

抗病毒口服液治疗小儿手足口病肺脾湿热证的随机对照、多中心临床研究

徐 强¹, 刘 虹^{2*}, 胡思源³, 白晓红³, 常 克⁴, 李兴旺⁵, 李燕宁⁶, 丁 樱⁷, 耿岚岚⁸

1. 天津市和平区中医医院, 天津 300050

2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300000

3. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110033

4. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610032

5. 首都医科大学附属地坛医院, 北京 100015

6. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011

7. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 451199

8. 广州市妇女儿童医疗中心, 广东 广州 510145

摘要: 目的 评价抗病毒口服液治疗普通型小儿手足口病肺脾湿热证的有效性及其安全性。方法 采用随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验方法, 计划纳入288例患儿, 按1:1的比例随机分为试验组和对照组。试验组服用抗病毒口服液, 对照组服用安慰剂, 剂量均为1~2岁5 mL/次、3~6岁10 mL/次, 3次/d, 疗程5 d。以完全退热时间为主要有效性指标。结果 实际入组287例, 其中试验组144例、对照组143例。试验组完全退热中位时间为24 h (PPS数据集, 下同), 对照组为48 h, 两组比较差异有显著性 ($P < 0.05$); 试验组皮疹/疱疹开始消退中位时间为24 h、对照组为40 h, 试验组皮疹/疱疹完全消退中位时间为96 h、对照组为112 h, 试验组中医证候疗效总愈显率为92.62%、对照组为72.32%, 两组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。试验组与对照组不良事件发生率分别为4.35%和2.99%, 组间比较, 差异无统计学意义。结论 抗病毒口服液治疗小儿手足口病普通型肺脾湿热证, 可以缩短退热时间、皮疹/疱疹消退时间, 促进口腔黏膜疱疹/溃疡愈合, 改善中医证候, 临床使用有效、安全。

关键词: 抗病毒口服液; 小儿手足口病; 肺脾湿热证; 多中心临床研究

中图分类号: R287.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 05-0973-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.034

Antiviral Oral Liquid in treatment of lung and spleen damp-heat syndrome in children with hand-foot-mouth disease: A randomized controlled, multicenter clinical study

XU Qiang¹, LIU Hong², HU Siyuan², BAI Xiaohong³, CHANG Ke⁴, LI Xingwang⁵, LI Yanning⁶, DING Ying⁷, GENG Lanlan⁸

1. Tianjin Heping District Chinese Medicine Hospital, Tianjin 300050, China

2. First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300000, China

3. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110033, China

4. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610032, China

5. Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100015, China

6. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

7. First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 451199, China

8. Guangzhou Women and Children Medical Care Center, Guangzhou 510145, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Antiviral Oral Liquid in the treatment of children with hand-foot-mouth disease (HFMD). **Methods** This was a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial intending to involve

收稿日期: 2019-02-26

第一作者: 徐 强(1978—),男,副主任医师,研究方向为中西医结合治疗儿科疾病。Tel: 15620180697 E-mail: medical9705@sina.com

*通信作者: 刘 虹,主任医师,硕士生导师,研究方向为儿科临床评价。Tel: (022)27986262 E-mail: yfyjdb@163.com

288 children. They were randomly divided into two groups: trail group received Antiviral Oral Liquid and control group received placebo for 5 d, 1—2 years old, 5 mL/time; 3—6 years old, 10 mL/time, 3 times a day, and the usage and dosage of the control group was the same as the experimental group. Taking complete antipyretic time as the main effective index. **Results** A total of 287 cases were enrolled, 144 in the treatment group and 143 in the control group. The median time of complete antipyretic was 24 h in the trail group (PPS, the same below), and 48 h in the control group. There were statistically significant differences between the two groups ($P < 0.05$). The median time of beginning rash/herpes regression was 24 h in the experimental group and 40 h in the control group, the median time of complete regression of rash/herpes was 96 h in the experimental group and 112 h in the control group, and the total effective rate of TCM syndromes in the trail group and the control group was 92.62% and 72.32%, respectively. There also were statistically significant differences between the two groups ($P < 0.05$). The incidence of adverse events in the trail group and the control group was 4.35% and 2.99%, respectively. There was no statistically significant difference between the two groups. **Conclusion** Antiviral Oral Liquid can shorten the time of antipyretic and the time of rash/herpes regression, promote the healing of herpes/ulcer in oral mucosa, and improve the TCM syndromes, so it is effective and safe in clinic.

Key words: Antiviral Oral Liquid; children hand-foot mouth disease; damp-heat syndrome of lung and spleen; multicenter clinical study

手足口病是一种由肠道病毒(主要为EV71和Coxsackievirus A16)引起的急性传染性疾病,临床主要表现为发热,手、足、口腔等部位的斑丘疹、疱疹,多在1周内痊愈,预后良好。少数病例尤其是3岁以下患儿,病情进展迅速,可发生心、肺、脑等严重并发症^[1]。本病多见5岁以下儿童,一年四季均可发生,以夏秋季节为多见^[2-3]。从2008年开始手足口病在我国大范围流行,至今仍是我国发病率最高、死亡病例数最多的丙类传染病,严重影响儿童健康^[4]。抗病毒口服液是广州市香雪制药股份有限公司生产的中药制剂,主要用于风热感冒,温病发热及上呼吸道感染,流感、腮腺炎病毒感染疾患,临床研究发现其治疗手足口病亦有一定的疗效^[5-6]。为进一步评价抗病毒口服液治疗小儿手足口病肺脾湿热证的有效性和安全性,故开展本次多中心的临床研究。

1 临床资料

1.1 诊断标准

小儿手足口病(普通型)西医诊断标准:采用卫生部《手足口病诊疗指南(2010年版)》标准^[1]。肺脾湿热证中医辨证标准:参考卫生部《手足口病诊疗指南(2010年版)》^[1]。主症:发热,手、足或(和)臀部出现斑丘疹、疱疹,口腔黏膜出现散在疱疹;次症:咽红,流涎,神情倦怠,舌淡红或红,苔腻,脉数,指纹红紫。具备主症3项、次症2项或以上,参考舌脉指纹,即可辨证。

1.2 纳入标准

(1)符合上述诊断标准者;(2)诊前24 h内最高体温 $\geq 37.3^{\circ}\text{C}$ 且 $\leq 38.5^{\circ}\text{C}$;(3)病程 ≤ 24 h;(4)年龄1~6岁(< 7 岁);(5)发病后未使用过对本病有影响的药物(如抗生素、抗病毒类)或其他治疗手段

者;(6)知情同意,法定监护人自愿签署知情同意书。

1.3 排除标准

(1)手足口病重症患者(具有神经系统受累、抽搐、昏迷或脑疝等重症及危重表现),或具有可能发展成重症病症的征象(持续高热、手足抖动、呼吸增快、心率增快、血压升高、四肢冷、外周血白细胞计数升高等),或水痘、疱疹性咽峡炎、不典型麻疹、幼儿急疹、带状疱疹以及风疹、丘疹性荨麻疹患者;(2)血糖增高者;(3)丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST) ≥ 1.5 倍参考值上限(ULN)者;(4)严重营养不良、佝偻病患者及合并心、脑、肺、肝、肾及造血等系统严重原发性疾病,以及精神病患者;(5)过敏性体质(对2类以上物质过敏者),或对试验药物组成成分过敏者;(6)根据医生判断,容易造成失访者;(7)近1周内参加其他临床试验者。

1.4 一般资料

采用分层区组随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床研究的方法,自2013年6月—2015年1月,纳入受试者287例,均来自天津中医药大学第一附属医院、辽宁中医药大学附属医院、成都中医药大学附属医院、首都医科大学附属地坛医院、山东中医药大学附属医院、河南中医学院第一附属医院、广州市妇女儿童医疗中心。使用SAS 9.3软件产生随机编码,按1:1比例随机分为试验组和对照组各144例。两组患儿的一般资料见表1,比较差异无统计学意义,具有可比性。

本研究经临床研究负责单位天津中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准(批件号

TYLL2012[Y]字025),获得所有入组患儿家长知情同意,并签署知情同意书。

2 方法

2.1 治疗方法

试验组:口服抗病毒口服液(香雪制药股份有限公司提供,10 mL/支,生产批号201303004),1~2岁5 mL/次;3~6岁10 mL/次,均3次/d。

对照组:口服抗病毒口服液模拟剂(香雪制药股份有限公司提供,10 mL/支),用法用量同试验组。

两组疗程均为5 d,5 d以内痊愈的病例随时结束治疗。试验期间不能使用糖皮质激素治疗、抗病毒治疗、干扰素治疗,或给予与本试验用药功效相似的药物。对于合并其他病症需要用药者,合并使用的药物必须记录。

2.2 观察指标

2.2.1 有效性评价指标^[7-8] (1)完全退热时间;(2)皮疹/疱疹、口腔黏膜疱疹开始消退时间;(3)皮疹/疱疹完全消退时间;(4)口腔黏膜疱疹/溃疡愈合时间;以上均为每8小时检测1次;(5)中医证候疗效;(6)单项症状消失率;(7)普通型转重症率;(8)咽拭子病毒转阴率;以上均为用药满5 d,或治疗结束时评价。其中,以完全退热时间为主要疗效指标。

普通型转重症率=转重症例数/总例数

咽拭子病毒转阴率=疗后阴性例数/疗前阳性例数

2.2.2 指标定义和评价标准

(1)完全退热:指体温降到37.2℃及以下且24 h不再反弹;(2)皮疹/疱疹开始消退:指服药后再无新疹出现;皮疹/疱疹、口腔黏膜疱疹/溃疡的完全消退:指服药后皮疹/疱疹、或口腔黏膜疱疹/溃疡完全消退;(3)中医证候疗效标准,参照《中药新药临床研究指导原则》(2002)^[9]制定。临床痊愈:症状基本消失,证候积分减少≥95%;显效:症状明显改善,70%≤证候积分减少<95%;有效:症状有所改善,30%≤证候积分减少<70%;无效:症状无明显改善或加重,证候积分减少<30%。(4)以普通型转重症率,咽拭子病毒转阴率评价临床疗效。

总愈显率=(临床痊愈例数+显效例数)/总例数

2.2.3 安全性评价指标 (1)可能发生的不良事件

及不良反应;(2)生命体征:体温、脉搏、心率、血压;(3)实验室检查:血、尿、便常规、心电图、肝功能和肾功能。以临床不良事件/不良反应发生率为主要安全性评价指标。

2.3 统计学方法

所有统计计算均用SAS v9.3统计分析软件进行。定量数据组间比较采用 t 检验,并描述其例数、均数、标准差等;定性资料采用Wilcoxon秩和检验或 χ^2 检验、Fisher精确概率法;时序资料的描述性统计采用M(P25,P75),分别指中位时间(下四分位时间,上四分位时间),组间比较采用Log-rank检验。若考虑到中心或其他因素的影响,采用CMH χ^2 检验,或Logistic分析,或COX回归分析。各组间整体比较检验水准双侧 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 进入各数据集情况

共入选受试者287例,其中试验组144例、对照组143例。236例受试者进入全分析数据(FAS)集,试验组为123例、对照组为113例;234例受试者进入符合方案数据(PPS)集,试验组为122例、对照组为112例;272例受试者进入安全数据(SS)集,试验组为138例、对照组为134例。本次研究共51例受试者未入FAS,试验组为21例(14.58%)、对照组为30例(20.97%)。

3.2 完全退热时间

两组整体及不同年龄分层(1~2岁、3~6岁)的完全退热时间比较,经Log-rank检验,差异均有统计学意义。考虑年龄段因素影响的COX回归分析结果显示,两组间整体完全退热时间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),试验组短于对照组。FAS、PPS的分析结论一致,FAS结果见表2。

3.3 皮疹/疱疹开始消退时间

两组整体及不同年龄分层(1~2岁、3~6岁)的皮疹/疱疹开始消退时间比较,经Log-rank检验,差异均有统计学意义($P<0.05$)。FAS、PPS分析的结论一致,FAS结果见表3。

3.4 皮疹/疱疹完全消退时间

两组整体及不同年龄分层(1~2岁、3~6岁)的

表1 两组人口学特征的基线比较(FAS)

Table 1 Comparison on basic information between two groups (FAS)

组别	n/例	性别/例		年龄/例		平均年龄/岁	身高/cm	体质量/kg
		男	女	1~2岁	3~6岁			
对照	113	65	48	59	54	3.20±1.41	96.70±12.32	15.47±3.87
试验	123	70	53	62	61	3.07±1.28	95.29±12.54	14.75±3.08

表2 两组整体及不同年龄分层完全退热中位时间的比较(h, FAS)

Table 2 Comparison on median time of complete antipyretic stratification between two groups and different age groups (h, FAS)

组别	整体		1~2岁		3~6岁	
	n/例	M(P ₂₅ , P ₇₅)	n/例	M(P ₂₅ , P ₇₅)	n/例	M(P ₂₅ , P ₇₅)
对照	113	48(32, 56)	59	48(32, 56)	54	48(32, 56)
试验	123	24(16, 32)*	62	24(16, 32)*	61	24(16, 32)*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表3 两组整体及不同年龄分层皮疹/疱疹开始消退中位时间的比较(h, FAS)

Table 3 Comparison on median time between two groups and different age groups rash/herpes onset (h, FAS)

组别	整体		1~2岁		3~6岁	
	n/例	M(P ₂₅ , P ₇₅)	n/例	M(P ₂₅ , P ₇₅)	n/例	M(P ₂₅ , P ₇₅)
对照	113	40(32, 48)	59	48(40, 48)	54	40(32, 48)
试验	123	24(16, 40)*	62	28(16, 40)*	61	24(16, 32)*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

皮疹/疱疹完全消退时间比较, 经 Log-rank 检验, 差异均有统计学意义($P<0.05$), FAS 结果见表4。

3.5 口腔黏膜疱疹/溃疡愈合时间

两组整体及不同年龄分层(1~2岁、3~6岁)的口腔黏膜疱疹/溃疡愈合时间比较, 经 Log-rank 检验, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。FAS、PPS 分析结论一致, FAS 结果见表5。

3.6 中医证候疗效(FAS)

治疗满5d, 两组中医证候疗效等级疗效、总愈

显率的分析结果显示, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。FAS、PPS 分析结论一致, FAS 结果见表6。

3.7 单项症状消失率

疗后5d的各单项症状(发热、皮疹/疱疹/溃疡部位与数量、疹色、疱液、咽红、流涎、神情倦怠)消失率, 试验组均高于对照组, 除发热症状外, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。FAS、PPS 分析结论一致, FAS 组结果见表7。

表4 两组整体及不同年龄分层皮疹/疱疹完全消退中位时间比较(h, FAS)

Table 4 Comparison on median time of complete fading/herpetic regression between two groups and different age groups (h, FAS)

组别	整体		1~2岁		3~6岁	
	n/例	M(P ₂₅ , P ₇₅)	n/例	M(P ₂₅ , P ₇₅)	n/例	M(P ₂₅ , P ₇₅)
对照	113	112(104, 120)	59	112(104, 120)	54	112(96, 120)
试验	123	96(72, 104)*	62	96(64, 104)*	61	88(72, 104)*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表5 两组整体及不同年龄分层口腔黏膜疱疹/溃疡愈合中位时间比较(h, FAS)

Table 5 Comparison on median time of oral mucosal herpes/ulcer healing between two groups and different age groups (h, FAS)

组别	FAS		FAS(1~2岁)		FAS(3~6岁)	
	n/例	M(P ₂₅ , P ₇₅)	n/例	M(P ₂₅ , P ₇₅)	n/例	M(P ₂₅ , P ₇₅)
对照	113	96(80, 96)	59	96(80, 96)	54	88(80, 104)
试验	123	80(64, 88)*	62	80(64, 88)*	61	72(64, 88)*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表6 治疗5天两组中医证候疗效比较

Table 6 Comparison on TCM syndrome results between two groups of treatment for 5 days

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总愈显率/%
对照	113	18	6	25	7	71.68
试验	123	36	78	8	1	92.68*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3.8 咽拭子病毒转阴率

3个类型的基线咽拭子病毒(通用型、EV71、CoxA16)阳性受试者治疗后病毒转阴率的组间比较, EV71型病毒的转阴率试验组低于对照组, 其余两种类型的转阴率试验组均高于对照组, 但这3组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。FAS、PPS

分析结论一致, FAS结果见表8。

3.9 普通型转重症率

普通型转重症率, 试验组为0.81%(1/123)、对照组为1.77%(2/113), 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.10 安全性分析

本次试验中, 共发现不良事件10例。其中, 试验组6例(4.35%), 对照组4例(2.99%)。经研究者判断为不良反应7例, 其中试验组4例(2.90%), 表现为发热、便秘、呕吐、碱性磷酸酶异常和疗后白细胞异常; 对照组3例(2.24%), 表现为发热、血小板增高。两组生命体征及实验室检查未见有明显临床意义的改变。

4 讨论

小儿手足口病在古代医籍种无此病名, 属于中

表7 疗后5天两组单项证候消失率比较

Table 7 Comparison on disappearance rates of individual syndromes between two groups after 5 d of treatment

单项证候	组别	n/例	证候消失/例	证候未消失/例	证候消失率/%
发热(腋温)	对照	113	108	5	95.58
	试验	123	122	1	99.19*
皮疹/疱疹/溃疡部位与数量	对照	113	79	34	69.91
	试验	123	116	7	94.31*
疹色	对照	113	100	13	88.50
	试验	123	118	5	95.93*
疱液	对照	91	80	11	87.91
	试验	81	79	2	97.53*
咽红	对照	112	55	57	49.11
	试验	121	74	47	61.16*
流涎	对照	91	60	31	65.93
	试验	98	78	20	79.59*
神情倦怠	对照	89	63	26	70.79
	试验	86	74	12	86.05*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表8 两组咽拭子病毒转阴率比较(FAS)

Table 8 Comparison on negative rate of throat swab virus between two groups

咽拭子病毒类型	组别	疗前阳性/例	疗后阳性/例	疗后阴性/例	疗后缺失/例	病毒转阴率/%
通用型	对照	75	15	50	10	66.67
	试验	85	14	62	9	72.94
EV71	对照	24	3	17	4	70.83
	试验	18	4	12	2	66.67
CoxA16	对照	25	6	17	2	68.00
	试验	29	3	22	4	75.86

医“疮疹”、“疱疹”、“温疫”范畴,本病由外感手足口病时邪,病位主要在肺脾,可波及心肝,临床以肺脾湿热证、湿热毒盛证常见,治疗以清热祛湿解毒为基本原则^[10-11]。

抗病毒口服液以经典名方“白虎汤”和“清瘟败毒饮”为组方基础,由板蓝根、石膏、芦根、地黄、郁金、知母、石菖蒲、广藿香、连翘组方经过提取等工艺制成口服制剂,具有清热祛湿,凉血解毒之功效^[12]。研究显示其可增强患儿免疫功能,有效激活抗体,增强免疫细胞和免疫球蛋白吞噬作用,杀死病毒,从而清除病毒;还可明显抑制小鼠耳廓肿胀,消除大鼠棉球肉芽肿,降低大鼠体温,提示具有抗炎、解热作用;急性和长期毒性实验均未见明显异常改变^[13]。

综合上述组方特点及前期研究结果,本次试验以评价抗病毒口服液治疗小儿手足口病缩短病程、缓解症状、改善中医证候为主要目的。鉴于年幼儿在症状表现程度、预后、安全性风险等方面较年长儿童有所不同,故以年龄段(1~2岁及3~6岁)为分层因素进行随机分组。考虑到普通型手足口病具有自限性,延缓治疗不会产生严重影响,故采用安慰剂为对照。试验过程中规定可辅助退热治疗,对体温 $<38.5^{\circ}\text{C}$ 的患者可以采用物理降温,对体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 的患者采用药物降温,给予西药退热剂口服。根据疾病特点、受试者的选择与保护等要求,在临床试验方案制定时对照组采用安慰剂治疗,并已通过研究经临床研究责任单位天津中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准。

在受试者选择方面,本病多发生于学龄前儿童,尤以3岁以下年龄组发病率最高,故纳入1~6岁患儿;为保护受试者,将重症患儿予以排除,血糖是否发生应激性改变作为与普通型手足口病鉴别的参考因素,将其列入排除标准;考虑到本病自然病程一般为3~5 d,故纳入起病24 h内的患儿。研究开始至2015年1月最后1例受试者入组,又进行了数据录入、多中心数据管理、盲态核查、统计分析、统计报告、总结会议等工作,所有的研究完成后才开始撰写文章,因此本研究的历时较长。

本次研究结果显示,抗病毒口服液在缩短完全退热时间,皮疹/疱疹、口腔黏膜疱疹/溃疡消退时间,提高中医证候疗效等方面明显优于安慰剂,提示本品可缩短手足口病病程及热程,改善肺脾湿热

证证候,具有退热、促进皮疹、疱疹愈合,改善咽红、流涎、倦怠等症状的作用。与安慰剂组相比,服用抗病毒口服液后未增加安全性风险。本次试验中,试验组的转重症率与安慰剂组相比,差异无统计学意义,可能与受试患儿感染病毒的种类和分布有关;咽拭子病毒转阴率与安慰剂组比较,差别无统计学意义,但病程和各临床症状均有显著改善,考虑可能由观察时点错后导致,可做进一步研究。

综上所述,抗病毒口服液治疗普通型小儿手足口病肺脾湿热证,可以缩短退热时间、皮疹/疱疹消退时间,促进口腔黏膜疱疹/溃疡愈合,改善中医证候,临床使用有效、安全。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版)[S]. 2010.
- [2] 吴疆. 我国手足口病与重症肠道病毒感染的流行病学研究现状[J]. 中国小儿急救医学, 2008, 15(2): 100.
- [3] 赵成松, 赵顺英. 手足口病的流行概况和应对策略[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(06): 419-421.
- [4] 钱素云, 李兴旺. 我国手足口病流行及诊治进展十年回首[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(5): 321-323.
- [5] 董巧丽, 柏金秀, 杨小巍, 等. 抗病毒口服液治疗手足口病普通病例的疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(6): 27-29.
- [6] 许哲洪, 邹新英, 杨跃萍. 喜炎平、抗病毒口服液联合病毒唑治疗手足口病患儿的临床研究[J]. 中国医药导刊, 2010, 12(12): 2104-2105.
- [7] 马融, 胡思源. 儿科疾病中医临床研究技术要点[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 295-298.
- [8] 中华中医药学会儿科分会临床评价学组. 小儿手足口病中药新药临床试验设计与评价技术指南[J]. 药物评价研究, 2015, 38(5): 465-471.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [10] 马融, 韩新民. 中医儿科学(第2版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 177-181.
- [11] 汪受传, 王雷, 尚莉丽. 中医儿科临床诊疗指南·手足口病(修订)[J]. 世界中医药, 2016, 11(4): 734-740.
- [12] 朱秋玲, 严鹏科, 李军. 抗病毒口服液联合利巴韦林治疗小儿急性上呼吸道感染的疗效观察[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(22): 3255-3256.
- [13] 张惠, 段捷华. 抗病毒口服液联合热炎宁颗粒治疗疱疹性咽峡炎的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(31): 32-33.