

ICS **.***.**
C**



团体标准

T/CACM ****—20**

儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南 手足口病

(公示稿)

Guideline on the Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in
Common Pediatric Diseases
Hand Foot and Mouth Disease

20**-**-**发布

20**-**-**实施

中华中医药学会发布

目 次

前言	1
引言	1
儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南·手足口病.....	4
1 范围.....	4
2 术语和定义.....	4
3 概述.....	4
4 设计与评价技术要点.....	4
5 说明.....	8
附录 A.....	9
附录 B.....	11
附录 C.....	14
参考文献.....	15

前 言

T/CACM1333《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》分为十八部分：

- T/CACM1333.1 厌食；
- T/CACM1333.2 功能性便秘；
- T/CACM1333.3 功能性腹痛；
- T/CACM1333.4 小儿腹泻；
- T/CACM1333.5 变应性鼻炎；
- T/CACM1333.6 咳嗽变异性哮喘；
- T/CACM1333.7 湿疹/特应性皮炎；
- T/CACM1333.8 流行性感冒；
- T/CACM1333.9 手足口病；
- T/CACM1333.10 注意缺陷/多动障碍；
- T/CACM1333.11 抽动障碍；
- T/CACM1333.12 急性上呼吸道感染；
- T/CACM1333.13 急性咽炎-扁桃体炎；
- T/CACM1333.14 急性支气管炎；
- T/CACM1333.15 肺炎支原体肺炎；
- T/CACM1333.16 反复呼吸道感染；
- T/CACM1333.17 遗尿；
- T/CACM1333.18 积滞。

本部分为 T/CACM1333 的第 9 部分。

本《指南》按照 GB/T1.1—2020 给出的规则起草。

本《指南》由中华中医药学会儿科分会和中药临床药理分会委托天津中医药大学第一附属医院提出。

本《指南》由中华中医药学会归口。

本《指南》负责起草单位：天津中医药大学第一附属医院。

本《指南》参加单位（按首字母排序）：北京中医药大学东方医院、北京中医药大学东直门医院、长春中医药大学附属医院、重庆希尔安药业有限公司、广东省妇幼保健院、广州中医药大学第一附属医院、河南中医药大学第一附属医院、黑龙江中医药大学附属第二医院、湖北省中医院、江苏省中医院、辽宁中医药大学附属医院、南京中医药大学、山东中医药大学附属医院、上海市精神卫生中心、上海市中医医院、深圳市儿童医院、首都医科大学附属北京儿童医院、天津中医药大学第二附属医院、厦门市中医医院、新疆维吾尔自治区中医医院、云南中医药大学、中华中医药学会、中草药杂志社、中国中医科学院、中国中医科学院西苑

医院。

本《指南》执笔人：胡思源。

本《指南》主要起草人：马融、胡思源、胡艳、王俊宏、王有鹏、闫永彬、张学青、白晓红、张喜莲、钟成梁。

本《指南》定稿人：汪受传、熊磊、胡镜清、丁樱、徐荣谦、虞坚尔、杨忠奇、郭宇博、高蕊、杜亚松、王素梅、李新民、万力生、张葆青、向希雄、黄宇虹、薛征、杨一民、袁斌、冯晓纯、邓雪梅、戎萍、陈常青、李红珠、陈犁。

本《指南》工作人员：晋黎、郦涵、李璇、郭圣璇。

引 言

本《指南》为中华中医药学会标准化项目—《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》之一，于2017年6月正式立项。受中华中医药学会儿科分会和中药临床药理分会委托，由天津中医药大学第一附属医院牵头组织国内同行专家，成立本《指南》工作组，负责制定。

本《指南》以临床价值为导向，主要是在病证结合模式下，重点讨论具有病种、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题，为中药治疗儿童手足口病临床试验设计与评价提供思路和方法，供申办者/合同研究组织、研究者在中药新药临床试验及上市后临床有效性再评价方案设计中使用。

儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南

手足口病

1 范围

本指南提出了中药治疗小儿手足口病临床随机对照试验的设计与评价的主要方法。

本指南适用于中药新药及上市后再评价的临床随机对照试验设计，供申办者/合同研究组织、研究者使用。

2 术语和定义

2.1

疱疹性咽峡炎 herpetic pharyngitis

指由肠道病毒感染引起的儿童急性上呼吸道感染性疾病，主要病原和手足口病相似。本病起病较急，常突发高热、咽痛，可伴有咳嗽、流涕、呕吐、腹泻等症状，年幼儿因口腔疼痛可出现流涎、哭闹、厌食。查体可见软腭、悬雍垂、舌腭弓、扁桃体、咽后壁等口腔后部出现灰白色小疱疹，1~2天内疱疹破溃形成溃疡，颌下淋巴结可肿大，但很少累及颊黏膜、舌、龈以及口腔以外部位皮肤^[1]。

3 概述

手足口病(hand foot and mouth disease, HFMD)是由肠道病毒(enterovirus, EV)感染引起的一种儿童常见传染病，其中以柯萨奇病毒A组16型(CV-A16)和肠道病毒71型(EV-A71)病毒最为常见，重症及死亡病例多由EV-A71所致。根据发生发展过程，本病分为第1期(出疹期)、第2期(神经系统受累期)、第3期(心肺功能衰竭前期)、第4期(心肺功能衰竭期)、第5期(恢复期)。其中，第1期属于手足口病普通型，部分病例仅表现为皮疹或疱疹性咽峡炎，多在一周内痊愈，预后良好。第2~4期属于重症病例重型及危重型，多在发病1~5天左右进展而成^[2,3]。

手足口病一年四季均可发生，但有明确季节性，4~11月为发病高峰；发病年龄以1~5岁多见，占总病例数的90%；中国发病率为37.01~205.06/10万，病死率在6.46~51.00/10万之间。2008~2017年，我国共报告约1817万例，其中重症病例约15万例，死亡3500多例。患者和隐性感染者均为传染源，主要通过消化道、呼吸道和密切接触等途径传播，我国将HFMD列为法定丙类传染病进行管理^[2,4,5]。

HFMD目前尚无特效抗肠道病毒药物。普通型病例主要以隔离，避免交叉感染，在此基础上予以退热、镇静、液体疗法等对症支持治疗。重症病例可相应采用降颅压、糖皮质激素、丙种球蛋白、呼吸和心血管支持等治法^[2,6,7]。2016年，肠道病毒EV-A71灭活疫苗投入临床使用，具有较好预防效果及安全性^[8]。

本病隶属于中医学“温疫”“疫疹”“痘疹”“口疮”等病证范畴。临床可见邪犯肺脾、湿热毒盛证之常证，邪陷心肝、邪毒侵心、邪伤心肺、湿毒伤络之变证^[2,9]。常用中成药包括金莲清热泡腾片、康复新液等^[10,11]。

4 设计与评价技术要点

4.1 临床定位

HFMD 中药的适应证定位，均选择第 1 期/普通型或第 2 期/重症重型。其临床试验目的均以缩短热程为主。第 2 期/重症重型适应证，也可以减少危重症发生为主^[10, 12-16]。

4.2 试验总体设计

一般应采用随机、双盲、安慰剂平行对照、优效性检验、多中心研究的设计方法。

- a) 随机：建议采用区组随机法。可以按中心、年龄段、病原学等做分层随机设计。若入选 1 岁以下婴儿，应考虑是否单独设计试验。
- b) 对照：小儿手足口病为自限性疾病，目前暂无公认、特效的抗病毒药物，建议采用安慰剂对照。考虑到儿童安慰剂对照试验临床实施的困难，也可以采用已上市同类中药制剂做对照，但不建议采用非劣效检验。若以第 2 期/重症重型为适应证，则建议采用常规治疗基础上安慰剂对照的加载试验设计。有文献报告，早期使用利巴韦林、干扰素有一定疗效，中药制剂也有较好的治疗效果，也可以考虑采用以这些上市药为对照或包含安慰剂的三臂试验设计，但应采用优效性检验^[2, 10, 13, 16, 17]。
- c) 盲法：为解决偏倚，原则上应采用双盲法。如试验药与对照药的规格与使用方法等不同，可以考虑采用双模拟技术。未设计盲法者，应说明理由或拟采取的补救。
- d) 多中心：至少 3 家中心同期进行。
- e) 样本量估算：确证性试验需要估算有效性评价所需的样本量。样本量的估算，除了设定 I、II 类错误的允许范围外，还需要确定优效界值，以及试验药和/或对照药的前期临床研究数据。对于新药，其样本量应符合相关法规基于安全性规定的最小例数。

4.3 诊断标准与辨证标准

小儿手足口病的西医诊断与分期分型，建议参照国家卫生健康委员会《手足口病诊疗指南(2018 年版)》^[2]。参见附录 A。

小儿手足口病的中医辨证，应采用业界公认的标准，如《中医儿科临床诊疗指南·手足口病》^[9]制定。参见附录 B。

4.4 受试者的选择与退出

4.4.1 受试人群与入选标准

因 5 岁以上患儿的发病率低^[3]，一般将 0.5~5 岁(<6 岁)的 HFMD 患儿，作为受试人群。其入选标准，首先应纳入符合 HFMD 西医诊断和中医辨证标准者，也可以仅纳入 EV-A71 感染所致者。基于药物吸收与消除的器官发育尚未成熟的原因，入选年龄下限可以限定在 1 岁。本病为自限性疾病，多以缩短热程/病程为目标，为减少对有效性评价的影响，以第 2 期/重症重型为适应证者，则建议任一种神经系统损害症状(精神差、嗜睡、吸吮无力、易惊、头痛、呕吐、烦躁、肢体抖动、肌无力、项强直等)出现 24 小时以内者纳入；以第 1 期/普通型为适应证者，一般限定入选病程在 24~48 小时及以内。知情同意过程应符合伦理学要求，监护人应共同签署知情同意书^[2, 18-20]。

4.4.2 排除标准

首先，应排除需要与 HFMD 相鉴别的疾病，如不典型麻疹、风疹、幼儿急疹、水痘/带状疱疹，以及丘疹性荨麻疹等。因临床表现的差异，同为肠道病毒感染的疱疹性咽峡炎，也应考虑排除。其次，应排除非适应证的 HFMD 分期，如以第 1 期/普通型为适应证，应排除第 2~

5 期病例及具有重症病症征象者，排除有热性惊厥病史者，也可以考虑除外 EV-A71 感染所致者。第三，入组前使用过糖皮质激素、人血丙种球蛋白、干扰素、中药者，如对有效性评价有较大影响，也应排除^[11, 18, 20]。

4.4.3 研究者决定退出标准

试验中，如患儿病情恶化，超出了目标适应症的范畴，如第 2 期/重症重型出现了第 3、4 期的危重症表现，第 1 期/普通型出现了第 2~4 期的重症/危重症表现^[21]，研究者应决定该患儿退出试验。

4.5 干预措施

4.5.1 用药方法

儿童中药临床试验，应根据试验药物特点、既往临床经验及前期研究结果，结合研究目的，确定各年龄段给药的剂量和次数。一般情况下，建议以《诸福棠实用儿科学》^[6]中的年龄分期为基础，划分用药年龄段。具备条件时，也可以采用依据体重计算用药剂量的方法。

4.5.2 基础治疗

以第 2 期/重症重型为适应症的中药临床试验，一般采用基础治疗前提下的加载试验设计。以第 1 期/普通病例为适应症临床试验，仅需予以退热、补液等对症支持治疗^[2, 15, 16]。

基础治疗包括：

- a) 吸氧；
- b) 积极控制体温；
- c) 适当补液，注意营养支持，维持水、电解质平衡；
- d) 可予以咪达唑仑、水合氯醛以镇静；
- e) 脱水利尿药以降颅压，例如甘露醇；
- f) 保护重要脏器。

4.5.3 合并用药

试验期间，以第 2 期/重症重型适应症，必要时应合并使用糖皮质激素、丙种球蛋白，但均需评估对有效性评价的可能影响。第 1 期/普通型适应症，一般不建议合并使用糖皮质激素、丙种球蛋白、抗病毒药物、干扰素，以及功效相近的中药制剂。必要时，可允许使用口腔、皮肤局部用药。有细菌感染指征者，可合并使用抗生素^[2, 10, 13-16]。

4.6 试验流程

本病普通型自然病程短，重症重型病情严重，一般不设置导入期。第 2 期/重症重型适应症，一般设计 7~10 天的治疗观察期（疗程）^[12, 13, 15]，建议住院观察，每日访视。因第 1 期/普通型病例的自然病程为 5~7 天^[22]，一般设计 5~7 天的疗程，且可以门诊观察，至少设计基线、治疗结束两个访视时点^[13]。若评价完全退热时间或临床痊愈时间，建议设计至少 1 天的随访；重症重型病例，为随访神经系统后遗症，一般设计至少 2 周的随访期^[15, 17]。

4.7 有效性评价

4.7.1 评价指标

中药治疗 HFMD 的研究目标，主要是针对疾病。其有效性评价，应根据不同的临床定位，合理选择主要、次要指标，使评价具有系统性。定位于第 2 期/重症重型适应症的临床试验，

建议以转危重症率、完全退热时间，作为主要终点指标^[15, 16, 18]；定位于第1期/普通型适应症的试验，建议采用完全退热时间/比例，或临床痊愈时间/比例，作为主要评价指标^[10, 13, 14]。

次要指标的选择，应根据定位、药物特点等酌情选用，包括皮疹/疱疹完全消退时间/比例、皮疹/疱疹开始消退时间、中医证候积分/疗效、单项症状疗效、转重症率、退热起效时间、激素或丙球等特殊药物使用情况、住院时间、病死率、肠道病毒转阴率等。此外，对于第2期/重症重型适应症，因白细胞计数、血糖、乳酸值可反映疾病严重程度，也可以作为次要指标之一^[15-17, 23]。

无论何种适应症，热程均为重要的有效性评价指标，应注意体温观测时点的设计。建议2期/重症重型适应症，至少每4小时测量体温一次；第1期/普通型适应症，至少每8小时测量体温一次，并观察至热退后24小时。第2期/重症重型受试者，需住院观察，每日记录症状、体征变化^[13, 14, 24]。

4.7.2 中医证候分级量化标准

由本项目组参照《中医儿科临床诊疗指南·手足口病》^[10]制定。参见附录C。

4.7.3 终点指标定义

- a) 完全退热：定义为服药后体温下降至 $\leq 37.2^{\circ}\text{C}$ 且维持24小时以上；
- b) 皮疹/疱疹、口腔黏膜疱疹/溃疡的完全消退：定义为服药后皮疹/疱疹、或口腔黏膜疱疹/溃疡完全消退；
- c) 疱疹/皮疹开始消退：定义为服药后无新疹出现；
- d) 临床痊愈：定义为完全退热，且疱疹/皮疹开始消退；
- e) 中医证候“有效”：一般情况下，建议证候积分减少 $\geq 70\%$ ^[13]。证候综合疗效，可以参考《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[25]，采用尼莫地平法，分临床痊愈、显效、有效、无效4级；
- f) 转重症/危重症：重症，指手足口病第2期/神经系统受累期；危重症，指第3期/心肺功能衰竭前期、第4期/心肺功能衰竭期^[2]。

4.8 安全性观察

治疗手足口病的中药制剂，一般只需选用常规安全性指标。因EV-A71病毒感染导致重症/危重症的风险较大，以之为适应症或适应症包含EV-A71病毒感染，应注意其他系统损害的密切观察，如心肌炎、肺炎、神经系统损害等。必要时，还应检查胸片、心电图、超声心动图、脑电图、颅脑CT/MRI等^[2, 26]。

4.9 试验的质量控制

手足口病中药临床试验的质量控制，应当重点做好三方面：

- a) 应注意对危重病例的抢救，建议参照我国卫生部手足口病临床专家组制定的《肠道病毒71型（EV71）感染重症病例临床救治专家共识》^[27]。
- b) 本病是以热程、病毒病原学检测为重要评价或诊断指标，应制定体温测量和肠道病毒检测^[24]的SOP，并进行相应的培训。
- c) 为提高数据记录的准确性以及可溯源性，推荐使用《受试者日志》，其内容应包括体温记录、退热药使用情况、皮疹/疱疹新出及消退情况等，并规定每日填写时间，对记录者进行相关培训。

5 说明

HFMD 为儿童常见的急性传染病，大多病程自限，但部分病例（如 CV-A6 和 EV-A71 感染所致者）有发生危重症、甚至死亡的风险^[6, 28]。近年来，越来越多的研究表明^[14, 18]，中药联合基础治疗对于重型、危重型病例具有较好效果，可以有效地缩短病程、改善症状、阻止病情恶化。较之既往中药多适用于普通性病例的认识，本指南丰富了重症重型病例的设计与评价技术内容，期望能为中医药治疗重症 HFMD 临床试验设计提供支持。

HFMD 是以症状命名的疾病，同时也是一类肠道病毒性传染病，病原学检测对于疾病诊断、预后判断和疗效评价，均具有重要价值。综合考虑病原学检测的方法学局限性及其在本病有效性评价中的价值^[30, 31]，本指南建议以热程/病程和重症危重症发病比例作为主要评价指标，将病毒学指标作为次要指标。

一般情况下，HFMD 病例的退热时间和皮疹/口腔疱疹消退时间应该是平行的。因部分 HFMD 病例可能存在复发性阿弗他溃疡病史，口腔疱疹破溃后易于形成溃疡，愈合时间延后（溃疡病程 7~10 天甚至更长^[31]），会影响皮疹/疱疹完全消退时间的评价。若以缩短病程为目的，可考虑以皮疹/疱疹消退/开始消退时间（不起新疹）为主要评价指标，而不用皮疹/疱疹完全消退时间。此外，对于皮疹/疱疹完全消退时间的评价，也建议进行亚组分析。

附录 A
(资料性附录)
小儿手足口病的西医诊断与分期标准

出自国家卫生健康委员会《手足口病诊疗指南（2018 年版）》^[1]。

A.1 诊断标准

结合流行病学史、临床表现和病原学检查，作出诊断。

a) 临床诊断病例

- 1) 流行病学史常见于学龄前儿童，婴幼儿多见。流行季节，当地托幼机构及周围人群有手足口病流行，发病前与手足口病患儿有直接或间接接触史。
- 2) 临床表现符合上述临床表现。极少数病例皮疹不典型，部分病例仅表现为脑炎或脑膜炎等，诊断需结合病原学或血清学检查结果。

b) 确诊病例

在临床诊断病例基础上，具有下列之一者即可确诊。

- 1) 肠道病毒（CV-A16、EV-A71 等）特异性核酸检查阳性；
- 2) 分离出肠道病毒，并鉴定为 CV-A16、EV-A71 或其他可引起手足口病的肠道病毒；
- 3) 急性期血清相关病毒 IgM 抗体阳性；
- 4) 恢复期血清相关肠道病毒的中和抗体比急性期有 4 倍及以上升高。

A.2 分期标准

根据疾病的发生发展过程，将手足口病分期、分型为 5 期。

- a) 第 1 期（出疹期）：主要表现为发热，手、足、口、臀等部位出疹，可伴有咳嗽、流涕、食欲不振等症状。部分病例仅表现为皮疹或疱疹性咽峡炎，个别病例可无皮疹。典型皮疹表现为斑丘疹、丘疹、疱疹。皮疹周围有炎性红晕，疱疹内液体较少，不疼不痒，皮疹恢复时不结痂、不留疤。不典型皮疹通常小、厚、硬、少，有时可见瘀点、瘀斑。某些型别肠道病毒如 CV-A6 和 CV-A10 所致皮损严重，皮疹可表现为大疱样改变，伴疼痛及痒感，且不限于手、足、口部位。此期属于手足口病普通型，绝大多数在此期痊愈。
- b) 第 2 期（神经系统受累期）：少数病例可出现中枢神经系统损害，多发生在病程 1~5 天内，表现为精神差、嗜睡、吸吮无力、易惊、头痛、呕吐、烦躁、肢体抖动、肌无力、颈项强直等。此期属于手足口病重症病例重型，大多数可痊愈。
- c) 第 3 期（心肺功能衰竭前期）：多发生在病程 5 天内，表现为心率和呼吸增快、出冷汗、四肢末梢发凉、皮肤发花、血压升高。此期属于手足口病重症病例危重型。及时识别并正确治疗，是降低病死率的关键。
- d) 第 4 期（心肺功能衰竭期）：可在第 3 期的基础上迅速进入该期。临床表现为心动过速（个别患儿心动过缓）、呼吸急促、口唇紫绀、咳粉红色泡沫痰或血性液体、血压降低或休克。亦有病例以严重脑功能衰竭为主要表现，临床可见抽搐、严重意识障碍等。此期属于手足口病重症危重型，病死率较高。
- e) 第 5 期（恢复期）：体温逐渐恢复正常，对血管活性药物的依赖逐渐减少，神

经系统受累症状和心肺功能逐渐恢复，少数可遗留神经系统后遗症。部分手足口病例（多见于 CV-A6、CV-A10 感染者）在病后 2~4 周有脱甲的症状，新甲于 1~2 月长出。

附 录 B
(资料性附录)
小儿手足口病中医辨证标准^[9]

B.1 邪犯肺脾证

主症:

- a) 发热;
- b) 手足出现斑丘疹,呈米粒大小,迅速转化为疱疹,疱浆清亮,分布稀疏,疹色红润,根盘红晕不著。

次症:

- a) 流涎;
- b) 不欲饮食;
- c) 流涕;
- d) 咽痛。

舌脉指纹:舌质红,苔薄黄腻,脉浮数,指纹淡紫。

具备主症+次症至少 2 项,参考舌脉指纹,即可辨证。

B.2 湿热毒盛证

主症:

- a) 持续高热,伴口腔部出现疱疹,并迅速破溃形成溃疡,溃疡灼热疼痛,手足出现疱疹,可波及臀部、臂腿部,疱疹分布稠密或成簇出现,疹色紫黯,根盘红晕显著,疱液混浊,疱疹痛痒;
- b) 体温不高,精神不振,伴皮疹稀少。

次症:

- a) 流涎;
- b) 拒食;
- c) 烦躁;
- d) 口臭;
- e) 口渴;
- f) 小便黄赤;
- g) 大便秘结。

舌脉指纹:舌质红绛,苔黄腻,脉滑数,指纹紫滞。

具备主症至少 1 项+次症至少 4 项,参考舌脉指纹,即可辨证。

B.3 邪陷心肝

主症:

- a) 持续高热;
- b) 疱疹稠密,疱液浑浊紫暗,疱疹可形小,或可见疱疹少甚则无疹。

次症:

- a) 抽搐;
- b) 颈项强直;

- c) 嗜睡；
- d) 神昏；
- e) 烦躁；
- f) 精神萎靡；
- g) 易惊；
- h) 肌肉惊跳；
- i) 头痛；
- j) 恶心呕吐。

舌脉指纹：舌质红绛，苔黄燥起刺，脉弦细有力，指纹紫滞。

具备主症+次症至少 1~2 项，参考舌脉指纹，即可辨证。

B.4 邪毒侵心证

主症：疱疹渐消。

次症：

- a) 心胸痹痛；
- b) 心悸怔忡；
- c) 心烦不宁；
- d) 唇甲青紫；
- e) 面白无华；
- f) 乏力；
- g) 多汗；
- h) 四肢不温。

舌脉指纹：舌质紫暗，脉微或见结代，指纹沉紫。

具有主症+次症至少 2~3 项，参考舌脉指纹，即可辨证。

B.5 邪伤心肺证

主症：

- a) 身热不退；
- b) 疱疹稠密，疱浆混浊，疱液可波及四肢、臀部、肛周，或可见疱疹稀疏。

次症：

- a) 频咳；
- b) 喘促不能平卧；
- c) 咳吐粉红色泡沫样痰；
- d) 唇指青紫；
- e) 胸闷；
- f) 烦躁不安；
- g) 面色苍白；
- h) 心悸。

舌脉指纹：舌质紫暗，苔白腻，脉沉迟或脉微欲绝，指纹沉紫。

具有主症+次症至少 1~2 项，参考舌脉指纹，即可辨证。

B.6 湿毒伤络证

主症：

- a) 一个肢体或多个肢体肌肉松弛无力，非对称性肢体功能障碍，肢体扪之微热，肌肉可有触痛或感觉过敏，震颤，惊惕；
- b) 疱疹稠密，疱浆混浊，疱液可波及四肢、臀部、肛周，或可见疱疹稀疏。

次症：

- a) 低热；
- b) 呛咳；
- c) 吞咽困难；
- d) 跛行；
- e) 后期肌肉瘦削。

舌脉指纹：舌质红，苔黄腻，脉濡数或脉数无力，指纹紫。

具有主症+次症至少 1~2 项，参考舌脉指纹，即可辨证。

附录 C
(资料性附录)

小儿手足口病中医证候分级量化标准

本项目组参照《中医儿科临床诊疗指南·手足口病》^[9]制定。见表 C.1。

表 C.1 手足口病中医证候分级量化标准

项目	正常	轻	中	重
主症				
发热(腋温)	诊前 24h 最高腋温 ≤37.2℃	诊前 24h 最高腋温 37.3~37.9℃	诊前 24h 最高腋温 38~38.5℃	诊前 24h 最高腋温 >38.5℃
皮疹/疱疹/溃疡部位与数量	无	手、足、口出疹稀疏	手、足、口出疹稠密	手、足、口、臀均出疹
疹色	无	红活	紫暗	-
疱液	无	清亮	浑浊	-
次症				
流涎	无		有	
流涕	无		有	
咽痛	无	咽轻度充血, 不痛或微痛	咽充血水肿, 疼痛吞咽时明显	咽充血水肿, 咽痛较剧, 吞咽困难
不欲饮食/拒食	无	不嗜饮食	不欲饮食	拒食
烦躁	无		有	
口臭	无		有	
口渴	无		有	
小便黄赤	无		有	
大便秘结	无	大便干, 排便不费力或稍费力	大便干燥, 排便困难, 但能自行排出	大便秘结, 排便困难, 需手法或药物助排
肌肉惊跳/易惊/抽搐	无	肌肉惊跳	易惊	抽搐
精神萎靡/嗜睡/神昏	无	精神萎靡	嗜睡	神昏
头痛/恶心呕吐/颈项强直	无	具备 1 项	具备 2 项	具备 3 项

注: 此表症状不包括HFMD邪毒侵心证、邪伤心肺证、湿毒伤络证。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会感染学组, 国家感染性疾病医疗质量控制中心. 疱疹性咽峡炎诊断及治疗专家共识(2019年版)[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(3):177-180.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018年版)[J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(05):347-352.
- [3] Ju Y, Tan Z L, Huang H, et al. Clinical and epidemiological characteristics of Coxsackievirus A6-and Enterovirus 71-associated clinical stage 2 and 3 severe hand, foot, and mouth disease in Guangxi, Southern China, 2017[J]. Journal of Infection, 2019.
- [4] Chen M M, Ju Y, Chen M, et al. Epidemiological and genetic characteristics of EV71 in hand, foot, and mouth disease in Guangxi, southern China, from 2010 to 2015[J]. PLoS ONE 12(12):e0188640.
- [5] 王思嘉, 易波, 许国章, 等. 手足口病流行病学研究进展[J]. 中国公共卫生管理, 2017, 33(04):492-496.
- [6] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社, 2015.
- [7] 杨恩辉, 单鸣凤, 周凯. 重症手足口病致死机制及其防治的研究进展[J]. 医学综述, 2020(03):514-518.
- [8] 汪志国, 汤奋扬, 高君, 等. 肠道病毒 71 型灭活疫苗上市后安全性监测与评价[J]. 江苏预防医学, 2018, 29(06):626-629.
- [9] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南[S]. 北京:中国中医药出版社, 2020.
- [10] He L Y, Zhang G L, Yan S Y, et al. A double-blind comparative study of Chineseherbal medicine Jinlianqingre Effervescent Tablets in combination with conventional therapy for the treatment of uncomplicated hand, foot, and mouth disease [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis(2014)33:1429-1437.
- [11] 刘辽, 贾萍, 陈芳, 杨玉, 杜小华, 孙倩茹, 刘玲. 康复新液治疗手足口病疗效的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24):13-19.
- [12] 胡思源, 马融. 中药临床试验设计实践[M]. 北京:科学出版社, 2017.
- [13] 徐强, 刘虹, 胡思源, 等. 抗病毒口服液治疗小儿手足口病脾脾湿热证的随机对照、多中心临床研究[J]. 药物评价研究, 2019, 42(05):973-978.
- [14] Liu J, Zhang G L, Huang G Q, et al. Therapeutic Effect of Jinzhen Oral Liquid for Hand Foot and Mouth Disease: A Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial[J]. PLOS ONE, 2019, 9(4):e94466.
- [15] Li X H, Zhang C, Shi Q S, et al. Improving the Efficacy of Conventional Therapy by Adding Andrographolide Sulfonate in the Treatment of Severe Hand, Foot, and Mouth Disease: A Randomized Controlled Trial[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013;2013:316250. doi:10.1155/2013/316250.
- [16] Lin H L, Huang L T, Zhou J, et al. Efficacy and safety of interferon- α 2b spray in the treatment of hand, foot, and mouth disease: a multicenter, randomized, double-blind trial[J]. Arch Virol(2016)161:3073-3080.
- [17] Li X H, LI S J, XU Y, et al. Effect of Integrated Chinese and Western Medicine Therapy on Severe Hand, Foot and Mouth Disease: A Prospective, Randomized, Controlled Trial[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(12):887-892.

- [18] Li X H, Zhang X, Ding J B, et al. Comparison between Chinese Herbal Medicines and Conventional Therapy in the Treatment of Severe Hand, Foot, and Mouth Disease: A Randomized Controlled Trial[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2014; 2014:140764. doi:10.1155/2014/140764.
- [19] Lin H, Zhou J, Lin K, et al. Efficacy of *Scutellaria baicalensis* for the Treatment of Hand, Foot, and Mouth Disease Associated with Enterovirus 71 in Patients Infected with EV71: A Multicenter, Retrospective Analysis[J]. BioMed Research International. 2016; 2016:5697571. doi:10.1155/2016/5697571.
- [20] Huang X Y, Zhang X, Wang F, et al. Clinical Efficacy of Therapy with Recombinant Human Interferon α 1b in Hand, Foot, and Mouth Disease with Enterovirus 71 Infection[J]. Arch Virol, 2016, 161:3073-3080.
- [21] 马融, 胡思源. 儿科疾病中医药临床研究技术要点[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2012.
- [22] 张天. 不同肠道病毒感染所致手足口病患儿的临床特征及免疫指标对比分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(04):476+478.
- [23] 覃艺, 邓燕艺, 赖昌生, 等. 554 例儿童重症手足口病的临床特征分析[J]. 医学信息, 2018, 31(11):115-117.
- [24] 马融, 胡思源, 王有鹏, 等. 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(05):465-471
- [25] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 第 1 版. 北京:中国医药科技出版社, 2002.
- [26] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中华人民共和国卫生行业标准手足口病诊断[S]. 2018:2-3 页.
- [27] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(9):675-678.
- [28] Lu Q B, Zhang X A, Wo Y, et al. Circulation of Coxsackievirus A10 and A6 in Hand-Foot-Mouth Disease in China. 2009-2011[J]. PLoS One, 2012, 7(12):1-8.
- [29] 张杨武. 实时荧光 PCR 法在手足口病病毒检测中应用分析[J]. 标本免疫分析与临床, 2019, 11(26):1872-1875.
- [30] 马东礼, 刘必忱. 肠道病毒 71 型致病机制及检测方法研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 11(38):3159-3161.
- [31] 邵彦雄, 周海文. 壳聚糖口腔贴膜治疗轻型复发性阿弗他溃疡随机对照临床研究[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(1):36-40.