

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 变应性鼻炎

(公示稿)

Guideline on the Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in
Common Pediatric Diseases
Allergic Rhinitis

20**-**-**发布

20**-**-**实施

中华中医药学会发布

目 次

前言	1
引言	3
儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南·变应性鼻炎.....	4
1 范围.....	4
2 术语和定义.....	4
3 概述.....	5
4 设计与评价技术要点.....	5
5 说明.....	8
附录 A.....	10
附录 B.....	11
附录 C.....	13
附录 D.....	16
参考文献.....	18

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 6 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、李新民、马琳、万力生、薛征、袁斌、冯晓纯、邓雪梅。

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、王俊宏、王有鹏、张葆青、向希雄、胡艳、黄宇虹、白晓红、闫永彬、杨一民、张学青、张喜莲、戎萍、钟成梁、陈常青、李红珠、陈犁。

本《指南》工作人员：蔡秋晗、崔倩、郭圣璇、李瑞本。

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，为中药治疗儿童变应性鼻炎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

变应性鼻炎

1 范围

本指南提出了中药治疗儿童变应性鼻炎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

下列术语和定义适用于本文件。

2.1

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; OSAHS

指睡眠过程中频繁发生部分或全部上气道阻塞，扰乱儿童正常通气和睡眠结构而引起的一系列病理生理变化^[1]。

2.2

血管运动性鼻炎 vasomotor rhinitis

又称血管收缩（舒缩）性鼻炎，是神经内分泌对鼻黏膜血管、腺体功能调节失衡而引起的一种高反应性鼻病。临床分为鼻塞型和鼻溢型。本病临床确切诊断和有效治疗都有一定困难，儿童很少发生^[2]。

2.3

鼻部症状总评分 total nasal symptom score; TNSS

定义为由流涕/鼻漏、鼻塞、鼻痒和打喷嚏 4 种症状中的至少 3 种症状组成的、按其严重程度分别赋予 0~3 分进行评价而得到的量表总评分。即分数越高，表示症状越严重^[3]。

2.4

皮肤点刺试验 skin prick test; SPT

指将少量高度纯化的致敏原液体滴于患者前臂，再用点刺针轻轻刺入皮肤表层，观测变应原风团，用以判断患者对该过敏原是否过敏的方法。通常将变应原风团平均直径（或较阴性对照） $>3\text{mm}$ ，定义为阳性。评价其反应强度可采用皮肤指数（skin index, SI），即变应原风团和组胺风团的平均直径（最大径及最小径均值）的比值。可分为 4 个等级：+，为 $0.3 \leq \text{SI} < 0.5$ ；++，为 $0.5 \leq \text{SI} < 1.0$ ；+++，为 $1.0 \leq \text{SI} < 2.0$ ；++++， $\text{SI} \geq 2.0$ ^[3,4]。以上阳性判断，应参照不同实验室的标准。

2.5

血清特异性 IgE 检测 allergen-specific IgE tests

指通过检测过敏患者血清中可能存在的具有变应原特异性的 IgE,用以判断患者对该过敏原是否过敏的方法。通常将 $>0.35\text{IU/ml}$,定义为阳性。可分为6个等级: $0.35\sim0.71\text{IU/ml}$,弱阳性; $0.71\sim3.5\text{IU/ml}$,阳性; $3.51\sim17.5\text{IU/ml}$,较强阳性; $17.51\sim50\text{IU/ml}$,强阳性; $50.01\sim100\text{IU/ml}$,特强阳性; $>100\text{IU/ml}$,极特强阳性^[3,5]。以上阳性判断,应参照不同实验室的标准。

3 概述

变应性鼻炎(allergic rhinitis,AR),即过敏性鼻炎,是机体暴露于变应原后主要由IgE介导的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病,以发作性喷嚏、流涕、鼻塞、鼻痒为典型症状。据调查,我国儿童的AR的患病率为15.79%^[6,7]。其中,男孩显著高于同年龄段女孩;2岁以下儿童AR患病率较低,随着年龄增长,患病率逐渐增高^[8,9]。部分病人可并发支气管哮喘、变应性结膜炎、慢性鼻-鼻窦炎、上气道咳嗽综合征、分泌性中耳炎、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)等^[4,10,11]。

AR的分类,按照过敏原种类,可以分为常年性(perennial allergic rhinitis,PAR)和季节性(seasonal allergic rhinitis,SAR);按照症状发作时间,可以分为持续性(症状发作 $\geq 4\text{d/周}$,且 $\geq$ 连续4周)和间歇性(症状发作 $<4\text{d/周}$,或 $<$ 连续4周);按照症状严重程度,可以分为轻度(症状较轻,对生活质量未产生影响)和中-重度(症状明显或严重,对生活质量产生影响)。根据症状表现,又可以分为喷嚏及鼻涕型(阵发性喷嚏、水性鼻涕、鼻痒、不确定的鼻塞,昼重夜轻,常有结膜炎),鼻塞型(严重鼻塞、粘稠鼻涕、少或无嚏、无鼻痒、持续及夜间较重,结膜炎较少),以及混合型(症状介于两者之间)^[4,6,11,12]。

儿童AR治疗,需要防治结合。防治原则包括环境控制、药物治疗、免疫治疗和健康教育。采取阶梯治疗模式,即轻度和中-重度AR之间的升降级治疗。推荐轻度患儿单独使用二代抗组胺药物(临床上常用氯雷他定或西替利嗪口服);中-重度患儿则首选鼻用糖皮质激素(如丙酸氟替卡松或倍氯米松鼻喷雾剂),同时联合二代抗组胺药、白三烯受体拮抗剂(如孟鲁司特钠口服)治疗。上述治疗,轻度或间歇性中-重度AR,每个疗程不少于2周;持续性中-重度AR,每个疗程至少4周以上^[6]。另外,也可以酌情选用肥大细胞膜稳定剂(如色甘酸钠鼻用或口服),减充血剂(如羟甲唑啉鼻喷雾剂)等。无论轻度抑或中-重度AR患儿,均需要全程避免接触过敏原和接受健康教育,生理盐水鼻腔灌洗,符合应用条件者可给予特异性免疫治疗(包括舌下与皮下)。

本病属于中医学“鼻鼽”“鼽”“鼽嚏”范畴。病位在肺、脾、肾,临床常见肺气虚寒、肺经伏热、肺脾气虚、肺肾两虚等证候。常用中成药包括辛芩颗粒、通窍鼻炎颗粒、辛夷鼻炎丸等^[13,14]。

4 设计与评价技术要点

4.1 临床定位

AR中药临床试验的目标适应症,一般选择PAR或SAR,也可以选择持续性AR和/或间歇性AR。无论是鼻局部用药,还是系统用药,其临床试验目的,一般均为缓解鼻部症状,主要评价2~4周的短期疗效。为验证中药优势,也可以考虑评价至少1年的远期治疗效果,还可以选择尚未并发哮喘的AR,评价药物降低哮喘发病比例的效果^[3,15-18]。

4.2 试验总体设计

一般采用随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心研究的方法。

- a) 对照：用于AR中药临床试验，因本病延迟治疗不会产生严重后果，且存在评价的主观性及疾病的自发变异性，建议采用安慰剂对照^[3]。因有公认的有效药物（如氯雷他定、西替利嗪，丙酸氟替卡松鼻喷雾剂、倍氯米松鼻喷雾剂）^[4, 6, 15]，可以采用阳性药对照，但应做优效性设计。
- b) 随机：通常采用分层区组随机化的方法，分层因素可以是中心、疾病分型、年龄等。
- c) 盲法：建议采用双盲法。如试验药与对照药在规格与使用方法等不相同，可以考虑采用双/单模拟技术。
- d) 多中心：至少3家中心参加研究。
- e) 样本量估算：AR属于儿童成人共患疾病，预期扩大儿童用药人群的品种，在估算样本量时，可以借鉴成人和儿童的前期临床研究数据。

4.3 诊断标准与辨证标准

儿童AR主要基于患儿的家族史和典型过敏史、临床表现，以及与其一致的实验室检测结果，做出的临床诊断。其诊断标准，建议参照《儿童过敏性鼻炎诊疗—临床实践指南》（2019）^[6]。参见附录A。

AR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·小儿鼻鼽》（参见附录B）、《中医病证诊断疗效标准》等^[13, 14]。

4.4 受试者的选择与退出

4.4.1 受试人群与入选标准

因本病高发于青少年和儿童，应以2~17岁为主要受试人群。在考虑安全性与必要性的基础上，也可以在0.5~1岁婴幼儿中进行研究^[19, 20]。

对于中药临床试验，入选病例应符合适应症的西医诊断与中医辨证标准，以及相应的伦理学要求。入选的AR临床分型，可以是SAR或间歇性AR，也可以是PAR或持续性AR，及其轻型或中-重型病例、喷嚏流涕型或鼻塞型病例等。对于新药，可以成人与青少年分别先后或同期开展试验。

以SAR为适应症，一般限定患儿入组前至少具备2年病史，入组前12个月内，应有明确的花粉等过敏原检测（主要是SPT和血清特异性IgE）阳性；以PAR为目标适应症者，也必须有入组前12个月内终年性过敏原（如尘螨、蟑螂、猫皮屑、狗皮屑、霉菌）检测阳性的规定^[3]。根据试验药物作用机制，有时需要对过敏原皮肤试验的阳性程度作出规定，例如++以上^[16, 21]。

无论SAR或PAR临床试验，均应考虑对入组患儿具备流涕、鼻塞、鼻痒、喷嚏的项数及单项症状严重程度，以及TNSS总分做出限定，或如4项症状中至少具备3项（以TNSS为主要评价指标时），鼻塞≥2分，TNSS总分≥6分等^[5]。

4.4.2 排除标准

主要包括以下几点：

- a) 应排除需要与AR相鉴别的疾病，如上、下呼吸道感染，血管运动性鼻炎，药物性鼻炎，急性鼻-鼻窦炎，激素性鼻炎，非变应性鼻炎伴嗜酸粒细胞增多症等。
- b) 排除鼻腔器质性病变（如鼻中隔偏曲等），或合并腺样体肥大，出现慢性鼻塞（包括打鼾和习惯性张口呼吸）、流涕和闭塞性鼻音三联征，或合并支气管哮喘（包括咳嗽变异性哮喘），以及呼吸道畸形和鼻腔手术史者。
- c) 排除影响基线的药物、洗脱期不足者，如1个月内鼻内或系统性使用过糖皮质激素，2周内使用过鼻内用色甘酸，10天内使用过氯雷他定，3天内鼻内或系统性使用减充血剂（如0.05%羟甲唑啉），以及长期使用三环抗抑郁等伴随用药等^[3, 16, 22-25]。

4.4.3 研究者决定退出

试验中,若出现严重的全身过敏反应、哮喘发作等不良事件,研究者应决定受试患儿退出试验^[15]。

4.5 干预措施

4.5.1 用药方法

儿童AR中药临床试验,鼻腔局部用药,应选用最低有效剂量,并控制用药时间^[26]。系统用药,建议以国内普遍采用的年龄分期为基础,划分用药年龄段^[27]。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 基础治疗与合并用药

试验期间,无论鼻局部用药抑或系统用药,均应采取环境控制(即避免接触过敏原)和健康教育等基础治疗措施。一般应禁止使用其他可能对AR有潜在影响的药物及治疗,如糖皮质激素、免疫治疗(舌下或皮下),以及系统用同类中药等。当患者出现忍受不了的鼻部症状,应允许合并使用应急药物,如氯雷他定等,但需要评估对有效性评价的可能影响^[15]。

4.6 有效性评价

4.6.1 指标评价体系

AR中药的有效性指标,主要包括症状/疾病严重程度评估和中医证候评分/疗效两方面。常用的疾病/症状严重程度评估量表,包括症状和药物综合评分(combined symptom and medication score,CSMS)及其TNSS评分、AR症状严重程度分类,以及鼻部综合评分(rhinitis total symptom score,RTSS)、鼻部症状评分(nasal symptoms scores,NSS)等^[12,17,22,28,29]。

可以选择上述一项量表评分的周平均分,或以其定义的症状缓解/控制比例,作为主要评价指标。美国食品药品监督管理局(food and drug administration,FDA)推荐应用TNSS。若以TNSS为主要指标,建议将眼部症状总评分(total ocular symptom score,TOSS),以及对日常生活的干扰、救援用药需求等,作为次要指标,与TNSS同时评价。通过TNSS的多点瞬时评估,判断药物起效时间和药效持续时间。此外,以降低哮喘发病为研究目标者,应以典型哮喘发病率为主要评价指标。

4.6.2 指标评估/测量方法与终点指标的定义

- a) 症状/疾病严重程度评估:常用工具包括TNSS、CSMS、鼻部症状严重程度等。TNSS目前使用最为广泛,可以对喷嚏、鼻涕、鼻塞、鼻痒每个症状和总体的改善情况进行评价。TNSS分为反映性(reflective total nasal symptom score,rTNSS)和瞬时性(instantaneous total nasal symptom score,iTNSS)两类。rTNSS,即预先规定时间(如12小时、24小时)内的TNSS总评分,反映了在预先规定的时间间隔内症状严重的总程度,用以评价药物的整体有效性;iTNSS,主要为下次给药前即时的TNSS总评分,反映了终末给药前的症状严重程度,主要用以评价药效持续时间,也可用以评价药物起效时间^[3,15,16]。此外,还有基于TNSS改良或自拟的量表(如NSS、3TNSS、RTSS),也有用鼻部症状的VAS评分评价者^[17,22,25,30]。CSMS由欧洲变应性反应与临床免疫学会推荐使用,结合4项鼻部症状(TNSS)、2项结膜症状、服药分数对疾病的严重程度进行综合评估。鼻部症状严重程度分类,由日本变态反应学会推荐使用,与TNSS相比,该量表去掉了鼻痒症状的评价,对鼻涕、喷嚏症状的评价量化,分别对单项症状、症状总体情况给出了严重程度标准^[12]。上述量表,应以患儿及其监护人自评为主,研究者应指导填写。参见附录C。
- b) 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·小儿鼻渊》和《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004年,兰州)》^[13,31]制定。参见附录D。

- c) 疾病有效：一般定义为TNSS的周平均分，较基线改善26%以上^[31]。
- d) 中医证候有效：可定义为中医证候积分减少50%以上^[32]。

4.7 安全性观察

当试验用药物（包括基础用药、对照用药）选择糖皮质激素，应充分评估其对生长发育的影响，避免长期大量应用；选择抗组胺药物，应进行全面的心脏安全性评价和镇静程度评估。此外，对于局部用药，还应观察是否具有局部不良反应，如鼻腔灼烧感、干燥感、鼻出血，以及头痛、嗜睡等表现^[15, 33]。

4.8 试验流程

AR 临床试验，因本病延迟治疗不会产生严重后果，原则上应设计导入期，以洗脱药物和稳定基线。一般以用药前 4 天~1 周的平均 TNSS 作为基线。治疗观察期（疗程），以 SAR 为适应症，至少 2 周；以 PAR 为适应症，至少 4 周。视疗程长短，可以设置一个或多个中间访视点，从 1 周到 10 周不等^[16, 17]。若评价药物的远期治疗效果（包括降低哮喘发病），一般选择 SAR 或 PAR 为适应症，可以考虑设计 48 周，甚至更长时间的疗程^[3, 15, 17, 30]。根据试验目的和观察需要，可以设置一定时长的随访期。

4.9 试验的质量控制

AR 中药临床试验的质量控制，应当重点做好两方面工作：

- a) 设立《受试者日志》，其内容包括鼻部等主要症状评分。应根据选择的评估工具，做好测量方法的解释和培训工作，规定每日填写时间和填写人^[3, 6]。
- b) 应对研究者进行方案及相关附属文件、评估量表等内容的培训。

5 说明

早在 20 世纪 60 年代，有学者就关注到了 AR 与过敏性哮喘之间的联系。两病的病理机制分别为上、下气道的 I 型变态反应，具有共性的病理生理学特征，且临床上常同时存在，哮喘为 AR 病情进展的结果，并称为“过敏性鼻炎-哮喘征”^[34]。当 AR 尚未并发哮喘之时，则可以减少哮喘发病，作为研究目的；当 AR 与哮喘合并出现之时，则可以过敏性鼻炎-哮喘综合征，作为目标适应症。针对后者，有学者改良研制了“儿童过敏性鼻炎和哮喘控制测试问卷（CARATkids）”，可以实现同时对 6~12 岁儿童的 AR 和哮喘进行控制评估^[35, 36]。

AR 经常伴发过敏性结膜炎（allergic conjunctivitis, AC），一般均将总眼部症状评分（total ocular symptom score, TOSS），与鼻部症状同时评价。参照美国 FDA《变应性鼻炎：开发治疗药物产品行业指南》^[3]，TOSS 包括眼痒、流泪和眼红 3 项症状，每项症状按照对日常生活的干扰程度，分为轻、中、重 3 级，分别赋予 1、2、3 分，总分 9 分。TOSS 也可以分为反映性和瞬时性，即 rTOSS 和 iTOSS，临床价值与 rTNSS 和 iTNSS 相同^[3]。

AR 的治疗目标，迄今仍以鼻部症状的缓解/控制为主。是否类比《全球哮喘防治倡议（global initiative for asthma, GINA）》，对 AR 疾病控制实施评估，尚缺乏学界的广泛认同。有学者制定了 AR 控制评估问卷，如鼻炎控制评估量表（rhinitis control assessment test, RCAT），过敏性鼻炎控制评估量表（allergic rhinitis control test, ARCT）等。前者用于评价过去一周的鼻部及眼部症状、生活影响和控制情况；后者评价过去两周内对生活的影响、缓解药物的使用以及疾病控制情况。两种量表的适用目标人群均为成人，且缺乏在 12 岁以下儿童应用的经验^[37, 38]。

生存质量评估是 AR 有效性评价的重要内容之一。AR 专用的生存质量量表包括鼻-结膜炎生存质量量表（rhino conjunctivitis quality of life questionnaire, RQLQ），及其衍生出儿童问卷（pediatric RQLQ, PRQLQ）和青春患者问卷（Adolescent RQLQ, ARQLQ）。RQLQ 已有汉化版本，在临床研究中使用较为广泛，具有良好的信、效度，可用于评价 AR 对

患者健康的影响程度^[39, 40]。PRQLQ 和 ARQLQ 后分别适用于 6~12 岁和 12~17 岁患儿，迄今仍缺少汉化版本。

附 录 A
(资料性附录)
儿童变应性鼻炎的诊断标准

出自《儿童过敏性鼻炎诊疗—临床实践指南》(2019)^[6]。

- a) 临床症状：喷嚏、清水样涕、鼻痒和鼻塞出现 2 个或以上。每天症状持续或累计 1 小时以上，可伴呼吸道症状（咳嗽、喘息等）和眼部症状（包括眼痒、流泪、眼红和灼热感等）其他伴随疾病症状。
- b) 体征：常见鼻黏膜苍白、水肿，鼻腔水样分泌物。
- c) 实验室检测：①过敏原检测至少 1 种过敏原皮肤点刺试验(skin prick test, SPT)和/或血清特异性 IgE 阳性；②鼻分泌物检测高倍显微镜下嗜酸粒细胞比例 >0.05 为阳性。

注：婴幼儿皮肤点刺或血清特异性 IgE 检测阴性率较高，且非变应性鼻炎(nonallergic rhinitis, NAR)发病率较低，故其诊断时，以上两种实验室检测可不作为必要条件，可仅根据过敏史、家族史，典型的症状及体征做出诊断。

附录 B
(资料性附录)
变应性鼻炎中医辨证标准

本项目组参照《中医儿科临床诊疗指南·小儿鼻鼽》^[13]制定。

B.1 肺气虚寒证

主症：

- a) 鼻痒；
- b) 喷嚏频频突发、冒风易作；
- c) 流清涕；
- d) 鼻塞，嗅觉减退。

体征：鼻黏膜色淡，鼻道水样分泌物。

次症：

- a) 畏风怕冷；
- b) 自汗；
- c) 气短懒言；
- d) 语声低怯；
- e) 面色苍白；
- f) 咳嗽痰稀。

舌脉指纹：舌质淡，苔薄白，脉虚弱，指纹淡红。

具备主症至少 2 项和体征，兼有次症至少 3 项，参考舌脉指纹，即可辨证。

B.2 肺经伏热证

主症：

- a) 鼻痒；
- b) 喷嚏频频突发；
- c) 流黄涕或浓涕；
- d) 鼻塞，嗅觉减退。

体征：鼻黏膜色红。

次症：

- a) 咳嗽；
- b) 咽痒；
- c) 口干烦热；
- d) 鼻衄。

舌脉指纹：咽红，舌质红，苔黄，脉数指纹淡紫。

具备主症至少 2 项和体征，兼有次症至少 3 项，参考舌脉指纹，即可辨证。

B.3 肺脾气虚证

主症：

- a) 鼻痒；
- b) 喷嚏频频突发；

- c) 流清涕；
- d) 鼻塞，嗅觉减退。

体征：鼻黏膜色淡，鼻道水样分泌物。

次症：

- a) 面色萎黄；
- b) 食少纳呆；
- c) 消瘦；
- d) 腹胀；
- e) 大便溏薄；
- f) 四肢倦怠乏力；
- g) 多汗易感。

舌脉指纹：舌质淡，苔薄白，脉弱，指纹淡。

具备主症至少 2 项和体征，兼有次症至少 3 项，参考舌脉指纹，即可辨证。

B.4 肺肾两虚证

主症：

- a) 鼻痒；
- b) 喷嚏频频突发、感寒易作；
- c) 流清涕；
- d) 鼻塞，嗅觉减退。

体征：鼻黏膜苍白，鼻道水样分泌物。

次症：

- a) 面色㿔白；
- b) 形寒肢冷；
- c) 腰膝酸软；
- d) 神疲倦怠；
- e) 小便清长。

舌脉指纹：舌质淡，苔白，脉沉细，指纹沉淡。

具备主症至少 2 项和体征，兼有次症至少 3 项，参考舌脉指纹，即可辨证。

附 录 C
(资料性附录)
变应性鼻炎症状/疾病严重程度评估量表

C.1 鼻综合症状评分 total nasal symptom score, TNSS

参照美国 FDA 药物评价与研究中心《变应性鼻炎：开发治疗药物产品行业指南》^[3]。TNSS 被定义为由以下 4 种鼻症状中的至少 3 种组成的总分：鼻漏/流涕、鼻塞、鼻痒和打喷嚏。在 TNSS 中，包括鼻塞可能适合于鼻内糖皮质激素或减充血剂的临床评价，但可能不适用于抗组胺、抗胆碱能或色甘酸类制剂。见表 C.1。

表 C.1 鼻综合症状评分 (TNSS)

症状 分值	0 分（无症状）	1 分（轻微症状）	2 分（中度症状）	3 分（严重症状）
	无体征/症状	体征/症状很清楚，但不易觉察；能轻易忍受	明显感觉到体征/症状；有些困扰但能忍受	难以忍受的体征/症状；造成日常活动和/或睡眠困扰
鼻痒	☐	☐	☐	☐
打喷嚏	☐	☐	☐	☐
流涕	☐	☐	☐	☐
鼻塞	☐	☐	☐	☐

C.2 症状和药物综合评分 combined symptom and medication score, CSMS

出自 EAACI 意见书^[30]，本项目组译。鼻综合症状评分表(total nasal symptom score, TNSS) 采取四分法，主要评价指标包括喷嚏、流涕、鼻痒和鼻塞 4 个鼻部症状。患者对症状严重度按 0~3 分进行评价，分数越高，表示症状越严重。药物评分 (medication score, MS) 采用“三步法”，主要用于特异性免疫治疗，评估患者使用对症药物的情况，以评价某种干预措施的临床效果和对症状严重程度/得分的影响，所有用药记录的累计分，即为药物总评分（不超过 3 分）。每日症状评分 (daily symptom score, dSS) 和每日药物评分 (daily medication score, dMS) 相加，即为症状和药物综合评分 (CSMS)。见表 C.2。

表 C.2 变应性鼻炎严重程度综合评分表

A) 症状评分		
评分标准	0 = 没有症状（无体征/症状） 1 = 轻微症状（体征/症状很清楚，但不易觉察；能轻易忍受） 2 = 中度症状（明显感觉到体征/症状；有些困扰但能忍受） 3 = 严重症状（难以忍受的体征/症状；造成对日常活动和/或睡眠的困扰）	
鼻症状	鼻痒	0 分 ☐ 1 分 ☐ 2 分 ☐ 3 分 ☐
	打喷嚏	0 分 ☐ 1 分 ☐ 2 分 ☐ 3 分 ☐
	流涕	0 分 ☐ 1 分 ☐ 2 分 ☐ 3 分 ☐

	鼻塞	0分□ 1分□ 2分□ 3分□
结膜症状	眼睛痒/红	0分□ 1分□ 2分□ 3分□
	流泪	0分□ 1分□ 2分□ 3分□
每日症状总分 (daily symptoms score, dSS)		6个症状最多共18分
B) 服药分数 (medication score, MS)		
口服和/或局部 (眼睛或鼻部) 非镇静性 H1 抗组胺药 (H1A)		0分□ 1分□
鼻内糖皮质激素 (INS) 含或不含 H1A		0分□ 2分□
含/不含 INS, 含或不含 H1A 的口服糖皮质激素		0分□ 3分□
每日药物总分 (Total) (daily medication score, dMS)		最多评3分
C) 症状和药物综合评分 (combined symptom and medication score, CSMS)		
dSS (0~3分) + dMS (0~3分)		0~6分

C.3 AR 症状严重程度分类

录自2020年日本变应性鼻炎指南^[12], 本项目组译。见表C.3.1和表C.3.2。

表 C.3.1 变应性鼻炎症状严重程度的分类 I

严重程度		发作性打喷嚏或流涕				
		++++	+++	++	+	-
鼻塞	++++	最严重	最严重	最严重	最严重	最严重
	+++	最严重	严重	严重	严重	严重
	++	最严重	严重	中度	中度	中度
	+	最严重	严重	中度	轻度	轻度
	-	最严重	严重	中度	轻度	无症状

注: 严重、中度和轻度症状根据常规分类情况确定。无法控制的严重症状分为最严重的症状, 因为它们可能发生在花粉大量传播的时期。

表 C.3.2 变应性鼻炎症状严重程度的分类 II: 症状严重程度

分类	严重程度				
	++++	+++	++	+	-
发作性打喷嚏 (一天中发作性打喷嚏的平均次数)	≥21次	11-20次	6-10次	1-5次	低于+
流涕 (平均每天擤鼻涕次数)	≥21次	11-20次	6-10次	1-5次	低于+

鼻塞	完全鼻塞一整天	严重鼻塞，一天内长期用口呼吸	严重鼻塞，一天内偶尔用口呼吸	鼻塞，不用口呼吸	低于+
日常生活干扰	难以忍受	给日常生活造成干扰，感觉痛苦	介于+++和+之间	有一点干扰	低于+

注：日常生活干扰：工作、学习、家务、睡眠、外出等方面的干扰。

附 录 D
(资料性附录)
儿童变应性鼻炎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·小儿鼻渊》和《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案（2004 年，兰州）》^[13,31]制定。见表 D. 1。

表 D. 1 变应性鼻炎中医证候分级量化标准

症状体征		正常	轻	中	重
主症	鼻痒	无	间断	蚁行感，但可忍受	蚁行感，难忍
	喷嚏（一次连续个数）	≤2 个	3~5 个	6~10 个	≥11 个
	流涕（擤鼻次数）	无	≤4 次/天	5~9 次/天	≥10 次/天
	鼻塞	无	有意识吸气时感觉	交互性或间歇性	几乎全天用口呼吸
体征	鼻黏膜水肿	无	鼻甲轻度肿胀，鼻中隔、中鼻甲尚可见	下鼻甲与鼻中隔（或鼻底）紧靠，下鼻甲与鼻底（或鼻中隔）之间尚有小缝隙	下鼻甲与鼻底、鼻中隔紧靠，见不到中鼻甲，或中鼻甲黏膜息肉样变、息肉形成
	鼻黏膜苍白或偏红	无		有	
次症	畏风怕冷	无		有	
	自汗	无	活动后大汗出	稍活动后汗出	不活动时汗出
	气短懒言	无		有	
	语声低怯	无		有	
	面色苍白/㿠白	无		有	
	咳嗽痰稀	无	偶有咳嗽痰稀	间断咳嗽痰稀	昼夜频繁咳嗽痰稀，影响休息和睡眠
	咽痒/红	无		有	
	口干烦热	无		有	
	鼻衄	无		有	
	面色萎黄	无		有	
	食少纳呆	无	食量较正常减少 1/3	食量较正常减少 1/2	食量较正常减少 2/3
	消瘦	无		有	
	腹胀	无		有	
	大便溏薄	无	溏便	稀水便	水样便
	四肢倦怠乏力	无	活动后四肢倦怠乏力	四肢倦怠乏力，不愿活动，喜抱	四肢明显倦怠乏力，嗜卧

	多汗易感	无		有	
	形寒肢冷	无	手足发凉	四肢发凉	全身发凉
	腰膝酸软	无		有	
	小便清长	无		有	

注：①主症的分级量化，也可以采用鼻综合症状评分（TNSS）的方法。②因年龄限制无法清楚表述的症状，可不予评价。

参 考 文 献

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会, 中华医学会耳鼻喉科学分会. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南草案(乌鲁木齐)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(02):83-84.
- [2] 张亚梅, 张天宇. 实用小儿耳鼻咽喉科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011.
- [3] Food and Drug Administration. Allergic Rhinitis: Developing Drug Products for Treatment Guidance for Industry (SEPTEMBER 2018)[EB/OL]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/allergic-rhinitis-developing-drug-products-treatment-guidance-industry>.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年, 天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1):6-24.
- [5] 国家药品监督管理局. 过敏原特异性 IgE 抗体检测试剂技术审查指导原则[EB/OL]. [2015-11-26]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300076.html>.
- [6] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会. 儿童过敏性鼻炎诊疗—临床实践指南[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(03):169-175.
- [7] Hu S J, Wei P, Kou W, et al. Prevalence and risk factors of allergic rhinitis: a Meta-analysis[J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2017, 31(19):28-34.
- [8] Zhao J, Bai J, Shen K, et al. Self-reported prevalence of childhood allergic diseases in three cities of China: a multicenter study[J]. BMC Public Health, 2010, 10(1):551-604.
- [9] Li F, Zhou Y, Li S, et al. Prevalence and risk factors of childhood allergic diseases in eight metropolitan cities in China: A multicenter study[J]. BMC Public Health, 2011, 11(1):437-437.
- [10] 《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组、小儿学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗的专家共识(2010 年, 重庆)[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(2):116-117.
- [11] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学·下册[M]. 第 14 版. 北京:人民卫生出版社. 2013.
- [12] Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020[J]. Allergol Int, 2020, 69:66(3;2).
- [13] 中华中医药学会. 中医儿科临床诊疗指南[S]. 北京:中国中医药出版社, 2020.
- [14] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社, 1994.
- [15] Berger W E, Jacobs R L, Amar N J, et al. Efficacy and safety of beclomethasone dipropionate nasal aerosol in children with perennial allergic rhinitis[J]. Ann Allergy, Asthma Immunol, 2015, 115(2):130-136.
- [16] Nayak A S, Berger W E, Laforce C F, et al. Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis[J]. Allergy Asthma Proc, 2017, 38(3):222-230.
- [17] Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, et al. Efficacy of house dust mite sublingual tablet in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis: A randomized t

rial in a pediatric population[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019, 30(1):66-73.

[18] 张晓阳, 李颖, 连增林. 中医药治疗变应性鼻炎临床研究的思考与展望[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(18):2419-2421.

[19] 许政敏, 谷庆隆, 刘大波, 等. 抗组胺药治疗婴幼儿过敏性鼻炎的临床应用专家共识[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019(9):721-728.

[20] Greiner A N, Meltzer E O. Pharmacologic rationale for treating allergic and nonallergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(5):985-998.

[21] 曹兰芳, 陆权, 顾洪亮, 等. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童过敏性鼻炎和变应性鼻炎的临床评价[J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(10):736-741.

[22] Wandalsen G F, Miranda C, Ensina L F, et al. Association between desloratadine and prednisolone in the treatment of children with acute symptoms of allergic rhinitis: a double-blind, randomized and controlled clinical trial[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2016, 83(6):633-639.

[23] Okubo K, Ichimura M, Koyama T, et al. Double-blind placebo-controlled study of bepotastine besilate in pediatric patients with perennial allergic rhinitis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(16):2395-2408.

[24] 黄敬之, 林甦. 玉屏风散口服联合涌泉穴贴敷治疗儿童变应性鼻炎肺气虚型 35 例临床观察[J]. *中医儿科杂志*, 2017, 13(2):80-85.

[25] 邱彩霞, 郑健, 艾斯, 等. 醒鼻凝胶剂治疗儿童变应性鼻炎及对胸腺基质淋巴生成素和白细胞介素 4、13 的影响[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2017, 9(3):212-215.

[26] 顾之燕. 新一代鼻腔局部应用类固醇药物—丙酸氟替卡松和糠酸莫米松的临床研究[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2002, 37(6):75-80.

[27] 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.

[28] 孙红军. 标准化粉尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗儿童变应性鼻炎疗效及与年龄的关系[J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(4):503-505.

[29] Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper[J]. *Allergy*, 2014, 69(7):854-867.

[30] Okubo K, Okamasa A, Honma G, et al. Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate Nasal Spray in Japanese Children with Perennial Allergic Rhinitis: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial[J]. *Allergol Int*, 2014, 63(4):543-551.

[31] 顾之燕, 董震. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004 年, 兰州)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2005, 40(3):166-167.

[32] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究一般原则[EB/OL]. [2015-11-03]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/134581.html>.

[33] 余晓燕, 黄孟捷, 徐浪. 辛芩颗粒联合糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗儿童变应性鼻炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(7):1289-1292.

[34] World Allergy Organization(WAO). Rhinitis and Asthma: "Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome" [EB/OL]. <https://www.worldallergy.org/adrc//casaras>.

[35] Borrego L M, Fonseca J A, Pereira A M, et al. Development process an

d cognitive testing of CARATkids--Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for children[J].BMC Pediatr,2014,14(6):1-9.

[36] Linhares D V, da Fonseca J A, Borrego L M, et al. Validation of Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for Children (CARATKids)--a prospective multicenter study [J].Pediatr Allergy Immunol,2014,25(2):173-179.

[37] 刘闪闪,张欣,王刚.过敏性鼻炎的临床控制评估问卷[J].中国呼吸与危重监护杂志,2016,15(03):107-110.

[38] Gross G N, Berman G, Amar N J, et al. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis[J].Ann Allergy Asthma Immunol,2019,122(6):630-638.

[39] 尤少华,张静,籍灵超,等.变应性鼻炎特异性免疫治疗疗效评价[J].国际耳鼻咽喉头颈外科杂志.2013,37(3):176-177.

[40] 曹瑞娟,许昱,陶泽璋,等.儿童及成人变应性鼻炎患者症状及生活质量评估[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2010,17(11):575-579.