

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 流行性感冒

(公示稿)

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

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·流行性感
冒..... 4

1 范围..... 4

2 术语与定义..... 4

3 概述..... 4

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..... 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 8 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、酆涵、许雅倩、马延宁。

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，为中药治疗儿童流行性感冒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

流行性感

1 范围

本指南提出了中药治疗儿童流行性感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 术语与定义

下列术语和定义适用于本文件。

2.1

单纯性流感 uncomplicated influenza

指仅表现为发热，卡他性鼻炎，全身症状（头痛、乏力、肌痛、关节痛），有时可有胃肠道症状，但没有任何复杂性流感特征的流感^[1]。

2.2

复杂性流感 complicated influenza

指须入院和/或有下呼吸道感染的症状及体征（低氧血症、呼吸困难、肺浸润），中枢神经系统受累和/或潜在医疗状况严重恶化的流感^[1]。

2.3

流感并发症

①严重并发症，参照《流行性感诊疗方案(2019 年版)》^[2]，定义为流感并发肺炎（包括原发性流感病毒性肺炎、继发性细菌性肺炎或混合性肺炎），以及神经系统损伤、心脏损伤、肌炎和横纹肌溶解综合征、脓毒性休克等。

②一般并发症，本指南定义为流感合并鼻窦炎、中耳炎、支气管炎等。

2.4

指示病例 index case

指在一起暴发疫情中符合病例定义、最早发现和报告的病例。指示病例是暴发调查中最重要指标之一，为追踪疫情传播链、分析疫情暴发原因和提出控制措施等提供最直接和最关键的线索和提示。

3 概述

流行性感（Influenza），简称“流感”，是流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病。其流行病学特点为：突然暴发，迅速扩散，造成不同程度的流行，具有季节性，发病率高。目前感染人的主要是甲型流感病毒中的 H1N1、H3N2 亚型及乙型流感病毒中的 Victoria 和 Yamagata 系^[2,3]。一般健康儿童感染流感病毒，多为单纯型流感，主要表现高热、畏寒、寒

战、头痛、肌痛、乏力和食欲减退等全身症状，患儿体温可达 39~40℃，可有咳嗽、咽痛、流涕、鼻塞等呼吸道症状。感染乙型流感患儿常以呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道症状为主。婴幼儿流感的临床症状往往不典型。本病大多为自限性，大部分无并发症的流感患儿症状在 3~7 天缓解，但咳嗽和体力恢复需 1~2 周^[4-7]。

流感是人类面临的主要公共健康问题之一。世界卫生组织(WHO)相关数据显示，全球每年约 20~30%的儿童罹患季节性流感，在某些高流行季节，儿童流感年感染率可高达 50%左右，其中 5~9 岁年龄段的儿童感染率最高。年龄<5 岁者为重症病例高危人群，年龄<2 岁者更易发生严重并发症^[2,8]。

流感的治疗原则为发病 48h 内尽早使用抗流感病毒药物，合理使用对症治疗药物，避免盲目或不恰当使用抗生素^[4]。凡临床诊断病例和确诊病例的流感患儿，奥司他韦口服制剂是目前治疗流感的首选抗病毒药物^[9]。近年来，奥司他韦的耐药现象不断增多，使中医药治疗流感的传统优势日益突显。本病的预防以接种疫苗为主，接种流感疫苗可显著降低接种者罹患流感和发生严重并发症的风险，而抗病毒药物则为辅助手段，可选择性地用于疾病暴露后和暴露前预防^[10,11]。

流感隶属于中医学的“时行感冒”“风温”“时疫”“瘟疫”范畴。病因以时邪疫毒为主，常挟有时令六淫之邪“合邪”为患，其病机为邪袭卫表，肺失宣降。常见风热犯卫、风寒束表、表寒里热、湿遏卫气、热毒闭肺、毒盛气营等证候^[2,5,12,13]。临床常用中成药有小儿感冒颗粒、金莲清热制剂、小儿金翘颗粒等。

4 设计与评价技术要点

4.1 临床定位

儿童流感防治中药的适应证定位，主要是单纯性流感。其主要试验目的，治疗性药物是缩短病程/热程，改善临床症状，或减少并发症^[14-20]；预防性药物，主要是减少家庭、全天候托机构或寄宿学校中密切接触人员的二次传播，即暴露后预防^[21-24]。

4.2 试验总体设计

一般采用随机、双盲、安慰剂和/或阳性药平行对照、优效/非劣效检验、多中心临床研究的方法。

- a) 随机：建议采用区组随机法。可做分层随机设计，分层因素建议按照用药的年龄段、流感病毒（毒株）类型，以及是否接种过流感疫苗。
- b) 对照：单纯性流感大多病程自限，延迟用药不会产生严重后果，治疗性试验及暴露后预防性试验，均建议采用安慰剂对照^[17,23]。考虑到安慰剂对照试验在儿童临床试验实施较为困难，也可采用已上市同类中药制剂作对照，但不建议采用非劣效检验。本病已有国际公认有效的治疗药物^[9]，在保护受试者安全的前提下，亦可选择奥司他韦等神经氨酸酶抑制剂作阳性药对照。考虑到抗病毒药可能的耐药，推荐采用以安慰剂和阳性药为对照的三臂试验设计。
- c) 盲法：为解决偏倚，原则上应采用双盲法。如试验药与对照药在规格与使用方法等不同，可以采用双/单模拟技术。未设计盲法者，应说明理由和计划采取的偏倚控制措施。
- d) 多中心：至少 3 家中心同期进行。
- e) 样本量计算：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/非劣效界值，以及试验药和/或对照药的前期临床研究数据。若以临床诊断病例入组，应考虑流感阳性检出

率，按比例扩大样本量^[16,20]。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样本量。

4.3 诊断标准与辨证标准

流感的诊断标准，建议参考中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《流行性感冒诊疗方案（2019年版）》^[2]。参见附录A。

儿童流感的中医辨证，可以参照本项目组依据中华人民共和国国家卫生健康委员会《流行性感冒诊疗方案（2019年版）》^[2]和中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会《流行性感冒诊断与治疗指南（2011年版）》^[5]制定的标准。参见附录B。因流感病毒（毒株）类型、流行季节与地域环境等多因素影响，存在一定差异，也可以调整主次症的设置，或参照其他临床指南/指导原则^[12,13]，自行制定。

4.4 受试者的选择与退出

4.4.1 受试人群与入选标准

本病各年龄组均可罹患，一般将1~13岁（<14岁）儿童作为受试人群。

流感治疗性试验，其入选标准应包括以下几点：

- 纳入病例应符合西医诊断和中医辨证标准，可以选择快速胶体金免疫层析法检测阳性的确定诊断病例，也可先纳入临床诊断病例，再根据流感病毒核酸检测（RT-PCR）或病毒分离培养结果进行亚组分析。
- 本病为自限性疾病，为减少对有效性评价的影响，以缩短病程/热程为主的试验，其病程一般应限定24~48小时及以内^[14-20]。
- 根据试验目的，可对诊前24小时的最高体温予以限制，如 $>38.5^{\circ}\text{C}$ ^[15]。

预防性试验，应选择在流感高发季节进行招募。入选者应为无任何流感样症状，且病原学检查阴性的健康儿童。其密切接触的成员中应存在流感指示病例，且建议限定指示病例流感病程，如 ≤ 48 小时^[21-24]。

无论治疗性或预防性试验，知情同意过程应符合伦理学要求，监护人或与受试儿童（ ≥ 8 岁）共同签署知情同意书。

4.4.2 排除标准

具有病种特点的排除标准，主要包括：

- 应排除需与流感相鉴别的疾病，如咽-结合膜热、疱疹性咽峡炎、麻疹、幼儿急疹、急性咽炎、化脓性扁桃体炎等其他呼吸道感染疾病、传染病。
- 应除外非适应症的流感病例，如以单纯性流感为适应症，应排除重症、危重病例以及合并鼻窦炎、中耳炎、支气管炎等一般并发症者。
- 既往热性惊厥病史者。
- 入组前使用过免疫抑制剂、抗病毒药物等者，如对有效性评价可能有较大影响，也应排除^[16-18]。
- 对于近期已接种流感疫苗的患儿，应考虑是否排除（见本指南“说明”部分）。

4.4.3 研究者决定退出

为保护受试者安全，用药后任何时间病情恶化，超出目标适应症范畴，研究者应决定其退出研究^[14]。

4.5 干预措施

4.5.1 用药方法

应根据研究目的, 试验药物给药途径、疗效作用特点, 既往临床经验, 以及前期研究结果, 确定各年龄段给药的剂量和次数。根据研究的需要, 也可以在试验阶段内或试验阶段间做剂量调整。一般情况下, 建议以国内普遍采用的年龄分期^[25]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。暴露后预防的用药剂量的确定, 应有依据, 也有给予1/2治疗用药剂量者^[23, 24]。

4.5.2 基础治疗与合并用药

为保护受试者, 试验中应允许给予退热、止咳等缓解药物治疗。如腋温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 时, 可以采用解热镇痛药物治疗, 建议选择对乙酰氨基酚, 但禁用阿司匹林及其他水杨酸制剂。有细菌感染指征者, 可合并使用抗生素。除试验药外, 一般禁止使用抗病毒化学药、同类中药, 以及可能对儿童流行性感冒具有治疗作用的其他药物^[16-18, 20, 26]。暴露后预防试验中, 也需规定指示病例或健康儿童患流感后的治疗措施^[21, 22]。

4.6 有效性评价

4.6.1 评价指标

流感治疗性试验的有效性指标, 主要包括疾病/症状缓解时间, 完全退热时间, 加拿大急性呼吸道疾病和流感量表 (the canadian acute respiratory illness and flu scale, CARIFs) 症状维度评分及其与时间的曲线下面积 (AUC), 重返日托/学校或恢复正常活动所需时间, 并发症发生率, 重症/危重症病例转化率, 中医证候积分/疗效, 单项症状缓解时间/率, 救援药物/抗生素使用情况, 病毒转阴率等。预防性试验, 则主要包括流感确诊/临床诊断病例发病比例, 无症状但实验室确诊病例发生比例, 以及预防期间流感患病儿童的临床疗效 (其有效性指标可参照治疗性试验)。

治疗性试验, 主要定位于单纯性流感, 建议选择疾病/症状缓解时间或完全退热时间为主要评价指标^[14-18]。建议通过《受试者日志》, 每6~8小时记录一次体温, 每12~24小时记录一次CARIFs量表^[15, 16]。若要观察退热起效时间, 可选择入组时的发热病例, 在首次用药后每0.5~1小时测量体温一次。暴露后预防性试验, 建议以疗程中流感确诊诊断病例发病比例为主要指标^[21-24]。

4.6.2 指标测量方法

- a) CARIFs: 适用于评价儿童流感临床症状^[27]。参见附录C。
- b) 流感轻症中医证候分级量化标准: 参照中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《流行性感冒诊疗方案(2019年版)》^[2]和中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会发布的《流行性感冒诊断与治疗指南(2011年版)》^[5]和《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[28]制定。参见附录D。

4.6.3 终点指标定义和疗效评价标准

- a) 完全退热: 一般定义为首次用药后体温降至 37.2°C (腋温)且持续24小时以上^[14, 15]。
- b) 疾病缓解: 一般定义为首次用药后, 完全退热, 无寒战, 且头痛、肌肉酸痛、乏力、鼻塞流涕、咽喉痛、咳嗽等症状均评为无或轻度, 且患儿恢复疾病前正常活动, 并且以上状态保持24小时以上。
- c) 症状缓解: 一般定义为首次用药后, 完全退热, 无寒战, 且头痛、肌肉酸痛、乏力、鼻塞流涕、咽喉痛、咳嗽等症状均评为无或轻度, 且持续24小时以上。

- d) 中医证候疗效评价标准：依据证候的儿童流感症状体征分级量化标准，采用尼莫地平法，分临床痊愈、显效、有效、无效 4 级^[28]。
- e) 退热起效：一般定义为即刻发热病例用药后体温下降 0.5℃ 及以上。

4.7 安全性观察

治疗流感的中药制剂，一般只需选用常规安全性指标。如果选用奥司他韦等神经氨酸酶抑制剂作阳性对照，应关注其可能导致的神经、精神相关不良反应，以及胃肠道副作用^[29-31]。

4.8 试验流程

本病为自限性疾病，病程短，无法设置导入期。其疗程，考虑到流感发病的自然病程为 3~7 天，治疗性试验建议为 5~7 天；鉴于流感呼吸道粘膜排毒时间（3~7 天）及潜伏期（1~7 天），暴露后预防性试验建议在 7 天左右^[2, 14-17]。至少应设置基线、治疗观察结束两个访视时点。一般需要设计一定时间的随访期，缩短病程/热程的试验，至少需要 1 天；暴露后预防性试验，建议至少设计 1 周。

4.9 试验的质量控制

应重点做好以下四点：

- a) 为提高纳入受试者的确诊率，应制定流感快速抗原检测的 SOP，在试验前对研究者进行咽拭子采样、流感病毒检测试剂盒使用方法等操作的培训。
- b) 为提高受试儿童的依从性，应尽量减少采血量，采用非创伤性标本。
- c) 为提高数据记录的准确性及可溯源性，推荐使用《受试者日志》，其内容根据研究目的和评价指标决定，可以包括体温记录、CARIFs 评分、学校出勤情况及退热药等缓解药物的使用次数等，规定每日填写时间，并对记录者进行相关培训。
- d) 为减除对评价结果的干扰，若试验中使用了对乙酰氨基酚等解热镇痛药物，数据核查时应逐例核实，并评估其对主要评价指标的影响。

5 说明

流感的预防性试验，除暴露后预防性试验外，还包括季节性预防性试验。除疫苗接种外，国外已有口服维生素 D、抗病毒药物、绿茶漱口等季节性预防性临床试验的开展^[32-34]，但迄今尚无中药的相关临床研究报告，故本指南暂未涉及。但这并不妨碍开展运用中医药进行流感季节性预防的临床研究。鉴于季节性预防的疗程偏长，应重视药物的安全性问题，建议对中医药外治法，或由药食同源类药材组成的中药单方验方，采用整群随机的方法开展研究。

对于暴露后预防性试验，由于家庭、全天幼托机构/寄宿学校的人群较为集中，基数较大，可考虑采用整群随机对照的设计方法^[23, 24]。此举不仅可以增加患儿及其家属的接受度和依从性，减少实施难度，还可以减少沾染，增加外部真实性^[35]。家庭预防性研究还可以考虑采用 4 组析因试验设计，即指示病例（治疗或未治疗）与接触病例（治疗或未治疗）的 4 种组合，用于探讨治疗指示病例对接触病例感染风险的影响，以及接触病例自我预防的疗效^[10]。

接种流感疫苗的患儿会产生一定免疫力，与试验药物发挥协同或相加作用，可能会增加治疗利益，一定程度上会影响药物的有效性评价。本指南建议，在新药的探索和确证性试验设计中，应尽量排除一年内接种过疫苗的病例；但在 IV 期及上市后再评价试验中，可以纳入此类患儿，进行亚组分析，以考察在广泛使用条件下的药物的有效性与安全性。考虑到试

验药物可能与流感减毒活疫苗的结合出现有害应答,应限制近期接种流感减毒活疫苗的病例参加研究^[10]。

流感的确诊需要具备病毒学依据。中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《流行性感冒诊疗方案(2019年版)》^[2]将“流感抗原检测阳性”列为确诊条件之一。考虑到儿童临床试验的操作困难,以及流感高发季节快速病毒抗原检测的阳性检出率可能不会优于临床诊断病例^[11],国外研究几乎均未将快速病毒抗原检测阳性作为确诊标准,而是沿用临床诊断病例入组,依据流感病毒核酸检测和(或)流感病毒分离培养阳性确诊。

流感的流行可引起大量学龄儿童缺课和父母缺勤,给家庭和社会带来了负担,为当今关注的一大热点。若要评价这些影响,可以采用儿童重返日托/学校或恢复正常活动时间和父母工作效率及活动障碍调查问卷(work productivity and activity impairment questionnaire: general health, WPAI:GH)^[36],评估疾病负担或抗击流感的成本效益。

附 录 A
(资料性附录)
流行性感冒诊断标准

录自中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《流行性感冒诊疗方案(2019年版)》^[2]。

A. 1 诊断标准

主要结合流行病学史、临床表现和病原学检查进行诊断。在流感流行季节,即使临床表现不典型,特别是有重症流感高危因素或住院患者,仍需考虑流感可能,应行病原学检测。在流感散发季节,对疑似病毒性肺炎的住院患者,除检测常见呼吸道病原体外,还需行流感病毒检测。

A. 1. 1 临床诊断病例

有流行病学史(发病前 7 天内在无有效个人防护的情况下与疑似或确诊流感患者有密切接触,或属于流感样病例聚集发病者之一,或有明确传染他人的证据)和上述流感临床表现,且排除其他引起流感样症状的疾病。

A. 1. 2 确定诊断病例

有上述流感临床表现,具有以下一种或以上病原学检测结果阳性:

- a) 流感病毒核酸检测阳性。
- b) 流感抗原检测阳性。
- c) 流感病毒培养分离阳性。
- d) 急性期和恢复期双份血清的流感病毒特异性 IgG 抗体水平呈 4 倍或以上升高。

A. 1. 3 出现以下情况之一者为重症病例

- a) 持续高热>3 天,伴有剧烈咳嗽,咳脓痰、血痰,或胸痛;
- b) 呼吸频率快,呼吸困难,口唇紫绀;
- c) 神志改变,如反应迟钝、嗜睡、躁动、惊厥等;
- d) 严重呕吐、腹泻,出现脱水表现;
- e) 合并肺炎;
- f) 原有基础疾病明显加重。

A. 1. 4 出现以下情况之一者为危重病例

- a) 呼吸衰竭;
- b) 急性坏死性脑病;
- c) 脓毒性休克;
- d) 多脏器功能不全;
- e) 出现其他需进行监护治疗的严重临床情况。

附 录 B
(资料性附录)
流行性感冒中医辨证标准

本项目组参照中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《流行性感冒诊疗方案（2019 年版）》^[2] 和中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会发布的《流行性感冒诊断与治疗指南（2011 年版）》^[5] 制定。

B.1 轻症

B.1.1 风热犯卫

主症：

- a) 发热；
- b) 咽红不适；
- c) 轻咳。

兼症：微汗。

舌脉：舌质红，苔薄或薄腻，脉浮数。

具备主症 a)、b)，参考其它症状、舌脉，即可辨证。

B.1.2 风寒束表

主症：

- a) 恶寒；
- b) 发热；
- c) 身痛；
- d) 头痛；
- e) 鼻流清涕。

兼症：无汗。

舌脉：舌质淡红，苔薄而润。

具备主症 a)、b)，参考其它症状、舌脉，即可辨证。

B.1.3 热毒袭肺

主症：

- a) 高热；
- b) 咽痛；
- c) 咳嗽；
- d) 痰粘/咯痰不爽，痰少。

兼症：

- a) 口渴喜饮；
- b) 目赤；
- c) 便秘。

舌脉：舌质红，苔黄或腻，脉滑数。

具备主症 a)、b)，参考其它症状、舌脉，即可辨证。

B.2 重症

B. 2. 1 毒热壅（闭）肺

主症：

- a) 高热不退；
- b) 咳嗽重；
- c) 少痰或无痰；
- d) 头身痛。

兼症：

- a) 喘促气短；
- b) 心悸；
- c) 躁扰不安。

舌脉：舌质红，苔薄黄或腻，脉弦数。

具备主症 a)、b)，参考其它症状、舌脉，即可辨证。

B. 2. 2 毒热内陷，内闭外脱

主症：

- a) 神识昏蒙、淡漠；
- b) 口唇爪甲紫暗；
- c) 呼吸浅促；
- d) 咯粉红色血水；
- e) 四肢厥冷；
- f) 大汗出；
- g) 尿少。

兼症：胸腹灼热。

舌脉：舌红绛或暗淡，脉沉细数。

具备主症 2 项及以上，参考兼症、舌脉，即可辨证。

B. 3 恢复期：气阴两虚，正气未复

主症：

- a) 神倦乏力；
- b) 气短；
- c) 咳嗽；
- d) 痰少；
- e) 纳差。

舌脉：舌暗或淡红，苔薄腻，脉弦细。

具备主症 2 项及以上，参考舌脉，即可辨证。

附 录 C
（资料性附录）
加拿大急性呼吸道疾病和流感量表（CARIFs）

CARIFs 是一个适用于评估患有急性呼吸道感染疾病（包括流感）儿童疾病严重程度的测量工具，由加拿大学者 1999 年研制。天津中医药大学第一附属医院胡思源团队对该量表进行了修订、调试，形成中文版本，经研究证实其具有良好的信度、效度和反应度^[27]。见表 C.1。

表 C.1 加拿大急性呼吸道疾病和流感量表（CARIFs）中文版

项目	无（0 分）	轻度（1 分）	中度（2 分）	重度（3 分）	不知道或不适用
1. 食欲欠佳					
2. 睡眠不好					
3. 烦躁、易怒、挑剔					
4. 感觉不舒服					
5. 精神差，易疲劳					
6. 比平时爱哭					
7. 需要额外照顾					
8. 黏人					
9. 头痛					
10. 咽痛					
11. 肌肉酸痛					
12. 发热					
13. 咳嗽					
14. 鼻塞、流涕					
15. 呕吐					
16. 卧床					

注：①本量表分症状（9、10、11、12、13、14、15）、功能（1、2、3、4、5、16）和对父母的影响（6、7、8）三个维度；②本量表由患儿监护人填写；③本量表适用于 0~12 岁患儿，2 岁以内小儿由于无法表述清楚，4、9、10、11 项不填。

附 录 D
(资料性附录)
中医证候分级量化标准

本项目组参照中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《流行性感冒诊疗方案（2019年版）》^[2]和中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会发布的《流行性感冒诊断与治疗指南（2011年版）》^[5]和《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[28]制定。见表 D.1。

表 D.1 流行性感冒轻症的中医证候分级量化标准

项目		正常	轻	中	重
主症	发热	诊前 24h 最高腋温 $\leq 37.2^{\circ}\text{C}$	诊前 24h 最高腋温 $37.3\sim 37.9^{\circ}\text{C}$	诊前 24h 最高腋温 $38\sim 39^{\circ}\text{C}$	诊前 24h 最高腋温 $> 39^{\circ}\text{C}$
	恶寒	无		有	
	头痛	无	头痛, 对休息和睡眠无影响	头痛, 对休息和睡眠有一定影响	头痛较剧, 严重影响休息和睡眠
	身痛	无	身痛, 对休息和睡眠无影响	身痛, 对休息和睡眠有一定影响	身痛较剧, 严重影响休息和睡眠
	鼻塞	无		有	
	流涕	无		有	
	咽红肿痛	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, 疼痛较剧, 吞咽困难
	咳嗽	无	偶尔咳嗽, 对休息和睡眠无影响	间断咳嗽, 对休息和睡眠有一定影响	昼夜频繁咳嗽, 严重影响休息和睡眠
	咯痰	无		有	
兼症	目赤	无	白睛微红	白睛红	白睛红肿, 有分泌物
	口渴喜饮	无	口微渴	口渴喜饮	烦渴引饮
	呕吐	无	恶心	每日呕吐 1~2 次	每日呕吐 > 2 次
	腹泻	无	溏便	稀水便	水样便
	便秘	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
	烦躁	无		有	

注：因年龄限制无法清楚表述的症状，可不予评价。

参 考 文 献

- [1] Public Health England. PHE guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of seasonal influenza. Version 9.1, January 2019.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 流行性感 冒诊疗方案[EB/OL]. [2019-11-13]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/201911/a577415af4e5449cb30ecc6511e369c7.shtml>.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会, 中华医学会儿科学分会. 流行性感 冒抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(2):85-90.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童流感诊断与治疗专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17):1296-1303.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 流行性感 冒诊断与治疗指南[EB/OL]. [2011-03-01]. <http://www.nhfp.gov.cn/zwgk/ztwj/201304/7fd812ef8dc54291af5060957eea304c.shtml>.
- [6] Antonova E N, Rycroft C E, Ambrose C S, et al. Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review[J]. BMC Public Health, 2012, 12:968.
- [7] Fiore A E, Shay D K, Broder K, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008[J]. MMWR Recomm Rep, 2008, 57(RR-7):1-60.
- [8] 孙树梅. 关注儿童流感, 重视疫苗接种——AAP 感染性疾病委员会《儿童流感的预防与控制建议(2018—2019 年)》解读[J]. 中国全科医学, 2019, 22(06):621-626.
- [9] American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2019-2020[J]. Pediatrics, 2019, 144(4), e20192478.
- [10] 中国疾病预防控制中心. 中国流感疫苗预防接种技术指南(2019-2020)[J]. 中国病毒病杂志, 2019, 09(06):1-10.
- [11] 国家食品药品监督管理总局. 预防和/或治疗流感药物临床研究指导原则[EB/OL]. [2012-05-15]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1616/90958.html>.
- [12] 马融, 李新民, 胡思源, 等. 儿童甲型 H1N1 流感中医药防治指南[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(1):103-105.
- [13] 国家食品药品监督管理总局. 中药新药治疗流行性感 冒临床研究技术指导原则[EB/OL]. [2016-10-11]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/165165.html>.
- [14] 胡思源, 李新民, 耿福能, 等. 抗感颗粒治疗小儿流行性感 冒 120 例多中心随机对照双盲临床研究[J]. 中医杂志, 2018, 59(06):486-489.
- [15] 何春卉, 刘纯义, 林广裕, 等. 多中心、随机、开放性评价磷酸奥司他韦颗粒剂治疗儿童流感疑似病例的有效性及安全性[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(6):462-467.
- [16] Whitley R J, Hayden F G, Reisinger K S, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children[J]. Pediatr Infect Dis J, 2001, 20(2):127-133.
- [17] Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, et al. Effect of nitazoxanide in adults and 18 adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(7):609-618.
- [18] Hayden F G, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomp

licated Influenza in Adults and Adolescents[J]. New England Journal of Medicine, 2018, 379(10):913-923.

[19] Sugaya N, Ohashi Y. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate(CS-8958) versus oseltamivir as treatment for children with influenza virus infection[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(6):2575-2582.

[20] Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: A randomized controlled trial [J]. Clinical Infectious Diseases, 2010, 51(8):887-894.

[21] Kashiwagi S, Watanabe A, Ikematsu H, et al. Long-acting Neuraminidase Inhibitor Laninamivir Octanoate as Post-exposure Prophylaxis for Influenza[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(3):330-337.

[22] Kashiwagi S, Watanabe A, Ikematsu H, et al. Laninamivir octanoate for post-exposure prophylaxis of influenza in household contacts: a randomized double blind placebo controlled trial[J]. J Infect Chemother, 2013, 19(4):740-749.

[23] Welliver R, Monto A S, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2001, 285(6):748-754.

[24] Hayden F G, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis[J]. J Infect Dis, 2004, 189(3):440-449.

[25] 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.

[26] 王艺, 万朝敏. 中国0至5岁儿童病因不明的急性发热诊断处理指南(标准版) [J]. 中国循证儿科杂志, 2008, 3(6):449-457.

[27] 徐田华, 胡思源, 晋黎, 等. 《加拿大急性呼吸道疾病和流感量表》中文版本的修订与信度效度检验[J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9(01):1-5.

[28] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.

[29] Uyeki T M, Bernstein H H, Bradley J S, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America:2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(6):e1-e47.

[30] Ohkusa Y, Sugawara T, Taniguchi K, et al. Inquiry into some gap among oseltamivir use and severe abnormal behavior in Japanese children and adolescents with influenza[J]. Drug Discov Ther, 2018, 12(6):381-383.

[31] Nakamura Y, Sugawara T, Ohkusa Y, et al. Severe abnormal behavior incidence after administration of neuraminidase inhibitors using the national database of medical claims[J]. J Infect Chemother, 2018, 24(3):177-181.

[32] LaForce C, Man C Y, Henderson F W, et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir in the prevention of influenza in community-dwelling, high-risk adult and adolescent subjects: a 28-day, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clin Ther, 2007, 29(8):1579-1590;discussion 1577-1578.

[33] Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D

supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren[J]. Am J Clin Nutr, 2010, 91(5):1255-1260.

[34] Ide K, Yamada H, Matsushita K, et al. Effects of green tea gargling on the prevention of influenza infection in high school students: a randomized controlled study[J]. PLoS One, 2014, 9(5):e96373.

[35] 曾琳, 褚红玲, 赵一鸣, 等. 整群随机试验在儿科研究的应用[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(7):492. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.07.004.

[36] Reilly Associates Health Outcomes Research. [http://www.reillyassociates.net]