

【专家共识】

清宣止咳颗粒治疗儿童感冒、支气管炎临床应用专家共识

杜丽娜¹, 林丽丽², 韩珊珊³, 杨燕^{1*}

1. 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045

2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210029

3. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450003

摘要: 在系统回顾、梳理清宣止咳颗粒上市以来的临床及基础研究成果的基础上, 采用国际临床医学专家共识研制方法, 通过召开专家论证会及函审, 结合现有循证证据制定本专家共识。共识对清宣止咳颗粒治疗儿童感冒、支气管炎的优势环节、给药方案与剂量疗程特点、安全性问题等进行了推荐或建议, 并通过专家会议以及函审的方式, 在全国范围内进行意见征求和同行评议, 可为指导清宣止咳颗粒的临床合理用药提供参考。

关键词: 清宣止咳颗粒; 儿童感冒; 儿童支气管炎; 临床应用; 合理用药

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 01-0153-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.01.019

Expert consensus on clinical application of Qingxuan Zhike Granule in treating children's colds and bronchitis

DU Lina¹, LIN Lili², HAN Shanshan³, YANG Yan¹

1. National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

3. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China

Abstract: On the basis of systematic review and sorting out the clinical and basic research achievements of Qingxuan Zhike Granule since its listing, the international clinical medical expert consensus development method was adopted. This expert consensus was developed by holding expert review meetings and letter reviews, combined with existing evidence-based evidence. This consensus has recommended or suggested the advantages of Qingxuan Zhike Granule in treating children's colds and bronchitis, the characteristics of drug delivery scheme and dosage course, and safety issues, and has solicited opinions and peer reviews nationwide through expert meetings and letter reviews, which can provide reference for guiding the rational clinical use of Qingxuan Zhike Granule.

Key words: Qingxuan Zhike Granules; children's colds; children's bronchitis; clinical application; rational use of drugs

清宣止咳颗粒(国药准字Z19990066)是山东名老中医张珍玉教授应用多年的经验方,由桑叶、薄荷、杏仁、桔梗、白芍、紫菀、枳壳、陈皮、甘草组方,具疏风清热、宣肺止咳的功效,于1999年获批上市,属于国家医保甲类、基药品种,对儿童和成人的呼吸道相关疾病均有明显疗效^[1-3]。根据清宣止咳颗粒多中心平行对照试验研究结果^[4],及国内文献报道^[5-6],清宣止咳颗粒单独应用或者联合化学药治疗

儿童感冒、支气管炎具有确切的临床疗效,可以缩短病程。但目前对于该药的临床应用大多定位于病例的归纳、总结,缺少规范的指导文件。本文在系统回顾、梳理清宣止咳颗粒上市以来的基础及临床研究的基础上,参照GRADE系统及汪受传教授“循证性中医临床诊疗指南研究的现状与策略”^[7]的文献评价方法,结合现有循证证据及专家经验,以名义组法形成推荐意见或共识建议,明确清宣止

收稿日期: 2023-09-04

*通信作者: 杨燕,女,教授,主任中医师,研究方向为中医药防治小儿肺脾系疾病。E-mail: yy2303@sina.com

咳颗粒治疗儿童感冒、支气管炎的优势环节、给药方案与时机、剂量疗效特点、安全性问题等,旨在提高清宣止咳颗粒临床疗效,促进合理用药,减少用药风险,形成指导性文件规范清宣止咳颗粒的临床应用,更好地发挥清宣止咳颗粒治疗感冒、咳嗽的临床疗效和安全性。

1 方法

本共识的编制目的是明确清宣止咳颗粒治疗儿童感冒、支气管炎的优势环节、以提高临床疗效,促进合理用药,减少用药风险。编制过程中临床问题的选择是在充分考虑临床研究证据和专家经验的基础上,以“清宣止咳颗粒”为主题词,全面检索中文、英文数据库,包括中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、Medline、Cochrane Library和PubMed中关于清宣止咳颗粒治疗儿童感冒、支气管炎的证据质量、疗效、服用方法、疗程、联合用药及安全性等研究,并将这些临床问题转化为PICO问题。对有证据支持的意见通过GRADE系统及汪受传教授“循证性中医临床诊疗指南研究的现状与策略”的文献评价方法进行循证评价,形成最终推荐意见;对无高质量证据支持的条目,则形成共识建议。在此基础上撰写专家共识的征求意见稿,通过专家论证会及函评方式广泛征求意见并完成同行评议和修订,形成此专家共识。

2 清宣止咳颗粒的基础研究

2.1 物质基础

清宣止咳颗粒包含9味药物,成分复杂。薄荷、陈皮、枳壳的主要化学成分为挥发性成分,通过气相色谱-质谱联用技术,从清宣止咳颗粒中共鉴定出24种挥发油成分,其中主要成分D-柠檬烯、 γ -萜品烯、L-薄荷酮和薄荷醇占挥发油总量的98%以上^[8]。芍药苷、苦杏仁苷、芦丁、柚皮苷和橙皮苷分别是白芍、杏仁、桑叶、枳壳、陈皮的主要成分。通过超高效液相色谱法已从清宣止咳颗粒中同时鉴定出这5种成分,测定芍药苷的量为 $1.129\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$,符合清宣止咳颗粒国家药品标准^[9]。

2.2 止咳化痰作用

研究表明清宣止咳颗粒能够缓解氨水引起的小鼠急性咳嗽。60只雄性ICR小鼠随机分为空白组、模型组、清宣止咳颗粒 $1、2.5、5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组和复方甘草片组,分别ig给予蒸馏水、清宣止咳颗粒和复方甘草片 $0.12\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,给药量均为 $0.02\text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$ 。给药1 h后除空白组外均给予氨水刺激。模型组小鼠较

空白组小鼠5 min内咳嗽次数增多,咳嗽潜伏期缩短,与模型组比较,清宣止咳颗粒 $1、2.5、5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组单次给药和复方甘草片组均能有效抑制氨水引起的咳嗽($P<0.01$),清宣止咳颗粒 $2.5、5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组能显著改善小鼠肺部病理改变^[10]。

清宣止咳颗粒还能够增加小鼠气管内酚红的分泌量。60只雄性ICR小鼠随机分为空白组、模型组、清宣止咳颗粒 $1、2.5、5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组、氯化铵组,分别ig给予蒸馏水、清宣止咳颗粒、氯化铵 $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,给药量均为 $0.02\text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$,连续给药4 d,末次给药0.5 h后,空白组小鼠ip生理盐水,其余各组小鼠ip 5%酚红。 $5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 清宣止咳颗粒连续给药4 d能够增加小鼠气管内酚红的排泌量($P<0.05$),提示清宣止咳颗粒多次给药具有较好的祛痰作用^[10]。

2.3 抗炎作用

清宣止咳颗粒能够减少急性肺损伤中炎症因子的释放。在气管滴注脂多糖构建小鼠急性肺损伤模型研究中,发现与脂多糖模型组比较,清宣止咳颗粒各剂量($1、2.5、5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组单次给药后小鼠肺泡灌洗液中髓过氧化物酶活性均显著降低,清宣止咳颗粒高剂量组($5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)小鼠肺泡灌洗液中白细胞介素- 1β (IL- 1β)水平和肺组织中髓过氧化物酶活性降低,推测清宣止咳颗粒可能通过抑制髓过氧化物酶活性和IL- 1β 水平缓解急性炎症,这可能是其治疗咳嗽的重要作用机制^[10]。清宣止咳颗粒也能减少白细胞介素-4(IL-4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)等炎症因子水平。以烟熏、脂多糖滴鼻、辣椒素雾化吸入等成功构建大鼠咳嗽模型后,每天1次连续ig给予不同剂量清宣止咳颗粒($0.75、1.5、3.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)15 d,与模型组比较,清宣止咳颗粒高剂量组IL-4、IL-8、TNF- α 水平降低($P<0.05$),能够显著减轻咳嗽大鼠鼻窦黏膜上皮的病理表现^[11]。

2.4 免疫调节作用

构建大鼠咳嗽模型,将大鼠随机分为空白组、模型组,清宣止咳颗粒低、中、高剂量($0.75、1.5、3.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组,连续给药15 d,结果发现高剂量清宣止咳颗粒能降低咳嗽大鼠的免疫球蛋白E(IgE)、白三烯C 4 (LTC 4)水平,提高其 γ -干扰素(IFN- γ)水平,达到调节机体免疫功能紊乱的目的,从而抑制气道慢性炎症反应^[11]。

2.5 安全性研究

2.5.1 急性毒性试验^[12] 昆明种小鼠30只,雌雄各半,禁食(不禁水)24 h后,ig给予清宣止咳流浸膏,

每天给药3次,给药总量为225 g·kg⁻¹生药,给药后观察7 d。结果小鼠均无死亡,且大小便正常,皮毛光滑,食欲良好,无任何中毒症状;将全部小鼠做大体解剖,肉眼检查内脏均无异常。进一步计算小鼠的耐受倍数,小儿用量每天生药35 g相当于35 g清宣止咳颗粒,如人体质量按20 kg计,清宣止咳流浸膏的耐受倍数为128.57倍。故可以认为清宣止咳颗粒用药剂量在临床应用为安全剂量。

2.5.2 长期毒性试验^[12] 清宣止咳颗粒长期毒性试验分为大、中、小剂量组及生理盐水对照组。大剂量组剂量为0.02 mL·g⁻¹流浸膏,相当于60 g·kg⁻¹生药,为人用剂量的34.28倍;中剂量组为0.01 mL·g⁻¹流浸膏,相当于30 g·kg⁻¹生药,为人用剂量的17.1倍;小剂量组为0.005 mL·g⁻¹流浸膏,相当于15 g·kg⁻¹生药,为人用剂量的8.57倍。生理盐水对照组剂量为0.02 mL·g⁻¹。连续观察15 d,第16天分别抽血查血常规、白细胞分类、肝、肾功能,称体质量,肉眼观察消化系统无任何异常表现;后将动物处死,取心、肝、脾、肺、肾做病理切片检查,亦无异常变化。

3 清宣止咳颗粒的临床研究

3.1 抗感冒

清宣止咳颗粒单独应用能有效改善儿童感冒风热证的临床症状,尤其改善咳嗽、痰液、咽部症状。将211例感冒风热证患儿按照多中心、区组随机、平行对照的原则分为试验组108例和对照组103例,试验组给予清宣止咳颗粒治疗,用法:1~<4岁5 g、4~<7岁7.5 g、7~14岁10 g,每天3次,对照组给予小儿宝泰康颗粒治疗,用法:3~14岁8 g,每天3次,两组均口服治疗5 d,试验组痊愈率、总有效率均高于对照组,且试验组次要症状咳嗽、痰液、咽部改变积分及次要症状总积分较对照组显著降低($P<0.05$)^[4]。

清宣止咳颗粒联合奥司他韦可以缩短甲型流行性感冒患儿的相关症状持续时间,且具有良好的安全性。将104例甲型流感患儿随机分为对照组和治疗组各52例。对照组患儿口服磷酸奥司他韦颗粒,每日10:00及20:00各1次,体质量≤15 kg,30 mg;体质量>15~23 kg,45 mg;体质量>23~40 kg,60 mg;体质量>40 kg,75 mg。治疗组在对照组治疗基础上口服清宣止咳颗粒,1~<4岁5 g、4~<7岁7.5 g、7~14岁10 g,每天3次。两组均连续治疗5 d,两组总有效率比较差异无统计学意义,但治疗组发热、咽喉肿痛、卡他症状及头身疼痛持续时间均较对照组明显缩短^[13]。

3.2 治疗支气管炎

清宣止咳颗粒可以辅助治疗小儿急性支气管炎。将80例符合西医急性支气管炎诊断标准和中医风热犯肺证咳嗽的患儿随机分为对照组和治疗组,各40例,两组均采用抗感染治疗,并根据伴随症状予以解痉止咳、化痰、退热等对症支持治疗,治疗组在对照组治疗的基础上口服清宣止咳颗粒,两组疗程共7 d,治疗组总有效率明显高于对照组,治疗组咳嗽消失时间、体温恢复正常时间、其他伴随症状改善时间均较对照组短^[14]。

清宣止咳颗粒联合头孢克洛颗粒可减轻儿童慢性支气管炎的临床症状。90例慢性支气管炎患儿随机分为对照组和治疗组,各45例,对照组口服头孢克洛颗粒7 d,治疗组在对照组的基础上加用清宣止咳颗粒口服7 d,治疗组患儿咳嗽、肺啰音、咯痰、喘息消失时间均短于对照组($P<0.05$),治疗组血清IL-6、TNF- α 水平低于对照组,血清前白蛋白水平高于对照组($P<0.05$),提示两者联用可减轻慢性支气管炎儿童临床症状,降低其炎症反应^[15]。

4 共识推荐意见、共识建议

推荐意见依据2001年国际感染论坛(ISF)提出的Delphi分级标准,推荐级别分为A~E级,其中A级最高(表1)^[16],依据见表2^[7]。《清宣止咳颗粒治疗儿童感冒、支气管炎临床应用专家共识》达成以下共识推荐意见和共识建议,见表3、4。

表1 推荐级别分级标准

Table 1 Recommended level grading standards	
级别	分级标准
A	至少有2项I级研究结果支持
B	仅有1项I级研究结果支持
C	仅有II级研究结果支持
D	至少有1项III级研究结果支持
E	仅有IV级或V级研究结果支持

表2 文献分级依据

Table 2 Classification criteria for literature basis	
研究级别	分级依据
I	大样本、随机研究,结果清晰,假阳性或假阴性的错误很低
II	小样本、随机研究,结果不确定,假阳性和(或假阴性的错误较高
III	非随机,同期对照研究和古今中医专家共识
IV	非随机,历史对照和当代中医专家共识
V	病例报道,非对照研究和专家意见

表3 共识推荐意见

Table 3 Consensus recommendation opinion form

序号	共识条目	推荐级别	强推荐投票	弱推荐投票
			结果	结果
1	清宣止咳颗粒具有疏风清热,宣降肺气、化痰止咳的作用,能有效治疗儿童感冒、支气管炎	A	15/15	0/15
2	清宣止咳颗粒的主要适用证候是外感风热所致的咳嗽、咯痰、发热,或鼻塞、流涕、微恶风寒、咽红或痛、舌质红、苔薄黄、脉浮数、指纹浮紫	A	15/15	0/15
3	清宣止咳颗粒可以有效改善患儿咳嗽、痰多、咽红肿痛等症状	A	12/15	3/15
4	清宣止咳颗粒可以改善发热,缩短体温恢复时间	B	10/15	5/15
5	清宣止咳颗粒可以改善实验室指标(C反应蛋白、降钙素原)	D	6/15	9/15
6	用法用量:温水冲服,1~<4岁每次5g,4~<7岁每次7.5g,7~14岁每次10g,每日3次	A	15/15	15/15
7	清宣止咳颗粒的治疗疗程5~7d	A	13/15	2/15
8	清宣止咳颗粒可与利巴韦林颗粒、炎琥宁注射液等中、化学药进行联合用药	C、D	4/15	11/15

表4 共识建议概要

Table 4 Summary of consensus recommendations

序号	共识条目	推荐强度
1	清宣止咳颗粒可单独使用	建议
2	服用清宣止咳颗粒可能出现的不良反应主要表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻、瘙痒、皮疹等,可通过停药缓解	建议
3	对清宣止咳颗粒及所含成分过敏者禁用;风寒感冒者禁用;糖尿病者禁用。脾虚易腹泻者慎用。服药期间忌辛辣、生冷、油腻食物	建议

5 适用范围

本共识明确了清宣止咳颗粒治疗儿童感冒、支气管炎临床应用的人群特征、证候特点、用法用量、疗程、疗效、合并用药、注意事项、使用建议和用药禁忌等,并说明临床应用的安全性。

本共识供各级中、西医院在中医科、儿科、内科、呼吸科等在内的临床医护人员使用清宣止咳颗粒治疗儿童感冒、支气管炎时参考。

6 纳入基药、医保目录及《中国药典》情况

2012年、2018年清宣止咳颗粒被收入《国家基本药物目录》化痰、止咳、平喘剂;2009年、2017年、2019年、2021年被收入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》宣肺止咳剂(甲类);2011年被收入国家中医药管理局医政司主编的《24个专业105个病种中医诊疗方案》推荐用于风热犯肺证;2015年被中华中医药学会主编的《中医临床诊疗指南释义·儿科疾病分册》推荐用于风热感冒证;2017年被中华中医药学会主编的《中医药单用/联合抗生素治疗小儿急性上呼吸道感染临床实践指南》推荐用于风热夹痰证的治疗^[17];2020年被全国中医药高等教育中医儿科学专业规划教材《中医儿科学》推荐用于治疗风热咳嗽证;2020年被“十三五”规划教材《中医儿科学》推荐用于治疗小儿感冒夹痰证及

外感风热咳嗽;2021年被全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材《中医儿科学》推荐用于风热感冒夹痰证和风热咳嗽证的治疗。

7 清宣止咳颗粒的临床应用建议

7.1 辨证使用

感冒或支气管炎凡辨证为风热证者^[18],均可使用清宣止咳颗粒进行治疗。

7.1.1 风热袭表证 发热,恶风,有汗或少汗,鼻塞,流浊涕,喷嚏,咳嗽,痰稠色白或黄,面色红赤,哭闹不安或烦躁不宁,头痛,口渴,咽红肿痛,小便黄赤,舌质红,苔薄黄,脉浮数,指纹浮紫。

7.1.2 风热犯肺证 咳嗽不爽,痰稠色黄难咯,鼻流浊涕,发热,恶风,有汗,咽痛,口渴,头痛,舌质红,苔薄黄,脉浮数或指纹浮紫。

7.2 辨病使用

7.2.1 感冒 清宣止咳颗粒可单独使用(推荐级别:A级)^[4,19];也可与炎琥宁注射液(推荐级别:D级)^[20]、利巴韦林颗粒(推荐级别:C级)^[21]等中、化学药联合用药。口服,1~<4岁每次5g,4~<7岁每次7.5g,7~14岁每次10g,每日3次;温水冲服,疗程5d。

7.2.2 支气管炎 清宣止咳颗粒可以联合氨溴特

罗口服液等辅助治疗支气管炎(推荐级别:C级)^[22]。口服,1~<4岁每次5 g、4~<7岁每次7.5 g、7~14岁每次10 g,每日3次;温水冲服,疗程7 d。

7.3 不良反应

说明书载不良反应为“尚不明确”。共识建议的不良反应为恶心、呕吐、腹痛、腹泻、瘙痒、皮疹等,并可通过停药来缓解。建议结合临床不良反应监测报告(共识建议)。

发表于2016年的《清宣止咳颗粒与盐酸氨溴索口服液联合治疗小儿急性上呼吸道感染的疗效观察》^[23]显示,84例患儿,显效64例,有效20例,无效2例,总有效率为97.67%,无1例出现不良反应。发表于2015年的《清宣止咳颗粒治疗儿童上呼吸道感染伴发热疗效对比观察》^[24]显示,49例患儿均未发生不良反应。发表于2021年的《清宣止咳颗粒治疗儿童感冒风热证临床研究》^[4]显示,108例患儿总有效率为98.15%,整个临床试验过程中,仅发生2例不良事件,为轻度腹泻,给予对症止泻后缓解,生命体征及实验室检查未见有明显临床意义的改变。

国家药品不良反应监测中心检索显示,2018—2021年共400例服用清宣止咳颗粒患者出现不良反应表现为腹泻、皮疹、恶心、呕吐,近4年不良反应发生率均属于十分罕见范围。

7.4 禁忌

共识建议对清宣止咳颗粒及所含成分过敏者禁用;风寒感冒者禁用;糖尿病者禁用。脾虚易腹泻者慎用。

7.5 注意事项

根据药品说明书,注意事项包括:(1)忌食辛辣、生冷、油腻食物。(2)服药3 d症状无缓解或出现病情变化,应去医院及时就诊。(3)本品性状发生改变时禁止使用。(4)儿童必须在成人监护下使用。(5)婴儿应在医师指导下使用。(6)请将本品放在儿童不能接触的地方。(7)如正在使用其他药品,使用本品前请咨询医师或药师。

专家共识无补充注意事项。

8 结语

儿童的呼吸道结构和功能尚未发育完全,较成人更容易出现呼吸系统疾病。现有临床研究已证实,清宣止咳颗粒对儿童感冒、咳嗽风热犯肺证有明显疗效,但尚待更多的临床随机对照试验研究进一步证明。

首席临床专家:杨燕(首都医科大学附属北京儿童医院)

主要起草人:杜丽娜(首都医科大学附属北京儿童医院)

共同起草人:杜丽娜(首都医科大学附属北京儿童医院)、林丽丽(南京中医药大学)、韩姗姗(河南中医药大学第一附属医院)、杨燕(首都医科大学附属北京儿童医院)

专家组(按姓氏笔画顺序):丁樱(河南中医药大学第一附属医院)、艾军(广西中医药大学)、任献青(河南中医药大学第一附属医院)、闫永彬(河南中医药大学第一附属医院)、孙丽平(长春中医药大学附属医院儿童诊疗中心)、杨燕(首都医科大学附属北京儿童医院)、汪受传(南京中医药大学附属医院)、张霞(河南中医药大学第一附属医院)、陈争光(深圳市儿童医院)、赵霞(南京中医药大学附属医院)、崔霞(北京中医药大学第三附属医院)、隆红艳(南京中医药大学附属南京中医院)、廖颖钊(深圳市中医院)、薛征(上海中医药大学附属市中医医院)、戴启刚(南京中医药大学附属医院)

工作组:杜丽娜(首都医科大学附属北京儿童医院)、林丽丽(南京中医药大学)、韩姗姗(河南中医药大学第一附属医院)、杨燕(首都医科大学附属北京儿童医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 朱叶牡,李成,杨祥友,等.清宣止咳颗粒联合乙酰半胱氨酸泡腾片治疗慢性阻塞性肺疾病临床观察[J].光明中医,2020,35(10):1547-1549.
Zhu Y M, Li C, Yang X Y, et al. Clinical observation on the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with Qingxuan Zhike Granules combined with Acetylcysteine Effervescent Tablets [J]. Guangming J Chin Med, 2020, 35(10): 1547-1549.
- [2] 朱恒前.慢性阻塞性肺疾病的临床治疗观察与分析[J].中国实用医药,2020,15(34):106-108.
Zhu H Q. Observation and analysis of clinical treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. China Pract Med, 2020, 15(34): 106-108.
- [3] 冯长洁,张晓俞,白建强,等.清宣止咳颗粒联合多西环素治疗儿童支原体肺炎的临床研究[J].现代药物与临床,2023,38(10):2495-2499.
Feng C Q, Zhang X Y, Bai J Q, et al. Clinical study on Qingxuan Zhike Granules combined with doxycycline in treatment of mycoplasma pneumonia in children [J]. Drugs Clin, 2023, 38(10): 2495-2499.
- [4] 杜丽娜,杨燕,牟青慧,等.清宣止咳颗粒治疗儿童感冒

- 风热证临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 1157-1160.
- Du L N, Yang Y, Mou Q H, et al. Clinical study of Qingxuan Zhike Granules in the treatment of children with cold of wind-heat syndrome [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(2): 1157-1160.
- [5] 刘明博, 王正花, 齐永超, 等. 清宣止咳颗粒辅助治疗儿童急性上呼吸道感染的效果 [J]. 西北药学杂志, 2023, 38(2): 180-184.
- Liu M B, Wang Z H, Qi Y C, et al. Effects of Qingxuan Zhike Granules in adjuvant treatment of children with acute upper respiratory infection [J]. Northwest Pharm J, 2023, 38(2): 180-184.
- [6] 张红, 刘莹, 李劲松. 清宣止咳颗粒治疗小儿上呼吸道感染的效果 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(30): 132-135.
- Zhang H, Liu Y, Liu J S. Effect on Qingxuan Zhike Particles in the treatment of children with up-per respiratory infection [J]. China Med Herald, 2015, 12 (30): 132-135.
- [7] 汪受传, 虞舜, 赵霞, 等. 循证性中医临床诊疗指南研究的现状与策略 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(11): 2759-2763.
- Wang S C, Yu S, Zhao X, et al. From Status and strategies of evidence-based guidelines for clinical practice in traditional Chinese medicine [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2012, 27(11): 2759-2763.
- [8] 张皖晋, 张春磊, 葛海涛, 等. 清宣止咳颗粒挥发油原料药的化学成分鉴定 [J]. 海峡药学, 2019, 31(9): 62-65.
- Zhang W J, Zhang C L, Ge H T, et al. Analysis of volatile components from Qingxuan Zhike Granules Oil by GC-MS [J]. Strait Pharm J, 2019, 31(9): 62-65.
- [9] 乔张潮, 蒋志涛. 超高效液相色谱法同时测定清宣止咳颗粒中5种有效成分的含量 [J]. 西北药学杂志, 2020, 35(5): 659-663.
- Zhang C, Jiang Z T. Simultaneous determination of 5 active ingredients in Qingxuanzhike Granules by UPLC [J]. Northwest Pharm J, 2020, 35(5): 659-663.
- [10] 梁婷, 黄露, 曹征宇. 清宣止咳颗粒止咳、祛痰、抗炎作用评价 [J]. 中成药, 2022, 44(2): 410-415.
- Liang T, Huang L, Cao Z Y. Evaluation on antitussive, expectorant and anti-inflammatory effects of Qingxuan Zhike Granules [J]. Chin Tradit Patent Med, 2022, 44(2): 410-415.
- [11] 乔燕, 朱潇潇, 吴建元, 等. 清宣止咳颗粒对咳嗽大鼠抗炎和免疫调节的影响 [J]. 中成药, 2020, 42(2): 511-513.
- Qiao Y, Zhu X X, Wu J Y, et al. Effects of Qingxuan Zhike Granules on anti-inflammatory and immune regulation in rats with cough [J]. Chin Tradit Patent Med, 2020, 42(2): 511-513.
- [12] 山东医科大学附属医院. 清宣止咳颗粒药理研究 [R]. 1995.
- Affiliated Hospital of Shandong Medical University. Pharmacological Study on Qingxuan Zhike Granules [R]. 1995.
- [13] 朱万青, 李伟伟, 王丹谊, 等. 清宣止咳颗粒联合奥司他韦治疗儿童甲型流行性感冒的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(4): 874-877.
- Zhu W Q, Li W W, Wang D Y, et al. Clinical observation of Qingxuan Zhike Granules combined with oseltamivir phosphate in treatment of influenza A in children [J]. Drugs Clin, 2023, 38(4): 874-877.
- [14] 刘玉玲, 何慧珍, 李琳, 等. 清宣止咳颗粒辅助治疗小儿咳嗽风热犯肺证40例临床观察 [J]. 中医儿科杂志, 2023, 19(1): 48-50.
- Liu Y L, He H Z, Li L, et al. Clinical observation on 40 cases of cough in children with wind-heat invading lung syndrome treated by Qingxuan Zhike Keli as adjuvant treatment [J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2023, 19(1): 48-50.
- [15] 伍洪华, 张艺宁, 王亨. 清宣止咳颗粒联合头孢克洛治疗儿童慢性支气管炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(1): 126-130.
- Wu H Y, Zhang Y N, Wang T. Clinical study on Qingxuan Zhike Granules combined with cefaclor in treatment of chronic bronchitis in children [J]. Drugs Clin, 2023, 38 (1): 126-130.
- [16] Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. The international sepsis forum [J]. Intensive Care Med, 2001, 27(Suppl 1): S1-S134.
- [17] 中华中医药学会. 中医药单用/联合抗生素治疗常见感染性疾病临床实践指南·小儿急性上呼吸道感染 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017.
- China Association of Chinese Medicine. Clinical Practice Guide on Traditional Chinese Medicine Along or Combined with Antibiotics for Patients with Acute Upper Respiratory Infection in Children [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2017.
- [18] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- China Association of Chinese Medicine. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Common Diseases of Pediatrics in Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2012.
- [19] 山东省中医药研究所. 清宣止咳颗粒治疗小儿外感风热咳嗽II期临床试验总结 [R]. 1998.
- Shandong Institute of Traditional Chinese Medicine. II Period Clinical Trial of Qingxuan Zhike Granule in treating Children with wind-heat cough [R]. 1998.

- [20] 曾丽赭, 陈召金, 陆映昭, 等. 清宣止咳颗粒联合炎琥宁治疗小儿急性上呼吸道感染的效果分析 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(22): 3-5.
- Zeng L Y, Chen Z J, Lu Y Z, et al. Clinical analysis of Qingxuan Zhike Granule combined with Yanhuning in the treatment of acute upper respiratory tract infection in children [J]. Chin Foreign Med Res, 2019, 17(22): 3-5.
- [21] 张红, 刘莹, 李劲松. 清宣止咳颗粒治疗小儿上呼吸道感染的效果 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(30): 132-135.
- Zhang H, Liu Y, Li J S. Effect on Qingxuan Zhike Particles in the treatment of children with upper respiratory infection [J]. China Med Herald, 2015, 12(30): 132-135.
- [22] 张建玉, 杜光瑜, 秦小刚. 清宣止咳颗粒联合氨溴特罗口服液治疗小儿支气管炎临床疗效观察 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(11): 78-79.
- Zhang J Y, Du G Y, Qin X G. Clinical observation on the therapeutic effect of Qingxuan Zhike Granule combined with ambroxol oral solution in the treatment of pediatric bronchitis [J]. J Prev Med Chin PLA, 2019, 37(11): 78-79.
- [23] 洪凡青. 清宣止咳颗粒与盐酸氨溴索口服液联合治疗小儿急性上呼吸道感染的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(5): 588-590.
- Hong F Q. Observation on efficacy of Qingxuan Cough Granules combined with Ambroxol Hydrochloride Oral Solution in treatment of children with acute upper respiratory infection [J]. Eval Anal Drug-Use Hosp China, 2016, 16(5): 588-590.
- [24] 于依湘, 张则玮. 清宣止咳颗粒治疗儿童上呼吸道感染伴发热疗效对比观察 [J]. 人民军医, 2015, 58(11): 1322-1323.
- Yu Y X, Zhang Z W. Comparative observation on the curative effect of Qingxuan Zhike Granules on upper respiratory tract infection with fever in children [J]. People's Milit Surg, 2015, 58(11): 1322-1323.

[责任编辑 李红珠]