

【 评价指南 】

中药治疗儿童功能性腹痛临床研究技术要点

李禹言¹, 胡思源^{2*}, 武建婷¹

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

摘要: 功能性腹痛是学龄期儿童常见的功能性胃肠病, 也是中医药治疗的优势病种之一。在参考国内外最新诊疗方法、专业权威著作、最新学术进展的基础上, 结合本机构多年的临床试验设计与实践经验, 重点介绍了中药治疗儿童功能性腹痛的临床研究策略、设计与评价的技术要点, 以期治疗该病的中药临床试验设计提供参考。

关键词: 中药; 儿童用药; 功能性腹痛; 临床试验设计

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 10- 1386 - 03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.004

Key technologies of clinical study of traditional Chinese medicine on pediatric functional abdominal pain

LI Yu-yan¹, HU Si-yuan², WU Jian-ting¹

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Functional abdominal pain is one of the most common problems in functional gastrointestinal disorders, and it's also one of the diseases benefit most from traditional Chinese medicine (TCM) treatment. This paper illustrates some key considerations on the study design of traditional Chinese medicine intended for the treatment of FAP based on the latest treatment and evaluation guidelines, technical guidance, professional authority works as well as the latest clinical studies, and combined with experience of clinical trial design. It hopes to offer helps for research designers in this genera.

Key words: traditional Chinese medicine; pediatric drugs; functional abdominal pain; clinical trial designs

儿童功能性腹痛 (functional abdominal pain, FAP) 是以腹痛为主要表现、学龄期儿童常见的功能性胃肠病, 罗马IV标准称为“功能性腹痛-非其他特指 (FAP-NOS)”^[1-2]。其发病机制存在着生物-社会-心理模式、脑肠轴和遗传因素等, 多认为由精神性因素引起, 其症状与胃肠动力改变、内脏敏感性增加、黏膜免疫和炎症反应功能改变、中枢神经系统和肠神经系统调节功能改变等多种因素相关^[3-4]。流行病学研究结果表明 FAP 在 4~18 岁儿童的发病率为 0.5%~7.5%, 女童多见; 平均 35%~38% 的小学生报告每周有腹痛, 但腹痛儿童中仅 2%~3% 就诊; 在三级医院就诊并诊断为 FAP 的患儿中, 符合

FAP-NOS 罗马标准者占 5%~15%^[2, 5]。

儿童 FAP 的治疗目标在于恢复患儿正常的生活方式, 主要治疗药物包括解痉药、抗抑郁药、抗组胺药、纤维素、肠道微生态制剂等; 非药物疗法主要包括饮食调节、心理行为干预 (如行为-认知疗法)、催眠疗法等^[1, 5-6]。中医学认为 FAP 属于“腹痛”范畴, 临床常见证候为脾胃虚寒、寒凝腹痛、食积腹痛、肠胃实热、气滞血瘀。有研究表明中医药在改善腹痛症状、减少复发等方面疗效显著, 且不良反应少^[7-8]。为此, 笔者所在的课题组在收集国内外资料的基础上, 结合临床科研实践, 总结了中药治疗儿童功能性腹痛的临床研究技术要点, 以期

收稿日期: 2017-07-22

作者简介: 李禹言 (1990—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新药临床评价。Tel: 15981999172 E-mail: leeyuyan@qq.com

*通信作者 胡思源, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为中药新药临床评价方法学。Tel: (022)27986262 E-mail: husiyuan1963@sina.com

为本病的中药临床试验设计提供借鉴。

1 研究策略

治疗儿童 FAP 的中药临床研究的目的一般以改善腹痛症状为主,以腹痛的发作频率、严重程度、持续时间,以及疾病痊愈率、复发率等为评价指标。同时,还可以通过随访,观察其远期治疗效果。药物的安全性评价也是试验的主要目的之一。

2 试验总体设计

一般采用随机双盲、平行对照、多中心临床研究的方法。FAP 属于功能性疾病,目前缺乏公认有效的阳性对照药,且主观评价指标的安慰剂效应明显,故推荐采用安慰剂对照。如选择传统中成药制剂做“阳性”对照,建议采用界值为 0 的优效设计。

3 诊断标准

儿童 FAP 的诊断,推荐采用功能性胃肠病的罗马 IV 标准^[2]。诊断前,至少有 2 个月症状符合以下所有条件,且每个月至少发生 4 次腹痛:①发作性或持续性腹痛,不只是在生理情况时发作(如进食、月经期);②不符合肠易激综合征、功能性消化不良或腹型偏头痛的诊断标准;③经适度的评估,症状不能完全用其他疾病情况来解释。

本病的诊断需要排除器质性疾病,一般参照国际腹痛患儿“红旗征(red flags)”^[9],即引起儿童/青少年慢性腹痛的病史和临床症状的原因,检测血常规、红细胞沉降率或 C 反应蛋白(CRP)、便常规+潜血、尿常规和尿培养,甚至生化检查(包括肝肾和胰腺功能)等。怀疑糖吸收不良,可通过氢呼气实验予以确诊。若没有报警症状,则腹部超声和 X 线检查价值相对较小^[1]。同时,需要注意不同的功能性胃肠病的重叠现象,以及引起症状性腹痛的其他疾病,如上呼吸道感染,化脓性扁桃体炎,肝、胆疾病,泌尿系统疾病,腹型紫癜等。

腹痛或不适症状符合 FAP-NOS 的罗马标准,体格检查结果和生长曲线正常,且无预期外的体质量下降、贫血或非便秘相关的便血,常提示 FAP-NOS 诊断。

4 中医辨证标准

建议参考“十二五”规划教材《中医儿科学》^[10]中的腹部中寒、乳食积滞、胃肠结热、脾胃虚寒、气滞血瘀的腹痛证候分类,由专家组讨论制定。

5 受试者的选择

根据试验目的、处方特点及临床前研究结果,选择合适的纳入病例标准,包括符合罗马 IV 诊断标

准和适用的中医证候标准。此外,还应符合伦理学要求。FAP 为儿童、青少年易患疾病,受试儿童年龄一般选择 4~13 岁^[11-13]。腹痛程度为评估本病是否具有治疗价值和进行有效性评价的重要指标,一般对其下限做出限定,如视觉模拟评分(VAS)≥4 分等^[14]。

排除标准需要根据适应症及其鉴别诊断情况,并考虑有效性评价、受试者安全、试验依从性等情况合理制定。一般包括:①排除腹腔内器质性疾病患者,如胃肠感染(急性阑尾炎、结肠炎等)、胃肠道梗阻、慢性肠套叠等;②其他功能性腹痛病(FAPD)患者,如功能性消化不良(FD)、肠易激综合征(IBS)和腹型偏头痛(AM)等;③出现警报症状,即发热、出血、贫血、非刻意性的体质量下降或体格检查发现的无法用功能性胃肠病来解释的腹部包块;④伴有明显精神心理障碍的患儿;⑤合并严重心、肝、肾、消化及造血系统等严重原发病者;⑥对试验药物或其成分过敏者;⑦研究者认为不适宜入组者。

6 基础治疗与合并用药

因行为疗法、催眠疗法、饮食调控等非药物治疗对于 FAP 也有一定的治疗效果,可以选择这些疗法作为基础治疗。试验过程中,为避免干扰被试药物的有效性评价,一般不允许合并使用解痉药、抗抑郁药、抗组胺药、益生菌等。

7 试验流程

因本病与精神紧张、学习压力、受凉等因素有关,可以设计为期 1 周的安慰剂导入期。导入期后仍有腹痛症状者方可入组。应根据试验目的、观测需要和试验药物(包括对照药)的作用特点等,合理设定疗程。疗程一般设定为 4 周^[12-13, 15-17]。可以在治疗 2 周时设立中间访视点。本病大多呈慢性发作性病程,可以设置一定的有效性随访期,一般随访至用药后 1~3 个月。

8 有效性评价

建议将腹痛发作频率作为主要疗效评价指标,腹痛发作时间、腹痛发作程度,以及疾病综合疗效、中医证候积分或疗效为次要指标。如观察其远期疗效,还可以选用复发率作为评价指标^[11-13]。对于腹痛发作频率,建议以每周疼痛天数为计算单位。腹痛发作时间以 1 周内疼痛程度最重 1 天的累积疼痛时间来评估。根据本病特点,可将疼痛时间分为 < 15 min、15~30 min、>30 min 3 个等级。腹痛严重

程度的评估,建议采用NRS-11或VAS评分法^[18]。如果允许<4岁儿童入组,可以采用Wong-Baker的面部表情量表法(WBS)来评估婴幼儿的腹痛严重程度^[15-16,19]。中医证候疗效及单项症状疗效评价仍多依靠中医证候评分,参照《中药新药临床研究指导原则》,沿用传统的尼莫地平法进行评价^[18]。

9 结语

本文概述了学界对儿童FAP的最新认识和中药的临床应用与研究价值,从研究策略、试验总体设计、诊断标准、受试者选择、有效性和安全性评价及试验流程等方面,对FAP中药临床试验技术要点进行了分析和总结,归纳出了试验设计中的关键问题,希望能给从事儿童FAP临床试验的研究者和申办者以借鉴,为治疗该病开发出更多安全有效的儿童用药。

参考文献

- [1] 德罗斯曼,柯美云.罗马III功能性胃肠病[M].方秀才,译.第3版.北京:科学出版社,2008:649-665.
- [2] 德罗斯曼.罗马IV功能性胃肠病肠-脑互动异常[M].方秀才,侯晓华,译.北京:科学出版社,2016:917-937.
- [3] 王宝西.儿童功能性腹痛[J].实用儿科临床杂志,2008,23(7):484-486.
- [4] 徐书珍,初建芳,于永锋.儿科疾病症状鉴别诊断学[M].第2版.北京:军事医学科学出版社,2011:219-221.
- [5] 王宝西.腹痛相关性功能性胃肠病[J].中国实用儿科杂志,2014,29(5):339-344.
- [6] Korterink J, Devanarayana N M, Rajindrajith S, et al. Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(3): 159-171.
- [7] 韦汉鹄,谢胜.小儿功能性腹痛的中医诊疗进展[J].世界华人消化杂志,2015,23(8):1266-1271.
- [8] 孙亚峰,何增洪,刘丽.中医药治疗小儿再发性腹痛临床研究进展[J].中国中医药科技,2012,19(6):574-575,518.
- [9] Motamed F, Mohsenipour R, Seifirad S, et al. Red flags of organic recurrent abdominal pain in children: study on 100 subjects [J]. Iranian J Pediatr, 2012, 22(4): 457.
- [10] 汪受传,虞坚尔.普通高等教育“十二五”国家级规划教材:中医儿科学[M].第9版.北京:中国中医药出版社,2012:113-118.
- [11] 陈永辉,凌科,高晓林.温中止痛方治疗儿童功能性腹痛临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(14):317-319.
- [12] 姚伟光,陈青,江春燕.芍药甘草汤治疗儿童功能性腹痛的疗效观察[J].浙江中医药大学学报,2015(6):470-472.
- [13] 帅粉荣.温脾健胃颗粒治疗小儿功能性腹痛临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2012,14(5):178-179.
- [14] 曹卉娟,邢建民,刘建平.视觉模拟评分法在症状类结局评价测量中的应用[J].中医杂志,2009(7):600-602.
- [15] Pourmoghaddas Z, Saneian H, Roohafza H, et al. Mebeverine for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial [J]. Biomed Res Int, 2014: 191026. doi: 10.1155/2014/191026.
- [16] Roohafza H, Pourmoghaddas Z, Saneian H, et al. Citalopram for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial [J]. Neurogastroenterol Motil, 2014, 26(11): 1642-1650.
- [17] Romano C, Ferrau V, Cavataio F, et al. Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP) [J]. J Paediatr Child Health, 2014, 50(10): E68-E71.
- [18] 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,2002:29-31.
- [19] Tomlinson D, von Baeyer C L, Stinson J N, et al. A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children [J]. Pediatrics, 2010, 126(5): e1168-e1198.