

## 儿童功能性腹痛药物随机对照试验设计要素的文献研究

张婵婵, 郭恒昌, 蔡秋晗, 光军秀, 伍戈, 胡思源\*

天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

**摘要:** **目的** 系统评估儿童功能性腹痛药物临床试验的设计要素, 通过标准化试验设计, 为不同试验结果的比较提供一定的可行性。**方法** 检索PubMed、Cochrane以及EMBASE数据库, 纳入儿童功能性腹痛的随机对照临床研究文献, 采用罗马诊断标准, 干预措施为药物, 语种为英文。**结果** 检索出文献561篇, 最终纳入14项研究, 均以改善腹痛及其相关症状为主要试验目的, 其中改善腹痛12项(85.71%); 均采用随机、安慰剂对照、优效性检验, 13项为双盲, 1项未提及, 8项设计了样本量估算, 5项为多中心试验; 诊断采用罗马II标准4项(28.57%), 罗马III标准10项(71.43%); 干预措施依次为益生菌9项(64.29%)、抗抑郁药2项(14.29%), 以及抗过敏药、解痉药、促胃肠动力药各1项(各占7.14%); 6项设计了导入期, 时长为1~4周; 疗程为2周1项(7.14%), 4周10项(71.43%), 8周2项(14.29%), 12周1项(7.14%); 10项设计了随访, 时长为4周~6个月; 5项(35.71%)的主要有效性指标为腹痛程度和据此定义的治疗成功或应答, 4项(28.57%)为腹痛程度、频率, 3项(21.43%)为腹痛程度、频率和持续时间, 2项为基于量表的症状改善情况; 腹痛评价, 采用面部表情量表法(WBS或FPS)9项(64.29%), 视觉模拟评分量表(VAS)或疼痛数字评分法(NRS-11)5项(35.71%), 同时采用VAS和FPS1项(7.14%)。全部研究的主要安全性指标均为不良事件的发生率。**结论** 纳入研究的文献信息完善、质量较高, 结果涵盖了儿童功能性腹痛临床研究设计的基本要素, 具有一定的借鉴价值。

**关键词:** 功能性腹痛; 儿童患者; 随机对照试验; 试验设计

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)12-2171-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.007

## A literature research on design elements in randomized controlled trials of children with functional abdominal pain drug

ZHANG Chanchan, GUO Hengchang, CAI Qiuhan, GUANG Junxiu, WU Ge, HU Siyuan

First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the design points of clinical trials of children with functional abdominal pain, and to provide certain feasibility for comparison with different trial results through standardized trial design. **Methods** The PubMed, Cochrane and EMBASE databases were searched. Studies were included if it was a randomized controlled clinical study of children with functional abdominal pain. The Rome diagnostic criteria were used, the intervention was a drug and the language was English. **Results** A total of 561 articles were found and 14 were eventually included. All 14 studies were aimed at improving abdominal pain and related symptoms, including 12 (85.71%) cases of abdominal pain. All studies were randomized, placebo-controlled, and superiority trial. 13 items were double-blind, one item was not mentioned, eight items were designed for sample size estimation, and five items were multi-central trial; Roman II standard was used for four (28.57%) items, Rome III standard in 10 (71.43%) items; interventions followed by probiotics 9 (64.29%), antidepressants 2 (14.29%), and one item with antiallergic, antispasmodic and gastrointestinal motility drugs (7.14% each); six studies designed the introduction period, the duration was 1-4 weeks; the course of treatment was one (7.14%) item at 2 weeks, 10 (71.43%) item at 4 weeks, 2 (14.29%) items at 8 weeks and one (7.14%) item at 12 weeks; 10 studies designed follow-up with duration 4 weeks to 6 months; the main efficacy indicators of 5 (35.71%) items were the degree of abdominal pain and the treatment success or response based on it, 4 (28.57%) items were the degree and frequency of abdominal pain, 3 (21.43%) items were the degree, frequency and duration of abdominal pain, and 2 items were based on the

收稿日期: 2018-10-30

第一作者: 张婵婵(1991—), 女, 硕士研究生, 研究方向为儿童中药临床评价。Tel: 18222951175 E-mail: 1461974464@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临床评价方法学。Tel: (022)27986262 E-mail: husiyuan1963@sina.com

improvement symptoms of the scale. In abdominal pain evaluation, 9 (64.29%) items were used facial expression scale method (WBS or FPS), 5 (35.71%) items by visual analog scale score (VAS) or pain digital score method (NRS-11), and one (7.14%) item by using VAS and FPS 1. The main safety indicators for all studies were the incidence rate of adverse events. **Conclusion** The literature information included in the study is perfect and the quality is high. The results cover the basic elements of clinical research design of functional abdominal pain in children, and have certain reference value.

**Key words:** functional abdominal pain; children patient; randomized controlled trial; clinical trial design

功能性腹痛(functional abdominal pain, FAP)是儿科常见的功能性胃肠病,最早见于罗马 II 标准。罗马 III 标准仍将其作为一种独立疾病,归类于功能性腹痛病(FAPDs)范畴。2016年,罗马 IV 标准沿用了 FAPDs 的分类,但将 FAP 更名为功能性腹痛-非其他特指(FAP-NOS),作为临床研究用病名。本病发病率较高,全球约 3.5% 儿童确诊,国内 4~18 岁儿童的发病率为 0.5%~7.5%,其中女童更为多见<sup>[1-2]</sup>。其发病机制复杂,与内脏高敏感、胃肠动力异常、心理因素及食物不耐受等因素具有相关性<sup>[3-4]</sup>。

近年来,国内关于儿童 FAP 的临床研究文献越来越多,但试验设计差异较大<sup>[5-8]</sup>,给试验结果评估及二次文献研究带来了不利影响。为此,本课题组系统检索了 1991—2018 年发表在国外期刊中的相关英文文献,对其试验设计要素进行归类整理与分析,以期通过今后的标准化临床研究设计,为不同试验结果之间的比较提供可行性。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

(1)按照罗马 II、III、IV 标准,诊断为 FAP 或诊断为 FAPD 但包含 FAP 患儿者;(2)受试人群年龄在 4~18 岁;(3)干预措施为药物;(4)研究类型为随机对照试验;(5)发表语种为英语。

### 1.2 排除标准

(1)重复发表的文献;(2)非临床随机对照研究(如动物实验、综述、个案报道或单臂临床试验等),或半随机对照试验;(3)非药物试验(如认知行为疗法、催眠疗法及饮食干预等);(4)试验设计有明显错误或无法提取信息的文献。

### 1.3 检索策略

检索 Pubmed、Cochrane 和 EMBASE 数据库中的临床研究,检索时间为 1999 年 1 月 1 日—2018 年 9 月 30 日。检索词:“functional abdominal pain”、“FAP”、“functional abdominal pain disorders”、“FAPD”、“random”、“RCT”、“child”等。检索式以 PubMed 为例,见表 1。

表 1 PubMed 检索式

Table 1 Search strategy in PubMed

#1	functional abdominal pain [Mesh]
#2	functional abdominal pain disorders [Mesh]
#3	functional abdominal pain [Ti/Ab]
#4	Functional abdominal pain disorders [Ti/Ab]
#5	FAP [Ti/Ab]
#6	FAPD [Ti/Ab]
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	child* [Ti/Ab]
#9	teens [Ti/Ab]
#10	pedia* [Ti/Ab]
#11	teenager [Ti/Ab]
#12	adolescent [Ti/Ab]
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	random* [All Field]
#15	RCT [All Field]
#16	#14 OR #15
#17	#7 AND #13 AND #16

### 1.4 文献筛选、质量评价和资料提取

**1.4.1 文献筛选** 使用 NoteExpress 文献管理软件对检索到的文献进行梳理,由 2 位研究者独立阅读所获取文献题目和摘要,排除明显不符合纳入标准的研究,对可能符合纳入标准的研究阅读全文,以确定是否真正符合纳入标准;2 位研究者交叉核对,对有分歧由第 3 位研究者协助决定其是否纳入。

**1.4.2 质量评价** 采用 Cochrane 系统评价员手册<sup>[9]</sup>提供的偏倚评价量表进行质量评价,包括 5 个方面:(1)随机分配方法;(2)是否分配隐藏;(3)盲法;(4)结局数据的完整性;(5)选择性报告研究结果。

**1.4.3 资料提取** 由 2 位研究者对纳入的研究进行独立的数据提取。提取内容包括作者、题目、试验设计(随机、盲法、分配隐藏的使用等)、样本量、诊断标准、纳入标准、排除标准、干预措施、合并用药、疗程、疗效指标(主要指标、次要指标、主要指标评价方法)、安全性评价指标、导入期及随访等信息,并由第 3 位评价人员核对数据的一致性。

## 2 结果

### 2.1 检索结果

共搜集文献 561 篇,其中 Pubmed 146 篇, Cochrane Library 297 篇,EMBASE 118 篇。筛除重复文献 121 篇;研究者仔细阅读题目及摘要,剔除非药物研究 38 篇、综述类 14 篇、非临床研究等 419 篇;剩余的文献阅读全文做进一步筛选,排除非罗马诊断标准等 7 篇,最终纳入文献 14 篇<sup>[10-23]</sup>。

14 项研究中,目标适应症为 FAP 8 项, FAPD 6 项;共纳入 1 139 例受试者(每个研究 29~136 例),年龄 4~18 岁,男、女各 515、613 例(其中 1 篇性别人

数有误<sup>[16]</sup>)。

### 2.2 纳入研究的质量评价

纳入研究的 14 篇文献<sup>[10-23]</sup>,其总体偏倚风险较低,文献质量较高。12 篇(85.71%)文献详细描述了随机的产生方法,主要为电脑产生随机数字;8 篇(57.14%)使用了分配隐藏,包括密闭信封和药房控制;13 篇(92.86%)使用了双盲设计,其中 6 篇(42.86%)对评价者亦使用盲法;7.14%的研究选择性报告有高风险,表现为未报告所有预先指定的主要结局指标;所有研究均未发现有选择性报告的风险;7.14%的研究可能存在其他偏倚。见图 1、2。

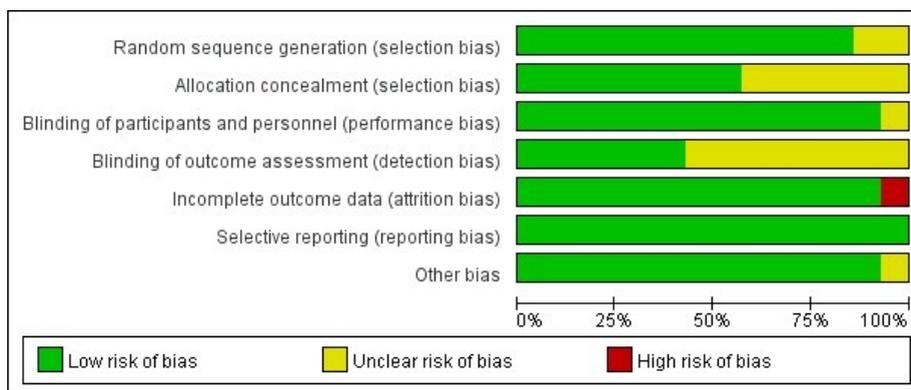


图 1 纳入研究的偏倚风险分析

Fig. 1 Bias risk analysis of included studies

## 3 结果分析

### 3.1 研究目的

明确的研究目的是保证临床试验成功的根本。全部 14 项研究<sup>[10-23]</sup>均以改善腹痛及其相关症状为主要试验目的。其中,改善腹痛 12 项(85.71%),改善腹痛及相关症状 2 项(14.29%)。

### 3.2 研究总体设计

研究总体设计主要包括随机、盲法、对照、检验类型、样本量估算及参研中心等内容。14 项研究中,均采用随机、安慰剂对照、优效性检验(100%);双盲设计 13 项(92.86%),1 项未提及;有样本量估算 8 项(57.14%);多中心研究 5 项(35.71%)。

### 3.3 病例纳入标准

纳入标准包括以下几方面:(1)按照文献纳入标准,全部 14 项研究均符合 FAP 的罗马诊断标准。其中,采用罗马 II 标准 4 项(28.57%),罗马 III 标准 10 项(71.43%);(2)所有研究纳入的患儿年龄下限为 4~8 岁,上限为 15~18 岁;(3)3 项研究对基线腹痛程度进行限定,其中 2 项要求 VAS 评分大于 25 mm,1 项要求大于 40 mm;(4)10 项研究明确要求

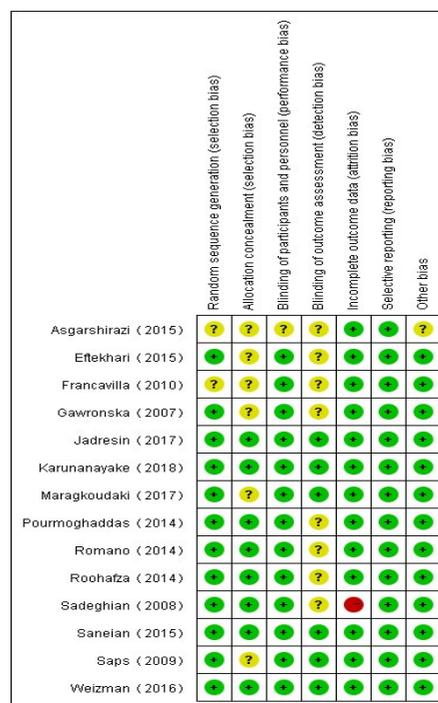


图 2 纳入研究的偏倚风险总结

Fig. 2 Summary of bias risk of included studies

签署知情同意书。

### 3.4 病例排除标准

与FAP病种相关的病例排除标准:(1)14项研究均明确排除相关器质性病变,包括慢性胃肠道疾病(如消化性溃疡、胃轻瘫、消化道梗阻或狭窄、肛周疾病、胃肠道出血等),以及其他器质性疾病(如糖尿病、癫痫等);(2)11项要求排除FAP相关报警症状,其中,生长障碍或体质量减轻10项,贫血7项,发热、呕吐各4项,腹泻3项,排尿困难、痛经、关节炎、皮炎、口疮各1项;(3)10项要求排除实验室检查结果异常者,包括有临床意义的血常规指标异常10项,ESR异常4项,便常规异常4项,乳糖呼气试验阳性3项,心电图异常2项,<sup>13</sup>C呼气试验、尿常规、肝肾功能、腹部彩超异常各1项;(4)以FAP为适应症者,要求排除其他功能性胃肠病;(5)9项要求排除近期口服影响药物有效性、安全性评价的其他治疗药物,包括益生菌或益生元7项,抗生素6项,抗抑郁药4项,促胃动力药、解痉药及泻药各1项;(6)还有文献要求排除IBDs家族史、腹部手术史、免疫缺陷病、非脐周痛等。

### 3.5 干预措施

纳入研究的干预措施,包括益生菌9篇(64.29%),抗抑郁药(阿米替林和西酞普兰),2篇(14.29%),抗过敏药(赛庚啶)、解痉药(美贝维林)、促胃肠动力药(多潘立酮)各1篇(7.14%)。所纳文献均未设基础治疗。

### 3.6 疗程

纳入研究的疗程在2周~3个月,大多数研究集中在4周。其中,疗程2周1项(7.14%),4周10项(71.43%),8周2项(14.29%),12周1项(7.14%)。

### 3.7 导入期与随访

设计导入期的目的,一是稳定基线,二是洗脱药物。14项研究中有6项(42.86%)设计了导入期,时长1~4周。其中1周1项,2周2项,4周3项。随访目的为观察腹痛的复发率。14项研究中10项设计了4周~6个月随访。其中,4周5项(35.71%),8周3项(21.43%),12周及6月各1项(各占7.14%)。

### 3.8 有效性评价

**3.8.1 有效性指标** 有效性指标的制定均围绕腹痛症状,包括腹痛程度、频率和持续时间,父母或患儿总体病情评估,逃课率,患儿心理评估,以及其他胃肠道症状等。全部14项研究均设1~3项主要疗效指标。其中,腹痛程度及据此定义的治疗成功或应答12项(85.71%),腹痛频率7项(50%),腹痛持续

时间3项(21.43%),总体改善率或有效率2项(14.28%)。

**3.8.2 腹痛程度评价方法** 主要包括以下几种:(1)面部表情量表法(WBS / FPS)9项(64.29%);(2)采用视觉模拟评分量表(VAS)4项(28.57%);(3)疼痛数字评分法(NRS -11)1项(7.14%)。使用VAS评分者,最低入组年龄为5岁,纳入4岁患儿的研究均采用WBS/FPS。腹痛的评价,多使用受试者日志卡,每周评价1次,直至治疗结束或随访终点。有2项研究定义腹痛程度治疗应答为WBS评分至少降低两个等级。

**3.8.3 腹痛频率评价方法** 7项研究将腹痛频率作为有效性指标。其中,5项直接评价每周发作次数;1项采用等级评价方法,分为治愈、显效、好转、无效、变差、非常差6个等级;1项则以无痛天数评价腹痛频率的改善情况。

### 3.9 安全性评价

安全性评价均选择不佳事件或不良反应为观察指标。其中,3项研究对不良事件或不良反应进行了详细描述。

### 3.10 试验结果的分析

在纳入研究中,有7项研究获得了阳性结果,其干预措施分别为益生菌5项,赛庚啶、多潘立酮各1项。另7项研究均未得到阳性结果,益生菌4项,阿米替林、美贝维林、西酞普兰各1项。以上结果可能会为阳性对照药的选择提供参考。

## 4 讨论

本研究系统评价了近10年来儿童FAP药物临床随机对照研究的文献,所纳入的文献信息完善、质量较高。归纳儿童FAP药物临床试验设计要点,主要包括:(1)主要研究目的应为改善腹痛症状;(2)试验设计应采用随机、双盲、安慰剂对照、优效性检验、多中心研究的方法;(3)诊断标准建议采用罗马IV的FAP-NOS标准;(4)纳入标准中应对基线腹痛程度进行限定(如VAS评分大于25 mm);(5)排除标准中,首先应考虑排除器质性疾病、实验室检查异常患儿以及近期服用可能影响有效性评价的药物,而且注意排除有报警症状者;(6)疗程建议设4周,可设2~4周导入期,根据研究目标也可设计4周的随访期;(7)主要有效性评价指标应为腹痛程度,或与腹痛频率综合评价;(8)腹痛程度的评价,根据不同年龄段选择WBS、VAS或NRS-11;(9)腹痛频率应以周为单位记录,比较每周发作次数或基于次数的分级评价。上述结果涵盖了儿

童功能性腹痛临床研究设计的基本要素,具有一定的借鉴价值。

本研究入选的14篇文献,要求排除报警症状者11项(78.57%),但每篇文献的报警症状都不一致。参考罗马IV标准中列出的FAP报警症状<sup>[3]</sup>和Motamed等<sup>[24]</sup>归纳出腹痛的“红旗征”,建议在试验设计时,排除炎症性肠病、乳糜泻或消化性溃疡家族史,持续性右上腹痛,吞咽困难,吞咽痛,持续呕吐,胃肠道失血,关节炎,直肠周围病变,非意向性体重减轻,生长缓慢,青春期延迟,难以解释的发热,以及非脐周的疼痛,夜间疼痛,腹部压痛,ESR升高。

#### 参考文献

- [1] Korterink J J, Diederik K, Benninga M A, et al. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0126982.
- [2] 王宝西. 儿童功能性腹痛 [J]. 实用儿科临床杂志, 2008 (7): 484-486.
- [3] 方秀才, 侯晓华主译. 罗马IV功能性胃肠病肠-脑互动异常 [M]. 北京: 科学出版社, 2016.
- [4] 赵忠亭, 牛作平. 关于功能性腹痛综合征发病机制的研究进展 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2017, 1(4): 197-198.
- [5] 席颖颖, 杨硕平. 腹痛宁颗粒治疗小儿功能性腹痛的临床研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(2): 237-241.
- [6] 关志东, 谷维素片联合硝苯地平片治疗儿童功能性腹痛150例疗效分析 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(25): 191-192.
- [7] 陈立昌, 刘福彬, 范永红. 隔药灸脐法治疗小儿功能性腹痛120例 [J]. 中医外治杂志, 2011, 20(1): 34-35.
- [8] 杜春春. 理气止痛散外敷治疗小儿功能性腹痛(寒邪内阻证)的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- [9] Higgins J P T, Green S. Assessing risk of bias in included studies: cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0. [EB/OL]. (2011-03-20)[2018-10-01]. <http://www.handbook-5-1.cochrane.org>.
- [10] Sadeghian M, Farahmand F, Fallahi G H, et al. Cyproheptadine for the treatment of functional abdominal pain in childhood: a double-blinded randomized placebo-controlled trial [J]. Minerva Pediatr, 2008, 60(6): 1367-1374.
- [11] Saps M, Youssef N, Miranda A, et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders [J]. Gastroenterology, 2009, 137(4): 1261-1269.
- [12] Pourmoghaddas Z, Saneian H, Roohafza H, et al. Mebeverine for Pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial [J]. Biomed Res Int, 2014. DOI:10.1155/2014/191026.
- [13] Roohafza H, Pourmoghaddas Z, Saneian H, et al. Citalopram for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo - controlled trial [J]. Neurogastroenterol Mot, 2014, 26(11): 1642-1650.
- [14] Karunanayake A, Devanarayana N M, de Silva A, et al. Randomized controlled clinical trial on value of domperidone in functional abdominal pain in children [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 66(5): 725-731.
- [15] Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG for abdominal pain disorders in children [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25(2): 177-184.
- [16] Francavilla R, Miniello V, Magista A M, et al. A randomized controlled trial of *Lactobacillus* GG in children with functional abdominal pain [J]. Pediatrics, 2010, 126(6): 1445-1452.
- [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): 68-71.
- [18] Eftekhari K, Vahedi Z, Aghdam M, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus reuteri* for chronic functional abdominal pain in children [J]. Iran J Pediatr, 2015, 25(6): e2616.
- [19] Asgarshirazi M, Shariat M, Dalili H. Comparison of the effects of pH-dependent peppermint oil and Synbiotic Lactol (*Bacillus coagulans* + Fructooligosaccharides) on childhood functional abdominal pain: a randomized placebo-controlled study [J]. Iran Red Crescent Med J, 2015, 17(4): e23844.
- [20] Saneian H, Pourmoghaddas Z, Roohafza H, et al. Synbiotic containing *Bacillus coagulans* and fructo-oligosaccharides for functional abdominal pain in children [J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2015, 8(1): 56-65.
- [21] Weizman Z J, Abu-Abed J, Binsztok M. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of functional abdominal pain in childhood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Pediatr, 2016, 174: 160-164.
- [22] Maragkoudaki M, Chouliaras G, Orel R, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and a placebo both significantly reduced symptoms in children with functional abdominal pain [J]. Acta Paediatr, 2017, 106 (11): 1857-1862.
- [23] Jadresin O, Hojsak I, Misak Z, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the treatment of functional abdominal pain in children: RCT study [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64(6): 925-929.
- [24] Motamed F, Mohsenipour R, Seifirad S, et al. Red flags of organic recurrent abdominal pain in children: study on 100 subjects [J]. Iran J Pediatr, 2012. 22(4): 457-462.