

· 综 述 ·

儿童腺样体肥大药物临床试验评价指标的研究进展

周子楠^{1,2}, 晋黎^{1,2*}, 刘虹^{1,2}, 柳平^{1,2}, 杨励铭^{1,2}

1. 天津中医药大学第一附属医院 儿科, 天津 300381

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘 要: 腺样体肥大主要表现为鼻塞、打鼾、张口呼吸等症状, 严重影响患儿生活质量、生长发育。近年来中药治疗儿童腺样体肥大的临床随机对照试验逐渐增多, 由于不同随机对照试验文章结局指标繁多或同一结局指标判定标准不一致, 制约了儿童腺样体肥大高质量的循证医学依据的产生。目前国内外药物治疗儿童腺样体肥大的临床试验主要以改善临床症状、减小腺样体体积、改善生活质量、提高临床疗效、改善中医证候和评估药物的远期效果为研究目的。基于此, 综述了儿童腺样体肥大的疗效评价指标, 以期临床和科研工作者开展儿童腺样体肥大临床研究时选择合适的疗效评价指标提供指导。

关键词: 儿童腺样体肥大; 临床症状; 腺样体体积; 生活质量; 临床疗效; 中医证候; 远期效果; 疗效评价指标

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)11-2883-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.039

Research progress on evaluation indexes of clinical trials of drugs for adenoid hypertrophy in children

ZHOU Zi-nan^{1,2}, JIN Li^{1,2}, LIU Hong^{1,2}, LIU Ping^{1,2}, YANG Li-ming^{1,2}

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Abstract: The main clinical manifestations of adenoid hypertrophy are nasal congestion, snoring, and open mouth breathing, which seriously affect the quality of life and growth and development of children. In recent years, clinical randomized controlled trials of traditional Chinese medicine in treatment of adenoid hypertrophy in children have gradually increased. Due to the variety of outcome indicators in different randomized controlled trials, or inconsistent criteria for determining the same outcome indicator, the emergence of high-quality evidence-based medical evidence for adenoid hypertrophy in children is restricted. At present, drug clinical trials for adenoid hypertrophy in children at home and abroad mainly focus on improving clinical symptoms, reducing adenoid volume, improving quality of life, improving clinical efficacy, improving traditional Chinese medicine syndromes, and evaluating the long-term effects of drugs. Therefore, this article reviews the efficacy evaluation indicators for adenoid hypertrophy in children, in order to provide guidance for clinical and scientific researchers to choose appropriate efficacy evaluation indicators when conducting clinical research on adenoid hypertrophy in children.

Key words: adenoidal hypertrophy in children; clinical symptom; adenoid volume; quality of life; clinical efficacy; traditional Chinese medicine syndrome; long-term effect; efficacy evaluation index

腺样体附着于鼻咽的顶壁和后壁交界处两侧咽隐窝之间, 多于儿童 2~6 岁时增殖, 10~12 岁逐渐萎缩, 到成人期基本消失。因炎症反复刺激等原因, 腺样体出现病理增生, 并引起相关症状, 称

之为腺样体肥大^[1], 人群中其发病率约为 35%^[2]。腺样体肥大主要表现为鼻塞、打鼾、张口呼吸等症状, 亦可继发出现分泌性中耳炎、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、腺样体面容等疾病或症状, 严重影响

收稿日期: 2023-08-09

基金项目: 国家科技重大专项(民口)课题(2020ZX09201-008)

作者简介: 周子楠(1998—), 女, 硕士研究生。E-mail: nanzhou29@163.com

*通信作者: 晋黎(1984—), 女, 硕士研究生导师, 主要从事儿科临床及中药临床评价研究。E-mail: jinli95@126.com

患儿生活质量、生长发育,故而备受关注。中医古籍对于儿童腺样体肥大并无明确记载,可能与古代医家对解剖学认识的局限性有关。历代医家将其归属于“鼻塞”“鼾眠”“痰核”“窠囊”“颧颞”等疾病范畴。现代医家多认为此病病机以本虚标实、肺脾肾三脏亏虚为本,气滞、痰凝、血瘀互结为标,由内外合邪而发病^[3]。

随着腺样体肥大患病率的增加和临床疗效的突出,近年来中药治疗儿童腺样体肥大的临床随机对照试验逐渐增多,以试图验证中药的确证疗效。由于不同随机对照试验文章结局指标繁多或同一结局指标判定标准不一致,制约了儿童腺样体肥大高质量的循证医学依据的产生。疗效评价指标是衡量干预措施有效性的标尺,选择合适的指标是临床随机对照试验成功的要素之一^[4]。明确的研究目的是临床试验成功的先决条件之一。目前国内外药物治疗儿童腺样体肥大的临床试验主要以改善临床症状、减小腺样体体积、改善生活质量、提高临床疗效、改善中医证候和评估药物的远期效果为研究目的。基于此,本文综述了儿童腺样体肥大疗效评价指标,就如何选择、应用中医临床疗效评价相关问题进行探讨,以期临床和科研工作者开展儿童腺样体肥大临床研究时选择合适的疗效评价指标提供指导,也为形成中医治疗儿童腺样体肥大药物临床评价体系提供思路。

1 临床症状评价

1.1 症状综合

腺样体肥大患儿临床多以鼻塞、打鼾、张口呼吸、夜间呼吸暂停等为主要表现。研究者常自拟症状积分量表进行疗效评价^[5-6],根据其症状发生频率或严重程度进行分级量化评分,操作简单,便于数据统计,但此类评价方法尚无统一来源。国外研究主要依据既往研究者已实施应用的评分系统进行评价^[7],国内研究者常参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》拟定评分标准^[8]。然而评分赋值判定主观性随意性较强,作为临床证据的可靠性和科学性有待提升。

1.2 单项症状评价

1.2.1 鼻塞 鼻塞是腺样体肥大的主要症状之一。王赛娜等^[9]采用自拟鼻塞程度积分进行相对量化的症状评分,对鼻塞严重程度和疗效进行临床评定,按照不同的严重程度划分为“0~3”分4个等级,临床操作简单、方便数据统计,此法亦适用于评估

腺样体肥大打鼾、张口呼吸等严重程度^[8]。但不同级别之间不容易区分,无论是患者自评还是医生他评,皆有主观随意性的可能。

1.2.2 打鼾 肥大的腺样体阻塞后鼻孔,使气流通过鼻腔时受限,常表现为睡眠打鼾、张口呼吸、呼吸暂停等症状。何程铭等^[10]采用打鼾消失率、打鼾起效/消失时间进行疗效评价。此类指标作为客观指标,能够较准确、客观地反映打鼾情况,对于单项症状评估具有重要临床意义^[11],但并不能包含对打鼾严重程度的判断,从而无法间接反映患儿腺样体体积肥大程度。

当前,亦有采用视觉模拟量表(VAS)对腺样体肥大患儿打鼾、鼻漏、张口呼吸等鼻部症状进行单项评分^[12]。VAS量表是最常用的一种疼痛强度的单维度测量评估工具^[13],国内临床上通常采用中华医学会疼痛学会监制的VAS卡^[14],通常采用1条10cm的直线,该直线的一端表示“完全无痛(0)”,另一端表示“疼痛到极点(10)”等,患者根据所感受的难受程度在直线上进行标记,通过测量从左端到患者标记点的距离来确定打鼾、鼻漏、张口呼吸程度。此量表优点在于简单、直观、方便、容易操作,但由于受儿童记忆、认识、定位障碍影响,故不适用于年龄小于6岁的儿童^[15]。

1.2.3 睡眠障碍 肥大的腺样体可部分或完全对上气道形成堵塞,影响呼吸的通畅性,呼吸通畅性受到影响后呼吸性的觉醒可对睡眠相关神经递质分泌形成影响,从而影响儿童睡眠质量和结构,并且堵塞严重时易导致儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的发生,包括夜间呼吸暂停、睡眠不宁、憋醒等症状^[16-17]。有研究者采用睡眠障碍评分对腺样体肥大患儿睡眠障碍进行评估,按照严重程度分为“0~4”分5个等级,临床操作简单、易于理解、方便记录^[18-19],但临床并无参考来源,多为研究者自拟评分,主观性较强,并且未明确说明条目内容,其科学性和可靠性有待考证。当前我国睡眠医学缺少专科培训,睡眠监测等专业检查手段也未得到广泛普及。

2 腺样体体积评价

鼻内镜和影像学检查方法是目前最常用于腺样体评估的检查方法,主要对患儿腺样体肥大程度进行评估,均为客观结局指标,国内外认可度高,已广泛应用于腺样体肥大的临床研究中^[20-22]。无论鼻内窥镜还是影像学检查,均各有利弊,临床上应

根据患儿情况灵活选择。

2.1 鼻内窥镜

鼻内窥镜检查是腺样体手术的重要辅助工具,当前被认为是诊断腺样体肥大的“金标准”^[23-24]。鼻内窥镜评估腺样体阻塞程度有 3 种方法:百分比 4 度、解剖毗邻 4 度和 ACE 分级法,目前百分比 4 度分级法是最常用的评估标准^[25]。鼻内镜检查最大的优势是能够用三维空间方式对鼻腔和鼻咽部情况进行动态评估,使用过程中并发症小,准确性高,对于临床疗效的判定具有客观性和科学性,但此类检查作为入侵性操作,需要患儿配合度高,若操作不当,则易对患儿鼻腔造成损伤,导致探查的范围、角度和视野出现偏差,进而影响到试验结果的数据读取。

2.2 鼻咽部侧位 X 线片

鼻咽部侧位 X 线片是临床最常用影像学检查手段,是诊断腺样体肥大一种经济、简便的方法^[24],临床上采用腺样体与鼻咽比值(A/N)判断腺样体阻塞程度。A/N 值是由 Fujioka 等^[26]提出的概念,计算方法为腺样体厚度 A(腺样体前缘最凸出点到枕骨斜坡前缘切线的距离)除以气道宽度 N(硬腭后上端到翼状突侧板与颅底交点的距离),将 A/N 值 > 0.59 作为腺样体肥大的指标。邹明舜^[27]提出 A/N 值另一种测量方法,即选取翼板和颅底结合点到硬腭后上段之间的距离,并将 A/N 值 > 0.61 作为诊断腺样体肥大的指标。相较于鼻内镜,此法操作简单、无创伤,患儿配合度和家长接受度更高,并且对于“腺样体面容”改变的客观评价也有一定实用价值。但影像学检查具有一定程度辐射,也是临床中引发家长担心和抗拒的原因,且 X 线表现为平面图像,不能动态观察鼻咽腔变化,当患儿拍摄时,若张口、闭口等姿势不正会引起较大的测量误差。

2.3 鼻咽部 CT

随着影像学技术发展,CT 检查也逐渐应用到儿童腺样体肥大诊断当中。鼻咽部 CT 采用横轴位扫描,具有多平面重建(MPR)技术,能够清晰显示鼻咽部及其周围组织的形态学改变,通过对 CT 的矢状面图像中腺样体大小做测量,并计算 A/N 值对其进行诊断,并且可对由腺样体增大导致的双侧隐窝、咽鼓管口改变进行清晰显示,了解其是否合并鼻腔炎症^[28-29]。鼻咽部 CT 为无创检查方法,能够从不同维度层面直观显示腺样体,通过 MPR 技术重建图像直接测量 A/N 值,提高判断精准度。但

此类检查方法具有一定辐射危害,且与鼻咽部侧位 X 线相比,价格稍贵,若患儿不配合检查或有头部的移动时会影响图像的清晰度。目前鼻咽部 CT 应用于儿童腺样体肥大药物临床试验研究文献稀少,因其评估方式的客观性、准确性,此后可对其进行深入研究和探索。

3 生活质量评价

儿童腺样体肥大所引发的睡眠、情绪等问题是影响患儿生活质量的主要问题,改善患者的生活质量是此病治疗的目的之一。生活质量调查作为一种主观评价手段,能够反映患者对自身健康质量、功能状态的认可程度,能更全面地评价临床治疗手段的有效性及可行性。目前国内外并没有直接评估腺样体肥大患儿的生活质量量表,临床多采用儿童阻塞性睡眠呼吸暂停疾病特异性生活质量调查表-18(OSA-18)、格拉斯格儿童受益量表(GCBI)间接评价腺样体肥大患儿生活质量。

3.1 OSA-18 量表

OSA-18 量表由国外学者 Franco 等^[30]设计提出的,主要用于评价因腺样体、扁桃腺肥大引起的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患儿的生活质量,是目前最常用的适合 6 个月~12 岁儿童的疾病特异性标准化量表,包括睡眠障碍问题、身体不适症状、情感障碍问题、白天功能状态和监护人关切共 5 个维度 18 个条目的问题,广泛应用于腺样体肥大的临床研究中^[31-32],其信度、效度均得到证实^[33-34]。国内研究者开展了 OSA-18 量表汉化和信效度检验,结果表明中文版 OSA-18 具有很高的信度、效度^[35-37],并有研究发现腺样体肥大病情程度与 OSA-18 评分存在相关性^[38]。OSA-18 量表能够较全面地监测腺样体肥大患儿夜间睡眠质量,但由于本量表为监护人填写量表,个体受教育程度、知识理解水平的不同,量表反馈易受影响。

3.2 GCBI 量表

GCBI 量表最初是由英国学者 Kubba 等^[39]首次设计提出,主要是用于评价耳鼻喉科疾病儿童手术或其他干预治疗后生活质量的改变,由监护人填写,包括生理、情感、学习和活力 4 个维度。GCBI 量表的国际认可度、采纳度高,较广泛应用于儿科临床^[5],此量表已有简体中文版,并具备较高的信度、效度^[40]。

3.3 儿童睡眠问卷

儿童睡眠问卷(PSQ)由 Chervin 等^[41]开发设

计,是美国儿科学会唯一推荐的儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征筛查问卷^[42],主要由监护人填写,量表内容涵盖打鼾、呼吸困难、呼吸暂停等 22 项条目,总分 22 分。李晓丹等^[43]对其进行汉化和信、效度检验,表明此问卷能够有效筛查儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。此类量表虽未应用于儿童腺样体肥大临床研究中,但在此后研究中评估儿童腺样体肥大伴有睡眠呼吸障碍表现不失为一种可选择的评估方式,故需要广大研究者进一步开展 PSQ 评估儿童腺样体肥大有效性、可靠性的验证和探索。

4 临床疗效评价

儿童腺样体肥大的疾病疗效多基于主观临床症状和/或客观腺样体体积进行评价,包括基于单项症状的单项症状疗效评价或基于总体症状的总体症状疗效评价,以及同时评价临床症状和腺样体体积的综合疗效评价。如评价疾病综合疗效,同时对主观临床症状和客观鼻咽侧位 X 线片 A/N 值进行评价,分为临床治愈:临床症状消失,评分减少 $\geq 95\%$;显效:临床症状明显减轻, $70\% \leq$ 评分减少 $\leq 94\%$;有效:服药后临床症状均减轻, $30\% \leq$ 评分减少 $\leq 69\%$;无效:服药后临床症状未缓解,其他临床症状也多无改善或加重,评分减少 $< 30\%$;临床治愈、显效、有效除临床症状改善外,常规摄鼻咽侧位 X 片, $A/N \leq 0.66$ ^[44-46]。

5 中医证候评价

中医证候是中医临床疗效评价的重要结局指标之一,病证结合模式下中医证候疗效评价量表可为客观评价中医证候疗效提供依据^[47]。目前儿童腺样体肥大的中药临床试验尚缺乏统一的中医证候疗效评价标准。现有研究多参考相关权威教材如各版《中医耳鼻咽喉科学》,指南/专家共识如《儿童腺样体肥大引发睡眠呼吸障碍的中医诊疗专家共识》以及医家临床经验等拟定证候评价标准,根据主次症不同分别进行量化评分,主症(鼻塞、打鼾、张口呼吸等)多按无、轻度、中度、重度 4 个等级分别计为 0、2、4、6 分或 0、1、2、3 分,次症(咳嗽、注意力不集中、遗尿等)则按无、有 2 个等级分别计为 0、2 分。疗效评价多参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[44]相关标准,将中医证候疗效分为痊愈、显效、有效、无效 4 个等级,其中痊愈:临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少率 $\geq 95\%$;显效:临床症状、体征均明显改善, $70\% \leq$ 证候积分减少率 $< 95\%$;有效:临床症状、体

征均有好转, $30\% \leq$ 证候积分减少率 $< 70\%$;无效:临床症状、体征无明显改善,甚至加重,证候积分减少率 $< 30\%$ 。根据尼莫地平算法计算,中医证候积分减少率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分^[46, 48]。

6 远期效果评价

中药治疗儿童腺样体肥大的远期效果评价主要体现在治疗后随访期内腺样体肥大复发率、并发症发生率和腺样体切除率等。

6.1 复发率

腺样体肥大复发原因一般为腺样体病理性增生,再次引起或加重主要症状^[49]。评价复发率包括基于单项症状(鼻塞、打鼾、张口呼吸等)、中医证候积分、鼻咽部侧位 X 线片、生活质量评分等,现有研究一般于治疗结束后 1~12 个月对治疗有效患儿进行随访,如中医证候积分达到或超过治疗前者记为复发,并计算复发率^[32, 50-51]。

6.2 并发症/合并症发生率

腺样体肥大临床常可合并过敏性鼻炎、呼吸道感染等疾病,亦可并发出现阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、分泌性中耳炎等疾病,故评价一定时间范围内并发症/合并症的发生率亦是当前远期效果的评价。王明晶等^[50]研究采用评价治疗后 6 个月支气管炎、过敏性鼻炎、上呼吸道感染、中耳炎等疾病的发生率作为远期评价指标。

6.3 腺样体切除率

中医治疗儿童腺样体肥大可减小腺样体体积,改善患儿临床症状,使部分患儿避免行腺样体切除术^[3]。1 项药物治疗中度至重度腺样体肥大的随机、双盲、安慰剂平行对照试验方案,旨在评估药物治疗的长期效果,反映在治疗结束后随访期内的腺样体切除率^[52]。

7 结语

随着人们生活方式、饮食结构的改变,腺样体肥大的发病率逐年上升,已成为儿科常见病、多发病。当前国内外腺样体肥大临床试验评价并无统一标准,通过对儿童腺样体肥大药物临床试验评价指标的提取、分析,其结局指标主要从临床症状、腺样体体积、生活质量、疾病疗效、中医证候和远期效果 6 个领域进行评估。在临床试验中,并没有最好的评估指标,应根据不同的试验目的合理地选择药物的评价终点指标。我国中医药事业发展迅速,中医药临床研究数量和质量都有了一定提升,但高

质量的临床证据远不能满足需求。

疗效是中药发展的根本,而临床疗效评价是制约中药高质量发展的难点之一。传统的中药临床疗效评价主观因素较强,统一的科学评价标准难以形成。通过建立中医药临床评价核心指标集可为结局指标的选择提供合理参考,对于中药临床研究而言,结合中医药理论和体现其特色来选择结局指标及其测量工具更是研究者应该注意的关键^[53]。整体观念、辨证论治理念始终贯穿于中医诊疗的各个方面,西医辨病与中医辨证相结合是现阶段中医证候研究行之有效的病证结合模式^[54],故基于病证结合模式开展证候基础和临床研究具有显著的优势。另外,患者报告结局指标因其更重视以患者为中心的治疗理念,聚焦于患者个体感受体验和生活质量改善情况^[55-56],这与传统中医的核心理念相符合,当前逐渐被广大中医临床研究者所注意,故筛选出腺样体肥大患者最关心的临床症状,并制定相关的临床指标,亦可成为未来中药治疗腺样体肥大临床试验的目标之一。

因此,在未来的中药治疗儿童腺样体肥大的临床试验中,是否可以在评价主观症状、客观体征、长期疗效等方面结合中医文化、中国国情,发挥中医人文关怀的特点,进一步完善中医证候指标的建设和验证,从多方法、多维度、多技术评价中药治疗儿童腺样体肥大的临床疗效,从而达到治疗腺样体肥大的目标,仍需要广大医学研究者继续探索和验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 倪鑫, 张天宇. 实用儿童耳鼻咽喉头颈科学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 3.
- [2] Pereira L, Monyror J, Almeida F T, et al. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 38: 101-112.
- [3] 孙书臣, 马彦, 乔静, 等. 儿童腺样体肥大引发睡眠呼吸障碍的中医诊疗专家共识 [J]. *世界睡眠医学杂志*, 2014, 1(6): 316-320.
- [4] Boers M, Kirwan J R, Wells G, et al. Developing core outcome measurement sets for clinical trials: OMERACT Filter 2.0 [J]. *J Clin Epidemiol*, 2014, 67(7): 745-753.
- [5] Bhargava R, Chakravarti A. Role of mometasone furoate aqueous nasal spray for management of adenoidal hypertrophy in children [J]. *J Laryngol Otol*, 2014, 128(12): 1060-1066.
- [6] Shokouhi F, Meymaneh Jahromi A, Majidi M R, et al. Montelukast in adenoid hypertrophy: Its effect on size and symptoms [J]. *Iran J Otorhinolaryngol*, 2015, 27(83): 443-448.
- [7] Yilmaz H B, Celebi S, Sahin-Yilmaz A, et al. The role of mometasone furoate nasal spray in the treatment of adenoidal hypertrophy in the adolescents: A prospective, randomized, cross-over study [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, 270(10): 2657-2661.
- [8] 刘涛, 余德钊. “化痰祛瘀散结汤”治疗儿童腺样体肥大30例临床研究 [J]. *江苏中医药*, 2020, 52(12): 29-32.
- [9] 王赛娜, 盛锋, 徐枫, 等. 推拿手法治疗儿童腺样体肥大的临床观察 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(3): 1155-1157.
- [10] 何程铭, 胡淑萍, 刘虹, 等. 化核消腺汤治疗儿童腺样体肥大痰热互结证38例临床观察 [J]. *湖南中医杂志*, 2021, 37(9): 57-59.
- [11] 刘炳林. 药物临床试验中有效性指标的分类 [J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(10): 1103-1107.
- [12] Ras A E, Hamed M H, Abdelalim A A. Montelukast combined with intranasal mometasone furoate versus intranasal mometasone furoate; A comparative study in treatment of adenoid hypertrophy [J]. *Am J Otolaryngol*, 2020, 41(6): 102723.
- [13] Wewers M E, Lowe N K. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena [J]. *Res Nurs Health*, 1990, 13(4): 227-236.
- [14] 赵英. 疼痛的测量和评估方法 [J]. *中国临床康复*, 2002(16): 2347-2349.
- [15] 刘莹, 刘天婧, 王恩波. 不同年龄段儿童疼痛评估工具的选择 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2012, 18(12): 752-755.
- [16] 王晓春, 李璐, 翁梦倩. 腺样体肥大儿童睡眠状况及影响因素分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(6): 1080-1083.
- [17] 中国儿童OSA诊断与治疗指南制订工作组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会小儿学组, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 等. 中国儿童阻塞性睡眠呼吸暂停诊断与治疗指南(2020) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 55(8): 729-747.
- [18] 邱立志, 蒲海波, 杨传楹. 清腺方联合辅舒良鼻喷剂治疗儿童腺样体肥大的效果及对睡眠质量、呼吸功能的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(7): 1771-1773.
- [19] 霍红梅, 许文婷, 刘春兰, 等. 六君消痰汤加减结合雷火灸治疗小儿腺样体肥大(脾肺气虚证)临床疗效及安全性观察 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(7): 213-216.
- [20] Iqbal F R, Goh B S, Mazita A. The role of proton pump inhibitors in adenoid hypertrophy in children [J].

- Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 147(2): 329-334.
- [21] Naqi S A, Ashfaq A H, Umar M A, et al. Clinical outcome of montelukast sodium in children with adenoid hypertrophy [J]. *Pak J Med Sci*, 2021, 37(2): 362.
- [22] 叶琛琛, 任现志, 吴佳妮, 等. “仙方消解饮”治疗痰瘀滞络证儿童腺样体肥大 50 例临床研究 [J]. *江苏中医药*, 2023, 55(5): 34-37.
- [23] Feres M F, Hermann J S, Sallum A C, et al. Endoscopic evaluation of adenoids: Reproducibility analysis of current methods [J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2013, 6(1): 36-40.
- [24] 何敏, 陈国威. 儿童腺样体肥大的评估方法 [J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 46(5): 289-291.
- [25] 张明君, 徐宏鸣, 浦诗磊, 等. 儿童腺样体肥大的评估与分级研究进展 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 58(2): 188-192.
- [26] Fujioka M, Young L W, Girdany B R. Radiographic evaluation of adenoidal size in children: Adenoidal-nasopharyngeal ratio [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1979, 133(3): 401-404.
- [27] 邹明舜. 儿童增殖腺-鼻咽腔比率测定的临床价值 [J]. *中华放射学杂志*, 1997(3): 43-45.
- [28] 王宏菁, 叶煜晟, 江文婷. 鼻咽部 CT 对儿童腺样体肥大的诊断及与 sIL-2R 的关系 [J]. *影像科学与光化学*, 2022, 40(6): 1617-1620.
- [29] 崔佳文, 顾非, 王怡超, 等. 腺样体肥大检测手段的进展和评价 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(13): 62-65.
- [30] Franco R A Jr, Rosenfeld R M, Rao M. First place-resident clinical science award 1999. Quality of life for children with obstructive sleep apnea [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 123(1): 9-16.
- [31] Zhao X, Xu J, Wang M Y, et al. Effect of oral Xiao-xian decoction combined with acupoint application therapy on pediatric adenoid hypertrophy: A randomized trial [J]. *Medicine*, 2023, 102(5): e32804.
- [32] 靳千城, 耿少怡, 王轻轻, 等. 慈菰散结方联合糠酸莫米松喷雾剂治疗儿童腺样体肥大临床疗效观察 [J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(4): 805-811.
- [33] Sohn H, Rosenfeld R M. Evaluation of sleep-disordered breathing in children [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 128(3): 344-352.
- [34] Strocker A M, Carrer A, Shapiro N L. The validity of the OSA-18 among three groups of pediatric patients [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2005, 69(2): 241-247.
- [35] Kang K T, Weng W C, Yeh T H, et al. Validation of the Chinese version OSA-18 quality of life questionnaire in Taiwanese children with obstructive sleep apnea [J]. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113(7): 454-462.
- [36] Huang Y S, Hwang F M, Lin C H, et al. Clinical manifestations of pediatric obstructive sleep apnea syndrome: Clinical utility of the Chinese-version Obstructive Sleep Apnea Questionnaire-18 [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 69(12): 752-762.
- [37] 王晓晔, 丁秀, 王小轶, 等. OSA-18 量表筛查儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的研究 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2023, 30(2): 111-115.
- [38] 龙朝庆, 颜永毅, 容庆丰. OSA-18 量表评估腺样体肥大儿童生活质量 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2015, 29(3): 13-15.
- [39] Kubba H, Swan I R, Gatehouse S. The Glasgow Children's Benefit Inventory: A new instrument for assessing health-related benefit after an intervention [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2004, 113(12): 980-986.
- [40] 叶青, 王锦秀. 格拉斯格儿童受益量表中文版的信度和效度评价 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2016, 23(9): 529-532.
- [41] Chervin R D, Hedger K, Dillon J E, et al. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): Validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems [J]. *Sleep Med*, 2000, 1(1): 21-32.
- [42] Marcus C L, Brooks L J, Draper K A, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Pediatrics*, 2012, 130(3): e714-e755.
- [43] 李晓丹, 邵隽, 许志飞, 等. 简体中文版儿童睡眠问卷应用于北京地区阻塞性睡眠呼吸暂停综合征儿童筛查的信度和效度评估 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016(11): 812-818.
- [44] 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: 361-362.
- [45] 姜之炎, 刘俊俊, 石李, 等. 运脾化痰通窍方联合鼻部按摩治疗儿童腺样体肥大的临床疗效及免疫调节作用 [J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(1): 42-46.
- [46] 宋瑶, 刘秀秀, 毛黎明, 等. 清肺化痰通窍方联合中医外治法治疗儿童腺样体肥大肺热壅鼻证多中心随机对照研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(3): 322-326.
- [47] 李建生, 冯贞贞, 谢洋, 等. 病证结合模式下中医证候疗效评价量表研制的实践与策略 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(20): 2513-2519.
- [48] 尚志花. 小柴胡汤合消瘰丸加减治疗儿童腺样体肥大痰瘀互结证的临床研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
- [49] 于浩. 芪参通窍方治疗小儿腺样体肥大(肺脾气虚型)的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [50] 王明晶, 刘秀秀, 毛黎明, 等. 运脾化痰通窍方联合中医外治法治疗儿童腺样体肥大脾虚痰阻证的临床观察

- [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(3): 428-431.
- [51] 姚百会, 冉志玲, 杜渊, 等. 银翘马勃散合透脓散联合孟鲁司特钠、糠酸莫米松对痰瘀互结型腺样体肥大患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2022, 44(11): 3746-3749.
- [52] Placebo-controlled Trial With Nasonex for Nasal Obstruction Secondary to Adenoids Hypertrophy in Children (P04367) (TERMINATED)-Full Text View-ClinicalTrials.gov [EB/OL]. (2022-02-18)[2023-07-27]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00553891>.
- [53] 韩如雪, 李庚, 陈贤坤, 等. 中医临床研究中“核心结局指标集”测量工具的选择 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(6): 745-749.
- [54] 春柳, 谢洋, 赵虎雷, 等. 基于文献的中医证候诊断规范研制现状分析 [J]. 中医杂志, 2021, 62(2): 169-172.
- [55] Calvert M, Kyte D, Mercieca-Bebber R, *et al.* Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols: The SPIRIT-PRO extension [J]. *JAMA*, 2018, 319(5): 483-494.
- [56] 曾令烽, 杨伟毅, 梁桂洪, 等. 基于整合思维探讨患者临床报告结局问卷引进与中医临床效应测评 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 611-617.

[责任编辑 解学星]