

【评价指南】

小儿厌食中药临床试验设计与评价技术指南

中华中医药学会儿科分会, 中华中医药学会中药临床药理分会

摘要: 《小儿厌食中药临床试验设计与评价技术指南》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。其目的是以临床价值为导向, 在病证结合模式下, 讨论具有厌食疾病、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗小儿厌食中药临床试验设计与评价提供思路和方法。制定过程中先后成立指南工作组、起草专家组和定稿专家组, 采用文献研究和共识会议的方法, 最终形成指南送审稿定稿。该《指南》的主要内容包括临床定位、试验总体设计、诊断标准与辨证标准、受试者的选择与退出、给药方案、有效性评价、安全性观察、试验流程、试验的质量控制9部分。希望其制定和发布, 能为申办者/合同研究组织、研究者在中药治疗厌食及相关疾病的临床试验设计与评价提供借鉴与参考。

关键词: 小儿厌食; 中药; 临床试验; 技术指南

中图分类号: R951

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)01-0001-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.01.001

Guideline on Design and Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Disease: Anorexia

Pediatric Branch of China Association of Chinese Medicine, Chinese Medicine Clinical Pharmacology Branch of China Association of Chinese Medicine

Abstract: This Guideline is one of the standardization projects of the China Association of Traditional Chinese Medicine — *Guideline on Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases*. The purpose is to discuss the clinical positioning, experimental design and implementation of the characteristics of anorexia, children and traditional Chinese medicine under the mode of combining disease and syndrome with clinical value, so as to provide suggestions and methods for the design and evaluation of clinical trial of anorexia with traditional Chinese medicine. In the process of developing, working group on the guidelines, drafter group and a finalizer group were established, and the methods of literature research and consensus meeting were adopted to form the final draft of the guidelines. The main contents of the Guideline include clinical positioning, overall design of the trial, diagnostic and syndrome differentiation criteria, selection and withdrawal of subjects, administration scheme, effectiveness evaluation, safety observation, trial process, quality control of the trial, and ethics requirements related to children. The formulation of the Guideline provides references for the sponsor or contract research organizations and researchers to design clinical trials on the treatment of anorexia with traditional Chinese medicine.

Key words: anorexia; Chinese medicine; clinical trials; guideline

《小儿厌食中药临床试验设计与评价技术指南》(下文简称本《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, 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

医院主持制定。指南在2013年发布的《小儿厌食中药新药临床试验设计与评价技术指南》^[1]基础上进行了更新, 主要以临床价值为导向, 在病证结合模式下, 重点讨论具有厌食及相关疾病、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关

收稿日期: 2019-12-12

基金项目: 中华中医药学会标准化项目(20170607)

*通信作者: 胡思源, 教授、主任医师, 博士生导师, 主要从事儿童中药临床评价方法学研究。E-mail: husiyuan1963@sina.com。

问题,为中药治疗小儿厌食临床试验设计与评价提供思路和方法。

指南的制定经历3个阶段:第1阶段成立指南工作组,系统检索国内外相关文献,归纳、分析、提炼试验设计与评价技术要点,形成指南初稿;第2阶段组织国内儿科和临床药理专家,组成起草专家组,负责对指南初稿逐条分析、讨论,决定取舍与完善,形成指南送审稿草案;第3阶段采用共识会议法,邀请来自国内药物临床试验机构中医儿科专业及临床药理专业的专家学者,组成定稿专家组,负责指南送审稿的定稿。《小儿厌食中药临床试验设计与评价技术指南》2019年11月由中华中医药学会正式发布(T/CACM 1334.1~4-2019),现将主要内容介绍如下。

1 适用范围

本指南提出了中药治疗小儿厌食临床随机对照试验的设计与评价的主要方法。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、研究者借鉴与参考。

2 概述

厌食,作为中医学病名,指小儿较长期见食不贪、食欲不振、厌恶进食的独立的脾系疾病,而非指其他急、慢性疾病过程中出现的食欲不振症状。较长期一般指1~2个月以上^[2-3]。

西医学认为,厌食症首先是一种摄食行为异常的表现,临床可伴或不伴胃肠道功能的异常^[4]《疾病和有关健康问题的国际统计分类·第十次修订本》(ICD-10)的“婴儿和儿童期/婴幼儿喂养障碍”^[5]《精神障碍诊断与统计手册(第五版)》(DSM-5)的“回避性/限制性摄食障碍”(ARFID)^[6]以及Chatoor《婴儿和儿童早期喂养障碍的诊断与治疗》中的“婴儿厌食症”等^[7,8],作为疾病,均以缺乏进食兴趣/甚至拒食、食物摄入不足为主要临床特征,且伴有生长不足或营养缺乏,涵盖或相当于中医学的“小儿厌食”。

厌食多见于1~6岁的儿童,城市发病率高于农村。有研究表明,约10%~25%的健康婴幼儿存在喂养问题,但出现生长迟缓的仅占1%~5%;约有32%的早产儿符合ICD-10诊断的喂养障碍;进食障碍专科门诊中,有13.8%的患儿符合DSM-5的ARFID诊断标准^[4,9-13]。长期厌食对儿童的营养状况、生长发育和心理社交功能的发展均有一定影响,可并发贫血、营养不良、免疫功能低下引起的反复感染等。

厌食的病位在脾胃,病机关键是脾失健运,临床常见证候包括脾胃湿热证、脾失健运证、脾胃气虚证、脾胃阴虚证、肝旺脾虚证等,治疗以运脾开胃为基本法则,采用中药口服,以及捏脊、刺四缝、穴位敷贴等外治疗法^[2]。西医学的治疗手段主要包括健康教育、饮食指导、运动指导、心理指导,以及增进食欲的药物疗法(如赛庚啶、胃动力药、锌制剂、助消化剂、肠道微生态制剂)等^[4]。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 神经性厌食(anorexia nervosa, AN)

一种病人自己造成和维持的、以有意减肥为特征的障碍,常有不同程度的营养不足伴有继发性内分泌和代谢改变及机体功能紊乱,症状可包括饮食过于挑剔、运动过度、自行导致的呕吐和催泻以及食欲抑制剂和利尿剂的使用^[6]。

3.2 婴儿和儿童期喂养障碍(feeding disorder of infancy and childhood)

通常特发于婴幼儿和童年早期、具有不同表现的喂食障碍,在食物供应充分、养育者能够胜任、患儿又不存在器质性疾病的情况下,通常存在拒食和极端追求新奇,可伴有或不伴有反刍(无恶心或肠胃疾病而重复反胃)^[5]。

3.3 回避性/限制性摄食障碍(avoidant restrictive food intake disorder, ARFID)

DSM-5的诊断术语。其替代并扩展了DSM-4中“婴儿或儿童早期的喂食障碍”,以明显缺乏对饮食或食物的兴趣、基于食物的感官特征来回避食物或担心进食的不良后果(如窒息)和持续地未能满足恰当的营养和(或)能量需求为临床特点的一类进食或喂养障碍性疾病^[5]。

3.4 消化不良(dyspepsia)

定位于上腹部的疼痛或不适的感觉^[14]。

3.5 营养不良(malnutrition)

病名,即蛋白质-能量营养不良,中医称“疳证”,指由于膳食中的蛋白质和能量摄入不足、吸收不良或消耗增加而导致的机体生长发育和功能障碍,往往伴随着其他营养素的缺乏,临床表现出低体重、生长迟缓、消瘦等不同形式的营养低下,全身各系统功能紊乱、免疫力低下等^[4]。

3.6 积滞

中医病名,近似于西医学的消化不良,指因乳食内积、脾胃受损而致病,以腹胀腹痛、泄泻或便秘、呕吐等为主要临床特征^[15]。

4 设计与评价技术要点

4.1 临床定位

用于小儿厌食的中药临床试验的目标,均以改善食欲症状为主,增加食量,改善营养状况,保证小儿正常的生长发育。

4.2 试验总体设计

4.2.1 随机 建议采用区组随机法。

4.2.2 对照 因小儿厌食延迟治疗一般不会产生严重后果,推荐采用安慰剂对照。考虑临床可操作性,也可以选择5%~10%剂量的试验药或已上市中药品种作对照。必要时,还可考虑选择阳性药对照(如有具备条件的阳性药)。

4.2.3 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,可以考虑采用双模拟技术。未设计盲法者,应说明理由或拟采取的补救措施。

4.2.4 多中心 至少3家中心同期进行,且具备地域代表性。

4.2.5 样本量估算 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,除了设定一、二类错误的允许范围外,还需要确定优效界值,以及试验药和/或对照药品的前期临床研究数据的支持。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例数。

4.3 诊断标准与辨证标准

小儿厌食的中医诊断与辨证标准,建议分别参照《小儿厌食症的诊疗标准》(1999年)^[3]和《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)^[2]制定。婴儿和儿童早期喂养障碍的分类和诊断,建议参照Chatoor《婴儿和儿童早期喂养障碍的诊断与治疗》^[7-8]。

4.4 受试儿童的选择

4.4.1 入选标准 (1)应以同时符合中、西医诊断标准和中医辨证标准的患儿,作为受试人群。(2)入选患儿年龄范围,至少应包含1~6岁的厌食高发年龄段。(3)入选病程,不得短于1~2个月。(4)知情同意过程应符合伦理学要求,监护人、或监护人与满8岁的受试患儿共同签署知情同意书。

4.4.2 排除标准 应注意排除以下疾病或原因所致的厌食:(1)躯体疾病,如系统性疾病(炎症、肿瘤),消化系统疾病(如急慢性胃肠炎、消化性溃疡),心肺疾病,急、慢性肝炎,口腔运动障碍(唇腭裂、额面部畸形、额面部手术史),以及功能性胃肠病等;(2)精神疾病,如神经性厌食、孤独症(自闭症)谱系障碍,以及抑郁障碍、焦虑障碍等;(3)单纯

感觉性因素(如基于食物感官特征),状态调节因素(如过于瞌睡、激惹或悲伤),急性创伤因素(如严重的恶心、呕吐、插胃管及强行喂养),精神刺激因素(如惊吓、环境改变),以及某些医源性-药物治疗因素引起者。

厌食可以合并营养不良、贫血和生长发育迟滞,应考虑对这些并发症的病情是否给予限制。(1)合并中、重度营养不良的患儿,如需合并治疗,为避免干扰有效性评价,应考虑排除;(2)合并中、重度营养性贫血的患儿,贫血的纠正会使食欲随之改善,应考虑排除或进行亚组分析;(3)严重生长发育迟滞者,尤其自婴儿期即存在显著线性生长落后(身长低于参考值第5百分位)者,应注意对生长激素缺乏或遗传因素影响所致者的排除,或直接排除生长激素缺乏症患者及单纯矮身材者。

4.4.3 受试儿童退出(脱落)标准 (1)研究者决定退出:①出现过敏反应或严重不良事件,根据医生判断应停止试验者;②试验过程中,患者罹患其他疾病,影响疗效和安全性判断者;③受试儿童依从性差,自动中途换药或加用本方案禁止使用的中西药物者;④各种原因的中途破盲病例;⑤随机化后,发现严重违反纳入标准或排除标准者;⑥试验中,确诊为全身或消化系统器质性疾病者。(2)受试儿童自行退出:①无论何种原因,患者不愿意或不可能继续进行临床试验,向主管医生提出退出试验要求而退出试验者;②受试儿童虽未明确提出退出试验,但不再接受用药及检测而失访者。

4.5 给药方案

4.5.1 用法用量 儿童中药临床试验应根据试验药物特点、既往临床经验及前期研究结果,结合研究目的,确定各年龄段给药的剂量和次数。一般情况下,建议以《诸福棠实用儿科学》^[4]中的年龄分期为基础,划分用药年龄段。

4.5.2 疗程 小儿厌食为慢性病程,建议疗程在4~8周及以上^[16-17]。

4.5.3 基础治疗和合并治疗的规定 小儿厌食的发病,与不良饮食习惯和抚育者不当的喂养行为有关,应在试验期间(包括导入期和治疗期)给予有针对性的指导^[17]。应禁用赛庚啶、激素等可以增进食欲的药物,助胃动力药、补锌剂、助消化剂、调节肠道微生态制剂,以及具有理气、健脾、消食、导滞等功效的中药。中医临床常用的针刺四缝、推拿捏脊、针灸及耳穴贴压等疗法,也应考虑是否限制使用。

4.6 有效性评价

4.6.1 有效性评价指标 中药治疗厌食临床试验的目标,均是改善食欲症状。一般以食欲不振症状应答,或主要症状(食欲不振、食量减少)的综合应答作为主要评价终点。根据不同适应症及试验设计,酌情选用儿童喂养/摄食行为评估量表评分^[18]、中医证候量表积分,以及小儿生长和营养状况指标,如体重、身长/身高(3岁以内测身长)、体重指数(BMI, kg/m²)、皮肤皱褶厚度等,一般以其治疗前后实测值变化及其年龄别、身高别等的Z评分变化^[19-21],作为次要终点。一般在基线、中间访视点和治疗结束记录,治疗或随访结束评价。

4.6.2 指标观测方法、终点指标定义和疗效评价标准 (1)相关症状应答的定义:食欲不振应答,建议采用5点Likert量表,将症状明显改善或症状改善,定义为有应答。5点Likert量表的使用方法:监护人对“在过去1周内,食欲不振症状与治疗前相比的改善程度如何?”作出答复;答复的范围是“症状明显改善;症状改善;无改变;症状加重;症状明显加重”。主要症状应答,建议采用小儿厌食中医证候评价量表^[22-24]中的食欲不振、食量减少等主要症状的分级量化评分及其权重系数,将治疗后各症状积分和减少 $\geq 1/3$,定义为有应答。(2)儿童喂养/摄食行为评估量表:建议选择属于5点Likert量表的儿科喂养行为评估量表(BPFAS)。BPFAS普适于7个月~13岁儿童,包含口腔运动/吞咽困难、基于食物类型选择、基于食物质地选择和拒食4个维度,具有良好的信度、效度、反应度和初步确立的异常人群(需要营养干预)的切点值^[18,25-26]。(3)小儿生长和营养状况的评价:建议参照2006年世界卫生组织(WHO)发布的儿童生长参考标准,或中国7岁以下儿童生长发育参照标准^[27-28]。

4.7 安全性观察

治疗小儿厌食的中药制剂,多由药食两用药味组成,一般只需选用常规安全性指标,包括临床不良事件(症状、体征、疾病/综合征),实验室理化检查(血、尿常规,肝肾功能,心电图),生命体征(体温、心率、呼吸、脉搏)等。根据处方特点、毒性试验和前期临床研究结果等,可以选择有针对性的安全性指标。疗程较长的试验,还可以选择小儿生长发育指标。

4.8 试验流程

小儿厌食,可以考虑设计1~2周的导入期。根据适应症、试验目的、指标观测的需要,合理设定疗

程,一般设计4~8周^[16-17]。若需评价小儿的生长及营养状况,可在用药开始后的3个月、6个月设计随访时点。

4.9 试验的质量控制

厌食的有效性评价,经常需要研究者指导监护人填写Likert量表和儿童喂养行为评估量表,应加强对研究者的试验前培训。鉴于小儿食量的准确测量存在困难,体重作为重要的客观指标,建议制定“体重测量的SOP”。

5 说明

小儿厌食及其相关西医疾病的诊断与分类,迄今业界尚未取得一致的认识。对于小儿厌食中医学定义及诊断条件的不同认识,主要在病程,有定义为“较长时期”或“长期”,也有直接规定“1个月以上”或“2个月以上”^[2-3]。参考相关喂养障碍诊断标准对病程的要求,本《指南》建议采用全国中医药高等教育学会儿科教学研究会标准^[3],规定病程在“1个月以上”。考虑本病属于摄食行为异常的慢性疾病,也可以在试验方案中规定入选病程必须达到“2个月以上”。

鉴于DSM-5的“回避性/限制性摄食障碍”^[6]涉及的儿童年龄范围广泛,更加趋近于一种精神障碍性疾病,本《指南》主要推荐采用Chatoor《婴儿和儿童早期喂养障碍的诊断与治疗》中的“喂养障碍分类诊断标准”^[7-8]。其中,婴幼儿厌食症可以考虑纳入,而状态调节障碍导致的喂养障碍、忽视导致的喂养障碍、单纯的感觉性拒食(不合并其他喂养障碍)、创伤后喂养障碍、由躯体疾病导致的喂养障碍,则应考虑排除。此外,DSM-5的回避性或限制性摄食障碍诊断标准,婴幼儿喂养障碍的Wolfson诊断标准^[29],也均可以酌情选用。

中医学认为,小儿厌食和疳证是两种独立的脾胃疾病。厌食日久不愈,可以导致疳证。除非病情严重、需要合并治疗,临床试验设计中并非必须将营养不良患儿排除。厌食与积滞也是两种独立的脾胃疾病。厌食病程较长,除厌恶进食、食量减少外,一般不伴有其他症状。积滞因脾胃受损,胃不受纳,常见不思乳食。临床上应明确鉴别厌食和积滞,且在试验设计时将积滞患儿列为排除对象。

本《指南》执笔人:胡思源。

本《指南》主要起草人:马融、胡思源、李新民、钟成梁、丁樱、

闫永彬、闫慧敏、向希雄、陈永辉、薛征、黄宇虹。

本《指南》定稿人:熊磊、胡镜清、虞坚尔、王俊宏、胡艳、白晓红、

万力生、冀晓华、姜之炎、张葆青、袁斌、许华、陈玉燕、冯晓纯、

何平、王爱珍、张喜莲、戎萍、邓雪梅、张学青、陈慧、李红珠。
本《指南》工作人员：蔡秋晗、李晓璇、仇雅朋。

参考文献

- [1] 马融, 胡思源, 王俊宏, 等. 小儿厌食中药新药临床试验设计与评价技术指南[J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 244-250.
- [2] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南[S]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [3] 徐荣谦, 袁美凤. 小儿厌食症的诊疗标准[J]. 中国临床医生, 1999, 27(3): 12.
- [4] 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.
- [5] 董景五. 疾病和有关健康问题的国际统计分类(ICD-10)[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 687, 282, 314.
- [6] 美国精神医学学会. 张道龙, 译. 精神障碍诊断与统计手册(第五版)[M]. 北京: 北京大学出版社, 2014.
- [7] Chatoor I. *Diagnosis and Treatment of Feeding Disorders in Infants, Toddlers, and Young Children* [M]. Washington DC: Zero To Three, 2009.
- [8] Chatoor I, 郑毅, 丁宗一. 婴幼儿喂养障碍[J]. 中国循证儿科杂志, 2008, 3(2): 81-85.
- [9] 江育仁, 张奇文. 实用中医儿科学[M]. 第2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 523.
- [10] Lindberg L, Bohlin G, Hagekull B. Early feeding problems in a normal population [J]. Int J Eat Disord, 1991, 10(4): 395-405.
- [11] Rybak A. Organic and nonorganic feeding disorders [J]. Ann Nutr Metab, 2015, 66(Suppl 5): 16-22.
- [12] Schädler G, Süß-Burghart H, Toschke A M, et al. Feeding disorders in ex-prematures: causes-response to therapy -long term outcome [J]. Eur J Pediatr, 2007, 166(8): 803-808.
- [13] Fisher M, Rosen D S, Ornstein R M, et al. Characteristics of avoidant/ restrictive food intake disorder in children and adolescents: a "new disorder" in DSM-5 [J]. J Adolesc Health, 2014, 55(1): 49-52.
- [14] 罗马IV委员会. 方秀才, 侯晓华, 译. 罗马IV•功能性胃肠病•肠脑互动异常(第2卷)[M]. 北京: 科学出版社, 2016.
- [15] 全国科学技术名词审定委员会. 中医药学名词(内科学妇科学儿科学, 2010)[M]. 北京: 科学出版社, 2011.
- [16] 赵越郡, 马融, 胡思源, 等. 小儿脾胃乐颗粒(原小儿开胃增食颗粒)补充临床试验[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(7): 1534-1536.
- [17] 李战, 倪菊秀. 干预不良喂养方式对2~6岁厌食症儿童临床疗效的影响[J]. 中医儿科杂志, 2019, 15(2): 42-45.
- [18] Crist W, McDonnell P, Beck M, et al. Behavior at mealtimes and the young child with cystic fibrosis [J]. J Develop Behav Ped, 1994, 15(3): 157-161.
- [19] Sant'Anna A M, Hammes P S, Porporino M, et al. Use of cyproheptadine in young children with feeding difficulties and poor growth in a pediatric feeding program [J]. J Ped Gastroenrol Nutr, 2014, 59(5): 674-678.
- [20] Clinical Trial Gov. Effects of cyproheptadine on growth and behavior in pediatric feeding disorders [EB/OL]. (2015-12-07) [2015-12-18]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568007>.
- [21] Sharp W G, Stubbs K H, Adams H, et al. Intensive, Manual-Based intervention for pediatric feeding disorders: results from a randomized pilot trial [J]. J Ped Gastroenrol Nutr, 2016, 62(4): 658-663.
- [22] 孔秀路, 徐田华, 胡思源, 等. 基于Delphi法的小儿厌食中医证候疗效评价量表的条目筛选[J]. 天津中医药, 2014, 31(9): 522-525.
- [23] 孔秀路, 徐田华, 胡思源, 等. 小儿厌食(喂养障碍)中医证候疗效评价量表的信度、效度和反应度测评[J]. 中医杂志, 2015, 56(9): 753-758.
- [24] 郭素香, 胡思源, 孔秀路, 等. «小儿厌食(喂养障碍)中医证候评价量表»权重系数的确定和应用形式[J]. 天津中医药, 2016, 33(3): 147-150.
- [25] Crist W, Napier-Phillips A. Mealtime behaviors of young children: a comparison of normative and clinical data [J]. J Dev Behav Pediatr, 2001, 22(5): 279-286.
- [26] Dovey T M, Jordan C, Aldridge V K. Screening for feeding disorders. Creating critical values using the behavioural pediatrics feeding assessment scale [J]. Appetite, 2013, 69: 108-113.
- [27] WHO Multicentre Growth Reference Study Group: WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age [EB/OL]. (2006) [2015-12-18]. http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/index.html.
- [28] 中华人民共和国卫生部妇社司. 中国7岁以下儿童生长发育参照标准[S]. 2009.
- [29] Levine A, Bachar L, Tsangen Z, et al. Screening criteria for diagnosis of infantile feeding disorders as a cause of poor feeding or food refusal [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011, 52(5): 563-568.