【评价指南】

儿童功能性便秘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: 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。其目的是以临床价值为导向, 在病证结合模式下, 讨论具有儿童功能性便秘疾病、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗儿童功能性便秘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、儿童临床试验相关的伦理学要求 10 部分。希望其制定和发布, 能为申办者/合同研究组织、研究者在中药治疗儿童功能性便秘的临床试验设计, 提供借鉴与参考。

关键词: 儿童功能性便秘; 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) 02-0173-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.02.001

Guideline on Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases:Functional Constipation

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 the 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 childhood functional constipation, 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 childhood functional constipation 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 childhood functional constipation with traditional Chinese medicine.

Key words: childhood functional constipation; Chinese medicine; clinical trials; guideline

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。指南制定的目标和思路是以临床价值为导向, 在病证结合模式下, 重点讨论具有功能性便秘、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗儿童功能性便秘临床试验设计

收稿日期: 2019-12-15

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

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。本《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儿童功能性便秘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

儿童功能性便秘(functional constipation, FC),又称习惯性便秘、单纯性便秘,指非全身疾病或肠道疾病所引起的原发性持续便秘,临床症状包括排便次数减少、粪便硬结、排便疼痛,可能伴有腹痛和大便失禁(通常是由粪便嵌塞导致的溢出性大便失禁)。本病病因多样,最常见的触发因素可能是疼痛或社会因素引起的本能的克制排便^[1]。

一般认为小儿便秘中95%以上为功能性便秘,只有不足5%的便秘由潜在的器质性疾病所导致^[1]。国外一项系统性回顾研究显示,儿童FC的患病率在0.5%~35%,平均患病率为9.5%,男孩、女孩的患病率分别为8.6%、8.9%^[2]。国内报告,北方五城市符合FC罗马II诊断标准的2~14岁儿童的患病率为4.27%~5.02%,高发年龄段为2~3岁^[3]。

本病的治疗,包括基础治疗(排便习惯的训练、合理饮食、足量饮水、增加活动量、心理行为治疗),药物治疗(泻剂、肠动力剂、微生态调节剂及中药),以及生物反馈治疗。药物治疗可分为两个阶段:首先是解除粪便嵌塞,避免患儿再次进入粪便潴留和恐惧的恶性循环;然后是立即启动维持治疗,使粪便松软,保证每次排便无痛苦,便于患儿做出自主排便的选择,最终戒断药物^[4]。

中医学认为,便秘是指大便秘结不通,排便时间延长,或虽有便意但排出困难的病证。可单独出现,亦可为其他疾病的一个症状。临床常见燥热便秘、气滞便秘、食积便秘、血虚便秘、气虚便秘等

证候^[5]。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 大便失禁

指反复无法控制的粪便排出。严重的FC患儿,因粪便嵌塞,可导致溢出性大便失禁,相当于中医学的“热结旁流证(指阳明腑实,肠内燥屎闭结,而时泄臭水的表现^[6])”,可作为满4岁或虽不满4岁但已学会如厕排便的患儿的诊断和评价指标之一。

3.2 粪便嵌塞

指直肠或结肠内有大块坚硬粪块滞留(直肠指诊或腹部触诊可迅速诊断),难以自主排出,可伴有溢出性大便失禁^[7]。

3.3 自主排便(spontaneous bowel movement, SBM)

指排便前24 h内无口服补救药物(泻剂或灌肠剂)诱导的一次排便。完全自主排便(complete spontaneous bowel movement, CSBM):指与完全排空感相关的自主排便。

3.4 报警征象

指发现以下体征、症状或诊断线索,如年龄<1个月时即发生便秘、胎粪排出>48 h、先天性巨结肠家族史、扁条状粪便、无肛裂但粪便带血、发育停滞、胆汁性呕吐、严重的腹部膨胀、甲状腺异常、肛门位置异常、肛门反射或提睾反射消失、下肢肌力/张力/反射下降、骶骨浅凹陷、脊柱上有成簇毛发、臀裂偏位、肛门瘢痕,有助于采取进一步的诊断性检查来明确其他疾病^[8]。

3.5 憋便

既是儿童FC最常见的原因,又是一种临床动作表现。在某种情况下,FC患儿试图通过收缩盆底和臀部肌肉来延缓排便,比如在经历过疼痛或令人恐惧的排便之后。

4 设计与评价技术要点

4.1 临床定位

应根据药物的组方特点、临床应用经验和既往研究结果,明确药物的临床定位。用于儿童FC中药品种的临床试验定位可以分为3类:一是定位于长期治疗防止粪便再积聚(便秘复发)的试验;二是定位于短期治疗改善便秘症状/中医证候的试验;三是定位于解除粪便嵌塞的试验。

4.2 试验总体设计

儿童FC中药临床试验,尤其是确证性试验,应采用随机双盲、安慰剂和/或阳性药平行对照、优效

性检验、多中心临床研究的设计方法。无论何种定位,均可设计剂量探索试验,观察不同剂量下的患儿有效性与耐受性,评估风险-效益关系。定位于防止粪便再积聚的药物,尤其是中药新药,为评价其长期有效性和安全性,可以考虑在双盲试验后,设计一个开放的扩展试验。

4.2.1 对照 因儿童FC延迟治疗一般不会产生严重后果,且有疗效确切的阳性药,如聚乙二醇、乳果糖等^[9-10],推荐采用安慰剂对照,或包括安慰剂和阳性药在内的三臂试验设计。定位于解除粪便嵌塞的试验,可以考虑单用阳性药对照。

4.2.2 随机与分层 FC可发生于儿童任一年龄段,若入选的年龄跨度较大,为保证入选患儿数量的年龄段比例可控,建议参考罗马IV标准^[1],按照6个月~3岁(<4岁)、4~11岁(<12岁)、12~17岁(<18岁)做随机化分层。

4.2.3 盲法 为避免偏倚,建议采用双盲法。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。但需注意,试验用药总量应适应受试患儿的年龄段特点。

4.2.4 样本量估算 FC属于儿童成人共患疾病,对于申请扩大儿童用药人群的品种,其有效性评价所需要的样本量的估算,可以借鉴成人和儿童的前期临床研究数据。此外,由于儿童FC的安慰剂效应较高(18%~42%)^[11],估算样本量时,应将安慰剂效应考虑在内。

4.3 诊断标准与辨证标准

儿童FC主要基于典型的病史和体格检查做出的临床诊断,一般不需要其他理化检查。其诊断标准,建议采用罗马IV标准(以4岁为界分为婴儿/幼儿FC和儿童/青少年FC)^[1]、小儿便秘巴黎PACCT标准(没有年龄限制)^[7]等。

小儿便秘的辨证标准,建议参照《中医儿科学》^[5]制定。主要证候类型包括食积便秘、燥热便秘、气滞便秘、气虚便秘、血虚便秘。

4.4 受试者的选择与退出

4.4.1 受试人群与入选标准 受试人群可以是符合儿童FC诊断标准和适应证候标准的6个月~17岁(<18岁)的儿童人群。制定入选标准时,应注意以下几点:(1)长期治疗防止粪便再积聚的试验,应对病程加以限定,如病程≥3月;(2)短期治疗改善便秘症状的试验,一般应限定儿童FC的病程和病情,建议选择病程在3个月以内、无粪便嵌塞者。(3)以解除粪便嵌塞为目标的试验,应将直肠指诊或腹部

触诊证实有粪便嵌塞,作为纳入标准。(4)若将SBM频次或以其定义的“治疗成功”作为主要评价终点者,入选时需要给予限制,如每周<3次。(5)根据试验药物的安全性特点和作用机制,可以考虑不选择或不首先选择婴儿期FC患者,也可以分步骤由大至小的年龄段顺序开展试验。青春期儿童药物用法用量与成人基本相同,也可以考虑将入选年龄限定在14岁以内。

4.4.2 排除标准 与儿童FC疾病相关的病例排除标准,主要包括:(1)潜在的器质性病因所致的便秘患儿,如乳糜泻、肠梗阻、先天性巨结肠、囊性纤维化、胃肠道畸形;(2)与肌肉、骨骼或神经系统疾病相关的显著发育迟滞进而影响胃肠功能所致的便秘患儿;(3)继发于内分泌(如甲状腺功能减退症)、代谢、神经、组织器官、自身免疫疾病或腹部手术、药物等因素所致的便秘患儿;(4)有便秘的报警征象^[8](体征、症状和诊断线索),可能患有导致便秘的潜在疾病的患儿;(5)存在需要特殊护理的严重的慢性疾病(如尿石症、肾盂输尿管连接部狭窄、镰状细胞病、脑瘫等);(6)患有严重精神类疾病(如自闭症谱系障碍、双相情感障碍、精神分裂症、严重抑郁症等),无法配合治疗或影响治疗反应的患儿;(7)应用骶神经刺激术(SNS),或通过盲肠造口术或阑尾造口术进行顺序节制性灌肠(ACE)的患儿。此外,对于不设导入期的试验,入组前正在使用影响胃肠动力药物的患儿,也应考虑排除。

4.4.3 受试儿童退出(脱落)标准 包括研究者决定退出与受试儿童自行退出两个方面。过去常用的病例剔除标准(如随机化后发现严重违反入选或排除标准或未使用试验药物),从指导研究者操作角度考虑,应划入研究者决定退出范畴。儿童FC属于功能性疾病,确诊需用排除诊断法,如治疗观察中发现了器质性病因,研究者应及时决定其退出试验。

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》^[12]中的年龄分期为基础,划分用药年龄段。如有跨越年龄段界限的情况,应规定是否做剂量调整。

4.5.2 疗程 长期治疗防止粪便再积聚的试验,疗程一般需要4~8周(双盲试验必须),甚至更长^[11,13];短期治疗改善便秘症状/中医证候的试验,

疗程可设计1~2周^[14-15];解除粪便嵌塞的试验,疗程一般设计为3~6 d^[16-18]。

4.5.3 基础治疗和合并用药 筛选时,研究者应对患儿及其监护人进行一般指导,确保所有患儿接受相同的FC的非药物干预措施,主要包括:(1)解除心理障碍,鼓励患儿乐于排便;(2)建立良好的排便习惯,幼儿餐后蹲厕3~5 min,主动尝试排便(>4岁);(3)合理安排饮食,以保证正常的水和膳食纤维的摄入量(也可以不改变饮食习惯)。试验期间,不得合并使用影响胃肠动力药如阿片类(如可待因)、钙剂、铁剂、可乐定、抗胆碱药(如阿托品)、非保钾利尿剂等。长期试验,除加载试验外,不允许使用补救药物(rescue medication)以外的泻药。补救药物的应用,一般限定在至少3 d无SBM^[11],临床常用磷酸钠、盐水或矿物油灌肠,开塞露、比沙可啶栓剂直肠用药,或口服聚乙二醇4000、比沙可啶、匹可硫酸钠制剂等^[19-20]。此外,试验期间也不得开始新的药物治疗、补充或替代治疗。如果受试者确实需要新的干预或治疗,则应由研究者评估其影响,并重新考虑受试者的试验资格,决定其退出与否。

4.6 有效性评价

4.6.1 有效性评价指标 儿童FC中药临床试验的有效性评价,应根据不同的临床定位和儿童的年龄段特点,合理选择主要指标。定位于长期治疗防止粪便再积聚的试验,建议以“治疗成功”为主要终点;定位于改善便秘症状/中医证候的试验,建议以用药后SBM应答率或便秘症状疗效/中医证候疗效为主要终点;定位于解除粪便嵌塞的试验,则以成功解除嵌塞为主要终点。次要终点可以根据目标定位、试验阶段和疗程酌情选用。包括:(1)排便次数、粪便性状、排便疼痛、大便失禁次数、憋便次数和腹痛等单项症状;(2)中医证候疗效;(3)补救药物的使用次数;(4)排便起效时间;(5)耐受不良患儿比例等。对于年长儿童,也可以将完全自主排便次数(CSBMs)作为次要指标之一。

4.6.2 终点指标的定义与疗效评价标准 (1)治疗成功:既往文献多基于SBM频次定义,如SBM $\geq$ 3次/周,无大便失禁^[21]。新近,罗马基金儿童临床试验小组委员会将其定义为“在长期维持试验的最后4周中有3周(包括治疗结束前1周),最多只符合1条FC的罗马IV标准”^[11]。试验设计中,均可参照执行。(2)成功解除嵌塞:定义为直肠穹窿空虚或者只有少量粪便。在腹部检查发现存在粪便嵌塞的病人中,则定义为左下腹肿块清除及直肠穹窿空

虚^[17]。(3)排便次数的评价:建议使用SBM来评价排便次数。对于因无法排空粪便,短时间内再次排便的儿童,建议把发生在1小时内的两次排便,视为1次。(4)粪便性状的评价:建议采用Bristol分型图谱^[22-23],并在排便后尽快进行,减少回忆偏倚风险。(5)疼痛的评价:可以采用Wong-Baker疼痛评价图谱^[24-25],或视觉模拟评分(VAS)。(6)中医证候疗效评价:建议依据小儿便秘症状分级量化标准计算减分率,按二分类资料比较分析,将减分率 $\geq$ 70%定义为“有效”^[26]。(7)排便起效时间:定义为治疗后第一次出现SBM的时间。(8)耐受不良:指用药后出现恶心、呕吐、腹胀/胀气、疼痛/肠痉挛或稀水便(Bristol分型6~7型)等消化系统不良事件。

4.7 安全性观察

4.7.1 儿童FC中药可能的不良反应 应根据试验药物的特点和前期安全性研究基础(包括同类品种),对可能的毒性靶器官或具有儿童针对性的安全性指标,进行密切观察。治疗小儿便秘的中药多数含有蒽醌类成分(如大黄、芦荟、番泻叶、何首乌、决明子、虎杖等),其所致肝损伤近年来屡见报告,长期使用可能导致结肠黑病变^[27-29],临床试验中应引起足够的重视。

4.7.2 安全性观测指标 儿童FC中药临床试验,除《中药新药临床研究一般原则》^[26]要求的临床不良事件、血常规和尿常规、肝肾功能、心电图等通用安全性指标外,还应根据儿科特点、处方及目标定位、临床前毒性试验结果等,选择具有针对性的观测指标。定位于长期维持治疗的药物,有两点建议:(1)如试验药物含有蒽醌类成分,建议适当增加肝肾功能检测的频次,可在用药后4周设计第一个复测时点,以后每8~12周设计一个复测时点,也可考虑增加对诊断急性肝肾损害更加敏感的检测指标,以期达到早期发现和预警^[30]。(2)如疗程长达3个月以上,建议增加身高和体重、Tanner青春性征发育分期^[31]等儿童生长发育指标。

4.8 试验流程

4.8.1 导入期 若以SBM频次及其定义的“治疗成功”为主要终点,为洗脱药物和稳定基线,一般需要设计1~2周的导入期;为使安慰剂效应最小化,也可在无治疗的导入期之后增加1周安慰剂导入期;以成功解除嵌塞为主要终点,一般无需设计导入期。有研究表明,对FC患儿在维持治疗前解除粪便嵌塞,其治疗反应优于未解除嵌塞者^[32]。因此,对于长期试验,在导入期后、用药前,可以采取解除

嵌塞治疗措施,一般口服泻剂或灌肠治疗3 d。

4.8.2 治疗观察期 防止粪块再积聚的试验,可以分双盲和开放两个试验阶段设计。双盲试验的疗程至少4~8周,可以每2周设置1个访视时点;接下来的扩展试验可以设计4~10个月(补齐6~12个月^[11,13]),一般每4~8周设置1个访视时点。改善便秘症状/中医证候的试验,可以每周设计1个访视点。解除粪便嵌塞的试验,治疗观察期仅需3~6 d。

4.8.3 随访期 长期试验,应设计停药后随访(来院或电话)。短期试验,因选择的FC患儿病情较轻、病程较短,也可以考虑设计停药后随访。随访一般在停药1~2周以后进行,为期1~4周。

4.9 试验的质量控制

为提高受试者依从性和数据记录的准确性以及可溯源性,推荐使用《受试者日志》。建议及时记录以下内容:SBM情况、大便性状、排便疼痛、FI次数、憋便、腹痛,以及用药、补救药物使用和如厕训练等情况。应明确《受试者日志》记录人,建议满8岁的儿童可在监护人指导下完成记录。为保证填写质量,发放《受试者日志》时,需对监护人/儿童进行培训。

4.10 儿童临床试验相关的伦理学要求

儿童FC多见于学龄前儿童,知情同意的过程应由监护人(父母或法定代理人)代为决定,但研究者应在受试儿童能够认知的范围内尽可能尊重儿童的意愿。遵照《中华人民共和国民法总则》,≥8岁的受试儿童必须签署或与监护人共同签署《知情同意书》。

5 说明

中药治疗儿童FC的临床定位虽分为3个方向,但均为通过改善便秘症状,达到治疗目的。存在粪便嵌塞者,症状较重,适合作为峻下药物的适应症,以解除嵌塞为治疗目标;病程较长,反复发生粪便嵌塞者,可作为缓下、润下药物的适应症,期望通过解除嵌塞后的较长期治疗,达到恢复直肠功能、治愈疾病的目的;没有明显的粪便嵌塞,只是大便干硬、排便痛苦、排便间隔延长者,也适合作为缓下药物的适应症,期望通过短程治疗,达到帮助患儿建立正常排便规律的目的。

关于粪便嵌塞的诊断,罗马IV委员会赞同ESPGHAN和NASPGHAN《FC患儿的评估和治疗指南》^[1,8]的建议,即主要基于腹部触诊或直肠指诊。只有当患儿体格检查不确定或者无法进行时,方可使用腹部X线或超声检查。一项系统回顾性研究

显示,直肠指诊与腹部X线诊断粪便嵌塞的灵敏度和特异度相似,且后者评价质量的高低与临床医生的经验有关,并有辐射的暴露风险^[33-34]。也有人指出,目前的证据尚不支持使用结肠传输时间与腹部超声来诊断粪便嵌塞^[35]。

儿童FC的西医治疗,一般分解除嵌塞、维持治疗两个步骤。对于中药而言,是否可以分别评价一种药物、不同剂量或两种药物、一个方案的解除嵌塞、维持治疗效果,值得进一步探讨。

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:李梅芳、李晓璇、张琪、王映霞。

参考文献

- [1] 方秀才,侯晓华,主译.罗马IV功能性胃肠病肠——脑互动异常[M].第4版.北京:科学出版社,2016.
- [2] Koppen I J N, Vriesman M H, Saps M, et al. Prevalence of functional defecation disorders in children: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Pediatr, 2018, 198: 121-130.
- [3] 张树成.小儿功能性便秘的流行病学调查、功能分类及部分类型的病理生理基础研究[D].沈阳:中国医科大学,2008: 25-30.
- [4] Koppen I J N, Benninga M A, Tabbers M M. Management of functional constipation in children: therapy in practice [J]. Pediatr Drugs, 2015, 17: 349-360.
- [5] 徐荣谦.新世纪全国高等中医药院校创新教材·中医儿科学[M].北京:中国中医药出版社,2010.
- [6] 中医药学名词审定委员会.中医药学名词(2010)[M].北京:科学出版社,2011.
- [7] Benninga M, Candy D C, Catto-Smith A G, et al. The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology (PACCT) Group [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005, 40(3): 273-275.
- [8] Tabbers M M, Dilorenzo C, Berger M Y, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 58(2): 258-274.
- [9] Chen S L, Cai S R, Deng L, et al. Efficacy and complications of polyethylene glycols for treatment of constipation in children: a meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93: e65.

- [10] Maydeo A. Lactitol/lactulose in the treatment of chronic constipation : result of a systematic [J]. J Indian Med Assoc, 2010, 108(11): 789-792.
- [11] Koppen I J N, Benninga M A, Saps M, et al. Recommendations for pharmacological clinical trials in children with functional constipation: The Rome foundation pediatric subcommittee on clinical trials [J]. Neurogastroenterol Mot, 2018, 30: e13294.
- [12] 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.
- [13] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (Draft) [EB/OL]. (2014-02-20) [2015-03-01]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162134.
- [14] Nurko S, Youssef N N, Sabri M, et al. PEG3350 in the treatment of childhood constipation: a multicenter, double-blinded, placebo-controlled trial [J]. J Pediatr, 2008, 153(2): 254-261.
- [15] Cai Q H, Ma R, Hu S Y, et al. A Randomized controlled trial of Chinese Patent Medicine Xiao'er Biantong Granules in the treatment of functional constipation in children [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 5: 1-9.
- [16] Tilia V, Lin C H, Elitsur Y A. prospective randomized study with mineral oil and oral lavage solution for treatment of fecal impaction in children [J]. Aliment Pharmacol Ther, 1993(7): 523-529.
- [17] Youssef N N, Peters J M, Henderson W, et al. Dose response of PEG 3350 for the treatment of childhood fecal impaction [J]. J Pediatr, 2002, 141(3): 410-414.
- [18] Bekkali N L H, van den Berg M M, Dijkgraaf M G W, et al. Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: enemas versus high doses oral PEG [J]. Pediatrics, 2009, 124(6): e1108-e1115.
- [19] Di Nardo G, Aloï M, Cucchiara S, et al. Bowel preparations for colonoscopy: an RCT [J]. Pediatrics, 2014, 134(2): 249-256.
- [20] Jordan-Ely J, Hutson J M, Southwell B R. Disimpaction of children with severe constipation in 3-4 days in a suburban clinic using polyethylene glycol with electrolytes and sodium picosulphate [J]. J Paediatr Child Health, 2015, 51(12):1195-1198.
- [21] Wojtyniak K, Horvath A, Dziechciarz P, et al. *Lactobacillus casei rhamnosus*, Lcr35 in the management of functional constipation in children: a randomized trial [J]. J Pediatr, 2017, 184: 101-105.
- [22] Lewis S J, Heaton K W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time [J]. Scand J Gastroenterol, 1997, 32(9): 920-924.
- [23] Mínguez Pérez M, Benages Martínez A. The Bristol scale —a useful system to assess stool form? [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2009, 101(5): 305-311.
- [24] Wong D L, Baker C M. Pain in children: comparison of assessment scales [J]. Pediatr Nurs, 1988, 14(1): 9.
- [25] Garra G, Singer A J, Taira B R, et al. Validation of the Wong - Baker FACES pain rating scale in pediatric emergency department patients [J]. Acad Emerg Med, 2010, 17(1): 50-54.
- [26] 国家食品药品监督管理总局. 中药新药临床研究一般原则 [EB/OL]. (2015-11-03) [2018-01-03]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1616/134582.html>.
- [27] 李丰衣, 李筠, 肖小河. 中药药物性肝损害的研究现状 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(3): 265-269.
- [28] 骆元斌, 顾立萍, 黄小玲, 等. 蒽醌类中药致结肠黑变病发病机制探讨 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(2): 78-79.
- [29] 陶明宝, 张乐, 陈鸿平, 等. 含蒽醌类成分中药的安全性研究进展 [J]. 中华药理学与临床, 2016, 32(6): 238-242.
- [30] 叶祖光, 张广平. 中药安全性评价的发展、现状及其对策 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(16): 1-6.
- [31] 胡思源, 钟成梁, 杨娜. 关于儿童中药新药临床试验设计与评价特殊性的几点思考 [J]. 中医杂志, 2013, 54(9): 806-808.
- [32] Tabbers M, Boluyt N, Berger M, et al. Clinical practice: diagnosis and treatment of functional constipation [J]. Eur J Pediatr, 2011, 170(8): 955-963.
- [33] Reuchlin-Vroklage L M, Bierma-Zeinstra S, Benninga M A, et al. Diagnostic value of abdominal radiography in constipated children [J]. Arch Ped Ado Med, 2005, 159(7): 671.
- [34] Benninga M A, Tabbers M M, Van Rijn R R. How to use a plain abdominal radiograph in children with functional defecation disorders [J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2016, 101(4): 187-193.
- [35] Berger M Y, Tabbers M M, Kurver M J, et al. Value of abdominal radiography, colonic transit time, and rectal ultrasound scanning in the diagnosis of idiopathic constipation in children: a systematic review [J]. J Pediatr, 2012, 161(1): 44-50.