

【评价指南】

小儿腹泻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, 讨论具有小儿腹泻病、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗小儿腹泻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腹痛的临床试验设计, 提供了借鉴与参考。

关键词: 小儿腹泻; 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) 04-0660-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.013

Guideline on Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Disease: Diarrhea

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 infantile diarrhea, 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 infantile diarrhea 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 infantile diarrhea with traditional Chinese medicine.

Key words: infantile diarrhea; 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。指南在2013年发布的《小儿轮状病毒性肠炎中药新

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, 重点讨论具有小儿腹泻病、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗小儿腹泻临床试验设计与评价提供思路和方法。

收稿日期: 2019-01-10

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, 研究方向为儿童中药临床评价方法学。E-mail: husiyuan1963@sina.com

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小儿腹泻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

腹泻病是一组由多病原、多因素引起的以大便性状改变和大便次数增多为特点的消化道综合征,是儿科最常见的疾病之一。在我国,全人口的腹泻病发病率为0.17~0.70次/人年,5岁以下儿童则为2.50~3.38次/人年^[2]。据WHO统计,小儿腹泻病的全球年发病例数和年致死例数分别达17亿和52.5万,是5岁以下儿童死亡的第二大原因及营养不良的主要原因^[3]。

根据《中国腹泻病诊断治疗方案》^[4],小儿腹泻病按病因分为感染性腹泻和非感染性腹泻,其中感染性腹泻包括细菌、病毒、真菌及寄生虫引起的肠炎和霍乱、痢疾,非感染性腹泻包括食饵性(饮食性)腹泻、症状性腹泻、过敏性腹泻、糖源性腹泻、非特异性溃疡性结肠炎等;按脱水程度和中毒症状,分轻、中、重3型;按粪便性状可分为水样和痢疾样腹泻(又称出血性腹泻);按病程分为急性腹泻、迁延性腹泻和慢性腹泻,病程分别在2周以内、2周~2个月、2个月以上,WHO将迁延性腹泻和慢性腹泻统称为迁延性腹泻。

急性腹泻通常呈自限性,即使未经抗感染治疗,数天内也可临床痊愈。其治疗目的为预防和纠正脱水、改善症状和缩短病程。具体措施除补液、饮食治疗和补充锌剂外,还可采用益生菌、蒙脱石散、消旋卡多曲等药物治疗等。迁延性、慢性腹泻经久不愈,则会造成营养不良、生长发育障碍等后果,故以祛除病因、恢复胃肠功能以及正常生长发育为治疗原则^[4-9]。

本指南适用的腹泻病种范畴,主要相当于中医学的“泄泻”。小儿脾常不足,加之感受外邪、内伤乳食或是脾肾亏虚,导致脾病湿盛,发生泄泻。主要辨证分型包括风寒泻、湿热泻、伤食泻、脾虚泻、脾肾阳虚泻^[10]。治疗以运脾化湿为基本法则,具体包括清肠化湿、祛风散寒、消食导滞、健脾益气、温补脾肾等治法^[11]。据文献资料,中成药在本病治疗中发挥出中医个体化、多靶点、整体调节的优势,取得了高等级的循证证据^[12-14]。

3 术语和定义

3.1 食饵性腹泻

主要是由于喂养不当引起的消化道紊乱综合征,临床以大便次数增多、大便稀溏夹有食物残渣且有酸臭为突出表现,常伴有腹痛、哭闹、呕吐、睡卧不安等,但患儿一般情况好,无发热和脱水等症状^[15]。

3.2 症状性腹泻

指发生于其他系统疾病病程中的一类腹泻病,临床多以原发病症状为主,消化系统症状表现为轻型腹泻,食欲减退,偶有溢乳和呕吐,大便次数增多^[15]。

3.3 过敏性腹泻

指对摄入的食物过敏而引起的腹泻病,为胃肠道对食物的过敏反应^[15]。

3.4 糖源性腹泻

也称糖不耐受,泛指由糖吸收不良引起的腹泻病^[15]。

4 设计与评价技术要点

应根据药物的组方特点、临床应用经验,以及前期研究结果,明确药物的临床定位,确定临床试验目的及有效性、安全性评价重点,制定具有科学、合理、可行的临床试验计划与方案。

4.1 临床定位

小儿腹泻病单纯中药治疗的优势病种,主要包括:(1)急性水样(便)腹泻(主要包括轮状病毒肠炎、产毒素大肠埃希菌肠炎/急性胃肠炎等);(2)迁延性和慢性腹泻(可限定在急性腹泻后迁延所致者);(3)食饵性腹泻(中医称伤食泻)等^[12-20]。根据药物的作用机制,其有效性评价的研究目标,可从以下两方面考虑:一是对症治疗,即改善腹泻症状,适用于急性水样腹泻或迁延性和慢性腹泻等,常以腹泻症状的有效率/起效时间等,作为主要评价指标;二是对病治疗,即祛除腹泻病因、缩短病程,适用于急性轮状病毒肠炎、迁延性和慢性腹泻或食饵

性腹泻等,多以腹泻治愈/止泻时间/率等,作为主要评价终点。

4.2 试验总体设计

一般采用随机、盲法、平行对照、多中心临床试验的方法。

4.2.1 对照 中药治疗小儿腹泻病的临床研究,可以采用安慰剂和/或阳性药平行对照。其中急性水样腹泻或轮状病毒性肠炎大多病程自限,无论对症、对病治疗,均可在补液治疗的基础上,采用安慰剂或/和阳性药对照。优先选择有充分循证证据支持的中、西药物为阳性对照药,如蒙脱石散^[12,19]。

4.2.2 分层随机化 综合考虑儿童发育生理学和腹泻发病的年龄特点,可以考虑以1岁、3岁或6岁作为年龄段分层的划分节点。

4.2.3 联合/加载试验设计 根据适应症的临床特点,选择液体疗法、营养疗法、益生菌制剂和/或锌制剂等作为基础治疗,但应考虑尽量避免或减少这些治疗对有效性评价的影响^[21-24]。

4.2.4 样本量估算 确证性试验的样本量估算,可以依据前期临床研究中的有效性数据。一般情况下,不建议按年龄分层估算样本量。

4.3 诊断、分类与辨证标准

小儿腹泻病的诊断标准,建议参照方鹤松《小儿腹泻病学》(2009)^[15]。轮状病毒性肠炎、食饵性腹泻等特定临床类型的研究,应选择或制定以各类型的主要临床症状、体征和实验室检查为要点的诊断标准^[3-4]。小儿腹泻病病因、病情、病程和脱水程度的分类标准,建议参照《中国腹泻病诊断治疗方案》(1998)^[4]和《中国儿童急性感染性腹泻病临床实践指南》(2016)^[6]。小儿泄泻的中医辨证标准,建议参照本《指南》项目组依据《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)^[11]制定的标准。

4.4 受试者的选择与退出

4.4.1 受试人群与入选标准 依据适应症和研究目标,合理选择受试人群。对症治疗者,应选择急性水样腹泻或迁延性和慢性腹泻患儿人群;对病治疗者,选择急性轮状病毒性肠炎、食饵性腹泻、急性腹泻后的迁延性和慢性腹泻等患儿人群。受试者应同时符合小儿腹泻病诊断标准、分类标准和辨证标准。年龄范围的合理选择,主要结合适应症的高发年龄段,一般以6个月~5岁(<6岁)的足月儿为主。对于缩短急性腹泻病程的研究,应限定入组时患儿的病程,一般不超过72 h。从保护受试者安全的角度出发,还可以限定脱水程度,一般在轻至

中度^[12,17,19]。

4.4.2 排除标准 主要从药物的适应症定位、避免干扰疗效评价、保护受试者安全等方面综合考虑。(1)应除外侵袭性细菌感染性腹泻/痢疾样腹泻,如肉眼所见黏液、脓血便,或粪便镜检发现脓/白细胞 ≥ 5 个/HP和/或红细胞 ≥ 3 个/HP^[12-13]。(2)应除外其他病因/疾病导致的腹泻,包括霍乱、痢疾、阿米巴痢疾、伤寒、副伤寒、肠道结核、寄生虫感染等特殊致病病原所致者,先天性巨结肠、短肠综合征等、先天性腹泻、吸收不良综合征(如双糖酶缺乏)等解剖缺陷或先天因素所致者,炎症性肠病、胰腺功能不全、囊性纤维化、内分泌疾病、肿瘤、HIV感染、免疫缺陷病等疾病所致者,以及症状性腹泻、过敏性腹泻、肠易激综合征、抗生素相关性腹泻、食物中毒等^[4,8-9]。(3)需要排除合并重度脱水、重度营养不良(如体重/身长低于参考值的第3个百分位数)或水肿^[17,23-24],以及频繁呕吐无法进食者。(4)合并心、肝、肾、消化及造血系统等严重原发病,入组前用药可能严重影响有效性评价,对试验用药物及其成分过敏,根据研究者的判断容易造成失访,也要考虑排除。

4.4.3 受试儿童退出(脱落)标准 为保护受试者,应制定疾病相关的研究者决定退出标准,主要包括:脱水程度加重、出现中毒症状或低血容量性休克相关症状或体征、发生或加重营养不良。

4.5 给药方案

4.5.1 用法用量 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》^[8]中的年龄分期为基础,划分用药年龄段。

4.5.2 疗程 对于急性腹泻,疗程一般为3~7 d;对于迁延性和慢性腹泻,对症治疗一般为5~7 d,对病治疗一般为7~14 d或时间更长。

4.5.3 基础治疗和合并治疗 应根据受试者的脱水程度,以低渗口服补液盐(ORS)或口服补液疗法(ORT),甚至静脉液体疗法,作为基础治疗。参照WHO/UNICEF《腹泻病临床管理指南》(2005)^[5]、《中国儿童急性感染性腹泻临床实践指南》(2016)^[6],以急性水样便腹泻为适应症或目标载体的研究,均需继续喂养,以保证充足的能量和营养^[23]。为观察药物的“绝对”疗效,在充分保证受试者安全的前提下,基础治疗方案中可以不包含具有高等级循证证据支持的药物(尤其是一线用药),如锌制剂、益生菌制剂、肠黏膜保护剂等。试验中,一

般应禁用抗生素,有明确止泻作用的中、西药物(包括消旋卡多曲、明胶单宁酸、黄连素等),以及其他同类中药。也不得配合推拿、捏脊、针灸及中药外用制剂等物理疗法。

4.6 有效性评价

4.6.1 诊断指标 主要包括血常规、便常规、大便细菌培养和病毒检测、血气分析、血清电解质等。

4.6.2 有效性评价指标及观测时点 用于小儿腹泻病的中药,无论对症治疗、对病治疗,均可通过观察大便性状和频次的历时性改变,评价疗效。对症治疗,通常以治疗3 d、5 d或7 d的腹泻症状有效率,作为主要评价终点;对病治疗,一般以腹泻治愈/止泻的时间/率等,作为主要评价指标。其他指标,如中医证候疗效、止泻起效时间/率、大便性状和频次、大便日排泄总量、日补液量(包括ORS和ORT)、体重、住院时间,以及伴随症状(如发热、呕吐、腹痛)等^[12-17,23-25],一般作为次要评价指标。

大便性状和频次,以及大便日排泄总量、日补液量、体重,以及伴随症状情况,基线和试验中每24小时记录1次,试验终点评价。腹泻症状有效率、腹泻治愈(或止泻)时间/率,试验终点评价。中医证候积分/疗效,基线、中间访视点(如有)和试验终点记录,试验终点评价。

4.6.3 有效性评价方法 腹泻症状有效率的评价,可参照1998年全国腹泻病防治研讨会《腹泻病疗效判断标准的补充建议》^[26],以显效和有效的合计例数作为分子计算。“治愈”或“止泻”,可以定义为连续2次出现成形便或连续24小时未排便。中医证候疗效评价,建议计算减分率,按二分类资料比较分析,将减分率 $\geq 70\%$ 定义为“有效”^[27]。大便性状变化的评价,可考虑采用国际公认且广泛应用于儿童群体的Bristol粪便形态量表(Bristol Stool Form Scale, BSFS)^[28]。“止泻起效”,可以定义为粪便性状的Bristol粪便形态分级减轻至少一级。“大便性状恢复正常”可定义为BSFS恢复至第1~4级。

4.7 安全性观察

除血、尿、便常规及肝肾功能、心电图等常规指标^[7]外,观察用于小儿腹泻病中药的安全性,还应包括以下指标:(1)因腹泻病易出现电解质和酸碱平衡的紊乱,应考虑监测血清电解质(血清 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+}),做血气分析(CO_2CP 、 BE);(2)小儿慢性腹泻适应症的疗程较长,必要时应增加生长发育指标,如身高和体重等;(3)根据品种的毒性靶器官和前期研究基础,选择相应的安全性指标或增加检测

的次数。对于上述安全性指标的观测时点,一般在基线、治疗结束2个时点进行。

4.8 试验流程

小儿急性腹泻病自然病程短,一般无法设置导入期。应根据研究目的、指标观测需要及试验用药物的作用特点,合理设定治疗观察期。一般急性腹泻为3~7 d;迁延性和慢性腹泻,对症治疗为5~7 d,对病治疗为7~14 d或时间更长。治疗观察期较长者,可以考虑设计若干个中间访问时点。对症治疗药物,一般无需设计随访期;对病治疗药物,需在止泻后至少观察24小时^[17,23-24]。

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,推荐使用《受试者日志》。因受试人群以6个月~5岁儿童为主,《受试者日志》应由监护人记录。记录内容可包括大便性状和频次,大便日排泄总量、日补液量、体重,以及伴随症状等情况。

4.10 儿童临床试验相关的伦理学要求

小儿腹泻病多见于婴幼儿及学龄前儿童,知情同意的过程应由其父母或法定代理人代理,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岁的受试儿童必须与监护人共同签署《知情同意书》。

5 说明

本《指南》适用的小儿腹泻病病种,如急性水样便腹泻、慢性迁延性腹泻,食饵性腹泻,均属于中医学小儿泄泻及其风寒证、湿热证、脾虚证、脾肾阳虚证、伤食证等范畴,单纯中药疗效较好。由侵袭性细菌引起的腹泻病,以痢疾样腹泻为主要症状,属于中医学痢疾、肠癖范畴,临床上常与抗生素联合治疗,因除腹泻症状外还需同时进行病原学评价,本《指南》尚不适用。

适用于单纯中药治疗的小儿腹泻病临床定位,不外乎对症治疗(改善腹泻症状)和对病治疗(缩短腹泻病程)两个方向。根据中药的多靶点作用机制和特点,一种中药制剂可能同时具有上述两方面疗效或有所侧重,可以依据药效学研究结果明确试验目的,合理选择评价指标。

小儿腹泻病高发于婴幼儿。本《指南》建议,受试人群应以6个月~5岁(<6岁)的足月儿为主。鉴于1岁以内婴儿消化系统发育尚未完善,且处于食物转换阶段,易发腹泻,且病因复杂,如对糖的不耐受、添加辅食不合理、病原微生物感染等。因此,受试对象的年龄选择,通常也以满1岁为下限。若

受试对象包括6个月~1岁以下婴儿,则应考虑作年龄分层。

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、马延宁、伍戈。

参考文献

- [1] 马融, 胡思源, 闫慧敏, 等. 小儿轮状病毒性肠炎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(4): 350-356.
- [2] 林玫, 董柏青. 感染性腹泻流行病学研究近况 [J]. 中国热带病, 2008, 8(4): 675-677.
- [3] WHO. Diarrhoeal disease: Fact sheet [EB/OL]. (2017-05) [2017-09-10]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>.
- [4] 方鹤松, 魏承敏, 段恕诚, 等. 中国腹泻病诊断治疗方案 [J]. 中国实用儿科杂志, 1998, 13(6): 381-384.
- [5] USAID, UNICEF, World Health Organization. Diarrhoea treatment guidelines including new recommendations for the use of ORS and zinc supplementation for clinic-based healthcare workers [EB/OL]. (2005) [2017-11-13]. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/a85500/en/.
- [6] 中华医学会儿科学分会消化组, «中华儿科杂志»编辑委员会. 中国儿童急性感染性腹泻病临床实践指南 [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(7): 483-488.
- [7] World Health Organization. The treatment of diarrhea : a manual for physicians and other senior health workers [EB/OL]. (2005-01-01) [2017-09-10]. <http://www.eldis.org/document/A61867>.
- [8] 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.
- [9] Behrman R E, Kliegman R M, Jenson H B, 主编. 沈晓明, 朱建幸, 孙锟, 译. 尼尔森儿科学 [M]. 第17版. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 1520, 1613-1624.
- [10] 汪受传. 中医儿科学 [M]. 第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 100-106.
- [11] 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.
- [12] 儿泻停颗粒临床试验协作组. 儿泻停颗粒治疗小儿急性腹泻病的多中心随机平行对照临床试验 [J]. 中医儿科杂志, 2013, 51(9): 670-675.
- [13] 田恬, 胡思源, 李新民, 等. 止泻保童颗粒治疗小儿慢性迁延性腹泻病(脾胃虚弱、寒热凝结证)临床观察 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 189-193.
- [14] 马融, 付竹, 曾宪涛, 等. 小儿肠胃康颗粒治疗小儿腹泻疗效及安全性的Meta分析 [J]. 世界中医药, 2017, 12(8): 1936-1940.
- [15] 方鹤松. 小儿腹泻病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [16] Park M S, Kwon B, Ku S, et al. The efficacy of *Bifidobacterium longum* BORI and *Lactobacillus acidophilus* AD031 probiotic treatment in infants with rotavirus infection [J]. Nutrients, 2017, 9(8): 887.
- [17] Dinleyici E C, Kara A, Dalgic N, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 reduces the duration of diarrhoea, length of emergency care and hospital stay in children with acute diarrhea [J]. Benef Microbes, 2015, 6(4): 415-421.
- [18] Widodo A D, Setiabudy R, Timan I S, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in children with persistent diarrhea: avoidance of elemental diet need, accessibility and costs [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2018, 27(3): 512-518.
- [19] 刘晓莉. 治疗小儿迁延性腹泻100例参苓白术散合桃花汤 [J]. 中国医药指南, 2008, 6(24): 238-239.
- [20] 姚金星. 中西医结合治疗小儿食饵性腹泻86例 [J]. 江西中医药, 2005, 36(8): 52.
- [21] 马融, 胡思源. 儿科疾病中医临床研究技术要点 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 198.
- [22] 胡思源, 马融. 中药临床试验设计实践 [M]. 北京: 科学出版社, 2017: 549-559.
- [23] Dutta P, Mitra U, Dutta S, et al. Randomized controlled clinical trial of *Lactobacillus sporogenes* (*Bacillus coagulans*), used as probiotic in clinical practice, on acute watery diarrhoea in children [J]. Trop Med Int Health, 2011, 16(5): 555-561.
- [24] Roy S K, Tomkins A M, Akramuzzaman S M, et al. Impact of zinc supplementation on subsequent morbidity and growth in Bangladeshi children with persistent diarrhoea [J]. J Health Popul Nutr, 2007, 25(1): 67-74.
- [25] Laura L, Christa W, Kit C, et al. Oral zinc supplementation for the treatment of acute diarrhea in children: a systematic review and Meta-analysis [J]. Nutrients, 2013, 5(11): 4715-4740.
- [26] 方鹤松, 段恕诚, 董宗祈, 等. 腹泻病疗效判断标准的补充建议 [J]. 中国实用儿科杂志, 1998, 13(6): 384.
- [27] 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]. (2015-01-03) [2015-11-03]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1616/134582.html>.
- [28] 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.