

儿童环境性肠道功能障碍临床试验设计与评价技术要素的文献研究

李井锋¹, 蔡秋晗², 马延宁², 钟成梁², 张喜莲², 曹捷³, 杨立³, 熊文³, 胡思源^{2*}, 马融²

1. 首都医科大学附属北京友谊医院, 北京 100050

2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

3. 北京华益健康药物研究中心, 北京 100192

摘要: 目的 系统归纳、分析儿童环境性肠道功能障碍(EED)临床试验的设计和评价的主要技术要素, 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 采用文献研究的方法, 通过系统检索2000—2020年发表在PubMed、Cochrane以及EMBASE数据库, 由2位研究者独立按照文献纳入与排除标准筛选儿童EED的临床随机对照试验文献, 对纳入文献的试验设计与评价技术要素进行提取。结果 检索出文献634篇, 最终纳入16项研究。(1) 试验目的: 以改善肠道功能障碍的生物标志物为主14篇(87.5%), 其中6篇(37.5%)同时评价了改善生长发育迟缓效果。(2) 试验设计: 全部文献均采用了随机对照试验(RCT)的设计方法, 其中3篇(18.75%)为整群随机对照试验; 选择安慰剂对照9篇(56.25%), 双盲试验12篇(75.0%)。(3) 受试人群: 一般为生活在资源匮乏地区, 长期暴露于卫生条件不足和营养缺乏环境中的儿童。(4) 干预措施: 主要是药物类(乳酸杆菌GG、利福昔明、美沙拉嗪、锌、阿苯达唑、阿奇霉素、多种微量元素)9篇(56.25%), 其次食物类(菜豆、黑豆、米糠)和环境卫生条件干预各3篇(18.75%)。(5) 疗程: 3d~36个月。(6) 有效性评价指标: 主要是EED生物标志物14篇(87.5%)和生长发育指标6篇(37.5%)。其中, 生物标志物主要包括尿乳果糖与甘露醇比值变化(L:M)9篇(56.25%), 尿乳果糖的排泄率6篇(37.5%); 粪便髓过氧化物酶5篇(31.25%), 粪便 α -1抗胰蛋白酶、粪便新蝶呤各4篇(25.0%), 粪便钙卫蛋白3篇(18.75%), 粪便再生基因1 β 2篇(12.5%)。生长发育指标包括年龄别身长/身高的Z评分、身长/身高、体质量各5篇(31.25%), 年龄别体质量2篇(12.5%)等。(7) 试验的质量控制: 以EED生物标志物为评价指标的研究, 均在中心实验室进行统一检测。结论 纳入的文献信息完善、质量较高, 结果涵盖了儿童EED临床研究设计与评价的基本技术要素, 对于EED临床试验设计与实施, 具有重要的借鉴与参考价值。

关键词: 儿童环境性肠道功能障碍; 临床试验设计; 随机对照试验; 文献研究

中图分类号: R969.4, R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)12-2528-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.034

Literature research on design elements in randomized controlled trials of children with environmental enteric dysfunction

LI Jingfeng¹, CAI Qiuhang², MA Yanning², ZHONG Chengliang², ZHANG Xilian², CAO Jie³, YANG Li³, XIONG Wen³, HU Siyuan², MA Rong²

1. Beijing Friendship Hospital of Capital Medical University, Beijing 100050, China

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

3. Global Health Drug Discovery Institute, Beijing 100192, China

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the design points of clinical trials of children with Environmental Enteric Dysfunction(EED), and to provide certain feasibility for comparison with different trial results through standardized trial design. **Methods** By using the method of literature research, PubMed, Cochrane and EMBASE databases from 2000 to 2020 were searched systematically. Two researchers independently screened the clinical randomized controlled trials (RCTs) of children's EED according to the inclusion and exclusion criteria, and extracted the elements of experimental design and evaluation of the included articles.

收稿日期: 2020-07-08

第一作者: 李井锋,男,医学硕士,研究方向为儿童中药临床评价方法学。Tel:(010)80838406 E-mail:lijingfeng810@163.com

*通信作者: 胡思源,主任医师,教授,博士生导师,主要研究方向为儿童中药临床评价方法学。Tel:(022)27986262

E-mail:husiyuan1963@sina.com

Results A total of 634 literatures were retrieved and 16 studies were included. (1) The main purpose of the study was to improve the biomarkers of intestinal dysfunction in 14 articles (87.5%), of which 6 (37.5%) evaluated the effect of improving growth retardation. (2) Design randomized controlled trials were used in all the studies, including 3 cluster-randomized controlled trial (18.75%), 9 placebo-controlled trials (56.25%) and 12 double-blind trials (75.0%). (3) The subjects were generally children living in resource deficient areas and exposed to inadequate sanitation and nutrition for a long time. (4) The main intervention measures were drugs (Lactobacillus GG, rifaximin, mesalazine, zinc, albendazole, azithromycin, multiple micronutrients) in 9 articles (56.25%), followed by food (cowpea, Common Bean, rice bran) and environmental hygiene condition intervention (18.75%). (5) The course of treatment was 3 days to 36 months. (6) The main efficacy indicators of 14 studies (87.5%) were EED biomarkers and 6 (37.5%) were linear growth. Among them, 9 articles (56.25%) of urinary lactulose / mannitol ratio change (L: M), 6 (37.5%) of urinary lactulose excretion rate, 5 (31.25%) of fecal myeloperoxidase, 4 (25.0%) of fecal α -1 antitrypsin and 4 (25.0%) of fecal neopterin, 3 (18.75%) of fecal calprotectin and 2 (12.5%) of fecal regeneration gene were used to evaluate EED biomarkers. The evaluation of linear growth includes 5 articles (31.25%) used length for age z-scores, length/ height, weight, and 2 articles (12.5%) used weight for age z-scores. (7) The quality control of the experiment and the study of EED biomarkers as the evaluation index were all tested in the central laboratory. **Conclusion** The included literature information is perfect and of high quality. The results cover the basic elements of the design and evaluation of pediatric EED clinical research, which has important reference value for the design and implementation of EED clinical trials.

Key words: environmental intestinal dysfunction in children; clinical trial design; randomized controlled trial; literature research

环境性肠道功能障碍(environmental enteric dysfunction, EED)是一种亚临床的肠道炎症状态,过去亦被称为环境性肠病,或热带肠病^[1-3]。本病主要影响低收入和中等收入国家或地区的2~3岁儿童,可使罹患该病的儿童感染率增加,对口服疫苗的反应较差,营养不良和生长发育迟缓。目前认为该病与长期暴露于不适当的生活环境中存在密切联系,但尚缺乏针对性的干预措施和治疗药物。有临床研究表明口服阿奇霉素、美沙拉嗪、锌、阿苯达唑、米糠、菜豆、乳铁蛋白、溶菌酶和环境卫生条件干预等,可以暂时改善EED的肠道生物标志物^[4-10]。

迄今,关于儿童EED的临床研究,笔者检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CMB)、万方数据库中文数据库,未见相关文献报道。相关的研究报道主要集中在国外,且已发表的治疗儿童EED的随机对照试验文献,其干预措施、试验设计与评价指标,都不尽相同。为此,笔者采用了文献研究的方法,系统检索了2000—2020年发表在国外医药期刊的英文文献,对其临床试验设计与评价的技术要素,进行归纳、整理与分析,以期治疗儿童EED的药物临床试验设计与实施提供方法学的借鉴与参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

(1)受试人群为环境性肠道功能障碍或环境性肠病或热带肠病者;(2)受试者为儿童(年龄<18岁);(3)研究类型为随机对照试验;(4)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)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2000年1月—2020年3日。检索词:environmental enteric dysfunction、EED、environmental enteropathy、tropical enteropathy、random、randomized controlled trial、RCT、child等。检索式以PubMed数据库为例,见表1。

表1 PubMed检索式

Table 1 Search strategy in PubMed

#1 environmental enteric dysfunction[Mesh]
#2 environmental enteric dysfunction[Ti/Ab]
#3 EED[Ti/Ab]
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 child*[Ti/Ab]
#6 teens [Ti/Ab]
#7 pedia*[Ti/Ab]
#8 teenager [Ti/Ab]
#9 adolescent [Ti/Ab]
#10 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11 random*[All Field]
#12 RCT[All Field]
#13 #11 OR #12
#14 #4 AND #10 AND #13

1.4 文献筛选、质量评价和资料提取

1.4.1 文献筛选 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^[11]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、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 文献检索结果

共搜集文献634篇,其中Pubmed数据库142篇,Cochrane Library数据库114篇,EMBASE数据库378篇。通过研究者阅读文献的标题、摘要及全文,筛除重复文献、剔除非研究文献,共收集到符合纳入排除标准的文献共16篇^[4-10,12-20]。16项研究中,研究EED的有11篇,研究环境性肠病3篇,热带肠病2篇;共纳入6 520例受试者(每个研究44~1 512例),年龄0~5岁,男、女各2 391、2 453例(其中2篇未报告男女例数)。

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的16篇研究中,其总体偏倚风险较低,文献质量较高。所有文献均描述了随机的产生方法;13篇(81.25%)使用了分配隐藏;12篇(75.0%)为双盲,2篇未实施盲法,即为开放性试验,1篇为单盲。所有研究均报告所有预先指定的主要结局指标,未发现选择性报告的风险。见图1、2。

3 结果分析

3.1 试验目的

目前国外开展的EED临床试验的目的,多以改善肠道功能障碍的生物标志物为主,纳入的16篇文献中有14篇(87.5%),其中6篇(37.5%)同时评价了改善生长发育迟缓效果。此外,研究药物临床应用安全性、干预措施提高口服疫苗的免疫应答各1篇(6.25%)。

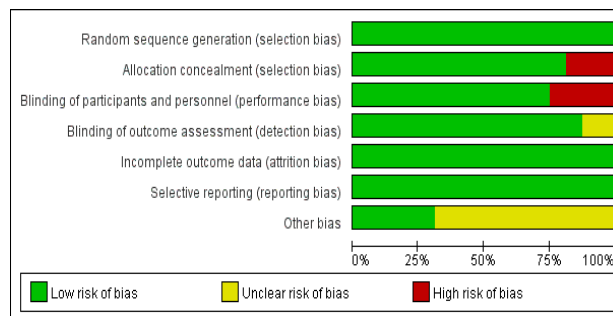


图1 纳入研究的偏倚风险

Fig. 1 Bias risk analysis of included studies

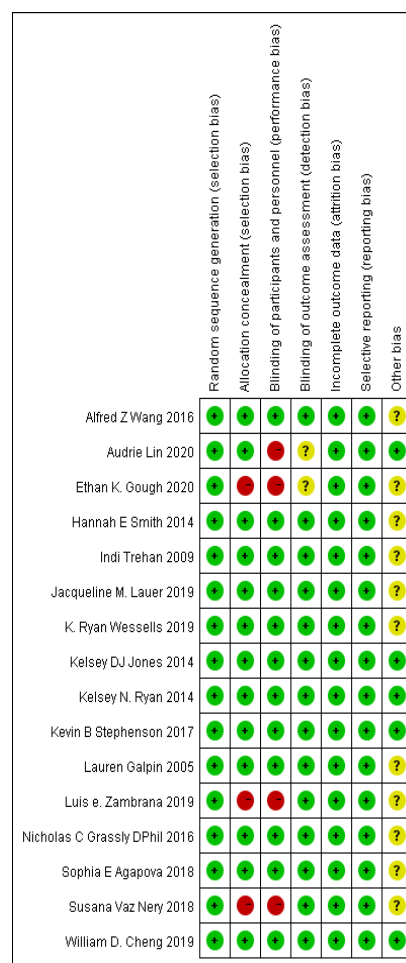


图2 纳入研究的偏倚风险总结

Fig.2 Summary of bias risk of included studies

3.2 试验总体设计

(1)纳入的16篇文献,都采用了随机对照试验(RCT)的设计方法,其中3篇(18.75%)为整群随机对照试验。(2)对照类型,选择安慰剂对照9篇(56.25%),基础干预措施前提下的空白对照4篇(25.0%),口服当地生产的主食(玉米大豆混合粉)为对照的2篇(12.5%),无特殊干预的空白对照1篇(6.25%)。(3)盲法的实施,12篇(75.0%)为双盲,

1篇(6.3%)为单盲,2篇(12.5%)为开放性试验。(4)全部试验均采用了差异性检验,并对试验所需样本量进行了估算。

3.3 受试者的选择与退出

3.3.1 受试人群和生活地区环境特点 鉴于EED确诊需要的肠黏膜组织病理学检查在儿科临床中实施困难,目前国外的儿童EED临床试验,一般选择生活在资源匮乏地区、长期暴露于卫生条件不足和营养缺乏环境中、或具有明确营养不良特征的3~5岁儿童,作为受试人群。开展EED临床试验的地区,包括马拉维8篇(50.0%),肯尼亚内罗毕的马萨雷区、印度、东帝汶、老挝、孟加拉、坦桑尼亚、尼加拉瓜、马里、津巴布韦各1篇(6.25%)。其地区环境条件,包括:(1)经济条件,为自给自足的农民。(2)水资源条件,为饮用地下水或直接从河流中获取水,住宅内基本没有清洁水源,饮用水未经消毒处理。(3)地区卫生基础设施,排便和排尿主要是在露天或是一些家庭在挖坑的厕所里进行。(4)个人和家庭卫生条件,为准备食物和进食前不洗手,或无法用肥皂洗手。(5)居住条件,为茅草或金属屋顶的泥棚,儿童易与家养动物及其粪便有密切接触,拥挤的居住条件。(6)饮食条件,为食物在户外的篝火上准备,膳食主要由玉米和大米组成,其中含有很少的脂类、微量营养素或优质蛋白质。纳入的16篇文献中,描述了上述3项和4项环境条件的各有4篇(25.0%),5项和2项的各1篇(6.25%),6篇文献未对该地区环境进行描述。

此外,16篇纳入文献中,有5篇(31.3%)根据EED生物标志物、发育迟缓和慢性炎症指标等,推断EED的诊断。其中,以乳果糖和甘露醇比值(L:M)异常(>0.10 或 >0.12)3篇(18.75%),乳果糖排泄百分比($L\%>0.2\%$)、发育迟缓(年龄别身高Z评分 <-2)和慢性炎症(血沉 >20 mm/h)各1篇(6.25%)。

3.3.2 入选标准 纳入的全部16篇文献中,受试者均为该受试地区的所有儿童,仅对受试者年龄进行了限定。年龄下限均为0岁,最高上限为5岁。入选年龄段分布在0.5~3岁者8篇(50.0%)。其中,药物类干预试验(乳酸杆菌GG、利福昔明、美沙拉嗪、锌、阿苯达唑、阿奇霉素、多种微量元素)的年龄范围为6周~5岁,食物类干预试验(菜豆、黑豆、米糠)为4~23月,环境卫生条件干预试验为0~5岁。另外,要求受试儿童母亲HIV阴性者2篇(12.5%)。

3.3.3 排除标准 16篇纳入文献中,要求排除存在

中度或重度急性营养不良者9篇(56.25%);排除患有慢性疾病或先天性疾病者(如脑瘫、艾滋病、肺结核等)11篇(68.75%);排除近期有急性腹泻或血性腹泻者6篇(37.5%);排除严重贫血者(血红蛋白 <70 g/L)3篇(18.75%)。另外,还有文献要求排除免疫缺陷病、家庭厕所覆盖率超过50%的社区、存在肠道寄生虫或疟疾感染、对干预措施有过敏史等。

3.4 治疗方案

3.4.1 干预措施 纳入研究的干预措施,包括药物类(乳酸杆菌GG、利福昔明、美沙拉嗪、锌、阿苯达唑、阿奇霉素、多种微量元素)9篇(56.25%);食物类(菜豆、黑豆、米糠)3篇(18.75%);环境卫生条件干预3篇(18.75%);牛乳铁蛋白粉和重组人溶菌酶1篇(6.25%)。

3.4.2 疗程 全部纳入研究的疗程均在3 d~36个月。其中以改善肠道功能障碍生物标志物和生长发育迟缓为目的者,为24周~18个月,以改善肠道功能障碍生物标志物者,为7 d~36个月。干预措施为药物类者,疗程在3 d~18个月(其中2篇为4周);食物类者,为24~48周;环境卫生条件干预者,为18~36个月。

3.4.3 基础治疗 描述了基础治疗的文献4篇(25.0%),分别是对严重营养不良患者进行营养康复治疗、定期进行驱虫治疗、补充维生素A、补充当地米粉。

3.5 有效性评价

3.5.1 有效性评价指标 纳入的16篇文献中,(1)14篇(87.5%)选择EED生物标志物为评价指标,包括尿乳果糖与甘露醇比值变化9篇(56.25%),尿乳果糖的排泄率6篇(37.5%);粪便髓过氧化物酶5篇(31.25%),粪便 α -1抗胰蛋白酶4篇(25.0%),粪便新蝶呤4篇(25.0%),粪便钙卫蛋白3篇(18.75%),粪便再生基因1 β 2篇(12.5%);血浆瓜氨酸和酪氨酸2篇(12.5%);血清抗鞭毛蛋白、血清抗脂多糖免疫球蛋白各1篇(6.25%)等。(2)6篇(37.5%)同时选择了生长发育指标,包括年龄别身高/身高的Z评分5篇(31.25%),年龄别体质量2篇(12.5%),身高/身高5篇(31.25%),体质量5篇(31.25%);生长生物标志物(胰岛素样生长因子-1和胰岛素样生长因子结合蛋白-3)2篇(12.5%)等。(3)其他的有效性评价指标,还包括研究过程中腹泻的发生率、住院率、急性营养不良发生率和血红蛋白浓度等。

3.5.2 指标评价方法 (1)尿乳果糖与甘露醇比

值(L:M):全部9篇文献均采用双糖吸收试验评估,但该方法在实施、分析物浓度评估或结果解释方面的标准尚不统一。尿液标本收集时间在2~5 h,其中5篇(55.56%)为4 h。(2)生长指标:包括身高、体质量和上臂中部臂围的测量应采用统一测量工具。而对于Z评分的评估,一般参照2006年世界卫生组织(WHO)发布的儿童生长参考标准^[21]。

3.6 安全性评价

安全性评价指标,主要包括临床不良事件或不良反应、药物潜在的副作用和实验室检查等。

3.7 试验的质量控制

以EED生物标志物为评价指标的研究,均在中心实验室进行统一检测。

4 讨论

本文系统搜集了近20年来国外儿童EED临床随机对照试验的文献,所纳入的文献信息完善、质量较高。归纳和分析了儿童EED临床试验设计与评价技术要点,主要包括:(1)主要试验目的,多以改善肠道功能障碍的生物标志物为主,或同时评价改善生长发育迟缓效果。(2)试验多采用随机、双盲、安慰剂对照的研究方法;(3)受试人群一般选择生活在资源匮乏地区、长期暴露于卫生条件不足和营养缺乏环境中的0.5~3岁儿童。(4)排除标准中,应除外中度或重度急性营养不良,以及患有慢性疾病或先天性疾病、近期有腹泻和严重贫血者;(5)根据试验目的、干预措施和观测指标,疗程一般选择4周~24周;(6)有效性评价,主要选择EED生物标志物(尿乳果糖与甘露醇比值、尿乳果糖的排泄率、粪便髓过氧化物酶、粪便 α -1抗胰蛋白酶、粪便新蝶呤)和生长发育指标(年龄别身长/身高的Z评分、身长/身高、体质量)。(7)以EED生物标志物为指标的研究,一般在中心实验室进行检测。上述分析结果,涵盖了儿童EED临床试验设计与评价的基本技术要素,对于科学合理地设计试验方案以及实施临床研究,具有重要的借鉴和参考价值。

目前肠道活检在儿童中实施较为困难,本研究所纳入临床试验多以肠道生物标志物的异常作为EED病例的依据,其入选人群多为存在罹患EED风险,或为EED发病高风险地区者。对于以EED为目标适应症的临床试验,必要时应对入组人群地区进行流行病学调查,初步估算该地区EED的发生率。

EED患者多生活在资源匮乏地区,多数患儿具有营养不良的特征,临床试验实施中,应结合干预措施和入组人群特点,必要时可提供营养支持作为

基础治疗,但需评估该基础治疗对试验有效性的影响。

对于EED的有效性评价,目前尚缺乏特异性指标。其中,评估EED生物标志物改善者多以双糖吸收试验为主,但为更好地评估干预措施改善EED不同肠道功能的能力,应选择至少两个及以上的生物标记物。而评估生长发育者多以年龄别身长/身高的Z评分为主。

参考文献

- [1] Budge S, Parker A H, Hutchings P T, et al. Environmental enteric dysfunction and child stunting [J]. *Nutr Rev*, 2019, 77(4): 240-253.
- [2] Ali A, Iqbal N T, Sadiq K. Environmental enteropathy [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 32(1): 12-17.
- [3] Louis-Auguste J, Kelly P. Tropical enteropathies [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2017, 19(7): 29.
- [4] Lin A, Ercumen A, Benjamin-Chung J, et al. Effects of water, sanitation, handwashing, and nutritional interventions on child enteric protozoan infections in Rural Bangladesh: a cluster-randomized controlled trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(10): 1515-1522.
- [5] Jones K D, Hüntel-Kirsch B, Laving A M, et al. Mesalazine in the initial management of severely acutely malnourished children with environmental enteric dysfunction: a pilot randomized controlled trial [J]. *BMC Med*, 2014, 12(1): 133.
- [6] Ryan K N, Stephenson K B, Trehan I, et al. Zinc or albendazole attenuates the progression of environmental enteropathy: a randomized controlled trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(9): 1507-1513.
- [7] Nicholas C G, Ira P, Sudhir B, et al. The effect of azithromycin on the immunogenicity of oral poliovirus vaccine: a double-blind randomised placebo-controlled trial in seronegative Indian infants [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(8): 905-914.
- [8] Agapova S E, Stephenson K B, Divala O, et al. Additional common bean in the diet of malawian children does not affect linear growth, but reduces intestinal permeability [J]. *J Nutr*, 2018, 148(2): 267-274.
- [9] Cheng W D, Wold K J, Benzoni N S, et al. Lactoferrin and lysozyme to reduce environmental enteric dysfunction and stunting in Malawian children: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2017, 18(1): 523.
- [10] Zambrana L E, Mckeen S, Ibrahim H, et al. Rice bran supplementation modulates growth, microbiota and metabolome in weaning infants: a clinical trial in

- Nicaragua and Mali [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13919.
- [11] 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) [2020-06-01]. <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v5.1/>.
- [12] Lauren G, Manary M J, Katherine F, et al. Effect of *Lactobacillus GG* on intestinal integrity in Malawian children at risk of tropical enteropathy [J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82(5): 1040-1045.
- [13] Trehan I, Shulman R J, Ou C N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin, a nonab-sorbable antibiotic, in the treatment of tropical enteropathy [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(9): 2326-2333.
- [14] Smith H E, Ryan K N, Stephenson K B, et al. Multiple micronutrient supplementation transiently ameliorates environmental enteropathy in malawian children aged 12-35 months in a randomized controlled clinical trial [J]. *J Nutr*, 2014, 144(12): 2059-2065.
- [15] Wang A Z, Shulman R J, Crocker A H, et al. A combined intervention of zinc, multiple micronutrients, and albendazole does not ameliorate environmental enteric dysfunction or stunting in rural Malawian children in a double-blind randomized controlled trial [J]. *J Nutr*, 2016, 147(1): 97-103.
- [16] Stephenson K B, Agapova S E, Oscar D, et al. Complementary feeding with cowpea reduces growth faltering in rural Malawian infants: a blind, randomized controlled clinical trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106(6): 1500-1507.
- [17] Nery S V, Bennett I, Clarke N E, et al. Characterisation of environmental enteropathy biomarkers and associated risk factors in children in the context of a WASH trial in Timor-Leste [J]. *Int J Hygiene Environmen Health*, 2018, 221(6): 901-906.
- [18] Wessells K R, Hinnouho G-M, Barffour M A, et al. Impact of daily preventive zinc or therapeutic zinc supplementation for diarrhea on plasma biomarkers of environmental enteric dysfunction among rural Laotian children: a randomized controlled trial [J]. *Am J Trop Med Hygiene*, 2020, 102(2): 415-426.
- [19] Lauer J M, Mcdonald C M, Kisenge R, et al. Markers of systemic inflammation and environmental enteric dysfunction are not reduced by zinc or multivitamins in Tanzanian Infants: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Pediatr*, 2019, 210: 34-40.
- [20] Ethan K G, Lawrence H M, Kuda M, et al. Effects of improved water, sanitation, and hygiene and improved complementary feeding on environmental enteric dysfunction in children in rural Zimbabwe: A cluster-randomized controlled trial [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2020, 14(2): e0007963.
- [21] 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]. (2006-11-11)[2020-03-27]. <https://www.who.int/childgrowth/standards/en/>.