

小儿积滞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: 《小儿积滞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, 主要是在中医病证研究模式下, 重点讨论具有病种、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗小儿积滞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、治疗方案、有效性评价、安全性观察、试验流程、试验的质量控制9部分, 以期申办者或合同研究组织、研究者在小儿积滞中药临床试验及上市后临床有效性再评价方案设计中提供借鉴与参考。

关键词: 小儿积滞; 中药; 临床试验; 技术指南; 儿童

中图分类号: R287.5; R288.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 02-0270-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.02.006

Guideline on design and evaluation of clinical trials for Chinese medicine in common pediatric diseases: Food accumulation and stagnation in children

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

Abstract: *Guideline on Design and Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases: Food Accumulation and Stagnation in children* 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 diseases, 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 food accumulation and stagnation in children 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 this 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. The formulation of this guideline provides references for the sponsor or contract research organizations and researchers to design clinical trials and post-marketing evaluation on the treatment of food accumulation and stagnation in children with traditional Chinese medicine.

Key words: food accumulation and stagnation in children; Chinese medicine; clinical trials; guideline; children

《小儿积滞中药临床试验设计与评价技术指南》(以下简称本指南)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,于2017年6月正式立项。受中华

中医药学会儿科分会和中药临床药理分会委托,由天津中医药大学第一附属医院牵头组织国内同行专家,成立工作组,负责制定。本指南以临床价值为导向,主要是在中医病证研究模式下,重点讨论

收稿日期: 2022-12-19

基金项目: 重大新药创制项目“儿童中药新药临床评价技术示范性平台建设”(2020ZX09201-008)

通信作者: 胡思源,天津中医药大学第一附属医院、国家中医针灸临床医学研究中心,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

具有病种、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题,为中药治疗小儿积滞临床试验设计与评价提供思路和方法,供申办者或合同研究组织、研究者在中药临床试验及上市后临床有效性再评价方案设计中使用。

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,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积滞临床随机对照试验设计与评价的主要方法。

本指南适用于小儿积滞中药新药及上市后评价的临床随机对照试验设计,供申办者或合同研究组织、研究者参考使用。

2 规范性引用文件

本指南没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本指南。

3.1 消化功能紊乱症

该症出自《诸福棠实用儿科学》,指小儿时期很常见的一系列消化系统病症,主要包括厌食症、呕吐、腹胀、再发性呕吐、功能性消化不良、功能性腹痛、功能性便秘、肠易激综合征、小儿腹泻病等^[1]。

3.2 消化不良(dyspepsia)

消化不良指定位于上腹部的疼痛或不适的感觉^[2]。

3.3 婴幼儿功能性消化不良综合征

该病为一组以反复发作的食欲下降,嗝气、腹胀、肛门排气增多,干呕或呕吐,反复哭闹或腹痛,大便异常为主要表现,经过适当的医疗评估,症状不能归因于其他医学疾病的婴幼儿常见临床证候群,其持续时间2周或以上,每周发生2 d或以上^[3]。

3.4 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)

FD指与炎症、解剖异常、代谢性疾病或肿瘤性疾病无关的消化不良。儿童FD的罗马IV诊断标准,要求诊断前症状出现至少2个月,且至少每月4次^[2]。

3.5 营养不良(malnutrition)

营养不良即蛋白质-能量营养不良,中医学

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,临床表现出低体质量、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^[1]。

3.6 厌食

厌食中医学病名,指小儿较长期(1~2个月以上)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^[4-5]。相近于西医学的“厌食症”“婴幼儿喂养障碍”“回避性或限制性摄食障碍”。

4 概述

积滞,又称“积”“食积”“乳积”“食不消”“宿食不消”“食滞”等,是一种具有鲜明中医学特色的儿科临床常见的脾系疾病^[4-6]。本病包含于《诸福棠实用儿科学》“小儿消化功能紊乱症”章节之中,与“婴幼儿功能性消化不良综合征”“儿童或青少年功能性消化不良”近似^[1-3]。

本病一年四季均可发病,男孩略多于女孩,为1.7:1,可发生于各年龄段,以2~6岁占比最高,达到83.5%^[7]。一般预后良好,少数患儿可因积滞日久,形成慢性病程。若迁延失治,还可以进一步损伤脾胃,导致气血生化乏源,营养及生长发育障碍,继发疳证(营养不良)^[8]。

中医儿科学认为小儿积滞的病因病机为内伤乳食、停聚中焦、积而不化、气滞不行。以不思乳食、食而不化、腹部胀满、大便不调为主要表现者,常以“积滞”命名,临床常见乳食内积、食积化热、脾虚夹积3种证候。以某单项胃肠症状为突出表现者,中医学常以“伤食呕吐”“食积腹痛”“伤食泻”“食积便秘”等命名,应与小儿积滞病加以区分。此外,本病尚需要与小儿厌食相鉴别,两病均见不思乳食,但厌食首先是一种摄食行为异常的表现,不见或少见其他胃肠症状^[2-4]。

小儿积滞的中医药治疗,包括中药及其制剂^[9-13],以及针灸、推拿等疗法。西医治疗,则主要采用促进胃肠动力药(如甲氧氯普胺、莫沙必利)、消化酶类药物等^[5,14]。

5 设计与评价技术要点

5.1 临床定位

建议参照《证候类中药新药临床研究技术指导原则》^[15]“中医病证研究”思路,将用于小儿积滞病某一证候的中药的临床试验,定位于消除或改善该证候的主要临床症状(不思乳食、腹部胀满或食后

饱胀),或全部临床症状。

5.2 试验总体设计

一般采用随机、双盲、安慰剂平行对照、优效性检验、多中心临床研究的方法。

5.2.1 对照 小儿积滞属于功能性疾病范畴,建议采用安慰剂平行对照,为方便实施双盲,可以采用极低剂量(如5%原剂量)对照。也可以选择低剂量(如30%原剂量)对照。若具有明确的安全、有效的同类中药制剂,可以采用分别以阳性药、安慰剂为对照的三臂试验设计。

5.2.2 随机与分层 建议采用区组随机的方法。小儿积滞病的临床表现和诊治调护具有显著的年龄特征,建议以1岁、4岁为节点,做年龄分层。

5.2.3 盲法 原则上应采用双盲法,如试验药与对照药在规格和使用方法等不同,可以考虑采用双或单模拟技术。未采用双盲,应说明理由,并采取控制偏倚措施。

5.2.4 样本量估算 确证性试验需要估算样本量。应设定I、II类错误的允许范围,事先确定优效界值,并有该品种或同类品种前期临床研究数据的支持。

5.3 诊断标准与辨证标准

小儿积滞病的诊断标准,建议参照中华中医药学会团体标准《小儿积滞病诊断标准》^[16];其中医辨证标准,建议参照由本项目组依据《中医儿科常见病诊疗指南》^[5]和《中医儿科学》^[17]制定的标准。

若采用病证结合模式开展研究,其西医诊断,建议采用《婴幼儿功能性消化不良综合征诊断共识》^[3]和儿童或青少年FD的罗马IV诊断标准^[2]。

5.4 受试者的选择与退出

5.4.1 受试人群与入选标准 一般建议将符合小儿积滞病诊断标准的6个月~6岁儿童作为受试人群。入选标准包括:(1)必须符合小儿积滞病及其中医证候诊断标准。若适应症定位涉及婴幼儿功能性消化不良综合征、儿童或青少年FD,也应符合相应的病种诊断标准。(2)可以对纳入病例的病程和病情进行限定,如限制病程在4周以内,至少1项主要症状严重度达到中度。(3)知情同意过程符合规定,法定监护人签署知情同意书等。

5.4.2 排除标准 主要包括:(1)器质性疾病,如急性慢性胃炎、急性慢性胰腺炎、急性慢性肝炎、消化性溃疡,以及甲状腺功能低下等。(2)能够明确诊断的其他非器质性疾病,如功能性便秘、非感染性腹泻、神经性厌食、婴幼儿喂养障碍或回避性或限制性摄食障碍(厌食)等。(3)需要采取特殊干预措施的重度

营养不良患儿等。(4)正在服用其他治疗本病的药物,如促胃肠动力药、胃黏膜保护剂、消化酶类及同类功效的中药等。

5.5 治疗方案

5.5.1 用药方法与疗程 对于中药新药,建议以国内普遍采用的年龄分期^[1]为基础,划分用药年龄段,确定用药剂量。小儿积滞病有虚实之分。乳食内积和食积化热证为实证,病程较短,疗程可设为1~2周;脾虚夹积证属于虚中夹实证,病程相对较长,一般疗程设为2~4周^[9-13]。

5.5.2 基础与合并治疗 小儿积滞的发病,与不良饮食习惯有关,应规定治疗期间饮食规律,不能过食冷饮、高蛋白、高糖饮食,不吃零食。建议制定儿童饮食指导要点,详细内容可参照2016年修订的《中国居民膳食指南》^[18]。

禁止使用促胃动力药、补锌剂、助消化剂、微生态制剂,以及同类中药。临床常用的推拿捏脊、针灸疗法,以及穴位敷贴、耳穴贴压等疗法也不应合并使用。

5.6 有效性评价

5.6.1 评价指标 小儿积滞临床试验的有效性指标,包括主要症状(不思乳食、腹部胀满或食后饱胀)总分或疗效,单项症状疗效,中医证候疗效,疾病总体疗效评估等。如条件允许,也可以做胃功能检查,如胃电图、胃B超等^[19]。

定位于改善或消除其主要临床症状的试验,建议以主要症状,或其总分,或以其定义的“改善”或“控制”或“消失”比例,作为主要评价指标。定位于改善或消除中医证候(即全部临床症状)的试验,则应以证候总分,或其两分类疗效(有效率)作为主要评价指标。

5.6.2 指标观测方法 (1)基于中医证候的小儿积滞症状分级量化标准:可以参照本项目组依据《中医儿科常见病诊疗指南》^[5]和《中医儿科学》^[17]制定的标准。(2)疾病总体疗效评估:采用7级Likert量表。受试儿童监护人每日通过《受试者日志》记录以下问题:在过去的1d或1周内,主要症状与总体疗效评价,与治疗前相比缓解程度如何?①症状明显改善;②症状改善;③症状轻微改善;④没有变化;⑤症状轻微加重;⑥症状加重;⑦症状明显加重^[20]。

5.6.3 终点指标定义和疗效评价标准 (1)单项症状疗效:“消失”,定义为任一单项主要症状或次要症状完全消失,评分降至0;“改善”,定义为任一单

项症状或次要症状减轻至少1个等级或消失。(2)主要症状疗效:“改善”,定义为主要症状消失或好转,总分减少 $\geq 50\%$;“控制”,定义为主要症状消失,总分为0。(3)中医证候“有效”:参照《中药新药临床研究一般原则》,定义为证候计分和减少 $\geq 50\%$ 者占总例数的百分率^[21]。(4)疾病总体疗效评估“应答”:定义为受试儿童监护人选择了7级Likert量表的“症状明显改善”和“症状改善”。

5.7 安全性观察

治疗小儿积滞的中药制剂,多由药食两用药材组成,安全性较好。但也有部分传统制剂,内含苦寒峻下、有毒攻伐之品,临床研究中应注意观察其不良反应。

5.8 试验流程

对于病程较长者,可设计为期1周的导入期。治疗观察期,至少应设计基线和治疗结束2个访视时点。2周及以上疗程者,可每1~2周增设1个中间访视点。每天记录症状发生及变化,并对疾病总体疗效进行评估。根据研究目的,也可以设计有效性随访期。

5.9 试验的质量控制

建议设置《受试者日志》。研究者应指导监护人及受试儿童及时、准确、规范地记录积滞临床症状,用Likert量表对疾病总体疗效进行评估。小儿积滞与患儿的饮食、情绪密切相关,应注意对受试儿童及其监护人进行健康宣教,避免因饮食和情绪的变化而干扰疗效评价。

6 说明

积滞为中医儿科学病名,临床主要表现为乳食内积证、食积化热证和脾虚夹积证,均为客观存在的、影响儿童日常生活甚至生长发育的症状组合,迄今尚无西医学病名或症候群与之完全对应。因此,本指南建议主要以中医病证研究模式开展用于本病的中药临床试验。

定位于改善或消除中医证候(即全部临床症状)的中药临床试验,依赖于通过信效度评价、业界认同的小儿积滞病及其中医证候疗效评价量表。若尚未研制出相应的量表,建议以消除或改善小儿积滞病证的主要症状为主要研究目标。

本病与西医学的婴幼儿功能性消化不良综合征和儿童或青少年FD(餐后不适综合征)内容有交叉和重叠。研究计划中,还可以考虑采用病证结合模式(西医的“病”+中医的“证”)。若以病证结合模式开展研究,建议根据适应病证特点,适当扩大

儿童人群年龄范围,以消除或改善消化不良症状为主要研究目标,从频度和程度两方面考虑制定各症状的分级量化标准。未来或应考虑制定病证结合模式的评价技术指南。

本指南执笔人:胡思源(天津中医药大学第一附属医院)。

本指南起草专家:马融(天津中医药大学第一附属医院)、胡思源(天津中医药大学第一附属医院)、龚四堂(广州市妇女儿童医疗中心)、闫慧敏(首都医科大学附属北京儿童医院)、王忠(中国中医科学院临床基础研究所)、刘小梅(首都医科大学附属北京儿童医院)、袁斌(江苏省中医院)、薛征(上海市中医医院)、胡艳(首都医科大学北京儿童医院)、黄宇虹(天津中医药大学第二附属医院)、张葆青(山东中医药大学附属医院)、赵霞(南京中医药大学第一临床医学院)、孙丽平(长春中医药大学附属医院)、李敏(首都医科大学附属北京中医医院)、舒兰(湖南中医药大学第一附属医院)、赵琼(成都中医药大学附属医院)、钟成梁(天津中医药大学第一附属)。

本指南定稿专家:熊磊(云南中医药大学)、胡镜清(中国中医科学院中医基础理论研究所)、丁樱(河南中医药大学第一附属医院)、虞坚尔(上海市中医医院)、王雪峰(辽宁中医药大学附属医院)、杨忠奇(广州中医药大学第一附属医院)、张磊(上海中医药大学)、唐健元(成都中医药大学附属医院)、刘建忠(湖北省中医院)、王俊宏(北京中医药大学东直门医院)、李新民(天津中医药大学第一附属医院)、冯晓纯(长春中医药大学附属医院)、吴力群(北京中医药大学东方医院)、冀晓华(中国中医科学院西苑医院)、万力生(深圳市儿童医院)、陈永辉(首都儿科研究所)、张喜莲(天津中医药大学第一附属医院)、戎萍(天津中医药大学第一附属医院)、王卉(天津中医药大学第一附属医院)、陈常青(天津中草药杂志社)、李红珠(天津中草药杂志社)。

指南工作组:蔡秋晗(天津中医药大学第一附属医院)、李梅芳(天津中医药大学第一附属医院)、马廷宁(天津中医药大学)、吴钰仪(天津中医药大学)、许晨霞(天津中医药大学)。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
Jiang Z F, Shen K L, Shen Y. Zhu Futang Practice of

- Pediatrics* [M]. 8th Ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2015.
- [2] 罗马IV委员会. 罗马IV·功能性胃肠病·肠-脑互动异常(第2卷)[M]. 方秀才, 侯晓华, 主译. 北京: 科学出版社, 2016.
Committee of Rome IV. Rome IV· Functional Gastrointestinal Disorders· Disorders of Gut-Brain Interaction (Volume 2) [M]. Mainly translated by Fang X C, Hou X H. Beijing: Science Press, 2016.
- [3] 中华医学会儿科分会消化组. 婴幼儿功能性消化不良综合征诊断共识 [J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(7): 618-620.
The Subspecialty Group of Gastroenterology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis of functional dyspepsia syndrome in infant and toddler [J]. Chin J Pediatr, 2022, 60(7): 618-620.
- [4] 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.
Xu R Q, Yuan M F. Standards of medical care in children anorexia [J]. Chin J Clinic, 1999, 27(3): 12.
- [5] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南 [S]. 2012.
China Association of Chinese Medicine. Guidelines for diagnosis and treatment of common diseases of pediatrics in traditional chinese medicine [S]. 2012.
- [6] 侯树平. 积滞病名源流及学术争鸣 [J]. 中医药信息, 2008, 15(3): 82-83.
Hou S P. The name origin and academic contending of food accumulation and stagnation [J]. Inform Tradit Chin Med, 2008, 15(3): 82-83.
- [7] 荣志云, 张源, 丛丽. 小儿积滞发病的相关因素调查 [J]. 中医儿科杂志, 2015, 11(4): 47-48.
Rong Z Y, Zhang Y, Cong L. The factors investigation on development of food accumulation and stagnation in children [J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2015, 11(4): 47-48.
- [8] 马融. 中医儿科学 [M]. 第4版. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
Ma R. *Pediatrics of Chinese Medicine* [M]. 4th Ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2016.
- [9] 胡思源, 陈馨雨, 丁樱, 等. 小儿化食口服液治疗儿童功能性消化不良(积滞食积化热证)的多中心临床研究 [J]. 中医儿科杂志, 2018, 14(6): 29-34.
Hu S Y, Chen X Y, Ding Y, et al. A multi-center clinical trial: Evaluation of Xiao'er Huashi Oral Liquid in treatment of functional dyspepsia children (syndrome of internal heat stagnated from accumulated food) [J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2018, 14(6): 29-34.
- [10] 张淳, 胡思源, 成金乐, 等. 小儿七星茶口服液与保和口服液对照治疗小儿积滞乳食内积证的临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(12): 2621-2624.
Zhang C, Hu S Y, Cheng J L, et al. Clinical research of Xiao'er Qixingcha Oral Liquid treating pediatric stagnation food accumulation syndrome controlled with Baohe Oral Liquid [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2014, 41(12): 2621-2624.
- [11] 陈永辉, 凌科, 麻建辉, 等. 消食化积颗粒治疗小儿积滞80例疗效观察 [J]. 中医儿科杂志, 2015, 11(6): 20-22.
Chen Y H, Ling K, Ma J H, et al. The effect observation on 80 cases of Xiaoshihuaji Granules treating for food accumulation and stagnation in children [J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2015, 11(6): 20-22.
- [12] 邓吉华, 郭红飞, 孔庆芳, 等. 化积片治疗小儿积滞100例小结 [J]. 江西中医药, 1999, 30(5): 60.
Deng J H, Guo H F, Kong Q F, et al. 100 cases of Huaji Tablets in the treatment of food accumulation and stagnation in children [J]. Jiangxi J Tradit Chin Med, 1999, 30(5): 60.
- [13] 周亚兵, 吴敏, 阎秀菊, 等. 王氏保赤丸治疗儿童功能性消化不良临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(11): 3652-3654.
Zhou Y B, Wu M, Yan X J, et al. Clinical study of Wangshi Baochi Pill on children with functional dyspepsia [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2014, 29(11): 3652-3654.
- [14] 中华医学会儿科学分会消化组, «中华儿科杂志»编辑委员会. 中国儿童功能性消化不良诊断和治疗共识 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(6): 423-424.
The Subspecialty Group of Gastroenterology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Expert consensus on diagnosis and treatment of functional dyspepsia in Chinese children [J]. Chin J Pediatr, 2012, 50(6): 423-424.
- [15] 国家药品监督管理局. 证候类中药新药临床研究技术指导原则 [EB/OL]. (2018-11-06) [2021-11-16]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/331783.html>.
National Medical Products Administration. Clinical research guideline of syndromes related new drug in traditional Chinese medicine [EB/OL]. (2018-11-06) [2021-11-16]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/331783.html>.
- [16] 小儿积滞诊断标准 [S]. 2022.
The diagnosis criteria of food accumulation and stagnation in children [S]. 2022.
- [17] 赵霞, 李新民. 中医儿科学 [M]. 第5版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
Zhao X, Li X M. *Pediatrics of Chinese Medicine* [M]. 5th

- Ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [18] 中国居民膳食指南 [S]. 2016.
The Chinese dietary guidelines [S]. 2016.
- [19] 程伟伟, 刘海峰, 胡志红, 等. 健胃消食口服液治疗儿童功能性消化不良临床症状的改善及胃电图的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(18): 2593-2597.
Cheng W W, Liu H F, Hu Z H, et al. Influence of Jianwei Xiaoshi Koufuye treatment on clinical symptoms and electrogastrogram in children with functional dyspepsia [J]. World Chin J Digestol, 2014, 22(18): 2593-2597.
- [20] 国家药品监督管理局. 中药新药用于功能性消化不良临床研究技术指导原则 [EB/OL]. (2017-12-18)[2021-12-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20171227183101142.html>.
- National Medical Products Administration. Clinical research guideline of new drug in traditional Chinese medicine treating for functional dyspepsia [EB/OL]. (2017-12-18) [2021-12-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20171227183101142.html>.
- [21] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究一般原则 [EB/OL]. (2015-11-03)[2021-11-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20151103120001444.html>.
- National Medical Products Administration. The principles of new drug clinical research in traditional Chinese medicine [EB/OL]. (2015-11-03) [2021-11-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20151103120001444.html>.

[责任编辑 李红珠]