

遗尿症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: 《遗尿症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, 主要是在病证结合模式下, 重点讨论具有遗尿症疾病、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗儿童遗尿症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、治疗观察方法、试验流程、有效性评价、安全性观察、试验的质量控制、伦理学要求10部分, 以期申办者或合同研究组织、研究者在儿童遗尿症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: 遗尿症; 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) 02-0276-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.02.007

Guideline on design and evaluation of clinical trials for Chinese medicine in common pediatric diseases: Nocturnal enuresis

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: Nocturnal Enuresis* 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 nocturnal enuresis, 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 nocturnal enuresis 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, therapeutic observation methods, trial process, effectiveness evaluation, safety observation, quality control of the trial and ethics requirements. 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 nocturnal enuresis with traditional Chinese medicine.

Key words: nocturnal enuresis; Chinese medicine; clinical trials; guideline; children

《遗尿症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, 主要是在病证结合模式下, 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, 为中药治疗儿童遗尿症临床试验设

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

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儿童遗尿症临床随机对照试验的设计与评价的主要方法。

本指南适用于儿童遗尿症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文件。

3.1 原发性遗尿症(primary nocturnal enuresis, PNE)

指自幼开始尿床,没有6个月以上的不尿床期,并除外器质性疾病^[1]。

3.2 继发性遗尿症(secondary nocturnal enuresis, SNE)

指之前已经有长达6个月或更长不尿床期后又再次出现尿床^[1]。

3.3 单一症状夜间遗尿症(monosymptomatic nocturnal enuresis, MNE)

指日间全下尿路症状,仅夜间尿床者^[2]。

3.4 非单一症状夜间遗尿症(non-monosymptomatic nocturnal enuresis, NMNE)

也称复杂性遗尿症,指除夜间尿床外,日间伴有下尿路症状(如尿急、尿频、尿失禁、排尿困难等),常为继发于泌尿系统或神经系统疾病^[2]。

3.5 夜间多尿(nocturnal polyuria, NP)

指至少50%尿床夜晚,夜间尿量超过同年龄段儿童预期膀胱容量的130%。预期膀胱容量(expected bladder capacity, EBC)的计算公式为: $30 + (\text{年龄} \times 30)^{[3]}$ 。

3.6 膀胱过度活动症(over active bladder, OAB)

指一种以尿急症状为特征的症候群,常伴有尿频和夜尿症状,可伴或不伴有急迫性尿失禁^[3]。

3.7 膀胱容量小

指最大排尿量(maximum voided volume, MVV,即早晨第1次排尿外的24 h内出现的单次最大排尿量)<预期膀胱容量的65%^[3]。

3.8 排尿日记

指由儿童或家长填写的用于评估膀胱功能的图表,包括排尿量、排尿频率、液体摄入量、夜尿次数、遗尿次数和尿失禁发作次数等数据^[4]。

3.9 日间排尿次数减少和增加

日间排尿 ≤ 3 次,为减少; ≥ 8 次,为增加^[5]。

3.10 顽固性遗尿(refractory nocturnal enuresis, RNE)

指经过行为治疗、遗尿警铃和去氨加压素(DDAVP)等正规治疗3个月后疗效欠佳或者停药后复发^[3]。

4 概述

遗尿症,主要指夜间遗尿症(nocturnal enuresis, NE),俗称“尿床”,是一种特殊类型的尿失禁,一般指5岁及以上儿童夜间仍不能从睡眠中醒来控制排尿而发生的无意识排尿行为。

婴儿遗尿是自然现象,小儿1~2岁已知道排尿,一般3岁时已能控制排尿。国际疾病分类(ICD-11)把遗尿定义为年龄已达到5岁,反复和持续排尿在衣服上或床上(例如数月内每周数次),昼间和夜间均可能发生。其中,夜间遗尿为最常见的遗尿形式^[6]。国际尿控学会(International Children's Continence Society, ICCS),将NE定义为儿童5岁以后,每月至少发生1次夜间睡眠中不自主漏尿症状,且持续时间 > 3 个月^[5]。美国精神病学会《精神障碍疾病分类和统计手册》(DSM-V)中的“遗尿症”,则指年龄至少5岁(或相当发育水平)的儿童表现为至少连续3个月、每周2次频率的不自主或有意识的反复在床上或衣服上排尿,或引起有临床意义的痛苦,或导致社交、学业/职业或其他重要功能方面的损害,且不能归因于某种物质的生理效应或其他躯体疾病。其中,仅在夜间睡眠时的排尿,相当于NE^[7]。

据调查,我国儿童和青少年遗尿症的总患病率为4.8%。其中,5~6岁儿童最高,可达12.1%^[8]。NE具有自愈倾向,在生长发育期每年约有15%的儿童自愈,但最终仍有1%~2%的儿童症状会持续

到成年。本病男性发生率略高于女性,但这些性别差异多在青春期前消失。NE虽不影响患儿体格发育,但可严重影响患儿的自尊心与自信心,引起注意力不集中、焦躁、多动等心理异常,威胁儿童的身心健康,给患儿及家庭造成严重影响和负担。

临床上,根据发病特点,可将NE分为原发性遗尿(PNE)和继发性遗尿(SNE);根据是否伴有白天下尿路症状,可将NE分为MNE和NMNE;根据是否存在夜间多尿和膀胱容量小,可将MNE分为夜间多尿型、膀胱功能异常型、尿道功能异常型、混合型(同时存在前面几种类型)、其他型(既无夜间多尿也无膀胱容量小)5种类型^[3]。除此之外,ICCS推荐将每周尿床夜晚数>4,定义为严重NE。

NE的发病机制尚不完全清楚,主要为夜间尿量和膀胱容量间的不匹配,伴有夜间膀胱充盈觉醒神经控制异常。常见相关致病因素包括遗传因素、精神因素、内分泌因素和中枢神经系统神经递质及受体异常等^[3]。

NE的治疗原则为重视基础治疗,同时结合病因和临床分型选择警铃(叫醒)和药物疗法。基础治疗应贯穿治疗的全过程,具体措施包括作息饮食调节、行为治疗、觉醒训练与心理治疗。NE一线治疗方案,ICCS和国内指南推荐采用警铃疗法和(或)DDAVP。其他药物,如抗胆碱能药(奥昔布宁)、三环类抗抑郁药(丙咪嗪)、具有兴奋中枢神经作用的药物(盐酸甲氯芬酯)等,也可以作为二、三线替代药物单独或联合使用。此外,NE合并泌尿系感染、功能性便秘和上呼吸道梗阻疾病时,要首先治疗合并疾病^[5]。

儿童遗尿症,中医学也称为“遗溺”“尿床”。其证候主要表现为下元虚寒、肺脾气虚、肺肾两虚证、心肾不交、肝经湿热等^[9-10]。其治疗手段,包括辨证使用中药饮片、配方颗粒、中成药^[11-13],以及针灸疗法、推拿疗法、穴位贴敷、行为疗法等。

5 设计与评价技术要点

5.1 临床定位

治疗儿童NE中药的目标适应证,主要是PNE、MNE,也可以是RNE^[14-15]。其有效性评价的目的,主要是改善或控制遗尿症状,直至治愈^[16-17],总以每周遗尿天数,或以其定义的改善率、治愈率、复发率,为主要评价指标。

5.2 试验总体设计

一般采用随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心研究的方法。

5.2.1 对照与加载试验 鉴于本病延迟治疗不至于产生严重后果,建议采用安慰剂对照,或极低剂量对照,或低剂量对照。也可以考虑采用阳性药对照,或包括阳性药、安慰剂的三臂试验设计。若以存在夜间多尿的患儿为受试对象,阳性药可以选择公认安全有效的DDAVP。因行为治疗已被证实是遗尿症安全有效的治疗手段,也可以考虑以其为基础治疗进行加载或联合试验设计。

5.2.2 随机与分层 大样本临床试验,建议采用区组(分段)随机法。可以按照用药年龄段进行分层随机设计,以保证各年龄段的组间均衡。

5.2.3 盲法 为控制偏倚,原则上应采用双盲法。若试验药与对照药在规格与使用方法等方面不同,应采用双模拟技术。未设计盲法者,应说明理由和拟采取的补救措施。

5.2.4 多中心 建议在至少3家医疗机构同期进行。

5.2.5 检验类型 根据试验阶段和研究假设的不同,选择差异性检验、优效检验或非劣效检验。

5.2.6 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I、II类错误的允许范围外,还要根据临床意义,确定非劣效或优效界值,同时,需要该品种或其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

儿童NE的诊断标准,建议采用ICCS标准、DSM-V标准或国际疾病分类第10版(ICD-10)标准^[5,7,18]。

儿童NE的中医辨证,可参照使用本项目组依据《中医儿科常见病诊疗指南·遗尿》^[9]和《中医儿科临床诊疗指南·小儿遗尿症(修订)》^[10]制定的标准。

5.4 受试者的选择与退出

5.4.1 受试人群与入选标准 鉴于5岁以上方可诊断NE,12岁进入缓解高峰^[19],一般将5~12岁的NE患儿作为受试人群。其入选标准,包括:(1)符合儿童NE西医诊断及疾病分型标准(如PNE、MNE),以及中医辨证标准。(2)若以DDAVP为阳性对照,入组的年龄范围可以考虑后延至6~17岁。(3)根据评价需要,建议对每周遗尿天数做出限定,如2d。(4)知情同意过程及知情同意书的签署,应符合伦理学要求。

5.4.2 排除标准 主要包括:(1)继发性遗尿,因活动过度、精神疲劳或睡前饮水过多导致的一过性遗尿。除非以NMNE、RNE为适应证,否则也应排

除。(2)合并反复尿路感染、功能性便秘,或其他精神疾病(如注意缺陷-多动障碍)。(3)因脊髓炎、脊髓损伤、大脑发育不全、脊柱发育异常等所致的遗尿,但无需排除隐性脊柱裂。(4)阳性对照药的使用禁忌症,如选用DDAVP,应排除高血压、体液及电解质平衡紊乱等。(5)近期接受过治疗NE药物或行为治疗(如使用尿床报警系统)。(6)合并心、肝、肾、消化及内分泌、造血系统等严重原发病,对试验用药物过敏,以及研究者认为不宜入选等。

5.5 治疗观察方法

5.5.1 给药方案 儿童中药临床试验,应根据试验药物特点、人用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》^[20]中的年龄分期为基础,划分用药年龄段。具备条件时,也可以采用依据体质量计算用药剂量的方法。

5.5.2 疗程 根据儿童NE病程长的特点,为提高研究效率,观察药物的短期疗效,一般疗程设在4~12周^[11-12,17]。综合考虑其易复发和药物需要较长期应用等情况,评价药物长期疗效的试验,一般疗程设计3个月左右^[16]。

5.5.3 基础治疗 非药物治疗手段,如行为治疗中的膀胱功能训练、生物反馈治疗等,也均有较好疗效,或可作为基础治疗。一般情况下,应建立规律的作息制度,控制晚餐后饮水。为避免影响疗效评价,不建议将警铃疗法作为基础治疗。

5.5.4 合并用药 为了评价受试药物的治疗效应,减少混杂因素影响,一般不主张合并用药。除非作为基础治疗,一般也不建议合并应用包括排尿中止训练、超量训练、生物反馈疗法等行为治疗在内的心理治疗及其他非药物治疗干预。

5.6 试验流程

可设计为期2周的导入期^[15],以建立起合理的生活制度和饮食习惯,稳定基线。观察时点的设计间隔应以“周”为单位,一般建议每2~4周设1个观察时点。若观察药物的起效时间,应在研究初期,每周设1个观察时点。根据研究需要,可以设计6个月及以上的有效性随访期^[16]。

5.7 有效性评价

5.7.1 评价指标 中药治疗儿童NE的有效性评价,可分为短期疗效和长期疗效^[4],亦即改善遗尿症状,直至治愈疾病。其评价指标,主要包括每周遗尿天数,及其定义的改善率、治愈率、复发率,中医证候及单项症状疗效,生活质量量表评分,以及夜

间尿量和唤醒阈值的变化等^[16-17,21-23],可以在试验设计时酌情选用。

短期治疗改善遗尿症状的试验,或长期治疗治愈疾病的试验,可分别选择每周遗尿天数,或其定义的改善率、治愈率、复发率,作为主要终点指标。

5.7.2 指标评估方法 (1)中医证候分级量化标准:可使用本项目组依据《中医儿科常见病诊疗指南·遗尿》^[9]和《中医儿科临床诊疗指南·小儿遗尿症(修订)》^[10]制定的标准。(2)生活质量评估量表:建议采用Bower等^[24]研制的儿童尿失禁生活质量量表(pediatric urinary incontinence quality of life, PinQ)。(3)夜间尿量和唤醒阈的变化的测量方法^[3,21]:①夜间尿量:通过排尿日记计算;②唤醒阈值:采用分贝仪,声音逐渐加强,直至唤醒患儿,记录分贝值。

5.7.3 疗效评价标准和终点指标定义 (1)短期疗效:参照ICCS标准^[4]。完全改善指无夜间遗尿或频率<每个月1d;改善,指遗尿天数减少 $\geq 90\%$;部分改善,指 $50\% \leq$ 遗尿天数减少 $< 90\%$;无效指遗尿天数 $\leq 49\%$ 。总改善率定义为完全改善、改善和部分改善例数占总例数的百分比。(2)长期疗效:参照ICCS标准^[4]。复发指痊愈病人遗尿重新出现,且 $>$ 每个月1d;长期治愈,指停止治疗6个月无复发者;完全治愈,指停止治疗2年无复发者。(3)中医证候有效:参照《中药新药临床研究一般原则》,定义为各症状计分之总和减少 $\geq 50\%$ ^[25]。

5.8 安全性观察

儿童NE一般需要较长期用药,而临床常用中成药和处方中常包含具有一定毒副作用的中药材或饮片(如麻黄、补骨脂、附子),特别是以超出《中华人民共和国药典》折算的儿童剂量应用时,应在临床研究中予以重点关注。

若以化学药(如DDAVP、奥昔布宁、甲氯芬酯)作对照,应关注其不良反应。例如,DDAVP可能引起头痛、恶心、胃痛、过敏反应及偶发低钠血症等。

5.9 试验的质量控制

应重点做好两点:(1)为提高数据记录的准确性以及可溯源性,推荐使用《排尿日记》。其内容主要包括入睡时间、入睡尿垫重量、晨起尿垫重量、晨起首次排尿量、是否尿床、夜间尿量、夜间产尿量、日间饮水及排尿时间和体积等,并规定每日填写时间,对记录者进行相关培训。(2)对受试儿童及家长进行健康教育,避免加重病情的刺激因素,如紧张、生气等;理解按时服药的重要性并按规定服药。

5.10 伦理学要求

儿童NE的患病年龄范围涵盖学龄前期、学龄期和青春期,其知情同意过程,主要应由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,尽可能尊重儿童参加临床试验的意愿。建议制定儿童版《知情同意书》,年满8岁的受试儿童同时签署。

6 说明

儿童NE,业界多归属于行为疾病范畴,ICD、DSM和ICCS均制定了诊断标准,临床科研中可选择使用其最新版本。鉴于ICD-11诊断要求中对于病程和遗尿频率仅规定数月内每周数次,且与日间遗尿(尿失禁)、夜间和日间遗尿共用不甚具体,若选择ICD诊断,本指南仍建议采用《儿童遗尿症诊断和治疗中国专家共识》推荐的ICD-10标准^[3,5-7,18]。

儿童NE大多表现为MNE,其疗效评价均以遗尿频率为基础。为突出临床价值和方便准确记录,本文件建议采用每周遗尿天数,作为主要评价指标。为适应中医药特点,可将ICCS短期疗效标准中的“完全改善”定义为“治疗结束前1周或2周内遗尿天数为0,即未发生遗尿”。为探讨评价结果的稳健性,可以同时选择记录每周遗尿次数,进行敏感性分析。

《排尿日记》为遗尿症分型诊断和疗效评价工具。通过对夜间和24 h排尿的测量、记录,可以准确计算排尿次数、功能性膀胱容量和夜间尿量,判断是否伴有下尿路症状等情况。鉴于《排尿日记》在临床试验实施中的重要价值,本指南推荐使用。

有研究报告指出,隐形脊柱裂患儿发生NE的可能性高于非隐形脊柱裂患儿,但无确切的证据证明两者对治疗有差异^[26],因此,在临床试验设计中,不一定需要排除有隐形脊柱裂的NE患儿。

本指南执笔人:胡思源(天津中医药大学第一附属医院)。

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)、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医院)。

指南定稿专家:熊磊(云南中医药大学)、胡镜清(中国中医药科技发展中心)、丁樱(河南中医药大学儿科医学院)、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:李梅芳(天津中医药大学第一附属医院)、蔡秋晗(天津中医药大学第一附属医院)、祝新璐(天津中医药大学)、陈路路(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] 中国儿童遗尿疾病管理协作组. 中国儿童单症状性夜遗尿疾病管理专家共识 [J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(10): 970-975.
China Children's Enuresis Disease Management Cooperation Group. Expert consensus on the management of monosymptomatic nocturnal enuresis in Chinese children [J]. J Clin Pediatr, 2014, 32(10): 970-975.
- [2] 毛萌, 桂永浩译. 尼尔逊儿科学 [M]. 第19版. 西安: 世界图书出版西安有限公司, 2017.
Mao M, Gui Y H, trans. Nelson Textbook of Pediatrics [M]. 19th Ed. Xi'an: World Book Publishing Xi'an Co., Ltd., 2017.
- [3] 文建国. 儿童遗尿症诊断和治疗中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(21): 1615-1620.
Wen J G. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of nocturnal enuresis in children [J]. Nat Med J China, 2019, 99(21): 1615-1620.
- [4] Nevés T, vonGontard A, Hoebeke P, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Report from the

- Standardisation Committee of the International Children's Continence Society (ICCS) [J]. *Neurourol Urodynam*, 2007, 26: 90-102.
- [5] Nevéus T, Fonseca E, Franco I, et al. Management and treatment of nocturnal enuresis - an updated standardization document from the International Children's Continence Society [J]. *J Pediatr Urol*, 2020, doi: 10.1016/j.jpuro.2019.12.020.
- [6] WHO. ICD-11 for mortality and morbidity statistics/6C00enuresis [EB/OL]. (2022-02) [2022-03-28] <https://icd.who.int/browse11/l-m/zh#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentify%2f1157749237>.
- [7] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision (DSM-V)* [M]. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
- [8] 缪千帆, 李艳君, 徐虹, 等. 中国5~18岁人群遗尿症患病率的横断面调查 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2020, 15(2): 81-86.
Miao Q F, Li Y J, Xu H, et al. Prevalence of nocturnal enuresis in children and adolescents aged 5 to 18 years in China [J]. *Chin J Evid-Based Pediatr*, 2020, 15(2): 81-86.
- [9] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南 [S]. 2020.
China Association of Chinese Medicine. Guidelines for the diagnosis and treatment of common diseases of pediatrics in traditional Chinese medicine [S]. 2020.
- [10] 王仲易, 杜可, 李晨, 等. 中医儿科临床诊疗指南·小儿遗尿症(修订) [J]. *中医儿科杂志*, 2018, 14(1): 4-8.
Wang Z Y, Du K, Li C, et al. Guideline for TCM pediatrics clinical diagnosis and treatment-infantile enuresis (amendment) [J]. *J Pediatr Tradit Chin Med*, 2018, 14(1): 4-8.
- [11] 程燕, 谭泽云, 易小兰, 等. 缩泉胶囊治疗小儿原发性单纯性遗尿症随机双盲多中心临床试验 [J]. *中医药导报*, 2017, 23(5): 57-60.
Cheng Y, Tan Z Y, Yi X L, et al. Randomized double-blind multicenter clinical trial on pediatric primary simple nocturia by Suoquan Capsule [J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 23(5): 57-60.
- [12] 胡思源, 马融, 刘小凡, 等. 小儿遗尿颗粒与盐酸甲氯芬酯胶囊对照治疗肾气不足型小儿遗尿症III期临床试验 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2008, 13(1): 107-111.
Hu S Y, Ma R, Liu X F, et al. Phase III clinical trial of Xiaoyinyiao Granule on children with enuresis of kidney-qi deficiency in comparing with meclofenoxate hydrochloride capsules [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2008, 13(1): 107-111.
- [13] 何小波, 彭向前, 李向阳, 等. 健脾止遗片对儿童遗尿症的临床疗效观察 [J]. *药物评价研究*, 2014, 37(2): 166-168.
He X B, Peng X Q, Li X Y, et al. Clinical observation of Jianpi Zhiyi Tablet in treatment of children nocturia [J]. *Drug Eval Res*, 2014, 37(2): 166-168.
- [14] Seyfhashemi M, Ghorbani R, Zolfaghari A. Desmopressin, imipramine, and oxybutynin in the treatment of primary nocturnal enuresis: A randomized clinical trial [J]. *Iranian Red Crescent Med J*, 2015, 17(7): e16174.
- [15] Lundmark E, Stenberg A, Hägglöf B, et al. Reboxetine in therapy-resistant enuresis: A randomized placebo-controlled study [J]. *J Pediatr Urol*, 2016, 12(6): 397.e1-397.e5.
- [16] Önel F F, Guzel R, Tahra A, et al. Comparison of long-term efficacy of desmopressin lyophilisate and enuretic alarm for monosymptomatic enuresis and assessment of predictive factors for success: A randomized prospective trial [J]. *J Urol*, 2015, 193(2): 655-661.
- [17] Moursy E, Kamel N F, Kaseem A F. Combined laser acupuncture and desmopressin for treating resistant cases of monosymptomatic nocturnal enuresis: A randomized comparative study [J]. *Scand J Urol*, 2014, 48(6): 559-564.
- [18] World Health Organization. *Multiaxial Classification of Child and Adolescent Psychiatric Disorders: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders in Children and Adolescents* [M]. Cambridge: University Press, 2008.
- [19] 魏金铠, 栗克清, 高顺卿, 等. 现代儿童心理行为疾病 [M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 2002.
Wei J K, Li K Q, Gao S Q, et al. *Psychobehavioral Disorders of Modern Children* [M]. 2nd Ed. Beijing: People's Military Medical Press, 2002.
- [20] 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, 2017.
Jiang Z F, Shen K L, Shen Y. *Zhu Futang Practice of Pediatrics* [M]. 8th Ed. People's Health Publishing House, 2017.
- [21] 余益萍, 田永波, 刘颖, 等. 醒脾养儿颗粒治疗小儿原发性夜间遗尿症的临床观察 [J]. *中国药房*, 2017, 28(6): 738-741.
Yu Y P, Tian Y B, Liu Y, et al. Clinical observation of Xingpi Yang'er Granule in the treatment of primary nocturnal enuresis in children [J]. *China Pharm*, 2017, 28(6): 738-741.
- [22] Montaldo P, Tafuro L, Rea M, et al. Desmopressin and oxybutynin in monosymptomatic nocturnal enuresis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial and an assessment of predictive factors [J]. *Bju Int*, 2012, 110

- (8b): E381-E386.
- [23] Abdelhalim N M, Ibrahim M M. A comparative study of transcutaneous interferential electrical stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation on children with primary nocturnal enuresis: A randomized clinical trial [J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(3): 409-415.
- [24] Bower W F, Sit F, Bluysen N, et al. PinQ: A valid, reliable and reproducible quality-of-life measure in children with bladder dysfunction [J]. *J Pediatr Urol*, 2006, 2(3): 185-189.
- [25] 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) [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>.
- [26] 彭振居, 范美丽, 王广新, 等. 儿童遗尿症与隐性脊柱裂的关系及其临床意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27(18): 2774-2775.
- Peng Z J, Fan M L, Wang G X, et al. Relationship between children enuresis and spina bifida recessive and its clinical significance [J]. *Matern Child Health Care China*, 2012, 27(18): 2774-2775.

[责任编辑 李红珠]