

【临床评价】

小儿积滞临床随机对照试验设计与评价技术要素的文献研究

许晨霞, 钟成梁*, 陈路路

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, 天津 300381

摘要: 目的 研究小儿积滞临床随机对照试验的设计要素, 为小儿积滞中药临床试验设计与评价技术指南的制定提供文献研究基础。方法 计算机系统检索中文学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、万方数据库 (Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库 (CMB), Embase、PubMed、Web of Science、Cochrane Library 数据库中关于小儿积滞临床随机对照试验中英文文献, 检索年限为建库至2021年12月。对符合纳入标准的文献进行资料提取、分析, 提炼小儿积滞临床试验设计与评价的主要技术要素。结果 共检索到文献1 983篇, 根据文献纳入标准最终纳入21篇文献。目标定位, 18项定位于消除或改善全部临床症状, 3项选择消除或改善主要临床症状。试验总体设计采用随机21项, 盲法设计7项; 样本量估算3项; 阳性药对照20项, 安慰剂对照1项; 多中心研究4项; 差异性检验设计20项, 非劣效检验设计1项。21项研究均有明确中医诊断, 16项有明确西医诊断标准来源。受试者的选择与退出, 21项研究设有纳入及排除标准。干预措施, 中药内治17项, 中药贴敷1项, 中药贴敷联合双歧杆菌颗粒1项, 中成药联合推拿手法治疗1项, 单独使用推拿手法治疗1项。试验流程, 21项研究均未设导入期, 设计随访研究4项; 疗程4~28 d, 以7 d或14 d为主。有效性评价, 18项以疾病临床有效率为主要评价指标, 3项以主要症状, 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; 安全性评价, 18项对不良事件或不良反应进行了详细描述, 7项对实验室常规检查进行描述, 5项对生命体征进行描述; 全部研究中, 有伦理批件号说明2项。结论 纳入的文献信息较完善, 基本涵盖了小儿积滞临床试验设计与评价的主要技术要素, 对中成药治疗小儿积滞临床试验设计关键环节和常见问题进行了分析总结, 具有较高借鉴与参考价值, 为《小儿积滞中药临床试验设计与评价技术指南》的制定提供了文献依据。

关键词: 小儿积滞; 中药; 临床试验; 随机对照试验; 试验设计**中图分类号:** R965.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2023) 03-0599-08**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.03.018

Literature study on technical elements of design and evaluation of clinical randomized controlled trials for children with accumulated stagnation

XU Chenxia, ZHONG Chengliang, CHEN Lulu

First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine/National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Abstract: **Objective** To study the design elements of clinical randomized controlled trials of children with stagnation, and to provide a literature research basis for the development of technical guidelines for clinical trial design and evaluation of children with stagnation. **Methods** Computer system search CNKI, VIP, Wanfang Data, CMB, Embase, Pubmed, Web of Science, Cochrane Library database on the Chinese and English literature on pediatric stagnant randomized controlled trials, the search period is December 2021. The literature that meets the inclusion criteria was extracted and analyzed, and the main technical elements of the design and evaluation of pediatric accumulation clinical trials were extracted. **Results** A total of 1 983 articles were retrieved, and 21 articles were finally included according to the inclusion criteria. Target positioning: 18 items are targeted to eliminate or improve all clinical symptoms, and three items are selected to eliminate or improve main clinical symptoms. The overall design of the trial was

收稿日期: 2022-10-28**基金项目:** 重大新药创制专项资助项目 (2020ZX09201-008)**第一作者:** 许晨霞 (1996—), 女, 硕士在读, 研究方向为药物临床评价方法学。E-mail: 2423413285@qq.com***通信作者:** 钟成梁 (1980—), 男, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为药物临床评价方法学。E-mail: clitipro@sina.com

21 items at random and seven items were designed by blind method, three sample size estimates, 20 positive drug controls and one placebo control, four multicenter studies. There are 20 differences test designs and one non inferiority test design. All 21 studies have a clear diagnosis of traditional Chinese medicine and 16 have a clear source of diagnostic criteria of western medicine. For the selection and withdrawal of subjects, inclusion and exclusion criteria were set for all studies. Intervention measures: 17 items were treated internally with Chinese medicine, one item was applied with Chinese medicine, one item was applied with Chinese medicine combined with bifidobacterium granules, one item was treated with Chinese patent medicine combined with massage manipulation, and one item was treated with massage manipulation alone. In the trial process, 21 studies had no introduction period, and four follow-up studies were designed. The course of treatment is four to 28 days, mainly seven or 14 days. Effectiveness evaluation: 18 items take the clinical efficiency of disease as the main evaluation index, and three items take the main symptoms, or their total scores, or the defined "improvement", "control" or "disappearance" ratio as the main evaluation index. Safety evaluation: 18 items described adverse events/reactions in detail, seven items described routine laboratory tests, and five items described vital signs. In all the studies, there are two ethical approval documents. **Conclusion** The literature information included in this study is relatively complete, which basically covers the main technical elements of the design and evaluation of the clinical trial for children with stagnation, and analyzes and summarizes the key links and common problems in the design of the trial for treating children with stagnation with Chinese patent medicine. It has high reference value, and provides a documentary basis for the formulation of *Guideline on design and evaluation of clinical trials for Chinese medicine in common pediatric diseases: Food accumulation and stagnation in children*.

Key words: children with accumulated stagnation; traditional Chinese medicine; clinical trial; randomized controlled trials; trial design

积滞是一种具有中医特色的儿科常见脾胃系病证,以不思乳食、食而不化、腹部胀满、嗳腐呕吐为主要临床特征^[1]。一般禀赋不足,脾胃虚弱,人工喂养及病后失调者极易患病^[2]。积滞一年四季均可发病,可发生于各年龄段的小儿,2~6周岁儿童多发^[3]。本病一般预后良好,但若日久失治会耗伤脾胃,致气血乏源,出现营养及生长发育障碍并继发疳证^[4]。本病与西医中消化功能紊乱,儿童或青少年功能性消化不良相似^[5-6]。近年来,由于小儿饮食结构(喜肉食、零食)变化,饮食习惯,及家长强迫喂养等因素致使小儿积滞发病率逐渐升高,儿科门诊中积滞患儿也愈来愈常见^[3]。同时积滞也是许多其他儿科疾病如咳嗽、小儿夜惊、哮喘、肥胖、扁桃体肥大腺样体肥大等发病的重要原因^[7]。中医药治疗小儿积滞病具有明显优势,疗法包括中药、针灸、推拿等。西医治疗主要是采用促胃动力药及消化酶类药^[8]。

近年来有关小儿积滞的临床研究方面的文献数量逐年增加,但文献质量参差不齐,各个试验设计之间差异较大,使不同的试验结果的真实性存疑,评估难以比较,二次文献研究也成为了难题。为此本课题组系统检索了各数据库中高质量小儿积滞临床随机对照试验的文献,主要以改良Jadad量表为主要入选标准,分析、提炼小儿积滞临床试验设计与评价的技术要素,期望能为本病临床试验设计提供借鉴参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

(1)研究类型:临床随机对照试验(RCT);(2)研究适应证:小儿积滞(符合其中医诊断标准);(3)受试人群:儿童群体,年龄<18岁;(4)Jadad评分:改良Jadad量表评分 ≥ 3 分;(5)发表语种:英文或中文。

1.2 文献排除标准

(1)非临床RCT(综述、名医经验总结、动物实验、系统评价、病种不符等);(2)结局指标不完整或试验设计存在明显错误;(3)重复发表的文献;(4)文章中诊断标准不明确或纳入排除标准不完整;(5)积滞合并或兼夹其他疾病(合并或兼夹咳嗽、腹泻、喂养或进食障碍、腹泻病、功能性便秘,及能够表现出积滞症状的器质性疾病等)。

1.3 文献检索方法及策略

计算机系统检索中文数据库:中文学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CMB);英文数据库:Embase、PubMed、Web of Science、Cochrane Library。检索限为建库—2021年12月。中文检索词包括积滞、食积、乳积、伤食、食滞,儿童、婴幼儿、小儿、学龄、学龄前,随机、临床试验、临床研究、随机对照试验、临床效果等。英文检索词包括 Impairment by overeating、indigestion、child*、pedia*、Infant*、neonate、preschool、teen*、adolescent、youth、RCT、

random*。根据每个数据库的具体情况选择主题词、全文、关键词等多种检索方式以保证检索的系统性。

1.4 文献筛选、质量评价和资料提取

1.4.1 文献筛选 参考Cochrane协作网系统评价员手册制定^[9]文献纳入方法,将所有文献导入NoteExpress 3.4.0.8878文献管理软件中并查重,剔除重复文献。阅读剩余文献题目和摘要,排除不符合纳入标准的文献。下载相关文献全文并阅读,运用改良Jadad量表评分,剔除评分<3分的文献;最后剔除符合排除标准的文献。

1.4.2 质量评价 (1)根据改良Jadad量表,评分 ≥ 3 分的文献视为高质量文献。(2)Cochrane偏倚风险评估,对纳入文献随机序列生成、是否有分配隐藏、受试者及研究人员盲法、结局评价者盲法、结局数据完整性、选择性报告及其他偏倚7个条目进行评价。

1.4.3 资料提取 由两位研究者分别提取纳入文献的信息并整理到Excel表中,对存在争议的文献由第3位评价者核对。提取内容主要有题目、作者、发表时间,试验设计(随机、对照、盲法、样本量估算、多中心等)、诊断标准、纳入标准、排除标准、退出(脱落)标准、干预措施、疗程、有效性评价指标及安全性评价(观察指标、评价方法)、导入期及随访等。

2 结果

2.1 检索结果

共检索文献1 983篇,其中CNKI 582篇,CBM

458篇,万方数据库468篇,VIP 475篇,PubMed 0篇,Embase 0篇,Web of Science 0篇,Cochrane Library 0篇。筛除重复文献885篇,初筛后剩余文献1 098篇;阅读题目、摘要筛除与本研究明显不相关的文献800篇;全文阅读文献298篇,阅读全文后排除文献277篇(如有合并症或兼病、试验设计错误、无法下载全文、纳入人群年龄>18岁,诊断标准不明确或纳排标准不完整,改良Jadad量表评分<3分等);最终纳入21篇文献。21项RCTs^[10-30]中,共纳入2 371例受试者,年龄3个月~14岁,其中试验组1 331例、对照组1 040例,样本量最大318例,最小30例。筛选流程见图1。

2.2 纳入文献质量评价

使用Cochrane协作网推荐的“偏倚风险评估”工具对纳入的21项小儿积滞RCTs进行评价。21项研究^[10-30]总体偏倚风险较低,文献质量较高。21项研究均采用随机对照原则,19项研究^[10-27,29]详细描述了随机产生的方法(占90.48%),其中以随机数字表法与区组随机为主;3项研究^[12,17,21]进行了分配隐藏(14.29%),包括信封法与各中心药房控制分配方案;4项研究^[10-13]使用了双盲设计(19.05%),2项研究^[28-29]选择受试者及研究人员盲法(9.52%),1项研究^[21]为结局评价者盲法(4.76%);10项研究^[10-12,16-18,20-21,23,30]中提到脱落、失访例数(47.92%);全部文献结局指标报告完整;所有研究均未发现有选择性报告的风险;21项研究中,仅3项研究^[10,13,17]提及样本量估算(14.29%),可能存在潜在偏倚风

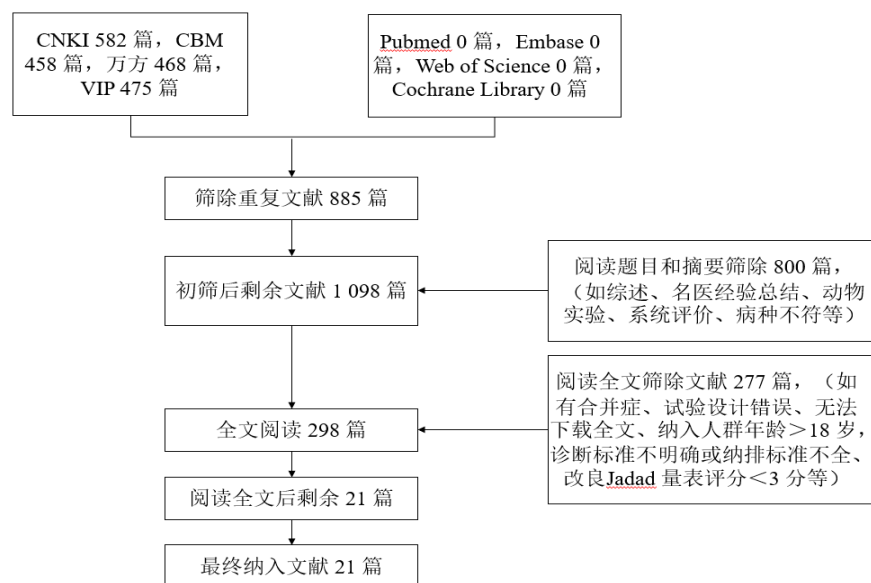


图1 文献筛选流程图

Fig. 1 Literature screening process

险。纳入文献质量评价结果见图2、3。

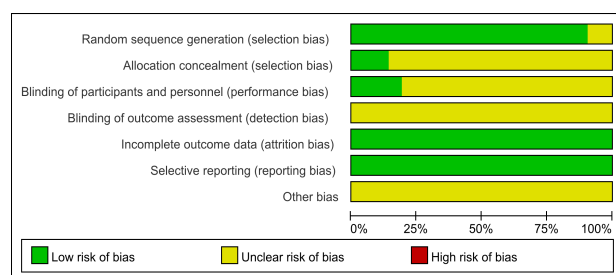


图2 Cochrane 偏倚风险图

Fig. 2 Cochrane risk of bias graph

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
卢丽娜2019	+	?	?	?	+	+	?
卢敬东2016	+	+	?	?	+	+	?
庞智文2010	+	+	?	?	+	+	?
张丹丹2020	+	+	?	?	+	+	?
张淳2014	+	?	+	?	+	+	?
徐强2008	+	?	?	?	+	+	?
李岭飞2019	+	?	?	?	+	+	?
李立新2012	+	?	?	?	+	+	?
武明云2017	+	?	?	?	+	+	?
王东波2010	+	?	?	?	+	+	?
王岭芝2014	+	?	?	?	+	+	?
王明明2015	+	?	?	?	+	+	?
罗佳豪2021	+	?	?	?	+	+	?
肖智宇2019	?	?	?	?	+	+	?
胡思源 2018	+	?	+	?	+	+	?
胡思源2019	+	?	+	?	+	+	?
董珊珊2020	+	?	?	?	+	+	?
褚珺琮2018	+	?	?	?	+	+	?
赵霞 2002	+	+	+	?	+	+	?
邵罡2020	+	?	?	?	+	+	?
陈永辉2015	?	?	?	?	+	+	?

图3 纳入研究的偏倚风险总结

Fig. 3 Summary of bias risk of included studies

3 结果分析

3.1 临床定位

纳入的21项临床研究^[10-30]中,18项研究^[10,13-17,19-30]定位于消除或改善该病的全部临床症状(85.71%),3项^[11-12,18]消除或改善该病的主要临床

症状(不思乳食、腹部胀满、食后饱胀)(14.28%)。

3.2 研究总体设计

21项研究^[10-30]均采用随机,19项研究^[10-27,29]详细描述了随机产生的方法(90.48%),其中计算机随机方法1项^[21](4.76%)、均衡随机法1项^[12](4.76%)、随机数字表法13项^[14-20,22-27](61.90%)、区组随机3项^[10-11,13](14.29%)、简单随机化1项^[29](4.76%);7项研究^[10-13,21,28-29]使用了盲法设计(33.33%),4项^[10-13]为双盲法设计(19.05%),其中3项^[10,12-13]使用了双盲双模拟设计(14.29%),3项^[21,28-29]为单盲法设计(14.29%),14项^[14-20,27,30]未提及盲法设计(66.67%);样本量估算3项^[10,13,17](14.29%);1项^[10](4.76%)为安慰剂对照,20项^[11-30]采用阳性药对照(主要包括保和口服液、双歧杆菌三联活菌散、多潘立酮混悬液、清热化滞颗粒、健胃消食口服液、复方胃蛋白酶散等)(95.24%);4项^[10-13]为多中心研究(19.05%);20项^[10-12,14-30]差异性检验设计(95.24%),其中1项^[11]为双侧差异性检验设计(4.76%),1项^[13]非劣效检验设计(4.76%);2项研究^[10,13]有伦理批件号说明(9.52%)。

3.3 诊断标准与辨证标准

21项研究^[10-30]有明确中医诊断标准,主要参考了各版《中医儿科学》教材、《中医儿科学常见病诊疗指南》及《中医病证诊断疗效标准》。16项研究^[10-14,16-21,23,25,27,29-30]具有明确西医诊断标准来源(76.19%),其中以参照各版《诸福棠实用儿科学》及《中国儿童功能性消化不良诊断和治疗共识》为主。

3.4 受试者的选择与退出

21项研究^[10-30]均设计了病例的纳入标准,主要包括以下5个方面。(1)适应证:纳入的21项研究均符合积滞的中医诊断标准,其中,16项研究^[10-14,16-21,23,25,27,29-30]明确表明符合西医诊断标准(76.19%);11项研究^[11,13,17,19-21,25,27-30]明确要求符合中医辨证标准(52.38%)。(2)年龄:对受试者年龄范围进行限定的研究21项^[10-30],涉及到的年龄范围为3个月~14岁。全部研究纳入患儿的年龄下限为3个月~4岁,上限为5~14岁。(3)病程及病情:2项研究^[17,23]规定了病程(9.52%),1项研究^[17]表明病程需在7d以上(4.76%),1项^[23]要求病程1d以上(4.76%);1项^[23]规定了体温 $<37.3^{\circ}\text{C}$ (4.76%)。(4)入选前的治疗情况:9项研究^[10-13,17,22-23,26-27]有诊前治疗规定(42.86%),都要求发病后未使用过促胃肠动力药或益生菌类的化学药、其他健脾消食中药、其他外用治疗积滞的药物及手法;其中,4项^[13,22-23,27]

规定就诊前未曾使用抗生素(19.05%)。(5)知情同意:19项研究^[10-14,16-26,28-30]签署了知情同意书(90.48%),其中2项^[10,14]研究要求法定代理人或与受试儿童共同签署知情同意书(9.52%)。

21项研究设计了明确的病例排除标准,主要包括3方面。(1)与病种特点有关的排除标准:6项研究^[20-22,27,29-30]不符合积滞的诊断或辨证标准(28.57%);由器质性病变导致的疾病,例如由直肠、结肠器质性病变所致肠道狭窄引起者积滞症状9项^[10-12,17-18,22,25-26,30](42.86%);年龄不符合4项^[12,20,22,28](19.05%)。(2)与试验用药相关排除标准:8项^[10,16-20,29-30]应用禁用药物(38.10%),包括可能影响疗效或安全性评估的药物,如使用治疗消化功能紊乱的化学药及消食化积、理气行滞中药;近期参加了其他临床试验4项^[13,16,18,27](66.67%)。(3)通用排除标准:17项^[10-13,17-28,30]合并具有严重的心、肝、肺、血液,或影响其生存的严重疾病(80.95%);16项^[10-13,15-19,21-23,25,27,29-30]过敏体质和或试验药物过敏(76.19%);患儿不能配合治疗即按规定用药9项^[15-16,18-19,22,24,26-28](42.86%);2项^[11,13]根据医生判断(9.52%),容易造成失访者或不宜入组。

21项研究中,其中设计退出(脱落)标准11项^[10-13,17,20-21,23,27,29-30](52.38%),且均有退出或脱落病例的详细表达;3项^[11,17,23]研究单独提出了剔除标准(14.29%)。

3.5 干预措施

纳入的21项研究中,干预措施为中医药的20项^[10-25,27-30](95.24%),1项^[26]为中药贴敷联合化学药(4.76%)。中医药干预的20项中口服液2项^[10-11](9.52%),颗粒剂3项^[12,18,28](14.29%),丸剂4项^[13-15,17](19.05%),中药汤剂8项^[16,19,23-25,27,29-30](38.10%),中药贴敷、中成药联合推拿手法治疗及单独使用推拿手法治疗各1项^[21](4.76%)。中药贴敷联合双歧杆菌颗粒1项^[26](4.76%)。

3.6 疗程与用药方法

纳入的21项研究疗程均在4~24 d,其中以7 d及14 d为主。8项研究^[14-19,27-28]疗程为7 d(38.10%),6项^[10,13,20,22,24,30]疗程为14 d(28.57%),1项^[12]疗程为4 d(4.76%),2项^[11,21]疗程为5 d(9.52%),1项^[26]疗程为6 d(4.76%),1项^[23]疗程为8 d(4.76%),1项^[29]疗程为10 d(4.76%),1项^[25]疗程为24 d(4.76%)。16项研究^[10-19,23-24,26,28-30]用药方法选择了划分用药年龄段以确定用药剂量(76.19%),5项研究^[20-22,25,27]所有年龄段儿童直接使用同一剂量药物治疗量或使用

同样频率推拿(23.81%)。

3.7 导入期与随访

纳入的21项研究中,均未设计导入期;4项研究^[13,17,27,30]设计了随访(19.05%),1项^[13]随访时间为治疗后4 d(4.76%),3项^[17,27,30]随访时间为治疗后2~3个月(14.29%),目的为观察小儿积滞的症状恢复及复发情况。

3.8 有效性评价

18项研究^[10-23,25,27,29-30]设计了2~4个有效性指标(85.71%),3项研究^[24,26,28]仅设计了1个有效性指标(14.29%)。18项研究^[10,13-17,19-30]临床定位于消除或改善其全部临床症状(85.71%),即以其疾病临床有效率(二分类疗效)为主要评价指标;3项研究^[11-12,18]临床定位于改善或消除其主要临床症状(14.29%),则以主要症状,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。

次要指标,主要包括单项症状消失率7项^[10,14,16,18,21,25,30](33.33%),治疗前后中医证候积分比较3项^[11,20,29](14.29%),胃动力学功能(胃窦收缩频率、胃排空百分比)2项^[16,19](9.52%),次症疗效或总分6项^[11,17,19,23,27,29](28.57%),大便实验室检查变化2项^[14,18](9.52%),食欲评分比较1项^[25](4.76%)等。

3.9 安全性指标

纳入的全部研究中,18项研究^[10-15,17-24,27-30]有关于安全性指标的详细描述(85.71%),都是关于不良事件或不良反应或副作用的描述;7项研究^[10-13,17-18,22]对实验室常规检查进行描述(33.33%),5项研究^[10-11,13,17,29]对生命体征进行描述(23.81%)。

4 讨论

本研究系统检索 CNKI、VIP、万方、CMB、Pubmed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 数据库中的小儿积滞 RCT 中英文文献,从数据库建库至2021年12月,应用改良 Jadad 量表评估评分,最终纳入了21篇文献。

总结分析小儿积滞临床试验的设计要素,主要包括8个方面。(1)目标定位:小儿积滞的目标定位一般都是消除或改善临床症状,可以选择消除或改善全部临床症状或者主要临床症状。(2)试验总体设计:试验总体设计可采取随机、对照、双盲法、多中心的方法,对照药可选择阳性药或安慰剂。(3)诊断与辨证标准:中医诊断和辨证标准建议参照《中医儿科常见病诊疗指南》、各版《中医儿科学》教

材。(4)纳入标准:若适应证涉及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,也应符合相应的病种诊断标准;入选的年龄,应涵盖2~6岁高发年龄段;可以对纳入病例的病程限定,如限制病程在2周以内。(5)排除标准:需要采取特殊干预措施的重度营养不良患儿等;正在服用或试验开始前2周内曾服用过其他治疗本病的药物。(6)试验流程:疗程一般为1~2周,对于病程较长者,可以考虑设计导入期。给家长发放日志卡,每天记录主要症状发生及变化,医生对疾病总体疗效进行评估。(7)有效性评价:试验临床目的是消除或改善其主要临床症状,建议以主要症状,或其总分,或以其定义的“有效”“治愈”比例,作为主要评价指标。若临床目的为消除或改善其全部临床症状,主要评价指标可选择其证候总分,或其临床总有效率(二分类疗效)。(8)安全性评价:以临床不良事件或不良反应发生率为主要评价指标,重点观察试验用药相关的不良反应。

本研究针对小儿积滞临床随机对照试验设计与评价做了一些基础工作,但纳入的文献存在一定局限性:(1)部分文献在随机方法(如未详细描述具体随机方法)、盲法设计(如单盲设计或未提及是否使用盲法)、样本量计算(如未具体描述样本量计算方法)等方面有所欠缺。(2)纳入文献中关于有效性结局指标多选择证候总分或临床总有效率,观测此类指标多以中医证候量表或疗效评价量表为主,但此类量表多为研究者自拟量表,缺乏信、效度。

随着循证医学的快速发展及临床研究者愈加重视中医药临床随机对照试验研究的规范化,为提高小儿积滞临床试验研究设计的科学性、合理性,期望未来能够制定具有循证依据的疾病或证候评分量表及疗效评价量表,以便更科学地验证中医药治疗小儿积滞的临床疗效;发表论文中应突出地表达关于伦理审批过程和结果,显示出对儿童临床试验的伦理学新要求的重视,年满8岁儿童应同时签署知情同意书。

本研究纳入21篇文献质量较高,信息较完善,基本覆盖了小儿积滞临床随机对照试验中医病证结合类中医药临床随机对照试验设计与评价的主要技术要素,对于中医药治疗小儿积滞试验设计关键环节与常见问题进行了分析,为中华中医药学会标准化项目——《小儿积滞中药临床随机对照试验设计与评价技术指南》的制定提供了文献依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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 Traditional Chinese Medicine* [M]. 4th Ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2016.
- [2] 中华中医药学会. 中医儿科学常见病诊疗指南 [S]. 2012. Chinese Society of Traditional Chinese Medicine. Guidelines for diagnosis and treatment of common diseases in pediatrics of traditional Chinese medicine [S]. 2012.
- [3] 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. Investigation on related factors of the pathogenesis of infantile dyspepsia [J]. *J Pediatr Tradit Chin Med*, 2015, 11(4): 47-48.
- [4] 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 Traditional Chinese Medicine* [M]. 5th Ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [5] 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, et al. *Zhu Futang Ractice of Pediatrics* [M]. 8th Ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2017: 1251.
- [6] 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.
Rome IV Committee. *ROME IV · Functional Gastrointestinal Disorders · Disorders of Gut-Brain Interaction (Vol. 2)* [M]. Translator by Fang X C, Hou X H. Beijing: Science Press, 2016.
- [7] 殷旭. 浅谈小儿积滞的病因及积滞与儿科相关疾病的关系 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(22): 49-51.
Yin X. Exploration on the cause of pediatric stagnation and its relationship with pediatric diseases [J]. *Clin J Chin Med*, 2020, 12(22): 49-51.
- [8] 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. Experts consensus on principles for diagnosis and treatment of childhood functional dyspepsia [J]. *Chin J Pediatr*, 2012, 50(6): 423-424.

- [9] 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) [2018-10-01]. <http://www.handbook-5-1.cochrane.org>.
- [10] 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, Ying D, et al. Multi-center clinical study of Xiao'er Huashi Koufuye in the treatment of functional dyspepsia in children (dyspepsia with syndrome of retention of food transforming into heat) [J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2018, 14(6): 29-34.
- [11] 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.
- [12] 赵霞. 化滞清热法治疗小儿积滞化热证的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2002.
Zhao X. Study on the treatment of stagnation and heat-clearing in children [D]. Nanjing: Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2002.
- [13] 胡思源, 马融, 光军秀, 等. 王氏保赤丸治疗儿童功能性消化不良的随机双盲多中心临床研究[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(2): 179-183.
Hu S Y, Ma R, Guang J X, et al. Treatment of functional dyspepsia in children with Wangshi Baochi Pills: A randomized double-blind multicenter clinical trial [J]. China J New Drugs, 2019, 28(2): 179-183.
- [14] 徐强, 胡思源. 朱丹溪保和丸饮片颗粒治疗小儿积滞乳食停滞证的临床研究[J]. 天津中医药, 2008, 27(1): 20-21.
Xu Q, Hu S Y. Clinical study on Baohe Pill pieces granule of ZHU Danxi in treating infantile accumulation (stagnation of milk and food) [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2008, 27(1): 20-21.
- [15] 卢丽娜, 李超贤. 王氏保赤丸治疗小儿积滞40例临床观察[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(5): 27-28.
Lu L N, Li C X. Clinical observation of 40 cases of infantile dyspepsia treated by Wang's Akamaru [J]. China's Naturopathy, 2019, 27(5): 27-28.
- [16] 王玲芝, 吴颖, 王有鹏. 加味温胆汤治疗小儿积滞的临床观察[J]. 四川中医, 2014, 32(3): 116-117.
Wang L Z, Wu Y, Wang Y P. Clinical observation of using Jiawei Wendan Decoction to treat pediatric food stagnant [J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2014, 32(3): 116-117.
- [17] 张丹丹. 枳实消食丸治疗小儿积滞乳食内积型的临床疗效观察[D]. 唐山: 华北理工大学, 2020.
Zhang D D. Clinical research of Zhishixiaoshi Pills in the treatment of children's stagnation due to food accumulation [D]. Tangshan: North China University of Science and Technology, 2020.
- [18] 武明云, 王纳, 侯江红, 等. 消积颗粒治疗小儿积滞35例临床观察[J]. 中医药通报, 2017, 16(3): 50-52.
Wu M Y, Wang N, Hou J H, et al. Clinical observation on 35 cases of infantile dyspepsia treated by Xiaoji Granule [J]. Tradit Chin Med J, 2017, 16(3): 50-52.
- [19] 卢敬东. 消积保和方对小儿积滞症的疗效及对胃肠功能改善的研究[J]. 四川中医, 2016, 34(12): 78-80.
Lu J D. Study on the curative effect of Xiaoji Baohe Formula on infantile dyspepsia and the improvement of gastrointestinal function [J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2016, 34(12): 78-80.
- [20] 董珊珊. 醒脾消积推拿法联合神曲消食口服液治疗小儿积滞(脾虚夹积型)的临床疗效观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
Dong S S. Clinical observation on treatment of pediatric stagnation (spleen deficiency with stagnation) by Xingpi Xiaoji Massage combined with Shenqu Xiaoshi Oral Liquid [D]. Harbin: Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [21] 庞智文. 运脾法治疗脾虚型小儿积滞的临床研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2010.
Pang Z W. Moving spleen pediatric massag injured spleen deficiency infantile indigestion clinical study [D]. Zhengzhou: Henan University of Chinese Medicine, 2010.
- [22] 邵罡, 陶黎梅. 中药敷脐治疗小儿积滞乳食内积证50例临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2020, 16(6): 60-63.
Shao G, Tao L M. Clinical observation on 50 cases of dyspepsia in children with internal retention of food syndrome treated by application on navel with Chinese materia medica [J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2020, 16(6): 60-63.
- [23] 罗佳豪. 运脾平肝法治疗小儿积滞脾虚肝旺证的临床疗效观察[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2021.
Luo J H. The clinical effect observation on treatment of children indigestion of spleen deficiency and liver prosperity syndrome by keeping the spleen in motion and smoothing the liver [D]. Kunming: Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [24] 李立新, 庄玲玲, 李健. 涤痰化癥汤治疗小儿食积68例疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2012, 4(1): 53-54.
Li L X, Zhuang L L, Li J. Clinical observation on 68

- cases of infantile dyspepsia treated with Ditan Huayu Decoction [J]. Chin Pediatr Integr Tradit West Med, 2012, 4(1): 53-54.
- [25] 李玲飞, 童夏生, 陈小宇. 健脾消食汤治疗小儿积滞脾虚夹积证的临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2019, 26(5): 769-770.
- Li L F, Tong X S, Chen X Y. Clinical observation of Jianpi Xiaoshi Decoction in treating children with spleen deficiency syndrome [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2019, 26(5): 769-770.
- [26] 褚琨琼, 戴桂芬, 葛如花. 消积化滞膏贴敷治疗小儿积滞乳食内积证临床观察 [J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(9): 669-670.
- Chu X Q, Dai G F, Ge R H. Clinical observation on the treatment of infantile indigestion due to milk and food retention with plaster [J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2018, 53(9): 669-670.
- [27] 王明明, 张银敏. 枳实导滞丸治疗小儿积滞食积化热证30例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(19): 44-46.
- Wang M M, Zhang Y M. Zhishi Daozhi Pill in the treatment of infantile indigestion due to heat-transmission of retention syndrome for 30 cases [J]. Chin Med Mod Dist Educat China, 2015, 13(19): 44-46.
- [28] 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. Clinical observation of Xiaoshi Huaji Keli for the treatment of 80 cases of children with dyspepsia [J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2015, 11(6): 20-22.
- [29] 王冬波. 消积汤治疗小儿积滞脾虚夹积型临床疗效观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2010.
- Wang D B. An observation on clinical curative efficacy of Xiaojitang for pediatrics stagnation due to spleen deficiency [D]. Harbin: Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, 2010.
- [30] 肖智宇. 自拟益气消积汤治疗小儿积滞脾虚夹积证的临床观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2019.
- Xiao Z Y. Clinical observation self-made Yiqi Xiaoji Decoction in the treatment of infantile indigestion with syndrome of dyspepsia due to spleen dysfunction [D]. Harbin: Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, 2019.

[责任编辑 李红珠]