

【儿童消化系统药物临床评价专栏】

中药治疗儿童功能性便秘临床试验设计与评价概要

张琪¹, 胡思源^{1*}, 李晓璇², 蔡秋晗¹

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 天津市滨海新区妇女儿童保健和计划生育服务中心, 天津 300459

摘要: 功能性便秘是儿童时期常见的功能性胃肠病, 也是中医药治疗的优势病种之一。在病证结合的模式下, 以临床价值为导向, 基于国内外最新的诊疗指南、研究进展、权威专著, 结合本机构的临床经验, 重点介绍中药治疗儿童功能性便秘的临床试验设计、研究策略及评价方法, 以期为中药治疗儿童功能性便秘临床试验提供方法学参考。

关键词: 中药; 儿童患者; 功能性便秘; 临床试验; 试验设计; 临床评价

中图分类号: R287.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)12-2149-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.003

Summary of clinical trial design and evaluation of Chinese materia medica for treatment of childhood functional constipation

ZHANG Qi¹, HU Siyuan¹, LI Xiaoxuan², CAI Qiuhan¹

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

2. Tianjin Binhai New Area Tanggu Women and Children's Health Care Center, Tianjin 300459, China

Abstract: Functional constipation (FC) is a common functional gastrointestinal disease among children, and it's also one of the diseases benefit most from Chinese materia medica (CMM) treatment. Based on the mode of syndrome combined disease, clinical value oriented, as well as the latest research progress in the diagnosis and treatment of guidelines, and authoritative monograph, combined with the agency's clinical experience, this paper focus on the study design of CMM intended for the treatment of FC, research strategies and evaluation methods, so as to provide methodological reference for the clinical trial of CMM in the treatment of functional constipation in children.

Key words: Chinese materia medica (CMM); children patient; functional constipation; clinical trials; design of trials; clinical evaluation

儿童功能性便秘(functional constipation, FC)指非全身性疾病或肠道器质性疾病所引起的原发性持续便秘,以排便次数减少、排干硬粪便时疼痛、伴随大便失禁为主要临床表现。本病病因多样,最常见的触发因素可能是疼痛或社会因素引起的本能的克制排便^[1]。国外一项系统性回顾研究显示,儿童FC的患病率在0.5%~35%,平均患病率为9.5%,男孩、女孩的患病率分别为8.6%、8.9%^[2]。国内1项报告显示北方5城市符合FC罗马II诊断标准的2~14岁儿童的患病率为4.27%~5.02%,高发

年龄段为2~3岁^[3]。

本病的治疗,包括基础治疗(排便习惯的训练、合理饮食、足量饮水、增加活动量、心理行为治疗),药物治疗(如泻剂、肠动力剂、微生态调节剂、中药),以及生物反馈治疗。药物治疗可分为两个步骤:首先解除粪块嵌塞,避免患儿再次进入粪便滞留和排便恐惧的恶性循环;然后立即启动维持治疗,使粪便松软、保证每次排便无痛苦,便于患儿做出自主排便的选择^[4]。

中医学认为便秘是儿科临床常见病证,既可以

收稿日期: 2018-10-29

第一作者: 张琪(1991—),女,硕士研究生,研究方向为中医儿科学。Tel: 17302260775 E-mail: 1617351244@qq.com

*通信作者: 胡思源,教授,博士生导师,主要研究方向为中药新药临床评价方法学。Tel: (022)27986262 E-mail: husiyuan1963@sina.com

作为症状呈现,也可视为一个独立疾病。其发病多与饮食不节、情志失调、素体实热或正气虚弱等因素有关。临床主要证候类型包括食积便秘、燥热便秘、气滞便秘、血虚便秘等。治疗上以润肠通便为主要原则,具体疗法包括攻积泄热、润燥软坚、下气破结、益气养血等,可根据病因与兼证选择不同的治法^[5]。

1 临床定位

应根据药物的组方特点、临床应用经验和既往研究结果,明确药物的临床定位。用于儿童FC中药品种的临床试验定位可以分为两类:一是定位于短期治疗改善便秘症状或中医证候(包括解除粪便嵌塞),解除患儿的排便痛苦;二是定位于长期治疗防止粪便再积聚(便秘复发)。

2 试验总体设计

儿童FC中药临床试验,尤其是确证性试验,应采用随机双盲、安慰剂和(或)阳性药平行对照、有效性检验、多中心临床研究的设计方法。定位于防止粪便再积聚的试验,因治疗时间长,可以考虑在双盲试验后,设计一个开放的扩展试验。(1)对照:因儿童FC延迟治疗一般不会产生严重后果,且有疗效确切的阳性药,如聚乙二醇、乳果糖等^[6-7],推荐采用安慰剂对照,或包括安慰剂和阳性药在内的三臂试验设计。定位于解除粪便嵌塞的试验,可以考虑单用阳性药对照。(2)随机与分层:FC可发生于儿童任一年龄段,若入选的年龄跨度较大,为保证入选患儿数量的年龄段比例可控,建议参考罗马IV标准^[1],按照6个月~3岁(<4岁)、4~11岁(<12岁)、12~17岁(<18岁)做随机化分层。(3)盲法:为避免偏倚,建议采用双盲法。如试验药与对照药在规格与使用方法等不相同,可以考虑采用双模拟技术。但需注意,试验用药总量应适应受试患儿的年龄段特点。(4)样本量估算:FC属于儿童成人共患疾病,对于申请扩大儿童用药人群的品种,其有效性评价所需要的样本量估算,可以借鉴成人和儿童的前期临床研究数据。

3 诊断标准

3.1 西医诊断标准

儿童FC主要基于典型的病史和体格检查做出临床诊断,一般不需要其他理化检查。其诊断标准,建议采用罗马IV标准(以4岁为界分为婴儿/幼儿FC和儿童/青少年FC)^[1]、《巴黎儿童便秘术语共识》(PACCT,没有年龄限制)^[8]等。

3.2 中医疾病与辨证诊断标准

小儿便秘的中医诊断,主要依据大便秘结不通的临床症状。其辨证标准,建议参照《中医儿科学》制定^[5]。

3.2.1 食积便秘证 主症:大便秘结。兼症:①脘腹胀满;②不思饮食;③恶心呕吐;④口臭;⑤手足心热;⑥小便黄少。舌脉指纹:①舌质红;②苔黄厚;③脉沉有力,指纹紫滞。

具备主症+兼症至少3项,参考舌脉指纹,即可辨证。

3.2.2 燥热便秘证 主症:①大便干结;②排便困难、甚至便秘不通。兼症:①面赤身热;②腹胀或痛;③口干口臭;④口舌生疮;⑤小便短赤。舌脉指纹:①舌质红;②苔黄燥;③脉滑实,指纹紫滞。

具备主症+兼症至少3项,参考舌脉指纹,即可辨证。

3.2.3 气滞便秘证 主症:大便秘结,欲便不得。兼症:①胸胁痞满;②腹胀疼痛;③暖气频作。舌脉指纹:①舌质红;②苔薄白;③脉弦,指纹滞。

具备主症+兼症至少2项,参考舌脉指纹,即可辨证。

3.2.4 血虚便秘证 主症:大便干结,艰涩难下。兼症:①面白无华;②唇甲色淡;③心悸目眩。舌脉指纹:①舌质淡嫩;②苔薄白;③脉细弱,指纹淡。

具备主症+兼症至少2项,参考舌脉指纹,即可辨证。

4 受试者的选择与退出

4.1 受试人群与入选标准

受试人群可以是符合儿童FC诊断标准和适应证候标准的6个月~17岁(<18岁)的儿童人群。定位于改善小儿便秘症状或证候者,受试人群应只要求符合中医疾病及证候诊断标准。

制定入选标准时,应注意以下几点:(1)短期治疗改善便秘症状的试验,一般应限定儿童FC的病程和病情,建议选择病程在3个月以内、无粪便嵌塞者;(2)以解除粪便嵌塞为目标的试验,应将直肠指诊或腹部触诊证实有粪便嵌塞,作为纳入标准;(3)若将自主排便(SBM)频次或以其定义的“治疗成功”作为主要评价终点者,入选时需要给予限制,如每周<3次;(4)根据试验药物的安全性特点和作用机制,可以考虑不选择或不首先选择婴儿期FC患者,也可以分步骤由大至小的年龄段顺序开展试验。青春期儿童药物用法用量与成人基本相同,也可以考虑将入选年龄限定在14岁以内。

4.2 排除标准

与儿童FC疾病相关的病例排除标准,主要包括:(1)潜在的器质性病因所致的便秘患儿,如乳糜泻、肠梗阻、先天性巨结肠、囊性纤维化、胃肠道畸形;(2)与肌肉、骨骼或神经系统疾病相关的显著发育迟滞进而影响胃肠功能所致的便秘患儿;(3)继发于内分泌(如甲状腺功能减退症)、代谢、神经、组织器官、自身免疫疾病或腹部手术、药物等因素所致的便秘患儿;(4)有便秘的报警征象(体征、症状和诊断线索)^[9],可能患有导致便秘的潜在疾病的患儿;(5)存在需要特殊护理的、可能会影响患儿试验的能力或者混淆研究结果的、严重的慢性疾病,如尿石症、肾盂输尿管连接部狭窄、镰状细胞病、脑瘫、肝、造血、肾性疾病及精神类疾病(如自闭症);(6)应用骶神经刺激术(SNS),或通过盲肠造口术或阑尾造口术进行顺序节制性灌肠(ACE)的患儿。此外,正在合并使用已知影响胃肠动力药物者,不设导入期的试验,应考虑排除。

4.3 受试儿童退出(脱落)标准

包括研究者决定退出与受试儿童自行退出两个方面。过去常用的病例剔除标准(如随机化后发现严重违反入选或排除标准或未使用试验药物),从指导研究者操作角度考虑,应划入研究者决定退出范畴。儿童FC属于功能性疾病,确诊需用排除诊断法,如治疗观察中发现了器质性病因,研究者应及时决定其退出试验。

5 疗程

短期治疗改善便秘症状的中药试验,疗程可设计为3 d~2周。长期治疗防止便秘复发的试验,疗程至少需要4~8周(双盲试验必须),甚至更长^[10-11]。

6 基础治疗和合并用药

筛选时,研究者应对患儿及其监护人进行一般指导。主要包括:(1)解除心理障碍,鼓励患儿乐于排便;(2)建立良好的排便习惯,幼儿餐后蹲厕3~5 min,主动尝试排便(>4岁);(3)合理安排饮食,以保证正常的水和膳食纤维的摄入量(也可以不改变饮食习惯)。

试验期间,不得使用阿片类(如可待因)、钙剂、可乐定、抗胆碱药(如阿托品)、非保钾利尿剂等可能对儿童FC有影响的药物。长期试验,应允许使用补救药物(rescue medication),但不得使用其他中、西药泻剂。补救药物的应用,一般限定在至少3 d无SBM^[10],临床常用磷酸钠、盐水或矿物油灌肠,开塞露、比沙可啶栓剂直肠用药,或口服聚乙二醇4000、

比沙可啶、匹可硫酸钠制剂等^[12-13]。

7 有效性评价

7.1 有效性评价指标

儿童FC中药临床试验的有效性评价,应根据不同的临床定位和儿童的年龄段特点,合理选择主要指标。定位于短期治疗改善便秘症状的试验,可以选择用药后SBM应答率^[10],或便秘症状疗效或中医证候疗效,或成功解除嵌塞,作为主要终点;定位于长期治疗防止粪便再积聚的试验,建议以“治疗成功”为主要终点。

次要终点可以根据目标定位、试验阶段和疗程酌情选用。包括:(1)排便次数、粪便性状、排便疼痛、大便失禁次数、憋便次数和腹痛等单项症状;(2)中医证候疗效;(3)补救药物的使用次数;(4)排便起效时间;(5)耐受不良患儿比例等。对于年长儿童,也可以将完全自主排便次数(CSBMs)作为次要指标之一。

7.2 终点指标的定义与疗效评价标准

7.2.1 SBM 定义为排便前24 h内无口服泻剂或灌肠剂诱导的1次排便。

7.2.2 SBM 应答 定义为每周SBM ≥ 3 次,且较基线增加至少1次。

7.2.3 便秘症状有效 定义为基于中医证候的《症状体征分级量化标准》(见表1)中的主症计分和减少至少50%。

7.2.4 中医证候疗效评价标准 临床痊愈:证候积分减少率 $\geq 90\%$;显效:90% $>$ 证候积分减少率 $\geq 60\%$;有效:60% $>$ 证候积分减少率 $\geq 30\%$;无效:证候积分减少率 $< 30\%$ 。其中,证候积分减少率=[(治疗前证候积分和-治疗后证候积分和)/治疗前证候积分和]。

7.2.5 成功解除嵌塞 定义为直肠穹窿空虚或者只有少量粪便。在腹部检查发现存在粪便嵌塞的病人中,则定义为左下腹肿块的清除及直肠穹窿空虚^[14]。

7.2.6 治疗成功 既往文献多基于SBM频次定义,如SBM ≥ 3 次/周,无大便失禁^[15]。最近,罗马基金儿童临床试验小组委员会将其定义为“在长期维持试验的最后4周中有3周(包括治疗结束前1周),最多只符合1条FC的罗马IV标准^[11]。试验设计中,均可参照执行。

7.2.7 粪便性状的评价 建议采用Bristol分型图谱^[16-17],Bristol粪便性状分类共7种。①坚果状便:硬邦邦的小块块,像兔子粪便;②干硬状便:质地较

硬,多个小块粘在一起,呈香肠状;③有褶皱便:表面布满裂痕,呈香肠状;④香蕉样便:质地较软,表面光滑,呈香肠状;⑤软便:质地如软的半固体,小块的边缘呈不平滑状;⑥略有形状的便:无固定外形的粥状;⑦水状便:水状,完全不含固体物的液体。

7.2.8 疼痛的评价 可以采用 Wong-Baker 疼痛评

价图谱^[18-19],或视觉模拟评分(VAS)。

7.2.9 排便起效时间 定义为治疗后第1次出现 SBM 的时间。

7.2.10 耐受不良 定义为用药后出现恶心、呕吐、腹胀/胀气、疼痛/肠痉挛或稀水便(Bristol 分型⑥~⑦)等消化不良事件。

表 1 基于证候的症状分级量化标准

Table 1 Quantitative and classified standard of symptoms in TCM syndrome

症状体征	症状分级			
	正常	轻	中	重
主症 排便时间	1~2 d 1次	3 d 1次	4~5 d 1次	5 d 以上 1次
大便性状	Bristol ④~⑦	Bristol ③	Bristol ②	Bristol ①
排便困难	排便通畅	排便不畅,有一定困难	排便困难,需用力、屏气	排便困难,需助排
大便失禁	无		有	
兼症 脘腹胀满	无	偶有,每周 1~3 d	时有,每周 4~6 d	经常,每天都有症状
不思饮食	无	不思进食	厌恶进食	拒食
恶心呕吐	无	恶心	每周呕吐数次	几乎每日均有呕吐
口燥咽干	无	轻微口燥咽干	口燥咽干,饮水可暂缓解	口燥咽干欲饮水
口干口臭	无	轻微口臭	近旁可闻及口臭	口臭令人难近
手足心热	无	手足心热	手足心灼热	五心烦热
小便黄少	无	尿色偏黄	尿量或次数减少,色黄	尿量或次数明显减少,色深黄
神疲乏力	无	精神不振,可坚持学习、生活	精神乏力,勉强支持学习、生活	精神萎靡,难以坚持学习、生活
暖气	无	偶有,每周数次	时有,每日数次	经常,每日频作
口舌生疮	无	有		
胸胁痞满	无	有		
心悸	无	有		
头晕目眩	无	有		

8 安全性观察

8.1 儿童 FC 中药可能的不良反应

应根据试验药物的特点和前期安全性研究基础(包括同类品种),对可能的毒性靶器官或具有儿童针对性的安全性指标,进行密切观察。治疗小儿便秘的中药多数含有蒽醌类成分(如大黄、芦荟、番泻叶、何首乌、决明子、虎杖),其所致肝损伤近年来屡见报告^[20],临床试验中应引起足够的重视。

8.2 安全性观测指标

儿童 FC 中药临床试验,除《中药新药临床研究一般原则》^[21]要求的临床不良事件、血常规和尿常规、肝肾功能、心电图等通用安全性指标外,还应根据儿科特点、处方及目标定位、临床前毒性试验结果等,选择具有针对性的观测指标。定位于长期维

持治疗儿童 FC 的药物,有两点建议:(1)药物含有蒽醌类成分,建议适当增加肝功能检测的频次。(2)长达 3 个月以上的临床研究,建议增加身高和体质量、Tanner 青春期性征发育分期^[22]等儿童生长发育指标。

9 试验流程

9.1 导入期

若以 SBM 频次及其定义的“治疗成功”为主要终点,为洗脱药物和稳定基线,一般需要设计 1~2 周的导入期;以成功解除嵌塞为主要终点,一般无需设计导入期。有研究表明,对 FC 患儿在维持治疗前解除粪便嵌塞,其治疗反应优于未解除嵌塞者^[23]。因此,对于长期试验,在导入期后、用药前可以采取解除嵌塞治疗措施,一般口服泻剂或灌肠治

疗3 d。

9.2 治疗观察期

防止粪块再积聚的试验,可以分双盲和开放两个试验阶段设计。双盲试验的疗程至少4~8周,可以每2周设置1个访视时点;接下来的扩展试验可以设计4~10个月(补齐6~12个月^[10-11]),一般每4~8周设置1个访视时点。解除粪便嵌塞的试验,治疗观察期仅需3~6 d。此外,改善小儿便秘症状或证候的试验,疗程可以设计为3~6 d,或1~2周。疗程2周的试验,可以每周设计1个访视时点。

9.3 随访期

长期试验,应设计停药后随访(来院或电话)。短期试验,因选择的FC患儿病情较轻、病程较短,也可以考虑设计停药后随访。随访一般在停药1~2周以后进行,为期1~4周。

10 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》,并明确日志卡的注意事项及日志卡问题的完整说明。根据有效性评价需要,患儿和(或)其监护人应在日志中,选择并及时记录以下内容:每日的SBM情况、大便性状、排便疼痛、FI次数、憋便次数、腹痛,以及用药、补救药物使用和如厕训练等情况。

11 总结

本文简要介绍了儿童功能性便秘的流行病学、诊断、治疗等方面的国内外新认识,重点阐述了用于本病的中药临床试验的临床定位、总体设计、诊断标准、受试者选择、评价方法及试验流程等关键技术要素,指出了试验实施中的注意事项,以期为用于儿童功能性便秘的中药临床研究制定科学、合理的方案设计提供参考。

参考文献

[1] 方秀才,侯晓华主译.罗马IV功能性胃肠病肠-脑互动异常[M].北京:科学出版社,2016.

[2] Koppen I J N, Vriesman M H, Saps M, et al. Prevalence of functional defecation disorders in children: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Pediatr, 2018, 198: 121-130.

[3] 张树成.小儿功能性便秘的流行病学调查、功能分类及部分类型的病理生理基础研究[D].沈阳:中国医科大学,2008: 25-30.

[4] Koppen I J N, Benninga M A, Tabbers M M, et al. Management of functional constipation in children: therapy in practice [J]. Pediatr Drugs, 2015, 17: 349-360.

[5] 马融.全国中医药院校规划教材·中医儿科学[M].第

十版.北京:中国中医药出版社,2016.

[6] Chen S L, Cai S R, Deng L, et al. Efficacy and complications of polyethylene glycols for treatment of constipation in children: a meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93: e65.

[7] Maydeo A. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic constipation: result of a systematic [J]. J Indian Med Assoc, 2010, 108(11): 789-792.

[8] Benninga M, Candy D C, Catto-Smith A G, et al. The Paris consensus on childhood constipation terminology (PACCT) group [J]. J Ped Gastroenterol Nutr, 2005, 40 (3): 273-275.

[9] Tabbers M M, Dilorenzo C, Berger M Y, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN [J]. J Ped Gastroenterol Nutr, 2014, 58(2): 258-274.

[10] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (Draft) [EB / OL]. (2014-02-20) [2015-03-01]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162134.

[11] Koppen I J N, Benninga M A, Saps M, et al. Recommendations for pharmacological clinical trials in children with functional constipation: The Rome foundation pediatric subcommittee on clinical trials [J]. Neurogastroenterol Mot, 2018, 30: e13294.

[12] Di Nardo G, Aloï M, Cucchiara S, et al. Bowel preparations for colonoscopy: an RCT [J]. Pediatrics, 2014, 134(2): 249-256.

[13] Jordan-Ely J, Hutson J M, Southwell B R. Disimpaction of children with severe constipation in 3-4 days in a suburban clinic using polyethylene glycol with electrolytes and sodium picosulphate [J]. J Paed Child Health, 2015, 51(12): 1195-1198.

[14] Youssef N N, Peters J M, Henderson W, et al. Dose response of PEG 3350 for the treatment of childhood fecal impaction [J]. J Pediatr, 2002, 141(3): 410-414.

[15] Wojtyniak K, Horvath A, Dziechciarz P, et al. Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in the management of functional constipation in children: a randomized trial [J]. J Pediatr, 2017, 184: 101-105.

[16] 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.

[17] Mínguez P M, Benages M A. The Bristol scale—a useful system to assess stool form [J]. Rev Esp Enferm Dig

- (Madrid), 2009, 101(5): 305-311.
- [18] Wong D L, Baker C M. Pain in children: comparison of assessment scales [J]. *Pediatr Nurs*, 1988, 14(1): 9-17.
- [19] Garra G, Singer A J, Taira B R, et al. Validation of the Wong -Baker FACES Pain Rating Scale in Pediatric Emergency Department Patients [J]. *Acad Emerg Med*, 2010, 17(1): 50-54.
- [20] 李丰衣, 李 筠, 肖小河. 中药药物性肝损害的研究现状 [J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(3): 265-269.
- [21] 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) [2018-10-03]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1616/134582.html>.
- [22] 胡思源, 钟成梁, 杨 娜. 关于儿童中药新药临床试验设计与评价特殊性的几点思考 [J]. *中医杂志*, 2013, 54(9): 806-808.
- [23] Tabbers M M, Boluyt N, Berger M Y, Benninga MA. Clinical practice: diagnosis and treatment of functional constipation [J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170: 955-963.