

儿童特应性皮炎药物随机对照试验设计要素的文献研究

晋黎^{1,2}, 胡思源^{1,2*}, 朱中一^{1,2}, 蔡秋晗^{1,2}, 李梅芳^{1,2}, 郇涵^{1,2}, 蔡莉莉^{1,2}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

2. 国家针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘要: 目的 系统评估儿童特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)药物临床试验的设计要素,为不同试验结果的比较提供一定的可行性。方法 系统检索PubMed、Cochrane及EMbase数据库,纳入儿童AD的随机对照临床研究的英文文献。结果 共收集994篇文献,最终纳入18篇文献。试验目的主要为控制皮损症状、减少/预防复发、缓解患者瘙痒症状或改善生活质量等;均采用随机、安慰剂对照;诊断标准中7项采用Hanifin&Rajka标准;干预措施中局部治疗5项,系统治疗13项;6项设计了导入期;9项设计了随访;主要评价指标中,联合皮肤病变范围、皮损严重程度、瘙痒程度和睡眠情况12项,次要评价指标中,联合皮损严重程度、瘙痒程度和睡眠情况5项、生活质量5项等。皮损严重程度评价量表中采用特应性皮炎积分指数(scoring of atopic dermatitis, SCORAD)量表12项、湿疹面积及严重程度指数(eczema area and severity index, EASI)量表4项、患者湿疹自我检查(patient oriented eczema measure, POEM)量表4项、研究者的整体评价法(investigator's global assessment, IGA)5项;生活质量评价标准中主要为儿童皮肤病生活质量指数(children's dermatology life quality index, CDLQI)量表,占6项;安全性评价中,13项有不良事件/不良反应观察设计。结论 纳入研究的文献信息完善、质量较高,结果涵盖了儿童AD临床研究设计的基本要素,为药物治疗AD的临床试验设计及评价提供思路和方法。

关键词: 特应性皮炎; 儿童; 随机对照试验; 试验设计; 设计要素

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)01-0206-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.01.023

A literature research on design elements in randomized controlled trials of children with atopic dermatitis

JIN Li^{1,2}, HU Si-yuan^{1,2}, ZHU Zhong-yi^{1,2}, CAI Qiu-han^{1,2}, LI Mei-fang^{1,2}, LI Han^{1,2}, CAI Li-li^{1,2}

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the design elements of clinical trials of children with atopic dermatitis (AD), and to provide a certain feasibility for the comparison of different trial results through standardized trial design. **Methods** The PubMed, Cochrane and EMBASE databases were systematically searched, and English literatures of randomized controlled clinical studies on children with AD were included. **Results** A total of 994 articles were collected, and 18 articles were finally included. The purpose of all studies was to control skin lesion symptoms, reduce/prevent recurrence, relieve patients' pruritus symptoms or improve quality of life, etc., randomized, placebo-controlled, 13 Use superiority test for 16 projects, double-blind design for 16 projects and seven of the diagnostic criteria were mostly Hanifin & Rajka criteria, five of the interventions included local treatment and 13 systemic treatment, 6 were designed for the lead-in period, 9 were designed for follow-up, among the main evaluation indicators, combined skin 12 items of lesion range, severity of skin lesions, degree of itching and sleep status, secondary evaluation refers to 5 items of combined skin lesion severity, degree of itching and sleep status, 6 items of certain laboratory examination indicators, five items of quality of life. In the damage severity evaluation scale, 12 items on the atopic dermatitis score index (SCORAD) scale, four items on the patient eczema self-examination scale (POEM) scale, 5 items on the investigator's overall assessment method (IGA), eczema area and There are 4 Severity Index (EASI) scales, and the main quality of life evaluation standard is the CDLQI scale, accounting for 6 items; in the safety

收稿日期: 2021-10-20

基金项目: 国家科技部“十三五”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”课题(2020ZX09201-008)

作者简介: 晋黎(1984—),女,博士研究生在读,主治医师,主要从事儿科临床及中药临床评价研究。E-mail: jinli95@126.com

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

evaluation, 13 items have adverse events/adverse reaction observation designs, and 17 studies have passed the review of the ethics committee. **Conclusion** The literature information were perfect and high quality, which cover the basic elements of the AD clinical research design for children and provide ideas and methods for designing and evaluating for clinical trial of pediatric atopic dermatitis. **Key words:** atopic dermatitis; child patients; randomized controlled trials; trial design; design elements

特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病, 患者往往伴有剧烈瘙痒, 生活质量受到严重影响, 世界大多数国家多达 20% 的儿童与 2%~8% 的成年人受到影响, 通常也是其他特应性疾病 (如过敏性鼻炎、哮喘、食物过敏) 的第一步^[1-2], 多发生于儿童时期, 并有广泛的症状和体征, 导致严重的功能障碍, 限制患儿日常生活、活动能力, 造成社会心理的痛苦和耻辱^[3-4]。目前多数研究者认为 AD 是一种多因素疾病, 其发病主要认为是遗传和环境综合作用而导致皮肤屏障功能障碍、免疫失调和皮肤微生物群失调的结果^[5]。

近几年, 国内儿童 AD 的临床研究文献很多, 但试验设计差异较大^[6-9], 给试验结果评估及二次文献研究带来了不利影响。为此, 本课题组系统检索了 2015—2020 年以来发表在国外期刊中的相关英文文献, 对其试验设计要素进行归类整理, 以期通过今后的标准化临床研究设计, 为不同试验结果之间的比较提供可行性数据支撑。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

(1) 明确诊断为 AD; (2) 受试者为儿童; (3) 干预措施为药物; (4) 类型为随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT); (5) 语种为英语。

1.2 排除标准

(1) 重复发表的文献; (2) 非临床 RCT; (3) 非药物试验; (4) 试验设计错误或无法提取信息。

1.3 检索策略系统检索

检索 PubMed、Cochrane 和 EMBASE 3 大英文数据库中的临床研究文献, 时间为 2015—2020 年。检索词: “atopic dermatitis” “atopic eczema” “AD” “AE” “random” “RCT” “child” 等。根据每个数据库检索规则的不同分别进行检索。以 PubMed 为例, 具体检索式如下:

#1 dermatitis, atopic [Mesh]
#2 atopic dermatitides [Ti/Ab]
#3 atopic dermatitis [Ti/Ab]
#4 dermatitides, atopic [Ti/Ab]

#5 neurodermatitis, atopic [Ti/Ab]

#6 atopic neurodermatitides [Ti/Ab]

#7 atopic neurodermatitis [Ti/Ab]

#8 neurodermatitides, atopic [Ti/Ab]

#9 neurodermatitis, disseminated [Ti/Ab]

#10 disseminated neurodermatitides [Ti/Ab]

#11 disseminated neurodermatitis [Ti/Ab]

#12 neurodermatitides, disseminated [Ti/Ab]

#13 eczema, atopic [Ti/Ab]

#14 atopic eczema [Ti/Ab]

#15 eczema, infantile [Ti/Ab]

#16 infantile eczema [Ti/Ab]

#17 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16

#18 child* [Ti/Ab]

#19 teens [Ti/Ab]

#20 pedia* [Ti/Ab]

#21 teenager [Ti/Ab]

#22 adolescent [Ti/Ab]

#23 preschool [Ti/Ab]

#24 #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23

#25 random* [All Field]

#26 RCT [All Field]

#27 #25 OR #26

#28 #17 AND #24 AND #27

1.4 文献筛选、质量评价和资料提取

1.4.1 文献筛选 使用 NoteExpress 文献管理器由 2 位研究者独立阅读题目和摘要, 排除明显不符合纳入标准的研究, 并对可能符合的研究阅读全文, 确定是否真正符合纳入标准, 2 位研究者交叉核对, 如有分歧由第 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^[10]提供的偏倚评价量表进行质量评价, 包括 7 个条目: 随机序列产生、分配隐藏、受试者及研究人员的盲法、结局评估者的盲法、结果数据不完整、选择性报告结果及其他问题等。每个条目根据偏倚风险判断分为“低风险”“高风险”“风险不清楚”。

1.4.3 资料提取 内容包括作者、题目、试验设计、诊断标准、纳入排除标准、干预措施、合并用药、疗程、疗效指标、安全性评价、导入期及随访等信息。

2 结果

2.1 检索结果

共搜集文献 994 篇，其中 PubMed 361 篇，Cochrane Library 327 篇，EMbase 306 篇。筛除重复文献 212 篇；研究者仔细阅读题目及摘要，剔除非药物研究 253 篇、综述类 198 篇、非临床研究等 297 篇；剩余的文献阅读全文做进一步筛选，排除儿童和成人共同研究的文献 10 篇，排除有详细试验方案，未开展临床研究的文献 6 篇，最终纳入文献 18 篇^[11-28]。

18 项研究中，目标适应证均为儿童 AD 患者，共纳入 2059 例受试者（每项研究 48~367 例），年龄从出生至 19 岁，男、女分别 877、787 例（3 项^[14,25-26]纳入时性别比例未知）。

2.2 纳入研究的质量评价

18 篇文献总体偏倚风险较低，文献质量较高。12 篇（66.67%）描述了随机数字的产生方法，其中 8 篇^[13-14,18-21,26,28]（44.44%）为计算机产生，2 篇^[22,27]（11.11%）分别为卡片和信封抽签产生，1 篇^[23]（5.56%）借助随机数字表产生，1 篇^[24]（5.56%）为集中方案产生；14 篇^[11-14,18-24,26-28]（77.78%）使用分配隐藏，包括中心计算机网络、密闭信封、药房控制及交互式语音应答系统分配等；16 篇^[11-14,16-21,23-28]（88.89%）受试者及研究人员使用盲法，偏倚风险低，7 篇^[11-12,21,24,26-28]（38.89%）对评价者使用盲法，偏倚风险低，2 篇^[21,28]（11.11%）结果数据不完整的风险不清楚，5 篇^[21,24,26-28]（27.78%）研究发现选择性报告结果偏倚风险不清楚，17 篇^[12-28]（94.44%）存在的其他偏倚尚不清楚。见图 1、2。

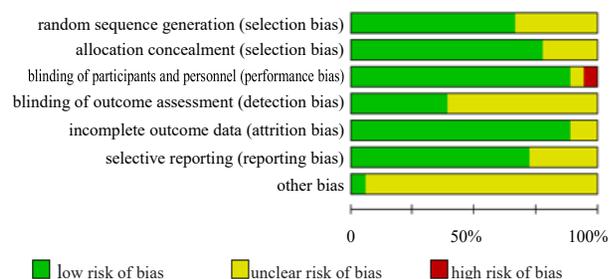


图 1 纳入研究的偏倚风险分析

Fig. 1 Analysis of bias risk of included studies

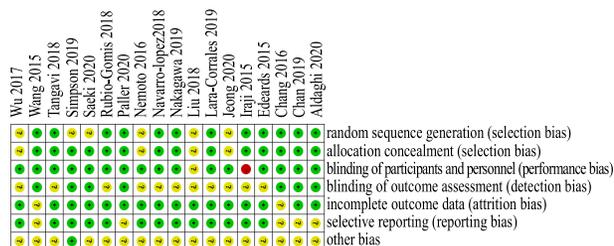


图 2 纳入研究的偏倚风险总结

Fig. 2 Summary of bias risk of included studies

3 结果分析

3.1 研究目的

明确的研究目的是保证临床试验成功的根本。全部研究的试验目的主要为控制皮损症状、减少/预防复发、缓解患者瘙痒症状或改善生活质量等。全部 18 项^[11-28]（100%）研究均有以控制 AD 皮损症状为试验目的，其中 4 项^[15,20,22-23]（22.22%）又以减少/预防 AD 复发为试验目的，8 项^[11,14-15,17-18,21,24,26]（44.44%）又以改善生活质量为目的；17 项^[11-14,16-28]（94.44%）均有以缓解患者瘙痒症状为研究目的。

3.2 研究总体设计

研究总体设计主要包括随机、对照、盲法、样本量估算、检验类型及参研中心等内容。全部 18 项^[11-28]（100%）均采用随机、安慰剂对照的方法；16 项^[11-14,16-21,23-28]（88.89%）采用双盲设计，开放标签^[15]、单盲各 1 项^[22]（各 5.56%）；多中心研究 8 项^[11-16,23-24]（44.44%），单中心 9 项^[18-22,25-28]（50.00%），双中心 1 项^[17]（5.56%）；有样本量估算 10 项^[13-14,19-24,27-28]（55.56%）；选择优效性检验设计 13 项^[11,14,17-21,23-28]（72.22%），差异性检验设计 5 项^[12,13,15,16,22]（27.78%）。

3.3 受试者的选择与退出

3.3.1 病例纳入标准 纳入标准包括如下几方面：

（1）按照文献纳入标准，18 项研究中 Hanifin & Rajka 标准 7 项^[12,17-22]（38.89%）；美国^[11,24]和日本^[13,16]皮肤病协会标准各 2 项（各 11.11%）；Williams^[15]和英国工作组诊断标准^[14]各 1 项（各 5.56%）；5 项^[23,25-28]（27.78%）既往已诊断为 AD。（2）患儿年龄下限为 0~12 岁，上限为 2~19 岁。（3）17 项（94.44%）研究对基线进行规定，9 项^[14,17,20-23,25-27]（50.00%）对特异性皮炎积分指数（scoring of atopic dermatitis, SCORAD）评分进行规定，其中 8 项^[14,17,20-22,25-27]（44.44%）规定 SCORAD 评分 ≥ 15；4 项^[11-13,24]

(22.22%) 要求研究者整体评估 (investigator's global assessment, IGA) 评分 ≥ 2 ; 4 项^[11-13,28] (22.22%) 对全身皮损体表面积 (body surface area, BSA) 评分进行限定, 要求 $5\% \leq \text{BSA} \leq 40\%$; 2 项^[11,13] (11.11%) 分别规定湿疹面积及严重程度指数 (eczema area and severity index, EASI) 评分 ≥ 16 或 21; 2 项^[11,24] (11.11%) 规定瘙痒 11 点数字评分法 (11-point numeric rating scale, NRS-11) 评分 ≥ 4 。(4) 有诊前治疗规定的 5 项^[11,14,16,20,22] (27.78%), 其中规定运用保湿润肤剂 3 项^[11,14,16] (16.67%)。(5) 15 项^[11-16,18,20-26,28] (83.33%) 明确要求签署知情同意书。

3.3.2 病例排除标准 全部 18 项研究均设计了排除标准。(1) 与病种有关标准 8 项 (44.44%): 7 项^[13,15-16,19,23,25,27] (38.89%) 排除干扰 AD 评估的其他皮肤病。(2) 全部 18 项均针对试验用药物进行排除: 17 项^[11-13,15-28] (94.44%) 排除影响试验药物有效性及安全性评价的其他药物, 分别有 8 项^[12,15,17-18,21,23,25,28] (44.44%)、6 项^[11-15,17] (33.33%)、5 项^[11-14,16] (27.78%) 排除近 2 周使用抗组胺药、钙调神经磷酸酶抑制剂、局部用糖皮质激素药, 11 项^[11-13,16,18,20,21,23,25,27-28] (72.22%)、13 项^[11-18,20,21,23,25,27] (72.22%)、7 项^[11-13,15-17,25] (38.89%) 排除近 4 周接受免疫抑制剂、系统用糖皮质激素、光照治疗, 3 项^[11-12,16] (16.67%) 排除近期使用生物制剂, 4 项^[11,20-21,25] (22.22%) 排除近期使用抗真菌、抗病毒、抗微生物等药。(3) 17 项^[11-21,23-28] (94.44%) 设计了通用排除标准: 10 项^[11,14-18,21,23,25-26] (55.56%) 排除合并其他系统疾病, 8 项^[11,13,16,18,20,24,26-27] 排除感染, 5 项^[15-16,23,25-26] (27.78%) 排除恶性肿瘤, 3 项^[12,19,26] (16.67%) 排除实验室检查结果异常。

3.3.3 退出 (脱落) 标准 18 项研究中, 2 项^[12,14] (11.11%) 研究设计了退出 (脱落) 标准, 但 17 项^[11-26,28] (94.44%) 有退出/脱落病例的描述, 1 项^[27] (5.56%) 在整个试验期间无人退出研究方案。17 项^[11-26,28] (94.44%) 中均有研究者决定退出, 包括失访、资料不全无法提取数据、出现不良事件、依从性差、中途破盲病例、服用违禁药物及病例入选后违反纳入排除标准等。17 项^[11-26,28] (94.44%) 中存在自行退出, 包括不再接受用药及检测而失访者、不愿意或不可能继续进行临床试验者及未明显起效监护人要求退出等。

3.4 干预措施

纳入的 18 项研究中, 局部治疗 5 项^[12,14-16,23]

(27.78%), 系统治疗 13 项^[11,13,17-22,24-28] (72.22%)。局部治疗中磷酸二酯酶 IV 抑制剂^[12,16]、局部类固醇^[15,23]药物各 2 项 (各 11.11%), 局部用异丙酸钠 1 项^[14] (5.56%)。系统治疗中益生菌 5 项^[17,20-21,25,27] (27.78%), 生物制剂 3 项^[11,24,26] (5.56%), 维生素 D^[19,27]、系统用激素^[18,28]各 2 项 (各 11.11%), 免疫抑制剂^[22]、Janus 激酶抑制剂^[13]各 1 项 (各 5.56%)。有基础治疗设计 8 项^[11,14-15,18,20-21,23,27] (44.44%), 包括修复皮肤屏障和保湿等基础治疗措施, 如润肤保湿剂。有合并用药设计 5 项^[13-14,17,21,24] (27.78%), 主要针对患儿无法忍受的 AD 症状或皮损继发感染者, 如使用抗组胺药、外用类固醇、糖皮质激素等。

3.5 疗程

试验疗程多与疾病发生发展规律、试验用药物作用特点、用药目的及观察指标等有关, 18 项研究疗程 2~24 周, 疗程 2 周 1 项^[16] (5.56%), 4 周 2 项^[12-13] (11.11%), 6 周 1 项^[18] (5.56%), 8 周 4 项^[17,22,27-28] (22.22%), 12 周 3 项^[14,20,25] (16.67%), 3 个月 2 项^[19,21] (11.11%), 16 周 2 项^[11,24] (11.11%), 18 周 1 项^[23] (5.56%), 24 周 2 项^[15,26] (11.11%)。

3.6 导入期与随访

设计导入期的目的是为了稳定基线、洗脱药物。6 项^[11,12,14-15,24,28] (33.33%) 设计了导入期, 时长 2 d 至 9 周, 其中 1 项^[12] (5.56%) 2~30 d, 1 项^[15] (5.56%) 1 周以内, 1 项^[28] (5.56%) 2 周, 1 项^[14] (5.56%) 4 周, 1 项^[11] (5.56%) 35 d, 1 项^[24] (5.56%) 9 周。随访的目的是为了观察药物对 AD 的远期疗效、疗效稳定性、疾病复发情况等, 9 项^[11-12,15-16,20-22,24,26] (50.00%) 设计了 1~24 周的随访, 1 项^[16] (5.56%) 1 周, 1 项^[12] (5.56%) 2 周, 2 项^[21-22] (11.11%) 1 个月, 4 项^[11,15,20,24] (22.22%) 12 周, 1 项^[26] (5.56%) 24 周。

3.7 有效性评价

3.7.1 有效性指标 有效性指标均围绕患儿的自觉症状 (瘙痒程度、睡眠情况)、客观体征 (皮损严重程度、皮损面积)、生活质量、研究者的整体评价、其他药物需求量、某些实验室检查指标等制定。全部 18 项研究均设 2~5 项疗效指标, 主要评价标准中, 联合皮损严重程度、皮损面积、瘙痒程度、睡眠情况 12 项^[14,17-23,25-28] (66.67%); 联合皮损严重程度、皮损面积 4 项^[13,16,24,26] (22.22%); 研究者的整

体评价 5 项^[11-12,15-16,24](27.78%);生活质量 2 项^[21,26](11.11%);实验室检查指标、其他药物需求量、单纯瘙痒程度各 1 项^[19-20,24](各 5.56%)。在次要评价标准中,联合皮损严重程度、瘙痒程度和睡眠情况 4 项^[11-12,24,26](22.22%);某些实验室检查指标 6 项^[18-21,25,28](33.33%);生活质量 5 项^[11-12,14-15,17](27.78%);瘙痒程度 4 项^[11-14](22.22%);皮损面积 3 项^[11-13](16.67%);其他药物使用量 3 项^[14,17,25](16.67%);睡眠情况 2 项^[14,28](11.11%)。此外,以疾病复发中位时间或次数为次要评价指标 2 项^[15,17](11.11%)。

3.7.2 指标评价标准(方法) 皮损严重程度、皮损面积、瘙痒程度、睡眠情况、生活质量、研究者的整体评估、其他药物使用量、某些实验室检查指标等直接反映了患者病情的严重程度。评价时分别有 12 项^[14,17-23,25-28](66.67%)采用 SCORAD 量表,4 项^[11-12,24,26](22.22%)采用患者湿疹自我检查(patient oriented eczema measure, POEM)量表,5 项^[11-12,15-16,24](27.78%)采用 IGA,4 项^[13,16,24,26](22.22%)采用 EASI 量表进行评分;生活质量评价标准中儿童皮肤病生活质量指数(children's dermatology life quality index, CDLQI)量表 6 项^[11,14-15,21,24,26](33.33%)、皮炎生活质量指数问卷(infants' dermatitis quality of life index, IDQOL)量表 3 项^[14-15,17](16.67%)、家庭皮肤病生活质量指数(family dermatology life quality index, FDLQI)、皮肤病学生活质量指数(dermatology life quality index, DLQI)及皮炎家庭生活影响指数(dermatitis family impact questionnaires, DFI)各 1 项^[17,21,26](各 5.56%),瘙痒程度除在 SCORAD 和 POEM 量表中评价外,分别有 2 项^[11,24](11.11%)采用 NRS-11、1 项^[12](5.56%)采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)、1 项^[13](5.56%)采用患者报告或研究者调查的瘙痒评分、1 项^[14](5.56%)瘙痒 4 分制严重程度量表、1 项^[16](5.56%)瘙痒 5 分制严重程度量表等进行评分,3 项^[11-13](16.67%)采用 BSA 单独对皮损面积进行评分,以实验室检查指标水平高低为标准进行评价一般与试验目的(如维生素 D、褪黑色素及益生菌补充剂治疗 AD)以及与 AD 有相关性的一些指标[如血清免疫球蛋白 E、血清高敏-C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)和嗜酸性粒细胞等]有关,以药物需求量为标准进行评估一般是以疾病复发或加重时使用抢救药(如类固醇药物)的次数或数量

进行评价。

3.7.3 疗效评定标准 5 项^[11-12,15-16,24](27.78%)研究定义 AD 治疗成功为 IGA 评分减至 1 或 0 或相对于基线改善 2 分及以上,3 项^[11,13,24](16.67%)定义 AD 病情改善为 EASI 评分相对于治疗之前减少 75%,2 项^[11,24](11.11%)定义 AD 治疗有效为 NRS 评分相对于基线改善 3 或 4 分及以上,1 项^[23](11.11%)研究定义 AD 病情缓解为 SCORAD 评分 < 5 或相对于治疗前改善 ≥ 75%,1 项^[23]研究定义 AD 病情复发为 SCORAD 评分 > 5 或 ≥ 25%初始 SCORAD 评分。

3.8 安全性评价

安全性评价标准主要包括选择不良事件/不良反应、实验室检查等。18 项研究中,有不良事件/不良反应观察设计 13 项^[11-17,20-21,23-26](72.22%),实验室安全性指标检查设计 4 项^[12-13,16-17](22.22%)。

3.9 试验结果的分析

全部研究中 17 项^[11-18,20-28](94.44%)研究获得了阳性结果,干预措施为局部用磷酸二酯酶 IV 抑制剂^[12,16]、局部用类固醇^[15,23]药物各 2 项(各 11.11%),局部用异丙酸钠 1 项^[14](5.56%);系统用益生菌 5 项^[17,20-21,25,27](27.78%)、生物制剂 3 项^[11,24,26](16.67%)、激素 2 项^[18,28](11.11%),维生素 D 补充剂^[27]、免疫抑制剂^[22]、Janus 激酶抑制剂^[13]各 1 项(各 5.56%)。1 项^[19](5.56%)研究未得到阳性结果。以上试验结果可能会为阳性对照药的选择提供参考。

3.10 伦理学要求

全部研究中 17 项^[11-16,18-28](94.44%)研究通过伦理委员会审查,有伦理批件号说明者 6 项^[11,18,20,25,27-28](33.33%)。

4 讨论

本研究系统评价了自 2015 年以来儿童 AD 药物临床 RCT 的英文文献,所纳入的文献信息完善、质量较高,试图为中药治疗儿童湿疹/特应性皮炎临床随机对照试验的设计与评价提供方法和思路。通过归纳和提炼,分析出临床试验设计与评价相关的技术要点,主要包括:(1)研究目的应为控制 AD 皮损症状,减少/预防 AD 复发,缓解患者瘙痒症状或改善生活质量等;(2)试验总体设计应采用随机、对照、盲法、多中心研究的方法,推荐采用安慰剂对照,也可选择阳性药对照;(3)诊断标准建议采用 Hanifin & Rajka 标准;(4)纳

入标准中,应对基线进行规定(如 IGA \geq 2 或 NRS-11 \geq 4 或根据病情轻重对 SCORAD 评分进行规定);(5)排除标准中,主要排除需要与 AD 鉴别的其他皮肤病,以及近期服用可能影响有效性或安全性的药物者;(6)试验流程,疗程一般建议设为 8~12 周,以减少/预防 AD 复发为目的的试验,可设计 12~24 周,甚至考虑更长的疗程^[15,20,22-23],建议设 2~5 周的导入期,根据研究目的不同,也可设计 12 周左右的随访;(7)主要有效性评价指标应为 AD 病情严重程度(包括皮肤病变范围、皮损严重程度、瘙痒程度和睡眠情况等)、研究者整体评估,主要指标的评价标准多为 SCORAD 量表、IGA 评分法, EASI 量表等,单纯评价瘙痒程度可选择 NRS-11 或 VAS 评分,此外对于生活质量评价指标则建议根据患儿年龄选择合适量表评价;(8)安全性评价主要选择临床不良事件/不良反应、实验室检查等常规指标,重点观察试验用药相关的不良反应;(9)伦理学要求,任何试验启动前,均应获得伦理委员会的批准。这些技术要点,基本包括了儿童 AD 药物随机对照试验设计的核心内容,具有较高的借鉴价值。

此外值得注意的是:①本研究是在制定《中药临床试验设计与评价技术指南湿疹/特应性皮炎》指南^[29]下完成,而湿疹与 AD 并不完全相同。湿疹是由多种内外因素引起的具有明显渗出倾向的皮肤炎症反应,也是以形态学命名的一类慢性皮肤疾病,临床以多样性皮损、剧烈瘙痒、易复发为特征。AD 则是一种与遗传过敏性体质有关的慢性、复发性、炎症性皮肤病,临床表现为瘙痒、多形性皮损,其特征为本人或家族中可见明显的“特应性”^[30-32]。因此,湿疹类疾病范围更加广泛,AD 是最常见的一种^[33]。②关于中药适应证问题。局部用中药的适应证,一般可以在急性、亚急性或慢性湿疹分类中选择,或选择局限性湿疹,而不指定、但需排除某些转归和治疗具有各自特点的湿疹类疾病病种,如刺激性接触性皮炎、脂溢性皮炎等。无论是局部用或系统用中药,由于 AD 是临床最常见的湿疹类疾病,病因相对单纯,故建议选择 AD 为适应证。③本病有效性评价指标较多且复杂,针对于湿疹/AD 的中医临床试验,在病证结合模式下,中医证候疗效评价一般作为次要指标,建议以非皮损类全身症状的单独评价为主。若要评价整体证候疗效,可以先对单项证

候进行分级量化,按主次症赋予不同权重,再以尼莫地平法划分等级疗效,或直接定义终点指标。湿疹/AD 的分级量化,一般以皮损和瘙痒为主症,以各非皮损类症状为次症,可以包括或不包括舌象、脉象/指纹。④纳入的 18 项研究中共有 17 项对基线进行了规定,而其中 9 项^[14,17,20-23,25-27]对 SCORAD 评分进行规定,但是规定的评分相差较大,因其使用较多,建议可以统一 SCORAD 评分的主客观类型^[34],并结合患者自身的严重程度,确定纳入时基线分值要求,以便更加方便、具体地对纳入的 AD 患儿的基线进行规定。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南 (2020 版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2): 81-88.
- [2] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part I [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(5): 657-682.
- [3] Brunello L. Atopic dermatitis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 2.
- [4] Silverberg J I. Associations between atopic dermatitis and other disorders [J]. *F1000Res*, 2018, 7: 303.
- [5] Torres T, Ferreira E O, Gonçalo M, et al. Update on atopic dermatitis [J]. *Acta Med Port*, 2019, 32(9): 606-613.
- [6] 梁源, 刘玲玲, 王珊, 等. 0.03%他克莫司软膏长期间歇维持治疗儿童特应性皮炎的多中心随机对照临床研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(8): 519-524.
- [7] 申春平, 王华, 王榴慧, 等. 地奈德乳膏与丁酸氢化可的松乳膏治疗婴幼儿特应性皮炎的多中心、随机、平行对照临床研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(1): 11-15.
- [8] 路坦, 王珊, 王榴慧, 等. 一种含青刺果油等提取物的润肤剂改善儿童特应性皮炎缓解期临床症状的多中心、随机、平行对照临床研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(8): 537-541.
- [9] 曹国秀. 除湿止痒软膏与丁酸氢化可的松软膏治疗婴幼儿期特应性皮炎的随机、开放、平行对照研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
- [10] 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]. [2018-10-01]. <http://www.cochrane.org/handbook>

- handbook-5-1.cochrane.org.
- [11] Simpson E L, Paller A S, Siegfried E C, *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156(1): 44-56.
- [12] Saeiki H, Baba N, Oshiden K, *et al.* Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week study to evaluate the safety and efficacy of OPA- 15406 (difamilast), a new topical selective phosphodiesterase type-4 inhibitor, in Japanese pediatric patients aged 2-14 years with atopic dermatitis [J]. *J Dermatol*, 2020, 47(1): 17-24.
- [13] Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, *et al.* Phase 2 clinical study of delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(6): 1575-1583.
- [14] Edwards A M, Bibawy D, Matthews S, *et al.* Long-term use of a 4% sodium cromoglicate cutaneous emulsion in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children [J]. *J Dermatolog Treat*, 2015, 26(6): 541-547.
- [15] Liu L, Ong G. A randomized, open-label study to evaluate an intermittent dosing regimen of fluticasone propionate 0.05% cream in combination with regular emollient skin care in reducing the risk of relapse in pediatric patients with stabilized atopic dermatitis [J]. *J Dermatol Treat*, 2018, 29(5): 501-509.
- [16] Nemoto O, Hayashi N, Kitahara Y, *et al.* Effect of topical phosphodiesterase 4 inhibitor E6005 on Japanese children with atopic dermatitis: Results from a randomized, vehicle-controlled exploratory trial [J]. *J Dermatol*, 2016, 43(8): 881-887.
- [17] Wu Y J, Wu W F, Hung C W, *et al.* Evaluation of efficacy and safety of *Lactobacillus rhamnosus* in children aged 4-48 months with atopic dermatitis: An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017, 50(5): 684-692.
- [18] Taghavi Ardakani A, Farrehi M, Sharif M R, *et al.* The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(8): 834-840.
- [19] Lara-Corrales I, Huang C M, Parkin P C, *et al.* Vitamin D level and supplementation in pediatric atopic dermatitis: A randomized controlled trial [J]. *J Cutan Med Surg*, 2019, 23(1): 44-49.
- [20] Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, *et al.* Effect of oral administration of a mixture of probiotic strains on SCORAD index and use of topical steroids in young patients with moderate atopic dermatitis: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2018, 154(1): 37-43.
- [21] Wang I J, Wang J Y. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure [J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(4): 779-787.
- [22] Iraj F, Farhadi S, Faghihi G, *et al.* Efficacy of topical azathioprine and betamethasone versus betamethasone-only emollient cream in 2-18 years old patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial [J]. *Adv Biomed Res*, 2015, 4: 228.
- [23] Rubio-Gomis E, Martinez-Mir I, Morales-Olivas F J, *et al.* Fluticasone in mild to moderate atopic dermatitis relapse: A randomized controlled trial [J]. *Allergol Immunopathol: Madr*, 2018, 46(4): 378-384.
- [24] Paller A S, Siegfried E C, Thaçi D, *et al.* Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5): 1282-1293.
- [25] Jeong K, Kim M, Jeon S A, *et al.* A randomized trial of *Lactobacillus rhamnosus* IDCC 3201 tyndallizate (RHT3201) for treating atopic dermatitis [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(7): 783-792.
- [26] Chan S, Cornelius V, Cro S, *et al.* Treatment effect of omalizumab on severe pediatric atopic dermatitis: The ADAPT randomized clinical trial [J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(1): 29-37.
- [27] Aldaghi M, Tehrani H, Karrabi M, *et al.* The effect of multistrain synbiotic and vitamin D3 supplements on the severity of atopic dermatitis among infants under 1 year of age: A double-blind, randomized clinical trial study [J]. *J Dermatol Treat*, 2020: 1-6.
- [28] Chang Y S, Lin M H, Lee J H, *et al.* Melatonin supplementation for children with atopic dermatitis and sleep disturbance: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(1): 35-42.

- [29] 胡思源. 儿童湿疹/特应性皮炎中药临床试验设计与评价技术指南 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1628-1636.
- [30] 赵辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 第2版. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2017: 765.
- [31] 雨果·范·贝弗. 阮标, 张铁松主译. 小儿过敏性疾病 [M]. 上海: 上海世界图书出版公司, 2013: 1.
- [32] 陈达灿, 吴晓霞. 特应性皮炎的中西医结合治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 16.
- [33] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 中国湿疹诊疗指南 (2011年) [J]. 中华皮肤科杂志, 2011, 44(1): 5-6.
- [34] Stalder J F, Taieb A, Atherton D J, *et al.* Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD index. European taskforce on atopic dermatitis [J]. *Dermatology*, 1993, 186(1): 2331.

[责任编辑 潘明佳]