

团 体 标 准

T/CACM 1333.2—2019

儿科系列常见病中药临床试验 设计与评价技术指南 第 2 部分：功能性便秘

Guideline on the design and evaluation of clinical trials for
Chinese medicine in common pediatric diseases—
Part 2: Functional constipation

2019-11-28 发布

2020-01-01 实施

中华中医药学会 发布

团 体 标 准

T/CACM 1333.2—2019

儿科系列常见病中药临床试验 设计与评价技术指南 第 2 部分：功能性便秘

22

**Guideline on the design and evaluation of clinical trials for
Chinese medicine in common pediatric diseases—
Part 2: Functional constipation**

2019-11-28 发布

2020-01-01 实施

中华中医药学会 发布

前 言

T/CACM1333《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》已经或计划发布以下部分：

- 第 1 部分：厌食；
- 第 2 部分：功能性便秘；
- 第 3 部分：功能性腹痛；
- 第 4 部分：小儿腹泻。

本部分为 T/CACM1333 的第 2 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分由中华中医药学会儿科分会和中药临床药理分会委托天津中医药大学第一附属医院提出。

本部分由中华中医药学会归口。

本部分负责起草单位：天津中医药大学第一附属医院。

本部分参加单位（按首字母排序）：北京中医药大学东直门医院、长春中医药大学附属医院、广东省妇幼保健院、广州中医药大学第一附属医院、河南中医药大学第一附属医院、湖北省中医院、江苏省中医院、辽宁中医药大学附属医院、山东省中医院、上海市中医医院、上海中医药大学附属龙华医院、深圳市儿童医院、首都儿科研究所附属儿童医院、首都医科大学附属北京儿童医院、泰州市中医院、天津中医药大学第二附属医院、新疆维吾尔自治区中医医院、云南省中医医院、云南中医药大学、浙江省中医院、中草药杂志社、中国中医科学院西苑医院、中国中医科学院中医基础理论研究所。

本部分执笔人：胡思源。

本部分主要起草人：马融、胡思源、李新民、钟成梁、丁樱、同永彬、同慧敏、向希雄、陈永辉、薛征、黄宇虹。

本部分定稿人：熊聶、胡镜清、虜坚尔、王俊宏、胡艳、白晓红、万力生、冀晓华、姜之炎、张谋青、袁减、许华、陈玉燕、冯晓纯、何平、王爱珍、张喜莲、戏萍、邓雪梅、张学青、陈慧、李红珠。

本部分工作人员：李梅芳、李晓谦、张填、王映霞。

引 言

本部分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，成立本部分项目组，负责制定。

本部分以临床价值为导向，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。

儿科系列常见病中药临床试验 设计与评价技术指南 第2部分：功能性便秘

1 范围

T / CACM1333的本部分提出了中药治疗儿童功能性便秘临床随机对照试验的设计与评价的主要方法。

本部分适用于中药新药及上市后再评价的临床随机对照试验设计，供申办者 / 合同研究组织、研究者借鉴与参考。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

2.1

大便失禁 **fecalincontinence; FI**

反复无法控制的粪便排出。严重的功能性便秘（functionalconstipation, FC）患儿，因粪便嵌塞，可导致溢出性大便失禁，相当于中医学的“热结旁流证（指阳明腑实，肠内燥屎闭结，而时泄臭水的表现^[1]）”，可作为满4岁或虽不满4岁但已学会如厕排便的患儿的诊断和评价指标之一。

2.2

粪便嵌塞 **fecalimpaction; FI**

直肠或结肠内有大块坚硬粪块滞留（直肠指诊或腹部触诊可迅速诊断），难以自主排出，可伴有溢出性大便失禁^[2]。

2.3

自主排便 **spontaneousbowelmovement; SBM**

排便前24h内无口服补救药物（泻剂或灌肠剂）诱导的一次排便。

2.4

完全自主排便 **completespontaneousbowelmovement; CSBM**

与完全排空感相关的自主排便。

2.5

报警征象 **alarm signs**

发现以下体征、症状或诊断线索，如年龄 <1个月时即发生便秘、胎粪排出 >48h、先天性巨结肠家族史、扁条状粪便、无肛裂但粪便带血、发育停滞、胆汁性呕吐、严重的腹部膨胀、甲状腺异常、肛门位置异常、肛门反射或提睾反射消失、下肢肌力 / 张力 / 反射下降、骶骨浅凹陷、脊柱上有成簇毛发、臀裂偏位、肛门疤痕，有助于采取进一步的诊断性检查来明确其他疾病^[3]。

2.6

憋便 **stool withholding**

在某种情况下（比如在经历过疼痛或令人恐惧的排便之后），FC患儿试图通过收缩盆底和臀部肌肉来延缓排便，是儿童 FC最常见的原因，也是一种临床动作表现。

3 概述

儿童 FC,又称习惯性便秘、单纯性便秘,指非全身疾病或肠道疾病所引起的原发性持续便秘,临床症状包括排便次数减少、粪便硬结、排便疼痛,可能伴有腹痛和大便失禁(通常是由粪便嵌塞导致的溢出性大便失禁)。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^[4]。

一般认为,小儿便秘中 95%以上为功能性便秘,只有不足 5%的便秘由潜在的器质性疾病所导致^[4]。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%^[5]。国内报告,北方五城市符合 FC罗马 II诊断标准的 2岁~14岁儿童的患病率为 4.27%~5.02%,高发年龄段为 2岁~3岁^[6]。

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(泻剂、肠动力剂、微生态调节剂及中药),以及生物反馈治疗。药物治疗可分为两个阶段:首先是解除粪块嵌塞,避免患儿再次进入粪便滞留和恐惧的恶性循环;然后是立即启动维持治疗,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,最终戒断药物^[7]。

中医学认为,便秘是指大便秘结不通,排便时间延长,或虽有便意但排出困难的病证。可单独出现,亦可为其他疾病的一个症状。临床常见食积便秘、燥热便秘、气滞便秘、气虚便秘、血虚便秘等证候^[8]。

4 设计与评价技术要点

4.1 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三类:一是定位于长期治疗防止粪便再积聚(便秘复发)的试验;二是定位于短期治疗改善便秘症状/中医证候的试验;三是定位于解除粪便嵌塞的试验。

4.2 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、优效性检验、多中心临床研究的设计方法。无论何种定位,均可设计剂量探索试验,观察不同剂量下的患儿有效性与耐受性,评估风险-效益关系。定位于防止粪便再积聚的药物,尤其是中药新药,为评价其长期有效性和安全性,可以考虑在双盲试验后,设计一个开放的扩展试验:

- a) 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^[9,10],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。
- b) 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^[4],按照 6个月~3岁(<4岁)、4岁~11岁(<12岁)、12岁~17岁(<18岁)做随机化分层。

- c) 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。
- d) 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的估算，可以借鉴成人和儿童的前期临床研究数据。此外，由于儿童 FC的安慰剂效应较高(18%~42%)^[11]，估算样本量时，应将安慰剂效应考虑在内。

4.3 诊断标准与辨证标准

儿童 FC主要基于典型的病史和体格检查做出的临床诊断，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）^[4]、小儿便秘巴黎 PACCT 标准（没有年龄限制）^[2] 等，具体参见附录 A。

小儿便秘的辨证标准，建议参照《中医儿科学》制定^[8]。主要证候类型包括食积便秘、燥热便秘、气滞便秘、气虚便秘、血虚便秘。其辨证诊断标准，参见附录 B。

4.4 受试者的选择与退出

4.4.1 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。制定入选标准时，应注意以下几点：

- a) 长期治疗防止粪便再积聚的试验，应对病程加以限定，如病程 ≥ 3 月；
- b) 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；
- c) 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；
- d) 若将 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；
- e) 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。

4.4.2 排除标准

与儿童 FC 疾病相关的病例排除标准，主要包括：

- a) 潜在的器质性病因（如乳糜泻、肠梗阻、先天性巨结肠、囊性纤维化、胃肠道畸形）所致的便秘患儿；
- b) 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；
- c) 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；
- d) 有便秘的报警征象^[3]（体征、症状和诊断线索），可能患有导致便秘的潜在疾病的患儿；
- e) 存在需要特殊护理的严重的慢性疾病（如尿石症、肾盂输尿管连接部狭窄、镰状细胞病、脑瘫等）的患儿；
- f) 患有严重精神类疾病（如自闭症谱系障碍、双相情感障碍、精神分裂症、严重抑郁症等），无法配合治疗或影响治疗反应的患儿；
- g) 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，对于不设导入期的试验，入组前正在使用影响胃肠动力药物的患儿，也应考虑排除。

4.4.3 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。

4.5 给药方案

4.5.1 用法用量

儿童中药临床试验，应根据试验药物特点、既往临床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》^[12] 中的年龄分期为基础，划分用药年龄段。如有跨越年龄段界限的情况，应规定是否做剂量调整。

4.5.2 疗程

长期治疗防止粪便再积聚的试验，疗程一般需要 4 周~8 周（双盲试验必须），甚至更长^[11,13]；短期治疗改善便秘症状/中医证候的试验，疗程可设计 1 周~2 周^[14,15]；解除粪便嵌塞的试验，疗程一般设计为 3 天~6 天^[16-18]。

4.5.3 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，确保所有患儿接受相同的 FC 的非药物干预措施，主要包括：

- a) 解除心理障碍，鼓励患儿乐于排便；
- b) 建立良好的排便习惯，幼儿餐后蹲厕 3 min~5 min, 主动尝试排便(>4 岁)；
- c) 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，不得合并使用影响胃肠动力药，如阿片类（如可待因）、钙剂、铁剂、可乐定、抗胆碱药（如阿托品）、非保钾利尿剂等。长期试验，除加载试验外，不允许使用补救药物(rescuemedication) 以外的泻药。补救药物的应用，一般限定在至少 3 天无 SBM^[11]，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^[19,20]。此外，试验期间也不得开始新的药物治疗、补充或替代治疗。如果受试者确实需要新的干预或治疗，则应由研究者评估其影响，并重新考虑受试者的试验资格，决定其退出与否。

4.6 有效性评价

4.6.1 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；定位于改善便秘症状/中医证候的试验，建议以用药后 SBM 应答率或便秘症状疗效/中医证候疗效为主要终点；定位于解除粪便嵌塞的试验，则以成功解除嵌塞为主要终点。

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：

- a) 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；
- b) 中医证候疗效；
- c) 补救药物的使用次数；
- d) 排便起效时间；
- e) 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。

4.6.2 终点指标的定义与疗效评价标准

终点指标的定义与疗效评价标准如下：

- a) 治疗成功：既往文献多基于 SBM 频次定义，如 $SBM \geq 3$ 次 / 周，无大便失禁^[21]。新近，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。
- b) 成功解除嵌塞：定义为直肠写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写窿空虚^[17]。

- c) 排便次数的评价：建议使用 SBM来评价排便次数。对于因无法排空粪便，短时间内再次排便的儿童，建议把发生在 1h内的两次排便，视为一次。
- d) 粪便性状的评价：建议采用 Bristol粪便形态量表^[22,23]（参见附录 C），并在排便后尽快进行，减少回忆偏倚风险。
- e) 疼痛的评价：可以采用 Wong-Baker面部表情量表法^[24,25]（参见附录 D），或视觉模拟评分（VAS）。
- f) 中医证候疗效评价：建议依据小儿便秘症状分级量化标准（参见附录 E）计算减分率，按二分类资料比较分析，将减分率 $\geq 70\%$ 定义为“有效”^[26]。
- g) 排便起效时间：定义为治疗后第一次出现 SBM的时间。
- h) 耐受不良：指用药后出现恶心、呕吐、腹胀 / 胀气、疼痛 / 肠痉挛或稀水便（Bristol分型 6型~7型）等消化系统不良事件。

4.7 安全性观察

4.7.1 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、虎杖等），其所致肝损伤近年来屡见报告，长期使用可能导致结肠黑病变^[27-29]，临床试验中应引起足够的重视。

4.7.2 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》^[26]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的药物，有两点建议：

- a) 如试验药物含有蒽醌类成分，建议适当增加肝肾功能检测的频次，可在用药后 4周设计第一个复测时点，以后每 8周~12周设计一个复测时点，也可考虑增加对诊断急性肝肾损害更加敏感的检测指标，以期达到早期发现和预警^[30]；
- b) 如疗程长达 3个月以上，建议增加身高和体重、Tanner青春期内征发育分期^[31]等儿童生长发育指标。

4.8 试验流程

4.8.1 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周~2周的导入期；为使安慰剂效应最小化，也可在无治疗的导入期之后增加 1周安慰剂导入期；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^[32]。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天。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要
下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/188123072120006057>