儿童轮状病毒感染治疗药物随机对照试验设计的系统评价

高石曼*，刘　畅，闫美兴#（青岛大学附属妇女儿童医院/青岛市妇女儿童医院临床药学科，山东 青岛　266034）

中图分类号　R978.7　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）14-1761-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.14.19

摘　要　目的　系统分析儿童轮状病毒感染治疗药物的相关临床研究，为提升临床试验实施过程的科学性和规范性提供参考。**方法**　系统检索PubMed、the Cochrane Library和Embase数据库，纳入2000－2022年发表的儿童轮状病毒感染治疗药物随机对照试验（RCT）的英文文献。筛选文献、提取资料后，采用Cochrane系统评价员手册推荐的偏倚评价量表对纳入文献进行质量评价，对其研究目的、试验设计、受试者的选择与退出、干预措施、疗程、随访、有效性与安全性评价、试验结果等进行描述性分析。**结果与结论**　共纳入17项RCT，共计1 345例儿童受试者。研究目的包括缓解轮状病毒感染引起的腹泻发作，促进粪便中轮状病毒脱落，改善脱水、发热、呕吐等临床症状，缩短住院时间等；所有研究均采用随机方法，均为单中心研究，多采用双盲设计（13项）和安慰剂对照（16项），且64.71%的研究有样本量估算；受试者的纳入与排除标准涉及腹泻发作情况、病毒检测情况、临床症状、病种、试验用药物等；干预措施包括益生菌（8项）、生物制剂（3项）、抗感染药（3项）等，疗程以1～5 d为主（13项）；58.82%的研究设计了随访；有效性评价主要针对腹泻发作情况，微生物学试验和粪便培养结果，脱水、发热及呕吐等临床症状，住院时间或症状持续时间等，指标评价标准包括Vesikari量表、WHO推荐标准及研究者相关记录等；有10项研究对不良事件/不良反应进行了观察；仅有1项研究列出了伦理批件号。纳入研究的文献信息涵盖了儿童轮状病毒感染治疗药物RCT设计的基本要素，但均为单中心研究，部分研究缺乏样本量估算依据及基础治疗之外的合并用药情况，质量有待提升。今后应进一步开展高质量的多中心临床试验，以客观测量指标为主要有效性结果，并重视伦理审查和药物安全性评价。

关键词　轮状病毒感染；儿童；随机对照试验；设计要素

Systematic review on the design of randomized controlled trials about therapeutic drugs for rotavirus infection in children

GAO Shiman, LIU Chang, YAN Meixing (Dept. of Clinical Pharmacy, Women and Children's Hospital, Qingdao University/Qingdao Women and Children's Hospital, Shandong Qingdao 266034, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically analyze the related clinical research of therapeutic drugs for rotavirus infection in children, and to provide reference for the improvement of scientific and normative implementation in clinical trials. **METHODS** PubMed, the Cochrane Library and Embase databases were systematically searched, and English literature on randomized controlled trials (RCTs) about therapeutic drugs for pediatric rotavirus infection published between 2000 and 2022 was included. After literature screening and data extraction, the quality of the included literature was evaluated using the bias risk assessment scale recommended by Cochrane Handbook for Systematic Reviews. The research objectives, overall design, subject inclusion and exclusion criteria, interventions, course of treatment, follow-up visits, efficacy and safety evaluations, and results were analyzed descriptively. **RESULTS & CONCLUSIONS** A total of 17 RCTs were included, involving 1 345 subjects. The purpose included relieving rotavirus infection-induced diarrhea, promoting rotaviral shedding, improving clinical symptoms such as dehydration, fever, vomiting, and shortening hospital stays, etc. All trials were randomized and single-center studies, mostly double-blind (13 trials) and placebo-controlled (16 trials), and 64.71% had sample size estimation. The inclusion and exclusion criteria included diarrhea attack, virus detection, clinical symptoms, disease types and drugs, etc. The interventions included probiotics (8 trials), biological agents (3 trials), anti-infective agents (3 trials), etc. Most of treatment course was 1-5 days (13 trials). A total of 58.82% were designed for follow-up. In the validity evaluation, diarrhea attack, microbiology test and fecal culture, clinical symptoms such as dehydration, fever and vomiting, length of hospital stays or duration of symptoms were included. Vesikari scale, WHO criteria and researcher evaluation were the evaluation criteria. In the safety evaluation, 10 trials were designed for adverse events/adverse reaction observation; only one trial listed ethical approval numbers. The information of literature included in the study covers the basic elements for the design of RCTs of drugs for rotavirus infection in children. Nevertheless, all are single-center studies. Partial studies lack the basis for sample size estimation and related contents of drug combination, and the quality needs to be improved. In the future, the high-quality multi-center clinical trials should be further conducted, with objective measurement indexes as the validity results, and the ethical review and safety evaluation should be emphasized.

KEYWORDS　rotavirus infection; children; randomized controlled trials; design elements

* **第一作者**　主管药师，博士。研究方向：中药及其复方药效物质基础、临床药学。E-mail：gaoshiman151@163.com

通信作者　主任药师，硕士。研究方向：医院药学管理、临床药学。E-mail：meixing@163.com

儿童轮状病毒感染是一种急性自限性疾病，好发于6个月至2岁儿童[1-2]。美国疾病控制与预防中心的统计数据显示，全球约有1.4亿儿童罹患该疾病，每年约有100万病例死亡[3]。该病全年均可发生，常见于秋冬季，并可通过呼吸道、消化道传播，潜伏期一般为2 d[4-5]；同时，该病患儿多伴有发热和上呼吸道感染症状，可引发呕吐、腹泻、大便呈黄水状或蛋花状伴黏液等，并可继发惊厥、心肌损伤等并发症[6]。研究指出，该病的发病机制为轮状病毒侵入十二指肠和空肠上皮细胞，引起肠道微绒毛吸收功能障碍和双糖酶活性下降，导致肠液紊乱和肠腔内糖消化不良，继而引起肠液渗透压升高和微绒毛上皮细胞钠转运功能障碍，形成大量水样便[7]。

目前，关于轮状病毒感染的临床研究主要集中于疫苗疗效及安全性试验[8-11]，而有关治疗药物的随机对照研究相对较少。现有相关临床试验涉及胃肠黏膜保护治疗、抗病毒治疗、微生态治疗、补液治疗、中药治疗等[12-13]，但试验设计差异较大，给试验结果评估及二次文献研究造成了不利影响。因此，本研究系统检索了2000－2022年发表在国外期刊的儿童轮状病毒感染治疗药物的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT），通过提取和归纳其临床试验设计的基本要素，为该类临床研究的标准化设计和临床试验实施过程的科学化、规范化提供文献依据和方法参考。

1　资料与方法

1.1　纳入标准

本研究的纳入标准为：（1）明确诊断为轮状病毒感染；（2）受试者为0～18岁儿童；（3）试验组的干预措施为药物，对照组的干预措施为安慰剂或阳性对照药，可联合基础治疗，药物类型不限；（4）公开发表的RCT；（5）语种为英语。

1.2　排除标准

本研究的排除标准为：（1）重复发表的文献；（2）试验设计不当或无法提取信息的文献；（3）研究者认为的其他情况。

1.3　检索策略

在PubMed、the Cochrane Library、Embase数据库中组合查询2000－2022年发表的相关RCT文献，检索词为“rotavirus”“random”“RCT”“child”等。根据每个数据库的检索规则分别设置检索式进行检索。以PubMed为例，具体检索式见图1。

1.4　文献筛选、资料提取和质量评价

1.4.1　文献筛选

使用Endnote文献管理器，由2名研究者独立阅读文献题目和摘要，筛除明显不符合纳入标准的文献，对可能符合的文献进行全文阅读，确定是否符合纳入标准，再由2名研究者交叉核对。对于有分歧的文献，由第3名研究者协助决定是否纳入。

```
#1 rotavirus [Mesh]
#2 rotavirus infection [Title/Abstract]
#3 rotavirus diarrhea [Title/Abstract]
#4 rotavirus enteritis [Title/Abstract]
#5 rotavirus gastroenteritis [Title/Abstract]
#6  #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7 child* [Title/Abstract]
#8 infant [Title/Abstract]
#9 toddler [Title/Abstract]
#10 teens [Title/Abstract]
#11 pedia* [Title/Abstract]
#12 teenager [Title/Abstract]
#13 adolescent [Title/Abstract]
#14 preschool [Title/Abstract]
#15  #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16 random* [All Fields]
#17 randomized controlled trial [All Fields]
#18 RCT [All Fields]
#19  #16 OR #17 OR #18
#20 "2000/01/01"[Date-Publication] : "2022/06/30"[Date-Publication]
#21  #6 AND #15 AND #19  AND #20
```

图1　PubMed检索式示例

1.4.2　资料提取

提取内容包括第一作者及发表年份、题目、例数、年龄、性别、研究目的、试验设计、纳入与排除标准、退出（脱落）标准、干预措施、疗程、随访、有效性评价、安全性评价、试验结果、伦理学要求等。

1.4.3　质量评价

采用Cochrane系统评价员手册推荐的偏倚评价量表进行质量评价。该量表共包含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、结果数据完整性、选择性报告结果及其他问题，每个条目根据偏倚风险判断为“低风险”“高风险”“风险不清楚”[14]。

1.5　数据处理

本研究数据以例数或率表示，采用描述性统计方法进行分析。

2　结果

2.1　检索结果

本研究共检索得到文献685篇，其中PubMed 92篇，the Cochrane Library 387篇，Embase 206篇；筛除重复文献11篇，得文献674篇；通过仔细阅读文献题目及摘要，剔除18岁以上人群研究（2篇）、非临床研究（35篇）、非药物研究（526篇）、疾病类型不符（34篇）、综述类（21篇）、其他（22篇），得文献34篇；进一步阅读原文，最终获得符合纳入与排除标准的文献17篇[15-31]，涉及RCT 17项。

17项研究的目标适应证均为轮状病毒感染，共涉及1 345例儿童受试者（每项研究23～224例），年龄为28 d～16岁；除6项研究未注明不同性别患儿例数外[15,17,25,27,30-31]，其余研究的男、女性患儿分别有564、223例。纳入研究的基本信息见表1。

表1　纳入研究的基本信息

第一作者及发表年份	例数	年龄	性别	试验设计	干预措施		疗程	结局指标
					试验组	对照组		
Narayanappa 2008[15]	80	3个月～3岁	男女均有，未注明对应例数	随机、双盲、安慰剂对照、优效性检验、无样本量估算、单中心	益生菌Bifilac+基础治疗	安慰剂+基础治疗	14 d	①②③⑤⑥
Sarker 2013[16]	176	6～24个月	男性176例	随机、双盲、安慰剂对照、优效性检验、有样本量估算、单中心	生物制剂ARP1+基础治疗	安慰剂+基础治疗	5 d	①②③⑥
Huang 2014[17]	42	3个月～14岁	男女均有，未注明对应例数	随机、开放标签、安慰剂对照、优效性检验、有样本量估算、单中心	三联益生菌+基础治疗	安慰剂+基础治疗	7 d	①③④⑤
Fang 2009[18]	23	9～72个月	男性13例，女性10例	随机、开放标签、安慰剂对照、优效性检验、无样本量估算、单中心	益生菌Lcr35	安慰剂	3 d	②
Rossignol 2006[19]	38	5个月～7岁	男性21例，女性17例	随机、双盲、安慰剂对照、优效性检验、有样本量估算、单中心	抗感染药硝唑尼特+基础治疗	安慰剂+基础治疗	7 d	①②④⑤⑥
Subbotina 2003[20]	40	3个月～7岁	男性25例，女性15例	随机、双盲、安慰剂对照、优效性检验、无样本量估算、单中心	草药委陵菜根提取物+基础治疗	安慰剂+基础治疗	5 d	①②③⑤⑥
Das 2016[21]	60	3个月～5岁	男性35例，女性25例	随机、双盲、安慰剂对照、优效性检验、有样本量估算、单中心	益生菌SB+基础治疗	安慰剂+基础治疗	5 d	①②③④⑤⑥
Markovinović 2020[22]	130	6～36个月	男性76例，女性54例	随机、开放标签、阳性对照、非劣效性检验、有样本量估算、单中心	肠道吸附剂PMSPH+基础治疗	益生菌LR+基础治疗	5 d	①③④⑥
Mahapatro 2017[23]	50	12个月～5岁	男性33例，女性17例	随机、双盲、安慰剂对照、优效性检验、有样本量估算、单中心	抗感染药硝唑尼特+基础治疗	安慰剂+基础治疗	3 d	①③④⑥
Teran 2009[24]	75	28 d～24个月	男性40例，女性35例	随机、单盲、安慰剂对照、优效性检验、有样本量估算、单中心	抗感染药硝唑尼特+基础治疗或混合益生菌制剂+基础治疗	安慰剂+基础治疗	5 d	①③④
Hagbom 2017[25]	67	6个月～16岁	男女均有，未注明对应例数	随机、双盲、安慰剂对照、优效性检验、有样本量估算、单中心	止吐药昂丹司琼+基础治疗	安慰剂+基础治疗	1 d	①②③④
Grandy 2010[26]	64	1～23个月	男性36例，女性28例	随机、双盲、安慰剂对照、优效性检验、有样本量估算、单中心	益生菌SB+基础治疗或混合益生菌制剂+基础治疗	安慰剂+基础治疗	5 d	①③④⑤
Kang 2016[27]	88	3～59个月	男女均有，未注明对应例数	随机、双盲、安慰剂对照、优效性检验、有样本量估算、单中心	止泻药消旋卡多曲+基础治疗	安慰剂+基础治疗	3 d	①②③⑤
Sarker 2001[28]	79	4～24个月	男性79例	随机、双盲、安慰剂对照、优效性检验、有样本量估算、单中心	生物制剂高免卵黄+基础治疗	安慰剂+基础治疗	4 d	①②③④
Rahman 2012[29]	52	3～14个月	男性30例，女性22例	随机、双盲、安慰剂对照、优效性检验、无样本量估算、单中心	生物制剂Rotamix IgY+基础治疗	安慰剂+基础治疗	8 d	①②③⑥
Park 2017[30]	57	9～16个月	男女均有，未注明对应例数	随机、双盲、安慰剂对照、优效性检验、无样本量估算、单中心	混合益生菌制剂+基础治疗	安慰剂+基础治疗	3 d	①③⑥
Dubey 2008[31]	224	6个月～2岁	男女均有，未注明对应例数	随机、双盲、安慰剂对照、优效性检验、无样本量估算、单中心	混合益生菌制剂VSL#3+基础治疗	安慰剂+基础治疗	4 d	①③⑥

ARP1：抗轮状病毒蛋白1（anti-rotavirus protein 1）；SB：布拉氏酵母（*Saccharomyces boulardii*）；PMSPH：聚甲基硅氧烷多水合物（polymethylsiloxane polyhydrate）；LR：罗伊乳杆菌（*Lactobacillus reuteri*）；①：腹泻发作情况；②：微生物学试验（轮状病毒）和粪便培养结果；③：临床症状；④：住院时间或症状持续时间；⑤：其他基础指标；⑥：不良事件/不良反应。

2.2　纳入研究的质量评价

17篇文献总体偏倚风险较低，文献质量较好。11篇（64.71%）描述了随机数字的生成方法，其中5篇为计算机生成[17,19—20,23—24]，2篇为R软件生成[16,22]，3篇由与研究无关的人员或统计学专家生成[21,26—27]，1篇借助随机数字表产生[25]。8篇文献（47.06%）使用分配隐藏方法，包括密封法、药师控制等[16,19,21—23,25—27]。13篇文献（76.47%）对受试者和研究人员/评价者使用了盲法[15—16,19—21,23,25—31]，偏倚风险低。1篇文献（5.88%）的结果数据完整性风险不清楚[30]。2篇文献（11.76%）的选择性报告结果偏倚风险不清楚[15,30]。16篇文献（94.12%）存在其他偏倚的风险尚不清楚[15—20,22—31]。结果见图2、图3。

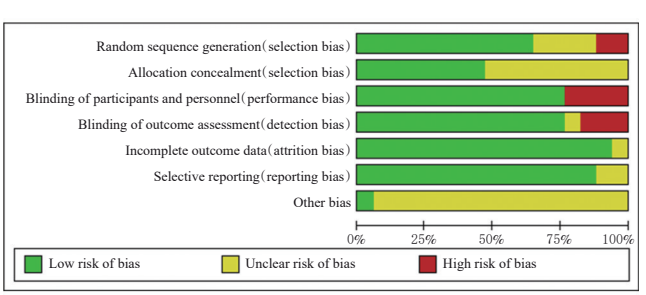


图2　纳入研究的偏倚风险分析条图

2.3　研究目的

明确的研究目的是保证临床研究成功的基础。本研究纳入文献的研究目的包括缓解轮状病毒感染引起的腹泻发作，促进粪便中轮状病毒脱落，改善脱水、发热、呕吐等临床症状，缩短住院时间等。其中，14项研究

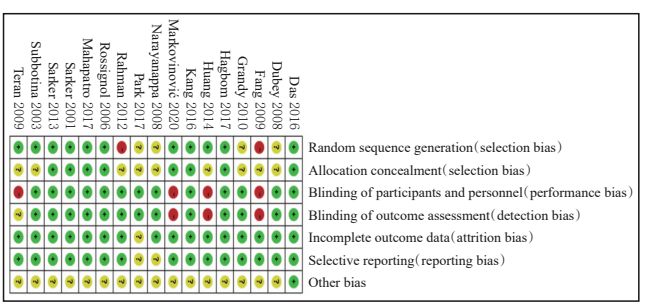


图3　纳入研究的偏倚风险分析总图

（82.35%）以减缓轮状病毒感染引起的腹泻发作频率、严重程度和持续时间为试验目的[15—17,20—21,23—31]，10项研究（58.82%）以改善临床症状为试验目的[15,20—21,23,26—31]，7项研究（41.18%）以缩短住院时间或症状持续时间为试验目的[19,21—26]，3项研究（17.65%）以促进粪便中轮状病毒的脱落为试验目的[15,18,29]。

2.4　试验设计

试验设计主要包括随机、盲法、对照、检验类型、样本量估算及参研中心等内容。17项研究（100%）均采用随机方法，均为单中心研究[15—31]；13项研究（76.47%）采用双盲设计[15—16,19—21,23,25—31]，3项（17.65%）采用开放标签设计[17—18,22]，1项（5.88%）采用单盲设计[24]；16项研究（94.12%）选择安慰剂对照的方法[15—21,23—31]，另有1项（5.88%）选择阳性对照药[22]；16项（94.12%）采用优效性检验设计[15—21,23—31]，另有1项（5.88%）采用非劣效性检验设计[22]；11项（64.71%）有样本量估算[16—17,19,21—28]。

2.5 受试者的选择与退出

2.5.1 纳入标准

17项研究的纳入标准涉及如下几个方面——(1)对腹泻发作频率、持续时间及排便量进行规定：8项研究(47.06%)限定了腹泻次数[16—17,19,21,23,25—27]，10项研究(58.82%)限定了腹泻持续时间[15—17,21—24,27—28,31]，2项研究(11.76%)规定了排便量[20,28]。(2)对病毒检测情况进行规定：11项研究(64.71%)明确要求患儿大便呈轮状病毒阳性[15—16,19—20,22,24,26,28—31]，2项研究(11.76%)要求患儿大便呈霍乱弧菌阴性[16,28]。(3)对脱水、呕吐等临床症状进行描述：8项研究(47.06%)对患儿脱水情况进行了规定[17—18,21,23—25,28—29]，1项研究(5.88%)明确了患儿呕吐次数[25]。(4)对患儿的年龄、性别进行描述：患儿年龄下限为28 d至12个月，上限为16个月至16岁[15—31]；2项研究(11.76%)的患儿性别为男性[16,28]。(5)对诊前治疗规定、知情同意书有明确要求：2项研究(11.76%)对诊前治疗措施进行了规定[28—29]，7项研究(41.18%)明确要求签署知情同意书[16—17,19,22,28—29,31]。

2.5.2 排除标准

17项研究的排除标准包括以下几个方面——(1)病种相关的排除标准：11项研究(64.71%)要求排除轮状病毒性腹泻以外的其他腹泻者[15—16,18—19,23—29]。(2)针对试验用药物的排除标准：8项研究(47.06%)要求排除近期使用过抗菌药物者[16—18,21,24,26—27,31]，7项(41.18%)要求排除近期使用过益生菌者[17—18,21—22,24,26—27]，4项(23.53%)要求排除近期使用过止泻药或止吐剂者[18,25—27]，2项(11.76%)要求排除长期或近期使用过中药或类固醇者[18,27]，1项(5.88%)要求排除近期使用过抗动力药者[27]。(3)通用排除标准：12项(70.59%)要求排除患有严重疾病或存在系统性疾病和慢性疾病(如严重腹胀伴肠穿孔风险、严重先天性心脏缺陷、囊性纤维化、镰状细胞性贫血、糖尿病、肝或胰腺衰竭、慢性心脏病、免疫缺陷或癌症等)者[17—27,31]，11项研究(64.71%)要求排除营养不良或吸收不良者[15—16,21—25,27—29,31]，10项(58.82%)要求排除感染者[15—18,24,26—29,31]，3项(17.65%)要求排除实验室检查异常者[15,18,26]，2项(11.76%)要求排除脱水严重者[25—26]。(4)过敏史、疫苗接种史、手术史相关的排除标准：4项研究(23.53%)要求排除药物或食物过敏者[18,20,22,25]，各有2项(11.76%)要求排除有轮状病毒疫苗接种史或既往轮状病毒感染者[21—22]、有胃肠道或腹部手术史者[17,25]。(5)其他标准：2项(11.76%)要求排除正在参加或刚完成另一项临床研究者[16,25]，各有1项(5.88%)要求排除不能遵守研究方案者[16]、失访者[18]、未填写知情同意书者[18]。

2.5.3 退出(脱落)标准

3项研究有关于退出/脱落病例的描述[22,29,31]，其中2项为剔除资料不全或数据不完整者[22,29]，1项则涉及研究者根据不良反应的严重程度决定是否终止治疗的情形[31]。

2.6 干预措施

纳入的17项研究中，试验组的干预措施主要有益生菌(8项，47.06%)[15,17—18,21,24,26,30—31]、生物制剂(3项，17.65%)[16,28—29]、抗感染药(3项，17.65%)[19,23—24]、肠道吸附剂(1项，5.88%)[22]、止吐药(1项，5.88%)[25]、止泻药(1项，5.88%)[27]、草药(1项，5.88%)[20]；对照组的干预措施为安慰剂(16项，94.12%)[15—21,23—31]或益生菌(1项，5.88%)[22]。此外，部分研究还包含了基础治疗设计(16项，94.12%)，涉及口服补液盐或静脉补液治疗等[15—17,19—31]。

2.7 疗程

试验疗程主要与疾病发生发展规律、试验药物作用特点、用药目的及观察指标等相关，17项研究的疗程为1～14 d，其中疗程1～5 d的研究有13项(76.47%)[16,18,20—28,30—31]，6～8 d的有3项(17.65%)[17,19,29]，9～14 d的有1项(5.88%)[15]。

2.8 随访

随访的目的是观察药物对疾病的远期疗效、疗效稳定性及疾病复发等情况，共有10项研究(58.82%)设计了随访[16—19,21,23—27]，其中2项(11.76%)为出院后7 d随访[21,23]，各有1项(5.88%)为用药后1～3 d和7～10 d随访[25]、用药后14 d随访[19]、用药后21 d随访[16]、出院后2～3 d随访[24]、出院后5 d内每天随访[26]，另有3项(17.65%)未说明随访时间[17—18,27]。

2.9 有效性评价

2.9.1 有效性指标

有效性指标主要围绕患儿的腹泻发作情况(腹泻发作频率、持续时间、排便量及大便稠度)、微生物学试验(轮状病毒)和粪便培养结果、临床症状(口服或静脉补液量、脱水程度、发热持续时间、呕吐持续时间、呕吐次数及呕吐量)、住院时间或症状持续时间(服药至疾病消退时间或服药后症状持续时间)，其他基础指标(体格检查、生命体征、常规实验室指标、营养状况)共5项指标制定。17项研究均设有1～5项有效性指标，联合5项有效性指标的有1项(5.88%)[21]，联合4项有效性指标的有8项(47.06%)[15,17,19—20,25—28]，联合3项有效性指标的有5项(29.41%)[16,22—24,29]，联合2项有效性指标的有2项(11.76%)[30—31]，仅以微生物学试验和粪便培养结果为有效性指标的有1项(5.88%)[18]。

2.9.2 指标评价标准

腹泻发作情况，微生物学试验和粪便培养结果，脱水、发热及呕吐等临床症状，住院时间或症状持续时间以及其他基础指标等直接反映了患儿疾病的严重程度[32]。对于腹泻发作情况的评估，7项研究明确了具体

方法，1项研究（5.88%）采用粪便一致性评分法[16]，3项研究（17.65%）采用Vesikari量表[17,22,27]，2项研究（11.76%）采用文献[33]的方法[21,23]，1项研究（5.88%）采用Clark量表[22]；对于脱水程度的评估，2项研究（11.76%）采用WHO的推荐标准[20,27]，1项研究（5.88%）采用Fortin、Parent量表[24]；对于其他指标的评估，1项研究（5.88%）根据WHO推荐方法对营养状况进行分类[24]；其余研究的有效性指标主要根据试验过程中研究者或医护人员记录的相关事件/指标的次数、时间、数量和实验室检测结果等进行评价。

2.10 安全性评价

安全性评价主要涉及不良事件/不良反应等。17项研究中，10项研究（58.82%）设计了不良事件/不良反应观察[15—16,19—23,29—31]。

2.11 试验结果

17项研究中，16项研究（94.12%）的干预措施可有效控制患儿轮状病毒感染，其疗效显著优于安慰剂（$P<0.05$）或与阳性对照药比较差异无统计学意义（$P>0.05$）[15—26,28—31]。1项研究（5.88%）干预措施的治疗效果与安慰剂比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）[27]。10项研究均未观察到明显的不良事件/不良反应发生[15—16,19—23,29—31]。

2.12 伦理学要求

全部研究中，14项研究（82.35%）通过医学伦理委员会审核[16—17,19—29,31]，但列出具体伦理批件号的仅有1项（5.88%）[25]。

3 讨论

目前，儿童轮状病毒感染治疗药物的临床试验设计尚缺乏统一的标准，使研究结果的真实性、准确性和可重复性受到质疑。本研究系统评价了2000－2022年发表的儿童轮状病毒感染治疗药物的RCT英文文献，试图为相关临床试验的设计及临床试验实施过程科学化、规范化的提升提供方法和思路。

儿童轮状病毒感染治疗药物临床试验的研究目的为减少腹泻发作，促进粪便中轮状病毒脱落，改善脱水、发热、呕吐等症状，缩短住院时间等；总体设计采用随机、对照、盲法。本研究纳入的文献中，有25.53%的文献采用了单盲或开放标签设计，此设计方式虽便于研究者观察，但可能会受到不可控因素的干扰，从而影响试验结果的准确性[34]。因此，笔者推荐采用双盲设计。本研究中所有文献均为单中心研究，为保证研究人群的代表性，建议今后可采用多中心临床研究。纳入文献中，有35.29%的文献未明确样本量估算依据，建议临床试验开展前应进行样本量估算，如进行小样本预试验并通过预试验数据来估算样本量。

针对纳入标准，研究者可对患儿年龄、性别进行限定，如部分研究只纳入了男性患儿[16,28]，以排除女性患儿存在的粪便、尿液样品混合的风险，从而提高粪便排出量测量的准确性。研究者可对病毒检测情况进行要求，如多数研究明确纳入了轮状病毒阳性患儿，部分研究纳入了急性腹泻患儿，并分别对轮状病毒阳性和阴性患儿的各项指标进行了比较分析[17,22]。研究者可对腹泻发作频率、持续时间或排便量进行规定，如纳入文献普遍将腹泻发作定义为过去24 h或每天至少有3～4次稀水样大便，腹泻持续时间短于48～72 h，排便量大于10～20 mL/（kg·d）[15—31]。此外，研究者还可对脱水、发热、呕吐等临床症状进行规定。针对排除标准，研究者需主要排除轮状病毒性腹泻以外的其他腹泻者，近期服用可能影响有效性或安全性药物者，以及存在基础疾病者。针对干预措施，研究者需明确干预方案、联用药物等。但需要注意的是，本研究纳入的文献均没有涉及除基础治疗之外的合并用药，在今后的试验设计中可加以考虑。

17项RCT的有效性评价指标包括腹泻发作情况，微生物学试验和粪便培养结果，脱水、发热及呕吐等临床症状，住院时间或症状持续时间等。综合相关指标笔者发现，针对腹泻发作情况可选用Vesikari量表等进行评估，对于脱水程度可选用WHO推荐标准等进行评估。但需注意的是，部分有效性指标由研究者或医护人员记录，可能存在人为因素造成的误差，故笔者建议采用临床评定量表、实验室检测结果或其他客观测量指标进行有效性评价。安全性评价内容主要包括临床不良事件/不良反应等，重点观察与试验药物相关的不良结局。本研究纳入的17项RCT中，有41.18%的研究没有报告安全性结果，提示研究者对安全性评价的重视度有待提升。16项研究结果表明，干预措施可有效控制患儿轮状病毒感染，疗效优于安慰剂或与阳性对照药无显著差异，且未见明显不良事件/不良反应发生，可对临床治疗药物的选择提供参考。

另外，临床试验启动前均应获得伦理委员会的批准。本研究虽有82.35%的试验通过了医学伦理委员会审核，但多数研究未提供伦理批件号，提示研究者需进一步重视伦理审查的规范性，在研究开始前将研究方案及知情同意书等提交至医学伦理委员会进行审查，充分获取受试者的知情同意，将伦理考量贯穿临床试验设计的始终。

值得注意的是，笔者在检索时发现，儿童轮状病毒感染治疗药物的临床研究相对较少，缺乏大型的多中心RCT数据。目前，轮状病毒感染的临床研究主要集中于疫苗领域，其研究设计与评价标准较为规范，值得借鉴。有效性方面，水样便评估可考虑采用布里斯托粪便性状分型及评分标准，安全性指标可考虑增加实验室检查、生命体征检查、12导联心电图等[35—37]。儿童轮状病毒感

染的药物治疗方法主要涉及微生态治疗药物、生物制剂、抗感染药、胃肠用药、中药等，目前尚无抗轮状病毒的特效药[38]。因此，亟须梳理国内外药物研究进展，通过对已有药物进行结构优化，借助计算机辅助设计，依据靶点蛋白结构筛选新结构药物，以寻找新靶点，建立新模型，发现新先导化合物；同时，积极开展基于细胞/在体药理机制的研究，或从临床药物中挖掘新功能等，以加快抗轮状病毒药物的自主研发和创新。

参考文献

[1] ZHAO G W，REN X F. Rotavirus infections：mechanisms，prevention and treatment[J]. World Chin J Dig，2013，21(1)：60.

[2] STANIFER M，BOULANT S. The origin of diarrhea in rotavirus infection[J]. Science，2020，370(6519)：909-910.

[3] WIKSWO M E，PARASHAR U D，LOPMAN B，et al. Evidence for household transmission of rotavirus in the United States，2011-2016[J]. J Pediatric Infect Dis Soc，2020，9(2)：181-187.

[4] 李瑛.小儿轮状病毒肠炎流行病学特点及医院感染控制[J].现代预防医学，2014，41(8)：1506-1507.

[5] ENGEVIK M A，BANKS L D，ENGEVIK K A，et al. Rotavirus infection induces glycan availability to promote ileum-specific changes in the microbiome aiding rotavirus virulence[J]. Gut Microbes，2020，11(5)：1324-1347.

[6] FLOREZ I D，NIÑO-SERNA L F，BELTRÁN-ARROYAVE C P. Acute infectious diarrhea and gastroenteritis in children[J]. Curr Infect Dis Rep，2020，22(2)：4.

[7] SEN A，NAMSA N D，FENG N G，et al. Rotavirus reprograms multiple interferon receptors and restricts their intestinal antiviral and inflammatory functions[J]. J Virol，2020，94(6)：e01775-19.

[8] LAU Y L，FAN LEUNG T，SIRVAN CETIN B，et al. Safety and reactogenicity of a liquid formulation of human rotavirus vaccine（porcine circovirus-free）：a phase Ⅲ，observer-blind，randomized，multi-country study[J]. Vaccine，2022，40(14)：2184-2190.

[9] GROOME M J，FAIRLIE L，MORRISON J，et al. Safety and immunogenicity of a parenteral trivalent P2-VP8 subunit rotavirus vaccine：a multisite，randomised，double-blind，placebo-controlled trial[J]. Lancet Infect Dis，2020，20(7)：851-863.

[10] WU Z W，LI Q L，ZHOU H S，et al. Safety and immunogenicity of a novel oral hexavalent rotavirus vaccine：a phase Ⅰ clinical trial[J]. Hum Vaccin Immunother，2021，17(7)：2311-2318.

[11] ABU-ELYAZEED R，KLEIN N P，MOERMAN L，et al. Concomitant administration of a liquid formulation of human rotavirus vaccine（porcine circovirus-free）with routine childhood vaccines in infants in the United States：results from a phase 3，randomized trial[J]. Vaccine，2021，39(10)：1534-1543.

[12] BLACK R，FONTAINE O，LAMBERTI L，et al. Drivers of the reduction in childhood diarrhea mortality 1980-2015 and interventions to eliminate preventable diarrhea deaths by 2030[J]. J Glob Health，2019，9(2)：020801.

[13] GUARINO A，AGUILAR J，BERKLEY J，et al. Acute gastroenteritis in children of the world：what needs to be done? [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr，2020，70(5)：694-701.

[14] 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]. [2022-05-10]. http://www.handbook-5-1.cochrane.org.

[15] NARAYANAPPA D. Randomized double blinded controlled trial to evaluate the efficacy and safety of Bifilac in patients with acute viral diarrhea[J]. Indian J Pediatr，2008，75(7)：709-713.

[16] SARKER S A，JÄKEL M，SULTANA S，et al. Anti-rotavirus protein reduces stool output in infants with diarrhea：a randomized placebo-controlled trial[J]. Gastroenterology，2013，145(4)：740-748.e8.

[17] HUANG Y F，LIU P Y，CHEN Y Y，et al. Three-combination probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis[J]. J Clin Gastroenterol，2014，48(1)：37-42.

[18] FANG S B，LEE H C，HU J J，et al. Dose-dependent effect of *Lactobacillus rhamnosus* on quantitative reduction of faecal rotavirus shedding in children[J]. J Trop Pediatr，2009，55(5)：297-301.

[19] ROSSIGNOL J F，ABU-ZEKRY M，HUSSEIN A，et al. Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhoea：randomised double-blind placebo-controlled trial[J]. Lancet，2006，368(9530)：124-129.

[20] SUBBOTINA M D，TIMCHENKO V N，VOROBYOV M M，et al. Effect of oral administration of tormentil root extract（*Potentilla tormentilla*）on rotavirus diarrhea in children：a randomized，double blind，controlled trial[J]. Pediatr Infect Dis J，2003，22(8)：706-711.

[21] DAS S，GUPTA P K，DAS R R. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in acute rotavirus diarrhea：double blind randomized controlled trial from a developing country[J]. J Trop Pediatr，2016，62(6)：464-470.

[22] MARKOVINOVIĆ L，KNEZOVIĆ I，KNIEWALD T，et al. Enteroadsorbent polymethylsiloxane polyhydrate vs. probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the treatment of rotaviral gastroenteritis in infants and toddlers，a randomized controlled trial[J]. Front Pediatr，2020，8：

553960.

[23] MAHAPATRO S, MAHILARY N, SATAPATHY A K, et al. Nitazoxanide in acute rotavirus diarrhea: a randomized control trial from a developing country[J]. J Trop Med, 2017, 2017: 7942515.

[24] TERAN C G, TERAN-ESCALERA C N, VILLARROEL P. Nitazoxanide vs. probiotics for the treatment of acute rotavirus diarrhea in children: a randomized, single-blind, controlled trial in Bolivian children[J]. Int J Infect Dis, 2009, 13(4): 518-523.

[25] HAGBOM M, NOVAK D, EKSTRÖM M, et al. Ondansetron treatment reduces rotavirus symptoms: a randomized double-blinded placebo-controlled trial[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0186824.

[26] GRANDY G, MEDINA M, SORIA R, et al. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea: a randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children[J]. BMC Infect Dis, 2010, 10: 253.

[27] KANG G, THUPPAL S V, SRINIVASAN R, et al. Racecadotril in the management of rotavirus and non-rotavirus diarrhea in under-five children: two randomized, double-blind, placebo-controlled trials[J]. Indian Pediatr, 2016, 53(7): 595-600.

[28] SARKER S A, CASSWALL T H, JUNEJA L R, et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of hyperimmunized chicken egg yolk immunoglobulin in children with rotavirus diarrhea[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001, 32(1): 19-25.

[29] RAHMAN S, HIGO-MORIGUCHI K, HTUN K W, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of immunoglobulin Y as adjunct to standard supportive therapy for rotavirus-associated diarrhea among pediatric patients[J]. Vaccine, 2012, 30(31): 4661-4669.

[30] PARK M S, KWON B, KU S, et al. The efficacy of *Bifidobacterium longum* BORI and *Lactobacillus acidophilus* AD031 probiotic treatment in infants with rotavirus infection[J]. Nutrients, 2017, 9(8): 887.

[31] DUBEY A P, RAJESHWARI K, CHAKRAVARTY A, et al. Use of VSL#3 in the treatment of rotavirus diarrhea in children: preliminary results[J]. J Clin Gastroenterol, 2008, 42(Suppl 3 Pt 1): S126-S129.

[32] LO VECCHIO A, NUNZIATA F, BRUZZESE D, et al. Rotavirus immunisation status affects the efficacy of *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG for the treatment of children with acute diarrhoea: a meta-analysis[J]. Benef Microbes, 2022, 13(4): 283-294.

[33] GUARINO A, CANANI R B, SPAGNUOLO M I, et al. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1997, 25(5): 516-519.

[34] 邵明义, 张果, 阎博华, 等. 开放性/单盲设计临床试验质控现状的文献分析[J]. 中国全科医学, 2010, 13(12): 1372-1373.

[35] ISANAKA S, LANGENDORF C, MCNEAL M M, et al. Rotavirus vaccine efficacy up to 2 years of age and against diverse circulating rotavirus strains in Niger: extended follow-up of a randomized controlled trial[J]. PLoS Med, 2021, 18(7): e1003655.

[36] LIN S C, TAM K W, YEN J Y, et al. The impact of shared decision making with patient decision aids on the rotavirus vaccination rate in children: a randomized controlled trial[J]. Prev Med, 2020, 141: 106244.

[37] SUN Z W, FU Y, LU H L, et al. Association of rotavirus vaccines with reduction in rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies[J]. JAMA Pediatr, 2021, 175(7): e210347.

[38] QIU C Y, GUO Z X, ZHANG G H, et al. Study on the effectiveness and safety of Xingpi Yanger Granule combined with *Saccharomyces boulardii* for rotavirus enteritis in children: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2021, 100(16): e25593.

（收稿日期：2022-12-20　修回日期：2023-04-13）

（编辑：张元媛）