**用于牛肺热咳喘证的兽用中药临床研究技术指导原则**

**（征求意见稿）**

一、概述

充分可靠的临床研究数据是评价所申报产品临床安全性和有效性的重要依据，为保证兽用中药临床试验结论的确实可靠，本指导原则旨在通过科学、系统地分辨牛肺热咳喘证的证候特点及其演变规律，对诊断标准、纳入标准和疗效评价进行统一，同时，解决中兽医诊断条目缺乏权重等问题，促进其在兽医临床与科研中的应用，为中兽医临床精准辨治牛肺热咳喘证，开展临床安全性、有效性评价提供指导。研究者应根据本指导原则要求，结合牛的地域和品种等因素的影响，在具体实施过程中，可依照实际情况灵活调整。研究应以安全性和有效性为纲，贯穿整个目标适应症研究的始终，增强临床辨治研究的科学性，可靠性和一致性。

肺热咳喘证，为中（兽）医名词术语。因肺热炽盛，肺失宣发所致。临床以咳嗽、呼吸急促，口燥，舌质红，舌苔黄厚，脉洪数，伴见发热，鼻塞、涕浊等为特征的证候。牛患肺热咳喘证是牛肺经疾病的主要证型之一，多因外感温热邪气、或里热炽盛侵犯于肺，肺经受损，邪热蕴结，炼液成痰，痰热互结，致肺失宣降，肺气上逆而易发咳嗽、气喘之症。同时，患畜多表现出体热、角温，精神沉郁，草料迟细，饮食减退，白眼红赤，被毛粗乱，咋鼻，气粗喘促，呼吸短促增速，咳嗽阵作，初期啌咳声洪亮，随着病程的延长，热病伤阴，病牛出现消瘦，多有黏液性脓性鼻液流出，表现为鼻翼结痂，舌津干，口色绛红，舌底红紫，舌苔黄厚，脉象洪数，粪便干少，尿赤短。该病也常见于肺黄、肺部感染性疾病的病理过程。

二、临床研究要点

新兽药临床试验的主要目的是通过临床试验探索或确证新兽药对动物的安全性和目标适应症的有效性。在开展兽用中药新药的临床试验时，应关注临床试验的目的与定位、病证诊断标准、纳入动物情况、试验设计与研究方法、给药方案、疗程及疗效观察时点、疗效观察指标、评价标准以及统计学要求等问题。

**（一）临床试验目的和定位**

兽用中药新药用于牛肺热咳喘证的临床试验，应是目标明确、设计科学、质量可控和实施规范的一系列研究过程。开展临床试验的首要问题是根据非临床研究结果，拟定研究的目的，明确中兽医证候，确定新药的临床定位。

兽用中药新药用于牛肺热咳喘证的临床定位一般可从以下几方面考虑：

**1. 消除或改善牛咳嗽、气喘的症状** 牛肺热咳喘证主要症状为咳嗽、气喘等。

**2. 改善患肺热咳喘证牛的整体状况** 通过治疗牛肺热咳喘证，减轻病牛发热，改善其精神状态，恢复采食，使病情得到一定或完全控制，改善或提高生产性能。

**3. 控制疾病的进一步发展** 牛肺热咳喘证长期或反复发作，若得不到控制会进一步传变入营血，导致死亡，用药以后可以明显阻遏牛肺热咳喘证的进一步传变与恶化。

**（二）证候诊断标准**

依据中兽医理论“方证相应”的原则，制定出具有科学性、合理性、临床可操作性的牛肺热咳喘证中兽医证候诊断标准如下：

主症：发热，咳嗽，气喘，气管呼吸音粗厉或肺部啰音，口色绛红，舌质红，舌苔黄厚。

次症：鼻镜干燥或干裂，采食及反刍减退，精神沉郁，饮水增加，粪便干燥，尿短赤，脉洪数。

诊断标准：具备上述全部主症，和2项以上次症者，即可判为肺热咳喘证。

**（三）****症状评分赋值**

根据牛肺热咳喘证症状的严重程度制定症状评分，见表1、表2。

|  |
| --- |
| 表1 牛肺热咳喘证主症评分标准 |
| **指标** | **正常（0分）** | **轻度（2分）** | **中度（4分）** | **重度（6分）** |
| 发热 | 无 | 0℃≤ΔT＜0.8℃ | 0.8℃≤ΔT＜1.5℃ | ΔT≥1.5℃ |
| 咳嗽 | 无 | 偶有咳嗽 | 间断咳嗽 | 咳嗽频繁 |
| 气喘 | 无 | 呼吸浅快，伴有鼻翼煽动 | 呼吸急促，伴有张口呼吸 | 呼吸急促、伴有腹式呼吸 |
| 肺部啰音 | 双肺呼吸清音 | 呼吸音粗，无湿啰音 | 呼吸音粗，伴有轻微湿啰音 | 呼吸音粗，伴有明显湿啰音 |
| 口色 | 淡红 | 口色鲜红 | 口色深红 | 口色绛紫 |
| 舌色 | 淡红 | 舌质鲜红 | 舌质深红 | 舌质绛紫 |
| 舌苔 | 薄白 | 少量黄苔 | 明显的黄苔 | 厚厚的黄苔 |
| 表2 牛肺热咳喘证次症评分标准 |
| **指标** | **正常（0分）** | **轻度（1分）** | **中度（2分）** | **重度（3分）** |
| 鼻镜 | 正常 | 稍干或鼻镜干湿不均 | 干燥 | 干裂 |
| 采食反刍 | 采食正常，每天反刍6～10次，每次持续40～50分钟 | 采食稍减少 | 采食显著减少、反刍迟缓 | 采食废绝或不反刍 |
| 精神状态 | 反应灵敏 | 精神不振，反应迟缓 | 精神萎靡、喜卧 | 精神沉郁，喜卧懒动 |
| 饮水 | 正常 | 饮水稍多 | 饮水多，频繁 | 饮欲强或废绝 |
| 粪便 | 正常 | 略干 | 干燥 | 干燥，排便困难 |
| 脉象 | 一息4至60-80次/分钟 | 一息5-6至81-100次/分钟 | 一息7-8至101-120次/分钟 | 一息多于8至大于120次/分钟 |
| 尿液 | 正常 | 尿略黄 | 尿短黄 | 尿短赤 |

**（四）受试动物选择**

**1. 纳入标准**

（1）试验动物来源明确，试验场具有检疫合格证；

（2）试验场地负责人知情且同意；

（3）试验前2周，除消毒剂和疫苗之外未接受过其他的药物预防或治疗；

（4）患病牛符合肺热咳喘证的临床证诊断标准。

**2. 排除标准**

根据试验目的、药物特点、目标适应症情况，考虑安全性、有效性及伦理学等因素确定病例排除标准。应排除影响目标证候诊断或证候疗效判断的患有其他兼夹证候的患病牛只，排除通过改善症状可能导致掩盖病情进展的情形，排除给药后会发生严重后果、严重不良反应或加速疾病进程的特定动物。

（1）有肺热咳喘证以外的证候或疾病的病牛；

（2）发病后濒临死亡，预后不良难以救治的病牛；

（3）试验前接受过其他药物治疗，并可影响本试验结果的病牛；

（4）药物治疗后不能持续跟踪观察的病牛或数据严重丢失的病牛。

**（五）退出标准**

（1）试验期间出现外因导致的受伤、有生命危险等情况；

（2）试验期间使用了影响本试验的其他药物；

（3）试验过程中发生重大偏离。

**（六）试验中止**

若研究者认为受试动物安全性受到较大损害或者在试验中发现临床试验方案有重大失误，难以评价药物效应等，应及时中止临床试验。

**（七）试验设计**

（1）设盲

试验采用给药者-评估者设计。分组和供给药物的人员不参与疗效评价；疗效评价者不了解受试牛的分组、给药与药物信息；锁定数据后揭盲，对数据进行分析并撰写试验报告。试验期间，除非出现严重不良反应或事件，不对相关参试人员揭盲。

（2）分组

分组遵循随机、对照和重复的原则，药效评价试验设置三个剂量组（即高、中、低剂量组，中剂量一般选为推荐剂量）和阳性药物对照组或安慰剂（不治疗）对照组。考虑到牛只为较贵重动物，临床药效评价田间试验期间，一般仅设置推荐剂量组和阳性药物对照组，也可仅设推荐剂量组和安慰剂（不治疗）对照组。

（3）给药方案

给药方案包括规范明确的给药途径、给药方法、使用剂量、投药频次，时机及给药疗程。

**（八）对照药物选择**

对照药物应采用合法产品，选择时应遵循同类可比、公认有效的原则。在试验方案及报告中应阐明对照药物选择的依据，对二者在功能以及适应证上的可比性进行分析，并明确其通用名称、含量、规格批号、生产企业、有效期及质量标准推荐的用法用量等。对照药物使用的途径、用法、用量应与质量标准规定的内容一致。

如没有可选的已获得批准文号的合法对照药物，则对照药物可选安慰剂。安慰剂应在剂型、外观、气味、口感、质感等特征性状上与试验药物尽量接近，确保临床研究者在盲态下开展研究。

**（九）疗程及观测时点**

根据药物特点和前期研究信息合理设置观测时点及疗程，并根据研究目的的不同，科学设计观测的方法、观测时点、和观测内容等。

**（十）有效性评价**

以证候疗效评定标准进行有效性评价。中兽医证候疗效为复合性指标，包括主症和次症的消除、改善或控制，并可通过共同积分的改变进行评价。应重视各指标的权重赋值的合理性，牛肺热咳喘证的具体评价指标如下：

（1）痊愈：临床证候消除，症状积分减少100%。治疗后发热消退，体温恢复正常，其他伴随症状完全消失，观察期不复发，判为治愈，计算治愈率。

（2）显效：临床证候明显改善，症状积分减少≥70%，治疗后发热消退，咳嗽、气喘症状次数明显减少，症状明显减轻，精神、采食好转，体温基本恢复正常，其他伴随症状基本消失；观察期内症状不再加重，判断为显效。计算显效率。

（3）有效：临床证候部分改善，30%≤症状积分减少＜70%，治疗后发热消退，咳嗽、气喘症状次数减少，临床症状减轻，精神、采食略有好转，体温基本恢复正常或稍高，其他伴随症状基本消失；观察期内症状不再加重，判断为有效。计算有效率。根据治愈率、显效率和有效率，计算总有效率。

（4）无效：临床证候无明显改善，甚或加重，症状积分减少＜30%，治疗后发热、咳嗽、气喘症状没有减轻，甚至较之前加重，或低于正常体温，其他伴随症状未改善甚至加重。判为无效，计算无效率。

最后统计总有效率，总有效率为治愈率、显效率、有效率之和。以治愈率、显效率和总有效率为主要指标，综合评价受试药物对牛肺热咳喘证的治疗效果。

**（十一）试验的质量控制**

试验应当选择一种适当的方式，便于评价患病动物在试验过程中每天的症状和体征。

对于主观评价指标，质量控制至关重要。若在试验的某个阶段（如探索性试验阶段）未采取盲法设计，应着重注意保证评价者与数据分析者均处于盲态，降低偏倚性。

**（十二）统计方法**

应符合统计学的一般要求。病例数的设计应根据统计学、相关法规或技术规程的要求进行计算统计。