**用于猪湿热泄泻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安全性、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、系统地分辨猪湿热泄泻证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了统一。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猪湿热泄泻证，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，结合猪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，增强临床辨证论治研究的科学性，可靠性和一致性。

湿热泄泻证是临床常见的一种泄泻证型，表现为鼻盘干、被毛蓬松、蜷缩懒动、食欲不振、饮水量增加、尿量减少、体重减轻，频频努责、里急后重，肛门发红、充血或肛门扩张，腹泻，粪便褐黄稀薄，气味腥臭，有部分患畜大便兼带黏液或脓血，体温升高（耳温升高），舌干少津，舌色黄红，苔厚腻，白睛黄染。一般常见于烈日暑夏，湿热主令，或猪舍高温伴湿热环境；其主要致病因素是由外感湿热病邪、或内伤、或饮食不洁等因素使湿热病邪结于肠内，清浊不分、传导受损、发为泄泻。在一些感染性疾病腹泻的过程中可致肠道黏膜炎症、坏死和溃疡，破坏肠道屏障也可发生以湿热泄泻证为特征的腹泻。

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及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、疾病诊断标准、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**

兽用中药新药用于治疗猪湿热泄泻证临床试验，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药物特点和临床前研究结果，拟定研究目的，明确兽用中药新药的适应症，确定其临床应用的功能主治定位。

兽用中药新药用治猪湿热泄泻证的临床定位一般可从以下几方面考虑：

**1. 消除或改善病猪的主要证候** 猪湿热泄泻证主要症状为粪便稀薄，混有黏液、脓血，腥臭甚至恶臭等。

**2. 改善患湿热泄泻证猪的整体状况** 通过治疗猪湿热泄泻证，减少病猪泄泻次数，改变粪便的性状，减轻尿短赤、口色红的严重程度，改善病猪精神状态和采食量，使其病情得以一定或完全控制。

**3. 控制疾病的进一步发展** 猪湿热泄泻证长期反复发作，会进一步恶化导致严重脱水甚至死亡，用药可以明显控制猪患湿热泄泻证的进一步恶化，防止疾病的传变。

**（二）证候诊断标准**

中兽医临床证候诊断标准可以参照有关国家标准、行业标准或团体标准等进行制定，如无适用的诊断标准，可自行制定并经专家论证达成共识。证候诊断构成要素可采用定性或半定量方式，或主次症的方法，可制定具有中兽医特色的证候诊断量表，满足科学性、合理性，并具有临床实际可操作性。特提出猪湿热泄泻证中兽医证候诊断标准如下：

主症：排便次数增加，排便状态异常、粪便稀薄或稀软黏腻，褐黄，混有脓血，黏液，气味腥臭甚至浓烈恶臭、肛门周围有粪污，肛门周围皮肤潮红。

次症：鼻盘干，精神沉郁，食欲减退，喜饮而不急饮，发热，口色赤红或红绛，苔黄腻或灰黑，口津黏稠或少津，小便短赤。

诊断标准：具备以上全部主证和至少2项次症者，即可确诊本证。

**（三）不同****症状评分赋值**

根据猪湿热泄泻证症状的严重程度制定症状评分，见表1、表2。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 表1 猪湿热泄泻证主症评分标准 | | | | |
| **指标** | **正常（0分）** | **轻度（2分）** | **中度（4分）** | **重度（6分）** |
| 粪便  形态 | 粪便正常 | 色黄、腥臭，呈浆糊状，基本成型，无流动性 | 色黄、腥臭，稍有流动性，但可以呈堆状 | 色黄、腥臭，水样状粪便，不能成堆 |
| 排便  状态 | 排便姿势正常，排便顺畅 | 排便次数增加，排便姿势正常 | 排便次数增加，排便时拱背努责 | 排便次数增加，排便时拱背，努责时长增加，排便急迫 |
| 肛门  状态 | 肛门周围干净，肛周皮肤颜色正常 | 肛门周围有少量粪污 | 肛门周围有小面积粪污，肛门周围皮肤潮红 | 肛门、尾根、后肢有大面积粪污，肛门周围皮肤潮红且肛门有松弛现象 |
| 表2 猪湿热泄泻证次症评分标准 | | | | |
| **指标** | **正常（0分）** | **轻度（1分）** | **中度（2分）** | **重度（3分）** |
| 鼻盘 | 正常 | 微微发干 | 干燥 | 干裂 |
| 精神状态 | 不时拱地、摆尾 | 不愿走动，喜卧地面 | 精神沉郁，久卧地面 | 精神极度沉郁，嗜睡 |
| 采食 | 正常 | 采食略微下降 | 采食明显减少 | 不食或几乎废绝 |
| 饮欲 | 正常饮水 | 饮水频率稍有增加 | 频频饮水 | 饮水减少或喜饮少量脏水 |
| 发热 | 38-39.5℃ | 39.5-40℃  （不含40℃） | 40-41℃  （不含41℃） | ≥41℃ |
| 小便 | 正常 | 尿略黄 | 尿短赤 | 尿短赤，排尿困难， |
| 口津 | 正常 | 口津略少 | 口津少且黏稠 | 口津基本干竭 |
| 口色 | 正常 | 口色淡红 | 口色鲜红 | 口色赤红或红绛 |
| 舌苔 | 正常 | 舌苔黄 | 舌苔黄腻 | 舌苔灰黑 |

**（四）受试动物选择**

**1. 纳入标准**

（1）猪来源明确，猪场具有检疫合格证；

（2）试验场地负责人知情且同意；

（3）试验前2周，未接 受过除疫苗和消毒剂以外的其他药物预防或治疗；

（4）患病猪符合湿热泄泻证的临床证候诊断标准。

**2. 排除标准**

（1）有湿热泄泻以外的证候或疾病的病猪；

（2）发病后濒临死亡，预后不良，预期难以救治的病猪；

（3）试验前接受过可影响本试验的药物治疗的病猪；

（4）药物治疗后不能持续跟踪观察，数据严重丢失的病猪。

**（五）退出标准**

（1）给药前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临床疗效评价；疗效评价者不了解受试猪的分组、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。药效评价田间试验仅设置推荐剂量组和阳性药物对照组，或推荐剂量组和药物安慰剂（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，次数、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、质感等性状特征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，猪湿热泄泻证的具体评价指标如下：

（1）治愈：临床证候消除。症状积分减少100%；治疗后猪腹泻症状完全消除、精神、食欲、饮欲、体温等均恢复正常，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%。治疗后猪腹泻症状明显减轻，精神好转，食欲、饮欲、体温等基本恢复正常；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%。治疗后猪腹泻症状略有好转，精神、食欲、饮欲、发热等症状略有好转；观察期内症状不再加重，判断为有效。计算有效率。

（4）无效：临床证候无明显改善，甚或加重，症状积分减少＜30%。治疗后猪腹泻症状没有减轻，精神、食欲、饮欲、发热等症状未改善甚至加重或死亡。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、有效率和总有效率为主要指标，综合评价受试药物对猪湿热泄泻证的治疗效果。

**（十一）试验的质量控制**

申办方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。