**用于猪脾胃虚弱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、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、系统地分辨猪脾胃虚弱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脾胃虚弱证，开展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，增强临床辨治研究的科学性，可靠性和一致性。

脾胃虚弱证多由于冬春气候寒冷，畜舍潮湿，饲养管理不良，饮喂失宜；或喂以霉败变质、粗糙的饲料；或喂给过冷过热的饲料或饮水；或突然喂给较好的饲料而采食过多，伤害脾胃。或长期营养不足，化源不足，或饮食不洁，或母猪奶水充足，仔猪过食而致食积发生消化不良，损伤脾胃，或奶水不足，营养不良，或虫积，如蛔虫，绦虫、姜片形虫等致营养不良，或久病失治，胃弱则不能受纳，脾虚则不能运化，脾胃功能失常而导致本病。常见于老龄母猪或仔猪，或身体素虚，或早配、早产、过产气血耗损太过，或仔猪先天发育不良，身体体质孱弱，或久病等均致脾气虚弱，胃气不足。脾气虚，则运化失调，清不升，浊不降，水湿停留于胃肠致消化不良，完谷不化，发生飧泻；脾气受损，胃主受纳功能失权致腑气不通，故见肚腹胀满，食欲降低，甚至慢食不食。脾主肌肉四肢，故见脾虚病猪神情呆滞，精神萎顿，皮毛焦枯，体瘦，运步缓慢无力，喜卧懒动。另外，胃气不得蒸腾，故见鼻盘无汗，或时有时无，口色淡白，舌体胖嫩，舌苔白腻或薄黄。在繁育母猪中，严重者因脾胃虚致气虚不足以鼓动腑气传导，也可见便秘尿闭症候，表现为排便困难，粪球干小，小便排出困难的临床表现。而仔猪还常常出现生长发育停滞或滞缓，表现为“僵猪”。现代兽医学中有关体质孱弱，消化吸收功能不良，营养不良，贫血，胃肠迟缓或产后肠、膀胱的麻痹，以及寄生虫病等病理过程中常见脾胃虚弱证候，临床上可以将这类疾病病理过程中见有该证证候的病例纳入脾胃虚弱证进行辨治。

**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，应关注药物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、安全性研究与评价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脾胃虚弱证的临床试验，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临床前研究结果，拟定研究的目的，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。

兽用中药新药用于治疗猪脾胃虚弱证的临床定位为干预猪脾胃虚弱证的发生、发展与转归，改善或消除症状，恢复或提高生产性能。

一般可从以下几方面考虑：

**1. 消除或改善病猪食欲不良，粪便稀糙甚则完谷不化，或便秘**等主要症状。

**2. 改善猪脾胃虚弱证的整体状况** 通过治疗猪脾胃虚弱证，改善病猪精神状态，使其口色、体温、生产性能等恢复正常。

**3. 控制疾病的进一步发展** 猪患脾胃虚弱证长期反复发作，部分病猪可能会进一步恶化，出现严重营养不良甚至恶液质乃至全身衰竭，加重机体损伤，用药以后可以明显控制猪脾胃虚弱证的恶化。

**（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。猪脾胃虚弱证中兽医证候诊断标准如下：

主症：采食下降、粪便稀糙甚至含未消化的食物，或便秘、体瘦，被毛凌乱焦枯，生长缓慢或掉膘、口色淡白/青白。

次症：精神沉郁、呆滞、喜卧懒动，体温正常或偏低、耳鼻四肢俱凉，鼻盘少汗或无汗。

诊断标准：具备全部主症和至少1项次症者，即可诊断为猪脾胃虚弱证。

**（三）****症状评分赋值**

根据猪脾胃虚弱证的症状制定症状评分，见表1、表2。

表1 猪脾胃虚弱证主症评分标准

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **指标** | **正常（0分）** | **轻度（2分）** | **中度（4分）** | **重度（6分）** |
| 粪便 | 正常 | 略稀薄 | 大便稀溏，夹杂少量未消化饲料、粪渣粗 | 粪便溏泻且有大量未消化的饲料，或便秘 |
| 采食 | 正常 | 采食下降 | 采食明显下降 | 不食或几近废绝 |
| 体况、被毛 | 正常 | 被毛粗糙 | 体瘦或体重下降明显，被毛粗乱 | 露脊，迅速消瘦或生长发育停滞，被毛焦枯 |
| 口色 | 正常 | 口色淡白，苔薄白 | 口色淡白，苔白腻 | 口色青白，苔厚腻 |

表2 猪脾胃虚弱证次症评分标准

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **指标** | **正常（0分）** | **轻度（1分）** | **轻度（2分）** | **重度（3分）** |
| 精神状况 | 正常 | 精神不振，活动减少 | 精神不振，喜卧懒动 | 精神沉郁，神情呆滞 |
| 四肢、体温 | 正常 | 四肢不温，耳温偏低 | 四肢不温，耳温低 | 耳鼻四肢俱凉 |
| 鼻盘 | 正常 | 微微发干 | 干燥 | 干裂 |

**（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的预防或治疗；

（4）患病猪符合脾胃虚弱证的临床证候诊断标准。

**2. 排除标准**

（1）有脾胃虚弱证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，数据丢失严重的病猪。

**（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。分组和给药人员不参与疗效评估；疗效评估者不了解试验猪的分组、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，中剂量为推荐剂量）和药物对照组。药效评价田间试验设置推荐剂量组和药物对照组。

（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、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，并可以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确定，新兽药治疗猪脾胃虚弱证的具体临床评价指标如下：

（1）治愈：临床证候消除，症状积分减少100%。治疗后病猪腹泻症状完全消除，体重恢复增长，膘情良好、精神、食欲、饮欲、体温等恢复正常，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%。治疗后患病猪腹泻或便秘症状明显减轻，消瘦状态得以改善，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%。治疗后病猪腹泻症状略有好转，消瘦状态略有改善，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%。治疗后病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、显效率和总有效率为主要指标。

**（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。