**用于牛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、系统地分辨牛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牛脾胃虚弱证，开展安全性、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，增强兽医临床辨治研究的科学性，可靠性和一致性。

脾胃虚弱证多因冬春气候寒冷，畜舍潮湿，饲养管理不当，饲喂冻料冷水致脾阳受损，或长期营养不足，化源不足，或过饲或长期饲喂单一不易消化的粗纤维，如麦秸、豆秸或发酵、腐败、变质的草料而致消化不良，损伤脾胃，或过劳耗气，或虫积，如蛔虫，绦虫等致营养不良，或久病失治，饥饱不均，患畜草料采食不足，营养不良所致。

本证常见于年老体虚牛，或身体素虚，体质孱弱犊牛等。当脾气虚，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，胃主受纳功能不全，且腑气不通，故常见肚腹胀满，食欲降低，甚至慢草不食。脾主肌肉四肢，故见脾虚病牛神情呆滞，精神萎顿，毛焦肷吊，体瘦，运步缓慢无力，喜卧懒动，严重者可见四肢浮肿。另外，胃气不得蒸腾，故见口色淡白，舌体胖嫩，舌苔白腻或薄黄。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牛脾胃虚弱证临床试验，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临床前研究的结果，拟定研究目的，明确兽用中药新药的适应症，确定新药临床应用的功能主治定位。

兽用中药新药用于牛脾胃虚弱证的临床定位一般可从以下几方面考虑：

**1. 消除或改善病牛慢草不食，粪便稀薄甚则完谷不化**，口色淡白，脉细迟无力等症状。

**2. 改善病牛脾胃虚弱证的整体状况** 通过治疗牛脾胃虚弱证，减轻消化不良的症状，以及肢体末端寒冷的严重程度等，恢复反刍，改善病牛状态，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** 牛脾胃虚弱证长期反复发作，部分病牛可能会进一步恶化，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，用药可以明显控制牛脾胃虚弱证的恶化。

**（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。牛脾胃虚弱证中兽医临床证候诊断标准如下：

主症：少食或不食，体瘦、毛焦肷吊，粪便稀糙甚则完谷不化，反刍减少或停止，鼻镜干燥。

次症：精神沉郁，喜卧懒动、四肢无力，或四肢浮肿，四肢（耳尖）俱凉，口色淡白，脉迟细无力。

证候确定：具备全部主症和至少2项次症者，即可诊断为牛脾胃虚弱证。

**（三）****症状评分赋值**

根据牛脾胃虚弱证症状的严重程度制定症状评分，见表1、表2。

表1 牛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）** |
| 采食 | 正常 | 采食减少10-20% | 慢草，食欲明显降低，采食减少20-50% | 食欲急剧下降，采食减少50%以上，甚或食欲废绝 |
| 被毛、体况 | 正常 | 被毛粗乱、稍瘦 | 被毛粗乱，稍瘦明显 | 消瘦迅速，毛焦肷吊 |
| 粪便性状 | 正常 | 粪便略稀薄软，无明显料便 | 稀薄软，粪渣稍粗，轻度料便 | 稀溏，粪渣粗大，严重料便 |
| 反刍 | 正常每天反刍6～10次，每次持续40～50分钟 | 反刍略少 | 反刍明显减少 | 反刍几近停止 |
| 鼻镜 | 正常 | 稍干或鼻镜干湿不均 | 干 | 干裂 |

表2 牛脾胃虚弱证次症评分标准

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **指标** | **正常（0分）** | **轻度（1分）** | **中度（2分）** | **重度（3分）** |
| 精神状态 | 正常 | 精神略差 | 精神不振、反应迟钝 | 反应迟钝，神情呆滞 |
| 口色 | 正常 | 口色略泛白、舌苔薄白 | 口色淡白，苔腻， | 口色苍白，苔厚腻，舌体胖嫩 |
| 四肢温度与运动 | 正常 | 四肢不温，运步稍慢 | 肢末稍凉，运步缓慢无力 | 四肢凉，运步吃力，甚或浮肿 |
| 脉象 | 正常 | 脉略无力 | 无力脉 | 脉细小无力 |

**（四）受试动物选择**

**1. 纳入标准**

（1）牛来源明确，牛场具有检疫合格证；

（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其他药物的预防或治疗；

（4）患病牛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牛；

（2）发病后濒临死亡，预后不良，预期难以救治的病牛；

（3）试验前接受过可影响本试验的药物治疗的病牛；

（4）药物治疗后不能持续跟踪观察，数据丢失严重的病牛。

**（五）退出标准**

（1）试验期间出现因外因导致受伤、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、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的评价。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，新兽药治疗牛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%。治疗后病牛腹泻症状完全消除，口色、脉象、体重增长、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%。治疗后病牛腹泻症状明显减轻，口色、脉象、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%。治疗后病牛腹泻症状略有好转，口色、脉象、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，甚至加重或死亡，症状积分减少＜30%。治疗后病牛腹泻症状没有减轻，口色、脉象、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，综合评价受试药物对牛脾胃虚弱证的治疗效果。

**（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。