**用于猪外感风寒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、系统地分辨猪外感风寒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外感风寒证，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。

猪患外感风寒证，是四季多发的常见病，但多见于秋冬或早春寒冷季节，气候多变，冷热失常之时，机体外感风寒，或猪体虚弱，遇气候突变，或圈舍阴冷，或被雨淋等。由于外感风寒病邪，风寒外束，损害肺卫。寒为阴邪，寒性收引易致疼痛，且寒邪易伤阳气，故见风寒束肺，肺气失宣，卫外之气被遏阻，故见动物形寒肢冷，皮紧毛乍，鼻寒耳冷，鼻汗不均，病猪相互拥挤取暖，偎缩栏舍一角，恶寒颤抖，体表温度不均。表邪与肺卫正邪相搏，故见发热。肺失宣降，故见喷嚏，鼻流清涕，呼吸增快甚或喘息、咳嗽。另外尚可见病猪口色青白，舌苔薄白，脉浮紧。本证常年皆有发生，尤以深秋和初春多发。该证稍后也可见拉稀或食欲不振等脾胃受损的证候。

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**

兽用中药新药用治猪外感风寒证的临床试验，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外感风寒证的临床定位为干预猪外感风寒证的发生、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. 消除或改善外感风寒证候的主要症状** 猪外感风寒证主要症状为食欲降低，精神不佳，鼻寒耳冷，皮温不均，恶寒而畏风寒，发热而寒颤，咳嗽或气喘等。

**2. 改善猪外感风寒证的机体整体状况** 通过治疗猪外感风寒证，使病猪发热减轻，鼻镜湿润，鼻汗均匀，流涕消除，精神、食欲恢复，病情得以完全控制。

**3. 控制疾病的进一步发展** 猪外感风寒证如不及时治疗，失治误治，可能会进一步恶化，表现为表寒入里化热，转化为肺热咳喘等严重病证，用药可以控制猪外感风寒证转化或加重。

**（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。猪外感风寒证中兽医临床证候诊断标准如下：

主症：恶寒扎堆、猪群偎缩拥挤成团、寒颤、鼻寒耳冷，鼻流清涕，口色青白，舌苔薄白，脉浮，津伤则脉缓。

次症：精神不佳，采食下降，皮温不均，发热轻或不发热，小便清长，大便稀软，咳嗽或气喘。

诊断标准：具备全部主症和至少1项次症者，即可诊断为猪外感风寒证。

**（三）****症状评分赋值**

根据猪外感风寒证症状的严重程度制定症状评分，见表1、表2。

表1 猪外感风寒证主症评分标准

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **指标** | **正常（0分）** | **轻度（2分）** | **中度（4分）** | **重度（6分）** |
| 恶寒 | 无 | 个别依偎拥挤，轻微颤抖、被毛松散 | 皮温不均，相互拥挤，寒颤，乍毛 | 扎堆甚至挤压，周身震颤，鼻寒耳冷 |
| 口色 | 淡粉红 | 口色青白 | 青白色，苔薄白 | 口色青白，口津增多 |
| 鼻涕 | 无 | 偶有流涕 | 时流清涕，鼻汗不均 | 鼻流清涕，鼻汗涔涔 |
| 脉象 | 平脉，60-80次/分钟 | 浮脉，50-60次/分钟 | 浮脉，40-50次/分钟 | 浮迟脉，小于40次/分钟 |

|  |
| --- |
| 表2 猪外感风寒证次症评分标准 |
| **指标** | **正常（0分）** | **轻度（1分）** | **中度（2分）** | **重度（3分）** |
| 精神沉郁 | 反应灵敏 | 精神不佳，反应迟缓 | 精神不振，运动减少 | 精神萎靡，喜卧懒动 |
| 采食下降 | 正常  | 采食量略微下降 | 采食量明显下降 | 采食量显著下降 |
| 发热 | 无 | 不发热ΔT＜0.5℃ | 轻微发热0.5℃≤ΔT＜1.5℃ | 发热ΔT≥1.5℃ |
| 粪稀尿清长 | 正常 | 粪略稀，尿略清 | 粪便稀，尿清长 | 粪便如水，尿清长，有寒 |
| 咳嗽 | 无 | 偶有咳嗽 | 明显咳嗽 | 咳嗽频繁，气喘 |

**（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，未接受过其他药物进行预防或治疗；

（4）患病猪符合外感风寒证的临床症状诊断标准。

**2. 排除标准**

（1）有外感风寒以外的证候或疾病的病猪；

（2）发病后继发其他疾病而濒临死亡，预后不良，预期难以救治的病猪；

（3）试验前2周，接受过可影响本试验的其他药物治疗的病猪；

（4）药物治疗后不能持续跟踪观察或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、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，新兽药治疗猪外感风寒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%。治疗后病猪恶寒颤抖，偎缩拥挤症候消除，流涕、咳嗽完全消除，精神、食欲、鼻盘、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%。治疗后病猪恶寒颤抖，流涕、咳嗽或气喘症状明显减轻，精神好转，食欲、鼻盘、体温、大小便等基本恢复正常；观察期内症状不再加重或反复，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%。治疗后病猪恶寒、流涕、咳嗽症状略有好转，精神、食欲、发热等症状略有好转；观察期内症状不再继续加重，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%。治疗后病猪出现明显的咳嗽气喘症状，体温升高显著，其他精神、食欲等症状未改善甚至加重或死亡，判断为无效。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。