**用于牛外感风寒表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、系统地分辨牛外感风寒证证候特点及其演变规律的异同，对纳入标准和疗效评价进行了统一，同时，解决了中兽医诊断条目缺乏权重等问题，促进了其在临床与科研中的应用，为中兽医临床精准辨治牛外感风寒证，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。

牛患外感风寒证，是四季常见疾病，但该病尤其多见于冬冷、春寒之际，也常见于夏秋气候多变之时。圈舍寒温失控，或遇气候骤变，寒热不均；风寒外邪盛均易致病牛外感风寒病邪。风寒束肺，损害肺卫。寒为阴邪，寒性收引易致疼痛，且寒邪易伤阳气，故见病牛倦卧无神，头低耳搭，形寒肢冷，皮紧毛乍，鼻寒耳冷，鼻汗不均，或鼻汗涔涔、时有时无，四肢不温，体表温度不均。风寒病邪外遏肺卫，表邪与肺卫正邪相搏，故见发热寒颤。风寒束肺，肺失宣降，故见喷嚏，鼻流清涕，呼吸增快甚或咳喘。寒邪损及脾肾之阳，故见病牛食少纳呆，运化失常，尿液清长，腰背寒凉。耕牛加之过劳，证见粪便稀软，劳役无力，步履沉重，懒动神伤。另外感受风寒，尚可见病牛口色青白，舌底（砚台底）发青，舌苔薄白或薄黄，脉浮缓。外感风寒日久，失治误治，寒邪入里，郁久化热，以致肺热咳喘，证见病牛体热如蒸，食欲废绝，体瘦毛焦，咳嗽气喘，鼻流浓涕，鼻镜干，口色红，苔厚等里热证候。

**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**

兽用中药新药用治牛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。

兽用中药新药用于牛外感风寒证的临床定位一般可从以下几方面考虑：

**1. 消除或改善病牛外感风寒证的主要症状** 牛外感风寒证主要症状为恶寒发热、鼻流清涕、咳嗽、鼻镜汗不成珠、口色青白、精神倦怠、食欲不振，皮温不均，鼻寒耳冷。

**2. 改善患外感风寒证病牛的整体状况** 通过治疗，减轻病牛发热，恢复鼻镜湿润状态使鼻汗均匀、鼻涕消除，口色、呼吸、采食、精神及运动状态恢复正常，病情得以完全控制。改善或提高生产性能。

**3. 控制疾病的进一步发展** 牛外感风寒证如失治误治，部分病牛可能会进一步恶化，出现表寒入里化热，加重病情，表现为身热、咳嗽气喘加重，鼻流浓涕，鼻翼结痂，鼻镜干燥等里热证候。用药可以控制疾病的转化和加重。

**（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。牛外感风寒证中兽医临床证候诊断标准如下：

主症：恶寒、鼻流清涕、发热、咳嗽、鼻寒耳冷。

次症：鼻镜湿润、鼻汗涔涔、呼吸快、尿液清长、口色青白，苔薄白、精神倦怠、采食减少。

诊断标准：具备全部主症和2项以上次症，即可判为牛外感风寒证。

**（三）****症状评分赋值**

根据牛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 牛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）** |
| 体温 | 正常 | 0.5℃≤ΔT＜0.8℃ | 0.8℃≤ΔT＜1.3℃ | ΔT≥1.3℃ |
| 鼻涕 | 无 | 偶有少量清涕 | 时有多量清涕流出 | 清涕不断 |
| 咳嗽 | 无 | 偶有咳嗽 | 间歇性咳嗽 | 咳嗽频繁，呼吸增速 |
| 恶寒 | 无 | 轻微 | 明显 | 严重 |
| 鼻寒耳冷 | 无 | 轻微 | 明显 | 严重 |

表2 牛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）** |
| 鼻镜 | 微微湿润 | 无明显水珠 | 干燥 | 干燥龟裂 |
| 尿液 | 正常 | 尿略多 | 尿多，偏冷 | 尿清长，有寒 |
| 呼吸 | 正常 | 呼吸略快 | 呼吸稍快 | 呼吸粗，咳嗽气喘 |
| 口色 | 正常 | 青白 | 口色青白，苔薄白 | 口色青白，舌底发青，苔薄白或薄黄 |
| 精神 | 反应灵敏，正常 | 精神不佳，倦怠 | 精神不振，呆立或运步迟缓 | 精神萎靡，喜卧懒动 |
| 食欲 | 正常 | 采食量下降10-20% | 采食量下降20-50% | 采食量下降50%以上，料槽剩料明显 |

**（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，未接受过其他药物进行预防或治疗；

（4）患病牛符合外感风寒证的临床证候诊断标准。

**2. 排除标准**

（1）有外感风寒以外的症状或疾病的病牛；

（2）发病后继发其他疾病而濒临死亡，预后不良，预期难以救治的病牛；

（3）试验前2周，接受过可影响本试验的其他药物治疗的病牛；

（4）药物治疗后不能持续跟踪观察或数据丢失严重的病牛。

**（五）退出标准**

（1）入选后，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、时点、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。应重视各指标的权重赋值的合理，新兽药治疗牛外感风寒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%。治疗后患牛发热、流涕、咳嗽或气喘症状完全消除、鼻镜、精神、食欲、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%。治疗后患牛发热、流涕、咳嗽或气喘症状明显减轻，鼻镜、精神，食欲、大小便等基本恢复正常；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%。治疗后发热、流涕、咳嗽气喘症状略有好转，鼻镜、精神、食欲等症状略有好转；观察期内症状不再加重或反复，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%。治疗后病牛精神、食欲、发热、流涕、咳嗽气喘症状没有减轻甚至加重，或疾病转化，表现体热、鼻镜干燥、鼻流浓涕，鼻翼结痂，咳嗽气喘加重等症状甚至死亡，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外感风寒证的疗效。

**（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。