**用于鸡外感风热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、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、系统地分辨鸡外感风热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，促进其在临床与科研中的应用，为中兽医临床精准辨治鸡外感风热证，开展有效性评价提供指导。研究者应根据本指导原则要求，结合禽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。

鸡外感风热证，是四季常见多发病。尤多发于饲养管理不良，炎热季节或春末、秋初气候突变，气温变化剧烈的季节。风热邪气侵袭体表，伤及肺卫，风热相夹作用于禽体,从口鼻或皮肤毛孔侵袭机体，致卫表不和、肺失宣肃，腠理毛窍启闭失常,内热不能外泄，以致不能驱邪外出。肺合皮毛，邪伤肺脏，肺失清肃，所以鼻塞，呼吸不畅，鼻流浓涕，咳嗽不爽，呼吸增数。热为阳邪，阳从热化，邪热蒸发于表，而皮毛疏泄不利，故恶风；病鸡发热重，恶寒扎堆较轻，羽毛蓬松逆立，扎堆拥挤，触摸鸡喙，体感发热。肺为娇脏，受风热病邪侵袭，肺气上逆，易发咳嗽喘息，呼吸增速，特别是夜晚静息时，可明显听到病鸡（群）的喘鸣音或呼噜声。风热为阳邪，易炼津为痰，故多见病鸡因肺痰增多，阻滞气机，致病鸡呼吸不畅，频频甩头，且易甩出黏稠痰液，呼吸困难而表现为伸颈望天张口呼吸之状。该证失治误治，易转化为肺热咳喘证。在季节更替，气候变化剧烈之时，如圈舍破损，鸡（群）极易罹患感冒、支气管炎（肺炎）、肺炎等呼吸系统感染性疾病，如传染性支气管炎、传染性喉气管炎、传染性鼻炎、新城疫等疾病，初期病理过程中多有外感风热证候表现。可参考本证进行辨证施治。

**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、评价标准以及统计学要求等问题。

**（一）临床试验目的和定位**

兽用中药新药用治鸡外感风热证临床试验，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。

兽用中药新药用治鸡外感风热证的临床定位一般可从以下几方面考虑：

**1. 消除或改善病鸡（群）的证候** 消除或改善体温升高、恶寒扎堆、鼻腔或呼吸道分泌物，咳喘，甩鼻等症状。

**2. 改善鸡外感风热证的整体状况** 通过治疗，恢复鸡（群）的精神状态，增进食欲，恢复机体活动、呼吸、生产性能。病情得以完全控制。

**3. 控制疾病的进一步发展** 鸡患外感风热证如不及时治疗，或失治误治，病鸡（群）病情极易转化或加重，进一步恶化可致鸡群大量死亡或生产性能严重降低。用药可以有效阻断或控制疾病恶化。

**（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。我们提出的鸡外感风热证中兽医临床证候诊断标准如下：

主症：发热且微恶寒，伸颈甩头，常从鼻腔甩出黏性分泌物，张口呼吸，咳嗽气喘。

次症：精神不振、被毛耸立、活动减少扎堆，采食减少。

证候确定：具备全部主症合并至少1项次症者，即可判为鸡只（群）患外感风热证。

**（三）不同症状评分赋值**

根据鸡外感风热证症状的严重程度制定症状评分，见表1、表2。

表1 鸡外感风热证主症评分标准

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **指 标** | **正常（0分）** | **轻度（2分）** | **中度（4分）** | **重度（6分）** |
| 发热 | 正常40.8~42.0（含42.0℃） | 42.0~42.8℃不恶寒 | 42.8~43.5℃轻微恶寒 | ≥43.5℃，轻微恶寒 |
| 鼻涕及甩鼻 | 无分泌物，无甩鼻行为 | 偶有甩鼻，甩出轻微浑浊鼻液 | 不时甩鼻，甩出较多浑浊鼻液，并伴有鸣叫或喉部啰音 | 频繁甩鼻，甩出大量黄浊鼻液 |
| 呼吸 | 正常 | 轻微伸颈、张口呼吸 | 明显伸颈张口呼吸、静息时明显喘鸣音 | 频繁伸颈，不间断张口呼吸 |
| 咳嗽 | 无 | 偶有咳嗽 | 明显咳嗽，声音剧烈 | 频繁咳嗽，声音嘶哑 |
| 表2 鸡外感风热证次症评分标准 |
| **指 标** | **正常（0分）** | **轻度（1分）** | **中度（2分）** | **重度（3分）** |
| 精神状态 | 正常 | 精神不佳，反应稍缓 | 精神不振 | 精神沉郁，嗜睡、呆立 |
| 饮食 | 正常 | 采食时间延长，但无剩料；饮水略微增加 | 采食时间明显延长，且有少量剩料，但饮水增加 | 采食时间明显延长，且有较多剩料。 |

**（四）受试动物选择**

**1.纳入标准**

（1）试验动物来源明确，试验场具有检疫合格证；

（2）试验场地负责人知情且同意；

（3）试验前2周，未接受过除消毒剂和疫苗之外的其他药物预防或治疗；

（4）患病鸡符合外感风热表证的临床证候诊断标准。

**2.排除标准**

（1）有外感风热证以外的症状或疾病的病鸡；

（2）发病后濒临死亡，预后不良或预期难以救治的病鸡；

（3）试验前接受过可影响本试验的其他药物治疗的病鸡；

（4）药物治疗后不能持续跟踪观察，数据严重丢失的病鸡；

**（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鸡的分组、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。按主症和次症的消除、改善或控制，并可以共同积分的改变进行评价。疗效评定标准临床指标如下：

（1）痊愈：临床证候消除，症状积分减少100%。治疗后患鸡（群）发热消退，体温恢复正常，其他伴随症状完全消失；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，70%≤症状积分减少＜100%。治疗后发热消退，咳嗽/甩鼻、喷嚏次数明显减少，症状明显减轻，精神、食欲好转，体温基本恢复正常，其他伴随症状基本消失；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%，治疗后发热消退，咳嗽/甩鼻、喷嚏次数减少，临床症状减轻，精神、食欲略有好转，体温稍高，其他伴随症状基本消失；观察期内症状不再加重，判断为有效。计算有效率。根据治愈率、显效率和有效率，计算总有效率。

（4）无效：临床证候无明显改善，甚或加重，症状积分减少＜30%。治疗后病鸡发热、咳嗽、甩鼻、喷嚏没有减轻，体温未下降甚至较之前上升，或降低到正常体温以下，呼吸困难，喘咳明显等其他伴随症状未改善甚至加重。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。