**用于牛外感风热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，促进其在兽医临床与科研中的应用，为中兽医临床精准辨治牛外感风热证，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。

牛患外感风热证，多发于炎热季节或春末秋初气候突变之时，其中尤以夏秋季节常见。风热病邪从口鼻或者皮肤毛孔侵袭体内，致卫表不和、肺失宣肃，伤及肺卫，邪束肌表，腠理不通，内热不能外泄。风热伤于腠理，传于经络，令牛竖毛发抖，四肢伸屈不利，体转不灵。肺合皮毛，邪伤肺脏，肺失清肃，所以鼻塞，呼吸不畅，鼻流黄涕，咳嗽不爽，呼吸增数。风热为阳邪，阳从热化，邪热蒸发于表，皮毛疏泄不利，令牛恶风，邪热入里，蒸发肠津，故大便干燥。邪气聚肺，气血壅塞，热邪熏酌肺脏，所以，呼吸急迫致成肺热之证，故牛外感风热证热候明显。病

牛常常表现为发热重，恶寒轻，触摸牛角牛体均感体热，耳鼻俱温，体温升高，小便短黄，或微汗，鼻流黄色或白色黏稠脓涕，咳嗽，咳声不爽，口干渴，舌稍红，苔薄白或薄黄，脉象浮数。

初期，鼻流清涕，鼻汗时有时无。稍后则鼻镜干燥，鼻流浓涕，鼻翼常有结痂。风热之邪从鼻、咽喉侵入，损及鼻、咽喉，致鼻塞、咽喉肿痛敏感，触捏咽部病牛躲闪，引颈啌咳。肺为娇脏，受风热病邪侵袭，肺气上逆，易发啌嗽，呼吸增速。肺热下行，易致大肠燥热而发大便干燥，小便赤黄。风热为阳邪，易炼津为痰，故多见病牛啌咳后有吞咽、舔鼻动作。另临床上病牛还常见口色红（舌尖及由此向后延伸的舌边沿），苔薄白或薄黄，舌底稍红，口津干少，口渴喜饮，脉浮数等症候。该病失治误治，易转化为肺里热实证。证见但热无寒，咳嗽喘息明显，鼻流脓性鼻涕，甚者或致死病畜。在季节更替气候变化之时，牛所患感冒、支气管炎（肺炎）、肺炎初期以及长途运输以后病牛所表现的呼吸系统感染性疾病，其病理过程中多有风热证证候。可参考本证进行辨证论治。

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、评价标准以及统计学要求等问题。

**（一）临床试验目的和定位**

用治牛外感风热证的兽用中药临床试验，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，明确新药的适应症，确定临床应用的功能主治定位。

兽用中药新药用于治疗牛外感风热证的临床定位一般可从以下几方面考虑：

**1. 消除或改善病牛的主要症状** 牛患外感风热证的主要症状为体温、耳角温升高，被毛乍立，鼻镜干，口色红、舌苔薄白或薄黄，呼吸加快，咽部疼痛、咳嗽、脉象浮数等。

**2. 改善患外感风热证病牛的整体状况** 通过治疗牛外感风热证，减轻病牛发热，消除鼻流浊涕、咽痛等症状，恢复正常口色和精神状态，使病情得以完全控制，并改善或提高生产性能。

**3. 控制疾病的进一步发展** 牛外感风热证如不及时治疗，或失治误治，病牛极易进一步转化或恶化，加重病情，用药可以有效控制疾病的转化或恶化。

**（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。牛外感风热证中兽医临床证候诊断标准如下：

主症：发热，耳温角温升高，微恶寒，口色红，舌苔薄白或薄黄，呼吸加快，喘咳啌嗽，鼻流浊涕。

次症：精神沉郁，被毛乍立，鼻镜干，采食下降，口渴喜饮，大便干，小便赤黄，脉浮数。

诊断标准：具备全部主症和至少2项次症者，即可判为牛外感风热证。

**（三）症状评分赋值**

根据牛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 牛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）** |
| 体温 | 正常 | 轻微发热39.5~41.0℃ | 发热、微恶寒，耳温角温升高41.0℃~42.0℃ | 发热重、微恶寒，耳温角温升高，≥42.0℃ |
| 口色 | 正常 | 舌稍红、苔薄白 | 舌色红，口津干、苔薄黄 | 舌质深红，口津干、苔黄厚 |
| 呼吸 | 正常，20-35次/分钟 | 35-40次/分钟 | 呼吸明显加快加粗，40-45次/分钟 | 呼吸显著加快，≥45次/分钟 |
| 咳嗽 | 无 | 轻微咳嗽 | 明显咳嗽、咳声不爽 | 频繁咳嗽，喘咳啌嗽 |
| 鼻涕 | 正常 | 轻微流涕 | 鼻流少量黄白浊色浓涕 | 鼻流多量黄白浊色浓涕， |
| 表2 牛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 | 精神活泼，反应迅速 | 精神欠佳，被毛乍立 | 精神不振，喜卧懒动 | 神志呆滞，嗜睡，人员驱赶不愿站立 |
| 鼻镜 | 正常 | 鼻镜时干时润 | 鼻镜干 | 鼻镜干裂、鼻翼结痂 |
| 采食 | 正常 | 采食轻微下降 | 采食明显下降 | 明显不食或废绝 |
| 饮水 | 正常 | 饮水略微增加 | 饮水明显增加 | 饮水迅速显著增加 |
| 二便 | 正常 | 粪便略干、小便黄 | 粪便干、小便黄 | 大便干燥，小便赤黄 |
| 脉象 | 60-80次/分钟 | 81-100次/分钟 | 101-120次/分钟 | 大于120次/分钟 |

**（四）受试动物选择**

**1. 纳入标准**

（1）试验动物来源明确，试验场地具有检疫合格证；

（2）试验场地负责人知情且同意；

（3）试验前2周，未接受过其他药物治疗；

（4）患病牛符合外感风热证候的临床证候诊断标准。

**2. 排除标准**

（1）有外感风热以外的证候或疾病的病牛；

（2）发病后继发其他疾病或濒临死亡，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其他药物治疗的病牛；

（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）试验期间出现体外因导致的受伤、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。中兽医临床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性，牛外感风热证的具体疗效临床评价指标如下：

（1）治愈：临床证候消除，证候积分减少率100%，治疗后病牛咳嗽、气喘及黄黏涕症状消除，发热消退，体温、呼吸频率恢复正常，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%≤证候积分减少率＜100%，治疗后病牛咳嗽、气喘及黄黏涕症状明显改善，体温基本恢复正常，精神、食欲好转，其他伴随症状基本消失；观察期内症状不再加重，判为显效。计算显效率。

（3）有效：临床证候部分改善，30%≤证候积分减少率＜70%，治疗后病牛咳嗽、气喘及黄黏涕症状有所改善，体温稍高，精神、食欲略有好转，其他伴随症状减轻；观察期内症状不再加重，判为有效。计算有效率。

（4）无效：临床证候无明显改善，甚或加重，证候积分减少率＜30%，治疗后病牛咳嗽、气喘及黄黏涕症状没有减轻，体温未下降甚至较之前上升，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、有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热证的治疗效果。

**（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。