

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2021.2.13

证候类中兽药临床研究思考

王学伟,刘自扬,梁先明,董义春,苏富琴*

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2020-10-13 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2021) 02-0081-05 [中图分类号] S859.3

[摘要] 阐述了证候类中兽药临床研究的主要内容和常见问题,提出了提高证候类中兽药临床研究水平的措施,可为该类新兽药的研发提供临床研究基本思路和参考。

[关键词] 证候;中兽药;临床研究

Overview of Clinical Research on Syndromic Traditional Veterinary Drug

WANG Xue-wei, LIU Zi-yang, LIANG Xian-ming, DONG Yi-chun, SU Fu-qin*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Corresponding author: SU Fu-qin, E-mail: qinqinsu123@163.com

Abstract: The main content of the clinical research on Syndromic Traditional Veterinary Drug were introduced, and the common problems in new veterinary drug products registration data were discussed in this article. The measures to improve the quality of clinical research data were put forward. This article was aimed to provide the necessary technical requirement and reference for Syndromic Traditional Veterinary Drug registration.

Key words: syndrome; traditional veterinary drug; clinical research

证候(简称证)是对疾病(泛指非健康)发展到一定阶段的病因、病性、病位及病势等的高度概括,具体表现为一组有内在联系的症状和体征,是中医临床诊断和治疗的依据^[1]。在兽医临床上,靶动物证候则是中兽医诊断和治疗的依据。证候类中兽药是指主治为证候的中兽药复方制剂。证候类中兽药以中兽医理论为指导,体现中兽医特色。临床研究是此类新兽药研发的重要组成部分,同时也是研究难点。证候类中兽药临床研究,应抓住研

究的主要内容,避免临床定位不清、证候诊断不明确等常见问题,加强试验质量控制,提高临床研究水平。

1 证候类中兽药临床研究主要内容

1.1 处方来源 证候类中兽药处方一般来源于临床实践,符合中兽医理论,体现理、法、方、药相一致的原则。如处方来源于兽医古籍或文献,应有靶动物使用历史的文献资料,包括处方来源、组方合理性、临床应用情况、功能主治、用法用量等相关内

基金项目:中国兽医药品监察所兽药行业公益性重点专项“兽药评审技术规范研究”(202023)

作者简介:王学伟,助理研究员,从事中兽药注册评审与评价。

通讯作者:苏富琴。E-mail: qinqinsu123@163.com

容;如拟开发的证候类中兽药是来源于兽医临床经验的积累^[2],应有相关临床研究总结报告,该总结报告应明确具体中兽医证候、疗效特点和安全性信息;如来源于科研成果,应有临床研究部分的总结资料及相关的成果鉴定材料。

1.2 临床定位 临床定位是临床试验设计的前提,关系病例的诊断入组和疗效评价,只有定位清晰明确才能找准评价指标和制定评价标准。如定位为治疗类的产品,病例入组时应严格入组发病病例。证候类中兽药临床应定位于消除、改善或控制具有内在关联性的一组疾病的主要临床症状、体征等,也可定位于通过证候改善达到疾病治疗等目的。

1.3 证候诊断 拟开发新兽药的证候确定应有与之相关的临床实践基础,并应遵循中兽医药理论。中兽医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,如无适用的诊断标准,可自行制定,但应有科学可行的制定依据。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,鼓励制定具有中兽医特色的证候诊断量表^[3],根据具体研究内容辅以客观诊断指标。

1.4 基本研究思路 证候类中兽药临床研究可有多种模式,如单纯中兽医证候研究模式、中兽医病证结合研究模式或中兽医证统西兽医病的研究模式。无论何种研究模式,证候类中兽药研究均应对所研究证候的动态变化规律及相关西兽医疾病所处特定阶段有明确的界定。

1.4.1 单纯中兽医证候研究 选择符合某个中兽医证候诊断标准的靶动物群体进行研究,观察药物对该中兽医证候所涉及的症状、体征以及相关指标的改善情况。

1.4.2 中兽医病证结合研究 在符合某一中兽医疾病诊断标准的基础上,选取该病的某一证候进行研究,观察药物对该证候所涉及的症状、体征以及相关指标的改善情况。

1.4.3 证病结合研究 在异病同治和以证统病诊治思维模式的指导下,基于不同疾病发生发展过程中的某个阶段,出现有相同病机特点、相似证候要

素的,可以在同一证候下选择多个不同西兽医疾病来进行研究,突出以证候为中心的设计理念,观察药物对中兽医证候和西兽医疾病的疗效^[4]。

1.5 临床试验设计

1.5.1 纳入标准 纳入标准的制定应考虑临床试验目的及实施过程,包括应符合相关诊断标准和受试动物在病情、病程等基线一致性方面的规定。建议病例纳入过程为动物个体逐个诊断纳入,并作好相关记录,如群体纳入,应说明病例纳入过程和保证纳入病例准确性的措施。建议纳入未加治疗和证候表现基本稳定的动物,如有基础治疗应不影响药物疗效评价。纳入西兽医疾病病例时应注意把握证候与西兽医疾病治疗之间的关系。试验设计者可根据试验的需要制定合理的纳入标准。动物主人应在知情同意的情况下自愿参加临床试验。

1.5.2 排除标准 应排除兼夹影响目标证候诊断或证候疗效判断的其他证候的动物群体。应基于受试动物安全性的角度考虑排除标准,排除通过改善症状可能导致掩盖病情进展的情形,排除服药后会发生严重后果或加速疾病进程的特定动物群体。

1.5.3 试验设计 探索性研究可以根据试验目的采用多种试验设计。确证性研究应遵循随机、盲法、对照、重复的原则,并基于探索性研究的初步结果去估算样本量。临床定位辅助治疗的兽药,临床试验可采用加载设计^[5],基础治疗应为标准疗法,须事先规定好基础治疗,如基础治疗的用药指征、用药种类、用药剂量、用药方法、用药时间等。

1.5.4 对照药 对照药宜首选安慰剂。如果已有用于该证候的中兽药上市,可选择业内所公认的中兽药作为阳性对照,但应明确选用阳性对照药的目的(优效或非劣效),也可以设置不治疗对照。安慰剂应在剂型、外观、气味、口感、质感等特征上与试验药物尽量接近,确保临床研究者盲态下开展研究。如采用阳性药对照且剂型不一致时,应尽量保证盲态实施。临床研究如果涉及多个西兽医疾病,应结合所纳入的疾病情况,采用分层随机,保证组间基线具有可比性,以免影响药物的疗效评价。

1.5.5 疗程 应根据药物特点和前期研究信息合

理设置观测时点及疗程,观察时间节点的设计应结合观测指标和病证的进程,不宜过早或过迟观察,以免低估或高估药物的疗效,要关注某些病证的自愈效应。

1.5.6 有效性评价 证候类中兽药应采用科学公认的中兽医证候疗效评价标准,如无可参考标准,应自行制定,但应科学可行^[6]。根据研究目的确定主要疗效指标和次要疗效指标,除进行生物学统计分析以外,还应重视证候疗效的临床价值评估。以改善目标症状或体征为目的者,应以目标症状或体征消失率/复常率或临床控制率为疗效评价指标,但同时应注意观察目标症状或体征痊愈时间和/或起效时间的评价。鼓励采用能够反映证候疗效的客观应答指标进行评价。证候疗效的客观指标,包括现代医学中的理化指标、生物标志物等。基于生产性能、抗病能力或生存质量改善等方面的考虑,推荐采用公认的具有普适性或特异性的指标(量表)进行疗效评价。

1.5.7 安全性评价 安全性评价可以结合受试动物疾病相关检查去评估,如某些能够反映疾病病情进展的理化检查指标;安全性评价需通过与安慰剂(不治疗对照)或阳性药的平行对照去反映试验药物的安全性。临床试验期间,研究者需关注中兽医证候的变化情况以及疾病进展情况,及时评估可能存在的用药风险。出现动物死亡或不良事件,应在临床试验报告中报告并分析是否与所用药物有关。

2 证候类中兽药临床研究常见问题

2.1 兽医古籍文献较少^[7],来源于古籍文献的兽医处方受到一定限制。古代马匹作为战备资源倍受重视,牛作为劳作役力的主要来源也受关注,相对疾病治疗的资料较多,而涉及现代养殖业主要品种猪、鸡的资料较少,针对伴侣动物犬猫的资料也有限。即便古籍中有的处方,有些也缺少处方组成的合理性、临床应用情况等具体的论述资料。某些来源于民间兽医临床的经验方,提供系统的临床应用情况总结报告比较困难。有些自组处方临床应用效果不确切或脱离于临床实践。

2.2 临床定位不明确、不科学 有些产品研发立

项时定位为证候类中兽药,后续的临床试验直接采用西兽医疾病的模式进行研究,同时又缺少以证统病的桥接,导致产品定位不明确。有些产品用于预防、治疗疾病或消除、减缓、控制症状和体征的定位不清晰,临床试验设计逻辑混乱,难以判断产品的用途和疗效。有些适应症的范围过宽,有些不符合中兽医药理论,确定的适应病证与药物处方所体现的功能不一致。有些产品不适宜预防给药,在疾病发生不确定的情况下,预防给药临床试验设计难度大,周期长,会增加试验周期和成本。有些临床定位不符合中兽医临床实际,目前疾病已有有效手段防治(如化药、生物制品)的情况下,强行采用中兽药进行治疗,或者夸大中兽药的临床疗效。有些适应症表述不清或存在学术争议,有些适应症与药效学结果不一致等等^[8]。

2.3 缺少可供参考的中兽医证候诊断标准 针对现代养殖业的猪鸡以及伴侣动物犬猫的证候研究非常薄弱,有些基础研究如针对动物的四诊、口色、脉象的辩证处于空白状态,没有科学公认可操作的动物证候诊断标准。研发者缺少专业的指导,很难自行制定出切实可行的证候诊断标准。

2.4 病例纳入和排除过程不清楚,难以评价病例的可靠性 临床试验方案忽视病例记录的设计,包括诊断入组记录。有些试验记录在方案中有所规定,在试验过程中却并没有详细记录,申报资料中也没有提供病例记录数据,很难判断入组病例的准确性,甚至出现假阳性病例纳入到试验组的情况。由于没有详细记录入组动物的病程病情,入组动物的基线水平也难以评价,以致影响后续的药效评价。有些评价指标缺少简便可行的观测方法,难以观测动物个体,观测数据过于主观,影响纳入病例的可靠性。

2.5 临床试验设计不完善 随机、对照、重复的概念理解存在偏差,缺少盲法设计^[9]。有些临床研究缺少随机分组方法和相关数据,随机方法不合理,对随机分组的理解不正确。试验组动物的样本数缺少样本量的统计学计算,机械地参照指导原则的最低动物数,甚至在每组最低动物数的基础上又进

行抽取部分样本进行评价,评价的病例数严重不足,得出的疗效评价结果不可靠。对照组设立的目的不清晰,缺少安慰剂对照或空白对照,阳性药物对照也没有进行优效或非劣效设计。定位辅助治疗疾病的兽药,缺少标准治疗的相关资料,采用加载试验设计,基础治疗情况不详,难以评估辅助效果。临床试验用样品与前期药学、药理毒理试验样品批号不一致,甚至出现不同厂家生产的样品,且无科学合理的数据支持。临床前研究与临床研究在有效性、安全性方面关联不强。

2.6 疗效评价指标设计不科学,评价标准不明确 疗效评价指标设置宽泛,缺少明确的主要疗效指标和次要疗效指标,有些疗效评价指标临床上可操作性差,不能得到可靠准确的试验数据^[10],有些指标则与所治证候或疾病缺少关联。有效性评价只是指标观测结果的罗列,缺少明确的疗效评价标准。如以治愈率评价临床试验疗效的,缺少疗效评价指标的病例个体数据,难以判定治愈情况,无法计算治愈率等。

2.7 临床试验对安全性评价重视不足 临床试验资料未报告兽药不良反应或不良事件,给药后部分异常反应病例、剔除或死亡的病例缺少原因分析及与药物是否相关的判断,临床试验安全性评价欠缺。

2.8 临床试验质量不高,临床试验单位缺少专门从事中兽药临床研究的专业人员 证候类中兽药在试验设计、试验操作过程中以证候为考察评价指标,没有专业的人员进行操作,得出的数据很难评价。试验数据的记录、录入、审核缺少监查,试验数据质量不高,试验资料中常常出现数据前后矛盾和逻辑错误。探索性试验和确证性试验目的不清晰,没有试验过程的重要信息数据,缺少对剂量和疗程的探索研究,试验题目、目的与试验内容不一致等。

3 提高证候类中兽药临床研究水平的措施

3.1 提高研究人员的专业素质 中兽药研发背后要有坚实的中兽医基础。研究者须熟悉中兽医药理论,试验主要参与人员须具备一定的中兽医专业技术职称或专业技术水平。懂理论会运用的中兽医进行临床试验设计和试验操作才能提高研究的

专业水平。国家应加强中兽医人才培养^[11]。

3.2 加大科研力度和研发投入 应设立更多的中兽医证候理论研究和应用研究项目,加强中兽医证候诊断标准的制定。集中国内顶尖中兽医专家制定科学的、临床上可行的行业或团体标准,达到行业内共识或专家公认。申请人作为兽药研发的获益者,应对兽药的有效性和安全性进行深入研究。在目前缺少可供参考标准的情况下,研发单位可自行制定标准和方法,并阐述其科学性和可行性。

3.3 加强随机对照试验设计理念在中兽药临床研究中的运用 这一试验设计方法是目前生物医药行业普遍公认的,能够客观评价药物疗效。证候类中兽药的临床研究在动物个体或小规模药效探索的基础上,应进行规范的随机对照临床试验,研究结果才能被认可。

3.4 加强临床试验质量控制 申请人应委托经过兽药 GCP 认证的试验单位进行临床试验,加强试验过程控制,试验操作应严格按照 GCP 的要求进行。应对试验操作人员进行统一培训,提高数据的可靠性。数据的信息化采集有利于临床试验质量的控制。研究者应制定中兽医四诊信息采集标准操作规程(SOP)并严格执行。临床试验前,应对各临床研究中心进行四诊信息采集规范化培训,并对研究者的四诊信息采集进行一致性评价^[12]。四诊信息采集应遵循客观化原则。其信息采集工具可以是纸质版采集表,或基于计算机软件的图文采集系统。四诊信息采集表/系统,可以是普适性的,也可以是特异性的,并以量化评定的形式呈现。鼓励采用较为成熟的具有实时显示、存储和复读功能的四诊信息采集仪器,有利于临床试验数据溯源。申请人和研究者应加强数据管理工作,鼓励研究者通过电子数据采集系统采集数据,以确保研究数据的真实性和可靠性,促进证候类中兽药临床试验整体水平的提升。

4 结 语

本文探讨了证候类中兽药临床研究的主要内容,总结了中兽药注册申报资料临床研究的常见问

题,以给予研发者临床研究思路,避免临床研究过程中出现文中所述问题,提高临床研究水平。目前,证候类中兽药研发处于起步阶段,在实际临床研究中还存在着缺少证候诊断标准和适宜的疗效评价方法等诸多问题。科学规范的临床试验研究是保证药物临床疗效的前提。随着中兽医证候的深入研究,证候类中兽药的研发必将取得更大进展。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 证候类中药新药临床研究技术指导原则[S].
Center For Drug Evaluation, NMPA. Guidelines for clinical research of new syndromic TCM [S].
- [2] 施仁波,王双能,黄恒剑,等. 猪病治疗验方集锦[J]. 中国兽医杂志, 2007, 43(5):60-61.
Shi R B, Wang S N, Huang H J, *et al.* Collection of prescription for pig disease treatment [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2007, 43(5):60-61.
- [3] 刘强,高颖. 证候诊断量表的理论基础[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7):989-992.
Liu Q, Gao Y. Theoretical basis of syndrome scale [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2010, 25(7):989-992.
- [4] 王阶,熊兴江,张兰凤. 病证结合模式及临床运用探索[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(3):297-299.
Wang J, Xiong X J, Zhang L F. Exploration on the combination mode of disease and syndrome and its clinical application [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2012, 32(3):297-299.
- [5] 梁伟雄. 中药临床研究应用加载设计常见问题及注意事项[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(1):96-100.
Liang X W. Frequent questions and attentions of applying add-on design to clinical study of Chinese medicine [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2014, 19(1):96-100.
- [6] 崔东安,王磊,王旭荣,等. 中兽药临床疗效评价的现状和展望[J]. 中国农业科技导报, 2014, 16(2):116-121.
Cui D A, Wang L, Wang X R, *et al.* Current status and prospect of evaluation on clinical effectiveness of veterinary herbal

- medicine[J]. Journal of Agricultural Science and Technology, 2014, 16(2):116-121.
- [7] 牛家藩. 现存清代兽医古籍书录[J]. 中国农史, 1987(1):89-94.
Niu J P. Existing records of ancient veterinary books of the Qing Dynasty[J]. Agricultural History of China, 1987(1):89-94.
- [8] 刘炳林. 从临床角度看中药新药适应症的定位[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(2):226-227.
Liu B L. The localization of indications for new Chinese medicines in the clinical point of view [J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2011, 22(2):226-227.
- [9] 卞兆祥,李幼平,David,等. 提高中草药随机对照试验的质量 I:临床试验设计和方法学[J]. 中西医结合杂志, 2006, 4(2):120-129.
Bian Zh X, Li Y P, David, *et al.* To improve the quality of Chinese herbal medicine randomized controlled trials I: Clinical trial design and methodology[J]. Journal of Integrative Medicine, 2006, 4(2):120-129.
- [10] 张魁华,巩忠福,段文龙,等. 中兽医临床疗效评价中存在的问题与思考[J]. 兽医导刊, 2008(4):28-30.
Zhang K H, Gong Z F, Duan W L, *et al.* Problems and thoughts in the evaluation of clinical efficacy of Chinese veterinary medicine [J]. Veterinary Orientation, 2008(4):28-30.
- [11] 刘占民,钟秀会,李新民. 提高中兽医药学教学质量的思考与探讨[C]. 中国畜牧兽医学会中兽医学分会学术年会, 2005.
Liu Z M, Zhong X H, Li X M. Consideration and discussion on improving the teaching quality of Chinese veterinary pharmacy [C]. Annual conference of Chinese Veterinary Medicine Branch of Chinese Association of Animal Science and Veterinary Medicine, 2005.
- [12] 申春梯,张磊,王忠,等. 试论证候类中药新药临床试验四诊信息采集规范[J]. 中医杂志, 2013, 54(15):1265-1267.
Shen C T, Zhang L, Wang Z, *et al.* Standard for information collection of four diagnoses in clinical trials of new Chinese medicines [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2013, 54(15):1265-1267.

(编辑:李文平)