

中药新药用于慢性便秘临床研究 技术指导原则

一、概述

便秘^[1]是一种(组)症状，表现为排便困难和(或)排便次数减少、粪便干硬。排便困难包括排便费力、排出困难、排便不尽感、肛门直肠堵塞感、排便费时和需辅助排便。排便次数减少指每周排便少于 3 次。慢性便秘的病程至少为 6 个月。慢性便秘病因包括功能性、器质性和药物性。慢性便秘的发生与生活方式、饮食习惯、药物、精神心理因素、遗传等相关，也可继发于器质性疾病。发病机制主要与肠道动力、肠道分泌、内脏感觉、盆底肌群和肠神经系统等功能和结构异常相关，其中功能性疾病所致便秘根据病理生理改变可分为正常传输型便秘、慢传输型便秘、排便障碍型便秘和混合型便秘。

慢性便秘属于中医的“便秘”范畴。本病多因饮食不节、情志失调、久坐少动、久病或年老体虚、禀赋不足、药物等引起，导致大肠通降不利，传导失司。病位在大肠，并与肺、脾、胃、肝、肾诸脏腑密切相关。根据其病理性质可概括为寒、热、虚、实四个方面，且常可相互兼夹或转化。

慢性便秘治疗的主要目的是缓解临床症状，提高患者生存质量。中医药治疗慢性便秘有一定的临床特色和优势。本指导原则旨在为针对慢性便秘开发的中药新药的临床试验提供建议和指导。需要特别说明的是，本指导原则所提出的要求是目前专业领域内较为一致的看法和认识，但不能完全代替研究者的临床实践和思考。研究者应关注学科认知的进展和药物临床研究评价方法的更新，根据中药新药特点进行临床试验方案的设计。同时，本指导原则会根据学科进展及时修订。

二、慢性便秘临床试验要点

（一）临床试验的目的和定位

1. 临床试验的目的

临床试验旨在明确中药新药用于慢性便秘的有效性和安全性。慢性便秘患者的临床表现、临床分型、中医证候、治则治法等各有不同，研究者应按照中药新药自身的特点和临床定位，根据组方依据的中医药理论和既往人用经验对拟开展临床试验的支持作用，结合非临床研究结果，遵照药物临床试验质量管理规范（good clinical practice, GCP）相关要求，以科学的精神、严谨的态度，合理设计临床试验方案，以客观评价中药新药治疗慢性便秘的有效性与安全性。

既往人用经验与各期临床试验之间应进行合理衔接。还应注意根据不同阶段的临床研究结果动态地进行风险/获益评估，尽

可能在早期淘汰毒副作用大、风险高或无效的药物，以控制药物研发风险。

临床试验设计中还应注意思考和体现中药新药在同类药物中的优势和疗效特点。

2. 临床定位

中药新药治疗慢性便秘的临床定位着重于改善便秘的症状，提高患者生存质量。根据中药新药具体的作用特点，短期疗效着重评价临床症状的缓解；长期疗效着重评价防止复发；如果定位于改善肠道动力等，应有相关的客观指标评价。

（二）诊断标准

1. 疾病诊断标准

慢性便秘的诊断主要基于症状，可借鉴功能性便秘罗马IV标准，排便次数采用自发排便次数进行计数。在2016年修订的罗马IV标准中，强调将自发排便频率 <3 次/周作为诊断指标；粪便干硬是指Bristol粪便性状量表中1型和2型粪便，且发生在25%以上的排便中。自发排便是指在不服用补救性泻剂或手法辅助情况下的自主排便^[1-3]。

2. 中医证候诊断

在中医理论指导下的组方，应根据处方功效合理确定中医证候并提供充分依据。鉴于目前证候客观化、标准化研究的基础和现状，临床试验设计中，证候辨证标准应采用较成熟的、规范的、

公认的标准。

在具体药物的临床试验中，是否限定中医证候，需要结合中药新药的实际情况而定。

根据 2017 年最新发布的《便秘中医诊疗专家共识意见（2017）》^[4]及中医对慢性便秘病因病机的认识，本病主要分为实秘、虚秘两大类 7 个证型：实秘包括热积秘、寒积秘、气滞秘；虚秘包括气虚秘、血虚秘、阴虚秘、阳虚秘。若采用其他中医证型或涉及兼夹证，应符合中医理论认识并提供相应的临床依据。

（1）热积秘

主症：①大便干结；②腹胀或腹痛。

次症：①口干；②口臭；③面赤；④小便短赤。

舌脉：舌红苔黄，脉滑。

（2）寒积秘

主症：①大便艰涩；②腹中拘急冷痛，得温痛减。

次症：①口淡不渴；②四肢不温。

舌脉：舌质淡暗、苔白腻，脉弦紧。

（3）气滞秘

主症：①排便不爽；②腹胀。

次症：①肠鸣；②胸胁满闷；③呃逆或矢气频。

舌脉：舌暗红、苔薄，脉弦。

（4）气虚秘

主症：①排便无力；②腹中隐隐作痛，喜揉喜按。

次症：①乏力懒言；②食欲不振。

舌脉：舌淡红、体胖大、或边有齿痕、苔薄白，脉弱。

（5）血虚秘

主症：①大便干结；②排便困难；③面色少华。

次症：①头晕；②心悸；③口唇色淡。

舌脉：舌质淡、苔薄白，脉细弱。

（6）阴虚秘

主症：①大便干结如羊屎；②口干欲饮。

次症：①手足心热；②形体消瘦；③心烦少眠。

舌脉：舌质红，有裂纹、苔少，脉细。

（7）阳虚秘

主症：①大便干或不干，排出困难；②畏寒肢冷。

次症：①面色**晄**白；②腰膝酸冷；③小便清长。

舌脉：舌质淡胖、苔白，脉沉细。

证候诊断：主症 2 项，次症 2 项，参考舌脉，即可诊断。

（三）受试者选择

受试者的选择应根据中药新药的临床定位、处方特点、既往人用经验制定适宜的纳入标准，有利于明确药物是否对慢性便秘有疗效。一般来说，慢性便秘主要为慢性功能性相关的便秘，本指导原则纳入和排除标准以慢性功能性便秘为例进行。慢性功能

性便秘的诊断，应注意与其他易引起便秘症状的相关疾病进行鉴别，如：肠道疾病如结肠肿瘤、肠腔狭窄或梗阻等；内分泌和代谢性疾病如糖尿病、甲状腺功能减退等；神经系统疾病如自主神经病变、脑血管疾病等；肌肉疾病如淀粉样变性、皮炎等。药物相关性便秘：如抗抑郁药、抗癫痫药、抗组胺药、抗震颤麻痹药、抗精神病药、解痉药、钙拮抗剂、利尿剂、单胺氧化酶抑制剂、阿片类药物、拟交感神经药、含铝或钙的抗酸药、钙剂、铁剂、止泻药、非甾体消炎药等。如果拟纳入特定病因所致慢性便秘的受试者，还应进行相应病因疾病的研究^[5]。

1. 纳入标准

通常情况下，受试者选择需符合慢性功能性便秘诊断标准和中医证候分型诊断标准。如果旨在探讨中药新药的作用机制，还应按慢传输型和正常传输型便秘等对患者进行分层研究。在早期开发阶段中，有必要对排便障碍的患者进行仔细的诊断，并在该患者人群中单独考察中药新药的作用，或者将这些患者排除在早期研究之外。在这个阶段中，可以借助气囊排出试验、排粪造影、肛门直肠测压和肌电图等进行全面的评价。

受试者年龄一般限定在 18~70 岁之间，性别不限。若有必要，也可根据处方扩大适应症的年龄范围或对性别加以限制，并列出现理论依据。

符合热积秘、寒积秘、气滞秘、气虚秘、血虚秘、阴虚秘、

阳虚秘等中医证候标准,或者根据实际情况另行制定其他证候的标准。

功能性便秘患者的诊断必须具备结肠镜检查结果。肠镜检查不应发现对便秘症状产生影响的诊断结果,通常以12个月内三级甲等医院结肠镜检查结果为准。

还应根据中药新药的特点,合理限定病情严重程度。

2. 排除标准

需要根据处方特点、目标适应症情况、临床定位、前期研究结果,并考虑可能的有效性、安全性及伦理学要求等因素,合理制定排除标准。

需排除过敏体质者,或已知对本药成份过敏者等。可根据研究者的判断,排除具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变,如工作环境经常变动等易造成失访的情况。同时,还可根据处方情况和临床试验要求等其他需要制定排除标准。

3. 中止/退出标准

根据慢性便秘的临床特点,在中药新药临床试验中,考虑受试者的依从性、临床反应等具体情况制定严格的中止/退出标准。

(1) 治疗期间出现病情加重,应用补救药物且不能缓解,或出现与试验药物无关的新发疾病,影响药物疗效评价,根据研究者判断应停止临床试验。

(2) 治疗期间发生不良事件或严重不良事件,根据研究者

判断应停止临床试验。

(3) 临床试验方案实施中发生了重要偏差，如依从性太差等，难以评价药物疗效。

(4) 受试者在临床试验过程中不愿继续进行临床试验，提出退出临床试验。

(5) 受试者在临床试验过程中受孕等。

(四) 给药方案的设计

1. 导入期及有效性指标观测时点的设置

应根据临床定位、中药新药处方特点、给药途径以及主要疗效指标的变化特点等设定合理的导入期、疗程、随访和观测时点。

临床试验应设立合理的导入期，建议为 2 周。

慢性便秘症状反复波动，因此需要通过一定的疗程来评估中药新药对于便秘症状的持续缓解作用，疗程过短则无法真实反应中药新药的治疗作用。从安全性和有效性角度充分考虑中药的作用规律和特点，应给予比较充分的暴露时间，推荐用药疗程不少于 8-12 周。具体药物的临床试验设计中，可根据中药新药不同的特点和临床定位，进行不同疗程的探索性研究。

根据临床定位的不同，合理设计随访的内容、方式、时点等内容。一般情况下，建议随访时间不少于 4-8 周，长期疗效建议在停药后观察不少于 12 周，或根据试验目的选择更长的随访时间。

临床症状采用日志卡记录，每日按时填写；每 1-2 周访视 1 次。评价客观疗效的项目至少在治疗前后各记录 1 次。评价主观疗效的量表应根据药物的起效时间，合理选择评价周期，至少应在治疗前与治疗后各评价 1 次。

2. 对照的选择

在符合医学伦理学原则的前提下，应设置安慰剂对照。设置安慰剂对照可以克服受试者、研究者以及参与疗效和安全性评价的工作人员等由于心理因素所造成的试验结果的偏倚。在临床试验过程中应考虑补救药的使用。

为了研究中药新药疗效和特点，体现上市价值，也可在安慰剂对照的基础上设立阳性药物对照开展三臂试验。阳性对照药物应选择安全可靠、公认有效和可比的药物。

3. 合并治疗

在整个临床试验期间，禁用对胃肠道动力、肠道分泌、肠道渗透压及内脏感觉有影响的药物，如促动力药、润滑剂及具有明确通便作用的中草药等；也禁用灌肠、针灸、推拿及敷贴等用于便秘的辅助治疗手段。

若在临床试验中伴随使用了某些药物，则应在病例报告表中详细记录每天的给药量、给药时间、给药原因等。若需对不良反应进行治疗，则应由试验负责人员决定如何给药，若所给药物为影响临床试验评估的禁止药物，则受试者必须退出试验。

合并高血压病、冠心病等基础疾病的受试者，应注意评价合并用药对药物疗效和安全性的影响。应预先明确规定对有效性和安全性评价有影响的、不应使用的相关药物。

（五）有效性评价

应根据慢性便秘临床研究领域公认的方法和标准，明确主要疗效指标、次要疗效指标，并进行科学、规范的评估，使其能准确、可信的反应中药新药的临床疗效。

1. 主要疗效指标

推荐使用总的完全自主排便次数（complete spontaneous bowel movement, CSBM）应答率：总体 CSBM 应答者定义为患者在接受研究药物治疗的周数中至少 50%的时间满足 CSBM 周应答（例如 6/12 周）。

其中应答定义为：患者该周 CSBM 至少为 3 次并且与基线相比 CSBM 增加至少 1 次。

CSBM 定义为：不服用补救性泻剂或手法辅助情况下的自主地且具有完全排尽感的排便次数。

如要使用其他主要研究终点，则需进行全面的论证，其中应包括基于现有证据/验证数据的论证。

2. 次要疗效指标

2.1 排便相关

（1）开始治疗 24 小时内 CSBM 发生情况

(2) 治疗期最后一周排便 (bowel movement, BM) 次数与基线相比的情况

(3) 治疗期最后一周自发排便 (spontaneous bowel movement, SBM) 次数与基线相比的情况

(4) 治疗期最后一周粪便性状 (采用 Bristol 粪便性状量表) 评分与基线相比的情况

(5) 治疗期最后一周排便费力程度评分 (可采用 Likert 量表) 与基线相比的情况

(6) 补救药物使用的情况

(7) 平均每周的 CSBM 的次数

(8) 平均每周的 SBM 的次数

(9) 平均每周粪便的性状评分 (采用 Bristol 粪便性状量表)

2.2 中医证候疗效评价

中医证候疗效评价需考虑到不同证型的主症、次症、胃肠道症状和非胃肠症状特点及变化情况, 制定合理的证候评价标准^[6]。鼓励制定严格规范公认的中医证候评价量表进行评价。

2.3 生存质量和精神心理疗效评价

根据临床试验的需要可选择合适的生活质量和精神心理评估量表。如患者便秘生活质量评估量表 (patient assessment of constipation quality of life questionnaire, PAC-QOL)^[7]、便秘评价量表 (constipation assessment scale, CAS) 等。

（六）安全性评价

不鼓励含蒽醌类成份的单味药物长期用于慢性便秘治疗，建议根据国际上对蒽醌类药物的最新认识，关注以含蒽醌类成份的单味药物作为主药的中药制剂治疗慢性便秘时可能引起的不良反应。研究者应本着对受试者负责的态度，结合中药新药的特性和前期研究结果，有目的地进行安全性研究。在试验中应该密切观察受试者的反应情况，进行安全性评价，重视不良事件的报告。

用于慢性便秘的中药新药，应根据其处方、既往人用经验、非临床安全性研究结果及受试人群的特点选择具体的安全性评价指标、合理设计随访时点，还需加强对胃肠道事件风险的评估和观察，特别需要关注对水电解质、生命体征（如心率和血压的改变）的影响。安全性信息的评估与报告应符合相关指导原则和技术要求的规定。

（七）质量控制

慢性便秘相关药物临床疗效研究中质量控制尤为重要，在进行试验前，应对各中心研究者进行统一培训，并进行一致性考核。研究者和参与研究的其他工作人员应履职尽责，严格遵循临床试验方案，采用标准操作规程，以保证试验研究的质量控制和质量保证系统的实施。临床试验中所有观察结果和发现都应加以核实，在数据处理的每一阶段必须进行质量控制，以保证数据完整、准确、真实、可靠。

慢性便秘疗效评价涉及症状类指标,应重视对便秘症状评分体系的采纳,如 Bristol 评分直观且易于掌握,这种评分不仅要求研究者掌握,也要求受试者认知,以客观评价便秘症状的变化。

慢性便秘与生活方式等密切相关,因此,在临床试验前,应对受试者进行宣教,尽量保持饮食、作息相对稳定,避免受试期间因某些生活方式的改变对中药新药疗效评价带来影响。

三、参考文献

1.中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,功能性胃肠病协作组.中国慢性便秘专家共识意见(2019,广州)[J].中华消化杂志,2019(09):577-598.

2.BRIAN EL,FERMIN M,LIN C, et al. Bowel disorders[J]Gastroenterology,2016,150(6):1393-1407.

3.柯美云,方秀才,侯晓华.功能性胃肠病:肠-脑互动异常[M].科学出版社,2016,2:642-653.

4.张声生,沈洪,中华中医药学会脾胃病分会.便秘中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中医杂志,2017,58(15):1345-1350.

5.欧盟药品管理局.慢性便秘(包括阿片类药物引起的便秘)治疗药物和肠道清洁药物的评价指导原则.2015-6-25.

6.张声生,刘凤斌,中华中医药学会脾胃病分会.脾胃病症状量化标准专家共识意见(2017).中华中医药杂志[J],2017,32(8):3590-3596.

7.金询,丁义江,丁曙晴,江滨.便秘患者生活质量自评量表 PAC-QOL 中文版的信度效度及反应度研究[J].世界华人消化杂志,2011,19(2):209-213.