

中药、天然药物治疗女性更年期综合征临床研究技术指导原则

目 录

一、概述

二、临床研究要点

（一）试验目的

（二）诊断标准

（三）中医证候

（四）纳入标准和排除标准

（五）试验方法

（六）有效性评价

（七）安全性评价

三、参考文献

四、附录

五、著者

中药、天然药物治疗女性更年期综合征临床研究技术指导原则

一、概述

更年期是指妇女从有生殖能力到无生殖能力的过渡阶段。此阶段妇女出现月经改变，如月经频发、月经量少、月经不规则以及闭经等。同时，更年期妇女因卵巢内分泌功能的改变导致内环境变化，影响到各器官系统功能性变化，进而表现出相应症状，如潮热、出汗、头痛等血管舒缩功能不稳定症状，心悸、眩晕、失眠、皮肤感觉异常等自主神经功能不稳定症状，抑郁、焦虑、多疑、自信心降低、注意力不集中、易激动、恐怖感甚至癔症发作样症状等精神、心理症状，等等，称之为更年期综合征。

世界卫生组织人类特别规划委员会于 1994 年在日内瓦召开的绝经研究进展工作会议上建议弃用“更年期”这一术语，并推荐使用绝经前期、绝经、绝经后期、绝经过渡期和围绝经期等与绝经有关的名词。但是，由于“更年期”一词形象、生动，已沿用多年，因此，委员会仍赞同保留“更年期”以及“更年期综合征”这两个名词。目前，“更年期综合征”一词在实践中仍广泛使用。国内教科书中多称为“围绝经期综合征”，也有称为“绝经综合征”者。

由于“围绝经期综合征”范围不能涵盖绝经一年后仍有相关症状的患者群体，故本指导原则仍采用“更年期综合征”这一疾病名称。本病相当于中医妇科学的“绝经前后诸证”或“经断前后诸证”。

中医药治疗，对于改善更年期综合征的症状、提高更年期综合征患者生活质量具有较好的疗效。

本指导原则旨在为改善更年期妇女出现的与绝经相关临床症状而开发的中药、天然药物的临床研究提供建议和指导。

手术切除双侧卵巢或用其他方法停止卵巢功能（如放射治疗和化疗等）的人工绝经妇女出现类似更年期综合征相关症状，可参考本指导原则。

需要特别说明的是，本指导原则不能代替研究者根据具体药物的特点进行有针对性的、体现个性化的临床试验设计。研究者应根据所研究药物的特点，在临床前研究结果基础上，结合学科进展以及临床实际，并遵照药物临床试验质量管理规范（GCP）要求，以科学的精神、严谨的态度，合理设计临床试验方案。

二、临床研究要点

中药的临床研究，应结合中医药理论以及所研究药物自身的特点，明确具体的试验目的，合理制定给药方案，并选择恰当的疗效评价指标，以期系统体现中药自身独特的疗效作用和特点。

临床试验设计还需结合临床前研究结果确定。如药效学、毒理学研究结果。关注动物长期毒性试验的周期,所暴露的毒性作用以及毒性靶器官等。临床前研究结果应在临床试验设计时予以体现。

临床试验设计应包含能充分体现药物预期的疗效特点和安全性的内容。

（一）试验目的

临床试验设计总体原则应是在一定的安全性范围内对预期的有效性进行研究。针对有效性的研究应反映药物可能的临床定位、所能解决的具体的临床问题。临床试验设计应有利于体现药物的药效特点，不宜采用无针对性的、空泛的、程式化的设计。

因此，临床试验方案中，应有明确的试验目的。该试验目的应基于前期研究结果，包括理论支持、试验支持和/或临床应用支持，重点明确拟解决的具体的临床问题。临床试验应紧紧围绕试验目的进行整体设计和考虑。

针对不同的试验目的，可能需要设计多个不同的临床试验。

更年期综合征药物临床试验目的举例：

1. 改善更年期综合征相关中医证候
2. 改善更年期综合征症状

更年期综合征常见症状包括血管舒缩功能症状，如潮热，多伴汗出，有时伴头痛；自主神经系统功能不稳定症状，如心悸、眩晕、失眠、皮肤感觉异常等；情绪及记忆、认知功能异常，如烦躁、焦虑、抑郁，记忆力减退和注意力不集中等。

以上仅为举例说明，不能涵盖新药研究过程中出现的各种可能。研究者需结合临床实际情况，对所研究适应症进行认真、全面的分析，在此基础上，根据所研究药物的特点，制定合理的、明确的试验目的。

一般情况下，在中医理论指导下的组方，除应观察对更年期综合征症状群的改善外，还应观察相关中医证候改善情况。

在探索性试验阶段，可能需要进行多个不同试验目的单个试验，可根据受

试药物的特点以及前期研究结果及立题目的,采用灵活可变的方法进行合理的探索性研究。以便为确证性试验的设计提供方法学依据,如给药剂量、观察方案等。

在一个临床研究分期中,设计单个试验或多个试验,需根据不同药物的具体情况以及不同的分期综合考虑,合理确定。

（二）诊断标准

临床上,更年期综合症的诊断目前主要根据病史及临床表现。实验室检查多作为辅助诊断,如:卵泡刺激素(FSH)基础值测定:FSH>10IU/L提示卵巢功能减退。

但是,在针对更年期综合症的中药、天然药物的临床试验方案中,要求制定明确的、科学的、统一的诊断标准以及鉴别诊断的标准,明确所采用的具体的诊断指标、检测方法、标准值、检测时点等。所采用的诊断标准应符合公认、权威的标准,同时应具有较强的可操作性。避免使用模糊的、不确定的语言,以免不同中心、不同研究者之间由于理解上的偏差导致试验结果的偏倚。

另外,建议考虑对病情程度进行分级。所采用病情程度分级标准应提供证明其合理性的充分依据。

（三）中医证候

更年期综合征常见的中医证型:大体分为肾阴虚、肾阳虚、肾阴阳两虚。但在临床实际中,多表现为各种兼夹证,如肝肾阴虚、心肾不交等。

如在中医理论指导下的组方,应根据处方功效、治疗原则合理确定中医证候并提供充分依据。建议充分考虑不同中医证型在患者中的实际分布。

鼓励进行证候探索性研究。如可在Ⅱ期试验中进行不同证候与疗效相关性的研究,用试验的方法探索不同证候与疗效是否存在相关性以及所研究药物适宜的中医证候。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,证候相关辨证标准、疗效标准应采用较成熟的、规范的、公认的标准;如自行制定标准,应提供能充分证明合理的依据。另外,应考虑辨证标准和证候疗效判定标准的不同。

本指导原则针对中药以及天然药物,因此,在具体药物的临床研究中,是否限定中医证候,需要结合所研究药物的实际情况而定。如处方依据非中医理论指导,可不一定限定中医证候。

（四）纳入标准和排除标准

1.纳入标准

建议纳入：

（1）年龄 ≥ 40 岁、 ≤ 60 岁的妇女，月经紊乱或停经3个月以上，且FSH >10 U/L。

（注：仍有月经者应在月经第3天检测FSH。）

（2）人工绝经或卵巢去势的女性应至少6周，且FSH >10 U/L。

（3）Kupperman 评分不小于15分者。

（4）如药物组成按照中医理论指导，必须规定适宜的中医证候。

如有必要，研究中可进一步区分不同年龄层次、不同时段更年期综合征患者，应在方案中作出详细规定。

2.洗脱期

受试者若使用过同类中药治疗，建议不少于4周的洗脱期。

受试者若使用过单独的雌激素或使用过雌/孕激素的联合治疗，建议洗脱期如下：

（1）试验前曾经阴道使用过激素类制剂（环、乳膏或凝胶）者，洗脱期不少于1周；

（2）试验前曾经皮使用过雌激素或雌/孕激素类制剂者，洗脱期不少于4周；

（3）试验前曾经口使用过雌激素和/或孕激素治疗者，洗脱期不少于8周；

（4）试验前子宫腔内曾使用过孕激素治疗者，洗脱期不少于8周；

（5）试验前曾使用过孕激素埋植和单独的雌激素针剂者，洗脱期不少于3个月；

（6）试验前曾使用过雌激素埋植或孕激素注射剂者，洗脱期不得少于6个月。

3.排除标准

排除病例中尤其注意应包括下列疾病：甲状腺功能亢进症、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压病或嗜铬细胞瘤、神经衰弱、精神病以及其他与主症密切相关的疾病。

（1）所有受试者应在筛选时进行乳腺X线检查或乳腺超声检查，发现乳

腺恶性肿瘤证据应排除，重度乳腺增生者应排除。

（2）所有有子宫的受试者应在筛查时作子宫 B 超检查，发现下列情况者应排除：子宫恶性肿瘤；子宫肌瘤>2cm 者；绝经后期妇女，子宫内膜厚度 $\geq 0.5\text{cm}$ 者；子宫内膜息肉。

试验方案中应明确为排除相关疾病而需进行的检查项目、检测方法、检测时间以及判定标准等。

（五）试验方法

临床试验方法，应紧密围绕试验目的进行设计。由于试验目的不同，试验设计上可能存在较大的差别，如观察周期、对照组设置、疗效指标等。应注意不同类型假设检验（如优效性假设检验、等效性假设检验、非劣效性假设检验）的区别。

前期的研究结果应为后续研究设计提供支持，如临床研究的试验设计应充分考虑临床前药效学、毒理学研究结果，确证性试验应以探索性研究为基础等。

1. 分组设计

针对更年期综合征的相关临床研究，主要评价指标为症状、体征，在疗效判定过程中容易受到主观因素的影响。为避免主观因素可能导致的试验结果的偏倚，应采用随机、双盲、平行对照的试验方法。

随机化过程中应充分考虑分层因素，并注意对中心效应的控制，方案中应就随机化的隐藏方法予以具体说明。

需制定切实可行的方案，保证受试者、研究者、监查员和数据分析人员在研究过程中均处于盲态，并保证受试者分配的组间和中心间的均衡性。

2. 对照选择和比较的类型

根据试验目的，合理采用优效性、等效性或非劣效性设计。一般来讲，对于更年期综合征的临床研究，建议尽量采用安慰剂对照，因其可以更客观地反映受试药的有效性和安全性；也可采用阳性药和安慰剂的平行对照，以提高检测的客观性和灵敏度。

阳性对照药的选择应有严格的标准，其对相应指标的效应应已经由设计良好且有充分样本的优效性试验所确定和定量，可以被可信地在良好设计的阳性对照试验中表现出相似效果。为此，新的试验必须与之前的有效性试验具有同样而且

重要的设计特点（主要指标、剂量、疗程、评价标准等）。在等效性或非劣效性假设检验的设计中，还必须制定检验界值 δ ，这个检验界值应为临床普遍认可并能被接受的最大差值，并且应小于在阳性对照的优效性试验中所观察到的差异。等效性试验需指定阳性药的上界和下界，非劣效性试验只需要确定阳性药的下界。

3. 疗程

可根据试验目的，结合所研究药物的特性以及前期研究结果，充分考虑疗效和安全性要求，合理制定疗程。建议充分考虑中药的作用规律和特点。另外，还应考虑更年期综合征患者常需反复用药的情况，在临床试验设计中，从安全性和有效性综合考虑，予以较充分的暴露时间。推荐临床研究中给药期不少于 8 周。

4. 随访

为了解药物的作用特点和远期疗效，应重视随访期设置，并注意说明对访视对象的规定、随访指标、程序和方法等。随访期推荐 1~3 个月。

5. 对违反方案、中途退出及失访病例的处理

设计方案中，应对违反试验方案的各种情况、中途退出及失访和缺失值的处理方法进行说明，应包括如何减少这些问题出现的频度和在数据分析中出现这些问题时如何处理和分析的方法。

对于中途退出及失访病例，应以其最后一次访视结果结转后进入全分析数据集（FAS）进行疗效分析。

（六）有效性评价

有效性评价方法、观察指标和疗效判定标准应根据研究目的合理确定。不同研究目的，其疗效评价方法、疗效指标、疗效判定标准也不相同。在对中药的效应观察中必须充分考虑到中药的作用特点和规律。

每个试验中主要指标、次要指标及判定标准应在设计方案时即予以确定，确证性研究中揭盲后重新定义主要指标是不可接受的。

疗效指标中主要指标（和次要指标）及其选择理由均应在设计方案中加以说明。疗效指标的选择及判定标准应考虑到相关研究领域的公认度和标准化。主要疗效指标及其判定标准应能准确且可信地反映受试药的主要临床疗效。

针对更年期综合征药物的有效性研究，可以将自觉症状量化后作为疗效指标进行客观评价，但应加强试验过程中的质量控制。

复合指标和全局指标也可合理使用。但必须对其信度、效度、灵敏度加以谨慎地考虑并提供充分的依据。

以下举例说明更年期综合征不同试验目的选择疗效指标及评价方法的考虑：

1.如针对中医证候改善情况，可以选用相关证候疗效评价量表进行疗效评价，但所采用的量表，应有充分的合理性依据。

2.改善更年期综合征症状

可以 Kupperman Index 作为评价有效性的指标。建议采用国内改良的 Kupperman 评分法（见附录）。

改善更年期综合征主要症状，建议最基本的疗效分析应符合临床和统计学认识，其疗效结果显示在一定的治疗期内试验组有关症状的频率和/或严重程度相对于（安慰剂）对照组而言有明显减少，并能在一定的治疗周期中持续。

改善更年期综合征生活质量，可应用基于更年期综合征临床研究的更年期生存质量量表，但应是已经过广泛使用的、公认的、成熟的量表。

（七）安全性评价

应结合所研究药物的特性和前期研究结果，有目的地进行安全性研究。安全性指标的确定，应充分考虑到处方组成、动物试验中出现的毒性反应、毒性靶器官以及已经暴露的一切可疑的安全性问题，同时还要充分考虑到适应症特点以及与药效学作用相关的可能的毒性表现。

对于出现的不良事件（包括安全性检测指标），应在方案中详细规定其记录、处理、转归、随访的方法和要求。特别注意对异常的实验室检测指标进行复查的规定。对每一例不良事件（包括安全性检测指标）均应提供详细的观察资料，对不良事件与药物的因果关系判定应提供充分的依据。

除了通常的安全性评价外，针对更年期综合征药物的安全性研究，尤其是当动物研究或前期研究显示可能对雌激素产生影响时，应特别注意下述问题：

1.子宫内膜增生

检查方法要求：

子宫内膜活组织检查为诊断“子宫内膜增生”的首选方法。

鉴于子宫内膜活检具有一定的创伤性，也可选择 B 型超声检查。

B 超检查显示子宫内膜异常者，应进行组织病理学检查。

子宫内膜组织应在中心实验室以同样的方法处理并进行组织病理学检查。应采用盲法阅片和评价。

2.乳腺检查

在筛选、研究结束时，都需要进行乳腺的相关检查。

检查方法要求：

可选择超声检查法。有条件或超声检查可疑或阳性时，推荐进行乳腺钼靶 X 线检查。

研究期间，应采用一致的方法进行乳腺周期性检查，以便对受试者的乳腺变化能及时发现并进行报告。

3.子宫异常出血

出血资料应包括在给药期间停经的发生率，以及异常子宫出血（包括流血和点状出血）的发生率，应进行详细记录，尤其应注意与给药前异常子宫出血情况不同的改变。

4.FSH 、 E2

试验前后均应检测血清 FSH 、 E2。

三、参考文献

1. 曹泽毅，主编.中华妇产科学.第 2 版.人民卫生出版社,2005.
2. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION
OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION
OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE:
GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS
3. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION
OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION
OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE: STATISTICAL PRINCIPLES
FOR CLINICAL TRIALS
4. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION
OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION
OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE: CHOICE OF CONTROL
GROUP IN CLINICAL TRIALS

四、附录

关于 Kupperman 评分

目前国际上均采用不同改良的 Kupperman 评分法。我国采用国内改良的 Kupperman 评分法。基本方法是以症状程度乘以症状指数。

症状指数是固定的，例如潮热出汗是 4，感觉异常、失眠、易激动、性交痛、泌尿系症状是 2，其余的症状是 1。

症状程度分为 0~3 分 4 个等级，即：无症状为 0 分，偶有症状为 1 分，症状持续为 2 分，影响生活者为 3 分。

国内常用的改良 Kupperman 评分方法：

潮热出汗 4x 症状程度=0~12 分

感觉异常 2x 症状程度=0~6 分

失眠 2x 症状程度=0~6 分

易激动 2x 症状程度=0~6 分

抑郁 1x 症状程度=0~3 分

眩晕 1x 症状程度=0~3 分

疲乏 1x 症状程度=0~3 分

骨关节、肌肉痛 1x 症状程度=0~3 分

头痛 1x 症状程度=0~3 分

心悸 1x 症状程度=0~3 分

皮肤蚁走感 1x 症状程度=0~3 分

性交痛 2x 症状程度=0~6 分

泌尿系症状 2x 症状程度=0~6 分

总计分为 0~63 分

五、著者

《中药、天然药物治疗女性更年期综合征临床研究技术指导原则》课题研究组