



当前位置: 新闻中心 >> 工作动态 >> 通知公告 >> 新闻正文

国家药监局药审中心关于发布《中药新药用于慢性便秘临床研究技术指导原则》《中药新药用于糖尿病肾脏疾病临床研究技术指导原则》的通告（2020年第57号）

发布日期: 20201231

在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《中药新药用于慢性便秘临床研究技术指导原则》（见附件1）《中药新药用于糖尿病肾脏疾病临床研究技术指导原则》（见附件2）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

国家药品监督管理局药品审评中心

2020年12月30日

相关附件

序号	附件名称
1	中药新药用于慢性便秘临床研究技术指导原则.pdf
2	中药新药用于糖尿病肾脏疾病临床研究技术指导原则.pdf

Copyright © 国家药品监督管理局药品审评中心 All Right Reserved.

备案序号: 京ICP备09013725号 京公网安备 11010502052365号

地址: 中国 北京市朝阳区建国路128号 邮编: 100022

总机: 8610-68585566 传真: 8610-68584189

中药新药用于慢性便秘临床研究技术指导原则

二〇二〇年十二月

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.

中药新药用于糖尿病肾脏疾病临床研究技术指导原则

二〇二〇年十二月

中药新药用于糖尿病肾脏疾病临床研究 技术指导原则

一、概述

糖尿病肾脏疾病是由糖尿病引起的肾脏损伤，临床主要表现为持续性白蛋白尿和（或）肾小球滤过率（glomerular filtration rate, GFR）下降。流行病学调查显示糖尿病肾脏疾病是导致慢性期和终末期肾病的主要原因^[1-3]。国际上既往称之为糖尿病肾病（diabetic nephropathy, DN），2007 年美国肾脏病基金会（National Kidney Foundation, NKF）制定了肾脏病生存质量指导指南（Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI），简称 NKF/KDOQI，该指南建议用糖尿病肾脏疾病（diabetic kidney disease, DKD）取代 DN^[4]。

糖尿病肾脏疾病是糖尿病最常见的并发症，也是慢性肾脏病常见的类型。早期主要表现为微量白蛋白尿排泄率增加，缺少典型症状。病程日久则可表现为显性蛋白尿、水肿、高血压、肾功能损害等，进一步发展可发生终末期肾衰竭。治疗方面，目前国际上主要是降糖、降压、调脂和控制蛋白摄入等措施，其中血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitors，

ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor antagonist, ARB)及钠-葡萄糖共转运蛋白 2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂的治疗受到重视。

糖尿病肾脏疾病属于中医学“消渴病”继发的“水肿”、“肾劳”、“关格”等，目前统称为“消渴病肾病”^[5]，临床表现与中医古籍文献记载“肾消”、“消肾”密切相关。《外台秘要》引《古今录验》云：“渴而饮水不能多，但腿肿，脚先瘦小，阴痿弱，数小便者，此肾消病也。”提示肾消病病位在肾，实际上属于糖尿病肾脏疾病等多种糖尿病并发症并存的情况。证候学与中医病机临床研究发现：糖尿病肾脏疾病是糖尿病病程日久，热伤气阴，在气虚、阴虚、气阴两虚甚至阴阳俱虚基础上，久病入络，络脉瘀结所致，由于不同分期中医证候特点不同，故应该在明确分期的基础上辨证治疗^[6]。有临床研究结果显示：中医药治疗糖尿病肾脏疾病，在改善临床症状、降低尿蛋白水平，延缓糖尿病肾脏疾病进程方面具有一定的优势。由于目前尚无有关糖尿病肾脏疾病的中药新药临床研究技术指导原则，因而直接影响到糖尿病肾脏疾病相关中药新药的研发。为此，特制定本指导原则。

糖尿病肾脏疾病的诊断和分期主要依赖于尿蛋白和 GFR 水平，若尿蛋白或估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) 基线不同，其研究目标和评价方式则不同，临床试验应分别设计观察。本指导原则主要适用于针对异常蛋白尿伴或

不伴有 eGFR 下降的糖尿病肾脏疾病的中药新药临床试验设计。研究者应根据其药物组方依据的中医药理论和既往人用经验，明确目标药物的治疗作用及临床试验目的，设计科学、规范且可行的临床试验方案，以评价中药新药用于糖尿病肾脏疾病的有效性和安全性，同时也应注重观察药物的作用特点以体现其中医治疗优势和特色。

本指导原则将重点对中药新药用于糖尿病肾脏疾病的临床试验设计相关的重要问题给出原则性指导意见，所提出的观点及要求代表目前国内外医学科学的一般认识，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，根据研究药物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、糖尿病肾脏疾病临床试验要点

（一）临床试验的目的和定位

在临床试验设计前，研究者应根据药物处方组成特点，充分考虑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和糖尿病肾脏疾病的临床需求，确定合理的临床试验目的。糖尿病肾脏疾病的临床治疗以控制血糖、控制血压、减少尿蛋白为主，还包括生活方式干预、纠正脂代谢紊乱、治疗肾功能不全的并发症、透析治疗等。中药新药用于糖尿病肾脏疾病的临床试验目的应该是减少或延缓大量

蛋白尿的发生和预防或延缓肾功能不全的发生或进展。其临床定位可从以下两个方面进行考虑：

1.定位于糖尿病肾脏疾病相关生物学指标的改善

糖尿病肾脏疾病病情相关生物学指标包括尿白蛋白/肌酐比值 (urinary albumin/creatinine ratio, UACR)、24h 尿蛋白定量和 eGFR, 尿蛋白指标应注意标本采集及检测的质控, eGFR 的估算公式推荐采用基于血肌酐的 CKD-EPI 公式。应该指出的是, 此临床定位针对不同疾病分期, 其评价指标和标准应有不同, 如 Mogensen 分期 III 期或称微量白蛋白尿期可以 UACR 为评价指标, Mogensen 分期 IV 期或称大量白蛋白尿期可以 24h 尿蛋白定量为评价指标。需要注意的是, 定位于 UACR 或 24h 尿蛋白定量改善的药物, 同时应该以 eGFR 相对稳定为前提。

2.定位于延缓或阻止糖尿病肾脏疾病进程

糖尿病肾脏疾病为由糖尿病所致的慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD), 其对疾病进程的有效性评价应与 CKD 一致, 采用终点事件评价, 包括肾脏病相关的死亡、终末期肾衰竭或者肾脏替代治疗和血肌酐倍增等。考虑到终点事件评价疗程较长, 此临床定位建议纳入 Mogensen 分期 IV 期或 CKD 分期 3 期或 4 期人群。

除上述两个定位外, 中药新药也可根据其作用于糖尿病肾脏疾病的其他临床特点, 考虑选择其他临床定位, 其临床价值和疗

效评价方法应获得行业内专家的认可。

（二）诊断标准

1. 疾病诊断标准

1.1 疾病诊断

疾病诊断标准应依据申报时最新的国际、国内公认的标准制定。目前可参考中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组起草的《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》^[7]，糖尿病肾脏疾病的诊断通常是依据UACR升高和（或）eGFR下降、同时排除其他CKD而做出的临床诊断。合并视网膜病变有助于DKD的诊断，糖尿病合并肾脏损害不一定是DKD，病因难以鉴别时可行肾穿刺病理检查，确诊DKD后，应根据eGFR进一步判断肾功能受损的严重程度。还应注意鉴别非糖尿病所致的肾脏损害，如多种原发性、除糖尿病以外的多种继发性肾脏疾病及心衰、高血压病等所引起的肾脏损害等。

存在下列状况时应考虑肾脏病的病因是由其他原因引起的或糖尿病肾病合并其他原发或继发性肾病：①1型糖尿病病程短（<10年）或无糖尿病视网膜病变；②发病时eGFR较低或迅速下降；③蛋白尿迅速增加或发病时有肾病综合征；④顽固性高血压；⑤出现活动性尿沉渣（红细胞、白细胞或细胞管型等）；⑥合并其他系统性疾病的症状或体征；⑦给予血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）/血管紧张素受体拮抗剂（ARB）类药物开始治疗

后2~3个月内肾小球滤过率下降超过30%；⑧肾脏超声发现异常。病理活检是糖尿病肾脏疾病诊断的金标准，如临床诊断不明确，则建议行肾活检病理检查以明确诊断。

1.2 临床分期

糖尿病肾脏疾病的临床分期可采用Mogensen分期^[8]，并以慢性肾脏病（CKD）分期评估肾功能。1983年Mogensen提出1型糖尿病患者的糖尿病肾脏疾病分期方案，目前认为2型糖尿病患者的糖尿病肾脏疾病也可参考。

慢性肾脏病（CKD）分期中eGFR的估算公式建议采用基于肌酐的CKD-EPI公式。血肌酐的检测方式有酶学方法和碱性苦味酸速率法，如果选用CKD-EPI公式，应采用酶法检测血清肌酐。

另外，2012年“改善全球肾脏病预后组织”（Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO）发布了病因-肾小球滤过率-白蛋白尿（Cause-GFR-Albuminuria, CGA）分期，建议联合CKD分期(G1~G5)和白蛋白尿分期(A1期：UACR<30 mg/g，A2期：UACR 30~300 mg/g，A3期：UACR>300 mg/g) 描述和判定糖尿病肾脏疾病的严重程度。例如，当糖尿病患者 eGFR 为 70 mL/(min ·1.73 m²)、UACR 80mg/g，则为糖尿病肾脏疾病G2A2。

1.3 病理分级

糖尿病肾脏疾病一般不需病理诊断，但在临床诊断不明确的情况下仍需肾脏穿刺活检进行病理诊断。病理诊断分级标准建议

采用2010年肾脏病理学会研究委员会糖尿病肾病病理分级标准，该分级系统适用于1型和2型糖尿病患者，根据肾脏组织光镜、电镜及免疫荧光染色的改变对肾小球损害和肾小管/肾血管损伤分别进行分级、分度^[9]。

2. 中医证候诊断

疾病诊断能最大程度的保证纳入患者的同质性，中医证候兼顾了纳入病例的个体差异，有利于中药疗效的选择性分析。

糖尿病肾脏疾病病程较长且持续发展，不同临床阶段证候表现与病机特点不同，其证候的选择应该在明确临床分期基础上进行，本指导原则仅将本病涵盖的中医证候的判定要求列出，研究者可根据药物的临床适用特点确立中医证候。糖尿病肾脏疾病不同阶段具体所涉及的证候要素（气虚证、阴虚证、阳虚证、血瘀证、湿浊证、气滞证、痰湿证、痰热证、热结证、郁热证、湿热证、水湿证、饮停证）可以参考附录进行判定。如 Mogensen 分期Ⅲ期或称微量白蛋白尿期可表现为气虚证、阴虚证、血瘀证同见，或兼夹气滞证、痰湿证、湿热证等。而 Mogensen 分期Ⅳ期或称大量白蛋白尿期可表现为气虚证、阴虚证、血瘀证、湿浊证同见，或兼夹血虚证、水湿证等。

总之，糖尿病肾脏疾病中药新药应该根据其组方特点和临床试验目的明确中医证候，其标准可以参照附录标准，也可根据具体临床试验确定证候、判定方案甚至建立量表等。

（三）受试者选择

1. 纳入标准

纳入标准应根据临床定位、处方特点、既往人用经验及研究的可行性对入选病例进行详细的规定，纳入标准应包括入选者的性别、年龄、疾病诊断、临床分期、肾功能分期以及中医证候诊断等信息。

具体纳入病例，应注意糖尿病肾脏疾病临床分期不同，尿蛋白水平和eGFR水平差异较大。所以，应根据所研究中药新药的临床定位，明确基线尿蛋白及eGFR范围。同时，糖尿病肾脏疾病作为糖尿病的慢性并发症，营养状态、血压、血糖和血脂等控制情况，会对药物的有效性评价产生影响，因此营养状态、血压、血糖（糖化血红蛋白）、血清白蛋白水平及血脂的基线范围和控制情况也应该进行明确限定。另外参与试验还需要获得患者或代理人的书面知情同意。

2. 排除标准

纳入病例时应排除较严重的其他系统疾病未能得到控制，不适合参与临床试验的人群。

其次，服用影响尿蛋白排泄率、肾功能指标或影响血肌酐检测数值的药物者，应予排除。服用含有类似试验中药成份的其他中药者，应予排除。如噻唑烷二酮类、二肽基肽酶IV（DPP-4）抑制剂、胰高糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂、钠-葡萄糖共转

运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂以及中药大黄等均可能影响疗效评价。ACEI/ARB类药物及SGLT2抑制剂若不作为阳性对照药或基础治疗药物服用也应予排除。糖尿病视网膜病变患者常用的羟苯磺酸钙, 在使用酶法检测时会明显低估血肌酐水平。

再次, 已知对相关药物成份过敏者, 严重的肝肾功能异常者, 未控制的心血管病、呼吸系统疾病、胃肠道疾病者等, 皆应予排除。

另外, 已经参与了其他临床试验的人群, 也应予排除。但已过洗脱期的受试者不在其列。

3.中止/退出标准

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。包括以下几种情况: 试验过程中主动退出试验者; 因搬家或联系方式更改不能完成随访者; 纳入病例在试验过程中发生新的疾病, 不适合继续参加试验者; 盲法试验非正常破盲者; 出现严重不良反应者等。

(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、药物特点、前期研究基础和所选择主要疗效指标的变化特点, 设定合理的疗程和观察时点, 应该包括导入期、治疗期和随访期。糖尿病肾脏疾病受试者一般已接受生活方式干预及降压、降糖和调脂等基础治疗, 因此, 其导入期应符合

药物洗脱期要求，通常以 2~4 周为宜。

定位于生物学指标改善的临床试验，如基于微量白蛋白尿改善的新药研究评价周期一般不少于3个月；基于大量白蛋白尿改善的新药研究评价周期一般不少于6个月。定位于延缓或阻止疾病进程的临床试验，需采用肾脏病相关的死亡、终末期肾病或肾脏替代治疗和血肌酐倍增等终点事件进行疗效评定，一般疗程不少于1年。糖尿病肾脏疾病临床存在长期或反复用药的情况，鼓励长疗程随访。

2.对照药的选择

在符合医学伦理要求的前提下，可选择安慰剂对照或加载基础治疗的安慰剂对照，也可选择阳性药对照或安慰剂对照的基础上阳性药物对照的三臂试验设计。阳性对照药物应为公认有效的药物，中药阳性对照药的选择还需注意受试人群中中医证候的一致性。

ACEI/ARB 类药物目前是国际通用的糖尿病肾脏疾病的治疗药物，SGLT2 抑制剂可以降低糖尿病肾脏疾病相关复合终点风险，降低 UACR，延缓 eGFR 逐年下降趋势，因此有临床试验数据支持改善预后的 ACEI/ARB 类药物及 SGLT2 抑制剂可作为阳性对照药物。也可以将 ACEI/ARB 及 SGLT2 抑制剂类药物以及控制血压、血糖作为基础治疗，然后选择安慰剂对照。

3.基础用药的规定

糖尿病肾脏疾病治疗过程中，血压、血糖的控制极为重要，基础治疗要维持血压、血糖稳定到一定水平且试验组和对照组基础治疗应当无差异，同时不能使用影响肾功能的药物等。

具体基础用药，应该根据研究对象及研究目的确定血压、血糖的指标，一般青中年糖尿病肾脏疾病血压控制在130/80mmHg，老年糖尿病肾脏疾病血压控制在140/90mmHg。糖化血红蛋白控制在8%以内，老年人、预期寿命短的可适当放宽糖化血红蛋白的标准。

4.合并治疗

筛选受试者应详细记录用药史，避免使用可能干扰试验结果的治疗用药，对不能避免的用药应规定可接受的水平。试验中药如果是复方制剂，会涉及多种中药材和复杂的成份，如果试验用药为补肾活血类中药，试验期间应避免长期使用其他补肾活血类中药（包括这类药物的主要活性成份）或其他潜在有效的疗法。如果必须服用，应充分考虑合并用药及其他干预措施对有效性和安全性评价的影响，并详细记录剂量和时间。

（五）有效性评价

应该根据试验目的和定位，合理选择有效性观察指标和疗效评价方法。临床试验方案中应明确主要疗效指标、次要疗效指标以及疗效判定标准。主要疗效指标以及疗效判定标准的制定，应

考虑科学性和可行性，并应得到行业内专家的认可。

不同的临床定位和疾病分期，其主要疗效评价指标以及疗效判定方法应该不同。

1.定位于糖尿病肾脏疾病相关生物学指标的改善

生物学指标包括尿白蛋白/肌酐比值（UACR）、24h 尿蛋白定量和预估肾小球滤过率（eGFR）。糖尿病肾脏疾病不同分期，尿蛋白和 eGFR 基线水平不同。如以微量白蛋白尿改善作为治疗目标，可以 UACR 为主要疗效评价指标，考虑微量白蛋白尿水平影响因素较多且波动较大，可采用 UACR 复常率或进展至显性蛋白尿期作为疗效判定标准。如显性蛋白尿改善作为治疗目标，可以 24h 尿蛋白定量为评价指标，疗效评价标准可参考肾病综合征的“部分缓解”标准或“完全缓解”标准进行设计。同时，此临床定位还应将 eGFR 作为关键的次要疗效指标，其药物有效性判定应建立在 eGFR 相对稳定的基础上。

2.定位于延缓或阻止糖尿病肾脏疾病进程

主要疗效指标为终点事件，包括：肾脏病相关的死亡、终末期肾病或者肾脏替代治疗、血肌酐倍增等行业公认的疗效指标。

另外，糖尿病肾脏疾病中药新药临床试验中的中医证候疗效评价一般为次要疗效评价指标，其有效性体现了药物用于糖尿病肾脏疾病的中医治疗优势及特点，可分主症、次症，进行定性与定量评价，鼓励探索建立中医证候量表。针对具体症状，建议根

据国际通用的视觉模拟评分法进行评价。

（六）安全性评价

中药新药研究应根据其药物处方、既往人用经验、非临床安全性研究结果及适应症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，应符合相关法律法规和技术指导原则的要求。糖尿病肾脏疾病为慢性肾脏病，药物治疗方案复杂且疗程较长，尤其是肾功能已受损的人群，其药物代谢能力下降，尤其应关注药物联合使用的安全性问题。

（七）质量控制

参加临床试验的各研究中心，应采用标准操作规程，以保证临床试验的质量控制措施到位。应针对参加试验的有关人员进行同期 GCP 培训，临床试验方案培训，并对证候判断标准进行一致性检验。针对主要疗效评价指标如 UACR 检测、24h 尿蛋白检测、eGFR 估算等，应明确其质控要求，鼓励进行中心实验室检测。同时，应该明确针对受试者营养教育的 SOP 要求。各研究中心按统一临床试验方案、同期开始试验，并尽可能同期结束试验。

三、参考文献

1. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease: 2012 update [J]. Am J Kidney Dis. 2012

Nov;60(5):850-886.

2. Afkarian M, Zelnick L R, Hall Y Net a1. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014 [J]. JAMA, 2016,316 (6): 602-610.

3. Zhang L X, Long J Y, Jiang W S, et a1. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906.

4. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease [J]. Am J Kidney Dis. 2007 Feb;49(2 Suppl 2):S12-154.

5. 国家中医药管理局医政司.22 个专业 95 个病种中医诊疗方案[S].2010:209 - 217.

6. 赵进喜,王世东,李靖,等.糖尿病肾脏病分期辨证规范与疗效评定方案及其研究[J].世界中医药,2017,12(1):1 - 4.

7. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J].中华糖尿病杂志,2019(01):15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28.

8. Mogensen C E, Christensen C K, Vittinghus E. The Stages in Diabetic Renal Disease. With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy[J]. Diabetes. 1983 May;32 Suppl 2:64-78.

9. Tervaert T W, Mooyaart A L, Amann K, et a1. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol. 2010

Apr;21(4):556-63.

附录

糖尿病及其并发症本虚标实证候诊断标准

参照“1992年山东明水中华中医药学会糖尿病分会第三次大会通过的《消渴病中医分期辨证与疗效评定标准——消渴病辨证诊断参考标准》与《糖尿病及其并发症中西医诊治学（第2版）》，依托国家科技部“国家科技重大专项”《创新药物研究开发技术平台建设》子项目——中药新药治疗糖尿病肾病疾病临床试验示范性研究课题，通过多轮专家问卷与咨询论证制定，并与2016年9月云南昆明会议，并经世界中医药学联合会糖尿病专业委员会专家讨论通过。

气虚证：①乏力，②气短，动则尤甚，③自汗易感，④食少纳呆，腹胀，或大便稀溏，⑤舌体胖，⑥脉弱。具备①②③④任1项，加⑤⑥任1项，即可判定。

血虚证：①面色无华，或唇甲色淡，或经少色淡，②头晕目眩，或心悸，或失眠健忘，③舌质淡，④脉细。具备①，或②③④任2项，即可判别。

阴虚证：①咽干，或双目干涩，②手足心热，或五心烦热，或腰膝酸软，③盗汗，或怕热汗出，④大便干，⑤舌体瘦，舌质红，舌苔少，⑥脉细，或细数。具备①②③④任2项，或任1项

加④⑤任 1 项，即可判定。

阳虚证：①畏寒肢冷，或腰膝酸冷，或腰膝冷痛，②小便清长，或夜尿频多，或大便稀，③男子阳痿，女子性欲淡漠，④舌体胖，舌苔白，⑤脉沉细。具备①②③任 2 项，或任 1 项加④⑤任 1 项即可判别。

结热证：①大便干结，甚至数日一行，②多食易饥，或口干，或口臭，或牙痛，③畏热喜凉饮，④舌质红，舌苔黄，或黄干，⑤脉滑，或脉滑数。具备①②③任 2 项，或任 1 项加④⑤1 项，即可判定。

湿热证：①头晕沉重，或腰腿酸困，或肢体沉重，或脘腹痞闷，或胀满，或恶心食少，②口中黏腻，或口甜，③大便粘滞不爽，或小便黄赤、涩痛，或妇女白带多、味重，④舌质红，舌苔黄腻，⑤脉濡滑，或滑数。具备①②③任 2 项，或任 1 项加④⑤1 项，即可判定。

郁热证：①头晕目眩，或耳鸣、耳聋，或胸胁、脘腹满闷，或少腹胀满，或乳房胀痛，或善太息，或嗳气，或恶心，或妇女月经不调，②心情忧郁、心烦，或多梦、睡眠差，③口苦，或伴咽干，④舌质红，舌苔黄，边多浊沫，⑤脉弦，或弦数。具备①②③任 2 项，或任 1 项加④⑤1 项，即可判定。

热毒证：①痈、疽、疔、疖，红肿热痛，②皮肤溃疡，糜烂流脓，灼热痛痒，③舌质红，舌苔黄，④脉滑，或脉滑数。具备

①②任 1 项，或加③④项，即可判定。

肝阳证：①头晕目眩，或头痛头胀，或耳鸣、耳聋，面红目赤，②性急易怒，③舌质红，舌苔黄，④脉弦，或弦大而长。具备①②2 项，加③④1 项，即可判定。

气滞证：①善太息，或胸胁、脘腹满闷，或少腹胀满，或乳房胀痛，或善太息，或嗝气，或恶心食少，或咽中窒闷不舒，或妇女月经不调，②心情忧郁，③舌苔薄白，边多浊沫，④脉弦，或弦细。具备①②2 项，或任 1 项加③④任 1 项，即可判定。

痰湿证：①胸闷，或伴脘腹痞闷，或咽中窒闷，或咳痰不利，或呕恶痰多，②形体肥胖，③头晕头沉，或肢体困重，④舌苔白腻，⑤脉滑，或濡滑。具备①②2 项，或任 1 项加③④⑤任 1 项，即可判定。

血瘀证：①定位刺痛，夜间加重，②肢体麻痛，或偏瘫，③肌肤甲错，或口唇紫暗，④舌质紫暗，或有瘀斑，或舌下络脉色紫怒张。具备①②③④任 1 项，即可判定。

痰热证：①胸闷，或伴脘腹痞闷，或咽中窒闷，或咳痰不利，或呕恶痰多，或形体肥胖，或头晕目眩，或头痛头沉，或肢体困重，②心烦失眠，或多梦，或如狂发狂，③舌尖红，舌苔黄腻，④脉滑数。具备①②③④任 2 项，即可判定。

水湿证：①眼睑、足踝，颜面、肢体甚至全身浮肿，或伴胸水、腹水，②少尿无尿，③舌苔水滑，④脉沉。具备①项，或加

②③④项，即可判定。

饮停证：①头晕目眩，伴心下痞满，呕吐痰涎，或胸胁满闷、疼痛，咳嗽引痛，或咳逆依息不得平卧，伴尿少、轻度浮肿，②舌苔水滑，③脉弦，或沉紧。具备①项，或加②③项，即可判定。

湿浊证：①食少纳呆，或伴恶心呕吐，或伴脘腹痞满，或表情淡漠，或烦躁不安，或皮肤瘙痒，②口中粘腻，口有尿味，③大便不畅，甚或数日不行，伴夜尿频多，或尿少，④舌苔腻。具备①②③④任2项，即可判定。