国家药监局药审中心关于发布《中药新药用于慢性胃炎的临床疗效评价技术指导原则（试行）》《中药新药用于胃食管反流病的临床疗效评价技术指导原则（试行）》的通告（2022年第47号）

发布日期：20221221

为推动构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系，探索符合中医药特点的疗效评价标准，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《中药新药用于慢性胃炎的临床疗效评价技术指导原则（试行）》《中药新药用于胃食管反流病的临床疗效评价技术指导原则（试行）》。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。

附件：1.中药新药用于慢性胃炎的临床疗效评价技术指导原则（试行）

2.中药新药用于胃食管反流病的临床疗效评价技术指导原则（试行）

国家药监局药审中心

2022年12月19日

相关附件

序号	附件名称
1	附件1：《中药新药用于慢性胃炎的临床疗效评价技术指导原则（试行）》.pdf
2	附件2：《中药新药用于胃食管反流病的临床疗效评价技术指导原则（试行）》.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

附件 1

中药新药用于慢性胃炎的临床疗效评价技术指导原则（试行）

一、概述

慢性胃炎（Chronic gastritis，CG）是由多种原因引起的胃黏膜的慢性炎症，是消化系统常见病之一。该病症状易反复发作，严重影响患者的生存质量，慢性萎缩性胃炎伴肠化生、上皮内瘤变（异型增生）者胃癌发生的风险增加，已逐渐引起临床重视。该病可由 *H.pylori* 感染、胆汁反流、药物损伤、吸烟、饮酒、食物刺激、遗传、免疫、放射等因素引起。慢性胃炎的诊断需结合病因、内镜及病理结果综合判断。

我国古代医书中有与慢性胃炎症状类似的记载，如《素问·六元正纪大论篇》云“木郁之发，民病胃脘当心而痛”,《伤寒论》记载：“但满而不痛者，此为痞”、“小结胸病，正在心下，按之则痛”。慢性胃炎可无明显临床症状，有症状者主要为消化不良的相关表现，如上腹部疼痛、上腹部胀满、早饱、嗳气等，类似症状分布于中医胃痛、痞满、纳呆等病证中。

目前中医药对慢性胃炎的治疗主要涉及临床症状的改善，胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流的改善，胃黏膜萎缩、肠

化生、上皮内瘤变（异型增生）的改善及 *H.pylori* 感染治疗疗效的提高等。在临床症状的改善方面，单独使用中药可以有效缓解胃痛、胃胀等症状，同时还能改善中医证候相关的其他症状，具有中医治疗特色；在胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流及 *H.pylori* 感染的治疗方面，在常规治疗的基础上加用中药，可以提高疗效；在胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）的改善方面，中医药治疗具有一定疗效，中西医结合具有优势。

本技术指导原则旨在“中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系”（以下简称“三结合注册审评证据体系”）下，为慢性胃炎的中药新药研发思路、方案设计和实施等方面提供指导。本技术指导原则所提出的技术要求，是目前行业领域内较为一致的看法与认识，但不能代替研究者的临床实践与思考。随着学科进展，以及对三结合注册审评证据体系认识的不断完善，本技术指导原则中的相关内容也将随之调整与更新。

本技术指导原则所指的临床研究，包括人用经验和经监管机构批准后开展的临床试验。

二、中药新药用于慢性胃炎临床研究目的

慢性胃炎临床治疗的目的包括祛除病因、缓解症状、改善胃黏膜组织学，并最终提高患者的生存质量。临床研究目

的（临床定位）主要如下:

（一）改善临床症状

慢性胃炎伴随的消化不良症状是临床上需首要解决的问题，也是提高患者生存质量的核心环节，中医药治疗慢性胃炎的特点和优势主要体现在临床症状的改善（如：上腹部疼痛、上腹部胀满、早饱、嗳气等）。临床研究可针对单一症状或多个症状的改善。

（二）改善胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流

胃黏膜糜烂、黏膜出血及胆汁反流等是临床关注点之一，反映了胃黏膜损伤与胃肠动力障碍等病理机制。由于三者发生机制、预后转归、中医药治法治则均有不同，改善胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流一般需分开单独研究，以其中一个为主要研究对象。

（三）改善胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）

胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）是常见的胃癌前疾病和胃癌前病变，与胃癌的发生有一定的关联，是造成患者对疾病产生恐惧的主要原因，将此作为临床定位符合现阶段的临床需求。由于胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）与胃癌的关联性不同，预后转归存在较大差异，一般应当分开单独研究，确定其中一个为主要研究对

象，不宜将其作为一个整体开展研究；改善上皮内瘤变（异型增生）的研究，可以将胃黏膜萎缩、肠化生作为背景病变进行观察。

（四）提高 *H.pylori* 的根除率

H.pylori 感染是慢性胃炎发生的重要因素，根除 *H.pylori* 是防治慢性胃炎的重要手段。由于我国的特殊国情，*H.pylori* 的耐药率总体处于上升趋势，采用中医药手段提高 *H.pylori* 感染的根除率是目前考虑的方向之一。

以上为现阶段慢性胃炎较为公认的、有临床价值的临床定位。在具体研发过程中，若能体现中医特色且具有上市价值的中药，可不限于上述临床定位。研究者可根据中药新药的特点，结合中医临床实践的总结，提出新的临床定位并提供合理性依据，说明其临床价值和治疗需求。

三、慢性胃炎的中医药理论阐述

（一）病因病机

胃在生理上以降为顺，在病理上因滞而病，本病主要与脾胃虚弱、情志失调、饮食不节、药物、外邪等多种因素有关，上述因素损伤脾胃，运化失司，升降失常，导致气滞、湿阻、寒凝、火郁、血瘀病理因素的产生。本病的病位在胃，与肝、脾两脏密切相关。

（二）慢性胃炎不同临床定位的中医学认识

对于有明确症状者（包括慢性胃炎消化不良症状和全身的非特异性症状），辨证论治是首要遵循的原则，该原则同样适用于“改善胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流”，“改善胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）”定位。对于患者临床症状不明显者，还需结合其他手段进行治疗，如结合胃镜下黏膜辨证或借助于中医药对此类临床定位的主要病机认识进行治疗。对于“改善胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）”，考虑病程较长、病机复杂，应当综合审证求因、胃镜下黏膜辨证及相关病变定位的主要病机认识等要素，确定治则治法并遣方用药。

1. 改善临床症状

慢性胃炎常见的症状有上腹部疼痛、上腹部胀满、早饱、嗳气等，对症状进行治疗是传统中医的核心和特色，以审证求因、辨证论治为代表的治疗方法在慢性胃炎症状治疗中起着重要的作用。不同症状的组合、症状各自不同的特征、兼夹症状、舌象及脉象提示了不同的证候特征，并进而决定了处方用药的组成、剂量等内容。

2. 改善胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流

胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流是部分患者胃镜下表现的特征，按照《中国慢性胃炎共识意见（2017）》建议，诊断上描述为慢性非萎缩/萎缩性胃炎伴糜烂（平坦糜烂/隆起糜烂）、

伴黏膜出血、伴胆汁反流等，是慢性胃炎诊断的组成部分。

慢性胃炎伴胃黏膜糜烂，主要病机为热、湿、瘀等病邪或兼夹气（阳）虚、阴虚，损伤胃膜，导致黏膜糜烂；治疗中注重方证对应，以及保护胃膜药味的使用。

对于慢性胃炎伴黏膜出血，主要病机为热、瘀等病理因素损伤胃络，或是因虚致实，或是虚不摄血，血液不循常道造成胃膜出血。具体应当结合患者症状、胃镜下表现综合判断，合理组方。

对于慢性胃炎伴胆汁反流，主要病机为肝胃不和、胆胃之气不降、湿热中阻，胆汁逆流入胃，应当采用对应治法，消除胆汁对胃膜的刺激。

3. 改善胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）

胃黏膜萎缩、肠化生是慢性萎缩性胃炎的病理学表现，也是胃癌前病变的背景病变，上皮内瘤变（异型增生）是最直接的胃癌前病变，三者可以独立出现，也可相兼出现。

病机可分为本虚和标实两个方面，临床上常表现为本虚标实、虚实夹杂的证候。本虚主要表现为脾气(阳)虚和胃阴虚，标实主要表现为气滞、湿热和血瘀。血瘀是久病的重要病机，在胃黏膜萎缩的发生发展乃至恶变的过程中起着重要作用。

4. 提高 *H.pylori* 的根除率

目前的研究显示 *H.pylori* 感染的常见证候与脾胃湿热、肝胃不和及脾胃虚弱密切相关，采用对应治法可提高 *H.pylori* 的根除率。

（三）常见的中医证候

根据《慢性胃炎中医诊疗专家共识（2017）》，本病主要分为 5 个证型（详情见附件 1）。考虑到慢性胃炎不同临床类型、伴随状态的复杂性，临床上常表现为多种证候相兼，可依据下列证候拟定复合证候的诊断标准；也可根据药物的特点，依据中医药理论自行制定，但应当提供科学性、合理性依据，并具有临床实际可操作性。

（四）胃镜下黏膜辨证

胃镜下黏膜辨证是通过辨析黏膜色泽、表面形态、皱襞、分泌物、蠕动、黏膜血管等判断病机证候的诊断方法，属于局部辨证范畴，为中医望诊的延伸。由于目前尚缺乏高质量的前瞻性研究证据，胃镜下黏膜辨证在中医辨证过程中为辅助参考作用，可根据中药处方的特点决定是否采用。具体可参考《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见（2017）》《慢性胃炎中医临床实践指南》及《中国整合胃癌前病变临床管理指南》推荐的胃镜下黏膜辨证标准。

1. 肝胃不和证：胃黏膜急性活动性炎性反应，或伴胆汁反流，胃蠕动较快。

2. 脾胃湿热证：胃黏膜充血水肿，糜烂明显，黏液黏稠混浊。

3. 脾胃虚弱证：胃黏膜变薄，色泽苍白或灰白，黏液稀薄而多，或有黏膜水肿，黏膜下血管清晰可见，胃蠕动减弱。

4. 胃阴不足证：黏膜表面粗糙不平，变薄变脆，分泌物少。皱襞变细或消失，呈龟裂样改变，或可透见黏膜下小血管网。

5. 胃络瘀阻证：胃黏膜呈颗粒或结节状，伴黏膜内出血点，黏液灰白或褐色，血管网清晰可见，血管纹暗红。

四、慢性胃炎人用经验研究的关注问题

用于慢性胃炎的中药复方制剂，通常是在中医药理论的支持和指导下，在临床实践当中逐步明确适用人群、用药剂量、疗效特点和临床获益，形成固定处方，研发制成的适合群体用药的中药新药。一般可通过临床经验整理总结出有效处方及其应用的核心病机及证候，初步确定临床定位、疗程等；在此基础上，在临床实践过程中经较长时间和/或较大人群范围临床使用信息的积累，进一步明确中药复方制剂有效性、安全性以及临床获益。在人用经验形成过程中可参照《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则（试行）》《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》等开展临床研究，如拟按本技术指导原则推荐的临床定位进行

研发的，人用经验研究的人群选择、有效性指标设计上可参考本技术指导原则第六部分“临床试验的关键问题”的相关要求。

在“改善临床症状”、“提高 *H.pylori* 的根除率”定位中，患者的症状、临床诊断、基础治疗及合并用药方案、有效性观测指标等数据在回顾性研究中相对容易获得，但安全性评价所需数据往往容易被忽视，在获得有效性数据时，应当关注对安全性数据的收集。

在“改善胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流”、“改善胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）”定位中，在临床实践当中应当注重采用规范的、能被认可的疗效评价方法和严格的质量控制措施。对于治疗过程中胃镜下黏膜表现、病理改变的随访数据及安全性评价所需数据均需在人用经验研究中加以额外的关注。

五、慢性胃炎临床试验的一般考虑

用于慢性胃炎的中药新药临床试验设计一般采用病证结合的研究模式，需关注中医药理论和人用经验对方案设计的支持作用。由于慢性胃炎的临床情况相对复杂，受试者可能同时存在临床症状、*H.pylori* 感染和胃镜下黏膜改变及病理改变，不同的临床定位在给药方案、疗程、有效性观测指标等方面存在较大差异，应当结合中医药理论依据和人用经

验的总结，根据中药新药预期的有效性、安全性特点明确适宜的临床定位，合理制定临床试验方案，以验证中药新药的有效性与安全性。对于无中医药理论和人用经验支持的中药新药，其临床试验方案也可参照本技术指导原则进行设计。

六、临床试验的关键问题

用于慢性胃炎中药新药的临床试验设计，需重点关注以下问题:

（一）受试者选择

1. 诊断标准

（1）西医诊断

目前国内最新标准为中华医学会消化病学分会制定的《中国慢性胃炎共识意见(2017)》。随着时间的推移，上述标准可能在细节上发生变化，临床试验中应当选用当时的权威标准。

（2）中医证候诊断

中医证候的选择应当符合方证相应的原则。可参考本技术指导原则第三部分“慢性胃炎的中医药理论阐释”中有关证候诊断标准。

2. 纳入标准

应当根据研究目的、处方特点、临床定位等制定合适的纳入标准，合理限定受试人群的中医证候、病情严重程度和

年龄等。考虑到治疗后改善的程度需要具有临床价值，作为主要疗效评价指标的目标症状或病变在基线时应当达到一定程度。

入组受试者须有近期胃镜检查及病理检查结果以支持慢性胃炎相关亚型或伴随状态的诊断。如将胃镜下胃黏膜表现、胃黏膜组织病理学改变作为疗效观测指标时，胃镜和/或病理检查的检查时间应当在受试者入组前 1 个月之内；除此之外，可放宽至受试者入组前 6 个月之内。

H.pylori 感染是慢性胃炎的常见病因，并且和病情密切相关。为排除 *H.pylori* 感染对疗效评价的影响，保证基线的均衡，除针对“提高 *H.pylori* 的根除率”的临床定位外，均建议选择 *H.pylori* 阴性或行 *H.pylori* 根除并复查阴性后的人群开展临床试验。

对于改善上皮内瘤变（异型增生）的研究，考虑到临床实际操作的困难程度以及临床治疗需求，建议将低级别上皮内瘤变与不确定的上皮内瘤变均作为研究对象，其中低级别上皮内瘤变的比例不低于 50%。

3. 排除标准

需根据处方组成、慢性胃炎的疾病特点、所选择的临床定位、前期总结的人用经验等情况，考虑可能的有效性、安全性特点及伦理学要求等因素，合理制定排除标准。一般需

排除：非研究范围内的其他类型或特殊类型的胃炎、与本病症状可能相关的其他消化系统器质性病变、有影响消化道动力的全身疾病、正在或需要持续使用具有胃黏膜保护作用或影响胃肠道功能药物者、需要长期使用非甾体类抗炎药者、合并精神类疾病者、其他情况由研究者判断不适合者等。如拟针对上皮内瘤变（异型增生）开展临床试验的，建议排除高级别上皮内瘤变者。

（二）对照选择

定位于改善临床症状的研究，建议采用安慰剂对照的优效性设计。考虑到症状改善为主观评价，仅以已上市药物对照进行非劣性设计作为评价有效性的关键证据不能被接受，因此若选择已上市中药作为对照药，也应当采用优效性设计。

定位于改善胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流的临床试验，可选用安慰剂对照或疗效肯定的阳性药物对照。若选择阳性药做非劣效设计时，需同时考虑疗效是否具有临床价值。

定位于改善胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）的临床试验，目前尚缺乏公认有效的干预方案，支持上市的关键性研究可考虑安慰剂对照。

定位于提高 *H.pylori* 根除率的临床试验，建议在标准治疗方案加载基础上，采用安慰剂对照的优效性设计。

（三）疗程与观察时点设计

应当根据研究目的及定位的不同，设置适宜的疗程和观察时点。

定位于改善临床症状的研究，需设置不少于1周的导入期，疗程建议4周-12周。特殊情况下，如含有某些不宜长期服用的药味，可根据药物的安全性特点适当缩短疗程。一般需设置随访，随访期建议为疗程的1/2，最低不少于2周。

定位于改善胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流的临床试验，疗程建议不少于4周。

定位于改善胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）的临床试验，建议疗程不少于6个月，并辅以不低于疗程的随访。

定位于提高 *H.pylori* 根除率的研究，建议疗程与标准治疗方案保持一致。对于在标准治疗结束后需要延长试验药物使用的方案，应当有充分的支持依据。

（四）有效性评价

应当根据研究目的和定位，合理选择有效性观察指标和疗效评价方法。疗效指标和疗效判定标准的制定，应当考虑科学性和可行性，并得到行业内专家的公认。

1. 定位于改善临床症状

结合处方组成的中医药理论及其特点，临床定位可仅针对单一慢性胃炎主要症状，也可针对同时改善多个慢性胃炎

主要症状。定位于单一症状改善的，应当将单一症状改善应答的有效率作为主要疗效指标；定位于同时改善多个症状的，可将目标症状总体积分改善应答的有效率作为主要疗效指标。推荐将每周的症状平均积分与基线比较至少下降 50%定义为应答，应答周数大于整个观察期周数的 50%定义为有效。目标症状改善频率、消失时间、复发次数、中位复发时间等作为重要的次要疗效评价指标。其他次要疗效评价指标可包括：中医证候、消化道其他相关症状、患者生存质量等。如伴随有胃黏膜糜烂、胆汁反流等胃镜下表现，应当将胃镜下表现的改变作为次要疗效评价指标进行观察。如果用药疗程在 2 个月或以上，建议关注受试者胃黏膜萎缩、肠化生等情况的变化。

上腹部疼痛、上腹部胀满、早饱、嗳气、反酸、烧心等症状应当作为基础（背景）症状进行考察，一般要求在目标症状改善的情况下，其他基础（背景）症状和/或其他伴随的胃黏膜糜烂、胆汁反流等胃镜下表现及胃黏膜萎缩、肠化生等病理学改变没有恶化。

慢性胃炎特别是慢性非萎缩性胃炎，其消化道症状和功能性消化不良症状较难区分，但前者为器质性疾病，后者为功能性疾病，相差较大，建议在人用经验总结的基础上根据药物的疗效特点选择合适的研发方向。如仅单纯针对慢性非

萎缩性胃炎开展定位于改善临床症状的中药研发，其上市后的功能主治应当限定在慢性非萎缩性胃炎范围内。若拟同时纳入慢性萎缩性胃炎和慢性非萎缩性胃炎的患者，建议慢性萎缩性胃炎患者的比例不低于40%。

应当通过患者日记卡等方式收集受试者的每日症状信息。具体赋分方法可根据症状严重程度制定。

2. 定位于改善胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流

（1）胃黏膜糜烂和/或出血

对于胃黏膜糜烂、出血的疗效评价，需同时考虑糜烂、出血程度以及病变区域(部位)，并分别对两者进行赋分，计算总积分，总积分与基线比较至少下降 50%者定义为有效。胃黏膜糜烂、出血程度分级标准可参考《慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗的试行意见》(具体见下表)，研究者可参考该分级标准进行赋分。病变区域（部位）的划分及积分计算可参照附件3的方法实施。

胃黏膜糜烂、出血程度分级参考

	□级	□级	□级
胃黏膜糜烂	单发	多发局部≤5	多发广泛≥6
出血	局部	多部位	弥漫

在观察胃黏膜糜烂或出血的同时，也可将慢性胃炎的临床症状、中医证候、生存质量等作为次要疗效指标进行观察。

（2）胆汁反流

对于胆汁反流的评价，可按胃镜下黏液湖的颜色，从清亮、轻度黄染、中度黄染、深黄或黄绿色分别赋分（具体参见附件 2）。建议将降低 2 个等级或者无胆汁反流定义为有效，并以治疗后的有效率来评价其疗效。

在观察胆汁反流的同时，也可对慢性胃炎的临床症状、中医证候、生存质量等进行观察。

需要注意的是，胃镜医师的操作手法、受试者的耐受程度等均可能影响胃镜检查的顺利开展，并进而影响胆汁反流的评价结果，应当通过适当的方法加以控制。有条件者可采用 24 小时胆汁监测。在检查前应当制定标准操作规程，从反流时间、反流次数等方面综合评价。

3. 定位于改善胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）

（1）胃黏膜萎缩或肠化生

对胃黏膜萎缩、肠化生的评价采用以区域（部位）与程度相结合的评价方法，每区域的积分为该区域包含部位的严重程度之和，总体积分=实际区域积分之和/实际区域理论得分范围*100。总积分下降大于 30%者定义为有效；如果治疗后经确认为新发生的上皮内瘤变（异型增生），建议直接定义为无效。详细的方法可参考附件 3。

对胃黏膜萎缩、肠化生的评价，原则上要求采取适当的

手段保证干预前后活检部位上的一致性和可比性（如胃黏膜定标活检或其他类似手段）。此外，胃镜医师的操作是否规范对疗效评价影响较大，有关注意事项请参考附件 3。

（2）上皮内瘤变（异型增生）

对于上皮内瘤变（异型增生）的临床评价，须采用靶向活检技术，由内镜医师进行胃黏膜定位标记并活检。再次胃镜检查时，需要在既往标记的病变部位进行活检。相同区域（部位）内如果在既往标记处之外有新的病变，以较重者进行评价。

可按无上皮内瘤变、不确定的上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变的顺序予以赋分。以总体积分参与计算，具体方法同“胃黏膜萎缩或肠化生”部分，以总体积分下降大于 50%者定义为有效。详细的方法可参考附件 3。

在观察胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）的同时，也可将慢性胃炎的临床症状、中医证候、生存质量等作为次要疗效指标进行观察；定位于改善胃黏膜萎缩的，可考虑将血清胃蛋白酶原□、□及促胃泌素-17 作为次要疗效指标进行考察。

4. 定位于提高 *H.pylori* 根除率

应当以 *H.pylori* 根除率作为主要疗效指标，评价方法应当选择当前公认的有效方法。目前一般采用 ^{13}C 或 ^{14}C 呼气

试验。应当排除其他可能影响评价结果的因素。

采用的标准治疗方案应当按我国最新相关共识推荐的给药方案。

（五）合并用药

研究期间应当根据临床试验定位不同，确定限制使用的合并用药种类，以免影响疗效评价。定位于改善临床症状的，可参照《中药新药用于功能性消化不良临床研究技术指导原则》的相关要求；定位于改善胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流的，应当限制使用非规定范围内的胃黏膜保护剂、抑酸或抗酸剂、促胃动力药等药物或具有类似作用的中药；定位于改善胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）的，应当限制长期合并使用叶酸、维生素类、含硒制剂等药物或相关中药。

方案中应当针对与本病相关应急情况的处理进行预先设计，可在研究者的指导下使用某些指定的药物缓解病情，并应当详细记录。

（六）质量控制

慢性胃炎的临床试验涉及主观指标或量表的评价、胃镜的操作、病理学的评价等，存在较多的影响因素，良好的试验质量控制非常重要。

对于主观指标的评价，需关注不同研究者量表评估的一

致性，在临床试验实施前应当对所有研究者进行统一培训，并应当通过一致性检测。涉及需要受试者主观评价和填写的内容时，应当加强对受试者的教育和指导。

由于胃镜及病理的操作规范对结果的影响较大，临床试验参加单位应当具备相应的资质，在研究开始前建立各专业的质量控制组，并建立规范的质控制度和流程，进行统一培训，并应当通过一致性检测，确保研究数据的可靠性。需重点关注以下问题:（1）设立专业的内镜检查质控组，制定标准摄片制度与流程，并负责临床内镜操作和相关诊疗技术（如胃黏膜定标活检技术）的培训;（2）设立专业的病理阅片质控组，并负责开展病理阅片的培训及提出相关的质控措施；(3)应当提出可行的争议解决机制，比如在内镜评判结果有争议时，内镜质控组必要时可通过观察内镜图像对活检区域的正确性及病变程度进行可信度校正和评估，以保证研究结果的可靠性。（4）对慢性胃炎涉及对胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流及胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）的评价均应当以胃镜标准摄片为基础。

七、与监管机构的沟通交流

可按照《药品研发与技术审评沟通交流办法》《基于“三结合”注册审评证据体系下的沟通交流指导原则（试行）》，在中药新药研发的关键时点及时与监管机构沟通交流。

附件 1

慢性胃炎常见中医证候

根据《慢性胃炎中医诊疗专家共识（2017）》，本病主要分为 5 个证型。具体如下:

1. 脾胃虚弱证

（1）脾胃气虚证

主症:□胃脘胀满或胃痛隐隐;□餐后加重;□疲倦乏力。

次症：□纳呆；□四肢不温；□大便溏薄。

舌脉：舌淡或有齿痕，苔薄白；脉虚弱。

证型确定：具备主症 2 项加次症 1 项-2 项，或主症第 1 项加次症 3 项，并参考舌脉进行诊断。

（2）脾胃虚寒证

主症：□胃痛隐隐，绵绵不休；□喜温喜按，劳累或受凉后发作或加重。

次症：□泛吐清水；□精神疲倦；□手足不温或畏寒；□腹泻或伴不消化食物。

舌脉：舌淡胖，边有齿痕，苔白滑；脉沉弱。

证型确定：具备主症 2 项加次症 2 项，或主症第 1 项加次症 3 项，并参考舌脉进行诊断。

2. 肝胃不和证

（1）肝胃气滞证

主症：□胃脘胀满或胀痛；□胁肋部胀满不适或疼痛。

次症：□症状因情绪因素诱发或加重；□嗳气频作。

舌脉：舌淡红，苔薄白；脉弦。

证型确定：具备主症 2 项加次症 1 项，或主症第 1 项加次症 2 项，并参考舌脉进行诊断。

（2）肝胃郁热证

主症：□胃脘饥嘈不适或灼痛；□两胁胀闷或疼痛。

次症：□心烦易怒；□嘈杂反酸；□口干口苦；□大便干燥。

舌脉：舌质红，苔黄；脉弦或弦数。

证型确定：具备主症 2 项加次症 2 项，或主症第 1 项加次症 3 项，并参考舌脉进行诊断。

3. 胃阴不足证

主症：□胃脘灼热隐痛；□胃中嘈杂。

次症：□似饥而不欲多食；□口干舌燥；□大便干结。

舌脉：舌红少津或有裂纹，苔少或无；脉细或数。

证型确定：具备主症 2 项加次症 2 项，或主症第 1 项加次症 3 项，并参考舌脉进行诊断。

4. 脾胃湿热证

主症：□脘腹痞满或疼痛。

次症：□食少纳呆；□口苦口臭；□身重困倦；□大便黏滞或溏滞。

舌脉：舌质红，苔黄腻；脉滑或数。

证型确定:具备主症加次症 2 项,并参考舌脉进行诊断。

5. 胃络瘀阻证

主症：□胃脘痞满或痛有定处。

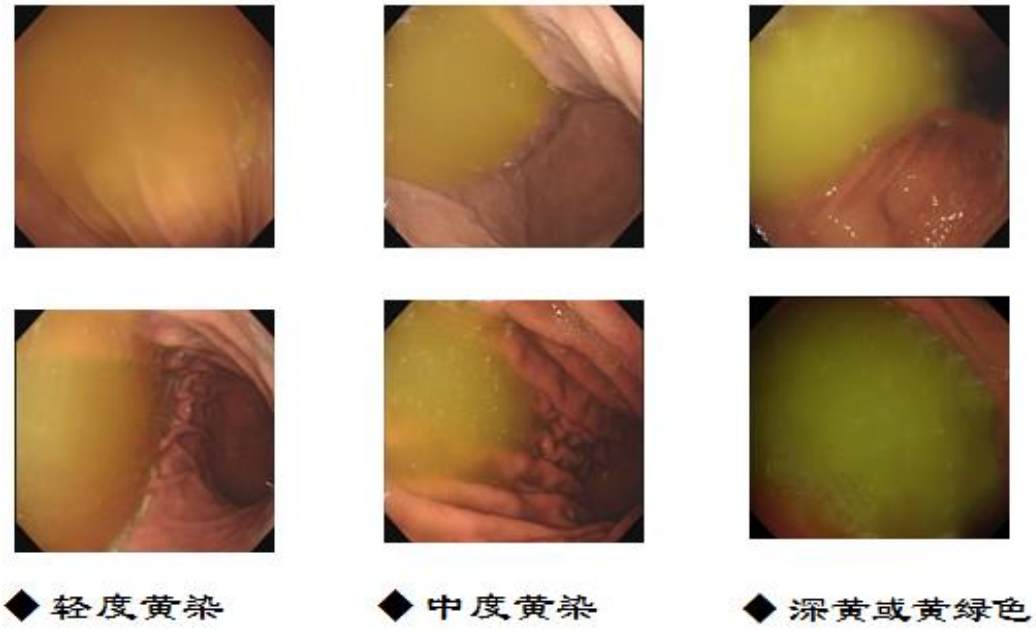
次症：□胃痛日久不愈；□痛如针刺。

舌脉：舌质暗红或有瘀点、瘀斑；脉弦涩。

证型确定：具备主症 1 项加次症 2 项，并参考舌脉进行诊断。

附件 2

胆汁反流胃镜下分级直观模拟图



◆ 轻度黄染　◆ 中度黄染　◆ 深黄或黄绿色

附件 3

胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）的推荐评价方案

胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）的发生区域，以胃窦、胃角及胃体小弯多见，幽门、胃体（胃体小弯除外）及胃底次之。在部位划分上，传统上将胃窦分为小弯侧、大弯侧、前壁侧及后壁侧；胃体小弯分为上部、中部与下部；胃体（胃体小弯除外）分为上、中、下三部，以及前壁侧、大弯侧及后壁侧。为提高可操作性，在区域框架下，进行了部位的重新划分，将胃窦划分为偏小弯侧、偏大弯侧；将胃体小弯分为偏上部、偏下部；胃体（胃体小弯除外）分为偏上部、偏下部。

区域（部位）的内容包括：□胃窦（偏小弯侧、偏大弯侧）；□胃角；□胃体小弯（偏上部、偏下部）；□幽门；□胃体（胃体小弯除外，偏上部、偏下部）；□胃底。

1 胃黏膜萎缩或肠化生

对胃黏膜萎缩、肠化生的评价采用以区域（部位）与程度相结合的评价。区域（部位）采取上述的分部法；胃黏膜萎缩、肠化生的程度采取“直观模拟评分法”（参见“中国慢性胃炎共识意见（2017）附录一：慢性胃炎的病理诊断标准”），

研究者可参考并对程度进行赋分。

内镜操作医师对胃黏膜萎缩、肠化生的镜下表现应当有一定的判断，目标病变需要满足一定的数量或范围，局灶性病变或病灶取于溃疡、糜烂等边缘者不应当纳入评价。操作医师以上述区域（部位）划分为基础，对每一分区的萎缩、肠化生进行判断，如果判断为存在萎缩或肠化生，需在每一分区病变相对较重且分布均衡处进行胃黏膜定位标记并活检。胃镜复查时，需要在既往定位标记处对病变较重者进行活检。原则上除明确有目标病变外，不建议在既往定位标记所属区域（部位）外另行活检。相同区域（部位）如果存在定位标记处以外的活检，以较重者参与评价。

对萎缩与肠化生按区域进行评价。每区域的积分为该区域包含部位的严重程度之和。

总体积分计算: 总体积分 = 实际区域积分之和/实际区域理论得分范围*100。如果再次评价时，在上次区域之外产生的额外的目标病变，实际区域积分之和(分子)按实际计算，实际区域理论得分范围（分母）按第一次的计算，不同时扩增。

示例如下: 假定病理评分的区间在 0 分-3 分，受试者在胃窦偏大弯侧与偏小弯侧分别发现病变，其病理最高分 3 分及 2 分；体小弯区偏下部发现病变，最高分为 2 分，其计算

积分如下:

总体积分 = [（3+2）+2]/[（2*3）+（2*3）]*100 = 58.33(四舍五入)。

建议将总体积分下降大于 30%者定义为有效; 如果治疗后经确认为新发生的上皮内瘤变(异型增生), 建议直接定义为无效。

需要说明的是:（1）由于胃窦区域以外发生的萎缩、肠化生胃癌发生的风险相对更高，建议临床疗效评价中，含有胃体或全胃病变者应当不低于 50%。（2）目前对于胃癌前病变风险评价方式主要有 OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment)及 OLGIM (Operative Link on Gastritis Intestinal Metaplasia Assessment)两种。建议在研究中，提供 50%受试者上述评价的前后对照分析。

注: 因 OLGA 与 OLGIM 的建议活检部位为胃窦小弯侧、胃窦大弯侧、胃角、胃体小弯侧及胃体大弯侧，与临床评价及定位标记部位可能不一致，单纯为提供 OLGA 与 OLGIM 数据而活检的部位可不作定位标记。

2 上皮内瘤变（异型增生）

上皮内瘤变目前主要分为低级别上皮内瘤变与高级别上皮内瘤变，高级别上皮内瘤变一般不建议作内科治疗观察。

由于上皮内瘤变（异型增生）并不类似于胃黏膜萎缩、

肠化生等可以相对较大范围的存在，多数为局灶性病变，须采用靶向活检技术，内镜医师进行胃黏膜定位标记并活检，胃镜复查时应当在既往标记的病变部位进行活检。相同区域（部位）内如果在既往标记处之外有新的病变，以较重者参与评价。

考虑到临床实际操作的困难程度以及临床治疗价值，建议将低级别上皮内瘤变与不确定的上皮内瘤变均作为研究对象，其中低级别上皮内瘤变的比例不低于 50%。可按无上皮内瘤变、不确定的上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变的顺序予以赋分[1]。

以总体积分参与计算,具体方法同“胃黏膜萎缩或肠化生”部分，以总体积分下降大于 50%者定义为有效。

以下情况之一建议直接定义为无效:（1）上次定位标记所属部位处新出现 2 处或以上的同等级的病变;（2）上次定位标记所属部位处新出现 1 处或以上的更高等级病变;（3）定位标记区域外活检并经病理确证的上皮内瘤变（异型增生），经核实确属新出现的病灶。

参考文献:

[1]中华医学会病理分会消化病理学组筹备组. 慢性胃炎及上皮性肿瘤胃黏膜活检病理诊断共识[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(5):289-293.

附件 2

中药新药用于胃食管反流病的临床疗效评价技术指导原则（试行）

一、概述

胃食管反流病（Gastroesophageal flux disease，GERD）是以反流、烧心为典型症状的一类常见消化系统慢性疾病，常伴随胸痛、上腹烧灼感、上腹痛、上腹胀、嗳气等不典型症状，及食管外症状，如咽炎、咳嗽、哮喘和牙蚀症等。食管防御机制平衡遭到破坏及其反流物对食管黏膜的损伤是胃食管反流病的主要发病机制，此外还包括食管下括约肌松弛、胃内容物暴露于食管、食管廓清能力障碍以及胃排空能力下降等因素；而烟酒嗜好、偏嗜甜食、情绪不佳、体重指数升高，都是引起胃食管反流病的风险因素。该病分为非糜烂性反流病、反流性食管炎及 Barrett 食管三个临床类型。

非糜烂反流病是指存在与反流相关的不适症状，但内镜下未见食管黏膜糜烂和（或）破损现象，在具有胃食管反流病相关症状的人群中，非糜烂反流病的患病率约为 50%~70%。而一般人群中非糜烂反流病的患病率约为 11%~12%; 经内镜检查具有相关症状的患者中非糜烂反流病约占 37%~87%。反

流高敏感和功能性烧心临床上也表现为反酸、烧心，同时内镜下无食管黏膜糜烂和（或）破损，与非糜烂反流病临床表现相同。若存在异常酸暴露，则诊断为非糜烂反流病；若并未存在异常酸暴露，则要根据症状是否与反流相关进行分类，若相关则为反流高敏感，若不相关则为功能性烧心。难治性胃食管反流病，是指对于双倍标准剂量质子泵抑制剂治疗 8 周后烧心和（或）反流等症状无明显改善者。其病因较为复杂，有食管及胃肠动力障碍因素、有酸、弱酸、胆汁等反流、及液体反流和气液混合反流等因素，还有精神心理的问题，肠道菌群失调及脑肠互动紊乱的因素等。

我国古代中医书籍中就有与胃食管反流病症状类似的记载，如在隋代《诸病源候论·呕哕病诸候·噫醋候》书中将“吞酸”称为“噫醋”，其云“噫醋者，由上焦有停痰，脾胃有宿冷，故不能消谷，谷不消则胀满而气逆，所以好噫而吞酸，气息醋臭”。明代《医林绳墨》记载“吞酸者，胃口酸水攻激于上，以致咽溢之间不及吐出而咽下，酸味刺心，自若吞酸之状也。吐酸者，吐出酸苦之水”。

中医药以病证结合、标本兼治、心身同治为特点，以整体观念和辨证论治为指导，在改善症状、提高患者生活质量等方面具有突出优势。临床上，对于以症状表现为主的非糜烂反流病、反流高敏感、功能性烧心和难治性胃食管反流病，

中医药治疗将整体观念与个体化治疗相结合，针对其证候特点选用相应治法的同时，兼顾患者整体状态。在实际治疗中，对于患者的典型症状可视为“主症”，对于不典型症状和食管外症状则视为“次症、兼症”，中医药对其主症以及兼次症进行干预，达到综合治疗的目的，从而发挥中药的优势和特点；单独使用或在标准治疗基础上加用中医药对于提高反流性食管炎的黏膜愈合率也具有积极作用。本技术指导原则重点针对非糜烂反流病、反流性食管炎的临床试验设计，对 Barrett 食管亚型的研究仅做原则性提示，同时鼓励进行针对难治性胃食管反流病的中药新药的研发。

本技术指导原则旨在“中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系”（以下简称“三结合”审评证据体系）下，为胃食管反流病的中药新药研发思路、方案设计和实施等方面提供指导。本技术指导原则所提出的技术要求，是目前行业领域内较为一致的看法与认识，但不能代替研究者的临床实践与思考。随着学科进展，以及对“三结合”注册审评证据体系认识的不断完善，本技术指导原则的相关内容将会随之调整与更新。

本技术指导原则所指的临床研究，包括人用经验研究和经监管机构批准后开展的临床试验。

二、中药新药治疗胃食管反流病临床研究目的

胃食管反流病的治疗目标包括缓解临床症状，修复受损的食管黏膜组织，并最终提高患者的生存质量。临床研究目的（临床定位）主要如下:

（一）改善临床症状

1.内镜阴性的胃食管反流病样症状的改善

对于内镜下无食管黏膜损伤的征象但出现烧心和反流症状的患者(含非糜烂反流病、反流高敏感、功能性烧心)，症状改善是其治疗的主要目的，也是中医药的优势和特点。

2.难治性胃食管反流病的症状改善

该类患者较顽固的症状是需首要解决的问题，也是提高其生存质量的核心环节，中医药治疗难治性胃食管反流病的特点和优势主要体现在临床症状的改善（如：反流、反酸、烧心、上腹部胀满、嗳气等）。

（二）受损食管黏膜组织的修复

反流性食管炎患者病损黏膜的修复为其主要治疗目标，促进受损食管黏膜的修复同时有助于缓解临床症状，可减少食管狭窄、上消化道出血等并发症的发生，改善预后。内镜下食管黏膜糜烂及修复情况是反流性食管炎诊断和疗效判断的客观指标。

以上列出的为现阶段胃食管反流病较为公认的、有临床价值的临床定位，体现中医特色且具有上市价值的中药研发

应当不限于上述临床定位，研究者可根据中药新药的特点，提出新的临床定位并提供合理性依据，说明其临床价值和治疗需求。

三、胃食管反流病中医药理论阐述

（一）病因病机

本病以脾胃气机升降失调为基本病机，胃失和降，气机上逆为病机关键，热郁、湿阻、痰浊等相因为患。胃主降，以通为用，以降为顺，因滞而病，只有保持胃气的通降，才能使饮食物受纳有权，腐化有力；食管亦属胃，为胃受纳之通道，以下行为顺；饮食不节，宿食不化，久而作酸，随胃气上逆；或烟酒无度，湿热郁积，浊气不降，反逆向上；湿热胶着难解，致病情缠绵难愈，反复发作。情志不舒，肝郁化火，或肝胆火盛，横逆犯胃，胃失和降。脾胃虚弱，运化失职，痰湿水饮内停，或从阳化热，困阻脾胃，浊气不降，逆而向上。水湿不化，聚为痰浊，亦可上渍于肺，肺失肃降，出现咳嗽、哮喘、咽痛等症。久病可见脏腑合病、虚实夹杂、气血同病、寒热错杂之复杂病机变化。

（二）不同临床定位的中医学认识

对于有明确症状者，包括典型症状反流、烧心、不典型症状（上腹痛和消化不良等）、及食管外症状（咽炎、咳嗽、哮喘等），辨证论治是首要遵循的原则，该原则同样适用于

“修复食管黏膜糜烂”的临床定位。对于临床症状不明显者，则需结合其他手段如 24 小时 pH-阻抗监测、或借助于中医药对此类临床定位的主要病机认识进行遣方用药。

中医药对胃食管反流病的治疗以调畅气机、恢复胃腑通降之性为基本原则，根据证型辨证施治，分别施以疏肝和胃/疏肝泄热、健脾化湿、清胆和胃、理气化痰等治法。

1.内镜阴性的胃食管反流病样症状的改善

内镜阴性的胃食管反流病常见的症状有烧心、反流、胸痛、上腹痛、嗳气、消化不良等，对症状进行治疗是中医的核心和特色，以审证求因、辨证论治为代表的治疗方法在胃食管反流病治疗中起着重要的作用。不同症状的组合、症状各自不同的特征、兼夹症状、舌象及脉象提示了不同的证候特征，进而决定了处方药味的组成、剂量等。

2.难治性胃食管反流病的症状改善

对于难治性胃食管反流病，病情相对复杂，该类患者多伴有消化不良、排便异常及失眠等症，同时伴有焦虑抑郁等情绪问题，应当综合其体质、精神心理因素及睡眠等全身状况进行辨证论治，不仅要考虑症状重叠的问题，还要考虑证候重叠的问题，可根据实际情况，全面综合处方用药。

3.受损食管黏膜组织的修复

反流性食管炎患者病损黏膜的修复为其临床主要治疗

目标，促进受损食管黏膜的修复同时有助于临床症状的缓解。治疗上除了采用疏肝、清热、化湿、健脾等治法外，亦可加用经现代研究证明具有黏膜保护作用、抑酸作用的中药药味。

（三）常见中医证候

根据《胃食管反流病中医诊疗共识意见（2017）》，本病主要分为7个证型（详见附件）。考虑到临床上常常出现多种证候相兼的现象，可依据下列证候拟定复合证型的诊断标准；也可根据处方组成的特点、中医药理论和人用经验情况，选择适宜的证候诊断标准，但应当提供其科学性、合理性依据，并具有临床实际可操作性。

四、胃食管反流病人用经验研究的关注问题

用于胃食管反流病的中药复方制剂，通常是在中医药理论的支持和指导下，在临床实践当中逐步明确适用人群、用药剂量、疗效特点和临床获益，形成固定处方，研发制成的适合群体用药的中药新药。一般可通过临床经验整理总结出有效处方及其应用的核心病机、证候，初步确定临床定位、疗程等；在此基础上，在临床实践过程中经较长时间和/或较大人群范围临床使用信息的积累，逐步探索明确中药复方制剂有效性、安全性以及临床获益。在人用经验形成过程中可参照《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则（试行）》《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则

（试行）》等开展临床研究，如拟按本技术指导原则推荐的临床定位进行研发的，人用经验研究的人群选择、有效性指标设计上可参考本技术指导原则第六部分“临床试验的关键问题”的相关要求。

在“改善临床症状”定位中，患者的症状、经验性临床诊断、疾病的用药方案、临床疗效评价等数据在回顾性研究中相对容易获得，基于食管 24 小时 pH-阻抗监测的精确临床诊断数据获得有一定的困难。

在“修复受损的食管黏膜组织”定位中，患者的症状、临床诊断、疾病的用药方案等数据相对容易获得，但对受损食管黏膜修复程度的有效性评价提出了更高的要求，需要在临床实践中采用规范的、能被认可的疗效评价方法和更为严格的质量控制措施。此外，对于中药的长期使用、中药与化药联合使用的安全性问题也是人用经验研究中需要特别关注的问题。

五、胃食管反流病临床试验的一般考虑

用于胃食管反流病的中药新药临床试验设计一般采用病证结合的研究模式，需关注中医药理论和人用经验对方案设计的支持作用。由于胃食管反流病的临床情况相对复杂，临床表现多样，应当结合中医药理论和人用经验的总结，根据中药新药预期的有效性、安全性特点明确适宜的临床定位

和目标人群，合理制定临床试验方案，以充分验证中药新药的有效性与安全性。对于无中医药理论和人用经验支持的中药新药，其临床试验方案也可参照本技术指导原则进行设计。

六、临床试验的关键问题

胃食管反流病应当针对不同的临床定位，独立设计临床试验，以观察药物的有效性与安全性等内容。

（一）受试者选择

1.诊断标准

（1）西医诊断

目前国内最新标准为中华医学会消化病学分会制定的《中国胃食管反流病专家共识(2020)》。随着时间的推移，上述标准可能在细节上发生变化，临床试验中应当根据情况，采用最新标准。

在诊断胃食管反流病时，关注受试者临床症状的同时，还需合理应用以下检查:

□内镜表现

一般要求所有的受试者均行胃镜检查，必要时结合病理活检以排除食管及胃的器质性疾病可能，对于非糜烂性反流病胃镜及病理检查的时间考虑在 6 个月之内。镜下食管黏膜损伤改善情况参照 1994 年美国洛杉矶世界胃肠病大会制订的《洛杉矶分类（LA 分类）法》。

洛杉矶分类（LA 分类）法参考

	A 级	B 级	C 级	D 级
食管黏膜镜下表现	一个或几个食管黏膜破损，长径小于 5mm	一个或几个黏膜破损，长径大于 5mm，但破损间无融合现象	超过 2 个皱襞以上的黏膜融合性损伤但小于 75%的食管周径	黏膜破损相互融合范围累积至少 75%的食管周径

□食管 24 小时 pH-阻抗监测

食管 24 小时 pH-阻抗监测有助于区分反流物性质（是液体、气体、混合反流），有利于甄别非糜烂反流病、功能性烧心和反流高敏感，建议有条件者可进行该检查。

对于疑似胃食管反流病但诊断不明确、且内镜检查未显示客观证据的受试者，应当进行食管 24 小时 pH-阻抗监测以确定诊断。

□幽门螺杆菌

幽门螺杆菌感染对胃食管反流病的影响目前仍存在争议，在临床试验中，建议对入组受试者进行幽门螺杆菌感染检测，对于幽门螺杆菌感染阳性人群不建议进入临床试验。

（2）中医证候诊断

中医证候的选择应当符合方证相应的原则。可参考本技术指导原则第三部分“胃食管反流病中医药理论阐述”中有关证候的诊断标准。

2.纳入标准

应当根据试验目的、处方特点及临床定位等制定合适的

纳入标准，合理限定病情严重程度、中医证候及是否对标准剂量和疗程的质子泵抑制剂治疗部分无效或完全无效等。考虑到治疗后改善的程度需要具有临床价值，作为主要疗效评价指标的目标症状在基线时应当达到一定强度。一般要求所有的受试者均应当行胃镜检查，胃镜检查必要时需要结合病理活检以排除食管及胃的器质性疾病可能。

根据临床定位不同，纳入标准还应当注意以下方面：

（1）对于非糜烂反流病和难治性胃食管反流病受试者，建议有条件者行食管 24 小时 pH-阻抗监测，以甄别反流物是酸、弱酸、非酸或混合反流，亦或是功能性烧心、反流高敏感等。

考虑到临床诊疗中，非糜烂反流病往往重叠了功能性烧心、反流高敏感，三者临床均表现为内镜下无食管黏膜损伤的征象但可出现烧心和反流症状，其治疗目的也均为症状改善。按照中医药“异病同治”的方法，从临床诊疗的实际出发，对于定位于内镜阴性的胃食管反流病样症状改善的中药新药，可不要求排除功能性烧心、反流高敏感。

（2）反流性食管炎的受试者应当参照 1994 年美国洛杉矶胃肠病大会制定的 LA 分级。不论受试者在入选前是否诊断过反流性食管炎，胃镜和病理均应当重新进行检查（2 周之内的除外）。

考虑到针对反流性食管炎进行药物研发，其目标是受损食管黏膜组织的愈合，而 LA-A 级黏膜损伤较轻，其诊断受内镜医师观察异质性的影响较大，应当充分考虑纳入 LA-A 级受试者对试验药物有效性评价的影响，建议根据中医药理论和人用经验及预期的药物疗效，对受试者 LA-A 级入组受试者进行合理限定。

3.排除标准

应当注意排除：出现吞咽困难、呕血或便血、体重下降等“报警症状”或已确诊的肿瘤患者；消化道结构异常或其他可能导致反流相关症状的器质性疾病者（如食管裂孔疝、贲门失弛缓、糖尿病胃轻瘫、嗜酸粒细胞性食管炎等）；正在或需要持续使用可能影响食管和胃肠道功能的药物，合并心血管、脑血管、肝、肾、造血系统等原发性疾病，精神疾病患者等。

（二）对照选择

定位于内镜阴性的胃食管反流病样症状的改善，建议采用安慰剂对照的优效性设计。考虑到症状改善为主观评价，仅以已上市药物对照进行非劣性设计作为评价有效性的关键证据不能被接受，因此若选择已上市药物作为对照药，也应当采用优效性设计。

定位于难治性胃食管反流病的症状改善，建议采用安慰

剂对照，也可采用加载试验设计。

定位于受损食管黏膜组织的修复，鉴于目前已有安全有效的治疗药物上市，出于伦理学角度的考虑，建议以阳性药物（质子泵抑制剂或钾离子竞争性酸阻滞剂）对照或采用阳性药物作为基础治疗的安慰剂对照加载试验设计，一般不宜采用安慰剂对照。

（三）疗程与观察时点设计

应当根据临床定位、药物处方特点和给药途径、主要疗效指标的变化特点等，设定合理的疗程和观察时点。建议充分考虑用于胃食管反流病中药的作用规律和特点，从安全性和有效性综合考虑，予以较充分地暴露时间，试验前期 7 天-14 天的导入期应当作为临床试验设计的一部分，此外，难治性胃食管反流病的洗脱期最好不少于 2 周。

1.定位于改善临床症状

（1）内镜阴性的胃食管反流病样症状的改善

对反流、烧心主要症状的改善，疗程建议为 4 周-6 周。随访疗程可根据研究目的来确定，原则上不低于治疗疗程的 1/2。

（2）难治性胃食管反流病症状的改善

《2020 年中国胃食管反流病专家共识意见》中将难治性胃食管反流病定义为采用双倍剂量的质子泵抑制剂治疗 8 周

后，烧心和（或）反流等症状无明显改善。据此，针对难治性胃食管反流病，疗程不应当少于8周，随访不少于治疗疗程的1/2。

2.定位于受损食管黏膜组织的修复

建议修复反流性食管炎受损食管黏膜的疗程至少 8 周，随访疗程原则上不少于治疗疗程的1/2。

（四）有效性评价

有效性评价应当依据中医药理论、人用经验及辨证论治的特点，兼顾胃食管反流病临床试验研究领域公认的标准，鼓励采用具有中医药特色的疗效指标。

1.主要疗效指标

应当依据其不同的临床试验目的选择能够准确反映试验药物临床疗效的评价指标，并具有可行性和公认性。

（1）改善临床症状

1）定位于内镜阴性的胃食管反流病样症状的改善

可选择受试者视觉模拟评分量表（Visual Analogue Score，VAS）或 Likert 总体评价量表进行评价。由于不同测试工具对应的量表范围中，按不同等级（Likert 量表内）差异较大，建议这些等级至少应当有 5 个。Likert 量表以过去 24 小时中最严重的症状进行分级。症状评估的内容应当包括症状的严重程度和发生频率。其中，主要症状烧心和反流，应当纳入

评价量表中，其他不典型症状或食管外症状采用程度和频度积分作为重要的辅助参考依据。

□VAS 评分

受试者每日通过日记卡对反流和烧心等症状的严重程度和频率进行 VAS 评分，根据日记卡内容评价近一周主要症状的平均积分，将治疗后症状积分下降率≥50%定义为应答，应答周数大于整个观察期周数的 50%定义为有效。

VAS 评分: 使用一条长为 10cm 的直尺，一面标有 10 个刻度，两端分别为 0 和 10，0 为“无症状”和 10 为“极度严重或极度不适”，中间部分表示不同程度的症状，受试者可在直尺上标出自己的不适程度，每天记录 1 次，一周记录 7 天。

□7 点 Likert 量表

每周临床试验者询问受试者以下问题:“在过去的一周内，您的胃食管反流病症状与治疗前相比缓解程度如何？”受试者在□症状明显改善，□症状改善，□症状轻微改善，□没有变化，□症状轻微加重，□症状加重，□症状明显加重。选择□-□的受试者定义为治疗有应答，选择□-□的受试者定义为无应答，应答周数大于整个观察期周数的 50%定义为有效。

2）定位于难治性胃食管反流病的症状改善

建议其疗效评价参考“定位于内镜阴性的胃食管反流病样症状”的疗效评价标准。同时考虑到该定位的治疗难度较大，

建议根据日记卡内容评价近一周主要症状的平均积分，将治疗后症状积分下降率≥30%定义为应答，应答周数大于整个观察期周数的 30%定义为有效。

（2）定位于受损食管黏膜组织的修复

镜下食管黏膜炎症改善情况参照 1994 年美国洛杉矶世界胃肠病大会制订的《洛杉矶分类（LA 分类）法》，以黏膜的愈合率作为主要疗效指标。

2.次要疗效指标

可根据中药新药的有效性特点和人用经验总结，选择适宜的次要疗效指标。可供选择的次要疗效评价指标包括：症状改善情况（如不典型症状或食管外症状）、中医证候改善情况、生存质量改善、焦虑抑郁状态改善、基于患者报告的结局指标（PRO）量表，有条件者建议对内镜阴性的受试者辅以食管 24 小时 pH-阻抗监测。

常用的评价生存质量的疾病专用量表包括胃食管反流病健康相关生存质量量表（胃食管反流病-HRQL）、胃食管反流病生存质量量表（胃食管反流病-QOL）。

患者报告结局量表（Patient ported outcomes，PRO）是近些年来在健康相关的生存质量之上发展起来的评价指标。国内现有可用于胃食管反流病评价的为“基于慢性胃肠疾病患者报告临床结局评价量表”，该量表以患者为中心，从全身症

状、消化不良、反流、心理、排便、社会功能六个维度评价慢性胃肠疾病的干预效果，该量表具有良好的信度和效度。

（五）合并用药

研究期间应当根据临床试验定位不同，确定限制使用的合并用药种类，以免影响疗效评价。如针对定位于反流、烧心等症状的缓解，应当避免使用降低食管下端括约肌张力等对本病有影响的相关药物，限制使用非规定范围内的促动力药、粘膜保护剂等或具有类似作用的中药；针对反流高敏感、功能性烧心或难治性胃食管反流病，应当注意相关疼痛调节剂如三环类抗抑郁药、5-羟色胺再摄取抑制剂和氨基丁酸衍生物（加巴喷丁）等药物的合并使用情况；针对定位于受损食管黏膜的修复，应当限制使用非规定范围内的黏膜保护剂、抑酸或抗酸剂、促胃动力药等或具有类似作用中药。

如有与本病相关的应急情况，可在研究者的指导下使用某些指定的药物缓解病情，并应当详细记录，并提前设定统计学处理方法。

（六）安全性评价

中药新药研究应当根据其药物处方、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，应当符合相关法律法规和技术指导原则的要求。

（七）质量控制

胃食管反流病临床试验过程中以主观症状指标或量表的评价为主，也涉及胃镜的操作等，故良好的质量控制非常重要。

设计临床试验方案时，应当采用信度、效度和反应度良好的量表或公认的症状量化标准，试验前应当对所有评价者统一进行培训并通过一致性检测。涉及需要受试者主观评价和填写的内容时，应当加强对受试者的教育和指导。

胃镜操作需重点关注以下问题:（1）内镜检查应当参照标准摄片流程。（2）对涉及食管黏膜糜烂的评价，应当以胃镜标准摄片为基础。

饮食、吸烟、饮酒及情绪等因素均可诱发反流相关症状，可能对试验药物的疗效判断造成影响。因此，进入临床试验前应当对受试者进行健康宣教，使其保持稳定的生活和饮食习惯，尽量保持情绪平稳。

七、与监管机构的沟通交流

可按照《药品研发与技术审评沟通交流办法》《基于“三结合”注册审评证据体系下的沟通交流指导原则（试行）》，在中药新药研发的关键时点及时与监管机构沟通交流。

附件

胃食管反流病常见中医证候

根据《胃食管反流病中医诊疗共识意见（2017）》，本病主要分为 7 个证型。具体如下:

1.肝胃不和证

主症：□反酸；□烧心；□胸骨后疼痛，牵及两肋；□嗳气。

次症：□纳差；□嗳气；□恶心；□情绪不畅则加重。

舌脉：舌质淡红，苔白或薄白，脉弦。

2.肝胃郁热证

主症：□烧心；□反酸。

次症：□胸骨后灼痛；□胃脘灼痛；□脘腹胀满；□嗳气或反食；□易怒；□易饥。

舌脉：舌红，苔黄；脉弦。

3.脾虚湿热证

主症：□餐后反酸；□饱胀。

次症：□胃脘灼痛；□胸闷不舒；□不欲饮食；□身倦乏力；□大便溏滞。

舌脉：舌淡或红，苔黄腻或薄黄腻；脉细滑数。

4.胆热犯胃证

主症：□口苦咽干；□烧心。

次症：□胁肋胀痛；□胸背痛；□反酸；□嗳气或反食；□心烦失眠；□易饥。

舌脉：舌红，苔黄腻；脉弦滑。

5.气郁痰阻证

主症：□咽喉不适如有痰梗；□胸部满闷或胀闷不适。

次症：□嗳气或反流；□吞咽困难；□声音嘶哑；□半夜呛咳。

舌脉：舌淡红，苔白腻；脉弦滑。

6.中虚气逆证

主症：□反酸或泛吐清水；□嗳气或反流。

次症：□胃脘隐痛；□胃痞胀满；□食欲不振；□神疲乏力；□大便溏薄。

舌脉：舌淡，苔薄；脉细弱。

7.寒热错杂证

主症：□胸骨后或胃脘部烧灼不适；□反酸或泛吐清水；□胃脘隐痛，喜温喜按；□空腹胃痛，得食则减。

次症：□食欲不振；□神疲乏力；□大便溏薄；□手足不温。

舌脉：舌红，苔白；脉虚弱。

以上主症 2 项，加次症 2 项，参考舌脉，即可诊断证候。