

## 从撰写《中药新药用于溃疡性结肠炎的临床研究技术指导原则》看中医药治疗的关键问题与优势环节

韩 啸<sup>1</sup>, 李军祥<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> 北京中医药大学, 北京 100029;

<sup>2</sup> 北京中医药大学东方医院 消化内科, 北京 100078)

**摘要:** 溃疡性结肠炎(UC)是世界难治性疾病之一, 中医药治疗 UC 在诱导临床缓解、协同西药增效减毒、提高患者生活质量和预防复发等方面均具有较明显的优势。本文旨在从《中药新药用于溃疡性结肠炎临床研究技术指导原则》的编写要点入手, 对中医药治疗 UC 的关键问题与优势环节进行系统性地解读, 以期促进中医药治疗 UC 的临床应用和研究。

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 中医药治疗; 指导原则

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-038X.2019.07.13

**中图分类号:** R574.62 **文献标志码:** A

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是以结直肠黏膜连续性、弥漫性炎症改变为特点的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 属于炎症性肠病(IBD)范畴, 其临床表现为腹泻、黏液脓血便、腹痛, 多呈反复发作的慢性病程<sup>[1]</sup>。近 10 年来, 我国 UC 的就诊人数呈逐步增加趋势, 患病率约为 11.6/10 万/年<sup>[2]</sup>。

国内此前从未出版过《中药新药用于溃疡性结肠炎的临床研究技术指导原则》, 对于 UC 的中药新药临床研究缺乏统一标准。因此, 编写一部具有中医药特色的, 能推进 UC 的中药新药临床研究的标准化和规范化的指导原则显得尤为重要。为了推进中医药治疗 UC 中药新药临床研究的标准化和规范化, 2017 年 11 月, 国家食品药品监督管理总局药品审评中心启动了《中药新药用于溃疡性结肠炎的临床研究技术指导原则》(以下简称“指导原则”)制定工作, 通过专家论证会、上网公示等形式广泛征求了业内中医、西医治疗 UC 的专家的意见, 达到了现阶段专家共识, 即将正式对外发布。

笔者现从其编写要点入手, 对中医药治疗 UC 的关键问题与优势环节进行系统性地解读, 以期加深临床研究者对指导原则的理解, 从而达到对 UC 中药新药研发起到良好的指导作用的目的。

### 1 指导原则的编写概况

指导原则主要为 UC 的中药新药研发临床研究设计提供了指导意见。对研究设计既有原则性的要

求, 又鼓励研究者充分发挥主观能动性, 根据药物的特点制定科学、合理和可行的临床研究方案, 为其提供了合理的创新空间。

与国外现有的化学药物指导原则相比, 指导原则主要具有以下几个方面的特点。

#### 1.1 中医特色突出

指导原则在参照最新发布的 UC 中医、西医专家共识意见的基础上结合了 UC 最新国际研究结果进行撰写。明确了 UC 的中医病名、病因病机、常见证型、治疗目标、治疗策略和给药方法等内容。

#### 1.2 临床定位创新

指导原则为突出中药治疗 UC 的特色与优势, 在遵循国际、国内对本病的公认治疗原则的情况下, 经过反复多次专家讨论后, 将中药新药临床定位分成活动期 UC 的主要症状缓解、活动期 UC 的诱导缓解和缓解期 UC 的维持缓解 3 种类型。

#### 1.3 评价体系科学

指导原则坚持以临床定位为导向, 根据定位的不同设立适当的疗程、观察时点和疗效评价方法。在疗程设计上, 在现行标准的基础上, 参考了中医临床专家治疗 UC 经验的基础上进行优化。在疗效评价方面, 除选用国际公认的疗效评价指标进行量化数据评价外, 还引入了中医证候疗效评价标准, 同时重视药物对患者生存质量的疗效。

#### 1.4 重视质量控制和安全性

指导原则重视临床研究各阶段的质量把控, 主张对各中心研究者进行统一培训, 并进行一致性检测。本指导原则也重视临床研究的安全性, 除常规药物安全性监测以外, 同时提出了对 UC 的疾病活

收稿日期: 2019-05-08

基金项目: 国家重点研发计划(No. 2018YFC1705400)

作者简介: 韩 啸, 男, 硕士, 研究方向: 中医药防治消化道疾病

通讯作者: 李军祥, Email: lijunxiang1226@163.com

动可能出现的多种危及生命的并发症和 UC 潜在的癌变风险进行重点观察。

## 2 UC 中医药治疗的关键问题

### 2.1 治疗定位有待明确

以往国内对于 UC 的中药治疗经常存在定位不清,缺乏统一目标的问题,难以满足临床推广和用药需求。指导原则明确了中药新药治疗 UC 的临床定位应包含活动期 UC 的主要症状缓解、活动期 UC 的诱导缓解和缓解期 UC 的维持缓解 3 种类型。

2.1.1 定位于活动期 UC 临床症状的缓解 该定位着重观察试验药物作用下活动期 UC 腹泻、黏液脓血便的消失率,同时兼顾腹痛、里急后重的缓解率和内镜应答率、生存质量改善等情况。为了确保临床症状的改善与疾病缓解之间的对应关系,指导原则在编写时强调该定位的肠镜检查结果必须较疗前有改善(即有内镜应答)。

2.1.2 定位于活动期 UC 的诱导缓解 该定位着重观察试验药物作用下活动期 UC 临床有效率和(或)缓解率,以及内镜应答、黏膜愈合主要症状、中医证候和患者生存质量的改善情况。

指导原则对于该定位疾病的严重程度不进行限制,无论轻度、中度、重度 UC 以及激素无效型 UC 或激素依赖型 UC 停药后 3 个月内复发的特殊类型均可参照执行。本定位鼓励口服给药和局部给药两种途径,但应分开进行试验。

2.1.3 定位于缓解期 UC 的维持缓解 该定位着重观察试验药物的维持治疗效应,预防复发及持续改善患者的生存质量。通过设定合理的随访期限,评估临床症状,监测炎症指标,复查肠镜,重点评价药物的远期疗效。

对于特殊类型的激素依赖型 UC 的无激素缓解,指导原则认为因其治疗难度较大,使用中药时可考虑与公认有效的西药(如:免疫抑制剂)等联合使用观察是否能达到使激素逐渐减量直至达到无激素缓解。

### 2.2 疗程和观察时点的设置有待规范

目前中医药治疗 UC 在疗程和观察时点上仍存在较为混乱的现象。为此指导原则综合国内中医西医专家意见认为,中药治疗 UC 的疗程和观察时点,其应根据临床定位的不同有所区别。

2.2.1 疗程设置 针对活动期 UC 的主要症状缓解这一定位,指导原则认为综合考虑起效时间和复查的依从性后,最终推荐其疗程设置为 4~8 周。研究者可根据临床情况进行调整。

针对活动期 UC 的诱导缓解这一定位,为了达到临床缓解的标准,指导原则认为其疗程设置不应

少于 8 周。特殊类型的激素无效型 UC 和激素依赖型 UC 停药后 3 个月内复发的推荐也照此执行。

针对缓解期 UC 的维持缓解这一定位,为了追求更好的长期疗效和降低疾病复发风险,指导原则参考国外现行研究后认为维持缓解的治疗周期应至少为 1 年<sup>[9]</sup>。激素依赖型 UC 的维持缓解这一特殊类型的疗程时限,指导原则推荐采用目前激素的规范撤药疗程 24 周加上专家公认的单用中药维持缓解不复发的治疗时限 12 周,共 36 周。

2.2.2 肠镜观察 指导原则认为 UC 患者在接受中药治疗的前后进行结肠镜检查是非常关键的,进行临床研究时,肠镜观察的时间节点应设置在研究开始前一个月内和研究结束后一周内。

尽管临床上在较短的时间间隔内和在治疗结束后一周内进行肠镜检查,可能存在患者依从性方面的问题。但 UC 的发展变化快,有必要尽快对治疗效果进行评估,同时也为了避免其他因素对中药疗效判定产生干扰,因此在进行临床研究时,患者疗程结束后 1 周内必须进行肠镜检查。

不过出于患者依从性和 UC 病变分布范围的考虑,活动期 UC 症状缓解这一定位的患者结束中药治疗后可根据情况简化肠道准备的流程,改用清洁灌肠后进行肠镜检查。

### 2.3 疗效评价体系有待健全

当前中医药治疗 UC 的疗效评价体系不够健全,存在只根据临床症状判断疗效和简单照搬西医评价标准的情况,难以充分体现中医特色。在 UC 的发生发展过程中,临床症状的改善与疾病的缓解并不是完全平行的,可能存在短期临床症状缓解但肠镜、黏膜组织病理学并未得到改善的情况。因此,指导原则认为,必须根据临床定位的不同明确主要疗效指标、次要疗效指标及疗效判定标准。

2.3.1 疗效指标 针对活动期 UC 临床主要症状缓解这一定位,多数专家的临床经验认为 UC 腹泻和黏液脓血便是最令患者感到痛苦的症状,也是最能体现 UC 疾病特征的症状,因而主张对这两个症状的消失情况进行着重观察,列为主要疗效指标。腹痛和里急后重的有效率、内镜应答等可作为次要疗效指标。

活动期 UC 诱导缓解的定位,基于多数专家的意见选择 UC 的临床有效率和(或)缓解率作为主要疗效评价指标,主要症状、中医证候、生存质量量表等可作为次要疗效指标进行计算。

缓解期 UC 的维持缓解的定位,选择 UC 的临床缓解率作为主要疗效评价指标,中医证候、生存质量量表等可作为次要疗效指标进行计算。需要说明

的是,针对活动期 UC 诱导缓解中属于激素无效型 UC 和激素依赖型 UC 的维持缓解这两种类型,研究者可先考虑以临床有效率为主要治疗目标,后期根据试验结果进行调整。

在次要疗效指标的选择上,指导原则认为不宜贪大求全,应根据所用中药的特点、临床可操作性进行选择,避免因此增加额外的工作量,影响患者依从性,或因对患者知识层次有所要求而增加纳入难度等。

2.3.2 有效性评价工具 在主要症状和单项症状疗效的评价上,指导原则根据专家意见建立了 UC 主要症状评价标准(见表 1)。

在疗效评价上,指导原则主张依照当前国际通行的改良 Mayo 评分系统<sup>[3]</sup>作为临床有效或临床缓解的标准,同时接受内镜应答和黏膜愈合的概念。

临床使用时,为了提高评分的准确性和科学性,应注意明确改良 Mayo 评分系统中排便次数的正常情况的定义。

中医证候评价是体现中医特色方面的重要内容,尽管其存在着在症状确定、症状赋值、统计方法等方面的争议,但指导原则根据多数专家建议予以保留。

UC 常会影响患者的生存质量及精神心理状态,疗效评价时也应对此进行评估。生存质量评定建议采用(inflammatory bowel disease questionnaire,IBDQ)量表<sup>[4]</sup>。精神心理状态评价量表建议采用汉密尔顿焦虑量表(hamilton anxiety scale,HAMA)<sup>[5]</sup>和汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression scale,HAMD)<sup>[6]</sup>等。

表 1 UC 主要症状评价标准

症状	0 级(0 分)	1 级(1 分)	2 级(2 分)	3 级(3 分)
腹泻	正常	超过正常 1~2 次/d	超过正常 3~4 次/d	超过正常 5 次/d 或以上
黏液脓血便	无黏液脓血便	不到一半时间内出现黏液脓血便	大部分时间内为黏液脓血便	一直存在黏液脓血便
腹痛	无症状	症状轻微,不影响日常生活和工作	症状尚能忍受,不需要服用止痛药物,部分影响日常生活和工作	症状明显,难以忍受,需要服用止痛药物才能缓解,明显影响日常生活和工作
里急后重	无症状	症状轻微,不影响日常生活和工作	症状尚能忍受,部分影响日常生活和工作	症状明显,难以忍受,明显影响日常生活和工作

注:腹泻包括单纯排便、排出血液和(或)排出黏液;黏液脓血便主要评价的是大便中带血的情况,通常选择一天中最严重的便血情况进行打分。

## 2.4 安全性问题需要重视

UC 的疾病活动可能出现多种危及生命的并发症比如中毒性巨结肠、消化道穿孔、下消化道大出血和血栓栓塞性疾病。同时,UC 可增加结肠癌变风险。因此指导原则要求在使用中药治疗期间需严密监测是否发生并发症,同时需要定期进行安全性检查以及规范的结直肠癌的筛查工作。UC 的肠外病变可累及多个系统,如皮肤、黏膜表面、眼、关节炎、肝胆等,尽管临床出现概率较低,用药期间仍需注意进行观察。

另外因为 UC 需要长期甚至终身服药维持缓解,指导原则要求长期用药者需对安全性应给予足够的关注。笔者所在团队在临床工作中一般选择对长期服药的患者每隔 3~4 个月进行一次安全性检查。除一般状况、生命体征(体温、脉搏、呼吸、血压)、血、尿、便常规,肝、肾功能和心电图等安全性指标外,应对中药处方进行分析,针对可能发生的不良

反应重点观察。

## 2.5 生活调养需要加强

UC 与患者的饮食、情绪、季节、劳累等因素密切相关,指导原则要求对患者进行健康宣教,以免因这些因素的变化影响中药的疗效。临床上应向患者强调清淡饮食、避免摄入刺激性食物,保持情绪平稳,避免过冷过热和过度劳累,劳逸结合,适当参加体育锻炼以增强体质,从而降低 UC 临床症状的加重和复发的可能性。

## 3 UC 中医药治疗的优势环节

### 3.1 改善临床症状

中医药治疗 UC 能显著改善其临床症状,从而大幅提升患者的生存质量,为后续治疗建立信心和创造条件,是有临床意义的。指导原则对此也持肯定态度并提出了相应的治疗定位对其进行规范。

针对中成药复方苦参结肠溶胶囊(药物组成:苦参、地榆、青黛、白及、生甘草)的多中心、随机、双盲、

对照研究显示<sup>[7]</sup>,使用复方苦参结肠溶胶囊的试验组与美沙拉嗪缓释颗粒的对照组在临床总有效率、中医证候疗效总有效率、肠镜下病变改善总有效率、镜下组织学评估病变改善率及 UC 活动指数方面的作用基本相当( $P>0.05$ )。与美沙拉嗪缓释颗粒相比,复方苦参结肠溶胶囊能显著改善黏液脓血便及大便臭秽的症状( $P<0.05$ )。说明复方苦参结肠溶胶囊可起到诱导 UC 缓解的作用,其疗效与美沙拉嗪基本相当,且在症状缓解方面更具有优势。

但需要说明的是,指导原则并不建议对患者开展仅着眼于短期缓解,而从长远来看对 UC 诱导缓解并无益处的治疗。

### 3.2 促进黏膜愈合

指导原则中关于 UC 诱导缓解的治疗目标,除临床症状缓解外,还包括黏膜愈合及组织学缓解。临床和实验研究均证明,中医药治疗 UC 可促进肠道黏膜的修复与愈合。

一项针对清肠温中方对葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导 UC 大鼠肠黏膜屏障的研究提示,与模型组相比,清肠温中方能抑制 NF- $\kappa$ B p65 的表达,抑制 UC 大鼠的肠道炎症反应,从而促进紧密连接蛋白 claudin-1、claudin-4 的表达水平,修复肠黏膜损伤,达到治疗 UC 的目的<sup>[8]</sup>。清肠温中方治疗轻中度活动期 UC 的 2 组,与阳性药美沙拉嗪平行对照试验也发现,与治疗前相比,清肠温中方组的肠道黏膜病变等级 Baron 评分明显降低( $P<0.05$ )<sup>[9]</sup>。

### 3.3 局部治疗

经直肠给药的局部治疗也是中医药的传统治疗方式之一,药物的有效成分与病变的肠道黏膜接触后即可发挥作用,使中药直达患处,具有临床疗效好,价格低廉、安全性好的优势。在 UC 治疗上,对于病变范围属于远段结肠炎的可采用单独局部用药或口服和局部联合用药,属于广泛型结肠炎以全身用药为主,也可联合局部用药。常见的局部治疗药物包括灌肠液和栓剂,栓剂相对灌肠液具有使用方便、卫生、患者依从性好的优势,拥有更大的开发前景。

潘燕等<sup>[10]</sup>将 2009 年 6 月~2010 年 10 月在四川大学华西医院收治的 103 例活动期轻、中度左半结肠 UC 患者随机分为治疗组(55 例)和对照组(48 例)。分别给予中药八味锡类散和氢化可的松灌肠治疗 4 周。结果提示治疗组临床缓解率和有效率分别为 78.2%(43/55)和 89.1%(49/55),显著高于对照组的 58.3%(28/48)和 72.9%(35/48), $P<0.05$ 。治疗组内镜下结肠黏膜愈合度为 50.9%(28/55),高于对照组 31.3%(15/48),差异有统计

学意义( $P<0.05$ )。治疗后结肠黏膜中 TLR4、NF- $\kappa$ B 较治疗前明显减少( $P<0.05$ ),而 Occludin 表达较治疗前增加( $P<0.05$ )。治疗组组织学缓解率和有效率与对照组相当( $P>0.05$ )。治疗组不良反应 2 例(3.8%)和对照组 2 例(4.3%)发生不良反应,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。证实中药八味锡类散灌肠治疗轻、中度活动期 UC 有效性突出,能显著改善 UC 疾病的症状和修复黏膜损伤,其作用机制可能与调节炎症因子表达及增强结肠黏膜屏障功能有关。

一项针对中药清肠栓的随机、开放、平行对照、多中心临床试验提示<sup>[11]</sup>,与对照药物柳氮磺吡啶栓(SASP 栓)相比,使用清肠栓的治疗组综合疗效与之相当( $P>0.05$ )。治疗组中医证候疗效总有效率为 97.87%,优于对照组 91.48%( $P<0.05$ )。随访 1 年,治疗组复发率仅为 9.30%,低于对照组 26.83%( $P<0.05$ )。试验过程中 2 组均未发生不良事件。说明清肠栓治疗左半结肠以下的轻、中度活动期 UC 肠道湿热证疗效确切,其在患者中医证候的改善和 1 年复发率方面均优于西药,使用安全可靠。

指导原则认为中药新药治疗 UC 在剂型上不局限于口服制剂,局部用药(包括灌肠剂、栓剂等)亦占有非常重要的地位,鼓励中药局部治疗药物的开发。在活动期 UC 的诱导缓解这一定位中也将局部给药与口服给药并列提出。

## 4 讨论

UC 是中医药治疗的优势病种,患者多主动选择中医药治疗,具有依赖度高,具有用药灵活、毒副作用较小、价格低廉的特点。中药在诱导缓解、协同西药增效减毒、提高患者生活质量和预防复发等方面具有明显优势,已成为当下研究的热点。即将发布的《中药新药用于溃疡性结肠炎临床研究技术指导原则》也将为中药治疗 UC 的临床运用和科学研究带来便利。在临床工作中,医师更应充分发挥主观能动性,根据药物的特点和患者的病情制定科学、合理和可行的临床治疗方案,以期达到更好的治疗效果。

### 参考文献

- [1] 李军祥,陈詒. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(2): 105-111,120.
- [2] Wang Y, Ouyang Q, APDW 2004 Chinese IBD workinggroup. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(9): 1450-1455.
- [3] D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review

- of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(2): 763-786.
- [4] Guyatt G, Mitchell A, Irvine E J, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1989, 96(3): 804-810.
- [5] Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating[J]. *Br J Med Psychol*, 1959, 32(1): 50-55.
- [6] Hamilton M. A rating scale for depression[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23: 56-62.
- [7] 仝战旗, 杨波, 童新元, 等. 复方苦参结肠溶胶囊治疗湿热内蕴型溃疡性结肠炎多中心、随机、双盲、对照研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(2): 172-176.
- [8] 毛堂友, 裴文静, 史瑞, 等. 清肠温中方促进 DSS 诱导溃疡性结肠炎大鼠结肠 claudin-1、claudin-4 表达修复肠黏膜屏障的机制研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2018, 20(7): 1232-1237.
- [9] 王志斌, 陈晨, 郭一, 等. 清肠温中方治疗轻中度溃疡性结肠炎的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(1): 15-19.
- [10] 潘燕, 欧阳钦. 八味锡类散灌肠对溃疡性结肠炎的治疗作用及其机制研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(1): 27-30.
- [11] 龚雨萍, 柳文, 马贵同, 等. 清肠栓治疗溃疡性结肠炎的随机对照研究[J]. *上海中医药大学学报*, 2007, 21(6): 33-36.

## 科技论文中插图的规范化

科技期刊中插图可大致分为两大类,即线条图和照片图,照片图又有黑白照片图和彩色照片图之分。

**图片要求** 图序、图题说明不要标注在图上,如需标注,请附 2 张图,一张为有标注的图,一张为原图,图需按比例缩放,以免失真。

**插图的位置** 与表格一样,插图的编排应随文列出,出现在与图相呼应的词语,如:“见图×”或“(见图×)”或“如图×所示”后的自然段落之下,即要先见文字后见插图。

**插图的精选** 图的内容不可与文字、表格重复,应删除一切可不要的插图。

**图序与图题** 按照国家标准,插图必须有图序和图题。图序即插图的序号。图序应按插图在文中出现的先后用从“1”开始的阿拉伯数字连续编号,如“图 1”、“图 2”等。如果一篇论文中只有 1 幅插图,则图序编为“图 1”。图题指插图的名称。图题应准确得体,能准确反映主题的特定内容,具有专指性,让读者一目了然,快速了解插图信息。图应具有“自明性”,即只看图、图题和图例,不阅读正文,就可理解图意。

**纵、横坐标** 纵、横坐标上的标目应齐全,标目应采用量/单位的形式,如  $TC/(mmol \cdot L^{-1})$ 。图中的量、单位、符号、缩略词等必须与正文一致。1 条坐标轴上至少必须写出 3 个标值,标值一定要等距。

**图注** 必要时,应将图上的符号、标记、代码,以及实验条件等,用最简练的文字,居中横排于图与图题之间,作为图注说明。图注说明文字应力求简洁准确,所选用的名词术语一定要与正文中所使用的相一致。图中的 P 值结果也应排在图注中。

**其他** 照片图要求主要显示部分的轮廓清晰,层次分明,反差适中,无杂乱的背景。人体照片只需显示必要部位,但应能看出是人体的哪一部分。颜面或全身照片,如不需显示眼部和阴部,应加遮盖。病理显微照片应标明染色方法和放大倍数(如×200)。实物照片涉及尺寸者应附有表示目的物尺寸大小的标度。