

《中药新药用于慢性胃炎的临床疗效评价技术指导原则》中萎缩性胃炎与癌前病变内容解读*

卞立群¹ 王凤云¹ 陈婷¹ 王萍¹ 唐旭东¹

[摘要] 慢性胃炎是消化系统常见病之一,萎缩性胃炎与癌前病变是慢性胃炎诊疗中的重要临床关注点。用于萎缩性胃炎与癌前病变的中药新药研究进展缓慢,与相应的中药新药临床疗效评价技术指导原则缺乏有一定的关联。《中药新药用于慢性胃炎的临床疗效评价技术指导原则》由国家药品监督管理局于 2022 年 12 月发布,本文对该指导原则中涉及萎缩性胃炎与癌前病变临床疗效评价技术的内容进行解读,为科研提供参考。

[关键词] 中药新药;萎缩性胃炎;胃癌前病变;指导原则

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.05.02

[中图分类号] R259 **[文献标志码]** A

Details and interpretations on atrophic gastritis and gastric precancerous conditions and lesions of *Clinical Research Guidance of New Drug of Chinese Medicine in Chronic Gastritis*

BIAN Liqun WANG Fengyun CHEN Ting WANG Ping TANG Xudong

(Institute of Spleen-Stomach Disease, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091, China)

Corresponding author: TANG Xudong, E-mail: txedly@sina.com

Abstract Chronic gastritis was one of the commonest diseases in digestive system, atrophic gastritis and gastric precancerous conditions and lesions (GPCL) were more and more focused in clinical practice. The development of responding new drug research was slow partly because of the lack of clinical research guidance of new drug of Chinese Medicine. *Clinical Research Guidance of New Drug of Chinese Medicine in Chronic Gastritis* was published in December 2022 by National Medical Products Administration. Details and interpretations on atrophic gastritis and GPCL in this clinical research guidance were specially described in this article in order to provide references for clinical researches.

Key words new drug of Chinese Medicine; atrophic gastritis; gastric precancerous conditions and lesions; clinical research guidance

慢性胃炎(chronic gastritis,CG)是临床常见病之一,在我国有着较大的疾病负担。中医药治疗CG有一定的临床特色和优势。2002年发布的《中药新药治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究指导原则》对中药新药研发有一定的推动作用。随着中医药对CG的认识和治疗不断的深化,临床需求也由单纯的解决CG消化道症状,发展到兼顾胃癌前疾病和癌前病变等内容,原有的指导原则已不能满足现阶段CG中药新药研发的需求。为加强对CG中药新药研发的指导,国家药品监督管理局药品审评中心于2017年11月启动了《中药新药用于慢性胃

炎的临床疗效评价技术指导原则》的编制工作。

本次指导原则的制定是在落实《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》、《国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见(国办发[2021]16号)》中关于“建立中医药理论、人用经验、临床试验相结合的中药特色审评证据体系”的要求下开发,体现了与既往临床研究指导原则不同的编制特点^[1-2]。

《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)》(以下简称“指导原则”)已由国家药品监督管理局药品审评中心于2022年12月19日发布^[3]。萎缩性胃炎与癌前病变是现阶段CG临床疗效评价中最为关注的内容,本文结合指导原则,对此部分内容进行解读。

*基金项目:中国中医科学院科技创新工程(No:CI2021A01006);中医药治疗难治性胃肠病的传承与创新团队(No:ZYXCXTD-C-202010)

¹中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所(北京,100091)

通信作者:唐旭东,E-mail:txedly@sina.com

引用本文:卞立群,王凤云,陈婷,等.《中药新药用于慢性胃炎的临床疗效评价技术指导原则》中萎缩性胃炎与癌前病变内容解读[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(5):323-326. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.05.02.

1 关于萎缩性胃炎与癌前病变的临床定位

萎缩性胃炎与癌前病变在指导原则中表述为“胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变(异型增生)”。一般认为,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。

需要强调的是,改善胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变(异型增生)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。

2 萎缩性胃炎与癌前病变的中医药理论阐述

将中医药理论作为审评证据的重要组成部分,强调中医药理论对中药新药研究的指导作用是本指导原则的特点之一。以中医药理论为指导,药物组成、剂型等符合中医药理论认识的中药新药更容易得到认可。

2.1 关于病机的一般性认识

对于有明确临床症状者,强调审证求因、辨证论治的原则;对于部分患者临床症状不明显,对此需结合其他手段如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。萎缩性胃炎和癌前病变病程较长、病机复杂,当综合审证求因、胃镜下黏膜辨证及相关病变的主要病机认识等要素,综合考虑。

胃黏膜萎缩、肠化生是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。

2.2 关于中医证候的说明

指导原则参考《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)》,将本病分为脾胃虚弱证(含脾胃气虚证、脾胃虚寒证)、肝胃不和证(含肝胃气滞证、肝胃郁热证)、胃阴不足证、脾胃湿热证及胃络瘀阻证 5 个证候。考虑到萎缩性胃炎及癌前病变的复杂性,临床上常表现为多种证候相兼,可依据已有的单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。

2.3 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^[4]。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。因部分萎缩性胃炎与癌前病变者无明显临床症状,胃镜下黏膜辨证的作用会显得相对突出和重要。

3 人用经验研究的关注问题

关于人用经验如何在中药新药审评中作为证据使用目前仍处于探索阶段,但是人用经验应当有一定的设计是毋庸置疑的。已经发布的《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)》可供参考^[5-6]。

萎缩性胃炎与癌前病变的评价在关键技术要素方面应当符合本指导原则在“临床试验的关键问题”的要求。在临床实践当中采用规范的、能被认可的疗效评价方法及严格的质量控制措施尤为重要。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需在人用经验研究中加以额外的关注。

4 临床试验的关键问题

用于萎缩性胃炎与癌前病变的中药新药临床试验设计一般采用病证结合的研究模式,涉及的主要内容有受试者选择、对照选择、疗程与观察时点、有效性评价、合并用药及质量控制等内容。

4.1 受试者选择

4.1.1 诊断标准 西医诊断标准建议采用设计时最新的国际或国内权威标准,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,上海)》可供参考。

中医证候的选择应当符合方证相应的原则,可参考本指导原则中“CG 的中医药理论阐释”中有关证候诊断标准的内容。

4.1.2 纳入标准 应根据研究目的、处方特点、研究设计(人用经验的不同阶段或临床试验)等制定合适的纳入标准,尤其需要注意作为主要疗效评价指标的目标病变在初始评价中应当达到一定程度,并考虑临床结局有意义。应当注意患者的年龄要求。

萎缩性胃炎与癌前病变的评价应当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,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。

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%。

4.1.3 排除标准 需根据处方组成、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的药物;需要长期使用非甾体类抗炎药;合并精神类疾病者;其他情况由研究者判断不适合者等。

拟针对上皮内瘤变(异型增生)开展临床研究者,建议排除高级别上皮内瘤变者。

4.2 对照选择

定位于改善胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变(异型增生)的临床研究,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。

4.3 疗程与观察时点

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

4.4 有效性评价

4.4.1 区域(部位)的划分

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:①胃窦(偏小弯侧、偏大弯侧);②胃角;③胃体小弯(偏上部、偏下部);④幽门;⑤胃体(胃体小弯除外,偏上部、偏下部);⑥胃底。

4.4.2 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,上海)》附录一:CG的病理诊断标准),研究者可参考并对程度进行赋分^[7]。

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1次的计算,不同时扩增。

例:假定病理评分的区间在0~3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:

$$\text{总体积分} = [(3+2)+2] / [(2 \times 3) + (2 \times 3)] \times 100 = 58.33 \text{ (四舍五入)}。$$

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胃炎评价系统(operative link on gastritis assessment,OLGA)和基于肠化生的胃炎评价系统(operative link on gastritis assessment based on intestinal metaplasia,OLGIM)两种。建议在研究中,提供50%患者上述评价的前后对照分析。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。

4.4.3 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^[8]。

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 2 处以上的同等级病变;②上次定位标记所属部位处新出现 1 处或 1 处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。

4.4.4 其他观察指标 在观察胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变(异型增生)的同时,也可对消化不良症状、中医证候、生存质量等进行观察。评价胃黏膜萎缩者,可将血清胃蛋白酶原 I、II 及促胃泌素-17 作为辅助指标进行考察。

4.5 合并用药

针对改善胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变(异型增生)者,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、中成药。

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,应当详细记录,并提前设定统计学处理方法。

4.6 质量控制

萎缩性胃炎与癌前病变的临床研究干扰因素较多,临床研究过程中涉及主观指标或量表的评价、胃镜的操作、病理学的评价等,故良好的质量控制非常重要。

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,在临床研究实施前应对所有研究者进行统一培训,并应该通过一致性检测。涉及需要受试者主观评价和填写的内容时,应当加强对受试者教育和指导。

胃镜及病理的规范操作对结果的影响较大,项目组织单位应当具有一定的资质,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。胃镜操作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,以保证研究结果的公允性;④对胃黏膜萎缩、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。

5 结束语

本指导原则对萎缩性胃炎与癌前病变的中药新药研发所提出的技术要求,是目前行业内较为一致的看法与认识,但不能完全代替研究者的临床实践与思考。随着学科进展,以及对“中医药理论、人用经验、临床试验”三结合注册审评证据体系认识的不断完善,本指导原则中的相关内容也将随之调整与更新。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见(2019 年 10 月 20 日)[EB/OL]. (2019-10-26) [2023-04-02]. http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content_5445336.htm.
- [2] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见(2021 年第 16 号)[EB/OL]. (2021-05-10) [2023-04-02]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-05/10/content_5605628.htm.
- [3] 国家药监局药审中心. 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)[EB/OL]. (2022-12-21)[2023-04-02]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1c795c7bbdc595e9aac0c7ebff781bb0>.
- [4] 王萍,李鹏,陈紫暄,等. 中国整合胃癌前病变临床管理指南[J]. 胃肠病学,2021,26(2):91-111.
- [5] 国家药监局药审中心. 国家药监局药审中心关于发布《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)》《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)》的通告(2022 年第 24 号)[EB/OL]. (2022-05-05)[2023-04-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtg-gtg/20220505092004149.html>.
- [6] 国家药监局. 国家药监局关于发布真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)的通告(2020 年第 1 号)[EB/OL]. (2020-01-07) [2023-04-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtg-gtg/20200107151901190.html>.
- [7] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017,上海)[J]. 胃肠病学,2017,22(11):670-687.
- [8] 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.

(收稿日期:2023-04-03)