

附件 3

# **中药新药用于胃食管反流病的临床疗效**

## **评价指导原则**

(征求意见稿)

2022 年 4 月

# 目 录

一、概述.....	1
二、中药新药治疗胃食管反流病临床研究目的 .....	4
（一）改善临床症状 .....	4
（二）受损食管黏膜组织的修复 .....	4
三、胃食管反流病中医药理论阐述 .....	5
（一）病因病机 .....	5
（二）不同临床定位的中医学认识 .....	5
（三）常见中医证候 .....	7
四、胃食管反流病人用经验研究的关注问题 .....	9
五、胃食管反流病临床试验的一般考虑 .....	10
六、临床研究的关键问题 .....	10
（一）受试者选择 .....	11
（二）对照选择 .....	14
（三）疗程与观察时点设计 .....	14
（四）有效性评价 .....	15
（五）合并用药 .....	17
（六）质量控制 .....	18
七、与监管机构的沟通交流 .....	19
八、参考文献.....	19

# 1 中药新药用于胃食管反流病的临床疗效评价指导原则

2

## 3 一、概述

4 胃食管反流病 (Gastroesophageal reflux disease, GERD)

5 是以反流、烧心为典型症状的一类常见消化系统慢性疾病，

6 常伴随胸痛、上腹烧灼感、上腹痛、上腹胀、嗝气等不典型

7 症状，及胃食管反流病食管外症状，如咽喉症状、咳嗽、哮

8 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

9 管黏膜的损伤是 GERD 的主要发病机制，包括食管下括约肌

10 松弛、胃内容物暴露于食管、肌舒张和内脏神经通路功能失

11 常所致的食管高敏感、食管廓清能力障碍以及胃排空能力下

12 降等因素；而烟酒嗜好、偏嗜甜食、情绪不佳、体重指数升

13 高，都是引起胃食管反流病的风险因素。该病分为非糜烂性

14 反流病(Non-erosive Reflux Disease, NERD)、反流性食管炎

15 (Reflux Esophagitis, RE)及 Barrett 食管(Barrett's Esophagus,

16 BE)三个临床类型。

17 NERD 是指存在与反流相关的不适症状，但内镜下未见

18 食管黏膜糜烂和(或)破损现象，在具有 GERD 相关症状的人

19 群中，NERD 的患病率约为 50%~70%。而一般人群中 NERD

20 的患病率约为 11%~12%；经内镜检查具有相关症状的患者中

21 NERD 约占 37%~87%。反流高敏感(Reflux hypersensitivity,

22 RH) 和功能性烧心 ( Functional heartburn, FH) 临床上也表  
23 现为反酸、烧心, 同时内镜下无食管黏膜糜烂和 ( 或 ) 破损,  
24 与 NERD 临床表现相同。反流和烧心是 GERD 的典型症状,  
25 近 70% 的患者症状存在, 但没有内镜下食管黏膜糜烂和 ( 或 )  
26 破损的表现。若存在异常酸暴露, 则诊断为 NERD; 若并未  
27 存在异常酸暴露, 则要根据症状是否与反流相关进行分类,  
28 若相关则为反流高敏感, 若不相关则为功能性烧心。大部分  
29 PPI 治疗效果欠佳的患者 ( 含 NERD、RH、FH ), 往往存在  
30 非酸/混合反流、食道高敏、食管廓清障碍及胃肠动力下降等  
31 原因, 该类患者中医药治疗效果佳。

32 难治性胃食管反流病 ( Refractory gastroesophageal reflux  
33 disease, RGERD ), 是指对于双倍标准剂量 PPI 治疗 8 周后烧  
34 心和 ( 或 ) 反流等症状无明显改善者。其病因较为复杂, 有  
35 食管及胃肠动力障碍因素、有气体与胆汁等非酸反流、混合  
36 反流的因素, 有精神心理的问题, 有肠道菌群失调及脑肠互  
37 动紊乱的因素等。

38 我国古代中医书籍中就有与 GERD 症状类似的记载, 如  
39 在隋代《诸病源候论·呕哕病诸候·噫醋候》书中将“吞酸”  
40 称为“噫醋”, 其云“噫醋者, 由上焦有停痰, 脾胃有宿冷,  
41 故不能消谷, 谷不消则胀满而气逆, 所以好噫而吞酸, 气息  
42 醋臭”。明代《医林绳墨》记载“吞酸者, 胃口酸水攻激于上,

43 以致咽溢之间不及吐出而咽下，酸味刺心，自若吞酸之状也。  
44 吐酸者，吐出酸苦之水”。

45 中医药以病证结合、标本兼治、心身同治为特点，以整  
46 体观念和辨证论治为指导，在改善症状、提高患者生活质量  
47 等方面具有突出优势。临床上，对于以症状表现为主的 NERD、  
48 RH、FH 和 REGRED，中医药治疗将整体观念与个体化治疗  
49 相结合，针对其证候特点选用相应治法的同时，兼顾患者整  
50 体状态。在实际治疗中，对于患者的典型症状可视为“主症”，  
51 对于不典型症状和食管外症状则视为“次症、兼症”，中医药  
52 对其主症以及兼次症进行干预，达到综合治疗的目的，从而  
53 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  
54 中医药对于提高 RE 的黏膜愈合率也具有积极作用。本指导  
55 原则重点针对 NERD、RE 的临床试验设计，对 Barrett 食管  
56 亚型的研究仅做原则性提示，同时鼓励进行针对 RGERD 的  
57 中药新药的研发。

58 本指导原则旨在“中医药理论、人用经验和临床试验相  
59 结合的中药注册审评证据体系”（以下简称“三结合”审评证  
60 据体系）下，为 GERD 的中药新药研发思路、方案设计和实  
61 施等方面提供指导。本指导原则所提出的技术要求，是目前  
62 行业领域内较为一致的看法与认识，但不能完全代替研究者的  
63 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，本指导原则的相关内容将会随之调整与更新。

本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、中药新药治疗胃食管反流病临床研究目的

GERD 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或反流症状的患者，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 RGERD 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、嗝气等）。

### （二）受损食管黏膜组织的修复

RE 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，也可减少食管狭

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 RE 诊断和疗效判断的客观指标。

以上列出的为现阶段 GERD 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

审证求因、辨证论治是一般方法学，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、及食管外症状咽炎、咳嗽、哮喘等），辨证论治是第一位要遵循的原则，该原则同样适用于“修复食管黏膜糜烂”的临床定位。部分患者临床症状不明显，对此需结合其他手段如 24 小时 pH 阻抗监测、或借助于中医药对此类伴随状态的主要病机认识进行治疗。

中医药对 GERD 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样症状的改善

内镜阴性的 GERD 常见的症状有烧心、反流、胸痛、上腹痛、嗝气、消化不良等，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 GERD 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，进而决定了处方用药的组成、剂量等内容。

### 2. 难治性胃食管反流病的症状改善

对于 RGERD，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

RE 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）》，本病主要分为以下 7 个证型，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；也可根据药物的特点、中医药理论自行制定证候诊断标准，但应提供其科学性、合理性依据，并具有临床实际可操作性。

#### 1.肝胃不和证

主症：①反酸；②烧心；③胸骨后疼痛，牵及两肋；④嗝气。

次症：①纳差；②嗝气；③恶心；④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：①烧心；②反酸。

次症：①胸骨后灼痛；②胃脘灼痛；③脘腹胀满；④嗝

- 148 气或反食；⑤易怒；⑥易饥。
- 149 舌脉：舌红，苔黄；脉弦。
- 150 3.脾虚湿热证
- 151 主症：①餐后反酸；②饱胀。
- 152 次症：①胃脘灼痛；②胸闷不舒；③不欲饮食；④身倦
- 153 乏力；⑤大便溏滞。
- 154 舌脉：舌淡或红，苔黄腻或薄黄腻；脉细滑数。
- 155 4.胆热犯胃证
- 156 主症：①口苦咽干；②烧心。
- 157 次症：①胁肋胀痛；②胸背痛；③反酸；④嗳气或反食；
- 158 ⑤心烦失眠；⑥易饥。
- 159 舌脉：舌红，苔黄腻；脉弦滑。
- 160 5.气郁痰阻证
- 161 主症：①咽喉不适如有痰梗；②胸部满闷或胀闷不适。
- 162 次症：①嗳气或反流；②吞咽困难；③声音嘶哑；④半
- 163 夜呛咳。
- 164 舌脉：舌淡红，苔白腻；脉弦滑。
- 165 6.中虚气逆证
- 166 主症：①反酸或泛吐清水；②嗳气或反流。
- 167 次症：①胃脘隐痛；②胃痞胀满；③食欲不振；④神疲
- 168 乏力；⑤大便溏薄。

169 舌脉：舌淡，苔薄；脉细弱。

## 170 7.寒热错杂证

171 主症：①胸骨后或胃脘部烧灼不适；②反酸或泛吐清水；

172 ③胃脘隐痛，喜温喜按；④空腹胃痛，得食则减。

173 次症：①食欲不振；②神疲乏力；③大便溏薄；④手足

174 不温。

175 舌脉：舌红，苔白；脉虚弱。

176 以上主症 2 项，加次症 2 项，参考舌脉，即可诊断证候。

## 177 四、胃食管反流病人用经验研究的关注问题

178 用于 GERD 的中药复方制剂，通常是在中医药理论的支持  
179 和指导下，在临床实践当中逐步明确适用人群、用药剂量、  
180 疗效特点和临床获益，形成固定处方，研发制成的适合群体  
181 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  
182 及其应用的核心病机、证候，初步确定临床定位、疗程等；  
183 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  
184 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、  
185 安全性以及临床获益。具体可参照《基于人用经验的中药复  
186 方制剂新药临床研发指导原则（试行）》《真实世界证据支持  
187 药物研发与审评的指导原则（试行）》等指导原则开展人用经  
188 验研究，在人群选择、有效性指标设计上可参考本指导原则  
189 第六部分“临床研究的关键问题”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；在临床实践中应注重采用规范的、能被认可的疗效评价方法和严格的质量控制措施。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 GERD 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。由于 GERD 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，以充分评价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指导原则进行设计。

## 六、临床研究的关键问题

GERD 应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，临床试验中可根据情况，采用申报时的最新标准。

在诊断 GERD 时，关注患者临床症状的同时，还需合理应用以下检查：

①内镜表现

一般要求所有的患者均行胃镜检查，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》。

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

229           ②食管 24 小时 pH 阻抗监测

230           食管 24 小时 pH 阻抗监测有助于区分反流物性质(是液  
231 体、气体、混合反流), 有利于甄别 NERD、FH 和 RH 的患  
232 者, 建议有条件者可进行该检查。

233           对于疑似 GERD 但诊断不明确、且内镜检查未显示客观  
234 证据的患者, 应进行食管 24 小时 pH 阻抗以确定诊断。

235           ③幽门螺杆菌

236           H.pylori 感染对 GERD 的影响目前仍存在争议, 在临床  
237 试验中, 建议对入组患者进行 H.pylori 检测, 对于 H.pylori  
238 阳性人群不建议进入临床试验。

239           (2) 中医证候诊断

240           中医证候的选择应符合方证相应的原则。可参考本指导  
241 原则第三部分“胃食管反流病中医药理论阐述”中有关证候  
242 诊断标准。

243           2. 纳入标准

244           根据试验目的、处方特点及临床前试验结果制定合适的  
245 纳入标准, 包括 GERD 临床定位、对 PPI 的应答(对标准剂  
246 量和疗程的 PPI 治疗部分或完全无效)、病情严重程度、中医  
247 证候等。尤其需要注意作为主要疗效评价指标的目标症状在  
248 初始评价中应当达到一定强度, 并考虑临床结局有意义。一  
249 般要求所有的患者均应行胃镜检查。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，根据临床定位不同，纳入标准还应注意以下方面：

（1）对于 NERD 和 RGERD 患者，建议有条件者行食管 24 小时 pH 及阻抗监测，以甄别反流物是酸、弱酸、非酸/混合反流，亦或是 FH、RH 等。

考虑到临床诊疗中，NERD 往往重叠了 FH 和/或 RH，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样症状改善的中药新药，可不要求排除 FH、RH 患者。

（2）RE 的受试者应参照 1994 年美国洛杉矶胃肠病大会制定的 LA 分级，此类研究要求纳入的 LA-A 级和 B 级受试者比例之和不得超过受试者总数的 1/3，不论患者在入选前是否诊断过 RE，胃镜和病理均应重新进行检查（2 周之内的除外）。

### 3.排除标准

应注意排除：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

271 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  
272 管、脑血管、肝、肾、造血系统等原发性疾病，精神疾病患  
273 者等。

## 274 （二）对照选择

275 对于人用经验研究或支持上市的关键性临床试验，建议  
276 对照组的考虑以下问题：

277 定位于内镜阴性的胃食管反流病样症状的改善，建议采  
278 用安慰剂对照的优效性设计；若选择已上市药物作为对照药，  
279 也应采用优效性设计。

280 定位于 RGERD 的症状改善，建议采用安慰剂对照，也  
281 可采用加载试验设计。

282 定位于受损食管黏膜组织的修复，建议以阳性药物  
283 （PPIs/P-CABs）对照。

## 284 （三）疗程与观察时点设计

285 应根据临床定位、药物处方特点和给药途径、主要疗效  
286 指标的变化特点等，设定合理的疗程和观察时点。建议充分  
287 考虑用于 GERD 中药的作用规律和特点，从安全性和有效性  
288 综合考虑，予以较充分地暴露时间，试验前期 7-14 天的导入  
289 期应作为临床试验设计的一部分，此外，RGERD 的洗脱期  
290 最好不少于 2 周。

### 291 1. 定位于症状改善



292           （1）内镜阴性的胃食管反流病样症状的改善  
293           对反流、烧心主要症状的改善，疗程建议为 4-6 周。随  
294 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。

295           （2）难治性胃食管反流病症状的改善

296           《2020 年中国胃食管反流病专家共识意见》中将  
297 RGERD 定义为采用双倍剂量的 PPI 治疗 8 周后，烧心和(或)  
298 反流等症状无明显改善。据此，针对 RGERD 患者，疗程不  
299 应少于 8 周，随访不少于治疗疗程的 1/2。

300           2.定位于受损食管黏膜组织的修复

301           建议修复 RE 受损食管黏膜的疗程至少 8 周，随访疗程  
302 原则上不少于治疗疗程的 1/2。

303           （四）有效性评价

304           有效性评价应依据中医药理论、人用经验及辨证论治的  
305 特点，兼顾 GERD 临床试验研究领域公认的标准，鼓励采用  
306 具有中医药特色的疗效指标。

307           **1.主要疗效指标**

308           应依据其不同的临床研究目标选择准确反映受试药的  
309 临床疗效的评价指标，并具有可行性和公认性。

310           （1）症状改善

311           1) 定位于内镜阴性的胃食管反流病样症状的改善  
312           可选择 VAS 评分或若干关键点的 Likert 量表进行评价。

由于不同测试工具对应的量表范围中，等级分（Likert 量表内）差异很大，所以这些等级分至少应有 5 个。其中，主要症状烧心和反流，应该纳入评价量表中，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。

### ①VAS 评分

患者每日通过日记卡对反流和烧心等症状的严重程度进行 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  $\geq 50\%$  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。

### ②7 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，您的胃食管反流症状与治疗前相比缓解程度如何？”患者在①症状明显改善，②症状改善，③症状轻微改善，④没有变化，⑤症状轻微加重，⑥症状加重，⑦症状明显加重。选择①-②的患者定义为治疗有应答，选择③-⑦的患者定义为无应答，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 GERD 样症状”的疗效评价标准。同时考虑到该类患者治疗难度较大，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  $\geq 30\%$  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：症状分析、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患者辅以食管 24 小时 pH 及阻抗监测。

常用的评价生存质量的疾病专用量表包括 GERD 健康相关生存质量量表（GERD-HRQL）、GERD 生存质量量表（GERD-QOL）。

患者报告结局量表（Patient reported 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 GERD 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 RH、FH 或 RGERD，应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，并应详细记录，并提前设定统计学处理方法。

#### （六）质量控制

GERD 临床研究过程中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，应当加强对受试者教育和指导。

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的培训；（2）设立专业的病理阅片质控组。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。（3）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。

## 八、参考文献

[1] Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease [J]. Gastroenterology, 2018, 154(2):267-276.

[2] Delshad SD, Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump

397 Inhibitor-Refractory Symptoms. Gastroenterology.  
398 2020;158(5):1250-1261.e2.

399 [3] Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F,  
400 Smout AJPM, Vaezi M, Sifrim D, Fox MR, Vela MF, Tutuian R,  
401 Tack J, Bredenoord AJ, Pandolfino J, Roman S. Modern  
402 diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018  
403 Jul;67(7):1351-1362.

404 [4] Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihe M, Bane A,  
405 Bhatia S, Chen MH, Choi MG, Melo AC, Fock KM, Ford A,  
406 Hongo M, Khan A, Lazebnik L, Lindberg G, Lizarzabal M, Myint  
407 T, Moraes-Filho JP, Salis G, Lin JT, Vaidya R, Abdo A, LeMair  
408 A. Review Team: World Gastroenterology Organisation Global  
409 Guidelines:GERD Global Perspective on Gastroesophageal  
410 Reflux Disease. J Clin Gastroenterol. 2017;51(6):467-478.

411 [5]中华医学会消化病学分会. 2020 年中国胃食管反流病  
412 专家共识 [J]. 中华消化杂志 ,2020,40(10):649-663.  
413 DOI:10.3760/cma.j.cn311367-20200918-00558.

414 [6] 中华中医药学会脾胃病分会.胃食管反流病中医诊疗  
415 专家共识意见(2017)[J].中华中医药杂志,2017,25(05):321-326.

416 [7].中国中西医结合学会消化病专业委员会.胃食管反流  
417 病中西医结合诊疗共识意见(2017)[J].中国中西医结合杂  
418 志,2018,26(3):221-226.

419