

附件 1

# 中药新药用于慢性胃炎的临床疗效

## 评价指导原则

(征求意见稿)

2022 年 4 月

# 目 录

一、概述 .....	1
二、中药新药用于慢性胃炎临床研究目的 .....	2
（一）改善临床症状 .....	2
（二）改善胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流 .....	3
（三）改善胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生） .....	3
（四）提高 <i>H.pylori</i> 感染的治疗疗效 .....	3
三、慢性胃炎的中医药理论阐释 .....	4
（一）病因病机 .....	4
（二）慢性胃炎不同临床定位的中医学认识 .....	4
（三）常见的中医证候 .....	6
（六）胃镜下黏膜辨证 .....	9
四、慢性胃炎人用经验研究的关注问题 .....	10
五、慢性胃炎临床试验的一般考虑 .....	11
六、临床研究的关键问题 .....	12
（一）受试者选择 .....	12
（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 .....	21
（六）质量控制 .....	21
七、与监管机构的沟通交流 .....	22
八、参考文献 .....	23
附件 1 .....	25
附件 2 .....	26

# 1 中药新药用于慢性胃炎的临床疗效评价指导原则

2

## 3 一、概述

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

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

17 目前中医药对慢性胃炎的治疗主要涉及临床症状的改  
18 善，胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流的改善，胃黏膜萎缩、肠  
19 化生、上皮内瘤变（异型增生）的改善及 *H.pylori* 感染治疗  
20 疗效的提高等。在临床症状的改善方面，单独使用中药可以  
21 有效缓解胃痛、胃胀等症状，同时还能改善中医证候相关的

其它症状，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，但不能完全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，本指导原则中的相关内容也将随之调整与更新。

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）主要体现如下：

### （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、嗝气等）。临床研究可针对某单一症状，也可针对相关复合症状的改善。

## （二）改善胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流

胃黏膜糜烂、黏膜内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，可作为临床研究目的之一。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。改善胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）一般分开单独研究，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。

## （四）提高 *H.pylori* 感染的治疗疗效

*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，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

审证求因、辨证论治是一般方法学，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），辨证论治是第一位的，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。部分患者临床症状不明显，对此需结合其他辨证手段如胃镜下黏膜辨证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。对于“改善胃黏膜萎缩、肠化生、

85 上皮内瘤变（异型增生）”，此定位相对复杂，病程较长，应  
86 当综合考虑审证求因、胃镜下黏膜辨证、伴随状态的主要病  
87 机等要素，综合处方用药。

## 88 1. 改善临床症状

89 慢性胃炎常见的症状有上腹部疼痛、上腹部胀满、早饱、  
90 噎气等，对症状进行治疗是传统中医的核心和特色，以审证  
91 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  
92 着重要的作用。不同症状的组合、症状各自不同的特征、兼  
93 夹症状、舌象及脉象提示了不同的证候特征，并进而决定了  
94 处方用药的组成、剂量等内容。

## 95 2. 改善胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流

96 胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流是部分患者胃镜下表现的  
97 特征，按照《中国慢性胃炎共识意见（2017）》建议，诊断上  
98 描述为慢性非萎缩/萎缩性胃炎伴糜烂（平坦糜烂/隆起糜烂）、  
99 伴黏膜出血、伴胆汁反流等，是慢性胃炎诊断的组成部分。

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

103 对于慢性胃炎伴黏膜出血，主要病机为热、瘀等病理因  
104 素损伤胃络，或是因虚致实，或是虚不摄血，血液不循常道  
105 造成胃膜出血。具体应结合患者症状、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，胆汁逆流入胃；应采用对应治法，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* 感染的治疗疗效

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* 感染的治疗疗效。

### （三）常见的中医证候

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



127 候拟定复合证型的诊断标准；也可根据药物的特点、依据中  
128 医药理论自行制定，但应提供科学性、合理性依据，并具有  
129 临床实际可操作性。

## 130 1. 脾胃虚弱证

### 131 (1) 脾胃气虚证

132 主症：①胃脘胀满或胃痛隐隐；②餐后加重；③疲倦乏  
133 力。

134 次症：①纳呆；②四肢不温；③大便溏薄。

135 舌脉：舌淡或有齿印，苔薄白；脉虚弱。

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

### 138 (2) 脾胃虚寒证

139 主症：①胃痛隐隐，绵绵不休；②喜温喜按，劳累或受  
140 凉后发作或加重。

141 次症：①泛吐清水；②精神疲倦；③手足不温或畏寒；  
142 ④腹泻或伴不消化食物。

143 舌脉：舌淡胖，边有齿痕，苔白滑；脉沉弱。

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

## 146 2. 肝胃不和证

### 147 (1) 肝胃气滞证

148 主症：①胃脘胀满或胀痛；②胁肋部胀满不适或疼痛。

149 次症：①症状因情绪因素诱发或加重；②噎气频作。

150 舌脉：舌淡红，苔薄白；脉弦。

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

### 153 （2）肝胃郁热证

154 主症：①胃脘饥嘈不适或灼痛；②两胁胀闷或疼痛。

155 次症：①心烦易怒；②嘈杂反酸；③口干口苦；④大便  
156 干燥。

157 舌脉：舌质红，苔黄；脉弦或弦数。

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

### 160 3. 胃阴不足证

161 主症：①胃脘灼热隐痛；②胃中嘈杂。

162 次症：①似饥而不欲多食；②口干舌燥；③大便干结。

163 舌脉：舌红少津或有裂纹，苔少或无；脉细或数。

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

### 166 4. 脾胃湿热证

167 主症：①脘腹痞满或疼痛。

168 次症：①食少纳呆；②口苦口臭；③身重困倦；④大便

169 黏滯或滯滯。

170 舌脉：舌质红，苔黄腻；脉滑或数。

171 证型确定：具备主症加次症 2 项，并参考舌脉进行诊断。

## 172 5. 胃络瘀阻证

173 主症：①胃脘痞满或痛有定处。

174 次症：①胃痛日久不愈；②痛如针刺。

175 舌脉：舌质暗红或有瘀点、瘀斑；脉弦涩。

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

## 178 （六）胃镜下黏膜辨证

179 胃镜下黏膜辨证是通过辨析黏膜色泽、表面形态、皱襞、  
180 分泌物、蠕动、黏膜血管等判断病机证候的诊断方法，属于  
181 局部辨证范畴，为中医望诊的延伸。由于目前尚缺乏高质量  
182 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  
183 助参考作用，可根据中药处方的特点决定是否采用。具体可  
184 参考《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见（2017）》《慢性胃炎  
185 中医临床实践指南》及《中国整合胃癌前病变临床管理指南》  
186 推荐的胃镜下黏膜辨证标准。

187 1 肝胃不和证：胃黏膜急性活动性炎性反应，或伴胆汁  
188 反流，胃蠕动较快。

189 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，逐步探索明确中药复方制剂有效性、安全性以及临床获益。具体可参照《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）》等指导原则开展人用经验研究，在人群选择、有效性指标设计上可参考本指导原则第六部分“临床研究的关键问题”的相关要求。

211 在“改善临床症状”、“提高 *H.pylori* 感染的治疗疗效”定  
212 位中，患者的症状、临床诊断、基础治疗及合并用药方案、  
213 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  
214 全性评价所需数据获得有一定的困难，应当加以关注。

215 在“改善胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流”、“改善胃黏膜萎  
216 缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）”定位中，在临床实践  
217 当中应注重采用规范的、能被认可的疗效评价方法，和严格  
218 的质量控制措施。另外，上述两个定位在临床实践过程中一  
219 般需要相对较长的治疗周期，对于治疗过程中胃镜下黏膜表  
220 现、病理改变的随访数据及安全性评价所需数据往往不易获  
221 得。以上内容均需在人用经验研究中加以额外的关注。

## 222 五、慢性胃炎临床试验的一般考虑

223 用于慢性胃炎的中药新药临床试验设计一般采用病证  
224 结合的研究模式，需关注中医药理论和人用经验。由于慢性  
225 胃炎的临床情况相对复杂，患者可能同时存在临床症状、  
226 *H.pylori* 感染和胃镜下黏膜改变及病理改变，不同的临床定  
227 位在给药方案、疗程、有效性观测指标等方面存在较大差异，  
228 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  
229 预期的有效性、安全性特点明确适宜的临床定位，合理制定  
230 临床试验方案，以充分评价中药新药的有效性与安全性。对  
231 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

用于慢性胃炎中药新药的人用经验研究或临床试验设计，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，临床研究中可根据情况，选用当时的权威标准。

##### （2）中医证候诊断

中医证候的选择应符合方证相应的原则。可参考本指导原则第三部分“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

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，包括慢性胃炎的临床定位、中医证候、病情严重程度等，尤其需要注意作为主要疗效评价指标的目标症状或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。应注意患者的年龄要

求。

入组患者须有近期胃镜检查及病理检查结果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原因，并且和病情密切相关，为保证基线的均衡，除针对“提高 *H.pylori* 感染的治疗疗效”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研究。

对于改善上皮内瘤变（异型增生）的研究，考虑到临床实操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%。

### 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

274 肠道功能的药物；需要长期使用非甾体类抗炎药；合并精神  
275 类疾病者；其他情况由研究者判断不适合者等。拟针对上皮  
276 内瘤变（异型增生）开展临床研究者，建议排除高级别上皮  
277 内瘤变者。

## 278 （二）对照选择

279 对于人用经验研究或支持上市的关键性临床试验，建议  
280 对照组的选择考虑以下问题：

281 定位于改善临床症状的研究，建议采用安慰剂对照的优  
282 效性设计，若选择已上市中药作为对照药，也应采用优效性  
283 设计。

284 定位于改善胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流的临床研究，  
285 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  
286 药做非劣效设计时，需同时考虑疗效是否具有临床价值。

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

290 定位于提高 *H.pylori* 感染治疗疗效的临床研究，建议采  
291 用优效设计，可考虑使用加载试验，在标准治疗方案基础上  
292 采用安慰剂对照。

## 293 （三）疗程与观察时点设计

294 应根据研究目的及定位的不同，分别设置合适的疗程和



295 观察时点。

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

300 定位于改善胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流的临床研究，  
301 疗程建议不少于 4 周。

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

305 定位于提高 *H.pylori* 感染治疗疗效的研究，建议临床疗  
306 程与标准治疗方案保持一致。对于在标准治疗结束后额外延  
307 长试验药物使用的方案，需说明理由。

#### 308 （四）有效性评价

309 应该根据研究目的和定位，合理选择有效性观察指标和  
310 疗效评价方法。疗效指标和疗效判定标准的制定，应考虑科  
311 学性和可行性，并应得到行业内专家的公认。

##### 312 1. 定位于改善临床症状

313 结合处方组成的中医药理论及其特点，临床定位可仅针  
314 对单一慢性胃炎主要症状的缓解，也可针对同时改善多个慢  
315 性胃炎主要症状。定位于单一症状改善的，应将单一症状改

316 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  
317 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  
318 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%  
319 定义为应答，应答周数大于整个观察期周数的 50%定义为有  
320 效。目标症状改善频率、消失时间、复发次数、中位复发时  
321 间等作为重要的次要疗效评价指标。其他次要疗效指标可包  
322 括：中医证候、消化道其他相关症状、患者生存质量等。如  
323 伴随有胃黏膜糜烂、胆汁反流等胃镜下表现，应将胃镜下表  
324 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  
325 2 个月或以上，建议关注受试者胃黏膜萎缩、肠化生等情况  
326 的变化情况。

327 上腹部疼痛、上腹部胀满、早饱、嗝气、反酸、烧心等  
328 症状应当作为基础（背景）症状进行考察，一般要求在目标  
329 症状改善的情况下，其它基础（背景）症状或其他伴随的临  
330 床情况没有恶化。

331 慢性胃炎特别是慢性非萎缩性胃炎，其消化道症状和功  
332 能性消化不良症状较难区分，但两者的疾病范围相差较大，  
333 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  
334 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  
335 改善临床症状中药研发，其上市后的功能主治应限定在慢性  
336 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%。

可通过患者日记卡等方式收集患者的每日症状信息，由研究者进行数据汇总。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 2 的方法实施。

胃黏膜糜烂、出血程度分级参考			
	I 级	II 级	III 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，也可对消化不良症状、中医证候、生存质量等进行观察。

(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 1）。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，也可对消化不良症状、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、患者的耐受程度等造成的患者不适等反应均可能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 2。

区域（部位）的划分建议如下：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。

胃黏膜萎缩、肠化生的程度建议采取“直观模拟评分法”，病理诊断标准建议参照“慢性胃炎的病理诊断标准”的具体要求（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”）。

对慢性胃炎胃黏膜萎缩、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）。

需关注的是：（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%患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。

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 2。

398           (2) 上皮内瘤变(异型增生)

399           由于上皮内瘤变(异型增生)并不同于胃黏膜萎缩、肠  
400 化生等可以相对较大范围的存在,多数为局灶性病变,须采  
401 用靶向活检技术,内镜医师进行胃黏膜定位标记并活检。再  
402 次胃镜检查时,需要在既往标记的病变部位进行活检。相同  
403 区域(部位)内如果在既往标记处之外有新的病变,以较重  
404 者参与评价。

405           可按无上皮内瘤变、不确定的上皮内瘤变、低级别上皮  
406 内瘤变、高级别上皮内瘤变的顺序予以赋分。

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

409           以下情况之一建议直接定义为无效:①上次定位标记所  
410 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  
411 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  
412 记区域外活检并经病理确证的上皮内瘤变(异型增生),经核  
413 实确属新出现的病灶。

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

418           4 定位于提高 *H.pylori* 感染的治疗疗效

采用中成药提高 *H.pylori* 感染的治疗疗效，应以根除率为主要疗效评价指标，评价方法应为当前公认的有效方法，目前一般采用 <sup>13</sup>C 或 <sup>14</sup>C 呼气试验。应当排除其他可影响检查结果的因素。

采用的标准治疗方案应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。如针对慢性胃炎伴随的消化不良症状的缓解，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》的相关内容；针对改善胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流者，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中药、中成药；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，并应详细记录，并提前设定统计学处理方法。

### （六）质量控制

慢性胃炎的临床研究干扰因素较多，临床研究过程中涉

440 及主观指标或量表的评价，胃镜的操作等，故良好的质量控  
441 制非常重要。

442 对于主观指标的评价，需关注不同研究者量表评估的一  
443 致性，在临床研究实施前应对所有研究者进行统一培训，并  
444 应通过一致性检测。涉及需要受试者主观评价和填写的内容  
445 时，应当加强对受试者教育和指导。

446 胃镜的操作规范对结果的影响较大，项目组织单位应当  
447 具有一定的资质，在研究开始前建立各专业的质量控制组，  
448 并建立规范的质控制度和流程，进行统一培训，并应通过一  
449 致性检测，确保数据的可靠性。胃镜操作需重点关注以下问  
450 题：（1）设立专业的内镜检查质控组，制定标准摄片制度与  
451 流程，并负责临床内镜操作和相关诊疗技术（如胃黏膜定标  
452 活检技术）的培训；（2）设立专业的病理阅片质控组。应当  
453 提出可行的争议解决机制，比如在内镜评判结果有争议时，  
454 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  
455 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  
456 允性。（3）对慢性胃炎涉及对胃黏膜糜烂、出血、胆汁反流  
457 及胃黏膜萎缩、肠化生、上皮内瘤变（异型增生）的评价均  
458 应当以胃镜标准摄片为基础。

## 459 七、与监管机构的沟通交流

460 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] 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.

[2] 中华中医药学会脾胃病分会.慢性胃炎中医诊疗专家  
共识意见（2017） [J].中华中医药杂志,2017,32(7):3060-3064.

[3] 国家药品监督管理局药品审评中心.中药新药用于功  
能性消化不良临床研究技术指导原则.

[4]中华医学会消化内镜学分会.慢性胃炎的内镜分型分  
级标准及治疗的试行意见[J].中华消化内镜杂志,2004,21(2):  
77-78.

[5] 丁士刚,王晔.胆汁反流性胃病的诊断[J].中华消化杂  
志,2016,36(6):365-368.

[6] Kellosalo J,Alavaikko M,Laitinen S.Effect of Biliary  
Tract Procedures on Duodenogastric Reflux and the Gastric  
Mucosa[J].Scandinavian Journal of Gastroenterology,1991,  
26(12):1272-1278.

[7] 朱爱勇,许国铭,李兆申,等.铝碳酸镁和西沙必利对胆  
汁反流性胃炎的疗效及胃内胆汁的影响[J].中华消化杂  
志,2000,20(2):105-107.

482 [8] 国家药品监督管理局药品审评中心.中药新药临床  
483 研究一般原则.

484 [9]国家药品监督管理局药品审评中心.真实世界证据支  
485 持药物研发与审评的指导原则(试行).

486 [10] 王萍,李鹏,陈紫暄,等.中国整合胃癌前病变临床管  
487 理指南.胃肠病学,2021,26(2):91-111.

488 [11]中国中医科学院.中医循证临床实践指南[M].北京:  
489 中国中医药出版社,2011:346-371.

490 [12] Tang XD,Lu B,Zhou LY,et al.Clinical practice guideline  
491 of Chinese medicine for chronic gastritis [J].Chin J Integr  
492 Med,2012,18(1): 56-71.

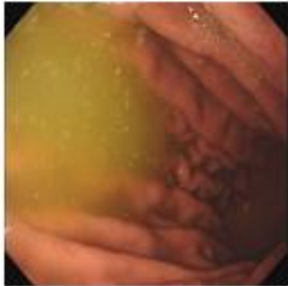
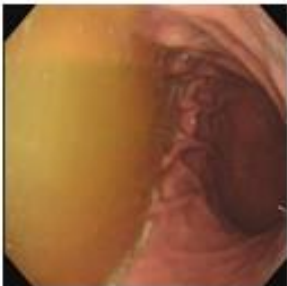
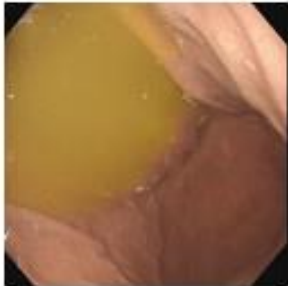
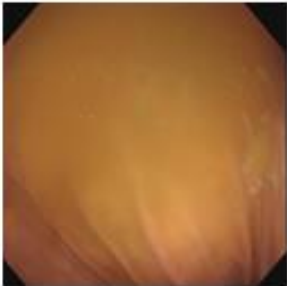
493 [13]中华医学会病理分会消化病理学组筹备组.慢性胃炎  
494 及上皮性肿瘤胃黏膜活检病理诊断共识[J].中华病理学杂  
495 志,2017,46(5):289-293.

496

497

附件 1

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

## 附件 2

### 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: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。

#### 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)”),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

536 一定的判断，目标病变需要满足一定的数量或范围，局灶性  
537 病变或病灶取于溃疡、糜烂等边缘者不应纳入评价。操作医  
538 师以上述区域（部位）划分为基础，对每一分区的萎缩、肠  
539 化生进行判断，如果判断为存在萎缩或肠化生，需在每一分  
540 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。  
541 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。  
542 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  
543 域（部位）外另行活检。相同区域（部位）如果存在定位标  
544 记处以外的活检，以较重者参与评价。

545 对萎缩与肠化生按区域进行评价。每区域的积分为该区  
546 域包含部位的严重程度之和。

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

551 示例如下：如假定病理评分的区间在 0-3 分，受试者在  
552 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  
553 及 2 分；体小弯区偏下部发现病变，最高分为 2 分，其计算  
554 积分如下：

555 总体积分 =  $[(3+2) + 2] / [(2 * 3) + (2 * 3)] * 100 =$   
556 58.33。

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

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

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

## 571 2 上皮内瘤变（异型增生）

572 上皮内瘤变目前主要分为低级别上皮内瘤变与高级别  
573 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。

574 由于上皮内瘤变（异型增生）并不类似于胃黏膜萎缩、  
575 肠化生等可以相对较大范围的存在，多数为局灶性病变，须  
576 采用靶向活检技术，内镜医师进行胃黏膜定位标记并活检，  
577 胃镜复查时应在既往标记的病变部位进行活检。相同区域

578 （部位）内如果在既往标记处之外有新的病变，以较重者参  
579 与评价。

580 考虑到临床实际操作困难程度以及临床治疗价值，建  
581 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  
582 对象，其中低级别上皮内瘤变的比例不低于 50%。可按无上  
583 皮内瘤变、不确定的上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、高级  
584 别上皮内瘤变的顺序予以赋分<sup>[1]</sup>。

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

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

592 参考文献：

593 [1]中华医学会病理分会消化病理学组筹备组. 慢性胃炎  
594 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,  
595 2017, 46(5):289-293.