

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.01.004

中药新药研发用临床需求清单（第一批）

张霄潇^{1△}, 路遥^{2△}, 侯炜³, 朱明军⁴, 唐旭东⁵, 熊磊⁶, 姜泉³,
曾宪玉⁷, 李海松⁸, 赵瑞华³, 王国辰^{1✉}, 张伯礼^{9✉}

1. 中华中医药学会, 北京市朝阳区樱花园东街甲4号, 100029; 2. 北京中医药大学东方医院; 3. 中国中医科学院广安门医院; 4. 河南中医药大学第一附属医院; 5. 中国中医科学院西苑医院; 6. 云南中医药大学第一附属医院; 7. 武汉市第一医院; 8. 北京中医药大学东直门医院; 9. 天津中医药大学中医药研究院

国家药品监督管理局《中药注册管理专门规定》(2023年第20号)(www.gov.cn)提出, 中药新药研制应当坚持以临床价值为导向, 重视临床获益与风险评估, 发挥中医药防病治病的独特优势和作用, 注重满足尚未满足的临床需求。为了明确各专科的具体临床需求, 中华中医药学会试点组织肿瘤分会、风湿病分会、男科分会、心血管病分会、皮肤科分会、脾胃病分会、儿科分会、妇科分会、肾病分会、肺系病分会10个分支机构, 以及北京中医药大学东方医院转化医学中心的相关专家, 基于流行病学资料充分分析临床需求、结合中药治疗的特点, 以背靠背的方式, 经征集调研、梳理论证、公开征求意见等程序, 形成《中药新药研发用临床需求清单(第一批)》, 共涉及恶性肿瘤、干燥综合征、类风湿关节炎、慢性非细菌性前列腺炎、慢性心力衰竭、特应性皮炎、胃食管反流病、腺样体肥大、原发性肾病综合征、子宫内膜异位症10个病种。本项工作是中华中医药学会在该领域的重要尝试, 具有创新性。下一步, 中华中医药学会将扩大病种范围, 组织更多分支机构和专家参与进来, 以更好地服务于满足临床用药需求。本清单的内容以及中药研发临床定位是基于目前行业内的专家共识, 不能代替研究者的临床实践与思考, 研究设计时应结合具体情况确定主要疗效指标。随着疾病谱的变化、治疗方法的不断发展, 临床治疗需求始终处于动态变化中, 本清单相关内容也将随之动态更新。

✉ 通讯作者: 王国辰 cacmfzyj@163.com; 张伯礼 zhangbolipr@163.com
△同等贡献

疾病1: 恶性肿瘤

1 流行病学资料

1) 疾病状况: 恶性肿瘤是严重威胁人类生命的常见病、多发病。世界卫生组织统计数据显示, 2020年全球新发恶性肿瘤病例约1930万, 恶性肿瘤死亡病例约1000万, 其中中国发病例数占比为23.7%, 死亡例数占比为30.7%^[1]。我国恶性肿瘤的防控形势严峻, 带来的各项负担严重。

恶性肿瘤的发病率农村略低于城市, 死亡率农村高于城市。发病率和死亡率的地区分布亦不均衡。全国恶性肿瘤统计数据^[2]显示, 我国主要的新发恶性肿瘤包括肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、乳腺癌等, 而上述前5位恶性肿瘤发病约占全部新发病例的57.27%。在恶性肿瘤发病率方面, 在31个省、自治区、直辖市中, 肺癌在除西藏自治区、甘肃省和青海省外的其他地区均位居首位; 鼻咽癌在全国恶性肿瘤发病顺位中位居第20位, 但在广东省、广西壮族自治区、海南省、江西省、贵州省均位居前10位; 甲状腺癌在全国位居第7位, 但在天津市、浙江省、新疆维吾尔自治区上升为第2位; 前列腺癌的高发主要在社会经济发展程度较高的城市, 如北京市、上海市、江苏省、浙江省等。在恶性肿瘤死亡率方面, 在31个省、自治区、直辖市中, 肺癌在除甘肃省、青海省、广西壮族自治区、海南省和西藏自治区外的其他26个省、自治区、直辖市均位居首位; 鼻咽癌位居全国恶性肿瘤死亡第15位, 在广东省、广西壮族自治区和海南省均位居死亡第5位。

2) 治疗现状: 恶性肿瘤有很多种, 其性质类型各异、累及的组织和器官不同、分期不同、对各种

治疗的反应也不同。现代医学多综合应用手术治疗、化疗、放疗、免疫治疗、介入治疗、微波治疗等手段。尽管现有治疗手段取得了一定疗效,但恶性肿瘤的临床治疗复杂,可能引发不良反应及并发症,如放疗导致的放射性肺炎、口腔溃疡,化疗导致的血细胞下降、消化道症状、手足麻木、心脏毒性,靶向治疗导致的皮疹等,都可能导致延迟治疗、降低治疗药物剂量等事件的发生。随着近年来肿瘤基础研究的不断进步和对恶性肿瘤疾病认识的不断深入,基于新的作用机制、作用靶点的抗肿瘤药物不断涌现,并出现了不同于以往的治疗理念^[3]。恶性肿瘤的临床治疗已从追求肿瘤客观缓解率转变为延长肿瘤患者的总生存期、提高生活质量、减轻身体机能衰退或肿瘤相关症状等患者直接的临床获益。部分已上市中成药在改善临床症状、抑制肿瘤生长方面显示出了一定疗效^[4-6],可在与西医推荐治疗方案序贯应用、分阶段应用或联合应用时增加临床疗效、减少不良反应,但药物疗效仍有待提高。

2 临床需求及与之匹配的中药研发临床定位

1) 延长患者总生存期:延长恶性肿瘤患者生存时间;

2) 延长常规治疗后患者无病生存期和无进展生存期:在手术、化疗、放疗、靶向药物等常规治疗后,延长患者无病生存期和无进展生存期;

3) 改善恶性肿瘤引起的某个突出症状或延缓症状进展:肿瘤患者因其自身疾病的特点,往往伴随一些常见的临床症状,改善由恶性肿瘤引起的某个突出症状、相关并发症,改善症状、延缓症状进展;

4) 提高患者生存质量:对于不适合或拒绝常规治疗的患者,以及常规治疗后肿瘤病灶未消失患者,在疾病无不利影响的情况下,改善其生存质量;

5) 预防或减轻肿瘤治疗产生的不良反应:恶性肿瘤临床治疗复杂,可能引发不良反应,在不影响原有常规治疗方法疗效的前提下,预防或减轻治疗中的不良反应,提高患者对现代医学推荐方案的耐受性;

6) 缩小患者瘤体、提高客观缓解率:客观缓解率是反映药物是否具有抗肿瘤活性的初步证据,可缩小患者瘤体、提高客观缓解率的药物是临床基础需求。

疾病2:慢性心力衰竭

1 流行病学资料

1) 疾病状况:慢性心力衰竭(chronic heart failure,

CHF)是多种原因导致心脏结构/功能异常改变,导致心室收缩/舒张功能障碍,从而引起的一组复杂临床综合征,是一种严重的进展性疾病,为各种心脏疾病的严重或终末期阶段。神经内分泌系统激活导致心室重构是其主要发病机制^[7]。CHF患者常有呼吸困难、疲倦、乏力、运动耐量下降、咳嗽、咳痰、腹胀、纳差、恶心、呕吐、尿量减少、下肢水肿等症状,部分病情严重者可出现反复发作心力衰竭、恶病质等情况,需要长期住院、等待心脏移植,严重危害患者身体健康,影响其生活质量。

欧美流行病学数据显示,成人CHF患病率为1%~2%,并随年龄增长而增加,70岁以上可达10%^[8]。CHF患者面临病情突然恶化的风险,需紧急入院治疗,是65岁以上患者住院的首要原因^[9]。在全球2600万例CHF患者中,83%的患者因急性心力衰竭发作至少住院1次,43%的患者至少住院4次^[10]。随着对CHF发病机制认识的不断更新,多种全新机制药物不断出现,提高了患者的生存率,但CHF患者四年病死率仍达50%,严重CHF患者一年病死率高达50%^[11]。

2) 治疗现状:在CHF治疗方面,目前西医主要给予血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)或血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)等。此外,伊伐布雷定、洋地黄制剂、血管扩张剂、能量代谢药物也有助于改善症状及提高患者生活质量,心脏植入型电子器械治疗提高了患者的生存率,但患者本身疾病进展程度、合并症情况、药物不良反应对心力衰竭预后的影响仍然是临床面临的难题。

2 临床需求及与之匹配的中药研发临床定位

1) 降低患者死亡率/再住院率:CHF病死率高、再住院率高,减少死亡/再住院人数,改善预后;

2) 延缓或逆转心肌重构,改善患者心功能:针对CHF发生发展的基本病理生理过程即心肌重构,延缓或逆转心肌重构,改善心功能;

3) 改善患者呼吸困难、乏力和水肿等临床症状、体征:针对呼吸困难、乏力和水肿症状,改善临床症状、体征;

4) 增加运动耐量,改善患者生存质量:对于心功能低下导致的运动耐量受限,增加运动耐量、提高生存质量。

疾病 3: 胃食管反流病

1 流行病学资料

1) 疾病状况: 胃食管反流病 (gastroesophageal flux disease, GERD) 是指胃内容物反流至食管引起的不适症状或相关的并发症, 属于常见的消化系统慢性疾病。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 GERD 的主要发病机制, 同时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、胃排空能力下降等因素; 而嗜好烟酒、偏嗜甜食、情绪不佳、体重指数升高等都是引起 GERD 的风险因素。根据反流是否导致食管黏膜糜烂、溃疡, 分为非糜烂性胃食管反流病 (NERD) 和反流性食管炎 (RE), 随反流物接触食管黏膜时间的延长, 易导致食管黏膜和食管黏膜损伤, 约 10% 的 GERD 患者可发展为 Barrett 食管, 伴有显著肠上皮化生者被认为是食管腺癌癌前病变, 其癌变率约为 0.61%, 因而需要及早治疗^[12]。

GERD 是世界范围内的常见病, 患病率在不同国家和地区差异较大。基于全球人群的研究结果显示, 每周至少发作 1 次 GERD 症状的患病率为 13%, 西方国家发病率较高, 亚太地区亦有上升趋势^[13]。基于我国人群的流行病学调查显示, 每周至少发作 1 次烧心症状的患病率为 1.9%~7.0%, 且呈现出南方低、北方高的特点, 可能与饮食习惯等因素有关^[14]。

GERD 以反流、烧心为典型症状, 常伴随胸痛、上腹烧灼感、上腹痛、上腹胀、嗝气等不典型症状, 表现为与功能性消化不良 (FD)、肠易激综合征 (IBS) 等功能性胃肠病 (FGIDs) 的共病, 称为症状重叠。部分症状严重者可出现反流物反流至咽喉部或口腔, 引发食管外症状, 如咽炎、咳嗽、哮喘和牙蚀症等, 称为食管外综合征^[15]。难治性 GERD 的重叠症状与食管外症状以及可能的并发症, 对患者生活质量造成一定程度的影响。由于症状反复发作, 通常需要长期维持治疗。

2) 治疗现状: 在 GERD 治疗方面, 西医内镜治疗或抗反流手术均存在一定的术后并发症风险, 质子泵抑制剂 (PPI) 及新型抑酸药钾离子竞争性酸阻滞剂 (P-CAB) 在缓解酸相关症状、促进糜烂性食管炎病损愈合等方面有效, 但对于 NERD 患者疗效并不理想。部分患者需要长期维持用药, 不良反应也随之增加, 包括消化不良、胃内 pH 值升高引起的细菌过度增长、增加难辨梭状芽孢杆菌感染的机会、增加骨质疏松风险等。P-CAB 可能出现与抑酸相关的高胃泌素血症^[16]。难治性 GERD 患者症状的改善和维持仍然是临床治疗的难点。部分已上市中成药

对该疾病有效, 但药物疗效仍有待提高。

2 临床需求及与之匹配的中药研发临床定位

1) 改善 NERD 患者症状: 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, 改善症状;

2) 改善难治性 GERD 的重叠症状, 提高患者生存质量: 对于难治性 GERD 且多重叠 IBS、FD 同时伴有焦虑、抑郁等情绪问题的患者, 改善重叠症状、提高生存质量;

3) 修复受损的食管黏膜组织: 对于存在黏膜病变的 GERD 患者, 促进受损食管黏膜修复;

4) 降低抑酸药物长期使用可能的不良反应: 对于需要长期服用抑酸药尤其是 PPI 进行维持治疗的 GERD 患者, 减少抑酸治疗药物用量、避免或减轻可能发生的不良反应。

疾病 4: 原发性肾病综合征

1 流行病学资料

1) 疾病状况: 肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS) 是一种发病率仅次于急性肾炎的常见的小儿肾小球疾病, 其原因是异常介质促使肾小球滤过膜通透性显著增高, 导致大量血浆蛋白随尿液排出, 从而引起一系列的病理生理过程, 主要表现为经典的“三高一低”, 即大量蛋白尿、高脂血症、各种程度的水肿和低蛋白血症^[17]。NS 可分为 3 种类型, 其中原发性肾病综合征 (primary nephrotic syndrome, PNS) 约占小儿时期 NS 总数的 90%^[18], 而继发性和先天性 NS 均较为少见。儿童 PNS 的发病机制尚未完全阐明, 免疫、遗传、药物、感染及环境等诸多因素都可能参与其发生。

据国外相关文献报道, 儿童 PNS 年发病率为 (2~4)/10 万^[19], 患病率为 16/10 万^[20]。我国 37 家合作医院的调查数据显示, PNS 在同阶段泌尿系疾病住院患儿中占比为 20%; 男童和女童的比例是 3.2:1, 学龄前期儿童居多, 3~5 岁是发病高峰, 婴幼儿期次之^[21]。本病复发率高、病程迁延, 部分 PNS 患儿最终发展为慢性肾功能衰竭, 严重影响儿童身心健康, 给家庭及社会造成极大的精神和经济负担。

2) 治疗现状: 口服糖皮质激素是首要的、基本的治疗方法, 大部分患儿经激素治疗后能获得缓解, 但复发率高。对我国儿童 PNS 的调查资料表明, 77.6%~91.0% 的 PNS 患儿初治获得缓解后, 但 80%~90% 的患儿随后出现复发, 其中 25%~43% 的复发发展为激素依赖、激素耐药等难治性肾病,

且随着病情的反复,长期使用激素会诱发感染、骨质疏松等不良反应^[21]。因此,后期部分PNS患儿需要辅以免疫抑制剂来限制长期使用糖皮质激素,从而减少不良反应的发生。但免疫抑制剂本身所带来的肾脏毒性和感染风险也会导致预后变得难以控制,使治疗更为复杂。高脂血症是本病临床主要表现之一,其所代表的脂代谢紊乱会随病情缓解而得到纠正,但仍有近半数的缓解期患儿存在持续的脂代谢异常,而持续的脂代谢紊乱也被认为是疾病复发及病情进展的危险因素^[22]。对于脂代谢紊乱的患儿常辅以他汀类药物调脂,但对于激素耐药及持续脂代谢紊乱的患儿,他汀类药物的应用缺乏随机对照临床研究证据证实其有效性及安全性。部分已上市中成药对该疾病有效,但药物疗效仍有待提高。

2 临床需求及与之匹配的中药研发临床定位

1) 降低尿蛋白:对于NS患儿主要临床表现的大量蛋白尿,降低尿蛋白;

2) 减少激素使用的频次、用量,减少不良反应:对于频繁使用糖皮质激素治疗的患儿,减少激素使用的频次、用量,减少不良反应;

3) 避免或减少疾病后期免疫抑制剂的使用剂量和种类,减少不良反应:对于后期部分患儿需要辅以免疫抑制剂来限制长期使用糖皮质激素,避免或减少免疫抑制剂的使用,减少不良反应;

4) 提高患儿生存质量:对于预后较差的患儿,提高患儿生存质量;

5) 改善患儿脂代谢紊乱:对于持续脂代谢紊乱的患儿,调节血脂代谢异常。

疾病5: 类风湿关节炎

1 流行病学资料

1) 疾病状况:类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵蚀性多关节炎为主要临床表现的系统性自身免疫病,常表现为关节肿胀、疼痛、屈伸不利等^[23]。RA以小关节受累为主,受累关节以近端指间关节、掌指关节、腕关节最为多见,肘、肩、膝、颈椎、颞颌、胸锁、肩锁关节也可受累。RA还可出现关节外受累,如间质性肺炎、心包积液、贫血等^[24]。目前认为RA发病与遗传、感染、性激素水平、环境等因素相关,其基本病理改变为慢性滑膜炎和血管翳,并逐渐出现关节软骨和骨破坏,最终导致关节畸形和功能丧失^[25]。

RA在各年龄人群中皆可发病,25~50岁为好发年龄段。未经治疗的RA致残率高,并可伴随关

节外损害,累及心、肺、肾等多脏器、多系统,严重影响患者的生活质量,属于典型的高社会负担的慢性疾病。

2) 治疗现状:目前RA缺乏根治方法,临床治疗以控制关节炎症症状、改善体征,达到临床缓解或降低疾病活动,延缓关节破坏,保持躯体功能,减少并发症,提高生活质量为目标。RA治疗包括一般治疗、药物治疗、外科治疗,主要的治疗药物包括非甾体类抗炎药(NSAIDs)、激素、缓解病情抗风湿药(DMARDs)等。NSAIDs能够缓解症状,起效快,但不能控制病情的发展;激素长期应用副作用大,仅可作为短期桥接治疗药物;传统的合成DMARDs一定程度上可以延缓和控制病情进展,但起效缓慢,且存在引起骨髓抑制、肝功能异常等风险。随着不同作用机制的生物制剂DMARDs药物的出现,为进一步控制病情进展、达到病情缓解或最小的疾病活动度方面带来了希望。然而数据显示,我国RA患者的临床达标率不足50%,即使使用生物制剂仍有10%的患者应答不良,而部分得到充分治疗的RA患者仍出现骨破坏及并发症,较低的达标率、频繁发生的药物副作用、难以遏制的骨破坏及并发症发生仍是客观存在的治疗困境^[26]。已上市中成药能够缓解RA患者疼痛、肿胀、晨僵,改善乏力等症状,但药物疗效仍有待提高,治疗不良反应亦有待优化^[27]。

2 临床需求及与之匹配的中药研发临床定位

1) 缓解患者疼痛或与RA相关的临床症状、体征:对于以关节疼痛、肿胀、压痛、晨僵及关节功能受限等症状、体征为主要临床表现,以及抗风湿药应答不良的患者,缓解疼痛等与RA疾病相关的症状、体征;

2) 单独使用或联合应用抗风湿药达到临床缓解或降低疾病活动度:对RA患者,改善病情、降低疾病活动度,保持躯体健康,治疗达标^[28];

3) 延缓疾病放射学进展:对于以关节滑膜慢性炎症为主要表现的患者,延缓软骨与骨破坏、关节结构失常,以及因疾病进展所引起的关节活动受限、肢体残疾;

4) 提高患者生存质量:本病目前无法治愈,关节炎症状态长期存在,随病情发展最终会导致不可逆的骨关节破坏,并可伴随关节外损害^[29],对于生活质量及身心健康受到严重影响的患者,改善其生存质量;

5) 减少治疗本病常用的具有明显副作用化学药的使用时间、剂量或种类:对于使用治疗本病常用

的具有明显副作用的化学药物^[30]，避免或减少药品不良反应，包括胃肠道反应、肝功能损害、血细胞减少、皮疹等。

疾病 6：特应性皮炎

1 流行病学资料

1) 疾病状况：特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病，其病因与遗传、免疫和环境等多种因素有关，各因素之间还存在复杂的相互作用。AD 患者临床主要以皮肤干燥、慢性湿疹样皮损和明显瘙痒为基本特征，病程持续时间长，病情反复发作，剧烈瘙痒导致睡眠障碍，且常合并过敏性鼻炎、哮喘等其他特应性疾病，严重影响患者精神状态和生活质量^[31]。AD 是皮肤常见疾病，大多初发于婴儿期，1 岁前发病者约占全部患者的 50%，部分患者病情可以迁延到成年，但也有成年发病者^[32]。我国 AD 患病率近年来增长迅速，中重度 AD 患者病情随年龄增大而增加^[33]。

2) 治疗现状：AD 目前无法根治，常用治疗药物分为外用治疗药物和系统治疗药物，当外用药物控制不佳或患者不适合使用外用药物治疗时，应考虑系统治疗^[34]。目前外用治疗药物主要包括外用皮质类固醇 (TCS)、外用钙调磷酸酶抑制剂 (TCI)、外用磷酸二酯酶 4 (PDE-4) 抑制剂等，但长期、大量应用 TCS 会出现毛细血管扩张、皮肤萎缩、色素沉着、继发感染等不良反应，且 TCS 对肥厚性皮损和干燥脱屑疗效不理想。中重度 AD 患者常需长期系统治疗缓解病情，系统治疗药物包括传统的抗组胺药物、免疫抑制剂、新型生物制剂抗白细胞介素 4 (IL-4)/白细胞介素 13 (IL-13) 受体单克隆抗体、酪氨酸蛋白激酶 (JAK) 抑制剂等生物制剂，但仍有约 30% 的患者不能取得良好的临床疗效，且系统治疗对于顽固性皮损、特殊部位皮损疗效仍欠佳，部分患者出现特定部分皮损加重而停药^[35]。JAK 抑制剂等小分子药物长期应用有继发感染与血小板、淋巴细胞和脂质的潜在变化及肿瘤的风险，且特定年龄患者不宜使用，临床应用受限，而停药后病情还会出现反复，甚至出现戒断反应，长期维持治疗带来的副作用不容忽视^[36]。部分中成药对皮损及瘙痒有一定的改善作用，但缺乏针对性治疗药物^[37]。

2 临床需求及与之匹配的中药研发临床定位

1) 减轻皮损严重程度、缩小皮损面积：针对 AD 主要的临床特征即慢性湿疹样皮损，减轻患者皮损严重程度、缩小皮损面积；

2) 缓解干燥、瘙痒等症状：针对皮肤干燥、瘙痒等 AD 主要的临床症状，改善患者临床症状、缓解皮肤干燥、瘙痒程度；

3) 提高生存质量：对于病程持续时间长、病情反复发作、剧烈瘙痒导致睡眠障碍的患者，提高生存质量；

4) 减少停药后病情复发：对于病情反复发作、停药后容易反弹和复发者，减少病情复发；

5) 减少系统治疗药物种类、用量及可能发生的不良反应：对于长期维持治疗的中重度患者，减少系统治疗药物用量，避免或减轻可能发生的不良反应。

疾病 7：干燥综合征

1 流行病学资料

1) 疾病状况：干燥综合征 (Sjögren's syndrome, SS) 是一种主要累及外分泌腺体的慢性系统性自身免疫病，病因尚未完全明确，可能与遗传、病毒感染、性激素水平等有关，是多因素共同作用导致免疫功能紊乱的结果^[38]。研究^[39]表明，SS 以 B 细胞过度激活为致病标志，大量自身抗体产生，并与自身抗原相结合形成免疫复合物，沉积在多种器官组织内，触发后续免疫炎症过程，引起包括外分泌腺在内的靶器官结构和功能损伤。

SS 分为继发性 SS 和原发性 SS (primary SS, pSS)，继发性 SS 通常继发于另一诊断明确的结缔组织病，而 pSS 指不具备其他诊断明确结缔组织病的 SS。研究表明，我国 pSS 患病率为 0.3% ~ 0.7%，40 ~ 50 岁为 SS 高发年龄，且以女性多见^[40]。SS 起病隐匿，临床表现多样，除有因涎腺和泪腺结构受损、功能下降而出现口眼干燥外，尚有外分泌腺体以外的其他器官受累出现系统损害者^[41]。

由于 SS 具有病程长、难治疗和高度异质性等特点，患者常表现为烦躁不安、焦虑、抑郁等不同程度的心理障碍。SS 患者的焦虑、抑郁状态与疲劳、疼痛和睡眠障碍等有密切的关系，严重影响患者工作和生活质量，且随病程推移，约 1/3 患者会出现至少一次新发系统受累，使患者提前退休的发生率超出普通人群的 4 倍，影响社会生产力，带来极大的社会负担^[42]。

2) 治疗现状：当前 SS 临床治疗不理想，缺乏针对性治疗药物。针对口眼干等干燥症状，临床多采用人工泪液、人工唾液补充治疗，疗效欠佳。毒蕈碱激动剂 (盐酸毛果芸香碱和盐酸西维美林) 的使用在一定程度上缓解了干燥症状，但并不能延缓腺体破坏和疾病进程，且容易产生不良反应，限制

了其使用范围^[43]。此外,对于病情严重、进展较快的患者,西医使用糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂等治疗,临床需警惕副作用的同时也让患者存在较大经济负担^[44]。

2 临床需求及与之匹配的中药研发临床定位

1) 改善临床症状:对于出现干燥、乏力、肌肉关节疼痛、皮疹、腮腺肿大等症状、体征的患者,改善其症状、体征;

2) 改善患者焦虑抑郁状态及生存质量:对于症状顽固、病程长的患者,其生活质量及身心健康受到严重影响,出现睡眠障碍、焦虑抑郁等,改善其生存质量;

3) 在维持病情稳定前提下,减少治疗本病常用的具有明显不良反应的化学药的使用时间、剂量或种类:对于病情严重、病情进展较快,以及临床应用激素、免疫抑制剂治疗的患者,在维持病情稳定的前提下,减少药物用量及其不良反应。

疾病8:慢性非细菌性前列腺炎(Ⅲ型前列腺炎)

1 流行病学资料

1) 疾病状况:慢性前列腺炎是临床常见病,好发于青壮年男性,总体发病率约为6.0%~32.9%,并有逐年增长的趋势^[45],其中慢性非细菌性前列腺炎(chronic nonbacterial prostatitis, CNP)占慢性前列腺炎发病的90%~95%^[46]。CNP的发病机制尚未明确,病因复杂^[47],寄生虫(如滴虫)、病毒、支原体、衣原体感染等也可以引起前列腺炎,前列腺经常反复性充血,也容易诱发CNP。

疼痛症状主要表现为以前列腺为中心辐射周围组织的疼痛,常见于阴囊、睾丸、小腹、会阴、腰骶、股内侧等部位,可伴坠胀或不适感。排尿异常表现为尿频、尿急、尿痛、尿等待、尿道口异常分泌物(滴白)等。由于病情复杂、缠绵难愈、容易复发^[48],患者普遍存在焦虑、抑郁、失眠、记忆力下降等精神心理障碍,部分患者合并有性功能障碍,出现阳痿、早泄、遗精等,严重影响患者身心健康和生活质量。

2) 治疗现状:CNP目前缺乏特异性治疗方法,中医药治疗能够缓解疼痛,改善排尿症状^[49]。但使用中医外治及理疗等方法的患者依从性较差^[50],而已上市中成药用药周期较长、效果欠佳、病情容易复发,药物疗效仍有待提高,且较少兼顾治疗心理及性功能方面的问题。

2 临床需求及与之匹配的中药研发临床定位

1) 缓解患者前列腺周围或盆底区域疼痛:对于前列腺周围或盆底区域的疼痛、坠胀或不适者,缓解疼痛、改善症状;

2) 改善患者精神心理症状:本病病情复杂且反复发作,对伴有焦虑、抑郁、失眠、记忆力下降等精神心理障碍者,改善精神心理状态;

3) 改善性功能障碍:对于出现阳痿、早泄、遗精等症状的患者,改善性功能;

4) 提高患者生存质量:由于病情复杂缠绵、容易复发,严重影响身心健康和生活质量者,提高生存质量。

疾病9:子宫内异位症

1 流行病学资料

1) 疾病状况:子宫内异位症(endometriosis, EMs)是一种慢性炎症性、激素依赖性疾病,其主要特征为有生长能力的子宫内膜结构(腺体和间质)出现在子宫腔被覆内膜和宫体肌层之外的其他位置,临床以疼痛、不孕、结节或包块为主要表现^[51]。疼痛主要表现为进行性加重的痛经、慢性盆腔痛、性交痛,还可出现与月经周期相关的胃肠道症状如排便痛、泌尿系统症状如尿痛、阴道后穹隆或阴道直肠隔痛性结节。EMs发病机制尚不明确,目前认为与性激素、免疫、炎症、遗传等因素有关。

EMs是妇科常见病,好发于育龄期女性,育龄期女性患病率约为10%;20%~50%的不孕症女性合并EMs,71%~87%的慢性盆腔疼痛女性患有EMs^[52]。本病虽为良性疾病,但具有复发性高、侵袭性强的临床特征。EMs是终身性疾病,需要长期用药与管理^[53],属于典型的高社会负担慢性疾病。

2) 治疗现状:EMs难以治愈,临床治疗以减小和消除病灶、减轻和消除疼痛、改善和保护生育、减少和避免复发为治疗目标。治疗方法主要包括手术治疗和药物治疗,治疗方案因病情的轻重、患者的年龄和生育情况而有所不同。手术的目的是尽可能切除病灶,使解剖结构正常化,消除可能导致盆腔环境恶化的病变。但是,手术不可避免会影响卵巢功能、引起盆腔粘连,且手术仍难以完全清除病灶,此外腹腔镜下病灶切除术(保守性手术)术后复发是妇科领域至今没有解决的难题^[54]。

目前EMs主要的治疗药物包括NSAID,孕激素类、复方口服避孕药(COC),促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)等,但均存在一定的不足^[55]。如NSAID能缓解疼痛症状,起效快但不能延缓EMs

的进展,且有胃肠道反应;激素类药物虽能延缓疾病进展,但治疗疾病的同时会抑制排卵,无法满足患者的生育需求,还可引起阴道不规则出血、肝功能异常;COC 对于 40 岁以上或有高血压等高危因素患者具有血栓风险;GnRH-a 易造成低雌激素血症引起围绝经期症状,如潮热、阴道干燥、性欲下降、失眠及抑郁等,长期应用则有骨质丢失的可能。目前渐进性加重的盆腔疼痛、复发的盆腔包块、不孕及频繁发生的药物副作用仍是客观存在的治疗困境。已上市中成药具有缓解疼痛、缩减包块、保护生育功能等功效,但药物疗效仍有待提高,副作用亦有待优化^[56]。

2 临床需求及与之匹配的中药研发临床定位

1) 减轻和消除患者相关疼痛:对于以痛经、慢性盆腔痛、性交痛、排便痛、尿痛、阴道后穹隆或阴道直肠隔痛性结节等症状、体征为主要临床表现的患者,减轻和消除疼痛;

2) 用药期间保护有生育需求患者的卵巢功能:对于合并不孕症或有生育需求的患者,用药期间改善卵巢功能;

3) 降低 EMs 患者保守性手术后复发率、延缓复发:针对保守性手术后复发率高的患者,减少和避免复发;

4) 消除病灶:对于以盆腔结节或包块为主要临床表现的患者,减小和消除病灶;

5) 改善患者生存质量或心理障碍:本病目前无法治愈,疼痛、不孕、包块等长期存在,随病情发展严重影响患者的生活质量及身心健康,改善患者生存质量及克服心理障碍;

6) 减少治疗本病常用的具有明显副作用的化学药用量及不良反应:对于治疗本病常用的化学药,减少药物用量并减少或避免药物不良反应,如阴道不规则出血、低雌激素血症引起的围绝经期症状、血栓风险、胃肠道反应、肝功能异常等。

疾病 10: 腺样体肥大

1 流行病学资料

1) 疾病状况:腺样体又称咽扁桃体,属于淋巴组织,受到外界抗原的刺激会引发免疫反应,引起局部充血和水肿,从而使腺样体在体积和外观上显著增大^[57]。因反复炎症刺激而发生病理性增生、肥大,并引起相应的症状者称为腺样体肥大(adenoid hypertrophy, AH)^[58]。AH 常见原因是鼻咽部及其邻近器官和组织的炎症,如急慢性鼻咽炎、鼻炎、

咽炎等,且多与慢性扁桃体炎、扁桃体肥大同时存在,临床症状主要包括鼻塞、打鼾、张口呼吸、流涕、咳嗽,伴随症状包括咳痰、清嗓、咽痛、尿床、耳闷等,夜间加重。

腺样体在正常生理情况下 2 岁开始发育,在 6~7 岁发育为最大,10 岁之后逐渐萎缩,故 AH 常见于 3~5 岁儿童,成年人少见。AH 是儿童常见疾病,好发于寒冷、潮湿的地区,近年来 AH 发病率逐渐上升,如国外一项荟萃分析指出本病在儿童和青少年中的发病率高达 34.46%^[59]。由于常继发中耳炎、反复上呼吸道感染、儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、哮喘等相关疾病^[60],且长期张口呼吸会影响颌骨的发育,形成腺样体面容,长期上呼吸道阻塞导致的缺氧还会影响患儿的认知能力、生长发育,对患儿的生活学习均产生较大影响。

2) 治疗现状:AH 临床治疗以腺样体切除术为主,但存在术后出血等不良反应,且术后发生下呼吸道感染的可能性增加,手术切除程度亦尚未有明确共识,不易被患儿家属接受。AH 目前尚无特异性治疗药物,对症治疗药物主要包括激素和白三烯受体拮抗剂两大类,鼻喷激素能够减少鼻塞、打喷嚏、流鼻涕等症状,白三烯受体拮抗剂可降低气道反应性、缓解鼻塞症状、改善肺功能和上呼吸道通气情况,但长期效果不理想,且存在不良反应,患儿及家长依从性受限。

2 临床需求及与之匹配的中药研发临床定位

1) 缩小患儿病理性增生的腺样体:对于不接受腺样体切除术患儿,缩小病理性增生的腺样体、避免手术治疗;

2) 减少激素和白三烯受体拮抗剂用药频次及药量,减少不良反应:对于长期使用鼻用激素和白三烯受体拮抗剂口服治疗的患儿,减少药物使用的频次、用量,减少不良反应;

3) 改善鼻塞、打鼾、张口呼吸、流涕、咳嗽等临床症状、体征,改善患儿生存质量:对于影响患儿生活质量的多种临床症状及继发阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等,改善临床症状、体征,提高患儿生存质量。

致谢

感谢中华中医药学会肿瘤分会、中华中医药学会心血管病分会、中华中医药学会脾胃病分会、中华中医药学会儿科分会、中华中医药学会风湿病分会、中华中医药学会皮肤科分会、中华中医药学会男科分会、中华中医药学会妇科分会、中华中医药学会肾病分会、中华中医药学会肺系病分会对本项工作的协助。

参考文献

- [1] International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data: cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020 [EB/OL]. (2020-12-16) [2023-12-07]. <https://www.iarc.fr/fr/news-events/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-19-3-million-new-cases-and-10-0-million-cancer-deaths-in-2020>.
- [2] 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 等. 2016 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(3): 212-220.
- [3] 陈曦, 杨晓明, 黄弦歌, 等. 非小细胞肺癌免疫治疗进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(6): 555-560.
- [4] 李冰雪, 袁嘉萌, 郑佳彬, 等. 生白口服液防治化疗后白细胞减少症研究概况[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1455-1458.
- [5] 梁智勇, 王文泽, 高洁, 等. 康莱特注射液合并健择对移植于裸鼠的人胰腺癌的疗效初步研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(3): 177-180.
- [6] 张殿宝, 郭艳珍, 张宪芬. 贞芪扶正颗粒治疗大肠癌术后癌因性疲乏临床研究[J]. 中医学报, 2017, 32(4): 513-516.
- [7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [8] MCDONAGH TA, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [9] GROENEWEGER A, RUTTEN FH, MOSTERD A, et al. Epidemiology of heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(8): 1342-1356.
- [10] YANCY CW. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(16): e147-e239.
- [11] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 166-174.
- [12] MARET-OUDA J, MARKAR SR, LAGERGREN J. Gastroesophageal reflux disease: a review [J]. JAMA, 2020, 324(24): 2536-2547.
- [13] IWAKIRI K, FUJIWARA Y, MANABE N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021 [J]. J Gastroenterol, 2022, 57(4): 267-285.
- [14] 中国医疗保健国际交流促进会胃食管反流多学科分会. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识 [J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2020, 7(1): 1-28.
- [15] VAEZI MF, KATZKA D, ZERBIB F. Extraesophageal symptoms and diseases attributed to GERD: where is the pendulum swinging now? [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(7): 1018-1029.
- [16] DELSHAD SD, ALMARIO CV, CHEY WD, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and proton pump inhibitor-refractory symptoms [J]. Gastroenterology, 2020, 158(5): 1250-1261.
- [17] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南 (2016) [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10): 729-734.
- [18] FILLER G, YOUNG E, GEIER P, et al. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? [J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(6): 1107-1113.
- [19] EDDY AA, SYMONS JM. Nephrotic syndrome in childhood [J]. Lancet, 2003, 362(9384): 629-639.
- [20] CHANCHLANI R, PAREKH RS. Ethnic differences in childhood nephrotic syndrome [J]. Front Pediatr, 2016, 4: 39. doi: 10.3389/fped.2016.00039.
- [21] 全国儿童常见肾脏病诊治现状调研工作组. 我国儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊疗现状的多中心研究 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(3): 194-200.
- [22] DOWERAH P, GOGOI A, SHIRA CD, et al. A study of dyslipidemia and its clinical implications in childhood nephrotic syndrome [J]. Cureus, 2023, 15(10): e47434.
- [23] SMOLEN JS, ALETAHA D, MCINNIS IB. Rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2023-2038.
- [24] FIGUS FA, PIGA M, AZZOLIN I, et al. Rheumatoid arthritis: extra-articular manifestations and comorbidities [J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(4): 102776.
- [25] NIU Q, GAO J, WANG L, et al. Regulation of differentiation and generation of osteoclasts in rheumatoid arthritis [J]. Front Immunol, 2022, 13(13): 1034050.
- [26] XIE W, YANG X, ZHANG Z. The plight and light of treating rheumatoid arthritis in China [J]. Lancet Rheumatol, 2019, 1(2): E81-E82.
- [27] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗类风湿关节炎临床应用指南 (2022 年) [J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(3): 261-273.
- [28] SMOLEN JS, LANDEWÉ RBM, BERGSTRÄ SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update [J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(1): 3-18.
- [29] 中华中医药学会风湿病分会. 中国类风湿关节炎患者报告的临床结局量表专家共识 [J]. 中医杂志, 2018, 59(10): 897-900.
- [30] SEPRIANO A, KERSCHBAUMER A, BERGSTRÄ SA, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(1): 107-118.

- [31]中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2): 81-88.
- [32]GUO Y, ZHANG H, LIU Q, et al. Phenotypic analysis of atopic dermatitis in children aged 1-12 months: elaboration of novel diagnostic criteria for infants in China and estimation of prevalence[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019, 33(8): 1569-1576.
- [33]DONG WL, AN J, YU M, et al. The prevalence and year lived with disability of atopic dermatitis in China: Findings from the global burden of disease study 2019[J]. World Allergy Organ J, 2021, 14(11): 100604.
- [34]中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 特应性皮炎的全程管理共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2023, 56(1): 5-15.
- [35]MUZUMDAR S, SKUDALSKI L, SHARP K, et al. Dupilumab facial redness/dupilumab facial dermatitis: a guide for clinicians [J]. Amer J Clin Dermatol, 2022, 23(1): 61-67.
- [36]REICH K, THYSEN JP, BLAUVELT A, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial [J]. Lancet, 2022, 400(10348): 273-282.
- [37]崔晗, 迟慧彦, 余远遥, 等. 中药养血润燥法治疗特应性皮炎的 Meta 分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(2): 249-255.
- [38]LEE JJ, PARK YJ, PARK M, et al. Longitudinal analysis of symptom-based clustering in patients with primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort study with a 5-year follow-up period [J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 394.
- [39]VERSTAPPEN GM, PRINGLE S, BOOTSMA H, et al. Epithelial-immune cell interplay in primary Sjögren syndrome salivary gland pathogenesis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(6): 333-348.
- [40]张文, 厉小梅, 徐东, 等. 原发性干燥综合征诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(4): 269-270, 276.
- [41]赵瑾, 石磊. 原发性干燥综合征相关淋巴瘤预测因素研究进展[J]. 中国医刊, 2023, 58(4): 378-381.
- [42]MARIETTE X, CRISWELL LA. Primary Sjögren's syndrome [J]. N Engl J Med, 2018, 378(10): 931-939.
- [43]VIVINO FB, AL-HASHIMI I, KHAN Z, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial [J]. Arch Intern Med, 1999, 159(2): 174-181.
- [44]GOTTENBERG JE, RAVAUD P, PUÉCHAL X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial [J]. JAMA, 2014, 312(3): 249-258.
- [45]米华, 陈凯, 莫曾南. 中国慢性前列腺炎的流行病学特征[J]. 中华男科学杂志, 2012, 18(7): 579-582.
- [46]李曰庆, 李海松. 新编实用中医男科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 287.
- [47]中国中西医结合学会男科专业委员会. 慢性前列腺炎中西医结合诊疗指南[J]. 中国男科学杂志, 2023, 37(1): 3-17.
- [48]北京中医药学会男科疾病专家共识组. 慢性前列腺炎中西医结合药物治疗专家共识[J]. 中国男科学杂志, 2021, 35(4): 55-58.
- [49]孙自学, 李鹏超. 中医药治疗慢性前列腺炎的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(12): 5502-5504.
- [50]刘帅, 宋涛涛, 张予东, 等. 中医外治法治疗慢性前列腺炎临床研究进展[J]. 河北中医, 2019, 41(9): 1437-1440.
- [51]中国医师协会妇产科医师分会, 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(12): 812-824.
- [52]孙金莉, 陈琼华. 子宫内膜异位症生育力保护临床策略的思考[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(11): 1088-1092.
- [53]HORNE AW, SAUNDERS PTK. SnapShot: endometriosis [J]. Cell, 2019, 179(7): 1677-1677.
- [54]彭超, 周应芳. 复发性卵巢子宫内膜异位症的管理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(5): 491-495.
- [55]彭超, 周应芳. 药物治疗在子宫内膜异位症长期管理中的应用和选择[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(3): 303-308.
- [56]中华中医药学会. 子宫内膜异位症中西医结合诊疗指南[EB/OL]. (2023-01-08) [2023-12-06]. <https://www.cacm.org.cn/2023/01/18/21552/>. 23.
- [57]世界中医药学会联合会睡眠医学技术标准审定委员会, 儿童睡眠呼吸障碍工作委员会. 儿童腺样体肥大引发睡眠呼吸障碍的中医诊疗专家共识[J]. 世界睡眠医学杂志, 2014, 1(6): 316-320, 313.
- [58]张亚梅, 张天宇. 实用小儿耳鼻喉科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 312.
- [59]PEREIRA L, MONYROR J, ALMEIDA FT, et al. Prevalence of adenoid hypertrophy: a systematic review and meta-analysis [J]. Sleep Med Rev, 2018, 38: 101-112. doi: 10.1016/j.smrv.2017.06.001.
- [60]米晓琳, 曹志伟, 王萌, 等. 儿童扁桃体腺样体肥大与哮喘的关系及扁桃体腺样体切除术后哮喘变化分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(8): 760-764. (收稿日期: 2023-12-07; 修回日期: 2023-12-16)

[编辑: 崔京艳]