

通络明目胶囊治疗糖尿病视网膜病变血瘀络阻、气阴两虚证 随机、双盲、多中心Ⅲ期临床试验

任君霞^{1,2}, 王永争¹, 刘晓飞¹, 孙利¹, 杨立波¹, 吴烈³, 连凤梅³,
韦企平⁴, 魏丽娟⁵, 喻京生⁶, 韩建科^{1,2*}

- (1. 石家庄以岭药业股份有限公司, 络病理论创新转化全国重点实验室, 石家庄 050035;
2. 河北以岭医院, 国家中医药管理局 中医络病学高水平中医药重点学科, 石家庄 050091;
3. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 4. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078;
5. 长春中医药大学附属医院, 长春 130021; 6. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007)

【摘要】 目的:评价通络明目胶囊治疗糖尿病视网膜病变血瘀络阻、气阴两虚证的临床有效性和安全性。**方法:**采用区组随机、双盲、阳性对照、多中心临床试验设计方法。共纳入4家试验中心416例糖尿病视网膜病变血瘀络阻、气阴两虚证患者(观察组-对照组数量比为3:1)。在规范降糖治疗基础上,观察组服用通络明目胶囊(4粒/次,3次/d)+羟苯磺酸钙胶囊模拟剂(2粒/次,3次/d),对照组服用羟苯磺酸钙胶囊(2粒/次,3次/d)+通络明目胶囊模拟剂(4粒/次,3次/d)。疗程为12周。通过比较两组患者治疗前后糖尿病视网膜病变综合疗效、中医证候积分、矫正视力、眼底改变、眼底荧光血管造影等疗效指标评价通络明目胶囊疗效。同时进行一般检查、实验室检查和不良事件评价药物的安全性。**结果:**观察组和对照组患者基线人口学资料和疾病特征差异无统计学意义,均衡可比。治疗12周后,观察组糖尿病视网膜病变综合疗效总有效率(61.0%,189/310)优于对照组(44.1%,45/102),差异具有统计学意义($\chi^2=8.880, P<0.01$)。观察组中医证候总有效率(88.4%,259/293)优于对照组(69.9%,65/93),差异具有统计学意义($\chi^2=17.927, P<0.01$)。与对照组治疗后比较,观察组患者中医证候单项症状“目睛干涩($\chi^2=8.305$)、面色晦暗($\chi^2=4.053$)、倦怠乏力($\chi^2=10.267$)、气短懒言($\chi^2=8.494$)、大便干结($\chi^2=8.657$)”消失率均明显增高,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。在改善矫正视力($\chi^2=8.382$)、眼底改变($\chi^2=6.026$)方面,观察组显效+有效率均优于对照组($P<0.05$)。试验期间观察组与对照组的不良事件发生率分别为1.3%和2.9%,两组间比较差异无统计学意义,两组均无严重不良事件及导致退出的不良事件发生。**结论:**通络明目胶囊可以提高糖尿病视网膜病变综合疗效,改善中医证候疗效、视力、眼底改变和眼底荧光血管造影,且安全性良好,可以为糖尿病视网膜病变患者提供一种新的替代治疗药物。

【关键词】 通络明目胶囊; 糖尿病视网膜病变; 随机双盲; 多中心; 临床试验

【中图分类号】 R2-0; R22; R242; R2-031; R259; R587.2; R774.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903 (2024)07-0170-09

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20240895

【网络出版地址】 <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231124.1805.001>

【网络出版日期】 2023-11-27 21:32:52

Treatment of Diabetic Retinopathy with Blood Stasis, Collateral Obstruction, and Qi and Yin Deficiency Syndrome with Tongluo Mingmu Capsules: A Randomized, Double-blind, and Multi-center Phase Ⅲ Clinical Trial

REN Junxia^{1,2}, WANG Yongzheng¹, LIU Xiaofei¹, SUN Li¹, YANG Libo¹, WU Lie³,
LIAN Fengmei³, WEI Qiping⁴, WEI Lijuan⁵, YU Jingsheng⁶, HAN Jianke^{1,2*}

(1. National Key Laboratory of Collaterals Theory Innovation and Transformation,

【收稿日期】 2023-11-03

【基金项目】 河北省省级科技计划资助项目(21282501Z);石家庄市科技计划项目(236200247);石家庄市技术创新中心绩效后补助项目(237790639A);河北省中医药管理局科研计划项目(2023391);石家庄市科技计划项目(236200247A)

【第一作者】 任君霞,主治医师,从事新药临床研究,E-mail:renjunxia@yiling.cn

【通信作者】 *韩建科,硕士,从事新药临床研究,E-mail:hanjianke@yiling.cn

Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co. Ltd. , Shijiazhuang 050035, China;

2. High-Level Key Discipline of Traditional Chinese Medicine (TCM) of State Administration of TCM
Chinese Collaterals, Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang 050091, China;

3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

4. Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078; China;

5. Affiliated Hospital of Changchun University of TCM Changchun 130021, China;

6. The First Affiliated Hospital of Hunan University of TCM, Changsha 410007, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy and safety of Tongluo Mingmu capsules in the treatment of diabetic retinopathy with blood stasis, collateral obstruction, and Qi and Yin deficiency syndrome. **Method:** A randomized, double-blind, positive-control, and multi-center clinical trial design method was used. 416 patients with diabetic retinopathy with blood stasis, collateral obstruction, and Qi and Yin deficiency syndrome in four test centers were included (the ratio of the treatment group to the control group was 3:1). On the basis of standardized hypoglycemic treatment, the treatment group was given both four Tongluo Mingmu capsules and two Calcium Dobesilate capsule agents three times a day, while the control group were given both two Calcium Dobesilate capsules and four Tongluo Mingmu capsule agents three times a day. The course of treatment was 12 weeks. The curative effect of Tongluo Mingmu capsules was evaluated by comparing the comprehensive curative effect of diabetic retinopathy, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, corrected visual acuity, fundus changes, fundus fluorescence angiography, and other curative effect indexes before and after treatment in the two groups. At the same time, general examination, laboratory examination, and adverse events were performed to evaluate the safety of the drug. **Result:** The baseline demographic data and disease characteristics of the treatment group and the control group were balanced and comparable, with the difference not statistically significant. After 12 weeks of treatment, the total effective rate of the comprehensive curative effect of diabetic retinopathy in the treatment group (61.0%, 189/310) was better than that in the control group (44.1%, 45/102), and the difference was statistically significant ($\chi^2=8.880$, $P<0.01$). The total effective rate of TCM syndromes in the treatment group (88.4%, 259/293) was better than that in the control group (69.9%, 65/93), and the difference was statistically significant ($\chi^2=17.927$, $P<0.01$). The disappearance rate of dry eyes ($\chi^2=8.305$), dull complexion ($\chi^2=4.053$), lassitude ($\chi^2=10.267$), shortness of breath ($\chi^2=8.494$), and dry stool ($\chi^2=8.657$) in the treatment group was higher than that in the control group, and the difference between the groups was statistically significant ($P<0.05$, $P<0.01$). In terms of improving corrected visual acuity ($\chi^2=8.382$), fundus changes ($\chi^2=6.026$), the treatment group was significantly better than the control group ($P<0.05$). During the trial, the incidence of adverse events in the treatment group and the control group was 1.3% and 2.9%, respectively. There was no significant difference between the two groups. In addition, there were no serious adverse events and adverse events leading to withdrawal in both groups. **Conclusion:** Tongluo Mingmu capsules can improve the comprehensive curative effect of diabetic retinopathy and enhance the efficacy of TCM syndromes, visual acuity, fundus changes, and fundus fluorescein angiography, with great safety. Therefore, it can provide a new alternative therapeutic drug for patients with diabetic retinopathy.

[Keywords] Tongluo Mingmu capsules; diabetic retinopathy; randomized and double-blind; multi-center; clinical trials

糖尿病视网膜病变(DR)是成人致盲的首位原因。2021年国际糖尿病联盟统计,我国糖尿病人群数量居世界第一,患者数量超过1.4亿,是全球糖尿病患者人数最多的国家^[1]。研究表明,大约每3名

糖尿病患者中就有1名DR患者^[2]。作为糖尿病的主要微血管并发症,DR所导致的盲和低视力已成为重大公共卫生问题。被世界卫生组织界定为继白内障后第二大防盲重点眼病^[3]。DR分为非增殖

型糖尿病视网膜病变(NPDR)和增殖型糖尿病视网膜病变(PDR),两期均可发生糖尿病黄斑水肿(DME)。目前,DR不能彻底被治愈,只能在健康教育及药物干预的基础上,根据患者疾病的严重程度,选择合适的治疗方式,以延缓DR的发展,改善患者后期生活质量。目前西医治疗手段有限,主要是药物治疗、视网膜激光光凝术、注射抗血管内皮生长因子(VEGF)药物以及玻璃体切割术等,但激光治疗、局部注射和手术治疗等均存在一定的治疗风险^[4-5]。通过中医辨证论治治疗DR越来越被重视,且中医疗法的安全性高,可以延缓病情发展,提高视力,改善预后。已有研究资料显示中药治疗对DR,特别是NPDR和DME具有一定的作用或独特优势^[6-8]。

DR属于中医“消渴目病”“消渴内障”范畴,中医络病理论指导DR疾病防治,提出气络气化功能异常导致目络微循环障碍,孙络瘀阻、滋生、出血等病理改变,而“孙络-微血管”病变又会加重气化失司,目络功能障碍,目不能视,恶性循环,据此提出气阴两虚是基本病机,血瘀络阻是病机关键且贯穿始终,确立“化瘀通络、益气养阴、止血明目”治法,拟定通络明目胶囊(曾用名:芪黄明目胶囊)组方用于DR的治疗。为了充分评估确证通络明目胶囊治疗DR的疗效和安全性,开展通络明目胶囊治疗DR(血瘀络阻、气阴两虚证)的Ⅲ期临床研究。Ⅲ期临床试验以中国中医科学院广安门医院为组长单位,共有4家临床研究机构参与研究,临床试验方案制订了公认的疾病诊断标准、中医辨证标准、受试者的纳入排除剔除标准、疾病疗效判定标准和安全性的观察指标,方案制订符合相关技术规范要求,且对整个试验的过程制定了严格的质量控制与保证措施和实验室的质控措施。

1 资料与方法

1.1 试验设计 本研究采用区组随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心试验设计,采用分层区组随机化方法,按中心进行分层,选取合适段长,按3:1比例分为观察组及阳性对照组。药品编盲由统计单位完成,按照双盲双模拟临床试验规范化操作步骤,对试验药和对照药进行重新包装和分配,药品包装具有统一标签,使模拟剂与原药外观一致。每位受试者每次发放4周的药量,内含药品依据药物编号分为(试验药+模拟对照药)和(模拟试验药+对照药)。盲底一式两份,分别单独密封,存放于组长单位药物临床研究机构办公室和申办单位。病

例收集结束,建立数据库并锁定数据后进行揭盲,明确各编号对应的处理组并进行统计分析。紧急揭盲规定:出现严重不良事件、或死亡、或需紧急抢救时,由分中心的研究者决定是否需拆开应急信件,并通知监查员及主要研究者。研究由4家临床试验机构[中国中医科学院广安门医院(01中心)、北京中医药大学东方医院(02中心)、长春中医药大学附属医院(03中心)、湖南中医药大学第一附属医院(04中心)]共同完成。疗程12周。根据Ⅱ期临床试验结果,以符合方案集人群中主要疗效指标(糖尿病视网膜病变综合疗效)的统计学优效性检验进行统计学计算,假设观察组总有效率为62.8%,对照组总有效率为46.3%,取 $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$,观察组:对照组=3:1,计算结果观察组282例,对照组94例,总样本量为376例。考虑不超过10%的脱落率,最终估算样本的含量为416例,观察组312例,对照组104例。本研究经临床观察组长单位01中心中国中医科学院广安门医院医学伦理委员会的审查和同意,并获得了同意的书面文件(伦理批号200503113A01),受试者知情同意并自愿签订知情同意书。

1.2 一般资料 本研究共纳入DR(血瘀络阻、气阴两虚证)受试者416例(观察组与对照组分别为312例和104例),完成试验386例(观察组与对照组分别为293例和93例),脱落30例(7.2%),观察组和对照组分别为19例(6.1%)和11例(10.6%)。按照方案规定的数据集划分标准,纳入全分析集(FAS)412例(99.0%),观察组与对照组分别为310例(99.4%)与102例(98.1%);纳入符合方案集(PPS)327例(78.6%),观察组与对照组分别为251例(80.4%)与76例(73.1%),纳入安全性分析集(SS)412例(99.0%),观察组与对照组分别为310例(99.4%)与102例(98.1%)。观察组共纳入男性129例(41.6%),年龄(58.2 ± 7.6)岁,糖尿病病程(10.4 ± 5.7)年,DR病程(2.4 ± 2.6)年;对照组共纳入男性40例(39.2%),年龄(59.4 ± 8.0)岁,糖尿病病程(10.9 ± 6.3)年,DR病程(2.4 ± 2.1)年。两组的性别、年龄、婚姻、民族、身高、体质量、体质量指数等人口学资料和基线糖尿病病程、DR病程等疾病特征组间均衡,具有可比性。

1.3 诊断标准

1.3.1 DR诊断标准^[9] (1)采用1999年世界卫生组织(WHO)专家咨询报告诊断标准中建议的糖尿病诊断及分型(世界卫生组织非传染性疾病监测部,日内瓦会议),采用静脉血浆真糖法,凡符合下

列条件之一者可诊断为糖尿病。①具有糖尿病症状,空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol·L⁻¹(126 mg·dL⁻¹);具有糖尿病症状,任何时候血糖≥11.1 mmol·L⁻¹(200 mg·dL⁻¹),或口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h血糖≥11.1 mmol·L⁻¹(200 mg·dL⁻¹);②无糖尿病症状:除空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol·L⁻¹或OGTT 2 h血糖≥11.1 mmol·L⁻¹(或任何时候血糖≥11.1 mmol·L⁻¹)外,还需1次空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol·L⁻¹或OGTT 2 h血糖≥11.1 mmol·L⁻¹。(2)糖尿病患者眼底又出现视网膜微血管瘤、出血、硬性渗出、软性渗出、视网膜内微血管异常(IRMA)、视网膜新生血管等。

1.3.2 DR分期和病变程度分级标准 根据国外分期(1981年Aielloreswv分期)分为非增殖期、增殖前期、增殖期。①非增殖期(又称单纯型、背景型):其特征为局部视网膜毛细血管闭塞,血管渗透性增强,表现为微血管瘤,点状出血,硬性渗出和视网膜水肿。②增殖前期:特征为广泛毛细血管闭塞。棉絮样斑、斑状出血、广泛微血管异常、静脉呈串珠状。约有50%的病人进入增殖期。③增殖期:视网膜产生新生血管和纤维增殖,收缩牵拉视网膜脱离。参照国际临床DR严重程度分级标准^[10],视网膜微血管病变程度分级标准分为0级(无明显DR),1级(轻度非增生性DR),2级(中度非增生性DR),3级(重度非增生性DR),4级(增生性DR)。黄斑水肿(DME)严重程度分级标准分为:无黄斑水肿,轻度黄斑水肿,中度黄斑水肿,重度黄斑水肿。

1.3.3 血瘀络阻、气阴两虚证中医辨证标准 参照中国医药科技出版社《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[11]中“中药新药治疗DR的临床研究指导原则”制订。主证:视物昏花、目睛干涩。次证:面色晦暗、肢体麻木、倦怠乏力、气短懒言、五心烦热、口干咽燥、大便干结。舌脉:舌质淡,或舌暗红少津,或有瘀斑瘀点,脉细,或脉细数,或脉涩。具备上述主证并同时具备次证2项以上,参考舌脉即可诊断血瘀络阻、气阴两虚证。

1.4 受试人群

1.4.1 纳入标准 ①符合2型糖尿病及DR诊断;②DR非增殖期及增殖前期;③符合中医血瘀络阻、气阴两虚证者;④年龄30~70岁;⑤患者知情并签署知情同意书;⑥育龄期妇女必须有有效的避孕措施。

1.4.2 排除标准 ①高血糖未有效控制者(空腹血糖>7.8 mmol·L⁻¹);②糖化血红蛋白Alc(HbAlc)>

10%的持续性高血糖的患者;③视网膜光凝术后患者;④有其他眼病合并者(如青光眼、明显影响眼底检查的白内障、非糖尿病性视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜脱离、视神经疾病及高度近视眼有眼底病变者等);⑤合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,血清转氨酶>正常值的1.5倍,精神病患者;⑥糖尿病肾病发生肾衰(氮质血症期、尿毒症期);⑦妊娠、准备妊娠或哺乳期妇女,或有药物过敏史者;⑧近1个月内参加其他药物临床试验者。

1.5 干预方法 观察组给予通络明目胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司,批号060801),4粒/次,3次/d,羟苯磺酸钙胶囊模拟剂(石家庄以岭药业股份有限公司,批号060801),2粒/次,3次/d;对照组给予羟苯磺酸钙胶囊(宁夏康亚药业有限公司,批号分别为1060702、1080103),2粒/次,3次/d。通络明目胶囊模拟剂(石家庄以岭药业股份有限公司,批号060801),4粒/次,3次/d。用药疗程为12周。在观察期间均需规范糖尿病治疗,保持空腹血糖≤7.8 mmol·L⁻¹,如上述指标超标,需尽快查找、排除诱发因素后,调整或加用降糖西药至达标。试验期间禁用一切与试验药物效用相同的中西药品。

1.6 观察指标及评价标准

1.6.1 DR综合疗效有效率 DR综合疗效根据视力、眼底改变、眼底荧光造影改变综合分析评估有效率,总有效率=(疗效为显效+有效的例数)/评价总例数×100%。

疗效判定标准。DR综合疗效评定标准为显效:(1)视力进步≥4排,或视力≥1.0(注:入选时视力及试验结束时视力均≥1.0时,可视为达到显效标准);(2)眼底改变显示①视网膜微血管病变程度及黄斑水肿程度均减轻1分;或②视网膜微血管病变程度或黄斑水肿程度减轻2分以上或至0分,另一项未见加重者;(3)眼底荧光血管造影显示视网膜总循环时间缩短、视网膜毛细血管无灌注区缩小、血管渗漏减轻,其变化程度≥20%。改变有1项以上指标达到要求,另2项未见加重者。有效:(1)视力进步≥2排;(2)眼底改变显示视网膜微血管病变程度或黄斑水肿程度减轻1分,2项中有1项达到要求,另一项未见加重者;(3)眼底荧光血管造影显示视网膜总循环时间缩短、视网膜毛细血管无灌注区缩小、血管渗漏减轻,其变化程度≥10%。改变有1项以上指标达到要求,另2项未见加重者。稳定:未达到显效、有效、恶化标准者。恶化:(1)视力退步2排以上;(2)眼底改变(视网膜微血管病变程度

或黄斑水肿程度)加重1分以上,或视网膜出现新生血管等增殖性改变;(3)眼底荧光血管造影显示视网膜总循环时间延长、视网膜毛细血管无灌注区扩大,血管渗漏增加,其变化程度 $\geq 10\%$,改变有1项以上指标达到要求。次要指标中矫正视力、眼底改变、眼底荧光血管造影疗效评价标准均参考综合疗效评价中相应有效性评价标准。研究过程中,视力检查采用国际标准视力表(1分制),不及0.1者,每进0.02计为一排;眼底改变指标(视网膜微血管病变及黄斑水肿)以散瞳后眼底镜检查所观察的最大范围评价为主,结合彩色眼底照片或眼底荧光血管造影进行综合判定;采用眼底荧光血管造影显示:(1)视网膜总循环时间(s),应记录从动脉开始显影时间始至静脉完全显影时间止这段时间(包括动脉期、毛细血管期、静脉期);(2)视网膜毛细血管无灌注区,部位、范围(折合成视盘直径(PD)面积进行评价,尽量精确至1/10 PD面积);(3)血管渗漏范围,部位、范围(折合成PD面积进行评价,尽量精确至1/10 PD面积)。

观察眼的选择:凡单眼符合入选标准即可作为观察对象,如果双眼均符合入选标准需要分别记录,最终以右眼作为疗效评价眼。

1.6.2 中医证候疗效 参照中药新药治疗DR的临床研究指导原则,根据血瘀络阻、气阴两虚证不同症状严重程度进行赋分,主证按照0、2、4、6赋分,次证按照0、1、2、3赋分。(1)视物昏花:0分,无症状;2分,眼前有小黑影,无视物模糊或变形;4分,眼前有多个小黑影或轻度视物模糊或变形;6分,眼前有大块黑影或严重视物模糊或变形。(2)目睛干涩:0分,无症状;2分,偶见目睛干涩;4分,明显目睛干涩,时常发作;6分,目睛干涩难忍,不停发作。(3)面色晦暗:0分,无症状;1分,面色暗黄而少光泽;2分,面色暗黄而无光泽;3分,面色暗黑而无光泽。(4)肢体麻木:0分,无症状;1分,麻木偶发;2分,时轻时重,麻木明显;3分,持续出现,顽麻不仁。(5)倦怠乏力:0分,无症状;1分,精神不振,可坚持体力劳动;2分,精神疲乏,勉强坚持日常活动;3分,精神极度疲乏,不能坚持日常活动。(6)气短懒言:0分,无症状;1分,活动后气短懒言;2分,安静时时有气短懒言;3分,安静时持续气短懒言。(7)五心烦热:0分,无症状;1分,晚间手足心发热,偶有心烦;2分,手足心灼热,时有心烦;3分,手足心发烫,欲持冷物,终日心烦不宁。(8)口干咽燥:0分,无症状;1分,咽微干,稍饮水即可缓解;2分,咽干燥少津,饮水能解;

3分,咽干燥难忍,饮水也难缓解。(9)大便干结:0分,无症状;1分,大便偏硬,每日1次;2分,大便硬结,2~3 d 1次;3分,大便干结难行,4 d以上1次。根据积分法判定中医证候疗效:临床痊愈,减分率 $\geq 95\%$;显效,70% $\leq$ 减分率 $< 95\%$;有效,30% $\leq$ 减分率 $< 70\%$;无效,减分率 $< 30\%$ 。减分率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ (尼莫地平法)。中医单项消失率=症状消失例数/基线症状评分大于0分的例数。

1.6.3 安全性评价指标 治疗前后观察受试者生命体征(如体温、血压、呼吸、心率等)。在基线和试验终点均测量心电图和理化指标(血常规、尿常规、便常规、肝功能、肾功能)。对实验室检查治疗前正常治疗后异常或治疗前异常治疗后异常加重的指标进行分析,判断与药物的关系。对两组不良事件(TEAE)的严重程度、与药物的关系进行分析。

1.7 统计学方法 本研究采用SAS9.4软件进行统计分析,基线比较采用成组 t 检验/卡方检验/Willcoxon秩和检验,以衡量两组均衡性如何。各次就诊的计量资料,与筛选期基础值进行比较,采用配对 t 检验或符号秩和检验比较组内前后差异。两组治疗前后的变化采用成组 t 检验或协方差分析或Willcoxon秩和检验进行比较。各次就诊的计数资料,两组治疗前后的变化采用卡方检验/Willcoxon秩和检验;考虑中心效应应用CMH检验。安全性分析采用卡方检验比较两组TEAE发生率;比较实验室检查结果在试验前后正常/异常的变化情况及发生异常改变时与试验药物的关系。所有的统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为所检验的差别有统计意义。

2 结果

2.1 两组患者DR综合疗效比较 服药12周后,观察组患者DR综合疗效总有效率为61.0%(189/310),对照组为44.1%(45/102),观察组患者综合疗效总有效率显著高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=8.880, P < 0.01$),观察组DR综合疗效优于对照组。见表1。

2.2 两组患者中医证候疗效和单项症状消失率比较 随着服药时间的延长,中医证候有效率逐渐提高。治疗12周后,观察组患者中医证候总有效率为88.4%(259/293),对照组患者为69.9%(65/93),观察组中医证候总有效率显著高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=17.927, P < 0.01$),观察组疗效优于对照组。治疗12周后,与对照组比较,观察组患者中

表1 两组患者DR疗效及总有效率比较 (FAS)

Table 1 Comparison of curative effect and total effective rate of DR between two groups of patients (FAS) 例(%)

组别	例数	显效	有效	稳定	恶化	总有效率
对照组	102	13(12.7)	32(31.4)	54(52.9)	3(2.9)	45(44.1)
观察组	310	68(21.9)	121(39.0)	119(38.4)	2(0.6)	189(61.0) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.01$ (表2,表4-表5,表7同)

医证候单项症状目睛干涩、面色晦暗、倦怠乏力、气短懒言、大便干结消失率明显升高($P<0.05$, $P<0.01$),观察组疗效优于对照组;其他症状两组比较差异无统计学意义。见表2和表3。

表2 两组患者中医证候疗效比较(FAS)

Table 2 Comparison of curative effect of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes between two groups of patients(FAS) 例(%)

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
对照组	93	4(4.3)	17(18.3)	44(47.3)	28(30.1)	65(69.9)
观察组	293	17(5.8)	78(26.6)	164(56.0)	34(11.6)	259(88.4) ¹⁾

表3 两组患者中医证候单项症状消失率比较(FAS)

Table 3 Comparison of disappearance rate of individual symptoms of TCM syndromes between two groups of patients(FAS) 例(%)

组别	视物昏花	目睛干涩	面色晦暗	肢体麻木	倦怠乏力	气短懒言	五心烦热	口干咽燥	大便干结
对照组	16/93(17.2)	32/93(34.4)	20/75(26.7)	14/62(22.6)	23/70(32.9)	24/68(35.3)	27/63(42.9)	29/84(34.5)	26/71(36.6)
观察组	71/293(24.2)	151/293(51.5)	94/238(39.5)	74/209(35.4)	129/236(54.7)	120/216(55.6)	107/188(56.9)	110/258(42.6)	122/215(56.7)
统计量	1.997	8.305	4.053	3.587	10.267	8.494	3.747	1.728	8.657
P	0.158	0.004	0.044	0.058	0.001	0.004	0.053	0.189	0.003

2.3 两组患者矫正视力疗效比较 服药12周后,观察组患者矫正视力显效+有效率为58.6%(156/266),对照组显效+有效率为40.9%(36/88),观察组矫正视力显效+有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=8.382$, $P<0.01$),观察组疗效优于对照组。见表4。

表4 两组患者矫正视力疗效比较(FAS)

Table 4 Comparison of curative effect of corrected visual acuity between two groups of patients (FAS) 例(%)

组别	例数	显效	有效	稳定	恶化	总有效率
对照组	88	9(10.2)	27(30.7)	49(55.7)	3(3.4)	36(40.9)
观察组	266	28(10.5)	128(48.1)	108(40.6)	2(0.8)	156(58.6) ¹⁾

注:仅针对基线视力异常(视力 <1.0)的受试者进行分析

2.4 两组患者眼底改变疗效比较 研究结果显示,服药12周后,两组疗效比较,观察组眼底改变显效+有效率为53.2%(165/310),对照组显效+有效率为39.2%(40/102),观察组眼底改变显效+有效率显著高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=6.026$, $P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组患者视网膜微血管病变评分明显降低($Z=2.501$, $P<0.05$),无黄斑水肿比例明显升高,差异具有统计学意义($\chi^2=5.215$, $P<0.05$),观察组疗效优于对照组。见表5和表6。

表5 两组患者眼底改变疗效比较(FAS)

Table 5 Comparison of curative effect of fundus changes between two groups of patients (FAS) 例(%)

组别	例数	显效	有效	稳定	恶化	总有效率
对照组	102	17(16.7)	23(22.5)	56(54.9)	6(5.9)	40(39.2)
观察组	310	79(25.5)	86(27.7)	139(44.8)	6(1.9)	165(53.2) ¹⁾

2.5 两组患者眼底荧光血管造影疗效比较 服药12周后,观察组患者眼底荧光血管造影显效+有效率为60.7%(188/310),对照组为50.0%(51/102),观察组高于对照组,差异无统计学意义。与对照组治

表6 两组患者后眼底改变单项指标比较(FAS)

Table 6 Comparison of single index curative effect of fundus changes between two groups of patients (FAS)

组别	例数	时间	视网膜微血管病变评分($\bar{x}\pm s$)/分	无黄斑水肿/例(%)	轻度黄斑水肿/例(%)	中度黄斑水肿/例(%)	重度黄斑水肿/例(%)
对照组	102	治疗前	2.7±1.68	72(70.6)	19(18.6)	10(9.8)	1(1.0)
		治疗后	2.3±1.74 ¹⁾	76(74.5)	19(18.6)	7(6.9)	0(0.0)
观察组	310	治疗前	2.4±1.75	236(76.1)	47(15.2)	18(5.8)	9(2.9)
		治疗后	1.9±1.66 ^{1,2)}	262(84.5) ¹⁾	32(10.3)	12(3.9)	4(1.3)

注:组内治疗前后比较¹⁾ $P<0.05$,与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$, (表8同)

疗后比较,观察组患者视网膜总循环时间明显缩短,视网膜毛细血管无灌注区范围明显缩小($P<0.05$)。血管渗漏范围两组比较差异无统计学意义。见表7和表8。

表7 两组患者眼底荧光血管造影疗效比较(FAS)

Table 7 Comparison of efficacy of fundus fluorescein angiography between two groups of patients (FAS)

组别	例数	显效	有效	稳定	恶化	总有效率
对照组	102	33(32.4)	18(17.6)	39(38.2)	12(11.8)	51(50.0)
观察组	310	127(41.0)	61(19.7)	104(33.5)	18(5.8)	188(60.7)

表8 两组患者眼底荧光血管造影单项指标比较(FAS)

Table 8 Comparison of single index of fundus fluorescein angiography between two groups of patients (FAS)

组别	例数	时间	视网膜总循环时间/s	视网膜毛细血管无灌注区范围/PD	视网膜血管渗漏范围/PD
对照组	102	治疗前	11.8±3.8	1.8±1.7	2.3±3.6
		治疗后	10.6±3.5	1.8±1.8	2.1±3.7
		12周变化值	-1.2±2.5	-0.0±0.3	-0.2±0.6
观察组	310	治疗前	11.9±3.8	2.2±2.4	3.0±4.4
		治疗后	9.7±2.7	1.7±2.1	2.5±4.4
		12周变化值	-2.2±3.2 ^{1,2)}	-0.5±1.4 ^{1,2)}	-0.4±1.3

注:血管无灌注区范围和渗漏范围,仅针对基线>0的受试者进行分析

2.6 安全性比较 研究期间,观察组和对照组血常规异常情况发生率分别为4例(1.3%)和3例(2.9%),血生化异常情况发生率分别为3例(3.62%)和0例,尿常规异常情况发生率分别为26例(8.4%)和11例(10.8%),心电图异常情况发生率分别为5例(1.6%)和4例(3.9%),便常规两组均未发生异常有临床意义变化的受试者。治疗后各指标出现异常变化的比例两组相当或观察组低于对照组。尿常规异常比例高可能是因为本研究多为中老年女性,考虑受试者为糖尿病患者,尿常规异常和尿路感染是2型糖尿病患者常见临床表现。

2.7 TEAE比较 研究治疗期间两组共19例受试者发生19例次的治疗期间TEAE,其中观察组11例(3.5%),对照组8例(7.8%),观察组TEAE发生率少于对照组。观察组无与研究药物相关的TEAE。对照组4例受试者发生与研究药物相关的TEAE,严重程度均为轻度,其中腹部不适2例(2.0%),恶心1例(1.0%),血小板计数降低1例(1.0%)。两组无严重

TEAE发生。

3 讨论

随着社会的发展以及生活水平的提高,糖尿病患者越来越多,而且逐渐趋于年轻化。2021年全球糖尿病患病率约10.5%,预计2045年上升至12.2%^[1]。中国糖尿病患病率从1980年0.67%激增至2017年11.2%,近30年间患病率增加了15倍以上^[12],目前糖尿病患者人数居世界首位,且持续呈现增长趋势^[13]。随着糖尿病患者病程的延长,DR的患病率逐年增加,致盲率也逐年升高。一项Meta分析研究表明^[14],在2010年,中国45岁及以上DR的患病人数已经达到1314万,在一般人群中,DR的患病率为1.14%,在糖尿病人群中,DR的患病率为18.45%,NPDR的患病率为15.06%,PDR的患病率为0.99%,最终会有8%的患者失明^[15],且居住在中国农村糖尿病患者发生DR的风险明显高于城市,南方患病率显著高于北方。

早期诊断和有效治疗对延缓DR进展和减少

视力丧失至关重要^[16]。研究表明,早期应用全视网膜光凝相较推迟应用更容易进展到中度视力下降^[17],故当前非增殖期视网膜病变以药物治疗为主。全身治疗药物包括纠正代谢紊乱、抗氧化、抗凝,以及改善微循环类药物。纠正代谢紊乱主要用于控制高血糖、高血压及血脂紊乱等危险因素,但并不能逆转DR进展。轻中度的NPDR患者在控制代谢异常的基础上,临床常联合羟苯磺酸钙、舒洛地特、胰激肽原酶等改善微循环、保护微血管类药物进行辅助治疗。羟苯磺酸钙和胰激肽原是日前国内已批准进口的唯一两个用于DR的口服化学药品^[18],研究显示,羟苯磺酸钙可以改善微循环,增加视网膜血流量^[19],从而达到改善早期DR的作用,是常见的临床用药。DR作为可防、可控、可避免致盲眼病中的首位疾病,临床上以DR为主治适应症的口服药物种类匮乏^[20]。针对重度NPDR和PDR临床以局部注射药物或手术治疗为主,常引发视网膜疤痕、牵拉性脱离、白内障等不良反应,给患者带来极大痛苦。鉴于该病病程长、局部注射及手术治疗的弊端,开发有效口服药物对于延缓DR病程进展具有重大临床价值。

通络明目胶囊是运用中医络病理论指导DR疾病防治^[21],提出气络气化功能异常导致目络微循环障碍,孙络瘀阻、滋生、出血等病理改变,而“孙络-微血管”病变又会加重气化失司,目络功能障碍,目不能视,恶性循环,据此提出气阴两虚是基本病机,血瘀络阻是病机关键且贯穿始终,确立“化瘀通络、益气养阴、止血明目”治法,拟定通络明目胶囊组方,以赤芍为君药化瘀通络、散瘀行滞,有效改善“孙络-微血管”障碍,配伍银杏叶化瘀通络,蒲黄、三七化瘀止血,大黄祛瘀止血,共同发挥改善目络瘀阻,减少目络出血的功效;以黄芪、女贞子、墨旱莲为臣药,配伍粉葛益脾气,使精阳之气上乘于目而为睛,配伍地黄滋养肝肾之阴,气阴双补,气旺血行,决明子泻热明目,共同作用使气化得复,阴液得充,目络得养,热清目明;以地龙为使药,善剔入络之邪,搜风解痉,有效缓解目络绌急状态,同时引诸药入络,有效治疗“孙络-微血管”病变。诸药中入脾、肝经良多,契合脾为后天之本、气血生化之源、五脏六腑之精气,皆禀受于脾,上贯于目的功能特点,结合肝喜条达升清于目,助轻清之气血滋养目之络脉,全方升降并调共同发挥瘀滞得除,气阴得养,络脉得通,出血得止,目睛得明的目的,且全方紧紧围绕目络瘀阻、滋生、绌急、出血等病理改变,标本兼顾,散瘀

与止血之效共奏,而达化瘀通络,益气养阴,止血明目之功效。药效学研究显示通络明目胶囊具有纠正糖代谢紊乱、保护视网膜微血管和改善视网膜功能的作用,主要通过改善血流动力学及球结膜微循环,保护视网膜血管屏障,减轻糖代谢异常导致的视网膜氧化应激损伤,抑制炎症反应,抑制细胞凋亡率,从而改善视网膜视细胞功能,延缓视网膜病变进展^[22-25]。

本研究通过Ⅲ期确证性临床试验,纳入符合血瘀络阻、气阴两虚中医辨证标准的非增殖期及增殖前期DR患者,评价通络明目胶囊治疗DR的有效性和安全性。临床研究结果表明,服药12周后,通络明目胶囊对DR综合疗效、矫正视力疗效、眼底改变疗效、眼底荧光血管造影疗效均优于对照组。通络明目胶囊可能提高中医证候疗效总有效率。观察组中医证候单项症状“目睛干涩、面色晦暗、倦怠乏力、气短懒言、大便干结”消失率优于对照组,显示通络明目胶囊不仅局限于DR患者的眼部治疗,还对患者中医证候和全身状态都有改善,达到治病求本的目的。通过TEAE分析和实验室检查的安全性分析表明,通络明目胶囊具有较好的临床安全性。临床上,DR患者逐渐增多,早发现、早诊断、早治疗对于DR防治至关重要,但是临床有效治疗药物匮乏。通络明目胶囊可以改善眼底渗出及出血的状态,并对患者全身状态进行调理。有助于其早期治疗及延缓疾病进展,对临床防治DR具有重大意义。

综上所述,基于络病理论指导DR防治对于提高该病的治疗水平具有重要的临床价值,从“孙络-微血管”病变角度切入探讨DR病变机制和证治规律,形成通络明目胶囊组方,具有理论和组方创新性。通过严格的RCT临床试验证实通络明目胶囊在改善DR患者视力,减少眼底出血,改善中医证候等方面疗效显著,且安全性良好,该药物必将成为中医药治疗DR的特色品种,为提高临床疗效提供新的用药选择。本研究选择的非增殖期和增殖前期患者,严格限制入排标准和合并用药,临床上DR患者病情复杂,合并用药多,对于特殊人群和联合用药的疗效和安全性评价有待上市后开展进一步观察研究。

【利益冲突】 通络明目胶囊为中药新药Ⅲ期注册临床试验,申办者石家庄以岭药业股份有限公司负责提供试验药物和组织实施、文章撰写发表。本研究由4家GCP临床试验机构共同实施完成,试验过程符合药品注册管理办法和GCP

相关法规要求,申办者和研究者之间不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045" [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [2] TAN G S, CHEUNG N, SIMÓ R, et al. Diabetic macular oedema [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(2):143-155.
- [3] 全国防盲技术指导组. 中国糖尿病视网膜病变防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2014,2-7.
- [4] 邵毅,周琼. 糖尿病视网膜病变诊治规范——2018年美国眼科学会临床指南解读[J]. *眼科新进展*, 2019, 39(6):501-506.
- [5] 李雪,张萍. 糖尿病视网膜病变的临床治疗新进展[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(1):69-72.
- [6] 陈子扬,谢立科,郝晓凤. 中医药治疗糖尿病视网膜病变的研究进展[J]. *中国中医眼科杂志*, 2023, 33(1):84-87.
- [7] 王凤,宋花玲,马燕云,等. 中药复方治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的Meta分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(15):202-210.
- [8] 丁浚峰,涂珺. 中药治疗糖尿病微血管病变的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(6):260-267.
- [9] 姚毅,赵军平,马志中,等. 糖尿病眼底病防治指南[J]. *继续医学教育*, 2005, 19(11):33-43.
- [10] 美国眼科学会. 眼科临床指南[M]. 中华医学会儿科学分会,编译. 北京:人民卫生出版社,2006:187.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:312-316.
- [12] 中华医学会儿科学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4):311-398
- [13] 中华医学会儿科学分会,中华医学会儿科学分会,中国医师协会内分泌代谢科医师分会,等. 中国成人糖尿病前期干预的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(5):371-380.
- [14] SONG P, YU J, CHAN K Y, et al. Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Glob Health*, 2018, 8(1):010803.
- [15] 袁明霞. 糖尿病视网膜病变的筛查与治疗——2015年ADA诊疗指南解读[J]. *糖尿病临床*, 2015, 9(4): 194-195.
- [16] 中华医学会儿科学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(4):241-247.
- [17] FONG D S, STRAUER S F, AIELLO L P, et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema [J]. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125(4):469-480.
- [18] 安娜,刘炳林,韩玲,等. 中药新药用于糖尿病视网膜病变临床研究关键技术问题的考虑[J]. *中国中医眼科杂志*, 2021, 31(1):63-67.
- [19] ZHANG X, LIU W, WU S, et al. Calcium dobesilate for diabetic retinopathy: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(1):101-107.
- [20] 都丽萍,唐彦,张化冰,等. 全国135家医院糖尿病视网膜病变临床用药分析[J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55(1):72-76.
- [21] 常成成,魏聪,吴以岭. 络病学说“孙络-微血管”概念及其临床指导意义[J]. *中医杂志*, 2016, 57(1):7-11.
- [22] 王宏涛,王超,朱慧明,等. 芪黄明目胶囊对糖尿病小鼠视网膜保护作用及对VEGF表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(22):3481-3485.
- [23] 张会欣,王宏涛,赵韶华,等. 芪黄明目胶囊对糖尿病小鼠视网膜氧化应激作用及机制研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(11):1216-1218.
- [24] 张会欣,朱慧明,魏刚,等. 芪黄明目胶囊对糖尿病小鼠视网膜黏附分子的作用及其机制[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(8):1876-1878.
- [25] 张会欣,王宏涛,崔庆飞,等. 芪黄明目胶囊对糖尿病小鼠视网膜细胞凋亡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(22):5612-5614.

[责任编辑 王鑫]