

项目来源与编号：

芪明颗粒或羟苯磺酸钙治疗对非增殖期糖尿病视网膜病变患者视盘旁视网膜神经纤维层厚度和角膜神经参数的影响方案

组长单位：哈尔滨医科大学附属第一医院

项目负责人：杨坤

承担科室：内分泌二科

联系电话：17380159637

参加单位：哈尔滨医科大学附属第一医院

研究年限：2020年09月-2022年12月

方案版本号：V1.0

版本日期：2020年09月01日

方 案 摘 要

项目名称	芪明颗粒或羟苯磺酸钙治疗对非增殖期糖尿病视网膜病变患者视盘旁视网膜神经纤维层厚度和角膜神经参数的影响
研究目的	观察评估芪明颗粒或羟苯磺酸钙治疗对非增殖期糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 患者视盘周围视网膜神经纤维层 (peripapillary retinal nerve fiber layer, pRNFL) 厚度和角膜神经参数的影响, 为 NPDR 的神经保护治疗提供新策略。
研究设计	本研究纳入 2020 年 10 月至 2022 年 10 月就诊于哈尔滨医科大学附属第一医院的轻中度 NPDR 患者 33 例 (66 只眼), 随机分为三组: 芪明颗粒组予以芪明颗粒 (4.5g/次, 3 次/天), 羟苯磺酸钙组予以羟苯磺酸钙 (0.5g/次, 3 次/天), 对照组仅予以基础的血糖、血压和血脂控制。观察并记录治疗前、治疗 24 周后 pRNFL 厚度、角膜神经纤维长度 (corneal nerve fiber length, CNFL)、角膜神经纤维密度 (corneal nerve fiber density, CNFD)、角膜神经分支密度 (corneal nerve branch density, CNBD)、黄斑中心凹无血管区域 (foveal avascular zone, FAZ) 面积、FAZ 周长 (perimeter of foveal avascular zone, PERIM)、眼底出血/渗出面积、最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、肝功、肾功、血糖、血脂和治疗期间不良反应。
病例总数	预计30例
病例选择	<p>入选标准:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 年龄 18-70 岁, 性别不限; (2) 2 型糖尿病患者 (依据 1999 年 WHO 标准); (3) I~II 期 NPDR 患者 (依据眼底照相、2002 年《糖尿病视网膜病变的国际临床分级标准》); (4) 矫正视力\geq0.8; (5) 受试者接受稳定的降糖药治疗至少 3 个月; <p>排除标准:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 合并其余非糖尿病眼病, 干扰眼底检查结果患者 (如青光眼、白内障、非糖尿病出血性眼病、葡萄膜炎、视网膜脱落、视神经疾病、眼屈光间质异常等);

	<ol style="list-style-type: none">2) 增殖期视网膜病变 (PDR) 患者;3) HbA1C > 8.0%;4) 1 型及特殊类型糖尿病引起的糖尿病视网膜病变患者;5) 6 个月内接受眼部手术或治疗的患者;6) 影响视力的中枢神经系统疾病患者;7) 患有过敏性疾病或对本药过敏者;8) 近 3 个月内参加其他药物临床试验者;9) 近 3 个月内使用过治疗糖尿病视网膜病变药物者;10) 高血压: 经治疗无法控制或未经治疗过的高血压病, 定义为筛选时收缩压 > 160mmHg 或舒张压 > 100mmHg;11) 严重的全身性疾病 (如心血管系统、呼吸系统、消化系统、神经系统、内分泌系统、泌尿生殖系统疾病等)、恶性肿瘤、精神疾病及其他可能干扰本研究结果的疾病;12) 肝功能受损, ALT 或 AST 水平\geq参考范围上限的 2.5 倍;13) 肾功能不全 (eGFR < 45ml/min) ;14) 妊娠期、哺乳期妇女及准备妊娠者;15) 近 5 年内罹患需要治疗的癌症或预计 5 年内会死亡者;16) 不愿意签署知情同意书者;17) 不能按计划服药者及不愿意或无法接受定期回访者。
治疗方案	芪明颗粒组: 在基础治疗的基础上, 予以芪明颗粒 (浙江万晟药业有限

	<p>公司, 国药准字 Z20090036) , 4.5g/次, 3 次/天, 冲服。</p> <p>羟苯磺酸钙组: 在基础治疗的基础上, 予以羟苯磺酸钙胶囊 (Ebewe Pharma Ges.m.b.H.Nfg.KG, 注册证号: H20070370) , 0.5g/次, 3 次/天, 口服。</p> <p>对照组: 仅予以基础治疗。</p>
疗效评定	<p>主要结局:</p> <p>治疗 24 周后的 pRNFL、CNFL、CNFD、CNBD。</p> <p>次要结局:</p> <p>(1) 治疗 24 周后的 BCVA;</p> <p>(2) 治疗 24 周后的眼底出血、渗出面积;</p> <p>(3) 治疗 24 周后的 FAZ 面积、PERIM;</p> <p>(4) 治疗 24 周后的 SBP、DBP、FBG、空腹 C 肽、HbA1c、ALT、AST、Cr、TC、TG、HDL-C、LDL-C。</p> <p>(5) 治疗期间不良反应发生率。</p>
	<p>安全性指标:</p> <p>1) 入组时及 24 周血生化;</p> <p>2) 入组时及 24 周体格检查、生命体征测定;</p> <p>3) 治疗期间不良反应评估。</p>
统计方法	<p>所有统计分析均采用 SPSS 26.0 软件进行。</p> <p>(1) 采用 Shapiro-wilk 检验 (S-W 检验) , 结合直方图、P-P 图等进行正态性检验;</p> <p>(2) 正态分布的连续变量以均数±标准差 (mean±SD) 表示; 非正态分布的连续变量以中位数 (P25, P75) 表示; 分类变量以频数 (N, %) 表示;</p> <p>(3) 三组间比较: 连续变量进行方差齐性检验, 符合正态分布且方差齐的连续变量采用单因素 ANOVA 检验, 组间存在差异时, 采用 Bonferroni 法进行事后多重比较; 不符合正态分布或方差不齐的连续变量采用非参</p>

	<p>数检验 (Kruskal-Wallis H 检验) , 组间存在差异时, 使用 Bonferroni 法校正显著性水平进行事后两两比较; 分类变量采用 Fisher 精确检验。</p> <p>(4) 组内治疗前后比较: 符合正态分布的连续变量采用配对样本 T 检验, 不符合正态分布的连续变量采用非参数检验 (Wilcoxon 符号秩和检验) ;</p> <p>(5) 统计结果均以双尾 ($\alpha = 0.05$) , $P < 0.05$ 具有统计学意义。</p>
研究期限	24周

一、研究背景

糖尿病视网膜病变 (Diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病主要慢性并发症之一, 累及约三分之一的糖尿病患者, 是工龄人群首位致盲性眼病^{[1][2]}。截止 2045 年, 全球 DR 的患病率将从 2020 年的 1.03 亿增至 1.6 亿^[3]。目前 DR 的治疗多为侵入性手段, 主要针对视力严重受损的疾病晚期, 疗效差, 不良反应明显^{[4][5]}。前移 DR 防治关口, 积极探索 DR 早期防治手段具有重要意义。

神经变性是 DR 的早期事件^{[6][7]}。DR 早期神经损伤的主要特征是神经细胞凋亡和反应性胶质增生^[8]。视网膜神经纤维层厚度 (Retinal nerve fiber layer thickness, RNFL) 变薄是衡量视网膜神经退行性变的重要指标^[9]。DR 早期可出现视网膜内层和 RNFL 变薄, 进而引起视功能改变^{[10][11][12][13][14]}。光学相干断层扫描血管成像技术 (optical coherence tomography -angiography, OCTA) 可定量衡量 RNFL 变化。角膜共聚焦显微镜 (Corneal confocal microscopy, CCM) 是一种敏感、无创、可靠的角膜形态检测技术, 可量化角膜神经纤维长度及密度。新近研究发现角膜神经纤维长度 (Corneal nerve fiber length, CNFL) 是 DR 恶化的预测因子之一^[20]。除外 CNFL, DR 早期可见角膜神经纤维密度 (Corneal nerve fiber density, CNFD) 和角膜神经分支密度 (Corneal nerve branch density, CNBD) 显著降低, 并随着 DR 的进展进一步降低, 提示 DR 早期可能伴有眼表小神经纤维改变^{[15][16][17][18][19]}。

早期干预是延缓不可逆性视力丧失唯一有效的方法^[21]。DR 的早期治疗手

段非常有限^{[22][23][24]}。基于 DR 早期神经退行性变, 神经保护治疗成为 DR 的早防早治的新策略^[25]。动物实验表明, 胰岛素样生长因子 1、色素上皮衍生因子、生长抑素、垂体腺苷酸环化酶激活肽、胰高血糖素样肽-1、脑源性神经营养因子等神经营养因子可有效减少神经细胞凋亡和谷氨酸兴奋性毒性^{[26][27][28][29][30][31]}。EUROCONDOR 研究结果显示生长抑素和溴莫尼定可以延缓合并视网膜神经损伤患者的病变进展, 为神经保护药物的临床应用提供了有力循证学证据^[32]。羟苯磺酸钙是一种血管保护剂, 已被多国批准用于治疗 DR。动物研究发现羟苯磺酸钙在血管获益之外, 还能降低神经细胞凋亡, 改善胶质增生, 发挥神经保护作用^[33]。

中药具有多靶点、多活性成分、安全性好等特点, 适用于多因素多机制的慢性疾病, 以黄芪等为主使用最广泛^[34]。芪明颗粒是中国首个获批用于 NPDR 治疗的中药制剂, 已广泛用于临床治疗^[35]。芪明颗粒成分为黄芪、葛根、地黄、枸杞子、决明子、茺蔚子、蒲黄、水蛭, 具有益气养阴、补益肝肾、活血通络的功效^[36]。研究发现, 芪明颗粒单独及联合用药不仅在防盲方面疗效显著, 还能有效提高视力, 增加视野平均敏感度, 减轻黄斑水肿, 改善眼底病变, 延缓 DR 的发展和进程^{[37][38][39]}。基础研究发现芪明颗粒可通过抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B、Akt-VEGF 和多元醇通路发挥抗炎和抗氧化应激作用作用^{[40][41][42]}。提示该药可能具有神经保护的潜力。

本研究将应用 OCTA、CCM 等新型现代化检查手段评估芪明颗粒和羟苯磺酸钙治疗 NPDR 患者的神经保护作用, 同时评估 DR 早期神经损伤进展的敏

感指标, 丰富神经保护治疗的临床证据, 以期从神经保护角度为 DR 的早期诊疗提供新方向。

二、研究目的

评观察评估芪明颗粒或羟苯磺酸钙治疗对 NPDR 患者视盘周围视网膜神经纤维层 (peripapillary retinal nerve fiber layer, pRNFL) 厚度和角膜神经参数的影响, 为 NPDR 的神经保护治疗提供新策略。

三、研究设计

本研究纳入 2020 年 10 月至 2022 年 10 月就诊于哈尔滨医科大学附属第一医院的轻中度 NPDR 患者 33 例 (66 只眼), 随机分为三组: 芪明颗粒组予以芪明颗粒 (4.5g/次, 3 次/天), 羟苯磺酸钙组予以羟苯磺酸钙 (0.5g/次, 3 次/天), 对照组仅予以基础的血糖、血压和血脂控制。观察并记录治疗前、治疗 24 周后 pRNFL 厚度、角膜神经纤维长度 (corneal nerve fiber length, CNFL)、角膜神经纤维密度 (corneal nerve fiber density, CNFD)、角膜神经分支密度 (corneal nerve branch density, CNBD)、黄斑中心凹无血管区域 (foveal avascular zone, FAZ) 面积、FAZ 周长 (perimeter of foveal avascular zone, PERIM)、眼底出血/渗出面积、最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、肝功、肾功、血糖、血脂和治疗期间不良反应。

四、病例选择

1. 入选标准

- (1) 年龄 18-70 岁, 性别不限;
- (2) 2 型糖尿病患者 (依据 1999 年 WHO 标准);
- (3) I~II 期 NPDR 患者 (依据眼底照相、2002 年《糖尿病视网膜病变的国际临床分级标准》);
- (4) 矫正视力 ≥ 0.8 ;
- (5) 受试者接受稳定的降糖药治疗至少 3 个月;

2. 排除标准

不允许对符合排除标准的受试者豁免, 因为其可能损害本研究的科学性、法规部门的审核、或者受试者的安全。因此, 必须严格按照方案中要求的标准执行。存在下列标准中任意一条的受试者将不能入选本研究:

- 1) 合并其余非糖尿病眼病, 干扰眼底检查结果患者 (如青光眼、白内障、非糖尿病出血性眼病、葡萄膜炎、视网膜脱落、视神经疾病、眼屈光间质异常等);
- 2) 增殖期视网膜病变 (PDR) 患者;
- 3) HbA1C > 8.0%;
- 4) 1 型及特殊类型糖尿病引起的糖尿病视网膜病变患者;
- 5) 6 个月内接受眼部手术或治疗的患者;

- 6) 影响视力的中枢神经系统疾病患者；
- 7) 患有过敏性疾病或对本药过敏者；
- 8) 近 3 个月内参加其他药物临床试验者；
- 9) 近 3 个月内使用过治疗糖尿病视网膜病变药物者；
- 10) 高血压：经治疗无法控制或未经治疗过的高血压病，定义为筛选时收缩压 > 160mmHg 或舒张压 > 100mmHg；
- 11) 严重的全身性疾病（如心血管系统、呼吸系统、消化系统、神经系统、内分泌系统、泌尿生殖系统疾病等）、恶性肿瘤、精神疾病及其他可能干扰本研究结果的疾病；
- 12) 肝功能受损，ALT 或 AST 水平 \geq 参考范围上限的 2.5 倍；
- 13) 肾功能不全（eGFR < 45ml/min）；
- 14) 妊娠期、哺乳期妇女及准备妊娠者；
- 15) 近 5 年内罹患需要治疗的癌症或预计 5 年内会死亡者；
- 16) 不愿意签署知情同意书者；
- 17) 不能按计划服药者及不愿意或无法接受定期回访者。

3. 终止研究标准

- 1) 出现了临床相关且影响受试者安全性、符合排除标准的事件，研究者认为有必要中止治疗；
- 2) 发生不良事件且研究者和（或）受试者要求或认为有必要中止试验药物；
- 3) 受试者依从性差，影响研究有效性和安全性判断；
- 4) 无论何种原因，受试者不愿意或不可能继续临床研究，提出退出研究；
- 5) 受试者虽未明确提出退出研究，但不再接受用药及检测

五、研究方法与技术路线

1. 研究用药名称和规格

芪明颗粒:浙江万晟药业有限公司，国药准字 Z20090036。

羟苯磺酸钙：Ebewe Pharma Ges.m.b.H.Nfg.KG，注册证号：H20070370。

2. 治疗方案

基础治疗：各组患者均接受降糖治疗，患高血压病或高脂血症者分别接受降压、调脂治疗。治疗期间，嘱患者注意合理饮食，适当运动等。

芪明颗粒组：在基础治疗的基础上，予以芪明颗粒（浙江万晟药业有限公司，国药准字 Z20090036），4.5g/次，3次/天，冲服。

羟苯磺酸钙组：在基础治疗的基础上，予以羟苯磺酸钙胶囊（Ebewe

Pharma Ges.m.b.H.Nfg.KG, 注册证号: H20070370) , 0.5g/次, 3 次/天, 口服。

对照组: 仅予以基础治疗。

3. 合并用药

3.1 禁用药物:

从筛选期到研究结束, 禁用以下药物及治疗:

3.1.1 其他治疗糖尿病视网膜病变的药物 (如复方丹参滴丸、银杏叶片、复方血栓通、双丹明目胶囊、抗 VEGF 药物等) ;

3.1.2 全身 (口服或注射) 或眼部应用糖皮质激素或已知含激素类成分的中药 (1 个月内用药时长不超过 3 天的除外) ;

3.1.3 对晶状体、视网膜或神经有毒性的药物, 包括去铁敏、氯奎/羟氯奎等。

3.2 合并用药与治疗

从筛选期到研究结束, 对于糖尿病的治疗和眼部疾病特定的检查, 可以使用

以下药物及治疗方式:

3.2.1 眼部检查常规用药: 荧光素钠、散瞳剂等;

3.2.2 降压药 (如二氢吡啶类、ACEI 等) ;

3.2.3 预防因注射荧光素钠引起恶心的药物;

3.2.4 糖尿病基础治疗药物 (如二甲双胍) 稳定剂量;

注: 除荧光素钠和散瞳剂外, 受试者服用的所有药物均需由研究者记录于研究病历中, 包括药品通用名称、剂量、开始和停用的时间等 (若在研究过程中对伴随用药进行剂量调整, 也需作相应记录) 。

3.2.5. 如病情进展需要做激光治疗者, 记录眼底情况并完成出组相关检查, 填写研究病历后进行激光治疗, 激光治疗不在本研究范围内。

注: 除禁用药物或治疗外, 如是患者的健康所必须的, 研究者可根据受试者情况酌情使用其他药物或治疗, 但需如实记录在研究病历中, 且需要使用相对稳定的剂量。

所有合并疾病和合并用药的细节必须在试验开始 (第 1 次随访) 时记录在案。在每次随访时, 必须记录任何合并用药的改变。若任何改变影响了受试者参与本试验的合格性, 应告知研究方。每种合并用药的记录内容至少应包括开始用药的日期, 正继续使用或停药日期, 用药的适应证。每种合并疾病的记录内容至少应包括发病日期, 正持续存在或治愈日期。

六、结局指标

1.主要结局指标: 治疗 24 周后的 pRNFL、CNFL、CNFD、CNBD。

2.次要结局指标

- (1) 治疗 24 周后的 BCVA;
- (2) 治疗 24 周后的眼底出血、渗出面积;
- (3) 治疗 24 周后的 FAZ 面积、PERIM;
- (4) 治疗 24 周后的 SBP、DBP、FBG、空腹 C 肽、HbA1c、ALT、AST、Cr、TC、TG、HDL-C、LDL-C。
- (5) 治疗期间不良反应发生率。

3.依从性评估

受试者入选后，研究者应在每次访视时询问受试者用药情况，只要有可能，应同时核对受试者日记及清点剩余药物，评价受试者对试验给药的依从性。药物依从性的计算方法如下：药物依从性 (%) = (实际用药数量/理论用药数量) × 100%，被评定为依从性差 (定义为服用规定的研究用药剂量不到 80% 或者超过 120%) 的患者可以继续参加研究，应查找原因并记录，并进行相应教育，指导其正确使用试验药物。

七、不良事件的观察

1.不良事件 (AE) 的定义

不良事件是指参与临床试验的受试者发生的任何不良医学事件。任何与

试验用药品使用有时间关系的不利或非预期的体征、症状或疾病，不论是否认为由试验用药品引起。包括：

常规观察到的不良事件以及由试验用药品药理作用可预见的不良事件。

研究者认为具有临床意义的实验室检查异常、生命体征、心电图或体格检查异常（注意：筛选期间进行的评估和检查所发现的异常不是不良事件，而是作为病史处理）。

意外伤害，调整用药（药物和/或剂量）的原因，任何导致进行医疗、护理或药理咨询的原因，导致住院或手术的原因。

用药过量和用药差错，无论是否有临床影响。

2.用药前不良事件包括

用药前不良事件是指受试者签署知情同意后到开始使用试验用药品前发生的不良事件，或者是在签署知情同意后到开始使用试验用药品前预先存在的医学情况加重。

3.用药后出现的不良事件包括

用药后出现的不良事件是指在开始使用试验用药品后到试验结束随访期间发生的不良事件，或者是用药前不良事件或预先存在的医学情况加重。

4.不良事件的记录

所有发生在获得知情同意书与末次研究给药约 14 天之间的不良事件都必须记录于 CRF 中。研究者必须在每位受试者的 CRF 中提供的不良事件表中记录所有不良事件，无论这些不良事件是否被认为与研究有关，唯一的例外是撤回知情同意书的受试者，其中应包括下述信息：

不良事件名称；开始的日期和时间（如果不适用，可以省略时间）；严重程度；与试验用药品的关系；对试验用药品采取的措施；采取的其他措施；转归的日期和时间（如果不适用，可以省略时间）；转归；严重程度

以下章节详细描述了不良事件记录中的每个项目。

1)不良事件的名称：

如果可以，不良事件应该按照确切的诊断来记录。如果不能记录为确切的诊断，应分别记录单独的体征和症状。每个诊断/症状都应分别记录。

如果同一种不良事件在受试者身上发生一次以上，且受试者在不良事件之间康复过，则此不良事件应按照发生次数分别记录。如果不良事件发生期间其严重程度发生变化，记录此不良事件时应记录最差的情况，即记录最严重的程度和持续最长的时间。

必须注意：采取的措施不是不良事件，采取措施的原因才是不良事件。住院不是不良事件，住院的原因才是不良事件。死亡不是不良事件，导致死亡的原因才是不良事件（不明原因的猝死例外，应记录为不良事件）。

开始的日期和时间：不良事件的开始时间是第一次观察到第一个体征或症状的日期。如果不良事件是具有临床意义的异常实验室检测或检查结果，开始时间即是采样日期。

2)严重程度

根据 CTCAE v5.0 评定 AE 的严重程度，其分级如下：

1 级：轻度；无症状或轻微症状；仅为临床或诊断所见；无需治疗；

2 级：中度；需要较小、局部或非侵入性治疗；与年龄相当的工具性日常生活活动（ADL）受限*；

3 级：严重或者医学上有重要意义但不会立即危及生命；导致住院或者延长住院时间；致残；个人日常生活活动受限**；

4 级：危及生命，需要紧急治疗；

5 级：与 AE 相关的死亡。

注：* 工具性 ADL 指做饭、购买衣物、使用电话、理财等。

** 个人日常生活活动指洗澡、穿脱衣、吃饭、盥洗、服药等，并未卧床不起。

注意区别 AE 的严重程度和强度。严重用来描述强度，不一定是 SAE。

例如头痛可能在强度上表现为 3 级（严重），但不能列入 SAE，除非它符合

SAE 标准。

3)与试验用药品的因果关系

研究者使用“肯定相关”、“很可能相关”、“可能相关”、“可能无关”和“无关”来评价不良事件与用药之间的相关性，判定标准见下表。

肯定相关：不良事件与试验用药品有明确的关系，再次使用再次出现能明确确定其关系。（再次使用试验用药品在某些情况下并不合适，但是再次使用试验用药品出现不良事件是一个非常具有说服力的证据）；符合用药的时间顺序；不能用受试者的已知的临床症状和体征、环境或毒性因素或受试者接受的其它用药合理地解释；停药或减少剂量后不良事件消失或减轻；符合可疑药物已知的不良反应；再次用药后不良事件再次出现。

很可能相关：不良事件暂时或可能与试验用药品有关，同时有潜在的貌似合理的其他解释，虽然这个解释不是特别具有说服力；符合用药的时间顺序；不能用受试者的已知的临床症状和体征、环境或毒性因素或受试者接受的其它用药合理地解释；停药或减少剂量后不良事件消失或减轻；符合可疑药物已知的不良反应。

可能相关：这一类适用于那些与试验用药品的使用关系不太可能有关，但又不能肯定地排除的情况。如果符合下述条件，不良反应认为是可能相关：符合用药的时间顺序；可能由于受试者的疾病、环境或毒性因素或受试者接受的其它用药引起；符合可疑药物已知的不良反应。

可能无关：通常这一类不良事件符合下列的标准：不符合用药的时间顺序；明显由于受试者的疾病、环境或毒性因素或受试者接受其它的用药引起的；不符合可疑药物已知的不良反应；再次用药时不良事件未再次出现或加重。

无关：通常这一类不良事件符合下列的标准：不符合用药的时间顺序；不符合可疑药物已知的不良反应；明显由于其它因素（疾病、环境等）引起的不良事件；不符合可能无关、可能相关、很可能相关或者肯定相关的标准。

4)对试验用药品采取的措施：为处理不良事件而对试验用药品采取的措施必须归类为以下一种：用药不变；用药增加；用药减少；用药暂停；用药终止；不适用

采取的其他措施

应对需要治疗的不良事件给予及时处理，保护受试者的健康和利益。相应的心肺复苏设备和药品必须可以使用，确保紧急情况下提供可能的最佳治疗。

如果使用药品治疗不良事件，应在合并用药记录中记录使用的药品。

5)结果的日期和时间

受试者康复或死亡的日期和时间。

6)转归

不良事件的转归必须归类为以下一种:

康复但有后遗症 (导致持续性或明显的残疾/功能障碍)

康复没有后遗症 (完全康复或疾病恢复到开始用药前观察到的水平)

症状持续/未康复

5. 严重不良事件

1) 严重不良事件 (SAE) 的定义

以下任何一种情况的发生都应视为严重不良事件: 导致死亡; 威胁生命; 导致住院或延长住院时间; 导致持续或严重残疾/能力丧失; 导致先天性异常或出生缺陷; 重要医学事件 (重要医学事件是指可能不会立即危及生命, 或导致死亡或住院的事件, 但是可能会危害受试者, 或需要给予治疗才能防止出现以上定义中列出的结果之一)。

2) 严重不良事件的报告程序

当发生 SAE 时, 研究者应立即对受试者采取适当的治疗措施。完整并及时地记录所有相关信息, 记录应尽可能详细。研究者应在得知 SAE 发生的 24 h 内向本试验中心伦理委员会、国家药物不良反应监测中心及国家食品药品监督管理局报告。

研究者还需要将 SAE 记录在 CRF 的 AE 表的严重不良事件栏中及原始文件中。

6.不良事件的处理和随访

研究者应仔细监测相关的不良事件, 应对需要给予治疗的不良事件给予积极处理, 保护受试者的健康和利益。

若治疗过程中、治疗后出现安全性检测指标(血常规、尿常规、肝肾功能、心电图)的异常应及时填写不良事件表, 并在适当时间进行复查, 并对受试者发病、治疗等情况进行综合分析, 以确定是否与试验药物有关。

预期不良事件包括胃部不适、恶心、胃灼热、食欲缺乏、皮疹、瘙痒。需评估各不良事件的严重性、严重程度及因果关系。如是轻度无需治疗, 则及时填写不良事件表, 并在适当时间进行复查。如是中重度需要治疗, 则填写不良事件表同时及时对症治疗, 并对受试者发病、治疗等情况进行记录和综合分析, 以确定是否与试验药物有关。如中重度不良事件且与试验药物相关, 需及时对症治疗同时, 研究者与入组患者共同讨论是否中止临床试验并填写不良事件表。

出现其他预期外不良事件, 按如上方法给予积极处理, 如密切观察、给予治疗、中止试验等。同时及时填写不良事件表, 并在适当时间进行复查, 并对受试者发病、治疗等情况进行综合分析, 以确定是否与试验药物有关。

在研究期间发生的所有 AE/SAE 均需随访直至达到下列任何情况之一: 事件解决; 事件稳定; 事件返回基线水平; 事件可被归因于研究药物之外的药物或者与研究行为无关; 当更多的信息不可能获得时(病人拒绝提供更多

的信息, 或者有证据说明已经尽最大努力后受试者仍然失访)。

八、研究的质量控制与质量保证:无

九、数据安全监查

临床研究将根据风险大小制定相应的数据安全监察计划。所有不良事件均详细记录, 恰当处理并追踪直到妥善解决或病情稳定, 按照规定及时向伦理委员会、主管部门、申办者和药品监督管理部门报告严重不良事件与非预期事件等; 主要研究者定期对所有不良事件进行累积性回顾, 必要时召开研究者会议评估研究的风险与受益; 双盲试验必要时可以进行紧急揭盲, 以确保受试者安全与权益; 大于最小风险的研究将安排独立的数据监查员对研究数据进行监查, 高风险研究将建立独立的数据安全监察委员会对累积的安全性数据以及有效性数据进行监查, 以做出研究是否继续进行的建议。

十、统计学处理

所有统计分析均采用 SPSS 26.0 软件进行。

(1) 采用 Shapiro-wilk 检验 (S-W 检验), 结合直方图、P-P 图等进行正态性检验;

(2) 正态分布的连续变量以均数 \pm 标准差 (mean \pm SD) 表示; 非正态分布的连续变量以中位数 (P25, P75) 表示; 分类变量以频数 (N, %) 表示;

(3) 三组间比较: 连续变量进行方差齐性检验, 符合正态分布且方差齐的连续

变量采用单因素 ANOVA 检验, 组间存在差异时, 采用 Bonferroni 法进行事后多重比较; 不符合正态分布或方差不齐的连续变量采用非参数检验 (Kruskal-Wallis H 检验), 组间存在差异时, 使用 Bonferroni 法校正显著性水平进行事后两两比较; 分类变量采用 Fisher 精确检验。

(4) 组内治疗前后比较: 符合正态分布的连续变量采用配对样本 T 检验, 不符合正态分布的连续变量采用非参数检验 (Wilcoxon 符号秩和检验);

(5) 统计结果均以双尾 ($\alpha = 0.05$), $P < 0.05$ 具有统计学意义。

十一、临床研究的伦理学

临床研究将遵循世界医学大会《赫尔辛基宣言》等相关规定。在研究开始之前, 由伦理委员会批准该试验方案后才实施临床研究。每一位受试者入选本研究前, 研究者有责任向受试者或其代理人完整、全面地介绍本研究的目的、程序和可能的风险, 并签署书面知情同意书, 应让受试者知道他们有权随时退出本研究, 知情同意中应作为临床研究文件保留备查。研究过程中将保护受试者的个人隐私与数据机密性。

十二、研究进度

2020 年 1 月—2020 年 9 月: 方案撰写、中心筛选、伦理委员会通过。

2020 年 9 月—2022 年 9 月: 患者入组、病例观察与随访。

2022 年 9 月—2023 年 2 月: 完成研究总结报告。

十三、参加人员

姓名	职称/专业	任务
马雪菲	主治医师	A、B、C、D、E、F、G、I、J、K、L
高昕媛	主任医师	A、B、C、D、E、F、G、I、J、K、L
郝明	副主任医师	A、B、C、D、E、F、G、I、J、K、L
林文简	主治医师	A、B、C、D、E、F、G、I、J、K、L
徐倩	住院医师	A、B、C、D、E、F、G、I、J、K、L
李红雪	住院医师	A、B、C、D、E、F、G、I、J、K、L
匡洪宇	主任医师	A、B、G、I、J、K、L
杨昌伟	主管护师	C、D、E、G、H、L

备注: 分工代码——A= 受试者筛选; B= 获得知情同意; C= 收集临床数据;

D= 体检/测量; E= 病例报告表登记/校正 (EDC 系统) ; F= CRF 签字; G=

病人联系/跟踪; H =血样采集与管理; I =认知功能收集; J= 执行后续随访/
电话随访; K= 伦理联系; L= 严重不良事件报告; M=其他, 请描述:

十四、参考文献

1. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, Ying GS. Diabetic retinopathy preferred practice pattern@*Ophthalmology*.2020;127(1):P66–P145.
2. Cheung N, Mitchell P, and Wong TY,Diabetic retinopathy.*Lancet*, 2010.376(9735): p. 124–36.
3. Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580-1591.
4. Das A, Stroud S, Mehta A, Rangasamy S. New treatments for diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(3):219-230. doi:10.1111/dom.12384
5. Vilà González M, Eleftheriadou M, Kelaini S, et al. Endothelial Cells Derived From Patients With Diabetic Macular Edema Recapitulate Clinical Evaluations of Anti-VEGF Responsiveness Through the Neuronal Pentraxin 2 Pathway. *Diabetes*. 2020;69(10):2170-2185. doi:10.2337/db19-1068
6. Carpineto P, Toto L, Aloia R, Ciciarelli V, Borrelli E, Vitacolonna E, et al. Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eye*. 2016;30(5).
7. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018;61(9).
8. Simó R, Hernández C. European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR): neurodegeneration in the diabetic eye, new insights and therapeutic perspectives.*Trends Endocrinol Metab*2014; 25:23–33.
9. Gungor A, Ates O, Bilen H, Kocer I. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Early-Stage Diabetic Retinopathy With Vitamin D Deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(11):6433-6437.
10. Simó R, Hernández C. European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR): neurodegeneration in the diabetic eye, new insights and therapeutic perspectives.*Trends Endocrinol Metab*2014; 25:23–33.
11. Hernández C., Bogdanov P., Corraliza L., García-Ramírez M., Solà-Adell C., Arranz J.A., Arroba A.I., Valverde A.M., Simó R. Topical administration of GLP-1 receptor agonists prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes.*Diabetes*.2015;65:172–187. doi: 10.2337/db15-0443.

12. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristics of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113:E2655–E2664.
13. Mohammed MA, Lolah MM, Doheim MF, AbouSamra A. Functional assessment of early retinal changes in diabetic patients without clinical retinopathy using multifocal electroretinogram. *BMC Ophthalmol.* 2020 Dec 1;20(1).
14. Montesano G, Ometto G, Higgins BE, Das R, Graham KW, Chakravarthy U, et al. Evidence for structural and functional damage of the inner retina in diabetes with no diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(3):35. doi: 10.1167/iops.62.3.35
15. Bitirgen G., Ozkagnici A., Malik R. A., Kerimoglu H. (2014). Corneal Nerve Fibre Damage Precedes Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabet Med.* 31(4), 431–438. 10.1111/dme.12324
16. Chen X., Graham J., Petropoulos I. N., Ponirakis G., Asghar O., Alam U., et al. (2018). Corneal Nerve Fractal Dimension: A Novel Corneal Nerve Metric for the Diagnosis of Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 59(2), 1113–1118. 10.1167/iops.17-23342
17. Li Q., Zhong Y., Zhang T., Zhang R., Zhang Q., Zheng H., et al. (2019). Quantitative Analysis of Corneal Nerve Fibers in Type 2 Diabetics with and without Diabetic Peripheral Neuropathy: Comparison of Manual and Automated Assessments. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 151, 33–38. 10.1016/j.diabres.2019.03.039
18. Lewis E. J. H., Lovblom L. E., Ferdousi M., Halpern E. M., Jeziorska M., Pacaud D., et al. (2020). Rapid Corneal Nerve Fiber Loss: A Marker of Diabetic Neuropathy Onset and Progression. *Diabetes care* 43(8), 1829–1835. 10.2337/dc19-0951
19. Srinivasan S, Dehghani C, Pritchard N, et al. Corneal and Retinal Neuronal Degeneration in Early Stages of Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(14):6365–6373. doi:10.1167/iops.17-22736
20. Srinivasan S., Dehghani C., Pritchard N., Edwards K., Russell A. W., Malik R. A., et al. (2018). Ophthalmic and Clinical Factors that Predict Four-Year Development and Worsening of Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetes. *J. Diabetes Complications* 32(1), 67–74.
21. Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, Gardiner TA, Lyons TJ, Hammes HP, Simo R, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2016;51:156–186. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.08.001.
22. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977–986.
23. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial

- intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(6):580-591. doi:10.1056/NEJMoa0706245
24. Stitt AW, Curtis TM, Chen M, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2016;51:156-186. doi:10.1016/j.preteyeres.2015.08.001
 25. Santos AR, Ribeiro L, Bandello F, Lattanzio R, Egan C, Frydkjaer-Olsen U, et al. Functional and structural findings of neurodegeneration in early stages of diabetic
 26. Hernández C, Dal Monte M, Simó R, Casini G. Neuroprotection as a therapeutic target for diabetic retinopathy. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1-18. doi: 10.1155/2016/9508541.
 27. Simó R, Hernández C, Porta M, Bandello F, Grauslund J, Harding SP, et al. Effects of topically administered neuroprotective drugs in early stages of diabetic retinopathy: results of the EUROCONDOR clinical trial. *Diabetes*. 2019;68(2):457-463. doi: 10.2337/db18-0682.
 28. Taslipinar Uzel AG, Ug N, Toklu Y, et al. Relationship between stages of diabetic retinopathy and levels of brain-derived neurotrophic factor in aqueous humor and serum. *Retina*. 2020;40(1):121-125
 29. Hammes HP, Federoff HJ, Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes. *Mol Med*. 1995;1(5):527-534
 30. Liu Y, Leo LF, McGregor C, Grivtishvili A, Barnstable CJ, Tombran-Tink J. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) peptide eye drops reduce inflammation, cell death and vascular leakage in diabetic retinopathy in Ins2(Akita) mice. *Mol Med*. 2012;18:1387-1401.
 31. Aizu Y, Katayama H, Takahama S, Hu J, Nakagawa H, Oyanagi K. Topical instillation of ciliary neurotrophic factor inhibits retinal degeneration in streptozotocin-induced diabetic rats. *NeuroReport*. 2003;14(16):2067-2071.
 32. Simo R, Hernandez C, Porta M, et al. Effects of topically administered neuroprotective drugs in early stages of diabetic retinopathy: results of the EUROCONDOR clinical trial. *Diabetes*. 2019;68(2):457-463.
 33. Solà-Adell C, Bogdanov P, Hernández C, et al. Calcium Dobesilate Prevents Neurodegeneration and Vascular Leakage in Experimental Diabetes. *Curr Eye Res*. 2017;42(9):1273-1286. doi:10.1080/02713683.2017.1302591
 34. Wang N, Yang B, Zhang X, et al. Network Pharmacology-Based Validation of Caveolin-1 as a Key Mediator of Ai Du Qing Inhibition of Drug Resistance in Breast Cancer. *Front Pharmacol*. 2018;9:1106. Published 2018 Oct 2. doi:10.3389/fphar.2018.01106
 35. Pan, Y., et al., *Improvement effect and mechanism of Qiming Granules on inflammatory response in rats with diabetic retinopathy*. *Xi Bei Yao Xue Za Zhi*, 2021. 36(6): p. 940-945.

36. Luo XX, Duan JG, Liao PZ, et al. Effect of qiming granule on retinal blood circulation of diabetic retinopathy: a multicenter clinical trial. *Chin J Integr Med.* 2009;15(5):384-388. doi:10.1007/s11655-009-0384-5
37. Zhaoyang Dong, Wei Wei, Xiaogui Zhao, et al..Clinical observation on the treatment of non-proliferative diabetic retinopathy macular edema with qiming granules and photocoagulation.*Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*2018;39:25-7.
38. Chao Q., Yufeng Y., Zhenliang Y., Chenglong W., Yan S. (2019).Meta-analysis of qiming granule in the treatment of diabetic macular edema.*J. Liaoning Univ. Tradit. Chin. Med.*21, 128-133. 10.13194/j.issn.1673-842x.2019.02.035
39. Yang M, Hu Z, Yue R, Yang L, Zhang B, Chen Y. The Efficacy and Safety of Qiming Granule for Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis [published correction appears in *Front Pharmacol.* 2020 Dec 11;11:597639]. *Front Pharmacol.* 2020;11:580. Published 2020 Apr 30.
40. Pan Yanjie, Zhang Haitao, Cha Junhua, Duan Ke, Liu Xiangling. Improvement effect and mechanism of Qiming Granules on inflammatory response in rats with diabetes retinopathy [J]. *Northwest Pharmaceutical Journal*, 2021,36 (06): 940-945.
41. Liu Aiqin, Liao Pinzheng, Zheng Yanlin, Duan Junguo. Effect of Qiming Granule on antioxidatizing reaction in the retinal tissue of diabetic rats [J]. *Chinese Journal of traditional Chinese Medicine Ophthalmology*, 2003, (03): 7-9.
42. Liu Junhui, Li Chunjiang, Li Yutao. The protective effects of Astragalus Polysaccharide on diabetic rats with retinopathy [J]. *Journal of Hebei Medical University*, 2017,38 (07): 797-800.