

## 贵州百灵企业集团制药股份有限公司 关于“糖宁通络片防治糖尿病及视网膜并发症的多中心临床研究和机制探讨”课题的进展公告

本公司及董事会全体成员保证信息披露的内容真实、准确、完整，没有虚假记载、误导性陈述或重大遗漏。

风险提示：鉴于药物研发项目的复杂性、风险性和不确定性，糖宁通络研发项目具有周期长、投入大等情况，各阶段研究均具有风险性，公司将及时履行信息披露义务，请投资者注意投资风险。

本研发项目进展不会对公司本期财务状况、经营成果不会产生重大影响。

贵州百灵企业集团制药股份有限公司(以下简称“公司”)于2022年5月23日收到成都中医大银海眼科医院撰写的《糖宁通络片治疗糖尿病视网膜病变非增殖期-阴虚内热、目络瘀阻证的有效性及安全性临床研究第一次期中分析报告》，并披露了《关于“苗药糖宁通络片防治糖尿病及视网膜并发症的多中心临床研究和机制探讨”课题的进展公告》(公告编号：2022-049)。

2022年12月19日收到成都中医大银海眼科医院撰写的《糖宁通络片治疗糖尿病视网膜病变非增殖期-阴虚内热、目络瘀阻证的有效性及安全性临床研究第二次期中分析报告》，具体情况如下：

### 一、研究背景

公司承担的国家中医药管理局 2021 年度中医药科学技术研究专项课题《糖宁通络片防治糖尿病及视网膜并发症的多中心临床研究和机制探讨》（课题编号：GZY-KJS-2021-006）的子课题《糖宁通络片随机、开放、阳性药平行对照、多中心治疗糖尿病视网膜病变非增殖期-阴虚内热、目络瘀阻证的有效性及安全性临床研究》，已在 11 家医疗机构研究中心完成了 120 例（糖宁通络片入组 64 例受试者，羟苯磺酸钙胶囊（达士明）入组 56 例受试者）的治疗，形成了《第二次期中分析报告》。

糖尿病视网膜病变（Diabetic Retinopathy, DR）是常见的糖尿病慢性并发症之一，也是导致成人失明的主要原因之一。中华中医药学会在《糖尿病视网膜病变中医防治指南》中指出，糖尿病人群中 30%~50%合并糖尿病视网膜病变，其中 1/4 有明显视力障碍，生存质量与健康水平严重下降，其致盲率为 8%-12%，是目前世界上三大致盲性眼病之一。到目前为止，全球尚无很好的治疗糖尿病视网膜病变药物，在本次临床研究试验中，糖宁通络片与唯一批准上市的治疗糖尿病性视网膜病变化学药-羟苯磺酸钙对照，表现出了更加显著的疗效优势。糖宁通络片不仅对糖尿病视网膜病变有效，对糖尿病引起的大血管病变、周围神经病变、肾病变等糖尿病继发性疾病和原发性的糖尿病（Diabetes Mellitus, DM）同样有效。随着课题临床研究的深入，期待糖宁通络片在糖尿病及并发症的治疗上，表现出更加优异的临床价值。

## 二、研究的基本情况

**课题承担单位：**厦门大学附属第一医院

贵州百灵企业集团制药股份有限公司

**研究负责单位：**成都中医大银海眼科医院

**研究题目：**糖宁通络片治疗糖尿病视网膜病变非增殖期-阴虚内热、目络瘀阻证的有效性及安全性临床研究。

**适应症：**糖尿病视网膜病变非增殖期-阴虚内热、目络瘀阻证。

**研究目的：**观察糖宁通络片降低视网膜病变程度的有效性和安全性。

**研究设计：**随机、开放、阳性药平行对照、多中心临床研究。

**样本量：**纳入 240 例糖尿病视网膜病变非增殖期患者，1:1 比例随机分为试验组与对照两组，每组 120 例。

**给药方案：**试验组：糖宁通络片，口服，一次 4 片，一日 3 次，饭后服用。对照组：羟苯磺酸钙胶囊(达士明)，口服，一次 1 粒，一日 3 次(早、中、晚各服一次)，空腹服用。

**疗程：**连续给药 24 周，24 周后，研究者根据受试者病情及意愿决定是否继续用药，最长用药至 48 周。

**基础治疗：**根据中国 2 型糖尿病防治指南(2020 版)的综合目标来控制各项代谢指标，其中 ACEI、ARB 类药物按原治疗方案继续使用。

**入选标准：**1、符合 2 型糖尿病诊断标准的患者。2、符合糖尿病视网膜病变非增殖期诊断,分级为轻度和中度患者。3、目标眼最佳矫正视力(BCVA)  $\geq 34$  分(ETDRS 视力表,视力相当于分数 20/200,小数 0.1)。4、符合中医阴虚内热、目络瘀阻证辨证标准的患者。5、

HbA1c $\leq$ 9%者。6、年龄 18~75 周岁（含边界值）。7、知情同意，志愿受试。获得知情同意书过程符合 GCP 规定。

### 三、结论

#### （一）主要疗效指标

##### 1、最佳矫正视力（BCVA）较基线的变化

糖宁通络片在治疗后最佳矫正视力(BCVA)随着治疗时间的推移，BCVA 得分不断升高，在治疗 8 周、12 周、24 周最佳矫正视力 (BCVA) 得分较基线的升高值两组结果比较差异有统计意义 ( $P<0.05$ )，糖宁通络片在改善视力方面疗效优于羟苯磺酸钙胶囊（达士明）；

治疗 8 周后，糖宁通络片组提高  $2.982\pm 6.502$  分，羟苯磺酸钙胶囊（达士明）组降低  $0.273\pm 8.748$  分，糖宁通络片组比羟苯磺酸钙胶囊（达士明）组最佳矫正视力 (BCVA) 提高幅度多 3.255 分，两组结果比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )；

在治疗 12 周后，糖宁通络片组提高  $3.574\pm 8.034$  分，羟苯磺酸钙胶囊（达士明）组降低  $0.854\pm 8.138$  分，糖宁通络片组比羟苯磺酸钙胶囊（达士明）组最佳矫正视力 (BCVA) 提高幅度多 4.428 分，两组结果比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )；

在治疗 24 周后：糖宁通络片组提高  $4.143\pm 8.423$  分，羟苯磺酸钙胶囊（达士明）组降低  $0.333\pm 9.845$  分，糖宁通络片组比羟苯磺酸钙胶囊（达士明）组最佳矫正视力 (BCVA) 提高幅度多 4.476 分，两组结果比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

对基线目标眼最佳矫正视力(BCVA) $<80$  的人群进一步分析显示：

糖宁通络片在治疗后最佳矫正视力(BCVA)随着治疗时间的推移,BCVA得分也不断升高且差距较总体分析进一步扩大,在治疗12周、24周最佳矫正视力(BCVA)得分较基线的升高值两组结果比较差异有统计意义( $P<0.05$ );

在治疗12周后:糖宁通络片组提高 $9.368\pm 8.726$ 分,羟苯磺酸钙胶囊(达士明)组升高 $1.929\pm 8.580$ 分,糖宁通络片组比羟苯磺酸钙胶囊(达士明)组最佳矫正视力(BCVA)提高幅度多7.439分,两组结果比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );

在治疗24周后:糖宁通络片组提高 $11.071\pm 9.409$ 分,羟苯磺酸钙胶囊(达士明)组提高 $2.909\pm 13.405$ 分,糖宁通络片组比羟苯磺酸钙胶囊(达士明)组最佳矫正视力(BCVA)提高幅度多8.162分,两组结果比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),糖宁通络片在改善视力方面疗效优于羟苯磺酸钙胶囊(达士明)。

## 2、糖尿病视网膜病变早期治疗研究(ETDRS)分级

糖宁通络片在治疗12周、24周后ETDRS进展率均低于10%,在治疗24周后ETDRS分级20N的比例高于羟苯磺酸钙胶囊(达士明)组。

### (二) 次要疗效指标

#### 1、眼底彩照测量数据:

治疗12周、24周后,糖宁通络片组随时治疗时间的推移,出血总面积逐渐降低,羟苯磺酸钙胶囊(达士明)组在治疗后有不同程度的升高,在减少眼底出血方面,糖宁通络片优于羟苯磺酸钙胶囊(达

士明)；

治疗 12 周、24 周后，糖宁通络片组随时治疗时间的推移，渗出总面积逐渐降低未升高，羟苯磺酸钙胶囊（达士明）组在治疗后有不同程度的升高，在减少眼底渗出方面，糖宁通络片优于羟苯磺酸钙胶囊（达士明）；

两组治疗 12 周、24 周后，随时治疗时间的推移，两组微血管瘤逐渐减少，但糖宁通络片组较羟苯磺酸钙胶囊(达士明)组减少明显，在减少眼底微血管瘤，糖宁通络片趋势强于羟苯磺酸钙胶囊(达士明)。

2、血氧饱和度：两组动脉血氧饱和度和静脉血氧饱和度治疗前后及组间比较均无明显差异。

3、光相干断层扫描血流成像（OCTA）：

两组治疗后视网膜厚度、视网膜体积、血管密度较基线的变化组间比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），糖宁通络片组在视网膜厚度、视网膜体积、血管密度方面未发现增加的趋势。

4、糖化血红蛋白（HbA1c）：治疗 12 周、24 周后糖化血红蛋白（%）较基线下降值，两组差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

5、眼部常规检查：两组治疗后眼科常规检查差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

6、中医证候疗效：

两组治疗 12 周后糖宁通络片组中医证候有效率为 82%，羟苯磺酸钙胶囊（达士明）的有效率为 38.46%，治疗 24 周后糖宁通络片组的中医证候有效率为 87.5%，羟苯磺酸钙胶囊（达士明）的有效率为

22.86%，中医证候评分较基线的变化值及中医证候有效率，组间比较均差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），糖宁通络片在中医证候疗效方面明显优于羟苯磺酸钙胶囊（达士明）。

### （三）药物安全性

糖宁通络片组的不良事件发生率、不良反应发生率、严重不良事件、严重不良反应发生率与羟苯磺酸钙胶囊（达士明）组比较差异均无统计学意义。试验期间糖宁通络片组未发生严重不良反应。提示糖宁通络片安全性较好，由于观察时间和病例数的局限，需要继续观察分析。

**结论：**糖宁通络片能够随着治疗时间的推移，持续改善糖尿病视网膜膜病变患者的最佳矫正视力（BCVA），其在治疗8周后改善幅度开始明显优于羟苯磺酸钙胶囊（达士明），并在12周、24周后疗效继续提高，且与羟苯磺酸钙胶囊（达士明）结果比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。在中医证候疗效方面糖宁通络片优于羟苯磺酸钙胶囊（达士明），在12周、24周后与羟苯磺酸钙胶囊（达士明）结果比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），中心阅片结果显示：糖宁通络片延缓糖尿病视网膜膜病变的进展，需要进一步扩大样本量及延长观察时间，基于目前的数据糖宁通络片能够逆转糖尿病视网膜膜病变的病理改变，减少视网膜出血面积、减少渗出，减少微血管瘤，总体安全性良好。

特此公告。

贵州百灵企业集团制药股份有限公司

董 事 会

2022 年 12 月 19 日