

糖尿病视网膜病变相关中药新药临床研究 技术指导原则（试行）

一、概述

糖尿病视网膜病变（以下简称“糖网”）是糖尿病引起的视网膜并发症，主要表现为视网膜微血管损害，可同时合并视网膜神经病变，是一种进行性的致盲性眼病。糖网分为非增殖性糖尿病视网膜病变（NPDR）和增殖性糖尿病视网膜病变（PDR），两期均可发生糖尿病黄斑水肿（DME）。

糖网归属中医学“消渴目病”、“消渴内障”范畴。糖网患者可通过全身和眼局部治疗保存和改善视功能，延缓疾病进程。已有研究显示中药治疗对糖网，特别是非增殖性糖尿病视网膜病变和糖尿病黄斑水肿具有一定的作用或独特优势，对增殖性糖尿病视网膜病变的疗效具有潜在的研究价值，基于良好的临床研究设计能推动中医药治疗糖网研究的发展。如何以患者为中心，基于中医药理论和临床疗效挖掘对糖网可能有临床价值的中药新药，根据可靠的数据证实临床疗效，是目前糖网相关中药新药研发中亟待解决的科学问题。

本技术指导原则主要适用于处方来源于中医药理论和中医临床实践，且申请人认为可用于治疗或预防糖网、糖尿病黄斑水肿的中药新药。对本技术指导原则尚未涵盖的内容，

包括糖网患者非特异性全身症状的评价、应用现代人工智能技术进行眼底病灶的量化分析等，需要产业界、学术界和监管机构之间的及时、充分沟通，共同探索和推进，以形成完整的糖网相关中药新药研发证据链。

二、研发的总体思路

中药新药的研发多源于临床，中医临床实践也是中药研发的过程，研究者应当重视中医药理论在阐释糖网不同分期和分型的病机特点、指导临床遣方用药、总结处方功能主治、发现患者获益以及精准获益人群特征等方面的重要作用，在临床实践中挖掘中药用于糖网的疗效及其临床优势和特点。

（一）中医药理论

随着新的治疗手段应用于临床，支持不同糖网防治目标的中医药理法方药有所不同，应当在中医药理论的指导下，在中西医结合的诊疗模式下，在临床实践中分析总结特定阶段的核心病机，审病求因，因机证治，将全身辨证与眼局部症状/体征相结合，确立适宜的治则治法，并不断优化处方。研究符合处方特点的疾病特征、中医证候和临床表现等，体现方证一致，并注意收集科学性和合理性依据，明确中药新药的治疗目的和疗效特点。

糖网病机演变的过程大多为郁久化热、气阴两伤、阴损及阳、阴阳两虚，可夹热、夹痰、夹湿、夹瘀等，致目络损伤。病机的关键是“虚”和“实”互为因果，加重病变进展，具

有本虚标实、虚实夹杂的特点。多以肝肾阴虚、脾肾阳虚、阴阳两虚为本，脉络瘀阻、痰浊凝滞为标。历来糖网的辨证分型方法很多，证型的确定应体现理法方药的一致性，可参考相关指南或共识，如《中医眼科临床诊疗指南·糖尿病视网膜膜病变》等。

随着眼科现代检查技术的发展和临床广泛应用，眼底表现如视网膜血管形态和病灶直观可见，有助于观察糖网进展过程中生理病理的变化，因此除研究糖网全身辨证特征和疗效特点外，亦可研究眼局部中医辨证。可基于中医药思维，在中医眼科临床实践中，挖掘中医核心病机、中医证候与视力、眼底表现、眼部的客观影像学检查、生化检查指标等的关联性，为指导进一步精准临床定位等提供支持。

（二）人用经验

为提高中药新药的研发效率，准确把握临床特点和优势，在中医临床实践过程中，可同步收集临床数据，特别关注影响临床实践数据可评价及明确临床获益的关键问题，包括获益人群特征信息、临床获益、眼科检查的合理应用以及数据质量等。

1. 挖掘获益人群特征和临床疗效

为了更好地发现合适的目标人群和目标病证，挖掘临床获益，应当在中医临床实践中重视对研究对象以下信息的收集：年龄、主诉、糖尿病病程及分型、糖网分期、眼底表现

及严重程度、全身和眼局部症状、血糖控制水平、前序治疗、合并全身疾病、用药方法、频次、疗程、起效时间、有效性评价方法和结果等。鼓励基于中医临床实践明确临床有效性评价指标。

2. 合理应用眼科相关检查

临床实践中，通常采用国际标准视力表进行视力检查，该视力表相临两行之间的级差是没有规律的，无法用于统计分析，可用于初步发现疗效特点。早期治疗糖尿病视网膜病变研究组（ETDRS）视力表采用等比计量方式，其重复测量的变异度较低，因此，是目前广泛认可的视力检查的金标准，也是现阶段以注册申请为目的的人用经验研究中建议使用的视力检查工具。

由于眼底镜下可见的眼底范围受医生检查水平、瞳孔状态的影响较大，且存在难以精准计数等问题，一般不将眼底镜检查所见的眼底表现结果作为支持注册申请的关键有效性证据，可作为初步发现获益人群特征的依据。随着新的诊疗技术和符合中药特点的评价方法的快速发展和临床应用，研究者可结合研究目的选择恰当的评估工具，鼓励合理采用光学相干断层扫描血管成像（OCTA）等。

3. 重视数据质量

人用经验用于支持注册申请证据时，数据质量可靠尤为重要。规范采集视力和眼底信息、保证检查结果准确、可评

价、可溯源是研究数据可评价性的重要前提。对于视力检查，检查者应当经过规范培训，保证不同检查者间检查结果的一致性。视标的可见程度取决于其大小、照明和对比度，因此应当记录并固定检查环境、记录检查距离等，视力检查的光照亮度应当在85-300cd/m²，一般设于170cd/m²(1984年ICO标准)；应当将视标与背景的对比度调到最大，注意视力表使用久后白色的背景会发黄，从而降低对比度。应当事先规定眼底检查的瞳孔状态。对于光学相干断层扫描(OCT)和OCTA，应当明确扫描部位、方式、分析程序等，鼓励各研究中心选用同一品牌的设备，以降低测量的误差。对于眼底彩色照片，应当统一拍摄角度、扫描范围等，以保证图像质量的可比性。对于眼底荧光血管造影检查(FFA)，应当明确采集时间和图像范围，并特别关注治疗前后图像的可比性。

人用经验研发转化的具体研发策略和路径可参照《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)》。人用经验能在临床定位、适用人群筛选、疗程探索、剂量探索等方面提供研究、支持证据的，可不开展II期临床试验。已有人用经验中药的临床研发，在处方、工艺固定的基础上，可通过设计良好的临床研究，将高质量真实世界数据形成的科学充分的真实世界证据作为支持产品上市的依据之一。

(三) 临床试验

临床试验应当基于中医药理论和人用经验明确的主治

相关的疾病分期和分型、治疗人群特征、给药方案、疗程、有效性评价指标等进行方案设计，以说明临床试验的结果可与中医药理论和人用经验形成完整的证据链，充分体现中药新药的临床价值。

三、常见的研发方向

糖网中药新药研发应当符合中西医并重、多种手段综合治疗的实际。基于现阶段中医药用于糖网的临床实践经验、糖网相关未被满足的临床需求以及新药的特点，中药新药研发可从以下方面考虑，研究者亦可根据临床实践，提出新的研究目的。

（一）改善眼底症状/体征

黄斑水肿是糖网病变中反映视网膜状态的敏感指标，定位于黄斑水肿的治疗是研发的热门方向。中医辨证论治对于后极部存在部分视网膜增厚或硬性渗出但远离黄斑中心、视网膜增厚或硬性渗出接近黄斑中心但未累及中心凹的治疗可能具有临床优势。

对视力无不利影响的情况下，微血管瘤、视网膜出血、渗出、无灌注区等的吸收或消散一定程度上反映了视网膜微循环相关体征的改善，具有临床价值。

此外，中药治疗可与玻璃体切割手术等治疗联合使用，有可能改善围手术期的各种眼底表现。

（二）改善视功能

糖网的最终结局是影响视功能，甚至致盲，因此视功能的改善或稳定是治疗糖网的最终目标。视功能包括视力、视野、对比敏感度等，其中以视力最为重要。由于实际生活的环境比视力测量的环境更为复杂，因此视力测量结果并不能完全预测日常生活活动的情况。对于视力基本正常者，可根据研究人群特点和疾病阶段，以患者为中心，确定可以反映改善患者获益的视功能指标。

（三）控制疾病进展

糖网作为进行性疾病，控制疾病进展是治疗的重要目标之一，可以研究糖网严重程度分级的变化。此外，中药联合激光光凝治疗、血管内皮生长因子（VEGF）抑制剂（抗VEGF药物）和糖皮质激素等玻璃体腔内注射治疗，在控制或延缓新生血管的形成与发展方面具有潜在的研究价值。

（四）发挥未病先防作用

由于视网膜比全身其他组织有更高的新陈代谢率，对缺氧、缺血更加敏感，早期应用中药有利于发挥中医药“治未病”的作用优势，尤其是糖尿病黄斑水肿的预防。

研究表明，糖尿病患者一般5-10年可出现糖网，因此，预防糖网的研究周期往往较长，研究设计恰当定义观察期甚为重要，采用真实世界研究是可考虑采用的研究方法之一。

四、临床研究设计需重点关注的问题

（一）研究眼的选择

原则上每个研究对象只能选择单眼入组，只有研究眼的结果方用于有效性评价。通常单个研究眼的选择原则为：如果两眼视力相同，则事先规定选择固定的单一眼别入组；如果两眼视力不同，则选择视力差的一只眼入组。

(二) 给药方案

结合处方功效及在临床实践中的作用特点，采用合理的给药方案，包括单药治疗或联合用药。

应当基于中医临床实践，根据处方特点、研发方向、疾病分期、病情变化的一般规律等合理设计疗程，并且应当有非临床安全性研究数据支持。在保证研究对象临床获益和安全性风险可控的前提下，建议中药用于改善非增殖性糖尿病视网膜病变眼底症状/体征的临床研究的疗程至少为3个月，其他研发方向一般应当为6个月或更长周期。

(三) 对照选择和偏倚控制

对于干预性研究，如随机对照试验，在符合伦理的情况下，可以采用安慰剂对照。

对于偏倚的控制，基线达到较理想的均衡和研究实施的质量都是非常重要和有效的。

糖网的表现与血糖变化等密切相关。研究证实，严格的血糖控制可延缓1型糖尿病和2型糖尿病患者的糖网病变进展。因此，应当事先明确研究对象入组时的糖化血红蛋白（HbA1c）水平（如不超过10%），重视HbA1c的监测以及对

有效性结果的影响等。此外，需要慎重考虑其他可能导致疗效估计偏倚的因素，包括但不限于：入选人群的选择、生活方式的干预、降糖药物的使用、治疗方案、合并其他疾病（如高脂血症、高血压、糖尿病肾病等）的基础治疗和合并用药，以及终点指标测量的质量控制等。此外，相关研究资料应当尽可能完整，例如，眼科检查留存相关电子资料和纸质报告，纸质报告应当记录基本的人口学指标、检查日期和检查人员签名等。

（四）有效性评价

有效性评价时必须基于以患者为中心的研发理念，充分考虑中药的作用特点和规律，根据中医临床实践挖掘并合理确定有效性评价方法和标准，包括主要和次要疗效指标、来源于临床实践的其他能够充分体现患者临床获益的方法和标准等。应当对数据进行科学、充分的分析，并对分析结果做出合理解释。对于眼科检查的图像，建议采用独立第三方进行评价，在盲法状态下至少 2 人对同一图像进行独立评价。需要特别注意的是，视功能与眼底变化密切相关，因此二者结果较好的一致性评价是评价产品有效性的基础。

1. 对眼底症状/体征的评价

对于黄斑水肿，以OCT和OCTA为主，定量测量黄斑区视网膜厚度、水肿面积、无血管区面积、血管密度、黄斑拱环等。比较拟定观察时间点较基线变化值，或经治疗后达到黄

斑水肿临床治愈的比例等。

对于视网膜微血管瘤、点状出血等，应当以眼底彩色照片等定量测量分析为主，并体现临床价值。由于现阶段尚无公认的微血管瘤、点状出血数量的分级赋分评价工具，不建议采用未获公认的工具进行评价，可分析比较微血管瘤、点状出血数量的变化情况。

对于视网膜内微血管异常、无灌注区、新生血管等眼底表现，应当合理选用眼底彩色照片、OCTA、FFA等检查方法，以定量测量（如数量、病变面积）为基础，采用适宜的统计方法进行定量分析。FFA检查为有创检查，研究对象的依从性较差，临床研究期间可视疾病变化情况，如出现视力明显下降时，可增加一次检查等，但需事先进行设计。

对于与玻璃体切割手术等治疗联合使用、改善围手术期各种症状的，可采用症状严重程度的评价量表，如视觉模拟量表(VAS)等，比较拟定时间点较基线症状改善的等级或分值。若有专门且公认的评价方法，宜优先选用。

对眼底症状/体征改善的评价，应当将视力常规纳入次要疗效指标，以评估对视力是否有不利影响。

2. 对中医证候的评价

鼓励开展中医证候诊断标准和疗效评价标准的相关研究，但需注意二者的区别。在目前尚缺乏公认的证候评价方法的情况下，可评价全身或局部的单项症状、体征的变化，

建议评价改善或痊愈/消失情况。用中医术语表述的症状（如视物昏花、目睛干涩等）需事先明确其定义。

3. 对视功能的评价

对于糖网和糖尿病黄斑水肿患者视功能的评价以视力改善作为主要终点为宜，通常采用ETDRS视力表测量最佳矫正视力。主要终点指标可采用拟定时间点视力较基线的变化值，或可采用ETDRS视力提高一定字母个数的研究对象比例。对于糖网早期最佳矫正视力基本正常的目标人群，有效性评价尚无公认的方法，更看重影响患者日常生活的视功能改善，可采用功能性视力（FVA）、视野、对比敏感度等方法进行评价。

视觉功能评价量表和生存质量量表也可作为次要疗效指标，如视功能相关生命质量量表（NEI-VFQ-25），低视力视功能评估量表（LVVFQ-48）等。在使用量表工具时，需注意量表的信度、效度（如适用）、适用性和实施的可行性。

4. 对疾病进展的评价

对于糖网进展可采用ETDRS制定的糖尿病视网膜病变严重程度评分（DRSS）作为主要疗效指标，根据研究目的，至少涵盖ETDRS 7视野范围的眼底照片进行半定量读片，比较进展到不同阶段的人群比例。DRSS中文版可参见《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南（2022年）》。

此外，玻璃体注射用药的次数和用量的减少，激光治疗

次数、范围的减少，手术后玻璃体再积血发生率的降低等，也有助于充分评价临床获益情况。

5. 对未病先防作用的评价

糖网、糖尿病黄斑水肿等发生情况是评价预防效果的常用指标。黄斑拱环的血流密度变化等能否作为替代的主要疗效指标尚无共识，鼓励开发新的评价指标和方法。

（五）其他建议关注的问题

疾病的诊断应当参照公认的糖网相关诊断标准。

考虑到视力下降对患者的影响较大，研究用药物的疗效不足会导致患者疾病进展迅速，如两次访视时最佳矫正视力下降超过5个字母、新发生的眼底出血等危急情况，极易造成不可逆的视力严重损伤，因此应当通过良好的设计确保研究对象的权益和安全。