

**糖尿病视网膜病变相关中药新药临床研究
技术指导原则（征求意见稿）**

国家药品监督管理局药品审评中心

2023 年 7 月

目 录

一、概述	3
二、研发的总体思路	4
(一) 中医药理论	4
(二) 人用经验	5
1.对获益人群特征的信息收集	6
2.中医病机、证候转化与眼底变化的规律研究	6
3.眼科相关检查的合理整合与应用	7
4.血糖的控制	8
(三) 临床试验	8
三、常见的研发方向	8
(一) 改善眼底症状/体征	8
(二) 改善视功能	9
(三) 控制 DR 疾病进展	9
(四) 预防作用	10
四、临床研究设计需重点关注的问题	10
(一) 研究眼的选择	10
(二) 给药方案	10
(三) 对照选择和偏倚控制	11
(四) 有效性评价	11
1.对眼底症状/体征的评价	11
2.对中医证候的评价	12
3.对视功能的评价	13
4.对疾病进展的评价	13
5.对预防作用的评价	14
(五) 其他	14
五、附录：DRSS 评分	15

1 **一、概述**

2 糖尿病视网膜病变（DR）是糖尿病的视网膜并发症，是
3 因长期高血糖导致的视网膜微血管损害，可同时合并视网膜
4 神经病变，是一种进行性的致盲性眼病。DR分为非增生性糖
5 尿病视网膜病变（NPDR）和增生性糖尿病视网膜病变（PDR），
6 两期均可发生糖尿病黄斑水肿（DME）。

7 DR为中医学“消渴目病”，归属于“消渴内障”范畴，
8 根据不同临床表现可分属于“视瞻昏渺”、“云雾移睛”、
9 “暴盲”及“血灌瞳神”等内障眼病范畴。

10 DR患者可通过全身和眼局部治疗能够保存和改善视功
11 能，延缓或阻断DR进程，提高生存质量。已有研究资料显示
12 中药治疗对DR，特别是NPDR和DME具有一定的作用或独特
13 优势。中药治疗PDR的疗效值得进一步探索研究，因此，基
14 于良好的临床研究设计能推动中医药治疗DR研究的发展。如
15 何以患者为中心，基于中医药理论和临床疗效探索发现对DR
16 可能有临床价值的中药新药，根据可靠的数据验证临床疗效，
17 是目前DR相关中药新药研发中亟待解决的科学问题。

18 本技术指导原则主要适用于处方来源于中医药理论和
19 中医临床实践，且申请人认为可用于治疗或预防 DR、DME
20 的中药新药。相关内容不能代替申请人根据具体药物的特点
21 进行有针对性的、体现临床应用实际的临床研究设计。对本
22 技术指导原则尚未涵盖的内容，包括 DR 进展过程中的非特

23 异性全身症状、应用现代人工智能技术进行眼底病灶的量化
24 分析等，需要产业界、学术界和监管机构之间的及时、充分
25 沟通，共同探索和推进，以形成完整的用于 DR 的中药新药
26 研发证据链。

27 **二、研发的总体思路**

28 中药新药的研发多源于临床，中医临床实践也是中药研
29 发的过程，研究者应当重视中医药理论在阐释 DR 不同阶段
30 的病机特点、指导临床遣方用药、总结处方功能主治、发现
31 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
32 实践中挖掘中药用于 DR 的疗效及其临床优势和特点。

33 **（一）中医药理论**

34 随着新的治疗手段应用于临床，支持不同DR防治目标的
35 中医药理法方药有所不同，应当在中医药理论的指导下，在
36 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
37 的病机演变规律，因机诊治，将全身辨证与眼局部辨证相结
38 合，确立适宜的治则治法，不断调整优化至固定中药处方，
39 研究符合处方特点的疾病、中医证候和患者特征，体现方证
40 一致，并注意收集科学性和合理性依据，明确中药新药的治
41 疗目的和疗效特点。对于中医证候分类可参考相关指南或共
42 识，如中华中医药学会发布的《中医眼科临床诊疗指南·糖
43 尿病视网膜病变》等。

44 历来DR的辨证分型方法很多，总的来看，DR病机演变

45 的过程大多为阴虚燥热、气阴两虚、阴阳两虚，病机的关键
46 是“虚”和“瘀”互为因果，加重病变进展，具有本虚标实、虚
47 实夹杂的特点。多以气阴两虚、肝肾不足、脾失健运、阴阳
48 两虚为本，脉络瘀阻、痰浊凝滞为标。随着眼科现代检查技
49 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
50 灶直观可见，有助于观察DR进展过程中生理病理的变化。虽
51 然DR不同阶段的中医证候有差异，但病机的演变是连续的，
52 是有规律可循的，可基于中医药思维，在中医眼科临床实践
53 中以眼部的客观影像学检查为辨证依据，亦可开展探索中医
54 证候与视力、眼底表现、生化检查指标等的关联性研究，丰
55 富与DR治疗相关的中医药理论。

56 (二) 人用经验

57 在将固定的中药处方应用到中医临床诊疗实践过程中，
58 可通过预先的研究设计，包括前瞻性设计等，形成高质量
59 的人用经验。研发转化的具体研发策略和路径可参照《基于人
60 用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则（试行）》。
61 人用经验能在临床定位、适用人群筛选、疗程探索、剂量探
62 索等方面提供研究、支持证据的，可不开展II期临床试验。已
63 有人用经验中药的临床研发，在处方、生产工艺固定的基础
64 上，存在适用的高质量真实世界数据，且通过设计良好的临
65 床研究形成的真实世界证据科学充分的，申请人就真实世界
66 研究方案与国家药品审评机构沟通并达成一致后，可申请将

67 真实世界证据作为支持产品上市的依据之一。

68 在人用经验的收集过程中，应当特别关注影响临床实践
69 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
70 的信息收集、眼底表现与中医病机、证候转化的规律研究、
71 眼科检查的质量控制以及血糖的控制水平等，可以提高中药
72 新药的研发效率。

73 1.对获益人群特征的信息收集

74 为了更好的发现合适的目标人群和目标病证，应当在中
75 医临床实践中重视对以下信息的收集：研究对象的年龄、主
76 诉、糖尿病病程及分型、DR 分期、中医证候、临床症状、血
77 糖控制水平、是否合并 DME 及合并的 DME 严重程度、前序
78 治疗、合并全身并发症（如高血压、高脂血症、糖尿病肾病）
79 等。

80 2.中医病机、证候转化与眼底变化的规律研究

81 在中医临床实践中，除研究全身辨证特征和疗效特点外，
82 亦可研究眼部专科辨证特征。为更好的总结证治规律，使中
83 医病机和证候形成共识，鼓励应用现代技术对眼底表现进行
84 分析，重视中医病机、证候转化与眼底表现的规律研究。

85 由于眼底镜下可见的眼底范围受医生检查水平、瞳孔状
86 态的影响较大，且存在难以精准计数等问题，一般不将眼底
87 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
88 性证据，可作为初步发现获益人群特征的依据。

89 3.眼科相关检查的合理整合与应用

90 临床实践中，通常采用国际标准视力表进行视力检查，
91 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
92 分析。早期治疗DR研究组（ETDRS）视力表采用等比计量方
93 式，其重复测量的变异度较低，因此，是目前广泛认可的视
94 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
95 研究中建议使用的视力检查工具。

96 规范采集眼底信息、保证检查结果准确、可评价、可溯
97 源是研究数据可评价性的重要前提。

98 对于视力检查，检查者应经过培训，保证不同检查者间
99 检查结果的一致性。视标的可见程度取决于其大小、照明和
100 对比度，因此应记录并固定检查环境、记录检查距离等，视
101 力检查的光照亮度应在 $85-300\text{cd}/\text{m}^2$ ，一般设于 $170\text{cd}/\text{m}^2$
102 （1984年ICO标准）；应当将视标与背景的对比度调到最
103 大，注意视力表使用久后白色的背景会发黄，从而降低对比
104 度。

105 对于光学相干断层扫描（OCT）和光学相干断层扫描血
106 管成像（OCTA），应当明确扫描部位、方式、分析程序等，
107 原则上各研究中心应当选用同一品牌的设备，以降低测量的
108 误差。对于眼底彩色照片（FP），应当统一拍摄角度、扫描
109 范围以及是否散大瞳孔，以保证图像质量的可比性。对于眼
110 底荧光血管造影检查（FFA），应当明确采集时间和图像范

111 围，并特别关注治疗前后图像的可比性。

112 用于注册申请的相关研究资料应尽可能完整，例如，留
113 存相关检查的电子资料和检查的纸质报告，纸质报告应记录
114 患者姓名、性别、年龄、检查日期和检查人员签名等。

115 **4.血糖的控制**

116 DR的表现与血糖变化等密切相关。研究证实，严格的血
117 糖控制可延缓1型糖尿病和2型糖尿病患者的DR病变进展。因
118 此，在中医临床实践中应注意记录糖化血红蛋白（HbA1c）
119 水平，避免因血糖控制水平不同导致的有效性结果的偏倚。

120 **（三）临床试验**

121 临床试验方案的设计应当基于中医药理论和人用经验
122 确定的疾病分期、治疗人群特征、给药方案、疗程、有效性
123 评价指标等，以形成完整的证据链，充分说明中药新药的临
124 床价值。

125 **三、常见的研发方向**

126 DR中药新药研发应当顺应中西医并重、多种手段综合治
127 疗的现状。基于现阶段中医药用于DR的临床实践经验、DR
128 相关的未被满足的临床需求，以及新药的特点，中药新药可
129 从以下方面或不限于以下方面考虑研发方向。

130 **（一）改善眼底症状/体征**

131 黄斑水肿是DR病变中反映视网膜状态的敏感指标，定位
132 于黄斑水肿的治疗已成为DR治疗的热门方向。中医辨证论治

133 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
134 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
135 治疗可能具有临床优势。

136 在视力稳定的情况下，微血管瘤、视网膜出血、渗出、
137 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
138 相关体征的改善，具有临床价值。此外，中药治疗可与玻璃
139 体切割手术（PPV）等治疗联合使用，有可能改善围手术期
140 的各种眼底表现。

141 **（二）改善视功能**

142 DR的最终结局是影响视功能，甚至致盲，因此视功能的
143 改善或稳定是治疗DR的最终目标。视功能包括视力、视野、
144 对比敏感度、色觉、游标视力、立体视和暗适应，其中以视
145 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
146 杂，因此视力测量结果并不能完全预测日常生活活动（ADL）
147 的情况。对于视力基本正常者，可根据研究人群特点和疾病
148 阶段，以患者为中心，确定拟改善的其他能够体现患者获益
149 视功能指标。

150 **（三）控制DR疾病进展**

151 DR作为进行性疾病，控制疾病进展是治疗的重要目标之
152 一，可以研究DR严重程度分级的变化。此外，中药联合激光
153 光凝治疗、血管内皮生长因子（VEGF）抑制剂（抗VEGF药
154 物）和糖皮质激素等玻璃体腔内注射治疗，在控制或延缓新

155 生血管的形成与发展方面具有潜在的研究价值。

156 **(四) 预防作用**

157 由于视网膜比全身其他组织有更高的新陈代谢率，对缺
158 氧、缺血更加敏感，早期应用中药有利于发挥中医药“治未
159 病”的作用优势，尤其是DME的预防。

160 研究表明，糖尿病患者一般5-10年可出现DR，因此，预
161 防DR的研究周期往往较长，采用真实世界研究是可考虑采用
162 的研究方法之一。

163 **四、临床研究设计需重点关注的问题**

164 **(一) 研究眼的选择**

165 应当事先明确每个研究对象单眼还是双眼可纳入研究。
166 原则上每名受试者只能选择单眼入组。通常单个研究眼的选
167 择原则为：如果两眼视力相同，则事先规定选择固定的单一
168 眼别入组；如果两眼视力不同，则选择视力差的一只眼入组。
169 只有研究眼的结果方用于有效性评价。

170 **(二) 给药方案**

171 结合处方功效及在临床实践中的作用特点，采用合理的
172 给药方案，包括单药应用、联合用药。

173 应当根据处方特点、药物作用机制、病情变化、前期非
174 临床研究数据等合理设计疗程。在保证受试者临床获益和安
175 全性风险可控的前提下，建议中药用于DR的临床研究的疗程
176 至少为3个月，一般应为6个月或更长周期。

177 (三) 对照选择和偏倚控制

178 对于干预性研究，如随机对照试验，在符合伦理的情况
179 下可以采用安慰剂对照。

180 需要慎重考虑可能导致疗效估计偏倚的因素，包括但不
181 限于入选人群的选择（如研究对象入组时的HbA1c不超过
182 10%）、生活方式的干预、降糖药物的使用、治疗方案、HbA1c
183 的监测、合并其它疾病（如高脂血症、高血压、糖尿病肾病
184 等）的基础治疗和合并用药，以及终点指标测量的质量控制
185 等。

186 对于偏倚的控制，一方面采用随机化方法或匹配方法
187 （对于观察性研究）使得基线达到较理想的均衡，另一方面
188 保证研究实施的质量，两者都是非常重要和有效的。

189 (四) 有效性评价

190 有效性评价时必须基于患者为中心的研理念，充分考
191 虑中药的作用特点和规律，根据中医临床实践合理确定有效
192 性评价方法，包括主要和次要疗效指标的确定，以充分体现
193 患者的临床获益。应当对数据进行恰当、充分的分析，并对
194 分析结果做出合理解释。

195 1.对眼底症状/体征的评价

196 以光学相干断层扫描(OCT)和OCTA为主，定量测量黄
197 斑区视网膜厚度的变化、水肿面积的变化，以OCTA定量测
198 量无血管区面积、血管密度、黄斑拱环等。比较拟定时间点

199 较基线变化值，或经治疗后达到黄斑水肿临床治愈的比例。

200 对于视网膜微血管瘤、点状出血等，应以眼底彩色照片
201 等定量测量分析为主，分析比较微血管瘤、点状出血数量的
202 变化情况。

203 对于视网膜内微血管异常、无灌注区、新生血管等眼底
204 表现，应合理选用眼底彩色照片、OCTA、FFA等检查方法，
205 以定量测量（如数量、病变面积）为基础，采用适宜的统计
206 方法定量分析改善情况。对于视网膜内微血管异常等，无需
207 对数量进行分类。FFA检查为有创检查，受试者的依从性较
208 差，临床研究期间可视疾病变化情况事先灵活设计，如出现
209 视力明显下降时可增加一次FFA检查等。

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

214 对眼底症状/体征改善的评价，应将视力常规纳入次要疗
215 效指标，同时应当对视力无不利影响。

216 2.对中医证候的评价

217 鼓励开展中医证候诊断标准和疗效评价标准的相关研
218 究，注意二者的区别。在目前尚缺乏公认的证候评价方法的
219 情况下，可评价中医单项症状的变化。中医症状包括全身和
220 局部症状、体征，建议评价改善或痊愈/消失情况。中医症状

221 的术语（如视物昏花、目睛干涩等）需事先明确的定义。

222 3.对视功能的评价

223 对于DR和DME患者视功能的评价以视力改善作为主要
224 终点为宜，通常采用ETDRS视力表测量最佳矫正视力。主要
225 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
226 ETDRS视力提高一定字母个数的受试者比例。对于DR早期
227 最佳矫正视力基本正常的目标人群，有效性评价尚无公认
228 的方法，更看重影响患者日常生活的视功能改善，可采用功
229 能性视力（FVA）、视野、对比敏感度等方法进行评价。

230 对于经信度、效度验证的视觉质量评价量表和生存质量
231 量表也可作为次要疗效指标，如视功能相关生命质量量表
232 （NEI-VFQ-25），低视力视功能评估量表（LVVFQ-48）等。
233 在使用量表工具时，需注意量表的适用性和实施的可行性。

234 4.对疾病进展的评价

235 对于DR进展可采用ETDRS制定的DR严重程度评分
236 （DRSS）作为主要疗效指标，根据研究目的比较进展到不同
237 阶段的受试者比例。DRSS通过对30对S视视野的立体眼底照
238 片进行半定量读片，将DR病程整体划分为无DR（10、12级）、
239 NPDR（20～53E级）、PDR（60～85级），见附录（二）。

240 此外，玻璃体注射用药的次数和用量的减少，激光治疗
241 次数、范围的减少，手术后玻璃体再积血发生率等，也有助
242 于充分评价临床获益情况。

243 5.对预防作用的评价

244 观察期内DR、DME等的发生率是评价预防效果的常用
245 指标。以预防为目的的研究设计恰当定义观察期甚为重要，
246 时间太短不足以发现预防效果；时间太长会增加额外的研发
247 负担。OCTA的非灌注区、黄斑拱环的血流密度变化能否作
248 为替代的主要疗效指标尚无共识。

249 上述对于以图像留存的检查结果，如各项眼底检查结果，
250 无论是前瞻性还是回顾性研究，建议采用独立第三方评价机
251 制，在盲法状态下至少二人对同一图像进行独立评价。随着
252 新的诊疗技术的快速发展和临床应用，如OCT、OCTA和超
253 广角眼底成像等眼底检查技术，以及符合中药特点的评价方
254 法的进展，研究者可结合研究目的选择恰当的评估工具。需
255 要特别注意的是，视功能与眼底变化密切相关，主观和客观
256 检查结果的较好的一致性评价产品有效性的基础。

257 (五) 其他

258 应当参照公认的相关疾病诊断标准。

259 考虑到视力下降对患者的影响较大，如研究用药物的疗
260 效不足而患者疾病进展迅速，例如，两次访视时最佳矫正视
261 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
262 成不可逆的视力严重损伤，影响生活质量等情况，因此，应
263 通过良好的设计确保受试者权益和安全。

264 对于可能涉及长期、反复用药的 DR 相关中药新药，应

265 当有长期使用的安全性数据。

266 **五、附录：DRSS评分**

级别	病期	眼底病变
10	无视网膜病变	无眼底病变
12	非 DR	无 DR 相关的眼底病变
14	可疑 DR	14A:硬性渗出，无微动脉瘤 14B:软性渗出，无微动脉瘤 14C:IRMA，无微动脉瘤 14Z:静脉襻形成>D/1，无微动脉瘤
15	可疑 DR	出血，无微动脉瘤
20	毛细血管瘤	毛细血管瘤，无其他的病变
35	轻度 NPDR	35A:静脉襻形成 ≥ 脉襻形 35B:软性渗出/IRMA/静脉“珠状” 扩张-Q 35C:视网膜出血 35D:硬性渗出 ≥ 性渗出 35E:硬性渗出 ≥ 性渗出 ≥ 张扩张 软性渗出 ≥ 性渗出
43	中度 NPDR	43A:出血/毛细血管瘤=M/4~5 43B:IRMA=D/1~3
47	中重度 NPDR	47A:43A 和 B 同时存在 47B:IRMA=D/4~5

		47C:出血/毛细血管瘤-S/2~3
		47D:静脉“数珠状”扩张=D/1
53	重度 NPDR	53A:47 级的病变出现 \geq 的个
		53B:出血/毛细血管瘤 \geq 细血管瘤
		53C:IRMA 张 D/4
		53D:静脉“数珠状”扩张 \geq 张 \geq \geq 扩张或 S1
53E	极重度 NPDR	53B~D 的病变出现 \geq 病个
60	非活动性 PDR	全视网膜激光光凝或局灶性视网膜激光光凝
61	轻度 PDR	61A:仅有 FPD 和(或)FPE
		61B:在 \geq \geq 个部位出现 NVE<1/2
65	中度 PDR	65A:NVE 凝或局灶
		65B:NVD=D, 玻璃体积血或视网膜前出血=A 或 Q
		65C:玻璃体积血或视网膜前出血=D, NVE<M/1, 无 NVD
71/75	高危 PDR	71A:玻璃体积血或视网膜前出血 \geq 璃体积
		71B:NVE 网膜前出玻璃体积血或视网膜前出血>D/1
		71C:NVD=D, 玻璃体积血或视网

		膜前出血 ≥ 出血 ≥
		71D:NVD 视网
		75:NVDD 视, 玻璃体积血或视网
		膜前出血 ≥ 玻璃体
81	增生晚期 DR, 无黄斑脱离	NVD 无法分级或 NVD<D;在 ≥ ≥ 个部位中 NVE 无法分级且在其他 部位中无 NVE:
85	增生晚期 DR, 后极部窥视不能 或有黄斑脱离	85A:玻璃体积血-1 或 2
		85B:黄斑中心凹视网膜脱离=D
90	无法分级	
