

贵州百灵企业集团制药股份有限公司 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

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”)于近日收到贵州省中医药管理局下发的《关于转发〈国家中医药管理局科技司关于 2021 年度中医药科学技术研究专项部分课题验收结果的通知〉的通知》，根据《国家中医药管理局科技司关于 2021 年度中医药科学技术研究专项部分课题验收结果的通知》(国中医药科技中医便函〔2024〕28 号)，经专家评审并结合考核指标完成情况，公司“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(课题编号：GZY-KJS-2021-006)通过验收。公司现将相关情况介绍如下：

一、研究背景

2021年2月国家中医药管理局下达2021年度中医药科学技术研究专项课题立项计划通知，“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(课题编号:GZY-KJS-2021-006)正式立项。公司于2021年2月20日披露了《关于获得2021年度中医药科学技术研究专项课题立项的公告》，并于2022年5月24日、2022年12月20日分别披露了《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》。

二、临床试验报告（结题）主要内容

课题名称：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

项目目标和任务完成情况：

指标 1：临床观察糖宁通络治疗 DR（糖尿病视网膜病变）的疗效和安全性；完成研究病例 200 例。

该部分研究为随机、开放、阳性药平行对照、多中心临床试验，共纳入 14 家中心，入组 240 例 II 型糖尿病 DR（轻度、中度非增殖期）且符合中医阴虚内热、目络瘀阻证辨证标准的受试者，其中糖宁通络组和羟苯磺酸钙胶囊组各 120 例，计划随访干预 24 周。完成 4 周访视的受试者分别为 114 例和 105 例，完成 8 周访视的受试者分别为 107 例和 97 例，完成 12 周访视的受试者分别为 104 例和 94 例，完成 24 周访视的受试者分别为 84 例和 73 例。

指标 2: 早期采用糖宁通络片和强化生活方式干预, 能否更有效地降低糖尿病前期患者视网膜病变的胰岛素抵抗等危险因素, 减少 DR 的发生; 完成研究病例 200 例。

DR 的危险因素如胰岛素抵抗、血管内皮功能受损等早在糖尿病前期即已出现, 故预防糖尿病即可预防 DR 发生。该部分研究为随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验, 共纳入 14 家中心, 入组 240 例糖尿病前期受试者, 其中糖宁通络组和安慰剂组各 120 例, 计划干预随访 12 周 (核心试验阶段), 12 周后再根据受试者意愿进入扩展试验阶段, 继续干预随访 12 周。完成 4 周访视的受试者分别为 115 例、114 例, 完成 8 周访视的受试者分别为 107 例、112 例, 完成 12 周访视的受试者分别为 102 例、104 例。29 受试者进入扩展试验阶段, 完成 24 周访视的受试者分别为 13 例、16 例。

指标 3: 糖宁通络防治 DR 的可能机制。

该部分研究为基础试验部分, 基于网络药理学探索了糖宁通络作用于 DR 超早期危险因素的机制和靶点; 建立了三种糖尿病前期和糖尿病小鼠模型, 并探讨糖宁通络对不同动物模型胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能、血糖、血脂、炎症因子、糖尿病进展等 DR 危险因素的影响及其机制; 探索了糖宁通络对棕榈酸 (脂毒性) 诱导小鼠胰岛 β 细胞系 (MIN6 细胞) 凋亡的药效学及其机制。

指标 4: 中医“疏泄理论”指导糖尿病防治的应用和挖掘。

“心身疏泄理论”是课题负责人杨叔禹教授提出的糖尿病防治新理论。根据“心身疏泄理论”的指导, 对糖宁通络进行了“理、法、

方、药”的系列研究；采用“心身疏泄理论”对糖宁通络处方组成进行分析，从气机升降角度，升华其处方理论和视角；在临床上开展了疏泄理论防治糖尿病前期和 DR 等系列研究。

项目取得的成果及创新性：

糖尿病视网膜病变（DR）是糖尿病的重要慢性并发症，亦是主要的致盲性疾病之一；如何安全有效地防治 DR 是内分泌和眼科领域的关键科学技术问题。当前治疗方案多在 DR 中晚期以眼科手术等有创性疗法为主，而针对早期甚至预防性的药物很少，更缺乏相关的中药制剂。本项目围绕糖宁通络针对 DR 及其危险因素开展了一系列多中心临床试验和基础研究，首次在人体证实了糖宁通络能安全有效地改善 DR 及其危险因素，并通过动物和细胞模型试验提出了其相关机制假说。

DR 临床试验发现与羟苯磺酸钙胶囊相比，糖宁通络片能维持视网膜病变稳定，更有效地改善非增殖期 DR 患者的最佳矫正视力，促进眼底出血吸收；在改善视网膜血管密度，改善渗出、减少微血管瘤数量及改善中医证候等方面两药相当，且两药均能获得较低的进展率；两药所致不良事件发生率相当，未发现糖宁通络片存在重要的已知和潜在的风险。上述研究结果表明糖宁通络片治疗 DR 非增殖期-阴虚内热、目络瘀阻证有较好的临床疗效，能稳定眼底病变，提升视力，获益大于风险。

DR 超早期危险因素临床试验发现治疗 12 周，糖宁通络片组和安慰剂组糖尿病发生率分别为 4.3%和 12.4%，糖宁通络片能降低糖尿病

发生风险达 61%[RR 0.39 (0.14, 0.99), P=0.048], 并可能有降低血管内皮功能指标——纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 的趋势 (-69.84 比-2.4, P=0.361)。两药所致不良事件发生率相当, 未发现糖宁通络片存在重要的已知和潜在的风险。上述研究结果表明糖宁通络片能安全有效地预防糖尿病发病, 并减少 DR 发生。

基础试验部分鉴定出糖宁通络的 58 个化学成分, 发现其治疗 DR 超早期危险因素的关键靶点 51 个, 涉及 AMPK、PI3K-Akt、MAPK 等多条信号通路; 在糖尿病前期和糖尿病动物模型中发现糖宁通络能有效降低动物模型血糖、改善胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能、改善脂毒性、抑制炎症因子、改善肠道菌群和逆转糖尿病发生, 其机制可能与改善氧化应激、抑制胰岛 β 细胞凋亡和 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路等有关; 在经棕榈酸处理的 MIN6 细胞中发现糖宁通络显著降低细胞凋亡, 改善胰岛素分泌受损, 其机制可能与改善氧化应激等有关。

本项目通过多中心、大规模临床试验证实了糖宁通络片干预 DR 及其超早期危险因素的有效性和安全性, 并探讨了其相关机制, 为糖宁通络防治 DR 添加了高级别的循证医学证据, 为申报中药新药提供人用经验证据。

特此公告。

贵州百灵企业集团制药股份有限公司

董 事 会

2024 年 2 月 19 日