



专 家 共 识

GS/CACM ×××—201×

和血明目片治疗湿性年龄相关性 黄斑变性的临床应用专家共识

Expert consensus on clinical application of He Xue Ming Mu
Tablets in treating wet Age-related Macular Degeneration

(稿件类型：征求意见稿)
(本稿完成时间：2021年4月17日)

2021-0*-0*发布

中 华 中 医 药 学 会 发 布

目 次

前 言.....	I
引 言.....	II
和血明目片治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床应用专家共识.....	1
1 共识推荐意见/共识建议概要表.....	1
2 范围.....	1
3 药物基本信息.....	2
3.1 处方来源.....	2
3.2 药物组成.....	2
3.3 功能主治.....	2
3.4 政策准入情况.....	2
4 临床问题清单.....	2
5 疾病诊断.....	2
5.1 中医诊断要点.....	2
5.2 西医诊断要点.....	3
6 临床应用建议.....	3
6.1 临床应用优势.....	3
6.2 介入时机.....	3
6.3 用法用量.....	4
6.4 疗程.....	4
6.5 联合用药.....	4
7 安全性.....	4
7.1 不良反应.....	4
7.2 禁忌.....	5
7.3 注意事项.....	5
8 利益相关说明.....	5
8.1 资助情况.....	5
8.2 利益相关情况.....	5
附录 A.....	6
A.1 中医理论基础.....	6
A.2 药学研究.....	7
A.3 药理研究.....	8
A.4 非临床安全性研究.....	9
参 考 文 献.....	11

前 言

本共识按照GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准的结构和编写》及《中华中医药学会中成药临床应用专家共识报告规范》给出的规则起草。

本共识由中华中医药学会眼科分会、西安碑林药业股份有限公司提出。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识起草单位：中华中医药学会眼科分会、中国中医科学院眼科医院、首都医科大学附属北京中医医院。

本共识主要起草人：亢泽峰、杨迎新、李博、宋柯。

本共识专家组（按姓氏笔画排序）：亢泽峰（牵头专家）、毛俊峰、艾峰、左韬、吕红彬、刘新泉、宋正宇、邱礼新、李良长、张妍春、李志清、杨迎新（执笔专家）、张丽霞、张明昌、宋剑涛、吴烈、李耿（药学专家）、李博（方法学专家）、汪朝阳、陆慧琴、庞龙、周剑、柳林、唐犀麟、崔龙江、喻京生、蒋沁、解孝锋、譙雁彬、魏伟、戴虹。

本共识工作组：宋柯、苗彦、侯渴慧、米热、赵国桢、李泽宇。

引 言

和血明目片由蒲黄、丹参、地黄、墨旱莲、菊花、黄芩（炒炭）、决明子、车前子、茺蔚子、女贞子、夏枯草、龙胆、郁金、木贼、赤芍、牡丹皮、山楂、当归、川芎共 19 味中药组成，具有凉血止血、滋阴化瘀、养肝明目的作用，用于阴虚肝旺，热伤络脉所引起的眼底出血。本品自上市以来，在临床得到广泛应用，为了进一步提高广大临床医生对和血明目片治疗 wAMD 的认识，更好指导临床规范、合理使用和血明目片，特邀请来自全国的眼科临床专家研制本共识。

湿性年龄相关性黄斑变性（wAMD）为世界范围内导致失明的主要原因，且患病率随着年龄的增大而增高。疾病初期会导致视物变形、视物模糊、视野中心暗点等；随着疾病的不断发展，最终可引起不可逆的视力下降或丧失，严重影响患者的生活质量，给患者家庭和社会带来严重的经济负担。中医学认为黄斑变性归于“视瞻昏渺”范畴，黄斑区新生血管膜出血引起视力下降属于“暴盲”。由于眼底目络受损，气血失畅，血不循经，溢出脉外发为眼底出血^[1]。wAMD 的黄斑出血多伴有黄斑区渗出、水肿，而中医多把这些眼底病理改变与“血瘀”及“痰瘀”联系起来，因此，可采用“调血”、“化瘀”的方法促进黄斑区出血、渗出、水肿的吸收，改善眼部微循环，进而改善患者视力^[2]。

本共识采用国际公认的证据分级推荐标准：GRADE 系统^[3-8]。专家共识意见的形成采用名义组法^[9]，主要考虑六个方面的因素：证据质量、疗效、安全性、经济性、患者可接受性及其他。证据充分，形成“推荐意见”；证据不充分，形成“共识建议”。

本共识采用简洁明了的体例，阐明了和血明目片临床应用于 wAMD 的症候特点、剂量、疗程以及不良反应、禁忌症等安全性问题，为临床使用和血明目片提供有价值的参考文件，从而提高临床疗效，减少用药风险，提高 wAMD 患者临床获益。

和血明目片治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床应用

专家共识

1 共识推荐意见/共识建议概要表

表1 本共识达成的共识推荐意见概要表

共识条目	证据质量	推荐强度
1. 和血明目片治疗 wAMD 时，可改善视功能	D 级	强推荐
2. 和血明目片治疗 wAMD 时，可改善黄斑水肿程度	C 级	强推荐
3.1. 和血明目片治疗 wAMD 时，在 CNV 病灶活动期可联合应用抗 VEGF 药物，可提高视力改善率	D 级	强推荐
3.2. 和血明目片治疗 wAMD 时，在 CNV 病灶活动期可联合应用抗 VEGF 药物，可改善黄斑水肿程度	C 级	强推荐
4.1. 和血明目片治疗 wAMD 时，常与抗 VEGF 药物联用，可提高视力改善率	D 级	强推荐
4.2. 和血明目片治疗 wAMD 时，常与抗 VEGF 药物联用，可改善黄斑水肿程度	C 级	强推荐
5.1. 和血明目片治疗 wAMD 时，与抗 VEGF 药物联用具有增效作用，可提高视力改善率	D 级	强推荐
5.2. 和血明目片治疗 wAMD 时，与抗 VEGF 药物联用具有增效作用，可改善黄斑水肿程度	C 级	强推荐

表2 本共识达成的共识建议概要表

共识条目	建议强度
1. 和血明目片治疗 wAMD 时，可缩小视网膜出血面积	建议
2. 和血明目片治疗 wAMD 时，在非 CNV 病灶活动期单用，可缩短病程	建议
3. 和血明目片治疗 wAMD 时，在 CNV 病灶活动期与抗 VEGF 药物联用，可缩短抗 VEGF 药物的使用疗程。	建议
4. 和血明目片治疗 wAMD 时，临床辨证属阴虚肝旺，热伤络脉均可使用	建议
5. 和血明目片治疗 wAMD 时，最佳用药剂量为每次 5 片，每日三次，饭后半小时服用	建议
6. 和血明目片治疗 wAMD 时，1 个月为一个疗程（根据患者病情增加疗程）	建议
7. 和血明目片治疗 wAMD 时，如出现与药物相关不良反应，应具体根据患者不良反应如临床症状及实验室生化检查决定停药或减少用量并观察	建议
8. 长期连续服用和血明目片治疗 wAMD 时，需根据患者病情定期复查血常规及肝肾功能	建议
9. wAMD 伴肝肾功能不全患者慎用	建议

2 范围

本共识明确了和血明目片治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床应用优势、剂量、疗程、

联合用药等问题，并说明临床应用的安全性。

本共识适用于医院、基层卫生服务机构的临床医生，为其合理使用和血明目片提供指导和参考。

3 药物基本信息

3.1 处方来源

本方是由四物汤、二至丸、生蒲黄汤三个经典名方加减而来。

3.2 药物组成

蒲黄、丹参、地黄、墨旱莲、菊花、黄芩（炒炭）、决明子、车前子、菟蔚子、女贞子、夏枯草、龙胆、郁金、木贼、赤芍、牡丹皮、山楂、当归、川芎。

3.3 功能主治

凉血止血、滋阴化瘀、养肝明目。用于阴虚肝旺、热伤络脉所引起的眼底出血。

3.4 政策准入情况

和血明目片收载于《国家基本药物目录（2018版）》、《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2019年版)》、《中国药典》2020年版一部。

4 临床问题清单

本共识主要关注9个临床问题，具体见表3：

表3 本共识回答的临床问题

序号	临床问题
1	和血明目片治疗 wAMD 时可改善的临床症状。
2	和血明目片治疗 wAMD 时的临床应用优势。
3	和血明目片治疗 wAMD 时的辨证要点。
4	和血明目片治疗 wAMD 时的最佳剂量、服药时间。
5	和血明目片治疗 wAMD 时的用药疗程。
6	和血明目片治疗 wAMD 时适用的疾病分期及类型。
7	和血明目片治疗 wAMD 时与抗 VEGF 药物的联合应用。
8	和血明目片治疗 wAMD 时的安全性。
9	和血明目片治疗 wAMD 时的禁忌症。

5 疾病诊断

5.1 中医诊断要点^[10]

湿性年龄相关性黄斑变性相当于中医眼科的“视瞻昏渺”、“暴盲”范畴。

视瞻昏渺诊断要点：

1.多为50岁以上。

2.双眼先后发生。

3.视力下降较急。

4.眼底表现:早期:黄斑区色素脱失,中心凹光反射不清或消失,玻璃膜疣常有融合;中期:黄斑区出现浆液性或出血性盘状脱离,重者出现视网膜下血肿,视网膜内出血,玻璃体积血;晚期:瘢痕形成。

5.荧光素血管造影:黄斑区有脉络膜新生血管,荧光素渗漏,出血性遮蔽荧光。

6.OCT:在色素上皮与神经上皮间见出血、水肿、渗出等。

辨证:阴虚肝旺,热伤络脉

主症:头晕头痛、视物昏花、五心烦热

次症:口干咽燥、腰膝酸软、失眠

舌脉:舌红少苔,脉细数

5.2 西医诊断要点^[1]

湿性年龄相关性黄斑变性

临床表现:患者视物变形、视力下降、眼前黑影及视物不见等。

眼底:可见黄斑区局部隆起、出血、渗出,玻璃膜疣,浆液性或出血性盘状改变,甚者玻璃体积血,眼底窥不见。

OCT或眼底造影:提示典型或隐匿型新生血管、异常的内层脉络膜血管息肉样改变、黄斑区水肿、浆液性或出血性神经上皮脱离或色素上皮层脱离等。

6 临床应用建议

6.1 临床应用优势

和血明目片治疗wAMD时,可改善患者视功能^[12]。(D级证据,强推荐)

和血明目片治疗wAMD时,可改善患者黄斑水肿程度^[13]。(C级证据,强推荐)

和血明目片治疗wAMD时,可缩小视网膜出血面积^[14]。(共识建议)

6.2 介入时机

和血明目片治疗wAMD时，临床辨证属阴虚肝旺、热伤络脉均可应用。（共识建议）

和血明目片治疗wAMD时，在非CNV病灶活动期单用，可缩短病程。（共识建议）

6.3 用法用量

和血明目片治疗wAMD时，最佳用药剂量为每次5片，每日3次，饭后半小时服用。（共识建议）

6.4 疗程

和血明目片治疗wAMD时，1个月为一个疗程（根据患者病情增加疗程）。（共识建议）

6.5 联合用药

和血明目片治疗wAMD时，常与抗VEGF药物联用，且在CNV病灶活动期均应联合应用抗VEGF药物，具有增效作用，可改善黄斑水肿程度（C级证据，强推荐）；可提高视力改善率（D级证据，强推荐）。

和血明目片治疗wAMD时，在CNV病灶活动期与抗VEGF药物联用，可缩短抗VEGF药物使用疗程。（共识建议）

根据临床病情需要，可与抗VEGF药物联合应用，可促进患者眼底出血的吸收，减少抗VEGF药物注射次数^[15]。

7 安全性

7.1 不良反应

7.1.1 药品说明书记载的不良反应

2020年修订版和血明目片说明书中，“不良反应”记载为“可能出现恶心、呕吐等胃肠系统反应，也可能出现皮疹、瘙痒等反应”

7.1.2 研究获得的不良反应信息

国家药品不良反应监测系统反馈及自主收集数据显示，2012年—2020年，收到和血明目片不良反应（adverse drug reaction,ADR）/不良事件（adverse drug event,ADE）报告488例次，一般的469例（96.11%），严重的19例（3.89%）。ADR处理结果254例好转（52.05%），224例痊愈（45.9%），5例未好转（1.02%），5例不详（1.02%）。

文献中亦有类似报告^[16-18]。经过文献检索，初步筛选出相关文献49篇，最终筛选出相关文献8篇，共出现不良反应18例次。其中单独使用和血明目片治疗185例中，出现的不良反应包括呕吐2例，胃肠不适2例，过敏反应1例，结膜炎1例；和血明目片联合降糖治疗50例中，出现恶心1例；和血明目片联合依帕司他治疗30例中，出现腹胀2例，腹泻1例；和血明目片联合复方血栓通胶囊治疗66例中，出现恶心1例；停药后能自行缓解。

7.1.3 不良反应的处置

和血明目片治疗wAMD时，如出现与和血明目片相关不良反应，应具体根据患者临床症状及实验室生化检查决定停药或减少用量并观察。（共识建议）

7.2 禁忌

2020年修订版和血明目片说明书中，“禁忌”为：对本品所含成分过敏者禁用。

7.3 注意事项

7.3.1 药品说明书记载的注意事项

2020年修订版和血明目片说明书中，“注意事项”为“1.孕妇及哺乳期妇女慎用。2.儿童应在医师指导下服用”。

7.3.2 专家共识的注意事项

长期连续服用和血明目片治疗wAMD时，需根据患者病情定期复查血尿常规及肝肾功能。（共识建议）

和血明目片治疗wAMD时，伴肝肾功能不全患者应慎用。（共识建议）

8 利益相关说明

8.1 资助情况

本共识受西安碑林药业股份有限公司的资助，但企业人员仅负责会议组织、服务、材料汇总等工作，不参与共识制定的决策。

8.2 利益相关情况

本共识31名专家及工作组秘书在参加项目工作前均实名签署了“利益冲突声明书”，填好的所有声明表扫描件提交共识归口单位统一存档。在共识制定过程中，所有相关参与者均无利益冲突。

附录A
(资料性附录)
和血明目片的研究资料

A.1 中医理论基础

和血明目片组方具有非常显著的中医辨证用药理法特色，临床应用具有止血而不留瘀，祛瘀而不伤血，养血而无瘀滞，凉血而不凝血的特点，从而达到“和血”的目的，使血行脉内，气助血行，血载气运的和谐常态。该方具有和血、止血、行气、清热、祛湿、养肝、明目等多种功效，针对各种原因导致的眼底出血具有早期止血、中后期促进瘀血吸收及防止机化，改善眼底微循环的作用。

君药：共六味。地黄、当归、赤芍、川芎为古方四物汤的变方，本方名为“和血明目片”，“和”有“调和”之意，四物汤是调血的基本方，它既能补血，又能活血化瘀，其中生地黄甘寒，长于清热凉血，养阴生津；当归甘温，善补血养肝、和血调经；赤芍微寒，能清血分实热，散瘀血留滞；川芎辛温，可活血行气、祛风止痛。四药相配，凉血而不凝血，补血而不滞血，行血而不破血，补中有散，散中有收，动静结合，刚柔相济，共同组成调血要剂，恰合“和血”之意。君药中另两味女贞子、墨旱莲又称二至丸，为补肝肾明目之要药。女贞子甘苦而性凉，入肝肾经，于冬至之日采摘，性属纯阴，为除热、益精和血之品。能强腰膝、乌须发、止血明目。用于肝肾阴虚头昏目眩、目暗不明、腰膝酸软，须发早白等证，常同其它养阴补血药配伍应用。墨旱莲甘酸而性寒，入肝肾经，于夏至日采摘，性属纯阳，能滋补肝肾，凉血止血，既可与养阴药相配，又能与活血化瘀药相伍。二药按采收时节来分，一冬一夏，一阴一阳，合用有交通阴阳，顺应四时之妙，可相互促进，滋补肝肾，益精升阴，使精气循经上达而明目。以四物汤和血调血，以二至丸补肝肾而止血明目，二方合用，凉血止血、明目，切合眼底出血病人多阴虚血热、虚实夹杂之病机，发挥和血明目之效，共为方中君药。

臣药：共六味。蒲黄、丹参、丹皮、茺蔚子四药凉血、止血、化瘀、利水，协君药共同发挥和血调血之用。蒲黄性平，味甘。止血、化瘀、通淋。可使血之滞者行，血之行者止，具双向调节作用。不论生用或炒用，皆有明显的止血效果，生用则性凉，行血而兼消，炒用则味涩，调血而止也。《本草正义》指出：“蒲黄，专入血分，以清香之气，兼行气分，故能导瘀结而治气血凝滞之症。”丹参味苦，气微寒。活血祛瘀，凉血消痈，除烦安神。可用

于多种瘀血为患的病证，对于气血瘀滞脉络所成目病颇为相宜。如《重庆堂随笔》言：“丹参，降而行血，血热而滞者宜之。”丹皮苦、辛、微寒，清热凉血、活血散瘀。《本草纲目》称其“和血生血、凉血，治血中伏火，除烦热。”与赤芍、黄芩相配而清热凉血，与当归、川芎相伍而行气活血，且能泻血脉中伏火，使火退而阴生，用于阴虚火热所致眼底出血性病变。茺蔚子辛、甘、微寒。活血调经，清肝明目。《神农本草经》：“主明目益精，除水气。”补而能行，辛散而兼润，入厥阴肝经，益肝行血而益精明目。臣药中另两味活血药，山楂及郁金，行气导滞，解郁散瘀。其中山楂味酸、甘，微温，入脾、胃、肝三经。具有化瘀血、行结气、消积食等功用。《医学衷中参西录》赞其“若以甘药佐之，化瘀血而不伤新血，开郁气而不伤正气，其性尤和平也。”郁金辛、苦、寒，可活血祛瘀，行气解郁，清心开窍。本入血分之气药，血之上行，皆由火之上炎，此药能降气，气降即火降，不能迫血妄行，血能归经则自止，从而达到治疗眼底出血的目的。二药合用，则行气解郁，散血化瘀，与蒲黄、丹参、丹皮、茺蔚子等止血、化瘀、利水、明目药同用，共为臣药，辅助君药凉血止血、明目之用，增强和血明目之功。

佐药：五味，眼底出血病因多复杂，风火相煽，肝胆火炽、湿热互结等，均可导致血不循经，脉络瘀滞，龙胆草为大苦大寒之品，清泄肝胆实火，脾胃积热，以泻火明目；黄芩泻火解毒，凉血消肿明目；夏枯草清肝火，散郁结；菊花散风清热，除翳明目；木贼疏风散热，解肌退翳；五药合用，能平抑肝胆实火上炎，疏利风热而退翳明目，共为佐药。

使药：二味，方中决明子清肝明目，润肠通便，治风热赤眼，青盲，有“久服益精光”之说，在上清肝胆火炎之势，在下疏导腑实宿便，解大肠之热结；车前子性味甘寒，入肝、肾、膀胱三经，有清热明目、利水祛湿之功。对下焦积热，肝火上盛者，车前子上可平肝火上凌头目，下可泄膀胱湿热，目自宁则血自安。二药合用，上清炎热之火邪，下能导湿热之蕴结，既可引诸药上达病所，清热而明目，止血而散瘀，又可引火热下行，由二阴而出，诸血症自可安宁，故为诸药之使。

和血明目片为 19 味中药组成，虽属大方，却不杂乱，从眼底出血的广泛发病病理基础出发而拟方，强调了“肝”与“目”的病理联系，配伍引经药、清热活血利水的药物，补肝肾阴的同时使虚火下降，从下焦排出，促进眼底出血引起的局部水肿的消退。

A.2 药学研究

A2.1 物质基础

和血明目片主要药效成分包括：黄酮类、甾类、含结晶性菲醌类、苷类、皂苷类、噻吩类、挥发油、黄酮类、蒽醌类、环烯醚萜类、油酸、三萜皂苷、有机酸等多种化学成分。

A2.2 质量控制

本产品所用的原药材均选择道地药材，严格按照《中国药典》标准规定的性状、鉴别或含量测定等项进行检验，证实药材来源与标准相符，杜绝假药、劣药，以保证药材品质优良。目前的质量标准定性鉴别包括显微鉴别(明确了各味药材的鉴别特征)、黄芩苷、大黄酚、香蒲新苷、芍药苷、龙胆对照药材、菊花对照药材的薄层鉴别，采用高效液相色谱法对丹参药材进行含量测定，规定每片含丹参以丹参素计，不得少于 0.25mg。通过定性鉴别和含量测定，产品质量得到了控制。常年的稳定性研究结果亦表明产品含量稳定，质量可控。

根据本品近三年企业质量检验情况和省级药品检验机构的检验情况，结果表明，本品的性状、鉴别、重量差异、崩解时限、含量测定、微生物限度等项均无显著变化。

A.3 药理研究

药理实验显示，和血明目片具有良好的抗炎、改善微循环、止血等作用。对视网膜静脉分支阻塞（BRVO）及激光诱导脉络膜新生血管（CNV）动物模型功能恢复过程具有明显的促进作用。

1).对抗炎、出血凝血及血液流变学的研究^[19]

根据和血明目片的功能与主治，试验分别设立了和血明目片三个剂量组、阳性对照组及正常对照组，观察了该药对不同动物的出血时间、凝血时间、凝血因子及凝血块吸收等的影响以及活血化瘀、抗炎等作用。试验结果表明，和血明目片能明显缩短大鼠、小鼠的出血时间($P<0.05$ 或 $P<0.01$)；缩短大鼠凝血时间，能促进家兔血小板聚集($P<0.05$)，对大鼠血小板数有一定的升高趋势，但无统计学意义($P>0.05$)，缩短家兔复钙凝血时间($P<0.05$ 或 $P<0.01$)，对肝素化和华法林化小鼠凝血时间的延长具有明显的对抗作用 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)；能明显缩短家兔凝血酶原时间 (PT) 和部分凝血活酶时间(APTT)，说明和血明目片对内源性和外源性凝血均有促进作用，可激活多种凝血因子，增强血小板聚集功能。对家兔的纤维蛋白溶解系统作用不明显($P>0.05$)；能明显促进家兔血凝块的吸收 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)；在实验性血瘀症大鼠血液流变学参数中，大、中剂量组的全血高切粘度、低切粘度、血浆粘度均有显著降低 ($P<0.01$)；能明显改善大鼠肠系膜微循环，加快血液流动速度,增加固定视野内有血液流动的毛细血管数目($P<0.05$ 或 $P<0.01$)；能对抗醋酸所致小鼠腹腔渗出性炎症以及二甲苯致小鼠耳廓肿胀性炎症($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。提示，和血明目片具有止血、对抗肝素和华法林作用、促进血小板聚集、激活凝血因子、促血块吸收、活血化瘀、抗炎等作用。

2).对 BRVO 动物模型作用机理的研究^[20]

用激光光凝法建立 BRVO 大鼠模型，观察疗效和可能的机制。对于成功的 BRVO 大鼠模型 96 只，分为 4 组，(n=24)。分为高、中、低剂量治疗组和对照组，灌胃给予用不同剂量的和血明目片 (HXMM) 21 天。应用荧光素眼底血管造影(FFA)技术进行眼底摄影。用光学相干断层扫描(OCT)法测定视网膜厚度。应用全视野视网膜电流图(ffERG)评价视网膜功能。通过微循环检测器测量耳静脉流速。采用免疫荧光染色和免疫印迹法测定血管内皮生长因子(VEGF- α) 的表达。结果表明：视网膜水肿主要发生视网膜的内核层(INL)和外核层(ONL)。在 BRVO 的早期，通过 OCT 检测和 HE 染色可见治疗组视网膜水肿明显减轻。

治疗组与对照组相比，在检出点(阻塞后 3、5、7、10、14、21 天)，ffERG 中 b 波的振幅和振荡电位(OPs)波增加。在 BRVO 早期阶段，HXMM 治疗组 VEGF- α 减少，耳静脉血流速度明显高于对照组。研究结论表明，对于 BRVO 模型，中药 HXMM 可以通过促进闭塞静脉再通，改善微循环，调节 VEGF- α 的表达，以改善视网膜水肿，修复视网膜组织和功能。

3).对 CNV 动物模型作用机理的研究^[21]

采用 577nm Nd: YAG 激光诱导法建立 CNV 小鼠模型，观察疗效并探寻可能的机制。造模成功的 CNV 小鼠随机分为生理盐水组、低、中、高剂量和血明目片组，对照组除激光诱导外，其余操作同实验组小鼠。每日进行生理盐水与和血明目片灌胃。在给药 1 周、4 周、8 周后进行视网膜电流图、眼底荧光造影检查、脉络膜铺片新生血管染色、视网膜切片 HE 染色和 CNV 形成相关蛋白 (VEGF、HIF-1 α 和 FGF-2) 表达水平的检测。实验结果显示和血明目片能够有效保护激光诱导小鼠产生脉络膜新生血管后视网膜的功能，改善眼底渗漏，并且通过降低 CNV 形成相关蛋白的表达，从而抑制 CNV 的发展。

与对照组相比，实验组可以下调脉络膜内 VEGF 及 FGF-2 蛋白的表达，从而减少脉络膜新生血管的形成，且呈剂量依赖性。在给药 8 周后，高剂量和血明目片可显著下调 HIF-1 α 蛋白的表达。

研究结果表明，和血明目片能够持续性的改善和保护激光诱导 CNV 形成后视网膜细胞的功能；同时和血明目片能够减轻 CNV 小鼠眼底血管渗漏情况。和血明目片的保护作用可能与其抑制 VEGF 及 FGF-2 的表达，从而减少脉络膜新生血管的产生有关，且在疾病发展急性期和后期较为明显。实验结果还表明长期服药不会造成肝肾功能的损伤。

A.4 非临床安全性研究

A.4.1 和血明目片动物急性毒性试验

经预试和血明目片在 ICR 品系小白鼠灌胃给药未能测出该药的 LD50，故进行该药的最大给药量试验。其最大给药量为 52.9g/kg/日，折合原生药 148.1g/kg/日，相当于临床人日用量 705.3 倍。

A.4.2 和血明目片动物长期毒性试验

根据和血明目片处方组成及临床疗程 1 个月的情况，对 SD 品系大白鼠进行了两种性别三个剂量周期 3 个月灌胃给药的长期毒性试验，最大剂量为 8.0g/kg/日 (折合生药 22.4g/kg/日)，约相当于临床人每日拟用量的 106.7 倍。给药后逐日观察动物的一般状况，每周称体重 1 次，并按体重调整给药容量。于给药 3 个月后每组处死 12 只动物，另 8 只动物做停药二周的恢复期试验。试验结果，在给药 3 个月及恢复期后，和血明目片对动物一般状况、血液学、血液生化学、尿常规及心电图均无明显影响，系统解剖、脏器系数及组织病理学检查也未发现异常病理改变。故在大白鼠 3 个月灌胃给药的长期毒性试验中，未发现明显毒性反应和延迟性毒性反应。

CACM 共识公示稿

参 考 文 献

- [1]金明,张有花,刘海丹.和血明目片治疗黄斑出血的临床疗效观察[J].中国中医眼科杂志,2010,20(02):95-96.
- [2]董玉君.和血明目片治疗黄斑出血的临床观察[J].国际眼科杂志,2007(01):286.
- [3]陈耀龙,姚亮,Norris Susan,等. GRADE 在系统评价中应用的必要性及注意事项[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13 (12): 1401-1404.
- [4]Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strengthen of recommendations. [J]. BMJ, 2010, 336(7650): 924-926.
- [5]Jaeschke Roman,Guyatt Gordon H, Dellinger Phil, 等. 意见不一致时的策略: 应用 GRADE 网格对临床实践指南达成共识[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(07): 730-733.
- [6]Andrew J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14 Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations[J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(7): 719-725.
- [7]李幼平,王莉,钟大可等. GRADE 指南: V. 证据质量评价——发表偏移[J]. 中国循证医学杂志. 2011, 11(12): 1430-1434..
- [8]李幼平,杨晓妍,王莉等. GRADE 指南: VII. 证据质量评价——不一致性[J]. 中国循证医学杂志. 2011, 11(12): 1444-1451.
- [9]孟庆刚. 基于综合集成的中医药共识方法学研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(03): 519-524.
- [10]彭清华.中医眼科学[M]. 第四版. 中国中医药出版社, 2016:181-184.
- [11]中华医学会眼科学分会眼底病学组中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径[J]. 中华眼底病杂志, 2013, 29(004): 343-355.
- [12]潘红丽,段红芳.和血明目片联合雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效评价[J]. 中国处方药, 2019, 17(11): 111-112.
- [13]武静,杨林青,郝丽莎.和血明目片治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床观察[J]. 中国中医眼科杂志, 2020, 30(08): 554-557.
- [14]许超,杨永升.和血明目片联合雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床效果[J]. 武警医学, 2019, 30(11): 956-959.
- [15]金明,陈有信.中成药治疗年龄相关性黄斑变性(湿性)临床应用指南(2020年)[J].中国中西医结合杂志,2021,41(02):151-156.
- [16]庄靖玲.和血明目片结合雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿临床疗效及安全性研究[J]. 中华中医药学刊: 2020.
- [17]张巧玲.联合用药对视网膜静脉阻塞患者最佳矫正视力及黄斑中心凹平均厚度的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2020, 52(03): 262-264.
- [18]余明星.依帕司他联合和血明目片治疗糖尿病视网膜病变的临床研究[J]. 临床医药实践, 2019, 28(08): 573-576.
- [19]吴捷,曹舫,孟照俊等.明目止血片对动物止血作用的实验观察[J]. 山东中医杂志, 2003, (07): 426-428.
- [20]Pan Long , Weiming Yan .Therapeutic effect of Traditional Chinese Medicine on a branch retinal vein occlusion rat model[J]. Hindawi Journal of Ophthalmology . 2019.
- [21]张宇飞,危冬昱,宋俊伯等.和血明目片对激光诱导小鼠脉络膜新生血管的治疗作用[J]. 国实验动物科学, 2020, 6(37) : 44-48.