



专 家 共 识

GS/CACM ×××—201×

代替××××××××

止血祛瘀明目片临床应用专家共识

Expert consensus on the clinical application of Zhixue Quyu

Mingmu Tablets

（稿件类型：公示稿）

（本稿完成时间： 年 月 日）

201×-××-××发布

中 华 中 医 药 学 会 发布

目 次

前 言	1
引 言	2
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
4 临床问题清单	2
5 疾病诊断	2
6 临床应用建议	4
7 安全性	6
8 研究进展	6
9 利益相关说明	7
附录	8
参 考 文 献	12

前 言

本共识按照《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。

本共识由中国中医科学院眼科医院、陕西摩美得气血和制药有限公司提出。

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、广州中医药大学第三附属医院、中国中医科学院广安门医院、首都医科大学附属北京同仁医院、中国中医科学院眼科医院、北京中医药大学东方医院、上海中医药大学附属龙华医院、天津中医院大学第一附属医院、湖南中医药大学第一附属医院、辽宁省中医药大学附属第二医院、北京医院、广西中医药大学第一附属医院、首都医科大学附属北京中医医院、云南省第二人民医院、榆林市中医医院眼科医院、北京中医药大学中药学院、重庆市中医院、中国中医科学院中药信息研究所、天津市中医药研究院。

本共识主要起草人：亢泽峰、宋柯、甄思圆。

本共识专家组（按姓氏拼音排列）：戴虹、亢泽峰、李慧丽、李武军、梁凤鸣、刘健、刘新泉、彭华、邱礼新、宋柯、宋剑涛、孙建宁、唐犀麟、吴烈、吴西西、杨迎新、喻京生、张丽霞、甄思圆、周剑、左韬。

本共识工作组：宋柯、甄思圆、崔唐明、杜得平、安胜、汶凯。

引 言

止血祛瘀明目片（国药准字Z20025316）是基于“血证论治”理论研发的中药复方制剂，由丹参、三七、赤芍、地黄、墨旱莲、菟蔚子、牡丹皮、女贞子、夏枯草、毛冬青、大黄、黄芩（酒炙）制成，具有化瘀止血，滋阴清肝明目的作用，用于阴虚肝旺，热伤络脉所致的眼底出血。

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止血祛瘀明目片临床应用的认识，更好指导临床规范、合理使用止血祛瘀明目片，特邀请来自全国的眼科临床专家研制本共识。

现代药理学研究证实该制剂具有止血、溶栓、抗炎等迁，抗血管渗漏、改善微循环、抑制炎症反应等作用，在应对湿性年龄相关性黄斑变性（Wet age-related macular degeneration, WAMD）、糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy, DR）及视网膜静脉阻塞（retinal vein occlusion, RVO）等以眼底出血为共同病理表现的多种复杂眼病中展现出独特优势。据统计，我国AMD的患病率从45~49岁人群的2.44%逐渐提升至85~89岁人群的18.98%^[1]，我国AMD患者于2050年将增至5519万例^[2]，是世界卫生组织（World Health Organization, WHO）认定的三大重点防盲眼病之一^[3]；RVO是一种严重的视网膜血管疾病，其导致的视力下降或丧失仅次于糖尿病视网膜病变^[4]。中医认为阴虚肝旺，热伤脉络是上述疾病的主要病因^[5]，“血滞”是以上病症的共同病机特征，作为国家医保目录品种，经多年临床观察，该药在眼底出血性疾病治疗中展现出独特临床价值。

目前，止血祛瘀明目片已获得《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组发布的《中成药治疗年龄相关性黄斑变性（湿性）临床应用指南（2020年）》推荐，但指导应用不够详尽，临床尚存在应用不准确等情况。因此，有必要收集整理现有循证证据，结合临床专家用药经验，通过制定专家共识，形成细化用药方案，明确止血祛瘀明目片治疗眼底出血疾病的优势环节、给药方案与时机、剂量疗程特点、安全性问题等，旨在提高临床疗效，促进合理用药，减少用药风险。

止血祛瘀明目片临床应用专家共识

1 共识推荐意见/共识建议概要表

本共识达成8条共识推荐意见，4条共识建议。具体见表1、表2。

表 1 达成的共识推荐意见

序号	共识条目	证据级别	推荐强度
1	止血祛瘀明目片治疗阴虚肝旺型眼底出血，有助于减少患者眼底出血面积	C	强推荐
2	止血祛瘀明目片治疗阴虚肝旺型眼底出血，有助于改善患者的视力	C	强推荐
3	止血祛瘀明目片治疗阴虚肝旺型眼底出血，有助于降低黄斑中心凹厚度	C	强推荐
4	止血祛瘀明目片联合抗 VEGF 药物治疗阴虚肝旺型眼底出血，有助于提高视力	B	强推荐
5	止血祛瘀明目片联合抗 VEGF 药物治疗阴虚肝旺型眼底出血，有助于降低黄斑中心凹厚度	B	强推荐
6	止血祛瘀明目片联合抗 VEGF 药物治疗阴虚肝旺型眼底出血，有助于减少患者硬性渗出面积	B	强推荐
7	止血祛瘀明目片联合抗 VEGF 药物治疗阴虚肝旺型眼底出血，有助于减少患者眼底出血面积	B	强推荐
8	止血祛瘀明目片联合其他中成药，如云南白药治疗阴虚肝旺型眼底出血，有助于提高疗效	D	弱推荐

表 2 达成的共识建议

序号	共识建议	建议强度
1	止血祛瘀明目片用于治疗阴虚肝旺型眼底出血，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
2	止血祛瘀明目片用于治疗阴虚肝旺型眼底出血，1 个月为一个疗程（根据患者病情增加疗程）。	共识建议
3	止血祛瘀明目片最适用于早期眼底出血患者。	共识建议
4	止血祛瘀明目片适用于眼底出血，辨证属阴虚肝旺型患者。	共识建议

2 范围

本共识提出了止血祛瘀明目片治疗阴虚肝旺型眼底出血的适应症、疾病诊断、临床应用建议、联合应用、安全性和注意事项。

本共识适用于临床各级医院、基层卫生服务机构的眼科中医师、西医师、中西医结合医师，为合理使用止血祛瘀明目片提供参考。

3 药物基本信息

3.1 处方来源

组方运用古代古典“应验方”中的药对，丹参与三七合用为要药加减而成，近代治疗各种瘀血出血及动脉硬化有奇效。公司研究开发止血祛瘀明目片专用于治疗眼底出血。2019年进入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》。

3.2 药物组成

止血祛瘀明目片是由丹参、地黄、墨旱莲、菟藟子、三七、赤芍、牡丹皮、女贞子、夏枯草、毛冬青、大黄、黄芩（酒炙）制成。

3.3 功能主治

化瘀止血，滋阴清肝，明目。用于阴虚肝旺，热伤络脉所致的眼底出血。

3.4 政策准入

止血祛瘀明目片于2002年获得国家食品药品监督管理局生产批件，批准文号：国药准字Z20025316；产品执行标准为国家药品标准，标准编号：WS-10258(ZD-0258)-2002-2012Z。相关标准中明确记录了止血祛瘀明目片的制法、性状、鉴别方法、含量测定等一系列标准，保证产品质量均一可控。2020年，纳入《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组发布的《中成药治疗年龄相关性黄斑变性（湿性）临床应用指南（2020年）》^[6]。本产品已覆盖全国28个省、市、自治区的1000多家医疗机构，积累了一定的研究数据和应用经验。

4 临床问题清单

序号	临床问题
1	止血祛瘀明目片治疗阴虚肝旺型眼底出血，是否有助于减少患者眼底出血面积？
2	止血祛瘀明目片治疗阴虚肝旺型眼底出血，是否有助于降低患者黄斑凹中心厚度？
3	止血祛瘀明目片治疗阴虚肝旺型眼底出血，是否有助于改善患者的视力？
4	止血祛瘀明目片的用法用量是？服用疗程为？
5	止血祛瘀明目片最适用于眼底出血患者的哪个时期？
6	止血祛瘀明目片的最佳服用方法是什么？
7	服用止血祛瘀明目片的注意事项有哪些？
8	使用止血祛瘀明目片治疗阴虚肝旺型眼底出血，是否可与哪些药物或治疗手段联合应用？可以取得哪些有益效果？
9	止血祛瘀明目片临床应用，有何禁忌症？
10	临床使用止血祛瘀明目片可能会出现哪些不良反应？

5 疾病诊断

5.1 中医诊断要点

眼底出血是临床常见致盲性眼病之一，相当于中医学“暴盲”、“视瞻昏渺”等范畴^[7]。阴虚肝旺证中医辨证依据（参照《中医眼科学》^[8]制定）。

视瞻昏渺中医诊断要点：

患眼外观端好，视物昏朦，有如遮隔轻纱薄雾，或见眼前中央一团灰色或黄褐色阴影，视物变形，如视直为曲等，最终以致视物不见。

暴盲中医诊断要点：

眼外观端好，猝然一眼或两眼视力急剧下降，甚至失明的严重内障眼病。

辨证：阴虚肝旺、热伤络脉

主症：视物昏花、五心烦热、头晕头痛；

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

5.2.1 概述

湿性年龄相关性黄斑变性(Wet age-related macular degeneration, WAMD)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)及视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)三种疾病的临床共同体征为眼底出血^[9]。

5.2.2 湿性年龄相关性黄斑变性西医诊断标准^[1]：

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。

光学相干断层成像(OCT)：

基于新生血管在视网膜中的起源和存在位置不同，MNV分为1型、2型及3型^[10]。1型MNV的OCT主要表现为RPE层下的中高反射，常伴有纤维血管性或浆液性PED、SRF、IRF等；PCV的OCT主要表现为脉络膜息肉样病灶呈指状隆起，分枝状血管网呈扁平或波浪样RPE隆起、与Bruch膜形成双线征，常伴有PED等渗出性改变；2型MNV的OCT主要表现为视网膜下的中高反射，常伴有视网膜增厚、SRF、IRF等；3型MNV即RAP的OCT典型表现为视网膜内高反射条带向深层组织延伸，常伴有PED和IRF。

眼底血管造影(FFA)：

1型MNV的FFA主要表现为边界不清、弥漫、多点状的荧光渗漏(多位于隆起的RPE下方)，而ICGA多仅表现为晚期斑块状强荧光，少数可显示部分新生血管结构；PCV的形态特征则ICGA显示最佳，表现为早期异常的分枝状血管网、结节样病灶充盈，晚期荧光渗漏或着染。ICGA仍是PCV诊断的金标准；2型MNV的FFA表现为较早出现的境界清晰的强荧光灶，晚期荧光渗漏；3型MNV的FFA主要表现为囊样水肿区域内的强荧光积存，而ICGA可能发现较小的强荧光病灶。

5.2.3 糖尿病性视网膜病变(DR) 西医诊断标准^[11]：

临床表现：

患者视力下降、眼前黑影及视物不见等。糖尿病视网膜病变分为非增生性DR（NPDR）和增生性DR（PDR），两期都可发生糖尿病黄斑水肿。糖尿病性黄斑水肿具体表现为黄斑区毛细血管渗漏致黄斑中心视网膜增厚。

眼底血管造影（FFA）：

可显示视网膜微血管异常（包括微动脉瘤、视网膜无灌注区及NVE等）及上述病变随时间的动态变化（比如渗漏等）。

光学相干断层成像（OCT）：

黄斑区视网膜神经上皮层可见水肿、渗出、出血，和或伴神经上皮层网膜下液。

若患者对造影剂过敏或肝肾功能障碍不能行眼底血管造影检查时可用光相干断层扫描血管成像（OCTA）代替。

5.2.4 视网膜静脉阻塞（RVO）西医诊断标准^[12]：

临床表现：

患者有不同程度视力下降、眼前黑影及视物不见。眼底视网膜静脉迂曲扩张，病变区见视网膜出血、渗出及水肿等，可累及黄斑区，常伴有视盘水肿出血、边缘模糊。

眼底血管造影（FFA）：

静脉充盈时间延迟，病变区荧光渗漏，毛细血管迂曲扩张，可出现无灌注区及新生血管，晚期黄斑区荧光渗漏。

若患者对造影剂过敏或肝肾功能障碍不能行眼底血管造影检查时可用光相干断层扫描血管成像（OCTA）代替。

6 临床应用建议

6.1 适应症

止血祛瘀明目片适用于眼底出血，辨证属阴虚肝旺型患者（共识建议）。

6.2 临床应用优势

推荐意见 1：止血祛瘀明目片用于阴虚肝旺型眼底出血，有助于减少患者眼底出血面积（C 级证据，强推荐）

2 项 RCT^[13-14] 研究结果显示，止血祛瘀明目片治疗阴虚肝旺型眼底出血时，减少患者眼底出血面积效果优于对照组（RR=-1.03，95%CI[-1.92，-0.13]，P=0.02）。

推荐意见 2：止血祛瘀明目片用于阴虚肝旺型眼底出血，有助于提高视力（C 级证据，强推荐）

2 项 RCT^[13-14] 研究结果显示，止血祛瘀明目片治疗阴虚肝旺型眼底出血时，提高患者视力效果优于对照组（RR=-0.13，95%CI[-0.24，-0.02]，P=0.02）。

推荐意见 3：止血祛瘀明目片用于阴虚肝旺型眼底出血，有助于降低黄斑中心凹厚度（C 级证据，强推荐）

2 项 RCT^[13-14] 将止血祛瘀明目片与复方血栓通胶囊进行对比分析，结果显示，两者疗效

相当 (RR=-6.18, 95%CI[-46.81, 34.45], P=0.77)。

6.3 疾病适用时期

止血祛瘀明目片适用于眼底出血患者，其中，早期患者效果最好。（共识建议）

6.4 用法用量

止血祛瘀明目片用于治疗阴虚肝旺型眼底出血时，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）

6.5 疗程

止血祛瘀明目片用于治疗阴虚肝旺型眼底出血时，1个月为一个疗程（根据患者病情增加疗程）。（共识建议）

6.6 联合用药

止血祛瘀明目片用于治疗阴虚肝旺型眼底出血时，除单独使用以外，也可根据病情选择联合抗 VEGF 药物及活血类中成药。

联合抗 VEGF 药物，如阿柏西普、康柏西普、雷珠单抗等^[14-19]。

推荐意见 4：止血祛瘀明目片联合抗 VEGF 药物在治疗阴虚肝旺型眼底出血时，有助于提高视力。（B 级证据，强推荐）

4 项 RCT^[15-18]将止血祛瘀明目片联合抗 VEGF 药物组与单独使用抗 VEGF 药物组进行对比分析，与治疗前相比，两组均显示有效，差异有统计学意义 (P<0.05)。其中，1 项 RCT^[17]结果显示，与单独使用抗 VEGF 药物组相比，止血祛瘀明目片联合抗 VEGF 药物组提高视力的效果更佳，差异有统计学意义 (P<0.05)。

在《中成药治疗年龄相关性黄斑变性（湿性）临床应用指南》^[6]中记载，用止血祛瘀明目片及联合西药（抗 VEGF）治疗湿性 AMD，可提高最佳矫正视力。

推荐意见 5：止血祛瘀明目片联合抗 VEGF 药物在治疗阴虚肝旺型眼底出血时，有助于减少患者硬性渗出面积。（B 级证据，强推荐）

1 项 RCT^[17]研究结果显示，试验组 96 眼（止血祛瘀明目片联合抗 VEGF 药物类）的硬性渗出面积优于对照组 95 眼（抗 VEGF 类药物），差异有统计学意义 (P=0.025)。表明与对照组相比，止血祛瘀明目片联合抗 VEGF 类药物更有助于减少患者硬性渗出面积。

在《中成药治疗年龄相关性黄斑变性（湿性）临床应用指南》^[6]中记载，用止血祛瘀明目片及联合西药（抗 VEGF）治疗湿性 AMD，促进眼底出血渗出的吸收。

推荐意见 6：止血祛瘀明目片联合抗 VEGF 药物在治疗阴虚肝旺型眼底出血时，有助于减少患者眼底出血面积。（B 级证据，强推荐）

1 项 RCT^[18]研究结果显示，试验组 106 眼（止血祛瘀明目片联合抗 VEGF 类药物）眼底出血面积为-32.7±18.17，对照组 36 眼（抗 VEGF 类药物）眼底出血面积为-11±15.37，差异有统计学意义 (P<0.05)。表明与对照组相比，止血祛瘀明目片联合抗 VEGF 类药物更有助于减少患者眼底出血面积。

在《中成药治疗年龄相关性黄斑变性（湿性）临床应用指南》^[6]中记载，用止血祛瘀明目

目片及联合西药（抗 VEGF）治疗湿性 AMD，促进眼底出血渗出的吸收。

推荐意见 7：止血祛瘀明目片联合抗 VEGF 药物在治疗阴虚肝旺型眼底出血时，有助于降低黄斑中心凹厚度。（B 级证据，强推荐）

4 项 RCT^[15, 17-19] 研究结果显示，与单独使用抗 VEGF 药物相比，止血祛瘀明目片联合抗 VEGF 药物治疗阴虚肝旺型眼底出血时，降低黄斑中心凹厚度的效果更佳（RR=-8.81，95%CI[-11.92, -5.70]，P<0.01）。

在《中成药治疗年龄相关性黄斑变性（湿性）临床应用指南》^[6] 中记载，用止血祛瘀明目片及联合西药（抗 VEGF）治疗湿性 AMD，可降低黄斑中心凹厚度。

推荐意见 8：止血祛瘀明目片联合中成药，如云南白药，有助于提高疗效。（D 级证据，弱推荐）

1 项临床研究^[20] 中纳入了视网膜静脉阻塞、老年性黄斑变性及糖尿病性视网膜病变患者，结果显示，云南白药联合止血祛瘀明目片组的疗效比单独服用云南白药组或者单独服用止血祛瘀明目片组的疗效要好。

7 安全性

7.1 不良反应：

在 2023 年修订版止血祛瘀明目片说明书中，“不良反应”记载为“可见以下不良反应：恶心、呕吐、腹部不适、腹泻、瘙痒等”。

7.2 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，2012.1.1—2024.11.30，共收到止血祛瘀明目片不良反应(adverse drug reaction, ADR)/不良事件(adverse drug event, ADE)报告 75 例次，一般病例 74 例(98.67%)，严重不良反应 1 例皮疹(1.33%)。ADR 处理结果为 37 例好转(49.33%)，34 例痊愈(45.33%)，4 例不详(5.33%)。

文献中亦有类似报告^[13]。经过文献检索，共计 1 篇文献记载服用止血祛瘀明目片出现了不良反应，包括上呼吸道感染 7 例、肝功能异常 2 例、皮肤创伤 1 例、流行性感冒 1 例、眼睛流泪 1 例。

7.3 禁忌

2024 年修订版止血祛瘀明目片说明书中，“禁忌”为：①孕妇禁用。②对本品及所含成份过敏者禁用。

7.4 注意事项

2024 年修订版止血祛瘀明目片说明书中，“注意事项”为：①脾胃虚弱者不宜服用。②本品含茺蔚子，瞳孔散大者慎用。③本品含丹参、赤芍，不宜与含藜芦的制剂或成药同时服用。

8 研究进展

现代研究表明，止血祛瘀明目片可用于视网膜静脉阻塞、湿性年龄相关性黄斑变性及糖

尿病性视网膜病变患者，辨证属阴虚肝旺型者^[6, 13-17]。

9 利益相关说明

本共识19名专家及3名起草组成员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承担单位统一存档。在共识制定过程中，所有相关参与者均无利益冲突。

专家共识公示稿

附录 A

（资料性附录）

A.1 中医理论基础

本病属中医“络瘀暴盲”范畴，为血瘀之证^[16]。《审视瑶函·暴盲症》记载了本病的病因，“……病于阳伤者，缘愤怒暴悖，恣酒嗜辣，好燥腻，及久患热病痰火人得之，则烦躁秘渴；病于阴伤者，多色欲悲伤，思竭哭泣太频之故；伤于神者，因思虑太过，用心罔极，忧伤至甚。元虚水少之人，眩晕发而盲瞽不见。能保养者，治之自愈，病后不能养者，成瘤疾。”《银海指南·肾经主病》提出暴盲病因为“属相火上浮，水不能制”的见解。中医认为其原因有年老体衰，肝肾亏虚，肝阳上亢，血脉不畅，不循常道而溢于目内；或情志内伤，气机失调，气滞而致血瘀络阻；或脾虚气弱，气滞血瘀，致目中脉络阻塞；或肝郁血热，热入于营血，血瘀脉阻而溢于目内发为本病。本病的病机关键为脉道瘀阻而致血溢脉外。

近年多位专家观察了中医药治疗视网膜静脉阻塞的临床效果。彭清华^[21]《中医眼科学》认为此病分为3证。气滞血瘀证治当理气解郁、化瘀止血，方用血府逐瘀汤加减；阴虚阳亢证治当滋阴潜阳，方用镇肝熄风汤加减；痰瘀互结证，治当化痰除湿、活血通络，方用桃红四物汤合温胆汤加减。郑伟^[22]将本病分为出血期、瘀血期和痰瘀互结三期进行治疗。出血期治以止血散瘀，方用宁血汤加减；瘀血期治以活血化瘀，方用血府逐瘀汤加减；痰瘀互结期治以除痰化瘀，方用桃红四物汤合二陈汤加减。赵素琴等^[23]根据病程时间长短分为3期，初期（病程小于2周）以出血和水肿为主，治宜凉血止血、利水渗湿，方选生蒲黄汤与五苓散加减；中期（病程2周~2个月）以瘀血为主，治宜活血化瘀，方选血府逐瘀汤加减；晚期（病程2个月以上）以气虚阴亏、干血不去为主，治宜益气养阴、软坚散结，方选补阳还五汤加减。翁文庆等^[24]根据病程和眼底表现，分为初期、中期、后期3期。初期用犀角地黄汤加减，中期用血府逐瘀汤加减，后期用知柏地黄丸加减。

止血祛瘀明目片是陕西摩美得气血和制药有限公司生产的独家品种（国药准字Z20025316），该药由丹参、三七、赤芍、地黄、墨旱莲、菟蔚子、牡丹皮、女贞子、夏枯草、毛冬青、大黄、黄芩（酒炙）制成，功能主治为化瘀止血，滋阴清肝，明目之功效用于阴虚肝旺，热伤络脉所致的眼底出血。方中三七、丹参、赤芍、牡丹皮、菟蔚子散瘀止血、疏通血脉、凉血活血、引血归源；墨旱莲、毛冬青、夏枯草清肝养肝、清火明目；大黄、黄芩泻火解毒、除“死血”；地黄、女贞子凉血养阴，诸药合用，共奏化瘀止血，滋阴清肝，明目之效，主要用于用于阴虚肝旺，热伤络脉所致的眼底出血。

A.2 药学研究

丹参是止血祛瘀明目片中的君药，用量最高，有祛瘀止痛，活血通经，清心除烦，凉血消痛的功效。现代药理发现丹参提取物能增加局部组织微循环的血液灌流，并有利于侧支循环的建立。且有实验表明丹参酮 IIA 磺酸钠对大鼠体外血栓形成、血小板和凝血功能均有抑制作用，证实了其活血的功效，方中三七散瘀止血，消肿定痛。三七和丹参能减少血管增生性视网膜病变小鼠的血管内皮生长因子含量，可通过改善局部缺氧环境或影响各种新生血管

生长因子而阻止视网膜新生血管形成。赤芍、牡丹皮：清热凉血，散瘀止痛，二者都有抗血小板聚集作用。毛冬青活血通脉，消肿止痛，清热解毒。而且已有文献表明其有治疗视网膜病变的作用。茺蔚子、女贞子、夏枯草、墨旱莲清肝明目。大黄、黄芩清热凉血解毒诸药合用，起到滋阴清肝、化瘀止血的作用^[13]。

止血祛瘀明目片的制备方法获得国家知识产权局发明专利，发明名称：治疗阴虚肝旺、热伤络脉所致的眼底出血的中药及制备方法（专利号 ZL200410073234.5）。止血祛瘀明目片质量稳定，每片含丹参以丹参酮 IIA ($C_{19}H_{18}O_3$) 计，不得少于 0.08mg。

姬于婷等^[25]通过对止血祛瘀明目片的现行质量标准中的鉴别、含量测定等项目进行验证，并建立了鉴别女贞子中特女贞苷的薄层色谱 (TLC) 法、测定丹参中丹酚酸 B 含量的高效液相色谱 (HPLC) 法。可有效控制止血祛瘀明目片的产品质量。

A.3 药理研究

3.1 止血作用

实验结果表明：各剂量止血祛瘀明目片均能明显缩短大鼠、小鼠的出血时间 ($P < 0.01$)，说明该药具有明显的止血作用。

实验结果表明：能缩短家兔凝血时间及复钙凝血时间，差值增大，有显著的统计学意义 ($P < 0.01$)，说明具有促进家兔凝血作用。

实验结果表明：与肝素化模型，华法林化模型组比较，止血祛瘀明目片各剂量组小鼠凝血时间均缩短，大剂量有非常显著的统计学意义 ($P < 0.01$)，说明对肝素化，华法林化所引起的小鼠凝血时间延长，具有明显的对抗作用。

3.2 溶栓作用

实验结果表明：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 $P < 0.01$)。

3.3 活血作用

实验性血瘀大鼠血液流变学参数中，各剂量组的全血高切粘度、低切粘度、血浆粘度低 ($P < 0.01$)，血小板数及血小板粘附率有升高趋势；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 ($P < 0.01$)。

3.4 抗炎作用

实验表明：能明显对抗新鲜蛋清所致大鼠足跖炎症及稀醋酸所致小鼠腹腔渗出性炎症。

3.5 止血祛瘀明目片对小鼠实验性湿性年龄相关性黄斑变性的抑制作用

无论是体外培养还是直接从接受止血祛瘀明目片治疗的动物中分离，止血祛瘀明目片均可提高小鼠 CD4⁺T 细胞的 CX3CR1 表达。此外，止血祛瘀明目片缓解了 Crb1rd8 和 CNV 模型中的 AMD 相关视网膜病变。在 Crb1rd8 小鼠中，CCL2 和 CX3CR1 的缺失可消除止血祛瘀明目片的功效，这表明 CCL2 和/或 CX3CR1 可能是止血祛瘀明目片治疗小鼠 AMD 相关视网膜病变机制的基础^[26]。

3.6 止血祛瘀明目片在非缺血型视网膜静脉阻塞中的作用机制研究

治疗前 NF- κ B 及 VCAM-1 的蛋白表达水平明显增高，治疗后 NF- κ B 的 VCAM-1 蛋白表达显著下调，与治疗前相比差异有统计学意义，提示止血祛瘀明目片发挥作用是通过下调

NF- κ B, 进一步调控炎症因子 IL-6/IL-8 的水平, 最终影响 VCAM-1 的表达, 进而在 RVO 中发挥作用的。即明确了 VEGF/NF- κ B/IL-6/IL-8/VCAM-1 信号通路^[27]。

A. 4 非临床安全性研究

4.1 动物急性毒性实验结果

止血祛瘀明目片在 ICR 品系小鼠灌胃给药的最大耐受量为 36g/kg, 相当于原生药 106.5g/kg, 以体重计相当于临床人用量的 480 倍。

4.2 动物长期毒性实验结果

止血祛瘀明目片对三个剂量(成人用量的 100 倍、50 倍、20 倍), 给大鼠连续灌胃 90d, 对大鼠的一般状况, 尿液常规, 血液学, 血液生化学, 心电图, 系统解剖和组织病理学均无明显影响, 未发现毒性反应, 恢复期亦无延迟性毒性反应。

A. 5 临床有效性研究

2013 年 9 月-2015 年 8 月, 由中国中医科学院北京协和医院牵头, 5 家国内知名医院参与, 开展止血祛瘀明目片治疗湿性年龄相关性黄斑变性“眼底出血”(阴虚肝旺、热伤络脉证)有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验, 样本量 144 例。试验研究表明: 止血祛瘀明目片在治疗湿性年龄相关性黄斑变性“眼底出血”(阴虚肝旺、热伤络脉证)疗效确切, 能够明显改善患者的视力、出血面积、渗出面积、病变面积、黄斑中心凹厚度等, 同时减少抗 VEGF/PDT 治疗次数, 进而降低药物治疗的费用。止血祛瘀明目片在改善中医证候疗效明显, 尤其是在中医单项症状目睛干涩、头晕耳鸣、口咽干燥、失眠多梦疗效突出。通过安全性分析, 无不良反应发生^[17]。

2014 年 06 月—2016 年 02 月, 由中国中医科学院广安门医院牵头, 11 家国内知名医院参与, 开展以复方血栓通胶囊对照, 确证性评价止血祛瘀明目片治疗视网膜静脉阻塞“眼底出血”的安全性、有效性。本次研究发现, 止血祛瘀明目片与复方血栓通胶囊均可改善视网膜静脉阻塞“眼底出血”患者的眼底出血面积和视力(矫正视力), 均有后续效应, 在使用止血祛瘀明目片 12 周后患者平均眼底出血面积可缩小达 3.3PD, 平均视力可改善 2.2 行, 两药疗效相当。对于缩短视网膜循环时间, 改善患者 OCT 黄斑中心凹厚度及总容积, 促进新生血管生成方面, 两药疗效相当。同时, 改善瘀血伤络, 阴虚肝旺证中医证候和单项症状, 止血祛瘀明目片表现出了更好的治疗趋势, 其中目睛干涩症状止血祛瘀明目片起效更快。此外, 通过安全性分析, 止血祛瘀明目片与复方血栓通胶囊不良反应发生率和类型均相似, 且发生率较低, 病情较轻, 可见其安全性较高^[13]。

2020 年 12 月—2022 年 1 月在山东大学齐鲁医院接受治疗的 DME 患者 191 例(191 只眼), 随机分为对照组 95 例(95 只眼)和治疗组 96 例(96 只眼)。对照组予玻璃体内注射康柏西普注射液治疗, 治疗组予在对照组基础上联合口服止血祛瘀明目片治疗。2 组均观察 12 个月, 分别于治疗前和治疗后 1、3、6、9、12 个月时测量最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中心凹厚度(CMT)、微血管瘤(MAs)数量、硬性渗出(HE)面积、眼底视网膜出血(RH)面

积。结果 2 组治疗前 BCVA、CMT、MAs、HE 及眼底出血面积比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (1) BCVA: 治疗后 2 组各治疗时间点的视力水平均较治疗前改善, 差异均有统计学意义 (对照组: t1 个月=11.668、t3 个月=12.688、t6 个月=12.496、t9 个月=12.246、t12 个月=13.125, 均 $P=0.000$; 治疗组: t1 个月=10.590、t3 个月=12.922、t6 个月=11.691、t9 个月=13.352、t12 个月=12.579, 均 $P=0.000$) ; 但同一时间点 2 组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (2) CMT: 治疗后 2 组各时间点 CMT 均较治疗前改善 (对照组: t1 个月=29.301、t3 个月=30.268、t6 个月=32.781、t9 个月=31.627、t12 个月=32.379, 均 $P=0.000$; 治疗组: t1 个月=26.602、t3 个月=27.765、t6 个月=27.919、t9 个月=28.859、t12 个月=26.593, 均 $P=0.000$) , 但同一时间点 2 组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (3) MAs: 治疗后 2 组各治疗时间点 MAs 数量均较治疗前减少, 差异均有统计学意义 (对照组: t1 个月=6.089、t3 个月=14.099、t6 个月=12.171、t9 个月=14.839、t12 个月=15.536, 均 $P=0.000$; 治疗组: t1 个月=7.521、t3 个月=16.310、t6 个月=16.650、t9 个月=16.894、t12 个月=16.468, 均 $P=0.000$)。 2 组间比较, 治疗 6 个月后治疗组 MAs 数量少于对照组, 差异具有统计学意义 ($t=2.186$, $P=0.030$)。余组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (4) HE 和 RH 面积: 治疗 12 个月后 2 组 HE (对照组=15.656、治疗组=34.173, 均 $P=0.000$) 及 RH 面积 (对照组=22.579、治疗组=52.191, 均 $P=0.000$) 均较治疗前减少, 差异均有统计学意义。 2 组间比较, 治疗组 HE 面积及 RH 吸收面积优于对照组, 特别是在面积较大的情况下, 差异均有统计学意义 ($HE=7.343$, $P=0.025$; $RH=7.353$, $P=0.025$)。 (5) 注射次数: 治疗期间, 对照组平均注射次数 6.36 次多于治疗组 4.92 次, 差异有统计学意义 ($t=9.3775$, $P=0.000$)。 (6) 安全性评价: 对照组和治疗组患者在用药和观察过程中均未出现任何严重不良反应和不良事件, 治疗前后肝、肾功能及血、尿、便常规及心电图检查未出现明显异常^[17]。

参 考 文 献

- [1]中华医学会眼科学分会眼底病学组,中国医师协会眼科医师分会眼底病学组.中国年龄相关性黄斑变性临床诊疗指南(2023年)[J].中华眼科杂志,2023,59(05):347-366.
- [2]Song P, Du Y, Chan KY, et al. The national and subnational prevalence and burden of age-related macular degeneration in China[J]. J Glob Health, 2017, 7(2):020703.
- [3]Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2014 Feb;2(2):e106-16.
- [4]中华医学会眼科学分会眼底病学组,中国医师协会眼科医师分会眼底病专业委员会.中国视网膜静脉阻塞临床诊疗路径专家共识[J].中华眼底病杂志,2024,40(03):175-185.
- [5]段俊国,金明,接传红.糖尿病视网膜病变中医防治指南[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(04):154-155.
- [6]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.
- [7]蒋鹏飞,李怡琛,周亚莎,等.中医治疗眼底出血的研究进展[J].湖南中医杂志,2018,34(10):214-219.
- [8]彭清华.中医眼科学[M].第四版.中国中医药出版社,2016:181-184.
- [9]盛雪霏,周智媛,吴慧玲,等.浅谈目络瘀阻理论及在眼科的应用[J].中国中医眼科杂志,2022,32(05):396-398+407. DOI:10.13444/j.cnki.zgzyykzz.2022.05.015.
- [10]Flaxel C, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern®[J]. Ophthalmology, 2020, 127(1):1-65.
- [11]中华医学会眼科学分会眼底病学组,中国医师协会眼科医师分会眼底病学组.我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年)[J].中华眼底病杂志,2023,39(02):99-116.
- [12]中华医学会眼科学分会眼底病学组,中国医师协会眼科医师分会眼底病专业委员会.中国视网膜静脉阻塞临床诊疗路径专家共识[J].中华眼底病杂志,2024,40(3)175-185.
- [13]武丹蕾,樊冬生,陈红娟,等.止血祛瘀明目片治疗视网膜静脉阻塞眼底出血瘀血伤络、阴虚内热证的多中心随机双盲对照临床研究[J].中国中西医结合杂志,2021,41(01):35-40.
- [14]张淑玲.止血祛瘀明目片与复方血栓通胶囊对照治疗RVO“眼底出血”临床试验[D].北京中医药大学,2017.
- [15]王文琪,谢肖,张稚平,等.阿柏西普联合口服止血祛瘀明目片治疗PDR的临床观察[J].中国中医眼科杂志,2024,34(04):334-341.
- [16]崔艳艳.止血祛瘀明目片联合抗VEGF治疗DME及nAMD和PCV的基因相关性研究[D].山东中医药大学,2023.
- [17]崔文轩,陶远,王红,等.康柏西普联合止血祛瘀明目片治疗DME的临床观察[J].中国中医眼科杂志,2024,34(02):122-127+138.
- [18]Jin M, Dai H, Zhang X, Wang Y, Han M, Zhang H, Liu Y, Wang Z, Gao X, Li L, Wen X, Liu Y, Wei L, Chen Y. A Traditional Chinese Patent Medicine ZQMT for Neovascular

Age-Related Macular Degeneration: A Multicenter Randomized Clinical Trial. Curr Mol Med. 2018;18(9):622-629.

[19]尹珊. OCTA评估中西医治疗视网膜分支静脉阻塞伴发黄斑水肿的疗效分析[D]. 山东中医药大学, 2022.

[20]莫萍萍, 楼倚天, 潘冰心, 等. 止血祛瘀明目片联合云南白药治疗眼底出血[J]. 中国乡村医药, 2010, 17(04):45-46.

[21]彭清华. 中医眼科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012:181-182.

[22]郑伟. 中医分期治疗视网膜静脉阻塞52例 [J]. 河南中医, 2012, 32(10):1333-1334.

[23]赵素琴, 赵林. 中医分期治疗视网膜静脉阻塞的临床研究[J]. 中医临床研究, 2014, 6(28):1-3.

[24]翁文庆, 寿武林, 赵斌, 等. 中医分期辨治视网膜静脉阻塞50例临床观察[J]. 浙江中医杂志, 2010, 45(1):38-39.

[25]姬于婷, 贾丽华, 张国跃. 止血祛瘀明目片质量标准提升研究[J]. 中国药业. 2021, 30(11):59-62.

[26]Liu Yang, Huan Meng, Dan Luo, Tingting Deng, et al. Inhibition of Experimental Age-Related Macular Degeneration by ZQMT in Mice. Current Molecular Medicine 2019, 19, 435-443.

[27]韩治华. 止血祛瘀明目片在非缺血型视网膜静脉阻塞中的作用机制研究[J]. 中国中医眼科杂志. 2019, 29(03):197-201.