

# 贵州百灵企业集团制药股份有限公司 关于签订《技术开发（服务）合同》的公告

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：

鉴于药物研发的复杂性、风险性和不确定性，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。

- 1、本次临床研究存在不能达到研究目标的风险；
- 2、本合同的履行不会对公司目前经营产生重大影响。

贵州百灵企业集团制药股份有限公司（以下简称“公司”或“乙方”）于2021年7月29日与南通大学附属医院（以下简称“甲方”）签订《技术开发（服务）合同》（以下简称“合同”）。合作各方就共同参与苗药医疗机构制剂糖宁通络片及乳膏治疗糖尿病足病的临床研究，双方经过平等协商，在真实、充分地表达各自意愿的基础上，根据《中华人民共和国民法典》的规定达成协议，并由双方共同恪守。

根据《公司章程》及公司相关制度的规定，以上合同的签署不需要通过公司董事会及股东大会的审议。本合同的签订不构成关联交易，也不构成《上市公司重大资产重组管理办法》规定的重大资产重组。

## 一、交易对方基本情况

名称：南通大学附属医院

统一社会信用代码：12320000466002649L

法定代表人：高建林

住所：南通市西寺路 20 号

南通大学附属医院由爱国实业家张謇先生创建于 1911 年。医院是省属综合性教学医院，是江苏省卫健委认定的具有区域影响力的长三角北翼和沿海经济带高水平医疗服务高地，同时也是高水平省级综合类医疗中心。1994 年被卫生部首批评定为三级甲等医院，1998 年被确定为国际紧急救援中心网络医院。现有职工 3500 余名，其中正高级职称 280 余人，享受国务院特殊津贴专家 25 人，博士生、硕士生导师 300 余人。医院手外科为江苏省临床医学研究中心，神经疾病临床诊疗中心是江苏省十三五“科教强卫工程”十大临床医学中心之一。医院首批通过原国家卫计委干细胞临床研究机构认证，是国家高级卒中中心、中国胸痛中心、心衰中心、房颤中心、国家脑防委心源性卒中防治基地建设单位、江苏省孕产妇危急重症救治指导中心、江苏省新生儿危急重症救治中心和江苏省创伤救治中心。

南通大学附属医院与本公司不存在关联关系。

## 二、研究背景

随着糖尿病（Diabetes mellitus，DM）发病率的不断攀升，糖尿病足病（Diabetic Foot，DF）的发生率也不断增加，目前全球DF患病率约占DM患者总数的6.4%，DF已成为糖尿病相关截肢的主要原因。该病起病隐匿，患者对其认知率、控制率低，常常使病情延误，导致治

疗费用高、愈后差、严重影响糖尿病生活质量，对个人和社会造成巨大经济负担。

DF是DM患者因下肢远端神经异常和不同程度的血管病变导致的足部感染、溃疡和（或）深层组织破坏，主要包括糖尿病足溃疡（Diabetic Foot Ulcer, DFU）、周围动脉病变（Peripheral Arterial Disease, PAD）、足部感染(Diabetic Foot Infection, DFI)等。研究表明，我国DFI年截肢率达5.1%，DFU伴感染患者预后更差，截肢率为17%，死亡率为15%。DF的高发病率、致残率及死亡率，使探索新的糖尿病足溃疡愈合途径迫在眉睫。

传统中医药在糖尿病治疗中发挥着重要作用，《中国2型糖尿病防治指南（2020年版）》记载：近年来单体如黄连素、民族药如苗药糖宁通络等研究得到国际关注。相关文献报道：糖宁通络片能显著降低空腹血糖和糖化血红蛋白，其机制与通过上调胰岛素信号通路的相关蛋白（p-ISR-1，胰岛素受体底物蛋白磷酸化）改善胰岛素抵抗、抑制炎症有关，抑制胰岛β细胞凋亡。相关研究表明，糖宁通络片对改善微血管病变疗效明显：可通过调节MIP1 $\gamma$ /CCR1轴抑制内皮细胞的炎症巨噬细胞聚集，改善视网膜内皮细胞迁移能力并减少新生血管形成，减弱了视网膜神经节细胞的变性；显著减少尿蛋白、BUN及CRE水平；对糖尿病足溃疡治疗效果优于常规西医治疗，可明显降低IL-6、TNF- $\alpha$ 等炎症因子，缓解创面炎症，并提高FGF-2等生长因子浓度，加速溃疡愈合。

本次临床研究是在积累贵州百灵中医糖尿病医院多年治疗糖尿

病并发症临床经验基础上开展的。据统计，2018年至2021年该院单独使用糖宁通络对收治的1270名糖尿病并发症患者平均住院治疗时间约13天，总有效率为98.74%，其中，糖尿病足病患者平均住院治疗时间约25天，治愈率约100%。

#### 【参考文献】

1、Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and metaanalysis. *Ann Med.* 2017;49(2):106–16; DOI:10.1080/07853890.2016.1231932.

2、Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The economic costs of type 2 diabetes: a global systematic review. *Pharmacoeconomics* 2015;33: 811–31.

3、Bus SA, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Raspovic A, Sacco ICN, van Netten JJ, International Working Group on the Diabetic Foot, Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update) *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020 Mar;10.1002/dmrr.3269

4、Jiang Y, Wang X, Xia L, et al. A cohort study of diabetic patients and diabetic foot ulceration patients in China[J]. *Wound Repair Regen*, 2015,23(2): 222-230. DOI:10.1111/wrr.12263

5、Ndotsi M, Wright-Hughes A, Brown S, et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med.* 2018;35:78-88. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al.

6、中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(04):315-409.

7、Effects of the Tangningtongluo formula as an alternative strategy for diabetics via upregulation of insulin receptor substrate-1. *Mol Med Rep* 2019 Nov;20(5)

8、Evaluation of hypoglycemic efficacy of tangningtongluo formula, a traditional Chinese Miao medicine, in two rodent animal models. *J Diabetes Res* 2014;2014.

9、OMICs approaches-assisted identification of macrophages-derived MIP-1 $\gamma$  as the therapeutic target of botanical products TNTL in diabetic retinopathy. *Cell Commun Signal* 2019 07 22;17(1)

10、卢珊,王婷婷,李永吉.糖宁通络胶囊对db/db小鼠高血糖症及视网膜肾脏病变的疗效研究 [J]. *中国现代中药* 2015,17(6):551-555

11、陈均,杨惠.糖宁通络胶囊治疗糖尿病足的临床经验 [J]. *中国医药导报* 2016,12(34):89-104.17.

### 三、协议主要内容

#### 第一条 本合同合作研究开发项目的要求如下：

1、研发目标：本研究旨在通过观察糖宁通络片内服、糖宁通络

乳膏外敷对糖尿病足病患者的血糖控制、创面愈合及预后等方面与常规治疗进行比较，为糖宁通络治疗糖尿病足病患者提供有效的临床证据。

## 2、技术内容：

收集 2021 年至 2022 年在南通大学附属医院就诊的糖尿病足病住院患者 80 例，随机分为四组，干预并随访 12 周，观察并分析糖宁通络片对糖尿病足溃疡愈合、血糖控制及全身情况的影响，评估其对糖尿病足病预后及转归的作用。

## 3、技术方法和路线：

(1) 研究对象：南通大学附属医院内分泌科年满 18 周岁的住院 T2DM 伴 DFU 患者。

### 1) 纳入标准

①2 型糖尿病 WHO (1999 年) 诊断标准：糖尿病临床症状加随机血糖  $\geq 11.1\text{mmol/L}$ ；空腹血糖  $\geq 7.0\text{mmol/L}$ ；糖负荷后 2h 血糖  $\geq 11.1\text{mmol/L}$ ；三者满足任意一项即可诊断。

### ②糖尿病足病诊断与分级标准：

Wagner 分级：(1) 0 级：属于高危足，在临床中不具有明显的溃疡表现；(2) 1 级：表浅溃疡，不存在外露的肌腱骨关节；(3) 2 级：比较深的穿透性的溃疡，常合并有蜂窝组织炎，无脓肿或骨感染，溃疡部位可存在一些特殊的细菌，如厌氧菌、产气杆菌等；(4) 3 级：有深部溃疡，常影响到骨组织，并有深部脓肿或骨髓炎；(5) 4 级：有缺血性溃疡，局部的或足特殊部位的坏疽，坏死组织可合并

感染和神经病变，没有疼痛的坏疽即提示有神经病变；（6）5 级：全足坏疽，大动脉闭塞起着主要作用。

Texas 分级：（1）0 级：足部溃疡史；1 级：浅表溃疡；2 级：溃疡累及肌腱；3 级：溃疡累及骨和关节。（2）A 期：无感染和缺血；B 期：合并感染；C 期：合并缺血；D 期：感染和缺血并存。

## 2) 排除标准：

①1 型糖尿病、特殊类型糖尿病、妊娠糖尿病、药物引起的血糖升高者；

②对糖宁通络片过敏者；

③慢性肾功能衰竭（ $eGFR \leq 30 \text{ml/min/1.73cm}^2$ ）、肝功能严重损害（转氨酶  $\geq$  正常值 3 倍）、急慢性胰腺炎、自身免疫性疾病、恶性肿瘤者；

④近期 T2DM 急性并发症（酮症酸中毒、高渗性昏迷、乳酸酸中毒等）或其他应急情况者；

⑤使用过糖皮质激素、免疫抑制剂者；

⑥精神性疾病及认知功能障碍或依从性差，不能按要求用药者；

⑦溃疡恶变者。

## （2）干预方法

### 1) 随机分组

①常规治疗组；②常规治疗+使用糖宁通络片内服联合乳膏外敷治疗组；③常规治疗+糖宁通络片口服组；④常规治疗+糖宁通络片乳膏外敷组，每组 20 例。

## 2) 治疗方法:

①常规治疗: 降糖、清创、抗炎等治疗; ②糖宁通络片口服: 糖宁通络片, 每粒 4 粒, 每日 3 次; ③糖宁通膏络乳膏外敷。

## 3) 干预及随访时间: 12 周

## 4) 观察终点

①主要观察终点: 创面愈合情况、全因或心血管死亡、卒中、CVD 事件、截肢/趾、再发 DFU。

## ②次要观察终点:

血糖控制情况: 空腹及餐后 2 小时血糖、糖化血红蛋白、低血糖事件、药物使用情况; 体重、腰围、血压等; 胰岛素及 C 肽、血脂、肝、肾功能、尿微量白蛋白/肌酐等生化指标; IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP 等炎症指标。

## (3) 统计分析

所有连续变量行 Kolmogorov-Smirnov 检验是否符合正态分布, 正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 非正态分布的计量资料中位数法进行描述, 独立样本 t 检验进行组间比较。分类变量行  $\chi^2$  检验比较组间分类数据的分布。使用 SPSS 软件 (版本 23.0, SPSS Inc., 美国) 进行统计分析。所有检验的  $P < 0.05$  具有统计学意义。

## (4) 实施计划进度及阶段考核目标

项目预计进度:

①2021 年底前, 完成患者入组。

②2021 年 8 月~2022 年 3 月, 干预及随访研究, 数据收集、统计。

③2022年2月~2022年4月，文章撰写。

考核目标：发表SCI论文1篇，核心期刊论文1篇。

## **第二条 合作双方分工承担如下工作：**

### **1、甲方的权利与义务：**

- (1) 负责临床研究方案的制定和完善；
- (2) 承担本项目的所有经费、临床和基础研究所需的费用（预计项目研究经费为20万元）；
- (3) 定期促进甲方工作、并负责甲方该研究项目的督查和核查；
- (4) 负责提供临床研究伦理审查、国际注册、SCI发表、报国家奖及其省部级奖项所需的技术支持和相关经费。

### **2、乙方的权利与义务：**

- (1) 无偿提供临床研究、基础研究所需的相关药品，并提供同批次检验报告书。
- (2) 乙方保证所提供的糖宁通络片及乳膏研究资料的真实性和完整性，否则承担相应所有责任；
- (3) 协助甲方完成相关研究所需的技术支持工作。
- (4) 负责对甲方研究人员开展对糖宁通络片及乳膏产品知识的培训。

**第三条 合作双方确定，因履行本合同所产生的研究开发成果及其相关知识产权权利及具体相关利益的分配办法如下：**

- 1、乙方拥有糖宁通络片的专利权，授权甲方使用不再另外收费。**



2、由双方共同署名，按照国家、省、市等各种课题经费申请类别申请的各种研究基金，获得的经费不计入本合同约定的经费中。

3、双方共同完成的有关技术成果和奖励等，原则上以双方的贡献度为依据，由双方友好协商，署名顺序为：甲方在前、乙方在后。

**第四条** 甲方应当按以下方式向乙方交付研究资料：

1、研究资料交付的形式：研究完成后临床总结报告。

2、研究资料交付的时间：根据研究进度提交。

在本合同有效期内，甲方利用乙方提供的技术服务工作成果所完成的新的技术成果，归甲方所有。

在本合同有效期内，乙方利用甲方提供的技术服务工作成果所完成的新的技术成果，归双方所有。

#### **四、对本公司的影响**

“糖宁通络”是公司基于贵州苗药开发的医疗机构制剂，已按《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）（局令第20号）的要求，完成临床前研究工作，具有良好的成药性，已经获得贵州省、湖南省、内蒙古自治区、广西壮族自治区《医疗机构制剂注册批件》，正在中国人民解放军总医院、广东省中医院、中国中医科学院广安门医院、云南省中医医院申报医疗机构制剂，目前已在贵州省内调剂至包括6家三甲医院在内的20多家医院使用。经过临床实践和观察证实，“糖宁通络”对2型糖尿病患者具有良好的疗效。

本次公司与南通大学附属医院签订合同，将为糖宁通络治疗糖尿病足病患者提供有效的临床证据，客观公正地反映糖宁通络临床疗

效，让更多糖尿病足病患者通过糖宁通络而获益，同时将提高公司的竞争力和持续盈利能力，对公司的战略布局起到积极作用。

合同的履行对公司短期财务状况、经营成果不会产生重大影响。

## 五、备查文件

1、《技术开发（服务）合同》

特此公告。

贵州百灵企业集团制药股份有限公司

董 事 会

2021年7月29日