

# 国家中医药管理局

## 2019 年度国家科学技术进步奖提名项目主要信息

### 项目一

#### 一、项目名称

穴位效应的特异性与全身性：耳迷走神经发现与作用

#### 二、提名单位意见

针灸学是我国原创、世界替代医学中使用最广的有效手段。该项目在“973 计划”等项目资助下，围绕“穴位效应的特异性与全身性”这一关键科学问题，开展了系统深入的研究。首次发现外耳分布有迷走神经，建立了耳-迷走联系理论；为穴位-脏腑相关的双重自主神经调控奠定了形态-功能基础。首次系统阐述了针刺镇痛存在局部和全身两种机制，为针刺镇痛临床提供了理论依据。针刺镇痛与痛源部位、针刺强度之间关系存在因果关系。明确了经穴与脏腑相关联系的神经机制。首次系统证实了针刺对消化道双向调控规律和相关的自主神经机制。并通过高质量临床研究证实了针灸的有效性和相对特异性。

该项目原创性提出穴位效应规律的机制。在对消化系统研究基础上提出，穴位与相同节段神经支配的器官在交感神经控制下组成一个相对紧密联系的结构-功能性单元穴位组；围绕这种单元穴位的其它区域穴位形成一个通过副交感神经发挥相悖效应的功能性集元穴位群；单元穴位组发挥相对特异性效应，集元穴位群发挥与之相悖的广谱效应。单元穴位和集元穴位共同构建躯体传入信息调整和平衡内脏功能的稳态系统。

该项目所取得的成果已达到国内外同类研究领先水平，具有重要的科

学意义和临床指导价值。其所创新的穴位特异性和广泛性理论已在国内外广泛推广应用，对提升针灸科学水平和国际发展有重要意义。研发的具有自主知识产权的“经耳迷走神经刺激仪”等两种仪器已畅销海内外，取得了显著的社会效益和经济效益。

提名该项目为国家科学技术进步奖二等奖。

### 三、项目简介

针灸学是我国原创、替代医学中使用最广的疗法，在“973计划”等项目资助下，我们围绕“穴位效应的特异性与全身性”这一关键科学问题，开展了系统深入的研究。

1. 首次发现外耳分布有迷走神经，建立了耳-迷走联系理论；为穴位-脏腑相关的双重自主神经调控奠定了形态-功能基础。开创了经耳迷走神经刺激治疗糖尿病、癫痫、抑郁症的新方法，以致在国际范围出现了耳-迷走神经刺激热。

2. 首次系统阐述了针刺镇痛存在局部和全身两种机制，为针刺镇痛临床提供了理论依据。针刺镇痛与痛源部位、针刺强度之间存在因果关系。同神经节段的局部取穴仅需激活 A-类纤维的弱针刺就可取得较明显的镇痛效应，远神经节段取穴则需用激活 A $\delta$ /C-类纤维的较强针刺才有效，且需要脊髓上中枢参与。

3. 明确了经穴与脏腑相关联系的神经机制。心经穴位与心脏之间属共同神经节段支配关系；和肺经穴位相比，针刺心经穴位可引起更大的心交感神经兴奋；反之，心交感神经刺激可引起心经穴位最大的肌电诱发反应，为心经-心相关的形态和功能提供了实验依据。

4. 首次系统证实了针刺对消化道双向调控规律和相关的自主神经机制。在动物疾病模型和特异基因敲除动物，针刺与胃肠同近节段神经支配

的穴位可通过交感神经反射抑制胃肠运动，其中枢在脊髓；针刺与胃肠支配的神经节段较远穴位时促进胃肠运动，这种效应由迷走神经介导，并需要脊髓上中枢参与。

5. 采用 RCT 研究方案，观察了针刺对功能性腹泻、便秘患者的临床疗效，获取了高质量的临床研究证据，证实了针灸的有效性和相对特异性。针刺同节段穴位对腹泻在减少周排便次数、特别是在改善大便形状更具优越性。

6. 原创性提出穴位效应规律的机制。在对消化系统研究基础上提出，穴位与相同节段神经支配的器官在交感神经控制下组成一个相对紧密联系的结构-功能性单元穴位组；围绕这种单元穴位的其它区域穴位形成一个通过副交感神经发挥相悖效应的功能性集元穴位群；单元穴位组发挥相对特异性效应，集元穴位群发挥与之相悖的广谱效应。单元穴位和集元穴位共同构建躯体传入信息调整和平衡内脏功能的稳态系统。

取得发明和新型专利 2 项，研发具有自主知识产权的“经耳迷走神经刺激仪”等仪器两种。出版《系统针灸学》专著，发表论文 76 篇 (SCI 论文 43 篇)，包括顶级杂志在内他引超过 1000 次。石学敏和韩济生院士等组成的鉴定委员会认为成果已达到国内外同类研究领先水平，具有重要的科学意义和临床指导价值。

项目获中国针灸学会科技进步一等奖 3 项；中国中医科学院科技进步一等奖 2 项。其所创新的穴位特异性和广泛性理论已在国内外广泛应用，主要研究成果被纳入《针灸医学导论》，《实验针灸学》和《Experimental Acupuncture》教材。对提升针灸科学水平和国际发展有重要意义。研发的仪器已畅销海内外，取得了显著的社会效益和经济效益。

#### 四、客观评价

石学敏院士、韩济生院士等组成的鉴定委员会认为成果已达到国内外同类研究领先水平，具有重要的科学意义和临床指导价值。

Daniel Cressey, 《自然》杂志首席专栏评论员在《Nature》杂志2010年(465: 538)发表文章指出: Clement-Jones在《Lancet》杂志和朱兵在《Pain》杂志发表的研究表明: 针刺产生的效应可能与内啡肽和某些化学物质的释放有关。

Science增刊综述2005年(38-40)引用本团队文章指出耳迷走神经刺激可作用于抑郁症累及的神经网络, 并与临床疗效相关。

德国海德堡大学教授Streitberger和Kleinhenz在《Lancet》杂志1998; 352: 364-65发表文章指出: (引用朱兵的两篇论文) 针刺穴位或非穴位都能产生镇痛效应, 其部分原因是激活了脊髓上镇痛系统, 通过弥漫性伤害性抑制性控制(DNIC)发挥作用。

JAMA杂志(2017)、Nature Neurosci(2017)和Ann Intern Med也引用了我们发表的论文。

国家科技部网站、科技日报在2016年5月19日头版头条新闻也报到了我们的研究成果。

## 五、应用情况

该项研究结果及内容已经被纳入国家新世纪中医药高校统编教材中, 如: 李忠仁和郭义主编《实验针灸学》、徐斌《针灸医学导论》中和严洁主编的研究生教材《针灸的基础与临床》, 以及英文版《Experimental Acupuncture》中。

该项研究结果和内容已被他引超过1000次; 其中包括Nature、Science、Lancet、JAMA、British Medical Journal、Neuron, Hypertension、Pain等。

主要应用单位情况表

应用单位名称	应用技术	应用的起止时间	应用情况
南京中医药大学	针灸调控内脏的理论及技术、耳迷走神经理论及技术应用	2010年1月1日--至今	本单位自2010年起应用该技术相关内容于研究生培养,先后开设“针灸实验研究”、“针灸医学导论”、“针灸医学研究进展”等课程,进行针灸推拿专业硕士博士研究生教学,累计培养学生248名。
苏州医疗用品厂有限公司	生物信息诊疗仪的生产销售	2008年--至今	截止到2011年产量624台,新增销售额345.15万元,新增利润307.71万元。最新数据尚在统计中。
苏州医疗用品厂有限公司	耳迷走神经刺激仪的研发、生产与销售	2011年--至今	截止到2018年产量3500台,新增销售额560万元。

## 六、主要知识产权和标准规范等目录

知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	专利有效状态
实用新型专利	一种耳迷走神经刺激仪	中国	ZL201420185307.9	2014.9.24		苏州医疗用品厂有限公司、中国中医科学院针灸研究所	曹 炆、朱 兵、徐坤峰、董 锋、汤国梁、李中仲、朱爱根	有效
发明专利	一种由针灸针刺手法刺激引发的生物信息诊疗仪	中国	ZL200710133656.0	2011.7.27	816832	苏州医疗用品厂有限公司、中国中医科学院针灸研究所	朱 兵、曹 炆	有效

## 七、主要完成人情况表

姓名	朱兵	性别	男	排名	1	国籍	中国
技术职称	研究员			最高学历	研究生	最高学位	博士
完成单位	中国中医科学院针灸研究所					所在地	北京

		单位性质	公益型研究单位
参加本项目的起止时间	1990年3月1日至2018年12月1日		
对本项目技术创造性贡献： 负责本项目的总体实验设计和项目的实施。在基础和临床研究证实针刺对全消化道双向调控规律和相关的自主神经机制基础上，创新性提出穴位效应规律的机制，证实了针灸的有效性和相对特异性。首次发现耳甲区存在迷走神经分布，建立了耳-迷走神经联系理论。并系统阐述了针刺镇痛存在节段性和全身性两种机制，为针刺疼痛临床提供了理论依据。			

姓名	荣培晶	性别	女	排名	2	国籍	中国
技术职称	研究员		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	中国中医科学院针灸研究所				所在地	北京	
					单位性质	公益型研究单位	
参加本项目的起止时间	2002年8月1日至2018年12月1日						
对本项目技术创造性贡献： 负责耳迷走神经刺激部分的实验设计及实施。在基础及临床上，证实了应用经皮耳迷走神经刺激方法对癫痫、抑郁症、糖尿病等的治疗效应及机制。							

姓名	高昕妍	性别	女	排名	3	国籍	中国
技术职称	研究员		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	中国中医科学院针灸研究所				所在地	北京	
					单位性质	公益型研究单位	
参加本项目的起止时间	2004年8月1日至2018年12月1日						
对本项目技术创造性贡献： 负责体表-内脏反射部分的实验设计及实施。在消化系统研究了针刺对胃、小肠、大肠的双向调节机制。在泌尿系统研究了针刺调节膀胱功能的机制。							

姓名	景向红	性别	女	排名	4	国籍	中国
----	-----	----	---	----	---	----	----

技术职称	研究员	最高学历	研究生	最高学位	博士
完成单位	中国中医科学院针灸研究所			所在地	北京
				单位性质	公益型研究单位
参加本项目的起止时间	2005年8月1日至2018年12月1日				
对本项目技术创造性贡献： 负责针刺在多种转基因动物胃肠功能调节部分的实验设计及实施。应用转基因动物在消化系统研究了针刺对胃、小肠、大肠的双向调节机制。					

姓名	何伟	性别	女	排名	5	国籍	中国
技术职称	研究员	最高学历	研究生	最高学位	博士		
完成单位	中国中医科学院针灸研究所			所在地	北京		
				单位性质	公益型研究单位		
参加本项目的起止时间	2006年8月1日至2018年12月1日						
对本项目技术创造性贡献： 首次从形态学和电生理角度证实耳-迷走神经通路，负责小儿癫痫临床研究，参与成人癫痫临床研究。							

姓名	刘坤	性别	女	排名	6	国籍	中国
技术职称	助理研究员	最高学历	研究生	最高学位	博士		
完成单位	中国中医科学院针灸研究所			所在地	北京		
				单位性质	公益型研究单位		
参加本项目的起止时间	2009年8月1日至2018年12月1日						
对本项目技术创造性贡献： 负责孤束核相关神经元在针刺镇痛中调节效应研究，针刺对胃肠（胃、小肠、大肠）调节部分的动物实验。							

姓名	李宇清	性别	女	排名	7	国籍	中国
技术职称	副研究员		最高学历	研究生	最高学位	硕士	
完成单位	中国中医科学院针灸研究所					所在地	北京
						单位性质	公益型研究单位
参加本项目的起止时间		2001年8月1日至2007年8月1日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>负责针刺不同部位穴位对胃运动影响的规律部分的实验。提出针刺调节胃运动的穴位存在节段性效应，同神经节段穴位抑制胃运动，异神经节段穴位促进胃运动。</p>							

姓名	李亮	性别	男	排名	8	国籍	中国
技术职称	副研究员		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	中国中医科学院针灸研究所					所在地	北京
						单位性质	公益型研究单位
参加本项目的起止时间		2006年8月1日至2011年8月1日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>负责延髓背侧网状亚核体表-内脏会聚神经元对针刺的反应部分的实验。证实了热灸刺激激活 WDR 及 SRD 神经元的量效关系。</p>							

姓名	宿杨帅	性别	男	排名	9	国籍	中国
技术职称	助理研究员		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	中国中医科学院针灸研究所					所在地	北京
						单位性质	公益型研究单位
参加本项目的起止时间		2010年1月1日至2016年8月1日					

对本项目技术创造性贡献:

负责针刺对不同感受器敲除受体小鼠胃运动调节效应部分的实验。研究了针刺对胃运动调节的量效关系, ASIC3 及 TRPV1 通道在针刺调节胃运动中是否在作用。

姓名	赵玉雪	性别	女	排名	10	国籍	中国
技术职称	助理研究员			最高学历	研究生	最高学位	博士
完成单位	中国中医科学院针灸研究所					所在地	北京
						单位性质	公益型研究单位

参加本项目的起止时间 2009 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 1 日

对本项目技术创造性贡献:

负责针刺对免疫系统的调节部分的实验。得出耳迷走神经刺激通过胆碱能抗炎通路产生对免疫系统的调节。

## 八、主要完成单位及创新推广贡献

单位名称	中国中医科学院针灸研究所					
排名	1	法定代表人	景向红	所在地	北京	

对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:

中国中医科学院针灸研究所作为本项目唯一完成单位, 负责项目总体的设计、组织和实施。本项目主要创新点的第(1)(2)(3)(4)(5)(7)等基础研究部分均由本单位完成, 临床研究部分也在本单位指导协调下完成。本项目作为所有主要完成人的工作单位, 在人力、物力、财力等多方面给项目实施大力支持, 协调各方面的关系, 为该项成果的取得提供了有力支撑和保障。

## 九、完成人合作关系说明

该项目基础研究工作全部是第一完成人带领本单位团队和研究生合作完成。临床研究有相关医院参加人在第一完成人所获中标经费资助下共同完成, 主要承担临床病例的观察和资料的收集。第一完成人与其他所有主要完成人均有论文合著和/或专著合著等。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者	合作时间	合作成果	证明材料	备注
1	出版专著、 发表论文、 申请成果、 科研合作	荣培晶 排名第二	2002年 -2018年	共同出版专著1部，共同 发表论文若干，共同获得 2018院科技一等奖，针 灸学会一等奖，2011院 科技一等奖，2006针灸 学会一等奖	附件中成 果奖及论 著、论文	
2	出版专著、 发表论文、 申请成果、 科研合作	高昕妍 排名第三	2004年 -2018年	共同出版专著1部，共同 发表论文若干，共同获得 2018年度针灸学会一等 奖，2011院科技一等奖， 2006年针灸学会一等奖	附件中成 果奖及论 著、论文	
3	出版专著、 发表论文、 申请成果、 科研合作	景向红 排名第四	2005年 -2018年	共同出版专著1部，共同 发表论文若干，共同获得 2018院科技一等奖，针 灸学会一等奖，2016针 灸学会一等奖	附件中成 果奖及论 著、论文	
4	出版专著、 发表论文、 申请成果、 科研合作	何伟 排名第五	2006年 -2017年	共同出版专著1部，共同 发表论文若干，共同获得 2018院科技一等奖，2016 针灸学会一等奖，2011 院科技一等奖	附件中成 果奖及论 著、论文	
5	出版专著、 发表论文、 申请成果	刘坤 排名第六	2009年 -2018年	共同出版专著1部，共同 发表论文若干，共同获得 2018针灸学会一等奖， 2011院科技一等奖	附件中成 果奖及论 著、论文	
6	发表论文、 申请成果	李宇清 排名第七	2001年 -2007年	共同获得2018年度针灸 学会一等奖，2006年针 灸学会一等奖	附件中成 果奖、论 文	
7	发表论文、 申请成果	李亮 排名第八	2006年 -2011年	共同发表论文若干，共同 获得2018院科技一等 奖，针灸学会一等奖， 2011院科技一等奖	附件中成 果奖、论 文	
8	发表论文、 申请成果	宿杨帅 排名第九	2010年 -2016年	共同发表论文若干，共同 获得2018年度针灸学会 一等奖，2016针灸学会 一等奖	附件中成 果奖、论 文	

9	出版专著、 发表论文、 申请成果	赵玉雪 排名第十	2009年 -2016年	共同发表论文若干，共同 出版专著1部，共同获得 2018年度针灸学会一等 奖，2011院科技一等奖	附件中成 果奖及论 著、论文	
---	------------------------	-------------	-----------------	--	----------------------	--

## 项目二

### 一、项目名称

益气活血化瘀法对急性心肌梗死再灌注临床效果与作用机制

### 二、提名单位意见

该项目紧密围绕临床上常见的重大疾病急性心肌梗死，根据国医大师陈可冀“血瘀证”及国医大师邓铁涛“心脾相关”理论，历时20年工作取得以下创新成果。

一是创新发展了急性心肌梗死“心脾气虚为常、痰瘀阻络致变”的病因病机理论，证实了“内皮-循环功能紊乱”是急性心肌梗死气虚痰瘀证的生物学机制；二是率先开展急性心肌梗死再灌注后中医药循征医学研究，证实益气活血化瘀中药能够降低主要不良心血管事件发生率、改善心功能、提高生存质量、缩短住院时间和降低住院费用；三是建立了体现“痰瘀阻络致变”病理过程的心肌梗死研究实验技术平台，揭示了“益气活血化瘀”法治疗急性心肌梗死的疗效机制及物质基础，证实益气活血化瘀中药作用优于单纯活血药或者益气活血药。

该项目有力地促进了我国心肌梗死中西医诊疗的系统化和规范化建设，推动行业整体诊疗水平提高，产生显著社会效益，符合健康中国实施战略需求，凸显中医药治疗重大疾病的特色优势和疗效。

提名该项目为国家科学技术进步奖二等奖。

### 三、项目简介

急性心肌梗死是临床常见、致死致残率极高的重大心血管疾病。目前主要依赖于冠脉再灌注治疗，但仍存在两大瓶颈：一是心肌梗死住院病死率及主要并发症发生率等居高不下；二是心绞痛复发率高、生存质量低下，远期预后差。中医药治疗心肌梗死优势特色明显，但缺乏循证医学证据，作用机制不清晰，难以为科学规范诊疗和研发中药新药提供科技支撑。

项目组在国内率先开展急性心肌梗死再灌注后中医药循证医学研究，通过20年大量临床、基础研究，填补了急性心肌梗死再灌注后中西医救治领域空白，研究成果达到国际先进、国内领先水平。

1. 率先提出并证实急性心肌梗死以“气虚痰瘀”为主要证候，采用“文献-临床-实验”相互印证的研究模式，提出并探索了急性心肌梗死“气虚痰瘀”证“内皮-微循环功能紊乱”的生物学机制，丰富了急性心肌梗死中医病机理论。

2. 创立以“益气活血化痰”为主要治法的急性心肌梗死再灌注后中医药干预方案，率先开展急性心肌梗死再灌注后“益气活血化痰”法循证研究，证实益气活血化痰中药可以减少急性心肌梗死患者总体主要不良心血管事件发生率 11.0%，提高左心射血分数 4.8%，改善生存质量，缩短住院时间 3.5 天/例，降低住院费用 4820 元/例，其作用明显优于国际指南推荐的治疗方案。主持制定全国中西医结合心肌梗死《临床路径》、《专家共识》和《诊疗指南》，临床疗效显著，推动学术进步，提高了我国中西医结合急性心肌梗死的整体诊疗水平。

3. 建立了体现“痰瘀阻络致变”病理过程的急性心肌梗死研究实验技术平台，揭示了“益气活血化痰”法治疗急性心肌梗死的疗效机制及物质基础。从整体、组织、细胞及仿真四个维度建立了“因瘀致痰”、“因

痰致瘀”、“痰瘀互结”、“气虚痰瘀阻络”等系列模型，证实益气活血化痰中药动员内皮祖细胞迁移增殖、调节内皮功能、减轻心肌组织病理损伤、减少再灌注心律失常、缩小梗死面积、改善心室重构等作用优于单纯活血药或者益气活血药。

研究方案在全国 216 家医院推广应用，直接受益患者 28706 例，累计为社会节约 13836 万元住院费用，减少 100471 个住院日。获得药物临床批件 1 项，中药新药专利 16 项；发表论文 126 篇，其中 SCI 论文 36 篇，总影响因子 166 分，被引 2153 次；出版专著 6 部，制定行业专家共识 3 部，行业指南 1 部；获省部级奖项 15 项。项目有力提高行业整体诊疗水平，产生了显著的社会效益。

#### 四、客观评价

##### 1. 他引评价

研究成果在《国际心脏病学杂志》、《动脉粥样硬化》、《生理学前沿》及《心血管药物与治疗》等国际心血管高水平期刊发表 SCI 论文 36 篇，总影响因子 166。共发表学术论文 126 篇，他引 2153 次，最高被国际学术界正面引用 153 次，其中 3 篇论文获得领跑 5000 中国精品科技期刊顶尖学术论文。其中国际临床医学顶尖期刊柳叶刀（Lancet，IF: 53.254）在收录项目组发表的《Effectiveness of Tongguan capsules on restenosis after coronary stent implantation: a randomised controlled trial》的研究摘要认为，对通冠胶囊的临床疗效予以肯定，并对减少支架内再狭窄的趋势持给予期待。

##### 2. 教材收录

《405 例冠心病患者冠状动脉造影结果与中医证型的相关性》文章中冠心病患者中医证型分布研究结果被高等医学院校教材《中西医结合内科

学》(科学出版社 余绍源 刘茂才 罗云坚主编)及《急性心肌梗死中西医结合诊疗指南》(中国中西医结合杂志, 2018, 38: 272-284)收录。

### 3. 科技查新结论

科技查新证实本项目在国内外率先开展“益气活血化瘀”法治疗急性心肌梗死再灌注机制及临床应用研究。未见到国内有提及“‘内皮-循环功能紊乱’是急性心肌梗死“气虚痰瘀”证的生物学机制”、“‘益气活血化瘀’为主要治法的急性心肌梗死再灌注后中医药干预方案”、“益气活血化瘀治法能够动员内皮祖细胞修复损伤内皮、抑制动脉粥样硬化进展、改善冠脉微循环和抗缺血再灌注损伤、逆转心室重构的作用”技术特点的报道。未见到国内有与本委托项目的上述技术特点相同的“急性心肌梗死再灌注后中医药干预作用机制及临床应用”的报道。

### 4. 科技评价意见

2019年1月10日,由陈可冀院士、张伯礼院士牵头对《益气活血化瘀法对急性心肌梗死再灌注临床效果与作用机制》项目进行科技成果评价,专家组一致认为:该项目围绕急性心肌梗死所开展的研究,基础扎实,证据级别高,立题新颖,科学性强,研究起点及技术难度高,工作量大,整体设计合理,数据可靠,临床效果显著,在益气活血化瘀法治疗急性心肌梗死方面具有创造性贡献,具有重要社会效益和应用推广价值。综合研究成果达到国际先进、国内领先水平。

### 5. 行业专家意见

2011年3月23日,项目研究通过以中国中医科学院院长、中国工程院张伯礼院士为首的专家组鉴定,认为项目组在全国率先开展中西医结合临床路径的研究工作,基于循证医学、专家共识和临床实践,构建心肌梗死中西医结合临床路径,具有方法学指导和行业示范作用;制定能够缩短

住院时间和减少主要心血管事件发生率的心肌梗死中西医结合临床路径，充分体现该临床路径治疗对心肌梗死干预的有效性；同时能够降低住院费用，为推进公立医院单病种管理模式的改革提供良好示范，具有较好的推广应用价值。该研究在急性心肌梗死中西医结合临床路径的研究方面达到国内领先水平，综合效益达到国际先进水平。

2011年陈可冀院士专门撰写评论点评本项目的研究意义：认为本项目研究取得的成果将对重大疾病的防治和医疗费用的控制发挥重要的作用。（陈可冀. 中国中西医结合杂志，2011, 31 : 6）

#### 6. 既往获得奖励

项目组经 20 年研究工作，研究成果先后获得省部级科技奖励 15 项，其中近 5 年先后获得 2015 年中国中西医结合学会科学技术一等奖，2016 年广东科学技术二等奖，2017 年中华中医药学会科学技术二等奖，2018 年中医药国际贡献奖-科技进步二等奖。

### 五、应用情况

项目组急性心肌梗死再灌注后中医药干预研究成果在广东省中医院、北京中医药大学东方医院、河南中医学院第一附属医院、新疆医科大学、上海中医药大学附属曙光医院、天津中医药大学第一附属医院、广东省中西医结合医院、广东省第二中医院等 30 家三级甲等医院，以及其他 186 家全国各单位共 28706 例住院患者进行推广应用，有效提高了应用单位的急性心肌梗死救治成功率及康复水平，降低了患者的住院时间和住院费用，在保证医疗质量和安全的基础上，有效地减少了人民群众和社会的负担，对于构建和谐医患关系具有重要的示范效应。

## 六、主要知识产权和标准规范等目录

知识产权(标准)类别	知识产权(标准)具体名称	国家(地区)	授权号(标准编号)	授权(标准发布)日期	证书编号(标准批准发布部门)	权利人(标准起草单位)	发明人(标准起草人)	发明专利(标准)有效状态
发明专利	一种治疗冠心病的药物及其制备方法	中国	ZL200910042330.6.	2012.8.8	1020695	广州中医药大学	张敏州	有效期内
发明专利	一种治疗冠心病的药物及其制备方法	中国	CN200910210063.9	2013.7.3	1229081	新疆中医药大学附属中医医院	安冬青	有效期内
标准规范	急性心肌梗死中西医结合诊疗指南	中国				广东省中医院	张敏州	
标准规范	急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识	中国				广东省中医院	张敏州	
标准规范	动脉粥样硬化中西医结合诊疗专家共识	中国				新疆中医药大学附属中医医院	安冬青	
标准规范	血脂异常中西医结合诊疗专家共识	中国				新疆中医药大学附属中医医院	安冬青	
发明专利	丹参酮IIA衍生物及其在制药中的应用	中国	CN200610039929.0	2010.11.3	694947	江苏柯菲平医药股份有限公司	秦引林	有效期内
发明专利	一种丹参酮IIA磺酸钠注射液及其制备方法	中国	CN200610086184.3	2008.10.8	433634	江苏柯菲平医药股份有限公司	秦引林	有效期内
发明专利	调脂通络胶囊	中国	CN201010142424.3	2011.6.1	788451	河南中医药大学第一附属医院	朱明军	有效期内
发明专利	一种丹参酮IIA丙烯酸的精制方法	中国	CN201010159666.3	2013.1.30	874258	江苏柯菲平医药股份有限公司	秦引林	有效期内

## 七、主要完成人情况表

姓名	张敏州	性别	男	排名	1	国籍	中国
技术职称	教授			最高学历	大学本科	最高学位	学士
完成单位	广东省中医院					所在地	广东
						单位性质	医疗机构
参加本项目的起止时间		1998年1月1日至2017年12月31日					

对本项目技术创造性贡献:

对创新点 1-3 具有创造性贡献。

项目总负责人,负责项目总体设计、组织实施与成果推广。提出并证实心肌梗死“气虚痰瘀”的病机理论体系,确立以“益气活血化瘀”为主的心肌梗死再灌注后中医药干预方案,主持制定全国中西医结合心肌梗死《临床路径》、《专家共识》和《诊疗指南》;指导益气活血化瘀法治疗心肌梗死的疗效机制及科学内涵基础研究,推动了益气活血化瘀法治疗心肌梗死的临床应用。发明专利:一种治疗冠心病的药物及其制备方法的发明人。主持广东省中医院胸痛中心建设。发表学术论文 150 篇,SCI 论文 30 篇,先后获得省部级科技成果奖 15 项。

姓名	郭力恒	性别	男	排名	2	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	广东省中医院					所在地	广东
						单位性质	医疗机构
参加本项目的起止时间		2000 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日					
对本项目技术创造性贡献:							
对创新点 1-3 具有创造性贡献。							
参与了项目的总体设计,为项目的实施提供了中医理论和组织指导。负责急性心肌梗死绿色通道工作,提高了救治成功率;中医方案临床评估过程中,指导完成了相关临床试验研究;第二主编《专病专科中医古今证治通览丛书——心肌梗死》、参编《邓铁涛论治冠心病》、《中西医结合心脏病学进展》。							

姓名	毛帅	性别	男	排名	3	国籍	中国
技术职称	副主任医师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	广东省中医院					所在地	广东
						单位性质	医疗机构
参加本项目的起止时间		2011 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日					
对本项目技术创造性贡献:							
对创新点 1-3 具有创造性贡献。							
负责急性心肌梗死血运重建患者的中医证候调查、专家咨询问卷等;负责中医干预方案的构建及评价研究,收集临床数据,撰写相关代表性论文。以法验证,明确益气活血化瘀法治疗心肌梗死后心室重构的临床疗效与调内皮细胞自噬和“内皮-循环功能紊乱”的相关性,进一步揭示真心痛“气虚痰瘀”理论的科学内涵。							

姓 名	祁建勇	性别	男	排 名	4	国 籍	中国
技术职称	副主任医师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	广东省中医院					所 在 地	广东
						单位性质	医疗机构
参加本项目的起止时间		2012年1月1日至2017年12月31日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对创新点3具有创造性贡献。</p> <p>负责心肌梗死再灌注中医药防治的实验基础研究及计算机仿真平台的构建；研究发现了益气活血中药改善缺血再灌注损伤的机制与L型钙通道、电压依赖性钠通道抑制室性心动过速/室颤的发生相关，发表相关SCI文章15篇。</p>							

姓 名	秦引林	性别	男	排 名	5	国 籍	中国
技术职称	高级工程师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	江苏柯菲平医药股份有限公司					所 在 地	江苏
						单位性质	民营企业
参加本项目的起止时间		2002年1月1日至2017年12月31日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对创新点2具有创新性贡献。</p> <p>参与指导治疗急性心肌梗死药物丹参酮IIA磺酸钠注射液在临床的应用，在药物转化、推广应用方面做出了贡献。发明专利：羟基丹参酮IIA磺酸钠及其用途 专利号：ZL200610039134X的发明人，在专利技术的基础上，对丹参酮IIA磺酸钠杂质进行定性与定量的研究，修订了质量控制标准。</p>							

姓 名	林谦	性别	女	排 名	6	国 籍	中国
技术职称	教授		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	北京中医药大学东方医院					所 在 地	北京
						单位性质	医疗机构
参加本项目的起止时间		2006年1月1日至2017年12月31日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对创新点1、2具有创造性贡献。</p> <p>北京中医药大学东方医院分中心负责人，参与心肌梗死再灌注后中医干预方案的制定和评价，负责组织对课题的设计及全面实施。发表相关科研论文10篇；参编《中西医结合心脏病学进展》。主持制定“卒心痛”中医诊疗方案及临床路径，牵头组织制定国家中医药管理局心血管重点专科15个中医诊疗方案及临床路径。</p>							

姓名	安冬青	性别	女	排名	7	国籍	中国
技术职称	教授			最高学历	研究生	最高学位	博士
完成单位	新疆医科大学					所在地	新疆
						单位性质	高等院校
参加本项目的起止时间		2010年1月1日至2017年12月31日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对创新点2具有创造性贡献。</p> <p>负责冠心病心肌梗死再灌注后中医药干预方案的制定和临床评价研究。承担了从研究设计、研究实施、结果分析、结题论证等全过程的工作。起草《动脉粥样硬化中西医结合诊疗专家共识》、《血脂异常中西医结合诊疗专家共识》。</p>							

姓名	朱明军	性别	男	排名	8	国籍	中国
技术职称	主任医师			最高学历	研究生	最高学位	博士
完成单位	河南中医药大学第一附属医院					所在地	河南
						单位性质	医疗机构
参加本项目的起止时间		2013年1月1日至2017年12月31日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对创新点2、3具有创造性贡献。</p> <p>参与急性心肌梗死再灌注后中医药疗效评价；参与制订《急性心肌梗死中西医结合诊疗指南》、《急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识》，参与《经皮冠状动脉介入治疗围手术期心肌损伤中医诊疗专家共识》；参与全国中医院冠心病介入论坛、黄河心血管病防治论坛等推广本项目成果。</p>							

姓名	苏梅	性别	女	排名	9	国籍	中国
技术职称	高级工程师			最高学历	硕士研究生	最高学位	硕士
完成单位	江苏柯菲平医药股份有限公司					所在地	江苏
						单位性质	民营企业
参加本项目的起止时间		2007年12月1日至2017年12月31日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对创新点2具有创造性贡献。</p> <p>参与急性心肌梗死再灌注后中医药干预方案的实施及实验稽查，积累了大量的安全性临床数据，大力推广应用研究成果。</p>							

姓名	曾锐祥	性别	男	排名	10	国籍	中国
----	-----	----	---	----	----	----	----

技术职称	初级	最高学历	硕士研究生	最高学位	硕士
完成单位	广东省中医院			所在地	广东
				单位性质	医疗机构
参加本项目的起止时间	2013年1月1日至2017年12月31日				
对本项目技术创造性贡献： 对创新点2具有创造性贡献。 承担益气活血化瘀法治疗冠心病心肌梗死围术期并发症的研究，研究发现气虚血瘀能够进一步加重冠心病围术期并发症的发生，而益气活血中药能够减少冠心病围术期并发症的发生率。					

## 八、主要完成单位及创新推广贡献

单位名称	广东省中医院(广州中医药大学第二附属医院)				
排 名	1	法定代表人	陈达灿	所 在 地	广东
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>项目组组长单位，主导项目总设计，负责急性心肌梗死再灌注后“益气活血化瘀”中医药干预研究方案构建和评价，为项目的顺利实施提供了基础硬件设施的保障。本单位按照科技部相应的管理办法，结合实际需求出台了相关管理制度和实施细则，监督项目高质量、高水平进展。在课题实施过程中，负责课题的设计、组织、质量控制、数据统计和总结工作。本单位主要对项目的3个创新点均有主要贡献。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>负责中医证候演变规律研究、文献调研、专家咨询，制定急性心肌梗死再灌注后中医辨证分型、治疗方案和疗效评价方法，为心肌梗死中医干预研究的构建做出主要贡献；</li> <li>有效执行心肌梗死病证结合中医药干预方案，为临床研究创造条件；</li> <li>为阐明益气活血化瘀中医治法的机制基础研究创造环境和条件；</li> <li>质量控制建立一套中医干预方案的标准化工作实施流程，通过培训、现场质控、抽查等多种手段，使中医方案研究顺利、有效地进行，有力的保证数据的可靠性与真实性。</li> </ol>					

单位名称	北京中医药大学东方医院				
排 名	2	法定代表人	刘金民	所 在 地	北京
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>协助完成项目设计、流行病学调查和急性心肌梗死再灌注后中医药干预研究方案构建及评价，多年来大力支持本项目的研究工作，为项目的顺利实施提供了基础硬件设施的保障。在课题实施过程中，协助课题的质量控制、数据统计和总结工作：</p> <p>本单位主要对项目的第1、2创新点有主要贡献。</p>					

1.通过执行急性心肌梗死再灌注后中医药干预方案，证实该方案能够降低患者不良心血管事件的发生率，有效改善患者生存质量，在保证医疗质量和安全的基础上，有效地减少了患者和社会的负担，提高了心肌梗死的中西医结合治疗和卫生管理水平。

2.本单位为国家中医临床研究基地，为项目的顺利实施提供了现代研究技术、方法，对项目的医学系统建设作出了贡献。另外，也积极推动了项目的宣传与应用工作，为中医药研究与其他学科的交叉拓展作出了贡献。

单位名称	新疆医科大学				
排 名	3	法定代表人	凯赛尔·阿不都克热木	所 在 地	新疆乌鲁木齐

对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：

新疆医科大学为项目参与单位，对创新点 1、2 具有创造性贡献。

1.急性心肌梗死再灌注后中医药干预方案的构建

积极参与专家咨询，为急性心肌梗死中医辨证分型、治疗方案和疗效评价方法的制定提供重要思路和意见。

2. 急性心肌梗死再灌注后中医药干预方案的评价

证实该方案能够降低患者不良心血管事件的发生率，有效改善患者生存质量，在保证医疗质量和安全的基础上，有效地减少了患者和社会的负担，提高了急性心肌梗死的中西医结合治疗和卫生管理水平。

该单位通过承办国内外学术会议、培训班，并深入社区、医院进行科普教育，积极进行研究推广与应用。

单位名称	河南中医药大学第一附属医院				
排 名	4	法定代表人	朱明军	所 在 地	河南

对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：

河南中医药大学第一附属医院为项目参与单位，主要对项目的第 2、3 创新点有主要贡献。

1.主持完成《加参优化方通过 TGF-β/Smads 通路改善心梗后心室重构作用机制的研究》、《参附益心颗粒通过抑制 Ang II 改善心梗后心衰大鼠心肌代谢重构的机制》2 个国家自然科学基金，为本项目系列研究工作的重要组成部分。

2.该单位是国家中医临床研究基地，拥有高水平研究平台，为本项目研究工作提供了良好的科研环境和研发条件。

单位名称	江苏柯菲平医药股份有限公司				
排 名	5	法定代表人	秦引林	所 在 地	江苏
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
江苏柯菲平医药股份有限公司为项目参与单位，对创新点 2、3 具有创造性贡献。					
1. 本单位全力推动研究结果的临床应用，推动中医药产业的发展，带来巨大的社会价值。					
2. 2003 年 1 月至今，丹参酮 IIA 磺酸钠注射液累计销售 12 亿支，覆盖 1.5 万家医院，服务患者 300 万人/年。					

## 九、完成人合作关系说明

项目“急性心肌梗死再灌注后中医药干预机制及临床应用”申报 2019 年国家科学技术进步二等奖，项目完成单位为广东省中医院（广州中医药大学第二附属医院）、北京中医药大学东方医院、河南中医药大学第一附属医院、新疆医科大学、江苏柯菲平医药股份有限公司。主要完成人及排名如下：张敏州（第 1 完成人）、郭力恒（第 2 完成人）、毛帅（第 3 完成人）、祁建勇（第 4 完成人）、秦引林（第 5 完成人）、林谦（第 6 完成人）、安冬青（第 7 完成人）、朱明军（第 8 完成人）、苏梅（第 9 完成人）、曾锐祥（第 10 完成人）。

上述完成人作为项目的负责人和研究骨干共同致力于急性心肌梗死的中西医临床与基础研究，建立“益气活血化瘀”病证结合治疗方案和疗效评价体系，在系列研究的基础上完成了《急性心肌梗死中西医结合诊疗指南》的制定，并相继获得 2015 年中国中西医结合学会科学技术一等奖，2016 年广东省科学技术进步二等奖，2017 年中华中医药学会科学技术二等奖，2018 年中医药国际贡献奖-科技进步二等奖等。

在“益气活血化瘀”法理论指导下，以急性心肌梗死这一重大急危重症为切入点，开展系列症候、临床、机制的多学科、多中心研究，对“益

气活血化瘀”法进行了科学、系统的诠释。通过共同立项、共同知识产权、专著合著、论文合著、共同参与制订标准规范和产业合作等形式合作，取得了药物发明专利、制定指南、发表学术论文、推广应用等成果。

兹就完成人合作关系作如下说明：

1. 张敏州（第1完成人）、郭力恒（第2完成人）

项目第1完成人张敏州，主导设计及组织完成了本项目。带领团队成立全国中医院首个综合ICU，在全国中医院率先开展心脏介入治疗，推动中西医结合防治心梗标准化建设，主持发布《急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识》和《急性心肌梗死中西医结合诊疗指南》。郭力恒（第2完成人）负责项目整体具体实施、监督及指导，为项目顺利实施、论文论著发表和申请奖项做出了贡献。并与张敏州教授共同知识产权、共同立项、专著合著、论文合著及共同参与制订标准规范。

2. 毛帅（第3完成人）、祁建勇（第4完成人）

毛帅与祁建勇分别作为团队研究骨干，具体实施中医疗效临床评价研究、实验室机制研究工作，负责数据分析工作，参与形成论文、论著等工作。二者共同立项、共同发表学术论文、共同获奖。

3. 林谦（第6完成人）、安冬青（第7完成人）

林谦完成了急性心肌梗死的临床流行病学调查、中医疗效评价体系研究，安冬青完成了急性心肌梗死相关临床研究，二者共同参与制订《急性心肌梗死中西医结合诊疗指南》、《急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识》，共同举办或参与全国性学术会议并推广应用本项目成果。

4. 张敏州（第1完成人）、秦引林（第5完成人）、苏梅（第9完成人）

作为江苏柯菲平医药股份有限公司企业负责人，该公司治疗急性心肌梗死药物丹参酮IIA磺酸钠注射液在临床试验和疗效机制研究方面，秦引

林、苏梅都给予了直接指导，并在该产业合作、产品转化、推广应用方面做出了贡献。

#### 5. 张敏州（第1完成人）和朱明军（第8完成人）

张敏州与朱明军长期开展科研和临床合作，参与本项目中医疗效评价体系研究，在心室重构、心衰心肌代谢重构的中药作用机制研究相互交流与指导；共同制订《急性心肌梗死中西医结合诊疗指南》、《急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识》，共同参与全国中医院冠心病介入论坛、黄河心血管病防治论坛等推广本项目成果。

## 项目三

### 一、项目名称

银杏内酯重大新药创制与产业化关键技术研究

### 二、提名单位意见

该项目聚焦国家重大疾病防治需求和重大产业化目标，在国家重大新药创制专项、国家科技型中小企业技术创新基金、四川省重大成果转化项目等资助下，以中国特产的银杏有效部位提取物—银杏内酯为原料，通过系统的新药筛选发现、物质基础与作用机理、制备工艺与质量标准、药效学、毒理学评价和临床试验及上市后再评价研究等综合创新，成功创制出国际上第一个银杏内酯注射液。

该项目攻克了银杏内酯重大新药创制与产业化多个关键技术难题，在银杏内酯注射液新药发现与创制、银杏DNA条形码标准序列、叶绿体基因组和分子鉴别标准、高纯度银杏内酯产业化关键技术、原药材（银杏叶）-原料药（银杏内酯）-成药（银杏内酯注射液）全产品链生产过程质控体系等方面取得多项世界领先的突破性成果。本项目共获得发明专利授权23

件(含欧美日韩国外发明专利8件),先后获得四川省科学技术进步奖一等奖、中国十大重磅处方药第一位、中国医药创新品牌最具临床价值创新中药、中国专利优秀奖、国家重点新产品、四川省名牌产品、四川创制药械名优产品等殊荣。现已覆盖全国20余个省市自治区,1700余家医院,用药患者超过100万人,临床应用超过500万人次,累计销售收入超过20亿元,其中近三年来累计销售13亿,具有重大临床应用价值而受益人群风险较低,整体居于国内领先和国际先进水平,兼具显著的社会效益、经济效益和生态效益。

提名该项目为国家科学技术进步奖二等奖。

### 三、项目简介

脑卒中是世界范围内第三位死亡原因,是中国第一死亡原因。每年因中风而死的中国人165万人,占有死亡人数的22.45%。尽管许多药物在治疗缺血性脑卒中具有改善症状的作用,但目前正式被批准上市使用的安全有效的药物还为数不多,许多药物还存在安全性差、副作用多等不良因素。银杏作为第四世纪冰川以后中国的特有树种,《神农本草经》、《本草纲目》等药学著作中均有银杏药用价值记载。从银杏叶提取的银杏内酯具有治疗缺血性脑卒中特殊作用。该类成分结构复杂,目前不能大量合成只能通过提取方式获得,且因其在银杏叶中含量极低,提取、纯化极其困难,很难产品化用于临床。

该项目以中国特产银杏提取的有效成分—银杏内酯为原料,通过新药筛选发现、物质基础与作用机理、制备工艺与质量标准、药效学、毒理学评价和临床试验及上市后再评价研究等系统创新,突破中药天然药注射剂有效性、安全性和质量控制等关键技术难题,成功创制出适用于脑疾病的治疗与预防、治疗急性期和恢复期脑梗塞、疗效显著、具有完全自主知识

产权创新药（中药）—银杏内酯注射液，实现了预定的国家重大疾病防治需求和重大产业化目标。

主要内容与关键技术包括：1. 攻克中药注射剂有效性、安全性和质量控制等新药创制关键技术难题，于2011年成功创制国际上首个银杏内酯注射液，经过严格的风险效益评估而批准上市的适用于急性期脑梗死和恢复期脑梗死、具有重要临床价值和完全自主知识产权中药新药。2. 首次对原药材开展了银杏DNA条形码标准序列和分子鉴定标准、银杏叶绿体基因组系统研究，并基于《药用植物全球产地生态适宜性信息系统（GMPGIS）》绘制了银杏全球最大生态相似度区域分布图，科学建立了银杏叶规范化种植基地和原药材质量保障可溯源体系。3. 破解高纯度银杏内酯产业化关键技术难题，其有效成分银杏内酯（白果内酯、银杏内酯A、银杏内酯B、银杏内酯C）含量超过99%，同时基因毒性杂质总银杏酚酸小于3ppm，制备工艺实现全程数字化控制和所用有机溶媒零排放，提取纯化工艺效率和原料药产品质量居世界领先水平。4. 遵循国际QbD的要求，建立了原药材（银杏叶）-原料药（银杏内酯）-成药（银杏内酯注射液）全产品链生产过程质控体系，按照标准最高的美国FDA及欧盟cGMP管理组织生产，终端产品质量控制在国家现有中药注射剂质量控制要求基础上，采用专有的微小毒性（Microtox）生物质量控制新方法，确保上市药品的有效、安全、质量可控和产品的一致性。

该项目获得发明专利授权23件（含欧美日韩国外发明专利8件）。银杏内酯注射液获批上市当年即被评为中国十大重磅处方药第一位，还获得了中国医药创新品牌最具临床价值创新中药、中国专利优秀奖、四川省科技进步一奖等殊荣。2017年纳入国家医保。累计销售收入超过20亿元，近3年累计销售收入13亿。项目整体居于国内领先水平，部分技术达到国际领

先水平，兼具显著的社会效益、经济效益和生态效益。

#### 四、客观评价

##### 1. 与国内外相关技术的客观比较

(1) 银杏内酯对于脑疾病的作用机制及靶点研究基础扎实，弥补了中药天然药创新性基础研究薄弱、机制不明确、靶点不清楚的缺陷。通过开展一系列基因、分子水平研究，阐明了银杏内酯治疗及预防脑血管疾病、帕金森、阿尔兹海默、吉兰-巴雷、肌萎缩侧索硬化等脑疾患的作用及其作用机制，为银杏内酯类产品开发夯实了基础，弥补了国内创新药研发，尤其中药天然药创新性研究基础薄弱、先天不足的缺陷与劣势。

(2) 银杏内酯注射液于2011年获得CFDA中药新药生产批件和新药证书。这是国内第一个根据2007版《药品注册管理办法》和《中药、天然药物注射剂研究基本技术要求》，经过严格的风险效益评估而批准上市的物质基础相对明确，作用机理相对清楚，并经过科学设计上市后大规模临床再评价，质量可控程度较高的有效部位中药注射剂，也是国际第一个上市的银杏内酯注射剂，率先突破银杏内酯新药研发世界性难题，为中药现代化、国际化和国家重大新药创制标志性成果之一。

(3) 高纯度银杏内酯产业化提取纯化工工艺效率和原料药产品质量世界领先。本工艺拥有国家发明专利授权，将动态提取技术、逆流萃取工艺、柱分离、结晶纯化工工艺和严格的过程控制体系融为一体，银杏内酯总转移率在85%以上。动态回流提取工艺有效成分提取率达95%以上，不同极性溶媒萃取工艺有效地解决了脱酸脱脂和活性成分的分离，不同柱分离工艺，更有效的富集和纯化活性成分，多步析晶工艺更有效地去除杂质，有效成分大于99%，充分体现中药的现代化及数字化研究，完全实现工业化。

(4) 遵循国际化QbD设计理念，建立原药材（银杏叶）-原料药（银

银杏内酯)-成药(银杏内酯注射液、银杏滴丸)全产品链生产过程质控体系。首次应用银杏DNA条形码标准序列和分子标准、银杏叶绿体基因组及《药用植物全球产地生态适宜性信息系统(GMPGIS)》等新技术,科学指导银杏叶规范化种植基地建设和可溯源体系的建立。引入按照欧盟cGMP管理组织生产,建立原药材(银杏叶)-原料药(银杏内酯)-成药(银杏内酯注射液、银杏滴丸)全产品链生产过程质控体系,整体生产工艺技术达到国际先进水平。终端产品质量控制在国家现有中药注射剂质量控制要求基础上首次应用Microtox(微毒)技术对银杏内酯注射液终端产品进行质量控制。质量控制项目更全面要求更高,为中药注射剂有效、安全精准质量控制树立了标杆。

## 2. 国家相关部门正式作出的技术检测报告、验收意见、鉴定结论

(1) 2011年获得国家食品药品监督管理局颁发的新药证书1件(国药证字Z20110014),生产批件1件(国药准字Z20110035)。该产品上市6年以来,经过国家药监局专业省级药品检验部门多次检验,均符合相关标准要求。

(2) 国家重大新药创制项目“银杏内酯注射液的IV期临床研究”验收专家意见为:“通过此IV期临床研究形成1份IV期临床研究报告、完成银杏内酯注射液在广泛应用条件下,包括特殊人群用药,合并用药的合理用药手册等6项核心研究内容。通过研究达到了预期研究目标和结果。”

(3) 国家科技型中小企业技术创新基金项目“一种治疗心脑血管疾病的中药创新药物的产业化及上市后安全性再评价研究”专家验收意见为:该项目产品运用了两步法提取银杏内酯等多项专利技术,解决了传统银杏中药制剂提取成本高、提取率低、溶剂残留高、成品不稳定、疗效不明确等技术难题。

(4) 四川省科技成果查新咨询服务中心分院分中心科技查新报告和四川西部国际技术转移中心科学技术成果评价报告认为:银杏内酯注射液的萃取分离技术、银杏的DNA条形码药典标准和DNA分子鉴别标准、基于GMPGIS建立了银杏可溯源体系、银杏规范化种植基地、全产品链生产过程质控体系、微毒技术质量控制体系在国内外均未见相同文献报道,整体居于国际先进、国内领先水平,具有良好的社会、经济和生态效益。

3. 国内外重要科技奖励,国内外同行在重要学术刊物、学术专著和重要国际学术会议公开发表的学术性评价意见等

(1) 该项目先后获得的荣誉有国家重点新产品、最具临床价值创新中药、国家专利优秀奖、四川省科技进步一等奖、四川省专利奖、四川创制药械名优产品、四川省名牌产品及四川省地方名优产品推荐目录等。

(2) 获得发明专利授权23件(其中国内发明专利15件,国际发明专利8件),为全球银杏类产品授权件数最多。

(3) 相关政府媒体评价: ①医药经济报: 银杏内酯注射液是2007年《中药天然药物注射剂基本技术要求》执行后审批上市的第一个银杏类注射剂,入选自主创新药领衔重磅单,拥有自主知识产权,独家生产。②医师周刊: 踏上传统医药现代化的新进程——访中国工程院院士张伯礼。专访中,张院士在传统药的二次开发及银杏叶的现代药理研究中均对成都百裕制药股份有限公司银杏内酯注射液给予了高度评价。③四川省科技厅官网: 四川省成果转化助推“5类新药—百裕银杏内酯注射液”挺进市场。银杏内酯注射液是国际上第一个有效成分达95%以上、结构清晰的银杏叶类注射剂,是国际上第一个质控标准最全、检测方法最新、监控指标最高、具有双重作用机制的脑卒中中药注射剂,是国内第一个按最新《药品注册管理办法》审评标准批准上市的5类中药注射剂。

## 五、应用情况

该项目银杏叶规范化种植基地和原药材质量保障可溯源体系，高纯度银杏内酯产业化关键技术，中药注射剂有效性、安全性和质量控制等新药创制关键技术，原药材（银杏叶）-原料药（银杏内酯）-成药（银杏内酯注射液）全产品链生产过程质控体系，微小毒性（Microtox）生物质量控制新方法等主要技术均已应用于成都百裕制药股份有限公司及其子公司西藏上善银杏农业开发有限公司和成都百裕金阁莱药业有限公司的银杏种植及银杏内酯注射液等相关产业化中。成功研发上市了国际上第一个银杏内酯注射剂和 2007 年《中药天然药物注射剂基本技术要求》执行后审批上市的第一个银杏类注射剂银杏内酯注射液，不仅获得专利授权专利 23 件（其中中国发明专利 15 件，欧洲、美国等发达国家发明专利 8 件），同时先后获得四川省科学技术进步奖一等奖、中国十大重磅处方药第一位、中国医药创新品牌最具临床价值创新中药、中国专利优秀奖、国家重点新产品以及四川省中医药优势产品、四川省名牌产品、四川创制药械名优产品、四川省地方名优产品推荐目录等殊荣。杏内酯注射液现已覆盖全国 20 余个省市自治区，1700 余家医院，用药患者超过 100 万人，临床应用超过 500 万人次，累计销售收入超过 20 亿元，其中近三年来累计销售 13 亿，具有重大临床应用价值而受益人群风险较低，整体居于国内领先水平和国际先进水平，兼具显著的社会效益、经济效益和生态效益。

主要应用单位情况表

应用单位名称	应用技术	应用的起止时间	应用情况
西藏上善银杏农业开发有限公司	银杏叶规范化种植基地和原药材质量保障可溯源体系	2013 年 12 月-至今	工艺、标准，推广面积 3000 多亩，产生积极的经济和社会效益。

成都百裕制药股份有限公司	高纯度银杏内酯产业化关键技术，中药注射剂有效性、安全性和质量控制等新药创制关键技术，微小毒性 (Microtox) 生物质量控制新方法	2005年12月-至今	工艺、标准，以银杏内酯注射液为核心产品，累计实现销售收入 20 余亿元，产生积极的经济和社会效益。
成都百裕金阁莱药业有限公司	原药材 (银杏叶) -原料药 (银杏内酯) -成药 (银杏内酯注射液) 全产品链生产过程质控体系	2013年6月-至今	工艺、标准，以银杏内酯注射液为核心产品，累计产值数千万，产生积极的经济和社会效益。
重庆市长寿区人民医院	银杏内酯注射液	2015年1月-2017年5月	产品临床应用，产生积极的经济和社会效益。
哈尔滨医科大学附属第四医院	银杏内酯注射液	2013年1月-2017年5月	产品临床应用，产生积极的经济和社会效益。
吉林省武警总队医院	银杏内酯注射液	2012年4月-2014年10月	产品临床应用，产生积极的经济和社会效益。
昆明市第二人民医院	银杏内酯注射液	2017年3月-2017年5月	产品临床应用，产生积极的经济和社会效益。

## 六、主要知识产权和标准规范等目录

知识产权类别	知识产权具体名称	国家 (地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	专利有效状态
发明专利	一种银杏内酯的药物组合物	中国	ZL200610103626.0	2009.7.29	529957	成都百裕制药有限公司	孙毅	有效
国家新药证书	银杏内酯注射液	中国	Z20110014	2011.10.21	Z20110014	成都百裕制药有限公司	成都百裕制药股份有限公司	有效
发明专利	一种快速检测中药注射剂综合毒性的生物测试方法	中国	ZL201310210195.8	2016.12.28	2324143	四川省中医药科学院	赵军宁、鄢良春、郑晓秋	有效

发明专利	银杏内酯注射液及含量测定方法	中国	ZL201310172831.2	2014.12.10	1535602	成都百裕金阁莱药业有限公司	孙毅、朱永红、童正兵、王婕	有效
发明专利	一种银杏内酯的提取分离方法	美国	US9084755B2	2015.7.21	US9084755B2	成都百裕制药有限公司	孙毅、朱永红、童正兵、王婕	有效
发明专利	一种银杏内酯的提取分离方法	日本	5940212	2016.5.27	5940212	成都百裕制药有限公司	孙毅、朱永红、童正兵、王婕	有效
发明专利	一种银杏内酯的提取分离方法	欧盟	EP2842957B1	2017.3.15	EP2842957B1	成都百裕制药有限公司	孙毅、朱永红、童正兵、王婕	有效
发明专利	银杏内酯注射液及其制备方法	新加坡	11201405423P	2017.2.4	11201405423P	成都百裕制药有限公司	孙毅、朱永红、童正兵、王婕	有效
发明专利	白果内酯的分离纯化制备方法	中国	ZL201210457118.8	2015.3.18	607374	成都百裕金阁莱药业有限公司	朱永红、孙毅	有效
发明专利	一种银杏内酯的药物组合物	中国	ZL200610103625.6	2009.3.04	474505	成都百裕制药有限公司	孙毅	有效

## 七、主要完成人情况表

姓名	赵军宁	性别	男	排名	1	国籍	中国
技术职称	研究员		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	四川省中医药科学院					所在地	四川
						单位性质	公益型研究单位
参加本项目的起止时间		2005年12月1日至2018年12月31日					

对本项目技术创造性贡献:

在本项目创新点 1、2、3、4 中均有突出贡献。对本项目的新药研发路线进行总体设计、并进行项目整体技术指导、药理学研究并建立了银杏内酯注射液生物质量控制方法。承担了国家自然科学基金面上项目-基于 Microtox 技术的中药毒性分级原理与标准研究和国家科技部重大新药创制项目 - 符合中药特点的安全用药风险评控关键技术 - 中药安全风险早期发现与控制关键技术研究 - 基于 Microtox(微毒)测试的中药安全性快速检测、质量控制与风险预警新技术研究, 运用 Microtox 技术对银杏内酯注射液进行质量控制研究。主持银杏内酯重大新药创制与产业化关键技术研究项目获得 2017 年度四川省科技进步一等奖。

姓 名	孙毅	性别	男	排 名	2	国 籍	中国
技术职称	高级工程师		最高学历	研究生	最高学位	硕士	
完成单位	成都百裕制药股份有限公司					所 在 地	四川
						单位性质	民营企业
参加本项目的起止时间		2005 年 12 月 1 日 至 2018 年 12 月 31 日					

对本项目技术创造性贡献:

在本项目创新点 1、2、3、4 中均有突出贡献。主要是项目整体技术指导及产业化实施。通过十几年潜心经营, 打造了银杏内酯相关产业链, 带领团队解决了银杏种植、银杏内酯提取及规范化生产与质量控制诸多技术难题, 成功实现了从银杏内酯源头规范化种植、银杏内酯注射等相关产品的全面上市, 并参与承担了相关省部级项目, 申请了国内专利多项, 为社会了提供了一种具有重要临床应用价值的银杏内酯制剂药物。

姓 名	王保和	性别	男	排 名	3	国 籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	天津中医药大学第二附属医院					所 在 地	天津
						单位性质	医疗机构
参加本项目的起止时间		2013 年 1 月 1 日 至 2018 年 12 月 31 日					

对本项目技术创造性贡献:

在本项目创新点 4 中有突出贡献。主要完成了相关临床研究及应用。作为“十二五”重大新药创制专项的主要研究者, 组织完成了银杏内酯注射液的 IV 期临床研究, 为本项目产品银杏内酯注射液提供了临床应用相关科学证据。

姓 名	梁茂植	性别	男	排 名	4	国 籍	中国
技术职称	研究员		最高学历	大学本科	最高学位	学士	
完成单位	四川大学华西医院 (四川省国际医院)					所 在 地	四川

		单位性质	医疗机构
参加本项目的起止时间	2016年1月1日至2018年12月31日		
对本项目技术创造性贡献： 在本项目创新点4中有突出贡献。开展了项目涉及口服制剂相关临床临床研究，为本项目新药开发提供了相关科学依据。			

姓名	杨思进	性别	男	排名	5	国籍	中国
技术职称	教授		最高学历	研究生	最高学位	硕士	
完成单位	西南医科大学附属中医医院				所在地	四川	
					单位性质	医疗机构	
参加本项目的起止时间	2014年7月1日至2018年12月31日						
对本项目技术创造性贡献： 在本项目创新点4中均有突出贡献。主要开展了银杏内酯注射液等临床研究及应用，为本项目涉及银杏内酯注射液临床应用提供了相关科学依据。							

姓名	鄢良春	性别	女	排名	6	国籍	中国
技术职称	研究员		最高学历	研究生	最高学位	硕士	
完成单位	四川省中医药科学院				所在地	四川	
					单位性质	公益型研究单位	
参加本项目的起止时间	2008年12月1日至2018年12月31日						
对本项目技术创造性贡献： 在本项目创新点3中有突出贡献。主要开展了银杏内酯注射液药理学及质量生物评价研究，为银杏内酯注射液相关药理学及质量生物评价研究提供技术支撑。							

姓名	田阿娟	性别	女	排名	7	国籍	中国
技术职称	工程师		最高学历	大学本科	最高学位	学士	
完成单位	成都百裕制药股份有限公司				所在地	四川	
					单位性质	民营企业	
参加本项目的起止时间	2005年12月1日至2018年12月31日						

对本项目技术性贡献：

在本项目创新点 2、3、4 中均有突出贡献。主要开展了开展了上市前药学、药理、临床研究及上市后产品临床再评价研究、临床应用技术推广，并开展了本项目在研究中拓展银杏内酯注射液临床适应症研究、产品工艺质量技术提升再研究及相关口服制剂研究等。

姓 名	李慧琴	性别	女	排 名	8	国 籍	中国
技术职称	助理研究员		最高学历	研究生	最高位	硕士	
完成单位	成都百裕制药股份有限公司				所 在 地	四川	
					单位性质	民营企业	
参加本项目的起止时间		2012 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日					
对本项目技术性贡献：							
在本项目创新点 2、3、4 中均有突出贡献。主要开展了开展了上市前药学、药理、临床研究及上市后产品临床再评价研究、临床应用技术推广，并开展了本项目在研究中拓展银杏内酯注射液临床适应症研究、产品工艺质量技术提升再研究及相关口服制剂研究等。							

姓 名	向丽	性别	女	排 名	9	国 籍	中国
技术职称	副研究员		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	中国中医科学院中药研究所				所 在 地	北京	
					单位性质	公益型研究单位	
参加本项目的起止时间		2010 年 12 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日					
对本项目技术性贡献：							
在本项目创新点 1 中有突出贡献。建立了银杏全球产地适宜区划，为银杏基地选地标准化建立指导；建立了银杏 DNA 条形码分子身份证，为银杏规范化生产体系溯源提供依据；开展了银杏转录组，及银杏叶绿体基因组工作，为银杏内酯生源合成阐明机制。							

## 八、主要完成单位及创新推广贡献

单位名称	成都百裕制药股份有限公司						
排 名	1	法定代表人	孙毅	所 在 地	四川		
对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：							

成都百裕制药股份有限公司成立于2005年，是一家专业从事药品研发、生产和销售为一体的科技型制药企业，主营产品为银杏内酯注射液、依诺肝素钠注射液等多个新特药品。公司现有员工1000余人，全资控股成都金百裕医药有限责任公司、成都百裕金阁莱药业有限公司等。公司研发中心是四川省企业技术中心，成都市银杏药物制剂工程技术研究中心，拥有研发人员约200人，近三年累计研发投入近2亿元，并先后获得中国中药研发实力十强等荣誉。公司拥有24个药品生产批件、22个药品临床批件，另有在研产品50余个。获得国内发明专利授权60余项，境外发明专利近10项。公司先后承担包括国家重大新药创制专项等省级以上10多项。公司先后获得“中国医药行业最具投资价值企业”、“国家高新技术企业”、“全国实施卓越绩效模式先进企业”、“四川省科技成果转移转化示范企业”等相关资质或荣誉，并先后获得“国家专利奖”、“四川省科技进步一等奖”等科技奖。公司董事长孙毅先生先是国家“万人计划”科技创业领军人才、“四川省优秀民营企业家”。

作为项目牵头单位，根据项目产业发展需要进行选题立项，对本项目的研究及产业化进行全面实施。同时组织四川省中医药科学院、中国中医科学院中药研究所、四川大学华西医院等进行产学研合作，攻克了中药注射剂有效性、安全性和质量可控等技术难题。

单位名称	四川省中医药科学院				
排 名	2	法定代表人	赵军宁	所在地	四川
对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：					
<p>四川省中医药科学院(四川省中药研究所)始建于1930年,是按照四川省编发(2007)14号文批准,由四川省中药研究所和四川省中医药研究院更名组建的公益性科研医疗事业单位。现为我国建立最早、学科最全、规模最大的中医药专业科研机构之一。科学院下设研究所5个:中药药理学研究所、中药药理毒理研究所、中药资源与种植研究所、中医药临床基础与文献信息研究所、菌类药材研究所;中心3个:实验动物中心、分析测试中心、中医药转化医学中心;国家三级甲等中医医院2所:四川省中医药科学院附属医院(四川省中西医结合医院、四川省中医药科学院肿瘤研究所)、四川省中医药科学院中药研究所(四川省第二中医医院、四川省中医药科学院针灸经络研究所)。</p> <p>对本项目的新药研发路线进行总体设计、并进行项目整体技术指导、药理学研究并建立了银杏内酯注射液生物质量控制方法。承担了国家自然科学基金面上项目-基于Microtox技术的中药毒性分级原理与标准研究(81470180)和国家科技部重大新药创制项目-符合中药特点的安全用药风险评控关键技术-中药安全风险早期发现与控制关键技术研究-基于Microtox(微毒)测试的中药安全性快速检测、质量控制与风险预警新技术研究(2015ZX09501004-001-005),运用Microtox技术对银杏内酯注射液进行质量控制研究。</p>					

单位名称	四川大学华西医院
------	----------

排 名	3	法定代表人	李为民	所在地	四川
对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：					
作为本项目的参研单位，承担银杏内酯的 I 期临床试验等。					

单位名称	天津中医药大学第二附属医院				
排 名	4	法定代表人	雒明池	所在地	天津
对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：					
本单位为项目的实施提供必要的硬件条件及人员保障，顺利完成了相关临床试验工作，包括完成了“十二五”重大新药创制专项中银杏内酯注射液 IV 期临床研究等工作，并在本单位对项目成果产品进行推广使用，获得较好的社会和经济效益。					

单位名称	中国中医科学院中药研究所				
排 名	5	法人代表人	陈士林	所在地	北京
对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：					
建立银杏全球产地适宜区划，为银杏基地选地标准化建立指导；制定银杏 DNA 条形码标准，为银杏产品可溯源体系提供支撑；开展银杏转录组，及银杏叶绿体基因组工作，为银杏内酯生源合成阐明机制。					

单位名称	西南医科大学附属中医医院				
排 名	6	法定代表人	杨思进	所在地	四川
对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：					
参与银杏内酯注射液产业化应用。					

单位名称	成都百裕金阁莱药业有限公司				
排 名	7	法定代表人	魏鸿	所在地	四川
对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：					

成都百裕金阁莱药业有限公司成立于 2013 年，是成都百裕制药为其核心产品——银杏内酯注射液等新药扩大生产规模及集团整体经营发展需要而成立的集生产、研发为一体的全资子公司。公司引入美国食品和药品管理局（U.S. FDA）提倡的“质量源于设计”理念，严格按照欧盟及美国 FDA cGMP 标准建设的集生产、研发和营销一体的科技型制药企业。为本项目银杏内酯产业化提供了保障，促进了本项目银杏内酯注射液产品的全面产业化。

## 九、完成人合作关系说明

完成人孙毅、田阿娟、李慧琴为成都百裕制药股份有限公司职工；完成人赵军宁、鄢良春为四川省中医药科学院科研人员；完成人王保和为天津中医药大学第二附属医院教学科研人员；完成人梁茂植为四川大学华西医院教学科研人员；完成人杨思进为西南医科大学附属中医医院科研人员；完成人向丽为中国中医科学院中药研究所科研人员。

该项目第一完成人赵军宁长期从事重大新药创制与产业化及中药注射剂生物质量控制研究。受成都百裕制药股份有限公司邀请对本项目的新药研发路线进行总体设计、并进行项目整体技术指导、药理学研究并建立了银杏内酯注射液生物质量控制方法。赵军宁承担了国家自然科学基金面上项目—基于 Microtox 技术的中药毒性分级原理与标准研究(81470180)和国家科技部重大新药创制项目—符合中药特点的安全用药风险评控关键技术—中药安全风险早期发现与控制关键技术研究—基于 Microtox (微毒)测试的中药安全性快速检测、质量控制与风险预警新技术研究(2015ZX09501004-001-005)，运用 Microtox 技术对银杏内酯注射液进行质量控制研究。技术团队中鄢良春进行了大量的实验研究，建立了银杏内酯注射液生物质量控制方法。

该项目第二完成人孙毅，2005 年开始率领百裕的研发团队具体实施了银杏内酯注射液和银杏内酯滴丸产品的研究和开发，其重要成果银杏内

酯注射液于 2011 年底获获得国家中药新药生产批件实现产业化。田阿娟成都百裕制药股份有限公司及本项目技术核心人员，主要完成项目涉及产品银杏内酯注射液产品药学研究、药理研究及临床相关研究工作等。李慧琴为成都百裕制药股份有限公司及本项目技术核心人员，主要围绕本项目开展了上市前药学、药理、临床研究及上市后产品临床再评价研究、临床应用技术推广，并开展了本项目在研究中拓展银杏内酯注射液临床适应症研究、产品工艺质量技术提升再研究及相关口服制剂研究等。

王保和作为“十二五”重大新药创制专项的主要研究者，组织完成了银杏内酯注射液的IV期临床研究。

梁茂植受成都百裕制药股份有限公司委托，组织团队完成了银杏内酯的 I 期临床试验。

杨思进作为合作项目负责人主要开展银杏内酯注射液临床应用研究。

向丽参与建立银杏全球产地适宜区划，为银杏基地选地标准化建立指导；制定银杏 DNA 条形码标准，为银杏产品可溯源体系提供支撑；开展银杏转录组及银杏叶绿体基因组工作，为银杏内酯生源合成阐明机制。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者	合作时间	合作成果	证明材料	备注
1	共同立项、论文合著、共同知识产权	赵军宁	2005 年 12 月	四川省科技进步一等奖-银杏内酯重大新药创制与产业化关键技术研究：一种快速检测中药注射剂综合毒性的生物测试方法（ZL201310210195.8）；国家自然科学基金面上项目-基于Microtox技术的中药毒性分级原理与标准研究（81470180）和重大新药创制专项：符合中药特点的安全用药风险评控关键技术（2015ZX09501004-001	附件编号二、2.1, 2.14；一、1.3 等。	

				- 005) 等。		
2	论文合著、共同知识产权、共同立项	孙毅	2005年12月	四川省科技进步一等奖-银杏内酯重大新药创制与产业化关键技术研究; 一种银杏内酯的药物组合物 (ZL200610103626.0) 等专利, 国家重大新药创制科技专项: 中药注射剂安全性评价-银杏内酯注射液IV期临床研究 (项目编号: 2014ZX09201-022-002) 等。	附件编号二、2.1, 2.12-13; 一、1.1-2等	
3	共同立项	王保和	2013年1月	四川省科技进步一等奖-银杏内酯重大新药创制与产业化关键技术研究; 国家重大新药创制科技专项: 中药注射剂安全性评价-银杏内酯注射液IV期临床研究 (项目编号: 2014ZX09201-022-002) 等。	附件编号二、2.1, 2.12-13等。	
4	其他	梁茂植	2016年1月	四川省科技进步一等奖-银杏内酯重大新药创制与产业化关键技术研究; “银杏总内酯滴丸I期耐受性试验”研究合同	附件编号二、2.1。	
5	其他	杨思进	2012年1月	四川省科技进步一等奖-银杏内酯重大新药创制与产业化关键技术研究; 产品临床应用等。	附件编号二、2.1。	
6	论文合著、共同知识产权	鄢良春	2008年12月	四川省科技进步一等奖-银杏内酯重大新药创制与产业化关键技术研究; 一种快速检测中药注射剂综合毒性的生物测试方法 (ZL201310210195.8) 等	附件编号二、2.1; 一、1.3。	
7	共同立项	田阿娟	2012年1月	国家重大新药创制科技专项: 中药注射剂安全性评价-银杏内酯注射液IV期临床研究 (项目编号: 2014ZX09201-022-002) 等。	附件编号二、2.12-13。	
8	共同立项	李慧琴	2012年1月	四川省科技进步一等奖-银杏内酯重大新药创制与产业化关键技术研究; 国家重大新药创制科技专项: 中药注射剂安全性评价-银杏内酯注射液IV期临床研究 (项目编号: 2014ZX09201-022-002) 等。	附件编号二、2.1, 2.12-13; 等。	

9	其他	向 丽	2010年 12月	参与建立银杏全球产地适宜区划,制定银杏 DNA 条形码标准,开展银杏转录组及银杏叶绿体基因组工作等。	未列入附件	
---	----	-----	--------------	--	-------	--

## 项目四

### 一、项目名称

针刺治疗缺血性中风的理论创新与临床应用

### 二、提名单位意见

该项目提出“督脉为脑脉、主治脑腑疾病”的学术思想,创建了以“通督调神针刺法”为主体的缺血性中风偏瘫的分期治疗方案,突破了“治痿独取阳明”的传统思路。并发现“针刺可改善缺血性中风大鼠的脑组织血供”及“督脉百会、大椎穴配伍应用疗效尤为显著”的现象;科学阐明了针刺百会、大椎治疗缺血性中风的神经生物学机制。率先将激光共聚焦显微镜活体脑片检测技术和在体LTP技术引入到针刺研究中,总体技术属于国际领先水平。成果在全国4个中心、11个分中心得到广泛应用,降低患者的治疗费用和缩短住院天数,降低残障率,提高患者的生存质量。病房患者达到23300例/年,门诊患者达到232700例/年;产生直接经济效益6.49亿元、间接经济效益8.19亿元。共发表论文299篇,其中SCI42篇,论文被国内外学者累计引用4809次,他引4553次,单篇最高引用190次。出版专著16部。获部省级奖励7项,实用新型专利6项。

提名该项目为国家科学技术进步奖二等奖。

### 三、项目简介

中风在我国发病率居首位,每年有超过250万新发病例(其中缺血性中风占56.6~80%),死亡超过150万。虽然针灸对脑血管病所致的功能障

碍具有主导治疗作用,但并未形成系统的针对中风发病全过程的整体治疗方案,临床应用也缺乏高质量的循证医学证据,因而国际医学界对针刺治疗中风的有效性和科学性仍存在争议。在上述背景下,以中医经络学说和神志学说为指导,以形神同治为重心,通过20余年的潜心研究,最终形成了“以通督调神针刺法为主体的缺血性中风分期治疗方案”这一研究成果。现将该研究成果简介如下:

- 1.首次发现“针刺可改善缺血性中风脑组织血供”及“督脉百会、大椎穴配伍应用疗效尤为显著”的现象;科学阐明了针刺百会、大椎治疗缺血性中风的神经生物学机制;建立了督脉经穴取穴治疗中风病的全新治疗方法。

- 2.创新地提出“督脉为脑脉、主治脑腑疾病”的学术思想,创建了以“通督调神针刺法”为主体的缺血性中风偏瘫的分期治疗方案。经国内外多中心、大样本循证医学研究证实,该方案可使缺血性中风偏瘫的残障率下降至17.9%(国际上为40%)。本项目组主持制定了国家中医药管理局针灸治疗中风病的临床路径和针灸国家标准1项。

- 3.突破技术瓶颈,创新研究方法,在国内外首次将激光共聚焦扫描显微镜技术引入活体脑片研究中,率先对针刺效应开展在体长时程增强(LTP)的研究,从神经元保护、脑可塑性等方面系统地阐释了针刺治疗缺血性中风临床各期的神经生物学机制。

- 4.研究成果在全国4个中心、11个分中心得到广泛应用,病房患者达到23300例/年,门诊患者达到232700例/年;产生直接经济效益6.49亿元、间接经济效益8.19亿元。拥有国家临床医学研究中心(针灸)1个,国家中医临床研究基地2个,国家教育部重点针灸学科1个以及华南针灸研究中心,广东省中医院成为国家中医药管理局针灸重点专科协作组组长单位

5. 项目研究共发表论文299篇，其中SCI42篇。论文被国内外学者累计引用4809次，他引4553次，单篇最高引用190次，均为正引用，临床研究方法学的研究成果发表于国际著名医学期刊《英国医学杂志》(BMJ, IF: 23. 295)。出版学术专著16部，其中《针灸影像学》是国内外第一部针灸学与影像学、生物医学工程等学科交叉的研究专著；获得实用新型专利6项。研究成果获2005年度教育部自然科学一等奖、2013年度教育部科技进步一等奖等7项部省级奖励。

6. 该项目的研究为中医药高级人才的培养做出了积极贡献。培养“973计划”项目首席科学家1名、教育部新世纪优秀人才2名、全国优秀科技工作者1名、国家百千万人才工程“有突出贡献中青年专家”1名，国家中医药领军人才支持计划-岐黄学者(科研型)1名，广东省百名南粤杰出人才1名，广东省南粤创新奖个人奖1名，广东省名中医1名等。此外，累计培养研究生520名，其中海外研究生220名，分别来自美国、加拿大、意大利等国家或地区。

## 四、客观评价

### 同行评价

1. 2005年1月项目“针刺对脑缺血后神经元损伤保护及突触可塑性促进作用的研究”得到以中国工程院院士石学敏教授为组长、暨南大学陆大祥教授为副组长的鉴定专家组的高度评价

(1) 首次提出“针刺调节钙稳态是针刺保护脑缺血后继发神经元损伤的最主要的作用机理”、“激活内源性NGF、BDNF的表达可能是针刺促进大脑可塑性变化的关键效应”等观点。

(2) “率先将激光共聚焦显微镜对脑片Ca<sup>2+</sup>荧光强度的测定技术和应用神经电生理技术研究电针对脑缺血后海马DG区突触传递效率—长时程

增强的技术引入针灸研究中”。

(3) 该研究“处于国内同类研究中领先水平”。

2. 2007年中国科技论文在线同行评议认为“突触可塑性是脑损伤后脑可塑性的主要表现，也一直是研究的热点，实验以大鼠大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)为模型，观察针刺对大鼠脑缺血后缺血同侧海马的LTP和LTD变化的影响，有新颖性”。

3. 2013年7月项目“针刺治疗缺血性中风的临床与基础研究”得到以中国工程院院士石学敏教授为组长的鉴定专家委员会的高度认可

(1) 该项目全面系统地研究了针刺对缺血性中风主要症状(运动功能、吞咽功能、言语功能、认知功能、情感障碍等)的治疗作用，通过多中心、大样本的临床研究形成了“以通督调神针刺法为主的脑梗塞后偏瘫分期针刺治疗方案”。

(2) 提出了“针刺通过突触的LTP效应影响脑可塑性变化，可能是针刺治疗缺血性中风主要作用机制之一”。

(3) 该研究“达到同类研究的国内领先水平”。

### 成果、论文、引文

研究成果获得省部级科学技术奖励一等奖3项、二等奖1项，三等奖3项，论文被国内外期刊累计引用4809次，他引4533次，单篇最高引用190次，均为正引用。

### 国家标准、临床路径

1. 主持制定针灸国家标准1项(灸法GB/T21709.1-2008)，已颁布实施。
2. 主持制定国家中医药管理局针灸治疗中风病临床路径。

### 人才培养

培养国家重点基础研究计划（973计划）项目首席科学家1名、教育部新世纪优秀人才2名、全国百名杰出青年中医2名、全国优秀科技工作者1名、国家百千万人才工程“有突出贡献中青年专家”1名，国家中医药领军人才支持计划-岐黄学者（科研型）1名，广东省百名南粤杰出人才1名，广东省南粤创新奖个人奖1名，广东省名中医1名，广东省卫计委评为“中医药领军人才”1名，广东省杰出青年医学人才1名。研究生520名，海外研究生220名，遍布国内国外各个省市及美国、加拿大、意大利、澳大利亚、匈牙利、韩国、新加坡及港澳台地区。

### **学科建设**

拥有国家临床医学研究中心（针灸）1个，国家中医临床研究基地2个，国家教育部重点针灸学科1个，广东省中医院等3个单位为国家中医药管理局针灸重点专科协作组组长单位。建立广东省中医针灸重点实验室，经广东省人民政府批准成立华南针灸研究中心。广东省教育厅公布的2016年“珠江学者”设岗学科和聘任人选，为广州中医药大学新增针灸推拿学设岗学科，1人获聘为特聘教授，1人获聘为讲座教授。此外，广州中医药大学成为广东省高水平建设大学，一级学科-中医学已进入国家一流学科建设行列。

### **技术推广**

针刺治疗缺血性中风技术推广到全国及世界40个国家和地区，取得巨大的经济和社会效益。

## **五、应用情况**

研究成果在全国4个中心（广东省中医院、天津中医药大学第一附属医院、安徽中医药大学第一附属医院、广州中医药大学深圳医院），11个分中心（天津北辰北门医院、安徽中医药大学第二附属医院、广州中医药

大学第一附属医院、广东省中西医结合医院、广州市中西医结合医院、惠州市第三人民医院、肇庆市第二人民医院、天津中医药大学第二附属医院、武警医学院附属医院、天津市中医医院、深圳市中医院）得到广泛应用，极大提高了患者的生存质量。同时，显著降低患者的治疗费用和缩短住院天数，降低残障率。病房患者 23300 例/年，门诊患者 232700 例/年，直接经济效益 6.49 亿元、间接经济效益 8.19 亿元。

主要应用单位情况表

应用单位名称	应用技术	应用的起止时间	应用情况
广东省中医院	针刺治疗缺血中风的临床研究	2000 年--2018 年	门诊患者 10000 人/年；病房患者 2000 人/年。
天津中医药大学第一附属医院	针刺治疗缺血中风的临床研究	2000 年--2018 年	门诊患者 180000 人/年；病房患者 10000 人/年。
天津北辰北门医院	针刺治疗缺血中风的临床研究	2000 年--2018 年	门诊患者 10000 人/年；病房患者 100 人/年。
安徽中医药大学第一附属医院	针刺治疗缺血中风的临床研究	2000 年--2018 年	门诊患者 5000 人/年；病房患者 1680 人/年。
安徽中医药大学第二附属医院	针刺治疗缺血中风的临床研究	2000 年--2018 年	门诊患者 12000 人/年；病房患者 6000 人/年。
广州中医药大学深圳医院	针刺治疗缺血中风的临床研究	2000 年-2018 年	门诊患者 5000 人/年；病房患者 1240 人/年。
深圳市中医院	针刺治疗缺血中风的临床研究	2000 年-2018 年	门诊患者 1200 人/年；病房患者 1000 人/年。
广东省中西医结合医院	针刺治疗缺血中风的临床研究	2000 年-2018 年	门诊患者 2000-5000 人/年；病房患者 210-350 人/年。
广州市中西医结合医院	针刺治疗缺血中风的临床研究	2000 年-2018 年	门诊患者 4000 人/年；病房患者 600 人/年。
惠州市第三人民医院	针刺治疗缺血中风的临床研究	2000 年-2018 年	门诊患者 2000 人/年；病房患者 400 人/年。

## 六、主要知识产权和标准规范等目录

知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	专利有效状态
实用新型专利	一种经延髓池采集实验用大鼠脑脊液的操作台	中国	ZL 2017 205430 98.4	2018.8.31	7773358	广州中医药大学	李晓亮、郭丽丽 许能贵、陈永君 安磊	有效专利
实用新型专利	钩状挑治针	中国	ZL 2011 200772 80.8	2012.1.11	2071097	符文彬	符文彬	有效专利
实用新型专利	一次性挑针	中国	ZL 2011 200814 78.3	2011.10.26	1977888	符文彬 李植昆	符文彬	有效专利
实用新型专利	针灸针一次性工艺包装夹	中国	ZL 2017 210738 04.X	2018.3.6	7049322	合肥灵枢医学科技有限公司	王频、杨骏 王帆	有效专利
实用新型专利	肩部艾灸盒	中国	ZL 2016 202774 56.7	2017.3.22	6016698	深圳市福田区中医院	崔韶阳、钟非 王曙辉、许明珠	有效专利
实用新型专利	电控温加热微烟艾灸头	中国	ZL 2009 201870 28.5	2010.5.26	1435358	杨骏 王频	杨骏、王频	有效专利
标准	针灸技术操作规范 第1部分：艾灸	中国	GB/T21 709.1- 2008	2008.4.23		中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局 中国国家标准化管理委员会 安徽中医学院	杨骏	其他有效的知识产权

## 七、主要完成人情况表

姓名	许能贵	性别	男	排名	1	国籍	中国
技术职称	研究员		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	广州中医药大学				所在地	广东	
					单位性质	高等院校	
参加本项目的起止时间		1996年1月5日至2013年7月31日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>作为该项目的负责人，全面主持该项目的临床与基础研究的相关工作，对于针刺治疗缺血性中风的临床与基础研究的实验方案设计提供技术指导，全面规划与统筹针刺治疗缺血性中风的临床与基础研究。并对《主要科技创新》中所列第1项至第3项科技创新做出了创造性的贡献，附件1、20、21、22、23、25、26、27、28、29、30。</p>							

姓名	符文彬	性别	男	排名	2	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	广东省中医院(广州中医药大学第二附属医院、广州中医药大学第二临床医学院、广东省中医药科学院)				所在地	广东	
					单位性质	医疗机构	
参加本项目的起止时间		2000年1月1日至2013年7月31日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>在该项目中主要负责针刺治疗缺血性中风的临床研究工作，同时也负责一定的基础研究工作，全面系统研究了针刺对缺血性中风主要症状（运动功能、吞咽功能、言语功能、智能、感觉、情感障碍等）的治疗作用。并对本项目《主要科技创新》中所列第1项和第2项科技创新做出了创造性的贡献，附件2、3、22、29。</p>							

姓名	刘健华	性别	男	排名	3	国籍	中国
技术职称	研究员		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	广东省中医院(广州中医药大学第二附属医院、广州中医药大学第二临床医学院、广东省中医药科学院)				所在地	广东	
					单位性质	医疗机构	

参加本项目的起止时间	2005年10月1日至2013年7月31日						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>在该项目中主要负责针刺治疗缺血性中风的基础研究，同时也负责一定的临床研究工作，综合应用分子生物学等多种技术手段，将突触的结构和功能可塑性研究有机结合在一起。并对本项目《主要科技创新》中所列第2项科技创新做出了创造性的贡献，附件27、29。</p>							

姓名	徐振华	性别	男	排名	4	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	广东省中医院(广州中医药大学第二附属医院、广州中医药大学第二临床医学院、广东省中医药科学院)					所在地	广东
						单位性质	医疗机构
参加本项目的起止时间	2005年10月1日至2013年7月31日						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>在该项目中负责针刺治疗缺血性中风的部分临床与基础研究，主要参与通过多中心、大样本的临床研究，以及综合应用在体LTP技术等基础研究。并对本项目《主要科技创新》中所列第1项至第3项科技创新做出了创造性的贡献，附件22、27、28、30。</p>							

姓名	唐纯志	性别	男	排名	5	国籍	中国
技术职称	教授		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	广州中医药大学					所在地	广东
						单位性质	高等院校
参加本项目的起止时间	2000年1月1日至2013年7月31日						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>在该项目中主要负责针刺治疗缺血性中风的临床研究。具体为：负责临床研究方案的设计与脑相关疾病的研究分析。并对本项目《主要科技创新》中所列第1项科技创新做出了创造性的贡献，附件20。</p>							

姓名	易玮	性别	男	排名	6	国籍	中国
技术职称	教授		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	广州中医药大学					所在地	广东
						单位性质	高等院校
参加本项目的起止时间		1996年1月5日至2013年7月31日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>在该项目中负责针刺治疗缺血性中风的临床与基础研究部分的实验设计、造模、针刺干预等技术指导。并对本项目《主要科技创新》中所列第2项和第3项科技创新做出了创造性的贡献，附件23、25、26、30。</p>							

姓名	王舒	性别	男	排名	7	国籍	中国
技术职称	教授		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	天津中医药大学第一附属医院					所在地	天津
						单位性质	医疗机构
参加本项目的起止时间		2005年4月1日至2013年7月31日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>负责临床研究质量控制；负责患者神经功能缺损评分、疗效评定及相关因素与针刺疗效关系的评价工作。并对本项目《主要科技创新》中所列第1项科技创新做出了创造性的贡献，附件24。</p>							

姓名	杨骏	性别	男	排名	8	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	研究生	最高学位	硕士	
完成单位	安徽中医药大学第一附属医院（安徽省中医院）					所在地	安徽
						单位性质	医疗机构
参加本项目的起止时间		1996年1月1日至2012年1月1日					

对本项目技术创造性贡献：

在该项目中主要负责针刺治疗缺血性中风的临床研究，曾采用辨经刺井法治疗缺血性中风记忆障碍；采用针刺井穴结合颞三针治疗缺血性中风认知障碍。并对本项目《主要科技创新》中所列第1项科技创新做出了创造性的贡献，附件16、18、19。

姓名	崔韶阳	性别	男	排名	9	国籍	中国
技术职称	副主任医师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	深圳市福田区中医院（广州中医药大学深圳医院）					所在地	广东
						单位性质	医疗机构
参加本项目的起止时间		2000年9月1日至2013年7月31日					

对本项目技术创造性贡献：

在该项目中负责针刺治疗缺血性中风的临床部分研究，主要参与针刺对缺血性中风的临床治疗工作。并对本项目《主要科技创新》中所列第1项科技创新做出了创造性的贡献，附件17。

姓名	王琳	性别	男	排名	10	国籍	中国
技术职称	助理研究员		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	广州中医药大学					所在地	广东
						单位性质	高等院校
参加本项目的起止时间		2011年10月1日至2013年7月31日					

对本项目技术创造性贡献：

在该项目中主要负责针刺治疗缺血性中风的基础研究，参与相关的生理学实验。并对本项目《主要科技创新》中所列第2项科技创新做出了创造性的贡献，附件21。

## 八、主要完成单位及创新推广贡献

单位名称	广州中医药大学					
排名	1	法定代表人	王省良	所在地	广东	

对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:

以许能贵研究员为首的项目组开展该项目的针刺治疗缺血性中风的基础研究主要部分均是在我校完成。我校在该项目的申报、立项、配套资金、实验室、设备和技术人员的配备等方面提供了大力的支持和协调。该项目组成员多数为我校在职职工和研究生,在工作环境和生活待遇等方面学校为该项目组成员提供力所能及的帮助;同时该项目的基础研究成果为本项目的科技创新奠定了重要的基础。

单位名称	广东省中医院(广州中医药大学第二附属医院、广州中医药大学第二临床医学院、广东省中医药科学院)				
排 名	2	法定代表人	陈达灿	所 在 地	广东

对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:

以许能贵研究员为首的项目组在开展该项目的针刺治疗缺血性中风的临床研究主要部分均是在我院完成。我院在该项目的申报、立项、配套资金、临床运用、医疗资源和医护技术与服务等方面提供了大力的支持和帮助;同时该项目的临床研究成果长期应用于我院,并向各临床分中心进行推广应用,具有较大的经济与社会效益。

单位名称	天津中医药大学第一附属医院				
排 名	3	法定代表人	毛静远	所 在 地	天津

对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:

为本项目的完成提供了较系统的人力、物力、财力支持,保证了该项目的顺利完成;在临床研究方面积极向各临床分中心及其他兄弟单位推广应用针刺治疗缺血性中风的应用技术,并提供帮助和便利条件,将直接有益于把针灸推向世界,社会意义重大。

单位名称	安徽中医药大学第一附属医院(安徽省中医院)				
排 名	4	法定代表人	杨文明	所 在 地	安徽

对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:

为本项目的临床推广及产业化进行积极宣传,目前该技术已应用于国内多家中医院,取得了较好的社会及经济效益。为提高缺血性中风患者的生活质量、为解决患者看病难、看病贵做出了应有的贡献。

单位名称	深圳市福田区中医院（广州中医药大学深圳医院）				
排 名	5	法定代表人	张天奉	所 在 地	广东
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
积极配合本项目的研究，重点进行针刺治疗缺血性中风的临床研究，在人力、物力、财力支持，保证了该项目的顺利完成；在临床研究方面积极应用本项目的核心针刺技术，在针刺治疗缺血性中风方面获得了良好的临床疗效。					

## 九、完成人合作关系说明

从1996年至2012年，以项目第一完成人许能贵研究员为首的科研团队（符文彬、刘健华、徐振华、易玮、杨骏）于1996年至2000年期间在安徽中医药大学进行国家自然科学基金项目—《针刺调节钙稳态对脑缺血后神经元损伤保护作用的研究》，并提出电针可抑制缺血区脑细胞因Ca<sup>2+</sup>内流而导致的Ca<sup>2+</sup>超载，从而保护脑缺血后继发神经元的损伤。2000年至2012年并将其基础研究成果应用于临床研究，由此与安徽中医药大学第一附属医院建立了长期研究合作关系，以通督调神针刺法的研究为前提，运用针刺技术以中风后遗症患者为研究对象进行临床研究，为针刺治疗缺血性中风的理论创新与临床应用奠定了一定的基础。

从2000年至今，许能贵研究员为首的科研团队（符文彬、刘健华、徐振华、唐纯志、易玮、崔韶阳、王琳）以广州中医药大学和广东省中医院、广州中医药大学深圳医院（福田）为针刺治疗缺血性中风的基础与临床研究的重要基地，同时广东省中医院又为广州中医药大学第二附属医院，深圳市福田区中医院又称广州中医药大学深圳医院为该项目的顺利进行提供了便利条件。两家单位针对缺血性中风的主要症状进行大样本、多中心、多层次的临床研究，并针对缺血性中风的发病过程，从针刺治疗缺血

性中风的急性期、恢复期、后遗症期的作用机制进行系统地基础研究，全面地推进了针刺治疗缺血性中风的理论创新与临床应用。

从2000年至今，许能贵研究员为首的科研团队（符文彬、刘健华、徐振华、易玮、王舒）在针刺治疗缺血性中风的临床与基础研究方面的科研成果得到天津中医药大学第一附属医院石学敏院士为组长的鉴定专家委员会的认可，并与天津中医药大学第一附属医院在针刺治疗缺血性中风的临床研究方面建立了长期的合作关系。天津中医药大学第一附属医院作为国家中医临床研究基地，积极向各临床分中心及其他兄弟单位推广应用针刺治疗缺血性中风的应用技术，并取得了较大的经济和社会效益。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者	合作时间	合作成果	证明材料	备注
1	技术应用	许能贵 王舒	2000年 --2018年	应用证明	附件7	
2	技术应用	许能贵 杨骏	2000年 --2018年	应用证明	附件9	
3	技术应用	许能贵 崔韶阳	2000年 --2018年	应用证明	附件11	
4	论文合著	许能贵 唐纯志	2018年10 月	《How to fulfil China's potential for carrying out clinical trials》	附件20	
5	论文合著	许能贵 王琳	2018年6月	《许能贵通督调神针刺法治疗缺血性中风学术思想介绍》	附件21	
6	论文合著	许能贵 符文彬 徐振华	2010年7月	《通督调神针法治疗中风后假性球麻痹临床观察》	附件22	

7	论文合著	许能贵 易玮	2002年4月	《电针对局灶性脑缺血大鼠脑细胞内Ca <sup>2+</sup> 含量的影响》	附件23	
8	论文合著	许能贵 易玮	2010年4月	《Electroacupuncture effect on synaptic ultrastructure in focal cerebral ischemia marginal zone of the rat》	附件25	
9	论文合著	许能贵 易玮	2011年10月	《Study on the correlation between synaptic reconstruction and astrocyte after ischemia and the influence of electroacupuncture on rats》	附件26	
10	论文合著	许能贵 刘健华 徐振华	2018年11月	《Effect of electro-acupuncture on regulating the swallowing by activating the interneuron in ventrolateral medulla (VLM)》	附件27	
11	论文合著	许能贵 徐振华	2017年8月	《Systematic Review on Acupuncture for Treatment of Dysphagia after Stroke》	附件28	
12	论文合著	许能贵 符文彬 刘健华	2018年6月	《Role of 5-HT1A in the Nucleus of the Solitary Tract in the Regulation of Swallowing Activities Evoked by Electroacupuncture in Anesthetized Rats》	附件29	
13	论文合著	许能贵 徐振华 易玮	2006年5月	《脑缺血大鼠缺血同侧海马齿状回突触可塑性的变化》	附件30	

## 项目五

### 一、项目名称

中医传承创新体系下“调周法”治疗排卵障碍关键技术构建及应用

## 二、提名单位意见

国医大师夏桂成教授团队在创新性提出“调整月经周期节律法（简称调周法）”的学术思想和理论的基础上，研制四期、五期、七期调周法。自1998年起，为强化基层推广与应用，将七期调周法简化为经后期滋阴、经前期补阳的两大关键时期，采用序贯的方法，开展滋阴补阳方序贯治疗PCOS的临床与基础研究，可促进卵泡发育、成熟、排卵，增加子宫内膜容受性，克服部分促排卵药物的不良影响，提高排卵率、妊娠率、抱婴率，降低流产率，安全性好，取得了较好的临床疗效，在中医药防治女性生殖障碍性疾病方面居国内领先水平。本项目突破中医妇科传统的调经治疗法则，创新性地传承调周法治疗女性排卵障碍，重建周期节律，为治疗现代妇科疑难疾病提出新的治疗方法。本方法临床应用前景广阔，社会效益和经济效益显著。

提名该项目为国家科学技术进步奖二等奖。

## 三、项目简介

全国著名中医妇科专家国医大师夏桂成从事妇科疾病诊疗60余载，学验俱丰，赞誉甚重。本成果在总结国医大师夏桂成多年临床经验和科学研究基础上，传承其独创的中医女性月经周期节律调控学说、四期五期七期调周诊疗思路及系列调治方药，用于整体调节月经周期，治疗排卵障碍、月经失调、不孕症等多种疑难病症，临床疗效显著。近30年来，本团队在“中医女性月经周期节律”理论的基础上，结合国家自然科学基金项目、教育部博士点基金项目、江苏省科技计划项目等科研，针对青春期、育龄期卵巢功能失调诱发的月经紊乱、排卵障碍以及疑难性不孕症，结合女性月经周期演变规律，创建了中医月经周期节律调控体系并不断发展，将原本调周的方法凝练为两期，研制“滋阴补阳方序贯”疗法，明确中药改善

卵巢功能的切入点，开拓月经失调、不孕症治疗的有效实用的新方法，开展广泛地中医月经周期节律调控体系的推广及临床应用

### 1. 传承国医大师中医女性月经周期节律调控理论

结合“天人相应”及月经周期的演变特征，提出“经间期学说”，阐明“经间期”内涵，强调“经间期”是月经周期中生理病理变化的转折点、临床治疗的关键点；突破了以经期、经后、经前三期论治月经病的传统，完善中医妇科学对月经周期的认识，分期辨治月经疾病开辟了新的思路。该理论被载入五、六、七、八、九、十版全国高等医药院校《中医妇科学》教材。在此基础上，创新提出“心-肾-子宫”轴学说，并明确其为女性月经周期节律调控的核心。该学说更新了传统中医妇科重在肝脾肾调治的观念，阐明了心肾既济与子宫藏泻的关系，丰富了中医妇科脏腑学说。

### 2. 创新构建中医女性月经周期节律调控体系，临床疗效确凿

传承国医大师夏桂成教授“调整月经周期节律法”，在中医名师长期临床实践和现代科研下，按照“阴阳转化”观点，构建中医月经周期节律调控体系，形成了系列诊疗方案和有效方药。针对青春期、育龄期卵巢功能紊乱诱发的排卵障碍建立慢病管理系统，拓建妇科临床医学平台、国家区域诊疗中心。将四期、七期调周法简化为二期的序贯疗法，便于向基层医院、西医院推广运用，开创了中医妇科诊疗新途径，使临床妊娠率突破达60%。

### 3. 挖掘中医理论和名医验方，推广中医药调治系列方法应用

在中医女性月经周期节律调控体系指导下，将夏桂成教授“四期、五期、七期分类的调周法”，简化为核心的两个阶段，即经后期滋阴、经前期补阳的滋阴补阳方序贯，提出“滋阴补阳方序贯法”和方药，与传统中医一证一方辨治不同，充分体现“自然生殖的内涵更科学，企盼医疗助

孕的技术更安全”的助孕理念，针对不孕症采用以滋阴补阳方序贯为基础的个体化、专业化方案，为中医药融入现代主流医学，解决疑难病症，凸显中医调治特色，具有较好的产业化前景，为进一步研发治疗月经病和不孕症中药复方新药奠定基础。

该项目先后完成国家自然科学基金项目、国家科技部“十一五”、“十二五”攻关项目、国家中医药管理局基地建设项目、江苏省科技厅临床重点专项等，依托南京中医药大学附属医院妇科、生殖医学科、国医大师夏桂成工作室，为国家中医药管理局重点学科、专科，获批国家区域中医妇科诊疗中心，获批省部级科技平台2个，培养学科带头人20余名、境内外研究生600余名。2012年该成果转化应用被写入中华中医药学会《中医妇科常见病诊疗指南》，2018年中药序贯周期治疗已写入《PCOS中国诊疗指南》。2014-2017年年门诊量从34.94万人次增长至42.45万人次，增幅21.49%；科室年收入从1.23亿元增长至1.93亿元，增幅56.91%。本方案在医联体15所三级甲等医院、12所市县级医院应用推广，学术影响播及全国28省份，甚至辐射到国外如日本、韩国、英国、法国等、美国等地，产生较大国际社会影响力及显著的社会效益。

## 四、客观评价

### （一）学术界对夏桂成“中医女性月经周期节律理论创新”的评价

#### 1. 国医大师南京中医药大学周仲瑛教授评价

夏桂成教授是南京中医药大学附属医院妇科学术的创始人，其所创立的“经间期学说”、“心-肾-子宫”轴理论、“调整月经周期的方法”对月经周期的规律以及调整月经周期节律有了新的认识，其拟定了中药调整月经周期法用于临床，不仅为患者解除病痛，也为中医妇科理论的创新开辟了新思路。

2. 中华医学会中医药学会妇科专业委员会主任委员罗颂平教授评价

夏桂成教授创新性地提出了女性生殖节律及月经周期调节法的理论，为中医妇科学增添了新的内容，完善了月经周期的论述，创立了女性生殖调控的核心问题。近20年的临床实践中，对中医药医疗服务、保障妇女生殖健康方面，起到了积极的促进作用，具有良好的社会效益。

3. 中华医学会中医药学会妇科专业委员会名誉主委肖承棕教授评价

夏桂成教授创立了中医妇科学的新学术理论和辨证体系，率先将“月经周期节律”理论与传统中医辨证论治相结合，倡导“中医药调整月经周期节律法”治疗月经失调、不孕不育等疾病。首次提出“经间期学说”，并将“经间期出血”一病编入全国统编教材，填补了中医妇科学对此病认识的空白。

4. 中华医学会中医药学会妇科专业委员会名誉主委尤昭玲教授评价

夏桂成妇科学术体系用于临床治疗女性生殖障碍性疾病，提高了对不孕不育症、多囊卵巢综合征、更年期综合征、卵巢功能早衰、先兆流产等疾病的中医辨治疗效，使得国内外学术界关注中医中药的作用，在全国具有很大的影响。

5. 江苏省中西医结合生殖医学委员会主任委员、南京医科大学第一临床医学院生殖医学中心主任刘嘉茵教授评价：

夏桂成教授提出中医妇科学术理论，对月经周期规律的认识及其调节的方法，所形成的独特见解和方法，对不孕不育症、多囊卵巢综合征、更年期综合征、卵巢功能早衰、先兆流产等疾病的中医辨治疗效，成为江苏省乃至国家的杰出品牌，也使得我们从事西医临床、教学及其科研的同道们受益匪浅，中西医结合的妇产科学将由此相得益彰，携手共为解除病人疾苦而努力工作。

## （二）代表性课题的鉴定（验收）意见摘要

1. 国家教育部留学归国基金：中药调整月经周期节律对生殖轴与卵巢局部因素影响的研究（项目编号：1999（363））。

专家组鉴定意见如下：该研究根据夏桂成教授临床总结出的“补肾调周法”的方法，简化成滋补肾阴的奠基汤（滋阴方）和温补肾阳的助黄汤（补阳方），序贯运用于多囊卵巢综合征患者的治疗。初步证实滋阴补阳方序贯可以降调血清激素水平，对表现为生殖内分泌异常的PCOS有较好的临床疗效，且未见明显毒、副作用，能达到调节卵巢内分泌功能的作用。

2. 江苏省科技计划：中药调整月经周期节律法对运动性月经失调作用的研究（项目编号：BS98072）。

专家组鉴定意见如下：①完成了中药调整月经周期节律法（奠基颗粒/助黄颗粒序贯）治疗运动性月经失调的临床研究；②奠基颗粒、助黄颗粒系长期临床实践总结出的有效“调节月经周期法”的经验方，能改善女性内分泌环境，达到与西药雌孕激素人工周期同等的效果，无副作用。具有不可低估的社会效益和应用前景；③该课题申请专利1项。

3. 国家十一五科技支撑计划课题：夏桂成临床经验、学术思想研究（项目编号：2007BAI10B01-030）。

专家组鉴定意见如下：①完成了病案的上传工作，包括典型医案的撰写、名老中医临证思辨特点和学术思想研究报告、成才之路研究报告、经验方整理研究、临床经验推广应用方案、名老中医诊疗影像资料采集、提交名老中医的主要学术论著的等，课题期间全体课题组工作人员协助夏桂成教授编写完成《夏桂成实用中医妇科学》。②本课题研究对夏桂成教授临床经验及学术思想做了较为全面详实的总结和提炼，所录入200份病案和典型医案较为细致详尽的反映了夏桂成教授的学术面貌和特色，能够突

出的体现夏桂成教授所倡导的在调节心肾子宫轴前提下的补肾调节月经周期节律的方法，忠实展现了夏桂成教授对于女性生理病理的认识和诊治女性疾病的治疗对策。

4. 江苏省自然科学基金: 滋阴补阳序贯方对辅助生殖技术中卵子绩效作用的研究 (项目编号: BK20100093)。

专家组鉴定意见如下: 该研究利用中医“补肾调周序贯治疗”, 对中医药联合辅助生殖技术, 形成安全有效的促排卵优化方案进行较好的研究, 首次将卵子绩效概念引入不孕症的治疗中, 具有创新性。该项目设计科学, 试验方案合理、组织管理规范、质量控制可靠。通过对该项目的实施, 总结并整理除滋阴补阳中药在辅助生殖技术应用过程中的优势, 在研究中规范了不孕症的中医诊疗路径, 为传承特色理论及其临床应用起到了示范作用, 达到了预期研究目标。

5. 江苏省科技厅临床医学科技专项—重点病种的规范化诊疗研究: 中医药诊治不孕症的规范化研究 (SBL201320056)。

专家组鉴定意见如下: 本项目通过对国医大师夏桂成教授积六十余年临床所总结的周期疗法进行了首次多中心、大数据的队列研究, 证实了调周法治治疗排卵障碍性不孕症的安全性和有效性, 建立了不孕症临床科研一体的数据库, 建成了江苏省卫计委“科教强卫工程”中医妇科学临床研究平台, 完成了江苏省政府高校优势学科建设项目“中西医结合临床”的建设任务, 以优异成绩通过了国家中医药管理局“十二五”重点学科和重点专科的验收。本方案在5家省内三级以上医院进行验证病例的推广, 应用已逾1.5万人次, 取得满意的临床效果。

6. 国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题: 中医生殖节律调节理论对排卵障碍性不孕症治疗时机与绩效的临床研究 (JDZX2012093)。

专家组鉴定意见如下：本研究发现排卵障碍性不孕患者发病除受地域因素影响外，还与生活因素相关，如劳动紧张度高、生活环境压力大、不良生活习惯均有影响。在中医生殖节律调节理论指导下治疗排卵障碍性不孕，临床研究显示，中西药联合治疗能明显增进疗效，妊娠率达68.82%，显著高于中药组和西药组。相关研究结果已发表论文20篇，方案编入全国“十三五”高等医药统编教材2部，培养研究生35名。治疗方案在医联体12所市县级医院推广成为区域内调治女性生殖障碍性疾病的规范治疗方案。

## 五、应用情况

该项目先后完成国家自然科学基金项目、国家科技部“十一五”、“十二五”攻关项目、国家中医药管理局基地建设项目、江苏省科技厅临床重点专项等，依托南京中医药大学附属医院妇科、生殖医学科、国医大师夏桂成工作室，为国家中医药管理局重点学科、专科，获批国家区域中医妇科诊疗中心，获批省部级科技平台2个，培养学科带头人20余名、境内外研究生600余名。2012年该成果转化应用被写入中华中医药学会《中医妇科常见病诊疗指南》，2018年中药序贯周期治疗已写入《PCOS中国诊疗指南》。2014-2017年年门诊量从34.94万人次增长至42.45万人次，增幅21.49%；科室年收入从1.23亿元增长至1.93亿元，增幅56.91%。本方案在医联体15所三级甲等医院、12所市县级医院应用推广，学术影响播及全国28省份，甚至辐射到国外如日本、韩国、英国、法国等、美国等地，产生较大国际社会影响力及显著的社会效益。

主要应用单位情况表

应用单位名称	应用技术	应用的起止时间	应用情况
--------	------	---------	------

北京中医药大学 东方医院	中药调理月经周期法	2006年—2010年	应用调周法可改善卵巢功能,促进卵巢排卵。
广州中医药大学 第一附属医院	中药调理月经周期法	1986年—2011年	应用调周法可改善卵巢功能,促进卵巢排卵。
天津中医药大学 第一附属医院	中药调理月经周期法治疗不孕、内异症、闭经	1979年—2011年	应用调周法可改善卵巢功能,促进卵巢排卵。
黑龙江中医药大学 第一附属医院	中药调理月经周期法治疗不孕、多囊卵巢综合征、先兆流产	2000年—2011年	应用调周法可改善卵巢功能,促进卵巢排卵。
成都中医药大学 附属医院	中药调理月经周期法	2000年—2011年	应用调周法可改善卵巢功能,促进卵巢排卵。
山东中医药大学	中药调理月经周期法	2000年—2011年	应用调周法可改善卵巢功能,促进卵巢排卵。
山西省中医药 研究院	中药调理月经周期法治疗子宫内膜异位症	2000年—2011年	应用调周法可改善卵巢功能,促进卵巢排卵。
浙江省杭州市 中医院	宁心补肾安胎法治疗先兆流产	2000年—2011年	应用调周法可改善卵巢功能,促进卵巢排卵。
河北医科大学	中药调理月经周期法	1996年—2011年	应用调周法可改善卵巢功能,促进卵巢排卵。
安徽中医学院 第一附属医院	中药调理月经周期法治疗内异症、多囊卵巢综合征	2000年—2011年	应用调周法可改善卵巢功能,促进卵巢排卵。
南京市中医院	中药调理月经周期法	1998年—2011年	应用调周法可改善卵巢功能,促进卵巢排卵。
南通市中医院	中药调理月经周期法	1986年—2011年	应用调周法可改善卵巢功能,促进卵巢排卵。
苏州市中医院	中药调理月经周期法	1998年—2011年	应用调周法可改善卵巢功能,促进卵巢排卵。
无锡市中医医院	中药调理月经周期法	2000年—2011年	应用调周法可改善卵巢功能,促进卵巢排卵。

## 六、主要知识产权和标准规范等目录

知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	专利有效状态
发明专利	一种治疗运动性月经失调的复方制剂及其在制药中的应用	中国	CN1593596A	2007.11.14	357681	南京中医药大学	谈勇	授权
发明专利	一种用于治疗人乳头瘤病毒感染的中药组合物及其制备方法和应用	中国	CN10310007A	2014.4.9	-	江苏省中医院	任青玲	授权
实用新型专利	一种用于液化异常精液密度梯度离心的专用网筛	中国	CN204219887U	2015.3.25	-	江苏省中医院	聂晓伟 谈勇	授权
发明专利	一种添加中药单体的人精液冷冻保护剂	中国	CN104255703A	2015.5.4	-	江苏省中医院	聂晓伟 谈勇	授权

## 七、主要完成人情况表

姓名	夏桂成	性别	男	排名	1	国籍	中国
技术职称	主任中医师		最高学历	大学专科		最高学位	其他
完成单位	南京中医药大学附属医院					所在地	江苏南京
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间	1988年11月1日至2016年12月28日						
<p>对本项目技术创造性贡献:</p> <p>行医六十载始终致力于中医女性生殖生理的临床及科学研究,提出“心-肾-子宫”轴等基本理论与辨治方法,用于妇科常见病、疑难病症治疗,注重临床复杂矛盾的处理,善于灵活遣方用药,治愈大量复杂不孕不育患者。发表学术论文101篇,编写专著13部。培养研究生100余名,师带徒8名,其他进修医师346名。指导团队申报完成各类课题20余项。</p>							

姓名	谈勇	性别	女	排名	2	国籍	中国
技术职称	主任中医师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	南京中医药大学附属医院					所在地	江苏南京
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间		1988年11月1日至2016年12月28日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>传承国医大师夏桂成六十载的临床学识和经验，开展对月经周期调节理论的科学研究，潜心研制中药调整月经周期节律的核心治疗方药，构建了中医药规范的治疗方法，建立了不孕症慢病管理中心，临床多学科研究平台；基于长期研究的深入，不断追求自然生殖的内涵更科学，企盼医疗助孕的技术更安全，使人类对健康生殖的理念和方法达到一个新的高度。</p>							

姓名	任青玲	性别	女	排名	3	国籍	中国
技术职称	主任中医师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	南京中医药大学附属医院					所在地	江苏南京
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间		1998年6月2日至2016年12月28日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>主持并参与补肾调周法调控女性生殖节律紊乱性疾病的多项临床研究。</p>							

姓名	施艳秋	性别	女	排名	4	国籍	中国
技术职称	主任中医师		最高学历	大学专科		最高学位	其他
完成单位	南京中医药大学附属医院					所在地	江苏南京
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间		1994年5月28日至2016年12月28日					

对本项目技术创造性贡献:

参与补肾调周法对卵巢功能障碍女性的临床研究,研究成果院内制剂乌鳖返春口服液成果转化。

姓名	胡荣魁	性别	男	排名	5	国籍	中国
技术职称	副主任中医师		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	南京中医药大学附属医院				所在地	江苏南京	
					单位性质	事业单位	
参加本项目的起止时间	1988年11月1日至2016年12月28日						
对本项目技术创造性贡献: 对中医女性生殖节律理论创新进行了探讨,通过跟随国医大师临证学习,总结出夏桂成论治痛经、复发性流产、治PCOS的经验,运用复杂网络分析方法探究国医大师夏桂成教授临证遣药态势。							

姓名	周阁	性别	女	排名	6	国籍	中国
技术职称	主任中医师		最高学历	研究生	最高学位	硕士	
完成单位	南京中医药大学附属医院				所在地	江苏南京	
					单位性质	事业单位	
参加本项目的起止时间	2004年3月12日至2016年12月28日						
对本项目技术创造性贡献: 参与补肾调周法、滋阴补阳方序贯对排卵障碍性不孕症的临床与实验机制研究。							

姓名	陈婕	性别	女	排名	7	国籍	中国
技术职称	住院中医师		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	南京中医药大学附属医院				所在地	江苏南京	

		单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间	2011年9月1日至2016年12月28日		
对本项目技术创造性贡献： 参与补肾调周法、滋阴补阳方序贯对排卵障碍性不孕症的临床与实验机制研究。			

姓名	殷燕云	性别	女	排名	8	国籍	中国
技术职称	主任中医师		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	南京中医药大学附属医院				所在地	江苏南京	
					单位性质	事业单位	
参加本项目的起止时间	1999年10月16日至2016年12月28日						
对本项目技术创造性贡献： 通过临床经验及研究，归纳、收集补肾调周法在女性生殖障碍性疾病中的应用。							

姓名	聂晓伟	性别	男	排名	9	国籍	中国
技术职称	副研究员		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	南京中医药大学附属医院				所在地	江苏南京	
					单位性质	事业单位	
参加本项目的起止时间	2008年5月10日至2016年12月28日						
对本项目技术创造性贡献： 完成补肾调周中药促进卵母细胞、精子的体外培养成熟的实验研究，并进行专利技术的研发。							

姓名	邹奕洁	性别	女	排名	10	国籍	中国
技术职称	副主任中医师		最高学历	研究生	最高学位	博士	

完成单位	南京中医药大学附属医院	所在地	江苏南京
		单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间		自 2004 年 08 月 25 日至 2016 年 12 月 28 日	
对本项目技术创造性贡献： 参与补肾调周法、滋阴补阳方序贯对排卵障碍性不孕症的临床与实验机制研究。			

## 八、主要完成单位及创新推广贡献

单位名称	南京中医药大学附属医院				
排 名	1	法定代表人	方祝元	所 在 地	江苏南京
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>该单位成立于 1954 年，目前已经成为一所国内领先的、现代化创新型综合性中医院。在项目建设过程中，充分利用我院科研、人才、产业等综合优势和基础条件，为项目开展提供必要的人力、物力、行政保障和后勤支持；在经费上给以重点配套与支持，在政策、措施上给以优惠与扶持，以促进该项目创新技术的研发、成果转化及应用推广。具体包括：</p> <p>（一）临床研究：该单位先后主持实施了国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题、江苏省科技厅临床医学科技专项重点病种的规范化诊疗研究、江苏省自然科学基金资助项目等多项临床研究，以 8 家三级甲等医院为分中心实施该项目临床研究方案，完成队列研究科研病例 627 份、RCT 研究科研病例 277 份，建立排卵障碍性不孕症患者临床科研一体的慢病管理数据库。</p> <p>（二）实验研究：该单位先后主持实施了国家自然科学基金资助项目：人工光环境对卵巢发育和节律的影响及中药干预作用的研究、人工光环境对生物节律影响及中医药干预作用的研究、国家教育部博士点联合资助基金：滋阴补阳方序贯治疗对 PCOS 高雄激素病理环境中“两细胞对话”调控的研究、滋阴补阳方对多囊卵巢综合征干预机制的实验研究等项目，明确滋阴补阳方序贯干预持续光照诱导生殖节律紊乱雌鼠模型、高雄激素暴露生殖节律紊乱雌鼠模型的作用靶点及起效机制。</p> <p>（三）人才培养：建立了以南京中医药大学附属医院生殖医学科、妇科、国医大师夏桂成工作室为依托单位的江苏省中医药诊治不孕症的重点学科、重点专科和植物药研发平台，形成了一支中西医生殖医学传承团队；培养中西医优秀临床人才队伍，提高“333 工程”培养层次，培养中医高级人才 5 人，新增硕博士研究生导师 3 名，近 3 年培养硕士研究生 28 名，博士研究生 12 名，研究成果发表相关研究论文 55 篇，其中，29 篇代表性文献被引次数合计 563 次，其中他引 523 次，SCI 7 篇，累积影响因子 14.59，授权专利 4 项，著作 8 部。</p> <p>（四）推广应用：该项目课题资助基础上创建江苏省卫生委科教强卫工程中医妇科临床研究平台、江苏省科技厅中医妇科临床研究平台，获批国家中医药管理局中医妇科区域诊疗中心；团队成员多次赴海外讲学，将团队核心研究成果向海外推广；重点指导 5 家基</p>					

层医院应用该临床方案诊疗病例包括 PCOS、EMS、PID 等妇科特色专病。

## 九、完成人合作关系说明

无

## 项目六

### 一、项目名称

基于中医原创思维的中药药性理论创新与应用

### 二、提名单位意见

在国家 973 计划项目“中药药性理论相关基础问题研究”等支持下，以寒热药性作为研究突破口，多单位联合攻关，基于中医原创思维和认知规律，提出整体药性观，创立“本原药性”和“效应药性”新概念，明确了药性关键三要素，发明了符合中药药性临证判别的 4 种动物模型复制方法和 3 种药性表征仪器，创新提出了本原药性和效应药性的认知方法学体系；结合临床实证，创建了药性表征评价体系，实现了中药寒热药性综合特征信息的系统认知、智能识别与客观评价，发现了寒热药物的物质组群、化学成分、分子骨架的不同特征，揭示了常用中药本原药性的物质基础，发现寒热药物的靶点、信号通路、代谢物质的差异，揭示了效应药性的生物学机制，拓展了药性应用的新领域，指导合理用药，重塑寒热药性在中药临床合理用药策略中的关键地位，解决了药性理论传承、认知和应用难题。

发表论文 466 篇，其中在国际高水平期刊发表 SCI/EI 收录论文 43 篇，主编相关专著及规划教材 35 部，授权发明专利 28 项，培养研究生 240 名，建设形成省部级以上优秀团队 4 支，获得省部级奖励 12 项，其

中一等奖 6 项、二等奖 5 项、三等奖 1 项。研究成果直接推动临床合理用药与中医学学术传承教育，项目成果作为中药现代化主要成果载入《中药现代化二十年》，在全国多家医院及高校推广应用十余年，获得良好的社会效益和经济效益，为推进实施健康中国战略做出了重要贡献。

提名该项目为国家科学技术进步奖二等奖。

### 三、项目简介

该项目属于中医药研究领域。中药药性理论是中医遣方用药的关键，是联系基础与临床的纽带，是中药最基本的特征性标志。本项目针对药性表达的模糊性和评价的不确定性，在国家 973 计划、国家自然科学基金等十余项课题的支持下，多单位联合攻关，深入研究了以“寒热”为核心的药性系统认知、客观评价与传承应用，历经十多年，取得了理论、方法、知识和应用方面的科技创新，为传统药性理论的认知、评价、传承与应用提供了科学范式。

1. 创立了药性认知新思路：遵循中医临床用药思维，提出药性是中药与机体因素综合表达的整体药性观；遵循药性发生学原理，提出本原药性和效应药性两个新概念，阐释了药性构成的关键三要素，即物质、机能和效应，为科学认知药性、指导临床合理用药、促进传承创新奠定理论基础。

2. 创建了药性评价新方法：发明了符合中药药性临证判别的 4 种动物模型复制方法和 3 种药性表征仪器，创新了效应药性认知方法体系；整合了基于“多元谱学”的数据统计分析技术和可视化分析方法，构建了本原药性认知方法学体系；创建了基于临床实证的药性表征评价体系，实现了中药寒热药性综合特征信息的系统认知、智能识别与客观评价，为寒热药性创建了现代判别方法。

3. 发现了药性表征规律：通过 2444 种中药的 23033 个中药成分性-

构研究，聚焦到临床常用的 137 种中药开展多元谱学数据的数理分析，发现寒热药物的物质组群、化学成分、分子骨架的不同特征，揭示了常用中药本原药性的物质基础；通过 2012 个中药成分分子靶点的预测及动物实验，发现寒热药物的靶点、信号通路、代谢物质的差异，并进行了临床实证，揭示了效应药性的生物学机制，中药药性理论实现了现代诠释。

4. 开拓了药性应用新领域：其一，指导合理用药，根据药性认知凝练中药药物警戒思想，出版《中药药性认知及辛热类药临床应用》《中药药物警戒》，在部分中医院进行了合理用药指导，惠及临床约 586 万病患人次，并在全国 16 个省市对约 4 万人次执业医师与药师进行合理用药培训；其二，推动药性传承，形成了《中药安全用药导论》国家精品在线开放课程及《临床中药学》等 20 部规划教材，在全国 10 余所中医药高等学校和多家医院的近 10 万中医药学生和基层医生中广泛使用；其三，实现药性判别实操，采用药性模式识别和客观评价方法，对 300 余味海洋药物新资源进行了药性评价，出版了《海洋中药学》；其四，拓展药物应用，根据寒热药物对微循环、血液流变学的性效作用特点，拓展了心可舒片、养心氏片的临床适用范围，形成了专家共识，每年新增销售额达 10%-20%。

该项目发表论文 466 篇，其中入选“中国精品科技期刊顶尖学术论文领跑者 5000(F5000)” 5 篇，SCI/EI 收录论文 43 篇，单篇最高被引 213 次，主编相关专著及规划教材 35 部，获得省部级奖励 12 项，其中一等奖 6 项、二等奖 5 项、三等奖 1 项，授权发明专利 28 项。围绕中药药性研究建设省部级优秀团队 4 支，培养研究生 240 名，解决了中药药性理论传承难、认知难、应用难的科学难题，推动了中药药性理论的传承与创新。

## 四、客观评价

### 1. 验收评价

以国家 973 计划中医理论研究专题专家组组长李振吉教授、副组长中国科学院陈凯先院士、江桂斌院士等组成的验收专家组，认为本项目“揭示了寒热药性的科学内涵、创新和发展了药性理论”、“具有很高的科学价值和实际意义，对国内外中药药性理论的研究产生了重大推动作用，在解决行业领域重大需求方面取得了重要突破”。

## 2. 鉴定评价

以中国工程院管华诗院士为主任委员、北京中医药大学高学敏教授和中国中医科学院朱晓新研究员为副主任委员的研究成果鉴定专家委员会进行了技术鉴定，认为本项目成果“达到以现代科学语言揭示中药四性理论的目的”，“深入研究中医复杂体系的相关问题提供了方法学依据和借鉴”，发明设计的中药药性数据管理与寒热药性识别系统软件“实现了对植物类中药寒热药性的快速分析识别”，达到国际领先水平。

## 3. 国内外重要科技奖励

该项目已获得省部级成果 12 项，其中山东省科技进步奖一等奖 2 项、教育部高等学校优秀成果二等奖 1 项，中国医疗保健国际交流促进会华夏医学科技奖一等奖 1 项，中华中医药学会科学技术奖一等奖和三等奖各 1 项，中国中西医结合学会科技进步二等奖、黑龙江省自然科学二等奖、北京市科学技术二等奖各 1 项，中华中医药学会、中国民族医药学会著作一等奖 2 项，二等奖 1 项。培养泰山学者 2 名，岐黄学者、龙江学者、国家万人计划领军人才各 1 人，形成了北京市自然科学基金优秀研究团队、泰山学者学术团队、高校优秀科研创新团队等高水平研究队伍 4 支。项目完成人王振国被科技部聘为 973 计划中医理论专项第三届专家组成员，获得“全国五一劳动奖章”，王振国、张冰获得“全国优秀科技工作者”称号，王振国、张冰、李峰获评全国中医药高等教育“教学名师”，张冰还入选“国

家高层次人才特殊支持计划领军人才”和“中医药传承与创新‘百千万’人才工程（岐黄工程）”。项目研究平台已成为国家中医临床研究基地、国家教育部重点实验室等建设单位。

#### 4. 行业专家及媒体评价

张伯礼院士主编的《中药现代化二十年（1996-2015）》将本项目研究成果作为第一节中药理论研究成果的第一项成果进行了引述，并认为本项目“证实了表征药性的‘性’‘味’物质的客观存在，揭示了药性生物效应表达特征及其规律，促进了中医临床遣药组方和方剂配伍规律的科学认知”。

国医大师颜正华教授为本项目专著《中药药性认知及辛热类药临床应用》作序，称“该研究是遵循中药自身临床应用背景下的现代科学研究”，“富含真知灼见的平凡解读，真正推动了中药药性的科学解读和中药学术的发展进步”。李连达院士认为本项目“拓展了中药药性理论的研究思路，为中药传统理论的继承与发扬、推动中药学术发展做出了贡献”。

肖小河研究员认为本项目“可以并能够作为判定和认知中药寒凉、热温的现代标准与规范。”为审视和研究药性理论提供了有益的新思维；高月教授将机体状态影响药性（毒性）表达的研究结果纳入中药安全性评价中，并认为应重视此类病理模型的研究。

《中国中医药报》分别于2009年5月28日和2012年3月16日以“中药药性理论得到诠释”、“中药寒热有了现代判别方法”为题进行2次专题报道，评价本成果“已确立中药寒热药性的判别函数方程和表征药性的生物热动力学方法，传统中药的寒热药性从此有了现代判别方法”。

#### 5. 论文引用评价

发表论文466篇，其中国际高水平期刊发表SCI/EI收录论文43篇，

总被引数 3251 次，单篇论文被引最高 213 次。论文“基于药性构成‘三要素’数理分析模式的中药寒热药性生物学表征差异研究”和“基于数据信息熵探讨糖皮质激素诱导的阳虚或阴虚证候动物模型的状态特征”等 5 篇文章入选 F5000(从每个学科精品期刊每年前 1% 被引论文中遴选的提名论文)，网络版累计点击率高达近 2 万次。

项目研究成果和方法被美国化学会 *Journal of chemical information and modeling* 以及 *Organic & biomolecular chemistry*, *Frontiers in pharmacology*, *Frontiers in physiology* 等期刊引用；美国 Wayne State 大学的 Asfar S Azmi 将本项目成果列为“近两年出版的天然药物网络药理学研究”的重要成果之一；罗马尼亚学者 Marilena Gilca 将本成果对药性的评价应用于印度传统医学 AYURVEDIC 研究。

## 6. 查新评价

经过科技查新，证实该项目组在国内外率先提出“本原药性”和“效应药性”，明确了“化学要素”、“机体状态要素”和“生物效应要素”的药性三要素，并通过大量实验进行了验证，“除查新项目组成员已有的研究外，国内外未见与本查新项目研究内容相同的文献报道”。

## 五、应用情况

该项目形成的药性理论科学内涵和基于药性的中药药物警戒思想在甘肃省中医院、河南省中医院等多家医院，开展了中药饮片及中成药药物警戒和合理用药的实践应用工作，通过寒热辨证用药，开启中药合理用药评价，对临床常用中药不良反应进行监测及干预，促进了中药的合理使用，降低了临床中药不良反应事件发生率，改善了医患关系，降低了医疗费用，惠及临床约 586 万病患人次，收到良好的社会效益和间接经济效益。

该项目构建的技术方法体系和中药性效评价体系在上海医药集团青

岛国风药业股份有限公司、山东沃华医药科技股份有限公司、山东中医药大学附属医院推广应用，分别用于心可舒片、养心氏片等中成药以及肺得宁等院内制剂的质量控制、临床合理用药指导以及性效再评价，稳定了质量，扩展了临床应用范围，提高了销量，降低了临床不良反应发生率。

依托项目编撰完成的《临床中药学》《中药不良反应与警戒概论》《中药治疗学》《中药安全与合理应用导论》《应用中药学》《临床中药药物治疗学》《科研思路与方法》等创新与规划教材，作为中医学、中药学专业教材，在河南中医药大学、福建中医药大学、浙江中医药大学等十余所高校应用，使该项目形成的药性理论内涵解析和科学表征等成果内容在中医药相关专业学生中进行了传授，学生不但对寒热药性的理解更加深刻，也熟悉了适于中医药特点的研究思路与方法，不但传承了药性理论，也启发了学生的创新思维。

主要应用单位情况表

应用单位名称	应用技术	应用的起止时间	应用情况
甘肃省中医院	基于药性的临床合理用药及不良反应预警	2014年2月-2018年12月	应用该技术开展了中药药物警戒的研究与实际工作，降低不良反应发生率
河南省中医院 (河南中医药大学第二附属医院)	《临床中药学》《中药治疗学》《中药安全与合理应用导论》《科研思路与方法》《应用中药学》《临床中药药物治疗学》	2015年9月-2018年12月	应用这些教材为学生讲授了药性理论的科学内涵，使学生对药性的理解更加深刻
黑龙江中医药大学附属第二医院	基于药性的中药药物警戒思想	2015年1月-2018年12月	应用基于药性的中药药物警戒思想，进行寒热辨证用药和不良反应干预工作，降低了不良反应发生率
北京中医药大学第三附属医院	基于药性的中药合理用药研究	2015年1月-2018年12月	应用该技术进行药学监护和合理用药，使不良反应发生率和不合理处方发生率下降

山东中医药大学附属医院	基于多元谱学的质量控制技术和基于药性的临床合理用药指导	2014年1月-2018年12月	应用于肺得宁等10个院内制剂的质量控制及性效评价,应用以来销售额大大提高
中华中医药学会	中药不良反应与合理用药,中药治疗	2015年6月-2018年12月	应用于春播行动,为全国基层医疗工作者153期约12100人次进行了中药合理用药培训
浙江中医药大学	教材《临床中药学》《中药治疗学》《科研思路与方法》	2015年9月-2018年12月	应用这些教材为药学、中药学、中草药栽培与鉴定、药物制剂、食品科学与工程等专业1500余名本科生和研究生讲授药性新内涵
河南中医药大学	《临床中药学》《中药不良反应与警戒概论》《中药治疗学》《中药安全与合理应用导论》《应用中药学》《临床中药药物治疗学》《科研思路与方法》	2015年9月-2018年12月	应用这些教材为中医药相关专业的9181名学生教授了药性内涵和表征规律
福建中医药大学	《临床中药学》《中药不良反应与警戒概论》《中药安全与合理应用导论》《科研思路与方法》	2014年9月-2018年12月	应用于中医药相关专业的6071名学生讲授了药性内涵及药性表征和研究方法
辽宁中医药大学	《临床中药学》《科研思路与方法》	2016年3月-2018年12月	应用于本科生共计598人的中药学教学,使学生加深了对药性的理解
上海医药集团青岛国风药业股份有限公司	多元谱学研究技术、基于药性的临床合理用药及不良反应预警、性效评价技术	2009年10月-2018年12月	应用于养心氏片的质量提升、性效评价及合理用药,扩展了养心氏的临床应用,销售额和利润提高
山东沃华医药科技股份有限公司	基于药性的临床用药指导、性效评价和不良反应预警	2013年1月-2018年12月	应用于心可舒片的质量提升和性效评价和安全用药,应用以来销售额和利润大大提高,不良反应发生率降低

## 六、主要知识产权和标准规范等目录

知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	专利有效状态
计算机软件著作权	中药药性数据管理与寒热药	中国	2011SR073752	2011.10.14	0337426	山东中医药大学	王振国、李峰	有效

作权	性识别系统软件					学		
授权发明专利	一种瘀热互结证动物模型的建立方法	中国	ZL201010269903.1	2015.7.22	1733921	邓家刚	邓家刚、杨柯郝二伟、杜正彩包传红、冯旭	有效
授权发明专利	大鼠寒热趋向行为测定仪	中国	ZL200810016890.X	2010.7.14	649491	山东中医药大学	王世军、张斌王洪海、韩冰冰栾耀芳、于华芸程健	无效
授权发明专利	中药组合物在制备治疗冠心病伴随的焦虑、抑郁的药物中的应用	中国	ZL201110094016.X	2012.7.4	995828	山东沃华医药科技股份有限公司	曾英姿、周万辉赵磊、于洪亮	有效
授权发明专利	乳香、没药的二氧化碳超临界萃取工艺	中国	ZL201210413383.6	2014.8.13	1462520	山东中医药大学	李峰、欧阳兵朱晓静	有效
授权发明专利	菊苣水提取物的新用途	中国	ZL200410000786.3	2007.7.4	332694	张冰	张冰、刘小青萨翼、叶国华孔悦	有效
授权发明专利	大鼠冷热饮偏好测定仪	中国	ZL200810016889.7	2010.9.1	667991	山东中医药大学	王世军、王洪海张斌、栾耀芳韩冰冰、于华芸程健	无效
计算机软件著作权	大鼠体征采集分析系统	中国	2011SR029368	2011.5.17	0293042	广西中医学院(广西中医药大学)	邓家刚	有效
授权发明专利	一种治疗冠心病的中药组合物及其制备方法	中国	ZL201310682901.9	2015.7.8	1720798	山东沃华医药科技股份有限公司	曾英姿、周万辉张丹、赵磊王冬梅、程世娟	有效
授权发明专利	一种治疗心脑血管疾病的中药组合物	中国	ZL201310002494.2	2014.6.11	1415608	山东沃华医药科技股份有限公司	曾英姿、周万辉于洪亮、赵磊王冬梅	有效

## 七、主要完成人情况表

姓名	王振国	性别	男	排名	1	国籍	中国
技术职称	教授		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	山东中医药大学				所在地	济南	
					单位性质	高等院校	
参加本项目的起止时间		2006年1月至2017年12月					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>为国家973项目“中药药性理论相关基础问题研究(2007CB512600)”首席科学家，对创新点1、2、3、4均作出贡献：提出药性是中药与机体因素综合表达的整体药性观和本原药性、效应药性两个新概念，参与“多元谱学”的数据统计分析技术和可视化分析方法构建，创建了药性表征评价体系，构建寒热药性“三元四维”表征体系的理论模式，实现了中药寒热药性综合特征信息的系统认知、智能识别与客观评价。</p>							

姓名	张冰	性别	女	排名	2	国籍	中国
技术职称	教授		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	北京中医药大学				所在地	北京	
					单位性质	高等院校	
参加本项目的起止时间		2007年1月至2017年12月					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>为国家973项目(2007CB512605)“基于药性构成三要素的中药药性实质研究”课题负责人，对创新点1、2、3、4均作出贡献：提出了基于药性构成“三要素”的中药药性实质研究的工作假说，构建了虚寒大鼠模型的制备方法，为研究中药的寒热奠定基础；建立基于药性的中药药物警戒理论，指导中药临床合理用药，编撰医院医师、药师培训手册，在全国16个省市开展合理用药指导，降低不良反应发生率。</p>							

姓名	邓家刚	性别	男	排名	3	国籍	中国
技术职称	教授		最高学历	研究生	最高学位	学士	
完成单位	广西中医药大学				所在地	南宁	

		单位性质	高等院校
参加本项目的起止时间	2007年1月至2017年12月		
<p>对本项目技术创造性贡献:</p> <p>为国家973项目(2007CB512602)“平性药药性本质及其调节机体平衡科学内涵研究”课题负责人,对创新点2、3、4均作出贡献:建立了“一证三性”同比评价的平性药药性研究方法和识别模型,建立了全新的瘀热互结证大鼠模型,获得1项授权发明专利;建立了3种平性药识别模型(无机元素识别、红外光谱识别、有机成分识别),发明了大鼠中医证候体征采集系统,已获得国家计算机软件著作权登记证书;将本项目研究结果推广应用到海洋中药的药性研究中,出版《海洋中药学》。</p>			

姓名	刘树民	性别	男	排名	4	国籍	中国
技术职称	教授		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	黑龙江中医药大学				所在地	哈尔滨	
					单位性质	高等院校	
参加本项目的起止时间	2007年1月至2017年12月						
<p>对本项目技术创造性贡献:</p> <p>为国家973项目(2007CB512608)“基于生物标志物及其变化规律的苦寒中药的性效关系研究”课题负责人,对创新点2、3作出贡献:利用代谢组学方法从代谢物组整体轮廓变化角度,明确了黄连、黄芩、黄柏、栀子及其复方黄连解毒汤(4药1方)等苦寒药物及配方对两个热病证候代谢网络的干预影响,在苯酚模型干预42个生物标志物,在干酵母模型中干预26个生物标志物,发现了苦寒药性“药性生物标志物(CHMP-Biomarkers)”。</p>							

姓名	付先军	性别	男	排名	5	国籍	中国
技术职称	教授		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	山东中医药大学				所在地	济南	

		单位性质	高等院校
参加本项目的起止时间	2009年1月至2017年12月		
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>为国家自然科学基金面上项目“基于‘性-构’关系的中药成分寒热药性评价”负责人，对创新点3、4作出贡献：通过2万余个中药成分结构参数和分子指纹的计算比较，发现基于分子结构的中药药性物质标志物；通过化学基因组学方法，发现了寒性和热性中药相关特异性靶点；参与药性评价体系的构建和海洋中药药性评价。</p>			

姓名	王世军	性别	男	排名	6	国籍	中国
技术职称	教授		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	山东中医药大学					所在地	济南
						单位性质	高等院校
参加本项目的起止时间	2007年1月至2017年12月						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>主要对创新点2、3的研究工作做出重要贡献：研制发明专利“大鼠寒热趋向行为测定仪”、“大鼠冷热饮偏好测定仪”，建立反映中医辨证特色的实验动物寒热效应评价体系；参与创建中药寒热药性特征物质组群（CHMP-markers）药效实验验证方法，参与药性生物效应实验。</p>							

姓名	李峰	性别	男	排名	7	国籍	中国
技术职称	教授		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	山东中医药大学					所在地	济南
						单位性质	高等院校
参加本项目的起止时间	2006年1月至2017年12月						

对本项目技术创造性贡献:

主要对创新点 2、3 的研究工作做出重要贡献: 参与提出设计中药药性物质基础多元谱学分析方法, 参与中药药性物质基础实验的设计和研发; 参与寒热药性统计模式识别模型的构建和评价, 参与设计成功取得软件著作权的“中药寒热药性识别系统软件”。

姓名	曾英姿	性别	女	排名	8	国籍	中国
技术职称	副主任中药师		最高学历	研究生		最高学位	硕士
完成单位	山东沃华医药科技股份有限公司					所在地	潍坊
						单位性质	股份有限公司
参加本项目的起止时间		2011 年 1 月至 2017 年 12 月					

对本项目技术创造性贡献:

参与创新点 4 研究工作。根据性效表达规律, 对心可舒性效进行了再评价, 发现了心可舒可治疗冠心病伴随焦虑、抑郁, 获得发明专利, 基于中药药性物质标志物等本原药性研究成果, 结合多元谱学研究方法, 改进了心可舒的制备工艺等研究工作。

姓名	张聪	性别	男	排名	9	国籍	中国
技术职称	教授级高级工程师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	上海医药集团青岛国风药业股份有限公司					所在地	青岛
						单位性质	股份有限公司
参加本项目的起止时间		2012 年 1 月至 2017 年 12 月					

对本项目技术创造性贡献:

参与创新点 4 的研究工作。在本原药性和效应药性理论的指导下进行了养心氏的质量改进、性效评价和说明书修改, 提出了养心理论, 并出版了《养心理论与临床实践》, 应用于医院和 OTC 销售。

姓名	王厚伟	性别	男	排名	10	国籍	中国
----	-----	----	---	----	----	----	----

技术职称	副教授	最高学历	研究生	最高学位	博士
完成单位	山东中医药大学			所在地	济南
				单位性质	高等院校
参加本项目的起止时间	2007年10月至2017年12月				
对本项目技术创造性贡献： 参与创新点3的研究工作。提出并建立了微观药性假想，开展了应用斑点免疫印迹技术标记药性的研究，补充完善了药性的生物学机制研究。					

## 八、主要完成单位及创新推广贡献

单位名称	山东中医药大学				
排 名	1	法定代表人	武继彪	所 在 地	山东济南
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>作为该项目的第一完成单位，全面负责研究方案的制定、研究报告撰写和鉴定验收。为确保项目研究按计划实施和高水平完成和投入应用，在项目组织管理方面，由分管科技副校长领导，成立了项目管理办公室，科技处处长担任项目办公室主任，指导项目管理规章制度的制定、项目相关文件及研究工作材料的整理与归档；落实与安排项目研究组织实施，管理与发放项目经费；对项目执行情况进行监督检查，组织相关研究问题的研讨及评估、验收等；为项目研究提供良好的工作环境，配备优秀科研人员。完成本项目创新点1、2、3、4的大部分研究工作：提出整体药性观，创立本原药性和效应药性新概念，发明了符合中药药性临证判别的2种动物模型复制方法和2种药性表征仪器，创新了本原药性和效应药性认知方法学体系；结合临床实证，创建了药性表征评价体系，实现了中药寒热药性综合特征信息的系统认知、智能识别与客观评价，发现了寒热药物的物质组群、分子骨架的不同特征，部分揭示了本原药性的物质基础，发现寒热药物的靶点、基因表达的差异，揭示了效应药性的生物学机制。</p>					

单位名称	北京中医药大学				
排 名	2	法定代表人	徐安龙	所 在 地	北京
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					

作为国家 973 计划项目“中药药性理论相关基础问题研究(2007CB512600)”的子课题“基于‘药性构成三要素’的中药药性实质研究(2007CB512605)”的承担单位,为项目提供工作条件,匹配科研人员,做好管理服务工作,对项目 1、3、4 科技创新做出重要贡献如下:创立了药性构成“三要素”的中药药性实质研究的新范式,建立机体状态的“临床验证-病理对比佐证-经典药物治疗反证”的综合评价体系,建立基于药性的中药药物警戒理论,指导中药临床合理用药。

单位名称	广西中医药大学				
排 名	3	法定代表人	唐农	所 在 地	广西南宁

对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:

为国家 973 计划项目“中药药性理论相关基础问题研究(2007CB512600)”的子课题“平性药药性本质及其调节机体平衡科学内涵研究(2007CB512602)”的承担单位,该课题是在广西中医药大学的管理、组织、支持、监督下完成的,在项目立项、项目实施、资料管理、总结验收等方面承担了全部工作,并在经费管理、人员配备、仪器设备、实验场地等方面给予了充分保障。对项目 2、3、4 创新点做出重要贡献如下:创建了平性药药性“一证三性整体评价方法”,建立了全新的瘀热互结证、寒凝血瘀证大鼠模型,发明研制大鼠中医体征采集分析系统。并对 76 个不同药性和功效的中药谱图的数据分析和模式识别,发现了乙酸乙酯提取部位的红外光谱可较好地用于区分平性与非平性的活血化瘀中药。

单位名称	黑龙江中医药大学				
排 名	4	法定代表人	孙忠人	所 在 地	黑龙江哈尔滨

对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:

为国家 973 计划项目子课题“基于生物标志物及其变化规律的苦寒中药的性效关系研究(2007CB512608)”的承担单位,学校积极落实与安排项目研究组织实施,协助本单位项目参与课题组解决研究中出现的问题;协调与项目第一完成单位的关系,协助管理与发放项目经费,对项目执行情况进行监督检查,为本单位课题组所承担的项目研究工作提供良好的工作环境,配备优秀科研人员。对项目 2、3 创新点做出重要贡献如下:明确了黄连、黄芩、黄柏、栀子及其复方黄连解毒汤(4 药 1 方)等苦寒药物及配方对两个热病证候代谢网络的干预影响,在苯酚模型干预 42 个生物标志物,在干酵母模型中干预 26 个生物标志物,发现了苦寒药性“药性生物标志物(CHMP-Biomarkers)”;明确了苦寒中药黄连、黄芩、黄柏、栀子及其复方黄连解毒汤各自药材中的成分,这些体内成分构成了这些中药苦寒药性的物质基础。

单位名称	山东沃华医药科技股份有限公司				
排 名	5	法定代表人	赵丙贤	所 在 地	山东潍坊
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>对项目第4创新点做出重要贡献，利用了项目形成的“药性评价技术”、以及“基于药性的临床合理用药及不良反应预警”等成果，对我公司产品含丹参组成的心可舒片临床合理用药进行了指导，对其性效进行了在评价，降低了心可舒片的临床不良反应，发现了心可舒片在经皮冠状动脉介入治疗(PCI)手术前后抑郁和胸痛等新的适应症，经过临床验证，使心可舒片2014年进入《经皮冠状动脉介入治疗(PCI)手术前后抑郁和(或)焦虑中医诊疗中国专家共识》和《经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后胸痛中医诊疗中国专家共识》，2016年进入《精神压力导致心肌缺血专家共识(MSIMI)》，扩展了心可舒片的临床应用范围，大大提高了心可舒片的临床销售额。并且在心可舒片的前期合作研究基础上，于2017年申报了国家重点研发计划项目“丹参深度开发、产业升级关键技术研究 and 科技示范”，进一步开展药性理论指导下的丹参种植、成分、核心功效研究，并对丹参现有制剂(包括心可舒片)进行在线质量控制和产品质量提升。</p>					

单位名称	上海医药集团青岛国风药业股份有限公司				
排 名	6	法定代表人	左敏	所 在 地	山东青岛
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>对项目第4创新点做出重要贡献，主要参与项目理论成果和相关技术方法的应用，在本原药性和效应药性理论的指导下，提出养心理论，进行了养心氏的质量改进、性效再评价，出版了《养心理论与临床实践》，并采用《中药药性认知及辛热类药临床应用》理论方法，开展了养心氏药物警戒和合理用药的实践应用工作，进行了养心氏说明书修改，添加了养心氏不良反应预警相关内容；同时通过性效再评价，发现养心氏均对在血脂异常、动脉粥样硬化、双心疾病具有显著疗效，经过临床验证，扩展了养心氏的临床应用范围，发现了养心氏新的适应症，并于2017年进入《血脂异常中西医结合诊疗专家共识》、《双心疾病中西医结合诊治专家共识》和《动脉粥样硬化中西医结合诊疗专家共识》，应用于医院和OTC销售，医院用量和市场销售量稳定增长，不良反应一直稳定在较低水平。</p>					

## 九、完成人合作关系说明

完成人王振国作为项目首席科学家，张冰、邓家刚、刘树民、付先军作为课题负责人，王世军、李峰、王厚伟作为研究骨干共同完成了国家973计划项目(2007CB512600)和国家自然科学基金等项目的工作，获得了山东省科技进步奖一等奖2项，教育部高等学校优秀成果二等奖1项，

中华中医药学会科学技术奖一等奖和三等奖、黑龙江省自然科学二等奖、北京市科学技术二等奖、中华中医药学会著作一等奖各 1 项。

完成人曾英姿作为王厚伟的博士后合作导师，在心可舒片、通络化痰胶囊的工艺优化、质量提升、性效评价等方面进行了合作研究，优化了制备工艺技术，提升了制剂质量标准，指导王厚伟完成博士后论文“通络化痰胶囊关键工艺优化与质量标准提升研究”。

完成人王振国、张冰、曾英姿和张聪，经过多年的共同探讨和积累，以本草诠释方法与当代中药开发为视角，提出博物学传统与数理传统是药性理论研究的两大范式，共同发表了“中医药理论的近代嬗变及其影响”。

完成人王振国团队与曾英姿团队在前期合作基础上，于 2017 年共同成功申报国家重点研发计划项目“丹参深度开发、产业升级关键技术研究 和科技示范(2017YFC1702700)”(王振国为项目负责人、山东沃华医药科技股份有限公司为项目负责单位)，在药性理论指导下进一步开展包括心可舒片在内的中成药质量控制和产品质量提升研究。

完成人王世军和张聪在前期合作研究基础上于 2017 年共同成功申报山东省协同创新中心“中医经典名方协同创新中心”(山东中医药大学为牵头单位，上海医药集团青岛国风药业股份有限公司为协同单位，王世军教授为中心主任)，张聪作为负责人承担了协同创新中心开放课题 2 项，进一步开展药性理论指导下的经典名方二次开发和临床应用研究。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者	合作时间	合作成果	证明材料	备注
1	共同立项	王振国 张冰 邓家刚	2007 年-- 至今	国家 973 计划项目，中 药药性理论相关基础问 题研究，2007CB512600	立项文件	

		刘树民 王世军 李 峰 王厚伟				
2	论文合著	王振国 付先军	2009年-- 至今	Toward understanding the cold, hot, and neutral nature of Chinese Medicines using in silico mode-of-action analysis 等	论文	
3	共同立项	王振国 付先军	2015年-- 至今	国家自然科学基金面上项目，基于“性-构”关系的中药成分寒热药性评价，81473369	立项文件	
4	论文合著	王振国 张 冰 张 聪 曾英姿	2013年-- 至今	中医药理论的近代嬗变及其影响	论文	
5	论文合著	曾英姿 王厚伟	2013年-- 至今	博士后论文：通络化痰胶囊关键工艺优化与质量标准提升研究	论文	
6	共同立项	王世军 张 聪	2015年-- 至今	山东省“中医经典名方协同创新中心”开放课题：经方“开心散”物质基础及相关技术研究、经方“大建中汤”物质基础及相关技术研究	立项合同	

## 项目七

### 一、项目名称

“调枢通胃”治疗常见功能性胃肠病临床与应用基础研究

### 二、提名单位意见

该项目针对常见功能性胃肠病：功能性消化不良、肠易激综合征，在25年的临床工作实践及10项国家、省部级项目支撑下，根据本类疾病共同特点，创立“调枢通胃”治则。采用循证医学评价方法证实了“调枢通

胃”可显著改善精神心理状态、缓解消化道症状，部分阐释了“调枢通胃”疗效机制。创立了适合中国人群使用，融入中医理论内涵的客观、定量临床结局评价量表，填补了本类疾病中医药临床结局评价的空白。

发表国内外期刊论文209篇，其中SCI 22篇，项目获批国家发明专利1项，计算机软件著作权1项。项目获中华中医药学会学术著作一等奖，中华中医药学会科技进步二等奖、教育部科技进步二等奖等。在人体首次证实“调枢通胃”通过增强迷走神经活性以缓解消化不良症状、焦虑抑郁状态，获国际胃肠电生理协会2018年度最高奖——“Alvarez Award”，是我国研究者首次获得该国际奖项。牵头制订了“肠易激综合征中医诊疗共识意见（2010）”等4项中华中医药学会共识，国家中医药管理局泄泻病（腹泻型肠易激综合征）中医临床路径、诊疗方案等。促进了学科的进步及中医药的国际推广。

提名该项目为国家科学技术进步奖二等奖。

### 三、项目简介

功能性胃肠病 (functional gastrointestinal diseases, FGIDs) 是一组根据胃肠道症状分类与精神心理因素密切相关的疾病。功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 和肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是FGIDs代表性疾病。目前研究存在问题：①FGIDs发病机制复杂，西医治疗疗效欠佳，中医治疗有优势，但缺乏高质量临床证据；②缺乏适合中国人群、融入中医理论内涵的客观、定量临床结局评价量表。

针对以上问题，项目组历时25年，在10项国家、省部级课题支撑下，对2种常见FGIDs (FD、IBS) 完成了3244例的临床试验，形成了本成果。主要创新点如下：

1. 创立“调枢通胃”治则，经临床及基础研究证实了“调枢通胃”治

疗FGIDs有效性，部分揭示“调枢通胃”疗效机制。

该项目经流行病学调查发现FD与IBS患者存在精神心理状态异常与消化道紊乱两大症状群。根据本类疾病共同特点，创立FGIDs“调枢通胃”治则。“调”指治疗手段及方法，“枢”主要指“神明之枢”，“通胃”指通利胃肠之腑气。IBS治以温肾健脾调枢法，FD治以辛开苦降调枢法。项目组采用循证医学评价方法证实了“调枢通胃”显著改善精神心理状态、缓解消化道症状，完成IBS总病例962例、FD总病例2282例，疗效优于常规治疗。基础实验证实“温肾健脾调枢法”具有调节IBS脾肾阳虚型大鼠海马体相关蛋白Slc4a7、结肠相关蛋白Tgm2，降低大鼠胃肠激素改善胃肠动力等作用；“辛开苦降调枢法”通过Nrf2/ARE信号通路调节谷胱甘肽S-转移酶等改善胃黏膜抗氧化应激，调节乙酸、柠檬酸、 $\alpha$ -酮戊二酸等代谢产物以改善能量代谢、应激相关代谢、肠道菌群等。本研究成果被加拿大卡尔加里大学Hotchkiss脑研究所Keith A. Sharkey团队在《*Nat Rev Gastroenterol Hepatol*》(IF=16.99)中引用“认为可以减轻功能性胃肠病和炎症性肠病患者的胃肠道症状”。德国慕尼黑工业大学医学院院长Henningsen P团队在《*Psychotherapy and psychosomatics*》(IF=13.122)引用，认为是“可改善功能性躯体综合征和身体不适的重要治疗方法之一”。

“体表电刺激联合电针治疗功能性消化不良-多中心、随机、平行临床研究”在人体首次证实“调枢通胃”通过增强迷走神经活性以缓解消化不良症状、焦虑抑郁状态，获国际胃肠电生理协会2018年度最高奖——“Alvarez Award”，是我国研究者首次获得该国际奖项。

2. 创立了适合中国人群使用，融入中医理论内涵的客观、定量临床结局评价量表，填补了本类疾病中医药临床结局评价的空白。

首次在“概念-领域-方面-条目”构建过程中创新建立了充分融入中医理论内涵的概念模型，主持研制了“中华生存质量量表”、“中医健康状况量表”、“脾胃系疾病患者报告结局量表”、“脾胃系疾病患者报告结局量表肠易激综合征子量表以及慢性胃炎子量表”，研究显示具有良好的信度、效度、反应性。建立了FD、IBS基于医生报告的症状量化推荐条目清单，获得国际量表机构“Mapi Research Trust”授权翻译了功能性胃肠病生存质量量表（FDDQL）中文版，系统评价和阐释了FDDQL中文版在中国人群的科学属性和解释度。完整构建了FGIDs的患者报告结局和医生报告结局复合评价指标体系。

发表国内外期刊论文209篇，其中SCI 22篇，项目获批国家发明专利1项，计算机软件著作权1项。《消化系统西医难治病种中西医结合诊疗方略》（2012年人民卫生出版社出版）在“调枢通胃”治则引导下率先将消化心身理论引入中西医结合领域并实践，作为国家继续教育项目推荐参考用书培训人数1万余人，获中华中医药学会学术著作一等奖。牵头制订了“肠易激综合征中医诊疗共识意见（2010、2017）”等4项中华中医药学会共识，国家中医药管理局泄泻病（腹泻型肠易激综合征）中医临床路径、诊疗方案（2012，2016更新修订），中医标准化项目功能性消化不良中医诊疗指南（2012修订），促进中医药诊治FGIDs水平的提高。“中医临床疗效评价的患者结局评价量表和脾胃系量表的研究”获中华中医药学会科技进步二等奖、教育部科技进步二等奖；“中医脾胃系疾病患者报告结局量表”被纳入了《中药新药用于功能性消化不良临床研究技术指导原则（2017）》；“中华生存质量量表”被译成英文版、意大利文版、香港版等，得到国际认可。

#### 四、客观评价

## 1. 同行评议

李兆申院士评价：该项目围绕脑-肠互动，开展中医药治疗功能性胃肠病的系列机制研究，阐明中医药治疗功能性胃肠病在脑-肠互动方面的部分关键机制。……针对功能性胃肠病已经形成了稳定的中西医深入沟通及互动交流的整合医学新模式。

吴以岭院士评价：该项目从事中医药防治功能性胃肠病的临床与基础研究，形成了防治功能性胃肠病的中医诊治体系，研究中医药干预功能性胃肠病的机制，意义重大。

《消化系统西医难治病种中西医结合诊疗方略》一书得到了国医大师路志正教授、吴咸中院士、张伯礼院士、樊代明院士的大力推荐。国医大师路志正教授认为该书理论前瞻而科学，是一部系统研究中西医结合诊治消化系统疾病的集大成和拓新扛鼎之作。吴咸中院士认可该书在医学模式、医学目的、心理因素对消化系统疾病的影响、心理测试及心理疏导等方面作出工作，难治病中的难点鲜明。

## 2. 论文被引用情况

中华生存质量量表被翻译成英文版、意大利版、澳大利亚版、香港版等，得到国内外研究者的公认和应用。中国针灸学会会长兼世界针灸学会联合会主席刘保延团队等发表在《中华中医药杂志》的多篇文章引用本团队制定的生活质量量表。香港中文大学 Lai Yi Eliza Wong 等发表在《Patient Preference and Adherence》的“Quality of life assessment in clinical research on Chinese medicine: Early experience and outlook”中引用本团队的文章并评论“西医现有量表不足以及中医临床研究生活质量评价量表的必要性与重要性”。

## 3. 验收意见

科学技术成果鉴定证书(晋科鉴字 238 号):“胃康宁治疗非溃疡性消化不良症的临床与实验研究”课题选题新颖,设计合理,手段较先进,资料完整,数据可信,是临床与实验研究结合有适用价值的课题,具有开发前景。鉴定单位:山西省卫生厅。(1993 年)

北京市中医管理局中医药科技项目验收意见:课题“辛开苦降法治疗功能性消化不良患者的蛋白组学研究”通过 240 例的病例观察、客观评价辛开苦降法(胃康宁)临床疗效及安全性。运用比较蛋白组学技术探测了寒热错杂型 FD 患者胃黏膜蛋白及胃肠激素的表达,发现辛开苦降法可以提高关键酶的表达,探讨中医中药治疗机制的生物学基础。对于揭示中医治法科学内涵是一项有益的探索性研究。(2010 年)

国家重点学科(中西医结合临床)验收意见:本学科研究方向明确而稳定,内涵与外延明确,建立了学科数据库,提出新的理论、方案和技术,学科特色鲜明,在全国有较大学术影响力。(2018 年)

相关国家自然科学基金课题、国家中医药管理局项目均顺利通过验收,按期结题。

#### 4. 获得奖励

(1)1996 年项目“胃康宁治疗非溃疡性消化不良的临床与实验研究”获山西省科技进步三等奖(证书号:963090);

(2)2009 年项目“辛开苦降法对功能性消化不良的研究”获中华中医药学会科学技术三等奖(证书号:200903-36 JC-19-R-01);

(3)2012 年“中华生存质量量表的研制及其应用”获教育部高等学校科学研究优秀成果奖科技进步二等奖(证书号:2011-273);

(4)2012 年“中华生存质量量表的研制及其应用”获中华中医药学会科学技术奖二等奖(证书号:2011102-10 LC-26-R-01)。

(5) 2015 年《消化系统西医难治病种中西医结合诊疗方略》获中华中医药学会学术著作一等奖(证书号: 201501-6 LC-13-R01);

(6) 2018 年“体表电刺激联合电针治疗功能性消化不良-多中心、随机、平行临床研究”获国际胃肠电生理协会(IGES)年度最高奖——“Alvarez Award”。

## 五、应用情况

1. 执笔起草的中华中医药学会脾胃病专业委员会《肠易激综合征中医诊疗共识意见(2010)、(2017)》,在全国推广应用。执笔起草国家中医药管理局“泄泻病(腹泻型肠易激综合征)”中医临床路径,2011年在《中医临床路径管理试点工作方案》推动下,首批22个专业95个病种的中医临床路径(含“泄泻病(腹泻型肠易激综合征)”),在国家中医药管理局72家重点专科单位及14家协作组建设单位推广。

2015年项目组在多家中医及中西医结合医院按照临床路径收集病例,进行总结分析评估,对中医临床路径、诊疗方案的实用性、科学性进行验证,2016年结合国际最新进展在国家中医药管理局统一组织下对路径进行更新,为规范中医药诊治FGIDs工作作出积极贡献。

2. 依托功能性胃肠病中医诊治北京市重点实验室开展FGIDs机制研究的科研合作。以京津冀为核心,强化已经建立的国际、国内顶尖大学科研机构合作,已联合美国约翰霍普金斯大学医学院合作进行国家自然科学基金重点国际(地区)合作研究项目,进一步阐释“调枢通胃”防治功能性胃肠病的机制并向国际推广。

3. 依托中国中医药研究促进会消化整合医学分会、中国中西医结合学会消化内镜学分会在404家会员单位推广“调枢通胃”治则。举办多届国家继续教育培训项目,培训人次1万余人,推广“调枢通胃”治疗经验和

特色疗法。

主要应用单位情况表

序号	单位名称	应用技术	应用对象及规模	应用起止时间	单位联系人/ 电话
1	上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院	“泄泻”（腹泻型肠易激综合征）国家中医药管理局中医临床路径	应用对象：腹泻型肠易激综合征患者；门诊及住院患者 500 例	2015 年--至今	郝微微 /18917763158
2	天津市南开医院	“泄泻”（腹泻型肠易激综合征）国家中医药管理局中医临床路径	应用对象：腹泻型肠易激综合征患者；门诊及住院患者 2000 例	2015 年--至今	唐艳萍 /18698087151
3	天津中医药大学第一附属医院	“泄泻”（腹泻型肠易激综合征）国家中医药管理局中医临床路径	应用对象：腹泻型肠易激综合征患者；门诊及住院患者 500 例	2015 年--至今	周正华 /15202248272
4	天津中医药大学第二附属医院	“泄泻”（腹泻型肠易激综合征）国家中医药管理局中医临床路径	应用对象：腹泻型肠易激综合征患者；门诊及住院患者 500 例	2015 年--至今	李慧臻 /13212067169
5	广州中医药大学第一附属医院	“泄泻”（腹泻型肠易激综合征）国家中医药管理局中医临床路径	应用对象：腹泻型肠易激综合征患者；门诊及住院患者 2000 例	2015 年--至今	刘凤斌 /13694239909
6	广东省中医院	“泄泻”（腹泻型肠易激综合征）国家中医药管理局中医临床路径	应用对象：腹泻型肠易激综合征患者；门诊及住院患者 2000 例	2015 年--至今	张北平 /13602762766
7	山西省中医院	“泄泻”（腹泻型肠易激综合征）国家中医药管理局中医临床路径	应用对象：腹泻型肠易激综合征患者；门诊及住院患者 300 例	2015 年--至今	苏娟萍 /13935112861
8	陕西省中医院	“泄泻”（腹泻型肠易激综合征）国家中医药管理局中医临床路径	应用对象：腹泻型肠易激综合征患者；门诊及住院患者 500 例	2015 年--至今	鱼涛 /13991252626
9	辽宁中医药大学附属医院	“泄泻”（腹泻型肠易激综合征）国家中医药管理局中医临床路径	应用对象：腹泻型肠易激综合征患者；门诊及住院患者 500 例	2015 年--至今	王垂杰 /13840335840

10	陕西中医药大学附属医院	“泄泻”（腹泻型肠易激综合征）国家中医药管理局中医临床路径	应用对象：腹泻型肠易激综合征患者；门诊及住院患者 500 例	2015 年—至今	王捷虹 /15091063809
11	河北省中医院	“泄泻”（腹泻型肠易激综合征）国家中医药管理局中医临床路径	应用对象：腹泻型肠易激综合征患者；门诊及住院患者 500 例	2015 年至今	杨倩 /13832355120
12	重庆市中医院	“泄泻”（腹泻型肠易激综合征）国家中医药管理局中医临床路径	应用对象：腹泻型肠易激综合征患者；门诊及住院患者 500 例	2015 年至今	谢微杏 /13808306095
13	中国中医科学院广安门医院南区	“泄泻”（腹泻型肠易激综合征）国家中医药管理局中医临床路径	应用对象：腹泻型肠易激综合征患者；门诊及住院患者 300 例	2015 年至今	李树斌 /13466522280
14	北京市和平里医院	“泄泻”（腹泻型肠易激综合征）国家中医药管理局中医临床路径	应用对象：腹泻型肠易激综合征患者；门诊及住院患者 200 例	2015 年至今	冯世兵 /13683501975

## 六、主要知识产权和标准规范等目录

知识产权类别	知识产权具体名称	国家（地区）	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	专利有效状态
发明专利	一种中药组合物的新用途	中国	ZL 2014 10758590.4	2017.12.12	第 2735010 号	魏 玮	魏 玮	有效
计算机软件著作权	功能性胃肠病中医证候自适应量化测评系统	中国	2017SR559575	2017.10.10	软著登字第 2144859 号	刘凤斌 黄仲羽 侯政昆	刘凤斌 黄仲羽 侯政昆	有效

## 七、主要完成人情况表

姓名	魏玮	性别	男	排名	1	国籍	中国
技术职称	主任医师、教授		最高学历	研究生	最高学位	博士	

完成单位	中国中医科学院望京医院	所在地	北京
		单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间		1993年8月1日至2018年12月1日	
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>负责项目总体设计、实施、总结与成果申报、推广应用。主导完成主要创新点1，参与完成主要创新点2相关工作。包括①提出并创立了“调枢通胃”治则；②主持完成“调枢通胃”临床干预试验及基础研究；③积极推动“调枢通胃”治法的应用；④积极推动“中华生存质量量表”、“中医健康状况量表”、“脾胃系疾病患者报告结局量表”、“脾胃系疾病患者报告结局量表肠易激综合征子量表以及慢性胃炎子量表”等应用。</p>			

姓名	刘凤斌	性别	男	排名	2	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	广州中医药大学第一附属医院					所在地	广东省广州市
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间		1997年12月1日至2018年12月1日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>参与项目设计、实施与成果申报、推广应用。主导完成创新点2相关工作。包括：①主导完成了“中华生存质量量表”、“中医健康状况量表”、“脾胃系疾病患者报告结局量表”、“脾胃系疾病患者报告结局量表肠易激综合征子量表以及慢性胃炎子量表”等研制工作；②开创性地将量表测评方法成功引入中医临床（功能性胃肠病）疗效评价；③建立了融入中医理论的量表研制与临床结局评价的方法学。</p>							

姓名	杨洋	性别	女	排名	3	国籍	中国
技术职称	医师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	中国中医科学院望京医院					所在地	北京
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间		2014年9月1日至2018年12月1日					

对本项目技术创造性贡献:

参与主要创新点 1 相关工作。包括: ①参与构建进行“调枢通胃”治则, 参与“调枢通胃”的临床试验, 负责具体的病例收集及数据统计工作; ②参与 IBS-D 相关基础实验; ③参与“调枢通胃”治则的构建及临床推广。

姓名	方继良	性别	男	排名	4	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	中国中医科学院广安门医院					所在地	北京
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间	2014 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 1 日						

对本项目技术创造性贡献:

参与主要创新点 1 相关工作。包括: 主持了“针刺调节脑肠轴治疗功能性消化不良疗效机制研究”, 发现针刺治疗功能性消化不良有效, 其内脏调节脑中枢的功能变化与临床疗效评分相关, 并与脑-肠轴的血清胃泌素、胃钡餐造影动力指数改善相对应。

姓名	唐艳萍	性别	女	排名	5	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	大学		最高学位	学士
完成单位	天津市南开医院					所在地	天津
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间	1997 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 1 日						

对本项目技术创造性贡献:

参与主要创新点 1 相关工作。包括: ①“辛开苦降调枢法”的临床疗效观察; ②在“调枢通胃”指导下编著《消化系统西医难治病种中西医结合诊疗方略》并积极推广; ③积极在消化心身领域推广“调枢通胃”治则。

姓名	张北平	性别	女	排名	6	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	研究生		最高学位	博士

完成单位	广东省中医院				所在地	广东省广州	
					单位性质	事业单位	
参加本项目的起止时间		2015年1月1日至2018年12月1日					
对本项目技术创造性贡献： 参与主要创新点1相关工作。包括：①“辛开苦降调枢法”的临床疗效观察，并积极推广；②积极在消化心身领域推广“调枢通胃”治则；③在“调枢通胃”指导下进行腹针相关研究。							

姓名	时昭红	性别	女	排名	7	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	武汉市中西医结合医院				所在地	湖北省武汉	
					单位性质	事业单位	
参加本项目的起止时间		2005年9月1日至2018年12月1日					
对本项目技术创造性贡献： 参与主要创新点1相关工作。包括：①主持相关“调枢通胃”治法的临床疗效观察；②进行“调枢通胃”治则的推广。							

姓名	郭宇	性别	女	排名	8	国籍	中国
技术职称	医师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	中国中医科学院望京医院				所在地	北京	
					单位性质	事业单位	
参加本项目的起止时间		2013年9月1日至2018年12月1日					
对本项目技术创造性贡献： 参与主要创新点1相关工作。包括：①“辛开苦降调枢法”的临床疗效观察；②参与IBS-D相关基础实验，完成代谢组学对FD模型大鼠机制研究；③参与“调枢通胃”治则的构建。							

姓名	苏晓兰	性别	女	排名	9	国籍	中国
技术职称	副主任医师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	中国中医科学院望京医院					所在地	北京
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间		2010年9月1日至2018年12月1日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>参与主要创新点1相关工作。包括：①进行“调枢通胃”治法的临床疗效观察；②主持完成国家自然科学基金青年项目：“温肾健脾法干预脑-肠互动腹泻型肠易激大鼠蛋白组学研究”；③参与“调枢通胃”治则的构建。</p>							

姓名	王瑜	性别	男	排名	10	国籍	中国
技术职称	医师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	中国中医科学院针灸研究所					所在地	北京
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间		2015年6月1日至2018年12月1日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>参与主要创新点1相关工作。包括：①参与了“调枢通胃”理论的构建和提出，并共同参与申报了2018国家自然科学基金重点国际合作研究项目“不同途径‘调枢通胃’干预功能性消化不良的‘脑-肠-微生态’效应机制研究”。</p>							

## 八、主要完成单位及创新推广贡献

单位名称	中国中医科学院望京医院						
排名	1	法定代表人	朱立国	所在地	北京		
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：							

是本项目的第一完成单位。医院荣获“全国文明单位”、“首都文明单位”、“中央国家机关文明单位”、“首都卫生系统文明单位”等称号。建院以来，截止到2016年底，获得国家“十五”攻关计划、“十一五”科技支撑计划、国家自然科学基金等国家级课题63项；获得各级各类科研奖励67项，其中国家科学技术进步奖3项，北京市科学技术奖10项，学会奖22项；获国家专利56项。

对本项目所有2个创新点均有突出贡献。①完成了“调枢通胃”相关临床课题10余项；②是功能性胃肠病中医诊治北京市重点实验室依托单位，承担完成了“调枢通胃”疗效机制研究。③参与了FGIDs临床结局评价量表的推广工作。

单位名称	广州中医药大学第一附属医院				
排 名	2	法定代表人	冼绍祥	所 在 地	广东省广州市
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>作为大型综合性中医医院，创建于1964年，为全国首批三级甲等中医医院、示范中医医院和首批广东省中医名院。拥有国家中医药管理局Ⅲ级、Ⅱ级实验室，以及2个广东省教育厅重点实验室，获国家药物临床试验机构认定专业12个。各个重点学科和专科在专业领域形成了长期、稳定的研究方向，取得了一系列显著成果。目前，医院在研的国家级、省部级科研项目160多项，其中包括国家自然科学基金39项以及科技部重大新药创制项目1项。建院以来获省部级以上科技奖励近50项。</p> <p>对本项目所有2个创新点均有贡献。①主导完成了FGIDs临床结局评价量表的研制工作；②完成了部分FGIDs临床课题；③参与了“调枢通胃”治则的推广。</p>					

单位名称	中国中医科学院广安门医院				
排 名	3	法定代表人	王阶	所 在 地	北京
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>该院承担的项目包括科技重大专项、国家973计划、国家科技支撑计划、国际科技合作项目、国家自然科学基金、国家中医药管理局、北京市科委项目、首都医学发展科研基金项目各级科研课题298项；其中国家级课题70项，省部级39项，地市级20项，院所级课题169项。承担各类横向合作课题47项。已获科研成果奖150项，其中获国家科技进步奖7项、省部级奖62项，研究院级奖94项。</p> <p>对本项目创新点1有突出贡献。①主持完成了部分“调枢通胃”针灸治法的相关临床课题；②进行了“调枢通胃”患者的脑功能核磁观察③参与了“调枢通胃”治则的推广。</p>					

单位名称	天津市南开医院				
排 名	4	法定代表人	王西墨	所 在 地	天津
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>为国家级重点学科--中西医结合学科是教育部一级学科博硕士学位授权点、教育部“十二五”综合投资重点建设学科、国家中医药管理局中医药重点建设优秀学科，曾获得过多项国家级及省部级科研成果奖。设有国家中医药管理局中西医结合胆胰疾病通里攻下重点实验室和国家中医药管理局中药药理(急腹症)三级实验室。</p> <p>对本项目创新点 1 有突出贡献。①完成了部分“调枢通胃”临床课题；②参与了“调枢通胃”治则在消化系统心身疾病的推广。</p>					

单位名称	广东省中医院				
排 名	5	法定代表人	陈达灿	所 在 地	广东省广州市
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>该院与美国、澳大利亚、瑞典、加拿大、德国、日本、韩国、意大利、香港、澳门、台湾等世界多个国家和地区在中医药领域开展交流与合作。拥有六个国家级基地(研究室)、省部级重点实验室：国家中医临床研究基地、国家新药(中药)临床试验研究中心、国家药品监督管理局药品临床研究培训中心、临床流行病学应用研究室、药物临床试验中心(GCP)。是科技部国际科技合作示范基地、国家中医药管理局国际合作交流基地、国家中医药管理局批准建立的第一家海外国际合作基地——“中澳国际中医药研究中心”、中国-瑞典中医药中心，中医药国际科技合作基地。近五年来，主持 140 多项国家重点课题，包括国家 863 计划、973 计划、国家支撑计划课题和国家自然科学基金重大课题。省部级课题 500 多项。</p> <p>对本项目创新点 1 有突出贡献：①完成了部分“调枢通胃”临床课题；②参与了“调枢通胃”治则在消化系统心身疾病的推广。</p>					

单位名称	武汉市中西医结合医院				
排 名	6	法定代表人	魏力	所 在 地	湖北省武汉市
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>作为一所集医疗、教学、科研、培训和健康管理为一体的大型综合性三级甲等医院，是国家中医药管理局授予的全国首批重点中西医结合医院，也是华中科技大学同济医学院附属武汉中西医结合医院、第四临床学院，湖北中医药大学附属武汉中西医结合医院。武汉市中西医结合医院对本项目创新点 1 有突出贡献。①完成“调枢通胃”治疗 FGIDs 相</p>					

关临床课题；②参与了“调枢通胃”的推广。

单位名称	中国中医科学院针灸研究所				
排 名	7	法定代表人	景向红	所 在 地	北京
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>作为隶属国家中医药管理的及科研、教学、医疗为一体的综合性科研机构。拥有首席研究员 3 人，科技部“973”计划首席科学家 1 人，局学科带头人 2，院学科带头人 5 人，是国内最大的从事针灸专业的学术群体。目前承担国家级各类科研项目 81 项，到位经费 3800 余万元。</p> <p>对本项目创新点 1 有突出贡献。①参与“调枢通胃”治则的构建；②参与了“调枢通胃”治则的应用推广。</p>					

## 九、完成人合作关系说明

项目完成人魏玮、刘凤斌作为负责人，主要负责项目整体的设计、规划、组织实施以及监督管理。完成人魏玮、刘凤斌、杨洋、方继良、唐艳萍、张北平、郭宇、苏晓兰、时昭红、王瑜共同完成了本项目。魏玮、杨洋、郭宇、苏晓兰、王瑜等共同完成“调枢通胃”治则的构建。魏玮、刘凤斌、唐艳萍、张北平、时昭红共同推动了“调枢通胃”治则的推广。魏玮、唐艳萍、刘凤斌、时昭红共同编著《消化系统西医难治病种中西医结合诊疗方略》。方继良、王瑜完成了“调枢通胃”针灸治法相关研究。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者	合作时间	合作成果	证明材料	备注
1	合作论文	魏 玮 郭 宇 王 瑜 苏晓兰 杨 洋	2017 年	魏玮, 荣培晶, 陈建德, 郭宇, 王瑜, 刘兵, 苏晓兰, 杨俭勤, 杨洋, 从禹, 韩博宇, 段玉婷, 魏茹涵, 朱佳杰, 尹璐. “调枢通胃”理论的	其他附件	

				探讨与构建[J]. 中医杂志, 2018, 59 (06): 474-477+502.		
2	合作共识	魏 玮 刘凤斌 张北平	2016 年	肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017 版)	其他附件	
3	合作论文	魏 玮 唐艳萍 刘凤斌 时昭红	2012 年	《消化系统西医难治病种中西医结合诊疗方略》	其他附件	
4	合作论文	王 瑜 方继良	2018 年	张金铃, 田毅, 荣培晶, 方继良, 王瑜, 石力, 贾术永, 何勋, 雷洪涛, 孟宏. 针刺治疗慢性心肌缺血小型猪模型系列方法的可行性探讨[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 01: 108-112	未列入附件	

## 项目八

### 一、项目名称

非创伤性股骨头坏死中医辨体防治策略的创建与应用

### 二、提名单位意见

非创伤性股骨头坏死 (NONFH) 是世界范围内难治性骨关节疾患, 目前对其病因尚不完全明确, 发病机制复杂, 且相关分子生物学机制尚不清楚, 使本病的治疗仍然有一定的盲目性和经验性。该项目历时 12 年, 在国家自然科学基金、省教育厅基金、省自然科学基金等 5 个项目的支持下, 率先开展了对 NONFH 中医体质分布特点、发病机理及中医辨体诊疗方面的系统研究, 通过观察 NONFH 患者中医体质类型、一般情况、高危因素、影像学及实验室检查等资料, 探讨甘肃地区 NONFH 中医体质类型分布特点及其与临床资料的相关性, 证实甘肃地区 NONFH 的高发体质为血瘀质; 采集

不同中医体质 NONFH 患者血液标本，检测 MTHFR677、细胞色素 P450 等指标与 miRNA 表达谱，探讨 NONFH 不同中医体质与相关基因多态性的关系，为中医辨体防治 NONFH 提供理论依据；倡导“活血化瘀法”为治疗 NONFH 的核心治则，将临床应用 50 余年的活血化瘀方-陇中损伤散进行 NONFH 动物模型的干预研究，研究陇中损伤散对 NONFH 的干预作用及机理，并进行急、慢性毒理的实验研究与药物安全性评价；率先制定以规范的 NONFH 钻孔减压自体髂骨植骨为基础，以“活血化瘀方+调体中药”为核心，针对早中期 NONFH 的中医辨体治疗方案，在缓解疼痛方面配合消肿止痛颗粒内服。并将该诊疗方案在 3 家完成单位及 2 家协作单位推广应用，进行临床调体观察研究，该诊疗方案在推广单位累积治疗 NONFH 患者 1038 例。研究成果获得省部级以上科研奖励 4 项，厅级科研奖励 1 项，发表论文 33 篇，获得发明专利 1 项，研制院内制剂 2 种。

提名该项目为国家科技进步奖二等奖。

### 三、项目简介

NONFH 的病因病机目前尚不完全明确，对早中期 NONFH 的防治尚缺乏公认、可重复性强、疗效确切的方法。本项目历时 12 年，在国家自然科学基金等 5 个项目的支持下，开展了对 NONFH 中医体质分布特点、发病机理及中医辨体诊疗方面的系统研究，创建了 NONFH 中医辨体防治策略，并推广应用了该诊疗策略，获得良好临床疗效。主要技术内容如下：

**1. NONFH 中医体质调查与高发因素分析：**采用流行病学方法，结合中医体质学理论，观察 NONFH 患者中医体质类型、一般情况、高危因素、影像学及实验室检查等资料，探讨甘肃地区 NONFH 中医体质类型分布特点及其与临床资料的相关性。

**2. NONFH 基因多态性分析与发病因素探讨：**利用分子生物学技术，采

集不同中医体质 NONFH 患者血液标本，检测 MTHFR677、细胞色素 P450 等指标与 miRNA 表达谱，探讨 NONFH 不同中医体质与相关基因多态性的关系，为中医辨体防治 NONFH 提供理论依据。

**3. NONFH 病因病机学研究：**结合文献研究进行 NONFH 动物模型复制，采用四种造模方法进行对比研究，依据研究结果构建山羊、兔的 NONFH 模型，观察不同时相点骨密度、血液流变学等指标，分析病因及病理变化，研究表明血瘀是 NONFH 的主要病因病机，为 NONFH 发病机理的探讨提供新的理论依据。

**4. 血瘀质调体方陇中损伤散的疗效评价与安全性研究：**依据血瘀是 NONFH 的主要病因病机，倡导“活血化瘀法”为治疗 NONFH 的核心治则，将临床应用 50 余年的活血化瘀方-陇中损伤散进行 NONFH 动物模型干预研究，探讨陇中损伤散对 NONFH 的干预作用及机理，并进行急、慢性毒理的实验研究与药物安全性评价，为该药临床应用及新药开发奠定基础。

**5. 陇中损伤散配合中西医结合介入治疗 NONFH 的疗效观察：**采用中西医结合介入治疗方法，通过对股动脉介入灌注配伍药物，配合陇中损伤散内服治疗早期 NONFH 病例，进行病例对照研究，表明其疗效确切。

**6. NONFH 中医辨体调体干预研究：**基于前期研究基础，制定了以规范的 NONFH 钻孔减压自体髂骨植骨为基础，以“活血化瘀方+调体中药”为核心，针对早中期 NONFH 的中医辨体治疗方案，在缓解疼痛方面配合消肿止痛颗粒内服。临床研究证实“陇中损伤散+调体中药”辨体治疗早中期 NONFH 疗效确切。

该研究成果推广应用于甘肃省中医院、河南省洛阳正骨医院、甘肃中医药大学附属医院、兰州中医骨伤科医院、兰州市西固区中医院等协作单位，2012 年 11 月至 2015 年 12 月期间，该诊疗方案在推广单位累积治疗

NONFH 患者 1038 例。该方案疗效确切，费用低廉，患者依从性好，为 NONFH 的保髓治疗提供了一种有效诊疗策略，发挥了中医药“简便效廉”的特色与优势，取得了良好的社会效益。

#### 四、客观评价

国内首次将中医体质学理论引入 NONFH 病因病机研究与中医药防治研究中，探讨 NONFH 的发生、发展与中医体质类型的相关性，进一步揭示 NONFH 的发病规律，为中医药防治 NONFH 提供了新的理论依据和思路方法，在国内同类研究中处于领先水平。从中医体质特征方面寻找到新的规律，得出 NONFH 高发中医体质类型，该结果在国内外文献中尚未见报道。通过分子生物学技术证实中医体质类型对 NONFH 发病存在一定影响，这为 NONFH 的中医药防治提供新的理论依据、思路和治疗靶点，有力促进中医药在国际社会的普遍理解与接受。从现代分子生物学角度，研究了 NONFH 高发中医体质类型相关基因多态性的变化，并分析了 NONFH 相关的发病机理，发现基因多态性与痰湿质和血瘀质 NONFH 高发的生物学机制具有相关性，并创建了 NONFH 中医辨体防治策略，开展了以“活血化瘀”为治则，运用陇中损伤散+调体中药治疗早中期 NONFH 患者的临床应用与观察研究，研究结果经专家论证，认为具有一定创新性和先进性，其部分成果达到国内同类领先水平，实验设计合理，数据可信，研究内容真实可靠，在揭示中医药防治本病的科学内涵等方面做出了突出贡献。

#### 五、应用情况

陇中损伤散方是以西部地产药材为主要成分的纯中药制剂，以麝香、煅龙骨、煅自然铜、土鳖虫等为主要成分，其主要功效为活血化瘀，治疗早中期 NONFH 疗效确切。针对早中期 NONFH，以“活血化瘀”为法则，以规范的 NONFH 钻孔减压自体髂骨植骨为基础，制定了早中期 NONFH “活血

化瘀方+调体中药”的辨体治疗方案，早期疼痛甚者另加消肿止痛颗粒。中医辨体治疗方案的研究成果推广应用于甘肃省中医院、河南省洛阳正骨医院、甘肃中医药大学附属医院、兰州市西固区中医院、兰州中医骨伤科医院 5 家不同级别的医疗协作单位。2010 年 1 月-2015 年 12 月期间，共收治早中期 NONFH 患者 1038 例，新增产值 119 万，相对于其他早中期 NONFH 保髓治疗方案，该治疗方案临床疗效肯定，医疗费用低廉，治疗方法简便，患者依从性好，提高了 5 家医院对早中期 NONFH 的治疗水平和临床疗效，患者门诊率逐年递增，为 NONFH 保髓治疗提供了新的诊疗模式。中医辨体策略结合陇中损伤散的干预治疗模式，治疗早中期 NONFH，具有鲜明的中医特色。从配伍结构来看，该方案用药精简、易于加减变化；从临床应用来看，该模式结构简便、易于推广和应用；从临床疗效来看，该模式推广应用多年，多单位协同合作，疗效肯定；从医疗费用来看，该模式医疗费用低廉，社会负担轻，患者依从性高，充分发挥了中医药“简便效廉”的特色，为早中期 NONFH 的保髓治疗提供了诊疗模式，提高了中医骨科在股骨头坏死方面的诊治水平和临床疗效，取得了良好的社会影响力。

主要应用单位情况表

应用单位名称	应用技术	应用的起止时间	应用情况
甘肃省中医院	陇中损伤散辨体防治早中期 NONFH	非创伤性股骨头坏死患者/新增产值：78 万	2010 年 1 月-2015 年 12 月
河南省洛阳正骨医院	陇中损伤散辨体防治早中期 NONFH	非创伤性股骨头坏死患者/新增产值：10 万	2012 年 11 月-2015 年 12 月
甘肃中医药大学附属医院	陇中损伤散辨体防治早中期 NONFH	非创伤性股骨头坏死患者/新增产值：14 万	2012 年 11 月-2015 年 12 月
兰州中医骨伤科医院	陇中损伤散辨体防治早中期 NONFH	非创伤性股骨头坏死患者/新增产值：9 万	2012 年 11 月-2015 年 12 月

兰州市西固区 中医院	陇中损伤散辨体防治早中 期 NONFH	非创伤性股骨头坏死患 者/新增产值：8 万	2012 年 11 月 -2015 年 12 月
---------------	------------------------	--------------------------	-----------------------------

## 六、主要知识产权和标准规范等目录

知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	专利有效状态
发明专利	一种具有消炎止痛作用的中药组合物的制备方法	中国	LZ 2013 10521280.6	2017. 11. 3		甘肃省中医药研究院	李盛华	有效
论文	陇中损伤散治疗激素性股骨头坏死的实验研究	中国		2008. 6. 15		甘肃省中医院	李盛华	
论文	陇中损伤散对激素性股骨头坏死免氧自由基的影响	中国		2009. 3		甘肃省中医院	李盛华	
论文	血瘀质非创伤性股骨头坏死基因多态性研究	中国		2016. 11. 15		甘肃省中医院	李盛华	
论文	非创伤性股骨头坏死中医体质类型与亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 位点多态性的相关性研究	中国		2015. 6. 1		甘肃省中医院	李盛华	
论文	平和质酒精性股骨头坏死患者 CYP4501A2*1C 基因多态性研究	中国		2014. 11. 15		甘肃省中医院	周明旺	
论文	陇中损伤散含药血清对大鼠骨髓间充质干细胞增殖与成骨性分化的影响	中国		2010. 3. 15		甘肃省中医院	李盛华	

论文	陇中损伤散治疗激素性股骨头坏死的作用及机制研究	中国		2009.5.10		甘肃省中医院	李盛华	
论文	陇中损伤散治疗激素性股骨头缺血性坏死模型兔的影像学研究	中国		2008.6.15		甘肃省中医院	李盛华	
论文	ApoA-1、ApoB 及其基因多态性与 NONFH 体质类型的相关性	中国		2014.2.15		甘肃省中医院	李盛华	

## 七、主要完成人情况表

姓名	李盛华	性别	男	排名	1	国籍	中国
技术职称	主任医师			最高学历	本科	最高学位	学士学位
完成单位	甘肃省中医院					所在地	甘肃兰州
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间		1984年7月1日-至今					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>作为该项目总负责人，负责课题的总体设计与实施方案的制定。</p> <p>1. 主持开展了 NONFH 动物模型的复制研究观察血液、组织病理学、生化及影像学，得出 NONFH 的发病机制是血管内皮功能受损，血管内瘀血致骨内微循环障碍。（四、主要科技创新第 3 项）；</p> <p>2. 主持开展了陇中损伤散的生理、病理、药效学机制、安全性评价等研究，更准确地指导临床应用。（四、主要科技创新第 4 项）；</p> <p>3. 主持开展了中医体质理论应用于 NONFH 相关发病特点、发病机理及预防治疗的研究。（四、主要科技创新第 1 项）；</p> <p>4. 基于中医辨体论治理论，提出运用活血化瘀方+调体中药干预早中期 NONFH 的治疗方案。（四、主要科技创新第 5 项）</p> <p>支持材料见附件 1、2、3、5、6，附件 17-8，成果登记 附件 14；附件 17。获奖证书</p>							

姓名	周明旺	性别	男	排名	第二	国籍	中国
技术职称	副主任医师		最高学历	博士		最高学位	博士学位
完成单位	甘肃省中医院					所在地	甘肃兰州
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间		2003年9月1日-至今					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>在该项目研究中主要负责对课题项目的研究过程实施全面管理，协助负责人组织与协调工作，督促、检查研究进程，把握课题的研究进度。对所得实验数据进行分析总结，撰写相关论文。</p> <p>1. 具体实施了动物造模和陇中损伤散（高、中、低）剂量进行调体干预，阐释了 NONFH 相关发病机理，为陇中损伤散防治该病提供新的理论基础。（四、主要科技创新第 3 项）</p> <p>2. 指导研究 NONFH 高发中医体质类型相关基因多态性的变化，得出了相关基因多态性与高发体质之间的相关性。（四、主要科技创新第 2 项）</p> <p>3. 主要从事应用中医调体干预模式治疗早中期 NONFH 的临床研究，结果显示该治疗模式疗效确切。（四、主要科技创新第 6 项）</p> <p>支持材料见附件 3，附件 17-8、17-9、17-13，成果登记 14-2、14-3，获奖证书 16-1、16-2、16-3；附件 17-2、17-3、17-5、17-6、17-11、17-14；附件 17-10，成果登记 14-4。</p>							

姓名	柳海平	性别	男	排名	第三	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	本科		最高学位	学士学位
完成单位	甘肃省中医院					所在地	甘肃兰州
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间		2001年5月10日-至今					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>在该项目研究中主要负责 NONFH 患者的诊断与治疗方案的具体实施。进行 NONFH 患者体质判定，纳入课题研究，观察用药后的临床疗效。</p> <p>1. 参与实施以“活血化瘀”为治疗原则，运用陇中损伤散+调体中药治疗早中期 NONFH 患者，获得良好的临床疗效。（四、主要科技创新第 5 项）</p> <p>2. 具体实施了 NONFH 高发中医体质类型相关基因多态性的研究，阐释痰湿质酒精性股骨头坏死的相关发病机制。（四、主要科技创新第 2 项）</p> <p>支持材料见附件 17-8，获奖证书 16-4、16-5；附件 17-2、17-3、17-5、17-6、17-11、17-14。</p>							

姓名	潘文	性别	女	排名	第四	国籍	中国
技术职称	主任医师			最高学历	本科	最高学位	学士学位
完成单位	甘肃省中医药研究院					所在地	甘肃兰州
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间		2001年5月10日-至今					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>在该项目研究中主要负责课题前期中医基础理论和中医体质的文献研究，旨在明确中医体质调理原则和方法，为 NONFH 患者进行中医体质辨识进行科学指导。</p> <p>1. 依据中医体质理论，进行 NONFH 相关发病特点、发病机理的分析，初步得出 NONFH 中医体质类型分布规律。（四、主要科技创新第 1 项）</p> <p>支持材料见附件 17-4、17-7、17-12，成果登记 附件 14-1。</p>							

姓名	王晓萍	性别	女	排名	第五	国籍	中国
技术职称	副主任医师			最高学历	博士	最高学位	博士学位
完成单位	甘肃省中医院					所在地	甘肃兰州
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间		2009年7月10日-至今					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>在该项目研究中主要负责中医基础理论体质的判定，分子生物学检测，实验方案的设计，对实验资料进行筛选、鉴别、分类、归纳等处理。</p> <p>1. 具体实施中医体质流行病学调查中，体制判定的指导与调查数据的分析。（四、主要科技创新第 1 项）</p> <p>2. 参与实施实验数据统计分析，得出陇中损伤散疗效评价的统计学意义。（四、主要科技创新第 3 项）</p> <p>支持材料见附件 17-4、17-7、17-12、17-8、17-9、17-13，附件 16-4、16-5，成果登记 14-2、14-3。</p>							

姓名	刘又文	性别	男	排名	第六	国籍	中国
技术职称	主任医师			最高学历	本科	最高学位	学士学位

完成单位	河南省洛阳正骨医院		所在地	河南 洛阳
			单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间	2012年1月1日-至今			
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>在该项目研究中主要负责 NONFH 患者的诊断与治疗方案的具体实施。进行 NONFH 患者体质判定，纳入课题研究，观察用药后的临床疗效。</p> <p>支持材料见附件合作协议（附件9）。</p>				

姓名	曹林忠	性别	男	排名	第七	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	硕士		最高学位	硕士学位
完成单位	甘肃中医药大学附属医院				所在地	甘肃兰州	
					单位性质	事业单位	
参加本项目的起止时间	2012年9月-至今						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>在该项目研究中主要负责甘肃中医药大学附属医院 NONFH 患者的诊断与治疗方案的具体实施。进行 NONFH 患者体质判定，纳入课题研究，观察用药后的临床疗效。</p> <p>支持材料见附件合作协议（附件8）。</p>							

姓名	姜华	性别	女	排名	第八	国籍	中国
技术职称	主任药师		最高学历	博士		最高学位	博士学位
完成单位	甘肃省中医药研究院				所在地	甘肃兰州	
					单位性质	事业单位	
参加本项目的起止时间	2006年7月1日-至今						

对本项目技术创造性贡献:

在该项目研究中主要负责陇中损伤散方的提取工艺、制备方法等方面研究。

1. 具体实施陇中损伤散方超微粉碎制备工艺、有效成分等方面的系统研究, 为陇中损伤散方加减中药调体治疗早中期 NONFH 提供了研究基础, 并指导申报发明专利 1 项, 一种具有消炎止痛中药组合物的制备方法, 为临床应用及新药研发提供了基础研究。(四、主要科技创新第 4 项)

支持材料见附件论文(附 17-1)。

姓名	叶丙霖	性别	男	排名	第九	国籍	中国
技术职称	副主任医师		最高学历	硕士		最高学位	硕士学位
完成单位	甘肃省中医药研究院					所在地	甘肃兰州
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间	2010 年 9 月-至今						

对本项目技术创造性贡献:

在该项目研究中主要负责实验室操作规范指导, 实验指标检测与数据分析, 协助资料的整理。

1. 具体实施动物实验标本数值的测量, 实验数据证实了陇中损伤散含药血清能明显促进 BMSCs 增殖, 损伤散含药血清还能显著促进其成骨性分化。(四、主要科技创新第 4 项)

2. 参与 NONFH 相关发病特点、发病机理的流行病学调查与数据分析, 得出 NONFH 发病体质分布规律。(四、主要科技创新第 1 项)

支持材料见附件论文 附件 17-1; 附件 17-4、17-7、17-12, 成果登记见附件 14-1。

姓名	付志斌	性别	男	排名	第十	国籍	中国
技术职称	住院医师		最高学历	硕士		最高学位	硕士学位
完成单位	甘肃省中医院					所在地	甘肃兰州
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间	2012 年 7 月 1 日-至今						

对本项目技术创造性贡献:

在该项目研究中主要负责甘肃省中医院 NONFH 病例收集, 采集标本, 分类处理, 实验室保存。

1. 参与 NONFH 相关发病特点、发病机理的流行病学调查与数据分析, 得出 NONFH 发病体质分布规律。(四、主要科技创新第 1 项)

支持材料见附件 17-12。

## 八、主要完成单位及创新推广贡献

单位名称	甘肃省中医院				
排 名	第一	法定代表人	李盛华	所 在 地	甘肃兰州

对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:

作为该项目第一完成单位, 负责研究方案的制定、研究内容分析、可行性研究、技术路线确定及诊疗方案制定等, 在技术上起到主导作用, 在前期研发中投入了大量的经费支持。该院骨伤科是国家中医药管理局“十一五”重点学科, 甘肃省骨科临床中心, 国家第二批中医临床研究基地, 拥有国家级实验中心。目前骨科二级分科 26 个, 骨科床位 800 余张, 保证了 NONFH 病例资料的收集及临床研究, 作为甘肃省骨科临床中心, 在股骨头坏死的防治方面积累了丰富的经验。现国家级实验中心拥有清洁级动物实验室、分子生物学实验室、生化实验室、病理实验室等专业实验室, 承担了本项目的相关实验研究。

项目基于前期对该病的病因机制探讨、流行病学调查、动物实验、药物毒理疗效及中医调体干预研究, 制定了以规范的 NONFH 钻孔减压自体髂骨植骨为基础, 以“活血化瘀方+调体中药”为核心, 针对早中期 NONFH 的中医辨体治疗方案, 早期疼痛甚者另加消肿止痛颗粒。临床大量研究证实“陇中损伤散+调体中药”治疗 NONFH 疗效确切。在该领域发表论文 33 篇, 获得发明专利 1 项。陇中损伤散用于 NONFH 的治疗, 已有近 20 年历史, 其疗效确切, 在兰州地区深受广大 NONFH 患者信赖, 是应用中医药防治 NONFH 的具体体现, 对其临床疗效及药效学机制的研究, 对推进中医药防治骨关节疾病的现代化进程具有重要的研究价值及意义。该院投入的人力和物力, 保证了该项目的顺利实施。

单位名称	甘肃省中医药研究院				
排 名	第二	法定代表人	谢兴文	所 在 地	甘肃兰州

对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:

作为该项目第二完成单位，与甘肃省中医院为合作关系。该院始建于1992年，是隶属于省卫计委的直属事业单位，2007年由省中医院托管。省中研院下设25个部门，包括23个研究所，1个中心实验室和1个党政综合办公室。目前在职职工61人，其中博士研究生导师1名，硕士研究生导师4名，省级领军人才3名，厅级领军人才4名，博士研究生9名，硕士研究生29名，高级职称30人。其中省级创新团队1个（陇中骨伤特色药物研究），省级工程研究中心1个（甘肃省医院中药制剂研发），甘肃省中药制剂的证候性效实验室”1个，陇中骨伤药物开发研究创新引导计划1项。

该研究基于前期对该病的病因机制探讨、流行病学调查、动物实验、药物毒理疗效及中医调体干预研究，制定了以规范的NONFH钻孔减压自体髂骨植骨为基础，以“活血化瘀方+调体中药”为核心，针对早中期NONFH的中医辨体治疗方案（早期疼痛甚者另加消肿止痛颗粒）。临床大量研究证实“陇中损伤散+调体中药”治疗NONFH疗效确切。

中心实验室为中医药基础科研实验基地，为该诊疗方案药物的研发提供了有力支撑，为构建山羊、兔的NONFH模型，观察不同时相点骨密度、血液流变学、组织病理学、生化及影像学（X线、ECT、MRI）等指标变化，提供了基础研究平台及实验指导。

单位名称	河南省洛阳正骨医院				
排 名	第三	法定代表人	李无阴	所 在 地	河南 洛阳

对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：

作为该项目第三完成单位，与甘肃省中医院为合作关系，完成了NONFH中医辨体防治策略在河南地区的应用推广。该院是在具有224年历史的平乐郭氏正骨基础上发展起来的一所集医疗、教学、科研、产业于一体的三级甲等公立专科医院，是国家中医骨伤诊疗中心。医院总占地面积约700亩，设置有设施先进的影像中心、检验中心等，拥有生化、生物力学等8个基础实验室。现有职工2000余人，临床科室60余个，核定床位2450张，开放床位1500张。每年诊疗病人约23万人次，其中省外病人占诊疗病人的23%左右。

该研究基于前期对该病的病因机制探讨、流行病学调查、动物实验、药物毒理疗效及中医调体干预研究，制定了以规范的NONFH钻孔减压自体髂骨植骨为基础，以“活血化瘀方+调体中药”为核心，针对早中期NONFH的中医辨体治疗方案（早期疼痛甚者另加消肿止痛颗粒）。临床大量研究证实“陇中损伤散+调体中药”治疗NONFH疗效确切。

为提高非创伤性股骨头坏死临床疗效，该院以活血化瘀法为核心，采用中医体质判定及“陇中损伤散+单味中药”调体干预治疗技术，疗效确切，未发生严重并发症。该诊疗方案在治疗早期股骨头坏死方面，医疗费用少，治疗方法简便，患者依从性好。提高了该院骨科在股骨头坏死方面的治疗水平和临床疗效，取得了良好的社会影响力和社会效益。我院在常规治疗的基础上联合该方案，共治疗非创伤性股骨头坏死患者共84例，未发生严重并发症，人均医疗费用约0.03万元，给医院带来的直接收入约6.1万元/年，本院保证了该诊疗方案的实施，为其奠定了病例基础。

单位名称	甘肃中医药大学附属医院				
排 名	第四	法定代表人	张晓刚	所 在 地	甘 肃 兰 州
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>作为项目第四完成单位，与甘肃省中医院为合作关系，完成了 NONFH 中医辨体防治策略在甘肃地区的应用推广。医院目前是一所以中医为主，中西医结合的综合性三级甲等中医医院。主要承担甘肃中医大学的临床教学任务，为社会民众提供中医诊疗服务，并开展中医药相关科学研究。现有职工 927 名，副高以上专家 112 名。开设床位 1000 张，设有 38 个临床科室，32 个护理单元，7 个医技科室。作为甘肃中医药大学中医、中西医结合、护理、药学四个专业本科生、研究生的临床实践教学基地，每年承担实习生 350 人，进修 40 人；每年承担规范化培训医生 40 人，全科医师培训 40 人。现有 2 个博士点和 12 个硕士点，设有 7 个临床教学教研室，国家中医药管理局重点专科（中医儿科、中医骨伤、针灸与心血管）4 个。国家中医药管理局中药炮制传承基地与甘肃省中医药防治慢性疾病重点实验室为科技创新提供了有力支持，并为该诊疗方案的开展提供了保障。</p> <p>该研究基于前期对该病的病因机制探讨、流行病学调查、动物实验、药物毒理疗效及中医调体干预研究，制定了以规范的 NONFH 钻孔减压自体髂骨植骨为基础，以“活血化瘀方+调体中药”为核心，针对早中期 NONFH 的中医辨体治疗方案（早期疼痛甚者另加消肿止痛颗粒）。临床大量研究证实“陇中损伤散+调体中药”治疗 NONFH 疗效确切。该诊疗方案在治疗早期股骨头坏死方面，疗效确切，医疗费用少，治疗方法简便，患者依从性好。提高了我院骨科在股骨头坏死方面的治疗水平和临床疗效，使我院骨科股骨头坏死患者门诊率以每年 6% 的速度递增，取得了良好的社会影响力和社会效益。</p>					

## 九、完成人合作关系说明

甘肃省中医院柳海平、周明旺，甘肃中医药大学附属医院曹林忠，甘肃省中医药研究院叶丙霖，河南省洛阳正骨医院刘又文，作为合作人参与甘肃省中医院《非创伤性股骨头坏死诊疗方案》的临床观察与推广应用，分工明确。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者	合作时间	合作成果	证明材料	备注
1	共同获奖，合著论文	周明旺	2003 年-至今	论文、立项；2008 年甘肃省中医药学会皇甫谧中医药科技一等奖；2009 年甘肃省科	共同获奖（附件 16-1，附件 16-2，附件 16-3，附件 16-4，附件	同单位

				技厅科学技术进步二等奖; 2010年中华中医药学会科技进步三等奖; 2016年中国中西医结合学会科技进步三等奖; 2017年中国中医药研究促进会科技进步二等奖	16-5); 共著论文 (附件 17-2, 附件 17-3, 附件 17-4, 附件 17-5)	
2	共同获奖, 合著论文	柳海平	2001年-至今	论文、立项; 2016年中国中西医结合学会科技进步三等奖; 2017年中国中医药研究促进会科技进步二等奖	共同获奖 (附件 16-4, 附件 16-5); 共著论文 (附件 17-12, 附件 17-14, 附件 17-17)	同单位
3	共同获奖, 合著论文	潘文	2001年至今	论文、立项; 2016年中国中西医结合学会科技进步三等奖; 2017年中国中医药研究促进会科技进步二等奖	共同获奖 (附件 16-4, 附件 16-5); 共著论文 (附件 17-7, 附件 17-9, 附件 17-11)	同单位
4	共同获奖, 合著论文	王晓萍	2009年-至今	论文、立项; 2017年中国中医药研究促进会科技进步二等奖	共同获奖 (附件 16-5); 共著论文 (附件 17-5, 附件 17-6,	同单位
5	技术应用于推广合作	刘又文	2012年-至今	共同合作进行诊疗技术调体推广应用	应用证明 (附件 9) 合作协议 (附件 12)	
6	技术应用于推广合作	曹林忠	2012年-至今	共同合作进行诊疗技术调体推广应用	应用证明 (附件 8) 合作协议 (附件 13)	
7	共同专利, 共同获奖	姜华	2006年-至今	专利; 2016年中国中西医结合学会科技进步三等奖	合作专利 (附件 1, 附件 2)	
8	共同获奖, 合著论文, 技术应用于推广合作	叶丙霖	2006年-至今	论文、立项; 2016年中国中西医结合学会科技进步三等奖; 2017年中国中医药研究促进会科技进步二等奖	共同获奖 (附件 16-4, 附件 16-5); 共著论文 (附件 17-2, 附件 17-4, 附件 17-12, 附件 17-14, 附件 17-15)	

9	共著论文	付志斌	2012年-至今	论文、立项	共著论文（附件17-12）	同单位
---	------	-----	----------	-------	---------------	-----

## 项目九

### 一、项目名称

甲状腺结节流行特征、发病机制及干预的系列研究

### 二、提名单位意见

作为第一完成单位，江苏省中医药研究院围绕甲状腺干细胞调节，从甲状腺结节的流行病学特征、病因及发病机制、临床干预三个层面，探讨甲状腺结节的干细胞起源学说及干预手段。

该项目提出了甲状腺结节的干细胞起源假说，发现存在于成人甲状腺组织中的极小部分具有自我更新潜能的细胞群—甲状腺干细胞/前体细胞群，是良性甲状腺结节形成的细胞学基础。而在恶性甲状腺结节（甲状腺癌）中，具有增殖再生潜能的甲状腺肿瘤干细胞是肿瘤耐药、复发、转移的原因。证实，高胰岛素血症、雌激素、以及具有拟雌激素作用的环境内分泌干扰物，可通过促进甲状腺干细胞/前体细胞增殖，抑制其分化，参与甲状腺形态异常（结节）的发生。首次揭示了女性人群好发无功能/低功能甲状腺结节的原因。进一步发现，对于甲状腺恶性结节，二甲双胍在杀死甲状腺癌细胞的同时，靶向杀伤甲状腺肿瘤干细胞，恢复对化疗药物的敏感性；并且可以辅助化疗药物索拉非尼，减少后者用量，增强其抗肿瘤效应。

这一系列成果为本领域的科研和临床工作奠定了良好基础。研究成果及相关技术在省内外多家医院推广应用。

提名该项目为国家科学技术进步奖二等奖。

### 三、项目简介

该项目属于医学内分泌与代谢病学领域的基础与应用科学研究。

近年来，甲状腺结节的患病率显著增加，引起医患广泛关注。该项目在国家自然科学基金、江苏省卫生厅医学领军人才项目、江苏省科技基础设施计划建设项目等支撑下，围绕甲状腺干细胞，从甲状腺结节的流行病学特征、病因及发病机制、临床干预三个层面，探讨甲状腺结节的干细胞起源学说及干预手段。经过 10 年的系列研究，取得以下成果：

1. 江苏地区甲状腺结节流行病学特征：通过逐级分层整群抽样方法，对江苏地区 6128 名 20 岁以上常住居民进行横断面调查，发现甲状腺结节患病率达 21.12%，以单发结节和直径小于 1cm 的结节为主。对南京栖霞区 9947 名 40-79 岁常住居民调查显示，甲状腺结节患病率为 26.7%，其中女性患病率在各年龄组均显著高于男性。

2. 甲状腺结节的干细胞起源学说及基于此的病因和发病机制：在分离、培养及鉴定出甲状腺干细胞的基础上，我们提出，存在于成人甲状腺组织中的极小部分具有自我更新潜能的细胞群——甲状腺干细胞/前体细胞群，是良性甲状腺结节形成的细胞学基础。而在恶性甲状腺结节（甲状腺癌）中，具有增殖再生潜能的甲状腺肿瘤干细胞是肿瘤耐药、复发、转移的原因。

暴露于雌激素时间过长，如绝经年龄晚、生育期时间长、怀孕和流产次数多等，结节发生的风险显著增加。我们证实，雌激素可促进甲状腺干细胞/前体细胞增殖，抑制其分化，这可能是女性人群好发无功能/低功能甲状腺结节的发病机制之一。

具有拟雌激素作用的环境内分泌干扰物影响甲状腺形态和功能，参与甲状腺形态异常（结节）的发生。动物研究发现，暴露于多氯联苯（PCBs）

环境，可以引起大鼠甲状腺滤泡上皮增生、胶质减少、血管形成、滤泡周围淋巴细胞浸润，导致甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb）升高和甲状腺功能减退。

3. 基于干细胞理论防治良恶性甲状腺结节：降糖药物二甲双胍能够显著改善胰岛素敏感性，对甲状腺结节合并肥胖、2型糖尿病的患者，能够显著缩小结节大小，抑制甲状腺细胞生长。对于甲状腺恶性结节，二甲双胍在杀死甲状腺癌细胞的同时，靶向杀伤甲状腺肿瘤干细胞，恢复对化疗药物的敏感性；并且可以辅助化疗药物索拉非尼，减少后者用量，并增强其抗肿瘤效应。基于干细胞理论的良恶性结节治疗策略具有潜在的应用前景。

该系列研究已在国内外核心期刊上发表论著 82 篇，其中，SCI 收录 14 篇，中华系列 30 篇。这一系列成果为本领域的科研和临床工作奠定了基础，研究成果及相关技术在省内外多家医院推广应用。多家医院推广应用甲状腺干细胞培养技术、甲状腺结节细针/粗针穿刺技术。同时，在肥胖、高胰岛素血症、育龄期女性人群中开展甲状腺结节/甲状腺癌的筛查。并借助媒体宣传教育，提高医生对甲状腺结节的规范诊治，消除患者对甲状腺结节的恐慌。

#### 四、客观评价

##### 1. 成果鉴定评价

该项目获 2018 年江苏省科学技术奖三等奖（已公示）。

江苏省科技计划项目验收证书（BM2012064）。验收意见如下：

(1) 项目承担单位提交的验收资料齐全、数据翔实，符合验收要求。

(2) 项目实施期间，规划用地，明确布局，确定建设方案，成立了独立的内分泌代谢病门诊与病房，建设了国家级中医药重点实验室，采购相

关设备，满足了临床与基础研究的需要，并开展了中医药相关研究，发表了上述三个方向 12 篇高质量 SCI 论文，授权发明专利 3 件，完成了临床与基础研究的成果转化。

(3) 通过项目实施，实现了学科临床业务量的增加，推动了热量限制疗法、分子检测、微波消融等新技术的开展，开展中医药的临床诊疗和研究，推动了院内制剂（治疗甲亢合并白细胞减少的中药组合物，具有治疗肝功能异常功效的中药竹合物组合物，一种含赤芍的中药组合物）和临床专科的发展，服务于患者。另外，通过全院进修、基层帮扶、学术交流等方式实现和推动了新理念、新技术的传播。

(4) 通过项目实施，推动了人才建设与发展，培养了中西医结合人才。

(5) 经专项审计，项目经费按时到位，使用合理。

验收委员会认为该项目完成了合同规定的各项任务和指标，一致同意该项目通过验收。

## 2. 科技查新报告

江苏省科学技术情报研究所查新中心（国家一级科技查新咨询单位）的查新报告：详见附件查新报告。

## 3. 论文收录及引用证明

该项目共发表论文 82 篇，其中 SCI 收录论文 14 篇，中华系列 30 篇，总影响因子 53.08 分。共被引用 158 次，SCI 总引 144 次，其中他引 141 次，SCI 他引 127 次，单篇引用超过 100 次。研究成果被内分泌领域顶级期刊 *Nature Reviews Clinical Oncology*, *Nature Reviews Endocrinology* 等引用。

## 4. 国内外同行学术评价

完成人刘超副院长担任国际甲状腺大会（ITC）学术委员会理事，亚

洲和大洋洲甲状腺学会 (AOTA) 学术委员会主席, 中华医学会内分泌学分会常务委员, 中华医学会内分泌学分会中青年委员会主任委员。陈国芳主任担任美国甲状腺学会会员, 中国医疗保健国际交流促进会甲状腺疾病分会委员, 中国医师协会医学科学普及分会甲状腺疾病科普专业委员会委员, 中国非公立医疗机构协会甲状腺专业委员会委员, 中国中西医结合学会内分泌专业委员会第一届甲状腺疾病专家委员会委员。徐书杭主任担任美国甲状腺学会会员, 中华医学会内分泌学分会青年委员, 中国医疗保健国际交流促进会甲状腺疾病分会委员, 中国医师协会医学科学普及分会甲状腺疾病科普专业委员会委员, 中国非公立医疗机构协会甲状腺专业委员会委员。项目成果获得学术界高度评价。

(1) Nature Reviews Clinical Oncology (2016; 14(1): 11-31. IF 20.693) 针对项目组 “Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents.” 论文所做的评价: 该研究已经证明二甲双胍对肿瘤干细胞、葡萄糖利用率降低的细胞及氧化磷酸化复合物 I 突变的细胞具有特别的细胞毒性。--- Martinez-Outschoorn 教授, 美国托马斯杰斐逊大学。

(2) Nature Reviews Endocrinology (2014; 10(3): 143-156. IF 18.318) 针对项目组 “Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents.” 论文所做的评价: 该研究探索了与细胞毒性疗法联合使用时二甲双胍的抗肿瘤潜力。--- Ida Pernicova 教授, 英国伦敦玛丽王后大学。

(3) Clin Cancer Res (2014; 20(10): 2714-2726. IF 9.619) 针对项目组

“Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents.” 论文所做的评价：该研究首次报道，二甲双胍抑制甲状腺肿瘤干细胞增殖。--- Li L 教授，中国第三军医大学。

(4) *Biochimica et Biophysica Acta-Reviews On Cancer* (2013; 1835(2): 194-210. IF 9.452) 针对项目组“Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents.” 论文所做的评价：该研究显示二甲双胍能增强化疗药物的作用，如阿霉素，因此二甲双胍在常规化疗中可用作潜在的佐剂。--- Korse SE 教授，荷兰鹿特丹 Erasmus 医科大学。

(5) *Endocrine-Related Cancer* (2014, 21 (5): T273-283. IF 5.267) 针对项目组“Oestrogen action on thyroid progenitor cells: relevant for the pathogenesis of thyroid nodules” 论文所做的评价：未分化的甲状腺干细胞及祖细胞相较于分化的甲状腺细胞内高度表达 ER  $\alpha$ ，与甲状腺肿瘤的发生密切相关。--- Michael Derwahl 和 Diana Nicula 教授，柏林大学医学院。

(6) *Journal of Endocrinology* (2013, 219 (3): 205-215. IF 4.706) 针对项目组“Polychlorinated biphenyls affect thyroid function and induce autoimmunity in sprague-dawley rats” 论文所做的评价：PCBs 可导致甲状腺滤泡上皮增生，胶质含量减少，血管化，毛囊周围淋巴细胞浸润等组织病理学的改变。--- R G Ahmed 教授，埃及 Beni-Suef 大学。

(7) *Toxicological Sciences* (2014, 142 (1): 158-166. IF 4.081) 针对项目组“Polychlorinated biphenyls affect thyroid function and induce autoimmunity in sprague-dawley rats” 论文所做的评价：PCBs 与自身免疫

应答有关，但具体免疫程度还与其剂量、性别等因素密切相关。--- Christa E. Osuna 教授，哈佛大学公共卫生学院。

(8) *Frontiers in Endocrinology* (2017, 8: 314. IF 3.675) 针对项目组 “The association between insulin resistance and vascularization of thyroid nodules” 论文所做的评价：胰岛素抵抗可通过促进血管生成和结节内的血管新生来影响甲状腺结节的生长和进展。--- Roberta Malaguarnera 教授，意大利 Catanzaro 大学 Magna Graecia 分校。

## 五、应用情况

1. 研究成果建立了甲状腺干细胞及甲状腺肿瘤干细胞的分离、培养与鉴定体系，被全国多家研究单位学习应用。研究成果阐明了甲状腺结节/甲状腺癌患病的危险因素，明确了在肥胖、高胰岛素血症以及生育期女性人群中筛查甲状腺结节/甲状腺癌的必要性和重要性，并基于干细胞理论提出防治甲状腺结节/甲状腺癌的有效方法，研究成果在全国多家医院推广应用。

2. 参与制定了我国《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》(2012年)，《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(2012年)，并参与以上指南的更新修订。

3. 研究成果多次参加国内外学术会议和推广应用：应邀在美国甲状腺年会 (Annual meeting of American Thyroid Association)、国际甲状腺大会 (International Thyroid Congress) 等具有国际影响力的会议上报告研究成果。项目组成员应邀在世界肿瘤介入大会/中国微波消融大会 (World Conference of Interventional Oncology/China Conference on Microwave Ablation, WICO/CCMA)、第5届亚太肿瘤介入大会 (Asia-Pacific Congress of Interventional Oncology)、第130届斯里兰卡国际医学大会 (International

Medical Congress of the Sri Lanka Medical Association)、第12届亚洲大洋洲甲状腺学会年会(Asian and Oceania Thyroid Association Congress)、韩国甲状腺学会年会(Annual meeting of Korean Thyroid Association)等国际会议上展示研究成果。在国内学术会议上报告60余次。通过参加国际国内学术会议,介绍和推广研究成果和经验,促进了相关领域的科技交流与合作。

4. 通过发表一系列相关的学术论文,积极推广研究成果:该项目在国际、国内核心期刊上发表学术论文82篇,其中SCI论文14篇,代表研究的2篇关键论文发表在专业领域顶级杂志《Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism》(IF 5.789)上。

5. 通过培养人才和举办继续教育学习班,推广研究成果:项目组共培养了博士生7名,硕士研究生28名。通过连续多年举办两项全国性品牌性继续教育学习班——金陵内分泌与代谢病论坛、甲状腺青年精英论坛,积极推动学术成果在临床的应用,提高临床医生对甲状腺结节规范化诊疗的水平。

6. 通过科普宣传和患者教育,推广学术成果:项目组编写科普书籍《甲状腺自我保健上上策》。项目组成员通过《中央电视台》、《江苏电视台》、《健康报》、《扬子晚报》、《金陵晚报》、《现代快报》等媒体以及蚂蚁医生等网络平台,针对甲状腺结节的筛查与防治积极开展科普教育,解除人们对甲状腺结节、甲状腺癌的恐慌,正确认识甲状腺结节、甲状腺癌,显著提高了患者的生活质量。

主要应用单位情况表

应用单位名称	应用技术	应用的起止时间	应用情况
--------	------	---------	------

厦门市中医院	甲状腺结节/甲状腺癌高危人群的筛查、干预 甲状腺干细胞培养技术	2013年—2018年	筛查肥胖、高胰岛素血症、育龄期女性 500例
徐州医科大学第二附属医院	甲状腺结节/甲状腺癌高危人群的筛查、干预	2006年—2018年	筛查肥胖、高胰岛素血症、育龄期女性 1000例
江苏省省级机关医院	甲状腺结节/甲状腺癌高危人群的筛查、干预	2014年—2018年	筛查肥胖、高胰岛素血症、育龄期女性 200例
南京医科大学附属淮安第一医院	甲状腺结节/甲状腺癌高危人群的筛查、干预	2007年—2018年	筛查肥胖、高胰岛素血症、育龄期女性 900例
常州武进中医医院	甲状腺结节/甲状腺癌高危人群的筛查、干预 甲状腺结节细针穿刺技术	2013年—2018年	筛查肥胖、高胰岛素血症、育龄期女性 2000例 开展细针穿刺技术 300例

## 六、主要知识产权和标准规范等目录

知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	专利有效状态
论文	Polychlorinated biphenyls affect thyroid function and induce autoimmunity in Sprague-Dawley rats.		2009; 41(6): 471-474.	2009.06	HormMetab Res. 【2.56】	江苏省人民医院	顾经宇 刘超	其他有效的知识产权
论文	Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents.		2012, 97(4): E510-20.	2012.04	J ClinEndocrinol Metab. 【IF:5.789】	江苏省中医药研究院	陈国芳	其他有效的知识产权

论文	Thyroid function and morphology in overweight and obese children and adolescents in a Chinese population.		2013; 26 (5-6): 489-96.	2013.05	J Pediatr Endocrinol Metab. 【1.086】	江苏省人民医院	陈欢欢 刘超	其他有效的知识产权
论文	Oestrogen action on thyroid progenitor cells: relevant for the pathogenesis of thyroid nodules?		2013, 218 (1): 125-33.	2013.01	J Endocrinol. 【IF:4.012】	江苏省中医药研究院	徐书杭	其他有效的知识产权
论文	The association between insulin resistance and vascularization of thyroid nodules.		2015, 100 (1): 184-92.	2015.01	J Clin Endocrinol Metab. 【IF:5.789】	江苏省中医药研究院	王刘 昆超	其他有效的知识产权
论文	The association of menstrual and reproductive factors with thyroid nodules in Chinese women older than 40 years of age.		2015, 48 (2): 603-14.	2015.02	Endocrine. 【IF:3.179】	江苏省中医药研究院	王刘 昆超	其他有效的知识产权
论文	Synergistic anti-proliferative effect of metformin and sorafenib on growth of anaplastic thyroid cancer cells and their stem cells.		2015, 33 (4): 1994-2000.	2015.04	Oncol Rep. 【IF:2.976】	江苏省中医药研究院	陈国芳	其他有效的知识产权
论文	17β-雌二醇对人甲状腺干细胞增殖影响的研究.		2014, 30 (9): 769-774.	2014.09	中华内分泌代谢杂志.	江苏省中医药研究院	徐书杭	其他有效的知识产权

## 七、主要完成人情况表

姓名	刘超	性别	男	排名	1	国籍	中国
----	----	----	---	----	---	----	----

技术职称	主任医师、教授	最高学历	博士	最高学位	博士
完成单位	江苏省中医药研究院			所在地	江苏
				单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间	2006年1月至2015年12月				
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>作为本项目的重要完成人，参与研究项目的筹备、设计、实施和总结工作。对于本项目的技术创新贡献主要为：1、AITD患者体内存在趋化因子CCL5和CXCL9表达谱的差异，可能反映HT和GD患者不同的免疫反应。2、胰岛素抵抗和高血糖与甲状腺结节内的血流模式、抵抗指数、血管指数有显著的相关性，提示其可能参与甲状腺结节的生长和进展。在该项目中投入工作量占本人总工作量的60%。</p>					

姓名	陈国芳	性别	女	排名	2	国籍	中国
技术职称	副主任医师		最高学历	博士	最高学位	博士	
完成单位	江苏省中医药研究院				所在地	江苏	
					单位性质	事业单位	
参加本项目的起止时间	2009年1月-2015年12月						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>1. 主要负责甲状腺结节的发病机制研究，其中，重点探讨了二甲双胍通过作用于甲状腺肿瘤干细胞发挥抗肿瘤作用。在该项研究中所投入的工作量占本人工作总量的60%，发表论著2篇：Chen G, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012, 97(4):E510-20. 【IF: 5.789】 Chen G, et al. Oncol Rep. 2015, 33(4):1994-2000. 【IF: 2.976】</p> <p>2. 临床检测及干预中，负责对AITD患者的地塞米松局部注射免疫调节治疗，以及该项技术的推广应用；并参与碳酸锂治疗甲亢以及硒制剂治疗AITD的研究课题。在该项研究中所投入的工作量占本人工作总量的30%。</p>							

姓名	徐书杭	性别	男	排名	3	国籍	中国
技术职称	副主任医师		最高学历	博士	最高学位	博士	
完成单位	江苏省中医药研究院				所在地	江苏	

		单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间	2006年1月-2015年12月		
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>参与了对江苏省和南京地区甲状腺疾病的流行病学研究,包括体检、标本采集与处理、数据录入等工作。作为项目的重要完成人,主持了甲状腺干细胞和肿瘤干细胞培养体系的建立,完成和开展雌激素、环境内分泌干扰物对甲状腺干细胞作用课题的设计、实施和论文发表。作为甲状腺新技术项目的骨干,持续开展和推广甲状腺局部免疫调节、酒精消融、细针和粗针活检、热消融等。曾在国际甲状腺大会、韩国甲状腺学会、亚洲大洋洲甲状腺学会、斯里兰卡医学会、亚太肿瘤介入大会上作甲状腺结节流行病学、甲状腺干细胞、结节管理和热消融等专题发言,并在国内和省内外学术会议多次发言或壁报展示。本人在该系列工作中投入的工作量占本人工作总量的60%。</p>			

姓名	王昆	性别	男	排名	4	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	博士		最高学位	博士
完成单位	江苏省中医药研究院					所在地	江苏
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间	2010年1月-2015年12月						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>1. 作为项目助理,参加了中国糖尿病与肿瘤发病流行病学调查江苏分中心,负责流行病学调查的总体规划、外联,和现场指挥、数据统计、文章书写落实等。</p> <p>2. 作为项目的主要完成人,参与母鼠甲减对子代胰岛<math>\beta</math>细胞甲状腺激素受体和胰岛素分泌功能的影响及机制课题的实施和论文撰写。</p> <p>3. 作为项目助理,参加了中国碘与甲状腺疾病的流行病学调查江苏分中心,负责流行病学调查的总体规划、外联,和现场指挥、数据统计、文章书写落实等。</p> <p>4. 研究成果包括:在JCEM、Endocrine杂志上发表甲状腺相关论文两篇(2016年1月1日之前见刊)。本人在该系列工作中投入的工作量占本人工作总量的80%。</p>							

姓名	茅晓东	性别	男	排名	5	国籍	中国
----	-----	----	---	----	---	----	----

技术职称	助理研究员	最高学历	硕士	最高学位	硕士
完成单位	江苏省中医药研究院			所在地	江苏
				单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间	2006年8月-2015年12月				
<p>对本项目技术创造性贡献：  参与课题中流行病学研究的现场工作。参与课题中基础实验的分子生物学技术操作。本人在该系列工作中投入的工作量占本人工作总量的30%。</p>					

姓名	顾经宇	性别	男	排名	6	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	博士	最高学位	博士	
完成单位	江苏省人民医院				所在地	江苏	
					单位性质	事业单位	
参加本项目的起止时间	2008年7月至2012年12月						
<p>对本项目技术创造性贡献：  参与环境内分泌干扰物影响甲状腺形态和功能的研究，主要负责多氯联苯诱导SD大鼠甲状腺自身免疫病研究建模设计、数据分析、论文撰写，相关研究发表在HormMetab Res 2009; 41(6): 471-474。本人在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作总量的30%。</p>							

姓名	陈欢欢	性别	女	排名	7	国籍	中国
技术职称	副主任医师		最高学历	硕士	最高学位	硕士	
完成单位	江苏省人民医院				所在地	江苏	

		单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间	2007年9月-2012年9月		
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>参与开展甲状腺疾病流行特征的调查研究，主要负责流行病学中肥胖对儿童及青少年甲状腺功能和形态的影响，相关研究发表在 <i>J Pediatr Endocrinol Metab.</i> 2013; 26 (5-6): 489-496 【IF: 1.086】，并在中华医学会第八次全国内分泌学学术会议口头发言；以及儿童甲状腺功能和血压关系的研究，相关研究内容发表在 <i>Endocrine.</i> 2012; 41 (1): 122-129 【IF: 3.179】，并在中华医学会第九次全国内分泌学学术会议口头发言。在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作总量的 80%。</p>			

## 八、主要完成单位及创新推广贡献

单位名称	江苏省中医药研究院				
排名	1	法定代表人	王佩娟	所在地	江苏南京
<p>对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：</p> <p>作为第一完成单位是系列研究的基地，也是课题负责人目前唯一的供职单位，为保障项目的顺利开展给予了大力支持。在配套的研究基地、仪器设备、人力物力等方面，提供了坚实的经济基础和政策扶持。免费为所有研究受试者采集病史、检查甲状腺超声、空腹血糖胰岛素等指标，确保了项目正常高效进行。</p> <p>项目基于江苏地区人群流调和细胞分子水平的基础研究，明确了甲状腺结节在女性及糖尿病患者中的高发病率；提出了干细胞理论发病起源假说，并基于此假说，解释了女性及高胰岛素血症患者好发甲状腺结节的机理和分子机制；阐述了经典降糖药二甲双胍对甲状腺干细胞及甲状腺肿瘤干细胞的生长抑制作用。</p> <p>项目完成人多次在国内外学术会议推广交流甲状腺结节的患病风险因素，基于干细胞理论的甲状腺结节发生、发展的理论基础及干预措施。于多家医院推广在肥胖、高胰岛素血症以及育龄期女性人群中筛查甲状腺结节/甲状腺癌，推广甲状腺细针/粗针穿刺技术联合基因突变检测评价甲状腺结节良恶性等。自 2006 年始本项目中多项实验及临床技术开始在国内多家医院推广和应用。以第一完成单位获得 2018 年江苏省科学技术奖三等奖。</p>					

单位名称	江苏省人民医院				
排 名	2	法定代表人	唐金海	所在地	江苏南京
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:					
<p>作为第二完成单位，为该团队申请科研项目、完成研究提供了充足的人力、物力、财力以及时间的支持，坚实保障了项目的顺利实施。在江苏省各地区人群流行病学调查中，积极开展甲状腺疾病流行特征的调查研究，主要负责流行病学中肥胖对儿童及青少年甲状腺功能形态的影响。基础研究中，依托江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）雄厚的科学研究平台，主要负责环境内分泌干扰物影响甲状腺形态和功能的研究，发现具有拟雌激素作用的环境内分泌干扰物会促进大鼠甲状腺滤泡上皮增生，参与甲状腺形态异常（结节）的发生。</p> <p>项目完成人多次在国内学术会议推广交流研究结果，在临床工作中推广在肥胖、高胰岛素血症、育龄期女性人群中筛查甲状腺结节/甲状腺癌，规范甲状腺结节诊治，应用二甲双胍干预符合适应证的甲状腺结节患者。以第二完成单位获得 2018 年江苏省科学技术奖三等奖。</p>					

## 九、完成人合作关系说明

作为该项目的第一完成人，刘超主要负责该研究项目的筹备、设计、实施和总结工作。

陈国芳在本项目中主要负责甲状腺结节的发病机制研究，其中，重点探讨了二甲双胍通过作用于甲状腺肿瘤干细胞发挥抗肿瘤作用。

徐书杭负责对江苏省和南京地区甲状腺疾病的流行病学研究，包括体检、标本采集与处理、数据录入等工作；并负责环境内分泌干扰物对甲状腺干细胞的影响相关研究。

王昆作为项目助理，参加了中国糖尿病与肿瘤发病流行病学调查江苏

分中心，以及中国碘与甲状腺疾病的流行病学调查江苏分中心，负责流行病学调查的总体规划、外联，和现场指挥、数据统计、文章书写落实等。

茅晓东参与徐书杭和王昆进行课题中流行病学研究的现场工作；同时参与陈国芳和王昆完成课题中基础实验的分子生物学技术操作。

顾经宇和刘超合作，研究环境内分泌干扰物影响甲状腺形态和功能，主要负责多氯联苯诱导 SD 大鼠甲状腺疾病研究建模设计、数据分析、论文撰写。

陈欢欢和刘超合作，开展甲状腺疾病流行特征的调查研究，主要负责流行病学中肥胖对儿童及青少年甲状腺功能和形态的影响。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者	合作时间	合作成果	证明材料	备注
1	课题合作 论文合著	顾经宇 刘超	2008年7月 -2012年12月	Polychlorinated biphenyls affect thyroid function and induce autoimmunity in sprague-dawley rats. /HormMetab Res.	代表性论文7	刘超 通讯 作者
2	课题合作 论文合著	陈欢欢 刘超	2007年9月 -2012年9月	Thyroid function and morphology in overweight and obese children and adolescents in a Chinese population. /J PediatrEndocrinolMetab.	代表性论文5	刘超 通讯 作者

## 项目十

### 一、项目名称

葱白提取物降脂活性及在脂质代谢异常相关疾病中的应用

### 二、提各单位意见

脂质代谢异常相关疾病是危害人群健康的重大疾病。本项目通过通阳中药葱白提取物对缺血心肌微循环及能量代谢影响的生物学基础研究项目以及后续研究,在通阳中药防治脂质代谢异常疾病方面取得了原创性的成果,全面研究了“辛温通阳”中药葱白提取物的药效、作用机制以及临床观察并明确了其防治上述疾病的效果。

该项目先后发表相关论文29篇,获得授权专利3项,获得湖北省医疗机构制剂批件1项,获得湖北省科技进步二等奖1项。

基于该项目研究结果开发了湖北省医疗机构制剂“博心通软胶囊”,临床疗效确切,有效减轻患者负担。为临床治疗提供新的中医药防治思路和方法及用药选择。推动了中医药防治脂质代谢异常相关疾病的实践,培养了高层次的创新人才,带动了学科建设和科研基地建设的发展。该项目成果具有很强的现实意义与推广应用价值。

提名该项目为国家科学技术进步奖二等奖。

### 三、项目简介

#### (一)项目所属科学技术领域:人口与健康

脂质代谢异常是心血管和肝脏等疾病的重要诱发因素,临床用调脂西药有诸多不良反应且费用昂贵,中医药在此方面有疗效好副作用小的特点,不同于祛痰化瘀的治法,本项目另辟“通阳”之径,以辛温通阳中药葱白提取物防治血脂异常相关疾病,为此类疾病防治提供新思路 and 用药新选择。

葱白提取物安全无毒,可以长期服用,具有明显的脂质代谢调节作用,所开发的博心通软胶囊具有辛温通阳,宣痹通脉作用,作为医疗机构制剂在临床使用,药效显著,治疗成本小,产生了良好的经济和社会效益。

主要内容如下:

#### 1.葱白原料、提取工艺及提取物的质量控制

2. 葱白提取物调节血脂水平和对脂质代谢异常相关疾病的影响,包括对脂肪肝、动脉粥样硬化和心肌缺血的影响及作用机制。

3. 基于葱白提取物的湖北省医疗机构制剂“博心通软胶囊”开发。包括制剂工艺、质量控制和临床观察。

## (二) 项目特点:

1. 基于中医“通阳”理论指导下葱白“通上下阳气”特点,用葱白提取物治疗属于“胸痹”范畴的脂质代谢异常相关疾病如心肌缺血、动脉粥样硬化、高脂血症、脂肪肝。

2. 该项目选取药食同源中药葱白,毒副作用小,现有研究未发现明显的毒副作用;药效显著,治疗成本小,临床效果好。

3. 基于本项目研究成果开发的“博心通软胶囊”,获得湖北省医疗机构制剂批文,在临床应用中对脂质代谢异常相关疾病治疗效果显著。

## (三) 应用推广情况:

### 1. 理论推广

确立了葱白提取物“通阳”作用以及对脂质代谢异常相关疾病的作用与机制;获授权专利 3 项;发表论文 29 篇,其中 SCI 论文 2 篇。

### 2. 临床应用推广

基于本项目开发的“博心通软胶囊”于 2009 年获得医疗机构制剂批件(再注册文号 Z20111957)并在临床应用。

该成果在武汉市中西医结合医院、十堰市太和医院、国药东风总医院,十堰市人民医院等多家医院投入应用,临床疗效显著,减轻了患者经济负担,取得了良好的社会和经济效益。

## 四、客观评价

### 1. 取得医疗机构制剂批件

基于该项目的研究成果，与 2009 年已申报获得湖北省医疗机构制剂批件（鄂制剂 Z20093124），该制剂批件于 2014 年 11 月 1 日通过了制剂再注册。该制剂品种已在武汉市中西医结合医院（武汉市第一医院）临床广泛应用。

制剂名称：博心通软胶囊

批准文号为：鄂制剂 Z20111957

批件号：201401889

## 2. 科技奖励

该项目获得 2017 年湖北省科技进步二等奖。

## 3. 获得授权专利

该项目相关成果申请并获得授权专利 3 项

（1）葱白中极性有效提取物及提取方法，授权号 CN101095811B，授权时间 2010.5.12，证书编号 614939

（2）葱白脂溶性有效提取物及提取方法，授权号 CN101095813B，授权时间 2010.5.12，证书编号 614940

（3）从葱白中提取葱酶的方法，授权号 CN102321592B，授权时间 2013.7.3，证书编号 1229425

## 4. 成果登记

该项目部分研究成果已取得了湖北省科技登记成果，具体信息如下：

成果名：葱白脂溶性、中极性有效物质以及葱酶提取方法

成果登记号：EK2017E120027000493

研究课题名称:葱白提取物降脂活性及在脂质代谢相关疾病中的应用

## 五、论文发表

该项目发表 SCI 及核心期刊论文 29 篇。

## 五、应用情况

### 1. 理论推广

中医药防治冠心病、高脂血症、动脉粥样硬化等疾病主要着眼于祛痰、化痰。该项目在继承历代医家运用通阳法治疗临床经验的基础上,另辟“通阳”之径,用辛温通阳中药防治血脂异常相关疾病,为中医药防治以上疾病提供新的思路和方法,为临床用药提供更多的选择。

该项目申请并获得授权专利 3 项。

该项目发表 SCI 及核心期刊论文 29 篇。

### 2. 临床应用推广

该项目研究结果开发的博心通软胶囊获得湖北省医疗机构制剂文号(鄂制剂 Z20111957),已在我院临床使用并获得良好的经济和社会效益。

该项目成果在武汉市中西医结合医院、太和医院、国药东风总医院和十堰市第一人民医院等多家医院投入应用。在高脂血症、动脉粥样硬化和心肌缺血等脂质代谢相关疾病种临床疗效显著,减少了其他药物的使用剂量、降低了药物副作用、减轻了患者经济负担,取得了良好的社会和经济效益。

### 3. 发展前景

血脂代谢异常是缺血性心血管病、脂肪肝等疾病的重要因素,为影响人群健康的重要公共卫生问题,多数相关疾病治疗需长期服用西药,不但

经济负担重，期间副作用发生几率也较高，如他汀类药物普遍存在的横纹肌溶解等副作用。我国药用植物资源丰富，并且在几千年的医疗实践中更是形成了完善理论体系，具有辨证施治和整体调节的特点，在特定疾病的治疗过程中疗效确切、毒副作用小、患者经济压力较小，因此在未来的开发应用中具有广阔的前景。本项目的进一步研究对血脂代谢异常疾病的治疗和药物开发具有重要意义。

主要应用单位情况表

应用单位名称	应用技术	应用的起止时间	应用情况
十堰市太和医院	葱白提取物对高血脂、心绞痛和动脉粥样硬化患者的辅助治疗	2013年1月-2015年12月	社会和经济效益良好
国药东风总医院	葱白提取物用于辅助治疗高血脂、心绞痛和动脉粥样硬化患者	2013年1月-2015年12月	社会和经济效益良好
黄冈市中心医院	葱白提取物在高血脂病人治疗中的应用	2013年1月-2015年12月	社会和经济效益良好
荆门市第一人民医院	葱白提取物在高血脂及动脉粥样硬化相关疾病中的临床应用	2013年1月-2015年12月	社会和经济效益良好
襄阳市中心医院	葱白提取物在高血脂及动脉粥样硬化相关疾病中的临床应用	2013年1月-2015年12月	社会和经济效益良好
武汉市第三医院	葱白提取物在高血脂病人治疗中的应用	2013年1月-2015年12月	社会和经济效益良好
十堰市人民医院	葱白提取物用于辅助治疗高血脂和动脉粥样硬化患者	2013年1月-2015年12月	社会和经济效益良好
襄阳市中医医院	葱白提取物用于动脉粥样硬化和心肌缺血患者的治疗	2013年1月-2015年12月	社会和经济效益良好
武汉市中西医结合医院	葱白提取物降脂活性及在脂质代谢相关疾病中的临床应用	2013年1月-2015年12月	社会和经济效益良好

## 六、主要知识产权和标准规范等目录

知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	专利有效状态
--------	----------	--------	-----	------	------	-----	-----	--------

发明专利	葱白脂溶性有效提取物及提取方法	中国	CN101095811 BCN101095813B	2010.5.12	614939614940	张介眉	张耕	有效
发明专利	葱白中极性有效提取物及提取方法	中国	CN101095811B	2010.5.12	614939	张介眉	张耕	有效
发明专利	从葱白中提取葱酶的方法	中国	CN102321592B	2013.7.3	1229425	张介眉	张耕 程璐 胡松	有效

## 七、主要完成人情况表

姓名	张耕	性别	男	排名	1	国籍	中国
技术职称	主任药师		最高学历	本科		最高学位	硕士
完成单位	武汉市中西医结合医院（武汉市第一医院）					所在地	湖北武汉
						单位性质	医疗机构
参加本项目的起止时间		2006年1月1日至2013年12月31日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>本项目总负责人，总体设计和指导者，占总贡献80%。从项目选题，实验方案拟定、实验过程指导和实验结果分析等工作。具体贡献包括：（1）葱白提取方式的确定，综合分析多种提取方式后选定二氧化碳超临界提取解决了在低温下提取葱白有效部位的关键技术；（2）葱白提取物降脂、抗动脉粥样硬化、心肌缺血、冠心病等动物实验方案的确定；（3）医疗机构制剂“博心通软胶囊”研究方案设计与指导。</p>							

姓名	王富乾	性别	男	排名	2	国籍	中国
技术职称	主管药师		最高学历	研究生		最高学位	硕士
完成单位	武汉市中西医结合医院（武汉市第一医院）					所在地	湖北武汉
						单位性质	医疗机构

参加本项目的起止时间	2009年9月1日至2013年12月31日						
对本项目技术创造性贡献： 主要完成人，在本课题研究中，负责部分实验方案的拟定和具体实验的实施工作。参加该成果所用时间占日常的比例达65%以上。具体贡献包括：（1）医疗机构制剂“博心通软胶囊”文号申报资料及再注册申报；（2）葱白二氧化碳超临界提取物化学成分分离鉴定；（3）参与完成葱白提取物心肌缺血，动脉粥样硬化和脂肪肝部分活性评价。（4）实验结果分析和资料整理。（5）负责部分实验方案设计。							

姓名	徐宏峰	性别	男	排名	3	国籍	中国
技术职称	副主任药师		最高学历	研究生		最高学位	硕士
完成单位	武汉市中西医结合医院（武汉市第一医院）					所在地	湖北武汉
						单位性质	医疗机构

参加本项目的起止时间	2006年1月1日至2013年12月31日						
对本项目技术创造性贡献： 主要完成人，参加该成果所用时间占日常的比例达到60%以上。具体贡献包括：（1）葱白样本采集及分析，干燥粉碎以及二氧化碳超临界提取；（2）葱白二氧化碳超临界提取工艺；（3）参与完成葱白提取物对脂肪变性HpG-2肝细胞影响的部分实验。							

姓名	胡松	性别	男	排名	4	国籍	中国
技术职称	主任药师		最高学历	本科		最高学位	硕士
完成单位	武汉市中西医结合医院（武汉市第一医院）					所在地	湖北武汉
						单位性质	医疗机构

参加本项目的起止时间	2006年1月1日至2010年6月11日						
对本项目技术创造性贡献： 参加该成果所用时间占日常的比例达到50%以上。具体贡献包括：（1）葱白提取物对非酒精性脂肪肝以及心肌缺血影响的临床观察；（2）参与葱白超临界萃取工艺优化；（3）参与完成葱白提取物抗动脉粥样硬化活性细胞实验。							

姓名	程璐	性别	中国	排名	5	国籍	中国
----	----	----	----	----	---	----	----

技术职称	主管药师	最高学历	本科	最高学位	硕士
完成单位	武汉市中西医结合医院（武汉市第一医院）			所在地	湖北武汉
				单位性质	医疗机构
参加本项目的起止时间		2007年1月1日至2012年12月31日			
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>参加该成果所用时间占日常的比例达到45%以上。具体贡献为：（1）参与完成葱白提取物对动脉粥样硬化的药效及作用机制、脂肪肝的部分实验研究；（2）博心通软胶囊质量标准研究。</p>					

姓名	郝建军	性别	男	排名	6	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	武汉市中西医结合医院（武汉市第一医院）				所在地	湖北武汉	
					单位性质	医疗机构	
参加本项目的起止时间		2007年8月1日至2012年12月31日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>参加该成果所用时间占日常的比例达到30%以上。具体贡献为：（1）参与完成葱白提取物对小鼠心肌缺血的作用及机制的部分实验研究；（2）参与课题部分资料的收集。</p>							

姓名	张介眉	性别	男	排名	7	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	本科		最高学位	学士
完成单位	武汉市中西医结合医院（武汉市第一医院）				所在地	湖北武汉	
					单位性质	医疗机构	
参加本项目的起止时间		2006年1月1日至2010年12月31日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>参加该成果所用时间占日常的比例达到30%以上。具体贡献为：（1）首次提出用通阳中药葱白防治冠心病的研究思路；（2）参与本课题设计及指导。</p>							

姓名	易以木	性别	男	排名	8	国籍	中国
技术职称	教授		最高学历	本科		最高学位	学士
完成单位	华中科技大学					所在地	湖北武汉
						单位性质	事业单位
参加本项目的起止时间		2006年2月1日至2010年9月30日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>参加该成果所用时间占日常的比例达到30%以上。具体贡献为：（1）葱白提取物质量控制及博心通软胶囊制剂工艺、质量标准研究；（2）部分实验设计和指导。</p>							

姓名	马威	性别	男	排名	9	国籍	中国
技术职称	副主任技师		最高学历	本科		最高学位	硕士
完成单位	武汉市中西医结合医院（武汉市第一医院）					所在地	湖北武汉
						单位性质	医疗机构
参加本项目的起止时间		2008年5月12日至2009年7月20日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>参加该成果所用时间占日常的比例达到20%以上。具体贡献为：（1）参与葱白提取物对动脉粥样硬化，心肌缺血以及脂肪肝药效学部分动物实验；（2）动物实验过程指导。</p>							

## 八、主要完成单位及创新推广贡献

单位名称	武汉市中西医结合医院（武汉市第一医院）						
排名	1	法定代表人	魏力	所在地	湖北武汉		
<p>对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：</p> <p>对该项目给予经费、仪器设备、实验场所、工作环境等支持。组织完成了以下内容：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1、支持并管理该项目的实施。</li> <li>2、组织协调，保证该项目的研究进展。</li> <li>3、提供科研基金，组织有关技术人员开展课题研究。</li> </ol>							

单位名称	华中科技大学				
排 名	2	法定代表人	李元元	所 在 地	湖北武汉
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>华中科技大学同济药学院作为该项目的合作完成单位，在此项目中，利用其实验设备和工作环境，协助武汉市中西医结合医院完成了博心通软胶囊原料药（葱白提取物）研究及制剂质量研究内容。</p>					

## 九、完成人合作关系说明

本项目从 2006 年 1 月 1 日启动以来，第一完成人张耕与武汉市中西医结合医院（武汉市第一医院）王富乾（第 2 完成人），徐宏峰（第 3 完成人），胡松（第 4 完成人），程璐（第 5 完成人），郝建军（第 6 完成人），张介眉（第 7 完成人），马威（第 10 完成人）以及华中科技大学同济药学院教授易以木（第 8 完成人），从 2006 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日承担共同完成了“葱白提取物降脂活性及在脂质代谢异常相关疾病中的应用”项目。取得了相应的研究成果，见附件 1、2 和附件 5。其中易以木教授在 2006.2.1-2010.9.30 期间协助完成了项目中葱白提取物质量及制剂的实验研究，确定了提取和制剂工艺以及质量控制方法。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者	合作时间	合作成果	证明材料	备注
1	共同承担课题，合作成果申报并医疗机构制剂批件	王 富 乾 /2	2009.9.1 至 2013.12.31	获得湖北省医疗机构制剂批件		

2	共同承担课题，合作成果共同发表论文	徐宏峰 /3	2008.10.1 至2012.12.31	合作发表论文 2篇		
3	共同承担课题，合作成果共同申请专利	胡松 /4	2006.1.1 至 2010.6.1	合作申请专利 1项		
4	共同承担课题，合作成果共同申请专利，发表文章	程璐 /5	2008.9.1 至 2012.12.31	合作发表论文 2篇、申请专利1项		
5	共同承担课题，合作成果共同发表论文	郝建军 /6	2007.8.1 至 2011.12.31	合作发表论文 7篇		
6	共同承担课题，合作成果共同申请专利，发表论文	张介眉 /7	2006.1.1 至 2010.12.31	合作发表论文 11篇、申请专利3项		
7	横向课题（付费技术服务）	易以木 /8	2006.2.1 至 2010.9.30	合作发表论文 1篇		
8	共同承担课题，合作成果共同发表论文	马威 /10	2008.9.1 至 2012.12.31	合作发表论文 1篇		

## 项目十一

### 一、项目名称

“保头”治疗股骨头坏死的策略研究与创新方法的应用

### 二、提名单位意见

由黑龙江中医药大学附属第二医院主持的《“保头”治疗股骨头坏死的策略研究与创新方法的应用》项目，是在多项课题的基础上对股骨头坏死中医“保头”治疗探索与总结。该成果是基于对传统理论对股骨头坏死的认识，结合现代中医研究成果，根据股骨头坏死局部发病的特点，整体辩证与微观辩证相结合，对股骨头坏死中医病机进行了研究，并围绕运用中药注射剂关节内腔灌注治疗本病的生物学基础、临床疗效、疗效机制、

相关药学等科学问题开展系统研究。包括：

1. 实验研究：利用动物实验，系统探索疾病、证型、病机改变和治疗机制。明确了中药注射剂股骨头灌注促进股骨头坏死血管再生作用、新骨再生及调节细胞凋亡的作用靶点。探讨了“补肾活血法”与“活血化瘀法”对股骨头坏死的作用机制。

2. 临床研究：课题系统规范评价中药注射剂关节内腔灌注治疗股骨头坏死的临床疗效，患者在减轻或消除疼痛、改善或恢复髋关节功能、影像学等方面取得了显著的临床效果，且无不良反应，这种“保头”治疗的方式靶向性更强，且丰富了中医治疗股骨头坏死的方法，发展和增加了中医外治方法与手段。

3. 药学研究：课题从活骨注射液（灌注液）生产工艺、质量标准研究、辅料来源及质量标准、直接接触制剂的包装材料、抗炎作用研究、急性毒性试验、长期毒性试验等方面进行了研究。通过研究，期望能够提供一个具有自主知识产权，疗效显著，毒副作用低的创新药物。

提名该项目为国家科学技术进步奖二等奖。

### 三、项目简介

该成果是由4项课题成果组成，科学技术领域属为生物技术领域，所属国民经济行业为卫生领域。

1. 研究策略：针对股骨头坏死局部发病的特点，提出以“保形态与保功能”为目的“保头”治疗，在整体观、局部观和微观的认识下明确股骨头坏死局部的基本病机，采用中药注射剂局部髋关节腔内注射即股骨头灌注的新方法治疗股骨头坏死。

#### 2. 实验研究

2.1 动物实验：对活骨注射液与冠心宁注射液对股骨头坏死的骨内压，

血流变，影像学、电镜及 VEGF、IGF-1、FGF-b、OPG、RANKL、OPG/RANKL、bc1-2、bax、bc1-2/bax、Caspase 等细胞因子表达的影响。明确中药注射液股骨头灌注对股骨头坏死的修复机制，探讨“补肾活血法”与“活血化瘀法”在不同阶段修复的作用。

2.2 临床研究：先期观察活骨注射液股骨头灌注治疗的疗效。后期应用冠心宁注射液股骨头灌注等中药注射剂对各期股骨头坏死的疗效进行了临床研究。

2.3 药学研究：为了进一步提供股骨头灌注疗法的临床载体，对活骨注射液(灌注液)生产工艺、质量标准、抗炎作用、急性毒性试验、长期毒性试验等方面进行了研究。授权相关专利两项。

3. 成果特点：3.1 中医理论与现代医学相结合，进一步认识了股骨头坏死的微观病机学说；3.2 运用股骨头灌注治疗的靶向给药手段治疗股骨头坏死，延伸了中医外治理论的内涵，丰富了中医外治方法；3.3 明确了各种细胞因子在股骨头坏死修复中的作用与相互关系及药物的作用靶点，发现了新的骨重塑机制。3.4 对中药注射剂股骨头灌注治疗的疗效进行了研究；3.5 对治疗股骨头坏死中药注射液进行了新药临床前研究，填补了局部注射治疗股骨头坏死中药制剂的空白。

#### 4. 应用推广情况

1996-2004 年黑龙江中医药大学附属第一医院、附属第二医院应用活骨注射液治疗股骨头坏死 440 余例，2004-2014 年应用冠心宁注射液股骨头灌注治疗股骨头坏死 2621 例，近三年(2015-2017)治疗该类患者 3597 例，黑龙江中医药大学附属第一医院、附属第二医院和南昌医科大学附属第四医院都应用了中药注射剂局部髌关节腔内注射治疗股骨头坏死。我们先后推广临床应用治疗膝、踝关节坏死，骨不连、骨不愈合、股骨颈骨折

术后骨坏死预防等方面治疗，疗效显著。

#### **四、客观评价**

##### **1 成果评价证明（见其他附件 1、2、3）**

1.1 国家自然科学基金面上项目，依据“活血/补肾法”运用中药关节腔灌注对股骨头缺血性坏死修复机制的研究，成果登记号：9232017J0086

1.2 哈尔滨市科技创新人才项目：活骨注射液关节腔内注射对兔进展期股骨头坏死血管再生机制的研究，成果登记号：9232015J0318

1.3 黑龙江省科技公关项目：活骨注射液治疗气滞血瘀型股骨头缺血性坏死的临床与实验研究，成果登记号：9232011Y0320

##### **2 主要成果简介：**

2.1 对活骨注射液与冠心宁注射液股骨头灌注治疗股骨头坏死的机制进行了研究，实验表明补肾活血法较活血化瘀法对股骨头坏死血管再生、骨修复及新骨形成有一定的优势，有可能在股骨头坏死修复过程中存在霰弹效应，补肾活血法作用靶点更多。中药注射液髋关节灌注，更有利于药物到达病变部位直接发挥药物的治疗作用，定期髋关节腔内注射，有利于药物长时间发挥作用，符合缺血性股骨头坏死病程特点，相对口服用药，中药注射剂髋关节腔灌注治疗更具有高效、直接的作用。

2.2 活骨注射液髋关节腔内注射治疗股骨头坏死，患者在减轻或消除疼痛、改善或恢复髋关节功能方面取得了显著的临床效果。总有效率 94.76%，影像学显示：坏死征象消失或股骨头囊变区骨密度增加，坏死区变小或消失，明显优于对照组。尤其对创伤引起的股骨头坏死疗效更加理想。活骨注射液髋关节腔内注射是一种有效的药物及新的治疗方法。它能有效改善髋关节血运、增加股骨头血供，促进坏死区新骨生长。

##### **3 知识产权（见必要附件 1.1，1.2）**

2.1 一种由丹参、川芎、骨碎补制成的治疗股骨头坏死的药物，中国，  
专利号：ZL201611264513.9

2.2 一种治疗股骨头坏死的活骨注射液及制备方法与检测方法，中国，  
专利号：ZL201611264514.3

#### **4 论文：（见必要附件 1.3）**

出版论著 1 部、发表相关论文 25 篇，SCI 收录 1 篇。其中动物实验论文 8 篇、硕士毕业论文 1 篇、博士毕业论文 1 篇，对中药注射液股骨头灌注治疗股骨头坏死的作用机制进行了阐述；临床疗效观察论文 9 篇、会议论文 1 篇、硕士毕业论文 4 篇，对中药注射液（丹参注射液、冠心宁注射液、活骨注射液）股骨头灌注治疗股骨头坏死、股骨颈骨折的疗效进行了研究。

#### **5 获奖证书（见其他附件 6）**

4.1 哈尔滨市科技创新人才项目：活骨注射液关节腔内注射对兔进展期股骨头坏死血管再生机制的研究，编号：2011RFXYS070，2016 年黑龙江省科技进步一等奖。

4.2 黑龙江省科技公关项目：活骨注射液治疗气滞血瘀型股骨头缺血性坏死的临床与实验研究，编号：G96C19-9-0，2012 年黑龙江省科技进步二等奖。

#### **6 鉴定证书（见其他附件 4）**

黑龙江省科技公关项目：活骨注射液治疗气滞血瘀型股骨头缺血性坏死的临床与实验研究，课题切中实际，有很大的理论与现实意义，填补了局部用药治疗股骨头坏死国内的空白，具有很高的学术价值与创新性，发展和充实了中医药治疗股骨头坏死的理论与方法，研究已达到了国内领先水平。

## 五、应用情况

中药注射液股骨头灌注疗法自 1996 年开始至今应用于临床治疗股骨头坏死。1996-2004 年在黑龙江中医药大学附属一院、二院门诊、病房临床应用活骨注射液治疗股骨头坏死 440 余例。结果表明：活骨注射液对Ⅲ期前（Ficat 分期）股骨头坏死患者能有效防止股骨头塌陷，有较高的治愈率；活骨注射液对Ⅲ期后股骨头坏死患者能明显改善症状，阻止疾病进一步发展。

2004-2014 年应用冠心宁注射液股骨头灌注治疗股骨头坏死 2621 例，近三年（2015-2017）应用冠心宁注射液股骨头灌注治疗股骨头坏死治疗该类患者 3597 例，并推广治疗膝、踝关节坏死，骨不连、骨不愈合、股骨颈骨折术后骨坏死，股骨颈骨折术后骨坏死预防，股骨头坏死“保头”术后促进骨再生的治疗。

主要应用单位情况表

应用单位名称	应用技术	应用的起止时间	应用情况
黑龙江中医药大学附属第二医院	活骨注射液、冠心宁注射液股骨头灌注治疗股骨头坏死	1996 年-至今	
黑龙江中医药大学附属第一医院	活骨注射液股骨头灌注治疗股骨头坏死	1996 年-至今	
南昌医科大学附属第四医院	灌注治疗股骨头坏死	2007 年-至今	

## 六、主要知识产权和标准规范等目录

知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	专利有效状态
--------	----------	--------	-----	------	------	-----	-----	--------

发明	一种由丹参、川芎、骨碎补制成的治疗股骨头坏死的药物	中国	CN 1067279 34 B	2017. 11. 7	ZL201611 264513.9	张晓峰	张晓峰	有效
发明	一种治疗股骨头坏死的活骨注射液及制备方法与检测方法	中国	CN 1067279 35 B	2017. 11. 7	ZL201611 264514.3	徐西林	徐西林	有效
论文	Study of Guanxinning Injection on Regulatory Mechanism of Bcl-2 and Bax by Liquid Nitrogen Freezing-Mediated Femoral Head Necrosis			2017. 5	Evid Based Complem ent Alternat Med.	Xiaofeng Zhang, XilinXu		
论文	活骨注射液治疗股骨头坏死的扫描电镜观察			2017. 2	中国中医 骨伤科杂 志	徐西林 胡海 张晓峰 王政春 吕航 张杰 李小冬		
论文	冠心宁注射液对股骨头缺血性坏死兔骨组织 VEGF 表达影响的实验研究			2016. 1	中国中医 药科技	徐西林 张文进 张晓峰 吕航 赵永兰 王政春 王春龙 吴兴杰 张杰		
论文	活骨注射液髋关节腔灌注对兔股骨头坏死模型血管内皮生长因子表达的动态影响			2015. 8	中医正骨	徐西林 赵永兰 张晓峰 王智 韩雪松 吕航		

论文	活骨注射液治疗 I 期股骨头缺血性坏死 58 例临床观察			2009.1	中医药信息	杨 珺 张晓峰 徐西林		
著作	股骨头坏死问答			2002.3	黑龙江科技出版社出版	张晓峰 张 杰 吴兴杰		

## 七、主要完成人情况表

姓 名	徐西林	性别	男	排 名	1	国 籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	研究生		最高学位	硕士
完成单位	黑龙江中医药大学					所 在 地	哈尔滨
						单位性质	事业
参加本项目的起止时间		2002 年 9 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>1、系统地对中药股骨头灌注治疗股骨头坏死进行了评价，为临床疗效的研究提供客观指标，保证高质量的临床研究。</p> <p>2、实验发现：股骨头坏死病程中存在自我修复的应激反应（3 周时有代偿性增高），但股骨头局部 VEGF， IGF-1 的表达总体趋势明显降低，FGF-b 未参与股骨头坏死过程中的自我修复反应，对股骨头坏死自然修复过程进行评价。</p> <p>3、项目运行管理，保证高质量实验研究顺利进行。</p>							

姓 名	张晓峰	性别	男	排 名	2	国 籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	研究生		最高学位	硕士
完成单位	黑龙江中医药大学					所 在 地	哈尔滨
						单位性质	事业
参加本项目的起止时间		1996 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日					

对本项目技术创造性贡献：  
 我们在整体辨证的基础上，结合现代医学的理化手段，对股骨头坏死局部、微观辩证进行了研究。提出“活血化瘀法与补肾壮骨法”应是局部股骨头坏死治疗的基本原则。研制而成具有“补肾活血”作用的中药复方水针制剂。  
 首次运用中药髋关节腔灌注的给药手段治疗股骨头坏死，丰富了中医治疗股骨头坏死的方法，发展和增加了中医外治方法与手段  
 项目设计、运行管理，保证高质量的临床与实验研究

姓名	张杰	性别	女	排名	3	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	研究生		最高学位	博士
完成单位	黑龙江中医药大学					所在地	哈尔滨
						单位性质	事业
参加本项目的起止时间		1996年1月1日至2015年12月31日					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>1、系统地对中药股骨头灌注治疗股骨头坏死进行了评价，为临床疗效的研究提供客观指标，保证高质量的临床研究。</p> <p>2、血管再生实验发现：补肾活血法较活血化瘀法对股骨头坏死血管再生有明显优势，有可能在股骨头坏死修复过程中存在霰弹效应，补肾活血法作用靶点更多。</p>							

姓名	杨福彪	性别	女	排名	4	国籍	中国
技术职称	副主任医师		最高学历	本科		最高学位	硕士
完成单位	黑龙江中医药大学					所在地	哈尔滨
						单位性质	事业
参加本项目的起止时间		2001年1月1日至2015年12月31日					

对本项目技术创造性贡献:

1、系统地对中药股骨头灌注治疗股骨头坏死进行了评价,为临床疗效的研究提供客观指标,保证高质量的临床研究。

2、骨再生实验研究:提出活骨注射液能够上调兔坏死股骨头的 OPG 表达,同样上调 RANKL 表达,稳定并升高 OPG/RANKL 比值,有利于促进坏死骨的吸收,改善了骨代谢,使骨代谢恢复一个动态平衡,促进了骨修复及新骨形成。OPG/RANKL 比值可能是活骨注射液的药物作用靶点之一。

姓名	于雪峰	性别	男	排名	5	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	黑龙江中医药大学					所在地	哈尔滨
						单位性质	事业
参加本项目的起止时间		1996年1月1日至2006年12月31日					
对本项目技术创造性贡献: 课题相关设计,完善思路,临床观察与数据分析。							

姓名	姜益常	性别	男	排名	6	国籍	中国
技术职称	主任医师		最高学历	研究生	最高学位	硕士	
完成单位	黑龙江中医药大学					所在地	哈尔滨
						单位性质	事业
参加本项目的起止时间		2006年9月1日至2015年12月31日					
对本项目技术创造性贡献: 项目主要参与人员,临床观察与数据分析。							

姓名	吴兴杰	性别	男	排名	7	国籍	中国
----	-----	----	---	----	---	----	----

技术职称	主任医师		最高学历	本科		最高学位	硕士
完成单位	黑龙江中医药大学					所在地	哈尔滨
						单位性质	事业
参加本项目的起止时间		1996年1月1日至2015年12月31日					
<p>对本项目技术创造性贡献： 系统地对中药股骨头灌注治疗股骨头坏死进行了评价，为临床疗效的研究提供客观指标，保证高质量的临床研究。</p>							
姓名	胡海	性别	男	排名	8	国籍	中国
技术职称	主治医师		最高学历	研究生		最高学位	硕士
完成单位	黑龙江中医药大学					所在地	哈尔滨
						单位性质	事业
参加本项目的起止时间		2008年1月1日至2015年12月31日					
<p>对本项目技术创造性贡献： 凋亡实验研究：活骨注射液和冠心宁注射液可能都具有以下作用：通过上调兔坏死股骨头的 bcl-2 表达，下调 bax 及 Caspase-3 表达，从而调控坏死股骨头局部细胞的凋亡，使骨细胞存活时间延长，并能抑制破骨细胞的活性及功能，促进骨的修复和再生。并且在抑制细胞凋亡上可能活骨注射液作用要更强些。</p>							

姓名	吕航	性别	男	排名	9	国籍	中国
技术职称	住院医师		最高学历	研究生		最高学位	硕士
完成单位	黑龙江中医药大学					所在地	哈尔滨
						单位性质	事业

参加本项目的起止时间	2012年9月1日至2015年12月31日
对本项目技术创造性贡献： 项目主要参与人员，动物实验、基础数据的收集、整理与分析。	

姓名	申意伟	性别	男	排名	10	国籍	中国
技术职称	住院医师		最高学历	研究生		最高学位	硕士
完成单位	黑龙江中医药大学					所在地	哈尔滨
						单位性质	事业
参加本项目的起止时间	2014年9月1日至2015年12月31日						
对本项目技术创造性贡献： 项目主要参与人员，动物实验、基础数据的收集、整理与分析。							

## 八、主要完成单位及创新推广贡献

单位名称	黑龙江中医药大学				
排名	1	法定代表人	孙忠人	所在地	哈尔滨市
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>1、实验研究：该单位自1996年起先后承担了国家自然科学基金面上项目：依据“活血/补肾法”运用中药关节腔灌注对股骨头缺血性坏死修复机制的研究，编号：81173276；黑龙江省科技公关项目：活骨注射液治疗气滞血瘀型股骨头缺血性坏死的临床与实验研究，编号：G96C19901；哈尔滨市科技创新人才项目：活骨注射液关节腔内注射对兔进展期股骨头坏死血管再生机制的研究，编号：2011RFXYS070；黑龙江中医药大学新药研究基金：治疗股骨头缺血性坏死的创新药物“活骨灌注液”的研制，编号：2013xy01，黑龙江中医药大学中西医结合临床学科实验室为高等学校重点研究实验室，为本实验应用提供了坚实基础。</p> <p>2、临床研究：活骨注射液自1996年开始至2004年应用于临床，在黑龙江中医药大学附属二院、一院门诊、病房临床观察440余例股骨头坏死患者，表明：活骨注射液对Ⅲ期前（Ficat分期）股骨头坏死患者能有效防止股骨头塌陷，有较高的治愈率；活骨注射液对Ⅲ期后股骨头坏死患者能明显改善症状，阻止疾病进一步发展。自2004年在黑龙江中医药大学附属二院门诊、病房应用冠心宁注射液股骨头灌注治疗股骨头坏死、疗膝、踝关节坏死，骨不连、骨不愈合、股骨颈骨折术后骨坏死，每年总门诊量逐年增加，获得显著的社会效益。</p>					

## 九、完成人合作关系说明

张晓峰教授：为第一完成人徐西林硕士研究生导师，负责项目的组织协调和运行管理，为国家中医药管理局重点专科建设项目带头人，合作成果包括 2017 年完成专利两项，2016 年获黑龙江省政府科技进步一等奖(活骨注射液关节腔内注射对兔进展期股骨头坏死血管再生机制的研究)，合作发表论文多篇。

张杰主任医师：参与四项课题研究，2016 年获黑龙江省政府科技进步一等奖(活骨注射液关节腔内注射对兔进展期股骨头坏死血管再生机制的研究)，合作发表论文多篇，合编著作《股骨头坏死问答》，为本实验研究的主要参与人。

杨福彪主任医师：参与临床研究，质量控制，系统地对中药股骨头灌注治疗股骨头坏死进行了评价，为临床疗效的研究提供客观指标，合作发表论文多篇。

于雪峰主任医师：参与课题一项，完善课题思路，临床观察与数据分析。

姜益常主任医师：主要参与人员，临床观察与数据分析。

吴兴杰主任医师：参与课题两项，合编著作《股骨头坏死问答》1 部，参与临床研究，系统地对中药股骨头灌注治疗股骨头坏死进行了评价。

胡海主治医师：参与课题两项，合作发表论文(中国中医骨伤科杂志) 1 篇，参与课题一项。

吕航住院医师：参与课题一项，参与完成动物实验，合作发表论文 1 篇。

申意伟住院医师：实验数据的收集、整理、分析，为实验顺利进行奠定基础。

承诺：本人作为项目第一完成人，对本项目完成人合作关系及上述内容的真实性负责，特此声明。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者	合作时间	合作成果	证明材料	备注
1	论文合著	张晓峰	1996.1- 2015.12	获奖、论文、	其他附件 6	
2	论文合著	张 杰	1996.01- 2015.12	论文、论著	其他附件 8	
3	临床质量控制	杨福彪	2001.01- 2015.12	论文	未列入附件	
4	共同立项	于雪峰	1996.1- 2006.12	成果登记	未列入附件	
5	临床数据整理与分析	姜益常	2005.01- 2015.12	论文	未列入附件	
6	论文合著	吴兴杰	1996.01- 2015.12	论著	其他附件 8	
7	共同立项	胡 海	2008.01- 2015.12	成果登记	其他附件 2	
8	论文合著	吕 航	2012.01- 2015.12	论文	附件 3	
9	数据整理与分析	申意伟	2014.01- 2015.12	论文	未列入附件	