

2019 年度高等学校科学研究优秀成果奖（科学技术）推荐项目

类别：科学技术进步奖

一、项目名称：当归养血活血系列药对配伍效应与功效物质研究及其转化应用

二、推荐单位：陕西中医药大学

三、项目简介：

本项目基于中药配伍理论与现代科学技术，构建了药对配伍效应与功效物质基础一系列研究方法与技术，并在当归养血活血系列药对研究与开发应用中得到成功实践，为药对配伍规律与组方结构特征的科学揭示提供了创新性思路与方法，为指导现代中药研发与中医临床应用做出了突出贡献，产生了显著的社会和经济效益。

1. 创建了适宜于药对配伍效应与功效物质研究的一系列方法与技术，为阐明药对配伍规律的科学内涵及优化组方应用提供了重要支撑。提出了通过药对系列配伍、药对相互作用、药味-药对-方剂共性与差异性比较等阐释药对内在组成变化规律的创新思路。建立了基于多指标综合指数法的效应整合策略，以准确评价并比较药对配伍效应的综合水平；建立了基于响应曲面设计的药对定量药理学药物相互作用研究方法，以阐明药对配伍协同增效作用及其量比范围与相互作用强度；创建了基于人工神经网络的中药有效成分群辨识技术，以揭示药对不同功效的共有物质基础及其功效取向特征；创建了化学模糊识别策略，用于药对配伍复杂效应物质相互作用研究；建立了比较代谢组学方法，以揭示药对配伍的优效机制。

2. 系统揭示了当归系列药对的配伍效应、功效物质与相互作用关系，为基于药对配伍的相关药物研发与应用奠定了科学基础。系统阐明了当归系列药对配伍前后功效物质变化规律，首次揭示了药对不同功效的共有物质基础及其功效取向特征；科学阐释了当归系列药对配伍优效的量效特点，首次揭示了药对配伍协同增效的量比范围与作用强度；系统揭示了当归系列药对主要效应物质的体内过程与代谢特点，首次发现了“相使”配伍药对的协同转化属性；运用比较代谢组学方法，通过内源性生物标志物与药效学关联分析，首次明确阐释了当归系列药对配伍的优效机制；首次揭示了当归系列药对在常用相关方剂中的贡献大小与配伍特点。

3. 研究成果有效转化为中药标准化建设、中成药二次开发与中医临床应用，产生了显著的经济与社会效益。采用本团队建立的药对研究方法与技术，成功应用于含当归药对的中成药（脑心通胶囊、新生化颗粒等）功效物质与配伍效应研究、质量标准提升与产品二次开发及延伸技术服务与转化应用过程，近三年产生累计经济效益 40.0 亿元，新增利润 21.3 亿元，新增税收 16.9 亿元。研究成果有效转化为中医临床应用，有力支撑了相关医院制剂的研发，促进了医院专病专科的发展；研究方法与技术成果拓展应用于海外传统医药的创新与发展，为

中医药“一带一路”战略提供了有力支撑。

研究团队已培育成我国药对现代研究的标志性团队，项目实施期间获得国家发明专利授权 8 项；发表学术论文 190 篇，其中 SCI 收录 111 篇；出版学术专著 1 部。项目实施过程中获得科技部“创新人才推进计划”中青年科技创新领军人才、教育部“新世纪优秀人才支持计划”等各级人才计划 7 项。研究成果先后获得江苏省中医药科学技术奖一等奖和陕西高等学校科学技术奖一等奖。

四、主要完成单位及创新贡献

1. 陕西中医药大学：为本项目主要设计和组织实施。提出并组织创建了中药功效物质分级辨识、正反验证与量效评价的系统研究技术体系，并在当归系列药对研究中得到成功实践；通过揭示药对主要效应物质的体内过程发现了“相使”配伍药对具有协同转化特征，运用比较代谢组学方法，通过内源性生物标志物与药效学关联分析，发现当归与川芎配对伍用可发挥更好的养血补血功效，从而揭示了药对配伍的优效机制；创建了中药配伍复杂效应物质化学模糊识别策略，并成功应用于中药配伍相互作用研究。

2. 南京中医药大学：重点参与本项目的设计和组织实施。组织创建了适宜于药对功效物质与配伍效应研究的一些方法与技术；基于整体作用特点，参与构建形成了适宜于系统揭示药对功效物质组成与配伍特点的方剂-药对-药味-功效物质组/成分层层递进的研究策略；指导并督促药对基础研究成果的转化应用。

3. 陕西步长制药有限公司：主要承担项目成果的转化与应用。本项目建立的药对研究方法与技术成功应用于脑心通胶囊的功效物质与质量标志物研究、质量标准提升及延伸技术服务，使其成为了我国心脑血管疾病防治的现代中药基础用药之一，产生了显著的经济和社会效益。

4. 香港科技大学：着重从细胞与分子水平阐明了当归补血汤益气补血的作用机制，首次证实了当归补血汤类雌激素作用及促进成骨细胞分化作用，并阐明了作用机理。并通过Knockout方法，发现来自黄芪的毛蕊异黄酮是当归补血汤促进成骨细胞的主要成分，来自当归的阿魏酸是当归补血汤的主要抗氧化成分。

5. 江苏融昱药业有限公司：主要参与项目成果的转化与应用。重点参与本项目建立的药对研究方法与技术应用于新生化颗粒的功效物质与配伍效应研究及延伸技术服务与转化应用，并在此基础上组织申报并成功获批国家中药标准化项目“新生化颗粒标准化建设”。

五、推广应用情况

采用本团队建立的药对研究方法与技术，成功应用于含当归药对的中成药（脑心通胶囊、新生化颗粒等）功效物质与配伍效应研究、质量标准提升与产品二次开发及延伸技术服务与转化应用过程。其中对脑心通胶囊的功效物质与质量标志物研究、质量标准提升及延伸技术服

务使其成为了我国心脑血管疾病防治的现代中药基础用药之一，近三年实现经济效益39.4亿元，新增利润21.0亿元，新增税收16.7亿元；对新生化颗粒的当归系列药对贡献研究、中药生产管理及质量监控全过程溯源体系的构建，促进了中成药标准化与现代化建设，保障了人民群众用药安全有效，近三年实现经济效益63.4万元，新增利润29.4万元，新增税收28.1万元。当归系列药对与相关方剂的研究成果有效应用于中医临床，加强了临床医生的辨证论治与精准用药，大大提升了遣药组方的合理性与科学性，并有力支撑了相关医院制剂的研发，其中包括陕西中医药大学附属医院的通脉疏络胶囊、加味生化颗粒等，陕西中医药大学第二附属医院的归芪升白胶囊、益母生化颗粒、养血补元合剂等，江苏省中西医结合医院的泰魄颗粒、安坤颗粒、益元升血颗粒等，促进了这些医院中医妇科、中医内科专病专科的发展，产生了很好的社会与经济效益。通过对当归系列药对与相关方剂的系统研究，结合马来西亚传统药物的功效特点，优化组合并成功研发了妇女产后调经必备药物Kacip Fatimah Plus（含当归与其他中药6味、马来西亚草药2味），并被认定为马来西亚国家高新技术产品，已取得了很好的经济社会效益，为中药与马来西亚传统药物的配伍应用提供了借鉴与参考，为加强“一带一路”沿线国家在中医药领域的交流与合作提供了很好的示范。

六、曾获科技奖励情况

2019年获得陕西高等学校科学技术奖一等奖（项目名称：中药配伍效应与物质基础研究）；2017年获得江苏省中医药科学技术奖一等奖（项目名称：当归养血活血系列药对功效物质与配伍效应研究及其应用）。

七、主要知识产权证明目录

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	发明人	发明专利有效状态
授权发明专利	带有一氧化氮供体的芳香酸衍生物在制备治疗恶性肿瘤转移疾病药物中的应用	中国	ZL 2016 1 0301604.9	2018.12.11	唐于平, 章鹏轩, 李念光, 段金廛	有效
授权发明专利	新生化颗粒的质量检测方法	中国	ZL 2016 1 0878776.2	2018.08.17	唐于平, 孙大正, 黄盛良, 段金廛	有效
授权发明专利	一种具有抗肿瘤活性和抗炎活性的醌式查尔酮与黄酮醇结合物及其制备方法和应用	中国	ZL 2016 1 0473861.0	2018.07.24	唐于平, 乐世俊, 段金廛, 瞿城, 金益	有效
授权发明专利	一种具有抗肿瘤活性与抗炎活性的醌式查尔酮碳苷二聚体化合物及其制备方法	中国	ZL 2016 1 0475483.X	2018.06.19	唐于平, 乐世俊, 段金廛, 瞿城, 金益	有效

授权发明专利	一种基于选择性剔除技术的中药效应物质辨识方法	中国	ZL 2015 1 0008084.8	2016.08.17	唐于平,王林艳, 金益, 段金廛	有效
授权发明专利	利用超高效液相色谱-质谱联用技术和化学模糊识别研究中药复杂成分伍相互作用的的方法	中国	ZL 2013 1 0091479.X	2014.10.15	唐于平, 段金廛, 沈娟, 陶伟伟	有效
授权发明专利	带有一氧化氮供体的芳香酸衍生物在制备治疗恶性肿瘤疾病药物中的应用	中国	ZL 2012 1 0306272.5	2014.04.09	唐于平, 李念光, 段金廛	有效
授权发明专利	当归和川芎组合物提取物在制备促进卵巢颗粒细胞增殖药物中的应用	中国	ZL 2010 1 0565402.8	2012.09.05	唐于平, 华永庆, 李伟霞, 禹良艳, 钱大玮, 段金廛	有效

八、主要完成人情况表

排名	姓名	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目技术创造性贡献	曾获科技奖励情况
1	唐于平	教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	为本项目的设计者和组织实施者。(1)提出并组织创建了中药功效物质分级辨识、正反验证与量效评价的系统研究技术体系,并在当归系列药对研究中得到成功实践;(2)通过揭示药对主要效应物质的体内过程发现了“相使”配伍药对具有协同转化特征,运用比较代谢组学方法,通过内源性生物标志物与药效学关联分析,发现当归与川芎配伍用可发挥更好的养血补血功效,从而揭示了药对配伍的优效机制;(3)创建了中药配伍复杂效应物质化学模糊识别策略,并成功应用于中药配伍相互作用研究。	2019年:“中药配伍效应与物质基础研究”获陕西高等学校科学技术奖一等奖(排名第一) 2017年:“当归养血活血系列药对功效物质与配伍效应研究及其应用”获江苏中医药科学技术奖一等奖(排名第一)
2	段金廛	教授	南京中医药大学	南京中医药大学	重点参与本项目的设计和组织实施;(1)组织创建了适宜于药对功效物质与配伍效应研究的一些方法与技术(2)基于整体作用特点,参与构建形成了适宜于系统揭示药对功效物质组成与配伍特点的方剂-药对-药味-功效物质组/成分层层递进的研究策略;(3)指导并督促药对基础研究成果的转化应用。	2018年:“中药资源产业化过程循环利用模式与适宜技术体系创建及其推广应用”获国家科学技术进步奖二等奖。(排名第一) 2016年:“代表性经典方剂类方衍化关系与功效物质研究技术体系创建及其应用”获中华中医药学会科学技术进步奖一等奖(排名第一)
3	赵步长	主任医师	陕西步长制药有限公司	陕西步长制药有限公司	主要承担项目成果的转化与应用。本项目建立的药对研究方法与技术成功应用于脑心通胶囊的功效物质与质量标志物研究、质量标准提升及延伸技术服务,使其成为了我国心脑血管疾病防治的现代中药基础用药之一,产生了显著的经济和社会效益。	2015年:“中药大品种丹红注射液药效物质基础、作用机制、质量控制及产业化”获中华中医药学会科学技术一等奖(排名第一)

						2014年：“稳心颗粒治疗心律失常电生理以及分子机制研究”获中国中西医结合学会科学技术奖一等奖（排名第一）
4	詹华强	教授	香港科技大学	香港科技大学	着重从细胞与分子水平阐明了当归补血汤益气补血的作用机制，首次证实了当归补血汤类雌激素作用及促进成骨细胞分化作用，并阐明了作用机理。并通过 Knockout 方法，发现来自黄芪的毛蕊异黄酮是当归补血汤促进成骨细胞的主要成分，来自当归的阿魏酸是当归补血汤的主要抗氧化成分。	2018年：“基于头发检测的查毒验毒高效关键技术体系建立与推广应用”获得广东省科技进步奖二等奖（排名第二）
5	黄胜良	高级工程师	江苏融昱药业有限公司	江苏融昱药业有限公司	主要参与项目成果的转化与应用。重点参与本项目建立的药对研究方法与技术应用于新生化颗粒的增效物质与配伍效应研究及延伸技术服务与转化应用，并在此基础上组织申报并成功获批国家中药标准化项目“新生化颗粒标准化建设”。	2017年：“当归养血活血系列药对功效物质与配伍效应研究及其应用”获江苏中医药科学技术奖一等奖（排名第九）
6	陈艳琰	讲师	陕西中医药大学	陕西中医药大学	(1) 参与创建了化学模糊识别策略用于药对配伍复杂效应物质相互作用研究；(2) 参与揭示了当归-川芎药对的配伍效应、功效物质与相互作用关系，为基于药对配伍的相关药物研发与应用奠定了科学基础。	2019年：“中药配伍效应与物质基础研究”获陕西高等学校科学技术奖一等奖（排名第三）
7	尚尔鑫	副研究员	南京中医药大学	南京中医药大学	主要承担中药药对的数据挖掘研究及效应物质基础与配伍效应研究数学模型建立和数据分析，为药对数据信息挖掘和知识发现提供了重要技术方法。在数学模型分析中，成功建立了针对药对不同功效物质作用贡献分析、药对配伍量效关系与药物相互作用研究的数学模型与可应用的设计方案，为当归系列药对功效物质与配伍效应的基础研究提供了重要的方法学支撑。	2017年：“当归养血活血系列药对功效物质与配伍效应研究及其应用”获江苏中医药科学技术奖一等奖（排名第五）
8	乐世俊	讲师	陕西中医药大学	陕西中医药大学	建立了基于整体作用的中药复杂效应物质辨识与验证技术，重点开展了当归-红花配伍效应与物质基础研究，采用比较代谢组学与网络药理学方法揭示了药对配伍的优效机制，并应用于现代中药气血和胶囊与新生化颗粒的现代研究。	2019年：“中药配伍效应与物质基础研究”获陕西高等学校科学技术奖一等奖（排名第五）
9	董婷霞	教授	香港科技大学	香港科技大学	重点参与从细胞与分子水平阐明了当归补血汤益气补血的作用机制，首次证实了当归补血汤类雌激素作用及促进成骨细胞分化作用，并阐明了作用机理。并通过 Knockout 方法，发现来自黄芪的毛蕊异黄酮是当归补血汤促进成骨细胞的主要成分，来自当归的阿魏酸是当归补血汤的主要抗氧化成分。	2018年：“基于头发检测的查毒验毒高效关键技术体系建立与推广应用”获得广东省科技进步奖二等奖（排名第五）
10	钱大玮	研究员	南京中医药大学	南京中医药大学	主持江苏省高校自然科学重大基础研究项目“当归养血活血系列药对组成规律的基础研究”，从药物相互作用出发，基于现代药理学、现代仪器分析等多学科技术方法，采用养血活血相关的整体	2017年：“当归养血活血系列药对功效物质与配伍效应研究及其应用”获江苏中医药科学技术奖一等

					动物、组织器官、细胞分子水平的生物效应综合评价方法，对当归系列药对的配伍关系、生物效应及相关物质基础进行了研究，揭示了以当归养血活血系列药对为代表的组成-剂量-物质-功效之间的关系。	奖（排名第四）
11	史旭芹	实验师	南京中医药大学	南京中医药大学	重点以当归-黄芪药对为研究对象，采用响应曲面分析法设计研究当归-黄芪配伍相互作用的性质与程度，为中药配伍现代研究提供了思路与方法参考。同时基于药代动力学研究思路探究归芪配伍的效应机制，为最终揭示其组成规律奠定了基础。	2019年：“中药配伍效应与物质基础研究”获陕西高等学校科学技术奖一等奖（排名第九） 2017年：“当归养血活血系列药对功效物质与配伍效应研究及其应用”获江苏中医药科学技术奖一等奖（排名第八）