

2019 年陕西省科学技术奖申报公示材料

一、项目名称：源于经典方剂的防治糖尿病及其认知障碍再评价技术体系与应用

二、项目完成人：刘继平 封亮 贾晓斌 马世平 卫昊 赵超 寇俊萍 程玥 孙琛

三、项目完成单位：陕西中医药大学 中国药科大学 陕西步长制药有限公司

四、提名者：宋小妹 教授 陕西中医药大学中药学学科
胡本祥 教授 陕西中医药大学 中药学学科

五、提名意见：

经典方剂是临床积累的宝贵医药学资源，亟待现代科学技术实施再评价，推动中药创新发展。该项目以糖尿病及其认知障碍发病机理为切入点建立经典方剂再评价技术体系，包括捕捉羰基反应体系、细胞膜固相色谱技术、PPAR δ 激动剂筛选模型和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂模型以及中医证候特点动物模型；应用所建立的技术体系再评价了 5 个经典方剂六味地黄方、当归芍药散、七福饮、玉液汤、生慧汤防治糖尿病及其认知障碍的效应物质基础和作用机理，挖掘发现优效活性组分，为创制防治糖尿病及其认知障碍的现代创新中药提供候选药物。项目先后在十一五“重大新药创制项目”、陕西省自然科学基金面上项目等多项中医药科研项目支持下完成，研

究成果申请国家发明专利 5 项，在国内外高水平杂志发表学术论文 150 余篇，其中 SCI 收录论文 50 余篇；研究成果还获得陕西省高等学校科学技术奖一等奖和第七届咸阳市优秀学术论文一等奖。项目研究内容在第六次全国中医药免疫专业委员会学术研讨会、中华中医药学会实验药理分会 2018 年学术年会及世界中医药学会联合会中医药免疫专业委员会第五届学术年会进行学术交流，在陕西省药理学会中药与天然药物药理专业委员会 2019 学术年会上进行大会报告，受到行业专家的一致认可和关注；该项目所建立的技术体系在经方防治糖尿病及其认知障碍研究中属于首创，为中医药研究领域提供了中医经方防治糖尿病及其认知障碍提供研究思路与方法；项目系列研究成果为以经典方剂作为母方的成药制剂的使用提供了扎实的实验依据，促进了糖尿病及其并发症相关中成药制剂的市场效益提升和临床应用。建议推荐陕西省科学技术进步奖二等奖。

六、项目简介：

经典方剂的再评价是中药再创新的基础，是推动中药发展的内在动力。传统经典方剂在糖尿病及其并发症的防治中具有独特优势。本项目立足糖尿病及其认知障碍发病机理，系统构建了中药防治糖尿病及其认知障碍的再评价技术体系，深入阐明补肾名方、养血名方、补虚名方、消渴名方、促智名方 5 类经典方剂防治糖尿病及其认知障碍的潜在药效物质基础和作用机理，发现多个优效活性组分，并将该体系拓展应用于企业产品提升研究中，为进一步创制防治糖尿病及其认知障碍的现代创新中药、临床应用与产业拓展应用提供科学依据。本项目属于中医药研究领域。项目组历经近十年研究取得如下创新成果：

研究成果一：以“羰基毒”病机为核心要素的活性组分发现技术体系：立足羰基毒化诱发脑病的多环节病机，系统构建了中药防治糖尿病脑病再评价技术体系，包括捕捉羰基反应体系、细胞膜固相色谱技术、PPAR δ 激动剂筛选模型和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂模型，以及建立体现中医证候特点的动物模型，为经典方剂的再评价研究提供技术支撑。

研究成果二：基于发现体系的中药干预羰基毒化诱导 DE 的物质基础再评价：本项目围绕羰基毒化病机特点，通过所建立的技术体系，深入揭示 5 个经典方剂六味地黄汤、当归芍药散、七福饮、玉液汤、生慧汤的功效物质基础。本项目共获得捕捉羰基化合物的活性成分 15 个、与细胞膜特异结合成分 20 个、PPAR δ 激动剂 3 个、蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂 6 个、免疫活性成分 5 个、活性组分 5 个，阐明了经典方剂防治 DE 的功效物质基础。

研究成果三：改善 DE 病理损伤及记忆能力的效应与机制再评价研究：基于活性组分的发现，补肾名方六味地黄汤、养血名方当归芍药散、景岳名方七福饮、消渴名方玉液汤、促智名方生慧汤及活性组分如丹皮酚和小檗碱通过降糖、改善胆碱能神经功能、抑制糖尿病脑组织中 AGEs 水平及 RAGE、NF- κ B 表达等信号通路改善糖尿病脑病模型大鼠海马组织病变，深入揭示了经典方剂与活性组分防治糖尿病及其认知障碍的科学内涵。

研究成果四：再评价技术体系推动糖尿病益智类经典方剂制剂产品的提升。本项目建立的再评价技术体系以及研究发现推广一共与以经典方剂为母方的陕西步长制药有限公司人知降糖胶囊等产品提升中，阐明该品种治疗 II 型糖尿病属气阴两虚兼燥热伤津症的物质基础及作用机理，提升市场效益。

七、客观评价：

1、成果奖励及论文专著

本项目研究成果申请国家发明专利 5 项，在国内外高水平杂志发表学术论文 150 余篇，其中 SCI 收录论文 50 余篇（项目所列 6 篇被引 207 次，单篇最高被引 53 次）；研究成果还获得陕西省高等学校科学技术奖一等奖，第六届全国中医药免疫研讨会优秀论文奖和第七届咸阳市优秀学术论文一等奖。本项目培养研究生 50 多名，为中医药防治糖尿病及其认知障碍培养了一支优秀的人才队伍。

2、成果鉴定

本项目主要在陕西省自然科学基金面上项目、陕西省教育厅自然科学基金专项、陕西省中医药管理局中医药科研项目等支持下完成，研究成果已完成成果登记，登记号及成果名称：9612019J0085，姜黄及姜黄素对抗晚期糖基化终末产物引起的糖尿病肾病的作用及机制研究；9612019J0086，景岳名方七福饮防治糖尿病脑病作用机制及物质基础研究；9612019J0087，胰岛素/IGF-1 信号通路药物干预对 AD 认知及神经病理改善作用与机制研究。

本项目以具有重要应用价值和良好研究基础的常用经典方剂为研究对象，系统构建了包括捕捉羰基反应体系、细胞膜固相色谱技术、PPAR δ 激动剂筛选模型和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂模型的中药防治糖尿病脑病研究的技术体系，以及建立体现中医证候特点的动物模型，为经典方剂的研究提供技术支持。在药效评价跟踪下开展选定方剂的活性组分研究，将细胞膜固相色谱技术与整体动物实验紧密结合，多角度、全方位阐明中药药效物质基础和复方作用机理，为诠释中药复方防治糖尿病脑病的药效物质基础和作用机制提供了新的研究思路与方法。

项目组委托教育部科技查新工作站（Z08）针对本研究项目进行查新，并对本项目成果论文进行检索。国内公开的中文文献可见传统中药方剂对于阿尔兹海默症（AD）的临床疗效的文献报道，但与查新项目中多种中药方剂治疗糖尿病脑病的研究对象和研究通路不相同，且其他研究没有突出羰基毒化学说的基础，这是查新项目的创新；可见研究细胞膜色谱技术及其在中药筛选中的应用，但与查新项目研究的技术原理不同，且本项目将这些技术手段应用于经典方剂的研究中；可见在研究治疗糖尿病脑病过程中使用 PPAR δ 激动剂筛选模型、蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂模型的文献报道，但与查新项目的具体使用对象不同。这些技术应用均为体现再评价的核心思想与策略，也未见以“羰基毒”为核心病机的研究切入点，可见该项目在研究对象，研究方法和技术等方面均为国内首创。

3、应用单位评价

基于本项目系列研究成果，根据本项目组对经典方剂防治糖尿病及其认知障碍机制的深入研究，为以经典方剂作为母方的成药制剂的使用提供了扎实的实验依据，陕西步长制药有限公司人知降糖胶囊等成药制剂用于Ⅱ型糖尿病属气阴两虚兼燥热伤津症的辅助治疗，降糖作用显著，颇受患者信赖，销售额均有明显增加。

4、对国家食品药品监督管理局政策制定影响

本项目组系列研究成果，为国家食品药品监督管理局关于中医经方及其成药防治糖尿病及其并发症的作用给予科学而又客观的评价，对指导临床使用及维护中医药市场稳定有十分重要的作用。近年来保健品市场和药品市场充斥着一大批打着中医药旗号、做虚假广告的降糖茶、降糖胶囊等，如 2018 年 3 月，国家食药总局对河南洛阳鼎康生物科技有限公司在销售药枸杞压片糖果过程中搭售无标示胶囊或标识“降糖专用”的假劣胶囊叫停。

八、应用情况和效益：

中医药在防治糖尿病及中枢认知疾病方面有悠久的历史，糖尿病脑病（DE）应归属于中医消渴病合并呆病、健忘的范畴。现代病理学和药理学研究表明，DE 的发生发展涉及多个病理环节和机制，这与中药多成分、多靶点的本质相对应。传统经典方剂如七福饮、六味地黄方、当归芍药散等，具有“多成分、多途径、多靶点”综合作用特色，具有多重干预糖尿病脑病的作用，疗效显著且确切。

因此，本项目立足“羰基毒”为核心病机，构建符合中医药整体性和系统性的捕捉羰基-阻断靶点-化学解析-药效评估的模式及再评价技术体系。本项目的研究成果已经引起国内外对中医经方防治糖尿病及其引起的认知障碍的重视，以本研究成果指导以中医经方作为基础的中成药及制剂的临床使用和其社会效益正在逐步显现，具体如下：

1、**为中医经方防治糖尿病及其认知障碍提供研究思路与方法。**该项目研究内容参加多次学术会议交流：第六次全国中医药免疫专

业委员会学术研讨会（优秀论文：基于 PPAR δ 和 PTP-1B 的六味地黄汤相关单体活性筛选），中华中医药学会实验药理分会 2018 年学术年会（玉液汤对糖尿病认知障碍模型大鼠的神经保护作用），世界中医药学会联合会中医药免疫专业委员会换届大会及第五届学术年会（Neuroprotective effect of Yuyetang on diabetic cognitive impairment model rats），陕西省药理学会中药与天然药物药理专业委员会 2019 学术年会（大会报告：基于羰基毒化学说的中医经方防治糖尿病脑病物质基础与作用机理研究）

2、**为医药行业中以中医经方作为基础的中成药及制剂提供研究基础。**基于本项目系列研究成果，根据本项目组对玉液汤防治糖尿病及其认知障碍机制的深入研究，为以该方作为母方的成药制剂的使用提供了扎实的实验依据，陕西步长制药有限公司人知降糖胶囊用于 II 型糖尿病属气阴两虚兼燥热伤津症的辅助治疗，降糖作用显著，颇受患者信赖，销售额均有明显增加。

九、主要知识产权和标准规范应用：

序号	论文专著/专利名称	刊名	作者	影响因子	年卷页码 (xx年xx)	发表时间	通讯作者	第一作者	DOI	SCI 他引	他引 总次	知识产权 是否归国	对应附件 编号
1	治疗糖尿病脑病的药物组合物及其制法与检测方法及用途	国家发明专利	刘继平, 程玥, 张晓双, 史永		2016100507 42.4			刘继平				是	
2	一种基于活性筛选的牡丹皮药材及制剂检测方法	国家发明专利	封亮, 贾晓斌, 张明华, 顾俊		2014108092 35.5			封亮				是	
3	Neuroprotective effect of Liuwei Dihuang decoction on cognition	J Ethnopharm	Ji-ping Liu, Liang Feng,	3.055	2013,150(1) :371-81	2013	封亮	刘继平	org/10.1016/j.j	45		是	
4	Neuroprotective effect of paeonol on cognition deficits of diabetic	Neurosci Lett	Jiping Liu, Liang Feng,	2.107	2013,549:63 -8	2013	马世平	刘继平	org/10.1016/j.	37		是	

5	Hypoglycemic and Antioxidant Activities of Paeonol and Its	J Med Food	Jiping Liu, Shuyuan Wang,	1.844	2013, 16 (7):577-86	2013	马世平	刘继平	10.1089/jmf.2013.08.002	27		是	
6	Qifu-Yin attenuates AGEs-induced Alzheimer-like	Chinese Journal of	Shuyuan Wang*, Jiping	1.382	2014, 12(12):920-	2014	马世平	刘继平	2095-6975(2014)	5		是	
7	Danggui-Shaoyao-San ameliorates cognition deficits and	Journal of Ethnopharm	Zhou Lan, Jiping Liu,	3.115	2012,141(1):386-95.	2012	马世平		10.1016/j.jep.2012.08.001	53		是	
8	Neuroprotective effects of the aqueous extract of the Chinese medicine Danggui-Shaoyao-san on aged mice.	Journal of Ethnopharm	KouJ,ZhuD, YanY.	3.115	2005,97:313-318	2005		寇俊萍	10.1016/j.jep.2004.11.020	40			
9	抗衰 I 号方对 D-半乳糖衰老小鼠免疫作用的实验研究.	西部中医药	卫昊, 郭惠玲, 陈静茹.		2011, 24(7):15-16	2011		卫昊	1004-6852(2011)	3		是	
10	翻白草总黄酮和芦丁组合物的降血糖作用研究	中国慢性病预防与控制	孙琛, 翟西峰, 王力, 潘亚磊,		2015,23(9):695-	2015		孙琛	1004-6194	5		是	

十、主要完成人:

第 1 完成人, 刘继平, 教授, 硕导, 陕西中医药大学。主要负责制定中医经方防治糖尿病及其认知障碍的研究的总体方案、技术路线和实施计划, 构建符合中医药整体性和系统性的捕捉羰基-阻断靶点-化学解析-药效评估的模式, 主要研究六味地黄汤防治糖尿病及其认知障碍的潜在药效物质基础和作用机理等工作内容。

第 2 完成人, 封亮, 副教授, 硕导, 中国药科大学。协助制定中医经方防治糖尿病及其认知障碍的总体方案、技术路线和实施计划, 并负责从捕捉游离羰基和阻断病理信号传递受体的角度, 创新性地以细胞膜固相色谱技术体系, 筛选出不同的活性组分。

第3完成人，贾晓斌，教授，博导，中国药科大学。为细胞膜固相色谱提供技术平台，建立 PPAR δ 激动剂筛选模型和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂，为研究中医经方防治糖尿病及其认知障碍的作用机制研究奠定基础。

第4完成人，马世平，教授，博导，中国药科大学。提出羰基毒化学说在糖尿病脑病病理机制中的重要作用，解析糖尿病认知障碍的症候证型，筛选经典方剂，负责六味地黄汤、当归芍药散防治糖尿病认知障碍的研究工作。

第5完成人，卫昊，副教授，陕西中医药大学。建立糖尿病认知障碍动物模型并对经方进行初步研究，并负责抗衰 I 号方对认知障碍动物的药效及作用机理研究。

第6完成人，赵超，高级工程师，陕西步长制药有限公司董事长。主要负责经典名方为母方的成药制剂临床应用推广及对证用药，并参与制定中成药防治糖尿病及其认知障碍相关研究的总体方案、技术路线和实施计划。

第7完成人，寇俊萍，教授，博导，中国药科大学。负责当归芍药散防治糖尿病引起的认知障碍的作用及机制研究，并参与制定中药复方防治糖尿病及其认知障碍相关研究的总体方案、技术路线和实施计划。

第8完成人，程玥，高级实验师，陕西中医药大学。负责七福饮、玉液汤、生慧汤等复方防治糖尿病认知障碍的有效部位及作用机制研究。

第9完成人，孙琛，讲师，陕西中医药大学。负责黄连联合葛根、翻白草、沙棘等防治糖尿病的有效部位及作用机制研究。

十一、完成人合作关系说明

完成人刘继平、封亮、贾晓斌、马世平基于羰基毒化学说在糖尿病及其认知障碍病理机制中的重要作用，解析糖尿病认知障碍的症候证型，筛选经典方剂，制定中医经方防治糖尿病及其认知障碍的研究的总体方案、技术路线和实施计划，构建符合中医药整体性和系统性的捕捉羰基-阻断靶点-化学解析-药效评估的模式。

完成人刘继平、马世平主要负责研究六味地黄汤、当归芍药散防治糖尿病及其认知障碍的作用机理；封亮、贾晓斌负责捕捉游离羰基和阻断病理信号传递受体的角度，创新性地以细胞膜固相色谱技术体系，筛选经方防治糖尿病及其认知障碍的潜在物质基础。寇俊萍主要负责研究当归芍药散防治糖尿病及其认知障碍的作用机理。

完成人赵超主要负责经典方剂为母方的成药制剂临床应用推广及对证用药，并参与制定中成药防治糖尿病及其认知障碍相关研究的总体方案、技术路线和实施计划。

完成人程玥，刘继平负责七福饮、玉液汤、生慧汤等复方防治糖尿病认知障碍的有效部位及作用机制研究。完成人卫昊建立糖尿病认知障碍动物模型并对经方进行初步研究，并负责抗衰 I 号方对认知障碍动物的药效及作用机理研究。

完成人孙琛负责黄连联合葛根、翻白草、沙棘等防治糖尿病的有效部位及作用及机制研究。

十二、主要完成单位排序及贡献、完成单位合作关系

第一完成单位：陕西中医药大学

1、主要贡献：负责制定中医经方防治糖尿病及其认知障碍的研究的总体方案、技术路线和实施计划，构建符合中医药整体性和系统性的捕捉羰基-阻断靶点-化学解析-药效评估的模式。

2、主要负责六味地黄汤、七福饮、玉液汤、生慧汤防治糖尿病认知障碍的作用机理研究；

3、主要负责黄连联合葛根、翻白草、沙棘等防治糖尿病的有效部位及作用及机制研究；

发表研究论文 30 余篇，其中 SCI 收录 6 篇，本项目符合我国中医药发展方向，丰富了中医经方防治糖尿病及其认知障碍领域的理论研究和技术研究，整体研究达到国内先进水平。

第二完成单位：中国药科大学

主要贡献：与陕西中医药大学进行技术合作。负责捕捉游离羰基和阻断病理信号传递受体的角度，创新性地以细胞膜固相色谱技术体系，筛选经方防治糖尿病及其认知障碍的潜在物质基础。发表研究论文 120 余篇（SCI 收录 40 篇）。

第三完成单位：陕西步长制药有限公司

主要贡献：与陕西中医药大学进行技术合作，主要负责经典名方为母方的成药制剂临床应用推广及对证用药，并参与制定中成药防治糖尿病及其认知障碍相关研究的总体方案、技术路线和实施计划。