

关于陕西步长制药有限公司联合申报 2020 年

陕西省科学技术进步奖项目的公示材料

一、项目名称

中药功效物质“发现-富集-质控”关键技术集成创新及推广应用

二、提名意见

该项目在陕西省“13115”科技创新工程计划项目等 4 项课题的支持下，基于中药功效成分，开展了三个方面的科学研究：（1）基于“色谱光谱分离解析+网络药理学预测+生物模型辨识验证”系统模式发现药材、药对、中成药、经典名方等功效物质。（2）以功效物质为控制指标，开展高品质菊花为主的产地加工研究，并对秦岭龙胆、绞股蓝等陕药提取分离关键技术进行优化研究，开发了有利于功效物质高效富集的粉碎、提取、浓缩在线监测设备。（3）建立药材、药对、中成药、经典名方等功效物质的含量测定方法，以所建立方法为模型，开发能够在线检测多指标成分含量的提取设备。项目研究构建了中药功效物质“发现-富集-质控”关键技术集成创新模式，创新成果经过多年的推广应用，取得了良好的社会效益和经济效益，带动了中药产业的进步，推动了区域经济的发展。

本项目获国家授权发明专利 2 项、实用新型专利 4 项；获国家药品标准颁布件 1 个；发表学术论文 65 篇，其中 SCI 收录 9 篇；培养研究生 10 名，本科生 200 余名。研究成果得到国内外同行的关注和认可，推进了中药功效成分提取及质控技术体系的现代化进程，同时培育了一支优秀的中药科研团队，并已获得 2020 年陕西高等学校科学技术奖二等奖及 2019 年“沔东杯”陕西省科技工作者创新创业大赛铜奖（三等奖）。

我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效。

综上所述，我单位郑重推荐该项目申报 2020 年度陕西省科学技术进步奖三等奖。

三、项目简介

中医药学是我国古代科学的瑰宝，为人类健康作出了巨大的贡献。中药是中医药发展的重要物质基础，是国家重要的战略性资源。项目组围绕中药功效物质“发现-富集-质控”的关键技术，进行集成创新研究，取得了一定的研究成果，并开发了 4 种仪器设备，其创新性体现在以下三个方面：

科技创新一：基于“色谱光谱分离解析+网络药理学预测+生物模型辨识验证”系统模式发现药材、药对、中成药、经典名方等功效物质。

本项目围绕中药功效-成分之间的关联关系，利用分子动力学模拟及分子对接技术等现代网络分析技术，首次对脑心通、头痛宁等中成药以及中药材、药对等进行“病证-复方-成分-靶标-通路-活性”预测研究，初步辨识功效物质；通过结合现代色谱光谱技术及生物效应表征技术的综合应用对药效成分、生物模型、作用机制进行中药功效物质确证研究，最终发现功效物质。

科技创新二：构建了基于功效物质的中药产地加工及有效成分富集技术体系，开发利于功效物质高效富集的粉碎、提取、浓缩在线监测设备，提高了中药生产的效率和产品品质

本项目开展了中药材菊花加工技术的优化创新，结合目前产业化设施设备，对多种加工技术进行优选，形成了以热风干燥技术为核心的高品质菊花加工技术体系，既最大限度保留了有效成分，又攻克了褐变酶导致的褐斑。采用超声提取法、微波提取法、超声-微波协同提取法等现代提取技术，分别对秦岭龙胆、马齿苋、沙棘、绞股蓝等 10 余种中药材进行研究，形成了挥发油、多糖、多酚及萜类等有效成分提取及富集技术体系，极大的提高了提取物纯度，且具有提取效率高、操作简单、节能、溶剂用量少等优势。

为保证功效物质的提取富集效率达到最优，项目组在已经构建的有效成分富集技术体系基础上，开发了三种中药制药新型仪器设备，并先后获得实用新型专利授权，它们分别是一种中药根茎前处理粗粉粉碎设备、一种防漂移的超声提取装置和一种自动监测密度的浓缩设备，攻克了工业化生产中利用液位监测或者离线检测溶液相对密度来判定提取浓缩终点难题。

科技创新三：建立了基于功效物质的中药质量控制技术体系，开发了能够在线检测多指标成分含量的提取设备控制功效物质。

围绕“创新点一”中已发现的功效物质，对中成药（脑心通胶囊、头痛宁胶囊、咳露口服液等）、药材（秦岭龙胆、灵芝等）的质量控制体系进行了系统研究，建立了多个以指纹图谱及一测多评等方法为核心的质量标准，成功用于中成药及中药材等的精准质量控制。同时，为控制功效物质含量，开发了一种自动检测溶液多指标成分含量的提取设备，并获得实用新型专利授权，攻克了工业化生

产过程中需要离线检测成分含量的难题。此外，采用时域反射法测定香砂养胃丸水分，建立干燥过程的水分数学模型，实现了水分的在线监测。

四、客观评价

1. 成果奖励及论文专著

本项目已发表学术论文 65 篇（SCI 收录 9 篇），出版专著 3 部。其中 UPLC 法同时测定脑心通胶囊中 5 个成分的含量被引用 17 次；丹参中丹酚酸 A 和丹酚酸 B 的 ESI-MS/MS 裂解规律解析被引用 8 次；基于网络药理学的“柴胡-黄芩”药对治疗糖尿病的“理法-方药-成分-靶标-活性”关联研究被引用 7 次，其他文章都有不同程度的引用，说明课题组研究出的技术，受到了同行的认可。

2. 陕西省“13115”科技创新工程项目“中药大品种脑心通胶囊技术改造研究”验收意见

2014 年 7 月 17 日，陕西省科学厅组织有关专家，对陕西步长制药有限公司承担的陕西省“13115”科技创新工程计划项目“中药大品种脑心通胶囊技术改造研究”（项目编号：2010ZDKG-106）进行了验收，验收委员会在听取了项目汇报，审查相关资料，经质疑和讨论，形成如下验收意见：

1. 项目提交的验收资料齐全，符合验收要求。

2. 项目研究期间，阐述了脑心通胶囊主要有效成分群；证明了脑心通治疗冠心病、脑中风的 5 个共同靶标；揭示了脑心通活性组分群保护心肌细胞损伤，抗氧化应激，调控脑皮层和心肌细胞相关基因的作用和“脑心同治”的作用机理；创建了脑心通胶囊原料药和制剂的质量控制体系。

丹参、红花分别获得国家 GAP 认证证书；脑心通胶囊分别于 2011、2013 年获得哈萨克斯坦、印尼两个国家的药品注册批文；2014 年获得国家中药保护品种证书；进入《国家基本药物目录》（2012 年版）；申请发明专利 2 项，授权实用新型专利 1 项，发表论文 9 篇（SCI 收录 1 篇）。

3. 2013 年脑心通胶囊销售收入 20.4 亿元，通过药材基地建设，促进相关县域经济发展，使药材种植户的收入总和达到 3.5 亿元，培养研究生 5 名。

4. 项目完成总投资 506.13 元，其中专项经费 50 万元，自筹经费 456.13 万元，经审计，项目资金使用合理。

5. 该项目创建的中药大品种技术升级研究模式，对中药行业具有一定的示范、带动和辐射作用。

验收委员会统一项目通过验收。

3.应用推广情况

研究技术成果在陕西步长制药有限公司、西安和乐生物科技有限公司、陕西嘉禾药业、桐乡市春发菊业股份有限公司等推广应用，经济效益显著。项目相关技术的推广应用，带来了良好的社会效益，使产品的质量得到有效的保障；开发了 4 种高效智能中药制造新型仪器设备，同时带动了相关产业的进步，推动了地方经济的可持续发展。

五、应用情况和效益

1. 经济效益

①本项目建立了利用分子动力学模拟及分子对接技术与生物活性评价相结合的药效成分快速辨识及确证的创新方法，构建的从中药材到中药制剂生产全过程的质量控制技术体系，相关技术已应用于陕西步长制药有限公司脑心通胶囊、头痛宁胶囊、咳露口服液等中药大品种的技术升级和二次开发，经过技术应用，使产品药效物质清晰、作用机制明确、质量控制完善、临床疗效确切。陕西步长制药有限公司产品销量得到了提升，产生了可观的经济效益。

②本项目开发的高效智能中药制造新型仪器设备，应用专利技术攻克了工业化生产中药材粉粹及利用液位监测或者离线检测溶液相对密度来判定提取浓缩终点难题，实现中药提取、浓缩等工艺自动在线检测溶液相对密度和多指标成分含量，实时、准确获得提取及浓缩终点。西安和乐生物科技有限公司及陕西嘉禾药业应用该技术，节约了成本，提高了产品质量。

③本项目研发过程中形成的菊花防褐变技术已于 2014 年起在桐乡市春发菊业股份有限公司推广应用，提升了菊花的品质，也使桐乡的菊花身价倍增。“春发”牌杭白菊以其独特的色、香、味而享誉国外，产品销售网络覆盖国内各大中城市并出口新加坡、马来西亚等国家，为公司的生产发展打下扎实的基础。

2. 社会效益

①提高产品质控体系，优质优效造福患者

中药质量控制技术体系的应用，针对中药标准化程度不够系统，标准体系不够完整等关键问题，从药材、饮片和制剂三个层次上，对中药进行全过程质量标准化控制。实现中药生产全过程点点控制、段段监测、批批一致，达到药材、饮片生产规范化、制剂生产智能化和在线化、全程质量控制科学化，通过项目实施，

减少中药材资源的浪费，产品提质增效，为广大患者提供安全、优效、可控的治疗药物，保障人民健康和用药安全。脑心痛胶囊等多个品种被列入《国家基本药物目录》（2018年版），并进入《国家基本医疗保险和工伤保险药品目录》（2017年版、2019年版），脑心痛胶囊获得泰国、马来西亚、哈萨克斯坦和印尼四国药品注册文件，进入国际市场，推动了中药国际化进程。

②搭建技术创新平台，开放共享服务行业

基于中药功效物质“发现-富集-质控”关键技术体系，项目组组建了陕西省教育厅中药质量标志物发现及应用创新团队和咸阳市中药生产工艺与质量控制关键技术创新团队，均获得批准立项；打造了陕西省教育厅 2011 协同创新中心——中药绿色制造技术协同创新中心、陕西省中医药管理局中药制药关键技术重点实验室、陕西省创新药物研究中心、陕西省中药产业技术创新服务共享平台 4 个省级技术创新平台和咸阳市大宗药材资源开发科技创新平台、咸阳市现代中药产业技术创新战略联盟、咸阳市中药口服固体制剂工程技术研究中心 3 个市级技术创新平台。所有平台对外开放共享，为陕西省中药制药行业提供技术服务，为省内制药企业解决相关技术难题，通过对外提供技术服务，进一步推广技术应用，推动中药产业技术升级。为中药产业的持续发展作出贡献。

③高效智能新型设备，提升效率节能降耗

项目攻克了工业化生产中利用液位监测或者离线检测溶液相对密度来判定提取浓缩终点难题，开发了 4 种高效智能中药制造新型仪器设备，实现中药提取、浓缩等工艺自动在线检测溶液相对密度和多指标成分含量，实时、准确获得提取及浓缩终点。4 种设备的推广应用极大地提高企业生产过程中的提取效率，减少能源消耗，节约生产成本，充分体现了绿色环保的理念。同时也为企业生产设备的升级改造提供参考依据，为中药绿色制造提供示范。

④带动产业创新发展，推动地方经济进步

项目基于中药功效物质“发现-富集-质控”技术体系开发了 4 种高效智能中药制造新型仪器设备。研究内容涉及中药产业全链条，构建的技术体系应用于中药行业技术领域，起到示范和标杆作用，提升了中药产业整体技术水平、管理水平和企业盈利水平，推动中成药生产现代化、标准化、规范化、产业化的进程。在提高产品核心竞争力，带动中药产业发展的同时，给陕西步长制药有限公司、西安和乐生物科技有限公司、陕西嘉禾药业带来直接的经济效益，为我省医药经

济的快速发展作出贡献。

六、主要知识产权和标准规范等目录

序号	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
1	发明专利	一种脑心通胶囊快速分离液相色谱检测方法	中国	ZL201510770147.3	2017.5.24	2492379	陕西步长制药有限公司	许海玉, 刘峰 , 杨洪军, 史洋, 张彦琼, 贾蔷, 党艳妮, 陈衍斌
2	发明专利	一种沙棘果油的质量检测方法	中国	ZL201610766104.2	2019.7.9	3447757	陕西步长制药有限公司	刘峰 , 李炜, 陈衍斌 , 马久太, 王浩仁, 李瑾, 陈英, 许刚, 苏英英, 张利, 孙健敏, 卢新义, 惠大永, 吴云生
3	实用新型	一种中药根茎前处理装置	中国	ZL201720698967.0	2018.1.2	6890559	陕西国际商贸学院	刘艳红, 侯敏娜 , 许海燕 , 彭修娟 , 张倩韬
4	实用新型	一种新型超声波仪器	中国	ZL201621409986.9	2017.6.30	6264722	陕西国际商贸学院	侯敏娜 , 侯少平, 刘艳红, 许海燕 , 杨莎
5	国家药品标准颁布件	脑心通胶囊药品标准	中国	WS-10001 (ZD-0001) -2002-2011-Z-2017	2017.12.29	ZGB2017-34	陕西步长制药有限公司	刘峰 , 陈衍斌 , 马久太, 卢新义, 张晓红, 何娟
6	论文	基于网络药理学的“柴胡-黄芩”药对治疗糖尿病的“理法-方药-成分-靶标-活性”关联研究	中国	2018,53(09):1414-1421	2018.8.16	药学学报	陕西国际商贸学院	许海燕 , 彭修娟 , 陈衍斌 , 许刚, 逯莉, 刘峰* , 许海玉

7	论文	Study on the effects of sulfur fumigation on chemical constituents and antioxidant activity of <i>Chrysanthemum morifolium</i> cv. Hang-ju	美国	2014,21 (5): 773-9	2014.4.16	Phytomedicine	陕西国际商贸学院	Shan Wang , Li-Juan Hao, Jing-Jing Zhu, Qi-Wei Zhang, Zhi-Min Wang, Xian Zhang, Xiao-mei Song.
8	论文	Molecular dynamic investigate the affection of EGFR by Tubemoside Molecular dynamic investigate the affection of EGFR by Tubemoside	美国	2019 (88): 203-20	2019.01.17	Journal of Molecular Graphics and Modelling	陕西省中医药研究院	Xia Dua ,Zhi-yong Chen,Dong Guo,Hong zhang,Yang Liu,Chun-liu Wang,Ting-ting Sun,Long-fei Shi,Ye Li, Feng Liu
9	论文	当归六黄汤治疗糖尿病的网络药理学作用机制分析	中国	2019, 30 (08) : 952-958	2019. 7. 31	中药新药与临床药理	陕西国际商贸学院	彭修娟 ,许海燕,陈衍斌,杨长花 许刚,刘艳红,杨新杰
10	论文	基于系统药理学方法研究头痛宁胶囊治疗偏头痛的 TNF 机制	中国	2013, 33 (03) : 414-418	2016. 12. 22	中国中药杂志	陕西步长制药有限公司	聂西周; 杜霞 ;张瑞瑞;何娟;苏瑞;马虎强;穆珺;李晔; 刘峰*

七、主要完成人

第 1 完成人 许海燕，副教授，陕西国际商贸学院。主要负责制定研究的总体方案、技术路线和实施计划，以有效成分为目标，基于中药有效成分富集技术体系，建立秦岭龙胆挥发油的微波、超声-微波辅助提取技术，并利用 GC-MS 对挥发油的含量及成分进行了测定。建立了马齿苋多糖的提取技术；秦岭龙胆中齐墩果酸的提取工艺优选。利用整合药理学，对“柴胡-黄芩”药对治疗糖尿病的药效成分、靶标、通路进行了预测，并利用分子对接技术进行筛选，发现了此药对治疗糖尿病的主要药效成分为黄酮类化合物。为此药对的质量标志物的指证指明方向。

第 2 完成人 彭修娟，副教授，陕西国际商贸学院。协助制定总体方案、技术路线和实施计划，并对桦菌芝、松花粉中的有效成分的提取工艺进行了优化；对逍遥颗粒及黄芪胶囊的提取工艺及质量标准改进；对仪器设备进行了升级改造。

第 3 完成人 陈衍斌，副主任药师，陕西步长制药有限公司。应用多成分定量分析、指纹图谱定性分析、液质联用等技术结合的方式，探明延寄参胶囊化学物质基础，提高了延寄参胶囊、人之降糖胶囊等中成药大品种的质量控制方法。参与脑心通胶囊、头痛宁胶囊、咳露口服液等中成药全程质量控制体系构建，进行了系统的标准化研究。

第 4 完成人 杜霞，助理研究员，陕西省中医药研究院。利用分子动力学模拟及分子对接技术研究中药功效物质的作用机制，本项目中完成了土贝母（药材）、肉桂-附子（药对）及脑心通胶囊、头痛宁胶囊等中成药的物质基础与作用机制研究。

第 5 完成人 侯敏娜，副教授，陕西国际商贸学院。主要研究了贝母、玉米须、天麻药材中多酚、挥发油、多糖等有效成分提取及活性研究；灵芝三萜提取分离及含量测定研究。参与多项药材及中成药质量标准提升项目。

第 6 完成人 王珊，讲师，陕西国际商贸学院。应用多成分定量分析、指纹图谱定性分析、液质联用等现代分析检测技术对 8 种不同加工技术菊花的化学成分进行定性定量研究，建立了菊花一测多评的质量控制体系；优选出了菊花的最佳加工技术。同时研究发现了在硫磺熏蒸过程中菊花中奎宁酸类成分和黄酮类成分转化的机制。

第7完成人 刘峰，主任药师，陕西步长制药有限公司。探明中成药物质基础，揭示作用机制。完成了脑心通胶囊、头痛宁胶囊等中成药的物质基础与作用机制研究。创建了中药药效标志物辨识与生物效应表征相结合的物质基础研究方法，创新“色谱光谱分离解析+网络药理学预测+生物模型验证”整合，形成“三结合”的作用机制研究模式。基于物质基础的全程质量控制体系。全面整合多维多息指纹图谱、多指标成分一测多评、近红外快速检测等现代分析技术，系统性构建了基于药效标志物的中成药药材、饮片、成方制剂生产全过程的质量控制体系。负责中药活性成分的富集及质控关键技术创新及推广。

八、完成人合作关系说明

完成人许海燕、彭修娟、陈衍斌、侯敏娜、王珊负责中药功效物质的“发现-富集-质控”研究及仪器设备的开发及推广研究研究中药的活性成分的提取方法及富集技术，活性成分的含量测定方法，以及中药的质量控制方法。

完成人杜霞、刘峰利用分子动力学模拟及分子对接技术研究中药功效物质的作用机制，发现中药活性成分。

九、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：陕西国际商贸学院

1. 负责制定本项目的总体方案、技术路线和实施计划。
2. 开展了中药材菊花加工技术的优化创新及对秦岭龙胆、马齿苋、沙棘、绞股蓝等10余种中药材有效成分的提取富集研；开发了粉碎、在线检测/监测等4种中药制药新型仪器设备。
3. 与第二、第三完成单位共同围绕中药功效-成分之间的关联关系，应用整合药理学、系统药理学等现代网络分析技术，首次对脑心通、头痛宁等中成药以及进行“病证-复方-成分-靶标-通路-活性”预测研究，结合现代化学分析技术及生物效应表征技术的综合应用来预测中药功效物质，并通过对药效成分、生物模型、作用机制研究，最终确证功效物质。

第二完成单位：陕西步长制药有限公司

1. 完成了脑心通胶囊、头痛宁胶囊等中成药功效物质预测及确证，进行了功效物质生物学评价研究，建立了基于功效物质的脑心通胶囊、头痛宁胶囊等中成药质量控制体系，建立了脑心通胶囊在线检测/检测系统，进一步保证脑心通胶

囊质量稳定、可控，满足临床应用。该部分工作与第一完成单位和第三完成单位共同完成。

2. 采用肠外翻等手段开展了沙棘、广枣、骆驼刺等中药材功效物质研究，建立了多种药材指纹图谱、多指标功效物质的含量测定方法学研究，可以良好控制上述中药材质量。该部分工作与第一完成单位和第三完成单位共同完成。

3. 与第一完成单位共同开展了延寿参胶囊、补气通络颗粒功效物质研究，辨识了关键药效物质，为质量控制研究奠定基础。

第三完成单位：陕西省中医药研究院

1. 利用分子动力学模拟及分子对接技术基于网络药理学方法研究肉桂-附子治疗心血管疾病的药效物质基础及作用机制。

2. 与第二完成单位开展了头痛宁胶囊、广枣、骆驼刺等功效物质辨识及质量控制体系建立。