

# 项目一

**项目名称：**冠心病“瘀毒”病因病机创新的系统研究

**推荐单位：**国家中医药管理局

**项目简介：**

## 一、项目背景

血瘀是冠心病普遍认可的基本病因病机。但是，同样是冠心病血瘀证患者，为什么有的长期病情稳定，有的却发生事件？单用血瘀难以完全诠释。基于此，在6项国家级课题、2项部级课题资助下，本项目采用临床流行病学方法和差异蛋白质组学、数据挖掘等现代技术，针对冠心病“瘀毒”病因病机进行了系统创新研究。

## 二、主要科技创新点

1、理论创新——创新发展了冠心病“瘀毒”病因病机理论及辨证标准

首次提出“瘀为常、毒致变”的冠心病“瘀毒”病因学说。通过系统文献研究、大样本队列研究、随机对照研究，证明中重度心绞痛、重度口苦、舌下络脉紫红、hs-CRP>3等28项指标与发生心血管事件密切相关，建立了冠心病稳定期患者发生事件的预警体系和因毒致病的辨证量化诊断标准。且临床研究证实，在活血基础上结合解毒药可进一步抑制炎症反应、降低hs-CRP水平，验证了“瘀毒”学说的科学性。

2、模式创新——“文献-临床-实验”相互印证的中医病因病机

## 研究模式

采用“文献-临床-实验”相互印证的研究模式，针对如何预防冠心病稳定期再发心血管事件这一重大问题，在系统文献研究基础上，提出病因病机假说；应用现代临床流行病学研究方法，结合蛋白质组学技术探索冠心病稳定期再发心血管事件相关表征和指标，构建了冠心病稳定期患者再发事件的预警指标体系和因毒致病的辨证量化诊断标准。为中医病因病机学研究提供了示范。

### 3、方法创新——多因子降维和复杂网络阐释冠心病“瘀毒转化”病机及证候演变规律

中医证候是一个动态、非线性的复杂系统。基于多中心、大样本前瞻性队列研究，以心血管事件为最终指标，采用多因子降维和复杂网络方法研究冠心病稳定期证候演变和再发心血管事件的关系，发现毒证转化为气虚、血瘀，出现瘀毒互结时易发生心血管事件，阐释了冠心病“因瘀致毒、毒瘀互结、因毒致虚、因毒致变”的病因病机。

### 4、实验创新——阐释活血解毒与单纯活血作用机制差异，发现“毒”证潜在分子标记物

从整体、组织和细胞水平模拟“瘀毒互结”的病理过程，建立了“因瘀致毒”、“因毒致瘀”、“瘀毒互结”、“瘀毒致变”的系列动物和细胞模型，证实活血配伍解毒药抑制炎症、稳定斑块作用优于活血药，并阐释了活血解毒与单纯活血作用机制差异；基于蛋白质组学，发现活血解毒与单纯活血药干预不稳定心绞痛患者的差异蛋白-ITIH4，并在大样本研究中证实其与再发心血管事件相关。

### 三、应用与经济社会效益

项目提出的冠心病“瘀毒”病因学说，是继血瘀理论后的又一创新。通过文献、临床、实验研究，验证了学说的科学性和实用性。研究建立的“瘀毒”量化诊断标准及辨治方法成为国家中医药管理局中医冠心病临床路径诊疗规范，并在 47 家医院推广应用。在国家 973 “中医病因病机的理论继承与创新研究”项目验收中，排名第一。发表论文 98 篇，SCI 收录 22 篇，总被引 1294 次，他引 1028 次，获中国精品科技期刊顶尖学术论文领跑者 5000 称号 2 项，专利 2 项，省部级成果奖 2 项。培养研究生 86 名，博士后 12 名。

**主要完成单位：**中国中医科学院西苑医院

#### **创新推广贡献：**

##### **（一）项目背景**

全球每年约 1900 万人突发急性心血管事件，其预防尚缺乏确切有效措施。冠心病发病过程中的血小板活化、粘附聚集和血栓形成，传统中医学多将病因病机归于“血脉瘀滞”；但冠心病急性心血管事件发生过程中的炎症反应、组织坏死、氧化应激等现象，远非单一血瘀病因所能概括。“血瘀”作为该病主要病因病机，为何有的冠心病患者长期病情稳定，有的患者却发生了急性心血管事件、甚至猝死，其原因何在？

根据传统中医有关“毒”邪病因的认识和冠心病的中医临床特点，

本项目提出“因瘀化毒、因毒致瘀、瘀毒互结致病”是冠心病急性心血管事件发生主要病因病机的假说。围绕这一假说，本项目在8项国家级和省部级课题的资助下，经过十年的研究攻关，系统进行了文献、临床和基础研究，构建了冠心病“瘀毒”创新病因病机学说，制定了切合临床实际的冠心病因毒致病的辨证诊断量化标准及发生急性心血管事件的预警体系，并在临床推广应用，为中医创新病因学研究提供了范例，达到国内领先水平。

## （二）关键技术内容

### 1. 基于文献-临床-实验的冠心病中医瘀毒病因学研究新思路

本项目采用计算机和人工检索结合方法，古代文献对1000部医学古籍按预定检索词进行检索，检索到与“毒”相关的文献14部，与“瘀毒”相关的文献38部；现代文献对相关数据库进行检索，检索到与心血管血栓性疾病“毒”相关的文献39篇，与“瘀毒”相关的文献58篇。系统总结“瘀毒”的致病特点为起病急骤、病势酷烈、凶险多变、顽固难愈；临床表征主要有疼痛剧烈、固定性刺痛、厥脱，舌紫绛而暗有瘀斑或紫黑、舌苔黑燥、浊腻或垢腻，脉沉细涩或无脉等；微观病理变化则以炎症、血栓相关因子等为主。提出冠心病存在瘀、毒从化、互结的病因病机；瘀为有形之灶，毒为病情转变和恶化关键；瘀可酿毒，毒可致瘀，瘀、毒互结、伤血损脉、腐肌伤肉，致心血管事件的病理生理改变。临床研究以瘀毒学说为指导，通过活血解毒干预不稳定性心绞痛的随机对照研究，以效测因，证实其存在毒邪病因致病的机制；采用巢式病例对照研究，结合蛋白质组学技术，

以证求因，综合分析、归纳冠心病稳定期患者“瘀毒”的临床表征和理化指标，构建冠心病稳定期患者再发心血管病事件预警体系和“瘀毒”辨证及量化标准。实验研究模拟临床“瘀毒互结”病理过程，建立整体、组织和细胞三个层次的系列模型，通过活血及活血解毒中药作用环节的差异，以效测因，阐释了“瘀”、“毒”病因致病的病理生理机制和细胞分子生物学基础。

本项目基于文献-临床-实验相互印证的方法，突出了中医病因学理论对中医临床的指导作用，首次提出“瘀为常、毒为变”的冠心病“瘀毒”病因病机理论，阐释了瘀毒病因的病理生理学机制，为现代中医病因学研究提供了范例。

所属学科分类：中西医结合基础医学

主要旁证材料：代表性论文第 54、62、64、65、72、74、76、77。

2. 以瘀毒理论为指导，制定了冠心病稳定期因毒致病的辨证诊断量化标准及再发心血管事件预警指标体系，并指导临床实践。

#### (1) 冠心病稳定期因毒致病的辨证诊断量化标准的制定

本项目综合文献研究、实验研究、小样本临床随机对照研究和前瞻性大样本队列研究结果，结合现代信息生物学分析，从宏观临床表征和微观理化指标变化两方面，在冠心病血瘀辨证诊断的基础上，建立了冠心病稳定期患者因毒致病的辨证诊断的量化标准。

临床研究通过 60 例 UA 患者不稳定性心绞痛 (UA) 的随机对照试验，观察活血及活血解毒药干预对不稳定性心绞痛患者的疗效，以效

测因，证实活血解毒干预后 hs-CRP 水平较单纯活血组明显降低。进一步采用前瞻性大样本队列研究，纳入经冠脉造影确诊的冠心病患者 1503 例，以证求因，综合分析，归纳了冠心病稳定期患者“毒”的临床表征和理化指标。在此基础上，对“毒”致病组(发生血栓性终点事件组)和非“毒”致病组(未发生血栓性终点事件组)的临床表征特点和理化指标进行生物信息学指标的比较和分析，然后采用 Logistic 逐步回归方法，结合中医学关于因毒致病的认识，根据病史、症状、体征、舌象、脉象、理化指标等不同变量的风险比值(OR)判定其权重，制订了冠心病稳定期患者因毒致病诊断及量化标准，包括主要指标 6 项，次要指标 6 项。见表 1。

表 1 冠心病稳定期因毒致病辨证诊断及量化标准

指标类型		诊断指标	分值
主要标准	症状	1、中重度心绞痛	3
		2、重度口苦	4
	舌象	3、老舌	3
		4、舌青或青紫	3
		5、剥苔(不含类剥苔)	5
		6、舌下络脉紫红或绛紫	3
次要标准	生化指标	1、hs-CRP>3mg/dl	1
		2、纤维蛋白原短期内显著升高	1
		3、P 选择素短期内显著升高	1
	既往病史	4、高胆固醇病史	1
		5、高血压史 2~3 级	1
		6、糖尿病病史，FBG≥7.0mmol/L	2
注：符合 1 个主要标准，或 2 个次要标准(至少含 1 项生化指标)即可诊断。			

所属学科分类：中西医结合临床医学

主要旁证材料：代表性论文第 18。

## (2) 因毒致病辨证诊断量化标准真实性及可靠性的临床验证

为了验证因毒致病辨证标准的可靠性，将 1503 例冠心病稳定期患者按此标准分为符合因毒致病组 and 不符合组，分别计算其心血管血栓性事件发生的危险度、相对危险度及归因危险度。结果表明符合组 786 例患者发生事件 63 例，发生危险度 8.02%；不符合组 717 例患者发生事件 9 例，发生危险度 1.26%。符合组事件发生危险度明显高于不符合组 ( $P < 0.001$ )。相对危险度 (RR) = 6.39，即符合组事件发生的危险性是不符合组的 6.39 倍。归因危险度 (AR) = 6.76%，即符合组心血管血栓性事件发生率为 6.76%。血栓性事件发生率为归因危险度百分比 (ARP) = 84.35%，即符合组中发生的心血管事件 84.35% 归因于“毒”邪病因致病。OR = 6.85 (95% CI 3.38—13.89)，即符合组事件发生率是非符合组 6.85 倍。说明此标准可用于冠心病稳定期高危患者的辨识和因毒致病的诊断。

进一步对 40 家医院 2700 例介入术后冠心病稳定期患者，采用诊断试验评价方法，通过灵敏度、特异度、准确度、阳性似然比及 ROC 曲线下面积，评价冠心病稳定期因毒致病辨证诊断量化标准的真实性；通过 Kappa 值，评价该标准的可靠性；通过阳性预测值和阴性预测值，评价该标准的临床应用价值。结果冠心病稳定期因毒致病标准的灵敏度为 91.17%，特异度为 93.91%，阳性似然比为 14.9703，准确率为 93.04%，ROC 曲线下面积为 0.946；可靠性评价：Kappa 值为

0.8415；临床应用价值评价阳性预测值 87.51%，阴性预测值 95.78%。证实冠心病稳定期因毒致病辨证诊断量化标准所选择的重度心绞痛、舌青或青紫、剥苔、舌下络脉、Hs-CRP、纤维蛋白原短期内显著升高、P-选择素短期内显著升高、高胆固醇病史、糖尿病对诊断毒邪致病有较高的真实性、可靠性，且具有较高的临床应用价值，重度口苦、老舌、高血压 2-3 级对诊断毒邪致病有一定的参考价值。

所属学科分类：中西医结合临床医学

主要旁证材料：代表性论文第 1、4、8、30、82、85。

(3) 瘀毒相关分子标记物的发现及冠心病稳定期患者再发急性心血管事件预警体系的建立

采用多中心前瞻性队列研究设计，结合巢式病例对照方法，以随访是否发生心血管事件为依据，应用 Logistic 回归分析、因子分析、支持向量机方法对发生心血管血栓性终点事件患者的临床表征和理化指标进行分析，并利用差异蛋白质组学方法、酶联免疫分析及 Westernblot 方法，对发生心血管血栓性终点事件患者的血清与未发生事件患者的血清进行匹配检测分析，发现 ITIH4、纤维蛋白原  $\alpha$  链前体与随访的心血管事件相关，同时证明中重度心绞痛、重度口苦、舌下络脉紫红或红绛、血糖控制不佳、hs-CRP>3 等 28 项临床表征和理化指标，与冠心病稳定期患者随访血栓性事件发生有关。随机对照试验证实，活血解毒组较单纯活血组可明显升高 ITIH4、降低 hs-CRP 和纤维蛋白原  $\alpha$  链前体。“以药测因”，提示 ITIH4、hs-CRP 和纤维蛋白原  $\alpha$  链前体可作为冠心病“瘀毒”病因病机的生物标记物。



基于大样本、巢式病例对照研究方法建立的冠心病易损患者早期预警模型在国内尚属首次，为临床早期识别冠心病高危患者、提高冠心病二级预防水平提供了依据。

所属学科分类：中西医结合临床医学

主要旁证材料：代表性论文 7、30、31、41、42。

(4) 发现了冠心病毒邪致病证候演变规律，证实热毒是冠心病主要病因病机之一，活血解毒治法可提高临床疗效。

基于临床科研一体化平台，纳入 15 家医院 2009 年 1 月 1 日至 2011 年 3 月 31 日期间住院的符合冠心病金标准诊断的患者 1739 例。采用复杂网络挖掘分析技术，对患者的证候、证候表征及用药规律进行复杂网络分析。证明热毒是冠心病中医常见证候之一，活血解毒是冠心病的一个常用治法。数据挖掘分析显示，“毒”邪致病容易依附和兼夹瘀血，毒邪损伤正气或瘀毒从化、酿热生毒易于发生血栓性终点事件，为“瘀毒”病因学说提供了临床数据支撑。

基于多中心、大样本前瞻性队列研究，采用多因子降维（MDR）和复杂网络方法分析了稳定性冠心病证候演变对心血管事件的交互作用及影响，发现当毒证转化为气虚、血瘀或毒证加重，气虚转化为血瘀、毒证或气虚加重时更易于发生心血管事件，阐释了冠心病因瘀致毒、毒瘀互结、因毒致虚、因毒致变的病理机制和证候演变规律。

采用随机对照临床研究，证明在西医常规治疗基础上加活血解毒药和单纯活血药相比，可进一步降低不稳定性心绞痛患者升高的 hs-CRP 水平和改善介入治疗后不稳定性心绞痛患者的症状。同时，

证实在常规他汀类药物治疗基础上加用活血解毒中药较活血中药明显降低血清 hs-CRP，活血解毒中药可明显升高 ITIH4。提示 ITIH4(一种抗炎蛋白)降低可作为冠心病易损患者早期识别的分子标记物。

所属学科分类：中西医结合临床医学

主要旁证材料：代表性论文第 32、36、81、86。

3. 建立了体现“瘀毒互结致变”病理过程的心血管病瘀毒病因学研究的实验技术平台。

本项目模拟临床“瘀毒互结”病理过程，建立了整体、组织和细胞三个层次的系列模型。采用冠脉结扎致大鼠“因瘀致毒”模型，高脂加内毒素致家兔“因毒致瘀、以毒为主”模型，大鼠颈动脉血栓“因瘀致毒、以瘀为主”模型，ApoE(-/-)小鼠“毒、瘀致易损斑块，瘀毒致变”模型，ox-LDL 诱导 HUVEC 损伤“瘀毒互结”模型，为心血管病瘀毒病因学研究提供了可靠的实验技术平台。

结扎冠状动脉法造成大鼠心肌梗死“因瘀致毒”模型，动态观察其血栓形成、炎症反应和组织损伤相关因子水平的变化，结果血清 GMP-140 水平显著升高，t-PA 水平显著降低；炎症反应方面，表现为 hs-CRP 和 IL-6 水平持续升高；组织损伤方面，表现为 MMP-9 水平持续升高和 TIMP-1 水平显著降低。高脂饲料喂养加耳缘静脉注入内毒素诱导家兔“因毒致瘀”模型，结果血清 GMP-140、PAI-1、hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、MMP-9 水平显著升高，TIMP-1 水平降低。Fec13 法诱导颈动脉血栓模型模拟“因瘀致毒”，结果除血栓相关指标 GMP-140 水平升高、t-PA 水平降低外；炎症反应指标 hs-CRP、IL-6 和组织损

伤相关指标 MMP-9 亦升高。采用 ApoE(-/-)小鼠模拟“瘀毒致变”病理过程，显示出易损斑块的特征。细胞水平采用 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 损伤模型模拟体内“瘀毒互结”病理过程，ox-LDL 模型组细胞活力明显下降，SOD 活力降低，细胞内 MDA 含量升高，细胞早、晚期凋亡增加；细胞上清液炎症反应指标 IL-6、TNF- $\alpha$ 、sICAM 及细胞表面黏附分子 ICAM-1、E-selectin 表达增高。证明模拟“因瘀致毒”、“因毒致瘀”、“瘀毒致变”建立的动物和细胞模型在炎症反应和基质代谢改变方面，存在一定的差异。

所属学科分类：中西医结合基础医学

主要旁证材料：代表性论文第 70、78、79、80。

4. 阐释了冠心病“瘀毒互结、瘀毒致变”病因病机的病理生理学基础

实验研究模拟临床“瘀毒互结”病理过程，从血栓形成、炎症反应、组织损伤、易损斑块等方面，系统研究心血管病“瘀毒”病因致病的病理生理改变和分子生物学基础；通过活血及活血解毒中药干预前后血栓形成、炎症反应和组织损伤相关指标的变化，比较活血中药和活血解毒中药作用环节的差异。

体外研究发现，活血解毒药可明显降低 ox-LDL 诱导损伤的 HUVEC 上清液中 TNF- $\alpha$ 、sICAM 水平，减少 HUVEC 表面 ICAM-1、E-selectin 表达，抑制细胞早期凋亡，尤其降低 sICAM 水平作用明显。体内研究证实，活血解毒中药在降低大鼠颈动脉血栓形成后血清 hs-CRP 水平方面优于活血中药；对高脂加内毒素致家兔毒瘀模型的血清 GMP-140、

PAI-1、IL-6 和 hs-CRP 的降低作用皆优于单纯活血药；对 ApoE-/- 小鼠主动脉粥样斑块稳定性研究表明，活血、解毒及活血解毒中药有效部位均可通过改善斑块内成分发挥稳定易损斑块的作用，但其作用环节有所差异。其中，兼有活血和解毒作用的中药虎杖提取物、大黄醇提物稳定斑块效果最为显著。其机制可能与抑制炎症反应、调节脂质代谢和改善胶原沉积及代谢有关，尤以抑制炎症反应为关系密切。为阐释瘀毒病因的分子生物学机制及活血解毒药用于抑制炎症反应、稳定斑块，提供了科学依据。

项目采用血清蛋白质组学的方法，结合 1 年随访心血管事件，初步筛选并鉴定出冠心病稳定期“瘀毒”病机转变相关的差异蛋白——同种型高分子量激肽原 1 的前体（KNG-1）、过氧化物氧化还原酶-1（PRDX-1），表现为发生事件的患者在病情演变过程中 KNG-1、PRDX-1 水平逐渐升高。阐释了冠心病瘀毒致变的生物学基础，为早期识别冠心病高危患者提供参考。

所属学科分类：中西医结合基础医学

主要旁证材料：代表性论文第 63、67、68、70、97、98。

本项目采用巢式病例对照研究、随机对照研究、实验研究等研究设计，蛋白质组学与 logistic 回归分析、多因子降维分析、复杂网络等数理统计和数据挖掘相结合的方法，为其他疾病中医病因病机学研究提供了方法学示范。发表论文 98 篇，SCI 收录 22 篇，总被引 1294 次，他引 1028 次。获中国精品科技期刊顶尖学术论文领跑者 5000 称号 2 项。获专利 2 项，省部级成果奖 2 项。培养研究生 86 名，博士

后 12 名。

### **推广应用情况：**

冠心病“瘀毒”病因病机学说，是继冠心病血瘀认识后中医病因理论的又一创新。通过临床、实验研究，系统验证了学说的科学性、可靠性和实用性，建立的相关标准发表在核心期刊，并纳入国家中医药管理局中医诊疗方案和临床路径作为行业诊疗规范，丰富发展了冠心病的临床实践。2004 年以来，依托国家中医药管理局重点专科协作组、中医药行业科研专项及各级学会组织，通过培训、合作、讲座等多种方式，项目组将冠心病“瘀毒”病因学说及项目研究的新思路、新模型、新技术、新方法和新标准，先后推广应用至 40 余家中医和中西医结合医院（部分见表 1）。项目研究成果受到国家科技部高度重视，特立十二五科技支撑计划“基于病证结合降低冠心病稳定期心血管事件的临床研究”进行深入研究。

## 曾获科技奖励情况：

获奖项目名称	获奖时间	奖项名称	奖励等级	主要获奖人	授奖单位
心血管血栓性疾病“瘀毒”病因病机理论创新的系统研究	2012	中国中西医结合学会科学技术奖	一等奖	陈可冀、史大卓、徐浩、殷惠军、张京春、蒋跃绒、王承龙、高铸焯、薛梅、缪宇、	中国中西医结合学会
心血管血栓性疾病“瘀毒”病因病机理论创新的系统研究	2012	北京市科学技术奖	二等奖	陈可冀、史大卓、徐浩、殷惠军、张京春、蒋跃绒、王承龙、高铸焯、薛梅、缪宇	北京市科学技术奖励工作办公室

## 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	证书编号	权利人	发明人	发明专利有效状态
发明专利	一种防治心血管疾病的药物及其制备方法	中国	ZL. 201210544397.1	2014年10月15日	1498409	中国中医科学院西苑医院	史大卓, 刘剑刚, 董国菊, 张蕾, 张庆翔	有效
发明专利	一种治疗心律失常的中药组合物及其制备方法	中国	ZL201010209668.9	2013.03.27	1159007	吉林省集安益盛药业股份有限公司	尹笠金, 殷惠军, 史大卓, 张益胜, 徐芳菲, 单强	有效

## 主要完成人情况表：

姓名	陈可冀	性别	男	排名	1	国籍	中国
技术职称	中国科学院院士			最高学历	大学本科	最高学位	荣誉博士
工作单位	中国中医科学院西苑医院					行政职务	无
二级单位	心血管中心					党派	党员
参加本项目的起止时间	2006-08-01 至 2010-12-31						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>本人对该项目科技创新的第 1, 2, 3, 4, 5, 6 项具有创造性贡献，投入的工作量占本人工作总量的 70%，负责整体项目的设计、实施和推广应用。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 提出并发展创新了冠心病“瘀毒”病因病机理论，建立了冠心病“瘀毒致病”、“因毒致变”的病因病机学说；</li> <li>2. 构建了冠心病“瘀毒”致病的辨识体系，建立了冠心病稳定期患者“毒”邪致病的辨证量化诊断标准；</li> <li>3. 建立了冠心病“瘀毒”病因学研究的实验平台。</li> </ol>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 血瘀证与活血化瘀研究. 国家科技进步奖;一等奖;2004 年第 1 名</li> <li>2. 证治药动学研究. 国家科技进步奖;二等奖;2001 年第 1 名</li> </ol>							

姓名	史大卓	性别	男	排名	2	国籍	中国
技术职称	研究员			最高学历	博士	最高学位	博士
工作单位	中国中医科学院西苑医院					行政职务	副院长
二级单位	心血管中心					党派	九三学社
参加本项目的起止时间	2006-08-01 至 2010-12-31						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>本人对该项目科技创新的第 1, 2, 3, 4, 5, 6 项具有创造性贡献。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 负责完善项目实施方案，推动整体项目进展和项目成果的推广应用；</li> <li>2. 完成成果转化，申请相关专利 2 项。</li> </ol>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 血瘀证与活血化瘀研究. 国家科技进步一等奖（2004 年第 6 名）</li> <li>2. 部级科技成果奖 9 项（其中 5 项为第 2 名，4 项为第 1 名）。</li> </ol>							



姓名	徐浩	性别	男	排名	3	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
工作单位	中国中医科学院西苑医院					行政职务	科主任
二级单位	心血管中心					党派	党员
参加本项目的起止时间	2006-08-01 至 2010-12-31						
<p>对本项目技术创造性贡献:</p> <p>本人对该项目科技创新的第 2, 4, 5, 6 项具有创造性贡献, 投入的工作量占本人工作总量的 80%, 负责临床研究的整体协调。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 推动大样本多中心临床研究的实施;</li> <li>2. 阐释了活血解毒和单纯活血作用的差异和机理, 发现了特异性的生物学指标;</li> <li>3. 阐释了冠心病因瘀致毒、毒瘀互结、因毒致虚、因毒致变的病理机制和证候演变规律。</li> </ol>							
<p>曾获国家科技奖励情况:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 中医临床科研信息共享系统. 国家科技进步二等奖 (2009 年第 6 名)</li> <li>2. 动脉粥样硬化药理评价技术平台及活血化瘀中药干预作用的系列研究. 北京市科技进步二等奖 (2009 年第 3 名)</li> </ol>							

姓名	殷惠军	性别	男	排名	4	国籍	中国
技术职称	研究员			最高学历	博士	最高学位	博士
工作单位	中国中医科学院					行政职务	科主任
二级单位	心血管中心					党派	党员
参加本项目的起止时间	2006-08-01 至 2010-12-31						
<p>对本项目技术创造性贡献:</p> <p>本人对该项目科技创新的第 3, 4 项具有创造性贡献, 投入的工作量占本人工作总量的 80%, 主要负责实验室平台的搭建。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 建立了冠心病“瘀毒”致病的动物模型和实验方法</li> <li>2. 以效测因, 证实不稳定性心绞痛患者存在毒邪病因致病的病理机制, 验证了“瘀毒”病因假说的科学性。</li> </ol>							
<p>曾获国家科技奖励情况:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 西洋参茎叶总皂苷改善胰岛素抵抗的作用机制. 中华中医药学会科学技术奖; 三等奖; 2009 年第 1 名</li> <li>2. 西洋参茎叶总皂苷对冠心病胰岛素敏感性影响及其作用机制研究. 中国中医科学院中医药科学技术奖; 三等奖; 2009 年第 1 名</li> </ol>							

姓名	张京春	性别	女	排名	5	国籍	中国
技术职称	主任医师			最高学历	博士	最高学位	博士
工作单位	中国中医科学院西苑医院					行政职务	科室副主任
二级单位	心血管中心					党派	党员
参加本项目的起止时间		2006-08-01 至 2010-12-31					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>本人对该项目科技创新的第 1 项具有创造性贡献，投入的工作量占本人工作总量的 80%，通过对相关古今文献的系统整理、分析，阐明了瘀可酿毒，毒可致瘀，瘀、毒互结、伤血损脉、腐肌伤肉，致冠心病急性心血管事件的病理生理机制，为建立了冠心病“瘀毒致病”、“因毒致变”的病因病机学说提供了文献支持。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>1. 陈可冀学术思想及临证经验研究，获 2008 年中国中医科学院中健行中医药传承创新奖第 1 名；</p> <p>2. 陈可冀学术思想及临床经验系统研究，获 2008 年中华中医药学会科学技术二等奖第 1 名；获 2012 年中国中医科学院科学技术二等奖第 5 名。</p>							
姓名	蒋跃绒	性别	女	排名	6	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
工作单位	中国中医科学院西苑医院					行政职务	无
二级单位	心血管中心					党派	无
参加本项目的起止时间		2006-08-01 至 2010-12-31					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>本人对该项目科技创新的第 3, 4 项具有创造性贡献，负责协助文献的系统整理、实验室平台的搭建以及课题成果的推广应用。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>1. 陈可冀学术思想及临床经验的系统研究. 中华中医药学会科学技术二等奖;2008 年第 5 名</p> <p>2. 冠心病血瘀证基因组学研究. 中国中西医结合学会科技奖二等奖;2009 年第 5 名</p>							

姓名	王承龙	性别	男	排名	7	国籍	汉族
技术职称	主任医师			最高学历	博士	最高学位	博士
工作单位	中国中医科学院西苑医院					行政职务	无
二级单位	心血管中心					党派	九三
参加本项目的起止时间	2006-08-01 至 2010-12-31						
对本项目技术创造性贡献： 对该项目主要发现点第 2 做出了贡献，负责临床研究的实施与协调。							
曾获国家科技奖励情况： 1. 中华中医药学会科技奖三等奖 2005 年 2. 辽宁省自然科学学术成果奖三等奖 2006 年 3. 北京市科技进步奖二等奖 2012 年							

姓名	高铸焯	性别	男	排名	8	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
工作单位	中国中医科学院西苑医院					行政职务	副处长
二级单位	教育处					党派	积极分子
参加本项目的起止时间	2006-08-01 至 2010-12-31						
对本项目技术创造性贡献： 本人对该项目科技创新的第 2, 5, 6 项具有创造性贡献，负责临床项目的实施及统计方法的探索，发现了新冠病毒致变的证候演变规律。							
曾获国家科技奖励情况： 用复杂网络挖掘分析冠心病证-治-药关系. 2009 年全国中医药博士生创新发展学术论坛一等奖。							

姓名	薛梅	性别	女	排名	9	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
工作单位	中国中医科学院西苑医院					行政职务	无
二级单位	心血管中心					党派	中共党员
参加本项目的起止时间	2006-08-01 至 2010-12-31						
对本项目技术创造性贡献： 本人对该项目科技创新的第 3, 4 项具有创造性贡献协助完成实验室平台的搭建及项目成果的推广应用。							
曾获国家科技奖励情况： 1. 冠心病血瘀证基因组学研究. 中国中西医结合学会科学技术奖二等奖（2009 年第 3 名） 2. 西洋参茎叶总皂苷对冠心病胰岛素敏感性影响极其作用机制研究. 中国中医科学院中医药科学技术进步奖三等奖（2008 年第 4 名）							

姓名	缪宇	性别	女	排名	10	国籍	中国
技术职称	助理研究员			最高学历	大学本科	最高学位	学士
工作单位	中国中医科学院西苑医院					行政职务	无
二级单位	心血管中心					党派	群众
参加本项目的起止时间	2006-08-01 至 2010-12-31						
对本项目技术创造性贡献： 本人对该项目科技创新的第 3, 4 项具有创造性贡献，负责协助实验平台的搭建及项目成果的推广、应用。							
曾获国家科技奖励情况： 心血管血栓性疾病“瘀毒”病因病机理论创新的系统研究. 北京市科技进步奖二等奖（2012 年第 10 名）。							

姓名	王培利	性别	男	排名	11	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	
工作单位	中国中医科学院西苑医院				行政职务	无	
二级单位	心血管中心				党派	九三学社	
参加本项目的起止时间	2006-08-01 至 2010-12-31						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>本人对该项目科技创新的第 2 项具有创造性贡献，负责协助临床研究的实施。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>1. 博士论文获中国中医科学院优秀论文二等奖</p>							

姓名	郭春雨	性别	女	排名	12	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
工作单位	中国中医科学院西苑医院（目前调往首都医科大学附属北京妇产医院）				行政职务	无	
二级单位	心血管中心				党派	党员	
参加本项目的起止时间	2006-08-01 至 2010-12-31						
对本项目技术创造性贡献： 本人对该项目科技创新的第 3，4 项具有创造性贡献，负责协助实验室平台的搭建。							
曾获国家科技奖励情况： 西洋参茎叶总皂苷改善胰岛素抵抗的作用机制，获 2009 年度中华中医药学会科学技术进步三等奖，第 2 名							

姓名	尚青华	性别	女	排名	13	国籍	中国
技术职称	住院医师		最高学历	博士		最高学位	博士
工作单位	中国中医科学院西苑医院				行政职务	无	
二级单位	心血管中心				党派	群众	
参加本项目的起止时间	2006-08-01 至 2010-12-31						
对本项目技术创造性贡献： 本人对该项目科技创新的第 2，4, 5 项具有创造性贡献，协助完成临床试验、蛋白质检测和数据整理。							
曾获国家科技奖励情况： 心血管血栓性疾病“瘀毒”病因病机理论创新的系统研究. 北京市科技进步奖; 二等奖; 2012 年第 13 名。							

姓名	马晓娟	性别	女	排名	14	国籍	中国
技术职称	主治医师			最高学历	博士	最高学位	博士
工作单位	中国中医科学院西苑医院					行政职务	无
二级单位	心血管中心					党派	党员
参加本项目的起止时间	2006-08-01 至 2010-12-31						
对本项目技术创造性贡献： 本人对该项目科技创新的第 3, 4 项具有创造性贡献，负责协助实验平台的搭建。							
曾获国家科技奖励情况： 1. 冠心病血瘀证基因组学研究. 中国中西医结合学会科学技术奖二等奖（2009 年第 4 名） 2. 冠心病血瘀证证候实质探索研究. 北京市科学技术奖二等奖（2014 年第 3 名）							

姓名	付长庚	性别	女	排名	15	国籍	中国
技术职称	主治医师			最高学历	博士	最高学位	博士
工作单位	中国中医科学院西苑医院					行政职务	院士秘书
二级单位	心血管中心					党派	群众
参加本项目的起止时间	2006-08-01 至 2010-12-31						
对本项目技术创造性贡献： 本人对该项目科技创新的第 1 项具有创造性贡献，负责查阅、整理相关文献及古今医集。							
曾获国家科技奖励情况： 1. 心血管血栓性疾病“瘀毒”病因病机理论创新的系统研究. 北京市科技进步奖二等奖（2012 年第 15 名）。							

## 项目二

**项目名称：**以整合药理学为导向的生脉注射液质量风险管控关键技术及其应用

**推荐单位：**国家中医药管理局

**项目简介：**

中药注射剂是我国医药工业拥有自主知识产权并最具特色的药品，在我国医疗保障体系中发挥着不容忽视的作用。由于化学物质组成复杂和质检技术所限，现行药检方法难以确保中药注射剂质量；此外，制药过程质控技术落后以及药品质控与生产管理技术脱节，导致中药注射剂质量风险管控能力不高。因此，如何促进中药注射剂质量风险管控技术体系升级换代，有针对性地实施制药技术升级改造，大幅度提高药品质量风险管控能力和科技竞争力，已成为相关中药生产企业乃至我国医药科技发展的战略抉择。本项目以生脉注射液为研究载体，创建了以整合药理学为导向的中药注射剂质量风险管控关键技术，全面提高了生脉注射液质量风险管控能力，大幅提升产品质量，有效控制了其不良反应发生率。本成果主要内容有：

(1) 针对目前中药注射剂生产质量管理与药品质量控制脱节难题，构建了中药注射剂质量风险管控一体化技术。依据国际先进制药质量管理规范、中药注射剂安全性再评价技术原则，将制药过程质量控制与生产质量全面管理融合于一体，创建了中药注射剂质量风险管控系统，并应用于生脉注射液工业生产中，大幅度提高了药品质量，使其不良反应发生率有效控制在万分之二以下。



(2) 创建了以整合药理学为导向的中药质量控制技术模式。根据中药注射剂多靶性、多向性、系统性、整体性特点，通过整合药理学研究，建立确保药品安全性和有效性的质量控制方法。不仅揭示生脉注射液药效物质及其作用机制，而且对有害物质进行辨识，进而构建质控指标群，新增 10 余个内控质量指标，更全面地检测原辅料、中间体、成品的有效性和安全性并设定上下限，显著提高了质量控制水平。

(3) 围绕中药注射剂生产质量风险问题，创立了基于可靠性理论的质量风险管控关键技术，包括基于网络分析的工艺参数优化方法、制药工艺品质多目标调控方法和基于机理建模的过程质量预测方法等，显著提高了中药制药工艺精密度及质量控制可靠性。

本项目获发明专利授权 2 项、软件著作权 2 项，发表论著 17 篇（部）。建立关键技术平台 3 个，发展形成了新一代中药注射剂质量风险管控技术体系，并应用于生脉注射液生产，起到了行业示范效应。项目被列为江苏省重点科研成果产业化项目，并获中华中医药学会科学技术进步一等奖。通过本技术成果转化，提高了产品科技含量和市场竞争能力，使其成为销售额遥居全国同类产品首位的中药大品种。

**主要完成单位：**江苏苏中药业集团股份有限公司、天津中医药大学、浙江中医药大学、浙江大学

**创新推广贡献：**

## 1. 主要科技创新（限 5 页）

中药注射剂的质量不仅依靠质量检验，更与原辅料、制药工艺、过程质控机制、生产车间管理、生产流程管理、销售流通管理、人员素质等与产品相关的所有环节密切相关。也就是说，质量来源于过程管控。这就要求在建立中药生产全程质量控制系统基础上，构建符合中药注射剂生产特点的质量风险管控体系。本项目历经 7 年时间，研制并建立了生脉注射液质量风险管控技术体系，有效提升了药品质量，控制了不良反应发生率。主要科技创新如下：

（1）创新提出中药注射剂质量风险管控策略，构建了生产质量全面管理和药品质量风险管控一体化技术

学科分类名称：中药化学、中药药理学

【支持创新点的相关旁证材料：

1. 科技成果鉴定证书苏药会鉴字【2014】第 001 号；2. 基于整合药理学的中药注射剂质量风险管控策略及关键技术，中国中药杂志，2014，39（24）：4689-46922；3. 软件著作权，生脉注射液质量风险管控系统（软著登字第 0855464 号）；4. 基于可靠性理论的中药注射剂质量风险网络分析，中国中药杂志，2014，39（16）：3196-3199；5. 中药制药过程数据集成、数据挖掘与可视化技术研究，中国中药杂志，2014，39（15）：2989-2992；6. 医药分析信息学及分析数据处理技术，化学工业出版社，2006 年，ISBN7-5025-8896-5；】

针对目前中药注射剂生产质量管理与药品质量控制脱节难题，构建了中药注射剂质量风险管控一体化技术。依据国际先进制药质量管

理规范、中药注射剂安全性再评价技术原则，将制药过程质量控制与生产质量全面管理融合于一体，创建了中药注射剂质量风险管控系统，并应用于生脉注射液工业生产中，大幅度提高了药品质量，使其不良反应发生率有效控制在万分之二以下。

首次研制并建立了具有自主知识产权的生脉注射液质量风险管控系统，实现生产质量管理和药品质量控制一体化技术，实施产品生命周期全程质量风险管控，降低了不良反应发生率。本项目首次结合制药工业国际公认的制药质量管理规范和我国 CFDA 发布的中药注射剂安全性再评价技术原则，创新建立了中药注射剂质量风险管控系统，将生脉注射液的质量管控延伸到整个产业链，专业化运作，一体化管理，集成生脉注射液所有质量相关信息，实现全过程规范管控，使产品质量持续提高。

项目研究成果在苏中药业生脉注射液的质量风险管控中得到成功应用，使得生脉注射液质量明显高于同行品种，提高了产品美誉度中，不良反应发生率得到有效控制并逐年呈下降趋势。

## (2) 基于临床安全性与有效性相关联的物质群辨识

学科分类名称：中药化学、中药药理学

[支持创新点的相关旁证材料：

1. 科技成果鉴定证书苏药会鉴字【2014】第 001 号；2. 医药分析信息学及分析数据处理技术，化学工业出版社，2006 年，ISBN7-5025-8896-5

；

3. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of drug-drug interaction between ginsenoside Rg1, ginsenoside Rb1 and Schizandrin after intravenous administration to rats, *Journal of Ethno-pharmacology*, 2014, (2): 333-339;
4. 生脉注射液中人参皂苷 Rg1、Rb1 在心肌缺血大鼠体内的药动学-药效学结合研究, *中国中药杂志*, 2014, 39 (7) : 12-17;
5. 生脉方主要活性成分配伍对其药代动力学行为的影响/*浙江大学学报 (医学版)*, 2012, 41 ( 1 ) : 7-12 ;
6. A metabolomic study of cardioprotection of ginsenosides, schizandrin, and ophiopogonin D against acute myocardial infarction in rats, *BMCComplementary and Alternative Medicine*, 2014, 14: 350;
7. A proteomic study of Shengmai injection, *mechanism on preventing cardiac ischemia-reperfusion injury via energy metabolism modulation, Mol. BioSyst.*, 2014]

创建了以整合药理学为导向的中药质量控制技术模式。根据中药注射剂多靶性、多向性、系统性、整体性特点,通过整合药理学研究,建立确保药品安全性和有效性的质量控制方法。不仅揭示生脉注射液药效物质及其作用机制,而且对有害物质进行辨识,进而构建质控指标群,新增 10 余个内控质量指标,更全面地检测原辅料、中间品、成品的有效性和安全性并设定上下限,显著提高了质量控制水平。

建立了整合药理学技术平台,实现了多层次药效学数据、组学数据、网络药理学、多成分体内过程、PK、PD 的整合研究,分层次序

贯揭示生脉注射液“分子-细胞-动物”层次递进，“靶点-通路-效应”点面结合，“血药浓度-时间-药效”动静互补的整合药理机制，为制药过程控制及提高中药质量风险管控水平提供科学依据。

通过基于整合药理学研究的质控指标辨析，在国家标准基础上增加了 10 项检测指标，质量内控标准更科学、严格，大幅提升质量可控性。

(3)集成应用过程质量控制技术，提高产品一致性

学科分类名称：中药化学、中药制剂

【支持创新点的相关旁证材料：

1. 科技成果鉴定证书苏药会鉴字【2014】第 001 号；3. 发明专利，注射用生脉制剂及其制备方法，ZL200910184713.7；4. 计算机软件著作权，药物数据分析处理系统软件 V1.0（软著登字第 0265571 号）；5. 基于近红外光谱的红参提取过程动态预测模型研究，中国中药杂志，2014，39（14）：2660-2664；6. 基于网络分析的五味子醇沉工艺优化研究，中国中药杂志，2014，39（17）：3287-3290；

7. Wavelet-based classification and influence matrix analysis method for the fast discrimination of Chinese herbal medicines according to the geographical origins with near infrared spectroscopy/Journal of innovative optical health sciences/2014, 7(4):1350061; 8. 发明专利，生脉注射液中微量蛋白的测定方法，ZL201110002873.2；】

围绕中药注射剂生产质量风险问题，创立了基于可靠性理论的质量风险管控关键技术，包括基于网络分析的工艺参数优化方法、制

药工艺品质多目标调控方法和基于机理建模的过程质量预测方法等，显著提高了中药制药工艺精密度及质量控制可靠性。

构建了中药制药过程质量控制技术，采用网络分析法辨析生脉注射液生产工艺参数与药品质量指标间的因果关系，辨识质量波动来源，优化控制策略，提高质量一致性。创建了基于可靠性理论的质量风险贝叶斯网络分析新模式，利用失效模式与效应分析(FMEA)构建风险网络，分析每个环节对整个质量保障系统的影响，改变了以往凭经验寻找质量风险因素的落后方式，从而降低生产过程的不确定性和质量风险，为构建生脉注射液质量保障系统提供了技术支撑。针对提取和醇沉等关键工艺过程，建立了基于药效物质扩散机理的质控指标预测模型和多目标调控方法，提高了过程质控水平和综合经济效益指标。

创建了具有自主知识产权的药物数据分析处理系统，建立了药材、提取、浓缩等环节中的在线质控技术和方法，使影响生脉注射液质量的关键点得到动态、实时的有效控制，提高生产效率，减少水、电、气等公用工程能源的直接损耗，提高经济效益。通过运用新的质控技术，生脉注射液质量水平得到显著提高，指纹图谱相似度大幅提高，各项药效成分相关质控指标均得到显著提高，高于国家标准要求。

本项目聚焦于中药注射剂质量风险管控关键技术，创建了行业亟需的关键技术。本项目获发明专利授权 2 项、软件著作权 2 项，发表论著 17 篇（部）。建立关键技术平台 3 个，发展形成了新一代中药

注射剂质量风险管控技术体系，并应用于生脉注射液生产，起到了行业示范效应。项目被列为江苏省重点科研成果产业化项目，并获中华中医药学会科学技术进步一等奖。通过本技术成果转化，提高了产品科技含量和市场竞争能力，使其成为销售额遥居全国同类产品首位的中药大品种。

### **推广应用情况：**

#### **1. 推广应用情况**

江苏苏中药业集团股份有限公司与浙江大学、天津中医药大学、浙江中医药大学紧密合作，持续创新，在中药注射剂质量风险管控技术方面取得了突破性进展。本项目形成了中药注射剂质量风险管控一体化技术平台、整合药理学技术平台、生产过程质量控制技术平台等技术体系，提升了中药注射剂质量风险管控水平，突破了制约中药注射剂发展的瓶颈，保障了中药产品的安全性、有效性和质量可控性，提升了中药产品整体水平。项目技术已经在中药大品种生脉注射液中成熟应用，为江苏省培育了年销售超过5亿元的大品种。项目涉及发明专利6件，授权发明专利2件，受理4件，软件著作权2件，专著1件。

代表产品苏中牌生脉注射液质优价高、需求量大。应用基于整合药理学的生脉注射液质量风险管控技术体系生产的生脉注射液，其质量明显优于国内同行产品质量，医务人员及患者反映产品应用良好。代表产品苏中牌生脉注射液的基药和医保药品招标的平均中标价格高出同品种25%以上，体现了“质优价高”的市场规律。近三年来上，

临床应用普及率遥遥领先与其他厂家，年销售增幅达到 20%以上，反映了临床应用对优质品种的理性追求。据 SFDA 南方医药经济研究所统计的生脉注射液企业竞争格局显示，苏中药业生脉注射液市场占有率第一。据苏中药业生脉注射液技术含量优势和市场占有优势进行测算，产品在未来十年内将占据国内同类市场 70%的份额，年销售额将达到 10 亿元。

项目创新成果得到中药注射剂行业同行专家的认可和推广应用。中国药品生物制品检定所召开了“人参系列注射液指纹图谱研究工作会议”，推荐苏中药业生脉注射液的生产工艺作为全国该产品的统一标准工艺，并带领全国其他七家生产企业对苏中药业生脉注射液提取车间、制剂车间的生产现场、工艺流程和管控技术进行了现场考察，对苏中药业现场质控技术给予了高度评价。

项目创新成果在临床应用中得到实际验证。由江苏省苏北人民医院、江苏省南通市第一人民医院、江苏省南通市中医院、江苏省扬州市中医院等单位进行的生脉注射液Ⅲ期临床验证，表明苏中药业生脉注射液是治疗冠心病稳定性心绞痛的理想药物，且临床中未发现对肝、肾有不良影响。同时苏中药业生脉注射液得到淄博市中心医院、温州市康宁医院、茂名市国阳药业有限公司、上海黄兴医院、广西一心药业股份有限公司等 200 多家医疗单位的充分肯定和高度评价，认为基于项目技术生产的生脉注射液质量稳定、安全性高、疗效性好，值得临床进一步推广应用。



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	应用单位联系人/电话	经济效益(亿元)
江苏苏中药业集团股份有限公司	中药注射剂质量风险管控技术体系	2008.06-至今	马继梅	27.42 亿元

曾获科技奖励情况：

获奖项目名称	获奖时间	奖项名称	奖励等级	主要获奖人	授奖单位
中药全过程质量控制技术及其在生脉注射液工业生产中的应用	2012.1	科学技术进步奖	一等奖	唐仁茂、刘汉清、秦林、徐柏颐、欧阳强	中华中医药学会

## 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	证书编号	权利人	发明人	发明专利有效状态
计算机软件著作权	生脉注射液质量风险管控系统	中国	2014SR186228	2014年12月02日	软著登字第0855464号	江苏苏中药业集团股份有限公司		
专著	医药分析信息学及分析数据处理技术	中国	ISBN7-5025-8896-5	2006年6月	中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第061818号	程翼宇、瞿海斌		
国家发明专利	注射用生脉制剂及其制备方法	中国	ZL200910184713.7	2011年4月20日	第765686号	江苏苏中药业集团股份有限公司	唐仁茂、徐柏颐、闵文林、周九兰、戴德玲	有效
计算机软件著作权	药物数据分析处理系统软件	中国	2011SR001897	2011年1月13日	软著登字第0265571号	浙江大学		
论文	基于近红外光谱的红参提取过程动态预测模型研究	中国				浙江大学、天津中医药大学		
论文	基于网络分析的五	中国				浙江大学、天津		

	味子醇沉工艺优化研究					中医药大学		
论文	基于提取效率和成本控制的红参提取工艺多目标优化研究	中国				浙江大学、天津中医药大学		
论文	基于可靠性理论的中药注射剂质量风险网络分析	中国				天津中医药大学、浙江大学		
论文	Apharmacokinetic and pharmacodynamic study of drug-drug interaction between ginsenoside Rg1, ginsenoside Rb1 and schizandrin after intravenous administration	国外				浙江大学、天津中医药大学		

论文	Ametabono micstudyo fcardiopr otectiono fginsenos ides, schi zandrin, a ndophiopo goninDaga instacute myocardia linfarcti oninrats	国外				天津中医 药大学、 浙 江 大 学、浙江 中医药大 学		
国家发明 专利	生脉注射 液中微量 蛋白的测 定方法	中国	ZL2011 100028 73.2	2013 年 8 月 14 日	第 1254901 号	江苏苏中 药业集团 股份有限 公司	欧 阳 强、林 爱琴、 戴 德 玲、王 光凤	有效

## 主要完成人情况表：

姓名	唐仁茂	性别	男	排名	1	国籍	中国
技术职称	教授级高工			最高学历	硕士	最高学位	硕士
工作单位	江苏苏中药业集团股份有限公司					行政职务	董事长、总经理
二级单位						党派	中共党员
参加本项目的起止时间		2004-03-01 至 2011-12-31					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>负责课题总设计，组织制订课题研究方案并组织实施，主持阶段和全程总结等工作，对科技创新点 1、3 作出最重要贡献，对科技创新点 2 作出主要贡献。旁证材料：①科技成果鉴定证书苏药会鉴字【2014】第 001 号第一完成人；②软件著作权软著登字第 0855464 号第一完成人；③发明专利 ZL200910184713.7 第一发明人。</p>							

姓名	李正	性别	男	排名	2	国籍	中国
技术职称	正高			最高学历		最高学位	博士
工作单位	天津中医药大学					行政职务	无
二级单位	中医药研究院					党派	
参加本项目的起止时间		2009-01-01 至 2011-12-31					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>协助第一完成人完成课题总设计，主持制定课题研究方案、阶段和全程总结等工作，对科技创新点 1、2 作出最重要贡献，对科技创新点 3 作出最主要贡献。旁证材料：①科技成果鉴定证书苏药会鉴字【2014】第 001 号第二完成人。</p>							

姓名	赵筱萍	性别	女	排名	3	国籍	中国
技术职称	正高			最高学历	研究生	最高学位	博士
工作单位	浙江中医药大学					行政职务	副所长
参加本项目的起止时间		2008-09 至 2011-12					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对科技创新点 2 作出创造性贡献，科技创新点 1 作出主要贡献。旁证材料：①科技成果鉴定证书苏药会鉴字【2014】第 001 号第三完成人。</p>							

姓名	瞿海斌	性别	男	排名	4	国籍	中国
技术职称	正高			最高学历	研究生	最高学位	博士
工作单位	浙江大学					行政职务	无
二级单位	药物信息研究所					党派	中国共产党
参加本项目的起止时间	2008-09 至 2011-12						
<p>对本项目技术创造性贡献： 对科技创新点 1、3 做出重要贡献。旁证材料：①科技成果鉴定证书苏药会鉴字【2014】第 001 号第四完成人；②专著《医药分析信息学及分析数据处理技术》的作者；③软件著作权软著登字第 0265571 号第一完成人；④代表性论文 10 的通讯作者。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况： 中药质量计算分析技术及其在参麦注射液工业生产中应用，国家科学技术进步二等奖（2004 年，编号 2004-J-234-2-03-R05），排名 5；中成药二次开发核心技术体系创研及其产业化，国家科学技术进步一等奖（2014 年，编号），排名 3。</p>							

姓名	康立源	性别	男	排名	5	国籍	中国
技术职称	副高			最高学历	研究生	最高学位	博士
工作单位	天津中医药大学					行政职务	主任
二级单位						党派	
参加本项目的起止时间	2008-09 至 2011-12						
<p>对本项目技术创造性贡献： 对科技创新点 2 作出重要贡献。旁证材料：①科技成果鉴定证书苏药会鉴字【2014】第 001 号第五完成人。</p>							

姓名	秦林	性别	女	排名	6	国籍	中国
技术职称	副高			最高学历	大学	最高学位	学士
工作单位	江苏苏中药业集团股份有限公司					行政职务	副总经理
二级单位						党派	
参加本项目的起止时间	2004-03 至 2011-12						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对科技创新点 1、3 作出主要贡献。旁证材料：①科技成果鉴定证书苏药会鉴字【2014】第 001 号第六完成人；②软件著作权软著登字第 0855464 号主要完成人。</p>							

姓名	邵青	性别	女	排名	7	国籍	
技术职称	副高			最高学历	大学	最高学位	学士
工作单位	浙江大学					行政职务	研究所副所长
二级单位						党派	
参加本项目的起止时间	2009-01 至 2011-12						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对科技创新点 2 作出主要贡献。旁证材料：①科技成果鉴定证书苏药会鉴字【2014】第 001 号第七完成人；②代表性论文 5、7、9 作者。</p>							

姓名	徐柏颐	性别	男	排名	8	国籍	中国
技术职称	正高			最高学历	大学	最高学位	学士
工作单位	江苏苏中药业集团股份有限公司					行政职务	副总经理
二级单位						党派	中共党员
参加本项目的起止时间	2004-03 至 2011-12						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对科技创新点 1、3 作出主要贡献。旁证材料：①科技成果鉴定证书苏药会鉴字【2014】第 001 号第八完成人；②软件著作权软著登字第 0855464 号主要完成人；③发明专利 ZL200910184713.7 第三发明人。</p>							

姓名	唐海涛	性别	男	排名	9	国籍	中国
技术职称	副高			最高学历	研究生	最高学位	硕士
工作单位	江苏苏中药业集团股份有限公司					行政职务	副总经理
二级单位						党派	中共党员
参加本项目的起止时间	2009-10 至 2011-12						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对科技创新点 1、3 作出主要贡献。旁证材料：①科技成果鉴定证书苏药会鉴字【2014】第 001 号第九完成人；②软件著作权软著登字第 0855464 号主要完成人。</p>							

姓名	李文龙	性别		排名	10	国籍	中国
技术职称	助理研究员			最高学历	博士研究生	最高学位	博士
工作单位	浙江大学					行政职务	
二级单位	药学院					党派	中国共产党
参加本项目的起止时间	2009 年 1 月至 2011 年 12 月						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对科技创新点 3 作出主要贡献。旁证材料：①科技成果鉴定证书苏药会鉴字【2014】第 001 号第十完成人。</p>							



# 项目三

**项目名称：**头穴丛刺针法治疗中风病的研究与临床应用

**推荐单位：**国家中医药管理局

**项目简介：**

项目主要技术内容

## 1. 头针理论的继承与创新

挖掘头部腧穴主治特点的相关文献，引入大脑功能定位理论，基于头部腧穴相互协同、综合调节作用，研究透经、透穴到一经带多经，一穴带多穴的整合作用，提出了“针场”假说，形成头部穴区治疗新理论。

## 2. 头穴丛刺针法技术规范

(1) 创新头穴分区：基于大脑皮层功能定位，对比研究了头穴与刺激区的异同，创立了头穴七区划分法。

(2) 创新头穴针刺手法：研究了日针刺次数、捻转速度、捻转持续时间、留针时间、捻转与提插等与临床疗效的关系，创立了“丛刺、长留针、间断捻转法”。

(3) 研发了新型头穴针具：基于头针的治疗特点，研发了简便实用、安全有效、无创伤的新针具——头穴电鍍针、头穴脉冲磁针、电鍍针帽、头穴电鍍丛针。

(4) 针灸康复的切入点：引入现代康复理念，将头穴丛刺针法与康复有机结合，创新了康复方法——针康法。

## 3. 头穴丛刺针法技术治疗中风病的临床应用

临床研究采用多中心、大样本的研究方法，以黑龙江中医药大学附属二院为中心，历时 30 余年，研究 20 余万例病人，运用运动功能评分、神经功能评分、生物化学、电生理学、影像学等方法组成的临床评价体系，综合评价头穴丛刺针法治疗中风病的临床疗效。

#### 4. 基于系统生物学的头穴丛刺针法治疗中风病疗效机制研究

从神经病学、神经生物学、行为学、组织形态学、生物化学、电生理学、免疫组织化学等角度，对头针进行了不同层次、不同方面的研究，揭示了头穴丛刺针法的神经生物学机制。

#### 授权专利情况

该项目在研究过程中获得了头穴电鍍针、头穴电鍍丛针 2 项实用新型专利。

#### 技术经济指标

1. 提高中风病的临床疗效：头穴丛刺长留针能够提高不同病程中风患者的运动功能，改善神经功能和日常生活活动能力，总有效率达 94.67%。

2. 人才培养：培养研究生 200 余人，形成“龙江学者”、博士生导师为核心的创新团队，其中多人在国内外具有重要的影响。

3. 发表论文、论著：发表论文 160 余篇、专著 2 部、研究成果写入全国规范化教材中。

4. 学术支撑：研究成果构成申报国家和省级重大课题的基础，包括国家科技部课题、国家自然科学基金、省杰出青年基金课题等。

5. 经济效益：头穴丛刺法现已被黑龙江省物价局列为医疗收费

项目之一，30元/次。

#### 应用推广及效益情况

1. 学术交流：项目研究及应用过程中主办国家级、省级学术会议20余次，培训人员万余人次。40余次在国内外学术会议对项目成果进行报告，得到国内外同行的高度评价和应用。

2. 推动了行业发展项目组通过各种途径在国内及美国、新加坡、马来西亚、匈牙利等国家推广应用头穴丛刺针法，并将头穴丛刺针法作为特色技术写入国家中医药行业《中风病中医临床路径》、《假性延髓麻痹中医临床路径》、《眼肌麻痹中医临床路径》中，推动了本省乃至全国针灸、脑病学科专科的建设与发展。

**主要完成单位：**黑龙江中医药大学

#### 创新推广贡献：

中风病是中老年人的常见病、多发病，是现今人类死亡率最高的三大疾病之一，也是三大疾病中发展最快、恢复最慢、死亡最多、致残最重的病种。中风后存活的病人，约有60%-80%有不同程度的残疾，严重影响了生活，而且有中风病史的病人，1/4-3/4可能在2-5年内复发，不仅给病人造成巨大的痛苦，也给无数的家庭和社会带来巨大的负担。近年来，虽然中风的诊断及治疗的理论和方法有了较大进展，但中风病的有效治疗手段方面的研究依然有限，如何使中风病导致的神经功能缺损程度降低到最小，成为国内外研究的热点。

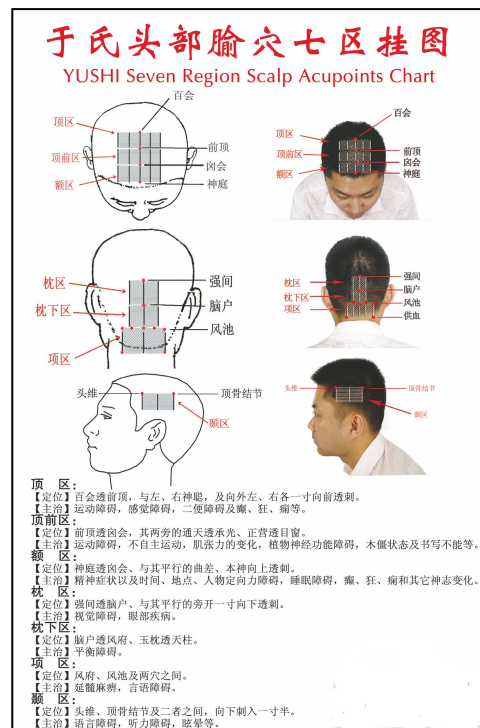
70年代以来，许多学者的研究表明，针刺头穴治疗中风的临床疗效是肯定的，已得到世界医学界的公认。临床研究发现头针对脑血流、微循环、血脂、内皮细胞（CEC）、过氧化脂质（CPO）和血小板集聚性（PAgT）、体感诱发电位（SEP）、运动诱发电位（MEP）等均有调节作用。项目组的前期基础研究也表明头穴针刺可以减少缺血区脑组织兴奋性氨基酸的释放，减轻对神经元的退行性改变，使梗死灶的体积减小，提高脑组织内保护性蛋白因子基因的表达。

本项目通过挖掘头部腧穴主治特点的相关文献，引入大脑功能定位理论，基于头部腧穴相互协同、综合调节的作用，研究透经、透穴到一经带多经，一穴带多穴的整合作用，提出了“针场”假说，形成头部穴区治疗理论，创立头穴丛刺针法，形成头穴丛刺针法治疗中风病的规范化方案，为中风病的防治提供有效、便于操作推广的治疗方法，旨在提高中风病的临床疗效，降低患者致残率，改善生活质量。对头穴丛刺针法作用机制的研究，更有利于其在临床推广应用，将产生重大的社会及经济效益。

## 一、关键技术内容

### 1. 头针理论的继承与创新

挖掘头部腧穴主治特点的相关文献，引入大脑功能定位理论，基



于头部腧穴相互协同、综合调节作用，研究透经、透穴到一经带多经，一穴带多穴的整合作用，提出了“针场”假说，形成头部穴区治疗新理论。

## 2. 头穴丛刺针法技术规范

(1) 创新头穴分区：基于大脑皮层功能定位，对比研究了头穴与刺激区的异同，创立了头穴七区划分法。

(2) 创新头穴针刺手法：研究了日针刺次数、捻转速度、捻转持续时间、留针时间、捻转与提插等与临床疗效的关系，创立了“丛刺、长留针、间断捻转法”。

(3) 研发了新型头穴针具：基于头针的治疗特点，研发了简便实用、安全有效、无创伤的新针具——头穴电鍍针、头穴脉冲磁针、电鍍针帽、头穴电鍍丛针。

(4) 针灸康复的切入点：引入现代康复理念，将头穴丛刺针法与康复有机结合，创新了康复方法——针康法。

## 3. 头穴丛刺针法治疗中风病的临床应用

临床研究采用多中心、大样本的研究方法，以黑龙江中医药大学附属二院为中心，历时 30 余年，研究 20 余万例病人，运用运动功能评分、神经功能评分、生物化学、电生理学、影像学等方法组成的临床评价体系，综合评价头穴丛刺针法治疗中风病的临床疗效。

## 4. 基于系统生物学的头穴丛刺针法治疗中风病疗效机制研究

从神经病学、神经生物学、行为学、组织形态学、生物化学、电生理学、免疫组织化学等角度，对头针进行了不同层次、不同方面的

研究，揭示了头穴丛刺针法的神经生物学机制。

## 二、科技创新点

创新点 1 所属学科：针灸学

提出了“头穴透刺治疗急性中风病”的论点，实现了中风急性期“禁针”到“可针”的突破，完成了针灸治疗中风从“后遗症期”到“急性期”的飞跃，体现了针灸治疗急症的理念。

创新点 2 所属学科：针灸学

创新性地提出了头穴七区划分法，实现了头针选穴从“点”或“线”到“面”的飞跃。

创新点 3 所属学科：针灸学、神经病学

创新了头针治疗方法，形成了头穴丛刺法，改变了以往头穴重复针刺的弊端，减少了日针次数，增强了针刺效应。从针具、穴区、进针角度、针刺深度、捻转幅度、留针时间等制定了头穴丛刺治疗中风病的操作技术规范，便于临床推广应用。

创新点 4 所属学科：控制科学与工程

创造性研制电鍍针帽、电鍍针、头穴脉冲磁针、头穴分区电鍍丛针 4 种针具，获 2 项国家实用新型专利。创新点 5 所属学科：神经生物学

从脑功能重塑和功能重组的角度，阐明了头穴丛刺针法可能通过调节脑神经细胞的电生理活动，减轻缺血区细胞损伤，发挥脑保护作用；抑制神经元凋亡、提高脑组织内保护性蛋白因子的基因表达等神经生物学机制。

创新点 6 所属学科：针灸学、康复医学

将头穴丛刺针法与现代康复技术有机结合，逐步确立了头针与康复同步治疗中风的整体康复思路，创新了康复方法——针康法，弥补了针灸治疗在神经康复学上的不足，真正实现了中医康复与现代康复的有机结合及动态治疗。

### 三、与当前国内同类研究的比较

1、本项目通过创立头穴丛刺针法并应用于治疗中风病，形成了不同于传统的“焦氏头针”，“方氏头皮针”、“朱氏颅针”以及“汤氏头针”、“兰田头针”等头部针刺方法。在指导思想上既遵循中医学理论，又体现脑可塑性理论。

2、头穴丛刺针法取穴容易，操作简便，易于学习，便于推广，减少了日针刺次数，减轻了重复针刺给患者带来的痛苦，降低了针刺的衰减效应，便于与现代康复技术相结合，显著提高临床疗效。

3、本研究立意新颖，采用了临床观察与基础研究、传统医学与现代医学相结合，体现了研究的科学性、规范性、标准化和实用性；确立了头穴丛刺针法治疗中风病的操作规范，包括针刺部位、时机、方法、适应症、禁忌症等，增加了针刺治疗急症的内容。

4、临床研究首次采用多中心、大样本、多领域、随机对照的方法，历时 30 余年，研究了 20 余万例病人；基础研究中突出了多学科交叉，利用了现代生物学的技术，从分子水平、细胞水平、组织水平、整体水平多角度、多靶点揭示了其治疗中风病的机理。

5、研究成果以学术报告、新技术等形式在国内外推广，目前在

国内数十家医院应用，创造了显著的社会效益和经济效益。

综上所述，与当前国内外同类研究、同类技术的综合比较，本研究居于国内领先水平。

### **推广应用情况：**

(1) 该技术在临床使用中的中风病费用/效益比合理，提高了中风病的临床疗效，带动医院整体收入逐年增加，患者遍及俄罗斯、美国、加拿大等国家。培养了大批博士、硕士、本科等高素质的针灸学人才。建立了中风病全国防治中心，国家临床重点专科脑病科和康复科、国家中医脑病重点专科、国家中医针灸重点专科、国家中医药管理局针灸学继续教育基地。

(2) 通过培养留学生和培训国外的进修人员，在美国、俄罗斯、新加坡、马来西亚、匈牙利等国家推广应用，促进了中医针灸国际交流与合作。

(3) 依托国家中医药管理局脑病、针灸专科协作组，在福建中医药大学附属第二医院、辽宁中医药大学附属医院、浙江中医药大学附属一院等 20 余成员单位推广应用，促进了成员单位针灸学科、专科的建设和发展。

(4) 依托黑龙江省针灸学会，在哈尔滨市、大庆市、齐齐哈尔市、绥化等数十家单位临床应用，促进了应用单位针灸科、脑病科、康复科的规范化发展。

(5) 作为国家十一五科技支撑计划农村卫生适宜技术项目，以安



达、肇东、兰西、杜蒙四个县作为示范基地，对70%以上的县、乡、村级卫生机构的技术人员进行培训，接受培训人员的培训合格率达80%以上。

项目的成功研究和推广，形成了具有特色的头针治疗方法，开创我国针灸治疗学的新局面，是我国中医针灸领域的重大技术创新，推动了我国针灸学科、专科的发展。

#### 主要应用单位情况

应用单位名称	应用技术	应用的起止时间	应用单位联系人/电话	经济效益(万)
黑龙江中医药大学附属二院	头穴丛刺针法	1992年-2014年	张晓峰	
黑龙江中医药大学附属一院	头穴丛刺针法	1984年-2014年	孙忠人	
黑龙江省中医院	头穴丛刺针法	2005年-2014年	王顺	
齐齐哈尔市中医院	头穴丛刺针法	2005年-2014年	张永钢	
大庆市中医院	头穴丛刺针法	2005年-2014年	郭志江	

## 曾获科技奖励情况：

获奖项目名称	获奖时间	奖项名称	奖励等级	主要获奖人	授奖单位
于氏头穴丛刺针法的创立及治疗中风病的临床应用研究	2010	黑龙江省科技进步奖	一等奖	孙忠人 1 唐强 2 孙远征 3 邢艳丽 4 邹伟 5	黑龙江省政府
头皮针刺运动诱发电位的研究	2001	黑龙江省科技进步奖	三等奖	孙忠人 1 孙申田 2 王顺 3 孙远征 4 卢金荣 5	黑龙江省政府
头穴脉冲磁针治疗仪的应用研究	2002	黑龙江省科技进步奖	三等奖	唐强 1	黑龙江省政府
头穴丛刺法对急性脑梗死大鼠神经可塑性影响的研究	2011	黑龙江省科技进步奖	三等奖	朱文增 1 唐强 2 倪金霞 3 王艳 4 王新华 5	黑龙江省政府
针康法治疗脑卒中技术规范的建立及临床应用	2012	黑龙江省高校科技进步奖	一等奖	唐强 1 邢艳丽 2 王艳 3 张立 4 刘波 5	黑龙江省高校科学技术委员会
头皮针刺运动诱发电位的研究	2001	黑龙江省高校科技进步奖	二等奖	孙忠人 1 孙申田 2 王顺 3 孙远征 4 卢金荣 5	黑龙江省高校科学技术委员会
头穴脉冲磁针治疗仪的应用研究	2002	黑龙江省高校科技进步奖	三等奖	唐强 1	黑龙江省高校科学技术委员会

于氏头穴丛刺针法的创立及治疗中风病的临床应用研究	2009	黑龙江省中医药科技进步奖	一等奖	孙忠人 1 唐强 2 孙远征 3 邢艳丽 4 邹伟 5	黑龙江省中医管理局
头穴丛刺法对急性脑梗死大鼠神经可塑性影响的研究	2010	黑龙江省中医药科技进步奖	一等奖	朱文增 1 唐强 2 倪金霞 3 王艳 4 王新华 5	黑龙江省中医管理局
头穴丛刺法（于致顺）治疗急性脑梗塞的临床与机理研究	2002	黑龙江省中医药科技进步奖	二等奖	唐强 1 曲齐生 2 田晓彦 3 王新华 4 姚凤祯 5	黑龙江省中医管理局
头穴丛刺法治疗急性脑梗塞的技术规范及客观化评价	2006	黑龙江省中医药科技进步奖	二等奖	唐强 1 朱文增 2 孙忠人 3 邢艳丽 4 倪金霞 5	黑龙江省中医管理局
头穴丛刺法治疗急性脑梗塞的技术规范及客观化评价	2008	中国针灸学会科技进步奖	三等奖	唐强 1 孙忠人 2 王新华 3 邢艳丽 4 倪金霞 5	中国针灸学会
头穴丛刺针法的创立及治疗中风病的临床应用研究	2010	中国针灸学会科技进步奖	三等奖	于致顺 1 孙忠人 2 唐强 3 孙远征 4 邢艳丽 5	中国针灸学会

## 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	证书编号	权利人	发明人	发明专利有效状态
实用新型专利	电鍍针	中国	CN201375758	2010.1.6	1335924	于致顺	于致顺	有效
实用新型专利	头穴分区电鍍丛针	中国	CN201375660	2010.1.6	1335921	于致顺	于致顺	有效

## 主要完成人情况表：

姓名	孙忠人	性别	男	排名	第一	国籍	中国
技术职称	教授			最高学历	研究生	最高学位	博士
工作单位	黑龙江中医药大学					行政职务	重点实验室主任、教研室主任
二级单位						党派	中国共产党
参加本项目的起止时间	1984年至2014年						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>负责课题总体设计、实施；系统总结于致顺教授临床经验及学术思想；负责临床科研的总体安排；总结撰写科研技术报告。主持国家“十五”科技攻关计划项目：于致顺教授学术思想及临床经验研究；科技获奖7项。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>2004年国家科技进步二等奖（8）</p>							

姓名	于致顺	性别	男	排名	第二	国籍	中国
技术职称	教授			最高学历	本科	最高学位	学士
工作单位	黑龙江中医药大学					行政职务	无
二级单位	针灸推拿学院					党派	中国共产党
参加本项目的起止时间	1984年至2014年						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>首次提出“针场”假说，为头穴丛刺针法奠定了理论基石；历经30年，积累临床经验，创立头穴丛刺针法，并对该方法进行基础与临床研究；提出了“头穴透刺治疗急性中风”的论点，实现了中风急性期“禁针”到“可针”的突破，完成了针灸治疗中风从“后遗症期”到“急性期”的飞跃，实现了针灸治疗急性中风理论及技术上的创新；提出了头穴丛刺法，改变了以往头穴重复针刺的弊端，显著提高临床疗效；确立了头穴丛刺针法治疗中风病的诊疗规范；研制电鍍针帽、电鍍针、头穴脉冲磁针、头穴分区电鍍丛针4种针具，获2项国家实用新型专利。</p>							

姓名	唐强	性别	男	排名	第三	国籍	中国
技术职称	教授			最高学历	研究生	最高学位	博士
工作单位	黑龙江中医药大学					行政职务	副院长
二级单位	针灸推拿学院					党派	中国共产党
参加本项目的起止时间	1985年至2014年						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>主要采用头穴丛刺治疗中风病，将头穴丛刺这一有效的方法应用于急性危重症的治疗；参与建立了一整套针刺治疗急性脑梗死的适应症、禁忌症、时机、手法等一系列规范化临床方法；将康复理念引入传统方法治疗中风病中，实现了头穴丛刺针法与康复治疗方法的有机结合。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>2004年国家科技进步二等奖（2）</p>							

姓名	孙远征	性别	男	排名	第四	国籍	中国
技术职称	教授			最高学历	研究生	最高学位	硕士
工作单位	黑龙江中医药大学					行政职务	科主任
二级单位	针灸推拿学院					党派	中国共产党
参加本项目的起止时间	1984年至2014年						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>负责临床科研，进行系统观察并记录病例，做出临床科研评价，统计学处理。</p>							

姓名	邢艳丽	性别	女	排名	第五	国籍	中国
技术职称	教授			最高学历	研究生	最高学位	硕士
工作单位	黑龙江中医药大学					行政职务	科主任
二级单位	针灸推拿学院					党派	农工民主党
参加本项目的起止时间	1984年至2014年						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>负责临床科研，进行系统观察并记录病例，做出临床科研评价，统计学处理；参与研制电鍍针帽、电鍍针、头穴脉冲磁针、头穴分区电鍍丛针4种针具，获2项国家实用新型专利。</p>							

姓名	邹伟	性别	男	排名	第六	国籍	中国
技术职称	教授			最高学历	研究生	最高学位	博士
工作单位	黑龙江中医药大学					行政职务	副院长
二级单位	临床医学院					党派	民盟
参加本项目的起止时间	1997年至2014年						
对本项目技术创造性贡献： 负责临床科研，进行系统观察并记录病例，做出临床科研评价，统计学处理。							

姓名	尹洪娜	性别	男	排名	第七	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
工作单位	黑龙江中医药大学					行政职务	
二级单位	针灸推拿学院					党派	中国共产党
参加本项目的起止时间	2005年至2014年						
对本项目技术创造性贡献： 负责临床科研，进行系统观察并记录病例，做出临床科研评价，统计学处理；临床科研病例的整理。							

姓名	朱路文	性别	男	排名	第八	国籍	中国
技术职称	主治医师			最高学历	研究生	最高学位	博士
工作单位	黑龙江中医药大学					行政职务	无
二级单位	针灸推拿学院					党派	中国共产党
参加本项目的起止时间	2009年至2014年						
对本项目技术创造性贡献： 负责临床科研，进行系统观察并记录病例，做出临床科研评价，统计学处理；临床科研病例的整理。							

## 项目四

**项目名称：**中药抗病毒颗粒抗新发流感与肠道病毒的研究及开发应用

**推荐单位：**国家中医药管理局

**项目简介：**

本项目属生物医药领域。

超过 90%的感冒是由病毒引起的流行感冒，而手足口病也是肠道病毒引起的传染病。自 2003 年非典爆发以来，新发传染性疾病陆续出现，由于病毒的变异非常快，疫苗、西药的单一靶点、单一作用机制发挥效果有限，而中医药在抗病毒方面的效果已为现代医学所证实，在抗击非典和禽流感等重大疾病中发挥了重要作用。

抗病毒颗粒为丽珠医药集团股份有限公司下属四川光大制药有限公司独家中药产品。由板蓝根、连翘、石膏、知母、芦根、地黄、广藿香、石菖蒲和郁金等 9 味中药饮片组成，全方以清热解毒为主，辅以化湿、宣散之品，可使热毒解，外邪散，湿浊化，且清热而不苦燥，生津而不寒凝，化湿而不温燥。因此，具清热祛湿，凉血解毒功能，主要用于风热感冒、温病发热及上呼吸道感染、流感、腮腺炎等病毒感染疾患。

前期药效试验证明抗病毒颗粒对腺病毒 3 型和 7 型、呼吸道合胞病毒、副流感病毒、甲型流感病毒 1 型和 3 型、单疱病毒 1 型、柯萨奇病毒等 8 种病毒均有不同程度的体外抑制作用；对流感病毒亚甲型鼠肺适应株 FM1 感染小鼠肺内流感病毒增殖量有明显降低作用；临床



研究证明对病毒性感冒总有效率为 92.31%，且无明显的毒副作用与不良反应。

本项目在前期抗病毒药效试验基础上，由广东省、珠海市科技计划等课题支持下，根据中药多组份、多靶点的特点，采用体外体内抗病毒实验新技术手段，以达菲为对照药物，国家中药现代化工程技术研究中心与香港大学“新发传染病国家重点实验室”（P3 实验室、WHO 参比实验室）和澳门大学“中药质量研究国家重点实验室”合作，开展抗病毒颗粒对防治禽流感 and 甲型流感、手足口病等新发病毒性疾病的新用途研究，研究证明抗病毒颗粒体外对 H5N1 和新型甲型 A/H1N1 流感病毒、EV71 肠道病毒等能有效抑制繁殖，体内对 H5N1、H1N1 病毒由呼吸道向体外扩散也有明显的抑制作用，其抗病毒效果均优于或相当于对照药物达菲。深圳市传染病院临床 10 例小样本实验结果表明，抗病毒颗粒治疗甲流 H1N1 疗效明显，病毒转阴率高，安全性良好。

本项目取得了显著的经济和社会效益。抗病毒颗粒作为一个传统的抗流感 OTC 中药，上市累计销量达到 30 亿袋，产值总额达 40 亿元。近 3 年销售额超 5 亿元，新增销售 1.2 亿元、利润 5215 万元、税收 2988 万元。抗新发传染性疾病的发现不仅意味着找到了更廉价、安全的抗病毒药物，显示中医药的优势，有利于公共卫生工作的开展，对促进中药防治新发传染性疾病具有积极意义，而且将再度引起全世界对中药的重视与尊重，有利于中药进入国际市场，对中药产业发展将产生深远的影响。

本项目研究开发实施和推广应用于相关产品资源评价、生产工艺技术和设备改造、增加产品新规格、提高产品标准、临床优效性实验、抗新发传染性疾病实验平台建设、药渣再生利用等，取得良好的技术成果。获得发明专利授权 10 件（其中中国发明专利 5 件，国际发明专利 5 件），外观设计授权专利 5 件；获得 1 项抗病毒颗粒药品生产批件（2007B00569，国药准字 Z20070007）、1 项国家药品标准批件（YBZ00652004-2009）和 1 项中药品种保护批件（ZYB20720011780）。获得省、市专利金奖 2 项和国家专利优秀奖 1 项、省部级科技奖 5 项；发表学术论文 11 篇，培养研究生 2 名。

随着项目的持续深入开展，相关技术推广及应用前景将更加广阔，尤其是中药抗新发传染性疾病实验平台建设和药渣再生利用意义重大，不仅对行业科技进步产生巨大的推动作用，而且明显节约资源和提高经济、社会、生态效益。

**主要完成单位：**国家中药现代化工程技术研究中心、丽珠医药集团股份有限公司

### **创新推广贡献：**

#### **（1）立项背景**

超过 90%的感冒是由病毒引起的流行感冒，而手足口病也是肠道病毒引起的传染病。自 2003 年非典爆发以来，新发传染性疾疾病陆续出现，由于病毒的变异非常快，疫苗、西药的单一靶点、单一作用机

制发挥效果有限,而中医药在抗病毒方面的效果已为现代医学所证实,在抗击非典和禽流感等重大疾病中发挥了重要作用。2003年以来全球非典等新发传染性疾病疫情扩散,WHO发出最高级别警告。2005~2006年全球H5N1禽流感疫情从亚洲蔓延到欧洲,再扩散到西非,禽流感疫情随着候鸟的迁移有不断扩大,成群病例越来越多,容易造成病毒变种,这种变异使得病毒人传人的可能性加大,在人类中引发大疫潮。国家为防控人感染禽流感等疫情工作正在有序开展,部署了一系列工作,其中SARS疫情证明清热解毒类中药对抗病毒有独特作用,中医药防治禽流感等疫情取得了一定的成果。

抗病毒颗粒为丽珠医药集团股份有限公司独家中药产品。由板蓝根、连翘、石膏、知母、芦根、地黄、广藿香、石菖蒲和郁金等九味中药组成,具清热祛湿,凉血解毒功能,主要用于风热感冒、温病发热及上呼吸道感染、流感、腮腺炎等病毒感染疾患。方中板蓝根清热解毒,消肿利咽;连翘清热解毒,轻宣疏散。二者均为治疗风热感冒及温热疫毒诸证的常用之品,现代研究表明其有较强的抗病毒作用。二药配伍,相须为用,对外感风热或温病邪在卫分者,宣散而不香燥或出现碍邪之偏;对于气分热毒壅盛之疮腮,咽喉肿痛,清解热毒,消肿散结而无苦寒伤中之弊。且二药在方中用量独重,故用为君药。石膏、知母,清热泻火,除烦生津,可助君药清泻肺胃之实热,退壮热,除烦渴,相须为用,用为臣药;芦根、生地、性味甘寒,功能清热泻火,生津止渴,既助连翘、板蓝根、石膏、知母透利清解热邪,又疗热灼津伤之口渴,并可防热邪继续伤阴;广藿香、石菖蒲、郁金

三药，辛香芳化，祛湿宣郁，以防湿热酿痰，蒙蔽心包，变生不测。且藿香辛散发表之功，又可助连翘透达风热之邪；郁金活血行气，凉血清心，又能引诸药达于胆经，共收治疗疟腮之效。共为佐使。

作为一个已经上市 30 年的传统中药 OTC 复方制剂，抗病毒颗粒累计销量达到 30 多亿包，是预防、治疗流感的知名品牌，作为一个传统的抗流感中药，其疗效已得到医生和消费者的认可，自应用于临床以来，显示出良好的广谱抗病毒作用，在长期使用中均未发现有毒副作用和不良反应。

为了更好地发挥中医药防病治病的独特优势，推动中药产业的发展，国家中药现代化工程技术研究中心与丽珠集团联合香港大学、澳门大学开展抗高致病性禽流感 and 新型甲型流感病毒、肠道病毒的药物筛选研究。本项目充分利用粤港澳地缘优势，通过产学研结合，建立了中药抗新发传染性疾病研发技术平台。

## (2) 科学技术内容

总体思路：利用收集到的新发传染性疾病的病毒株，采用体外、体内抗病毒实验新技术包括观察测定细胞病变效应（CPE）及测定半数感染浓度（TCID<sub>50</sub>）、RT-PCR 检测病毒的繁殖量，探索抗病毒颗粒在抗人感染高致病性禽流感和甲型流感新、手足口病的药效学研究。

原理：病毒属于非细胞型微生物，只含有一种核酸，无产生能量的酶系统，无细胞膜、壁，必须依靠对病毒敏感的活细胞才能进行复制增殖。病毒在敏感细胞中生长繁殖时可引起细胞病变（CPE），表现为细胞变圆，折光增加，空泡形成，细胞融合和细胞

溶解,更能出现红细胞吸附(HAd),这是因接种病毒后,受感的细胞膜内含有能吸附红细胞的血凝素所致。药物与病毒加入细胞后,若药物有抗病毒作用,则可抑制病毒繁殖,此时在电子显微镜视野下能够察见产生细胞病变抑制CPEI或血吸附抑制HAdI现象,这些变化很容易与药物毒性所造成的细胞损害相区别。

技术方案:本项目所采用技术路线及方案主要包括抗病毒颗粒9味处方药物在体外、体内抗H5N1禽流感病毒及H1N1新型甲型流感病毒、EV71肠道病毒筛选试验。

材料与方法:

H5N1(WDK/JX/1653/2005基因型E)、H5N1(A/BHG/QH/15/05)、A/H1N1(A/California/4/2009)、手足口病EV71

(120F1/Shenzhen/2009)等病毒株,狗肾细胞(MDCK)、非洲绿猴肾细胞(Vero)等细胞株,Balb/c系小鼠(6-8周龄)动物均由香港大学“新发传染性疾病国家重点实验室”提供。

阳性对照药物:达菲(Tami-flu,磷酸奥司他韦Oseltamivirphosphate),罗氏(Roche)公司提供。配制成 $10\mu\text{mol/ml}$ 浓度。

阴性对照:取MDCK或Vero细胞板,用MEM培养液洗两次,在病毒孵化完成后,加入 $100\mu\text{l}$ 的病毒与药物的混合液。

实验样品:抗病毒颗粒(国药准字Z20010127)配制成4.3g生药/ml浸膏和4.7g生药/ml浸膏。丽珠集团四川光大制药有限公司提供。将浸膏稀释于1xMEM培养液,充分混匀药液后离心

(2000rpm/5min)，取上清配成终浓度为 200mg/ml。

1) 细胞毒性试验 (MTT 法)：按 Mosmann 法常规(1983)测定待检药物对细胞的毒性反应。

2) 体外抗病毒实验：

抗 H5N1 禽流感病毒：根据病毒 TCID<sub>50</sub> 的滴度，制备 100TCID<sub>50</sub> 的病毒量。抗 A/H1N1 新型甲型流感病毒：连续 3 天观察细胞的病理变化，并取上清做 R-TPCR 检测病毒抑制增殖量 (拷贝数)。抗 EV71 病毒：用 RT-PCR 检测病毒的繁殖量。

3) 体内抗病毒实验：

抗 H5N1 禽流感病毒：小鼠分成 3 组，分别是达菲组 (15 只)，药物组 (15 只) 和病毒组 (10 只)。用乙醚麻醉小鼠后鼻腔内接种病毒 25 $\mu$ l (相当于 100TCID<sub>50</sub>) /只。每个组各安乐死 2 只并且取其肺和脑，分别做病毒分离和组织切片。取血清检查抗体效价。抗 A/H1N1 新型甲型流感病毒：小白鼠分成 4 组，空白组 (6 只)：达菲组 (11 只)：病毒组 (11 只)。感染后第 3, 6, 14 天各组小鼠处死数只，取鼻甲、左肺进行病毒滴度测定 (Plaque assay 空斑试验)，取气管、右肺进行切片及病毒 NP 蛋白染色。

实验结果：体外抗 H5N1 禽流感病毒试验：

表 1 体外抗 H5N1 禽流感病毒试验结果

		给药量 (mg/ml)					
药物浓度		200	100	50	25	12.5	6.25
可检测病毒数/检测总数		-	0/8	2/8	8/8	8/8	8/8
		给药量 ( $\mu$ g/ml)					
达菲		28400	2840	284	28.4	2.84	0.284
可检测病毒数/检测总数		0/8	2/8	6/8	8/8	8/8	8/8

根据  
显示

表 1  
抗病

毒颗粒对引起高致病性禽流感的 H5N1 病毒具有良好的体外杀灭作用。在 50mg/ml-100mg/ml 的药物浓度对病毒的繁殖都有抑制作用。

### 2) 体内抗 H5N1 禽流感病毒试验:

表 2 TCID<sub>50</sub> 检测小白鼠脑及肺组织的病毒繁殖 (TCID<sub>50</sub> 平均值/检测标本数)

		达菲组	药物组	病毒组
第三天	脑组织	-/2	-/2	-/2
	肺组织	-/2	2. 563/2	4. 956/2
第七天	脑组织	-/2	0. 864/4	-/2
	肺组织	2. 898/2	4. 074/4	5. 681/2
第八天	脑组织	-/2	0. 791/5	+ /2
	肺组织	-/2	5. 504/5	5. 174/2
第九天	脑组织	+ /1	+ /1	+ /2
	肺组织	1. 78/1	4. 786/1	5. 831/2
第十天	脑组织	-/2	4. 956/1	终止
	肺组织	+ /2	3. 46/1	终止

“-” 标本在 MDCK 细胞上滴定为阴性;

“+” 标本在 MDCK 细胞上滴定为阳性, 但病毒量不足以用 TCID<sub>50</sub> 检测  
根据表 2 显示抗病毒颗粒对 H5N1 型高致病性禽流感病毒在小鼠体内的增殖及向呼吸道以外脏器的扩散有明显的抑制作用。

### 3) 体外抗 A/H1N1 新型甲型流感病毒试验:

表 3 体外抗 A/H1N1 流感病毒试验结果

药物浓度	第二天		第三天	
	10mg/ml	5mg/ml	10mg/ml	5mg/ml
可检测病毒数/检测总数	0/2	0/2	1/2	2/2
达菲	100 μ	10 μ mol/ml	100 μ mol/ml	10 μ mol/ml
	mol/ml			
可检测病毒数/检测总数	0/2	1/2	2/2	2/2

表 3 显示抗病毒颗粒对病毒具有良好的体外杀灭作用。在 5mg/ml-10mg/ml 的药物浓度对病毒的繁殖都有抑制作用。

5) 体内抗 A/H1N1 新型甲型流感病毒试验:

6) 表 4 小鼠肺及鼻甲病毒滴度 (Palqueassay 空斑试验) 结果 (平均值±标准差)

	第三天		第六天	
	肺 logPFU/只	鼻 logPFU/只	肺 logPFU/只	鼻 logPFU/只
空白组	-	-	-	-
达菲组	3.65±3.16	5.40±0.07	4.74±0.04	4.53±0.47
国标组	5.55±0.01	5.39±0.35	4.79±0.03	4.90±0.42
病毒组	4.13±2.10	3.99±0.77	4.49±0.91	5.08±0.46

“-” 病毒滴度低于 10PFU

表 5 小鼠 NP 蛋白染色流感病毒密度比较

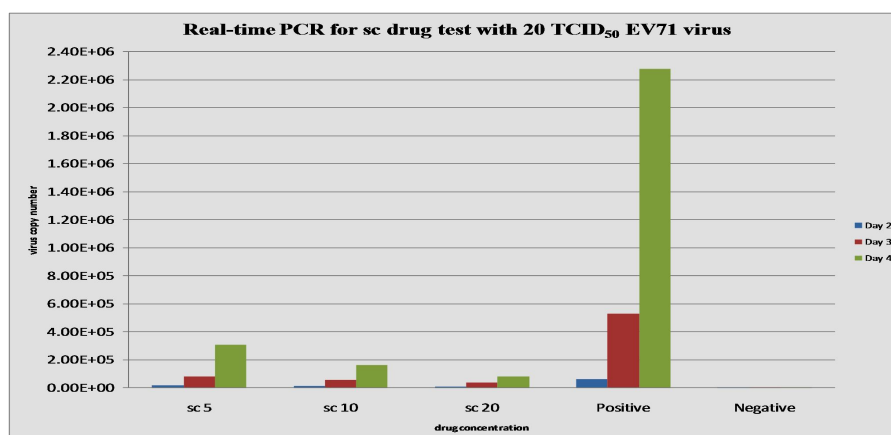
	肺	细小支气管	肺泡	气管
空白组	(-)	(-)	(-)	(-)
达菲组	2 (+)	2-3 (+)	1-2 (+)	+
国标组	2-3 (+)	2-3 (+)	2-3 (+)	1-2 (+)
病毒组	2-3 (+)	2 (+)	2-3 (+)	+

显微镜视野下可见 NP 蛋白颗粒: “+” <20, “2+” 20-100,

“3+” >100

表 4-5 结果显示抗病毒颗粒对感染新型甲型 H1N1 流感病毒小鼠有一定的保护作用。

6) 体外抗 EV71 肠道病毒试验:





## 图 1RT-PCR 检测的病毒繁殖量

图 1 显示抗病毒颗粒对在早期都能 EV71 病毒的繁殖，药物浓度为 5mg/ml、10mg/ml 和 20mg/ml 时，在病毒感染的第 3-4 天均可以抑制病毒的繁殖。

(3) 当前国内外同类技术主要参数、效益、市场竞争力的比较众所周知，欧美大药厂一般要花费数年至十几亿美元，方可从合成的数千化学品中筛选出一个药物。中医药有数千年辉煌历史、深刻系统的理论和丰富宝贵的治疗经验，中药材资源及相关方剂数不胜数。由中药开发新药命中率高、花费少，周期短。跨国制药公司在过去数年已投入大量的资金从传统药物如中草药中寻找新药。中医中药在治疗瘟疫方面，积累了丰富的经验。2006 年禽流感（H5N1）、2008 年猪流感（新型甲型流感 A/H1N1）、2010 年手足口病（口蹄疫 EV71）暴发，为了更好的履行社会责任，发挥中医药防病治病的独特优势，对临床应用多年、疗效切实的药物进行深度开发，推动中药产业的发展，国家中药现代化工程技术研究中心和丽珠医药集团从 2005 年开始组织抗病毒颗粒抗禽流感和新型甲型流感、手足口病的实验研究。

目前，用于抗流感的药物主要有神经氨酸酶抑制剂如瑞士罗氏（Roche）制药独家生产的达菲（奥司米韦）等，被认为是治疗和预防流感病毒的首选药物；但这些药物都存在一定的局限性，首先需每天服用两次，每次 75mg，即每天需服用 60 元的药物，5 天一个疗程相当于 300 元左右，而且必须在 48 小时内服用才有效果。其次，达菲专利生产工艺既复杂又耗时，且罗氏公司以药品质量要求高等理

由，拒绝放弃专利权；再次，达菲的副作用明显，容易带来神志不清、产生幻觉、行为异常以及其它心理和神经方面的症状，部分人体产生明显的抗药性。

抗病毒颗粒是丽珠集团治疗和预防病毒性流行性感冒的大品牌中药品种，已经上市 30 多年。作为 OTC 复方制剂，累计销量达到 30 亿包。抗病毒颗粒疗程费用在人民币 13-26 元左右，可以说相当廉价，更为重要的是，抗病毒颗粒属中药复方制剂，不容易产生耐药性，能够广泛的用于高危人群的预防，保障公众安全。实验结果证明抗病毒颗粒不仅对 H5N1 禽流感病毒（avianinfluenzavirus）和新型甲型 H1N1 流感病毒（swine-origininfluenzaAvirus）有良好的体外抑制作用，体内对病毒由呼吸道向体外扩散有明显的抑制作用，其抗流感病毒效果，而且体外完全抑制 EV71 病毒的繁殖，优于或相当于对照药物达菲。

综上所述，归纳主要创新点如下：

1、创新点一：抗病毒颗粒是首次在国际认可的 P3 实验室证实具有抗高致病性禽流感 H5N1 病毒的中药复方制剂。抗病毒颗粒对 H5N1 禽流感病毒进行体内外试验证明，对禽流感病毒有良好的体外抑制作用，体内对病毒由呼吸道向体外扩散有明显的抑制作用，其抗效果均优于对照药物达菲。在 2006 年 8 月珠海第五届中药全球化联盟(CGCM)年会上首次公开研究发现，新华社 2007 年 2 月 13 日、《光明日报》2007 年 2 月 14 日头版以“我国有了抗高致病性禽流感中成药”为题进行了报道，认为“这是全球首次通过实验证明中药对治疗人感染的

禽流感有效”、“这意味着中国人找到了可以抵御 H5N1 病毒安全、价廉的药物。”

(1) 所属学科分类名称：中药药理学。

(2) 主要旁证资料：承担珠海市科技计划项目“丽珠牌抗病毒颗粒的抗禽流感实验研究(PB20063021)”，对本项目科技成果鉴定认为“抗禽流感病毒结果真实可靠，与市售药物“达菲”相比，具有低毒、低廉的优势，取得了显著的经济和社会效益，对促进中药在治疗新发传染性疾病具有一定的意义，研究成果达到了国内领先水平”。申请国内外发明专利 9 件（包括中国发明专利 2 件、国际专利优先权 1 件及国际发明专利 6 件），获得中国发明专利授权 2 件、国际发明专利授权 5 件；正在申请的国际专利优先权包括印度尼西亚等国际专利 1 件，授权中国发明专利包括治疗禽流感的药物组合物、制备方法及其用途（ZL200610001539.4）和治疗禽流感的中药组合物、制备方法及其用途（ZL200610001538.X），授权国际发明专利包括欧洲（EP1849473）、美国（US8,795,742B2）、日本（JP5595973）、越南（VN11072）、香港（HK1093313）。获得国家省市专利奖励 3 项。获得省部级科技奖励 3 项，获得抗病毒颗粒新规格生产批件 1 个、国家药品转正标准 1 件、中药品种保护批件 1 个。本项目在《PNAS》等 SCI 杂志、CGCM 年会上发表代表性论文 2 篇。授权发明专利见附件 I-2、V-8~V-13；论文见附件 I-4~I-6；专利奖见附件 V-1~V-2；省部级科技奖励见附件 V-4~V-6；科技成果鉴定证明见附件 II-2；国家批准文件见附件 II-4~II-6；港大实验报告见附件 II-7~II-8；媒体报

道评价见附件 II-11~II-12。

2、创新点二：抗病毒颗粒对 H1N1 新型甲型流感病毒有较好体外抑制作用，体内对病毒由呼吸道向体外扩散有明显的抑制作用，其抗效果与对照药物达菲相当。临床实验结果表明，抗病毒颗粒治疗甲流 H1N1 疗效明显，病毒转阴率高，安全性良好。

(1) 所属学科分类名称：中药药理学。

(2) 主要旁证资料：本项目申请国内外发明专利 6 件（其中中国发明专利 2 件、国际专利优先权 1 件及国际发明专利 3 件）。授权中国发明专利 1 件为一种中药组合物在制备用于预防和治疗猪流感的药物和或保健品中应用（ZL200910148341.2），正在申请的有中国发明专利 1 件、国际发明专利（包括美国、欧洲、日本）3 件。获得省部级科技奖励 3 项，本项目在著名《Nature》SCI 杂志、CGCM 年会上发表代表性论文 3 篇。见附件 I-3、I-7~I-9、II-9、V-4~V-6。

3、创新点三：抗病毒颗粒对对口蹄疫 EV71 肠道病毒有较好体外抑制作用，其抗病毒效果优于对照药物达菲。

(1) 所属学科分类名称：中药药理学。

(2) 主要旁证资料：本项目申请国内外发明专利 2 件（其中中国发明专利 1 件、国际专利优先权 1 件）。授权中国发明专利 1 件为中药组合物在制备抗 71 型肠道病毒的药物中的用途（ZL201110079938.3）。获得省部级科技奖励 3 项，本项目在 CGCM 年会上发表代表性论文 1 篇。见附件 I-1、I-10、II-10、V-4~V-6。

4、创新点四：采用化学 GC-MS 和分子标记技术，对抗病毒颗粒

主要原料广藿香种质资源进行评价研究。化学指纹图谱特征峰检测计算机模拟相似性评价和多指标成分定性定量分析研究表明，广藿香存在 3 个化学型（广藿香酮型、广藿香醇型和中间过渡型），建立的 GC/MS 指纹图谱有助于区分广藿香的替代品和伪品。对不同产地广藿香 18SrRNA、matK 基因、ITS 和 5S 间隔区共 4 个序列不同碱基变异位点聚类分析发现，其基因型与其化学型、地理分布具有很好的相关性。结果明确了广藿香的分子特征和化学特征，为鉴别广藿香的真伪以及道地性判定提供可靠的科学依据。

(1) 所属学科分类名称：中药资源学。

(2) 主要旁证资料：承担广东省国际科技合作项目“中药质量评价关键技术珠澳合作示范研究”（2006A50103003）。对本项目科技成果鉴定认为“中药质量评价关键技术结果真实可靠，建立了具有国际水平的现代质量评价体系，研究成果达到了国际先进水平”。获得省部级科技奖励 2 项。发表核心期刊论文、SCI 论文和专论 3 篇，培养研究生 2 名。见附件 I-11~I-13、III-6~III-7、V-7、V-17。

#### **推广应用情况：**

本项目技术开发研究成果达到了国内领先水平，通过在国内外期刊上发表论文、参加重要国际学术会议、申请知识产权保护和中药品种保护，整体技术目前已应用于相关产品药材资源评价、生产工艺技术和设备改造、增加产品新规格研究、制定国家标准、抗新发传染性疾病预防平台建设、药渣再生利用等方面，在生产企业、研究单位推广受到广泛好评。随着项目的持续深入开展，相关技术推广及应用前

景将更加广阔，尤其是中药抗新发传染性疾病实验平台建设将更加完善，意义重大深远。见附件 III-1~III-5。

应用单位名称	应用技术	应用起止时间	联系人/电话	应用情况
四川光大制药有限公司	工艺、设备技术改造	2006-2011	陈延清	近3年销售收入累计达6亿元，新增利润1.5亿元、税收1.1亿元。
四川光大制药有限公司	增加新规格研究、质量标准提高研究	2006-2010	陈延清	获得1项抗病毒颗粒药品生产批件（2007B00569，国药准字Z20070007）、1项国家药品标准批件（YBZ00652004-2009）和1项中药品种保护批件（ZYB20720011780）。
丽珠医药集团股份有限公司	抗新发传染性实验平台	2006-2011	周淑芳	2007年销售收入1.33亿元,新增产值1955万元, 利税5327万元。2008年销售收入1.55亿元,新增产值2908万元, 利税5498万元。2009年销售收入3.46亿元,新增产值2.42亿元, 利税1.27亿元。
国家中药现代化工程技术研究中心	药渣饲料再生利用	2007-2011	李红美	利用药渣筛选了合适的菌株制备饲料添加剂、功能有机肥、生物有机肥等附加值较高的产品，明显节约资源和提高了生态效益。
国家中药现代化工程技术研究中心	广藿香等种质资源评价和资源调查	2006-2010	张睿蕊	收集了资源分布、道地产区、GAP种植基地相关信息，对广藿香化学和分子指纹图谱研究为指导生产提供技术支持。

### 曾获科技奖励情况：

获奖项目名称	获奖时间	奖项名称	奖励等级	主要获奖人	授奖单位
抗病毒颗粒抗新发传染性疾病的发明及其应用	2014-11	中华中医药学会科学技术奖	一等奖	曹晖、彭招华、曾永清、陶德胜、曾德成、	中华中医药学会
治疗禽流感的中药组合物、制备方法及其用途	2011-11	中国专利优秀奖	优秀奖	陶德胜、曾永清、曹晖、管轶	国家知识产权局

治疗禽流感的中药组合物、制备方法及其用途	2011-8	广东专利奖	金奖	陶德胜、曾永清、曹晖、管轶	广东省知识产权局、广东省人力资源和社会保障厅
治疗禽流感的中药组合物、制备方法及其用途	2009-11	珠海市专利奖	金奖	陶德胜、曾永清、曹晖、管轶	珠海市人民政府
抗病毒颗粒抗新发传染性疾病的发明及其应用	2014-5	广东省科学技术奖	三等奖	曹晖、曾永清、陶德胜、高进、彭招华	广东省人民政府
丽珠牌抗病毒颗粒的抗禽流感和新型甲型流感的实验研究	2010-12	中国中西医结合学会科技奖	三等奖	曹晖、彭招华、周俊、曾永清、管轶	中国中西医结合学会
现代中药质量控制工程技术及标准化示范性研究	2008-1	中华中医药学会科学技术奖	三等奖	曹晖、张林海、苏勉诚、杨梦苏、周福天	中华中医药学会
现代中药质量控制工程技术及标准化示范性研究	2006-6	广东省科学技术进步奖	三等奖	曹晖、张林海、苏勉诚、杨梦苏、周福天	广东省人民政府

## 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	证书编号	权利人	发明人	发明专利有效状态
发明专利	中药组合物在制备抗 71 型肠道病毒的药物中的用途	中国	ZL201110079938.3	2014-5-28	第 1410764 号	丽珠医药集团股份有限公司, 国家中药现代化工程技术研究中心	曹晖、管轶、曾永清、陶德胜	有效
发明专利	治疗禽流感的中药组合物、制备方法及其用途	中国	ZL200610001538.X	2008-11-12	第 442228 号	丽珠医药集团股份有限公司	陶德胜、曾永清、曹晖、管轶	有效
发明专利	一种中药组合物在制备用于预防和治疗猪流感和/或保健品中的应用	中国	ZL200910148341.2	2012-11-21	第 1083197 号	丽珠医药集团股份有限公司, 国家中药现代化工程技术研究中心	陶德胜、曾永清、曹晖、管轶	有效
发明专利	治疗禽流感的药物组合物、制备方法及其用途	中国	ZL200610001539.4	2008-11-12	第 442229 号	丽珠医药集团股份有限公司	陶德胜、曾永清、曹晖、管轶	有效
发明专利	治疗禽流感的中药组合物、制备方法及其用途	欧洲	EP1849473	2010-12-9		丽珠医药集团股份有限公司	陶德胜、曾永清、曹晖、管轶	有效
发明专利	治疗禽流感的中药组合物、制备方法及其用途	香港	HK1093313	2009-10-30		丽珠医药集团股份有限公司	陶德胜、曾永清、曹晖、管轶	有效
发明专利	治疗禽流感的中药组合物、制备方法及其用途	越南	VN11072	2013-1-22		丽珠医药集团股份有限公司	陶德胜、曾永清、曹晖、	有效



							管轶	
发明专利	治疗禽流感的中药组合物、制备方法及其用途	日本	JP5595973	2014-8-15		丽珠医药集团股份有限公司	陶德胜、曾永清、曹晖	有效
发明专利	治疗禽流感的中药组合物、制备方法及其用途	美国	US8,795,742B2	2014-8-5		丽珠医药集团股份有限公司	陶德胜、曾永清、曹晖、管轶	有效
发明专利	一种制备抗病毒糖浆的方法	中国	ZL201110057687.9	2013-8-28	第1263034号	丽珠医药集团股份有限公司, 四川光大制药有限公司	曾永清、陈延清、曾德成	有效

## 主要完成人情况表：

姓名	曹晖	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
工作单位	国家中药现代化工程技术研究中心					行政职务	主任
二级单位						党派	中国九三学社
参加本项目的起止时间	自 2005-01-01 至 2012-12-01						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对本项目第一、二、三、四创新点做出了创造性贡献，投入的工作量占本人工作总量的 80%。主要负责本项目的顶层设计与优化、抗新发传染性疾病技术平台的建立，组织课题实施。获得授权发明专利 9 件，发表论文 8 篇，获得奖励 8 项，培养研究生 1 名。</p>							

姓名	彭招华	性别	女	排名	2	国籍	中国
技术职称	高级工程师			最高学历	本科	最高学位	学士
工作单位	国家中药现代化工程技术研究中心					行政职务	主任助理
二级单位						党派	中国共产党
参加本项目的起止时间	自 2005-01-01 至 2012-01-01						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对本项目第一、二、三项创新点做出了主要贡献，投入的工作量占本人工作总量的 80%。主要负责本抗病毒颗粒的质量标准研究、抗新发传染性疾病技术平台的建立等，获得奖励 3 项。</p>							

姓名	高进	性别	男	排名	3	国籍	中国
技术职称	工程师			最高学历	研究生	最高学位	硕士
工作单位	国家中药现代化工程技术研究中心					行政职务	工艺研究室主任
参加本项目的起止时间	自 2010-10-01 至 2012-01-01						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对本项目第四项创新点做出了贡献，投入的工作量占本人工作总量的 50%。主要负责本项目的质量评价研究及港澳合作外协工作。获得奖励 2 项。</p>							

姓名	曾永清	性别	男	排名	4	国籍	中国
技术职称	工程师			最高学历	本科	最高学位	学士
工作单位	丽珠医药集团股份有限公司					行政职务	总经理
二级单位	四川光大制药有限公司					党派	中国共产党

参加本项目的起止时间	自 2005-01-01 至 2012-01-01						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对本项目第一、二、三创新点做出了重要贡献，投入的工作量占本人工作总量的 60%。主要负责本项目的生产工艺、设备技术改造。获得授权发明专利 9 件，获得奖励 8 项，发表论文 5 篇。</p>							

姓名	陶德胜	性别	男	排名	5	国籍	中国
技术职称	教授级高级工程师			最高学历	本科	最高学位	硕士
工作单位	丽珠医药集团股份有限公司					行政职务	总裁
参加本项目的起止时间	自 2005-01-01 至 2012-01-01						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对本项目第一、二、三创新点做出了重要贡献，投入的工作量占本人工作总量的 40%。主要负责本项目的整体协调。获得授权发明专利 9 件，获得奖励 8 项，发表论文 5 篇。</p>							

姓名	曾德成	性别	男	排名	6	国籍	中国
技术职称	工程师			最高学历	本科	最高学位	学士
工作单位	丽珠医药集团股份有限公司					行政职务	技术支持部经理
二级单位	四川光大制药有限公司					党派	中国共产党
参加本项目的起止时间	自 2005-01-01 至 2012-01-01						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对本项目第一、二、三创新点做出了主要贡献，投入的工作量占本人工作总量的 80%。主要负责本抗病毒颗粒的工艺、质量标准研究。获得奖励 3 项。</p>							

姓名	陈春贵	性别	男	排名	7	国籍	中国
技术职称	工程师			最高学历	大专	最高学位	
工作单位	国家中药现代化工程技术研究中心					行政职务	中试车间主任
参加本项目的起止时间	自 2005-01-01 至 2012-01-01						
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对本项目第四创新点做出了主要贡献，投入的工作量占本人工作总量的 80%。主要负责抗病毒颗粒的工艺、质量标准研究。</p>							

姓名	管轶	性别	男	排名	8	国籍	中国
技术职称	讲座教授			最高学历	研究生	最高学位	博士
工作单位	香港大学医学院					行政职务	主任
二级单位	新发传染病国家重点实验室					党派	群众
参加本项目的起止时间		自 2005-01-01 至 2012-01-01					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对本项目第一、二、三创新点做出了创造性贡献，投入的工作量占本人工作总量的 30%。主要负责本项目的实验方案设计项目实验方案设计，抗病毒实验指导。获得授权发明专利 9 件，发表论文 7 篇，获得奖励 6 项。</p>							

姓名	李绍平	性别	男	排名	9	国籍	中国
技术职称	教授			最高学历	研究生	最高学位	博士
工作单位	澳门大学中华医药研究院					行政职务	副主任
二级单位	中药质量控制国家重点实验室					党派	群众
参加本项目的起止时间		自 2005-01-01 至 2012-01-01					
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对本项目第四项创新点做出了重要贡献，投入的工作量占本人工作总量的 30%。主要负责的本项目广藿香种质资源质量评价研究工作，获得奖励 2 项，发表 SCI 论文 1 篇，出版英文专著 1 部，培养研究生 1 名。</p>							