

附件 2:

2017 年度国家科学技术进步奖推荐项目主要信息

项目一

一、项目名称

神经根型颈椎病中医综合方案与手法评价系统

二、推荐单位意见

该项目针对神经根型颈椎病防治研究过程中遇到的难点以及该病关键治疗技术-旋提手法的推广应用问题进行了系统深入的研究，取得了重大的突破。

该项目通过针对神经根型颈椎病“愈显率低、易复发”的临床特点，采取多靶点干预方式，制定了基于“内外兼治、筋骨并重、医患配合”理念的中医综合方案（旋提手法+颈痛颗粒+颈椎康复操），并通过严格的循证研究方法证实了该方案的优效性及安全性，为神经根型颈椎病的治疗提供了一套值得推广应用的中医综合方案。该成果纳入了中华中医药学会神经根型颈椎病指南，具有非常重要的科学和社会价值。

该项目还采用理化手段对关键治疗措施-旋提手法进行了运动生物力学分析，制订了该手法的力学评价标准，并根据旋提手法操作过程中受试者颈椎的动力学变化规律，创新性地提出了旋提手法过程中的颈椎生物力学数学模型，建立了旋提手法操作的力学评价体系及具有临床操作实感的颈椎模拟装置，为旋提手法培训提供了可重复应用的实践平台，开拓了科学的手法培训和评价新模式，积极推进了中医骨伤事业的科学化进程，具

有非常重要的科学意义。

推荐该项目为国家科学技术进步奖二等奖。

三、项目简介

颈椎病发病率高达 17.6%，其中神经根型颈椎病存在发病率高（占颈椎病 60-70%）、愈显率低（10-15%）、复发率高（20-40%）的特点，严重影响患者日常生活和工作。神经根型颈椎病的防治研究以提高愈显率和降低复发率为目标，符合“全民健康”的国家战略需求。

针对神经根型颈椎病综合疗法缺乏系统研究和循证评价的问题，基于 20 年的工作基础，通过 1247 篇文献评价，经 6 轮 94 名西医骨科、中医骨伤科、方法学等领域专家进行论证及优化，首次建立集治疗、康复一体化的神经根型颈椎病中医综合方案（旋提手法 + 颈痛颗粒 + 颈椎康复操），并经 480 例多中心随机对照试验验证该方案显著提高其愈显率、降低复发率。中医综合方案与西医对照综合方案（颈椎牵引+双氯芬酸钠缓释片+颈围制动）相比，有效率由 79.31%提高到 96.17%，愈显率由 12.93%提高到 53.61%，6 个月复发率由 22.41%降低到 8.46%。中医综合方案组出现不良事件 1 例，西医对照综合方案组 3 例，两组均无严重不良事件发生。该方案在全国颈椎病协作组医院（7 家）进行了临床再验证，有效率 94.30%，进一步佐证了其疗效及安全性。目前该方案已在全国 125 家医疗机构推广应用，已治疗 35 万患者。

旋提手法是该中医方案的关键技术。如何传承专家手法操作经验，如何快速掌握手法操作要点，减少直接在人体上操作的风险是手法推广过

程中亟待解决的问题。针对该问题，课题组首次将运动捕捉技术应用于颈椎手法研究，创建了颈椎生物力学数学模型，并通过动力学仿真方法验证了其合理性。借鉴心肺复苏胸外按压训练仪作为培训考核工具的成功经验，根据颈椎生物力学数学模型，建立了旋提手法操作的力学评价体系及具有临床操作实感的颈椎模拟装置，解决了在人体上操作风险高、难以复制的问题，并首次形成了旋提手法操作的评价系统。该评价系统为旋提手法培训提供实践平台，使初学者获得更多操作机会，从而快速掌握其技术要点（力的大小、发力时间及方向），缩短学习周期，降低操作风险，并可对实际掌握程度进行量化评价，改变了过去“口传手授”且难以评价的状况。

本项目获得发明专利 4 项，计算机软件著作权 1 项，实用新型专利 4 项，发表国内外论文 81 篇（其中 SCI 论文 5 篇，EI 论文 4 篇），出版学术著作 9 部，培养博士 4 名、硕士 10 名，举办国家级继续教育项目和学习班 15 次，培养学员 3600 名。本项目成果于 2010 年纳入了国家中医药管理局神经根型颈椎病中医临床路径，于 2013 年纳入了中华中医药学会颁布的《神经根型颈椎病诊疗指南》，在国内外学术会议进行学术报告 52 次，并先后被中央电视台等媒体列为专题节目，在社区、政府、学校等部门宣教 38 次，进一步推广了研究成果。中医综合方案医疗总费用 1101.60 元/疗程，西医综合方案医疗总费用 1498.56 元/疗程。通过总费用、成本效果比及增量分析等卫生经济学指标分析，中医综合方案与西医综合方案比较，明显节省了医疗费用和资源。

四、客观评价

1、第三方评价

2011年3月19日，中国工程院院士、中华医学会骨科专业委员会原主任委员邱贵兴教授任主任委员，上海中医药大学原校长、中华中医药学会骨伤分会原主任委员施杞教授等组成的专家委员会对国家科技部“十一五”支撑计划课题“中医综合疗法治疗神经根型颈椎病疗效和安全性研究”进行第三方评价，认为本研究首次提供了神经根型颈椎病中医综合方案的高等级循证医学证据，解决了神经根型颈椎病愈显率低、复发率高的瓶颈问题，对骨伤科行业的同类研究起到了引领和示范作用，达到了国内领先水平。该方案普适性好，具有很强的临床推广应用价值。

2015年4月18日，经过15位中医骨伤科专家的论证评估，分别对旋提手法评价系统的外型、舒适度及实用性等方面进行评价，一致认为手法评价系统具有良好的外型仿真和临床操作实感，实用性强，能够很好应用于手法的培训、考核及评价。

2、课题验收意见

国家中医药管理局科技司关于反馈十一五国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”等课题验收意见的函：中医综合疗法治疗神经根型颈椎病的疗效和安全性研究(课题编号：2006BAI04A09)采用预防、治疗、康复一体化的中医综合疗法，具有创新性、科学性、先进性与实用性，取得良好的社会与经济效益，基本完成项目的目标与任务，课题执行时间为2006年10月至2010年12月。

国家自然科学基金委员会：动态现实模拟互动技术对旋提手法作用机

理的生物力学研究（批准号：30772816）按有关规定已审核完毕，已按任务书内容完成全部工作任务，准予结题，课题执行时间为2008年1月至2010年12月。

国家自然科学基金委员会：旋提手法模拟操作考核系统的建立及应用（批准号：81072825）按有关规定已审核完毕，已按任务书内容完成全部工作任务，准予结题，课题执行时间为2011年1月至2013年12月。

3、科技奖励

获奖年度	奖项来源	等级	获奖题目
2011年度	中国中医科学院科学技术奖	一等奖	中医综合疗法治疗神经根型颈椎病的临床和基础研究
2012年度	北京市科学技术奖	二等奖	中医综合疗法治疗神经根型颈椎病的临床和基础研究及推广应用
2013年度	李时珍医药创新奖	一等奖	中医综合疗法治疗神经根型颈椎病的临床和基础研究及推广应用

4、查新报告

国家中医药管理局中国中医药文献检索中心出具的查新报告结论：

查新内容《神经根型颈椎病中医综合方案与手法评价系统》

（CX2016-258）：

综上所述，国内文献中查到应用三维测力台及红外光点高速运动捕捉测试系统，对颈椎拔伸、侧扳手法及颈椎定位旋转扳法进行操作轨迹的动态捕捉，初步获得其手法的运动学和动力学参数的报道，其测量方法与本项目组方法相似，但此报道时间晚于本项目组发表文献时间。查到观察旋提手法配合葛根汤治疗神经根型颈椎病疗效的报道；查到观察颈痛颗粒或

联合其他疗法（如三步理筋手法、推拿手法、颈椎牵引等）治疗神经根型颈椎病的报道；查到旋提手法联合颈椎康复操治疗神经根型颈椎病的临床报道。查到本项目组已授权的相关专利六项。查到本项目组相关成果九项。除本项目组发表的文献外，未查到通过旋提（转）手法操作力学测量仪及运动捕捉系统对旋提（转）手法的操作过程进行临床实测，建立旋提（转）手法操作的力学评价标准，并研制用于旋提（转）手法量化考核及培训的临床模拟操作仪器的报道；亦未查到采用旋提（转）手法、颈痛颗粒及颈椎康复操联合治疗神经根型颈椎病的报道。

五、推广应用情况

本项目成果于 2010 年纳入了国家中医药管理局神经根型颈椎病中医临床路径，于 2013 年纳入了中华中医药学会颁布的《神经根型颈椎病诊疗指南》（ZYYXH/T409-2012），目前已在国内 125 家医院（含 6 家社区医院）临床推广应用。

六、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	面向旋提手法全过程的颈椎机械模拟装置及方法	中国	201310751089.0	2015 年 11 月 17 日	1893438	中国科学院望京医院	朱立国 黄远灿 冯敏山	授权

发明	采用机械装置模拟颈椎牵引提扳特性的方法及装置	中国	201310751105.6	2015年11月17日	1889377	中国 中 医 科 学 院 望 京 医 院	朱立国 冯敏山 黄远灿	授权
发明	能够提高非线性可变刚度的弹性组件	中国	201310295834.5	2015年6月10日	1688308	北 京 理 工 大 学	黄远灿 李国栋 姚利明 李帅	授权
计 算 机 软 件 著 作 权	中医综合疗法治疗神经根型颈椎病综合评价及数据管理平台软件	中国	2016SR313212	2016年7月15日	1491829	中 国 中 医 科 学 院 望 京 医 院		授权
发明	面向中医手法的串并混联脊柱三维自动化加载装置	中国	201410306208.6	2016年12月13日	2309004	中 国 中 医 科 学 院 望 京 医 院	朱立国 冯敏山 黄远灿 李金学 魏戌	授权
实 用 新 型	高度个体化的颈椎机械模拟装置	中国	201320889566.5	2013年12月31日	3597511	中 国 中 医 科 学 院 望 京 医 院	朱立国 黄远灿 冯敏山	授权

实用 新型	颈椎机械模拟装置	中国	20132 08899 77.4	2013年 12月 31日	35958 52	中国 中医 科学 院望 京医 院	朱立国 冯敏山 黄远灿	授权
----------	----------	----	------------------------	---------------------	-------------	---------------------------------	-------------------	----

七、主要完成人情况表

姓名	朱立国	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	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	医疗机构
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>作为本项目的课题组长，负责课题的顶层设计、方案的修改完善、课题组和人员协调、统筹和安排工作，为神经根型颈椎病中医综合方案的制订、多中心随机对照试验的实施以及旋提手法评价系统的建立做出了主要贡献。</p>							

姓名	冯敏山	性别	男	排 名	2	国籍	中国
出生 年月	1979.4			出生地	广州	民 族	汉族
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	医疗机构

对本项目技术创造性贡献:

作为本项目的主要研究成员,参与课题的顶层设计、标书撰写、方案的修改完善、研究方案实施、课题结题验收等工作,尤其在旋提手法的运动生物力学特征分析及手法评价系统的建立中做出了重要贡献。

姓名	于杰	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	中国中医科学院望京医院					所在地	北京
						单位性质	医疗机构

对本项目技术创造性贡献:

作为本项目主要研究成员,参与临床研究的顶层设计、标书撰写、方案的修改完善、课题组和人员协调、统筹和安排、课题结题验收工作,参与了神经根型颈椎病中医综合方案临床试验的设计,并为旋提手法的运动生物力学特征分析提供了技术指导。

姓名	魏戌	性别	男	排名	4	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	中国中医科学院望京医院					所在地	北京
						单位性质	医疗机构

对本项目技术创造性贡献:

作为本项目的主要研究成员,参与课题的监查、结题验收工作,负责部分临床病例的观察治疗及系统评价研究等工作,参与了旋提手法运动生物力学特征的数据分析。

姓名	王平	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	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
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>作为天津中医药大学第一附属医院临床分中心负责人，主持完成 82 例病例观察。发表与本研究相关的核心论文 3 篇，参与撰写专著 1 部，荣获科技奖励 2 项。</p>							

姓名	李金学	性别	男	排名	6	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	中国中医科学院望京医院					所在地	北京
						单位性质	医疗机构
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>作为本项目主要研究成员，参与临床研究的顶层设计、方案的修改完善，协助课题组长进行人员统筹和安排、研究课题的论证与实施，对临床病例观察进行了质量控制和监督，为旋提手法评价系统的研究提供了研究思路 and 方向。</p>							

姓名	高景华	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	中国中医科学院望京医院					所在地	北京

单位		单位性质	医疗机构
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>作为中国中医科学院望京医院临床分中心主要研究人员，参与课题顶层设计，协助课题组完成了 78 例病例观察及随访。作为临床专家，为旋提手法的运动生物力学特征分析提供了技术指导。参与发表 SCI 论文 2 篇，国内核心论文 6 篇，参与编撰专著 2 部，荣获科技奖励 3 项。</p>			

姓名	黄远灿	性别	男	排名	8	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	北京理工大学					所在地	北京
						单位性质	高校
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>为旋提手法智能培训考核系统的创新研究提供了生物力学及机械研发技术指导，协助研发了旋提手法教学培训机器人系统。</p>							

姓名	孙树椿	性别	男	排名	9	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	中国中医科学院望京医院					所在地	北京
						单位性质	医疗机构
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>作为清宫正骨手法非物质文化遗产传承人，指导课题组完成了神经根型颈椎病中医综合方案的制订及旋提手法评价系统的建立。参与撰写专著 3 部。</p>							

姓 名	杨克新	性 别	男	排 名	10	国 籍	中国
技术 职称	副主任医师			最高 学历	本科	最高 学位	学士
完成 单位	中国中医科学院望京医院					所 在 地	北京
						单 位 性 质	医疗机构
对本项目技术创造性贡献： 作为中国中医科学院望京医院临床分中心主要研究人员，协助课题组完成了 78 例病例观察及随访。作为临床专家，为旋提手法的运动生物力学特征分析提供了技术指导，协助建立了旋提手法力学评价标准。参与撰写专著 1 部，荣获科技奖励 1 项。							

八、主要完成单位情况表

单位名称	中国中医科学院望京医院					
排 名	1	法定代表	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： 中国中医科学院望京医院作为本项目第一完成单位，负责本项目的设计、修改完善、质量控制和监督、人员培训、协调其他分中心、临床病例观察、基础研究、设备研发、课题的结题和验收等工作，承担本研究主要的技术创新和研发。本单位还将本项目的神经根型颈椎病中医综合干预方案（旋提手法 + 颈痛颗粒+颈椎康复操）积极推广应用，推广至全国 125 家医院。						

单位名称	天津中医药大学第一附属医院					
排 名	2	法定代表人	毛静远	所 在	天津	
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：						

天津中医药大学第一附属医院参与本研究的设计、方案优化，负责本中心的临床病例观察，完成研究病例 82 例。作为成果完成单位获得相关奖励 2 项。同时，本单位将该项目的中医综合疗法（旋提手法 + 颈痛颗粒+颈椎康复操）在临床推广应用，治疗患者 2000 余名，疗效显著，且安全性较好。

单位名称	中国康复研究中心				
排 名	3	法定代表	李建军	所 在 地	北京
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
中国康复研究中心参与本研究的设计、方案优化，负责本中心的临床病例观察，完成研究病例 80 例。作为成果完成单位获得相关奖励 3 项。同时，本单位将该项目的神经根型颈椎病中医综合干预方案（旋提手法 + 颈痛颗粒+颈椎康复操）在临床积极推广应用，年诊治病患 200 余例，疗效显著，获得患者的好评和认可，取得了良好的社会效益。					

单位名称	广东省中医院				
排 名	4	法定代表	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：					
广东省中医院医院参与设计临床研究方案，并共同完成方案的优化与临床总结工作，参加了神经根型颈椎病中医临床实践指南的编撰工作，完成临床观察病例 80 例，作为成果完成单位获得相关奖励 2 项。					
同时，本单位将该项目的中医综合疗法（旋提手法 + 颈痛颗粒+颈椎康复操）在临床推广应用，治疗患者 2000 余名，疗效显著，且安全性较好。					

单位名称	国家电网公司北京电力医院				
排 名	5	法定代表	张刚	所 在 地	北京
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					

国家电网有限公司北京电力医院协助完成临床研究课题的设计，参与方案优化与临床总结工作，参加了神经根型颈椎病中医临床实践指南的编撰工作，完成临床观察病例 80 例，作为成果完成单位获得相关奖励 2 项。

同时，本单位将该项目的中医综合疗法（旋提手法 + 颈痛颗粒+颈椎康复操）在临床推广应用，治疗患者 1500 余名，疗效显著，且安全性较好。

单位名称	上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院				
排 名	6	法定代表人	房敏	所在地	上海
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院参与本研究的设计、方案优化，负责本中心的临床病例观察，完成研究病例 80 例。参与讨论神经根型颈椎病中医临床实践指南的制订，作为成果完成单位获得相关奖励 2 项。同时，本单位积极推广应用本项目的神经根型颈椎病中医综合干预方案（旋提手法 + 颈痛颗粒+颈椎康复操），目前年诊治神经根型颈椎病患者 500 余名，深受患者好评。					

单位名称	北京理工大学				
排 名	7	法定代表	胡海岩	所在地	北京
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
北京理工大学为本项目中旋提手法评价系统的创新研究作出了重要贡献。该单位为旋提手法的运动生物力学特征分析、颈椎生物力学模型的建立以及旋提手法评价系统的建立提供了所需仪器和相关技术支持。					

九、完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者/ 项目排名	合作 时间	合作成果	证明材 料	备注
1	共同知识 产权、共 同获奖、 论文合著	冯敏山/2	2007 年1 月1 日至 2016 年12 月31 日	<p>发明专利：（1）《面向旋提手法全过程的颈椎机械模拟装置及方法和应用》；（2）《采用机械装置模拟颈椎牵引提扳特性的方法及装置》；（3）《面向中医手法的串并混联脊柱三维自动化加载装置》。</p> <p>实用新型：（1）《高度个体化的颈椎机械模拟装置》；（2）《颈椎机械模拟装置》；（3）《面向旋提手法全过程的颈椎机械模拟装置》；（4）《面部表情压痛分析仪》。</p> <p>计算机软件著作权《中医综合疗法治疗神经根型颈椎病综合评价及数据管理平台软件》。</p> <p>获奖：（1）中华中医药学会李时珍创新奖；（2）北京市科学技术奖二等奖；（3）中国中医科学院科</p>	附件 1 附件 2 附件 5 附件 6 附件 7 附件 25 附件 29 附件 30 附件 31 附件 33 附件 35 附件 36 附件 37 附件 40 附件 42 附件 44	

				<p>学技术奖一等奖。</p> <p>论文：(1)Complementary and Alternative Medicine for the Management of Cervical Radiculopathy: An Overview of Systematic Reviews; (2)Jingtong Granule: A Chinese Patent Medicine for Cervical Radiculopathy; (3) Design of cervical spine mechanical emulator for rotation-traction manipulation drills; (4) 颈椎旋提手法操作轨迹的动态捕捉研究; (5) 个体因素对颈椎旋提手法操作影响的在体力学研究。</p> <p>专著：(1)《脊柱骨伤科学》; (2)《今日中医骨伤科》。</p>		
2	共同获奖、论文合著	于杰/3	2007年1月1	<p>计算机软件著作权《中医综合疗法治疗神经根型颈椎病综合评价及数据</p>	附件 5 附件 6 附件 29	

			<p>日至 2016 年12 月31 日</p>	<p>管理平台软件》。 获奖：（1）中华中医药学会李时珍创新奖；（2）北京市科学技术奖二等奖；（3）中国中医科学院科学技术奖一等奖。 论文：（1）Complementary and Alternative Medicine for the Management of Cervical Radiculopathy: An Overview of Systematic Reviews; Jingtong Granule: A Chinese Patent Medicine for Cervical Radiculopathy;（4）中医综合治疗神经根型颈椎病的疗效评价与长期随访；（5）中医综合治疗神经根型颈椎病后肩臂疼痛症状复发率的临床研究；（6）项痹病（神经根型颈椎病）诊疗方案验证；（7）神经根型颈椎病复发标准的真实性与可靠性评价。 专著：（1）《脊柱骨伤科</p>	<p>附件 30 附件 31 附件 33 附件 34 附件 36 附件 37 附件 38 附件 39 附件 42 附件 44</p>	
--	--	--	--	---	--	--

				学》、(2)《今日中医骨伤科》。		
3	论文合著	魏戌/4	2007 年1 月1 日至 2016 年12 月31 日	发明专利:《面向中医手法的串并混联脊柱三维自动化加载装置》。 计算机软件著作权《中医综合疗法治疗神经根型颈椎病综合评价及数据管理平台软件》。 论文:(1) Does cervical spine manipulation reduce pain in people with degenerative cervical radiculopathy: A systematic review of the evidence, and a meta-analysis; (2) Complementary and Alternative Medicine for the Management of Cervical Radiculopathy: An Overview of Systematic Reviews; (3) Jingtong Granule: A Chinese Patent Medicine for Cervical	附件7 附件25 附件26 附件32 附件33 附件34 附件40 附件41 附件42	

				<p>Radiculopathy; (4) 颈椎旋提手法操作轨迹的动态捕捉研究; (5) 个体因素对颈椎旋提手法操作影响的在体力学研究。专著:《脊柱骨伤科学》。</p>		
4	科研合作、论文合著、共同获奖	王平/5	2007年1月1日至2016年12月31日	<p>获奖: (1) 中华中医药学会李时珍创新奖; (2) 北京市科学技术奖二等奖。论文: (1) 中医综合疗法治疗神经根型颈椎病的疗效评价与长期随访; (2) 中医综合疗法治疗神经根型颈椎病后肩臂疼痛症状复发率的临床研究; (3) 项痹病(神经根型颈椎病)诊疗方案验证。专著:《脊柱骨伤科学》。</p>	附件 5 附件 29 附件 30 附件 36 附件 37 附件 38 附件 42	
5	科研合作、论文合著、共同获奖	李金学/6	2007年1月1日至2016年12月31日	<p>发明专利:《面向中医手法的串并混联脊柱三维自动化加载装置》。计算机软件著作权《中医综合疗法治疗神经根型颈椎病综合评价及数据管理平台软件》。</p>	附件 5 附件 25 附件 26 附件 29 附件 30 附件 31 附件 30	

			日	<p>获奖: (1) 中华中医药学会李时珍创新奖; (2) 北京市科学技术奖二等奖; (3) 中国中医科学院科学技术奖一等奖。</p> <p>论文: (1) Complementary and Alternative Medicine for the Management of Cervical Radiculopathy: An Overview of Systematic Reviews; (2) 项痹病(神经根型颈椎病)诊疗方案验证。</p> <p>专著: 《脊柱骨伤科学》; (2) 《今日中医骨伤科》。</p>	附件 33 附件 38 附件 42	
6	科研合作、论文合著、共同获奖	高景华/7	2007年1月1日至2016年12月31日	<p>计算机软件著作权《中医综合疗法治疗神经根型颈椎病综合评价及数据管理平台软件》。</p> <p>获奖: (1) 中华中医药学会李时珍创新奖; (2) 北京市科学技术奖二等奖; (3) 中国中医科学院科学技术奖一等奖。</p> <p>论文: (1) Complementary and Alternative Medicine for the</p>	附件 5 附件 26 附件 29 附件 30 附件 31 附件 33 附件 34 附件 38 附件 40 附件 42 附件 43 附件 44	

				<p>Management of Cervical Radiculopathy: An Overview of Systematic Reviews; (2) Jingtong Granule: A Chinese Patent Medicine for Cervical Radiculopathy; (3) 项痹病（神经根型颈椎病）诊疗方案验证; (4) 颈椎旋提手法操作轨迹的动态捕捉研究。</p> <p>专著: (1)《脊柱骨伤科学》; (2)《清官正骨手法图谱》; (3)《今日中医骨伤科》。</p>		
7	共同知识产权、论文合著、科研合作	黄远灿/8	2009年1月1日至2016年12月31日	<p>发明专利: (1)《面向旋提手法全过程的颈椎机械模拟装置及方法和应用》; (2)《采用机械装置模拟颈椎牵引提扳特性的方法及装置》; (3)《面向中医手法的串并混联脊柱三维自动化加载装置》; (4)《能够提高非线性可变刚度的弹性组件》。</p> <p>实用新型: (1)《高度个</p>	附件 1 附件 2 附件 3 附件 25 附件 35	

				<p>体化的颈椎机械模拟装置》; (2)《颈椎机械模拟装置》; (3)《面向旋提手法全过程的颈椎机械模拟装置》。</p> <p>论文: Design of cervical spine mechanical emulator for rotation-traction manipulation drills.</p>		
8	科研合作、论文合著	孙树椿/9	2007年1月1日至2016年12月31日	<p>计算机软件著作权《中医综合疗法治疗神经根型颈椎病综合评价及数据管理平台软件》。</p> <p>获奖: 中华中医药学会科学技术进步一等奖。</p> <p>专著: (1)《脊柱骨伤科学》; (2)《清官正骨手法图谱》; (3)《今日中医骨伤科》。</p>	附件 5 附件 26 附件 42 附件 43 附件 44	
9	科研合作、共同获奖、论文合著	杨克新/10	2007年1月1日至2016年12月31日	<p>计算机软件著作权《中医综合疗法治疗神经根型颈椎病综合评价及数据管理平台软件》。</p> <p>获奖: (1) 中华中医药学会李时珍创新奖; (2) 中国中医科学院科学技术</p>	附件 5 附件 26 附件 29 附件 31 附件 42	

			日	奖一等奖。 专著：《脊柱骨伤科学》。		
--	--	--	---	-----------------------	--	--

项目二

一、项目名称

熊胆药用特有价值及熊胆粉产业化关键技术

二、推荐单位意见

黑龙江中医药大学与黑龙江黑宝药业股份有限公司合作完成的《熊胆药用特有价值及熊胆粉产业化关键技术》研究项目，历经 10 余年的研究与实践，完成了熊胆粉的药用特有价值研究、黑熊人工养殖的产业化技术研究、人工活体引流取胆技术及熊胆粉的产业化关键技术、长期引流取胆汁对黑熊健康状态的影响等几方面内容，并在黑宝药业开展系统的成果推广应用。主要科技创新包括：1、首次发现熊胆粉药用特有价值，阐明了熊胆药效的不可替代性，为熊胆产业的发展提供了前提；2、建立了世界最大熊科动物繁育基地，实现药用动物黑熊繁育的产业化，使野生熊免于被猎捕，保护了野生动物资源，也为熊胆产业的可持续发展奠定了产业基础；3、建立了无管无痛自体造管胆汁技术，为熊胆资源的可持续发展和熊胆粉的产业化提供了技术保障。4、创新性开展引流取胆汁黑熊健康评价研究，填补了药用动物健康评价的空白，为引流取胆技术提供了动物伦理学的支持。

该项研究解决了熊胆粉的药用及其产业化的关键技术，解决了熊胆粉

相关医药产业发展的瓶颈问题——野生动物利用和资源保护的矛盾，也满足临床及中成药工业发展的需要，极大的推动熊胆及相关产业的发展；项目发表论文 24 篇，SCI 收录 13 篇。熊胆大分子提取物制备及其抗 HCV 活性的发现获国家发明专利、美国发明专利及日本发明专利授权，并获经济效益 26.5 亿。

推荐该项目为国家科学技术进步奖一等奖。

三、项目简介

人工养熊及药用熊胆不仅是科学问题，更是 2008 年奥运会之前国际聚焦的社会问题；处理好动物保护及药用需求关系是熊胆粉产业可持续发展的瓶颈。问题的关键是熊胆药用价值，是否具有不可替代的药效是养熊及利用熊胆的前提；而基于此的人工养熊及利用养殖熊资源的合法性决定引流取胆的可行性；进而就是基于上述前提的养熊及熊胆粉生产技术是产业发展的关键。受国家有关部委委托，我们从 2003 年底起对上述问题逐一开展研究，在 2007 年底完成主体研究并提供科学数据，回答国际关注的问题，并在黑宝药业推广应用。

1、发现熊胆药用的特有价值，为熊胆粉产业发展提供前提。熊胆具有清热解毒、清肝明目等功效，主治肝经热盛、湿热黄疸等。然而，如此功能可以分别被其它中药替代。熊胆是否具有不可替代的功能？基于熊胆的经典疗效，聚焦于治疗“肝、热、毒”类疾病开展相关药效研究，发现熊胆具有高效抗 HCV 作用（ $IC_{50} < 0.2 \mu g/ml$ ），且此作用是熊胆中蛋白类成分所持有，是其它中药或熊去氧胆酸等人工合成品不能替代的；在鉴定熊胆蛋白结构及成功复制 HCV 树鼩模型的基础上，揭示了熊胆蛋白的体内抗病毒及治疗丙肝作用。丙肝至今无特效药，此发现昭示了熊胆不可替代

性，以及人工养熊与使用熊胆的必要性。获国家及国际发明专利 4 项，在 Mol Cell Proteomics 等杂志发表论文 24 篇。

2、建立了全球最大黑熊繁育饲养基地，既保护野生熊免于猎杀，又为熊胆可持续利用奠定产业基础。既然熊胆不可替代，就必须解决熊胆资源。建立了从仔熊哺育、饲料配方、饮食管理、疾病防治、疫情控制及动物福利等规范的黑熊繁育饲养规程。现已育养黑熊 3481 头，为全球最大的黑熊繁育饲养基地，配有完备的熊生活设施，满足动物福利要求。《华盛顿公约》规定，进入子 II 代人工繁育的动物可合法交易并为人类生活使用，而已进入子 V 代的黑熊育养产业规模，实现熊胆粉产业的合法化。

3、建立人工引流取胆技术，为实现熊胆资源的可持续利用和产业化提供了技术保障。建立了无管无痛自体造管胆汁引流技术，实现生活状态取胆。黑熊日分泌胆汁 > 1200mL，每天引流 150mL 胆汁，既保证黑熊自身生理需求，又保证熊胆粉质量。每头熊年产熊胆粉量相当于免杀 220 头野生熊，按现有采胆技术，每头熊能采胆 15-20 年；现有采胆熊 1232 头，按 15 年计，相当于保护 40 余万野生熊免于掠杀；此技术已摆脱了笼养、铁背心、插管对黑熊身心残害的小作坊生产方式，实现产业化。至此，在符合《华盛顿公约》前提下，解决了熊胆可持续利用问题。近 10 年，熊胆粉产量 > 37 吨。

4、评价了长期引流取胆汁黑熊的健康状态，为实施引流取胆技术提供科学及伦理学支撑。从行为学、生理学、生物化学及代谢组等层面系统评价了 120 头长期引流取胆汁黑熊的健康状态，与非采胆熊比较，未发现显著差异；从黑熊健康层面揭示胆汁引流技术实施的可行性。

综上所述，该成果不仅解决了国际关注的社会焦点问题，为 08 奥运会顺利召开起到积极的支持；更解决了动物保护及药用需求的矛盾，为动

物药产业发展起到示范作用；获经济效益 26.5 亿元。

四、客观评价

1、第三方评价

国家及相关行业领导、专家对“熊胆药用特有价值及熊胆粉产业化关键技术”项目研究做出了评价：

卫生部副部长、国家中医药管理局局长王国强认为：熊胆属于二类保护，属于可以在保护的基础上利用的动物，在这方面还可采取养殖的方式，从而获取胆汁药用。在保护动物的前提下，像活熊引流取胆汁这样的方法来保护动物，同时也满足人类健康的药用需求。（详见“法制网——法制日报”——“卫生部：养熊取胆汁药用可以有” 2012-04-27”）

原国家中医药管理局副局长吴刚认为：“黑熊养殖成功并且实现了产业化，不仅保障了中医临床用药的需求，同时也保护了野生黑熊资源。”（详见“中国经济网”——“强化资源保护利用推进中药产业发展，2011年4月8日报”）

国家药典委员会委员、北京中医药大学高学敏教授认为：“熊胆用药在我国已有上千年历史，一直延续到今天仍是临床不可缺少的。熊胆粉既是成药、又是成药中重要的原料，其综合功效尚无法用其他药物代替。我国目前需使用熊胆的成药有 123 个品种，涉及 180 多个厂家，形成了以熊胆为主要产品的产业链，为我国卫生保健事业和保障人民健康发挥着重要作用。”（详见“中国医药报”——“中医药期待走出资源尴尬”，2011年3月29日报）

黑龙江自然资源研究所熊类专家马逸清研究员调查并证实：熊胆作为中医药广泛使用的品种，无疑需要稳定、合法的来源，而“养熊取胆”不仅解决了中医药的资源难题，还保护了野生黑熊的种群数量和生态环境。

目前我国现有黑熊人工种群规模已经能够维持可持续发展,通过谱系血缘和调配,基本可以解决种质退化问题,不再依赖野外资源的引进。调查证实,养熊业促进了野生动物保护,野外黑熊的数量已逐渐上升。(详见“中国医药报”——“中医药期待走出资源尴尬”,2011年3月29日报)

2、课题验收意见

国家中医药管理局于2008年1月,对“我国名贵珍稀动物药的基础研究”进行了验收,专家组一致认为:

我国名贵珍稀动物药的基础研究——熊胆的示范研究,药用熊胆粉的系列研究从面上对熊胆的本地情况进行归纳和总结,从点上对其进行深入探索,同时兼顾回答当前热点问题,尤其是基于行为学、生物化学及代谢组学相结合的对引流取胆汁对黑熊健康状态影响研究,不仅保障和证明了引流取胆汁黑熊的健康状态,使熊胆的可持续使用成为可能,更加填补国内药用动物繁育研究的空白。对熊胆粉的药效及物质基础研究,以及不可替代性进行的深入探索,使动物药研究从传统宏观动物学进入到现代系统生物学研究阶段。研究使熊胆粉的应用和熊胆产业发展走出低谷并发展成为中医药产业的生力军,对动物药研究起到了积极的示范作用,研究达到国际同类研究先进水平。

国家自然科学基金“熊胆粉中具抗丙型肝炎病毒作用的大分子蛋白纯化鉴定及药理学特性研究”(30973886)项目于2013年初结题,得到国家自然科学基金委员会的认可。

重大新药创制项目“熊胆蛋白治疗丙型肝炎的新药研究”(2009ZX09103-357)项目于2014年通过验收,得到了“重大新药创制”重大专项实施管理办公室的验收认可。

3、主要奖励

中华中医药学会科技进步一等奖(2015):熊胆粉特有药用价值及熊

胆粉产业化关键技术研究

黑龙江省科技进步二等奖（2000）：熊胆粉

黑龙江省科技进步二等奖（2002）：熊胆黄芩滴眼液

黑龙江省科技进步二等奖（2002）：熊胆滴眼液

国家重点新产品（2006）：熊胆茵陈口服液

黑龙江省科技进步二等奖（2009）：600 万支熊胆肝泰口服液扩产项

目

黑龙江省科技进步三等奖（2012）：熊胆胶囊药物临床项目

五、推广应用情况

黑熊繁育技术、无痛无管引流取胆汁技术、熊胆粉质量控制方法、黑熊健康状态评价方法等项目研究的主要技术方法均已在2003 年底与合作研究单位黑龙江黑宝药业股份有限公司合作研究之时，便开始应用，在2008 年奥运会之前，开始了全部整体技术的应用与实践。

目前，熊胆粉已实现产业化。熊胆粉以原料药作为母药广泛应用在各种药品中，尤其熊胆胶囊是国家独家品种，纯熊胆粉制剂，主要应用于急慢性肝炎、肝纤维化、胆囊炎、胆结石等等；该产品在市场上以较好的疗效得到了广大患者肯定，需求空间达百亿以上。全国内地各个城市均有产品销售。（详见：全国医药代理商明细、联系电话）

六、主要知识产权目录

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	一种熊胆大分子提取物及其制备方法和用途	其它	PCT/CN2009/001415	2009.12.10	PCT/CN2009/001415	王喜军	王喜军、吴修红、孙晖、孙文军	其它有效的知识产权
发明专利	Bear bile macromolecular extract and preparation method and use thereof	美国	US8753688B2	2014.6.17	W02010/121404	王喜军	王喜军、吴修红、孙晖、孙文军	有效
发明专利	熊胆の高分子抽出物およびその調製方法と使用	日本	5592935	2014.8.8	2012-506304	王喜军	王喜军、吴修红、孙晖、孙文军	有效
发明专利	一种熊胆大分子提取物及其制备方法和用途	中国	ZL200910082557.3	2011.12.7	第875140号	王喜军	王喜军、吴修红、孙晖	有效
发明专利	对瘢痕成纤维细胞	中国	CN201110000932	20120516	第94631	黑龙江黑宝药业股	初彦辉、刘海峰、	有效

	生长具有抑制作用的蛋白质的应用		.2		1号	份有限公司	王小花、袁晓环、赵冰海、刘洁婷、郭冉	
其他	熊胆粉	中国	国药准字 Z10980057	1998.3	2012r0026787	黑龙江黑宝药业股份有限公司	黑龙江黑宝药业股份有限公司	其它有效的知识产权
其他	熊胆胶囊 (0.25g)	中国	国药准字 Z19983072	1998.3	2012r002698	黑龙江黑宝药业股份有限公司	黑龙江黑宝药业股份有限公司	其它有效的知识产权
其他	熊胆救心丹	中国	国药准字 Z23020430	2003.2	2012r0026711	黑龙江黑宝药业股份有限公司	黑龙江黑宝药业股份有限公司	其它有效的知识产权
其他	熊胆茵陈口服液	中国	国药准字 Z19983072	1998.3	2012r002887	黑龙江黑宝药业股份有限公司	黑龙江黑宝药业股份有限公司	其它有效的知识产权
其他	熊胆黄芩滴眼液	中国	国药准字 B20021078	2002.10	2012r002703	黑龙江黑宝药业股份有限公司	黑龙江黑宝药业股份有限公司	其它有效的知识产权

七、主要完成人情况表

姓名	王喜军	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	黑龙江中医药大学			所在地	哈尔滨
				单位性质	高等院校
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>为项目负责人，负责项目的总体设计和实施。为授权国内发明专利和美国发明专利的发明人及设计者，以及相关论文的责任作者；指导进行引流熊胆粉的质量评价研究和熊胆蛋白治疗丙型肝炎的新药研究；以该研究为基础，培养博士后 1 名，博士毕业生 2 名，硕士毕业生 4 名；发表论文 24 篇。</p>					

姓名	刘继德	性别	男	排名	2	国籍	中国
技术职称	高级经济师			最高学历	大学	最高学位	
完成单位	黑龙江黑宝药业股份有限公司					所在地	牡丹江
						单位性质	股份制
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对本项目技术创造性贡献：主持和参与了熊科动物的人工饲养繁育课题，从饲养 3 头熊起步，现总数已达 3400 多头。主持开展了“无管无痛苦引流采胆技术”攻关，使熊胆这一珍贵中药资源得到了前所未有的开发，黑宝药业熊场现有部份采胆熊的年采胆量相当于保护了近 40 万头熊。注重研究熊胆粉的药用价值，先后完成了 7 个药品剂型的研发工作。黑宝牌“熊胆粉”是国家级中药一类新药；“熊胆痔灵膏”和“熊胆救心丹”为国家中药保护品种；“熊胆胶囊”、“熊胆黄芩滴眼液”和“熊胆茵陈口服液”是国家独家药品。黑宝药业是全国最大的熊胆系列产品生产和科研基地，年产熊胆粉 6000kg 以上，近十年创造产值近 30 亿元。</p>							

姓名	吴修红	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	黑龙江中医药大学					所在地	哈尔滨
						单位性质	高等院校

对本项目技术创造性贡献：

为项目组主要成员。发现了熊胆粉对丙型肝炎病毒复制的抑制作用，该发现申报并授权国内及国际发明专利（美国和日本已授权，加拿大正在授权中）；开展完成了熊胆蛋白治疗丙型肝炎的新药临床前研究；完成了引流取胆汁对黑熊健康影响研究，从行为学、生物化学和代谢组学三个角度对引流取胆汁黑熊进行健康评价。

姓名	孙晖	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	黑龙江中医药大学					所在地	哈尔滨
						单位性质	高等院校

对本项目技术创造性贡献：

为项目组主要成员。完成了熊胆粉的质量评价研究工作，建立熊胆 HPLC 指纹图谱，以及熊胆粉中多成分同时定量方法；直接参与熊胆粉治疗丙型肝炎的作用研究。

姓名	靳喆	性别	男	排名	5	国籍	中国
技术职称	副高级工程师			最高学历	研究生	最高学位	硕士
完成单位	黑龙江黑宝药业股份有限公司					所在地	牡丹江
						单位性质	股份制

对本项目技术创造性贡献:

为项目组主要成员。先后参加了黑龙江省星火计划、国家星火计划、国家火炬计划、国家“八五”、“九五”攻关、国家中小企业创新基金、国家振兴东北老工业基地改造等熊胆粉产业化重大项目,并直接参与熊胆粉及其系列药品的研发及市场推广工作

姓名	张爱华	性别	男	排名	6	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	黑龙江中医药大学				所在地	哈尔滨	
					单位性质	高等院校	

对本项目技术创造性贡献:

为项目组主要成员。以易感 HCV 的树鼩建立丙型肝炎动物病理模型,应用代谢组学方法,采用超高效液相串联高分辨质谱(UPLC-HDMS/MS)技术对动物模型进行分析评价,应用有监督的正交偏最小方差判别分析(OPLS-DA),表征丙型肝炎树鼩模型潜在生物标记物,从整体代谢表型变化上阐明了熊胆蛋白具有明显的抗丙型肝炎作用并揭示相关作用机制。

姓名	张宁	性别	男	排名	7	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	黑龙江中医药大学				所在地	哈尔滨	
					单位性质	高等院校	

对本项目技术创造性贡献:

为项目组主要成员。完成了对引流取胆汁黑熊健康评价中一般症状、血液生化、尿液、影像学(肝胆B超)等基本生理生化指标的测试、生物样品的采集。

姓名	辛笛	性别	男	排名	8	国籍	中国
技术职称	助理工程师		最高学历	研究生		最高学位	硕士
完成单位	黑龙江黑宝药业股份有限公司					所在地	牡丹江
						单位性质	股份制

对本项目技术创造性贡献：

为项目组主要成员。重点研究和解决了黑熊繁育过程中如何提高胎产率、成活率以及孕检技术等方面的问题。完成了企业饲养管理、疫病防治、疫情控制、档案管理、饲料配制、仔熊哺育管理体系的研究和规范编写工作。完成人工养殖黑熊的幼仔期及成年期行为研究，建立了人工养殖黑熊的行为学数据资料，在对成年熊行为进行观察，通过比较正常养殖黑熊和长期引流取胆熊的行为学差别，评价人工引流取胆技术对黑熊健康的影响。

姓名	杨波	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	黑龙江中医药大学					所在地	哈尔滨
						单位性质	高等院校

对本项目技术创造性贡献：

为项目组主要成员，参与完成了对引流取胆黑熊和正常黑熊在血液、消化及行为等方面的健康评估指标体系设计；利用相关药理学手段，参与完成了对人工引流熊胆粉的生物活性系统的评价。

姓名	李丽静	性别	女	排名	10	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

对本项目技术创造性贡献:

为项目组主要成员,完成了对引流取胆黑熊和正常黑熊在血液、消化及行为等方面的健康评估指标体系设计,并作为主要成员参与完成了具体的实验研究工作;利用相关药理学手段,参与完成了对人工引流熊胆粉的生物活性系统的评价。

姓名	孟祥才	性别	男	排名	11	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	黑龙江中医药大学				所在地	哈尔滨	
					单位性质	高等院校	

对本项目技术创造性贡献:

参与完成了对引流取胆黑熊和正常黑熊在血液、消化及行为等方面的健康评估指标体系设计;利用相关生物学手段,参与了对人工引流熊胆粉的生物活性系统的评价。

姓名	朴成玉	性别	女	排名	12	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	黑龙江中医药大学				所在地	哈尔滨	
					单位性质	高等院校	

对本项目技术创造性贡献:

为项目组主要成员。完成了熊胆大分子蛋白对 HCV 动物模型(树鼯)的作用研究,并采用代谢组学方法阐明其作用机理;应用常规毒理学和代谢组学的方法评价熊胆治疗丙型肝炎有效部位的安全性;同时参与了完成对引流取胆汁黑熊健康评价中一般症状、血液生化学、尿液、影像学(肝胆 B 超)等方面研究。

姓名	王萍	性别	女	排名	13	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	黑龙江中医药大学			所在地	哈尔滨
				单位性质	高等院校
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>为项目组主要成员，比较研究熊胆、羊胆、牛胆及胆汁中的主要化合物对激活胰蛋白酶的作用效果。采用 HPLC 及 TLC 的方法对胆汁中的主要成分进行分析，不同来源的胆汁及其主要化合物对胰蛋白酶的作用在体外进行检测。</p>					

姓名	闫广利	性别	男	排 名	14	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	黑龙江中医药大学			所在地	哈尔滨		
				单位性质	高等院校		
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>为项目组主要成员。完成了 HCV 感染树鼯模型的代谢组学研究，鉴定了代谢生物标记物，揭示了 HCV 感染树鼯模型的病理生物学本质，并用于评价了熊胆大分子蛋白对 HCV 动物模型（树鼯）的治疗作用，从机体整体代谢轮廓变化上阐明了熊胆大分子物质抗 HCV 的整体生物效应，证明其对机体整体功能状态的调节作用优于阳性对照药，并从代谢生物标记物关联代谢通路角度阐明了熊胆大分子物质的作用机理；应用代谢组学的方法评价熊胆治疗丙型肝炎有效部位的安全性。</p>							

姓名	韩莹	性别	女	排 名	15	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	黑龙江中医药大学			所在地	哈尔滨		
				单位性质	高等院校		

对本项目技术创造性贡献：

为项目组主要成员，参与完成了利用代谢组学技术手段，研究观察了人工引流取胆黑熊和正常黑熊血液样本差异，发现上述两组黑熊血液样本聚类混合未分组，显示出人工引流对黑熊血液代谢网络并未造成明显影响，从血液代谢组学角度评价了人工引流取胆黑熊的健康指标。

八、主要完成单位情况表

单位名称	黑龙江中医药大学				
排名	1	法定代表	孙忠人	所在地	哈尔滨
单位性质	高等院校	传真	0451-82193	邮政编码	150040
通讯地址	黑龙江省哈尔滨市香坊区和平路 24 号				
联系人	杨波	单位电话	0451-82193	移动电话	13352516088
电子邮箱	56024955@qq.com				
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					

黑龙江中医药大学始建于1954年，为黑龙江省重点建设的高水平大学。学校下设11个学院、11个附属医院、1个研究院。设有20个本科专业及13个专业方向。22个学科具有博士学位授予权，28个学科具有硕士学位授予权。学校共有国家级重点学科4个、国家中医药管理局重点学科21个、省级重点学科11个。现有省部共建教育部重点实验室1个，国家中医药管理局重点研究室3个，国家中医药管理局三级实验室10个，省重点实验室3个，省普通高等学校重点实验室4个。学校拥有省内唯一一家药物安全性评价中心。“十五”以来，获得各级各类科研课题立项2070项，其中国家“973”项目4项、“863”项目1项；获得各级各类奖励566项，其中国家技术发明二等奖1项、国家科技进步二等奖8项。

学校教学科研设备总值达1.98亿元，有超导核磁共振波谱仪、超高效液相质谱联用仪、电子显微镜（透射）、激光共聚焦扫描仪等一批大型精密仪器设备，为开展高水平的的教育教学和科学研究提供必要条件和保障。

在该项目实施过程中，黑龙江中医药大学提供了实验研究所需人员、实验条件与技术平台，项目的核心研究工作均由黑龙江中医药大学完成；其中熊胆蛋白治疗丙型肝炎的临床前研究中安全性评价部分在“黑龙江省药物安全性评价中心”完成，黑熊健康状态评价方法、熊胆特有药用价值和熊胆化学成分分析、熊胆粉质量控制方法及相关药理实验在国家教育部“北药基础与应用研究重点实验室”和国家中医局管理局重点实验室“中药血清药物化学重点研究室”完成。

单位名称	黑龙江黑宝药业股份有限公司				
排名	2	法定代表	刘继德	所在地	牡丹江
单位性质	股份制	传真	0453-69569	邮政编码	157000
通讯地址	黑龙江省牡丹江市景福街160号				
联系人	辛明德	单位电话	0453-81045	移动电话	13766593992
电子邮箱	13766593992@163.com				
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					

黑龙江黑宝药业股份有限公司是国家级高新技术企业、火炬项目执行单位、农业旅游示范单位，省农业和林产业化龙头企业、科技巨星企业、制造业信息化示范企业。国家振兴东北老工业基地熊胆系列药品扩建项目实施单位。黑宝药业资源独特丰富，先后完成熊胆系列药品系列、绿色保健品系列、土特产系列等产品开发和生产，实现制药、绿色和旅游三条线并进，互为一体，形成了近百亿元的产业链条潜力，发展前景广阔。被国家誉为“全国最好的资源配置型中药产业”、“保护和利用熊类资源的典范”、“可持续发展民族医药的典范”。

本项目实施实施和应用了黑熊人工繁育技术、黑熊人工饲养管理技术、“无痛无痛苦引流采胆技术”、熊胆粉产业化关键技术。在该项目的支持下，黑宝药业产业以几何速度快速发展，从饲养3头熊起步，现已发展成为拥有熊科动物3500多头的世界最大的熊科动物养殖基地，年可人工繁育500多头。采用先进的“无痛无管引流采胆技术”，一头熊年产熊胆粉5kg以上，相当保护和免杀熊220多头，现有部分熊年产胆粉量相当于保护和免杀熊40万多头。实现了熊胆粉产业化生产，为民族医药开发和生产提供了源源不断的资源。共同研发的黑宝牌“熊胆粉”是国家级中药一类新药；“熊胆胶囊”是国家独家药品。广泛应用于急慢性肝炎、肝纤维化、胆囊炎、胆结石、各种痔疮、各种眼疾、心脑血管疾病、上呼吸道感染等。在市场上以其疗效确定可靠、无毒副作用、纯中药制剂、无成瘾性和耐药性等优势占领了医药市场，受到了广大用户的肯定，需求空间达百亿以上。黑宝药业现年产熊胆粉6000kg以上，近十年创造产值近30亿元。

九、完成人合作关系说明

1. 王喜军（第1完成人）与刘继德（第2完成人）的合作情况

王喜军教授与刘继德董事长自本世纪初就开始合作进行熊胆粉产业化研究，分别为两合作单位的项目负责人，自2003年12月项目开始实施名贵珍稀动物药的基础研究——熊胆的不可替代性研究项目（国中医药科2004ZX04），2008年开始将全部研究结果在刘继德董事长所在公司黑龙江黑宝药业股份有限公司进行应用，产生了较大经济及社会效益。

2. 王喜军（第1完成人）与吴修红（第3完成人）的合作情况

吴修红于2003年进入王喜军教授课题组，开展本项目的研究，并以此为内容在王喜军教授指导下，完成了博士、博士后研究内容。后期留校工作后，也一同以论文合著、共同立项、共同知识产权、共同获奖等多种方式进行合作完成本项目。共同立项项目有：国家自然科学基金（熊胆粉中具抗丙型肝炎病毒作用的大分子蛋白纯化鉴定及药理学特效研究）、科技部“新药创制”重大专项（熊胆蛋白治疗丙型肝炎的新药研究）、教育部重点研究项目（熊胆粉抗丙型肝炎病毒（HCV）活性成分及作用机制研究）；共同知识产权有（发明专利）： Bear Bile Macromolecular Extract and Preparation Method and Use、熊胆の高分子抽出物およびその調製方法と使用、一种熊胆大分子提取物及其制备方法和用途以及共同发表文章、共同获奖等。

3. 王喜军（第1完成人）与孙晖（第4完成人）的合作情况

孙晖于2003年底以共同立项方式，与王喜军教授开始本项目的研究，此后也一同以论文合著、共同知识产权、共同获奖等多种方式进行合作完成本项目。共同立项项目国家中医药管理局行业专项：我国名贵珍稀动物药的基础研究——熊胆的不可替代性研究（国中医药科2004ZX04）；共同知识产权有（发明专利）： Bear Bile Macromolecular Extract and Preparation Method and Use、熊胆の高分子抽出物およびその調製方法と使用、一种熊胆大分子提取物及其制备方法和用途以及共同发表文章，共同获得中华中医药学会一等奖“熊胆粉特有药用价值及熊胆粉产业化关键技术研究”。

4. 王喜军（第1完成人）与靳喆（第5完成人）的合作情况

靳喆于2003年底以共同立项方式，与王喜军教授开始本项目的研究，此后也一同以共同获奖等多种方式进行合作完成本项目。共同获得中华中医药学会一等奖“熊胆粉特有药用价值及熊胆粉产业化关键技术研究”。

5. 王喜军（第1完成人）与张爱华（第6完成人）的合作情况

张爱华于2007年进入王喜军教授课题组，开始本项目的研究，共同获得中华中医药学会一等奖“熊胆粉特有药用价值及熊胆粉产业化关键技术研究”，共同发表 *Metabolomic analysis of key regulatory metabolites in hepatitis C virus-infected tree shrews* 和 *Metabolomics and proteomics approaches to characterize and assess proteins of bear bile powder for hepatitis C virus* 等论文。

6. 王喜军（第1完成人）与张宁（第7完成人）的合作情况

张宁于2003年底进入王喜军教授课题组，开始本项目的研究，参与完成长期引流黑熊健康评价研究内容，共同获得中华中医药学会一等奖“熊胆粉特有药用价值及熊胆粉产业化关键技术研究”。

7. 王喜军（第1完成人）与辛笛（第8完成人）的合作情况

辛笛于2007年以共同立项方式，与王喜军教授开始本项目的研究，此后也一同以共同获奖等多种方式进行合作完成本项目。共同获得中华中医药学会一等奖“熊胆粉特有药用价值及熊胆粉产业化关键技术研究”。

8. 王喜军（第1完成人）与杨波（第9完成人）的合作情况

杨波于2003年底开始负责两合作单位之间的沟通协调工作，共同立

项项目国家中医药管理局行业专项：我国名贵珍稀动物药的基础研究——熊胆的不可替代性研究（国中医药科 2004ZX04）；同时参与完成了对引流取胆黑熊和正常黑熊在血液、消化及行为等方面的健康评估指标体系设计；利用相关药理学手段，参与完成了对人工引流熊胆粉的生物活性系统的评价。

9. 王喜军（第 1 完成人）与李丽静（第 10 完成人）的合作情况

李丽静于 2003 年底进入王喜军教授课题组，开始本项目的研究，参与完成长期引流黑熊健康评价研究内容，共同获得中华中医药学会一等奖“熊胆粉特有药用价值及熊胆粉产业化关键技术研究”。

10. 王喜军（第 1 完成人）与孟祥才（第 11 完成人）的合作情况

孟祥才于 2003 年底进入王喜军教授课题组，开始本项目的研究，共同立项项目国家中医药管理局行业专项：我国名贵珍稀动物药的基础研究——熊胆的不可替代性研究（国中医药科 2004ZX04）；参与完成了对引流取胆黑熊和正常黑熊在血液、消化及行为等方面的健康评估指标体系设计；利用相关生物学手段，参与了对人工引流熊胆粉的生物活性系统的评价。

11. 王喜军（第 1 完成人）与朴成玉（第 12 完成人）的合作情况

朴成玉于 2003 年底进入王喜军教授课题组，开始本项目的研究。完成了熊胆大分子蛋白对 HCV 动物模型（树鼯）的作用研究，并采用代谢组学方法阐明其作用机理；应用常规毒理学和代谢组学的方法评价熊胆治疗

丙型肝炎有效部位的安全性；同时参与了完成对引流取胆汁黑熊健康评价中一般症状、血液生化学、尿液、影像学（肝胆B超）等方面研究。

12. 王喜军（第1完成人）与王萍（第13完成人）的合作情况

王萍于2006年开始本项目的研究。完成了比较熊胆、羊胆、牛胆及胆汁中的主要化合物对激活胰蛋白酶的作用效果；采用HPLC及TLC的方法对胆汁中的主要成分进行分析，验证了不同来源的胆汁及其主要化合物对胰蛋白酶的作用差异。

13. 王喜军（第1完成人）与闫广利（第14完成人）的合作情况

闫广利于2006年进入王喜军教授课题组，开始本项目的研究，共同获得中华中医药学会一等奖“熊胆粉特有药用价值及熊胆粉产业化关键技术研究”，共同发表Metabolomic analysis of key regulatory metabolites in hepatitis C virus-infected tree shrews和Metabolomics and proteomics approaches to characterize and assess proteins of bear bile powder for hepatitis C virus等论文。

14. 王喜军（第1完成人）与韩莹（第15完成人）的合作情况

韩莹于2007年开始本项目的研究，参与完成了利用代谢组学技术手段，研究人工引流取胆黑熊和正常黑熊血液样本差异，发现上述两组黑熊血液样本聚类混合未分组，显示出人工引流对黑熊血液代谢网络并未造成明显影响，从血液代谢组学角度评价了人工引流取胆黑熊的健康指标。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者 (项目 排名)	合作时间	合作成果	证明材料	备注
1	共同立项、成果应用	刘继德 (2)	2003.12— 2012.12	共同完成国家中医药管理局行业专项项目，成果应用于合作者公司，产生巨大的经济及社会效益。	附件3	
2	论文合著、共同立项、共同知识产权、共同获奖	吴修红 (3)	2003.12— 2012.12	国家自然科学基金、科技部“新药创制”重大专项、教育部重点研究项目立项；发明专利 Bear Bile Macromolecular Extract and Preparation Method and Use、熊胆の高分子抽出物およびその調製方法と使用、一种熊胆大分子提取物及其制备方法和用途以及共同发表文章、共同获奖。	附件1、附件2及附件5	
3	论文合著、共同立项、共同知识产权、共同获奖	孙 晖 (4)	2003.12— 2012.12	国家中医药管理局行业专项立项，专利 Bear Bile Macromolecular Extract and Preparation Method and Use、熊胆の高分子抽出物およびその調製方法と使用、一种熊胆大分子提取物及其制备方法和用途以及共	附件1、附件2及附件5	

				同发表文章、共同获奖。		
4	共同研究、共同获奖	靳喆 (5)	2003.12- 2012.12	共同获得中华中医药学会一等奖“熊胆粉特有药用价值及熊胆粉产业化关键技术研究”	附件 5	
5	共同研究、论文合著、共同获奖	张爱华 (6)	2007.1-2 012.12	共同获得中华中医药学会一等奖“熊胆粉特有药用价值及熊胆粉产业化关键技术研究”，共同发表 Mol Cell Proteomics. 2013 Mar; 12(3): 710-9、Chin J Nat Med. 2013, 11(6): 653-65 等论文。	附件 5	
6	共同研究、共同获奖	张宁 (7)	2003.12- 2010.12	共同获得中华中医药学会一等奖“熊胆粉特有药用价值及熊胆粉产业化关键技术研究”	附件 5	
7	共同获奖	辛笛 (8)	2007.1-2 012.12	共同获得中华中医药学会一等奖“熊胆粉特有药用价值及熊胆粉产业化关键技术研究”	附件 5	
8	共同研究	杨波 (9)	2003.12- 2012.12	国家中医药管理局行业专项——熊胆的不可替代性研究(国中医药科 2004ZX04)	附件 2	

9	共同研究、共同获奖	李丽静 (10)	2003.12- 2008.12	共同获得中华中医药学会一等奖“熊胆粉特有药用价值及熊胆粉产业化关键技术研究”	附件 5	
10	共同研究	孟祥才 (11)	2003.12- 2010.12	国家中医药管理局行业专项——熊胆的不可替代性研究（国中医药科2004ZX04）	附件 5	
11	共同研究、共同获奖	朴成玉 (12)	2003.12- 2010.12	参与研究内容，共同获得中华中医药学会一等奖“熊胆粉特有药用价值及熊胆粉产业化关键技术研究”	附件 5	
12	共同研究	王萍 (13)	2006.1-2 012.12	参与研究国家自然科学基金项目及新药创制项目。	附件 2	
13	共同研究、论文合著、共同获奖	闫广利 (14)	2006.1-2 012.12	共同获得中华中医药学会一等奖“熊胆粉特有药用价值及熊胆粉产业化关键技术研究”，共同发表 Mol Cell Proteomics. 2013 Mar; 12 (3): 710-9、Chin J Nat Med. 2013, 11 (6): 653-65 等论文。	附件 5	
14	共同研究、共同获奖	韩莹 (15)	2007-1-2 012.12	参与研究国家自然科学基金项目、共同获得中华中医药学会一等奖“熊胆粉特有药	附件 5	

				用价值及熊胆粉产业化关键技术研究”		
--	--	--	--	-------------------	--	--

项目三

一、项目名称

基于整体观的数字制药工程理论及其中药工业应用

二、推荐单位意见

该项目针对困扰中成药制造业的诸多制药工程技术难题，根据中成药化学物质复杂以及临床应用特点，以注射用血塞通（冻干）、注射用益气复脉（冻干）等六个中药品种为研究载体，取得了理论创新和多项关键技术的突破，发展形成了数字制药工程理论及其核心技术体系，并实现了产业化应用，成为我国医药工业信息化、网络化、智能化制造中成药产品的先行者，使中药工业技术创新升级，引领了中药制药工程科技创新发展方向。该项目相关科技成果分别获省部级科技进步奖 3 项，获授权发明专利 25 项及中国专利金奖 1 项，获计算机软件著作权 6 项，在国内外重要期刊发表论文 120 余篇，被 SCI 收录 100 余篇。

该项目产学研合作紧密，科学与技术创新性突出，经济效益和社会效益显著，对我国中药产业提质增效和制药技术更新换代具有重大推动作用并产生了示范效应。经我局组织专家评审，该项目申报材料真实有效，相关栏目符合填写要求，公示期间无异议，符合国家科学技术奖推荐条件，同意推荐该项目申报 2017 年度国家科学技术进步奖。

推荐该项目为国家科学技术进步奖一等奖。

三、项目简介

针对困扰中药工业的制造技术落后、质量管控方式粗陋、产品批间差

异大等难题，以注射用血塞通（冻干）等六个品种为载体，根据中医药整体观，以整体性药理研究为基础、整体性质量设计为主导、整体性过程管控为核心，创造性提出中药 CMC 与数字工厂理论模型；将数字科技理念贯穿于中药药效物质及其作用机制、风险物质评估及防控、临床疗效及安全性等全方位研究，实现了药品化学实体与质量概貌数字化表征，并将信息技术覆盖性应用于从中成药制造直至药品安全性监测全流程精密管控，建立制药过程数字化、模型化和定量化方法，发展形成了数字制药工程理论。通过理论创新与工程实践相结合，构建数字制药核心技术体系，创立了中成药产品制造新模式。

以保障临床疗效为目标，将多组学研究、网络医学、实验数据智能分析与整合建模等技术相融合，创建以复杂信息辨析为核心的中药整合药理学研究平台，阐释中成药多途径整合调节机理，科学认识药品关键质量属性，从而将药品质量设计融入制造执行系统；研究发现高敏感的靶器官毒性生物标志物，进而建立药品安全性预警方法，为确保疗效、降低药品风险、提高质量标准奠定了科学基础。

将机器学习、神经网络等技术应用于制药过程数据挖掘、质量分析、工艺建模等，开创了中药工业人工智能应用先河；首创基于信息融合的多元指纹图谱分析方法，并创新发展了绿色、快速、定量指纹图谱检测技术；创建分离分析、不分离解析与推断辨析相结合的复杂中药分析技术，并与整合药理学技术协同破解药品质量目标设计难题，建立了以数字科技为核心的中成药质量理性控制法，为科学管控制药过程开辟了技术路径。

首创中药制造业测、控、管、用信息一体化技术，将药用原料质控、制药过程管理、制药过程控制、药品质量检验、临床安全性监测等信息系统“五体合一”，实现制药全流程多段多维信息融合、过程管理信息与过程控制信息融合、GMP 管理与风险管控信息融合、制药信息与临床信息融合等。通过系统融合、组网建链、整合全域信息源，解决了多工段多任务信息“碎片化”难题，为全面掌控中成药制造过程、增强药品风险管控能力提供强大的信息保障。进而建立基于主动数据采集的药品安全性监测平台，构建临床安全问题-药品质量-生产制造数据一体化溯源系统，使不良反应发生率显著下降，有力保障了临床用药安全。

将数字科技与传统工艺融合，彻底改变中成药粗放型制造模式，建成我国首套符合 CMC 技术理念的药品数字制造执行系统(MES)，成为信息化、网络化、智能化制造中药产品的先锋，标志着中药工业从“经验制造”迈向“科学制造”，实现了中药制造技术更新换代。

本项目开拓了中药工程理论，在国内外重要期刊发表论文 126 篇(SCI 论文 100 余篇，SCI 他引 1200 余次)；实现高科技制药的工程应用转化，获省级科技奖 3 项、授权发明专利及软件著作权 31 项。近三年新增销售额达 43 亿元，产生巨大的直接经济效益和社会效益，对中药产业升级换代具有重大示范作用和引领效应。

四、客观评价

1. 以王广基院士为主任的鉴定委员会对“基于整合药理学的生脉注射液质量风险管控关键技术”作出的成果鉴定意见认为：“实现了中药制

药质控技术的升级换代，具有重大创新，并已成功应用于生脉注射液工业生产，是中药制药领域的重大科技进步，对于我国中药制药工业技术发展具有示范意义。综合评价该项研究达到本领域国内领先及国际先进水平”。

（科学技术成果鉴定证书，苏药会鉴字[2014]第 001 号）

2. “重大新药创制”国家科技重大专项课题“中药药效物质基础及物质资源库研究关键技术”（2009ZX09502-012）专家验收意见认为：“超额完成了任务”，“起到了推动中药新药发现的突出作用”。

3. 发明专利《一种银杏叶组合物及其制备方法(ZL201110258734.6)》获 2016 年中国专利金奖。

4. “以药效整体性为导向的数字制药关键技术及在注射用血塞通（冻干）中工业应用”获 2016 年黑龙江省科学技术一等奖；“中药注射剂益气复脉（冻干）安全性系统研究”获 2015 年天津市科学技术进步二等奖；“基于安全性研究建立舒血宁注射液质量标准控制体系”获 2016 年黑龙江省科学技术二等奖；“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”获得 2011 年中华中医药学会科学技术一等奖。

5. 本项目发表 SCI 论文 100 余篇，被《*Nature Reviews Drug Discovery*》（IF=47.12）、《*Chemical Society Reviews*》（IF=34.09）、《*Trends in Pharmacological Sciences*》（IF=11.84）等国际主流学术期刊 SCI 正面他引 1200 余次。

6. 根据黑龙江省科学技术情报研究院提供的查新报告，本项目所提出的“中药数字制药技术理念及方法”，所建立的“中药数字制药核心技术

体系”、“以药效整体性为导向的制药过程控制方法”等，“除委托单位的合作单位发表文献外未见相同报道”。

五、推广应用情况

本项目整体技术已在黑龙江珍宝岛药业股份有限公司及其全资子公司哈尔滨珍宝制药有限公司、天士力控股集团有限公司及旗下子公司、江苏苏中药业集团股份有限公司实施工业转化，推广应用于注射用血塞通（冻干）等六个品种，显著提高了药品有效性、安全性及质量可控性。自本项目实施工业转化以来，相关产品累计销售额超 200 亿元，近三年新增销售额达 43.4 亿元、新增利润 10.8 亿元。

此外，相关技术方法还成功推广应用于通化玉圣药业有限公司的大株红景天注射液等中成药品种。

六、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	一种银杏叶组合物及其制备方法	中国	ZL201110258734.6	2014.5.14	第 140238 号	黑龙江珍宝岛药业股份有限公司	方同华	有效
发明专利	一种中药粉针及其质量控制方法	中国	ZL200910068768	2014.2.12	第 134593 号	天津天士力之骄药业	叶正良；杨悦武；	有效

			.1			有限公 司	周 大 铮；周 丹丹	
软件著作 权	生脉注射液 质量风险管 控系统	中国	2014SR 186228	2014 .12. 2.	软著登 字 第 085546 4 号	江苏苏 中药业 集团股 份有限 公司	/	有效
发明专 利	含人参皂苷 Rg1 的三七 有效组分及 制备方法与 用途	中国	ZL 201110 058975 .6	2012 .8.2 9.	第 103107 9 号	浙江大 学	程 翼 宇；王 毅；李 云飞； 葛志伟	有效
发明专 利	金字塔型筛 选方法对内 源性代谢产 物进行分类 与鉴定的方 法	中国	ZL2014 103295 39.1	2016 .1.6 .	第 190763 8 号	天津中 医药大 学	张 艳 军；李 遇伯； 张 振 珠；侯 治国； 王磊； 武欣； 张秀秀	有效
发明专 利	一种三七总 皂苷注射剂 的液相色谱 检测方法	中国	ZL 201310 127305 .4	2014 .12. 3.	第 153298 3 号	黑龙江 珍宝岛 药业股 份有限 公司	方 同 华；项 彦华； 岳 大 彪；周 雪峰；	有效

							王 春 生；郭 来 忠； 陈 建 军；刘 树吉	
发 明 专 利	一种检测注 射用益气复 脉中的大分 子物质的方 法	中国	ZL 201010 506094 .1	2014 .8.2 0.	第 146790 2号	天津天 士力之 骄药业 有限公 司	叶 正 良；周 大 铮； 韩 晓 萍；王 薇 丹； 李德坤	有效
软 件 著 作 权	ADRS 中药 注射剂不良 反应监测系 统	中国	2015SR 192459	2015 .10. 8	软著登 字 第 107954 5号	张 俊 华、卢 立能	/	有效
软 件 著 作 权	药物数据分 析处理系统 软件	中国	2011SR 001897	2011 .1.1 3.	软著登 字 第 026557 1号	浙江大 学	/	有效
软 件 著 作 权	一种舒血宁 注射液制剂 及其工艺	中国	ZL2005 100907 32.5	2009 .2.2 5	第 472933 号	黑龙江 珍宝岛 药业股 份有限 公司	方同华	有效

七、主要完成人情况

姓名	程翼宇	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	
工作单位	浙江大学					行政职务	/
完成单位	浙江大学					所在地	浙江杭州
						单位性质	大专院校
<p>对本项目技术创造性贡献： 提出本项目总体构思及技术方法，创建了网络方剂学研究策略及相应的技术平台。对科技创新点 1、2 及 3 均作出重要贡献。</p>							

姓名	张俊华	性别	男	排名	2	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	
工作单位	天津中医药大学					行政职务	副院长
完成单位	天津中医药大学					所在地	天津
						单位性质	大专院校
<p>对本项目技术创造性贡献： 对科技创新点 1 和 4 作出重要贡献，并对科技创新点 5 作出贡献</p>							

姓名	叶正良	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	
工作单位	天士力控股集团有限公司					行政职务	副总裁
完成单位	天士力控股集团有限公司					所在地	天津
						单位性质	民营企业
<p>对本项目技术创造性贡献： 对科技创新点 2、3 和 5 作出重要贡献</p>							

姓名	方同华	性别	男	排名	4	国籍	中国
技术职称	高级经济师	最高学历	本科		最高学位	学士	
工作单位	黑龙江珍宝岛药业股份有限公司					行政职务	董事长
完成单位	黑龙江珍宝岛药业股份有限公司					所在地	黑龙江
						单位性质	民营企业
对本项目技术创造性贡献： 对科技创新点 5 作出主要贡献							

姓名	张艳军	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	
工作单位	天津中医药大学					行政职务	处长
完成单位	天津中医药大学					所在地	天津
						单位性质	大专院校
对本项目技术创造性贡献： 对科技创新点 3 作出主要贡献，并对科技创新点 1 和 5 作出贡献							

姓名	唐仁茂	性别	男	排名	6	国籍	中国
技术职称	教授级高工	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	总经理
完成单位	江苏苏中药业集团股份有限公司					所在地	江苏
						单位性质	民营企业
对本项目技术创造性贡献： 对科技创新点 5 作出重要贡献，并对科技创新点 3 和 4 作出贡献							

姓名	范晓辉	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	

工作单位	浙江大学			行政职务	副院长		
完成单位	浙江大学			所在地	浙江杭州		
				单位性质	大专院校		
对本项目技术创造性贡献： 对科技创新点 2 和 3 作出重要贡献，并对科技创新点 5 作出贡献							

姓名	许照芹	性别	女	排名	8	国籍	中国
技术职称	高级工程师		最高学历	本科		最高学位	硕士
工作单位	哈尔滨珍宝制药有限公司				行政职务	/	
完成单位	哈尔滨珍宝制药有限公司				所在地	黑龙江	
					单位性质	民营企业	
对本项目技术创造性贡献： 对科技创新点 5 作出主要贡献							

姓名	李正	性别	男	排名	9	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	天津中医药大学				行政职务	副院长	
完成单位	天津中医药大学				所在地	天津	
					单位性质	大专院校	
对本项目技术创造性贡献： 对科技创新点 3、4 和 5 作出显著贡献							

姓名	项彦华	性别	女	排名	10	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	黑龙江珍宝岛药业股份有限公司				行政职务	院长	
完成单位	黑龙江珍宝岛药业股份有限公司				所在地	黑龙江	

		单位性质	民营企业
对本项目技术创造性贡献： 对科技创新点 5 作出主要贡献			

姓名	王书芳	性别	女	排名	11	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	浙江大学					行政职务	/
完成单位	浙江大学					所在地	浙江杭州
						单位性质	大专院校
对本项目技术创造性贡献： 对科技创新点 2 作出贡献							

姓名	王春生	性别	男	排名	12	国籍	中国
技术职称	助理工程师	最高学历	本科	最高学位	学士		
工作单位	黑龙江珍宝岛药业股份有限公司					行政职务	副总经理
完成单位	黑龙江珍宝岛药业股份有限公司					所在地	黑龙江
						单位性质	民营企业
对本项目技术创造性贡献： 对科技创新点 5 作出主要贡献							

姓名	李云飞	性别	男	排名	13	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		
工作单位	天士力控股集团有限公司					行政职务	/
完成单位	天士力控股集团有限公司					所在地	天津
						单位性质	民营企业

对本项目技术创造性贡献：
对科技创新点 2 和 5 作出贡献

姓名	岳大彪	性别	男	排名	14	国籍	中国
技术职称	高级工程师	最高学历	本科		最高学位	硕士	
工作单位	哈尔滨珍宝制药有限公司				行政职务	/	
完成单位	哈尔滨珍宝制药有限公司				所在地	黑龙江	
					单位性质	民营企业	
对本项目技术创造性贡献： 对科技创新点 5 作出主要贡献							

姓名	秦林	性别	男	排名	15	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	江苏苏中药业集团股份有限公司				行政职务	副总经理	
完成单位	江苏苏中药业集团股份有限公司				所在地	江苏	
					单位性质	民营企业	
对本项目技术创造性贡献： 对科技创新点 5 作出贡献							

八、主要完成单位及创新推广贡献

单位名称	浙江大学						
排名	1	法定代表人	吴朝晖	所在地	浙江		
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：							
<p>浙江大学是本项目第一完成单位。</p> <p>创新提出面向中药工业的 CMC 与数字工厂理论模型，对发展形成基于整体观的数字制药工程理论及创建数字制药核心技术体系作出最主要贡献。组建产学研合作团队共同建成我国首套符合 CMC 理念的中成药数字制造执行系统（MES），并协同参与相关企业实施整体技术的产业化应用。获发明专利及软件著作权 11 项。</p>							

单位名称	天津中医药大学				
排名	2	法定代表人	张伯礼	所在地	天津
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:					
<p>天津中医药大学是本项目第二完成单位。</p> <p>与浙江大学合作开展数字制药工程理论构建和核心技术研发，提出以临床疗效和安全性为导向的数字制药理念，首创中药注射剂质量风险管控一体化、风险物质评估及防控、制药信息与临床信息融合等技术，构建了临床安全问题-药品质量-生产制造数据一体化溯源系统。与相关企业合作实施了本项目成果转化，应用于注射用益气复脉（冻干）、生脉注射液、注射用血塞通（冻干）等品种。获发明专利 3 项。</p>					

单位名称	黑龙江珍宝岛药业股份有限公司				
排名	3	法定代表人	方同华	所在地	黑龙江
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:					
<p>黑龙江珍宝岛药业股份有限公司是本项目主要完成单位。</p> <p>负责本项目整体技术在本公司及下属子公司的工业转化应用，实现了血塞通制剂、舒血宁注射液等中成药品种的制造技术升级换代。获发明专利 4 项。</p>					

单位名称	天士力控股集团有限公司				
排名	4	法定代表人	闫希军	所在地	天津
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:					
<p>天士力控股集团有限公司是本项目主要完成单位。</p> <p>负责将本项目整体技术在下属子公司实施工业转化，应用于注射用益气复脉（冻干）等中成药品种产业化，实现了生产制造技术创新升级。获发明专利 9 项。</p>					

单位名称	江苏苏中药业集团股份有限公司				
------	----------------	--	--	--	--

排名	5	法定代表人	唐仁茂	所在地	江苏
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
江苏苏中药业集团股份有限公司是本项目主要完成单位。 负责本项目整体技术在生脉注射液中的工业转化应用，创建了基于整合药理学的生脉注射液质量风险管控关键技术，实现了生脉注射液数字制药。获发明专利及软件著作权 2 项。					

单位名称	哈尔滨珍宝制药有限公司				
排名	6	法定代表人	闫久江	所在地	黑龙江
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
哈尔滨珍宝制药有限公司是本项目主要完成单位。 建成注射用血塞通（冻干）数字制造执行系统，实现了本项目整体技术在注射用血塞通（冻干）中的工业转化应用，将生产制造测、控、管、用信息一体化，显著提高了质量可控性，降低了药品质量风险。获发明专利 1 项。					

九、完成人合作关系说明

本项目由浙江大学联合天津中医药大学、黑龙江珍宝岛药业股份有限公司及其全资子公司哈尔滨珍宝制药有限公司、天士力控股集团有限公司、江苏苏中药业集团股份有限公司共同完成，全体完成人均均为产学研合作研究团队成员。

浙江大学自 2003 年起就与天士力控股集团有限公司下属的天津天士力制药股份有限公司（现改名为天士力制药集团股份有限公司）共同建设“计算药物分析联合实验室”并合作开展中药数字制造技术研究。天津中医药大学与浙江大学组成的联合研究团队先后承担 973 计划项目、国家自然科学基金重点项目以及国家科技重大专项课题等，并合作建设天津市现

代中药重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地。以此为纽带，两校联合研究团队与天士力公司共同组建了天津市组分中药技术工程中心，对芪参益气滴丸和注射用益气复脉（冻干）等品种开展长期的合作研究；与黑龙江珍宝岛药业股份有限公司共同开展注射用血塞通等中成药品种的先进制药技术研究；与江苏苏中药业集团股份有限公司共同开展基于整合药理学的生脉注射液质量风险管控技术研究等。

两校联合研究团队还与黑龙江珍宝岛药业股份有限公司、天士力控股集团有限公司、江苏苏中药业集团股份有限公司合作开展相关技术的产业化应用研究，实施科研成果的工业转化。本项目完成人的合作方式包括共同立项、论文合著、共同知识产权、共同获奖、产业合作、实验室及工程中心共建等。

项目四

一、项目名称

中医“胆病从肝论治”理论的创立与系列新药开发及现代化研究

二、推荐单位意见

该项目自 20 世纪 80 年代以来，系统总结中医专家顾伯华教授临床经验，对胆石病总结为肝胆气郁、肝阴不足两大证型，并首倡“胆病从肝论治”学术理论，在系列国家自然科学基金和省部级科研项目资助下，成功研制具有良好临床疗效和获得国家新药证书与生产批准文号的疏肝利胆中药胆宁片、升清胶囊和具有养肝柔肝作用的芍杞颗粒，并用现代科学技术和方法从调控脂肪组织芳香化信号转导通路和胆道动力学异常、LXR/FXR 调控“胆固醇/胆汁酸”这一“胆汁组分代谢链”、芍杞颗粒改善胆石病胰岛素抵抗以及建立升清胶囊指纹图谱筛选关键组分等多角度、多层次进行了系列作用机制研究，探索出了一条以中医辨证论治为先导、产学研同步协调发展的中医现代化之路。

同时，上海和黄药业有限公司在中药国际化推进过程中，将胆宁片成功在加拿大注册，为中医药国际化迈出关键步伐。

该项目获得 2015 年度上海市科技进步一等奖。本项目创立的“一个理论”、“两个辨证分型”以及研发的“三个中药新药”，是转化医学在中医药防治胆系疾病的重要实践。

推荐该项目为国家科学技术进步奖二等奖。

三、项目简介

本项目属于中医外科学范畴。

项目组传承海派中医顾氏外科诊治急腹症学术精髓，遵循辨证论治规律，将临床长期积累的“同病异治”和“异病同治”经验运用到中医药防治胆道疾病的医疗和科研，成功实现中医胆病治疗从理论到实践的产学研一体化：1、总结临床胆病患者中医证候特点和从肝辨证施治疗效，结合现代实验所见胆病并存肝细胞水平形态学异常及生化代谢异常，聚焦和凝练中医学“肝胆互为表里”和胆病治疗中的正本清源理念，在国内首创“胆病从肝论治”理论。该理论通过中管局胆石病医疗协作网络推广和辐射至全国。2、通过对 1042 例胆石病患者中医证候分型流行病学调查和对 274 例慢性胆道感染、胆石病患者中医辨证规律的研究，发现肝胆气郁型占 44.53%，肝阴不足型占 55.47%，分别用疏肝利胆和养肝柔肝中药治疗，取得良好临床疗效。研究创新性梳理出以往临床中医诊治中并不受重视的辨证类型—肝阴不足证，通过后续“方-证”研究再次论证这一辨证分型之合理性和科学性。项目组于上世纪 80 年代在国内率先规范慢性期胆道感染、胆石病以上述两型为基准的临床辨证分类，基于该辨证分类制定的《胆石病辨证诊疗规范》于 2002 年被 SFDA 收录到《中药新药临床试验指导原则》沿用至今。3、以“胆病从肝论治”理论指导，践行产学研一体化，项目组通过三代人长达 30 余年的努力，历经 6022 例胆病患者的治疗研究（其中采用 RCT 共 5 项，涉及病例 2327 例），成功研发出与辨证规律相吻合的防治胆病中药新药 3 项：1）胆宁片，重在“疏肝”；2）芍杞颗粒，重在“柔肝”；3）升清胶囊，重在“清肝”。其中胆宁片是上海地区

首个国家级中药新药。4、胆宁片上市后二次开发获新突破：2400例临床大样本的再评价验证了药物的有效性与安全性，建立符合国际标准的基于药效物质基础的胆宁片质量标准，成功获得加拿大卫生部完全承认其“功能主治”的天然药品注册，迈出中成药国际化的领先步伐。5、通过现代实验研究揭示胆石病“肝胆相为表里”的内在病理关联及系列中药“从肝论治”的治疗机理，开启丰富“胆病从肝论治”科学内涵的先河。从发现中药可降低动物成石率和逆转肝胆形态学异常到系列证明中药通过上调肝脏 B-UGT 和 CYP7A-1、调节肝质膜 ATP 酶活性调控胆红素、胆固醇代谢，抑制致石性胆汁形成。后续更从分子、指纹图谱、基因表达谱等多角度揭示系列中药防治胆石病的重要机制、靶点和物质基础：①调控脂肪组织芳香化信号转导通路改变胆道动力学异常；②从 LXR/FXR 调控“胆汁组分代谢链”防治胆石病；③率先从胰岛素抵抗角度证实药物通过改善胰岛素抵抗、调节脂质代谢紊乱而抑制结石形成的机制；④建立升清胶囊指纹图谱筛选关键组分，通过基因芯片技术筛选关键基因，铺垫研发新一代组分明确、靶点精准中药的基础。

本项目获得国家新药证书 3 项；发明专利授权 3 项，国际注册许可证 1 项；中医胆病临床辨证分型被收入《中药新药临床试验指导原则》；培养博士后 2 名，硕博士 56 名；出版《胆病从肝论治》等学术专著 7 部、发表论文 187 篇；其研究成果先后在我国 20 多个省市推广应用，提高了中医胆病的治疗水平。

四、客观评价

1. “养肝利胆颗粒剂三类新药二期临床前研究(014319304)”验收意见(支撑材料:附件14)

“养肝利胆颗粒剂三类新药二期临床前研究”是上海市科学技术发展基金项目,根据项目计划任务书要求,课题组按原卫生部中药三类新药要求(现SFDA列为中药六类新药),进行了药学研究(包括提取工艺研究、制备工艺研究、质量控制研究)、药效学研究(包括抗炎、镇痛、利胆、溶石等研究)、毒理学研究及初步稳定性考察。完成了项目计划任务书规定的研究内容。该项目设计方法科学,检测技术先进,指标选择合理,资料完整详实,数据可信,结论可靠。已获SFDA临床研究批文。经过验收委员会专家讨论,一致同意该项目通过验收。

2. “升清胶囊对胆固醇结石肝细胞LXRs、胆固醇合成及外运ABC相关蛋白调控作用的研究(11ZR1436800)”验收意见(支撑材料:附件12)

本项目以“LXR- α /FXR功能异常—肝细胞胆固醇/胆汁酸代谢失常→肝细胞内胆固醇沉积→胆囊胆汁胆固醇/胆汁酸失衡”这一“胆汁成分代谢链”为主线进行本项研究。项目分别从体内、体外两方面,以目前公认的C57小鼠胆固醇结石模型及LXR α 激动剂诱导的胆固醇沉积肝细胞模型为平台,检测升清胶囊干预后与该“胆汁成分代谢链”密切相关的系列指标变化(包含TG、TC、TBA及LXR α 、FXR、ABCA1、ABCG5、ABCG8蛋白及基因)。结果显示,胆囊胆固醇结石肝细胞存在胆固醇向胆汁酸转化的异常,通过“调控LXRs/FXR及ABC转运蛋白功能→调节肝细胞胆固醇/胆汁酸代谢→改善肝细胞内胆固醇沉积→促进胆囊胆汁胆固醇/胆汁酸含量趋

于平衡→防止致石性胆汁形成”是升清胶囊发挥防治胆固醇结石的主要作用主线。该结果为胆固醇结石的防治策略及丰富“胆病从肝论治”理论提供了科学依据。

3. 胆宁片成功在加拿大注册（支撑材料：附件 7）

胆宁片在中药国际化推进过程中成功在加拿大完成天然药物传统注册申请（批准号：80073325）；经过加拿大卫生部技术评审，将其“功能主治”全部内容批准并转入加拿大天然药品“适应证”。

4. 科技查新报告（支撑材料：附件 8）

(1)查见章学林等于 1998 年发表的总结朱培庭教授治疗胆石病经验的论文，提出朱教授“胆病从肝论治”理论，认为胆石病病机多属阴虚（肝阴不足），治疗当以养阴益气法为基础，兼用畅淤导滞之法。(2)查见本课题组进行胆石病的临床研究的报道，总结胆石病慢性期辨为两个证型：肝胆气郁证和肝阴不足证，临证中分别采用疏肝利胆和养肝柔肝法治疗，同时兼顾脾胃。(3)查见本课题组在以上分型辨治基础上，开展了一系列临床及实验研究，并研发出三种防治胆石病的中药新药的报道，三种新药分别为：胆宁片、升清胶囊、芍杞颗粒。(4)查见根据临床反馈，扩大胆宁片临床适应证，以胆宁片治疗脂肪肝的临床研究的报道，以及将疏肝利胆、养阴柔肝法用于治疗术后慢性胆囊炎、胆石残留的临床报道。(5)查见本课题组在临床疗效肯定的基础上，进一步研究系列中药防治胆石病的作用机制及物质基础的报道，其机制包括：降低肝脏和胆汁 β -UGT 活力和逆转肝细胞超微结构异常变化，减少胆石的形成；调控脂肪组织芳香化信号转导

路径紊乱和胆道动力学异常，减轻胆汁淤滞；调控“胆固醇/胆汁酸”这一“胆汁成分代谢链”；改善胰岛素抵抗，调节脂质代谢紊乱等。

5. 科技引文报告：（支撑材料：附件 9）

经检索中国生物医学期刊引文数据库、中国科学引文数据库、中国引文数据库、中医药科技引文数据库、Web of Science 等多个引文数据库，课题组提供的 110 篇文献被引用 614 次，其中 2 篇 SCI 论文被引用 30 次。

6. 重要科技奖励（支撑材料：附件 29）：

本项目曾获 2015 年上海市科学技术进步一等奖。

7. 与当前国内外同类研究、同类技术比较

胆石病是世界性高发疾病，伴随微创技术的成熟和普及，该病治疗重点仍放在病灶所在的胆道和结石本身，“手术”治疗成为金标准。从肝细胞环节非手术防治胆结石未能引起足够重视，目前尚缺乏安全有效、可在临床一线应用的从源头上防治胆道疾病的化学药物。中医采用辨病与辨证相结合防治胆石病。由于证候研究未能取得突破，证候的分类缺乏统一标准，辨证标准以症状、体征等主观指标为主，少有客观参数，胆石病的临床研究大多停留在个案报道、疗效总结报告阶段。虽然不少专家积累了丰富的防治胆石病方面的临床经验，形成了各自的单方、验方，并研制成部分临床中药制应用于临床，取得一定的疗效，但存在疗效有限、作用机理不清、稳定性差、有效组分不明等问题，制约了名老中医临床经验的总结和单方验方的推广应用。

本项目基于病证结合，创立一个理论、制定一个规范（“胆病从肝论

治”理论和《胆石病辨证诊疗规范》),被同行认可和采用;将静止期胆道感染归纳为两个主要证型(肝胆气郁型和肝阴不足型),同时,成功研发防治胆病的中药新药三项(胆宁片、升清胶囊和芍杞颗粒),临床疗效显著,造福病患,取得良好的社会效益和经济效益。更重要的是,上海和黄药业有限公司成功将胆宁片在加拿大注册,为中药国际化迈出关键步伐。最后,项目组围绕养肝柔肝、疏肝利胆方药对胆石病进行系列临床与应用基础研究,主要包括:胆石病中医方证的临床循证研究;疏肝利胆法治疗胆石病的多中心、随机、双盲、对照前瞻性临床研究;养肝柔肝法治疗胆石病的随机、双盲、对照前瞻性临床研究;养肝柔肝中药复方对胆石病相关基因(CCK-AR、Oddi括约肌中调宁蛋白)表达与调控;疏肝利胆方药对肝细胞NK-KB蛋白的表达影响;疏肝利胆方药对雌、孕激素受体的表达影响;养肝利胆方药对胰岛素信号转导途径作用;疏肝利胆方药(升清胶囊)对LXR/FXR介导的“胆汁组分代谢链”的调控作用;建立升清胶囊指纹图谱筛选关键组分,通过基因芯片技术筛选关键基因。

国内外均未见有其他研究者发表的更为全面、系统的研究报告。

五、推广应用情况

本项目以现代研究手段对“胆病从肝论治”这一学术思想进行深入的探索和挖掘,研制获得国家新药证书3项(胆宁片、升清胶囊和芍杞颗粒)。

龙华医院外科每年诊治胆道疾病患者逾3万人次,其中外省市患者比例超过30%。项目组创立的“胆病从肝论治”理论以及制定的《胆石病辨证诊疗规范》已成为国内制定相关指南的关键依据。自1993年建立全国

中医胆石病医疗协作网络，带领全国协作组开展交流和推广，在群防群治中发挥突出作用。“上药牌”胆宁片已成为临床治疗胆病的首选药物，价格低廉，近5年(2011年-2015年)年销售额分别为7512.03万元、8651.26万元、8940.56万元、10037.23万元、10013.76万元，同时，胆宁片成功在加拿大注册。投入市场的芍杞颗粒填补了临床治疗肝阴不足型胆病中成药的空白。

国内8家医院应用本研究的学术思想、诊疗规范以及中药新药治疗胆石病以及慢性胆道感染，临床疗效显著。

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
上海中医药大学附属曙光医院	中医“胆病从肝论治”理论的创立与系列新药开发及现代化研究	2004.01 — 2015.01	“胆病从肝论治”理论和胆宁片
上海中医药大学附属上海市中西医结合医院		2006.01 — 2012.01	“胆病从肝论治”理论以及《胆石病辨证诊疗规范》
上海中医药大学附属普陀医院		2006.01 — 2014.01	《胆石病辨证诊疗规范》
上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院		2004.01 — 2013.01	《胆石病辨证诊疗规范》
安徽中医药大学第一附属医院		2008.01 — 2014.01	“胆病从肝论治”理论以及《胆石病辨证诊疗规范》
上海市中医医院		2006.01 — 2013.01	“胆病从肝论治”理论以及《胆石病辨证

			诊疗规范》和胆宁片
上海市奉贤区中医医院		2009.01 — 2014.01	“胆病从肝论治”理论以及《胆石病辨证诊疗规范》和胆宁片
上海中医药大学附属第七人民医院		2008.01 — 2014.01	“胆病从肝论治”理论以及《胆石病辨证诊疗规范》和胆宁片

六、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
专利	表没食子儿茶素没食子酸酯在制备防治胆石症的药物中的应用	中华人民共和国	CN101428014B	2011	763050	上海中医药大学附属龙华医院	张静喆; 顾宏刚; 章学林; 刘建文; 方邦江; 朱培庭; 梁晓强; 马恩伟; 苗同国; 山冬梅; 房一时; 李长龙; 孙丽娟; 邓皖利; 叶依依; 于有军; 王芳; 王劲	有效专利
专利	白茅根水段提取物及其应用	中华人民共和国	ZL201210177450.9	2012	1369240	上海和黄药业有限公司	丁丽丽; 刘轩; 杨莉; 王峥涛; 詹常森; 沈丹萍; 黄昕明; 张正光	有效专利

专利	大黄素-8-0- β -D 葡萄糖苷在制备保肝利丹药物中的新用途	中华人民共和国	ZL201310113327.5	2013	1530581	上海和黄药业有限公司	丁丽丽; 刘轩; 杨莉; 王峥涛; 詹常森; 沈丹萍; 王玲; 张正光	有效专利
其他	胆宁片新药证书	中华人民共和国卫生部	无	1991.8.28	<91>卫药证字 Z-16 号	上海中医药大学附属龙华医院; 上海和黄药业有限公司		其他有效的知识产权
其他	升清胶囊新药证书	国家食品药品监督管理局	无	2003.6.13	国药证字 Z20030053	上海中医药大学附属龙华医院		其他有效的知识产权
其他	芍杞颗粒新药证书	中华人民共和国卫生部	无	2009.12.8	国药证字: Z20090064	上海中医药大学附属龙华医院		其他有效的知识产权
其他	胆宁片加拿大注册许可证	其他	无	2016.12.5	80073325	上海和黄药业有限公司		其他有效的知识产权

承诺：上述知识产权用于推荐国家科学技术进步奖的情况，已征得未列入项目主要完成人的权利人（发明专利指发明人）的同意。

七、主要完成人情况表

姓名	朱培庭	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	上海中医药大学附属龙华医院					所在地	上海市
						单位性质	事业单位
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>创造性提出“胆病从肝论治”理论体系，主持完成“胆宁片”、“升清胶囊”、“芍杞颗粒”新药申报工作。负责指导本项目方案的设计、实施等。</p> <p>佐证材料请见：附件 4、5、6、10、14、25-35 及 36 中论文 53、58、60、65、67-69、79、87、91-106、110。</p>							

姓名	张静喆	性别	男	排名	2	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	上海中医药大学附属龙华医院					所在地	上海市
						单位性质	事业单位
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>总结朱培庭教授“胆病从肝论治”理论，全程参与完成“胆宁片”、“升清胶囊”、“芍杞颗粒”新药申报工作。负责指导本项目方案的设计、实施等，完成多项临床与基础研究。</p> <p>佐证材料请见：附件 1、4-6、25-35 及 36 论文中 15、16、20-22、32、45-46、56、61、70、72、94-95、108-109。</p>							

姓名	方邦江	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	博士

完成单位	上海中医药大学附属龙华医院	所在地	上海市
		单位性质	事业单位

对本项目技术创造性贡献:

系统总结朱培庭教授对胆石病的学术思想, 深入探讨疏肝利胆方药和养肝柔肝方药治疗胆固醇结石作用机制。率先从胰岛素信号传导途径系统阐释了胰岛素抵抗在胆固醇胆结石形成中的病理机制, 揭示养肝柔肝方药芍杞颗粒(养肝利胆颗粒)通过对胰岛素信号传导通路的不同环节的良性调节。

佐证材料请见附件 11、13、27、28、29、31、36 中论文 40-42、59、63-65。

姓名	章学林	性别	男	排名	4	国籍	中国
技术职称	正高级		最高学历	研究所	最高学位	博士	
完成单位	上海中医药大学附属龙华医院				所在地	上海	
					单位性质	事业单位	

对本项目技术创造性贡献:

总结朱培庭教授“胆病从肝论治”理论并发表; 梳理朱培庭教授治疗胆石病的经验、规律并在临床应用; 完成升清胶囊对胆固醇结石动物模型的干预研究; 完成胆囊结石肝气郁结证与胆囊胆汁黏度的相关性研究。

佐证材料请见附件 1、25-27、30、32、36 中论文 31、55、73、74、88、89。

姓名	顾宏刚	性别	男	排名	5	国籍	中国
技术职称	正高级		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	上海中医药大学附属龙华医院				所在地	上海	
					单位性质	事业单位	

姓名	郑培永	性别	男	排名	6	国籍	中国
技术职称	正高级		最高学历	研究生	最高学位	博士	

完成单位	上海中医药大学附属龙华医院	所在地	上海
		单位性质	事业单位
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>完成胆囊结石肝气郁结与胃肠激素受体基因表达的相关性研究；完成朱培庭教授经验的梳理与总结工作。</p> <p>佐证材料请见附件 36 中论文 60、81、82 及 107。</p>			

姓名	李炯	性别	男	排名	7	国籍	中国
技术职称	副高级		最高学历	研究生	最高学位	博士	
完成单位	上海中医药大学附属龙华医院				所在地	上海	
					单位性质	事业单位	
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>从胰岛素信号转导途径系统阐述了胰岛素抵抗在胆固醇胆结石形成中的病理机制，揭示养肝柔肝方药芍杞颗粒（养肝利胆颗粒）通过对胰岛素信号传导通路的不同环节的良性调节，从而达到防止胆结石形成的作用机理。</p> <p>佐证材料请见附件 27、28、29、30 及 36 中论文 30、34。</p>							

姓名	梁晓强	性别	女	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	
毕业学校	上海中医药大学		毕业时间	2014 年 07 月	所学专业	中西医结合外科	
完成单位	上海中医药大学附属龙华医院				所在地	上海	
					单位性质	事业单位	

对本项目技术创造性贡献：

从 LXR/FXR 调控“胆固醇/胆汁酸”这一“胆汁组分代谢链”阐述升清胶囊发挥防治胆石病的作用主线；从胰岛素信号转导途径系统阐述了胰岛素抵抗在胆固醇胆结石形成中的病理机制，揭示养肝柔肝方药对胰岛素信号传导通路的不同环节的良性调节，从而达到防止胆结石形成的作用机理。

佐证材料请见附件 1、12、26、27、28、29、30、36 中论文 2-5、18、23、25、37。

姓名	詹常森	性别	男	排名	9	国籍	中国
技术职称	高级经济师			最高学历	研究生	最高学位	博士
完成单位	上海和黄药业有限公司					所在地	上海市
						单位性质	合资

对本项目技术创造性贡献：

组织胆宁片的二次开发及国际注册；阐述了胆宁片的物质基础；阐明关键组分大黄酒素-8-0-β-D 葡萄糖苷在制备保肝利丹药物中的新用途；阐明胆宁片组成药物之一“白茅根”水段提取物及其应用。

佐证材料请见附件 2、3、7 及 36 中论文 1。

姓名	高炬	性别	男	排名	10	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	上海中医药大学附属龙华医院					所在地	上海
						单位性质	事业单位

对本项目技术创造性贡献：

证实了胆色素结石模型中胆囊收缩素受体及其进表达的改变以及养肝柔肝中药的干预作用。

佐证材料请见附件 25、26、32、36 中论文 54、75、83。

八、主要完成单位情况表

单位名称	上海中医药大学附属龙华医院				
排 名	1	法定代表	肖臻	所 在	上海市
单位性质	事业单位	传 真	021-6439831	邮 政 编	200032
通讯地址	上海市宛平南路 725 号				
联 系 人	安红梅	单位电话	021-64385700-63	移 动 电	13636348861
电子邮箱	lhtcmkyc@sina.com				
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:					
<p>上海中医药大学附属龙华医院是全国中医临床研究基地建设单位，本项目主要完成学科是国家重点学科、上海市重点学科、卫生部重点临床专科、国家中医药管理局胆石病重点专科、上海市医学领先专业重点学科、上海市临床医学中心。学科实验室是国家中医药管理局中药药理三级实验室。</p> <p>上海中医药大学附属龙华医院是本项目依托单位及其主要完成单位，对本项目技术创新和应用情况的贡献如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 主持项目的申请和实施，为项目的进行提供了实验场地、实验人员和科研基金； 2. 对研究计划实施所需的人力、物力、工作时间和内部分配机制等方面给予支持及项目执行中的协调； 3. 落实有关项目管理、财务管理等各项规定； 4. 督促项目负责人按项目内容实施，并按有关规定及时报送相关材料； 5. 组织资料的整理和论文的撰写，组织申请专利和成果奖申报； 6. 组织项目的验收与鉴定。 					

单位名称	上海和黄药业有限公司				
排 名	2	法定代表人	陈军力	所 在 地	上海市
单位性质	合资	传 真	021-625030	邮 政 编 码	201401
通讯地址	上海市奉贤区肖业路 388 号				

联系人	张正光	单位电话	021-625064	移动电话	13341657291
电子邮箱	zgzhang@shpl.com.cn				
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:					
<p>上海和黄药业有限公司（前身是上海中药制药一厂）是一家专注致力于中药现代化与国际化的中药工业百强企业，由香港李嘉诚先生属下的和记黄埔集团与上海医药集团于2001年8月合资组建，是上海市中药行业的龙头企业，中国中药协会副会长单位，国家级高新技术企业。</p> <p>上海和黄药业有限公司是本项目的第二完成单位，对本项目技术创新和应用情况的贡献如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 公司主要品种之一胆宁片是和黄药业与科研单位上海中医药大学附属龙华医院合作开发的独家品种； 2. 在胆宁片开发成功之后，实施了胆宁片的二次开发及产业化； 3. “上药牌”胆宁片在全国各省市建立了销售网络，被列入国家基本医疗保险目录和国家低价药物目录，年销售额人民币逾亿元； 4. 胆宁片在产业化推进过程中已经成功在加拿大注册。 					

单位名称	四川美大康药业股份有限公司				
排 名	3	法定代表人	郝承吉	所 在 地	四川省什邡市
单位性质	股份制	传 真	0838-8102477	邮政编码	618400
通讯地址	四川省什邡市金河东路				
联系人	刘义林	单位电话	0838-8104077	移动电话	13990276835
电子邮箱	543322385@qq.com				
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:					

四川美大康药业股份有限公司成立于 1991 年,目前已发展成为一家具有独立研发、生产、经营能力的现代化制药企业,并形成以药材种植、饮片生产及运用在线检测技术的现代中药数字化提取为中药原料体系,以中药现代化制剂技术为中心,构建现代中药产业链。公司的技术中心为四川省级“企业技术中心”,属国家高新技术企业。

四川美大康药业股份有限公司是本项目的第三完成单位,对本项目技术创新和应用情况的贡献如下:

1. 与上海中医药大学附属龙华医院合作共同完成芍杞颗粒(No: 国药证字: Z20090064, 原名养肝利胆颗粒)的 II 期、III 期临床试验,成功获得中药新药证书和生产批文。
2. 负责芍杞颗粒的产业化以及推广应用。

九、合作人完成关系情况说明

1、单位合作说明:

本项目第一完成单位上海中医药大学附属龙华医院和第二完成单位上海和黄药业有限公司合作关系悠久,胆宁片是经卫生局批准获(91)卫药准字 Z-65 号的三类中药新药,是上海中医学院附属龙华医院与上海中药一厂共同研制而成(附件 4)。上海和黄药业有限公司是由上海中药制药一厂和和记黄埔(上海)投资有限公司合资组建而成(附件 4)。和黄药业将转化后的胆宁片进行了大规模的产业化和临床应用,包括(1)公司主要品种之一胆宁片是和黄药业与科研单位上海中医药大学附属龙华医院合作开发的独家品种;(2)在胆宁片开发成功之后,实施了胆宁片的二次开发及产业化;(3)“上药牌”胆宁片在全国各省市建立了销售网络,被列入国家基本医疗保险目录和国家低价药物目录,年销售额人民币逾亿元;(4)胆宁片在产业化推进过程中已经成功在加拿大以天然药品注册(加

拿大卫生部批准文号：NPN-80073325)。

本项目第一完成单位上海中医药大学附属龙华医院和第三完成单位四川美大康药业股份有限公司合作的主要项目是共同完成芍杞颗粒（No：国药证字：Z20090064，原名养肝利胆颗粒）的II期、III期临床试验，成功获得中药新药证书和生产批文。同时，四川美大康药业股份有限公司负责芍杞颗粒的产业化以及推广应用。

2、完成人合作关系说明：

项目完成人中排名第9位的詹常森博士是上海和黄药业有限公司的代表，和项目组进行了胆宁片产业化方面的合作。同时，围绕胆宁片，詹常森博士独立完成了如下工作：（1）组织胆宁片的二次开发及加拿大国际注册；（2）阐述了胆宁片的物质基础；（3）阐明关键组分大黄素-8-O-β-D葡萄糖苷在制备保肝利丹药物中的新用途；（4）阐明胆宁片组成药物之一“白茅根”水段提取物及其应用。

其他9名人员均是从某个时间点加入到项目组中共同参与本项目的延续、实施和成果表达（包括论文撰写、论著出版、专利申请及科技奖励申报等工作）。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者 (项目排名)	合作时间	合作成果	证明材料	备注
1	论文合著 专著合著	张静喆/2	1986-2014	《实用中医胆病学》(论著)、《胆病	附件4、 5、6、	无

	共同获奖 共同知识 产权			从肝论治-朱培庭 学术经验精髓》(论 著)、表没食子儿茶 素没食子酸酯在制 备防治胆石症的药 物中的应用(专利) 等	24-36	
2	专著合著 共同获奖 论文合著	方邦江/3	2003-2014	“基于病证结合胆 石病防治的系列研 究与应用”(获奖)、 调宁蛋白在胆固醇 结石形成中作用及 疏肝利胆方药的干 预机制(论文)等	附 件 13、26、 28、29、 31、36	无
3	论文合著 专著合著 共同获奖 共同知识 产权	章学林/4	1999-2014	表没食子儿茶素没 食子酸酯在制备防 治胆石症的药物中 的应用(专利)、“升 清胶囊防治胆固醇 结石的应用基础研 究(获奖)”等	附 件 24-28、 30、32、 36	无
4	论文合著 专著合著 共同获奖 共同知识 产权	顾宏刚/5	2002-2014	表没食子儿茶素没 食子酸酯在制备防 治胆石症的药物中 的应用(专利)、《胆 病从肝论治-朱培 庭学术经验精髓》 (论著)等	附件 1、 26、27、 29、30、 32、36	无

5	论文合著	郑培永/6	2002-2014	“胆囊结石病肝气郁结证与 CCKAR 和 VIPR 基因表达的相关性研究”、“朱培庭教授治疗胆结石经验”（论文）等	附件 36 中论文 60、78、 81、82 及 107	无
6	论文合著 专著合著 共同获奖	李炯/7	2005-2014	“中医辨证治疗老年慢性胆石症伴胆道感染 60 例”（论文）、《龙华名医临证录·朱培庭学术经验撷英》（论著）等	附件 27、28、 29、30、 36	无
7	论文合著 专著合著 共同获奖 共同知识 产权	梁晓强/8	2004-2014	《胆病从肝论治-朱培庭学术经验精髓》（论著）、表没食子儿茶素没食子酸酯在制备防治胆石症的药物中的应用（专利）等	附件 1、 12、 26-30、 36	无
8	产业合作	詹常森/9	2011-2014	胆宁片的推广应用及国际化注册	附件 7	无
9	论文合著 专著合著 共同获奖	高炬/10	1990-2007	《胆病从肝论治-朱培庭学术经验精髓》（论著）、“养肝柔肝防治胆色素结石中干预胆道动力学异常的机理研	附件 25、26、 32、36	无

				究”（论文）等		
--	--	--	--	---------	--	--