

项目一

一、项目名称

国际化导向的中药整体质量标准体系创建与应用

二、推荐单位意见

该项目以“中药标准主导国际标准制订”为战略目标，综合应用中药化学、中药分析学、化学计量学等多学科的新技术和新方法，创新性地构建了符合中药复杂体系特点以及广泛适用的中药整体质量标准体系，建立了系列被中国药典和国际主流药典采纳的中药质量标准及相关指导原则。围绕中药“整体质量标准体系”构建的目标进行了相关技术与方法的创新性研究，主要包括三个方面，一是用于判别真伪的整体鉴别策略，包括对照物质制备技术、对照图谱整体鉴别方法；二是用于评价优劣的系统定量分析策略，包括全成分化学数据库建立的方法、待测成分的确定方法、多成分含量测定方法及与化学计量学相结合的分析方法；三是在此基础上形成系列指导原则并应用到中国药典和国际主流药典中药标准的起草工作中。同时也通过主编中国药典 2010 版与 2015 版英文版，进一步增强了中药标准及其技术指导原则在国际上的认知度，增进了国际间的交流与合作。

项目所构建的中药整体质量标准体系及指导原则成功地应用于被《美国药典》《欧洲药典》收录的 10 种中药 20 个标准中。并综合应用到肾康注射液、注射用丹参多酚酸盐、注射用血栓通、银杏叶片等多个中成药质量标准提升和生产应用中，相关经济效益达 118 亿元，大大提高了产品的质量可控性。为中药标准国际化做出了开拓性贡献，初步实现了国务院提出的“中药标准主导国际标准制订”的目标，并取得了显著的社会效益和经济效益。

推荐该项目为国家科学技术进步奖一等奖。

三、项目简介

基于“中药标准主导国际标准制订”的战略目标，本项目综合应用中
药化学、中药分析学、化学计量学等多学科的新技术和新方法，创新性
地构建了符合中药复杂体系特点以及广泛适用的中药整体质量标准体
系，建立了系列被中国药典和国际主流药典采纳的中药质量标准及相关
指导原则，有力地推动了中药标准的国际化与中药产业的标准化发展。

遵循科学性、整体性和实用性的原则，围绕中药“整体质量标准体
系”构建的目标进行了相关技术与方法的创新性研究，主要包括三个方
面，一是用于判别真伪的整体鉴别策略，包括对照物质制备技术、对照
图谱整体鉴别方法；二是用于评价优劣的系统定量分析策略，包括全成
分化学数据库建立的方法、待测成分的确定方法、多成分含量测定方法
及与化学计量学相结合的分析方法；三是在此基础上形成系列指导原则
并应用到中国药典和国际主流药典中药标准的起草工作中。整体鉴别策
略中，在对照物质制备方面，率先完成了被中国药典和美国药典认可的
对照物质的制备。包括灵芝酸 A、五味子醇甲等对照化合物及三七、钩
藤、五味子等对照提取物，并应用到相关标准的构建中。在对照图谱整
体鉴别方面，重点开展了高效薄层图谱、特征图谱的研究，建立了规范
化的高效薄层图谱获取技术和标准操作规程；采用对照药材或对照提
取物建立对照特征图谱，对特征成分进行色谱峰定位，确立多品种之间的
差异成分用于品种鉴别。系统定量分析策略中，率先采用离线二维分析
技术与高分辨液质联用技术相结合建立全成分化学数据库，并将其与特
征图谱技术相结合确定尽可能多的待测成分，在此基础上，采用超高效
液相技术进行多成分含量测定，并实现与传统高效液相技术相互转换；
多批次的含量测定结果采用化学计量学分析，用于评价质量优劣，使得
数据结果分析更加科学和有价值。本项目通过上述研究，更为重要的是
同时形成系列指导原则，包括中药质量标准国际协调指导原则及符合国

际规范的系列技术指导原则，并应用在国际主流药典中药标准的制订中。此外，通过主编中国药典 2010 版与 2015 版英文版，进一步增强了中药标准及其技术指导原则在国际上的认知度，增进了国际间的交流与沟通。

项目所构建的中药整体质量标准体系及指导原则成功地应用于美国药典三七、五味子、红参、薏苡仁及欧洲药典钩藤、虎杖、水红花子、蓼大青叶等中药标准制订中，并综合应用到肾康注射液、注射用丹参多酚酸盐、注射用血栓通、银杏叶片等多个中成药的质量标准提升和生产应用中，相关经济效益达 118 亿元，大大提升了产品的质量可控性。

本项目共发表相关论文 218 篇，其中 SCI 收录 136 篇。授权发明专利或相关知识产权 11 项，项目完成人主编或参编专著 11 部。起草的 6 个中药 16 个标准被《美国药典》收载；中药钩藤、虎杖、水红花子、蓼大青叶 4 个标准被《欧洲药典》采纳，这是第一批由我国学者完成被《欧洲药典》收录的中药标准，另外，还有桔梗、鱼腥草、泽兰的标准已进入《欧洲药典论坛》公示。本项目有效地提升了相关中药的质量控制水平，为中药标准国际化做出了开拓性贡献，初步实现了国务院提出的“中药标准主导国际标准制订”的目标，并取得了显著的社会效益和经济效益。

四、客观评价

国内外相关技术比较：首先，我们是中药应实现整体质量控制理念的提出者和倡导者，建立的中药整体质量价体系已经应用于多个美国药典和欧洲药典的中药标准的制订；属于国际标准研究处于领先水平的团队；相关理念和方法学体系已发表在《Science》杂志（见附件 5.5）。其次，中药对照物质相关物技术，解决了中药质量控制中对照物质缺乏的瓶颈，成为美国药典和中检院对照物质的提供者，是国际上中药对照标准物质研究的领先团队之一。第三，整体鉴别的薄层图谱和特征图谱技术，该技术提供了中药整体鉴别的一体化方案，保证了中药鉴别方法的可实施性和整体性，提供了多指标选择的客观性方法；该技术获得了国

际该领域专家的高度认可，处于国际领先水平。第四，系统定量分析策略，解决了该技术在中药多成分定量分析的难点，提出了可实施的解决方案，成功用于三七、红参、钩藤等欧美药典标准中。

国家相关部门出具的报告、意见或结论：（一）欧美主要药典标准主管机构对“中药整体质量控制标准技术体系”的认可：在该技术体系下，三七、红参、薏苡仁、五味子、桂枝和灵芝等药材、粉末及提取物标准进入美国药典；同时钩藤、虎杖、水红花子、蓼大青叶已经批准进入欧洲药典，桔梗、鱼腥草和泽兰标准已经通过欧洲药典论坛公示（见附件 2.1-2.13），是第一批中国科学家制订的欧洲药典中药标准。随着中药系列国际推荐质量标准被美国药典和欧洲药典采纳，表明全球主流药典标准主管机构对我们以整体质量控制标准体系建立中药标准的认可，也是对体系中核心要素包括高效薄层规范技术、对照提取物技术和基于高效液相色谱的多成分定量控制技术与应用的认可。（二）主流药典机构对对照标准物质的认可：本项目制备的用于质量标准体系构建的对照物质达到了美国药典对照物质用要求，受到了美国药典的高度评价，并已经将其作为法定标准物质提供给相关企业和监管机构使用（见附件 2.14）。同时中国食品检定研究院是我国药品对照物质的法定研究机构，其对本项目提供的对照品高度认可，并将其作为国家法定标准物质发给全国各药检所、制药企业和科研院所使用（见附件 2.15）。（三）多项与本项目有关的国家级课题获得相关国家单位的验收通过。①十五国家重大科技专项“创新药物和中药现代化”—70 种中药注射剂指纹图谱研究及技术平台建设（2001BA701A56）项目与 2005 年通过国家科技部验收，通过该项目制定了注射剂指纹图谱技术研究指南，研制了指纹图谱相似度软件，为指纹图谱用于质量控制提供了可行的技术实施方案。②“十一五”科技支撑计划 中药标准规范体系研究项目（2006BAI21B08）于 2011 年通过国家食品药品监督管理局的验收；该项目在系统调研国内外中药、天然药物质量标准制定原则基础上，起草颁布了 27 项相关技术指导原则或管理办法，系统规范了质量标准，构建了符合中药特点的质量标准体系。③重大新药创制项目“中药质量标准研究和信息化体系建设平台”

(2009ZX09308-004)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。④中英药典草药合作的课题研究(2009DFA30680)增进了中国药典和英国药典草药合作,为中药标准在英国药典的实施探索了可行方案。该项目于2013年获得科技部国际合作司的验收认可。(见附件2.18-2.23)。

国内外重要科技奖励:项目第一完成人长期致力于中药标准科学化和国际化研究,在2012年获得美国植物药委员会最高荣誉Norman Farnsworth卓越研究奖,表彰其在国际植物药研究领域的杰出成就,该奖项每年全球奖一人,是目前为止唯一亚洲和华人获奖学者。2013年获得吴阶平医药创新奖。项目第一完成人在2012年获得国家自然科学奖二等奖“中药复杂体系活性成分系统分析方法及其在质量标准中的应用研究”,2015年获得中华中医药学会科学技术进步一等奖,“中药整体质量控制标准体系构建及其应用”。(见附件5.1-5.4)。

国内外同行公开发表的学术性评价意见:此外项目第一完成人得到欧洲药典和美国药典机构的邀请,连续担任三届美国药典委员会膳食剂与草药专家委员会委员2008-2010年、2010-2015,和2015-2020,其中在2015-2020周期担任专家委员会副主席;同时担任欧洲药典委员会中药工作组专家委员,成为国际上唯一在中国药典、美国药典和欧洲药典三个国际主流药典同时任药典委员的学者。这说明我国学者在中药国际标准制订中获得了国际主流药典的认可,掌握了中药标准制订的话语权。

综上,中药整体质量标准创新体系构建的思路与策略以及研究结果已经受到国家药典以及国际主流药典机构的认可,并已经被广泛推广与应用,为中药标准主导国际标准制定的实现探索的切实可行的路径。

五、推广应用情况

1. 推广应用情况

本项目用于中药标准物质、中药标准提取物、中药注射剂、中成药制剂等多个方面的整体质量控制研究。通过本项目研究涉及的相关产品

的经济效益达到 118 亿元，同时通过本项目的相关研究，还促进企业知识产权的申报，提升了产品的知识产权保护，保证了相关产品的预期经济效益进一步提升，显示了中药整体质量控制评价体系巨大的应用价值。

中药标准物质 本项目应用于中药标准物质制备体系的建立和应用。中药标准物质是中药标准的一部分，其质量好坏，直接影响到检验结果的准确度。中药标准物质的研究和发展是中药标准提供的中药组成部分。本项目完成单位中国科学院上海药物研究所、上海诗丹德生物技术有限公司共同开发的近 50 个中药标准物质已经被中国食品药品检定研究院作为法定标准物质使用，并有灵芝酸 A，丹酚酸 B，络塞维，二水槲皮素等被美国药典委员会收录，形成了标准物质的研究制备体系。该项目不仅保证了国家药品标准以及国际标准的有效实施，还为对药品生产企业以及检验机构进行产品质量控制提供了重要的物质基础，为保证人民用药和产品的安全起到了重要的作用。

中药标准提取物 本项目应用于中药标准提取物的制备和质量控制。中药标准提取物是中药整体质量评价体系的一部分，在质量标准中薄层色谱轮廓鉴别、液相色谱指纹图谱鉴别以及多指标成分含量测定等方面起到整体质量控制作用，代替多个对照品使用，简化质量标准操作实施步骤，本项目开发符合美国药典质量控制要求。

中药注射剂 本项目应用于肾康注射剂和多个丹参相关注射剂的整体质量控制研究。从指纹图谱整体定性、高效液相色谱-高分辨质谱联用全成分定性、多成分定量技术和化学计量学分析技术对相关产品进行整体质量控制和生产工艺的过程追溯，发现了影响产品质量的关键环节，从而更好的提高产品的均一性和质量可控性，提高了产品的安全性。

肾康注射液是西安世纪盛康药业有限公司独家生产的国家中药二类新药，主治慢性肾功能衰竭，是采用现代技术将传统中药制成注射剂的国家重点新产品，目前是临床治疗慢性肾衰竭唯一的中药注射剂。肾康注射液已在全国 29 个省、市、自治区 3500 多家医院使用，已成为临床治疗慢性肾脏病的首选药物。为了保证产品质量可控，临床使用安全有效，完成单位中国科学院上海药物研究所开展了肾康注射液指纹图谱研

究，依次建立了生产用药材、中药饮片、中间体、半成品、成品各个生产环节的对照指纹图谱，利用指纹图谱技术从原药材开始对整个生产过程进行监控。该方法具有重现性好，特征性强，方法简便、快速的优点，有效的保证了产品质量，切实保障了广大人民群众用药安全。

注射用血栓通是广西梧州制药（集团）股份有限公司独家生产品种，是由三七主根提取三七总皂苷制成的中药静脉注射剂，主要用于治疗中风、偏瘫以及冠心病等心脑血管疾病。2004年列入国家《基本医疗保险药品目录》内科甲类药物，2009年、2012年列入《国家基本药物目录》。为了保证产品的质量可控、安全有效，完成单位中国科学院上海药物研究所和广西梧州制药（集团）股份有限公司共同开展了注射用血栓通指纹图谱研究，依次建立了生产用三七药材、三七总皂苷（中间体）、注射用血栓通和血栓通注射液制剂各生产环节的对照指纹图谱，利用指纹图谱技术从原药材到制剂对整个生产过程进行监控。并对注射用血栓通单独制定了指纹图谱，相似度达0.95以上。该方法具有重现性好，特征性强，方法简便、快速的优点，有效地保证了产品质量的均一性，切实保障了广大人民群众的用药安全。

中成药制剂 银杏叶片（依康宁）为扬子江药业集团有限公司重点中成药产品，主要用于活血化淤、通脉舒络。用于动脉硬化及高血压病所致的冠状动脉供血不全、心绞痛、心肌梗塞、脑血管痉挛等以及动脉血管供血不良所引起的疾患。本项目采用基于全成分分析的、多维色谱-质谱联用技术研究平台，对银杏叶进行化学全成分研究，阐明其物质基础，为质量控制指标成分选择、保证药材质量均一性提供依据。通过指纹图谱技术结合化学计量学方法，积累并选择质量均一，色谱行为一致的药材批次建立标准指纹图谱，从源头上保证生产用银杏叶药材具有质量稳定、指纹一致。通过指纹图谱技术，实现对药材、中间体、制剂的生产全程质量控制，研究生产过程参数对中药材和制剂指纹的影响，为生产质量稳定、均一的成品提供保证。本项目通过对产品进行深入研究，提高产品质量，并且借助扬子江药业成熟的销售体系，具有了更强的市场竞争力。

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
计算机软件著作权登记证书	中药色谱指纹图谱相似度评价系统软件2.0	中国	2011SR090528	2011.12.5	软著登字第0354202	国家药典委员会		有效
发明专利	一种肾康注射液的指纹图谱的鉴别方法	中国	ZL201310040434.X	2015年10月27日	/	西安世纪盛康药业有限公司	果德安; 吴婉莹; 赵丙贤; 吕延英; 刘蓉霞; 姚帅; 王俊平; 赵兴; 蔡录影; 王丹丹; 侯晋军; 笪娟	有效 (已取得授权通知书, 待取得证书)
发明专利	一种治疗心脑血管疾病的三七药物组合物	中国	ZL200610066204.0	2007.06.06	第465423号	广西梧州制药(集团)股份有限公司	黄生田; 陈明; 黄宇声; 刘冠萍	有效
发明专利	一种丹参药材指纹图谱检测方法	中国	ZL200510028741.1	2009年8月5日	第532376号	上海绿谷制药有限公司	丁愉; 刘志安; 史晓浩; 刘国平; 孟庆国; 吴云鸣; 李平; 陈磊; 孙溢; 罗青松	有效
发明专利	一种银杏叶提取物及其制备方法	中国	ZL200710191922.5	2012年4月25日	937228	扬子江药业集团有限公司	彭国平; 陆宏国; 陈国俊; 王继亮; 尹必喜	有效
发明专利	一种从落叶松中精制二氢槲皮素的方法	中国	ZL201210134146.6	2015年3月4日	第1595807号	北京大学; 程晓伟	叶敏; 苗文娟; 刘春芳; 乔雪, 程晓伟。	有效
发明专利	一种异戊烯基黄酮类化合物的药物用途	中国	ZL201210348167.8	2014年8月13日	第1462599号	北京大学;	余四旺; 叶敏; 黄维; 乔雪; 马婉婉; 刘春芳	有效
发明专利	一种大黄药材的指纹图谱的鉴别方法	中国	ZL201310040432.0	2015.11.25	第1851445号	西安世纪盛康药业有限公司	果德安; 吴婉莹; 赵丙贤; 吕延英; 刘蓉霞; 姚帅; 王俊平; 赵兴; 蔡录影; 王丹丹; 侯晋军; 笪娟	有效

发明专利	一种红花药材的指纹图谱的鉴别方法	中国	ZL 201310040 436.9	2015.12. 28	/	西安世纪盛康药业有限公司	果德安；吴婉莹；赵丙贤；吕延英；刘蓉霞；姚帅；王俊平；赵兴；蔡录影；王丹丹；侯晋军；笪娟	有效(已取得授权通知书,待取得证书)
发明专利	一种治疗慢性肾功能衰竭的肾康注射复方制剂及其制备方法	中国	ZL 201110325 891.4	2014.03. 19	第 1365711 号	西安世纪盛康药业有限公司	吴芳；吕延英；曹凤君；王刚；吴护军；何宝社，梁振辉，胡华峰，张新卫，李锋，李涛，詹芳	有效

七、主要完成人情况表

姓名	果德安	性别	男	排 名	1	国 籍	中国
技术职称	研究员		最高学历	博士研究生	最高学位	博士	
工作单位	中国科学院上海药物研究所			行政职务	中药中心主任/中药标准化技术国家工程实验室主任		
完成单位	中国科学院上海药物研究所				所在地	上海	
					单位性质	事业型研究单位	
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>项目总负责,对本项目的所有创新点作出创造性贡献,投入该项工作量占本人工作量的90%。</p> <p>创建了国际化导向的“中药整体质量控制标准体系”,进行了三个方面的创新性策略研究。一是用于判别真伪的整体鉴别策略;二是用于评价优劣的系统定量分析策略;三是在此基础上形成系列指导原则并应用到中国药典和国际主流药典中药标准的起草工作中。是2010版及2015版中国药典(一部)英文版主编。是国际上唯一在中国药典、美国药典和欧洲药典三个国际主流药典同时任药典委员的学者。将所构建的中药整体质量标准体系及指导原则应用于美国药典三七、五味子、红参、薏苡仁及欧洲药典钩藤、桔梗等中药标准中,为中药标准进入欧美药典做出了重大贡献。并综合应用到肾康注射液、注射用丹参多酚酸盐、注射用血栓通、银杏叶片等多个中成药的质量标准提升和生产应用中,大大提升了产品的质量可控性。是中药标准科学化与国际化的有力推动者。</p>							

姓名	钱忠直	性别	男	排 名	2	国 籍	中国
技术职称	主任药师		最高学历	硕士研究生	最高学位	硕士	
工作单位	国家药典委员会				行政职务	首席专家	
二级单位	业务综合处				党 派	中共党员	

完成单位	国家药典委员会	所在地	北京
		单位性质	事业单位
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对主要科技创新点二、三、四有突出贡献，投入该项工作量占本人工作量的80%。</p> <p>参与创建了国际化导向的“中药整体质量控制标准体系”，在此基础上形成系列指导原则。作为国家药典委员会首席科学家，将构建中药整体质量标准体系的理念及指导原则推广到2010版与2015版中国药典（一部）的标准制订中，大大提升了中国药典中药质量标准的水平，并通过牵头一系列国家课题的研究，建立符合中药特点的质量标准研究的平台。曾任美国药典食品补充剂与草药专家委员会专家，是中药标准国际化的有力推动者。</p>			

姓名	吴婉莹	性别	女	排名	3	国籍	中国
技术职称	研究员			最高学历	博士研究生	最高学位	博士
工作单位	中国科学院上海药物研究所					行政职务	中心副主任
二级单位	无					党派	中共党员
完成单位	中国科学院上海药物研究所	所在地		上海市			
		单位性质		事业型研究单位			
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对主要科技创新点一、二、四有突出贡献，投入该项工作量占本人工作量的90%。</p> <p>参与创建了国际化导向的“中药整体质量控制标准体系”。主要进行了三方面工作，一是用于判别真伪的整体鉴别策略；二是用于评价优劣的系统定量分析策略；三是将所建立的“中药整体质量控制标准体系”应用到美国药典三七、五味子、红参、薏苡仁、桂枝及欧洲药典钩藤、桔梗等中药标准中；以及综合应用到肾康注射液、注射用丹参多酚酸盐、注射用血栓通等多个中成药的质量标准提升和生产应用中，大大提升了产品的质量可控性。是中药标准科学化与国际化的具体实施者。</p>							

姓名	郑璐	性别	女	排名	4	国籍	中国
技术职称	正高级			最高学历	博士研究生	最高学位	博士
工作单位	扬子江药业集团有限公司					行政职务	院长
二级单位	中药研究院					党派	无
完成单位	扬子江药业集团有限公司					所在地	泰州
						单位性质	有限责任
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对主要科技创新点二、四有突出贡献，投入该项工作量占本人工作量的50%。</p> <p>参与创建了国际化导向的“中药整体质量控制标准体系”，并应用到欧洲药典蓼大青叶、水红花子、虎杖、鱼腥草和泽兰5个中药标准的研究与制订中。进行了基于欧盟注册要求的中成药银杏叶片质量标准研究，承担课题“通过国际合作在欧盟注册银杏叶片的研究”（编号2012ZX09101231-004），带领团队工艺攻关，将有害物质银杏叶酸的的比例控制在5ppm以下，优于欧洲标准；活性成分的含量也进行了严格的上下限控制，大幅度提高了产品质量；公司生产的银杏叶片于2015年2月顺利通过欧盟现场核查，为该品种顺利进入欧盟市场奠定了坚实基础。是中药标准国际化的具体实施者。</p>							

姓名	叶敏	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	北京大学					行政职务	系副主任
二级单位	药学院					党派	无党派
完成单位	北京大学					所在地	北京
						单位性质	大专院校
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对主要科技创新点一、二有突出贡献，投入该项工作量占本人工作量的60%。</p> <p>参与创建了国际化导向的“中药整体质量控制标准体系”，围绕中药“整体质量标准体系”构建的目标进行了两方面的创新性研究，一是用于判别真伪的整体鉴别策略；二是用于评价优劣的系统定量分析策略；并发表了相关研究文章多篇，是中药标准科学化的具体实施者。</p>							

姓名	宋宗华	性别	女	排名	6	国籍	中国
技术职称	主任药师			最高学历	博士研究生	最高学位	博士
工作单位	国家药典委员会					行政职务	副处长
二级单位	业务综合处					党派	无党派
完成单位	国家药典委员会					所在地	北京
						单位性质	事业
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对主要科技创新点三、四有突出贡献，投入该项工作量占本人工作量的 60%。</p> <p>参与构建了“中药整体质量控制标准体系”的研究，通过参与国家与质量标准相关课题的研究，参与撰写相关指导原则并发表相关文章近 20 篇。通过参与《中国药典》标准研究工作，推动指导原则的广泛应用。</p>							

姓名	石上梅	性别	女	排名	7	国籍	中国
技术职称	主任药师			最高学历	学士	最高学位	医学士
工作单位	国家药典委员会					行政职务	处长
二级单位	中药标准处					党派	无党派
完成单位	国家药典委员会					所在地	北京
						单位性质	事业
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对主要科技创新点三、四有突出贡献，投入该项工作量占本人工作量的 60%。</p> <p>参与构建了“中药整体质量控制标准体系”的研究，通过《中国药典》标准研究工作以及组织英文版药典撰写，推动了相关指导原则在国内外标准制订中的广泛应用。通过参与国家与质量标准相关课题的研究，发表相关综述及研究性文章 10 余篇。</p>							

姓名	陈明	性别	男	排名	8	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	学士
工作单位	广西梧州制药（集团）股份有限公司					行政职务	副总裁
二级单位	/					党派	中共党员
完成单位	广西梧州制药（集团）股份有限公司					所在地	广西梧州
						单位性质	上市公司
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对主要科技创新点四有突出贡献，投入该项工作量占本人工作量的 50%。</p> <p>参与创建了国际化导向的“中药整体质量控制标准体系”，并将所构建的中药整体质量标准体系综合应用到中成药注射用血栓通质量标准提升和生产应用中。采用离线全二维液相色谱-高分辨质谱相结合的技术对中药注射用血栓通进行系统表征与鉴定；同时采用美国药典 HMC 中三七的含量测定方法，基于超高效液相色谱建立了 5 个皂苷的定量方法，实现了注射用血栓通的高通量定量分析。并采用超高效液相色谱建立了注射用血栓通的指纹图谱，对其中 80% 的色谱峰进行了指认及相似度评价。</p>							

姓名	孙仁弟	性别	男	排名	9	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	上海绿谷制药有限公司					行政职务	生产总监
二级单位	生产中心					党派	党员
完成单位	上海绿谷制药有限公司					所在地	上海市浦东新区
						单位性质	国内合资
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对主要科技创新点四有突出贡献，投入该项工作量占本人工作量的 50%。</p> <p>参与创建了国际化导向的“中药整体质量控制标准体系”，并将所构建的中药整体质量标准体系综合应用到中成药注射用丹参多酚酸盐质量标准提升和生产应用中。1、完善了丹参多酚酸盐、制剂中间体、成品的内控标准。2、完善了原料药和制剂的工艺规程，并运用于实际生产过程中。3、开展了原料药材质量研究，明确了丹参多酚酸盐原料药丹参药材的道地药材产地。4、完善了注射用丹参多酚酸盐生产质量管理体系，完成原料及制剂生产线的 GMP 改造。</p>							

姓名	谢天培	性别	男	排 名	10	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	上海诗丹德生物技术有限公司					行政职务	总经理
二级单位	/					党 派	中共党员
完成单位	上海诗丹德生物技术有限公司					所 在 地	上海
						单位性质	民营企业
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对主要科技创新点一有突出贡献，投入该工作量占本人工作量的 50%。</p> <p>参与创建了国际化导向的“中药整体质量控制标准体系”，负责对 100 多个中药的化学成分进行了系统研究，成功开发了近 400 个中药标准物质，其中近 90 个品种为首次开发成功，并被中国食品药品检定研究院收录，作为《中国药典》配套的法定标准物质使用；丹酚酸 B、灵芝酸 A、五味子醇甲、金丝桃苷等多个标准物质同时被美国药典收录，作为美国药典配套的法定标准物质使用。</p>							

姓名	侯晋军	性别	男	排 名	11	国 籍	中国
技术职称	高级工程师（7 级）		最高学历	博士研究生		最高学位	博士
工作单位	中国科学院上海药物研究所					行政职务	无
二级单位	/					党 派	中共党员
完成单位	中国科学院上海药物研究所					所 在 地	上海
						单位性质	事业型研究单位
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对主要科技创新点一、二、四有贡献，所投入工作量占本人工作总量的 80%。</p> <p>参与创建了国际化导向的“中药整体质量控制标准体系”，负责具体中药整体质量标准建立的探索。成功将高效薄层技术、对照提取物技术和化学计量学技术应用到中药整体质量标准建立，为标准体系的建立探索了可行的研究方法；并采用相关技术完成了薏苡仁、钩藤的整体质量标准建立，其中参与的钩藤标准是第一个中国科学家制订的欧洲药典标准。参与了《常用中药超高效液相色谱分析》的研究工作。</p>							

姓名	笪娟	性别	女	排名	12	国籍	中国
技术职称	高级实验师		最高学历	硕士研究生		最高学位	硕士
工作单位	中国科学院上海药物研究所					行政职务	无
二级单位	/					党派	无
完成单位	中国科学院上海药物研究所					所在地	上海
						单位性质	事业型研究单位
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对主要科技创新点一、二、四有贡献，投入该项工作量占本人工作量的90%。</p> <p>参与构建了“中药整体质量控制标准体系”的相关工作。参与五味子、红参等提取物的制备，建立了三七、五味子对照提取物特征图谱。建立了三七、五味子及红参的多成分含量测定方法，是超高效液相色谱法率先进入美国药典的主要实施者。参与了常用中药的高效液相色谱法与超高效液相色谱法比对研究，为《常用中药超高效液相色谱分析》编者之一。</p>							

姓名	吕延英	性别	女	排名	13	国籍	中国
技术职称	高级工程师		最高学历	大学		最高学位	无
工作单位	西安世纪盛康药业有限公司					行政职务	研发总监
二级单位	/					党派	无
完成单位	西安世纪盛康药业有限公司					所在地	西安
						单位性质	有限责任公司
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对主要科技创新点四有突出贡献，投入该项工作量占本人工作量的50%。</p> <p>参与创建了国际化导向的“中药整体质量控制标准体系”，并将所构建的中药整体质量标准体系综合应用到中成药肾康注射液质量标准提升和生产应用中。完成从药材到中间体（半成品）以及成品的全部生产过程的质量控制研究。</p>							

姓名	钱勇	性别	男	排名	14	国籍	中国
技术职称	高级工程师			最高学历	研究生	最高学位	硕士
工作单位	上海诗丹德生物技术有限公司					行政职务	副总经理
二级单位	/					党派	中共党员
完成单位	上海诗丹德生物技术有限公司					所在地	上海
						单位性质	民营企业
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对主要科技创新点一有贡献，，投入该项工作量占本人工作量的 90%。</p> <p>参与创建了国际化导向的“中药整体质量控制标准体系”，参与了 100 多个中药的化学成分的系统研究，成功开发了近 400 个中药标准物质，其中近 90 个品种为首次开发成功，并被中国食品药品检定研究院收录，作为《中国药典》配套的法定标准物质使用；丹酚酸 B、灵芝酸 A、五味子醇甲、金丝桃苷等多个标准物质同时被美国药典收录，作为美国药典配套的法定标准物质使用。</p>							

姓名	姚帅	性别	男	排名	15	国籍	中国
技术职称	助理研究员			最高学历	硕士研究生	最高学位	硕士
工作单位	中国科学院上海药物研究所					行政职务	无
二级单位	/					党派	群众
完成单位	中国科学院上海药物研究所					所在地	上海
						单位性质	事业型研究单位
<p>对本项目技术创造性贡献：</p> <p>对主要科技创新点一、四有贡献，所投入工作量占本人工作总量的 80%。</p> <p>参与创建了国际化导向的“中药整体质量控制标准体系”，在对照图谱整体鉴别方面，重点开展了高效薄层图谱、特征图谱的研究，建立了规范化的高效薄层图谱获取及时和标准操作规程；采用对照药材或对照提取物建立对照特征图谱，确立差异成分用于多品种之间的品种鉴定；负责并完成高效薄层鉴别和性状、显微鉴别方法的建立，并应用于美国药典三七、五味子、红参、薏苡仁及欧洲药典钩藤等中药的质量标准；负责并完成肾康注射液质量控制系统的构建，从原药材开始对整个生产过程进行监控，有效的保证了产品质量。</p>							

八、主要完成单位情况表

单位名称	中国科学院上海药物研究所				
排 名	1	法定代表人	蒋华良	所 在 地	上海
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>中国科学院上海药物研究所作为项目组织和牵头单位，创新性地提出了整体质量标准构建的思路与方法，基于多年研究经验，总结了“整体质量标准”构建的核心要素，包括判别真伪的整体鉴别策略，评价优劣的系统定量分析策略和建立系列指导原则。在对照图谱整体鉴别方面，重点开展了高效薄层图谱、特征图谱的研究，建立了规范化的高效薄层图谱获取技术和标准操作规程；采用对照药材或对照提取物建立对照特征图谱，对特征成分进行色谱峰定位，确立多品种之间的差异成分用于品种鉴别。系统定量分析策略中，率先采用离线二维分析技术与高分辨液质联用技术相结合建立全成分化学数据库，并将其与特征图谱技术相结合确定尽可能多的待测成分，在此基础上，采用超高效液相技术进行多成分含量测定，并实现与传统高效液相技术相互转换；多批次的含量测定结果采用化学计量学分析，用于评价质量优劣，使得数据结果分析更加科学和有价值。本项目通过上述研究，更为重要的是同时形成中药质量标准国际协调指导原则及符合国际规范的系列技术指导原则，并应用在国际主流药典中药标准的制订中。上面所述的整体质量控制标准体系构建的三个方面已经成功地应用在美国药典三七、五味子、红参和薏苡仁及欧洲药典钩藤标准的构建中，并综合应用到肾康注射液、注射用丹参多酚酸盐等多个中药注射剂标准的研究与提升中。</p>					

单位名称	国家药典委员会				
排 名	2	法定代表人	张伟	所 在 地	北京
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>项目参加单位，牵头进行中药质量标准国际协调指导原则及符合国际规范的系列技术指导原则的制订。与国际主流药典相关管理部门就中药材、中成药的质量标准进行协调，求同存异，提高国外有关机构及人员对中药的认知度与认同度，为中医药产业走向国际提供理论依据和技术支持。</p> <p>并与项目创建的整体质量标准体系相结合，将特征图谱、超高效液相色谱法测定以及多成分含量测定技术等方面应用在中药材、提取物以及中成药标准制订中，提高并完善了2010与2015版中国药典（一部）的中药标准。同时组织主编了2010版与2015版中国药典（一部）英文版，进一步增强了中药标准及其技术指导原则在国际上的认知度，增进了国际间的交流与沟通。</p> <p>通过上述贡献，将创新性的研究成果一方面通过标准传递到产业应用中，推动中药产业的可持续发展，另一方面也积极推动了中药标准的国际化进程。</p>					

单位名称	北京大学				
排 名	3	法人代表	王恩哥	所 在 地	北京
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>项目参加单位，参与构建“整体质量标准”核心要素的部分工作。参与了采用对照药材或对照提取物建立对照特征图谱，对特征成分进行色谱峰定位，确立多品种之间的差异成分用于品种鉴别。参与了系统定量分析策略中，采用超高效液相技术进行多成分含量测定，并实现与传统高效液相技术相互转换；多批次的含量测定结果采用化学计量学分析，用于评价质量优劣，使得数据结果分析更加科学和有价值。</p>					

单位名称	扬子江药业集团有限公司				
排 名	4	法定代表人	徐镜人	所 在 地	江苏泰州
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>项目参加单位，主要参与了基于整体质量控制标准体系在欧洲药典国际标准的建立和银杏叶质量标准提高的产业应用研究。其中通过承担项目：“中国国际化质量标准集药效学关键技术的研究”（编号2011DFA31930）、“通过国际合作在欧盟注册银杏叶片的研究”（项目编号：2012ZX09101231-004），系统开展了中药质量控制、中药质量标准提升、中药国际质量标准研究工作，所完成的3个品种廖大青叶、水红花子、虎杖已经被欧洲药典收载。此外通过项目的实施，针对我公司的重点中药品种银杏叶片，全面提升质量标准，扩了产品的市场份额；同时积极开展欧盟认证，顺利通过欧盟现场核查，为该品种顺利进入欧盟市场奠定了坚实的基础。</p>					

单位名称	广西梧州制药(集团)股份有限公司				
排 名	5	法定代表人	许淑清	所 在 地	广西
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>项目参加单位，在本项目实施中，主要进行了本项目中药整体质量控制标准体系的产业应用。通过注射用血栓通的质量标准研究，促进了注射用血栓通的生产工艺和质量标准的提升，保障了产品的安全性，巩固了其在心脑血管市场的地位，促进了企业的销售收入和利润的提升；同时为研发提供了参考思路。</p>					

单位名称	上海绿谷制药有限公司				
排 名	6	法定代表人	吕松涛	所 在 地	上海市浦东新区
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>项目参加单位，主要进行了本项目中药整体质量控制标准体系的产业应用。通过提升注射用丹参多酚酸盐的质量标准，促进了生产技术优化过程中的技术攻关。完善了丹参多酚酸盐、制剂中间体、成品的内控标准。完善了原料药和制剂的工艺流程，并运用于实际生产过程中。促进了原料药材质量研究，明确了丹参多酚酸盐原料药丹参药材的道地药材产地。</p>					

单位名称	上海诗丹德生物技术有限公司				
排 名	7	法定代表人	蒋华良	所 在 地	上海
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>项目参加单位，在本项目实施中，参与构建了整体鉴别策略。在对照物质制备方面，率先完成了被中国药典和美国药典认可的对照物质的制备，协助进行国际质量标准的构建。为这些中药主要成分的定性定量分析以及整体质量标准的制定奠定了坚实的物质基础。主要完成工作包括：灵芝中灵芝酸 A、五味子中的五味子醇甲等对照物质制备及标定，并在 USP 全球实验室 100 多个国家使用，保证了本项目制定的国家及国际标准的顺利实施。</p>					

单位名称	西安世纪盛康药业有限公司				
排 名	8	法定代表人	吴芳	所 在 地	西安沣京工业园
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					
<p>项目参加单位，在本项目实施中，主要进行了本项目中药整体质量控制标准体系的产业应用。通过提升肾康注射剂的质量控制研究，进行生产全过程质量控制研究。对大黄、红花、丹参和黄芪进行了质量控制，并对生产工艺进行考察，确定了影响肾康注射剂的药材和关键工艺，最终获得了产品生产的关键工艺参数，并申报专利。</p>					

九、完成人合作关系说明

1. 果德安（第一完成人）、吴婉莹（第三完成人）、叶敏（第五完成人）、侯晋军（第十一完成人）、笪娟（第十二完成人）、姚帅（第十五完成人）

果德安、吴婉莹、叶敏、侯晋军、笪娟、姚帅共同发表本项目相关文章 100 余篇；

2. 果德安（第一完成人）、郑璐（第四完成人）

果德安作为欧洲药典委员，与郑璐共同推动虎杖、水红花子、蓼大青叶进入欧洲药典；果德安作为项目负责人，郑璐作为课题承担单位负责人共同开展国家中药管理局中医药行业专项项目“川芎等 80 种中药材国际推荐质量标准研究”（项目编号：201307002）；共同推动本项目技术产业应用—银杏叶片的欧盟注册工作。

3. 果德安（第一完成人）、钱忠直（第二完成人）、宋宗华（第六完成人）

钱忠直作为负责人，果德安、宋宗华作为项目骨干共同完成十五国家重大科技专项“创新药物和中药现代化”课题“70 种中药注射剂指纹图谱研究（2001BA701A56）”。

4. 果德安（第一完成人）、吴婉莹（第三完成人）、侯晋军（第十一完成人）、笪娟（第十二完成人）、姚帅（第十五完成人）

果德安等 5 人共同完成了被《美国药典》收录的 6 个中药 16 个标准、被《欧洲药典》采纳的钩藤标准；共同获授权专利 2 篇；共同完成“十一五”国家科技重大专项课题“中药标准研究平台中药质量标准研究和信息化体系建设平台（2009ZX09308-004）”。

果德安与吴婉莹共获 2012 年度国家自然科学奖（分列第一、第三完成人）；果德安等 5 人获 2015 年度中华中医药学会科学技术一等奖（分列第一、第二、第三、第四、第十完成人）。

5. 果德安（第一完成人）、吴婉莹（第三完成人）、侯晋军（第十一完成人）、笪娟（第十二完成人）、吕延英（第十三完成人）、姚帅（第十五完成人）

共同获授权专利三项。

6. 果德安（第一完成人）、吴婉莹（第三完成人）、叶敏（第五完成人）

果德安、吴婉莹与叶敏共获 2012 年度国家自然科学奖（分列第一、第三、第二完成人）

7. 果德安（第一完成人）、吴婉莹（第三完成人）、谢天培（第十完成人）、侯晋军（第十一完成人）、笪娟（第十二完成人）、钱勇（第十四完成人）、姚帅（第十五完成人）

共同获 2015 年度中华中医药学会科学技术一等奖（分列第一、第二、第六、第三、第四、第五、第十完成人）。

8. 果德安（第一完成人）、吴婉莹（第三完成人）、陈明（第八完成人）、笪娟（第十二完成人）

共同推动本项目技术产业应用——注射用血栓通的质量标准提升。

9. 果德安（第一完成人）、吴婉莹（第三完成人）、孙仁弟（第九完成人）、侯晋军（第十一完成人）

共同推动本项目技术产业应用——“中药丹参及相关制剂的质量与应用研究”。

10. 果德安（第一完成人）、吴婉莹（第三完成人）、谢天培（第十完成人）、钱勇（第十四完成人）

共同推动本项目技术产业应用——“中药标准物质及工艺开发应用”。

11. 果德安（第一完成人）、吴婉莹（第三完成人）、吕延英（第十三完成人）、姚帅（第十五完成人）

共同推动本项目技术产业应用——“肾康注射液生产过程控制指纹图谱检测方法及质量标准研究”。

12. 果德安（第一完成人）、钱忠直（第二完成人）

果德安、钱忠直同为国家药典委员会执行委员，果德安任天然药物

专业委员会主任，他们在国内倡导并建立了中药指纹图谱指导原则、中药注射剂再评价质量可控性评价技术原则及中药注射剂质量检测标准及其评价指导原则等；

13. 果德安（第一完成人）、钱忠直（第二完成人）、吴婉莹（第三完成人）、石上梅（第七完成人）

果德安、钱忠直、石上梅、吴婉莹同为美国药典委员会东亚专家组成员，果德安任美国药典委员会植物膳食剂与草药专家委员会副主席，共同推动项目相关的6个中药16个标准进入美国药典，推动中药标准国际化。

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
1	论文 合著	果德安/第一完成人、 吴婉莹/第三完成人、 叶敏/第五完成人、 侯晋军/第十一完成人、 笪娟/第十二完成人	2000年 -2013年	共同发表本项目相关文章 100余篇	附件 5.18
2	共同 立项	果德安/第一完成人、 郑璐/第四完成人	2011年 -2013年	推动虎杖、水红花子、蓼大青叶进入欧洲药典；中医药行业专项项目“川芎等80种中药材国际推荐质量标准研究”（项目编号：201307002）；推动本项目技术产业应用—银杏叶片的欧盟注册工作	附件 2.9-2.1 1、2.16、 2.17
3	共同 立项	果德安/第一完成人、 钱忠直/第二完成人、 宋宗华/第六完成人	2001年 -2003年	十五国家重大科技专项“创新药物和中药现代化”课题“70种中药注射剂指纹图谱研究（2001BA701A56）	附件 2.18

4	共同 立项	果德安/第一完成人、 吴婉莹/第三完成人、 侯晋军/第十一完成 人、笪娟/第十二完成 人、姚帅/第十五完成 人	2009年 -2013年	6个中药16个标准被《美国药典》收载 的、钩藤标准被《欧洲药典》采纳；授 权专利2项；“十一五”国家科技重大专 项 中药标准研究平台中药质量标准研 究和信息化体系建设平台 (2009ZX09308-004)	附件 2.1-2.8 、2.20
5	共同 知识 产权	果德安/第一完成人、 吴婉莹/第三完成人、 侯晋军/第十一完成 人、笪娟/第十二完成 人、吕延英/第十三完 成人、姚帅/第十五完 成人	2013年	授权专利3项	附件 1.2、 1.3； 七、主要 知识产 权证明 目录
6	共同 获奖	果德安/第一完成人、 吴婉莹/第三完成人、 叶敏/第五完成人	2012年	2012年度国家自然科学奖	附件5.4
7	共同 获奖	果德安/第一完成人、 吴婉莹/第三完成人、 谢天培/	2012年至 今	2015年度中华中医药学会科学技术奖	附件5.1

项目二

一、项目名称

中医治疗非小细胞肺癌体系的创建与应用

二、推荐单位意见

该项目组历时数十年时间进行了中医药防治非小细胞肺癌的系列临床及基础研究，创建了“非小细胞肺癌中医药治疗体系”并在全中国范围内广泛推广使用。该项目在既往扶正培本治疗肿瘤学术思想指导下，提出中医药治疗非小细胞肺癌的“固本清源”创新理论；形成了“固本清源”理论指导下的非小细胞肺癌中医治疗体系”；通过 2606 例患者多中心、大样本临床系列研究证实以“固本清源”为指导的“非小细胞肺癌中医药治疗体系”提高了非小细胞肺癌的临床疗效，表现为应用中西医结合治疗后晚期非小细胞肺癌患者的中位生存期优于单纯西医治疗组；降低了术后非小细胞肺癌的复发转移率；减少了放化疗等治疗手段的不良反应；提高了患者的生活质量；并通过现代生物学手段，诠释了“固本清源”理论的科学内涵。该治疗体系的创建和推广应用在国际国内产生了强烈的影响，取得了国内外专家的一致好评，产生了良好的社会效益。

推荐该项目为国家科学技术进步奖一等奖。

三、项目简介

目前肺癌是发病率，致死率居世界首位的癌症，非小细胞肺癌约占 80%。所以提高非小细胞肺癌的治愈率，降低病死率，提高患者生存质量是我国卫生事业所面临的重大课题。中医药是我国治疗特色，中医治疗措施在非小细胞治疗中的不断参与，显示出了一定优势。中国中医科学院

广安门医院近年来进行了中医药防治非小细胞肺癌的系列临床及基础研究工作，建立了“非小细胞肺癌中医治疗体系”，并在全国广泛推广使用，对国内外产生了深远学术影响。

该研究的主要创新之处包括：第一，在既往扶正培本治疗肿瘤学术思想指导下，提出中医药治疗非小细胞肺癌的“固本清源”创新理论；第二，形成了“固本清源”理论指导下的“非小细胞肺癌中医治疗体系”；第三，通过 2606 例患者多中心、大样本临床系列研究证实，以“固本清源”为指导的“非小细胞肺癌中医治疗体系”提高了临床疗效，表现为应用中西医结合治疗后晚期非小细胞肺癌患者的中位生存期优于单纯西医治疗组；降低了术后非小细胞肺癌的复发转移率；减少了放化疗等治疗手段的不良反应；提高了患者的生活质量等等。第四，通过现代生物学手段，诠释了“固本清源”理论的科学内涵。

“非小细胞肺癌中医治疗体系”的创建和推广应用在国际国内产生了强烈的影响，取得了国内外专家的一致好评，产生了良好的社会效益。实践证明“固本清源”理论指导下的“非小细胞肺癌中医药治疗体系”符合中医药治疗的特色与优势，以此理论为导向，将有利于中医药在非小细胞肺癌治疗中优势的发挥和发展。

四、客观评价

“中医治疗非小细胞肺癌体系”的创建和应用在同行中产生了较大的学术影响，取得了高度的评价。主要表现在以下几个方面：

1 国家相关部门对本项目的评价：

(1)2015 年国家中医药管理局中国中医药文献检索中心对本系列研究所进行的科技查新报告中认为：“除本项目组发表的文献及成果外，未查到建立以中医治则统领的非小细胞肺癌中医综合治疗方案的报道；未查到在中医药或中西医结合治疗非小细胞肺癌中采用多中心队列研究的报道；未查到中医药治疗非小细胞肺癌临床研究团队或合作平台建设的报道；未查到应用固本清源理论，研究中医治疗肺癌的理论及机制的报

道。”

(2) 十五科技支撑计划项目验收报告中对本项目进行了如下评价：“课题明确了中药治疗非小细胞肺癌的有效性和特点，研究关键技术有突破，组织管理规范，成果转化效果明显，超额完成课题研究目标和任务。”

2 项目所获国内外重要奖励：由于本项目方法学上的创新以及组织管理方面的科学性，使本项目获得了多项国内外重要奖励：

2008 年度；中医综合治疗方案提高肺癌中位生存期的研究 中华中医药学会科学技术奖；一等奖；林洪生 中华中医药学会

2007 年度；中医综合治疗方案提高肺癌中位生存期的研究 中国中西医结合学会科学技术奖；一等奖；林洪生 中国中西医结合学会

2010 年；肺癌平膏调节 NSCLC 患者树突状细胞功能作用及分子机制研究；中国抗癌协会科技奖；三等奖；朴炳奎 中国抗癌协会

2011 年；扶正中药对荷瘤机体免疫调节作用及细胞分子机制研究；华夏医学科技奖；单项创新奖；林洪生 华夏医学会

2011 年度；以中医治则统领的治疗非小细胞肺癌的队列研究 中国中西医结合学会科学技术奖；一等奖；林洪生 中国中西医结合学会

2015 年；《恶性肿瘤中医诊疗指南》；金奖；林洪生 德国纽伦堡国际发明展

3 国内外同行的评价：中医治疗非小细胞肺癌的系列研究，以及基于研究取得的成果而建立的中医治疗非小细胞肺癌体系在国内外同行中得到了高度的评价和引用。

(1) 本系列研究中所涉及到中药产品被写入中国版的 NCCN 指南：

(2) 基于项目临床研究结果所编写的《恶性肿瘤中医诊疗指南》在同行中得到了高度评价：

(3) 国内外同行多次在国内国际中药学术会议上高度评价非小细胞肺癌中医药的系列研究：

(4) 基于项目研究成果所撰写发表的论文经常为学术界同行引用参考：

五、推广应用情况

“固本清源”指导下的“中医治疗非小细胞肺癌体系”在临床应用以及机制研究方面均得到了科学的证据支撑，并在国际国内得到了推广应用。

(1) 制定指南，路径：

《WHO 西太区肺癌中医药诊疗指南》
国家中医药管理局《肺癌诊疗路径》，
《恶性肿瘤中医诊疗指南》。

(2) 培训推广

高级培训班 35 次，覆盖人群 300 余人
举办全国性学术会议 30 余次，
参加国内会议 100 余次
学术大会报告 70 余次
覆盖人群近万人

(3) 国际交流

举办国际会议 8 次
参加国际会议 30 余次
国际大会发言 12 次

(4) 基地建设

在全国建立了 15 个基地
为基地培养了 80 余名临床科研骨干

(4) 国际交流合作平台的建立：

广安门医院被国家中医药管理局授予“首批中医药国际合作专项建设单位”

广安门医院—美国国立癌症研究所合作平台
广安门医院—澳大利亚西悉尼大学合作平台；
广安门医院—美国 myao clinic 合作平台；
广安门医院—美国肯塔基大学合作平台

成立了《国际中医药肿瘤联盟》”

六、主要知识产权证明目录（不超过 10 件）

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	一种用于治疗肺癌的中药组合物	中国	ZL201310091864.4	2013年3月21日	1492764	中国中医科学院广安门医院	花宝金	有效期内
转让证明	益肺清化颗粒	中国				中国中医科学院广安门医院	朴炳奎	
转让证明	健脾益肾颗粒	中国				中国中医科学院广安门医院	余桂清	
著作	恶性肿瘤中医诊疗指南	中国				中国中医科学院广安门医院	林洪生	
著作	肿瘤中成药临床应用手册	中国				中国中医科学院广安门医院	林洪生	
著作	中医临床诊疗指南释义	中国				中国中医科学院广安门医院	花宝金	

七、主要完成人情况

林洪生：

排名：1

行政职务：无

技术职称：主任医师

工作单位：中国中医科学院广安门医院

完成单位：中国中医科学院广安门医院

对项目技术创造性贡献：作为国家“十五”科技攻关、“十一五”科技支撑计划课题负责人，全面负责课题的设计和实施。建立以中医治则统领的非小细胞肺癌中医治疗规范，为中医治疗非小细胞肺癌提供一套系统的、成熟的治疗策略，在临床实践中为有序诊疗奠定良好的基础，使治疗获得更好的效果和减少费用。通过多中心、大样本、前瞻性队列研究的临床研究方法，与现行国际公认的西医治疗规范相比较，客观评价其疗效和安全性，促进了中医药产业发展和国际化进程。

花宝金

排名：2

行政职务：副院长

技术职称：主任医师

工作单位：中国中医科学院广安门医院

完成单位：中国中医科学院广安门医院

对项目技术创造性贡献：作为国家“十五”科技攻关、“十一五”科技支撑计划课题主要完成人，科技部国际合作项目课题负责人，全面负责课题的设计和实施。建立以中医治则统领的非小细胞肺癌中医治疗规范，为中医治疗非小细胞肺癌提供一套系统的、成熟的治疗策略，在临床实践中为有序诊疗奠定良好的基础。通过多中心、大样本、前瞻性队列研究的临床研究方法，客观评价其疗效和安全性，为开展国际多中心中医临床研究奠定基础。

侯炜

排名：3

行政职务：科主任

技术职称：主任医师

工作单位：中国中医科学院广安门医院

完成单位：中国中医科学院广安门医院

对项目技术创造性贡献：作为国家“十五”科技攻关、“十一五”科技支撑计划课题及科技部国际合作项目的主要完成人，全面负责课题的实施和总结。建立以中医治则统领的非小细胞肺癌中医治疗规范，为中医治疗非小细胞肺癌提供一套系统的、成熟的治疗策略，在临床实践中为有序诊疗奠定良好的基础。为开展国际多中心中医临床研究奠定基础，进一步提升中医药国际认可度，促进中医药产业发展和国际化进程。

李杰

排名：4

行政职务：科研处长

技术职称：主任医师

工作单位：中国中医科学院广安门医院

完成单位：中国中医科学院广安门医院

对项目技术创造性贡献：作为国家“十五”科技攻关、“十一五”科技支撑计划课题主要完成人，首都医学发展基金：“扶正中药延长肺癌患者术后中位生存期的临床研究”的主要完成人，科技部国际科技合作项目：“扶正中药对荷瘤机体免疫调节作用及细胞分子机制研究”的主要完成人；全面负责课题的实施和总结。建立以中医治则统领的非小细胞肺癌中医治疗规范，为中医治疗非小细胞肺癌提供一套系统的、成熟的治疗策略，在临床实践中为有序诊疗奠定良好的基础。

张培彤

排名：5

行政职务：科副主任

技术职称：主任医师

工作单位：中国中医科学院广安门医院

完成单位：中国中医科学院广安门医院

对项目技术创造性贡献：作为国家“十五”科技攻关、“十一五”科技支撑计划课题的主要完成人，全面负责课题的设计和实施。建立以中医治则统领的非小细胞肺癌中医治疗规范，为中医治疗非小细胞肺癌提供一套系统的、成熟的治疗策略，在临床实践中为有序诊疗奠定良好的基础。

基础，使治疗获得更好的效果和减少费用。通过高质量、先进性和可行性兼顾的课题设计，组建稳定、多学科、多层次人才汇集的研究团队，解决了多中心、大样本、队列研究的质量控制问题。

王沈玉

排名：6

行政职务：无

技术职称：主任医师

工作单位：辽宁省肿瘤医院

完成单位：辽宁省肿瘤医院

对项目技术创造性贡献：作为国家十一五科技支撑计划课题主要完成人，负责课题的实施和总结。建立以中医治则统领的非小细胞肺癌中医治疗规范，为中医治疗非小细胞肺癌提供一套系统的、成熟的治疗策略，在临床实践中为有序诊疗奠定良好的基础。通过多中心、大样本、前瞻性队列研究的临床研究方法，与现行国际公认的西医治疗规范相比较，客观评价其疗效和安全性。为揭示扶正中药调节人体免疫内环境平衡做出一定的贡献。

解英

排名：7

行政职务：无

技术职称：主任医师

工作单位：山西省肿瘤医院

完成单位：山西省肿瘤医院

对项目技术创造性贡献：作为国家十一五科技支撑计划课题主要完成人，负责课题的实施和总结。建立以中医治则统领的非小细胞肺癌中医治疗规范，为中医治疗非小细胞肺癌提供一套系统的、成熟的治疗策略，在临床实践中为有序诊疗奠定良好的基础。通过多中心、大样本、前瞻性队列研究的临床研究方法，与现行国际公认的西医治疗规范相比较，客观评价其疗效和安全性。为揭示扶正中药调节人体免疫内环境平衡做出一定的贡献。

贾立群

排名：8

行政职务：科主任

技术职称：主任医师

工作单位：卫生部中日友好医院

完成单位：卫生部中日友好医院

对项目技术创造性贡献：作为国家“十五”科技攻关、“十一五”科技支撑计划课题主要完成人，全面负责课题的实施和总结。建立以中医治则统领的非小细胞肺癌中医治疗规范，为中医治疗非小细胞肺癌提供一套系统的、成熟的治疗策略，在临床实践中为有序诊疗奠定良好的基础，使治疗获得更好的效果和减少费用。为揭示扶正中药调节人体免疫内环境平衡做出一定的贡献。

杨宇飞

排名：9

行政职务：无

技术职称：主任医师

工作单位：中国中医科学院西苑医院

完成单位：中国中医科学院西苑医院

对项目技术创造性贡献：作为国家“十五”科技攻关、“十一五”科技支撑计划及国际合作项目课题的主要参与完成人，全面负责、参与了课题的临床研究部分。通过多中心、大样本、前瞻性队列研究的临床研究方法，与现行国际公认的西医治疗规范相比较，客观评价其疗效和安全性。为非小细胞肺癌的中医综合治疗方案的制定及实施做出一定的贡献。

李萍萍

排名：10

行政职务：无

技术职称：主任医师

工作单位：北京大学肿瘤医院

完成单位：中国中医科学院广安门医院

对项目技术创造性贡献：作为国家“十五”科技攻关、“十一五”科技支撑计划课题主要完成人，负责课题的实施和总结。建立以中医治则统领的非小细胞肺癌中医治疗规范，为中医治疗非小细胞肺癌提供一套系统的、成熟的治疗策略，在临床实践中为有序诊疗奠定良好的基础。通过多中心、大样本、前瞻性队列研究的临床研究方法，与现行国际公认的西医治疗规范相比较，客观评价其疗效和安全性。为揭示扶正中药调节人体免疫内环境平衡做出一定的贡献。

张英

排名：11

行政职务：无

技术职称：主任医师

工作单位：中国中医科学院广安门医院

完成单位：中国中医科学院广安门医院

对项目技术创造性贡献：作为“扶正中药对肿瘤干细胞自我更新功能及相关 Wnt 通路的干预研究”的主要完成者，以及科技部国际合作项目“基于干细胞的中医药防治肿瘤转移的基础研究”的主要完成者，全面负责针对“清源”所进行的基础研究，在中医药调控肿瘤起始细胞生物学行为方面做出了一定的贡献，取得了实验研究数据。参与了《恶性肿瘤中医诊疗指南》的编写工作，为中医治疗非小细胞肺癌提供一套系统的、成熟的治疗策略，在临床实践中为有序诊疗奠定良好的基础。

刘杰

排名：12

行政职务：无

技术职称：主任医师

工作单位：中国中医科学院广安门医院

完成单位：中国中医科学院广安门医院

对项目技术创造性贡献：作为主要研究者参与“十一五”国家科技支撑计划研究设计、实施、总结，作为执笔人参与《恶性肿瘤中医诊疗

指南》的组织和撰写，作为主要成员参与肺癌中医综合方案和指南的推广应用、学术交流和科学评价。

刘浩

排名：13

行政职务：无

技术职称：主任医师

工作单位：中国中医科学院广安门医院

完成单位：中国中医科学院广安门医院

对项目技术创造性贡献：作为技术骨干参加了国家十五攻关课题——提高肺癌中位生存期综合治疗方案研究，具体负责项目全程的数据管理和质量控制工作，通过对 414 例 IIIb-IV 期非小细胞肺癌前瞻性研究，结果显示：中药联合标准一线化疗组中位生存期 12.03 个月，单纯西医化疗组 8.46 个月，两组有统计学差异 ($P<0.05$)。该项目是国内首个中医药治疗肺癌多中心、大样本、随机双盲临床试验，为肺癌中医规范治疗提供了确切的循证医学证据，在国内外学术界产生了较大影响。

李道睿

排名：14

行政职务：无

技术职称：主任医师

工作单位：中国中医科学院广安门医院

完成单位：中国中医科学院广安门医院

对项目技术创造性贡献：协助课题组长完成部分非小细胞肺癌术后患者临床资料收集与分析。参与了《恶性肿瘤中医诊疗指南》的编写工作，为中医治疗非小细胞肺癌提供一套系统的、成熟的治疗策略，在临床实践中为有序诊疗奠定良好的基础。

樊慧婷

排名：15

行政职务：无

技术职称：主任医师

工作单位：中国中医科学院广安门医院

完成单位：中国中医科学院广安门医院

对项目技术创造性贡献：在本项目中参与基础研究部分的内容，进行了扶正中药对荷瘤机体免疫功能的调节作用及机制的研究。负责针对“固本”所进行的基础研究，在中医药调控肿瘤起始细胞生物学行为方面做出了一定的贡献，取得了实验研究数据。参与了《恶性肿瘤中医诊疗指南》的编写工作，为中医治疗非小细胞肺癌提供一套系统的、成熟的治疗策略，在临床实践中为有序诊疗奠定良好的基础。

八、主要完成单位情况

1.中国中医科学院广安门医院

创新推广贡献：国家十五科技攻关计划(2001BA70115a)：提高肺癌中位生存期的治疗方案研究；国家十一五科技支撑计划(2006BAI04A05)：非小细胞肺癌中医综合治疗方案的研究；科技部国际合作项目：晚期非小细胞肺癌中医综合治疗方案的国际合作示范研究；首都医学发展基金：扶正中药延长肺癌患者术后中位生存期的临床研究；国家自然科学基金：中药复方对肺癌患者树突状细胞功能影响及机理研究；国家自然科学基金：扶正中药对荷瘤小鼠粘膜免疫调节机制的研究；科技部国际科技合作项目：扶正中药对荷瘤机体免疫调节作用及细胞分子机制研究；国家自然科学基金：扶正中药对肿瘤干细胞自我更新功能及相关 Wnt 信号转导通路的干预研究等课题的承担单位，负责课题的立项、设计、方案优化、实施、质量监控及最后结果的总结分析。

2.辽宁省肿瘤医院

在国家十一五科技支撑计划(2006BAI04A05)：非小细胞肺癌中医综合治疗方案的研究及国际合作研究课题中，参与课题的方案优化、实施、完成入组患者的临床观察。

3.山西省肿瘤医院

在国家十一五科技支撑计划(2006BAI04A05)：非小细胞肺癌中医综

合治疗方案的研究及国际合作研究课题中，参与课题的方案优化、实施、完成入组患者的临床观察。

4.中日友好医院

在国家十五科技攻关计划 (2001BA70115a): 提高肺癌中位生存期的治疗方案研究；国家十一五科技支撑计划(2006BAI04A05): 非小细胞肺癌中医综合治疗方案的研究及国际合作研究课题中，参与课题的方案优化、实施、完成入组患者的临床观察。

5.中国中医科学院西苑医院

在国家十五科技攻关计划 (2001BA70115a): 提高肺癌中位生存期的治疗方案研究；国家十一五科技支撑计划(2006BAI04A05): 非小细胞肺癌中医综合治疗方案的研究及国际合作研究课题中，参与课题的方案优化、实施、完成入组患者的临床观察。

6.北京肿瘤医院

在国家十五科技攻关计划 (2001BA70115a): 提高肺癌中位生存期的治疗方案研究；国家十一五科技支撑计划(2006BAI04A05): 非小细胞肺癌中医综合治疗方案的研究及国际合作研究课题中，参与课题的方案优化、实施、完成入组患者的临床观察。

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	共同立项 共同知识 产权 专著合著 论文合著	林洪生/1	2001-2013	《恶性肿瘤中医诊疗指南》 Xu W, Lin H, Zhang Y, Chen X, Hua B, Hou W, Qi X, Pei Y, Zhu X, Zhao Z et al: Compound Kushen Injection suppresses cancer		

				stem-like cells by down-regulating the canonical Wnt/beta-catenin pathway. J Exp Clin Cancer Res 2011, 30:103.		
2	共同立项 共同知识 产权 专著合著 论文合著	花宝金/2	2006-2011	《恶性肿瘤中医诊疗指南》 一种用于治疗肺癌的中药组 合物（专利） 花宝金，朴炳奎：肿瘤虚证 及扶正培本治疗的现代免疫 机制研究. 中国中医基础医 学杂志 2000(03):60-63.	附件 1 附件 5	
3	共同立项 共同知识 产权 专著合著 论文合著	侯炜/3	2001-2013	《恶性肿瘤中医诊疗指南》 Xu W, Lin H, Zhang Y, Chen X, Hua B, Hou W, Qi X, Pei Y, Zhu X, Zhao Z et al: Compound Kushen Injection suppresses cancer stem-like cells by down-regulating the canonical Wnt/beta-catenin pathway. J Exp Clin Cancer Res 2011, 30:103.	附件 1 附件 5	

4	共同立项 专著合著 论文合著	李杰/4	2001-2013	李杰, 黎磊, 刘瑞, 林洪生: Establishing Chinese Medicine Characteristic Tumor Response Evaluation System Is the Key to Promote Internationalization of Chinese Medicine Oncology. Chin J Integr Med. 2012, 18(10):730-736. 《恶性肿瘤中医诊疗指南》	附件 1 附件 5	
5	共同立项 论文合著	张培彤/5	2001-2013	张培彤, 于明薇, 杨宗艳, 李道睿, 刘永衡, 林洪生: 中晚期非小细胞肺癌中西医 疗效评价方法比较研究. 中 国中西医结合杂志 2010(07):702-705.	附件 5	
6	共同立项	王沈玉/6	2006-2011	十一五科技支撑计划科研协 作合同	附件 5	
7	共同立项	解英/7	2006-2011	十一五科技支撑计划科研协 作合同	附件 5	
8	共同立项	贾立群/8	2001-2011	十一五科技支撑计划科研协 作合同	附件 5	
9	共同立项	杨宇飞/9	2001-2011	《恶性肿瘤中医诊疗指南》	附件 5	

	论著合著					
10	共同立项 论著合著	李萍萍 /10	2001-2011	《恶性肿瘤中医诊疗指南》	附件 5	
11	共同立项 论文合著 论著合著	张英/11	2009-2013	Zhang Ying, LinHongsheng. Oxymatrine Diminishes the Side Population and Inhibit the expression of β -catenin in Cancer Cells. Med Oncol. 2011,28:S99 - S107	附件 5	
12	共同立项 论文合著 论著合著	刘杰/12	2009-2013	《恶性肿瘤中医诊疗指南》 林洪生,刘杰,王硕. 关于构建中医恶性肿瘤疗效评价体系的思路和问题[J]. 临床肿瘤学杂志,2013,01:1-5.	附件 5	
13	共同立项 论文合著 论著合著	刘浩/13	2009-2013	《恶性肿瘤中医诊疗指南》 花宝金, 刘浩: 提高肺癌中医疗效关键基础性问题探讨. In: 第四次全国中西医结合中青年学术研讨会: 2002; 中国昆明; 2002: 163	附件 5	
14	共同立项 论文合著	李道睿 /14	2009-2013	《恶性肿瘤中医诊疗指南》 林洪生, 李道睿: 参芪扶正	附件 5	

	论著合著			注射液提高非小细胞肺癌化疗患者生存质量的随机对照多中心临床试验. 中华肿瘤杂志 2007(12):931-934.		
15	共同立项 论文合著 论著合著	樊慧婷 /15	2009-2013	《恶性肿瘤中医诊疗指南》 Zhao Z1, Fan H1, Higgins T2, Qi J3, Haines D4, Trivett A2, Oppenheim JJ2, Wei H5, Li J5, Lin H5, Howard OM6. Fufang Kushen injection inhibits sarcoma growth and tumor-induced hyperalgesia via TRPV1 signaling pathways. Cancer Lett. 2014 Dec 28;355(2):232-41. doi: 10.1016/j.canlet.2014.08.037. Epub 2014 Sep 19. Impact factor:5.621	附件 5	

项目三

一、项目名称

益气活血法治疗糖尿病肾病显性蛋白尿的临床与基础研究

二、推荐单位意见

糖尿病肾病是全球范围内共同面临的难治性疾病，是慢性肾功能衰竭的首要原因。现代医学对糖尿病肾病的治疗手段有限，中医药在该领域优势特色明显，积累了丰富的临床经验。该项目针对益气活血法治疗糖尿病肾病显性蛋白尿做了深入的循证和药物治疗的机制研究。

该项目历时 18 年，在国家 973 计划等 7 项国家及省部级项目/课题支持下，总结继承名老中医经验，遵循病证结合、医药结合的原则，引入系统生物学方法，开展了中医药治疗糖尿病肾病显性蛋白尿的临床与基础研究，证明中药疗效优于现代西医公认的治疗方法，发现了不同中医证候与疾病进展过程之间的代表性生物标志物，构建了一种客观表征糖尿病肾病中医证候的系统生物学方法新方法，建立了一个能够反映中医药辨证论治特点的糖尿病肾病临床疗效评价模式。该项工作在国内学术杂志发表论文 200 余篇，其中 SCI 收录论文 74 篇，SCI 引用 1191 次，并出版相关学术专著 3 部，特别是《Systems Biology for Traditional Chinese Medicine》，成为本领域第一本国际专著，对中医中药现代化及国际化起到了积极的推动作用。

项目组在中日友好医院临床医学研究所李平研究员的领导下，十余年来坚持不懈，不断引进国外先进理念，坚持与国际上先进的研究方法和研究手段相接轨，将系统生物学这一研究模式成功运用到中西医结合防治糖尿病肾病研究领域。基于本项研究成果显著，特色突出，创新性强，工作扎实，技术资料完整，具有良好的社会效益。

推荐该项目为国家科学技术进步奖一等奖。

三、项目简介

（一）项目背景

糖尿病肾病在全球患病率高、危害严重，西医学存在两大瓶颈：一是早期隐袭起病，缺乏诊断标志物；二是针对显性蛋白尿，缺乏有效治疗药物，迅速进展至终末期肾病速度是其他肾脏病 14 倍。中医药治疗糖尿病肾病优势特色明显，然而缺乏循证医学证据，作用机制不清楚，限制了其在国际学术界交流与推广。本项目在国家 973 计划等 7 个项目支持下，针对益气活血法治疗糖尿病肾病显性蛋白尿做了深入的循证和药物治疗的机制研究，证明中药疗效优于现代西医公认的治疗方法，并发现疾病与中医证候相关的代谢标志物。

（二）主要科技创新点：

1 按照国际公认的循证医学方法和代谢组学研究证实了益气活血法治疗糖尿病肾病显性蛋白尿确有疗效。通过 6 家中心、随机双盲、安慰剂平行对照临床试验证实具有益气柔肝活血通络作用的中药复方（糖肾方）可以减少糖尿病肾病患者显性蛋白尿，改善肾功能，其作用明显优于国际通用的 ACEI/ARB 类药物。迄今为止，为国际公开发表的中医药治疗糖尿病肾病最高级别的循证医学证据。

2 创建糖尿病肾病定量代谢组学研究平台，发现益气活血法治疗糖尿病肾病的代谢标志物和临床疗效的物质基础。为了进一步揭示中医辨证治疗的科学内涵，项目组于 2008 年首次在国际上报道了糖尿病肾病定量代谢组学研究策略与技术平台，针对糖尿病肾病疾病进展和证候变化规律研究发现了糖尿病肾病气虚血瘀证相关的代谢标志物，结合西医临床指标及中医证候学特征，建立了一套可应用于糖尿病肾病“病-证结合”临床诊断的整合生物标志物体系，为糖尿病肾病病情评估及中医药疗效评价提供了可量化、重复性好的科学方法。

3. 利用 4 种国际通用的糖尿病肾病实验动物模型和系统生物学方法

阐释了益气活血法治疗糖尿病肾病显性蛋白尿的疗效机制。利用 OLETF 大鼠和 db/db 小鼠等 4 种糖尿病并发肾病动物模型,动态观察了益气活血中药可减少糖尿病肾病大鼠尿蛋白排泄,减轻肾组织的病理损伤。运用系统生物学方法,从基因--蛋白质--代谢物等多层次研究复方中药的疗效机制,经过反复验证发现益气活血法治疗糖尿病肾病,减少尿蛋白排泄的主要分子机制在于抗炎和抗纤维化。

4 继承名老中医时振声教授治疗慢性肾脏病经验,提出从肝论治糖尿病肾病的新理论。在已故著名中医肾病专家时振声教授益气滋阴活血清利(贞芪益肾颗粒)治疗慢性肾炎研究的基础上,我们继承创新对益气柔肝活血通络(糖肾方)和益气疏肝活血利水(柴黄益肾颗粒)治疗糖尿病肾病进行了深入的机制研究,发现上述方药可以改善糖尿病并发肝肾两脏的病理损害,具有相似的调节机制。进而,利用化学物质组学方法研究发现方药中的主要成分为毛蕊异黄酮和柴胡皂苷-d。

(三) 应用与社会经济效益

益气活血法治疗糖尿病肾病在国内 40 家医院推广应用,提高了临床疗效,延缓了糖尿病肾病患者进入终末期肾病的时间,改善了患者的生存质量,节约了医疗费用。本研究在国内学术杂志发表论文 200 余篇,其中被 SCI 收录论文 74 篇,影响因子大于 3 分 21 篇,总被引 1191 次,单篇最高被引 91 次;出版相关学术专著 3 部;获国家发明专利 3 项;获新药证书和临床研究批件各 1 项;获中华中医药学会科学技术一等奖 1 项、二等奖 2 项,获中华中医药学会科技著作一等奖 1 项,获中国中西医结合学会科学技术一等奖 1 项,获北京市科学技术二等奖 2 项、三等奖 1 项。

四、客观评价

(1) 国外学者对本研究工作的评价:应美国 Wiley 出版社之邀,在本成果基础上出版了《Systems Biology for Traditional Chinese Medicine》,这是国际上“第一部中医药系统生物学专著”。Wiley 出版社官方网站评

价该专著“创新地把系统生物学应用到了中医药研究，将加快促进东方和西方科学家之间的合作和交流”。“基于化学物质组学、基因组学、蛋白质组学、代谢组学等多组学平台从分子水平和系统水平阐释中医药的作用机理，对于我们西方人理解中医药（以及其它的传统医学）以及中医研究人员了解相关现代科学技术都是有益的”。

本项目建立的定量代谢组学研究模式及代谢物分析检测方法在 *Analytical Chemistry*、*Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*、*Analytica Chimica Acta* 等期刊上发表，被 *Pharmacological Review*、*Chemical Review*、*Clinical Chemistry* 医学、药学、化学类重要期刊广泛应用，单篇最高引用 83 次。英国 Brunel 大学生物工程研究所所长 Ian A. Sutherland 教授在 *Journal of Chromatography A* 上发表的专题综述中评价本项目所建立的化学物质组学方法（chemomics）代表了“东西方文化有趣的结合”，并认为作为一种新的“组学”方法将可能开发出现代复方药物（MCM）。

药理学重要期刊 *Pharmacology & Therapeutics* 发表的综述中也肯定了本项目发现的“结合与非结合脂肪酸，以及磷脂被证明是可能鉴别 2 型糖尿病与 2 型糖尿病肾病的生物标志物。这些研究凸显了这些脂类标志物对于糖尿病并发症疾病进展监测的重要性”。本项目所发现和报道糖尿病肾病磷脂类标志物的 SCI 论文单篇 SCI 他引 53 次，被国际同行在其医学综述中评述为“有重要前景的疾病标志物”（Fuchs B, mini-reviews in *medicinal chemistry*, 2009, 9(3): 368-378）。建立的脂组学相关研究方法 3 次被权威期刊 *Chemical Review* (IF 45.661) 所引用。

(2) 国内专家学者对本研究工作的评价：王永炎院士为项目组出版的《中医药系统生物学》所作序言中指出“是在西学东渐过渡到与东学西渐并存的新时期的中医药创新研究的教程”。

汇集本成果出版的《糖尿病肾病中西医结合研究基础与临床》获中华中医药学会学术著作奖一等奖，得到陈可冀院士和王永炎院士的高度评价，认为该著作“是迄今为止我国关于中西医结合糖尿病肾病临床与基础研究中最具权威性的专著”（陈可冀院士语），“系统地反映了本学科的学术水平与发展趋势，体现在中医方面继承和发扬辨证论治的精髓”

(王永炎院士语)。

(3) 学术机构对本研究工作的评价：

作为本项目系统生物学方法在药学研究中的应用，以罗国安教授为主起草“基于基因芯片技术的药物安全性和有效性评价技术指导原则基于基因芯片的药物评价技术与方法指导原则”，并收录到于 2015 版《中华人民共和国药典》(征求意见稿)中。

针对多项治疗慢性肾脏病药物组合有效性和安全性研究，获国家发明专利 3 项。糖尿病肾病的转化医学系列研究获北京市科学技术二等奖(2008 年和 2012 年)，中国中西医结合学会科学技术一等奖 1 项(2007 年)，中华中医药学会科学技术一等奖 1 项(2015 年)。

五、推广应用情况

(1) 临床治疗方法推广应用：临床试验证实本研究采用的“益气柔肝，活血通络”法能够减少糖尿病肾病患者显性尿蛋白排泄，改善肾功能，纠正脂代谢紊乱，提高患者生存质量，临床疗效确切，该方案具有较强的可操作性与实用性，被全国 40 家医院应用，惠及糖尿病肾病患者 25 万次人，提升了糖尿病肾病中医药诊疗水平，推进了中医药临床研究发展，带动了行业内整体科研进步。其中，江阴天江药业有限公司针对我们益气活血法治疗糖尿病肾病产生 5300 万元经济收入。神威药业集团有限公司应用本项目临床系统生物学研究成果，为其产品临床辨证施治、合理用药提供了依据，为企业新增 1897 万元的经济效益。本项目所建立的中医药临床疗效评价方法在全国多家三级甲等医院得到应用推广，获得国家十一五和十二五支撑计划项目的资助，提升了我国中医药治疗慢性肾脏病临床评价方法和基础研究水平。

(2) 科研思路方法推广应用：本项目所提出和发展的中医药系统生物学临床疗效评价和药理学研究的模式、方法、技术具有重大科技创新特色，不仅在课题组成员所申请的“重大新药创制”国家科技重大专项、国家自然科学基金重点项目等新的课题中继续得到推广应用，还带动和

指导了广东省中医科学院中医药系统生物学研究中心、第二军医大学长征医院临床系统生物学研究中心的建立，推动了国内临床系统生物学研究工作的深入开展，而且已得到国际同行的广泛认可，对中药现代化相关领域的研究具有重要的科技支撑和示范作用。

(3) 学术交流推广应用：基于临床系统生物学的糖尿病肾病的辨治研究应邀在美国、加拿大、日本等地做专题报告 48 次，受到国内外学者的高度评价，扩大了中医中药在国际上的影响，促进了东西方对中医药的理解和交流。据不完全统计，《中医药系统生物学》一书已被南开大学、第二军医大学、香港浸会大学等十余所大学的二十多门课程作为教材或教学参考书。

此项研究在国内外学术杂志发表论文 200 余篇，被 SCI 收录论文 74 篇，被 SCI 引用 1191 次，单篇最高引用达 83 次，脂肪酸等相关研究 3 次被权威期刊 Chemical Review(IF 45.661)所引用。

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
发明专利	一种治疗肾病的药物组合物及该组合物的制备方法	中国	ZL200510200215.9	2005-04-06	541874	神威药业有限公司	李平；莫用元；张红；陈玉武；赵世萍；李克明	有效
发明专利	一种治疗慢性肾小球肾炎的药物组合	中国	ZL2009100919	2012-07-25	1011379	中日友好医院	李平；张浩军；赵世萍	有效

	物及其制备方法		12.3					
国家发明专利	一种治疗糖尿病肾病的药物组合物及其制备方法	中国	ZL 2009 1 02413 69.0	2011 -11- 23	868653	中日友好医院	李平; 张浩 军;冯 建春; 李靖; 高菁	有效

七、主要完成人情况

李平、王义明、梁琼麟、刘建勋、罗国安、张特利、张浩军、赵婷婷、李靖、严美花、陈以平、邓跃毅、范雪梅、董晞、付桂香

李平，排名 1，行政职务：实验室主任；职称：研究员；工作单位：中日友好医院；完成单位：中日友好医院。作为项目总负责人，负责项目研究方案顶层设计及实施，占本人全部工作量的 80%，对创新点 1, 2, 3, 4 有实质性贡献。发表相关学术论文 85 篇，其中 SCI 收录 24 篇；主编专著《糖尿病肾病中西医结合基础与临床》1 部；以第 1 完成人获国家专利授权 3 项，获北京市科学技术二等奖 2 项（2012 年，2008 年），北京市科学技术三等奖 1 项（2001 年），获中华中医药科学技术一等奖（2015 年），中华中医药科学技术二等奖 2 项（2012 年，2014 年），获中华中医药学会科技著作一等奖 1 项。

王义明，排名 2，行政职务：无；职称：教授；工作单位：清华大学；完成单位：清华大学。作为项目组代谢组学研究分题的主要完成人，参与中医药治疗糖尿病肾病的代谢组学平台建立工作，占本人全部工作量的 70%，对创新点 1, 2 做出了贡献。参编英文专著《中医药系统生物学》1 部。作为主要完成人，获北京市科学技术奖 1 项，中华中医药学会科学

技术一等奖 1 项。

梁琼麟，排名 3，行政职务：系党委书记；职称：副教授；工作单位：清华大学；完成单位：清华大学。作为项目组系统生物学研究工作主要完成人，对创新点 1, 2 有实质性贡献，占本人全部工作量的 60%。参编《中医药系统生物学》和《糖尿病肾病中西医结合研究基础与临床》著作 2 部；作为主要完成人，获北京市科学技术进步二等奖 1 项，获中华中医药科学技术一等奖 1 项。

刘建勋，排名 4，行政职务：无；职称：教授；工作单位：中国中医科学院西苑医院；完成单位：中国中医科学院西苑医院。作为项目组主要研究人员，本人对该项目科技创新的第 4 项具有贡献，投入的工作量占本人工作总量的 20%。提出了源于中医临床的中药效学研究思路，并参与研究设计和指导动物实验研究；提供了柴黄益肾颗粒药效学研究实验技术平台；完成了贞芪益肾颗粒的新药研究工作。

罗国安，排名 5，行政职务：无；职称：教授；工作单位：清华大学；完成单位：清华大学。作为项目组系统生物学研究工作负责人，对创新点 1, 2 有实质性贡献，占本人全部工作量的 60%。主编中英文专著《中医药系统生物学》各 1 部；作为主要完成人，获北京市科学技术二等奖 1 项，获中华中医药科学技术一等奖 1 项。

张特立，排名 6，行政职务：医药事物总监；职称：中级；工作单位：神威药业集团有限公司；完成单位：神威药业集团有限公司。作为项目组主要研究人员，参与柴黄益肾颗粒新药临床研究，对创新点 4 做出了实质性贡献，占本人全部工作量的 40%。

张浩军，排名 7，行政职务：无；职称：助理研究员；工作单位：中日友好医院；完成单位：中日友好医院。作为项目组主要研究人员，阐明了具有益气活血作用的中药复方（糖肾方和柴黄益肾颗粒）治疗糖尿病肾病显性蛋白尿和病理损害的作用机制，对创新点 3、4 做出了实质性贡献，占本人全部工作量的 80%。参编专著《糖尿病肾病中西医结合研究基础与临床》1 部；作为共同发明人获国家发明专利 2 项；作为主要完成人，获北京市科学技术二等奖 1 项，获中华中医药科学技术一等奖 1

项。

赵婷婷，排名 8，行政职务：无；职称：副研究员；工作单位：中日友好医院；完成单位：中日友好医院。作为项目组基础研究工作骨干，阐明了具有益气活血作用的中药复方（糖肾方和柴黄益肾颗粒）治疗糖尿病肾病显性蛋白尿和病理损害的作用机制，对创新点 3、4 有重要贡献，占本人全部工作量的 80%。参编专著《糖尿病肾病中西医结合研究基础与临床》1 部；作为主要完成人，获北京市科学技术奖 2 项，获中华中医药科学技术一等奖 1 项。

李靖，排名 9，行政职务：无；职称：副主任医师；工作单位：北京中医药大学东直门医院；完成单位：北京中医药大学东直门医院。临床研究主要承担者，参加了具有“益气柔肝，活血通络”作用的中药复方（糖肾方）干预糖尿病肾病患者的多中心、随机双盲、安慰剂平行对照试验方案论证和实施工作，对创新点 1 有实质性贡献。参编专著《糖尿病肾病中西医结合研究基础与临床》1 部。

严美花，排名 10，行政职务：无；职称：助理研究员；工作单位：中日友好医院；完成单位：中日友好医院。作为项目组临床研究工作成员，参与了具有“益气柔肝，活血通络”作用的中药复方（糖肾方）干预糖尿病肾病患者的多中心、随机双盲、安慰剂平行对照临床试验，并参与临床样本收集、预处理及储存等工作，对创新点 1，2 做出了重要贡献，占本人全部工作量的 70%。作为主要完成人，获中华中医药科学技术一等奖 1 项。

陈以平，排名 11，行政职务：无；职称：教授；工作单位：上海中医药大学附属龙华医院；完成单位：上海中医药大学附属龙华医院。作为项目组临床研究工作顾问及上海分中心负责人，参与项目研究方案顶层设计，对创新点 1 有实质性贡献，占本人全部工作量的 20%。任专著《糖尿病肾病中西医结合研究基础与临床》顾问。

邓跃毅，排名 12，行政职务：科主任；职称：教授；工作单位：上海中医药大学附属龙华医院；完成单位：上海中医药大学附属龙华医院。作为项目组临床试验上海地区分中心的骨干，对创新点 1 有重要贡献，

占本人全部工作量的 20%。参编专著《糖尿病肾病中西医结合研究基础与临床》1 部。

范雪梅，排名 13，行政职务：无；职称：助理研究员；工作单位：清华大学；完成单位：清华大学。作为项目组研究人员，参与临床系统生物学研究，对创新点 2 做出了实质性贡献，占本人全部工作量的 20%。

董晞，排名 14，行政职务：无；职称：副主任技师；工作单位：中日友好医院；完成单位：中日友好医院。作为项目组研究人员，参与益气活血法治疗糖尿病肾病机制研究，对创新点 3 做出了实质性贡献，占本人全部工作量的 40%。

付桂香，排名 15，行政职务：无；职称：副主任技师；工作单位：中日友好医院；完成单位：中日友好医院。作为项目组研究人员，参与益气活血法治疗糖尿病肾病临床研究工作，对创新点 1 做出了实质性贡献，占本人全部工作量的 30%。

八、主要完成单位及创新推广贡献

中日友好医院、清华大学、中国中医科学院西苑医院、神威药业集团有限公司、北京中医药大学东直门医院、上海中医药大学附属龙华医院

中日友好医院，排名 1，作为本项目的依托单位，对李平教授负责的国家 973 课题等国家及省部级项目/课题给予了高度的重视，并下拨配套经费 300 万，为实验室购置了相关的仪器、设备；组织实施科研项目管理和人才培养计划。具有以下贡献：

1) 作为专利权人，获国家发明专利 2 项；2) 作为第 1 完成单位，获北京市科学技术二等奖 2 项（2008，2012 年）；中华中医药学会科学技术一等奖 1 项（2015 年）、二等奖 2 项（2004，2012 年）；中国中西医结合学会科学技术一等奖 1 项（2007 年）；2010 年中国中西医结合学会科技著作一等奖（2010 年）；3) 作为课题依托单位，组织开展了益气活血法治疗糖尿病肾病的多中心临床试验；4) 作为课题依托单位，证实了

益气活血法为主的糖肾方治疗糖尿病肾病的有效性和安全性；开展了药效学研究，并利用蛋白质组学技术发现了糖肾方治疗糖尿病肾病新的作用靶蛋白；同时对相关信号通路进行了验证，进一步揭示了其治疗糖尿病肾病的作用机制；5) 作为课题依托单位，阐释了糖尿病肾病的中医证候分布及演变规律，揭示了气阴两虚夹瘀为贯穿糖尿病肾病病程始终的主要病机，为益气活血法干预糖尿病肾病的临床研究提供了理论依据。

清华大学，排名 2，作为国家 973 计划等项目的主要合作单位，具有以下贡献：1) 首先提出了整合全景模式（代谢指纹谱）和特写模式（多通路目标代谢物定量测定）的定量代谢组学研究策略，并应用在糖尿病肾病的研究中；2) 从磷脂代谢、能量代谢、氧化应激等代谢网络系统评价了具有益气柔肝活血通络作用的复方中药（糖肾方）治疗糖尿病肾病的整体效应，提出了一种可视化的基于轨迹示踪法的中医药整体疗效差异的定性评价模式；3) 发现了肌苷、腺苷和 S-腺苷同型半胱氨酸等可能作为糖尿病肾病的疗效标志物定量指标，为评价益气活血法治疗糖尿病肾病的疗效提供了客观依据。

中国中医科学院西苑医院，排名 3，作为本项目的主要合作单位，具有以下贡献：1) 提出了源于中医临床的中药药效学评价思路；2) 为建立动物模型及柴黄益肾颗粒的药效学评价提供了非常好的平台支撑。3) 完成贞芪益肾颗粒的新药研究工作。

神威药业集团有限公司，排名 4，作为本项目的主要合作单位，具有以下贡献：1) 组织开展中药柴黄益肾颗粒治疗慢性肾脏病的临床研究；2) 推广应用本项目临床系统生物学研究成果，为企业产生巨大经济效益。

北京中医药大学东直门医院，排名 5，作为本项目的主要合作单位，具有以下贡献：1) 参加了具有“益气柔肝，活血通络”作用的中药复方（糖肾方）干预糖尿病肾病患者的多中心、随机双盲、安慰剂平行对照临床试验方案论证和实施工作；2) 参与编著《糖尿病肾病中西医结合研究基础与临床》。

上海中医药大学附属龙华医院，排名 6，作为本项目的主要合作单位，具有以下贡献：1) 参与了具有“益气柔肝，活血通络”作用的中药复

方（糖肾方）干预糖尿病肾病患者临床试验论证、实施工作；2) 参与编著《糖尿病肾病中西医结合研究基础与临床》。

九、完成人合作关系说明

1.中日友好医院李平教授作为本候选项目的第一完成人自 1995 年开始设计并组织开展该项工作。作为负责人先后承担国家 973 计划课题、科技部国际合作项目、国家自然科学基金项目和中医管理局项目等 7 项科研项目，主持完成了创新点 1、2、3、4 中临床研究和药物药理机制研究工作。作为第一完成人获得省部级科技成果 8 项，出版相关学术专著 1 部，申报发明专利 3 项，获得新药临床前研究批件 1 项。

2.清华大学化学系分析中心的王义明、梁琼麟教授和罗国安教授作为本候选项目的第 2，第 3 及第 5 完成人，2005 年与李平教授合作，共同承担国家 973 计划课题“中医防止慢性肾功能衰竭进展临床方法的系统生物学研究”，其中完成了创新点 1,2,3 中有关系统生物学研究，特别是代谢组学方法的建立和中医证候研究与疗效评价，双方合作获得北京市科学技术奖 1 项，中华中医药学会科学技术一等奖 1 项。

3.中国中医科学院西苑医院刘建勋教授作为本候选项目的第 4 完成人，2003 年至 2011 年期间与李平教授合作，参与中药复方治疗慢性肾脏病药理研究设计并提供了药效学研究实验技术平台，指导完成动物实验。

4.神威药业集团有限公司张特利作为本候选项目的第 6 完成人，2008 年开始负责神威药业集团柴黄益肾颗粒新药临床研究工作以及本项目创立的系统生物学方法在神威药业集团有限公司产品研发中的推广应用。

5.中日友好医院张浩军助理研究员、赵婷婷副研究员、严美花助理研究员、董晞副主任技师和付桂香副主任技师作为本候选项目的第 7、第 8 第 10、第 14 及第 15 完成人，作为李平教授研究团队骨干完成国家 973 计划课题、科技部国际合作项目和国家自然科学基金项目等科研项目，完成创新点 1、2、3 和 4 中临床研究和药物药理机制研究工作的主体工作。

6.北京中医药大学东直门医院李靖副主任医师作为本候选项目的第 9

完成人，2005 年参与李平教授牵头的 973 课题“中医防止慢性肾功能衰竭进展临床方法的系统生物学研究”，协助完成了糖肾方的证候研究与组方论证，并参与了多中心临床研究工作，合作发表论文 1 篇，获得专利 1 项。

7.上海中医药大学附属龙华医院陈以平教授和邓跃毅教授作为本候选项目的第 11 和第 12 完成人，2005 起年参与李平教授牵头的 973 课题“中医防止慢性肾功能衰竭进展临床方法的系统生物学研究”，协助完成了糖肾方的证候研究与组方论证，并参与了多中心临床研究工作，合作发表论文 1 篇。

项目四

一、项目名称

网络方剂学核心技术及其转化应用

二、推荐单位意见

该项目针对中医药继承、发展和利用中的难题，以中医药理论为指导，围绕如何揭示复方化学成分群与机体生物网络间的复杂网状关系这一科技难题，开展产学研合作攻关。将复杂网络理论与方剂学相融合，提出网络方剂学研究策略并创建其关键技术体系，并成功用于生脉散、芪参益气方等方剂研究。项目整体技术已在江苏苏中药业集团股份有限公司及天士力制药集团股份有限公司推广应用，通过转化实现了相关复方中成药的临床准确定位和全程质控技术升级，取得了显著的经济和社会效益。

该项目产学研合作密切，技术与科学性突出，新技术转化与应用效果显著。推荐申报 2016 年度国家科学技术进步二等奖。

三、项目简介

围绕中药产业发展中的难题，本项目从经典名方和临床验方入手，将复杂网络理论与方剂学相融合，提出网络方剂学研究策略并创建了关键技术体系，通过工业转化实现了生脉注射液及芪参益气滴丸等产品的技术创新升级，探索形成了一条将中医药先发资源优势转化为我国独有医药产业优势的新途径。主要创新内容有：

1. 以创新科技理念审视方剂研究的三重复杂性，提出网络方剂学研究策略，发展形成了基于网络分析的“化学组成规律-整合调节机制-制药过程质控”三位一体研究模式，为方剂现代研究开辟了新路。聚焦方剂

化学组成与生物效应间复杂网状关系难题，以芪参益气方、生脉散、小青龙汤类方、五苓散类方等数十首方剂为载体，建立了“基础数据库-转录组实验-网络建模分析-实验验证”一体化研究平台，实现了机体“失和/求和”网络建模等 14 项关键技术的突破。以芪参益气方为示范，从分子水平阐释了“君臣佐使”配伍规律、“补气、活血”功效的科学内涵及其物质基础，为芪参益气滴丸的临床准确定位和工业转化提供了科学依据。

2. 创建了系统配套的方剂化学组成规律研究技术。率先建立了涵盖 300 余首常用方剂（包括全部仲景方）及复方中成药、20000 多个组分/成分的数字化方剂库，为剖析方剂化学组成规律提供了坚实的物质资源；针对方剂化学组成定性及定量分析难题，将网络分析等与仪器分析技术相结合，研发了基于“质谱碎片结构网络”的方剂成分智能解析平台 MassGraph 等 7 项创新技术，通过提高方剂化学成分分析效率，突破了方剂学方剂化学组成规律研究技术瓶颈。

3. 将中成药传统“链式质控”模式发展为“网状质控”模式，创建了基于网络分析的中药制药全过程质量控制技术。以生脉注射液为示范，根据网络方剂学研究结论，以功效/药效物质为重点制订了与临床功效相关的内控指标群；进而通过网络分析辨识质量影响因素，设立相应的网格化质量控制点，创建了生脉注射液全程质控体系。

研究成果共获发明专利及软件著作权 12 项，发表论文 50 余篇（SCI 收录 30 余篇，最高影响因子 15.03），被他引 110 余次（SCI 他引 70 余次）。本项目已在江苏苏中药业集团股份有限公司及天士力制药集团股份有限公司实施工业转化。近三年新增销售及利税 15.3 亿元，取得了十分显著的经济效益和社会效益。

四、客观评价

1. 根据江苏省科技查新咨询中心提供的查新报告，本项目所提出的“网络方剂学”研究策略及核心技术均为首创。

2. 本项目创建的网络方剂学相关数据库或软件平台被国内外有关研

究人员广泛访问/下载；中国中医科学院等多家科研机构的研究人员发文正面评价了本项目创建的网络方剂学相关核心技术。

3.通过本项目的转化实施，提升了苏中药业生脉注射液的质量，连续多年市场占有率为同品种第一，先后获得国家中药保护品种、江苏省高新技术产品、江苏省名牌产品，被列入国家基本药物目录、国家医保目录。

4.芪参益气滴丸快速成长为年均受惠患者超过 250 万人次的复方中成药大品种；相继入选《急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识》、《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》等。

五、推广应用情况

本项目已在江苏苏中药业集团股份有限公司和天士力制药集团股份有限公司实施工业转化，极大提升了生脉注射液、芪参益气滴丸等产品的科技含量及市场竞争力。近三年实现直接经济效益情况如下：

应用单位名称	应用技术	应用起止时间	应用单位联系人	经济和社会效益
江苏苏中药业集团股份有限公司	网络方剂学研究策略及相应核心技术	2008年1月至2015年	马继梅	近三年新增直接经济效益8.1亿元
天士力制药集团股份有限公司	网络方剂学研究策略及相应核心技术	2008年1月至2015年	章顺楠	近三年新增直接经济效益7.2亿元

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	用于发现中药活性成分及其作用靶点的网络药理学方法	中国	ZL 2013 1 0054028. 9	2015-12-09	第 187384 4 号	浙江大学	黄剑平、范晓辉	专利权维持
发明专利	基于随机森林的化合物和蛋白质相互作用预测方法	中国	ZL20131 0059088. X	2015-09-16	第 178655 1 号	浙江大学	黄剑平、范晓辉	专利权维持
发明专利	一种用于中药复杂成分分析的实时特征提取方法	中国	ZL 2010 1 0039544. 0	2012-06-27	第 977252 号	浙江大学	张玉峰、范晓辉等	专利权维持
发明专利	丹参组合物在制备用于冠心病二级预防的药物中的用途	中国	ZL20118 0036131. X	2015-08-19	第 176229 0 号	天士力制药集团股份有限公司	闫希军、吴迺峰、闫凯境等	专利权维持
发明专利	一种从降香中提取的化合物的抗血小板聚集作用	中国	ZL20101 9102001. 6	2014-08-13		天士力制药集团股份有限公司	程翼宇、王毅、范晓辉	专利权维持
计算机软件著作权	网络药理学研究平台软件	中国	2011SR0 01900	2011-01-13	软著登字第 026557 4 号	浙江大学		

计算机软件著作权	天然产物质谱数据解析平台软件	中国	2015SR082677	2015-05-15	软著登字第0969763号	浙江大学		
计算机软件著作权	中药潜在靶点数据库软件	中国	2013SR035306	2013-04-18	软著登字第0541068号	浙江大学		
计算机软件著作权	冠心病网络药理学研究平台软件	中国	2013SR035313	2013-04-18	软著登字第0541075号	浙江大学		
计算机软件著作权	化合物-靶点-副作用网络预测软件	中国	2015SR000546	2015-01-04	软著登字第0887628号	浙江大学		

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

姓名	范晓辉	性别	男	排名	1	国籍	中国
工作单位	浙江大学					行政职务	院长助理
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	唐仁茂	性别	男	排名	2	国籍	中国
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
完成单位	江苏苏中药业集团股份有限公司					所在地	江苏泰州
						单位性质	股份制企业
<p>对本项目技术创造性贡献： 负责相关技术在生脉注射液的工业转化，为主创建了生脉注射液数字化制药系统。对科技创新点 3 作出重要贡献。</p>							
姓名	闫凯境	性别	男	排名	3	国籍	中国
工作单位	天士力制药集团股份有限公司					行政职务	董事长
完成单位	天士力制药集团股份有限公司					所在地	天津
						单位性质	股份制企业
<p>对本项目技术创造性贡献： 负责相关技术在芪参益气滴丸中的工业转化。对科技创新点 1 作出重要贡献。</p>							
姓名	赵筱萍	性别	女	排名	4	国籍	中国
工作单位	浙江中医药大学					行政职务	-
完成单位	浙江中医药大学					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： 参与完成了网络方剂学研究平台构建及生脉注射液网络方剂学研究。对科技创新点 1 和 3 作出重要贡献。</p>							
姓名	王怡	性别	女	排名	5	国籍	中国
工作单位	天津中医药大学				行政职务	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： 参与完成了网络方剂学研究平台构建及芪参益气方网络方剂学研究。对科技创新点 1 作出重要贡献。</p>							
姓名	李正	性别	男	排名	6	国籍	中国
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： 参与了化网络方剂学研究平台构建研究，开展了生脉注射液网络方剂学及工业转化研究。对科技创新点 1 和 3 作出贡献。</p>							
姓名	王书芳	性别	女	排名	7	国籍	中国
工作单位	浙江大学				行政职务	-	
完成单位	浙江大学				所在地	杭州	
					单位性质	大专院校	
<p>对本项目技术创造性贡献： 参与了数字化方剂库构建研究，对科技创新点 2 作出贡献。</p>							
姓名	秦林	性别	男	排名	8	国籍	中国
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	江苏泰州	
					单位性质	股份制企业	

<p>对本项目技术创造性贡献： 参与相关技术在生脉注射液的工业转化，负责生脉注射液全程质控系统建设。对科技创新点 3 作出贡献。</p>							
姓名	李云飞	性别	男	排名	9	国籍	中国
工作单位	天士力制药集团股份有限公司					行政职务	-
完成单位	天士力制药集团股份有限公司					所在地	天津
						单位性质	股份制企业
<p>对本项目技术创造性贡献： 参与了芪参益气方网络方剂学研究，为主完成了芪参益气滴丸的化学组成分析等研究。对科技创新点 1 作出贡献。</p>							
姓名	闵文林	性别	男	排名	10	国籍	中国
工作单位	江苏苏中药业集团股份有限公司					行政职务	生产总监
完成单位	江苏苏中药业集团股份有限公司					所在地	江苏泰州
						单位性质	股份制企业
<p>对本项目技术创造性贡献： 参与相关技术在生脉注射液的工业转化，为主负责生脉注射液质量标准提升工作。对科技创新点 3 作出贡献。</p>							

八、主要完成单位及创新推广贡献

主要完成单位	创新推广贡献
浙江大学	提出基于网络方剂学研究策略，牵头创建了“基础数据库-网络建模-网络分析-实验验证”一体化网络方剂学研究平台、数字化方剂库，并参与了基于网络分析的中药制药全过程质量控制技术研究。应用上述技术，产学研联合，通过工业化实现了生脉注射液及芪参益气滴丸等产品的临床准确定位和全程质量控制技术升级，探索形成了一条将中医药先发资源优势转化为我国独有的医药产业优势的新途径。
江苏苏中药业集团股份有限公司	为主实施了生脉注射液的工业化，研制了生脉注射液数字化制药系统，优化了生脉注射液生产工艺，提高了生脉注射液内控质量标准。根据网络方剂学研究结果开展制药技术升级改造，使苏中牌生脉注射液成为同类产品年销售额最大的品种。
浙江中医药大学	参与了生脉散网络方剂学、基于网络分析的中药制药全过程质量控制技术等研究。
天津中医药大学	参与了芪参益气方及生脉散网络方剂学研究，并在转化研究中参与建立了基于网络分析的中药制药过程质量控制技术，为相关中成药的工业化转化提供了技术支持。
天士力制药集团股份有限公司	为主实施了芪参益气滴丸的工业化。将芪参益气方网络方剂学研究结果推广至临床，将其从传统的“活血化瘀”方药拓展至“益气活血”，使得芪参益气滴丸相继入选急性心肌梗和慢性心力衰竭等中西医结合诊疗专家共识，并开展制药技术升级，使芪参益气滴丸快速成长为年均受惠患者超过 250 万人次的复方中成药大品种。

九、完成人合作关系说明

本项目是浙江大学、江苏苏中药业集团股份有限公司、浙江中医药大学、天津中医药大学和天士力制药集团股份有限公司通过产学研合作完成的成果。

浙江大学、浙江中医药大学和天津中医药大学组成的科研团队，以共同参与的多个课题为纽带，围绕芪参益气方、生脉方及相应的中成药，长期协作开展科技攻关，逐渐发展形成了网络方剂学研究策略及系列核心技术，并联合发表了多篇研究论文。浙江中医药大学赵筱萍与浙江大学范骁辉团队共同参与了国家重点基础研究发展计划等课题；天津中医药大学王怡等与浙江大学范骁辉团队联合参与承担完成了国家自然科学基金重点项目等课题。

江苏苏中药业集团股份有限公司和天士力制药集团股份有限公司为项目研究载体（生脉注射液和芪参益气滴丸）的生产厂家。自本项目研究开始起，唐仁茂、闫凯境等就与3所高校组成的科技创新团队紧密合作，负责实施研究成果的工业转化。