

## 2022 广东省医学科技奖拟推荐项目公示

推荐奖种	广东医学科技奖医学科学技术奖 一等奖
项目名称	基于系统生物学方法的中药活性成份基础研究关键技术及其在中药大品种二次开发中的应用
推荐单位	暨南大学
推荐意见	<p>项目在系统生物学思想的指导下,运用现代生物学技术在中药活性成份的分离、指纹图谱方法、靶标鉴定和分子机制方面的探索与创新,并将这些技术应用于名优中药二次开发的产业化,取得多项研究成果和自主知识产权,产生了数十亿元的经济效益和显著的社会效益。</p> <p>我单位认真审阅了该项目提名书及附件材料,确认全部材料真实有效,并按照要求进行公示,目前无异议。本项目属于自主知识产权的中药基础研究关键技术与应用开发紧密结合产生经济效益和社会效益的典范,也是产学研项目的典范。同意该项目提名 2021 年度广东省医学科技奖医学科学技术奖一等奖。</p>
项目简介	<p>中药复方是祖国药学的智慧结晶,但迫切需要与时俱进。本团队认为,中药活性成分是中药起作用的物质基础,药物靶点是药物作用于人体的生物学基础,用现代科学来阐述以弥补中药推广应用的短板很有必要。本项目试图在系统生物学整体观指导下,解读中药活性成分在防治疾病中的科学内涵,用世界听得懂的语言讲述中国医药故事。</p> <p>中药活性成分基础研究关键技术包括:1.系统生物学方法在中医药领域应用的理论探索与创新。2.中药活性成分的靶标“垂钓”分离分析方法、指纹图谱方法探索与创新。3.基于结构生物学、系统生物学方法的中药活性成分靶标鉴定探索与创新。4.中药活性成分的分子药理、毒理和分子生物学机制探索与创新。5.单细胞测序技术揭示中药活性成份调控小鼠骨髓造血干祖细胞的异质性和 RNA 表达谱。</p> <p>上述技术部分的应用于中药大品种二次开发,发现新的适应症、新的作用机制和新的质控标准:</p> <p><b>1. 参芎葡萄糖注射液二次开发药理学实验研究:</b> 首先对该药的化学成分和指纹图谱进行研究,分离鉴定出丹参药材化学成分 11 个、丹参浸膏化学成分 10 个、参芎葡萄糖注射液化学成分 8 个,建立了丹参药材、丹参浸膏与参芎葡萄糖注射液的指纹图谱,确认二者最优配比及在体内富集与代谢情况,并对其主要成分川芎嗪与丹参素进行了化学指认,把关注点放在药物活性成分与指纹图谱关系及与药效学关联性研究上。</p> <p>参芎葡萄糖注射液原本用于闭塞性脑血管疾病及其他缺血性血管疾病的治疗。本研究发现该药物在急性心肌梗塞发生时能保护心脏,其主要原理为降低心肌细胞间钙离子超载。同时还对该药与其他临床常用注射剂之间的相容性与风险进行了评价,并对该药主要成分的单次给药与多次给药的药代动力学进行了探讨。</p>

	<p>贵州景峰注射剂有限公司应用以上研究成果,进行原药材采购、原料药及注射液的质量控制,有效的提高了产品的安全性和质量控制的科学性,并且调整了产品未来规划、与市场策略,布局参考葡萄糖注射液新适应症临床应用。五年间总共实现新增销售额达 341671.33 万元,实现新增利润 300636.88 万元。</p> <p>2. 抗妇炎胶囊的一种新适应症的药效学评价与作用机制 抗妇炎胶囊原适应症(盆腔炎、阴道炎、慢性宫颈炎),本项目通过建立酚类化学物质诱导的宫腔黏连模型,发现该药物可通过降低子宫内腺体增生、减轻炎性细胞浸润、减少纤维化有效治疗宫腔粘连。随后分析了活性成分苦参碱、连翘苷、盐酸小檗碱与指纹图谱关系,并对该药新适应症的药效学评价和作用机制研究,发现治疗新适应作用主要与调节 Notch1 信号通路,提升核因子 kappa B 抑制蛋白 IκB 水平相关。为抗妇炎胶囊对宫腔黏连等新适应症的临床应用提供了实验依据,并已获得相关专利授权保护。第三完成单位贵州远程制药有限公司因扩大适应症和学术影响力的提升取得了显著经济效益和妇女健康维护方面的社会效益。</p> <p>项目获得发明专利 15 项,SCI 论文 30 余篇,包括国际顶级期刊 <i>Clinical Cancer Res</i>、<i>Nat Commun</i>、<i>J Hazard Mater</i>、<i>BMC Biology</i> 各 1 篇。获得广东省技术发明奖、省药理学学会奖各 2 项。在研究生培养、产学研上也取得优异成绩。</p>
客观评价	<p>论文 2. Yin Z, Huang G, Gu C, Liu Y, Yang J, Fei J*. Discovery of berberine that targetedly induce autophagic degradation of both BCR-ABL and T3151 BCR-ABL through recruiting LRSAM1 for overcoming imatinib-resistance. <i>Clin Cancer Res</i>. 2020 Aug 1;26(15):4040-4053. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2460. Epub 2020 Feb 25. (SCI, IF 12.531, A1-1区, corresponding author)</p> <p><b>Comment on</b> "All Our Wisdom is Stored in the Trees" - Degrading BCR-ABL with Berberis Vulgaris. Elf SE. <i>Clin Cancer Res</i>. 2020 Aug 1; 26 (15): 3899-3900. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0829. Epub 2020 May 12. PMID: 32398325</p> <p>该论文受到芝加哥大学 Shannon Elisabeth Elf 教授同刊同期撰文亮点热评,评论表示:此文章发现的重要性不可低估。小檗碱诱导 BCR-ABL 癌蛋白的完全降解作为克服 TKI 治疗固有的获得性耐药性的机制具有广阔的前景。它代表了针对 BCR-ABL 阳性 CML 和潜在 ALL 的 TKI 治疗的有希望的替代方法。DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0829, (文章见其他证明中的附件 1)</p> <p>同时论文 2 的研究内容收到生物医药微信公共平台 <a href="https://mp.weixin.qq.com/">BioArtReports</a> 的报道: 阐明“神药”小檗碱抗慢性粒细胞白血病耐药的新机制 <a href="https://mp.weixin.qq.com/">BioArtReports</a> 3 月 7 日 (<a href="https://mp.weixin.qq.com/">https://mp.weixin.qq.com/</a>) <a href="https://mp.weixin.qq.com/s?_biz=MzU4OTY0NzE1NQ==&amp;mid=2247488154&amp;idx=4&amp;sn=a8a56554360c8660bc8c055fe5f741fd&amp;chksm=fdcb0ec6cab87d0be6b572c71b0d26949ade03097589ef76ea1eda6f50925c25d84f5a50f9f&amp;scene=126&amp;sessionid=1596565749&amp;key=dab8500b28863cd439e06fa6aa9d982f9cf62f7065bbbb977a190c01f5ca4ec171220b7c2f55e426a745650703fd21a4d582175a8407056e6e47babbfe7bfb6b403abc3df27cdcf24c00c773c35a03a&amp;ascene=1&amp;uin=MTAyMTYyMTUOMg%3D%3D&amp;devicetype=Window s+7+x64&amp;version=62090529&amp;lang=zh_CN&amp;exportkey=AkxN%2BbJjemhieGouof60xw4%3D&amp;pass_ticket=p0R4lk8lPwTnSX%2BZ%2B4UkqTDEOFGEQ3WgtmNWY2%2BnlTILU8Z3t4l">https://mp.weixin.qq.com/s?_biz=MzU4OTY0NzE1NQ==&amp;mid=2247488154&amp;idx=4&amp;sn=a8a56554360c8660bc8c055fe5f741fd&amp;chksm=fdcb0ec6cab87d0be6b572c71b0d26949ade03097589ef76ea1eda6f50925c25d84f5a50f9f&amp;scene=126&amp;sessionid=1596565749&amp;key=dab8500b28863cd439e06fa6aa9d982f9cf62f7065bbbb977a190c01f5ca4ec171220b7c2f55e426a745650703fd21a4d582175a8407056e6e47babbfe7bfb6b403abc3df27cdcf24c00c773c35a03a&amp;ascene=1&amp;uin=MTAyMTYyMTUOMg%3D%3D&amp;devicetype=Window s+7+x64&amp;version=62090529&amp;lang=zh_CN&amp;exportkey=AkxN%2BbJjemhieGouof60xw4%3D&amp;pass_ticket=p0R4lk8lPwTnSX%2BZ%2B4UkqTDEOFGEQ3WgtmNWY2%2BnlTILU8Z3t4l</a></p>

	<p><a href="#">5a0pPdcQaHrxc</a></p> <p>论文 3. Gu C, Yin Z, Nie H, Liu Y, Yang J, Huang G, Shen J*, Chen L*, Fei J*. Identification of berberine as a novel drug for the treatment of multiple myeloma via targeting UHRF1. BMC Biology 2020, Mar 25; 18(1):33 , DOI:10.1186/s12915-020-00766-8 (SCI, IF 7.431, 大类 A1-2 区, 小类 A1-1 区)</p> <p>同时论文 3 的研究内容收到生物医药微信公共平台<a href="#">药用植物研究前沿</a>的报道:【中医药理】暨南大学费嘉、陈利国和浙江中医药大学附属第一医院沈建平团队在小檗碱治疗多发性骨髓瘤研究方面取得进展 原创 药用植物研究前沿 <a href="#">药用植物研究前沿</a> 5 月 20 日</p> <p><a href="https://mp.weixin.qq.com/s?_biz=MzU1ODQ5ODMzMw==&amp;mid=2247488908&amp;idx=1&amp;sn=a303d6f8620ebf9ff239c77873d6ce0c&amp;chksm=fc24c2fecb534be8dd4222bc595fa9121ae737db9aa256b92ec38bb476151fb967912e0516be&amp;mpshare=1&amp;scene=1&amp;srcid=0521LaNYHwdFvVe0Wu5pRdyc&amp;sharer_sharetime=1590045474470&amp;sharer_shareid=5a84debf89a6b644607c430491c742a6&amp;key=d14a9c6f0a97c6efbabf6645e8d4e82e03c2324edc807a913ea4a881b49abd4f3f2e5ee853a15b9d585495c75727dc25b59a19887c3cbcc06f1aad2d13723a047711e94396b8cdead72bb4624d275a0e&amp;ascene=1&amp;uin=MTAyMTYyMTU0Mg%3D%3D&amp;devicetype=Windows+7+x64&amp;version=62090529&amp;lang=zh_CN&amp;exportkey=AhBgL4XXK62vYHMz7%2BSghQ%3D&amp;pass_ticket=p0R4Ik8IPwTnSX%2BZ%2B4UkqTDEOFGEQ3WgtmNWy2%2BniTILU8Z3t4I5a0pPdcQaHrxc">https://mp.weixin.qq.com/s?_biz=MzU1ODQ5ODMzMw==&amp;mid=2247488908&amp;idx=1&amp;sn=a303d6f8620ebf9ff239c77873d6ce0c&amp;chksm=fc24c2fecb534be8dd4222bc595fa9121ae737db9aa256b92ec38bb476151fb967912e0516be&amp;mpshare=1&amp;scene=1&amp;srcid=0521LaNYHwdFvVe0Wu5pRdyc&amp;sharer_sharetime=1590045474470&amp;sharer_shareid=5a84debf89a6b644607c430491c742a6&amp;key=d14a9c6f0a97c6efbabf6645e8d4e82e03c2324edc807a913ea4a881b49abd4f3f2e5ee853a15b9d585495c75727dc25b59a19887c3cbcc06f1aad2d13723a047711e94396b8cdead72bb4624d275a0e&amp;ascene=1&amp;uin=MTAyMTYyMTU0Mg%3D%3D&amp;devicetype=Windows+7+x64&amp;version=62090529&amp;lang=zh_CN&amp;exportkey=AhBgL4XXK62vYHMz7%2BSghQ%3D&amp;pass_ticket=p0R4Ik8IPwTnSX%2BZ%2B4UkqTDEOFGEQ3WgtmNWy2%2BniTILU8Z3t4I5a0pPdcQaHrxc</a></p> <p>技术和应用获奖 (附件)</p> <p>2021 中国产学研合作创新与促进奖 (产学研合作创新奖)</p> <p>2019 广东省药理学学会科技成果奖 (二等奖): 中药大品种改良的策略及实践——以安宫牛黄丸与参芎葡萄糖注射液为例</p> <p>2020 广东省药理学学会新技术应用成果奖 (二等奖): 应用细胞膜固相色谱技术垂钓中药活性成分及新药研发的策略与实践 (</p>
推广应用情况	<p>1.参芎葡萄糖注射液参芎葡萄糖注射液原本用于闭塞性脑血管疾病及其他缺血性血管疾病的治疗。本项目对其主要化学成分、药代动力学、注射剂联用安全性、有效性和多种新适应症进行了研究,完成了以下多项内容:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 分离鉴定出丹参药材化学成分 11 个、丹参浸膏化学成分 10 个、参芎葡萄糖注射液化学成分 8 个,建立了丹参药材、丹参浸膏与参芎葡萄糖注射液的指纹图谱,并对其主要成分川芎嗪与丹参素进行了化学指认;</li> <li>2) 通过动物实验确认其主要有效成分川芎嗪与丹参素最优配比;</li> <li>3) 通过动物实验确认其单次与多次给药情况下,药物在动物体内的富集与代谢情况;</li> <li>4) 通过等温滴定量热法确认其与临床六种常用注射剂联用时的有效性与安全性;</li> <li>5) 通过动物与细胞实验确认其对化学或手术诱导的急性心肌梗塞模型、动脉血栓形成模型、心肌细胞损伤模型的改善作用与药效机制,以及对寒凝血瘀模型的影响情况;</li> <li>6) 通过细胞实验确认其与骨肽注射液联用时能够对小鼠胚胎成骨细胞前体细胞增殖、分化与矿化产生影响,拥有治疗骨质疏松的潜力。</li> </ol> <p>综上,本项目对参芎葡萄糖注射液的化学成分和指纹图谱进行了研究,分离鉴定出丹参药材化学成分 11 个、丹参浸膏化学成分 10 个、参芎葡萄糖注射液化学成</p>

	<p>分8个,建立了丹参药材、丹参浸膏与参芎葡萄糖注射液的指纹图谱,并对其主要成分川芎嗪与丹参素进行了化学指认,建立了参芎葡萄糖注射液的指纹图谱,并对其主要有效成分丹参素和川芎嗪的代谢、配比、和其他注射剂的联用,以及有效性方面进行了研究,发现参芎葡萄糖注射液具有治疗急性心肌梗死等新适应症的实验依据。</p> <p>贵州景峰注射剂有限公司应用以上研究成果,进行原药材采购、原料药及注射液的质量控制,有效的提高了产品的安全性和质量控制科学性,调整了产品未来规划、研究策略与新适应症的临床应用市场布局,取得了明显的社会和经济效益。在2016-2020五年间共实现新增销售额达341671.33万元,实现新增利润300636.88万元。</p> <p>(应用活性成分分离、靶标鉴定、药理毒理分子机制、指纹图谱及在参芎葡萄糖注射液大品种二次开发中的应用,这部分内容获得2021中国产学研合作创新与促进奖(产学研合作创新奖附件11)、2019年广东省药理学学会新技术应用成果二等奖,见“其他”中的附件12)</p> <p>2.本项目对抗妇炎胶囊的新适应症进行了药效学评价与作用机制研究。</p> <p>该项目在抗妇炎胶囊原有适应症(用于湿热下注型盆腔炎、阴道炎、慢性宫颈炎,症见赤白带下、阴痒、出血、痛经等症)。通过建立酚类化学物质诱导的慢性盆腔炎模型、宫腔黏连模型,发现该药物可通过降低子宫内腺体增生、减轻炎性细胞浸润、减少炎症发展与细胞纤维化有效治疗宫腔粘连。</p> <p>随后进一步分析了该药物的活性成分苦参碱、连翘苷、盐酸小檗碱与指纹图谱关系,并对对抗妇炎胶囊的新适应症的药效学进行评价和作用机制研究,发现治疗新适应作用主要与调节Notch1信号通路,提升核因子kappa B抑制蛋白I<math>\kappa</math>B水平相关。为抗妇炎胶囊对慢性盆腔炎、宫腔黏连等新适应症的临床研究提供了实验依据,并已获得相关专利授权保护。</p> <p>贵州远程制药有限公司应用以上研究成果调整了产品未来规划、研究策略与市场布局,取得了明显的社会和经济效益。在2016-2020五年间共实现新增销售额2999万元,实现新增利润290万元。</p> <p>这部分内容获得2021中国产学研合作创新与促进奖(产学研合作创新奖)附件11,2020年广东省药理学学会新技术应用成果二等奖,见“其他”中的附件13)和中国发明专利,见专利5:抗妇炎制剂在制备治疗宫腔粘连药物中的应用(ZL201710721758.8)</p>
知识产权证明目录	<p>专利1:白芷药材醇提液有效成分群指纹图谱及其建立方法和应用 ZL200610036947.3</p> <p>专利2:筛选中药抗血小板聚集作用活性成分的细胞膜固相色谱法模型的建立方法 ZL200610122505.0</p> <p>小檗碱在制备克服慢性粒细胞白血病耐药性药物或抗慢性粒细胞白血病药物增敏剂中的应用 ZL201610125214.0</p> <p>专利4小檗碱介导的UHRF1基因抑制及其在制备治疗多发性骨髓瘤药物中的用途 ZL202010119970.9</p> <p>专利5 抗妇炎制剂在制备治疗宫腔粘连药物中的应用 ZL201710721758.8</p> <p>专利6 绿化两面针碱的新用途 ZL202110142735.8</p>



	著作权：骨与软组织肉瘤临床试验及随访数据库软件 V1.0 2020SR0210512
代表性论文 目录	论文 1：<系统生物学—中西医结合的平台. 医学与哲学（人文社会医学版）>
	论文 2：< Discovery of berberine that targetedly induce autophagic degradation of both BCR-ABL and T315I BCR-ABL through recruiting LRSAM1 for overcoming imatinib-resistance. Clinical Cancer Research >
	论文 3：< Identification of berberine as a novel drug for the treatment of multiple myeloma via targeting UHRF1. BMC Biology >
	论文 4：< Fomation of di-cysteine acrolein adduct decreases cytotoxicity of acrolein by ROS alleviation and apoptosis intervention. J Hazard Mater >
	论文 5：< Single-cell RNA landscape of intratumoral heterogeneity and immunosuppressive microenvironment in advanced osteosarcoma. Nat Commun >
	论文 6：< Cardioprotective effect of Shenxiang glucose injection on acute myocardial infarction in rats via reduction in myocardial intracellular calcium ion overload. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. >
	论文 7：< Effect of Kang Fu Yan capsule on phenol mucilage-induced intrauterine adhesion injury in female rats. Tropical Journal of Pharmaceutical Research >
	论文 8：< Anti-PTSD-like effects of albiflorin extracted from Radix paeoniae Alba. Journal of Ethnopharmacology >
	论文 9:< Pharmacokinetic behaviors of ligustrazine after single- and multiple-dose intravenous Shenxiang glucose injection in rats by high-performance liquid chromatography. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. >
	论文 10：< Systematic analysis of berberine-induced signaling pathway between miRNA clusters and mRNAs and identification of mir-99a ~ 125b cluster function by seed-targeting inhibitors in multiple myeloma cells..RNA Biol. 2>
完成人情况	1.费嘉（职称：教授、工作单位：暨南大学、完成单位：暨南大学、主要贡献：负责整体，对创新点 1、创新点 3、创新点 4、创新点 5 均有贡献，发明专利 3，4）
	2.聂红（职称：教授、工作单位：暨南大学、完成单位：暨南大学、主要贡献：对创新点 2、创新点 6、创新点 7 均有贡献发明专利 1，2，5）
	3.阴钊（职称：未取得、工作单位：暨南大学、完成单位：暨南大学、主要贡献：对创新点 3、创新点 4 均有贡献，发明专利 3）
	4.孟兰贞（职称：副主任药师、工作单位：暨南大学、完成单位：暨南大学、主要贡献：对创新点 2 有贡献，发明专利 2）
	5.叶开和（职称：讲师、工作单位：暨南大学、完成单位：暨南大学、主要贡献：对创新点 6、创新点 7 均有贡献，发明专利 5）
	6.陈利国（职称：教授、工作单位：暨南大学、完成单位：暨南大学、主要贡献：对创新点 3、创新点 4 均有贡献）
	7.胡海燕（职称：工作单位：暨南大学、完成单位：暨南大学主要贡献：对创新点 5 有贡献，著作权）
	8.汤丹（职称：副研究员、工作单位：暨南大学、完成单位：暨南大学、主要贡献：对创新点 6、创新点 7 均有贡献，发明专利 5）
	9.黄桂萍（职称：未取得、工作单位：暨南大学、完成单位：暨南大学、主要贡献：对创新点 3、创新点 4 均有贡献）
	10.费雲昊（职称：未取得、工作单位：暨南大学、完成单位：暨南大学、主要贡献：

对创新点3、创新点4有贡献，发明专利3)			
完成单位情况	排名	单位名称	对本项目的贡献
	1	暨南大学	<p>项目整体设计，同时主持中医药系统生物学理论与实践研究（创新点1）主持基于结构生物学、系统生物学方法的中药活性成分靶标鉴定探索与创新（创新点2, 3）。主持中药活性成份的分子药理和分子生物学机制探索与创新（创新点4）的全部工作。</p> <p>主持并进行中药活性成分的分离分析方法探索创新，主导抗妇科炎症与参穹葡萄糖注射液相关项目立项工作，把控项目进度，主持方案讨论并确定最终方案。指导学生进行项目立项调研、具体试验、数据分析、论文发表与知识产权申报等工作。（创新点1-7)</p>