

# 公示材料

**一、项目名称：**源于经典方剂的防治糖尿病及其认知障碍再评价技术体系与应用

**二、项目主要完成人：**刘继平 封亮 贾晓斌 卫昊 史永恒 赵超 程玥 杨冰

**三、提名者：**陕西省中医药管理局

**四、提名意见：**

经典方剂是临床积累的宝贵医药学资源，亟待现代科学技术实施再评价，推动中药创新发展。该项目以糖尿病及其认知障碍发病机理为切入点建立经典方剂再评价技术体系，包括捕捉羰基反应体系、细胞膜固相色谱技术、PPAR $\delta$ 激动剂筛选模型和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂模型以及中医证候特点动物模型；应用所建立的技术体系再评价了 5 个经典方剂六味地黄方、当归芍药散、七福饮、玉液汤、生慧汤防治糖尿病及其认知障碍的效应物质基础和作用机理，挖掘发现优效活性组分，为创制防治糖尿病及其认知障碍的现代创新中药提供候选药物。项目先后在十一五“重大新药创制项目”、陕西省自然基金面上项目等多项中医药科研项目支持下完成，研究成果申请国家发明专利 5 项，在国内外高水平杂志发表学术论文 150 余篇，其中 SCI 收录论文 50 余篇；研究成果还获得陕西省高等学校科学技术奖一等奖和第七届咸阳市优秀学术论文一等奖。项目研究内容在第六次全国中医药免疫专业委员会学术研讨会、中华中医药学会实验药理分会 2018 年学术年会及世界中医药学会联合会中医药免疫专业委员会第五届学术年会进行学术交流，在陕西省药理学会中药与天然药物药理专业委员会 2019 学术年会上进行大会报告，受到行业专家的一致认可和关注；该项目所建立的技术体系在经方防治糖尿病及其认知障碍研究中属于首创，为中医药研究领域提供了中医经方防治糖尿病及其认知障碍的研究思路与方法；项目

系列研究成果为以经典方剂作为母方的成药制剂的使用提供了扎实的实验依据，提升了糖尿病及其并发症相关中成药制剂的市场效益，拓宽了临床应用范围。**提名该项目为陕西省科学技术进步奖二等奖。**

## 五、项目简介：

经典方剂的再评价是中药再创新的基础，是推动中药发展的内在动力。传统经典方剂在糖尿病及其并发症的防治中具有独特优势。本项目立足糖尿病及其认知障碍发病机理，系统构建了中药防治糖尿病及其认知障碍的再评价技术体系，深入阐明补肾名方、养血名方、补虚名方、消渴名方、促智名方 5 类经典方剂防治糖尿病及其认知障碍的潜在药效物质基础和作用机理，发现多个优效活性组分，并将该体系拓展应用于企业产品提升研究中，为进一步创制防治糖尿病及其认知障碍的现代创新中药、扩大上市产品临床应用范围、提升市场效益和社会效益提供科学依据。本项目属于中医药研究领域。项目组历经近十年研究取得如下创新成果：

**研究成果一：构建以“羰基毒”病机为核心要素的防治糖尿病及其认知障碍活性组分发现技术体系：**立足羰基毒化诱发脑病的多环节病机，系统构建了中药防治糖尿病脑病再评价技术体系，包括捕捉羰基反应体系、细胞膜固相色谱技术、PPAR $\delta$  激动剂筛选模型、蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂筛选模型和乙酰胆碱酯酶抑制剂筛选模型，以及建立体现中医证候特点的动物模型，为经典方剂的再评价研究提供技术支撑。

**研究成果二：基于再评价体系的中药干预羰基毒化诱导糖尿病及其认知障碍的物质基础再发现：**本项目围绕羰基毒化病机特点，通过所建立的技术体系，深入揭示 5 个经典方剂六味地黄汤、当归芍药散、七福饮、玉液汤、生慧汤的功效物质基础。本项目共获得捕捉羰基化合物的活性成分 5 个、与细胞膜特异结合成分 20 个、PPAR $\delta$  激动剂 3 个、蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂 6 个、免疫活性成分 8 个，乙酰胆碱酯酶抑制剂 2 个，防治糖尿病认知障碍活性组分 2 个。阐明了经典方剂防治糖尿病及其认知障碍的功效物质基础。

**研究成果三：再评价经典方剂改善糖尿病及其认知障碍的病理损伤与记忆能力的效应与机制：**基于活性组分的发现，补肾名方六

味地黄汤、养血名方当归芍药散、补气名方七福饮、消渴名方玉液汤、促智名方生慧汤及活性组分通过降糖、改善胆碱能神经功能、抑制糖尿病脑组织中 AGEs 水平及 RAGE、NF- $\kappa$ B 表达等信号通路改善糖尿病脑病模型大鼠海马组织病变，深入揭示了经典方剂与活性组分防治糖尿病及其认知障碍的科学内涵。

**研究成果四：再评价技术体系推动糖尿病益智类经典方剂制剂产品的提升。**项目组与陕西步长制药有限公司、保定天浩制药公司开展了长期深入合作。多次到公司对中药治疗糖尿病及其认知障碍的研究现状进行学术讲座并与研发部和市场部人员进行了交流，将糖尿病及其认知障碍药物评价体系应用于中药复方制剂的研发及产品提升中，完成人知降糖胶囊、通脉降糖胶囊的再评价及质量提升研究。系列讲座为推广该产品合理使用起到指导作用，三年来相关品种销售额稳中有升。同时项目组与陕西中医药大学附属医院建立合作关系，就中医经方治疗糖尿病及其认知障碍的物质基础和作用机理研究方面的研究思路和方法跟内分泌科和脑病科进行了多次交流，促进了临床科学研究；结合科室临床用药情况对糖尿病和脑病方面的中药复方和成药使用过程中疗效观察与评价给予建议性指导，两所医院六味地黄丸、消渴丸、津力达颗粒等降糖中成药制剂使用范围扩大，疗效得到医患双方肯定。

## 六、客观评价：

### 1、成果奖励及论文专著

本项目研究成果申请国家发明专利 5 项，在国内外高水平杂志发表学术论文 150 余篇，其中 SCI 收录论文 50 余篇（项目所列 5 篇被引 178 次，单篇最高被引 69 次）；研究成果还获得陕西省高等学校科学技术奖一等奖，第六届全国中医药免疫研讨会优秀论文奖和第七届咸阳市优秀学术论文一等奖。本项目培养研究生 50 多名，为中医药防治糖尿病及其认知障碍培养了一支优秀的人才队伍。

### 2、成果鉴定

本项目主要在陕西省自然基金面上项目、陕西省中医药管理局中医药科研项目、陕西省教育厅自然科学专项等支持下完成，研究

成果已完成成果登记，登记号及成果名称：9612022J0177，基于羰基毒化学说的玉液汤防治糖尿病认知障碍药效物质基础研究；9612022J0173，基于 AGEs 及其受体信号通路调控的葛根知母配伍防治糖尿病脑病作用机制及物质基础研究；9612019J0085，姜黄及姜黄素对抗晚期糖基化终末产物引起的糖尿病肾病的作用及机制研究；9612019J0086，景岳名方七福饮防治糖尿病脑病作用机制及物质基础研究；9612019J0087，胰岛素/IGF-1 信号通路药物干预对 AD 认知及神经病理改善作用与机制研究。

本项目以具有重要应用价值和有良好研究基础的常用经典方剂为研究对象，系统构建了包括捕捉羰基反应体系、细胞膜固相色谱技术、PPAR $\delta$  激动剂筛选模型和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂模型的中药防治糖尿病及其认知障碍研究的技术体系，以及建立体现中医证候特点的动物模型，为经典方剂的研究提供技术支撑。在药效评价跟踪下开展选定方剂的活性组分研究，将细胞膜固相色谱技术与整体动物实验紧密结合，多角度、全方位阐明中药药效物质基础和复方作用机理，为诠释中药复方防治糖尿病及其认知障碍的药效物质基础和作用机制提供了新的研究思路与方法。项目组委托教育部科技查新工作站（Z08）针对本研究项目进行查新，并对本项目成果论文进行检索。检索到有文献报道了糖尿病认知障碍的中药方剂等研究进展及固相萃取与液相色谱、PPAR $\delta$  激动剂筛选模型和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂模型及床病症特点的糖尿病下肢血管病变动物模型分析的文献研究，但未涉及经典方剂评价体系的建立，国内未见与本项目所构建技术体系相同的文献报道；检索到委托人团队报道六味地黄方、当归芍药散防治糖尿病及其认知障碍病理损伤及记忆能力，早于国内其他机构报道的文献；而委托人团队发表关于七福饮、玉液汤、生慧汤防治糖尿病及其认知障碍病理损伤及记忆能力，国内未见除委托人外其他相同的文献报道。可见该项目在研究对象，研究方法和技术等方面均为国内首创。

### 3、应用单位评价

基于本项目系列研究成果，根据本项目组对经典方剂防治糖尿病及其认知障碍机制的深入研究，为以经典方剂作为母方的成药制剂的使用提供了扎实的实验依据，陕西步长制药有限公司人知降糖胶囊、保定天浩制药公司通脉降糖胶囊等成药制剂用于II型糖尿病属

气阴两虚兼燥热伤津症的辅助治疗，降糖作用显著，颇受患者信赖，销售额稳中有升。

#### **4、对国家食品药品监督管理局政策制定影响**

本项目组系列研究成果，为国家食品药品监督管理局关于中医经方及其成药防治糖尿病及其并发症的作用给予科学而又客观的评价，对指导临床使用及维护中医药市场稳定有十分重要的作用。近年来保健品市场和药品市场充斥着一大批打着中医药旗号、做虚假广告的降糖茶、降糖胶囊等，如 2018 年 3 月，国家食药总局对河南洛阳鼎康生物科技有限公司在销售药枸杞压片糖果过程中搭售无标示胶囊或标识“降糖专用”的假劣胶囊叫停。

### **七、应用情况：**

中医药在防治糖尿病及中枢认知疾病方面有悠久的历史，糖尿病及其认知障碍应归属于中医消渴病合并呆病、健忘的范畴。现代病理学和药理学研究表明，糖尿病及其认知障碍的发生发展涉及多个病理环节和机制，这与中药多成分、多靶点的本质相对应。传统经典方剂具有“多成分、多途径、多靶点”综合作用特色，具有多重干预糖尿病及其认知障碍的作用，疗效显著且确切。

因此，本项目立足“羰基毒”为核心病机，构建符合中医药整体性和系统性的捕捉羰基-阻断靶点-化学解析-药效评估的模式及再评价技术体系。本项目的研究成果已经引起国内外对中医经方防治糖尿病及其引起的认知障碍的重视，以本研究成果指导以中医经方作为基础的中成药及制剂的临床使用和其社会效益正在逐步显现，具体如下：

**1、为中医经方防治糖尿病及其认知障碍提供研究思路与方法。**该项目研究内容参加多次学术会议交流：第六次全国中医药免疫专业委员会学术研讨会（优秀论文：基于 PPAR $\delta$  和 PTP-1B 的六味地黄汤相关单体活性筛选），中华中医药学会实验药理分会 2018 年学术年会（玉液汤对糖尿病认知障碍模型大鼠的神经保护作用），世界中医药学会联合会中医药免疫专业委员会换届大会及第五届学术年会（Neuroprotective effect of Yuyetang on diabetic cognitive impairment model rats），陕西省药理学会中药与天然药物药理专业委员会

2019 学术年会（大会报告：基于羰基毒化学说的中医经方防治糖尿病脑病物质基础与作用机理研究）

2、为医药行业以中医经方作为基础的中成药及制剂提供研究基础。基于本项目系列研究成果，根据本项目组对玉液汤防治糖尿病及其认知障碍机制的深入研究，为以该方作为母方的成药制剂的使用提供了扎实的实验依据，陕西步长制药有限公司人知降糖胶囊、保定天浩制药公司通脉降糖胶囊用于II型糖尿病属气阴两虚兼燥热伤津症的辅助治疗，降糖作用显著，颇受患者信赖，销售额稳中有升。

## 八、主要知识产权和标准规范等目录（限 10 条）（科学技术进步奖和技术发明奖填写）

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
1	国家发明专利	治疗糖尿病脑病的药物组合物及其制法与检测方法及用途	中国	201610050742.4	2017.3.1	2395283	陕西中医药大学	刘继平, 程玥, 张晓双, 史永恒, 崔银萍, 胡锐, 邓翀
2	国家发明专利	一种基于活性筛选的牡丹皮药材及制剂检测方法	中国	201410809235.5	2016.3.23	1992634	江苏省中医药研究院	封亮, 贾晓斌, 张明华, 顾俊飞, 汪春飞
3	论文	Ginseng improves cognitive deficit via the RAGE/NF- $\kappa$ B pathway in advanced glycation end product-induced rats	中国	10.1016/j.jgr.2014.09.002	2015; 39(2):116-24	Journal of Ginseng Research	江苏省中医药研究院	Xiaobin Tan, Junfei Gu, Bingjie Zhao, Shuyuan Wang, Jiarui Yuan, Chunfei Wang, Juan Chen, Jiping Liu, Liang Feng, Xiaobin Jia
4	论文	Hypoglycemic and Antioxidant Activities of Paeonol and Its Beneficial Effect on Diabetic Encephalopathy in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats	中国	10.1089/jmf.2012.2654	2013, 16 (7)577 - 86	J Med Food	中国药科大学	Jiping Liu, Shuyuan Wang, Liang Feng, Dongying Ma, Qiang Fu, Yu Song, Xiaobin Jia, and Shiping Ma

5	论文	Qifu-Yin attenuates AGEs-induced Alzheimer-like pathophysiological changes via RAGE/NF-κB pathway	中国	2095-6975(2014)12-09 20-09	2014, 12(12):920-8	Chinese Journal of Natural Medicines	中国药科大学	Shuyuan Wang*, Jiping Liu*, Weiwei Ji, Wenjiao Chen, Qiang Fu, Liang Feng, Shiping Ma
6	论文	Danggui-Shaoyao-San ameliorates cognition deficits and attenuates oxidative stress-related neuronal apoptosis in D-galactose-induced senescent mice.	中国	10.1016/j.jep.2012.02.050	2012, 141(1):386-95.	Journal of Ethnopharmacology	中国药科大学	Zhou Lan, Jiping Liu, Lvyi Chen, Qiang Fu, Jianguang Luo, Rong Qu, Lingyi Kong, Shiping Ma.
7	论文	Distinctive roles of Sirtuins on Diabetes, protective or detrimental?	中国	10.3389/fendo.2018.00724	2018, 9: 724-736.	Frontiers in Endocrinology	中国药科大学	Song J, Yang B, Jia XB, Li MY, Tan W, Shi XH, Feng L.
8	论文	生慧汤对糖尿病脑病模型大鼠认知障碍及神经病理改变的影响	中国	10.3969/j.issn.1001-1528.2015.12.002	2015; 37(12): 2579-84	中成药	陕西中医药大学	程明, 陈淑娴, 张雪, 胡宗苗, 张晓双, 刘继平
9	论文	六味地黄汤有效部位对糖尿病脑病大鼠海马组织病理改变的影响	中国	10.13412/j.cnki.zyy1.2012.05.072	2012, 28(5): 1-3	中医药理与临床	中国药科大学	刘继平, 马冬影, 王书源, 傅强, 马世平
10	论文	抗衰Ⅰ号方对D-半乳糖衰老小鼠免疫作用的实验研究	中国	1004-6852(2011)07-0015-02	2011, 24(7):15-16	西部中医药	陕西中医药大学	卫昊, 郭惠玲, 陈静茹

## 九、主要完成人情况:

排名	姓名	职称	工作单位	完成单位	对本项目(学术性/技术创造性)贡献	曾获科技奖励情况
----	----	----	------	------	-------------------	----------

1	刘继平	教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	负责制定中医经方防治糖尿病及其认知障碍的研究的总体方案、技术路线和实施计划，构建符合中医药整体性和系统性的捕捉羰基-阻断靶点-化学解析-药效评估的模式，主要研究六味地黄汤、当归芍药散等经方防治糖尿病及其认知障碍的潜在药效物质基础和作用机理等工作内容。	<p>1. 2019年陕西省高等学校科学技术奖一等奖1项(第1完成人)      2. 2015年陕西省科学技术进步奖二等奖1项(第6完成人)      3. 2015年第七届咸阳市优秀学术论文一等奖(第1完成人)      4. 2022年陕西省高等学校科学技术奖三等奖1项(第2完成人)</p>
2	封亮	副教授	中国药科大学	中国药科大学	协助制定中医经方防治糖尿病及其认知障碍的总体方案、技术路线和实施计划，并负责从捕捉游离羰基和阻断病理信号传递受体的角度，创新性地以细胞膜固相色谱技术体系，筛选出不同的活性组分。	<p>1. 2019年陕西省高等学校科学技术奖一等奖(第1完成人)      2. 2017年江苏药理科学技术进步奖三等奖(第1完成人)      3. 2017年江苏中医药科学技术奖一等奖(第6完成人)      4. 2016年中国中医药研究促进会科学技术进步奖一等奖(第6完成人)      5. 2015年第七届咸阳市优秀学术论文(第2完成人)</p>
3	贾晓斌	教授	中国药科大学	中国药科大学	为细胞膜固相色谱提供技术平台，建立PPAR $\delta$ 激动剂筛选模型和蛋白酪氨酸磷酸酶1B抑制剂，为研究中医经方防治糖尿病及其认知障碍的作用机制研究奠定基础。	<p>1. 2019年陕西省高等学校科学技术奖一等奖，第3完成人      2. 2016年度中国中医药研究促进会科学技术一等奖，第2完成人      3. 2014年度教育部科学技术一等奖，第4完成人      4. 2013年度中华中医药学会科学技术一等奖，第1完成人      5. 2009年度中华中医药学会科学技术一等奖，第1完成人</p>
4	卫昊	教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	建立糖尿病认知障碍动物模型并对经方进行初步研究，并负责抗衰I号方对认知障碍动物的药效及作用机理研究。	<p>2019年陕西省高等学校科学技术奖一等奖1项(第4完成人)      2018年陕西省高等学校科学技术奖二等奖1项(第3完成人)</p>
5	史永恒	副教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	参与七福饮、玉液汤防治糖尿病认知障碍作用机制及物质基础的研究；负责玉液汤中葛根的活性成分葛根素降糖作用机制及结构修饰研究；	<p>2019年陕西省高等学校科学技术奖一等奖1项(第7完成人)      2022年陕西省高等学校科学技术奖三等奖1项(第1完成人)</p>

6	赵超	高级工程师	陕西步长制药有限公司	陕西步长制药有限公司	负责经典名方为母方的成药制剂临床应用推广及对证用药，并参与制定中成药防治糖尿病及其认知障碍相关研究的总体方案、技术路线和实施计划。	2007 年咸阳市科学技术奖二等奖（第 5 完成人）
7	程玥	高级实验师	陕西中医药大学	陕西中医药大学	负责七福饮、玉液汤、生慧汤等复方防治糖尿病认知障碍的有效部位及作用机制研究。	2019 年陕西省高等学校科学技术奖一等奖 1 项(第 5 完成人)
8	杨冰	讲师	中国药科大学	中国药科大学	负责细胞膜固相色谱技术体系构建与应用，筛选出不同的活性组分。	

#### 十、主要完成单位(学术性/创新推广)贡献

排名	完成单位	单位性质	法定代表人	联系人/电话	通讯地址	邮政编码	对本项目主要贡献
1	陕西中医药大学	事业单位	孙振霖	王晶 02938185062	陕西省西咸新区西咸大道	712046	1、主要贡献：负责制定中医经方防治糖尿病及其认知障碍的研究的总体方案、技术路线和实施计划，构建符合中医药整体性和系统性的捕捉羰基-阻断靶点-化学解析-药效评估的模式。 2、主要负责六味地黄汤、当归芍药散、七福饮、玉液汤、生慧汤防治糖尿病认知障碍的作用机理研究； 发表研究论文 30 余篇，其中 SCI 收录 8 篇，本项目符合我国中医药发展方向，丰富了中医经方防治糖尿病及其认知障碍领域的理论研究和技术研究，整体研究达到国内先进水平。
2	中国药科大学	事业单位	来茂德	郑懿 025-83271579	南京市江宁区龙眠大道 639 号	211198	与陕西中医药大学进行技术合作。负责捕捉游离羰基和阻断病理信号传递受体的角度，创新性地以细胞膜固相色谱技术体系，筛选经方防治糖尿病及其认知障碍的潜在物质基础。发表研究论文 120 余篇 (SCI 收录 40 篇) 。

3	陕西步长制药有限公司	企业	赵超	陈衍斌 18092499760	陕西省咸阳市秦都区步长路16号	712000	与陕西中医药大学进行技术合作，主要负责经典名方为母方的成药制剂临床应用推广及对证用药，并参与制定中成药防治糖尿病及其认知障碍相关研究的总体方案、技术路线和实施计划。
---	------------	----	----	--------------------	-----------------	--------	------------------------------------------------------------------------------------

## 十一、完成人合作关系说明

序号	合作方式	合作者/项目排名	合作起始和完成时间	合作成果
1	合作发表论文，报奖	刘继平/1, 封亮/2, 贾晓斌/3	2011-2020	合作发表论文 13 篇，共同获奖 2 项
2	合作报奖, 发明专利	刘继平/1, 卫昊/4	2014-2020	合作发表论文 9 篇，发明专利 1 项，共同获奖 1 项
3	合作发表论文，报奖，发明专利	刘继平/1, 史永恒/5	2014-2020	合作发表论文 7 篇，发明专利 2 项，共同获奖 2 项
4	合作发表论文，报奖，发明专利	刘继平/1, 程玥/7	2014-2020	合作发表论文 14 篇，发明专利 1 项，共同获奖 1 项
5	合作发表论文	封亮/2, 贾晓斌/3, 杨冰/8	2018-2020	合作发表论文 4 篇
6	合作提高产品效益	刘继平/1, 卫昊/4, 赵超/6	2013-2020	合作对经典方剂为母方的成药制剂临床应用推广及对证用药，提高经济效益。