

公示材料

一、项目名称：基于“急症利水，炎水并治”理论指导下清瘟败毒饮加减配伍治疗脓毒症急性肺损伤的机制及临床应用研究

二、项目主要完成人：王国全；李莎；赵鹏；王斌；余林中；董博；张祺嘉钰；

三、提名者：陕西中医药管理局

四、提名意见：

该成果在陕西自然科学基金、陕西省中管局计划项目和陕西省教育厅项目支持下，按照“肺主肃降”、“通调水道”、“温邪主脉入腑，甬里走表，清热解毒化之”等中医脏象理论，结合现代医学关于肺水转运生理病理过程，创造性地提出了“急症利水，炎水并治”的中医治疗急性肺损伤的理论，同时将此理论应用于省内十余家医疗机构临床治疗中，取得了满意的疗效和巨大的经济效益；在上述研究基础之上，从分子水平上揭示了中医经典古方清瘟败毒饮和凉膈散治疗内毒素致急性肺损伤的机理，并弄清了清瘟败毒饮和凉膈散治疗内毒素致急性肺损伤的药效物质基础。该项目成果理论创新强，应用较为广泛，发表了一系列高水平论著，引用率高，受到国内外学术界的关注和认可，对相关研究有引领和拓展作用，具有重要的理论和应用价值。

成果材料齐全、规范，无知识产权纠纷，人员排序无争议，符合陕西省科学技术进步奖提名条件。特提名为陕西省科学技术进步奖三等及以上。

五、项目简介：

急性肺损伤（**acute lung injury, ALI**）是由严重感染、创伤、休克等多种因素引起肺组织结构发生特征性的病理改变而出现的一种临床综合症，是急救医学中发病率和死亡率都很高的一种临床重症，给患者和社会均造成了严重的经济负担。

为此，该成果在陕西省科技厅、中管局及教育厅等多个重点项目支持下，针对急性感染性脓毒血症期急性肺损伤死亡率高的现状，展开了一系列临床和基础研究，取得了如下重要科学发现：

（1）根据“肺主肃降”、“通调水道”、“温邪主脉入腑，甬里走表，清热解毒化之”等中医脏象理论，结合现代医学关于肺水转运生理病理过程，创造性地提出了“急症利水，炎水并治”的中医“温病”治疗理论，并将其应用于临床；

（2）发现清瘟败毒饮和凉膈散是通过影响 **p38MAPK**、**JAK-STATs** 等炎症信号通路信号转导来改善急性肺损伤大鼠肺组织炎性反应；

(3) 发现清瘟败毒饮和凉膈散可明显提高大鼠水通道蛋白、钠通道蛋白和 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶的表达水平，改善肺组织间隙水液代谢和转运的能力，降低急性肺水肿发生程度和病理损害；

(4) 建立新型模式生物斑马鱼复方有效成分药物筛选平台，并筛选出了清瘟败毒饮和凉膈散方中活性成分。

该成果对于丰富和发展中医急症治疗内涵，阐述清瘟败毒饮和凉膈散治疗危重症候的现代药理机制，探索治疗高发病率、高病死率重大疾病的中西医结合方案，具有重要的理论意义及应用价值。

项目研究在陕西省科技厅、教育厅及中管局计划项目依托下，在国内外高水平期刊发表学术论文 14 篇[SCI 1 篇（他引 29 次）， CSCD5 篇，核心 6 篇]；本项目培养博士研究生 1 名，硕士研究生 4 名，并为临床中医药防治脓毒症急性肺损伤建立了一支优秀的临床和科研团队。

六、客观评价：

该成果完成后，在国内外高水平期刊上发表各类学术论文 14 篇，其中《Endotoxin molecule lipopolysaccharide-induced zebrafish inflammation model: a novel screening method for anti-inflammatory drugs》一文被 SCI 收录，被引 65 次，他引 57 次，取得了较大的学术影响（详见他引报告）；并将成果推广应用于我省十余家各级医院用于治疗 ALI 患者中，取得了良好的疗效，减轻了患者病痛，大大降低了医疗费用，具有十分明显的社会效益和经济效益。

七、应用情况：

几年来，本成果被先后应用于陕西中医药大学附属医院、陕西中医药大学第二附属医院、西安市中医院、西安市红会医院、宝鸡市眉县中医院、渭南市澄城县中医院、榆林市府谷县中医院和咸阳市风轮医院等十余家省市县医院临床患者，疗效显著，患者的临床症状、生理指标、细胞学和血清免疫学指标明显改善，中医症状积分和 APACHE II 评分(急性生理与慢性健康评分)显著下降，取得了较为满意的效果，提高了患者生存质量，与单纯的西医治疗比较，存在着明显优势，为各医院呼吸危重症中医特色治疗的发展提供了重要理论和临床实践支持，显著减少了患者医疗费用，产生了巨大的社会效益和经济效益，推广应用前景广阔。

八、主要知识产权和标准规范等目录

| 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 | 论文 | molecule lipopolysaccharide-induced zebrafish inflammation model: a novel screening method for anti-inflammatory drugs | 瑞士 | 2014 Feb 21;19(2):239 0-409 | 2014.02 | Molecules | 陕西中医药大学 | 杨丽玲, 王国全,杨丽梅, 黄志斌, 张文清*,余林中* |
| 2 | 论文 | 清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠 p38MAPK 和 JAK2/STAT3 信号通路的干预作用 | 中国 | 2018,33(11): 2076-2082 | 2018.11 | 中医学报 | 陕西中医药大学 | 王国全, 李莎, 晁旭, 林洁, 赵鹏, 余林中,张恩户,戴佳艺 |
| 3 | 论文 | 基于 JAK2/STAT3 和 IKK α /NF- κ B 信号通路探讨清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用及机制研究 | 中国 | 2018,34(03): 2-5 | 2018.03 | 中药药理与临床 | 陕西中医药大学 | 王国全,李莎,余林中*,张恩户,赵攀, 魏盼盼,杨玉洁 |
| 4 | 论文 | 清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠 JAK2/STAT3 信号通路及其负反馈机制的影响 | 中国 | 2018,34(04): 7-11 | 2018.04 | 中药药理与临床 | 陕西中医药大学 | 王国全,李莎,林洁,余林中*,张恩户, 张玉东,耿智彬,郝朴华 |

| | | | | | | | | |
|---|----|--|----|-------------------------|---------|---------|---------|------------------------------|
| 5 | 论文 | 两种内毒素经支气管给药致急性肺损伤模型再评价研究 | 中国 | 2012,28(05): 226-229 | 2012.05 | 中药药理与临床 | 陕西中医药大学 | 张祺嘉钰,王国全*,余林中,张恩户,杨丽玲,胡建兰 |
| 6 | 论文 | 清瘟败毒饮灌肠治疗小儿支气管肺炎的护理 | 中国 | 2014,21(15): 67-68 | 2014.08 | 护理学报 | 陕西中医药大学 | 姚洁,王国全,董博,王冰 |
| 7 | 论文 | 清瘟败毒饮治疗感染性疾病的实验及其临床研究 | 中国 | 2015,27(05): 99-100 | 2015.05 | 海峡药学 | 陕西中医药大学 | 张祺嘉钰,孙毅,张恩户,余林中,王国全* |
| 8 | 论文 | 基于网络药理学和分子对接法探寻黄连解毒汤治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)活性化合物的研究 | 中国 | 2020,36(02): 73-79 | 2020.02 | 中药药理与临床 | 陕西中医药大学 | 王琰,吴杰,向净匀,李慧敏,周爽,王国全,史永恒,王斌* |

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 | 王国全 | 副教授 | 陕西中医药大学 | 陕西中医药大学 | 主要贡献为整体研究方案设计，提出了“急症利水，炎水并治”的新治疗思路；从分子水平上完成了对中医经典古方清瘟败毒饮治疗内毒素致急性肺损伤的机制的研究，为清瘟败毒饮防治急性肺损伤提供了理论以及实验依据，并制定了临床治疗方案；建立了模式生物斑马鱼复方有效成分药物筛选平台，筛选得到了清瘟败毒饮的药效成分，相关证明材料见附件 1,3,4。 | 近年作为项目负责人，主持承担各级科研课题 15 项，其国家级 2 项，省级 3 项，厅局级 6 项，指导国家级大创项目 5 项，成果 1 项，科研经费共计 100 余万元；科研成果发表科研论文 30 余篇，SCI6 篇（1 篇他引 33 次），STPI3 篇，CSCD6 篇；参编中医药相关专著 7 部，主编 2 部，副主编 3 部；获得各类科技奖励 5 项，省级 1 项，厅局级 4 项。2011 年获得“陕西省咸阳市优秀科技工作者”称号，2012 年获得“陕西省咸阳市学 |

| | | | | | | |
|---|----|----|---------------|---------------|--|--|
| | | | | | | 术技术带头人和咸阳市三五人才”称号。2016 年获得“陕西省科技新星”称号。2018 年获得“陕西省高校优秀共产党员”称号，2019 年获得“咸阳市第九届十佳科普明星”称号。 |
| 2 | 李莎 | | 陕西中医药大学第二附属医院 | 陕西中医药大学第二附属医院 | 主要贡献为参与完成了从分子水平上对中医经典古方清瘟败毒饮治疗内毒素致急性肺损伤的机理及临床应用研究。相关证明材料见附件 1，3，4。 | |
| 3 | 赵鹏 | 教授 | 陕西中医药大学 | 陕西中医药大学 | 主要贡献为参与建立了清瘟败毒饮有效成分药物筛选平台，筛选得到了清瘟败毒饮的药效成分，药物造模和分析相关指标。相关证明材料见附件 1。 | 出版专著 1 部，发表论文 60 余篇，主持、参与国家自然科学基金 1 项，省级课题 8 项，市级课题 4 项,获得陕西省科学技术进步奖二等奖 1 项，陕西省高等学校科学技术奖二等奖 2 项。 |
| 4 | 王斌 | 教授 | 陕西中医药大学 | 陕西中医药大学 | 主要贡献为参与完成了清瘟败毒饮防治急性肺损伤的实验研究；参与建立了模式生物急性肺损伤大鼠复方有效成分药 | 近年来，注重产学研合作，加强药物研究创制与转化。研究与开发了清脑宣窍滴丸、扶 |

| | | | | | | |
|---|-----|----|--------|--------|---|---|
| | | | | | 物筛选平台，筛选得到了清瘟败毒饮的药效成分，并进行分子对接，验证对接情况。相关证明材料见附件 1。 | 正消症胶囊、荣心丸、金嗓利咽胶囊等药物，为“秦药”的制剂生产工艺关键技术提升及二次开发研究提供行业产业基础。近年来主持国家自然科学基金 2 项，参加相关国家级课题 8 项，3 项国家重大新药专项，发表学术论文 100 余篇，其中 SCI 论文 20 余篇，CSCD 论文 30 余篇。2009 年获北京中医药大学优秀博士学位论文，2010 年获北京市优秀博士学位论文，多获批“一种治疗脑中风中药有效部位及其分离制备方法”（ZL200510075264.4）专利，并获清脑宣窍滴丸临床试验批件（2008L11182）。先后培养研究生 10 余名,其中 3 名博士研究生。个人先后获得陕西省中小企业首席工程师、中医药优秀中青年科技骨干人才、咸阳市优秀科技工作者、咸阳市学术技术带头人等奖励。 |
| 5 | 余林中 | 教授 | 南方医科大学 | 南方医科大学 | 主要贡献为参与本项目整体研究方案设计，从分子水平上完成了对中医经典古方清瘟败毒饮治疗内毒素致急性肺损伤的机理的研究，为清瘟败毒饮防治急性肺损伤提供了实验依 | 出版著作、教材 15 部，发表科研论文百余篇，获中华中医药学会科学技术二等奖 2 项，中国中西医结合学会科学技术二等奖 1 |

| | | | | | | |
|---|----|-----|-------------|-------------|---|---|
| | | | | | 据；建立了模式生物斑马鱼复方有效成分药物筛选平台，筛选得到了清瘟败毒饮的药效成分，相关证明材料见附件 1。 | 项。培养硕士、博士、博士后 40 余名。 |
| 6 | 董博 | 正高级 | 陕西中医药大学附属医院 | 陕西中医药大学附属医院 | 主要贡献为完成了清瘟败毒饮防治急性肺损伤的实验和临床应用研究，对清瘟败毒饮分类诊治方案提供了大量的临床试验数据，相关证明材料见附件 1,3 | 陕西中医药大学附属医院骨病科副主任，主任医师，教授，硕士生研究生导师，咸阳市新世纪领军人才，咸阳市三五人才，咸阳市先进科技工作者，全国中医临床特色技术传承骨干人才，咸阳市青年科技领军人才，咸阳市青年科技奖，咸阳市“十杰”青年，咸阳市青联副主席，咸阳市爱岗敬业模范，陕西省中医药学会针刀分会主任委员目前主持国家中管局专项科研课题一项，陕西省科技厅课题一项，陕西省教育厅课题三项，陕西省中管局课题一项，咸阳市科技局骨质疏松与骨退行性疾病、股骨头坏死课题六项，并参与国家自然科学基金课题 2 项，发表学术论文 30 余篇，SCI 五篇，并获得国家发明专利三项，实用新型专利 6 项。获陕西省科技进步二等奖一项，主持国家民族医药学会科技进步三等奖一项，中国中医药促进会科技进步三等奖一项，主持陕西省科技进步 |

| | | | | | | |
|---|----------|-----|---------|---------|---|---------------------------|
| | | | | | | 三等奖一项，咸阳市科技进步二等奖二项、三等奖三项。 |
| 7 | 张祺嘉 钰 | 副高级 | 陕西中医药大学 | 陕西中医药大学 | 主要贡献为参与完成了清瘟败毒饮防治急性肺损伤的实验研究；参与建立了模式生物斑马鱼复方有效成分药物筛选平台，筛选得到了清瘟败毒饮的药效成分，并进行指标检测，相关证明材料见附件 1，4。 | |

十、主要完成单位贡献

| 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 | 学校 | 孙振霖 | 王晶 13809142000 | 陕西咸阳市秦都区世纪大道陕西中医药大学南校区 | 712000 | <p>1.学校项目组科研团队长期专注于呼吸系统疾病的文献、实验及临床研究，理论基础雄厚，一直倡导将前沿性基础研究成果与临床危重疾病预防及治疗相结合，并针对脓毒症 ALI 在国内创新性提出“急症利水，炎水并治”的治疗理论，并通过大量实验验证了本理论的科学性和先进性，突破性发现清瘟败毒饮组方治疗 ALI 作用机制和作用靶点。目前承担多项相关国家级、省部级及厅局级科研项目，科研实力突出，为本项目的顺利实施提供了强有力的人力保障和实验支撑。2.依托省市县区各级中医院搭建科研重症临床体系科研平台，及时将清瘟败毒饮防治 ALI 研究成果应用于临床防治 ALI 当中，并制定辨证方案，取得较好疗效，减轻了患者病情，减少了并发症，为中西医结合治疗脓毒症急性肺损伤提供了新途径和新方法，产生了巨大的社会效益和意义。3.学校基础科研实验中心及中药资源产业化协同创新中心作为门类齐全的实验技术平台，拥有大批先进仪器，为此项目的基础研究的顺利实施提供了保障。4.本项目发表相关学术论文 23 篇，课题组成员参与和主持各级相关课题 13 项，多次代表学校在全国各大学术会议进行讲座和交流，为本成果的推广作出了积极贡献。</p> |
|---|---------|----|-----|-------------------|------------------------|--------|---|

| | | | | | | | |
|---|--------|----|-----|-----------------|-----------------------------|--------|--|
| 2 | 南方医科大学 | 学校 | 黎孟枫 | 赵镇 020—61648165 | 广东省广州市白云区沙太南路 1023 号-1063 号 | 510515 | 学校项目组科研团队长期专注于呼吸系统疾病的文献、实验及临床研究，为本成果研究方案的确定提供了指导，并参与发现了清瘟败毒饮组方治疗 ALI 作用机制和作用靶点。目前承担多项相关国家级、省部级及厅局级科研项目，科研实力突出，为本项目的顺利实施提供了便利条件。2.学校基础科研实验中心作为门类齐全的实验技术平台，拥有大批先进仪器，为此项目的基础研究的顺利实施提供了有利帮助。3.本项目发表相关学术论文 12 篇，课题组成员参与和主持各级相关课题 10 余项，多次代表学校在全国各大学术会议进行讲座和交流，为本成果的推广作出了积极贡献。 |
|---|--------|----|-----|-----------------|-----------------------------|--------|--|

| | | | | | | | |
|---|---------------|----|----|-------------------|----------------------------------|--------|---|
| 3 | 陕西中医药大学第二附属医院 | 医院 | 缪峰 | 陈琛 18681994056 | 陕西省咸阳市秦都区渭阳西路5号 陕西中医药大学第二附属医院 | 712000 | <p>1.陕西中医药大学第二附属医院为我省著名中西医结合医院，医院呼吸重症科长期致力于临床呼吸相关疾病研究，临床和基础研究较为突出，呼吸与危重症医学科是陕西省中医药管理局重点专科、陕西中医药大学呼吸内科硕士研究生授予点，技术力量雄厚。</p> <p>2.近几年，医院采用“急症利水，炎水并治”的治疗理论”，以清瘟败毒饮为主方，按照前期辨证加减化裁方案指导临床治疗脓毒症 ALI 患者，研究该理论和该方实际临床治疗的可行性及应用价值，取得了显著的临床疗效。为临床优化治疗 ALI 策略，提高患者治愈率，为临床研发治疗 ALI 特效新药奠定了重要的理论和临床意义。</p> <p>3.新冠疫情期间，先后组织优秀医护人员组成国家中医医疗队驰援湖北武汉。在接管武汉江夏方舱医院病区期间主动将本方应用于新冠肺炎（COVID-19）脓毒症期（ALI）治疗，参与中医药治疗方案制定，取得了“零转重、零感染、零死亡、零返回”的可喜成绩，成为疫情防控“中国方案”的闪耀亮点，为清瘟败毒饮化裁处方也纳入国家卫生健康委和中医药局联合发布《新型冠状病毒肺炎最新临床疗方案》（第八版）奠定了理论和临床基础。</p> <p>4.完成了本项目临床应用研究及药效评估。</p> <p>5.发表相关学术论文 10 余篇，在国内进行学术会议交流 10 余次，推广本成果。</p> |
|---|---------------|----|----|-------------------|----------------------------------|--------|---|

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 | 论文合著 | 李莎/2 | 2011. 10. 09-2018. 09. 01 | 论文合著 3 篇 |
| 2 | 论文合著 | 赵鹏/3 | 2011. 03. 14-2018. 09. 01 | 共同获奖 1 项，论文合著 1 篇 |
| 3 | 论文合著 | 王斌/4 | 2013. 09. 11-2018. 09. 01 | 论文合著 1 篇 |
| 4 | 论文合著 | 余林中/5 | 2010. 11. 29-2018. 07. 31 | 论文合著 6 篇 |
| 5 | 论文合著 | 董博/6 | 2017. 01. 01-2021. 11. 01 | 论文合著 1 篇 |
| 6 | 论文合著 | 张祺嘉钰/7 | 2010. 08. 15-2018. 09. 01 | 论文合著 2 篇 |