

公示材料

一、项目名称：基于骨代谢平衡候选药抗疏健骨颗粒研制及临床应用研究

二、项目主要完成人：史传道、刘启玲、孙娜、樊晓晨、张荣强、王晓玲、陈志辉

三、提名者：陕西省中医药管理局

四、提名意见：

揭示骨质疏松症的分子发病机制及研发长效、副作用小的临床药物是解决其防治的根本和关键，对于改善老年群体健康，推动我国“健康老龄化”国家战略的顺利实施具有重大意义。该项目以名老中医学术思想和临床经验为基础，提出肾虚是骨质疏松的主要病机，脾虚是骨质疏松的重要病机，血瘀是骨质疏松的加重或促进因素。脾肾亏虚、气血瘀阻是该病的基本证型，治法当以“补肾、健脾、活血”为治疗大法。依据基本证型，结合名老中医用药经验，发明以陕西道地药材为组成抗疏健骨颗粒，不但促进了地方中草药的科学研究，同时也为地方经济做贡献。按照《中药注册分类及申报资料要求》，从药物制剂工艺、主要药效学、作用机制等方面，对抗疏健骨颗粒进行系统化、规范化研究，结果达到申报国家中药 6 类新药的技术要求。研究生中发现乙醇沉淀法或大孔吸附树脂法等纯化技术是制剂型研究过程中的关键技术。提出中药复方调控“骨代谢平衡理论”，利用 PPAR γ 2 信号通路阐明“肾主骨生髓”和“瘀

去新生骨合”的科学内涵。发现抗疏健骨颗粒通过溶酶体自噬调控蛋白 Lamtor1 来调节可调控 AMPK 和 mTOR, Lamtor1 在骨代谢平衡充当双向“开关”作用。提名该项目为陕西省科学技术进步奖三等奖。

五、项目简介：

骨质疏松症是一种常见的慢性疾病，被称为“沉默的杀手”，严重威胁着老年人群身体健康。根据《骨质疏松防治中国白皮书》调查显示，我国 50 岁以上人群中骨质疏松症总患病率为 19.2%，约 7000 万人患有骨质疏松症，超过 2 亿人骨量偏低。《“健康中国 2030”规划纲要》中提出“健康骨骼”专项行动，旨在完善骨质疏松症防控政策。

揭示绝经后骨质疏松症的分子发病机制及研发长效、副作用小的临床药物是解决其防治的根本和关键，对于改善老年群体健康，推动我国“健康老龄化”国家战略的顺利实施具有重大意义。

中药(草药)复方具有多成分、多靶点、多途径、安全性好、副作用少等优点。抗疏健骨颗粒是骨科专家杨毓华教授和方剂学专家储秀珍教授近 60 年在医疗临床中不断优化、筛选的经验方，具有良好的临床研究背景，方源清晰，配伍精致，疗效确切。本项目在 9 项科学基金项目（陕西省科技厅社会发展领域项目 2020SF-206、陕西省科技统筹创新工程计划项目 2012KTCL03-22、陕西省科技厅社会发展攻关项目 2010K17-01-3、陕西省教育厅自然基础研究项目 2011JK0674、陕西省中医药管理局秦创源中医药创新研发转化项目（2022-QCYZH-007）、陕西省中医管理

局研究项目 2021-zz-jc005, 2013-LC069、咸阳市科技局科研计划项目 XK0816-1-3, K0415-3-1) 的连续资助下, 获得了以下成果与创新突破:

1、项目以名老中医学术思想和临床经验为基础, 依据中医辩证理论和现代医学病因病理观点, 对绝经后骨质疏松症的症候进行大量研究, 首先提出绝经后骨质疏松的发生主要与肾虚、脾虚、血瘀三个因素密切相关。肾虚是骨质疏松的主要病机, 脾虚是骨质疏松的重要病机, 血瘀是骨质疏松的加重或促进因素。脾肾亏虚、气血瘀阻是该病的基本证型, 治法当以“补肾、健脾、活血”为治疗大法。

2、依据基本证型, 结合名老中医用药经验, 发明抗疏健骨颗粒。方药组成为: 淫羊藿(产地安康)、杜仲(产地汉中略阳县)、牛膝(产地宝鸡太白)、白术(产地铜川耀州区)、丹参(产地商洛天士力)。功能主治: 补肾健脾, 活血壮骨。主要用于脾肾两虚, 气血瘀阻导致的骨质疏松症。5味药物均为陕西道地药材, 药味不多, 但药效明显, 与同类品种比较具有竞争优势, 同时也为地方经济做贡献。

3、项目以骨代谢平衡理论为指导, 按照《中药注册分类及申报资料要求》, 从药物制剂工艺、质量控制、稳定性研究、主要药效学、作用机制和毒理学评价等方面, 对抗疏健骨颗粒进行系统化、规范化研究, 结果达到申报国家中药 6 类新药的技术要求, 为开发具有陕西地方特色的中药制剂奠定了良好基础。

4、纯化过程中很好结合原料淫羊藿、丹参、杜仲、牛膝、白术 5 味中药的主要有效成分淫羊藿昔及总黄酮，选择简便易行的纯化方法(乙醇沉淀法或大孔吸附树脂法)，在确保制剂安全、有效的前提下，尽可能保证制剂的质量可控性，因此，乙醇沉淀法或大孔吸附树脂法等纯化技术方法是研究过程中的关键技术，可为相关中药材的应用及开发提供技术支持。

5、提出了中药复方调控“骨代谢平衡理论”；以“脂肪细胞过剩”为假说，以调控“PPAR γ 2 信号通路”的活化状态为切入点，利用补肾健脾活血方-抗疏健骨颗粒作为工具药，采用 RT-PCR 法及 Western 印迹杂交法检测大鼠骨、肾、下丘脑组织 PPAR γ 2 的 mRNA 和蛋白表达，利用 PPAR γ 2 信号通路阐明“肾主骨生髓”和“瘀去新生骨合”的科学内涵。研究发现抗疏健骨颗粒通过溶酶体自噬调控蛋白 Lamtor1 来调节可调控 AMPK 和 mTOR，Lamtor1 在骨代谢平衡充当双向“开关”作用。

该项目历时 24 年，在 9 项科学基金项目的资助下，在《Frontiers in Pharmacology》和《中国骨质疏松杂志》等国际权威期刊发表学术论文 30 篇，其中 SCI2 篇，中文核心 24 篇，单篇最高影响因子 5.9 (WOS1 区)，论文总他引 543 次，单篇最高被引次 61 次。获陕西省高等学校科学技术一等奖 1 项，咸阳市科学技术二等奖 1 项，三等奖 1 项。获批国家授权发明专利 1 项，实用新型专利 1 项，出版教材 2 部。培养青年教师和技术人员 16 名，培养硕士

研究生 12 名，相关成果正在积极开展产学研合作应用推广。

六、客观评价：

（一）科技奖励

- 1.“肾主骨”理论在原发性骨质疏松症防治中的应用基础研究，2018 年获陕西省高等学校科学技术一等奖。
- 2.“肾主骨”理论在原发性骨质疏松症防治中的应用基础研究，2015 年获咸阳市科学技术二等奖。
- 3.抗疏健骨颗粒治疗骨质疏松症的基础与临床研究，2010 年获咸阳市科学技术三等奖。

（二）查新报告

1、教育部科技查新工作站（Z08），报告编号：202236000Z169，此项目主要查新点是：一是提出肾虚、脾虚是骨质疏松的主要病机，血瘀是骨质疏松的加重或促进因素，采用“补肾、健脾、活血”的治疗大法。二是根据提出的病机和治疗方法，研发了治疗骨质疏松症的中药复方抗疏健骨颗粒，其组成为：炙淫羊藿、丹参、盐杜仲、牛膝、炒白术。综上所述，在国内外公开发表的相关文献中，尚未见与查新项目抗疏健骨颗粒组方成分和个别中药的制备方法完全相同的文献报道。

2、陕西国际联机信息检索中心，报告编号：Cx2012-024，经与相关文献对比分析结论如下：在所检国内数据

库中,除该课题组成员发表的文献外,有关于采用“补肾、健脾、活血”治法治疗骨质疏松的文献报道,但除文献18、21外,其余文献的发表时间均晚于该课题组成员发表相关文献的时间(2000年,文献2)。另外,在相关文献中,未见与该课题组方相同的中药配方的报道。

(三) 结题验收

1、2010年3月24日,由咸阳市科技局组织、咸阳市卫生局主持,对陕西中医学院完成的“抗疏健骨颗粒治疗原发性骨质疏松症的基础与临床研究”项目进行了科技成果评审,评审委员会听取了课题组做的技术研究报告,审查了有关技术资料;经过质询答疑,讨论后形成评审意见如下:该研究提供的技术资料齐全,符合鉴定要求。该研究在国内首次提出“补肾健脾活血法”治疗原发性骨质疏松症,并进一步创新性提出中药复方调控“骨代谢平衡”理论。为中医药防治骨质疏松症提供了新的研究思路和方法。该研究在多年临床经验的基础上,参考中药调控骨代谢平衡的药理学机制,研制出“抗疏健骨颗粒”,以淫羊藿、杜仲、牛膝、白术、丹参五种纯中药组成,制剂工艺成熟,以淫羊藿总黄酮、牛膝总皂甙、丹参酮 IIa 等3种有效成分为质控标准,质量可靠,疗效确切。本课题研究达到国内领先水平,建议:深入开展本项目的新药开发研究。

2、2011年1日,科技厅主持对“基于骨代谢平衡的抗疏健骨颗粒研发”(2010K17-01)项目进行了验收。验收委员会在审阅了验收材料后,经过讨论,认为:验收材料基本齐全,符合验收要求。该项目依据肾虚是骨质疏松的主要病

机,脾虚是骨质疏松的重要病机,血瘀是骨质疏松的加重或促进因素等认识,在前期研究的基础上,以骨代谢平衡理论为指导,进一步研究了抗疏健骨颗粒的药理学机制,开展了抗疏健骨颗粒对骨密度、骨生物力学、骨组织形态学、和抗疏健骨颗粒对骨质疏松模型大鼠血清中 TNF-a、NO、TGF β 1、BMP-2、OPG、RANKL 的影响以及抗疏健骨颗粒药效物质基础和制备工艺的研究。项目经费到位,使用合理。验收委员会认为,该项目完成合同任务要求,一致同意通过验收。

3、2015 年 5 月 22 日,陕西省教育厅对项目“抗疏健骨颗粒对去势大鼠骨、肾、下丘脑组织 PPAyR 的 mRNA 和蛋白表达的影响”验收。本课题在以往研究的基础上,以“脂肪细胞过剩”为假说,以调控“PPAR γ 2 信号通路”的活化状态为切入点,利用补肾健脾活血方-抗疏健骨颗粒作为工具药,采用 RT-PCR Western 检测大鼠肾丘脑组织 PPAR γ 2 的 mRNA 蛋白表达,对补肾健脾活血方防治绝经后骨质疏松症的机理进行深入研究,初步阐明了“肾主骨生髓”和“瘀去新生骨合”的科学内涵。选题新颖,研究方案合理,技术路线清晰,课题完成质量较好,有一定的学术水平。

4、2018 年 5 月 7 日,由陕西省科技厅主持对陕西中医药大学承担的陕西省科技统筹创新工程计划项目“抗疏健骨颗粒研制”(2012KTCL03-22)项目进行验收。验收委员会在听取汇报、质询答辩、审阅验收材料,经讨论后认为:抗疏健骨颗粒是临床应用多年的经验方,以“补肾、健脾、活血”立法,选用陕西道地药材淫羊藿、丹参、杜仲、牛膝、白术等 5 味中药组成。本项目在前期临床研究和药效学研究的基础上,按照国家《中药、天然药物研究指南》的要求,从药物的提取工艺、质量标准、主要药效学和毒理学等方面,对抗疏健骨颗粒的药学、药效学和毒理学进

行了研究；同时在上述研究基础上，对信号-受体-效应网络平衡调节的部分作用机理进行探讨。该研究对开发抗骨质疏松新药具有重要意义。

（四）知识产权

实用新型专利，证书号：9335934，专利号：ZL201821026136.X。

六、应用情况：

抗疏健骨颗粒是名老中医临床经验方，通过临床观察、药效学试验、急性毒性实验与长期毒性实验研究，明确了抗疏健骨颗粒的作用机制、安全性和有效性。研究成果于 2015 年 5 月至 2022 年 12 月分别在陕西中医药大学附属医院、陕西省中医药大学第二附属医院、西安市红会医院、陕西省中医院、宝鸡中医院、商洛市中医院的多家医院推广应用，取得了明显的效果。通过与同类药物金天格胶囊、仙灵骨葆胶囊、骨松宝胶囊的对照研究，临床验证结果表明：抗疏健骨颗粒可明显改善患者的临床症状；提高股骨颈、Ward's 三角区及 L1~4 骨密度 T 值；改善视觉模拟评分(VAS)及 Oswestry 功能障碍指数(ODI)；改善骨代谢生化指标；改善生理指标、细胞学和血清免疫学指标；同时明显减轻患者经济负担。取得较好的社会效益和经济效益。

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、技术发明奖、创新驱动秦创原奖填写）

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	论文	抗疏健骨颗粒对去卵巢骨质疏松大鼠血清骨代谢及骨组织自噬水平的影响	中国	10.3969/j.issn.1006-7108.2021.04.004	2021.4	中国骨质疏松杂志	陕西中医药大学	王玥, 刘启玲, 徐守竹, 田敏敏, 张蓓, 张荣强, 孙娜, 史传道*
2	论文	绝经后骨质疏松症患者基因表达谱的改变	中国	10.3969/j.issn.1674-2591.2018.04.007	2018.7	中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志	陕西中医药大学	孙娜, 史传道*, 张荣强, 张帆, 李星慧, 张章
3	论文	“抗疏健骨颗粒”对去势骨质疏松模型大鼠肾组织 PPAR γ 2 mRNA 及蛋白表达水平的影响	中国	ISSN: 1672-397X CN: 32-1630/R	2016.7	江苏中医药	陕西中医药大学	史传道, 于曦, 杨艳辉, 张荣强, 齐宝宁, 王晓玲, 聂爱迪, 李娟
4	论文	抗疏健骨颗粒治疗原发性骨质疏松症 40 例	中国	10.16367/j.issn.1003-5028.2016.01.0074	2016.1	河南中医	陕西中医药大学	史传道, 姚艺豪, 陈志辉, 樊晓晨
5	论文	抗疏健骨颗粒对去势骨质疏松模型大鼠骨组织 PPAR γ 2 表达的影响	中国	ISSN: 1000-3649 CN: 51-1186/R	2015.2	四川中医	陕西中医药大学	史传道, 杨艳辉, 于曦, 张荣强, 王晓玲, 聂爱迪
6	论文	抗疏健骨颗粒的长期毒性实验研究	中国	ISSN: 2096-9600 CN: 62-1204/R	2015.3	西部中医药	陕西中医药大学	史传道, 刘海英, 张荣强, 陈志辉, 樊晓晨

7	论文	抗疏健骨颗粒对去势骨质疏松大鼠骨碱性磷酸酶、尿羟脯氨酸的影响	中国	ISSN: 1000-7369 CN : 61-1105/R	2009.6	陕西中医	陕西中医药大学	史传道, 段永峰, 贾文鹏, 杨晓航
8	论文	不同剂量抗疏健骨颗粒对去势骨质疏松大鼠 BMD 及血清中 ALT 和 TRACP 5b 的影响	中国	10.16025/j. 1674-1307. 2016.09.01 1	2016.9	北京中医药	陕西中医药大学	史传道, 张志勇, 李鹏, 张荣强, 李娟
9	论文	抗疏健骨颗粒成型工艺研究	中国	10.13424/j. cnki.mtcn. 2016.05.03 0	2016.5	现代中医药	陕西中医药大学	李佳, 周婷, 郭东艳, 王露, 史传道
10	论文	Anti-osteoporotic roles of protein kinase C in Kang-shu Jian-gu granules	中国	WOS:0004 732895000 66	2019.6	Int J Clin Exp Med	陕西中医药大学	Chuandao Shi,Rongqiang Zhang,Bei Zhang,Juan Meng,Na Sun,Juan Li,Jin Zhang

九、主要完成人情况：

姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目（学术性/技术创造性）贡献
史传道	第一	公共卫生学院院长	教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	成果的规划者和完成人，是大部分成果的第一作者或通讯作者。在此基础上完成相关课题申报及研究生培养。
刘启玲	第二	公共卫生学院副院长	教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	与第一完成人共同承担课题申报及课题实施，为主要知识产权 1,9 的完成人。
孙娜	第三	公共卫生学院副院长	副教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	与第一完成人共同承担课题申报及课题实施，为主要知识产权 1,2,10 的完成人。
樊晓晨	第四	无	主治医师	西安市红会医院	西安市红会医院	主要完成动物实验部分数据采集、整理、分析及成果发表，为主要知识产权 4,6 的完成人。
张荣强	第五	无	教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	主要完成课题申报及具体实施，为主要知识产权 1,2,3,5, 6,10 的完成人。
王晓玲	第六	无	主任医师	陕西中医药大学附属医院	陕西中医药大学附属医院	主要完成动物实验及临床试验部分及成果发表，为主要知识产权 3,5 的完成人。
陈志辉	第七	无	副主任医师	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	主要完成动物实验及临床试验部分及成果发表，为主要知识产权 4,6 的完成人。

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	公办大学	孙振霖	王晶 13809142000	陕西省咸阳市秦都区世纪大道中段 1 号	712046	在本项目研究、实施过程中，提供场地、设备、人员和配套服务条件，对本项目的完成起到组织、管理和协调作用，并完成 9 个项目的动物实验和药物制备工艺研究，并成功将这一技术推广到 6 家医院。
2	陕西中医药大学附属医院	医疗机构	李哲	周峰 13992096945	陕西省咸阳市渭阳西路副 2 号	712000	完成 3 个项目的临床试验研究，并对药物制备工艺提出建议。
3	西安市红会医院	医疗机构	闫自强	黄大耿 15929994072	西安市碑林区南稍门南郭路 76 号	710054	完成 3 个项目的临床试验研究，并对药物制备工艺提出建议。
4	陕西中医药大学第二附属医院	医疗机构	缪峰	晁旭 15353757303	陕西省西咸新区沣西新城龙台观路 831 号	712046	完成 3 个项目的临床试验研究，并对药物制备工艺提出建议。

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	刘启玲/第二	2021.1-2022.12	与史传道完成论文 1 1:抗疏健骨颗粒对去卵巢骨质疏松大鼠血清骨代谢及骨组织自噬水平的影响
2	论文合著	孙娜/第三	2018.1-2022.12	与史传道完成论文 1,2,10 1:抗疏健骨颗粒对去卵巢骨质疏松大鼠血清骨代谢及骨组织自噬水平的影响 2:绝经后骨质疏松症患者基因表达谱的改变 10:Anti-osteoporotic roles of protein kinase C in Kang-shu Jian-gu granules
3	论文合著	樊晓晨/第四	2015.1-2022.12	与史传道完成论文 4,6

				4:抗疏健骨颗粒治疗原发性骨质疏松症 40 例 6:抗疏健骨颗粒的长期毒性实验研究 与陈志辉完成论文 4,6 4:抗疏健骨颗粒治疗原发性骨质疏松症 40 例 6:抗疏健骨颗粒的长期毒性实验研究
4	论文合著	张荣强/第五	2015.1-2022.12	与史传道完成论文 1,2,3,5,6,8,10 1:抗疏健骨颗粒对去卵巢骨质疏松大鼠血清骨代谢及骨组织自噬水平的影响 2:绝经后骨质疏松症患者基因表达谱的改变 3: “抗疏健骨颗粒”对去势骨质疏松模型大鼠肾组织 PPAR γ 2 mRNA 及蛋白表达水平的影响 5:抗疏健骨颗粒对去势骨质疏松模型大鼠骨组织 PPAR γ 2 表达的影响 6:抗疏健骨颗粒的长期毒性实验研究 8:不同剂量抗疏健骨颗粒对去势骨质疏松大鼠 BMD 及血清中 ALT 和 TRACP 5b 的影响 10:Anti-osteoporotic roles of protein kinase C in Kang-shu Jian-gu granules
5	论文合著	王晓玲/第六	2015.1-2022.12	与史传道完成论文 3,5 3: “抗疏健骨颗粒”对去势骨质疏松模型大鼠肾组织 PPAR γ 2 mRNA 及蛋白表达水平的影响 5:抗疏健骨颗粒对去势骨质疏松模型大鼠骨组织 PPAR γ 2 表达的影响
6	论文合著	陈志辉/第七	2015.1-2022.12	与史传道完成论文 4,6

				4:抗疏健骨颗粒治疗原发性骨质疏松症 40 例 6: 抗疏健骨颗粒的长期毒性实验研究
--	--	--	--	---