

公示材料

一、项目名称：山仙颗粒抑制肝癌前病变恶性转化的作用机制

二、项目主要完成人：潘艳芳、应小平、贾晓涛、方艳、邓勛、李宏

三、提名者：陕西省中医药管理局

四、提名意见：

本项目在既往临床研究的基础上，通过体内外实验，运用免疫组化、细胞培养和分子生物学技术等技术，深入探讨了山仙颗粒对肝癌前病变及肝癌发生发展的影响及作用机制。通过构建肝癌前病变-肝硬化模型，发现山仙颗粒可通过抑制肝脏干细胞肝卵圆细胞的异常增殖、分化和调节肠道菌群抑制肝癌前病变的恶性转化。此外，山仙颗粒亦可通过影响信号传导通路相关蛋白，激活机体免疫细胞杀伤和诱导肝癌细胞凋亡，从而抑制肝癌细胞的增殖。该研究从动物、组织、细胞和蛋白等多个层面揭示了山仙颗粒在防治肝癌前病变恶性转化的作用机制，为临床治疗提供了坚实的理论基础。项目实施过程中发表科研论文 40 余篇，培养硕士研究生 12 名，培养陕西省第二批青年杰出人才支持计划 1 人，陕西中医药大学思邈人才（思邈新星）1 人。该项目选题准确，思路清晰，层次分明，具有创新性及其重要的社会价值，并符合陕西省科学技术奖的推荐条件。经审阅，申报材料齐全、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奖提名条件。

提名该项目为陕西省科学技术进步奖三等奖。

五、项目简介：

在中国，肝癌是常见的恶性肿瘤之一，并且在各种恶性肿瘤死亡率中居前列。肝癌是指在肝组织中恶性肿瘤的形成，它通常发展自肝细胞内的癌前病变。肝癌前病变是指肝组织内具有癌变可能性的病变，但未发展为癌。在此阶段，病变细胞尚未完全失去正常生长调控的能力，仍存在阻止或逆转其发展为肿瘤的可能。肝癌前病变的治愈率相对较高，若能及时发现和干预，可以有效遏制病变的进展，避免其恶性转化成肝癌。目前治疗肝癌前病变及肝癌的有效药物有限，并且现有药物的治疗效果和缓解期都存在一定的局限性。因此，寻找更有效的药物和治疗方案成为当前肝癌研究的热点之一。而中医药显示出其独特优势，大量临床和基础研究显示，根据辨证论治指导治疗取得良好的效果。以中医药或其他干预手段阻止或逆转癌变过程逐渐成为肿瘤学研究的重要领域。本项目通过运用山仙颗粒对肝硬化、肝细胞异型增生、肝癌等诸多环节进行实验研究，证实山仙颗粒能显著提高肝癌及其癌前病变—肝硬化伴异型增生的治愈率，作为肝癌治疗的辅助疗法，提高肝癌患者生存质量，从而证实了脾虚贯穿于肝癌发生、发展、变化的整个过程，证实了以健脾为主的预防治疗肝癌的治疗原则。本研究在既往临床研究基础上，通过建立体内动物模型和体外细胞模型，系统探讨了山仙颗粒对肝硬化、癌前病变异型增生及肝癌细胞作用的分子机制，证实了山仙颗粒可通过抑制肝脏干细胞肝卵圆细胞的异常增殖、分化和调节肠道菌群以抑制肝癌前病变的恶性转化。此外，山仙颗粒亦可通过影响信号传导通路相关蛋白激活机体免疫细胞以杀伤异型增生细胞及诱导肿瘤细胞凋亡，对肝癌细胞的增殖产生了明确的抑制作用，从分子水平对山仙颗粒作用机制进行探讨，为肝癌预防、治疗提供了坚实的理论基础。

本项目是在 1 项国家自然科学基金、2 项省部级基金和 2 项厅局级基金支持下完成的，研究成果登记号及成果名称为：①9612013J0100，基于 Wnt / β -catenin 通路对肝卵圆细胞增殖分化调控探讨山仙颗粒抗肝癌前病变恶性转变的机制研究；②9612023J0101，山仙颗粒通过调节肠道微生态防治肝癌前病变恶性转变的机制研究；③9612023J0119，山仙颗粒通过 Wnt / β -catenin 信号通路对 HOC 调控抑制肝癌前病变恶性转变的机制研究；④9612023J0120，山仙颗粒对 S-180 肉瘤细胞中凋亡基因影响的实验研究；

⑤ 9612023J0101, 基于“扶正固本”的山仙颗粒干预 Lewis 肺癌荷瘤小鼠微环境免疫逃逸的实验研究。研究成果在国内外学术期刊发表相关论文 40 余篇, 其中 SCI 收录 3 篇, EI 收录 3 篇, 核心期刊 30 余篇。发表论文共被他引 160 次, 10 条知识产权中所列论文共被引用 26 次。研究项目经科技查新检索报告, 证实未见系统研究山仙颗粒防治肝癌前病变恶性转化的分子机制研究, 亦未见相关成果及专利报道。研究工作得到了同行的认可, 在国际上具有较高显示度。研究成果先后获得咸阳市科技技术奖 1 项, 咸阳市自然科学优秀论文二等奖 1 项, 咸阳市自然科学优秀论文三等奖 1 项, 陕西高等学校科学技术三等奖 1 项, 培养硕士研究生 12 名, 培养陕西省第二批青年杰出人才支持计划 1 人, 陕西中医药大学思邈人才(思邈新星) 1 人。山仙颗粒在临床使用近 30 年, 近三年治疗者人群达 1 万人次, 由于中药复方服用方便, 最大程度惠及患者, 在提高患者生活质量及健康水平等方面发挥了积极的作用, 产生较好经济效益的同时带来了明显的社会效益。

六、客观评价:

本项目成果属于社会公益类, 主要创新性、应用效益和经济社会价值有:

1. 山仙颗粒在临床应用中体现了中医辨证个体化治疗的特色。

中医药是中国传统医学的独特体系, 具有丰富的理论和实践经验。虽然欧美等国家对中医药的治疗方案持保留态度并不认可, 但在一些领域尝试借鉴其中的知识。日本、韩国等国家的汉方药和韩药确实引用了中医药的知识, 但在医疗应用上与中国传统中医药仍存在差异。它们缺乏中医药特有的辨证施治, 因此在临床应用上无法与中国传统中医药进行直接比较。中医辨证施治结合中药配伍组方是我国中医治疗最重要的方式。中药组方山仙颗粒是陕西中医药大学附属医院中西医结合肿瘤团队根据现代药理学研究和多年临床经验开发的院内中成药制剂。当发生肝癌前病变时, 早期正气尚充足, 主要以气机郁滞、痰瘀互结为主, 治疗应当理气解郁、化痰祛瘀; 中期主要以肝肾阴虚为主, 脏腑合病, 治法应滋肝补肾、调和阴阳; 晚期以正气亏损为主、毒瘀稽留, 治法应当扶正培本, 化

瘀解毒，从而使机体达到“阴平阳秘”状态，阻止进一步癌变。在肝癌发生后肿瘤侵袭、手术创伤、放化疗等加重了患者正气的亏虚，同时气虚又可导致气滞、血瘀，加剧肿瘤的形成和发展；气滞、血瘀、脾胃虚弱互为因果，形成了恶性循环，逐渐形成了“气虚血瘀，虚实夹杂”的基本病机。根据肝癌前病变恶性转化到肝癌的发展过程中的病因病机辨证，确定了“健脾行气活血，扶正培本”的治疗方案。山仙颗粒主要由西洋参、莪术、龟板、鳖甲、元胡、山楂、仙鹤草、薏苡仁、猪苓等药组成，组方功用：益气养阴、软坚散结、活血化瘀、扶正抗癌的功效。通过运用山仙颗粒对肝癌前病变肝硬化、异型增生、中晚期肝癌及肝癌转移复发等诸多环节的临床与实验研究，证实山仙颗粒能大幅度提高肝癌前病变一肝硬化及异型增生的治愈率，提高肝癌患者其生存质量，明显减缓术后复发及转移的状况，从而证实了脾虚贯穿于肝癌发生、发展、变化的整个过程，证实了以健脾法为主的预防治疗肝癌的治疗原则。

2. 本研究进一步探讨了山仙颗粒对肝癌癌前病变及肝癌的作用机制。

为进一步明确山仙颗粒的功能效应机制，本研究在既往临床研究基础上，通过建立体内动物模型和体外细胞模型，系列探讨了山仙颗粒对肝癌前病变肝硬化及异型增生、肝癌的分子作用机制，研究证实：① 山仙颗粒能有效通过调节肠道菌群，抑制肝内的异常炎症反应，降低氧自由基的生成，减少炎症引起组织损伤的程度，病理变化具有明显的逆转作用，是山仙颗粒对肝硬化逆转作用的重要机理。② 山仙颗粒可以通过 Wnt / β -catenin 通路调节肝卵圆细胞的上皮间质转化，抑制肝卵圆细胞的恶性转化，防止肝癌前病变的恶性转化。③ 山仙颗粒对肿瘤细胞的生长具有较强的抑制效应，抑制肿瘤机制的初步研究表明山仙颗粒中药组方一方面通过下调信号传导通路蛋白的表达干扰瘤细胞的生长，另一方面通过提高机体细胞免疫杀伤肿瘤细胞，诱导肿瘤细胞凋亡从而减少增殖，抑制肿瘤生长。这些系列研究证实了山仙颗粒对肝癌癌前病变肝硬化及异型增生的逆转作用，表明山仙颗粒通过对信号传导通路相关蛋白的影响以及诱导凋亡的发生，对肝癌细胞的增殖产生了明确的抑制作用，从分子水平对山仙颗粒作用机制进行探讨，为肝癌的预防及临床治疗提供了理论基础。

3. 成果鉴定——山仙颗粒的研究取得了系列的研究成果，具有明确而显著的临床应用价值。

本项目主要在国家自然科学基金，陕西省自然科学基金、陕西省重点研发计划、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，研究成果全部已结题并完成成果登记，登记号及成果名称：① 9612013J0100，基于 Wnt / β -catenin 通路对肝卵圆细胞增殖分化调控探讨山仙颗粒抗肝癌前病变恶性转变的机制研究；② 9612023J0101，山仙颗粒通过调节肠道微生态防治肝癌前病变恶性转变的机制研究；③ 9612023J0119，山仙颗粒通过 Wnt / β -catenin 信号通路对 HOC 调控抑制肝癌前病变恶性转变的机制研究；④ 9612023J0120，山仙颗粒对 S-180 肉瘤细胞中凋亡基因影响的实验研究；⑤ 9612023J0101，基于“扶正固本”的山仙颗粒干预 Lewis 肺癌荷瘤小鼠微环境免疫逃逸的实验研究。本研究在国内外学术期刊发表相关论文 40 余篇，其中 SCI 收录 3 篇，EI 收录 3 篇，核心期刊 30 余篇。发表论文共被他引 160 次，10 条知识产权中所列论文共被引用 26 次。研究项目经科技查新检索报告，证实未见系统研究山仙颗粒防治肝癌前病变恶性转化的分子机制研究，亦未见相关成果及专利报道。研究工作得到了同行的认可，在国际上具有较高显示度。研究成果先后获得咸阳市科技技术奖 1 项，咸阳市自然科学优秀论文二等奖 1 项，咸阳市自然科学优秀论文三等奖 1 项，陕西高等学校科学技术三等奖 1 项，培养硕士研究生 12 名，培养陕西省第二批青年杰出人才支持计划 1 人，陕西中医药大学思邈人才（思邈新星）1 人。山仙颗粒在临床使用近 30 年，近三年治疗者人群达 1 万人次，由于中药复方服用方便，最大程度惠及患者，在提高患者生活质量及健康水平等方面发挥了积极的作用，产生较好经济效益的同时带来了明显的社会效益。

七、应用情况：

山仙颗粒是由陕西中医药大学附属医院肿瘤内科团队根据现代药理学研究和多年临床经验开发的中成药院内制剂。它的主要成分包括西洋参、莪术、龟板、鳖甲、元胡、山楂、仙鹤草、薏苡仁和猪苓等药材，经过严谨配伍，共同发挥益气养阴、软坚散结、活血化瘀和扶正抗癌的功效。在临床上广泛应用于各种实体癌和肝癌前病变肝硬化的治疗，并显示出明显的临床疗效，而毒副作用较低。

通过临床和实验研究，证实山仙颗粒能够显著提高肝癌前病变和肝硬化的治愈率，抑制各种实体肿瘤的生长，改善症状，提高生存质量，延长生存时间，减轻化疗毒性反应。因此，山仙颗粒可作为一种抗癌和减毒增效的药物在肿瘤临床治疗中使用。

山仙颗粒作为陕西中医药大学附属医院的院内制剂，在临床使用近 30 年，三年诊治患者人群达 1 万人次，由于中药复方服用方便，最大程度惠及患者，在提高患者生活质量及健康水平等方面发挥了积极的作用，产生较好经济效益的同时带来了明显的社会效益。

因而以陕西中医药大学附属医院患者用药平均费用作为统计如下表示：

三年期间，陕西中医药大学附属医院新增利润共计 329.99 万元，经济效益呈显著上升趋势。

2018 年共采用本中药复方治疗患者 1201 人次，人均治疗费用 732 元/人•1 疗程（4 周），共计 87.91 万元。

2019 年共采用本中药复方治疗患者 1424 人次，人均治疗费用 732 元/人•1 疗程（4 周），共计 104.24 万元。

2020 年共采用本中药复方治疗患者 1883 人次，人均治疗费用 732 元/人•1 疗程（4 周），共计 137.84 万元。

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 | 发明专利 | β—葡萄糖苷酶的固定化方法 | 中国 | ZL 2019 1 0686456.0 | 2021.01.12 | 4201350 | 陕西中医药大学 | 邓勛，李日升，张逸美，党琳，惠媛 |
| 2 | 论文 | 山仙颗粒对大鼠肝癌前病变 Wnt/β-catenin 信号通路相关蛋白表达水平的影响 | 中国 | 42(11):235-240 | 2020.11 | 中成药 | 陕西中医药大学 西安市中心医院 | 潘艳芳，贾晓涛，芮冉，应小平，方艳，孟博博 |
| 3 | 论文 | Shanxian granule ameliorates diethylnitrosamine-induced precancerous lesions in liver by regulating inflammator | 法国 | 185:03020 | 2020.09 | E3S Web of Conferences | 陕西中医药大学 西安市中心医院 | Yan-fang PAN , xiao-tao JIA , xiao-ping YING , Yan FANG, Bo-bo MENG , Yang-QIAN |

| | | | | | | | | |
|---|----|--|----|-----------------|---------|---------------------------------|---------|--|
| 4 | 论文 | Determination of the Total Content of Arsenic, Antimony, Selenium and Mercury in Chinese Herbal Food by Chemical Vapor Generation-Four-Channel Non-dispersive Atomic Fluorescence Spectrometry | 美国 | 30(4):949-954. | 2020.06 | Journal of Fluorescence | 陕西中医药大学 | Xu Deng, Risheng Li, Shupeideng |
| 5 | 论文 | A rosette like carbon structure controlled through ammoniation for superior adsorption of cationic brilliant green dye | 美国 | 28(4) 1129-1136 | 2021.08 | Journal of Porous Materials | 陕西中医药大学 | Xu Deng, Xiaohua Feng, Risheng Li, Rongrong Li, Ping Zhou, Hua Li |
| 6 | 论文 | Correlation between clinicopathology and expression of Heat Shockprote in 72 in human hepatocellular carcinoma | 瑞士 | 556-562 (23-26) | 2014.04 | Applied Mechanics and Materials | 陕西中医药大学 | Yan Fang, XiaoPing Wang, HuanPing Lin, Bing Xu, JingGang Fang, KePei Zhang, YiXin Yang |

| | | | | | | | | |
|----|----|--|----|-------------------|---------|-----------|---------|--|
| 7 | 论文 | 山仙颗粒对 H22 肝癌移植瘤微环境中淋巴细胞活性的调控作用 | 中国 | 31(3)299-302 | 2022.2 | 现代中西医结合杂志 | 陕西中医药大学 | 谢敏, 胥冰, 潘艳芳, 方艳, 李宏, 李媛, 应小平 |
| 8 | 论文 | 山仙颗粒对 S-180 荷瘤小鼠 T 细胞活性及 Caspase-3 的影响 | 中国 | 32(11): 17-20. | 2019.11 | 西部中医药 | 陕西中医药大学 | 应小平, 胥冰, 方艳, 潘艳芳, 李宏, 焦佩娟, 芮冉 |
| 9 | 论文 | 基于 Caspase-3/MST1 通路研究山仙颗粒对 H22 肝癌细胞凋亡的调控作用 | 中国 | 27(5): 715-718. | 2019.03 | 现代肿瘤医学 | 陕西中医药大学 | 应小平, 胥冰, 方艳, 潘艳芳, 李宏, 焦佩娟, 芮冉, 董夏, 孟博博 |
| 10 | 论文 | 山仙颗粒对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠抗肿瘤免疫力及外周血中 IFN- γ 、TNF- β 、IL-10 的影响 | 中国 | 33(010):1487-1492 | 2017.11 | 中医中药与免疫 | 陕西中医药大学 | 方艳, 张朝玉, 应小平, 潘艳芳, 焦佩娟 |

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 |
|----|----|------|------|------|------|-------------------|
|----|----|------|------|------|------|-------------------|

| | | | | | | |
|-----|---|---------|-------|---------|---------|---|
| 潘艳芳 | 1 | 无 | 副教授 | 陕西中医药大学 | 陕西中医药大学 | 负责制定山仙颗粒对肝癌前病变恶性转化影响机制研究的总体方案、技术路线和实施计划，申报成果。立项国家级课题 1 项，省部级课题 1 项，厅局级课题 1 项，登记的科技成果（9612013J0100，9612023J0101，9612023J0119）均为第一完成人；（9612023J0101）为第二完成人；发表论文 8 篇，在此基础上完成研究生培养，获陕西高等学校科学技术三等奖 1 项（第 1）。 |
| 应小平 | 2 | 无 | 教授 | 陕西中医药大学 | 陕西中医药大学 | 负责制定山仙颗粒对肝癌影响机制研究，申报成果。立项省部级课题 2 项，登记的科技成果（9612023J0120）为第一完成人。发表论文 7 篇；获陕西高等学校科学技术三等奖 1 项，咸阳市科学技术三等奖 1 项。 |
| 贾晓涛 | 3 | 无 | 副主任医师 | 西安市中心医院 | 西安市中心医院 | 参与山仙颗粒对肝癌前病变恶性转化影响机制研究，发表论文 2 篇。登记的科技成果（9612013J0100）为第三完成人，获陕西高等学校科学技术三等奖 1 项。 |
| 方艳 | 4 | 病理教研室主任 | 教授 | 陕西中医药大学 | 陕西中医药大学 | 参与山仙颗粒对肝癌及肝癌前病变恶性转化影响机制研究，立项厅局级课题 1 项，登记的科技成果（9612023J0101）为第一完成人，发表论文 7 篇，获陕西高等学校科学技术三等奖 1 项， |
| 邓勖 | 5 | 无 | 副教授 | 陕西中医药大学 | 陕西中医药大学 | 参与山仙颗粒对肝癌前病变影响机制研究项目的申报，课题的研究。登记的科技成果（9612013J0100，9612023J0101，9612023J0119）均为参与人。项目研究过程中涉及的分子机制研究的关键技术获得 1 项发明专利，发表论文 2 篇。 |
| 李宏 | 6 | 无 | 讲师 | 陕西中医药大学 | 陕西中医药大学 | 参与山仙颗粒对肝癌及肝癌前病变恶性转化影响机制的研究。登记的科技成果（9612023J0119）为第五完成人，发表论文 3 篇。 |

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 | 完成单位在项目研究初期积极提供本课题申报、调研、成果发表费用，并为获资助课题提供配套经费。项目研究过程中，提供了充分的人力、财力、物力和研究场地等研究所需条件，协调，组织和管理研究工作实施过程中出现的问题，确保研究工作顺利进行。 |
| 2 | 西安市中心医院 | 事业单位 | 虎威 | 郑南波 02962812691 | 陕西省西安市西五路161号 | 710003 | 项目研究过程中，提供了充分的人力和研究场地，在该项目硕实施过程中，研究论文撰写发表过程中提供了极大的帮助。 |

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 | 合作申请课题，发表论文及报奖 | 应小平/2 | 2013-2021 | 合作发表论文 6 篇（10-2,10-3,10-7,10-8,10-9，10-10），申请课题 3 项其成果登记（9612013J0100，9612023J0101，9612023J0119），共同获奖 1 项 |
| 2 | 合作发表论文，报奖 | 贾晓涛/3 | 2013-2021 | 合作发表论文 2 篇（10-2，10-3），合作成果登记号为（9612013J0100），共同获奖 1 项 |
| 3 | 合作申请课题， | 方艳/4 | 2013-2021 | 合作发表论文 6 篇合作发表论文 6 篇（10-2,10-3,10-7,10-8,10-9，10-10），申请课题 3 项，其成果登记号（9612013J0100，9612023J0119， |

| | | | | |
|---|-----------------|------|-----------|---|
| | 发表论文 | | | 9612023J0101) 共同获奖 1 项 |
| 4 | 合作申请课题 | 邓勛/5 | 2015-2021 | 合作申请课题 3 项, 其成果登记号 (9612013J0100, 9612023J0101, 9612023J0119) |
| 5 | 合作申请课题, 发表论文 | 李宏/6 | 2015-2020 | 合作发表论文 3 篇 (10-7,10-8,10-9) 合作申请课题 1 项, 其成果登记号 (9612023J0119) |
| | | | | |