

公示材料

一、项目名称：糖尿病肠肾共病“肠肾轴”机制及祛湿化瘀益肾法的基础及临床应用

二、项目主要完成人：苏衍进、王郁金、邓茜瑞、杨景峰、肖洋、白小林、梁晓雅

三、项目主要完成单位：陕西中医药大学附属医院、陕西中医药大学、陕西省中医医院、西安市中医医院

四、提名者：咸阳市人民政府

五、提名意见：

糖尿病肠肾共病在糖尿病患者中普遍存在，传统的治疗效果有限。该项目历时多年，从“肠肾轴”机制作为新视角，在糖尿病肠肾共病的发病机制、临床观察及实验研究方面取得了系列原创性成果，主要创新如下：

1.理论创新方面：首次基于“肾司二便，瘀浊互结”理论，提出“祛湿化瘀益肾法”丰富了中医对糖尿病肠肾共病病机的认识，为治疗提供了新思路。

2.机制探索方面：深入揭示了抑制 serpinB1 可减弱 FoxO1 在糖尿病肾病体外模型中引发的 ROS 氧化应激效应，为糖尿病肾病的治疗提供了新靶点。

3.实验研究方面：创新性开展了糖尿病胃肠病变大鼠的实验研究，其结果表明糖尿病胃肠病变的机制可能与调节

TGR5/GLP-1 信号通路和肠道菌群紊乱有关。探索了糖尿病大鼠 Cajal 间质细胞与自噬相关蛋白表达，证实了大黄素可通过调节 C-kit 和 P62 表达及 Beclin1 和 Atg5 表达来改善糖尿病大鼠结肠动力障碍。

4.临床研究方面:开展了芪羽水陆地黄汤治疗早期糖尿病肾病，证实了其治疗糖尿病肾病可改善肾脏血流动力学，且疗效好。

项目成果发表高水平论文 8 篇，他引次数总计：36 次，相关成果已在 3 家医院推广应用，累积诊治患者 200 例，降低了医疗支出，取得了显著的社会经济效益。项目完成人队伍结构合理，合作紧密，在第一完成人的带领下，各位完成人在理论、机制、实验、临床、成果应用等方面做出了突出且不可替代的贡献。

综上所述，该项目研究成果丰富，理论和技术创新性强，推广应用效果显著，总体达到国内先进水平，提名该项目为陕西省科学技术进步奖三等奖。

六、项目简介：

糖尿病肠肾共病是在糖尿病进程中出现的糖尿病胃肠功能紊乱，如便秘，和肾脏损害的严重并发症。近年来临床实践表明，肠肾共病现象在糖尿病患者中普遍存在，两者在病理机制上相互影响，在目前的治疗中，往往将糖尿病胃肠功能紊乱及糖尿病肾病分开治疗，未能充分重视其内在联系，导致治疗效果欠佳。更为重要的是，现代医学

对于糖尿病胃肠功能紊乱及糖尿病肾病的机制研究尚不充足，缺乏系统的治疗策略，迫切需要在理论研究上提出创新。本课题组当前研究不仅关注肾脏本身，更聚焦于“肠肾轴”的相互作用，通过临床实践，认为糖尿病肠肾共病变脏腑以肠、肾、肺、脾为主，基于“肾司二便，瘀浊互结”理论，提出“祛湿化瘀益肾法”，通过黄连温胆汤、芪羽水陆地黄汤、大黄素等治疗手段，本课题组以机制探讨、临床及实验研究的方式，发现上述手段对糖尿病肠肾共病防治有很好的治疗效果。（一）机制探讨：通过探讨 FoxO1 对 DN 小鼠活性氧（ROS）生成的影响，进行体外实验结果显示，FoxO1 同样能降低 MDA 水平和 ROS 生成，增加 SOD、GSH 及 GSH-PX 水平，并促进 serpinB1 的 mRNA 和蛋白表达。抑制 serpinB1 可减弱 FoxO1 在 DN 体外模型中引发的 ROS 氧化应激效应。结果表明 FoxO1/SERPINB1 联合治疗可有效缓解 ROS 诱导的氧化应激反应。（二）临床观察：通过临床观察芪羽水陆地黄汤治疗早期糖尿病肾病，经过综合分析，发现芪羽水陆地黄汤治疗 DN 临床疗效较好，不但能降低血糖、调节血脂、降低尿蛋白，而且能改善肾脏血流动力学，提高血清 PCX、nephlin 水平，达到延缓肾脏损伤的作用。（三）实验研究：1、基于 TGR5/GLP-1 信号通路，通过湿热型糖尿病肠病大鼠模型，观察黄连温胆汤能够有效改善湿热型糖尿病肠病大鼠的湿热症状与血糖水平，血清中 IL-6、TNF- α 含量显著增高（ $P<0.01$ ）；TGR5 和 GLP-1 表达减少（ $P<0.01$ ）；致病菌增多。2、通过研究大黄素对糖尿病大鼠 Cajal 间质细胞自噬相关蛋白表达的影响，发现

大黄素干预后胃肠传输速率显著改善，血清 SP 水平升高而 VIP 水平降低，结肠组织 C-kit 和 p62 表达上调，beclin1 与 Atg5 表达下调。研究表明，大黄素可通过上调结肠 C-kit 和 P62 表达、下调 Beclin1 和 Atg5 表达来改善糖尿病大鼠结肠动力障碍，促进结肠蠕动和排便功能恢复，其机制可能与调控 Cajal 间质细胞（ICC）过度自噬有关。上述研究成果为在理论、技术上形成了多个创新点，突出了中医药治疗糖尿病肠肾共病的特色与优势为中医药治疗糖尿病肠肾共病提供了新思路。

七、客观评价：

1、创新性

1.1 机制突破：打破“单器官病变”研究框架，首次构建“肠道菌群-代谢产物-肠肾损伤”完整调控网络，填补国际代谢性疾病肠肾关联机制空白，成果获核心期刊高度认可，为全球研究提供中国范式。

1.2 方案革新：“祛湿化瘀益肾法”实现“肠肾同调”多靶点干预，突破西医对症治疗、中医单一调理局限，疗效优于常规西药，纳入省级诊疗规范，引领中西医融合方向。

2、应用效益

2.1 临床赋能：菌群/代谢产物靶点解决传统诊断滞后问题，助力早筛早治；疗法改善患者症状与肾功能，重塑诊疗

格局。

2.2 转化潜力：菌群检测技术可推广至各级医院，核心方药有望转化为特色中成药，填补市场空白，激活产业动能。

3、经济社会价值

3.1 社会价值：降低患者住院率，技术纳入省级基层推广项目，助力“健康中国 2030”慢性病防治，保障民生福祉。

3.2 经济价值：减少患者医疗费用，方药转化后预计形成亿元级市场，带动中药材产业链发展，实现健康与经济效益双赢。

八、应用情况：（陕西省自然科学奖不列）

1、本课题组主要通过研究糖尿病肠肾共病“肠肾轴”机制，同时创立祛湿化瘀益肾法干预糖尿病肾病，并且将该理论及治疗思路推广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、陕西省中医医院、西安市中医院等医疗机构，取得了满意的临床效果及社会效益

2、祛湿化瘀益肾法干预糖尿病肾病治疗原则下，提出“肠肾轴”机制，经过基础研究、动物实验，明确了“祛湿化瘀益肾法”治疗糖尿病肾病的作用机制，为糖尿病肾病临床新药的申报提供理论依据。以该机制及治疗方法为基础，共发表学术论文：6 篇，其中 SCI 2 篇，CSCD 3 篇，其他核心期刊 2 篇。

3、“祛湿化瘀益肾法”及“肠肾轴”理论在陕西中医药大学附属医院、陕西中医药大学第二附属医院、陕西省中医医院、西安市中医院等医疗机构等多家医院应用，不但为患者缓解临床痛苦，而且为推动当地医疗行业进步做出的重大贡献。

九、代表性论文专著（目录不超过 8 条。其中代表性论文不超过 5 篇，代表性专著不超过 3 部）（自然科学奖填写）

序号	论文专著名称	刊名	作者	年卷页码（xx 年 xx 卷 xx 页）	发表时间（年 月 日）	通讯作者（含共同）	第一作者（含共同）	国内作者	他引总次数	检索数据库	知识产权是否归国内所有
1	Effects of Emodin on Protein Expression Related to Autophagy of Interstitial Cells of Cajal in Diabetic Rats	Chem Pharm Bull (Tokyo)	Yujin Wang, Na Dong, Yuan Zhou, Hongyan Li, Gangxin Qin, Hui Li, Qiaoqiao Zhao, Miao Zhang, Yanjin Su	2023 年 71 卷 129-133 页	2023 年 2 月 1 日	Yanjin Su	Yujin Wang	Yujin Wang, Na Dong, Yuan Zhou, Hongyan Li, Gangxin Qin, Hui Li, Qiaoqiao Zhao, Miao Zhang, Yanjin Su	2	PubMed	是

2	Forkhead box protein 01 (Fox01)/SERPINB1 ameliorates ROS production in diabetic nephropathy	Food Science Nutrition	Xiaoya Liang, Yanjin Su, Yongbo Huo	2021;9: 44 - 51.	2021 年 1 月	霍涌波	梁晓雅, 苏衍进,	梁晓雅, 苏衍进, 霍涌波	14	PubMed	是
3	基于肾痿理论芪羽水陆地黄汤对早期糖尿病肾病临床疗效及血清 PCX、nephrin 水平的影响	中草药	王郁金, 苏衍进, 王惠玲, 赵莉, 秦刚新, 赵秋菊, 罗俊婷, 赵思阳, 雷迪, 李慧, 赵巧巧, 张苗	2021 年 52 卷 24 期 7577-7583 页	2021 年 12 月 16 日	苏衍进	王郁金	王郁金, 苏衍进, 王惠玲, 赵莉, 秦刚新, 赵秋菊, 罗俊婷, 赵思阳, 雷迪, 李慧, 赵巧巧, 张苗	4	知网	是
4	基于高通量测序探析 2 型糖尿病腹泻患者不同证型肠道菌群的特征	中国实验方剂学杂志	王郁金, 窦淑文, 周源, 王青瑛, 谭从娥, 王相东, 邢文文, 闫颖, 苏衍进	2023 年 29 卷 125-132 页	2022 年 6 月 20 日	苏衍进	王郁金	王郁金, 窦淑文, 周源, 王青瑛, 谭从娥, 王相东, 邢文文, 闫颖, 苏衍进	12	知网	是
5	益肾泄浊法治疗糖尿病肾病肾损伤临床疗效的	中国中西医结合肾病学杂志	赵莉, 马居里, 王惠玲, 秦刚新, 苏衍进	2023 年 24 卷 513-517 页	2023 年 6 月 20 日	马居里	赵莉	赵莉, 马居里, 王惠玲, 秦刚新, 苏衍进	2	知网	是

九、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	国际中医临床实践指南	糖脂代谢病（2021-10-14）	中国		2021-10-14		苏衍进	苏衍进
2	论文	基于 TGR5/GLP-1 信号通路和肠道菌群探讨黄连温胆汤对湿热型糖尿病肠病大鼠的作用机制	中国		2024-12-24		王郁金	王郁金
3	论文	基于高通量测序探析 2 型糖尿病腹泻患者不同证型肠道菌群的特征	中国		2022-06-20		王郁金	王郁金
4	论文	基于肾痿理论芪羽水陆地黄汤对早期糖尿病肾病临床疗效及血清 PCX、neph rin 水平的影响	中国		2021-12-16		苏衍进	苏衍进
5	论文	Forkhead box protein O1 (FoxO1)/SERPINB1 ameliorates ROS production in diabetic nephropathy	中国		2020-10-1		梁晓雅	梁晓雅
6	论文	Effects of Emodin on Protein Expression Related to Autophagy of Interstitial Cells of Cajal in Diabetic Rats	中国		2023-2-1		苏衍进	苏衍进

十、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
----	----	------	------	------	------	-------------------

苏衍进	1	科主任	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	<p>1、作为项目总设计及主要完成人，主持本成果相关科研项目申报、实施与总结，主要完成本成果相关论文。</p> <p>2、作为团队的带头人，建立了一支基础与临床研究专业团队。</p> <p>3、提出“肠肾轴”机制，经过基础研究、动物实验，明确了“祛湿化瘀益肾法”治疗糖尿病肾病的作用机制，为糖尿病肾病临床新药的申报提供理论依据。</p>
王郁金	2	无	副主任医师	陕西中医药大学	陕西中医药大学	<p>指导并参与基础研究、动物实验验证，攻关糖尿病肾病动物模型构建，攻克了基础研究与动物实验研究过程中遇到的技术难题，通过实验研究证明了芪羽水陆地黄汤治疗糖尿病肾病临床疗效较好，不但能降低血糖、调节血脂、降低尿蛋白，而且能改善肾脏血流动力学，提高血清 PCX、neph rin 水平，达到延缓肾脏损伤的作用。</p>
邓茜瑞	3	无	医师	陕西中医药大学附属医院	陕西中医药大学附属医院	<p>设计验证“肠肾轴”机制的动物实验方案，并参与了实验过程，对数据进行深度解读与分析，证明了黄连温胆汤能够有效改善湿热型糖尿病肠病大鼠的湿热症状与血糖水平，血清中 IL-6、TNF-α 含量显著增高 (P<0.01)；TGR5 和 GLP-1 表达减少 (P<0.01)；致病菌增多。</p>
杨景锋	4	副校长	主任医师	陕西中医药大学	陕西中医药大学	<p>在项目的全过程中，担任了核心的组织领导者角色，全面负责并主导了整个项目的具体实施工作，包括但不限于任务分配、进度监控和资源调配。同时，积极协调各方利益相关者，确保项目团队内部以及与外部合作伙伴之间的顺畅沟通与高效协作。此外，在项目完成后，还承担了成果总结的重要职责，系统性地梳理项目实施过程中的经验教训，提炼成功要素，形成详尽的总结报告，为后续类似项目的开展提供了宝贵的参考和借鉴。</p>

肖洋	5	科主任	主任医师	陕西省中医医院	陕西省中医医院	负责将研究成果进行深入的应用与广泛的推广工作，确保其在临床实践中得到广泛应用。通过不断的实践验证，这些成果在临床应用中表现出色，疗效显著，得到了患者的高度认可与好评。
白小林	6	科主任	主任医师	西安市中医医院	西安市中医医院	承担着将研究成果进行实际应用和广泛推广的重要职责，确保科研成果能够有效地转化为实际生产力，并在更广泛的领域内得到普及和应用。
梁晓雅	7	无	主任护师	陕西中医药大学附属医院	陕西中医药大学附属医院	参与“肠肾轴”机制的动物实验过程，证明了 FoxO1/SERP1B1 联合治疗糖尿病肾病大鼠可有效缓解 ROS 诱导的氧化应激反应。

十一、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	陕西中医药大学附属医院	事业单位 - 差额事业 单位	李京涛	18291093720	陕西省咸阳市渭阳西路 副 2 号	712000	负责项目的监督、平台提供，实验条件提供等。
2	陕西中医药大学	事业单位 - 差额事业 单位	杨晓航	18691970529	陕西省咸阳市秦都区世 纪大道中段	712000	参与课题实施及提供技术支持。
3	陕西省中医医院	事业单位 - 差额事业 单位	杨联昌	18091808606	陕西省西安市莲湖区西 华门 2 号	710000	参与成果应用及提供技术支持。

4	西安市中医医院	事业单位 - 差额事业	赵锋	029—89626388	陕西省西安市未央区凤城八路 69 号	710000	参与成果应用及提供技术支持。
---	---------	-------------------	----	--------------	--------------------	--------	----------------

十二、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	王郁金/2	2020年-2022年	基于高通量测序探析2型糖尿病腹泻患者不同证型肠道菌群的特征
2	论文合著	邓茜瑞/3	2023-2025年	基于TGR5/GLP-1信号通路和肠道菌群探讨黄连温胆汤对湿热型糖尿病肠病大鼠的作用机制
3	论文合著	杨景锋/4	2023-2024年	基于肠道菌群和代谢组学探讨抵当芪桂汤 改善大鼠2型糖尿病作用机制
4	成果应用	肖洋/5	2021-2023年	祛湿化瘀益肾法成果应用
5	成果应用	白小林/6	2021-2023年	祛湿化瘀益肾法成果应用
6	论文合著	梁晓雅/7	2020 年-2021 年	Forkhead box protein O1 (FoxO1) /SERPINB1 ameliorates ROS production in diabetic nephropathy