

公示材料

一、项目名称：土贝母及其复方制剂对肝癌的抑制作用及机制

二、项目主要完成人：晁旭 黄峰 任清维 李宏 冯雪松

三、提名者：陕西省中医药管理局

四、提名意见：

本项目在挖掘古籍文献和整理临床资料的基础上，开展了土贝母对肝癌细胞焦亡的影响及其分子机制研究；探究了土贝母抗肝癌的药效物质基础，筛选出三种具有良好抗肿瘤活性的候选分子，并深入研究了它们抑制肝癌细胞生长的分子机制。开发出了治疗肝癌的贝参茺萸方，并通过实验研究，阐明了贝参茺萸方诱导肝癌细胞发生焦亡的分子机制及其联合顺铂对肝癌的治疗效果。通过本项目研究，阐明了土贝母诱导肝癌细胞发生焦亡的分子机制，确证了贝参茺萸方及贝参茺萸方联合顺铂对肝癌的治疗效果，为临床上应用土贝母及其复方制剂治疗肝癌提供了坚实的理论依据，也为开发新的药物制剂提供了依据，具有较大的社会效益和潜在的经济效益。

提名该项目为**陕西省科学技术进步奖二等奖**。

五、项目简介：

本项目在挖掘古籍文献和整理临床资料的基础上，以现代分子生物学和药理学研究技术，开展了土贝母对肝癌细胞焦亡的影响及其分子机制研究；探究了土贝母抗肝癌的药效物质基础，筛选出三种具有良好抗肿瘤活性的候选分子，并深入研究了它们抑制肝癌细胞生长的分子机制。通过本项目研究，阐明了土贝母诱导肝癌细胞发生焦亡的分子机制，初步明确土贝母含药血清中对肝癌细胞焦亡

发挥关键作用的有效代谢组分，阐明了三种抗肿瘤活性的候选分子抑制肝癌细胞生长的分子机制。

开发出了治疗肝癌的贝参茺萸方，开展了贝参茺萸方毒性试验；开展了贝参茺萸方抑制肝癌细胞生长的分子机制研究；采用不同的动物模型，开展对贝参茺萸方联合化疗药物对肝癌动物模型的治疗效果。通过本项目研究，阐明了贝参茺萸方诱导肝癌细胞发生焦亡的分子机制，确证了贝参茺萸方及贝参茺萸方联合顺铂对肝癌的治疗效果，为临床上应用土贝母及其复方制剂治疗肝癌提供了坚实的理论依据，也为开发新的药物制剂提供了依据。

六、客观评价：

本项目先后在国家自然科学基金项目、陕西省重点研发项目、陕西省中医药管理局科技计划项目等多项中医药科研项目支持下完成，本项目开展了土贝母对肝癌细胞焦亡发生发展的影响及其分子机制研究；采用基于网络药理学研究技术，探究了土贝母抗肝癌的药效物质基础及候选分子的药理机制。通过本项目研究，确证了细胞焦亡在肝癌发生发展中的重要作用，揭示了其分子机制，为探寻新的肝癌治疗靶点提供了依据。

根据肝癌的病因病机，开发了针对肝癌的复方制剂贝参茺萸方，开展了贝参茺萸方毒性试验及对肝癌动物模型的治疗效果，确证了它的抗肿瘤效果及有效剂量；研究贝参茺萸方联合顺铂治疗肝癌的效果和机制，确证贝参茺萸方及贝参茺萸方联合顺铂对肝癌的治疗效果，为临床上治疗应用贝参茺萸方治疗肝癌提供了理论依据。

研究成果先后发表论文 18 篇，其中 SCI 论文 5 篇，主编专著 1 部；取得发明专利 1 项；培养研究生共 10 名，获得咸阳市科学技术三等奖 1 项。。

七、应用情况：

通过本项目研究，初步阐明了土贝母对肝癌细胞焦亡的影响及其分子机制，筛选出土贝母皂苷乙，贝母素乙和紫草素三种具有良好抗肿瘤活性的候选分子，并通过实验研究，证实了它们的抗肿瘤效果。开发了抑制肝癌生长的贝参茺萸方，确证了贝参茺萸方及贝参茺萸方联合顺铂对肝癌的治疗效果。在陕西中医药大学第二附属医院肿瘤三科开展临床观察，用贝参茺萸方联合化疗药物用于治疗

晚期肝癌患者，取得较好的临床疗效，为临床上应用土贝母及其复方制剂治疗肝癌提供了坚实的理论依据，也为开发新的抗肿瘤药物提供了依据，具有潜在的应用价值。

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 | 用于治疗原发性肝癌的复方制剂及制备方法 | 中国 | ZL201310739797.2 | 2016/06/08 | 第 2099302 号 | 陕西中医药大学 | 晁旭，任清维 |
| 2 | 学术论文 | An Integrative Serum Pharmacology Based Approach to Study the Anti-Tumor Activity of B. paniculatum Aqueous Bulb Extract on the Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line BEL-7404 | 中国 | 3389.2020/fphar.01261. | 2020/10/02 | Front Pharmacol | 陕西中医药大学 | Xuesong Feng, Guangyuan Ma, Hailong Shi, Yuewen Wang, Xu Chao |
| 3 | 学术论文 | The effects and mechanism Of peiminine-induced apoptosis in human Hepatocellular carcinoma HepG2cells | 中国 | 1371.0201864/journal.pone.30615617 | 2019/07/10 | PLoS One | 陕西中医药大学 | Xu Chao, Guoquan Wang, Yuping Tang, Changhu Dong, Hong Li, Bin Wang, Jieqiong Wu, Jiarong Zhao |

| | | | | | | | | |
|----|------|--|----|---------------------------------------|------------|---------------|-----------------------------|--|
| 4 | 学术论文 | Systems Pharmacology-Based Identification Of Mechanisms of Action of Bolbostemma paniculatum for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma | 中国 | 10.12659/MS M.927624 | 2021/01/13 | Med Sci Monit | 陕西中医药大学 | Lanlan Wang , Chen Liao , XiaoQiang Li , Rong Dai , QingWei Ren , HaiLong Shi , XiaoPing Wang , XueSong Feng , Xu Chao |
| 5 | 学术论文 | 贝参茺莢方通过线粒体途径诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡的分子机制 | 中国 | / | 2020/07 | 中华中医药杂志 | 陕西中医药大学, 陕西中医药大学第二附属医院 | 晁旭, 张艳芳, 李宏, 史海龙, 黄峰, 王国全, 王瑞莉 |
| 6 | 学术论文 | 贝参茺莢方抑制 H22 肝癌模型小鼠肿瘤生长的作用及其分子机制 | 中国 | 10.3969/j.issn.1674-1749.2020.12.002 | 2020/12 | 环球中医药 | 陕西中医药大学基础医学院 | 陈燕妮, 王兰兰, 查青, 史海龙, 冯雪松, 晁旭 |
| 7 | 学术论文 | 土贝母皂苷乙诱导菲小细胞肺癌 A549 细胞凋亡的研究 | 中国 | 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.08.007 | 2017/08 | 中国中医急症 | 陕西中医药大学, 陕西中医药大学第二附属医院 | 陈洋洋, 王瑞莉, 王斌, 晁旭 |
| 8 | 学术论文 | 贝母素乙诱导人肝癌 SMMC -7721 细胞凋亡的分子机制研究 | 中国 | 10.12174/j.issn.1004-6852 | 2020/03/07 | 西部中医药 | 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西中医药大学基础医学院 | 晁旭, 李宏, 王国全, 董昌虎, 王斌, 张荣强, 吴洁琼, 张伟, 赵家荣, 张艳芳, 乔菲 |
| 9 | 学术论文 | 土贝母皂苷-II 对人肝癌细胞 HepG2 增殖及细胞周期的影响 | 中国 | CNKI:SUN:YIYA.0.2012-15-003 | 2012/08 | 江苏医药 | 陕西中医药大学基础医学院 | 晁旭, 赵英永, 魏敏慧, 党琳, 马晓军, 王文娟 |
| 10 | 学术论文 | 土贝母急性毒性实验研究 | 中国 | 10.13194/j.issn.1673-842x.2021.04.011 | 2021/04 | 辽宁中医药大学学报 | 陕西中医药大学, 陕西中医药大学第二附属医院 | 查青, 陈燕妮, 史海龙, 冯雪松, 晁旭 |

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 |
|-----|----|--------------------|------|---------------|---------------|---|
| 晁旭 | 1 | 无 | 教授 | 陕西中医药大学第二附属医院 | 陕西中医药大学 | 负责土贝母对肝癌细胞焦亡的影响及其分子机制研究、土贝母抗肝癌的药效物质筛选及候选分子的药理机制研究是设计和实施；负责贝参茺莢方及贝参茺莢方联合顺铂对肝癌的治疗效果等研究的整体设计。完成围绕本项目发表学术论文20篇，其中 SCI 收录5篇。 |
| 黄峰 | 4 | 陕西中医药大学第二附属医院党委副书记 | 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 | 负责贝参茺莢方及贝参茺莢方联合顺铂对肝癌的治疗效果研究部分中医药理论分析及试验设计。 |
| 任清维 | 2 | 无 | 主管护师 | 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 | 参与贝参茺莢对肝癌动物模型的肿瘤抑制作用研究工作。 |

| | | | | | | |
|-----|---|---------------|------|------------|------------|---|
| 李宏 | 3 | 陕西陕中制药有限公司董事长 | 主任技师 | 陕西陕中制药有限公司 | 陕西陕中制药有限公司 | 负责项目实施过程中贝参茺萸方及贝参茺萸方联合顺铂对肝癌的治疗效果等研究分子机制的病理分析研究。 |
| 冯雪松 | 5 | 无 | 副教授 | 陕西中医药大学 | 陕西中医药大学 | 负责土贝母对肝癌细胞焦亡的影响及其分子机制研究及土贝母网络药理学分析及抗肿瘤药效物质筛选。 |

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 | 杨晓航 | 施欢贤 /029-38185062 | 陕西省咸阳市世纪大道中段 | 712046 | 负责土贝母诱导肝癌细胞焦亡的分子机制研究、土贝母抗肝癌的药效物质基础及候选分子的药理机制研究。 |
| 2 | 陕西中医药大学第二附属医院 | 事业单位 | 栗文彬 | 张霞婧 /029-33350171 | 陕西省西咸新区沣西新城龙台观路 831 号 | 712000 | 负责贝参茺萸方及贝参茺萸方联合顺铂对肝癌的治疗效果等研究整体项目设计与实施。 |
| 3 | 陕西陕中制药有限公司 | 企业单位 | 李宏 | 张军武 /029-33165131 | 陕西省咸阳市秦都区渭阳中路 1 号 | 712000 | 负责项目实施过程中贝参茺萸方及贝参茺萸方联合顺铂对肝癌的治疗效果等研究分子机制的病理分析研究及贝参茺萸方及贝参茺萸方联合顺铂对肝癌的治疗效果研究部分中医药理论分析及试验设计。 |

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 | 黄峰/第二完成人 | 2010.09.01-2022.12.31 | 合著论文 5: 贝参茺萸方通过线粒体途径诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡的分子机制 |
| 2 | 论文合著 合作发明专利 | 任清维/第三完成人 | 2010.09.01-2022.12.31 | 合著论文 4: Systems Pharmacology-Based Identification Of Mechanisms of Action of Bolbostemma paniculatum for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma; 合作发明专利 1: 用于治疗原发性肝癌的复方制剂及制备方法 (ZL201310739797.2) |
| 3 | 论文合著 共同获奖 | 李宏/第四完成人 | 2013.09.01-2020.12.31 | 合著论文 3: The effects and mechanism Of peiminine-induced apoptosis in human Hepatocellular carcinoma HepG2cells; 论文 5: 贝参茺萸方通过线粒体途径诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡的分子机制 共同获奖:土贝母皂苷乙对肝癌的抑制作用及分子机制研究,咸阳市科学技术三等奖 (15K66)。 |
| 4 | 论文合著 | 冯雪松/第五完成人 | 2017.09.01-2022.12.31 | 合作发表论文 2: An Integrative Serum Pharmacology Based Approach to Study the Anti-Tumor Activity of B. paniculatum Aqueous Bulb Extract on the Human Hepatocellular |

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| | | | | <p>Carcinoma Cell Line BEL-7404;</p> <p>论文 4: Systems Pharmacology-Based Identification Of Mechanisms of Action of Bolbostemma paniculatum for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma;</p> <p>论文 10: 土贝母急性毒性实验研究</p> |
|--|--|--|--|---|