

# 高等学校科学研究优秀成果奖（科学技术） 推荐项目公示

## 高等学校科学研究优秀成果奖

### 科学技术进步奖

**项目名称：**利尿渗湿中药肾保护的共性规律及其应用

**推荐单位：**西北大学

#### 项目简介：

##### 1. 研究背景

本项目围绕慢性肾脏病（CKD）、肾间质纤维化的发病机制与利尿渗湿中药利尿及肾保护作用的研究开展工作。项目依托西北大学西部资源生物与现代生物技术教育部重点实验室等优势平台，应用天然产物化学、药理学、分子生物学及系统生物学等方法，在中医理论指导下，围绕利尿渗湿药治疗 CKD，以活性导向系统研究茯苓皮、猪苓和泽泻肾保护药效物质基础及其作用机制，取得一系列创新性成果，形成一条从利尿渗湿角度筛选防治 CKD 活性成分的新思路。

(1) 首次发现麦角甾酮和麦角甾醇是猪苓的主要利尿活性成分，利尿活性强的麦角甾酮对 CKD 有较好治疗作用。基于此成果，建立猪苓药材和饮片《中国药典》质量评价标准。项目组首次系统开展猪苓药材产地加工技术研究，建立规范化猪苓种植基地，实现猪苓饮片产业药材来源基地化，在行业内形成示范。

(2) 建立利尿渗湿药肾保护的活性组分和活性成分筛选体系，阐明其药效物质基础。项目组采用活性导向分别确定茯苓皮、猪苓和泽泻等肾保护活性组分/成分，明确“茯苓酸活性组分群”和“茯苓酸类化合物”是茯苓皮利尿渗湿的物质基础；“甾体活性组分群”和“甾体类化合物”是猪苓利尿渗湿的物质基础；发现泽泻具有“利尿”和“抗利尿”双重活性，明确“三萜醇活性组分群”和“三萜醇类化合物”是泽泻利尿渗湿的物质基础。

(3) 阐明茯苓皮、泽泻、猪苓等利尿渗湿药肾保护的共性物质基础和作用规律。研究证明“四环三萜组分群”和“甾体组分群”是茯苓皮、泽泻和猪苓肾保护的主要活性组分，它们的共同之处是对肾素-血管紧张素系统有较好的抑制作用。基于利尿渗湿复方研究，首次鉴定 5-MTP 等 5 个代谢产物是诊断 CKD 早期的生

物标示物,证明五苓散对 CKD 患者有较好的治疗作用,揭示其治疗靶点和机制。

(4) 通过本项目的研究,构建了“利水渗湿药-降血压-抗肾维化”的新策略,为利水渗湿药物质基础研究提供了新途径,为阐明中药利尿及治疗 CKD 的物质基础与机制提供科学依据,为临床安全用药提供科学指导。

(5) 在明确猪苓等利水渗湿药作用机制基础上,项目组系统建立 20 种代表性利水渗湿中药材产地加工操作要点及工艺参数,制定猪苓等饮片炮制工艺标准操作规程,为国家标准乃至国际标准的建立奠定了基础。研究成果在杭州本草中药有限公司、南京海源中药饮片有限公司等企业实现应用,年产优质猪苓等 20 种饮片 6500 吨,累计实现销售收入 1.28 亿元,创造效益 640.38 万元。

## 2. 主要成果

(1) 采用活性导向系统筛选猪苓等利水渗湿药肾保护的活性组分群和活性成分,阐明其药效物质基础。

(2) 明确利水渗湿药肾保护活性组分和成分对 CKD 的治疗作用,阐明其利尿和抗 TIF 作用机制。① 首次发现茯苓皮肾保护活性成分茯苓酸类化合物是新的 RAS 抑制剂,它通过阻断 RAS 而抗 TIF,阐明其抗肾 TIF 的作用机制。② 揭示猪苓肾保护活性成分甾体类化合物通过拮抗醛固酮发挥抗 TIF 的作用机制。③ 首次揭示泽泻具有利尿和抗利尿双重作用,鉴定泽泻三萜醇类化合物通过阻断 RAS 而调控 NF- $\kappa$ B/Nrf2 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路和靶向调控 Smad3 磷酸化和 Smad7 发挥抗 TIF 的机制,阐明其药效物质基础。

(3) 本项目将基础与临床研究相结合,基于生物学技术评价从利水渗湿单味药到复方五苓散抗 TIF 活性,阐明其利尿和抗 TIF 作用机制。① 结合动物和临床研究,阐明脂质代谢异常导致 TIF 的机制,为中医临床用药干预 TIF 奠定基础。② RAS 抑制剂和利水渗湿药改善 CKD 导致的脂质类代谢紊乱,阐明药物干预 CKD 的作用机制,实现基础研究到临床应用的转化。③ 首次鉴定 5-MTP 等 5 个代谢产物是诊断 CKD 早期的生物标示物,评价五苓散对其干预作用,揭示 TPH1 是五苓散及茯苓酸 A 抗 TIF 的作用靶点。

(4) 本项目构建了国内外领先的利水渗湿中药肾保护“产学研”基础与转化研究平台。

本项目先后完成国家及省部级等项目 6 项,发表 SCI 论文 104 篇,被引用超

过 2300 次，2 篇论文同时入选 ESI1%高被引论文和 0.1%热点论文，1 篇论文入选 ESI0.1%热点论文，1 篇论文入选 ESI1%高被引论文；获授权发明专利 5 项，主编出版专著 2 部，制定中药材行业及《中国药典》国家标准 3 项；培养博士研究生 9 人，硕士研究生 16 人。获陕西省科学技术奖二等奖、陕西高等学校科学技术奖一等奖等奖励。运用系统生物学技术研究 CKD 的发病机制及早期诊断与治疗，提供了标志性成果，研究具有先进性和创新性，为 CKD 的有效防治提供了有益的借鉴，社会效益显著。在项目产业化以来，已产生良好的经济和社会效益，累计实现销售收入 1.28 亿元，创造效益 640.38 万元。

### **主要完成单位及创新推广贡献：**

#### **1、西北大学**

西北大学是成果的主要完成单位，承担了项目的组织实施工作，全面负责项目的总体设计、研究方向、研究内容及产学研平台建设。对主要科技创新的成果一至成果四均做出了巨大的贡献。项目主要依托本单位进行具体实施，对本项目中利水渗湿药的物质基础及作用机制研究提供有力的支持，为猪苓、茯苓皮、泽泻的化学成分、药理学、分子生物学及系统生物学等研究提供了必要的研究场所、人力资源以及技术服务，积极推动产学研平台建设与发展及成果应用推广，为项目的顺利实施提供了强有力的保障。

#### **2、浙江中医药大学**

浙江中医药大学对主要科技创新的成果一至成果四均做出了较大的贡献，主要承担利水渗湿药的物质基础及作用机制研究，参与成果的应用推广。作为主要完成单位承担猪苓、茯苓皮、泽泻的化学成分、药理学、分子生物学等部分研究工作，参与优质中药饮片质量评价体系的建立，促进产学研转化平台的建立与发展，推动研究成果的推广应用。本单位为项目的研究与应用推广提供了必要的人力与技术支持，为项目的顺利实施提供了切实的保障。

#### **3、陕西省中医医院**

对主要科技创新的成果二至成果四做出了贡献，主要承担利水渗湿药的作用机制研究及临床样品分析。作为主要完成单位承担猪苓、茯苓皮、泽泻的药理学与毒理学研究及五苓散治疗慢性肾脏病患者前后的血液和尿液样品分析，推动产学研转化平台的建立与发展，参与研究成果的应用。本单位为项目的研究与应用

提供了必要的人力与技术支持，为项目的顺利实施提供了切实的保障。

#### 4、西安市第四医院

西安市第四医院对主要科技创新的成果三和成果四做出了贡献，主要承担利水渗湿药的作用机制研究。作为主要完成单位承担猪苓、茯苓皮、泽泻的药理学研究及慢性肾脏病患者的血液和尿液样品分析，推动产学研转化平台的建立与发展，参与研究成果的应用。本单位为项目的研究与应用提供了必要的人力与技术支持，为项目的顺利实施提供了切实的保障。

### 推广应用情况：

#### 成果应用：

在对 CKD 大鼠血液和尿液的代谢组学研究基础上，项目组应用代谢组学技术研究从西安市第四医院收集的 1200 余例 CKD 患者血清和尿液，结果证明 5-MTP 等 5 个代谢产物可以作为诊断 CKD 早期的生物标示物。利用代谢组学技术分析 CKD 患者服用五苓散前后的血清和尿液，结果显示五苓散明显改变 CKD 生物标示物的异常水平，进一步证明五苓散对 CKD 具有良好的治疗作用。

在明确茯苓等利水渗湿药作用机制基础上，项目组系统建立了 20 种代表性利水渗湿中药材产地加工操作要点及工艺参数，制定了茯苓等饮片炮制工艺标准操作规程，为国家标准乃至国际标准的建立奠定了基础。研究成果在杭州本草中药有限公司、南京海源中药饮片有限公司等企业实现应用，年产优质猪苓等 20 种饮片 6500 吨，累计实现销售收入 1.28 亿元，创造效益 640.38 万元。

#### 技术推广：

依托本项目成果，2010 年版《中华人民共和国药典》中首次增加猪苓药材及饮片的含量测定项，完善了猪苓的质量评价标准。同时修订和完善了泽泻、茯苓等中药材及饮片质量评价标准。作为发起单位，联合全国 28 家中药饮片企业，建立了“中药饮片产供销合作平台”，将中药饮片质量控制技术及相关技术成果在同行企业中推广应用，打造可溯源优质中药饮片产品，在中国医药物资协会平台下的连锁药店及国医堂（馆）推广应用，形成了“名医、名药、名店、名馆”品牌，让广大患者用上优质中药饮片产品。

#### 学术交流：

赵英永教授任职 SCI 期刊 Scientific Reports 和 American Journal of Nephrology

编委和 Pharmacognosy Magazine 编辑，受邀在第十二届亚洲太平洋地区药理学家联盟大会做题为“Polyporus umbellatus: Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and quality control: A review”的学术报告。赵英永教授还受邀参与教育部第四轮学科（中药学）评估及新增博士硕士点（中药学）授权通信评议工作。

### 曾获科技奖励情况：

获奖项目名称	获奖时间	奖项名称	奖励等级	授奖部门（单位）
中药基础物质分离分析与应用	2011-03-02	陕西省科学技术奖	二等	陕西省人民政府
利水渗湿中药肾保护的药效物质基础	2017-04-01	陕西高等学校科学技术奖	一等	陕西省教育厅
麦角甾酮诱导人肝癌细胞 HepG2 凋亡及 G2/M 期阻滞的作用机制	2013-03-20	陕西省自然科学优秀学术论文奖	二等	陕西省人民政府

### 主要知识产权证明目录：

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	发明专利有效状态
授权发明专利	茯苓酸 A 用于制备治疗慢性肾脏病药物的应用	中国	ZL201710029000.8	2018-05-04	2911643	西北大学	赵英永	专利权有效
授权发明专利	泽泻乙酸乙酯萃取物及其制备方法和在制备终末期肾脏病药物中的应用	中国	ZL201610426768.4	2018-05-15	2924248	西北大学	赵英永，陈华	专利权有效
授权发明专利	麦角甾酮在制备治疗慢性肾衰竭药物中的应用	中国	ZL201010137836.8	2011-07-27	815711	西北大学	赵英永，孙文基，谢人明	专利权终止
授权发明专利	茯苓皮提取物及其在制备利尿作用药物中的应用	中国	ZL201210168614.1	2014-06-05	1438010	西北大学	赵英永，林瑞超，	专利权终止

							程 显 隆, 魏 锋, 孙 文基	
授 权 发 明 专 利	茯苓皮提取物及 其在治疗慢性肾 衰竭药物中的应 用	中国	ZL201210 235819.7	2014-07-09	1438301	西北大学	赵 英 永, 林 瑞超, 程 显 隆, 魏 锋	专利权终止

主要完成人情况表:

序 号	姓名	排名	技术职 称	工作单位	完成单位	对成果创造性贡献
1	赵英永	排名 1	教授	西北大学	西北大学	负责项目的总体设计和具体组织实施以及项目的应用与推广。对本项目的主要科技创新(成果一至成果四)均做出了重要的贡献。全面负责对猪苓、茯苓皮和泽泻利水渗湿物质基础研究的思路指导和方案设计, 协调合作单位及相关研究人员积极高效地实施本项目, 负责产学研平台的构建。投入本项目的技术研究工作量占本人工作量的80%以上, 作为主要负责人发表SCI源论文 104 篇, 申请发明专利 7 项, 主持成果的推广应用等。
2	曹岗	排名 2	研究员	浙江中医 药大学	浙江中医 药大学	主要负责项目的具体实施工作以及项目的推广应用。对本项目的主要科技创新(成果一至成果四)均做出了重要的贡献。全面负责开展了茯苓、泽泻等利水渗湿药肾保护物质基础和机制研究, 并负责在企业的推广应用。投入本项目的技术研究工作量占本人工作量的 80%以上, 发表与本项目相关的学术论文 22 篇。

3	陈华	排名 3	其他	西北大学	西北大学	主要承担本项目的具体实施与协调工作，参与部分学术论文发表与专利申请。对本项目的主要科技创新(成果一至成果三)均做出了重要的贡献。主要负责猪苓、茯苓皮和泽泻的化学成分、药理学及系统生物学等研究工作的具体实施与协调。投入本项目的技术研究工作量占本人工作量的 80%以上，发表与本项目相关的学术研究论文 30 篇，参与申请发明专利 3 项。
4	陈丹倩	排名 4	其他	西北大学	西北大学	主要承担本项目的具体研究工作，参与部分学术论文的发表。对本项目的主要科技创新(成果一至成果三)均做出了重要的贡献。主要负责猪苓、茯苓皮和泽泻的药理学、分子生物学等研究工作的具体实施。投入本项目的技术研究工作量占本人工作量的 70%以上，发表与本项目相关的学术研究论文 24 篇。
5	毛加荣	排名 5	副高级	陕西省中医医院	陕西省中医医院	主要承担本项目的具体研究工作，参与部分学术论文的发表。对本项目的主要科技创新(成果二和成果三)均做出了重要的贡献。主要负责本项目中利水渗湿药作用机制的药理学与病理学研究以及临床样品的分析。投入本项目的技术研究工作量占本人工作量的 60%以上，发表与本项目相关的学术研究论文 5 篇。
6	于小勇	排名 6	正高级	陕西省中医医院	陕西省中医医院	主要承担本项目的具体研究工作，参与部分学术论文的发表。对本项目的主要科技创新(成果二和成果三)均做出了重要的贡献。主要负责本项目中利水渗湿药的作用机制及五苓散治疗慢性肾脏病的研究。投入本项目的技术研究工作量占本人工作量的 50%以上，发表与本项目相关的学术研究论文 2 篇。
7	程小红	排名 7	正高级	陕西省中医医院	陕西省中医医院	主要承担本项目的具体研究工作，参与部分学术论文的发表。对本项目的主要科技创新(成果三)做出了重要的贡献。主要负责本项目中五苓散治疗慢性肾脏病的研究。投入本项目的技术研究工作量占本人工作量的 50%以上，发表与本项目相关的学术研究论

						文 2 篇。
8	张莉	排名 8	正高级	西安市第 四医院	西安市第 四医院	主要承担本项目的具体研究工作，参与部分学术论文的发表。对本项目的主要科技创新(成果三)做出了重要的贡献。主要负责本项目中利水渗湿药的作用机制研究。投入本项目的技术研究工作量占本人工作量的 40%以上，发表与本项目相关的学术研究论文 7 篇。
9	冯亚龙	排名 9	其他	西北大学	西北大学	主要承担本项目的具体研究工作，参与部分学术论文的发表。对本项目的主要科技创新(成果一)做出了重要的贡献。主要负责猪苓的化学成分与药理学研究。投入本项目的技术研究工作量占本人工作量的 40%以上，发表与本项目相关的学术研究论文 12 篇。
10	陈淋	排名 10	其他	西北大学	西北大学	主要承担本项目的具体研究工作，参与部分学术论文的发表。对本项目的主要科技创新(成果二)做出了重要的贡献。主要负责利水渗湿药作用机制的药理学与分子生物学研究。投入本项目的技术研究工作量占本人工作量的 40%以上，发表与本项目相关的学术研究论文 10 篇。
11	王明	排名 11	其他	西北大学	西北大学	主要承担本项目的具体研究工作，参与部分学术论文的发表。对本项目的主要科技创新(成果一)做出了重要的贡献。主要负责茯苓皮的化学成分与药理学研究。投入本项目的技术研究工作量占本人工作量的 40%以上，发表与本项目相关的学术研究论文 8 篇。