

2017 年度国家科技进步奖公示内容

项目名称	中药和天然药物的三萜及其皂苷成分研究与应用
推荐单位（专家）意见	
<p>该项目对 60 余种中药和天然药物中的三萜及其皂苷成分进行了系统研究，不仅明确了上述中药和天然药物的物质基础，还为创新药物研发提供了先导化合物。该项目还创新了三萜皂苷类成分分离及结构鉴定的方法，为三萜皂苷类成分的分离鉴定及其相关产品的产业化提供了技术支撑；开展了白头翁药材的活性成分和 HPLC 含量测定方法、地乌风湿安胶囊活性成分和质量标准、参芪扶正注射液和消渴丸的活性成分和指纹图谱研究，并取得了一系列的研究成果。已发表了一系列的研究论文、获得了多项授权发明专利，并培养了一批优秀科技人才。</p> <p>推荐该项目为国家科学技术进步奖<u>二</u>等奖。</p>	
项目简介（限 1200 字）	
<p>本项目对白头翁、地乌等 60 余种中药和天然药物中的三萜及其皂苷成分进行了系统研究，分离并鉴定了 1100 余个三萜及其皂苷成分（包括衍生物），其中 300 余个为新化合物，并获得一些具有明显生物活性的成分，不仅明确了上述中药和天然药物的物质基础，还为创新药物研发提供了先导化合物。在此基础上发现了毛茛科植物中三萜及其皂苷成分在该科各属植物中的分布存在一定的规律性，具有化学系统学意义；建立了白头翁药材的 HPLC 含量测定方法，该方法特征性强、可指认度高，弥补了原质量控制方法的不足，并被 2010 年版《中国药典》一部收录。本项目创新了三萜皂苷类成分分离及结构鉴定的方法，为三萜皂苷类成分的分离鉴定及其相关产品的产业化提供了技术支撑。本项目还从动物体内、细胞和分子水平揭示了代表性三萜及其皂苷成分（如 23-羟基白桦酸、地乌总皂苷、点地梅皂苷等）的抗炎、抗肿瘤、降血脂、降血糖等生物活性的作用机制，为创新药物研发奠定了科学基础。</p> <p>本项目建立的白头翁药材的 HPLC 含量测定方法，已被全国多家药检和企业单位应用于指导白头翁原药材、饮片、颗粒剂以及相关制剂的质量检验工作。完成了治疗类风湿性关节炎中药五类新药地乌风湿安胶囊的活性成分、质量标准、作用机制等研究工作，为该新药研发提供了坚实基础。对名优中成药参芪扶正注射液、消渴丸中的三萜和皂苷成分及指纹图谱进行了研究，为以上中成药产品的科学内涵提升提供了科技支撑，取得了明显的经济和社会效益。</p> <p>本项目已发表研究论文 189 篇，其中 SCI 收录论文 100 篇，他引 1345 次；申请 PCT</p>	

专利和美国发明专利各 1 件、申请中国发明专利 17 项，获授权中国发明专利 8 件；参编专著 1 部；在国内外学术会议作邀请报告 20 余次；培养了一批优秀人才，包括国家杰出青年科学基金获得者和教育部长江学者特聘教授 1 名、教育部新世纪人才 3 名、广东省杰出青年科学基金获得者 2 名、广州市珠江科技新星 3 名、博士研究生 18 名、硕士研究生 40 余名；本项目组获教育部长江学者创新团队及广东省自然科学基金团队，项目组主要成员获中国药学会发展奖（地奥）中药奖、广东丁颖科技奖及全国优秀科技工作者称号。

本项目为中药和天然药物药效物质基础、创新药物研发及名优中成药的二次开发研究提供了可借鉴的研究范例。

客观评价

1. 2013年4月24日，由广东省教育厅组织，对由暨南大学和中国药科大学共同完成的“中药白头翁活性成分研究与应用”成果进行鉴定，鉴定委员会专家一致认为该项目明确了4种白头翁属药用植物的化学成分，首次分离得到了60余个三萜及其皂苷类成分；建立了白头翁药材的HPLC含量测定方法，该研究结果已被2010年版《中国药典》一部收录。发现了抗肿瘤药物先导物23-羟基白桦酸，并从细胞、分子、整体动物等多水平深入阐明了其抑制肿瘤增殖和逆转肿瘤耐药的作用机制，并在此基础上开展了新药研发工作。研究成果创新性强，社会和经济效益明显。
2. 2016年5月9日，由广东省教育厅组织，对由暨南大学、中国药科大学、丽珠集团利民制药厂和广州康和药业有限公司共同完成的“中药和天然药物的三萜及其皂苷成分研究与应用”成果进行鉴定，鉴定委员会专家一致认为该项目明确了60余种中药和天然药物的物质基础，发现了毛茛科植物的化学系统学意义，揭示了代表性三萜及其皂苷成分的抗炎、抗肿瘤、降血脂、降血糖等生物活性和作用机制，构建了三萜皂苷类成分的快速识别、分离及结构鉴定的方法体系，并应用于中药大品种参芪扶正注射液和消渴丸的科学内涵提升，开展治疗类风湿关节炎中药五类新药地乌风湿安胶囊的新药研发工作。研究成果系统性和创新性强，社会和经济效益明显。
3. 2016年4月14日，由教育部科技查新工作站对“中药和天然药物的三萜及其皂苷成分研究与应用”成果的创新点进行查新，认为除本项目组发表的文献外，国内外均未见相关文献覆盖本研究的创新点。

推广应用情况

1. 本项目建立并被列入 2010 版《中国药典》一部的白头翁药材 HPLC 含量测定方法，已被全国多家医药企业和药检单位应用指导白头翁饮片、配方颗粒及有关制剂的质量检验工作。
2. 本项目开展了治疗类风湿性关节炎中药五类新药地乌风湿安胶囊的活性成分、质量标准、作用机制等研究工作，以上研究成果为该新药研发提供了坚实基础。
3. 本项目开展了参芪扶正注射液和消渴丸的活性成分及指纹图谱研究，丽珠集团利民制药厂和广州白云山中一药业有限公司分别应用以上研究成果，有效地提高了产品质量控制的科学性，取得了明显的经济和社会效益。

主要知识产权目录（不超过 10 件）

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	授权号	证书编号	权利人	发明人	发明专利有效状态
1	发明专利	具有降血糖作用的番石榴叶提取物及其制备方法与应用	ZL201110100466.5	1123259	暨南大学	张晓琦, 等	有效
2	发明专利	从地乌药材中同时制备地乌皂苷 W1 和 W3 的方法	ZL201310488046.8	1713346	广州康和药业有限公司	范春林, 等	有效
3	发明专利	23-羟基白桦酸在制备治疗或预防脑神经胶质瘤药物中的应用	ZL0315032904.6	560506	叶文才	叶文才, 等	有效
4	发明专利	23-羟基白桦酸在制备肿瘤多药耐药逆转剂中的应用	ZL200810020381.4	729697	中国药科大学	王广基, 等	有效
5	发明专利	23-羟基白桦酸类衍生物、其制备方法、制剂及用途	ZL200810008418.1	706153	中国药科大学	吴晓明, 等	有效

代表性论文专著目录（不超过 10 篇）						
序号	论文专著名称	刊名	发表时间	通讯作者	第一作者	产权是否归国内所有
1	Betulinic acid and its derivatives as potential antitumor agents	Medicinal Research Reviews	2015年	叶文才	张冬梅	是
2	Ilelic acids A and B, two unusual triterpenes with a seven-membered ring from <i>ilex latifolia</i>	Organic Letters	2012年	叶文才	王存琴	是
3	Ailanthone inhibits huh7 cancer cell growth via cell cycle arrest and apoptosis in vitro and in vivo	Scientific Reports	2015年	张冬梅	卓振健	是
4	Saxifragifolin D induces the interplay between apoptosis and autophagy in breast cancer cells through ROS-dependent endoplasmic reticulum stress	Biochemical Pharmacology	2013年	叶文才	石俊敏	是
5	B4G2 induces mitochondrial apoptosis by the ROS-mediated opening of Ca²⁺-dependent permeability transition pores	Cellular Physiology and Biochemistry	2015年	叶文才	姚楠	是
6	Ganoderma lucidum derived ganoderenic acid B reverses ABCB1-mediated multidrug resistance in HepG2/AMD cells	International Journal of Oncology	2015年	张冬梅	刘道路	是
7	Cytotoxic quassinoids	Bioorganic &	2013	叶文才	王岩	是

	from ailanthus altissima	Medicinal Chemistry Letters	年			
8	Aceinol, a cyclolanstane triterpenoid from cimicifuga acerina, reverses ABCB1-mediated multidrug resistance in HepG2/ADM and MCF-7/ADR cells	European Journal of Pharmacology	2014年	张冬梅	刘道路	是
9	23-Hydroxybetulinic acid from Pulsatilla chinensis (Bunge) Regel synergizes the antitumor activities of doxorubicin in vitro and in vivo	Journal of Ethnopharmacology	2010年	王广基	郑媛婷	是
10	Cucurbitacin glycosides and the monoterpene jiofuran from Picrorhiza scrophulariiflora	Biochemical Systematics and Ecology	2004年	叶文才	汪豪	是
主要完成人情况						
第 1	姓名	叶文才	完成单位	暨南大学	工作单位	暨南大学
完 成 人	主要技术创新贡献：项目负责人，全面组织、策划、实施了整个项目的研究工作，对创新点 1-4 均做出贡献。					
	证明材料：代表性专利 1-4 和代表性论文 1-10					
	曾获得国家科技奖情况：无。					
第 2	姓名	王广基	完成单位	中国药科大学	工作单位	中国药科大学
完 成 人	主要技术创新贡献：负责药理和药代动力学研究，对创新点 2 做出贡献。					
	证明材料：代表性专利 4 和代表性论文 1、9					
	曾获得国家科技奖情况： 曾获 2007 年度“临床前药物代谢动力学关键技术及研究体系”国家科学技术进步二等奖（排名第一）、2009 年度“基于中医特点的中药体内外药效物质组生物/化学集成表征新方法”国家科学技术进步二等奖（排名第二）和 2014 年度“抗精神病新药奥氮平及其制剂的研制和应用”国家科学技术进步二等奖（排名第三）。					
第 3	姓名	吴晓明	完成单位	中国药科大学	工作单位	中国药科大学

完 成 人	主要技术创新贡献：23-羟基白桦酸的结构修饰和构效关系研究，对创新点 2 做出贡献。 证明材料：代表性专利 5 和代表性论文 1					
	曾获得国家科技奖情况：无。					
第 4 完 成 人	姓名	范春林	完成单位	暨南大学	工作单位	暨南大学
	主要技术创新贡献：药效物质研究和质量标准提升研究，对创新点 1、3 和 4 做出贡献。 证明材料：代表性专利 1-3 和代表性论文 2					
	曾获得国家科技奖情况：无。					
第 5 完 成 人	姓名	王英	完成单位	暨南大学	工作单位	暨南大学
	主要技术创新贡献：三萜及其皂苷化学成分研究，对创新点 1、3 和 4 做出贡献。 证明材料：代表性专利 1、2 和代表性论文 2、4					
	曾获得国家科技奖情况：无。					
第 6 完 成 人	姓名	张晓琦	完成单位	暨南大学	工作单位	暨南大学
	主要技术创新贡献：三萜及其皂苷化学成分研究，对创新点 1 做出贡献。 证明材料：代表性专利 1 和代表性论文 6、7					
	曾获得国家科技奖情况：无。					
第 7 完 成 人	姓名	张冬梅	完成单位	暨南大学	工作单位	暨南大学
	主要技术创新贡献：三萜及其皂苷成分的药理活性研究，对创新点 2 做出贡献。 证明材料：代表专利 1 和代表性论文 1-6、8					
	曾获得国家科技奖情况：无。					
第 8 完 成 人	姓名	汪豪	完成单位	中国药科大学	工作单位	中国药科大学
	主要技术创新贡献：三萜及其皂苷成分和质量标准研究，对创新点 1 做出贡献。 证明材料：代表性论文 10					
	曾获得国家科技奖情况：无。					
第 9 完 成 人	姓名	刘东来	完成单位	丽珠集团利民制药厂	完成单位	丽珠集团利民制药厂
	主要技术创新贡献：参芪扶正注射液质量标准的转化应用研究，对创新点 4 做出贡献。					
	曾获得国家科技奖情况：无。					
第 10 完 成 人	姓名	裴红	完成单位	广州康和药业有限公司	工作单位	广州康和药业有限公司
	主要技术创新贡献：地乌风湿安胶囊的新药研发，对创新点 3 做出贡献。 证明材料：代表性专利 2					

	曾获得国家科技奖情况：无。
主要完成单位创新推广贡献	
第 <u>一</u> 完成单位	暨南大学
暨南大学开展了 50 余种中药和天然药物中的三萜及其皂苷类成分、以及部分成分的药理活性和作用机制研究等；并对名优中成药参芪扶正注射液、消渴丸的化学成分和质量标准提升及地乌风湿安胶囊新药研发做出了贡献。	
第 <u>二</u> 完成单位	中国药科大学
中国药科大学开展了 15 种中药和天然药物中的三萜及其皂苷成分、23-羟基白桦酸的结构修饰和构效关系研究，并建立了白头翁药材的 HPLC 含量测定方法。	
第 <u>三</u> 完成单位	丽珠集团利民制药厂
丽珠集团利民制药厂开展了参芪扶正注射液相关研究成果的转化应用等。	
第 <u>四</u> 完成单位	广州康和药业有限公司
广州康和药业有限公司开展了新药地乌风湿安胶囊的临床试验以及产业化放大试验研究等。	
完成人合作关系说明	
<p>叶文才课题组和王广基课题组、吴晓明课题组、汪豪课题组合作完成了三萜及其皂苷类成分的发现、生物活性和作用机制，以及三萜皂苷成分的分离和鉴定新技术研究。</p> <p>叶文才课题组人员包括范春林、张晓琦、王英、张冬梅，其中叶文才是项目负责人，全面组织和实施整个项目的研究工作，范春林、张晓琦、王英主要完成三萜及其皂苷类成分的发现以及三萜皂苷成分的分离和鉴定新技术研究；张冬梅主要负责三萜及其皂苷类成分的生物活性及作用机制研究。</p> <p>王广基课题组主要完成 23-羟基白桦酸的药效学和药代动力学研究。</p> <p>吴晓明课题组主要完成 23-羟基白桦酸的结构修饰研究。</p> <p>汪豪课题组完成了 8 种中药和天然药物的三萜及其皂苷类成分研究。</p> <p>叶文才课题组和丽珠集团利民制药厂合作开展了参芪扶正注射液药效物质基础和质量标准提升研究，其中刘东来负责研究成果的转化应用。</p> <p>叶文才课题组和广州康和药业有限公司合作进行了地乌风湿安胶囊的新药研究，其中裴红负责提取工艺放大试验及新药临床试验协调等工作。</p>	