

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	药用鼠尾草活性成分代谢特征与药理作用的系统研究
推荐单位	<p>推荐单位：首都医科大学</p> <p>推荐意见：</p> <p>该成果基于复杂活性成分的药物代谢转运、毒性特征及药理机制研究结果对扩大中药丹参药源、合理使用丹参和甘西鼠尾草，研制开发具有自主知识产权的新组方药物提供了丰富的实验资料和理论依据。主要创新点发表在国内外学术权威刊物上，结果充实了中医学教科书和专著的内容，学术理论意义和实际应用价值巨大。在国内外学术权威期刊发表代表性论文 20 篇，其中，国外 SCI 收录论文 17 篇，国内核心刊物论文 3 篇。研究成果符合中华医学科技奖申报范围和条件，内容详实可信，在科学上取得一定进展，提出的学术观点为国内外学术界公认和引用，推动了本学科的发展、社会发展有较大推进作用。</p> <p>我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>(一) 主要创新点</p> <p>本项目属于生物医药的中医学领域。本项目对药用鼠尾草丹参和大丹参的提取工艺与质量控制、活性成分的药物代谢、药理与毒理进行了深入系统的研究，取得系列创新性成果。 (1) 首次建立了药用鼠尾草多种活性成分的体内外同步定量检测方法。分离提取和鉴定了药用鼠尾草的化学成分丹参酮等化合物及丹参酮类新颖的体内代谢产物，首先明确了药用鼠尾草主要活性成分丹参酮类分子的体内代谢特征。 (2) 首先建立了基于药用鼠尾草成分组基础的复杂成分的药物代谢研究体系的新模式，首次明确了隐丹参酮和丹参素等活性成分的药代动力学及药动学相互作用特征，促进和完善了传统中药丹参有效成分的体内过程性质评价。 (3) 首次阐明了丹参新酮是药用鼠尾草活性成分中主要的 CYP2D6 和 CYP1A2 的抑制剂，首次发现了隐丹参酮、丹参新酮和二氢丹参酮是药物转运体 P- 糖蛋白的竞争性抑制剂。 (4) 系统研究比较了药用鼠尾草活性成分的药理与毒理作用，研制了具有自主知识产权的降血脂、抗动脉粥样硬化和抗炎保肝作用的创新组分药物丹芎方，其呈现明显的药动学优化、药效学增效和安全稳定优势，已获得国家发明专利 1 项。</p> <p>(二) 客观评价</p> <p>本研究在中药活性成分及其复方作用物质基础与药效毒性和药物代谢一体化研究技术方法上有巨大创新，研究证明了鼠尾草丹参和大丹参的基本化学成分类型，为将大丹参收入中国药典及对此两个品种分别制定质量标准提供了理论依据。药用鼠尾草活性成分的药物代谢、药理和毒性的系统研究对扩大中药丹参药源，合理使用大丹参，研制开发具有自主知识产权的新组方药物丹芎方提供了丰富的实验资料和理论依据。主要创新点均发表在国内外权威刊物上，成果充实了中医学专著和教科书的内容，促进了丹参药理学及相关中药学科的发展。科学意义和实用价值巨大。在国内外学术期刊发表代表性论文 20 篇，SCI 杂志收录 17 篇，中文核心期刊收录 3</p>

篇；代表性论文的 SCI 他引次数为 555 次，他引总次数为 1006 次，单篇他引次数最高超过 100 次。论文被 Cell Research (IF 20.5)、Angewandte Chemie-International (IF 12.9)、Natural Product Reports (IF 12) 等国际知名期刊引证和正面评述，论文亦得到多位院士课题组的引用，并受邀在国际知名的 Springer 出版社和 Studium 出版社发表了成果的书刊章节，出版物的国际下载量超过 2 万次。本成果的学术影响力十分显著，受到国内外同行的公认、高度关注和赞誉评价。

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
1	中国发明专利	中国	ZL200710063401.1	2010-05-19	一种预防和治疗肝损伤与降血脂的药物组合	薛明、李晓蓉、王丽娟、李晓莉、徐艳霞、李宇航

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	SCI他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Simultaneous determination of danshensu, ferulic acid, cryptotanshinone and tanshinone IIA in rabbit plasma by HPLC and their pharmacokinetic application in danxiongfang	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS	2007, 44(5): 1106-1112	3.209	薛明	39	75	否
2	Simultaneous determination of danshensu, rosmarinic acid, cryptotanshinone, tanshinone IIA, tanshinone I and dihydrotanshinone I by liquid chromatographic-	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS	2010, 53(3): 698-704	3.209	薛明	42	76	否

	mass spectrometry and the application to pharmacokinetics in rats							
3	Simultaneous quantification of selected compounds from <i>Salvia</i> herbs by HPLC method and their application	FOOD CHEMISTRY	2012, 130(4):1031-1035	6.30 6	薛明	25	41	否
4	甘西鼠尾草化学成分的研究	天然产物研究与开发	2000, (06):27-32	0	薛明	0	50	否
5	Structural elucidation of in vitro and in vivo metabolites of cryptotanshinone by HPLC-DAD-ESI-MSn	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS	2008, 48(3):885-896	3.20 9	薛明	16	32	否
6	Structural elucidation of metabolites of tanshinone I and its analogue dihydrotanshinone I in rats by HPLC-ESI-MSn	JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B-ANALYTICAL TECHNOLOGIES IN THE BIOMEDICAL AND LIFE SCIENCES	2010, 878(13-14):915-924	3.00 4	薛明	21	36	否
7	Reversed-phase liquid chromatographic determination of cryptotanshinone and its active	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS	1999, 21(1):207-213	3.20 9	薛明	23	30	否

	metabolite in pig plasma and urine	L ANALYSIS						
8	Coexisted components of <i>Salvia miltiorrhiza</i> enhance intestinal absorption of cryptotanshinone via inhibition of the intestinal P-gp	PHYTOMED ICINE	2012, 19(14):1256-1262	4.26 8	薛明	17	33	否
9	隐丹参酮及其代谢物在猪体内的药代动力学研究	药学学报	1999, (02):2-5	0	薛明	0	78	否
10	Enzyme kinetic and molecular docking studies for the inhibitions of miltirone on major human cytochrome P450 isozymes	PHYTOMED ICINE	2013, 20(44 259):3 67- 374	4.26 8	周雪林 , 关耀华	25	44	否
11	Miltirone Is a Dual Inhibitor of P-Glycoprotein and Cell Growth in Doxorubicin-Resistant HepG2 Cells	JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS	2015, 78(9): 2266-2275	3.78 2	周雪林 , 关耀华	17	17	否
12	Cytotoxicity of major tanshinones isolated from Danshen (<i>Salvia miltiorrhiza</i>) on HepG2 cells in relation to glutathione perturbation	FOOD AND CHEMICAL TOXICOLOGY	2008, 46(1): 328-338	4.67 9	杨鹤强	64	101	否
13	Reactive oxygen species-mediated kinase activation by dihydrotanshinone in	CANCER LETTERS	2009, 285(1):46-57	7.36	杨鹤强	67	98	否

	tanshinones-induced apoptosis in HepG2 cells							
14	Cytotoxic Effects of Tanshinones from <i>Salvia miltiorrhiza</i> on Doxorubicin-Resistant Human Liver Cancer Cells	JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS	2010, 73(5): 854-859	3.78 2	杨鹤强	51	61	否
15	Danshensu is the major marker for the antioxidant and vasorelaxation effects of Danshen (<i>Salvia miltiorrhiza</i>) water-extracts produced by different heat water-extractions	PHYTOMEDICINE	2012, 19(14):1263-1269	4.26 8	杨鹤强 , 关耀华	52	87	否
16	Danshen (<i>Salvia miltiorrhiza</i>) water extract inhibits paracetamol-induced toxicity in primary rat hepatocytes via reducing CYP2E1 activity and oxidative stress	JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY	2015, 67(7): 980-989	2.57 1	李郁伟	23	23	否
17	Tanshinone II A, a multiple target neuroprotectant, promotes caveolae-dependent neuronal	EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY	2015, 765:437-446	3.26 3	薛明	11	20	否
18	Proliferative inhibition of danxiongfang and its active ingredients on rat vascular smooth muscle cell and	JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY	2009, 126(2):197-206	3.69	薛明	22	32	否

	protective effect on the VSMC damage induced by hydrogen peroxide							
19	Acute and subacute toxicity of ethanol extracts from <i>Salvia przewalskii</i> Maxim in rodents	JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY	2010, 131(1):110-115	3.69	薛明	40	47	否
20	鼠尾草二萜醌及其衍生物的抗菌构效关系研究	中国农业科学	2000, 33(3): 88-93	0	薛明	0	25	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：薛明 排名：1 职称：教授 行政职务：系主任 工作单位：首都医科大学 对本项目的贡献：作为项目的第1完成人，承担国家攻关项目、国家自然科学基金和北京市自然科学基金项目。负责项目的设计、立项、主持完成和总结结题。对创新点1-4项作出重要贡献。是研究论文1-15, 25-28, 29和30的第一或通讯责任作者。是国家发明专利授权的第1完成人。</p> <p>姓名：周雪林 排名：2 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：首都医科大学 对本项目的贡献：作为项目的第2完成人，负责项目的设计和主持完成。对创新点3和4项作出重要贡献。是研究论文16, 18, 19, 23, 24的第一或通讯责任作者，论文17的主要作者。</p> <p>姓名：李晓蓉 排名：3 职称：副教授 行政职务：药理系副主任 工作单位：首都医科大学 对本项目的贡献：作为项目的第3完成人，承担参与国家自然科学基金和北京市自然科学基金项目。对创新点3和4项作出重要贡献。是研究论文14, 15, 27, 29, 30的第一作者。是国家发明专利授权的第2完成人。</p> <p>姓名：关耀华 排名：4</p>
---------	---

	<p>职称：教授 行政职务：无 工作单位：香港中文大学 对本项目的贡献：作为项目的第四完成人，对创新点 3 和 4 项作出重要贡献。是研究论文 19 和 23 的通讯责任作者，参与论文 16, 17, 18 的发表。</p> <p>姓名：李郁伟 排名：5 职称：讲师 行政职务：脊柱侧弯联合研究中心副主任 工作单位：香港中文大学 对本项目的贡献：作为项目的第 5 完成人，对创新点 3 和 4 项作出重要贡献。是研究论文 17, 20, 21, 22, 24 的第一或通讯责任作者，参与论文 19 的发表。</p> <p>姓名：肇玉明 排名：6 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：首都医科大学 对本项目的贡献：作为项目的第 6 完成人，对创新点 4 项作出重要贡献。是研究论文 25 的第一作者。</p> <p>姓名：汪明明 排名：7 职称：其他 行政职务：无 工作单位：首都医科大学 对本项目的贡献：作为项目的第 7 完成人，对创新点 1 和 2 项作出重要贡献。是研究论文 7, 9, 10, 12 的第 1 作者。</p> <p>姓名：戴海学 排名：8 职称：其他 行政职务：无 工作单位：首都医科大学 对本项目的贡献：作为项目的第 8 完成人，对创新点 2 和 3 项作出重要贡献。是研究论文 8 的第 1 作者。</p>
主要完成单位情况	<p>单位名称：首都医科大学 排名：1 对本项目的贡献：对本项目的贡献：本项目属于中药学领域。课题组对药用鼠尾草丹参和甘肃丹参（甘西鼠尾草）质量控制、活性化学成分及其体内代谢特征和药理作用进行了系统深入的研究，取得了一系列创新性成果。研究证明，药用鼠尾草丹参和甘肃丹参所含化学成分类型基本相同，但活性成分比例有较大区别，结果为中国药典对此两个品种分别制定质量标准提供了理论依据。活性成分定量分析和质量</p>

控制方法的建立为中国药典中丹参和甘肃丹参质量标准的提高奠定了实验基础。基于复杂活性成分的药物代谢转运、毒性特征及药理机制研究结果对扩大中药丹参药源、合理使用丹参和甘西鼠尾草，研制开发具有自主知识产权的新组方药物提供了丰富的实验资料和理论依据。新组方药物丹芎方申请了国家发明专利并获得授权保护。主要创新点发表在国内外学术权威刊物上，结果充实了中药学教科书和专著的内容，学术理论意义和实际应用价值巨大。课题组在国内外学术权威期刊发表相关论文 21 篇，其中，国外 SCI 收录论文 10 篇，国内核心刊物论文 11 篇。

单位名称：香港中文大学

排名：2

对本项目的贡献：团队系统研究了丹参酮类和丹酚酸类化合物对肝药酶 CYP2D6 和 CYP1A2 的调控作用，发现丹参新酮和二氢丹参酮是其活性成分中最强的 CYP2D6 和 1A2 抑制剂。研究丰富了这些活性成分的药代特征，警示了药用鼠尾草潜在的不良药物相互作用。同时，首次证明了丹参新酮和二氢丹参酮是药物转运体 P-糖蛋白的竞争性抑制剂及肝癌细胞的凋亡诱导剂，可竞争性抑制药物的外排，并能激活氧化应激药依赖的 MAPK 信号通路促进耐药肿瘤的凋亡，明确了其可作为抗耐药肝癌的候选新药。团队发表了 9 篇相关的 SCI 论文。