**项目名称：**基于脏痿的病证结合防治慢性肾脏疾病中医诊疗技术研发与临床应用

**提名者：**四川省中医药管理局

**提名意见：**

该项目基于脏痿的病证结合防治慢性肾脏疾病中医诊疗技术研发与临床应用，项目的合作单位包括成都医学院第一附属医院，西南医科大学附属中医医院，南充中心医院，四川大学华西医院，广西中医药大学第一附属医院，成都医学院。中医用脏痿定义组织及内脏的萎缩和功能减退，樊均明教授项目组提出了中医“肾痿”病微癥结病机的本质是肾纤维化，并就“肾痿”的病机特点，理法方药进行了系统研究，并深入探讨炎症和纤维化的致病机制，发现了肾小管上皮细胞促进炎症及其向肌成纤维细胞转化的有力证据，并以此为基础探索了多种重要复方和单体对肾脏病炎症和纤维化的抑制作用，为中医药防治肾脏疾病的诊疗技术研发提供了重要的理论和实验基础。在前期基础研究之上，项目开展了多种中医药干预肾脏疾病的临床研究，为中医药的推广奠定了坚实的基础。项目组在研究过程中，已先后发表SCI论文48篇，累计发表中英文论文205篇，授权发明专利2项，在本项目的实施过程中，共培养硕士研究生80余名，博士研究生20名， 博士后5人。我们认为，该项目对中医药防治肾脏疾病的诊疗技术研发及临床推广应用提供了新的思路，为我国肾脏疾病的临床治疗奠定了理论和应用基础。

提名该项目为中国中医药研究促进会技术发明奖 一 等奖。

**项目简介：**

慢性肾脏疾病是危害人类健康的常见多发疾病。肾纤维化是各种肾脏疾病进展的共同机制，缺乏有效的延缓和治疗方法。目前研究证实，肾脏纤维化是各种慢性肾病发展为终末期肾病所必经的肾脏病理变化途径，且炎症反应贯穿于肾脏纤维化的全过程。项目组结合现代医学技术发掘中医药抑制肾脏疾病炎症和纤维化的潜力和机制，以此进行急慢性肾病的防治研究工作，取得了多项开创性的成果。

1．国内外率先发现肾脏炎症和纤维化的新机制

团队研究发现，TGF-β1是一种能够以剂量依赖的方式调节肾小管上皮细胞向能表达α-

平滑肌肌动蛋白的肌成纤维细胞转分化的关键介质，为肾纤维化相关的慢性肾脏疾病的治疗提供新靶点。

2．国内外率先分离出高效IgA酶，证实肾脏靶向传递和治疗作用

项目团队从嗜血流感菌49247中成功提取有效的IgA蛋白酶，旨在生物治疗清除IgA肾病肾小球系膜区沉积的IgA1分子，可作为新型高效的IgA肾病生物治疗措施。课题组成功运用基因工程方法克隆表达了H.influenzae49247IgA蛋白酶编码基因，建立了高纯度、高活性、高得率（产量）IgA蛋白酶纯化体系并通过纳米包裹实现了IgA蛋白酶的肾靶向性。该研究成果获国家发明授权专利1项。

3．发掘研发特色抗炎/抗纤维化中药，并在临床应用中得到广泛推广

课题组在肾脏纤维化的发病机制及中医药的抗纤维化疗效方面开展了大量研究。研究发现，血小板反应蛋白1（TSP-1）及其受体CD47在UUO大鼠模型肾间质存在共表达，可能通过调控内皮细胞VEGF信号的传导，参与UUO大鼠模型纤维化过程。首次证实Rg1通过抑制TGF-β1的TSP-1，抑制TGF-β1的活化、抑制TEMT进而达到抗肾间质纤维化的作用。团队开发了黄芪三七合剂、肾痿方和肾纤康颗粒等新中药复方院内制剂均具有显著的抗炎抗纤维化作用，已广泛运用于多个研究单位和医联体机构的慢性肾病临床治疗，疗效显著，可抑制巨噬细胞浸润，改善UUO大鼠肾功能及肾纤维化，保护血液透析患者残余肾功能，取得了良好的社会效益。该研究获授权国家发明专利1项，发表论文50余篇。

4．传承和发扬名老中医肾病治疗经验，创新中医慢性肾脏病理论和科学化水平

课题组总结出黄淑芬教授“治血先治风，风去血自通”和“从络病论治肾性蛋白尿”的学术思想和临床经验；发掘民间中药师延生堂第五代樊江然的以三七为主药“以通为补”治慢病的临床经验，成功研发肾痿方；总结冯志荣老师“补气通络”中医药治疗肾脏疾病的临床经验，撰写了《川派中医药名家系列丛书.冯志荣》一书，发扬和传承冯志荣治肾病的学术思想。本项目在国内外发表学术论文65篇，他引总计1600余次。获发明专利2项。项目实施中，建设国家级中医肾病专科1个，国家级肾脏病区域诊疗中心1个，四川省肾脏病甲级专科3个、乙级2个。培育四川省学术技术带头人2人，“天府名医”1人，“四川名中医”4人。成果已在省内外20余家医疗单位推广应用，获一致好评。

本项目在国内外发表学术论文65篇，其中SCI论文30篇，英文引用449次，中文引用1100余次。获国家发明专利2项。共培养硕士研究生80余名，博士研究生20名，博士后5人。研究成果受到国内外同行广泛认可，进行多次国际国内学术交流，研究成果获得多个学术会议的奖励，在项目实施过程中，研究成果已在省内外15家医疗单位推广应用，并且获得了基层医疗单位和患者的广泛好评。

**客观评价：**

1.发表文章和引用：本项目实施后，发表30篇SCI论文和35篇中文论文，分别SCI引用449次和中文引用1100余次。

2.专业机构查询检索：项目所罗列的创新点，经专业的机构查新审查，发现所有创新点在国内外均未发现相同研究内容的文献报道（参见附件），证明本项目的关键创新点具有国际和国内的创新，以下为查新结果：

1. 国内外公开报道的文献中，除夏梦迪等、艾娜等、张菊等的论文外，其他未见如

下研究内容的文献报道，即：研究发现TSP-1及其受体CD47在UUO大鼠模型肾间质存在共表达，可能通过调控内皮细胞VEGF信号的传导，参与UUO大鼠模型纤维化过程，并与ROS共同参与了缺血再灌注模型早期损伤和肾脏病变的进展。

1. 国内外公开报道的文献中，除李旷怡、范惠、张琼等、陈定国等、何宇等的论文

外，其他未见如下研究内容的文献报道，即：研究发现“肾纤康”（肾纤康颗粒）通过下调TGF-β1、Smad2、Smad3在肾间质的表达及增加Smad7的表达而抑制单侧输尿管梗阻(UUO)大鼠肾间质纤维化，揭示肾纤康干预慢性肾脏疾病的潜在机制。

1. 国内外公开报道的文献中，除李雪英、王丽（Li Wang）等、朱梦莲等、樊均明

等、Honglian Wang等、LinShenXie等的论文外，其他未见如下研究内容的文献报道，即：研究发现通过注射IgA免疫复合物成功建立IgA动物模型，并通过此模型发现筛选的细菌源IgA蛋白酶能够降解神经氨酸酶和β-半乳糖-sidase预处理的血清agIgA1和正常IgA1，能降解IgA肾病患者肾活检系膜内沉积的免疫复合物，其中嗜血流杆菌来源的IgA蛋白酶效果最佳。

1. 国内外公开报道的文献中，除黄新春等、毛楠等、郑韵恒、胡琼丹（HuQiong-Dan）

等、杨霜等的论文外，其他未见如下研究内容的文献报道，即：研究发现基于“肾痿”理论的中药“肾痿复方”（黄芪，三七，牡蛎，当归，大黄，牛膝，昆布等）可以改善慢性肾脏病血液透析患者和3-5期非透析患者以及糖尿病肾病患者的生存质量。

1. 国内外公开报道的文献中，除王丽（Li Wang）等、毛楠（Nan Mao）等、樊均明

等、谢席胜等、艾娜等、杨岳等的论文外，其他未见如下研究内容的文献报道，即：研究发现黄芪三七合剂（黄芪，三七，牛膝，昆布等）重要成分人参皂苷Rg1能有效抑制多种因素诱导的肾脏足细胞和小管上皮细胞自噬，并能有效提高原发性肾病患者血清白蛋白水平，降低尿蛋白及血脂，改善高凝血症、调节免疫状态。

3.国际同行评价：项目研究发表的部分论文被同行引用并获得很好的科学评价

1. Ginsenoside Rgl protects mouse podocytes from aldosterone-induced injury in vitro.Acta

Pharmacol Sin.2014 Apr-35(4):513-22.该篇文章在SCI累计被引17次。其中发表于(MOLECULAR AND CELLULAR BIOCHEMISTRY)的文章(Ginsenoside Rg1 protects human umbilical cord blood-derived stromal cells against terntButyi hydroperoxide-induced apoptosis through Akt-FoxO3a-Bim sienaling pathway)引用如下：“Recent studies focused on a novel and protective property of G-RgI against oxidative damage and apoptosis in various cell tyes".

**应用情况：**

本项目研究成果受到国内多家医院和医学科研单位的高度评价和重视，并主要在省内外十五家医院广泛深入地推广应用。应用单位借鉴樊均明教授团队在中药治疗多种肾病方面的独特经验，汲取发扬项目总结的多个名老中医肾病治疗思想，以此开展针对多种肾脏疾病，如急性肾损伤、IgA肾病、糖尿病肾病、高血压肾病等的诊疗，并推广使用肾痿复方（国家发明专利，2013101237113）、黄芪三七合剂和肾纤康等制剂治疗，取得了良好的临床效果，创造了良好的社会和经济效益。

1. 基础研究的应用

课题组在既往研究中发现，系列体外研究培养正常大鼠肾脏的肾小管上皮细胞系，以重组转化生长因子β1进行共培养。通过电子显微镜、α-平滑肌肌动蛋白以及E-钙粘蛋白的表达程度来评估小管细胞向肌成纤维细胞的转分化。结果表明，TGF-β1是一种能够以剂量依赖的方式调节肾小管上皮细胞向能表达α-平滑肌肌动蛋白的肌成纤维细胞转分化的关键介质，为肾纤维化相关的慢性肾脏疾病的治疗提供新靶点。

1. 临床治疗的应用

课题组开发的多种中药复方对治疗肾脏疾病具有良好的临床疗效。课题组在临床应用中发现，常规西药治疗配合樊均明教授中医理论的“肾痿”辨证施治可以显著改善慢性肾病3-5期非透析患者的肾小球滤过率，降低肌酐和尿素，在肾功能分期严重的患者中更为明显，且疗效优于常规西药加中成药治疗。通过调节精氨酸和脯氨酸代谢、尿素循环和酪氨酸代谢途径保护血液透析患者的残余肾功能，改善慢性肾脏疾病患者的而在常规治疗的基础上采用中药肾痿复方可以改善糖尿病肾病患者和维持性透析患者的肾功能，并通过主观感受、社会关系、心理健康方面改善患者的生存质量。此外，肾痿方还能够有效地延缓慢性肾脏病３-５期患者的肾功能下降，改善肾性贫血，缓解倦怠乏力、气短懒言、食少纳呆、肢体困重、恶心呕吐、腰痛等症状，且具有较好的临床安全性，已广泛运用于慢性肾病的临床治疗，取得了良好的社会效益，获得了广泛好评。谢席胜教授在临床上采用常规疗法加黄芪三七合剂的方法治疗原发性肾病综合征，结果表明其能有效提高血清白蛋白水平，降低尿蛋白及血脂，改善高凝血症，调节免疫状态。张琼教授在临床采用肾纤康联合治疗慢性肾病，其对能有效改善患者的肾小球滤过率，下调肌酐和尿素氮，显著提升患者的生存质量。

1. 中医药临床运用的优势

课题组通过临床研究发现，联合运用课题组开发的中药复方比常规疗法对于治疗多种肾脏疾病具有更佳的疗效。如联合运用肾痿方或肾纤康比单纯使用常规疗法对糖尿病肾病患者和维持性透析患者的肾功能改善更明显；联合运用黄芪三七合剂比单纯使用常规疗法对原发性肾病综合征患者的肾功能改善更显著。同时，与已上市药物相比，联合运用肾痿方比联合运用肾衰宁胶囊对慢性肾脏病患者肾小球滤过率、血红蛋白和血浆白蛋白水平的改善效果更优，显示了极高的临床运用价值。

**主要知识产权和标准规范等目录：**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 知识产权（标准）类别 | 知识产权（标准）具体名称 | 国家  （地区） | 授权号（标准编号） | 授权（标准发布）日期 | 证书编号 （标准批准发布部门） | 权利人（标准起草单位） | 发明人（标准起草人） | 发明专利（标准）有效状态 |
| 发明专利 | 一种IgAN动物模型的构建方法及其应用 | 中国 | ZL201410299703.9 | 2016-03  -09 | 1976470 | 西南医科大学 | 樊均明、王丽、文集、  李雪英 | 有效 |
| 发明专利 | 一种治疗慢性肾病疾病的药物组合物及其制备方法和用途 | 中国 | ZL201310123711.3 | 2014-07  -02 | 1431334 | 西南医科大学 | 樊均明、谢席胜 | 有效 |
| 其他 | Ginsenoside Rg1 protects mouse podocytes from\_\_aldosterone-induced injury in vitro | 中国 | 2014;35(4):513-522. | 2014-03-17 | Acta PharmacolSin | 成都医学院第一附属医院 | Mao, N. , Cheng, Y. , Shi, X. L. , Wang, L. , Wen, J. , Zhang, Q. , Hu QD., Fan JM. |  |
| 其他 | Ginsenoside Rg1 inhibits angiotensin II-induced podocyte autophagy via AMPK\_mTOR\_PI3K pathway | 英国 | 2016;40(8):917-925. | 2016-06-09 | CellBiolInt | 成都医学院第一附属医院 | Mao, N. Tan, R. Z.  Wang, S. Q. Wei, C.  Shi, X. L. Fan, J. M.  Wang, L. |  |
| 其他 | Ginsenoside Rg1 reduces aldosterone-induced autophagy\_\_via the AMPK\_mTOR pathway in NRK-52E cells | 美国 | 2015;36(2):518-526. | 2015-05-20 | Int J Mol Med | 成都医学院第一附属医院 | Wang L, Mao N, Tan RZ, Wang HL, Wen J, Liu YH, FurhadM, Fan JM. |  |
| 其他 | Bacterial IgA protease-mediated degradation of  agIgA1 and agIgA1 immune  complexes as a potential  therapy for IgA Nephropathy | 美国 | 2016;6:30964. | 2016-01  -01 | Sci  Rep | 西南医  科大学 | Wang,L.Li,X.Shen,H.Mao,N.Wang,H.Cui,L.Cheng,Y.Fan,JM. |  |
| 其他 | Use of Auricular Acupressure to Improve the Quality of Life in Diabetic Patients with Chronic Kidney Diseases: A Prospective Randomized Controlled Trial. | 英国 | 2014, 2014:343608. | 2014-12-09 | Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine | 成都医学院第一附属医院 | [Wang S](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Shaoqing%20Wang%22), [Chen Z](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Zhaohui%20Chen%22), [Fu P](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Ping%20Fu%22), [Zang L](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Li%20Zang%22), [Wang L](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Li%20Wang%22), [Zhai X](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Xi%20Zhai%22), [Gao F](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Fang%20Gao%22), [Huang A](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Aijing%20Huang%22), [Zhang Y](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Yao%20Zhang%22) |  |
| 其他 | Curcumin relieved  cisplatin-induced kidney inflammation through inhibiting Minclemaintained  M1 macrophage  phenotype | 美国 | 52  (2019)  284–294 | 2018-10  -01 | Phyto  medic  ine | 西南医  科大学 | Tan Rui-Zhi, Liu  Jian, Zhang Ying-  Ying, Wang Hong-Lian,  Li Jian-Chun, Liu Yu-  Hang, Zhong Xia,  Zhang |  |
| 其他 | Blood metabolism study on protection of residual renal function of hemodialysis patients by traditional Chinese medicine Kidney Flaccidity Compound. | 法国 | 2018, 30;64(5):107-112. | 2018-04-30 | Cell Mol Biol | 西南医科大学附属中医医院 | [Hu QD](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Qiong-Dan%20Hu%22),  [Wu WH](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Wei-Hua%20Wu%22),  [Zeng Y](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Yan%20Zeng%22),  [Wen J](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Ji%20Wen%22),  [Li XJ](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Xiao-Jun%20Li%22),  [Pan W](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Wei%20Pan%22),  [Zhang MP](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Mao-Ping%20Zhang%22),  [Hu B](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Bo%20Hu%22),  [Lei CY](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Chun-Yan%20Lei%22),  [Fan J](http://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Junming%20Fan%22)M |  |
| 其它 | LSKL, a peptide antagonist of thrombospondin-1, attenuates renal interstitial fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction. | 南韩 | 2010, 33(2):275-84. | 2009-11-29 | Arch Pharm Res | 南充市中心医院 | Xie, X. S. , Li, F. Y. , Liu, H. C. , Deng, Y. , Li, Z. , & Fan, J. M. . |  |

**主要完成人情况**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **姓名** | **排名** | **技术职称** | **工作单位** | **完成单位** | **对本项目技术创造性贡献** |
| 樊均明 | 1 | 教授 | 成都医学院第一附属医院 | 成都医学院第一附属医院 | 中药组方药效基础和临床疗效研究 |
| 谢席胜 | 2 | 教授 | 南充市中心医院 | 南充市中心医院 | 中医传承，药物开发及应用 |
| 王丽 | 3 | 教授 | 西南医科大学附属中医医院 | 西南医科大学附属中医医院 | 炎症和纤维化机制及药物开发 |
| 张琼 | 4 | 教授 | 西南医科大学附属中医医院 | 西南医科大学附属中医医院 | 中医传承，药物开发及应用 |
| 沈宏春 | 5 | 副教授 | 西南医科大学附属中医医院 | 西南医科大学附属中医医院 | 中医传承，中药开发和临床运用 |
| 毛楠 | 6 | 副主任医师 | 成都医学院第一附属医院 | 成都医学院第一附属医院 | 中药药效基础和临床疗效研究 |
| 文集 | 7 | 主治医师 | 四川大学华西医院 | 四川大学华西医院 | 中药作用机制和临床疗效研究 |
| 谭睿陟 | 8 | 实验师 | 西南医科大学附属中医医院 | 西南医科大学附属中医医院 | 慢性肾脏病发病机制研究 |
| 孟立锋 | 9 | 副主任医师 | 广西中医药大学第一附属医院 | 广西中医药大学第一附属医院 | 中药药效基础和临床疗效研究 |
| 王少清 | 10 | 主任医师 | 成都医学院第一附属医院 | 成都医学院第一附属医院 | 中药作用机制和临床疗效研究 |
| 李飞燕 | 11 | 副主任医师 | 成都医学院 | 成都医学院 | 肾脏纤维化机制研究 |
| 胡琼丹 | 12 | 副主任医师 | 西南医科大学附属中医医院 | 西南医科大学附属中医医院 | 中药作用机制和临床疗效研究 |
| 马欣 | 13 | 主治医师 | 成都医学院第一附属医院 | 成都医学院第一附属医院 | 中药作用机制和临床疗效研究 |
| 赵冶 | 14 | 副教授 | 成都医学院 | 成都医学院 | 肾脏纤维化机制研究 |

**主要完成单位及创新推广贡献**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **序号** | **主要完成单位** | **创新推广贡献** |
| 1 | 成都医学院第一附属医院 | 从中医引经理论出发，探索多种中药靶向治疗CKD，以及在中医对慢性肾脏疾病病机认识理论指导下，经过多年研究，制定了抗肾脏纤维化复方制剂，并对该复方治疗CKD机制及疗效进行了进一步研究，证实了该方具有延缓慢性肾脏病进展、改善CKD患者的生活质量的作用。 |
| 2 | 西南医科大学附属中医医院 | 采用肾痿复方、肾纤康和黄芪三七合剂治疗多种肾脏疾病，获得了很好的临床效果，具有良好的社会和经济效益。 |
| 3 | 南充市中心医院 | 继承名师中医理论指导治疗糖尿病周围神经病变及糖尿病肾病、中西医结合治疗糖尿病足、对改良药黄芪复方治疗慢性肾脏疾病进行了基础与临床研究等，获得了极大的社会和经济效益。 |
| 4 | 四川大学华西医院 | 推广使用肾痿复方、黄芪三七合剂等制剂治疗，在多种肾脏疾，如治疗IgA肾病、糖尿病肾病、高血压肾病等均取得了良好的临床效果。 |
| 5 | 广西中医药大学第一附属医院 | 在广西壮族自治区中医临床人才小高地研究平台基础上，开展基于病证结合从肾痿论治慢性肾脏病中医诊疗方案规范化研究及推广应用，深入研究肾痿复方从肾痿论治慢性肾脏病的疗效机制研究，获得良好的临床效果和社会价值。 |
| 6 | 成都医学院 | 主要负责糖尿病肾病及肾脏纤维化机制方面的基础研究。 |

**完成人合作关系说明：**

完成人樊均明与谢席胜、王丽、毛楠、孟立锋、文集、李飞燕、胡琼丹、马欣为师生关系，长期从事急慢性肾脏病的发病机制以及中药干预肾间质纤维化的研究。樊均明总负责完成本项目的立项，申请获准国家自然科学基金资助；拟定全部科研实验方案及组织实施，撰写论文及总结报告；出席国内国际学术会议，对本项目研究成果进行宣讲交流。谢席胜参与了中药干预肾间质纤维化的研究，肾间质纤维化、肾小管上皮细胞转分化及糖尿病肾病的研究。王丽作为主要实验人员，完成项目相关多个项目的实验操作、数据整理分析、论文发表；作为主研人员或主持，参与多个本项目相关科研基金的申报工作；撰写发表与本项目相关的SCI论文，申请国家发明专利。毛楠参与了慢性肾脏病的发病机制、IgA肾病、肾间质纤维化以及中药干预慢性肾脏病的研究，参与科学研究标本收集、文献检索、查新和成果申报资料整理。孟立锋参与了基于病证结合从肾痿论治慢性肾脏病中医诊疗方案的研发及推广应用，参与中药药效基础和临床疗效研究。李飞燕、胡琼丹、马欣参与肾脏纤维化机制和中药临床疗效方面的研究，参与文献检索、查新和成果申报资料整理。

完成人樊均明、张琼和沈宏春长期合作，是本项目的重要研究着。张琼参与了中药干预肾间质纤维化的研究，以及肾间质纤维化及糖尿病肾病机制的研究；沈宏春参与肾脏疾病的基础和临床研究、IgA肾病、中西医联合治疗肾小球疾病以及糖尿病肾病的研究，参与科学研究标本收集。

**承诺：**樊均明作为项目第一完成人，对本项目完成人合作关系及上述内容的真实性负责，特此声明。