**天津市科学技术进步奖公示**

**一、项目名称**

中药安全性和风险评估基础与应用示范研究

**二、提名奖项和等级**

天津市科学技术进步奖二等奖

**三、主要完成单位**

天津中医药大学、天津达仁堂京万红药业有限公司、津药达仁堂集团股份有限公司中药研究院、天津医科大学第二医院、津药达仁堂集团股份有限公司乐仁堂制药厂

**四、主要完成人**

李遇伯、王磊、王玉丽、宁莉、王琳、许妍妍、卜睿臻、陈思宇

**五、提名者**

天津中医药大学

**六、项目简介**

中药安全性已成为国内外关注的热点问题。本项目创建了“评毒-识毒-控毒-用毒”的中药安全性评价及风险评估研究体系。借助国际毒理学的先进理念，率先在国内开展中药毒性生物标志物发现、有害结局路径、危害评估及控制措施研究，一定程度突破了中药毒性难以客观评价、精准呈现及实际转化的瓶颈问题，创建并发展国际认可的“毒理语言”。发表该领域系列学术成果，国内外发表学术论文86篇，其中SCI论文59篇。荣获国家首届“青年岐黄学者”人才称号。获得省部级科技进步奖2项。主要研究内容如下：

1. 建立了创新的代谢组学分离分析及应用技术，寻找到靶器官毒性整体早期评价生物标志物，开发出毒性早期预测软件（评毒）。

建立了多种靶向代谢组学及脂质组学分析方法，为目标代谢物的精准定量及代谢流分析提供方法；建立了代谢组学生物标志物预测模型，使代谢组学应用转化成为可能。构建了一套基于代谢组学的“毒性整体早期评价筛选-优化及验证-应用”评价方法。寻找到靶器官毒性整体早期评价生物标志物，自主开发了毒性早期预测软件，为毒性早期评价生物标志物提供了可转化应用的快捷途径，MaTox Pre毒性预测软件被20多所高校及科研单位用于中药、以及包括胃肠安丸和痹祺胶囊在内的药物安全性评价。

2. 构建了基于有害结局路径的有毒中药毒性进程动态机制的研究方法；开发了国内外首个中药系统毒理学数据库，基本摸清有毒中药的家底（识毒）。

采用毒效团、QSAR及深度学习等计算毒理学的虚拟筛选技术，快速、高效的锁定中药毒性成分；采用DARTS、SPR等手段开展分子起始事件研究。开发了国内外首个中药系统毒理学数据库，收纳确有毒性中药252种，中药制剂20种，为从事中药研发、监管及使用人员提供可快速获取且综合分析的渠道。

3. 建立了基于模型的有毒中药危害评估方法，获取2类内源性危害物和2类外源性危害物的评估数据（控毒）。

利用基准剂量法，由整合PBTK模型反向推测求得动物每日最大服药量，开展北豆根和《中国药典》未进行限量标准的外源性危害物的危害评估研究。开展天津中新药业有限公司主打品种胃肠安丸和痹祺胶囊的PBPK研究，并制定了企业内控标准。

4. 开展“用毒须防，毒药新用”研究，明确有毒中药“如何防、怎么用”（用毒）。

在“评毒-识毒-控毒”的基础上，遵从中医药基础理论，开展有毒中药配伍减毒和科学用毒研究。开展基于临床功能代谢组学的转化应用研究，以达到“科学用毒”的目的。开展中药大品种二次开发的研究，扩大胃肠安丸及痹祺胶囊的临床适应症。

**七、发现点/发明点/创新点**

1. 研究模式的创新：建立“有毒”中药多元整合证据评价与预测方法，经“临床发现问题-基础阐释问题-临床解决问题”转化研究，系统回答有毒中药合理应用的“量化”问题，实现有毒中药在不同人群的个体化精准用药。

2. 研究方法和手段的创新：借鉴但不拘泥于传统方法，以解决问题为导向，创新性地开发了7项关键技术，涉及23套研究方法，并制定相应的研究SOP，开展了6大类中药的定性和定量毒理研究。

3. 研究成果的创新：针对“评-识-控-用”的不同环节，产生四方面的标志性成果。构建了毒性整体早期评价技术体系，开发的毒性早期预测软件已被用于20多所高校及科研单位；开发了国内外首个中药系统毒理学数据库，基本摸清有毒中药的家底，示范性地构建了7类代表性有毒中药的AOP框架；完成了《中国药典》未规定上限标准的2类内源性危害物和2类外源性危害物的评估；新发现并验证了一批配伍减毒药物组合，充实了中药配伍理论，探索了有毒中药的临床新用途。进一步建立并完善质量控制标准，以实现中药大品种二次开发，扩大药物适应症。

**八、主要技术支撑材料**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **附件编号** | **论文（专著）名称/刊名/作者** | **影响因子** | **年卷页码** | **发表时间** | **他引次数** | **检索数据库** | **署名是否含国外单位** |
| 1 | Liquiritinapioside-A mineralocorticoid-like substance from liqu orice/Food Chem/Simiao Fan, Kun Gu, Yuanyuan Wu, Houmin Luo, Yum ing Wang, Tianpu Zhang, Xing Wan g, Yanjun Zhang, Yubo Li | 9.231 | 2019, 289: 419-425 | 2019-08 | 4 | Web of Science | 否 |
| 2 | Functional metabolome profling may improve individual outcomes i n colorectal cancer management i mplementing concepts of predicti ve, preventive, and personalized medical approach/EPMA J/Yu Yuan,Chenxin Yang,Yingzhi Wang,Ming m ing Sun,Chenghao Bi,Sitong Sun,Guijiang Sun,Jingpeng Hao,Lingli ng Li,Changliang Shan,Shuai Zha ng, Yubo Li | 8.836 | 2022,13(1):39-55 | 2022-01 | 0 | Web of Science | 否 |
| 3 | Study on endocrine disruption effect of paclobutrazol and unicon azole on the thyroid of male and female rats based on lipidomics/Ecotoxicol Environ Saf/Hui Liu, Yanyan Xu, Yuming Wang, Chunya ng Liu, Jun Chen, Simiao Fan, Li juan Xie, Yaqian Dong, Siyu Chen, Wenjie Zhou, Yubo Li | 7.129 | 2022,234:113386 | 2022-03 | 0 | Web of Science | 否 |
| 4 | Study on Hepatotoxicity of Rhubarb Based on Metabolomics and Network Pharmacology/Drug Des DevelTher/Shanze Li, Yuming Wang, Ch unyan Li, Na Yang, Hongxin Yu, W enjie Zhou, Siyu Chen, Shenshen Yang, Yubo Li | 4.319 | 2021,15:1883-1902 | 2021-05 | 5 | Web of Science | 否 |
| 5 | Rapid classification and identification of chemical constituents in Epimedium koreanum Nakai by UPLC-Q-TOF-MS combined with data post-processing techniques/Phyt ochem Anal/Ning Li,Lijuan Xie,Na Yang,Guijiang Sun,Hui Liu,Chenghao Bi,Jingyi Duan,Yu Yuan,Hongxin Yu,Yanyan Xu,Yubo Li | 3.024 | 2021,32(4):575-591 | 2021-07 | 5 | Web of Science | 否 |
| 6 | 痹祺胶囊研究进展及其质量标志物的预测分析/中草药/张星艳,李虎玲,李新,许妍妍,高晶,曾勇,于飞,王玉丽,刘昌孝 | / | 2021,52(09):2746-2757 | 2021-04 | 1 | 中国知网 | 否 |
| 7 | 痹祺胶囊研究进展及其质量标志物的预测分析/中草药/张星艳，李虎玲， 李新，许妍妍，高晶，曾勇，于飞， 王玉丽，刘昌孝 | / | 2022,53:1-8 | 2022-08 | 0 | 中国知网 | 否 |
| 8 | 中药配伍减毒的现代研究及思考/中草药/郑雁雪，王圆圆，王琳，王玉明，魏金霞，李遇伯 | / | 2022,53:1-10 | 2022-08 | 0 | 中国知网 | 否 |