

项目名称：中医诊疗类风湿关节炎技术和方法的创新与应用

主要完成人：刘良，仇萍，方勇飞，刘中秋，沈晓燕，吴飞驰，姜志宏，周华，黄清春，王勇

主要完成单位：澳门科技大学，湖南正清制药集团股份有限公司，中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院，广州中医药大学，复旦大学，广东省中医院

提各单位意见：

我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目均符合国家科学技术奖励工作办公室的填写要求。按照要求，我单位和项目完成单位均对该项目的拟推荐情况进行了公示，目前无异议。

该团队针对类风湿关节炎这一常见难治性自身免疫病，在诊疗技术与方法的创新等方面开展了一系列开拓性研究，取得了多项具国内外同类研究领先水平的科技成果，包括：1、通过多中心临床数据分析，提出了将抗 CCP 抗体、RF 和关节受累部位、持续时间等纳入 RA 诊断标准，以及发现了新的特异性血清生物标志物-IgG 硫酸化 N-糖链 SGm1 和 SGm2，由此创立了类风湿关节炎 IgG 硫酸化 N-糖链血清诊断新方法；2、突破了以往治疗类风湿关节炎的方法局限，首创正清风痛宁电致孔透皮关节腔给药技术和治疗类风湿关节炎的三联序贯疗法。新技术和新疗法具有内外兼治、标本兼顾的特点；3、发现类风湿关节炎发病和病理新机制，创立了治疗新策略；4、揭示中医药治疗类风湿关节炎的科学原理，促进了中医药现代化和产业化。

该项目发表 SCI 论文 157 篇和中文论文 40 篇，获专利 24 项，建立新疗法 1 项，其创新技术和成果已广泛用于医疗、教学、研究和药物研发之中，SCI 期刊论文被引用 2068 次，论文被 17 部著作收录，新疗法被全国各级医院广泛应用。相关内容取得了很好的社会和经济效益，获部级/省级一等奖 2 项。

对照国家自然科学奖授奖条件，提名该项目申报 2019 年度国家科学技术进步奖二等奖。

项目简介：

本项目属中医内科学。类风湿关节炎（简称“类风关”）是常见难治性自身免疫病，属中医“痹症”范畴。该病发病机制未明，病理复杂，早期和鉴别诊断困难，高效、低毒的药物缺乏。本项目组采用多学科结合方法开展了一系列临床和基础研究，取得了以下原创性成果：

1· 首创类风关诊断新技术、新方法和新标准，显著提高诊断水平

率先建立了早期类风关(ERA)临床诊断中国标准。通过多中心临床数据分析，率先提出以关节肿痛部位、持续时间、对称性等以及血清 CCP、RF、ESR、CRP 等指标建立 ERA 诊断标准，促进了类风关早期诊断。设计世界上第一块二氧化钛-PGC 芯片，建立了世界上最灵敏的定量糖组学分析技术，较以往国内外同类技术灵敏度提高逾 1000 倍。应用该芯片首次发现血清 IgG 硫酸化 N-糖链标志物 SGm1 和 SGm2，二者组合对诊断类风关的特异性和灵敏度均达约 85%，并能与强直性脊柱炎等相鉴别。整合这一新技术，使类风关血清诊断阳性率由以往约 70%提高至 95%以上。论文在著名期刊 Nature Communications(IF:12.353)发表。

2. 首创正清风痛宁三联序贯疗法治疗类风关，突破了单一给药途径的药效局限

首创电致孔透皮给药技术，使正清风痛宁注射液通过透皮吸收直达关节腔而快速消除关节滑膜炎，保护软骨和骨免受破坏。并根据中医学内治与外治相结合的理论，创立“正清风痛宁三联序贯疗法”，即通过透皮、口服、注射给药途径酌情使用正清风痛宁系列产品进行序贯治疗，达到内外兼治，起效快、疗效稳定、不良反应小的目的。首次发现正清风痛宁能选择性抑制前列腺素 E2 终极合成酶-1 而治疗类风关的药物作用新机制，填补了该领域的国际空白。优化正清风痛宁生产工艺，使正清风痛宁原料药青藤碱的纯度达到 99%以上，并且按照欧盟 ICH 标准进行质量管理和风险监控，确保了三联序贯疗法的疗效稳定。

3. 发现类风关发病和病理新机制，创立治疗新策略

首次发现分选连接蛋白 10 基因在骨侵蚀中的关键作用，开辟了抗类风关骨破坏新靶标药物新领域，论文在世界风湿病领域排名第一期 Ann Rheum Dis (IF:12.811)发表。首次发现 IKK- β 的药物结合新靶位 Cys-46，并制作 IKK- β -Cys46 基因点突变小鼠模式动物，为研发 IKK- β 新靶标药物建立了新平台。首创诱导耐凋亡成纤维细胞自噬凋亡的新方法，突破了治疗难治性类风关的技术瓶颈。发现微生态与类风关的紧密关联，提出了治疗类风关的新策略-调整微生态紊乱。

4. 揭示中医药治疗类风关的科学原理，促进中医药现代化和产业化

创立抗关节炎中药药物代谢“旋转门”新理论，阐释了含黄酮类抗关节炎中药作用新机制。建立抗关节炎中药丹参、羌活、制川乌等新的活性成分谱，提高上述药材质量标准。阐释了乌头汤、柴胡皂苷 d 等抗关节炎作用的分子机理。

发表 SCI 论文 157 篇和中文论文 40 篇，引用 3012 次，SCI 他引 2068 次，被 13 本专著/教材收录；获专利 24 项；建立新疗法 1 项，被全国各级医院广泛应用。正清风痛宁近三年产值 11.3 亿元, 利税 1.1 亿元。相关内容曾获部级/省级一等奖 2 项。

客观评价：

（一）成果鉴定结论（附件 7.2）

中国中药协会于 2019 年 1 月 5 日委托中西医领域知名专家组成了成果鉴定专家委员会，对正清风痛宁及其三联序贯疗法治疗类风湿关节炎的科技成果进行了鉴定。专家委员会主任：中国工程院张伯礼院士；副主任：中国工程院杨宝峰院士；委员：中国工程院王广基院士，国际风湿病联盟前主席、中国免疫学会临床免疫分会主任委员栗占国教授，浙江中医药大学前校长、结缔组织病专家范永升教授，中国中医科学院副院长唐旭东教授，全军中医院研究所所长肖小河教授，东直门医院副院长田金洲教授，天津中医药大学第一附属医院风湿免疫科主任刘维教授。鉴定委员会专家经充分讨论，一致认为该项目采用多学科结合方法，围绕类风湿关节炎开展了一系列开拓性研究工作，取得的科技成果具国内外同类研究领先水平，建议申报国家科技进步奖。主要鉴定结论如下：正清风痛宁注射剂、普通片和缓释片系列产品的研制采用了盐酸渗漉、氯仿萃取、乙醇精制等环保工艺和多项先进制药工程技术，原料药青藤碱纯度达到了 99%以上，并在生产制造全过程均按照欧盟 ICH 药品风险管理标准进行质量监控，产品优质、高效、安全；正清风痛宁是世界上首个被发现通过选择性抑制 mPGES-1 而治疗类风湿关节炎的药物，填补了该领域国际空白；正清风痛宁产品具有药效成分单一、作用机理和分子靶点清楚、生产制造工艺先进、符合国际规范的特点，具有国际化发展潜力。电致孔透皮给药技术和“正清风痛宁三联序贯疗法”具有内外兼治、标本兼顾、起效快、疗效稳定、不良反应小、患者耐受性好、操作简单易行、经济适用的特点，用于治疗类风湿关节炎具有显著特色和优势。正清风痛宁和正清风痛宁与甲氨蝶呤联用治疗类风湿关节炎，疗效显著，副作用小，具有重要的推广应用价值和前景。该项目是中药产品上市后再研究和再评价的典范，为行业产生了重要的示范作用。

（二）质量标准、技术检测报告和技术成果鉴定

《正清风痛宁风湿与疼痛“金三角”特色疗法》于 2012 年 12 月 24 日由湖南省中医药管理局组织专家进行了科学技术成果鉴定，鉴定委员会认为正清风痛宁系列产品经口服、局部注射和电致孔透皮三种不同途径给药治疗类风关等关节疼痛疗法肯定，具有创新性，丰富了临床治疗的方法，具有良好的临床推广价值(附件 7.3)。项目优化升级了正清风痛宁的生产工艺和质量标准，制备而成的盐酸青藤碱原料药通过了湖南省药品检验研究所的注册检验(附件 7.4)，修订的盐酸青藤碱质量新标准通过了广东省药品检验所的复核检验(附件 7.5-7.6)，并得到湖南省食品药品检验研究院推荐向国家药典委员会提出修订申请(附件 7.7-7.8)，并获得国家药典委员会对正清风痛宁片质量标准修订的公示认可(附件 7.9)，原料药的

生产车间获湖南省财政厅和湖南省经济和信息化委员会评定为“2017 年度省智能制造示范车间”(附件 7.10)。

(三) 已获奖励

本项目先后获得各级科技奖励,包括:《中医药整体治疗的网络调节机理研究》获国家教育部 2014 高等学校科学研究优秀成果奖自然科学奖一等奖(附件 7.11);《类风湿关节炎的发病新机制和治疗新途径》获 2016 澳门特别行政区政府科技奖励自然科学奖一等奖(附件 7.12);正清风痛宁片获中华中医药学会“2018 年中药大品种科技竞争力排行榜”类风湿关节炎领域第一名(附件 7.13)。

(四) 国内外知名学者评价

关于自行设计世界上第一块 TiO₂-PGC 芯片和创立类风关血清学早期诊断的新技术和新方法的研究论文发表两周后(论文 153),世界著名风湿病学评论期刊 Nat Rev Rheumatol(IF:15.661)专门发表“研究亮点”专题新闻给予高度评价:

“TiO₂-PGC 芯片检测技术解决了血清抗体阴性类风关患者难诊断的技术难题……新发现的血清标志物应用前景广阔。”(引文 1)。美国阿肯色大学药物科学系主任 Crooks 教授对课题组首次发现的 IKK- β -Cys46 药物结合新靶位(论文 47)评价认为:Cys-46 是 IKK- β 维持活性的必需残基,可作为药物结合位点,选择性结合于该保守残基的抑制剂,可阻断 NF κ B 活化的途径,具有重要的应用价值(引文 2)。关于首次建立的抗关节炎药物代谢“旋转门理论”(论文 75、77、80-81、84),美国密歇根大学 Stephenson 教授在 Chem Rev (IF:47.928)发表文章指出:影响多酚类化合物体内生物利用度和半衰期的关键因素是“旋转门理论”所揭示的 II 相代谢酶和外排转运蛋白对多酚类化合物的处置机制,该理论的重大意义(引文 3)。美国麻省理工学院 Irvine 教授在 Nano Today (IF:18.432)称“旋转门理论”为新型纳米制剂给药载体以及纳米药物研究的吸收与代谢提供了新的研究方法原理(引文 4),中国清华大学 Mei 教授在 Adv Drug Deliv Rev (IF:12.707)发表评述,认为该理论为相关药物的纳米制剂研究提供了重要依据(引文 5)。关于白花丹醌的研究成果(论文 67)得到了筑波大学 Yoshito Kumag 教授和美国洛杉矶大学 Cho 教授在世界毒理学领域排名第一的期刊 Annu Rev Pharmacol Toxicol (IF: 21.639)发表文章引用我们的研究结果,以支持醌类化合物具有良好抗炎活性的结论(引文 6)。项目提出的中药复方作用机理研究新模式(论文 70),已被引用 47 次,产生了重大的国际影响。美国国立卫生研究院国际传统植物疗法研究中心主任 W. R. Folk 教授评述:多元分析和计算建模能全面鉴定和评价天然产物多样性和潜能,并预测药物作用模式、靶标和毒性(引文 7);美国纽约州立大学 M. Ramanathan 教授评述:新模式能鉴定药物新靶点、克服耐药性,并设计多靶点/多成分组合新

药，提高疗效(引文 8)。中国空军军医大学樊代明院士等指出：这一方法可揭示药物多靶点作用机制及有助发现多靶点干预新药物(引文 9)。

应用情况：

(1) 正清风痛宁治疗类风湿“三联序贯疗法”被全国各级医院广泛使用

2015年8月，中国中医药科技开发交流中心将正清风痛宁治疗风湿与疼痛金三角疗法（即“三联序贯疗法”）列入中国中医药科技开发交流中心科技成果推广项（附件6.1）。2012年12月，中国中西医结合学会风湿病专业委员会下文，将正清风痛宁金三角特色疗法作为治疗风湿病所致关节炎的一种良好的治疗方法，向全国各级医院进行推广应用（附件6.2）。正清风痛宁缓释片的服用次数减少，病人使用更方便，病人的依从性更好；且产品价格与同类产品相比为中低水平，其日治疗费用以当前该产品全国中标均价计算仅为6.90元，质优价廉，符合临床用药的经济原则，已被列入2018年版国家基本药物目录（附件6.3）。正清风痛宁治疗风湿与疼痛金三角疗法具有疗效确切，操作简便，安全可靠，患者依从性高的特点。该疗法疗效确切，不良反应少，能有效地解除广大风湿疼痛疾病患者的痛苦，得到国内许多临床专家的认可和广大患者的好评，在风湿科、疼痛科、康复科、理疗科、中医科、骨科、风湿科、针灸推拿科等多个科室广泛应用，部分医院2018年的采购情况如附件6.4。目前，正清风痛宁注射液电致孔透皮治疗仪已经进入全国各级医院，例如：

应用单位名称	应用技术/产品	应用时间	应用单位联系人
北京朝阳医院	正清风痛宁风湿与疼痛金三角特色疗法	2013.6-至今	易鸿奇
昆明医学院附属医院		2011.4-至今	张小梅 13888138209
湖南中医药大学附属第一医院		2011.9-至今	范伏元 13607314168
湖南中医药研究院附属医院		2011.7-至今	匡建军 13786165656
兰州市中医院		2012.5-至今	李蕴麟 13993122833
天津中医药大学附属医院		2013.3-至今	刘维 13616161000
河北省中医药研究院骨病研究所		2011.4-至今	张国恩 13313219506
湖北省中医药大学附属医院		2012.8-至今	杨德才 13507100566
武汉市中医院		2011.9-至今	李建武 13367253563
广州市中西医结合医院		2012.6-至今	黄智胜 13926268319

广东省中医二院		2012.8-至今	刘刚 13580350999
广东省中医院		2013.5-至今	黄清春 13922230939
重庆西南医院		2012.6-至今	方勇飞 18696620885
上海龙华医院		2014.11-今	裴健 18917763082

(2) 创建的新理论和新方法被全国教研机构广泛应用：

本项目相关研究内容已被 13 本专著和教材收录出版，广泛应用于教学、研究和中成药生产中。例如：丹参指纹图谱与色谱分析技术与方法(论文 50-52)被《中医药系统生物学》(科学出版社，2010)、《常用中药色谱分析方法》(澳门大学，2009)、《天然产物资源化学》(科学出版社，2008)和《现代实用中药新剂型新技术》(人民卫生出版社，2001)收录，收录著作封面及相关引用页见附件 6.5。小分子对核酸的识别研究：被世界知名出版社包括 Springer 的《Nucleic Acids in the Gas Phase》(论文 55、56)和《Bioactive Heterocycles IV》(论文 55、58、60、61、63)、John Wiley & Sons 的《Natural Products Analysis: Instrumentation, Methods, and Applications》(论文 55)收录，收录著作封面及相关引用页见附件 6.6。多种中药成分新活性的研究：被 Springer 的《Evidence and Rational Based Research on Chinese Drugs》(论文 64)和《Edible Medicinal and Non-medicinal Plants》以及 Elsevier《Advances in Botanical Research》(论文 67)收录，收录著作封面及相关引用页见附件 6.7。多靶点网络整合调节创制新药的新模式(论文 70)：被 InTech《Alternative Medicine》和 Springer 的《Artificial Intelligence in Medicine》收录，收录著作封面及相关引用页见附件 6.8。“旋转门”学说(论文 84)：被《现代中药制剂设计理论与实践》(人民卫生出版社，2010)收录，收录著作封面及相关引用页见附件 6.9。

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	一种制备盐酸青藤碱片剂的方法	中国	ZL2011103606 79.1	2013 年 05 月 01 日	1190084	湖南正清制药集团股份有限公司	仇萍, 文迎艺,滕健, 彭祖仁,唐顺之	有效专利
发明专利	一种制备盐酸青藤碱注射剂的方法	中国	ZL2011103608 97.5	2013 年 07 月 24 日	1242499	湖南正清制药集团股份有限公司	仇萍, 文迎艺,滕健, 彭祖仁,唐顺之	有效专利
实用新型专利	电致孔药物透皮治疗仪	中国	ZY2015303077 91.8	2015 年 08 月 17 日	3481867	长沙原道医药科技开发有限公司（属湖南正清制药集团股份有限公司全资子公司）	仇萍, 滕健, 周瑞红, 范小娥	有效专利
发明专利	一种制备盐酸青藤碱的方法	中国	ZL2011103618 82.0	2013 年 11 月 27 日	1311733	湖南正清制药集团股份有限公司	仇萍, 文迎艺,滕健, 彭祖仁,唐顺之	有效专利
发明专利	一种非有机溶剂制备盐酸青藤碱片剂的方法	中国	ZL2012100881 95.0	2013 年 05 月 22 日	1200566	湖南正清制药集团股份有限公司	吴飞驰, 仇萍,文迎艺,滕健,许李,董绍象,彭祖仁, 王小伟	有效专利

发明专利	一种非有机溶剂制备盐酸青藤碱膜控型肠溶片的方法	中国	ZL2012100883 78.2	2013 年 05 月 22 日	1200382	湖南正清制药集团股份有限公司	吴飞驰, 仇萍,文迎艺,滕健,许李,董绍象,彭祖仁, 王小伟	有效专利
发明专利	一种非有机溶剂制备盐酸青藤碱的方法	中国	ZL2012100819 09.5	2014 年 07 月 16 日	1443586	湖南正清制药集团股份有限公司	吴飞驰, 仇萍,文迎艺,滕健,许李,董绍象,彭祖仁, 王小伟	有效专利
发明专利	Novel Binding Site of IKK Beta (IKK Beta 新的结合位点)	其它	2013101130	2013 年 01 月 31 日	无	澳门科技大学	刘良, 李婷,黄锦伟, 姜志宏,周华	有效专利
发明专利	Development of a new formulation overcoming thymus atrophy with concomitantly enhancement of anti-inflammatory effect of dexamethasone	美国	US9,018,196	2015 年 04 月 28 日	无	澳门科技大学	刘良, 李婷,晏烽根	有效专利
发明专利	Isoliquiritigenin Suppresses human T lymphocyte activation via targeting on cysteine 46 of IKBA Kinase	其它	2015100662	2015 年 02 月 20 日	无	澳门科技大学	刘良, 李婷,晏烽根	有效专利

主要完成人情况表：

姓名	刘良	排名	1	技术职称	教授
工作单位	澳门科技大学				
完成单位	澳门科技大学				
对本项目技术创造性贡献		1、为本项目开拓者和总主持人，提出总体研究思路 and 计划等，于 1996 年发起成立“正清风痛宁研发全国协作组”，担任组长至今。1998 年以来一直担任湖南正清的技术顾问/首席科学家，并于 2017 年在湖南怀化设立“专家工作站”。 2、书写相关研究标书和申请经费，直接参与项目研究，指导、分析实验，起草和修改研究报告和学术论文。 3、对项目主要科技创新第一、二、三、四项均做出创造性贡献，为附件 7.1 中编号为 73 论文第一作者，47 号等 60 篇论文责任作者，38 号等 30 篇论文共同作者，197 号著作副主编，为已授权专利 19-23 号共 5 项专利的第一发明人。			
曾获国家科技奖励情况		2012 年度国家科技进步二等奖，抗关节炎中药制剂质量控制与药效评价方法的创新及产品研发，第 1 位，2012-J-234-2-0-R01；2000 年度国家科技进步二等奖，脾虚证辨证论治的系列研究，第 10 位，J-234-2-03-R10。			

姓名	仇萍	排名	2	技术职称	高级工程师
工作单位	湖南正清制药集团股份有限公司				
完成单位	湖南正清制药集团股份有限公司				
对本项目技术创造性贡献		1、为正清制药集团的主要技术负责人和本项目相关研究标书的主要设计者和起草人。 2、直接参与项目研究，指导和分析实验结果，起草与修改研究报告和学术论文，监控产品质量等。 3、对项目的主要科技创新栏中的第二项做出了创造性贡献，为附件 7.1 中 38 号论文的主要共同作者，为已授权专利 1-7、24 号共 8 项专利的第一发明人，8-18 号共 11 项专利的第二发明人。 4、在本项目的相关研究工作中，投入的工作量占本人工作总量的 50%以上。			
曾获国家科技奖励情况		2012 年度国家科技进步二等奖，抗关节炎中药制剂质量控制与药效评价方法的创新及产品研发，第 5 位，2012-J-234-2-0-R05。			

姓名	方勇飞	排名	3	技术职称	主任医师
工作单位	中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院				
完成单位	中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院				
对本项目技术创造性贡献		1、为项目研究的书写标书和申请经费。 2、直接参与项目研究，指导、分析实验，起草和			

	修改研究报告和学术论文。 3、对项目的主要科技创新栏中的第一、三项做出了创造性贡献，为附件 7.1 中编号为 1-33、40-42、44、45、173-175 号共 41 篇论文的第一作者、责任作者或共同作者。 4、在本项目的相关研究工作中，投入的工作量占本人工作总量的 50%以上。
曾获国家科技奖励情况	无

姓名	刘中秋	排名	4	技术职称	教授
工作单位	广州中医药大学				
完成单位	广州中医药大学				
对本项目技术创造性贡献	1、提出中药药代动力学相关项目研究思路，撰写标书和申请经费。 2、直接参与项目的中药药代动力学研究，指导、分析实验，起草和修改研究报告和学术论文。 3、对项目的主要科技创新栏中的第三、四项作出了创造性贡献，为附件 7.1 中编号为 84 号共 1 篇论文的第一作者，75-81、83、85-94、98-99、187-191 号共 25 篇论文的责任作者，82、106、132、135、137-138、140、144、147、149、157、183 号共 12 篇论文的主要共同作者。				

	4、在本项目的相关研究工作中，投入的工作量占本人工作总量的 50%以上。
曾获国家科技奖励情况	2012 年度国家科技进步二等奖，抗关节炎中药制剂质量控制与药效评价方法的创新及产品研发，第 6 位，2012-J-234-2-0-R06。

姓名	沈晓燕	排名	5	技术职称	教授
工作单位	复旦大学				
完成单位	复旦大学				
对本项目技术创造性贡献	1、为项目研究的书写标书和申请经费。 2、直接参与项目研究，指导、分析实验，起草和修改研究报告和学术论文。 3、对项目的主要科技创新栏中的第二、三项均做出了创造性贡献，为附件 7.1 中编号为 43、110-118、152、177 号共 11 篇论文的责任作者，160 号论文的主要共同作者。 4、在本项目的相关研究工作中，投入的工作量占本人工作总量的 50%以上。				
曾获国家科技奖励情况	无				

姓名	吴飞驰	排名	6	技术职称	高级工程师
工作单位	湖南正清制药集团股份有限公司				
完成单位	湖南正清制药集团股份有限公司				

对本项目技术创造性贡献	1、为湖南正清制药集团董事长，主持正清风痛宁产品的生产制造。 2. 为本项目相关研究内容标书的设计者之一并申请研究经费。 3、直接参与本项目部分内容的研究工作和修改研究报告等。 4、对项目的主要科技创新栏中的第二项做出了创造性贡献，为附件 7.1 中已授权专利 8-18 号共 11 项专利的第一发明人。 5、在本项目的相关研究工作中，投入的工作量占本人工作总量的 50%以上。
曾获国家科技奖励情况	2012 年度国家科技进步二等奖，抗关节炎中药制剂质量控制与药效评价方法的创新及产品研发，第 2 位，2012-J-234-2-0-R02。

姓名	姜志宏	排名	7	技术职称	教授
工作单位	澳门科技大学				
完成单位	澳门科技大学				
对本项目技术创造性贡献	1、提出项目研究思路及设计研究方案，撰写标书及申请经费。 2、直接参与项目的实验研究，指导研究的具体实施，起草和修改研究报告和学术论文。				

	3、对项目的主要科技创新栏中的第一、三、四项均作出了创造性贡献，为附件 7.1 中编号为 50-63、104、107、153、167 号共 18 篇论文的责任作者，47、70、85、87、106、108、109、119、173 共 9 篇论文的主要共同作者，为已授权专利 19、23 两项专利的主要发明人。 4、在本项目的相关研究工作中，投入的工作量占本人工作总量的 50%以上。
曾获国家科技奖励情况	2012 年度国家科技进步二等奖，抗关节炎中药制剂质量控制与药效评价方法的创新及产品研发，第 4 位，2012-J-234-2-0-R04。

姓名	周华	排名	8	技术职称	教授
工作单位	澳门科技大学				
完成单位	澳门科技大学				
对本项目技术创造性贡献	1、提出部分研究思路，书写标书和申请经费。 2、直接参与该项目的实验研究，指导、分析实验，起草和修改研究报告和学术论文。 3、对项目的主要科技创新栏中的第一、二、四项均作出了创造性贡献，为附件 7.1 中编号为 74、147 号共 2 篇论文的共同第一作者，38、47、64、66-68、70、71、88、96、107、130、133、157、161、165、				

	168 号共 17 篇论文的责任作者，65 号等共 31 篇论文的主要共同作者，为已授权专利 19 的主要发明人。 4、在本项目的相关研究工作中，投入的工作量占本人工作总量的 50%以上。
曾获国家科技奖励情况	2012 年度国家科技进步二等奖，抗关节炎中药制剂质量控制与药效评价方法创新及产品研发，第 3 位，2012-J-234-2-0-R03。

姓名	黄清春	排名	9	技术职称	教授
工作单位	广东省中医院(广州中医药大学第二附属医院、广州中医药大学第二临床医学院、广东省中医药科学院)				
完成单位	广东省中医院(广州中医药大学第二附属医院、广州中医药大学第二临床医学院、广东省中医药科学院)				
对本项目技术创造性贡献	1、首次提出血瘀是贯穿类风关疾病始终的基本病机，与刘良提炼出“化瘀通痹方”，进行系统的机制和应用研究，形成一套成熟的中西医结合治疗方案。与澳门科技大学和湖南正清集团合作研究中西医结合治疗类风关优化方案，促进基于正清风痛宁缓释片的方案在临床应用推广。 2、书写标书和申请经费。直接参与该项目的实验研究，指导、分析实验，起草和修改研究报告和学				

	术论文。 3、对项目的主要科技创新的第一、二、三、四项作出了创造性贡献,为附件 7.1 中编号为 34-37、46、48、138、154、166、176、186 号共 11 篇论文的责任作者或主要共同作者。 4、在本项目研究工作中,投入的工作量占本人工作总量的 50%以上。
曾获国家科技奖励情况	无

姓名	王勇	排名	10	技术职称	主任医师
工作单位	中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院				
完成单位	中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院				
对本项目技术创造性贡献	1、直接参与项目研究,指导、分析实验,起草和修改研究报告和学术论文。 2、对项目的主要科技创新栏中的第一、三项做出了创造性贡献,为附件 6A 中编号为 5、13、14、21、23、26、27、30、33、40-42、45 号共 13 篇论文的第一作者或共同作者。 3、在本项目的相关研究工作中,投入的工作量占本人工作总量的 50%以上。				
曾获国家科技奖励情况	无				

主要完成单位创新推广贡献：

1. 澳门科技大学

本单位为主要完成人刘良、姜志宏、周华 3 人现工作单位。该项目的研究内容及发表论文主要由他们在本大学或曾经的工作单位工作时完成。刘良讲座教授是该项目的总体设计者和主持人，本单位为刘教授及其研究团队提供了重要的行政和技术支援，对于该项目的顺利完成发挥了决定性的重要作用。

澳门科技大学是澳门最大规模的综合型大学，也是海峡两岸及港澳最年轻的百强大学，目前拥有在校生 1.1 万人，其中研究生逾 3500 人。该校是澳门唯一设有中医药学院和中医学学士学位课程的高等学府，也是中药质量研究国家重点实验室的两个依托单位之一。中药质量研究国家重点实验室是迄今全国高校中医药领域中唯一的国家重点实验室，拥有中药化学分析和活性评价的各种先端仪器设备，总值逾 2.5 亿元。国家重点实验室以建设成为具有国际先进水平的中药质量与创新药物研究机构、汇聚和培育中医药优秀科技人才、开展国际高层次中医药研究合作为目标，集成多学科的前沿技术，进行中医药的创新性基础研究，借以建立适合中药质量与创新药物研究的高新技术平台，提高中医临床安全与合理用药水平。目前，该重点实验室已经建设成为能够体现国家水平的中医药研究机构。此外，澳门科技大学于 2018 年 7 月经国家科技部批准成立了“月球与行星科学国家重点实验室”，成为我国天文学领域唯一的国家重点实验室。

2. 湖南正清制药集团股份有限公司

本单位为主要完成人仇萍、吴飞驰的现工作单位。项目的正清风痛宁工艺优化与生产制造、治疗类风湿电致孔透皮给药技术和“金三角疗法”主要由上述完成人在本单位完成，对项目的顺利实施发挥了十分重要的作用。

正清集团创立于 1992 年，现已发展成为怀化市医药产业的支柱企业，国家农业产业化重点龙头企业，国家高新技术企业，国家“十二五”少数民族特需商品定点生产企业，湖南省创新型（试点）企业及国家知识产权优势培育示范企业。

正清集团是目前湖南省医药行业剂型最齐全、生产力水平最高、生产能力最大的高科技现代制药企业之一，公司注射剂、口服制剂等剂型、原料药（盐酸青藤碱）全部通过了国家新版 GMP 认证。2018 年“天然药物提取车间”获评为湖南省智能制造示范车间。

2001 年获批成立博士后科研工作站，2004 年组建湖南省中药谱效工程技术研究中心，2001 年获批建立湖南省企业技术中心平台，2018 年 5 月成立了中药质量研究国家重点实验室刘良教授正清集团工作站。公司先后与澳门科技大学、中

国中医科学院、沈阳药科大学、中南大学、湖南农大等高校院所合作，联合组建多个研究课题的研发实体团队，大幅度提升了自主创新能力。

正清集团拥有 135 个产品生产批文，研制开发新药和仿制药 23 个，累计获得发明专利授权 46 项，共制订 4 项国家质量标准，共获 14 项各级政府科技奖励。

3. 中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院

本单位为主要完成人方勇飞、王勇 2 人的现工作单位。该项目的临床研究部分正清风痛宁缓释片治疗类风湿关节炎多中心、随机、双盲、阳性平行对照临床研究的主要由上述完成人在本单位完成，对该项目的顺利实施发挥了十分重要的作用。

本单位拥有国家中医药管理局中西医结合风湿病重点专科，重庆市中西医结合重点建设专科，为全国综合医院中医药工作示范单位。2015、2016 年获得复旦排行榜风湿病提名，学科形成了中西医结合风湿病研究方向。近牵头举办了两次全国年会，分别为中华风湿病学会 2015 年全国风湿病大会，中华中医药学会风湿病分会 2017 年全国风湿病大会，为推动西南地区风湿病学科建设与学术进步做出了重要贡献。近五年共获包括国家级课题在内项目共 28 项，资助经费共 840 万元，发表论文共 49 篇，其中 SCI 收录的论文 21 篇。获得专利 3 项，培养研究生 13 名。本单位已建设发展成为国家、军队高层次中西医结合风湿病方向学历教育与素质培养的教学科研基地、军民融合发展重要联合点。

4. 广州中医药大学

本单位为主要完成人之一刘中秋现所在工作单位，他主要完成了该项目的中药药代动力学等研究内容。本单位也是主要完成人刘良和周华在完成该项目相关研究时的曾经工作单位。本大学也对该项目提供了必要的行政和技术支援，对于该项目的顺利完成发挥了重要作用。

广州中医药大学创办于 1956 年，是新中国首批建立的四所中医药高等学校之一，先后直属国家卫生部、国家中医药管理局领导，2000 年转由广东省人民政府管理，现为广东省“211 工程”重点建设高校和高水平大学重点学科建设单位，2017 年入选首批国家一流学科建设高校。经过六十年的建设和发展，学校整体办学水平、医疗服务能力和国际影响力均位居全国中医药院校前列。

5. 复旦大学

本单位为主要完成人之一沈晓燕现所在工作单位，她主要完成了该项目的分选连接蛋白 10 (SNX10) 在类风关骨侵蚀中的作用、隐丹参酮和青蒿琥酯对大

鼠胶原诱导性关节炎改善作用等研究内容。本大学也对该项目提供了必要的行政和技术支援，对于该项目的顺利完成发挥了重要作用。在该项目相关论文的研究及发表期间，1 位主要完成人在复旦大学工作。

复旦大学是国内外著名的综合性研究型大学。近年来，该校在 QS 世界大学排名中位列全球约第 40 位，在 US News 全球大学排行榜中，位居第 121 位左右。学校拥有国家重点实验室 5 个，教育部工程研究中心 5 个，教育部重点实验室 13 个，教育部人文社会科学重点研究基地 9 个。该校的学术影响力进入 ESI 世界前 1% 的学科领域数 17 个。

6. 广东省中医院(广州中医药大学第二附属医院、广州中医药大学第二临床医学院、广东省中医药科学院)

本单位为主要完成人之一黄清春现所在工作单位，他主要完成了该项目的中医药治疗类风湿的临床观察研究内容。本大学也对该项目提供了必要的行政和技术支援，对于该项目的顺利完成发挥了重要作用。在该项目相关论文的研究及发表期间，1 位主要完成人在广东省中医院工作。

广东省中医院门诊量连续 20 年位居全国同行前列，医院有床位超过 3000 张，拥有超过 15 亿元的现代化医疗设备，是全国年服务患者人数最多、全国规模最大、实力最强的中医医院之一，为项目顺利完成提供了相应的硬件和软件条件。同时医院在课题立项及资金支持、课题监督、论文发表奖励等方面给项目提供了直接支持。

完成人合作关系说明：

本项目各完成单位长期合作开展中医药治疗类风关的临床、基础和应用基础研究，以及药物研发，形成了长期稳定的合作关系。

第一完成单位澳门科技大学刘良讲座教授是本项目的总主持人，他率先提出本项目的总体研究思路、研究计划与方案，包括正清风痛宁系列产品开发和中医药治疗类风关的基础和应用基础研究等。刘教授从 1990 年开始从事正清风痛宁所含中药活性成分青藤碱的研究。他 1994 年回国后，即与第二完成单位湖南正清制药集团有限公司合作研发正清风痛宁系列产品，包括于 1995 年邀请德国 Volkhard Kaever 教授访问中国并在北京做青藤碱研究学术报告，1996 年与湖南正清制药集团共同发起成立“全国正清风痛宁优化研究协作组”，并担任组长。从 1998 年起至今，刘教授长期担任正清制药集团的技术顾问/首席科学家等；2015 年起被湖南省怀化市聘任为“引进优秀人才”，2018 年 5 月怀化市政府专门设立了“刘良教授正清集团工作站”，聘任刘教授为特聘专家（附件 4.1）。

第三完成单位陆军军医大学方勇飞教授和王勇教授等从 2000 起，即与第二完成单位湖南正清制药集团有限公司合作，联合开展青藤碱对巨噬细胞、滑膜细胞分泌功能影响的机制研究，并签订正清基金招标书（附件 4.2）。此外，在刘良讲座教授的总体设计和主持下，从 2014 年起由第一、第二、第六完成单位共同承担澳门特区政府科学技术发展基金的中西医结合治疗类风关研究课题（附件 4.3），以及从 2015 年起由本项目第一、第二、第三、第四和第六完成单位联合开展正清风痛宁治疗类风关的临床研究（附件 4.4）。

第一完成单位澳门科技大学刘良讲座教授的研究团队与第四完成单位广州中医药大学刘中秋教授的研究团队建立了长期的合作关系。刘良讲座教授于 2003 年-2010 年在香港浸会大学工作期间，以及从 2011 年 7 月起至今在澳门科技大学工作期间，均与刘中秋教授在联合申请研究课题、联合培养研究生和发表论文等方面广泛合作，双方还建立了联合实验室（附件 4.5，4.6）。此外，第二完成单位和第四完成单位刘中秋教授等合作于 2013 年起合作开展正清风痛宁的透皮吸收等研究。

第一完成单位澳门科技大学刘良讲座教授和第五完成单位沈晓燕教授于 1998-2000 年期间均在广州中医药大学工作或学习期间，以刘良教授为申请人，沈晓燕教授为研究参与者联合成功申请了国家自然科学基金重点项目

（C03050402）：通痹灵、雷公藤、青藤碱制剂治疗类风湿关节炎的作用机理研究，并合作发表研究论文【沈晓燕、小林裕太、赵会芳、李颂华、刘良、奥西秀树、陈纪藩，广州中医药大学学报.2003;20(1):13-17】（附件 4.7），由此也建立了长期的学术交流与科研合作关系。此外，第一完成单位澳门科技大学药学院朱依淳

讲座教授在 2015 年前与沈晓燕教授在第五完成单位复旦大学是同事关系，联合发表了类风湿研究等学术论文。