

江西医学科技奖医学科学技术奖、医学 科学技术普及奖推荐项目

1.推荐奖种：医学科技奖

2.项目名称：温阳经典名方四神丸调控免疫记忆治疗溃疡性结肠炎的作用机制

3.推荐单位：江西中医药大学

4.推荐意见：

该项目围绕着温阳扶正中药调控免疫的科学内涵，结合干预能量代谢调控免疫记忆的当前研究热点，根据方证对应原则和以方测证的方法，在国内外首次明确了温阳经典名方四神丸治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎作为基础方的医学地位，首次从改善能量代谢调控免疫记忆水平维持免疫稳态而有效治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎的作用机制，并以此诠释了温阳扶正中药调控免疫的科学内涵。该项目发表论文 58 篇，总引用超过 1056 次，所有 SCI 外文总影响因子为 51.13。登记科技成果 7 项，获国家发明专利 2 项，国际国内会议报告 8 次，培养井冈学者特聘教授、省百千人、省博士研究生十佳学术之星等人才项目等 11 人次，培养博士研究生 2 名，硕士研究生 9 名，该项目不仅拓宽了四神丸的免疫药理作用范畴，同时诠释了温阳扶正中药的科学内涵，社会效应显著，该成果得到广大同行的广泛认可，在国际

国内首次从能量代谢和免疫记忆学角度阐明了温阳扶正中药调控免疫的科学内涵。

该项目申报资料齐全，真实有据，经公示无异议。

推荐该项目申报江西医学科技奖（医学科技奖） 一 等奖，(☒接受/☐不接受) 降级评审。

5.项目简介：

项目所属科学技术领域：方剂作用机制研究。

该项目基于“凡阴阳之要，阳密乃固”中医理论的指导，以诠释温阳扶正中药调控免疫的科学内涵为己任，结合干预能量代谢调控免疫记忆的当前研究热点，遴选温阳经典名方——四神丸，根据方证对应原则和以方测证的方法，全面探明四神丸调节能量代谢调控免疫记忆维持免疫稳态而有效治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎的作用机制，为诠释温阳扶正中药调控免疫的科学内涵提供了重要的免疫药理学证据。

1. 在国内外首次明确了温阳经典名方四神丸治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎作为基础方的医学地位。

针对 1978-2012 年 3276 篇溃疡性结肠炎中医药治疗文献涉及的 48594 药次的 430 种中药进行数据挖掘，确立了四神丸是治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎基础方的医学地位。

2. 在国内外首次从免疫记忆介导免疫稳态明确了温阳经典名方四神丸治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎的作用机制。

项目组发现温阳经典名方四神丸可有效调控脾肾阳虚型结肠炎

小鼠中枢型和效应型记忆性 T 细胞水平及其 CD4/CD8 亚群平衡并维持其免疫稳态。

3. 在国内外首次从能量代谢角度明确了温阳经典名方四神丸调控免疫记忆治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎的作用靶点。

项目组发现四神丸调控脾肾阳虚型溃疡性结肠炎小鼠免疫记忆性 T 细胞总体水平及其亚群平衡可能是通过激活 AMPK/TSC 信号改善其能量代谢实现的。

4. 在国内外首次从干预能量代谢调控免疫记忆维持免疫稳态阐明温阳扶正中药的科学内涵。

按照以方测证的方法，课题组从能量代谢诠释了温阳扶正中药温补阳气之温煦之性，又通过调控免疫记忆维持免疫稳态诠释了温阳扶正中药温补阳气之固密之能，二者相合，诠释了温阳扶正中药调控免疫的科学内涵。本项目发表论文总引用超过 1056 余次，其中 8 篇代表性论文分别发表在 *Frontiers in pharmacology*, *Frontiers in physiology*, *Journal of Ethnopharmacology* 等国际性期刊，所有 SCI 外文总影响因子为 51.13。登记科技成果 7 项，获专利 2 项。该成果得到欧洲科学院吕爱平院士、国医大师伍炳彩教授，岐黄学者刘红宁、李冀教授高度评价。国际会议交流 8 次，培养井冈学者特聘教授、省百千万人、省博士研究生十佳学术之星人才项目等 11 人次，该项目为诠释温阳扶正中药的科学内涵提供了科学的免疫记忆学证据。

6. 客观评价：

客观评价之一：得到院士、国医大师、岐黄学者及中华中医药学

会方剂学精心推荐和高度评价，上述专家认为，该成果从中医理论继承出发，选择经典名方，从干预能量代谢调节免疫记忆的角度，探明了四神丸治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎的作用机制，丰富了以四神丸为代表的温阳扶正中药调节免疫的科学内涵。成果立意新颖、设计科学、方法先进，成效显著，为经典名方的作用机制研究及其开发利用提供了科学的证据。

客观评价之二：多种策略检索均发现，本项目科学发现点国内外其他中药治疗溃疡性结肠炎免疫机制研究，尤其是四神丸方面的研究均晚于本项目，体现了本项目科学发现点的原创性。

经中国中医药文献检索中心以关键词为温阳，四神丸、溃疡性结肠炎、免疫记忆等为检索词检测 2006 年至今表明，“国内见其他对四神丸治疗 TNBS/DSS 诱导溃疡性结肠炎动物模型免疫机制的研究报道，但时间均晚于本项目委托人”。同时经教育部科技查新工作站以四神丸，能量代谢,免疫记忆，记忆性 T 细胞以及溃疡性结肠炎为检索词在中国学术期刊网络出版总库等数据库中检索 1915 年至今的文献发现，该查新项目的主要技术特点在于：温阳扶正经典名方四神丸通过改善能量代谢(调节 ATP 含量、抑制 NADP⁺、ADH、ChAT 和 ALDH 活力，激活 Na⁺-K⁺-ATPase 和 Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase 活力)，调节免疫记忆（调控记忆性 T 细胞、抑制炎性树突状细胞、调节 Tfh 细胞；调节 Treg/Th17 细胞平衡）治疗溃疡性结肠炎。经检索并对相关文献分析对比结果表明：上述国内公开发表的中文文献报道分别涉及到该查新项目的部分研究内容，但国内均未见与该查新项目以上技

术特点相符的中文文献报道。

客观评价之三：第三方评价和引用情况发现，诸多他人通过实验证明了本项目实验结果，表明四神丸可以通过诸多方面的免疫调节作用，而成为治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎的一种可供选择的有效方剂，再次表明了本项目实验结果的可信性、科学性和可靠性。

该成果经过多年来的研究，成果先后分别在国际国内著名期刊(如：J Ethnopharmacol、Front. Pharmacol、Front. Physiol 等)发表以来，8 篇代表性论文先后被 Phytomedicine、J Agric Food Chem、J Autoimmun、Mol Cancer、J Ethnopharmacol、Front Pharmacol 及中草药、中国中药杂志、中华中医药杂志等高水平期刊正面引用。如北京大学教授、十二五科技支撑计划首席科学家杨秀伟教授充分肯定了四神丸治疗溃疡性结肠炎的疗效和作用机制。同时北京中医药大学王旭丹教授和吴莹研究员部分重复我们的实验，并以我们的成果为依据，进一步拓展了四神丸的免疫药理作用，提示本成果的科学性和可重复性。

7.推广应用情况：

项目组先后通过中药药理国际会议暨世界中医药学会联合会中药药理专业委员会第五届学术年会（2012）、中国免疫学会中医药免疫分会委员会扩大会议暨学术年会会议(2018，中国贵州)、第二届国际气血大会(2019，中国北京)、中国-葡萄牙传统医药论坛（2019）、中国免疫学会中医药免疫分委会扩大会议暨中医药免疫高峰论坛（2022年度）、第七批全国老中医药专家学术经验继承工作继承人理论培训

班（2023 年度）、国家级中医药继续教育项目（2023 年度）、深圳中医临床特色技术传承骨干人才培训班（2024 年度）等国际国内相关专业性大会及各级各类培训班，分别以“经典名方的基础性研究之我思——以四神丸的免疫药理作用研究为例”“温阳经典名方四神丸的免疫药理作用”“免疫记忆：中医药防治 IBD 复发的可能钥匙”“Sishen Wan® Ameliorated Trinitrobenzene-Sulfonic-Acid-Induced Chronic Colitis via NEMO/NLK Signaling Pathway”“Mechanism of Sishen wan Maintained Colonic Mucosal Barrier Integrity to Treat Ulcerative Colitis via Rho A/ROCK Signaling Pathway”等为题推广和介绍本研究成果，获业内同行及相关主管部门的广泛赞誉和好评。

8.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
1-1	发明专利	中国	CN112587579B	2021-01-11	一种治疗溃疡性结肠炎的中药挥发油组合物及其制备方法和应用	刘端勇； 赵海梅； 黄小英； 蒋青青； 王海燕； 钟友宝
1-2	发明专利	中国	CN113244279B	2022-11-15	一种山蜡梅叶符合提取剂及其制备方法和应用	赵海梅； 黄佳琦； 刘端勇； 钟友宝； 魏思逸； 程念

9.代表性论文目录:

4-1 184. Wei Ge(葛巍), Hai-Yan Wang(王海燕), Hai-Mei Zhao(赵海梅), Xue-Ke Liu(刘雪珂), You-Bao Zhong(钟友宝), Jian Long(龙健), Zheng-Yun Zuo(左铮云), Duan-Yong Liu(刘端勇). Effect of Sishen Pill on Memory T Cells From Experimental Colitis Induced by Dextran Sulfate Sodium[J].Front. Pharmacol.2020, 11:908. DOI: 10.3389/fphar.2020.00908.(通讯作者: 刘端勇、赵海梅), (影响因子: 5.988)(2 区)

4-2 185.Fang Chen (陈芳), Yu-Ting Yin (殷玉婷), Hai-Mei Zhao (赵海梅), Hai-Yan Wang (王海燕), You-Bao Zhong (钟友宝), Jian Long(龙健), Duan-Yong Liu(刘端勇). Sishen Pill Treatment of DSS-Induced Colitis via Regulating Interaction With Inflammatory Dendritic Cells and Gut Microbiota[J]. Front. Physiol. 2020, 11:801. DOI: 10.3389/fphys.2020.00801.(共同第一作者: 陈芳、殷玉婷; 通讯作者: 刘端勇、赵海梅), (SCI IF= 4.755)(2 区)

4-3 182. Xue-Ke Liu (刘雪珂), Hai-Mei Zhao(赵海梅), Hai-Yan Wang(王海燕), Wei Ge(葛巍), You-Bao Zhong(钟友宝), Jian Long(龙健),Duan-Yong Liu(刘端勇). Regulatory Effect of Sishen Pill on Tfh Cells in Mice With Experimental Colitis [J]. Front. Physiol. 11:589.. 2020 June 5;11: 589. doi: 10.3389/fphys.2020.00589. (刘雪珂第一作者, 刘端勇和赵海梅——共同通讯作者)(SCI IF= 4.755) ISSN: 1664-042X(2 区)

4-4 162. Zhao HM, Liu Y, Huang XY, Liu XK, Chen F, Zhang XY, Liu FC, Lu XY, Wang Y, Liu DY. Pharmacological mechanism of Sishen Wan® attenuated experimental chronic colitis by inhibiting wnt/ β -catenin pathway[J]. J Ethnopharmacol. 2019 Aug 10;240:111936. doi: 10.1016/j.jep.2019.111936. (赵海梅第一作者, 刘端勇和王垚——共同通讯作者)(SCI IF= 5.195) ISSN: 0378-8741

4-5 159. Wang HY(王海燕)#, Zhao HM(赵海梅)#, Wang Y(王垚), Liu Y(刘億), Lu XY(鹿秀云), Liu XK(刘雪珂), Chen F(陈芳), Ge W(葛巍), Zuo ZY(左铮云)*, Liu DY(刘端勇)* Sishen Wan® Ameliorated Trinitrobenzene-Sulfonic-Acid-Induced Chronic Colitis via NEMO/NLK Signaling Pathway[J]. Front. Pharmacol.2019, 10:170. DIO: 10.3389/fphar.2019.00170 (王海燕和赵海梅共同第一作者, 左铮云和刘端勇——共同通讯作者)(SCI IF=5.988) ISSN: 1663-9812

4-6 56.Liu DY, Guan YM, Zhao HM, Yan DM, Tong WT, Wan PT, Zhu WF, Liu HN, Liang XL. The protective and healing effects of Si Shen Wan in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis. J Ethnopharmacol. 2012 Sep 28;143(2):435-440.(1区)(通讯作者——刘红宁,IF:5.195)(被引量: 4)ISSN: 0378-8741

4-7 242. Wei Ge(葛巍), Bu-Gao Zhou(周步高),You-Bao Zhong(钟友宝),Su-Qing Liu(刘素萍),Jia-Qi Huang(黄佳琦),Wang-Yuan Yuan(袁望圆),Chang-Ying Xie, Duan-Yong Liu(刘端勇),Hai-Yan Wang(王海燕),

and Zheng-Yun Zuo(左铮云). Sishen Pill Ameliorates Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis with Spleen-Kidney-Yang Deficiency Syndromes: Role of Gut Microbiota, Fecal Metabolites, Inflammatory Dendritic Cells, and TLR4/NF- κ B Pathway[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2022: 6132289, 1-20, doi: 10.1155/2022/6132289 (葛巍, 第一作者)(通讯作者: 王海燕、左铮云), (影响因子: 2.65)(医学 3 区)

4-8 223 Mengxue Wang(王梦雪), Xiaoying Huang(黄小英), Zengping Kang(康增平), Jiaqi Huang(黄佳琦), Siyi Wei(魏思逸), Haimei Zhao(赵海梅), Youbao Zhong (钟友宝), and Duanyong Liu (刘端勇). Mechanism of Sishen-Pill-Regulated Special Memory T and mTfh Cell via Involving JAK/STAT5 Pathway in Colitis Mice[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2022:6446674, <https://doi.org/10.1155/2022/6446674> (王梦雪 第一作者)(通讯作者: 钟友宝, 刘端勇), (影响因子: 2.650)(3 区)

4-9 212. Xiao-Yun Zhang(张晓云), Hai-Mei ZhaoHai-Mei Zhao(赵海梅), Yi Liu(刘億) Xiu-Yun Lu(鹿秀云), Yan-Zhen Li(李燕珍), Qi-Hong Pan(潘琦虹), Hai-Yan Wang(王海燕), Wei Ge(葛巍), and Duan-Yong Liu(刘端勇). Sishen Pill Maintained Colonic Mucosal Barrier Integrity to Treat Ulcerative Colitis via RhoROCK Signaling Pathway[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021:5536679, <https://doi.org/10.1155/2021/5536679> (张晓云 第一作

者)(通讯作者: 赵海梅, 刘端勇), (影响因子: 2.629)(3 区)

4-10 90.Liu DY, Xu R, Huang MF, Huang HY, Wang X, Zou Y, Yue HY, Zhao HM. Si Shen Wan Regulates Phospholipase C γ -1 and PI3K/Akt Signal in Colonic Mucosa from Rats with Colitis [J]. Evid Based Complement Alternat Med. 2015; 2015: 392405 . (1-7)[PMID: 26273312] DOI: 10.1155/2015/392405.(刘端勇, 赵海梅——通讯作者)(影响因子: 2.650)(3 区)(被引量——0)

4-11 70.Zhao HM, Huang XY, Zhou F, Tong WT, Wan PT, Huang MF, Ye Q, Liu DY. Si Shen Wan Inhibits mRNA Expression of Apoptosis-Related Molecules in p38 MAPK Signal Pathway in Mice with Colitis[J].Evid-Based Complement Alternat Med. 2013;2013 (5) :1181-1198. doi: 10.1155/2013/432097. (影响因子: 2.650)(通讯作者——叶青, 刘端勇)(3 区)(被引量——4)

4-12 210 康增平,金晶,蒋青青,赵海梅,程绍民,钟友宝,刘端勇.四神丸及其拆方对结肠炎小鼠 Tfr/Tfh9/Tfh17 细胞水平的影响[J].中国中药杂志,2022,47(05):1300-1306.(通讯作者: 钟友宝, 刘端勇)(通讯作者: 钟友宝, 刘端勇)核心, CSCD

4-13 47. 刘端勇, 黄小英, 程绍民, 童文婷, 万盼婷, 管咏梅, 赵海梅.四神丸对实验性结肠炎结肠组织 Bax/Bcl-2mRNA、Fas/FasL 的调控作用[J]. 中国中药杂志. 2011;36(24):3484-3488.(赵海梅——通讯作者)

4-14 234.金晶,刘端勇,黄洁,康增平,钟友宝,龙健,赵海梅.四神丸、

二神丸及五味子散对结肠炎小鼠肠道菌群失衡的调控作用[J].中华中医药学刊,2023,41(04):169-173+289-292.(通讯作者:赵海梅、龙健)北大中文核心, CSCD

4-15 221. 葛巍,赵海梅,李燕珍,潘琦虹,刘端勇,王海燕,程绍民.四神丸对结肠炎小鼠结肠能量代谢水平调控机制[J].中华中医药杂志,2022,37(01):169-173. (通讯作者:王海燕、程绍民)北大中文核心, CSCD

4-16 213.葛巍,刘素萍,赵海梅,刘端勇,程绍民,王海燕,左铮云.四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎小鼠炎性树突状细胞的调节作用[J/OL].中华中医药学刊:1-14[2022-01-05]

4-17 209 黄佳琦,蒋青青,钟友宝,王梦雪,龙健,赵海梅,刘端勇.四神丸挥发油对慢性溃疡性结肠炎小鼠 TLR/MyD88 信号通路的调控作用[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(23):19-25.(通讯作者:赵海梅)核心, CSCD

4-18 104.刘端勇,徐荣,黄敏芳,王馨,邹勇,岳海洋,叶青,赵海梅.四神丸调节结肠炎大鼠 PP 结 T 细胞亚群及 Treg/Th17 间平衡的作用机制[J].中国实验方剂学杂志.2016,22(3):107-111. (赵海梅,叶青—— 通讯作者)(中国中西医结合学会)北大核心

4-19 222 王梦雪,蒋青青,黄佳琦,刘端勇,黄小英,赵海梅.四神丸挥发油对溃疡性结肠炎小鼠滤泡辅助性 T 细胞亚群的调节作用[J].中药新药与临床药理, 2022, 33(03): 293-299.(通讯作者:黄小英、赵海梅)北大中文核心, CSCD

4-20 186.金晶, 蒋青青, 吴甜甜, 刘馥春, 刘雪珂, 刘端勇, 赵海梅. 四神丸对肠道黏膜屏障作用机制的研究进展[J].中药新药与临床药理, 2020,31(07):874-878.(通讯作者: 赵海梅) 核心, CSCD

10.完成人情况, 包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位, 对本项目的贡献:

刘端勇: 排名第一, 教授, 院长, 江西中医药大学, 对本项目的贡献: 主要完成了整个项目的设计、实施、论文、专利、大会报告等材料的撰写和讲述, 以及人才培养等, 完成主要发现点 1-4 等的主要工作。

赵海梅: 排名第二, 教授, 无, 江西中医药大学, 对本项目的贡献: 主要完成了整个项目的设计、实施、论文、专利、大会报告等材料的撰写和讲述, 以及人才培养等, 完成创新点 1-4 等的主要工作。

葛巍: 排名第三, 副教授, 无, 江西中医药大学, 对本项目的贡献: 主要完成了项目部分实验的实施、论文等材料的撰写, 完成了项目创新点 3-4 的部分工作。

钟友宝: 排名第四, 讲师, 无, 江西中医药大学, 对本项目的贡献: 主要完成了整个项目的设计、实施、论文、专利、大会报告等材料的撰写和讲述, 以及人才培养等, 完成创新点 3-4 等的主要工作。

王海燕: 排名第五, 副教授, 科长, 江西中医药大学, 对本项目的贡献: 主要完成了整个项目的设计、实施、论文、

专利、大会报告等材料的撰写和讲述，以及人才培养等，完成创新点 3-4 等的主要工作。

黄佳琦：排名第六，助教，无，江西中医药大学，对本项目的贡献：主要完成了项目部分实验的实施、论文等材料的撰写，完成了项目创新点 4 的部分工作。

左铮云：排名第七，教授，主任（原校长），江西中医药大学，对本项目的贡献：主要完成了项目部分实验的实施、论文等材料的撰写，完成了项目创新点 2-3 的部分工作。

叶青：排名第八，教授，院长，江西中医药大学，对本项目的贡献：主要完成了项目部分实验的实施、论文等材料的撰写，完成了项目创新点 1-2 的部分工作。

龙健：排名第九，讲师，无，江西中医药大学，对本项目的贡献：主要完成了项目部分实验的实施、论文等材料的撰写，完成了项目创新点 3 的部分工作。

金晶：排名第十，助教，无，江西中医药大学，对本项目的贡献：主要完成了项目部分实验的实施、论文等材料的撰写，完成了项目创新点 3 的部分工作。

11.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

完成单位：江西中医药大学

排名：第一

对本项目的贡献：为项目的顺利实施提供了制度、人员、场地、实验条件与技术以及水电供应以及管理上的保障，为解决四神丸治疗溃疡性结肠炎的关键科学问题，做出了重要贡献。