

目 录

1.可降低细菌耐药性的群体感应抑制剂.....	1
2.第二代促血小板生成素.....	2
3.具有哮喘治疗潜能的血管活性肠肽-人血白蛋白融合技术	4
4.党参发酵液在制备药物、保健品或食品中的应用.....	6
5.黄芪发酵液在制备药物、保健品或食品中的应用.....	7
6.一种抑制中枢神经炎症的长效融合蛋白 TAT-HSA- α -MSH 的研究	8
7.药物活性与毒性筛选试剂盒.....	11
8.雄黄减毒增效新技术.....	13
9.癫痫宁新适应症.....	14
10.胶体硒半定量试纸条技术.....	16
11.新型药用凝乳酶 YS-1（功能性消化不良、器质性消化不良、小儿漾奶） ...	18
12.制药业中的结晶与声发射.....	20
13.新型微管靶向化合物，抑增殖、阻周期、诱凋亡.....	22
14.浆水菌素片与浆水合生元胶囊.....	24
15.鬼臼毒素类抗癌药物的研发.....	26
16.新型抗动脉粥样硬化药的设计、合成和成药性评价.....	27
17.新型抗炎药的设计、合成和成药性评价.....	28
18.多肽药物合成工艺.....	29
19.孕酮作为脑中风治疗药物的应用.....	30
20.亚麻籽精深加工系列产品： α -亚麻酸中药多糖软胶囊，亚麻木酚素等产品的产业化生产	31
21.藏药异叶青兰抗病毒药物的开发.....	32
22.大蒜和洋葱中高纯蒜氨酸的提取.....	33
23.紫归子妇炎栓制备技术.....	34
24.藏药柳茶的开发利用技术.....	35
25.党参饮料口服液.....	37
26.党参多糖硒化的方法及其应用.....	38
27.一种从甘草废渣中提取降血糖活性成分的方法.....	39
28.大蒜素阴道栓剂及其制备方法.....	40

29.苦豆子总碱在制备治疗带状疱疹药物中的用途.....	41
30.组合化学修饰的内吗啡肽-1 及其制备方法.....	42
31.矿物药的溶解方法.....	43
32.一种胸腺五肽液相合成法.....	44
33.一种治疗乳腺增生疾病的药物.....	45
34.甘草黄酮分散片的制备方法.....	46
35.基于内吗啡肽 2 和神经肽 FF 的嵌合肽及其合成和应用	47
36.一种嗜酸性细菌的固定方法.....	48
37.用于治疗膀胱肿瘤的药物.....	49
38.松香硫脲催化剂手性合成咪唑啉化合物及在抗炎解热方面的应用.....	50
49.一种修饰内吗啡肽-1 化合物及其在镇痛方面的应用	51
40.紫杉醇-聚合物载药胶束制备工艺	52
41.一种党参硒多糖微丸的制备方法.....	53
42.一种含有朱砂浸出液的药物组合物及其应用.....	54
43.内吗啡肽-1 类似物及其合成和在制备镇痛药物中的应用	55
44. α -烯基- β -氨基酸修饰的内吗啡肽-1 类似物及其合成和应用	56
45.手性 2,4-二取代-噻唑酮类化合物及其制备和在制备抗癌药物中的应用	57
46.具有酸激活特性的抗菌肽 AMitP 及其合成和在制备抗肿瘤药物中的应用....	58
47.基于阿片肽 Biphalin 和神经肽 FF 的嵌合肽及其合成和应用	59
48. γ -羟基炔酸酯衍生物及其在制备抗肿瘤药物中的应用	60
49.手性螺环吡啶-吡喃嘧啶碱类化合物及其制备和应用	61
50.具有血脑屏障通透性的内吗啡肽衍生肽及其合成和应用.....	62
51.一种用于抗肿瘤的砷组合药物.....	63
52.多位点修饰的内吗啡肽-1 类似物的合成和应用	64
53.一种免疫抑制剂 FR901483 中间体及其合成方法.....	65
54.吡咯赖氨酸的手性合成方法.....	66
55.一种脱氧鬼臼毒素类化合物及其制备与应用.....	67
56.脱氧鬼臼与 5-氟尿嘧啶的拼合物及其制备与用途	68
57.内源性大麻肽类激动剂(m)VD-Hp α 在制备镇痛药物中的应用.....	69
58.以人 F K B P 5 1 蛋白为靶点的先导化合物及筛选方法与应用.....	70
69.生脉散在抑制 ras 原癌基因过表达中的应用	71

60.去除当归多糖提取物中蛋白质的吸附剂的制备方法.....	73
61.具有抗耐药性的含三唑结构链接子的组合抗菌肽及其合成方法.....	74
62.红芪乙醇提取物在制备预防和治疗肝纤维化药物和保健品中的应用及其中有效成分鉴定方法.....	75
63.一种鬼臼毒素与去甲斑蝥素的拼合物及其制备与应用.....	76
64.一种双三唑并五苯醌类化合物及其制备方法.....	77
65.一种以胶原蛋白为生物矿化模板制备 Fe ₂ O ₃ 纳米粒子的方法.....	78
66.一种吡唑的制备方法及其在药物合成中的应用.....	80
67.漆树酸作为棘球蚴甘油醛三磷酸脱氢酶的抑制剂和作为治疗包虫病药物的应用.....	81
68.发酵生产二聚体化融合蛋白的方法.....	82
69.一种血管活性肠肽的融合蛋白及其制备方法和应用.....	83
70.喜树碱磺酰脲类化合物及其制备方法和用途.....	85
71.微柱凝胶法检测试剂盒.....	87
72.一种高嗜性膀胱癌靶向性肿瘤杀伤腺病毒.....	88
73.蛇床子素在制备用于治疗包虫病的药物中的新用途.....	89
74.基于内吗啡肽 2 或 Biphalin 的棕榈酰化修饰的阿片肽类似物及其合成和应用.....	90
75.一种米炒党参饮片的制备方法.....	91
76.二聚体化融合蛋白的制备及应用.....	92
77.环孢菌素 T 及其制备方法和应用.....	93
78.早期胃腺癌原代细胞单链 DNA 适配子及制备方法.....	94
79.一种片段缩合制备醋酸阿托西班的方法一种片段缩合制备醋酸阿托西班的方法.....	95
80.一种抑制 ras 原癌基因过表达的抗肿瘤药物.....	96
81.β-咔啉类生物碱及其在制备抗肿瘤药物中的应用.....	97
82.一种手性咪唑啉酮功能化多相催化剂及制备方法.....	98
83.癫痫宁在制备预防或治疗阿尔茨海默病药物中的应用.....	99
84.种 β 羰基-1, 3-二噻烷类化合物的制备方法.....	100
85.一种蝴蝶形状钛酸钙颗粒的制备方法.....	101
86.一种具有多靶点的抗菌多肽偶联物及其二聚物的合成和应用.....	102

87.7-位哌嗪磺酰胺喜树碱类化合物、制备方法及其用途	104
88.基于内吗啡肽 2 和 NPFF 受体拮抗剂 RF9 的分叉型杂交肽及其合成方法和应用	105
89.一种喜树碱类化合物及其制备方法和用途	106
90.一种从披碱草中提取得到的化合物及其制备方法和应用	108
91.片段缩合制备利拉鲁肽的方法	109
92.一种片段缩合制备醋酸去氨加压素的方法	111
93.考布他汀呋喃型类似物的制备方法	112
94.一株可裂解多重耐药铜绿假单胞菌的噬菌体及其治疗感染的应用	113
95.一种多取代呋喃化合物的制备方法	114
96.一种表柔比星诱导建立的乳腺癌多药耐药性细胞株及其构建方法和应用 ..	116
97.一种 Kinsenoside 及 GoodyerosideA 类似物的制备与用途	118
98.一种从胡桃青皮中提取分离得到的化合物及其应用	119
99.人白血病 HL-60 细胞耐药细胞株 HL-60/RS 细胞及其制备方法	120
100.一种高硫代度红芪多糖硫酸酯的制备方法及其应用	121
101.一种抗盐胁迫基因 CbCRT1、制备方法以及其编码产物的氨基酸序列	122
102.红芪多糖在制备预防或治疗骨质疏松药物或保健品中的应用	123
103.雷公藤内酯醇中间体的合成方法	124
104.雷公藤内酯醇中间体不对称合成方法	125
105.一种用二苯胺催化制备咔唑的方法	126
106.一株具有降低胆固醇能力的植物乳杆菌	127
107.一种酸激活 CSP 靶向抗菌肽及其制备和应用	128
108.党参均一多糖 CPP1b 及其制备和应用	129
109.高原牦牛活性胶原肽生产技术	130
110.藏药蕨麻在保护肝脏、降血糖药物或保健品中的应用开发技术	132
111.用固—液相结合法进行单聚乙二醇化胸腺五肽的合成技术	133
112.抗菌、抗病毒、保肝的洪连提取技术	134
113.具有抗凝血、抗缺氧作用的黄芪发酵液	135
114.具有抗菌抗病毒作用的藏药榜嘎提取技术	136
115.具有抗菌抗病毒作用的藏药唐古特青兰提取技术	137
116 具有抗白血病、抗肿瘤作用的雄黄微生物转化液技术	138

117.具有抗疲劳、抗缺氧作用的党参发酵液技术.....	139
118.益生菌发酵红景天复方合剂的制备技术.....	140
119.一种荧光示踪纳米磁共振成像造影剂.....	141
120.新型凝乳酶药物.....	142
121.一种半定量检测 OXLDL 的试纸.....	143
122.一种半定量检测尿微量白蛋白胶体硒试纸.....	144
123.一种黄芪及其伪品的 SSR 分子标记鉴别技术.....	145
124.一种魏氏梭菌病及其致病菌型的胶体硒检测试纸.....	146
125.治疗骨折的自然铜浸出技术.....	147
126.具有镇静安神、高效低毒的朱砂微生物转化液技术.....	148
127.赭朴九味润燥颗粒.....	149
128.天然药物超声连续提取浓缩装置.....	150
129.银杏复合饮料.....	151
130.山楂复合饮料.....	152
131.抗癫痫药 APABA.....	153
132.基于喜树碱为先导的抗肿瘤药物的创制与应用技术.....	154
133.作为细胞周期阻断剂和抗肿瘤活性药物的化合物合成技术.....	155
134.中药复方抗癌制剂.....	156
135.生物源农药阿维菌素大环内酯类农药的应用开发技术.....	157
136.细胞因子融合蛋白的应用开发技术.....	158
137.结核亚单位疫苗的应用开发技术.....	159
138.新型碳量子点生物成像剂.....	160
139.血管活性肠肽的融合蛋白.....	161
140.生脉散改善记忆新用途.....	162
141.快速免疫诊断试纸条.....	163
142.抗衰老药物.....	164
143.抗感染药物.....	165
144.健康产品高通量筛选系列试剂盒.....	166
145.半定量检测氧化低密度脂蛋白试纸条.....	167
146.芊生缘牌玄参橘皮含片(暂定名).....	168
147.芊生缘牌沙棘绿豆排铅咀嚼片(暂定名).....	169

148.穴位贴敷治疗贴.....	170
149.新型雄黄生物制备反应器.....	171
150.结核分枝杆菌融合蛋白 EAMMH、其构建、表达和纯化方法及其应用	172
151.一种聚肌胞联合二甲基三十六烷基铵混合佐剂在制备结核亚单位疫苗的应用.....	173
152.一种结核杆菌融合蛋白及其制备方法和应用.....	174
153.结核分枝杆菌融合蛋白 Mtb10.4-Hsp16.3 的构建.表达和纯化方法及其应用.....	175
154.片段缩合制备比伐卢定的方法.....	176
155.片段缩合制备特利加压素的方法.....	177
156.一种治疗急性痛风的中药制剂.....	178
157.一种治疗 2 型糖尿病的中药制剂.....	179
158.一种急性肺损伤的救治药物.....	180
167.催化苯乙烯环氧化制备环氧苯乙烷的新型催化剂.....	189
168.联吡啶、联喹啉和联异喹啉类化合物的经济、高效、绿色的合成方法.....	190
169.喹啉与异喹啉类杂环化合物的邻位芳基衍生物的经济高效合成方法.....	191
170.不对称催化的高光学活性二芳基甲醇的高效合成方法.....	192
171.卤代芳硝基化合物高选择性催化加氢.....	193
172.一种催化氧化制备 5-甲基吡嗪-2-羧酸的方法.....	194
173.一种环戊酰亚胺催化加氢合成八氢环戊烷[C]吡咯的方法	195

1.可降低细菌耐药性的群体感应抑制剂

技术简介

细菌群体感应抑制剂是李红玉教授团队以嗜酸硫杆菌为研究材料，研发的一种可通过阻断细菌生物膜的形成从而显著降低细菌耐药性的群体感应抑制剂。细菌生物膜是大量细菌通过信号分子交流从而诱导特定基因表达凝聚成的具有高度抵抗力的结构性细菌群落，坚实稳定、不易破坏，抗生素等物质难以贯穿从而使得药物没有作用。该团队研发出的群体感应抑制剂是一种信号分子调节剂，在不影响细菌正常生长的前提下，可抑制细菌的交流从而阻止了细菌生物膜的形成（图 1），降低了细菌的抵抗力，从而降低其耐药性。该产品拥有国家发明专利，具有自主知识产权，在细菌性感染疾病治疗方面具有良好的应用前景。

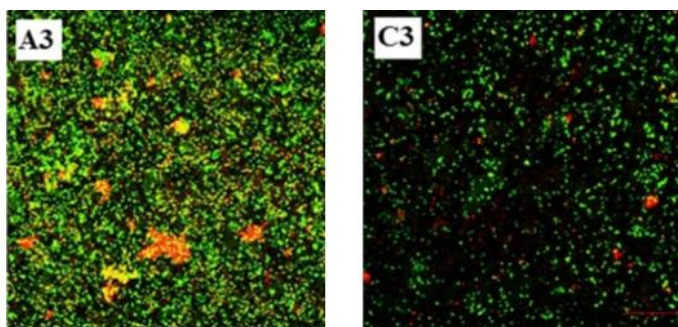


图 1：使用细菌群体感应抑制剂前后对细菌生物膜的影响

技术特点

细菌群体感应抑制剂具有微量、高效、低毒成本低等优点。

技术阶段

实验室小试

专利情况

一种酰化高丝氨酸内酯类化合物及其环保应用（201510129220.9）

2.第二代促血小板生成素

技术简介

第二代促血小板生成素是采用重组技术将促血小板生成素模拟肽和长效载体蛋白人血清白蛋白连接形成融合蛋白，使它们互不影响各自的结构，而促血小板生成素模拟肽部分可维持正常的生物学活性，且肾脏对它的清除率降低，体内的半衰期延长。具有自主知识产权，已获得国家发明专利授权 2 项，并成功进行 PCT 申请，已获欧盟专利授权 1 项，可申报治疗用生物制品注册分类 1 类新药。化疗、骨髓移植、白血病及恶性淋巴瘤等多种疾病均可诱导血小板减少症，严重者危及生命。尽管已上市多种药物可用于这一疾病的治疗，但是，目前临床上仍然迫切需要更为有效的血小板减少症治疗药物。第二代促血小板生成素对于挽救我国血小板减少症病人生命具有重要意义，该产品维护我国这部分病人的健康安全，降低用药费用，为这部分病人增添福祉，改善民生。

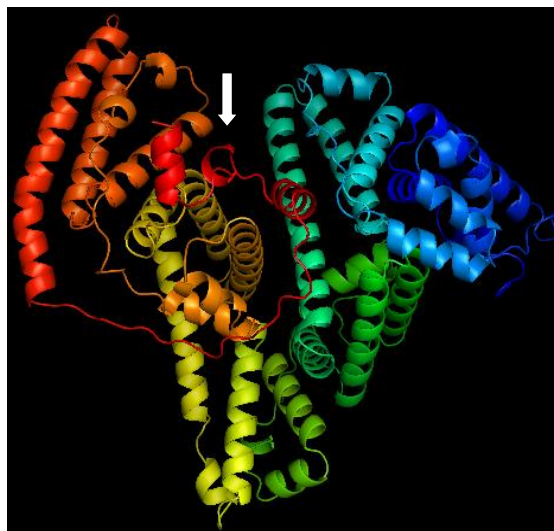


图 1 第二代促血小板生成素单体的三维结构
剪头指促血小板生成素模拟肽二联体

技术特点

具促血小板生成活性，半衰期长，不产生中和性抗体。

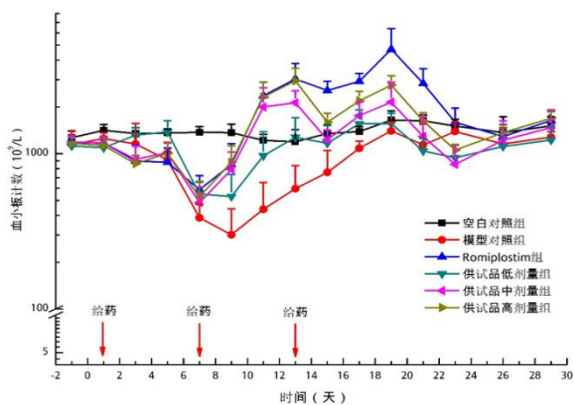


图2 对放疗诱导的血小板减少症模型小鼠具有显著的治疗作用

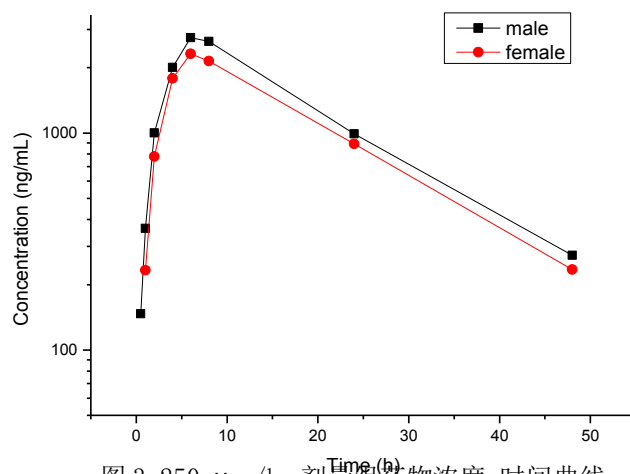


图3 250 μ g/kg 剂量组药物浓度-时间曲线

250 μ g/kg 单次皮下注射给予食蟹猴，
 $T_{\max}$ 为 6.50 h, $t_{1/2}$ 为 12.48 h

技术阶段

中试完成。

专利情况

- 1.二聚体化融合蛋白的制备及应用 (CN201310084212.8)
- 2.发酵生产二聚体化融合蛋白的方法 (CN201310084035.3)
- 3.二聚体化融合蛋白的制备及应用 (PCT/CN2014/077617)
- 4.发酵生产二聚体化融合蛋白的方法 (PCT/CN2014/077618)
- 5.Preparation and use of dimerized fusion protein (EP14775837.9)

3.具有哮喘治疗潜能的血管活性肠肽-人血白蛋白融合技术

技术简介

具有哮喘治疗潜能的血管活性肠肽-人血白蛋白融合技术是李红玉教授团队历经数年，研发的一种生物融合蛋白技术。该技术受到人 vip（血管活性肠肽）具有抗炎、调免疫、舒张支气管的生理活性的启迪，再依据支气管哮喘的发病机制，将 vip 和 HSA（人血白蛋白）制成融合蛋白用来治疗哮喘，即克服了 vip 半衰期短的缺点为其临床的应用提供可能，又为哮喘的临床治疗提供更多候选药物。同时将融合蛋白制成喷剂还可以克服 vip 多种生理活性所致的系统性副作用。该技术的融合蛋白经体外细胞实验，体内 Wistar 哮喘模型验证其具有良好的生理活性和治疗效果（如图 1-2）。

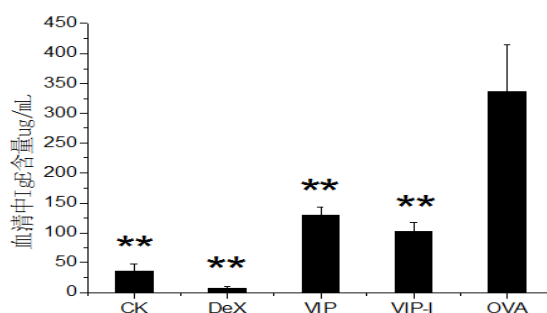


图 1 各大鼠实验组血清中 IgE 含量测定结果

CK 为对照组，OVA 为模型组，DeX 为地塞米松组，VIP 为重组蛋白每天给药组，VIP-I 为重组蛋白隔天给药组，各组与 OVA 组相比，** $P < 0.01$

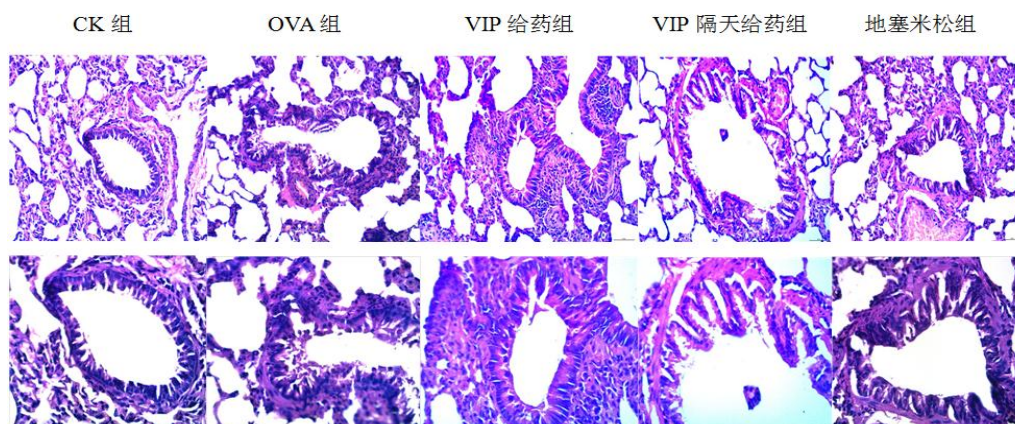


图 1 大鼠各实验组肺组织石蜡切片 HE 染色结果

（第一行各图均为 HE 染色 $\times 100$ 观察结果；第二行各图均为 HE 染色 $\times 400$ 观察结果

技术特点

具有哮喘治疗潜能的血管活性肠肽-人血白蛋白融合技术以 HSA 作为药物载体，天然继承了 HSA 作为药载的优点如长效性、稳定性、轻微靶向性生物、可降解性和无免疫原性等。同时该技术产品的生物活性与疾病哮喘的发病机制暗合，具有多靶向治疗效果。

技术阶段

摇瓶

4.党参发酵液在制备药物、保健品或食品中的应用

技术简介

该方法通过大型食用真菌平菇作为中药发酵出发菌种，以中药材党参为发酵培养基主料，通过添加少量的菌种生长繁殖所必需的营养物质，对中药党参进行发酵。动物实验显示中药党参发酵液具有抗疲劳和提高兴奋功效。因此，中药党参发酵液可以在制备抗疲劳药物中应用，也可在制备相应的保健品、食品中应用。具有独立自主知识产权，已成功申请国家发明专利 1 项。

技术特点

可以使中药党参的药效得到增强，由于本发明采用食用真菌作为发酵的出发菌种，可以将中药党参中部分无药用价值的纤维素、半纤维素、木质素、果胶等物质代谢利用或转化成小分子的糖等；并可以使小分子蛋白质、游离氨基酸等生物活性物质的含量大大增加；活性物质充分释放；有效成分会更加适合人体吸收，提高疗效。另外，本发明在整个过程中都不会产生废气、废液等，与传统中药加工方法相比产生的固体废渣更少，有利于减少对环境的危害。本发明提供的发酵方法同样适合于其他单方或复方中药，对于推进中药发展、提高中药现代化水平具有重大意义。

专利情况

一种党参发酵液及其应用(CN200710201364.6)

5.黄芪发酵液在制备药物、保健品或食品中的应用

技术简介

该方法通过大型食用真菌平菇作为中药发酵出发菌种，以中药材黄芪为发酵培养基主料，通过添加少量的菌种生长繁殖所必需的营养物质，对中药黄芪进行发酵。动物实验显示中药黄芪发酵液具有明显的耐缺氧和抗凝血功效。因此，中药黄芪发酵液可以在制备抗缺氧、抗凝血药物中应用，也可在制备相应的保健品、食品中应用。具有独立自主知识产权，已成功申请国家发明专利 1 项。

技术特点

本项目利用大型食用真菌，如平菇、金针菇、草菇、凤尾菇、香菇、双胞胎菇等，对中药材中的纤维素、半纤维素、木质素、果胶等无药用价值物质的分解利用能力，以中药材为培养基中的主要成分配制成为适合食用真菌生长的液体培养基，在合适的发酵条件及适当的发酵周期下进行发酵。在此过程中，黄芪中无药用价值的物质被大型食用真菌所产生的酶系，如纤维素酶、半纤维素酶、果胶酶、淀粉酶等所降解，有效成分得以充分释放。另一方面，在大型食用真菌的代谢作用下，以黄芪中的某些有效成分为前体，形成新的化合物，或者大型食用真菌在生长繁殖过程中产生的大量次生代谢产物与黄芪中的某些成分发生相互作用形成新的化合物。这样就达到了在水溶液中充分释放中药材中的有效成分或产生新的有药用价值成分的目的。

专利情况

一种黄芪发酵液及其应用(CN200710201363.1)

6.一种抑制中枢神经炎症的长效融合蛋白 TAT-HSA- α -MSH 的研究

技术简介

长效融合蛋白 TAT-HSA- α -MSH 是李红玉教授团队经历 3 年研发的一种能够有效通过 BBB、具有较长半衰期且能够抑制中枢神经炎症的重组蛋白药物。该研究通过构建融合蛋白酵母表达载体、筛选

高表达酵母重组菌株、高密度发酵、建立纯化方法、进行理化性质分析、免疫原性分析、检测体外生物活性、检测跨越 BBB 能力、检测体内药效及半衰期等多方面的综合研究,为抗中枢神经炎症相关药物的研发及跨血脑屏障药物递送提供了新的思路。研究成果具有独立自主知识产权,已成功申请国家发明专利 1 项。

技术特点

融合蛋白 TAT-HSA- α -MSH(图 1)能够有效跨越血脑屏障(图 2)、具有较长半衰期(图 3)、能够显著抑制 A172 细胞中 NF- κ B 介导的转录激活(图 4)、并且能够显著抑制 LPS 引起的小鼠脑组织炎症模型中前炎症因子 TNF- α 的升高(图 5)。

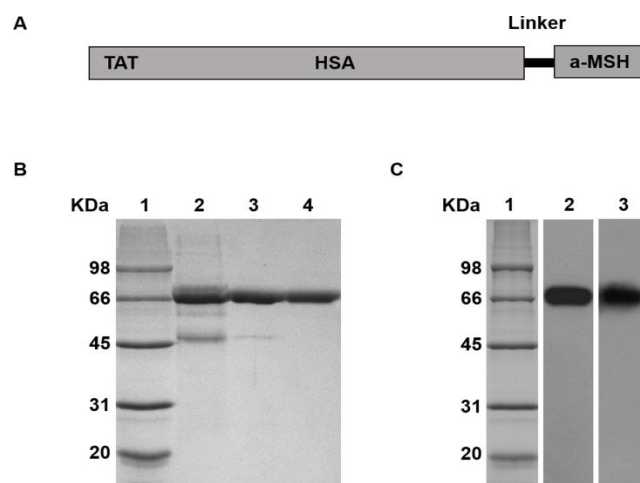


图 1 融合蛋白 TAT-HSA- α -MSH 结构及纯化鉴定。A: 融合蛋白的结构。 α -MSH 在 HSA 的 C 端, TAT 在 HSA 的 N 端, α -MSH 与 HSA 之间由 linker 相连。B: 融合蛋白的表达及纯化结果。Lane1: 蛋白 Marker; Lane2: 融合蛋白酵母表达上清; Lane3: 阴离子层析洗脱峰; Lane4: 疏水层析洗脱峰。C: 融合蛋白 WB 检测结果。Lane1: 蛋白 Marker; Lane2: HSA 单克隆抗体 WB 检测结果; Lane3: α -MSH 多克隆抗体 WB 检测结果。

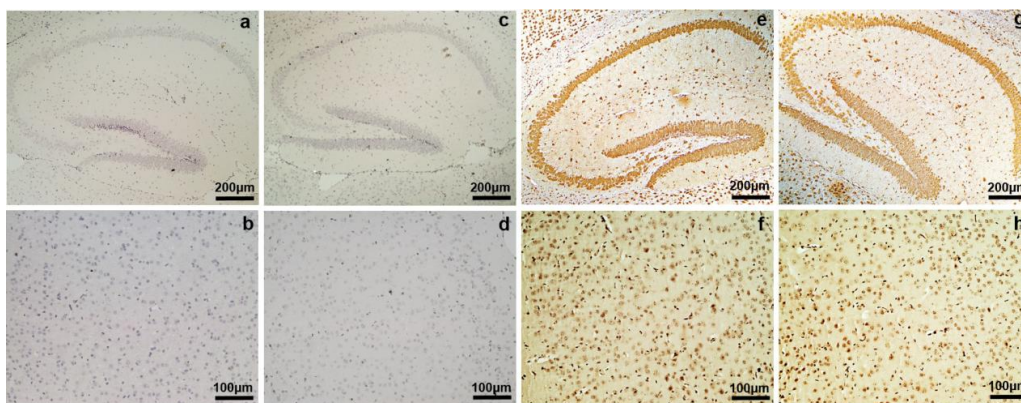


图2 免疫组化检测融合蛋白在脑组织中的分布。腹腔注射 1 mg/kg α -MSH (a, b)、40 mg/kg 融合蛋白 TAT-HSA- α -MSH (e, f, g, h) 和 40 mg/kg HSA (c, d), 6h 后检测大脑皮质区 (b, d, f, h) 和大脑海马区 (a, c, e, g) 中的融合蛋白, 免疫组化采用 α -MSH 多克隆抗体 (a, b, e, f) 及 HSA 单克隆抗体 (c, d, g, h)。

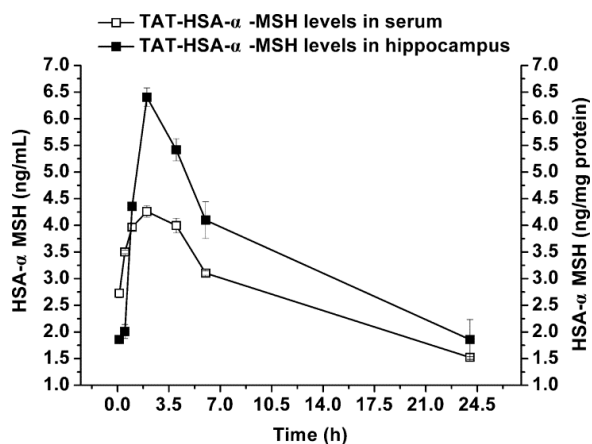


图3 血清及海马组织匀浆中 TAT-HSA- α -MSH 的药物-时间曲线。腹腔注射 20 mg/kg 融合蛋白, 分别在 5 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、及 24 h 检测血清及海马组织匀浆中融合蛋白的含量。数据用平均值 $\pm$ SD 表示。药物在血清和海马组织匀浆中的达峰时间均为 2 h, 在血清中达峰浓度为 4.26 ng/mL, 在海马组织匀浆中达峰浓度为 6.40 ng/mg 组织匀浆蛋白。经用 DAS 2.0 软件分析药时曲线非静脉注射单剂量给药后药物在小鼠体内的半衰期为 15.2 h。

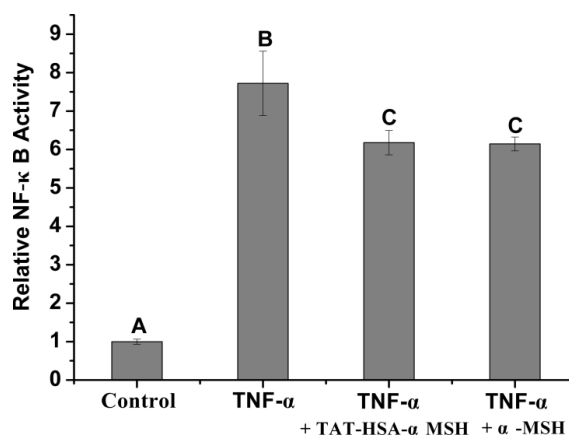


图4 双荧光素酶报告基因检测法检测融合蛋白 TAT-HSA- α -MSH 的体外活性。TAT-HSA- α -MSH (1 μ M) 及 α -MSH (1 μ M) 能够显著降低 A172 细胞中 NF- κ B 介导的转录激活。TNF- α 处理浓度为 10 ng/mL, 药物及 TNF- α 孵育时间为 6h。p < 0.01 (Duncan's multiple range tests)。

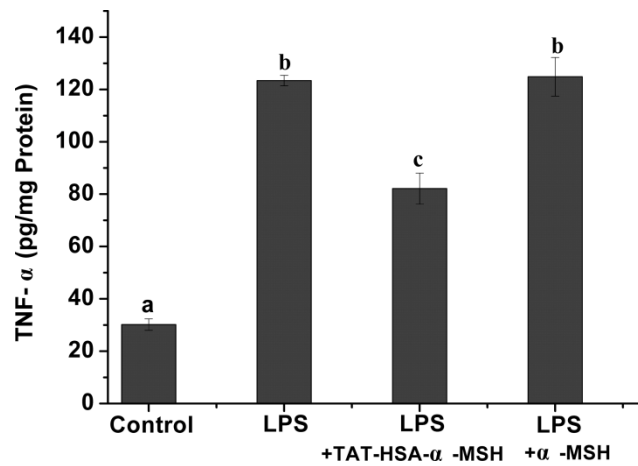


图5 TAT-HSA- α -MSH 抑制LPS 诱导的脑组织炎症模型中TNF- α 的升高。与等摩尔量的 α -MSH (1mg/kg) 相比,腹腔注射给药 (40 mg/kg) 的融合蛋白 TAT-HSA- α -MSH 在 LPS 诱导的脑组织炎症模型中能显著抑制前炎性因子 TNF- α 的升高。p < 0.01 (Duncan's multiple range tests)。

技术阶段

融合蛋白活性优化

专利情况

一种 α 促黑素细胞激素的融合蛋白及其制备方法和应用:中国, ZL201510957366.2 [P]. 20181221 授权.

7. 药物活性与毒性筛选试剂盒

技术简介

药物活性与毒性筛选试剂盒是李红玉教授团队经历 15 年研发的一种快速, 简便, 高效检测药品或健康食品活性与毒性筛选试剂盒(图 1)。该技术利用国际认可的能够反映体内活性与毒性的模式生物秀丽隐杆线虫作为筛选工具, 配合特殊染料, 能够快速检测受试品活性与毒性, 也可利用该技术对药品进行二次开发。具有独立自主知识产权, 已成功申请国家发明专利 5 项, 美国专利 1 项(图 2)。已为甘肃东方天润公司和上海中华药业提供优质服务, 并成功完成药品, 化合物, 保健食品的活性开发。该技术可以为药物研发机构, 制药企业, 医药科研院所, 化合物合成机构, 农药药效评测, 以及环境监测机构等提供试剂盒销售, 或提供从实验设计到结果分析的“一条龙”服务(图 3)。

技术特点

虫现未来——活性与毒性筛选试剂盒有用时短, 速度快, 成本低, 样品用量少, 高通量等优点。

技术阶段

小试

专利情况

(例: 一种吴茱萸总生物碱的提取方法(201610587107.X))

Use of the Chiese medicine composition and Dianxianning in the preparation of a medicament for preventing or treating Alzheimer's diseases (US10226500B2)

一种快速定量线虫死亡率的新方法 (CN101149366B)

一种快速定量线虫存活率的方法及试剂盒 (CN102213672B)

癫痫宁在制备预防或治疗阿尔茨海默病药物中的应用 (CN105194146B)

生脉散在抑制 ras 原癌基因过表达中的应用 (CN104706937B)
 一种抑制 ras 原癌基因过表达的抗肿瘤中药复方提取物
 (CN105267619B)

图片

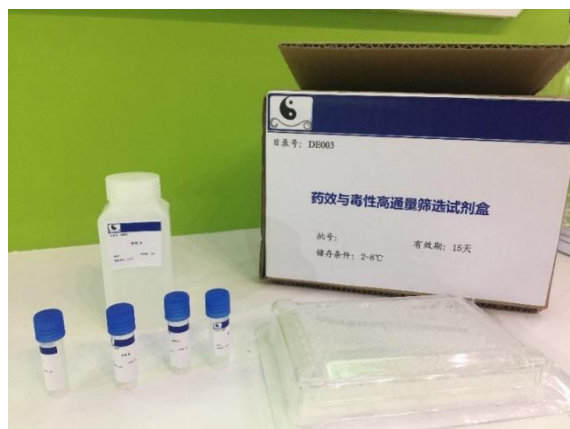
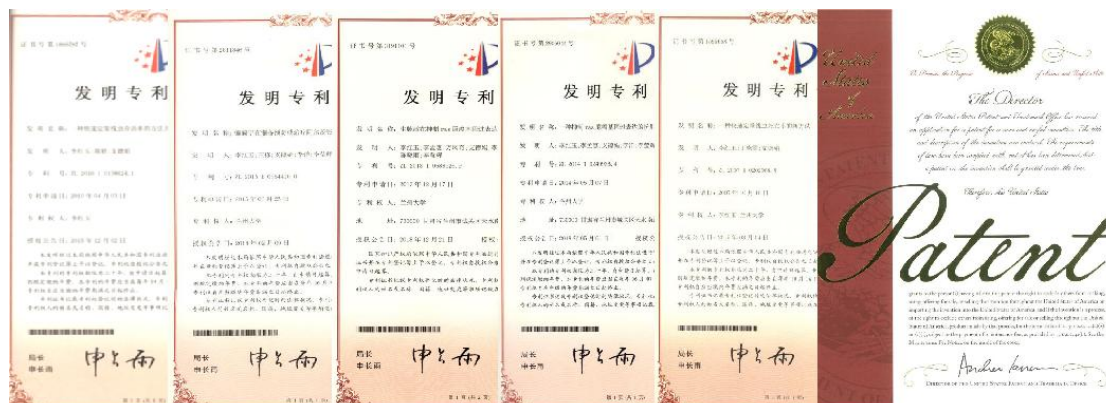


图 1 试剂盒样品照片



8.雄黄减毒增效新技术

技术简介

雄黄减毒增效新技术是李红玉教授团队历经 10 余年开发的将生物冶金技术和矿物药雄黄的炮制相结合的技术。雄黄作为矿物药的代表，是中药中历史悠久、疗效明确的品种，含雄黄的中成药处方约有两百余种，在成方制剂中应用较为广泛。但是，作为一种含砷矿物药，雄黄在使用前必须经过炮制。而无论是传统炮制方法还是新兴的纳米炮制技术，都无法从根本上解决其难溶性和高毒性问题。本技术创新性的将生物冶金技术和硫化矿物药雄黄的炮制相结合，通过菌种筛选驯化，借助生物化学反应器，成功将雄黄的药效物质溶出，得到雄黄微生物转化液，并建立起一整套成熟的减毒增效技术和工艺（图 1）。本技术的应用不仅能够显著提高雄黄的生物利用度，提升药效，而且能够大幅降低使用剂量，减少毒性风险。

药效药理研究证实，雄黄微生物转化液可通过多种途径对肿瘤细胞具有生长抑制作用，特别是抗各类白血病的效果均显著优于等量雄黄。并且，雄黄微生物转化液不会引发心脏毒性，具有更高的安全性。利用雄黄微生物转化液制备的新型复方黄黛片和新型牛黄解毒丸，均具有更高的药效活性和低毒性。课题组对本技术具有自主知识产权，已成功申请国家发明专利 13 项、SCI 论文 40 余篇。

技术特点

雄黄减毒增效技术具有运行成本低廉、操作简单、可控性强、绿色环保、生产效率高等优势。能够满足“减毒增效”的炮制目标。

技术阶段

小试

专利情况

矿物药的溶解方法（200610200067.5）

一种用于抗肿瘤的砷组合物（200910300591.3）

9.癫痫宁新适应症

技术简介

兰州大学项目组通过多年研究发现，癫痫宁在预防或治疗阿尔茨海默病方面具有显著的效果，且毒性较单味药明显降低，因此，癫痫宁具有预防或治疗阿尔茨海默病的潜力。我们已针对癫痫宁新适应症申报核心中国发明专利 4 件（授权 1 件）、欧洲专利 1 件、美国专利 1 件（授权），具有自主知识产权。目前已项目组完成了部分临床前研究的工作，未来计划与相关企业合作，实现癫痫宁抗阿尔兹海默症新功能主治的补充申请注册。

技术特点

1. 在已获批品种的基础上开展研发工作，企业仅需补充申请注册即可完成该项目的应用
2. 项目组具备针对老旧、闲置中药/西药品种进行新适应症发现的能力，可与企业开展广泛的合作。

技术阶段

药物发现

药物筛选技术

专利情况

- 1.中国授权发明专利，癫痫宁在制备预防或治疗阿尔茨海默病药物中的应用，CN2015000354410.0。
2. 欧洲专利，Use of the Chinese medicine composition and Dianxianning in the preparation of a medicament for preventing or treating Alzheimer's diseases, EP3162377A1
3. 授权美国专利 Use of the Chinese medicine composition and Dianxianning in the preparation of a medicament for preventing or treating Alzheimer's diseases, 15/390,386
4. 癫痫宁在制备调节 β -淀粉样蛋白药物中的应用，

CN109223924A

5. 一种蜘蛛香提取物单体化合物及其在治疗阿尔兹海默症药物中的应用, CN109293621A

6. 一种蜘蛛香提取物单体化合物在制备抗 AD 药物中的应用, CN109453159A

图片



10.胶体硒半定量试纸条技术

技术简介

本项目应用抗原抗体中和反应的原理，采用免疫层析技术，使样品液中人正常量的抗原与结合在醋酸纤维素膜上精确定量的单克隆抗体结合，而超过人正常量的抗原则先与有色颗粒标记的单克隆抗体 1 结合，形成 Ag-Ab1-有色颗粒复合物，继续渗移，与硝酸纤维素膜上固定的单克隆抗体 2 结合，形成 Ab2-Ag-Ab1-有色颗粒复合物，在检测带上呈肉眼可见的线条；根据检测带是否显色，来判定样品液内疾病标志物的含量，从而实现疾病标志物的半定量检测，可精确判定病情，达到早期诊断的目的。

本项目已完成低密度脂蛋白、魏氏梭菌病、尿微量白蛋白、三聚氰胺的胶体硒半定量检测试剂盒的研制，共申请中国发明专利 6 件，授权 4 件。

技术特点

本项目的半定量检测试纸通过硒标试剂的免疫层析作用进一步实现了对临床检测更有意义的半定量检测。检测全过程在 10 分钟内判定结果，可以方便地实现家庭检测和现场检测，具有特异性高，检测程序简单，结果准确可靠，操作人员无需专业培训，按说明书指导即可得到检测结果，从而有助于疾病的早期诊断和改善，还可以实现早期疾病的及时监测与跟踪。

技术阶段

小试

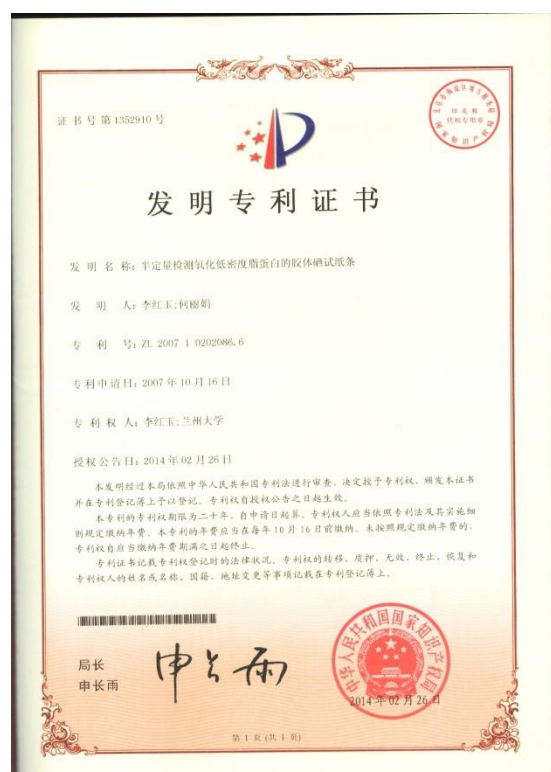
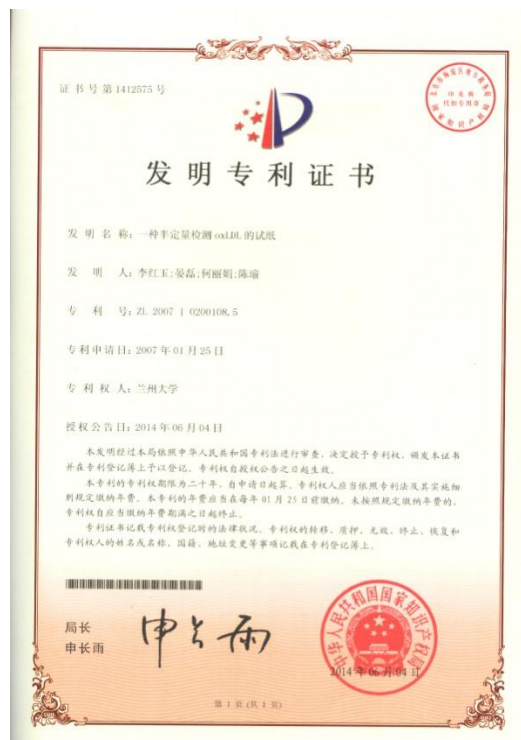
专利情况

1. 一种半定量检测 OXLDL 的试纸，ZL 200710200108.5
2. 一种半定量检测尿微量白蛋白胶体硒试纸，ZL 200810305085.9
3. 一种魏氏梭菌病及其致病菌型的胶体硒检测试纸，ZL

200710200106.6

4. 半定量检测氧化低密度脂蛋白的胶体硒试纸条，
ZL200710202086.6

图片



11.新型药用凝乳酶 YS-1（功能性消化不良、器质性消化不良、小儿漾奶）

技术简介

目前用于治疗消化不良和新生儿漾奶的药物主要有以健胃消食片为代表的中药助消化药，以多潘立酮为代表的化药促胃肠动力药及助消化的酶类。其中化药促胃肠动力药的毒副作用较大，如马来酸多潘立酮与严重室性心律失常和心源性猝死风险相关。通常情况下，此类药物不适宜新生儿服用。

我们从青藏高原的甘南地区筛选得到一株高产凝乳酶的枯草芽孢杆菌，其能产生凝乳酶 YS-1。凝乳酶 YS-1 不仅有部分特性与动物源凝乳酶相似，而且具有水解谱宽、生产成本低等新特性，极有可能成为复方凝乳酶胶囊中动物源凝乳酶的替代品。

新型药用凝乳酶 YS-1 既可以被直接开发作为原料药，又可以进一步开发作为药物制剂。

技术特点

新型药用凝乳酶 YS-1 开发为原料药的优势：

1. 蛋白药品成药性良好，可做成片剂、胶囊等多种剂型。
2. 凝乳酶 YS-1 水解谱较传统的小牛皱胃凝乳酶宽，能够使蛋白更快的凝固、水解。
3. 凝乳酶 YS-1 采用微生物发酵的方式生产，发酵周期 1-2 天，产量高，生产成本低。
4. 凝乳酶 YS-1 生产菌株为公认的安全菌株，无毒性。
5. 本成果为自主知识产权，共申请中国发明专利 4 件，2 件已经授权。

应用范围

新型药用凝乳酶 YS-1 原料药：

作为药物制剂的原料，面向其他药企独家销售，或自主生产。

新型药用凝乳酶 YS-1 药物制剂：

功能性消化不良药物，器质性消化不良药物，小儿漾奶药物
作为原料药

成本计算：培养基 2000 元/kg 酶，生产提取成本、其它成分、试剂成本 2000/kg，原料药市场销售价格约为 7000 元-8000 元，扣除设备 10%的设备折旧，利润率可达 150%。

作为药物制剂

成本计算：培养基 2000 元/kg 酶，生产提取成本、其它成分、试剂成本、辅料、包装 4000/kg，1kg 凝乳酶可分装生产 1000 粒胶囊，葵花牌复方凝乳酶胶囊市售为 28 元/盒，1 盒 12 粒装，折合计算 2.3 元/粒 (g)，即 23000 元/kg，扣除设备 10%的设备折旧，利润率可达 250%。

技术阶段

20L 发酵罐发酵。

专利情况

1. 一株诱变得到的高产稳定产凝乳酶的枯草芽孢杆菌及应用
授权公告号：CN 101665779 B
2. 一种凝乳酶的应用及其制备方法
专利申请号：CN201610150827.X

图片



专利证书



原酶制剂（2012）

12.制药业中的结晶与声发射

技术简介

利用声发射监测结晶是王兴君副教授团队历经 5 年研发的一项能利用声发射信号在线监测结晶的技术。该技术通过声发射信号的时域、频域、时频域的分析，监测结晶的成核、晶体生长、晶体聚合。并通过通过信号分析结果，在线监测结晶颗粒大小的分布情况。具有独立的自主知识产权，已申请实用新型专利 1 项。发表 SCI 论文 3 篇。技术团队正在争取该技术在无损检测等领域的新突破。

技术特点

结晶中的声发射技术具有在线、实时监测、无二次污染、运行成本低、维护费用低等优点

技术阶段

实验室成功运行

专利情况

一种制药过程中药物颗粒大小检测仪（申请阶段）

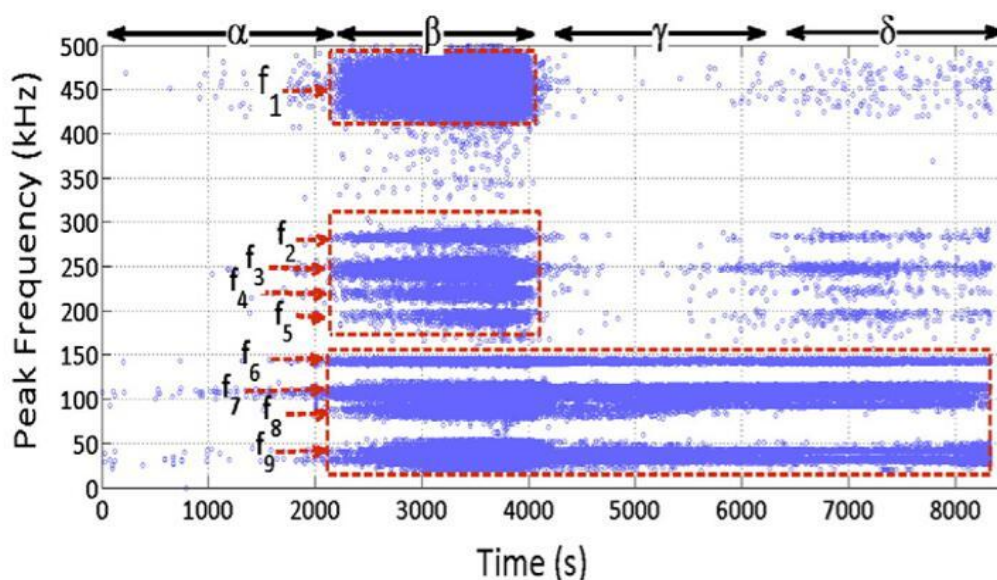


图 1，柠檬酸结晶过程中的声发射信号（频率与时间关系）

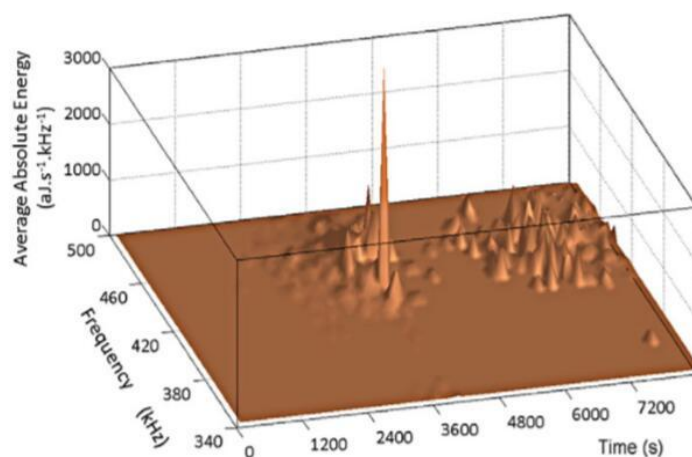


图 2，柠檬酸结晶过程中的声发射信号（频率、时间与信号能量的关系）

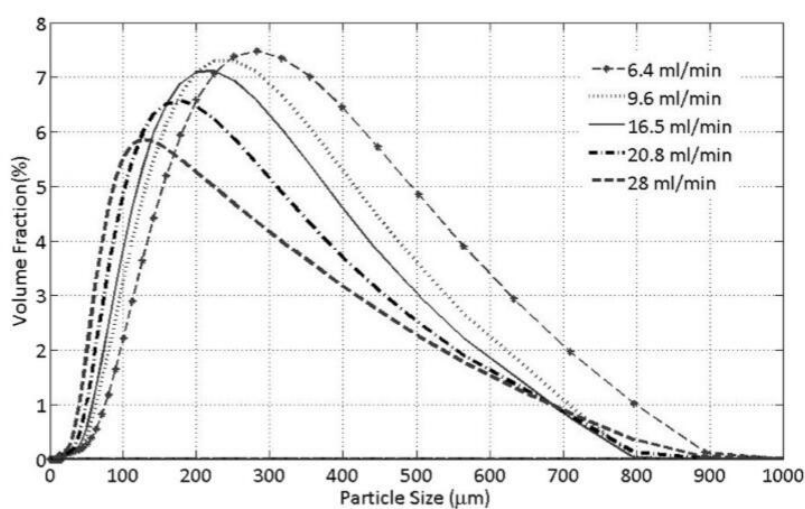


图 3，水杨酸结晶过程中的颗粒大小分布与硫酸进给速度的关系

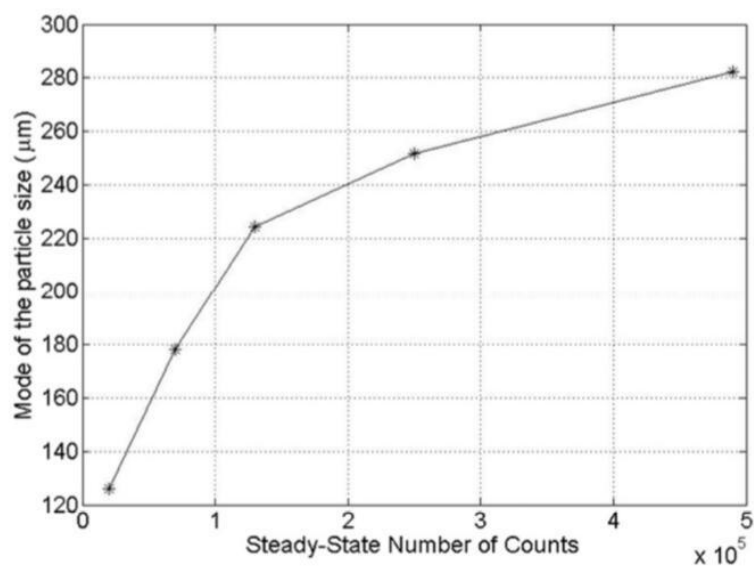


图 4，水杨酸结晶过程中的颗粒大小分布与声发射信号的关系

13.新型微管靶向化合物，抑增殖、阻周期、诱凋亡

技术简介

通过对杜鹃素的结构修饰，我们发现了一类新型微管靶向化合物。体外处理培养细胞，可完全阻止细胞增殖和分裂，细胞形态变圆、变大，细胞周期阻滞在 G2/M 期，并诱发细胞凋亡，细胞内微管排列变得紊乱。胞外微管动力学实验证实该类化合物抑制微管的聚合。现有结果证实该类化合物较强的体外抗肿瘤活性。

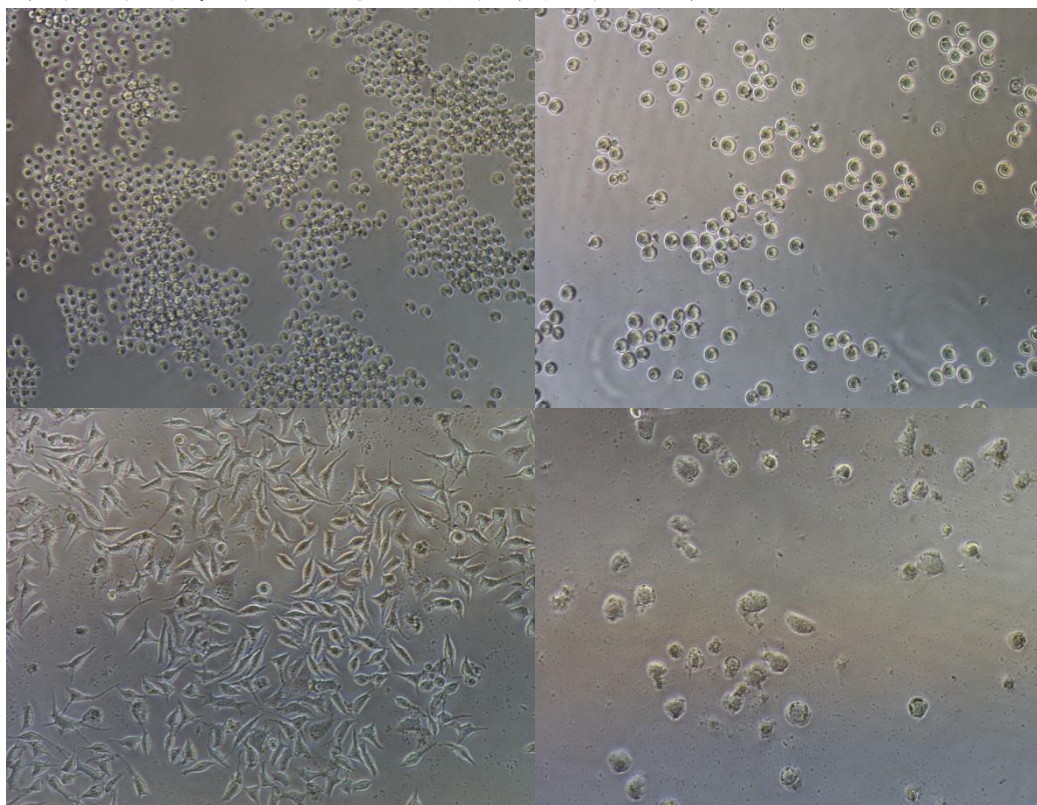
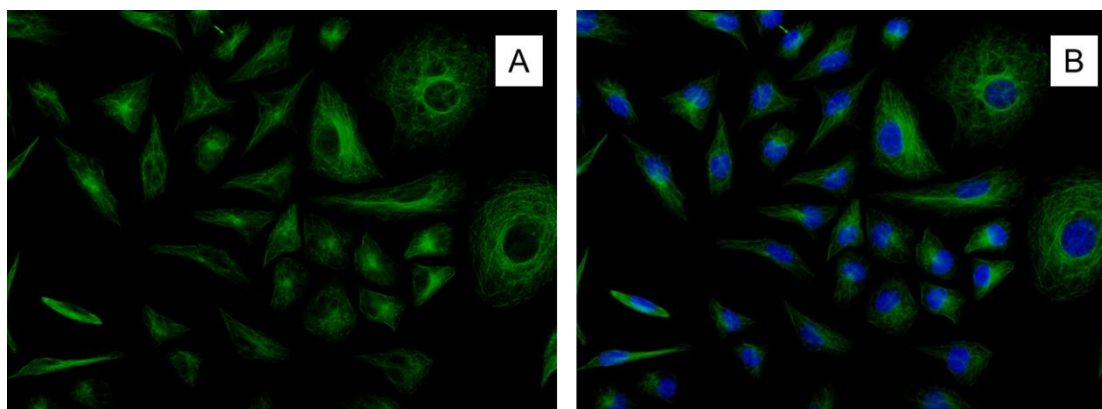


图 1. HDF 处理 48 h，细胞形态变得肥大。

A: HL-60 细胞对照组; B: HL-60 细胞 12.5 $\mu\text{g/ml}$ HDF 处理组; C: SMMC-7721 细胞对照组; D: SMMC-7721 细胞 12.5 $\mu\text{g/ml}$ HDF 处理组。



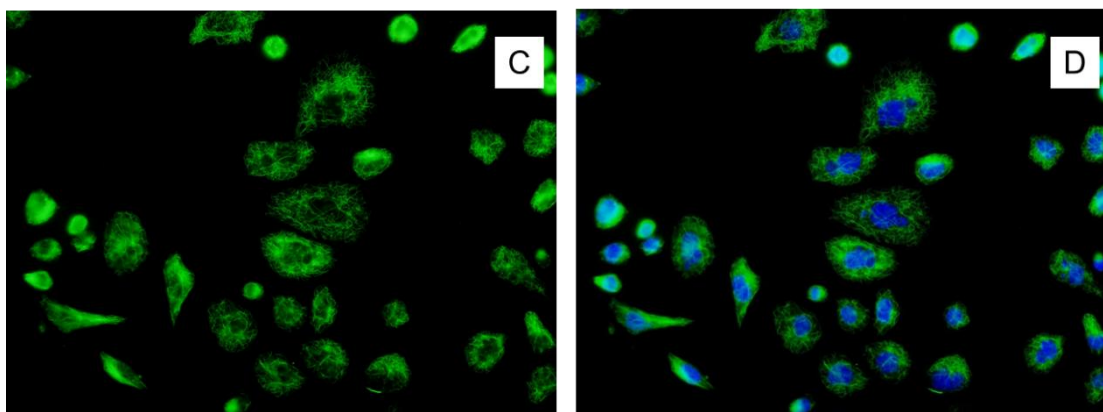


图 2. HDF 处理 4 h, SMMC-7721 细胞微管排列紊乱。

A: 对照组细胞微管分布情况; B: 叠加图片 A 和细胞核; C: HDF 处理后细胞微管分布情况; D: 叠加图片 C 和细胞核。(微管用免疫荧光法标记, 细胞核用 DAPI 染色)

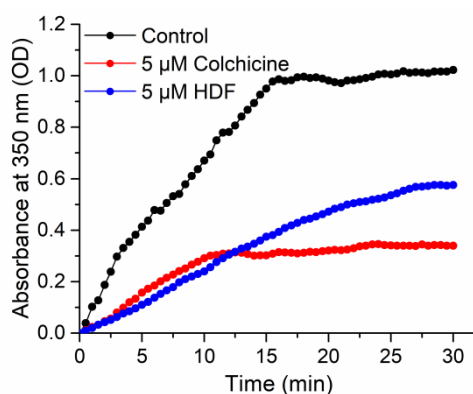


图 3. HDF 抑制微管的聚合。微管分离提取自猪脑; 秋水仙素作为阳性对照。

技术特点

化合物靶向明确, 是一类新型微管靶向化合物;

抑制细胞分裂增殖, 阻断细胞周期, 诱导细胞凋亡, 具有开发成抗肿瘤药物的潜力。

技术阶段

已完成体外抗肿瘤活性研究, 进入小鼠肿瘤模型阶段;

发现微管靶向特性, 进入具体作用靶点和靶蛋白的研究阶段。

专利情况

已获发明专利授权: 作为细胞周期阻断剂和抗肿瘤活性药物的化合物 (ZL 2011 1 0231699.9)

14.浆水菌素片与浆水合生元胶囊

技术简介

浆水是一种中国西北传统特色发酵食品，已有几千年的悠久历史。研究发现浆水不仅具有促进胃蛋白的分泌、降低血清胆固醇、净化胃肠作用，还能使肠道微生物保持微生态平衡，对肥胖、高血压、糖尿病、消化系统癌症的预防均具有良好地效果。

随着国民健康意识的不断增强，大众对于健康产品的品质与日俱增。益生菌因其对健康人群与亚健康人群均有的保健功能而受到了广泛的关注。益生菌制剂与其他的药物不同，它能起到“已病辅治、未病防治、无病保健”的作用。浆水中含有大量益生菌，如乳酸菌及酵母菌等，这些益生菌能改善肠道菌群结构、促进肠道中有益菌的增殖、抑制有害菌的生长，提高机体特异性或非特异性免疫力，有利于抵御各种疾病的发生。我们针对浆水中含有的丰富益生菌，开发了益生菌微生态制剂、浆水合生元及益生菌胶囊等一系列浆水制品，以期达到改善肠道内菌群结构，吸附肠道内的病原菌，对人体起到真正的保健作用的目的。

所属领域：食品保健品



浆水菌素片



浆水合生元胶囊

技术特点

改善肠道内菌群结构，帮助胃肠道恢复原动力。

技术阶段

小批量量产

专利情况

成果相关专利名称: (专利可以是多项)

一种快速制备浆水的方法	陈朋, 赵文斌, 李素岳, 徐瑞祥.	CN201710198410.5 实审期
一种浆水益生菌微生态制剂制备方法	陈朋, 赵文斌, 李素岳, 徐瑞祥.	CN201710198993.1 实审期
一种浆水机	陈朋, 徐瑞祥, 李素岳, 赵文斌.	CN201710098808.1 实审期
一种浆水合生元的制备方法	陈朋, 刘宇恒, 李素岳, 赵文斌, 马万通.	CN201810906992.2 实审期
一种浆水益生菌胶囊	陈朋, 刘宇恒, 李素岳, 魏红斌, 孟颖飞, 赵文斌, 马万通.	CN201811437596.6 实审期
一种浆水机	陈朋, 徐瑞祥, 赵文斌, 李素岳.	CN201720164448.6 已授权
一种浆水机	陈朋, 徐瑞祥, 赵文斌, 李素岳.	CN201730604507.2 已授权
益生菌数据库系统	陈朋, 赵文斌, 徐瑞祥, 刘宇恒, 马万通.	登记号 2017SR699538 软著登字第 2284822 号
益生菌培养基数据库系统	陈朋, 刘宇恒, 徐瑞祥, 赵文斌, 马万通.	登记号 2017SR688386 软著登字第 2273670 号

15.鬼臼毒素类抗癌药物的研发

技术简介

鬼臼毒素类抗癌药物的研发是陈世武教授团队历经 10 年研发的三类结构新颖的鬼臼毒素类候选药物。该技术以鬼臼毒素及其类似物鬼臼毒素为底物，利用拼合原理，设计合成的衍生物较临床药物依托泊苷相比，具有高效低毒和适宜的溶解性，在一定程度上克服了该类药物的耐药性，具有较好的开发价值和市场应用前景。

技术特点

发现鬼臼毒素与 5-氟尿嘧啶拼合物具有高效低毒和有良好溶解性的优点；脱氧鬼臼毒素的氨基酸衍生物不仅能有效抑制癌细胞的增殖、侵袭和迁移过程，还可以抑制血管新生；发现鬼臼毒素与去甲斑蝥素的拼合物具有双靶点特征，一定程度克服了单靶点拓扑异构酶-II 抑制剂依托泊苷易产生耐药性的缺点。

技术阶段

研究阶段

专利情况：

一种脱氧鬼臼毒素类化合物及其制备与应用
(ZL201110004251.3)

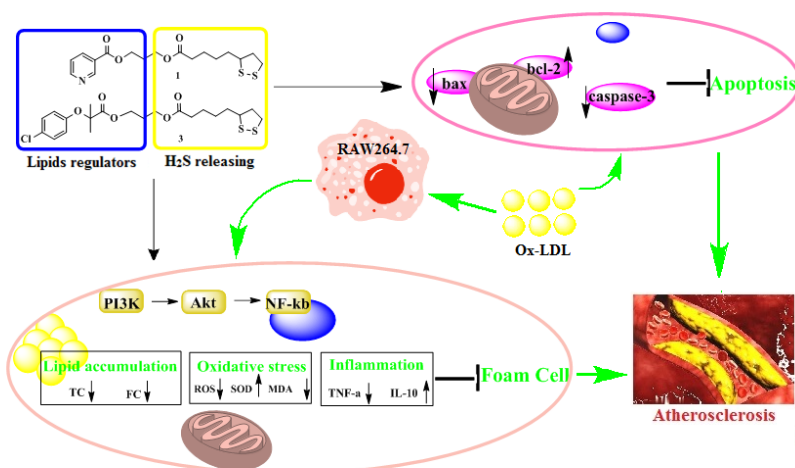
一种脱氧鬼臼与 5-氟尿嘧啶的拼合物及其制备与应用
(ZL201110125795.5)

一种鬼臼毒素与去甲斑蝥素的拼合物及其制备与应用
(ZL201510740485.2)

16.新型抗动脉粥样硬化药的设计、合成和成药性评价

技术简介

基于烟酸等降血脂作用和内源性 H₂S 分子的舒张血管、保护心肌的基础之上，设计合成新型抗动脉粥样硬化药。



技术特点

以 ox-LDL 生 264.6 细胞为模型，表现出很低的细胞毒性。在活性实验中，化合物提高了 ox-LDL 损伤的 HUVEC 细胞的存活率，抑制泡沫细胞的形成，它们不仅能显著降低泡沫细胞中 TC 和 FC 的含量，而且对脂质的降低作用也比相应降脂药物明显；显著降低了 ROS 和 MDA，增加了 SOD 的表达。此外，它们还抑制泡沫细胞的炎症反应，如促炎症因子 TNF-α 的减少和抗炎细胞因子 IL-10 的诱导。WB 实验表明，该化合物通过降脂、抗炎和抗氧化作用抑制泡沫细胞的形成，其机制可能与抑制 PI3K/AKT/nf-κb 信号通路的活性有关。

技术阶段

拥有完善的目标分子的实验室的制备方法、纯化工艺；质量控制方面的初步研究。

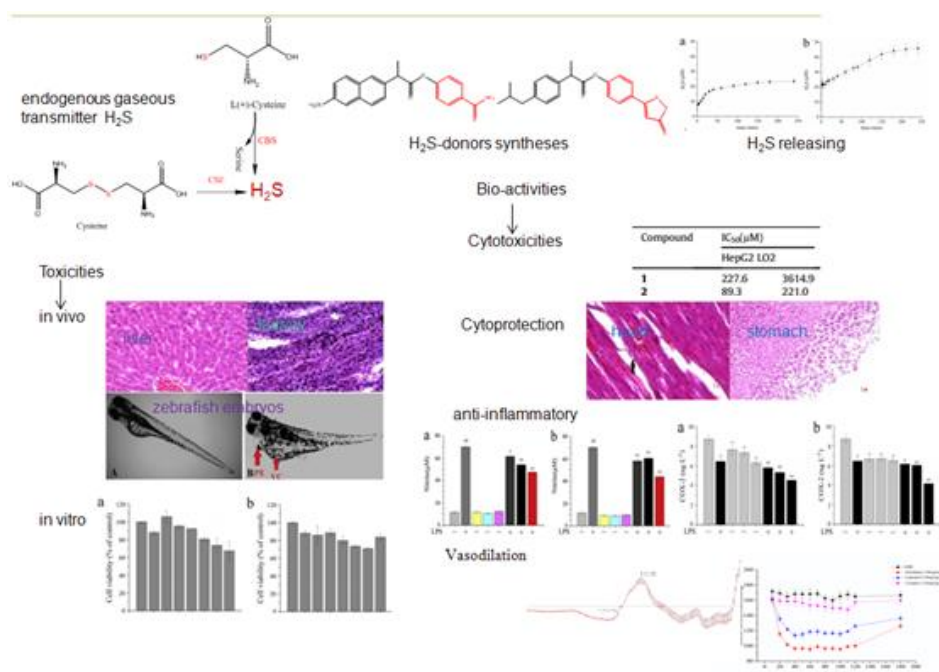
专利情况

尚没有申请专利。

17.新型抗炎药的设计、合成和成药性评价

技术简介

非甾体抗炎药 NSAIDs 作为临床上使用最多的抗炎药物，其严重的胃肠道不良反应，及长期使用升高平均动脉压的副作用限制了其在临床上的应用。而内源性 H₂S 具有良好的抗炎作用，其抗炎途径与 NSAIDs 不同；且其具有良好的胃肠道保护作用及扩张血管，降低血压的生理活性。所以把 NSAIDs 与外源性 H₂S 供体进行结构组合，得到一类新型的抗炎药物。



技术特点

与母体抗炎药相比，无胃肠道不良反应，调节动脉血压，保护心肌，发育毒性和肾脏副作用较母体药物大大减轻。

技术阶段

拥有完善的目标分子的实验室的制备方法、纯化工艺；质量控制方面的初步研究。

专利情况

尚没有申请专利

18.多肽药物合成工艺

多肽药物研发具有广阔的研究空间和市场应用前景。2015 年全球多肽药物市场为 175 亿美元，据预测，2015-2025 年年增长率为 10.3%，到 2025 年全球多肽药物市场将增至 469 亿美元。随着多肽药物价格的平民化、蛋白相互作用新靶点以及替代传统注射给药的新型给药技术迅猛发展，多肽药物的临床应用范围将进一步得以拓展。然而，多肽药物工业化生产中存在合成步骤繁琐、成本高等一系列技术问题，导致药品价格昂贵，大大增加了医疗负担，严重影响了这些多肽新药投放市场的速度。而我国多肽药物产业与欧美相比还存在较大差距，建立多肽药物产业化制备体系显得尤为重要。特别是，发展高效、低成本的多肽药物规模化制备技术，突破纯化和质控的关键问题，能加速我国多肽药物的质量达到国际化标准。

本课题组针对现有多肽药物合成方法的缺点，发展了相变化多肽合成法，使用多肽的收敛式合成路线研发出针对 II 型糖尿病的索马鲁肽和利拉鲁肽；针对骨质疏松的 Abaloparatide、特立帕肽和鲑鱼降钙素；针对前列腺癌的曲普瑞林、地加瑞克和 PSMA-617；针对特发性便秘的利那洛肽和普卡那肽；还有比伐卢定、阿托西班、特利加压素、去氨加压素等多肽药物的全新制备工艺。新工艺申请专利 12 项，授权 9 项。通过改进中长肽的合成方法，进而改善生产中的工艺和路线，达到提高合成产率和减少副产物的目的，最终大大降低多肽药物生产成本。

19.孕酮作为脑中风治疗药物的应用

本成果从机理和效应的角度,对孕酮治疗脑中风的疗效在细胞和行为的水平进行了系统的分析研究,发现孕酮能显著减小急性脑缺血的梗死体积,并能促进脑功能的恢复。通过对比不同的实验方案,摸索出了最佳的给药途径和剂量效应。研究对比了单纯的孕酮治疗和孕酮治疗协同康复训练的不同疗效,并建立起了一套适合于评价脑中风药物疗效的细胞和行为分析系统。

技术特点

实验疗效显著,成本低,安全,适合联合用药

应用情况

孕酮治疗脑创伤的研究在美国已经进入 III 期临床试验阶段,但在治疗中风方面还处在实验阶段。由于孕酮已经是 FDA 批准的用于治疗多种疾病的处方药,在确定疗效后将很容易获得批准,在治疗脑疾病方面具有广阔的应用前景,而且是联合治疗方案药物开发的首选成分之一。

20.亚麻籽精深加工系列产品： α -亚麻酸中药多糖软胶囊，亚麻木酚素等产品的产业化生产

亚麻籽又称胡麻，是甘肃重要的经济产物。亚麻籽油中富含的 α -亚麻酸、具有增强智力，提高记忆力，保护视力、改善睡眠。抑制血栓性疾病，预防心肌梗死和脑梗死。降低血脂。降血压。抑制出血性脑中风。预防过敏等功效。中药多糖具有提高免疫力抗肿瘤等活性。建立中药多糖与亚麻籽油配伍制备亚麻籽油软胶囊的最佳工艺条件；开发研制高附加值亚麻胶、木酚素和膳食纤维等功能性食品。本项目不仅能为亚麻籽油保健食品的开发提供理论依据，而且能提高产品的附加值，为生产企业带来可观的经济效益，对于带动亚麻产区农民的脱贫致富具有重要的意义。

21.藏药异叶青兰抗病毒药物的开发

在大量调研藏药资源，选取清热解毒类品种，建立针对病毒复制周期靶点为机制的抗病毒药物的筛选细胞模型。获得针对抗单纯疱疹病毒 II 型的 Vero 细胞筛选模型，针对抗腺病毒的 Hep-2 细胞筛选模型，针对抗流感病毒 H1N1 的 MDCK 细胞筛选模型，应用于天然药物以及化合物抗病毒活性的筛选。获得具有抗流感病毒，腺病毒，单纯疱疹病毒活性的提取物以及化合物。结果表明藏药异叶青兰对呼吸道病毒，流感病毒，腺病毒单纯疱疹病毒-II 型均具有很强的活性，对小鼠脑炎的死亡保护率达 30%。异叶青兰有效部位石油醚分级提取物，抗流感病毒治疗指数达 12.99。可应用异叶青兰有效抗病毒活性部位，开发多种剂型的抗病毒药物。

22.大蒜和洋葱中高纯蒜氨酸的提取

项目特点

以加压溶剂提取法为基础，并以高效液相色谱为检测手段，考察了无水乙醇作溶剂时，压力、加压时间对蒜氨酸提取量的影响。并经过离子交换树脂柱以及重结晶提纯得到蒜氨酸纯品。该法无需经过灭酶，避免了高温或者低温的工作环境，在室温下就可以完成蒜氨酸的提取。对比国外普遍采用的超低温真空破碎分离提取、冷冻干燥等工艺，设备投资小，工艺过程简单，便于人员操作，对生产人员知识和技术要求不高，易于实现工业化生产。

主要技术指标

采用高压溶剂浸提法提取蒜氨酸的最佳条件为 0.6Mpa 浸提 1.5h, 最终得到的蒜氨酸含量为 0.426 mg/ g 洋葱。经过重结晶提纯后，蒜氨酸纯度达到 96%以上。

应用范围

医药和食品添加剂。

预期经济效益

蒜氨酸具有广阔的国际、国内市场。其作为心脑血管药品的市场规模将达到 140 亿美元以上；作为抗肿瘤类药物的市场规模近千亿；作为食品添加剂的市场规模至少达 50 亿美元以上。相信随着人们对蒜氨酸认识的不断加深，其市场规模也将会不断提高。

23.紫归子妇炎栓制备技术

紫归子妇炎栓是以著名老中医的经方为基础，采用先进的提取技术和制剂技术，研制的一种用于治疗阴道炎的纯中药制剂，目前暂定名为紫归子妇炎栓。 技术优势有：1）本配方以组分配伍的原则，进行了活性筛选，是的活性组分更集中，药效更好 2）提取工艺及制剂工艺参数优化均考虑了交互作用，使得生产工艺技术性更强； 3）质量稳定均一。4）已建立可行的定性及定量质控方法及标准；5）通过甘肃省科技厅成果鉴定，达到国内领先水平。前期可首先申报医院制剂，待有一定的临床资料后，可进一步申报中药六类。

该项目具有广泛的社会效益和经济效益，合作方式：技术转让或合作开发的形式。

24.藏药柳茶的开发利用技术

“香巴拉”藏茶系选用藏族民间药柳茶为原料，以蔷薇科（Rosaceae）鲜卑花属（Sibiraea）植物窄叶鲜卑花 *Sibiraea angustata* (Rehd.) Hand-Mazz. 和鲜卑花 *Sibiraea angustata* (Rehd.) Hand.-Mazz. 的叶入药，经加工炮制而成。本项目对鲜卑花属植物进行了充分的资源调查，生药鉴定、化学成分、活性成分筛选、药理作用等方面进行系统的研究，获得相应的实验数据；获得鲜卑花属植物中起到降脂和提高免疫力的活性成分柳茶多糖等；筛选出能良好发挥降脂作用的合适剂型，获得“香巴拉”藏茶的制备工艺；进行药效学和化学成分的研究，获得相应的药效学及效应物质基础参数；进行保健品所需的功能性试验、急慢性毒性等规定试验的研究；研制出无不良副作用，并维持正常代谢的治疗高脂血症的降脂保健品——“香巴拉”藏茶。

技术特点

（1）消食导滞助消化。（2）调节脂代谢，可防止脂肪在肝内的堆积，减轻肝负担。（3）通便，用于便秘。其优势在于对肠粘膜的刺激非常小，也不会导致大便稀化，无毒副作用。（4）用于减肥。该茶最大的优势在于不会抑制食欲，无需节食，也无腹泻等不良副作用，对人体无害，并可分解脂肪，其效果优于现有治疗减肥的药物。（5）同时具有提高免疫力及抗肿瘤作用。可用于延缓衰老，增强体质等。

部分研究成果已获 2 项专利授权（1. 鲜卑花属植物的用途；专利号：ZL 2006 10041923.7；2. 植物柳茶的一种用途；专利号：ZL 2011 10106128.2）。

应用情况

对该茶进行了初步临床观察，共有 83 人参加（男 38 人，女 45 人），年龄 23-84 岁；其中教师 2 人，医生 19 人，大学学生 11 人，离退休干部 22 人，自由职业者 10 人。体格不一，其中 2/3 左右者有

便秘症状。服用该茶 1-8 周不等，反馈信息其具有良好的便秘调节功能，尤其对老年性便秘效果明显；有 3 例因饮食不洁和喝牛奶引起腹泻者，饮用此茶后症状消失，说明此茶具有双向调节功能。服茶期间，多数人反应喝水量增加为原来的 1.5 倍左右，小便次数增加，说明该茶可通过增加机体体内毒物排泄的作用，促进人体的新陈代谢，长期饮用可起到美容祛痘的效果。服茶期间，服用感冒药、降压药等，未有不适应反应。

25.党参饮料口服液

以甘肃优质党参为原料，以获得国家专利证书的党参保健饮料为配方基础，进一步通过正交试验，以多糖、总黄酮和提取物总量多指标，优选了党参口服液的生产工艺，口服液生产完全采用纯天然原料，不含任何防腐剂及其他添加剂，高含量的活性多糖及黄酮成分保证了党参口服液强的免疫增强作用和抗氧化作用。目前已完成了中试研究，保健品注册正在进行。

技术特点

- 1) 所用原料均为“药食同源”及可作为保健品原料的甘肃优质道地药材；
- 2) 制备工艺环保、简单；
- 3) 明确的功能，广泛的前期研究基础及宜人的口味；
- 4) 自主创新，已经获国家技术发明专利，产品设计合理。已完成小试及中试工艺。并有合格的产品。

本产品的投资规模约 500 万元，主要用于生产饮料的设备购置及厂房改造。饮料利润率可达 10-50 倍，按年生产 1000 万瓶计算，年产值可达 5 千万元以上。产品市场潜力巨大。寻求技术转让或进行联合开发。

26.党参多糖硒化的方法及其应用

人每日硒需要量约为 50-200 μg ，中国有三分之二的地区缺硒，补充无机硒可引起蓄积毒性。有机硒易吸收，且毒性小。植物硒多糖是有机硒的重要类型，不但具有无机硒的活性还具有多糖的各种生理功能。党参多糖已证实具有提高免疫，抗肿瘤，益智等多种活性。将硒与党参多糖有机结合不但可以提高党参多糖的功效，同时起到补硒作用。最大程度发挥党参多糖及硒的药用价值。

技术指标

(1) 提供一种党参多糖硒化的方法；(2) 硒化的党参多糖，其硒含量可达 500 ~ 5000 $\mu\text{g/g}$ ；3. 硒化的党参多糖与未硒化的党参多糖相比，其抗肿瘤活性和提高免疫活性均有明显提高。

应用范围

可用于制备抗肿瘤药物以及提高免疫力的药物或保健品或食品。

投资条件和预期的经济效益：基于天然来源的党参多糖作为原料，硒化反应条件温和，且产物得率较高，提供设备只需反应罐及透析或膜过滤装置即可。一般的化工厂或药厂及药物中间体生产厂均可生产，因属于高科技产品，可取得较高的预期经济效益。

27.一种从甘草废渣中提取降血糖活性成分的方法

提取完甘草酸的甘草药材废渣，一般都被遗弃，堆积如山，污染环境。本发明涉及一种全新的从甘草废渣中提取降血糖活性成分的方法。

技术特点

本发明从甘草废渣中提取分离降糖有效成分，制备工艺简单，适宜工业化生产。主要指标：通过透析、高效液相进行分析和纯化；通过核磁、质谱进行产物结构鉴定。

应用情况

本新制剂主要药效成分是从中药甘草中提取分离的天然 α -糖苷酶抑制剂，该有效部位可以从提取完甘草酸的甘草废渣中提取，来源广泛，变废为宝；本发明属于废弃资源再利用研究，有利于环保和中药资源再利用。我研究组经十余年的努力，从甘草药材及甘草药材废渣中提取分离出具有明确降糖作用的活性部位，并研制出甘草降糖分散片制剂。

28.大蒜素阴道栓剂及其制备方法

妇科炎症是临床上常见病、多发病，多为细菌、真菌、念珠菌、衣原体等病原体的感染，不多为几种病原体的混合感染，且患者多数伴有免疫能力降低。目前用于治疗该疾病的药物多对一种或2种病原菌有效，有一定的局限性。大蒜素是天然药物，不但对细菌和各种病原微生物有效，还具有增强免疫能力的作用。本发明研制的大蒜素的妇科栓剂，对于治疗妇科炎症，具有优于现有的现有剂型为口服、注射剂、胶囊剂等，避免口服给药可能产生的肝脏首过效应、对胃肠道的刺激性及静脉给药可能产生的血管黏膜刺激性，降低全身的血药浓度，提高患病的局部浓度，提高了疗效。

29.苦豆子总碱在制备治疗带状疱疹药物中的用途

技术领域

本发明涉及苦豆子总碱在制药领域的新用途，尤其是苦豆子总碱在制备治疗带状疱疹药物中的用途。

背景技术

带状疱疹是一种急性疱疹性皮肤病，因其常见于腰肋间，蔓延如带，故有“缠腰龙”之称。该病系由水痘-带状疱疹病毒所致，对此病毒没有免疫力的儿童被感染后，发生水痘。部分患者被感染后成为病毒携带者而不发生症状。由于病毒具有亲神经性，感染后可长期潜伏于脊髓神经后根神经节的神经元内，当机体抵抗力下降后，病毒活动繁殖而激发带状疱疹。

带状疱疹好发于春秋季节，成人多见。发病前局部皮肤往往先有感觉过敏或神经痛，伴有轻度发热，全身不适，食欲不振等前驱症状，亦可无前驱症状而突然发病。患部先发生潮红斑，继而其上出现多数成群簇集的粟粒至绿豆大的丘疱疹，迅速变为水疱，水疱透明澄清，疱壁紧张发亮，疱周有红晕。数群水疱常沿皮神经排列成带状，各群水疱间皮肤正常。10余日后水疱吸收干涸、结痂。愈后留有暂时性淡红色斑或色素沉着，不留疤痕。亦可因疱膜破溃形成糜烂，甚至坏死或继发化脓感染。全病程约2~3周。除典型皮疹外，神经痛是本病的另一大特点。一般在皮疹出现前1~2天即有神经痛，直到皮疹消退。疼痛的程度轻重不等，且于皮疹的严重程度无一定的关系。通常儿童带状疱疹患者疼痛很轻或没有疼痛，而老年患者多疼痛且剧烈，甚至难以忍受。而且约30%~50%的中老年患者于损害消退后可遗留顽固性神经痛，常持续数月或更久。

30.组合化学修饰的内吗啡肽-1 及其制备方法

技术领域

本发明涉及内吗啡肽-1(Endomorphin-1, EM-1)的一类新的类似物 [GMLPC]-EM-1 、 [GMLDC]-EM-1 、 [GMDPC]-EM-1 和 [GMDDC]-EM-1 及其制备方法。

背景技术

内吗啡肽 1(Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂ , EM-1) 和内吗啡肽 2 (Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂ , EM-2) 是两个高效选择性激动 μ 阿片受体的内源性阿片肽。研究发现, 内吗啡肽通过与 G 蛋白偶联的 μ 阿片受体结合, 可参与对痛觉、心血管、呼吸、胃肠、运动、行为、内分泌及免疫等诸多功能的调节, 但其主要作用是强效的镇痛活性, 可产生强度与吗啡相当而副作用较少的镇痛作用, 特别是它们在神经痛动物模型中也表现出明显的镇痛活性。由于 EM-1 具有优于 EM-2 的治疗学特性, 如奖赏行为与镇痛作用的分离, 耐受的形成较 EM-2 发展更慢一些, 镇痛剂量明显低于引起呼吸抑制及心血管作用的剂量等, 因此推测 EM-1 比 EM-2 更适于作为新的安全镇痛药物进行开发研究。

31.矿物药的溶解方法

技术领域

本发明涉及一种对中药矿物药(指中药以及其它民族药中的矿物药)的处理方法,更确切讲是一种利用细菌处理方法将不能溶解的矿物药物,如:朱砂、雄黄、自然铜、磁石、代赭石等,变成可溶解的成份溶入溶液中的方法。

背景技术

中药药典中除收载有大量的植物药物,动物药物外还收载有许多矿物药物,如:朱砂、雄黄、自然铜、磁石、代赭石等。中医实践中是用这些药物所特有的作用,与其它的药物相配伍用于治疗多种疾病。但由于矿物药物中多含有超量的重金属类有害成份,使其使用受到一些限制,或者产生一定的负面影响。特别是自上世纪 80 年代以来,国际社会对我国出口的中成药中重金属反应强烈,甚至将中药的一些矿物药物直接视为毒物,如:将中药中的朱砂(HgS)视为汞,将中药中的雄黄(As_2S_2 或 As_4S_4)视为砷(As)或砒霜(As_2O_3),并制定严格标准,限制中成药中的汞、砷等重金属的含量。但在另一方面,至今为止中药生产中除仍采用中医传统的炮制方法处理矿物药物外,并无更好的处理方法。而中药药典规定的矿物中药炮制方法,例如:烧灸、水飞、煅造、醋淬,不但费时、费力、耗能,而且产生废气废水等污染,更重要的是采用这类方法不仅不能有效溶解矿物中药,更无法定量控制药物中有效成份的含量。从理论上讲,采用化学方法可以溶解矿物中药,但化学法常要求王水等苛刻条件,难于保留矿物药物中所必须的有效成分,从而失去中药的治疗作用;另一方面,采用纯化学方法进行药物处理还可能将药物本身所不具有的成份,甚至将有毒和剧毒成分引入药物中,为避免这一现象发生,不但需要相关的工艺措施,致使药物处理成本提高,即使这样也很难将这些外加成分去除干净。

32.一种胸腺五肽液相合成法

技术领域

本发明涉及胸腺五肽的合成方法，特别是液相法合成，并可适用于大规模生产胸腺五肽的方法。

背景技术

胸腺五肽为胸腺激素—胸腺生成素 II 的生物活性中心，是由胸腺生成素 II 第 32-36 位氨基酸残基构成，在体内和体外均具有全部胸腺生成素 II 的生理和药理活性。而且胸腺五肽现已是临床药物。

现阶段胸腺肽的生产技术可分为两类。其中一类是采用生物技术生产，如中国发明专利申请 02117757.0 所公开的，用新鲜的胸腺浆液加入 pH2.0-4.0 的缓冲溶液，以抑制酶活性，在 10℃ 以下用超声波匀质机或超细技术对新鲜的胸腺组织进行处理，破碎细胞，再经冷冻离心和超滤，再对所得粗制品用纳滤技术制取胸腺肽生产技术；或者是采用克隆技术以及采用复合的克隆技术进行生产，如中国发明专利 96105293.7 所公开的技术。另一类技术是采用合成方法生产胸腺肽，如美国专利 US005218089 所公开的液相合成技术，或者在有关资料中披露的多肽固相合成工艺。现有技术中以生物技术制造胸腺五肽一方面技术较为复杂，技术也不成熟，而且受到原料等因素的制约，另一方面由于原料的原因还可能会造成制品的污染；现有的液相合成生产技术需使用一些较为昂贵的试剂，而且工艺控制也较为困难；现有技术中更多采用的是固相合成技术，但固相合成技术的生产规模较小，合成工艺过程中所用的溶剂耗费量较大，在合成工艺中需要多肽自动合成仪、高效液相色谱仪等大型的仪器设备，除此以外，固相合成时还存在产率偏低和反应产物纯化周期过长的不足。

33.一种治疗乳腺增生疾病的药物

技术领域

本发明涉及中药领域，尤其是涉及治疗乳腺病的药物。

背景技术

乳腺增生病是妇女的一种常见病、多发病，占乳腺疾病的首位，国内报道其发病率为 10% 左右，其中 2~4% 可发生囊性增生引发癌变；此外本病在部分男性中也有发生；因此提高乳腺增生病的疗效至关重要。

目前乳腺增生病的西医药物治疗多采用激素替代疗法，但激素治疗副作用大，疗效不确切、不巩固，易产生内分泌紊乱。中医对乳腺增生病的病因和发病机制有比较统一的认识，中医治疗乳腺增生病具有临床疗效确切和副作用小等优点，展示了良好的发展前景。

34.甘草黄酮分散片的制备方法

技术领域

本发明涉及甘草黄酮分散片有效降糖成分的分离纯化方法和甘草黄酮分散片的制备以及甘草黄酮分散片降血糖活性的试验研究。

背景技术

糖尿病是一种因胰岛素分泌绝对或相对不足，导致以高血糖为特征的内分泌代谢性疾病。若机体长期处于高血糖状态，可导致失明、肾功能衰竭、神经病变、心脑血管疾病、肢体坏疽等多种并发症。现已成为继心脑血管、癌症之后的严重危害人类健康的第三大疾病。目前对于 I 型糖尿病的治疗，研究方向是开发给药方便、有效的胰岛素制剂及代用品。而对于 II 型糖尿病的治疗，则主要是依靠现有的口服降糖药物进行有限的治疗。

35.基于内吗啡肽 2 和神经肽 FF 的嵌合肽及其合成和应用

技术领域

本发明属于生化技术领域，涉及一种基于内吗啡肽 2 和神经肽 FF 而构建的嵌合肽及其合成方法；本发明同时还涉及该嵌合肽在制备镇痛药物中的应用。

背景技术

在临床上，吗啡类的阿片药物已被人们广泛的应用于治疗和缓解各种疼痛，但是由于阿片类的镇痛药能引起严重的不良反应和阿片依赖作用，而大大限制其在临床治疗中的应用。已有的研究表明哺乳动物中枢和外周都广泛存在着阿片受体。1997 年，发现内吗啡肽（*endomorphins*, EMs），即内吗啡肽 1（EM-1, Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂）和 2（EM-2, Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂）为 μ 阿片受体（MOR）内源性的高效选择性的激动剂，它们对 μ 阿片受体的 *K_i* 分别为 360 pM 和 690 pM（*Nature*. 1997, 386:499; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999;897:136）。它们的性能类似于吗啡，能参与体内多种生理功能的调节，尤其是痛觉调节，因此被视为潜在的可替代吗啡的深层次镇痛药物。内吗啡肽为 μ -阿片受体的高效选择性激动剂，能介导明显的镇痛活性。已有研究发现中枢注射 EM-1 和 EM-2 在 CPP 实验中表现出完全相反的结果，即分别引起环境的偏爱和厌恶（*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004, 309:816; *Neurosci. Lett.* 2004, 365:157 等）。因此 EM-2 比 EM-1 具有更低的药物成瘾性。

36.一种嗜酸性细菌的固定方法

技术领域

本发明涉及一种生物固定化颗粒的制备技术，具体是指嗜酸性细菌球状载体的制备方法。

背景技术

嗜酸性细菌，如氧化亚铁硫杆菌、脱氮硫杆菌、排硫硫杆菌、嗜酸硫杆菌等需要在酸度较强的环境下生长，通常具有很强的耐酸性，试验表明，采用一些常规的包埋固定方法，如琼脂包埋法、海藻酸钙包埋法、聚丙烯酰胺包埋法、卡拉胶包埋法、明胶戊二醛包埋法等，细菌的生物活性并不是很高，限制了这类细菌在固定化中的应用。

37.用于治疗膀胱肿瘤的药物

技术领域

本发明涉及一种药物，特别是一种用于在膀胱内灌注治疗膀胱肿瘤的，由从中药中提取的活性成份配伍复方组成的，用于在膀胱内灌注治疗膀胱肿瘤的药物。

背景技术

膀胱肿瘤是男性泌尿生殖系统肿瘤，在西方国家中，其发病率在男性泌尿生殖系肿瘤中仅次于前列腺癌，居第二位。并且据流行病学调查，在美国，该疾病的发病率在过去的 30 年间稳步升高。膀胱肿瘤在我国也较为最常见。由于年龄是该疾病主要的发病风险因素之一，可以预见，随着人口老龄化的加重，膀胱肿瘤的发病率将进一步提高。

38.松香硫脲催化剂手性合成咪唑啉化合物及在抗炎解热方面的应用

技术领域

本发明涉及使用一种新型松香衍生的手性硫脲催化剂手性合成一类新的咪唑啉化合物及在抗炎解热方面的应用。

背景技术

在有机合成上, 药物导向的有机合成, 特别是快速、有效地合成高光学纯度的具有药物或生物活性的有机分子一直是一种挑战性的工作。因此, 尽管在药物为导向的手性合成领域有很大的创新要求, 但是到目前为止, 有效的合成方法的发展及最终应用于新型药物的发现仍然是稀少的。神经炎症治疗有关的抗炎解热药物目前在临床上是一种重要而且昂贵的药物, 对它的有效使用已经作为一种治疗策略去治疗伴有神经炎症的脑部疾病。例如: 阿兹海默氏症(P.Eikelenboom, E.van Exel, J.J.Hoozemans, R.Veerhuis, A.J.Rozemuller, W.A.van Gool, Neurodegener Dis.2010, 7, 38.)和多发性脊髓硬化症引起的神经炎症的治疗。大规模流行病学研究和临床证据证实长期使用抗炎药能降低阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease , AD) 和多发性硬化症 (Multiple Sclerosis , MS) 的发病率 (K.P.Townsend , D.Praticò , FASEB J.2005, 19, 1592; P.L.McGeer, E.G.McGeer, J Neurovirol.2002, 8, 529)。将脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)直接注射到小鼠大脑(第三脑室)中可以引起神经炎症并伴有发热的产生, 这是目前公认的研究神经炎症的动物模型(Benamar, K.; Yondorf, M.; Barreto, V.T.; Geller, E.B.; Adler, M.W.J.Pharmacol.Exp.Ther.2007, 323, 990.)。发热通常是由致热原(细菌外毒素、内毒素等)引起的。在神经炎症模型中, 发热是炎症早期的急性症状(Benamar, K.; Yondorf, M.; Barreto, V.T.; Geller, E.B.; Adler, M.W.J.Pharmacol.Exp.Ther.2007, 323, 990.)。因此, 我们合成的类似物能够拮抗神经炎症引起的发热就说明了它具备了抗炎解热的药物作用。

49.一种修饰内吗啡肽-1 化合物及其在镇痛方面的应用

技术领域

本发明涉及一类新的内吗啡肽-1(Endomorphin-1, EM-1)类似物及其制备方法和在治疗疼痛方面的应用。

背景技术

疼痛是一种与实际上或潜在的组织损伤相关联的,或基于这种损伤的,可叙述的不愉快的感觉和情绪经验。然而,疼痛特别是长期疼痛给患者带来痛苦和不安,剧痛还可以引起失眠或其他生物功能紊乱,影响患者的生活质量。阿片类镇痛药是最古老的镇痛药,也是迄今为止最有效的镇痛药物,因其止痛作用强,在缓解重度疼痛具有无可取代的地位。但是,由于其诸如呼吸抑制、心搏过缓、耐受、成瘾等方面的副作用,对病人产生了很大的危害,很大程度上限制了其在镇痛方面的应用。从而,另辟蹊径,发现新型的低副作用的阿片类镇痛药物是目前科学研究的热点。

40.紫杉醇-聚合物载药胶束制备工艺

技术领域

本发明涉及一种紫杉醇-聚合物载药胶束制备工艺，属于药剂制备技术领域。

背景技术

作为一种重要的天然抗癌药物，紫杉醇具备抑制肿瘤细胞的分化、新血管的形成及肿瘤转移等药效，已对多种癌症具有十分明显的治疗作用。然而，受传统紫杉醇制剂的无靶向功能的影响，病人使用后往往会引发很强的毒副作用。为了发挥这一药物的治疗效果并降低其毒副作用，开发研制出具有靶向功能的新型给药系统是当前药剂领域的一热点课题。与之相随，药物制剂也逐步向高效、速效、长效、服用剂量小、毒副作用小的方向发展。其中，这类新型给药系统的研制开发进入了纳米体系的阶段。近年来，具有两亲性的聚合物胶束尤为受到人们的关注。聚合物胶束作为药物载体的开发研究起源于20世纪90年代，它是由两亲性聚合物在水溶液中自发形成的一种自组装结构。其亲水性片段（如聚乙二醇）形成外壳、疏水性片段（如二硬脂酰磷脂酰乙醇胺）形成内核，由此构成的独特的核-壳结构可将难溶性药物包载于内核中。亦即在当前这一药物的给药系统的开发研究中，主要采用的一种两亲型嵌段共聚物 PEG2000-DSPE，在水溶液中可自组装形成球形核-壳结构的纳米胶束系统，其中疏水嵌段构成内核包载紫杉醇，极大地增加紫杉醇的水溶性，同时规避体内免疫系统的层层监视，从而延长了药物在血液循环中的时间。由于聚合物胶束粒径一般小于 100 nm，故其给药系统具有载药量高、载药范围广、稳定性好、体内滞留时间长等特点，有效提高了药物稳定性和生物利用度，减轻了不良反应，同时还可在表面连接具有特异性识别功能的靶向分子，实现主动靶向给药。

41.一种党参硒多糖微丸的制备方法

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及一种党参硒多糖微丸的制备方法。

背景技术

党参多糖是党参中的有效成分之一，传统控制和评价党参品质都是通过测定其中多糖的含量。现代药理学研究证实党参多糖具有多种生物学活性。硒是人体必须的微量元素，是谷胱甘肽过氧化物酶的主要活性成分，人体缺硒可患克山病、大骨节病等，无机硒因具有较高的毒性，而极大的限制了它的使用，相比较有机硒的使用相对要安全的多。硒多糖作为重要的有机硒种类，不但具有无机硒的活性还具有多糖的各种生理功能。党参硒多糖是通过党参多糖硒酸化后的产物，兼具有党参多糖和硒的活性，安全性较高。

目前，党参多糖产品多为片剂、胶囊和颗粒剂，但这些党参多糖产品存在吸湿性强、易受潮的问题，微丸作为一种先进的剂型，表现出了生产能力大，操作方便，产品收率较高，重现性好，粒径分面均匀，颗粒圆整度好等优点。

42.一种含有朱砂浸出液的药物组合物及其应用

技术领域

本发明涉及中药朱砂浸出液的制备及含有朱砂浸出液的药物组合物，及其在制备镇静安神药物中的应用。

背景技术

朱砂(Cinnabar)是常用的重镇安神药，在中药中具有举足轻重的地位，但朱砂在实际使用中却面临着诸多难题[1]。首先，由于朱砂中汞含量很高，常有使用朱砂造成不良反应，甚至引起死亡报道，致使含朱砂类中药的声誉受到严重影响[2]。其次，由于朱砂极其难溶，极少见到对朱砂的各种作用形态(成分)、作用机制、参与中成药组方机理等重大基础问题的系统相关研究[3, 4]。再者，由于朱砂常以未溶解状态的粗糙的矿物原粉入药，一方面造成用量大、毒性严重超标，另一方面也会引起病人口服后的胃肠道刺激，以及药物的吸收及药效的发挥困难等问题[5]。

43.内啡肽-1 类似物及其合成和在制备镇痛药物中的应用

技术领域

本发明属于生物化学技术领域，涉及一类新的内啡肽-1 类似物及其合成；本发明同时还涉及该内啡肽-1 类似物在制备镇痛药物中的应用。

背景技术

现代医学所谓的疼痛，是一种复杂的生理心理活动，是临床上最常见的症状之一。它包括伤害性刺激作用于机体所引起的痛感觉，以及机体对伤害性刺激的痛反应。长期疼痛给患者带来痛苦和不安，剧痛还可以引起失眠或其他生物功能紊乱，影响患者的生活质量。因此，疼痛药物的研发一直是全球性的热点和难点。阿片类药物因其止痛作用强，在缓解重度疼痛具有无可取代的地位。然而它们在起到镇痛作用的同时往往伴随很多副作用，很大程度上限制了其在镇痛方面的应用。临床上镇痛最常应用的是阿片药物，除了众所周知的副作用外，不同的阿片药物治疗还可产生急性耐受性。因此，发现新型的低副作用的阿片类镇痛药物是目前科学研究的难点，尤其是能够产生强效的无耐受现象的镇痛作用的药物。

44. α -烯基- β -氨基酸修饰的内吗啡肽-1 类似物及其合成和应用

技术领域

本发明属于生物医药领域，涉及一类使用非天然氨基酸修饰的内吗啡肽-1（Endomorphin-1，EM-1）类似物及其合成方法，尤其涉及一种 α -烯基- β -氨基酸修饰的内吗啡肽-1 类似物及其合成方法，本发明同时还涉及该内吗啡肽-1 类似物在制备镇痛药物方面的应用。

背景技术

阿片类镇痛药物主要通过与 μ 阿片受体结合发挥其镇痛作用。1997 年 μ 阿片受体的内源性配体内吗啡肽被发现后，科学家们对其进行了广泛深入的研究。研究表明，内吗啡肽通过与 G 蛋白偶联的 μ 阿片受体结合，参与了包括痛觉、呼吸、心血管、胃肠、内分泌、行为等诸多功能的调节，其主要作用体现在镇痛功能上。其中内吗啡肽-1（Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂，EM-1）具有优于内吗啡肽-2（Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂，EM-2）的治疗学特性，如奖赏行为与镇痛作用的分离，耐受的形成较 EM-2 发展更慢，镇痛剂量明显低于引起呼吸抑制及心血管作用的剂量等，因此推测内吗啡肽-1 比内吗啡肽-2 更适于作为新型安全阿片类镇痛药物先导化合物。

45.手性 2,4-二取代-噻唑酮类化合物及其制备和在制备抗癌药物中的应用

技术领域

本发明属于化学合成技术领域，涉及一类手性 2,4-二取代-噻唑酮类化合物及其制备方法；本发明同时还涉及这类手性化合物在制备抗癌药物方面的应用。

背景技术

手性药物是由具有药理活性的手性化合物组成，它在人体内通过与生物大分子间相互手性匹配和分子识别而发挥治疗作用。虽然对应异构体药物在体外的物理化学性质基本上相同，但是，由于药物分子所作用的受体或靶位是由氨基酸、核苷、膜等组成的手性蛋白和核酸大分子等，它们对与其结合的药物分子的空间立体构型有一定的要求，因此，对映异构体药物在体内往往呈现很大的药效学、代谢动力学等方面的差异。在二十世纪末，随着人们对对映异构体药物的研究与认识不断深入，FDA 等药政部门于 1992 年开始把对应异构体药物当做混合物加以审批，要求生产厂家提供对应异构体药物各个异构体的研究数据。这一措施大大促进了手性药物的研制与开发。世界手性药物的年销售额在 1993,1994,1995,1996 年分别为 356,452,614,729 亿美元，平均每年以 20%以上的幅度增长。到 2000 年世界手性药物年销售额增至 1233 亿美元，达药物年销售总额（2000 年 3900 亿美元）的三分之一。与对映异构体药物相比，单一组分的手性药物还具有用量少，疗效高，不良反应低等优点。

46.具有酸激活特性的抗菌肽 AMitP 及其合成和在制备抗肿瘤药物中的应用

技术领域

本发明属于生化药物领域，涉及一种新的抗菌肽化合物及其合成，尤其涉及一种具有酸激活特性的抗菌肽 AMitP 及其合成方法；本发明同时还涉及该抗菌肽在制备抗肿瘤药物中的应用。

背景技术

肿瘤是威胁人类健康的重要疾病之一。化疗是治疗肿瘤或减缓肿瘤生长的一种有效的常规方法。但是多数传统的抗肿瘤药物选择性差、毒副作用强，以及肿瘤的多药耐药等原因严重影响了临床疗效（Accounts Chem. Res., 2007, 41, 98）。提高选择性成为发展抗肿瘤药物需要解决的关键问题。因此现在迫切需要发展一类广谱、高选择性、具有新的作用靶点和作用机制的药物。

抗菌肽（antimicrobial peptide）一般是由少于 50 个氨基酸构成的双亲性阳离子多肽，它是生物进化过程中保留下来的重要分子防御机制的一部分（Nature, 2002, 415, 389）。抗菌肽的分子量小、热稳定性和水溶性好，较一般抗生素和抗肿瘤药物没有免疫原性和耐药性，因而具有广泛的应用前景。除了具有抗菌作用外，抗菌肽还具有很好的抗肿瘤活性

47. 基于阿片肽 Biphalin 和神经肽 FF 的嵌合肽及其合成和应用

技术领域

本发明属于生化技术领域，涉及一种基于阿片肽和神经肽 FF 而构建的嵌合肽及其合成方法；本发明同时还涉及该嵌合肽在高效、低副作用镇痛药物制备中的应用。

背景技术

疼痛是人类所经受的最常见的病症之一，每个人的一生都会经历疼痛的困扰。据统计全球大约有 1/3 的人忍受着持续或周期性疼痛的折磨，美国在疼痛相关社会问题的花费约为 1 千亿美元/年。在临床上，吗啡类的阿片药物已被人们广泛的应用于治疗和缓解各种疼痛，但由于阿片类的镇痛药物能引起严重的耐受、成瘾、便秘和呼吸抑制等不良反应，从而大大限制了其临床应用范围。

已有的研究结果表明，机体内的阿片肽同样也能通过激活阿片受体而介导镇痛作用。为了获得选择性高、高效、分子较为稳定的阿片类配体分子，在脑啡肽等阿片肽的结构基础上通过化学修饰并筛选出了大量的高效配体。Lipkowski 等人以脑啡肽为化学模板分子，通过 2 位氨基酸定点替换、肽链 C 末端胍键连接实现了分子二聚化，成功构建了一个高效的阿片肽 Biphalin，其化学结构 (Tyr-DAla-Gly-Phe-NH)₂ (Peptides 1982, 3:697; Life Sci 1987, 40: 2283)。进一步的药理学活性研究表明，Biphalin 在中枢和腹腔注射时都能引起强镇痛作用，特别是侧脑室注射时其镇痛强度为吗啡的 257 倍，并且腹腔注射 Biphalin 引起的成瘾戒断反应较小。因此，Biphalin 在低副作用的阿片类镇痛药的研发中具有较好的应用前景。

48. γ -羟基炔酸酯衍生物及其在制备抗肿瘤药物中的应用

技术领域

本发明属于生化技术领域，涉及一种 γ -羟基炔酸酯衍生物；本发明同时还涉及 γ -羟基炔酸酯衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用。

背景技术

癌症已成为威胁人类生命健康的主要杀手。据报道，全球癌症发病率呈急剧上升趋势，在未来十几年将增加 50%。我国近二十多年来癌症发病率增长近 70%，而死亡率增长近 30%。随着有机化学的飞速发展，化疗已成为肿瘤治疗中发展最快的领域之一。它不仅是肿瘤治疗的辅助手段，而且已经逐渐发展成为最为普遍、有效的方法和手段之一。因而具有潜在抗肿瘤活性化合物的分离、设计合成与改造必将为化疗提供必备基础。

研究发现炔丙醇结构是许多天然产物及药物分子中重要的手性结构单元。该类化合物广泛存在陆生植物及海洋生海绵体类生物体内，近年研究人员也发现在各类真菌的次生代谢产物中也含有该类结构，目前已报道的天然产物中有超过 1000 种包含该结构的化合物。该类化合物表现出广泛的多重生物活性，例如细胞毒性，抗菌杀菌活性，抗癌抗肿瘤，抗 HIV 活性，多种酶抑制作用等。虽然几类重要的抗癌药物(如 Calicheamycin, C-1027, Esperamicin, Maduropeptin)及 AIDS 药物(如 Efavirenz)也含有该结构,但是不对称合成方法的发展大大限制了人们对此类化合物的构效关系研究及含有此类结构新药的创制。

49.手性螺环吡啶-吡喃嘧啶碱类化合物及其制备和应用

技术领域

本发明属于生物化学技术领域，涉及一种手性螺环吡啶-吡喃嘧啶碱类化合物及其制备方法；本发明同时还涉及该手性螺环吡啶-吡喃嘧啶碱类化合物在制备广谱抗癌药物中的应用。

背景技术

在发展和开发药物方面，具有相关生物活性结构的手性分子的合成，一直以来都扮有很重要的角色，从而导致的药物革新无论对提高相关疾病的治疗，还是对人类健康维护方面都是十分重要的。在有机合成领域，尽管以药物为导向的手性合成是非常具有市场应用潜力的，但是手性合成方法的发展及其作为新型药物的应用还是非常有限。癌症是当今世界危害人类健康最严重的疾病之一，全世界每年约有 700 万人死于癌症及其并发症。其病理特征为发病细胞的生长和分裂速度明显高于正常细胞，但不具备正常细胞的生理功能和分化能力。癌细胞除了生长失控外，还会局部侵入周遭正常组织甚至经由体内循环系统或淋巴系统转移到身体其他部分。癌细胞的生长特征包括：（1）自身产生生长信号或者感应被正常细胞忽略的较弱的生长信号；（2）对自体抗增殖信号不敏感；（3）抗细胞的自杀机制即抗细胞的自然凋亡；（4）无限增殖的能力；（5）一种起初侵入局部组织的，后来扩散或者转移到遍及身体的所有部位的能力。尽管目前药物治疗模式有很大的进步，但是癌症仍是全球范围内发病率和死亡率都很高的一种的疾病。并且，许多包括皮肤癌，前列腺癌，乳腺癌，肾癌在内的癌症的发病率都在持续上升。然而，迄今为止仍没有十分理想地癌症治疗方案，寻找攻克癌症的药物及治疗方法已经成为当今医学研究领域的热点之一。

50.具有血脑屏障通透性的内吗啡肽衍生肽及其合成和应用

技术领域

本发明属于生化技术领域，涉及一种内吗啡肽衍生肽，尤其涉及一种具有血脑屏障通透性的内吗啡肽衍生肽；本发明同时涉及该内吗啡肽衍生肽在制备镇痛药物中的应用。

背景技术

1998 年全球中枢神经系统药物的市场金额为 3.3×10^8 美元，还不到全球心血管疾病药物市场份额的 $1/2$ ，但仅以美国为例，中枢神经系统疾病患者却是心血管疾病患者的大约两倍（Drug Discov. Today, 2002, 7, 223）。引起这种不平衡状态的一个重要原因在于 98% 以上的具有潜在治疗中枢神经系统疾病的药物无法穿透血脑屏障。

中枢神经系统与外环境之间存在两重屏障。包括位于脑毛细血管内皮细胞上的血-脑屏障（blood-brain barrier, BBB）和位于脉络膜丛和脑膜上的血-脑脊液屏障（Progress in Neurobiology, 2009, 87）。血脑屏障由大脑微血管的内皮细胞紧密连接所组成。这种结构区别于外周毛细血管，外周毛细血管可以在组织和血液间相对自由地进行物质交换，而血脑屏障严格限制物质通过无论生理上的紧密连接还是代谢酶的障碍进入中枢，从而维持内环境的稳定，对中枢神经系统起到保护作用。

51.一种用于抗肿瘤的砷组合药物

技术领域

本发明为一种用于抗肿瘤的砷组合药物，涉及一种由不同种类、不同比例的三价砷化合物和五价砷化合物组合而成的具有抗肿瘤功能的药物组合物。属于抗肿瘤药物领域。

背景技术

砷在人体内的化学形式可以分为三价砷和五价砷。三价无机砷酸(盐)毒性较大，易在体内蓄积，主要经胃肠道缓慢排泄。五价无机砷酸(盐)相对毒性较低，不易在体内蓄积，主要经肾脏快速排泄[1]。他们在体内的甲基化和代谢决定着砷的毒性作用。

细胞内蛋白的相邻巯基是三价砷的主要化学受体。三价砷与巯基结合可致毒。如与酶分子内的巯基作用后可抑制其活性，干扰酶的生理功能、结构与代谢，继而引起一系列生理、生化改变，影响细胞的代谢过程[2]。五价砷对机体的影响表现在它可以模拟无机磷酸盐，不仅能在细胞转运系统和酶促反应过程中替代无机磷酸盐，产生细胞毒性，而且能在 DNA 合成过程中取代磷插入 DNA 结构，生成不稳定键造成 DNA 复制和转录错误，继而产生癌变[3]。

近年来，砷剂已被广泛用于治疗牛皮癣、梅毒、类风湿性关节炎、肝癌、胃癌、肺癌、结肠癌、食道癌和淋巴瘤等，随着质控技术的发展和砷化合物研究的深入，砷化合物的临床应用价值越来越突显出来。三价无机砷酸(盐)制成的 Flower 液(亚砷酸钾)和亚砷酸氯化钠已相继被用于急性、慢性粒细胞性白血病的治疗；但五价无机砷酸(盐)的药用价值暂无报道。我们通过研究发现，把三价砷化合物与五价砷化合物组合使用，其药用效果要远远高于它们单独使用的效果，本发明即是这方面这个成果的体现。

52.多位点修饰的内吗啡肽-1 类似物的合成和应用

技术领域

本发明属于生物医药领域，涉及一类内吗啡肽-1（Endomorphin-1，EM-1）类似物及其合成方法，尤其涉及一种多位点修饰的内吗啡肽-1 类似物及其合成方法；本发明同时还涉及该内吗啡肽-1 类似物在制备镇痛药物方面的应用。

背景技术

“疼痛”是指病人身体内部的伤害性感觉，它包括伤害性刺激作用于机体所引起的痛感觉，以及机体对伤害性刺激的痛反应。长期疼痛给患者带来痛苦和不安，剧痛还可以引起失眠或其他生物功能紊乱，影响患者的生活质量。因此，疼痛药物的研发一直是全球性的热点和难点。目前临床上使用的镇痛药物主要包括非甾体抗炎类药物（解热镇痛药），阿片类镇痛药物和辅助镇痛药物。其中，阿片类镇痛药物主要通过 μ 阿片受体结合发挥其镇痛作用，不论是创伤痛、术后痛等急性痛，还是癌痛等慢性疼痛，阿片类镇痛药物都发挥着非常重要的作用，尤其在治疗中度疼痛和重度疼痛时其作用不可替代。但是阿片类镇痛药也有一定的副作用，不同程度的耐受和成瘾，以及长期使用导致的便秘、恶心和呼吸抑制使其临床应用受到很大的局限。1997年 μ 阿片受体的内源性配体内吗啡肽被发现后，科学家们对其进行了广泛深入的研究（NatuRe. 1997, 386, 499）。

53.一种免疫抑制剂 FR901483 中间体及其合成方法

技术领域

本发明属于医学药物领域，具体涉及一种免疫抑制剂 FR901483 中间体及其合成方法。

背景技术

排异反应是异体组织进入有免疫活性宿主的不可避免的难题。一般在人体器官移植手术后，病人的免疫系统会很快识别出外来的新器官，并对新器官有强烈的排斥作用，这种排异现象是导致器官移植手术彻底失败的主要原因之一，严重时会使病人不丧失生命。为解决器官移植的排异问题，出现了免疫抑制剂的概念。目前临床常用的免疫抑制剂有环孢素 A (CsA)、他克莫司 (tacrolimus, FK506)、雷帕霉素 (Rapamycin, 简称 RAPA) 等，但这几种都有较大的副作用，所以寻求在临床上高活性、低毒的新型免疫抑制剂很有必要。

1996 年，日本 Fujisawa 制药公司研究人员从柱状菌代谢物中分离得到一种新型免疫抑制剂，取名 FR901483 (参考文献 J. Antibiot., 1996, 49, 37)。此化合物的结构和相对构型通过 X 单晶衍射试验证实，绝对构型是通过后期全合成来确定的。经过证实，FR901483 具有阻断嘌呤，尤其是腺嘌呤生物合成的作用，其免疫抑制作用是通过抑制 AMP (腺嘌呤核苷一磷酸) 来抑制 DNA 的合成。动物实验表明 FR901483 在小白鼠的皮肤异体移植试验中显示能够延长异体存活时间，是很有前景的免疫抑制剂候选药物。

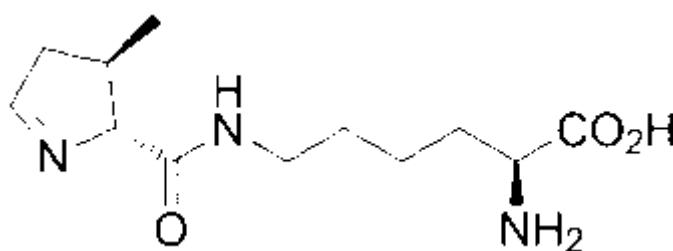
54.吡咯赖氨酸的手性合成方法

技术领域

本发明涉及第二十二种天然氨基酸——吡咯赖氨酸的合成方法，属于有机合成领域。

背景技术

2002 年，俄亥俄州立大学的 Joseph A. Krzycki 和 Michael Chan 两个研究小组在产甲烷菌的甲氨甲基转移酶中发现了一种新的第二十二种天然氨基酸——吡咯赖氨酸，这是迄今为止发现的第二十二种天然氨基酸。通过对 *Methanosarcina barkeri* 单甲胺晶体结构的研究，确定它是由(4R,5R)-4-甲基-吡咯环-5-羧酸和 L-赖氨酸组成，其具体化学结构如下：



55.一种脱氧鬼臼毒素类化合物及其制备与应用

技术领域

本发明涉及一种脱氧鬼臼毒素类化合物，以及这类化合物的制备方法和用途。

背景技术

鬼臼毒素(Podophylltoxin)及相关木脂素是一类具有显著细胞毒性的天然活性物质。上世纪七十年代中期开发的 Etoposide(VP-16)和 Teniposide(VM-26)及九十年代中期推出的 Etopophos(VP-16 的前药)都是基于鬼臼毒素母体研究开发的抗肿瘤药物。从作用机制来讲，VP-16 等药物都是通过抑制拓扑异构酶-II(TOP-II)来实现对小细胞肺癌、非何杰氏病、急性单核细胞白血病、髓性单核细胞白血病、乳腺癌、膀胱癌、睾丸癌等多种肿瘤的治疗(刘长军等，天然产物研究与开发.1997，9，81-89)。近年来，又有一批鬼臼毒素类候选药物正在进行临床试验，比如 NK-611(Cancer Chemother.Pharmacol.1996，38，217-224)、GL-311(Pharmaceut.Res.1999，16，997-1002.)、F11782(Tafluposide)(Nat.Prod.Rep.2005，22，162-195)等。尤其是发现 F11782 同时对 TOP-I 和 TOP-II 具有抑制活性的鬼臼脂素类衍生物，主要阻止酶与 DNA 的结合，并不形成 TOP-II-DNA 可切割复合物，也不抑制 TOP-II 催化循环中的重连步骤；具有微弱的抑制三磷酸酰苷酶(ATPase)的作用(Anticancer Res.2002.22，187-192)。但是这类药物的长期使用也存在或引起了一定的问题，比如说这类药物的溶解性差的问题，严重的骨髓抑制和口服效果差，以及容易产生耐药性的问题。为此，发现高效低毒的新型鬼臼毒素类化合物仍不失为抗肿瘤药物发现的有效途径。

56.脱氧鬼臼与 5-氟尿嘧啶的拼合物及其制备与用途

技术领域

本发明涉及一种用于制备药物的有机化合物，以及这种化合物的制备方法及用途。确切

讲本发明为一种脱氧鬼臼与 5-氟尿嘧啶的拼合物，以及这类化合物的制备方法和用途。

背景技术

鬼臼毒素(Podophylltoxin, PT)及相关木脂素是一类具有显著细胞毒性的天然活性物质。

其生物活性主要表现为抗肿瘤、抗病毒等，但是由于其毒性太大，限制了其直接作为药物来使用。为此，对鬼臼毒素进行了大量的结构修饰，得到了许多活性化合物，其中上世纪七十年代中期开发的 Etoposide(VP-16) 和 Teniposide(VM-26) 及九十年代中期推出的 Etopophos (VP-16 的前药)都作为临床一线抗肿瘤药物，广泛用于小细胞肺癌、非何杰氏病、急性单核细胞白血病、髓性单核细胞白血病、乳腺癌、膀胱癌、睾丸癌等多种肿瘤的治疗(刘长军等，天然产物研究与开发 1997, 9, 81-89)。从作用机制来讲，鬼臼毒素与 VP-16 等衍生物具有不同的作用途径，鬼臼毒素主要是微管抑制剂，而 VP-16 等衍生物都是通过抑制拓扑异构酶-II (TOP-II)来实现对肿瘤的抑制。近年来，又有一批鬼臼毒素类候选药物正在进行临床试验。

57.内源性大麻肽类激动剂(m)VD-Hp α 在制备镇痛药物中的应用

技术领域

本发明属于生化技术领域，涉及一种内源性大麻肽类激动剂(m)VD-Hp α 在高效、低副作用镇痛药物制备中的应用。

背景技术

慢性和严重疼痛的控制一直是人们亟待解决的医学难题。目前已有多种药剂用于治疗多样化的病理状态，这其中包括阿片、非甾醇类抗炎药、抗惊厥药、抗抑郁药、克他命等（Drugs 2007, 2121: 2133）。但是，这些药物的副作用限制了它们的临床用药剂量和降低了其治疗效果。除了进一步研究慢性疼痛的病理机制和鉴定药物本身的镇痛机制外，临床上更需要的是有效地、无毒的和没有中枢副作用的治疗慢性痛的新药物。

58.以人 FKBP51 蛋白为靶点的先导化合物及筛选方法与应用

技术领域

本发明属于生化制药技术领域，具体地涉及一种以人 FKBP51 蛋白为靶点的具有抗前列腺癌活性的先导化合物及筛选方法和在制备抗去势抵抗性前列腺癌药物中的应用。

背景技术

雄激素受体(androgen receptor, AR)被认为在前列腺癌的发生、发展和转移中起到关键作用。因此，雄激素撤除疗法(androgen deprivation therapy)成为治疗晚期前列腺癌的最常用和有效的方法。但是在治疗的两到三年内，大部分晚期前列腺癌就会发展成去势抵抗性前列腺癌(CRPC)。对于 CRPC 目前缺乏有效治疗手段，成为前列腺癌治疗中最为棘手的问题。在雄激素撤除环境下，AR 的再激活存在多种途径，主要包括病灶部位雄激素的合成、AR 的基因突变、倍增和可变剪切以及 AR 共调节因子的信号转导异常等。Chang 等人研究发现在 CRPC 中二氢睾酮的合成可以不依赖的睾酮，而以肾上腺雄甾酮作为前体。约有 25% 的 CRPC 存在 AR 基因的倍增导致的表达上调，使其对低浓度的雄激素敏感。而 AR 的突变往往会导致其配体结合区域(ligand binding domain, LBD)与抗雄激素结合能力下降，甚至使抗雄激素由拮抗作用转为激动作用(如 AR 的 F876L 突变体)。同时，AR 的可变剪切通常可导致其表达产物缺乏 LBD 区域，但仍具有转录活性而激活下游靶基因。此外，AR 的共调节因子如 SRC-1 和 SRC-2 等都可使 AR 与雄激素的结合能力增强或使其转录活性不依赖于雄激素。因此，如何抑制或阻断 AR 在雄激素撤除环境下的激活成为治疗 CRPC 的关键。

69.生脉散在抑制 ras 原癌基因过表达中的应用

技术领域

本发明涉及生脉散在抑制 ras 原癌基因过表达中的应用，具体涉及在制备抑制 ras 原癌基因突变后过表达的抗肿瘤药物中的应用，属于中药领域。

背景技术

生脉散是中医千古名方，首载于金代医家张元素所著《医学启源·卷下》“麦门冬”条内；内外伤辨惑论及医方考中也有记载。由人参、麦冬、五味子组成，意在取“人参之甘补气，麦门（即麦冬）苦寒泻热补水之源，五味子之酸清肃燥金”。

生脉散最早用于治疗暑热汗多，气阴两伤之证，表现为汗多、身疲、体倦、气短、咽干、脉虚等症状。古代医家也用于金叶耗伤，脉微欲绝等症状，又用作气阴两虚病人的补益剂。此方经过几百年的长期使用，安全有效，经久不衰。随着现代医学的发展，生脉散的临床应用不断扩大，其剂型除散剂外，还有生脉饮、生脉注射液；该方剂经加减变化后还发展了参麦饮和生脉散党参方等。现在主要用于治疗心血管病中的抗休克、抗心衰、抗心肌缺血等症状、糖尿病、慢性支气管炎，各类心源性休克、冠心病、心律失常等。

汤铭新等发现生脉散可显著抑制肺癌的自发转移，但是实验证明这种抗肿瘤作用并非生脉散直接作用于癌细胞，而是通过提高机体免疫功能间接实现抗肿瘤。中国专利 201010148044.0 公开了一种具有抗肿瘤作用的组合物及其在制备治疗肿瘤药物中的应用，该专利将生脉散与其他中药复方添加到以含主药蟾酥的抗肿瘤药物组合物中，生脉散减少了蟾酥所带来的心脏毒性问题；中国专利 200510053562.9 公开了生脉注射液在制备治疗肿瘤减毒药物中的用途，在对荷瘤小鼠化疗过程中，同时应用生脉散可保护肝肾功能。中国专利 03142266.7

公开了生脉注射液在制备治疗肿瘤增效药物中的用途。该专利中应用生脉散注射液处理结肠癌、乳腺癌、肝癌和胰腺癌细胞株，证明生脉注射液单独应用时的抗肿瘤作用效果时有时无，生脉散仅具较稳定的协同增效作用。上述发明专利中涉及生脉散的抗肿瘤应用，均局限于将生脉散作为肿瘤治疗过程中的辅助用药应用。

60.去除当归多糖提取物中蛋白质的吸附剂的制备方法

技术领域

本发明涉及吸附剂技术领域，尤其涉及去除当归多糖提取物中蛋白质的吸附剂的制备方法。

背景技术

当归，主产于甘肃东南部，其根可入药，早在数千年前就已经被人们作为滋补、造血、抗炎的良药，随着现代植物化学和药理学的不断发展，发现其根的主要活性成分是多糖(Carbohyd. Polym., 2012, 89, 713–722)。研究表明当归多糖具有造血刺激、免疫调节、抗肿瘤、抗氧化、抗糖尿病等多种生物活性，同时还能起到保护胃肠道和肝脏的作用(Carbohyd. Polym., 2012, 89, 713–722)，但是其结构与生物活性的关系及作用机理尚不明确，为解决这一问题，首先应该分离出高纯度的当归多糖。

热水浸提法(Life Sci., 2001, 69, 637–646)、超声提取法(中国药业, 2010, 19, 34–35)、酶提取法(中国药学报, 2012, 40, 96–100)和微波提取法(安徽农业科学, 2012,40, 16573–16574)是提取当归多糖最常用的方法。但无论是采用哪种方式提取的当归多糖，均会含有蛋白质杂质，去除粗提物中的蛋白质是获得高纯度当归多糖必不可少的步骤。

61.具有抗耐药性的含三唑结构链接子的组合抗菌肽及其合成方法

技术领域

本发明属于生物化学技术领域，涉及一种具有很好的抗耐药菌活性的组合抗菌肽，尤其涉及一种具有抗耐药性的含三唑结构链接子的组合抗菌肽及其制备合成方法。

背景技术

近年来，滥用抗生素产生的耐药性问题日益严重，对人类疾病造成了巨大的威胁。寻找新的可替代抗生素的新药迫在眉睫。抗菌肽（Antimicrobial peptides），是生物体经诱导产生的一类具有抗菌活性的小分子多肽，来源广泛，其分子量小，大约在 3~6 kD 之间，有耐热、耐酸性强，水溶性好，快速的杀菌能力等特点（Hancock REW, Scott MG. Proc Natl AcadSci USA, 2000, 97（16）: 8856~ 8861）。抗菌肽的抗菌机制不同于普通抗生素，抗菌机制一般包括①快速破坏菌膜，使菌体内容物泄露，细菌死亡②抗菌肽与细菌细胞内容物（如 DNA 或 RNA）作用，干扰细菌细胞正常的合成和代谢，导致菌体死亡（刘立伟，邓磊. 抗菌肽作用机制研究进展[J].河北化工，2012,35（7）: 13-15）。所以，抗菌肽不易诱导耐药性的产生，使其成为生物医药领域的热门研究内容。但是，部分天然抗菌肽也存在抗菌活性弱，对耐药菌作用无效等缺点，将限制抗菌肽的发展。

62.红芪乙醇提取物在制备预防和治疗肝纤维化药物和保健品中的应用及其中有效成分鉴定方法

技术领域

本发明属于中药提取技术领域，具体涉及红芪乙醇提取物在制备预防和治疗肝纤维化药物和保健品中的应用及其中有效成分鉴定方法。

背景技术

红芪(Radix Hedysari)也称为“独根”，是豆科植物多序岩黄芪(Hedysarum polybotrys Hand.-Mazz.)的干燥根。红芪性微温、味甘，归肺、脾经。具有补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血等功效。其化学成分主要有多糖、黄酮、皂苷、微量元素及氨基酸。

肝纤维化为一病理组织学概念，是多种慢性肝病共有的病理改变，肝纤维化是由于多种损肝因素引起肝脏星状细胞(HSC)的激活，细胞外基质(ECM)过多生长而致细胞转化生长因子1(TGF- β 1) TNF等促胶原降解减少而大量堆积所致，它持续发展的中心环节在于肝细胞损伤或坏死对周围非实质细胞的不断刺激，从而导致ECM大量合成与沉积，超过其降解速度，由此造成肝细胞结构的改建与破坏，并逐渐演变成肝硬化。肝纤维化是一种主动进展的、可逆的基质代谢失衡和肝脏结缔组织重构的过程，由肝炎病毒、酒精、药物与毒物、血吸虫、代谢和遗传、胆汁淤积、自身免疫性肝病等各种损伤因素长期慢性刺激肝脏引起炎症而形成的。为大多数慢性肝病所共有的病理特征，也是慢性肝炎、肝硬化进一步发展、恶化的重要中间环节。研究表明，肝纤维化患者中的20%-40%最终发展为肝硬化乃至肝癌。20世纪50年代，国际肝病学术权威Hans Popper教授首先提出“谁能阻止肝纤维化，谁就能治愈大多数肝病”，因此有效地阻断肝纤维化的发生发展，对防治肝硬化肝癌具有重要意义。

63.一种鬼臼毒素与去甲斑蝥素的拼合物及其制备与应用

技术领域

本发明涉及有机化学和药物化学领域，具体为一种鬼臼毒素与去甲斑蝥素的拼合物，以及这种化合物的制备方法和用途。

背景技术

在肿瘤的治疗过程中，基于单一生物靶标或途径的抗肿瘤药物在临床上已经得到广泛的应用(Nature.2004,432,294–297)。它们对特定的生物靶点或作用途径表现出较好的药效，并降低了药物副作用的风险(Nat.Rev.Drug Discov.2006,5,993–996)。然而，肿瘤是一种具有多种病因网络的复杂疾病。在很多情况下，当一种特定的靶标或路径被完全阻断后，肿瘤细胞会通过其它潜在的作用途径补偿这种改变，使作用效果大大降低，甚至消失。故现在普遍认为，作用于多个作用靶点的药物要比作用单一的药物在临床上对疾病有更好的治疗效果(Nat.Rev.Cancer.2009,9,508–516)。对于多因素多靶点疾病的治疗，一是通过多种单一靶点药物的联合用药来实现，还可以用一种同时作用于多个与疾病相关因素的多个靶点药物来治疗。尽管联合用药在临床对肿瘤的治疗已经广泛在使用，但是这些药物在使用过程中表现复杂的药代动力学性质、药物相互作用和毒理学特征(Drug Discov.Today.2007,12,34–42)。因此，在癌症的治疗过程中人们更加倾向于发现能够同时作用于多个作用靶点的药物。

64.一种双三唑并五苯醌类化合物及其制备方法

技术领域

本发明属于化工合成技术领域，尤其涉及一类双三唑并五苯醌类化合物 2,10-二(R)-并五苯[2,3-d:9,10-d']二([1,2,3]三唑)-6,14(2H,10H)-二酮类化合物及其制备方法。

背景技术

取代的并五苯醌 LUMO 轨道能量低，具有 N 型半导体的性质。如四氟取代的并五苯醌及双噻二唑并五苯醌等都具有较高的电子迁移率。但这些并五苯醌类化合物在溶剂中的溶解度极差，给器件加工带来了很大的不便。

本发明提供了一种性能优良且能溶解在有机溶剂中 N 型有机半导体材料及其合成方法。其能通过溶液加工的方法制成半导体器件。本发明所要解决的技术针对现有技术中的并五苯醌类有机 N 型半导体材料溶解度差而提供一种用于制作半导体器件且能溶解在有机溶剂中的双三唑并五苯醌类化合物。(发明内容)

65.一种以胶原蛋白为生物矿化模板制备 Fe₂O₃ 纳米粒子的方法

技术领域

本发明涉及 Fe₂O₃ 纳米粒子制备方法，具体涉及一种以胶原蛋白为生物矿化模板制备 Fe₂O₃ 纳米粒子的方法，属于生物无机材料制备技术领域。

背景技术

生物矿化是指生物体通过生物大分子的调控作用生成无机矿物质的过程，它是链接无机与生物之间的桥梁。与一般矿化最大的不同在于，它是生物在特定的部位，在一定的物理化学条件下，在生物有机物质的参与控制或影响下，将溶液中的离子转变为固相矿物的过程。像骨骼，鳞片，牙齿等的形成都是自然界中比较常见的生物矿化过程。与工业生产条件不同，生物矿化不需要苛刻的条件，它是一个条件温和、低耗能且无污染的物理化学过程。生物矿化采用了自然界中比较简单且常见的组分，并且可以实现对样品从成核到结晶过程的调控。因此，探索并模仿生物矿化中无机物在生物分子调控下的矿化机理，能为制备具有独特结构和性能的复合材料提供新的视角。

α 型三氧化二铁(α -Fe₂O₃)是一种很重要的金属氧化物，由于其无毒，无环境污染，成本低廉等特点，在闪光涂料、塑料、电子材料以及生物医学工程等方面都有广泛的应用。现在已经建立了 α -Fe₂O₃ 纳米材料的多种合成方法，包括：(1)使用三氯化铁和草酸为原料首先合成氧化铁的初级结构，然后再通过高温煅烧合成中空的梭形和球形结构 α -Fe₂O₃；(2)使用三氯化铁和四丁基溴化钱在碱性条件下，经过后处理制备花状 α -Fe₂O₃ 纳米结构。这些方法有的需要在合成过程中添加有毒有害的化学试剂，有的需要经过升温去除溶剂或模板等后处理才能得到产物，都相对比较复杂，并且存在耗时耗能和成本较高

的缺点。同时，由于目前对 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米颗粒形貌和尺寸可控性的基础研究仍不够系统和充分，因此为满足不同需求，采用简单、易控、绿色环保的方法来调控 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米颗粒的形貌和尺寸具有十分重要的意义。

66.一种吡唑的制备方法及其在药物合成中的应用

技术领域

本发明属于化学领域，涉及一种吡唑的制备方法及其在药物合成中的应用。

背景技术

由于其良好的生物活性，吡唑类化合物日益引起药物研究者的重视。很多具有生物活性的吡唑衍生物相继被合成，并应用于临床，如：KP1019 已经顺利通过了结直肠癌的一期临床试验；lonidamine 是一种窄谱抗肿瘤药，临床用于各种肿瘤，尤其是肺癌，前列腺癌和脑瘤的治疗；AF-2785 是一种处在试验阶段的男性口服避孕药；根据文献报道，YC-1 具有很好的抗癌活性，YD-3 表现出了很好的抗血管生成活性；granisetron 临床上用于细胞毒性药物化疗和放射治疗引起的恶心呕吐以及预防治疗手术后的恶性呕吐；2012 年 1 月 27 日 FDA 批准 axitinib 上市，用于其它系统治疗无效的晚期肾癌。Bindarit 于 2010 年 6 月进入 III 期临床研究，是由意大利 Angelini 制药公司研制的一种选择性抑制慢性炎症反应的药物，作为新型单核细胞趋化蛋白 MCP-1 抑制剂，可以调节 MCP-1 基因的表达，抑制和减少 MCP-1 的合成从而减轻肾脏局部慢性炎症的反应。

67.漆树酸作为棘球蚴甘油醛三磷酸脱氢酶的抑制剂和作为治疗包虫病药物的应用

技术领域

本发明涉及一种新生中草药单体漆树酸在抑制甘油醛三磷酸脱氢酶的活性及治疗包虫病领域的应用。

背景技术

包虫病是由棘球绦虫寄生于人体或宿主动物而引起的严重寄生虫疾病。而我国是同时有囊型和泡状两种类型的包虫病高发区。目前临床应用最广泛的抗包虫病药物是阿苯达唑,但是该药的肠道吸收率很差,而且其一般只能抑制寄生虫生长而不能彻底有效杀灭寄生虫,导致患者必须长期大量服用该药物才能达到治疗效果。与此同时,大量的研究发现该药可引起多系统的严重药物不良反应。因此,寻找或开发疗效显著且副作用小的包虫病治疗新药物具有重大的意义。

棘球绦虫获取能量的主要方式通过糖酵解过程。而甘油醛 3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为棘球绦虫糖酵解过程的关键酶,是抑制糖酵解过程的潜在靶标,阻断 GAPDH 的功能可以干扰虫体赖以生存的碳水化合物和能量代谢,从而抑制寄生虫的生长。因此寻找 GAPDH 的抑制剂具有十分重要的意义。

漆树酸又称橙如酸,来源于银杏叶和腰果。漆树酸, AnarcadicAcid, C₂₂H₃₆O₃, 分子量 348.5, 其结构式如式(1)所示:

目前已有报道漆树酸具有很好而且广泛的生物活性,具有抗细菌效果,抗真菌效果,杀昆虫效果,抗肿瘤效果等等。但是目前国内外没有漆树酸对棘球蚴 GAPDH 的抑制作用及包虫病作用方面的报道。

68.发酵生产二聚体化融合蛋白的方法

技术领域

本发明属于基因工程制药领域，特别是涉及一种在毕赤酵母中以诱导型方式表达和生产二聚体化融合蛋白的方法。

发明背景

毕赤酵母(*Pichia pastoris*)是应用最为广泛的外源蛋白表达宿主菌，它是甲醇营养型酵母中的一种，能够在以甲醇为唯一碳源的培养基中生长(熊向华，2006)。毕赤酵母是迄今最为成熟的外源蛋白表达系统之一，目前已有上百种外源蛋白基因在毕赤酵母中获得表达。外源基因在毕赤酵母中的表达需要有几个基本条件：一是需要有高效的启动子和终止子；二是要有同源序列以便外源基因能够有效地整合到毕赤酵母基因组中；三是要有高通量的筛选方法。另外，影响外源基因在毕赤酵母中表达的还有培养条件、密码子的偏好性以及蛋白质的三级结构等。

目前应用最为广泛的诱导型启动子是毕赤酵母醇氧化酶(*Alcohol Oxidase*, *AOX*)启动子，在毕赤酵母中，有两个不同的基因可编码醇氧化酶：分别是 *AOX1* 和 *AOX2*，二者之间有 97% 的氨基酸序列同源性。在毕赤酵母细胞中，基因 *AOX1* 的表达对醇氧化酶活性起主要作用。甲醇代谢的第一步是甲醇氧化，生成甲醛和氢过氧化物。为避免细胞氢过氧化物中毒，甲醇代谢在过氧化物酶体中进行。*AOX1* 基因的表达受到严格的调控，而且受到甲醇诱导可以达到很高的水平，典型的是当毕赤酵母细胞在含甲醇的培养基中生长时，*AOX1* 表达产物可占细胞总可溶性蛋白的 30% 以上，而 *AOX2* 却表达很低。

69.一种血管活性肠肽的融合蛋白及其制备方法和应用

技术领域

本发明属于基因工程制药领域，具体涉及一种血管活性肠肽的融合蛋白及其制备方法和应用。

背景技术

血管活性肠肽(vasoactiveintestinalpeptide, VIP)是一种由 28 个氨基酸组成的多肽，主要是由外周神经和中枢神经系统产生，由副交感神经节后纤维释放，并且与乙酰胆碱共同存在，被认为是胰高血糖素-胰泌素家族的一员。广泛分布在中央神经系统的类胆碱突触前神经细胞和外周肽能神经细胞中，通过它可对多种器官进行神经支配，比如心脏，肺，消化系统和泌尿生殖道，眼睛，皮肤，卵巢和甲状腺。

VIP 在中枢和外周神经系统中是一种重要的信号肽，通过其受体发挥生理作用，迄今为止，已有 3 种类型的 VIP 受体被克隆和分类，分别为 VPAC1、VPAC2 和 PAC1。血管活性肠肽在生物体内涉及到多种生物学功能，包括参与新陈代谢、外分泌和内分泌、细胞分化和平滑肌舒张、激素分泌和免疫应答调控。基于它的多种生物学功能，VIP 被认为是一种对多种疾病包括糖尿病、哮喘，阳痿和风湿有治疗前景的药物候选物。

VIP 具有广泛的生物学活性，表明 VIP 具有广阔的临床应用前景。但是，到目前为止只开展了少数临床实验。VIP 临床应用的一个主要障碍就是它在体内受到蛋白酶作用、抗体中和、自发水解而半衰期很短，这使 VIP 在体内半衰期不足 1 分钟。为了延长 VIP 的半衰期，就要通过对其进行结构的修饰和改造以及其他方法来提高其稳定性。

尝试提高 VIP 的稳定性的方法，包括对其母体进行化学修饰、使用稳定的 VIP 受体激动剂或 VIP 类似物、VIP 与肽酶抑制剂组合使用或将 VIP 准确地嵌入到微粒或纳米粒子中。氨基酸的化学修饰或替换

作为一种常用的方法早已被提出并用来增加神经肽的稳定性。Onoue 和他的同事得到了两个 VIP 的衍生物具有相当可观的稳定性(在 40℃ 超过 60 天)，它被做成可吸入的粉末制剂在哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD)模型上具有一定功效。但是这些 VIP 的衍生物在治疗其他疾病上面受到了限制。

70.喜树碱磺酰脲类化合物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及药用化合物的制备方法及其所制备的药物的用途，确切讲本发明是一种新的喜树碱类化合物，以及这种化合物的制备方法和其在制备抗肿瘤药物中的用途。

背景技术

喜树碱是 Wall 等于 1966 年首先从中国特有的珙桐科植物喜树（*Camptotheca acuminata*）中分离得到的一种具有显著细胞毒活性的喹啉类生物碱（*J.Nat.Prod.*2004,67,129-135），对骨癌、肝癌、膀胱癌和白血病等多种恶性肿瘤表现出较好的抑制作用，但在临床使用时发现，喜树碱在发挥其抗肿瘤活性时会产生骨髓抑制、呕吐和腹泻等较严重的副作用，同时因其分子结构中喹啉环上氮的特殊碱性而水溶性较差，不能直接人体非肠道给药。为进一步改善其水溶性和降低其毒副作用，20 世纪 70 年代初期对喜树碱的水溶性钠盐进行了期临床试验，虽然观察到了一定的抗癌活性和大大提高了该类药物的水溶性，却因其严重而且不可预见的毒副作用使得进一步临床试验中断。近年来，国内外研究者对喜树碱类药物进行了系统深入的研究，其中以其为先导衍生合成的多个活性化合物如伊立替康、拓扑替康、9-氨基喜树碱、9-硝基喜树碱、DX-8951f、GG211、BNP-1350、ST-1481 和 CKD-602 等已被 FDA 批准上市或处于临床研究阶段（*Bioorg. Med. Chem.* 2004,12,1585-1604; *Phytochem.*2004,65,2735-2749）。根据目前现有的对喜树碱的构效关系研究（SAR 研究），可以发现，在喜树碱 B 环 C-7 位进行修饰取代而产生的化合物与喜树碱相比具有更高的抗癌活性，这可能是由于这些衍生物的取代基通常具有增加脂溶性、参与 CPT 与 Topo I -DNA 的相互作用和稳定 E 环羟基内酯环等多种特殊功能的结果。因此，对 B 环 C-7 位进行修饰和改造，以期提高该

类化合物物的活性，并且通过提高内酯环形式在人体血浆中的比例从而间接提高该类化合物的活性并降低毒性，目前已经成为研发喜树碱类药物的主要研究课题之一。

为了提高喜树碱的成药性，以现有喜树碱的构效关系研究为指导，考虑将喜树碱 7 位进行修饰和改造，将有可能提高其活性并增强内酯环稳定性，从而得到活性更高、毒性更低的喜树碱衍生物。

71.微柱凝胶法检测试剂盒

技术领域

本实用新型属于生物医学检测技术领域，特别是涉及一种微柱凝胶法检测试剂盒。

背景技术

生物医学检测技术是现代生命科学与医学发展的重要手段和实验工具，以生物电极和传感技术为技术基础，将自动化、电子、计算机、机械、光学等多种学科、多种技术融合为一体并综合运用于生物医学领域，是检测技术在生物医学领域的具体应用。生物医学检测技术运用工程的方法去测量生物体的形态、生理机能及其他状态变化的生理参数，如血压、体温、呼吸、心音、血流量和生理电等，其在临床应用、运动医学、生理医学研究等诸多领域中起着十分重要的作用。

临床实验室技术逐渐改变了传统的检验方法，新的检验技术为疾病的诊断分析提供了更为快捷、更为精确的方法。临床实验室仪器的设计更加注重人性化、低成本和利于环保。目前，全球的医学检验仪器产品在技术上正朝向数字化、网络化、微型化方向发展。提出了检验仪器设备的发展方向——自动化、智能化、标准化、个性化以及小型便携化。

72.一种高嗜性膀胱癌靶向性肿瘤杀伤腺病毒

技术领域

本发明涉及一种经改造的可用于治疗肿瘤的病毒，确切讲本发明涉及一种可用于治疗膀胱癌的腺病毒。

背景技术

在我国，膀胱癌在泌尿系统肿瘤中占第一位，在经济、社会发展中造成了严重的损失，危害十分严重。传统的放、化疗存在抗肿瘤能力低、杀伤指数过小、副作用大等缺点。治疗效果远远不能令人满意。因此，探索新的治疗理念、策略和途径，提高膀胱肿瘤的治疗效果，显得十分迫切。

腺病毒是理想的肿瘤基因治疗和生物治疗载体。腺病毒载体由于具有易于制备高滴度病毒、可感染分裂期和非分裂期细胞以及不整合到宿主基因组等优点而成为一种常用基因治疗载体。腺病毒曾于 1950 年首次作为治疗宫颈癌的药物进行临床试验,主要依据它在体外能感染宫颈癌来源的 H e L a 细胞及其他上皮细胞,但并未取得理想的效果，参见：Alemany R: Cancer selective adenoviruses. Mol Aspects Med. 2007; 28: 42-58.。

现有技术中目前以下五方面的障碍影响了腺病毒载体在治疗肿瘤中的实际应用：①腺病毒的 CAR 受体(Coxsackie Adenovirus Receptor, CAR)依赖性，腺病毒进入细胞需要细胞表面有特异性的受体 CAR 的表达、而在肿瘤细胞，尤其是很多恶性膀胱肿瘤中 CAR 的表达缺失，导致腺病毒在肿瘤细胞中的转染效率低，溶瘤效果差。②腺病毒的靶向性问题，由于腺病毒自身缺乏选择性裂解肿瘤细胞的能力，副作用较大。③溶瘤腺病毒复制能力低，通过复制裂解肿瘤的溶瘤效果差。④安全性问题。⑤给药困难，静脉注射病毒会被机体免疫系统清除，肿瘤局部难以达到有效病毒数量。

73.蛇床子素在制备用于治疗包虫病的药物中的新用途

技术领域

本发明涉及中草药新用途技术领域，具体涉及蛇床子素在制备用于治疗包虫病的药物中的新用途。

背景技术

包虫病是由棘球绦虫寄生于人体或宿主动物而引起的严重寄生虫疾病。而我国是同时有囊型和泡状两种类型的包虫病高发区。目前临床应用最广泛的抗包虫病药物是阿苯达唑，但是该药的肠道吸收率很差，而且其一般只能抑制寄生虫生长而不能彻底有效杀灭寄生虫，导致患者必须长期大量服用该药物才能达到治疗效果。与此同时，大量的研究发现该药可引起多系统的严重药物不良反应。因此，寻找或开发疗效显著且副作用小的包虫病治疗新药物具有重大的意义。

中药蛇床子在古代医学著作中都有记载，主要用以治疮疡癣疥、阴囊湿痒及补肾壮阳等等。蛇床子素（Osthole）是从伞形科一年生草本植物蛇床的果实-蛇床子中分离纯化得到的化合物。分子式为 $C_{15}H_{16}O_3$ ，分子量为 244.29，其结构式如式（I）所示。该物质溶于碱溶液、甲醇、乙醇、氯仿、丙酮、醋酸乙酯和沸石油醚等，不溶于水和石油醚，mp.83℃～84℃，bp.145℃～150℃。但未见用蛇床子用于治疗包虫病的报道。

74.基于内吗啡肽 2 或 Biphalin 的棕榈酰化修饰的阿片肽类似物及其合成和应用

技术领域

本发明涉及一类阿片肽类似物的合成，尤其涉及一类基于阿片肽内吗啡肽 2、Biphalin 通过棕榈酰化修饰而构建的全新阿片肽类似物及其合成方法；本发明同时还涉及该类阿片肽类似物在镇痛药物制备中的应用，属于医药技术领域。

背景技术

疼痛是一种令人不快的感觉和情绪上的感受，伴随有现存的和潜在的组织损害，可导致整体生活质量下降（Pain1986,3:S1-226）。目前，包括吗啡、杜冷丁和芬太尼等在内的阿片类镇痛药物是临床应用最广泛的镇痛药物。并且，经过长期的临床实践和应用，阿片类镇痛药物已被证实在多种急性和慢性疼痛治疗中均具有高效的镇痛活性，已成为临床中、重度疼痛治疗的一线药物。阿片类镇痛药物主要是通过 μ -阿片受体来介导其镇痛作用的（Nature1997,386:499-502）。因此，针对阿片受体类的新药研究和开发一直是镇痛药物研发中“热点”。大量的研究表明，阿片肽也能通过作用于阿片受体而介导高效的镇痛活性。而多肽药物普遍具有高效、低作用剂量、低副作用的优点，阿片肽在镇痛新药研发中具有广泛的应用前景。

75.一种米炒党参饮片的制备方法

技术领域

本发明涉及中药炮制技术领域，具体涉及一种米炒党参饮片的制备方法。

背景技术

党参为桔梗科植物党参 *Codonopsis pilosula*(Franch.)Nannf.、素花党参 *Codonopsis pilosula*Nannf.var.*modesta*(Nannf.)L.T.Sh 或川党参 *Codonopsis tangshen*Oliv. 的干燥根。性平,味甘,为常用中药。传统中医理论认为生党参补中益气、补脾益肺。古代党参炮制方法有蜜炙、蜜拌蒸熟、米炒。党参炮制品特别是米炒后党参气味焦香,健脾止泻作用增强。清《时病论》中曰:“米炒,治脾土虚寒泄泻”。传统的党参药材干燥过程及其复杂,要经历原料-淘洗-上串-晾晒-揉搓-发汗-揉搓-清洗-整形(修枝)-晾晒-筛选-分等-包装-成品的过程。按上述传统干燥方法干燥党参药材约需 2-4 个月时间。不仅耗时且耗力,如遇阴雨天气等气候因素的影响,极易造成药材变质、损耗。在进行炮制时,药材又需经浸润软化再切制。药材的浸润软化过程往往会造成有效成分的不同程度损失。记载的党参米炒品的制备有两种方法:(1)党参 1 斤,米 1 斤(或陈米 2 斤)浸湿米,倒入热锅,使米贴锅,中火加热炒至米冒烟,加入党参,轻翻至党参呈黄色为度。(2)党参每 100kg,用米 20kg,将米置热锅内,用中火加热炒至冒烟时投入党参拌炒,至米呈老黄色,党参挂火色时取出,筛去米,放凉。《中华人民共和国药典 2010 版》收录了米炒党参,规定每 100kg 党参片,用米 20kg,照炒法(附录 II D)用米炒至表面深黄色,取出,筛去米,放凉。以上本草记载和规定都没有对米炒党参的具体炮制工艺进行规范,如炒制温度和时间等,因此对炮制过程及炮制程度的判断受主观因素影响较大,不同批次米炒党参饮片间质量往往有较大的差异,临床疗效难以保证。

76.二聚体化融合蛋白的制备及应用

技术领域

本发明属于基因工程制药领域，具体涉及二聚体化促血小板生成素模拟肽 TMP 二联体-人血清白蛋白融合蛋白及其制备方法及应用。

发明背景

大多数治疗用的蛋白和多肽半衰期一般较短(金光泽等，2010)，需要频繁注射；而且这类上市药物价格较高。这给需要长期应用治疗蛋白和多肽的患者带来难以承受的身体负担、心理负担和经济负担。因此，延长这些治疗蛋白与活性多肽半衰期的蛋白质工程改造已成为研究的热点，对长效重组蛋白和活性多肽药物的开发也已成为对第一代基因工程产品进行二次开发的一个重要方向(赵洪亮等，2005)。

延长治疗用蛋白和多肽的半衰期通常采用的方法之一是进行突变体的构建。长效 EPO(促红细胞生成素，Aranesp，安进公司生产)和长效胰岛素(Lantus，Aventis 公司生产)就是采用突变体的方法获得的(戚楠和马清钧，2006)。可是，事实上能够采用这种方法达到延长活性多肽和蛋白在体内半衰期目的的药物寥寥无几。多数目标物经过突变后会带来抗原性增强，这样的药物注射给人体后，会导致中和性抗体的产生。第二种方法是化学修饰法，这方面，尽管聚乙二醇修饰的干扰素等长效药物已上市，但是采用这类大分子化合物进行修饰所带来的目的物不均一性问题目前尚难以解决(姜和和龚梦嘉，2012)。

77.环孢菌素 T 及其制备方法和应用

技术领域

本发明涉及化合物制备及用途领域，具体涉及环孢菌素 T 及其制备方法和应用。

背景技术

我国草地农业发展缓慢，最直接的影响就是造成畜牧业发展也减速，因而致使每年我国从国外进口的牧草以及购买婴儿奶制品的数量逐年上升。究其原因主要是因为我国缺少具有抗性的优异牧草品种，尤其是具有抗植物病原真菌的牧草。每年我国牧草由于植物病原真菌的危害，造成大面积减产和生长缓慢，并且还影响奶制品的安全。虽然现阶段化学合成的杀灭植物病原真菌药物在植物病害防治中起着不可代替的作用。但是，大家对农药毒性和农药对环境的污染问题越来越重视，一些毒性高，残留长的杀菌剂品种，如有机氯汞制剂（艾氏剂、六六六）等相继禁用。从微生物中寻找新的无毒、无污染、可持续利用的生物源杀菌剂已成为当现代农药研究开发的一个热点。

微生物源杀菌剂是指利用微生物及其代谢产物来防治植物病原真菌。目前，该类型杀菌剂已成为农药发展的主要趋势。我们知道禾草的很多草已成为具有抗菌活性的优异牧草，如野大麦，中华羊茅等，然而其抗性特点来源于自身的内生真菌 *Epichloa* 为其宿主提供的此利益。如果能从 *Epichloa* 中找到具有抑制植物病原真菌的代谢物，并且这些代谢物对牲畜无毒，那么将这些内生真菌接种于普通的牧草中，使其成为具有抗性的优良牧草，将解决我国缺乏具有抗植物病原真菌的优良牧草问题。同时这类微生物源杀菌剂不会对生态环境产生污染，还具有可持续性，这将是抗菌药物研制与生产单位重要的工作方向。

78.早期胃腺癌原代细胞单链 DNA 适配子及制备方法

技术领域

本发明涉及一种病源组织适配子及其制备方法。确切讲本发明是涉及一种早期胃腺癌原代细胞单链 DNA 适配子及制备方法。

背景技术

胃癌在世界范围内和我国均是最常见的恶性肿瘤之一，根据世界卫生组织公布的全球统计报告[1]，全球新发胃癌 98,9000 例，发病率为 17.6/10 万人，仅次于肺癌居第二位。早期胃癌是病灶局限于胃黏膜和黏膜下层，不考虑是否有淋巴结转移，因无明显症状和局部体征，常不足以引起患者和医师的足够重视而发生误诊或漏诊。

目前，制备肿瘤细胞单链 DNA 适配子的方法主要涉及到随机单链 DNA 文库和引物的构建、聚合酶链式反应扩增、cell—SELEX 筛选、生物素—链酶亲和素磁珠分离制备次级文库、人正常胃粘膜上皮细胞反筛、蓝白筛选、一级二级结构的分析、适配子亲和力特异性的测定。

其中，生物素—链酶亲和素磁珠方法制备的单链 DNA 文库纯度高，且成本低，产量高，是实现胃腺癌原代细胞单链 DNA 适配子制备的最佳途径，参见：“SELEX 法体外筛选胃癌细胞适配子方法的建立”，作者：李真真 发刊时间：2009 年 3 月 杂志名称：生物技术 文章编号：1004 ~ 311X (2009)03—0042—05 页码：42—46;“应用 SELEX 技术筛选沙门氏菌抗原的适配子”，作者：郎春燕 发刊时间：2011 年杂志名称：食品科学 文章编号：1002-6630(2011)13-0194-04)。

79.一种片段缩合制备醋酸阿托西班的方法一种片段缩合制备醋酸阿托西班的方法

技术领域

本发明属于制药技术领域，具体涉及一种片段缩合制备醋酸阿托西班的方法。

背景技术

醋酸阿托西班为环九肽，是一种催产素类似物，是子宫内及蜕膜、胎膜上催产素受体的竞争性拮抗剂，可剂量依赖的抑制宫缩，推迟不足月分娩，达到保胎的目的，在临床上用于治疗早产。结构如下：

在现有的醋酸阿托西班合成方法中，液相合成产生较多废液，反应时间长，每偶联一个氨基酸都需要进行纯化，后处理繁琐，收率低，不利于产业化生产。

固相合成方法中中国专利 CN101314613、CN101696236、CN103980350 采用 RinkAmide AM Resin 逐一偶联得到线性肽树脂，然后固相氧化树脂、裂解纯化得到醋酸阿托西班。中国专利 CN102127146 采用 Rink Amide Resin，通过逐一偶联得到线性肽树脂，裂解后液相氧化得到醋酸阿托西班。

但是线性阿托西班溶解较差，液相氧化需要调试 pH 值，反应时间较长，氧化比较困难，效率比较低，同时，后续纯化工作非常困难。使用 Rink Amide 树脂羧基端氨基酸取代值不能太高，合成不经济；并且相对于 2-氯-三苯甲基氯树脂价格不菲。所以本领域技术人员仍然期待以低成本高收率获得具有良好品质的产品。

80.一种抑制 ras 原癌基因过表达的抗肿瘤药物

技术领域

本发明涉及一种生脉提取物及其制备方法，具体涉及生脉提取物在制备抑制 ras 原癌基因过表达的抗肿瘤药物中的应用和在抑制 ras 原癌基因过表达中的应用，属于医药领域。

背景技术

生脉散是中医千古名方，首载于金代医家张元素所著《医学启源 卷下》“麦门冬”条内；内外伤辨惑论及医方考中也有记载。由人参、麦冬、五味子组成，意在取“人参之甘补气，麦门(即麦冬)苦寒泻热补水之源，五味子之酸清肃燥金”。

生脉散最早用于治疗暑热汗多，气阴两伤之证，表现为汗多、身疲、体倦、气短、咽干、脉虚等症状。古代医家也用于金叶耗伤，脉微欲绝等症状，又用作气阴两虚病人的补益剂。此方经过几百年的长期使用，安全有效，经久不衰。随着现代医学的发展，生脉散的临床应用不断扩大，其剂型除散剂外，还有生脉饮、生脉注射液；该方剂经加减变化后还发展了参麦饮和生脉散党参方等。现在主要用于治疗心血管病中的抗休克、抗心衰、抗心肌缺血等症状、糖尿病、慢性支气管炎，各类心源性休克、冠心病、心律失常等。

汤铭新等发现生脉散可显著抑制肺癌的自发转移，但是实验证明这种抗肿瘤作用并非生脉散直接作用于癌细胞，而是通过提高机体免疫功能间接实现抗肿瘤。中国专利 201010148044.0 公开了一种具有抗肿瘤作用的组合物及其在制备治疗肿瘤药物中的应用，该专利将生脉散与其他中药复方添加到以含主药蟾酥的抗肿瘤药物组合物中，生脉散减少了蟾酥所带来的心脏毒性问题；

81.β-咔啉类生物碱及其在制备抗肿瘤药物中的应用

技术领域

本发明属于药物化学领域,涉及一种β-咔啉类生物碱及其在制备抗肿瘤药物的中的应用,特别是作为细胞周期蛋白依赖性激酶4抑制剂的用途。

背景技术

细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)是一类丝氨酸(Ser)/苏氨酸(Thr)激酶,其分子量约为35-40kD,最早发现于裂殖酵母菌和粟酒酵母菌,其中基因序列的同源性超过40%并被命名为Cdc28和Cdc2。在哺乳动物中,已发现10个成员,Cdc2(CDK1),CDK2-10。CDKs在细胞周期调控网络中处于中心地位。普遍认为CDKs中的CDK2、CDK4和CDK6与肿瘤发生密切相关,在肿瘤细胞中常有过度表达,如乳腺癌、食管癌和原发性肝癌等。细胞周期G1/S期限制点的调控至关重要,在G1/S限制点的调控网络中,cyclinD1激活CDK4和CDK6并与其结合成激酶复合物,使Rb蛋白磷酸化,高度磷酸化的pRb促进转录因子E2F的释放,引起基因转录,从而推动细胞越过G1/S检测点进入S期。考虑到CDK4在细胞周期调控中的重要作用,因此选择性的CDK4抑制剂是当今CDKs抑制剂研究的主要方向。Fascaplysin是1988年由犹他大学的Ireland小组和康奈尔大学的Clardy小组共同发现和报道的一种红色五环天然季铵盐,它是从斐济海绵Fascaplysinopsis分离出的一种12H-吡啶[1,2-a; 3,4-b']吡啶类化合物,属于吡啶类生物碱。Fascaplysin是一种选择性的CDK4抑制剂(CDK4/cyclinD1IC₅₀ = 0.35μM),Fascaplysin可以与CyclinD1竞争CDK4,当与CDK4结合后,CDK4的活性即被抑制,从而阻止细胞分裂,达到抗肿瘤的效果。因此,具有较广阔的研究前景。

82.一种手性咪唑啉酮功能化多相催化剂及制备方法

技术领域

本发明涉及一种多相手性有机催化剂及其制备方法和用途，特别是一种手性咪唑啉酮功能化多相催化剂及其制备方法和用途。

背景技术

手性结构广泛存在于活性天然产物与药物分子之中。目前，最为高效地获取手性化合物的方法是不对称催化反应。在不对称催化领域中，手性金属络合物一直是研究最为普遍和最高效的手性催化剂，并且已被广泛地应用于工业生产。但是，金属催化剂通常存在价格昂贵、对空气敏感及易在产物中残留等缺点。

自 2000 年以来，手性有机小分子（不对称）催化逐渐被人们重视并得以迅猛发展。现在，有机小分子催化剂已经被认为是继手性金属络合物和酶之后的第三类用途广泛的手性催化剂。与金属络合物催化剂相比较，有机小分子催化剂的优点在于：有机小分子催化剂催化反应时反应条件温和、操作简单，催化剂稳定、环境友好、易得并且价格相对便宜。然而，有机小分子催化剂往往用量较大（10%-30%），并且不易从产物中分离。这些缺点限制了有机小分子催化剂的工业应用。因此，均相小分子催化剂的多相化研究近年来逐渐引起人们的广泛关注。目前针对有机小分子催化剂的多相化研究还比较少，主要是将小分子催化剂固载到线性高分子材料或无机多孔材料上，然而，由于受载体和载入方式的限制，大多数有机小分子催化剂固载后普遍存在催化剂载入量低、稳定性差、活性位点分布不均匀等缺陷，所以催化效果往往明显差于均相催化剂。

83. 癫痫宁在制备预防或治疗阿尔茨海默病药物中的应用

技术领域

本发明涉及癫痫宁的新用途，具体涉及癫痫宁在制备预防或治疗阿尔茨海默病药物中的应用，属于中医药领域。

背景技术

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以进行性认知障碍和记忆损伤为主的神经系统退行性疾病。临床上以记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征。

目前用于治疗阿尔茨海默病的药物主要分为两类：乙酰胆碱酯酶抑制剂(如加兰他敏)和 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA 受体)拮抗剂(如美金刚)，但上述药物价格昂贵、副作用显著(幻觉、意识混沌、头晕、头痛和疲倦)，且只能控制却不能逆转患者病情。

现代医学对阿尔茨海默病的发病机制进行了多年的研究，但是由于其病因复杂，该病的发病机制至今仍不明确。目前较为主流的学说是 β -淀粉样蛋白($A\beta$)学说，该学说的核心是患者大脑中异常沉积的 $A\beta$ 通过自由基反应、线粒体氧化损伤和炎症反应等一系列级联反应，直接或者间接作用于神经元和神经胶质细胞，最终导致神经元功能异常或者死亡，引发认知损伤及记忆衰退，最终引起痴呆。阿尔茨海默病患者的大脑皮层和海马出现 β 淀粉样蛋白($A\beta$)聚集形成的老年斑(SP)是阿尔茨海默病最为主要病理特征之一， β -淀粉样蛋白可以有效削弱突触结构和功能，是引起阿尔茨海默病的重要物质。因此 β 淀粉样蛋白已成为公认的筛选预防或治疗阿尔茨海默病药物的靶标。

84.种 β 羰基-1, 3-二噻烷类化合物的制备方法

技术领域

本发明属于有机合成技术领域，尤其涉及一种 β 羰基 1, 3-二噻烷类化合物的制备方法。

背景技术

β 羰基-1, 3-二噻烷类化合物兼具羰基和噻烷官能团，其中，噻烷基团作为羰基等价物用于复杂羰基化合物的制备及相关分子骨架和片断的构建，可进行一系列官能团转换；羰基本身可参与众多官能团的转化，以及杂环的构筑。 β 羰基-1, 3-二噻烷类化合物兼具了二者的反应特性，作为高度官能化的三碳单位，是构筑众多杂环类化合物、构筑众多多羰基类化合物以及众多药物分子和天然产物的重要中间体。

目前已报道的 β 羰基-1, 3-二噻烷的制备方法包括：

(1)羰基 α 位的直接 1,3-二噻烷烷基化，

此类方法的缺陷在于羰基化合物必须为 1,3-二羰基化合物，底物较为限制，且所用碱为强碱，对一些不耐碱的化合物不适用。

(2)1,3-二噻烷对环氧化合物亲核加成再进一步氧化，此类方法的缺陷在于正丁基锂和叔丁基锂都是极强的碱，且需在极低温(-78 摄氏度)下操作，对操作、对底物都有较大限制。反应分两步进行，收率不高。

(3)1,3-二羰基化合物与 1,3-丙二硫醇的选择性保护醛羰基，此类方法的缺陷在于所使用的 1,3-丙二硫醇具有难闻的恶臭，对环境(尤其是水)有污染。且羰基的选择性保护较难控制。而本发明涉及的 β 羰基-1, 3-二噻烷类化合物的制备方法，以不同取代的炔烃化合物和 2-氯-1,3-二噻烷为原料，在质子酸和/或路易斯酸以及空气作用下直接构筑新的 C-C 键，实现高效制备 β 羰基-1, 3-二噻烷类化合物。反应过程简单，条件温和，原子经济性好。因此，本发明方法具有很大应用潜力。

85.一种蝴蝶形状钛酸钙颗粒的制备方法

技术领域

本发明属于无机材料领域，涉及一种蝴蝶形状钛酸钙颗粒的制备方法。

背景技术

钙钛矿结构氧化物因其具有多种化学、物理等性能而成为新型材料研究的焦点。人们通过各种实验方法和理论研究了钙钛矿结构的超导、介电、光催化、磁阻、铁电等性能。钛酸钙是被最早发现的钙钛矿氧化物。其用途非常广泛，具有很好的生物相容性，可以促进细胞增生、附着以及快速分化。具有较高的介电常数以及负温度系数，钛酸钙被用作微波介电陶瓷的添加剂以提高器件的性能。在紫外线照射下可以分解水制氢，光催化性能成为学者们研究的热点。

其中钛酸钙的形貌和尺寸对其性能的影响比较大。中科院青海盐湖研究所的张永兴等人以二氧化钛为钛源，氯化钙为钙源成功合成出晶须状的钛酸钙，但其反应温度偏高需要烧结。浙江大学赵高凌组以钛酸四丁酯为钛源，氯化钙为钙源用水热法成功合成出蝴蝶状的钛酸钙，但其形状随着反应时间和反应温度的变化敏感。

86.一种具有多靶点的抗菌多肽偶联物及其二聚物的合成和应用

技术领域

本发明属于药物化学领域，涉及一种具有多靶点的抗菌多肽偶联物；本发明同时还涉及该抗菌肽在制备抗菌药物中的应用。

背景技术

在人类发展的长河中，细菌感染曾经夺去无数人的生命。自从青霉素问世以来，大量的抗菌药物不断涌现，在细菌感染疾病的治疗中发挥了极大的作用。但是由于抗菌药物的不合理应用，导致细菌耐药频繁发生，甚至耐药倾向性产生的速度远远超出抗菌药物的研发速度。细菌耐药性已经成为全球严重的公共卫生问题。特别是“超级细菌”的出现，使人类面临无药可用的窘境。因此除了规范抗菌药物的使用外，迫切需要开发具有新作用机制并且不受传统耐药机制影响的抗菌药物。

吡啶分子是一个多芳香环化合物，其能够通过插入到 DNA 中而诱导细胞死亡。目前，已经有多种吡啶类似物被合成，并用于抗细菌、抗疟疾甚至是抗肿瘤研究[Acta poloniae pharmaceutica, 2012;69:3]。早在 1912 年，Ehrlich 和 Benda 就把吡啶分子运用于抗菌领域。而在 1917 年，基于吡啶分子的抗菌药物便成功地上到临床研究[Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2001;47:1]。但是，此后由于青霉素的兴起，占据了抗菌药的主要市场，吡啶类药物就逐渐的离开了人们的视线。但是近些年，由于耐药性细菌的广泛发生，吡啶类药物又引起了人们的广泛关注[The Open Medicinal Chemistry Journal, 2011;5:11]。

核定位序列（NLS，PKKKRKV）是一段有 7 个氨基酸残基组成的多肽片段，NLS 作为病毒 SV40 的 T 抗原的一个片段，因其具有转运细胞外活性物质进入细胞核的能力而为人们所熟知[Advanced

Drug Delivery Reviews, 2007;59:698]。研究发现，尽管作用机制不清楚，但是 NLS 对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌都表现出一定的抑制作用。

迄今发现的抗生素基本上都是通过单一作用机制抑杀细菌，这就很容易导致细菌对这类药物产生耐药性。因此发展具有多靶点的抗生素药物对于治疗耐药细菌感染具有重要意义。

87.7-位哌嗪磺酰胺喜树碱类化合物、制备方法及应用

技术领域

本发明涉及一种 7-位哌嗪磺酰胺喜树碱类化合物，以及这种化合物的制备方法和这种化合物的用途。

背景技术

喜树碱是源于我国珙桐科植物喜树（*Camptotheca acuminata*）中的一种具有显著细胞毒活性的喹啉类生物碱，对骨癌、肝癌、膀胱癌和白血病等多种恶性肿瘤表现出较好的抑制作用，但以喜树碱为原料将其应用于临床发现，喜树碱在发挥其抗肿瘤活性时会产生骨髓抑制、呕吐和腹泻等较严重的副作用，同时因该分子水溶性较差而生物利用度较低。为进一步改善其水溶性和降低其毒副作用，近年来，国内外学者以喜树碱为先导进行了系统的修饰与衍生合成，获得了多个已被 FDA 批准上市或处于临床研究阶段的活性化合物如伊立替康、拓扑替康、9-氨基喜树碱、9-硝基喜树碱、根据其喜树碱-抗肿瘤构效关系研究（SAR 研究）表明，在喜树碱 B 环 C-7 位进行修饰取代而产生的化合物与喜树碱相比具有更高的抗癌活性，其原因这是由于这些衍生物的取代基通常具有增加脂溶性、参与 CPT 与 Topo I -DNA 的相互作用和稳定 E 环羟基内酯环等多种特殊功能的结果。因此，对 B 环 C-7 位进行修饰和改造，以期提高该类化合物物的活性，并且通过提高内酯环形式在人体血浆中的比例从而间接提高该类化合物的活性并降低毒性，目前已经成为研发喜树碱类药物的主要研究课题之一。

据此，在喜树碱-抗肿瘤的构效关系的启发下，考虑将喜树碱 7 位进行修饰和改造，将有可能提高其活性并增强内酯环稳定性，从而得到活性更高、毒性更低的喜树碱衍生物。

88.基于内吗啡肽 2 和 NPFF 受体拮抗剂 RF9 的分叉型杂交肽 及其合成方法和应用

技术领域

本发明属于生化技术领域，涉及一类基于内源阿片肽——内吗啡肽 2 和 NPFF 受体拮抗剂 RF9 的分叉型杂交肽及其合成方法。本发明同时还涉及上述分叉型杂交肽 EKR 和 RKE 在受体激动、痛觉调节、耐受和成瘾、便秘等方面的药理学活性。

背景技术

疼痛在临床医学治疗和病人生活质量提高等方面都具有重要意义。目前，临床最广泛应用的阿片类镇痛药物常伴随一些副作用，如镇痛耐受、便秘和成瘾等，从而大大限制了其临床应用。因此，研究和开发低副作用的高效镇痛新药具有广阔的应用前景。

研究表明，在保持阿片类药物镇痛活性的同时有效减少其副作用的策略主要有以下三种：一、以其母体为模板，通过化学修饰来筛选出受体选择性较高和具有优势构象的类似物，从而达到保持较高生物活性并降低其副作用目的，如高选择性阿片类配体的筛选。二、通过阿片类药物与其它药物的联合使用，使它们发挥镇痛增效作用，从而降低阿片药物的给药剂量来减少其副作用，如大麻和阿片的联合注射 (Pain, 2003, 303:308)。三、基于阿片肽与其它系统的配体而构建全新的多靶标药物，使其同时作用于多个作用位点，在发挥阿片镇痛活性的同时通过其他系统的调节作用来降低其副作用。目前，人们在阿片类嵌合肽研究方面已取得了一定的进展，如内吗啡肽 2 (EM-2) 和速激肽 P 物质构成的杂合肽 ESP7 (Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A, 2000, 97:7621)、基于 EM-2 和 NPFF 的嵌合肽 EN-9 (ZL201110097843.4) 和基于阿片肽 Biphalin 和神经肽 FF 的嵌合肽 BN-9 (ZL201210098832.2)。

89.一种喜树碱类化合物及其制备方法和用途

技术领域

本发明的目的在于提供一种新的喜树碱类化合物，同时，本发明的另一目的是提供这类新化合物的制备方法及其在制备抗肿瘤药物中的用途。

背景技术

喜树碱是 Wall 等于 1966 年首先从中国特有的珙桐科植物喜树 (*camptothecaacuminata*) 中分离得到的一种具有显著细胞毒活性的喹啉类生物碱(J.Nat.Prod.2004, 67, 129-135)，对骨癌、肝癌、膀胱癌和白血病等多种恶性肿瘤表现出较好的抑制作用，但在临床使用时发现，喜树碱在发挥其抗肿瘤活性时会产生骨髓抑制、呕吐和腹泻等较严重的副作用，同时因其分子结构中喹啉环上氮的特殊碱性而水溶性较差，不能直接人体非肠道给药。为进一步改善其水溶性和降低其毒副作用，20 世纪 70 年代初期对喜树碱的水溶性钠盐进行了 I 期临床试验，虽然观察到了一定的抗癌活性和大大提高了该类药物的水溶性，却因其严重而且不可预见的毒副作用使得进一步临床试验中断。近年来，国内外研究者对喜树碱类药物进行了系统深入的研究，其中以其为先导衍生合成的多个活性化合物如伊立替康、拓扑替康、9-氨基喜树碱、9-硝基喜树碱、DX-8951f、GG-211、BNP-1350、ST-1481 和 CKD-602 等已被 FDA 批准上市或处于临床研究阶段(①Bioorg.Med.Chem.2004, 12, 15851604; ②Phytochem.2004, 65, 27352749)。但由于喜树碱类衍生物结构中具有抗肿瘤活性的内酯环 (E 环) 在人体内生理条件下容易水解开环，造成抗肿瘤活性降低。且实验证明，在血浆中内酯环形式与开环形式存在平衡，内酯环形式的浓度和药物疗效存在正比关系。而开环形式是导致不良反应的原因所在，如引起骨髓抑制、呕吐、腹泻和血尿等(①药学学报.2003, 38,

715720; ②J.Org.Chem., 2000, 65, 4601-4606。)。因此对 E 环-20 位的结构修饰和改造, 提高内酯环形式在人血浆中的比例以期提高该类化合物的活性并减小毒性, 成为目前研发喜树碱类药物的主要研究课题之一。

90.一种从披碱草中提取得到的化合物及其制备方法和应用

技术领域

本发明涉及一种从披碱草中提取得到的化合物及其制备方法和应用。

背景技术

我国草地业发展缓慢，最直接的影响就是造成畜牧业发展也减速，因而致使每年我国从国外进口牧草以及购买婴儿奶制品的数量逐年上升。究其原因主要是因为我国缺少具有抗性的优异牧草品种，如有杀虫活性的牧草。每年我国牧草由于各种昆虫的危害，造成大面积减产和生长缓慢，并且还影响奶制品的安全。虽然现阶段化学合成的杀虫药物在植物病害防治中起着不可代替的作用，但是大家对农药毒性和农药对环境的污染问题越来越重视，从微生物中寻找新的无毒、无污染、可持续利用的生物源杀虫剂已成为现代农药研究开发的一个热点。

植物源杀虫剂是指利用植物及其代谢产物来防治害虫。由于这类植物微源杀虫剂不会对生态环境产生污染，还具有可持续性，所以，将是杀虫药物研制与生产单位重要的工作方向。

91.片段缩合制备利拉鲁肽的方法

技术领域

本发明涉及制药领域，具体地说，涉及片段缩合制备利拉鲁肽的方法。

背景技术

利拉鲁肽，英文名 liraglutide，是一种胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物，序列为：

H-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys(N-ε-(N-α-Palmitoyl-L-γ-glutamyl))-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-OH，分子式：C₁₇₂H₂₆₅N₄₃O₅₁，作为一种皮下注射制剂，能起到良好的降低血糖作用，能够通过降低2型糖尿病患者的空腹及餐后血糖而改善血糖控制，同时能够降低患者体重。

目前利拉鲁肽的合成方法如专利 CN102286092、专利 CN103145828、专利 CN103288951、专利 CN103304660 和专利 CN103980358 是利用 Fmoc 策略固相法依次连接合成利拉鲁肽。该方法氨基酸逐个偶联合成周期长，逐步偶联时树脂收缩严重、反应不完全、产生缺陷肽，固相载体选用的取代值限制，总收率较低，同时杂质较多，纯化困难。

专利 CN102875665、专利 CN104045705、专利 CN104045706、专利 CN103275208、专利 CN103304659、专利 CN103864918 和专利 CN104004083 采用固相片段缩合的方法合成，固相片段缩合投入的每个片段都是 1.5-3.5 倍过量，严重浪费肽片段，造成合成成本很高；同时固相片段缩合的树脂取代值限制，物料通量降低，浪费溶剂，产生大量废液。其他专利公开了基因重组生产利拉鲁肽，然而基因表达有着工作量大、三废严重、技术难度大、生产成本高等缺点。所以本

领域技术人员仍然期待以高产品收率、低合成成本获得具有良好品质产品的方法，尤其是降低成本、减少废液产生的新方法，对于大规模、产业化生产是非常必要和重要的。

92.一种片段缩合制备醋酸去氨加压素的方法

技术领域

本发明涉及醋酸去氨加压素的固液相结合合成方法，具体涉及一种片段缩合制备醋酸去氨加压素的方法。

背景技术

醋酸去氨加压素为天然精氨酸加压素的结构类似物，是对天然激素的化学结构进行两处改动而得。结构如下：

醋酸去氨加压素具有良好止血效果且不会产生加压的副作用。主要用来治疗中枢性尿崩症、血友病及治疗性控制出血和手术前预防出血。效果好且副作用小。在现有的醋酸去氨加压素合成方法中，液相合成产生较多废液，反应时间长，每偶联一个氨基酸都需要进行纯化，后处理繁琐，收率低，不利于产业化生产。

固相合成方法中，中国专利 CN101372505、CN103992389 采用 Sieber Amide Resin 或 Rink Amide AM Resin 逐一偶联得到线性肽树脂，然后固相氧化树脂、裂解纯化得到醋酸去氨加压素。中国专利 CN103102395、CN102863513 采用 Sieber Amide Resin 或 Rink AM Resin，通过逐一偶联得到线性肽树脂，裂解后液相氧化得到去氨加压素。但是线性去氨加压素溶解较差，液相氧化需要调试 pH 值，反应时间较长，氧化比较困难，效率比较低，同时，后续纯化工作非常困难。使用 Rink Amide 或者 Sieber 树脂羧基端氨基酸取代值不能太高，合成不经济；并且两种树脂相对于 2-氯-三苯甲基氯，树脂价格不菲，尤其 Sieber Amide Resin 供应商少，不易采购，售价高昂。所以本领域技术人员仍然期待以低成本高收率获得具有良好品质的产品。

93.考布他汀呋喃型类似物的制备方法

技术领域

本发明属于药物领域，尤其涉及考布他汀呋喃型类似物的制备方法

背景技术

考布他汀(combretastatin)是一种靶向肿瘤血管的抗肿瘤药物，能够快速、有选择地引发肿瘤组织内部即成血管的塌陷，阻止血液供应，从而引发肿瘤组织缺血性坏死。SewanTheeramunkong 等人在文献(J.Med.Chem.2011,54,4977-4986)中描述了用神经母细胞瘤细胞系测定考布他汀呋喃型类似物 A 和 B 的生物活性。结果表明：A 和 B 都能抑制细胞存活和生长，并在 HeLa 细胞中表现出相似的细胞毒性，能够诱导严重的 G2/M 阻滞，最终导致细胞死亡。此外前体化合物 C 和 D 上与呋喃环相连的含硫基团，有利于实现增加水溶性，引入复杂基团，负载到大分子材料上等，可能具有与类似物 A、B 相当的药物活性。本发明所述的考布他汀呋喃型类似物为图 1 所示化合物。

此类方法原料昂贵且不易制备，所用 Pd(PPh₃)₄ 也较为昂贵且可能导致重金属残留，操作繁琐，产物收率也不理想。

94.一株可裂解多重耐药铜绿假单胞菌的噬菌体及其治疗感染的应用

技术领域：

本发明专利涉及可以裂解临床多重耐 β -内酰胺类(包括碳青霉烯类)、氨基糖苷类和头孢菌素类抗生素铜绿假单胞菌的噬菌体及其在治疗临床耐药株感染的应用。

背景技术：

噬菌体由 Twort 在 1907 年和 D, Herelle 在 1909 年发现。凡存在细菌的场所就可能有相应的噬菌体存活。20 世纪初，由于抗生素的发现及临床应用为治疗细菌感染提供了有效途径，以至于对噬菌体生物制剂的研究放缓了步伐。但随着多重耐药致病菌威胁的不断加大，人们需要寻找抗生素以外的疗法治疗感染性问题。因此，噬菌体疗法又引起人们广泛关注。

噬菌体是感染细菌、真菌、放线菌或螺旋体等微生物的病毒的总称，因部分噬菌体能致相应宿主菌的裂解死亡，故称噬菌体。作为一种细菌病毒，噬菌体具有病毒基本特性和严格的宿主特异性。噬菌体的生长方式包括溶源性生长和裂解性生长。溶源性生长是指噬菌体侵染宿主细菌，其遗传物质与宿主菌核酸相整合，且随着宿主菌增殖而增殖，不引起宿主菌裂解死亡；裂解性生长是指噬菌体进入宿主细胞，破坏其遗传物质的稳定性和完整性，并利用宿主细胞的蛋白质合成其外壳，从而组装成新的完整的噬菌体颗粒从宿主细胞中释放出，伴随着宿主菌的崩解。其释放出的噬菌体颗粒又侵染其他细胞，循环往复，实现链式反应，达到杀死细菌而治疗感染的目的。

95.一种多取代呋喃化合物的制备方法

技术领域

本发明属于有机合成技术领域，具体涉及一种多取代呋喃化合物的制备方法。

背景技术

呋喃类化合物是一类重要的杂环化合物，该类化合物不仅是许多天然产物的核心结构单元，而且大多具有生物活性，在医药、农药以及生物化学、天然产物合成，药物合成，材料化学等方面有广泛的应用。此外，呋喃类化合物还可以发生取代反应、氧化反应、DA 反应、环加成反应等多种化学转化，是合成碳环以及杂环化合物等的重要中间体，在有机合成中有着广泛的应用。因此呋喃类化合物合成的方法学研究一直被人们所关注。

传统的呋喃类化合物合成方法主要有两种：一种是对已经存在的呋喃环进行结构改造；另一种则是以非环化合物为前体来构造呋喃结构单元，其中应用较多的是 1,4-二羰基化合物在酸催化下的环化缩合反应及其相关方法。近年来，过渡金属催化的以非环化合物为前体的呋喃类化合物合成方法取得了较好的进展。列举如下：

(1)以联烯酮为底物：

1990 年，Marshall 小组发现在催化量的 AgNO_3 ， AgBF_4 或 $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ 存在下联烯酮在乙腈中可以异构化为呋喃类化合物。Hashmi 发现以 CuCl 、 $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ 或 $[\text{Ru}(\text{Cl})_2(\text{CO})_3]_2$ 为催化剂时，联烯酮也可以很好地转化为呋喃类化合物。麻生明等发现在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{Ag}_2\text{CO}_3$ 催化下，联烯酮可以与芳基卤化物、烯基卤化物或碘代烯基酯发生环化/偶联反应，从而形成多取代呋喃类化合物。

(2)以炔酮类化合物为底物：

Utimoto, Gevorgyan 等发现炔酮在 Ag, Cu, Pd 等金属催化下发

生异构化生成联烯酮中间体再在 CuI 催化下发生环异构化反应得到呋喃。

(3)以(Z)-2-烯-4-炔-1-醇(酮)为底物:

Hashimi 等发现烯炔酮在 Ag , Au , Cr , Ru , Rh , Ir 等金属催化下与烯烃发生环化/环丙烷化反应得到呋喃类化合物。

(4)以炔基环氧化物为底物:

炔基环氧化物在 Au , Pd , Mo 等作用下发生环氧对炔的亲核加成反应, 经质子化可得呋喃类化合物。

以上几种方法的缺点是环化前体大多需事先制备分离, 反应条件苛刻, 原料制备复杂并且通常需要昂贵的过渡金属及复杂的配体, 无法实现工业化应用。

96.一种表柔比星诱导建立的乳腺癌多药耐药性细胞株及其构建方法和应用

技术领域

本发明涉及一种表柔比星诱导建立的乳腺癌多药耐药性细胞株。

背景技术

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，据统计，全球每年乳腺癌的发病人数约有 120 万人，约 50 万人死于乳腺癌。乳腺癌属全身性疾病，综合治疗非常关键，其中化疗是不可替代的重要手段之一。然而多药耐药常导致治疗失败及后期肿瘤的复发和转移，严重威胁患者生存。肿瘤细胞在化疗中产生的耐药性常表现为多药耐药，即同时对多种结构和作用机制不同的化疗药物产生交叉耐药的现象，它是化疗失败的主要原因。近年来，肿瘤耐药细胞株已成为重要的工具，大量研究利用它来揭示肿瘤细胞的耐药机制、研究肿瘤细胞的耐药性逆转、开发及评价新的抗癌方法等，建立肿瘤耐药细胞株具有重要应用价值。

蒽环类（阿霉素、表柔比星）为主的乳腺癌化疗方案（CAF/CEF）是目前国际最常用的联合化疗方案。但是，由于阿霉素对心脏有累积的、浓度依赖性的慢性毒性，其使用及治疗剂量常受限制，因此也在一定程度上影响了阿霉素的疗效。表柔比星（表阿霉素，Epirubicin）是阿霉素的同分异构体，其氨基糖链 4，端羟基发生变形。表柔比星的抗肿瘤效果与阿霉素相当甚至更好，而其细胞毒性和心脏损害都明显降低，将表柔比星使用较大剂量用于一线治疗后，其乳腺癌治疗的有效率可达 60%以上，高于多柔比星的有效率（24%~38%）。所以目前临床上大量使用表柔比星代替阿霉素而作为乳腺癌的基础化疗用药。

表柔比星（表阿霉素，Epirubicin）是蒽环类抗肿瘤抗生素中的

一种代表性药物，为阿霉素的同分异构体，是一种细胞周期非特异性药物，对多种转移性肿瘤均有疗效。其作用机制有两个：一、通过嵌入 DNA 碱基对之间干扰其转录过程，使 mRNA 的形成受抑制，从而阻止 DNA 和 RNA 的合成。二、对拓扑异构酶 II（topoisomerase type II）的活性有抑制作用，从而导致基因组 DNA 的崩解。

97.一种 Kinsenoside 及 GoodyerosideA 类似物的制备与用途

技术领域

本发明涉及一种化合物及这种化合物的制备方法与用途。确切讲本发明所涉及的是 Kinsenoside 或 Goodyeroside A 的类似物的制备,及其在某些疾病治疗医药方面的用途。

背景技术

金线莲,又名金线兰、金蚕等,是我国传统的珍稀药材,具有清热凉血、祛风利湿、强心等多种功效,民间多用于治疗糖尿病、支气管炎、肾炎等多种疾病。目前已有金线莲复方制剂上市使用。

Kinsenoside 是兰科 (Orchidaceae) 开唇兰属植物金线莲 *Anoectochilus roxburghii* (Wall.) Lindl.中的高含量活性成分 (J Nat Med, 2008, 62, 132), 其结构式如式一所示; 而 Goodyeroside A, 其结构式如式二所示, 是 Kinsenoside 的异构体, 从三种斑叶兰属 (*Goodyera* R. Br.) 植物大斑叶兰(*G. schlechtendaliana* Reichb. fil.)、网脉斑叶兰(*G. matsumurana* Schlter.)和血叶兰(*G. discolor* Ker-Gawl.) 中均分离得到该化合物单体 (Biol. Pharm. Bull., 2000, 23, 731)。斑叶兰属的一些植物从我国古代民间就用于发烧、疼痛、蛇咬、肺部疾病等 (Formosan Sci., 1990, 47)。

研究表明 Kinsenoside 和 Goodyeroside A 具有明显的抗糖尿病、保肝等药用活性 (Formosan Sci., 1990, 47)。除此之外, Kinsenoside 还具有减轻肝纤维化、高糖条件下的血管损伤水平、降低高血脂等药用活性 (Biosci. Biotechnol. Biochem., 2010, 74, 781)。非常重要的是, Kinsenoside 的多种药用活性和 Kinsenoside 的抗氧化应激能力密切相关 (Fitoterapia 2013, 86, 163)。构效关系的分析表明, Kinsenoside 的糖基是药用活性的重要基团之一, 不同糖基的取代具有很好的应用前景。

98.一种从胡桃青皮中提取分离得到的化合物及其应用

技术领域

本发明涉及一种从胡桃青皮中提取分离得到的化合物。

背景技术

胡桃又称核桃，胡桃目(Juglandales)，胡桃科(Juglandaceae)，胡桃属(JuglansL.)，胡桃(JuglansregiaL.)。产于华北、西北、西南、华中、华南和华东。分布于中亚、西亚、南亚和欧洲。生于海拔 400-1800 米之山坡及丘陵地带，我国平原及丘陵地区常见栽培，喜肥沃湿润的沙质壤土，常见于山区河谷两旁土层深厚的地方。种仁含油量高，含有丰富的营养物质，可生食，是一种对人体有益的坚果，有强健大脑等功效；亦可榨油食用；木材坚实，是很好的硬木材料。

胡桃青皮是指胡桃的果实的绿色外皮，即果皮，是一种中药，被称为青龙衣。每年在胡桃收获季节，会产生大量的胡桃青皮。由于青皮碱性较强，不能食用，也不能直接作为农耕肥料，若直接丢弃会对环境造成一定的污染。所以将胡桃青皮作为研究材料，即实现了废物利用，同时又可以在天然产物化学领域拓展新的内容。

酸碱反应，是最常见的一类反应，通常为了确定反应终点，会引入酸碱指示剂帮助确定终点。酸碱指示剂，是利用一些物质特定的颜色反应，当溶液 pH 值改变时，其本身结构发生变化而引起颜色变化。它是一类有机弱酸或有机弱碱，它们在溶液中能部分电离成指示剂的离子和氢离子(或氢氧根离子)，并且由于结构上的变化，它们的分子和离子具有不同的颜色，因而在 pH 不同的溶液中呈现不同的颜色。

自然界中有些植物的花、茎、叶、根和果实中含有植物色素，因此，可以用一定方法将这些植物色素分离出来，即可作为酸碱指示剂来应用。例如常见的石蕊试剂，就是从石蕊苔藓中提取出来的。此外，阳荷、葡萄皮、紫甘蓝、玫瑰茄等植物中，都存在有能够指示酸碱性的色素。

99.人白血病 HL-60 细胞耐药细胞株 HL-60/RS 细胞及其制备方法

技术领域

本发明涉及人白血病 HL-60 细胞耐药细胞株 HL-60/RS 细胞及其制备方法。

背景技术

白血病是危害青壮年的最主要恶性肿瘤之一，化学治疗目前仍然是白血病的最主要治疗方法，但化疗中抗癌药物诱导的药物耐受性，特别是获得性多药耐药（multidrug resistance, MDR）现象是阻碍白血病治疗效果的主要障碍，也是目前尚未解决的难题。三氧化二砷是中药砒霜的有效成分，已在各型白血病和实体肿瘤的治疗中得到广泛应用，取得了良好的临床疗效。研究证实三氧化二砷不是耐药蛋白 P-gp 的底物且抑制 P-gp 表达，不与常规化疗药物发生交叉耐药性，故单用或与常规化疗药物联合应用在耐药性、复发性及难治性白血病的治疗中取得良好疗效。临床应用三氧化二砷治疗白血病/肿瘤过程中发现部分白血病/肿瘤细胞也会逐渐产生对三氧化二砷的耐受性，即获得抗砷性，发生机制以及与 MDR 的关系不明。当前常用的采用阿霉素诱导的、超表达 P-gp 的白血病多药耐药细胞系（如 K562/ADM 等）照样对三氧化二砷敏感、没有抗砷性。因此，研究化疗药物诱导的 MDR 的机制及与抗砷性的关系，以及预防抗砷性的产生，探讨耐药性白血病细胞对其敏感抑或耐受的细胞分子机制，可为解决含砷化疗药物耐药问题以及临床是否选择 As₂O₃ 作为耐药性白血病的治疗药物提供实验依据或探寻新的治疗靶点。

100.一种高硫代度红芪多糖硫酸酯的制备方法及其应用

技术领域

本发明涉及一种高硫代度红芪多糖硫酸酯的制备及其应用,属于天然产物结构改造及应用技术领域。

背景技术

红芪多糖硫酸酯 (SHG) 是一种由传统中药红芪 (Hedysarum polybotrys

Hand.-Mazz) 中提取分离出的天然低硫代度的葡聚糖硫酸酯,其结构是由 α -D(1-4) 吡喃葡萄糖构成主链;每隔 8 个糖残基在 O-6 位上有一个非还原末端分支;每隔 38 个糖残基 O-6 位上有一个硫酸基。SHG 已获发明专利,专利名称:红芪多糖中的硫酸酯葡聚糖及其制备方法和应用,专利号:ZL 201110203348.7

多糖硫酸酯又称作硫酸脂多糖,广泛存在于自然界中,其作为多糖的一种衍生物,在分子的识别,细胞的生长、分化,细胞间的相互影响上起重要作用。大量的天然硫酸脂多糖研究表明这种多糖具有显著的生物活性,如抗凝血、抗血栓、防止血管增生、抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗病毒等。多糖硫酸酯硫代度的高低往往是决定其生物活性的重要因素,采用化学修饰法对多糖进行硫酸衍生化处理是得到高硫代度硫酸脂多糖的重要途径之一,因此人们寻求化学修饰的方法来提高硫酸脂多糖的硫代度,从而提高多糖的生物活性。

101.一种抗盐胁迫基因 CbCRT1、制备方法以及其编码产物的氨基酸序列

技术领域

本发明属于生物技术领域，特别涉及一种高山离子芥抗盐胁迫基因 CbCRT1、其编码产物 CbCRT1 的氨基酸序列，以及基因 CbCRT1 制备方法。

背景技术

西北地区的 70%的土地为贫瘠土壤，其中高盐碱土壤又占了近一半，这导致大多数植物很难生存，这就进一步限制了农民的可用耕地面积（于法稳，2001）。因此，选育具有抗盐特性的作物就变得非常重要。但是，由于缺乏合理的筛选手段和技术，且随机选育所需的人力物力都十分巨大，目前筛选得到的具有抗盐特性的作物数量很少，且抗性不强。

近些年来，科学家发现了一些能在高盐碱土壤上生长的抗盐胁迫植株，并将该植株中抗盐胁迫相关的基因进行克隆获得具有抗盐胁迫能力的转基因作物（傅宣英，2006）。至今公开的抗盐胁迫基因的数量也很少。

钙网织蛋白基因（Calreticulins, CRTs）是一种内质网上的钙离子结合蛋白基因（Michalak et al 2002），其次，CRT 还是一个重要的分子伴侣（Trombetta 2003）。研究表明，CRTs 在植物中的功能主要有四大方面：参与内质网上蛋白质翻译后的折叠；是细胞内 Ca^{2+} 信号的重要连接体（Zhu et al., 1997, Kwon et al., 2000），调节胞内 Ca^{2+} 的内稳态（Fraser et al. 2000）；参与调节植物生长发育，免疫应答（Dupuis et al., 1993, Andrin et al., 1998）；是植物逆境响应（盐碱、低温）的重要调节因子。

102.红芪多糖在制备预防或治疗骨质疏松药物或保健品中的应用

技术领域

本发明涉及红芪多糖的用途，属于医学技术领域。

背景技术

红芪 (*Radix Hedysari*) 系豆科岩黄芪属植物多序岩黄芪 (*Hedysarum polybotrys* Hand. -Mazz) 的根.为甘肃特产名贵药材，中医将其作为传统中药，在临床上其具有强心，降糖，利尿，抗病毒，抗衰老等功效。红芪多糖(*Radix Hedysari polysaccharides HPS*)作为其主要活性成分之一,其中 HPS-1，HPS-3，HPS-4 部分具有较明显的降血糖及体外抗氧化等作用。

骨质疏松症(*osteoporosis OP*)是以骨量减少,骨组织显微结构退化，骨的脆性增高及骨折危险性增加为特征的一种全身性骨病，是老年人的常见病、多发病。随着我国逐渐进入老龄化社会，骨质疏松症的发病率呈现不断上升的趋势。对其进行有效的预防和治疗，正日益成为人们关注的焦点和重点研究领域。

103.雷公藤内酯醇中间体的合成方法

技术领域

本发明涉及一种有机化合物的制备方法，确切地讲本发明涉及用于制备如式 1 所示的用于制备雷公藤内酯醇化合物 1 和雷公藤酮化合物 2 以及雷酚内酯化合物 4 的中间体化合物 3 的制备方法，以及用该制备方法制备化合物 3 的过程中产生的一系列新化合物。

背景技术

雷公藤 (*Tripterygium wilfordii*) 系卫矛科植物，作为传统中药，它被应用于多种疾病的治疗已有相当长的历史。如上式所示的化合物 1、2、4 即雷公藤内酯醇、雷公藤酮和雷酚内酯都是从雷公藤植物中分离出来的二萜类内酯类化合物。近二十年来的研究表明它们具有抗炎、免疫抑制、抗肿瘤、抗菌等多种显著的生物活性，它们被很多科研小组作为免疫抑制新药和抗癌新药的先导化合物。另外，雷公藤内酯醇还是治疗类风湿病雷公藤片、雷公藤多甙片等制剂的主要有效成分。

对于雷公藤内酯醇 triptolide 的全合成已有多篇文献报道，G. A. Berchold 小组 (J. Am. Chem. SOC.1980, 102, 1200-1201; J. Org. Chem.1982, 47, 2364-2369) E. E.van Tamelen 小组 (J. Am. Chem. SOC. 1980, 102, 5424-5425; J. Am. Chem. SOC. 1982, 104, 867-869; J. Am. Chem. SOC.1982, 104, 1885-1886) 和杨丹教授(J. Org. Chem. 1998, 63, 6446-6447)先后报道了雷公藤内酯醇的合成方法，他们都是用如式 1 所示的外消旋的或者光学活性的化合物 4 作为合成的中间体。其中，G. A. Berchold 和 E. E.van Tamelen 小组得到的是外消旋的化合物 4，因此他们的方法也只能用来合成外消旋的雷公藤内酯醇和雷公藤酮，而且他们的路线冗长，步骤繁琐，收率不高。

104.雷公藤内酯醇中间体不对称合成方法

技术领域

本发明涉及一种有机化合物的制备方法，确切地讲是本发明涉及如下式 1 中所示的化合物 4 的雷公藤内酯醇中间体合成方法。

背景技术

雷公藤 (*Tripterygium wilfordii*) 系卫矛科植物，作为传统中药，它被应用于多种疾病的治疗已有相当长的历史。如上式所示的化合物 1 和 2 即雷公藤内酯醇和雷公藤酮都是从雷公藤植物中分离出来的二萜类内酯类化合物。近二十年来的研究表明它们具有抗炎、免疫抑制、抗肿瘤、抗菌等多种显著的生物活性，它们被很多科研小组作为免疫抑制新药和抗癌新药的先导化合物。另外，雷公藤内酯醇还是治疗类风湿病雷公藤片、雷公藤多甙片等制剂的主要有效成分。

对于雷公藤内酯醇的全合成已有多篇文献报道，G. A. Berchold 小组 (J. Am. Chem. SOC.1980, 102, 1200-1201; J. Org. Chem.1982, 47, 2364-2369) E. E.van Tamelen 小组 (J. Am. Chem. SOC. 1980, 102, 5424-5425; J. Am. Chem. SOC. 1982, 104, 867-869; J. Am. Chem. SOC.1982, 104, 1785-1786) 和杨丹教授 (J. Org. Chem. 1998, 63, 6446-6447)先后报道了雷公藤内酯醇的合成方法，他们都是用如式 1 所示的外消旋的或者光学活性的化合物 4 作为合成的中间体。其中，G. A. Berchold 和 E. E.van Tamelen 小组得到的是外消旋的化合物 4，因此他们的方法也职能涌来合成外消旋的雷公藤内酯醇和雷公藤酮，而且他们的路线冗长，步骤繁琐，收率不高。

105.一种用二苯胺催化制备咔唑的方法

技术领域

本发明涉及咔唑的制备方法，特别是一种用二苯胺为原料催化合成制备咔唑的方法。

背景技术

目前，咔唑在工业上是从煤焦油中提取。国内生产咔唑的方法是以粗蒽为原料，方法是硫酸萃取，形成硫酸咔唑盐溶液，然后用氨水反冲析出咔唑，参见：燃料与化工 2013，44（6）37-40。该方法在一定程度上易产生大量工业废水。

中国发明专利申请 CN 101993411A 公开一种合成咔唑的方法，该方法是用邻氨基联苯闭环脱氢，所用原料是氨或氯苯。这种方法的优点是原料易得，但其缺点是无市场竞争力，因为：(1) 合成路线长，反应步骤多。每步反应都需要复杂的前处理和后处理，分离设备和操作费用特别多。(2) 转化率低。大多数反应都伴有副反应，由于路线长，最终转化率低。(3) 废物处理量大，环保费用高。

106.一株具有降低胆固醇能力的植物乳杆菌

技术领域

本发明涉及生物技术领域，尤其涉及功能性乳酸菌开发与应用领域，特别是指一株具有降低胆固醇能力的植物乳杆菌。

背景技术

随着社会发展人民生活水平不断提高，日常饮食结构也在不断变化。不合理的膳食结构所带来的负面影响是冠心病、高血压、动脉粥样硬化等心脑血管疾病的发病率不断提高。而血清中胆固醇的含量被认为是诱发心脑血管疾病的主要因素。

胆固醇是人体必不可少的营养成分。对人体而言，胆固醇可以合成多种激素；形成胆酸，促进脂肪的消化；构成细胞膜；并有助于血管壁的修复与保持完整功能。正常成年人血液中胆固醇含量在 2.82 ~ 5.95mmol/L。胆固醇是非水溶性物质，在血液中常结合低密度脂蛋白和高密度脂蛋白进行转运。低密度脂蛋白的功能是将肝脏中合成的胆固醇转运到外围组织，该指标超标意味着过多的胆固醇存在于血液循环之中，血脂升高，造成动脉粥样硬化。流行病学证实，这是发生动脉硬化最主要的危险因素。高密度脂蛋白的主要功能是运载胆固醇离开细胞回到肝脏，然后经肝脏转化为其它物质。高密度脂蛋白可防止胆固醇在血管壁的沉积，以维系血液中胆固醇的动态平衡，被认为是抗动脉硬化因子。

107.一种酸激活 CSP 靶向抗菌肽及其制备和应用

技术领域

本发明涉及一种多肽，具体地，涉及一种酸激活 CSP 靶向抗菌肽及其制备和应用。

背景技术

龋病是在以细菌为主的多种因素影响下，牙体硬组织发生的慢性进行性破坏性感染性疾病。WHO 将列为仅次于心血管病、肿瘤之后的第三大非传染性重点防治疾病。变形链球菌(*Streptococcus mutans*, SM)是龋病的主要致病菌，为革兰氏阳性菌，厌氧或兼性厌氧，抑制其生长可有效治疗龋。变形链球菌以生物膜(SM biofilm)的形式存在并致龋。以生物膜形式存在的细菌与以浮游态存在的细菌相比，在代谢特点和生理现象方面存在着众多明显的不同点，如对抗菌剂的敏感性、基因表达和信号传导、耐酸性等。细菌生物膜对多数抗菌剂有较强的抵抗力，其抗性水平约为浮游态细菌的 101-103 倍。SM 生物膜在红霉素和青霉素浓度为 5000 倍 MIC 作用 1 h 时及浓度为 1000 倍 MIC 作用 3 h 时，未能被完全杀死；在洗必泰浓度为 500 倍 MIC 作用 1 h 及浓度为 100 倍 MIC 作用 3 h，也未能被完全杀死。类似地，Noiri 等发现，牙龈卟啉菌单胞生物膜在 160 倍 MIC 浓度的甲硝唑中仍能生长，其耐药机制与单个细菌迥然不同。细菌生物膜耐药性的增强与其结构特点密切相关：以生物膜形式存在的细菌，其生长速度显著低于浮游态细菌，常处于静止期，不易被常规的抗菌剂杀灭。而且，临床常用的抗菌剂如洗必泰、氟制剂等，还具有副作用并易导致细菌耐药、耐氟。

108.党参均一多糖 CPP1b 及其制备和应用

技术领域

本发明涉及一种植物提取物，具体地，涉及党参均一多糖 CPP1b 及其制备和应用。

背景技术

党参 (*Codonopsis pilosula*) 为桔梗科党参属植物的干燥根，是中国常用的中药，常作为贵重药材人参的替代品。中医认为其具有补中益气、和脾胃、除烦渴之功效。党参多糖是党参中的一种主要成分。Yongxu Sun 等人 (Yongxu Sun, Jicheng Liu. Structural characterization of a water-soluble polysaccharide from the Roots of *Codonopsis pilosula* and its immunity activity [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2008, 43: 279-282.) 分离出一中性党参多糖并研究其免疫活性，其单糖组成为阿拉伯糖、鼠李糖和半乳糖。Yajun Zhang 等人 (Yajun Zhang, Lixia Zhang, Jingfeng Yang, Zhongyan Liang. Structure analysis of water-soluble polysaccharide CPPS3 isolated from *Codonopsis pilosula* [J]. Fitoterapia, 2010, 81: 157-161) 分离出的 CPPS3 也为一中性多糖，其单糖组成为阿拉伯糖、鼠李糖和半乳糖。

但是关于党参均一多糖 CPP1b 的研究未见报道。

109.高原牦牛活性胶原肽生产技术

胶原蛋白作为天然的生物资源，具有良好的生物相容性，低免疫原性，生物可降解性等功能，全球胶原蛋白市场规模达到万亿元。胶原蛋白可分为大分子量的胶原蛋白和小分子量的胶原肽，其中小分子量的胶原肽更易被人体吸收利用，因而具有更高的产品附加值。西北地区具有资源丰富的牦牛骨原料，据统计，全球 95%的牦牛产量和保有量在甘肃、青海和西藏三省。牦牛在高原恶劣环境下生长繁育，其进化过程赋予其抵御缺氧和高紫外线等恶劣条件，保持自身健康强壮的基因。体现在其骨骼上，牦牛骨的密度大，胶原蛋白含量高，其中所含氨基酸丰富而且全面，是极为优良的胶原蛋白原料，特别是用于生产强生健体的保健品和抵御紫外线的护肤品，均具有无可比拟的优点。但也正因为牦牛骨骼强韧坚硬的原因，现有的工艺技术提取其中的胶原蛋白较为困难。我们将胶原蛋白超高压酶解新工艺的技术优势与牦牛骨这一西北地区独有的资源优势相结合，生产牦牛骨胶原肽这一在世界上独有的胶原蛋白品种，将会在市场上具有很强的竞争优势。

技术特点

传统工艺提取胶原蛋白，需采用清水高温蒸煮、酸水解、碱水解等方法对动物骨、皮等原料进行预处理，然后再经过酶解转化提取胶原蛋白。这些方法都各有如下所述的明显缺点。①清水高温蒸煮法：胶原分子加热变性容易变成大分子明胶，不利于人体吸收。②酸水解法：有益的色氨酸，丝氨酸和酪氨酸被破坏，且产品得率低，设备腐蚀严重，并产生二次污染。③碱水解法：有益的含羟基和巯基的氨基酸全部被破坏。我们研发的新技术是：将动物原料在超高压生物反应器中进行直接酶解，通过控制反应条件直接将原料中所含胶原蛋白通过酶切转化为小分子量胶原蛋白、即胶原肽，并加以提取。这种工艺

技术的特点是：①在超高压生物反应器内的提取过程，可以完全消除腐败菌的影响，使酶解反应单纯可控，而不需添加任何防腐剂；②酶解转化和提取率成倍提高；③通过生物酶高效剪切技术所制备的小分子量的胶原肽，在生物活性、吸收利用率等方面均远优于大分子量胶原蛋白；④提取的胶原肽能最大限度地保持天然胶原的特性和活性；⑤降低能耗，消除了污染。

110.藏药蕨麻在保护肝脏、降血糖药物或保健品中的应用开发技术

本项目对甘肃省特色中药蕨麻中提取的蕨麻多糖进行了研究，研究表明蕨麻多糖可减低降低糖尿病模型小鼠的血糖和血脂，对于治疗糖尿病具有积极的意义，同时由于蕨麻多糖保护肝脏，可避免目前已上市降糖药可引起肝损伤的不良反应。

该药的开发研制，对于多种原因（药物性、酒精性、各种肝脏疾病、各种肝炎）引起的肝损伤、血糖升高和糖尿病具有良好治疗作用，可开发成国家一类新药，有着良好的应用前景。

111.用固—液相结合法进行单聚乙二醇化胸腺五肽的合成技术

现有胸腺五肽体内降解速度快，半衰期短。本研究涉及一种长效胸腺五肽的合成方法，采用固-液相结合法合成单聚乙二醇化胸腺五肽（mPEG-TP5）的方法。

技术特点

首先采用液相合成技术将单甲氧基聚乙二醇琥珀酰亚胺乙酸酯（mPEG-SCM）连接到氨基保护的赖氨酸侧链氨基上；再采用固相合成技术合成单聚乙二醇化胸腺五肽。

主要指标

通过透析、高效液相进行分析和纯化；通过核磁、质谱进行产物结构鉴定。

应用情况

本发明合成的聚乙二醇化胸腺五肽改善了原母体药物胸腺五肽的生物降解速度快，酶解稳定性差，生物半衰期短等缺点，具有很高的应用前景

112.抗菌、抗病毒、保肝的洪连提取技术

洪连，系藏族习用药材，为玄参科植物短筒兔耳草的干燥全草。本项目公开的藏药洪连提取物具有明显的抗病毒作用,以及保护肝细胞,降低血清中的谷丙转氨和谷草转氨酶的活性,从而改善和恢复肝功能的作用，故而该提取物可以用于制备抗病毒药物和保肝药物。同时，其原料来源丰富、价廉、萃取工艺简单,成本低,并可很方便地做成各种剂型，具有广阔的开发与应用前景。

113.具有抗凝血、抗缺氧作用的黄芪发酵液

采用中药与微生物共发酵技术，以甘肃道地药材黄芪作为发酵培养基主料，以食用平菇作为中药发酵的出发菌种，对中药黄芪进行发酵，制备中药发酵液。药理研究结果表明制备的黄芪发酵液具有明显的抗缺氧和抗凝血功效，黄芪发酵液可应用于相应的药品、保健品、食品、化妆品的研发。

114.具有抗菌抗病毒作用的藏药榜嘎提取技术

榜嘎，藏名榜阿嘎保，全草均可入药，历代藏医药书均有记载，有清热解毒利湿的功效。本项目涉及的藏药榜嘎提取物不但能够抑制多种病原细菌,而且可以通过抑制病毒吸附、直接灭活病毒、抑制病毒增殖等多环节发挥明显的抗病毒作用,故而该提取物可以在制备抗菌、抗病毒药物中应用。榜嘎提取物原料来源丰富、价廉、萃取工艺简单,成本低,并可很方便地做成各种剂型。具有广阔的开发与应用前景。

115.具有抗菌抗病毒作用的藏药唐古特青兰提取技术

唐古特青兰，又称“甘青青兰”，藏语称“知羊格”，藏医用唐古特于兰的地上部分入药。本项目提供的唐古特青兰提取物可以在抑制病毒吸附、预防病毒侵染、抑制病毒基因复制、直接灭活病毒等多环节发挥明显的抗病毒作用,故而该提取物可以用于制备抗病毒药物，其原料丰富、价廉、萃取工艺简单,成本低,并可很方便地做成各种剂型，具有广泛的开发与应用前景。

116 具有抗白血病、抗肿瘤作用的雄黄微生物转化液技术

雄黄本身是一种水不溶性硫化砷矿，具有剂型单一、生物利用率低、临床用量大等缺点。基于此，我们以甘肃优质道地矿物药雄黄为主要原料，成功的借助特定微生物的生物化学催化作用，建立起一套成熟的针对雄黄的微生物转化技术，将雄黄中的砷溶解出来，得到一种新型砷剂。通过药理药效实验证实，该新型砷剂可以有效的通过阻滞细胞周期，在体内外诱导小鼠腹水瘤 S180 和肝癌细胞 H22 发生凋亡。同时，对荷瘤小鼠的毒副作用较小，对肿瘤组织具有很强的选择性。尤其对多种（多药耐药）白血病有良好的体外抑制作用。目前实验证实，与雄黄相比，该砷剂有着更小的毒副作用和更强的抗肿瘤效果。

应用范围

1) 抗白血病药物。2) 抗肿瘤药物。3) 中药复方替代开发，减毒增效。

117.具有抗疲劳、抗缺氧作用的党参发酵液技术

采用中药与微生物共发酵技术，以甘肃道地药材党参作为发酵培养基主料，以食用平菇作为中药发酵的出发菌种，对中药党参进行发酵，制备中药发酵液。药理研究结果表明制备的党参发酵液具有明显的抗缺氧和抗凝血功效，党参发酵液可应用于相应的药品、保健品、食品、化妆品的研发。

118. 益生菌发酵红景天复方合剂的制备技术

发酵中药是将天然药物或中药提取液以优选的肠道益生菌菌群中一种或几种、一株或几株益生菌作为菌种，利用微生物学对提取的中药有效成分进行生物学转化，将中药的大分子物质，经过微生物转化成为能够被人体肠道直接吸收的小分子成分，使中药成为快速吸收、定量疗效的新型药物。发酵中药疗效快、效果确切。经临床和实践证明，发酵中药相比传统中药药效提高 4-28 倍。常规中医大夫开的 6 付中药，经过益生菌发酵，患者可以服用 10 天，同时药物疗效是 6 付中药的 4-28 倍。发酵中药，是对传统中药的重大创新，真正实现了中药疗效提速、减毒增效，改善口感，是对传统中药产业的革命，开创中药的时代。

本项目应用单菌株和混合益生菌对红景天复方合剂进行发酵，得到多糖含量提高，黄芪甲苷降解为小分子，益生菌数量增长的复方制剂，可开发为滋补性营养保健品，发挥抗衰老，预防心血管疾病，抗高原反应缺氧的活性作用。

119.一种荧光示踪纳米磁共振成像造影剂

本发明以超顺磁纳米四氧化三铁为载体通过配位键连接马根显微，使其大幅提高了纵向弛豫效率($R_1=62.58 \text{ Mm}^{-1}\text{s}^{-1}$)，比现在临床用的马根显微($R_1=8.14 \text{ Mm}^{-1}\text{s}^{-1}$)增大了约 8 倍，引入荧光基团使其对肝脏具有靶向性，是一种新型荧光示踪肝靶向纳米 MRI 造影剂。

技术特点：荧光示踪，高弛豫效率。

主要指标： $R_1=62.58 \text{ Mm}^{-1}\text{s}^{-1}$

120.新型凝乳酶药物

复方凝乳酶胶囊被广泛用于治疗小儿消化不良、吐奶等消化道疾病，这类药物几乎无副作用，但是复方凝乳酶胶囊存在着蛋白水解谱窄、疗效慢，适应症少的缺点。前期，本课题组在青藏高原发现了一种新型的、对 α 酪蛋白、 β 酪蛋白、 γ 酪蛋白都具有较强水解活性的凝乳酶 YS-1，该凝乳酶在物化特性上与传统复方凝乳酶胶囊中的小牛皱胃凝乳酶较为类似，但蛋白水解谱广，可用于替换小牛皱胃凝乳酶，提高传统复方凝乳酶胶囊功效、扩大其适应症，尤其在婴儿促消化、止吐奶方面有独特优势。该项目为自己独创，已申报核心专利，具有自主知识产权。

121.一种半定量检测 OXLDL 的试纸

氧化低密度脂蛋白（oxLDL）与动脉粥样硬化关系非常密切，是动脉粥样硬化形成的重要原因，也是动脉粥样硬化病灶中特有的成份，快速、低成本、定量检测 oxLDL 对于动脉粥样硬化早期诊断至关重要。本项目涉及一种半定量检测 OXLDL 的试纸，该试纸可应用于动脉粥样硬化的早期诊断、病程监测以及疗效检测等领域。此外，该试纸还可精确判定病情，达到早期诊断的目的，具有操作简单、敏感特异、携带方便等特点，有很大的市场前景与经济效益潜力。

122.一种半定量检测尿微量白蛋白胶体硒试纸

尿微量白蛋白是指尿中白蛋白含量超出健康人参考范围，但不能用常规的方法检测出这种微量的变化。糖尿病肾病、高血压肾、妊娠子痫病人体内尿微量白蛋白均会出现异常变化。本项目公开的一种半定量检测尿微量白蛋白胶体硒试纸方便、直观、快速，可应用于糖尿病肾病、高血压肾病、妊娠子痫前期及各种毒性物质所致的肾损伤的早期诊断等领域。

123.一种黄芪及其伪品的 SSR 分子标记鉴别技术

针对目前市面上有多种黄芪伪品出售，严重危害到消费者健康的状况。利用 SSR 分子标记法，采用 PCR 技术，建立了一种既简单方便，成本又低的黄芪及其伪品的鉴别方法。并且可利用所述专利技术制备试剂盒，试剂盒操作简单，检测结果准确，还可实现产业化。本技术已获得国家发明专利 1 项。

124.一种魏氏梭菌病及其致病菌型的胶体硒检测试纸

魏氏梭菌能引起各种动物坏死性肠炎、肠毒血症、人畜创伤性坏疽以及人类食物中毒，快速、低成本、定量检测人体内的 α 毒素对于预防和诊断魏氏梭菌感染至关重要。本项目涉及的魏氏梭菌病及其致病菌型的胶体硒检测试纸能单独或同时完成魏氏梭菌病的早期诊断和各种致病菌的分型鉴定，可应用于兽医临床、畜牧养殖、食品安全、公共卫生、水质监测及相关领域，具有操作简单、敏感特异、携带方便等特点，有广阔的市场前景与经济效益潜力。

125.治疗骨折的自然铜浸出技术

自然铜为硫化物类矿物黄铁矿族黄铁矿,是常用活血化瘀止痛药物。本项目公开的自然铜微生物浸出液具有明显的促进骨折愈合的效果,且用量很少。另外,由于自然铜微生物浸出液是一种可溶性的药物,因此可以单独或与其它药物配伍及添加药学上可以接受的辅料,很容易制成各种制剂,包括栓剂、丸剂、颗粒剂、膜剂、微囊剂、滴丸剂、气雾剂、酒剂、糖浆剂、口服液、注射液或注射粉针剂等。

126.具有镇静安神、高效低毒的朱砂微生物转化液技术

朱砂本身是一种水不溶性硫化汞矿，具有剂型单一、生物利用率低、临床用量大等缺点。本项目涉及的朱砂浸出液具有明显的镇静安神作用,疗效显着,但用量仅为微克级,具有无毒或低毒的特点。应用本发明所提供的朱砂浸出液,可以方便制成各种制剂,包括:栓剂,栓剂、片剂、丸剂、颗粒剂、膜剂、微囊剂、滴丸剂、气雾剂、酒剂、糖浆剂、口服液、注射液或注射粉针剂。

应用范围：1) 镇静安神。2) 中药复方替代开发，减毒增效。

127.赭朴九味润燥颗粒

赭朴九味润燥颗粒具养血、行淤、润下之功，治疗老年顽固性便秘疗效确切，方中代赭石、当归生血养血、润燥滑肠，熟地、玄明粉养血滋阴、清热泻火 4 味君药；生地养阴生津、麻仁润肠通便、大黄泻下，3 味臣药辅助代赭石、当归、熟地、玄明粉润燥滑肠，软坚通便；桃仁、红花活血养血，助代赭石、当归生血养血为佐药；升麻升阳助脾，引诸药入脾、肺二经，正合“脾主运化”和“肺燥则清肃之气不能下行于大肠”之论；甘草调和诸药。方中大黄并非主药，长期使用对胃肠麦氏、欧氏神经丛和胃肠激素的调节无干扰，不产生依赖性和耐药性，副作用小，具有明显的优势。该颗粒符合中药新型制剂“三小（服用剂量小、产生毒性小、副作用小）”、“三效（高效、速效、长效）”、“五方便（生产方便、储存方便、运输方便、携带方便、服用方便）”之要求。

128.天然药物超声连续提取浓缩装置

本发明涉及一种适合于天然药物超声连续提取浓缩装置，可以广泛应用于制药行业，同时还可以应用于食品加工、化工分离等行业，实现连续提取、连续浓缩的高效生产过程。本装置即可适用于单次提取、浓缩过程，又可适用于多次提取、浓缩过程。可实现在溶剂完全回收的情况下对药物的多次提取，节省步骤及溶剂，具有很强的环保特性。通过在不锈钢反应釜外增加超声波振子，利用超声波的空化效应，增加天然药物有效成份向溶剂中转移的速度，使有效成份的浸取效率大幅提高，真空技术在浓缩阶段的应用使得浓缩更加充分，通过两种技术的有机结合，使得本装置的连续提取浓缩更加高效。本发明流程简单，设备成本低，可操作性强，易于实施。

129.银杏复合饮料

本品为银杏（白果）、兰州百合等为原料制作的纯天然饮品，适合普通人群饮用。

技术特点：

原料丰富易得，制作工艺简单，成本低廉，很适合生产企业产品开发。

主要指标：

本品为乳白色液体，有乳汁之天然色泽，闻之有淡雅的百合和银杏天然之香味，饮之有甜绵爽口之感，很适合普通人群饮用。

130.山楂复合饮料

本品为山楂等三种原料制作的纯天然饮品，适合普通人群饮用。

技术特点：

原料丰富易得，制作工艺简单，成本低廉，很适合生产企业产品开发。

主要指标：

本品为茶棕色透明液体，闻之有山楂酸、香气味，入口酸甜适口，兼有谷香味。且后味绵长。

131.抗癫痫药 APABA

传统抗癫痫药物具有严重的缺陷，如存在严重的不良反应、毒副作用较大、个体差异性大、治疗范围较窄、易产生耐受性等。尽管新药的出现使大部分难治性癫痫病人的发作减少或免于发作，但无法预防癫痫病程发展，逐渐消除病灶。抗癫痫药 APABA 能够清除癫痫发作时产生的羟自由基、增加细胞周期依赖性蛋白激酶-5(cdk-5)的活性，防止神经损伤；增加 ATP 含量，抑制谷氨酸转运体的逆转运，促进癫痫发作后神经元功能的恢复；还能够抑制人类 β 淀粉样蛋白(A β) 在脑内的沉积，改变神经原纤维 β 折叠片的构型，减少或推迟兴奋性神经递质的释放，有效抑制癫痫病灶的发展。在癫痫动物模型中其抗癫痫作用比阳性对照药丙戊酸钠强 0.4~1.6 倍，安全指数也相当。同时在小鼠的脑部组织处检测到足够浓度 ASA 以发挥神经保护作用。充分证明 APABA 实现癫痫的临床治疗从缓解症状转向不但暂时缓解症状，同时预防癫痫病程发展，逐渐消除病灶。

该成果完成了 APABA 的化学合成、药效学、急性毒性、作用机理研究，并于 2013 年获中国发明专利授权。

132. 基于喜树碱为先导的抗肿瘤药物的创制与应用技术

以喜树碱为研究对象，从多样性合成与结构优化-----先导发现----活性筛选-----构效分析---活性分子模版的构建-----候选药物分子药效、安全性评价-----药物分子的成药性综合评价的基本策略与研究路线，开展以喜树碱为先导的抗肿瘤药物的创制研究，构建多种具活性骨架的喜树碱类似物，发现了具有临床价值的 YQL 系列抗肿瘤候选药物，研究发现该类药物对多药性耐药细胞株表现出较高的活性，且活性优于目前的临床药物伊立替康。

133.作为细胞周期阻断剂和抗肿瘤活性药物的化合物合成技术

化合物 6,8-二甲基-7,4'-二甲氧基-5-羟基黄烷(HDF)由天然黄酮类化合物杜鹃花醇结构改造获得,研究发现具有细胞毒性,能诱导细胞凋亡和细胞周期阻断于 G2/M 期,特别醒目的是,细胞经 HDF 处理后变圆、变大,呈典型的周期阻断表现。作用类似于临床上广泛应用的具有干扰微管作用机制的药物长春新碱和紫杉醇;在细胞周期阻滞方面与紫杉醇的作用更接近,因此可能对卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、头颈癌、食管癌、精原细胞瘤、复发非何金氏淋巴瘤等有疗效。具有开发成抗肿瘤药物的潜力,同时也可用于细胞周期阻断的研究。

技术特点:

前体化合物杜鹃花醇既可从杜鹃植物中分离,也可人工合成,资源丰富;从杜鹃花醇到 HDF 的合成途径是本专利保护内容之一;HDF 抗肿瘤活性及阻断周期活性是本专利保护的主要生物活性。2013 年 5 月 22 日获得专利授权。

134.中药复方抗癌制剂

约 30%的人类肿瘤是由于 ras 原癌基因突变后激活导致 RAS 蛋白表达水平增高造成的。以 ras 信号通路为靶标的抗肿瘤治疗也成为肿瘤治疗学的研究热点，因此，RAS 已成为公认的筛选抗癌药物靶标。2005 年 12 月 20 日美国 FDA 批准的晚期肾细胞癌治疗药物 Nexavar，其直接靶标就是 Ras 信号途径，可抑制 Raf/MEK /ERK 信号传导通路，直接抑制肿瘤生长。

兰州大学根据中药复方等的特性，经过数年艰苦努力，通过大量高通量筛选分析，得到了一种可治疗 ras 原癌基因过度激活肿瘤的中药复方及其提取物，该复方及其提取物通过下调原癌基因 Ras 通路的过度激活，达到治疗肿瘤的目的，且毒性低，无致畸作用，无生殖毒性，适于在制备治疗 ras 原癌基因过度激活引起的肿瘤药物中应用，有望开发成一种新的抗肿瘤药物。

该研究为兰州大学独创，已申报核心专利，兰州大学具有知识产权。目前正在进行该药的临床前研究。

135.生物源农药阿维菌素大环内酯类农药的应用开发技术

阿维菌素是从链霉菌 *Streptomyces avermiti* 分离获得的一组大环内酯类农畜两用抗生素，对线虫、昆虫和螨虫均有驱杀作用，用于治疗畜禽的线虫病、螨和寄生性昆虫病，具有广谱、高效、安全等特点。近年来，兰州大学药学院刘映前老师课题组围绕阿维菌素的衍生合成、结构优化及生物活性研究进行了较为系统的研究，获得了多个活性较好的先导分子，改造后的新化合物克服了原母体阿维菌素的某些不足，在防治范围、杀虫活性和对人畜及环境毒性等方面有了进一步的改善，以期获得具应用价值的阿维菌素大环内酯类衍生物。

136.细胞因子融合蛋白的应用开发技术

细胞因子是特异性细胞产生的，一类能够在细胞间传递信息、具有免疫调节和效应功能的蛋白质。其中细胞因子介导的自身免疫是引起自身免疫性疾病的一种重要的机制。白介素-17（IL-17）是目前新发现的细胞因子，是由 Th17 细胞分泌的致炎细胞因子，在机体炎症反应以及自身免疫性疾病中发挥着重要作用。参与包括风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病等多种自身免疫性疾病的发病与发展。白介素-17 与其受体结合后通过信号转导而发挥作用。白介素-17 受体融合蛋白能与内源性受体竞争结合白介素 17，是白介素-17 的有效抑制剂。从而发挥抑制作用。达到治疗自身免疫性疾病的目的。

本成果构建 IL-17R-Ig 融合蛋白基因工程菌，实现融合基因的有效表达，纯化、鉴定与制备。测定融合蛋白的活性功能，获得高表达、特异性、活性强的 IL-17R-Ig 融合蛋白，作为基因工程药物治疗与 IL-17 信号途经有关的疾病。

137.结核亚单位疫苗的应用开发技术

结核病严重危害人群健康和公共卫生安全，已有的结核疫苗 BCG 对预防儿童严重的粟粒性结核和结核性脑膜炎有效，但其免疫保护作用随年龄增长而有所减弱，至成人阶段已无有效的保护作用。兰州大学和兰州生物制品研究所合作研发结核亚单位疫苗，经八年潜心研究，已筛选获得有效的结核亚单位疫苗。我们融合结核分枝杆菌不同时期重要的保护性抗原，构建 ESAT6-Ag85B-Mpt64（190-198）-Mtb8.4（缩写为 EAMM）、Mtb10.4-Hspx（缩写为 MH）、EAMM-HspX（缩写为 EAMMH）和 EAMM-Rv2626（缩写为 EAMM26）等八种以上融合蛋白亚单位疫苗。通过动物毒力株攻击保护效率试验评价，筛选到 EAMM+MH、EAMMH 和 EAMM26 疫苗具有较高的免疫保护力，其保护效果与 BCG 疫苗诱导的保护力相当或更强。

138.新型碳量子点生物成像剂

本方法以丙三醇作为溶剂及碳源快速制备大量粒径小于 10 nm 的碳量子点。这种碳量子点的荧光量子产率能够达到 30 %左右。制备好的碳量子点,不需要任何提纯即可与成膜性较好的高聚物混合得到荧光碳量子点薄膜。而且这种碳量子点毒性低,水溶性好,荧光量子产率高,在细胞及活体成像方面表现出显著优势。总之,该制备方法简单易行,材料来源广泛且廉价,产率大。所得的荧光碳量子点具有荧光量子产率高、易成膜、低细胞毒性且耐光漂白等性质,已经作为生物成像剂用于细胞的荧光共聚焦成像、斑马鱼活体实验等。

139.血管活性肠肽的融合蛋白

成果介绍

涉及一种血管活性肠肽的融合蛋白,所述融合蛋白包含 1 个人血清白蛋白 (Albumin Human, HSA)和 1 个血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP),该融合蛋白所具有的独特的氨基酸序列可以保证其在宿主体内高水平稳定表达,在保留 VIP 原有功能的同时,体内半衰期显著延长。本发明同时提供该融合蛋白的制备方法及其在制备抗炎、抗损伤、脑血管疾病、提高睡眠质量的药物中的应用。

140.生脉散改善记忆新用途

成果介绍

记忆力下降可严重影响人的生活质量，因此市场急需有效的改善记忆的药品或保健品，但无奈的是这方面的产品还很少。因此，开发有效的适应于改善记忆的药品或保健品非常必要。中药的多靶点特性在改善记忆方面具有显著的优势。本项目开发的生脉复方不仅保留了生脉复方改善记忆的功效，并且比未经提取的生脉复方原药效果更好，可在制备改善记忆的药品或保健品中应用。

141.快速免疫诊断试纸条

成果介绍

涉及一种胶体金半定量免疫诊断试纸条的制作和装配方法。该试纸条利用免疫层析原理，可迅速目检出纳米胶体金标记物和样品结合后的颜色，并通过测试区与平行参比区的颜色对比的强弱来判定检测的半定量结果，具有反应迅速，可迅速判定样品中待测物的有无及其含量高低的特性。

142.抗衰老药物

成果介绍

衰老是生命的自然过程，主要指随年龄增加，机体功能减退，内环境稳定能力与应激能力下降，机体的细胞、组织、器官在结构与功能上表现出来的种种退化。面对早衰群体，要从根本上提高他们的生存质量，就要找到改善身体机能、延缓衰老的药物，使他们能够健康衰老。提供一种中药方剂的新用途，可在制备抗衰老药物中应用，有望开发成新一代的抗衰老药物。

143.抗感染药物

成果介绍

提供药物组合物及其在制备抗感染药物中的应用。所述药物组合物不仅具有显著的体内抗感染作用，且在半数致死时间之前，与其拆方相比，药物组合物能维持更显著的药效。因此本发明所提供的药物组合物可在制备抗感染的药物中应用。

144.健康产品高通量筛选系列试剂盒

成果介绍

健康产品高通量筛选系列试剂盒采用秀丽隐杆线虫为模型动物，以生物荧光技术为基础进行健康产品（具备抗肿瘤、抗氧化、抗老年痴呆、抗帕金森、辅助降血糖、抗肥胖功效的药品、保健品和保健食品）的体内筛选，与以往体外高通量筛选方法相比，其优势在于筛选所得的目标候选物体内、体外活性相关性好，这有利于避免人力、资源的浪费，能够降低筛选研发的风险，实现了健康产品的高通量筛选。本产品已经申请专利 5 件，授权 2 件。

145.半定量检测氧化低密度脂蛋白试纸条

成果介绍

提供一种快速、简便、敏感、经济、特异的、不需要特定仪器设备辅助的氧化低密度脂蛋白金标快速诊断试纸条，并能根据氧化低密度脂蛋白抗体捕获抗原的量建立颜色对浓度关系，迅速判定人血浆中 OXLDL 定性及半定量检测结果，实现对动脉粥样硬化性心血管病 (ASCVD) 的早期辅助诊断，同时提供该试纸的制作和装配方法。

146. 芊生缘牌玄参橘皮含片（暂定名）

自 2016 年 12 月开始，受不利天气形势影响，中国出现大范围持续重度空气污染天气。2015 年国际癌症研究机构把大气污染认定为致癌物，大气颗粒物，即 PM_{2.5}，是一种确认的人类致癌物。雾霾天气的影响，使得更多的人患上支气管炎。

本项目为保健食品研发，玄参橘皮含片止咳清咽效果很好，按照保健食品申报程序，完成了工艺研究、技术要求研究、制定了产品技术要求，中试研究，生产出来了 3 批中试产品，经具有检测资质的单位进行理化检测、微生物检测、稳定性评价、功能评价、安全性评价和人体试食，结果表明该品种质量符合产品技术要求，安全性好，人体试食表明止咳清咽效果好；正在撰写申报资料，撰写完成后报国家保健食品审评中心，审评通过后可以获得保健食品批文。

产品说明书

【原料】玄参、橘皮

【辅料】蔗糖、D-甘露糖醇、天然薄荷脑、柠檬酸、甜蜜素、硬脂酸镁

【功效成分或标志性成分含量】每 100 g 含：哈巴俄苷≥7.6 mg

【适宜人群】咽部不适者

【不适宜人群】婴幼儿、孕妇、乳母

【保健功能】清咽润喉

【食用量及食用方法】一次 2 片，一日 12 片，分次含服

【规格】每片 0.6 g。

【贮藏方法】密封，置阴凉干燥处

【保质期】24 个月

【注意事项】本品不能代替药物。适宜人群外的人群不推荐食用本产品

147.芊生缘牌沙棘绿豆排铅咀嚼片（暂定名）

我国保健食品发展很迅速，与铅中毒“防重于治”发展趋势吻合的排铅消食保健食品将成为新经济增长点。

该产品经具有国家保健食品评价资质的湖南疾病预防控制中心动物功能评价结果提示对动物具有促进排铅的功能，人体试食提示具有促进排铅功能，安全性评价提示 30 天喂养对大鼠未见明显毒副作用。该产品除了具有排铅的功能还有消食的功能。

该产品 2015 年已经报国家保健食品审评中心评审，根据 2018 年 5 月保健食品注册审评中心下发的“保健食品审评意见通知书”，于 2018 年 10 月报送了补充资料。

所属领域：保健食品

成果相关专利名称：获发明专利：用于排铅的药物组合物及其制备方法，发明专利号为：201010107031.9。

本品是由沙棘、绿豆、山楂、茯苓、牡蛎、甘草、蔗糖、甘露糖醇为主要原料制成的保健食品，经动物和人体试食功能试验证明，具有促进排铅的保健功能。

【功效成分】 每 100g 含总黄酮大于 200mg，每 100g 含钙 600-1000mg。

【适宜人群】 4 岁以上需要排铅的人群；

【不适宜人群】 婴幼儿

【使用方法及用量】 每日 3 次，每次 2 片；

【规格】 每片 0.6g，每瓶 60 片

【贮藏方法】 密封，置阴凉干燥处

【保质期】 24 个月

【注意事项】 本品不能代替药物。适宜人群外的人群不推荐食用

148.穴位贴敷治疗贴

技术特点

穴位贴敷治疗贴是一种利用中药制剂吴茱萸、大黄等、丙烯酸压敏胶、水刺无纺布、不锈钢珠及离型纸制成。穴位贴敷治疗贴的压敏胶布剥离强度不小于 1.0N/cm，持粘性应不大于 2.5mm。

适用范围

本品针对人体涌泉穴，对中医穴位起刺激作用。治疗口腔溃疡、鼻炎症状。

使用方法

清洁涌泉穴，打开包装取出穴位贴敷治疗贴，将贴剂的隔离膜撕去，以涌泉穴敏感点贴压，1 片/穴、天。

禁忌症：孕妇、皮肤溃烂处禁用。

慎用：糖尿病、高热患者。

注意事项

- 1、仅限一次性使用，用后销毁；
- 2、敷贴后如有过敏等不适，应停止敷贴。

贮存本产品应贮存在相对湿度不超过 80%，无腐蚀性气味、阴凉、干燥、通风良好、清洁的环境内。

生产许可证：鲁食药监械生产许 20130026 号

产品技术要求编号：鲁械标准 20152260312

注册证编号：鲁械注准 20152260312

型号规格：85mm×85mm×2 贴×1 盒

所属领域：生物医药

149.新型雄黄生物制备反应器

自然界中含砷化合物中的雄黄、雌黄以及砒霜已被应用于疾病的治疗中。作为一种矿物药，雄黄的毒性，难溶解性，胃肠道刺激等不利的因素限制了它的临床应用。为了克服这些不利因素，在入药时必须先对雄黄进行炮制，以降低雄黄的毒性，减少服用药物时对于人体肠胃的刺激。传统雄黄的炮制方法是水飞法和干研法。随着纳米技术的发展，将雄黄进行纳米化处理可降低其毒性，是提高其利用率的方法。但是运用此方法来制备纳米雄黄（ $\alpha\text{-As}_4\text{S}_4$ ）时极易产生 As_2O_3 和副雄黄（ $\beta\text{-As}_4\text{S}_4$ ），使得雄黄的品位降低，另外纳米雄黄的团聚现象以及氧化问题使得在它难以储存。

利用生物炮制雄黄的方法能有效提高雄黄的溶解度和生物利用度，减少服用粗糙的雄黄粉末而造成的胃肠道刺激等问题，而且该方法有效率高，环境友好，成本低等优点，同时还解决了纳米雄黄难储存、易氧化的问题。

本设备可用于雄黄生产企业制备纳米雄黄生物炮制液的生物反应器，利用该机可有效提高雄黄的生物利用率，可用于传统雄黄炮制工艺的现代化升级。

150. 结核分枝杆菌融合蛋白 EAMMH、其构建、表达和纯化方法及其应用

本发明成功将 EAMM 蛋白和抗原 HspX 在基因水平进行融合构建了新的融合蛋白 EAMMH, 并将该不带标签的融合蛋白成功进行表达和纯化。EAMMH 融合蛋白以可溶形式表达, 明显改善了 EAMM 以包涵体进行表达的状况。此外, EAMMH 蛋白融合了结核分枝杆菌主要的生长期抗原和休眠期抗原, 并可诱导较强的针对各期抗原的特异性细胞免疫和体液免疫应答。小鼠结核分枝杆菌气雾攻击模型证明, 该新的融合蛋白疫苗具有较强的免疫保护力, 优于 BCG 疫苗, 和 EAMM + MH 联合疫苗据有相当的保护力; 且该疫苗保护效果维持时间长, 在免疫后 30 周仍具有较强的保护效果。

总之, 本发明构建的结核病疫苗在性质上比较稳定, 具有易于纯化、中试体系放大及后期生产的优势; 该疫苗保护效果好、保护时间长, 有望成为临床人用或兽用结核病预防的有效疫苗。

151.一种聚肌胞联合二甲基三十六烷基铵混合佐剂在制备结核亚单位疫苗的应用

本发明构建一种新型混合佐剂 DDA/PolyI:C。该混合佐剂组 (AMM+DDA/PolyI:C) 和单独佐剂组 (AMM/DDA) 分别加强免疫小鼠两次后,脾脏淋巴细胞经抗原 AMM 刺激后,皆可产生分泌较仅有融合蛋白 AMM 组高的 IFN- γ ;肺部荷菌量试验表明佐剂实验组加强 BCG 免疫后,肺部荷菌量都较 PBS 组低;肺组织病理分析显示混合佐剂组 AMM+DDA/PolyI:C 强化 BCG 免疫后,肺组织病理损伤较 BCG 组和 DDA 为佐剂加强组轻($P < 0.05$)。结论: PolyI:C 联合 DDA 混合佐剂可有效减轻结核分枝杆菌 H37Rv 感染导致的肺部病理损伤,有望成为临床结核病疫苗的有效佐剂。

152.一种结核杆菌融合蛋白及其制备方法和应用

本发明所构建的融合蛋白 EAMM 能在大肠杆菌中稳定大量表达，经纯化得到纯度较高的蛋白；构建的亚单位疫苗免疫动物能产生针对结核杆菌特定抗原（ESAT-6、Ag85B、Mtb8.4 和 PPD）的特异性的细胞免疫和体液免疫应答，具有较强的免疫原性。EAMM 亚单位疫苗加强免疫后的结核菌载量明显少于 PBS 组和仅 BCG 免疫组，表明清除结核分枝杆菌的能力较强。从组织切片 HE 染色后显微镜观察结果得出，EAMM 疫苗加强 BCG 后小鼠肺组织的病理损伤明显减轻，组织中结核菌几乎不见。以上结果均表明去标签融合蛋白 EAMM 是很好的结核亚单位疫苗候选蛋白抗原。

153.结核分枝杆菌融合蛋白 Mtb10.4-Hsp16.3 的构建、表达和纯化方法及其应用

本发明选择结核杆菌生长期和休眠期主要的保护性抗原 Mtb10.4 和 Hsp16.3, 构建融合蛋白 Mtb10.4-Hsp16.3 (MH)。在大肠杆菌中表达纯化该蛋白, 将该蛋白和佐剂混合构建亚单位疫苗, 分别于 BCG 初免后 12、14 周加强免疫 C57BL/6 小鼠两次, 最后一次免疫 6 周后检测细胞免疫反应, 最后一次免疫后 10 周进行结核菌毒株 H37Rv 攻击。结果: 该融合蛋白能在大肠杆菌中稳定大量表达, 经离子交换层析、凝胶过滤层析和疏水层析三步纯化得到纯度较高的蛋白; 构建的亚单位疫苗免疫动物可产生针对结核杆菌特定抗原 (Mtb10.4 和 Hsp16.3) 的特异性细胞和体液免疫应答, 具有较强的免疫原性; 毒株攻击后, 小鼠肺脏结核菌数量明显少于 PBS 组和 BCG 组。结论: 本发明成功构建、表达和纯化不带任何标签的融合蛋白 MH, 此蛋白可诱导较强的细胞和体液免疫应答并具有一定的动物保护效应, 有望成为临床结核病预防和治疗的候选疫苗。

154.片段缩合制备比伐卢定的方法

项目简介

比伐卢定，英文名 bivalirudin，是凝血酶特异性抑制剂，来源于水蛭素衍生物，是一种合成的含 20 个氨基酸的多肽，序列为：D-Phe-Pro-Arg-Pro-Gly-Gly-Gly-Gly-Asn-Gly-Asp-Phe-Glu-Glu-Ile-Pro-Glu-Glu-Tyr-Leu-OH，分子式：C₉₈H₁₃₈N₂₄O₃₃，分子量：2178.99。它能够同时降低肝素临时抗凝时带来的出血和缺血并发症几率。

本发明公开了一种片段缩合制备比伐卢定的方法，分别合成 3 个侧链保护的肽片段序列，将各肽片段在液相体系中与第 20 位氨基酸逐步偶联得到全保护比伐卢定，然后裂解脱除保护基得到比伐卢定粗肽，纯化换盐得到比伐卢定；其中，所述的 3 个肽片段序列为：第一肽片段序列为比伐卢定序列中的第 1-2 位氨基酸，第二肽片段序列为比伐卢定序列中的第 3-8 位氨基酸，第三肽片段序列为比伐卢定序列中的第 9-19 位氨基酸。本发明方法，提高了产率，减少杂质，大幅降低了合成成本，利于大规模、产业化生产。

155.片段缩合制备特利加压素的方法

项目简介

特利加压素的化学名称为三甘氨酸赖氨酸加压素，结构式如下：



它是一种新型的人工合成的长效血管加压素制剂，主要用于胃肠道和泌尿生殖系统的出血，如食道静脉曲张、胃和十二指肠溃疡、功能性及其它原因引起的子宫出血、生产和/或流产等等引起的出血的治疗，与血管加压素相比，它作用持久，不引起危险性并发症。

本发明公开了一种特利加压素的片段缩合方法，固相制备特利加压素的全保护第一肽片段序列树脂，环化形成二硫键，然后将环化的全保护第一肽片段序列从树脂上裂解下来；液相中环化的全保护第一肽片段序列与 H-Gly-NH₂ 缩合得到环化的全保护第二肽片段序列；液相或者固相制备特利加压素的第三肽片段序列；环化的全保护第二肽片段序列脱氨基端保护后与第三肽片段序列缩合，然后脱去所有保护基得到特利加压素粗品，纯化转盐得到产品醋酸特利加压素；第一肽片段序列为特利加压素序列中的第 4-11 位氨基酸，第二肽片段序列为特利加压素序列中的第 4-12 位氨基酸，第三肽片段序列为特利加压素序列中的第 1-3 位氨基酸。本发明利用固液相结合片段缩合的方法制备特利加压素，提高了产率和纯度，成本低，利于大规模生产。

156.一种治疗急性痛风的中药制剂

痛风是一种全球性疾病，但是目前尚无根治痛风的方法，常用西药秋水仙碱等在缓解症状的同时，常常伴随严重的毒副作用。目前急需开发高效、低毒的新药。本痛风方在借鉴前人验方和临床实践的基础上，运用现代的科学技术，探索出了高效、低毒的中药方剂。该痛风方治疗痛风疗效肯定，且副作用轻微，具有西药不可替代的优势。

药物治疗仍然是目前治疗痛风的主要手段。西药如秋水仙碱、非甾体类抗炎药及苯溴马隆等常用西药，其在迅速缓解症状的同时，常常伴随着严重的副作用，这极大的限制了其临床运用。本痛风方能显著改善急性痛风性关节炎踝关节肿胀度，改善步态及关节屈伸疼痛，有效降低尿酸水平，其副作用显著低于西药。

157.一种治疗 2 型糖尿病的中药制剂

常用西药控制血糖会出现血糖波动大，常常出现低血糖，诱发糖尿病并发症等问题。本中西药结合方剂既能快速控制血糖，又能改善胰岛素抵抗，具有治疗糖尿病及控制常见并发症的效果，是一种疗效好、不良反应低的中西结合药物。

中药在治疗糖尿病并发症方面有着稳定的疗效，并且与西药相比其作用温和持久，毒性和不良反应相对较少的特点。本中西药结合方剂既有西药迅速控制血糖效果，又有中药改善胰岛素抵抗和预防糖尿病常见并发症的效果，是一种疗效好、不良反应低的中西结合药物。

158.一种急性肺损伤的救治药物

急性肺损伤救治方能显著改善急性肺损伤导致的肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤，改善弥漫性肺间质及肺泡水肿，缓解急性低氧性呼吸功能不全。该方具有辅助救治急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征的疗效和康复作用，且副作用轻微，具有西药不可替代的优势。

本急性肺损伤救治方在借鉴前人验方和临床实践的基础上，运用现代的科学技术，对急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征进行了药效和安全性评价，探索出了高效、低毒的中药方剂。该方剂对急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征的治疗作用主要通过减低氧化损伤、清除自由基、缓解肺细胞膜脂质过氧化和减少 DNA 损伤等作用发挥救治和康复的疗效，是一种 ALI/ARDS 的急救辅助中药制剂。

159.抑制 ras 原癌基因过表达

在抑制 ras 原癌基因过表达中应用和在制备由 ras 原癌基因过表达导致的肿瘤药物中应用。本方法提供的产品毒性低，抑制 ras 基因通路过度激活的效果更好

160.中药方剂在抗衰老药物中的应用

开发新一代的抗衰老药物,提供原中药方剂在抗衰老药物中的应用,可在制备抗衰老药物中应用

161.生脉散提取物的应用

可应用于抗癌药物、改善记忆药品或保健品。提供生脉散提取物的制备方法，得到的提取物不仅能改善记忆障碍，且能改善正常人的记忆状况；再者，与传统生脉散水煎剂相比致死率低且无致畸作用，因此毒性更小，效果更好，有望开发成新一代的抗肿瘤药物。

162. 中药组合物在制备预防或治疗 AD 药物或保健品中的应用

在制备预防或治疗阿尔茨海默症的药物或保健品中应用，通过将中药组合物作用于秀丽隐杆线虫阿尔茨海默症病理模型，结果显示，能显著延缓阿尔茨海默症秀丽隐杆线虫的肌肉麻痹表型，表明其对罹患阿尔茨海默症的秀丽隐杆线虫具有显著的治疗作用

163.异烟肼咖啡酸酰胺化衍生物及在抗结核杆菌药物中的应用

用于耐药性结核病的治疗，为制备抗结核杆菌药物提供了一个新的选择，解决了已有异烟肼衍生物不能有效抑制耐药性结核杆菌、易引起肝损伤等问题，该衍生物在抑制耐药性结核杆菌活性方面高于异烟肼，而且不易引起肝损伤

164. α 促黑素细胞激素的融合蛋白制备方法及应用

可应用于抑制或治疗中枢神经系统炎症中, 该 α 促黑素细胞激素的融合蛋白在宿主体内高水平稳定表达, 在保留 α -MSH 生物活性的同时, 能够有效跨过血脑屏障, 提高药效, 同时具有延长半衰期的功效

165.血管活性肠肽的融合蛋白制备方法及应用

可用于制备抗炎、抗损伤、脑血管疾病、提高睡眠质量的药物，该融合蛋白所具有的独特的氨基酸序列可以保证其在宿主体内高水平稳定表达，在保留 VIP 原有功能的同时，体内半衰期显著延长。

166.秀丽隐杆线虫体内活性氧水平失调动物模型的构建方法

该动物模型稳定可重复，可作为体内活性氧水平失调动物模型用于体内活性氧水平失调发病机制研究和开发相关疾病的药物。本发明采用 RNAi 的方法建立了秀丽隐杆线虫体内活性氧水平失调动物模型，通过秀丽隐杆线虫体内产生 *isp-1* 基因的干扰效应，可使秀丽隐杆线虫体内总活性氧含量降低，可以降低动物模型体内总活性氧含量，可用于模拟动物体内总活性氧含量降低的状态，可用于研究体内活性氧水平失调对机体各种生理生化代谢过程的影响。

167. 催化苯乙烯环氧化制备环氧苯乙烷的新型催化剂

环氧苯乙烷作为一种重要的化工中间体被广泛应用于化工与医药生产等众多领域，传统的制备方法——卤醇法在生产过程中环境污染严重、对原料的利用率不高，导致生产成本居高不下。随着整个社会环保意识的不断增强，绿色化学日益受到重视。在催化苯乙烯环氧化反应的研究过程中，开发高效、低污染、低能耗、环境友好的催化剂一直是研究的主要方向。虽然在许多研究人员的不懈努力下，催化剂的研究取得了可喜的进展，但是现有的催化剂还存在着一些缺陷，新型高效催化剂的研发仍然是当前研究的热点之一。我们发现将普鲁士蓝类配合物用于催化苯乙烯环氧化制备环氧苯乙烷，具有合成方法简单、催化活性高（苯乙烯转化率 97%，环氧苯乙烷选择性 64%）、稳定性强以及分离容易等特点，有非常好的实际工业应用的价值，已经获得国家发明专利授权。

168.联吡啶、联喹啉和联异喹啉类化合物的经济、高效、绿色的合成方法

对称的缺电子氮杂环芳香化合物二聚体是重要的药物结构,有的本身就具有重要的生理活性,同时是各种有机材料的骨架结构,还被广泛用于生物分子的标记和分析,也可以用作配体与金属络合催化多种化学反应,是一类重要的具有重大市场前景的系列化合物,但是报道的合成方法稀少,较常见的就是溴代的这类化合物在昂贵而对环境有危害的过渡金属催化下的 Ullmann 偶联反应,其缺点是:(1)原材料价格昂贵,不容易获得;(2)过渡金属昂贵、有毒、从反应产物中很难除去,在医药和材料工业中的应用受到巨大的限制;(3)产率低。因而还没有有效的规模化生产工艺,市场上销售的极少量产品价格极端昂贵。我们实验室开发了一条经济、高效、绿色的生产这系列对称氮杂环芳香化合物二聚体的合成工艺,其特点是:直接使用喹啉、异喹啉、吡啶等为原料,不使用过渡金属,可以实验室规模化生产,具有良好的商业前景。

169.喹啉与异喹啉类杂环化合物的邻位芳基衍生物的经济高效合成方法

2-芳基喹啉、1-芳基异喹啉是一系列药物或生物活性化合物的结构，也是重要的有机材料骨架，比如 2-苯基喹啉与不同的金属-配体络合会形成不同颜色的发光材料，因而具有良好的市场发展前景。但这些化合物的合成比较困难，大多数采用非常昂贵的 2-溴喹啉和 1-溴异喹啉与相应的芳香卤化物在昂贵且对环境有害的过渡金属催化下反应合成；或者由 2-溴喹啉和 1-溴异喹啉类化合物与不同的金属化合物在过渡金属催化下偶联；又或者先把喹啉与异喹啉首先氧化为相应的 N-氧化物，然后与芳基格氏试剂反应，最后再脱掉氧得到 2-芳基喹啉、1-芳基异喹啉，前后共需三步反应。由于成本以及环境不友好等诸方面不利因素的限制，使得 2-芳基喹啉、1-芳基异喹啉类化合物的规模化生产一直难以实现，市场上少量的商品价格非常昂贵，对 2-芳基喹啉、1-芳基异喹啉类化合物新材料的开发与生产非常不利。我们实验室新近开发了一项经济、绿色、高效的合成技术，其特点是：

(1) 直接使用喹啉和异喹啉，无需衍生为昂贵的溴化物或 N-氧化物；

(2) 不使用任何过渡金属。用很容易工业化生产的芳香格氏试剂和喹啉或者异喹啉直接反应，就可以高产率、较大规模地合成 2-芳基喹啉、1-芳基异喹啉类化合物。

170. 不对称催化的高光学活性二芳基甲醇的高效合成方法

手性二芳基甲醇是重要的手性药物合成前体，比如 (R)-新苯海拉明、(R)-邻甲苯海明，(S)-卡比沙明、(R,R)-氯马斯汀等手性药物就是由光学活性二芳基甲醇合成得到，尚有一些具有明显抗肿瘤前景的化合物也是由手性二芳基甲醇合成的。本技术使用容易合成且价格低廉的格氏试剂在不对称催化的条件下与芳香醛加成，使用四异丙醇钛和 N,N,N',N'-四甲基二氨基乙醚为添加剂，使用 10 mol% 光学活性 H8-BINOL 为手性配体，产物产率为 90 ~ 97%，光学活性在 90 ~ >99%，放大到实验室规模，产率和 ee 值均无变化。其特点是：产率和光学活性都非常高，反应中使用的材料均价廉、易得，操作简便，反应条件温和，反应快（3 小时），容易实现规模化生产，具有良好的工业化前景。

171. 卤代芳硝基化合物高选择性催化加氢

卤代芳硝基化合物高选择性催化加氢合成卤代芳胺化合物是精细有机合成中的重要反应，对医药、染料中间体的合成具有重要意义。常见的催化体系如：选用 Pd、Pt 等贵金属负载型加氢催化剂在卤代芳硝基化合物的催化加氢合成卤代芳胺化合物的过程中存在严重的脱卤现象，使得卤代芳胺化合物的选择性较差。

针对上述脱卤问题，本课题开发了一种基于非贵金属 Fe 的负载型催化剂，该催化剂在卤代芳硝基化合物的催化加氢合成卤代芳胺的过程中具有较高的催化活性，且催化过程中不存在脱卤现象，卤代芳胺选择性高达。

该催化反应具有效率高、反应条件温和、产物选择性好应用范围广、经济效益好、节能显著、催化剂回收重复使用方便等特点。

172.一种催化氧化制备 5-甲基吡嗪-2-羧酸的方法

作为一种重要的医药中间体, 5-甲基吡嗪-2-羧酸主要用来合成降血糖药物格列吡嗪及降血压药物阿昔莫司; 同时, 也可用于合成抗结核药物 5-甲基吡嗪-2-羧酸甲酯。采用高效、绿色、环保的方法大规模合成 5-甲基吡嗪-2-羧酸意义重大。目前, 5-甲基吡嗪-2-羧酸的工业合成以 2,5-二甲基吡嗪为原料, 其合成方法主要有如下几种: (1) KMnO_4 氧化法, 但该方法中由于高锰酸钾一般过量使用, 容易氧化生成较多副产物, 产品收率低; 且更容易生成大量含高锰酸钾及金属离子的废水, 环境危害大, 不符合环保、绿色化学要求; (2) 醋酸钴、醋酸锰催化氧化法, 但该方法 5-甲基吡嗪-2-羧酸及盐类催化剂的分离较为繁琐, 且溴化钾、醋酸体系对反应设备的腐蚀性较大; (3) 金属卟啉催化氧化法, 尽管该方法较为绿色环保, 但金属卟啉催化剂难合成、价格昂贵, 不易较大规模用于工业催化氧化合成 5-甲基吡嗪-2-羧酸。

针对上述 5-甲基吡嗪-2-羧酸合成技术中的缺点, 本课题提供一种方案简单、成本低廉、且收率更高的催化氧化合成 5-甲基吡嗪-2-羧酸的方法。本课题主要开发了一种 Mn-W-Co /硅藻土负载型催化剂, 采用固定床催化氧化法, 高效实现 2,5-二甲基吡嗪催化氧化转化为 5-甲基吡嗪-2-羧酸。

173.一种环戊酰亚胺催化加氢合成八氢环戊烷[C]吡咯的方法

八氢环戊烷[C]吡咯是一种重要的医药中间体，主要用来合成治疗丙型肝炎的关键药物特拉匹韦 (Telaprevir) 及治疗糖尿病的药物格列齐特 (Gliclazide)，八氢环戊烷[C]吡咯在医药工业中有着较大的需求量，采用环保、经济的方法，大规模合成八氢环戊烷[C]吡咯有着重要的意义。

早期报道的八氢环戊烷[C]吡咯的合成方法是采用 LiAlH_4 在四氢呋喃溶液中还原环戊酰亚胺，八氢环戊烷[C]吡咯的收率可达 51%；中国专利 (CN201310627653.8) 公开了一种采用 NaBH_4 为还原剂、 ZnCl_2 为促进剂、在适当溶剂中还原环戊酰亚胺合成八氢环戊烷[C]吡咯的方法。上述两种方法中，前者所用的还原剂 LiAlH_4 是一种遇水易剧烈分解的化学试剂，在较大规模使用合成八氢环戊烷[C]吡咯时，存在不可忽视的安全隐患，同时，有较大量有害废水排放；后者所使用的 $\text{NaBH}_4/\text{ZnCl}_2$ 还原体系，在实际工业生产中易产生大量的含硼、含锌工业废水，不符合环保、绿色化学要求。

催化加氢方法由于加氢副产物主要是水，具有绿色环保的特点。本课题针对现有以环戊酰亚胺为原料合成八氢环戊烷[C]吡咯的方法的缺点而提供一种更加绿色环保、高效、经济的催化加氢合成八氢环戊烷[C]吡咯的方法。本课题发明了一种 $\text{PtV}/-\text{Al}_2\text{O}_3$ 负载型催化剂，采用高压催化加氢反应实现了环戊酰亚胺高效催化加氢合成八氢环戊烷[C]吡咯。催化剂的制备方法简单、成本较低；催化加氢方法更加绿色环保，操作简单、易控制，易于工业化放大生产。