

資料庫之應用與研究的思路

Distinguished Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Fang-Rong Chang
張芳榮 特聘教授

Graduate Institute of Natural Products, Kaohsiung Medical University (KMU), Taiwan
President, The Society of Chinese Natural Medicine, Taiwan
Ph. D, Kaohsiung Medical University
Honorary Doctor in Pharmacy, Uppsala University, Sweden
Doctor Honoris Causa, University of Szeged, Hungary

E-mail : aaronfrc@kmu.edu.tw ; aaronfrc@nricm.edu.tw

1. 如果人參已經被發表了 12500 篇論文，那為什麼還要做 12501 篇？

12500 篇如何做出來的？12501 篇的重要性如何？為何要做？要破解什麼問題？有甚麼用？
Pubmed; Sifinder; Reaxy; Google Scholar

- A. 於 2009 年 **H1N1** 流感爆發期間，我們對南亞、中東的香料植物 *Ferula assa-foetida* “**阿魏**” 萃取物進行研究。除了發現三個新化合物以外，連同其他分離得到的近 15 個成分倍半萜香豆素 (sesquiterpene coumarins)，幾乎都展現出**比臨床用藥 Amantadine 更強的抗 A 型 H1N1 流感毒活性**。該文章於 2009 發表於 (*J. Nat. Prod.*, 2009, 72, 1568–1572, impact factor = 4.803, Ranked Q1, top 16% in PLANT SCIENCES - SCIE)。當年適逢全世界爆發人傳人 A 型 H1N1 流感，造成為數不少的死亡案例，因而榮獲該期刊及**美國 American Chemical Society 選為當年度 breaking news**，並於當時受到洛杉磯時報 (LA times) 及 ABC news 之報導受到全世界矚目，也引起 WHO 之注意，迄今該論文已被引用超過 221 次。
- B. **馬卡 (*Lepidium meyenii* Walp.)** 為在秘魯出產的一種被認為具有壯陽功效的食材。經本團隊生物活性試，結果顯示**不同特殊分層其具有抗血栓、抗發炎、促進血管新生及抗過敏的活性**，為對人類健康及保健具有益處的膳食補充品。植物化學成分的研究上，透過本團隊的設計及驗證，一共獲得四個有效的馬卡萃取物分層及八個化合物。研究結果顯示，馬卡低極性萃取層具有抗血小板凝集活性。含有脂肪酸訊號的中低極性分層則能夠顯著地抑制嗜中性白血球引發的超氧自由基及彈性蛋白酶等特殊抗發炎作用。另一低極性分層，也就是馬卡醃胺集中層具有促進血管新生的活性。另一特殊分層則具有強力的抗過敏作用，且已證實其中一個活性的來源為自化合物 macapyrrolin A (5)。**完整解析馬卡各活性分層之確切活性及有效成分**，成果發表在 *J. Agri. Food Chem.*, 2022, 69(40), 11856-11866, impact factor = 5.895. Ranked Q1, top 10% in CHEMISTRY, APPLIED – SCIE。另於美國、台灣、日本及中國進行**專利佈局**，且已**技轉**至產業實質轉譯應用中。
- C. 在**牛樟芝**方面，一直以來在台灣視為相當熱門之主題，也極為受到產業界的注意，在百家爭鳴的情況之下，導致該主題的研究及實際的產品應用情形相當混亂。有鑑於此，由吳永昌教授主導，團隊從 2009 開始積極投入該主題之研究，首先於 2012 年發表一種領先於學研界，**快速且高效的萃取製程，將具有抗癌細胞增生活性的三萜類完全集中於同一分層**。且將當時還未能被純化的 8 個 zhankuic acids 的立體異構物一一純化，並鑑定其複雜的立體化學構造式。另外利用 HPLC-PDA/MS 完整訂定牛樟芝活性萃取物中的 8 個麥角甾烷三萜類及 2 個羊毛蘭烷三萜類等指標成分，加上直接的抗腫瘤細胞增生平台與動物實驗的活性等驗證，以及**品質管制最佳化的分析條件與指紋圖譜的建立**等，提供產官學界在**牛樟芝抗癌活性及成分相關性上最直接的指標性依據**。本團隊另針對牛樟芝的抗發炎成分 Benzenoid 類化合物進行各種不同的品質管制儀器分析方法的比較。透過 HPLC-PDA, qNMR 及 HPLC-tandem MS 的分析最佳化參數建立，同時比較野生及人工栽培牛樟芝，同樣提供各界針對最具抗發炎活性的指標成分最為完整的監控參數。此外，後續更獲國際一流期刊 Pharmacology &

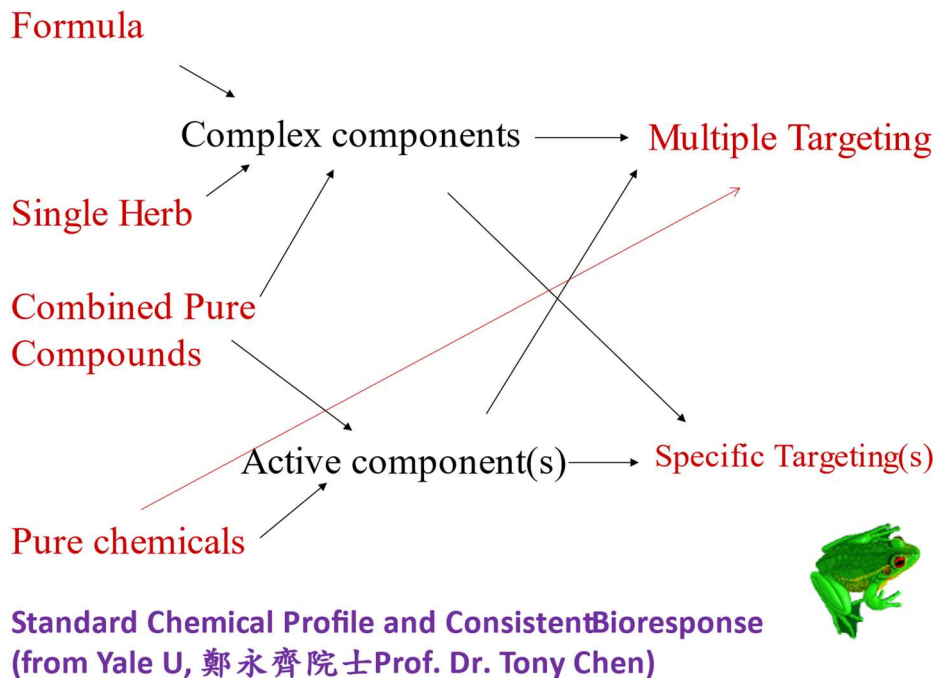
Therapeutics 的邀請，針對牛樟芝各類化學成分、生物活性、萃取製程、品質管制分析、人工培養方法及有效成分的化學合成等進行統整性的整理，該文章為牛樟芝所有相關 review 中，至今登載之最佳期刊 *Pharmacol. Ther.*, 2013, 139, 124–156 (Impact factor: 13.40, Ranked Q1, top 4% in PHARMACOLOGY & PHARMACY - SCIE)。與前述之研究性文章合計，目前已被全世界之牛樟芝研究者引用 165 餘次，影響力可謂世界之首屈。所有的研究成果亦都進行全世界之專利佈局，並實際技轉應用於產業之中。

2. 系統性的創造出嶄新的研究

- A. 研究室早期致力於番荔枝科植物之活性成分，包含例如 Annonaceous acetogenins 之新成分，所發現此類成分種類，約佔世界上此類化合物成分的四分之一強 (>125/ca. 450)，在此領域共發表超過 60 篇 SCI 論文，並獲邀共同撰寫多篇 Review 文章及國際生藥學教科書相關章節 (*Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, 2016, 101, 113–230)，為世界四個重要研究單位之一。
- B. 2005 年迄今，與日本岡山理科大學生化學系合作，利用基因轉殖植物阿拉伯芥 (pER8:GFP, pER8:GUS 及其癒傷組織 callus) 作為模板，對照婦科乳癌臨床用藥，建立橫跨動植物界並可用於開發抗雌激素誘發疾病候選藥物的快篩平台。並基於此平台進行人類女性荷爾蒙受體活性篩選研究，發明 Cross Kingdom Assay 一詞，此論文被 *Journal of Natural Products* 期刊選為世界地球日 20 篇論文之一 (*J. Nat. Prod.*, 2014, 77, 1624–1631, impact factor = 4.803. Ranked Q1, top 16% in PLANT SCIENCES - SCIE)。配合活性導引分離法，已經成功篩選且驗證傳統婦科中藥及中草藥如：黃豆、葛根、蘇木、大葉佛來明豆、闊葉麥門冬及藍豬耳等，婦科傳統及民間用藥之致效成分及理論，同時發表了多篇重要 SCI 論文。此活性快篩平台具有快速、高敏感度且高穩定度的特性，有助於未來婦科癌症的新藥研發。
- C. 近年來，本研究團隊則聚焦於表觀基因遺傳調控 (Epigenetic manipulation) 真菌類二次代謝物之研究。此主題來自早期與日本東北大學之合作，透過 DNA methyltransferases, DNMT 及 histone deacetylases, HDAC 刺激微生物，在不改變 DNA 序列的前提下達到調控基因表達，進而引發生基因表現型 (phenotype) 的變化，探討微生物二次代謝物與基因表現之關聯性。初步之成果已發現，確實透過表觀基因遺傳調控後，能夠啟動微生物基因序列中原處於休止狀態之二次代謝物生產標的，觸發微生物產生異於原生環境下所產生之特殊化合物，結合本團隊及合作單位的生物活性篩選平台的評估，目前已經找出許多抗癌、抗發炎、抗代謝症候群、抗血管增生及抗血小板凝集等具有發展成為新藥的潛力先導系列化合物。相關成果發表於 (*Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 2017, 27(9), 1978–1982, impact factor = 2.940. Ranked Q2, top 41% in CHEMISTRY, ORGANIC – SCIE; *Isr. J. Chem.*, 2019, 59(5), 439–445; *Isr. J. Chem.*, 2019, 59(5), 432–438, impact factor = 3.357. Ranked Q3, top 51% in CHEMISTRY, MULTIDISCIPLINARY – SCIE; *ACS Omega*, 2020, 5(33):20991–20999; *ACS Omega*, 2020, 5(19), 11092–11099, impact factor = 4.132. Ranked Q2, top 40.5% in CHEMISTRY, MULTIDISCIPLINARY – SCIE; *Planta*, 2021, 253(6):116, impact factor = 4.540. Ranked Q1, top 19% in CHEMISTRY, MULTIDISCIPLINARY – SCIE)。相關成果受到世界相關領域之關注，受到由歐洲植物化學學會 (Phytochemical Society of Europe) 和北美植物化學學會 (Phytochemical Society of North America) 主持的官方出版期刊 "*Phytochemistry Reviews*" 之邀請，針對「表觀遺傳調控真菌產功能性二次代謝物」的過去所有研究進行系統式整理，以題為 "*Natural Products Development under Epigenetic Modulation in Fungi*" 之文章進行發表， (*Phytochem. Rev.*, 2020, 19, 1323–1340, impact factor = 7.741. Ranked Q1, top 6% in PLANT SCIENCES - SCIE)。本團隊未來將進一步將與美國南加大 Department of Pharmacology and Pharmaceutical Sciences 的真菌天然藥物開發團隊及丹麥的計量遺傳與基因體研究中心團隊合作，進行單核苷酸多態性 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) 之研究，透過當前最熱門的 CRISPR/Cas 基因編輯技術探討真菌於基因序列位點不同時，對二次代謝物的生成之影響，期盼對未來的藥物設計上開創出嶄新的思考邏輯。
- D. 北蟲草主題上，本團隊跳脫傳統窠臼，在成分的研究上除了兩個核苷類化合物、三個固醇類化合物及六個脂肪酸類化合物以外，首次於北蟲草中發現其具有腦脂醣苷類 (cerebrosides) 化合物。其中更

- 發現具有顯著抗發炎活性的新化合物 Cordycerebroside A。Soyacerebroside I 及部分脂肪酸類化合物則更進一步的被證實能夠透過針對 iNOS 及 COX-2 蛋白的表現做抑制，並通過抑制單核細胞/巨噬細胞浸潤到滑膜細胞，減輕滑膜炎並通過在體外和體內減少單核球趨化蛋白-1 的表現來**預防軟骨損傷，為抗發炎、抗骨關節炎及免疫相關疾病**的新藥研發帶出新的發展方向及契機。**北蟲草**的研究也獲得期刊邀請，整理發表 review 文章於國際期刊 *Food Sci. Hum. Wellness*, **2016. 5, 177 - 185** 之中 (Impact factor = 8.022. Ranked Q1, top 10% in NUTRITION & DIETETICS - SCIE)。更特別的是，**團隊於今年發表了世界第一篇將牛樟芝及北蟲草融合產生新的牛樟芝-北蟲草融合原生質體**，並透過培養條件最佳化研究穩定該融合體至少達到 10 個繼代內之穩定性。在最佳培養基條件下，其 biomass、腺苷、蟲草酸、蟲草素、總多醣及總三萜含量等，提高了 1.305 ~ 50.1563 倍不等 (*Food Sci. Hum. Wellness*, **2022. 5, 1240-1251**, impact factor = 8.022. Ranked Q1, top 10% in NUTRITION & DIETETICS - SCIE)。
- E. **沉香**的主題上，本團隊的研究聚焦於 *Aquilaria malaccensis* 品種的種子，本團隊利用活性導引分離法，首先發現沉香種子萃取物在抗過敏篩選平台中，展現出極為顯著的效果 ($IC_{50} < 1 \mu g/mL$)，接著從該萃取物中發現五個新佛波酯類化合物，其中 **Aquimavitalin (1) 的抗過敏強度高達 $IC_{50} = 1.7 nM$ ，治療指數(therapeutic index)高達 up to 71,000** (*Int. J. Mol. Sci.*, **2016. 17, 398**, impact factor = 6.208. Ranked Q1, top 24% in BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY - SCIE; *J. Nat. Prod.*, **2017. 80, 1421-1427**, impact factor = 4.803. Ranked Q1, top 16% in PLANT SCIENCES - SCIE)。此成果亦同時進行專利佈局也已技轉國內廠商，進行皮膚外用醫療美容用品的開發，目前進行臨床試驗中。
- F. 在小分子新藥開發 (New Molecular Entities Candidate, NMEs) 的研究中，與吳永昌教授合作，本研究室針對抗代謝症候群及抗癌等兩類主題所研發的 AN 系列、Protoapigenone 及其衍生物和鹵素查爾酮化合物等，**團隊分別獲得第九屆及第十二屆國家新創獎** (Taiwan National Innovation Award)。*(Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **22, 2012. 3912-3915**, impact factor = 2.940. Ranked Q2, top 41% in CHEMISTRY, ORGANIC - SCIE; *ChemPlusChem*, **2015. 80, 859-864**, impact factor = 3.210. Ranked Q3, top 53% in CHEMISTRY, MULTIDISCIPLINARY - SCIE; *Molecules*, **2016. 21, 318**, impact factor = 4.927. Ranked Q2, top 37% in CHEMISTRY, MULTIDISCIPLINARY; *Int. J. Mol. Sci.*, **2018. 19(9), 2763**, impact factor = 6.208. Ranked Q1, top 24% in BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY - SCIE)，相關專利已技轉合一生技。台灣藥用植物粗毛金星蕨之新穎性黃酮類天然成分 protoapigenone 為骨架開發 Omega 家族之谷胱甘肽 S-轉移酶 (GSTO) 之小分子抑制劑。本研究團隊所設計合成之 GSTO 抑制劑於藥物開發有下列重點: 1. 為 **first-in-class 之新型態抑制劑** 鎖定化療藥物代謝路徑; 2. 完成全合成與衍生物結構研究可量產化; 3. 與多種化療藥物具搭配作用可循孤兒藥模式鎖定頑固性癌症。此外，此系列結構已完成完整專利佈局與保護，有台灣、美國、日本、澳洲與 PCT 專利等，*J. Med. Chem.*, **50, 2007. 3921-3927**, impact factor = 8.039. Ranked Q1, top 4% in CHEMISTRY, MEDICINAL - SCIE)。
- G. 植物新藥的主題上本團隊以品質工程最佳化設計概念為基礎，結合活性導引萃取分離、主量與活性成分鑑定、化學指紋圖譜建立、細胞與動物功效評估及安全性試驗等初步成果進行評估。發現**本土產香椿 *Toona sinensis*、薏苡 *Coix lacryma-jobi var. ma-yuen*** 農業副產物的超臨界萃取物 (香椿 TS-SCF 及 薏苡 AB-SCF) 具有改善細胞外葡萄糖利用率、抑制脂肪細胞油滴累積、調節及預防高血糖血脂、抗脂肪肝、避免體重急劇上升、延緩哺乳類動物代謝症候群疾病形成等功效之萃取物。相關成果分別發表於國際期刊，也佈局多國專利。相關成果發表於 *Food Chem. Toxicol.*, **2012. 50, 779-789**, impact factor = 6.023. Ranked Q1, top 16% in FOOD SCIENCE & TECHNOLOGY - SCIE; *Front. Pharmacol.*, **2022. 12:785944**, impact factor = 5.988. Ranked Q1, top 18% in PHARMACOLOGY & PHARMACY - SCIE)。**目前已技轉予國內生醫業者並獲得科技部精準農業計畫支持，未來四年內將能研發出進入正式臨床試驗之精準農業健康產品**。所研發之標的具精準有效、技術門檻特性、並能符合 GMP 生產之目標。此二主題結合精準農業原料、成分分析、功效機轉探討，生理功能與安全性評估、最適化生產製程建構、品管條件及劑型設定、安定性試驗並結合臨床試驗驗證，共同研發具有預防及改善代謝症候群相關心血管與脂肪肝等併發症實證之本土農產品之應用，發展成為新型且具有保健功效之營養調節補充品或特殊營養保健食品。

3. 傳統醫藥的研究與實證 (什麼是民眾真正在吃的?)



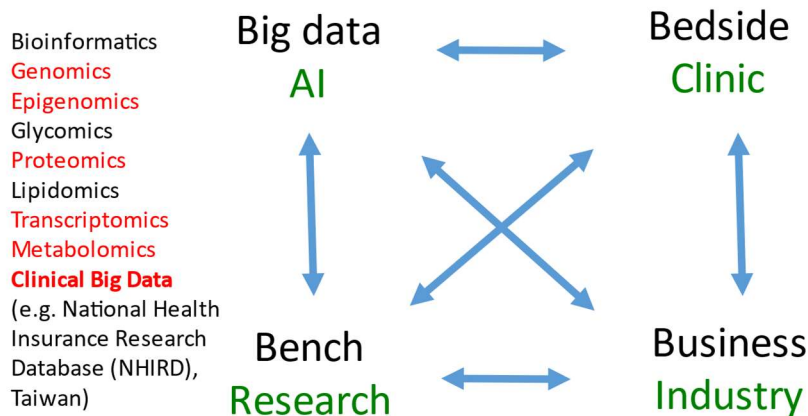
4

化合物 1, 10, 100, 1000....與無限多之間的研究差異? 是不科學, 還是做不出來, 還是要有更大挑戰!

- A. 「麻杏甘石湯」, 傳統上出於傷寒論, 功用為解表清熱、宣肺平喘; 主治咳逆喘急。針對近年來與空汙問題有關的不可逆慢性炎症性間質性肺病-特發性肺纖維化, 張教授的研究成果顯示, 投予麻杏甘石湯能夠針對特發性肺纖維化的肺氣囊, 有效地抑制一氧化氮自由基對肺臟組織的傷害, 並顯著地延緩肺纖維化之惡化等, 是為**抑制特發性肺纖維化惡化的實證方劑**, 提供目前無治療方法且不可逆的炎症性間質性肺病患者之重要用藥參考依據 (*J. Food Drug Anal.*, 2011. 19 139–145, impact factor = 6.157, ranked Q1, top 16% in FOOD SCIENCE & TECHNOLOGY - SCIE)。於新冠肺炎的應用上, 除西醫藥的治療及照護方針之外, 以「麻杏甘石湯」為基本方的方劑, 或為感染 COVID-19 冠狀病毒在早期輕症時期, 輔助延緩或抑制嚴重肺炎病徵生成及惡化的可能療法之一, 惟相關證理論仍須臨床實際數據加以驗證。
- B. 隨著高齡化社會的加速進程, 抗衰老及相關提升老年生活品質的處方已成為全球最迫切的需求之一。六味地黃丸傳統上被認為是治療肝腎陰虛, 腰膝酸軟, 頭目眩暈, 耳鳴耳聾的方劑。與羅怡卿教授合作研究成果證實, **六味地黃丸**可以改善由多巴胺引起黑質紋狀體神經元變性的神經退行性疾病。被增強的抗氧化防禦和減少凋亡或死亡的體外體內證據表明, 其可能有益於改善帕金森式症。此外, 六味地黃丸還可以通過對脊髓運動神經元的保護特性、針對肌肉細胞調節氧化損傷、維持蛋白質合成和降解之間的平衡、**改善肌肉力量**及對糖尿病肌肉萎縮的保護作用等, 能夠作為**脊髓運動神經元缺乏相關肌少症等老化疾病的補充藥方**(*Phytomedicine*, 2014. 21, 724–733; *Phytomedicine*, 2017. 34, 97-105; *Phytomedicine*, 2019. 53, 96-106, impact factor = 6.656, ranked Q1, top 2% in INTEGRATIVE & COMPLEMENTARY MEDICINE - SCIE)。

團隊提供研發麻杏甘石湯、六味地黃丸及三黃瀉心湯等複方之**指紋圖譜及最佳化品管條件之完整建立**, 提供國內製造業者及相關驗證單位重要之分析參考依據 (*Front. Pharmacol.*, 2016. 7, 374, impact factor = 5.988. Ranked Q1, top 18% in PHARMACOLOGY & PHARMACY - SCIE)。

4. 大數據與人工智慧之應用 (「新轉譯醫學」的理論)



New translational strategy

Journal of the Formosan Medical Association JFMA, (2019) 118, 1574 -1575
Bringing scientific methods to traditional medicine
Yu-Hwei Tseng, Fang-Rong Chang*

ICD-11 / International Classification of Diseases 11th Revision, WHO
Put Traditional Medicine / TM factors and diseases into standards

118

針對有毒中藥的用藥安全以及用途開發上，我們確立了附子及其炮製相關產品之化學定性與定量之標準。團隊也使用台灣健保資料庫探討附子之臨床用途，包含適應症、配伍、併發症、併用西藥之情況等問題。張教授團隊首先透過競爭風險分析(Competing risk)方法，研究使用 Digoxin 藥物與癌症患者的死亡間的關聯性及其可能的癌症預防功能。分析結果顯示，與乙型阻斷劑 (β -blocker) 相比，Digoxin 並沒有顯著導致癌症病患死亡的關聯性但也無法用於癌症的預防，此研究為世界首次揭示將競爭性風險分析應用於類似臨床研究的必要性，*Front. Pharmacol.*, 2021. 12:564097, impact factor = 5.988. Ranked Q1, top 18% in PHARMACOLOGY & PHARMACY - SCIE)。此外，團隊另外透過資料探勘法 (Data mining)，基於人工智慧、機器學習、統計學和資料庫的交叉分析，針對中藥附子及含附子複方於各種疾病病患在治療的使用上及中西藥合併輔助的成效與用途進行歸納，提供現代中醫藥在臨床上使用附子進行治療的必要的科學證據，有助於了解相關材料未來於植物新藥開發的可行性，是為世界首次利用人工智慧大數據分析附子應用於新適應證開發的研究，*Front. Pharmacol.*, 2021. 12:641530, impact factor = 5.988. Ranked Q1, top 18% in PHARMACOLOGY & PHARMACY - SCIE)。再者，另透過 population-based propensity score (PS)-matched cohort study 進行附子對慢性心衰竭的有效性進行評估，通過 COX 比例風險回歸和競爭風險分析計算風險比的大數據分析。首次發現中藥附子聯合常規心衰竭的治療方法得到長期使用附子在預防心血管事件方面並沒有顯著差異。延遲投予中草藥進行輔助者表現出更高的相關死亡風險，而此首次發現之證據將能透過進一步的臨床試驗進以支持附子與當前西藥治療併用以治療慢性心衰竭的假設，此發現發表於 *J. Ethnopharmacol.*, 2022. 289: 115040, impact factor = 5.195. Ranked Q1, top 12.98% in PLANT SCIENCES - SCIE)。更進一步研究附子及其相關製劑對 COPD 之病人之影響，不論同時使用何種西藥治療之情形下，不管是在生活品質及因惡化住院等，明顯阻止各種 COPD 惡化指標達 35% 以上 (submitted to eJTCM, unpublished results)。研究共發表兩篇回顧論文及四篇原著研究論文於世界知名之期刊中，為目前世界上最完整的附子相關研究。

我的研究有兩個方向：1. 有用嗎？(造福人群的偉大夢想) 2. 是新穎的研究嗎？(全世界都沒人做過) 很難嗎？不、這世界的天然物永遠做不完！老天爺(你心目中能創造萬物的神) 最偉大！

5. 用個人的論文統計，找出什麼是這個世界對你有興趣的研究

張芳榮博士 (Distinguished Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Fang-Rong Chang)，1984 年自省立鳳山中學畢業 (2015 年榮獲鳳山中學傑出校友)、1988 年畢業於中山醫學大學營養學系 (1998 年榮獲 學術類傑出校友)、1995 年則於高醫藥學研究所取得博士學位 (2018 年取得 高醫藥學文教基金會 學術類傑出校友)，主修天然物化學。取得博士學位之後於 1999、2001 年兩度至 美國北卡羅來納大學李國雄院士研究室擔任博士後研究員，進修天然藥物及藥物化學合成相關主題。2004 年赴 日本岡山理科大學生化學科林謙一郎 教授實驗室，研習植物組織培養並開發利用基因轉殖「植物 (阿拉伯芥)」進行「人類」雌激素受體之 跨界活性篩選平台 (Cross Kingdom Assay)。自博士學位畢業之前便開始服務於高雄醫學大學天然藥物研究所及生藥學科室。歷任助教(1994-1996)、講師(1996-1998)、助理教授(1998-2002)、副教授(2002-2005)，2005 年取得教育部教授資格。而後歷任 高醫藥學院研發組組長(2005-2006)、天然藥物研究所所長 (2006-2012)、高醫教務處研究生教務組組長(2012-2013，服務並綜管本校近 1200 研究生教務相關事務)、2013-2018 期間擔任 高醫國際事務處副國際長 (期間因應國際教育策略與形式之競合變化，在國際事務與新南向等工作上，結合本身專長，建立國際化學術合作網路)。2018/02/01-2020/01/31 期間則曾借調我國 衛生福利部國家中醫藥研究所擔任所長 一職，致力於國內天然物、中醫藥科技之推動。2019 年 10 月起當選第十屆 中華天然藥物學會理事長 迄今，實質鏈結國內外天然藥物產官學研界最頂尖之代表，共同發展國內相關產業實質提升我校校譽。2020 年起獲得本校高雄醫學大學特聘教授之榮譽。同時十餘年來也擔任區域高教夥伴高雄中山大學海洋生物技術暨資源學系的合聘教授。

張芳榮教授另於 2018 年 1 月 26 日，與包含諾貝爾獎得主 (2016 Nobel Prize Laureate in Chemistry, Dr. Jean-Pierre Sauvage) 在內之全球其他 29 位學者，同時獲頒瑞典烏普薩拉 Uppsala 大學榮譽博士。2018 年 11 月 10 日則與其他來自 Cambridge、Graz、Mannheim 及 Riken 等大學四位知名教授，榮獲 匈牙利賽格德 Szeged 大學榮譽博士 (德國總理梅克爾於 2015 年曾獲頒此學位)。加上高雄醫學大學藥學博士，至此共獲頒三個藥學博士學位，也獲得 Dr. Dr. h.c. mult. 之名銜。

與 匈牙利賽德格大學 (匈牙利研究排名第一) 的合作上，自 2008 年起與賽德格大學及匈牙利科學院院士 Prof. Ferenc Fülöp 等學者於研究、教學及研發各方面進行合作與交流，密切合作進行天然物及小分子藥物的最佳化設計與改良。迄今雙邊已共同發表 50 篇高品質之 SCI 論文及佈局數則新藥開發之跨國專利，也為相關技轉主題帶來新發展契機。期間 兩度獲得匈牙利 Szeged 大學藥學院金牌獎。因而更能夠進一步促成 雙邊正式簽立雙聯博士學位學程，指導兩國更多的研究人才均有所突破。因而於 2018 年獲頒該校藥學院榮譽博士學位 (同期得主有來自劍橋、奧地利格拉茨，德國曼海姆和日本理化學研究所的知名教授。多位諾貝爾獎得主及德國總理梅克爾亦曾獲賽德格大學榮譽博士學位)。於 2019 年 3 月份另外獲得匈牙利國家科學教育研究院遴選為 Szent-Györgyi International Mentor，此獎以 1937 年的諾貝爾生理學或醫學獎得主，同時也是維他命 C 之父 Albert Szent-Györgyi 為名，是一項旨在培養頂尖科學家及未來可能的諾貝爾獎得主之菁英學生指導計劃，為該校頒給校外學者之學術榮譽。為亞洲唯一獲選學者，並持續推動台匈雙邊藥學教育及新藥開發研究之合作。

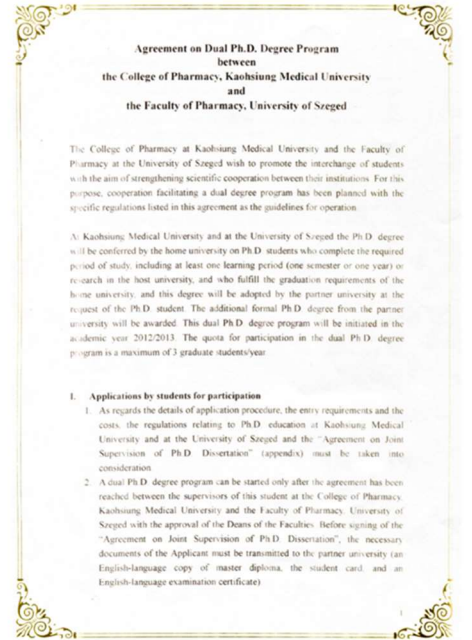
與 瑞典烏普薩拉大學(世界百大) 的交流上，雙方共同合辦「Global pharmacy 課程」迄今已超過 16 年(近三年因疫情影響採線上交流)。張教授與烏大共同設計東西方藥學教育課程。內容包含兩國藥學教育現況、東西方生藥學與天然藥物之研究現況、台灣的全民健保制度、台灣臨床藥學教育現況、台灣連鎖藥局與傳統西藥房之比較、民俗中草藥與傳統中藥房藥商參訪、中醫理論與針灸體驗、參訪國內各醫學院校相關系所及附設醫院、參訪國內 PIC/S 中西藥及生技製藥公司，以及台灣海洋天然藥物研發現況等，無不讓長期與西方大廠 AstraZeneca 合作的烏普薩拉大學師生耳目一新，除對台灣的製藥水準讚譽有加，將台灣生技醫藥水準，完整呈現並與西方醫藥強國進行交流(近三年因疫情影響改為線上課程)。後續也促成後來實為難得之 高雄醫學大學暨烏普薩拉大學之雙聯博士學位學程簽立，為台灣學生帶來相當良好之進修機會。



匈牙利賽德格大學
藥學榮譽博士證書



張芳榮教授獲得匈牙利賽德格大學榮譽博士學位



高醫與匈牙利賽德格大學
雙聯博士學程簽約書

SZENT-GYÖRGYI INTERNATIONAL MENTOR

Szent-Györgyi International Mentors of SzSA can be the researchers who work in a research centre abroad, who carry out scientific work of considerable international reputation, lead their own research teams, do original experimental work, whose research findings are published in prestigious scientific journals, and who have (or plan to have) close scientific and research contacts with Mentors in Szeged.

Their main tasks are

- giving a lecture in Szent-Györgyi Dormitory once a year
- mentoring Students

Getting in and dropping out

The selection and invitation of International mentors is based on their former scientific work. It is important to mention that the international mentors invited to the program but not meeting the expectations will drop out of the program, and their places will be offered to other International mentors. It is the Education Committee that is in charge of inviting or dismissing International mentors.

Benefits

- full reimbursement for the expenses of travelling to collaborating researchers in Szeged
- recruiting talented young researchers for their laboratories



ANANT P. PAREKH



ANDREAS LADURNER



ANNA GUKOVSKAYA



CSILLA GERGELY



DAN ANDERSSON



DOBROMIR DOBREV



ELEK MOLNÁR



FANG-RONG CHANG



GÁBOR PÁPAI



GEORG NAGEL

Szent-Györgyi International Mentor



與瑞典烏普薩拉大學共同合辦「Global pharmacy 課程」



New honorary doctors at the Faculty of Pharmacy

20 October 2017

The Faculty of Pharmacy at Uppsala University has appointed Professor Christopher J. H. Porter at Monash University, Professor Fang-Rong Chang at the Kaohsiung Medical University and France Mentré, Professor of Biostatistics at INSERM, Paris Diderot University, as new honorary doctors.

Christopher J. H. Porter works at Monash University in Melbourne, Australia, where he is Professor of Galenic Pharmacy. He is a world-leading researcher in the borderlands between pharmaceutical physical chemistry, galenic pharmacy, biology and materials science. His research has resulted in deepened knowledge about how drug absorption and disposition can be optimised by tailoring medical substances or excipients to match naturally occurring transport routes for lipids. Christopher J. H. Porter has been a strong influence on the research at Uppsala University's Faculty of Pharmacy and has established a well-functioning cooperation with the faculty in pharmaceutical formulation.

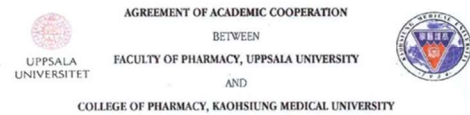
Fang-Rong Chang is Professor of Pharmacognosy at Kaohsiung Medical University in Taiwan. His main field of research is in biologically active substances from natural products (including traditional Chinese medicines) with anti-viral and cytotoxic effects. Within this framework, he has developed transgenic variants of the plant *Arabidopsis thaliana* for use in screening, studied the influence of chemical substances in foods in connection with diseases, and contributed to several patents. Since 2004, Fang-Rong Chang has in a number of ways been involved in collaborative research projects and teaching at all levels with staff at the Division of Pharmacognosy, the Department of Medicinal Chemistry, Uppsala University. For example, together with Professor Anders Backlund he has been a driving force behind the 'Dual Degree programme' in doctoral education, which was launched in 2012 by the Disciplinary Domain of Medicine and Pharmacy and Kaohsiung Medical University.

France Mentré, Professor of Biostatistics at INSERM, the Paris Diderot University in France, develops methods for optimising model-based design and analysis of clinical pharmaceutical studies. The basis for doing so rests on mathematical models which describe the course of events in underlying physiological, pathophysiological and pharmacological processes. Such models can allow integrating different kinds of patient data: from the level of medical substances in the blood and how these affect the patient's physiology, markers of the disease progression to symptoms and survival. The purpose of these calculations is to determine the connection between therapy and response and to deduce to what extent patients react differently to the treatment. If the differences between patients is large, the models can also form a basis for how best to individualise treatments.

The Conferment Ceremony will be held in the University Main Building on 26 January 2018.
Linda Koffmar

More news:
Search all Uppsala University news

張芳榮教授獲得瑞典烏普薩拉大學榮譽博士學位



Based upon the years cooperation and success in "Global Pharmacy Courses" and academic research between the Division of Pharmacognosy, Department of Medicinal Chemistry, Uppsala University, Sweden, and Graduate Institute of Natural Products, Kaohsiung Medical University, Taiwan, the agreement today forms as the foundation and milestone between both Institutes.

The goals of the cooperating institutions are to foster advancement of pharmacognosy and natural products (including traditional Chinese medicine) education, promote scientific research, and enhance understanding and collaboration between the faculties and students of the Faculty of Pharmacy at Uppsala University (UUPF), and the College of Pharmacy at Kaohsiung Medical University (KMUCP) in the fields of pharmacognosy, natural products and traditional Chinese medicine.

Specifically, the institutions resolve to accomplish the following on a reciprocal basis:

- Promote the international courses for interaction of western and eastern medicinal therapy and exchange information –and plans for curriculum design and development.
- Promote faculty exchanges to undertake visits for lectures, consultations, and to participate in colloquia and seminars.
- Offer exchange opportunities for students and postdoctoral research fellows in the laboratories within UUPF and KMUCP and their affiliated institutions; and develop additional collaborative programs in the future, as appropriate.
- Proposals for collaborative work under this agreement will be submitted through the normal procedures of each institution.
- Each university will nominate one of its members as its representative in charge of the cooperative program, where appropriate individual programs of work under this agreement will be jointly planned and conducted by the nominees of both parties. The structure for administering the cooperation will be developed as needed on a case by case basis.
- The final approval of any project will depend on the availability of the guaranteed support funds.

This agreement will be in effect from the date of signature by the appropriate officers of each signatory institution for continuous friendship and collaboration following ratification by UUPF and KMUCP, for a period of five years from the date of signing, with the understanding that it may be terminated by either party giving at least six months notice to the other party in writing. The agreement may be amended or extended by mutual consent in writing of the two parties.

Signed 8th March 2012

Prof. Göran Alderborn
Dean at the Faculty of Pharmacy,
Uppsala University

Prof. Anders Backlund
Director of studies in Pharmacognosy,
Uppsala University

Signed 2nd April 2012

Prof. Jih-Heng Li
Dean of the College of Pharmacy,
Kaohsiung Medical University

Prof. Fang-Rong Chang
Director of graduate institute in
natural products research
Kaohsiung Medical University

高醫與瑞典烏普薩拉大學雙聯博士學程簽約書

張教授服務於本校天然藥物研究所已逾 30 年。主持的研究室，長年從事天然藥物、機能性食品及小分子新藥研發。研究專長有：天然物化學、藥物化學、基因轉殖植物天然藥物活性篩選、Epigenetic Approach 調控微生物二次代謝物、功能性食品、中草藥及新藥開發等。

國際專業期刊論文的發表方面，截至 2022 年 11 月總共發表 405 篇 SCI 論文。根據 ORCID data 及 Scopus preview 統計，期刊論文 398 篇，被引用數總共為 12531 次；來自 9412 文章，h-index 則為 59。根據 Google Scholar (<https://scholar.google.com.tw/citations?hl=zh-TW&user=JFNX-osAAAAJ>) 全部被引用文章次數 17067，H-指數 71，i10 指數 316；2017 年後被引用文章次數 8280，H-指數 46，i10 指數 252。

為了增加研究國際之影響力，撰寫里程碑式的回顧論文是非常重要的!!!
最好和外國人一起寫!!!

另計超過 500 次國內外 plenary lecture、(invited) oral 或壁報論文發表、擔任 6 本國際期刊之編輯委員 (含擔任國內外 Impact factor 5.5 以上, ranking Q1 期刊 Journal of Food and Drug Analysis 及 Frontiers in Pharmacology, Ethnopharmacology 之副總編輯)、審閱超過 120 種以上國際期刊。與產業的鍊結上, 有近 71 個專利獲證(含申請中), 主持 36 件以上產學合作、至少有 10 件以上專利技術授權及其他協助產業技術發展具體案件。

綜合研究成果根據 Research.com 統計, 張教授為 國內第 38 名之百大化學家之一 (<https://research.com/scientists-rankings/chemistry/tw>)。根據史丹佛大學、Elsevier 出版社透過 Scopus 基於各種論文影響力參數之分析, 張教授於「全球 Top 2% 終身科學影響力排行榜」中排名於其中領先的前 1.54% (全球 0.14%), 「2020 年度全球 Top 2% 科學影響力排行榜」則排名於其中領先的前 6.92% (全球 0.03%) (Stanford University and Elsevier's analyzed through Scopus' paper impact, DOI: 10.17632/btchxktzyw.3)。此外, 根據 AD Scientific Index- World Scientist and University Rankings 2022 統計, 其成果在 Pharmacy & Pharmaceutical Sciences (Natural Products Research) 之專業領域排名全國第一、亞洲第 13、世界第 118 名; Medical and Health Sciences 領域則排名全國第 9; 研究總領域: 台灣排名第六十一、本校排名第一。張芳榮特聘教授在國內外天然藥物研發、醫學及健康科學等研究領域居領先地位。(<https://www.adscientificindex.com/scientist.php?id=397209>)。

張芳榮教授於擔任高雄醫學大學教職迄今, 與恩師吳永昌教授一共指導超過 140 位碩士生畢業、60 位博士生畢業。其中有 9 位博士為匈牙利賽德格大學與高醫雙聯博士學位學程畢業生(含匈牙利籍學生), 且另有 3 位雙聯博士候選人在學中。另有一位瑞典烏普薩拉大學雙聯博士為瑞典烏普薩拉大學與高醫雙聯博士學位學程畢業生。其他國際交換學生之指導紀錄, 包含全球藥學課程以及政府所推動之南向計畫等, 近二十年下來已累計指導過包括來自瑞典、匈牙利、芬蘭、德國、奧地利、西班牙、捷克、斯洛凡尼亞、斯洛伐克、羅馬尼亞、波蘭、荷蘭、美國、加拿大、墨西哥、伊朗、日本、菲律賓、印尼、新加坡等 20 國的學生, 全世界各地共超過 200 多位。

張教授曾於 2018 年 2 月 1 日至 2020 年 1 月 31 日, 自高雄醫學大學借調行 行政院衛生福利部國家中醫藥研究所擔任所長, 期間致力於國內天然物、新藥開發及中醫藥科技之研發與推動。服務期間, 與國內朝野產官學界共同努力, 於立法院成功推動「中醫藥發展法」之三讀通過。該法之宗旨有: 一、促進中醫藥永續發展政策; 二、完善中醫藥醫療及照護服務; 三、提升中藥品質管理及產業發展; 四、精進中醫藥研究發展及人才培育。是為我國中醫藥發展之里程碑。該法確立了國家中醫藥發展的基本原則, 設置中醫藥研究基金保障財政及行政資源, 促進中醫藥產業之永續發展及增進全民健康福祉之基石。提升台灣在傳統中醫藥及天然藥物, 包括日本和漢藥、韓國韓醫及中國中醫藥的世界領導地位。

張教授曾代表國家中醫藥研究所與印度阿育吠陀傳統醫藥學國家研究部「Ministry of Ayush, India」轄下之各大傳統醫藥研究所進行交流。過程中 三度拜訪印度頂尖 CSIR 國家喜馬拉雅資源研究所以及國家芳香藥用植物研究所, 透過 international institutional network 與頂尖印度國家級研究所合作。新南向方面, 更帶領所內專家與中醫藥司一同與越南傳統醫藥管理局、越南衛生部中央傳統醫學醫院、越南胡志明市傳統醫藥研究所、胡志明市醫藥大學、胡志明市科技大學、馬來西亞國家藥品管理局及馬來西亞國家癌症中心等進行交流, 另推動 國家中醫藥研究所與日本橫濱藥科大學、第一藥科大學簽署合作備忘錄增進和藥和方之間的合作, 研討及互動間著實提升國家之能見度與國內相關產業的全球化高規格印象。

另多年來特別與菲律賓、越南、印度、馬來西亞、泰國、印尼等東協國家重要學者建立良好合作關係。在過去 20 年間, 也與中國中醫藥一流大學之相關學者, 建立良好之友誼。在 中醫藥研究上, 致力於結合台灣優勢中草藥生產之製造技術, 發展屬於台灣之中草藥產業, 實質提升台灣之世界能見度且不遺餘力。擔任國家中醫藥研究所所長期間, 與黃怡超司長、中醫藥司及國家中醫藥研究所同仁、陳和賢教授等共同努力, 終於今年 2022 年 11 月促成印度與我國正式簽署傳統醫藥之合作備忘錄, 也是令人感動之成果。

立法之外, 張教授更肩負國內之 中醫藥規格化及國際化接軌 之重任, 一直以來與國內一流專家共同編輯及修訂「台灣中藥典」, 最新版本為第四版, 已於公告將於 中華民國 111 年 6 月 1 日生效。目前正進行第四版英文版及第五版藥典之編修。

另外，張教授連年擔任科技部(國家科學基金會)藥學及中醫藥學門-初複審委員、食品與營養保健學門-初、複審委員。經濟部 SBIR 計畫生技醫藥相關計畫主審委員、衛生福利部(行政院衛生署)中醫藥司(中醫藥委員會)-計畫審查委員、農業部屏東農業生物技術園區籌備處-園區事業進駐資格審查委員。在學校方面，除榮獲高醫藥學文教基金會傑出校友，也年年獲得專利獲證優良獎、優秀教師論文及研究獎等。曾獲 1995 年國科會乙等獎助；1997、1998、2000 國科會甲等獎助；2001 年起迄今國科會(科技部)研究計畫獎助；2004 高醫優秀年輕研究者獎；2006-2009 國科會優秀年輕研究者研究計畫；2010 *Journal of Natural Products* 最佳審稿人；2011 American Chemical Society, Peer Reviewer；2011 指導候鳥計畫學生榮獲自然科學組第一名；2012、2015 團隊兩度榮獲國家新創獎；2008 年迄今擔任中醫藥委員會(中醫藥司)計畫審查委員；2009 年迄今，年年榮獲高醫年度相關學術與產學合作研究獎項等。目前也為美國化學會、美國生藥學學會、全球中草藥聯盟、亞洲植物化學學會會員；台灣藥學會及中華天然藥物學會永久會員/理事。