**项目名称：**“少阳主骨”理论在骨与关节疾病中的应用

**提名意见：**

经审阅提名书，材料齐全、规范，数据真实，符合科技成果申报要求。该研究立足国内前沿，研究目标明确，技术手段先进，研究水平达到国内领先、国际先进。

对“少阳主骨”形成了新的理论和诠释：“少阳主骨”出自《素问·热论》篇。新校正云：“按全元起本‘胆’作‘骨’......《甲乙经》、《太素》等并作骨。”日本学者单波元简提出：太阳主皮，阳明主肉，故少阳理应主骨。本项目组将“少阳主骨”全面地概括出足少阳胆经与全身骨骼系统的生理和病理的联系，其机理在于调节骨代谢平衡，即“少阳为枢”。归纳演绎了“少阳主骨”的基本要素，形成科学验证的假说，从而实现了该学说从纯理论到科学实验的重要转折。

该项目从《内径》“少阳主骨”立论，构建“少阳主骨”动物模型，以骨重塑标志物、骨密度及骨组织切片等为指标，证明了电针足少阳和小柴胡汤相关干预对模型大鼠的抗骨质疏松作用；通过分时辰电针足少阳经穴对OP大鼠进行干预，证明少阳经功能的昼夜节律与骨重塑过程；研究证实“少阳主骨”的机理在于“和调”骨重塑过程。

在“少阳主骨”理论指导下，开发出“少阳主骨方”和关节肢段封闭式熏洗仪，形成以“和解少阳”为大法，内治与外治结合、中药与针灸并用，综合治疗原发性骨质疏松症、退行性骨关节病、氟性骨关节炎等骨重塑失偶联性骨病的新方法。

该项目首次从文献研究、基础研究、临床研究等多角度证明了 “少阳主骨”的理论价值、科学价值和使用价值，丰富了中医骨生理、病理学及临床治疗学的内容，具有很强的创新性。

综上所述，该项目选题新颖，设计科学合理，技术路线可行，数据真实可靠，结论可信，其研究已达到国内同类研究的领先水平。同意提名推荐2019年四川省科学进步奖。

**项目简介：**

本课题组首次发掘和考证湮没已久的《内经》“少阳主骨”之说，对其内容、含义进行系统的考辨反思，形成独特的理论。基于“少阳主骨”理论，将骨性关节炎、骨质疏松等骨与关节疾病引入现代科学研究领域，进行一系列基础及临床研究，历时近10年，取得如下成果：

1. **对“少阳主骨”形成了新的理论和诠释**

“少阳主骨”出自《素问·热论》。新校正云：“按全元起本‘胆’作‘骨’......《甲乙经》、《太素》等并作骨。”日本学者单波元简提出：太阳主皮，阳明主肉，故少阳理应主骨。项目组凝练出**“少阳主骨”理论**：少阳在生理上可调控骨强度，在病理上胆经或胆腑病变有向骨强度变化引起的骨质疏松（骨繇）转化的趋势，而《黄帝内经》针对“骨繇”明确提出“取之少阳”，即通过在足少阳胆经取穴或运用中药干预少阳，调整三焦以疏调枢机、和调阴阳，这种相互对应，环环相扣的关系形成相对完善的系统；概括了足少阳胆经与骨骼系统的生理、病理联系，机理在于调节骨代谢平衡，即“少阳为枢”。

1. **基于“少阳主骨”理论的基础实验验证**

“电针足少阳经穴对骨质疏松大鼠OPG、RANKL及CBFα1mRNA表达的影响”研究表明，电针足少阳经穴通过抑制OPG、RANKL表达，抑制骨吸收；刺激CBFα1mRNA表达，增强骨形成，以促进成骨和破骨偶联，和调骨重建。“少阳主骨方介导p19-(Arf)-p53-p21-(Cip1)信号通路调控食蟹猴关节软骨退变的机制”等表明少阳主骨方可调控p16/Rb、p19-(Arf)-p53-p21-(Cip1)，延缓关节软骨退变。“和解少阳：小柴胡汤与电针足少阳对骨质疏松大鼠骨密度、骨形态学指标的影响”等表明二者能抗骨质疏松，对骨重建具有“和调”作用。

1. **基于“少阳主骨”理论的临床技术应用**

研发“少阳主骨方”并将“电针足少阳经穴”理论应用于防治骨与关节疾病，始于西南医科大学附属中医医院，并推广至重庆市中医院及甘肃省中医院。近三年累计治疗**32.7万人次**，经济效益达**7915.15万元**。

1. **基于“少阳主骨”理论的产品研发**

传统熏洗疗法应用广泛，作用原理明确，效果显著。但存在不足：开放式熏洗，密封性差；熏洗温度、时间不可控；熏洗部位局限；智能程度低。因此，研发了关节肢段封闭式熏洗仪，通过“关节熏洗仪结合独活寄生汤对食蟹猴膝关节骨性关节炎模型Notch信号通路的影响”等动物、基础实验验证安全性、有效性和实用性，证实其作为辅助性医疗器械，能对病变关节进行安全、有效的全封闭式熏洗，精确控制熏洗参数，增强药物熏洗疗效。**现已完成样机研发**，拟进行临床试验。授权1项发明专利（**一种关节肢段封闭式熏洗仪**：ZL201610410017.3）及6项实用新型专利；并委托北京中恒正源资产评估有限责任公司对相关专利进行无形资产评估，总价值为人民币**1108.18万元（不包括发明专利**，包含：一种新型熏洗仪、一种熏洗套筒上的收缩封闭装置、一种熏洗仪的箱式结构、膝关节肢段封闭式熏洗仪**）**。

本课题组已发表文章163篇，其中**SCI 23**篇（Q2 8篇，Q3 10篇，Q4 5篇，影响因子42.701），中文核心140篇；培养博士后1名，博士研究生2名，硕士研究生20名。授权**发明专利4项**、**实用新型专利11项**；获国家级奖励2项，省级奖励1项，市级奖励2项。

**客观评价：**

**1. 学术性评价意见**

 2.1 司誉豪. 基于“少阳主骨”理论的少阳膝痹方治疗肾虚髓亏型膝骨关节炎的临床研究[D]. 2018.

泸州医学院的王鸿度与扶世杰教授等人致力于“少阳主骨”理论的探究，他们通过遍览经文中描述骨繇证的症状发现骨繇症状与现代医学中的骨质疏松症极其相似……由此泸州医学院课题组对“少阳主骨”理论与骨痿（骨质疏松症、骨性关节炎）展开了一系列理论验证与实验研究。扶世杰等将柴胡桂枝汤进行加减并更名为“少阳主骨方”，在此基础上，扶世杰等先后对少阳主骨方进行了机制研究：少阳主骨方能促进去分化软骨细胞增殖、提高软骨损伤后修复组织中II型胶原的表达以及显著降低关节液中导致软骨细胞损伤的白介素-1水平，从而有效保护关节软骨和促进软骨损伤的修复。扶世杰等运用中药局部熏洗仪配合和解少阳法外洗中药治疗氟性骨性关节炎疗效显著，为“少阳主骨”理论运用于熏洗法提供了宝贵经验。

泸州医学院课题组将“少阳主骨”理论大量运用于OP和骨性关节炎（Osteoarthritis, OA）的治疗和研究中，己取得不少成果，笔者认为继续深入研究这一课题具有重大的意义。

 2.2 王丽敏, 张丽艳, 谷松. 从“少阳主骨”解析痹证发病机制 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017(12): 132-134.

 扶世杰等从内经“少阳主骨”的思想，采用和解少阳法，针对治疗膝骨性关节炎合并原发性骨质疏松症的患者。研究组采用中医和解少阳治疗，方剂为柴胡桂枝汤加减；对照组服用盐酸氨基葡萄糖胶囊+阿伦磷酸钠片治疗。结果：研究组与对照组均能降低血清中白介素-1（IL-1）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）的含量，改善膝关节功能，进一步论证了“少阳主骨”理论学说。

**2. 无形资产评估报告**

本课题组委托北京中恒正源资产评估有限责任公司对熏洗仪相关专利进行无形资产评估，总价值为人民币1108.18万元。详情如下：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 专利名称 | 专利所有 | 评估值（万元） |
| “一种新型熏洗仪” | 西南医科大学附属中医医院 | 279.97 |
| “一种熏洗套筒上的收缩封闭装置” | 西南医科大学附属中医医院 | 269.18 |
| “一种熏洗仪箱式结构” | 西南医科大学附属中医医院 | 277.93 |
| “膝关节肢段封闭式熏洗仪” | 西南医科大学附属中医医院 | 281.10 |
| 合计 |  | 1108.18 |

**注：发明专利“一种关节肢段封闭式熏洗仪”尚未进行资产评估。**

**3. 成果鉴定**

2015年9月16日，泸州市科学技术和知识产权局主持并组织专家对四川医科大学附属中医医院等单位完成的“骨关节炎的中西医结合基础及临床研究”项目进行科技成果鉴定。鉴定委员会通过审阅研究资料，听取了研究汇报，经质询、讨论后，形成如下鉴定意见：

1、项目组提供的鉴定资料齐全，符合成果鉴定要求。

2、该项目首次将“少阳主骨”理论引入现代科学研究领域。根据“阴阳自和”、“和为圣度”及“少阳为枢”的观点，提出其机理在于“和调”骨重塑过程。

3、该项目研发“少阳主骨方”，进行基础研究及临床试验，证实了“少阳主骨方”的有效性及实用性，建立以“和解少阳”为主要治疗措施的骨病治疗新模式。

综上所述，该项目进行了骨关节炎的中西医结合基础及临床研究，立论有据、组方合理、特色突出，临床疗效肯定，取得了较好的社会、经济效益，项目达到国内同类研究先进水平，鉴定委员会一致同意通过鉴定。

建议：进一步完善资料，深入研究，加大在临床推广应用。

**4. 科研奖项**

第六届“天堰-慧医谷杯”全国高等医学院校大学生中医药创意设计竞赛，关节肢段封闭式熏洗仪，一等奖，获奖时间：2016年；

第七届“天堰杯”全国高等医学院校大学生中医药创意设计竞赛，一种新型毫针盒，三等奖，获奖时间：2017年；

“创青春”四川省大学生创新创业大赛，一种新型的毫针盒 ，铜奖，获奖时间：2018年。

**应用情况：**

* 1. **专家评价高，得到同行认可**

本项目成果主要以“少阳主骨”治疗原则、少阳主骨方及关节肢段封闭式熏洗仪为主。该理论已获得同行专家的高度评价，并获2012年度国家自然科学基金项目资助：电针足少阳经穴对大鼠骨重塑偶联的“和调机制”；此外，还申报了一系列的课题，发表相关论文，并被他人专著、论文和网站多次引用；申报发明专利4项，实用新型专利11项。本课题组受邀在全国会议做专题报告数次。

* 1. **人才培养**

在甘肃省中医院、南方医科大学、重庆市中医院等地区进行理论推广，培养骨伤科、针灸科等多专业博士后1名，博士研究生2名，硕士研究生20余名；西南医科大学附属中医医院、重庆市中医院、甘肃省中医院等多家医院共同合作，为“少阳主骨”理论的临床应用与理论传播奠定了基础。

**1.3 市场前景分析**

OA患病率在世界范围内居于首位，已严重威胁到人类的健康。根据世界卫生组织报告，全球有逾2亿人饱受OA的痛苦，其中绝大部分为膝关节骨性关节炎（Knee Osteoarthritis, KOA），可见KOA是一种严重危害病人生活质量和社会生产力的慢性进行性骨关节病。OA在40岁人群的患病率为10%～17%，60岁以上则达50%，而75岁以上人群，80%患有OA，最终致残率为53%。而数据显示，2016年国内重点城市公立医院骨关节用药市场已达到了30.63亿元，同比上一年增长了8.91%，其中包括了抗炎、抗风湿化学药物、关节肌肉局部用药和多肽类药物等66个品种。据《2017年度中国医药市场发展蓝皮书》显示，国内风湿、类风湿性关节炎药物市场为480亿元，其中化学药物占据66.31%，中成药占据24.60%，生物类制品占据9%。纵观国内临床用药市场，基础用药逐渐与国外接轨，而高端市场仍有较大差距。

目前少阳主骨方是我院院内协定处方，其理论在重庆市中医院、南方医科大学、甘肃省中医院等广泛应用于临床及教学，且应用情况良好。鉴于少阳主骨方处于成果转化阶段，目前正联系制剂室、制药厂商与医疗器械厂家对本成果进行鉴定讨论，拟定相应的合作意向。而关节肢段封闭式熏洗仪已完成样机研发，拟进行临床试验；且正处于融资阶段，与泸州工投集团进行进一步的洽谈中。

**1.4 推广应用小结**

本项目成果主要以“少阳主骨”治疗原则、少阳主骨方及关节肢段封闭式熏洗仪为主。该“少阳主骨”的理论溯源、基础与临床研究在学科领域涉及中医骨生理学、骨病理学、经脉理论、针灸及骨病临床治疗等方面；特别对骨重塑失平衡而引发多种代谢性骨病，如OP、骨平衡紊乱性膝骨性关节炎以及川南地区多见的氟骨病性关节炎等，具有重要的临床指导意义。

基于“少阳主骨”理论，研发了少阳主骨方及关节肢段封闭式熏洗仪（已完成样机研发，拟进行临床试验），采用中药局部熏洗仪配合“和解少阳”外洗方治疗KOA等骨与关节相关疾病，在多家医院应用推广，并带来了较好的社会效益。

**主要知识产权和标准规范等目录：**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 知识产权（标准）类别 | 知识产权（标准）具体名称 | 国家（地区） | 授权号（标准编号） | 授权（标准发布）日期 | 证书编号（标准批准发布部门） | 权利人（标准起草单位） | 发明人（标准起草人） | 发明专利（标准）有效状态 |
| 发明专利 | 一种新型毫针盒 | 中国 | 2016105069638 | 2018/7/31 | ZL201610506963.8 | 西南医科大学附属中医医院 | 张磊、曾炎、扶世杰、汪国友、周鑫 | 已授权 |
| 发明专利 | 一种关节肢段封闭式熏洗仪 | 中国 | 2016104100173 | 2016/6/8 | ZL201610410017.3 | 西南医科大学附属中医医院 | 扶世杰、张磊、汪国友、尹思源、周鑫 | 已授权 |
| 实用新型 | 膝关节肢段封闭式熏洗仪 | 中国 | 201320763943X | 2013/11/27 | ZL201320763945.X | 扶世杰，西南医科大学附属中医医院 | 扶世杰、张磊、汪国友、尹思源 | 已授权 |
| SCI |  A Macaca Fascicularis KOA Model Developed by Modified Hulth Combined with Joint Scratches | 中国 |  | 2018 | 《Medical Science Monitor》 |  | 周鑫, 张磊, 郭晓光, 刘刚, 汪国友，扶世杰 | 已发表 |
| SCI | Selection and Investigation of a Primate Model of Spontaneous Degenerative Knee Osteoarthritis, the Cynomolgus Monkey (Macaca fascicularis) | 中国 |  | 2018 | 《Medical Science Monitor》 |  | 刘刚,周鑫，张磊， 张宝露, 郭晓光, 徐平, 汪国友，扶世杰 | 已发表 |
| 论文 | 电针足少阳经穴对去卵巢大鼠骨质疏松症骨组织OPG、RANKL及CBFα1 mRNA表达的影响 | 中国 |  | 2017 | 《中华中医药杂志》 |  | 潘小燕,王鸿度,岳荣超,张丰正,李胜,江花 | 已发表 |
| 论文 | 中药局部熏洗仪治疗配合和解少阳法外洗中药治疗氟性膝骨性关节炎的临床疗效评价研究 | 中国 |  | 2013 | 《中国实用医药》 |  | 扶世杰,沈骅睿,汪国友,关钛元,赵加松,曾胜强,郝奇,李婷 | 已发表 |
| 论文 | “少阳主骨”学说的架构与验证 | 中国 |  | 2011 | 《泸州医学院学报》 |  | 江花,陈庄,扶世杰,张丰正,史晓玲,江洋,王鸿度 | 已发表 |
| 论文 | “少阳主骨”浅析 | 中国 |  |  2009 | 《甘肃中医》 |  | 陆鹏，张丰正，王鸿度 | 已发表 |
| 论文 | “少阳主骨”理论考辨 | 中国 |  | 2008 | 《中国针灸》 |  | 王鸿度,张丰正,游慧,扶世杰,吴欢欢 | 已发表 |

**主要完成人情况**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **姓　名** | **排名** | **行政职务** | **技术职称** | **工作单位** | **完成单位** | **对本项目贡献** |
| 1 | 扶世杰 | 1 | 科主任 | 主任医师 | 西南医科大学附属中医医院 | 西南医科大学附属中医医院 | 研发技术路线总体设计、项目整体技术指导、方案设计、质量控制。 |
| 2 | 王鸿度 | 2 | 无 | 教授 | 西南医科大学附属中医医院 | 西南医科大学附属中医医院 | 项目整体技术指导及具体实验设计。 |
| 3 | 张磊 | 3 | 无 | 主治医师 | 西南医科大学附属中医医院 | 西南医科大学附属中医医院 | 基础实验、临床应用。 |
| 4 | 汪国友 | 4 | 科副主任 | 主任医师 | 西南医科大学附属中医医院 | 西南医科大学附属中医医院 | 前瞻性资料的收集以及实验数据分析及临床应用。 |
| 5 | 尹思源 | 5 | 处长 | 教授 | 西南医科大学 | 西南医科大学附属中医医院 | 实验操作指导及数据采集分析。 |
| 6 | 梁涛 | 6 | 无 | 副主任医师 | 西南医科大学附属中医医院 | 西南医科大学附属中医医院 | 临床研究及应用。 |
| 7 | 李盛华 | 7 | 院长 | 主任医师 | 甘肃省中医院 | 甘肃省中医院 | 临床研究及应用。 |
| 8 | 李义凯 | 8 | 主任 | 主任医师 | 南方医科大学中医药学院 | 南方医科大学 | 实验操作、数据采集。 |
| 9 | 周 杰 | 9 | 科副主任 | 主任中医师 | 重庆市中医院 | 重庆市中医院 | 临床研究及应用。 |
| 10 | 江花 | 10 | 教研室主任 | 副教授 | 西南医科大学附属中医医院 | 西南医科大学附属中医医院 | 实验操作、数据采集及临床应用。 |

**主要完成单位及创新推广贡献**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **序号** | **主要完成单位** | **创新推广贡献** |
| 1 | 西南医科大学附属中医医院 | 作为项目牵头单位，根据行业产业发展需要进行选题立项，对本项目的研究及产业化进行全面实施。同时组织西南医科大学、甘肃省中医院、南方医科大学及重庆市中医院，改变了中医骨病只依赖“肾主骨”理论的局面，丰富和发展了“辨证论治”的骨病学理论和临床。 |
| 2 | 甘肃省中医院 | 完成临床病例收集及治疗、实验材料准备、理论推广及临床应用。 |
| 3 | 南方医科大学 | 参与完成了相关实验的主要实验工作及理论推广。 |
| 4 | 重庆市中医院 | 完成临床病例收集及治疗、实验材料准备、理论推广及临床应用。 |

**完成人合作关系说明：**

一、完成单位合作关系

“少阳主骨”理论在骨与关节疾病中的应用是西南医科大学附属中医医院骨伤科（关节·足踝组）扶世杰教授及针灸科王鸿度教授等人的研究成果，是西南医科大学附属中医医院、甘肃省中医院、南方医科大学及重庆市中医院在2008年-2019年承担完成的原创性成果。

二、完成人合作关系

完成人均为该项目的主要完成人。其中，扶世杰、王鸿度为主要负责人，张磊、汪国友、尹思源、梁涛、李盛华、李义凯、周杰、江花等分别承担课题组骨干成员。

三、合作方式

（1）共同立项。该项目完成人均是我国从事骨伤科及针灸康复科领域的代表性研究人员，自该项目立项以来，各方以各个分支课题为依托，从不同的侧面，不同的阶段，探索其相关的生理、病理原型以及相应的预防和治疗干预措施来对“少阳主骨”学说进行验证。（2）其他合作方式。如依据合作者各自研究方向合作出版专著、申报授权专利及合作进行基础、临床实验等相关研究。

四、合作时间

2008年至今。

五、合作者排名

主要完成单位为西南医科大学附属中医医院，主要完成人为扶世杰教授与王鸿度教授。余完成单位及主要完成人按研究成果的贡献先后排名。经项目组成员充分协商，各完成单位及完成人共同承担研究任务、创新点、推广应用等任务。各完成人及所在单位一致同意其排名。