

公示材料

一、项目名称：“肾主骨”理论指导骨质疏松症防治的基础与临床研究

二、项目主要完成人：杨锋、唐德志、李文雄、欧莉、曾玉红、潘亚磊、李引刚、李翠娟

三、提名者：陕西省中医药管理局

四、提名意见：

该研究以“肾主骨”理论为指导，从生物力学、细胞生物学、分子生物学、表观遗传学以及临床研究等方面证实了补肾法治疗骨质疏松症的有效性，明确了骨质疏松症肾虚病机的生物学基础及补肾中药的作用机制，并注重调控成骨与成脂分化平衡、骨形成与骨吸收平衡以及筋骨平衡，以补肾法为主，佐以健脾活血，从肌肉论治骨质疏松，提高肌肉质量防跌倒，将防治关口前移，预防骨质疏松性骨折，为补肾中药治疗原发性骨质疏松症提供了循证医学证据，丰富了“肾主骨”理论的科学内涵。形成了骨质疏松症中医药诊疗方案及医疗机构制剂，在省内多家医疗机构推广应用，产生了较大的经济和社会效益。

提名该项目为**陕西省科学技术进步奖二等奖**。

五、项目简介：本项目属于中医中药领域。“肾主骨，生髓”最早见于《内经》。充分论证了骨的生理、病理受肾所支配，肾之精气盛衰决定骨的强弱。骨质疏松症属中医“骨痿”范畴，肾虚是“骨痿”的主要病因。中医以“肾主骨”为理论基础，以补肾益精法为主防治骨质疏松症以及防止骨折发生均有显著疗效。并阐明了补肾法治疗骨质疏松症的疗效机制，丰富了中医“肾主骨”理论的科学内涵。

该项目从以下几个方面研究了基于“肾主骨”理论的补肾法防治骨质疏松症的疗效及其机制：

（1）骨质疏松症肾虚病机的生物机制研究：肾虚证候组大鼠唾液LDH活性降低，与正常对照组相比，肾虚体质组大鼠唾液PH值明显升高，肾虚体质组大鼠唾液CK、ALP等降低，K、P、TP、AMY等升高。采用芯片杂交技术对肾虚症候人外周血单个核细胞的差异基因表达谱进行分析研究，发现肾阳虚证的发生与Wnt β -catenin 信号通路的调控紊乱之间有密切联系。经典Wnt 信号通路通过 β -catenin 激活相关基因转录，此通路是非常重要的骨代谢调控途径。

（2）补肾中药或其有效组分可以通过DNA甲基化等表观遗传学机制调控成骨、成脂分化中的标志基因 β -catenin、PPAR γ 、Runx2、osterix、CEBP/ α 以及OC基因的表达及其甲基化的水平。**调控骨髓间充质干细胞成骨成脂分化平衡。**

（3）补肾中药可以**调控骨形成和骨吸收平衡**。可以通过激活 β -catenin及BMP信号通路促进成骨细胞活性，提高OPG、RANKL、CT、BGP、BMP-2、BALP及尿羟脯氨酸含量，降低抗酒石酸酸性磷酸酶含量，抑制破骨细胞的活性，从而达到防治绝经后骨质疏松症的作用。

（4）补肾中药复方可以调控维生素D受体等方式激活骨骼肌卫星细胞，促进肌肉细胞的增殖和分化，提高肌肉量和肌肉质量，并通过激活 β -catenin信号通路促进骨质疏松性骨折的修复，改善骨生物力学特性，以达到强筋壮骨之功，**促进筋骨（肌肉骨骼）平衡。**

（5）随机对照试验显示补肾中药复方可有效增加骨量、提高骨密度、缓解骨痛、提高患者的生存质量。制定了老年骨质疏松症中医药诊疗方案并推广应用。

该项目明确了补肾法治疗原发性骨质疏松症的疗效机制，探索了“肾虚证”的生物学基础以及肾与骨髓间充质干细胞的关系，深化了“肾主骨”理论的科学内涵。另外，我们在循证医学原则指导下开展的补肾药治疗原发性骨质疏松症的随机、双盲对照临床研究，为补肾法治疗骨质疏松症提供较高的循证医学证据。研究结果得到了 Bone、JBMR、Evidence-Based complementary and alternative medicine 等国际、国内杂志专家的认可。

六、客观评价：

（1）获奖情况：“肾主骨”理论在原发性骨质疏松症防治中的应用基础研究相关内容曾获得陕西省高等学校科学技术研究优秀成果一等奖 1 项，咸阳市科学技术奖二等奖 1 项，中国中医药研究促进会科学技术奖一、三等奖各 1 项。

（2）科技查新：该项目经教育部科技查新工作站综合分析国内外相关文献，未见与本课题查新点（1 补肾中药通过 DNA 甲基化等表观遗传机制调控骨髓间充质干细胞成骨与成脂分化平衡。2 左归丸、右归丸增加骨量的多中心、随机、双盲安慰剂对照临床试验。）内容相同的文献报道。

（3）专业鉴定：2014 年 10 月 17 日，由咸阳市科技局、咸阳市卫生局组织有关专家对陕西中医学院附属医院完成的“肾主骨”理论在原发性骨质疏松症防治中的应用基础研究”项目进行了科技成果评审，评审委员会听取了课题组做的技术研究报告，审查了有关技术资料，经过质询答疑，讨论后形成评审意见如下：该项目从几个方面研究了基于“肾主骨”理论的补肾法治疗原发性骨质疏松症的疗效机制：1. 补肾中药复方可以提高骨质量及骨生物力学特性。2. 补肾中药可以促进骨形成，抑制骨吸收。3. 补肾中药或其有效组分可以通过 DNA 甲基化等表观遗传学机制诱导骨髓间充质干细胞成骨分化，抑制成脂分化。4. 多中心双盲随机对照试验证实补肾中药复方可有效增加骨量、提高骨密度、缓解骨痛、提高患者的生存质量。**该研究达到了国际先进水平。**

（4）推广情况：该项目自 2010 年应用以来，在陕西省 10 余家医院进行应用。疗效确切。提高了骨密度、缓解骨痛、改善了生活质量，显著降低骨质疏松性骨折以及二次骨折的发生率。形成中医药治疗骨质疏松症的诊疗方案及制剂，并在本地区三甲医院以及基层医疗机构推广，惠及民生，获得了很好的经济和社会效益。

七、应用情况：（陕西省自然科学奖不列）

该项目研究成果制定了中医药治疗老年性骨质疏松症诊疗方案，并形成了医疗机构制剂，经陕西省中医医院、陕西中医药大学附

属医院、西安市中医医院、西安市红会医院商洛市中医医院等省内 10 余家医院临床应用，并反复修订完善，逐步在基层医院推广应用。为患者提供了安全、有效、适宜、经济的治疗方法，产生了较大的社会效益。

八、主要知识产权和标准规范等目录（限 10 条）（科学技术进步奖、技术发明奖、创新驱动秦创原奖填写）

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
1	论文	Effect of Zuogui pill and Yougui pill on osteoporosis: a randomized controlled trial	中国	2018 15; 38(1): 33-42	2018.2	J Tradit Chin Med	陕西中医药大学	Li Wenxiong , Zhang Kuaiqiang, Liu Zhu, Liu Li, Cheng Yan, Yin Jichao, Sun Yindi, Yang Feng*
2	论文	Inhibitory effect of Astragalus polysaccharide on osteoporosis in ovariectomized rats by regulating FoxO3a /Wnt signaling pathway.	中国	10.1590/s0102-865020190050000002.	2019.1	Acta Cir Bras.	陕西中医药大学	Ou L* , Wei P, Li M, Gao F.
3	论文	Investigation of anti-osteoporosis mechanisms of Rehmanniae Radix Preparata based on network pharmacology and experimental verification	中国	10.1186/s13018-021-02751-5	2021.10	J Orthop Surg Res	陕西中医药大学	Li Ou* , Wenqian Kang, Ziyi Liang, Feng Gao, Taiwei Dong, Peifeng Wei and Min Li
4	论文	Classic yin and yang tonic formula for osteopenia: study protocol for a randomized controlled trial	中国	10.1186/1745-6215-12-187.	2011.8	Trials	上海中医药大学附属龙华医院	Feng Yang , De-Zhi Tang , Xue-Jun Cui, Jonathan D Holz, Qin Bian, Qi Shi, Yong-Jun Wang
5	论文	Psoralen stimulates osteoblast differentiation through Activation of BMP signaling.	中国	10.1016/j.bbr.2011.01.021	2011.1	Biochem Biophys Res Commun.	上海中医药大学附属龙华医院	De-Zhi Tang , Feng Yang , Zhou Yang, Jian Huang, Qi Shi, Di Chen, Yong-Jun Wang
6	论文	Effect of High Static Magnetic Fields on Biological Activities and Iron Metabolism in MLO-Y4 Osteocyte-like Cells	中国	10.3390/cells10123519	2021.12	Cells	西安市红会医院	Jiancheng Yang , Gejing Zhang , Qingmei Li , Qinghua Tang , Yan Feng , Peng Shang and Yuhong Zeng
7	论文	Osthole enhances the bone mass of senile osteoporosis and stimulates the expression of osteoprotegerin by activating β -catenin signaling.	中国	10.1186/s13287-021-0228-6	2021.2	Stem Cell Res Ther.	上海中医药大学附属龙华医院	Jin ZX, Liao XY, Da WW, Zhao YJ, Li XF, Tang DZ* .

8	论文	补肾中药治疗绝经后骨质疏松症有效性和安全性:系统评价和 Meta 分析	中国	10.3969/j. issn. 1674—2591. 2019. 05. 010	2019.9	中华骨质疏松和矿盐疾病杂志	陕西中医药大学	黄委委, 李姣, 郑旭耀, 李哲, 杨锋*
9	论文	补骨脂素诱导 BMSCs 成骨分化中的 Lnc RNA 表达谱分析	中国	10.3969/j. issn. 1006-7108. 2021. 03. 014	2021.3	中国骨质疏松杂志	陕西中医药大学	杨锋* 李文雄 康武林 董博 袁普卫
10	发明专利	一种防治绝经后骨质疏松症的中药组合物制剂及其制备与应用	中国	ZL201910082229.7	2022.3.15	4995337	陕西中医药大学	潘亚磊、李引刚、唐志书、谢培、雷莉妍、周瑞、宋忠兴

九、主要完成人情况:

姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目（学术性/技术创造性）贡献
杨锋	1	中医系主任	教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	作为项目第一完成人负责课题总体设计和实施, 阐明了补肾药诱导骨髓间充质干细胞成骨分化的表观遗传学机制, 丰富了肾主骨理论的科学内涵, 在肾主骨理论指导下开展了补肾药治疗原发性骨质疏松症的系统评价和临床研究, 为补肾法防治骨质疏松症提供了循证医学证据。
唐德志	2	无	研究员	上海中医药大学附属龙华医院	上海中医药大学附属龙华医院	作为项目第二完成人负责补肾中药有效成分补骨脂素、蛇床子素等补肾中药有效组分调节骨代谢的分子生物学机制, 为本项目提供实验技术保障。
李文雄	3	无	讲师	陕西中医药大学	陕西中医药大学	作为项目第三完成人负责补肾中药对去卵巢骨质疏松模型动物骨代谢的病理生理机制, 并负责临床研究的实施。丰富了“肾主骨”理论的科学内涵。
欧莉	4	无	教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	作为项目第四完成人阐明了补肾药地黄等有效组分抗骨质疏松的作用机制。
曾玉红	5	科主任	主任医师	西安市红会医院	西安市红会医院	作为项目第五完成人, 负责补肾法防治骨质疏松症的临床研究, 制定诊疗方案并推广应用。

潘亚磊	6	无	副教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	作为项目第六完成人阐明了珠子参等有效组分抗骨质疏松的作用机制，并授权补肾中药复方发明专利。
李引刚	7	无	主任医师	陕西中医药大学	陕西中医药大学	作为项目第七完成人，负责补肾法防治骨质疏松症的临床研究，制定诊疗方案并推广应用。
李翠娟	8	副院长	教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	作为项目第八完成人，负责肾虚证物质基础研究。

十、主要完成单位(学术性/创新推广)贡献

排名	完成单位	单位性质	法定代表人	联系人/电话	通讯地址	邮政编码	对本项目主要贡献
1	陕西中医药大学	事业	孙振霖	王晶 13809142000	陕西省咸阳市西咸大道中段	712000	在本项目研究实施过程中提供人员、资金、场地等保障。进行基础及临床研究的统筹协调、成果发表及推广应用。
2	上海中医药大学附属龙华医院	事业	陈跃来	唐德志 13585802162	上海市徐汇区宛平南路 725 号	200032	合作申报立项国家自然科学基金，并合作进行了部分机制研究内容。
3	西安市红会医院	事业	闫自强	黄大耿 02985260965	西安市碑林区友谊东路 555 号	710001	合作进行了部分基础及临床研究内容。诊疗方案的制定及推广。

十一、完成人合作关系说明

序号	合作方式	合作者/项目排名	合作起始和完成时间	合作成果
1	共同立项 论文合著	杨锋/1，唐德志/2	2010.1.1-2012.12	共同立项国家自然科学基金项目：左归丸、右归丸调控 BMSCs 成骨与成脂分化平衡的表观遗传学机制，发表论文 7、8，合著论文 5、6
2	论文合著	李文雄/3，杨锋/1	2016.1.1-2022.12	合著论文 1、9

3	共同获奖	杨锋/1，欧莉/4	2019.1-2021.12	共同获得中国中医药研究促进会科学技术一等奖“肾主骨理论在原发性骨质疏松症防治中的应用基础研究”
5	共同立项	杨锋/1，曾玉红/5	2017.1-2022.12	共同立项陕西省中医药传承创新暨秦药开发重点科研项目：基于前瞻性队列的原发性骨质疏松症中西医结合诊疗方案循证优化研究。
6	共同获奖 专利合著	杨锋/1，李引刚/7， 潘亚磊/6	2014.1-2020.12	共同获得咸阳市科学技术二等奖，申请授权专利 1 项(代表性成果 10)。
7	共同获奖	杨锋/1，李翠娟/8	2014.1-2020.12	共同获得陕西高校科学技术奖一等奖“肾主骨理论在原发性骨质疏松症防治中的应用基础研究”中国中医药研究促进会科学技术三等奖及咸阳市科学技术二等奖。