



项目批准号	82274547
申请代码	H3110
归口管理部门	
依托单位代码	31005308A1138-2143



822745471006901

国家自然科学基金 资助项目计划书 (预算制项目)

资助类别: 面上项目

亚类说明:

附注说明:

项目名称: 肾髓同治法调控间充质干细胞DNA甲基化修饰干预膝骨性关节炎研究

直接费用: 52万元 执行年限: 2023.01-2026.12

负责人: 童培建

通讯地址: 浙江杭州滨江区滨文路548号

邮政编码: 310053 电话: 0571-86613684

电子邮件: [REDACTED]

依托单位: 浙江中医药大学

联系人: 朱小玲 电话: 0571-86613536

填表日期: 2022年09月18日

国家自然科学基金委员会制



国家自然科学基金资助项目计划书填报说明 （预算制项目）

- 一、项目负责人收到《国家自然科学基金资助项目批准通知》（以下简称《批准通知》）后，请认真阅读本填报说明，参照国家自然科学基金相关项目管理办​​法和新修订的《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》（以下简称《资金管理办法》，请查阅国家自然科学基金委员会官方网站首页“政策法规”栏目），按《批准通知》的要求认真填写和提交《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。
- 二、填写《计划书》时要科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《计划书》经国家自然科学基金委员会相关项目管理部门审核批准后，将作为项目研究计划执行、检查和验收的依据。
- 三、《计划书》各部分填写要求如下：
 - （一）简表：由系统自动生成。
 - （二）摘要及关键词：各类获资助项目都应当填写中、英文摘要及关键词。
 - （三）项目组主要成员：计划书中列出姓名的项目组主要成员由系统自动生成，与申请书原成员保持一致，不可随意调整。如果《批准通知》所附“项目评审意见及修改意见表”中“修改意见”栏目有调整项目组成员相关要求的，待项目开始执行后，按照项目成员变更程序另行办理。
 - （四）资金预算表：根据批准的项目资助额度，按规定调整项目预算，并按照《国家自然科学基金项目计划书预算表编制说明》填报资金预算表和预算说明书。
 - （五）正文：
 1. 面上项目、地区科学基金项目：如果《批准通知》所附“项目评审意见及修改意见表”中“修改意见”栏目没有修改要求的，只需选择“研究内容和研究目标按照申请书执行”即可；如果《批准通知》中上述栏目明确要求调整研究期限或研究内容等的，须选择“根据研究方案修改意见更改”并填报相关修改内容。
 2. 重点项目、重点国际（地区）合作研究项目、重大项目、国家重大科研仪器研制项目、原创探索计划项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求填写研究（研制）内容，不得自行降低、更改研究目标（或仪器研制的技术性能与主要技术指标、验收技术指标等）或缩减研究（研制）内容。此外，还要突出以下几点：
 - （1）研究的难点和在实施过程中可能遇到的问题（或仪器研制风险），拟采用的研究（研制）方案和技术路线；
 - （2）项目主要参与者分工，合作研究单位（如有）之间的关系与分工，重大项目还需说明课题之间的关联；
 - （3）详细的年度研究（研制）计划。
 3. 创新研究群体项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，按下列提纲撰写：
 - （1）研究方向；



- (2) 结合国内外研究现状，说明研究工作的学术思想和科学意义（限两个页面）；
 - (3) 研究内容、研究方案及预期目标（限两个页面）；
 - (4) 年度研究计划；
 - (5) 研究队伍的组成情况。
4. 基础科学中心项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求和现场考察专家组的意见和建议，进一步完善并细化研究计划，按下列提纲撰写：
 - (1) 五年拟开展的研究工作（包括主要研究方向、关键科学问题与研究内容）；
 - (2) 研究方案（包括骨干成员之间的分工及合作方式、学科交叉融合研究计划等）；
 - (3) 年度研究计划；
 - (4) 五年预期目标和可能取得的重大突破等；
 - (5) 研究队伍的组成情况。
5. 对于其他类型项目，参照面上项目的方式进行选择和填写。



简表

项目负责人信息	姓 名	童培建	性 别	男	出生年月	1961年04月	民 族	汉族
	学 位	博士			职称	教授		
	是否在站博士后	否			电子邮件	[REDACTED]		
	电 话	0571—86613684			个人网页	[REDACTED]		
	工 作 单 位	浙江中医药大学						
	所 在 院 系 所	附属第一医院						
依托单位信息	名 称	浙江中医药大学					代码	31005308A1138
	联 系 人	朱小玲			电子邮件	[REDACTED]		
	电 话	0571-86613536			网站地址	[REDACTED]		
合作单位信息	单 位 名 称							
项目基本信息	项 目 名 称	肾髓同治法调控间充质干细胞DNA甲基化修饰干预膝骨性关节炎研究						
	资 助 类 别	面上项目				亚 类 说 明		
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H3110:中医骨伤科学						
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2023.01-2026.12						
	直 接 费 用	52万元						



项目摘要

中文摘要:

膝骨性关节炎（KOA）是难治性骨关节病。”从肾论治”长期指导KOA的临床实践，浙派中医传承并发展“肾主骨，生髓”，提出“肾为本，髓为枢”及“肾髓同治”，我们前期研究显示：1. “髓”的生物学基础与干细胞及其微环境高度相似，KOA发生早期与干细胞异常相关，且表现为干细胞的异常DNA甲基化修饰及其细胞表型；2. “肾髓同治”治疗KOA疗效优于“从肾论治”，且对干细胞具有更明显的调控作用。因此，肾髓同治法的作用靶标及其机制值得深入研究。本项目拟以多个转基因小鼠品系和原代MSCs为研究对象，系统研究DNA甲基化修饰对MSCs细胞表型的影响，明确其在KOA发生中的病理生理学意义，并阐明“肾髓同治”法的靶标和分子机制，为揭示“肾主骨，生髓”理论的科学内涵和提高KOA疗效提供科学依据。

Abstract:

Knee Osteoarthritis (KOA) is a refractory osteoarthropathy. "Kidney treatment" has long guided the clinical practice of KOA. Zhejiang school of traditional Chinese medicine inherited and developed the "Kidney governs bone and generates marrow", put forward the "kidney-based, marrow as the pivot" and "kidney-marrow treatment" theory. Our preliminary research showed that: 1. The biological basis of "marrow" is highly similar to stem cells and their microenvironment. Early KOA occurred associated with abnormal stem cells, and characterized by abnormal DNA methylation modification of stem cells and their phenotypes; 2. "Kidney-marrow treatment" has better efficacy than "kidney treatment" for KOA, and has more obviously regulated effects on stem cells. Therefore, the target and mechanism of kidney-marrow treatment are worthy of further study. This project intends to use multiple transgenic mouse strains and the primary MSCs as the research object for the systematic study of DNA methylation modification on the effects of MSCs cell phenotype, to clarify its pathophysiology of significance in KOA. Finally, elucidating the target and molecular mechanism of "kidney-marrow treatment", to reveal the theory of "kidney advocate bone marrow" will provide a scientific basis for the scientific connotation of KOA and improve curative effect. This project intends to strain and the generation of MSCs to multiple transgenic mice as the research object, the systematic study of DNA methylation modification on the effects of MSCs cell phenotype, clarify its pathophysiology of significance in KOA, and clarify the target and the medullary word "method" molecular mechanisms, to reveal the theory of "Kidney governs bone and generates marrow" and provide a scientific basis for improving curative effect on KOA treatment.

关键词(用分号分开): 膝骨性关节炎; 间充质干细胞; DNA甲基化; 肾髓同治; 骨健口服液

Keywords(用分号分开): Knee osteoarthritis; Mesenchymal stem cells; DNA methylation; Kidney-marrow simultaneous therapy; Gujian Oral liquid



项目组主要成员

编号	姓名	出生年月	性别	职称	学位	单位名称	电话	证件号码	项目分工	每年工作时间（月）	
1	童培建	1961.04	男	教授	博士	浙江中医药大学			项目负责人	8	
2	刘迅	1970.12	男	副主任医师	博士	浙江中医药大学			实验设计及数据分析	3	
3	吕帅洁	1990.04	男	主治医师	硕士	浙江中医药大学			病理组织学检测	6	
4	徐涛涛	1990.08	男	主治医师	博士	浙江中医药大学			细胞学实验	6	
5	应俊	1991.05	男	医师	博士	浙江中医药大学			转基因动物鉴定及造模	6	
总人数			高级		中级		初级		博士后	博士生	硕士生
8			2		2		1			2	1



国家自然科学基金预算制项目预算表

项目批准号：82274547

项目负责人：童培建

金额单位：万元

序号	科目名称	金额
1	一、基金资助项目直接费用合计	52.0000
2	1、设备费	0.0000
3	其中：设备购置费	0.0000
4	2、业务费	41.4400
5	3、劳务费	10.5600
6	二、其他来源资金	0.0000
7	三、合计	52.0000

注：请按照项目研究实际需要合理填写各科目预算金额。



预算说明书

（请按照《国家自然科学基金项目申请书预算表编制说明》等的有关要求，按照政策相符性、目标相关性和经济合理性原则，实事求是编制项目预算。填报时，直接费用应按设备费、业务费、劳务费三个类别填报，每个类别结合科研任务按支出用途进行说明。对单价 ≥ 50 万元的设备详细说明，对单价 < 50 万元的设备费用分类说明，**对合作研究单位资质及资金外拨情况、自筹资金进行必要说明。**）

1. 设备费：无

2. 业务费： 材料费（33.86万元） + 出版费（5.1万元） + 会议费（2.48万元） = 41.44万元

材料费： 共计34.58万元

- （1）细胞培养：共计3.6万元。培养基500元/瓶 $\times 20$ 瓶=1.00万元，胎牛血清6000元/瓶 $\times 2$ 瓶=1.20万元，胰蛋白酶200元/瓶 $\times 20$ 瓶=0.40万元，培养瓶、培养皿、培养板、冻存管、离心管等耗材约1.00万元。
- （2）Real-time PCR实验相关试剂：共计6万元。mRNA提取试剂盒0.20万元/个 $\times 10$ 个=2.00万元，逆转录试剂盒0.20万元/个 $\times 5$ 个=1.00万元，SYBR Green试剂盒0.20万元/包 $\times 10$ 包=2.00万元，Axygen PCR管、枪头等耗材约需1万元。
- （3）基因组DNA提取试剂盒0.6万元/个 $\times 4$ 个=2.4万元；Zymo EZ DNA甲基化试剂盒0.2万元/个 $\times 3$ 个=0.6万元。
- （4）DNA甲基化高通量测序，按照平均20M大小的DNA，均价约为0.4万元/M，共计测序约4.00万元，数据库分析费约0.5万元，总计4.5万元
- （4）细胞凋亡增殖检测试剂：共计1.90万元。Tunel试剂盒0.5万元/个 $\times 3$ 个=1.50万元；CCK-8试剂盒0.1万元/个 $\times 4$ 个=0.4万元
- （5）Western Blot实验相关试剂：共计3.00万元。①抗体：用于检测p-Smad2/3等蛋白表达，一抗：0.40万元/支 $\times 2$ 支=0.8万元，二抗0.10万元/支 $\times 2$ 支=0.20万元。②蛋白提取试剂盒、蛋白酶抑制剂、NC膜等试剂耗材2.00万元。
- （6）病毒载体构建相关试剂：共计2.60万元。慢病毒包装试剂盒：3000元/个 $\times 2$ 个=0.60万元，质粒抽提试剂盒2000元/个 $\times 5$ 个=1.00万元，限制性内切酶、DNA聚合酶等约1.00万元。
- （7）实验动物费：3.456万元。小鼠饲养费（SPF级）：实验小鼠（4种），每组8只，各3个时间点，饲养180天，共2元/天 $\times 180$ 天 $\times 4 \times 3 \times 8$ 只=3.456万元。
- （8）中药材：共计2.804万元。黄芪、丹参、当归、杜仲、延胡索、菟丝子，用于制备骨健口服液，另购金天格胶囊。
- （9）其他：3.0万元。包括ABH和Safrinin-O染色等试剂共计0.7万元。免疫组化试剂盒：0.5万元/kit $\times 4$ 个kit=2万元，阳离子玻片0.01万元/盒 $\times 30$ 盒=0.30万元。

出版费： 共计5.1万元，国际期刊平均1.20万元/篇 $\times 3$ 篇=3.6万元，国内期刊平均0.50万元/篇 $\times 3$ 篇=1.5万元；

会议费： 共计2.48万元。举办浙江省中西医结合骨伤科专业委员会学术年会所需部分费用。

3. 劳务费： 共计10.56万元

用于参与本项目研究过程的在校研究生的劳务补贴，硕士研究生1人，每人每月0.08万元，博士研究生2人，每人每月0.1万元，研究生参与研究时间为9个月/年， $(0.08\text{万元} + 0.1\text{万元} \times 2) \times 9\text{个月} \times 4\text{年} = 10.08$ 万元。专家咨询费：0.48万元。项目实施期间，需要邀请专家进行咨询。拟邀请2次，每次3名专家。专家咨询费800元/天 $\times 3\text{人} \times 2\text{次} = 0.48$ 万元。



报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。



国家自然科学基金项目负责人、依托单位承诺书

国家自然科学基金项目负责人承诺书

本人郑重承诺：我接受国家自然科学基金的资助，严格遵守中共中央办公厅、国务院办公厅《关于进一步加强科研诚信建设的若干意见》《关于进一步弘扬科学家精神加强作风和学风建设的意见》《关于加强科技伦理治理的意见》等规定，及国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、项目资金管理等各项规章，在《计划书》填写及项目执行过程中：

（一）按照《批准通知》《国家自然科学基金资助项目计划书填报说明》的要求填写《计划书》，未自行降低、更改目标任务或约定要求，或缩减研究（研制）内容；

（二）树立“红线”意识，严格履行科研合同义务，按照《计划书》负责实施本项目（批准号：82274547），切实保证研究工作时间，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，不违规将科研任务转包、分包他人，不以项目实施周期外或不相关成果充抵交差；

（三）遵守科研诚信、科技伦理规范和学术道德，认真开展研究工作，对资助项目发表的论著和取得的科研成果按规定进行标注，不在非本项目资助的成果或其他无关成果上标注本项目批准号，反对无实质学术贡献者“挂名”，不在成果署名、知识产权归属等方面侵占他人合法权益，并如实报告本人及项目组成员发生的违背科研诚信要求的任何行为；

（四）尊重科研规律，弘扬科学家精神，严谨求实，追求卓越，反对浮夸浮躁、投机取巧，不人为夸大学术或技术价值，不传播未经科学验证的现象和观点；

（五）将项目资金全部用于与本项目研究工作相关的支出，并结合科研活动需要，科学合理安排项目资金支出进度；

（六）做好项目组成员的教育和管理，确保遵守以上相关要求。

如违背上述承诺，本人愿接受国家自然科学基金委员会和相关部门做出的各项处理决定。

项目负责人（签字）：

年 月 日

依托单位科研管理部门：

负责人（签章）：

年 月 日

依托单位财务管理部门：

负责人（签章）：

年 月 日

国家自然科学基金项目依托单位承诺书

我单位同意承担上述国家自然科学基金项目，将保证项目负责人及其研究队伍的稳定和研究项目实施所需的条件，严格遵守国家自然科学基金委员会有关资助项目管理、项目资金管理、科研诚信管理和科技伦理管理等各项规定，并督促实施。

依托单位（公章）

年 月 日



国家自然科学基金资助项目签批审核表

科学处审查意见：

负责人（签章）：
年 月 日

科学部审查意见：

负责人（签章）：
年 月 日

本
栏
目
由
自
然
科
学
基
金
委
填
写

24
课题编号: G2Y-2J-KJ-23064

国家中医药管理局科技司-浙江省中医药管理局共建科技计划项目任务书

课题名称: 早期膝骨关节炎中医药治疗方案循证评价研究

课题类别: ☐重大项目 ☒重点项目

课题负责人: 童 培 建

课题承担单位: 浙江省中医院

起止年限: 2023 年 1 月至 2025 年 12 月

二〇二二年

填 写 说 明

1、本任务书系国家中医药管理局科技司为组织国家中医药局科技计划项目研究而设计，课题编号由国家中医药局科技司编写，任务书甲方为课题批准单位，乙方为课题承担单位，丙方为乙方上级主管单位。

2、本任务书一式五份，由课题批准单位与课题承担单位签订，课题批准单位两份；课题承担单位二份；课题承担单位主管单位一份。

3、任务书应用计算机打印填写（A4）。

一、课题的目标和主要研究内容

(拟解决的主要技术问题、难点及创新点)

1、预期目标

(1) 形成早期 KOA 肾虚寒湿证、肾虚血瘀证和肾虚湿热证中医药治疗技术总结报告及优化方案;

(2) 获得早期 KOA 肾虚寒湿证、肾虚血瘀证和肾虚湿热证中医药治疗方案有效性的高级别循证医学证据;

(3) 发表高水平研究论文, 申报专利及培养硕、博士研究生。

2、研究内容

(1) 早期肾虚寒湿型膝骨关节炎中医药治疗方案优化及循证评价研究

以早期肾虚寒湿型 KOA 患者为研究对象, 选取传统经右归丸联合蠲痹汤内服、骨通贴膏 2 种代表性中医药疗法, 通过不同组合方式的干预及科学的循证评价, 最终获得早期肾虚寒湿型 KOA 中医药治疗优化方案。

(2) 早期肾虚血瘀型膝骨关节炎中医药治疗方案优化及循证评价研究

以早期肾虚血瘀型 KOA 患者为研究对象, 选取传统经方右归丸联合血府逐瘀汤内服、骨通贴膏 2 种代表性中医药疗法, 通过不同组合方式的干预及科学的循证评价, 最终获得早期肾虚血瘀型 KOA 中医药治疗优化方案。

(3) 早期肾虚湿热型膝骨关节炎中医药治疗方案优化及循证评价研究

以早期肾虚湿热型 KOA 患者为研究对象, 选取传统经方右归丸联合四妙散内服、骨通贴膏 2 种代表性中医药疗法, 通过不同组合方式的干预及科学的循证评价, 最终获得早期肾虚湿热型 KOA 中医药治疗优化方案。

3、拟解决关键问题

如何通过符合中医特色的循证医学手段, 获取高级别的循证医学证据, 突出中医药在早期 KOA 中的多靶点干预优势, 形成早期膝骨关节炎中医药治疗的优化方案。

4、难点

临床病例的纳入和随机分组方案的执行; 监督各病例依照治疗方案进行规律用药; 结局指标收集的可观与严谨; 并在规定时间内完成有效随访。

5、主要创新点

以不同证型的早期 KOA 患者为研究对象, 通过大样本随机对照试验, 对中医分期分型治疗方案的有效性和安全性进行评价, 总结出 KOA 个性化与标准化相结合的具有高级别证据的分期分型治疗优化方案。

二、课题的研究方法、实施方案及技术路线

1、研究方法

(1) 临床研究设计：实效性随机、对照试验设计。

(2) 研究对象：早期肾虚寒湿型、肾虚血瘀型和肾虚湿热型 KOA 患者。

(3) 诊断标准

1) 西医诊断标准：参照中华医学会骨科学分会制定的 OA 诊疗指南（2018 年版）；

2) 中医辨证标准：参照膝骨关节炎中西医结合诊疗指南（2018 年版）；

3) 影像学分级参照 Kellgren 和 Lawrence 影像分级方法（K-L 分级）。

(4) 纳入标准

1) 符合上述西医诊断标准及中医辨证标准的 KOA 肾虚寒湿型、肾虚血瘀型和肾虚湿热型患者；

2) 年龄 ≥ 50 周岁，性别不限；

3) K-L 分级为 0-II 级；

4) 体重指数（BMI） $\leq 35 \text{ kg/m}^2$ ；

5) WOMAC 评分中疼痛子量表的 5 个问题中至少有 1 个问题的得分为 40 分或更高；

6) 4 周内未经过 KOA 系统治疗的患者，且能按计划坚持完成治疗，并能够配合临床观察及随访；

7) 受试者理解并签署知情同意书。

(5) 排除标准

1) 膝关节外伤性关节炎；

2) 急性关节损伤，膝部骨关节结核，肿瘤、风湿性关节炎，类风湿性关节炎；

3) 合并心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病，肿瘤及精神病患者，神经性关节痛，胃溃疡患者；

4) 4 周内使用过已知对主要脏器有损害的药物者；

5) 患者不能合作或正在参加其他药物试验者；

6) 膝内翻 $> 10^\circ$ 、膝外翻 $> 20^\circ$ 畸形。

(6) 中止试验标准

1) 出现严重不良事件者，根据医生判断应该停止该病例临床试验者；

2) 病程中病情加重，或试验中出现了其他影响试验观察的病证，根据医生判断应该停止临床试验者，作无效病例处理；

3) 临床试验方案实施中发生了严重偏差，如依从性差等，难以评价药物效应；

4) 受试者在临床试验过程中不愿意继续进行临床试验，提出退出临床试验的要求者。

(7) 病例的脱落

经知情同意、并筛选合格进入随机化试验的受试者，因故未完成本方案所规定的疗程及观察周期，作为脱落病例。

(8) 病例的剔除

1) 病例选择不符合纳入标准，符合排除标准；

2) 未曾使用试验用药；

3) 在随机化之后没有任何数据。

资料统计分析前，由统计人员及主要研究者讨论判断病例是否剔除。

(9) 筛选失败

筛选失败的病例保留原始病历。

(10) 招募和保留策略

试验启动前,充分吸纳有资质、经验、知识和能力的医护人员在社区、门诊派发宣传材料,媒体电台、微信渠道招募。限制招募入组进度,增加患者参与临床试验,增加其依从性。

(11) 统计分析方法

计量资料将采用均数±标准差(M±SD),计数资料用例(%)进行统计描述。采用ITT分析集进行统计分析,主要指标缺省数据多重归因法进行推算。采用混合模型进行分析,并考虑基线不平衡性等混杂因素及交互作用。并进行可能的探索性分析,如分型亚组及次要终点分析。所有统计分析采用SPSS软件计算。 $P \leq 0.05$ 将被认为所检验的差别有统计意义,用双侧检验。

2、实施方案

(1) 试验过程

1) 分组:根据纳入标准分为肾虚寒湿组、肾虚血瘀组和肾虚湿热组;根据治疗方式分为中医药组和西药组。具体为:

肾虚寒湿组:中医药组:(a.右归丸联合蠲痹汤组、b.骨通贴膏、c.右归丸联合蠲痹汤组+骨通贴膏);西药组(NSAIDs):塞来昔布胶囊。

肾虚血瘀组:中医药组:(a.右归丸联合血府逐瘀汤组、b.骨通贴膏、c.右归丸联合血府逐瘀汤组+骨通贴膏);西药组(NSAIDs):塞来昔布胶囊。

肾虚湿热组:中医药组:(a.右归丸联合四妙散组、b.骨通贴膏、c.右归丸联合四妙散组+骨通贴膏);西药组(NSAIDs):塞来昔布胶囊。

本研究按照随机方法进行分组,共计纳入病例600例。中医药组共纳入450例,每亚组纳入病例50例;西药组共纳入150例,每亚组纳入50例。

2) 干预措施:

中医药组给予相应中医药治疗措施,西药组给予塞来昔布胶囊治疗。所有组别均于6周、12周随访。

右归饮联合蠲痹汤:组成:熟地 15g,山药 6g,山茱萸 3g,枸杞 6g,甘草 6g,杜仲 6g,肉桂 6g,制附子 6g,羌活 10g,独活 5g,秦艽 10g,海风藤 10g,桑枝 10g,当归 10g,川芎 5g,乳香 5g,木香 5g。口服,每天1次,干预持续6周。

右归饮联合血府逐瘀汤:组成:熟地 15g,山药 6g,山茱萸 3g,枸杞 6g,甘草 6g,杜仲 6g,肉桂 6g,制附子 6g,当归 9g,生地 9g,桃仁 12g,红花 9g,枳壳 6g,赤芍 6g,柴胡 3g,桔梗 5g,川芎 5g,牛膝 9g。口服,每天1次,干预持续6周。

右归饮联合四妙散:组成:熟地 15g,山药 6g,山茱萸 3g,枸杞 6g,甘草 6g,杜仲 6g,肉桂 6g,制附子 6g,苍术 9g,黄柏 9g,牛膝 15g,薏苡仁 20g。口服,每天1次,干预持续6周。

骨通贴膏:局部外用,每天1贴。干预持续6周。由华润三九医药股份有限公司生产。

塞来昔布胶囊:口服,200mg/次,1次/日,干预持续6周。由辉瑞制药有限公司生产。

(2) 观测指标

1) 主要结局指标:采用西安大略和麦克马斯特大学国际骨关节炎评价(WOMAC)疼痛评分。

2) 次要结局指标:

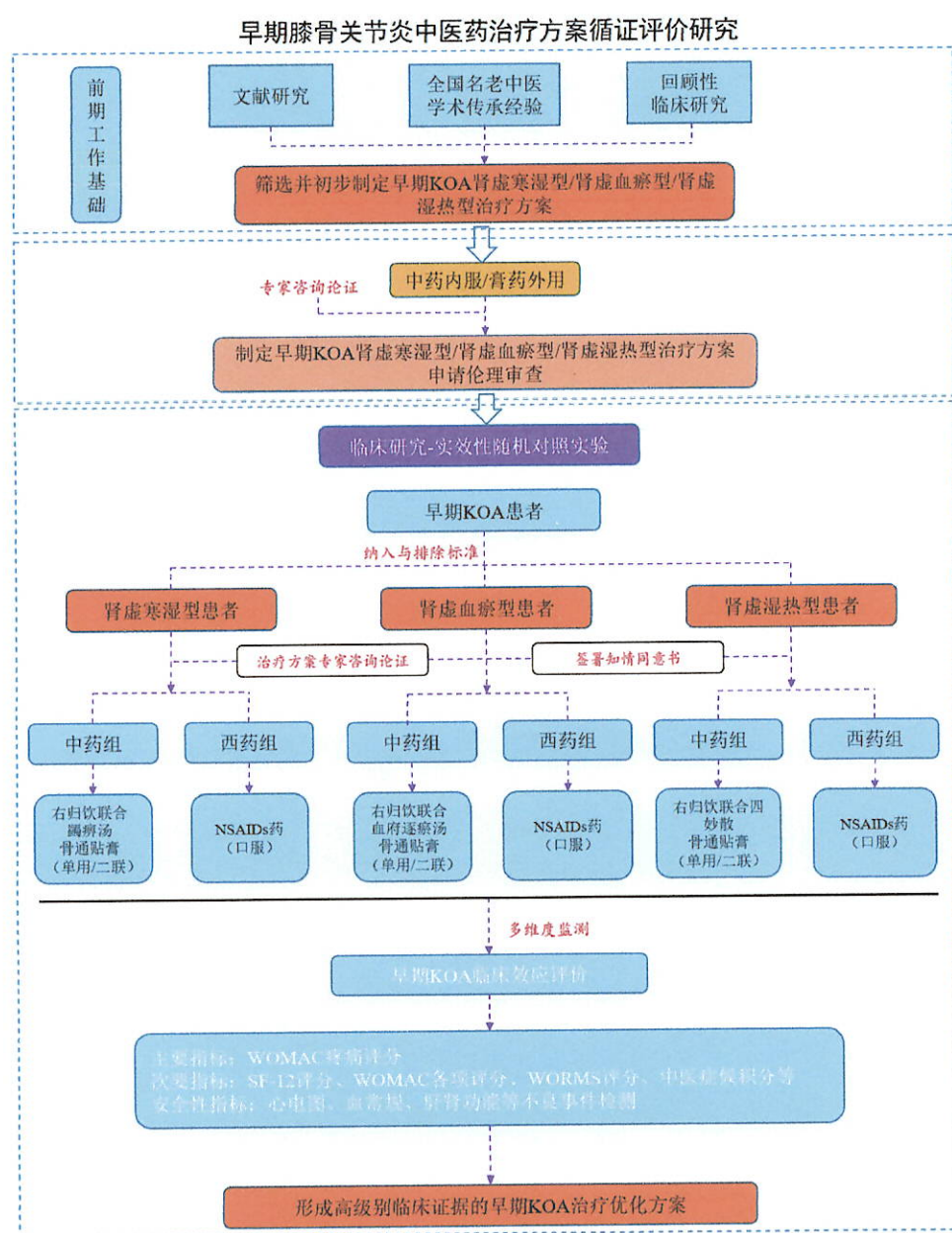
a.SF-12:健康调查简表,是目前国际上最为常用的生命质量标准化测量工具之一;

- b. 计时起步-行走 (TUG) 试验;
- c. 软骨代谢 (CTX-II 和 PIIANP);
- d. 骨代谢 (CTX-I 和 PINP);
- e. WOMAC 僵硬评分、功能评分及总分;
- f. 全膝关节 MRI 积分 (Whole-organ magnetic resonance imaging score, WORMS);
- g. 中医证候积分。

3) 安全性评估指标: 凡临床试验中出现的与治疗目的无关的各种反应, 包括异常症状、体征、实验室或特殊检查异常, 均应准确记录即随访。

4) 安全性指标: 心电图, 血常规, 肝功能 (ALT、AST), 肾功能 (BUN、Cr) 及不良事件。

3、技术路线



三、课题的验收内容和考核指标

(1) 形成早期 KOA 肾虚寒湿证、肾虚血瘀证和肾虚湿热证中医药治疗技术总结报告及优化方案各 1 份；

(2) 获得早期 KOA 肾虚寒湿证、肾虚血瘀证和肾虚湿热证中医药治疗方案有效性的高级别循证医学证据；

(3) 发表高水平研究论文 5 篇，其中 SCI 收录论文不少于 2 篇；

(4) 培养硕士、博士 5 人；

(5) 申请专利 2 项。

四、课题的年度计划与年度目标

年度	年度计划和年度目标
2023 年	1、完成文献检索和资料的查新，掌握近 5 年来最新的国内外资料，进一步完善研究方案； 2、完成工作人员的培训工作； 3、完成早期 KOA 肾虚寒湿型、肾虚血瘀型、肾虚湿热型病例入组、收集和随机化步骤，完成基线资料收集。
2024 年	1、完成对肾虚寒湿型、肾虚血瘀型、肾虚湿热型 KOA 中医药治疗方案的临床干预，依照观察时间点随访，结局指标的评价等工作； 2、完成数据收集、统计分析； 3、完成专利申报工作；
2025 年	1、完成论文撰写与发表； 2、形成早期 KOA 肾虚寒湿证、肾虚血瘀证和肾虚湿热证中医药治疗技术总结报告及优化方案； 3、申请课题验收。

五、课题的承担单位、参加单位及主要研究人员

承担单位： 浙江省中医院			参加单位：			
课题负责人						
姓 名	性 别	出生年月	职务/职称	业务专业	为本课题工作时间(%)	所在单位
童培建	男	1961.04	骨伤科学术主任/主任医师	中 医 骨伤科学	50%	浙江省中医院
主要研究人员						
应俊	男	1991.05	主治中医师	中 医 骨伤科学	66.7%	浙江省中医院
凌厚福	男	1993.10	医师	中 医 骨伤科学	66.7%	浙江省中医院
徐辉辉	男	1996.05	博士生	中 医 骨伤科学	83.3%	浙江中医药大学
邹凯奥	男	1999.01	硕士生	中 医 骨伤科学	83.3%	浙江中医药大学

六、课题的经费预算

单位：万元

经费来源预算		经费支出预算	
科 目	预算数	科 目	预算数
来源预算合计	30 万元	支出预算合计	30 万元
一、国家中医药管理局拨款	0 万元	一、设备费	0 万元
二、省中医药管理局拨款	10 万元	二、业务费	22.3 万元
三、地市卫生健康行政部门、主管部门配套经费	0 万元	三、劳务费	5.4 万元
四、承担单位配套经费	20 万元	四、间接经费	2.3 万元
五、其他来源	0 万元		

七、任务书签订各方意见

课题承担单位（乙方）

课题负责人（签字）

财务负责人（盖章）



年 月 日

帐户名：浙江省中医院

帐号：33001616335050009050

开户银行：建行杭州之江支行

乙方上级主管单位（丙方）：浙江省中医药管理局

负责人（签字）



2022年12月12日

课题批准单位（甲方）：国家中医药管理局科技司

（公章）

负责人（签字）

年 月 日

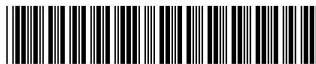


附表 1

国家中医药管理局科技司-浙江省中医药管理局
共建科技计划项目信息表

课题名称		早期膝骨关节炎中医药治疗方案循证评价研究										
课题编号												
密 级		绝密 ☐ 机密 ☐ 秘密 ☐ 公开 ☒					参加单位总数		1 个			
课题 承担 单位	名称	浙江省中医院										
	单位所在地	省（市、区）：杭州市					邮政编码：310003					
	通讯地址	杭州市上城区邮电路 54 号										
	上级主管单位	浙江省中医药管理局										
其它 主要 参加 单位	序号	单位名称										
课题负责人		姓 名	童培建			性别（1）1、男 2、女		出生年		1961 年		
		学 历	（1）1、研究生 2、大学 3、大专 4、中专 5、其它									
		职 称	（1）1、高级 2、中级 3、初级 4、其他									
		联系电话	13906503677			E-mail		Tongpeijian@163.com				
课题组人数		5	高级	1	中级	1	初级	1	其他	2		
起始时间		2023 年 1 月			终止时间		2025 年 12 月					
课题技术来源		（1）1、国内技术 2、国外技术 3、本单位自主开发										
主要研究内容 (100 字以内)		研究通过实效性随机、对照试验，以不同证型的早期 KOA 患者为研究对象，对中医药治疗肾虚寒湿型、肾虚血瘀型、肾虚湿热型治疗方案的有效性和安全性进行评价，总结出具有高级别证据的早期 KOA 分期分型治疗优化方案。										
预期成果形式		（ 6 ）1、新技术 2、新工艺 3、新产品（含计算机软件）、4、新材料 5、新装备 6、论文论著 7、研究（咨询）报告 8、其它										
预期取得专利		（ 3 ）1、国外发明专利 2、国内发明专利 3、其它										
经费投入		总经费	30 万元			国家中医药管理局拨款		0 万元				

LD22C060002



浙江省基础公益研究计划

项目计划书

立项编号：LD22C060002

项目名称：阳虚血瘀型膝骨关节炎中医药诊疗的循证评价及机制研究

专项类别：省自然科学基金

项目类别：重大项目

项目负责人：童培建

电话：

电子邮箱：

通信地址：杭州市邮电路54#

邮政编码：310006

依托单位：浙江中医药大学

申报日期：2021-12-13

浙江省科学技术厅
浙江省自然科学基金委员会办公室
2021 年制

填写说明

一、请认真阅读省基础公益研究计划有关项目和经费管理办法，按要求认真填写《浙江省基础公益研究计划项目计划书》（简称《计划书》）。填写《计划书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确，并认真阅读本填报说明。

二、项目负责人应当按照申请书的内容填写《计划书》，除根据确定的资助额度对项目经费预算进行适当调整外，不得对申请书的其他内容进行变更。依托单位应对《计划书》内容进行审核。

三、《计划书》经项目负责人和依托单位签字盖章，并经省自然科学基金委员会办公室审核批准后，将作为项目执行、检查、验收的依据。

四、资助项目的有关研究成果，包括论文、专著、专利、获奖等情况，均须按规定标注“浙江省基础公益研究计划项目”（属于省自然科学基金的应标注“浙江省自然科学基金项目”）和立项编号。

五、省基础公益研究计划的项目经费管理（包括省级财政拨款经费、联合资助经费、自筹经费）依照省财政关于科技项目的有关经费管理要求执行。

基本信息

负责人信息	姓名	童培建	性别	男	出生日期	1961-04-11
	电话		E-mail			
	证件类型	身份证18位	证件号码			
项目基本信息	项目名称	阳虚血瘀型膝骨关节炎中医药诊疗的循证评价及机制研究				
	英文名称	Evidence-based evaluation and mechanism study of TCM diagnosis and treatment for Yang deficiency and blood stasis of knee osteoarthritis				
	专项类别	省自然科学基金	项目类别	重大项目		
	项目研究阶段	应用基础研究				
	国家自然科学基金学科代码	C060604				
	国家自然科学基金学科名称	生命科学部/遗传学与生物信息学/基因表达调控与表观遗传学/非编码RNA调控与功能				
	国家标准学科分类代码	3601024				
	国家标准学科分类名称	中医学与中药学/中医学/中医骨伤科学				
	预计研究年限	2022-01-01 - 2024-12-31				
	项目总经费	100.00	其中省财政资助经费	100.00		
中文关键词	膝骨关节炎；阳虚血瘀；表观遗传学；中医药					
英文关键字	Knee Osteoarthritis; Yang deficiency and blood stasis; Epigenetics; TCM					

中文摘要

膝骨关节炎（Knee Osteoarthritis, KOA）为高发病率、高致残性的难治性骨关节病。项目组前期对KOA临床流行病学调研发现，超过1/3的KOA患者属于阳虚血瘀型，补肾活血法干预后总体有效率达80%，但目前缺乏关于中医药治疗阳虚血瘀型KOA的高水平、高级别循证医学证据及其相关机制研究，因此限制了其在 KOA 干预中的推广应用。本课题拟通过临床筛选符合入组要求的阳虚血瘀型KOA患者，通过补肾活血法干预治疗并行随访，以获高质量循证评价，形成优化方案，同时收集患者全血行甲基化芯片及miRNA表达谱测序，并联合动物实验共同筛选阳虚血瘀型KOA发病的表观遗传修饰作用靶点及中医药防治的作用机理，以期在中医药防治KOA研究领域取得突破性的进展。

项目组成员

编号	姓名	成员类别	性别	职称	学位	单位名称	项目分工
1	童培建	会员	男	正高级/教授	博士	浙江中医药大学	负责人
2	刘迅	会员	男	副高级/副主任医师	博士	浙江中医药大学	课题设计及指导
3	何帮剑	会员	男	副高级/副主任医师	博士	浙江中医药大学	临床患者纳入及信息统计
4	吕帅洁	会员	男	中级/主治医师	硕士	浙江中医药大学	miRNA测序及分析
5	董睿	会员	男	助理级/医师	博士	浙江中医药大学	DNA甲基化测序分析
6	方亮	非会员	男	其他/博士生	硕士	浙江省中医院	分子生物学检测
7	吴丛姿	非会员	女	其他/硕士生	学士	浙江中医药大学	动物造模、样本收集及其检测

项目经费

项目总经费100.00万元，其中省财政资助经费100.00万元（第一批财政拨款63.00万元，第二批财政拨款37.00万元），联合资助经费0.00万元，自筹经费0.00万元。

此项目实现包干制，不用编制经费预算。

需增添的仪器及设备

无

研究计划

2022

研究内容：完成临床阳虚血瘀型膝骨关节炎中医药治疗的循证评价研究，收集临床全血样本进行全血基因启动子区的甲基化水平及 miRNA 表达谱测序，筛选差异明显的表观遗传修饰靶点；

研究目标：获取临床循证评价数据，完成全血基因启动子区的甲基化水平及 miRNA 表达谱测序及分析

2023

研究内容：完成动物实验，收集样本完成相关检测

研究目标：揭示补肾活血法通过干预表观遗传修饰靶点治疗阳虚血瘀型 KOA 的作用机制

2024

研究内容：整理数据，统计分析结果，撰写高质量的论文。

研究目标：完成临床及基础实验并分析所有数据，申请课题验收。

重大项目绩效目标

项目指南：疑难未诊断疾病的精准诊治研究

绩效目标：1、到 2024 年，阐明疑难未诊断疾病的遗传规律和致病机制，建设临床数据库与样本库，开发原创性基因治疗工具。

预期研究成果

1. 获得补肾活血方治疗阳虚血瘀型 KOA 有效性的高级别循证医学证据；
2. 从表观遗传学角度探究阳虚血瘀型 KOA 的潜在发病机制及补肾活血方的治疗机理；
3. 培养博士研究生 2 名，硕士研究生 2 名；
4. 发表高质量学术论文 6 篇，其中 SCI 收录 4 篇，完成专著 1 部；
5. 参加国内学术交流 1~2 人次；
6. 争取获得 1 项国家级项目继续滚动支持。

研究年限期间预期完成的成果

一、预期发表的主要期刊论文 6 篇							
SCI (SSCI) 收录	4 篇	EI 收录	0 篇	核心 期刊	2 篇	其他发表 论文	0 篇
二、预期完成的其他成果 1 项							
授权发明专利	0 项	专著	1 部				

签字和盖章页

我接受浙江省基础公益研究计划的资助，将按照项目申报书、批准通知和计划书负责实施本项目，严格遵守浙江省基础公益研究计划相关项目和经费管理规定，切实保证研究工作时间，认真开展研究工作，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，对资助项目发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。

项目负责人（签字）

年 月

我单位同意承担上述浙江省基础公益研究计划项目，将保证项目负责人及其研究队伍的稳定和研究项目实施所需的条件，将严格遵守浙江省基础公益研究计划相关项目和经费管理规定，并监督实施。

依托单位（公章）：

2022年 3 月 9 日

浙江省自然科学基金委员会办公室审批意见：

同意。

浙江省自然科学基金委员会办公室

2022 年 1 月 10 日

项目管理专用章

浙江省基础公益研究计划

项目计划书

立项编号	LGF20H270005		
项目名称:	3D 打印胶原纤维水凝胶/脂肪干细胞/补肾中药联合治疗关节软骨缺损的临床应用研究		
计划类别:	公益技术研究计划		
项目类别:	社会发展		
项目负责人:	吴震	电话:	
电子邮箱:			
通信地址:	浙江省/杭州市/西湖区·古翠路 234 号		
邮政编码:	310012		
依托单位:	浙江省中医药研究院		
联系人:	姜洋	电话:	
申报日期:	2019-11-26		

浙江省科学技术厅
浙江省自然科学基金委员会
二〇一九年制

签字和盖章页

我接受浙江省基础公益研究计划的资助,将按照项目申请书、批准通知和计划书负责实施本项目,严格遵守浙江省基础公益研究计划相关项目和经费管理规定,切实保证研究工作时间,认真开展研究工作,按时报送有关材料,及时报告重大情况变动,对资助项目发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。

项目负责人(签字)

2020年1月7日

我单位同意承担上述浙江省基础公益研究计划项目,将保证项目负责人及其研究队伍的稳定和研究项目实施所需的条件,严格遵守浙江省基础公益研究计划相关项目和经费管理规定,并督促实施。

依托单位(公章)

2020年1月7日

浙江省自然科学基金委员会办公室审批意见:

同意。

浙江省自然科学基金委员会办公室

年 月 日