



项目批准号	81702135
申请代码	H0605
归口管理部门	
依托单位代码	31005808A1112-2096



81702135 1002433

# 国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别：青年科学基金项目

亚类说明：

附注说明：

项目名称：丹参酮IIA联合miR-29b inhibitor调控TGF- $\beta$ 1 / Smad3协同促进肌腱功能修复的机制研究

直接费用：20万元

执行年限：2018.01-2020.12

负责人：卢荟

通讯地址：浙江杭州市庆春路79号

邮政编码：310003

电话：0571-87236121

电子邮件：hitman1982@hotmail.com

依托单位：浙江大学

联系人：陈良

电话：0571-88981080

填表日期：

2017年08月27日

国家自然科学基金委员会制



## 国家自然科学基金委员会资助项目计划书填报说明

- 一、项目负责人收到《关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知》（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及《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》（请查阅国家自然科学基金委员会官方网站首页“政策法规”-“管理办法”栏目），按《批准通知》的要求认真填写和提交《国家自然科学基金委员会资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。
- 二、填写《计划书》时要求科学严谨、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和检查、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：各类获资助项目都必须填写中、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。如果批准通知中“项目评审意见及修改意见表”中“对研究方案的修改意见”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：按批准资助的直接费用填报资金预算表和预算说明书，其中的劳务费、专家咨询费金额不应高于申请书中相应金额。国家重大科研仪器研制项目、重大项目还应按照预算评审后批复的直接费用各科目金额填报资金预算表、预算说明书及相应的预算明细表。
  - （五）正文：
    1. 面上项目、青年科学基金项目、地区科学基金项目：如果《批准通知》中没有修改要求的，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“项目评审意见及修改意见表”中“对研究方案的修改意见”栏目明确要求调整研究期限和研究内容等的，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：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以及验收技术指标）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. 国家杰出青年科学基金、优秀青年科学基金和海外及港澳学者合作研究基金项目：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. 国家自然科学基金基础科学中心项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，应当根据评审委员会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，作为评估和验收的依据。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

申请者信息	姓 名	卢荟	性 别	男	出生年月	1982年10月	民 族	汉族
	学 位	硕士			职称	副主任医师		
	电 话	0571-87236121		电子邮件	hitman1982@hotmail.com			
	传 真			个人网页				
	工 作 单 位	浙江大学						
	所 在 院 系 所	医学院附属第一医院						
依托单位信息	名 称	浙江大学					代码	31005808A1112
	联 系 人	陈良		电子邮件	kjccl@zju.edu.cn			
	电 话	0571-88981080		网站地址	www.zju.edu.cn			
合作单位信息	单 位 名 称							代 码
项目基本信息	项 目 名 称	丹参酮IIA联合miR-29b inhibitor调控TGF- $\beta$ 1 / Smad3协同促进肌腱功能修复的机制研究						
	资 助 类 别	青年科学基金项目			亚 类 说 明			
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H0605:骨、关节、软组织损伤与修复						
	基 地 类 别	传染病诊治国家重点实验室						
	执 行 年 限	2018.01-2020.12						
	直 接 费 用	20万元						



## 项目摘要

### 中文摘要(500字以内):

肌腱粘连是手外伤术后的常见问题,迄今仍无有效的解决方法。以往的干预措施抑制外源性机制的同时也抑制了内源性机制,肌腱愈合的强度不够。课题组前期发现miR-29b高表达可以下调TGF  $\beta$  1和Smad3的蛋白表达,从而防治肌腱粘连,miR-29b inhibitor可逆转此改变。丹参酮IIA可以抑制TGF- $\beta$  1,减少mRNA表达的作用从而防治肌腱粘连。所以我们设想在肌腱断端使用miR-29b inhibitor提前启动内源性修复机制,增生期在腱周组织使用丹参酮IIA减少外源性修复机制,在保证肌腱强度的同时,减少了肌腱粘连。从动物实验,体外细胞等不同层次确定:miR-29b inhibitor促进TGF- $\beta$  1和Smad3的表达,可提前启动内源性修复机制,增强肌腱的强度;miR-29b和丹参酮IIA协同作用在TGF- $\beta$  1/Smad3作用轴上可抑制肌腱粘连。本项目具有较高的创新性,将为肌腱功能修复提供理论支持

**关键词:** 肌腱粘连; 微小RNA; 丹参酮IIA; 信号通路

### Abstract(limited to 4000 words):

Tendon adhesion is a common problem after hand injury, so far there is no effective solution. Previous interventions to suppress exogenous mechanisms also inhibit the endogenous mechanism, tendon healing strength is not enough. The expression of miR-29b can down-regulate the expression of TGF  $\beta$  1 and Smad3 protein, so as to prevent tendon adhesion, miR-29b inhibitor can reverse this change. Tanshinone II A can inhibit TGF- $\beta$  1, reduce the role of mRNA expression in order to prevent tendon adhesion. Therefore, we envision the use of miR-29b inhibitor at the end of the tendon to initiate an endogenous repair mechanism in advance. The use of tanshinone IIA in the tendon tissue reduces the exogenous repair mechanism and reduces tendon adhesion while ensuring tendon strength. MiR-29b inhibitor promoted the expression of TGF- $\beta$  1 and Smad3, and could start the endogenous repair mechanism in advance to enhance the strength of tendon. MiR-29b and tanshinone II A synergized in TGF- $\beta$  1 / Smad3 role in the axis can inhibit tendon adhesion. This project has a high degree of innovation, will provide theoretical support for tendon function repair

**Keywords:** tendon adhesion; microRNAs; tanshinone II A; signaling pathways



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	卢荟	1982.10	男	副主任医师	硕士	浙江大学	0571-87236121	330282198210170699	项目负责人	8
2	蒋帅	1991.09	男	医师	硕士	浙江大学	1586815319	330724199109041313	细胞分子实验	8
3	沈辉	1984.08	男	主治医师	博士	浙江大学	15088687612	330102198408080616	生物力学测定	8
4	杨虎	1987.10	男	主治医师	硕士	浙江大学	13575733279	42108319871016703X	动物实验	8
5	徐盛权	1991.02	男	医师	硕士	浙江大学	13732237207	330501199102030835	动物实验	8
6	叶陈毅	1991.07	男	硕士生	硕士	浙江大学	18268880995	330723199107025372	动物实验	8
7	陈明健	1991.09	男	硕士生	硕士	浙江大学	13732214868	330723199109180018	数据统计分析	10
总人数		高级		中级		初级		博士后	博士生	硕士生
7		1		2		2		0	0	2



## 国家自然科学基金项目直接费用预算表（定额补助）

项目批准号：81702135

项目负责人：卢荟

金额单位：万元

序号	科目名称	金额
1	一、项目直接费用	20.0000
2	1、设备费	0.0000
3	(1)设备购置费	0.0000
4	(2)设备试制费	0.0000
5	(3)设备改造与租赁费	0.0000
6	2、材料费	10.6000
7	3、测试化验加工费	3.2000
8	4、燃料动力费	0.0000
9	5、差旅/会议/国际合作与交流费	1.0000
10	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	1.00
11	7、劳务费	4.20
12	8、专家咨询费	0.0000
13	9、其他支出	0.0000
14	二、自筹资金	0.0000



## 预算说明书（定额补助）

（请按《国家自然科学基金项目资金预算表编制说明》中的要求，对各项支出的主要用途和测算理由及合作研究外拨资金,单价 $\geq 10$ 万元的设备等内容进行详细说明，可根据需要另加附页。）

申请直接费用：20 万元。

（1）材料费：10.6 万元。

miRNA 基因芯片分析（数量\*单价） $3 \times 0.7$  2.1 万元

miRNA 靶基因预测分析（数量\*单价） $3 \times 0.7$  2.1 万元

PCR 试剂 $3 \times 0.4$ （数量\*单价） 1.2 万元

细胞培养板、培养瓶、注射器、加样枪头、离心管等一次性耗材 0.73 万元

GFP 载体（数量\*单价） $3 \times 0.5$  1.5 万元

用于western 及激光共聚焦的抗体（数量\*单价） $3 \times 0.6$  1.8 万元

芯片及抑制剂（数量\*单价） $3 \times 0.39$  1.17 万元

（2）检测化验加工费：3.2 万元

统计分析费用等 1 万元

荧光显微镜、激光共聚焦显微镜等检测仪器使用费用 1.2 万元

生物力学检测：1万元

（3）差旅费：1 万元

参加国内外学术会议（4 人、2 次） 1 万元

（4）出版费，知识产权事务费：1 万元

论著发表和版面费等，专利申请费 1 万元

（5）劳务费：4.2 万元

研究生劳务费用。 $2 \text{ 人} \times 7000 \text{ 元/年} = 1.4 \text{ 万元}$

项目负责人签字：

科研部门公章：

财务部门公章：





## 报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。



## 国家自然科学基金资助项目签批审核表

	<p>我接受国家自然科学基金的资助，将按照申请书、项目批准意见和计划书负责实施本项目（批准号：81702135），严格遵守国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、财务等各项规定，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。</p> <p>项目负责人（签章）： 年 月 日</p>	<p>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、财务等各项规定，并督促实施。</p> <p>依托单位（公章） 年 月 日</p>					
本栏目由基金委填写	<p>科学处审查意见：</p>						
	<p>建议年度拨款计划（本栏目为自动生成，单位：万元）：</p>						
	年度	总额	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
	金额						
	<p>科学部审查意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
本栏目主要用于重大项目等	<p>相关局室审核意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
	<p>委领导审批意见：</p> <p>委领导（签章）： 年 月 日</p>						

# 浙江省中医药科技计划 项目合同书

项目类别：科研基金项目

项目名称：尼克酰胺腱端注射配合活血化淤中药丹参离子导入促进肌腱外伤术后粘连功能修复的临床研究

依托学科：中西医结合创伤外科学

研究周期：2016年10月01日 至 2019年09月30日

申 请 人：卢荟

电子信箱：hitman1982@hotmail.com

申请单位：浙江大学医学院附属第一医院

单位联系人：焦杨文

联系电话：13588456449

填报日期：2016年11月28日

浙江省卫生计生委制

二〇一六年

## 合同条款

(1) 合同书签订后至课题完成止，乙方每年年底应向甲方提交年度执行情况(一式三份)并抄送丙方。

(2) 在执行过程中，如需修改某项条款，由签订合同书各方共同商定修改。

(3) 乙方无故不按合同书约定，或并非因不可抗拒的客观原因，如挪用科研经费等，致无法完成研究，甲方有权收回所拨经费。

(4) 项目经费，应专款专用、单独列帐，要严格按照科技经费管理有关规定的开支范围和现行财务制度开支标准掌握使用。

(5) 丙方应监督并保证研究任务的开展，协调研究过程中出现的问题。

(6) 课题完成后，乙方应按《浙江省中医药科技计划项目管理办法》的有关规定，及时向甲方提出验收申请。

(7) 乙方对外发表学术论文等研究成果，需标明该成果经浙江省中医药科研基金计划资助。

一、合同书简表

项目名称		尼克酰胺腱端注射配合活血化淤中药丹参离子导入促进肌腱外伤术后粘连功能修复的临床研究								
学科类别		中西医结合骨外科学								
申请单位		浙江大学医学院附属第一医院								
合作单位										
联系地址		浙江大学医学院附属第一医院 3 号楼 1 楼 手外科				邮编	310003			
申请人	姓名	卢荟	性别	男	出生年月	1982-10				
	专业	中西医结合骨外科学	学历	硕士研究生	职务					
	电话	13588456449	邮编	310003	职称	主治医师				
研究总经费		3.00(万元)				资助经费		0.00(万元)		
						单位配套经费		3.00(万元)		
						自筹研究经费		0.00(万元)		
项目研究组	总人数		高级	中级	初级	辅助人员	博士	硕士	男	女
	6		1	3	2	0	2	4	6	0
	主要成员（不含申请人）	姓名	性别	年龄	职称	工作单位		课题分工		研究时间(月)
		杨虎	男	29	医师	浙江大学医学院附属第一医院		病人随访		8
		石海飞	男	37	主治医师	浙江大学医学院附属第一医院		临床操作		6
		沈辉	男	32	主治医师	浙江大学医学院附属第一医院		数据分析		6
		沈向前	男	46	副主任医师	浙江大学医学院附属第一医院		课题指导		6
		徐盛权	男	25	医师	浙江大学医学院附属第一医院		病人随访		8


二、项目简述（研究目标、内容和意义简介）

<p>手外伤术后肌腱粘连是指肌腱损伤修复过程中由于周围组织的增生和侵入，造成肌腱运功能障碍的疾病。但迄今为止仍无有效的解决方法。目前认为肌腱的愈合由内、外两种修复机制完成。肌腱自身的强度主要取决于内源性修复机制；而外源性修复则主要形成粘连。所以理想的模式是在肌腱修复的早期干预启动内源性机制，使肌腱愈合有足够强度，再通过抑制外源性机制来防治粘连，这也即本课题组提出的肌腱“功能修复”概念。</p> <p>课题组（2015）在家兔屈肌腱损伤模型发现尼克酰胺（SIRT1抑制剂）可逆转壳聚糖的作用。故我们设想将尼克酰胺早期用于肌腱断端，来激活内源性修复机制,提高肌腱愈合的强度。课题组（2014，2016）在动物实验上运用丹参酮IIA抑制TGF-β 1，并且减少细胞胶原mRNA表达的作用从而抑制肌腱粘连的发生。课题组（2014）通过对随访患者受伤粘连部位注射活血化淤类中药丹参，患者术后关节活动度明显改善。但由于手外伤患者受教育层次偏低及肌腱愈合强度等问题，并且此技术需在专科医生指导下进行，故在缺少专业康复师的基层难以开展。故课题组希望通过改进丹参的给药方式，在确保疗效的同时便于推广使用。本次课题以肌腱外伤术后病人为研究对象，对本科就诊的属于肌腱外伤的患者进行研究。分为尼克酰胺+丹参导入组；尼克酰胺+生理盐水（空白对照）导入组；单纯丹参导入组。随访6个月。治疗前、治疗后3个月和6个月各进行评估，活动度采用TAM系统评价法与手功能临床评估系统行功能评定。根据结果进行数据分析，得出尼克酰胺腱端注射配合活血化淤中药离子导入促进肌腱外伤术后粘连功能修复的临床疗效。即在肌腱损伤早期，肌腱断端使用尼克酰胺提前启动内源性修复机制，增强肌腱强度。成纤维增生期和重塑期通过活血化淤中药丹参离子导入来防治肌腱粘连，从而抑制外源性修复，最终达到功能修复目的。</p> <p>中医对手外伤后肌腱粘连的诊治，进行了长期的研究并积累了丰富的经验。前人对“筋伤，痹证”的论述留下的丰富内容，值得我们研究效法与发扬光大。预期通过课题验证中医“瘀渐成痹”理论，验证采用尼克酰胺腱端注射配合活血化淤中药离子导入治疗肌腱粘连的临床疗效，进一步完善痹证及筋伤理论。</p>	
关键词	肌腱粘连, 活血化淤, 中药离子, 功能修复, 丹参

### 三、总体考核指标

- 1、通过课题验证中医“瘀渐成痹”理论，验证采用尼克酰胺腱端注射配合活血化淤中药离子导入治疗肌腱粘连的临床疗效，进一步完善痹证理论。
- 2、确定丹参中药导入抑制外源性机制的最佳时间节点
- 3、建立尼克酰胺腱端注射配合活血化淤中药离子导入治疗肌腱粘连的标准化、规范化方案
- 4、完成相关论文1篇，并在核心期刊上发表。

### 四、年度计划

起始日期	终止日期	主要完成任务	考核指标
2016年10月01日	2017年12月31日	完成资料收集，文献综述及检索	项目组成员参加短期国际性学术交流一次
2018年01月01日	2018年12月31日	完成病人手术，随访，评估，确定丹参中药导入抑制外源性机制的最佳时间节点，建立尼克酰胺腱端注射配合活血化淤中药离子导入治疗肌腱粘连的标准化、规范化方案	项目组成员参加短期国际性学术交流一次
2019年01月01日	2019年09月30日	完成数据统计与分析	完成论文发表



## 五、经费预算

经费来源	资助金额	配套、自筹经费	合计
金额(万元)	0.00	3.00	3.00
支出科目	申请经费（万元）	配套、自筹经费（万元）	计算根据及理由
设备费	0.00	0.00	
材料费	0.00	3.00	药品，临床耗材
测试化验加工费	0.00	0.00	
燃料动力费	0.00	0.00	
差旅费	0.00	0.00	
会议费	0.00	0.00	
合作协议研究与交流	0.00	0.00	
出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0.00	0.00	文献及专利费用
人员劳务经费	0.00	0.00	
专家咨询费	0.00	0.00	
管理费用	0.00	0.00	单位科研管理
其他费用	0.00	0.00	

## 六、合同书正文

## 1、研究内容

### 研究内容：

本项目根据中医“瘀渐成痹”理论，从整体出发，辨证论治，采用早期尼克酰胺腱端注射配合活血化淤中药离子导入，达到早期激活内源性修复机制，抑制外源性修复机制，对肌腱粘连患者进行临床研究促进其“功能修复”。

对本科就诊的属于肌腱外伤的患者进行研究。分为尼克酰胺 + 丹参导入组；尼克酰胺 + 生理盐水（空白对照）导入组；单纯丹参导入组。随访 6 个月。治疗前、治疗后 3 个月和 6 个月各进行评估，活动度采用 TAM 系统评价法与手功能临床评估系统行功能评定。根据结果进行数据分析，得出尼克酰胺腱端注射配合活血化淤中药离子导入促进肌腱外伤术后粘连功能修复的临床疗效。

### 拟解决关键问题

1. 病例收集的规范性，必须严格按照诊断标准、纳入标准、排除标准选取，保证数据真实可靠。
2. 尼克酰胺腱端注射局部浓度和减少外渗的问题。借鉴前期实验基础，确保肌腱吻合口腱端局部浓度并防止外渗于腱鞘。
3. 中药丹参离子导入，抑制外源性机制的最佳时间节点。借鉴前期实验基础，通过本课题界定临床成纤维细胞增生期，重塑期临床最佳介入节点。
4. 手外伤肌腱粘连患者普遍文化层次低，接受能力、医从性差。

结合患者文化素质及地域差别，深入浅出的宣教，达到指导治疗的目的，课题组通过电话，门诊，走访工厂及暂住地等多种途径，尽量保持可靠的随访资料。

5. 各治疗组的科学统一，操作的一致性，尽量减少影响组间结果的误差。

### 预期目标

- 1、通过课题验证中医“瘀渐成痹”理论，验证采用尼克酰胺腱端注射配合活血化淤中药离子导入治疗肌腱粘连的临床疗效，进一步完善痹证理论。
- 2、确定丹参中药导入抑制外源性机制的最佳时间节点
- 3、建立尼克酰胺腱端注射配合活血化淤中药离子导入治疗肌腱粘连的标准化、规范化方案
- 4、提高肌腱外伤手术疗效，减少二次手术从而减轻患者及国家的社会经济负担
- 5、完成相关论文 1 篇，并在核心期刊上发表。

### 主要创新点

- 1 目前国内，国外暂无肌腱“功能修复”的临床研究
- 2 区别于以往单纯采用中药熏洗，从肌腱修复机制出发，保证肌腱的强度并防止粘连。
- 3 西医对手外伤后患者的肌腱粘连，创伤性关节炎造成关节僵硬，缺少特效性治疗方法，中医理论及治疗有其独特疗效

### 2、研究方法和技术路线

## 研究内容：

本项目根据中医“瘀渐成痹”理论，从整体出发，辨证论治，采用早期尼克酰胺腱端注射配合活血化淤中药离子导入，达到早期激活内源性修复机制，抑制外源性修复机制，对肌腱粘连患者进行临床研究促进其“功能修复”。

对本科就诊的属于肌腱外伤的患者进行研究。分为尼克酰胺 + 丹参导入组；尼克酰胺 + 生理盐水（空白对照）导入组；单纯丹参导入组。随访 6 个月。治疗前、治疗后 3 个月和 6 个月各进行评估，活动度采用 TAM 系统评价法与手功能临床评估系统行功能评定。根据结果进行数据分析，得出尼克酰胺腱端注射配合活血化淤中药离子导入促进肌腱外伤术后粘连功能修复的临床疗效。

## 拟解决关键问题

3. 病例收集的规范性，必须严格按照诊断标准、纳入标准、排除标准选取，保证数据真实可靠。
4. 尼克酰胺腱端注射局部浓度和减少外渗的问题。借鉴前期实验基础，确保肌腱吻合口腱端局部浓度并防止外渗于腱鞘。
3. 中药丹参离子导入，抑制外源性机制的最佳时间节点。借鉴前期实验基础，通过本课题界定临床成纤维细胞增生期，重塑期临床最佳介入节点。
4. 手外伤肌腱粘连患者普遍文化层次低，接受能力、医从性差。结合患者文化素质及地域差别，深入浅出的宣教，达到指导治疗的目的，课题组通过电话，门诊，走访工厂及暂住地等多种途径，尽量保

持可靠的随访资料。

5. 各治疗组的科学统一，操作的一致性，尽量减少影响组间结果的误差。

### 预期目标

1、通过课题验证中医“瘀渐成痹”理论，验证采用尼克酰胺腱端注射配合活血化淤中药离子导入治疗肌腱粘连的临床疗效，进一步完善痹证理论。

2、确定丹参中药导入抑制外源性机制的最佳时间节点

3、建立尼克酰胺腱端注射配合活血化淤中药离子导入治疗肌腱粘连的标准化、规范化方案

4、提高肌腱外伤手术疗效，减少二次手术从而减轻患者及国家的社会经济负担

5、完成相关论文 1 篇，并在核心期刊上发表。

### 主要创新点

1 目前国内，国外暂无肌腱“功能修复”的临床研究

2 区别于以往单纯采用中药熏洗，从肌腱修复机制出发，保证肌腱的强度并防止粘连。

3 西医对手外伤后患者的肌腱粘连，创伤性关节炎造成关节僵硬，缺少特效性治疗方法，中医理论及治疗有其独特疗效

### 5、研究方法和技术路线

#### 研究方法(一) 确定研究对象

根据以下标准，确定研究对象

纳入标准：( 1 ) 手术屈肌腱断裂病人

( 2 ) 病人同意参加本临床试验研究者；

( 3 ) 住院及门诊能配合治疗者。

排除标准：( 1 ) 不符合纳入标准者：1 排除严重心、脑、肺、肝、肾疾病，糖尿病患者，类风湿性关节炎等其他影响关节活动的自身免疫及内分泌代谢基础疾病

2 肌腱缺损无法直接缝合者

3 合并神经，血管，滑车等损伤病人

4 手部残留创面需首先皮瓣或植皮修复创面者

5 手术区域有感染者

6 既往对外用药膏，中药熏蒸等皮肤过敏者

( 2 ) 虽符合诊断标准，但有下列情况之一者：

①已接受有关治疗，可能影响对效应指标观测者；

②某些特征人群如被纳入研究则有悖于医疗道德者，如孕妇、病情危笃等患者。

所有受试患者均需在知情同意书上签字，知情同意书按照《赫尔辛基宣言》并参照《药品临床研究管理规范》的要求，并经过医院伦理委员会批准。

## ( 二 ) 分组及资料收集

1 . 分组：根据随机，盲法原则。尼克酰胺 + 丹参导入组；尼克酰胺 + 生理盐水 ( 空白对照 ) 导入组；单纯丹参导入组综合干预治疗组；共 3 组，每组 60 例，病例总数 180 例。

2. 基本资料收集及功能评定标准确定：包括病史、症状、体征、活动度的测量应用TAM系统评价法( total active movement ,TAM )。功能评定标准采用“中华医学会顾玉东手功能评定标准”，“Michigan手功能评价(Michigan Hand Outcome Questionnaire,MHQ)”和sollerman评分。

注 组间在平均年龄等方面,必须经过 $X^2$ 及t检验无统计学差异,保证具有可比性,有统计学意义。

### (三) 治疗方案实施

#### (1) 尼克酰胺+丹参导入组

##### 1) 尼克酰胺腱端注射：

患者术中找到断端后，调整张力，肌腱断端涂抹尼克酰胺 2g,5ml 生理盐水溶解（CAS：98-92-0，Ruibio，美国）。用3-0Ti-Cron不可吸收缝线(COVIDIEN, Langhorne, PA, USA)，改良Kessler法缝合肌腱，生理盐水棉球擦拭吻合口。腱鞘和皮肤闭合用5-0Surgipro滑线(COVIDIEN, Langhorne, PA, USA)。术后常规抗生素3天，保护性支具固定。

##### 2) 丹参中药离子导入：

中医定向透药治疗仪（鼎世医疗，中国南京）。选择药物导入按摩模式。丹参酮IIA磺酸钠注射液（商品名：诺新康 2ml/支，上海第一生化药厂）1ml，碘伏消毒，双片理疗电极片分别置于断端两侧，治疗时间20分钟，每周三次。治疗2个月。分别于术后6，10，14天开始治疗。

3) 常规关节松动训练：每次中药离子导入后，开始关节活动被动、主动屈伸，手法要轻柔，以引起关节有紧张感为度，逐渐加大范围和次数，同时指导患者开始轻轻的主动屈伸患指和有针对性地活动关节各5遍，每日3次，持续2个月。

整个治疗组过程由同一手术医师及专门康复医师负责督导，并制定统一的计划表。治疗前、治疗后6个月各进行一次功能评定。

#### (2) 尼克酰胺 + 生理盐水(空白对照)组

尼克酰胺腱端注射，5ml 生理盐水离子导入，分别于术后6，10，14天开始离子导入治疗。余治疗内容，功能评定参照尼克酰胺 + 丹参导入组

#### (3) 单纯丹参导入组

腱端常规缝合，丹参中药离子导入，分别于术后6，10，14天开始离子导入治疗。余治疗内容，功能评定参照尼克酰胺 + 丹参导入组

#### (四) 不良事件、不良反应的观察

中药离子导入处的感染情况；患者的皮肤条件；要严密监测受试者的异常症状、体征，一旦发现有严重不良反应时立即中止试验。

#### (五) 安全性评价

保证临床操作的安全性，监测患者肌腱强度，避免医源性损伤，减少不良反应及并发症。

#### (六) 随访

治疗后门诊随访所有患者的临床疗效。根据临床评估，功能评定表和不良反应评估。随访时间：6个月。

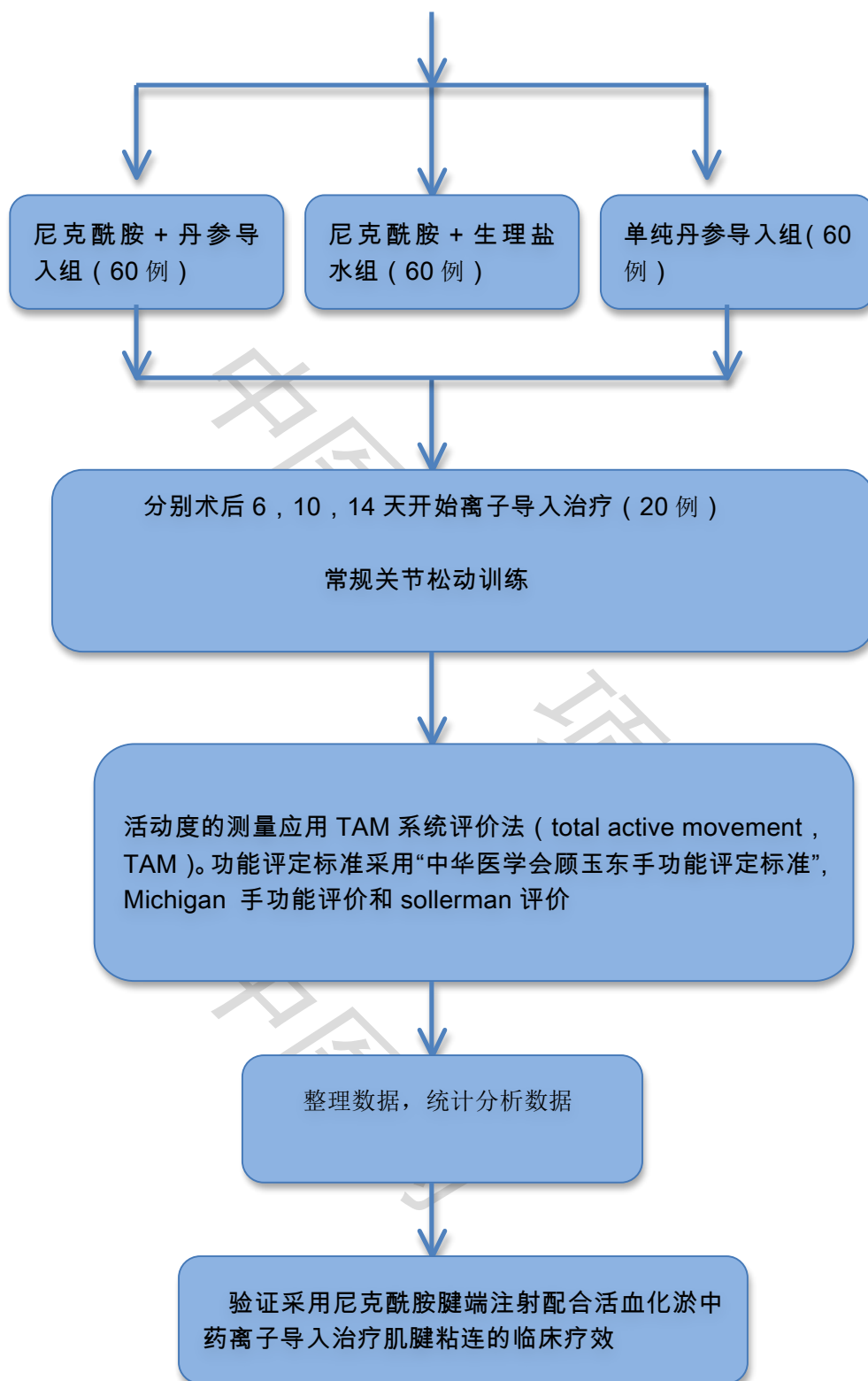


### （七）统计学处理

统计数据运用 SPSS 13.0 软件分析，均数 $\pm$ 标准差表示，采用样本 t 检验，P 值 $<0.05$  为有统计学意义。

技术路线

肌腱外伤患者（180 例）



## 可行性分析

中医理论在治疗“筋伤”、“痹证”上历史悠久且疗效确切。中医有着从

秦汉到明清二千多年来的经验与方法。对于外伤后肌腱粘连一直是手外科亟需解决的难题，西医往往无特效治疗。前期工作中，课题组建立了大鼠跟腱粘连模型；验证了丹参酮IIA 减少了肌腱粘连的细胞因子机制；证明了 miR-29b 抑制剂通过下调 TGF- $\beta$ 1/Smad3 通路水平抑制肌腱粘连的细胞因子机制；在家兔屈肌腱损伤模型和体外成纤维细胞中发现壳聚糖可抑制炎症和保护细胞凋亡，在 SIRT1 通路起到了预防肌腱粘连中的作用，尼克酰胺（SIRT1 抑制剂）可逆转壳聚糖的作用；通过临床研究，局部注射丹参可减少术后粘连的程度，通过 Swanson 人工关节置换治疗创伤后重度肌腱粘连和断指再植术后掌指关节僵硬。已在科室临床广泛运用并初见成果（详见工作基础）。故根据中医“瘀渐成痹”理论，采用尼克酰胺腱端注射配合活血化淤中药离子导入治疗肌腱粘连的临床疗效的研究可行。我科病源众多，技术力量雄厚，手部功能重建在省内处于领先地位。本科室承担过多项省市卫生局，中管局，科技局等多项课题并获奖，科研人员经验丰富并配备齐全，可以完成本次课题研究。

### 3、研究结果

#### 预期成果及科学价值、效益分析

通过提高肌腱手术的疗效，确实达到功能修复的目的，减少患者及国家的社会经济负担。根据每位患者减少二期肌腱松解手术一次（住院费约8000左右）技术，并且减少玻璃酸钠，防粘连膜等耗材的使用，我国手外伤患者数量巨大，逐年增加，社会效益巨大。本课题也再次验证“瘀渐成痹”的中医理论，真正从预防出发，符合中医“治

未病”的概念。

### 验收指标

研究成果以论文的形式提供。预计发表 1 篇核心期刊论文。参加国内交流 2-3 次。

七、合作单位

合作单位	无		
合作单位盖章		合作单位盖章	
年 月 日		年 月 日	
合作单位盖章		合作单位盖章	
年 月 日		年 月 日	
合作单位盖章		合作单位盖章	
年 月 日		年 月 日	

## 八、合同书签订各方意见

1. 课题组将严格按照计划管理和研究伦理的要求，认真落实合同约定的任务目标，优质完成课题研究。

2. 课题承担单位将根据要求，协助做好有关管理工作，保障课题实施所需的人力、物力和工作时间等，严格落实1:1的配套经费。

补充条款：

课题承担单位（乙方）

（公 章）

课题负责人（签字）

年 月 日

乙方上级主管单位（丙方）

（公 章）

负责人（签字）

年 月 日

课题批准单位（甲方）：省卫生计生委中医药管理局  
)

（公 章）

负责人(签字)：

年 月 日

## 浙江省医药卫生科技计划项目

## 合 同 书

计划类别：

☐ 省部共建计划☐ 平台计划☐ 青年人才计划☒ 面上项目计划☐ 新技术适宜技术培育推广计划

课题名称：

慢病毒介导双基因（TGF  $\beta$  -1/bFGF）复合体转染骨髓间充质干细胞（BMSCs）促进肌腱损伤修复的实验研究

申 请 者：

卢荟

申请单位：

浙江大学医学院附属第一医院

联系手机：

13588456449

申请日期：

2015-01-29

浙江省卫计委  
二〇一二年制

## 一、项目情况

项目名称	慢病毒介导双基因（TGF $\beta$ -1/bFGF）复合体转染骨髓间充质干细胞（BMSCs）促进肌腱损伤修复的实验研究				
研究类别	基础研究	已有课题名称			
		已有课题级别		已有课题年份	
申报学科	临床医学-----骨外科学				
开始日期	2015-07		完成日期	2017-12	
项目经费预算（万元）					
总计	向省卫生计生委申请	市卫生局配套	县卫生局配套	单位配套	其他
6.0	3.0	0.0	0.0	3.0	0.0
专项项目经费开支预算（万元）			项目配套经费开支预算（万元）		
设备费		0.0	设备费		0.0
材料费		2.35	材料费		3.0
试验化验加工费		0.0	试验化验加工费		0.0
燃料动力费		0.0	燃料动力费		0.0
差旅费		0.5	差旅费		0.0
人员劳务费		0.0	人员劳务费		0.0
外拨费用		0.0	外拨费用		0.0
合作、协作研究与交流费		0.0	合作、协作研究与交流费		0.0
出版/文献/信息传播知识产权事务费		0.0	出版/文献/信息传播知识产权事务费		0.0
会议费		0.0	会议费		0.0
管理费		0.15	管理费		0.0
专家咨询费		0.0	专家咨询费		0.0
其他开支		0.0	其他开支		0.0
合计		3.0	合计		3.0



预计成果			
定量指标			
论文数	其中SCI数	其中发明专利	著作数
1	0	0	0
新产品	技术标准	培养硕士数	培养博士数
0	0	0	0
定性指标			
预期目标1	构建TGF β -1-bFGF双基因，与慢病毒载体整合，并稳定转染BMSCs，明确其转染效率及目的基因表达		
预期目标2	研究慢病毒介导TGF β -1，bFGF双基因共转染BMSCs的转染效率与表达		
预期目标3	研究慢病毒介导TGF β -1，bFGF重组体共转染BMSCs复合体的促进肌腱愈合作用。		
预期目标4			
预期目标5			

二、承担单位

第一申请单位				
单位名称		浙江大学医学院附属第一医院		
通讯地址		庆春路79号	邮编	310003
联系电话		87236629	联系人	郑敏
合作单位				
序号	单位名称	联系人	联系电话	职责
1				
2				
3				
4				
5				

三、项目组成员

负责人					
姓名		卢荟		身份证号	330282198210170699
出身年月		1982-10-17		手机	13588456449
职务		副主任医师		专业	骨外科学
学历		硕士		学位	硕士
工作单位		浙江大学医学院附属第一医院			
其他成员					
序号	姓名	出生年月	职称	工作单位	项目分工
1	卢荟	1982-10-17	主治医师	浙江大学医学院附属第一医院	课题负责
2	陈强	1974-12-01	主治医师	浙江大学医学院附属第一医院	研究生指导、组织协调、数据分析
3	沈辉	1984-08-08	医师	浙江大学医学院附属第一医院	实验标本分子生物学检测工作
4	杨虎	1987-10-16	医师	浙江大学医学院附属第一医院	动物实验
5	石海飞	1979-03-14	主治医师	浙江大学医学院附属第一医院	细胞培养、基因转染、功能检测研究
6	沈向前	1970-07-04	副主任医师	浙江大学医学院附属第一医院	课题指导
7	徐骥华	1981-12-10	主治医师	浙江大学医学院附属第一医院	动物实验

## 四、 计划进度

第一年度 (2015. 7-2015. 12) :

- (1) 完成BMSCs的获取与培养;
- (2) 完成慢病毒介导双基因 (TGF  $\beta$  -1/bFGF) 复合体转染于BMSCs;
- (3) 完成BMSCs转染后一般观察和检测;
- (4) 完成BMSCs转染后成肌腱活性检测;

第二年度 (2016. 1-2016. 12) :

- (1) 完成大鼠肌腱创伤模型的制作;
- (2) 完成肌腱组织的收集及处理;
- (3) 完成各项成肌腱指标的检测及数据收集;
- (4) 项目组成员参加国内学术交流一次

第三年度 (2017. 1-2017. 12)

- (1) 完成数据统计与分析
- (2) 完成论文发表;
- (3) 项目组成员参加国内学术交流一次



## 五、 项目基本情况

### 研究内容:

本项目从细胞学与动物学两方面入手，通过双基因的构建，与稳定高效基因载体的复合，进行肌腱创伤修复的研究，为基因工程人工肌腱的制备提供了新的思路和理论依据，最终为人工肌腱移植修复肌腱缺损提供了新的途径。在完成本课题的研究内容后，拟申报国家自然科学基金或者通过与生物材料类企业合作，使研究工作得以进展，推动肌腱组织工程领域研究的进步。



## 研究方法:

### 1 BMSCs的提取与培养

### 2 慢病毒介导基因转染于BMSCs

(1) 实验分组: ① TGF  $\beta$ -1、bFGF重组基因共转染细胞组; ② TGF  $\beta$ -1基因转染细胞组; ③ bFGF基因转染细胞组; ④ 空病毒组, ⑤空白组。(2) 慢病毒的构建(3) 慢病毒与目的基因整合(4) 基因转染

3 BMSCs转染后一般观察和检测(1) 细胞形态学变化及转染率分析(2) 荧光显微镜观察及转染率分析(3) Western blot检测TGF  $\beta$ -1和bFGF的表达(4) ELISA定量分析TGF  $\beta$ -1和bFGF的表达(5) 转染对细胞凋亡的影响

4 BMSCs转染后成肌腱活性检测(1) MTT法检测各组转染细胞的增殖能力(2) Western blot检测I型胶原的表达(3)PCR法检测I型胶原mRNA水平

5 大鼠肌腱损伤模型制作及检测 标本观察指标及方法: a (1) 一般观察b大体观察 (2) 生物力学测定 (3) 组织学观察

最后对结果进行统计学分析





**创新点:**

- (1) 采用TGF  $\beta$  -1、bFGF重组基因共转染BMSCs研究其成肌腱作用未见报道，以往为单一基因；
- (2) 在BMSCs基因转染中采用慢病毒作为载体介导双基因转移技术未见报道；
- (3) 建立了体外细胞实验、动物模型两个技术层面来开展研究，多种分子生物学检测方法的联合应用，充分保证了实验结果的完整性与可靠性，可全面阐述基因转染BMSCs促进肌腱修复的实验机制。



## 六、 前期工作说明

本课题组自长期从事组织工程研究，本研究为以往研究的继续和深入。并且在本课题申报之前，在既往的国家自然课题及省级课题中，已完成大鼠肌腱损伤模型的建立，慢病毒的构建、BMP-2—bFGF重组体的构建，证明了通过可调控TGF  $\beta$  -1来干预肌腱愈合情况，我们在组织工程方面有丰富的经验，因此此次考虑用TGF  $\beta$  -1和bFGF来进行成肌腱研究。



## 七、 本课题相关内容的已有研究成果情况

课题：

1. 浙江省医学会临床科研基金项目（第1项2013ZYC-A19，透明质酸钠联合神经外膜封闭在内窥镜腕管松解术中的临床应用）

2. 浙江省中医药科学研究基金资助项目（第2位，2010ZB064，丹参酮IIA治疗早期肌腱粘连的作用机制的研究）

3. 国家自然科学基金项目（30800228，高性能壳聚糖纳米微囊介导双基因共转染ADSCs的成骨研究, 2008.09-2011.12）。

第一作者论文：

(1) 丹参酮IIA防治肌腱粘连作用机制的实验研究[J]. 中华手外科杂志, 2014, 30(4):299-301

(2) 丹参防治掌指关节粘连的临床疗效[J]. 浙江临床医学, 2014, (7):1063-1065

(3) Swanson 人工关节置换治疗创伤后掌指关节僵硬近期疗效 Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, November 2011, ? 56? Vol. 25, No.11

(4) 手部伴骨破坏腱鞘巨细胞瘤行人工关节置换一例[J]. 中华手外科杂志, 2011, 27(6):383-384

(5) 早期心理干预对断指再植患者心理状态及康复锻炼的观察[J]. 浙江临床医学, 2011, 13(9):1072-1073.

(6) 桡骨远端骨折治疗概述与进展[J]. 浙江临床医学, 2011, 13(4):446-450.



八、 附件信息

是否有查新检索报告：	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否
是否使用实验动物：	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
是否涉及伦理问题：	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否
是否涉及实验室生物安全：	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否
是否涉及干细胞：	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
是否是临床前新技术研究：	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否
是否涉及病毒研究	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否



九、 承诺书

本单位（或个人）承诺：

本申请书中所填写的内容和资料真实、有效，如存在弄虚作假和与事实相违背的内容，由本单位（个人）承担全部责任。

申报单位（盖章）：

项目负责人签字：

年 月 日

十、 单位审核意见

申报单位意见：

单位（盖章）：

负责人签字：

年 月 日

上级主管部门意见：

单位（盖章）：

负责人签字：

年 月 日

十一、 省卫计委终审意见

省卫计委审核意见：

省卫计委（盖章）：

年 月 日

## 综合干预治疗手部痹症的标准化研究

### 1、研究内容

#### 研究内容：

本项目根据中医痹证理论 ,从整体出发 ,辨证论治 ,采用综合干预 ,调节整体 ,对手外伤后关节僵硬进行临床研究：

对本科门诊病房就诊的属于手外伤后关节僵硬患者 ,根据中医痹证分型进行研究。分为综合干预治疗组 ( 辩证论治分为肾虚髓亏型、阳虚寒凝型 ,瘀血阻滞型 )；中医外治法组；单纯功能锻炼对照组。随访 12 个月。治疗前、治疗后 6 个月和 12 个月各进行一次影像学检查和实验室检查 ,活动度采用 TAM 系统评价法与手功能临床评估系统行功能评定。根据结果进行数据分析 ,得出根据中医痹证理论综合干预治疗手外伤后关节僵硬的临床疗效。

#### 拟解决关键问题

- 1 . 病例收集的规范性 , 必须严格按照诊断标准、纳入标准、排除标准选取 , 保证数据真实可靠。
- 2 . 手外伤后患者腕部疤痕影响中医四诊中“脉诊”的准确性 , 课题组提高自身中医基本能力 , 并与健侧脉诊相结合。
- 3.手外科患者普遍文化层次低 , 接受能力、医从性差。结合患者文化素质及地域差别 , 深入浅出的宣教 , 达到指导治疗的目的 , 课题组通过电话 , 门诊 , 走访工厂及暂住地等多种途径 , 尽量保持可靠的随访资料。

4 . 各治疗组的科学统一 , 操作的一致性 , 尽量减少影响组间结果的误差。

## 预期目标

- 1、通过课题验证根据中医痹证理论 , 采用综合干预 , 治疗手外伤后关节僵硬的临床疗效 , 进一步完善痹证理论。
- 2、完善手外伤后关节僵硬患者的中医辨证分型 , 指导临床选方用药
- 3、建立手外伤后痹证分型 , 中医综合干预的标准化、规范化方案
- 4、提高手外科手术疗效 , 增强术后功能锻炼效果 , 减少患者及国家的社会经济负担
- 5、完成相关论文 1 篇 , 并在核心期刊上发表。

## 主要创新点

- 1 目前临床上根据痹证理论对手外伤后患者的进行辩证论治的治疗方法不多
- 2 临床上对手外伤后患者多单纯采用中医外用药熏洗 , 很少结合痹证理论进行综合干预
- 3 西医对手外伤后患者的肌腱粘连 , 创伤性关节炎造成关节僵硬 , 缺少特效性治疗方法 , 中医综合干预有其独特疗效

## 2、研究方法和技术路线

### 研究方法(一) 确定研究对象

根据以下标准 , 确定研究对象

纳入标准 : ( 1 ) 手外伤后属于手部关节僵硬患者病程二年以内者 ( 包

括肌腱粘连，韧带关节囊挛缩，创伤性关节炎等)；

(2) 病人同意参加本临床试验研究者；

(3) 住院及门诊能配合治疗者。

排除标准：(1) 不符合纳入标准者：1 排除严重心、脑、肺、肝、肾疾病，糖尿病患者，类风湿性关节炎等其他影响关节活动的自身免疫及内分泌代谢基础疾病

2 手部残留创面需首先皮瓣或植皮修复创面者

3 手部关节已骨性融合者

4 手外伤后已超过两年

(2) 虽符合诊断标准，但有下列情况之一者：

① 已接受有关治疗，可能影响对效应指标观测者；

② 某些特征人群如被纳入研究则有悖于医疗道德者，如孕妇、过敏体质、病情危笃等患者。

所有受试患者均需在知情同意书上签字，知情同意书按照《赫尔辛基宣言》并参照《药品临床研究管理规范》的要求，并经过医院伦理委员会批准。

## (二) 分组及资料收集

1. 分组：根据随机，盲法原则。综合干预治疗组(参照《中医伤科学》及大量文献，分为肾虚髓亏型、阳虚寒凝型，瘀血阻滞型)；中医外治法组；单纯功能锻炼对照组；共5组，每组100例，病例总数500例。

2. 基本资料收集及功能评定标准确定：包括病史、症状、体征、

影像学测定 ( X 线 , CT 检查 )、神经肌电图检查、实验室检查 ( 三大常规、肝肾功能、血凝、血沉、CRP 等 ) 明确诊断。从中寻找敏感、特异的指标 , 尽可能使中医分型诊断客观化 , 更好地指导中医药临床治疗。

关节活动度的测量应用 TAM 系统评价法 ( total active movement , TAM ) 。

功能评定标准采用“中华医学会顾玉东手功能评定标准”和“Michigan 手功能评价(Michigan Hand Outcome Questionnaire,MHQ)”。

3 . 四诊信息收集 : 按照临床流行病学要求建立手外伤后痹证中医证候调查登记表,调查和收集痹证患者的临床资料 , 根据患者的症状、体征、舌苔、脉象,结合西医体检,四诊合参,进行中医辨证分型。中医辨证分型标准参考《中医伤科学》、《中医诊断学》和大量文献资料,其中肾虚髓亏型:关节隐隐作痛,关节活动不利,伴有头晕,耳鸣,耳聋,目弦,舌淡红,苔薄白,脉细。阳虚寒凝型:肢体关节疼痛、重着,屈伸不利,天气变化加重,昼轻夜重,遇寒痛增,得热稍减,舌淡,苔白,脉沉细缓;瘀血阻滞型:关节刺痛,痛处固定,关节畸形,活动不利,面色晦暗,唇舌紫暗,脉沉或细涩。

注 : 实验组与对照组在平均年龄等方面,必须经过  $X^2$  及 t 检验无统计学差异 , 保证具有可比性 , 有统计学意义。

### (三) 治疗方案实施

#### ( 1 ) 综合干预治疗组

中药辩证论治和中药外治 , 治疗 6 个月 , 随访 1 年。

1) 中药辩证论治：按照辨证论治的原则。肾虚髓亏型治以补益肝肾,佐以活血通络为法,六味地黄丸化裁 ( 熟地黄 24 g 山萸肉 12g 干山药 12g 泽泻 9g 牡丹皮 9g 茯苓 9g ),一日一剂 ,分两次服用 ; 阳虚寒凝型治以温补肾阳,祛寒通络为法,肾气丸化裁 ( 干地黄 240g 山药 120g 山茱萸 120g 泽泻 90g 茯苓 90g 牡丹皮 90g 桂枝 30g 炮附子 30g ), 一日一剂 , 分两次服用 ; 瘀血阻滞型治以活血通络为法,桃红四物汤化裁 ( 桃仁 25g 大黄 15g 后下 熟地 15g 当归 9 克 芍药 9 克 丹皮 9 克 ), 一日一剂 , 分两次服用。方剂配伍剂量参照《方剂学》 和《中医伤科学》 。

## 2) 中医外治：

①丹参关节注射：碘伏消毒指间，掌指关节。关节背侧，掌侧各注射丹参酮 IIA 磺酸钠注射液 ( 商品名：诺新康 2ml/支，上海第一生化药厂 )0.5ml，棉签按压 1 分钟至注射点无渗血。注射后 3 天避免污染。门诊注射每周一次。治疗 6 个月。

②关节活动被动、主动屈伸，手法要轻柔,以引起关节有紧张感为度，逐渐加大范围和次数,同时指导患者开始轻轻的主动屈伸患指和有针对性地活动关节各 5 遍,每日 2 次，治疗 6 个月

③推拿疗法：按、揉等轻手法开始，主要作用于痛点及相应穴位，放松后可用较重手法，并以牵拉、拍打手法结束治疗，每周 2 次，治疗 6 个月

④中药热敷外洗：采用祛风除湿、温经散寒、舒筋活血中药熏洗。外

用药以桃仁、红花、山甲、乳香、没药、大黄等活血化瘀药为主，佐以川椒、细辛、南星等温经通络止痛药，热敷外洗，每日 2 次，治疗 6 个月

整个综合干预治疗组过程由专门医师负责督导，并制定统一的计划表。治疗前、治疗后 6 个月和 12 个月各进行一次影像学检查和实验室检查，并进行功能评定。

## （2）中医外治法组

内容，医师督导，监测指标，功能评定参照综合干预治疗组内容

## （3）单纯功能锻炼对照组

①关节活动被动、主动屈伸，手法要轻柔，以引起关节有紧张感为度，逐渐加大范围和次数，同时指导患者开始轻轻的主动屈伸患指和有针对性地活动关节各 5 遍，每日 2 次，治疗 6 个月。

②锻炼过程中疼痛患者可适当服用非甾体类药物，如西乐葆，扶他林片等

医师督导，监测指标，功能评定参照综合干预治疗组

## （四）不良事件、不良反应的观察

注意监测患者对中药方剂的胃肠道等反应；丹参注射点的感染情况；外洗中药的皮肤条件；要严密监测受试者的异常症状、体征，一旦发现有严重不良反应时立即中止试验。

## （五）安全性评价

各组治疗的安全性评价，监测患者的三大常规、肝肾功能等。同时保证临床操作的安全性，监测患者手部关节的稳定性，避免医源性

损伤，减少不良反应及并发症。

#### （六）随访

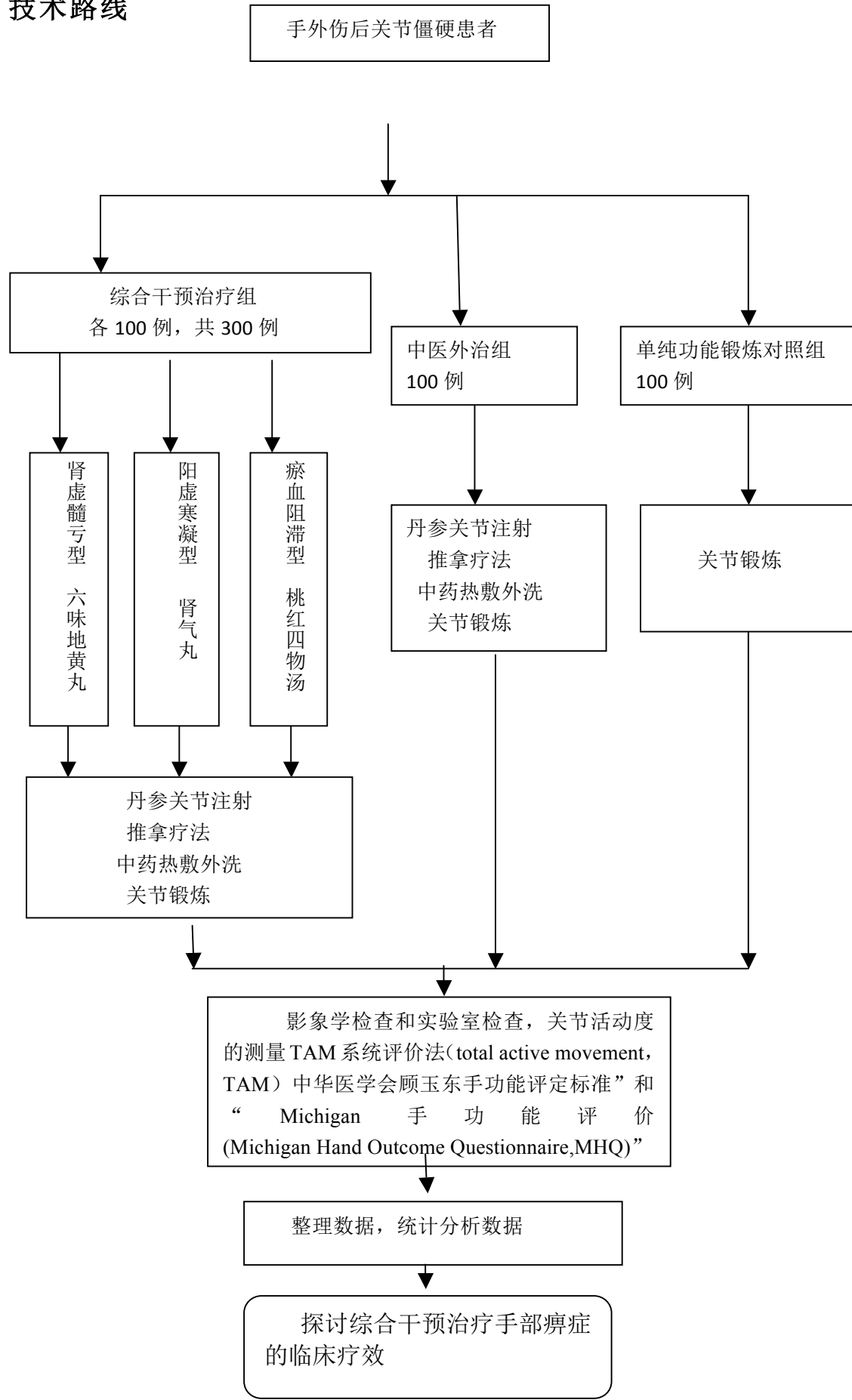
治疗后门诊随访所有患者的临床疗效。根据临床评估、影像学评估，功能评定表和不良反应评估。随访时间：1 年。

#### （七）统计学处理

统计数据运用 SPSS 13.0 软件分析，均数 $\pm$ 标准差表示，采用样本 t 检验，P 值 $<0.05$  为有统计学意义。



技术路线



## 可行性分析

中医理论在治疗痹证上历史悠久且疗效确切。中医有着从秦汉到明清二千多年来治疗痹证的经验与方法。对于外伤后肌腱粘连，创伤性关节炎一直是手外科亟需解决的难题，西医往往无特效治疗。根据中医痹证理论，进行早期综合干预方案的研究，进而确立标准化、规范化的方案，临床研究可行。我科病源众多，技术力量雄厚，手部功能重建及显微技术在省内处于领先地位。前期工作中，课题组建立了大鼠跟腱粘连模型，验证了丹参酮IIA 减少了肌腱粘连的细胞因子机制，证明了 miR-29b 抑制剂通过下调 TGF- $\beta$ 1/Smad3 通路水平，抑制壳聚糖修复肌腱作用，从而抑制肌腱粘连的细胞因子机制。并且通过临床研究，得出通过局部注射丹参可减少掌指关节骨折术后粘连的程度。已在科室临床广泛运用并初见成果（详见工作基础）。本科室承担过多项省市卫生局，中管局，科技局等多项课题并获奖，科研人员经验丰富并配备齐全，可以完成本次课题研究。

## 3、研究结果

### 预期成果及科学价值、效益分析

通过课题验证根据中医痹证理论，综合干预治疗手外伤后关节僵硬的临床疗效，进一步完善痹证理论。完善手外伤后关节僵硬患者的中医辨证分型，指导临床选方用药。建立手外伤后痹证分型，综合干预治疗的标准化、规范化方案。提高手外科手术疗效，增强术后功能

锻炼效果，减少患者及国家的社会经济负担。

根据每位患者减少二期手术一次（住院费约5000左右）技术，我国手外伤患者数量巨大，逐年增加，社会效益巨大。

#### 验收指标

研究成果以论文的形式提供。预计发表 1 篇核心期刊论文。参加国内交流 2-3 次。