

年份	2019
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	淋巴循环系统在关节炎病理变化过程中的作用及蠲痹法的调控机理
推荐单位	推荐单位：上海市医学会 推荐意见： 该项目组致力于提高关节炎防治水平，探索“痹证”理论的科学内涵，取得了系列成果： (1)揭示了淋巴回流障碍造成关节内炎症产物聚集成“痹”的病理变化规律，证明了“蠲痹法”促进淋巴回流、减轻关节炎临床表现。首次提出“淋巴循环系统结构异常与功能障碍是导致关节出现痹证病理变化的关键环节”，“从淋巴循环系统角度阐释中医痹证理论”以及“从淋巴循环系统角度评价蠲痹法防治关节炎的疗效机制”的学术观点。 (2)建立了“蠲痹法治疗关节炎”临床规范化方案，完成 4120 例关节炎患者临床流行病学调查，发现风寒湿痹与痰瘀互结是关节炎的主要证型，开展蠲痹汤颗粒，加味牛蒡子汤颗粒联合甲氨蝶呤治疗关节炎多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，发现蠲痹类中药可以显著提高关节炎的临床疗效，并降低甲氨蝶呤的副作用。 (3)证明了蠲痹类中药可调控淋巴管内皮细胞 NF-κB 信号通路，抑制炎症因子释放，增加淋巴管平滑肌细胞覆盖面积，改善关节炎关节淋巴回流功能，延缓关节退变进程。 特同意推荐申报 2019 年中华医学科技奖。
项目简介	该成果属于中西医结合骨伤科范畴。项目组致力于“关节炎病理变化和淋巴循环系统相关性研究”，形成了以下创新性成果： (1)率先建立以淋巴循环系统结构与功能评价关节炎病理变化的方法学体系：1)建立吡啶菁绿—近红外线检测技术，实现活体、动态、实时、无创评价小鼠和羊的踝、膝关节及人手部淋巴回流功能；2)建立全片扫描技术，首次在关节部位区分毛细和集合淋巴管、血管的分布情况，发现大量淋巴管位于关节周围软组织和深层滑膜组织中；3)建立对比增强核磁共振和三维多普勒超声检测小鼠关节滑液和淋巴结体积与血液流动技术，活体、无创评价小鼠关节炎严重程度与淋巴结变化的关系。 (2)首次揭示了关节炎急、慢性期淋巴循环系统分布、结构与回流功能的变化规律：关节炎急性期淋巴结扩张，毛细淋巴管增多，淋巴回流功能增强；慢性期淋巴结萎缩，集合淋巴管减少，淋巴回流功能减弱。 (3)首次明确了淋巴循环系统功能紊乱在关节炎病理变化过程中发挥重要作用：1)发现抑制淋巴回流功能，加重关节炎症，促进淋巴回流功能，减轻关节炎症；2)明确慢性关节炎淋巴回流障碍的分子机制，一方面 M1 型巨噬细胞刺激淋巴管内皮细胞产生一氧化氮，损伤平滑肌细胞；另一方面 B 细胞堵塞淋巴结。开创了采用淋巴循环系统研究关节炎病理变化过程的新领域，提出靶向促进淋巴回流是治疗关节炎的潜在靶点。 (4)建立了调控淋巴循环系统治疗关节炎的中药新药开发技术方法和平台：建立了淋巴管生成和回流功能中药筛选技术；建立了调控淋巴循环系统的“蠲痹类中药有效成分数据库”。通过临床流行病学调查发现风寒湿痹与痰瘀互结是关节炎的主要证型，开展随机对照试验证明祛风除湿散寒蠲痹法和化痰祛瘀蠲痹法代表性方剂蠲痹汤和加味牛蒡子汤均可提高关节炎的临床疗效。发现蠲痹汤、加味牛蒡子汤及其有效成分通过促进淋巴回流功能，刺激淋巴管生成，减轻关节炎。首次从淋巴循环系统角度评价蠲痹法治疗关节炎的机理，开拓了中医药防治关节炎药理机制研究的新领域。 (5)揭示了淋巴循环系统回流障碍造成关节内炎症产物聚集成“痹”的病理机制，及“蠲痹法”促进淋巴回流，减轻关节炎的药理机制。创新性提出“淋巴循环系统结构异常与功能障碍是导致关节炎痹证形成的关键环节”，丰富和发展中医“痹证”

	理论。 项目组先后获得国家自然科学基金重点项目（81173278）、国际合作重点项目（81220108027）、国家科技部重点领域“创新团队”计划项目（2015 关节炎 4002）、“长江学者奖励计划特聘教授计划项目”（教人【2009】17 号）、全国优秀博士学位论文作者专项资助项目（201276）等 25 项国家及省部级项目资助。代表性论文 20 篇，被他人正面引用 70 次；其中在 Bone research、Arthritis & Rheumatol 等期刊发表 SCI 论文 16 篇，总影响因子 60.6（单篇 IF 最高 12.3）；Nature Reviews Rheumatology 杂志分别于 2011 年和 2018 年两次高度评价我们的研究成果。本项目在全国 5 家单位推广，产生了良好的学术影响和社会效益。
--	--

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
1	中国发明专利	中国	ZL201310378511.2	2016-04-13	一种快速检测中药复方制剂中指标性成分含量的方法	王拥军, 施杞, 刘书芬, 隋璐, 梁倩倩, 李晨光, 崔学军, 杨燕萍, 唐德志, 王成龙, 舒冰, 王晶, 贾友冀, 王洪伸, 李晓峰, 陈岩, 李金龙, 卢盛, 赵永见, 杨龙, 薛纯纯.

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年, 卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Utilization of longitudinal ultrasound to quantify joint soft-tissue changes in a mouse model of posttraumatic osteoarthritis.	Bone Res	2017;13;5:17012.	12.35	王拥军, 邢联平	1		是
2	Bioavailable 25(OH)D but Not Total 25(OH)D Is an Independent Determinant for Bone Mineral Density in Chinese Postmenopausal	EBioMedicine	2017;15:184-192	6.18	王拥军, 王慧	6		否

	Women							
3	Chinese herbal medicines for treating skin and soft-tissue infections	Cochrane Database Syst Rev	2014;(7):CD010619	6.10	崔学军	2		否
4	Total saponins of panaxnotoginseng promotes lymphangiogenesis by activation VEGF-C expression of lymphatic endothelial cells	Journal of Ethnopharmacology	2016;193:293-302	2.98	梁倩倩	2		否
5	Differential response of bone and kidney to ACEI in db/db mice: A potential effect of captopril on accelerating bone loss	Bone	2017;97:222-232	4.45	张岩, 王拥军	0		否
6	Lymphatic endothelial cells efferent to inflamed joints produce iNOS and inhibit lymphatic vessel contraction and drainage in TNF-induced arthritis in mice	Arthritis Res Ther	2016;18:62	4.12	王拥军, 邢联平	9		是
7	Osteoprotective effects of osthole in a mouse model of 5/6 nephrectomy through inhibiting osteoclast formation.	Mol Med Rep.	2016;14(4):3769-76	1.69	王拥军, 舒冰	2		是
8	Manual therapy for hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis	Pain Physician	2015;8(6):E1005-20	3.41	王拥军, 梁倩倩	3		否
9	Protective effect of ligustrazine on lumbar	Evid Based Complement Alternat	2014;2014:508461	1.74	王拥军	2		否

	intervertebral disc degeneration of rats induced by prolonged upright posture	Med						
10	Bisphosphonates for prevention of osteopenia in kidney-transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials	Osteoporos Int	2016;27(5):1683-90	3.59	崔学军	5		否
11	Deletion of Opg Leads to Increased Neovascularization and Expression of Inflammatory Cytokines in the Lumbar Intervertebral Disc of Mice	Spine	2017;42(1):E8-E14	2.44	舒冰	2		否
12	Polyphyllin I suppresses human osteosarcoma growth by inactivation of Wnt/ β -catenin pathway in vitro and in vivo.	Sci Rep	2017;7(1):7605	4.122	杨燕萍	3		是
13	Peri-articular lymphatic system and “Bi” theory of Chinese Medicine in the pathogenesis and treatment of arthritis	Chin J Integr	2015;21(9):648-55	1.23	王拥军	0		否
14	Du-Huo-Ji-Sheng-Tang attenuates inflammation of TNF-Tg mice related to promoting lymphatic drainage function	Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	2016;2016:7067691	1.74	梁倩倩	1		否
15	Shi-style cervical manipulations for cervical radiculopathy: A	Medicine	2017;96(31):e7276	2.02	王拥军	0		否

	multicenter randomized-control led clinical trial							
16	Biphasic calcium phosphate nano-composite scaffolds reinforced with bioglass provide a synthetic alternative to autografts in a canine tibiofibula defect model	Chin Med J (Engl)	2014;1 27(7): 1334-8	1.23	王拥军	2		否
17	加味牛蒡子汤促进 TNF- α 转基因小鼠淋 巴管回流功能防治类 风湿关节炎的实验研 究	中国中西医 结合杂志	2017, 3 7(06): 710-71 5	0	梁倩倩		0	否
18	淋巴回流功能与类风 湿性关节炎相关性 及中医药调控机制的 研究进展	世界科学技 术-中医药 现代化	2016, 1 8(11): 1855-1 861	0	梁倩倩		7	否
19	近红外光谱咧啉菁绿 成像系统在关节炎小 鼠淋巴回流功能检测 中的应用	世界科学技 术-中医药 现代化	2016, 1 8(11): 1862-1 868	0	梁倩倩		1	否
20	防己黄芪汤通过促进 淋巴管生成及回流功 能改善关节肿胀的研 究	中华中医药 杂志	2017, 3 2(05): 1961-1 965	0	施杞		5	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	1. 姓名：梁倩倩 排名：1 职称：研究员, 教授 行政职务：主任 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：主要创新点 1-6 的主要贡献者。建立了以淋巴循环系统结构与功能为评价核心的关节炎系列检测方法学体系。建立了基于转基因斑马鱼、转基因小鼠、淋巴管内皮细胞和平滑肌细胞的淋巴管生成和功能的体内外中药筛选平台。明确了慢性关节炎症淋巴回流功能障碍的分子机制。阐明了蠲痹法促进淋巴回流功能改善关节炎症的机理。提出了“淋巴循环系统结构异常与功能障碍是导致关节出现痹证病理变化的关键环节”的学术观点，丰富了中医“痹证”理论。 2. 姓名：王拥军 排名：2 职称：教授, 主任医师 行政职务：副校长 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院；上海市中医药研究院
---------	---

	对本项目的贡献：主要创新点 1、3、4 的主要贡献者。建立了踝、膝关节淋巴回流功能检测方法学平台，发现关节炎早期和后期淋巴回流功能变化规律。建立全片扫描免疫荧光染色技术检测关节淋巴管结构和分布，明确关节炎淋巴管分布变化情况。建立了 B 超检测小鼠膝关节滑液量的方法，明确关节炎不同阶段与关节滑液量的关系。明确关节炎症与淋巴循环系统之间的关系，阐明慢性关节炎症情况下淋巴回流功能障碍的细胞分子机制。明确蠲痹类中药及有效组分通过促进淋巴回流功能和淋巴管生成，减轻关节炎症的机制，并从淋巴循环系统角度理解中医“痹证”理论。
3.	姓名：徐浩 排名：3 职称：副研究员 行政职务：课题组长 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：主要创新点 1、3、4、6 的主要贡献者。建立了 B 超检测小鼠膝关节滑液量的方法，明确关节炎不同阶段与关节滑液量的关系。建立全片扫描免疫荧光染色技术检测关节淋巴管结构和分布，明确骨性关节炎淋巴管分布变化情况。明确给予 VEGFR3 抑制淋巴回流功能，破坏淋巴管结构，加重关节炎症，确定淋巴回流功能与关节炎症严重程度呈负相关。阐明慢性关节炎症淋巴回流功能障碍的分子机制，抑制炎症因子诱导的一氧化氮的产生，促进淋巴回流功能，减轻关节炎症。明确蠲痹类中药及有效组分通过促进淋巴回流功能和淋巴管生成，减轻关节炎症的机理。
4.	姓名：邢联平 排名：4 职称：教授 行政职务：特聘研究员 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：主要创新点 1-3 的主要贡献者。建立了以淋巴循环系统结构与功能为评价核心的关节炎系列检测方法学平台。明确了淋巴循环系统与关节炎的关系，即促进淋巴回流减轻关节炎症，抑制淋巴回流加重关节炎症。并阐明了慢性关节炎症淋巴回流功能障碍的分子机制。
5.	姓名：施杞 排名：5 职称：教授, 主任医师 行政职务：专家委员会主任委员 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院；上海市中医药研究院 对本项目的贡献：根据中医“痹证”理论和临证实践经验，确立了关节炎痹症不同阶段用药规律，提出蠲痹法的治疗法则是：祛风散寒除湿、活血祛痰通络、补肝肾强筋骨，指导蠲痹法实验用药。并根据实验结果，总结出蠲痹法通过促进淋巴回流功能，减轻关节炎症，提出“淋巴循环系统是参与关节炎等痹证产生和发展的关键环节”的学术观点。
6.	姓名：崔学军 排名：6 职称：副研究员 行政职务：临床基地办公室主任 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：主要创新点 5、6 的主要贡献者。参与蠲痹法促进淋巴回流功能和淋巴管生成，减轻关节炎症的药理机制研究；参与建立基于转基因斑马鱼的淋巴管生成的体内中药筛选平台。
7.	姓名：舒冰 排名：7

	职称：副研究员 行政职务：课题组长 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：主要创新点 4-6 的贡献者。参与了慢性关节炎中淋巴回流功能障碍的分子机制研究；参与蠲痹法促进淋巴回流功能和淋巴生成，减轻关节炎症的药理机制研究；参与建立淋巴循环系统与关节炎相关性实验平台建立。 8. 姓名：杨燕萍 排名：8 职称：研究员 行政职务：课题组长 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：参与蠲痹汤中药有效成分促进淋巴管生成和淋巴回流功能改善关节炎症的研究。 9. 姓名：李晨光 排名：9 职称：副研究员 行政职务：临床评价中心主任 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：主要创新点 1、5、6 的主要贡献者。参与近红外-吲哚菁绿活体淋巴回流功能检测 技术建立；参与蠲痹法促进淋巴回流功能和淋巴管生成，减轻关节炎症的药理机制研究；参与建立基于转基因斑马鱼、转基因小鼠的淋巴管生成和功能的体内中药筛选平台。 10. 姓名：王琼 排名：10 职称：实习研究员 行政职务：科研人员 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：主要创新点 6 的主要贡献者。参与蠲痹法促进淋巴回流功能和淋巴管生成，减轻关节炎症的药理机制研究；参与建立基于转基因小鼠的淋巴管生成和功能的体内中药筛选平台。 11. 姓名：赵永见 排名：11 职称：主管技师 行政职务：科研人员 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：参与动物实验，组织形态学分析及 micro-CT 扫描研究。 12. 姓名：李金龙 排名：12 职称：实习研究员 行政职务：科研人员 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：参与加味牛蒡子汤及三七总皂苷促进淋巴管生成和淋巴回流功能改善关节炎症的研究。
主要完成单位情况	1. 单位名称：上海中医药大学附属龙华医院 排名：1 对本项目的贡献：1. 项目的主要完成单位之一。 2. 主持项目的申请和实施。 3. 对研究计划实施所需的人力、物力和工作时间等给予支持及项目协调。 4. 落实有关项目管理、财务管理等各项规定。

	5. 落实项目内容实施，按有关规定及时报送相关材料。 6. 组织资料的整理和论文的撰写。组织项目的验收与鉴定。 2. 单位名称：上海市中医药研究院 排名：2 对本项目的贡献：1. 项目的主要完成单位之一，负责项目设计、申请和实施。 2. 建立了淋巴管生成和淋巴功能中药筛选标准技术，建立了调控淋巴系统的“中药有效组分数据库”，形成了国际先进的调控淋巴系统治疗关节炎的中药新药开发技术平台。建立了“淋巴系统与关节炎”分子生物学实验室。
--	--