

拟推荐 2024 年中华医学科技奖候选项目/候选人 公示内容

推荐奖种	医学科学技术奖（非基础医学类）
项目名称	不孕症发病分子机制研究与干细胞治疗新技术推广应用
推荐单位/科学家	江苏省医学会
推荐意见	<p>本项目系统揭示卵子发生、衰老及母源合子转换等过程中重要的分子调控机制，并深入研究干细胞及其细胞因子、外泌体及其释放的小 RNA 治疗卵巢早衰的重要作用及机制，主要内容包括：</p> <p>（1）首次发现 Kiaa1429 介导 m6A 甲基化通过影响卵母细胞基因的选择性剪接，可调控卵泡发育和卵母细胞功能；FTO 表达下调引发高水平 m6A 修饰导致卵巢早衰发生，可作为潜在生物标志物；卵母细胞衰老导致剪接相关蛋白表达变化，引发选择性剪接异常，降低发育潜力；母源 RNF114 在母源合子转换期间精确降解重要底物，其错误调控可阻碍小鼠胚胎合子激活。</p> <p>（2）羊膜间充质干细胞在多能性和细胞因子释放方面明显优于羊膜上皮细胞，对卵巢早衰疾病有良好的治疗效果，同时可减轻化疗引发的卵巢损伤；间充质干细胞及其释放的细胞因子 HGF、EGF 在治疗卵巢早衰方面具有良好的效果。</p> <p>（3）干细胞来源外泌体及其释放的 miRNA 在治疗卵巢早衰中具有重要作用，通过靶向调控下游通路，抑制氧化应激，促进早衰型卵巢功能恢复。特别是外泌体来源的 miRNA-17-5p 和 miRNA-320a 能够靶向调控 SMAD、SIRT4、SIRT7，从而对卵巢功能起到治疗作用。</p> <p>本项目在国际高水平期刊上发表代表论文 10 篇，并延续发表国际知名期刊 20 余篇，JCR 影响因子总计为 246，10 篇代表论文总引次数达 704 次，获中国发明专利授权 7 项。此外还举办国内外会议 10 余次，培养研究生 30 余名，并获得国家自然科学基金重大项目等 10 余项国家级课题资助。项目成果受到了顶级期刊《Nat Cell Biol》、《Nat Metab》等重点评价。项目成果能为女性生殖障碍疾病分子机制的解析、临床应用的推动奠定基础，同时带来可观的经济和社会效益，为干细胞临床治疗新策略的制定做出贡献。</p> <p>我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，推荐其申报 2024 年中华医学科技奖</p>
项目简介	<p>1、项目背景和主要技术内容</p> <p>卵母细胞质量下降是影响女性生殖能力的重要因素，由此引发的卵巢早衰及功能障碍是导致女性不孕的主要因素。目前常规治疗方法对卵巢早衰的疗效不佳，因此亟需有效的治疗方案来延缓甚至逆转卵巢衰老。而干细胞治疗作为一种新兴临床应用手段，已在本项目及其他研究中显示出对卵巢早衰良好的治疗效果。</p> <p>本项目立足于女性生殖障碍领域，在卵子发生、衰老及母源合子转换等相关分子机制上多角度深入阐述女性生殖疾病的重大科学问题，并结合科学问题深入研究，提出干细胞及细胞因子、外泌体来源非编码小 RNA 靶向治疗卵巢早衰的重要作用及其分子机制，进而为干细胞精准治疗卵巢早衰临床新策略的制定奠定基础。工作内容如下：</p> <p>（1）卵子发生、衰老及母源合子转换中的机制研究：m6A 甲基转移酶 Kiaa1429 可通过影响卵母细胞中 m6A 水平，从而影响卵母发生相关基因的选择性剪接过程，其介导的 RNA 代谢在调控卵泡发育和维持卵母细胞功能中具有至关重要作用；m6A 去甲基化酶 FTO 在卵巢早衰病人及小鼠中的表达显著降低，是潜在的生物标志物；在卵母细胞衰老过程中，剪接相关蛋白表达的异常变化可引发选择性剪接的异常调节，成为导致卵母细胞发育潜力下降的重要因素之一；母源 RNF114 在母源合子转换期间可精确降解重要底物，其错误调控会阻碍小鼠胚胎合子基因组激活过程。</p> <p>（2）干细胞及其分泌细胞因子治疗卵巢早衰机制研究：羊膜间充质干细胞的多能性、细胞因子</p>

等分级指标均显著优于羊膜上皮细胞，具有有效改善早衰型卵巢的功能；而间充质干细胞释放的细胞因子在改善卵巢功能的同时，也减轻化疗所引起的卵巢损伤。证实间充质干细胞及其分泌的细胞因子对卵巢早衰具有良好的治疗效果。

(3) 干细胞来源外泌体及其释放 miRNA 靶向治疗卵巢早衰机制研究：间充质干细胞来源外泌体，通过释放 miRNA 可靶向调控下游重要通路，如 SMAD 和 SIRT 家族，从而抑制氧化应激并恢复卵巢功能。

2、主要技术创新点：

(1) 首次发现 m6A 甲基转移酶 Kiaa1429 可调控与卵母发生相关基因的选择性剪接过程，而剪接相关蛋白表达的改变是导致卵母细胞发育潜力下降，衰老加速的重要原因；并发现母源 RNF114 的错误调控可阻碍小鼠胚胎合子基因组的激活。并首次发现 m6A 去甲基化酶 FTO 表达降低可通过诱发 m6A 高水平修饰，从而导致卵巢早衰发生，高 m6A 修饰水平可成为卵巢早衰的新标志物。

(2) 首次发现间充质干细胞可分泌多种细胞因子，如 HGF、EGF 等，改善早衰型卵巢的功能，并减轻化疗对卵巢造成的损伤。

(3) 首次发现间充质干细胞来源外泌体及其释放的小 RNA (如 miRNA-17-5p、miRNA-320a 等) 可靶向调控 SMAD、SIRT 家族 (SIRT4、SIRT7) 的 3'UTR 区域，起到抗氧化应激作用，从而产生恢复早衰型卵巢功能。

3、项目的推广应用及效益情况：

(1) 针对 m6A 相关酶如 Kiaa1429、FTO 等开发相关卵巢早衰诊断试剂盒并已经开展临床应用。

(2) 建立了临床级间充质干细胞的标准化制备流程及质量控制标准，即将开展临床应用。

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	全部作者(国内作者须填写中文姓名)	通讯作者(含共同,国内作者须填写中文姓名)	检索数据库	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Exosomal miRNA-320a is released from hAMSCs and regulates SIRT4 to prevent reactive oxygen species generation in POI	Molecular Therapy-Nucleic Acids	2020年21期37-50页	10.183	丁辰月, 钱春风, 侯顺玉, 陆嘉逢, 邹琴燕, 李红, 黄伯贤	黄伯贤, 李红	SCI	49	否
2	Oocyte competence is maintained by m6A methyltransferase KIAA1429-mediated RNA metabolism during mouse follicular development	Cell Death & Differentiation	2020年27期2468-2483页	12.4	胡月, 欧阳张翼, 隋雪松, 齐美杰, 李明芮, 何元林, 曹雨朦, 曹琦琦, 陆钱能, 周帅, 刘露, 沈彬, 舒文杰, 霍然	霍然, 沈彬, 舒文杰	SCI	81	否

3	Integrative proteome analysis implicates aberrant RNA splicing in impaired developmental potential of aged mouse oocytes	Aging cell	2021年20期1-16页	11.005	李明芮, 任超, 周帅, 何元林, 郭曰帅, 张浩, 刘露, 曹琦琦, 王丛静, 黄婕, 胡月, 白雪, 郭雪江, 舒文杰, 霍然	霍然, 舒文杰, 郭雪江	SCI	14	否
4	Exosomal miRNA-17-5p derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells improves ovarian function in premature ovarian insufficiency by regulating SIRT7	Stem Cells	2020年38期1137-1148页	5.845	丁辰月, 朱利平, 沈涵, 陆嘉逢, 邹琴燕, 黄超, 李红, 黄伯贤	黄伯贤, 李红	SCI	81	否
5	Increased N6-methyladenosine causes infertility is associated with FT0 expression	Journal of cellular physiology	2018年233期7055-7066页	5.6	丁辰月, 邹琴燕, 丁洁, 凌明发, 王玮, 李红, 黄伯贤	黄伯贤, 李红	SCI	107	否
6	Different therapeutic effects of cells derived from human amniotic membrane on premature ovarian aging depend on distinct cellular biological characteristics	Stem Cell Research & Therapy	2017年8期1-14页	8.088	丁辰月, 李红, 汪云, 王馥新, 吴惠华, 陈汝蕾, 吕京浓, 王玮, 黄伯贤	黄伯贤	SCI	83	否
7	Human amniotic mesenchymal	Stem Cell Research &	2018年9期55-66页	8.088	丁辰月, 邹琴燕, 王馥新, 吴惠华, 陈汝	黄伯贤, 李红	SCI	95	否

	stem cells improve ovarian function in natural aging through secreting hepatocyte growth factor and epidermal growth factor	Therapy			蕾, 吕京浓, 凌明发, 孙健, 王玮, 李红, 黄伯贤				
8	Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells improve ovary function of premature ovarian insufficiency by targeting SMAD	Stem Cell Research & Therapy	2018年9期 216-228页	8.088	黄伯贤, 陆嘉逢, 丁辰月, 邹琴燕, 王玮, 李红	黄伯贤, 李红	SCI	120	否
9	Fetal liver mesenchymal stem cells restore ovarian function in premature ovarian insufficiency by targeting MT1	Stem Cell Research & Therapy	2019年10期 362-374页	8.088	黄伯贤, 钱春风, 丁辰月, 孟庆霞, 邹琴燕, 李红	黄伯贤, 李红	SCI	64	否
10	Maternal RNF114-mediated target substrate degradation regulates zygotic genome activation in mouse embryos	Development 2021年148期 1137-1148页	2021年148期 1137-1148页	4.6	周帅, 郭曰帅, 孙海峰, 刘露, 姚礼萍, 刘超, 何元林, 曹善仁, 周城, 李明芮, 曹雨朦, 王丛静, 陆钱能, 李卫, 郭雪江, 霍然	霍然, 郭雪江	SCI	10	否

知识产权证明目录

序	类别	国别	授权号	授权	知识产权具体名称	全部发明人
---	----	----	-----	----	----------	-------

号				时间		
1	中国发明专利	中国	ZL 2021 1 0588599.5	2022-08-02	一种卵子发育成熟诊断生物标志物及其应用	黄伯贤, 陆嘉逢, 刘振兴, 王琪, 孟庆霞
2	中国发明专利	中国	ZL 2022 1 0973641.X	2023-07-14	一种预测反复种植失败发生的生物标志物及其应用	黄伯贤, 陆嘉逢, 郭灵, 李红, 刘振兴, 钱春风
3	中国发明专利	中国	ZL 2021 1 0532702.4	2021-05-17	4,4'-二甲氧基查耳酮在延缓卵母细胞体内外老化中的应用	霍然, 李明芮, 刘露, 黄婕, 何安澜
4	中国发明专利	中国	ZL 2018 1 0025574.2	2019-01-25	视网膜色素上皮细胞体外培养方法及其专用培养基	黄伯贤, 李红, 沈涵, 刘庆淮, 袁松涛
5	中国发明专利	中国	ZL 2021 1 1103084.8	2023-07-18	环孢素 A 在制备提高反复胚胎着床失败患者胚胎种植率的药物中的应用	朱蕊;李红;李大金;杜美容;李明清
6	中国发明专利	中国	ZL 2015 1 0091951.9	2020-04-10	新的染色体微缺失/微重复综合征检测体系及试剂盒	李海波, 刘德远, 李红, 王挺, 姜纬, 张建林, 李琼, 王玮, 刘敏娟, 张丽丽
7	中国发明专利	中国	ZL 2016 1 0304412.3	2019-06-28	用于人乳头瘤病毒 E6/E7 基因检测的试剂盒及检测方法	戴建荣, 侯顺玉, 王本敬, 李文静, 刘敏娟, 李红
8	中国实用新型专利	中国	ZL 2019 2 1247142.2	2020-06-16	一种超声穿刺定位装置	汪璐赞, 顾怡栋, 李红, 邓学东
9	中国计算机软件著作权	中国	2019SR0750867	2019-07-19	遗传病整合数据库系统[简称: Dhunter]V1.0	贺权泽, 李红, 王挺, 张春花, 卢露

完成人情况表

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
黄伯贤	1	南京医科大学附属苏州医院 (苏州市立医院)	南京医科大学附属苏州医院 (苏州市立医院)	研究员,教授	生殖全重(苏州)副主任
对本项目的贡献	发现间充质干细胞可分泌细胞因子如 HGF、EGF 等或靶向细胞膜受体 1 (MT1) 改善衰老卵巢的功能, 减轻化疗导致的卵巢损伤, 同时羊膜间充质干细胞在端粒酶活性、多能性、细胞因子和胶原的分泌等指标上优于羊膜上皮细胞; 发现间充质干细胞来源的外泌体及其包裹的小 RNA 等可以靶向 SMAD、SIRT 家族恢复 POI 造模小鼠的卵巢功能, 发现 FTO mRNA 和蛋白表达水平的降低可导致 POI 中 m6A 增加, 进而增加 POI 并发症风险, 而高 m6A 可作为 POI 的新潜在生物标志物。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
霍然	2	南京医科大学	南京医科大学	教授	生殖全重副主任
对本项目的贡献	发现 m6A 甲基转移酶 Kiaa1429 可通过影响卵母细胞中的 m6A 水平调控与卵母发生相关的基因的选择性剪接, 其介导的 RNA 代谢在卵泡发育和维持卵母细胞功能中至关重要; 在卵母细胞衰老过程中, 剪接相关蛋白表达的改变导致选择性剪接的异常调节是衰老卵母细胞发育潜力下降的重要原因; 发现母源 RNF114 在母源合				

	子转换期间可精确降解重要底物，其错误调控可能阻碍了小鼠胚胎 ZGA 的激活。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
孟庆霞	3	南京医科大学附属苏州医院 (苏州市立医院)	南京医科大学附属苏州 医院(苏州市立医院)	主任医师	科主任
对本项目的 贡献	协助发现羊膜间充质干细胞在端粒酶活性、多能性、细胞因子和胶原的分泌等指上优于羊膜上皮细胞，协助发现间充质干细胞来源的外泌体及其包裹的小 RNA 等可以靶向 SMAD、SIRT 家族 (SIRT4、SIRT7) 恢复 POI 造模小鼠的卵巢功能。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
李红	4	南京医科大学附属苏州医院 (苏州市立医院)	南京医科大学附属苏州 医院(苏州市立医院)	教授,主任医师	生殖与遗传中 心主任
对本项目的 贡献	协助发现羊膜间充质干细胞或羊膜上皮细胞可分泌细胞因子如 HGF、EGF 等改善衰老卵巢的功能,减轻化疗导致的卵巢损伤。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
陆嘉逢	5	南京医科大学附属苏州医院 (苏州市立医院)	南京医科大学附属苏州 医院(苏州市立医院)	副研究员	无
对本项目的 贡献	协助发现间充质干细胞来源的外泌体及其包裹的小 RNA 等可以靶向 SMAD、SIRT 家族 (SIRT4、SIRT7) 恢复 POI 造模小鼠的卵巢功能，协助发现 FTO mRNA 和蛋白表达水平的降低可导致 POI 中 m6A 增加，进而增加 POI 并发症风险，而高 m6A 可作为 POI 的新潜在生物标志物。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
朱蕊	6	南京医科大学附属苏州医院 (苏州市立医院)	南京医科大学附属苏州 医院(苏州市立医院)	副主任医师	无
对本项目的 贡献	协助发现羊膜间充质干细胞或羊膜上皮细胞可分泌细胞因子如 HGF、EGF 等改善衰老卵巢的功能,减轻化疗导致的卵巢损伤。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
李明芮	7	南京医科大学	南京医科大学	讲师	无
对本项目的 贡献	协助发现在卵母细胞衰老过程中，剪接相关蛋白表达的改变导致选择性剪接的异常调节是衰老卵母细胞发育潜力下降的重要原因。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
贺权泽	8	南京医科大学附属苏州医院 (苏州市立医院)	南京医科大学附属苏州 医院(苏州市立医院)	副研究员	无
对本项目的 贡献	完成遗传病整合数据库系统，协助发现间充质干细胞可靶向细胞膜受体 1 (MT1) 改善衰老卵巢的功能，减轻化疗导致的卵巢损伤。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
汪璐贇	9	南京医科大学附属苏州医院 (苏州市立医院)	南京医科大学附属苏州 医院(苏州市立医院)	副主任医师	无
对本项目的 贡献	协助发现间充质干细胞可靶向细胞膜受体 1 (MT1) 改善衰老卵巢的功能，减轻化疗导致的卵巢损伤。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
钱春风	10	南京医科大学附属苏州医院 (苏州市立医院)	南京医科大学附属苏州 医院(苏州市立医院)	副主任医师	无

对本项目的 贡献	协助发现间充质干细胞可分泌细胞因子如 HGF、EGF 等或靶向细胞膜受体 1 (MT1) 改善衰老卵巢的功能，减轻化疗导致的卵巢损伤。		
完成单位情况表			
单位名称	南京医科大学附属苏州医院 (苏州市立医院)	排名	1
对本项目的 贡献	作为项目总负责单位，提出了项目的总体技术路线，并主持编制了项目总体实施方案。确定了项目的重大技术原则，并全面主导了项目的实施全过程，同时负责项目成果的应用和推广工作。全力支持间充质干细胞及其外泌体小 RNA 用于卵巢早衰的基础研究及临床前试验，并已取得了研究上的重大学术突破。		
单位名称	南京医科大学	排名	2
对本项目的 贡献	作为项目协作单位，在卵子发生、母源合子转换及卵母细胞衰老等分子机制上多角度深入阐述生殖领域重大科学问题，为间充质干细胞治疗卵巢早衰奠定了坚实的理论基础，并协助项目成果的应用和推广工作。		