	2020
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	生精障碍发生的分子生物学机制
推荐单位	推荐单位：深圳市医学会 推荐意见： 北京大学深圳医院桂耀庭等人完成的“生精障碍发生的分子生物学机制”项目，对精子发生和生精障碍的分子生物学机制进行系统研究，取得一批重要的科研成果：（1）完成世界上第一次采用大样本、大规模测序技术筛选原发性非梗阻性无精子症(NOA)相关基因的开拓性工作；（2）发现八个表观遗传调控相关基因在原发性NOA患者的高频突变；（3）发现四个与原发性NOA发生密切相关的重要基因；（4）发现四个雄激素受体的靶基因；（5）发现两个调控精子形态的新基因；（6）发现三个调控精子运动的新基因。该研究成果对于进一步阐明精子发生和生精障碍的分子机制具有重要的学术价值，也将为男性不育症的精准诊疗提供科学依据。 我单位同意推荐该项目申报2020年中华医学科技奖。
项目简介	男性不育症是一类严重危害人类身心健康的重大疾病。近十年来，本课题组对精子发生和生精障碍的分子生物学机制进行系统研究，取得一批重要的科研成果。 （一）发现八个表观遗传调控相关基因在原发性非梗阻性无精子症(NOA)患者的高频突变 在国际上首次采用大样本、大规模高通量测序技术，比较709例正常生育男性和759例原发性 NOA患者外周血DNA序列的差异，发现42个基因的高频突变与NOA相关，其中与表观遗传调控相关的8个基因（BRWD1，DNMT1，DNMT3B，NSUN3，RNF17，UBR2，USP1和USP26）在NOA患者中呈明显富集现象。《Nature Reviews Urology》发表综述，认为该研究进一步证实了生精障碍发生的多基因起源学说。 （二）发现四个与NOA发生密切相关的重要基因 进一步发现HSF2、UBE2B、USP26和DAX-1的突变可显著抑制生精相关基因的功能，表明这些突变是导致NOA发生的重要原因。《新英格兰医学》发表评论，认为本研究发现的HSF2是为数不多的几个既在NOA患者中发生突变又有小鼠表型的基因之一。《Human Genetics》发表综述，把HSF2和USP26基因列为重要的男性不育症相关基因。 （三）发现四个雄激素受体（AR）的靶基因 睾丸支持细胞内的AR在精子发生过程中具有重要作用。我们确定了UBE2B、HSF1、SRSF4和PRMT6为AR直接靶调节基因。《Molecular Endocrinology》发表评论，认为UBE2B和 HSF1是近年来发现的重要AR靶调节基因。 （四）发现两个调控精子形态的新基因 本课题组采用基因芯片和大规模测序技术，发现了2个小鼠生殖细胞表达特异

	性基因，Spata46 和 Ccdc62。进一步发现该基因敲除的小鼠表现为精子畸形和雄性不育。《Biological Reviews》发表综述，指出该研究首次报道了 SPATA46 在维持小鼠精子细胞形态和精卵融合过程中的作用。 （五）发现三个调控精子运动的新基因 发现 β-防御素 1（DEFB1）、ROPPORIN 和 FAM71D 在弱精子症患者精子中表达显著降低。本研究首次发现 DEFB1 促进精子细胞内 Ca2+浓度的增加，促进精子运动。在该论文发表的同时，《Science Translational Medicine》发表评论，认为该研究首次证明精子中的防御素具有抗菌和增加精子活力的双重作用。 本项目 20 篇代表性论文，包括《Science Translational Medicine》、《Human Reproduction》和《Biology of Reproduction》等国际知名期刊，SCI 他引 165 次；获得国家发明专利 4 项，申请国际 PCT 专利 2 项；获得国家重大科学研究计划子课题 1 项和国家自然科学基金 9 项。该成果有助于阐明精子发生和生精障碍的分子机制，也将为男性不育症的精准诊疗提供科学依据。

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	ZL201410225329.8	2017-11-07	人 DEFB1 的用途	刁瑞英、牟丽莎、黄卫人、蔡学泳、蔡志明
2	中国发明专利	中国	ZL201410444435.5	2017-11-07	一种与非梗阻性无精子症相关的遗传标记	牟丽莎、刁瑞英、谢丽、黄卫人、蔡志明
3	中国发明专利	中国	ZL201510363202.7	2018-09-25	一种检测与非梗阻性无精子症相关的遗传标记的引物对	牟丽莎、蔡志明
4	中国发明专利	中国	ZL201510366368.4	2018-04-10	一种非梗阻性无精子症的检测试剂盒.	牟丽莎、蔡志明

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	Excess of rare variants in genes that are key epigenetic regulators of spermatogenesis in	Scientific Reports	2015; 5: 8785.	4.011	桂耀庭、蔡志明、熊承良	15	15	否

	the patients with non-obstructive azoospermia.							
2	Novel Y-chromosomal microdeletions associated with non-obstructive azoospermia uncovered by high throughput sequencing of sequence-tagged sites (STSs).	Scientific Reports.	2016; 6:21831.	4.011	桂耀庭、汪建、蔡志明	3	3	否
3	A dominant-negative mutation of HSF2 associated with idiopathic azoospermia.	Human Genetics.	2013; 132(2): 159-65.	5.207	桂耀庭、蔡志明	23	23	否
4	A functional variant in the UBE2B gene promoter is associated with idiopathic azoospermia.	Reproductive Biology and Endocrinology.	2015; 13:79.	2.589	桂耀庭、牟丽莎	4	4	否
5	A Novel Mutation of DAX-1 Associated with Secretory Azoospermia.	PLoS One	2015; 10(7): e0133997	2.776	桂耀庭、李红钢	8	9	否
6	A novel missense mutation in USP26 gene is associated with nonobstructive azoospermia.	Reproductive Sciences	2016; 23(10): 1434-41	2.559	桂耀庭、李红钢	9	9	否
7	A novel nonsense mutation in the androgen receptor gene causes the complete androgen insensitivity	Journal of Andrology	2012; 33(3):357-60	2.473	桂耀庭	1	1	否

	syndrome.							
8	Identification of testosterone-/androgen receptor-regulated genes in mouse Sertoli cells	Asian Journal of Andrology	2012; 14(2):294-300	2.862	张传祥、桂耀庭	15	18	否
9	Identification of Ube2b as a novel target of androgen receptor in mouse Sertoli cells.	Biology of Reproduction	2013; 89(2):32, 1-11.	2.960	桂耀庭、蔡志明	9	10	否
10	Identification of Hsf1 as a novel androgen receptor-regulated gene in mouse Sertoli cells.	Molecular Reproduction and Development.	2014; 81(6): 514-23.	2.124	桂耀庭、牟丽莎	6	6	否
11	Androgen receptor binding to an androgen-responsive element in the promoter of the Srsf4 gene inhibits its expression in mouse Sertoli cells.	Molecular Reproduction and Development.	2015; 82(12): 976-85	2.124	桂耀庭	0	0	否
12	Protein arginine methyltransferase 6 involved ingerm cell viability during spermatogenesis and down-regulated by the androgen receptor.	International Journal of Molecular Sciences.	2015; 16(12): 29467-81.	4.183	桂耀庭	5	5	否
13	Identification of NR0B1 as a novel androgen receptor co-repressor in mouse Sertoli cells.	International Journal of Molecular Medicine.	2016; 38(3):853-60.	2.928	桂耀庭	2	2	否

14	FAM170B, a novel acrosomal protein involved in fertilization in mice.	Molecular Reproduction and Development.	2015; 82(10): 787-96.	2.124	桂耀庭	1	1	否
15	Deficiency of SPATA46, a Novel Nuclear Membrane Protein, Causes Subfertility in Male Mice.	Biology of Reproduction.	2016; 95(3):58, 1-10.	2.960	桂耀庭、唐爱发	2	3	否
16	A nonsense mutation in Ccdc62 gene is responsible for spermiogenesis defects and male infertility in repro29/repro29 mice.	Biology of Reproduction.	2017; 96(3):587-597.	2.960	桂耀庭、夏军	3	3	否
17	Functional expression of ropporin in human testis and ejaculated spermatozoa.	Journal of Andrology.	2011; 32(1):26-32.	2.473	蔡志明、桂耀庭	11	11	否
18	Deficient human β-defensin 1 underlies male infertility associated with poor sperm motility and genital tract infection.	Science Translational Medicine	2014; 6(249): 249ra108	17.2	陈小章、蔡志明	30	35	否
19	The expression characteristics of FAM71D and its association with sperm motility.	Human Reproduction,	2017, 32(11): 2178-2187.	5.506	桂耀庭	4	4	否
20	Promoter targeted bisulfite sequencing reveals	Human Reproduction	2016; 31(1):24-33.	5.506	蒋慧、桂耀庭	14	14	否

	DNA methylation profiles associated with low sperm motility in asthenozoospermia.							

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：桂耀庭 排名：1 职称：研究员 行政职务：实验室主任 工作单位：北京大学深圳医院 对本项目的贡献：作为该项目的第一负责人，全面负责项目的设计、实施和论文撰写与修改工作，是二十篇代表论文中第1-7，9-16和第19篇论文的最后通讯作者，第8、第17、第20篇论文的共同通讯作者以及第18篇论文的中间作者。 姓名：牟丽莎 排名：2 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：深圳市第二人民医院 对本项目的贡献：作为该项目的第二负责人，参与项目的实施和论文撰写与修改工作，是二十篇代表论文中第3、4、5、9篇论文的第一作者，第10篇论文的共同通讯作者以及第1、2、16篇论文的中间作者。 姓名：李俞池 排名：3 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：南华大学附属第一医院 对本项目的贡献：本人作为项目的第三完成人，负责雄激素受体靶基因的筛选、CCDC62的功能研究等相关实验、数据分析及论文写作与修改工作。本人是二十篇代表论文中第13、第14和第16篇论文的第一作者、第11、第12和第19篇论文的共同第一作者、第6和第15篇论文的中间作者。 姓名：马倩 排名：4 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：北京大学深圳医院 对本项目的贡献：作为该项目的主要参与人，负责“NOA相关的USP26基因致病突变的筛选”和“FAM71D的表达特征及与精子运动的相关性研究”项目的具体实施和论文撰写与修改工作，是代表论文中第6篇和第19篇论文的第一作者。 姓名：李泽松 排名：5 职称：研究员

	行政职务：副主任 工作单位：深圳市第二人民医院 对本项目的贡献：作为负责人，全面负责千例男性非梗阻无精症患者项目的设计、实施和论文撰写与修改工作，是二十篇代表论文中第1、第2篇论文的第一（或共同第一）作者，第3、第18篇论文的中间作者。 姓名：刁瑞英 排名：6 职称：副研究员 行政职务：实验室负责人 工作单位：深圳市第二人民医院 对本项目的贡献：作为该项目的第六负责人，是二十篇代表论文中第18篇论文的第一作者，对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第5项。有关β-防御素1（DEFB1)在人精子的表达和功能研究是本人在博士及博士后期间的主要工作内容，主要负责体外精子功能和受精实验、数据整理及文章书写。是发明专利“人DEFB1的用途"的第一发明人。 姓名：张巧霞 排名：7 职称：副研究员 行政职务：副所长 工作单位：深圳市第二人民医院 对本项目的贡献：参与项目实施和论文撰写工作，是二十篇代表论文中第8篇论文的第一作者和第9篇论文的共同第一作者。 姓名：刘晓翌 排名：8 职称：主任技师 行政职务：无 工作单位：北京大学深圳医院 对本项目的贡献：作为该项目的第八完成人，发现一例雄激素不敏感综合征患者雄激素受体基因第三外显子新的突变(C2211T，G2213del)，该突变直接导致终止密码的形成，是二十篇代表论文中第7篇的第一作者。 姓名：陈静 排名：9 职称：副主任技师 行政职务：无 工作单位：北京大学深圳医院 对本项目的贡献：作为该项目的主要完成人，发现ROPPORIN mRNA在弱精子症患者的表达水平显著降低，确定该基因在人睾丸组织和精液精子的表达特征，结果表明ROPPORIN基因与精子运动相关。实验结果2011年1月发表在《Journal of Andrology》，是二十篇代表论文中第17篇的第一作者和第20篇代表论文的中间作者。 姓名：杜野 排名：10 职称：助理研究员

	行政职务：无 工作单位：北京大学深圳医院 对本项目的贡献：作为该项目的第十完成人，负责研究精子活力调控的表观遗传学机制项目的设计、实施和论文撰写工作，是二十篇代表论文中第 20 篇论文的第一作者，第 19 篇论文的中间作者。
主要完成单位情况	单位名称：北京大学深圳医院 排名：1 对本项目的贡献：北京大学深圳医院作为该项目的第一完成单位，全面负责该项目的设计与实施，为项目的开展提供实验场地、实验设备和科研人员的工资，为该成果中以下五个创新点的主要贡献单位：（1）发现八个表观遗传调控相关基因在原发性 NOA 患者的高频突变；（2）发现四个与原发性 NOA 发生密切相关的重要基因；（3）发现四个雄激素受体的靶基因；（4）发现两个调控精子形态的新基因；（5）发现三个调控精子运动的新基因。在 20 篇代表论文中，北京大学深圳医院为 18 篇论文的第一通讯作者单位。 单位名称：深圳市第二人民医院 排名：2 对本项目的贡献：深圳市第二人民医院作为该项目的第二完成单位，参与该项目的设计与实施，为项目中部分工作的开展提供实验场地、实验设备和科研人员的工资，为该成果中五个创新点的贡献单位。在 20 篇代表论文中，深圳市第二人民医院为 8 篇论文的共同通讯作者单位。