

	2021
推荐奖种	青年科技奖
项目名称	生殖障碍疾病诊疗关键技术的创建与应用
推荐单位	推荐单位：山东大学 推荐意见： 生殖障碍疾病是严重影响人类健康，其发病率仅次于心脑血管病和恶性肿瘤，在我国累及约 4000 万育龄夫妇，严重影响生殖健康及母婴安全。本项目以《“健康中国 2030”规划纲要》提出的“提高妇幼健康水平”国家重大需求为导向，在“生殖障碍疾病遗传病因学与诊疗新技术体系的建立与应用”方面，取得了系列原创性的科学成果。首先，在 Nat Genet 报道了多囊卵巢综合征的全基因组易感基因后，申请人不断在前期研究基础上解析该病的发病机制，首次构建了多囊卵巢综合征的遗传发病风险模型，直接用于患者及其子代的患病风险评估；申请人还首次定位了透明带（ZP）基因突变是导致卵退变型空卵泡综合征的致病突变，被 OMIM 收录，现已广泛应用于该疾病的分子遗传学诊断；其次，申请人填补了两项技术的国家空白-创建了人卵前原核移植和第二极体移植的新型“线粒体置换术”和用去除原核方式成功构建出人类孤雌单倍体干细胞系；最后，申请人不断优化体外助孕技术体系，提高体外助孕成功率，并实现了专利转化和推广应用。申请人研究和技术成果发表于 Cell Res（3 篇）、Am J Hum Genet 和 Ferti Steril 等知名杂志，获美国和中国发明专利 11 件，实用新型专利 12 件，外观设计专利 3 项；用于人类卵子和胚胎冷冻的新型载体等专利已实现转化并量产，在全国 30 余家生殖中心推广应用，直接经济价值已达 4000 万元，实现了对进口耗材的替代。 我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖青年科技奖。
项目简介	人口发展是生命繁衍、民族兴旺、国计民生蓬勃发展的重要基石，是社会、经济发展的基本需求。提高生殖健康水平，改善妇幼健康是《健康中国 2030 规划纲要》和《中共中央关于制定国民经济和社会发展第十四个五年规划和 2035 年远景目标的建议》的关键指标。生殖障碍疾病导致不孕不育或子代出生缺陷，累及我国数千万家庭，严重影响身心健康、家庭稳定和母婴安全。然而，“如何明确生殖障碍疾病的发病机制，创新技术提高妊娠成功率”一直是本领域研究的重点和难题。申请人团队聚焦国家和人民关注的热点难题，在“生殖障碍疾病的发病机制、创建辅助生殖新型技术平台、提高助孕成功率”等方面，取得了一系列原创性的科学成果，概况如下： 1. 发现生殖障碍疾病新易感位点和致病基因，解决生殖疾病的精准诊疗难题：构建了首个多囊卵巢综合征的遗传发病风险模型（Hum Reprod,2016；Fertil Steril,2017 等）；发现透明带（ZP）基因突变是导致退变型空卵泡综合征的致病突变（Am J Hum Genet,2017），被 OMIM 收录，现已广泛应用于疾病的分子遗传学诊断。 2. 创建了“第四代试管婴儿”和人类孤雌单倍体干细胞新技术平台，实现我国该技术领域的零突破：创建人卵前原核移植和第二极体移植的新型“线粒体置换术”（俗称

	第四代试管婴儿) (Cell Res, Jun 2017; Cell Res, Aug 2017) , 有效去除致病线粒体 99%以上, 为阻断线粒体病母系遗传提供了技术保障。成功构建出人类孤雌单倍体干细胞系 (Cell Res , 2016) , 为解决父源和母源疾病问题提供了新型研究工具。 3. 改进试管婴儿体外培养和冷冻体系, 稳步提升助孕成功率, 实现技术转化应用: 逐步升级人类卵母细胞和胚胎的培养体系(Fertil Steril,2018), 改良睾丸活检单精子冷冻技术, 根据一线使用者的经验积累和行业的高要求, 研发新型卵和胚胎冷冻载体, 实现了卵子库和胚胎库的精准化和智能化管理, 于 2017 年实现转化并量产, 现已在全国 30 余家生殖中心推广应用, 实现了对进口耗材的替代。 以上研究成果在国内外产生了广泛影响, 成果相继发表于 Cell Res (3 篇, IF 20.5)和 Am J Hum Genet(IF 10.5)等杂志, 参编专著 6 部; 获美国和中国发明专利 11 件, 实用新型专利 12 件, 外观设计专利 3 项; 用于胚胎冷冻的新型载体等专利已实现转化并量产, 在全国 30 余家生殖中心推广应用, 直接经济价值已达 4000 万元。
--	---

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	国外专利	美国	US 8685647 B2	201 4- 04- 01	SNP Markers Associated With Polycytic Ovary Syndrome	陈子江, 赵 涵, 贺林, 师咏勇, 马 金龙, 赵跃 然, 耿玲, 游力
2	中国发明专利	中国	ZL2008102 15681.8	201 2- 05- 23	一种玻璃化冷冻承载器 及其使用方法	陈子江, 吴 克良, 李媛
3	中国发明专利	中国	ZL2010102 81473.5	201 3- 05- 22	细胞核物质的获取法	陈子江, 吴 克良, 马金 龙
4	中国发明专利	中国	ZL2013102 78464.4	201 6- 01- 13	一种冻存管存储装置	陈子江, 吴 克良, 李城, 马金龙
5	中国发明专利	中国	ZL2015100 83021.9	201 6- 11- 30	一种 IVF 实验室仪器架 车	陈子江, 吴 克良, 李城, 马金龙
6	中国发明专利	中国	ZL2015100	201	一种带气体控制的保温	陈子江, 吴

			83000.7	6-12-07	培养装置	克良, 李城, 马金龙
7	中国发明专利	中国	ZL201510316797.0	2017-07-07	一种样品冷冻储存管及冷冻储存装置	陈子江, 吴克良, 李城, 马金龙
8	中国发明专利	中国	ZL201510315624.7	2017-08-11	样品冷冻储存管及样品冷冻储存装置	陈子江, 吴克良, 李城, 马金龙
9	中国发明专利	中国	ZL201280074086.1	2017-12-26	与多囊卵巢综合征相关的 SNP 标记	陈子江, 赵涵, 贺林, 师咏勇, 马金龙, 赵跃然, 耿玲, 游力
10	中国发明专利	中国	ZL201080067164.6	2014-05-28	与多囊卵巢综合征相关的 SNP、包含 SNP 的芯片及其应用	陈子江, 贺林, 师咏勇, 马金龙, 赵跃然, 赵涵, 石玉华, 耿玲, 游力

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	Mitochondrial replacement by pre-pronuclear transfer in human embryos	Cell Res	2017 Jun;27(6):834-837	20.5	赵涵、陈子江、高媛	4	4	否
2	Polar bodies are efficient donors for reconstruction of human embryos for potential mitochondrial replacement therapy	Cell Res	2017 Aug;27(8):1069-1072	20.5	赵涵、陈子江、李劲松	7	7	否
3	Generation of	Cell Res	2016	20.5	吴克良、	22	22	否

	human haploid embryonic stem cells from parthenogenetic embryos obtained by microsurgical removal of male pronucleus		Jun;26 (6):74 3-6		陈子江、 李劲松			
4	A Recurrent Missense Mutation in ZP3 Causes Empty Follicle Syndrome and Female Infertility	Am J Hum Genet	2017 Sep 7;101(3):459-465	10.5	赵涵、 陈子江	35	35	否
5	Novel zona pellucida gene variants identified in patients with oocyte anomalies	Fertil Steril	2017 Jun;107(6):1364-1369	6.31	赵涵	8	8	否
6	Resveratrol improves in vitro maturation of oocytes in aged mice and humans.	Fertil Steril	2018 May;109(5):900-907	6.31	刘洪彬	26	26	否
7	Polycystic ovary syndrome susceptibility single nucleotide polymorphisms in women with a single PCOS clinical feature	Hum Reprod	2015 Mar;30(3):732-6	5.73	赵涵、 陈子江	19	19	否
8	Variants in DENND1A and LHCGR are associated with endometrioid adenocarcinoma	Gynecol Oncol	2012 Nov;127(2):403-5	4.62	赵涵	12	12	否
9	Family-based analysis of eight	Sci Rep	2015 Jul	4.0	赵涵、 陈子江	6	6	否

	susceptibility loci in polycystic ovary syndrome		29;5:1 2619					
10	ERBB4 Confers Risk for Polycystic Ovary Syndrome in Han Chinese	Sci Rep	2017 Feb 14;7:4 2000	4.0	赵涵	10	10	否
11	Identification of reference genes for qRT-PCR in granulosa cells of healthy women and polycystic ovarian syndrome patients	Sci Rep	2017 Jul 31;7(1):6961	4.0	刘洪彬	7	7	否
12	STMN1 Promotes Progesterone Production Via StAR Up-regulation in Mouse Granulosa Cells	Sci Rep	2016 Jun 8;6:26 691.	4.0	刘洪彬、 陈子江	13	13	否
13	Integrated microRNA and mRNA signatures in peripheral blood lymphocytes of familial epithelial ovarian cancer	Biochem Biophys Res Commun	2018 Jan 29;49 6(1):1 91- 198.	2.99	刘洪彬	4	4	否
14	An association study between USP34 and polycystic ovary syndrome	J Ovarian Res	2015 May 15;8:3 0	2.99	赵涵	6	6	否
15	Association study of HNF1A in women with polycystic ovary syndrome	J Assist Reprod Genet	2017 May;3 4(5):6 77- 682	2.83	赵涵、 马金龙	1	1	否
16	Mutational analysis of IZUM01R in women with fertilization failure	J Assist Reprod Genet	2018 Mar;3 5(3):5 39-	2.83	刘洪彬	5	5	否

	and polyspermy after in vitro fertilization		544					
17	Morphokinetic parameters from a time-lapse monitoring system cannot accurately predict the ploidy of embryos	J Assist Reprod Genet	2017 Sep;34(9):1173-1178	2.83	吴克良	7	7	否
18	Conventional in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI): which is preferred for advanced age patients with five or fewer oocytes retrieved?	Arch Gynecol Obstet	2018 May;297(5):1301-1306	2.28	吴克良	4	4	否
19	Application of testicular spermatozoa cryopreservation in assisted reproduction	Int J Gynaecol Obstet	2018 Sep;142(3):354-358	2.22	吴克良	3	3	否
20	Kisspeptin: a new marker for human pre-ovulation	Gynecol Endocrinol	2017 Mar 7:1-4	1.57	赵涵、马金龙	5	5	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：赵涵 排名：1 职称：教授 行政职务：教育部生殖内分泌实验室副主任 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：本项目的主要设计者和主持人。负责研究任务的组织、实施和成果总结，对项目创新点一、二和三均作出创造性贡献：作为主要参与者发现多囊卵巢综合征易感基因，建立了多囊卵巢综合征遗传风险预测模型；发现透明带（ZP）基因突变是导致空卵泡病变的致病原因，已广泛用于该病的分子遗传学诊断；作为主要组织和参与者成功构建单倍体人类孤雌胚胎和人类单倍体胚胎干细胞系；作为
---------	--

	主要组织和参与者首次完成人受精卵第二极体和前原核的线粒体置换技术，填补国家领域内空白。 姓名：吴克良 排名：2 职称：教授 行政职务：试管婴儿实验室主任 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：对项目创新点二、三有创造性贡献：作为主要技术骨干完成人受精卵前原核移植和第二极体移植的“线粒体置换术”、创建了人类孤雌单倍体胚胎和干细胞系；申报专利并实现了人卵和胚胎冷冻载体的转化和应用推广。 姓名：刘洪彬 排名：3 职称：教授 行政职务：科教部副主任 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：对项目创新点一、三有重要贡献：找到分析多囊卵巢综合征颗粒细胞基因表达的内参基因组合，并解析 STMN1 基因在卵巢颗粒细胞中的作用机制；发现受精障碍患者突变基因 IZUM01R，并证实添加葡萄提取物白藜芦醇（Resveratrol），可显著促进人卵子的体外成熟和早期胚胎发育潜能。 姓名：赵世刚 排名：4 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：对项目创新点一有重要贡献：发现多囊卵巢综合征的多个遗传易感基因，并证实 FSHR 和 C9orf3 是介导 PCOS 家族聚集的关键基因；发现 Kisspeptin 是一种新的排卵标志物。 姓名：颜军昊 排名：5 职称：教授 行政职务：生殖遗传科主任 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：对项目创新点一、二有重要贡献：共同研究发现多囊卵巢综合征的易感位点，并对线粒体置换技术提供了技术支持。 姓名：刘昕 排名：6 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：主要参与创新点一的研究工作，共同参与了多囊卵巢综合征、卵
--	---

	子成熟障碍等生殖障碍疾病遗传易感位点筛查及致病基因功能研究工作。 姓名：张春华 排名：7 职称：主任医师 行政职务：无 工作单位：山东省立医院 对本项目的贡献：主要参与创新点一的研究工作，为本项目提供了大量的临床病例和样本，参与多项临床研究工作。
主要完成单位情况	单位名称：山东大学 排名：1 对本项目的贡献：本项目的研究设计、组织实施和成果总结的主要完成单位，国家重大科学研究计划、国家自然科学基金等主要研究任务的组织实施单位，为本项目的顺利开展提供了主要的研究人员、完善的科研平台和样本资源、大型仪器设备、和配套经费等重点支持，并且对项目运行管理、项目咨询和监督等进行了全方位的服务和指导，是项目圆满完成的重要保障。 单位名称：山东省立医院 排名：2 对本项目的贡献：本项目的参与完成单位，为本项目的顺利开展提供了主要的研究人员、完善的科研平台和样本资源，并且对项目运行管理、项目咨询和监督等进行了服务和指导，保障项目顺利完成。