

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	卵母细胞质量及早期胚胎发育潜能预测的应用基础研究
推荐单位	推荐单位：南京医科大学 推荐意见： 不孕症是一种特殊的生殖功能缺陷，随着现代社会的发展，已成为世界关注的话题。受工作压力、食品安全、环境污染、不良饮食生活习惯等因素的影响，不孕症患病率呈逐年增高趋势。目前我国生育年龄不孕不育发病率达到 10%-15%，女性的生殖健康面临巨大挑战。不孕症发病原因多种多样，其中卵母细胞质量下降以及早期胚胎发育障碍是导致不孕发病的重要原因。探讨导致卵母细胞及早期胚胎的发育机制是生殖医学工作者共同关注的焦点。本研究选取小鼠为研究模型，利用绝对定量技术结合液相色谱-串联质谱、CRISPR Cas9 基因敲除等技术从原始生殖细胞增殖、卵母细胞成熟、早期胚胎发育等多维度研究可能导致不孕的分子机制，为阐明不孕症的发病机制、早期预测提供了科学的理论依据。在基础研究的基础上，收集临床不孕症患者及家系进行全外显子测序，一方面更为患者的发病原因提供科学的解释，另一方面为寻找更多的致病基因提供可靠线索。该系列研究成果已在国内外杂志共发表 20 篇论文，并多次被国内外同行引用；获得了国家级、省及市级多项科研基金的资助；获得了省市多个奖项，取得了良好的经济效益和社会效益。鉴于该研究具有良好的科学研究及临床应用价值，同意推荐申报江苏医学科技奖。
项目简介	不孕症是指一年以上未采取任何避孕措施，性生活正常而没有成功妊娠；辅助生殖技术（ART）是不孕症常用的治疗方法。随着 ART 的迅速发展，妊娠率有显著提高。然而在 ART 过程中，卵母细胞成熟障碍、受精失败、早期胚胎发育异常等任何一个环节停滞均能导致妊娠失败。然而，人类卵母细胞发育停滞以及早期胚胎发育异常遗传学病因大多仍不甚清楚。哺乳动物的生殖是一个涉及到许多重要事件的复杂的生理过程，如产生成熟的配子，受精以及受精后合子基因组激活（zygotic genome activation, ZGA）和胚胎发育。卵母细胞成熟是卵子质量的重要决定因素，获得充分成熟的卵母细胞是生殖过程的核心环节。卵母细胞成熟不充分能够导致卵子质量差，受精失败，不正常的受精和非整倍体胚胎等。卵子发生过程中，其胞浆中合成与储存了大量的 mRNA 及蛋白质，其中一部分参与卵母细胞成熟及卵泡形成生长，如 GDF9、BMP15 等；但更大一部分蛋白质则在后期发挥重要的作用，即受精、染色体重塑、合子基因组激活、胚胎致密化等。迄今为止，对于调控生殖过程的分子机制尚不完全清楚，临床缺乏早期有效的预测和防治方法。因此，探索卵细胞成熟障碍及早期胚胎发育异常的发病机制、寻找女性不孕的早期预测方法、对于有效的提高 ART 的成功率及临床妊娠率具有重要意义。由于人类卵母细胞样品的限制，我们主要利用小鼠做为研究模型，开展了一系列研究如下： 一、小鼠原始生殖细胞性别分化、增殖及减数分裂恢复的机制研究 二、小鼠卵母细胞成熟的机制研究 三、小鼠植入前早期胚胎发育的机制研究 另外，我们借助院内生殖中心样本资源库，收集了临床不孕症患者家系的血液

	样品，应用全外显子测序技术，筛选其可能致病的基因突变，并进一步验证和开展了相应的功能研究。本团队研究成果已向多家医疗机构推广应用，并在国内外杂志共发表 20 篇高质量论文，其中 SCI 9 篇，核心期刊 11 篇，累计引用 118 次；获得 7 项省、市级科研奖项，同时获得了国家自然科学基金面上项目等基金资助。总之，该项研究通过基础医学与临床技术的结合应用，加强辅助生殖系统，促进以具有成本效益的政策及战略为重点的干预措施，为临床上不孕症的发病机制探索及提高该病的诊治水平提供依据，有效提升临床妊娠率。
--	---

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	201710333845.6	2018-01-01	一种胚胎分泌型内源性多肽 PDBCM 及其应用	凌秀凤 赵纯 张军强 曹善仁 时晓丹 陈梦茜 王佳怡

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	The interferon α -responsive gene, Ifrg 15, plays vital roles during mouse early embryonic development	Cell . Mol . Life Sci	2016) 73:2969–2984	5.788	凌秀凤	0	0	否
2	Analysis of transcription factor Stk40 expression and function during mouse pre-implantation embryonic development	MEDICINE REPORTS	9: 535-540, 2014	1.554	凌秀凤 刘畅	2	2	否
3	Fatty acid degradation plays an essential role in proliferation of mouse female primordial germ	CELL CYCLE	2016 , VOL . 15 ,NO. 3 , 425–431	3.530	霍然	6	6	否

	cells via the p53-dependent cell cycle regulation							
4	A Comparative Proteome Profile of Female Mouse Gonads Suggests a Tight Link between the Electron Transport Chain and Meiosis Initiation	Molecular & Cellular Proteomics	7:10.1074 / mcp . M117.066993 , 31 - 42 , 2018.	4.828	郭雪江 霍然	3	4	否
5	Quantitative Proteomics Analysis of Altered Protein Expression in the Placental Villous Tissue of Early Pregnancy Loss Using Isobaric Tandem Mass Tags	BioMed Research International	Volume 2014, Article ID 647143, 9pages	1.579	霍然 凌秀凤	8	9	否
6	Unravelling the proteome of adult rhesus monkey ovaries	MOLECULAR BIOSYSTEMS	2014, 10 , 653 - 662	3.210	郭雪江 霍然	6	8	否
7	Trophectoderm morphology predicts outcomes of pregnancy in vitrified-warmed single-blastocyst transfer cycle in a Chinese population	J Assist Reprod Genet	(2014) 31:1475–1481	1.718	凌秀凤	21	22	否
8	超长方案促性腺激素启动时机对体外受精胚胎移植结局的影响	江苏医药	2014年9月第40卷第18期 , 2135-2138	0	凌秀凤	6	6	否

9	Differential expression of microRNAs in 2-cell and 4-cell mouse embryos	Zygote	2014. 22 (November), pp. 455–461	1.416	凌秀凤 张军强	1	1	否
10	Retrospective clinical analysis of two artificial shrinkage methods applied prior to blastocyst vitrification on the outcome of frozen embryo transfer	J Assist Reprod Genet	(2014) 31:577–581	1.718	凌秀凤	12	13	否
11	探索蛋白酶体抑制剂 MG — 132 对小鼠早期胚胎发育的影响	中华生殖与避孕杂志	2018 年 5 月 第 38 卷第 5 期, 386-392	0	霍然	0	0	否
12	生长抑制因子 2 在植入前小鼠胚胎发育中的作用	江苏医药	2012 年 1 月 第 38 卷第 2 期, 137-139	0	童国庆	0	0	否
13	MicroRNAs 在早期胚胎发育中的研究进展	医学研究生学报	2014 年 9 月第 27 卷第 9 期, 986-989	0	张军强	7	7	否
14	微小 RNA-29b 在小鼠植入前胚胎中的表	江苏医药	2014 年 3 月	0	凌秀凤	1	1	否

	达及生物学功能		第 40 卷第 5 期, 5 04-507					
15	Emx2 和 Emx2OS 在 小鼠胚胎生殖嵴中的 表达	生殖与避孕	2014 年 6 月 第 34 卷第 6 期, 4 37- 443	0	霍然	2	2	否
16	生殖细胞及体细胞相 关标记蛋白在小鼠胚 胎雌雄生殖嵴的表达 差异研究	中国组织化 学与细胞化 学杂志	2015 年 06 月第 24 卷 第 3 期 203- 207	0	霍然	0	0	否
17	两种人工皱缩预处理 方法在人囊胚玻璃化 冻融中的应用	江苏医药	2013 年 5 月 第 39 卷第 10 期 , 1147- 1149	0	凌秀凤	2	2	否
18	玻璃化冷冻囊胚复苏 移植与新鲜囊胚移植 的临床结局比较	南京医科大学学报 (自 然科学版)	2014 年 1 月第 34 卷 第 1 期, 4 1-43	0	凌秀凤	12	12	否
19	冻融卵裂期胚胎复苏 移植和冻融囊胚复苏 移植的临床结局比较	南京医科大学学报 (自 然科学版)	2014 年 11 月第 34 卷 第 11 期, 1 587-	0	凌秀凤	12	12	否

			1589					
20	线粒体功能指标在辅助生殖技术中的应用	国际生殖健康/计划生育杂志	2017年1月第36卷第1期, 45-48	0	童华	11	11	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：凌秀凤 排名：1 职称：主任医师,教授 行政职务：生殖中心主任 工作单位：南京医科大学附属妇产医院 对本项目的贡献：（1）本项目第一负责人，统筹项目整体设计、实施、运行和质控；（2）保障和监督相关基础研究和临床研究的顺利开展；（3）主持国家自然科学基金、省市一级课题等 姓名：霍然 排名：2 职称：教授 行政职务：生殖医学国家重点实验室副主任 工作单位：南京医科大学 对本项目的贡献：（1）主要负责该课题中卵母细胞及早期胚胎发育机制研究的设计和 实 施 、 研 究 对 象 筛 选 ； （2）负责所有实验数据的分析及科学论文的撰写等； （3）以第一 / 通讯作者发表 SCI 论文； （4）主持多项国家自然科学基金。 姓名：张军强 排名：3 职称：副研究员 行政职务：生殖中心副主任 工作单位：南京医科大学附属妇产医院 对本项目的贡献：（1）主要负责临床胚胎的培及操作 （2）负责该技术的进一步完善和省内外推广应用； （3）以第一 / 通讯作者发表 SCI 论文； （4）主持国家自然科学基金一项（排名第一）、南京市课题一项（排名第一）。 姓名：赵纯 排名：4 职称：副主任医师,副教授 行政职务：无 工作单位：南京医科大学附属妇产医院
---------	--

	对本项目的贡献：（1）负责部分实验数据的分析及科学论文的撰写等；（2）以第一作者发表 SCI 论文 1 篇； 姓名：杨烨 排名：5 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：南京医科大学附属妇产医院 对本项目的贡献：（1）主要负责该课题中卵母细胞及早期胚胎发育机制研究的设计和 实 施 、 研 究 对 象 筛 选 ； （ 2 ） 负 责 所 有 实 验 数 据 的 分 析 及 科 学 论 文 的 撰 写 等 ； （ 3 ） 以 第 一 作 者 发 表 SCI 论 文 ； （4）主持国家自然科学基金 姓名：曹善仁 排名：6 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：南京医科大学附属妇产医院 对本项目的贡献：（1）本项目参与者，负责课题实施、研究内容筛选；主持临床胚 胎 培 养 及 操 作 ； （2）参与开展早期胚胎发育机理的研究。 姓名：武恂 排名：7 职称：副主任技师 行政职务：无 工作单位：南京医科大学附属妇产医院 对本项目的贡献：（1）主要负责研究成果的前期引进和开展； （ 2 ） 负 责 该 技 术 的 进 一 步 完 善 和 省 内 外 的 推 广 应 用 ； （3）以第一作者发表 SCI 论文； 姓名：陈小娇 排名：8 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：南京医科大学附属妇产医院 对本项目的贡献：（1）本项目参与者，负责课题实施、研究内容筛选； （2）负责研究成果的前期引进和开展。 姓名：王莹 排名：9 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：南京医科大学附属妇产医院
--	---

	对本项目的贡献：（1）主要负责研究成果的前期引进和开展； （2）负责该技术的进一步完善和省内外推广应用； （3）负责临床胚胎的培养及操作； 姓名：倪丹玉 排名：10 职称：其他 行政职务：无 工作单位：南京医科大学附属妇产医院 对本项目的贡献：（1）本项目参与者； （2）负责课题实施、研究内容筛选； （3）负责实验数据及文章的整理。 姓名：李明芮 排名：11 职称：助教 行政职务：无 工作单位：南京医科大学 对本项目的贡献：（1）负责部分实验数据的分析及科学论文的撰写等； （2）以第一作者发表 SCI 论文 1 篇；
主要完成单位情况	单位名称：南京医科大学附属妇产医院 排名：1 对本项目的贡献：1. 为课题研究实施提供研究场所； 2. 提供绝大部分研究经费； 3. 提供研究设备； 4. 系列课题研究组部分成员为南京医科大学附属妇产医院（南京市妇幼保健院）的在职人员； 5. 为整个课题系列研究提供了时间、场地和经费保障； 6. 以第一或通讯作者共发表 SCI 论文 6 篇，核心期刊论文 8 篇。 单位名称：南京医科大学 排名：2 对本项目的贡献：1. 为课题研究实施提供研究场所； 2. 提供研究设备； 4. 系列课题研究组两名成员为南京医科大学的在职人员； 5. 为整个课题系列研究提供了时间、场地和经费保障；