拟申报/推荐 2023 年江苏省瑞华慈善基金会

临床研究创新奖项目公示

1. **推荐奖种：**

临床研究创新奖

**2.项目名称：**

中文：基于单囊胚移植策略减少多胎妊娠发生的临床研究

英文：Clinical study on reduction of multiple pregnancy based on single blastocyst transfer strategy

**3.推荐院士或自由申报**

自由申报

**4.推荐意见：**

多胎妊娠已是辅助生殖技术中常见和较严重的并发症之一。目前最公认有效的规避多胎妊娠风险且保证临床妊娠率的方法就是实行单囊胚移植。因此，促进卵母细胞成熟、改善卵母细胞质量、提高卵子利用率；优化囊胚体外培养体系、减少胚胎发育阻滞、提高囊胚质量；改善囊胚冷冻技术；探索胚胎发育潜能无创预测体系、选择更有发育潜能的单囊胚进行移植，成为提高临床妊娠率、降低多胎妊娠率、改善妊娠结局的关键。本系列研究成果已向多家医疗机构推广应用，发表 SCI 论文13篇、核心期刊5篇；获得9项省、市级科研奖项，同时获得省市课题、国家自然科学基金在内16项基金资助。开展了省级继续教育培训班。总之，该项研究通过基础与临床的结合，为临床上减少早期胚胎发育阻滞，提高囊胚形成率，全面推广单囊胚移植提供依据，有效地保证IVF-ET临床妊娠率的同时降低多胎妊娠率。

**5.项目简介：（1200字）**

近三十年我国ART快速发展，每年总周期数已超过100万个，妊娠率稳定在40%左右，出生婴儿数达30万例，为不孕症患者带来生育希望。但依然面临卵母细胞利用率低、早期胚胎发育阻滞、多胚胎移植并发症、出生缺陷率高等难题。通过改善培养液成分和遗传因素的探索可以进一步提高卵母细胞利用率，为早期胚胎发育阻滞提供诊疗的靶标；精准的单囊胚移植策略，全周期的检测和管理等均会降低多胚胎移植并发症，改善辅助生殖结局。

本团队主要从以下三方面进行努力：

一是促进卵母细胞成熟及植入前胚胎发育。本团队通过收集患者卵泡液，进行差异多肽组学及代谢组学分析，筛选出多条可能参与卵母细胞成熟调控的候选多肽并在动物模型上进行功能验证，为改善IVM培养体系提供有力证据，同时发现PCOS潜在生物标志物，为进一步提高PCOS患者卵母细胞质量提供新的思路。2021年获授权国家发明专利3项，2022年荣获江苏省医学科技奖二等奖，并且荣获江苏省妇幼健康引进新技术奖（2015）。我们通过临床发现和基础研究相结合的研究模式，筛选到了一些影响和预测早期胚胎发育的关键因子，基于构建的模拟人源Pabpn1l突变的小鼠模型，发现PABPN1L广泛参与介导母源mRNA降解，人源PABPN1L变异可能是女性不孕症的遗传标记。上述研究成果在权威杂志上发表论文1篇。相关结论为未来采用基因治疗手段提高卵子质量，减少植入前胚胎发育阻滞、提高囊胚形成率提供新视角。

二是降低ART多胎妊娠并发症的策略——单囊胚移植。为避免多胎妊娠风险的同时保证临床妊娠率，我中心从2009年开始引进Cryotop载杆作为载体的玻璃化冷冻技术。本团队还针对单囊胚移植方案实施过程中涉及的胚胎形态、促排用药和玻璃化冷冻复苏等方面对移植后临床妊娠率、活产率进行了回顾性分析，得到了多项改善ART临床诊疗的研究结论。相关技术在高水平杂志上发表论文2篇，获得多项省市级科学技术奖项。为进一步提高临床妊娠率、降低多胎妊娠并发症、改善妊娠结局提供更多的思考。

三是胚胎植入前遗传学检测（PGT）和全外显子测序防治出生缺陷。遗传因素是引起胚胎发育阻滞、妊娠失败、反复流产和出生缺陷的重要因素。本中心于2016年开展PGT技术，截至2022年底共开展1888例PGT周期，诊断成功率99%以上，产前诊断符合率100%，成功分娩近475例健康婴儿。2018年率先在国内开展了胚胎植入前单体型连锁分析（PGH）治疗，2020年诞生了首例PGH婴儿，已开展108例PGH诊疗，成功分娩了近27位健康婴儿。2019年我中心利用PGT-M技术检测到一例患者携带Bmper基因突变，诞生了全国首例通过PGT技术阻断先天性骨骼发育不良宝宝。

本系列研究成果已向多家医疗机构推广应用，发表 SCI 论文13篇、核心期刊5篇，被“FERTILITY AND STERILITY（IF=7.329）”、“N Engl J Med（IF=176.079）”等知名杂志累计引用89次，其中单篇论文被引用数高达31次；获得9项省、市级科研奖项，省市课题、国家自然科学基金在内16项基金资助。总之，该项目通过基础与临床的结合，为临床上减少早期胚胎发育阻滞，提高囊胚形成率及复苏囊胚质量，全面推广单囊胚移植提供依据，在保证IVF-ET临床妊娠率的同时有效降低多胎妊娠率。

**6. 知识产权证明目录:**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 知识产权类别 | 知识产权具体名称 | 国家（地区） | 授权号 | 授权日期 | 证书编号 | 权利人 | 发明人 |
| 1 | 发明专利 | 一种胚胎分泌型内源性多肽PDBCM及其应用 | 中国 | ZL201710333845.6 | 2018.02.13 | 2815016 | 南京市妇幼保健院 | 凌秀凤;赵纯;张军强;曹善仁;时晓丹;陈梦茜 ; |
| 2 | 发明专利 | 一种分泌型内源性多肽PDFF-CO3及其应用 | 中国 | ZL201910827435.6 | 2020.10.13 | 4028834 | 南京市妇幼保健院 | 凌秀凤;霍然;杨烨;于晓宁;赵纯;张军强;曹善仁;张笑兰; |
| 3 | 发明专利 | 一种卵母细胞体外成熟培养试剂 | 中国 | ZL202010798991.8 | 2021.04.06 | 4344647 | 南京市妇幼保健院 | 凌秀凤;赵纯;霍然;杨烨;张军强;于晓宁;曹善仁; |
| 4 | 发明专利 | 一种卵母细胞体外成熟培养方法 | 中国 | ZL202010799096.8 | 2021.09.03 | 4375046 | 南京市妇幼保健院 | 赵纯;杨烨;凌秀凤;张军强;曹善仁;张笑兰; 于晓宁; |
| 5 | 发明专利 | 一种遗传性配子发生障碍的致病突变及其检测试剂 | 中国 | ZL202011134551.9 | 2020.10.21 | 4658832 | 南京市妇幼保健院 | 凌秀凤;张军强;杨烨;郎鹏;沈嵘;张笑兰;曹善仁;周林; |
| 6 | 发明专利 | 一种遗传性原发不孕的致病突变及其检测试剂 | 中国 | ZL201910827435.6 | 2021.07.09 | 4535308 | 南京市妇幼保健院 | 霍然;凌秀凤;曹琦琦;赵纯;王丛静;张军强; 张笑兰; |

**7.代表性论文目录：**

|  |  |
| --- | --- |
| 序号 | 作者.题名[J].刊名,年,卷(期)及页码 |
| 1 | Ji H, Shi X, Wang J, Cao S, Ling X, Zhang J, Shen R, Zhao C. Peptidomic analysis of blastocyst culture medium and the effect of peptide derived from blastocyst culture medium on blastocyst formation and viability [J]. Mol Reprod Dev, 2020, 87(1):191-201.  |
| 2 | Su Y, Ji H, Jiang W, Xu L, Lu J, Zhao C, Zhang M, Cao S, Ling X, Shen R. Effect of unplanned spontaneous follicular growth and ovulation on pregnancy outcomes in planned artificial frozen embryo transfer cycles: a propensity score matching study[J]. Hum Reprod, 2021, 36(6):1542-1551. |
| 3 | Ji H, Zhou Y, Cao S, Zhang J, Ling X, Zhao C, Shen R. Effect of Embryo Developmental Stage, Morphological Grading, and Ploidy Status on Live Birth Rate in Frozen Cycles of Single Blastocyst Transfer[J]. Reprod Sci, 2021, 28(4):1079-1091.  |
| 4 | Xie Q, Jiang W, Ji H, Li X, Zhou Y, Zhao C, Zhang J, Lu J, Ling X. Perinatal outcomes of singletons born after blastocyst or cleavage-stage embryo transfer in FET cycles. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022 Apr;271:265-270. |
| 5 | Yang Y, Ni D, Wang L, Shi X, Zhang X, Zhou L, Ji J, Zhao C, Shen R, Ling X, Chen X. Triclosan has a strong influence on the development of mouse preimplantation embryo via activating miR-134/Nanog axis. Toxicology. 2022 Nov;481:153349. |
| 6 | Ji H, Su Y, Zhang M, Li X, Li X, Ding H, Dong L, Cao S, Zhao C, Zhang J, Shen R, Ling X. Functional Ovarian Cysts in Artificial Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles With Depot Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Apr 29;13:828993. |
| 7 | Wang Y, Feng T, Zhu M, Shi X, Wang Z, Liu S, Zhang X, Zhang J, Zhao S, Zhang J, Ling X, Liu M. PABPN1L assemble into "ring-like" aggregates in the cytoplasm of MII oocytes and is associated with female infertility. Biol Reprod. 2022 Jan 13;106(1):83-94. |
| 8 | 谢奇君,李欣,姜薇,赵纯,凌秀凤.女性低体质量指数对冻融胚胎移植结局的影响[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2021,40(06):446-451. |
| 9 | 邢雅纯,苏雁,赵纯,李欣,凌秀凤.降调节激素替代方案中雌激素启动时机对冻融胚胎移植妊娠结局的影响[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2021,40(02):89-92. |
| 10 | 姜薇,季慧,谢奇君,陈梦茜,张军强,凌秀凤.探讨拮抗剂方案中卵泡期低水平促黄体生成素对累计活产率的影响[J].南京医科大学学报(自然科学版),2022,42(02):211-215. |

**8.完成人情况：**

1. 凌秀凤、主任医师、生殖中心主任、南京医科大学附属妇产医院
2. 张军强、副研究员、生殖中心副主任、南京医科大学附属妇产医院
3. 赵纯、主任医师、无、南京医科大学附属妇产医院
4. 杨烨、中级、无、南京医科大学附属妇产医院
5. 姜薇、住院医师、无、南京医科大学附属妇产医院
6. 倪丹玉、住院医师、无、南京医科大学附属妇产医院
7. 苏雁、副主任医师、无、南京医科大学附属妇产医院
8. 季慧、主治医师、无、南京医科大学附属妇产医院
9. 王莹、副研究员、无、南京医科大学附属妇产医院

**9.完成单位情况：**

南京医科大学附属妇产医院、第1完成单位