

项目名称：基于多组学策略提升辅助生殖安全性及有效性的基础与临床研究

推荐单位：南京医科大学

主要完成单位：南京医科大学附属妇产医院，南京医科大学

主要完成人：凌秀凤、霍然、张军强、赵纯、杨焯、苏雁、曹善仁、陈小娇、季慧、倪丹玉

项目简介：

人口数量和质量共同影响国力。我国全国人口连续两年负增长；出生人口连续七年下降；总和生育率 1.0 左右、在全球主要经济体中倒数第二，**全面放开并鼓励生育刻不容缓。**当前实际生育水平与生育意愿之间仍存在近 20% 的落差，部分生育意愿难以实现的原因主要为**不孕问题**。随着生育延迟、环境暴露、染色体异常、生活方式等多方面的影响，我国不孕率从 2007 年的 12% 增加到了 2020 年的 18%。**因此，应建立覆盖全周期全过程的生殖健康保障体系。**

人类辅助生殖技术（Assisted Reproductive Technology, ART）指采用医疗辅助手段使不育夫妇妊娠的技术，包括人工授精（Artificial Insemination, AI）和体外受精-胚胎移植（In Vitro Fertilization and Embryo Transfer, IVF-ET）及其衍生的卵胞浆内单精子显微注射（ICSI）、胚胎植入前遗传学检测（preimplantation genetic testing, PGT）等。在生育率低迷、育龄妇女规模下降、出生人口下滑的当今时代背景下，**推动辅助生殖技术发展具有重要意义。**IVF-ET 成功率始终徘徊在 40%-60% 左右，这需要广大生殖工作以 IVF-ET 实施流程（诱发超排卵、取卵、取精、体外受精、胚胎培养、胚胎移植）为切入点，探索 IVF-ET 的每一环节，寻找升级和优化成功率的方法，以满足更多患者治疗需求。

1.成熟优质的卵母细胞以及早期胚胎是 IVF-ET 成功率的基本保证。然而研究表明临床辅助生殖周期中约有 20-35% 的未熟卵母细胞，囊胚形成率仅在 40-50%，影响 IVF-ET 临床妊娠率。我们一方面利用蛋白组学、代谢组学探索卵母细胞及早期胚胎发育过程的复杂分子机制，寻找引起卵母细胞成熟障碍，早期胚胎发育障碍的原因；另一方面 IVF-ET 的实施离不开体外培养体系，如未成熟卵母细胞体外培养（IVM）、体外受精体系、早期胚胎培养体系等。利用多肽组学技术探索体外培养体系的有效添加物，改善培养效果。

2.单胚胎移植是 IVF-ET 治疗中平衡治疗疗效与安全性的关键策略，然而其全面推广对囊胚培养、优质囊胚筛选和囊胚冷冻技术提出了更高的要求。因此，进一步优化囊胚筛选方法，提供稳定的囊胚冷冻技术有助于降低多胎妊娠率，促进母婴安全。

3.除了使生殖障碍疾病的患者生得出，还要能生得好。**PGT 以 IVF-ET 为基础**，结合显微操作、分子遗传学与分子生物学等技术，对配子或胚胎进行遗传学检测，选择合适的胚胎移植入宫腔。防止单基因病、多基因病以及染色体异常患儿出生，将预防出生缺陷从产前诊断提前到孕前诊断，有明确的时间优势，流程简便、准确率高，是避免遗传性出生缺陷发生最有效的方式。

人口问题始终是推进“健康中国建设”的一项重要内容。从**辅助生殖全周期**出发，以基础研究为基石，探寻**优化 IVF-ET 成功率的技术策略**，同时建立**阻断遗传性出生缺陷**的临床精准技术体系，让不孕家庭“生得出、生得好”，有利于释放生育潜能，推动人口长期均衡发展。

代表性论文目录：

- 1、 Yang Y, Wang J, Zhao C, Chen X, Chen L, Zhang J, Huo R, Liu C, Tong H, Ling X. The interferon α -responsive gene, Ifrg15, plays vital roles during mouse early embryonic development. *Cell Mol Life Sci.* 2016 Aug;73(15):2969-84. doi: 10.1007/s00018-016-2150-0. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26911731..
- 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. *Hum Reprod.* 2021 May 17;36(6):1542-1551. doi: 10.1093/humrep/deab059. PMID: 33764448.
- 3、 Cao Y, Li M, Liu F, Ni X, Wang S, Zhang H, Sui X, Huo R. Deletion of maternal UHRF1 severely reduces mouse oocyte quality and causes developmental defects in preimplantation embryos. *FASEB J.* 2019 Jul;33(7):8294-8305. doi: 10.1096/fj.201801696RRRR. Epub 2019 Apr 17. PMID: 30995416.
- 4、 Cao Q, Zhao C, Zhang X, Zhang H, Lu Q, Wang C, Hu Y, Ling X, Zhang J, Huo R. Heterozygous mutations in ZP1 and ZP3 cause formation disorder of ZP and female infertility in human. *J Cell Mol Med.* 2020 Aug;24(15):8557-8566. doi: 10.1111/jcmm.15482. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32573113; PMCID: PMC7412702.
- 5、 Teng H, Sui X, Zhou C, Shen C, Yang Y, Zhang P, Guo X, Huo R. Fatty acid degradation plays an essential role in proliferation of mouse female primordial germ cells via the p53-dependent cell cycle regulation. *Cell Cycle.* 2016;15(3):425-31. doi: 10.1080/15384101.2015.1127473. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26716399; PMCID: PMC4943739.

- 6、 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. *Reprod Sci.* 2021 Apr;28(4):1079-1091. doi: 10.1007/s43032-020-00381-6. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33174188.
- 7、 Tong GQ, Cao SR, Wu X, Zhang JQ, Cui J, Heng BC, Ling XF. Clinical outcome of fresh and vitrified-warmed blastocyst and cleavage-stage embryo transfers in ethnic Chinese ART patients. *J Ovarian Res.* 2012 Oct 5;5(1):27. doi: 10.1186/1757-2215-5-27. PMID: 23039212; PMCID: PMC3506538.
- 8、Chen X, Zhang J, Wu X, Cao S, Zhou L, Wang Y, Chen X, Lu J, Zhao C, Chen M, Ling X. Trophectoderm morphology predicts outcomes of pregnancy in vitrified-warmed single-blastocyst transfer cycle in a Chinese population. *J Assist Reprod Genet.* 2014 Nov;31(11):1475-81. doi: 10.1007/s10815-014-0317-x. Epub 2014 Aug 16. PMID: 25123128; PMCID: PMC4389933.
- 9、 Cao S, Zhao C, Zhang J, Wu X, Guo X, Ling X. 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 May;31(5):577-81. doi: 10.1007/s10815-014-0203-6. Epub 2014 Mar 9. PMID: 24610097; PMCID: PMC4016367.
- 10、Zhang J, Cui J, Ling X, Li X, Peng Y, Guo X, Heng BC, Tong GQ. Vitrification of mouse embryos at 2-cell, 4-cell and 8-cell stages by cryotop method. *J Assist Reprod Genet.* 2009 Nov-Dec;26(11-12):621-8. doi: 10.1007/s10815-009-9370-2. Epub 2009 Dec 5. PMID: 19967554; PMCID: PMC2799565.

主要知识产权和标准规范等目录:

- 1、（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； 2021-09-03； ZL202011134551.9； 凌秀凤； 张军强； 杨焯； 郎鹏； 沈嵘； 张笑兰； 曹善仁； 周林；
- 2、（发明专利）一种卵母细胞体外成熟培养方法； ZL202010799096.8； 2021-04-20； 赵纯； 杨焯； 凌秀凤； 张军强； 曹善仁； 张笑兰； 于晓宁；
- 3、（发明专利）一种卵母细胞体外成熟培养试剂； ZL202010798991.8； 2021-04-06； 凌秀凤； 赵纯； 霍然； 杨焯； 张军强； 于晓宁； 曹善仁；
- 4、（发明专利）一种胚胎分泌型内源性多肽 PDBCM 及其应用； ZL201710333845.6； 2018-02-13； 凌秀凤； 赵纯； 张军强； 曹善仁； 时晓丹； 陈梦茜； 王佳怡；
- 5、（发明专利）一种遗传性原发不孕的致病突变及其检查试剂； ZL202011207067.4；

2021-07-09; 霍然; 凌秀凤; 曹琦琦; 赵纯; 王丛静; 张军强; 张笑兰;

6、(规范)辅助生殖领域拮抗剂方案标准化应用专家共识; 2022-02-01; 中华生殖与避孕杂志 2022 年第 42 卷 109-116 页; DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20211108-00495;

7、(规范)输卵管通畅性检查专家共识; 2021-08-01; 中华生殖与避孕杂志 2021 年第 41 卷 669-674 页; DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20201112-00618。