**辽宁省科学技术进步奖提名书**

**(2023 年度)**

一、项目基本情况

专业评审组：外科与耳鼻咽喉额

奖励类别：公益类

项目类别：

序号：

编号：

|  |  |
| --- | --- |
| 提 名 者 | 中国医科大学 |
| 项目名称 | 自体经血干细胞治疗宫腔粘连的关键技术及推广应用 |
| 主要完成人 | 谭季春，李扬，刘浩，黄伯贤，赵福杰，张斯文，李萍萍，辛星，王重阳，张旭东，齐佳瑞 |
| 主要完成单位 | 中国医科大学附属盛京医院、北京大学，中国科学院沈阳自动化研究所，辽宁医学诊疗中心 |
| 学科分类 名称 | 1 | 妇产科学 | 代码 | 32031 |
| 2 | 妇产科学其他学科 | 代码 | 32031.70 |
| 3 | 干细胞与组织工程学 | 代码 | 41660.60 |
| 所属国民经济行业 | 卫生和社会工作 |
| 所属国家重点发展领域 | 生物医药 |
| 任务来源 | 自然科学基金、地方项目、地方基金 |
| 具体计划、基金的名称和编号：1.国家自然科学基金：自体经血干细胞促进子宫内膜再生的分子机制及临床应用研究”，81650011 2.辽宁省中央引导地方科技发展专项资金：PRP 联合 MenSCs 治疗宫腔粘连的分子机制及氧化应激损伤修复的新机制，2020JH6/10500006 3.辽宁省科技计划项目：经血干细胞治疗子宫内膜损伤和早发性卵巢功能不全的临床转化平台建立，20182250934.辽宁省科技计划项目：经血基质干细胞治疗宫腔粘连的机制研究，20150204615.辽宁省科技计划项目：补肾助孕汤联合自体经血源性基质干细胞移植修复子宫内膜损伤的研究，201225014  | 授权发明专利（项） | 9 |
| 授权的其他知识产权（项） | 2 |
| 经济效益（万元） | 2021 年 | 0 |
| 2022 年 | 0 |
| 2023 年 | 0 |
| 项目起止时间 | 起始： 2012 年 9 月 27日 | 完成： 2021 年 12 月 31日 |

辽宁省科学技术奖励委员会办公室制

二、提名意见

（适用于提名单位）

|  |  |
| --- | --- |
| 提 名 者 | 中国医科大学 |
| 通讯地址 | 沈阳市沈北新区蒲河路77号 | 邮政编码 | 110122 |
| 联 系 人 | 陈为纲 | 联系电话 | 024-31939080 |
| 电子邮箱 | wgchen@cmu.edu.cn | 传 真 | 024-31939080 |
| 提名意见：（600 字以内）我单位认真审阅了该项目提名书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关内容符合辽宁省科技奖的提名要求。该项目针对我国高发的宫腔粘连且预后不良这一临床难题，专注于经血干细胞（MenSCs）治疗宫腔粘连新技术的临床与基础研究，取得了多项创新性成果：国际首创自体 MenSCs移植治疗宫腔粘连并完成I-II期临床研究；系统性阐明 MenSCs治疗宫腔粘连的有效性和安全性并揭示关键作用机制；开发联合富血小板血浆和羊膜水凝胶的干细胞移植新技术提高MenSCs治疗时效性；开发人工智能机器人初步实现子宫内膜损伤精准治疗；国内率先建立临床级MenSCs制备工艺和质量标准，MenSCs制剂获得国家级质量认证；建立标准化临床转化平台并完成国内首个卫健委备案的自体MenSCs治疗宫腔粘连III期临床研究，验证MenSCs移植治疗宫腔粘连有效性显著高于常规疗法。本项目关键技术在全国24家三甲及专科医院推广，累计惠及116名重度宫腔粘连不孕症患者，最长随访11年无不良反应。本项目系列成果发表国内外论文57篇培养研究生35人，授权发明专利9项实用新型2项。本项目填补我国干细胞治疗子宫内膜损伤临床数据空白，为制定生殖器官功能障碍疾病临床治疗决策提供重要依据，对提高我国生殖健康水平和不孕症治疗技术具有重大意义，有显著的社会效益与经济效益。对照省科学技术进步奖授奖条件，提名该项目为2023年度辽宁省科学技术进步奖一等奖。本单位已于2024年2月1日通过官方网站公告方式对该项目进行了公示，完成人的完成单位、工作单位及项目完成单位都已对该项目进行了公示，目前无异议。 |
| **声明：** 本单位按照《辽宁省科学技术奖励办法》及其实施细则的有关规定履行提名者责 任，承诺遵守评审工作纪律，对提名材料的真实性和准确性负责，并按要求对候选人遵纪守 法、道德品行、学术水平等情况进行了审核，确认不存在任何违反国家保密法律法规或侵犯 他人知识产权的情形，以及其他依规不得提名的情况。如产生争议，将承担相应的调查核实 责任，并积极配合处理。如有材料虚假或违纪行为，愿承担相应责任并按规定接受处理。法人代表签名： 单位（盖章）年 月 日 年 月 日 |

三、项目简介

（限 1 页）

宫腔粘连是我国高发的生殖器官功能障碍疾病，是不孕症的主要原因。我国每年人工流产和子宫内膜手术超千万例且呈上升趋势，由此导致的宫腔粘连新发病例超300万。随着全面三孩政策放开，需要治疗宫腔粘连的求孕患者逐年增加，然而常规激素和手术治疗对于中重度宫腔粘连患者效果较差且复发率高达62.5%，给其身心和家庭带来极大痛苦。因此建立安全高效、规范化的宫腔粘连临床治疗新策略，对提高生育力和改善国内少子化现状具有特殊的重要性和紧迫性。本项目在多项国家自然科学基金及省级科技计划项目的资助下，开创了自体经血源间充质干细胞（MenSCs）治疗宫腔粘连的新策略，取得了一系列具有重要临床价值和应用前景的开创性基础研究及临床转化成果。

1. **建立干细胞研究平台，揭示了MenSCs改善生殖功能障碍的关键作用机制：**国内率先建立 MenSCs 细胞系；依托省重点实验室提出iPS 、生殖干细胞、体内靶向治疗等系列国际领先的干细胞基础研究成果；阐明MenSCs 治疗宫腔粘连和卵巢早衰的有效性和作用机制，明确MenSCs 外泌体在干细胞修复中起主导作用，揭示Hippo通路是MenSCs 治疗子宫内膜纤维化的关键靶点。
2. **建立临床级MenSCs 制备工艺及质量控制体系，创建MenSCs移植新方法：**国内首创基于自体血清的临床级MenSCs制备工艺流程及质量控制标准，MenSCs制剂获中国食品药品检定研究院检验合格认定；优化现有干细胞移植技术，证实富血小板血浆与MenSCs具有协同效应，联合移植显著提高治疗时效性；开发羊膜生物水凝胶有效促进MenSCs的宫内贮存和生物学效能；建立人工智能识别和机器人辅助治疗系统，初步实现MenSCs对子宫内膜损伤的精准治疗。

**三、开创自体MenSCs 治疗宫腔粘连的临床新策略：**国际首次系统性完成 MenSCs 治疗宫腔粘连的安全性及有效性评价；国际率先开展自体 MenSCs治疗宫腔粘连I、II期临床试验，突破性证实自体MenSCs修复中重度宫腔粘连患者子宫内膜损伤及提高生育力的有效性远高于常规治疗手段，最长随访11 年无治疗相关不良事件；建立自体MenSCs 治疗宫腔粘连标准化临床转化平台，完成国家卫健委备案的自体MenSCs 修复宫腔粘连的双盲随机对照III 期临床研究。

自体经血干细胞治疗宫腔粘连的关键技术在全国 24 家三甲及专科医院推广，共惠及116名重度宫腔粘连患者，接受自体经血干细胞移植治疗后妊娠率从18%显著提高至41%。研究成果发表国内外论文57篇，累计他引657次，参编专著3部，授权发明专利9项实用新型专利2项，培养博士研究生15名，硕士研究生20名，成立辽宁省生殖障碍疾病与生育力重塑重点实验室，产生显著的社会效益和经济效益。项目研究成果为难治性宫腔粘连的临床治疗提供新策略，为干细胞治疗生殖器官功能障碍性疾病和女性不孕症提供重要依据，对国家的人口政策落实及稳定家庭和谐社会具有深远的意义。

四、主要科技创新

**1. 主要科技创新**（限 5 页）

谭季春教授团队在多项国家级、省级基金计划资助下历时11载，针对提高难治性宫腔粘连患者生育力这一生殖领域“瓶颈”问题，以从女性废弃月经血中分离自体干细胞为切入点，开创了自体经血源间充质干细胞（MenSCs）治疗宫腔粘连的临床新策略，填补我国干细胞治疗子宫内膜损伤临床数据空白。从MenSCs修复子宫内膜损伤作用机制、制备工艺流程、疗效系统性评价及临床转化推广展开全面探索。本项目相关成果发表论文57篇，累计他引657次，创新成果授权发明专利9项实用新型2项，培养研究生35名，核心技术在全国 24家三级甲等医院及专科医院进行推广，惠及116名宫腔粘连患者显著提高妊娠率，极大减轻患者的身心痛苦和经济负担，为干细胞治疗生殖器官功能障碍疾病及女性不孕症提供重要依据，为国家的人口政策落实及稳定家庭和谐社会做出重大贡献。

**科技创新一：在国内率先从女性废弃月经血中分离经血源间充质干细胞（MenSCs），建立完备的干细胞基础研究平台，为MenSCs的治疗机制探索及临床应用推广奠定扎实基础**。[4166060干细胞与组织工程学：中国组织工程研究杂志、Acta Biomaterialia、Stem Cells Dev、Differentiation 等杂志发表论文20篇（7.1代表性论文目录 1-4、1.6、1-9、1-10，全文见附件1.4、1.6、1.9、1.10）]

**1.国内率先建立 MenSCs分离培养技术及细胞系**

从无创采集的废弃月经血样本中成功提取具有间充质干细胞全部特性的 MenSCs，改良原有培养体系确立标准化 MenSCs 分离培养技术，系统性完成 MenSCs生物学特性、干性和培养稳定性鉴定，建立细胞系（*中国组织工程研究杂志，2015.*）。

**2.国际首次证实MenSCs具有极高的重编程效率，可作为诱导iPS首选对象：**

国际首次提出仅通过慢病毒转染OCT4和SOX2两种转录因子的组合即可将 MenSCs重编程为iPS细胞，证实MenSCs-iPS的重编程效率远高于人类皮肤成纤维细胞，其形态、多能标记、基因表达、多向分化和多能细胞特异性基因的表观遗传状态与人类胚胎干细胞相同。（*Stem Cells Dev, 2013.*）。

**3.建立完备的干细胞研究平台，为MenSCs治疗机制研究及临床应用推广奠定基础**

（1）本项目第一完成人谭季春教授作为负责人成立辽宁省生殖障碍疾病与生育力重塑重点实验室，突出设立国内领先辽宁省内独有的特色研究——MenSCs移植在不孕症的临床应用及机制探索，同时涵盖人类胚胎发育、单基因及染色体遗传病精准治疗、不孕症防治和分级诊疗体系建立等研究方向。重点实验室主持经血干细胞治疗不孕症相关课题16项，累计发表论文百余篇，参编教材3部、专家共识7部，培养研究生35人。

（2）持续开展干细胞生物学基础研究，首次证明了选择性激活PDGFR信号在人胚胎生殖细胞（hEGC）多能性的衍生和维持中的核心作用（*Differentiation,2013.*），为研究体外配子细胞分化成熟建立研究平台;报道E2A蛋白家族成员参与人胚胎干细胞早期分化的重要作用并阐明调控机制，为优化人胚胎干细胞定向分化诱导及 MenSCs 转分化研究提供了参考依据（*Development. 2020*.）;在双分子OCT4和SOX2重编程 MenSCs的基础上，实现单分子OCT4高效重编程人神经前体细胞（*Stem Cells International, 2016.*）；利用自组装荧光四苯基乙烯纳米颗粒实现人多能干细胞神经体内外分化长期示踪（*Acta Biomaterialia,2018.*），为进一步探究MenSCs体内治疗机制提供研究平台；开发基于iPSC衍生细胞的膜结构域特异性融合靶向治疗技术，为实现MenSCs精准治疗提供基础（*J Hematol Oncol. 2023* ）。

**科技创新二：揭示了MenSCs 改善生殖器官功能障碍的有效性，阐释MenSCs外泌体在干细胞修复中的关键作用和分子机制。**[3203198生殖医学，4166060干细胞与组织工程学：Stem Cell Res Ther及Reproduction fertility and development等杂志发表论文4篇（7.1代表性论文目录 1-2、1-7，全文见附件1.2,1.7）；授权发明专利1项（附件2.1）]

**1.建立了稳定的生殖功能障碍动物模型**

模拟临床临床危险因素，建立乙醇消融、热剥离、机械损伤或感染-机械双重损伤四种稳定的大鼠子宫内膜损伤不孕模型，建立环磷酰胺化疗诱导和环境污染物VCD诱导两种稳定的卵巢早衰不孕模型，为后续不孕症治疗及机制研究奠定扎实的工作基础（*Reproduction fertility and development, 2019.，Stem Cell Rev Rep,2019.，Stem Cell Res Ther, 2021，中国组织工程研究杂志.2016.*）。

**2.国际上首次系统性揭示了MenSCs移植修复子宫内膜损伤的有效性和作用机制，提出Hippo通路在MenSCs治疗中具有关键作用**

证实宫腔粘连模型大鼠在 MenSCs 治疗后，子宫腔形态恢复，子宫内膜增厚、腺体及血管数增加、子宫内膜基质细胞显著增殖、子宫内膜纤维化及炎症状态显著改善、胚胎种植率及活胎数显著提高。治疗后宫腔粘连大鼠子宫内可见GFP阳性标记的 MenSCs 细胞趋向分布于子宫内膜基底层及腔上皮，参与形成新生腺体，并且随着治疗时间增加，PGDFR阳性子宫内膜干细胞数量增加，国际首次系统性揭示了MenSCs通过激活子宫内膜固有干细胞修复宫腔粘连的作用机制。基于进一步组织高通量测序和分子水平验证，首次提出Hippo通路激活是MenSCs 抑制子宫内膜纤维化的关键作用途径（*Stem Cell Res Ther, 2019.*；*浙江大学学报医学版，2023*）。

**3.国际率先证实了MenSCs外泌体在干细胞修复中的主导作用，基于分子机制探索为不孕症的精准治疗提供新的思路**

（1）揭示外泌体介导的MenSCs与子宫内膜细胞间通讯可是MenSCs修复子宫内膜损伤的重要作用方式，证实MenSCs来源的外泌体可被宫腔粘连患者的子宫内膜基质细胞大量摄取并改善纤维化表型，国际首次在宫腔粘连疾病模型中证实MenSCs来源的外泌体与MenSCs效果相当且具有更好的局部治疗效果（*Nanoscale.2021*）。应用自体经血源间充质干细胞外泌体治疗宫腔粘连授权国家发明专利（授权号：ZL201910295273.6）。进一步在前期研究基础上证实 UBR4 是MenSCs 外泌体改善宫腔粘连纤维化的关键分子，通过在宫腔粘连子宫内膜中泛素化Hippo通路的关键效应因子YAP下调纤维化特异性效应分子CTGF的表达改善子宫内膜纤维化，为宫腔粘连的精准治疗提供方向。（ J Nanobiotechnology. 2023）

（2）在前述研究基础上，开展MenSCs治疗早发性卵巢功能不全的临床前研究，证实其有效提高早发性功能不全小鼠模型的卵泡数量和活产率，通过调控ECM依赖的FAK/AKT信号通路改善卵巢功能（*Stem Cell Rev Rep,2019.*），证实外泌体的短期治疗效果优于MenSCs，（Stem Cell Res Ther. 2021），阐明MenSCs外泌体通过递送TSP1调控PI3K/AKT/MDM2/P53分子途径改善颗粒细胞凋亡（Biomed Pharmacother. 2023），以上成果为建立卵巢治疗新策略提供理论依据。

**科技创新三：建立临床级 MenSCs制备工艺及质量控制体系，开创 MenSCs治疗宫腔粘连的新方法，为MenSCs治疗宫腔粘连的策略优化提供理论依据。**[4166060干细胞与组织工程学；在 Stem Cell Res Ther及中国临床实用医学发表论文 3 篇（7.1代表性论文目录 1-2、1-3、1-5，全文见附件1.2,1.3,1.5）；MenSCs 检验报告附件7.5]

**1.国内首创基于自体血清的临床级 MenSCs 制备工艺流程及质量控制体系**

（1）国内率先建立了基于自体血清的临床级 MenSCs培养体系，证实自体血清培养体系良好的维持了MenSCs的生物学特性及体外功能，为个性化的自体MenSCs治疗宫腔粘连提供参考，为MenSCs的临床应用推广提供了安全性高、可靠性好、易于操作的细胞扩增培养体系（*中国临床实用医学，2017.*）。

（2）以《药品生产质量管理规范》（GMP）为依据，建立了临床级MenSCs制备的标准操作规程（SOP），建立了临床级MenSCs制剂的质量标准（细胞活性>90%，呈现间充质干细胞形态，表达间充质干细胞表面标志，具备多向分化潜能，无支原体、衣原体、细菌和真菌污染，内毒素水平和相关病毒抗原检测达到标准），形成了完备的临床级MenSCs制备工艺流程、管理程序、常规维护和检测相关保障措施以及清洁环境的标准。MenSCs制剂的采集、分离、纯化、扩增和表型功能鉴定、保存和运输均严格按照标准操作规程执行；每一批次MenSCs制剂在使用前严格执行全套MenSCs制剂放行检验检测，制备的MenSCs制剂通过国家食品药品监督管理局所属中国食品药品检定研究院的认证。

**2.国际首次证实 PRP 显著提高MenSCs的生物学功能，为MenSCs治疗宫腔粘连的策略优化提供理论基础**

首次证实激活的PRP替代血清能够显著提升MenSCs生物学功能，通过调节 AKT/STAT3分子途径促进体外培养的MenSCs DNA复制及细胞增殖，抑制体外培养相关的细胞凋亡，促进MenSCs成骨分化及成脂分化，提高间充质干细胞标志性表面标志CD105及MenSCs 特异性表面标志 CD146和SUSD2表达，短期培养即可显著提高 MenSCs子宫内膜容受性相关基因*HOXA10*、*FOXO1*和*LIF*的表达，提出PRP与MenSCs有协同作用，为 MenSCs治疗宫腔粘连的策略优化提供理论基础（*Stem Cell Res Ther, 2018.*）。

**3.国际首次提出 MenSCs联合PRP治疗宫腔粘连的新方案，显著提高MenSCs修复子宫内膜损伤的时效性**

首次提出PRP联合MenSCs的治疗显著提高 MenSCs修复子宫内膜损伤时效性，为MenSCs治疗宫腔粘连的策略优化提供实验依据。项目组研究证实与单独MenSCs移植相比，联合PRP可有效提升MenSCs定植率，子宫内膜病理状态显著好转，活胎数显著增加，提示PRP能促进MenSCs对宫腔粘连子宫内膜的修复作用（*Stem Cell Res Ther, 2019.*）。进一步证实PRP中的关键分子PDGFBB通过抑制YAP活性放大MenSCs来源的外泌体来减轻子宫内膜纤维化的作用，揭示了PRP增强MenSCs修复组织损伤的新机制，并为提高IUA干细胞疗效提供了潜在的选择（Stem Cell Res Ther. 2023）。

**4.开发羊膜浸提液生物水凝胶，显著提高MenSCs移植后在子宫内的驻留和治疗效率**

证实羊膜浸提液-RGD生物水凝胶具有良好的生物相容性，显著促进了MenSCs的增殖和分泌，并长期维持MenSCs在动物模型体内外的生物学功能和存活率，同时显著提高MenSCs在IUA子宫内的驻留时间，增强了MenSCs对宫形态、细胞增殖和子宫内膜容受性的改善作用，是理想的干细胞移植辅剂和保存介质（*Biomater Adv.2022*）。

1. **建立人工智能子宫内膜识别和机器人辅助治疗系统，实现子宫内膜损伤的精准治疗**

基于MRI和超声图像进行子宫内膜损伤模型的建立，基于超声进行术前术中图像配准和引导。建立基于离散关节的连续体形变模型，通过被动腱和实时图像处理实现对连续体的形状感知，集成FBG光纤传感器对连续体末端与组织的操作力进行精准感知。建立非对称变驱动半径连续体机器人运动学模型，设置宫腔的宫颈口作为远心点，通过支撑臂远心约束控制和连续体执行臂协同控制，降低机器人辅助子宫内膜干细胞修复的风险性，保障患者的安全。本项目的开展解决了子宫内膜损伤模型精准评估和图像引导、适应狭窄宫腔的连续体机器人形状和远端操作力感知，机器人介入宫腔过程远心约束和精准控制等关键问题，通过动物实验验证机器人辅助子宫内膜干细胞精准修复方法的可行性和精准性。

**科技创新四：国际首次系统性阐明MenSCs 治疗宫腔粘连的安全性，开创了应用自体 MenSCs 治疗宫腔粘连的新技术并在全国进行推广，建立标准化临床转化平台，为中重度宫腔粘连患者修复子宫内膜损伤、提高生育力提供新策略。**[32031妇产科学，3203198生殖医学，4166060干细胞与组织工程学：Hum Reprod、Stem Cell Res Ther、Stem Cell Rev Rep等发表论文8篇（7.1代表性论文目录 1-1、1-2、1-8，全文见附件1.1,1.2,1.8）；应用满两年佐证材料附件4.1、7.4；临床研究证明附件5.1；成果获奖证明见附件7.8）]

**1.国际首次系统性完成MenSCs安全性评价**

国际首次报道通过体外实验和动物实验系统性完成 MenSCs 治疗宫腔粘连的安全性评价，证实 MenSCs 治疗宫腔粘连的生物安全性，明确了MenSCs 宫腔内移植无生物学毒性，不影响模式动物的自然生长发育及主要器官形态，模式动物的血细胞构成、肝肾功指标、血清离子水平及代谢情况与健康对照无显著差异，明确 MenSCs 不具有体内外成瘤性，无致瘤性及促瘤性，无体内外非特异性分化倾向，且 MenSCs 具有损伤趋向性及免疫调节功能（*World J Stem Cells, 2020.*）。

**2.国际率先应用自体 MenSCs 治疗中重度宫腔粘连，建立标准化临床转化平台，开创生殖器官功能障碍疾病临床治疗新策略**

（1）2012年国际率先开展自体 MenSCs 治疗宫腔粘连I期临床试验（临床研究注册号：ChiCTR-ONB-15007464），突破性证实自体 MenSCs 修复中重度宫腔粘连患者子宫内膜损伤及提高生育力的有效性。I期临床试验结果表明，首批纳入临床研究的7例中重度宫腔粘连不孕患者在移植自体 MenSCs 后宫腔形态显著改善，子宫内膜显著增厚，其中4例患者接受了冻融胚胎移植，2 例患者成功妊娠，另有1例患者内膜恢复后自然妊娠，相关内容发表于生殖医学领域顶级杂志《Human Reproduction》，影响因子5.02，他引112次，相关临床及基础研究成果在美国生殖年会（ASRM）、欧洲生殖年会（ESHRE）、亚太生殖年会（ASPIRE）及国内重要学术会议报告百余次，举办各类培训班及公益讲座30余次，受到广大同行的高度评价。该研究成果被授予中华医学科技奖（2022）、辽宁省自然科学学术成果奖（2021）及沈阳市自然科学学术成果奖（2018）（*Hum Reprod, 2016.，代表性论文1*）。

（2）2018年完成自体 MenSCs 移植治疗宫腔粘连自身随机对照II期临床研究（临床研究注册号：ChiCTR-ONB-16009068），共46名重度宫腔粘连入组患者在治疗后宫腔形态和子宫内膜厚度均在一定程度上得到改善，其中20人妊娠（妊娠率 43.48%），14人成功分娩（活产率 70%），临床妊娠率和活产率均远高于常规宫腔粘连治疗。患者接受自体 MenSCs 移植后最长随访9年，无治疗相关不良事件回报，进一步证实新疗法的安全性、有效性及可行性。

（3）建立国内首个自体 MenSCs 治疗宫腔粘连标准化临床转化平台，进一步推动新策略临床转化。Ⅲ期随机对照临床试验项目“应用自体经血源间充质干细胞修复宫腔粘连的临床研究”于2019年通过国家卫生健康委备案审批（临床研究注册号：ChiCTR1900027149），目前已完成全部70名患者的治疗及随访。目前本技术已在全国 24 家三级甲等医院及专科医院（辽宁省内 15家医院、省外8家医院）推广，累计116名患者受益，创造了显著的社会效益。

（5）自2012年起坚持探索中西医结合治疗不孕症新策略，率先证实中药补肾助孕汤与MenSCs修复子宫内膜损伤具有协同作用，提高子宫内膜容受性效果显著，为干细胞治疗新策略的选择提供理论基础与实验依据（*Evid Based Complement Alternat Med,2019./中国中西医结合杂志,2020./中国中西医结合杂志,2013./中国妇幼保健杂志,2012.*）。参与编撰不孕症临床治疗指南及专家共识7部，为难治性不孕症临床治疗提供参考。

**2. 科技局限性**（限1页）

本项目针对中重度宫腔粘连患者现有治疗效果不理想、复发率高、生育力低下的严峻临床困境，创立自体经血来源间充质干细胞（MenSCs）治疗中重度宫腔粘连的新策略，显著提高难治性宫腔粘连患者生育力，为宫腔粘连的临床治疗提供了新方法。MenSCs从患者本人废弃的月经血中提取，获取过程无创、没有伦理争议、没有成瘤性及免疫排斥，相比于其它来源的干细胞更加易于临床上推广应用。MenSCs作为一种具有巨大的临床应用潜力和经济经济效益潜力的治疗性干细胞，如何实现其应用价值最大化始终为本项目核心技术转化的关键点。尽管目前项目组成功建立了自体MenSCs治疗宫腔粘连的标准化临床转化平台，应用自体MenSCs 治疗宫腔粘连已经完成III临床试验研究，仍需继续深入临床实践及研究探索，尽快完成标准化临床级MenSCs制剂的制备及临床转化，以实现核心技术的进一步临床推广，以期解决重度宫腔粘连预后不良这一生殖医学瓶颈问题，实现标准化临床转化平台的全国性应用，创造更好的社会效益及经济效益。

五、客观评价

（限 2 页。围绕创新性、应用效益和经济社会价值进行客观、真实、准确评价。填写的 评价意见要有客观依据，主要包括与国内外相关技术的比较， 国家相关部门正式作出的技术 检测报告、验收意见、鉴定结论，国内外同行在重要学术刊物（专著） 和重要国际学术会议 论文集等公开发表的学术性评价意见，国内外重要科技奖励等，可在附件中提供证明材料。 非公开资料（如私人信函等）不能作为评价依据。）

1. **项目组于国内外率先开展的自体经血源间充质干细胞移植治疗宫腔粘连的临床研究成果受到了学术界的广泛认可。**美国匹兹堡大学Rohan LC教授在*Adv Drug Deliv Rev. 2021;177:113955.*影响因子15.470发表的综述肯定了MenSCs无创获取的突出优势及其治疗宫腔粘连的临床应用潜力。温州医科大学附属第二医院陈瑞杰教授在*J Control Release.2020;318:25-37.*影响因子9.776发表的综述认为MenSCs是缓解子宫内膜损伤和纤维化的安全有效手段。德国柏林自由大学 Nan Ma 教 授 在 *Cell Mol Life Sci. 2019;76(9):1681-1695.*影响因子9.261发表的综述认可经血源间充质干细胞治疗的安全性。浙江大学项春生教授在 *Stem Cell Res Ther.2019, 10: 406*.影响因子6.832的综述中肯定了MenSCs移植的安全性及其在各种疾病治疗中的巨大潜力。西班牙马拉加大学 Elena Gonzalez-Mun˜ oz教授在Cell子刊*iScience. 2021, 24: 103501.*影响因子5.458发表的综述中，通过引用本项目组的研究成果阐述了MenSCs对组织损伤的修复作用，并进一步肯定了MenSCs在再生医学领域的应用前景。（代表性论文1）。

**（2）项目组采用富血小板血浆作为MenSCs移植辅剂提高干细胞治疗效率的研究成果受到学术界的广泛认可。**英国牛津大学 Huidong Jia 教授在 *Stem Cell Res Ther.2018;9:325.*影响因子6.832的综述中引用本项目组的研究成果并肯定了MenSCs 的应用前景。重庆医科大学的陈诚教授在*Bioact Mater.2021;10:443-459.* 影响因子14.593发表的论著中,引用项目组PRP协同MenSCs治疗宫腔粘连的研究，进一步证实了PRP能够促进间充质干细胞向损伤部位的归巢，从而增强了对膝关节炎的治疗效果。同济大学花晓琳教授在*Front Cell Dev Biol.2020;8:52* 影响因子6.684发表的论著中，参考项目组上述研究证实 PRP 促进骨髓间充质干细胞治疗大鼠宫腔粘连模型，并进一步探究了 NF-κB p50 亚基在 PRP 诱导的 IL-10 分泌的作用机制。温州医科大学附属眼视光医院陈浩教授在*J Mater Chem B. 2019 ;7(45):7110-7119.* 影响因子6.331发表的论著中参照本研究成果，探究了人血小板裂解物对 ECM 涂层表面培养的人脂肪干细胞分化能力的影响。北京医院妇产科主任王少为教授在 *Adv Healthc Mater. 2019;8(14):e1900411.* 影响因子9.933发表的论著中认可了本项目的研究成果，进一步建立了水凝胶/经血来源的间充质干细胞外泌体持续释放系统。浙江大学医学院附属妇产科医院徐键教授在*J Mater Chem B. 2021;9(33):6536-6552.* 影响因子6.331发表的综述中认可生物水凝胶能够作为宫腔粘连治疗的一种新型运载体（代表性论文2、3）。

**（3）项目组对于MenSCs及其他来源干细胞的基础研究成果受到学术界的广泛认可。**西班牙马拉加大学Elena Gonzalez-Mun˜oz 教授在*iScience. 2021;24(12):103501.*和*iSience.2020 ;23(8):101376*.影响因子5.458发表的论著中指出MenSCs因其易于获得的特点，在重编程领域中具有明显优势，肯定了课题组深入研究的价值，并强调了MenSCs具有独特的表观遗传表达谱，相较于真皮成纤维细胞和骨髓间充质干细胞有更高的重编程效率。澳大利亚哈德逊大学 Caroline E. Gargett 教授在 *Hum Reprod Update.2016;222.*影响因子12.684 发表的综述中认可了项目组使用MenSCs重编程诱导iPS细胞的工作，认为其具有成为治疗宫腔粘连及薄型子宫内膜的细胞来源的潜力。马来西亚布特拉大学医学与健康科学学院 Suet Lee Shirley Ding 教授在 *Int J Mol Sci.2017;188.*影响因子4.556的综述中肯定了项目组重编程MenSCs独立于引入致癌因子c-Myc和Klf4的研究结果。卡罗林斯卡学院 Jan-Bernd Stukenborg 教 授 在*Int J Mol Sci.2020;21(3):1028.*影响因子5.923发表的综述引用本项目组的研究成果，认可PDGF能够以特定方式维持细胞生长。河北大学梁胜贤教授在*Chemosphere.2022;291(Pt 2):132861.*影响因子7.086 发表的综述中肯定了项目组的研究成果，明确两性离子荧光基团来源的纳米颗粒在不影响胚胎干细胞多能性的前提下，能够监测其向神经元样细胞分化。（代表性论文 6、9、10）

2.论文检索报告

2024年1月，中国医科大学图书馆检索了本项目完成人为通讯作者/第一作者发表的57篇论文被美国科学引文索引（SCIE）收录情况、他引情况及期刊影响因子，及中国知网（CKNI）收录情况，结论如下：本课题组成员发表的相关研究成果中，有篇40英文论文被SCIE数据库收录，SCIE中总被引499次，他引457次，有17篇中文论文被CKNI数据库和万方收录，总被引208次，他引160次（检索证明见附件3.1）。

3.应用单位评价

项目成果在南京医科大学第一附属医院、武汉大学人民医院、华中科技大学同济医学院生殖中心等全国24家三级甲等医院及专科医院进行临床推广，116名宫腔粘连患者的子宫内膜功能改善，部分患者妊娠，为自体MenSCs治疗宫腔粘连的进一步临床推广和转化提供指导（应用证明见附件4.1、7.4）。

六、应用情况和效益

**1.应用情况**（限 2 页）

本项目立足宫腔粘连治疗新技术研发、自体MenSCs 治疗宫腔粘连标准化临床转化平台建立和干细胞修复子宫内膜损伤分子机制研究，充分体现基础医学和临床医学密切结合的转化医学理念。自体 MenSCs 移植治疗中重度宫腔粘连技术在全国 23 家三级甲等医院及专科医院推广，116例中重度宫腔粘连患者受益，项目组研究成果在美国生殖年会（ASRM）、欧洲生殖年会（ESHRE）、亚太生殖年会（ASPIRE）及国内重要学术会议报告百余次，举办各类培训班及公益讲座30余次，受到广大同行的高度评价。

截至2018年10月，课题组开展的自体 MenSCs 移植治疗宫腔粘连自身历史性对照临床研究（II期临床研究）（临床研究注册号：ChiCTR-ONB-16009068）共入组来自全国的中重度宫腔粘连患者46人，在治疗后宫腔形态和子宫内膜厚度均在一定程度上得到改善，其中20人妊娠（妊娠率43.48%），14人成功分娩（活产率70%），临床妊娠率和活产率远高于常规宫腔粘连治疗，患者接受自体 MenSCs 移植后最长随访9年，无治疗相关不良事件回报。2019年Ⅲ期随机对照临床试验项目“应用自体经血源间充质干细胞修复宫腔粘连的临床研究”获得国家卫生健康委备案审批，创建了国内首个自体 MenSCs 治疗宫腔粘连标准化临床转化平台，完成招募来自全国的中重度复发性宫腔粘连患者70人，项目已完成。

本项目核心技术应用自体MenSCs移植治疗宫腔粘连自2016年起在辽宁省内16家、省外8家三级甲等医院及专科医院推广，包括：南京医科大学第一附属医院生殖医学中心、华中科技大学同济医学院生殖医学中心、武汉大学人民医院、河北医科大学第二医院、青岛市妇女儿童医院、哈尔滨医科大学附属第一医院、广东省妇幼保健院、上海交通大学医学院附属仁济医院、中国医科大学附属生殖医院、辽宁省计划生育科学研究院附属医院、沈阳市菁华医院有限公司、辽健集团抚矿总医院、沈阳市第四人民医院、沈阳市妇幼保健院、沈阳市妇婴医院、沈阳市九州家圆医院、大连精美达综合门诊部有限公司、 大连市妇女儿童医疗中心（集团）、鞍山市妇儿医院、锦州市妇婴医院、营口市经济技术开发区妇婴医院、阜新市第二人民医院、朝阳市第二医院、葫芦岛市中心医院龙湾院区，惠及116名中重度宫腔粘连患者。本项目研究成果为“提高宫腔粘连患者生育力”这一生殖医学临床治疗的瓶颈问题提供了有力的新策略，为MenSCs治疗宫腔粘连的临床推广应用提供扎实的理论与实验依据，为不孕宫腔粘连患者带来成功孕育新生命的希望，具有极大的社会效益和潜在经济效益，对国家的人口政策落实及稳定家庭和谐社会具有深远的意义。

**主要应用单位情况表**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 单位名称 | 应用的技术 |  应用对象及规模 | 应用起止时间 | 联系人/电话 |
| 1 | 中国医科大学附属生殖医院 | 自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连 | 患者入组52例 | 2017年12月至今 | 周敏/13080828147 |
| 2 | 沈阳市菁华医院有限公司 | 自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连 | 患者入组19例 | 2017年10月至今 | 任海琴/13700004690 |
| 3 | 辽健集团抚矿总医院 | 自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连 | 患者入组10例 | 2017年1月至今 | 付丹/15694239092 |
| 4 | 南京医科大学第一附属医院 | 自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连 | 患者入组8例 | 2017年9月至今 | 马翔/18001581878 |
| 5 | 华中科技大学同济医学院生殖医学中心 | 自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连 | 患者临床推广 | 2017年9月至今 | 熊承良/15927000516 |
| 6 | 武汉大学人民医院 | 自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连 | 患者临床推广 | 2018年11月至今 | 杨菁/13507182023 |
| 7 | 河北医科大学第二医院 | 自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连 | 患者临床推广 | 2017年7月至今 | 郝桂敏/13932159910 |
| 8 | 青岛市妇女儿童医院 | 自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连 | 患者临床推广 | 2017年9月至今 | 郝翠芳/17605321871 |
| 9 | 哈尔滨医科大学附属第一医院 | 自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连 | 患者临床推广 | 2016年5月至今 | 卢美松/13304818655 |
| 10 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 | 自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连 | 患者临床推广 | 2017年9月至今 | 孙赟/13601634278 |
| 11 | 广东省妇幼保健院 | 自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连 | 患者 临床推广 | 2018年11月至今 | 李翠柳/13570253734 |
| 12 | 大连市妇女儿童医疗中心（集团） | 自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连 | 患者临床推广 | 2018年11月至今 | 刘鑫/18098857885 |

**2.经济效益、社会效益和生态环境效益**（限 2 页）

项目研究成果为中重度宫腔粘连的临床治疗提供新策略，为MenSCs 治疗宫腔粘连的临床推广应用提供扎实的理论与应用依据，为不孕宫腔粘连患者带来成功孕育新生命的希望，为稳定家庭、和谐社会做出了贡献，创造了良好的社会效益和潜在经济效益：

1. 宫腔粘连是妇科常见、危害生育功能并且治疗效果较差的子宫内膜疾病，是不孕症的主要原因。目前，宫腔粘连在我国发病率居高不下逐年上升，缺乏提高患者生育力的有效治疗方法，给患者及其家庭造成极大的痛苦。我国每年行人工流产及刮宫等宫腔操作手术超千万例，新增宫腔粘连几百万例，随着二孩三孩政策的实施，不孕症的治疗需求持续升高，因此开发针对宫腔粘连等生殖器官功能障碍疾病的临床治疗新策略具有极为重要的意义。项目组开创的自体 MenSCs 治疗宫腔粘连新技术自 2016 年起开始在全国 24 家三级甲等医院及专科医院进行临床推广，116名难治性宫腔粘连患者受益，已有部分患者实现了成为母亲的梦想。目前的统计结果表明，自体 MenSCs 治疗效果显著优于现有宫腔粘连治疗手段，患者接受移植后随访最长11年，无子宫内膜异位症及其他并发症等不良事件回报，证明了自体 MenSCs 治疗宫腔粘连的有效性、安全性及可行性，具有较好的临床指导意义，进一步转化必将产生更佳的社会效益，有利于家庭和谐及社会稳定，为国家的生育计划做出贡献。
2. 本项目在国内率先建立了 MenSCs 治疗宫腔粘连的标准质量评价体系和规范化临床操作流程，搭建了MenSCs 治疗的标准化临床转化平台，具有突出的示范引领作用，为难治性宫腔粘连患者提供新的治疗手段。临床转化平台的进一步推广应用有助于整合利用现有医疗资源，实现经济与资源的利用最大化。

（3）本项目研究成果发表论文57篇，在美国生殖年会（ASRM）、欧洲生殖年会（ESHRE）、亚太生殖年会（ASPIRE）及国内重要学术会议报告百余次，举办各类培训班及公益讲座30余次，受到广大同行的高度评价，产生了良好的社会效益；以本项目为基础建立了辽宁省生殖障碍疾病与生育力重塑重点实验室，秉承基础与临床相结合的理念搭建完备的干细胞研究平台，目前已培养博士研究生 15人，硕士研究生20人，建立了一支国内先进的干细胞研究团队；成立辽宁省中西医结合学会生殖医学专业委员会和中国医科大学附属盛京医院中西医结合生殖联盟，整合医疗教学研究资源，提升区域化诊疗、管理及科研水平，建立覆盖全国的远程线上会诊通道，线上线下义诊患者千余人次，为宫腔粘连和不孕症患者提供方便，极大地提高辽宁省及全国生殖障碍疾病的诊疗水平。

（4）由于MenSCs从患者本人废弃的月经血中提取，采集过程没有创伤、没有伦理争议、没有成瘤性及免疫排斥，易于转为收费项目后进一步推广应用。目前自体MenSCs治疗宫腔粘连尚在免费临床研究阶段，暂无经济受益。本项目预计2年内可按照国家现行法律规范完成全部上市前临床研究内容，上市后即可进一步实现全国范围内的标准化临床转化平台推广，预计辐射10-20个大中型城市，每年计划收治辽宁省内500人，省外500-1000人，预计每名患者收益3万元/疗程，估算每年可产生约3000万元经济效益，项目上市约3年即可产生超过亿元的经济收益，极大带动新兴医疗市场，有力推动我国干细胞治疗产业化进程。此外，未来针对MenSCs治疗的创新型发明专利和相关产品的研制，同样具有极其可观的医疗市场前景和潜在的经济效益。

（5）尽管宫腔粘连患者应用自体 MenSCs 移植治疗取得了子宫内膜功能改善，部分患者实现妊娠，然而对于一些极为严重已经闭经的宫腔粘连患者，无法获得其月经血，施行自体 MenSCs 治疗难以实现。为了攻克这一临床难题，项目组国际首次证实MenSCs 来源的外泌体与 MenSCs 效果相当且具有更好的局部治疗效果，研究成果获国家发明专利授权（授权号：ZL201910295273.6），为宫腔粘连的精准治疗和极重度、复杂性宫腔粘连未来的治疗策略提供重要数据支持。外泌体作为一种细胞分泌的物质，不含有细胞核及免疫抗原，在临床级别的制备条件及无菌操作流程下，制备出的临床级别外泌体药物生物安全，能够进行异体移植且没有伦理问题，不会引起异常免疫反应、免疫应激或免疫排斥，无成瘤性和致瘤性，因此可用于没有经血或者培养出的自体MenSCs 数量不足以达到治疗要求的患者进行治疗，这是外泌体相比于干细胞在临床应用中的最突出优势。因此，经血干细胞来源的外泌体对于无法进行自体经血干细胞移植的宫腔粘连患者具有极为重要的治疗意义，是干细胞治疗领域的突破和创新，如获得临床转化亦将产生良好的社会效益和潜在经济效益。

七、主要知识产权和标准规范等目录（不超过10件 ）

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 知识产权（标准）类别 | 知识产权（标准）具体名称 | 国家（地区） | 授权号（标准编号） | 授权（标准发布）日期 | 证书编号（标准批准发布部门） | 权利人（标准起草单位） | 发明人（标准起草人） | 发明专利（标准）有效状态 |
| 论文 | Autologous menstrual blood-derived stromal cells transplantation for severe Asherman's syndrome.  | 中国 | Hum Reprod. | 2016.9.22 | 2016; 31(12): 2723-2729. | 中国医科大学附属盛京医院 | 谭季春（通讯作者）；李萍萍；李小妮；徐小延；孔琳 | 有效  |
| 发明专利 | 经血干细 胞来源的 外泌体在 制备宫腔 粘连的药 物中的应 用  | 中国 | ZL201910 295273.6  | 2021.11. 02 | 4764999  | 中国医科大学附属盛京医院 | 谭季春；李萍萍；张斯文； | 有效  |
| 论文 | P65 mediated UBR4 in exosomes derived from menstrual blood stromal cells to reduce endometrial fibrosis by regulating YAP Ubiquitination. | 中国 | J Nanobiotechnology.  | 2023.8.29 | 2023 Aug 29;21(1):305.  | 中国医科大学附属盛京医院 | 谭季春（通讯作者）；齐佳瑞；张斯文；李萍萍 | 有效 |
| 论文 | Platelet-rich plasma improves therapeutic effects of menstrual blood-derived stromal cells in rat model of intrauterine adhesion.  | 中国 | Stem Cell Res Ther.  | 2019.02.15 | 2019; 10(1): 6. | 中国医科大学附属盛京医院 | 谭季春（通讯作者）；张斯文；李萍萍； | 有效 |
| 发明专利 | 一种面向子宫内膜修复的内窥镜手术系统及其应用 | 中国 | ZL201410811683.9 | 2014.12.22 | 2804842 | 中国科学院沈阳自动化研究所 | 刘浩； | 有效  |
| 发明专利 | 一种骨架嵌套可控连续形变机构 | 中国 | ZL201811524081.X | 2018.12.13 | 4733485 | 中国科学院沈阳自动化研究所 | 刘浩； | 有效  |
| 发明专利 | 人多能干细胞培养基及人多能干细胞的培养方法 | 中国 | ZL201410190561.2 | 2016.04.06 | 2019672 | 北京塞贝生物技术有限公司 | 李扬； | 有效  |
| 发明专利 | 重编程培养基、其制备方法及重编程细胞的培养方法 | 中国 | ZL201310585820.7 | 2016.03.15 | 1987218 | 北京塞贝生物技术有限公司 | 李扬； | 有效  |
| 发明专利 | 一种预测反复种植失败发生的生物标志物及其应用 | 中国 | ZL202210973641.X | 2023.07.14 |  | 苏州市立医院 | 黄伯贤； | 有效  |
| 发明专利 | 一种球囊器械及其使用方法 | 中国 | ZL201711212618.4 | 2021.08.31 | 4649640 | 中国科学院沈阳自动化研究所 | 刘浩； | 有效  |