|  |  |
| --- | --- |
| 推荐奖种 | 中华医学科技奖医学科学技术奖（非基础类） |
| 项目名称 | 自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连的关键技术及临床推广应用 |
| 推荐单位（推荐专家） | 辽宁省医学会 |
| 推荐意见 | 该项目以探索难治性宫腔粘连的治疗新策略为科学问题，以自体经血源间充质干细胞（MenSCs）为突破点，从MenSCs制备工艺及其治疗宫腔粘连的安全性有效性、作用机制到临床应用展开全面研究。在国内外率先应用自体MenSCs移植治疗中重度难治性宫腔粘连，治疗有效率及患者妊娠率显著高于常规治疗手段，最长随访9年无不良反应。阐明了MenSCs治疗宫腔粘连的有效性和安全性，揭示MenSCs修复子宫内膜损伤及抑制子宫内膜纤维化的关键作用机制。优化现有干细胞移植体系，首次提出富血小板血浆（PRP）作为移植辅剂，显著提高MenSCs治疗时效性。开创无异种血清添加的临床级MenSCs的制备工艺流程及质量控制标准，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，相关临床研究项目在国家卫健委成功备案，推动MenSCs治疗宫腔粘连进一步临床转化。综上，项目组取得多项创新性成果，为宫腔粘连及不孕症的临床治疗提供了新策略，在国内外发表相关论文29篇，该技术已在全国23家三甲及专科医院推广应用，117名患者受益，取得显著的社会效益，为干细胞治疗生殖器官功能障碍性疾病及女性不孕症提供重要依据。 |
| 项目简介 | 宫腔粘连是严重威胁女性身心健康的常见生殖器官功能障碍性疾病，指子宫内膜基底层损伤后瘢痕纤维化导致的宫腔部分或完全闭锁，是不孕症的主要原因。多次人工流产、刮宫所致宫腔粘连发病率高达 25-30%，而我国每年超过900万例人工流产。宫腔粘连的治疗手段主要为宫腔镜下宫腔粘连松解术，中重度宫腔粘连复发率高达 62.5%，给患者的身心及家庭带来极大痛苦，尤其全面二孩、三孩政策放开，需要治疗不孕症的患者日渐增多，因此亟待寻找治疗宫腔粘连的新方法。本项目在国家自然科学基金及两项省级科技计划项目的资助下，国际上开创了自体MenSCs 治疗中重度宫腔粘连的临床新策略，首次建立自体 MenSCs 治疗宫腔粘连标准化临床转化平台并揭示 MenSCs修复子宫内膜损伤分子机制。**1、国际率先开展自体 MenSCs 治疗宫腔粘连的 I 期临床试验，开创宫腔粘连临床治疗新策略**，证实自体 MenSCs 移植有效促进子宫内膜再生和宫腔形态恢复，部分患者成功妊娠，临床妊娠率和活产率远高于常规治疗手段。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，进一步证实了该技术的有效性、安全性及可行性。应用自体经血源间充质干细胞修复宫腔粘连的双盲随机对照 III 期临床研究通过国家卫健委备案，国际上开创MenSCs 联合 PRP 治疗宫腔粘连的新方案，首次证实富血小板血浆（PRP）显著提高 MenSCs 的生物学功能及其修复子宫内膜损伤的时效性。**2、国际首创建立临床级 MenSCs 制剂的标准化工艺流程及质量控制标准，指导规范化治疗，**国内首创建立 MenSCs 的分离提取技术和自体血清的临床级 MenSCs 培养体系；制备的 MenSCs 制剂经中国食品药品检定研究院检验合格。**3、国际首次阐释 MenSCs 的功能特性及治疗宫腔粘连的作用机制，建立完善的干细胞研究平台为不孕症的临床治疗提供新思路，**国内首次建立 MenSCs 细胞系；国际首创仅使用两种转录因子从 MenSCs 建立 iPS 细胞系的高效重编程方案；国际率先从分子水平解析 Hippo 通路可能是 MenSCs 抑制子宫内膜纤维化的关键分子机制，揭示 MenSCs 外泌体激活子宫内膜干细胞修复宫腔粘连的作用途径，授权发明专利。基于上述结果开展的自体 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；相关研究成果发表论文29篇，最高影响因子 8.947，代表性论文累计他引169次；在国内外学术会议汇报百余次，举办培训班及公益讲座 20 余次，培养研究生 35名。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。 |
| 主要知识产权目录（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 |
| 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 | ZL 2019 10295273.6 | 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、常琦圆 | 有效 |
| 代表性论文目录 |
| 序号 | 发表时间 | 题目 | 发表刊物/出版社 | 排名 | 是否SCI收录 | 期刊影响因子 | 他引次数 |
| 1 | 2016 | Autologous menstrual blood- derived stromal cells transplantation for severe Asherman's syndrome. | Human Reproduction | 1 | 是 | 6.918 | 80 |
| 2 | 2019 | Platelet-rich plasma improves therapeutic effects of menstrual blood-derived stromal cells in rat model of intrauterine adhesion. | Stem Cell Research & Therapy | 2 | 是 | 6.832 | 28 |
| 3 | 2018 | Effects of platelet-rich plasma on the activity of human menstrual blood-derived stromal cells in vitro. | Stem Cell Research & Therapy | 3 | 是 | 6.832 | 10 |
| 4 | 2019 | Establishment and comparison of different intrauterine adhesion modelling procedures in rats. | Reproduction fertility and development | 4 | 是 | 2.311 | 7 |
| 5 | 2019 | Human Menstrual Blood-Derived Stromal Cells Promote Recovery of Premature Ovarian Insufficiency Via Regulating the ECM-Dependent FAK/AKT Signaling.  | Stem Cell Rev Rep | 5 | 是 | 5.739 | 14 |
| 6 | 2013 | Efficient induction of pluripotent stem cells from menstrual blood. | Stem Cells Development | 6 | 是 | 3.272 | 16 |
| 7 | 2015 | 利用月经血建立的经血源性基质干细胞系 | 中国组织工程研究杂志 | 7 | 否 | - | 6 |
| 8 | 2017 | 自体血清与胎牛血清对经血源性基质干细胞增殖的影响 | 中国临床实用医学 | 8 | 否 | - | 0 |
| 9 | 2013 | PDGF mediated derivation of human embryonic germ cells. | Differentiation | 9 | 是 | 3.880 | 4 |
| 10 | 2018 | Application of amphiphilic fluorophore-derived nanoparticles to provide contrast to human embryonic stem cells without affecting their pluripotency and to monitor their differentiation into neuron-like cells. | Acta Biomaterialia | 10 | 是 | 8.947 | 5 |
| 主要完成人情况 | 排名 | 姓名 | 技术职称 | 行政职务 | 工作单位 | 完成单位 | 对本项目主要技术发明的贡献 |
| 1 | 谭季春 | 主任医师 | 主任 | 中国医科大学附属盛京医院 | 中国医科大学附属盛京医院 | 自 2012年致力于自体MenSCs治疗宫腔粘连的临床及基础研究，对科技创新一、二、三均有突出创造性贡献。首创主持开展自体MenSCs治疗宫腔粘连的临床研究，证实其有效性及安全性，建立临床级MenSCs细胞制剂的制备技术及质量标准，推动临床转化；首次 明确MenSCs生物学功能特性并诱导为iPS细胞，阐述MenSCs修复子宫内膜损伤的作用机制提出Hippo通路是MenSCs抑制子宫内膜纤维化的关键分子途径；主持本项目相关国家自然基金及辽宁省科技计划项目，以通讯作者发表代表性论文1-9，参与编纂2 部专家共识。  |
| 2 | 李扬 | 研究员 | 无 | 北京大学 | 北京大学 | 自 2012年加入课题组承担基础研究，对科技创新一、二、四有创造性贡献。参与第一完成人辽宁省科技计划项目（2012225014），首次证实转染OCT4和SOX2两种转录因子足以将MenSCs重新编程为iPS细胞，实现单分子OCT4高效重编程人神经前体细胞；首次利用纳米材料体外长期示踪人多能干细胞神经体内外分化；首次发现PDGF在体外建立人类原始生殖细胞系的功能和机制；首次报道了E2A蛋白调控人胚胎干细胞早期分化的方向选择及其机制，与第一完成人合作发表SCI论文3篇，作为通讯作者发表项目相关S CI论文5篇。 |
| 3 | 周吉海 | 研究员 | 无 | 中国医科大学 | 中国医科大学 | 自 2012年起致力于本项目临床研究及基础研究，对主要科技创新的第一、二部分有创造性贡献，参与第一完成人主持的辽宁省科技计划项目（2012225014），参与MenSCs细胞系的建立及不同培养条件对其生物学特征的研究，参与自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连一期临床研究，为本项目后续研究顺利进行打下坚实的基础，与第一完成人共同发表中文核心论文1篇。 |
| 4 | 李萍萍 | 副研究员 | 无 | 中国医科大学附属盛京医院 | 中国医科大学附属盛京医院 | 自 2015年加入课题组参与基础及临床研究，对科技创新一、二、三部分有创造性贡献。参与第一完成人主持的国家自然科学基金应急管理项目及辽宁省科技计划项目（81650011、2015020461），参与自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连的临床及作用机制研究 ，与第一完成人共同发表与本项目相关SCI论文4篇。 |
| 5 | 张斯文 | 助理研究员 | 无 | 中国医科大学附属盛京医院 | 中国医科大学附属盛京医院 | 自 2015年加入课题组参与基础及临床研究，对科技创新一、二、三部分有创造性贡献。参与第一完成人主持的国家自然科学基金应急管理项目及辽宁省科技计划项目（81650011），参与自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连的临床及作用机制研究，与第一完成人共同发表与本项目相关SCI论文4篇。 |
| 6 | 王秋实 | 主任医师 | 副主任 | 中国医科大学附属盛京医院 | 中国医科大学附属盛京医院 | 自2013年加入课题组承担基础及临床研究，对科技创新一、二有创造性贡献。参与第一完成人主持的国家自然科学基金应急管理项目（81650011），参与建立MenSCs细胞系及自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连的临床研究，与第一完成人合作发表SCI论文1 篇、中文核心论文1篇（代表性论文1、7），在此基础上对不同培养条件对间充质干细胞的生物学影响进行深入研究，发表项目相关中文核心论文6篇。 |
| 7 | 徐小延 | 助理研究员 | 无 | 中国医科大学附属盛京医院 | 中国医科大学附属盛京医院 | 2015年加入课题组参与临床研究，对科技创新第一部分有创造性贡献。参与第一完成人主持的国家自然科学基金应急管理项目及辽宁省科技计划项目及辽宁省科技计划项目（81650011、2015020461），参与自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连的临床及作用 机制研究，与第一完成人共同发表与本项目相关SCI论文2篇。 |
| 8 | 孔琳 | 讲师 | 无 | 中国医科大学附属盛京医院 | 中国医科大学附属盛京医院 | 2015年加入课题组参与临床研究，对科技创新第一部分有创造性贡献。参与第一完成人主持的国家自然科学基金应急管理项目及辽宁省科技计划项目及辽宁省科技计划项目（81650011、2015020461），参与自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连的临床及作用 机制研究，与第一完成人共同发表与本项目相关SCI论文2篇。 |
| 9 | 辛星 | 主治医师 | 无 | 中国医科大学附属盛京医院 | 中国医科大学附属盛京医院 | 2017年加入课题组参与临床研究，对科技创新第一部分有创造性贡献。参与第一完成人主持的辽宁省科技计划项目及辽宁省科技计划项目（81650011），参与自体经血源间充质干细胞治疗宫腔粘连的临床及作用 机制研究。 |
| 10 | 李小妮 | 主治医师 | 无 | 中国医科大学附属盛京医院 | 中国医科大学附属盛京医院 | 2013年加入课题组参与临床研究，对科技创新第一部分有创造性贡献。参与第一完成人主持的辽宁省科技计划项目及辽宁省科技计划项目（2015020461），参与自体经血源间充质干细胞系的建立研究。 |
| 主要完成单位 | 单位名称 | 排名 | 对本项目的贡献 |
| 中国医科大学附属盛京医院 | 1 | 本项目研究的体外实验、动物实验及临床研究均在中国医科大学附属盛京医院进行并完成。在课题组完成该项目整个过程中，院领导给予了充足的人力、物力及仪器设备等方面的大力支持。单位注意实验室建设，定期增补先进的实验仪器、设备，购置与科研密切相关的图书、期刊。特别是在争取基金资助和项目研究成果推广应用方面单位对本项目给予了积极的支持和协助，切实保证了研究项目的顺利进行并取得预期成果。 |
| 北京大学 | 2 | 本项目部分体外实验及基础研究在北京大学完成，在本课题组完成该项目的整个过程中，校领导给予了充足的人力、物力、及仪器设备等方面的大力支持。北京大学基础医学院提供实验室，供课题组成员使用进行相关研究，并有熟练掌握现代化检测技巧的专业技术人员参与或辅导课题组攻克技术难关，完成相关检测工作，切实保证了研究项目的顺利进行并取得预期成果。 |
| 中国医科大学 | 3 | 本项目部分体外实验及基础研究在中国医科大学完成，在本课题组完成该项目的整个过程中，校领导给予了充足的人力、物力、及仪器设备等方面的大力支持，特别是在争取基金资助和项目研究成果推广应用方面单位对本项目给予了积极的支持和协助。中国医科大学公共卫生学院提供设施完备的综合性基础研究实验室，供课题组成员使用，并有熟练掌握现代化检测技巧的专业技术人员参与或辅导课题组攻克技术难关，完成相关检测工作，切实保证了研究项目的顺利进行并取得预期成果。 |