附：公示内容

1.推荐奖种：自然科学奖

2.项目名称：配子发生的调控机制及生殖健康与男性避孕药的系列研究

3.推荐单位：广东省生殖科学研究所（广东省生殖医院）

4.推荐意见：

我国不孕不育发生率高达18%，已危及国家人口安全。不孕不育病因复杂，其中多数是由于配子发生障碍引起的，然而，目前人们对配子发生调控机制尚不完全清楚。另外，随着生育年龄的推迟，出现越来越多的生殖健康问题，如复发性流产、生殖衰老、不育症等。安全、有效、可逆的避孕药是避免意外妊娠，提高生殖健康水平的重要手段，然而，目前尚无男性避孕药问世。因此，该项目符合国民生殖健康和社会发展的重大需求，具有非常重要的战略意义。

该项目发现了卵子和精子功能成熟的调控新机制，并开发了一种低成本、高灵敏度的基于低起始量的测量poly(A)尾长方法即HA-PAT方法。在国内开展大规模的正常生育力男性精液参数流行病学调查，为人类精液参数新标准的制定提供重要依据。发现了一组循环microRNA可能参与URSA病理，有望能成为URSA的新型诊断标志物。揭示了小鼠附睾初始段及睾丸间质细胞衰老的部分机制。发现了一种新型非激素类男性避孕药雷公藤内酯酮具有很好的避孕有效性、安全性和可逆性。该项目研究具有非常高的原创性、系统性和科学价值，推动了配子发生相关生殖生物学和生殖医学的发展。

1. 项目简介：

我国不孕不育发生率高达18%，已危及国家人口安全。不孕不育病因复杂，其中多数是由于配子发生障碍引起的，然而，目前人们对配子发生调控机制尚不完全清楚。随着生育年龄的推迟，出现越来越多的生殖健康问题如流产、生殖衰老等。安全、有效、可逆的避孕药是避免意外妊娠，提高生殖健康水平的重要手段，然而，全球尚无男性避孕药问世。因此，阐明配子发生的调控机制、探讨生殖健康相关问题及研发男性避孕药是国民健康和社会发展的重大需求，具有非常重要的战略意义。

本项目组从2010年开始，在国家级、省部级基金的支持下，对配子发生功能成熟的调控机制及生殖相关问题如复发性流产、男性生殖衰老、男性不育症和非激素类男性避孕药等方面进行了一系列研究，取得了一些原创性成果，具体创新点包括：

创新点一：发现卵子和精子发生功能成熟的调控新机制。（1）发现了Nat10在卵母细胞发育中的作用及相关机制，并开发了一种低成本、高灵敏度的基于低起始量的测量poly(A)尾长方法即HA-PAT方法。（2）发现Tex13a、H2S、Ovol2、WDFY1和组蛋白H3甲基化在调控精子功能成熟中作用及相关机制。

创新点二：在国内开展大规模的正常生育力男性精液参数流行病学调查，为人类精液参数新标准的制定提供重要依据。

创新点三：在生殖健康研究方面有新发现。（1）阐明了原因不明复发性流产(URSA)蜕膜异常circRNAs、miRNAs和mRNA的表达谱，并构建了circRNA相关的竞争性内源性RNA（ceRNA）网络；发现了循环miR-320b、miR-146b-5p、miR-221-3p、miR-559、miR-101-3p参与URSA病理机制，有望成为URSA的新型诊断生物标志物。（2）揭示了小鼠附睾初始段及睾丸间质细胞衰老的部分机制：慢性炎症可加剧睾丸间质衰老；小鼠附睾初始段也存在炎性衰老。

创新点四：在男性避孕药研发上有新突破。发现了一种新型非激素类男性避孕药雷公藤内酯酮，在小鼠和食蟹猴中具有很好的避孕有效性、安全性和可逆性。

本项目成果在Nat Commun、Fertil Steril等杂志上发表代表性SCI论文14篇，总IF为80.8，其中单篇最高IF为14.7；总他引228次，单篇最高他引66次。代表性中文论文6篇，被他引84次，单篇最高他引24次。本成果使人们对配子发生调控和生殖健康相关疾病的机制有了新认识，有助于阐明不孕不育发病机制及开发相关诊疗新方法、提高生殖健康水平、推动新型非激素类男性避孕药研发，相关成果在国内外引起了广泛关注、受到了高价值的重要引用和评述，具有重要的科学价值。

1. 客观评价：

（1）本项目查新报告各个创新点的查新咨询结论均为：“目前国内外均未见与本项目研究内容相同的公开研究报道。”

（2）本团队在《Fertil Steril》上发表了一项筛选外周血循环microRNA寻找URSA潜在生物标志物的研究，发现一组循环miR-320b、miR-146b-5p、miR-221-3p、miR-559、miR-101-3p可能参与URSA病理机制，有望成为URSA新型诊断生物标志物（代表性论文4）。该论文被他引66次，其中英国曼彻斯特大学John D. Aplin教授在权威杂志《Nat Rev Endocrinol》（2020 Sep;16:479-494, IF43.33）发表长篇综述引用该研究；国内知名生殖专家武汉大学杨菁教授在《Theranostics》（2021 Mar 31;11:5813-5830, IF11.6）发表研究性论文肯定了该研究结果。

（3）团队成员鲍坚强在《Nat Commun》上发表论文，发现Nat10通过维持CCR4-NOT活性而介导的poly(A)尾缩短是维持卵母细胞转录组的关键机制，并开发了一种低成本、高灵敏度的基于低起始量的测量poly(A)尾长方法即HA-PAT方法（代表性论文1）。该论文被他引35次，其中有关Nat10调控卵母细胞功能研究被《Nat Commun》（2024 Oct 30;15:9388, IF14.7）和《Cell Reports》（2024 Feb 27;43:113710）等杂志引用，有关poly(A)尾长检测方法HA-PAT方法被《Clin Transl Med》（2024 Jul;14:e1747）等杂志引用。

（4）本团队在《Nat Commun》上发表论文，发现从中药雷公藤中纯化的天然化合物雷公藤内酯酮（triptonide）在小鼠和食蟹猴中均表现出安全、可靠、可逆的男性避孕效果（代表性论文2）。该研究引发了研究领域内的高度关注和讨论，美国西北大学Erv Goldberg教授在《Biol Reprod》上发表“Research Highlight”认为该研究是避孕药领域一个重要“里程碑”（Biol Reprod, 2021,104:1187）。该论文被他引57次，其中包括《Nat Commun》(2022 Aug 25;13:5011, IF14.7)和《Proc Natl Acad Sci USA》(2023 Feb 21;120:e2221758120, IF9.412)等高水平杂志引用。

（5）本团队在《Asian Journal of Andrology》上发表论文，在国内开展大规模的正常生育力男性精液参数流行病学调查，该论文被国际权威杂志《Nature Reviews Urology》2次引用，同时相关数据被《WHO人类精液检查与处理实验室手册》（第六版）引用，这是该手册首次引用中国正常生育力男性的精液数据，也是全世界最大样本量的正常生育力男性的精液数据，为人类精液参数新标准的制定提供重要依据。

（6）本团队在《Reprod Biol Endocrinol》发表论文，发现胚胎生殖细胞中Ovol2的缺失不会影响小鼠的繁殖能力，Ovol1可能已经弥补了Ovol2功能的丧失（代表性论文9）。该论文被他引4次，其中包括《Nat Commun》( 2023 Nov 27;14:7786, IF14.7)等高水平杂志引用，美国德克萨斯大学西南医学中心Zhao Zhang教授在《Trends Cell Biol》( 2023 Oct;33:824-833, IF13.0)上发表长篇综述引用该研究。

（7）团队成员谢云在《Immun Ageing》上发表论文，发现免疫细胞中Cx3cr1高表达的附睾树突状细胞（eDCs）中“细胞趋化”通路与衰老相关的通路改变，趋化因子Ccl8在eDCs中随年龄增长而升高，且老年附睾起始部呈现炎性细胞浸润和细胞因子分泌增加的特征（代表性论文3）。该论文被他引5次，其中南通大学医学院生殖医学研究所Jun Yu教授在《Aging Cell》（2024 Mar;23:e14057）上发表研究性论文，肯定了该研究结果，同时，青岛农业大学Guo-Liang Zhang教授在《Front. Cell Dev. Biol》（2024, 12:1357370）发表长篇综述引用该研究。

（8）团队成员张艺林在《Front. Physiol》上发表论文，发现H₂S通过促进跨上皮钾离子分泌维持附睾管腔内高钾微环境，有助于维持射精前附睾尾段精子的静息休眠状态（代表性论文10）。该论文被他引11次，其中包括《Andrology》（2024 July; 12: 939-948）和《Biomolecules》（2024, 14: 540）等杂志引用。

（9）团队成员孙斐在《Front Immunol》上发表论文，发现慢性炎症确实诱导了Lc衰老，促炎细胞因子对谷胱甘肽代谢通路的拮抗作用可能是EAO中诱导细胞衰老的关键机制（代表性论文8）。该论文被他引13次，其中包括《Int J Mol Sci》（2023, 24: 3371）和《J Transl Med》（2022, 20: 363）等杂志引用。

7.推广应用情况：无

8.知识产权证明目录：无

9.代表性论文目录：

（1）Jiang X, Cheng Y, Zhu Y, Xu C, Li Q, Xing X, Li W, Zou J, Meng L, Azhar M, Cao Y, Tong X, Qin W, Zhu X, Bao J. Maternal NAT10 orchestrates oocyte meiotic cell-cycle progression and maturation in mice. Nat Commun, 2023, 14(1): 3729.

（2）Chang Z, Qin W, Zheng H, Schegg K, Han L, Liu X, Wang Y, Wang Z, McSwiggin H, Peng H, Yuan S, Wu J, Wang Y, Zhu S, Jiang Y, Nie H, Tang Y, Zhou Y, Hitchcock MJM, Tang Y, Yan W. Triptonide is a reversible non-hormonal male contraceptive agent in mice and non-human primates. Nat Commun, 2021, 12(1):1253.

（3）Zhuang J, Li X, Yao J, Sun X, Liu J, Nie H, Hu Y, Tu X, Liu H, Qin W, Xie Y. Single-cell RNA sequencing reveals the local cell landscape in mouse epididymal initial segment during aging. Immun Ageing, 2023, 20(1):21.

（4）Qin W, Tang Y, Yang N, Wei X, Wu J. Potential role of circulating microRNA as a biomarker for unexplained recurrent spontaneous abortion. Fertil Steril, 2016,105(5):1247-1254.

（5）Tang YG, Tang LX, Wang QL, Song G, Jiang YJ, Deng SM, Jiang F, Qin WB. The reference values for semen parameters of 1213 fertile men in Guangdong Province in China. Asian Journal of Andrology, 2015,17(2):298-303.

（6）Liu X, Wu J, Nie H, Zhu X, Song G, Han L, Qin W. Comprehensive Analysis of circRNAs, miRNAs, and mRNAs Expression Profiles and ceRNA Networks in Decidua of Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion. Front Genet, 2022, 13:858641.

（7）Li Y, Mi P, Chen X, Wu J, Liu X, Tang Y, Cheng J, Huang Y, Qin W, Cheng CY, Sun F. Tex13a Optimizes Sperm Motility via Its Potential Roles in mRNA Turnover. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:761627.

（8）Li Y, Mi P, Wu J, Tang Y, Liu X, Cheng J, Huang Y, Qin W, Cheng CY, Sun F. High Throughput scRNA-Seq Provides Insights Into Leydig Cell Senescence Induced by Experimental Autoimmune Orchitis: A Prominent Role of Interstitial Fibrosis and Complement Activation. Front Immunol, 2022, 12:771373.

（9）Zhang J, Dong J, Qin W, Cao C, Wen Y, Tang Y, Yuan S. Ovol2, a zinc finger transcription factor, is dispensable for spermatogenesis in mice. Reprod Biol Endocrinol, 2019, 17(1):98.

（10）Gao DD, Xu JW, Qin WB, Peng L, Qiu ZE, Wang LL, Lan CF, Cao XN, Xu JB, Zhu YX, Tang YG, Zhang YL, Zhou WL. Cellular Mechanism Underlying Hydrogen Sulfide Mediated Epithelial K+ Secretion in Rat Epididymis. Front. Physiol, 2019, 9:1886.

（11）Nie H, Tang Y, Zhang X, Tan Y, Qin W. Novel mutations of PMFBP1 in a man with acephalic spermatozoa defects. Mol Genet Genomic Med, 2022, 10(9):e2020.

（12）Lv C, Xiong M, Guo S, Gui Y, Liu X, Wang X, Wu Y, Feng S, Zhang J, Zhang Y, Liu Y, Qin W, Yuan S. WDFY1, a WD40 repeat protein, is not essential for spermatogenesis and male fertility in mice. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 596:71-75.

（13）Wu J, Liu X, Han L, Nie H, Tang Y, Tang Y, Song G, Zheng L, Qin W. Small RNA sequencing revealed aberrant piRNA expression profiles in deciduas of recurrent spontaneous abortion patients. BIOCELL, 2022, 46(4):1013-1023.

（14）Wang XF, Tian Q, Qin WB, Yin Y, Zeng L, Tang YG, Su P, Zhou LQ. Histone H3 Methylation Orchestrates Transcriptional Program in Mouse Spermatogenic Cell Line. J Reprod Dev, 2020, 66(3):223-230.

（15）秦卫兵, 杨宁, 崔蓉, 王一峰, 赵文忠, 苗竹林, 曾少颜. 淋巴细胞主动免疫治疗对原因不明复发性流产患者机体免疫功能的影响. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(12)：940-942.

（16）李正芬, 秦卫兵, 崔蓉, 杨宁,苗竹林,赵文忠,韦相才,陈春林. 脐血和成人外周血中CD4+CD25+T细胞的表型及频率比较. 实用医学杂志, 2010, 26(11):1957-1959.

（17）秦卫兵,杨宁, 崔蓉, 李正芬, 苗竹林, 庞韬, 伍洁华, 欧汝强. 原因不明复发性流产患者外周血Th17和Treg细胞频率及其细胞因子水平变化. 实用医学，2011,27(14):2513-2515.

（18）秦卫兵，杨宁，韦成厚，何小红，崔蓉，苗竹林，许玉芳. 原因不明复发性流产患者蜕膜组织中Th17/Treg免疫失衡研究. 广东医学，2011,32(15):1956-1959.

（19）赵花, 韦相才, 秦卫兵, 苗竹林, 杨宁, 王一峰, 崔蓉, 王永霞. 原因不明复发性流产患者外周血 T 淋巴细胞和NK细胞表型研究. 实用医学杂志, 2013, 29(16):2637-2639.

（20）秦卫兵，苗竹林，杨宁，赵文忠，王一峰，崔蓉，王小兰，伍洁华. 免疫治疗原因不明复发性流产后局部皮肤反应与调节性T细胞的关系. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27(2):145-147.

10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献：

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **姓名** | **排名** | **职称** | **行政职务** | **工作单位** | **完成单位** | **对本项的贡献** |
| 秦卫兵 | 1 | 研究员 | 主任 | 广东省生殖医院 | 广东省生殖医院 | 项目负责人，制定了项目总体研究方案和实施计划，对本项目主要创新点中所列第1~4项科学发现做出了创造性贡献，是所有20篇代表性论文的（共同）通讯作者或（并列）第一作者。 |
| 鲍坚强 | 2 | 研究员 | 无 | 中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院） | 中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院） | 项目第二负责人，制定了项目部分研究方案和实施计划，承担了项目的部分设计、实施、管理和总结工作。主持了卵子发生调控机制研究，对本项目主要创新点中所列第1项科学发现做出了创造性贡献，是第1篇代表性论文的最后通讯作者。 |
| 孙斐 | 3 | 教授 | 副院长 | 南通大学 | 南通大学 | 主持完成Tex13a调控精子发生的机制研究和睾丸间质细胞衰老的关键机制研究，对本项目主要创新点中所列第1项和第2项科学发现做出了重要贡献，是第7、第8代表性论文的最后通讯作者。 |
| 庄锦涛 | 4 | 副主任医师 | 无 | 中山大学附属第一医院 | 中山大学附属第一医院 | 参与附睾衰老的机制研究，揭示附睾起始段存在炎性衰老，对本项目主要创新点中所列第2项科学发现做出了重要贡献，是代表性论文3的第一作者。 |
| 聂华 | 5 | 研究实习员 | 无 | 广东省生殖医院 | 广东省生殖医院 | 主持完成PMFBP1杂合突变导致无头精子症的机制研究，对本项目主要创新点中所列第2项科学发现做出了重要贡献，是代表性论文11的第一作者。 |
| 刘晓华 | 6 | 助理研究员 | 无 | 广东省生殖医院 | 广东省生殖医院 | 参与URSA发病的机制研究，对本项目主要创新点中所列第2项科学发现做出了重要贡献，是代表性论文6的第一作者。 |
| 张艺林 | 7 | 副教授 | 无 | 中山大学 | 中山大学 | 主持完成H2S调控精子发生的机制研究，对本项目主要创新点中所列第1项科学发现做出了重要贡献，是代表性论文10的共同通讯作者。 |
| 唐运革 | 8 | 主任医师 | 无 | 广东省生殖医院 | 广东省生殖医院 | 参与完成非激素类男性避孕药研究、Ovol2和H2S调控精子发生的机制研究，对本项目主要创新点中所列第1项和第3项科学发现做出了重要贡献，是代表性论文2、9、10的共同通讯作者。 |
| 徐曹玲 | 9 | 无 | 无 | 中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院） | 中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院） | 参与卵子发生调控机制研究，对本项目主要创新点中所列第1项科学发现做出了重要贡献，是第1篇代表性论文的并列第一作者。 |
| 李因传 | 10 | 副教授 | 无 | 南通大学 | 南通大学 | 参与Tex13a调控精子发生的机制研究和睾丸间质细胞衰老的关键机制研究，对本项目主要创新点中所列第1项和第2项科学发现做出了重要贡献，是第7、第8代表性论文的第一作者。 |
| 谢云 | 11 | 主治医师 | 无 | 中山大学附属第一医院 | 中山大学附属第一医院 | 主持完成附睾衰老的机制研究，揭示附睾起始段存在炎性衰老，对本项目主要创新点中所列第2项科学发现做出了重要贡献，是代表性论文3的最后通讯作者。 |

11.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **单位名称** | **排名** | **对本项目的贡献** |
| 广东省生殖科学研究所（广东省生殖医院） | 1 | 作为项目第一完成单位，积极创造良好的科研氛围，在项目的实施阶段，负责协调组织相关单位的力量加以支持，同时监督项目实施的质量及进度，为部分项目提供科研经费支持，在项目的完成阶段，负责组织项目的整理、总结及申请鉴定、登记等工作。（1）负责主持完成非激素类男性避孕药研发、复发性流产研究、男性不育症机制研究等，是各个创新点的主要完成单位。（2）主持资料的分析、处理，论文的总结和修改。（3）是本项目相关的课题基金的第一承担单位。（4）对“主要创新点”中第1～4点做出了重要贡献。（5）为部分项目提供科研经费支持。 |
| 中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院） | 2 | 作为项目第二完成单位，制定了项目部分研究方案和实施计划，承担了项目的部分设计、实施、管理和总结工作。负责主持完成了卵子发生调控机制研究，对本项目主要创新点中所列第1项科学发现做出了创造性贡献。 |
| 南通大学 | 3 | 作为项目第三完成单位，主持完成了Tex13a调控精子发生的机制研究和睾丸间质细胞衰老的关键机制研究，对本项目主要创新点中所列第1项和第2项科学发现做出了重要贡献，是第7、第8代表性论文的通讯作者单位。 |
| 中山大学附属第一医院 | 4 | 主持完成附睾衰老的机制研究，揭示附睾起始段存在炎性衰老，对本项目主要创新点中所列第2项科学发现做出了重要贡献，是代表性论文3的通讯作者单位。 |
| 中山大学 | 5 | 主持完成H2S调控精子发生的机制研究，对本项目主要创新点中所列第1项科学发现做出了重要贡献，是代表性论文10的通讯作者单位。 |