

拟推荐 2025 年山东省医学科技奖项目公示内容

项目名称	人类精子质量与功能重要蛋白鉴定及其在男性不育诊疗中的应用
推荐奖种	医学科技进步奖
推荐意见	烟台市医学会认真审阅了该项目推荐书及其附件材料，确认相关栏目均符合山东医学科技奖办公室的填写要求。 该项目主要技术创新为：1.开展了睾丸、附睾以及精子成熟微环境的多组学研究，系统地建立了男性生殖多组学数据库集。通过系统生物学手段筛选了精子质量与功能相关重要蛋白分子群，为分子水平评价精子质量与功能提供了重要信息和思路；2.系统的开展了关键分子与男性不育相关性的体内外实验，鉴定了可评价精子质量与功能的蛋白家族分子；3.建立了多种影响精子质量的动物模型，系统研究了各种与精子质量相关的分子基础和机制，并验证了精子质量评价靶标分子的表达。相关研究内容获得国家自然科学基金项目 2 项，山东省自然科学基金项目 4 项，烟台市科技攻关计划 1 项，山东省技术创新引导计划 1 项，山东省医药卫生科技项目 1 项，目前已经结题 6 项。发表 SCI 收录论文 25 篇，本项目中的 10 篇代表性论文影响因子 46.6 分，引用 324 次，其中中科院 1 区文章 4 篇，2 区文章 2 篇，Top 文章 2 篇。培养硕士研究生 8 名。本项目在多家医院和生物技术公司推广应用，取得良好社会效益。 同意推荐该项目申报 2025 年度山东医学科技奖二等奖。
项目简介	1. 项目背景与意义 男性不育是全球生殖健康领域的重大挑战，约 20%-40%的不孕不育病例由男性因素导致，其中精子质量与功能缺陷是核心病因。目前，临床诊断主要依赖世界卫生组织（WHO）第五版精液常规分析标准，通过形态学和理化指标评估精子质量，但缺乏分子水平的精准评价手段，导致隐匿性不育、不明原因精子功能障碍等病例难以有效诊断。随着多组学技术的发展，系统性研究精子发生、成熟及功能调控的分子机制成为可能，但国内外研究多聚焦于单一分子或局部机制，缺乏对睾丸、附睾及精子微环境的整体分析，且与临床精子质量缺陷（如弱精子症、畸形精子症）相关的关键分子群尚未系统筛选和验证。 2. 研究内容与创新成果 本项目在国家自然科学基金（81300533、81971438）、山东省自然科学基金（ZR2013HQ002、ZR2019MH035）等支持下，历时十余年，通过多组学技术（转录组学、蛋白质组学）结合功能验证，系统鉴定了人类精子质量与功能的关键蛋白分子群，并建立了创新性评价方法。主要成果如下： • 多组学数据库构建与关键分子筛选： • 创新性提出“精子成熟微环境”概念，系统构建了睾丸、附睾及精子微环境的蛋白质组学数据库，筛选出与精子质量密切相关的蛋白家族： • PATE 家族：参与精子运动与精卵识别，老年及弱精子症患者中表达显著降低。 • PRDX 家族（抗氧化蛋白）：调控精子氧化应激平衡，与精子活力正相关。 • 能量代谢蛋白（PGK2、GAPDHS、LDHC）：特异性表达于睾丸，其表达水平与精子运动能力直接相关。 • 热休克蛋白家族（HSPA4L、HSPA2）：在减数分裂后生精细胞中高表达，与

	精子发生能力呈正相关。 • 趋化因子 CMTM 家族：通过 CRISPR-Cas9 敲除小鼠模型证实，CMTM2b、CMTM4 缺失导致精子浓度、运动能力及生育力显著下降。 • 创新技术方法与临床验证： • 体外精子免疫荧光定量技术：首次建立该方法用于精子质量分子评价，验证了 PATE1、PGK2 等分子在老年及弱精子症患者中的低表达模式。 • 临床相关性分析：通过大样本验证，发现上述分子与精子运动参数、受精率显著相关，为分子诊断标志物开发奠定基础。 3. 学术价值与应用推广 • 学术贡献：发表 SCI 论文 45 篇（代表性论文发表于 Human Reproduction、Molecular & Cellular Proteomics 等），获山东省自然科学二等奖 1 项。研究成果获德国明斯特大学 Trevor G. Cooper 教授（WHO 精液手册主编）高度评价，认为其“为精子质量分子评价提供了创新思路”。 • 临床应用：在烟台毓璜顶医院、烟台山医院等多家生殖中心推广，辅助诊断男性不育症，优化生育力保护策略。 • 转化研究：与青岛康博生物技术公司合作开发基于免疫荧光、流式细胞术的检测试剂盒，推动技术产业化。 4. 社会经济效益 项目通过“产学研”结合，累计培养硕士研究生 8 名，搭建生殖医学研究平台，带动科研经费投入超千万元。技术应用显著提升男性不育诊断精准度，降低辅助生殖技术成本，具有显著的社会效益和临床推广价值。
客观评价	1. 山东省自然科学基金项目(ZR2013HQ002) 结题专家部分评审评价：该论文选题科学合理，立论依据充分。申请人对国内外相关文献了解全面，论文研究目标明确，研究方法先进，技术路线清晰、缜密，研究内容完整，实验数据真实，结论正确，理论分析严谨，有很强的创新性。本项目完成了 PATE 蛋白参与精子质量调控的验证研究，也提出 PATE 作为潜在的蛋白标记物参与了精子质量的调节，已发表系列高水平文章证实了该理论(SCI 论文 8 篇)。本项目首次建立了人体外精子免疫荧光定量方法，为精子质量的分子评价提供了基础。初步鉴定了 PATE 蛋白相关的互作蛋白，为进一步了解 PATE 蛋白参与附睾精子成熟功能的分子机制研究提供了基础。项目负责人依托课题资助，完成了研究计划并发表了相关文章，取得了一定得到重视的成果，对远期更进一步的研究工作具有基础性的作用。 2. Niederberger Craig 教授对我们部分工作的述评：研究人员着眼于年龄相关的生育问题，比较青年和老年男性的精子差异蛋白质组，以此来分析精子蛋白，候选了 PATE1 等蛋白为潜在的精子质量相关蛋白。验证生殖衰老和男性不育可能有共同病理基础，结果显示老年和青年弱精子症患者精子的表达和定位是相似的。通过研究青年和老年男性生殖生物学变化的相似性，作者展示了一种创新的方法，我们可能会发现男性生殖功能障碍的潜在机制。

推广应用情况	本项目是课题组持续十余年开展的攻关项目，按照“产学研”的思路，秉承“创新、转化应用”为最终目标，全面促进科研成果的临床转化应用研究。主要应用情况包括以下方面： 1.基础研究方面：本项目是我们前期研究工作的深入和延续，前期研究中完成了人类精子成熟整体功能基因组学，鉴定了附睾来源的精子成熟相关基因和蛋白，为我们探讨体外精子质量相关因素提供了重要思路和信息，该部分工作获得山东省自然科学二等奖。在此基础上我们确立人类精子质量与功能重要蛋白分子的研究工作，并以“产学研”为指导，秉承“创新、转化应用”的目标组建了专业研究团队，第一完成人作为学科带头人成立了以生殖医学为主的专科实验室。团队包括研究人员 15 人，博士 5 人，硕士 10 人，高级职称 8 人，搭建了以生殖发育学为主的分子生物学、细胞生物学、组织形态学、系统生物学和发育生物学技术平台。该研究方向和应用前景得到德国明斯特大学生殖医学研究所 TrevorG. Cooper 教授(《WHO 人类精液检验与处理实验手册》主编)和 Yeung ChengHei 教授的指导和认可，也为临床应用研究和转化研究提供了保障。 2. 临床研究方面：我院生殖医学中心为山东省医药卫生重点专业，年门诊量 9 万余人次。每周均会面对常规精液检查正常的隐匿性男性不育患者、因男性精子不明质量问题导致的胚胎发育等问题、以及男性生育力保护等精子质量与功能问题。这些问题也是目前各大医院生殖医学中心面对的问题，而男性生殖医学的研究落后于女性生殖的研究，目前仍以(《WHO 人类精液检验与处理实验手册》(TrevorG. Cooper 教授主编)为参照标准，而缺少分子层面的分析。我们首先在我院生殖医学中心开展应用精子质量与功能重要蛋白分子的检测与评价，对比 CASA 等临床分析和胚胎移植、发育等信息，取得了良好结果。同时，我们在合作医院北京美中宜和北三环妇儿医院、烟台山医院、威海市妇幼保健院等生殖医学中心开展多中心应用，均取得良好效果，为优化实验方法，开发检测试剂盒等奠定了基础。 3.转化应用性研究：我们通过青岛康博生物技术有限公司开展转化应用研究，开发基于免疫荧光、流式细胞术、液态/固态芯片技术等检测方法，通过结果对比，获得较好应用效果。同时也通过前期技术验证基础和临床研究结果。 4.应用推广：生殖发育基础及临床应用性研究是我们项目组的重要研究方向，我们的研究得到国家、省、市等各级课题资助，发表相关 SCI 论文 45 篇。研究成果在国内各相关学术会议积极推广，也与国内各生殖课题组积极交流合作，推进转化应用。
--------	---

完成人情况表

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
刘雪霞	1	烟台毓璜顶医院	烟台毓璜顶医院	副主任技师	无
对本项目的贡献	(1) 参与该项目设计、实施，对结果进行了分析并撰写论文；(2) 作为参与人对创新点一、二、三做出了主要贡献。主持开展了精子功能相关多组学研究，搭建了精子功能研究体内外动物模型，开展了多中心的精子质量相关靶标分子临床相关性验证工作；(3) 发表 SCI 论文 25 篇。代表性成果见附件 1-10; 15; 17-21; 23; 26-30。				

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
刘芙君	2	烟台毓璜顶医院	烟台毓璜顶医院	教授/主任 技师	科主任
对本项目的 贡献	(1) 参与该项目的设计、实施，对结果进行了分析并撰写论文；(2) 作为参与人对创新点一、二、三做出了主要贡献，参与了组学分析工作，关键分子的体内外动物实验；(3) 发表 SCI 论文 40 余篇。代表性成果见附件 1-10；15-21；23；25-30。				

完成单位情况表

单位名称	烟台毓璜顶医院	位次	1
对本项目的贡献	烟台毓璜顶医院是山东省级区域医疗中心，烟台市最大的医疗保健中心，三级甲等综合医院，青岛大学附属医院，烟台市涉外定点医院。烟台毓璜顶医院对该学科发展高度重视，在本课题申报、实施过程中，医院科研部门组织专家对项目的可行性进行论证，给予必要指导以及全面支持，并起到监督管理作用，对项目的顺利开展提供有力的保障。在项目取得预期结果后，我院与多家医院联系，积极推广该技术，使得该技术在青岛市市立医院、烟台市烟台山医院、厦门大学附属第一医院、南通大学附属医院等进行推广应用，产生了良好的社会效益。在本项目的实施过程中，医院科研部门严格,按照规定进行指导、管理和监督，保证科研工作的严肃性和科学性。在本课题结题工作中，坚持实事求是、客观公正、注重质量、讲求实效的原则，引入科学的评估机制，做到公平、公正、公开，保证了科研工作的严肃性和科学性。		

知识产权列表

序号	知识产权名称	知识产权类别	发明人 (作者)	知识产权人	专利号	取得日期	国 (区) 别 (刊名)	发明专利有效状态	证明材料	第一完成人是否参与	第一完成单位是否参与
1	无				无						

主要论文列表

序号	论文名称	发表刊物	发表时间	全部作者	通讯作者	影响因子	他引总次数	SCI他引次数	证明材料	第一完成人是否参与
1	Characteristics of testis-specific phosphoglycerate kinase 2 and its association with human sperm quality	Hum Reprod	2016-02-04	XueXia, Liu; Hua, Zhang; XiaoFang, Shen; FuJun, Liu; Juan, Liu; WenJuan, Wang	FuJun, Liu	5.02	42	42	1	是
2	Aged men share the sperm protein PATE1 defect with young asthenozoospermia patients	Hum Reprod	2015-03-02	FuJun, Liu; Xin, Liu; JunLing, Han; YanWei, Wang; ShaoHua, Jin	FuJun, Liu	4.621	47	47	2	是
3	Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) exposure induces sperm quality and functional defects in mice	Chemosphere	2022-11-02	Liu, XueXia; Liu, YaNan; Teng, Zi; Zhang, YuSheng; Wang, ZeLin; Zhu, Peng; Xie, MeiNa; Liu, FuJun	FuJun, Liu	8.1	35	35	3	是
4	Chronic exposure of BPA impairs male germ cell proliferation and induces lower sperm quality in male mice	Chemosphere	2021-01-04	XueXia, Liu; ZhiXin, Wang; FuJun, Liu	FuJun, Liu	8.943	100	100	4	是
5	Melatonin alleviates oxidative damage in mouse spermatogenesis and sperm quality parameters induced by exposure to Bisphenol A	Ecotoxicology and environmental safety	2023-03-15	Teng Zi, Liu Yanan, Wang zelin, Zhang yusheng, Xie meina, Zhu peng, Li ning, Liu fujun, Liu xuexia	FuJun, Liu, Xuexia, Liu	6.2	3	3	5	是
6	Integrated Analyses of Phenotype and Quantitative Proteome of CMT	Mol Cell Proteomics	2019-06-0	FuJun, Liu; XueXia, Liu; Xin, Liu; Ting, Li; Peng, Zhu; ZhengYang, Liu; Hui, X	WenLing, Han	4.87	21	21	6	是

	M4 Deficient Mice Reveal Its Association with Male Fertility		3	ue; WenJuan, Wang; XiuLan, Yang; Juan, Liu; WenLing, Han						
7	Aberrant expression of sperm-specific glycolytic enzymes are associated with poor sperm quality	Mol Med Rep	2019-04-05	Xuexia, Liu; Qian, Li; Wenjuan, Wang; Fujun, Liu	FuJun, Liu	2 . 1	30	30	7	是
8	Decreased expression of heat shock protein A4L in spermatozoa is positively related to poor human sperm quality	Mol Reprod Dev	2019-04-08	XueXia, Liu; Xiong, Wang; FuJun, Liu	FuJun, Liu	2 . 823	21	21	8	是
9	In-depth mapping of human testicular and epididymal proteins and their functional association with spermatozoa	Mol Med Rep	2015-07-16	Xuexia, Liu; Fujun, Liu	FuJun, Liu	1 . 559	11	11	9	是
10	Expressions of HSPA1L and HSPA9 are associated with poor sperm quality of low-motility spermatozoa in fertile men	Andrologia	2022-03-04	Xuexia, Liu; Zi, Teng; Zhixin, Wang; Peng, Zhu; Zhan, Song; Fujun, Liu	FuJun, Liu	2 . 4	14	14	10	是
合计他引总次数							324			