

拟推荐 2025 年山东省医学科技奖项目公示内容

项目名称	改善不孕症女性生殖预后的新机制及干预研究
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，确认全部材料真实有效，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.从基因水平探索了影响种植窗期子宫内膜容受性的关键因子，并探讨了相关的机制，为精准改善子宫内膜容受性提供科学依据。 2.从动物水平和细胞水平，明确脐带间充质干细胞改善卵巢功能的效果及作用机制；进一步分析了环境污染物与生殖相关疾病发生的相关性，并明确了污染物影响卵子质量的机制。 3.从临床角度出发，严谨设计分析方案，构建了术后生殖妊娠结局的预测模型。 该项目近五年相关研究成果共发表论文 32 篇，培养硕士研究生 10 名。该项目已在威海市妇幼保健院、泰安市中心医院、临沂市人民医院等多家大型三甲医院推广应用，帮助应用单位突破了反复种植失败机制研究和临床治疗策略的技术瓶颈，具有较高的推广应用价值和显著的社会效益。 同意推荐该项目申报 2025 年度山东医学科技奖（科技进步奖）二等奖。
项目简介	当前我国不孕率呈持续攀升态势，生殖健康领域面临严峻挑战。当前我国不孕率呈持续攀升态势，生殖健康领域面临严峻挑战。女性不孕症病因复杂，目前缺乏有效的临床治疗手段，这一现状严重制约辅助生殖技术的成功率提升。胚胎着床过程类似于“土壤”与“种子”的关系：既需要具备发育潜能的优质“种子”（胚胎），也依赖于良好的子宫内膜容受性这一“土壤”环境，以及精准的“播种”时机，才能突破当前临床妊娠率的瓶颈。子宫内膜容受性不足和卵母细胞质量差是导致妊娠结局不佳的核心因素。前者阻碍有潜能的胚胎在种植窗口期内正常着床，而卵巢功能减退则导致获卵数减少、卵子质量下降及后续胚胎发育潜能受损。因此，如何通过科学干预提升不孕女性人群的临床妊娠结局，已成为生殖医学领域亟待攻克的重要科学难题。基于此，本项目聚焦“改善不孕症女性生殖预后的新机制及干预研究”核心方向，重点从提高子宫内膜容受性、改善卵巢功能及卵子质量、构建术后生殖结局预测模型三大维度，系统探讨影响妊娠结局的分子机制与临床干预策略。 课题组聚焦上述主题，主要开展了以下五个方面的研究：1. 反复种植失败患者子宫内膜异常调控机制的基础研究；2. 慢性子宫内膜炎影响子宫内膜容受性的关键分子机制解析；3. 脐带间充质干细胞改善大鼠卵巢功能的作用效应及分子机制验证；4. 环境化学物/内源性化学物质对卵母细胞成熟过程的干扰机制研究；5. 基于临床大数据的机器学习，实现术后生殖结局的精准预测。上述研究成果为后续临床实践中“提高子宫内膜容受性”“改善卵巢功能及卵子质量”，以及“构建术后生殖结局预测模型”提供了坚实的理论支撑，对推动生殖医学基础研究向临床转化具有重要学术价值与社会意义。 本项目从基础机制探索、动物实验干预、预测模型构建等多维度切入，为女性不孕症的病因解析及精准治疗提供了全新的理论依据与临床证据，最终旨在实现不孕患者临床妊娠率及抱婴回家率的双重提升，进而促进广大育龄女性身心健康维护与家庭和谐稳定。与国内外同类研究相比，本项目在研究设计、技术方法及成果转化方面具有显著的创新性、严谨的科学性及明确的实用性。近五年，本团队发表该项

	目相关研究论文 32 篇 SCI；参与制定生殖医学领域专家共识 2 项；获批国家级、省级科研项目 10 项，包括国家自然科学基金 2 项、山东省重点研发计划项目 1 项、山东省自然科学基金项目 6 项及吴阶平医学基金临床科研专项 1 项；成功承办国家级继续医学教育项目 2 项，有效推动领域内学术交流与技术推广。在成果转化应用方面，本项目已在威海市妇幼保健院、泰安市中心医院、临沂市人民医院等多家三级甲等医院及相关医疗企业实现推广应用，助力应用单位突破女性不孕症基础研究与临床干预策略中的理论瓶颈及技术难题，展现出较高的临床推广价值与显著的社会效益。
客观评价	1. 项目鉴定与验收评价： 2023 年 5 月 25 日，烟台市科学技术局组织有关专家对烟台毓璜顶医院包洪初承担的烟台市科技发展计划项目“宫腔灌注脐血单个核细胞治疗反复种植失败的有效性和安全性研究”（项目编号： 2020MSGY089）进行了项目验收。认为：该项目将临床研究、基础实验和生物信息学相结合，从临床水平、动物水平和细胞水平多个层面阐明宫腔灌注 UCBMCs 改善反复种植失败患者妊娠结局的有效性和机制，将避免不孕患者反复行胚胎移植助孕，能减轻不孕患者的治疗费用，节约医疗资源。该项目明确了宫腔灌注 UCBMCs 能够改善反复种植失败患者 IVF 妊娠结局的安全性；阐明了宫腔灌注 UCBMCs 改善反复种植失败患者胚胎着床的机制。 2018 年 12 月，烟台市科学技术局组织有关专家对烟台毓璜顶医院包洪初承担的山东省医药卫生科技发展计划项目“反复着床失败患者慢性子宫内膜炎影响妊娠结局的机制研究”（项目编号： 2015WS0018）进行了项目验收。该项目提供资料齐全、规范，符合验收要求；该项目的主要内容是（1）纳入反复种植失败且伴有内膜炎的患者，进行宫腔镜检查，内膜活检，进行病理检查及利用蛋白质芯片技术筛选引发 CE 的促炎性细胞因子、与子宫内膜容受性相关的蛋白质因子，判断不同程度的 CE 与促炎性细胞因子的关系及其对子宫内膜容受性的影响；（2）临床治疗 CE 后再次进行前述检查，比较临床治疗前后各相关因子的表达差异，以判别 CE 对内膜容受性的影响。本研究为临床治疗提供理论依据，在此基础上规范对 CE 的临床诊断与治疗，大规模改善 IVF-ET 的临床结局，提高活产率。验收专家组认为两个项目已完成合同规定的主要研究内容和研究指标，一致同意通过验收。 2、获奖情况 主要完成人所在的临床科室，依托本项目的研究成果，成功获批 2023 年度“山东省医药卫生生殖健康与遗传重点实验室（建设单位） ”

推广应用情况	本课题直面生殖医学领域的核心临床难题，研究设计严谨、系统性强，兼具显著原创性。项目从基因层面深入探讨了胚胎反复种植失败患者子宫容受性降低的机制，多角度揭示慢性子宫内膜炎影响子宫内膜容受性的分子基础，为精准提升容受性干预策略提供了科学依据。在动物和细胞水平上，研究明确了脐带间充质干细胞对卵巢功能的改善作用及其机制。基于临床样本与数据分析，揭示了环境污染物暴露与女性生殖疾病发生之间的关联，为相关疾病预防提供了重要依据。此外，通过探讨化学污染物对小鼠卵母细胞发育的影响，进一步深化了对生殖毒理机制的认识，为人类生殖健康风险预警、干预措施开发以及环境政策制定提供了关键科学支撑。在此基础上，课题组进一步严谨设计临床诊疗方案，并借助机器学习方法构建了可预测生殖外科术后自然妊娠概率的预测模型，具有较强的临床转化价值。 该项目相关研究成果共发表论文 32 篇代表性 SCI 论文，参与制定专家共识 2 项，获实用新型专利 1 项，获批国家自然科学基金青年基金 2 项、山东省重点研发项目 1 项、山东省自然科学基金项目 6 项和吴阶平医学基金临床科研专项 1 项。成功举办国家级继续医学教育项目 2 项。该项目已在威海市妇幼保健院、泰安市中心医院、临沂市人民医院等多所大型三甲医院推广应用，帮助应用单位突破了改善不孕症女性患者的生育功能的基础研究和临床策略的理论和技術瓶颈，具有较高的推广价值和显著的社会效益。
--------	---

完成人情况表

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
包洪初	1	烟台毓璜顶医院	烟台毓璜顶医院	主任医师	科主任
对本项目的贡献	1.负责该项目的总体设计、技术方案制定实施、实验结果统计分析等工作。 2.作为第一完成人参与完成创新点 1-5, 以第一作者或者通讯作者参与了所有论文。从“提高子宫内膜容受性”、“改善卵巢功能和卵子质量”和“构建术后生殖结局预测模型”三个方面，探讨改善女性不孕症患者生育功能的研究与策略，并将研究结果转化应用于临床，最终提高不孕女性的临床妊娠率。 3.对技术应用推广的创造性贡献：组织并举办国家级继续医学教育项目 2 项，并负责相关技术在威海市妇幼保健院、临沂市人民医院、泰安市中心医院等多所大型三甲医院推广应用，旁证材料：应用证明（见附件 12-14）。 4.发表代表性论文 10 篇（见附件 1-10）。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
赵慧珊	2	烟台毓璜顶医院	烟台毓璜顶医院	主管技师	无

对本项目的贡献	1.负责该项目的实验结果统计及课题结题等工作。 2.作为主要完成人参与完成创新点 1-4。从'影响子宫内膜容受性的因素和改善卵巢功能'和'卵子质量'两个方面，探讨改善不孕症女性生殖预后的新机制及干预研究。 3.发表代表性论文 3 篇（见附件 1-3,7,9），实用新型专利 1 项（见附件 11）				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
何顺之	3	烟台毓璜顶医院	烟台毓璜顶医院	副主任医师	无
对本项目的贡献	1.负责该项目的临床样本收集等工作。 2.作为主要完成人参与完成创新点 1,5。负责反复种植失败内膜标本和慢性子宫内膜炎标本收集，及病人临床资料整理。并参与完成'构建术后生殖妊娠结局预测模型'数据收集工作				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
王梅梅	4	烟台毓璜顶医院	烟台毓璜顶医院	副主任医师	无
对本项目的贡献	1.负责该项目的部分动物实验和临床样本收集等工作。2.作为主要完成人参与完成创新点 3、5。负责部分动物实验、内膜组织样本及病人临床资料的收集。3.对相关技术应用推广做出贡献				

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可行性进行论证，给予必要指导及全面支持，并起到管理监督作用，对项目的顺利开展提供有力保障。对本课题鉴定（或验收）及结题工作坚持实事求是、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	一种干细胞保存用冻存盒	实用新型专利	赵慧珊、于明伟	烟台毓璜顶医	ZL202222697483.8	2023-04-08	中国	有效	附件-11	否	是

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	Excessive proliferating cell nuclear antigen attenuates endometrial adhesive capacity and decidualization in patients with recurrent implantation failure.	Human Reproduction	2024-05-23	赵慧珊、于明伟、李倩、陈刚、刘雪梅、包洪初	包洪初、刘雪梅	6.1	0	0	附件-1	是
2	Upregulated RPA2 in endometrial tissues of repeated implantation failure patients impairs the endometrial decidualization.	Journal of Assisted Reproduction and Genetics	2023-11-01	赵慧珊、吕娜、丛建香、陈刚、包洪初、刘雪梅	刘雪梅、包洪初	3.2	3	3	附件-2	是
3	Increasing expression of STING by ERα antagonizes LCN2 downregulation during chronic endometritis.	Journal of Reproductive Immunology	2023-12-01	初敏、何顺之、赵慧珊、尹姝媛、刘振腾、张伟、刘雪梅、包洪初	包洪初、刘雪梅	2.9	1	1	附件-3	是
4	hUMSC transplantation restores ovarian function in POI rats by inhibiting autophagy of theca-interstitial cells via the AMPK/mTOR signaling pathway.	Stem Cell Research & Therapy	2020-07-03	卢雪燕、包洪初、崔林路、朱文倩、张连双、徐箐、曼雪静、初永丽、付强、张洪芹	付强、张洪芹	6.832	42	42	附件-4	是
5	hUMSCs regulate the differentiation of ovarian stromal cells via TGF-β1/Smad3 signaling pathway to inhibit ovarian fibrosis to repair ovarian function in POI rats	Stem Cell Research & Therapy	2020-09-07	崔林路、包洪初、刘忠飞、曼雪静、刘红源、侯芸、罗倩倩、王思源、付强、张洪芹	付强、张洪芹	6.832	70	70	附件-5	是

6	hUMSCs Transplantation Regulates AMPK/NR4A1 Signaling Axis to Inhibit Ovarian Fibrosis in POI Rats.	Stem Cell Reviews and Reports	2023-07-01	崔林路、包洪初、朱文倩、唐宇、罗倩倩、司亚茹、付强、姜忠林	姜忠林、付强	4.5	16	16	附件-6	是
7	hUMSC transplantation restores follicle development in ovari-ly damaged mice via re-establish extracellular matrix (ECM) components.	Journal of Ovarian Research	2023-08-24	尹姝媛、王梅梅、李凤华、赵慧珊、初敏、包洪初、刘雪梅	刘雪梅、包洪初	4.2	0	0	附件-7	是
8	Association between Metal(loids) Exposure and Risk of Polycystic Ovary Syndrome Mediated by Anti-Müllerian Hormone among Women Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer.	Biomedical environmental sciences: BES	2024-10-20	苏舒、任梦媛、冯艳秋、蓝常新、闫来来、陆群、徐佳、韩斌、庄丽丽、方明亮、王斌、包洪初、潘博	包洪初、王斌	4.1	0	0	附件-8	是
9	Propylparaben exposure impairs G2/M and metaphase-anaphase transition during mouse oocyte maturation.	Ecotoxicology and Environmental Safety	2024-09-15	潘振楠、庄丽丽、赵慧珊、尹姝媛、初敏、刘晓妍、包洪初	包洪初、刘晓妍	6.1	1	1	附件-9	是
10	Derivation and validation of the first web-based nomogram to predict the spontaneous pregnancy after reproductive surgery using machine learning models.	Frontiers in Endocrinology	2024-07-02	刘振腾、王梅梅、何顺之、王昕荣、刘雪梅、谢晓石、包洪初	包洪初、谢晓石	4.6	1	1	附件-10	是
合计他引总次数							134			