附件2：

**外泌体阴道栓剂的研发及应用**

1、项目名称：外泌体阴道栓剂的研发及应用

2、推荐单位:长沙市医学会

3、推荐意见：

该项目围绕绝经后阴道萎缩治疗效果欠佳这一临床难题，本课题组将在大量前期基础研究上，通过对间充质干细胞的标准化生产与质控，对间充质干细胞进行分离、培养、扩增、离心和鉴定。使用高通量检测技术分析不同年龄阶段女性生殖道微环境生理、生化及菌群特征的变化。对女性生殖道微环境稳态失衡予以外泌体制剂调节治疗并对治疗前后效果进行评估。并从分子、细胞、动物和微生态环境四个层次分析外泌体治疗绝经后萎缩阴道炎的机制，研发出一款可以用于绝经后阴道萎缩的新型羊膜间充质外泌体凝胶栓剂。

通过对该产品多中心招募志愿者对外泌体凝胶进行临床安全性及治疗效果评价，根据16s rRNA测序分析，外泌体栓剂可以有效提高绝经后萎缩性阴道炎患者乳酸杆菌比例，改善菌群分布。通过阴道健康指数评分表及阴道萎缩症状评分表结果说明外泌体栓剂可以有效改善绝经后萎缩性阴道炎阴道干涩、瘙痒等症状。以上结果说明外泌体栓剂不仅可以用于缓解绝经后萎缩性阴道炎症状，还可以通过外泌体中包含的各种细胞因子调节阴道上皮细胞的再生及免疫能力，从而促进阴道微环境的稳定，提高阴 道对环境变化的抵抗，减少绝经期女性阴道其他疾病的发生率。

该项目的先进性在于将干细胞技术运用于绝经后萎缩性阴道炎的治疗。将提升阴道微环境作为治疗的最终目标，恢复阴道微生物菌群的多样性、提升微生物菌群的稳定性，提升阴道局部的免疫力，从而从整体上提升阴道对疾病的抵抗力，降低萎缩性阴道炎的发病率和复发率。通过工程材料学技术实现外泌体活性的保持和外泌体的缓释技术，从而实现新型干细胞外泌体栓剂治疗效果的最优化。外泌体栓剂不仅可以用于绝经后萎缩性阴道炎症状缓解，还可以通过外泌体中包含的各种细胞因子调节阴道上皮细胞的再生及免疫能力，从而促进阴道微环境的稳定，提高阴道对环境变化的抵抗力，减少绝经期女性其他阴道疾病的发生率。

在此，我单位拟推荐尹文君团队的项目《外泌体阴道栓剂的研发及应用》申报2023年湖南医学青年科技奖二等奖，望评审们通过。

4、项目简介

4.1研究内容（方法、结果）：

萎缩性阴道炎是女性绝经后常见症状之一。在绝经后7-10年， 50%妇女可以观察到阴道萎缩变化，并随着绝经时间增长，阴道萎缩的频率会不断增加。临床上治疗外阴阴道萎缩效果较好的方式是雌激素治疗，但是雌激素治疗会增加血栓栓塞和中风的风险，因此有激素治疗的禁忌证或高危因素的患者不适宜使用激素治疗而只能采用非雌激素治疗。非雌激素治疗包括：润滑剂、保湿剂、透明质酸凝胶等药物的使用和激光治疗。润滑剂、保湿剂、透明质酸凝胶等药物主要对阴道萎缩症状的起缓解作用，并且存在使用频率高，容易诱发细菌性阴道炎的缺点[。激光治疗使黏膜上皮活化再生，改善阴道萎缩症状，但也存在导致阴道纤维化、狭窄和瘢痕的问题。

阴道的健康离不开阴道局部内环境对的稳定，内源性阴道微生物菌群及免疫系统对阴道微生态的稳定提供了重要保证。女性生殖道与其他黏膜组织一样，有着特异的微生物群，它的稳定性与多样性对女性生殖、疾病的感染与传播以及肿瘤的发现有着密切的关系。同时阴道微生物菌群失调对外阴阴道萎缩的进展起着重要作用。

除了微生物菌群，阴道还包含各种免疫相关细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞、T和B细胞、自然杀伤细等)和特异性受体，它们与微生物菌群的相互作用在维护阴道微环境稳定方面也起着重要作。因此如何恢复和维持阴道微环境的稳定是治疗外阴阴道萎缩的一个难点。

间充质干细胞可以产生包括外泌体在内的多种囊泡，通过这些囊泡所包含蛋白质、脂类、核酸和糖类化合物对靶细胞产生调节作用。研究发现间充质干细胞可以通过外泌体可以调节炎症免疫细胞(M1巨噬细胞、DC和Th1/Th17细胞)，从而使它们的表型转化为抗炎和免疫抑制细胞。并且可以促进中性粒细胞和单核细胞LTB4的表达，促进细胞的吞噬作用，从而减少炎症的发生。

另一方面间充干细胞来源的外泌体可以通过诱导上皮细胞增殖和血管生成促进皮肤伤口愈合，激活成纤维细胞分泌的胶原和弹性蛋白，同时也可以促进阴道上皮细胞的增殖。通过外泌体治疗可以有效的避免间充质干细胞治疗存在的致瘤潜能，同时可以避免间充质干细胞治疗时可能导致DNA突变或损坏的细胞的转移，不易通过毛细血管循环和移植后细胞的剂量会迅速减少等问题。

本项目将干细胞技术运用于绝经后萎缩性阴道炎的治疗。将提升阴道微环境作为治疗的最终目标，恢复阴道微生物菌群的多样性、提升微生物菌群的稳定性，提升阴道局部的免疫力，从而从整体上提升阴道对疾病的抵抗力，降低萎缩性阴道炎的发病率和复发率。通过工程材料学技术实现外泌体活性的保持和外泌体的缓释技术，从而实现新型干细胞外泌体栓剂治疗效果的最优化。外泌体栓剂不仅可以用于绝经后萎缩性阴道炎症状缓解，还可以通过外泌体中包含的各种细胞因子调节阴道上皮细胞的再生及免疫能力，从而促进阴道微环境的稳定，提高阴道对环境变化的抵抗力，减少绝经期女性其他阴道疾病的发生率。目前该技术已申请国家专利，并在多家单位进行推广使用，得到了满意的治疗效果。

4.2科学创新点与科学价值**：**

1. 将外泌体运用于绝经后外阴阴道萎缩的治疗。
2. 将提升阴道微环境作为治疗的最终目标，恢复阴道微生物菌群的多样性、提升微生物菌群的稳定性，提升阴道局部的免疫力，从而从整体上提升阴道对疾病的抵抗力，降低阴道萎缩疾病的发病率和复发率。
3. 通过工程材料学技术实现外泌体活性的保持和外泌体的缓释技术，从而实现治疗效果的最优化。

4.3科学价值**：**

发表论文5篇。

4.4社会价值

1. 通过对技术的总结我们申请了发明专利《一种含有间充质干细胞及血小板裂解液的阴道复合凝胶及其制备方法》专利申请号CN202210816292.0。已经成功申请了转化产品孚蕊斯品牌：国家消字号产品正式批文。

4.4经济效益

无。

5、代表性论文目录

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 论文专著名称 | 年卷（期）页码（xx年xx卷xx页） | 第一作者 | 通讯作者 | 影响因子 | SCI他引次数 | 他引  总次数 |
| 1 | Radiation-induced liver disease: beyond DNA damage | 2023, 22 (5),506–526 | 周英杰，唐云，刘思健 | 尹文君 | 4.3 | 2 | 3 |
| 2 | The cGAS/STING signaling pathway: a cross-talk of infection, senescence and tumors | 2023, 22 (1), 38–56. | 曾鹏辉 | 尹文君 | 4.3 | 2 | 2 |
| 3 | Molecular mechanisms for ABCA1-mediated cholesterol efflux | 2022, 21 (11), 1121–1139 | 陈磊，赵振旺，曾鹏辉 | 尹文君 | 4.3 | 23 | 24 |

1. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **姓名** | **排名** | **职称** | **行政职务** | **工作单位** | **对本项目的贡献** |
| 尹文君 | 1 | 副主任技师 |  | 长沙市中心医院 | 项目负责人，负责项目的整体的规划。 |
| 裴异 | 2 | 主任医师 | 科主任 | 长沙市中心医院 | 在本项目主要负责研究过程中实验指导及技术支持，并负责实验进度规划及文章撰写指导。 |
| 曾鹏辉 | 3 | 主管检验师 | 无 | 湖南华翔医疗科技有限公司 | 负责项目的方案设计及实验实施。实现间充质干细胞的无动物血清培养及干性的维持，并对外泌体进行提取，对外泌体栓剂治疗效果及产品稳定性、抑菌效果等进行检测。 |

7、完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的献贡

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **完成单位名称** | **排名** | **对本项目的贡献** |
| 长沙市中心医院 | 1 | 本单位系该项目主要承担单位，该单位为该项目的主要技术创新提供技术平台及科研支持，投入配套资金支持该项目研究和创新，积极支持项目组的各项研究过程。医院对全院科研项目给予大力支持，并鼓励科研相关项目申报。 |