

# 靶向胎盘与肠道炎症、用于改善胎儿生长的新干预措施

## 大挑战 (Grand Challenges)

### 征求建议书

申请截止时间：美国太平洋时间 2026 年 4 月 28 日上午 11:30

申请前，申请人应仔细阅读与大挑战征求建议书 (RFP) 相关的支持性文件，包括[盖茨基金会的条款和条件](#)、[《规则与指南》](#)、[《申请说明》](#)以及[《常见问题解答》](#)。

如您计划申请本征求建议书 (Request for Proposals, RFP)，我们将于太平洋时间 3 月 23 日早上 8:30 至 9:30 举办专题[网络研讨会](#)。本次会议将全面概述 RFP 细节，并为您提供解答疑问的机会。如需参与[网络研讨会](#)，请报名并[提前提交您的问题](#)。若您无法实时参与，本次网络研讨会将全程录制，会后可在此挑战页面观看回放。

此为征集变革性创新的倡议。我们寻求用于加速确认并早期验证各类干预措施（新药或老药新用）的解决方案，包括基于药物、生物学、膳食干预及微生物组学导向的方法；此类方法需可调节胎盘-母体肠道轴的炎症及/或氧化应激反应，并具备改善胎儿生长结局的潜力。我们鼓励申请人兼具前沿构想与可行规划，以便在资助持续时间内产出可支撑决策等级的证据。

#### 背景信息

胎儿生长受限（简称 FGR，又称宫内生长受限 (IUGR)）是导致死产、新生儿死亡及终身发病的重要因素。全球每年约有 2340 万婴儿存在生长受限（95% 不确定区间 (UI)：2010-2550 万）；其中 60%-70% 的小于胎龄儿出生于撒哈拉以南非洲 (SSA) 及南亚地区，这些地区患病率估计占全部妊娠的 15%-25%。在上述地区，FGR 导致早产、小于胎龄、死产的发生率大幅提升，并且损害胎儿免疫与代谢发育，还使其终身非传染性疾病患病风险显著升高。

尽管相关生物学研究已有进展，但目前尚无规模化、有效的治疗干预措施能够直接预防或逆转胎儿生长受限，临床诊疗仍以监测与择期分娩为主。

胎盘功能障碍是 FGR 的核心诱因，其典型表现为血管生成受损、营养转运异常及免疫信号紊乱。越来越多的实验、临床及流行病学证据表明，炎症反应可诱发胎盘功能障碍、阻碍胎儿生长，但其致病通路尚未完全阐明。在受到 FGR 影响的妊娠中，普遍可以观察到胎盘免疫信号异常、内皮活化及细胞因子谱失衡。

与此同时，新兴研究表明，母体肠道健康与全身性炎症（包括肠道通透性、菌群结构及免疫活化发生改变）可能发挥着一定作用，从而调节新陈代谢，降低营养物质的摄取和吸收，损害胎盘功能，并阻碍胎儿生长发育。此外，虽然氧化应激已被证实是肠道慢性炎症与黏膜损伤的核心部分，但关于肠道氧化应激与不良妊娠结局直接关联的专项研究仍较为匮乏。综上所述，肠道炎症影响全身性炎症的相

关发现提示：母体肠道-胎盘炎症轴可能是胎儿生长受限的可调控因素；但在对作用机制的了解、靶点验证及转化相关性层面仍存在关键空白，在全球南方地区尤为突出。

本次大挑战旨在催生可规模化的新干预措施（包括但不限于基于药物的方法），以靶向孕期母体肠道-胎盘炎症轴与氧化应激，并有望改善全球南方地区的胎儿生长结局。

## 挑战

尽管母体炎症与 FGR 间的明确因果机制尚未完全阐明，但临床、流行病学及实验室证据表明，肠道-胎盘炎症轴可影响代谢，进而影响胎盘功能和胎儿生长结局。本次大挑战包含三条资助通道，旨在加速机制发现、候选方案推进以及干预措施的早期验证；这些干预措施旨在靶向母体肠道-胎盘炎症轴与氧化应激，以改善胎儿生长结局。

- **通道 1：作用机制与靶点发现** - 支持针对与胎盘或母体肠道生物学相关的炎症与/或氧化应激通路进行确认与机制验证，最终确定至少一个具有可操作性的干预靶点。
- **通道 2：候选药验证与转化推进** - 支持针对明确的干预候选药（新药或老药新用）开展严谨的临床前及转化验证，产出足以支撑进入早期临床试验阶段的关联生物标志物证据。
- **通道 3：早期临床概念验证 (POC)** - 支持小规模、设计严谨的人体初步研究，以针对已完成临床前验证的候选药，证实其生物活性、靶点结合效力、安全性与可行性。

## 机制成熟度方面的期待

受本次征集的时间与预算限制，申报项目首先须基于现有证据提出合理的机制假说，并且应该优先采用成熟实验平台（例如，通过体外/离体实验体系、类器官、标准化动物模型验证），且/或依托可支撑机制推演的表征充分的人类数据集/生物样本库开展测试。申报方案需满足以下要求：

- 阐明炎症和/或氧化应激与肠道及胎盘功能之间的假设性通路、其相互作用，以及其可能对胎儿生长产生的影响；
- 论证所选方法为何能够在资助周期内探究上述通路；并且
- 针对各资助通道，设定量化成功标准（生物标志物、功能检测指标或胎儿生长替代指标），以及候选药或靶点进入下一研发阶段的推进/终止判定阈值。

我们寻求既具有前沿方法，又在下文所述周期与预算范围内具备可行性的项目。我们认为以下内容不在本次挑战范围内：

- 不含任何干预措施的纯观察性研究。
- 需高度专业化基础设施、无法在全球南方地区规模化推广的干预措施。
- 未直接针对炎症或氧化应激机制的营养干预措施。

## 重点领域

申请人可选择以下任一研究通道申报：

重点领域	描述	主要可交付成果
<p><b>通道 1：作用机制与靶点发现</b></p> <p>支持对作用机制的研究和靶点的筛选，而非推动成熟干预候选药的研发。</p>	<p>首先，本通道项目须立足母体肠道-胎盘炎症轴或氧化应激轴，提出清晰的生物学问题或通路假说。申请人可利用人群队列、生物样本库、多组学分析、人工智能(AI)赋能的择优筛选方法及/或成熟实验体系，以实现以下目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>构建将炎症和/或氧化应激生物机制与胎盘功能和胎儿生长相关联的明确机制假说；</li> <li>对至少一项优先靶点或通路开展实验验证；</li> <li>提出至少一项具有可操作性的干预策略（如成药靶点、可老药新用的化合物类别、生物制剂、微生物组导向的方法、活性蛋白、脂质或纤维）。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>经验证的机制通路；</li> <li>优选且经充分论证的干预靶点；</li> <li>定量生物标志物及预设推进标准；</li> <li>清晰的后续研发计划。</li> </ul>
<p><b>通道 2：候选药验证与转化推进</b></p> <p>支持申报时已明确的干预候选药的深化开发。</p>	<p>本通道项目须以指定候选药（新药或老药新用）为起点，并具备明确机制依据。相关活动可包括：利用成熟的实验体系和/或表征充分的人体样本或数据集，开展严谨的临床前及转化验证，以实现以下目标：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>证明与炎症和/或氧化应激通路调控相关的生物活性；</li> <li>以量化方式展现胎盘和/或肠道功能、炎症/免疫生物标志物、氧化应激标志物、营养转运能力或胎儿生长替代指标的改善效果；</li> <li>形成足以支撑早期人体评估的成套转化数据。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>对候选药活性进行机制验证；</li> <li>在相关模型中与生物标志物关联的有效性证据；</li> <li>可供早期临床评估使用的项目成套推进决策数据。</li> </ul>
<p><b>通道 3：早期临床概念验证 (POC)</b></p> <p>支持推动已老药新用的候选药在胎盘和/或肠道相关应用中的进展。</p>	<p>本通道项目需靶向胎盘和/或肠道炎症、氧化应激通路的成熟候选药或老药新用的候选药，生成早期人体证据，以证明其生物活性、安全性、可行性及生物标志物调控效应。</p> <p>申报本通道资格条件如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>具备充分的临床前数据或转化数据，证明生物学可行性；</li> <li>拥有足以支撑早期人体评估的初步安全性数据（如适用）；</li> <li>设定明确的药效学或基于生物标志物的主要研究终点。</li> </ul> <p>项目可包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>聚焦安全性与生物活性的小规模早期人体研究；</li> <li>剂量探索或生物标志物调控研究；</li> <li>面向全球南方地区人群的可行性研究。</li> </ul> <p>大规模有效性试验不在涵盖的范围内。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>靶点结合或生物标志物调控的证据；</li> <li>安全性与可行性数据；</li> <li>进入更大规模临床研究的明确标准。</li> </ul>

## 核心要求与考量

- 若提案包含早期探索研究（包含用于探索老药新用的药物、生物活性分子，或者抗性淀粉及膳食辅助等营养干预措施的潜力的研究），相关研究工作须在本次 RFP 周期内全部完成。不妨考虑在项目中包含筛选或机制研究，以便证明干预活动可改善以下任一指标：
  - 胎盘或肠道结构或功能
  - 营养物质转运能力
  - 与 FGR 相关的炎症或免疫生物标志物
  - 胎儿生长相关指标
  - 胎盘或肠道氧化应激指标
- 新型小分子、生物制剂、宿主靶向疗法、含活性蛋白、代谢物或功效成分的靶向营养方法，或者微生物组导向方法的干预策略，需靶向以下方面：
  - 受肠道-胎盘轴影响的胎盘功能异常或免疫失调。
  - 母体肠道炎症及其下游全身性（含胎盘）影响
- 若提案将干预候选药用于临床前/转化研究或临床研究，
  - 则提案须阐明靶向干预措施与影响胎儿生长的胎盘或肠道炎症通路之间的生物学依据。
  - 提案须确认并初步验证可关联干预效果与胎盘生理特征或胎儿生长替代指标的生物标志物。
  - 提案应包含相关信息或实施计划，以证明其在全球南方地区实现可扩展性与推广部署的潜力，并纳入对可制造性、安全性、交付方式及成本的考量。
- 若提案包含临床研究部分，还必须配套已完成或拟开展的转化验证（即采用体外模型、离体模型、类器官或动物模型进行的生理相关验证；适用时亦可采用早期人体研究），用以证实其与炎症和/或氧化应激调控相关的生物活性及信号。
- 项目须包含量化里程碑以及预设推进/终止判定节点。

## 我们看重什么：

成功的提案需展现以下特质：

- 具备扎实的科学依据，依托已有证据阐明肠道或胎盘炎症、氧化应激与妊娠结局之间的关联。
- 在干预确认或早期验证方面，属于新方法或具有显著优势的方法。
- 具有可行策略，在项目周期内具有可衡量的时间节点与可交付成果。
- 规划清晰，可产出足以支撑后续投融资与研发决策的初步数据。
- 整合多学科专业技能（如免疫学、妇产科学、药理学、转化生物学）。

提案应阐明研究成果对**后续研发路线**的指导价值，包括有效性验证或实施应用研究的后续规划。

## 资助额度和持续时间

选项	范围	目标 (概要)	资助金额	持续时间
通道 1	作用机制与靶点发现	经验证、与胎盘或母体肠道生理相关的炎症和/或氧化应激通路；锁定至少 1 个优先且具有可操作性的靶点；构建明确生物标志物框架；设定可量化的推进/终止判定标准	最高 400,000 美元	最长 18 个月
通道 2	候选药验证与转化推进	明确干预候选药（新药或老药新用）；在成熟模型中展示与生物标志物关联的生物活性；完成机制验证；形成可支撑后续推进的成套转化数据；考虑可扩展性相关因素	最高 750,000 美元	最长 24 个月
通道 3	早期临床概念验证 (POC)	靶点结合和/或生物标志物调控的早期人体证据；安全性与可行性数据；用于进入 2 期或更大规模评估的明确推进标准	最高 1,000,000 美元	最长 30 个月

预算应与提案的内容匹配，并结合交付成果提供合理依据。间接成本不得超出标准机构政策所规定的上限（如适用，上限为 10%–15%）。

### 我们不考虑为以下提案提供资金：

- 包含已上市的营养补充剂、且缺乏其对肠道–胎盘轴炎症和/或感染的病理学机制产生影响的证据的提案。
- 提案的抗生素或抗菌药物使用方式存在显著诱导抗菌素耐药性 (AMR) 风险的项目。
- 涉及已知在妊娠或哺乳期存在禁忌的药物、生物制剂及生物活性化合物的项目。

### 资格标准

本次大挑战面向全球申请者开放，涵盖非营利机构、营利性企业、学术机构、科研院所、国际组织及联合体。

高度鼓励与全球南方地区机构及本土研究者开展合作，以确保研究贴合并尊重当地实际情况。

根据美国税务规定被归类为“个人”的自然人及组织，均无资格获得本计划下基金会提供的任何资助。

### 定义与说明

- 胎盘与肠道炎症定义（广义）：涵盖可影响胎盘健康及胎儿发育的免疫通路、细胞因子通路、免疫细胞通路及微生物相关通路。
- 在适用的情况下，早期人体研究应包括适当的伦理审查、效能计算以及合理性论证。
- 胎盘与肠道氧化应激定义（广义）：在胎盘组织及母体胃肠道中，活性氧和活性氮物质的过量生成，和/或抗氧化防御能力受损，从而可能在妊娠过程中干扰正常的细胞功能、免疫功能、代谢功能或血管功能。包括但不限于：

- 线粒体功能障碍与氧化还原失衡
  - 脂质、蛋白质及核酸的氧化损伤
  - 由氧化应激放大的炎症信号级联反应
  - 内皮或上皮屏障功能障碍
  - 氧化应激与免疫激活的串扰（包含其对肠道致病菌丰度及定植的影响）
  - 母体肠道内氧化应激、微生物代谢产物与宿主应答的相互作用
  - 对胎盘灌注、营养转运及胎儿生长产生的下游效应
- 胎盘或肠道氧化应激的定义涵盖局部及全身性的氧化应激通路，这些通路可能影响胎盘功能和妊娠结局，但并不预设具体的因果机制。

用于测试的潜在临床前模型示例（包括但不限于）：

- I) 靶向炎症介质、氧化应激调节因子（例如氧化还原酶、NRF2 轴相关组分）、内皮信号通路或与胎盘功能相关的营养转运蛋白的遗传模型或转基因模型。
- II) 胎盘芯片、肠道芯片或多器官微生理体系，可在可控条件下研究肠道-胎盘串扰、内皮活化、营养转运及炎症信号传导。
- III) 类器官或滋养层干细胞体系，包括与免疫细胞的共培养模型，或与源自微生物群的代谢产物共同作用的模型，以研究其机制性相互作用。
- IV) 针对与全球南方地区相关的环境性肠病或慢性低度炎症的模型，包括感染以及蛋白质/热量缺乏的临床前模型。
- V) 化学诱导结肠炎/屏障损伤模型（如 DSS、吲哚美辛）。
- VI) 母体营养不良或微量营养素缺乏模型，用于针对性解析炎症与氧化应激机制进行明确探究。
- VII) 离体灌注人胎盘小叶体系，以便实时评估营养转运、血管反应性或氧化应激应答。
- VIII) 基于人群队列的转化研究平台，包括支持生物标志物验证与机制推导的纵向妊娠队列、表征充分的生物样本库、或者母体-胎盘-脐带血关联数据集。
- IX) 高阶多组学整合平台（包括转录组、代谢组、蛋白质组、氧化还原特征分析，以及微生物组数据），尤其是与功能扰动方法相结合的相关平台。
- X) 基于成像的平台（例如多普勒超声、转化研究环境中的高级胎盘 MRI 方法），可用于对胎盘灌注或功能进行定量评估，以作为中间检测指标。
- XI) 体外内皮或上皮屏障检定，或类器官系统，用于评估紧密连接完整性、黏液生成、屏障功能增强因子或激活因子的分泌（如 GLP2）、免疫激活、氧化应激应答，以及微生物产物的转运。

申请人不限于采用上述示例，但必须基于以下方面清晰论证所选模型的合理性：其在肠道-胎盘炎症或氧化应激通路中的生物学相关性、在资助周期内的可行性，以及能否生成与拟定推进里程碑相一致、量化且可用于决策的数据。