

中华预防医学会科学技术奖项目公示内容

一、项目名称：

福氏志贺菌新血清型发现、变迁机制及替代性鉴定方法研究

二、推荐单位（专家）及推荐意见：

推荐单位：中国疾病预防控制中心

推荐意见：

2000 年在我国发现福氏志贺菌一种新的优势血清型。由于疫苗产生的免疫保护是血清型特异性的，且耐药性发生变化，新血清型的产生机理、变迁机制、溯源和快速鉴定方法等，成为细菌性痢疾防控亟需解决的重要科学问题和技术难点。

项目在国家 973 等课题的资助下，发挥多学科交叉优势，发现了福氏志贺菌 4 种新的血清型（Xv、1d、4av、Yv）、两种群抗原（9、10）、第三种 O 抗原修饰方式（磷酸乙醇胺修饰）；完善了福氏志贺菌血清型转换的路径图和变迁机理；追溯了 ST91 克隆群（包括 Xv）获得耐药岛、O 抗原修饰质粒等的演化过程；发现“人-动物-人”传播事件，牦牛等可成为长期宿主，突破了人是志贺菌唯一宿主的传统认知。

项目创建了分子血清型鉴定方法，快速，准确，经济，分型能力强，无需培养，可覆盖 14 种常见血清型的，可发现新的血清型，可替代传统的血清学鉴定方法。WHO 组织召开志贺菌国际会议进行讨论。会议建议 WHO 组织美国 CDC 等 7 个专业实验室，开展多中心

评估（中国主要参与）。评估结果充分肯定了方法的敏感性、特异性、先进性等，建议全球推广。该方法和使用的靶点已被美国、孟加拉国际腹泻病研究中心、越南、伊朗、印度、巴基斯坦等多国公共卫生实验室使用，包括我国疾控系统。美国弗吉尼亚大学组织非洲、拉丁美洲、亚洲的 7 个国家参与的志贺菌监测研究中，使用了我们的靶标。

项目获得 9 项发明专利（包括一项美国专利），在国内外发表多篇具有影响力的论文，为全球细菌性痢疾的防控提供了理论和技术支撑。整体达到国际先进水平，部分内容国际领先。

我单位推荐申报中华预防医学会科学技术奖。

三、项目简介：

福氏志贺菌是发展中国家细菌性腹泻的主要病原，根据菌体 O 抗原的差异分为 19 种血清型。血清型变迁是其逃避免疫屏障维持流行强度的主要机制。2000 年我国发现一种新血清型，2002 年起成为优势血清型之一。且耐药性发生变化。本项目在国家 973 等课题的资助下，围绕“福氏志贺菌血清型变迁的遗传学机制”、“新血清型溯源与传播规律”及“分子血清型鉴定技术”等痢疾防控疾控现场问题，开展系统性科学研究，支撑细菌性痢疾防控，取得如下创新成果：

1. **发现和命名 4 种福氏志贺菌新血清型（Xv、1d、4av、Yv）。**由于使用国产和进口试剂鉴定新发现的血清型，出现矛盾结果，项目创新性探索和使用基因组水平的血清型鉴定方法。基因组分析发现其携带编码血清型 X 的噬菌体 SfX，MASFIV-1 抗原检测阳

性和质粒有关，命名为 Xv 血清型。遵循这个策略，又发现了其他 3 种血清型。

2. **发现 O 抗原的第三种修饰方式：磷酸乙醇胺（PEtN）修饰。**发现形成 Xv 血清型的机理，是 O 抗原四糖骨架 2 号位鼠李糖发生了 PEtN 修饰。发现 pSFxv_2 质粒携带编码 PEtN 转移酶基因，可将血清型 4a 和 Y 菌株，转化为 4av 和 Yv。
3. **发现和命名群抗原 9 和 10，提高了分型能力，并解析其产生机制。**福氏志贺菌血清型鉴定体系的群抗原多年来一直有 5 种（3、4、6、7、8）。项目新发现了群抗原 9 和 10，是 O 抗原的 3/4-O-和 6-O-的乙酰化修饰产生的。
4. 分离到血清型转换关键噬菌体（SfI、SfX 和 Sf6），研究了噬菌体转染的血清型特异性，完善了福氏志贺菌血清型转换的路径图和遗传学机制。
5. 溯源研究发现 **Xv** 等血清型菌株属于序列型 **ST91**，自 20 世纪 90 年代开始出现，在河南、甘肃、安徽等地相继独立获得了耐药岛、pSFxv_2 质粒，形成了优势克隆群。首次发现福氏志贺菌可通过“人-动物-人”途径传播，颠覆了“人类为唯一宿主”的传统观点。
6. **创建了 14 种血清型一次性精准鉴定的福氏志贺菌分子快速鉴定方法**，可取代传统的血清型鉴定方法。鉴定时间从 24 小时缩短为 2 小时，能够发现新的血清型。WHO 召开了志贺菌国际会议进行讨论。会议建议组织美国 CDC、英国公共卫生实验室、孟加拉国际腹泻病研究中心等 7 个单位开展全球多中心评估。多中心评估

结果充分肯定了方法的敏感性、特异性等，建议全球推广。孟加拉国际腹泻病研究中心，越南、伊朗、巴基斯坦、印度等国家，使用了项目发展的方法，开展血清型鉴定和监测工作。美国弗吉尼亚大学组织非洲、拉丁美洲、亚洲的 7 个国家参与的志贺菌监测研究中，使用了我们的靶标。方法在我国疾控系统也广泛使用。

7. 项目获得 **9 项发明专利（包括 1 项美国专利）**。在国内外发表了具有影响力的论文，代表性论文合计被引用 571 次（SCI 引用 491 次），单篇论文最高被引用 104 次。被 *Lancet*、*Nature* 等多次引用，其中 *Nature Microbiology* 专文评述，美国霍普金斯大学公共卫生学院的 Kosek 等高度评价称赞我们的研究是“一个非常全面详细的分子追踪福氏志贺菌新菌株历史的流行病学调查”。

四、主要支撑材料目录

序号	被引用论文题目	作者
1	Emergence of a new multidrug-resistant serotype X variant in an epidemic clone of <i>Shigella flexneri</i> .	Ye C, Lan R, Xia S, Zhang J, Sun Q, Zhang S, Jing H, Wang L, Li Z, Zhou Z, Zhao A, Cui Z, Cao J, Jin D, Huang L, Wang Y, Luo X, Bai X, Wang Y, Wang P, Xu Q, Xu J.
2	Development of a multiplex PCR assay targeting O-antigen modification genes for molecular serotyping of <i>Shigella flexneri</i> .	Sun Q, Lan R, Wang Y, Zhao A, Zhang S, Wang J, Wang Y, Xia S, Jin D, Cui Z, Zhao H, Li Z, Ye C, Zhang S, Jing H, Xu J.
3	PCR-Based Method for <i>Shigella flexneri</i> Serotyping: International Multicenter Validation.	Brengi SP, Sun Q, Bolaños H, Duarte F, Jenkins C, Pichel M, Shahnaij M, Sowers EG, Strockbine N, Talukder KA, Derado G, Viñas MR, Kam KM, Xu J.
4	Genomic portrait of the evolution and epidemic spread of a recently emerged multidrug-resistant <i>Shigella flexneri</i> clone in China.	Zhang N, Lan R, Sun Q, Wang J, Wang Y, Zhang J, Yu D, Hu W, Hu S, Dai H, Du P, Wang H, Xu J.
5	A novel plasmid-encoded serotype conversion mechanism through addition of phosphoethanolamine to the O-antigen of <i>Shigella flexneri</i> .	Sun Q, Knirel YA, Lan R, Wang J, Senchenkova SN, Jin D, Shashkov AS, Xia S, Perepelov AV, Chen Q, Wang Y, Wang H, Xu J.
6	Identification and characterization of a novel <i>Shigella flexneri</i> serotype Yv in China.	Sun Q, Lan R, Wang J, Xia S, Wang Y, Wang Y, Jin D, Yu B, Knirel YA, Xu J.
7	Development of Multiple Cross Displacement Amplification Label-Based Gold Nanoparticles Lateral Flow Biosensor for Detection of <i>Shigella</i> spp.	Wang Y, Wang Y, Xu J, Ye C.
8	Isolation and genomic characterization of Sfl, a serotype-converting bacteriophage of <i>Shigella flexneri</i> .	Sun Q, Lan R, Wang Y, Wang J, Wang Y, Li P, Du P, Xu J.
9	Emergence of a novel <i>Shigella flexneri</i> serotype 1d in China.	Luo X, Sun Q, Lan R, Wang J, Li Z, Xia S, Zhang J, Wang Y, Jin D, Wang Y, Yuan X, Yu B, Cui Z, Xu J.
10	Genesis of a novel <i>Shigella flexneri</i> serotype by sequential infection of serotype-converting bacteriophages SfX and Sfl.	Sun Q, Lan R, Wang Y, Wang J, Luo X, Zhang S, Li P, Wang Y, Ye C, Jing H, Xu J.
11	Serotype-converting bacteriophage SfII encodes an acyltransferase protein that	Sun Q, Knirel YA, Wang J, Luo X, Senchenkova SN, Lan R, Shashkov AS,

	mediates 6-O-acetylation of GlcNAc in <i>Shigella flexneri</i> O-antigens, conferring on the host a novel O-antigen epitope.	Xu J.
12	O-antigen structure of <i>Shigella flexneri</i> serotype Yv and effect of the <i>lpt-O</i> gene variation on phosphoethanolamine modification of <i>S. flexneri</i> O-antigens.	Knirel YA, Lan R, Senchenkova SN, Wang J, Shashkov AS, Wang Y, Perepelov AV, Xiong Y, Xu J, Sun Q.
13	Identification of an O-acyltransferase gene (<i>oacB</i>) that mediates 3- and 4-O-acetylation of rhamnose III in <i>Shigella flexneri</i> O antigens.	Wang J, Knirel YA, Lan R, Senchenkova SN, Luo X, Perepelov AV, Wang Y, Shashkov AS, Xu J, Sun Q.
14	Dissemination and serotype modification potential of pSFxv_2, an O-antigen PEtN modification plasmid in <i>Shigella flexneri</i> .	Sun Q, Knirel YA, Lan R, Wang J, Senchenkova SN, Shashkov AS, Wang Y, Wang Y, Luo X, Xu J.
15	Genetic and structural identification of an O-acyltransferase gene (<i>oacC</i>) responsible for the 3/4-O-acetylation on rhamnose III in <i>Shigella flexneri</i> serotype 6.	Knirel YA, Wang J, Luo X, Senchenkova SN, Lan R, Shpirt AM, Du P, Shashkov AS, Zhang N, Xu J, Sun Q.
16	Serological identification and prevalence of a novel O-antigen epitope linked to 3- and 4-O-acetylated rhamnose III of lipopolysaccharide in <i>Shigella flexneri</i> .	Wang J, Lan R, Knirel YA, Luo X, Senchenkova SN, Shashkov AS, Xu J, Sun Q.
17	Identification of a divergent O-acyltransferase gene <i>oac 1b</i> from <i>Shigella flexneri</i> serotype 1b strains.	Sun Q, Lan R, Wang Y, Wang J, Xia S, Wang Y, Zhang J, Yu D, Li Z, Jing H, Xu J.
18	Evolutionary and genomic insights into the long-term colonization of <i>Shigella flexneri</i> in animals.	Liang J, Zhu Z, Lan R, Meng J, Vrancken B, Lu S, Jin D, Yang J, Wang J, Qin T, Pu J, Zhang L, Dong K, Xu M, Tian H, Jiang T, Xu J.
19	Development of a loop-mediated isothermal amplification assay for molecular serotyping of <i>Shigella flexneri</i> Serotypes 2 and Xv.	Li S, Ji S, Zhu X, Chen H, Jin D.
20	福氏志贺菌 4av 和 Yv 血清型 PCR 鉴定方法的建立及应用.	罗霞, 王建平, 孙强正.

五、主要完成人及完成单位情况

排名	姓名	单位
1	徐建国	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
2	孙强正	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
3	叶长芸	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
4	Lan（兰）/Ruiting（瑞廷）	University of New South Wales
5	王建平	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
6	黄丽莉	河南省疾病预防控制中心
7	张楠	首都医科大学
8	梁俊容	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
9	金东	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
10	胡万富	安徽省疾病预防控制中心
11	罗霞	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
12	朱阵	河北工程大学
13	景怀琦	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所

六、主要完成单位及排名情况

排名	单位名称
1	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
2	河南省疾病预防控制中心
3	安徽省疾病预防控制中心
4	河北工程大学