

附件 4

中华预防医学会科学技术奖项目公示内容

一、项目名称：中国结核病病原学、新耐药机制和诊断技术研究

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：

上世纪 70 年代起，结核病在全球范围内再度暴发流行，其中 90 年代后年报告病例数创历史新高，我国作为结核病高负担国家面临严峻挑战。研究发现，结核样病例可由结核分枝杆菌（MTB）或非结核分枝杆菌（NTM）感染所致，统称分枝杆菌病。尽管我国持续加强结核病防治工作，但在病原学基础研究领域仍存在显著短板：主要流行菌种的分布特征、分子机制、耐药表型及机制等基础数据匮乏，诊断技术发展滞后，严重制约防控效能。

针对上述关键科学问题，项目组历时 22 年，依托国内外 10 余项科研项目，联合全国结核病防治机构、高校及企业开展协同攻关，取得系列突破性成果：一是系统绘制我国分枝杆菌流行图谱，首次鉴定并报道新型致病菌种；二是创新建立适合国情的分子分型技术体系，通过优化 SPOLIGOTYPING 和 MIRU-VNTR 技术参数，形成标准化方案并向全国推广；三是构建多维度耐药检测体系，建立涵盖 8 类抗结核药物的表型耐药检测规程，基于基因组测序揭示耐药分子特征与表型关联性，首创微孔板显色法 MIC 检测技术；

四是建成覆盖全国的分枝杆菌资源库，整合临床样本及 110 余种标准菌株，为病原研究提供战略资源储备。

研究成果已实现规模化应用转化：支撑各地制定精准防控策略，显著提升临床救治成功率，助力发病率下降；构建的检测技术网络为全国病原监测体系建设奠定基础，持续赋能分枝杆菌病防治。经全面审核及全参与单位公示，确认申报材料真实有效，无异议。

经我单位组织审核，确认项目组提交的材料真实有效，并在全部项目参与单位公示且无异议。同意推荐申报 2025 年中华预防医学会科学技术奖。

三、项目简介：（项目简要介绍，技术路线，创新点及项目产出。）

上世纪 90 年代以来，结核病（TB）在全球范围再度肆虐，导致巨大公共卫生安全挑战。我国为全球结核病高负担国家之一，同样面临严峻的结核病威胁。研究发现 TB 样病例由结核分枝杆菌（MTB）或非结核分枝杆菌（NTM）感染导致，现通称分枝杆菌病。然而，我国分枝杆菌病的病原种类、分布、特征和耐药及其机制等基础科学数据较匮乏、诊断技术落后，严重制约有效防控。因此，我们历经 22 年，在国内国际 16 个项目资助下，较系统地开展了中国分枝杆菌病的病原学、流行病学、检测技术、耐药性及其机制等研究，取得了以下主要研究成果：

1.建立了分枝杆菌及其临床菌株库，保存有 6 种 MTB、150 余种 NTM 国际参照株、15 种 BCG 菌株 和中国临床菌株 15000 余株。

2.全面开展我国分枝杆菌病原学研究，发现我国临床诊断的 TB 病例中，MTB、*M. bovis*、NTM 和混合感染分别约为 78.21%、3.50%、10.50%和 7.78%；国际上首次报告了 3 种新的野生动物 MTB 宿主。

3.建立了分子分型鉴定、分子检测、药敏试验和免疫检测技术等。并在不同地区连续开展 MTB 基因分型研究，发

现我国 MTB 具有高度基因多样性与特殊种群结构，共鉴定出 190 余种基因亚型，主要流行型为 L2 型（74%，54.50%-92.59%）、T（14.11%）和 Haarlem 家族（4.48%），基因型及主要流行型存在明显的地区差异。发现了多种新的 MTB 特异性抗原及其组合物，用于 MTB 感染免疫诊断。

4.国内率先完成了两株 MTB 临床株高精度全基因组测序分析（Genbank 序列号：CP001641 和 CP001642），测序准确度分别为 99.9996%和 99.9988%。预测蛋白质编码序列(CDSs)分别为 4158 个和 4161 个，CDSs 平均大小分别为 971bp 和 970bp，发现特异性的 SNP 位点 609 个和插入和缺失序列位点 84 个。对临床 MTB 菌株全基因组测序及系统分析，发现了 MTB 耐药相关基因标志物及其组合，并鉴定了 MTB 新耐药相关基因（72 个编码基因和 28 个基因间隔区的突变）。揭示了 MTB 耐药性发生的基因机制及其与耐药性进化相关联的基因；结构解析 MTB 耐药相关蛋白质结构并验证其功能，为新药研发提供了新方向和明确靶标。

5.深入研究证实 MTB 耐药机制主要是耐药相关基因突变；发现了外排泵在 MTB 耐药中的作用，耐多药 MTB 的 11 个外排泵基因表达水平明显增高，导致 MTB 耐药性增强。

6.系统开展了 NTM 临床分离株鉴定，发现我国至少有 29 种 NTM 与临床疾病相关，并报告了 3 种新 NTM 菌种感染病例；评估了 130 多种 NTM 参照菌株对 41 种药物的敏感性，为 NTM 感染治疗提供了基础科学数据。

7.相关研究成果发表论文 157 篇（总引用 2198 次，最高引用 275 次），其中 SCI 72 篇（总 IF 344，最高 IF 29.648）、中文核心 85 篇；获得国家发明专利 10 项（技术转让 4 项，743 万元），相关技术在国内开展了推广应用。

四、主要支撑材料目录（被引用论文题目及作者）

序号	被引用论文题目	作者
1	Genome sequencing of 161 Mycobacterium tuberculosis isolates from China identifies genes and intergenic regions associated with drug resistance	Zhang Hongtai, Li Dongfang, Zhao Lili, Fleming Joy, Lin Nan, Wang Ting, Liu Zhangyi, Li Chuanyou, Galwey Nicholas, Deng Jiaoyu, Zhou Ying, Zhu Yuanfang, Gao Yunrong, Wang Tong, Wang Shihua, Huang Yufen, Wang

		Ming, Zhong Qiu, Zhou Lin, Chen Tao, Zhou Jie, Yang Ruifu, Zhu Guofeng, Hang Haiying, Zhang Jia, Li Fabin, Wan Kanglin, Wang Jun, Zhang Xian-En, Bi Lijun
2	Crystal structure of L,D-transpeptidase LdtMt2 in complex with meropenem reveals the mechanism of carbapenem against Mycobacterium tuberculosis.	Li Wen-Juan, Li De-Feng, Hu Yong-Lin, Zhang Xian-En, Bi Li-Jun, Wang, Da-Cheng
3	Mycobacterium fluoroquinolone resistance protein B, a novel small GTPase, is involved in the regulation of DNA gyrase and drug resistance.	Tao Jun, Han Jiao, Wu Hanyu, Hu Xinling, Deng Jiaoyu, Fleming Joy, Maxwell Anthony, Bi Lijun, Mi Kaixia
4	The dimer state of GyrB Mycobacterium tuberculosis is an active form: implications for the initial complex assembly and processive strand passage.	Wu Jinjun, Zhang Zhiping, Mitchenall Lesley A, Maxwell Anthony, Deng Jiaoyu, Zhang Hongtai, Zhou Ying, Chen Yuan-yuan, Wang Da-Cheng, Zhang Xian-En, Bi Lijun
5	Crystal structure of DNA gyrase B ' domain sheds lights on the mechanism for T-segment navigation.	Fu Guangsen, Wu Jinjun, Liu Wei, Zhu Deyu, Hu Yonglin, Deng Jiaoyu, Zhang Xian-En, Bi Lijun, Wang Da-Cheng
6	Southern East Asian origin and coexpansion of Mycobacterium tuberculosis Beijing family with Han Chinese.	Tao Luo, Inaki Comas, Dan Luo, Bing Lu, Jie Wu, Lanhai Wei, Chongguang Yang, Qingyun Liu, Mingyu Gan, Gang Sun, Xin Shen, Feiying Liu, Sebastien Gagneux, Jian Mei, Rushu Lan, Kanglin Wan, Qian Gao
7	Local adaptation of Mycobacterium tuberculosis on the Tibetan Plateau	Liu Qingyun, Liu Haican, Shi Li, Gan Mingyu, Zhao Xiuqin, Lyu Liang-Dong, Takiff Howard E, Wan Kanglin, Gao Qian
8	Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype family strain isolated from naturally infected plateau zokor (Myospalax baileyi) in China	Sun Lin, Chen Xiang, Zhang Wenhui, Huang Gencheng, Zhang Yuanyuan, Xu Zhengzhong, Yin Baofa, Wei Wanhong, Jiao Xinan, Wan Kanglin
9	Antimicrobial susceptibility and MIC distribution of 41 drugs against clinical isolates from China and reference strains of nontuberculous mycobacteria	Li Guilian, Pang Hui, Guo Qian, Huang Mingxiang, Tan Yanhong, Li Chao, Wei Jianhao, Xia Yuanzhi, Jiang Yi, Zhao Xiuqin, Liu Haican, Zhao Li-li, Liu Zhiguang, Xu Donglei, Wan Kanglin
10	Synergistic activities of clofazimine with moxifloxacin or capreomycin against Mycobacterium tuberculosis in China	Li Guilian, Xu Zhengquan, Jiang Yi, Liu Haican, Zhao Li-li, Li Machao, Xu Donglei, Zhao Xiuqin, Liu Zhiguang, Wang Ruibai, Wan Kanglin
11	Beijing genotype of Mycobacterium tuberculosis is less associated with drug resistance in south China	Zhao Li-Li, Li Ma-Chao, Liu Hai-Can, Xiao Tong-Yang, Li Gui-Lian, Zhao Xiu-Qin, Liu Zhi-Guang, Wan Kang-Lin
12	Molecular characterisation of extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in China	Zhao Li-li, Sun Qing, Zeng Chun-yan, Chen Yan, Zhao Bing, Liu Hai-can, Xia Qiang, Zhao Xiu-qin, Jiao Wei-wei, Li Gui-lian, Wan Kang-Lin
13	Accuracy of a reverse dot blot hybridization assay for simultaneous detection of the resistance of four anti-tuberculosis drugs in Mycobacterium tuberculosis isolated from China	Wan Li, Guo Qian, Wei Jian-Hao, Liu Hai-Can, Li Ma-Chao, Jiang Yi, Zhao Li-Li, Zhao Xiu-Qin, Liu Zhi-Guang, Wan Kang-Lin, Li Gui-Lian, Guan Cha-Xiang
14	Mutations within embCAB Are Associated with Variable Level of Ethambutol Resistance in Mycobacterium tuberculosis Isolates from China	Sun Qing, Xiao Tong-yang, Liu Hai-can, Zhao Xiu-qin, Liu Zhi-guang, Li Ya-nan, Zeng Hao, Zhao Li-li, Wan Kang-lin

15	Molecular Characterization of Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Isolates from China	Zhao Li-Li, Chen Yan, Liu Hai-Can, Xia Qiang, Wu Xiao-Cui, Sun Qing, Zhao Xiu-Qin, Li Gui-Lian, Liu Zhi-Guang, Wan Kang-Lin
16	Detecting Ethambutol Resistance in Mycobacterium tuberculosis Isolates in China: A Comparison Between Phenotypic Drug Susceptibility Testing Methods and DNA Sequencing of embAB	Li Ma-chao, Chen Rong, Lin Shi-qiang, Lu Yao, Liu Hai-can, Li Gui-lian, Liu Zhi-guang, Zhao Xiu-qin, Zhao Li-li, Wan Kang-Lin
17	Genomic Analysis Identifies Mutations Concerning Drug-Resistance and Beijing Genotype in Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Isolated From China	Wan Li, Liu Haican, Li Machao, Jiang Yi, Zhao Xiuqin, Liu Zhiguang, Wan Kanglin, Li Guilian, Guan Cha-xiang
18	rpoB Mutations and Effects on Rifampin Resistance in Mycobacterium tuberculosis	Li Ma-Chao, Lu Jie, Lu Yao, Xiao Tong-Yang, Liu Hai-Can, Lin Shi-Qiang, Xu Da, Li Gui-Lian, Zhao Xiu-Qin, Liu Zhi-Guang, Zhao Li-Li, Wan Kanglin
19	MLVA 和 Spoligotyping 用于西藏地区 216 株结核分枝杆菌临床分离株的基因分型研究	石荔, 杨敏, Christine Pourcel, 董海燕, 尼玛彭多, 张媛媛, 朗珍, 吕冰, 蒋毅, 魏淑贞, 范昕建, 万康林
20	间隔区寡核苷酸分型和多位点可变数量串联重复序列分析在结核分枝杆菌基因分型中的应用	董海燕, 刘志广, 赵秀芹, 阳波, 万康林

五、主要完成人及完成单位情况

排名	姓名	单位
1	万康林	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
2	毕利军	广东希格生物科技有限公司
3	刘海灿	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
4	赵丽丽	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
5	李桂莲	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
6	李马超	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
7	蒋毅	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
8	赵秀芹	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
9	万李	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
10	张媛媛	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
11	王瑞白	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所
12	黄明翔	福建省福州结核病防治院
13	石荔	西藏自治区人民医院
14	邓建平	自贡市疾病预防控制中心
15	同重湘	兰州市肺科医院

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	广东希格生物科技有限公司
3	福建省福州结核病防治院
4	西藏自治区人民医院
5	自贡市疾病预防控制中心
6	兰州市肺科医院