

拟推荐 2023 年中华医学科技奖候选项目/候选人 公示内容

推荐奖种	医学科学技术奖（基础医学类）
项目名称	重要疫源微生物组的研究与发现
推荐单位 /科学家	浙江省医学会
推荐意见	<p>项目组协同攻关，首次对我国新冠病毒为代表的疫源微生物组开展系统性研究。研究涵盖 20 余省市，对 30 种动物、90 余种鸟类、蚊虫以及临床患者 5 万余样本开展多组学、生物信息、发病机制等研究。掌握我国动物常见疫源微生物多组学多样性与跨种属传播的特征，发现并克隆新病毒基因组 2270 多种，阐明其系统进化与遗传特征；新冠来袭及时投入科技抗疫，利用自主研发深度学习人工智能 deepHoF 算法，确定水貂为新冠最可能中间宿主，发现人体血管周围细胞 ACE-2 构成了新冠损害心脏的基础以及 DPP4 也是新冠病毒的受体。项目全面解析了 9 种新发病原体，包括猪 PEDV 变异株 JS2013、重组 Sapy、新 SapeV、新型犬 CaCV-NC21 和 CBuV、新 SeadoV、Ployomavirus 等，部分已经成为候选疫苗毒株；蛋白组学发现了多种 HSV-1 脑炎相关标志物，首次发现宿主细胞 miRNA-138 通过 ICP0、Oct-1 和 Foxc1 导致 HSV-1 隐形感染机制；阐明了 EBV 感染持续机制；阐述 ZIKA 病毒免疫性脑损伤机制。发现了高毒肺炎克雷伯菌 KL64 型，获得高毒鲍曼不动杆菌、沙门氏菌、创伤弧菌流行与致病的详实数据；发现新型耐药基因 tet(X14)。开发了 9 个生信新算法及 3 种微生物与蛋白富集技术，建立了 7 个多组学数据整合平台及 4 个大型数据库。发表国际论文 180 余篇，极大丰富了我国疫源微生物组数据与理论。</p>
项目简介	<p>应对传染病和生物安全威胁，项目组首次对我国新冠病毒等重要疫源微生物组开展了摸家底拉网式的成系统的多组学研究，获得百万量级数据，取得了重大成果：①新冠溯源和发病研究成果突出：自主开发 AI 算法确定水貂为新冠最可能中间宿主（该论文阅读量 > 40000 次）；血管周围细胞 ACE-2 是新冠心脏损害分子基础（论文被引 496 次），DPP4 同属新冠病毒受体（论文被引 100 次）；快速自建小鼠新冠模型，筛选发现 RDV、PPP、VTP 等化合物具有抗病毒效果；发现宿主因子 PABPC4 选择性自噬降解 N 蛋白抑制病毒。②揭示动物病毒群落与新病毒多样性、跨种属重组普遍性、重组病毒高毒性特点；雀形目广泛流行新型 δ 冠状病毒，与野鸟 picornavirus 构成对动物与人的潜在威胁。③发现并克隆新病毒基因组 2270 多种并阐明其系统进化与遗传特征，首次定义十个微小病毒新亚科 880 株。④深入解析 9 种新发猪、犬和熊猫致病病毒，获疫苗毒株与试剂抗原 3 个。⑤确认 SFTS 流行区硬蜱普遍携带布尼亚病毒，甘肃骆驼血蜱携带与生物恐怖土拉菌亲缘性强的波斯弗朗西斯菌；蜱体内高频携带考克斯体等多种特殊病原体，巴贝斯虫 BmActin 抑制蜱免疫分子的表达。⑥首次发现 5 个 HSV-1 脑炎相关标志物，宿主 miRNA-138 通过 ICP0、Oct-1 和 Foxc1 导致 HSV-1 隐形感染机制；阐明 EBV 基因组的维持和感染持续机制；宿主 EIV9+ 特异性 T 细胞和 ApoE 与 ZIKA 脑损伤相关；重组病毒结合肽 Pta1-N*01: 01 拥有特殊囊袋构象，与蝙蝠 MHC-I 的 P1 ASp 紧密锚定，是蝙蝠免疫适应机制。⑦确认临床 VAP 和艰难梭菌（CD）感染呼吸道和肠道微生物组多样性降低、病原体优势化、群落互作减少、代谢调整、毒性增强的演变规律；首次发现动物-环境-人群间 CD 相互传播，提出我国 CD 存在社区感染的理念；系统阐述了 MRSA 分子进化规律。⑧首次发现 hvKP KL64 型，获得高毒鲍曼不动杆菌、沙门菌、创伤弧菌流行与致病的详实数据；发现新型耐药基因 tet(X14) 和可移动耐药基因载体 4 个。⑨开发了 9 个生信新算法及 3 种微生物与蛋白富集技术，建立了 7 个多组学整合平台及 4 个大型数据库。发表国际论文 180 余篇，被 CNS、Lancet 等系列知名杂志引用超过 2000 次，授权发明专利 9 项、软件授权 2 项。研究成果极大丰富了我</p>

国疫源微生物组数据与理论，整体属国际先进水平。

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	全部作者(国内作者须填写中文姓名)	通讯作者(含共同,国内作者须填写中文姓名)	检索数据库	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2	CARDIOVASCULAR RESEARCH	2020年116卷1097页	13.081	陈亮, 李向杰, 陈明泉, 冯异, 熊成龙	陈亮, 熊成龙	Web of science		否
2	Characterization of a novel papillomavirus identified from a whale (Delphinapterus leucas) pharyngeal metagenomic library.	Microbiome	2017年5卷90页	16.837	张文, 杨世兴, 单同领, 侯蓉, 刘志坚, 李旺, 郭靓骅, 王琰, 陈鹏, 王晓春, 冯菲菲, 王华, 陈超, 沈权, 周成林, 华修国, 崔立, Deng, Xutao, 张志和, 齐敦武, Delwart, Eric	齐敦武	Web of science		否
3	Novel subclone of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae sequence type 11 with enhanced virulence and transmissibility, China	Emerging infectious diseases	2020年8卷289-297页	16.126	周凯, 肖婷婷, Sophia David, 王琴, 周燕子, 郭丽华, David Aanensen, Kathryn E Holt, Nicholas R Thomson, Hajo Grundmann, 沈萍, 肖永红	肖永红	Web of science		否
4	Identification of novel tetracycline resistance gene tet (X14) and its co-occurrence with tet (X2) in a tigecycline-resistant and	Emerging Microbes & Infections	2020年9卷e0114-121页	19.568	程莹莹, 陈勇, 刘洋, 郭育奇, 周燕子, 肖婷婷, 张舜天, 徐浩, 陈云波, 单同领, 肖永红, 周凯	周凯	Web of science		否

	colistin-resistant Empedobacter stercoris								
5	PPR-Meta: a tool for identifying phages and plasmids from metagenomic fragments using deep learning	Gigascience	2019年8卷giz066页	7.658	方臻成, 谭洁, 吴姝芳, 李墨, 徐聪敏, 谢忠杰, 朱怀球	朱怀球	Web of science		否
6	Peptide presentation by bat MHC class I provides new insight into the antiviral immunity of bats	PLoS biology	2019年17卷1004-1005页	9.593	卢丹, 刘科芳, 张弟, 岳灿, 路琼, 程浩, 王亮, 柴彦, 齐建勋, 王林发, 高福, 刘军	高福, 刘军	Web of science		否
7	Plasminogen as a prognostic biomarker for HBV-related acute-on-chronic liver failure	The journal of clinical investigation	2020年130卷2069-2080页	19.456	吴大先, 张赛男, 谢中阳, 陈二妹, 饶群芳, 刘小丽, 黄培洲, 杨静, 肖兰兰, 季飞洋, 姜正一, 赵亚磊, 欧阳晓希, 朱丹华, 戴霞红, 侯周华, 刘冰洁, 邓彬彬, 周宁, 高海女, 孙泽宇, 李兰娟	孙泽宇, 李兰娟	Web of science		否
8	Herpes Simplex Virus 1 Lytic Infection Blocks MicroRNA (miRNA) Biogenesis at the Stage of Nuclear Export of Pre-miRNAs	mBio	2019年10卷e02856-18页	7.786	潘冬立, 李刚, Jenna Morris-Love, 齐淑圆, 冯镭, Max E. Mertens, Igor Jurak, David M. Knipe, Donald M. Coen	潘冬立, Donald M. Coen	Web of science		是

代表性引文目录

序号	被引代表性论文序号	引文名称/作者	引文刊名	引文发表时间 (年 月 日)
1	1	COVID-19 and cardiovascular disease:	Nature review	2020年06月01日

		from basic mechanisms to clinical perspectives/Masataka Nishiga, Dao Wen Wang, Yaling Han ⁴ , David B. Lewis, Joseph C. Wu	cardiology	
2	2	Characterization of a novel papillomavirus identified from a whale (Delphinapterus leucas) pharyngeal metagenomic library/Xiang Lu, Rong Zhu, Ziyuan Dai	Virology Journal	2023年03月20日
3	3	Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae complex among patients from different global regions(CRACKLE-2): a prospective, multicentre cohort study/Minggui Wang, Michelle Earley, Liang Chen, et al	Lancet infect dis	2021年11月01日
4	4	Plasmid-mediated tigecycline-resistant gene tet(X4) in Escherichia coli from food-producing animals, China/Sun C, Cui M, Zhang S, Wang H, Song L, Zhang C, et al.	Emerg Microbes Infect	2019年08月01日
5	5	Single-virus genomics and beyond./Martinez, Joaquin Martinez; Martinez-Hernandez, Francisco; Martinez-Garcia, Manuel	Nature reviews microbiology	2020年12月01日
6	6	Lessons from the host defences of bats, a unique viral reservoir/Aaron T Irving, Matae Ahn, Geraldine Goh Danielle E Anderson, Lin-Fa Wang	Nature	2021年01月01日
7	7	Circulating proteomic panels for risk stratification of intracranial aneurysm and its rupture/Yueting Xiong Yongtao Zheng Yan Yan, et al.	EMBO Molecular Medicine	2022年01月03日
8	8	Immunomodulatory roles of human herpesvirus-encoded microRNA in host-virus interaction./ Naqvi AR	Reviews in medical virology	2019年08月20日

完成人情况表

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
----	----	------	------	----	------

肖永红	1	浙江大学医学院附属第一医院	浙江大学医学院附属第一医院	教授	传染病国家重点实验室副主任
对本项目的贡献	主要贡献为呼吸道、肠道宏基因组、细菌耐药组、毒力组研究，发现了 VAP、CDI 宏基因组变化规律，新型高毒力肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和新型耐药基因等。2020 年新冠来袭，及时调整研究策略，带领项目组开展新冠研究工作，与项目组紧密协作，实施中间宿主、发病机制、靶点与受体等研究，获得重大突破，为新冠防控做出了积极贡献。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
张文	2	江苏大学	江苏大学	教授	无
对本项目的贡献	主要贡献为动物病毒组学研究，挖掘了 700 多个新发病毒，阐新型病毒的遗传分类地位，基于病毒基因组序列及其保守蛋白序列构建系统发育树，明确新型病毒与已知病毒的亲缘关系；筛选及鉴定 5 个致病性病毒，完成新型病毒的流行规律、分子起源和进化趋势分析。定义了 Picornaviridae 病毒科下一个新的病毒属 Ailurivirus，且已经通过国际病毒分类委员会 ICTV 认定。也参与了新冠病毒动物筛查、微生物组生信分析方法研究。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
周凯	3	深圳市人民医院	深圳市人民医院	副研究员	细菌耐药监测与质控中心主任
对本项目的贡献	首次发现我国临床耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的流行克隆 ST11 内部发生了亚克隆演替现象，而且新兴的亚克隆较之前流行的亚克隆，对感染病人可造成更高的临床病死率，由此为院感防控以及相关研究开创了新的方向。研究结果已经发表在 Emerging Infectious Diseases，并成为该期刊当年细菌学中引用最高的论文。且论文刊发后，迅速引起国内外的关注，引领 ST11 研究方向。另外，首次发现南中国存在一个和我国其他地区流行趋势不一样的高毒力鲍曼不动杆菌克隆（ST457），揭示中国区域间耐药菌流行特征差异，为我国的耐药防控工作提供了新的靶点。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
刘军	4	中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所	中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所	教授	国家流感中心副主任
对本项目的贡献	主要贡献为建立了一整套寨卡病毒 T 细胞免疫检测方法；揭示寨卡病毒在大脑、脊髓、睾丸等免疫豁免器官的特异性 T 细胞免疫反应特征；筛选了一系列蝙蝠相关病毒来源多肽中能够被蝙蝠 MHC I 类分子 Pta1-N*01:01 呈递的多肽，并解析了复合物结构。参与新冠病毒宿主研究。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
熊成龙	5	复旦大学	复旦大学	副教授	无
对本项目的贡献	依托生物信息学的手段，利用心脏单细胞测序数据分析揭示了 SARS-CoV-2 的受体 ACE2 在成年人心脏器官的表达分布情况，指出病毒的受体 ACE2 分子高表达于心脏周细胞，病毒可通过感染周细胞而对心脏器官发起攻击，而周细胞受损对血管内皮细胞及心脏冠脉微循环产生重要影响。研究首次揭示了 SARS-CoV-2 所致心肌损伤的潜在病理生理机制，为新冠感染者的临床救治提供了重要的理论依据，成为多个国家制订 COVID-19 治疗方案的参考文献，该成果 2020 年 5 月 1 日刊发于心血管方面的 TOP 期刊 Cardiovascular Research 上，在 9 月份即进入 ESI 高被引的前 0.1% 成为该领域的热点文章。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
孙泽宇	6	浙江大学医学院附属第一医院	浙江大学医学院附属第一医院	助理研究员	无

对本项目的贡献	将高通量蛋白组学手段应用于重要病原体-宿主互作机制及相关疾病的标志物开发研究。完成乙型病毒性肝炎重症化 HBV-ACLF 蛋白组学研究，发现血浆蛋白预警及预后标志物组合，发表于生物医学 TOP 期刊 Theranostics，其中纤溶酶原 PLG 等特异性预后标志物多中心验证成果发表于医学 TOP 期刊 Journal of Clinical Investigation。完成小儿肠病毒 EV 感染脑脊液蛋白组学研究，发现 EV 特异性预后标志物组合，成果发表于 Journal of Proteome Research。积极参与新冠病毒基础研究，完成 SARS-CoV-2 外包棘突 S 蛋白翻译后修饰谱与糖基化谱的检测。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
潘冬立	7	浙江大学	浙江大学	教授	无
对本项目的贡献	主要贡献为确定了 652 个 HSV-1 型病毒脑炎蛋白，找到了 CXCL10、RNASE2、MSN、LCN2、ELANE 等潜在生物标志物；首次发现 Vimentin 能够结合病毒 ICP0 并被泛素化，与病毒 dUTPase 形成复合体，促进病毒粘附，宿主 miRNA-138 通过 ICP0 抑制 HSV-1 表观遗传基因沉默，导致 HSV-1 隐形感染。参与了新冠病毒蛋白组学、蛋白纯化分离新技术的研究。发表代表性论文 8，为通讯作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
朱怀球	8	北京大学	北京大学	教授	学院党委书记
对本项目的贡献	围绕病原微生物和宿主的多组学数据开展相关的研究，针对疫源微生物样本的复杂性，完成了微生物群落多组学数据比较分析、噬菌体和质粒鉴别、群落结构预测模型、质粒基因预测、噬菌体鉴别等一系列算法研究和软件的开发，可以很好地运用于复杂微生物组的多组学数据的分析，还开发了细菌耐药数据库、转座子及抗生素耐药基因数据库。发展的上述方法和工具已运用于本项目大规模的微生物组数据分析，为项目实施提供了生物信息学的技术支撑。新冠来袭及时投入科技抗疫，利用自主研发深度学习人工智能 deepHoF 算法，确定水貂为新冠最可能中间宿主。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
高福	9	中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所	中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所	教授	无
对本项目的贡献	主要贡献为建立了一整套寨卡病毒等新发再发病毒 T 细胞免疫检测方法，并鉴定系列人和小鼠的病毒特异性 T 细胞表位多肽，对于病毒的 T 细胞疫苗研发具有重要意义				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
沈萍	10	浙江大学医学院附属第一医院	浙江大学医学院附属第一医院	主任技师	无
对本项目的贡献	主要贡献为发现 CRKP 流行克隆 ST11 在院内的发生、传播以及内部克隆演替现象等				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
杨世兴	11	江苏大学	江苏大学	副教授	无
对本项目的贡献	主要贡献为动物病毒组学研究，应用病毒宏基因组技术对多个动物物种体内病毒进行深度发掘，获得了大量的新病毒的全基因组序列，并对发现的新病毒的遗传分类地位，分子起源与进化关系和趋势进行分析。发表代表性论文 2，列第二位。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
陈亮	12	复旦大学	中国医学科学院阜外医院	医师	无

对本项目的贡献	研究首次揭示了 SARS-CoV-2 所致心肌损伤的潜在病理生理机制，为新冠感染者的临床救治提供了重要的理论依据，成为多个国家制订 COVID-19 治疗方案的参考文献，该成果 2020 年 5 月 1 日刊发于心血管方面的 TOP 期刊 Cardiovascular Research 上，在 9 月份即进入 ESI 高被引的前 0.1% 成为该领域的热点文章。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
单同领	13	中国农业科学院上海兽医研究所	中国农业科学院上海兽医研究所	研究员	副主任
对本项目的贡献	主要贡献为建立病原组学平台，开展动物病毒组学和细菌耐药组学研究，对多个动物物种体内病毒和细菌耐药进行深度发掘，获得了大量的新病毒的全基因组序列和新的耐药基因，并对发现的新病毒和新的耐药基因的遗传分类地位，分子起源与进化关系进行分析。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
肖婷婷	14	浙江大学医学院附属第一医院	浙江大学医学院附属第一医院	主治医师	无
对本项目的贡献	主要贡献为 CRKP 流行克隆 ST11 临床资料的查询和分析				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
陈云波	15	浙江大学医学院附属第一医院	浙江大学医学院附属第一医院	副主任技师	无
对本项目的贡献	作为项目主要完成人员之一，负责项目细菌耐药监测及相关工作的开展。以第一作者及通讯作者发表与本项目相关的 SCI 收录核心论文多篇。				
完成单位情况表					
单位名称	浙江大学医学院附属第一医院			排名	1
对本项目的贡献	本单位对该项目科技创新和推广应用起到了很好地应用支撑作用，项目基于依托单位及其传染病诊治国家重点实验室的平台的技术条件和行业影响力，充分利用基础与临床紧密结合的特色和优势，在整个科研团队的努力下，首次对我国新冠病毒等重要疫源微生物组开展系统性研究，高精度预测新冠病毒中间宿主，发现新冠病毒直接结合位点 ACE2 受体，直接服务于疫情防控，系统揭示了我国鲍曼不动杆菌和艰难梭菌微生物组特征以及与疾病的关系。确定重要高致病性细菌流行特征，发现了新型耐药基因及元件 tet (X14)。				
单位名称	江苏大学			排名	2
对本项目的贡献	建立病毒宏基因组学分析平台，解析样品内的病毒群落，挖掘 700 多个新发病毒，克隆 700 多个新发病毒的基因组序列，完成新型病毒基因组结构分析，阐明新型病毒的遗传分类地位，基于病毒基因组序列及其保守蛋白序列构建系统发育树，明确新型病毒与已知病毒的亲缘关系；筛选及鉴定 5 个致病性病毒，完成新型病毒的流行规律、分子起源和进化趋势分析。定义了 Picornaviridae 病毒科下新的病毒属 Ailurivirus，定义了 Anelloviridae 病毒科下新的病毒属: Pitorquevirus，这两个新的病毒属均已经通过国际病毒分类委员会 ICTV 认定。				
单位名称	深圳市人民医院			排名	3
对本项目的贡献	首次发现我国临床耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的流行克隆 ST11 内部发生了亚克隆演替现象，而且新兴的亚克隆较之前流行的亚克隆，对感染病人可造成更高的临床病死率，由此为院感防控以及相关研究开创了新的方向。研究结果已经发表在 Emerging Infectious Diseases，并成为该期刊当年细菌学中引用最高的论文。且论文刊发后，迅速引起国内外的关注，引领 ST11 研究方向。另外，首次发现南中国存在一个和我国其他地区流行趋势不一样的高毒力鲍曼不动杆菌克隆（ST457），揭示中国区域间耐药菌流行特征差异，为我国的耐				

	药防控工作提供了新的靶点，研究结果已经发表在 <i>Clinical Infectious Diseases</i> 。从动物分离的菌株中发现了一个可介导替加环素耐药的新型抗性基因 tet(X14)，并对这个基因进行了系统的表征以及溯源，推测这个基因可能来自鸭疫里默氏杆菌，可通过基因岛的重组进行扩散传播。研究结果已经发表在 <i>Emerging Microbes and Infection</i> 。		
单位名称	中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所	排名	4
对本项目的贡献	在动物疫病的病原学、疾病分子机制及防控技术等取得较多研究成果，在疫源动物微生物组学及媒介生物和寄生虫分子生物学研究领域进行了深入探索，建立了一整套寨卡病毒 T 细胞免疫检测方法;揭示寨卡病毒在大脑、脊髓、睾丸等免疫豁免器官的特异性 T 细胞免疫反应特征;筛选了一系列蝙蝠相关病毒来源多肽中能够被蝙蝠 MHC I 类分子 Pta1-N*01: 01 呈递的多肽，并解析了复合物结构。		
单位名称	复旦大学	排名	5
对本项目的贡献	本单位对该项目的顺利实施提供了大力的支持，由于该项目涉及多组学、大数据的计算，单位为本项目专门配备了实验平台与计算平台，参与该项目的科研人员均为我单位一线教学科研人员及他们所培养、带教的本科生或研究生。		
单位名称	浙江大学	排名	6
对本项目的贡献	作为项目的牵头单位为了保障项目的顺利执行和研究目标的全面实现，加强合作和沟通机制，充分利用学校的资源提供硬件与软件的支持，在此基础上联合各家单位完成相应的考核指标。		
单位名称	北京大学	排名	7
对本项目的贡献	本单位对该项目科技创新和推广应用起到了很好地应用支撑作用，充分利用单位及团队的特色和优势，参与了该项目重要疫源微生物组的系统性研究，取得了优异的成果。		
单位名称	中国农业科学院上海兽医研究所	排名	8
对本项目的贡献	主要贡献为建立病原组学平台，开展动物病毒组学和细菌耐药组学研究，对多个动物物种体内病毒和细菌耐药进行深度发掘，获得了大量的新病毒的全基因组序列和新的耐药基因，并对发现的新病毒和新的耐药基因的遗传分类地位，分子起源与进化关系进行分析。		