

# 中华预防医学会科学技术奖推荐项目公示内容

## 一、项目名称：

临床重要病原体耐药致病分子特征研究及快速鉴定体系的构建与应用

## 二、推荐单位（专家）及推荐意见：

该项目在国家自然科学基金、江苏省重点研发计划和江苏省自然科学基金等项目的资助下，围绕临床重要病原体的耐药致病分子特征及快速鉴定开展工作，获得了多个原创性成果，如：首次报道了与流行全球的菌株具有截然不同基因组特征的中国肺炎克雷伯菌亚型，解析了医院感染人群中首次发现的 CRE 菌株携带多粘菌素耐药质粒的分子结构及特征，为 CRE 菌株的临床诊疗提供了新的思路；该项目揭示了法定乙类传染病病原体伤寒沙门菌 Sigma 因子  $\delta^E$  和金黄色葡萄球菌溶血素基因等参与细菌毒力的分子调控机制；建立了基于 CRE 菌株分子特征和 ELISA 技术的快速病原菌鉴定方法，该方法获得了江苏省医学新技术奖，在省内外进行推广应用并产生了良好的社会效益。

该项目共发表了 50 篇高水平研究论文。20 篇代表性论文的他引共计 308 次，其中 ESI 高被引论文 1 篇。获授权国家发明专利 1 项。研究成果对于临床重要病原体的诊治具有重要的临床和科学价值。

申报材料属实，主要完成单位和完成人名单及排名均无异议，推荐申报 2021 年度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。）

临床病原体耐药日益严重，对其致病机理尚未阐明，传统病原学鉴定远不能满足临床需求。本项目围绕耐碳青霉烯类肠杆菌（CRE）、法定乙类传染病病原体——伤寒沙门菌、金黄色葡萄球菌（金葡菌）等，开展了一系列基础和临床应用研究，充分挖掘其耐药致病分子特征，在此基础上建立了快速鉴定体系并加以应用，取得的主要创新性成果如下：

1. 在困扰临床感染诊疗的 CRE 菌株中，首次报道了具有特征性的中国肺炎克雷伯菌亚型，其基因组特征与流行全球的亚型截然不同，对于完善肺炎克雷伯菌分子进化假说具有重要价值。解析了医院感染人群中首次发现的 CRE 菌株携带多粘菌素耐药基因质粒的分子结构及核酸序列特征，并揭示了其表达特点，为

深入研究多粘菌素耐药基因的分子调控机制以及防控其传播提供了有力的实验依据。

2. 针对伤寒沙门菌，在体外模拟细菌感染致病过程中所遭遇的酸、氧和高渗应激，首次阐明了 YgaE 等细菌毒力基因在应激环境下生长的作用，揭示了 RpoS 等重要因子调节细菌侵袭力和在巨噬细胞内的生存能力的分子机制。此外，发现 Sigma 因子  $\delta^E$  参与了细菌耐受氨苄西林的调控，为研制新型抗生素提供了潜在的作用靶点。

3. 首次报道了不完全溶血特殊表型的金葡菌具有高表达  $\beta$ -溶血素和高毒力等特点，揭示了分离自临床的耐甲氧西林金葡菌（MRSA）播散特征，发现 TST 阳性的 CC5 金葡菌具有高致病力。报道了金葡菌感染患者血清具有抗新型毒力蛋白 EsxA 和 EsxB 的抗体，且多为 MRSA，提示 EsxA 和 EsxB 有望成为研制金葡菌疫苗的候选靶标。此外，发现了由丙型肝炎病毒 HCV 亚型 3a 和 1b 发生基因重组而产生的 HCV 新亚型 3a/1b。

4. 项目组在国内率先建立了基于 CRE 分子特征的快速鉴定方法和基于金葡菌毒力蛋白 EsxA 和 EsxB 的间接 ELISA 快速检测 MRSA 的鉴定体系，不仅克服了传统病原菌检测步骤繁琐和耗时长等缺点，且检测准确率高，并在多家三甲医院进行了推广应用，获得了良好的社会效益。

本项目共发表了 50 篇高水平研究论文，ESI 高被引论文 1 篇，20 篇代表性论文他引共计 308 次。美国微生物科学院院士 Barry N. Kreiswirth 教授等人高度评价了该成果对于全球应对临床重要病原体感染具有重要意义。

#### 四、主要支撑材料目录（被引用论文题目及作者）

序号	论文题目	作者
1	New Delhi Metallo-beta-Lactamase 5-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> Sequence Type 258, Southwest China, 2017	Zhang, X (Zhang, Xin); Wan, WM (Wan, Weimin); Yu, H (Yu, Hua); Wang, M (Wang, Min); Zhang, HF (Zhang, Haifang); Lv, JN (Lv, Jingnan); Tang, YW (Tang, Yi-Wei); Kreiswirth, BN (Kreiswirth, Barry N.); Du, H (Du, Hong); Chen, L (Chen, Liang)
2	Complete Sequences of mcr-1-Harboring Plasmids from Extended-Spectrum-beta-Lactamase	Li, AQ (Li, Aiqing); Yang, Y (Yang, Yong); Miao, MH (Miao, Minhui); Chavda, KD (Chavda, Kalyan D.); Mediavilla, JR (Mediavilla, Jose R.); Xie, XF

	and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae	(Xie, Xiaofang); Feng, P (Feng, Ping); Tang, YW (Tang, Yi-Wei); Kreiswirth, BN (Kreiswirth, Barry N.); Chen, L (Chen, Liang); Du, H (Du, Hong)
3	Detection of the mcr-1 Colistin Resistance Gene in Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae from Different Hospitals in China./	Yu, H (Yu, Hua); Qu, F (Qu, Fen); Shan, B (Shan, Bin); Huang, B (Huang, Bin); Jia, W (Jia, Wei); Chen, C (Chen, Cha); Li, AQ (Li, Aiqing); Miao, MH (Miao, Minhui); Zhang, X (Zhang, Xin); Bao, CM (Bao, Chunmei); Xu, YM (Xu, Yunmin); Chavda, KD (Chavda, Kalyan D.); Tang, YW (Tang, Yi-Wei); Kreiswirth, BN (Kreiswirth, Barry N.); Du, H (Du, Hong); Chen, L (Chen, Liang)
4	Genomic characterization of Enterobacter cloacae isolates from China that co-produce KPC-3 and NDM-1 carbapenemases	Du, H (Du, Hong); Chen, L (Chen, Liang); Chavda, KD (Chavda, Kalyan D.); Pandey, R (Pandey, Ruchi); Zhang, HF (Zhang, Haifang); Xie, XF (Xie, Xiaofang); Tang, YW (Tang, Yi-Wei); Kreiswirth, BN (Kreiswirth, Barry N.)
5	Expression Characteristics of the Plasmid-Borne mcr-1 Colistin Resistance Gene	Zhang, HF (Zhang, Haifang); Zheng, Y (Zheng, Yi); Gao, HS (Gao, Huasheng); Xu, P (Xu, Ping); Wang, M (Wang, Min); Li, AQ (Li, Aiqing); Miao, MH (Miao, Minhui); Xie, XF (Xie, Xiaofang); Deng, YM (Deng, Yimai); Zhou, HQ (Zhou, Huiqin); Du, H (Du, Hong)
6	Genetic Diversity of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) Clinical Isolates From a Tertiary Hospital in Eastern China	Miao, MH (Miao, Minhui); Wen, HY (Wen, Huiyan); Xu, P (Xu, Ping); Niu, SQ (Niu, Siqiang); Lv, JN (Lv, Jingnan); Xie, XF (Xie, Xiaofang); Mediavilla, JR (Mediavilla, Jose R.); Tang, YW (Tang, Yi-Wei); Kreiswirth, BN (Kreiswirth, Barry N.); Zhang, X (Zhang, Xia); Zhang, HF (Zhang, Haifang); Du, H (Du, Hong); Chen, L (Chen, Liang)
7	RpoE promotes invasion and intracellular survival by regulating SPI-1 and SPI-2 in Salmonella enterica serovar Typhi	Zhang, HF (Zhang, Haifang); Jia, YW (Jia, Yanwei); Xie, XF (Xie, Xiaofang); Wang, M (Wang, Min); Zheng, Y (Zheng, Yi); Xu, SG (Xu, Shungao); Zhang, W (Zhang, Wei); Wang, Q (Wang, Qiang); Huang, XX (Huang, Xinxiang); Du, H (Du, Hong)
8	RpoE may promote flagellar gene expression in Salmonella enterica serovar Typhi under hyperosmotic stress	Du, H (Du, Hong); Sheng, XM (Sheng, Xiumei); Zhang, HF (Zhang, Haifang); Zou, X (Zou, Xin); Ni, B (Ni, Bin); Xu, SG (Xu, Shungao); Zhu, XM (Zhu, Xueming); Xu, HX (Xu, Huaxi); Huang, XX (Huang, Xinxiang)
9	Coregulation of gene expression by sigma factors RpoE and RpoS in Salmonella enterica serovar Typhi during hyperosmotic stress	Du, H (Du, Hong); Wang, M (Wang, Min); Luo, Z (Luo, Zhe); Ni, B (Ni, Bin); Wang, F (Wang, Fei); Meng, YC (Meng, Yanchen); Xu, SG (Xu, Shungao); Huang, XX (Huang, Xinxiang)

10	RpoE is a Putative Antibiotic Resistance Regulator of Salmonella enteric Serovar Typhi	Xie, XF (Xie, Xiaofang); Zhang, HF (Zhang, Haifang); Zheng, Y (Zheng, Yi); Li, AQ (Li, Aiqing); Wang, M (Wang, Min); Zhou, HQ (Zhou, Huiqin); Zhu, XM (Zhu, Xueming); Schneider, Z (Schneider, Zachary); Chen, L (Chen, Liang); Kreiswirth, BN (Kreiswirth, Barry N.); Du, H (Du, Hong)
11	SufC may promote the survival of Salmonella enterica serovar Typhi in macrophages	Wang, M (Wang, Min); Qi, L (Qi, Lin); Xiao, Y (Xiao, Yan); Wang, M (Wang, Min); Qin, CH (Qin, Chenhao); Zhang, HF (Zhang, Haifang); Sheng, YM (Sheng, Yongmei); Du, H (Du, Hong)
12	Transcriptional expression of six genes located on pBSSB1 of Salmonella enterica serovar Typhi in different growth phases and environmental stresses	Zhao, X (Zhao, Xin); Zhu, YX (Zhu, Yunxia); Zhang, HF (Zhang, Haifang); Du, H (Du, Hong); Ni, B (Ni, Bin); Huang, XX (Huang, Xinxiang)
13	YgaE Regulates Out Membrane Proteins in Salmonella enterica Serovar Typhi under Hyperosmotic Stress	Wang, M (Wang, Min); Feng, P (Feng, Ping); Chen, X (Chen, Xun); Zhang, HF (Zhang, Haifang); Ni, B (Ni, Bin); Xie, XF (Xie, Xiaofang); Du, H (Du, Hong)
14	Hospital Dissemination of tst-1-Positive Clonal Complex 5 (CC5) Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus	Wang, M (Wang, Min); Zheng, Y (Zheng, Yi); Mediavilla, JR (Mediavilla, Jose R.); Chen, L (Chen, Liang); Kreiswirth, BN (Kreiswirth, Barry N.); Song, YJ (Song, Yajun); Yang, RF (Yang, Ruifu); Du, H (Du, Hong)
15	Identification and Characterization of <i>Staphylococcus aureus</i> Strains with an Incomplete Hemolytic Phenotype	Zhang, HF (Zhang, Haifang); Zheng, Y (Zheng, Yi); Gao, HS (Gao, Huasheng); Xu, P (Xu, Ping); Wang, M (Wang, Min); Li, AQ (Li, Aiqing); Miao, MH (Miao, Minhui); Xie, XF (Xie, Xiaofang); Deng, YM (Deng, Yimai); Zhou, HQ (Zhou, Huiqin); Du, H (Du, Hong)
16	EsxA might as a virulence factor induce antibodies in patients with <i>Staphylococcus aureus</i> infection	Zhou, HQ (Zhou, Huiqin); Du, H (Du, Hong); Zhang, HF (Zhang, Haifang); Shen, HY (Shen, Haiying); Yan, RH (Yan, Ruhong); He, Y (He, Yun); Wang, M (Wang, Min); Zhu, XM (Zhu, Xueming)
17	Complex patterns of HCV epidemic in Suzhou: evidence for dual infection and HCV recombination in East China.	Du, H (Du, Hong); Qi, YL (Qi, Yinle); Hao, FY (Hao, Fangyuan); Huang, Y (Huang, Yan); Mao, LX (Mao, Lingxiang); Ji, SF (Ji, Shunfeng); Huang, MY (Huang, Mingyuan); Qin, CH (Qin, Chenhao); Yan, RH (Yan, Ruhong); Zhu, XM (Zhu, Xueming); Zhang, CY (Zhang, Chiyu)
18	耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌 KPC-2 与 NDM-1 基因的研究	谢小芳, 沈海英, 周惠琴, 杨欢, 朱雪明, 杜鸿
19	基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术直接鉴定血流感染病原菌的	谢小芳, 周惠琴, 郑毅, 刘婷婷, 许荣琴, 杜鸿

	效果评价	
20	耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的碳青霉烯酶基因检测和分析	王敏, 张萍, 杜鸿, 周惠琴, 谢小芳, 崔大伟

### 五、主要完成人及完成单位情况

排名	姓名	单位
1	杜鸿	苏州大学附属第二医院
2	张海方	苏州大学
3	吕晶南	苏州大学附属第二医院
4	张碧颖	苏州大学附属第二医院
5	谢小芳	苏州大学附属第二医院
6	郑毅	苏州大学附属第二医院
7	王敏	苏州大学附属第二医院
8	冯萍	苏州大学附属第二医院
9	周惠琴	苏州大学附属第二医院

### 六、主要完成单位及排名情况

排名	单位名称
1	苏州大学附属第二医院
2	苏州大学