

## 2018 年度国家科学技术奖提名项目公示

### 一、基本情况

**项目名称:** 基于宏基因组学的新型病原体组合筛查鉴定实用技术体系及应用

**主要完成人:** 金奇、王健伟、许文波、杨帆、任丽丽、杨剑、张笑冰、胡永峰、彭俊平、朱贞

**主要完成单位:** 中国医学科学院病原生物学研究所、中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所

**申报奖励等级:** 2018 年度国家科学技术进步奖二等奖

### 二、提名单位和提名意见

**提名单位:** 中华医学会

**提名意见:** 该项目围绕重要和新发突发传染病病原体识别的关键科学问题，历经十六年，通过大规模解析病原体基因组、创建病原体基因信息数据库、研发病原体筛查策略及技术、建立大数据分析系统软件，成功研发出一套病原体组合筛查/识别新型技术体系。国际上首次完成了痢疾杆菌完整基因组序列测定和遗传进化分析；构建了国际上首个病原菌毒力因子、蝙蝠和鼠类携带病毒等数据库；在国际上率先报道腺病毒 55 型病毒；在国内首次发现了 14 种/型新病原。该技术体系成功应用于我国近年来包括手足口病、甲型 H1N1 流感、人感染禽流感在内的多起新发突发传染病疫情的病原体快速筛查及确

认，在多次重大医疗任务中发挥了重要支撑作用，显著提升了我国应对新发突发传染病的防控水平。

中华医学会提名该项目申报 2018 年度国家科学技术进步奖二等奖。

### 三、项目简介

本项目学科是预防医学与公共卫生学。

全球新发突发传染病不断涌现，严重威胁人类健康、经济发展和社会稳定。准确识别引发疫情的病原体是疫情防控的关键所在。然而由于病原体的种类多、丰度低等特点，快速、准确地识别病原体一直是全球性的难题。本项目在国家科技计划的支持下，历经十八年，通过大规模解析病原体基因组序列、创建病原体基因信息数据库、研发病原体分离/富集/扩增及宏基因组筛查策略及技术、编制和集成大数据分析软件系统及质量控制体系等研究，自主创新结合集成创新，研发出一套病原体组合筛查/识别实用技术体系。实践证明该技术体系具有在 48 小时内快速鉴别包括未知病原体在内的数千种病原体的能力，避免再现 SARS 事件中因病因不确定导致延迟控制传播、有效救治及所带来的严重后果，显著提升了我国应对新发突发传染病的防控水平，取得了巨大的社会效益。项目取得的重大原创性成果包括：

(1) 在国内外率先破译了近千株我国流行的病原体以及全国范围内与人类新发传染病密切相关的蝙蝠等动物携带病毒的全基因组序列和特征，为建立基于遗传信息的病原体识别奠定了基础。

(2) 在国际上首次构建了基于全球数据的病原菌毒力因子、痢疾杆菌、红色毛癣菌以及蝙蝠和鼠类携带病毒等基因信息及特征数据库，为提高病原体识别的特异性提供了保障。

(3) 创建了各类样本和病原体的核酸分离、富集和扩增以及“消除背景噪音干扰”、“特异性标识组合检测”和“最适测序平台和测序参数”等技术策略，显著提升了灵敏度，降低了漏检率。

(4) 解决了宏基因组技术在病原体筛查大数据分析中的难点，创新性设计了数据归一化和病原体信号识别指标，建立了克服“维度灾难”问题的核心算法等。研发了适用于不同样本、不同类别病原体的信息分析、质量控制和量化分析等算法和流程，显著提升了结果的准确性，缩短了检测时间。

(5) 集成上述成果在国际上首先创立了可实用的以宏基因组为基础的病原体组合筛查及复核技术体系。实现了短时间内同时鉴别几乎所有已知和未知病毒、细菌和真菌等病原体的目标，关键技术获得国家发明专利授权。

(6) 该技术体系成功应用于我国近年来包括手足口病、甲型 H1N1 流感、人感染 H7N9 和 H10N8 禽流感在内的多起新发突发传染病疫情的病原体筛查及确认，避免了 SARS 事件的重演。

(7) 该技术体系在多次重大医疗任务中发挥了重要支撑作用。完成了包括罕见新病原体感染、原发病原体感染的确证以及全病程继发感染的监测等任务，为临床救治工作提供了有力保障。

(8) 应用该技术体系系统阐明了我国重要呼吸道和肠道病毒的

流行、感染特征，相继发现了一批新的病毒/亚型，为提升我国疫情预警能力和制订疫苗研发等防控策略提供指导。

本研究 50 篇代表性论文，篇均 SCI 影响因子 6.2，他引 2021 次。项目研究成果曾入选国家“九五”医学领域 12 项重大进展和成就。各阶段性成果分别获得中华医学科技奖一等奖、二等奖，高等学校科学研究优秀成果（科技进步奖）一等奖和中华预防医学科技奖一等奖等奖励。

#### 四、客观评价

该项目研究成果解决了新发突发传染病应急防控中病原体的识别这一国际难题，具有重大的科学、社会和经济意义。研究成果得到国内外同行的肯定，得到党和政府的赞扬。

##### 1. 大规模破译病原体基因组遗传信息

项目在国际上率先完成了多个重要病原体的基因组计划。其中痢疾杆菌（痢疾占据我国传染病发病率前三位）全基因组测序是我国第一个向国际发布并率先完成的细菌基因组工程。该项成果不仅成为 2000 年中国医药科技十大新闻之一，而且入选科技部发布的“九五”我国重大科技进展（医学领域十二项）。中央电视台新闻联播、科技日报等报刊分别在头版报道了时任科技部部长朱丽兰、卫生部部长张文康及北京市市长刘淇分别发给课题组的贺信，认为“该项研究是我国当时独立完成的最大生命体全基因组序列测定，确立了我国基因组学研究在国际上的地位，使我国微生物基因组学研究跨进国际前沿”。该研究也受到了众多国际同行的高度关注，Cell 出版社的《Trends in

*Microbiology*》杂志发表的国际基因组研究权威机构英国 Sanger 研究所对微生物基因组学进展评述，将该研究列为“杰出的七项研究”之一。并且强调该研究为痢疾杆菌的研究矫正了方向。该项成果获得中华医学科技奖一等奖（2003）。主要研究论文被引用率位居当时相关领域的前 1%。

## 2.创建多个病原体基因信息及特征数据库

项目基于全球已发表病原体基因信息及功能等分析相继构建了首个病原细菌毒力因子（VFDB）等多个数据库，相关文章发表在《*Nucleic Acids Research*》(2005b; 2006; 2008; 2012; 2016) 等领域权威杂志。得到国内外同行肯定，每年约有来自 180 多个国家的 10 万多人使用 VFDB，总点击次数超过百万。加拿大著名微生物学家 Fiona Brinkman 教授在 2009 年的一项研究报告中指出，通过比较多个毒力因子相关数据库发现“VFDB 数据库是最全面而且数据质量最好的”，并且在其 2010 年发表于《*Nature Reviews Microbiology*》的综述中将 VFDB 数据库列举为重要网络资源推荐给微生物学家。此外，2016 年发表于《*Annual Review of Virology*》上有关全球蝙蝠携带病毒“Bats as Viral Reservoirs”的综述，其基础数据主要来源于本研究构建的蝙蝠病毒数据库（DBatVir）。

## 3.检测策略、数据分析及组合检测技术体系

本项目在国际上首次应用椭球的概念解决病原体识别及应用迭代 Pearson 相关系数矩阵的办法提高样本聚类分类的准确性等问题，研发了克服“维度灾难”问题的新计算方法 ellipsoidFN 和 iPCC

(Nucleic Acids Research.2013a,2013b; IF:10.162), 国际专业杂志《Virulence》邀请项目研究人员就在信息层面从众多的微生物中将病原体进行识别鉴定发表评述。项目在国际上首次利用短序列片段深度测序技术开展临床样本病原体组合筛查的方法学研究。设计构建了统计指标 VTMK 实现数据归一化和病原体信号识别,从而为在微量、单样本、缺乏对照的特殊情况下进行临床样本的病原体组合筛查开辟了道路。2012 年《Nature Biotechnology》杂志专题发表的关于基因组学技术在临床微生物应用的综述文章,将本研究结果列为成功利用高通量测序技术进行病原体组合临床诊断的范例,关键技术获得国家发明专利授权(专利号: ZL201510583787.3,发明名称:基于宏基因组的病毒感染检测及鉴定方法)。该项成果被列为国家科技重大专项的重要技术成果,并获得教育部科技进步奖一等奖(2016)。由侯云德、强伯勤、沈倍奋等院士等组成的成果评审专家组认为:“该研究成果解决了新发/突发重大传染病疫情以及重大医疗任务的病原体筛查、确证等,提升了我国新发/突发传染病的防控能力和诊治水平,具有显著的社会和经济效益”。

#### 4.完成重大新发传染病疫情应急及重大医疗任务

本项目完成了近年来历次重大新发传染病疫情的病原体筛查与确证任务。2009 年突发甲型 H1N1 流感病毒疫情,李克强副总理(时任)专程来到项目组视察病原体确证工作,他在对实验结果满意的同时,特别对我们具备未知病原体确证能力,不会再出现类似 SARS 情况表示了肯定。2014 年塞拉利昂出现埃博拉病毒疫情,项目组杨帆

和苏浩翔作为国家第一批援塞人员赶赴塞拉利昂，为实现“打胜仗，零感染”做出贡献。中央电视台新闻频道进行了专题报道,两位同志获国家卫生计生委记功表彰。此外，项目还圆满完成了近年来数次重大医疗任务，得到了中央领导和相关部门领导的肯定。项目团队荣获“全国医药卫生系统先进集体”称号，项目负责人金奇荣获“全国卫生系统先进工作者”、“公共卫生与预防医学发展贡献奖”、“十一五”国家科技计划执行突出贡献奖、和“中央保健工作先进个人”等奖励。

### 5.新型病原体发现与我国重要病毒的流行规律研究

本项目利用该技术体系发现了多种新种/型病毒，完成了我国重要呼吸道病毒的流行规律研究。《Science》杂志的热点关注栏目将项目组首次在中国的啮齿类动物中发现并鉴定了一种新型的对人类致死性亨尼帕病毒（Wu et al. *Emerg Infect Dis*, 2014）作为研究亮点进行了报道评述，认为“首次证实鼠类也携带此类病毒，而蝙蝠并不是此类病毒的唯一自然宿主”。其结果对未来可能出现人类及动物新发传染病的防控与溯源等具有重要意义。《Nature》以项目组发表的论文（Li et al. *J Clin Microbiol* 2005 和 Zhang et al. *J Clin Virol* 2009）作为参考介绍中国手足口病流行全貌；《JAMA》在分析全球 2009-2010 年甲型流感的流行情况时以项目组发表的流感病毒流行数据（Ren et al. *Clin Microbiol Infect*, 2009）为唯一被引用的中国数据。此外，项目组成员受邀分别在《National Science Review》和《Curr Infect Dis Rep》等杂志撰写手足口病和呼吸道病毒感染的评述文章，后者为我国学者在国际上发表的首篇新发现呼吸道病毒病原学的综述文章。赵铠院士、

沈倍奋院士和强伯勤院士等专家评价“该成果阐明了我国易引起重大突发疫情和广泛流行的呼吸道与肠道病毒的流行特征、变异规律，建立了相关诊断监测技术，为我国建立完善相关传染病防控策略提供了科学依据，产生了重大的社会和经济效益”。相关成果获得中华预防医学会科学技术奖一等奖（2015）。出版专著《医学分子病毒学》。

## 五、推广应用情况

应用本项目建立的病原体组合检测技术体系圆满完成了多次中央保健办和卫生计生委下达的重大新发传染病应急和重大医疗等任务，并支撑中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所、流行病预防控制所和北京市、上海市、安徽阜阳等地方疾病预防控制中心和深圳市第三人民医院等医院完成重大新发传染病病原体的筛查、确认工作，为确保重大疫情的处置提供有力保障。

从 2011 年起，在历次上级交办的重大医疗任务中实现了对病原体的确证、全病程监测，为北京协和医院、北京中日医院等医院治疗小组确定病因和制定调整治疗方案提供了重要参考信息，得到中央和卫计委领导的多次肯定及国际权威专家的认可。

本项目建立的针对 22 种/型呼吸道病毒的检测技术部分被“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项采纳，作为标准参考方法在全国病原监测网络实验室和哨点医院推广应用；项目组建立了手足口病病原系列诊断检测技术方法，已被国家《手足口病预防控制指南》采纳并用于全国实验室监测网络。

本项目实施期间，组织了“流感与重要呼吸道病毒”和“手足口病相关肠道病毒”等全国性学术会议。面向基层单位开展了 5 次技术培训，开展了 10 批次老挝、蒙古、柬埔寨、巴西等国家的国际人员培训，推动了相关单位和国家病原检测监测能力的提升。

本项目构建了 5 万余份临床、流行病学和病原学等信息完整、样本种类齐全的样本资源库，为相关疾病的诊断、防控和产业开发等提供了支撑。

主要应用单位情况表

应用单位名称	应用技术	应用的起止时间	应用单位联系人/电话	应用情况
国家卫生和计划生育委员会保健局	整体技术	2011-2017	张睿 18101112610	详见应用证明
国家卫生和计划生育委员会应急办	整体技术	201301-201312	王琦 /010-68792975	详见应用证明
中国CDC传染病预防控制所	基于宏基因组学的新型病原体组合筛查鉴定实用技术体系及应用	2003-2008	邵祝军 /13701103768	详见应用证明
中国医学科学院北京协和医院	整体技术	2009-2015	徐英春 /010-69159766	详见应用证明
中日友好医院	整体技术	2013-2015	曹彬 /13911318339	详见应用证明
上海市疾病预防控制中心	基于宏基因组学的新型病原体组合筛查鉴定实用技术体系及应用；呼吸道感染病例入组、样本采集和呼吸道病毒检测技术	2013-2015	张曦 /13311707201	详见应用证明
北京市CDC	呼吸道感染病例入组、样本采集和呼吸道病毒检测方案；项目建立的样本资源库；基于宏基因组学的新型病原体组合筛查鉴定实用技术体系及应用	2009-2013	黄芳 13910133436	详见应用证明
深圳市第三医院	呼吸道感染病例入组、样本采集和呼吸道病毒检测方案	2010-2015	张国良 13823317067	详见应用证明
四川大学华西医院	呼吸道感染病例入组、样本采集和呼吸道病毒检测方案	2010-2013	李亚伦 18628250623	详见应用证明
湖南省CDC	肠道病毒样本采集和检测方案	2009-2015	张红	详见应

			/0731-84305928	用证明
陕西CDC	肠道病毒样本采集和检测方案	2009-2015	余鹏博 18909281988	详见应用证明
山东CDC	肠道病毒样本采集和检测方案	2009-2015	王显军 13969118957	详见应用证明
山东大学齐鲁儿童医院	呼吸道感染病例入组、样本采集和 呼吸道病毒检测方案	2010-2013	张乐海 18866115959	详见应用证明
山东大学附属济南市中心医院	呼吸道感染病例入组、样本采集和 呼吸道病毒检测方案	2010-2013	裴凤艳 /13589009852	详见应用证明

## 六、主要知识产权证明目录

知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	发明专利有效状态
发明专利	基于宏基因组学的病毒感染检测及鉴定方法	中国	ZL201510583787.3	2017年11月21日	2705679	中国医学科学院病原生物学研究所	金奇；任仙文；杨剑；胡永峰；杨帆	有效专利

## 七、主要完成单位及创新推广贡献

### (1) 中国医学科学院病原生物学研究所

在国内率先破译了近千株我国流行的病原体以及全国范围内与人类新发传染病密切相关的蝙蝠等动物携带病毒的全基因组序列和特征，为建立基于遗传信息的病原体识别奠定了基础。在国际上首次构建了基于全球数据的病原菌毒力因子、痢疾杆菌、红色毛癣菌以及蝙蝠和鼠类携带病毒等基因信息及特征数据库，为提高病原体识别的特异性提供了保障。创建了各类样本和病原体的核酸分离、富集和扩增以及“消除背景噪音干扰”、“特异性标识组合检测”和“最适测序平台和测序参数”等技术策略，显著提升了灵敏度，降低了漏检率。解决了宏基因组技术在病原体筛查大数据分析中的难点，创新性设计

了数据归一化和病原体信号识别指标，建立了克服“维度灾难”问题的核心算法等。研发了适用于不同样本、不同类别病原体的信息分析、质量控制和量化分析等算法和流程，显著提升了结果的准确性，缩短了检测时间。集成上述成果在国际上首先创立了可实用的以宏基因组为基础的病原体组合筛查及复核技术体系。实现了短时间内同时鉴别几乎所有已知和未知病毒、细菌和真菌等病原体的目标,关键技术获得国家发明专利授权。该技术体系成功应用于我国近年来包括手足口病、甲型 H1N1 流感、人感染 H7N9 和 H10N8 禽流感在内的多起新发突发传染病疫情的病原体筛查及确认，避免了 SARS 事件的重演。该技术体系在多次重大医疗任务中发挥了重要支撑作用。完成了包括罕见新病原体感染、原发病原体感染的确证以及全病程继发感染的监测等任务，为临床救治工作提供了有力保障。应用该技术体系系统阐明了我国重要呼吸道和肠道病毒的流行、感染特征，相继发现了一批新的病毒/亚型，为提升我国疫情预警能力和制订疫苗研发等防控策略提供指导。

## (2) 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所

应用该技术体系系统阐明我国重要肠道病毒的流行、感染特征，相继发现了一批新的病毒/亚型，为提升我国疫情预警能力和制订疫苗研发等防控策略提供指导。国际上率先报道腺病毒 55 型新病毒，发现 EV71 C4 亚型为我国优势流行株，证实其可引起暴发和大范围流行；系统阐明我国 EV71 和柯萨奇 A16 病毒等流行特征（季节、地域和人群等）及规律，为研判相关病毒流行趋势、提升疫情预警能力，

制订疫苗研发和免疫策略等提供指导。

## 八、完成人合作关系说明

完成人排名	姓名	单位	职称/职务	贡献
1	金奇	中国医学科学院病原微生物学研究所	研究员/所长	负责项目顶层设计，组织实施和推广应用。
2	王健伟	中国医学科学院病原微生物学研究所	研究员/院科技管理处处长	对本项目所列创新点一、三、五、六、七、八做出了贡献。
3	许文波	中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所	研究员/副所长	对本项目所列创新点六和八做出了贡献。
4	杨帆	中国医学科学院病原微生物学研究所	研究员/所长助理	对本项目所列创新点一、三、五、六、七、八做出了贡献。
5	任丽丽	中国医学科学院病原微生物学研究所	研究员/实验室管理处处长	对本项目所列创新点一、三、五、六、七、八做出了贡献。
6	杨剑	中国医学科学院病原微生物学研究所	研究员	对本项目所列创新点二和四做出了贡献。
7	张笑冰	中国医学科学院病原微生物学研究所	研究员	对本项目所列创新点一做出了贡献。
8	胡永峰	中国医学科学院病原微生物学研究所	副研究员	对本项目所列创新点一、三、五、六、七、八做出了贡献。
9	彭俊平	中国医学科学院病原微生物学研究所	研究员	对本项目所列创新点一、三、八做出了贡献。
10	朱贞	中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所	研究员	对本项目所列创新点六和八做出了贡献。

近年来，全球新发突发传染病不断涌现，严重威胁人类健康，其引起的人群恐慌、区域性限制等也给社会稳定和经济发展等带来巨大冲击。因此，有效防控新发突发传染病已成为全球公共卫生领域的重要目标之一。传染病疫情应急处置及综合防控首先要解决的问题是快速、准确地查明病因，并根据病原体特性实施相应的防控、救治措施。因此病原体的筛查、确证成为传染病防控链条中的关键与核心问题。

如何建立快速、准确、灵敏的病原体组合筛查技术体系是全球性的难题。其原因在于：病原体包括病毒、细菌和真菌等，类别多样，

其分离、检测技术不同；病原体种、型繁多（达数千个种/型），样品中往往同时存在多种不同类别、种/型的病原体，得到全部病原体信息难度极大；多数病原体不能/或难于培养扩增，限制了基于形态学等传统鉴定技术的应用；样品中痕量病原体对检测技术的灵敏性提出了很高的要求；70%以上引起新发传染病的病毒为动物源性，其基因组序列与已知病原体差别很大，现有序列依赖性的核酸分析技术很难检出此类病原体。

针对新发突发传染病防控的需求，项目团队作为我国传染病领域的核心力量，由国内2家单位10名主要研究人员参加，在国家多个科技计划的支持下，历经十八年的探索、攻关，自主创新结合集成创新，发展出一套全新的病原体组合筛查实用技术体系。

中国医学科学院病原生物学研究所（以下简称“病原所”）是国家为应对传染病对人类健康的重大挑战、加强传染病领域的研究力量、调整国家传染病防控和研发体系布局而新组建的卫生行业中唯一专业从事传染病研究的国家级科研单位。病原所承担了国家重大科技专项、国家重点基础研究发展计划（“973计划”）、国家高技术研究发展计划（“863”计划）和国家自然科学基金等一批重大和重点科研任务，而且在多次国家重大突发公共卫生事件中发挥了重要的支撑保障作用。在项目中在国内外率先破译了近千株我国流行的病原体以及全国范围内与人类新发传染病密切相关的蝙蝠等动物携带病毒的全基因组序列和特征，为建立基于遗传信息的病原体识别奠定了基础。在国际上首次构建了基于全球数据的病原菌毒力因子、痢疾杆菌、红色

毛癣菌以及蝙蝠和鼠类携带病毒等基因信息及特征数据库,为提高病原体识别的特异性提供了保障。创建了各类样本和病原体的核酸分离、富集和扩增以及“消除背景噪音干扰”、“特异性标识组合检测”和“最适测序平台和测序参数”等技术与策略,显著提升了灵敏度,降低了漏检率。解决了宏基因组技术在病原体筛查大数据分析中的难点,创新性设计了数据归一化和病原体信号识别指标,建立了克服“维度灾难”问题的核心算法等。研发了适用于不同样本、不同类别病原体的信息分析、质量控制和量化分析等算法和流程,显著提升了结果的准确性,缩短了检测时间。集成上述成果在国际上首先创立了可实用的以宏基因组为基础的病原体组合筛查及复核技术体系。实现了短时间内同时鉴别几乎所有已知和未知病毒、细菌和真菌等病原体的目标,关键技术获得国家发明专利授权。该技术体系成功应用于我国近年来包括手足口病、甲型 H1N1 流感、人感染 H7N9 和 H10N8 禽流感在内的多起新发突发传染病疫情的病原体筛查及确认,避免了 SARS 事件的重演。该技术体系在多次重大医疗任务中发挥了重要支撑作用。完成了包括罕见新病原体感染、原发病原体感染的确证以及全病程继发感染的监测等任务,为临床救治工作提供了有力保障。应用该技术体系系统阐明了我国重要呼吸道和肠道病毒的流行、感染特征,相继发现了一批新的病毒/亚型,为提升我国疫情预警能力和制订疫苗研发等防控策略提供指导。中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所应用该技术体系系统阐明我国重要肠道病毒的流行、感染特征,相继发现了一批新的病毒/亚型,为提升我国疫情预警能力和制订疫苗研发等防控

策略提供指导。国际上率先报道腺病毒 55 型新病毒，发现 EV71 C4 亚型为我国优势流行株，证实其可引起暴发和大范围流行；系统阐明我国 EV71 和柯萨奇 A16 病毒等流行特征（季节、地域和人群等）及规律，为研判相关病毒流行趋势、提升疫情预警能力，制订疫苗研发和免疫策略等提供指导。