**拟推荐2019年中华医学科技奖候选项目公示**

1. **推荐奖种：**

中华医学科学技术奖

1. **项目名称：**

我国重要新发肠道原虫病原和分子检测关键技术研究及应用

1. **推荐单位：**

中国疾病预防控制中心

**4.推荐意见**

新发肠道传染病重要原虫病原隐孢子虫、贾第虫、微孢子虫和环孢子虫等感染可导致严重腹泻，主要介水和食物传播，屡有暴发，造成严重的突发公共卫生事件与重大的社会影响和经济损失，而我国对上述原虫感染所致疾病的流行情况尚不清楚，传统检测技术难以满足其监测和突发疫情的应急处置需求。

本项目针对上述新发肠道传染病防控重大需求，建立和优化了隐孢子虫、贾第虫、微孢子虫和环孢子虫等病原的PCR和LAMP等标准化核酸检测和基因分型技术，率先建立了具有自主知识产权的基于多重PCR和基因芯片等多病原和高通量检测技术。应用这些技术从人源、动物源和水源三个方面开展我国不同地区不同来源的这些新发肠道原虫病病原研究：明确了我国不同地区这些原虫的虫种和基因型/亚型分布、分子遗传特性以及种群结构特征；国际上首次报道发现两种人群流行的新的优势虫种及基因型，发现鉴定18种新的基因型或/亚型；国内首次发现1种人体感染新虫种。上述研究成果为进一步研究人新发肠道原虫病的传播规律和病原溯源提供了理论依据，并提出这些原虫跨种传播的科学问题；牵头制定国家卫生行业标准《隐孢子虫病的诊断》，指导全国各级医疗机构和疾病预防控制机构对隐孢子虫病的诊断；相关技术应用于重大活动、国家重大项目、疾控现场、临床和口岸等开展肠道新发原虫筛查及研究，为了解我国这些新发肠道原虫病的流行特征、病原变异规律、溯源、风险评估、疾病监测及突发公共卫生事件的应急处置提供关键技术支撑。20篇代表作均为SCI论文；获得授权国家发明专利2件，获得软件著作权登记2件，制定国家卫生行业标准1项。

该项目是我国首次系统研究国际上具有重要公共卫生意义的由隐孢子虫、贾第虫、微孢子虫和环孢子虫等引起的新发肠道传染病，具有重要的科学价值和实际应用价值。

同意推荐。

**5.项目简介**

隐孢子虫、贾第虫、微孢子虫和环孢子虫等重要新发肠道原虫感染人体，引起严重腹泻，主要介水和食物传播，全球屡有暴发，造成严重的突发公共卫生事件和重大的社会影响与经济损失。

1.建立标准化新发肠道原虫分子检测关键技术，高效鉴定新发肠道原虫虫种、基因型/亚型

建立了我国隐孢子虫等重要新发肠道原虫标准化的PCR和LAMP等核酸检测和基因分型技术；率先建立了具有自主知识产权的基于多重PCR和基因芯片的重要新发肠道原虫多病原高通量检测技术，适用于疾控、临床、科研院校及口岸等机构开展肠道原虫筛查与研究。

2.分子检测关键技术应用与病原研究获新发现

首次从人源、动物源和水源三个方面阐明我国不同地区的重要新发肠道原虫虫种和基因型/亚型分布、优势虫种、分子遗传特性以及种群结构，并新发现一批新优势虫种和新基因型/亚型或新宿主。

国际首次发现：安氏隐孢子虫在人群的流行，为新的感染人的优势虫种，且在A370位点发生突变；犊牛和狐狸感染重要人兽共患优势虫种火鸡隐孢子虫及新亚型IIIeA22G2R1；马感染安氏隐孢子虫；家兔感染重要人兽共患虫种兔隐孢子虫VbA21亚型，解析该虫分离株群体遗传结构；贾第虫集聚体C在人群的流行；羊感染贾第虫集聚体新亚型AIV亚型；HIV/AIDS患者感染微孢子虫新基因型GX25、GX456和GX458；癌症患者感染微孢子虫新基因型HLJ-CP1；兔感染微孢子虫3种新基因型CHN-RR1-3。

国内首次：明确我国猪感染隐孢子虫年龄分布特征；山羊、绵羊和家兔感染贾第虫集聚体A、B和E；动物源性贾第虫集聚体A、B和E中发现新基因亚型；癌症病人发现微孢子虫基因型D；在特大型城市（上海）临床腹泻患者中发现环孢子虫感染。

3.分子检测关键技术应用于国家相关重大科技项目与重大活动，获重大社会效益

建立的分子检测关键技术被列入2010上海世博会突发公共卫生事件应急处置技术及样本检测；应用于国家科技支撑计划“2010年世博期间快速筛检输入性传染病及危害因子的研究和国境口岸突发公共卫生事件应急处置体系的建立”、过境口岸食物和腹泻病例的检测、国家科技重大专项传染病监测技术平台各网络实验室相关病原检测，突发公共卫生事件中水源和临床腹泻样本的新发肠道原虫检测，取得重大的社会效益。

4.指导全国各级医疗、疾控等机构，提升重要新发肠道原虫检测能力

牵头制定国家卫生行业标准《隐孢子虫病的诊断》，指导全国各级医疗和疾控机构对隐孢子虫病的诊断；培养一批青年人才，建立一支新发肠道原虫检测团队；首次建立“中国隐孢子虫基因信息库”及“肠道新发原虫病监测系统”，为疾病监测预警和风险评估提供支撑。

上述成果获得国家发明专利2件，软件著作权2件，相关论文被该领域国内外知名专家广泛引用，相当于国内外同类研究工作的水平，为这些新发肠道原虫病的病原鉴定和综合防控策略的制定提供了重要的技术支持，具有重要的科学价值和实际应用价值。

**6.知识产权证明目录**

授权国家发明专利2件、软件著作权登记2件

（1）多重PCR检测肠道新发原虫试剂盒及检测方法，2017.3.2

专利号：ZL 201510093500.9

发明人：沈玉娟，曹建平，刘华，袁忠英，姜岩岩，尹建海，王燕娟

（2）银杏酸在抗隐孢子虫中的应用，2016.3.9

专利号：ZL 201310539693.7

发明人：曹建平、Ugwu Chidiebere Emmanuel、沈玉娟、姜岩岩、

段李平、袁忠英

（3） 中国隐孢子虫基因库系统，软件著作权登记号：2012SR0288672012.4.13

（4）肠道新发原虫病监测系统，软件著作权登记号：2017SR701460，2017.12.18

**7.代表性论文目录**

1. Liu H#, Shen Y\*,Yin J, Yuan Z, Jiang Y, Xu Y, Pan W, Hu Y, Cao J\*. Prevalence and genetic characterization of *Cryptosporidium*, *Enterocytozoon*, *Giardia* and *Cyclospora* in diarrheal outpatients in China. BMC Infect Dis, 2014, 14,25
2. Jiang [Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jiang%20Y%5Bauth%5D)#, Ren [J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ren%20J%5Bauth%5D)#, Yuan [Z](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yuan%20Z%5Bauth%5D), Liu [A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20A%5Bauth%5D), Zhao [H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhao%20H%5Bauth%5D), Liu [H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20H%5Bauth%5D), Chu [L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chu%20L%5Bauth%5D), Pan [W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pan%20W%5Bauth%5D), Cao [J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cao%20J%5Bauth%5D), Lin [Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lin%20Y%5Bauth%5D)\*, Shen [Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shen%20Y%5Bauth%5D)\*. *Cryptosporidium andersoni* as a novel predominant *Cryptosporidium* species in outpatients with diarrhea in Jiangsu Province, China. BMC Infect Dis. 2014; 14(1): 555
3. Zhang W#, Ren G#, Zhao W, Yang Z, Shen Y, Sun Y, Liu A\*, Cao J\*. [Genotyping of *Enterocytozoon bieneusi*and subtyping of blastocystis in cancer patients: relationship to diarrhea and assessment of zoonotic transmission.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28983297) Front Microbiol. 2017; 8:1835
4. Liu H#, Jiang Z#, Yuan Z, Yin J, Wang Z, Yu B, Zhou D, Shen Y\*, Cao J\*. Infection by and genotype characteristics of *Enterocytozoon bieneusi* in HIV/AIDS patients from Guangxi Zhuang autonomous region, China. BMC Infect Dis, 2017,17:684
5. Yang Z#, Zhao W#, Shen Y, Zhang W, Shi Y, Ren G, Yang D, Ling H, Yang F, Liu A\*, Cao J\*. Subtyping of *Cryptosporidium cuniculus* and genotyping of *Enterocytozoon bieneusi* in rabbits in two farms in Heilongjiang Province, China. Parasite 2016, 23, 52
6. Liu A\*, Zhang J, Zhao J, Zhao W, Wang R, Zhang L\*. The first report of *Cryptosporidium andersoni* in horses with diarrhea and multilocus subtype analysis. Parasit Vectors. 2015;8:483
7. Liu A#, Yang F#, Shen Y, Zhang W\*, Wang R, Zhao W, Zhang L, Ling H, Cao J\*. Genetic analysis of the *Gdh* and *Bg* genes of animal-derived *Giardia duodenalis* isolates in northeastern China and evaluation of zoonotic transmission potential. PLoS ONE, 2014,9(4): e95291
8. Zhao W, Zhang W, Yang F, Cao J, Liu H, Yang D, Shen Y, Liu A\*. High Prevalence of *Enterocytozoon bieneusi* in Asymptomatic Pigs and Assessment of Zoonotic Risk at a Genotype Level. Appl Environ Microbiol. 2014;80(12):3699-3707
9. Zhao W, Wang R, Zhang W, Liu A\*, Cao J, Shen Y, Yang F, Zhang L\*. MLST subtypes and population genetic structure of *Cryptosporidium andersoni* from dairy cattle and beef cattle in northeastern China's Heilongjiang Province. PLoS One. 2014;9(7):e102006
10. Yin J, Yuan Z, Shen Y, Zhang J, Jiang Y, Cao J\*. Molecular identification of *Cryptosporidium* spp. from animal sources in China. J Infect Dev Ctries, 2013:7(12):1020-1022
11. Zhang W#, Wang R#, Yang F, Zhang L, Cao J, Zhang X, Ling H, Liu A\*, Shen Y\*. Distribution and genetic characterizations of *Cryptosporidium* spp. in pre-weaned dairy calves in northeastern China’s Heilongjiang province. PLoS ONE, 2013, 8(1): e54857
12. Zhang W#, Yang F#, Liu A\*, Wang R, Zhang L, Shen Y, Cao J, Ling H\*. Prevalence and genetic characterizations of *Cryptosporidium* spp. in pre-weaned and post-weaned piglets in Heilongjiang Province, China. PLoS One. 2013;8(7):e67564
13. Liu A#, Zhang X#, Zhang L, Wang R, Li X, Shu J, Zhang X, Shen Y, Zhang W\*, Ling H\*. Occurrence of bovine giardiasis and endemic genetic characterization of *Giardia duodenalis* isolates in Heilongjiang Province, in the Northeast of China. Parasitol Res. 2012;111(2):655-61
14. Zhang W#, Shen Y#, Wang R, Liu A\*, Ling H, Li Y, Cao J, Zhang X, Shu J, Zhang L\*. *Cryptosporidium cuniculus* and *Giardia duodenalis* in rabbits: genetic diversity and possible zoonotic transmission. PLoS One. 2012;7(2):e31262
15. Zhang W#, Zhang X#, Wang R, Liu A\*, Shen Y, Ling H, Cao J, Yang F, Zhang X, Zhang L\*. Genetic characterizations of *Giardia duodenalis* in sheep and goats in Heilongjiang Province, China and possibility of zoonotic transmission. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(9):e1826
16. Yin J#, Shen Y#, Yuan Z, Lu W, Xu Y, Cao J\*. Prevalence of the *Cryptosporidium* Pig Genotype II in Pigs from the Yangtze River delta, China. PLoS ONE, 2011,6(6):e20738
17. Shen Y#, Yin J#, Yuan Z, Lu W, Xu Y, Xiao L, Cao J\*. The identification of the *Cryptosporidium ubiquitum* in pre-weaned ovines from Aba Tibetan and Qiang autonomous prefecture in China. Biomed Environ Sci, 2011,24(3):315-320
18. Liu A#, Ji H#, Wang E, Liu J, Xiao L, Shen Y, Li Y, Zhang W\*, Ling H\*. Molecular identification and distribution of *Cryptosporidium* and *Giardia duodenalis* in raw urban wastewater in Harbin, China. Parasitol Res. 2011;109(3):913-8
19. Liu A, Wang R, Li Y, Zhang L, Shu J, Zhang W, Feng Y, Xiao L, Ling H\*. Prevalence and distribution of *Cryptosporidium* spp. in dairy cattle in Heilongjiang Province, China. Parasitol Res. 2009;105(3):797-802
20. Yin JH#, Yuan ZY#, Cai HX, Shen YJ\*, Jiang YY, Zhang J, Wang YJ, Cao JP\*. Age-related infection with *Cryptosporidium* species and genotype in pigs in China. Biomed Environ Sci, 2013,26(6):492-495

**8.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献**

曹建平：第一完成人，研究员、副所长，中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所。对本项目贡献：项目负责人，负责项目及现场研究与应用，研发核酸检测技术，发现优势虫种和多个新基因型/亚型，牵头制订卫生行业标准，构建我国 “肠道原虫病监测系统”。

沈玉娟：第二完成人，研究员、室副主任，中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所。对本项目贡献：负责不同地区人源、动物源、水源新发肠道原虫分子流行病学研究，研发多病原高通量核酸检测技术，开展现场研究与应用，发现优势虫种和多个新基因型/亚型，构建“中国隐孢子虫基因库系统”。

刘爱芹：第三完成人，教授，哈尔滨医科大学。对本项目的贡献：负责黑

龙江省肠道原虫分子流行病学调查项目的设计、实施，发现优势虫种和多个新基因型/亚型，解析兔隐孢子虫种群遗传结构。

尹建海：第四完成人，助理研究员，中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所。对本项目贡献：参与不同地区人源、动物源、水源新发肠道原虫分子流行病学研究，明确我国长三角地区猪隐孢子虫感染虫种、特点及我国猪体隐孢子虫年龄分布特征，并首次发现高原地区羊感染泛在隐孢子虫；以及野生动物隐孢子虫感染特点。

刘 华：第五完成人，助理研究员，中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所。对本项目贡献：参与不同地区人源、动物源、水源新发肠道原虫分子流行病学研究，鉴定多个感染人的优势虫种/基因型/亚型。

张唯哲：第六完成人，教授、教研室副主任，哈尔滨医科大学。对本项目

贡献：参与黑龙江省肠道原虫分子流行病学调查项目的设计、实施，完成犊牛、兔和猪隐孢子虫，以及羊、牛和兔的贾第虫分子流行病学调查，污水中隐孢子虫和贾第虫分子检测，肿瘤肿瘤患者毕氏肠微孢子虫基因分型和芽囊原虫亚型分型研究。

姜岩岩：第七完成人，副研究员，中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所。对本项目贡献：承担哨点医院临床腹泻患者隐孢子虫等肠道新发原虫检测与基因分型，首次在多例临床腹泻患者发现感染环孢子虫，以及安氏隐孢子虫在A370位点发生突变，为跨种传播机制研究奠定基础。

凌 虹：第八完成人，教授，教研室主任，哈尔滨医科大学。对本项目贡献：负责黑龙江省肠道原虫分子流行病学调查设计、实施。完成污水中隐孢子虫和贾第虫的分子检测及虫株遗传特性分析，奶牛、肉牛和猪隐孢子虫及贾第虫的分子流行病学研究。

曹胜魁：第九完成人，研究实习员，中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所。对本项目贡献：承担哨点医院临床腹泻患者隐孢子虫等肠道新发原虫检测、鉴定和基因分型。

袁忠英：第十完成人，副研究员，中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所。对本项目贡献：承担哨点医院临床腹泻患者隐孢子虫等肠道新发原虫检测和鉴定，建立隐孢子虫LAMP检测技术。

杨凤坤：第十一完成人，副教授，哈尔滨医科大学。对本项目贡献：应用多位点基因分型技术，研究动物源性贾第虫基因型特征，并发现新基因亚型；以及猪感染隐孢子虫分子特征。

孙 磊：第十二完成人，研究实习员，中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所。对本项目贡献：承担哨点医院临床腹泻患者隐孢子虫等肠道新发原虫检测和鉴定。

**9.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献**

中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所，第一完成单位。

对本项目贡献：项目主持单位，项目设计和组织实施。建立我国隐孢子虫等肠道新发原虫标准化的巢式PCR、LAMP、多重PCR、基因芯片等核酸检测和基因分型技术，快速、灵敏、高效。应用这些技术从人源、动物源和水源三个方面开展我国不同地区不同来源隐孢子虫等新发肠道原虫分子流行病学等研究：明确了我国部分地区隐孢子虫、贾第虫、环孢子虫和微孢子虫虫种分布、基因型/亚型、分子遗传特性以及群体遗传结构特征。国际首次发现：安氏隐孢子虫在人群的流行，为新的感染人的优势虫种，且在A370位点发生突变；贾第虫集聚体C在人群的流行；微孢子虫新基因型GX25、GX456和GX458。国内首次：明确了我国猪体隐孢子虫年龄分布特征；在国际特大型城市临床腹泻患者中发现环孢子虫人体感染。

同时，承担核酸检测技术和基因分型技术的现场推广应用，并获得较理想的社会效益。并首次建立了“中国隐孢子虫基因信息库”和“肠道新发原虫病监测系统”，实现了资源在线分级共享；牵头制定国家卫生行业标准《隐孢子虫病的诊断》。为隐孢子虫病等肠道新发原虫的病原鉴定、监测、预警和防治，以及综合防控策略的制定提供了重要的技术支持。

哈尔滨医科大学，第二完成单位。

对本项目贡献：完成黑龙江省免疫低下肿瘤患者、部分家畜（猪、牛、羊）、皮毛动物（兔、狐狸）等哺乳动物隐孢子虫、贾第虫、微孢子虫和芽囊原虫分子流行病学调查、分子遗传特性分析和公共卫生评价；完成污水处理厂隐孢子虫和贾第虫的分子检测。国际首次解析了人兽共患重要虫种兔隐孢子虫群体遗传结构等。