

	2020
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	弓形虫病流行特征、致病机制与防治基础研究
推荐单位	<p>推荐单位：南方医科大学</p> <p>推荐意见：</p> <p>弓形虫是一种专性胞内寄生原虫，能感染几乎所有的温血动物，包括人类；可引起人兽共患的弓形虫病，造成重大的疾病负担和经济损失，具有重要的公共卫生学意义。本项目集成了近10余年的研究成果，具体如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 分析了中国（乃至全球）人兽弓形虫病流行特征，阐明了中国野生、家养动物弓形虫感染的虫株谱系，为该病的预警和精准防控奠定了基础。 2. 发现弓形虫速/缓殖子相互转化、感染引发宿主细胞信号通路变化、细胞骨架重组和与宿主互作的分子机制，为免疫预防和新药研制提供了理论依据。 3. 创制了弓形虫病诊断与防治技术，筛选了动物与人弓形虫药物靶标，以期实现该病人兽同防的目标。 <p>成果意义：本项目对我国经济动物和特殊人群弓形虫感染率进行了调查，对其感染特点进行了文献数据的荟萃分析；从弓形虫毒力因子的宿主靶标筛选鉴定、弓形虫感染后宿主细胞反应以及弓形虫-宿主互作方面研究了弓形虫的感染致病机制；对弓形虫感染潜在的优质诊断靶标、诊断方法进行了探索，对弓形虫疫苗、治疗药物疗效、可能的药物靶标及治疗方案进行研究，获得了创新性的成果。本项目为中国人兽弓形虫病的防控提供了流行病学、致病机制和综合防控技术等方面的重要信息。</p> <p>我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，同意推荐其申报2020年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>弓形虫是一种专性胞内寄生原虫，能感染几乎所有的温血动物，包括人类；可引起人兽共患的弓形虫病，造成重大的疾病负担和经济损失，具有重要的公共卫生学意义。本项目集成了近10余年来在弓形虫病流行特征、感染致病机制与诊断治疗方面的研究成果，具体如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 分析了中国（乃至全球）人兽弓形虫感染率与流行特征，阐明了野生、家养动物中弓形虫感染的虫株谱系，为该病的预警和精准防控奠定了基础。用ELISA法检测了癌症患者弓形虫IgG与IgM阳性率，分别为23.8%与2.25%，高于正常人群的6.08%与0.68%，显示弓形虫感染与某些癌症，特别是鼻咽癌与直肠癌可能存在相关性。检测孕妇血清抗弓形虫IgG阳性率为5.6%~10.6%，不孕症患者血清IgG阳性率为15.9%，有显著性差异。用荟萃分析研究了弓形虫型别与人群感染临床症状的关系。发现孕妇感染弓形虫后垂直传播的合并率为20%，垂直传播的发生率在妊娠的前、中、后期逐渐有所增加；单用螺旋霉素、螺旋霉素联合PC（乙胺嘧啶+克林霉素）或PS（乙胺嘧啶+磺胺嘧啶）、或其他治疗组的垂直传播率无显著差异。发现爱滋病患者中弓形虫感染的总流行率全球为35.8%，亚太地区为25.1%，比其他地区都更低（非洲44.9%、拉丁美洲49.1%、北非和中东60.7%）。证明免疫力低下患者感染弓形虫的几率较普通人群高，建议对这些易感人群采取适当的预防和控制措施。对野生、家养动物进行弓形虫感染率的调查，证明中国野生、家养动物中的弓形虫基因分型以ToxoDB#9型占主导，在人兽公共卫生领域均是不可忽视的问题。

	<p>2. 发现弓形虫速/缓殖子相互转化、感染引发宿主细胞信号通路变化、细胞骨架重组和与宿主互作的分子机制，为免疫预防和新药研制提供了理论依据。发现了弓形虫 DNA 存在低甲基化水平，对速/缓殖子的相互转化起着调节作用；阐明了弓形虫入侵时通过调控宿主细胞磷酸化蛋白质谱与细胞骨架，以及毒力因子与宿主细胞蛋白互作网络，调节宿主细胞的免</p> <p>3. 创制了弓形虫病诊断与防治技术，筛选了动物-人弓形虫药物靶标，实现该病人兽同防的目标。采用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱（MALDI-TOF-MS）技术，建立了一种基于磁珠的血清肽谱分析诊断新方法；应用 GRA1、GRA7、TSA-ELISA 方法检测动物血清，GRA7-ELISA 显示出最高的敏感性和特异性。表达弓形虫保护性抗原的伪狂犬病疫苗、DNA 疫苗、60% 的小鼠获得抗弓形虫 RH 株的致命攻击的保护力。由于弓形虫激酶与哺乳动物激酶在结构和功能上的巨大差异，我们研究证实弓形虫激酶是具有潜在价值的药物靶标。</p> <p>本项目对我国经济动物和特殊人群弓形虫感染率进行了调查，对其感染特点进行了文献数据的荟萃分析；从弓形虫毒力因子的宿主靶标筛选鉴定、弓形虫感染后宿主细胞反应以及弓形虫-宿主互作方面研究了弓形虫的感染致病机制；对弓形虫感染潜在的优质诊断靶标、诊断方法进行了探索，对弓形虫疫苗、治疗药物疗效、可能的药物靶标及治疗方案进行研究，获得了创新性的成果。本项目为中国人兽弓形虫病的防控提供了流行病学、致病机制和综合防控技术等方面的重要信息。</p>
--	---

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
1	中国发明专利	中国	ZL201510264 495.3	2018 -10- 09	一种抗弓形虫组方药物及其筛选方法	袁子国；夏丽君；张秀香；李秀珍；冯伟利；林瑞庆；吕琳；吕淑媚；文青元
2	中国发明专利	中国	ZL2008100511 07.3	2012 -10- 17	一种基于 piggyBac 转座子的弓形虫基因转移载体及构建方法	刘全；商立民；朱兴全

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	通讯作者(含共同)	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	iTRAQ-based differential proteomic analysis in Mongolian gerbil brains chronically infected with	J Proteomics	2017;16 0:74- 83	3.537	袁子国	8	8	否

	Toxoplasma gondii							
2	Prevalence and burden of Toxoplasma gondii infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis	Lancet HIV	2017; 4(4): e177-e188	14.753	刘全	24	26	否
3	Host Cell Vimentin Restrains Toxoplasma gondii Invasion and Phosphorylation of Vimentin is Partially Regulated by Interaction with TgROP18	Int J Biol Sci	2017; 13(9): 1126-1137	4.067	彭鸿娟	0	1	否
4	Phosphoproteome of Toxoplasma gondii Infected Host Cells Reveals Specific Cellular Processes Predominating in Different Phases of Infection	Am J Trop Med Hyg	2017; 97(1): 236-24	2.315	彭鸿娟	2	3	否
5	Characterization of Cytosine Methylation and the DNA Methyltransferases of Toxoplasma gondii	Int J Biol Sci	2017; 13(4): 458-470	4.067	彭鸿娟	2	2	否
6	Toxoplasma gondii mitogen-activated protein kinases are associated with inflammasome activation in infected mice	Microbes Infect	2016; 18(11): 696-700	2.669	刘全	4	4	否
7	Molecular detection and	Parasitol Int	2015; 64(6):	2.017	朱兴全/ 刘全	9	10	否

	genotypic characterization of <i>Toxoplasma gondii</i> in wild waterfowls in Jilin Province, Northeastern China		576-578					
8	Diagnosis of toxoplasmosis and typing of <i>Toxoplasma gondii</i>	Parasit Vectors.	2015; 8: 292	3.031	刘全/朱兴全	64	69	否
9	Protective efficacy of recombinant canine adenovirus type-2 expressing TgROP18 (CAV-2-ROP18) against acute and chronic <i>Toxoplasma gondii</i> infection in mice	BMC Infect Dis	2015; 15:114	2.565	袁子国	12	13	否
10	Molecular detection and genotypic characterization of <i>Toxoplasma gondii</i> infection in bats in four provinces of China	Parasit Vectors	2014; 7: 558	3.031	朱兴全/刘全	17	19	否
11	Evaluation of protective effect of pVAX-TgMIC13 plasmid against acute and chronic <i>Toxoplasma gondii</i> infection in a murine model. Vaccine	Vaccine	2013;31(31):31-35-9	3.269	袁子国/朱兴全	8	10	否
12	Prevalence and genetic characterization of <i>Toxoplasma gondii</i> in bats in	Appl Environ Microbiol	013; 79(11): 3526-3528	4.077	刘全/范泉水	10	10	否

	Myanmar							
13	Enzymatically active Rho and Rac small-GTPases are involved in the establishment of the vacuolar membrane after <i>Toxoplasma gondii</i> invasion of host cells	BMC Microbiol.	2013;13:125	3.287	彭鸿娟/ 陈晓光	5	6	否
14	Protective efficacy of a <i>Toxoplasma gondii</i> rhoptry protein 13 plasmid DNA vaccine in mice	Clin Vaccine Immunol.	2012;19(12):1916-20	3.233	朱兴全/ 袁子国	14	19	否
15	Detection of murine toxoplasmosis using magnetic bead-based serum peptide profiling by MALDI-TOF MS	Vector Borne Zoonotic Dis	2012.12(6):462-466	1.939	刘全	3	3	否
16	accination with a DNA vaccine coding for perforin-like protein 1 and MIC6 induces significant protective immunity against <i>Toxoplasma gondii</i>	Clin Vaccine Immunol	2012;19(5):684-9	3.233	朱兴全	10	12	否
17	Protective immunity induced by <i>Toxoplasma gondii</i> rhoptry protein 16 against toxoplasmosis in mice	Clin Vaccine Immunol	2011;18(1):119-24	3.233	朱兴全	29	49	否
18	Protection in mice immunized with a heterologous	Vaccine	2009;27(21):2741-	3.269	刘全/朱兴全	11	17	否

	prime-boost regime using DNA and recombinant pseudorabies expressing TgSAG1 against Toxoplasma gondii challenge		2745					
19	A recombinant pseudorabies virus expressing TgSAG1 protects against challenge with the virulent Toxoplasma gondii RH strain and pseudorabies in BALB/c mice	Microbes Infect	2008; 10(12-13): 1355-1362	2.669	刘全/朱兴全	12	18	否
20	Toxoplasma gondii antibodies in cancer patients	Cancer Lett	2007; 254(1): 71-74	6.508	刘全	21	26	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：彭鸿娟</p> <p>排名：1</p> <p>职称：教授,教授</p> <p>行政职务：病原生物学系主任</p> <p>工作单位：南方医科大学</p> <p>对本项目的贡献：1. 发现了弓形虫 DNA 存在低甲基化水平，对速/缓殖子的相互转化起着调节作用；阐明了弓形虫入侵时通过调控宿主细胞磷酸化蛋白质谱与细胞骨架，以及毒力因子与宿主细胞蛋白互作网络，调节宿主细胞的免疫及凋亡，实现成功的入侵、增殖、逸出与播散。</p> <p>2. 通过文献数据荟萃分析，发现孕产妇感染弓形虫，垂直传播的合并率为20%，垂直传播的发生率在妊娠的前、中、后期均有所增加。单用螺旋霉素、PSF或PS联合应用螺旋霉素或其他不典型治疗组的混合传播率无显著差异。</p> <p>完成了代表性论文：3, 4, 5, 13</p> <p>姓名：刘全</p> <p>排名：2</p> <p>职称：教授,教授</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：佛山科学技术学院</p> <p>对本项目的贡献：确定了我国主要家养动物及野生动物弓形虫感染本底与感染虫株谱系，首次明确了蝙蝠弓形虫感染规律；建立了弓形虫血清学诊断技术以及重组疫苗。</p> <p>完成与合作完成了代表性论文：2, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 18, 19, 20</p>
---------	--

	<p>姓名：袁子国 排名：3 职称：教授,教授 行政职务：无 工作单位：华南农业大学 对本项目的贡献：1.检测了癌症患者弓形虫 IgG 与 IgM 阳性率显著高于正常人群，显示弓形虫感染与某些癌症，特别是鼻咽癌与直肠癌可能存在相关性。 2. 针对弓形虫脑损伤过程，发现了与宿主大脑发育调节蛋白（Drebrin）互作的弓形虫蛋白（HSP60、TUBA1、Rab2等），为弓形虫与脑细胞的信息的交换与认知障碍机制研究提供了新的靶标分子。针对ROP13、ROP16、ROP18、MIC6、perforin-like 蛋白1，设计了单基因和复合基因疫苗，及犬二型腺病毒重组活载体疫苗，并在动物体验证了其免疫保护效果。有效筛选了抗弓形虫单方和组方药物。 完成与合作完成了代表性论文：1, 9, 11, 14, 16, 17, 18</p> <p>姓名：朱兴全 排名：4 职称：教授,教授 行政职务：无 工作单位：中国农业科学院兰州兽医研究所 对本项目的贡献：确定了我国主要家养动物及野生动物弓形虫感染本底与主要虫株分型，首次明确了蝙蝠弓形虫感染规律；针对ROP13、ROP16、ROP18、MIC6、MIC13、perforin-like 蛋白1、SAG1，设计了单基因和复合基因疫苗。 完成与合作完成代表性论文：2, 7, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 19</p> <p>姓名：范泉水 排名：5 职称：教授,教授 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军西部战区疾病预防控制中心 对本项目的贡献：完成了缅甸蝙蝠中弓形虫流行率与虫株特性的分析。 合作完成代表作：12</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：南方医科大学 排名：1 对本项目的贡献：1. 发现了弓形虫 DNA 存在低甲基化水平，对速/缓殖子的相互转化起着调节作用；阐明了弓形虫入侵时通过调控宿主细胞磷酸化蛋白质谱与细胞骨架，以及毒力因子与宿主细胞蛋白互作网络，调节宿主细胞的免疫及凋亡，实现成功的入侵、增殖、逸出与播散。 2. 通过文献数据荟萃分析，发现孕产妇感染弓形虫，垂直传播的合并率为20%，垂直传播的发生率在妊娠的前、中、后期均有所增加。单用螺旋霉素、PSF或PS联合应用螺旋霉素或其他不典型治疗组的混合传播率无显著差异。 代表性论文3, 4, 5, 13由本单位完成。</p> <p>单位名称：军事科学院军事医学研究院军事兽医研究所 排名：2</p>

	<p>对本项目的贡献：确定了我国主要家养动物及野生动物弓形虫感染本底与主要虫株分型，首次明确了蝙蝠弓形虫感染规律；建立了弓形虫血清学诊断技术以及重组疫苗。</p> <p>完成了代表性论文：2, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 18, 19, 20由本单位完成或合作完成。</p> <p>单位名称：华南农业大学</p> <p>排名：3</p> <p>对本项目的贡献：针对弓形虫脑损伤过程，发现了与宿主大脑发育调节蛋白（Drebrin）互作的弓形虫蛋白（热休克蛋白HSP60、微管蛋白TUBA1、小GTP酶Rab2等），为弓形虫与脑细胞的信息的交换与认知障碍机制研究提供了新的靶标分子。针对ROP13、ROP16、ROP18、MIC6、perforin-like蛋白1，设计了单基因和复合基因疫苗，及犬二型腺病毒重组活载体疫苗（CAV-2-ROP16和CAV-2-ROP18），并在动物体验证了其免疫保护效果。有效筛选了抗弓形虫单方和组方药物。</p> <p>确定了我国主要家养动物及野生动物弓形虫感染本底与主要虫株分型，首次明确了蝙蝠弓形虫感染规律；针对ROP13、ROP16、ROP18、MIC6、MIC13、perforin-like蛋白1、SAG1，设计了单基因和复合基因疫苗。</p> <p>代表性论文1, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 20由本单位完成或合作完成。</p> <p>单位名称：中国人民解放军西部战区疾病预防控制中心</p> <p>排名：4</p> <p>对本项目的贡献：首次明确了蝙蝠种群中弓形虫感染规律。</p> <p>代表性论文12由本单位合作完成。</p>
--	---