

1. 推荐奖种：中华医学科技奖医学科学技术奖
2. 项目名称：病原菌质谱识别鉴定新型技术体系创建与应用
3. 推荐单位：中国疾病预防控制中心
4. 推荐意见：

“病原菌质谱识别鉴定新型技术体系创建与应用”项目针对国家安全、传染病防控、临床诊断、口岸质检等领域对病原菌快速、准确识别与鉴定的重大需求，创建了一系列全新的基于质谱的微生物分析技术体系，并已转化为生产力，推广应用到疾控、临床、口岸质检、地方病监控等多个领域，具有原始创新性和实用性。项目研究、开发成果解决了多个关键技术难题，打破了我国没有商品化微生物识别软件系统、没有质谱仪器校正试剂盒、全球没有保证生物安全的样本处理试剂盒的局面，有效提升了国产质谱设备的市场竞争力。在打破国内市场被国外公司垄断的局面的同时，在保护国家关键信息和重要数据安全方面起到巨大的作用。

鉴于该项目的研究开发成果意义重大，为国家安全的重大需求提供了坚实的科技支撑，具有广阔的应用前景，推动了相关领域的技术进步，经济价值和社会效益显著，同意推荐评选中华医学科技奖。

5. 项目简介

基于基质辅助激光解析电离飞行时间质谱（MALDI-TOF MS）的肽质量指纹谱（PMF）识别技术是新型的用于病原微生物研究领域研究的技术体系。项目开始时，国内外对该技术的研究尚处于起步阶段，仅局限于对微生物识别能力的评价。而该技术体系快速、高通量的特点非常适合传染病防控、临床诊断等领域的需求，具有巨大的发展与应用潜力。国内市场被国外公司垄断，持续发展会威胁我国的关键信息和重要数据安全。本项目根据 PMF 技术的发展需要，结合国家安全需求、传染病防控、临床诊断等领域的对病原菌快速准确识别鉴定的重大需求，创建一系列新方法并推广应用：①构建了具有中国地域特征的高致病性病原体参考谱数据库，确定了具有地域性特征的属种、具有方法学系统性识别误差的属种；②创建了基于肽质量谱的病原微生物分型方法，构建了猩红热疫情快速处理体系，首次将 PMF 用于病原菌的溯源分析；③创造性地将 PMF 技术用于重组病原的检测；④构建了布鲁氏菌血样本中痕量病原体的质谱快

速检测方法；⑤开发了我国第一套基于质谱的微生物检测系统，并与国产质谱对接；⑥开发了微生物质谱仪校正试剂盒、一站式病原微生物样本生物安全制备试剂盒。项目所构建技术体系，解决了病原菌快速识别鉴定中指纹数据库构建及特征峰识别比较的关键科学问题，解决了 PMF 系统在我国使用识别率低和误判等关键技术问题，解决了国产微生物质谱系统高水平集成的关键问题，解决了确保生物安全的标本处理的关键技术难题，打破了我国没有商品化微生物检测质谱校正试剂的局面；项目的系列创新技术均达到实际应用程度，达到国际先进水平。

项目成果已累计服务检测超过 10 万株病原菌，应用领域涵盖山东、青海、辽宁、内蒙古、河北、北京等省市，为高致病性病原的临床诊断、预测预警关口前移提供技术支持；为国家安全对病原菌快速准确识别与鉴定的重大需求提供了坚实的科技支撑；推进了质谱微生物鉴定领域的技术进步，为其在临床检测、口岸质检、传染病疾病预防控制等领域的应用提供可靠的理论与技术支持；打破国内市场被国外公司占据的局面，推动国产化微生物检测质谱系统在我国推广与应用的进程，降低应用成本，保护国家关键信息和重要数据安全。项目创建的技术体系切实解决现有技术难题、推进 PMF 技术的发展、维护国家信息及数据安全，具有广阔的应用前景、显著的经济效益和社会效益。

6. 客观评价

病原菌质谱识别鉴定新型技术体系创建与应用项目针对国家生物安全、传染病防控、临床诊断、食品安全等领域对病原菌快速准确识别鉴定的重大需求进行了一系列创新研究与技术开发，达到国际先进水平，具体如下：

项目组就 PMF 质谱微生物识别技术进行了技术条件标准化，确定了中国的分析标准和体系；所创建的中国特征病原菌标准参考谱数据库涵盖了中华人民共和国卫生部颁布的《人间传染的病原微生物名录》收录的细菌、放线菌、衣原体、支原体、立克次体、螺旋体、真菌分类名录 155 种病原中的 122 种，占 78.7%；确定的 PMF 系统性特异性低的属种，为使用者提供了判读依据。解决了病原菌快速识别与鉴定中指纹数据库构建及特征峰识别、比较的关键科学问题，与商业化数据库比较属、种水平上识别能力提高 29%和 40%，解决了 PMF 系统在我国使用识别率低和误判等关键技术问题。

创建了一系列高效、快速的病原菌分型方法，可取代传统的分型诊断方法；在大幅度降低检测成本的同时，为病原菌导致的相关疾病的预测预警关口前移提供了技术支持；病原菌毒力株的快速、高通量检测方法（钩端螺旋体致病性型别菌株快速识别、肺炎支原体取代 P1 基因分型的新型 PMF 分型）为相关疾病的临床治疗提供了可靠的标准，降低不必要的医疗资源浪费。

针对新发病原与人工改造微生物的检测，建立一种克隆表达过程中各阶段表达体的快速分类识别方法；对于基因突变导致的新发病原、人工改造的重组病原的检测提供了全新的方法。

针对体液中的病原检测，构建了布鲁氏菌菌血样本无需富集培养的直接快速识别的质谱方法。该技术体系的创建具有重要的现实应用意义，打破检测前增菌培养、依赖进口试剂盒富集的流程，节省大量的人力、物力、财力，为在临床检测、口岸质检、传染病防控等领域的应用提供了可靠的理论与技术支持，可为高致病性病原的临床快速准确识别、相关疾病预测预警关口前移提供技术支撑。

建立了质谱仪校正的标准品，打破了我国没有商品化的微生物检测质谱校正试剂的局面；针对微生物质谱系统的生物安全隐患问题，项目组开发了质谱检测样本生物安全快速处理试剂盒，解决了确保生物安全的标本处理的关键技术难题；

项目开发的我国第一套具有自主知识产权的基于质谱的微生物检测软件系统，与同步发展的多家国内微生物鉴定用质谱实现了无缝对接，解决了国产微生物质谱系统高水平集成的关键问题，推动了国产化质谱在我国推广与应用的进程。

项目开发的技术体系已在全国 20 多家单位推广使用。项目已获得经济效益 440.37 万元，并且具有巨大的潜在经济效益。

综上，项目着眼于切实解决现有技术难题、推进了 PMF 技术的发展、维护国家信息及数据安全，具有广阔的应用前景、显著的经济效益和社会效益。

7. 推广应用情况

本项目所构建的具有中国地域特征的病原菌标准参考谱数据库及分型识别策略在中国疾病预防控制中心传染病预防控制所已用于多次突发公共卫生事件，代表性的有：2015 年 6 月驻新疆喀什某部队不明原因发热聚集性疫情处理应急病原检测；2015 年 6 月北京儿童医院粪便样本应急检测；2015 年 6 月疑似肉毒梭菌应急检测；2016 年 7 月克罗诺杆菌应急检测；2013 年 9 月未知病原应急检

测；2012 年猩红热疫情相关病原检测；2012 年北京土拉疑似病例样本检测；2012 年 6 月内蒙古布病疑似菌血样本应急检测等。中国疾病预防控制中心各业务科室送检微生物样本 284 次，全国范围内已服务 20 多家单位，累计检测超过 10 万株病原菌，应用领域包括疾控中心、医院、出入境检验检疫、地方病防治等，涵盖青海、山东、辽宁、内蒙古、河北、北京等省市。后续将通过举办国家级 CME 项目全国继续教育培训班继续在全国范围内推广。

项目组开发的微生物检测鉴定系统已在山东省疾病预防控制中心使用 4 年，性能稳定。目前项目开发的微生物检测鉴定系统已与国内现有的所有质谱厂家进行了对接测试，包括广州禾信仪器股份有限公司的 CMI-1600 质谱、北京毅新兴业有限公司的 ClinTOF-1、ClinTOF-2 国产化微生物鉴定用质谱对接测试、郑州安图生物工程有限公司、青岛融智生物科技有限公司、江苏天瑞仪器股份有限公司，切实推动了国产化质谱在我国推广与应用的进程。

本项目开发了质谱仪校正用试剂盒及质谱检测样本快速生物安全提取检测试剂盒。这两种试剂盒将解决我国没有商品化的微生物检测质谱校正试剂盒的局面，解决目前微生物质谱检测的生物安全隐患，可与所有的微生物检测质谱配套使用，市场前景可观。

8. 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
专利	基于质谱技术的布鲁氏菌快速检测试剂盒	中国	ZL201310211087.2	2015.6.24	1706424	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	肖迪, 张建中, 姜海, 崔步云, 张慧芳
专利	钩端螺旋体快速质谱检测试剂盒	中国	ZL201310241394.5	2015.6.10	1687769	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	肖迪, 张翠彩, 张建中, 蒋秀高, 张慧芳, 李秀文
专利	肺炎支原体基因型快速分型试剂盒	中国	ZL201310153088.6	2015.5.20	1674969	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	赵飞, 张建中, 肖迪, 张慧芳, 张永婵, 胡源, 陶晓霞, 何利华, 顾一心, 孟凡亮
软件著作权	微生物检测鉴定系统	中国	2013SRBJ0477	2013.4.6	00327321	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所, 北京鑫汇普瑞科技发展有限公司	肖迪, 张建中, 朱家强

9. 代表性论文目录

序号	论文名称/作者	刊名	影响因子	年卷页码 (xx年xx月xx页)	通讯作者/ 第一作者	SCI 他引 次数	他引总 次数	是否国内完成
1	Novel strategy for typing Mycoplasma pneumoniae isolates by use of matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry coupled with ClinProTools/Xiao D, Zhao F, Zhang H, Meng F, Zhang J,	J Clin Microbiol	3.993	2014.08: 3038~3043	张建中/肖迪	9	9	是
2	High natural variability bacteria identification and typing: Helicobacter pylori analysis based on peptide mass fingerprinting/ Xiao D, Zhang HF et al.	Journal of Proteomics	3.888	2014.2: 112~122	张建中/肖迪	10	10	是
3	MALDI-TOF mass spectrometry-based identification of	Infection,	3.264	2013.3: 320~326	张建中/肖	1	1	是

	group A Streptococcus isolated from areas of the 2011 scarlet fever outbreak in china. / Xiao D, You YH, Zhang HF et al.	Genetics and Evolution			迪			
4	The Construction and Evaluation of Reference Spectra for the Identification of Human Pathogenic Microorganisms by MALDI-TOF MS/ Xiao D, Ye C, Zhang H et al.	PLoS One,	3.234	2014.9: e106312.	张建中/肖迪	7	7	是
5	A novel approach for differentiating pathogenic and non-pathogenic Leptospira based on molecular fingerprinting / Xiao D, Zhang CY, Zhang HF et al.	Journal of Proteomics	3.867	2015.4: 1~9	张建中/肖迪	1	1	是
6	Rapid identification of microorganisms isolated from throat swab specimens of community-acquired pneumonia patients by two MALDI-TOF MS systems /Xiao D, Zhao F et al.	Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	2.26	2012.8: 301~307.	张建中/肖迪	10	10	是
7	Rapid and High-throughput Identification of Recombinant Bacteria with Mass Spectrometry Assay, Biomedical and Environmental Sciences/ Xiao D, Tao XX, Wang P et al.	Biomedical and Environmental Sciences	1.653	2014.4: 250~258.	张建中/肖迪	2	2	是
8	The analysis of the urinary peptidome associated with Helicobacter pylori infection/Xiao D, Meng FL et al.	World Journal of Gastroenterology	2.471	2011.5:618~624	张建中/肖迪	9	9	是
9	MALDI-TOF MS distinctly differentiates nontypable Haemophilus influenzae from Haemophilus haemolyticus/ Zhu B, Xiao D, Zhang H et al.	PLoS One	3.534	2013.2: e56139	张建中/朱兵清, 肖迪	21	21	是
10	Global Protein Differential Expression Profiling of Cerebrospinal Fluid Samples Pooled from Chinese Sporadic CJD and non-CJD Patients/Chen C, Xiao D, Zhou W et al.	Mol Neurobiol	5.137	2014.2: 290~302	董小平, 张建中/陈超, 肖迪	8	8	是
11	Comparative peptidome analyses of the profiles of the	Prion	2.133	2012.3: 46~51	张建中/陈	5	5	是

	peptides ranging from 1-10 KD in CSF samples pooled from probable sporadic CJD and non-CJD patients/Chen C, Xiao D et al.				操, 肖迪			
12	Bacterial flora concurrent with Helicobacter pylori in the stomach of patients with upper gastrointestinal diseases/Hu Y, He LH, Xiao D et al.	World J Gastroenterol,	2.547	2012.01.01, 18(11): 1257~1261.	张建中/胡源	17	17	是
13	Draft Genome Sequences of Two Streptococcus pyogenes Strains Involved in Abnormal Sharp Raised Scarlet Fever in China, 2011/You, YH, Yang, XW et al.	Journal of Bacteriology,	3.177	2012.1: 5983~5984	张建中/尤元海	2	2	是
14	Molecular Epidemiological Characteristics of Streptococcus pyogenes Strains Involved in an Outbreak of Scarlet Fever in China, 2011./You YH, Song YY et al.	Biomedical and Environmental Sciences	1.257	2013.11: 877~885.	张建中/尤元海	8	8	是
15	Cloning, Expression, and Antigenicity of 14 Proteins from Campylobacter jejuni/ Zhang M, Meng F, Cao F et al.	Foodborne Pathog Dis	2.283	2012.01.01, 9 (8): 706~712 .	张建中/张茂俊	1	1	是

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

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
肖迪	1	研究员	无	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	全面负责实施, 贡献涵盖全部发明、发现、创新点
张建中	2	研究员	副所长	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	全面负责, 贡献涵盖全部发明、发现、创新点
卢金星	3	研究员	书记	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	负责本项目的组织协调工作, 负责协调组织传染病所人力资源及实验室资源; 完成艰难梭菌相关工作

张慧芳	4	副研究员	无	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	本分离培养、菌株保存，质谱样本处理、质谱数据采集
姜海	5	研究员	室主任	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	负责布鲁氏菌相关菌株样本、血液样本等研究样本的收集、样本的安全处理
叶长云	6	研究员	室主任	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	负责组织传染病所实验室高致病性病原体资源的收集、培养、送检工作
赵飞	7	研究员	无	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	完成肺炎支原体感染相关咽拭子样本收集、病原体培养、分型
孟凡亮	8	副主任技师	无	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	主要参与样本采集、完成病原菌分离培养，分子生物学相关及质谱检测相关的样本制备
尤元海	9	副研究员	无	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	参与建立质谱标准参考数据库（猩红热、链球菌部分）的构建
朱兵清	10	副研究员	无	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	完成流感嗜血杆菌病原的相关研究
张翠彩	11	副研究员	无	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	负责钩端螺旋体样本的收集、菌株的分离培养和保存；钩端螺旋体致病性与非致病性的分子分型检测

11. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

完成单位名称	排名	对本项目的贡献
--------	----	---------

中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	1	负责整个项目设计，负责项目全部的实验研究、技术研发与应用实施，包括实验研究方法的设计，执行以及数据统计分析与处理；组织协调与合作单位的合作研究；负责研究论文的起草、修改、投稿，专利的撰写与提交；负责项目相关成果转化。在项目研究、开发、应用和推广过程中提供技术、设备和人员等条件，对项目的完成起到的组织、管理和协调作用。
北京鑫汇普瑞科技发展有限公司	2	与中国疾病预防控制中心传染病预防控制所合作开发了《微生物检测鉴定系统》，并完成与国产微生物鉴定用质谱的对接测试。在软件开发、应用和推广过程中提供技术、设备和人员条件。