

	2020
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	两种侵袭性病原真菌感染的临床与基础研究
推荐单位	推荐单位：中华医学会北京分会 推荐意见： 近 30 年来，侵袭性致病真菌感染的发病率显著上升，其致死率和致残率高，严重威胁生命。阿萨希毛孢子菌（<i>Trichosporon asahii</i>, T.asahii）作为一种重要的条件致病真菌，主要感染免疫缺陷宿主，可导致皮肤和内脏的感染，其引起的播散性深部感染，死亡率高达 80%。不规则毛霉（<i>Mucor irregularis</i>）的特点是可导致免疫健全人群感染，常引起面部等皮肤暴露部位感染，对皮肤的破坏性和毁容性非常强，面部毛霉病感染毁容率几乎达到 100%，严重影响患者的身心健康。 该项目组近 20 年来一直从事阿萨希毛孢子菌和不规则毛霉菌的临床和基础研究，近 10 年来在这两个侵袭性真菌及它们所致真菌病的临床和基础研究方面进行了一系列深入系统的研究工作，取得了一些令人瞩目的国际首创性成果。不仅深入研究和认识了这两种死亡率和残毁率很高的侵袭性真菌，而且为这两种侵袭性真菌感染的临床诊断、治疗、用药以及感染防控等方面做出了非常重要的贡献，该课题组在这两个侵袭性真菌的研究领域处于国际领先地位，特别是在毛孢子菌病及阿萨希毛孢子菌的研究方面处于国际权威地位。 我单位认真审核填报内容，材料真实有效，经公示无异议，同意推荐申报 2020 年中华医学科技奖。
项目简介	近 30 年来，侵袭性致病真菌感染的发病率显著上升，其致死率和致残率高，严重威胁生命。阿萨希毛孢子菌（<i>Trichosporon asahii</i>, T.asahii）作为一种重要的条件致病真菌，主要感染免疫缺陷宿主，可导致皮肤和内脏的感染，其引起的播散性深部感染，死亡率高达 80%。不规则毛霉（<i>Mucorirregularis</i>）的特点是可导致免疫健全人群感染，常引起面部等皮肤暴露部的感染，对皮肤及其周围组织的破坏性和残毁性很强，严重影响患者的身心健康。 本课题组近 20 年来一直致力于 T. asahii 和毛孢子菌病的研究，发现并成功救治了中国首例播散性毛孢子菌病，鉴定了中国首株 T. asahii，被国家菌种库收录（AS2.2174）和 GenBank 收录（AF337946）。在前期对 T.asahii 分子诊断与鉴定、基因分型、超微结构、临床诊断治疗和动物模型建立等研究的基础上，2008 年以来，对这两种侵袭性真菌及其所致疾病进行了深入的临床和基础研究。以下工作均为国际首次：(1)破译 T.asahii 标准株与环境株的全基因组及线粒体基因组序列，解决该病深入研究的瓶颈问题；(2)发现并鉴定了 3 个对氟康唑耐药的关键耐药基因，揭示了该菌的部分耐药机制，为新型抗真菌药物的研发奠定了重要基础；(3)研究了纳米银和生物膜状态下乙醇对游离阿萨希毛孢子菌的敏感性及其杀伤作用，为该菌感染的防控奠定了重要基础；(4)研究了体外常见抗真菌药单药及两-两联合对阿萨希毛孢子菌的敏感性，为临床抗真菌药物的选择提供了重要依据；(5)研究了抗真菌药与非抗真菌药（黄连素、舍曲林、非甾体抗炎药）联合对阿萨希毛孢子菌的敏感性，为临床治疗药物的选择提供新途径；(6)首次对全球近 40 年 185 例毛孢子菌菌血症患者进行分析，探讨其预后影响因素，对抗真菌药治疗、导管管理和免疫状态管理给予有价值的指导；(7)证实干扰素-γ 可增强巨噬细胞对阿萨希

	毛孢子菌的杀伤作用，为临床抗 <i>T.asahii</i> 感染有效治疗提供依据：(8)证实了环介导等温扩增（LAMP）技术可以快速、特异、准确地鉴定 <i>T. asahii</i> 感染，为该菌感染的快速诊断提供了新手段：(9)报告及分析了不规则毛霉所致的皮肤和内脏感染病例及其临床特点，为该病的诊断和治疗提供依据：(10)对不规则毛霉的分类学、分子流行病学和免疫学机制进行了系统研究，解释了其感染主要发生在以中国为主亚洲的主要原因，为该病的防控奠定基础：(11)对不规则毛霉感染进行单独及联合抗真菌药体外药敏研究，为其临床抗真菌治疗药物选择提供了重要依据。 本课题组研究成果在《Clinical Infectious Diseases》、《Persoonia》、《Antimicrobial Agents and Chemotherapy》、《Eukaryotic Cell》等国际重要期刊发表，总影响因子 120.216，得到了国内外同行专家的认可，多次在国内外进行学术交流，并在多家医院进行成果推广应用，显著降低了毛孢子菌病患者的死亡率和毛霉病患者的致残率，获得了良好的社会和经济效益。
--	---

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
无						

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	Draft Genome Sequence of CBS 2479, the Standard Type Strain of <i>Trichosporon asahii</i>	Eukaryotic cell	2012, 11(11): 1415–1416.	3.586	杨蓉娅	8	8	否
2	Genome Sequence of the <i>Trichosporon asahii</i> Environmental Strain CBS 8904	Eukaryotic cell	2012, 11(12): 1586–1587.	3.586	杨蓉娅	9	9	否
3	Integrated transcriptomic analysis of <i>Trichosporon asahii</i> uncovers the core genes and pathways of fluconazole resistance	Scientific Reports	2017,7(1):1784–1787.	4.122	杨蓉娅	2	2	否
4	In vitro combined	Internati	2010,	3.787	张建中	17	17	否

	activity of amphotericin B, caspofungin and voriconazole against clinical isolates of <i>Trichosporon asahii</i>	Journal of Antimicrobial Agents	35(6):550-2					
5	In Vitro Activities of Antifungal Combinations against Biofilms and Planktonic Forms of Clinical <i>Trichosporon asahii</i> Isolates	Antimicrobial Agents And Chemotherapy	2014, 58(12):7615-6	4.476	杨蓉娅	8	8	否
6	Slowly progressive cutaneous, rhinofacial, and pulmonary mucormycosis caused by <i>Mucor irregularis</i> in an immunocompetent woman	Clinical infectious diseases	2013; 56(7):993-5	9.416	杨蓉娅	15	15	否
7	Primary cutaneous zygomycosis caused by <i>rhizomucor variabilis</i> _ a new endemic zygomycosis_ A case report and review of 6 cases reported from China	Clinical infectious diseases	2009, 49(3):e39-43	9.416	刘维达	37	37	否
8	Taxonomy and epidemiology <i>Mucor irregularis</i> , agent of chronic cutaneous mucormycosis	Persoonia	2013;30:48-56	8.125	刘维达	21	21	否
9	Drug combinations	Antimicrob	2013,	4.451	余进	8	8	否

	against <i>Mucor irregularis</i> in vitro	Agents Chemother	57(7):3395–7.					
10	Identification and susceptibility of <i>Rhizomucor</i> spp. isolated from patients with cutaneous zygomycosis in China	Med Mycol	2011, 49(8):799–805	2.457	余进	5	5	否
11	Serum glucuronoxylomannan may be more appropriate for the diagnosis and therapeutic monitoring of <i>Trichosporon</i> fungemia than serum β -D-glucan	International Journal of Infectious Diseases	2012;16:e638	2.357	杨蓉娅	3	3	否
12	Efficacy of Ethanol against <i>Trichosporon asahii</i> Biofilm in vitro	Medical mycology	2015;53:396–404	2.644	杨蓉娅	4	4	否
13	Epidemiology of opportunistic invasive fungal infections in China review of literature	Open Forum Infectious Diseases	2015, DOI: 10.1093/ofid/ofv141.	3.257	杨蓉娅	16	16	否
14	In Vitro Interactions between Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Antifungal Agents against Planktonic and Biofilm Forms of <i>Trichosporon asahii</i>	PloS one	2016;11(6):e0157047	2.806	杨蓉娅	18	18	否

15	Interleukin-22 mediates early host defense against <i>Rhizomucor pusillus</i> can pathogens	PLoS One	2013 , 8(6):e65065.	3.534	刘维达	9	9	否
16	The antifungal effect of silver nanoparticles on <i>Trichosporon asahii</i>	J Microbiol Immunol Infect	2016;49(2):182-8	2.973	杨蓉娅	31	31	否
17	Development of a Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Rapid Detection of <i>Trichosporon asahii</i> in Experimental and Clinical Samples	ioMed research international	2015: 732573 .	2.134	杨蓉娅	0	0	否
18	In Vitro Antifungal Activity of Sertraline and Synergistic Effects in Combination with Antifungal Drugs against Planktonic Forms and Biofilms of Clinical <i>Trichosporon asahii</i> Isolates	PloS one	2016;11(12):e0167903	2.806	杨蓉娅	2	2	否
19	Early Transcriptional Response of Human Monocyte-like THP-1 Cells in Response to <i>Trichosporon asahii</i> Infection	Mycopathologia	2015, 179(1-2): 11-20.	1.671	杨蓉娅	2	2	否
20	In Vitro Activity	Mycopathol	2017,	1.476	杨蓉娅	5	5	否

	of Berberine Alone and in Combination with Antifungal Drugs Against Planktonic Forms and Biofilms of Trichosporon Asahii	ogia	182(9- 10):829 -837.					
--	---	------	----------------------------	--	--	--	--	--

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：杨蓉娅 排名：1 职称：主任医师,教授 行政职务：科主任 工作单位：中国人民解放军总医院第七医学中心 对本项目的贡献：对本项目的主要学术(技术)贡献：本项目的总责人和第一主研人，全面负责本项目的设计、论证、组织实施、结果总结及部分论文撰写。指导和负责完成了主要创新点：(1)、(2)、(3)、(5)、(6)、(7)、(8)及(9)的一部分。 姓名：李海涛 排名：2 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军总医院第七医学中心 对本项目的贡献：对本项目的主要学术(技术)贡献：本项目的第2主研人，主要负责本项目的设计、论证、组织实施、结果总结及部分论文撰写。负责完成了主要创新点(1)、(2)及(8)的一部分。 姓名：刘维达 排名：3 职称：教授 行政职务：真菌科主任 工作单位：中国医学科学院皮肤病医院（中国医学科学院皮肤病研究所） 对本项目的贡献：对本项目的主要学术(技术)贡献：本项目第3主研人。参与本项目的设计、论证及部分内容撰写等方面的指导，作为导师指导完成了创新点(9)、(11)的一部分及创新点(10)等方面工作。 姓名：夏志宽 排名：4 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军总医院第七医学中心 对本项目的贡献：对本项目的主要学术(技术)贡献：本项目的第4主研人，负责完成了主要创新点(3)和(9)的一部分。 姓名：余进 排名：5
---------	--

	职称：主任医师 行政职务：无 工作单位：北京大学第一医院 对本项目的贡献：对本项目的主要学术(技术)贡献：本项目第 5 完成人，指导和负责完成了创新点（11）和（9）的一部分 姓名：廖勇 排名：6 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军总医院第七医学中心 对本项目的贡献：对本项目的主要学术(技术)贡献：本项目的第 6 主研人，协助负责本项目的设计、论证、组织实施、结果总结及部分论文撰写，指导和负责完成了主要创新点（6）及（3）、（5）和（8）的一部分。 姓名：李厚敏 排名：7 职称：主任医师 行政职务：科室副主任 工作单位：北京大学人民医院 对本项目的贡献：对本项目的主要学术(技术)贡献：本项目第 7 完成人，指导和负责完成了主要创新点（4）。 姓名：吕雪莲 排名：8 职称：主任医师,教授 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院皮肤病医院（中国医学科学院皮肤病研究所） 对本项目的贡献：对本项目的主要学术(技术)贡献：本项目第 8 完成人。主要完成了创新点（9）和（10）的一部分。 姓名：丛林 排名：9 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军总医院第七医学中心 对本项目的贡献：本项目第 9 主研人，负责完成了主要创新点（5）和（7）的一部分。 姓名：敖俊红 排名：10 职称：主任医师 行政职务：科室副主任 工作单位：中国人民解放军总医院第七医学中心 对本项目的贡献：本项目的第 10 主研人，参与完成了主要创新点（5）。 姓名：祝贺 排名：11 职称：副主任医师
--	--

	行政职务：无 工作单位：中国人民解放军总医院第七医学中心 对本项目的贡献：本项目的第 11 主研人，参与完成了主要创新点（1）（2）。 姓名：王聪敏 排名：12 职称：主任护师 行政职务：护士长 工作单位：中国人民解放军总医院第七医学中心 对本项目的贡献：本项目的第12主研人，参与完成了创新点（2）的一部分。 姓名：王文岭 排名：13 职称：主任医师 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军总医院第七医学中心 对本项目的贡献：本项目第 13 主研人，参与完成了主要创新点（5）。
主要完成单位情况	单位名称：中国人民解放军总医院第七医学中心 排名：1 对本项目的贡献：作为本项目第一主研单位，负责本项目的设计、论证、组织实施、结果总结及部分论文撰写。主要完成了以下工作：阿萨希毛孢子菌标准株与环境株的全基因组测序、发现并鉴定了 3 个 T.asahii 对氟康唑耐药的关键耐药基因；纳米银、生物膜状态下对乙醇以及 3 种氧化剂对游离阿萨希毛孢子菌敏感性、杀伤作用、常见抗真菌药与非传统抗真菌药（黄连素、舍曲林、非甾体抗炎药）联合对阿萨希毛孢子菌的敏感性、不同来源阿萨希毛孢子菌菌丝相诱导影响因素研究、阿萨希毛孢子菌生物被膜形成及机制研究、γ-干扰素促进巨噬细胞杀伤阿萨希毛孢子菌的研究、环介导等温扩增（LAMP）技术可以快速、特异、准确地鉴定阿萨希毛孢子菌感染、棘白菌素类药物治疗期间发生的突破性阿萨希毛孢子菌菌血症，以及不规则毛霉感染的诊断及治疗研究、国内首次报道不规则毛霉皮肤及内脏感染等。本项目组在国内外发表文章总计 70 篇，其中 SCI 33 篇，累计总影响因子 120.216 分，本单位发表 SCI 论文 26 余篇，累计总影响因子 > 70 分，在 20 篇代表性文章中本单位占 13 篇，中文核心期刊论文 40 余篇，承担国家、省部级等各级课题 10 余项。 单位名称：中国医学科学院皮肤病医院（中国医学科学院皮肤病研究所） 排名：2 对本项目的贡献：对本项目的贡献:作为本项目的第 2 完成单位。指导完成了以下工作：不规则毛霉菌种内分型、分子鉴定、种间差异比较、RFLP 多酶切用于快速种间鉴定；不规则毛霉所致皮肤毛霉病临床诊治、临床特征分析、分子流行病学、种系发生特征、天然免疫细胞因子诱导差异比较研究等工作。2009 年，首次在国际上报告不规则毛霉独特的感染模式，并对其流行病学及临床特点进行了系统分析，为该病的诊治提供了临床指导。针对不规则毛霉表现出与经典毛霉感染侵袭力的不同，在国际上首次对其免疫学机制、分类学和分子流行病学进行了系统研究，发现：不规则毛霉较弱的侵袭力可能与 IL-22 路径激活能力较弱有关；不规则毛霉在种系发生上与冻土毛霉具有最近的亲缘关系；解开了该菌为何传播速度慢、其感染主要局限于中国为主亚洲的原因。本项目组在国内外发表文章总

	计 70 篇，其中 SCI 33 篇，累计总影响因子 120.216 分，该单位发表本项目相关 SCI 论文 6 篇，20 篇代表性文章中占 3 篇，文章总影响因子超过 20 分。 单位名称：北京大学第一医院 排名：3 对本项目的贡献：对本项目的贡献:本项目第 3 完成单位。参与了皮肤毛霉病的临床相关研究，主要完成了以下研究工作：不规则毛霉真菌体外药敏、临床诊治、联合体外药物等工作，为今后该病临床抗真菌药物选择提供了重要依据。本项目组在国内外发表文章总计 70 篇，其中 SCI 33 篇，累计总影响因子 120.216 分，该单位发表本项目相关 SCI 论文 2 篇，均为代表性文章，累积影响因子>7 分。 单位名称：北京大学人民医院 排名：4 对本项目的贡献：对本项目的贡献:本项目第 4 完成单位，完成了以下工作：主要进行了常见一线抗真菌药物体外两两组合对阿萨希毛孢子菌的协同杀伤作用研究，发现“两性霉素 B+卡泊芬净”和“伊曲康唑+卡泊芬净”组合对阿萨希毛孢子菌的协同杀伤作用最强，为临床该菌感染的药物治疗提供了重要参考。本项目组在国内外发表文章总计 70 篇，其中 SCI 33 篇，累计总影响因子 120.216 分，该单位发表本项目相关 SCI 论文 3 篇，其中代表性文章 1 篇，累积影响因子>6 分。
--	---