

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	高致病性人冠状病毒应急防控技术体系的建立与应用
推荐单位	推荐单位：中国疾病预防控制中心 推荐意见： 以中东呼吸综合征冠状病毒为代表的高致病性人冠状病毒是引起严重呼吸道疾病的重要病原，建立高致病性人冠状病毒的监测、检测、应急阻断防控技术体系，将为新发突发冠状病毒疫情防控提供关键技术支撑。“高致病性人冠状病毒应急防控技术体系的建立与应用”项目建立了系统的高致病性人冠状病毒快速识别技术，以及多技术路线的 MERS-CoV 疫苗研发体系与临床前评价平台、高通量的冠状病毒药物筛选平台。该项目对韩国输入我国 MERS 病例的全基因组序列进行测序、分析，先于韩国确定其来源和分子变异事件，为我国制定相关疫情防控策略提供了关键科学依据，成功阻断了首例 MERS 病例在中国的传播。同时，该项目通过举办全国性培训班，提高了我国基层疾控和医院对新型冠状病毒的发现和检测能力。该项目的实施为 2019 新冠疫情病原发现、鉴定和科学防控提供了关键技术支撑。经审核所提交推荐书材料真实有效，经公示无异议，同意推荐 2021 中华医学会科学技术奖。
项目简介	高致病性人冠状病毒（human coronavirus, HCoV）引起严重呼吸道感染，严重急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome, SARS）疫情和中东呼吸综合征（Middle East respiratory syndrome, MERS）疫情引发全球关注。“高致病性人冠状病毒应急防控技术体系的建立与应用”项目旨在建立高致病性 HCoV 快速识别技术、疫苗研发体系、高通量药物筛选平台等，以填补我国存在的应急防控技术体系空白，为新发突发冠状病毒疫情防控提供关键技术支撑。本项目主要研究内容包括： 1. 建立系统的高致病性 HCoV 快速识别技术，包括全基因组测序、病毒分离、分子与血清学检测技术，以利于迅速完成病原的鉴定。 2. 建立应急阻断技术平台：包括多技术路线的 MERS-CoV 疫苗研发体系及高通量药物筛选平台，为新型 HCoV 疫苗的研制及药物筛选提供技术基础。 3. 加大产学研结合力度，与企业联合实施科技成果转化，加强科技成果转移转化能力建设。 4. 举办全国性 HCoV 防控、检测培训班，专家现场手把手指导，提高我国基层疾控和医院对新型 HCoV 的发现及检测能力。 本项目产生多项技术成果，发表中、英文论文超百篇，代表论文发表在 Immunity、Sci Immunol、mBio 等高水平期刊，同时获得专利授权二项，实现成果转化一项。MERS-CoV 核酸检测技术转予中山大学达安股份有限公司，合作研制了国内唯一获批上市的 MERS-CoV 核酸检测试剂，极大地提高了全国疾控、医疗机构 MERS-CoV 监测、检测工作效率，保障应急防控任务的顺利完成。 2015 年我国成功应对输入 MERS 疫情为本项目的应用范例，项目组率先确诊 MERS 输入病例并完成其全基因组序列测定分析，成功阻断 MERS-CoV 在中国的传

	播；先于韩国确定 MERS-CoV 感染来源和分子变异事件，第一时间与 WHO 分享，为我国及 WHO 制定 MERS 疫情防控策略提供了详实的参考数据；成功分离 MERS-CoV 病毒株，建立通用小鼠感染模型，为开展病原学相关研究，制定疫情防控策略提供了科学依据。 本项目组编制了 MERS-CoV 实验室检测指南、举办全国性培训班，科普 HCoV 背景知识及研究进展，推广核酸检测技术，极大地加强了我国基层疾控和医院对 HCoV 的认知，提高了新型 HCoV 检测能力。 该项目的实施不仅每年为上万赴中东朝觐人员及 MERS 疫情输入排查提供技术保障，也为项目组在 2019 新冠疫情病原发现、鉴定和科学防控成就的取得奠定了技术基础。
--	--

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	ZL20131020 1244.1	2017-05-03	带报告基因的 BAC-OC43 冠状病毒载体系统的构建及应用	谭文杰
2	中国发明专利	中国	ZL20161023 2621.1	2020-04-07	全人源化抗中东呼吸综合征冠状病毒中和抗体	谭文杰, 周剑芳, 邓瑶, 秦堃, 卢帅, 余双庆, 刘雪, 王文玲, 舒跃龙

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	Airway Memory CD4 T Cells Orchestrate Protective Immunity against Emerging Human Respiratory Coronaviruses.	Immunity	2016, 44(6): 1379-91	22.553	赵金存, Perlman S.	131	143	是
2	Recovery from the Middle East respiratory syndrome is	Sci Immunol	2017, 2(14): eaan5393	13.440	Perlman S, 赵金存, Als huka iri	90	95	是

	associated with antibody and T- cell responses				AN			
3	Characterization of anti-MERS- CoV antibodies against various recombinant structural antigens of MERS-CoV in an imported case in China	Emerg Microbes Infect	2016, 5: e113	5.776	谭文杰	12	12	否
4	The structural and accessory proteins M, ORF 4a, ORF 4b, and ORF 5 of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) are potent interferon antagonists	Protein Cell	2013, 4(12): 951-961	10.164	赵振东, 谭文杰	60	82	否
5	Safe and sensitive antiviral screening platform based on recombinant human coronavirus OC43 expressing the luciferase reporter gene	Antimicrob Agents Chemother	2016, 60(9):5492-5503	4.904	Talbot PJ, 谭文杰	13	17	是
6	Systemic and mucosal immunity in mice elicited by a single immunization with human adenovirus type 5 or 41 vector- based vaccines carrying the spike protein of Middle East respiratory	Immunology	2015, 145(4):476-84	5.016	谭文杰, 鲁茁壮	63	63	否

	syndrome coronavirus							
7	Middle East respiratory syndrome coronavirus ORF4b protein inhibits type I interferon production through both cytoplasmic and nuclear targets	Sci Rep	2015 , 5: 17554 .	3.99 8	谭文杰	53	59	否
8	Metagenomic analysis of viral genetic diversity in respiratory samples from children with severe acute respiratory infection in China	Clin Microbiol Infect	2016 , 22(5): 458.e 1	7.11 7	谭文杰	27	33	否
9	Origin and possible genetic recombination of the Middle East respiratory syndrome coronavirus from the first imported case in China: phylogenetics and coalescence analysis	mBio	2015 , 6(5) : e0128 0- 15	6.78 4	高福 , 谭文杰	29	41	否
10	Enhanced protection in mice induced by immunization with inactivated whole viruses compare to spike protein of middle east respiratory syndrome	Emerg Microbes Infect	2018 , 7:60	5.77 6	谭文杰	23	27	否

	coronavirus							
11	The recombinant N-terminal domain of spike proteins is a potential vaccine against Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection	Vaccine	2017, 35(1): 10-18	3.143	谭文杰	44	49	否
12	Characterization and complete genome sequence of human Coronavirus NL63 isolated in China	J Virol	2012, 86(17): 9546-9547	4.501	谭文杰	5	6	否
13	Serological Study of An Imported Case of Middle East Respiratory Syndrome and His Close Contacts in China, 2015	Biomed Environ Sci	2016, 29(3): 219-223	2.656	谭文杰	4	5	否
14	Two-tube multiplex real-time reverse transcription PCR to detect six human coronaviruses	Virol Sin	2016, 31(1): 85-88	3.242	谭文杰	4	6	否
15	Characterization of human coronavirus etiology in Chinese adults with acute upper respiratory tract infection by real-time RT-PCR assays	PLoS One	2012, 7(6): e38638	2.740	王仲, 谭文杰	30	43	否
16	The amino acids 736-761 of the MERS-CoV spike protein induce	Viral Immunol	2014, 27(10): 543-	1.716	谭文杰, 高福	16	16	否

	neutralising antibodies: implications for the development of vaccines and antiviral agents		550					
17	人原代呼吸道上皮细胞体系分离人冠状病毒 HKU1 的方法及其复制特点	中华实验和临床病毒学杂志	2015, 29(01): 80-82	0	刘志东, 谭文杰	4	4	否
18	基于 Avicel-结晶紫色空斑的中东呼吸综合征冠状病毒感染滴定与中和抗体检测	中华微生物学和免疫学杂志	2017, 37(01): 62-67	0	谭文杰	2	2	否
19	中东呼吸综合征冠状病毒多重荧光定量 RT-PCR 检测技术的建立	病毒学报	2016, 32(3): 349-354	0	谭文杰	11	11	否
20	中国首例输入性中东呼吸综合征冠状病毒结构基因与附属基因的序列分析	病毒学报	2015, 31(4): 333-340	0	谭文杰, 柯昌文	9	9	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：谭文杰 排名：1 职称：研究员 行政职务：室主任 工作单位：中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 对本项目的贡献：1、本项目负责人，代表性论文（详见附件 4-3 至 4-20）的通信作者及相关成果专利的第一完成人；2、指导完成 2015 年我国 MERS 输入病例的快速鉴定与全基因组序列测定分析，HCoV 分离检测技术、感染模型、药物筛选与疫苗研发的主要组织者与技术指导（详见附件 4-3 至 4-20）。 姓名：赵金存 排名：2 职称：教授 行政职务：呼吸疾病国家重点实验室副主任 工作单位：广州医科大学附属第一医院 对本项目的贡献：1. 首次证实在中东呼吸综合征（MERS）和严重急性呼吸窘迫综
---------	---

	合征（SARS）冠状病毒感染过程中气道记忆性 CD4+ T 细胞（Airway memory CD4+ T cell）的重要作用，并成功应用于呼吸道冠状病毒疫苗的开发（详见附件 4-1），见创新点 2 中 MERS-CoV 免疫机制研究； 2. 首次阐明 MERS-CoV 感染人体后诱导特异性 T 细胞免疫应答特征，填补 MERS 研究领域空白（详见附件 4-2），见创新点 2 中 MERS-CoV 免疫机制研究。 3. 建立 MERS-CoV 感染的小鼠模型，用于疫苗、药物效果评价（详见附件 4-10、4-11）。 姓名：王文玲 排名：3 职称：研究员 行政职务：室副主任 工作单位：中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 对本项目的贡献：1.参与 2015 年我国 MERS 输入病例的快速鉴定和处理，见创新点一中的 MERS- CoV 序列测定。 2.建立优化了多个血清抗体(包括中和抗体)检测技术，见创新点一中血清学检测技术建立；参与举办冠状病毒感染检测手把手培训班，显著提升我国疾控医疗系统对冠状病毒病的应急防控、处置能力。 3.参与 MERS 疫苗研发，见创新点二免疫机制研究、灭活疫苗、S 蛋白疫苗免疫保护效果。详见附件 4-3、4-7、4-、4-10、4-13、4-18 至 4-20。 姓名：邓瑶 排名：4 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 对本项目的贡献：对输入性病例的咽拭子进行核酸提取，血清中和抗体检测，外周血淋巴细胞分离冻存及多肽筛选。 建立 MERS-CoV 假病毒平台，用于筛选检测 MERS-CoV 中和抗体。 研发了多个 MERS-CoV 疫苗并完成临床前评价。 相关工作见创新点一和创新点二。详见附件 4-3、4-4、4-6、4-7、4-9、4-10、4-11、4-13、4-16、4-18。 姓名：陆柔剑 排名：5 职称：主任技师 行政职务：无 工作单位：中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 对本项目的贡献：建立多种 HCoV 核酸检测方法，对我国多地呼吸道感染病人标进行筛查，获得常见 HCoV 病原谱，阐明其流行病学和临床特征；建立多种 HCoV 全基因组序列测定方法，获得我国数十株常见 HCoV 流行株全基因组序列，分析基因进化变异，预测毒力变化，为疫苗研发和药物筛选等提供科学依据。 2015 年对我国广东出现的一例 MERS 输入病例进行核酸检测，第一时间确定病原，并利用一代测序技术获得其全基因组序列并分析基因组特点。 参与 HCoV 毒株的分离鉴定、致病机制研究及检测试剂盒研发，对基层疾控人员进行冠状病毒检测手把手培训。 相关工作详见附件 4-8、4-9、4-12、4-14、4-15、4-17 至 4-20。
--	--

姓名：王延群

排名：6

职称：副教授

行政职务：无

工作单位：广州医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：1. 完成 2015 年韩国 MERS 输入性病例病毒全基因组测序溯源工作，确定 MERS 进化重组特征（附件 4-1） 2. 建立呼吸道病毒组学测序平台，并用于呼吸道病毒群体分析和筛查（附件 4-12） 3. 2017 年成功分离我国首例（也是唯一）MERS-CoV 毒株 ChinaGD01，填补我国 MERS 种毒资源空缺。相关工作见创新点一，呼吸道标本宏基因组测序技术的建立及 MERS-CoV 标本的序列测定，参见附件 4-8、4-9、4-17、4-20。

姓名：朱娜

排名：7

职称：研究员

行政职务：副处长

工作单位：中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所

对本项目的贡献：HCoV 分离鉴定平台的建立：负责建立基于 HAE 与不同传代细胞的 HCoV 病毒分离培养系统，建立了临床呼吸道样本中病毒的宏基因组测序（病毒组学）及分析平台；获得多个 HCoV 毒株（229E、HKU1、OC43、NL63）与全基因组序列。为新冠疫情快速鉴定与应急防控奠定技术基础。相关工作见创新点一，HAE 系统建立、呼吸道标本的宏基因组测序、核酸检测、抗体检测方法建立，创新点二免疫保护机制研究，参见附件 4-7、4-8、4-14、4-17、4-18。

姓名：黄保英

排名：8

职称：研究员

行政职务：无

工作单位：中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所

对本项目的贡献：建立了 MERS-CoV 培养技术、基于细胞病变法和病毒空斑形成的病毒滴度测定技术以及病毒中和抗体检测技术；完成了 MERS-CoV 蛋白疫苗、灭活疫苗、腺病毒载体疫苗、mRNA 疫苗等多个疫苗的体外保护效果评价；完成了 MERS-CoV 十余株人源单抗和鼠源单抗的体外中和效果评价；完成了 MERS-CoV70 多种抗病毒药物的体外抗病毒效果评价；作为主要组织者协助完成冠状病毒检测技术手把手培训班，培训全国疾控及医疗工作者近 1000 人。上述工作为 MERS-CoV 等人冠状病毒应急防控技术研究提供了关键技术支持。相关工作见创新点一、创新点二，参见附件 4-4、4-10、4-11、4-18。

姓名：耿合员

排名：9

职称：副主任技师

行政职务：无

工作单位：中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所

	对本项目的贡献：国内首次完成对两株人冠状病毒 NL63 (Human coronavirus NL63, HCoV- NL63) 全长基因组的克隆和测序工作，阐明了 HCoV-NL63 国内株基因组结构特征及遗传变异特性，为其分子流行病学及检测技术研究奠定基础。相关工作参见创新点一，详见附件 4-4、4-12。 姓名：赵莉 排名：10 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 对本项目的贡献：参与 2015 年我国首个 MERS 病例的快速鉴定，第一时间确定了病毒全基因组序列并及时分享；参与了 MERS 感染模型的研究，建立了 MERS-CoV 感染小鼠模型；筛选并鉴定了多个广谱抗冠状病毒候选药物；构建了重组痘苗病毒表达的 MERS 新型疫苗，并对其进行了免疫学评价。作为项目团队生物安全管理员，撰写制订多个 MERS-CoV 生物安全技术文件（风险评估、标准操作指南等）。相关工作见创新点一抗体检测方法建立、NL63 序列测定，详见附件 4-12、4-18。 姓名：王慧娟 排名：11 职称：副主任技师 行政职务：无 工作单位：中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 对本项目的贡献：主要参与完成 MERS 血清学抗体检测方法的建立及应用，相关工作参见创新点一、二，详见附件 4-3、4-8、4-13、4-16、4-18。 姓名：杨扬 排名：12 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 对本项目的贡献：1、首次对 MERS-CoV 结构蛋白和附属蛋白拮抗天然免疫的功能进行了全面分析，成功的筛选出了具有拮抗干扰素活性的病毒蛋白；2、系统阐述了 MERS- CoV 病毒蛋白 ORF4b 拮抗 I 型干扰素反应的分子机制；3、构建了能够表达 GFP 蛋白 HCoV-OC43 感染性克隆，建立了反向遗传学操作方法；相关工作参见创新点一、二，详见附件 4-4、4-5、4-7、4-16。 姓名：蓝佳明 排名：13 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 对本项目的贡献：开展了 MERS-CoV 灭活疫苗、重组 RBD 和 NTD 亚单位疫苗、病毒样颗粒疫苗等新型疫苗研发；在全球首次报告了重组 RBD 亚单位疫苗在恒河猴模型体内诱导的免疫应答和免疫保护效果，为冠状病毒研发应用提供了理论依据和
--	---

	技术支撑。相关工作参见创新点二疫苗研发，详见附件 4-3、4-6、4-10、4-11、4-13、4-16、4-19。 姓名：申梁 排名：14 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 对本项目的贡献：1. 首次在国际上建立了基于海肾荧光素酶基因的重组 HCoV-OC43 的药物筛选平台和小鼠活体成像模型；2. 利用药物筛选平台获得了多个广谱抗冠状病毒候选药物；3. 利用重组 HCoV-OC43 病毒筛选到了 3 种 HCoV-OC43 易感细胞系；相关工作参见创新点二药物筛选平台的建立，详见附件 4-5。 姓名：牛培华 排名：15 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 对本项目的贡献：1. 建立了 6 种 HCoV 核酸检测荧光定量 PCR 方法，包括针对 MERS 输入病例的核酸快速鉴定方法。2. 成功获得了 MERS-CoV 人源单克隆抗体库；成功获得 22 株超强中和活性的人源单克隆抗体并分析了免疫遗传学与体外生物学特性；进一步研究了 2 株超强人源单克隆抗体（MERS-GD27 和 MERS-GD33）的生物学功能及作为候选治疗方案的潜力，探讨了 MERS-GD27 中和作用的结构机制。研究为阻断 MERS-CoV 感染提供新的理论借鉴与技术支持。3. 探索了冠状病毒广谱中和抗体及中和表位，为联合免疫疗法提供技术支持。相关工作见创新点一、创新点二，详见附件 4-14、4-17、4-19。
主要完成单位情况	单位名称：中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 排名：1 对本项目的贡献：1. 主持、参加了科技部国家科技重大专项“重大传染病应急处置检测技术平台（子课题：人冠状病毒与痘病毒组合筛查检测技术）（2011ZX10004-001）”、973 计划“重要病毒跨种属间感染与传播致病的分子机制：冠状病毒等在不同宿主中的复制机制（2011CB504704）”、中澳卫生与艾滋病综合项目“北京地区呼吸道感染病人中人冠状病毒与相关病毒病原监测的试点研究（FA15EID07）”、自然科学基金“成人上呼吸道感染病人中人冠状病毒病原谱及生物学特性研究（81100062）”、“人冠状病毒 HKU1 在 HAE 细胞模型中的复制和生物学特性研究（81301430）”项目的研究，这些项目是本研究的关键支撑项目。 2. 负责所研究的课题设计并全面组织实施，包括独立完成 2015 年我国 MERS 输入病例的快速鉴定，建立人冠状病毒的核酸、抗体检测方法，以及病毒分离鉴定平台，建立人冠状病毒的药物筛选及疫苗研发平台，完成手把手培训班。 3. 为本项目研究提供技术、设备和人员等条件，对本项目的实施进行及时组织、有效管理和协调。 单位名称：广州医科大学附属第一医院

	排名：2 对本项目的贡献：1. 完成 MERS-CoV 感染后病人诱导特异性 T 细胞应答规律研究，确定 MERS 病人抗体和 T 细胞应答水平与疾病严重程度相关性（Sci Immunol, 2017）；该研究成果有助预测感染病人的预后，发现漏诊病人；首次阐明冠状病毒气道记忆性 CD4+T 细胞清除病毒感染，促进疾病转归机制，同时 CD4+ T 细胞表位在不同呼吸道冠状病毒间保守，可诱导产生针对 MERS 和 SARS 冠状病毒的交叉保护性 T 细胞应答（Immunity, 2016），此发现为未来人类多能型呼吸道冠状病毒疫苗的开发提供新思路与新方法；分离国内首例（也是唯一）中东呼吸综合征冠状病毒毒株 ChinaGD01，填补了我国 MERS-CoV 种毒资源的空缺，为后期 MERS 疫苗、治疗、诊断试剂开发奠定了基础。 2. 本单位负责研究内容的设计并全面组织实施，建立了 MERS-CoV 易感的动物模型，可用于疫苗保护效果评价。 3. 为本项目研究提供技术、设备和人员等条件，对本项目的实施进行及时组织、有效管理和协调。
--	--