

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	结核病诊断新技术的建立及推广应用
推荐单位	推荐单位：首都医科大学 推荐意见： 针对结核病诊断存在的突出问题，黄海荣团队取得一系列突破性创新成果： 1.发现联合检测代谢产物 L-缬氨酸、丙酮酸和三甲铵乙内酯可有效鉴别儿童活动性结核和结核潜伏感染。 2.提出新型喹诺酮类药物妥沙星对结核菌的药敏试验折点应设定为 1μg/mL。 3.提出 Cmax/MIC 可以作为预测含环丝氨酸化疗方案疗效的有效指标。 4.发现我国非结核分枝杆菌分离率最高的前 5 位菌种分别是：胞内分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌、鸟分枝杆菌和堪萨斯分枝杆菌。 5.发现除戈登分枝杆菌外，中国常被分离的非结核分枝杆菌菌种的临床相关性均超过 90%，体现出我国在疾病诊疗流程上与国外差异较大。 6.开展了针对中国汉族人群结核病易感性的 GWAS 研究，发现 MFN2 基因、HLA-DRB5 基因和 RGS12 基因的多态性与结核病易感性显著相关。 7.从长期在结核病病房工作且自身未患过结核的医务工作者体内分离到保护性抗体，通过小鼠动物模型证实该抗体可保护小鼠免受结核菌感染。 8.发现结核菌主要毒力因子都发生了赖氨酸戊二酰化修饰，提示赖氨酸戊二酰化对结核菌代谢和致病有重要作用。 9.对结核菌蛋白的赖氨酸乙酰化修饰进行全面分析，发现赖氨酸乙酰化在结核菌维持代谢、发生持留及产生毒力过程中均发挥重要作用。 10.借助泛基因组研究手段分析了结核菌 4000 多个基因，提出 esxN 等 28 个编码毒力因子、免疫抗原的基因为结核杆菌的核心基因。 11.绘制了结核杆菌复合群的全基因组甲基化图谱，提出 DNA 甲基化修饰是结核杆菌复合群表观调控的重要机制。 12.发现 Tcell_0579 等 4 个抗原决定簇是导致北京家族菌株的免疫逃逸且感染性增强的原因之一。 本项目的开展整体提升了我国结核病诊断水平，促进了结核病诊疗的精准化水平提高。 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，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	我国是全球结核病高负担国家之一，结核病诊断存在病原学阳性率低、耐药结核病发现率低、伴随诊断起步晚和非结核分枝杆菌（NTM）病长期被忽视问题。项目组潜心研究十年，取得突破性创新成果如下： 创新点一：率先建立精准诊断新技术 （1）建立并转化应用烟酰胺替代吡嗪酰胺的药敏试验新方法，快速、准确且廉价。 （2）首次发现联合检测 L-缬氨酸、丙酮酸和三甲铵乙内酯可高效鉴别儿童活动性结核和结核潜伏感染，获专利 2 项。 （3）首次报道新药妥沙星对结核菌的良好抑菌

	效果，提出其药敏试验临界值应设为 1μg/mL。 创新点二：首次确定结核病伴随诊断新指标，提升治疗有效性 （1）首次建立并转化 2 小时即可鉴定 N-乙酰基转移酶基因型的高分辨率熔解曲线技术，指导结核病患者异烟肼个体化治疗剂量的选择。（2）首次提出 Cmax/MIC 是预测含环丝氨酸方案治疗有效性的可靠指标。（3）发现 4 个位点 rpoB 突变的利福平耐药株对利福布汀仍敏感，为合理应用利福布汀提供依据。 创新点三：率先提出有利于结核病与 NTM 病鉴别诊断的新技术 （1）首次报道了我国 NTM 菌种分离组成情况及 NTM 菌种的临床相关性，发现前 5 位菌种占比 82.4%，常见 NTM 菌种临床相关性多在 90%以上。（2）发现 rpsA 基因可用于分枝杆菌菌种鉴定，提高现有鉴定水平，获专利 1 项。（3）在国际上首次命名中间戈登分枝杆菌，获菌种保藏证书 2 项。（4）开发国内首个分枝杆菌菌种鉴定网站，获软件著作权。 创新点四：首次报道我国人群对结核菌免疫反应的多样性特征 （1）开展了国内最大规模儿童结核病流行病学研究，发现儿童更易患肺外重症结核病，年龄越小占比越高。（2）首次报道 MFN2 等基因多态性与结核病易感性显著相关，获发明专利 1 项。（3）首次报道了人类宿主可对结核菌感染产生保护性抗体，明确了体液免疫对结核菌感染具有免疫保护作用（PNAS；IF：9.412，他引 53）。 创新点五：发现结核菌致病性相关的新分子标识，为新技术的建立提供靶标 （1）首次绘制了结核杆菌复合群全基因组精准甲基化图谱，并发现了一个新的甲基转移酶基因（mamB），提出 DNA 甲基化修饰是表观调控的重要机制（Nucleic Acids Res；IF：11.502，他引 44）。（2）首次发现 EspK 突变是结核菌 H37Ra 毒力减弱的重要原因之一，而 Tcell_0579 等 4 个抗原决定簇是导致北京家族菌株免疫逃逸且感染性增强的原因。（3）首次发现了结核菌赖氨酸乙酰化修饰决定结核菌的生存能力和致病性（Int J Biochem Cell Biol，他引 107）。 北京市医院管理中心组织成果鉴定会，由中国医学科学院王辰院士任主任委员、国家消化系统疾病临床医学研究中心主任张澍田教授任副主任委员，世界卫生组织实验室诊断组常务委员赵雁林教授、首都医科大学附属北京朝阳医院庞宝森教授、中国医学科学院病原生物学研究所刘海鹰教授任委员的专家委员会评价本研究成果达到国际先进水平。上传 20 篇论文总他引 621 次，单篇最高 107 次；组织撰写专家共识 3 项；参与 WHO 体外诊断技术指南 4 项。获国家发明专利 4 项，软件著作权 1 项，新菌种收藏证书 2 项。建立了我国最大的结核病临床数据和样本资源库，保藏标本 6 万余份。成果已推广至全国 200 余家专业机构。
--	---

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	ZL201210298955.0	2014-02-19	单核苷多态性 rs3888188 在检测结核病易感性中的应用	申阿东、申晨、吴喜蓉、孙琳、焦伟伟、綦辉
2	中国发明专利	中国	ZL2015101	201	儿童活动性结核病蛋白	申阿东、李

			90687.4	6-09-07	特征谱及其构建方法	洁琼、孙琳、徐放、蔡辉、肖婧、申晨、焦伟伟、郭雅洁、王咏红、佟月娟
3	中国发明专利	中国	ZL 201510574 277.X	2017-04-12	区分儿童潜伏结核感染者和活动性结核患者的蛋白特征谱	申阿东、李洁琼、孙琳、徐放、蔡辉、肖婧、申晨、焦伟伟、郭雅洁、王咏红、佟月娟
4	中国发明专利	中国	ZL 201310185 213.1	2017-05-03	分枝杆菌鉴定方法、试剂盒、通用引物对及 rpsA 基因的应用	黄海荣，刘冠，段鸿飞，姜广路，戴广明
5	中国计算机软件著作权	中国	2016SR153 706	2016-06-23	分枝杆菌菌种鉴定 DNA 序列对比系统	北京市结核病胸部肿瘤研究所

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	Precision methylome characterization of Mycobacterium tuberculosis complex (MTBC) using PacBio single-molecule real-time (SMRT) technology	nucleic Acids Research	2016, 44(2): 730-43	11.502	黄海荣 ; 陈非	35	44	否
2	Latently and uninfected healthcare workers exposed to tuberculosis make protective	Proc Natl Acad Sci USA	2017, 114(19): 5023-5028	9.412	黄海荣 ; Javid Babak	51	53	否

	antibodies against Mycobacterium tuberculosis							
3	Detection of pyrazinamide resistance of Mycobacterium tuberculosis using nicotinamide as a surrogate	Clinical Microbiology and Infections	2017, 23(11):835-838	7.117	黄海荣	5	6	否
4	Diagnostic accuracy evaluation of the conventional and molecular tests for Spinal Tuberculosis in a cohort, head-to-head study	Emerging Microbes & Infections	2018, 7(1): 109	5.776	秦世炳 ; 黄海荣	10	16	否
5	Pediatric tuberculosis at Beijing Children's Hospital: 2002-2010	Pediatrics	2012, 130(6): e1433-40	5.359	申阿东	29	47	否
6	Discovery of Susceptibility Loci Associated with Tuberculosis in Han Chinese.	Human Molecular Genetic	2017; 26(23): 4752-4763	5.101	申阿东	17	18	否
7	In vitro drug susceptibility of bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine, moxifloxacin, and gatifloxacin against extensively drug – resistant tuberculosis from Beijing, China	Antimicrob Agents Chemother	2017, 61(10):e00900-17	4.904	逢宇 ; 黄海荣	19	38	否
8	Mycobacterium tuberculosis wild-	Antimicrob Agents	2016, 60(9):	4.904	Claudio koser ;	9	17	是

	type and non-wild-type MIC distributions for the novel fluoroquinolone antofloxacin compared with ofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin	Chemother	5232-7		黄海荣			
9	Compensatory Mutations of Rifampin Resistance Are Associated with Transmission of Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype Strains in China	Antimicrob Agents Chemother	2016, 60(5): 2807-2812	4.904	黄海荣 ; 申阿东	25	35	否
10	Validation of Cycloserine Efficacy in Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Beijing, China	Antimicrob Agents Chemother	2018, 62(3): e01824-17	4.904	初乃惠 ; 黄海荣	3	8	否
11	The Prevalence of Non-tuberculosis mycobacterial infections in mainland China: Systematic review and meta-analysis	J Infect	2016, 73(6): 558-567	4.842	黄海荣	29	50	否
12	Rifabutin Resistance Associated with Double Mutations in rpoB Gene in Mycobacterium	Frontiers in Microbiology	2017; 8:1768	4.236	黄海荣 ; 初乃惠	7	7	否

	tuberculosis Isolates							
13	Pan-genomic study of Mycobacterium tuberculosis reflecting the primary/secondary genes, generality/individuality, and the interconversion through copy number variations	Frontiers in Microbiology	2018, 9:1886	4.236	黄海荣 ; 陈非	7	7	否
14	The bioinformatics analysis of comparative genomics of Mycobacterium tuberculosis complex (MTBC) provides insight into dissimilarities between intraspecific groups differing in host association, virulence and epitope diversity	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	2017, 7:88	4.123	黄海荣 ; 陈非	14	16	否
15	Proteome-wide Lysine Glutarylation Profiling of the Mycobacterium tuberculosis H37Rv	J Proteome Res	2016, 15(4): 1379-85	4.074	黄海荣 ; 谢建平	19	22	否
16	Utility of Novel Plasma Metabolic Markers in the Diagnosis of Pediatric Tuberculosis: A Classification and	J Proteome Res	2016; 15(9): 3118-25	4.074	宋文琪 ; 申阿东	11	15	否

	Regression Tree Analysis Approach							
17	Clinical Significance of Nontuberculous Mycobacteria Isolated From Respiratory Specimens in a Chinese Tuberculosis Tertiary Care Center	Sci Rep.	2016, 6 : 36299	3.998	初乃惠 ; 黄海荣	13	18	否
18	Proteome-wide Lysine Acetylation Profiling of the Human Pathogen Mycobacterium tuberculosis	Int J Biochem Cell Biol	2015, 59 : 193-202	3.673	黄海荣 ; 谢建平	89	107	否
19	分枝杆菌菌种中文译名原则专家共识	中华结核与呼吸杂志	2018, 41(7): 522-28	0	黄海荣; 彭鹏	0	12	否
20	非结核分枝杆菌病实验室诊断专家共识	中华结核与呼吸杂志	2016, 39(6): 438-443	0	黄海荣	0	85	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：黄海荣 排名：1 职称：教授,研究员 行政职务：科室主任 工作单位：首都医科大学附属北京胸科医院 对本项目的贡献：黄海荣是本申报课题的负责人，对创新点一到创新点五均做出贡献，重要旁证材料见 1-4，1-5，4-1，4-2 以及 4-3。主要创新点包括：1. 首次报道了我国 NTM 菌种分离组成情况及 NTM 菌种的临床相关性。2. 首次报道了人类宿主可对结核菌感染产生保护性抗体，明确了体液免疫对结核菌感染具有免疫保护作用。3. 开发了国内首个分枝杆菌菌种鉴定网站，获软件著作权，已在全国 50 多家专业单位推广。4.首次发现了结核菌赖氨酸乙酰化及戊二酰化蛋白修饰决定结核菌的生存能力和致病性。5. 首次揭示了结核杆菌复合群全基因组精准甲基化图谱，提出 DNA 甲基化修饰是表观调控的重要机制。 姓名：申阿东
---------	---

	排名：2 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：首都医科大学附属北京儿童医院 对本项目的贡献：对创新点一、创新点四和创新点五做出贡献，旁证材料见 1-1，1-2，1-3，4-5，4-6，4-9 以及 4-16。 1. 首次发现联合检测患者血液中代谢产物 L-缬氨酸、丙酮酸和三甲铵乙内酯可高效鉴别儿童活动性结核和结核潜伏感染，为儿童结核病早期快速诊断方法的研发提供了新靶标，获国家发明专利 2 项。2. 开展了国内最大规模儿童结核病流行病学研究，发现儿童中结核性脑膜炎等肺外重症结核病的比例远高于成年人，该研究对儿童结核病的早期诊断、疾病管理及预防均有重要意义。3. 首次开展了针对中国汉族人群结核病易感基因的全基因组关联分析，首次发现 MFN2 等基因的单碱基突变与结核病易感性显著相关，获国家发明专利 1 项。 姓名：陈非 排名：3 职称：研究员 行政职务：课题组长 工作单位：中国科学院北京基因组研究所（国家生物信息中心） 对本项目的贡献：对创新点五做出贡献，旁证材料见 4-1，4-13 和 4-14。完成人陈非与首都医科大学附属北京胸科医院的黄海荣研究组紧密合作，以结核分枝杆菌为研究对象，应用表观组、比较基因组、泛基因组等组学研究手段，首次全面地揭示了结核杆菌复合群（MTBC）的全基因组精准甲基化图谱及巨大表型差异的遗传基础，发掘和揭示了多个结核精准诊治的潜在靶标；首次深入揭示 4000 多个结核基因的共性与个性、主次关系及其相互转化的现象及规律，挖掘鉴定到了 28 个多拷贝数超级核心基因。 姓名：于霞 排名：4 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：北京市结核病胸部肿瘤研究所 对本项目的贡献：对创新点一、创新点二、创新点三和创新点五做出贡献，旁证材料见 4-8，4-10，4-11 以及 4-13。1. 率先评价了我国自主研发的喹诺酮类新药安妥沙星对结核菌的抑菌效果，并首次提出安妥沙星的药敏试验折点应设定为 1μg/mL；2. 首次系统报道了全国范围内非结核分枝杆菌分离及菌种组成情况。3. 分析了环丝氨酸对我国耐多药结核病治疗的价值，在国际上首次提出 Cmax/MIC 可以作为预测含环丝氨酸化疗方案疗效的有效指标。4. 首次借助泛基因组手段评估了结核菌全部基因对细菌存活与进化的价值，并首次提出 esxN 等 28 个编码结核杆菌毒力因子、免疫抗原及 PE/PPE 的多拷贝的超级核心基因。 姓名：王桂荣 排名：5
--	---

	职称：研究员 行政职务：无 工作单位：首都医科大学附属北京胸科医院 对本项目的贡献：对创新点一、创新点三和创新点五做出贡献，旁证材料见 14-4 以及 4-15。1. 开展了国际上最大规模的骨结核患者新诊断技术评估队列研究，对 438 例骨结核可疑患者的队列研究发现，GeneXpert 的应用能将骨结核的确诊比例由传统方法的 74.29% 提升至 90.6%，并可在 1-2 天内获得药敏结果，指导精准化治疗方案的制定。2. 首次分析了结核菌赖氨酸戊二酰化蛋白修饰情况，揭示了赖氨酸戊二酰化在结核菌生理代谢和致病中的作用机制。3. 借助北京市卫生与健康科技成果和适宜技术推广项目（2018-TG-42）在北京市 8 家结核病防控医疗机构推广分枝杆菌菌种鉴定网站。 姓名：綦辉 排名：6 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：首都医科大学附属北京儿童医院 对本项目的贡献：綦辉是本申报项目的主要完成人，对创新点四做出贡献，旁证材料见附件 1-1 以及 4-6。首次开展了针对中国汉族人群结核病易感基因的全基因组关联分析，共计完成了 8936 例结核病患者和 12800 位健康人对照研究。首次发现 MFN2 基因、HLA-DRB5 基因和 RGS12 基因的单碱基突变与结核病易感性的显著相关。研究揭示了我国人群结核病易感的遗传特征，为结核病精准防控及主动干预提供遗传学证据。 姓名：孙琳 排名：7 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：首都医科大学附属北京儿童医院 对本项目的贡献：对创新点一做出贡献，见旁证材料见 1-2、1-3 以及 4-16。首次发现联合检测 L-缬氨酸、丙酮酸和三甲铵乙内酯可高效鉴别儿童活动性结核和结核潜伏感染，诊断儿童结核病的敏感度和特异度分别为 85.7% 和 94.6%，ROC 曲线下面积达 0.984，为儿童结核病的早期快速诊断方法的研发提供了新靶标。 姓名：焦伟伟 排名：8 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：首都医科大学附属北京儿童医院 对本项目的贡献：焦伟伟是本项目的主要完成人，对创新点五做出贡献，旁证材料见 4-9。发现 rpoC 补偿突变对我国 MDR 流行菌株维持细菌生存能力并发生传播至关重要。在纳入的 510 株结核菌临床分离株中，97.6% 的发生 rpoC 补偿突变的菌株属于 MDR 菌株，而同时发生 ropBS531L 和 rpoC 补偿突变的临床菌株成簇率高达
--	---

	49.3%，提示上述基因型的 MDR 菌株极易于发生传播。 姓名：陈素婷 排名：9 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：北京市结核病胸部肿瘤研究所 对本项目的贡献：对创新点二和创新点五做出贡献，旁证材料见 10-2 和 4-14。建立的高分辨率熔解曲线法 2 小时内即可鉴定 NAT2 基因型，与直接测序结果对比一致率 100%。此项技术的应用将实现国内在结核病领域药物基因组学从理论、概念转向临床实践的进步，提高精准治疗水平。借助比较基因组学手段全面揭示 MTBC 宿主适应性、毒力和免疫源性差异的遗传基础，首次发现 EspK 蛋白的基因突变是导致 H37Ra 毒力减弱的重要原因之一，Tcell_0579, Tcell_0591, Tcell_1737 和 Tcell_1829 等 4 个抗原决定簇是导致北京家族菌株免疫逃逸且感染性增强的原因。 姓名：姜广路 排名：10 职称：主任技师 行政职务：无 工作单位：北京市结核病胸部肿瘤研究所 对本项目的贡献：对创新点三做出贡献，旁证材料见 1-5。开发了国内首个专用于分枝杆菌菌种鉴定的网站 (http://111.207.168.134:8081/NLC)，该平台可鉴定结核分枝杆菌和非结核分枝杆菌各菌种，有利于结核分枝杆菌和非结核分支杆菌病的诊断和鉴别诊断，从而有助于化疗方案的准确制定。此网站获得了计算机转件著作权，目前仍是国内唯一专用于分枝杆菌菌种鉴定的网站。 姓名：吴喜蓉 排名：11 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：首都医科大学附属北京儿童医院 对本项目的贡献：对创新点四做出贡献，旁证材料见 4-5。对连续十年收治的 1212 名儿童结核病的临床特点进行了系统分析，发现儿童结核性脑膜炎等肺外重症结核病的比例远高于成人，且年龄越小出现重症结核病的几率越高 (Pediatrics, 2012; IF: 5.359, 他引 47 次)。该研究对儿童结核病的诊断、疾病管理及预防均有重要意义。 姓名：李勤静 排名：12 职称：医师 行政职务：无 工作单位：首都医科大学附属北京儿童医院 对本项目的贡献：对创新点五做出贡献，旁证材料见 4-9。发现 rpoC 补偿突变对我国 MDR 流行菌株维持细菌生存能力并发生传播至关重要，在纳入的 510 株结核菌
--	--

	临床分离株中，97.6%的发生 rpoC 补偿突变的菌株属于 MDR 菌株，而同时发生 ropBS531L 和 rpoC 补偿突变的临床菌株成簇率高达 49.3%，提示上述基因型的 MDR 菌株极易于发生传播（Antimicrob Agents Chemother.2018;SCI 他引 35 次）。 姓名：荆玮 排名：13 职称：医师 行政职务：无 工作单位：首都医科大学附属北京胸科医院 对本项目的贡献：对创新点二做出贡献，旁证材料见 4-12。发现可用于筛选对利福平耐药但对利福布汀仍敏感的结核患者的 rpoB 突变特征,利福布汀与利福平属于同类药物，具有类似活性，已有报道认为 20%~30%的利福平耐药株对利福布汀仍敏感，但缺乏技术快速筛选出相应患者。通过对 256 株利福平耐药菌株体外 MIC 和基因测序结果分析发现，rpoB 基因在 511,516,526 和 533 位点发生单点突变的菌株对利福布汀仍保持敏感。对上述结果的应用将实现快速发现适宜患者，为耐药结核病患者提供更多有效、廉价、安全的用药选择。 姓名：肖婧 排名：14 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：首都医科大学附属北京儿童医院 对本项目的贡献：对创新点四做出贡献，旁证材料见 4-6。首次开展了针对中国汉族儿童人群结核病易感基因的关联分析，发现了 P2X7 等基因的单碱基突变与结核病易感性的显著相关。研究揭示了我国儿童人群结核病易感的遗传特征，为结核病精准防控及主动干预提供遗传学证据。 姓名：霍凤敏 排名：15 职称：主管技师 行政职务：无 工作单位：北京市结核病胸部肿瘤研究所 对本项目的贡献：对创新点二做出贡献，旁证材料见 4-7，报道了 6 种最新型抗结核药物对我国广泛耐药（XDR）结核菌的抑菌效果，分析了 90 株 XDR 结核菌株对莫西沙星、加替沙星、利奈唑胺、氯法齐明、德拉马尼和贝达喹啉的体外药物敏感性，发现 XDR 耐药菌株对相应药物的耐药率分别为 91.1%，84.4%，5.6%，5.6%，4.4%和 3.3%。上述数据有助于我国结核病防控体系制定适宜的 XDR 标准化疗方案，提高疾病治愈率。
主要完成单位情况	单位名称：首都医科大学附属北京胸科医院 排名：1 对本项目的贡献：首都医科大学附属北京胸科医院，兼设有中国疾病预防控制中心国家结核病临床中心、世界卫生组织结核病研究培训合作中心，是一所集预防、医疗、科研于一体的大型结核病专业医学机构。本单位具备完备的结核分枝杆菌研究

	平台，为本项目的顺利开展提供必要的条件。在医院党委的领导下，项目组潜心研究十年，取得突破性创新成果如下： (1) 首次报道新药妥沙星对结核菌的良好抑菌效果，提出其药敏试验临界值应设为 1μg/mL。 (2) 首次提出 Cmax/MIC 是预测含环丝氨酸方案治疗有效性的可靠指标。 (3) 首次报道了我国 NTM 菌种分离组成情况及 NTM 菌种的临床相关性。 (4) 首次报道了人类宿主可对结核菌感染产生保护性抗体，明确了体液免疫对结核菌感染具有免疫保护作用。 (5) 首次发现了结核菌赖氨酸乙酰化及戊二酰化蛋白修饰决定结核菌的生存能力和致病性。 (6) 首次借助泛基因组手段揭示结核菌 4000 多个基因的共性与个性、主次关系及其相互转化的现象及规律，并首次提出 <i>esxN</i>, <i>plcC</i> 等 28 个编码基因属于超级核心基因。 (7) 首次揭示了结核杆菌复合群全基因组精准甲基化图谱，提出 DNA 甲基化修饰是表观调控的重要机制。 (8) 首次发现 EspK 蛋白突变是 H37Ra 毒力减弱的重要原因之一，并发现 Tcell_0579 等 4 个抗原决定簇是导致北京家族菌株免疫逃逸且感染性增强的原因。 单位名称：首都医科大学附属北京儿童医院 排名：2 对本项目的贡献：首都医科大学附属北京儿童医院是集医疗、科研、教学、保健于一体的三级甲等综合性儿科医院，始建于 1942 年。医院先后被批准成为国家儿童医学中心和国家儿童肿瘤监测中心，为开展儿童疾病的研究提供了完备的技术、设备和研究平台。儿童结核是长期危害我国儿童生命健康的重大传染病，对其流行规律、诊疗手段长时间缺乏突破成为儿童结核防治的瓶颈。近十年来，我院对以上问题开展了一系列基础和临床研究，并通过推广应用取得了如下成果： 1.首次发现联合检测患者血液中代谢产物 L-缬氨酸、丙酮酸和三甲胺乙内酯可高效鉴别儿童活动性结核和结核潜伏感染，通过构建新型决策树联合诊断模型，为儿童结核病的早期快速诊断方法的研发提供了新靶标，获国家发明专利 2 项。 2.对连续十年收治的 1212 名儿童结核病的临床特点进行了系统分析，发现儿童中结核性脑膜炎等肺外重症结核病的比例远高于成年人，且年龄越小出现重症结核病的几率越高。该研究对儿童结核病的早期诊断、疾病管理及预防均有重要意义。 3.首次开展了针对中国汉族人群结核病易感基因的全基因组关联分析(GWAS)，共计完成了 8936 例结核病患者和 12800 位健康人对照研究。首次发现 MFN2 基因、HLA-DRB5 基因和 RGS12 基因的单碱基突变与结核病易感性的显著相关，获国家发明专利 1 项。 4.发现 <i>rpoC</i> 补偿突变对我国 MDR 流行菌株维持细菌生存能力并发生传播至关重要。 单位名称：中国科学院北京基因组研究所（国家生物信息中心） 排名：3 对本项目的贡献：中国科学院北京基因组研究所成立于 2003 年，是我国生物信息数据汇交、存储的核心骨干力量，承担国家生物信息大数据统一汇交、集中存储、
--	---

	安全管理与开放共享以及前沿交叉研究和转化应用工作，相应配套的数据库体系已获得国际同行的高度认可。近年来，本单位在结核病等致病微生物基因组学潜心研究，取得如下创新成果： 1、 首次全景式地揭示了结核杆菌复合群（MTBC）的全基因组精准甲基化图谱，全面鉴定及验证了在 MTBC 中广泛存在的 3 种甲基转移酶基因及其对应的 m6A 甲基化基序（Nucleic Acids Res, 2016；IF：11.502）。 2、 首次全面揭示基因组序列上极为保守的 MTBC 菌株较大表型差异的遗传基础，发现 espK G130A 等 15 个可能是导致北京系结核杆菌毒力更强的基因突变，发现 Tcell_cluster_0009 上 4 个抗原决定簇可能是导致北京系菌株更强免疫逃逸能力和毒性表型的原因（Front. Cell. Infect. Microbiol. 2017）。 3、 首次深入揭示 4000 多个结核基因的共性与个性、主次关系及其相互转化的现象及规律，挖掘鉴定到了 esxN、PPE49 等 28 个在 90%以上的结核菌株中都具有两个以上拷贝数的超级核心基因（Front. Microbiol. 2018）。 单位名称：北京市结核病胸部肿瘤研究所 排名：4 对本项目的贡献：北京市结核病胸部肿瘤研究所创建于 1955 年，是国内结核病研究的一流学术机构，具备完备的分枝杆菌研究平台。本单位在党委的领导下，潜心研究十年，取得突破性创新成果如下： 1.首次报道新药安妥沙星对结核菌的良好抑菌效果，提出其药敏试验临界值应设为 1μg/mL。 2.首次提出 Cmax/MIC 是预测含环丝氨酸方案治疗有效性的可靠指标。 3.首次报道了我国 NTM 菌种分离组成情况及 NTM 菌种的临床相关性，发现前 5 位菌种占比 82.4%，常见 NTM 菌种临床相关性多在 90%以上，国外报道多低于 60%。 4.开发了国内首个专用于分枝杆菌菌种鉴定的软件/网站，此网站获得了计算机转件著作权，目前仍是国内唯一专用于分枝杆菌菌种鉴定的网站。 5.发现了 rpsA 基因可用作分枝杆菌菌种鉴定的分子标识，获国家发明专利一项。 6.鉴定并命名了中间戈登分枝杆菌（M. intergordoniae）。 7.首次借助泛基因组手段揭示结核菌 4000 多个基因的共性与个性、主次关系及其相互转化的现象及规律，并首次提出 esxN, plcC 等 28 个编码基因属于超级核心基因。
--	--