

科技进步奖提名号：120-455

项目名称	人唾液疲劳相关生物标志物的筛选与评价
提名单位	河北省教育厅
项目简介	<p>疲劳导致失能性职业伤害是各国面临的重大公共卫生问题，迄今一直没有找到类似检测酒驾一样的方法来检测疲劳和协助执法。该团队在国家自然科学基金委面上项目N0.81373095“人唾液疲劳相关生物标志物的筛选与评价研究”资金支持下，对疲劳程度检测这个世界性跨学科领域的难题开展了系统性研究。应用飞行质谱、Q Exactive Plus高通量样品分析等技术发现唾液中存在可以检测到的 Biomark 作为疲劳标志物、建立了疲劳-唾液生物标志物检测模型、发明了疲劳测定方法、疲劳状态检测方法、疲劳检测装置，是实现定性定量便捷检测疲劳的重要突破，一定程度解决了长期以来对疲劳作业有立法但无客观指标依据来执法的困难。同时拓展了与疲劳相关的多种疾病如：卒中、帕金森、肿瘤、银屑病等复发和预防机制及治疗新的方向，在卫生、职业伤害、交通及军事领域都具有重要社会意义和应用前景。</p>
主要完成单位及创新推广贡献	<p>河北工程大学；中国疾病预防控制中心传染病预防控制所</p> <p>河北工程大学为本项目的完成和成果转化组建了专门研究人员和团队，负责实验安排、唾液标本收集前期处理、队列建立，试验注册、试验进程和质量控制、数据分析、结果总结报告等。河北工程大学的医学院作为本项目的主要完成基地、场所和建立疲劳人群队列的基础。河北工程大学</p>

附属医院提供脑电图监测设备、组建急诊医生疲劳队列并在神经内科进行急诊医生疲劳金标准脑电图监测和数据分析。在河北工程大学材料学院完成疲劳状态检测方法的研制和测试。河北工程大学医学院中心实验室和疲劳实验室提供了：水迷宫、样品采集台、-80℃深低温冰箱和液氮罐。流式细胞仪、日立 HitachiF-2700FL 荧光分光光度计、伯乐酶标仪、洗板机、超净工作间及二级生物安全柜等。

中国疾病预防控制中心传染病预防控制所的国家重点实验室提供关键技术支持，是本课题的完成的技术保障。作为本研究支持技术平台，完成了唾液标本特殊处理、蛋白质组和差异蛋白质组学分析及肽谱特征分析。传染病预防控制国家重点实验室（中国疾病预防控制中心传染病预防控制所传染病诊断室），具有完备蛋白及多肽分析技术平台及技术体系：Bruker Microflex LT 质谱分析系统、Bruker Microflex RF 质谱分析系统、岛津 GCMS-TQ8040 气相色谱三重四极质谱联用仪、Thermo Q-Exactive Plus Orbitrap 高分辨质谱、布鲁克 amazon speed ETD 离子阱质谱；Thermo Easy-nanoUPLC 高效液相色谱、岛津 LC-30A 分析型液相、LC-20AR 制备型液相及 AB SCIEX CESI 8000 Plus 高效毛细管电泳分离和电喷雾离子化系统；具有成熟的多肽组学、标记定量、非标定量差异蛋白质组学技术体系。为本研究的顺利完成提供了完备的技术支撑及硬件条件支撑。单位网站：<http://www.icdc.cn/>

推广应用及经济社会效益情况

推广应用：

2016年1月-2019年7月本项目研究成果在河北工程大学附属医院、邯郸市第一医院和邯郸市中心医院及邯郸钢铁集团有限责任公司医院等多个单位应用；通过唾液测试，判断手术医师和驾驶员等是否处于疲劳失能状态，从而依据客观指标建议是否暂停操作或手术，有些处于失能状态的医生和驾驶员自己并没感觉到疲劳，但唾液提供了有力证据，很大程度有效减少了医源性伤害和因疲劳引发的职业伤害，提高了患者和职业人员满意度。2017年3月-2018年3月与邯郸钢铁集团有限责任公司职工医院签订了《人疲劳状态唾液生物标志物检测应用培训》《不同职业人群疲劳状态唾液生物标志物检测》两项技术服务合同，实现了科学研究成果的转化，取得了良好的经济效益和社会效益。

社会经济效益情况：

疲劳造成的直接、间接损失与社会代价巨大，本次研究一定程度上攻克了疲劳检测缺乏客观手段和指标这一世界性跨学科领域难题。证实了唾液中存在可检测到的蛋白 Biomark 作为疲劳标志物，发现人疲劳状态下唾液成分在 2000~15000Da 范围内的多肽及蛋白随着疲劳程度不同出现规律性变化；首次从疲劳队列唾液样中鉴定出 767 种蛋白、29 个疲劳相关蛋白标志物，成功建立疲劳-唾液生物标志物判别模型，是实现基于生物传感器技术等便捷疲劳检测的重要科学依据。拓展了疲劳产生机制，增加了疲劳定义的客观指标。疲劳相关标志物中免疫蛋白、炎性因子，代谢及肿瘤相关蛋白等为疲劳程度客观监测提供了潜在靶点，拓展了与疲劳相关的多种疾病如卒中

疲劳、帕金森疲劳 癌性疲劳、银屑病等治疗思路，为疾病复发和预防提供了新方向，此研究结果有望系统建立用于疲劳识别的唾液标识谱。此疲劳识别体系具有我国独立知识产权，国内、外未见类似报道

疲劳是一个复杂的过程，目前国内外疲劳检测产品都无法达成最佳的敏感性和特异性，存在价格过于昂贵和有创操作，此次根据研究成果开发的疲劳检测技术，依据客观指标判断是否暂停驾驶、操作或手术。一定程度减少了医源性伤害和因疲劳引发的职业伤害，是定性定量便捷检测疲劳程度的重要突破。为疲劳状态靶标蛋白检测的商业化应用提供理论方法和数据基础，实现了以颜色变化进行疲劳状态检测的可视化试剂方法，同时推进了医学行业、材料科学和相关企业间的科技成果转化，唾液蛋白非侵入获得，检测简便可行，免疫胶体金简单、快速、准确和无污染，成本低廉，蛋白质芯片精密度高、稳定性好，目前市场没有同类产品，拥有市场独占性；进一步干预/阻断疲劳抗体的研究生产，能为重大临床疾病（如银屑病、帕金森疲劳、卒中后疲劳、癌性疲劳、抑郁疲劳）等顽固疾病的复发、预防及治疗开辟新的方向。抗疲劳的饮料/药品，也将在医学保健、运动及军事领域具有巨大市场前景。

主要知识产权和标准规范等目录

1、一种人体疲劳测定方法 发明专利；

专利号：ZL 2016 1 1180907.6 授权公告日：2019 年 08 月 30 日 公告号：CN106814145 B

发明人：许岩丽 彭贤惠 张建中 刘志军 宫雅楠 赵朝贤 肖迪 何利华 顾一心

2、一种利用唾液检测人体疲劳的方法 发明专利；

专利号：ZL 2017 1 0053137.7 授权公告日：2019 年 01 月 22 日 公告号：CN 106706929 B

发明人：许岩丽 刘志军 赵朝贤 李焰 丁敏 苏献辉 刘凤丽 熊南燕 王雪玲 刘小霞 席爱萍

- 3、一种检测人体疲劳状态的方法 发明专利；
 专利号：ZL 2017 1 0899176.9 授权公告日：2020 年 04 月 21 日 公告号：CN 107727 849 B
 发明人：许岩丽 刘志军 席爱萍 赵朝贤 韩建军 丁敏 王敬章 熊南燕 苏献辉 孙雪文 刘凤丽 梁爽
- 4、一种人体疲劳状态检测装置 实用新型专利
 专利号 ZL 2017 2 0655959.8 授权公告日：2017 年 12 月 15 日
 发明人：许岩丽 刘志军 赵朝贤 韩建军 席爱萍 丁敏 王敬章
- 5、一种唾液收集提取存储装置 实用新型专利
 专利号：ZL 2017 2 0317012.6 授权公告日：2018 年 09 月 11 日 公告号：CN207837580 U
 发明人：许岩丽 刘志军 熊南燕 丁敏 赵朝贤 李焰 孙雪文
- 6、Y.-L. XU1, Y.-N. GONG2, D. XIAO2, C.-X. ZHAO1, X.-H. GAO3, X.-H. PENG2,A.-P. XI1, L.-H. HE2, L.-P. LU2, M. DING1, Y. LI1, H. JIANJUN1, X.-H. SU1,F.-L. LIU1, J.-Z. WANG1, Z.-J. LIU*1, J.-Z. ZHANG*2. Discovery and identification of fatigue-related biomarkers in human saliva. Eur Rev Med Pharmacol . 2018, 22(23):8519-8536. SCI E
- 7、Yanli Xu ,Di Xiao ,Huifang Zhang , Lihua He , Yixin Gu , Xianhui Peng, Xiaohuan Gao , Zhijun Liu* ,Jianzhong Zhang*.A prospective study on peptide mapping of human fatigue saliva markers based on magnetic beads. Exp Ther Med. 2019, 17(4):2995-3002. doi: 10.3892/etm.2019.7293 SCI E
- 8、Yanli Xu, Fengli Liu, Zhongxin Xu, Zhijun Liu, Jianzhong Zhang*. Soyasaponins protects against physical fatigue and improves exercise performance in mice. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2017, 10(08): 11856~11865. SCI E.
- 9、Yanli Xu,Miaojing Li,Zhijun Liu,Jianzhong Zhang*, Ruichun Liu. Scientific literature on monosialoganglioside in the Science Citation Index-Expanded- A bibliometric analysis of articles from 1942 to 2011 by each decade. Neural Regeneration Research SCI.2012,7(1):72-79 SCI E
- 10、许岩丽，文献计量学疲劳标志物研究现状分析，中国全科医学，2017.12.20，20(36)：4603~4607（北大中文核心期刊）

主要完成人情况表（姓名、排名、技术职称、工作单位、完成单位、对本项目技术创造性贡献、曾获科学技术奖励情况）

姓名	排名	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目技术创造性贡献	曾获科学技术奖励情况
许岩丽	1	教授	河北工程大学	河北工程大学医学院	河北工程大学项目主持人。负责设计、实施、人员分工、团队合作、进度安排、质量控制、技术保障，队列建立、研究结果转化，专利申请、总结报告等。	邯郸市科技进步一等奖 第一 河北省科技进步三等奖 第四
张建新	2	研究员	中国疾病预防控制中心传染病预防控制	中国疾病预防控制中心传染病预防控制	合作单位项目负责人，项目的总体设计、实施，质量控制，该研究的国家重点实验室关键技术支持，负责和参与唾液蛋白肽序列提取和肽组学分析，组织实验	国家科技进步奖二等奖 华夏医学科技二等奖 中华医学科技奖三等奖

			制所	制所	结果的分析及报告。	
刘志军	3	教授	河北工程大学	河北工程大学附属医院、临床医学院	负责项目中河北工程大学附属医院的神经内科、急诊、皮肤重点科室银屑病人队列样本的采集、不同程度疲劳生理指标变化监测及人群样本的脑电图疲劳 theta 波验证；胶体金及芯片的转化技术安排落实及整体数据分析和研究结果的报告。	邯郸市科技进步一等奖 第二 河北省科技进步三等奖 第四
肖迪	4	研究员	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	负责项目相关组学实验设计、肽组学、定量蛋白质组学技术方法建立及技术指导	华夏医学科技二等奖 第一 中华医学科技奖三等奖 第一
席爱萍	5	副主任护师	河北工程大学	河北工程大学附属医院	负责建立河北工程大学附属医院急诊医生队列，唾液样本的采集及人群样本的脑电图疲劳 theta 波验证；不同程度疲劳生理指标变化监测数据分析。	河北省卫生厅科技进步一等奖 第一 邯郸市科技进步一等奖 第四
宫雅楠	6	助理研究员	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	负责和参与唾液样本蛋白的提取，通过质谱鉴定疲劳与非疲劳样本中蛋白质组的差别，分析、处理实验数据。	无
梁爽	7	副教授	河北工程大学	河北工程大学医学院	负责建立职业疲劳队列，转化技术的应用推广，与邯鄹钢铁集团有限责任公司职工医院签订了《人疲劳状态唾液生物标志物检测应用培训》《不同职业人群疲劳状态唾液生物标志物检测》两项技术服务合同	无
赵朝贤	8	副教授	河北工程大学	河北工程大学医学院	负责河北工程大学医学院实验室技术，急诊医生队列唾液样品前期处理，优化标志物组合，建立检测模型；	邯郸市科技进步一等奖 第五
李焰	9	副主任医师	河北工程大学	河北工程大学附属医院	负责附属医院急诊医生不同时点的唾液收集采集，前期处理和保存，组织疲劳人群脑电图监测和疲劳波的分析验证；	无
丁敏	10	主管实验师	河北工程大学	河北工程大学医学院	负责河北工程大学医学院实验室技术，急诊医生队列唾液样品收集，前期处理，保存运送，不同程度疲劳生理指标变化监测，整体数据分析，论文撰写等。	无
完成人合作关系说明						

该研究团队涉及两个单位，河北工程大学医学部与中国疾病预防控制中心传染病预防控制所及国家重点实验室人员有长期技术合作和人员合作基础，专业条件和技术力量搭配合理，项目各完成人在第一和第二完成人全面负责下，分工合作进行了从项目申报，实施，指标、任务完成、结果报告、转化和论文撰写、专利申请等项目研究的整个过程，并共同完成了数家单位的推广和应用。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者	合作时间	合作成果	证明材料	备注
1	共同知识产权	许岩丽 1 张建中 2 刘志军 3 宫雅楠 6 赵朝贤 8 肖迪 4	2013.07-2018.0 1	发明专利；一种人体疲劳测定方法	附件 1.1	
2	共同知识产权	许岩丽 1 刘志军 3 赵朝贤 8 李焰 9 丁敏 10 席爱萍 5	2013.07-2018.0 3	发明专利：一种利用唾液检测人体疲劳的方法；	附件 1.2	
3	共同知识产权	许岩丽 1 刘志军 3 席爱萍 5 赵朝贤 8 丁敏 10 梁爽 7	2013.07-2019.1 2	发明专利：一种检测人体疲劳状态的方法；	附件 1.3	
4	共同知识产权	许岩丽 1 刘志军 3 赵朝贤 8 席爱萍 5 丁敏 10	2013.07-2019.1 2	一种人体疲劳状态检测装置 实用新型专利	附件 1.4	
5	共同知识产权	许岩丽 1 刘志军 3 丁敏 10 赵朝贤 8 李焰 9	2013.07-2019.1 2	一种唾液收集提取存储装置 实用新型专利	附件 1.5	
6	共同立项	许岩丽 1 张建中 2 刘志军 3 宫雅楠 6 赵朝贤 8 肖迪 4 席爱萍 5	2013.07-2018.0 1	国家自然科学基金委面上项目 NO. 81373095 人唾液疲劳相关生物标志物的筛选与评价研究	附件 3.2	
7	论文合著	许岩丽 1 宫雅楠 6	2017.07-2019.1	Discovery and identification of	附件	

		赵朝贤 8 席爱萍 5 张建中 2 (通讯) 刘志军 3 (通讯)	2	fatigue-related biomarkers in human saliva.	1.6	
8	论文合著	许岩丽 1 肖迪 4 宫雅楠 6 赵朝贤 8 席爱萍 5 张建中 2 (通 讯) 刘志军 3 (通讯)	2017. 07-2019. 1 2	A prospective study on peptide mapping of human fatigue saliva markers based on magnetic beads	附件 1.7	
9	论文合著	许岩丽 1 赵朝贤 8 席爱萍 5 张建中 2 (通 讯)	2016. 02-207. 10	Soyasaponins protects agains physical fatigue and improves exercise performance in mice.	附件 1.8	
10	论文合著	许岩丽 1 刘志军 3 张建中 2 (通讯)	2012. 01-2012. 0 7	Scientific literature on monosialoganglioside in the Science Citation Index-Expanded- A bibliometric analysis of articles from 1942 to 2011 by each decade.	附 件 1.9	
11	产业合作	许岩丽 1 梁爽 7	2017. 03. 25- 2017. 05. 25	不同职业人群疲劳状态唾液生物标志物检测应用 专项技术合同	附件 2.4.	
12	产业合作	许岩丽 1 梁爽 7	2017. 01. 10- 2017. 01. 30	人疲劳状态唾液标志物检测应用培训 技术服务合 同	附件 2.5	

注：所填报内容必须与推荐书中提交的完全一致，否则责任自负，可自行调整行间距。