

青海省科学技术进步奖推荐项目公示

一、项目名称

中国鼠疫菌耐药性监测及耐药机制与应对措施研究

二、推荐单位及推荐意见

推荐单位：青海省地方病预防控制所

推荐意见：近年来我国动物鼠疫持续活跃，人间鼠疫病例时有发生，2019年“鼠疫进京”说明鼠疫远距离传播到大城市的忧虑俨然成为现实，同时鼠疫菌恐怖袭击是另一种潜在威胁，因此，鼠疫防控对国家安全至关重要。鉴于国外已经发现鼠疫菌耐药株，本课题组利用高通量耐药基因和表型筛选技术对我国鼠疫菌开展了系统性耐药性监测，建立了我国抗菌药物的鼠疫菌耐药数据库。首次发现我国存在耐链霉素野生型鼠疫菌株。通过对耐链霉素鼠疫菌株进行全基因组测序和等位基因替换实验，确证该株鼠疫菌对链霉素耐药源自 *rpsL* 基因发生突变所致。这是全球首次发现鼠疫菌 *rpsL* 基因突变导致链霉素耐药。基于上述发现，本研究建立了鼠疫菌链霉素耐药探针法荧光定量鉴定方法。本研究还通过动物实验，评价了美国FDA已推荐的左氧氟沙星、莫西沙星可用于我国鼠疫治疗，结合既往鼠疫病人多种抗生素应用的实践，提出了链霉素替代抗生素应用和联合用药等鼠疫菌耐药的应对措施。因此，本课题的研究成果对保障人民生命安全、维护社会稳定必将产生深远的影响。

经我所审核，该推荐材料真实有效，同意申报青海省科技进步奖。

三、项目简介

1995年，在马达加斯加腺鼠疫病人分离的鼠疫菌中发现对包括链霉素等8种抗生素耐药的鼠疫菌，其中包括目前鼠疫治疗的一线药物。鉴于国外多重耐药株的出现，本研究组在省科技厅资助下（No. 2016-ZJ-789、2019-ZJ-7074），利用高通量耐药基因和表型筛选技术对我国鼠疫菌开展了系统性耐药性监测，建立了我国抗菌药物的鼠疫菌耐药基础数据库，发现绝大部分鼠疫菌株对抗生素依然敏感。首次发现我国鼠疫自然疫源地存在耐链霉素野生型鼠疫菌株，并通过全基因组测序和等位基因替换实验等方法，确证链霉素高度耐药的鼠疫菌对耐药机制不同于已经发现的源自耐药质粒介导的水平转移，而是源自鼠疫菌 *rpsL* 基因（核糖体蛋白 S12）发生突变后引起的氨基酸 43 位点（K43R）的替换所致，这是世界首次在鼠疫菌链霉素耐药上观察到这个机制。基于这种耐药机制，本研究建立了鼠疫菌链霉素耐药探针法荧光定量鉴定方法。本研究还通过动物实验，评价了美国 FDA 已推荐的左氧氟沙星、莫西沙星可用于我国鼠疫治疗，提出了鼠疫治疗中替代抗生素应用和联合用药等鼠疫菌耐药的应对措施。研究成果对我国鼠疫的临床治疗、耐药菌株监测及链霉素耐药传播机制的阐释提供重要科学依据。

截止目前，本项目共发表核心期刊论文 24 篇（其中 SCI 收录 1 篇，4 篇为待发表，已录用），通过青海省科技厅成果鉴定 1 项，获青海省卫生厅“三新”2 项，完成国家级医学教育项目 1 项。

四、主要支撑材料目录

1. Dai R, He J, Zha X, Wang Y, Zhang X, Gao H, Yang X, Li J, Xin Y, Wang Y, Li S, Jin J, Zhang Q, Bai J, Peng Y, Wu H, Zhang Q, Wei B, Xu J, Li W. A novel mechanism of streptomycin resistance in *Yersinia pestis*: Mutation in the rpsL gene. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Apr 22;15(4):e0009324. doi: 10.1371/journal.pntd.0009324. PMID: 33886558; PMCID: PMC8096067. (SCI 3.885)
2. 代瑞霞, 何建, 杨晓艳, 辛有全, 李胜, 靳娟, 张琪, 柏吉祥, 魏柏青. 我国鼠疫菌耐药及耐消毒剂相关基因研究[J]. 中华地方病学杂志, 2021, 40(1):27-31.
3. 何建, 杨晓艳, 辛有全, 靳娟, 张琪, 李胜, 熊浩明, 吴海生, 魏柏青, 代瑞霞等. 鼠疫耶尔森菌多种耐药基因 PCR 检测方法的建立与应用[J]. 中华地方病学杂志, 2018, 37(3):207-211.
4. 何建, 杨晓艳, 辛有全, 靳娟, 李胜, 张琪, 柏吉祥, 吴海莲, 金泳, 等. 鼠疫耶尔森菌最低抑菌浓度测定方法的建立与应用[J]. 中华地方病学杂志, 2020, 39(11):842-846.
5. 何建, 杨晓艳, 李胜, 靳娟, 张琪, 辛有全, 金泳, 熊浩明, 杨汉青, 魏柏青, 代瑞霞, 祁芝珍. 西藏自治区鼠疫自然疫源地鼠疫耶尔森菌耐药及耐消毒剂基因的研究[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2018, 29(01):61-63+67.
6. 辛有全, 何建, 杨晓艳, 李胜, 靳娟, 张琪, 柏吉祥, 吴海莲, 李伟, 辛文媛, 代瑞霞, 魏柏青. 左氧氟沙星和莫西沙星对鼠疫耶尔森菌最低抑菌浓度的测定[J]. 现代预防医学, 2020, 47(22):4148-4150+4154.
7. 张琪, 何建, 杨晓艳, 辛有全, 靳娟, 李胜, 柏吉祥, 杨汉青,

李伟, 代瑞霞. 常用抗菌药物对新疆鼠疫自然疫源地鼠疫菌体外抗菌活性的研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(08):943-946.

8. 李胜, 何建, 杨晓艳, 辛有全, 靳娟, 张琪, 柏吉祥, 杨汉青, 吴海莲, 代瑞霞. 甘肃省鼠疫耶尔森菌对 11 种抗菌药物体外抑菌活性研究[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2020, 31(05):536-539.

9. 靳娟, 辛有全, 李胜, 杨晓艳, 何建, 张琪, 柏吉祥, 杨汉青, 熊浩明, 代瑞霞. 内蒙古自治区鼠疫自然疫源地鼠疫耶尔森菌的耐药性分析[J]. 中华地方病学杂志, 2021, 40(4):279-282.

10. 李胜, 杨晓艳, 何建, 李存香, 熊浩明, 辛有全, 靳娟, 张琪, 柏吉祥, 魏柏青, 代瑞霞等. 青海省海西州鼠疫自然疫源地鼠疫菌病原学及耐药、耐消毒剂基因特征分析[J]. 中华地方病学杂志, 2019, 38(1):15-20.

五、主要完成人及完成单位

| 排名 | 姓名 | 单位 |
|----|-----|--------------------|
| 1 | 代瑞霞 | 青海省地方病预防控制所 |
| 2 | 何建 | 青海省地方病预防控制所 |
| 3 | 王艺婷 | 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所 |
| 4 | 杨晓艳 | 青海省地方病预防控制所 |
| 5 | 张雪飞 | 青海省地方病预防控制所 |
| 6 | 李伟 | 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所 |
| 7 | 李胜 | 青海省地方病预防控制所 |
| 8 | 靳娟 | 青海省地方病预防控制所 |

| | | |
|----|-----|--------------------|
| 9 | 张琪 | 青海省地方病预防控制所 |
| 10 | 魏柏青 | 青海省地方病预防控制所 |
| 11 | 扎西 | 西藏自治区疾病预防控制中心 |
| 12 | 王宇萌 | 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所 |

六、主要完成单位及排名情况

| 排名 | 单位名称 |
|----|--------------------|
| 1 | 青海省地方病预防控制所 |
| 2 | 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所 |
| 3 | 西藏自治区疾病预防控制中心 |

公示单位：中国疾病预防控制中心传染病预防控制所

