

1. **申报奖种：**中华医学科技奖医学科学技术奖
2. **项目名称：**肺真菌病的免疫保护机制及临床防治研究
3. **推荐单位：**江苏省医学会
4. **推荐意见：**

我单位认真审核了该项目全部材料，全部真实有效，且符合填报要求。

东部战区总医院苏欣教授和施毅教授主持的《肺真菌病的免疫保护机制及临床防治研究》包含了机体防御曲霉感染免疫保护机制的基础研究成果和肺真菌病早期诊断治疗等临床研究成果。该项目利用曲霉感染细胞和小鼠模型，研究发现宿主 C 型凝集素受体 Dectin-1 和 Dectin-2 受体在机体免疫防御中发挥的重要作用，并阐明了转录因子 PU.1 对 Dectin-1 表达的重要作用。改成果为进一步开发免疫保护药物开创了新领域。在临床研究部分，课题组深入研究了曲霉感染的早期诊断技术，明确了肺泡灌洗液 GM 试验和 CD4+T 淋巴细胞检测等在诊断曲霉感染及判断隐球菌病预后中的作用及价值，提高了肺曲霉病早期诊断率，从而减少了抗菌药物的不合理使用，有效改善了患者预后，同时降低了患者的医疗经济负担。此外，项目组还通过临床研究发现南京地区存在较低比例（3.2%）的新型三唑类药物耐药的曲霉临床分离株，为临床合理治疗侵袭性曲霉病提供了重要的新证据。本项目还研究发现，三唑类和棘白菌素类药物联合治疗 IA 有提高总生存率的趋势，为唑类和棘白菌素类药物联合治疗重症或难治性肺曲霉病提供了循证医学证据。

该项目已发表 SCI 论文 20 余篇，中文核心杂志论文 20 余篇。研究成果具有重要的基础理论价值及临床应用推广价值，部分研究成果已纳入国内和国际临床诊治指南及专家共识，有效提升了国内肺真菌病临床诊治水平。现推荐申报中华医学科技奖医学科学技术奖。

#### 5. 项目简介：

肺真菌感染的发病率不断升高。其早期诊断困难、病死率高，严重危害人民健康。阐明机体应对真菌感染的免疫保护机制、研究开发肺曲霉病早期诊断技术，对防治肺真菌病具有重要意义。本课题组开展肺真菌病防治的基础与临床研究已逾 20 年，成功诊治肺真菌病例数和诊疗水平居全国前列。本项目在国家自然科学基金面上项目等课题支持下，开展了一系列研究，获得多方面意义

重大的成果。

在基础研究中，项目组研究 C 型凝集素受体 Dectin-1 和 Dectin-2 等在抵抗曲霉感染中的作用。抑制巨噬细胞 Dectin 受体表达后，巨噬细胞吞噬曲霉孢子能力明显减弱，小鼠感染曲霉后的病死率增加；而过表达 Dectin 受体则可逆转此问题。这一结果明确了 Dectin 受体在抵抗曲霉感染中的重要免疫保护作用。进一步研究发现，Dectin-1 表达主要受转录因子 PU.1 的调控。课题组从 PU.1/Dectin-1 表达调控新视角阐述了宿主抵抗曲霉感染的重要免疫保护机制，为临床防治提供了新靶点。另外，课题组利用曲霉分别刺激维生素 D 充足或缺乏的小鼠及肺泡巨噬细胞，发现维生素 D 缺乏也是曲霉病易感因素之一。这一结果为完善曲霉感染免疫保护机制研究做出了富有价值的新贡献。

在临床研究中，课题组深入探究了肺真菌病早期诊断技术与临床防治。研究发现，作为重要的可溶性曲霉模式识别受体，正五聚素蛋白 3 (PTX3) rs1840680 位点的基因多态性与慢阻肺患者曲霉易感性密切相关。rs1840680 位点 AA 型的慢阻肺患者 PTX3 蛋白表达水平低下，其罹患曲霉病风险大大增加。这项研究发表在国际感染病顶级杂志，对于早期筛查肺曲霉病患者具有重要意义。在早期诊断研究中，课题组率先利用支气管镜收集患者肺泡灌洗液标本，检测曲霉半乳甘露聚糖 (GM)。研究发现，和痰培养及外周血 GM 检测等传统手段相比，肺泡灌洗液 GM 检测的敏感性提高了一倍，而特异性相当。目前这项研究成果已经被广泛应用到临床工作中，产生显著效果。曲霉病长期治疗后可出现耐药情况，但目前国内临床尚未开展曲霉耐药监测。课题组研究了近年南京地区曲霉临床分离株的耐药情况及其耐药机制。结果显示，南京地区曲霉临床分离株存在较低比例 (3.2%) 的三唑类药物耐药。应对临床耐药，我们研究分析了联合治疗在重症或难治性肺曲霉病中的价值。研究发现，三唑类和棘白菌素类药物联合治疗可提高患者总生存率。研究成果被收入美国感染性疾病学会 2016 版曲霉病诊治指南，为临床合理治疗曲霉病提供了新证据。此外，我们比较了雾化吸入两性霉素 B 预防高危患者肺曲霉病的作用，充分显示了其预防价值。这项研究为预防高危患者发生肺曲霉病提供了重要循证医学证据。针对肺隐球菌病患者病情预后差异显著的临床现象，我们研究了判断预后的众多潜在临床指标，发现外周血 CD4 阳性 T 淋巴细胞计数可最有效预测患者预后，对这

部分患者加强治疗可改善预后。

本项目已经发表 SCI 论文 20 余篇，中文核心杂志论文 20 余篇。研究内容具有非常重要的基础理论、临床应用推广价值，通过举办国家级继续教育学习班等活动，有效提高了国内肺真菌病临床诊治水平。

## 6. 知识产权证明目录（无）

## 7. 代表性论文目录

1. Qian He, Hongxing Li, Yuwen Rui, Lulu Liu, Binchan He, Yi Shi, Xin Su. Pentraxin 3 gene polymorphisms and pulmonary aspergillosis in COPD patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2017 Aug 19;66(2):261-267.
2. Wei Zhou, Hongxing Li, Yan Zhang, Mei Huang, Qian He, Pei Li, Fang Zhang, Yi Shi, Xin Su. Diagnostic value of the galactomannan antigen test in serum and bronchoalveolar lavage fluid samples from patients with non-neutropenic invasive pulmonary aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2017,55(7):2153-2161.
3. Pei Li, Bo Yu, Wanchun Li, Ming Fan, Mei Huang, Lining Shi, Rong Zeng, Xin Su, Yi Shi. Activation of Vitamin D Regulates Response of Human Bronchial Epithelial Cells to *Aspergillus fumigatus* in an Autocrine Fashion. *Mediators of Inflammation*, 2015, 208491:1-14
4. Pei Li, Xiaoyong Xu, Ehong Cao, Bo Yu, Wanchun Li, Ming Fang, Mei Huang, Lining Shi, Rong Zeng, Xin Su, Yi Shi. Vitamin D Deficiency Causes Defective Resistance to *Aspergillus fumigatus* in Mice via Aggravated and Sustained Inflammation. *PLoS One*, 2014,9(6):e99805.
5. Pengpeng Zhang, Xiaofeng Xin, Liping Fang, Hao Jiang, Xiaoyong Xu, Xin Su, Yi Shi. HMGB1 mediates *Aspergillus fumigatus*-induced inflammatory response in alveolar macrophages of COPD mice via activating MyD88/NF- $\kappa$ B and syk/PI3K signalings. *Int Immunopharmacol*, 2017 Dec;53:125-132.
6. He Sun, Xiaoyong Xu, Hongtao Shao, Xin Su, Xiaodong Wu, Quan Wang, Yi Shi. Dectin-2 is predominately macrophage restricted and exhibits conspicuous expression during *Aspergillus fumigatus* invasion in human lung. *Cell Immunol*, 2013, 284(1-2):60-67.
7. Wenkui Sun, Ke Wang, Wei Gao, Xin Su, Qian Qian, Xin Lu, Yong Song, Yaling Guo, Yi Shi. Evaluation of PCR on Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of Invasive Aspergillosis: A Bivariate Metaanalysis and Systematic Review. *PLoS ONE*, 2011,6(12):e28467.
8. Qian He, Yuan Ding, Wei Zhou, Hongxing Li, Ming Zhang, Yi Shi, Xin Su. The clinical features of pulmonary cryptococcosis among patients with different levels of peripheral blood CD4+ T lymphocyte

- count. *BMC Infectious Diseases*. 2017,17(1),768
9. Wenkui Sun, Xin Lu, Xin Li, Sun QY, Xin Su , Yong Song, Huiming Sun, Yi Shi. Dectin-1 is inducible and plays a crucial role in *Aspergillus*-induced innate immune responses in human bronchial epithelial cells. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2012, 31 (10) :2755 – 2764.
  10. He Sun, Xiaoyng Xu, Xiaoli Tian, Hongtao Shao, Xiaodong Wu, Quan Wang, Xin Su , Yi Shi. Activation of NF- $\kappa$ B and respiratory burst following *Aspergillus fumigatus* stimulation of macrophages. *Immunobiology*, 2014, 219(1):25-36.
  11. Min Wang, Zhicheng Liu, Chenyang Liu, Ting Wu, Feng Cai, Quan Wang, Xin Su , Yi Shi. PU.1 is involved in the immune response to *Aspergillus fumigatus* through upregulating Dectin-1 expression. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1):297.
  12. Yuan Ding, Pei Li, Di Xia, Hongxia Wei, Min Wang, Ting Wu, Yi Shi , Xin Su. CD4+ T lymphocyte count is an important predictor for the prognosis of cryptococcosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2017,36(5):897-904.
  13. Ming Zhang, Wenkui Sun, Ting Wu, Fei Chen, Xiaoyong Xu, Xin Su , Yi Shi. Efficacy of combination therapy of triazole and echinocandin in treatment of invasive aspergillosis: a systematic review of animal and human studies. *J Thorac Dis*, 2014, 6(2):99-108.
  14. Ting Wu, Pei Li, Min Wang, Qin Wang, Yi Shi, Xin Su . Pulmonary solid tumor with coexisting pulmonary aspergillosis: Case reports and literature review. *Clinical Respiratory Journal*, 2017, 11(1):3-12.
  15. Di Xia, Wenkui Sun, Mingming Tan, Ming Zhang, Yuan Ding, Zhicheng Liu, Xin Su, Yi Shi. Aerosolized amphotericin B as prophylaxis for invasive pulmonary aspergillosis: a meta-analysis. *International Journal of Infectious Disease*, 2015,30:78-84.
  16. Di Xia, Wenkui Sun, Mingming Tan, Yuan Ding, Zhicheng Liu, Pei Li, Qian Qian, Xin Su, Shi Y. An Adenoviral Vector Encoding Full-Length Dectin-1 Promotes *Aspergillus*- Induced Innate Immune Response in Macrophages. *Lung*, 2015,193(4):549-557.
  17. Chengyang Liu, Min Wang, Wenkui Sun, Feng Cai, Shen Geng, Xin Su, Shi Yi. PU.1 serves a critical role in the innate defense against *Aspergillus fumigatus* via dendritic cell-associated C-type lectin receptor-1 and toll-like receptors-2 and 4 in THP-1-derived macrophages. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 15(6):4084-4092.
  18. Ming Zhang, Xin Su , Wenkui Sun, Fei Chen, Xiaoyong Xu, Yi Shi. Efficacy of the Combination of Voriconazole and Caspofungin in Experimental Pulmonary Aspergillosis by Different *Aspergillus*

Species.Mycopathologia,2014, 177(1-2):11-18.

19. Ming Zhang, Chunlai Feng, Fei Chen, Qian He, Yi Shi, Xin Su. Triazole Resistance in *Aspergillus fumigatus* Clinical Isolates Obtained in Nanjing, China. Chinese Medical Journal, 2017, 130(6):665-668.
20. Yaqin Shi, Pei Li, Ting Wu, Yuan Ding, Yi Shi, Mark E Wylam, Xin Su. Integrated Therapy for Invasive Pulmonary Aspergillosis in a Patient with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome. Chinese Medical Journal, 2015, 128(16):2265-2266.

8. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献

第 1 完成人	姓名	苏欣	职称	主任医师	行政职务	副主任
工作单位	中国人民解放军东部战区总医院					
完成单位	中国人民解放军东部战区总医院					
对本项目贡献	负责项目总体设计、科研基金申请，指导项目具体实施和结果的总结分析及论文写作与发表。在项目实施过程中，调整研究思路、方向，革新研究方法，培养研究生，对创建研究平台发挥关键作用。组织研究成果的总结和推广应用。					
第 2 完成人	姓名	施毅	职称	主任医师	行政职务	无
工作单位	中国人民解放军东部战区总医院					
完成单位	中国人民解放军东部战区总医院					
对本项目贡献	负责项目总体设计、课题申报和结果总结分析，指导研究的实施和总结分析；组织成果推广应用和培养研究生等工作。					
第 3 完成人	姓名	周威	职称	医师	行政职务	无
工作单位	中国人民解放军东部战区总医院					
完成单位	中国人民解放军东部战区总医院					
对本项目贡献	对第 2、4 创新点有贡献，证明材料见 7.4-2、7.4-8。具体贡献如下：明确肺泡灌洗液 GM 实验对于非中性粒细胞缺乏曲霉病患者的诊断作用及价值；明确肺泡灌洗液真菌 GM 实验的最佳临界值及其敏感性和特异性指标。参与分析南京市多家医院确诊的肺隐球菌病患者的部分临床数据。实施成果总结申报。					

第 4 完成人	姓名	李培	职称	副主任医师	行政职务	副主任
工作单位	南京泰康仙林鼓楼医院					
完成单位	中国人民解放军东部战区总医院					
对本项目贡献	对第 1、4 创新点有贡献，证明材料见 7.4-3、7.4-4、7.4-12。具体贡献如下：研究发现维生素 D 缺乏也是曲霉易感因素之一，维生素 D 缺乏可导致小鼠肺部对烟曲霉的抵抗力下降，可能是由于维生素 D 缺乏导致机体对烟曲霉感染产生过度的炎症反应。参与指导收集、分析南京市多家医院确诊的肺隐球菌病患者的临床数据。合作关系：研究生就读于成果完成单位，并于成果完成单位完成该成果。					
第 5 完成人	姓名	何骞	职称	医师	行政职务	无
工作单位	常州市第一人民医院					
完成单位	中国人民解放军东部战区总医院					
对本项目贡献	对第 1、2 创新点有贡献，证明材料见 7.4-1、7.4-2。具体贡献如下：收集住院的慢阻肺患者数据，分析 PTX3 多态性与慢阻肺患者曲霉病易感性的相关性，发现正五聚素蛋白 3 (PTX3) rs1840680 位点的基因多态性与慢阻肺患者曲霉易感性密切相关。参与收集东部战区总医院肺泡灌洗液真菌 GM 试验相关临床数据，参与收集、分析南京市多家医院确诊的肺隐球菌病患者的临床数据。合作关系：研究生就读于成果完成单位，并于成果完成单位完成该成果。					
第 6 完成人	姓名	孙文逵	职称	副主任医师	行政职务	无
工作单位	江苏省人民医院					
完成单位	中国人民解放军东部战区总医院					
对本项目贡献	对第 1、3 创新点有贡献，证明材料见 7.4-7、7.4-9、7.4-13、7.4-15。具体贡献如下：明确 Dectin-1 和 Dectin-2 表达对于机体抵抗曲霉感染的重要免疫保护作用。发现 Dectin-1 表达主要受到转录因子 PU.1 的调控，阐明宿主天然免疫防御功能在 Dectin-1 受体水平的重要调节机制。参与 meta 分析等研究，发现三唑类和棘白菌素类药物联合治疗 IA 有提高总生存率的趋势。合作关系：研究生就读于成果完成单位，并于成果完成单位完成该成果。					
第 7 完成人	姓名	张明	职称	主治医师	行政职务	无
工作单位	常州市第一人民医院					
完成单位	中国人民解放军东部战区总医院					

对本项目贡献	对第3创新点有贡献，证明材料见7.4-13、7.4-18、7.4-19。具体贡献如下：调查发现南京地区存在较低比例（3.2%）的新型三唑类药物耐药的曲霉临床分离株；通过meta分析等研究发现，在动物研究和临床研究中，三唑类和棘白菌素类药物联合治疗IA有提高总生存率的趋势，提出了联合唑类和棘白菌素类药物联合治疗重症或难治性肺曲霉病的价值。合作关系：研究生就读于成果完成单位，并于成果完成单位完成该成果。					
第8完成人	姓名	丁媛	职称	医师	行政职务	无
工作单位	中国人民解放军东部战区总医院（原解放军八一医院）					
完成单位	中国人民解放军东部战区总医院					
对本项目贡献	对第3创新点有贡献，证明材料见7.4-8、7.4-12。具体贡献如下：发现了基础疾病和外周血T淋巴细胞亚群在预测患者隐球菌感染临床表现差异、病情严重程度和临床预后方面的价值。首次在临床提出，外周血CD4+T淋巴细胞计数低于400/ $\mu$ L的患者，发生播散性隐球菌病的风险大大增加，提出外周血CD4+T淋巴细胞计数是预测隐球菌病患者感染严重程度和临床预后的生物标志物。合作关系：研究生就读于成果完成单位，并于成果完成单位完成该成果。					
第9完成人	姓名	孙禾	职称	副主任医师	行政职务	无
工作单位	上海市第一人民医院					
完成单位	中国人民解放军东部战区总医院					
对本项目贡献	对第1创新点有贡献，证明材料见7.4-6、7.4-10。具体贡献如下：明确了Dectin-2的表达水平对于机体防御曲霉感染的重要作用，明确了PU.1对Dectin-2表达的调控作用和机制。评价了增加Dectin-2表达对于提升机体防御曲霉感染的免疫保护作用。合作关系：研究生就读于成果完成单位，并于成果完成单位完成该成果。					
第10完成人	姓名	王琴	职称	副主任医师	行政职务	主任
工作单位	中国人民解放军东部战区总医院（原解放军八一医院）					
完成单位	中国人民解放军东部战区总医院					
对本项目贡献	对第3创新点有贡献，证明材料见7.4-14。具体贡献如下：参与指导复杂性肺曲霉病典型病例的病情分析和临床治疗。合作关系：研究生就读于成果完成单位，并于成果完成单位完成该成果。					
第11完成人	姓名	李红星	职称	医师	行政职务	无

工作单位	太仓市第一人民医院					
完成单位	中国人民解放军东部战区总医院					
对本项目贡献	对第 1、2 创新点有贡献，证明材料见 7.4-1、7.4-2。具体贡献如下：参与收集部分连续住院的慢阻肺患者数据，参与收集并分析部分东部战区总医院肺泡灌洗液真菌 GM 试验相关临床数据。明确肺泡灌洗液真菌 GM 实验的最佳临界值及其敏感性和特异性指标，其临床诊断价值优于血清真菌 GM 检测及痰培养。合作关系：研究生就读于成果完成单位，并于成果完成单位完成该成果。					
第 12 完成人	姓名	芮昱雯	职称	医师	行政职务	无
工作单位	中国人民解放军东部战区总医院					
完成单位	中国人民解放军东部战区总医院					
对本项目贡献	对第 1 创新点有贡献，证明材料见 7.4-1。具体贡献如下：参与收集部分连续住院的慢阻肺患者临床数据。					
第 13 完成人	姓名	贺彬婵	职称	其他	行政职务	无
工作单位	中国人民解放军东部战区总医院					
完成单位	中国人民解放军东部战区总医院					
对本项目贡献	对第 1 创新点有贡献，证明材料见 7.4-1。具体贡献如下：参与收集部分连续住院的慢阻肺患者临床数据。					
第 14 完成人	姓名	刘璐璐	职称	医师	行政职务	无
工作单位	中国人民解放军东部战区总医院					
完成单位	中国人民解放军东部战区总医院					
对本项目贡献	对第 1 创新点有贡献，证明材料见 7.4-1。具体贡献如下：参与收集部分连续住院的慢阻肺患者临床数据。					

**9、完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献：**

名称：中国人民解放军东部战区总医院 第一完成单位

贡献：本项目完成单位为中国人民解放军东部战区总医院。本单位提供研究所需场地、设备、器材、试剂、实验动物；全力保障研究设计、规划，组织各项研究的具体实施；培养研究人员；安排参加国际会议和组织举办会议，进行学术交流；组织研究成果的推广应用。