《**莱姆病发病机制和防控策略研究**》

项目信息

**项目名称：莱姆病发病机制和防控策略研究**

**提名者**：昆明医科大学

**提名等级**：云南省自然科学奖一等奖

**项目简介：**

主要技术内容：莱姆病是1970年代中期发现重大新发传染病，在北半球广泛流行，中国30余个试试自治区都有流行，云南人群的血清阳性率较高，1990年代被列入云南省重要传染病。在5项国家自然科学基金等8个项目支持下，从1995年发表第一篇莱姆病文章算起，历时30年，围绕重大新发传染病—莱姆病发病机制不清和防治不规范关键科学问题，开展了长期深入系统研究，取得系列的重要科学发现：

 1. 提出了莱姆病传播过程中“伯氏疏螺旋体（*Borrelia burgdorferi*, Bb）-蜱媒-哺乳类宿主三角互作”的新概念，并发现了三角互作中的关键分子TROSPA和Salp15。 2. 系统深入地揭示了伯氏疏螺旋体（Bb）引起莱姆关节炎的机制，阐明了BmpA与关节内巨噬细胞表面TLR1/2受体结合，激活NF-κB，刺激趋化因子大量产生，引起关节炎症的机制。 3. 揭示了伯氏疏螺旋体（Bb）调控一个轴、两个分子、三条通路引起神经莱姆病的机制，包括GRB2-ROCK2轴、叶酸受体2（FOLR2）和宿主生长相关蛋白43（GAP-43）以及Notch2、mTOR和自噬信号通路。 4. 首次发现了异毛喉素和雪胆甲素具有治疗莱姆病的潜力。 5. 采用循证医学方法，系统分析了全球莱姆病多方面现状，为全球莱姆病防控提供了科学依据。
   **授权专利情况：** 本项目共授权了10项专利，其中1项为发明专利。1. 发明专利： 丁喆，柳爱华，宝福凯，叶酸受体FOLR2及其编码基因的应用，2022-11-18，中华人民共和国，ZL 2019 1 0368760.0（发现叶酸受体可作为莱姆病标志物）。 2. 实用新型专利（9项）：详见附件。

   **技术经济指标：**主要包括以下几个方面： 1. 论文发表：项目团队共发表了81篇论文，其中29篇被SCI收录，累计影响因子达到297.8，被引用886次。 多篇论文被顶级学术期刊引用和正面评价，包括《Nature Medicine》、《Cell》、《Science》、《Lancet》、《NEJM》、《Nature reviews Microbiol》、《Nature reviews Disease Primers》、《Nature Reviews Rheumatol》、《Immunity》、《Cell Chem Biol》等顶级期刊。2. 专著出版：出版了莱姆病系列专著3部。 3. 教材编写：编写了5部全国使用的微生物学、免疫学本科教材。4. 人才培养：培养了5名博士生和10名硕士生。 6. 科研平台建设：建立了立足云南、辐射周边和东南亚的热带病研究平台。

   **应用推广情况：**主要包括以下几个方面：1. 医学教育：通过出版专著和教材，将最新的莱姆病研究成果应用于医学教育，提高了医学专业人员对莱姆病的认识和防治能力。 2. 临床实践：项目团队发现的新诊断标志物叶酸受体（FR）和趋化因子CXCL13，为临床诊断神经莱姆病提供了更准确的诊断工具。3. 国际合作与交流：通过该项目建立了热带病研究平台和云南省重点实验室，推动了莱姆病研究的国际交流与合作。

   **效益情况：**主要包括以下几个方面： 1. 科学发现：阐明莱姆病重要发病机制。 2. 防治策略：通过循证医学研究，为全球莱姆病的预防和治疗提供了新策略。 3. 新治疗方法：发现异毛喉素和雪胆甲素等为莱姆病的治疗提供了新途径。 4. 人才培养：项目培养了15名博士生和硕士生。 5. 科研平台建设：项目团队建立了热带病研究平台。

**代表性论文专著目录：**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 论文专著名称/刊名/作者 | 年卷页码（xx年xx卷xx页） | 发表时间（年月 日） | 通讯作者（含共同） | 第一作者（含共同） | 国内作者 |
| 1 |  Comparative proteomics profiling revealed the involvement of GRB2-ROCK2 axis in Lyme neuroborreliosis caused by *Borrelia Burgdorferi/*J Cell Mol Med./ Bi Y, Liu J, Ma M, Tao L, Peng Y, Dai X, Ji Z, Bai R, Jian M, Chen T, Luo L,  Wang F, Ding Z, Liu A, Bao F. | 2022 Apr; 26(8):2312-2321.  | 2022年4月 | 宝福凯，柳爱华 | 毕芸凤 | 毕芸凤、刘建军、麻明标、陶律延、彭芸、戴熙廷、计震华、白若兰、简苗苗、陈泰桂、罗丽莎、王峰、丁喆、柳爱华、宝福凯 |
| 2 |  Salp 15, a multifunctional protein from tick saliva with potential pharmaceutical effects/Frontier in Immunology/Shiyuan Wen, Feng Wang, Yunfeng Bi, Guozhong Zhou, Zhenhua Ji, Miaomiao Jian, Zhe Ding, Lisha Luo, Taigui Chen, Lianbao Li, Manzama-Esso Abi, Aihua Liu\*(通讯作者), [**Fukai Bao\***](file:///D%3A%5C%E5%AE%9D%E7%A6%8F%E5%87%AF%E6%9C%80%E6%96%B0%E4%B8%AA%E4%BA%BA%E4%BF%A1%E6%81%AF%E6%9D%90%E6%96%992016%5C%E6%88%91%E7%9A%84%E4%B8%AD%E6%96%87%E7%AE%80%E5%8E%86%E4%B8%8E%E5%9B%A2%E9%98%9F%E4%BB%8B%E7%BB%8D%5Cjavascript%3AShowAffiliation%28%2711%27%2C%2713%27%29)**(通讯作者)** |  2020, 10：3067,  | 2020年12月 | 宝福凯、柳爱华 | 文世媛 | 文世媛、王峰、毕芸凤、周国忠、计震华、简苗苗、丁喆、罗丽莎、陈泰桂、李连保、柳爱华、宝福凯 |
| 3 |  Forty Years of Evidence on the Efficacy and Safety of Oral and Injectable Antibiotics for Treating Lyme Disease of Adults and Children: A Network Meta-Analysis/ Microbiol Spectrum/Yang J, Wen S, Kong J, Yue P, Cao W, Xu X, Zhang Y, Chen J, Liu M, Fan Y, Luo L, Chen T, Li L, Li B, Dong Y, Luo S, Zhou G, Liu A, Bao F（通讯作者）  | 2021 Dec 22;9(3):e0076121. | 2021年12月 | 杨佳儒 | 宝福凯、柳爱华 | 杨佳儒、文世媛、孔璟、岳鹏、曹文静、徐鑫、张宇、陈晶晶、刘玫肖、范雨鑫、罗丽莎、陈泰桂、李连保、李冰雪、董艳、罗宿医、周国忠、柳爱华、宝福凯 |
| 4 | Borrelia burgdorferi basic membrane protein A stimulates murine macrophage to secrete specific chemokines/ International Journal of Medical Sciences/Yun Peng, Zhang Liang, Aihua Liu, Erhua Li, Xiting Dai, Ruolan Bai, Zhenhua  Ji, Miaomiao Jian, Mingbiao Ma, Fukai Bao（通讯作者）, Feng Wang,Yunfeng Bi, Zhe Ding, Abi Manzama-Esso.  | 2018; 15(13): 1473-1479 | 2018年8月 | 彭芸、梁张、柳爱华 | 宝福凯 | 彭芸、梁张、柳爱华、李洱花、戴熙廷、白若兰、计震华、简苗苗、麻明彪、宝福凯、王峰、毕芸凤、丁喆 |
| 5 | Z Borrelia burgdorferi  basic membrane protein A initiates proinflammatory chemokine storm in THP 1-derived macrophages via the receptors TLR1 and TLR2/ Biomedicine & Pharmacotherapy/ Zhao H, Dai X, Han X, Liu A（柳爱华）, Bao F（宝福凯，通讯作者）, Bai R, Ji Z, Jian M, Ding Z, Abi ME, Chen T, Luo L, Ma M, Tao L. | 2019;115:108874. |  2019 年7月  | 赵华 | 宝福凯、柳爱华 | 赵华、戴熙廷、韩欣霖、柳爱华、宝福凯、白若兰、计震华、简苗苗、丁喆、陈泰桂、罗丽莎、麻明彪、陶律延 |
| 6 | Global seroprevalence and  sociodemographic characteristics of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in human  populations: a systematic review and meta-analysis/BMJ Glob Health/ Dong Y, Zhou G, Cao W, Xu X, Zhang Y, Ji Z, Yang J, Chen J, Liu M, Fan Y, Kong J, Wen S, Li B, Yue P, Liu A, Bao F |  2022  Jun;7(6):e007744. | 2022年6月 | 董艳 | 宝福凯、柳爱华 | 董艳、周国忠、曹文静、徐鑫、张宇、计震华、杨佳儒、陈晶晶、刘玫肖、范雨鑫、孔璟、文世媛、李冰雪、岳鹏、柳爱华、宝福凯 |
| 7 |  Isoforskolin and Cucurbitacin IIa promote the expression of anti-inflammatory regulatory factor SIGIRR in human macrophages stimulated with Borrelia burgdorferi basic membrane protein A/ International Immunopharmacology/Yun Peng#, Taigui Chen#, Lisha Luo#, Lianbao Li , Wenjing Cao, Xin Xu, Yu Zhang, Peng Yue, Xiting Dai, Zhenhua Ji, Miaomiao Jian, Ruolan Bai, Zhe Ding, Feng Wang, Shiyuan Wen, Guozhong Zhou, Jing Kong, Suyi Luo, Aihua Liu\*, Fukai Bao\*（通讯作者）. | 2020, 88:106914。 | 2019年4月 | 彭芸、陈泰桂、罗丽莎 | 宝福凯、柳爱华 | 彭芸、陈泰桂、罗丽莎、李连保、曹文静、徐鑫、张宇、岳鹏、戴熙廷、计震华、简苗苗、白若兰、丁喆、王峰、文世媛、周国忠、孔璟、罗宿医、柳爱华、宝福凯 |
| 8 |  Proteomic Analysis of Rhesus Macaque Brain Explants Treated With  *Borrelia burgdorferi* Identifies Host GAP-43 as a Potential Factor Associated  With Lyme Neuroborreliosis/Front Cell Infect Microbiol/Li L, Luo L, Chen T, Cao W, Xu X, Zhang Y, Yue P, Fan Y, Chen J, Liu M, Ma M, Tao L, Peng Y, Dong Y, Li B, Luo S, Kong J, Zhou G, Wen S, Liu A（通讯作者）, Bao F（通讯作者）. | 2021 Jun 10;11:647662.  | 2021年6月 | 李连保 | 柳爱华、宝福凯  | 李连保、罗丽莎、陈泰桂、徐鑫、张宇、岳彭、范雨鑫、陈晶晶、刘玫肖、麻明彪、陶律延、彭芸、董艳、李冰雪、罗宿医、孔璟、周国忠、文世媛、柳爱华、宝福凯 |

**主要完成人基本情况：**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **姓名** | **工作单位** | **完成单位** | **职称** | **职务** |
| 1 | 宝福凯 | 昆明医科大学 | 昆明医科大学 | 教授 |  |
| 2 | 柳爱华 | 昆明医科大学 | 昆明医科大学 | 教授 |  |