

中国食品药品检定研究院

2021 年度科技报告



前 言

2021 年，中国食品药品检定研究院（以下简称中检院）认真贯彻落实国家药监局决策部署，统筹做好抓检验、保安全、促发展各项工作，坚决扛起疫情防控政治责任，全力以赴做好抗击新冠病毒产品相关检验和科研工作，服务疫情防控大局取得了新成绩。

2021 年是全面建设社会主义现代化国家新征程开启之年，也是中国共产党建党 100 周年。这一特殊的时间节点对药品监管和药品检验工作提出了新的更高要求。中检院始终坚持以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导，坚决落实好党中央、国务院，以及国家局的决策部署，全面提升检验检测能力，努力推动检验检测事业开辟新天地，为药品监管治理体系和治理能力现代化建设提供有力的技术支撑，为人民群众用药安全有效提供坚实的技术保障。

本报告对 2021 年科技工作进行总结，并结合学术发展方向，为中检院“十四五”中期学科建设提供参考。

目 录

第一部分 监管科学实践	1
第二部分 课题研究进展	14
我国食品检验相关参考菌种库及即用型微生物活体参考物质的研究与评价	15
食品中快速检测方法评价对照物质研究	21
镍钛形状记忆合金及植入器械评价方法和标准化研究	24
食源性微生物溯源质控物质体系及其应用研究	26
食品监管微生物追踪技术与网络平台建设	30
医学人工智能产品全生命周期检测平台应用示范	41
生物安全样本库信息数据标准及质量管理体系标准研究	44
呼吸道及肠道病原突变株疫苗及药物有效性体内评价动物模型构建及应用	48
疫苗及药物体内效力评价方法标准化研究及真假病毒评价体系比较	50
鼠疫体外诊断试剂用参考品研制	54
微型心室辅助装置的检定及流体力学评价研究	55
进出口药食同源产品相关对照品及质控样品的高效制备研究	65
新发突发重大传染病动物模型的构建及标准化	85
基于何首乌固有肝毒性假说的物质基础及肝毒性作用机制研究	88
基于氯法齐明的苯吩嗪类衍生物抗狂犬病毒活性与作用机制及化学基础	96
牛肉馅中产志贺毒素大肠埃希氏菌分离与遗传溯源方法研究	101
基于何首乌中二萜酮类成分致其肝毒性假说的炮制减毒机制及质量控制关键技术研究	105
新型冠状病毒疫苗标准化的体内和体外有效性评价技术研究	116
冷适应流感病毒疫苗株的制备与质量评价	120
BC 佐剂系统对疫苗免疫早期唤起与远期记忆作用研究	122
第三部分 学术成果附表	124
表 1 2021 年国家级、省部级等立项课题	125
表 2 2021 年度院基金科研课题立项情况	127
表 3 2021 年国家级、省部级等验收课题	129
表 4 2021 年获得专利授权项目	130
表 5 2021 年获得科技奖励项目	131
表 6 院“中青年发展研究基金” 2021 年度通过验收课题	132
表 7 2020 年度院科技评优	133
表 8 2021 年度院科技评优	134
表 9 2021 年出版论著（译著）	135
表 10 2021 年公开发表论文	138

第一部分 监管科学实践

一、践行药品监管科学，发挥检验检测能力建设及科学研究龙头作用

为了更好地践行药品监管科学，建立评估创新药物安全性、有效性、质量可控性的新技术、新方法或新工具，促进我国创新医药产业高质量发展，在国家局的领导下，中检院开展了以下工作。

（一）开展监管科学行动计划第一批及第二批研究项目研究

中检院牵头实施的国家局监管科学行动计划第一批项目“化妆品安全评价方法研究”按期完成，研究新工具 4 项，新方法 1 项、新标准 9 项，其他成果 5 项，取得了预期成果。在第二批研究项目中，中检院牵头或共同牵头实施 5 个项目，分别是“特色植物源化妆品监管科学专项行动计划”、“纳米类药物、医疗器械及化妆品质量控制及评价技术研究”、“新发突发传染病及恶性肿瘤诊断及治疗产品评价能力提升研究”、“仿制药、原料药与辅料质量控制与评价技术研究”及“药械化组合产品创新监管与评价技术研究”，目前正在有序稳步推进。

（二）八个国家局重点实验室通过年度考核

2021 年，以中检院为依托单位的八个国家药监局重点实验室按照年度建设计划，加大投入、主动作为，完善了实验场地、仪器设备、配套设施，完成有关人才培养计划，监管

新工具、新方法、新标准研究方面取得重大成效，共取得 88 项新成果并已应用在监管中，均通过年度考核。特别是中药质量研究与评价重点实验室“有毒中药活性成分研究与质量安全标准制定及应用”获得 2021 年度北京市科技进步奖一等奖；生物制品质量研究与评价重点实验室围绕新冠病毒疫情开展新冠疫苗及新冠治疗用生物制品相关检验检测及评价研究工作，包括新方法的研究建立、国家标准品制备等，支持新冠病毒疫苗和抗体药物研发和国家相关审评审批，同时保证了相关产品的质量和供应；化学药品质量研究与评价重点实验室在抗击疫情特效药品检验检测技术研究、药品中遗传毒性杂质研究、国家药品标准和标准物质研究、仿制药品质研究、特殊药品制剂质控技术研究等领域开展了创新性研究；医疗器械质量研究与评价重点实验室搭建多个研究平台，基本具备涵盖医疗器械多个领域的检验范围和能力，承担 4 项监管科学行动计划第二批研究任务，牵头制定 5 项国际标准，发布 6 项行业标准；体外诊断试剂质量研究与评价重点实验室围绕体外诊断试剂质量研究与评价，搭建了 4 个重点方向的质量研究和评价平台，制定了标准 5 项等。这些重点实验室发挥了检验检测能力建设及科学研究龙头作用，为国家药品、器械、化妆品监管提供了强有力的技术支撑。

（三）化妆品监管科学实验室开放活动促科学普及

作为“学史力行，我为群众办实事”主题实践活动的重要内容，中检院配合国家药监局 2021 年“化妆品安全科普宣传周”，于 5 月组织开展了以化妆品监管科学重点实验室为重点宣传阵地，辐射全国药检系统实验室的系列公众开放活动。最终，中检院等共 33 家重点实验室、监管科学基地、省级或副省级药检机构积极响应号召在宣传周期间开展了开放活动。通过系列开放活动，进一步增加了社会公众对化妆品相关法律法规、基本安全知识、检验检测流程等内容的了解，提升了普通消费者对化妆品的鉴别能力，强化了公众的安全用妆及维权意识，也让社会大众近距离接触到了化妆品检验，了解了检验检测对科学监管的重要支撑作用。其中，中检院 5 月 27 日主办的化妆品研究与评价重点实验室开放活动获得国家局优秀活动奖。

（四）补充检验方法研究取得新进展

2021 年，中检院配合国家药监局起草制定《化妆品补充检验方法管理工作规程》，建设和运行了化妆品补充检验方法管理系统；配合国家药监局应急建立了我国第一个化妆品补充检验方法《化妆品中本维莫德的测定》。

截至 11 月 24 日，12 个药品补充检验方法获国家药监局批准，22 个方法正在修改完善，4 个方法正在专家审核；2 个化妆品补充检验方法获国家药监局批准，2 个方法正在专家审核。

二、开展科研攻关，有力保障抗击疫情和药品安全监管

中检院全年组织申报国家级、省部级科技项目 80 余项。获立项支持课题 28 项，其中牵头承担了国家重点研发计划“干细胞及相关产品质量控制和非临床评价关键技术与规范研究”等项目和课题 17 项，参与了“新型冠状病毒变异监测及功能影响分析”等课题 11 项。

已完成的“创新药物非临床安全性评价关键技术”、“化药制剂质量评价关键技术研究”、“中药组分资源库及产业公共技术服务平台建设”、“2019-Cov 检测试剂研发”及“手足口病疫苗质量标准 and 评价的标准化研究”等 5 个国家科技重大专项课题通过验收。

中检院承担的国家菌种资源库、生物学实验细胞资源库及国家啮齿类实验动物资源库等国家科技基础条件平台工作平稳运行。

（一）科研引领，新冠等相关应急检验研究攻坚克难

在新冠等重大应急事件中，中检院依靠雄厚的科研积累和技术储备，屡次发挥关键作用，在最短时间内为党和政府的快速决策和积极应对提供了重要的技术依据。

一是建立了全球首个重组蛋白新冠疫苗抗原国家标准品，解决了我国重组蛋白新冠疫苗研制单位多，抗原活性单位不一致，剂量和免疫原性难以比较的难题，为疫苗有效性和一致性评价提供标尺，加速了新冠疫苗研发进程；二是开

展了新冠中和抗体药物埃特司韦单抗工艺变更的质量可比性研究，为应急情况下抗体药物快速研发策略提供质量评价数据，为新冠抗体药物的快速上市提供技术支撑，建立了质量可比性研究策略，为后续加速研发重组药物品种的质量可比性研究提供了参考；三是研究了新型冠状病毒灭活疫苗应急检验中的质量控制问题，解决了毒种评价难题，建立了灭活疫苗抗原含量检测方法及动物体内效力检测方法，制备临床血清学评价血清盘等，为我国 10 余家新冠疫苗研发企业解决了疫苗质量评价难题，推动研发进程，促进新冠灭活疫苗获批紧急使用；四是利用高分辨质谱技术首次解决了对于瑞德西韦等核苷类抗新冠病毒药物的未知杂质结构鉴定问题，为国家开展抗疫用药研究的战略储备工作奠定了基础，还首次利用高分辨质谱技术建立了亚硝胺类痕量遗传毒性杂质的精准定量方法，完成多项国家局关于雷尼替丁、盐酸二甲双胍中亚硝胺遗传毒性杂质的应急检验任务，为及时制定相应的药品监管政策提供技术支撑。

（二）砥砺前行，检验检测技术支撑能力不断增强

1. 中药领域

研究了基于学科交叉的“品质特征-化学成分-生物效应”三位一体板蓝根质量评价创新模式，首次创建板蓝根中药质量综合评价指数模型，拟定质量等级标准，对样品的质量优劣作出科学评判，为中药的质量等级体系建设提供了良

好的技术示范；另外，建立了基于体外生理提取/细胞模型的符合中药特点的中药中镉的健康风险评估创新模型，构建了符合中药使用特点的重金属健康风险评估新体系，为科学地评价中药中重金属的健康风险，健全中药有害残留物安全技术和限量标准体系提供了重要科学依据。

2. 化药领域

建立了抗生素液质联用质谱数据库，并应用该数据库建立了疫苗和激素中抗生素残留的高通量检测方法，为生物制品、环境样品、血液样品以及食品等不同基质中抗生素的快速检测提供了有效的技术手段，为我国对抗生素的滥用和残留加强监管提供了有力的技术支撑；研究了镓[68Ga]DOTATATE注射液放射化学纯度与体内显像效果相关性，建立了质量评价方法，为放射性药品的质量评价及一致性评价提供了思路和方法；研究了生物制品用聚山梨酯80/20小分子醛的质量控制，建立了相应检测方法和控制限度，拟定方法草案已提交国家药典委员会，国家药典委拟增订聚山梨酯80（III）的质量标准。

3. 生物制品领域

在人乳头瘤病毒疫苗和流感疫苗的批签发工作中，建立了疫苗批签发摘要电子审核辅助系统，与之前的人工审核相比，提高了效率，减少了错误，有利于快速发现企业生产和质量控制过程中的异常数据，并进行数据分析和对比。下

一步拟将该系统应用于其他生物制品，全力保障生物制品批签发工作。

4. 器械领域

研究了医用电声设备言语声质量评价方法，搭建了通用性助听器测试平台，对骨传导助听器产品进行了探索性试验和研究，在此基础上，牵头开展了骨传导助听器国家标准 GB/T 25102.9 的标准制修订工作，目前已通过标准立项；研究了持续葡萄糖监测系统（CGM）的质量评价方法，并运用电化学工作站、精密电源、模拟葡萄糖溶液等搭建检验平台，实际开展了多款产品的质量评价并出具检验报告，助力国产创新产品上市获批，打破国外厂家垄断；开展了新法规背景下 IVD 参考品定值标准化研究，形成了数字 PCR 技术用于传染病类国家参考品定值的技术路线，研制了包括新冠病毒核酸、腺病毒核酸等十余种呼吸道核酸检测试剂定量标准品，确保了相应产品的质量；建立了我国占比较大的部分遗传病基因资源永生化样本库，研制了一系列动态突变遗传病基因检测国家参考品，发现国内首个脆性 X 基因缺失样本，研制了国内首个 X 连锁遗传病体外诊断参考品，国内首个用于眼科检测的体外诊断参考品，为我国遗传病的预防及科研工作提供支持。

5. 化妆品领域

研究了防脱发化妆品中黄体酮的质谱法鉴别追踪，解决

了防脱发化妆品中黄体酮的来源问题，得到了化妆品中黄体酮的分布规律和分布特征，为国家局制定黄体酮的管理限值和标准检测方法的整合修订提供参考，为化妆品中黄体酮的监管提供技术支撑。

6. 标准物质领域

研究了预警和精准管理在标准物质保障供应中的应用，建成动态预警信息模块，并对全链条环节实施了红色、黄色、蓝色分级预警，实现了监管用品种 100%保障供应；开展了核磁共振波谱技术在复杂化合物定性和定量中的研究，特别是解决部分复杂药品标准物质化学结构难题，对标准物质质量平衡法结果准确性进行了验证，确保标准物质赋值准确。

（三）开拓创新，安全评价及动物资源等领域硕果累累

一是安全评价方面，研究并构建了 hiPSC 诱导的神经细胞模型，成功评价了多种类神经毒性药物，实现了药物体外的高通量筛选，为新药审评中药物神经毒性评价和解析提供了有效路径，为今后体外评价方法写入监管体系指导原则提供了有力支撑；开展了 CIK 细胞治疗产品非临床评价研究，验证和确定了相关非临床研究策略，完善了当前新型细胞治疗产品关键评价技术体系，扩大了中检院在细胞治疗产品安全评价领域的优势领先地位，为产品研发和临床转化提供有力支撑。

二是动物资源方面，通过致癌性模型 KI.C57-rasV 2.0

研究，建立了我国具有完全自主知识产权的小鼠转基因致癌性模型，解决了以前致癌性转基因小鼠模型依赖进口问题，促进了我国新药的创制与上市进程；开展了北京地区实验兔戊型肝炎流行病学调查，为建立科学的兔戊型肝炎检测方案和评估实验兔介导的戊型肝炎传播风险提供了数据支撑；研究了实验用鸡、鸭、鹅、鸽的微生物地方标准及相关检测技术，编制的相关地方标准已由北京市市场监督管理局发布实施，解决了无标准可依问题。

三是医疗器械标准方面，研究了 22 个技术领域医疗器械通用名称命名指导原则，形成医疗器械通用名称的术语词典，基本完成了我国医疗器械通用名称命名体系的构建，为我国医疗器械通用名称数据库的建设奠定了坚实的基础。

四是药品抽验方面，构建了国家药品抽验风险提示机制，填补了以药品抽检成果指导企业生产的空白，践行了发展了药品监管科学

三、培养科技人才，充分发挥人才引领作用

为加强人才队伍建设，提升能力和水平，增强学术氛围，中检院开展了一系列科技交流活动，并设立专项基金支持院内科研工作 and 人才成长。

（一）院内科技周交流活动

为了提升中检院科技能力，带动和促进学术发展，更好地适应食品药品监管和高新技术快速发展的需要，中检院于

2021 年 10 月 19 日-22 日举办科技周活动,采取线上线下相结合方式进行,来自检验检测机构、科研院所、高校、企业等约 450 余家单位及中检院的约 600 余人参加此次活动。

在理化分析分会场,来自中国科学院上海药物研究所和中国香料香精化妆品工业协会的专家与大家分享了热熔挤出工艺用辅料关键质量属性指标及化妆品安全评价创新技术领域的最新研究成果,中检院专家围绕药包材质控新技术、辅料检验新方法、药物释放度、中药材中重金属风险评估创新模型及化妆品非法添加检测等主题进行了深入探讨。

药理毒理分会场演讲内容涉及中药新药审评、细胞治疗产品、多能干细胞、二代致癌性小鼠模型、体外热原及化妆品安全评价等诸多领域的国内外前沿的相关技术及研究进展。

生物分会场围绕当今生物制品、食品和化妆品领域的部分研究热点进行了系统全面的报告,包括新冠病毒变异、新冠疫苗质量控制、新冠单抗质量控制、干细胞在新冠中应用及干细胞异质性研究、流感疫苗筛选、动物模型评价平台、假病毒应用技术平台、食品化妆品微生物研究。

器械分会场重点聚焦医疗器械通用名称、药械组合、肿瘤高通量测序、新型冠状病毒标准物质、重组胶原蛋白、生物源材料、辅助生殖、生命支持设备等创新领域,围绕医疗器械界定、分类、标准物质、质量评价、检验检测平台建设

和技术创新等热点问题作报告。演讲内容向大家展示创新医疗器械监管的新成果、新理念，以点带面、精彩纷呈，让我们共同领略了“科技无处不在、创造亦在身边”的神奇魅力。

本次活动的顺利开展，为各位业界同仁和朋友们带来很好的借鉴和启迪，也为我们做好今后的检验和科研工作发挥了良好的促进作用。

（二）院内年度科技评优活动

2021 年度科技评优活动按所、院两级进行。12 个业务所、中心在所级评优后推荐了 25 个报告参加院科技评优活动。2021 年 12 月 29 日，院学术委员会组织召开院级科技评优活动，李波院长和第十届院学术委员会的 27 位专家担任评委，通过报告、答辩，评选出院级一等奖 2 项，二等奖 8 项，三等奖 15 项。获得一等奖的两个成果是“致癌性小鼠二代模型研究进展”和“重组蛋白新冠疫苗抗原国家标准品的建立”（获奖目录见附件）。此次科技评优活动展示了我院一年来丰硕的科研成果，促进了专业技术交流，营造了科技创新的浓厚氛围。

（三）院内科研支持基金工作

为了发现和培养科技后备人才及学科带头人，中检院设立了“中青年发展研究基金”“学科带头人培养基金”，支持人才培养和科学研究。

2021 年 3 月，科研处组织院学术委员会专家对 2018 年

度立项及 2017 年度延期的 9 个院中青年发展研究基金课题进行验收，各领域共 9 个课题均通过验收。2021 年 6 月至 8 月，中检院开展了 2022 年度“学科带头人培养基金”课题申报工作。经学委会评审及院长办公会审议决定，给予“三种不同类型动态突变遗传病基因检测国家参考品的研制及相关永生化细胞系样本库的建立”等 7 个课题立项支持，专项经费 201.70 万元。

2021 年 10 月，中检院启动 2022 年度院“中青年发展研究基金”课题申报工作，经各业务所推荐、科研处组织答辩评审、院长办公会讨论决定，给予符合本基金要求的“重组人生长激素类药物体外活性替代方法建立及研究”等 16 个课题立项支持，专项经费 123.25 万元。

通过以上工作，中检院致力于建设合理的研究梯队，建立多层次的科研项目和技术储备，努力实现“人才兴检”的战略目标。

第二部分 课题研究进展

我国食品检验相关参考菌种库及即用型微生物活体参考物质的研究与评价

一、课题信息

课题负责人 崔生辉
课题编号 2017YFC1601401
主要研究实验室 食品所生物检测室
中国检验检疫科学研究院
北京市疾病预防控制中心



二、主要目标（限 300 字）

从食品、腹泻病人、动物、环境等食品安全密切相关的样品中分离微生物，进行鉴定和分型，收集食源性微生物在中国医学细菌保藏管理中心注册参考菌株不少于 600 种，形成每种每年不少于 5000 支的生产能力，并建立由不少于 600 株菌株全基因组序列组成的数据库。研制 50 种即用型食源性微生物活体参考物质，并在全国 100 家食品安全抽检承检机构推广应用。

三、主要研究进展（限 1000 字，可附图表）

课题执行期间，本课题共进行了以下两个方面的实验研究，进展如下：

3.1 食源性微生物的分离与鉴定

课题组 2019 年共采集 635 份整鸡样本分离弯曲菌和沙门氏菌，19 类 1774 件食品样品，包括蛋糕和面包、寿司、甜品、现制饮料、生禽肉、调理肉制品、巴氏杀菌乳、发酵乳和风味发酵乳、即食藻类制品、生食鱼、双壳贝类、婴幼儿罐装辅助食品、婴幼儿配方食品、调味酱、花生酱和芝麻酱、生肉和熟肉制品、盒饭、凉拌米面制品、中式凉拌菜、冷冻饮品等，4667 份腹泻病人样品和 102 件牛粪便及养殖场周边环境样品。2020 年共采集 19 类 2040 件食品样品，2556 份腹泻病人样品。2021 年共采集食品样品 2740 份，腹泻病人样品 5270 份，猪肉馅 1250 份，牛肉馅 1062 份。课题实施期间，共采集样品 22096 份，将整鸡、猪肉馅、牛肉馅样品统一归为食品样品，样品信息见表 1。

表 1 采集样品的种类和数量

样品类别	数量
食品	9501
腹泻病人	12493
养殖动物	102
合计	22096

3.2 申请食品微生物参考菌株，构建菌种库和遗传数据库

在前期大量食源性微生物分离鉴定的基础上，将获取的菌种信息进行规范整理后，在中国医学细菌保藏管理中心（CMCC）进行规范登记入库，进而形成具有自主知识产权的食品微生物参考菌种库和数据库，解决我国食品安全国家标准制修订过程中候选标准菌种资源不足的问题。目前已构建包含 720 株 636 种(类)微生物的菌种库。

表 2：菌种库的组成

名称	菌株数	种类	备注
沙门氏菌	224	204	不同的血清型
链球菌	60	60	以肺炎链球菌为主
志贺氏菌	54	52	以福氏志贺氏菌为主
大肠埃希氏菌	35	31	
副溶血性弧菌	29	25	
葡萄球菌	24	18	以金黄色葡萄球菌为主
酵母菌	10	9	
棒杆菌	8	8	
克罗诺杆菌	12	9	
其他	264	220	
合计	720	636	

从分离的菌株中选择代表性菌株进行全基因组测序分析，将测序结果上传至 NCBI 或者中国核酸数据库（<https://bigd.big.ac.cn/gsub/>），上传之后每个样品会生成一个 Biosample 或者 Bioproject 编号，结合样品的 FC 编号得到样品唯一性的编号。在数据库中输入样品的其他信息，构建了参考菌株的数据库的大致框架。已进行全基因组测序的菌株共有 1455 株，构建了包含全基因组测序数据、16S RNA

测序数据和血清生化数据的遗传数据库 1 个。

3.3 即用型食源性微生物标准物质的研制

课题执行期间共研制标准物质 54 项，其中申请在国家药品标物物质平台收录的标物物质 16 项（名单见下表）：

表 3 国家药品标物物质平台收录的 16 项标物物质目录

序号	编号	标准物质名称
1	800008-201801	食品检测用阪崎克罗诺杆菌
2	800009-201801	食品检测用单核细胞增生李斯特菌
3	800011-201801	食品检测用金黄色葡萄球菌
4	800014-201801	食品检测用 O157:H7 大肠埃希氏菌
5	800015-201801	食品检测用副溶血弧菌
6	800017-202001	食品检测用大肠埃希氏菌 CMCC44102
7	800018-202001	食品检测用诺如病毒
8	800020-202001	食品检测用门哥病毒
9	800019-202001	食品检测用 MS2 噬菌体
10	800028-202001	食品检测用解脂耶氏酵母菌酵母菌
11	800029-202001	食品检测用黑曲霉菌
12	800047-202001	食品检测用丙二酸盐阳性克罗诺杆菌
13	800048-202001	食品检测用苏黎世克罗诺杆菌
14	800049-202001	食品检测用都柏林克罗诺杆菌都柏林亚种
15	800051-202101	食品检测用莫金斯科罗诺杆菌
16	800052-202001	食品检测用尤尼沃斯科罗诺杆菌

本课题已研制被国家标准化管理委员会批准的有证标准物质 11 项，包含大肠埃希氏菌、沙门氏菌、金黄色葡萄球菌和单核细胞增生李斯特氏菌等食品中 4 种常见致病菌，其中 5 项已取得国家标准样品证书编号，另 6 项已完成验收，等待批复，具体信息见下表：

表 4 国家标准化管理委员会批准的有证标准物质清单

序号	样品基质	项目名称	备注
1	冻干粉	大肠菌群（定量）	已完成验收,等待批复
2	乳粉	沙门氏菌（阳性）	GSB 11-2275-F03-2020
3	冻干粉	单核细胞增生李斯特氏菌（阳性）	已完成验收,等待批复
4	乳粉	单核细胞增生李斯特氏菌（阳性）	GSB 11-2274-2020
5	乳粉	霉菌和酵母计数	GSB 11-3808-2020
6	生活饮用水	大肠埃希氏菌	已完成验收,等待批复
7	生活饮用水	总大肠菌群	已完成验收,等待批复
8	矿泉水	铜绿假单胞菌	已完成验收,等待批复
9	乳粉	金黄色葡萄球菌（阳性）	GSB 11-3809-2020
10	矿泉水	粪链球菌（定量）	已完成验收,等待批复
11	鲑鱼	金黄色葡萄球菌（定量）	GSB 11-2224-2020

本课题已研制经专家验收的标准物质 27 项，包含大肠埃希氏菌、沙门氏菌、金黄色葡萄球菌、克罗诺杆菌和单核细胞增生李斯特氏菌等食品中 5 种常见致病菌，具体信息见下表：

表 5 经专家验收的标准物质清单

序号	样品基质	项目名称
1	乳粉	菌落总数
2	乳粉	大肠菌群（定量）
3	冻干粉	大肠埃希氏菌（定量）
4	冻干粉	粪大肠菌群（定量）
5	冻干粉	金黄色葡萄球菌（阳性）
6	冻干粉	金黄色葡萄球菌（定量）
7	乳粉	金黄色葡萄球菌（定量）
8	冻干粉	沙门氏菌（阳性）
9	冻干粉	志贺氏菌（阳性）
10	冻干粉	副溶血性弧菌（阳性）
11	冻干粉	克罗诺杆菌属（阪崎肠杆菌）（阳性）
12	乳粉	克罗诺杆菌属（阪崎肠杆菌）（阳性）
13	乳粉	克罗诺杆菌属（阪崎肠杆菌）（定量）
14	冻干粉	霉菌和酵母计数
15	乳粉	蜡样芽胞杆菌（定量）
16	冻干粉	肠道出血性大肠埃希氏菌（EHEC）（阳性）
17	生活饮用水	耐热大肠菌群
18	矿泉水	产气荚膜梭菌
19	冻干粉	肠杆菌科计数
20	冻干粉	沙门氏菌血清学分型（肠炎沙门氏菌）
21	冻干粉	沙门氏菌血清学分型（甲型副伤寒沙门氏菌）
22	冻干粉	沙门氏菌血清学分型（猪霍乱沙门氏菌）
23	冻干粉	蜡样芽胞杆菌（定量）
24	冻干粉	大肠埃希氏菌 O157: H7（阳性）
25	猪肉	猪肉粉中单核细胞增生李斯特氏菌（定量）
26	猪肉	单核细胞增生李斯特氏菌（阳性）
27	鸡肉	沙门氏菌（阳性）

四、主要成果（限 1000 字可附图表）

4.1 申请专利 2 项：

1.王学硕，崔生辉，赵琳娜，刘娜；一种多杂质大样本量液体的微生物富集装置及检测方法，申请号：202110865284.0

2.赵琳娜，崔生辉，张伟，刘娜，王学硕，路勇；微生物高通量 DNA 测序数据的质量控制标准品和质量控制方法，申请号：202010334386.5

4.2 发表论文 17 篇：

1. Luo, R., L. Zhao, P. Du, H. Luo, X. Ren, P. Lu, S. Cui, Y. Luo (2019).

- "Characterization of an Oxacillin-Susceptible mecA-Positive *Staphylococcus aureus* Isolate from an Imported Meat Product." Microbial drug resistance.
2. Liu, N., W. Zhou, C. Wang, X. Ren, H. Luo, Y. Chen, G. Xie, W. Yu, Y. Lu, S. Cui (2019). "Identification and Quantification of Nonviable *Lactobacillus pentosus* Cells in a Health Food Product." J AOAC Int.
 3. 刘娜, 骆海朋, 陈怡文, 任秀, 崔生辉 (2019). "食品中副溶血性弧菌检验能力验证样品的研制及其应用." 食品安全质量检测学报 10(07): 1816-1820.
 4. 陈怡文, 张晓东, 宋佳兴, 刘雅丹, 赵萌, 余文, 任秀, 崔生辉 (2019). "菌落总数质控样的制备及其在能力验证中的应用." 食品安全质量检测学报 10(12): 3772-3776.
 5. 崔生辉, 赵琳娜, 路勇 (2018). "食品微生物追踪溯源网络分析探讨." 食品安全质量检测学报 9(13): 3514-3517.
 6. 赵琳娜, 张伟, 刘娜, 崔生辉 (2019). "三种基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱系统对常见微生物鉴定结果的比较." 中华检验医学杂志(08): 679-687.
 7. 谢冠东, 骆海朋, 任秀, 陈怡文, 余文, 崔生辉 (2019). "北京市售鸽肉中大肠杆菌和沙门氏菌分离鉴定及耐药性分析." 食品安全质量检测学报 10(1): 48-53.
 8. 瞿洪仁, 骆海朋, 申静云, 崔生辉 (2019). "食品检测用单核细胞增生李斯特氏菌标准物质的研制." 食品安全质量检测学报 10(01): 65-70.
 9. 骆海朋, 瞿洪仁, 申静云, 任秀, 陈怡文, 谢冠东, 余文, 刘娜, 丁宏, 崔生辉 (2019). "阪崎克罗诺杆菌标准物质研制." 食品安全质量检测学报 10(1): 54-59.
 10. 刘娜, 赵琳娜, 张伟, 骆海朋, 谢冠东, 陈怡文, 余文, 任秀, 崔生辉 (2019). "16S rRNA 基因序列、生化鉴定、质谱 3 类方法鉴定常见微生物的结果分析." 食品安全质量检测学报 10(1): 60-64.
 11. 陈怡文, 周巍, 骆海朋, 任秀, 余文, 崔生辉 (2018). "食品安全国家标准中菌落总数测定方法影响因素分析." 食品安全质量检测学报 9(21): 5642-5646.
 12. 王伟, 赵红阳, 卢雁, 王鸣雨, 孙英健, 宋娇娇, 张顺合, 卢行安 (2018). "

基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术对阪崎克罗诺杆菌的鉴定及溯源." 中国食品卫生杂志 30(02): 125-131.

13. 赵红阳, 王鸣雨, 宋娇娇, 高思琪, 杨含草, 关远航, 孟云, 卢行安 (2020). "快速霉菌酵母测试片法与 GB 4789.15—2016 在 3 种类型食品中霉菌计数比较." 中国食品卫生杂志 32(04): 397-400.
14. 崔霞, 张晓媛, 王迪, 张诣, 刘玉竹, 陈倩 (2019). "2015~2018 年北京市食源性金黄色葡萄球菌耐药性分析." 食品安全质量检测学报 10(07): 1821-1825.
15. 王丽丽, 张寻, 陆峥, 张诣, 陈倩 (2019). "2014~2018 年北京市人源性肠产毒性大肠埃希菌耐药性与 PFGE 分子分型研究." 食品安全质量检测学报 10(12): 3777-3786.
16. 张鹏航, 陆峥, 赵春玲, 胡晓芬, 郝民, 刘毅, 赵凤玲, 王迪, 刘玉竹, 张诣, 张晓媛, 马晓晨, 陈倩 (2019). "2018 年北京市社区居民冰箱食源性致病菌污染状况分析研究." 食品安全质量检测学报 10(09): 2509-2513.
17. 张晓媛, 刘玉竹, 张鹏航, 吴阳博, 张诣, 曹伟, 陈倩 (2019). "一起疑似产气荚膜梭菌食物中毒事件的病原学分析." 食品安全质量检测学报 10(18): 6022-6026.

4.3 出版专著 2 部:

1. 《微生物检验方法 食品安全国家标准 实操指南》, 国家食品药品监督管理总局科技和标准司编著, 中国医药科技出版社;
2. 《食品检验操作技术规范 (微生物检验)》, 中国食品药品检定研究院组织编写, 中国医药科技出版社。

4.4 申请软件著作权 1 项:

菌落培养及智能分析系统[简称: 菌落培养相关]V1.0, 崔生辉; 赵琳娜; 谢冠东; 张红光; 唐震锺

4.5 制定国家标准 1 项:

GB 31607-2021 食品安全国家标准 散装即食食品中致病菌限量

国家重点研发计划

食品中快速检测方法评价对照物质研究

一、课题信息

课题负责人：董喆

课题编号：2017YFC1601304

主要研究实验室：食化所理化一室



二、主要目标（限 300 字）

我国食品安全快速检测方法评价用对照物质研制尚处于空白阶段，急需开展规范化的制备工艺、定值技术和应用评价研究；针对在监管实际中出现的特性量不明确及特性量可转化的情况，需要开展替代检验方法研究。突破适用于快检评价的食品基体中低量值特性量的均匀性、稳定性控制技术，以及特性量高精度定值技术；突破无目标筛查确定特性量技术及特性量转化条件控制研究，为采用现有参考物质进行量值表征提供研究范例。获得 32 种多基质类型、多定值水平的快检评价对照物质，获得标准物质证书不少于 15 项，在不少于 15 个承检机构单位验证，在不少于 100 家检验机构应用；形成对照物质制备技术规范 2 项及替代检测方法 10 项；发表相关论文 5 篇；申请专利 2 项。

三、主要研究进展（限 1000 字，可附图表）

本研究在快检对照物质候选物筛选、样品制备、定值方法等方面形成以下对照物质共性技术：（1）候选物筛选：食品中真菌毒素、金属元素采用本底污染物考察方式，通过对全国多地区粮食本底污染数据的检测和采集，确定了真菌毒素和金属元素污染较严重的产区，完成候选物的扞样和确认；食品中残留物和添加物采用肌肉注射、药浴饲喂或者原料直接添加的考察方式，注射或药浴过程摸索药物在体内的降解效率等行为特征，通过给药浓度调整缩短样品采集时间，尽量快速获得目标化合物残留浓度的最高值，并采用逐级稀释方式获取浓度适宜候选物。原料直接添加探索添加物和阳性候选物制备的浓度对应关系，通过调整目标化合物的添加浓度，直接获取阳性候选物。（2）在样品制备方面，为了提高对照物质的均匀性与稳定性，粮食制品考察了粒度、水分、灭菌工艺等关键因素影响，并确定了最终的制备条件；对于牛奶、蔬菜、水果、凉茶等水分含量较高的实物，通过对干燥方式、干燥步骤、真空度、温度控制和控温时间等关键参数的优化，建立了基于冷冻干燥技术的主要动物性和植物性食品基体的样品制备策略；（3）在定值方法研究中，通过对酶解时间、提取溶剂、提取时间、净化方式、基质效

应等关键前处理步骤和色谱、质谱检测参数进行优化，并结合同位素内标和基质匹配标准溶液的定量方式来消除基质和前处理带来的干扰，建立了粮油、动物性和植物性食品基质中多类别真菌毒素、残留物和添加物的精准定量分析技术；通过对干法消解、湿法消解、微波消解及消解程序等前处理步骤的考察和 AAS，ICP-MS 和 IDMS 仪器参数的优化，确认了金属元素的精准定量分析技术，为准确定值提供了充分的技术保障。

对于参考物质不易获取，参考物质不稳定，不能直接测定或测定指标无参考物质时，建立一种标准测量方法以替代参考物质的使用，达到相对溯源的替代方法很有必要。具体在日常食品检验中可总结并不限于以下几种存在情形：包括原型物质定量代谢表征，不依赖参考物质的靶标筛查，如硝苯地平及代谢物测定，那非类物质测定、喹诺酮类物质测定，在方法的研制中考虑了以类似母核碎片的检测为主，用于鉴别，同时比较了与同系物质响应信号之间的关系，进行了相对量的溯源比较；总量物质的定量转化标志物，如卡拉胶标志性成分、麦卢卡蜂蜜中标志性成分，通过对标志物成分的检测，达到对总量物质定性或者定量的目的；不同形式物质的总量定量，如食品中合成着色剂的检测，通过考察色淀和游离色素的转化关系，同时测定食品中色素的总量；不稳定成分的定量转化，如保健食品中洛伐他汀的测定，通过考察洛伐他汀内酯型和酸型两种构型之间的转化条件，建立了洛伐他汀总量的测定方法；目标成分不易测定，如荔枝中降糖氨酸的测定，目标成分不保留，需要经过衍生化条件处理后检测等。

四、主要成果（限 1000 字可附图表）

基于上述快检对照物质制备的共性技术体系，按照标准物质研制的相关规定进行均匀性和稳定性检验、定值和不确定度评价，成功制备了 34 种快检对照物质，23 种进行了标准物质申报。其中，申报中国计量院国家二级有证标准物质 15 种，均已获得标准物质证书；申报中国食品药品检定研究院国家标准物质 9 种，均已获得标准物质证书。

根据参考物质研制过程中优化的制备方法，课题组提出了 2 项基体参考物质制备技术规范：《牛乳粉中 γ -六六六残留分析标准物质的制备技术规程》、《黄瓜粉中毒死蜱残留分析标准物质的制备技术规程》。目前，2 项制备技术规范已经申请中国农药工业协会团体标准，并审评通过，修改后可发布。

4.1 食品快速检测方法评价对照物质验证与应用

本课题研制的快检对照物质在多家实验室应用验证,包括仪器方法和快检方法,返回应用报告 170 余份;快检方法方面,采用电化学方法、比色法对金属元素对照物质进行应用评价;采用酶联免疫吸附法和胶体金方法对真菌毒素对照物质进行应用评价;采用酶联免疫吸附法、免疫层析法、胶体金方法对常见残留物和添加物对照物质进行应用评价。结果表明,测试对照物质的假阴性和假阳性率均小于 5%,能够很好应用于快检方法的评价工作中。组织能力验证 7 次,累积参加 390 余家次。通过对照物质的验证应用,证明本课题研究的对照物质均匀性、稳定性以及定值结果准确可靠,可作为实验室的日常的质量控制手段,满足食品中化学污染物监测检测及风险评估数据一致性评价的要求,同时可用于食品安全快检产品的应用评价工作中,为提高我国食品安全检测体系的整体水平提供技术支持。

4.2 食品替代检验方法的研究

本课题已建立食品替代检验方法 11 种,其中 1 项食品安全国家标准待发布,5 项以市场总局食品补充检验方法形式发布,1 项在市场总局《保健食品理化及卫生指标检验与评价技术指导原则》(2020 版)收录。本课题制定或修订的替代检验方法标准适用范围广、可靠性强,部分标准如《食品中那非类物质的测定》、《食品中辛基酚等 5 种酚类物质的测定》、《豆制品、火锅、麻辣烫等食品中喹诺酮类化合物的测定》已作为国家食品安全监督抽验和风险监测的指定方法并被广泛使用,为我国食品安全监管及风险评估的数据一致性评价提供了有力的技术支撑。

镍钛形状记忆合金及植入器械评价方法和标准化研究

一、课题信息

课题负责人：汤京龙

课题编号：2018YFC1106704

主要研究实验室：中国食品药品检定研究院实验室、天津市医疗器械质量监督检验中心实验室、先健科技



二、主要目标（限 300 字）

针对镍钛形状记忆合金及其植入物临床前评价所急需的标准展开研究，制定关于镍钛形状记忆合金材料腐蚀性能、相转变温度、磁共振性能、形状恢复能力、镍离子释放模型以及植入器械封堵器脉动疲劳性能评价方法及医疗器械行业或团体标准，规范完善产品质量评价体系，作为监管审评的依据，引导产业的健康发展。

三、主要研究进展（限 1000 字，可附图表）

围绕课题目标，课题建立了对镍钛形状记忆合金材料腐蚀性能、相转变温度、磁共振性能、形状恢复能力、镍离子释放模型以及植入器械封堵器脉动疲劳性能评价方法，上述评价方法形成了 3 项医疗器械行业标准和 6 项中国生物材料学会团体标。

2 项医疗器械行业标准 YY/T 1771-2021《弯曲-自由恢复法测试镍钛形状记忆合金相变温度》、YY/T 1772-2021《外科植入物 电解液中电偶腐蚀试验方法》已于 2021 年 3 月正式发布，1 项医疗器械行业标准《心血管植入器械镍钛合金镍离子释放测试方法》已报批，等待发布。

6 项中国生物材料学会团体标准 T/CSBM 0013-2021《直管型血管支架 磁共振适用性 射频致热试验方法》、T/CSBM 0018-2021《镍钛形状记忆合金自膨式血管支架形状恢复能力测试方法》、T/CSBM 0017-2021《镍钛形状记忆合金心脏封堵器形状恢复性能评价方法》、T/CSBM 0015-2021《镍钛形状记忆合金骨科形状恢复能力测试方法》、T/CSBM 0016-2021《镍钛形状记忆合金骨植入物镍离子释放的体外测试方法》、T/CSBM 0014-2021《心脏封堵器体外脉动耐久性测试方

法》已通过中国生物材料学会标准工作委员会审定，于 2021 年 4 月发布。

四、主要成果（限 1000 字可附图表）

4.1 医用镍钛形状记忆合金电偶腐蚀性能评价方法和相转变温度测试方法

建立弯曲-自由恢复法测试镍钛形状记忆合金相变温度方法、电解液中电偶腐蚀试验方法，形成的医疗器械行业标准 YY/T 1771-2021《弯曲-自由恢复法测试镍钛形状记忆合金相变温度》、YY/T 1772-2021《外科植入物 电解液中电偶腐蚀试验方法》，现已正式发布。

4.2 医用镍钛形状记忆合金磁共振成像（MRI）性能评价方法

细化了直管型血管支架的测试方法，明确试验样品规格选择原则，给出了国产磁共振设备（上海联影医疗科技有限公司）适用的扫描序列。形成了中国生物材料学会团体标准 T/CSBM 0013-2021《直管型血管支架 磁共振适用性 射频致热试验方法》，现已正式发布。

4.3 镍钛形状记忆合金植入物的形状恢复能力评价

建立了包括骨板、封堵器和自膨式血管支架 3 种植入物的形状恢复能力评价方法，形成 T/CSBM 0018-2021《镍钛形状记忆合金自膨式血管支架形状恢复能力测试方法》T/CSBM 0017-2021、《镍钛形状记忆合金心脏封堵器形状恢复性能评价方法》和 T/CSBM 0015-2021《镍钛形状记忆合金骨板形状恢复能力测试方法》3 项中国生物材料学会团体标准，现已正式发布。

4.4 医用镍钛形状记忆合金材料或植入物体外镍离子释放模型

建立了心血管植入物和骨植入物的体外镍离子释放模型和测试方法，形成 T/CSBM 0016-2021《镍钛形状记忆合金骨植入物镍离子释放的体外测试方法》、《镍钛形状记忆合金骨植入物镍离子释放的体外测试方法》2 项标准。

4.5 镍钛形状记忆合金封堵器脉动疲劳性能评价方法

建立了适用于评价经导管植入的用于治疗心脏缺损等病变的心脏封堵器，主要包括房间隔缺损封堵器、室间隔缺损封堵器、动脉导管未闭封堵器、卵圆孔未闭封堵器及左心耳封堵器耐久性的方法，形成了中国生物材料学会团体标准 T/CSBM 0014-2021《心脏封堵器体外脉动耐久性测试方法》，现已发布。

食源性微生物溯源质控物质体系及其应用研究

一、课题信息

课题负责人：李景云

课题编号：2018YFC1603904

主要研究实验室：食化所生物检测室、三二〇一医院、
国家食品安全风险评估中心



二、主要目标（限 300 字）

针对不同种类食源性微生物检测和溯源技术需求，从养殖动物、环境、食品、腹泻病人等食品相关样品中开展菌种的筛选和标准化研究，研发出不少于 20 种食品微生物检测与溯源活体微生物和基因组 DNA 质控样品，形成 ≥ 2000 支/年/种的生产能力，并在全国 ≥ 50 家食品安全抽检承检机构进行推广应用，以保障全国食品微生物抽检监测和溯源追踪结果的准确性，提升我国整体食品微生物检验与溯源能力水平。本课题的考核指标：建立不少于 20 种食品来源微生物溯源分析质控物质，并在全国不少于 50 家食品安全抽检承检机构应用。申请发表研究论文不少于 10 篇（其中 SCI 论文不少于 3 篇）。

三、主要研究进展（限 1000 字，可附图表）

课题 2018 年 12 月启动至今已经三年有余，期间课题组从食源性、环境、患者及养殖人员样品中分离微生物，对部分菌株进行生化鉴定、血清学鉴定、基质辅助激光解析时间依赖质谱鉴定和特征基因检测（PCR）和全基因组测序（二代测序或三代测序）分析。经过多种检测手段鉴定的部分菌株申请了 CMCC 菌种号。研制食源性微生物溯源质控物质 25 种，累计在全国 384 家次检测机构进行了推广应用，具有 2000 支/种/年的生产能力，完成了课题任务书设定的指标。

三年来，课题组一是对分离收集的食源性微生物，样本包括猪肉馅、冷冻整鸡、养殖人员等，对常见的金黄色葡萄球菌、沙门氏菌及大肠埃希菌的一些特定菌株进行生化鉴定、质谱鉴定、耐药性分析、基因组测序，对少数难以鉴定的菌，例如食品中发现的猪红斑丹毒丝菌等，进行了全基因组测序和 SNP 研究；二是研制了 25 种食源性微生物溯源质控物质，其中包含 7 种菌体标准物质和 5 种细菌基因组 DNA 标准物质；13 种能力验证活体质控样品，这些活体质控样本在全国累计 384 家食品抽检承检机构获得应用，单次参加单位最多达到 59 家，对提高食品中微生物检测质量的提高起到积极的推动作用。课题组对 25 种食源性微生物溯源质控物质的冻存保护剂、冻存流程、样品的均一性、运输稳定性、储藏稳定性、食品样品中的适用性、应用普通 PCR 和荧光 PCR 以及全基因组测序技术检测 DNA 标准物质开展研究，通过开展能力验证活动这些研究得出的结论得到了验证；本课题的研究内容符合课题任务书的要求。

课题组共计完成论文 14 篇，其中 SCI 文章 3 篇，已经超过课题任务书指标的要求。课题组还申请了专利 1 项，初审合格。课题还有一些研究论文已经投稿，等待发表。

四、主要成果（限 1000 字可附图表）

4.1 课题组目前已经完成 12 种标准物质的研制，已经投放市场，在中检院有售，见表 1。取得了一定的社会效益，经济效益不大，产品有待于进一步宣传、扩大其应用。

表 1 食品和化妆品检测的国家药品标准物质

标准物质名称	编号
食品检测用肠道致病性大肠埃希氏菌（EPEC）	800023-202001
食品检测用肠道侵袭性大肠埃希氏菌（EIEC）	800026-202001
食品检测用产肠毒素大肠埃希氏菌（ETEC）	800025-202001
食品检测用肠道出血性大肠埃希氏菌（EHEC）	800024-202001
食品检测用肠道凝集性大肠埃希氏菌（EAEC）	800022-202001
食品检测用肠道致病性大肠埃希氏菌（EPEC）DNA 标准物质	800053-202001
食品检测用肠道侵袭性大肠埃希氏菌（EIEC）DNA 标准物质	800054-202001
食品检测用产肠毒素大肠埃希氏菌（ETEC）DNA 标准物质	800055-202001
食品检测用肠道凝集性大肠埃希氏菌（EAEC）DNA 标准物质	800057-202001
食品检测用肠道出血性大肠埃希氏菌（EHEC）DNA 标准物质	800056-202001
食品检测用乙型副伤寒沙门氏菌 CMCC（B）50094 标准物质研制报告	800045-202101
食品检测用金黄色葡萄球菌 CMCC(B)26003	800043-202101

4.2 课题组目前已经完成 13 种质控物质的研制，由中检院质量管理中心组织食品抽检承检机构及相关实验室开展能力验证工作。13 种用于能力验证的质控物质见表 2。

表 2 13 种质控物质用于能力验证项目表

项目编号	项目名称	参加单位数量 (家)
NIFDC-PT-246	乳粉中沙门氏菌检验能力验证	17
NIFDC-PT-247	乳粉中克罗诺杆菌属（阪崎肠杆菌）检验	25
NIFDC-PT-248	食品单核细胞增生李斯特氏菌	25
NIFDC-PT-249	乳粉中金黄色葡萄球菌（计数）检验	32
NIFDC-PT-250	乳粉中大肠菌群计数（平板计数）能力验证	39

NIFDC-PT-251	面粉中霉菌和酵母菌计数能力验证	38
NIFDC-PT-252	乳粉中菌落总数计数	59
NIFDC-PT-253	食品副溶血弧菌检验	20
NIFDC-PT-323	乳粉中沙门氏菌检验	30
NIFDC-PT-324	乳粉中克罗诺杆菌属（阪崎肠杆菌检验）	25
NIFDC-PT-327	乳粉中大肠菌群计数（平板计数）	42
NIFDC-PT-329	乳粉中金葡定量检验	20
NIFDC-PT-330	副溶血性弧菌检验	12
总计		384

4.3 课题组对研究成果进行了归纳、提炼和总结，整理成学术论文，目前已经发表 14 篇，其中有 SCI 收录文章三篇。

1. Hu Y, Nguyen SV, Liu C, Wang W, Dong Y, Fanning S, Li F. Complete Genome and Plasmid Sequences of Seven Isolates of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* Harboring the *mcr-1* Gene Obtained from Food in China. *Microbiol Resour Announc*. 2019 Aug 1;8(31):e00114-19. doi: 10.1128/MRA.00114-19. PMID: 31371529; PMCID: PMC6675977.

2. 侵袭性非伤寒沙门菌血清型和耐药性分析 胡豫杰,许学斌,王艳,等. [J]. 中华流行病学杂志, 2021,42(3):549-554. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200316-00361.

3. Yujie Hu, Scott V. Nguyen, Wei Wang, Xin Gan, Yinping Dong, Chang Liu, Xinnan Cui, Jin Xu1, Fengqin Li, and Séamus Fanning, Antimicrobial Resistance and Genomic Characterization of Two *mcr-1*-Harboring Foodborne *Salmonella* Isolates Recovered in China, 2016.

4. 胡豫杰, 王伟, 许学斌, 王艳, 崔鑫楠, 徐进, 李凤琴. 7 株侵袭性非伤寒沙门菌(*i*NTS)基因组和毒力特征分析[J]. 中国食品卫生杂志, 2021,33(3):249-255. doi:10.13590/j.cjfh.2021.03.001.

5. 余文 安琳 陈怡文 任秀 骆海朋 刘娜 崔生辉 李景云. 八种市售核酸染料的细菌回复突变实验[J]. 卫生研究, 2020,49(6):938-944.

6. 翁蕊, 辜依海, 张微. 食源性沙门菌流行趋势及耐药性研究进展[J]. 食品安全检测学报, 2021,12(9):3542-3548.

7. 瞿洪仁, 骆海朋, 李景云, 崔生辉. 食品检测用大肠埃希氏菌标准物质的研制[J]. 食品安全质量检测学报.

8. 瞿洪仁, 骆海朋, 李景云, 崔生辉. 食品检测用鼠伤寒沙门氏菌标准物质的研制[J]. 食品安全质量检测学报.

9. 任 秀, 白继超, 王亚萍等. 食品检验用解脂耶氏酵母菌标准物质制备研究[J]. 食品安全质量检测学报.

10. 任 秀, 白继超, 王亚萍等. 6 种克罗诺杆菌精准鉴定及标准物质的制备研究[J]. 食品安全质量检测学报.

11. 骆海朋, 瞿洪仁, 任 秀, 陈怡文, 白继超, 余 文, 刘 娜, 李景云, 崔生辉, 诺如病毒检验用大肠杆菌噬菌体 MS2 标准物质的研制

12.Yihan Xu, Tao Zhou, Huiqin Tang, Xiqiang Li, Yujing Chen, Limin Zhang, Jianhua Zhang. Probiotic potential and amylolytic properties of lactic acid bacteria isolated from Chinese fermented cereal foods.

13.翁蕊, 辜依海, 张微, 王辉, 陶浚齐, 侯轩, 周梦蓉, 邓明惠,段发强, 柴阳, 赵磊, 张清雯, 李晓波. 2019—2020 年汉中市食源性食品中 ST198 型肯塔基沙门菌的耐药性研究

14.张微, 崔生辉, 翁蕊, 王辉, 侯轩, 陶浚齐, 邓明惠, 周梦蓉,李晓波, 段发强, 辜依海.冷冻整鸡样本中单株猪红斑丹毒丝菌的鉴定及生物学特性。

4.4 课题组目前已经申请的专利名称为印第安纳沙门菌及其三种血清抗原同事检测实施荧光定量 PCR 引物、探针、试剂盒和方法, 专利申请号为 2021110671479.9, 该专利申请日期为 2021.9.13, 申请人为国家食品安全风险评估中心。

国家重点研发计划

食品监管微生物追踪技术与网络平台建设

一、课题基本信息

课题编号：2018YFC1603905

课题负责人：徐颖华

主要实验室：生检所细菌多糖和结合疫苗室（中国医学细菌保藏研究中心），
食化所生物检测室，广东药科大学和北京中科助腾科技有限公司



二、研究目标

课题总体目标和考核指标

课题目标由实物库、溯源网络分析平台（基因数据库、溯源模块、网络平台）、实验室验证和机构推广 4 部分组成；总计划目标包括实物库、基础平台建设、基因组数据库搭建、溯源模块研制、交互系统调研及研制、最终完成平台整体部署；考核由指标是实物库菌株数 2000 株、菌株种类基因组数据库 5 个、技术规程数量 5 个、溯源模块数量 5 个、软著 1 项和论文至少 6 篇组成。

三、研究进展

3.1 搭建食源性微生物溯源分析实物库

以基于承担单位的中国医学细菌保藏管理中心为依托，对综合组织收集获得全国范围内食品监管来源的微生物资源，已整理出各层级食品监管机构和医院来源的具有代表性食源性微生物 2200 余株，已陆续完成确认检测、冻干和入库。

3.2 基于代表性食源性微生物研究

3.2.1 乳酶生生产用菌种屎肠球菌的全基因组序列分析研究

乳酶生是一种含有屎肠球菌的传统活菌制剂，主要利用其所含的活菌可在宿主肠道内分解糖类生产乳酸，使肠道内酸度增高，从而抑制肠道内其他一些菌群的生长繁殖。在临床上乳酶生作为助消化药，广泛用于肠内异常发酵引起的肠胀气，消化不良引起的腹泻等症状。在国家药监局数据库查询发现，当前在全国范围内有近 20 家生产企业获得批准文号 36 个，生产不同剂型的乳酶生。生产用菌种是药品研究、生产和检定的物质基础，其质量直接与药物终产品安全性和有效性密切相关。目前在 2020 版《中国药典》二部“乳酶生”专论和三部“微生态活菌制品总论”中对乳酶生的生产用菌种质量控制主要包括形态观察、培养特性、产酸活性和安全性等比较传统的方法，缺乏菌株水平的分子特征方面的评价。此外，我国乳酶生的生产用菌种 CMCC32901(原编号：140623)自上世纪 50 年代用于生产以来，随着细菌鉴定水平提高以及命名规范化，从最初菌种名称—乳酸肠

球菌，历经多次命名的变化，确定为屎肠球菌。因此，基于药品生产用菌种的菌株溯源、制剂工艺优化以及检定等方面考虑，进一步加强药品生产用菌种的质量控制，了解该生产用菌种菌株的分子特征和遗传背景就显得尤为重要。本研究将乳酶生的生产用菌种屎肠球菌 CMCC32901 培养后，依次进行形态观察生化鉴定与 16s RNA 序列测定，并首次应用高通量测序技术，对生产用菌种 CMCC32901 进行全基因组序列测定，分析基因组基本特征、基因功能、同源性及致病性。分析结果显示，发现 CMCC32901 菌株与 NCBI 数据库中收录的不同屎肠球菌菌株的 16S rRNA 序列相似度大于 99.5%，与其他肠球菌菌株之间的 16S rRNA 序列相似度均大于 92.0%。屎肠球菌 CMCC32901 染色体全基因组序列全长为 2394726bp，平均 GC 含量为 39.1%，共含有 2,718 个基因，其中具有 COG 功能 2059 个（图 1），参与 KEGG 代谢通路 1402 个。同源性分析显示其基因组中 2589 个屎肠球菌特异性编码蛋白。细菌的致病性预测分析发现在 CMCC32901 菌株中发现 5 种对人致病性相关蛋白。本研究首次获得了我国乳酶生生产用菌种—屎肠球菌 CMCC32901 全基因组的基本特征，为后续乳酶生的生产工艺优化和生产用菌种的质量控制奠定了基础。

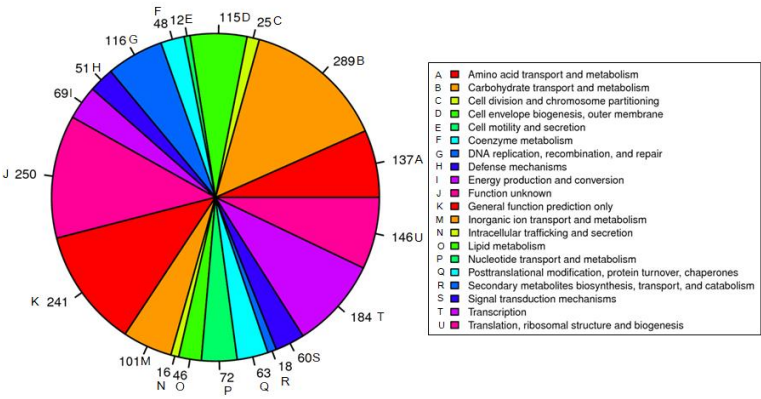


图 1. 屎肠球菌 CMCC32901 菌株基因组的 COG 聚类分析

3. 2. 2 食品来源粪肠球菌的全基因组分析研究

近年来，随着人们对食品安全重视程度的不断提高，食品来源粪肠球菌相关研究也渐渐成为热点。以往对粪肠球菌基因组的研究主要集中于肠道分离株和临床致病菌株，对食品来源粪肠球菌耐药性和毒力基因等比对分析研究相对较少。由于高通量测序技术的飞速发展，已经实现对大量细菌的全基因组测序，能够通过比较不同物种或同一物种不同个体间全基因组的差异性和相似性，来明确生物类群中所含基因数目与所处位置，物种以及个体间进化关系，达到确定基因功能与表达机制的目的，从全基因组水平了解细菌的系统进化发育。本研究对收集的 3 株食品来源粪肠球菌进行全基因组测序和生物信息学分析，比较分析食品来源粪肠球菌和 7 株已发表的临床分离粪肠球菌基因组中携带耐药基因、毒力基因和移动元件，筛选核心基因，构建系统进化树。分析结果显示，三株食品来源粪肠球菌染色体全基因组序列全长分别为 2,816,436 bp、3,005,875 bp 和 2,818,728 bp，共含有 2733、2853 和 2756 个基因，基因平均 GC 含量为 38.0%（表 1）。在

全基因组核酸水平上，食品与临床分离的粪肠球菌线性良好，基因组结构高度相似（图 2）。3 株食品来源菌株基因组中含有 3~7 种耐药基因、8~19 种毒力基因和 42~67 个移动元件，与临床分离菌株比较，无显著性差异。系统进化树分析食品来源和临床分离粪肠球菌分布在一个进化分枝，分子遗传关系距离较近。本研究获得了食品来源粪肠球菌全基因组基本特征的背景材料，证实了食品来源和临床分离粪肠球菌进化溯源关系相近，基因组无显著差异，为后续工业界实际应用粪肠球菌的安全性评价奠定了基础。

表 1. 三株食品来源粪肠球菌基因组特征

项目	NIFDC-32480	NIFDC-32481	NIFDC-32482
Genomic size (bp)	2, 816, 436	3, 005, 875	2, 818, 728
Gene number	2, 733	2, 853	2, 756
GC content of coding region	38. 2%	37. 8%	38. 2%
Coding region/Genome length	86. 4%	86. 8%	86. 8%
Average Gene Length (bp)	890	914	887
Intergenic region Size (bp)	381, 684	396, 187	372, 333
Ratio of Intergenic region	13. 6%	13. 2%	13. 2%

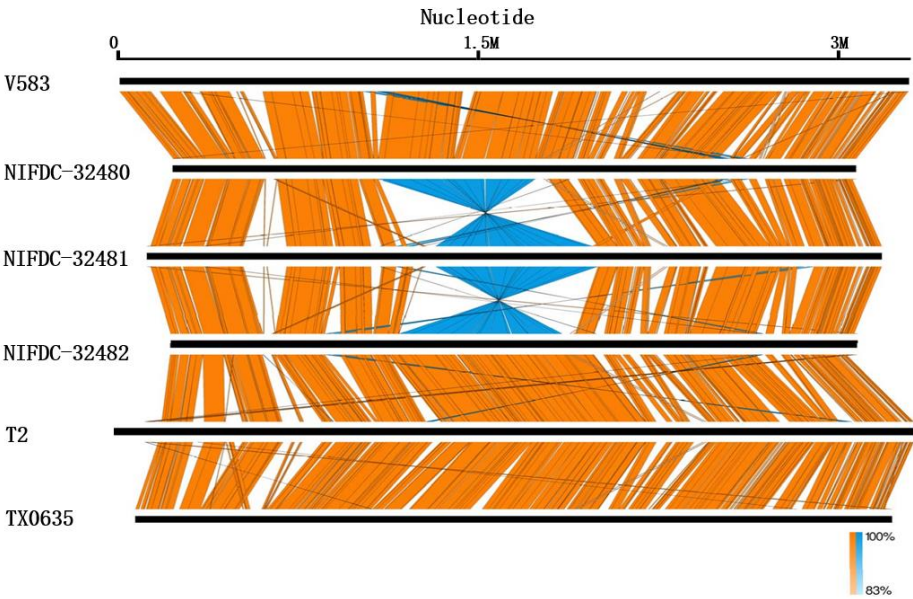


图 2 食品来源与临床分离粪肠球菌核苷酸序列的共线性分析

注：橘色：正向；蓝色：反向。

3.2.3 基于抗菌肽的食源微生物检测平台

抗菌肽是生物免疫系统产生的一类抵抗外界病原体感染的小分子多肽，广泛存在于植物、昆虫、动物及人体内，其中昆虫抗菌肽天蚕素（cecropin）是人类发现最早的一类抗菌肽。抗菌肽具有一系列引人注目的生物学活性，包括抗菌、抗炎、抗病毒、抗寄生虫、抑制肿瘤细胞及免疫调节活性等。抗菌肽家蝇天蚕素（*Musca domestica* cecropin, MDC）是本课题组从家蝇幼虫脂肪体 cDNA 文库中克隆的一种昆虫抗菌肽。我们实验证实抗菌肽 MDC 能够在体外杀死包括大肠埃希氏菌、铜绿假单孢菌、沙门氏菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌在内的多种革兰阴性和革兰阳性标准菌株；后续研究发现抗菌肽 MDC 还可快速杀灭多重耐药大肠杆菌（multi drug resistant *Escherichia coli*, MDR *E. coli*）GIM1.457，抗多种细菌生物膜；抗菌机制涉及破坏细菌的细胞膜，且菌细胞膜上脂多糖和胞内 DNA 也可能是其作用靶点。研究发现家蝇抗菌肽 MDC 能与头孢曲松钠协同抗鼠伤寒沙门氏菌及生物被膜，与是庆大霉素协同抗普通变形杆菌及生物被膜，可抑制鼠伤寒沙门菌感染引起结肠炎症、抑制氧化应激、显著改善紧密连接，有趣的是，MDC 还能改善肠道菌群失调，保护结肠粘膜屏障。相关研究成果陆续发表于国内外杂志。利用抗菌肽的特异结合及杀菌作用，以抗菌肽为生物识别元件，结合纳米材料如介孔碳（mesoporous carbons, MCNs）等，可构建快速检测并清除食源性病原菌的广谱及窄谱微生物检测生物传感平台。

3.3 溯源分析与网络监管平台构建

3.3.1 测试验证网络的安全可控性

平台及其附属各类软件和数据库的建设需要服务器等硬件基础设施予以基础支撑，主要用于部署平台、交付软件和数据库，同时需要基于溯源网络平台的统一调度管理构建国家级数据库用于接收国家级实验室数据和各省级数据库数据。在项目前期完成核心节点建设基础上，在中检院内部网络升级和完善网络管理的全面支持下，进行了组网通信应用实验，证实该网络体系下的应用系统建设满足三级等保要求。

3.3.2 全基因组数据库系统研建与应用

基于基础平台，构建了基因组数据库，数据库选型在 2019 年底前一直采取 SQLServer/SQLite 组合方式，经过最近半年的技术验证，课题组积极考虑国外技术壁垒等因素，在底层屏抛弃了 Windows 系统，转而面向 Linux 系统，因此将

数据库选型改为 MySQL/MongoDB 组合方式, 为未来更全面的国产化软件系统建设做好了技术装备。

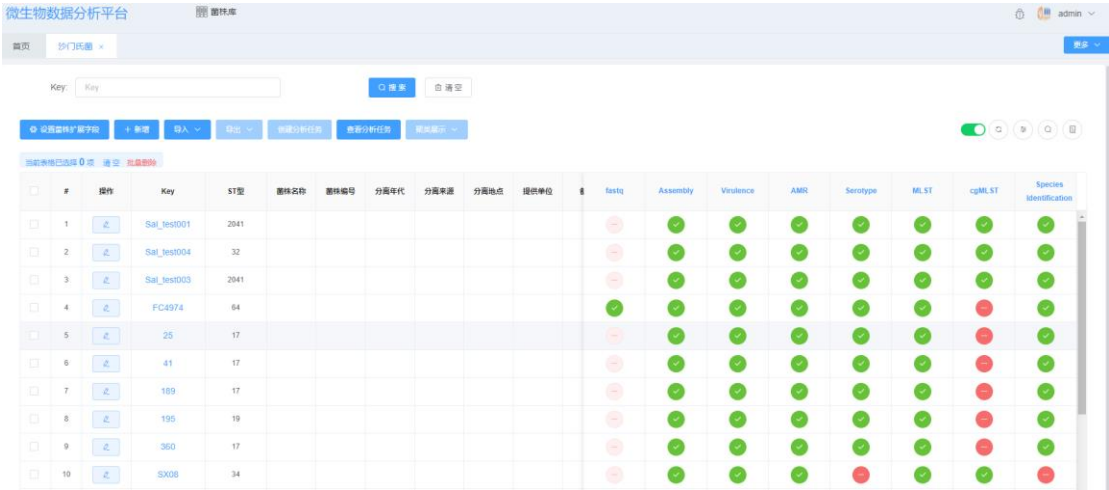
在此基础上, 课题组进而重新创建了系统运行所需数据实体结构, 基于 SQL 数据库和 NoSQL 数据库相结合的方式, 实现了结构化和非结构化相结合的数据存储方式, 更好的满足了存储和运行需求。

同时, 课题组采取边实验、边处理的方式采集积累菌株数据超过 3000 条, 主要包括沙门氏菌、致病性大肠杆菌等。在此基础上, 课题组结合食品监管溯源涉及的食品微生物情况, 进一步完成了包括弯曲菌、大肠杆菌、李斯特菌、金黄色葡萄球菌、沙门氏菌、志贺氏菌、副溶血性弧菌、克罗诺杆菌等 8 类致病菌在内更为宽泛的数据库系统, 同时为了后续实验验证需要, 对前期研发期间的超过 1000 条的数据进行了离线备份迁移。

3.3.3 分析溯源模块研制与部署

课题组搭建了 SOA 软件系统架构, 才 J2EE 的技术路线, 以全基因组数据库系统为支撑, 在前期运用贝叶斯进化模型和全基因组关联技术等分析方法实现沙门氏菌、致病性大肠杆菌、副溶血弧菌、单增李斯特菌、创伤弧菌等 5 个溯源分析模块基础上, 反复运用实际数据开展内部试验验证, 已经最终确认完成沙门氏菌、致病性大肠杆菌、副溶血弧菌等全部 5 个溯源模块功能的系统集成。

同时, 课题组在上述成果基础上针对市场监管食品微生物实际需求, 进一步扩充了致病菌种类, 目前针对弯曲菌、大肠杆菌、李斯特菌、金黄色葡萄球菌、沙门氏菌、志贺氏菌、副溶血性弧菌、克罗诺杆菌等 8 类致病菌构建了 8 个全基因组数据库系统, 并研发完成了拼接、毒力、耐药、血清型、MLST、cgMLST、菌种鉴定等 7 个全基因分析溯源所需功能模块。



微生物数据分析平台

Key: Key

#	操作	Key	ST型	菌株名称	菌株编号	分离年代	分离来源	分离地点	提供单位	Isisq	Assembly	Virulence	AMR	Serotype	MLST	cgMLST	Species Identification
1	点	Sai_test001	2041							点	点	点	点	点	点	点	点
2	点	Sai_test004	32							点	点	点	点	点	点	点	点
3	点	Sai_test003	2041							点	点	点	点	点	点	点	点
4	点	FC4974	64							点	点	点	点	点	点	点	点
5	点	25	17							点	点	点	点	点	点	点	点
6	点	41	17							点	点	点	点	点	点	点	点
7	点	189	17							点	点	点	点	点	点	点	点
8	点	196	19							点	点	点	点	点	点	点	点
9	点	360	17							点	点	点	点	点	点	点	点
10	点	SX08	34							点	点	点	点	点	点	点	点

图 3 分析溯源功能建设

3.3.4 菌株原始数据交付系统研制与网络应用

在构建该溯源网络的同时，需要搭建与食源性微生物溯源网络分析平台网络平行的交互管理系统，即数据交付软件系统，形成 WGS 原始数据存储交付能力，在中检院数据中心形成统一的食物微生物致病菌全基因数据中心。该功能构架实现了 WGS 原始数据的二级架构文件权限管控模式，具备机构管理、用户管理、文件管理、云盘管理等基础功能，实现各个实验室的 WGS 原始数据的上传、下载与共享，从而实现协同业务处理和技术能力互补协作。

该功能是构建溯源网络分析平台工作的重要组成部分，能够满足客户的不同的组网业务需求，定制开发了相应的后台办公协同业务组网服务功能，实现多节点用户接入、数据标准快速匹配等管理服务功能，以及耐药、WGS 分析数据（wgMLST，wgSNP 等）上传、查询及同源菌株快速聚类识别等后台服务功能。

The image shows a web form for adding new bacterial strain data. The form is titled '新增' (Add New) and contains the following fields:

- * Key: 请输入 Key
- ST型: 请输入 ST 型
- 菌株名称: 请输入 菌株名称
- 菌株编号: 请输入 菌株编号
- 分离年代: 自 请输入 分离年代
- 分离来源: 请输入 分离来源
- 分离地点: 请输入 分离地点
- 提供单位: 请输入 提供单位
- 备注: 请输入 备注

At the bottom right, there are two buttons: '保存' (Save) and '取消' (Cancel).

图 4 菌株数据交付

当前表格已选病0项 清空

☐	#	分析类型	任务名称	菌株	状态
☐	1	毒力分析	FC4974_1598858504210	沙门氏菌	分析完成
☐	2	耐药分析	FC4974_1598858504218	沙门氏菌	分析完成
☐	3	沙门氏菌血清型分析	FC4974_1598858504226	沙门氏菌	分析完成
☐	4	多位点序列分型分析	FC4974_1598858504238	沙门氏菌	分析完成
☐	5	cgMLST分析	FC4974_1598858504245	沙门氏菌	分析错误
☐	6	菌种鉴定	FC4974_1598858504253	沙门氏菌	分析完成
☐	7	拼接分析	FC4974_1598855713273	沙门氏菌	分析完成
☐	8	沙门氏菌血清型分析	SX06_1598593676195	沙门氏菌	分析完成
☐	9	菌种鉴定	SX10_1598593550461	沙门氏菌	分析完成
☐	10	多位点序列分型分析	SX08_1598593388539	沙门氏菌	分析完成
☐	11	cgMLST分析	SX08_1598593388553	沙门氏菌	分析完成
☐	12	毒力分析	SX08_1598593287504	沙门氏菌	分析完成
☐	13	耐药分析	SX08_1598593287511	沙门氏菌	分析完成
☐	14	毒力分析	SX06_1598593287518	沙门氏菌	分析完成
☐	15	耐药分析	SX06_1598593287525	沙门氏菌	分析完成
☐	16	cgMLST分析	SX08_1598590162801	沙门氏菌	分析完成

图 5 菌株数据交付相关任务执行情况监视

菌株文件

#	文件分类	文件名	文件大小	操作	
1	拼接文件	Sal_test001.fa	5MB	删除	下载
2	耐药结果文件	resistance_5f029107edf846591c1504c8.js on	1MB	删除	下载
3	血清型结果文件	salmonella_5f029107edf846591c1504c8.t xt	1MB	删除	下载
4	毒力结果文件	virulence_5f029107edf846591c1504c8.txt	1MB	删除	下载
5	cgMLST分析结果文件	cgMLST_5f029107edf846591c1504c8.tsv	1MB	删除	下载
6	菌种鉴定结果文件	identification_report_5f029107edf846591 c1504c8.txt	1MB	删除	下载
7	多位点序列分析结果文件	mlst_5f029107edf846591c1504c8.txt	1MB	删除	下载

图 6 组网实验室菌株全基因分析结果

3.3.5 网络实验室应用验证研究

按照食品微生物监管检定溯源优先程度划分标准，制定了数据采集清洗规程，制定了数据准入和评级标准，满足了平台研制所需的全国范围内食源性微生物测序数据及分析数据的标准化收集传输管理需求。

为了验证网络分析平台的应用有效性，制定了《食品监管微生物追踪技术与网络平台能力验证方案》初稿，为后续尽快开展通过食源性微生物溯源网络分析平台的组网验证实验奠定了坚实基础，基于该方案能够保证在源性微生物基因组数据库系统中建立副溶血弧菌、沙门氏菌、单增李斯特菌、创伤弧菌、致病性大肠杆菌等不少于 5 种重要食源性微生物监管标准化基因数据库的实验验证需

要。

3.3.6 食源性微生物溯源分析与网络监管平台优化升级

在课题组前期搭建的 SOA 软件系统架构平台的基础上,对特定算法及数据存储及展示方式进行了优化升级,基于 bitmap 技术实现海量同源相似序列的快速比对分析,降低计算资源内存占用率,显著的提高数据分析效率,降低溯源分析计算资源准入门槛。依据中检院制定的微生物全基因组数据入库标准,研制具有自主知识产权的全基因组数据质控模块,实现二代及三代测序数据的质量控制及自动化修剪及质控报告的一键生成;

quality report

Summary	
General	
sequencing:	paired end (150 cycles + 150 cycles)
mean length before filtering:	150bp, 150bp
mean length after filtering:	149bp, 149bp
duplication rate:	0.043340%
Insert size peak:	268
Before filtering	
total reads:	7.346578 M
total bases:	1.101987 G
Q20 bases:	1.101987 G (100.000000%)
Q30 bases:	1.101987 G (100.000000%)
GC content:	55.817836%
After filtering	
total reads:	7.241536 M
total bases:	1.085814 G
Q20 bases:	1.085814 G (100.000000%)
Q30 bases:	1.085814 G (100.000000%)
GC content:	55.850380%
Filtering result	
reads passed filters:	7.241536 M (98.570191%)
reads with low quality:	0 (0.000000%)
reads with too many N:	105.042000 K (1.429809%)
reads too short:	0 (0.000000%)

图 7 质控报告页面

基于整合的特征基因数据库数据,利用 kmer 比对算法,构建了基于全基因组测序原始数据的特征基因比对分析算法,显著提高了数据分析效率,该模块基于拼接数据和原始数据的数据分析整合,通过相互校验的方式,显著提高特征基因分析的准确率,降低了数据分析运算的系统资源占用率。

耐药分析结果(预览)										
Key	Gene	Database	Identity	Coverage	Contig	Position in contig	Predicted phenotype	Accession number	Drug	Source
1	blaTEM-214	Beta-lactam	100.00	86.56	NODE_101_length_744_cov_2...	24_764	Beta-lactam resistance	AF100491		assemble
1	blaTEM-141	Beta-lactam	100.00	86.56	NODE_101_length_744_cov_2...	24_764	Beta-lactam resistance	AF196135	ampicillin	assemble
1	blaTEM-206	Beta-lactam	100.00	86.56	NODE_101_length_744_cov_2...	24_764	Beta-lactam resistance	AF175841	ampicillin	assemble
1	blaTEM-209	Beta-lactam	100.00	86.56	NODE_101_length_744_cov_2...	24_764	Beta-lactam resistance	AF194908	ampicillin	assemble
1	ampA-14	Amnoglycoside	100.00	100.00	NODE_47_length_1492_cov_...	5293_6129	Amnoglycoside resistance	MG8249	streptomycin	new assemble
1	ampA-14	Amnoglycoside	100.00	100.00	NODE_76_length_2452_cov_...	1557_2181	Amnoglycoside resistance	U05611	kanamycin	new assemble
1	ampA-14	Amnoglycoside	99.88	100.00	NODE_37_length_4275_cov_...	5145_6029	Amnoglycoside resistance	EU022014	gentamicin	new assemble
1	ampA-14	Amnoglycoside	100.00	100.00	NODE_39_length_1190_cov_...	213_1028	Amnoglycoside resistance	U05591	kanamycin	new assemble
1	ampA-14	Amnoglycoside	100.00	100.00	NODE_38_length_1291_cov_...	438_1193	Amnoglycoside resistance	AF010326	amikacin,gentamicin,kanamycin	new assemble
1	ampA-14	Amnoglycoside	100.00	100.00	NODE_75_length_3353_cov_...	2631_3157	Fluoroquinolone and aminogly...	AF036661	ciprofloxacin (R)	new assemble
1	ampA-14	Amnoglycoside	100.00	100.00	NODE_47_length_1492_cov_...	4490_5293	Amnoglycoside resistance	AF121551	streptomycin	new assemble
1	blaOXA-1	Beta-lactam	100.00	100.00	NODE_54_length_3123_cov_...	1386_2123	Beta-lactam resistance	U14410	ampicillin,amoxicillin,clavulanic...	new assemble
1	blaOXA-1	Beta-lactam	100.00	100.00	NODE_75_length_3353_cov_...	1478_2128	Beta-lactam resistance	MG170510		new assemble
1	blaTEM-18	Beta-lactam	100.00	86.56	NODE_101_length_744_cov_2...	24_764	Beta-lactam resistance	AF458516		new assemble
1	blaTEM-102	Beta-lactam	99.78	99.79			Beta-lactam resistance	AF042093		new
1	blaCTX-M-55	Beta-lactam	100.00	100.00	NODE_30_length_2155_cov_...	445_1320	Beta-lactam resistance	DQ610789	ampicillin,carbamazepine	new assemble
1	blaSHV-187	Beta-lactam	99.88	100.00	NODE_2_length_36271_cov_...	313439_314305	Beta-lactam resistance	U161033		new assemble
1	blaA	Fusidic	99.71	100.00	NODE_31_length_13448_cov_...	1082_2147	Warning: gene is missing from...	MG170512		new assemble
1	blaA	Fusidic	99.10	100.00			Fusidic	EU195649	fusidic	new
1	blaA	Fusidic	100.00	100.00	NODE_77_length_2648_cov_...	1825_2251	Fusidic	AB522970	fusidic	new assemble
1	blaA	Fusidic	99.81	100.00	NODE_44_length_14382_cov_...	1949_2168	Fusidic	AF190355079	fusidic	new assemble
1	mpA-14	Microlide	100.00	100.00			Microlide	D16251	erythromycin,azithromycin	new
1	mpA-14	Microlide	100.00	100.00	NODE_46_length_4211_cov_...	146_1051	Microlide	D16251	erythromycin,azithromycin	new assemble
1	mpA-14	Microlide	100.00	100.00	NODE_76_length_3353_cov_...	998_1545	Microlide	U15883		new assemble
1	mpA-14	Microlide	99.19	99.10	NODE_47_length_1492_cov_...	5055_55478	Microlide	AF118107	chloramphenicol	new assemble
1	qnrA	Quinolone	100.00	100.00	NODE_54_length_3126_cov_...	6647_7291	Quinolone resistance	DQ303921	ciprofloxacin (R)	new assemble
1	qnrA	Quinolone	99.91	100.00	NODE_23_length_9928_cov_...	42495_41643	Quinolone resistance	EU107913	chloramphenicol	new assemble
1	qnrA	Quinolone	99.33	100.00	NODE_23_length_9928_cov_...	41899_40341	Quinolone resistance	EU107913	chloramphenicol	new assemble
1	ampA-1	Rifamycin	100.00	100.00	NODE_75_length_3353_cov_...	571_875	Rifamycin	AF050499	rifampicin	new assemble

图 8 特征基因比对模块

为满足不通种属的测序原始数据管理需求，在原有 WGS 原始数据交付系统的基础上，新增微生物种属管理层级，实现同一属级别下微生物不同种的综合管理，管理卡片新增不通种属数据库中条目记录统计字段。

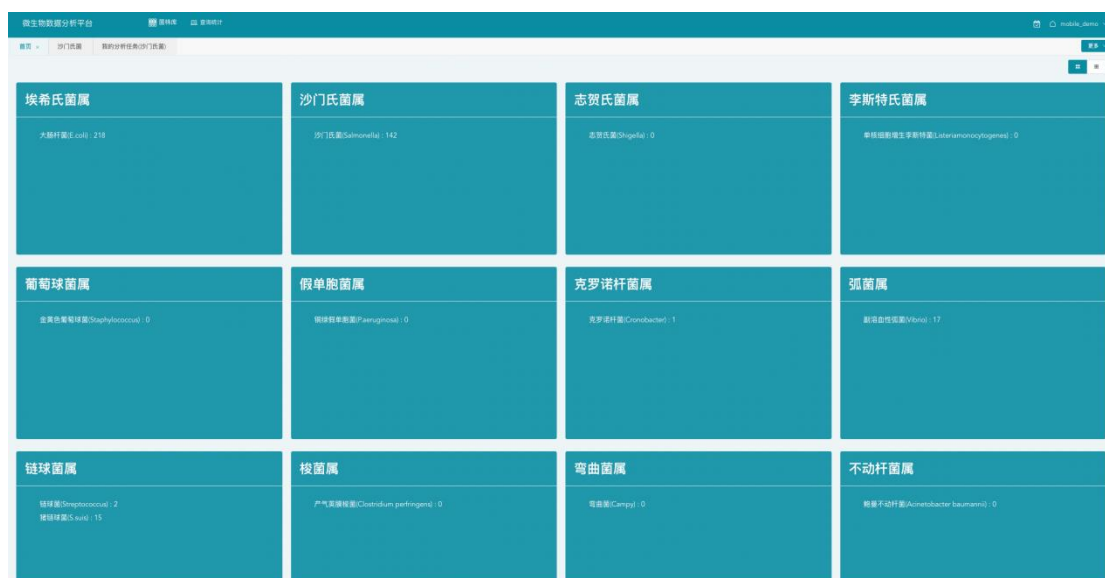


图 9 菌株原始数据交付中心（属、种管理界面）

基于前期组网应用及研究基础，将溯源分析平台生成的结果数据，模块化的生成包括微生物血清型、耐药基因、毒力基因、ST 型等分析类型在内的微生物鉴定分析报告。

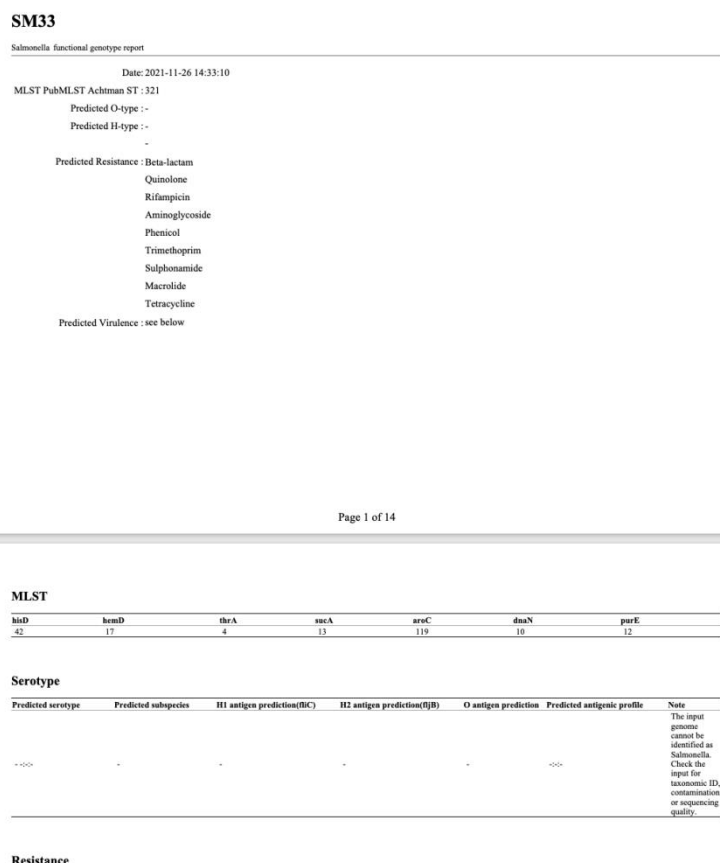


图 10 菌株分型报告

3. 3. 7 技术规范及溯源网络应用验证

完成非伤寒沙门氏菌全基因组测序标准化技术规程、金黄色葡萄球菌全基因组测序标准化技术规程、弯曲菌全基因组测序标准化技术规程、大肠埃希氏菌全基因组测序标准化技术规程、食源性微生物溯源网分析平台数据库建设标准规范共 5 个。同时为验证课题研究成果及微生物溯源分析与网络监管平台中基于 WGS 数据的溯源准确性，提升微生物鉴定与溯源技术在检验业务中的应用，提高微生物实验室专业人员的理论和操作技能，项目组联合中国食品药品检定研究院培训中心在苏州和武汉举办了两期微生物溯源分析与网络监管平台的验证培训会，对平台中的特征基因分析、血清型分析、wgSNP 及 cgMLST 分析等功能进行了现场实操及应用，并对验证结果进行了符合确认，共收集 51 个不通单位的验证应用证明 51 份。

四 研究成果

食品微生物基因信息数据库的有效建立和高效应用，可实现对我国食品、生产环境来源的微生物进行耐药性和基因组分析，为明确我国食品来源微生物的分布、耐药性与遗传特征提供支撑，掌握我国主要‘高危食品-致病因子’组合及

食品中耐药细菌的流行情况，明确致病因子进入我国食物链的脆弱环节以及污染和传播模式，同时还能在追踪其在食品中可能的传播线路、确定不同类型食品的安全监管重点等方面发挥重要作用，为制定有针对性的规范、标准和法规等预防监管措施提供有力的科学依据。

食源性微生物溯源网络分析平台的有效建立和高效应用，将有力支撑食品安全监管工作，尤其在重大食品安全事件发生时，可通过致病细菌基因组序列与监管数据库中已有的微生物数据进行对比分析，快速识别并召回引起危害的相关食品，从而精准终止食品安全事件的进程，最大限度地保护消费者生命健康安全。

“食源性微生物溯源网络分析平台构建”课题研制建设的实际工作目标是：着眼于构建一个溯源网络平台，即以中检院为核心基础平台顶层节点，在交付软件功能连接下，以多个省级实验室为二级节点的监管溯源网络，提供多种分析溯源功能，为全国建设探索经验，打下基础；形成一个基因数据中心，即在国家层面构建食品微生物基因信息数据库，同时允许各个省在全国统一管理体系下建设属地化管理的二级数据库。

总之，本课题完成了食源性微生物溯源分析实物库、课题中要求的基因组数据库、溯源功能模块及交付系统等功能建设，构建的食品监管微生物溯源追踪平台实现了一键式的数据存储及运算分析，用户可快速、简单、方便地完成全流程的全基因组数据分析过程，该网络平台已在多家国家食品安全抽检承检机构进行了试用。相关工作申请国家发明专利2项和软件著作权5项。在国内外期刊发表相关论文11篇。

国家重点研发计划

医学人工智能产品全生命周期检测平台应用示范

一、课题信息

课题负责人：孟祥峰

课题编号：2019YFB1404805

主要研究实验室：医疗器械所光机电室



二、主要目标

本项目针对目前医学人工智能产业缺乏全生命周期质控平台提供技术支撑，检验能力、检验模式无法满足多样化检测需求的问题，开发了具备可定制化检测服务的全生命周期标准化检测平台，并落地推广，统一生产与监管的评价标准，建立了“全面、快速、灵活、统一”的检测服务模式，提高了检测服务的灵活性和应变能力，助力产业快速成长，对研制、生产、经营、使用全生命周期过程的医学人工智能产品提供检测服务。

三、主要研究进展

1.以总体设计为牵引，形成多方架构共识。本年度基于前期的研究基础，持续围绕五个课题开展整体方案的顶层规划，依托顶层规划指引，量化技术路线、建设方案、指标等，形成了 1 套完整的规划设计方案，有效指引了产品研发路线及技术选型，为强化产品核心架构打下坚实基础。

2.基于运营体系的平台服务建设。分别从专业设计深度上开展了围绕“8 大服务模块、5 大支撑能力、1 个单点登录系统及 N 个应用场景化”的专项研究，形成了基于检测、检定、标注、评价、运营准入等全业务线的产品设计流程，以及围绕服务运营的全流程化业务服务模式，为检测与质控平台应用示范建立多方联动场景。

3.围绕人工智能产品检测与质控平台的 5 大核心模块建设。打造从运营生态、服务模式、检定管理、安全准入及信息通报机制，形成全周期的运营服务能力。

四、主要成果

4.1 平台核心功能。围绕医学全生命周期应用平台 5 大核心模块的规划及建

设,已完成了主要核心模块的功能性建设,正在推动基于任务流的关键流程研发。目前,运营服务平台已具备开放条件,正在围绕服务流程化,服务标准化进行开放试点,拟定公开征求意见阶段,为下一步优化体验建立广泛的意见反馈渠道。其它核心模块重点如下:

1) 完成建设运营服务模块,构建围绕企业、机构、院校、协会等运营服务入口及行业生态圈协同服务中心。

2) 建设检测服务模块,探索商业化运行模式和运营机制。

3) 建设检定管理模块,研究全生命周期检测与质量服务模式,形成检定测试、标注、检索、调优、评价及标准集的核心数据管理中心,目前已完成部分业务对接。

4) 建设中央认证接入中心(SSO)系统,构建安全、接入、管理、行为记录等痕迹管理,打造分级安全应用中心,已完成各课题方的权限验证接入,形成了统一认证中心。

4.2 平台业务对接。基于建设方案,从平台架构,数据规范、流程场景等分别形成了具有指导意义的量化指标任务书,从各课题的技术指标到业务流程指标,形成了多方联动的集成与对接方案。其主要体现在:

1) 围绕 8 大服务模块。检定管理平台可提供开放式建库、数据集评价、智能高效标注平台、定制化测评服务、对抗测试、知识图谱推理、不良事件监测、更新与再评价 8 大服务模式,满足全生命周期监管需要的检测服务。

2) 围绕 5 大支撑能力。封闭式测试集、开放公开数据集、开放数据标准能力和存储能力及数据集评价等;目前已具备共性业务的支撑能力,正在推进落实特性业务及评价指标的标准化。

3) 围绕统一接口及安全。通过云部署、统一接口、打通数据、标注、中台、算法、通过身份认证、权限管理、访问控制、数据隔离、传输安全、存储安全、数据删除、物理销毁等安全措施、为检定平台用户提供保护。目前已完成 SSO 系统研发并已全面接入各课题。

4) 围绕 N 个应用示范业务场景。开展应用示范、包括支持临床机构数据集开发、数据标注与质控、过程检测、算法调优,开展研发及上市前评价、定制化测评服务、对抗测试。目前已完成共性业务的检测流程,正在推进定制化。

项目的研发过程正处于核心对接阶段,已完成了整体框架及软硬件的结构性

开发，始终围绕医学人工智能产品在设计研发、上市前注册申报、临床使用、上市后监管等各个阶段的测试、质量控制活动，支撑医疗器械行业标准向检测业务的转化、应用和推广的目标。本年度已初步具备应用示范的试点工作，形成了大量科研过程材料，技术核心文档，为下一步的全面应用示范打下来坚实基础。为运营示范在技术演进路线与科研论证要素的形成了全面指引作用。

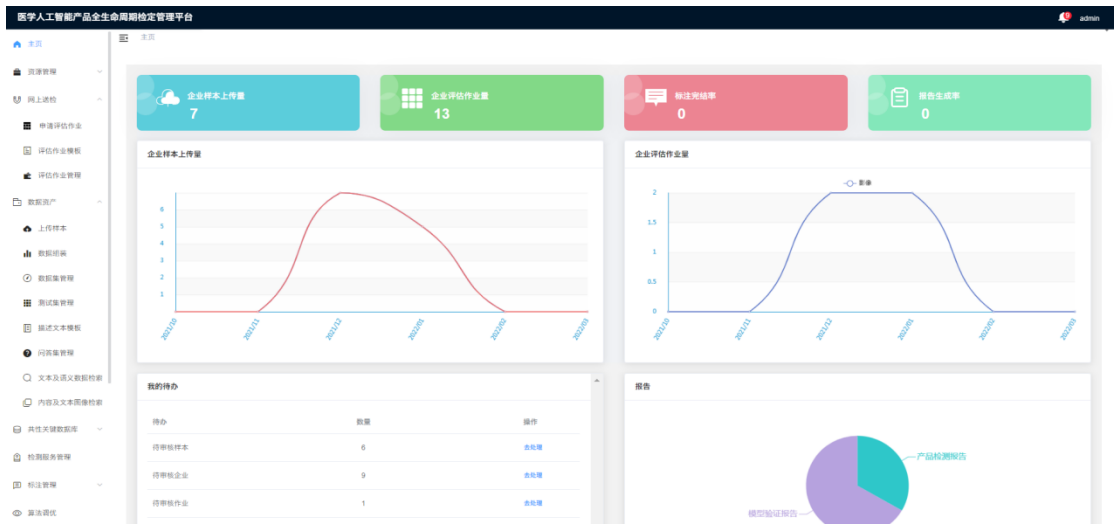


图 1 管理平台界面



图 2 运营平台界面

国家重点研发计划

生物安全样本库信息数据标准及质量管理体系标准研究

一、课题信息

课题负责人 高华

课题编号 2019YFC1200704

主要研究实验室 中检院化药所药理室



二、主要目标

本课题通过对国内外生物安全样本库的标准化分析，结合不同种类病原体及其媒介生物和宿主动物的信息数据和质量管理的特點，研究制定出规范化的生物安全样本库信息数据标准和质量管理体系标准，实现生物安全样本库信息共享和质量可靠，为生物安全样本库的示范提供信息数据及质量管理支撑。

三、主要研究进展

“生物安全样本库信息数据标准和质量管理体系标准研究”课题组在课题负责人的直接领导和具体指导下，课题总体进展顺利，各项研究内容均按照课题计划日期进行。具体情况如下：

3.1 按计划完成“生物安全样本库信息管理技术规范-信息及质量管理部分”（草稿）



图为课题组全体成员

在 2020 年工作基础上，2021 年 5 月课题组 3 人赴宣武医院生物样本中心

调研。与生物样本中心负责人和相关人员就生物样本库发展和质量管理平台建设进行了深入交流。2021年6月25日课题组联合国家医学细菌保藏中心、质量管理中心共计6名人员赴中国兽医微生物菌种保藏管理中心（中国兽医药品监察所）进行调研。调研内容包括人员授权、环境设施控制（储存样本的设备和设施管理）、外部供应商的管理、生物样本数据的管理（包括采集、储存和传输）、生物样本及相关数据的质控、方法确认和验证的案例。以及查看了菌种管理平台和物资管理平台。根据调研情况进一步完善了“生物安全样本库信息管理技术规范-信息及质量管理部分（草稿）”。



图为课题组在中国兽医微生物菌种保藏管理中心调研



图为课题组在宣武医院生物样本库调研

3.2.按课题计划完成“生物安全样本库质量管理体系文件”（草稿）

根据 2020 年工作基础，起草了“生物安全样本库质量管理体系文件”（草稿），并在 2021 年 5 月 17 日召开了课题中期讨论会由课题骨干人员和中检院质量管理中心人员对草稿进行了初次审议。



图为课题中期讨论会

3.3.软件编写按计划进行

2021 年 10 月 6 日召开了生物安全样本库软件平台线上会议。医科院信息所和中检院以及软件编辑人员沟通了软件细节。在生物安全样本库信息数据共享平台的构建方面，根据课题计划安排，课题组目前设计了生物安全样本数据库的模型，利用人工智能技术，根据生物安全样本库的特征，挖掘其中的关联性，制定了信息编码系统的架构，系统的功能包括多类别库的跨库检索、共享和可动态更新，并规划了生物安全样本库的共享平台。在生物安全样本库平台上，为了设计多种来源数据结构的自动识别及自动转换归纳，研发了 AI 智能优化分析、多类别数据结构跨平台的数据处理分析的核心算法，并且重构了人体生物特征识别技术，实现了通过人脸识别、声纹识别、指纹、掌纹分析等方式，加强登录的安全性，并根据用户建立不同安全级别访问。

4.撰写《生物安全样本库的发展、应用现状与探讨》论文

2021 年在之前的工作基础上将调研内容总结归纳，完成了论文《生物安全样本库的发展、应用现状与探讨》，已被核心期刊《中国医药生物技术》杂志发表。

四、主要成果

1.按课题计划完成“生物安全样本库信息管理技术规范-信息及质量管理部分”(草稿)

2.按课题计划完成“生物安全样本库质量管理体系文件”(草稿)

3.申请软件专利 1 项。申请号：202022677202.3，专利名称：一种基于人工智能技术的信息采集数据标准系统。完成人：杜然然、池慧、高华、裴宇盛、赵翔

4.论文已发表 1 篇。论文信息：赵小燕；裴宇盛；高华；杜然然；生物安全样本库的发展、应用现状与探讨[J].中国医药生物技术, 2021, 16(4), 378-382.

国家重点研发计划

呼吸道及肠道病原突变株疫苗及药物有效性体内评价动物模型构建及应用

一、课题信息

课题负责人：范昌发

课题编号：2021YFC2301701

主要研究实验室：实验动物资源研究所模式动物研究室



二、主要目标（限 300 字）

获得冠状病毒新靶点易感动物模型，填补重要模型的资源短板；根据最新的研究结果，建立基于宿主限制因子敲除和受体转入的小鼠模型；杂交筛选获得多靶点的小鼠易感动物模型，对模型进行生物学特性研究与攻毒实验评价，建立 RSV 抗体、手足口疫苗体内评价方法。

开展人流感病毒 (H1N1、H3N2 及 B 型流感病毒) 及潜在感染人的流感病毒及突变株动物感染模型的创建，研究其比较医学特征。系统评估现有抗流感药物 (抗体、化药和中药) 对流感病毒及其突变株的体内有效性和抗感染效果，以及疫苗的体内保护力评价。

对 EV-A71、EV-D68 等新型肠道病毒重要位点突变株进行研究分析，并根据突变株进行体内水平的评价以及作为潜在候选疫苗的体内保护作用评价。

三、主要研究进展（限 1000 字，可附图表）

(1) 通过基因修饰技术或者病毒的动物模型适应株传代等技术构建病毒易感的小鼠、豚鼠和雪貂等动物模型。在传统的构建基础上，参考最新的研究成果，通过对宿主限制因子、受体、免疫受体等多种位点进行修饰，构建单一靶点或多靶点的病毒易感动物模型。同时对现有的小鼠、豚鼠等模型进行杂交优化，提高其对病毒易感的能力，解决技术短板问题。例如：针对肠道病毒小鼠模型，通过

杂交或者基因编辑获得敲除宿主限制因子同时又表达不同受体分子的小鼠模型，以及其它双靶点模型。

(2) 针对呼吸道病毒动物模型，本课题将基于最新报道的RSV 受体、新冠病毒的除hACE2 分子之外的潜在受体分子，构建新的受体敲入小鼠模型。并且完成各个模型的分子生物学鉴定，生物学特性分析、资源保存等内容，以及模型的攻毒验证实验。

(3) 在构建好的小鼠、豚鼠和雪貂等哺乳动物模型上，对比研究潜在感染人的流感病毒及突变株的感染、致病能力。针对潜在感染人的流感病毒及突变株创建动物感染模型及从分子到细胞水平的分析评价技术体系。以现有治疗性抗体、化药和中药对潜在感染人的流感病毒及突变株在动物模型上抗感染效果评价和比较。

(4) 目前已经完成登革模型、肠道病毒动物模型的构建、完成多型别肠道病毒毒株的收集。

四、主要成果（限 1000 字可附图表）

(1) 本项目由中国食品药品检定研究院牵头，共有 9 个法人单位参与，分为 5 个课题，14 个子课题；2021 年经过预申报，正式申报，答辩，签署任务书等环节，成功申请了该项目。

(2) 2022 年 2 月 18 日，召开了项目启动会。

国家重点研发计划

疫苗及药物体内效力评价方法标准化研究及真假病毒评价体系比较

一、课题信息

课题负责人：赵晨燕

课题编号：2021YFC2301705

主要研究实验室：生检所艾滋病性病病毒疫苗室



二、主要目标（限 300 字）

1. 参照国家药品标准建立的相关技术要求，分别开展假病毒抗体检测方法、肠道病毒 71 型灭活疫苗及其体内效力检测方法技术标准的研究、方法学确认和验证，最终形成上述检测方法/指导原则的国家标准草案。
2. 建立可在 BSL-2 级生物安全实验室开展研究的假病毒动物感染模型，开展疫苗、抗体或药物对假病毒标准株和突变株的体内保护性评价及疫苗在真假病毒动物感染模型中对突变株的有效性评价研究。
3. 建设疫苗、抗体及药物体内抗感染效果与病毒突变、耐药菌株的底层数据库。收集动物感染模型、疫苗及药物体内评价指标、体内实验评价结论等各种相关数据实现对数据统计查询、分析比较等各种界面功能的开发和呈现。

三、主要研究进展（限 1000 字，可附图表）

在前期设立国家药品标准提高课题“假病毒中和抗体检测法的建立”基础上，初步形成了《基于假病毒的中和抗体检测法指导原则》。下一步将召开专业委员会，按照相关技术要求评估假病毒抗体检测方法的科学性、适用性。肠道病毒 71 型灭活疫苗及其体内效力检测方法的研究课题前期已经开展，目前除效价测定标准外，研究内容均已基本完成。

基于课题组前期建立的假病毒平台技术，针对艾滋病毒、新冠病毒、手足口病病毒、基孔肯雅病毒、流感病毒等病原，收集跟踪不同国家、地区基因的变异情况，包括变异位点，氨基酸，变异比例，流行增长趋势等信息，结合生物信息学分析手段，选择有代表性突变株进行假病毒的构建。对标准

株及突变株序列进行基因密码子优化，采用基因合成和 PCR 点突变两种方法构建病毒的膜蛋白基因，基因测序验证后克隆入表达载体质粒。表达病毒载体质粒转染细胞，包装制备假病毒，验证和测定假病毒的 TCID₅₀ 滴度。根据病毒各自的特点，通过载体的选择和优化，包装条件的优化来设计个性化的假病毒构建方案，从而获得高滴度的假病毒。目前本课题已经构建成功的假病毒有艾滋、新冠、手足口、基孔肯雅、流感等，除了登革以外，任务书中要求的病原已基本完成。其中流感病毒还构建了不同报告基因的假病毒，方便后续方法的评价及动物模型的建立。完成了 2000-2021 年北半球季节性流感 H3N2 14 株疫苗株及 84 株变异株假病毒库的构建（图 1）。制备上述 14 株疫苗株的 DNA 疫苗，免疫豚鼠获得历年免疫血清，建立了季节性流感 H3N2 假病毒中和抗体检测方法。对季节性流感 H3N2 疫苗株对历年流行株的交叉保护效果进行了评价（图 2）。

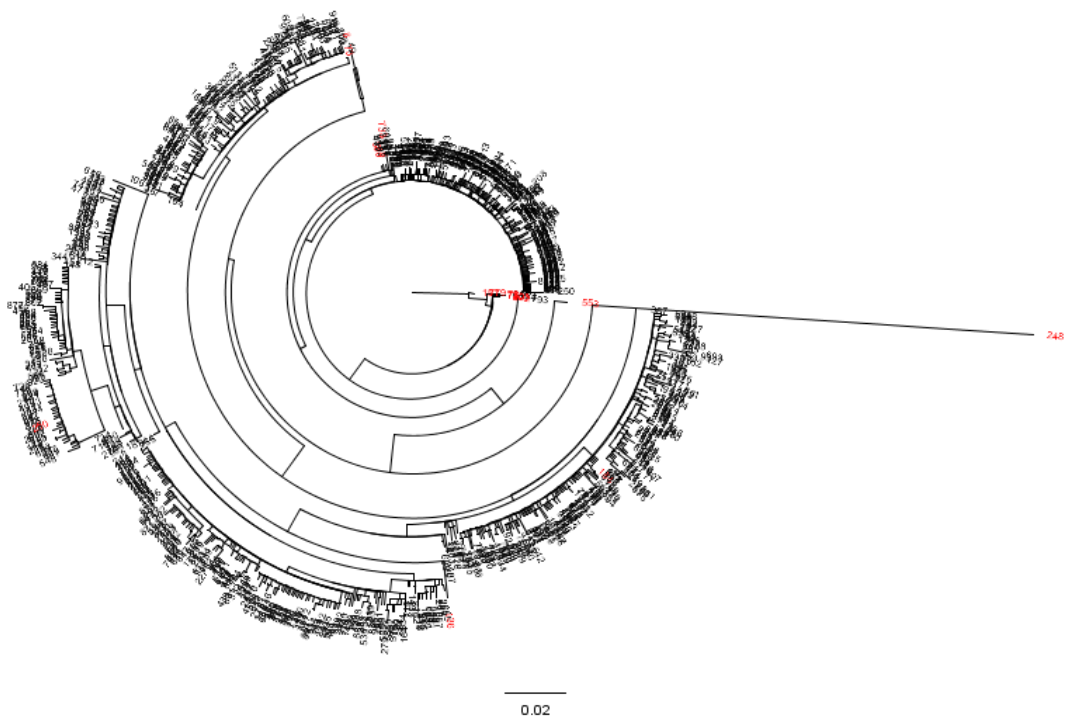


图 1 84 株 H3N2 流行株假病毒库基因序列进化分析

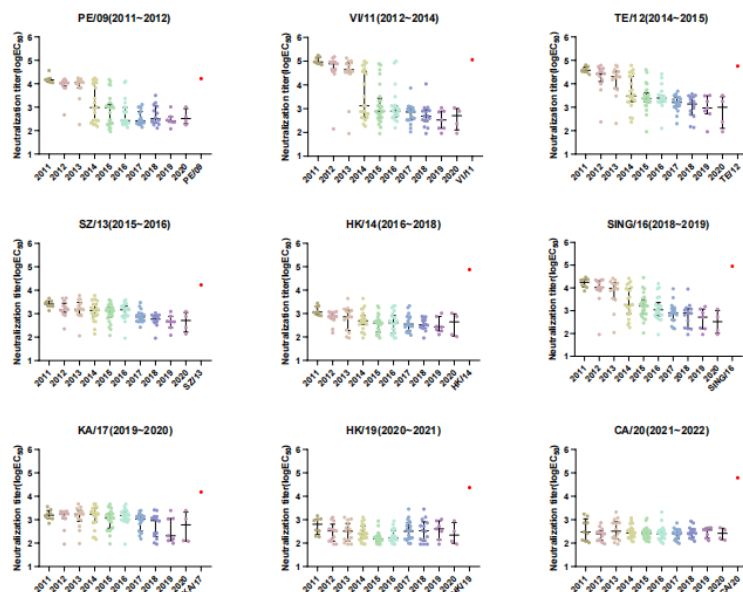


图2 季节性流感 H3N2 疫苗株对历年流行株的交叉保护效果

围绕冠状病毒等病原及其突变株、疫苗抗体及药物、动物等基础数据及课题组所产生的体内实验方法结果的收集、清洗、加工、规范化以及评价指标体系指导原则等问题，开展数据库系统的前期需求调研；根据调研情况完成了初步建设方案的编制，包括系统总体功能架构、总体技术架构、系统建设进度等；根据调研情况开发了部分界面的原型图设计（图3、4）。参加国家重点研发计划项目启动会并做子课题实施方案情况汇报，对与会咨询专家组首席及各位专家对子课题所提出的研究重点、展现形式、研究所采用方法等指导意见进行汇总研究。



图3 数据库功能架构

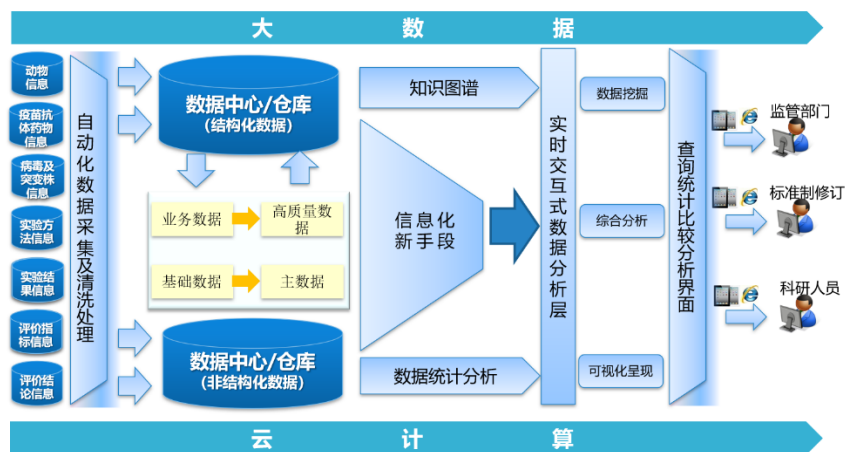


图 4 数据库技术架构

四、主要成果（限 1000 字可附图表）

发表 SCI 文章 1 篇（The significant immune escape of pseudotyped SARS-CoV-2 variant Omicron. *Emerg Microbes Infect.* 2022 Dec;11(1):1-5.）

国家重点研发计划

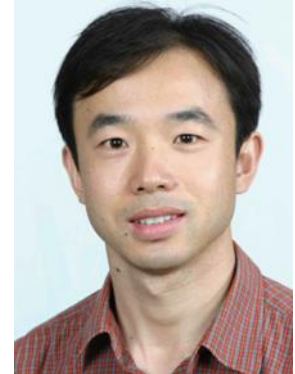
鼠疫体外诊断试剂用参考品研制

一、课题信息

课题负责人：魏东

课题编号：2021YFC1200201

主要研究实验室：结核病疫苗和过敏原产品室



二、主要目标（限 300 字）

本课题主要针对具有重大潜在生物安全威胁的鼠疫病原体建立一系列诊断试剂评价用参考品，以完善诊断试剂的质量评价体系。对已有或初步成型的鼠疫诊断试剂进行全面评价，从而切实建立起全面有效的鼠疫检测技术储备体系，为诊断试剂研制及质量控制提供必要的技术支撑。本课题研制 4 套鼠疫体外诊断试剂用参考品，包括鼠疫菌特异性抗原检测试剂参考品、鼠疫菌特异性抗体检测试剂参考品、鼠疫菌核酸诊断试剂参考品及鼠疫菌核酸分子分型参考品。通过参考品的研制将建立完善的诊断试剂质量评价体系，提高我国鼠疫实验室检测和疫情防控工作的应急诊断能力。

三、主要研究进展（限 1000 字，可附图表）

1、现已完成鼠疫耶尔森菌 F1 抗原检测试剂参考品、鼠疫耶尔森菌 F1 抗体检测试剂参考品、鼠疫耶尔森菌核酸检测试剂参考品及鼠疫耶尔森菌基因分型参考品等 4 套参考品研制所需生物样本的收集、制备、鉴定；

2、现已完成 4 套参考品各组分（包含阳性参考品、阴性参考品、最低检出量参考品以及精密度参考品）的分装制备工作及分盘后验证；

3、现已完成鼠疫耶尔森菌 F1 抗原检测试剂参考品、鼠疫耶尔森菌 F1 抗体检测试剂参考品、鼠疫耶尔森菌核酸检测试剂参考品等 3 套参考品的均匀性、稳定性检测及协作验证工作；

4、目前正在开展鼠疫耶尔森菌基因分型参考品的均匀性、稳定性检测及协作验证工作。

四、主要成果（限 1000 字可附图表）

已完成鼠疫耶尔森菌 F1 抗原检测试剂参考品、鼠疫耶尔森菌 F1 抗体检测试剂参考品、鼠疫耶尔森菌核酸检测试剂参考品及鼠疫耶尔森菌基因分型参考品等 4 套参考品研制所需生物样本的收集、制备、鉴定。完成 4 套参考品均已经完成参考品成品的分装制备。鼠疫耶尔森菌 F1 抗原检测试剂参考品、鼠疫耶尔森菌 F1 抗体检测试剂参考品、鼠疫耶尔森菌核酸检测试剂参考品等 3 套参考品已经完成参考品均匀性、稳定性检测及协作验证工作，并已收到协作单位的验证报告。

国家重点研发计划

微型心室辅助装置的检定及流体力学评价研究

一、课题信息

课题负责人 王浩

课题编号 2017YFC0111004

主要研究实验室 医疗器械检定所光机电室



二、主要目标（限 300 字）

本课题将完成产品以流体力学性能为主的测试和评价，以及相关的型式检查，研究并制定双心室辅助的产品检测规范，填补该类产品检测方法的空白，具体将完成以下研究内容：

- 1：研制双回路循环通用检测平台、通用接口设计；实现检测平台的参数化调整；兼顾其他型式试验的测试要求，如电磁兼容试验需要的电磁屏蔽等。
- 2：研究参数化、通用化的微型心室辅助装置核心性能与流体力学评价方法，设计相应的双心室流体力学性能评价方法，开展与单独左心辅助工作模式的性能比对。
- 3：微型心室辅助装置的型式检验方法研究，主要研究双心室辅助协同工作模式下的电气安全、电磁干扰等问题。

三、主要研究进展（限 1000 字，可附图表）

本课题根据任务书的安排，围绕产品的安全性和有效性开展工作，聚焦双心室回路模拟循环台的研制和双心室模式下的流体力学性能。

3.1 专用试验台设计

为了研究双心室模式下的性能和风险，课题组开发了双心室模式的专用性能测试平台，由模拟系统和控制系统两部分组成，如图 1 所示。右侧为模拟系统，主要为模拟人体血液循环的各部分的主要功能和特征；左侧为控制系统，主要是

实时采集模拟系统中传感器的状态信息和控制各种阀的动作。本试验台包含了体循环和全循环回路，可以根据实验内容通过手动方式进行切换。试验系统主要包括模拟左心室腔、主动脉瓣、主动脉腔、体循环外周阻性、体静脉腔、右心房腔、三尖瓣、右心室腔、肺动脉瓣、肺动脉、肺循环外周阻性、肺静脉腔、左心房腔以及二尖瓣等。各主要部件采用电动控制，可由控制系统进行设置。



图 1 人体血液循环模拟试验台（双心室）

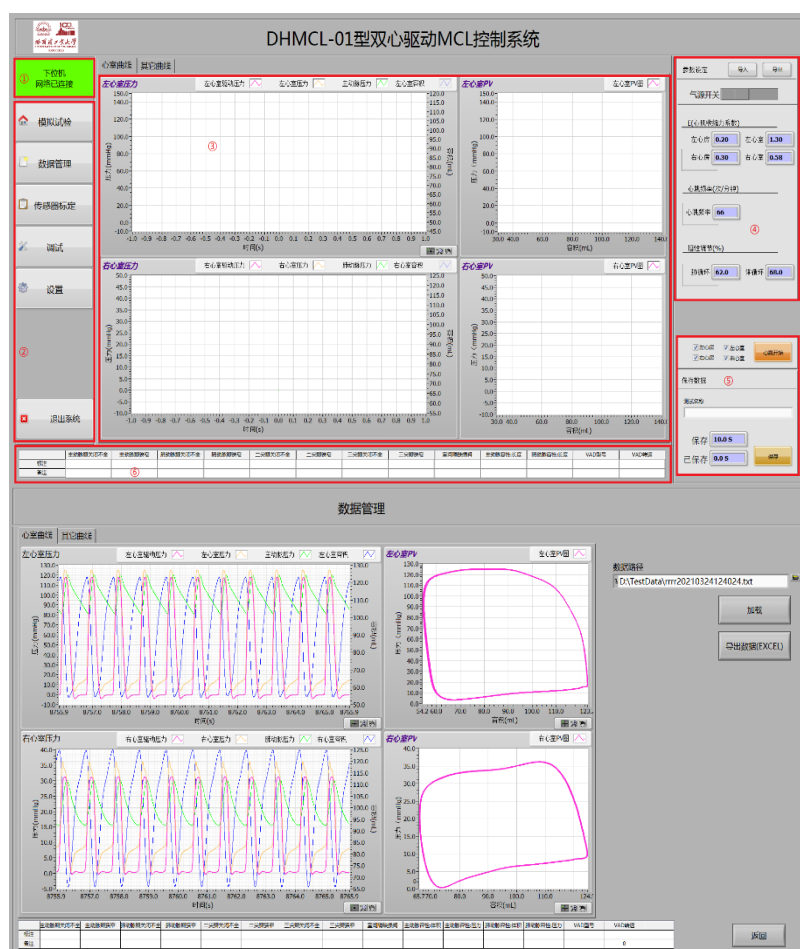


图 2 试验平台软件界面

本试验台的优点总结如下：

- (1) 封闭的心室腔内（心室囊外）有一定的气体和液体，采用真空泵和
外接的高压气源方向比例阀通过换向对封闭的心室腔进行充气或排气
控制腔内的压力，腔内压力变化产生对心室囊进行挤压或放松。心室
囊前后即为房室瓣和动脉瓣，心室囊受到挤压时即为心室收缩的过程、
反之舒张过程。根据 Frangk-staring 机制，心室腔内利用方向比例阀
和压力传感器能够实现更为精确的闭环压力控制。试验台中为避免单
向阀瞬时开闭时产生震荡，影响实验效果，采取了一种自制的硅胶单
向阀。硅质软并有一定弹性，能够满足单向阀功能的同时吸收一定
的压力冲击。
- (2) 为使动脉管路能够更加符合人体生理顺应性特征，对其结构和硅胶
材质进行了定制。本试验台采用了单独心室囊来模拟人体的心脏，其
作用为模拟心室真实的容积范围，在心室的正常工作范围内，其刚度

很小且基本不变，当心室囊收缩或舒张到一定值时，其刚度迅速增大，以至于封闭心室腔内的压力不能使其继续收缩或舒张，使心室模型与人体实际更相符。

- (3) 新试验台采用了单独心室囊来模拟人体的心脏，其作用为模拟心室真实的容积范围，在心室的正常工作范围内，其刚度很小且基本不变，当心室囊收缩或舒张到一定值时，其刚度迅速增大，以至于封闭心室腔内的压力不能使其继续收缩或舒张，使心室模型与人体实际更相符。
- (4) 在循环回路的不同部位布置了传感器，如左右心房、心室，主动脉和肺动脉压、左右心血泵流量、心室压力控制（位移传感器和方向比例阀）等，在软件界面中集中展示并存储（图 2）。
- (5) 试验台能够完成左右心衰疾病的模拟，兼顾瓣膜类疾病的模拟，如主动脉、肺动脉关闭不全、二尖瓣、三尖瓣关闭不全、二尖瓣、三尖瓣狭窄等，以及模拟室间隔缺损类疾病。
- (6) 主动脉和肺动脉顺应性采用硅胶管的形式模拟，通过安装不同的管夹，调节主动脉管的自由膨胀长度来模拟动脉顺应性的变化。

3.2 双心室运行试验

结合现有参考文献，依据表 1 调整试验台的参数设置，将两个心室辅助装置分别安装在试验台的左心室和右心室，作为对双心衰患者的模拟。

试验的第一步是调试试验台和心室辅助装置，具体包括：

- 1)根据下图中参数调节试验台，模拟静息时的人。
- 2)记录此时的压强和流量等参数，与正常人的心脏参数对比，验证模拟的准确性。
- 3)更改试验台参数，模拟左心衰患者，并记录压强等血流动力学参数。
- 4)接入 LVAD，观察记录数据变化，确认 LVAD 能正常工作。
- 5)更改 MCL 参数，模拟双心衰患者，并记录压强等血流动力学参数。
- 6)接入两个血泵，并调节作为 RVAD 血泵的出口管口径，确保其作为 RVAD 正常工作。记录血流动力学参数变化。

表 1 双心室辅助装置运行试验参数表

参数名称	单位	静息	运动	心梗	左心衰 四级	左心衰+ 心室辅助 装置	双心衰 四级	房中隔 缺损	心室中隔 缺损	二尖 瓣返 流	高血压（主 动脉+肺动 脉）
左心室调节 舒张压	mm Hg	111	141	72	64	64	47	103	81	84	123
右心室调节 舒张压	mm Hg	25	46	28	30	30	16	30	34	30	47
系统血管阻 尼供电电压	V	2.15	3.15	2.00	1.78	2.15	1.68	2.20	1.94	2.29	2.28
肺血管阻尼 供电电压	V	1.91	5.00	2.33	1.80	1.98	2.61	2.30	2.05	1.85	3.17
二次肺瓣开关	开/关	开	开	关	开	开	关	开	开	开	关
心率	搏/分	60	120	60	90	60	90	60	60	60	60
心室百分比 螺线管阀	%	40	30	40	70	40	70	40	40	40	40
主动脉顺应 腔体积	L	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2
肺动脉顺应 腔体积	L	3.8	4.3	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	2.7
平均循环压	mm Hg	8	10	9	20	10	20	8	8	8	9
转速	转/分	—	—	—	—	2000	—	—	—	—	—

试验的第二步是：

- 1) 调节 MCL，模拟双心衰患者。
- 2) 接入 LVAD 与 RVAD，调至观察血流动力学参数变化。
- 3) 将两 VAD 的转速降到最低转速，观察记录血流动力学参数变化。
- 4) 逐步提高 RVAD 转速至该泵的最高转速，观察记录血流动力学参数变化。
- 5) 将 RVAD 转速调回最低转速并提高 LVAD 转速。
- 6) 逐步提高 RVAD 转速至该泵的最高转速，观察记录血流动力学参数变化。
- 7) 重复 5) 和 6) 直到 LVAD 的最高转速

数据分析的主要步骤是：

- 1) 对比接入 VAD 前后数据，确认 VAD 可以实现双心室辅助的功能。
- 2) 根据 RVAD 转速过大及过小时的血流动力学参数，分析可能导致的不良事件及后果。
- 3) 观察两 VAD 转速不匹配时是否会产生正常工作时类似的参数，分析这种不匹配可能导致的不良事件及后果，并提出区分转速是否匹配的指标。

根据实测数据，可以直观地比较左心室压在四种状态下随转速的变化。图 3 所示为左心室压随左心室辅助装置（LVAD）转速变化的曲线。图中列出了正常、左心衰、双心衰和双心衰患者带右心室辅助装置（不同转速）情况下的压强变化。

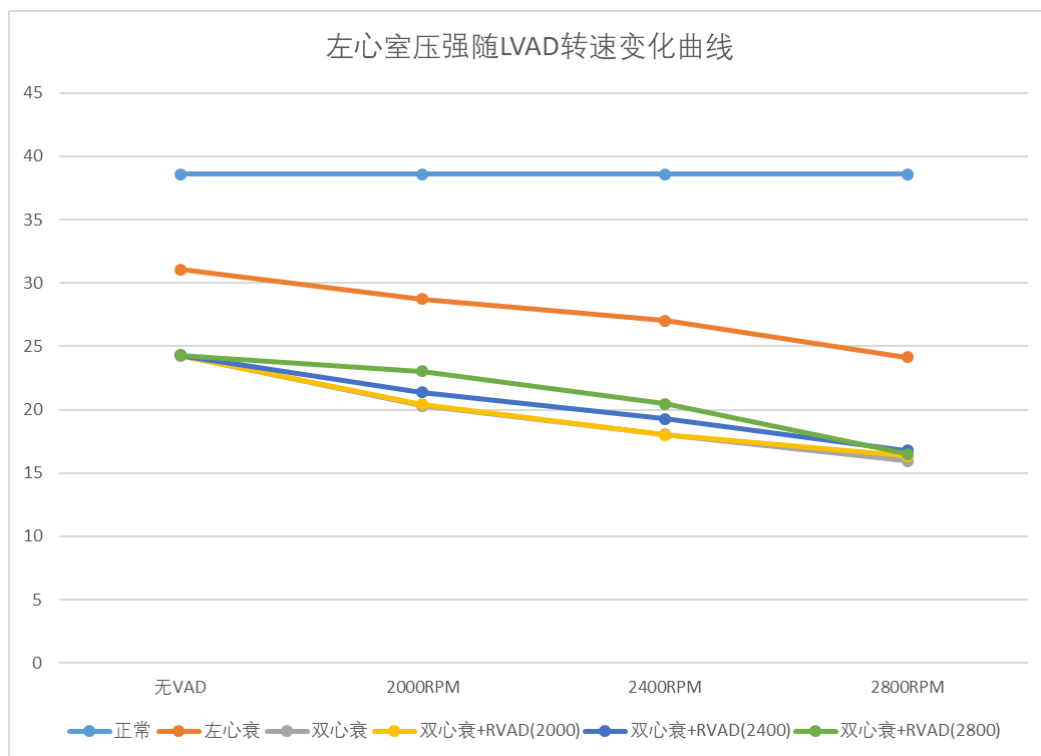


图 3 左心室压随 LVAD 转速变化的曲线

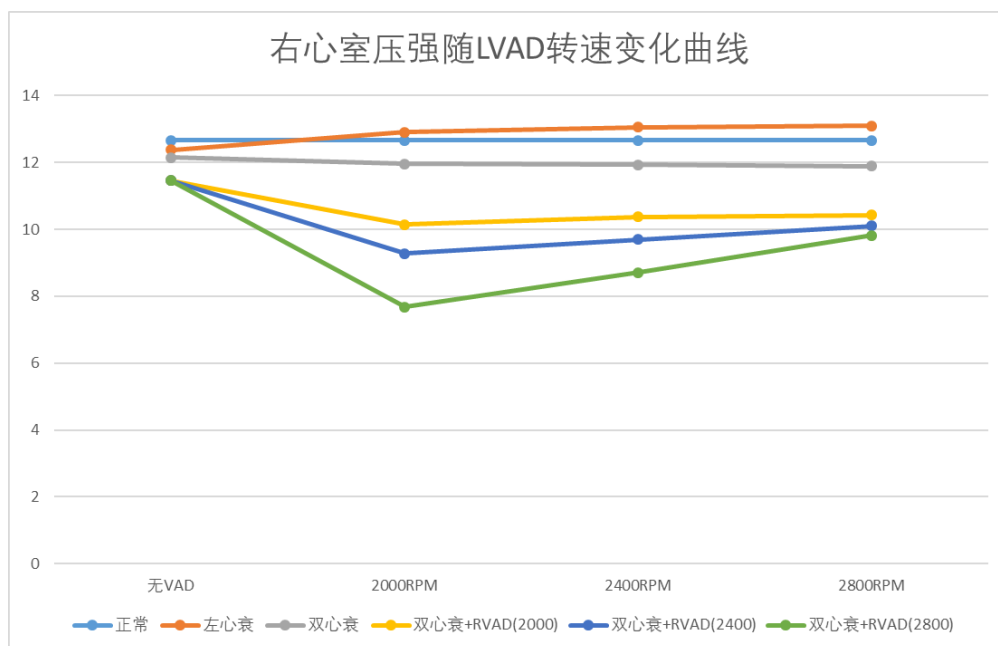


图 4 右心室压强随 LVAD 转速变化的曲线

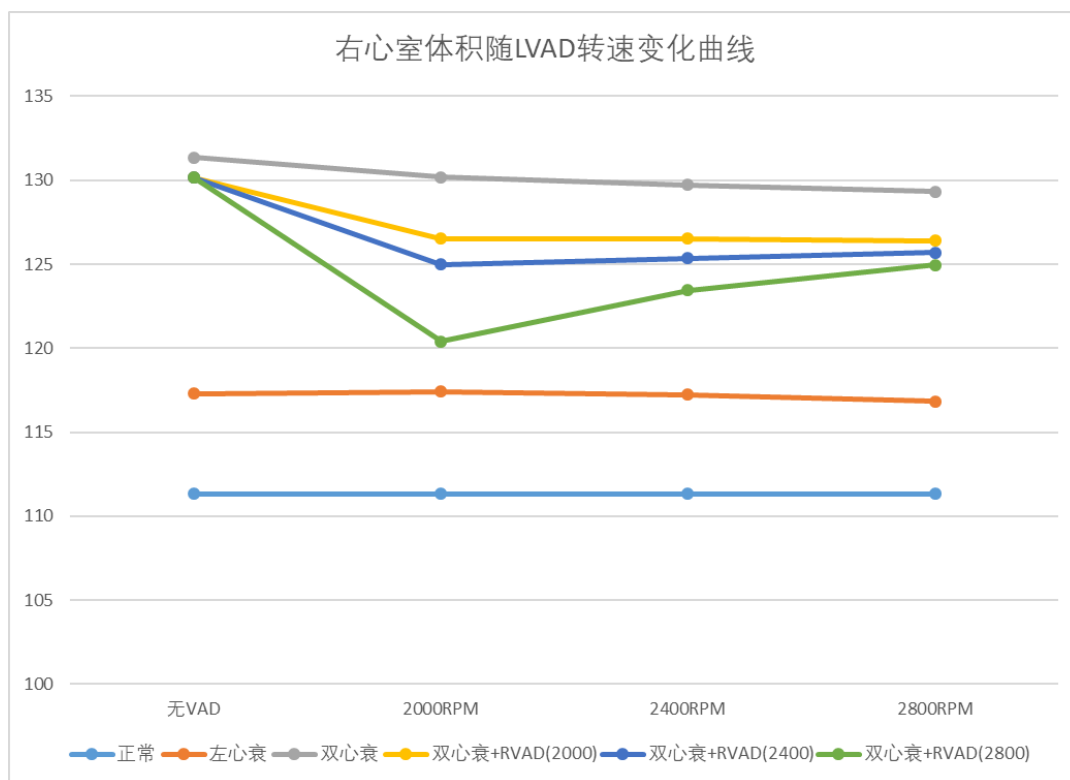


图 5 右心室体积随 LVAD 转速变化的曲线

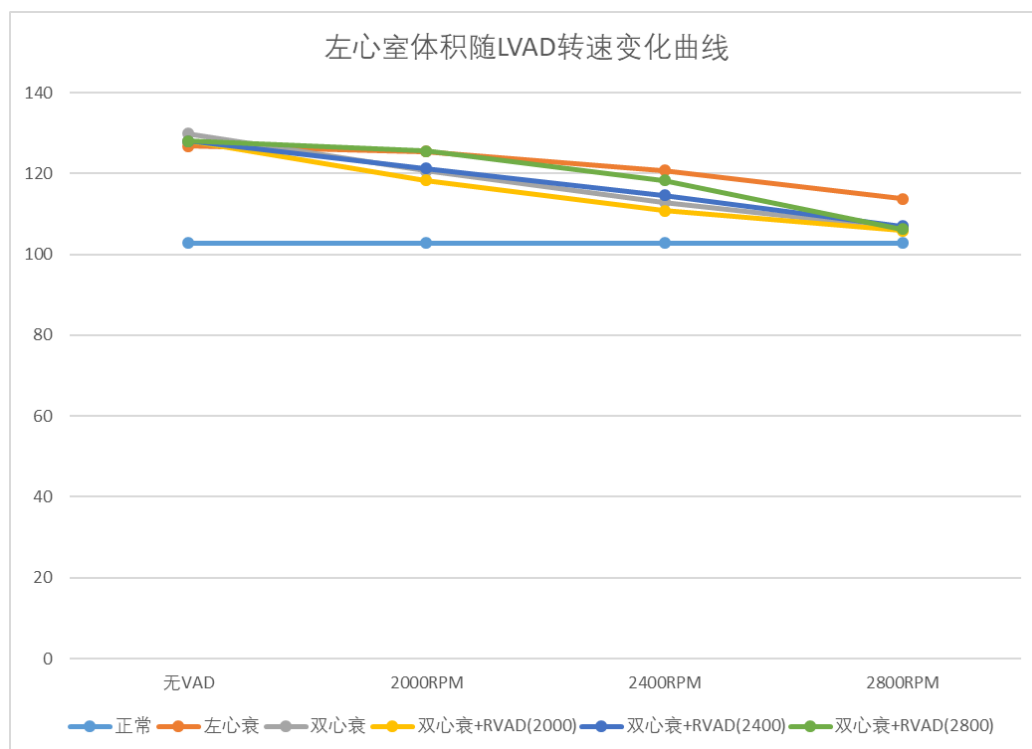


图 6 左心室体积随 LVAD 转速变化的曲线

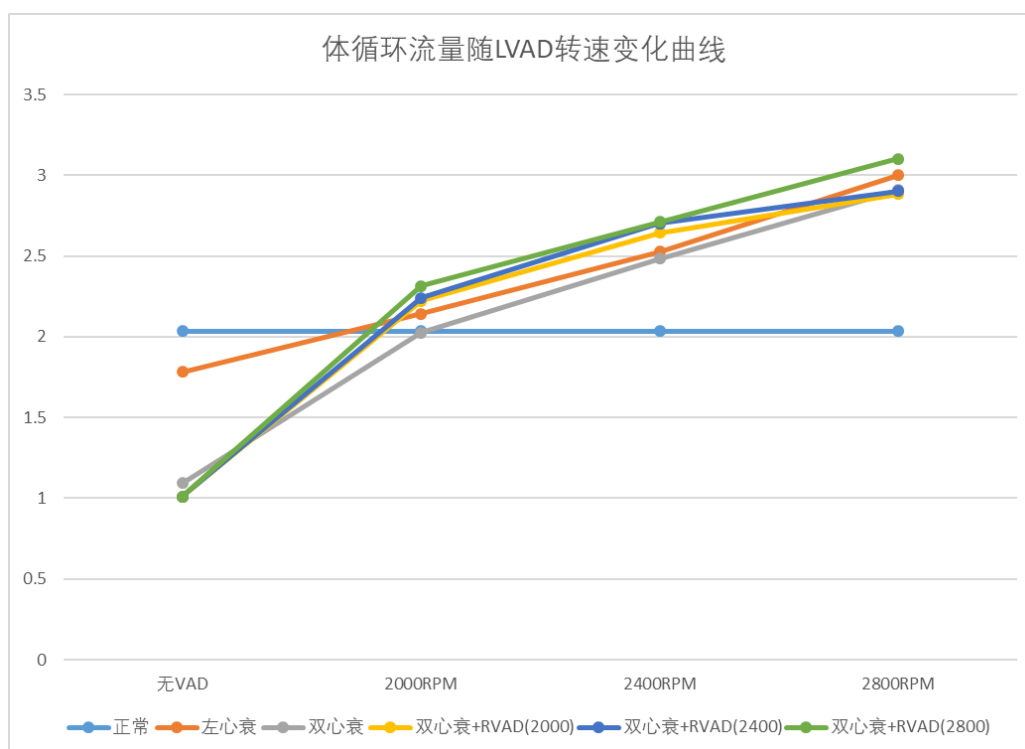


图 7 体循环流量随 LVAD 转速变化的曲线

图 3~图 7 分别列出了左心室压强、右心室压强、右心室体积、左心室体积、体循环流量随 LVAD 转速的变化。其中，2000 转/分属于 LVAD 的低转速档位。根据产品说明书，低于 2000 转/分将导致运行不平稳，不在正常的运行区间内，因此本实验不予考虑更低的转速设置。上述结果表明，单独使用 LVAD、组合使用 LVAD 和 RVAD 均能够提高体循环流量，能够降低心室压，抑制左心室的增大，有助于缓解心衰患者的心肌肥大。当 LVAD 转速提高时，右心室随着主动脉供血的增加，其体积会相应增加。

此外，在双心室辅助装置同时工作时，双方的转速需要匹配。RVAD 转速高、LVAD 转速低时，右心室的血液在 RVAD 的作用下快速流出，而回流速度则受到 LVAD 转速的制约无法过快，导致了右心室的体积和压强都出现了明显的下降；当 LVAD 转速同步调高后，右心室体积和压强都迅速回升。

四、主要成果（限 1000 字可附图表）

本年度，面向双心室辅助装置的流体力学检定平台基本交付使用，能够模拟不同生理、病理状态下左心室、双心室辅助装置工作时心房、心室的状态，测量流量、压力等关键参数。

本课题的执行期限是 2021 年 12 月，目前已经完成财务审计，通过了验收

答辩，在国家科技公共管理平台提交了自我评价报告。

执行期间的总体完成情况如下：

1) 课题组在参照 ISO 14708-5:2020 的基础上研究了植入式磁液悬浮心室辅助装置的检测规范，并融入产品技术要求。该技术要求的条款和检测方法与国际保持一致，兼顾国内医疗器械注册审评的要求。课题组对该产品的组成、生产工艺、临床使用、适用性等特点进行深入分析，攻克心室辅助装置质量评价中遇到的技术难点，开发了专用的检测平台，形成可靠的评价方法。产品的检测过程也为 ISO 14708-5:2020 在国内的转化提供了实践经验。

2) 目前，已完成相关产品的型式检验任务，包括流体力学性能、电气安全、电磁兼容、环境试验、可靠性、无菌、细菌内毒素、重金属、红外光谱、蒸发残渣、酸碱度、还原物质、紫外吸收、环氧乙烷残留量、色泽、手术工具性能（耐腐蚀性）、安全要求（颗粒物质释放）经皮导线外层套管中二苯甲烷二异氰酸酯（MDI）残留量、植入附件颗粒物质释放等技术指标的评价方法研究，验证了该产品与其技术要求的符合性。

3) 依据 GB/T 16886 系列标准中的相关要求与方法，对植入式磁液悬浮心室辅助装置中与组织/血液长期接触的材料包括钛合金、纯钛、氧化锆、聚醚醚酮、环氧树脂、硅橡胶、热塑型聚氨酯弹性体橡胶、涤纶以及与组织/血液短期接触的不锈钢材料，进行生物学评价方法研究，完成评价试验，出具评价报告。

4) 课题组开发了面向双心室模式的新型检测平台，对于此类产品在双心室工作模式下的流体力学性能进行了研究，发现当左右心室辅助装置的转速不平衡时，右心室的体积和压强将受到明显的冲击。与单纯的左心室辅助装置相比，双心室工作模式对转速控制的要求更高，风险更大。目前国内的已上市产品以左心室辅助装置为主，质量在 150g-450g 之间，双心室工作模式相对少见。本研究内容带有一定的可扩展性和前瞻性。目前 100g 以下的心室辅助装置已经开始在我院送检，本课题的研究内容将在实践中继续扩展和丰富。

国家重点研发计划

进出口药食同源产品相关对照品及质控样品的高效制备研究

一、课题信息

课题负责人 王海燕

课题编号 2017YFF0211002

主要研究实验室 食化所理化二室



二、主要目标（限 300 字）

药食同源产品真伪鉴别和质量分级，由于缺少多指标的质控样品，因而缺乏综合的、系统的，充分表征药食同源产品的品级和真伪的综合评价技术体系。通过本课题质控样品的研制，以促进药食同源产品及相关产品的出口，防止国外劣质的药食同源产品进入我国市场，保护我国人民的身体健康。针对上述问题，本课题聚焦进出口药食同源产品检测缺少的对照品及质控样品，首次针对玛咖、沙棘、葛根、金银花、山银花等药食同源产品，制备出一批用于质量分级的对照品及质控样品，填补了一些进出口药食同源对照品市场空白。

三、主要研究进展（限 1000 字，可附图表）

课题全面完成了课题任务书中各项目标和指标，达到了预期要求。顺利通过了课题及项目的绩效评价，验收通过。以大豆苷为例，课题主要研究进展如下：

3.1 技术依据

大豆苷标准样品是以葛根为原料，经大孔树脂粗富集、反复重结晶而得。再经过纯度分析、结构鉴定后，进行分装、均匀性检查、稳定性检验，最后进行联合定值。

标准样品的制备

大豆苷标准样品是以葛根为原料，经大孔树脂粗富集、反复重结晶而得。

纯度分析

从不同 HPLC 洗脱方式、不同色谱柱、不同检测方法、薄层色谱、HPLC-MS 等多方面对所制备样品的纯度进行检验。

结构确证

采用四大波谱——红外、紫外、质谱、核磁进行定性分析，并与文献数据对比。

均匀性

GB/T 15000.3-2008 标准样品工作导则（3）标准样品 定值的一般原则和统计方法。

稳定性

GB/T 15000.3-2008 标准样品工作导则（3）标准样品 定值的一般原则和统计方法。

定值

GB/T 15000.3-2008 标准样品工作导则（3），第 9 章特性值测定中，第 9.4.2 多个实验室协作研究。数据处理参照 GB/T 15000.3-2008 标准样品工作导则（3）标准样品定值的一般原则和统计方法。

3.2 实验方法与步骤

样品的富集

取干燥的葛根药材 2 kg，粉碎，用 12 L 60%乙醇加热回流提取 3 次，每次 2 h。合并提取液，离心并浓缩至无醇味后采用 D101 大孔树脂富集，收集 30%乙醇洗脱液，蒸干即为大豆苷粗品。

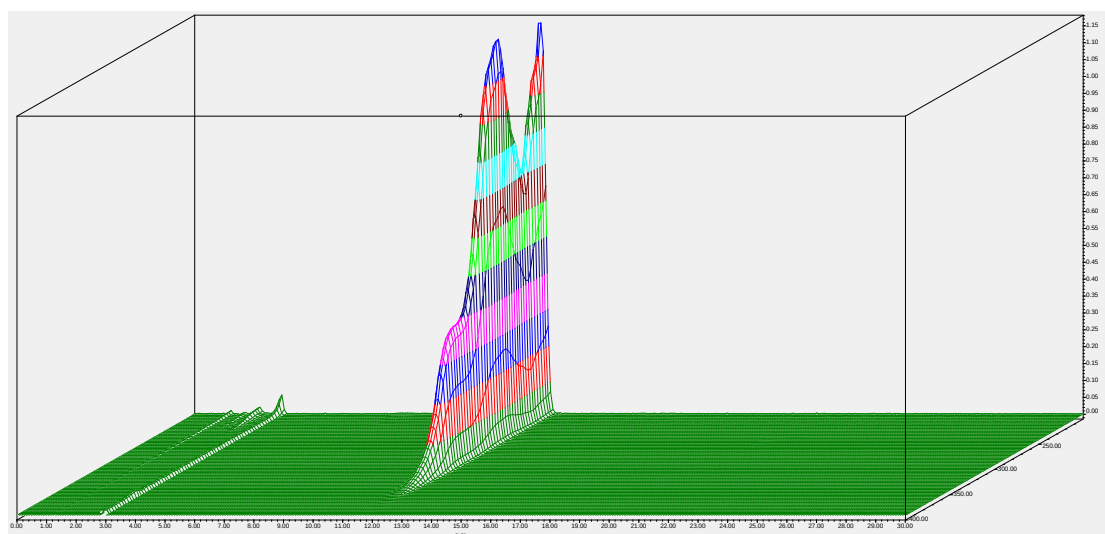
样品纯化

大豆苷粗品以甲醇-乙酸（10:1）反复重结晶，即得。

纯度分析

从不同 HPLC 洗脱条件、不同色谱柱、薄层色谱、HPLC-MS、热重分析等多方面对所制备样品的纯度进行检验，结果表明其纯度均在 98%以上。

不同检测波长



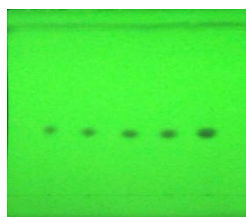
大豆苷的三维色谱图

仪器：Waters e2695 液相色谱仪。分析条件：Agela Innoval C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm) 色谱柱；流动相：甲醇-水溶液=34/66 (v/v)。流速：1.0 mL/min；柱温：30 °C；运行时间：30 min；检测波长：248 nm。

薄层色谱鉴别

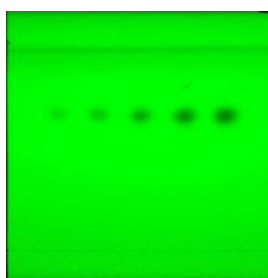
采用两种展开体系进行检测，梯度点样 20 μg、40 μg、60 μg、80 μg、100 μg，薄层板为 GF254 硅胶板。显色方法：紫外检测（254 nm）。

展开剂 I 薄层色谱图



展开剂 I 薄层彩色图谱

展开剂 II 薄层色谱图



展开剂 II 薄层彩色图谱

（正己烷:乙酸乙酯:甲醇:乙酸=1:1:0.5:0.25， $R_f=0.69$ ）

从薄层色谱图看，样品无明显杂质。

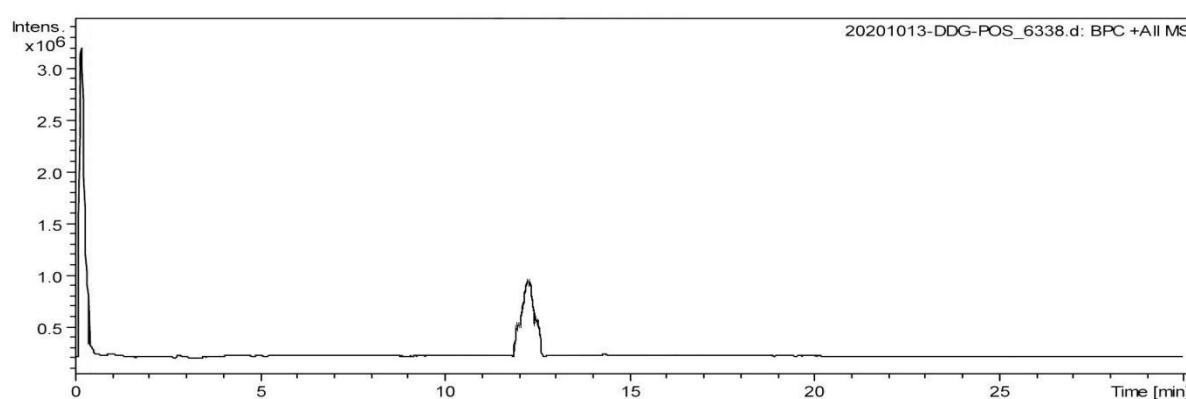
LC-MS 纯度分析

操作条件

分析条件：色谱柱：Agela Innoval C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm)；流动相：甲醇-水溶液=34/66 (v/v)；流速：1.0 mL/min；柱温：30 °C；运行时间：30 min。

MS 条件如下：ESI 电喷雾离子源，毛细管电压 4.0 kV，载气：普氮，载气流速：10 L/min，载气温度：300℃，扫描范围为 m/z=100-1500。

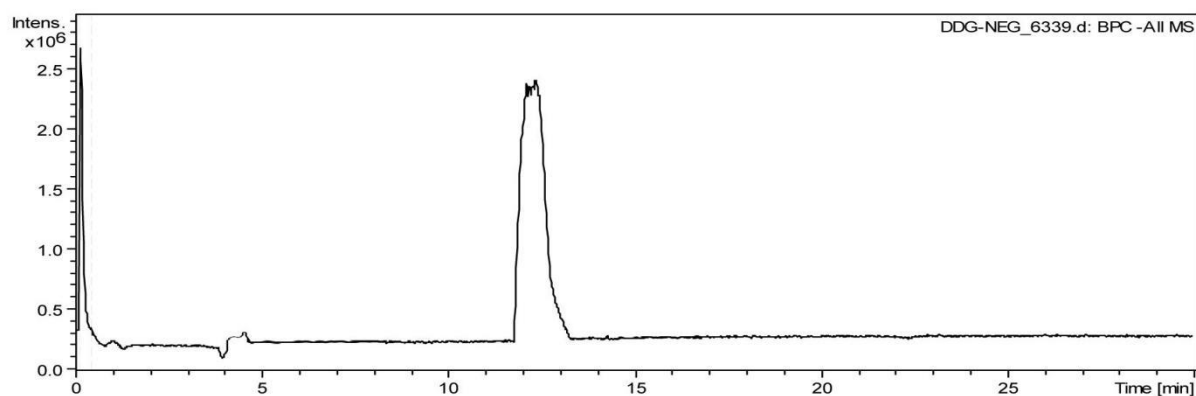
正离子模式下总离子流图



大豆苷正离子模式下总离子流图

从总离子流图中未发现明显杂质峰存在。

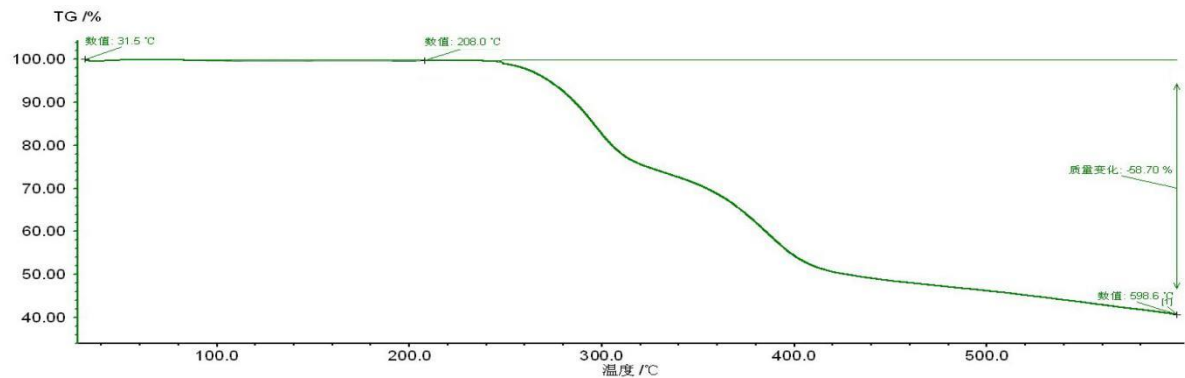
负离子模式下总离子流图



大豆苷负离子模式下总离子流图

从总离子流图中未发现明显杂质峰存在。

热重分析



大豆苜标准样品的 TG 曲线

从图可以看出温度在 31.5~208.0℃ 范围内，TG 曲线平稳，表明测试样品中基本不含有吸附水和易挥发物质，热稳定性好。当温度增加超过 234.8℃ 时，样品开始分解。

水分含量测定

依据 GB606-2003《化学试剂 水分测定通用方法 卡尔 费休法》，使用卡尔 费休法测定水分含量，采用高精度电子天平测量，所以水分的不确定度包括仪器产生的不确定度和测量重复性产生的不确定度。进样量为 25 mg，水分测量结果见表 1。

表 1 水分测量结果

	大豆苜 (%)
1	0.0655
2	0.0758
3	0.0726
4	0.0801
5	0.0763
6	0.0791
平均值	0.0749

经过测定，水分含量为 0.07%。

灰分含量测定

根据文献^[9]报道，采用热重分析仪对标准样品的灰分进行测定，升温速率：40℃/min，设定温度：从 25℃升至 800℃，保持时间 60 min。称取 10 mg 样品于三氧化二铝坩埚内，装入 TGA 仪器样品皿中，开始试验。灰分的不确定度包括仪器产生的不确定度和测量重复性产生的不确定度，灰分测量结果见表 2。

表 2 灰分测量结果

	大豆苷
1	0.07
2	0.08
3	0.1
4	0.09
5	0.09
6	0.07
平均值	0.08

经过测定，灰分含量为 0.08%。

结构确证

对标准样品而言，测定是指和其最终用途有关的一种或多种化学的、物理的、生物学的、工程技术的或感官的特性的确定〔GB/T 15000.2-1994 标准样品工作导则（2）〕，也就是我们常说的定性、定量检测。

对于有机化合物结构的鉴定，通常采用的是四大波谱，即紫外光谱（UV）、红外光谱（IR）、质谱（MS）、核磁共振（NMR）来确定。也有采用 HPLC 法，认为在同一分析条件下，同一保留时间的组分峰是同一化合物的可能性较大。我们对所制备的大豆苷标准样品，进行了紫外波长扫描、红外光谱、旋光、质谱、核磁共振对其进行结构确认。

熔点

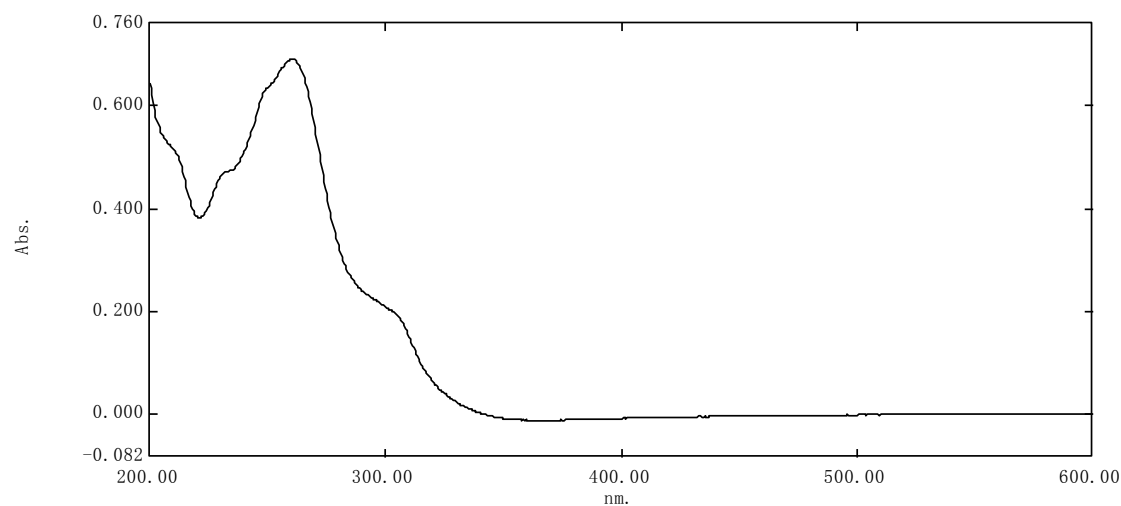
熔点：234~236℃。

元素分析

元素分析：根据 YJT017-1996 元素分析仪方法通则进行测试。

元素分析绝对误差: C 0.12%, H 0.06%。元素分析测定值: C 60.58%, H 4.84%;
元素分析计算值: C 60.50%, H 4.79%。

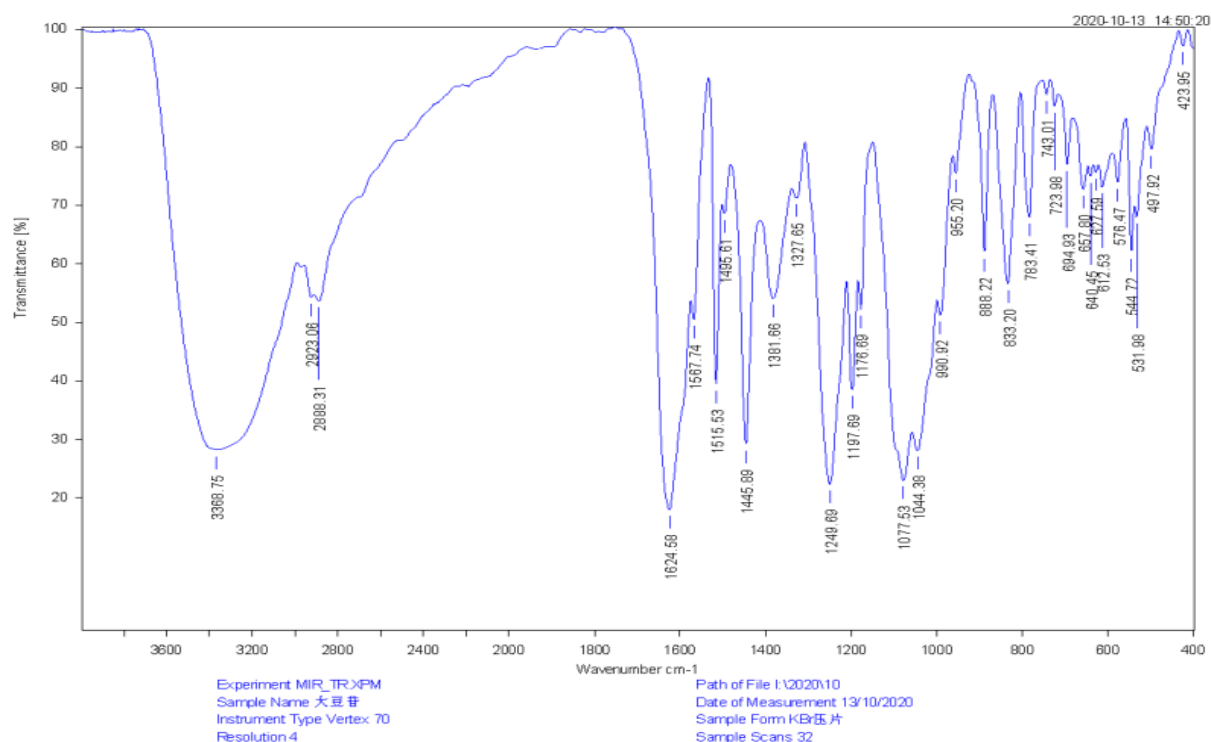
紫外可见光谱图 (190-600 nm)



大豆苷的紫外光谱图

UV $\lambda_{\max}(\log \epsilon, \text{EtOH})$: 248nm, 符合大豆苷的紫外吸收光谱。

红外光谱图

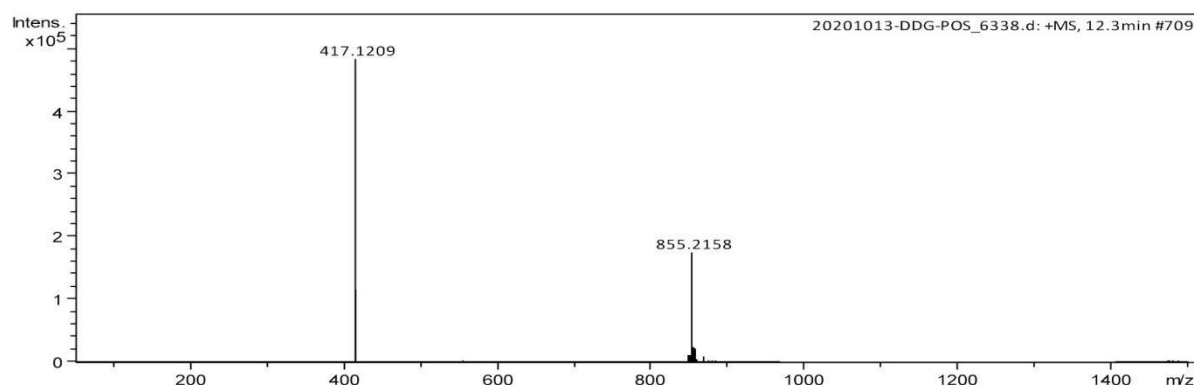


大豆苷的红外光谱图

IR KBr max (cm⁻¹): 3369, 2888, 1625, 1516, 1446, 1250, 1078。

HR-ESI-MS 质谱图

正离子模式



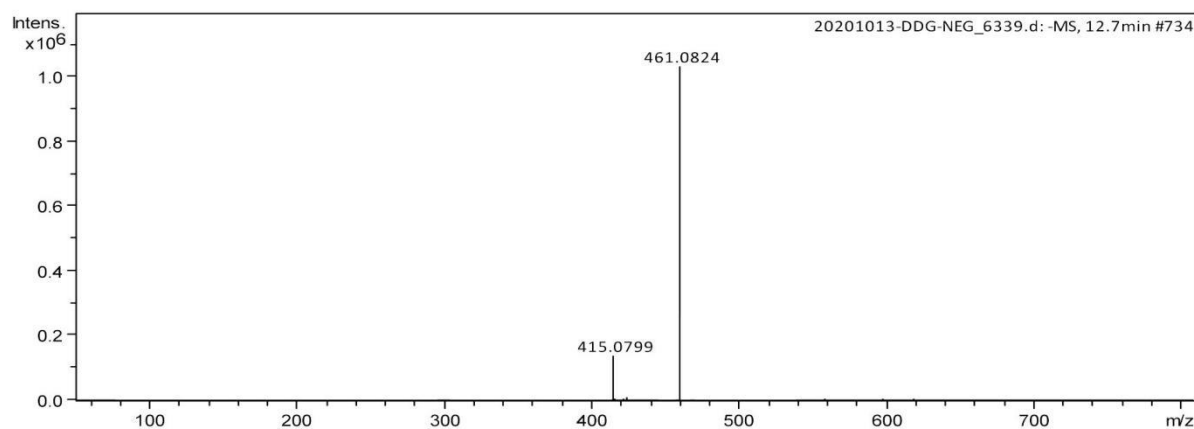
大豆昔正离子模式下质谱图

$m/z = 417.1209$ $[M+H]^+$ (calcd for $C_{21}H_{21}O_9$, 417.1284); $m/z = 855.2158$ $[2M+Na]^+$

(calcd

for $C_{42}H_{40}O_{18}Na$, 855.2196), 推测分子式为 $C_{21}H_{20}O_9$ 。

负离子模式



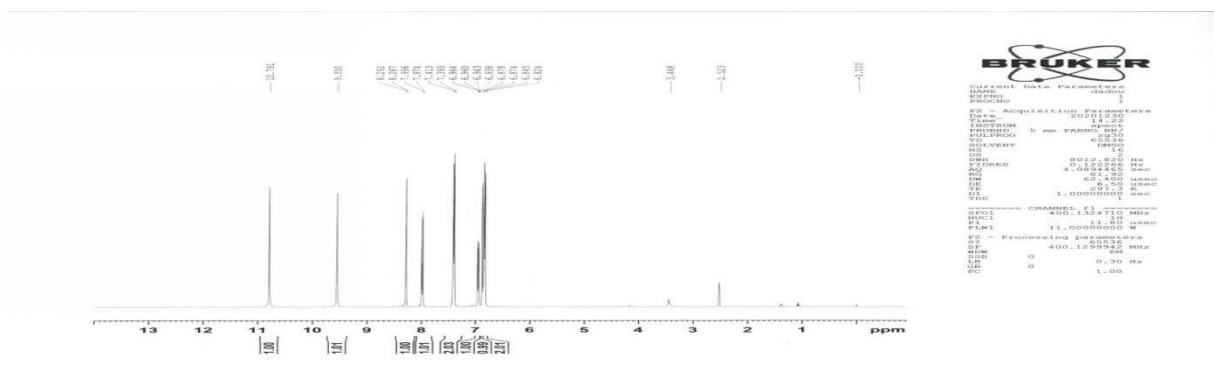
大豆昔负离子模式下质谱图

$m/z = 415.0799$ $[M-H]^-$ (calcd for $C_{21}H_{19}O_9$, 415.0816); $m/z = 461.0824$ $[M+2Na-H]^-$

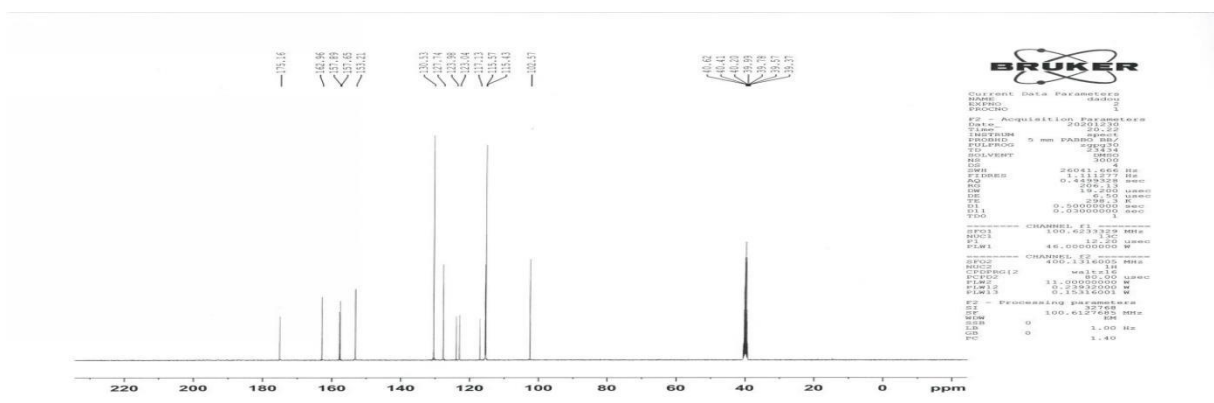
(calcd for $C_{21}H_{19}O_9Na_2$, 461.0884), 推测分子式为 $C_{21}H_{20}O_9$ 。

核磁共振谱图

大豆昔样品溶于氘代 DMSO 中, 分别测定 1H NMR、 ^{13}C NMR 图谱, 并对数据进行了归属, 与文献报道对比, 基本一致。



大豆苷的 ^1H -NMR 图谱



结构确证

HR-ESI-MS 确定的分子量为 416，推测其分子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_9$ ，不饱和度为 12。根据其 ^1H -NMR 与 ^{13}C -NMR 数据，初步推断化合物是黄酮类化合物。 ^1H -NMR 中，8.39 (1H, s) 为黄酮 C 环 2 位质子特征信号。此外还包括一组葡萄糖基质子信号峰，两组芳香环质子信号 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H) 和 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)。 ^{13}C -NMR 显示有 19 个碳信号，包括两组苯环碳信号，一组环内双键碳信号，一个羰基碳信号，一组葡萄糖基碳信号。综上数据，可知化合物具有完全对称的结构。 ^1H -NMR 与 ^{13}C -NMR 数据与文献^[10]报道的大豆苷波谱数据对照一致。故鉴定此化合物为大豆苷。

大豆苷的核磁共振氢谱数据（氘代溶剂 DMSO）

^1H	测定值(400 MHz, DMSO- d_6)	文献值(400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O) ^[10]
2	8.39 (1H, s)	8.34 (1H, s)
5	8.05 (1H, d, $J = 8.9$ Hz)	8.06 (1H, d, $J = 8$ Hz)
6	7.15 (1H, dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz)	7.15 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz)

8	7.24 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)	7.23 (1H, d, $J = 2$ Hz)
2'、6'	7.41 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)	7.43 (2H, d, $J = 8$ Hz)
3'、5'	6.82 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)	6.83 (2H, d, $J = 8$ Hz)

大豆苷的核磁共振碳谱数据（氘代溶剂 DMSO）

^{13}C	测定值(100 MHz, DMSO- d_6)	文献值(67 MHz, DMSO- d_6) ^[10]
2	153.8	153.3
3	124.2	123.7
4	175.2	175.0
5	127.4	127.0
6	116.1	115.6
7	161.9	161.3
8	103.9	103.3
8a	157.5	156.9
4a	119.0	118.4
1'	122.8	122.3
2'、6'	130.6	130.0
3'、5'	115.5	114.9
4'	157.7	157.0
1''	100.5	99.9
2''	73.6	72.9
3''	77.0	76.0
4''	70.1	69.4
5''	77.7	76.9
6''	61.1	60.5

均匀性检验

均匀性是标准样品最基本的属性，它是用来描述标准样品空间分布特征的。其定义是：以相同的结构或成分存在，并具有一种或多种性能的物料的一种状态。对具有一定规格的样品，不论此标准样品是否取自同一包装（如瓶、包），通过检验，其被测定特性值都落在规定不确定度范围内，就该标准样品的这一特性而

言称为均匀。

检测方法的选取

技术依据：GB/T 15000.3-2008 第 7 章

测定方法：仪器：Agilent1260 液相色谱仪。分析条件：Agela Innoval C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm) 色谱柱；流动相：甲醇-水溶液=34/66(v/v)。流速：1.0 mL/min；柱温：30 ℃；运行时间：30 min；检测波长：248 nm，HPLC 面积归一化法则定标准样品的纯度。

检测数据的获得

采用的是随机顺序重复测量的方法，从分装后的样品中随机抽取 10 瓶样品，按三种程序分别从每瓶中称取 0.5 mg 样品 3 份，每份样品分别用 1.0 mL 甲醇溶解，进行 HPLC 分析，以面积百分比读取样品的纯度值。

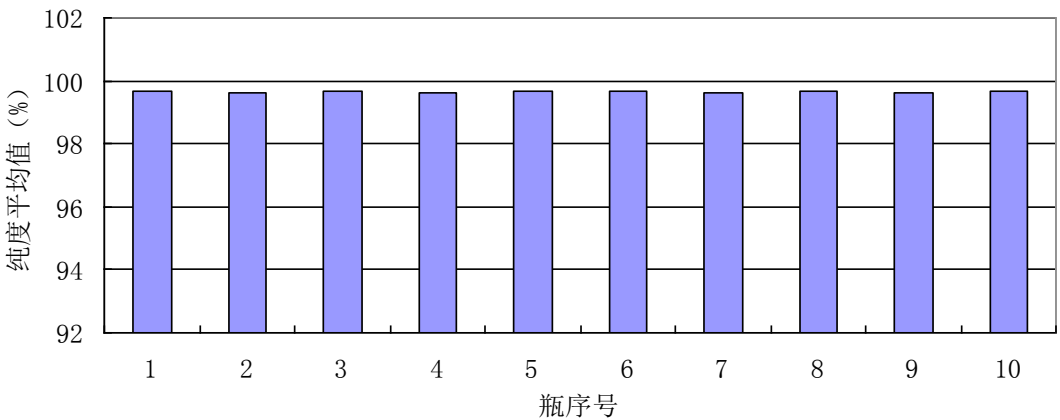
第一次：1-3-5-7-9-2-4-6-8-10；第二次：10-9-8-7-6-5-4-3-2-1

第三次：2-4-6-8-10-1-3-5-7-9

3.3 数据处理

趋势分析

以每瓶含量的平均值作为对瓶序号的函数来研究样品制备中的趋势和分装过程的逻辑关系。结果:样品制备中的趋势稳定；分装均一，数据稳定。



均匀性趋势

方差分析

以 *F* 检验，确定大豆苷样品的均匀性数据是否附合正态分布。其结果如下

均匀性检验的测量数据

瓶号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

第 1 份 (%)	99.62	99.62	99.63	99.61	99.59	99.63	99.61	99.62	99.62	99.61
第 2 份 (%)	99.62	99.59	99.62	99.6	99.62	99.64	99.63	99.6	99.61	99.62
第 3 份 (%)	99.61	99.6	99.6	99.63	99.6	99.62	99.61	99.61	99.62	99.63
平均值 (%)	99.62	99.60	99.62	99.61	99.60	99.63	99.62	99.61	99.62	99.62
总体平均值 (%)	99.61									

每瓶的平均值、方差和测量次数			
瓶号	平均值%	方差	测量次数
1	99.62	0.000033	3
2	99.60	0.000233	3
3	99.62	0.000233	3
4	99.61	0.000233	3
5	99.60	0.000233	3
6	99.63	0.0001	3
7	99.62	0.000133	3
8	99.61	0.0001	3
9	99.62	0.000033	3
10	99.62	0.0001	3

均匀性研究的方差分析表			
变差源	SS	自由度	MS
瓶间	0.00168	9	0.000187
瓶内	0.002867	20	0.000143
总和	0.004547	29	

从上表可见，以 u_1 （即组间）=9 及 u_2 （即组内）=20 查 F 界值表，得 $F_{0.05}(9,20)=2.39$ 由于 $F = MS_{\text{间}}/MS_{\text{内}}=1.30 < F_{0.05}(9, 20)$ ，所以本样品是均匀的。

$$\text{瓶间方差用下式计算: } s^2_A = \frac{MS_{\text{among}} - MS_{\text{within}}}{n_0} = \frac{0.000187-0.000143}{3} = 1.47 \times 10^{-5}$$

瓶间标准偏差是该方差的平方根: $s_{bb} = \sqrt{0.0000147} = 0.01$

重复性标准偏差可由 MS_{within} 计算： $s_r = \sqrt{MS_{within}} = \sqrt{0.00017} = 0.02$

均匀性检验的不确定度 $u_{bb} = s_{bb} = 0.01$

稳定性检验

检测方法的选取

技术依据：GB/T 15000.3-2008 标准样品工作导则（3）标准样品 定值的一般原则和统计方法。

测定方法：C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm) 色谱柱；流动相：甲醇-水溶液=34/66 (v/v)。流速：1.0 mL/min；柱温：30 °C；运行时间：30 min；检测波长：248 nm，HPLC 面积归一化法则定标准样品的纯度。

短期稳定性

对大豆苷标准样品短期稳定性进行考察，从分装后的样品中随机抽取 15 瓶样品，3 瓶一组分别放置于-20℃，2~8℃，20℃，40℃，60℃保存。本研究以 6 天为期，对制备的大豆苷标准样品进行检验，每份试样以测定 2 次的平均值为其定值结果。试验结果见表。

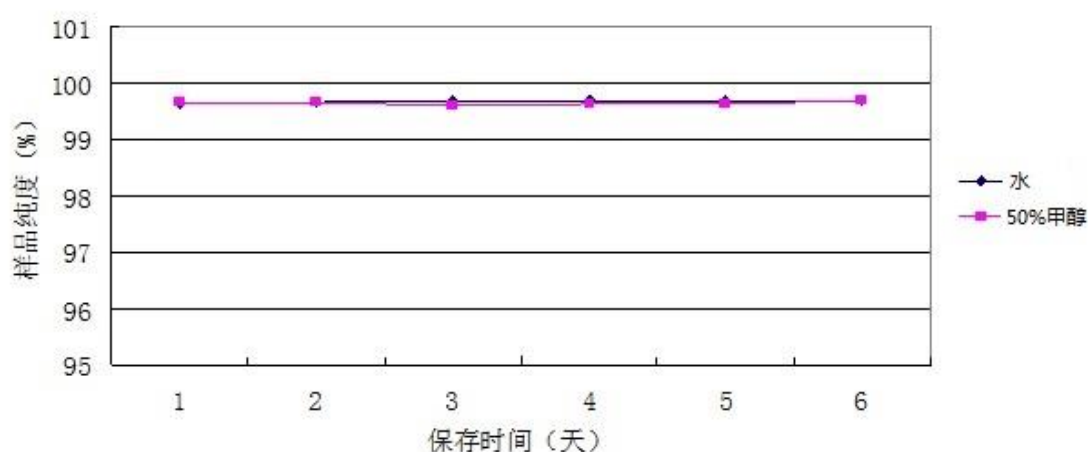
短期稳定性检验试验结果

温度 (℃)	测定结果 (%)	平均值 ($\bar{x}$, %)	标准偏差 (s , %)	不确定度 (%)
-20	99.58	99.60	0.03	
	99.61			
	99.63			
	99.57			
	99.60			
	99.59			
	99.62			
2~8	99.65	99.62	0.03	0.03
	99.60			
	99.64			
	99.59			
	99.63			
	99.64			
	99.67			
20	99.63	99.65	0.02	
	99.64			
	99.66			
	99.65			

	99.64		
	99.63		
40	99.61	99.60	0.03
	99.59		
	99.57		
	99.57		
	99.55		
	99.59		
60	99.61	99.59	0.03
	99.58		
	99.59		
	99.62		

从上表数据看，大豆苷样品在 5 个不同温度下放置 6 天后测得样品平均纯度为 99.61%，符合要求。

对大豆苷标准样品溶液稳定性进行考察，选取水和 50%甲醇作为保存溶剂。试验结果如下：



大豆苷溶液稳定性试验结果

从图数据看，在 48 小时的时间内大豆苷在水和 50%甲醇溶剂保存中均具有较好的溶液稳定性。为获得更加准确的实验结果，建议该标准样品在配制后 48 h 内使用完毕。

长期稳定性

标准样品在规定的条件下储存，在规定的时间内，其描述的性能数值应保持在规定的限量范围内。标准样品的稳定性是用来描述标准样品的特性值随时间变化的。本样品分装后，于 4℃ 冰箱中冷藏保存。本研究以两年为期，对制备的大豆苷标准样品每 6 个月取一次样检验，每份试样以测定 5 次的平均值为其定

值结果。试验结果见表。

稳定性检验试验结果

时间 (月)	测定结果 (%)	平均值 ($\bar{x}$, %)	标准偏差 (s , %)	置信度为 95% 不确定度 (%)
0	99.64	99.65	0.03	
	99.66			
	99.65			
	99.68			
	99.62			
	99.63			
6	99.61	99.61	0.02	
	99.62			
	99.60			
	99.61			
	99.67			
12	99.63	99.65	0.02	0.24
	99.66			
	99.65			
	99.63			
	99.55			
18	99.59	99.57	0.04	
	99.61			
	99.53			
	99.59			
	99.52			
24	99.51	99.54	0.04	
	99.55			
	99.52			
	99.59			

从上表数据看，每次测得的平均值在测定时间内没有随时间的变化而明显的升高或降低。

用 t 检验对数据进行统计分析：

大豆苷样品随时间变化而均匀发生变化，采用直线作为经验模型，观察斜率值是否有显著变化对标准样品的稳定性变化进行预测，为此做了如下数理处理：

斜率可以用下式计算：

$$b_1 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} = \frac{-1.56}{360} = -0.0043$$

式中： $\bar{Y} = 99.60$ $\bar{X} = 12$

截距由下式计算：

$$b_0 = \bar{Y} - b_1 \bar{X} = 99.60 + (0.0043 \times 12) = 99.65$$

直线上的点的标准偏差可由下式计算：

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - b_0 - b_1 X_i)^2}{n - 2} = \frac{0.003}{3} = 0.001$$

取其平方根 $s = 0.04$ ，与斜率相关的不确定度用下式计算：

$$s(b_1) = \frac{s}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}} = \frac{0.04}{\sqrt{360}} = 0.01$$

自由度为 $n-2$ 和 $p=0.95$ （95%置信水平）的分布 t 因子等于 3.182

$$t_{0.95, n-2} = 3.182$$

由于：

$$|b_1| < t_{0.95, n-2} \cdot s(b_1) = 3.182 \times 0.01 = 0.03182$$

即： $|b_1| < 0.03182$

所以，斜率的变化不显著，因而大豆苷标准样品在二年内未观测到明显的不稳定性。

有效期 $t=24$ 个月的长期稳定性的不确定度的贡献为：

定值

定值（certificate）是指采用技术上有效的方法，确定样品的一个或多个特征值的程序。此程序导致产生标准样品证书或相应文件。标准样品定值一般情况下采用技术有效、严谨认可的方法来完成。本标准样品按照 GB/T15000.3-2008 标准要求，采用多个实验室协作试验定值。随机抽取 24 瓶样品，每个定值实验室送 3 瓶，每瓶平行测定 2 次。定值实验室将样品配成一定浓度的溶液，高效液相色谱仪测定，采用峰面积归一化法进行纯度定值。

对所采集的测定结果，采用的格拉布斯（Grubbs）检验法进行检验，未发现

异常值，测定结果呈正态分布。从以上对检验数据的考察，所得数据符合 GB/T 15000.3-2008 统计计算要求。

根据 GB/T 15000.3-2008 标准规定，定值结果由标准值和不确定度组成。扣除水分和灰分后，依据高效液相色谱法峰面积归一法所得测定结果。标准样品特性标准值的测量不确定度 u_{CRM} 由标准值定值试验的不确定度 $u(\bar{x})$ 、均匀性检验的不确定度 u_{bb} 、稳定性检验的不确定度 u_{its} 、水分计算的不确定度 $u_{\text{水}}$ 和灰分计算的不确定度 $u_{\text{灰}}$ 组成。

四、主要成果（限 1000 字可附图表）

课题通过确定玛咖、沙棘、葛根、金银花、山银花等药食同源产品中的相关功效成分，采用现代分离技术，从玛咖、沙棘、葛根、金银花、山银花等药食同源产品中分离纯化得到 34 种具有生物活性的特有成分，为本项目其它课题“真伪、品级”评价技术体系提供对照品及质控样品。主要成果为：

1.为解决进出口药食同源产品中含量低、干扰强的功能组分分离纯化困难的问题，采用多种新颖、绿色、温和提取的多级分子蒸馏分离工艺、中心切割的多维色谱分离纯化工艺、球形色谱中压制备工艺、flash 快速色谱制备等分离提取方法，开发出适合于药食同源产品中低含量、难分离功能组分的高效制备方法。

2.对于多指标质控样品——对照提取物已用于质量控制体系。对照提取物作为质控样品用于食药同源产品的多指标的真伪鉴别和品质分级，使用方便，降低分析成本。本课题研究了药食同源对照提取物的制备技术。

3.查询玛咖、沙棘、葛根、山银花等药食同源产品中具有典型标识作用和功效成分的生物碱、黄酮类物质等标志物，对原料进行收集、筛选与鉴定，结合现代分离提取手段和仪器分析手段（色谱、光谱、质谱、核磁等），对药食同源产品中功效成分进行对照品及质控样品提取、分离与纯化研制。

4.课题研究成果已在深圳海关、南宁海关、昆明海关等多家机构进行了进出口药食同源产品质量分析的实际应用。

应用证明

国家重点研发计划《进出口药食同源产品质量检测技术研究》项目课题二《进出口药食同源产品相关对照品及质控样品的高效制备研究》（课题编号:2017YFF0211002）针对玛咖、葛根等药食同源物质提取研制的对照品及质量控制样品在我中心进行了应用。该课题研制成果填补了我中心这类药食同源产品对照品及质控样品的空白，为实验室开展真实属性鉴别、有效成分检验和内部质量控制提供了有用的参考和结果评价依据。

深圳海关食品检验检疫技术中心

2021年5月25日



应用证明

国家重点研发计划《进出口药食同源产品质量检测技术研究》项目课题二《进出口药食同源产品相关对照品及质控样品的高效制备研究》针对玛咖、沙棘等药食同源物质提取研制的质量分析对照品及质控样品在昆明海关技术中心开展了质量控制的实际应用工作，为昆明海关技术中心进出口药食同源产品评价技术体系提供了急需的对照品及质控样品。



应用证明

国家重点研发计划《进出口药食同源产品质量检测技术研究》项目课题二《进出口药食同源产品相关对照品及质控样品的高效制备研究》针对山银花、葛根等药食同源物质提取研制的质量分析对照品及质控样品在南宁海关技术中心开展了质量控制的实际应用工作，为南宁海关技术中心进出口药食同源产品评价技术体系提供了急需的对照品及质控样品。



国家科技重大专项

新发突发重大传染病动物模型的构建及标准化

一、课题信息

课题负责人：范昌发

课题编号：2017ZX10304402-002

主要研究实验室：实验动物资源研究所模式动物研究室



二、主要目标（限 300 字）

自 SARS 疫情（SARS-CoV-1）于 2003 年在我国广东发生以来，H5N1、H7N9 型禽流感、中东呼吸窘迫综合征（MERS）、埃博拉出血热（EBOV）等新突发传染病疫情接连在我国和全球爆发，每次疫情，都会严重威胁人类生命安全与健康、带来沉重的医疗负担，乃至社会不安。不仅普通民众恐慌，国家防控专业部门也常会感受到新病原未知、应对措施不足的压力。

新突发疫情具有不可预见和病原不确定的难点，防控措施建立需要长时间的积累。需求的急迫感与应对措施的相对滞后矛盾使我们意识到，提前做好防控关键技术储备是及时应对新突发疫情的不二选择。例如，世界卫生组织（WHO）启动了“传染病预防研发蓝图（R&D blueprint for action to prevent epidemics）”项目，旨在指导和帮助各国在烈性传染病爆发之前做好准备，以降低疫病带来的生命健康威胁和经济损失。

新突发传染病的有效防控需要“诊、防、治”三个环节紧密结合，各环节均离不开对应关键技术支撑。无论是病原的确认，感染机制研究，疫病的长效预防与应急治疗，需要研发疫苗、抗体及药物，与之对应的关键技术有抗原和单克隆抗体筛选及生产平台，体内外效力评价技术，更离不开对病原易感的动物模型。而遗传修饰动物模型的建立需要长达 2 年的时间，无法赶制，必须提前储备。

本次专项的总体目标是“应对新发突发重大传染病，提升诊、防、治水平”，从传染病动物模型资源建设角度，提出了新的国家战略需求。而现实（指本专项课题启动的时候）情况是，缺乏易感模型资源库，无动物模型可用；缺乏筛选新发病原易感动物模型的标准方法，关键技术缺乏；缺乏易感模型的标准评价体系、

及量产供应基地；导致模型动物质量不稳、批次间差异大，实验结果重复性差；缺乏资源共享机制与平台，有限的模型资源常常囿于个人实验室，导致重复建设与资源浪费。

三、主要研究进展（限 1000 字，可附图表）

本项目于 2021 年 6 月 22 日顺利结题，完成任务指标，综合绩效评价得分 89.14 分，资金评议得分 84.75。资金使用规范，有少量结余经费，留归课题使用。

四、主要成果（限 1000 字可附图表）

以病毒为主的传染病原引起的疫病流行严重威胁人们的生命健康，俨然已成为动摇社会安定局面的重大风险。毋庸置疑，动物模型在传染病防控中有着重要的用途。而在我国，在疫病暴发时，往往缺乏立即可用、敏感有效的动物模型，该问题已成为疫病研究与防控的瓶颈因素之一。产生该问题的原因有四点：（1）新发突发病原的不断出现导致的模型资源类型短缺，这亟待丰富我国易感模型资源库，增加品系。（2）因早期技术水平限制、感染与宿主免疫机制不明，导致现有部分模型质量欠缺，不能很好地模拟临床感染。（3）缺乏标准而规模化的供应体系，导致质量不稳定，不能及时提供，难以满足疫病防控需求。（4）缺乏传染病模型资源的共享机制与平台，导致大量已建模型囿于实验室，人为造成资源短缺与重复建设。

本课题从易感动物模型库建立、感染模型构建、感染机制研究、模型共享机与应用等层面开展研究，取得以下结果：新增遗传修饰小鼠模型 16 种，人源化动物模型 9 种，建立比较成熟的感染模型 56 种，涵盖了 HIV、HBV、新冠等新发突发重大传染病原，如果将在建的感染模型计算在内，共计 80 种。收集整理易感动物模型 61 种，建立了国内比较大的、种类比较丰富的易感动物模型资源库，起草团体标准 18 项，其中 2 项获得正式发布。发表论文 53 篇，其中包括 Science、Cell、Cell Host & Microbe、Gut、Nature Communication、Nature Protocol 等国际知名杂志。申请专利 20 项，授权专利 8 项，PCT 专利申请 4 项；获得科技部重点创新团体 1 个，进入药监局重点实验室 1 个。

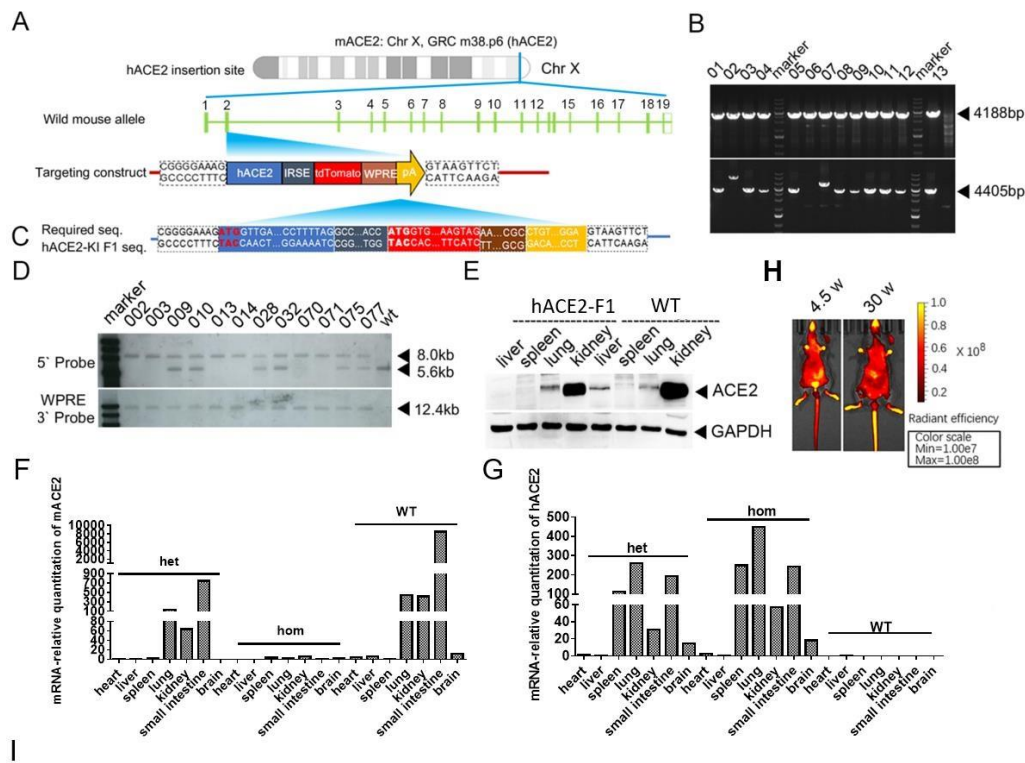
本研究构建了全球最大假病毒库和假病毒技术平台，共计含病原 26 种，800 多条假病毒；建立了规模化的中和抗体体外检测技术，并投入实际应用。不仅解决了烈性传染病高度依赖 P3 实验室、操作不便的难题，而且也缓解了高致病性

病原不易获得的难题。

本课题初步探索了模型动物资源共享机制，课题实施期间，向全国 48 个实验室提供遗传修饰动物模型，数量超过 3000 只。

建立了一系列重要的动物模型，比较突出的有新冠小鼠模型 hACE2-KI，肝脏-免疫系统双人源化小鼠模型，树鼯模型，北平顶猴模型等，分别在我国新冠疫情、HBV 感染、HIV 感染机制研究与应用中发挥重要作用，有突出的创新性。

本课题研究产生的模型动物，建立的假病毒平台，建立的非人灵长类疫苗和药物评价平台，树鼯嵌合模型等成果，在本次新冠抗疫，以及其它防控产品研发中发挥重要作用，直接支持我国 5 条疫苗管线中的 3 条疫苗管线研发，开展 2 种寨卡疫苗评价，推动水痘疫苗获得许可证。



国家自然科学基金面上项目

基于何首乌固有肝毒性假说的物质基础及肝毒性作用机制研究

一、课题信息

课题负责人：马双成

课题编号：81773874

主要研究实验室：中国食品药品检定研究院

中国医学科学院药物研究所



二、主要目标

研究目的：何首乌中物质基础的系统研究；对分离得到的单体成分，进行结构鉴定和毒性评价。

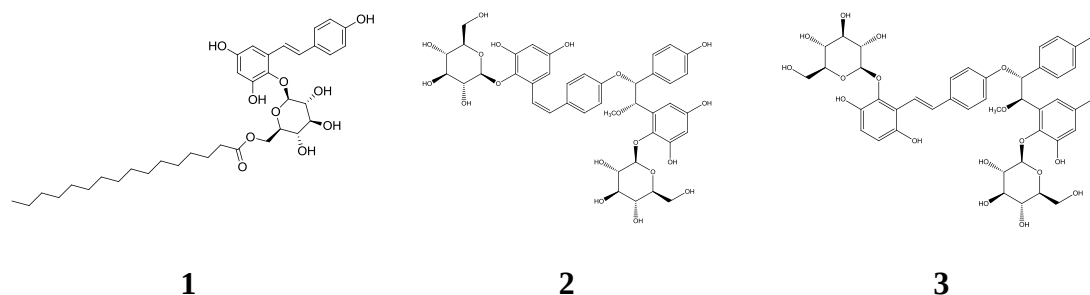
解决问题：获得何首乌中潜在肝毒性成分，阐明何首乌肝毒性和毒性作用机制。

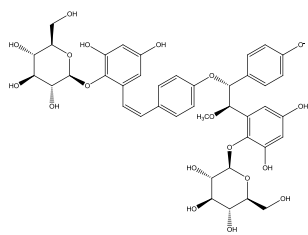
考核指标：预期从何首中分离得到30余个化合物，其中新化合物10余个；预期获得10余个具有潜在肝毒性的单体化合物。

三、主要研究进展

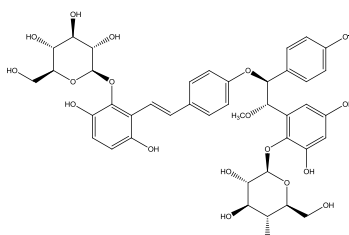
3.1. 何首乌中潜在肝毒物质基础的研究

采用大孔吸附树脂(DM-8 型)、反相硅胶柱色谱、凝胶 Sephadex LH-20、MCI 树脂和制备型 HPLC 等分离技术，对何首乌提取物中的化学成分，进行了系统的分离研究。从何首乌中共分离得到 **97 个化合物**，其中**新化合物 29 个**，主要分为蒽醌（单核和二蒽醌）、木脂素类、黄酮类、二苯乙烯和萘类等。新化合物主要为二蒽酮、二苯乙烯苷和酰胺聚合物类成分。

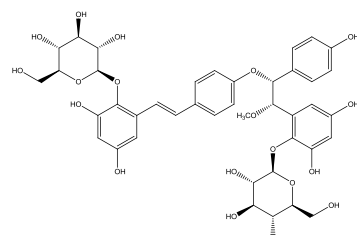




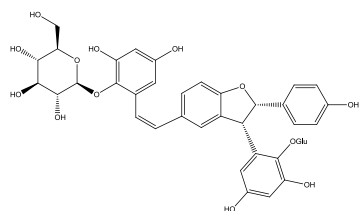
4



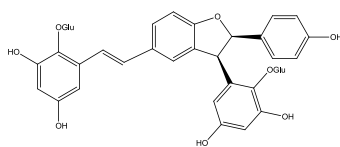
5



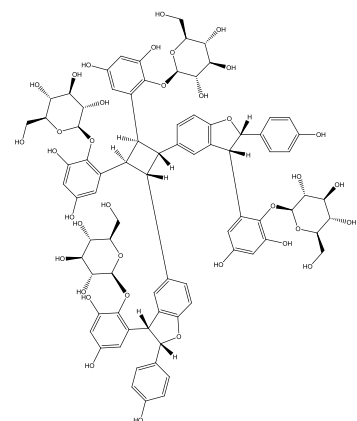
6



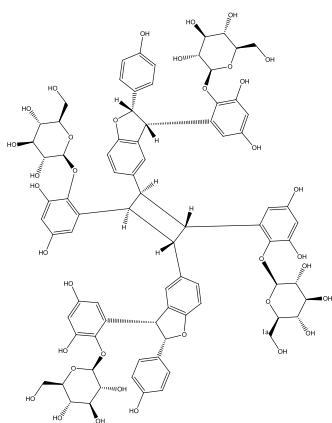
7



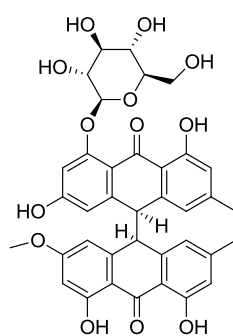
8



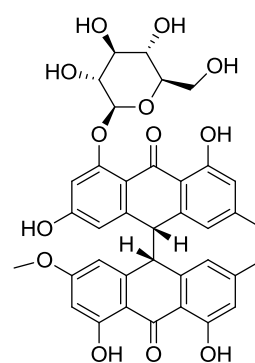
9



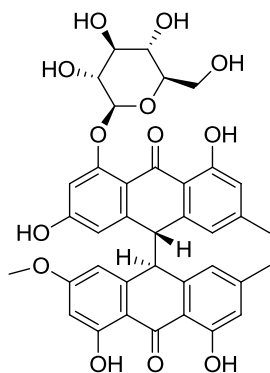
10



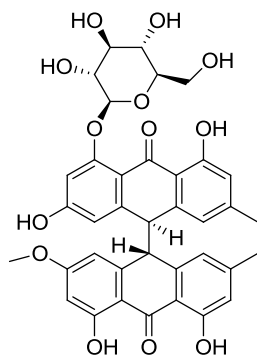
11



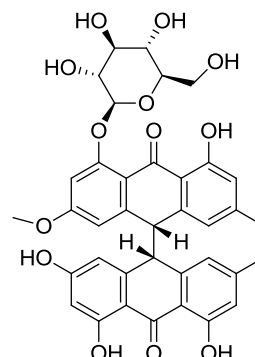
12



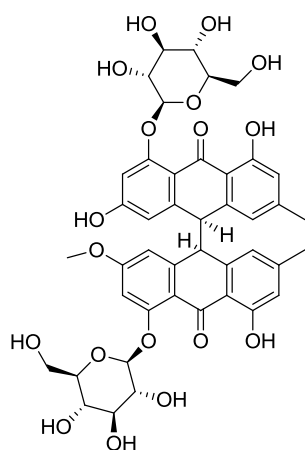
13



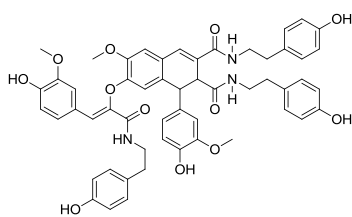
14



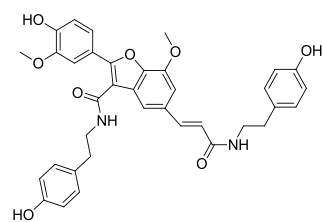
15



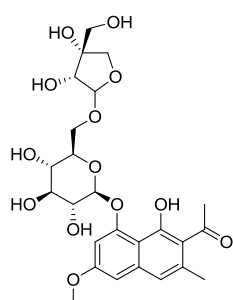
16



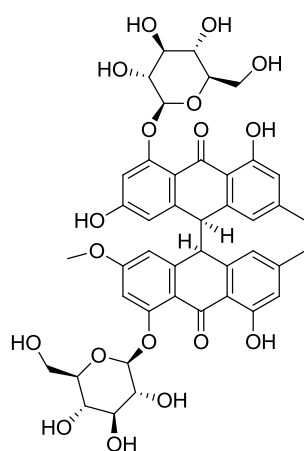
17



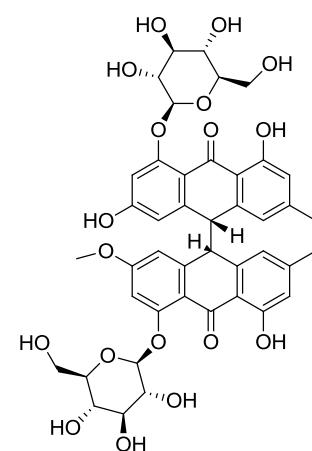
18



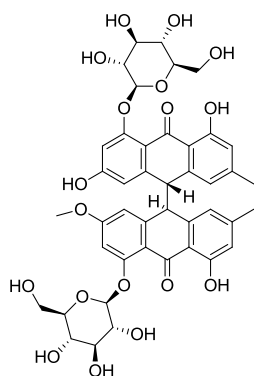
19



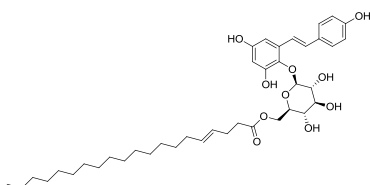
20



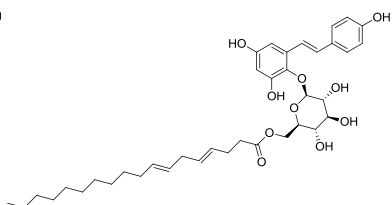
21



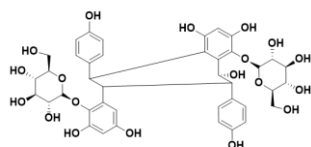
22



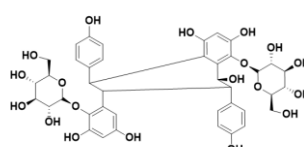
23



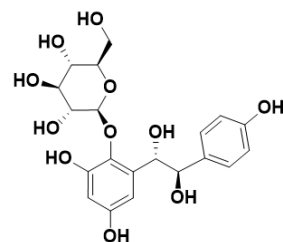
24



25



26



27

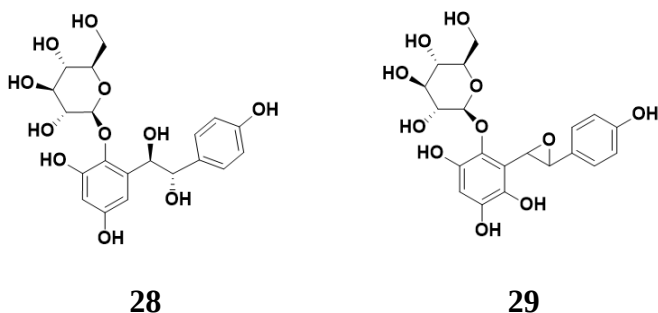


图 1. 何首乌中 29 个新化合物的结构式

3.2. 体外细胞毒性评价

对从何首乌中分离得到的单体化合物进行体外 L-02、HepG2 和 HepgRG 三种细胞水平的毒性评价。结果发现何首乌中蒽醌（包括单核蒽醌和双核蒽醌）、酰胺聚合物和萘类成分，表现较强的细胞毒性；二苯乙烯苷类成分表现较弱的细胞毒性。因此，有必要进一步对蒽醌（包括单核蒽醌和双核蒽醌）、酰胺聚合物和萘类成分，采用模式生物斑马鱼模型进行毒性评价。

3.3. 不同单体化合物的斑马鱼肝毒性评价

对蒽醌（包括单核蒽醌和双核蒽醌）、酰胺聚合物和萘类成分，进行斑马鱼胚胎发育和肝毒性评价。结果发现，蒽醌（单核和双核蒽醌）以及萘类成分显示较强的斑马鱼胚胎发育和斑马鱼肝毒性，提示该类成分可能为何首乌中潜在的肝毒性成分，有必要进一步对其进行体内小鼠急性毒性评价。

3.4. 潜在肝毒性化合物富集

反式（顺式）—大黄素-大黄素二蒽酮，在三种体外细胞水平（L-02、HepG2 和 HepgRG）、斑马鱼胚胎发育毒性和斑马鱼肝毒性试验模型中，均表现较强的毒性，所以成功从何首乌中富集这两个成分各 10 g，并以大黄素甲醚为原料，成功合成这两个成分各 3 g。

3.5. 小鼠急性毒性及大鼠体内肝毒性评价

小鼠急性毒性：采用最大给药量法，对反式（顺式）—大黄素-大黄素二蒽酮的最大给药量为 2 g/kg，ICR 小鼠单次灌胃给药，观察动物药物反应。结果发现反式（顺式）—大黄素-大黄素二蒽酮单次灌胃给药后 ICR 小鼠笼旁观察无明显变化，动物无死亡，结果表明该二蒽酮化合物在 ICR 小鼠单次给药，最大给药剂量为 2g/kg 时，动物未见明显毒性反应。

大鼠体内肝毒性试验：连续 14 d 给予 SD 大鼠何首乌中主要单体大黄素。

给药结束，高剂量组动物的平均体质量在试验的第 3d、7d、10d、14d、17d、28d 显著降低。高剂量的大黄素单体可对动物产生明显的全身毒性作用，并造成肝、肾、胆囊、脾病变。结果说明大黄素在大鼠体内肝毒性评价模式中，表现较强的肝毒性。

3.6. 不同肝毒性化合物的肝毒性作用机制研究

对何首乌中肝毒性组分和肝毒性成分—组分 B、D、大黄素、芦荟大黄素和反式（顺式）—大黄素-大黄素二蒽酮等，进行肝毒性作用机制的研究。

（1）对细胞周期的影响：结果发现，大黄素、反式（顺式）—大黄素-大黄素二蒽酮作用 HepG2 细胞和 L02 细胞 48 h，均显著的促进肝细胞凋亡。大黄素能够显著增加 HepG2 细胞 S 期细胞比例，作用 L02 细胞 48 h，S 期细胞比例亦有升高趋势。在 L02 细胞，反式—大黄素-大黄素二蒽酮作用细胞 48 h，S 期细胞比例有明显升高趋势，但与空白对照组相比无统计学差异。顺式—大黄素-大黄素二蒽酮（10 μ M、20 μ M）作用细胞 48 h，细胞周期动力学发生明显变化，S 期细胞比例显著升高，表现 S 期阻滞活性。在 L02 细胞，顺式—大黄素-大黄素二蒽酮作用细胞 48 h，S 期细胞比例有升高趋势，但与空白对照组相比无显著变化，与顺式—大黄素-大黄素二蒽酮在 HepG2 细胞结果相似。芦荟大黄素对 HepG2 细胞 S 期比例有降低作用，对 L02 细胞的细胞周期动力学无明显影响。

（2）对线粒体能量代谢的影响：反式（顺式）—大黄素-大黄素二蒽酮对人肝细胞 HepG2 细胞线粒体有氧呼吸的影响更为显著，进而可能造成细胞能量代谢紊乱，抑制 ATP 功能，诱导线粒体途径凋亡发生或增加氧自由基产生造成氧化损伤，进而诱导肝脏毒性。

（3）对尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶的影响：5 种二蒽酮单体成分在大鼠肝微粒体(RLM) 体系中对 UGT1A1 酶的抑制情况由强至弱的顺序为：(cis)-大黄素-大黄素二蒽酮（强抑制），(trans)-大黄素-大黄素二蒽酮（强抑制），polygonumnlide C2（强抑制），polygonumnlide C3（中等强度抑制），polygonumnlide C4（弱抑制）。提示：待测单体除 polygonumnlide C4 外，均具有潜在肝毒性，且二蒽酮抑制率均高于蒽酮糖苷。实验结果表明，何首乌中二蒽酮及蒽酮糖苷类成分可抑制 UGT1A1 酶活性，推测该抑制作用为其肝毒性作用机制。

四、主要成果

4.1. 国内外学术合作交流等情况

1 杨建波参加 2018 年 8 月 18 日—21 日在陕西西安举行的“中国药学会药物分析专业委员会年会”的会议。

2 马双成参加 2019 年 9 月 18 日—21 日在重庆举行的“2019 年中国药学会药物分析专业委员会学术年会 (重庆)”的会议。

3 宋云飞参加 2020 年 9 月 18 日—19 日在湖南长沙举行的“2020 年中国药学会药物分析专业委员会学术年会”的会议。

4.2. 论文发表情况

1 杨建波, 高博闻, 孙华, 靳洪涛, 高慧宇, 牛慧, 程显隆, 王雪婷, 宋云飞, 魏锋*, 汪祺, 王莹, 胡笑文, **马双成***. 何首乌肝毒性物质基础研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2022, 中国药物警戒 (<https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5219.R.20220313.1228.002.html>) .

2 王雪婷, 杨建波, 高慧宇, 宋云飞, 程显隆, 辜冬琳, 王莹, **马双成***, 魏锋*. HPLC 法测定不同产地何首乌和不同炮制工艺制首乌中顺(反)式二苯乙烯苷含量 [J]. 2021, 中国药物警戒 (<https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5219.R.20220228.1320.010.html>) .

3 高慧宇, 杨建波, 孙华, 宋云飞, 程显隆, 王雪婷, 魏锋*, 汪祺, 王莹, 靳洪涛, **马双成***. HPLC 法测定不同产区生何首乌和不同炮制工艺制何首乌中蒽醌类成分含量 [J]. 2021, 中国药物警戒 (<https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5219.R.20210825.1625.006.html>) .

4 杨建波, 高慧宇, 王雪婷, 宋云飞, 段宝忠, 程显隆, 魏锋*, 王莹, 汪祺, 胡笑文, **马双成***. 何首乌中 1 个新的木脂素酰胺类化合物 [J]. 中草药, 2021, 52 (18): 5475-5482.

5 Jian-bo Yang, Hui-yu Gao, Yun-fei Song, Yue Liu, Qi Wang, Ying Wang, **Shuang-cheng Ma***, Xian-long Cheng, Feng Wei*. Advances in understanding the metabolites and metabolomics of *Polygonum multiflorum* Thunb: A mini review. Current Drug Metabolism, 2021, 22: 165-172.

6. Jian-bo Yang#, Yun-fei Song#, Yue Liu, Hui-yu Gao, Ying Wang, Xian-long Cheng, Tian-tian Zuo*, Xiao-wen Hu, Feng Wei*, Hong-tao Jin, Shu-ting Wang, **Shuang-cheng Ma***. UHPLC-QQQ-MS/MS assay for the quantification of dianthrone as potential toxic markers of *Polygonum multiflorum* Thunb: applications

for the standardization of traditional Chinese medicines (TCMs) with endogenous toxicity. Chin. Med., 2021, 16: 51.

7 辜冬琳, 王莹*, 杨建波, 汪祺, 刘越, 金红宇, 马双成*. 何首乌多糖的提取分离与结构研究进展 [J]. 中国药事, 2021, 35 (9): 1-7.

8 Jian-bo Yang, Fei Ye, Jin-Ying Tian, Yun-fei Song, Hui-Yu Gao, Yue Liu, Qi Wang, Ying Wang, **Shuang-cheng Ma***, Xian-Long Cheng, Feng Wei*. Multiflorumisides H-K, stilbene glucosides isolated form of *Polygonum multiflorum* and their in vitro PTP1B inhibitory activities. Fitoterapia, 2020, 146: 104703.

9 Jian-bo Yang, Hua Sun, Jie Ma, Yun-fei Song, Yue Liu, Qi Wang, **Shuang-cheng**

Ma*, Xian-Long Cheng, Feng Wei*. New phenolic constituents obtained form of *Polygonum multiflorum*. Chinese Herbal Medicines, 2020, 12: 342-346.

10 Yun-fei Song#, Jian-bo Yang#, Wen-guang Jing, Qi Wang, Yue Liu, Xian-long Cheng, Fei Ye, Jin-ying Tian, Feng Wei*, **Shuang-cheng Ma***. Systemic elucidation on the potential bioactive compounds and hypoglycemic mechanism of *Polygonum multiflorum* based on network pharmacology. Chinese Medicine, 2020, 15: 121.

11 Hong-Ying LI#, Jian-bo Yang#, Wang-fang Li, Cai-Xia Qiu, Guang Hu, Shu-ting Wang, Yun-fei Song, Hui-yu Gao, Yue Liu, Qi Wang, Ying Wang, Xian-long Cheng, Feng Wei, Hong-tao Jin*, **Shuang-cheng Ma***. In vivo hepatotoxicity screening of different extracts, components, and constituents of of *Polygonum multiflorum* Thunb. in zebrafish (*Danio rerio*) larvae. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020, 131: 110524.

12 Jian-bo Yang, Yue Liu, Qi Wang, **Shuang-cheng Ma***, Ai-Guo Wang, Xian-Long Cheng, Feng Wei*. Characterization and identification of the chemical constituents of *Polygonum multiflorum* Thunb. by high-performance liquidchromatography coupled with ultraviolet detection and linear iontrap FT-ICR hybrid mass spectrometry. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2019, 172: 149-166.

13 Jian-bo Yang#, Wan-Fang Li#, Yue Liu, Qi Wang, Xian-Long Cheng, Feng Wei, Ai-Guo Wang, Hong-Tao Jin*, **Shuang-cheng Ma***. Acute toxicity screening of different extractions, components and constituents of *Polygonum multiflorum* Thunb. on zebrafish (*Danio rerio*) embryos in vivo. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 99: 205-213.

14. Jian-bo Yang, Zheng Yan, Jin Ren, Zhong Dai, **Shuang-cheng Ma***, Ai-guo Wang* and Ya-lun Su. Polygonumnolides A1-B3, minor dianthrone derivatives from the roots of *Polygonum multiflorum* Thunb. Arch. Pharm. Res., 2018, 41(6): 617-624.

15. Yue-Liu, Qi Wang, Jian-Bo Yang, Xiao-Han Guo, Wen-Xi Liu, **Shuang-Cheng Ma***, Shao-Ping Li*. Polygonum multiflorum Thunb.: A review on chemical analysis, processing mechanism, quality evaluation, and hepatotoxicity. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 364-379.

4.3. 专利申请

1 马双成, 孙华, 魏锋, 杨建波, 等. 二蒽酮类化合物在制备抗炎保肝药物中的应用 [P]. 申请号: 2021110725500。

2 马双成, 汪祺, 文海若, 李勇, 杨建波, 于建东, 姚令文. 基于 MRP2/3 的何首乌中肝毒性化合物的快速筛选方法 [P]. 申请号: 202110654287 .X。

3 汪祺, 马双成, 文海若, 李勇, 杨建波, 于建东, 姚令文. 基于 FXR 的何首乌中肝毒性化合物的快速筛选方法 [P]. 申请号: 202110654754 .9。



国家自然科学基金面上项目

基于氯法齐明的苯吩嗪类衍生物抗狂犬病毒活性与作用机制及化学基础

一、课题信息

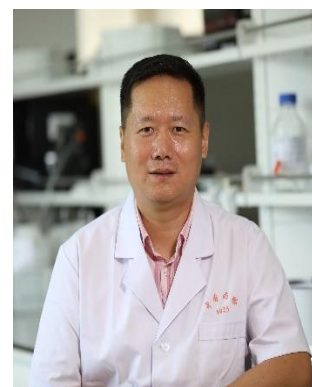
课题负责人 刘强

课题编号 81872912

主要研究实验室

中国食品药品检定研究院艾滋室

中国医学科学院医药生物技术研究所



二、主要目标（限 300 字）

狂犬病是致死率最高的传染病之一，目前尚无有效治疗药物。前期首次发现氯法齐明在体外显示高效的抗狂犬病毒活性。本课题拟在此原创性工作基础上，一方面以氯法齐明为探针，探索其抗狂犬病毒作用靶标，阐明体内外抗病毒作用机制。一方面以氯法齐明为先导物，以抗狂犬病毒为导向，针对其药代分布存在的诸多缺欠，开展较为系统的结构修饰与优化，设计合成不少于 50 个衍生物。通过体内药效、药代以及安全性等综合性成药评价，优选出活性及成药性高、血脑屏障透过率明显 改善的抗狂犬病毒候选物 1-2 个，为狂犬病毒引起的感染治疗提供良好的候选物。

三、主要研究进展（限 1000 字，可附图表）

3.1 氯法齐明衍生物的设计

本研究以氯法齐明为先导化合物，针对其体内活性不理想和皮肤色素沉着的缺欠，考虑到降低脂溶性可能改善其药代分布。本研究主要采用降低其脂溶性、适度提高极性的策略。以抗狂犬病毒活性和 LogP 2-5 为导向，对氯法齐明 4 个结构片段展开结构修饰与优化。结果提示，A 片段为异丙基可能有利于活性。

3.2. 氯法齐明衍生物的合成

3.2.1 C 片段对氯苯基、苯基取代衍生物的合成

3.2.2 C 片段 6-甲氧基-3-吡啶基、6-甲基-3-吡啶基、对氟苯基取代衍生物的合成

3.2.3 全新骨架吡啶并[3,2-b]喹啉衍生物的合成

3.3 氯法齐明衍生物抗狂犬病毒活性的构效关系研究

以氯法齐明为先导物，对结构的 A, B, C 和 D 四个结构片段进行了结构修饰与优化，共获得 75 个结构类型衍生物，其中 62 个为全新化合物。

3.3.1 A 片段结构修饰衍生物的活性

将 A 片段异丙基替换为环丙基 (H54A)、正丙基 (H54B)、4-甲氧基环己基 (H54D) 后，其 IC₅₀ 分别为 22.75、24.90、20.58 μ M，较氯法齐明下降 13.6 倍、15 倍、12 倍，表明 A 片段的异丙基取代有利于活性。

3.3.2 B 片段结构修饰衍生物的活性

目标物结构与活性见表 2。保留氯法齐明的 A 片段为异丙基，将 B 片段中苯环上取代基替换为 H (H52) 或对氟 (H53)，活性降低。提示 B 片段苯基上取代基替换为对三氟甲氧基时可能有利于活性的保留；A 片段异丙基有利于活性。

3.3.3 C 片段结构修饰衍生物的活性

将 C 片段替换为 6-甲氧基-3-吡啶基 (F84)、6-甲基-3-吡啶基 (D72) 和哌啶基 (CII)，所得化合物的活性分别降低 3 倍、6.3 倍、4 倍。提示 C 片段中苯环上取代基为 H 可能利于活性的保留。

3.3.4 C 片段为苯基 (E 系列) 结构修饰衍生物的活性

在保留 A 片段为异丙基的基础上，将 C 片段保留为为呋喃甲基 (E54)，所得化合物的活性降低。提示 B 片段替换为苄基利于活性的保留。

3.3.5 C 片段为 6-甲氧基-3-吡啶基 (F 系列) 或 6-甲基-3-吡啶基 (D7) 或对氟苯基 (Y7) 结构修饰衍生物的活性

将 B 片段中苯基上取代基替换为对三氟甲氧基 (F72)，其抗病毒 IC₅₀ 为 1.45 μ M，优于氯法齐明，但细胞毒性增大，导致 SI 值远低于氯法齐明。提示 C 片段为 6-甲氧基-3-吡啶基，B 片段苯基替换为氟原子取代有利于活性。

3.3.6 D 片段结构修饰衍生物的活性

本研究首次阐明此类衍生物抗狂犬病毒构效关系：(1) 保留 A 片段异丙基有利于活性；(2) B 和 C 片段替换为适当的基团或取代基有利于活性；(3) D 片段 6 位 C 原子替换成 N 原子时活性丧失，苯吩嗪骨架可能是活性必要的结构。

3.4. ADMET Predictor 预测 F71、F83 血脑屏障渗透性

为了预测代表性化合物 F71 和 F83 的血脑屏障通透性，我们使用 ADMET Predictor 9.5 软件预测了 F71、F83 和氯法齐明的 LogBB 值。结果显示（表 7），氯法齐明 LogBB 为 1.20，而 F71 和 F83 的 LogBB 分别为 0.79 和 0.82，表明 F71、F83 与氯法齐明一样能透过血脑屏障。

3.5 初步急性毒性试验

选择活性最好的代表性化合物 F71 开展了小鼠的急性毒性试验评价。以 0，200，400，600 和 800 mg/kg 的剂量口服给药，密切观察 7 天，结果见表 8。结果显示，F71 的半数致死量（LD₅₀）大于 800 mg/kg，表现出较好的安全性特征。

3.6 初步体内药效学评价

F71 未能提高狂犬病小鼠的生存率，但是可能在延后小鼠狂犬病发作时间和死亡时间等方面起到一定的积极作用。

3.7 计算机辅助对接

为了解析代表性化合物 F71 和 F83 与狂犬病毒糖蛋白的相互作用，本研究从蛋白质数据库（PDB）选择狂犬病毒 G 糖蛋白 3NFK，通过计算机辅助对接软件 Molegro Virtual Docker 模拟 F71、F83 和氯法齐明与狂犬病毒 G 糖蛋白的结合能力。Molegro Virtual Docker 打分的分值 F71>F83>氯法齐明，与体外活性相吻合。

四、主要成果（限 1000 字可附图表）



RESEARCH ARTICLE

JOURNAL OF
MEDICAL VIROLOGY WILEY

Screening and evaluation of potential inhibitors against vaccinia virus from 767 approved drugs

Jiajing Wu^{1,2} | Qiang Liu² | Hui Xie² | Ruifeng Chen² | Weijin Huang² |
Chunnan Liang³ | Xinyue Xiao⁴ | Yongxin Yu^{1,5} | Youchun Wang²

¹National Engineering Technology Research Center of Combination Vaccines, Wuhan Institute of Biological Products, Wuhan, Hubei, China

²Division of HIV/AIDS and Sex-transmitted Virus Vaccines, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China

³Institute for Laboratory Animal Resources, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China

⁴Institute for Reference Standards and Standardization, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China

⁵Division of Arboviral Vaccine, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China

Correspondence

Yongxin Yu, Division of Arboviral Vaccine, National Institutes for Food and Drug Control, No. 31 Huatuo Road, Beijing 102629, China.
Email: yuyongxin@nifdc.org.cn

Youchun Wang, Division of HIV/AIDS and Sex-transmitted Virus Vaccines, National Institutes for Food and Drug Control, No. 31 Huatuo Road, Beijing 102629, China.

Abstract

The development of therapies for human smallpox is needed due to the increasing concern over the potential use of smallpox virus as a biological weapon. Here, we report a high-throughput screening for anti-smallpox virus drugs from a 767-small-molecule library, employing two vaccinia virus (VACV) strains containing firefly luciferase (VTT-Fluc and VG9-Fluc) as surrogate viruses. Using an eight-point dose response format assay, 26 compounds of different pharmacological classes were identified with in vitro anti-VACV activities. Mycophenolate mofetil (MMF) and tranilast (TRA) were detected to possess the highest anti-VACV potency (selectivity index values of >334 and >74, respectively); they could inhibit VTT-Fluc replication in nude mice at 5 days post-infection by 99% (10 mg/kg, $P < .01$) and 59% (45 mg/kg, $P = .01$), respectively, as indicated by bioluminescent intensity. In conclusion, MMF and TRA are promising anti-smallpox virus candidates for further optimization and repurposing for use in clinical practice.

KEYWORDS

approved drugs, inhibitor, screening, smallpox, vaccinia virus





国家知识产权局

100061

北京市东城区东大地街1号25号楼2层208 北京爱普纳杰专利代理
事务所(特殊普通合伙)
王玉松(13521576236) 怀春颖(18210904659)

发文日:

2019年08月08日



申请号或专利号: 201910662685.9

发文序号: 2019080500984330

申请人或专利权人: 中国食品药品检定研究院 中国医学科学院医药生物技术研究所

发明创造名称: 一种氯法齐明盐类化合物及其制备方法和用途

发明专利申请初步审查合格通知书

上述专利申请,经初步审查,符合专利法实施细则第44条的规定。
根据专利法第34条的规定,专利申请自申请日起满十八个月即行公布。

初步审查合格的上述发明专利申请是以:

2019年7月22日提交的说明书摘要;

2019年7月22日提交的权利要求书;

2019年7月22日提交的说明书;

2019年7月22日提交的说明书附图

为基础的。

提示:

1. 发明专利申请人可以自申请日起3年内提交实质审查请求书、缴纳实质审查费,申请人期满未提交实质审查请求书或者期满未缴纳或未缴足实质审查费的,该申请被视为撤回。

2. 专利费用可以通过网上缴费、邮局或银行汇款缴纳,也可以到国家知识产权局面缴。

网上缴费:电子申请注册用户可登陆<http://cponline.cnipa.gov.cn>,并按照相关要求使用网上缴费系统缴纳。

邮局汇款:收款人姓名:国家知识产权局专利局收费处,商户客户号:110000860。

银行汇款:开户银行:中信银行北京知春路支行,户名:国家知识产权局专利局,账号:7111710182600166032。

汇款时应当准确写明申请号、费用名称(或简称)及分项金额。未写明申请号和费用名称(或简称)的视为未办理缴费手续。

了解更多详细信息及要求,请登陆<http://www.cnipa.gov.cn>查询。

审查员:宋晓璐

审查部门:专利审查协作北京中心初步审查部

联系电话:010-53960324

210304
2019.4

纸件申请,回函请寄:100088 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 国家知识产权局受理处收
电子申请,应当通过电子专利申请系统以电子文件形式提交相关文件。除另有规定外,以纸件等其他形式提交的文件视为未提交。

国家自然科学基金面上项目

牛肉馅中产志贺毒素大肠埃希氏菌分离与遗传溯源方法研究

一、课题信息

课题负责人：崔生辉

课题编号：31972168

主要研究实验室：中国食品药品检定研究院/食品化妆品检定所、
遵义医科大学



二、主要目标

1. 对 FDA-BAM、USDA/FSIS、ISO、日本、中国国标等规范 STEC 检测方法进行系统比对分析；
2. 设计并验证 stx1 与 stx2 检测用、覆盖性良好的引物和探针；
3. 优化选择性增菌方法与增菌后酸处理条件；
4. 建立并验证螺旋涂布与探针杂交相结合的菌落分离方法。

三、主要研究进展

3.1 对 FDA-BAM、USDA/FSIS、ISO、日本、中国国标等规范 STEC 检测方法进行系统比对分析。

发现四种标准方法的引物探针在实验设备、设定体系及扩增条件下是有效的。

现行国标（GB）方法、美国 FDA/BAM 方法、美国农业部 USDA/MLG 方法、ISO 方法、日本方法均无法对所有亚型 STEC 进行全覆盖检出。

检测效率低或漏检的 stx 亚型 STEC 的序列与标准方法引物探针序列均存在一定的错配现象（图 1）。

<i>stx</i> _{1d} :AY170851: AACAGCAAAGAAGTATGTGATTCG	<i>stx</i> _{1d} :AY170851: GTGGCATTAAATATAAATGCCATCA
<i>stx</i> _{1F} -USDA: G--T-----C-----A-----	<i>stx</i> _{1F} -FDA: -----C-G-----T-----
<i>stx</i> _{1d} :AY170851: GCAGTCGATATCATGGGGTTAGAA	<i>stx</i> _{1d} :AY170851: GAAGTGGCGTGGGATTACTC
<i>stx</i> _{1R} -USDA ^a : -----T---G---GA---A---T	<i>stx</i> _{1R} -FDA ^a : -----A-TC-----G-
<i>stx</i> _{1d} :AY170851: TGAATGTCATTCGCTCTGCAATAGGTACGC	<i>stx</i> _{1d} :AY170851: TGATGAGTTTCCTTCTATGTGTCCGGCAGAT
<i>stx</i> _{1P} -USDA: -----T-	<i>stx</i> _{1P} -FDA: -----C---A-----
<i>stx</i> _{1d} :AY170851: CGATAATTTATTTGCAGTCGATATC	
<i>stx</i> _{1F} -JAPAN: G-----G-----T---G--	
<i>stx</i> _{1d} :AY170851: ACGAAATAATTTATATGTGACAGGATTG	
<i>stx</i> _{1R} -JAPAN ^a : -----	
<i>stx</i> _{1d} :AY170851: GGCATTAAATATTAATAATGCCATCATCATGCA	
<i>stx</i> _{1P} -JAPAN: CCGTAG-T-----CC--C-TCCTC--G-	
<i>stx</i> _{2c} : M21534: ATTAA T CATACACCAC A	<i>stx</i> _{2g} :AY286000: ATTAA T CATAC T CCACCG
<i>stx</i> _{2F} -USDA: -----C--C--C-----G	<i>stx</i> _{2F} -USDA: -----C--C--C-----
<i>stx</i> _{2c} : M21534: GTGACAAC T ATTTCCATGAC	<i>stx</i> _{2g} :AY286000: GTGACAAC T GTTTCCATGAC
<i>stx</i> _{2R} -USDA ^a : -----GG-----	<i>stx</i> _{2R} -USDA ^a : -----G-----
<i>stx</i> _{2c} : M21534: AAGTTATATTTC CGT AGGTATACGAGGGCTTG	<i>stx</i> _{2g} :AY286000: TAGTTATATT T CTGTGGATATCCGAGGGCTTG
<i>stx</i> _{2P} -USDA: C-----T--G-T--G-A-----	<i>stx</i> _{2P} -USDA: C-----T--G-----A-----
<i>stx</i> _{2c} : M21534: CAGCAGTTATTTACTGTGAA	<i>stx</i> _{2g} :AY286000: GGGTAGTTATATTCTGTGGA
<i>stx</i> _{2F} -JAPAN: GG-----G-----G-	<i>stx</i> _{2F} -JAPAN: ---C-----T--G-----
<i>stx</i> _{2c} : M21534: TTGTTAATACGACAAACAATACTTTC	<i>stx</i> _{2g} :AY286000: TCGTTAATACGGCCACAAATACTTTC
<i>stx</i> _{2R} -JAPAN ^a : -C-----G-----	<i>stx</i> _{2R} -JAPAN ^a : -----A-----
<i>stx</i> _{2c} : M21534: ATGT T ATCAGGAGCGTTTIGACCATCTT	<i>stx</i> _{2g} :AY286000: ATGTCTATCAGGCGCGTTTIGACCATCTT
<i>stx</i> _{2P} -JAPAN: ---C-----C-----	<i>stx</i> _{2P} -JAPAN: -----
<i>stx</i> _{2c} : AJ010730: TTAAACCACCTCCGTTTA	<i>stx</i> _{2c} : AJ010730: TTTGTCACAGTGA T AGCAGAAGCTCTGCG
<i>stx</i> _{2F} -USDA: A-----AC--CACCG	<i>stx</i> _{2F} -ISO: -----T---C-----T-A--
<i>stx</i> _{2c} : AJ010730: GTGAT A ACTGTTTCCATGAC	<i>stx</i> _{2c} : AJ010730: GATGTTGACCTTACCTGAAC T GGGG
<i>stx</i> _{2R} -USDA ^a : ---C---G-----	<i>stx</i> _{2R} -ISO ^a : -----W-----
<i>stx</i> _{2c} : AJ010730: AGATGAGTTTACTGTGGAT T CTCTTCGCAAA	<i>stx</i> _{2c} : AJ010730: CCGACCGGCCTGTCTGAGG C ATCTCC
<i>stx</i> _{2P} -USDA: CAG-T-T--G-----A-ACGAGG--TTG	<i>stx</i> _{2P} -ISO: T-T-A--A-----AA-TG---
<i>stx</i> _{2c} : AJ010730: GATGATTATGCA G TTTATTCGG	<i>stx</i> _{2c} : AJ010730: CAGCAGTTA T TCATCATAC
<i>stx</i> _{2F} -FDA: ---T---G--G-----T-C	<i>stx</i> _{2F} -JAPAN: GG-----TTG-TG-GG-
<i>stx</i> _{2c} : AJ010730: TGCTGTAGGA A AAATGAGTTTICCA	<i>stx</i> _{2c} : AJ010730: TT A TTAATACTGAACGAATACCTTT
<i>stx</i> _{2R} -FDA ^a : ---AA--T-----	<i>stx</i> _{2R} -JAPAN ^a : -CG-----G-C--A---T--C
<i>stx</i> _{2c} : AJ010730: TCTGCTAATTCATGCGCGCGGATT	<i>stx</i> _{2c} : AJ010730: GAAGGTGTCAGGAAGAGA A TA T CTGGACGA
<i>stx</i> _{2P} -FDA: ---T---G-A-----	<i>stx</i> _{2P} -JAPAN: ATGTC-A----CGCGTTT-GACCAT-TT

图 1 标准方法引物探针与检测效率低亚型 STEC 序列比对

Fig. 1 Alignment of the primers, probes and *stx* subtypes sequences

3.2 设计并验证 *stx*₁ 与 *stx*₂ 检测用、覆盖性良好的引物和探针

拟采用 Brusa 等检测 *stx*₁ 毒素引物探针对 *stx*₁ 毒素各亚型基因检测进行验证。

基于 ISO 标准方法，对 *stx*₂ 所有亚型都具有良好覆盖性的引物和探针进行优化设计，并使用本课题建立的菌种库进行系统验证。

综合地方实验室工作量及实验成本，对验证库部分菌株按照表 2-5 随机编号分发给不同

验证实验室，对所优化引物探针进行验证。

实验室间的验证数据显示了优化方法具有足够的一致性，不同实验室的 Ct 值虽然存在差异，但数据表明，煮沸法制备 PCR 模板是简便、高效、可靠的方法，特别是在以 TE 或 5% Chelex-100 作为提取剂的前提下。

通用引物探针在不同实验室间的食品样品验证。结果显示接种水平上为 10^0 CFU/样品时，有 2-6 份样品 PCR 结果呈阳性，而当接种水平为 10^1 CFU/样品和 10^2 CFU/样品时生牛肉馅和豆芽样品中均能稳定检出 *stx* 各亚型毒力基因。

实验室样本验证数据表明：本方法优化引物探针可用于 STEC 染菌量为 10^1 CFU/样本的除即食叶菜外的所有验证类型食品样品 STEC 的稳定检测。

3.3 优化选择性增菌方法与增菌后酸处理条件

现行标准检测方法种推荐使用的抗生素对食品样品中 STEC 筛选富集可能造成 *stx* 毒素的某些亚型 STEC 漏检。因此，通过拟用 USDA/MLG 方法中的酸处理步骤对其替代，具体步骤如下：

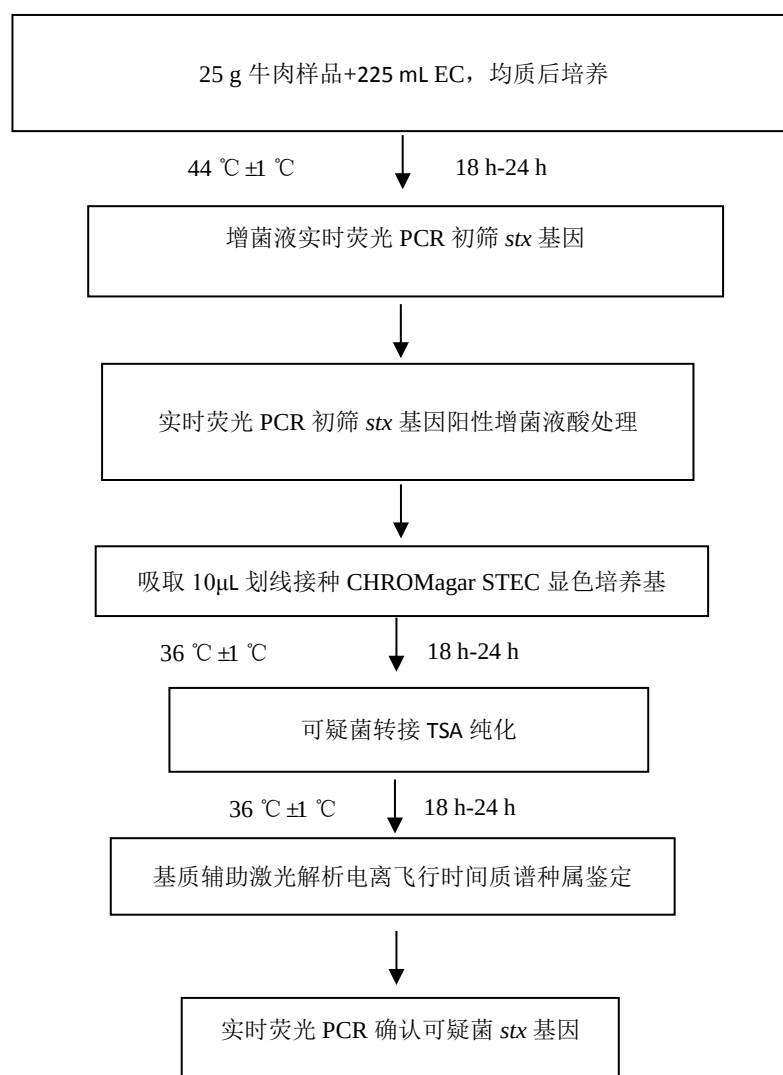


图 2 STEC 分离与鉴定程序

Fig. 2 Isolation and identification of STEC

3.4 建立并验证螺旋涂布与探针杂交相结合的菌落分离方法

通过 DIG 标记 *stx1* 和 *stx2* 毒素的探针，进行杂交实验。

用阳性样本做灵敏度实验，结果可知，加样量为 1 μ L 时，加样浓度为 10^{10} CFU/mL 的点可见， 10^{11} CFU/mL 的点清晰可见。

选取 20 株产志贺毒素的大肠杆菌、20 株非产志贺毒素的大肠杆菌、20 株非大肠杆菌，进行特异性实验。结果显示 *stx1* 检测时，不含 *stx1* 的样本均未显色。故可判断 *stx1* 型探针特异性良好。而 *stx2* 检测时，含有 *stx2f* 的样本未显色，*stx2f* 序列与 *stx2* 序列差异较大，故应单独设置一探针。

四、主要成果

1. 发表与课题相关内容文献 1 篇：Hu Y, Bai L, Zhao L, Wu L, Lv H, Li Q, Li X, Xie Q, Wang L, Liu C, Liu N, Cui S#. Standardized Shiga-toxin encoding genes real-time PCR screening methods comparison and development of an internally controlled assay for pan-stx2 detection. J AOAC Int. 2021 Mar 16:qsab030.
2. 目前，本项目已培养博士研究生一名，在研硕士研究生一名。
3. 设计了 *stx1* 与 *stx2* 检测用、覆盖性良好的引物和探针，可供 *stx1* 和 *stx2* 的实时荧光 PCR 实验检测，引物及探针序列如表 1 所示。

表 1 *stx* 及 *16SrRNA* 的引物及探针

Table1 Primers and probes for <i>stx</i> and <i>16SrRNA</i>	
目标基因	上游引物、下游引物和探针序列 (5'—3') ^a
<i>stx₁</i>	<i>stx₁</i> F: GCAGATAAATCGCCATTCTG
	<i>stx₁</i> R: TGTTGTACGAAATCCCCTCTG
	<i>stx₁</i> P: HEX-AGAGCGATGTTACGGTTTGTACTG-BHQ1
<i>stx₂</i>	<i>stx₂</i> F: TTTGTYACWGTSAYAGCWGAAGCYTTACG
	<i>stx₂</i> R: CCCAGTTCARHGTRAGRTCMACDTC
	<i>stx₂</i> P: FAM-YCGWCHGGCRCTGTCTGARRCWKCTCC-BHQ1
<i>16S rRNA</i>	<i>16S rRNA</i> F: CCTCTTGCCATCGGATGTG
	<i>16S rRNA</i> R: GGCTGGTCATCCTCTCAGACC
	<i>16S rRNA</i> P: CY5-GTGGGGTAACGGCTCACCTAGGCGAC-BHQ3

注: ^a 序列中 Y 为 (C, T), W 为 (A, T), R 为 (A, G), S 为 (G, C), D 为 (A, G, T), M 为 (A, C), H 为 (A, T, C), K 为 (G, T)。

国家自然科学基金面上项目

基于何首乌中二蒽酮类成分致其肝毒性假说的炮制减毒机制及质量控制关键技术研究

一、课题信息

课题负责人：马双成

课题编号：81973476

主要研究实验室：中国食品药品检定研究院

中国医学科学院药物研究所



二、主要目标

研究目的：何首乌中具有潜在肝毒性的二蒽酮类成分的研究；何首乌炮制减毒机制的研究；制何首乌质量控制关键技术研究。

解决的问题：完善制何首乌的质量控制标准，减低或消除肝毒性不良反应。

考核指标：（1）获得不同炮制工艺的制何首乌样品；（2）对不同炮制工艺的制何首乌进行毒性评价；（3）对何首乌和制何首乌中二蒽酮类成分进行含量测定研究；（4）阐明何首乌炮制减毒的机制；（6）进一步完善制何首乌的质量控制标准。

三、主要研究进展

3.1. 不同炮制工艺的何首乌样品制备

3.1.1 按照 2020 版《中国药典》进行炮制何首乌

照 2020 年版《中国药典》一部制何首乌项下工艺，分别获得清蒸工艺、黑豆制清蒸工艺和炖制工艺的制首乌样品。

3.1.2 按照传统工艺“九蒸九制”进行炮制何首乌

九蒸九制何首乌药材制法：取约 1 kg 何首乌片与黑豆汁拌匀，焖润 4-8 小时，装入蒸煮锅，加水适量，密封，第一次蒸 2 h - 3 h，取出，干燥，反复蒸制九次，干燥九次，第二次至第九次蒸 1 h - 2 h，中间倒灌一次，蒸制内外均呈棕褐色取出，得到九蒸九制样品（HSW-1/1~HSW-9/9）。

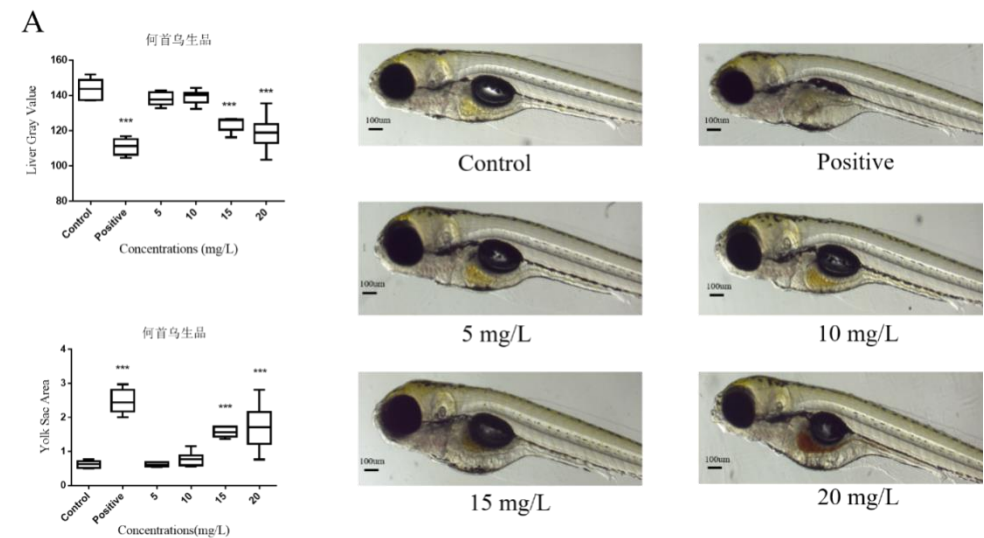
3.2. 基于模式生物斑马鱼模型对不同炮制工艺的制何首乌进行毒性评价

3.2.1 斑马鱼的发育毒性评价

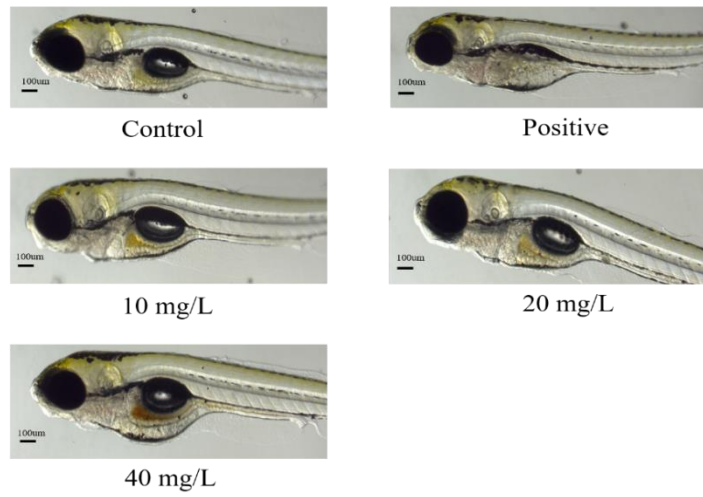
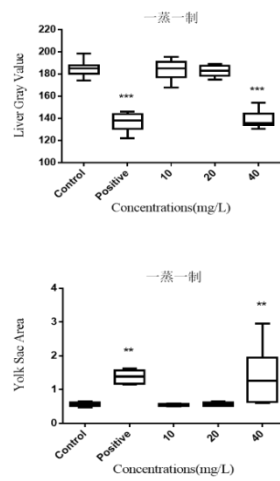
何首乌 LD₁₀ 小于 15mg/L，经一蒸一制后，LD₁₀ 小于 40 mg/L，与何首乌相差不大；但经二蒸二制之后，制何首乌炮 LD₁₀ 上升，小于 200mg/L；除了九蒸九制何首乌炮制品，在经过三蒸三制后，何首乌炮制品 LD₁₀ 基本维持在小于 400 mg/L。因此，该实验结果说明随着炮制时间的增加，何首乌炮制品对斑马鱼的直接毒性呈现降低的趋势。

3.2.2 斑马鱼的肝毒性评价

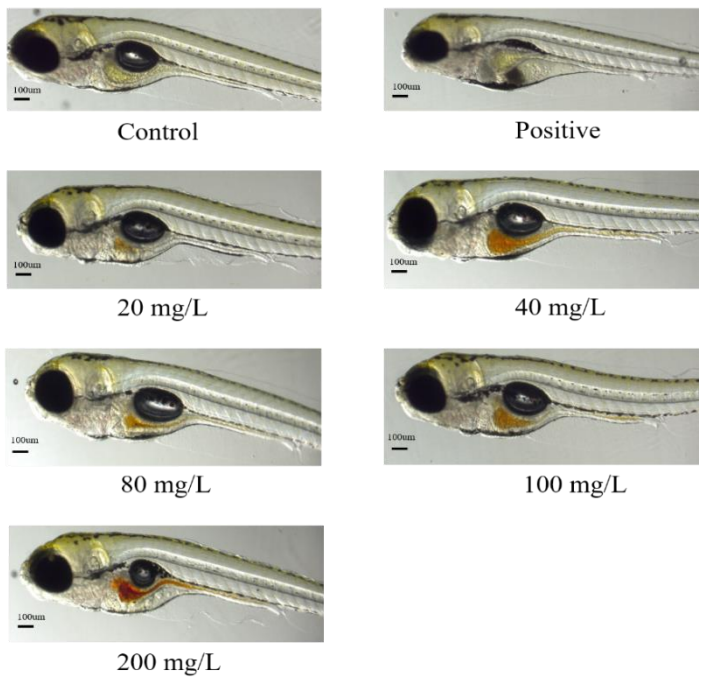
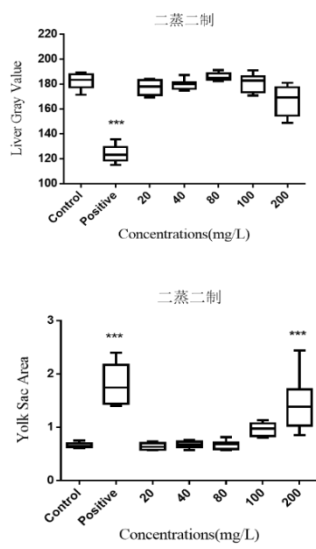
何首乌炮制品对斑马鱼肝毒性的肝区指标统计图及镜下，如图 1。何首乌 15 mg/L 诱导斑马鱼肝区灰度降低及卵黄囊面积滞留，体现其肝毒性。经一蒸一制后，40 mg/L 何首乌炮制品导致半数斑马鱼死亡，并在此浓度诱导了斑马鱼肝毒性；经三蒸三制，何首乌炮制品诱导斑马鱼肝毒性的浓度上升，为 200 mg/L；二蒸二制（200 mg/L）、四蒸四制（400 mg/L）、五蒸五制（400 mg/L）何首乌炮制品诱导斑马鱼卵黄囊滞留，体现除一定肝毒性，需要进一步测量相关生化指标。在本实验浓度下，经六蒸六制后，何首乌炮制品未诱导斑马鱼肝区灰度降低及卵黄囊面积滞留。由此可以判断，何首乌经六蒸六制炮制后，其肝毒性的隐患基本消除。



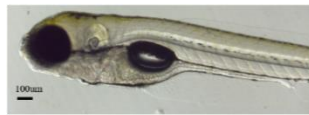
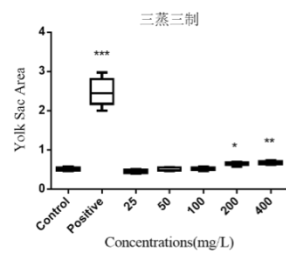
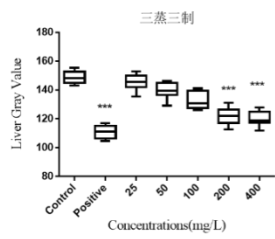
B



C



D



Control



Positive



25 mg/L



50 mg/L



100 mg/L

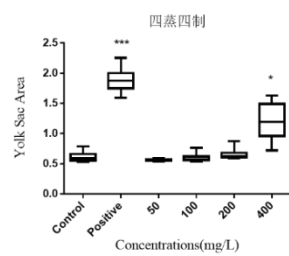
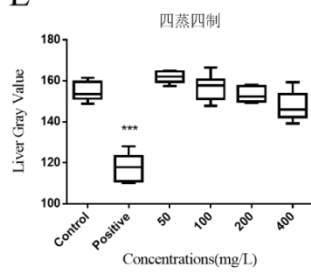


200 mg/L

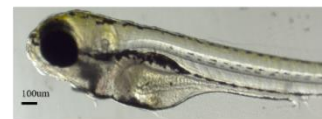


400 mg/L

E



Control



Positive



50 mg/L



100 mg/L

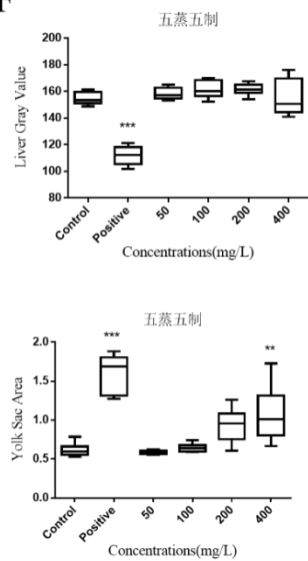


200 mg/L



400 mg/L

F



Control



Positive



50 mg/L



100 mg/L

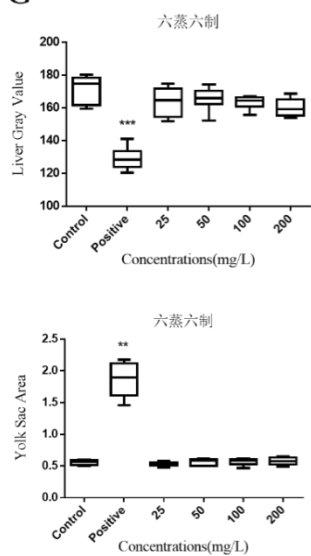


200 mg/L



400 mg/L

G



Control



Positive



50 mg/L



100 mg/L

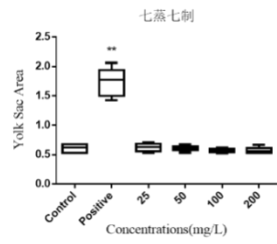
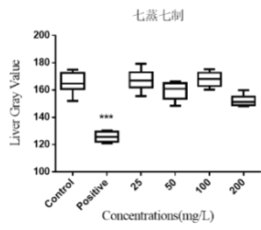


200 mg/L



400 mg/L

H



Control



Positive



25 mg/L



50 mg/L

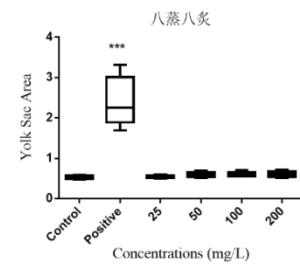
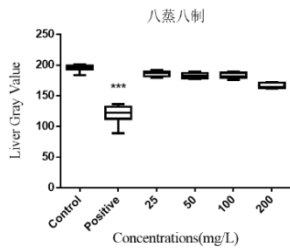


100 mg/L



200 mg/L

I



Control



Positive



25 mg/L



50 mg/L

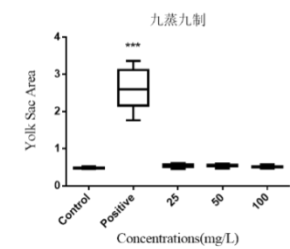
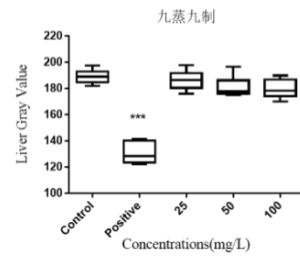


100 mg/L



200 mg/L

J



Control



Positive



25 mg/L



50 mg/L



100 mg/L

图 1. 何首乌不同炮制品 120 hpf 肝区指标及镜下图

3.3 运用 LC-MS/MS 技术（内标法）测定何首乌炮制前后的二蒽酮类成分含量

3.3.1 何首乌中 6 个二蒽酮类化合物

选择何首乌中具有较强肝毒性的两个游离二蒽酮—*trans*-emodin dianthrone (5)和 *cis*-emodin dianthrone (6)及其苷类成分 polygonumnolides C1–C4 (1–4), 见图 2, 进行含量测定分析, 观察其炮制前后含量变化规律情况, 进而揭示其炮制减毒的机理。

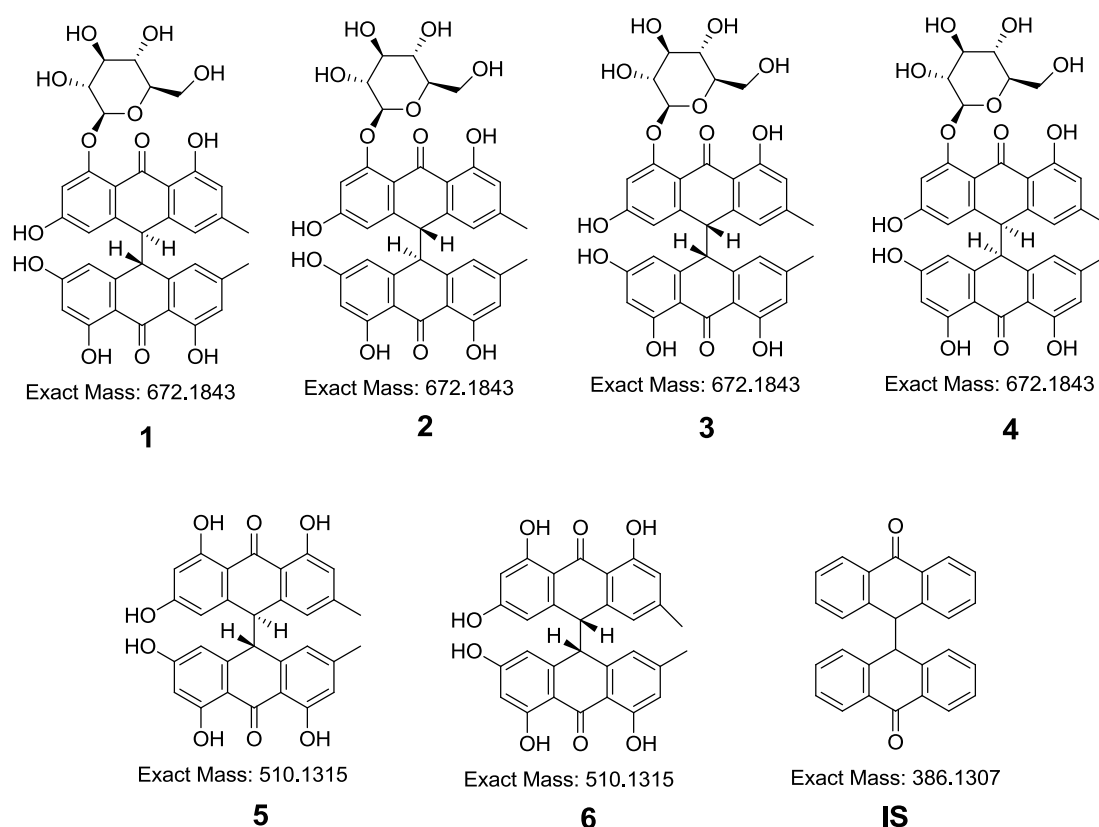


图 2. polygonumnolides C1–C4 (1–4), *trans*-emodin dianthrone (5), *cis*-emodin dianthrone (6)和 bianthrone (IS)

3.3.2 何首乌中 6 个二蒽酮类化合物的 MRM 参数优化

对 polygonumnolides C1–C4 (1–4), *trans*-emodin dianthrone (5)、*cis*-emodin dianthrone (6)和 bianthrone (IS), 共 7 个化合物, 进行质谱多反应监控 (MRM) 参数的优化, 优化结果见表 1。

表 1. 何首乌中 6 个二蒽酮和内标的 MRM 参数

No	Compounds	Retention times (RT, min)	Precursor ion (<i>m/z</i>)	Product ion (<i>m/z</i>)	Fragmentor voltage (FV)	Collision energy (CE)	Ion mode
1	polygonumnlide C4	6.99	670.7 [M-H] ⁻	415.8	100	20	(-) ESI
2	polygonumnlide C3	7.63	671.0 [M-H] ⁻	415.8	100	20	(-) ESI
3	polygonumnlide C1	11.80	670.9 [M-H] ⁻	415.9	100	20	(-) ESI
4	polygonumnlides C2	13.25	670.9 [M-H] ⁻	416.0	100	20	(-) ESI
5	<i>trans</i> -emodin dianthrone	16.51	508.8 [M-H] ⁻	253.8	150	20	(-) ESI
6	<i>cis</i> -emodin dianthrone	17.06	508.7 [M-H] ⁻	253.9	150	20	(-) ESI
1S	Bianthranyl	17.37	384.9 [M-H] ⁻	191.8	100	35	(-) ESI

3.3.3 何首中 6 个二蒽酮类化合物的 MRM 色谱图

在超高效液相色谱—质谱多反应检测（MRM）模式下，何首乌中 6 个二蒽酮类成分的色谱图，其中 Polygonumnlide C4 (1), Polygonumnlide C3 (2), Polygonumnlide C1 (3), Polygonumnlide C2 (4), *trans*-emodin dianthrone (5), *cis*-emodin dianthrone (6)和 bianthranyl (IS), 具体见图 3。

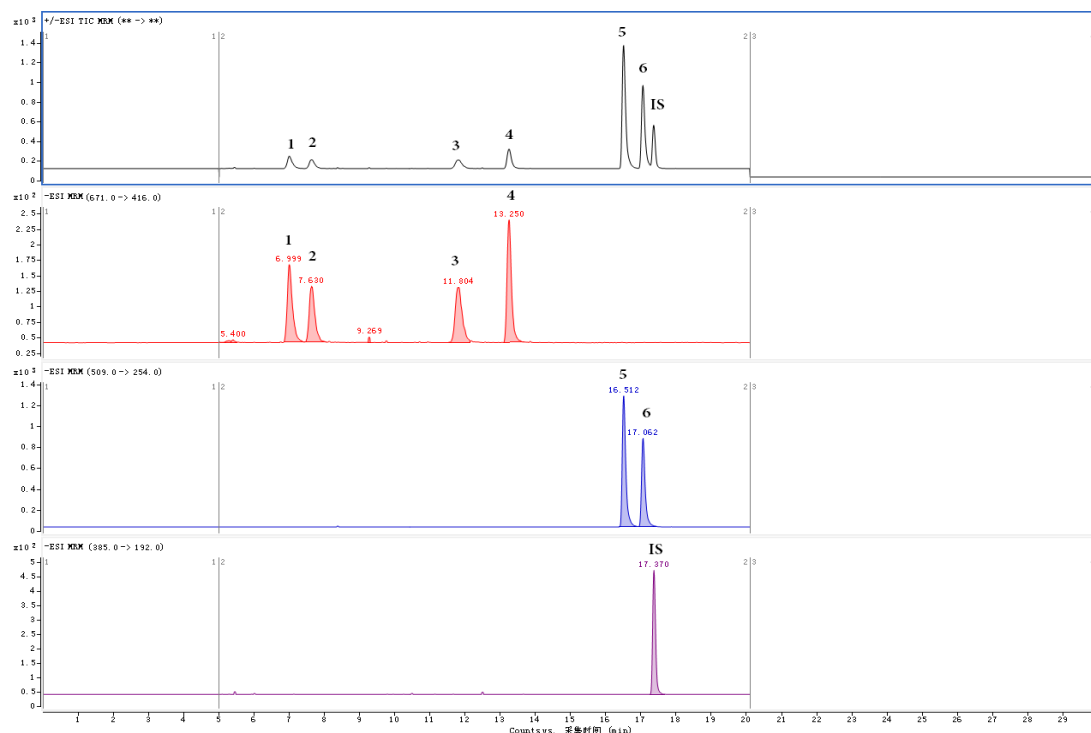


图 3. 何首乌供试品的 MRM 色谱图

3.3.4 不同炮制何首乌中 6 个二蒽酮的含量分析

3.3.4.1 何首乌中二蒽酮的含量分析 称取 20 批不同批次的何首乌药材约 1.0g，精密称定，按供试品溶液制备方法，获得不同供试品溶液，进行 6 个二蒽酮类成分含量测定，其中 20 批生何首乌样品的测定结果见表 2。

表 2. 20 批何首乌样品中 6 个二蒽酮类成分含量 (μg/g)

Sample No.	1	2	3	4	5	6	Total
PMR-01	2.23	1.75	1.81	1.41	6.94	4.96	19.10
PMR-02	0.84	0.61	0.69	0.81	1.71	1.18	5.84
PMR-03	0.60	0.47	0.43	0.62	1.22	0.82	4.16
PMR-04	19.08	13.86	15.53	12.04	45.33	37.33	143.17
PMR-05	0.83	0.73	0.67	0.78	6.90	5.22	15.13
PMR-06	4.62	3.99	4.15	2.30	10.37	9.20	34.63
PMR-07	0.70	0.49	0.56	0.64	1.38	0.68	4.45
PMR-08	1.43	0.66	1.06	1.30	4.94	2.89	12.28
PMR-09	1.87	1.21	1.28	1.24	1.55	1.19	8.34
PMR-10	3.78	3.33	3.57	1.75	9.07	7.08	28.58
PMR-11	1.52	1.17	1.35	1.45	8.42	4.85	18.76
PMR-12	2.24	1.51	1.76	1.72	6.51	5.06	18.80
PMR-13	2.38	1.41	1.64	2.10	9.36	5.75	22.64
PMR-14	2.56	1.92	2.04	1.55	3.78	3.03	14.88
PMR-15	2.52	3.03	2.78	1.50	10.64	10.82	31.29
PMR-16	7.80	6.18	6.49	4.29	27.53	25.28	77.57
PMR-17	0.14	0.17	0.16	0.037	1.01	0.46	1.98
PMR-18	0.25	0.022	0.073	0.74	1.01	0.82	2.92
PMR-19	0.69	0.52	0.33	1.62	7.31	5.35	15.82
PMR-20	5.91	0.94	0.69	3.90	64.18	48.48	124.1

从表 2 可以看出，在不同产地的 20 批何首乌药材中，Polygonumnolide C4 (1), Polygonumnolide C3 (2), Polygonumnolide C1 (3), Polygonumnolide C2 (4), *trans*-emodin dianthrones (5) 和 *cis*-emodin dianthrones (6) 总体含量都很低；化合物 5 和 6 的含量，明显高于化合物 1-4；6 种二蒽酮类成分在 20 批药材中总含量范围为 1.98μg/g~143.17μg/g。

3.3.4.2 制何首乌中二蒽酮的含量分析 分别对清蒸和九蒸九制等不同炮制工艺制首乌样品，进行 6 个二蒽酮类成分含量测定，其测定结果见图 4。结果发现清蒸工艺何首乌炮制 24h 以后，6 个二蒽酮的含量均呈现大幅下降，下降幅度均在 80% 以上；九蒸九制炮制后何首乌，在 5 蒸 5 制以后，六个二蒽酮的含量基本都低于

检测限。由此可见何首乌中二蒽酮类成分，随着炮制时间的延长，其含量呈现下降的趋势，与文献报道何首乌炮制以后毒性降低保持一致性，进一步说明二蒽酮可以作为制首乌的限量成分控制其炮制工艺，有利于降低临床肝损伤的不良反应发生率，进而促进临床用药安全和有效性。

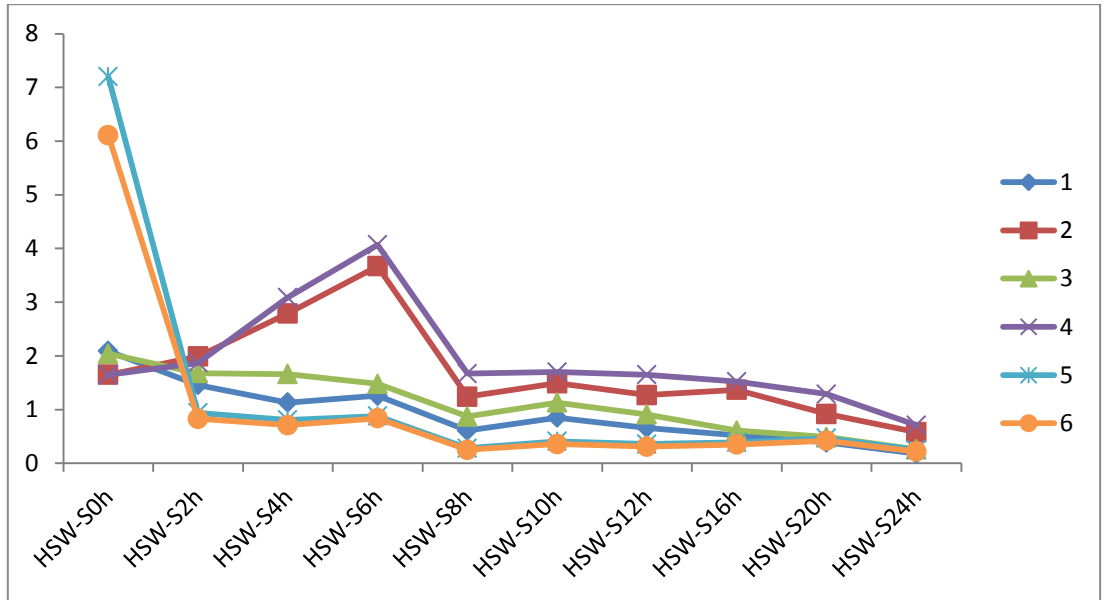


图4A. 何首乌清蒸24h的不同时间点结果图

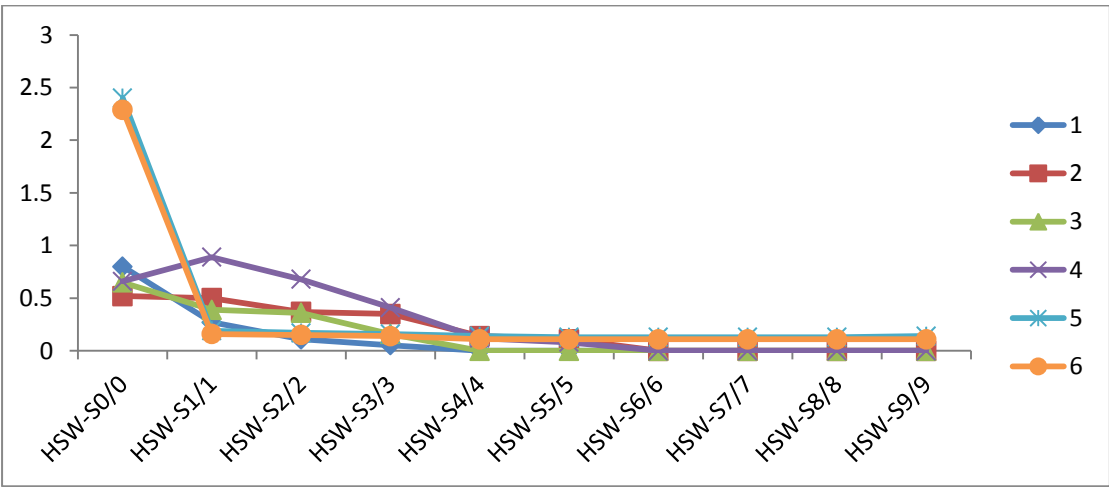


图 4B. 何首乌九蒸九制的不同时间点结果图

图4. 不同炮制工艺何首乌中二蒽酮的含量分析

四、主要成果

4.1.论文发表情况

1. Jian-bo Yang, Hui-yu Gao, Yun-fei Song, Yue Liu, Qi Wang, Ying Wang, **Shuang-cheng Ma***, Xian-long Cheng, Feng Wei*. Advances in understanding the metabolites and metabolomics of *Polygonum multiflorum* Thunb: A mini review.

Current Drug Metabolism, 2021, 22: 165-172.

2. Jian-bo Yang#, Yun-fei Song#, Yue Liu, Hui-yu Gao, Ying Wang, Xian-long Cheng, Tian-tian Zuo*, Xiao-wen Hu, Feng Wei*, Hong-tao Jin, Shu-ting Wang, **Shuang-cheng Ma***. UHPLC-QQQ-MS/MS assay for the quantification of dianthrone as potential toxic markers of *Polygonum multiflorum* Thunb: applications for the standardization of traditional Chinese medicines (TCMs) with endogenous toxicity. Chin. Med., 2021, 16: 51.

4.2 申报专利情况

1. 马双成, 孙华, 魏锋, 杨建波, 等. 二蒽酮类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用 [P]. 申请号: 202110806685.9。

2. 马双成, 孙华, 魏锋, 杨建波, 等. 二蒽酮类化合物在制备预防和/或治疗心肌缺血性疾病及其相关病症的药物中的应用 [P]. 申请号: 2021110725498。



新型冠状病毒疫苗标准化的体内和体外有效性评价技术研究

一、课题信息

课题负责人：黄维金
课题编号：82073621
主要研究实验室 生检所艾滋室



二、主要目标（限 300 字）

1. 比较不同种类疫苗的免疫应答差别。
2. 建立 SARS-CoV-2 疫苗评价方法。
3. 研究 SARS-CoV-2 疫苗保护机制和保护相关的免疫学指标，明确保护所需的免疫应答水平。

三、主要研究进展（限 1000 字，可附图表）

3.1 建立标准化的新冠病毒假病毒中和抗体检测方法，累计支持 80 多个研发单位。

（1）支持生检所血液室研制新冠病毒中和抗体检测国家标准品，提高了新冠病毒中和抗体检测的标准化程度，初步将中和抗体国家标准品单位溯源到国际单位，1000U/ml 相当于 629IU/ml，发表在 Vaccine。

（2）完成了新冠病毒假病毒中和抗体检测方法的系统方法学验证工作，已为我国多家新冠疫苗的临床试验和治疗性单抗提供广谱中和活性评价方法、技术服务和假病毒支持，推动产品研发。

（3）发现针对不同表位 3 个单抗混合使用，可以避免中和单抗对变异株的逃逸，提高中和广谱性，发表在 Cell Discov。

3.2 建立新冠病毒假病毒库，动态监测病毒变异。

（1）发现 Beta 南非变异株严重影响单抗中和活性，并影响感染者恢复血清和疫苗免疫后血清的中和效果，发表在 Cell。

（2）新冠病毒溯源研究，构建穿山甲来源和蝙蝠来源的冠状病毒，结果发现新冠病毒的感染性和抗原性与来自东南亚国家的穿山甲冠状病毒更为接近，发表在 Cell Discov。

(3) 系统比较分析了水貂变异株的感染性和抗原性特点, 发现水貂新冠病毒的感染性下降, 预计该病毒不能再人间广泛流行, 目前该毒株确实未在全球扩大流行, 发表在 *Signal Transduct Target Ther*。

(4) 构建 B.1.1.7 英国变异株假病毒, 系统分析对感染性和中和活性的影响, 发表在 *Front Immunol*。

(5) 系统的比较新冠病毒 10 种变异株之间的感染性差异, 发现 K417T/N, L452R, Y453F, S477N, E484K, 和 N501Y 突变对单抗的中和活性影响显著, E484K 突变对疫苗免疫和恢复期血清的中和活性下降发挥关键作用, 发表在 *Commun Biol*。

(6) 发现 Lambda 变异株与 616G 株相比, 感染性升高, 引起 12 株单抗中的 5 株单抗中和活性显著下降或消失, 对恢复期血清和我国研发的 mRNA、灭活、腺病毒 5 型载体三个新冠疫苗免疫血清的中和活性下降 1.3-2.5 倍, 发表在 *Emerg Microbes Infect*。

(7) 构建了 Omicron 变异株假病毒, 发现感染者恢复期血清对 Omicron 的中和活性下降超过其他 VOC 和 VOI, 达到 8.4 倍。在 *Emerg Microbes Infect* 发表国际首个同行评议的 Omicron 变异株研究论文。

(8) 分析葡萄牙流行的优势新冠病毒变异株特性, 发表在 *Archives of Virology*。

3.3 建立新冠疫苗细胞免疫和体液免疫检测方法, 推动新冠疫苗评价与研发。

(1) 发现 CpG 佐剂可提高 DNA 疫苗中和抗体水平, 和对不同变异株假病毒的中和广谱性, 发表在 *Vaccine*。

(2) 研究发现按照流感疫苗毒株替换原则, 新冠疫苗尚未完全失去中和能力, 发表在 *Signal Transduct Target Ther*。

(3) 建立新冠病毒 ADCC 抗体检测方法, 发表在 *Signal Transduct Target Ther*。

3.4 发现病毒感染相关的第二个弗林酶酶切位点。

发现新冠病毒 682-686 外另外一个有功能的 Furin 酶切位点 814, 发表在 *Emerg Microbes Infect*。

四、主要成果 (限 1000 字可附图表)

2021 年项目进展顺利，取得主要成果包括：建立体外假病毒新冠病毒中和抗体检测方法，并完成标准化；动态跟踪变异株，建立不同新冠病毒流行株的假病毒库和标准化的假病毒体外中和抗体检测方法；研究了各种变异株的感染性和对感染恢复期血清、疫苗免疫血清、治疗性抗体的中和活性滴度和中和广谱性的影响；比较新冠病毒活病毒和假病毒体内和体外方法的相关性，验证了假病毒方法；建立了体液和细胞免疫评价方法，用于新冠疫苗的免疫原性评价；建立新冠假病毒中和抗体检测方法，已经用于我国新冠疫苗临床前和临床试验的免疫原性研究，假病毒技术同时用于抗病毒药物的筛选和评价工作，推动我国新冠病毒疫苗、抗体药物的研发进程，提升了我国应对新冠病毒的防控能力。

项目申请发明专利 4 项；发表 SCI 论文 17 篇，如下：

1. Cell. 2021 Apr 29;184(9):2362-2371. e9
2. Cell Discov. 2021 Jul 20;7(1):53
3. Cell Discov. 2021 Apr 6;7(1):21
4. Signal Transduct Target Ther. 2021 May 17;6(1):196
5. Signal Transduct Target Ther. 2021 Sep 24;6(1):346.
6. Signal Transduct Target Ther. 2022 Jan 19;7(1):18.
7. Front. Immunol. 12:687869
8. Commun Biol. 2021 Oct 13;4(1):1196
9. Emerg Microbes Infect. 2021 Dec 3:1-35
10. Emerg Microbes Infect. 2021 Dec;10(1):1519-1529
11. Microbes Infect. 2022 Dec;11(1):1-5. doi:
10.1080/22221751.2021.2017757.
12. Emerg Microbes Infect. 2022 Dec;11(1):18-29. doi:
10.1080/22221751.2021.2008775.
13. Emerg Microbes Infect. 2022 Mar 16:1-32. doi:
10.1080/22221751.2022.2054369.

14. Vaccine. 2021 Jun 23;39(28):3724–3730
15. Vaccine. 2021 Oct 1;39(41):6050–6056
16. Arch Virol. 2022. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05327-0>
17. J Med Virol. 2022 Jan 14. doi: 10.1002/jmv.27596.

冷适应流感病毒疫苗株的制备与质量评价

一、课题信息

课题负责人 徐康维

课题编号 L192009

主要研究实验室 生检所呼吸道病毒疫苗室



二、主要目标（限 300 字）

建立我国自主的冷适应流感病毒疫苗株毒种制备与质量评价方法,探索解决我国流感疫苗尤其是大流行流感疫苗种子毒株来源,为快速应对流感大流行做好技术储备。

三、主要研究进展（限 1000 字，可附图表）

一、建立反向遗传学技术制备冷适应流感病毒疫苗株方法

本年度采用美国 A/Ann Arbor/6/60 冷适应流感病毒作为供体株,采用 PR8 作为亲本株,对冷适应流感病毒疫苗株进行拯救,得到 PR8 冷适应流感病毒疫苗株,通过测序对疫苗株进行基因鉴定,证明该 PR8 疫苗株内部 6 基因来自于供体株,而抗原相关 HA 和 NA 基因来自于 PR8 株。成功建立了反向遗传学技术制备冷适应流感病毒疫苗株的方法。

二、对甲型的减毒毒种（包括 H1N1 和 H3N2）进行质量评价。

对反向遗传技术制备的 PR8（H1N1）进行了序列测定、冷适应能力测定、等质量评价。

四、主要成果（限 1000 字可附图表）

一、建立反向遗传学技术制备冷适应流感病毒疫苗株方法。本研究对反向遗传条件进行了系列优化,包括各质粒比例,MDCK 与 293T 细胞比例,转染试剂,转染后培养时间及胰蛋白酶浓度等,建立了较为稳定的反向遗传学技术制备冷适应流感病毒疫苗株方法,采用该方法成功制备多株疫苗株。

二、建立表型特征评价方法。冷适应流感病毒疫苗株毒种需要温度敏感性以及冷适应特征,以保证 LAIV 接种后可以在温度较低的鼻腔中进行复制,及时刺激机体产生粘膜免疫从而快速形成保护,同时不会在人体内温度较高的肺部复制而致病,表现出良好的安全性及有效性。

温度敏感性试验（Ts）:冷适应流感病毒疫苗株应在 33 度左右时正常生长,而在 39 度左右（下呼吸道温度）时生长减缓,以确保病毒毒力减弱。为此本研

究将疫苗株不同浓度进行稀释后接种鸡胚，39 度培养后收获尿囊液进行血凝试验，计算鸡胚半数感染剂量（EID50），并与 33 度培养条件下病毒滴度进行比较，确认病毒的减毒特性。

冷适应表型特征检查（Ca）：冷适应流感病毒疫苗株应在 26 度左右时正常生长，证明病毒的冷适应能力。为此本项目计划将疫苗株不同浓度进行稀释后接种鸡胚，26 度培养后收获尿囊液进行血凝试验，计算鸡胚半数感染剂量（EID50），并与 33 度培养条件下病毒滴度进行比较，确认病毒的冷适应表型特征。

结果如下表所示本研究制备的冷适应 PR8 株在 26 度和 33 度条件下生长良好，而在 39 度条件下不生长。表明冷适应 PR8 株获得冷适应能力。

冷适应 PR8 株与 PR8 野毒株不同温度条件下病毒滴度与血凝效价比较结果

温度	26°		33°		39°	
	AA-PR8	PR8WT	AA-PR8	PR8WT	AA-PR8	PR8WT
血凝效价	256	0	256	2048	0	1024
lgEID50/ml	4.45	<1	8.10	9.30	<1	9.20

三、减毒特性鉴定

将 106 EID50 的冷适应 PR8 株病毒滴鼻感染 B/c 小鼠，空白组用等量 PBS 代替，对照组用等量 PR8 野毒株代替。感染后第 3 天和第 6 天分别取小鼠的肺脏组织，匀浆后滴定 SPF 鸡胚测定小鼠肺脏中的病毒滴度，结果见下表。AA-PR8 重配病毒株在第 3 天和第 6 天病毒滴度分别为 1.95 lgEID50/ml、1.43 lgEID50/ml；PR8WT 为 5.78 lgEID50/ml、4.82 lgEID50/ml。具有良好的减毒特性。

第 3 天和第 6 天小鼠肺匀浆病毒滴度与血凝效价结果

温度	第 3 天			第 6 天		
	AA-PR8	PR8WT	PBS	AA-PR8	PR8WT	PBS
血凝效价	128	1024	0	64	1024	0
lgEID50/ml	1.95	5.78	0	1.43	4.82	0

BC 佐剂系统对疫苗免疫早期唤起与远期记忆作用研究

一、课题信息

课题负责人：赵爱华

课题编号：L202040

主要研究实验室：结核病疫苗和过敏原产品室



二、主要目标（限 300 字）

完成 BC 复合佐剂对疫苗早期免疫反应与远期记忆作用的影响研究，评价 BC 复合佐剂对疫苗免疫原性的影响，了解其对疫苗免疫效果的影响作用机制。发表文章 1-5 篇。

三、主要研究进展（限 1000 字，可附图表）

1. BC02 佐剂增强 T 细胞效应与记忆功能，初免后 1W 即能刺激 Th1 型细胞免疫反应，诱导细胞分泌 IFN- γ 、IL-2。细胞峰值记忆反应（PMR）在二免后 4W，二免后 12W 及 24W 有所下降，但仍维持较高的水平，显著性高于抗原对照。

2. BC02 佐剂增强记忆 B 细胞效应与数量，二免后 4W 与二免后 24W 均显著性高于抗原对照组。

3. BC02 佐剂提高结合抗体质量，二免后 1W 开始阳转，二免后 4W 达到高峰，二免后 12W 及 24W 仍维持较高的水平，而抗原对照组均未出现阳转。

4. BC02 佐剂提高抗体中和活性，二免后 1W、4W 及 24W 抗体中和活性维持在一定水平，均高于抗原对照组。

四、主要成果（限 1000 字可附图表）

投稿中文文章 2 篇，新型生物佐剂 BC01 机体免疫激活作用初步分析，BC02 复合佐剂成分协同增强机体固有免疫应答的分析，已被中国生物制品学杂志收录待发表。投稿英文文章 1 篇，Enhancement of early and long-term immunity to

Varicella- zoster virus glycoprotein E in mice by addition of a novel BC02 compound adjuvant, 已被 *Vaccines* 杂志收录, 待发表。

获得 BC 佐剂对早期适应性免疫影响结果、获得 BC 佐剂对细胞免疫及免疫记忆远期影响趋势结果、获得 BCG 佐剂对体液免疫影响趋势结果、获得 BC 佐剂对记忆 B 细胞影响结果。具体为 BC02 佐剂能较早的刺激 T 细胞免疫, 并且诱导的免疫反应类型为 Th1 型, T 细胞免疫及免疫记忆能维持较长时间; BC02 佐剂能增强体液免疫反应质量、功能及记忆反应, 促进抗体阳转, 提高抗体中和活性, 维持免疫反应持久, 并能增强记忆 B 细胞功能。

第三部分 学术成果附表

表 1 2021 年国家级、省部级等立项课题

序号	项目(课题)名称	负责人	项目(课题)编号	专项经费(万元)	起止日期	项目(课题)类别	备注
1	重要致病原及突变株的疫苗及药物有效性评价的动物模型体系建设和应用	范昌发	2021YFC2301700	2879	2021.12-2024.11	国家重点研发计划(项目)	承担
2	耐药结核菌对疫苗及药物有效性影响的体内评价体系	卢锦标	2021YFC2301703-2	250.5	2021.12-2024.11	国家重点研发计划	参加
3	疫苗及药物体内效力评价方法标准化研究及真假病毒评价体系比较	赵晨燕	2021YFC2301705	334	2021.12-2024.11	国家重点研发计划(课题)	承担
4	干细胞及相关治疗产品质量控制和非临床评价关键技术与规范研究	孟淑芳	2021YFA1101600	2470	2021.12-2026.6	国家重点研发计划(项目)	承担
5	干细胞及相关基因治疗产品关键质量控制共性评价技术和标准研究	孟淑芳	2021YFA1101601	963	2021.12-2026.6	国家重点研发计划(课题)	承担
6	实验动物新发病原检测与抗体评价关键技术体系建立	冯育芳	2021YFF0703100	300	2021.12-2024.11	国家重点研发计划(青年科学家项目)	承担
7	基于 SNP 技术建立我国常用实验动物遗传质量评价技术体系	魏杰	2021YFF0703200	300	2021.12-2024.12	国家重点研发计划(青年科学家项目)	承担
8	辅助生殖产品规范和标准制定	曲守芳	2021YFC2700505	292	2021.11-2024.11	国家重点研发计划(课题)	承担
9	流水线式高通量核酸分析系统与试剂性能检验方法及质量控制研究	周海卫	2021YFC2400904	150	2021.12-2026.11	国家重点研发计划(课题)	承担
10	蛋白类生物制品主成分及其相关成分精准定量检测技术研究	史新昌	2021YFF0600804	340	2021.12-2025.11	国家重点研发计划(课题)	承担
11	高通量液质联用检测方法 & 诊断试剂研发	曹进	2021YFC2401103	585	2021.12-2025.11	国家重点研发计划(课题)	承担
12	鼠疫体外诊断试剂用参考品研制	魏东	2021YFC1200201	58	2021.9-2023.8	国家重点研发计划(课题)	承担
13	基于标准物质研制的实验动物质量评价关键技术研究	高强	2021YFF0702900	100	2021.12-2024.11	国家重点研发计划(青年科学家项目)	参加
14	ECMO 系统体外测试与系统评价体系研究	叶佳宜	2020YFC0862904	78.28	2021.2-2024.1	国家重点研发计划	参加
15	新型冠状病毒变异监测及功能影响分析	黄维金	2021YFC0863300	90	2021.2-2022.1(延期至 2023.1)	科技部新冠肺炎疫情防控科技攻关应急项目	参加
16	新型冠状病毒及相关冠状病毒跨种属传播及抗原性差异的机制研究	聂建辉	82172244	55	2022.1.1-2025.12.31	国家自然科学基金	承担
17	生物膜介导百日咳鲍特菌特定基因型对抗生素耐药进化的上位性研究	李喆	82172312	10	2022.1-2025.12	国家自然科学基金	参加
18	基于组织精准解析和材料力学微环境时空调控的椎间盘再生	陈丹丹	32130059	27.4	2022.1-2026.12	国家自然科学基金	参加
19	构建针对变异毒株的功能评价的假病毒技术平台	王佑春	Z211100002521018	300	2021.1-2022.12	北京市科技计划	承担
20	肉制品中食源性致病菌对消毒剂耐受的评价规范研究	崔生辉	Z211100007021009	90	2021.8-2023.8	北京市科技计划	承担
21	食用农产品质量全链条监管平台的建立及示范应用	曹进	Z211100007021001	0	2021.8-2023.8	北京市科技计划	参加

22	口腔液新冠病毒核酸及中和抗体检测技术的建立与应用研究	黄维金	首 2021-1G-3011	发 20	2021. 7. 19-2021. 12. 31	首都卫生发展科研专项公共卫生项目	参加
23	新冠疫情背景下我国疫苗发展的政略研究	王军志	2021-JJZD-05	200	2021. 12-2022. 11	中国工程院战略研究与咨询项目	承担
24	创新疫苗质量评价和标准化研究	王军志	2021RU005	500	2021-2025	中国医学科学院院外创新单元建设项目	承担
25	新冠疫苗标准化中和抗体评价技术体系的建立	王军志、徐苗	EKPG21-30-1	1000	2021. 8-2022. 8	广州实验室应急攻关项目	承担
26	岭南药材广陈皮的生药学鉴定与数字化研究	石佳	2021304	0	2021. 10. 1-2023. 9. 30	广东省中医药信息化重点实验室	参加
27	用于光谱肿瘤的新一代免疫检查点抗体新药的研发	杨雅岚	210204163866513	80	2021. 1. 1-2022. 12. 31	中山市科技计划项目	参加
28	典型免疫和分子诊断计量技术、仪器研究及产业公共服务平台建设	黄杰	2020B0404010002	25	2020. 6. 1-2023. 3	广东省重点领域研发计划	参加

表 2 2021 年度院基金科研课题立项情况

序号	项目(课题)名称	负责人	专项经费(万元)	起止日期
1	重组人生长激素类药物体外活性替代方法建立及研究	张孝明	8.00	2022. 3-2024. 3
2	基于多源数据融合的乌头属毒性药材鉴别方法研究	戴胜云	8.00	2022. 3-2024. 3
3	基于 UPLC-MS/MS 技术的人胰岛素及其类似物表征方法的建立及方法学研究	胡馨月	8.00	2022. 3-2024. 3
4	标准物质生产中微型定量分装工具研究及应用	王丽	6.00	2022. 3-2024. 3
5	中药材 DNA 分子鉴定一体化分析方法研究	康荣	7.70	2022. 3-2024. 3
6	遗传毒性杂质对照品原料合成	靳龙龙	8.00	2022. 3-2024. 3
7	非无菌药品微生物计数法结果判断风险研究	王杠杠	8.00	2022. 3-2024. 3
8	基于 in silico, in chemico 和细胞共培养技术的皮肤致敏性评价替代方法的建立及应用	林锐	8.00	2022. 3-2024. 3
9	驻留类化妆品常用防腐剂对健康皮肤常驻微生物抑制作用研究	王学硕	8.00	2022. 3-2024. 3
10	基于 Gal 抗原缺失模式兔的动物源性生物材料免疫原性评价研究	魏利娜	7.80	2022. 3-2024. 3
11	戊型肝炎病毒核酸快速诊断技术研究	李曼郁	8.00	2022. 3-2024. 3
12	EB 病毒抗体检测试剂标准物质研制与质量评价	麻婷婷	8.00	2022. 3-2024. 3
13	化妆品监督抽检产品质量分析机制研究	王胜鹏	6.75	2022. 3-2024. 3
14	人工血管顺应性评价方法研究	李崇崇	8.00	2022. 3-2024. 3
15	基于扩增子测序技术分析不同功效洗发水对头皮微生物多样性的影响	瞿洪仁	8.00	2022. 3-2024. 3
16	数据信息与记录控制在中检院的实施	高晓明	7.00	2022. 3-2024. 3
17	三种不同类型动态突变遗传病基因检测国家参考品的研制及相关永生生化细胞系样本库的建立	高飞	28.20	2021. 10-2013. 10
18	基于人工智能技术的毒性病理学典型数据集构建及应用的初步研究	林志	29.00	2021. 10-2013. 10
19	超临界流体色谱技术在标准物质研制中的应用研究	庾莉菊	29.00	2021. 10-2013. 10
20	紫草类民族药材的品质评价示范研究	郑健	29.00	2021. 10-2013. 10

21	动物源性食品中真菌毒素生物标志物识别及高通量检测技术研究	宁霄	29.00	2021. 10-2013. 10
22	多分散型和生物合成寡糖药物物质控关键技术研究	王悦	28.50	2021. 10-2013. 10
23	人工心脏瓣膜流体力学 PIV 测试平台的建立	刘丽	29.00	2021. 10-2013. 10

表 3 2021 年国家级、省部级等验收课题

序号	项目(课题)名称	负责人	项目(课题)编号	起止日期	验收通过日期	项目(课题)类别
1	‘有毒’中药安全性评价关键技术研究	李波	2015ZX09501004-002	2015.1-2019.12	2020.12.25	国家科技重大专项重大新药创制
2	化药制剂质量评价关键技术研究	杨化新	2015ZX093030001	2015.1-2018.12	2021.8.30	国家科技重大专项重大新药创制
3	手足口病疫苗质量标准 and 评价的标准化研究	梁争论	2016ZX09101120-007	2016.1-2019.12	2020.12.25	国家科技重大专项重大新药创制
4	创新药物非临床安全性评价关键技术研究	李波	2018ZX09201017	2018.1-2020.12	2021.8.30	国家科技重大专项重大新药创制
5	创新生物技术药评价及标准化关键技术研究	王佑春	2018ZX09101001	2018.1-2020.12	2021.10.14	国家科技重大专项重大新药创制
6	中药组分资源库及产业公共服务平台建设	马双成	2018ZX09305006	2018.1-2020.12	2021.11.25	国家科技重大专项重大新药创制
7	以百白破为基础的联合疫苗质量控制平台	马霄	2017ZX09308006	2018.1-2020.12	2021.10.20	国家科技重大专项重大新药创制
8	Sabin-IPV 疫苗国际化关键质控评价技术的研究	李长贵	2018ZX09737003-002	2018.1-2020.12	2021.10.20	国家科技重大专项重大新药创制
9	13 价肺炎球菌结合疫苗质量和效力评价体系的建立及应用	叶强	2018ZX09738006-006	2018.1-2020.12	2021.10.20	国家科技重大专项重大新药创制
10	重组埃博拉病毒疫苗质量控制研究	王玲	2018ZX09201005-001-003	2018.1-2020.12	2021.8.30	国家科技重大专项重大新药创制
11	重组人血白蛋白质量控制关键技术和标准研究	王敏力	2018ZX09301004-002-002	2018.1-2020.12	2021.2.4	国家科技重大专项重大新药创制
12	自身免疫疾病治疗的单抗类生物类似药质量评价和国家标准品	刘春雨	2018ZX09736-008	2018.1-2020.12	2021.10.20	国家科技重大专项重大新药创制
13	血清 HBV RNA 等新型检测试剂国家参考品的研制	周诚	2017ZX10302201-001-009	2017.1-2020.12	2021.10.28	国家科技重大专项重大新药创制
14	药物一致性评价关键技术与标准研究	许鸣镛	2017ZX09101001	2018.1-2021.6	2022.1.30	国家科技重大专项重大新药创制
15	标准化室内变应原疫苗研发	张影	2019ZX09301131	2019.1-2020.12	2022.1.30	国家科技重大专项重大新药创制
16	EV71 疫苗国际化的质控及评价研究	毛群颖	2018ZX097370011-005	2018.1-2020.12	2022.3.1	国家科技重大专项重大新药创制
17	突发急性传染病诊断试剂参考品及评价技术研究	许四宏 (原张春涛)	2018ZX10102-001	2018.1-2021.6	2021.12.6	国家科技重大专项重大传染病防治
18	呼吸道细菌鉴定技术与参比库的建立	徐潇	2018ZX10734404-008	2018.1-2020.12	2021.8.5	国家科技重大专项重大传染病防治
19	新发突发重大传染病动物模型的构建及标准化	范昌发	2017ZX10304402-002	2017.1-2020.12	2021.8.5	国家科技重大专项重大传染病防治
20	面向临床应用的第二代测序仪及配套试剂研发	黄杰	2017YFC0906501	2017.7-2019.12	2020.12.1	国家重点研发计划
21	基于多靶点作用特征的中药何首乌抗糖尿病假说的药效物质基础研究	杨建波	81703665	2018.1-2020.12	2021.3.29	国家自然科学基金
22	中国百日咳鲍特氏菌在转录组水平的适应性进化研究	谭亚军	81701978	2018.1-2020.12	2021.3.29	国家自然科学基金

表 4 2021 年获得专利授权项目

序号	专利名称	授权专利号	公告号	授权日期	证书编号	专利类型	专利权人	发明人
1	一种新型的快速细胞染色剂及其应用	ZL201710879051.X	CN107502649	2021.3.19	4309825	发明专利	中国食品药品检定研究院, 中日友好医院	李波、赵天德、刘轩、房青、向青、张露勇、刘婷、刘师卜
2	sgRNA 及其制备的 Gal 抗原缺失兔子模型和应用	ZL 2018102077190	CN108330130A	2021.9.7	4660359	发明专利	中国食品药品检定研究院	徐丽明、邵安良、陈亮、段晓杰、魏利娜、刘佐民(实验动物生产供应室)、范昌发(模式动物研究室)
3	人抗-Gal-IgG 抗体检测试剂盒及其制备方法和用途	ZL 201810453821.9	CN108646029A	2021.7.2	4522313	发明专利	中国食品药品检定研究院	徐丽明、邵安良、吴勇(模式动物研究室)、陈亮、段晓杰、魏利娜、王金恒*
4	一种动物背心	ZL201922281957.9	CN212279388	2021.1.5	12275210	实用新型	中国食品药品检定研究院	王学文; 相磊*; 柳全明; 刘佐民; 范涛; 王劲松; 左琴; 伍卫国; 叶文胜; 孟建新; 张健; 张长军; 郭怀勇
5	一种猴子用血液采集装置	ZL202023141421.6	CN214679101U	2021.11.12	14676506	实用新型	中国食品药品检定研究院	苗玉发, 孙立, 齐卫红, 王书元, 修中飞
6	一种使用方便的用于细菌内毒素检查的反应装置	ZL202120466235.5	CN214473425U	2021.10.22	第 14421293 号	实用新型	中国食品药品检定研究院	裴宇盛; 蔡彤; 陈晨; 高华
7	拉曼液体池	ZL202021217191.4	CN212780526U	2021.3.23	12746514	实用新型	中国食品药品检定研究院	赵瑜, 朱俐, 尹利辉, 许明哲, 姚尚辰
8	固相萃取装置	ZL202021140981.7	CN212757343U	2021.3.23	12744311	实用新型	中国食品药品检定研究院	赵瑜, 朱俐, 尹利辉, 许明哲, 姚尚辰
9	液体提取装置和用于液体稀释的装置	ZL202021158899.7	CN212780209U	2021.3.23	12745172	实用新型	中国食品药品检定研究院	朱俐, 赵瑜, 尹利辉, 许明哲, 姚尚辰

表 5 2021 年获得科技奖励项目

级别	奖项名称	颁发单位	颁发时间	主要完成单位	主要完成人
一等奖	有毒中药活性成分研究与质量安全标准制定及应用	北京市人民政府	2021. 9	中国医学科学院药物研究所；中国食品药品检定研究院	庾石山*、张东明*、张聿梅、陈晓光*、李勇*、马双刚*、刘云宝*、屈晶*、侯琦*、张丹*
二等奖	青岛市科学技术奖	青岛市人民政府	2021. 6	青岛市食品药品检验研究院；中国食品药品检定研究院	陈安珍*，马双成，孙磊，袁航*，殷世宁*，傅超*，钟建青*，左甜甜，余坤子
其他	多糖类药物的质控关键技术及质量评价标准化研究	中国药学会	2021. 9	中国食品药品检定研究院	范慧红、王悦、李京、宋玉娟、任丽萍、刘博、邓利娟、廖海明
三等奖	活性导向的天仙子中天然产物分离分析	国家市场监督管理总局	2021. 12	大连市检验检测认证技术服务中心 中国食品药品检定研究院 中药民族药检定所 中国科学院大连化学物理研究所	李军*，马双成，赵月然*，田洪旭*，季雪*，刘进朋*，胡静莲*，周凌*
二等奖	新型体外诊断试剂质量评价体系和国家参考物质研究	国家市场监督管理总局	2021. 12	中国食品药品检定研究院、中国人民解放军总医院、国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心、国家纳米中心、北京卓诚惠生生物科技股份有限公司、北京金豪制药股份有限公司、北京贝尔生物工程股份有限公司	杨振、何昆仑*、董劲春*、李丽莉、刘颖*、王磊*、黄杰、张誌*、邵育晓*、白东亭
二等奖	植入性医疗器械用材料化学性有害物质安全控制技术、标准化与应用	河北省人民政府	2022. 4	河北省药品医疗器械检验研究院, 石家庄亿生堂医用用品有限公司, 中国食品药品检定研究院, 河北爱能生物科技股份有限公司	李挥*, 王丽*, 高明*, 付步芳, 李素哲*, 刘华*, 刘若锦*

表 6 院“中青年发展研究基金” 2021 年度通过验收课题

序号	课题名称	课题负责人
1	猪肉中多种类兽药残留检测方法的优化及建立	王聪
2	蛇毒蛋白类多组分生化药科博肽的物质基础与质量控制方法研究	刘博
3	柴胡类药材的组合鉴别方法研究	连超杰
4	月柿提取物质量标准建立及其功效特性的研究	张伟清
5	人工智能医疗器械软件性能评价方法研究	张超
6	ICC-qPCR 病毒灭活验证方法的建立及其应用	段晓杰
7	不同临床时期梅毒感染者样本的抗体谱变化对梅毒诊断试剂质量影响研究	夏德菊
8	VZV-IgG ELISA 检测方法的建立	权娅茹
9	政府会计制度改革下中检院会计核算指南研究	李平生

表 7 2020 年度院科技评优

序号	报告题目	报告人	推荐单位	奖励等级
1	新型冠状病毒假病毒的研制与应用研究	张黎	生检所	一等奖
2	新型冠状病毒核酸检测试剂标准物质的研制和应用	周海卫	诊断试剂所	
3	新冠抗体体外 ADE 效应评价和机制研究	王文波	生检所	
4	新型冠状病毒 mRNA 疫苗质量控制关键技术研究	吴小红	生检所	
5	共晶药物的研制及质量控制研究	熊婧	化药所	
6	新技术在药包材质控中的应用	谢兰桂	辅料包材所	二等奖
7	VEGFR 人源化小鼠模型的构建及其潜在用途	曹愿	动物所	
8	人工智能医疗器械对抗测试研究	王浩	器械所	
9	光致敏体外评价方法的建立和验证	刘丽	安评所	
10	利用新技术方法和特殊动物模型进行的细胞产品非临床评价研究	黄瑛	安评所	
11	新型冠状病毒中和抗体国家标准品的制备和协作标定	管利东	生检所	
12	嗜肺巴斯德杆菌流行株质谱鉴定及 OmpA 基因功能初探	邢进	动物所	
13	骨肽原液生物活性研究	张媛	化药所	
14	黄连上清丸等 8 品种应急检验的方法学研究	刘晶晶	中药所	三等奖
15	洋葱伯克霍尔德菌群风险评估与控制方案	王杠杠	化药所	
16	用于医用增材制造的 Ti-6Al-4V/Ti-6Al-4V ELI 原材料粉末的质量控制研究	赵丹妹	器械所	
17	蛋白饮料植物源性成分非定向筛查方法的建立与应用	陈怡文	食化所	
18	中药中吡咯里西啶生物碱检测平台的建立及应用	咎珂	中药所	
19	以智慧审评为导向的化妆品申报审评系统创新研究	苏哲	化妆品评价中心	
20	Wt01 参考品冻干制备的难点与方法创新	张琪	标物中心	
21	医疗器械唯一标识关键技术和应用研究	易力	械标所	
22	差式扫描量热法测定磺胺类化学对照品的含量	张雅军	标物中心	
23	《食品安全国家标准 保健食品良好生产规范》的完善	何欢	食化所	

表 8 2021 年度院科技评优

序号	报告题目	报告人	推荐单位	奖励等级
1	致癌性小鼠二代模型研究进展	刘甦苏	动物所	一等奖
2	重组蛋白新冠疫苗抗原国家标准品的建立	高 帆	生检所	
3	构建 hiPSC 诱导的神经细胞模型评价药物神经毒性研究	屈哲	安评所	二等奖
4	基于学科交叉的“品质特征-化学成分-生物效应”三位一体板蓝根质量评价创新模式研究	聂黎行	中药所	
5	高分辨质谱技术在药品质控研究中的应用	刘博	化药所	
6	疫苗批签发摘要电子审核辅助系统的建立与初步应用	王 萌	生检所	
7	新法规背景下 IVD 参考品定值标准化研究及应用	周海卫	诊断试剂所	
8	核磁共振波谱技术在复杂化合物中的定性和定量应用研究	吴先富	标物中心	
9	CIK 细胞治疗产品非临床评价研究	黄瑛	安评所	
10	医用电声设备言语声质量评价方法研究	郝烨	器械所	
11	新冠中和抗体的质量可比性研究	徐刚领	生检所	三等奖
12	基于 in vitro PBET/细胞模型的符合中药特点的中药中镉的健康风险评估创新模型的建立及应用	左甜甜	中药所	
13	抗生素液质联用质谱数据库的建立与应用	刘颖	化药所	
14	新型冠状病毒灭活疫苗的质量控制研究及应急检验	徐康维	生检所	
15	镓[68Ga]DOTATATE 注射液放射化学纯度与体内显像效果相关性研究	贾娟娟	化药所	
16	22 个技术领域医疗器械通用名称命名指导原则研究	董谦	械标所	
17	持续葡萄糖监测系统（CGM）质量评价方法的研究	张超	器械所	
18	聚山梨酯中小分子醛的质量控制研究	王珏	辅料包材所	
19	标准物质预警和精准管理在保障供应中的研究与应用	高志峰	标物中心	
20	动态突变遗传病基因检测国家参考品的研制及永生化样本库的建立	高飞	诊断试剂所	
21	实验用鸡、鸭、鹅、鸽的微生物地方标准及相关检测技术研究	王淑菁	动物所	
22	北京地区实验兔 HEV 流行病学调查	刘志国	动物所	
23	防脱发化妆品中黄体酮的质谱法鉴别追踪研究	董亚蕾	食品所	
24	多元溯源技术联合合法在国产羊肉产地溯源的应用	李梦怡	食品所	
25	国家药品抽检风险提示机制的构建及应用	刘文	监督中心	

表 9 2021 年出版论著（译著）

序号	书 名	主编	副主编	编者 / 编委	出版社	出版日期	书号（ISBN）	备注
1	探秘冬虫夏草	王淑红*, 康帅	关满滢*, 郑健, 周碧乾*	王冰*, 王莹, 王铁杰*, 邓少伟*, 左甜甜, 过立农, 吕献康*, 刘杰, 刘源*, 刘文亮*, 苏畅*, 李文佳*, 李耀磊, 连超杰, 余坤子, 张蕾*, 张南平, 金李玲*, 周颖玉*, 郑玉光*, 咎珂, 施阳*, 聂黎行, 原文鹏*, 钱正明*, 黄志海*, 黄展辉*, 韩青青*	人民卫生出版社	2020 年 11 月	ISBN978-7-117-30910-3	
2	中国中药材及饮片真伪鉴别图典（第一册）常用贵重药材及进口药材	张继	林惠蓉*, 康帅, 郑健, 薛满*, 李玲*, 田红林*, 汪海涛*, 李钟*, 何丽君*, 何爱玲*, 翁金月*, 高厚明*, 周红祖*, 张少强*	林惠蓉等	广东科技出版社	2021 年 1 月	ISBN978-7-535-9-7587-4	
3	中国中药材及饮片真伪鉴别图典（第二册）常用根及根茎类药材	张继	康帅, 张晓红*, 唐昌莉*, 刘林红*, 崔秀梅*, 臧琛*, 潘旭*, 李颖*, 王洪军*, 周重建*, 孙世成*, 赵克宏*, 孙淑英*, 黄凤婷*	林惠蓉等	广东科技出版社	2021 年 3 月	ISBN978-7-535-9-7589-8	
4	探秘金银花	林永强*, 康帅	郭东晓, 汪冰, 崔伟亮	于凤蕊*, 于雅萌*, 牛艳*, 牛生辉*, 尹雪*, 付晓*, 刘洪超*, 许丽丽*, 孙沛霖*, 李华玉*, 汪冰*, 林林*, 周广涛*, 马双成, 林永强*, 康帅, 郭东晓*, 周颖玉*, 施阳*, 张蕾*, 韩青青*, 聂黎行, 石佳, 彭亚楠*	人民卫生出版社	2021 年 10 月	ISBN978-7-117-32270-6	
5	探秘枸杞子	刘斌, 张 炜	康帅, 张南平	马双成, 王莹, 王水潮, 左甜甜, 刘越, 刘斌, 孙萌, 李想, 杨帆, 杨凤梅, 余坤子 张 炜 张 薇 张南平 林天凤 林永强 周梦楠 姜艳艳 骆桂法 聂黎行 海 平 常艳丽 康 帅 马双成 王莹 王水潮 左甜甜 刘 越 刘 斌 孙 萌 李 想 杨 帆 杨凤梅 余坤子 张 炜 张 薇 张南平 林天凤 林永强 周梦楠 姜艳艳	人民卫生出版社	2021 年 10 月	ISBN978-7-117-32204-1	
6	探秘薄荷	罗晋萍, 康帅	崔宇宏, 郭景文, 于健东	马敏*, 王玳*, 王春芳* 王爱娜*, 宁红婷*, 李民生*, 杨国伟*, 汪俊*, 张峰*, 张磊*, 罗晋萍*, 周谧*, 郭景文*, 崔宇宏*, 康帅, 马双成, 周颖玉*, 施阳* 张蕾*, 韩青青*, 彭亚楠*, 聂黎行, 左甜甜,	人民卫生出版社	2021 年 10 月	ISBN978-7-117-32205-8	

				于健东				
7	吸收与药物 开发溶解 度、渗透性 和电荷状态	许鸣镝, 牛 剑钊	许明哲, 杨永健*, 胡琴*, 关皓月	陈悦*, 陈德俊*, 陈民辉*, 堵伟锋*, 关 皓月, 胡琴*, 姜建国*, 柯静*, 刘倩, 刘 雪峰*, 马玲云, 牛剑钊, 阮昊*, 孙婷*, 王婧*, 王琳*, 王昊天*, 王孝艳*, 谢华*, 谢子立*, 徐玉文*, 许明哲, 许鸣镝, 杨 东升, 杨永健*, 袁耀佐*, 曾令高*, 翟晨 斐, 张喆, 张秉华*, 张广超, 张晓明*, 郑萍*, 郑金琪*	科学技术文献出 版社	2021 年 6 月	978-7-5189-72 01-2	
8	生物药剂学 建模与模拟		王晨		人民卫生出版社	2021.3	ISBN 978-7-117-312 72-1	副主译
9	吸收与药物 开发溶解 度、渗透性 和电荷状态	许鸣镝, 牛 剑钊	许明哲, 杨永健*, 胡琴*, 关皓月	陈悦*, 陈德俊*, 陈民辉*, 堵伟锋*, 关 皓月, 胡琴*, 姜建国*, 柯静*, 刘倩, 刘 雪峰*, 马玲云, 牛剑钊, 阮昊*, 孙婷*, 王婧*, 王琳*, 王昊天*, 王孝艳*, 谢华*, 谢子立*, 徐玉文*, 许明哲, 许鸣镝, 杨 东升, 杨永健*, 袁耀佐*, 曾令高*, 翟晨 斐, 张喆, 张秉华*, 张广超, 张晓明*, 郑萍*, 郑金琪*	科学技术文献出 版社	2021 年 6 月	978-7-5189-72 01-2	
10	《中国药 典》(2020 年版) 相关 品种超高效 液相方法分 析	张庆生, 何 兰, 黄海伟, 许明哲	李慧义, 李婕, 丁 建, 卢忠林	主审: 张志军, 主编: 张庆生, 何兰, 黄 海伟, 许明哲, 副主编: 李慧义*, 李婕, 丁建*, 卢忠林*, 编者: 丁建*, 马玲云, 王峰*, 王巨才*, 王志军*, 王倩倩*, 王 慧丽*, 石岩, 卢忠林*, 代艳冬*, 冯玉飞, 宁保明, 朱雪研*, 刘阳, 刘静, 刘睿*, 刘毅, 刘朝霞, 许明哲, 严菁, 李婕, 李 选堂, 李慧义*, 杨化新, 杨静波*, 何兰, 宋兰坤*, 张娜, 张涛*, 张琦*, 张才煜, 张龙浩, 张庆生, 张晓萌*, 张浩杰*, 陈 苏*, 陈悦*, 陈民辉*, 林兰, 岳志华*, 岳祥军*, 周颖, 周亚楠, 周露妮, 赵庄*, 赵宗阁, 胡琴*, 侯彦杰*, 俞克佳*, 贺军 权*, 袁松, 袁汉成*, 耿颖, 贾伟*, 徐永 威*, 徐昕怡*, 栾琳, 高蕾*, 高志峰, 郭 宁子, 黄倩*, 黄海伟, 庾莉莉, 梁国兴*, 程奇蕾*, 鲁鑫*, 熊婧, 戴田行*, 魏宁漪, 魏娟娟*	中国医药科技出 版社	44287	ISBN 978-7-5214-21 66-8	
11	人体生理信 号检测处理	李挥*, 陈宝 明*	董有尔*, 乔振宇*, 曹征涛*李佳戈, 徐	邵文亮*, 耿燕*吴少帅*, 王偲宇*, 王艳 景*孔明*, 王南*, 吴明*, 贾春春*, 国文	中国标准出版社	2020 年 12 月	978-7-5026-48 64-0	

	实验教程		岩*, 耿彦峰*, 张达*	靓*李国俊*徐兆华*				
12	GB 9706.1-2020 《医用电气设备 第1部分: 基本安全和基本性能的通用要求》标准解读	张志军	黄嘉华* 余新华 何骏* 李文* 马莉* 王建军* 张辉	王志芳* 石跃丰* 任海萍* 刘璞* 刘继广* 许慧雯 孙卓惠* 严华国* 杜堃* 李庆雨* 李佳戈 李静莉 吴夷* 吴少海* 张亮* 张宜川* 陈海燕* 邵玉波 邵凌云* 卓越* 周平* 郑佳郝焯 柳晶波* 段乔峰* 俞西萍* 钱虹* 高山* 高中* 郭柏军* 黄鸿新* 梁振士* 谌达宇* 蒋时霖* 韩晓鹏* 舒剑* 樊翔* 魏皓*	中国质量标准出版传媒有限公司、中国标准出版社	2021 年 3 月	978-7-5066-9756-9	
13	维吾尔自治区中药维吾尔药饮片炮制规范	余振喜	马国明*、于新兰*、沙拉麦提·艾力*	于睿*、于新兰*、马小华*、马国明*、王雪*、比丽克孜·奥布力喀斯木*、艾买提江·阿衣甫别克*、肖晶*、吴光翠*、余振喜、谷会青*、冷英莉*、沙拉麦提·艾力*、张军*、庞克坚*、徐鸿*、曾梦莹*	中国医药科技出版社	2021 年 7 月	978-7-5214-2189-7	新疆维吾尔自治区药品监督管理局组织编写
14	动物布鲁氏菌病	丁家波*, 董浩	秦玉明*, 冯宇*, 杨宏军*, 蒋卉*, 王芳*	彭小微*, 朱良全*, 孙石静*, 柯跃华*, 姜海*, 范学政*, 沈青春*, 程君生*, 许冠龙*, 张阁*, 王团结*, 张春燕*, 刘威*, 李巧玲*, 张存瑞*, 徐一*, 徐琦*, 刘林青*, 迟丽娟*, 韩焘*	中国农业出版社	2020 年 12 月	978-7-109-27641-3	

表 10 2021 年公开发表论文

序号	题目	作者	杂志名称	期号、起止页码	SCI 影响因子
1	中美应对突发公共卫生事件医药产品应急政策分析与思考	仲宣惟, 韩若斯#, 李波	中国药学杂志	第 23 期, 1979—1984	
2	美国同情用药制度对我国的启示	仲宣惟, 韩若斯#, 李波	中国药事	第 12 期, 1414—1421	
3	新修订的《生物制品批签发管理办法》对检验业务流程的影响及对策	薛晶#, 黄清泉, 张洁	中国药事	第 8 期, 871-876	
4	进口非特殊用途化妆品备案核查常见问题分析	薛晶, 王钢力#, 李娅萍	香料香精化妆品	第 3 期, 59-64	
5	药品补充检验方法管理质量与效率研究	黄宝斌、杨青云、李璐璐、聂黎行#, 成双红#	中国药事	第 3 期, 257-262	
6	结合流程导向监管理念探讨药品检验机构留样的管理与评价	张炜敏、黄清泉、黄宝斌#	中国药房	第 3 期, 257-260	
7	探讨引入 JCI 标准理念提升药品检验机构留样管理质量	张炜敏、黄清泉、黄宝斌#	中国药事	第 1 期, 44-49	
8	对比分析 4 版《生物制品批签发管理办法》探讨我国生物制品批签发管理工作	张炜敏、黄宝斌#, 成双红#	中国药事	第 6 期, 607-613	
9	从落实《药品管理法》角度探讨假劣药认定检验的管理	张炜敏、黄清泉#, 梁静、杨青云、乔涵、黄宝斌#	中国药事	第 7 期, 727-734	
10	2010-2020 年有关假劣药认定检验研究进展	张炜敏、黄清泉、成双红#, 黄宝斌#	中国药事	第 8 期, 948-956	
11	全球化妆品法规中祛斑美白类产品的相关规定	黄湘鹭, 刘敏, 邢书霞#, 孙磊	香料香精化妆品	2020 (06): 91-96	
12	其他国家或地区化妆品监管法规动态及对我国的启示	黄湘鹭, 苏哲, 刘敏, 邢书霞#, 孙磊	香料香精化妆品	2021 (01): 89-94	
13	2018—2019 年染发类化妆品质量安全状况分析	吴景, 刘敏, 邢书霞#, 孙磊#	香料香精化妆品	2021 (01): 65-68+72	
14	我国化妆品标准现状分析	刘敏, 邢书霞#	香料香精化妆品	2021 (04): 98-102	
15	化妆品中非那西丁的安全评估	裴新荣 罗飞亚 邢书霞#	香料香精化妆品	2021 (3): 105-108	
16	The neuroprotective effects of alpha-lipoic acid on an experimental model of Alzheimer' s disease in PC12 cells	Xinrong Pei, Fangyan Hu*, Feiya Luo, Xianglu	Journal of Applied Toxicology	2021: 1-10	3. 446

		Huang, Xiaoling Li*, Shuxia Xingl, # Dingxin Long#	gy		
17	关于外卖食品配送食品安全保障措施的思考	何涛* 芦佳* 陈艳* 王芳* 裴新荣#	首都食品 与医药	2021(15): 170-172	
18	食品快速检测方法的评价及其贝叶斯推断	宁霄 贺鑫鑫 金绍明 曹进# 张峰#	食品安全 质量检测 学报	2021, 12 (3): 1015-1020	
19	完善监管制度-强化科技创新-双轨护航- 保健食品质量安全	宁霄 金绍明 曹进# 路勇#	食品安全 质量检测 学报	2020, 11 (23): 9001-9008	
20	食品安全检验中计量溯源的替代方法研究	金绍明 贺鑫鑫 宁霄 赵梅 曹 进# 钮正睿 赵 云峰#	食品安全 质量检测 学报	2021, 12 (8): 3374-3379	
21	化妆品中二苯酮-3 检测能力验证	李红霞, 刘彤 彤, 项新华, 高 家敏#, 曹进#	食品安全 质量检测 学报	1531-1537	
22	大米粉中镉标准物质的研制	李梦怡, 胡越, 董喆#, 李云 凤, 曹进	中国粮油 学报	36(8): 108-112	
23	柱前衍生超高效液相色谱-串联质谱法测 定三文鱼中 9 种生物胺	罗娇依, 郑越男 *, 刘彤彤, 郭 亚辉*, 曹进#, 孙姗姗#	食品安全 质量检测 学报	17, 6909-6917	
24	电感耦合等离子体质谱法测定全蝎中铅、 镉、砷、汞、铜元素含量及其健康风险评 估	梁瑞强, 罗娇 依, 林瑞超, 曹 进, 孙姗姗	中国现代 中药	网络预出版	
25	化妆品安全报告及稳定性研究内容的探讨	刘颖慧, 贺鑫 鑫, 曹进*, 路 勇	日用化学 品科学	已录用	
26	液相色谱-高分辨串联质谱法测定奶粉中 A2 β -酪蛋白及 β -酪蛋白与乳清蛋白含量 关系的研究	刘彤彤; 房芳*; 罗娇依; 曹进#; 孙姗姗#	中国食物 与营养	/	1. 243
27	肠道集聚性大肠埃希氏菌菌体和 gDNA 标准 物质的研制	赵琳娜, 刘娜, 王学硕, 崔生辉	食品科学	2021, 42(18): 103-110	
28	荧光 PCR 法检测原料乳中大肠埃希氏菌喹 诺酮类的耐药基因	赵琳娜, 刘娜, 王学硕, 崔生 辉, 路勇	食品安全 质量检测 学报	2021, 12(14): 5629 -5635	

29	基于叶绿体 rpoC1 序列在山药分子鉴定中的应用	赵琳娜; 刘娜; 王学硕; 陈怡文; 张晓东; 崔生辉; 路勇;	食品安全质量检测学报	2021, 12 (14): 5644-5650)	
30	食品检测用肠道侵袭性大肠埃希氏菌标准物质的研制	赵琳娜, 刘娜, 王学硕, 崔生辉, 路勇	中国食品卫生	接收	
31	诺如病毒大肠杆菌噬菌体 MS2 标准物质研制	骆海朋, 瞿洪仁, 任秀, 陈怡文, 白继超, 李景云, 崔生辉	食品安全质量检测学报	2021, 12, (6788 —6794)	
32	沙门氏菌检验用培养基的质量控制标准研究	陈怡文, 张晓东, 余文, 任秀, 刘娜, 崔生辉	中国食品卫生	终审	
33	乳粉中沙门氏菌能力验证样品研制及应用评价	王学硕, 赵琳娜, 刘娜, 骆海朋, 崔生辉	食品安全质量检测学报	2021, 12, (6803 —6809)	
34	市售普洱茶中真菌群落构成和物种多样性分析方法研究	王学硕, 赵琳娜, 刘娜, 崔生辉	中国食品卫生	接收	
35	IQ-Check Salmonella II Kit 方法对食品中沙门氏菌检测的评价	安琳, 余文, 崔生辉	中国食品卫生	接收	
36	不同品牌乳酸菌国标检验 MRS 琼脂培养基质量比对研究	安琳, 余文, 崔生辉	现代食品科技	接收	
37	食品检测用鼠伤寒沙门氏菌标准物质的研制	瞿洪仁, 骆海朋, 李景云, 崔生辉#	食品安全质量检测学报	2021, 12, (6810 —6816)	
38	食品检测用大肠埃希氏菌标准物质的研制	瞿洪仁, 骆海朋, 李景云, 崔生辉#	食品安全质量检测学报	2021, 12, (6763 —6769)	
39	食品检测用副溶血性弧菌标准物质的制备和评价	刘娜, 赵琳娜, 王学硕, 崔生辉	现代食品科技	2021, 37 (11): 1-4	
40	2018-2020 年度乳粉中克罗诺杆菌属(阪崎肠杆菌)能力验证样品的研制及其应用	刘娜, 王亚萍, 赵琳娜, 王学硕, 崔生辉	中国食品卫生	接收	
41	2019-2020 年度食品中副溶血弧菌能力验证样品的研制及其应用	刘娜, 王亚萍, 赵琳娜, 王学硕, 崔生辉	中国食品卫生	接收	
42	食品检测用产肠毒素大肠埃希氏菌标准物质的制备及评价	刘娜, 王亚萍, 赵琳娜, 王学硕, 崔生辉	中国食品卫生	接收	
43	婴幼儿配方乳粉和发酵乳中沙门氏菌检验方法的比对研究	余文 1, 安琳 1, 裴晓燕 2, 李志君 2,	食品安全质量检测学报	2021, 12, (6776 —6781)	

		孟根花 2, 赵琦 2, 陈怡文 1, 任秀 1, 崔生辉 1*			
44	乳粉中克罗诺杆菌属(阪崎肠杆菌)能力验证样品制备及应用	王亚萍, 刘娜, 赵琳娜, 王学硕, 崔生辉	中国食品卫生	接收	
45	单增李斯特菌国标检验培养基质量比较	余文, 安琳, 崔生辉	现代食品科技	接收	
46	黑曲霉菌质控样品的研制及其在食品中的应用	白继超, 任秀, 陈怡文, 余文, 赵琳娜, 路勇#, 崔生辉#	食品安全质量检测学报	接收	
47	食品检验用解脂耶氏酵母菌标准物质制备研究	任秀, 白继超, 骆海朋, 王亚萍, 陈怡文, 余文, 王昆, 崔生辉*	食品安全质量检测学报	2021, 12, (6770-6775)	
48	6 种克罗诺杆菌精准鉴定及标准物质的制备研究	任秀, 白继超, 王亚萍, 王菲菲, 余文, 陈怡文, 李景云#	食品安全质量检测学报	2021, 12, (6817-6825)	
49	纯芝麻酱中花生致敏蛋白 Ara h 2、Ara h3 及芝麻蛋白 2S albumin 的分析鉴定比较	任秀, 王亚萍, 白继超, 周巍*, 张晓东, 陈怡文, 崔生辉#, 林兰#	现代食品科技	接收	
50	北京妙峰山玫瑰产业综合开发利用探索	李波, 王丽君, 苗保河	中国食品	2021; 810(2)56-58	
51	基于 BALB/c 小鼠的局部淋巴结试验用于皮肤致敏性评价的实验研究	胡培丽, 阮浩瀚*, 贺抒*, 张杨, 李波, 邢书霞, 孙磊, 王刚力#	癌变·畸变·突变	2021, 33(5): 354-359	
52	微波消解-电感耦合等离子体质谱法同时测定山楂汁饮料中 20 种无机元素	王继双, 董亚蕾, 吴迪, 王海燕#	食品安全质量检测学报	2021 年第 9 期, 3627-3634	
53	超高效液相色谱-串联质谱法 (UPLC/MS-MS) 测定人参化妆品中人参功效成分	张伟清; 侯俐南; 李彬; 刘慧锦; 王海燕#;	日用化学工业	2021, 51(6): 577-582	
54	超高效液相色谱-串联质谱法测定化妆品中的辛酰羟肟酸	董亚蕾, 乔亚森, 李莉, 黄传峰, 王海燕#, 孙磊	日用化学产品科学	44(11) 20-24	

55	UHPLC-MS/MS 法测定甘草类化妆品中光甘草定的研究	董亚蕾, 乔亚森, 王启林*, 李莉, 黄传峰, 王海燕#, 孙磊	日用化学工业	51 (2) 161-165	
56	化妆品中亚硝胺检测技术研究进展	李莉, 王玉川, 李硕, 王海燕, 孙磊	中国药师	2021, 24 (3): 553-557	
57	UPLC-MS/MS 同时测定特殊医学用途配方食品中 8 种真菌毒素	李莉, 李硕	中国乳品工业	2021, 49 (8): 46-49.	
58	高效液相色谱法测定祛斑美白类化妆品中 4 种具有美白功效的物质	李莉, 李硕, 王海燕, 孙磊	理化检验 (化学分册)	2021, v. 57 (11): 1037-1040	
59	色谱柱选择对 23 种防腐剂测定结果的影响	李莉, 李硕, 王海燕, 孙磊	色谱	网络首发	
60	我国化妆品标准及其效力研究	李硕, 李莉, 王海燕, 孙磊	中国药事	2021, v. 35 (01): 29-36	
61	超高效液相色谱-串联质谱法测定化妆品中的大麻二酚	李硕, 李莉, 王海燕, 孙磊	日用化学工业	2021, v. 51; No. 342 (02): 166-170	
62	双标线性校正技术用于淫羊藿药材色谱峰的定性	郭美玲, 翟宏宇, 赵琳琳, 孙磊#, 马双成#	中国药学杂志	2021, v. 56 (05): 406-410	
63	植物源化妆品原料安全性问题及监管建议	肖树雄*; 周智明*; 梁柱业*; 孙磊#	中国食品药品监管	2021 (01): 42-48.	
64	超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法测定防脱发化妆品中 19 种非法添加化学成分	董亚蕾; 牛水蛟; 乔亚森; 黄传峰; 王海燕; 孙磊	色谱	12 月 3 日网络首发, 目前无法下载	
65	食品检测用木糖赖氨酸脱氧胆盐琼脂培养基标准物质的制备	张晓东	食品安全质量检测学报	2021 年 9 月, Vol. 12. No. 17	
66	Advances in understanding the metabolites and metabolomics of <i>Polygonum multiflorum</i> Thunb: A mini review.	Jian-bo Yang, Hui-yu Gao, Yun-fei Song, Yue Liu, Qi Wang, Ying Wang, Shuang-cheng Ma#, Xian-long Cheng, Feng Wei#.	Current drug metabolism	2021, 22: 165-172.	3.73

67	UHPLC-QQQ-MS/MS assay for the quantification of dianthrone as potential toxic markers of <i>Polygonum multiflorum</i> Thunb: applications for the standardization of traditional Chinese medicines (TCMs) with endogenous toxicity	Jian-bo Yang, Yun-fei Song, Yue Liu*, Hui-yu Gao, Ying Wang, Xian-long Cheng, Tian-tian Zuo#, Xiao-wen Hu, Feng Wei#, Hong-tao Jin*, Shu-ting Wang*, Shuang-cheng Ma#.	Chin Med	2021, 16: 51.	5.45
68	何首乌中 1 个新的木脂素酰胺类化合物	杨建波, 高慧宇, 王雪婷, 宋云飞, 段宝忠, 程显隆, 魏锋#, 王莹, 汪祺, 胡笑文, 马双成#	中草药	2021, 52(18): 5475-5482.	
69	Network Pharmacology-Based Strategy for Elucidating the Molecular Basis Forthe Pharmacologic Effects of Licorice (Glycyrrhiza spp.)	Jia Chen, Lin-Fu Li*, Xiao-Ru Hu, Feng Wei#, Shuangcheng Ma#	Frontiers in Pharmacology	2021,12: 590477	5.81
70	A general procedure for establishing composite quality evaluation indices based on key quality attributes of traditional Chinese medicine	Jia Chen, Xian-Long Cheng#, Lin-Fu Li*, Sheng-Yun Dai, Ya-Dan Wang, Ming-Hua Li, Xiao-Han Guo, Feng Wei#, Shuang-Cheng Ma#	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	2021,207: 1-9	3.935
71	多成分定性及定量结合化学计量学分析胀果甘草主要特征成分	陈佳, 聂黎行, 程显隆, 胡晓茹, 魏锋#, 马	中国药物警戒	2021,18(9): 826-830	

		双成#			
72	基于超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱法分析乌拉尔甘草与光果甘草化学成分差异	陈佳, 聂黎行, 胡晓茹, 刘薇, 魏锋#, 马双成#	中国药物警戒	网络首发	
73	新疆地区光果甘草与胀果甘草化学成分差异的多元统计分析	陈佳, 聂黎行, 戴胜云, 刘薇, 魏锋#, 马双成#	中国现代中药	网络首发	
74	A Novel Method to Identify Three Quality Grades of Herbal Medicine Ophiopogonis Radix by Microscopic Quantification	Kunzi Yu, Wei Liu, Nanping Zhang, Xianlong Cheng, Shiyu Zhou*, Tiantian Zuo, Shuai Kang, Feng Wei# and Shuangcheng Ma#	Frontiers in Pharmacology	2021, 11: 591310.	5.81
75	自组织映射神经网络用于氨基酸为特征的冬虫夏草道地产区识别研究	石岩, 魏锋, 王钢力, 马双成, 林瑞超	中国中药杂志	2021, 18: 4765-4773	
76	HPLC-ELSD 测定培植牛黄中主要胆汁酸类成分的研究	石岩, 魏锋#, 吕宝俊*, 靳艳仿*, 陈楠*, 丁芳芳*, 马双成#	中国药学杂志	2021, 10: 790-793	
77	超级微波消解-ICP-MS/MS/AFS 测定雪松松针中 28 种元素	张国强*, 李运*, 鲁艳梅*, 李婉玉*, 石晓峰*, 程显隆#	药物分析杂志	2021, 41 (6): 1046-1053	
78	北苍术挥发油与燃烧烟雾化学成分的 GC-MS 分析	李运*, 张晓萍*, 邵长春*, 朱仁愿*, 张菁菁*, 闫君*, 邱国玉*, 程显隆#, 魏锋	中国药学杂志	2021, 56 (8): 688-693	
79	雪松松针 HPLC 特征图谱及 6 个成分的含量测定	张国强*, 李运*, 鲁艳梅*, 李婉玉*, 刘东彦*, 石晓峰*, 程显隆#	药物分析杂志	2021, 41 (3): 525-532	
80	液质联用数据库技术的研究进展及其在中药分析领域的应用	王郡瑶, 程显隆, 李明华, 郭晓晗, 魏锋#,	药物分析杂志	2021, 41 (7): 1107-1113	

		马双成#			
81	白及中重金属及有害元素残留量测定与评价	李明华, 李耀磊, 鲁毅*, 刘启昌*, 何菊*, 程显隆, 王礼中*, 魏锋#, 马双成#	中国现代中药	2021, 23 (5): 832-838	
82	云南不同颜色三七中重金属及微量元素分析	严华, 黄小艳*, 于爽*, 郑铎*, 魏锋#, 马双成#.	中国现代中药	网络首发	
83	基于综合权重分析的西洋参药材等级质量标准研究	严华, 魏锋, 马双成.	中国现代中药	2021, 23 (8): 1363-1373	
84	基于特征图谱的人参属药材西洋参、人参、三七的比较	严华, 张慧秀*, 白宗利*, 乐智勇*, 魏锋#, 马双成#	世界中医药	2021, 16 (6): 887-895	
85	Machine learning methods to predict the cultivation age of Panacis Quinquefolii Radix	Xiaowen HU, Hua Yan, Xiaodong Wang*, Yuanpeng Li*, Lianjun Zheng*, Jian-bo Yang, Wenguang Jing, Xian-Long Cheng, Feng Wei#, Shuang-Cheng Ma#	Chinese Medicine	2021, 16 (1): 1-10	3. 24
86	不同规格鹿茸饮片的多指标质量等级评价	郭晓晗, 程显隆, 柳温曦, 李明华, 魏锋#, 马双成#	中国现代中药	2021, 23, (4): 691-697	
87	基于特征肽段的鹿茸及其混伪品种的专属性鉴别研究	郭晓晗, 程显隆, 柳温曦, 李明华, 魏锋#, 马双成#	中国现代中药	2021, 23, (6): 993-998	
88	从 2020 年国家药品抽检专项有关问题谈中药材及中药饮片监管	郭晓晗, 张萍, 荆文光, 李明华, 程显隆, 魏锋#, 马双成#	中国现代中药	2021, 23, (10): 1679-1685	

89	中药及天然药物质量分析样品前处理技术研究进展	荆文光,程显隆,郭晓晗,马双成#,魏锋#.	药物分析杂志	2021, 41 (09): 1487-1504	
90	基于“辨状论质”综合评价指数的厚朴饮片等级划分和优质优效研究	荆文光,程显隆,刘安,马双成#,魏锋#.	中草药	2021, 52 (08): 2285-2293	
91	基于质量源于生产的广藿香质量标志物的确立	荆文光, 郭晓晗, 李楚, 程显隆, 马双成#, 魏锋#.	中草药	2021, 52 (15): 4496-4506	
92	基于电子鼻、电子舌技术的姜厚朴炮制机理探讨	荆文光, 张权, 程显隆, 石佳, 马双成#, 魏锋#	河北工业科技	2021, 38 (5): 414-422	
93	中药质量指标确立的基本原则	荆文光, 程显隆, 李明华, 郭晓晗, 魏锋#, 马双成#.	中国食品药品监管	2021, 212 (09): 24-31	
94	DNA 分子鉴定技术在中药标准中的应用和有关问题	张文娟, 魏锋#, 马双成#	中国食品药品监管	2021, 9: 116-121	
95	2020 年全国中药材及中药饮片质量情况分析	张萍, 郭晓晗, 荆文光, 李明华, 程显隆, 魏锋#, 马双成#	中国现代中药	2021, 23, (10): 1671-1678	
96	虫草发酵类产品质量评价与控制研究进展	张萍, 刘薇, 邹秦文*, 魏锋#, 马双成	中国药学杂志	14, 1118-1123	
97	Microscopic mass spectrometry imaging reveals the distributions of phytochemicals in the dried root of <i>Isatis indigotica</i>	Li-Xing Nie, Jing Dong, Lie-Yan Huang, Xiu-Yu Qian, Chao-Jie Lian, Shuai Kang, Zhong Dai, Shuang-Cheng Ma.	Frontiers in Pharmacology - Ethnopharmacology	2021, https://doi.org/10.3389/fphar.2021.685575	5.8
98	2020 年国家药品抽检中成药质量状况分析	刘静, 朱嘉亮, 冯磊, 戴忠, 马双成	中国现代中药	2021, 23 (5): 755-759	
99	基于定量构效关系的何首乌单体成分毒性风险预测	汪祺, 闫明, 马双成	中国药物警戒	2021, 18 (4): 352-360.	

100	不同企业雷公藤多苷片及其主要单体成分药效作用评价	汪祺, 王曼虹, 王亚丹, 马双成	中国现代中药	2021, 23 (8): 1335-1343.	
101	舒筋定痛片国家药品抽检检测及探索性研究	胡晓茹, 周亚楠, 郭日新、马双成、戴忠。	中国药学杂志	2021, 56 (13): 1091-1098.	
102	中成药质量控制的思考与建议	胡晓茹, 王亚丹, 戴忠, 等。	中国食品药品监管	2021, 212 (9): 10-15.	
103	桑白皮的化学成分、药理及质量控制研究进展。	丁倩云, 马双成, 胡晓茹, 戴忠。	药物分析杂志	2021, 41 (7): 1114-1124.	
104	HPLC 柱后光化学衍生荧光检测法检测 3 种含土鳖虫中成药的黄曲霉毒素	刘晶晶, 李耀磊, 王晶娟, 戴忠, 马双成	中国药事	2021 (03): 308-314.	
105	UHPLC、HPLC 法同时测定白癜风胶囊中 5 种成分	刘晶晶, 何轶, 胡晓茹, 戴忠, 马双成	中成药	2021 (07): 1865-1868.	
106	顶空毛细管气相色谱法测定雷公藤多苷片中残留溶剂	何风艳, 何轶, 王峰, 王亚丹, 戴忠, 马双成	中成药	43 (8): 2260-2263	
107	基于特征图谱及主要成分含量比例特征鉴别制草乌及其伪品	高妍, 过立农, 刘杰, 马双成, 郑健, 咎珂	化学分析计量	30 (9): 11-16	
108	2020 年版《中国药典》关于金水宝胶囊中核苷酸含量测定项修订的研究	王亚丹, 孙彩林, 胡晓茹, 戴忠, 马双成	中国食品药品监管	9 49-55	
109	基于国家药品评价抽检探讨雷公藤多苷片的质量现状	王亚丹, 汪祺, 何风艳, 吴先富, 戴忠, 马双成	中国现代中药	8 1326-1330	
110	不同厂家雷公藤多苷片的 UPLC 指纹图谱研究	王亚丹, 闫建功, 陈明慧, 逢瑜, 戴忠, 马双成	中国药物警戒	网络首发	
111	TCD0: A Community-Based Ontology for Integrative Representation and Analysis of Traditional Chinese Drugs and Their Properties	Yan Zhu*, Lihong Liu*, Bo Gao*, Jing Liu*, Xingchao Qiao*, Chaojie Lian#, and Yongqun He#*	Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	vol. 2021, Article ID 6637810, 15 pages, 2021.	1. 843
112	2010-2020 年巴戟天研究进展	戴胜云, 蒋双慧, 刘杰, 过立	中国药事	2021, 35 (01): 91-98	

		农, 马双成, 郑健, 乔菲			
113	近红外光谱法快速测定附子中 6 个生物碱的含量	戴胜云, 马青青*, 蒋双慧, 刘杰, 过立农, 乔菲, 周娟*, 乔延江*, 郑健#, 马双成#	分析测试学报	2021, 40 (01): 57-64	
114	Discovery of New Iridoids as Farnesoid X Receptor Agonists from Morinda officinalis: Agonistic Potentials and Molecular	Zhi-Lin Luan*, Fei Qiao, Wen-Yu Zhao*, Wen-Hua Ming*, Zhen-Long Yu*, Jie Liu, Sheng-Yun Dai, Shuang-Hui Jiang, Chao-Li e Lian, Cheng-Peng Sun*, Bao-Jing Zhang*, Jian Zheng#, Shuang-Cheng Ma#, Xiao-Chi Ma*	Chinese Journal of Chemistry	2021, 5, 1288-1296	6.0
115	服务监管科学的中药民族药数字标本平台建设思路	康帅; 王淑红*; 连超杰; 石佳; 张南平; 马双成#;	中国食品药品监管	No. 212 (9) -"32-39"	
116	果实类药材的性状和显微鉴定研究现状	石佳; 李文庭*; 康帅#; 张南平; 马双成#;	药物分析杂志	v. 41 (8) -"1288-1296"	
117	花椒和椒目商品药材的生药学鉴别研究与数字化表征	康帅; 林芳*; 吕林锋*; 张南平#; 朱跃芳*; 马双成#;	药物分析杂志	v. 41 (8) -"1297-1305"	
118	羌蔚子的性状和显微鉴定研究与数字化表征	石佳; 康帅#; 张南平; 马双成#;	药物分析杂志	v. 41 (8) -"1306-1315"	
119	砂仁及其近似基原品种的生药学鉴别与数字化研究	罗婧*; 康帅; 苏畅*; 江玲玲*; 余坤子; 罗雅丽*; 王冰*; 王铁	药物分析杂志	v. 41 (8) -"1316-1325"	

		杰*;王淑红*#; 马双成#;			
120	3 种药用菟丝子的生药学鉴别研究与数字化表征	林锦锋*;葛蓉*; 康帅#;杨志业*; 谭颖仪*; 黄国凯*;马双成#;	药物分析杂志	v. 41 (8) -"1326-1334"	
121	葫芦科 5 种种子类药材的生药学研究及数字化	张飞*;肖凌*#; 张南平;康帅#; 马双成;	药物分析杂志	v. 41 (8) -"1343-1351"	
122	决明子及其易混淆品望江南的性状和显微鉴定与数字化研究	康帅;江玲玲*; 罗婧*;谢耀轩*; 张南平;周碧乾*; 王冰*;王铁杰*;王淑红*#; 马双成#;	药物分析杂志	v. 41 (8) -"1352-1359"	
123	维吾尔族习用药材驱虫斑鸠菊的鉴定研究	康帅;刘杰;房文亮; 唐哲;乔菲;连超杰; 戴胜云;马双成;郑健#;	药物分析杂志	v. 41 (8) -"1335-1342"	
124	Micro-morphological identification study on Cordyceps sinensis (Berk.) Sacc. and its adulterants based on stereo microscope and desktop scanning electron microscope	Shuai Kang, Li-xing Nie (共同第一), Yu-guang Zheng*#, Tian-tian Zuo, Ying Wang, Jia Shi, Shuang-Cheng Ma#	Microscopy Research and Technique	84 (9) : 1936-1946	2. 216
125	Effects of Lycium barbarum polysaccharides on immunity and the gut microbiota in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice	Ying Wang, Mingyi-Sun, Hongyu-Jin, Shuangcheng Ma#	frontiers in microbiology	2021, 12, 701566	5. 64
126	Simultaneous determination of eight pyrrolizidine alkaloids in various parts of Eupatorium lindleyanum by UHPLC-MS/MS and risk assessments based on a real-life exposure scenario	Ke Zan, Xiao-wen Hu, Yao-lei Li, Ying Wang, Hong-yu Jin, Tian-tian	Journal of Separation Science	44 (17): 3237-3247.	3. 645

		Zuo, Shuang-cheng Ma#			
127	Determination of the Bioaccessibility of Cadmium in Golden Thread by Physiologically Based Extraction Test Digestion Using the in vitro/Caco2 Cell Model and Subsequent Risk Assessment	Tiantian Zuo, Feiya Luo, Hongyu Jin, Shuxia Xing, Bo Li, Kunzi Yu, Shuai Kang, Lei Sun#, Shuangcheng Ma#	Word Journal of Traditio nal Medicine	7 (2): 240-245	
128	2013-2021 年药品抽检中药质量分析及抽检模式探讨	王莹, 刘丽娜, 许玮仪, 左甜甜, 王赵, 李静, 金红宇#, 马双成#	中国现代 中药	2021, 11: 1-10	
129	中药中农药残留风险评估指导原则的形成及其研究思路	王莹, 张磊, 左甜甜, 申明睿, 金红宇#, 马双成#	中国药物 警戒	2021, 18; (07): 645 -648	
130	采用相对效能因子法对枸杞中拟除虫菊酯类农药的慢性累积暴露评估	王莹, 刘芫汐, 林林, 咎珂, 金红宇#, 马双成#	中国药事	2021, 35 (06): 653- 660	
131	中药农药残留检测标准发展情况及监管思路	王莹, 申明睿, 刘芫汐, 金红宇#, 马双成#	中国食品 药品监管	2021, 212 (09): 34- 41	
132	加味逍遥片及其处方中药材的农药多残留研究	屈浩然, 王莹 (共一), 卢建秋, 金红宇#, 马双成#	药物分析 杂志	2021, 41 (02): 269-292	
133	枸杞多糖调节肠道菌群及免疫功能研究进展	王莹, 高丽, 金红宇, 马双成, 咎珂#, 倪健#	现代医药 卫生	2021, 37 (04): 584-587	
134	不同分子量枸杞多糖对 RAW264.7 巨噬细胞的免疫调节作用	王莹, 金红宇, 李耀磊, 董晓旭, 咎珂#, 马双成	中国新药 杂志	2021, 30 (12): 1079 -1086	
135	中药多糖质量控制体系初探	王莹, 金红宇, 丁侃, 马双成#	药物分析 杂志	2021, 141 (10): 1-1 2	
136	2020 年版《中国药典》中药标准检测方法转版工作的体会	王莹, 项新华, 张聿梅, 金红	中国食品 药品监管	2021, 213 (10): 44- 4	

		字,马双成,于健东#			
137	何首乌多糖的提取分离与结构分析研究进展	辜冬琳,王莹#,杨建波,汪祺,刘越*,金红宇,马双成#	中国药事	2021, 35 (10): 1166-1172.	
138	一测多评法同时测定血塞通片中 5 种皂苷类成分的含量	李海亮,张雯洁,金红宇,王莹,马双成	中国药事	第 35 卷 4 期, 397-405	
139	中药肝毒性吡咯里西啶生物碱的质量控制研究进展	咎珂,蒋黄卉*,金红宇,马双成,赵磊*,孙艳涛*.	药物分析杂志	41 (4): 572-578.	
140	款冬花中吡咯里西啶生物碱类成分质量控制研究进展	咎珂,张睿*,李耀磊,王莹,刘丽娜,王丹丹,马双成,金红宇.	药物分析杂志	41 (5): 753-759.	
141	蜂蜜中肝毒性吡咯里西啶类生物碱成分质量控制研究进展	咎珂,谢培德*,金红宇,马双成,张荣林*,林雀跃*.	药物分析杂志	41 (6): 943-952.	
142	UPLC-MS/MS 法测定胜红蓟中 6 个吡咯里西啶生物碱的含量及风险评估	咎珂,李耀磊,王莹,王赵,金红宇,刘丽娜,马双成#.	药物分析杂志	41 (7): 1129-1135.	
143	UPLC-MS/MS 法测定大蓟中 7 个吡咯里西啶生物碱的含量及初步风险评估	咎珂,李耀磊,周颖,左甜甜,金红宇,王莹,马双成.	药物分析杂志	41 (10): 1690-1696.	
144	UPLC-MS/MS 法测定一点红不同部位中 6 种吡咯里西啶生物碱的含量	咎珂,周颖*,李耀磊,王莹,刘丽娜,金红宇,左甜甜,马双成#.	中国中药杂志	46 (17): 4456-4461.	
145	罗布麻叶中肝毒性成分吡咯里西啶生物碱的含量分析及其初步风险评估	咎珂,周颖*,李耀磊,左甜甜,金红宇,王莹,马双成#.	中国药事	35 (7): 757-762.	
146	马鞭草中 6 个肝毒性吡咯里西啶生物碱的含量测定及风险评估	咎珂,陈翠玲*,周颖*,左甜甜,金红宇,王莹,马双成#.	中国实验方剂学杂志	27 (24): 157-162.	

147	返魂草中肝毒性吡咯里西啶生物碱的含量分析及风险评估	咎珂, 周颖*, 逢瑜*, 李耀磊, 王莹, 金红宇, 左甜甜, 马双成#.	中国药物警戒	18(11): 1039-1042.	
148	根和根茎类中药材中铅和砷致癌性风险评估研究	左甜甜, 金红宇, 张磊, 石上梅, 申明睿, 高飞#, 马双成#	中国药事	35(56): 1-6	
149	基于国家药品抽检的全国益心酮片质量情况分析与研究	左甜甜, 王丹丹, 刘荒汐, 咎珂, 王莹, 李静, 于健东, 金红宇#, 马双成#	中国药事	35(5): 536-543	
150	地龙中重金属及有害元素的含量分析与安全性评价	左甜甜, 金红宇, 王赵, 余坤子, 康帅, 逢瑜, 孙磊#, 马双成#	中国药物警戒	18(5): 450-453	
151	UPLC MS/MS 检测益心酮片中 37 个非法添加解热镇痛类化合物	左甜甜, 张琳琳, 金红宇, 王丹丹, 方翠芬, 马临科, 陈碧莲, 咎珂#, 马双成#	药物分析杂志	41(10): 121-129	
152	ICP-MS 法结合化学计量学用于枸杞子道地性的研究及安全性评价	左甜甜, 金红宇, 余坤子, 康帅#, 马双成#	药物分析杂志	41(3): 395-402.	
153	银杏叶片及银杏叶胶囊的质量分析及建议[J].	刘丽娜, 金红宇, 李耀磊, 许玮仪, 王莹, 咎珂, 马双成.	中国实验方剂学杂志	v. 27(01): 147-153	
154	欧美 GMP 数据库在我国仿制药参比制剂遴选方面的应用	杨东升, 牛剑钊#, 许鸣镝#	中国药事	2021 年 4 月第 35 卷第 4 期, P407-414	
155	采用平行人工膜测定螺内酯片体外渗透速率的研究	牛剑钊, 张广超, 刘倩, 许鸣镝#	中国药事	2021 年 4 月第 35 卷第 4 期, P415-421	
156	美、日溶出曲线数据库对比研究及我国溶出曲线数据库建设情况介绍	刘倩, 张广超, 牛剑钊#, 许鸣镝#	中国药事	2021 年 4 月第 35 卷第 4 期, P422-427	
157	美国风险评估与减轻策略对我国仿制药参比制剂的影响	杨东升, 牛剑钊#, 许鸣镝#	中国新药杂志	2021, 30(9): 784-790	

158	Two-Photon Near-Infrared AIE Luminogens as Multifunctional Gene Carriers for Cancer Theranostics	Fang Tang, Jin-Yu Liu, Cheng-Yan Wu, Ya-Xuan Liang, Zhong-Lin Lu, Ming-Di Xu#	ACS Applied Materials & Interfaces	2021 13 (20), 23384-23395	9. 229
159	盐酸头孢甲肟原料及制剂的聚合物杂质分析	李进, 姚尚辰, 尹利辉, 许明哲#, 胡昌勤	药物分析杂志	2021, 41 (1): 169-179	
160	头孢菌素 E-异构体杂质的核磁共振波谱特征研究	李进, 姚尚辰, 尹利辉, 许明哲#, 胡昌勤	中国药学杂志	2021, 56 (10): 836-841	
161	注射用头孢西丁钠的聚合物杂质分析	李进, 姚尚辰, 尹利辉, 许明哲#, 胡昌勤	中国新药杂志	2021, 31 (11): 1038-1047	
162	注射用头孢他啶阿维巴坦钠的聚合物杂质分析	李进, 姚尚辰, 尹利辉, 许明哲#, 胡昌勤	中国新药杂志	2021, 31 (12): 1117-1125	
163	利他唑酮的波谱学特征分析	李进, 姚尚辰, 尹利辉, 许明哲#, 胡昌勤	中国抗生素杂志	2021, 46 (8): 766-772	
164	利他唑酮的晶体结构表征	李进, 姚尚辰, 尹利辉, 许明哲#, 胡昌勤	中国抗生素杂志	2021, 46 (9): 859-862	
165	基于剂量的地塞米松生物药剂学分类溶解性分类研究	赵瑜, 朱俐, 尹利辉#, 许明哲#	中国药学杂志	2021, 56 (20): 1690-1693	
166	头孢唑林钠原料及制剂中的聚合物杂质研究	张夏, 李进, 王晨, 刘颖, 姚尚辰, 尹利辉, 许明哲#, 胡昌勤#	药学报	2021, 56 (06): 1677-1682	
167	电感耦合等离子体质谱法对烟酰胺药物元素杂质的研究	朱俐, 张才煜, 赵瑜, 许明哲#	分析试验室	网络版首发	
168	影响盐酸溴己新注射剂临床使用质量的因素研究	许明哲, 刘毅, 何兰, 赵霞, 孙会敏, 张夏, 管晓东*, 史录文*#	药物分析杂志	2021, 41 (2): 384-394	
169	关于基因治疗药物生物分布研究检测方法的探讨	王欣, 耿兴超, 许明哲	中国新药杂志	2021, 30 (11): 997-1000	
170	ICH Q3C 残留溶剂指导原则与中国药典残留溶剂控制策略	朱凤昌*, 崇小萌, 杨青, 许明哲#	中国医药工业杂志	2021, 52 (9): 1259-1262	

171	阿莫西林胶囊生产过程质量控制方案初探	戚淑叶, 黄伟明*, 王德刚*, 尹利辉, 姚尚辰, 许明哲, 胡昌勤#	中国抗生素杂志	2021, 22 (01): 51-55	
172	达卡巴嗪原料药中 N-亚硝基二甲胺和 N-亚硝基二乙胺的 UHPLC-APCI-MS/MS 方法的建立	陈卫*, 贾昌平*, 陈莉*, 初虹*, 王浩*, 柳根元*, 许明哲#	中国药品标准	网络版首发	
173	电感耦合等离子体质谱法测定注射用泮托拉唑钠中硅的含量	段希英*, 王董云*, 徐佳*, 仇雅静*, 许明哲#	中国药物警戒	2021, 18 (07): 611-613	
174	高效液相-电喷雾检测法测定赖氨肌醇维 B12 口服溶液中肌醇的含量	钱忠义*, 葛薇薇*, 仇雅静*, 许明哲#	中国药物警戒	网络版首发	
175	基于世界卫生组织认证分析我国医药行业国际化的机遇与挑战	戚淑叶, 许明哲#	中国药事	2021, 35 (01): 1-9	
176	注射用盐酸头孢替安质量评价	王立新, 崇小萌, 姚尚辰, 尹利辉, 许明哲#	中国新药杂志	2021, 30 (20): 1896-1905	
177	注射用头孢硫脒聚合物检测方法比较及聚合物杂质分析	崇小萌, 田冶, 姚尚辰, 尹利辉, 刘颖, 许明哲#	中国新药杂志	2021, 30 (14): 1334-1339	
178	盐酸克林霉素棕榈酸酯口服制剂的有效性评价	王晨, 许明哲#	中国药物警戒	2021, 18 (07): 606-610.	
179	美国药典 43 版近红外通则内容最新变化分析	冯艳春, 王晨, 肖亭, 尹利辉#, 许明哲#	中国药事	2021, 35 (05): 565-568	
180	Systematical Characterization of Impurity Profiles in Daptomycin Raw Material by 2-Dimentional HPLC Tandem with MS Detector	Jin Li, Shang-Chen Yao, Li-Hui Yin, Chang-Qin Hu and Ming-Zhe Xu#	Current Pharmaceutical Analysis	2021, 17 (07): 908-918	0. 89
181	Multi-residue method for the detection of 40 beta-lactam-antibiotics in vaccines by LC-MS/MS	Qing Yang, Ying Liu, Zhiqin Jiang, Mingzhe Xu, Shangchen Yao, Changgui Li, Guoqing Chen, Miao Xu,	Analytical Biochemistry	网络版首发	3. 365

		Wanhui Liu*, Lihui Yin#, Zhongyu Hu			
182	Study on Isomeric Impurities in Cefotiam Hydrochloride	Tian Y, Chong X-M, Liu Y, Han Y, Hu C-Q, Yao S-c and Xu M-Z#	Frontiers in Chemistry	网络版首发	5. 221
183	Spectral Data Analysis and Identification of Vancomycin Hydrochloride	Tian Y, Chong X-M, Yao S-c and Xu M-Z#	Frontiers in Chemistry	网络版首发	5. 221
184	A novel method for determining relative response factors using high-performance liquid chromatography with photodiode array detector and evaporative light scattering detection	Li Zhu, Yu Zhao, Changqin Hu, Mingzhe Xu#, Lihui Yin	Phytochemical Analysis	网络版首发	3. 373
185	A colorimetric aptasensor for the simple and rapid detection of human papillomavirus type 16 L1 proteins	Li Zhu, Yu Zhao, Shangchen Yao, Mingzhe Xu#, Lihui Yin#, Xihai Zhai* and Xu Teng **	Analyst	2021, 146 (08): 2712-2717	4. 616
186	Separation, identification and quantification of associated impurities in cobratide using sheathless CE-MS and CE-UV	Liu B, Wang W*, Gao T, Huang L, Fan H#, Chen HX*.	Anal Methods	13 (34): 3845-3851	2. 896
187	多糖类生化药物的质控策略与质控技术研究进展	王悦, 范慧红#	中国药学杂志	56 (1): 8-12	
188	肝素抗 Xa 因子和抗 IIa 因子效价测定用标准试剂的研制	王悦, 李京, 王鑫钰, 刘莉莎, 范慧红#	中国新药杂志	30 (1): 73-79	
189	高效阴离子交换-脉冲安培法分析藻酸双酯钠的单糖组成和比例	王悦, 陈欣桐, 李振华, 宋玉娟, 范慧红#	药学报	56 (9): 2346-2354	
190	亲水作用色谱法测定复方硫酸软骨素滴眼液中尿囊素的含量	李蔚坤*, 任丽萍, 许卉*, 范慧红#	药物分析杂志	2021, 41 (6), 1078-1082	

191	混合模式色谱-CAD- LTQ Orbitrap MS 联用分析甲硫氨酸中的杂质	王纪、廖海明、范慧红#	中国药学杂志	第 56 卷第 22 期 63-67	
192	全自动血凝仪测定肝素类药物抗 Xa 因子和抗 IIa 因子效价	李京, 龚益妮*, 张佟, 范慧红#	中国药学杂志	2021, 56 (21): 41-49	
193	液相-高分辨质谱技术测定盐酸二甲双胍缓释片中 7 种亚硝胺杂质的方法学研究	刘博, 张佟, 黄露, 张庆生, 范慧红#	中国药物警戒	2021, 18 (05): 454- 458+468	
194	基于质谱分析技术的科博肽中脱酰胺杂质测定方法研究	黄露, 刘博, 范慧红#	药科学报	2021, 56 (09): 2352 -2359	
195	UPLC-MS/MS 法测定盐酸曲唑酮片中遗传毒性杂质双(2-氯乙基)胺盐酸盐和 1-(3-氯苄基)-4-(3-氯丙基)哌嗪盐酸盐	万君玥, 陈华#, 尹婕#	药科学报	2021, 56 (5): 1439- 1443	
196	佐匹克隆的物理化学性质和生物药剂学分类系统属性研究	尹婕, 白雅婷, 南楠, 陈华#	药物评价研究	2021, 44 (6): 1171- 1180	
197	劳拉西泮片具有区分力溶出度方法的建立和溶出曲线相似性评价	尹婕, 金方方, 南楠, 陈华#	中国医药工业杂志	2021, 52 (8): 1069- 1077	
198	Chromatographic and spectroscopic study of impurities present in thebaine obtained from Papaver bracteatum Lindl.	Xiaoli Zhou, Ming Yuan*, Li Li*, Jingwen Wang, Yuelin Zeng*, Hua Chen#	Chemical Papers	2021, 75 (11), 5825 - 5837	2. 097
199	流池法的研究进展及应用	张春晓, 彭玉帅, 许卉*, 陈华#	药物分析杂志	2021, 41 (02): 195- 202	
200	A Novel GLP-1R/fHCS Method to Determine the Bioactivity of Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) Analogous Drugs In Vitro	王杰*, 吕萍、张胜婷*、李万万*、李晶、张慧、魏云林*#、梁成罡#	Current Pharmaceutical Analysis	2021, 17, 1197-1205	0. 9
201	HPLC-CAD 法测定壬苯醇醚及壬苯醇醚栓中游离 PEG 的含量	张伟、张慧、梁成罡#	药物分析	2021, 41 (8), 1417-1422	
202	HPLC-CAD 法测定注射用生长抑素中甘露醇的含量	张伟、张慧、李晶、孙悦、李懿、梁成罡#	中国新药杂志	2021, 30 (12), 1126 -1131	
203	首批重组特立帕肽国家标准品的研制与标定	张伟、张慧、吕萍、李晶、陈莹、王绿音、李懿、汤火龙*、黄洁*、梁成罡#	中国新药杂志	2021, 30 (7), 654-659	
204	欧美 GMP 数据库在我国仿制药参比制剂遴选方面的应用	杨东升, 牛剑钊#, 许鸣镝#	中国药事	2021 年 4 月第 35 卷第 4 期, P407-414	

205	采用平行人工膜测定螺内酯片体外渗透速率的研究	牛剑钊, 张广超, 刘倩, 许鸣镝#	中国药事	2021 年 4 月第 35 卷第 4 期, P415-421	
206	美、日溶出曲线数据库对比研究及我国溶出曲线数据库建设情况介绍	刘倩, 张广超, 牛剑钊#, 许鸣镝#	中国药事	2021 年 4 月第 35 卷第 4 期, P422-427	
207	美国风险评估与减轻策略对我国仿制药参比制剂的影响	杨东升, 牛剑钊#, 许鸣镝#	中国新药杂志	2021, 30 (9): 784-790	
208	缩宫素效价测定能力验证研究	张媛, 谭德讲, 常艳, 赵萌, 吴彦霖, 高华#	中国药师	2021, 24 (4): 777-780	
209	首批酒石酸溴莫尼定国家对照品的研制	张媛, 耿颖, 朱容蝶, 吴彦霖, 高华#	中国新药杂志	2021, 30 (2): 178-181	
210	第 5 批人绝经尿促性腺素国家标准品的制备与标定	吴彦霖, 张媛, 万龙岩*, 汪佩华*, 李严*, 夏星辉*, 叶飞*, 唐黎明*, 王巧旭*, 孟长虹*, 王瑶*, 吴海苹*, 贺庆, 张铭露, 杨泽岸, 高华#	中国新药杂志	2021, 30 (5): 441-446	
211	第 10 批绒促性素国家标准品的标定	吴彦霖, 张媛, 万龙岩*, 汪佩华*, 唐黎明*, 王巧旭*, 芮菁*, 华晓东*, 侯娟*, 巩媛媛*, 夏星辉*, 叶飞*, 李严*, 吴海苹*, 张铭露, 贺庆, 杨泽岸, 高华#	中国新药杂志	2021, 30 (20): 1906-1910	
212	基于人卵巢颗粒细胞 KGN 建立的卵泡刺激素体外生物活性效价测定法	吴彦霖, 张铭露, 张媛, 万龙岩*, 汪佩华*, 蔡彤#, 高华.#	中国新药杂志	2021, 30 (14): 1316-1322	
213	To11 样受体在慢性疾病中的研究进展	张铭露, 吴彦霖, 张媛, 高华#	中国新药杂志	2021, 30 (03): 215-219	
214	生物安全样本库的发展、应用现状与探讨	赵小燕, 裴宇盛, 高华#, 杜然然*	中国医药生物技术	2021, 16 (4), 378-382.	

215	个体化肽治疗性肿瘤疫苗的临床药效学研究分析	贺庆, 高华, 王军志#	中国新药杂志	2021, 30(19): 1-9.	
216	药品加速稳定性模型研究进展	段丽, 李娜, 韩璐, 杜颖, 许卉*, 谭德讲#	中国新药杂志	2021, 30(21): 1990-97	
217	OOS 监管所需的统计分析工具及其应用	李娜 冯国双* 段丽 谭德讲# 许卉*	中国食品药品监管	2021, (6)(总第209期): 40-47.	
218	Howitz 方程作为方法验证接受标准的局限性探讨	马莉, 李娜, 谭德讲#, 耿颖, 杨化新, 杭太俊*, 张庆生#	药物分析杂志	2021, 41(4): 681-684.	
219	分析方法确认和转移的评估标准探讨	李娜, 耿颖, 谭德讲#, 杨化新, 朱容蝶, 马莉, 许卉*, 张庆生#	药物分析杂志	2021, 41(4): 675-680	
220	浅议我国监管科学发展亟待加强的几个方面	李娜, 马莉, 谭德讲#, 许卉*	中国食品药品监管	2021, 2(总第205期): 24-31	
221	我国医用产品监管标准现存问题及对策浅析	马莉, 李娜, 谭德讲#	中国食品药品监管	2021, (2)(总第205期): 32-36	
222	用合理的质量度量学指标助力药品质量的科学监管	孙敏*, 谭德讲#	中国食品药品监管	2021, (2)(总第205期): 37-43	
223	A colorimetric aptasensor for the simple and rapid detection of human papillomavirus type 16 L1 proteins	Li Zhu, Yu Zhao, Shangchen Yao, Mingzhe Xu#, Lihui Yin#, Xihai Zhai*, Xu Teng*#	Analyst	2021(146): 2712 - 2717	4. 616
224	A Novel Method for Determining Relative Response Factors Using High Performance Liquid Chromatography with Photodiode Array Detector and Evaporative Light Scattering Detection (HPLC-DAD-ELSD)	Li Zhu, Yu Zhao, Changqin Hu, Mingzhe Xu#, Lihui Yin#	Phytochemical Analysis	2021; 1-7. https://doi.org/10.1002/pca.3073	3. 373
225	Multi-residue method for the detection of 40 β -lactam-antibiotics in vaccines by LC-MS/MS	Qing Yang1, Ying Liul, Zhiqin Jiang, Mingzhe Xu, Shangchen Yao, Changgui Li, Guoqing Chen, Miao Xu,	Analytical Biochemistry	2021, 631, 114299: 1-6	3. 365

		Wanhui Liu*, Lihui Yin#, Zhongyu Hu#			
226	In vivo and in silico evaluations of survival and cardiac developmental toxicity of quinolone antibiotics in zebrafish embryos (Danio rerio)	Ying Han, Yuanyuan Ma*, Shangchen Yao, Jingpu Zhang # *, Changqin Hu#	Environm ental Pollutio n	277、116779	8.071
227	A systems toxicology approach to explore toxicological mechanisms of fluoroquinolones-induced testis injury	Ruixian Guo*, Junping Lv*, Huibo Xu*, Yinghui Bai*, Binan Lu#,*, Ying Han#	Ecotoxic ology and Environm ental Safety	228、113002	6.291
228	美国药典 43 版近红外通则内容最新变化分析	冯艳春; 王晨; 肖亭; 尹利辉 #; 许明哲#	中国药事	35 (5): 565-568	
229	利他唑酮的晶体结构表征	李进,姚尚辰, 尹利辉,许明哲 #,胡昌勤	中国抗生 素杂志	2021, 46 (9): 859-862	
230	过程分析技术在制药连续制造的质量控制策略	邹文博, 周桂 勤*, 罗苏秦* #, 尹利辉#	中国新药 杂志	2021, 30 (10), 937-946	
231	基于剂量的地塞米松生物药剂学分类溶解性分类研究	赵瑜,朱俐,尹 利辉#,许明哲#	中国药学 杂志	2021, 56 (20): 1690 -1693.	
232	A strategy for population pharmaceutical quality assessment based on quality by design	Yu Zhao, Changqin Hu#, Shangchen Yao, Lihui Yin, Xiaomei Ling#*	Journal of Pharmace utical Analysis	11 (2021), 588-595	4.769
233	分子光谱法在微生物鉴别和生物制品及生化药品质量控制中的应用	秦晓东,赵瑜, 杭太俊*,尹利 辉#,宋敏#*	中国药品 标准	2021, 22 (04): 324- 329	
234	注射用头孢硫脒聚合物检测方法比较及聚合物杂质分析	崇小萌, 田冶, 姚尚辰, 尹利 辉, 刘颖#, 许 明哲#	中国新药 杂志	2021, 30 (14): 1334-1339	

235	阿莫西林胶囊生产过程质量控制方案初探	戚淑叶, 黄伟明*, 王德刚*, 尹利辉, 姚尚辰, 许明哲, 胡昌勤#	中国抗生素杂志	DOI: 10.13461/j.cnki.cja.007228 网络 首发时间: 2021-10-20	
236	注射用头孢噻肟钠晶型一致性评价研究	戚淑叶, 邹文博, 姚尚辰, 许明哲#, 尹利辉#	药物分析杂志	2021 年第 41 卷第 10 期、1836-1843	
237	注射用盐酸头孢替安质量评价	王立新, 崇小萌, 姚尚辰, 尹利辉, 许明哲#	中国新药杂志	2021 年第 30 卷第 20 期 1896-1905	
238	《中国药典》四部通则澄清度检查法中可能存在问题的探讨	王立新, 马步芳, 张培培, 姚尚辰, 胡昌勤, 常艳#	药学与临床研究	2021 年第 29 卷第 3 期 219-223	
239	阿莫西林克拉维酸钾制剂中有关物质超高效液相色谱分析方法的建立	王立新, 崇小萌, 姚尚辰, 尹利辉, 田冶#, 刘颖#	中国药学会评价	2021 年第 38 卷第 4 期 294-298	
240	静脉注射用奥美拉唑钠质量一致性研究	刘荷英* 刘绪平* 钟振华* 裴昆* 夏红英* 程奇珍* 王晨#	中国药物警戒	2021 (7) 614-619	
241	盐酸克林霉素棕榈酸酯口服制剂的有效性评价	王晨 许明哲#	中国药物警戒	2021 (7) 606-610	
242	国产抗生素滴眼液中抑菌剂应用的合理性分析	马仕洪 戴翠 胡昌勤#	中国抗生素杂志	2021, 46 (3): 196-201	
243	《中国药典》2020 年版中生物指示剂相关指导原则的标准建立与研究	王似锦 马仕洪#	中国药事	2021, 35 (5): 530-535	
244	双联活菌胶囊在不同水分活度条件下的活菌数变化	王似锦 王杠杠 蔡春燕 杨美琴 马仕洪#	中国微生物生态学杂志	2021, 33 (4): 412-415	
245	水分活度对洋葱伯克霍尔德菌群生长的影响	王杠杠 王似锦 马仕洪#	微生物学杂志	2021, 41 (3): 85-90	
246	基于板蓝根颗粒需氧菌总数计数的药品微生物检测能力验证研究	肖璜 戴翠 周发友 马仕洪#	中国药业	2021, 30 (13): 60-63	
247	中药饮片微生物污染量调查分析	杨美琴 胡昌勤# 刘鹏 马仕洪	中国药学会杂志	2021, 56 (20): 1671-1676	
248	Degradable cationic polyesters via ring-opening copolymerization of valerolactones as nanocarriers for the gene delivery	Xu-Ying Liu*, Jing-Bo Yang*, Ting-Ting Duan*, Cheng-Yan	Bioorganic Chemistry	2021, 116: 105299.	5. 088

		Wu*, Quan Tang*, Zhong-Lin Lu*, Lan He#, Wan Sun*			
249	Integration of [12]aneN3 and Acenaphtho[1,2-b]quinoxaline as non-viral gene vectors with two-photon property for enhanced DNA/siRNA delivery and bioimaging	Jin-Yu Liu*, Xu-Ying Liu*, Rui Liu*, Fang Tang*, Jing-Bo Yang*, Quan Tang*, Zhong-Lin Lu*, Hai-Jun Qiao*, Lan He#	Bioorganic Chemistry	2021, 113: 104983.	5.088
250	沙库巴曲缬沙坦钠共晶表征方法的建立研究	熊婧, 徐德忠, 徐昕怡*, 吕扬 *, 杨世颖**, 王嗣岑**	药学报	2021, 56 (02): 577-584	
251	牛黄类药材及牛胆的红外光谱特征性分析与研究	熊婧, 何兰, 魏 锋, 马双成, 石 岩#	药物分析 杂志	2021, 04 (41): 735-740	
252	往复筒法在药物溶出度研究中的应用进展	李伊娜, 张娜, 刘万卉*, 袁松, 黄海伟, 李婕, 王晓波*, 李明 豪*, Thorsten BOETTCHE*, 庾 莉菊#, 宁保明#	药物分析 杂志	2021, 41 (2): 185-194	
253	UPLC-MS/MS 法测定奥美沙坦酯中 7 个亚硝胺类基因毒性杂质	袁松, 冯玉飞, 于颖洁, 黄海伟 #, 丁健#	药物评价 研究	2021, 44 (2): 356-361	
254	UPLC-MS/MS 法同时测定氯沙坦钾和缬沙坦中 7 种亚硝胺类基因毒性杂质	袁松, 黄海伟, 于颖洁, 刘阳, 何兰	药物分析 杂志	2021, 41 (7): 1218-1225	
255	药物共晶表征方法研究进展	熊婧, 戴霞林*, 何兰#, 武香香*	中国药物 警戒	2021, 18 (10): 995-1000	
256	抗新型冠状病毒肺炎候选药物利托那韦首批国家对照品的研制	熊婧, 刘毅, 刘 朝霞, 李婕, 张 才煜, 武香香*, 何兰#	中国药物 警戒	2021, 网络首发 2021-09-30	
257	高效液相色谱-三重四极杆质谱法测定盐酸雷尼替丁和尼扎替丁中 N-亚硝基二甲胺	于颖洁, 黄海 伟, 张龙浩, 胡 楠*, 张庆生#,	药物分析 杂志	2021, 41 (6): 1019-1023	

		何兰#			
258	来曲唑及来曲唑片药典标准制定研究概述	岳志华*, 王志军*, 梁键谋*, 何 兰#	药物评价研究	2021, 44 (9): 2036-2040	
259	经口吸入和鼻用药物制剂体外生物等效性统计学评价方法	耿颖, 杨泉*, 张军*, 王蕊, 周颖, 郑静, 宁保明#, 魏宁漪#	药学学报	2021, 56 (10): 2630-2640	
260	吸入用布地奈德混悬液的体外雾化特性	李苗*, 魏宁漪, 郑静, 晏菊姣*, 陈路*, 卢劲涛*, 宁保明#	药学学报	2021, 56 (10): 2669-2675	
261	Key considerations on the development of biodegradable biomaterials for clinical translation of medical devices: With cartilage repair products as an example	Li Wang *, Xiaolei Guo*, Jiaqing Chen*, Zhen Zhen *, Bin Cao *, Wenqian Wan *, Yuandong Dou*, Haobo Pan *, Feng Xu*, Zepu Zhang *, Jianmei Wang *, Daisong Li *, Quanyi Guo*, Qing Jiang*, Yanan Du *, Jiakuo Yu *, Boon Chin Heng*, Qianqian Han#, Zigang Ge*, #	Bioactive Materials	(9): 332 - 342	14.59

262	Construction of a high fidelity epidermis-on-a chip for scalable in vitro irritation evaluation†	Jing Zhang*, Zaozao Chen*, Yaoyao Zhang*, Xingchi Wang*, Jun Ouyang*, Jianfeng Zhu*, Yuchuan Yan*, Xiaowei Sun*, b Fei Wang*, Xiaoran Li*, Huan Ye*, Shiqi Sun*, Qingdong Yu*, Jiawei Sun*, Jianjun Ge*, Qiwei Li*, Qianqian Han#, Yuepu Pu# and Zhongze Gu#	Lab on a Chip	DOI: 10.1039/D1LC00099C	7.184
263	CD276 (B7H3) improve cancer stem cells formation in cervical carcinoma cell lines	史建峰 赵海山* 连环 柯林楠 赵蕾 王春仁# 韩倩倩#	Translational Cancer Research	65-72	1.241
264	以质量管理的视角探讨医疗器械标准制修订工作流程	毛歆, 韩倩倩#, 王春仁	中国医药导报	2021, 18 (9): 68-72	
265	皮肤修复材料有效性评价方法研究进展	曾行, 王涵, 何牧野, 杨敏一, 韩倩倩#, 王春仁#	组织工程与重建外科	2021, 17, (05)	
266	医疗器械全身毒性试验中肺的检查	王涵, 许建霞, 杨柳, 何牧野, 孙聪慧, 赵纪兰, 王春仁#	中国医疗器械杂志	2021, 45 (4)	
267	海藻酸盐基胃黏膜保护胶作为黏膜下注射剂的可行性研究及其安全性	何牧野, 孙聪慧, 王苗苗, 曲明悦, 王春仁#, 王涵#	中国医疗器械杂志	2021, 45 (5)	
268	以树鼩为微核试验新型动物模型的初步研究	蔡绮*, 高德煜, 史建峰, 于浩, 韩妍*, 杨柳, 赵蕾, 王召旭*	癌变·畸变·突变	2021 (05), 370-374 +382	

269	大鼠体内生物素示踪重组人胶原蛋白的方法研究	苗雪文,高德煜,于浩,李敏,王苗苗,姜爱莉 [#] ,王召旭 [#]	药物分析杂志	2021 (04), 637-644	
270	一种新型骨充填黏合剂的骨修复评价实验研究	付海洋,孟仲恺 [*] ,杨柳,于秋航,王召旭 [#]	中国骨与关节损伤杂志	2021 (09), 926-928	
271	人工生物心脏瓣膜钙化机制及评价研究进展	付海洋,于秋航,段苏然 [*] ,王召旭 [#]	中国医刊	2021 (08), 840-843	
272	《整形手术用交联透明质酸钠凝胶》标准中质量控制方法的研究进展	于浩,姜爱莉 [*] ,李敏,付步芳 [#] ,王召旭 [#]	中国美容医学	2020 (12), 185-189	
273	《整形手术用交联透明质酸钠凝胶》标准中蛋白质含量的检测方法研究	于浩、姜爱莉 [*] 、李敏、付步芳 [#] 、王召旭 [#]	中国美容医学	2021 (10), 6-10	
274	新西兰家兔颈动脉体外应力培养研究	付海洋,李敏,于浩,付步芳 [#] ,王召旭 [#]	中国医学导报	2021 (31), 4-16	
275	《整形手术用交联透明质酸钠凝胶》行业标准中交联剂含量的检测方法研究	付海洋,于浩,李敏,姜爱莉 [*] ,付步芳 [#] ,王召旭	北京生物医学工程	2021 (03), 288-294	
276	可降解冠脉支架的体内外降解研究进展	李敏,付步芳(并列一作),于浩,姜爱莉 [*] ,付海洋 [#]	中国药事	2021 (02), 237-242	
277	五种口腔粘结剂体外细胞毒性和可浸提物检测的实验研究	付海洋、孟仲凯、黄元礼、李敏、何宏宇、付步芳、许建霞 [#]	北京口腔医学	第 29 卷第 2 期 79-84	
278	3D 打印骨科钛合金医疗器械的性能研究进展	郭佳乐,许建霞(并列一作),刘斌 [*] ,付步芳 [#] ,李岩 ^{**}	中国药事	2021 (04), 471-478	
279	一次性使用血液灌流器的体外血液相容性	许建霞、王召旭 [#] 、王春仁 [#]	中国组织工程研究	第 25 卷第 4 期 588-592	
280	Dynamics of transcatheter heart valves with an in vitro experiment incorporating particle image velocimetry	Li Liu, 1 Changsong Wu, 2, a) Wei Liu, 3 Wencai Zou, 4 Yayun Zheng, 4 Chunren	AIP Advances	11, 105301 (2021)	1. 456

		Wang, 1 and Yang Zhang2, a)			
281	经导管瓣膜镍钛合金支架镍离子释放体外模拟及细胞毒性评价	刘丽, 刘丽红, 付海洋, 柯林楠 #, 胡立刚#	中国药事	2021, 35 (09): 1020 -1026	
282	可降解血管支架微粒脱落评价	刘丽, 万辰杰, 李崇崇, 柯林楠 #, 王春仁#	中国医疗器械信息	2021, 27 (01): 8+77	
283	经导管植入式人工心脏瓣膜体外脉动流性能研究	刘丽, 万辰杰, 李崇崇, 王硕, 柯林楠#, 王春 仁#	中国药事	2021, 35 (01): 84-9 0	
284	一种新型干性生物瓣膜耐久性能体外测试及评价	刘丽, 万辰杰, 王硕, 李崇崇, 柯林楠#, 王春 仁#	中国生物 医学工程 学报	2021, 40 (05): 636- 640	
285	橡胶外科手套不透水性试验能力验证结果评价	刘丽, 朱长风, 李崇崇, 谭运 华, 陈鸿波#, 李 静莉#	中国医疗器械信息	2021, 27 (19): 20-2 2	
286	经导管瓣膜瓣中瓣模式下流体力学性能体外测试及评价	刘丽; 万辰杰; 柯林楠; 王春 仁#	北京生物 医学工程	2021, 40 (04): 393- 399.	
287	同种异体与动物源性补片的力学性能比较	李崇崇, 刘丽, 王硕, 韩倩倩#, 王春仁, 李静莉	北京生物 医学工程	2021, 40 (2): 4.	
288	两种类型生物补片的力学性能研究	李崇崇、韩倩 倩、刘丽、王春 仁	药物分析 杂志	41 (6) 1049-1053	
289	可吸收冠脉支架耐疲劳评价体系研究	李崇崇、刘丽、 王硕、王春仁	中国药事	35 (1) 1-5	
290	国产生物可吸收冠状动脉支架的研究现状	李崇崇、王硕、 万辰杰、王春仁	北京生物 医学工程	40 (1) 117-123	
291	On the Optimization of a Centrifugal Maglev Blood Pump Through Design Variations	Peng Wu*, Jiadong Huo*, Weifeng Dai*, Wei-Tao Wu*, Chengke Yin* and Shu Li#	frontier s in Physiolo gy	June 2021 Volume 12 Article 699891	4.566
292	The Design and Evaluation of a Portable Extracorporeal Centrifugal Blood Pump	Peng Wu*, Wenjing Xiang*,	frontier s in Physiolo	Front. Physiol., 14 October 2021	4.566

		Chengke Yin* and Shu Li#	gy		
293	基于 ISTS 言语信号的助听器质控方法研究	郝烨, 王利*, 李澍, 李佳戈#	中国医疗 设备	2021 Vol. 36 (8): 19-21	
294	高清电子内窥镜图像信噪比的检测方法研究	李宁, 孟祥峰, 叶佳宜, 李佳戈 #	中国医疗 设备	VOL. 36 No. 08, 2021 8-14	
295	中医医疗装备质量评价思路探索	李澍, 刘畅, 李 佳戈, 李静莉#	中国医疗 设备	2021 年 36 卷 09 期、 28-30	
296	人工智能医疗器械软件生产质量管理体系 特殊要求研究	李澍、王浩、王 晨希、郝烨、李 佳戈#、李静莉	中国医疗 设备	2021 年 36 卷 09 期、 15-18	
297	医疗器械网络安全质量控制探讨	王晨希, 王权, 李佳戈#	中国医疗 设备	ISSN1674-1633 23-27	
298	反射式脉搏血氧模拟器设计与应用	王浩, 李佳戈, 孟祥峰#	中国医疗 设备	36 (02): 22-25	
299	人工智能医疗器械质量管理标准化趋势分 析	王浩, 李澍, 王 晨希, 唐桥虹, 李佳戈, 李静莉 #	中国医疗 设备	36 (03): 20-23	
300	浅谈智能化快速部署医院健康档案数据集 质量控制	王浩, 周娟, 曾 雪, 孟祥峰, 张 超, 李佳戈#.	中国医疗 设备	36 (09): 11-14	
301	血管内超声光学相干断层同步成像系统在 新标准体系下的质控评价研究	王权, 李澍, 党徽, 郝烨, 张超, 李佳戈#	中国医疗 设备	2021 Vol. 36 (8): 11-14	
302	持续葡萄糖监测系统质量评价思路及检测 方法探讨	张超, 李澍, 王 浩, 方骏飞*, 孔书毅*, 李佳 戈#	中国医疗 设备	2021 Vol. 36 (8): 15-18	
303	乙醇工艺对同种异体肌腱病毒灭活效果的 研究	段晓杰, 王萌, 陈丽媛, 赵岩, 柯林楠, 徐丽明 #, 陈亮#	中国药事	2021 年第 5 期、 544-551	
304	基于 Gal 抗原缺失小鼠的腹腔巨噬细胞吞 噬鸡血红细胞试验敏感性初探	刘露丝, 张乐, 邵安良#, 徐丽 明#	中国药事	2021 年第 3 期, 300-306	
305	以创新思路强化医疗器械标准管理	张辉, 许慧雯, 余新华#	中国药事	2021 年第 35 卷第 9 期 967-971	
306	可穿戴式设备管理现状分析与思考	戎善奎, 江潇, 张艳丽, 余新华 #	中国医疗 设备	2021 年第 36 卷第 05 期, 第 177-179, 183 页	

307	A comparative analysis of the endoscopic endonasal and pterional approaches for clipping anterior communicating artery aneurysms on three-dimensional printed models	Kun Qin1, Yue Wang2, Ge Tian3, Jian-Tao Zheng1, Hui Jiang1, Kai Tang1, Hang Shu1, Dong Zhou1, Peng LV1	Chinese Medical Journal	September 5, 2021 , 2113-2115	IF: 2. 628
308	五种口腔粘接剂体外细胞毒性和可浸提物检测的实验研究	付海洋, 孟仲凯*, 黄元礼, 李敏*, 何宏宇*, 付步芳#, 许建霞#	北京口腔医学	2021年第29卷第2期 79-84	
309	人工生物心脏瓣膜钙化机制及评价研究进展	付海洋, 于秋航*, 段苏然*, 王召旭#	中国医刊	2021年第56卷第8期 840-843	
310	《整形手术用交联透明质酸钠凝胶》行业标准中交联剂含量的检测方法研究	付海洋, 于浩*, 李敏*, 姜爱莉#*, 付步芳#, 王召旭	北京生物医学工程	2021年第40卷第3期 288-294	
311	一种新型骨充填黏合剂的骨修复评价实验研究	付海洋, 孟仲恺*, 杨柳, 于秋航*, 王召旭#	中国骨与关节损伤杂志	2021年第36卷第9期 926-928	
312	新西兰家兔颈动脉体外应力培养研究	付海洋, 李敏*, 于浩*, 付步芳#, 王召旭#	中国医药导报	2021年第18卷第31期 4-6, 16	
313	可降解冠脉支架的体内外降解研究进展	李敏*, 付步芳, 于浩*, 姜爱莉#, 付海洋#	中国药事	2021年第35卷第2期 237-242	
314	医疗器械唯一标识系统中包装相关概念和应用	易力, 郑佳, 余新华#	中国医疗器械杂志	2021 Vol. 45 (2): 210-214	
315	UDI 系统实施中确定生产标识组成的应用实践	易力, 荆敏琪, 余新华#	中国医疗器械杂志	2021 Vol. 45 (1): 76-80	
316	医疗器械唯一标识国内外进展	易力, 黄伦亮*, 余新华#	中国食品药品监管	2021, (3) 28-35	
317	中美药械组合产品属性界定工作与对比分析	董谦, 母瑞红#	中国医学装备	2021年第6期 184-187	
318	药械组合产品属性界定工作现状及对策研究	董谦, 母瑞红#	中国药事	2021年第8期 886-891	
319	热处理对 NiTi 自膨式血管支架形状恢复能力的影响	王艳艳*, 罗健*, 李勇*, 陈洁云*, 汤京龙, 吕	中国医疗器械杂志	2021年第45期 119-124	

		原原,周俊蕾*#			
320	镍钛形状记忆合金骨板形状恢复能力测试方法的研究	闫鹏伟*,宋可婧,陈大雷*,宋丽霞*#,樊立阳*,郑亚亚*,高海艳*,唐琰*,方延学*,缪祥文*,汤京龙#	北京生物医学工程	2021 年第 40 期 418-424	
321	左心耳封堵器体外疲劳耐久性试验方法	罗婷*,汤京龙,刘艳文*#,李晓玲*,刘攀攀*,胡君源*,吕原原	北京生物医学工程	2021 年 40 期 91-94	
322	医疗器械射频致热测试的研究	张争辉*,胡天宙*,温莉茵,马春宝*,施海峰*,陈健梅*,李勇*,汤京龙#	中国药事	2021 年 35 期 323-328	
323	采用视觉系统和弯曲-自由恢复法测试形状记忆合金的相变温度	马春宝*,徐红,陈军*,王玲玲*,徐敏*,Stepanus Widjaja*,陈庆福*,汤京龙#	中国药事	2020 年第 34 期 1445-1452	
324	Final Publication of the "Regulations on the Supervision and Administration of Cosmetics" and New Prospectives of Cosmetic Science in China	苏哲,罗飞亚,裴新荣,张凤兰,邢书霞#,王钢力#	Cosmetics	2020, 7 (4): 98	
325	化妆品纳米原料的国际监管及最新研究进展	苏哲,罗飞亚,张凤兰,邢书霞#,王钢力#	中国药事	2021, 35 (02): 227-236	
326	美国 OTC 药物中防晒产品的管理及相关启示	苏哲,罗飞亚,张凤兰,邢书霞#,王钢力#	中国药事	2021, 35 (04): 446-455	
327	浅谈化妆品监管信息化建设和智慧审评展望	苏哲,吕冰峰,张凤兰,孟丽萱,李帅涛,胡康#,王钢力#	香料香精化妆品	2021 (02): 109-114	
328	ICCR 关注议题: 技术差异和趋势分析	苏哲,罗飞亚,邢书霞,王钢力#	日用化学工业	2021, 51 (11): 1125-1133	
329	特殊化妆品安全技术评价常见问题分析	钮正睿,李琳,苏哲,张凤兰#,	日用化学工业	2021, 51 (10): 1003-1010	

		王钢力#			
330	化妆品理化和微生物检验报告技术审评要点分析	高家敏,王茜,宋钰,苏哲,王聪,张凤兰#,王钢力#	香料香精化妆品	2021年第4期,81-87	
331	化妆品毒理学和人体试验报告技术审评要点分析	王茜 高家敏 苏哲 张凤兰# 王钢力#	香料香精化妆品	2021年8月第4期: p46-50	
332	新旧化妆品监督管理条例对化妆品注册备案管理的对比研究	袁欢;唐霖*;陈超*;张凤兰#;王钢力#	日用化学工业	2020, 50(12): 879-885	
333	皮肤致敏替代方法和整合策略研究进展及思考	所雅琼,罗飞亚,张凤兰#,王钢力#	香料香精化妆品	2021年10月第5期: 96-102	
334	我国化妆品安全监管现状与问题分析	张伟 贾婷文 李帅涛 孟丽萱 陈洁 宋钰 #	香料香精化妆品	2021年第2期 P105-108,114	
335	小鼠诺如病毒感染实验小鼠的抗体变化规律分析	李晓波,付瑞,王淑菁,李威,王莎莎,黄宗文,秦骁,王吉#,岳秉飞#	实验动物与比较医学	2021, 41(4): 343-350	
336	流感疫苗毒种中3种外源性禽病毒荧光定量PCR检测方法的实验室间验证	王淑菁,付瑞,秦骁,刘朝阳*,胡雅灵*,王增*,韩斌*,王魁*,岳秉飞#	中国生物制品杂志	2021年第34卷第4期,起止页453-459	
337	能力验证计划中酯酶-1血清样本稳定性研究	王洪,魏杰,光姣娜,周佳琪,肖镜#,岳秉飞#.	中国比较医学杂志	2020,30(2): 64-69	
338	应用微卫星技术比较两个实验小鼠群体遗传结构的差异	光姣娜,左琴,魏杰,周佳琪,王洪#,岳秉飞#.	中国比较医学杂志	2020,30(2): 42-49.	
339	<i>R26-hSCARB2</i> 小鼠生理生化指标的测定与分析	周佳琪、魏杰、王洪、刘甦苏、光姣娜、熊芮、王辰飞、范昌发、岳秉飞#	实验动物科学	2021,38(4): 28-32	

340	《2017-2019 年北京地区实验动物质量抽检结果分析》	魏杰, 黄健, 刘文菊*, 付瑞, 邢进, 王洪, 王吉, 李晓波, 冯育芳, 王淑菁, 高强, 王锡乐*, 巩薇, 贺争鸣, 李根平*#, 岳秉飞#	《实验动物科学》	2021 年 05 期, 19-27 页	
341	《hACE2-KI/NIFDC 小鼠主要生物学特性指标测定》	魏杰, 王洪, 刘甦, 光姣娜, 周佳琪, 冯育芳, 秦晓, 王莎莎, 范昌发, 付瑞, 岳秉飞#	《中国比较医学杂志》	2021 年 9 期, 50-53 页	
342	鼠痘病毒 FQ-PCR 检测方法的建立及初步应用	王莎莎, 付瑞, 王吉#, 岳秉飞#	中国比较医学杂志	2021, 31 (1): 101-105.	
343	HEV 经输血感染兔模型研究	梁春南, 刘志国, 黄维金, 赵晨燕, 邢进, 付瑞, 王佑春#, 余锐萍*#	实验动物科学	Vol. 28(1), P35-42	
344	实验动物设施的噪声不确定度评定	刘巍, 侯丰田, 梁春南#	实验动物科学	Vol. 28(2), P67-69	
345	基于 VB 的实验动物环境设施参数快速计算器开发与应用初探	刘巍; 赵明海; 侯丰田; 张潇; 刘志国; 张心妍; 梁春南#	实验动物科学	Vol. 28(3), P54-58	
346	Prevalence of Hepatitis E Virus Infection among Laboratory Rabbits in China	Lin Wang*#, Chunnan Liang#, Xiaobo Li, Ji Wang, Rui Fu, Jin Xing, Jingyi Shu*, Chenyan Zhao, and Weijin Huang#	Pathogens	10 (780), P1-10	3.492
347	Ferrostatin-1 alleviated TNBS induced colitis via the inhibition of ferroptosis	Junxuan Xu*, Si Liu*, Zilu Cui*, Xingyu Wang*, Tingting Ning*, Tiange	Biochemical and Biophysical Research Communic	573, P48-54	3.575

		Wang*, Nan Zhang*, Sian Xie*, Li Min*, Shutian Zhang*, Chunnan Liang#, Shengtao Zhu*#	ations		
348	Deletion of the Transcriptional Regulator MucR in Brucella canis Affects Stress Responses and Bacterial Virulence	Jiali Sun*, Hao Dong, Xiaowei Peng*, Yufu Liu*, Hui Jiang*, Yu Peng*, Qiaolin g Li*, Liangqua Zhu*, Yuming Qin*#, and Jiabo Ding*#	Frontier s in veterina ry science	2021; 8: 650942.	3. 412
349	国内外不同体制下实验动物管理政策体系和标准体系的分析与启示	巩薇, 卢胜明, 陈洪岩, 陈振 文, 范春, 赵德 明, 李根平, 贺 争鸣	实验动物 科学	2021, 38(1): 43-48	
350	遗传修饰小鼠模型基因型鉴定技术要点介绍	刘甦苏、王辰 飞、岳秉飞、李 冠民、范昌发#	实验动物 科学	2021, 38(1): 74-78	
351	CB6F1-Tg(HRAS)Nifdc 小鼠与 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 小鼠的脏器及血液生理	刘甦苏、魏 杰、 王辰飞、 岳秉 飞、 范昌发#	实验动物 科学	2021, 38(3): 23-28	
352	自建 Tg.C57-ras V1.0 小鼠模型与日本 Tg.rasH2 小鼠遗传学及其杂交 1 代生物学特性比较	刘甦苏、曹愿、 杨艳伟、王辰 飞、 王三龙、 范昌发#	实验动物 科学	2021, 38(4): 22-26	
353	A practical method for evaluating the in vivo efficacy of EVA-71 vaccine using a hSCARB2 knock-in mouse model	Yong Wu, Zhe Qu, Rui Xiong, Yanwei Yang, Susu Liu, Jianhui Nie, Chunnan Liang, Weijin Huang,	Emerging Microbes & Infectio ns	2021, 10: 1180-1190	7. 329

		Youchun Wang & Changfa Fan#			
354	Double lock of a potent human therapeutic monoclonal antibody against SARS-CoV-2	Ling Zhu1, †, Yong-Qiang Deng2, †, Rong-Rong Zhang2, †, Zhen Cui1, †, Chun-Yun Sun3, †, Chang-Fa Fan4, †, Xiaorui Xing1, 9, †, Weijin Huang5, Qi Chen2, Na-Na Zhang2, Qing Ye2, Tian-Shu Cao2, Nan Wang1, Lei Wang1, Lei Cao1, Huiyu Wang3, Desheng Kong3, Juan Ma3, Chunxia Luo3, Yanjing Zhang3, Jianhui Nie5, Yao Sun1, Zhe Lv1, Neil Shaw1, Qianqian Li5, Xiao-Feng Li2, Junjie Hu1, Liangzhi Xie3, 6, 7, *, Zihe Rao1, *, Youchun Wang5, *,	National Science Review	doi: 10.1093/nsr/nwaa 297 2021	17.3

		Xiangxi Wang ^{1, 8, *} and Cheng-Feng Qin ²			
355	The Infection and Pathogenicity of SARS-CoV-2 Variant B.1.351 in hACE2 Mice	Qi Chen [†] , Xing-Yao Huang [†] , Ying Tian [†] , Changfa Fan [†] , Mengxu Sun [†] , Chao Zhou, Ruiting Li, Rong-Rong Zhang, Guizhen Wu, Cheng-Feng Qin*	Virologica Sinica	2021. 09	4. 3
356	NMR 技术测定 PVPP 交联度及其粉体可压缩性研究	王珏, 胡丽*, 武美芹*, 杨锐, 孙会敏#, 涂家生*#	药学报	网络首发 2021-10-27	1. 874
357	来源差异羟丙甲纤维素关键质量属性的表征及对缓释片体外溶出的分析	万书林*, 孙会敏#, 白玉菱*, 谢文影*, 管天冰*, 王伯初*, 戴传云*#	药学报	网络首发 2021-10-21	1. 874
358	药用卤化丁基胶塞中硫化剂及抗氧剂的 HPLC 法测定	李槌, 孙会敏#	中国医药工业杂志	2021, 52 (10): 1377-1381	0. 659
359	药用辅料蔗糖中亚硫酸盐检测方法的建立	李槌, 许凯, 宋晓松, 杨锐, 肖新月#, 孙会敏#	中国药事	2021, 35 (09): 1046-1051	0. 865

360	拉曼光谱在药用聚丙烯再生料识别中的应用	舒琳*,高嘉诚*,谢兰桂,熊剑亮*,孙会敏#,韩南银#	中国药学杂志	2021, 56 (09): 756-761	1. 42
361	用 7 种医疗用品原料比较家兔肌肉植入试验两种评价方法的检测敏感性	赵霞,黄雅理,高显己,王颖,孙会敏#,林飞#	癌变·畸变·突变	2021, 33 (04): 307-311+316	0. 789
362	美沙拉秦缓释片中羧甲纤维素钠的关键质量属性辨识和控制	张孝娜*,王珏,孙考祥*#,孙会敏#	中国医药工业杂志	2020, 51 (12): 1549-1557	0. 659
363	Advances in polysaccharide nanocrystals as pharmaceutical excipients	Yanxue Si*, Huize Luo*, Fengshan Zhou*#, Xinyi Bai*, Lu Han*, Huimin Sun#, Ruitao Cha*#	Carbohydrate Polymers	2021, 262 (12): 117922	9. 381
364	Mechanism and optimization of supramolecular complexation-enhanced fluorescence spectroscopy for the determination of SN-38 in plasma and cells	Kena Zhao*, Tao Guo*, Xian Sun*, Ting Xiong*, Xiaohong Ren*, Li Wu*, Rui Yang, Huimin Sun#, Senlin Shi*#, Jiwen Zhang*#	Luminescence	2021, 36 (2): 531-542	2. 464
365	Application of Multivariate Methods to Evaluate Differential Material Attributes of HPMC from Different Sources	Shulin Wan, Chuanyun Dai#, Yuling Bai, Wenying Xie, Tianbing Guan, Huimin Sun#, Bochu Wang#	ACS Omega	2021, 6 (43): 28598-28610	3. 512
366	对国家药品标准物质中涉及剧毒品种供应难题的探讨	谢晶鑫, 刘明理, 肖新月#	中国药事	2021, 35 (10): 1107-1109	0. 865
367	核磁共振氢谱法定性和定量分析伐地那非	王瑾, 陈忠兰, 朱雪坤, 吴先富#, 肖新月#	药物分析杂志	2021, 41 (7): 1272-1276	
368	¹ H 定量核磁共振波谱法测定盐酸莫西沙星及其杂质 7-氨基莫西沙星喹啉羧酸的含量	冯玉飞, 吴先富#, 肖新月#	中国新药杂志	2021, 30 (4): 357-361	

369	离子色谱法测定盐酸莫西沙星中氯离子含量	张雅军, 陈忠兰, 王青, 吴先富#, 肖新月#	中国药品标准	2021, 22 (3): 235-237	
370	国家药品标准物质一级直供的实施要点研究	高志峰, 肖新月#, 曹丽梅, 谢丽华, 姜晶钰, 邵俊娟	中国新药杂志	2021, 30 (1): 13-16	
371	Preclinical efficacy and safety evaluation of interleukin-6-knockdown CAR-T cells targeting at CD19	Hairuo Wen (文海若), Guitao Huo (霍桂桃), Tiantian Hou (侯田田), Zhe Qu (屈哲), Juanjuan Sun (孙娟娟)*, Zhou Yu (余宙)*, Liqing Kang (康立清)*, Manhong Wang (王曼虹), Xiaoyan Lou (楼小燕)*, Lei Yu (俞磊)*#, Yan Huo (霍艳)#	Annals of Translational Medicine	doi:10.21037/atm-21-3372	3.932
372	杂质遗传毒性评价与研究方法	文海若, 叶倩, 于敏, 耿兴超, 王雪	中国药物评价	2021, 38 (5): 365-370.	
373	雷公藤多苷片中雷公藤甲素与体外肝毒性相关性研究	王曼虹, 王雪, 颜玉静, 黄芝瑛, 文海若#	中国现代中药	2021, 23 (8): 1344 - 1351.	
374	尿素遗传毒性评价研究	宋捷, 鄂蕊, 杨颖, 耿兴超, 胡燕平, 文海若#	中国药事	2021, 35 (9): 1007 - 1014.	
375	Hepatotoxicity of copper sulfide nanoparticles towards hepatocyte spheroids using a novel multi-concave agarose chip Method	Tianyan Jiang, Haoxiang Guo, Ya-Nan Xia, Yun Liu, Dandan Chen, Guibin Pang, Yahui Feng, Huang Yu, Yanxian Wu,	Nanomedicine	2021, 16 (17): 1487 - 1504.	5.307

		Shaodian Zhang, Yangyun Wang, Yong Wang, Hairuo Wen (文海若) #, Leshuai W Zhang#.			
376	基于质谱的 DNA 加合物组技术在药学领域应用的研究进展	闫明, 叶倩, 王雪#, 文海若#	药物评价研究	2021, 44 (4): 876-884.	
377	亚硝胺类遗传毒性杂质的监管策略及思考	叶倩, 耿兴超, 张河战, 王雪#, 文海若#	中国药事	2021, 35 (2): 127-137.	
378	基于 L5178Y 细胞的 <i>Pig-a</i> 基因突变试验方法学研究	王亚楠, 王雪#, 文海若#	药物分析杂志	2021, 41 (1): 89-96.	
379	不同荧光标记检测抗体组合及不同抗凝剂对流式测定食蟹猴 T 淋巴细胞亚群的影响	姜华, 刘丽, 李路路, 苗玉发, 文海若, 孙立, 王欣, 张颖丽, 李伟, 霍艳, 耿兴超#	中国医药生物技术	2021, 16 (5): 391-399	
380	Comparison of seven circulating microRNAs and ALT in carbon tetrachloride-induced liver injury model in <i>Macaca fascicularis</i>	Miao Yufa, Chao Liping, Sun Li, Huo Guitao, Zhang Hezhao	Comparative Clinical Pathology	doi: 10.1007/s00580-021-03228-x	0.37
381	尿液 NGAL 作为药物诱导急性肾毒性生物标志物的研究进展	王超, 白玉杰*, 周晓冰#, 李波	药物评价研究	2021, 44 (8): 1806-1810	
382	Beagle 犬药物诱导急性肾损伤模型的研究	白玉杰*, 霍桂桃, 杨艳伟, 孙立, 苗玉发, 周晓冰#, 李波#	中国医药生物技术	2021, 16 (2): 105-109	
383	SD 大鼠使用舒泰®50 和盐酸塞拉嗪麻醉比较研究	秦超, 王超, 李明, 霍桂桃, 唐茵茹, 耿兴超, 文海若#, 王三龙#	中国药事	2021, 35 (11): 1239-1245.	
384	SD 大鼠单次及重复 28 天给予尿素毒性研究	秦超, 霍桂桃, 王超, 杨颖, 姜华, 苗玉发, 杨艳伟, 耿兴超#, 文海若#	中国药事	2021, 35 (10): 1132-1141.	

385	高效液相色谱-串联质谱法定量测定大鼠血浆中 LMV-12 (HE003) 及其代谢产物 M4	刘淑洁, 闻锦, 王宇, 黄舒佳, 淡墨, 汤瑶, 王晓霞, 陶琳, 耿兴超, 王三龙#, 刘丽#。	中国医药生物技术	2021, 16 (5): 426-432	
386	基因治疗药物 rAAV2-sTRAIL 在小鼠体内生物分布研究	王欣, 李伟, 郑德先, 王超, 苗玉发, 周晓冰, 王三龙, 李波, 霍艳#	中国药学杂志	2021, 56 (13): 1076-1082	
387	溶瘤病毒药物非临床安全性评价的思考	王欣, 苗玉发, 霍艳, 王三龙, 周晓冰#, 耿兴超#	中国药物警戒	2021, 18 (6): 597-600	
388	A practical method for evaluating the in vivo efficacy of EVA-71 vaccine using a hSCARB2 knockin mouse model	Yong Wu#, Zhe Qu, Rui Xiong, Yanwei Yang, Susu Liu, Jianghui Nie, Chunnan Liang, Weijin Huang, Youchun Wang, Changfa Fan#	Emerg Microbes Infect	2021, 10 (1): 1180-1190	7.163
389	Preclinical efficacy and safety evaluation of interleukin-6-knockdown CAR-T cells targeting at CD19	Hairui Wen#, Guitao Huo, Tiantian Hou#, Zhe Qu, Juanjuan Sun*, Zhou Yu*, Liqing Kang*, Manhong Wang, Xiaoyan Lou*, Lei Yu*, Yan Huo	Annals of Translational Medicine	https://dx.doi.org/10.21037/atm-21-3372 .	3.932
390	MicroRNA 检测方法的研究进展	任禹珂、王超、屈哲、霍桂桃、张頔、杨艳伟、王雪、李波#、林志#	药物评价研究	2021, 44 (08)	
391	D-青霉胺诱导的自身免疫性疾病模型大鼠脾组织中微 RNA 的表达	任禹珂、姜华、张頔、杨艳伟、王超、张河战、	中国药理学与毒理学杂志	2021, 35 (05)	

		李波、林志#			
392	贝那普利对心阳性模型大鼠心功能相关指标的影响	霍桂桃#、郭雨楠*、霍艳颖*、吴实权*、梁冰冰*、张云茜*、赵一帆*、周常喜*、安蕊*、马洪海*、姜代勋*#	北京农学院学报	2021, 36 (2) 72-77	
393	大黄素 ig 昆明小鼠长期毒性研究	霍桂桃、王亚楠、吕建军、杨艳伟、林志、屈哲、汪祺#、文海若#	药物评价研究	2021, 44 (7) : 1425-1433	
394	慢性心阳虚大鼠模型制备改良研究	王思慈*、霍艳颖*、吴实权*、梁冰冰*、张云茜*、赵一帆*、马洪海*、姜代勋*#、霍桂桃#	北京农学院学报	2021, 36 (04) : 64-69	
395	纳米药物的神经系统安全性评价研究进展	屈哲、霍桂桃、林志、吕建军、杨艳伟、张頔、李波、耿兴超#	中国新药杂志	2021, 30 (9) , 791-796	
396	细胞治疗产品的成瘤性和致瘤性风险评价	屈哲、霍桂桃、林志、侯田田、杨艳伟、张頔、李波、耿兴超、霍艳#	中国新药杂志	2021, 30 (19) : 84-89	
397	药物神经毒性非临床安全性评价方法和技术概述	田康*、屈哲、吕建军、王雪、耿兴超、李波#、黄芝瑛*#	中国新药杂志	2021, 30 (04) : 306-311	
398	蛋白多肽类药物和单抗药物免疫原性评价方法及研究进展	王慧敏*, 闻镍, 刘丽#, 刘会芳*#	中国医药生物技术	2021, 16 (3) : 251-255.	
399	高效液相色谱-串联质谱法定量测定大鼠血浆中 LMV-12 (HE003) 及其代谢产物 M4	刘淑洁*, 闻镍, 王宇, 黄舒佳, 淡墨*, 汤瑶, 王晓霞*, 陶琳*, 耿兴超, 王三龙#, 刘丽#	中国医药生物技术	2021, 16 (5) : 426-432.	

400	以平衡计分卡为基础构建政府部门公共预算体系	陈昕* 曹洪杰 柴楠* 邓畅* 周霖* 查良春*	行政事业 资产与财 务	第 1 期, 33-36 页	
401	电子发票应用对行政事业单位财务管理模式的影响	张旭 张立莘 曹洪杰#	中国总会 计师	第 1 期, 124-125 页	
402	浅析政府会计制度下事业单位的财会监督	张旭 张立莘 曹洪杰#	中国总会 计师	第 2 期, 170-171 页	
403	探讨事业单位财务管理风险防控及内部控制	张立莘、张旭	就业与保 障	2020 年第 18 期	
404	构建满足 WHO-NRA 评估要求的疫苗质量控制实验室质量管理体系的研究	陆明*, 顾颂青 *, 项新华#	中国药事	12 (1378-1383)	0. 865
405	药品的比旋度测定能力验证研究	陈祝康*, 陆继 伟*, 谷广志*, 郭丹*, 杨美成 *, 赵萌, 高晓 明, 项新华#	中国药事	12 (1396-1400)	0. 865
406	两项国家药品监督管理局理化检测能力验证结果分析	陆继伟*, 陈祝 康*, 杨美成 ** , 项新华#	中国药学 杂志	23 (1913-1918)	1. 42
407	血清中钾离子测定能力验证研究	于婷, 马丽颖, 张娟丽*, 曲守 方, 孙楠, 孙晶, 李丽莉#, 项新 华#	中国医疗 器械杂志	2 (126-130)	0. 784
408	LC-MS/MS 测定保健食品中非法添加四种新型他达拉非衍生物	王子龙*, 梁卜 文*, 董培智*, 刘文博*, 王珂 *, 项新华#	中国食品 添加剂	1 (64-71)	1. 19
409	注射用青蒿琥酯含量测定能力验证结果评价	丁建东*, 朱荣 *, 卢日刚*, 常 艳, 陈华, 项新 华#	中国民族 民间医药	1 (54-57)	0. 505
410	高效液相色谱法测定灵芝二维甲硫氨酸胶囊溶出度及测量不确定度评定	孙煜, 何虹, 黄 慧, 朱健萍, 卢 日刚, 项新华#	化学分析 计量	2021, 30 (4): 79	0. 653
411	2019 食品药品检测实验室测量审核回顾性分析	李云凤, 项新华 (共一), 刘雅 丹, 于欣#	中国药师	4 (780-783)	0. 914
412	2020 年国家级疫苗检测能力验证的结果与分析	刘雅丹, 项新华 (共一), 黄维 金, 王斌, 胡忠 玉, 于欣#	中国药学 杂志	13 (1099-1103)	1. 42
413	我国药品领域能力验证活动的现状研究及建议	刘雅丹, 王菲 菲, 赵萌, 项新	中国药事	8 (899-907)	0. 865

		华#, 于欣#			
414	疫苗批签发网络实验室质量体系专家共识	高晓明, 项新华(共一), 陈国庆, 杨美成*, 郭洪祝*, 彭文兵*, 李长贵, 于欣#	中国药事	8 (908-914)	0.865
415	我国药品检验机构疫苗批签发实验室质量管理体系建设浅析	李丹萍*, 陈燕*, 袁军*, 杨蕾*, 李炎*, 李曦*, 黄玩滨*, 高晓明#, 项新华#	中国药学杂志	18 (1453-1455)	1.42
416	2020年版《中国药典》中药标准检测方法转版工作的体会	王莹, 项新华(共一), 张聿梅, 金红宇, 马双成, 于健东#	中国食品药品监管	9 (44-48)	0.476
417	基于生命周期理论的疫苗产品质量管理研究	朱价*, 丁宇琦*, 项新华#	中国药学杂志	18 (1449-1452)	1.42
418	NMR 技术测定 PVPP 交联度及其粉体可压缩性研究	王珏, 胡丽, 武美芹, 杨锐, 孙会敏, 涂家生	药学报	网络首发 2021/10/27	
419	药用辅料蔗糖中亚硫酸盐检测方法的建立	李槌, 许凯, 宋晓松, 杨锐, 肖新月, 孙会敏	中国药事	2021, 35 (9): 1046-1051	
420	药用卤化丁基胶塞中硫化剂及抗氧化剂的 HPLC 法测定	李槌, 孙会敏	中国医药工业杂志	2021, 52 (10): 1377-1381	
421	用 7 种医疗用品原料比较家兔肌肉植入试验两种评价方法的检测灵敏度	赵霞, 王颖等	癌变. 畸变. 突变	2021, 33 (4): 307-311	
422	回顾分析药品包装材料阻隔性测定能力验证保障药品质量安全	谢兰桂, 赵霞, 肖新月等	中国药事	2021, 35 (11): 1225-1231	
423	2019 年国家医疗器械监督抽检产品质量状况分析	李晓, 张欣涛#, 郝擎, 朱炯, 马金竹*	中国医疗器械杂志	2021, (45) 1, P85-P89	
424	2018-2019 年有源医疗器械国家抽检情况分析	郝擎, 徐进*, 田佳*, 李晓, 张欣涛#	中国药事	2020, (34) 12, P1401-P1407	
425	2018-2020 年无源医疗器械国家抽检情况分析	郝擎, 姚秀军*, 李晓, 张欣涛#	中国药事	2021, 35 (1), P58-P64	
426	美国药品质量抽查检验管理分析与启示	王胜鹏; 王翀; 朱炯#	中国现代应用药学	2021, 38 (05): 630-635	
427	新型冠状病毒肺炎公共卫生事件期间欧盟药品应急管理政策分析	王胜鹏; 张弛#	药物评价研究	2020, 43 (12): 2404-2409	
428	国家化妆品监督抽检中标签标识质量现状	王慧, 田思雨,	食品与药	2021, 23 (01):	

	分析及监管建议	尹译, 祝壮飞, 李启燕#	品	64-67	
429	518 例烫发类化妆品检测结果分析	易路遥; 李杰; 虞雪军; 熊雯; 杨婷婷; 王慧#;	日用化学 工业	2020, 51(1): 73-77	
430	高效液相色谱法测定红参中 12 种人参皂苷的含量	高天阳, 蒋亚 奇, 李启艳, 胡 德福, 谢强胜, 王慧#	食品安全 质量检测 学报.	2021, 12 (01): 175- 181	
431	ICP-MS 法测定人源化胶原蛋白中 9 种微量元素	王慧; 董庆斌#; 杨丽萍; 代林 涛;	日用化学 工业	2020, 51 (10): 1026-1031	
432	2020 年国家药品抽检中成药质量状况分析	刘静 1, 朱嘉亮 1, 冯磊, 戴忠#, 马双成#	中国现代 中药	2021, 5 (23): 755-759	
433	我国药品抽检质量风险提示函制度的探讨	刘文, 王翀, 朱 炯#, 胡增峣*	中国药房	2021, 32 (21): 2575 -2580	
434	国家药品抽检药品质量风险排查处置机制分析与探讨	刘文, 朱炯, 王 翀#, 胡增峣*	药物评价 研究	2021, 44 (10): 2268 -2273	
435	日本仿制药上市后质量抽检模式研究与启示 [J].	郝昊, 朱炯, 王翀.	中国药事	2021, 35 (8): 923-9 31	
436	从药品犯罪类型探讨《刑法》立法完善	肖妍	中国食品 药品监管	6 期, 66-71	
437	氢氧化钠滴定液标准物质的研制及期不确定度分析	张军, 郑悦, 吴 倩男, 尹晓乾, 肖妍#	中国药品 标准	1 期, 47-50	
438	The Bridge between Screening and Assessment: Establishment and Application of Online Screening Platform for Food Risk Substances	胡康、金绍明、 丁宏#、曹进#	Journal of Food Quality	Volume 2021, Article ID 2275471, 9 pages	2.5
439	销量预测算法在药品标准物质管理中的应用	胡康、高志峰、 曹丽梅、邵俊 娟、路勇#、李 健#	中国药 学 杂志	2021, 56 (16) , 1336-1341	
440	基于 CNN-BLSTM 的化妆品违法违规行为分类模型	胡康、何思宇*、 左敏*#、葛伟*	智能系统 学报	2021 (06): 1151-1157	
441	浅谈化妆品监管信息化建设和智慧审评展望	苏哲, 吕冰峰, 张凤兰, 孟丽 萱, 李帅涛, 胡 康#, 王钢力#	香料香精 化妆品	2021 (02): 109-114	
442	如何加强食品药品检验机构档案管理工作	田雨	神州	CN11-4461/1	
443	基于数据挖掘的光通信系统信息传输误差预测研究	于继江、董中平	微型电脑 应用	2021 年第 37 卷第 10 期	

444	探讨食品药品检验机构生物安全一级和二级实验室风险管理	裴云飞, 张伟, 王全柱, 赵庆友, 杨正宁#	中国药事	2021 年 2 月第 35 卷第 2 期	
445	药品检验机构实验室安全手册编写探讨	裴云飞, 郭亚新#, 杨正宁, 倪训松, 王全柱, 张伟, 曹宁涛, 赵庆友	中国药事	2021 年 4 月第 35 卷第 4 期	
446	欧盟医疗器械分类规则简介	母瑞红	中国医疗器械信息	整形美容外科器材特刊 2021 年版: 4-7	
447	中美药械组合产品属性界定工作与对比分析	董谦, 母瑞红#	中国医学装备	2021, 18(6): 184-187	
448	药械组合产品属性界定工作现状及对策研究	董谦, 母瑞红#	中国药事	2021, 35(8) 886-891	
449	胎贝黏蛋白在 BALB/c 小鼠中的免疫原性研究	焦菲菲* 谢月* 康瑞娟* 马立翠 董谦 母瑞红#	中国医学装备	2021, 18(8): 191-197	
450	医用防护服科学监管的思考	母瑞红	中国医疗器械信息	2020, 26(23): 4-7	
451	Reduced sensitivity of the SARS-CoV-2 Lambda variant to monoclonal antibodies and neutralizing antibodies induced by infection and vaccination	Meiyu Wang, Li Zhang, Qianqian Li *, Bo Wang *, Ziteng Liang, Yeqing Sun, Jianhui Nie, Jiajing Wu, Xiaodong Su*, Xiaowang Qu*, Yuhua Li#, Youchun Wang & Weijin Huang #	Emerging Microbes & Infections	1-30	7.54685
452	Clofazimine: A Promising Inhibitor of Rabies Virus	Jiajing Wu, Shouchun Cao, Shan Lei, Qiang Liu, Yinghong Li *, #, Hui Xie, Qianqian Li #, Xiaoqiang Zhao *,	Frontiers in Pharmacology	2021, 12: 598241	<u>5.81</u>

		Ruifeng Chen, Yueyang Yu #, Weijin Huang, Xinyue Xiao, Yongxin Yu #, Danqing Song #, Yuhua Li # , and Youchun Wang #			
453	预防性 mRNA 疫苗的研究进展	刘晶晶, 李玉华 #	中国生物 制品学杂 志	2021, 34 (4): 487-492, 498	
454	人用狂犬病疫苗原代地鼠肾细胞蛋白质国家对照品的建立	石磊泰, 李加, 张月*, 王辉*, 雷继军*, 郭中 平*, 李玉华#	中国生物 制品学杂 志	2021, 34 (5): 581-584	
455	原代细胞在人用狂犬病疫苗中的应用及研究进展	石磊泰, 李玉华 #	中国生物 制品学杂 志	2021, 34 (9): 1126-1131	
456	人二倍体细胞在人用狂犬病疫苗中应用的研究进展	石磊泰, 李玉华 #	中国生物 制品学杂 志	2021, 34 (10): 1248-1252	
457	狂犬病病毒 CTN-1 株在人用狂犬病疫苗中的应用及研究进展	石磊泰, 李玉华 #	中国生物 制品学杂 志	2021, 34 (11): 1375-1381	
458	A cross-sectional seroepidemiology study of seven major enteroviruses causing HFMD in Guangdong, China	Gao F, Bian LL, Chen L*, Zhou YP*, Li GF*, Mao QY, He Q, Wu X, Yao SS, Yang XM#, Liang ZL#	Journal of Infectio n	2021, 83: 127-130	6. 074
459	Boosting with heterologous vaccines effectively improves protective immune responses of the inactivated SARS-CoV-2 vaccine	Zhang JL, He Q#, An CQ, Mao QY, Gao F, Bian LL, Wu X, Wang Q, Liu P, Song LF, Huo YQ, Liu SY, Yan Xj, Yang JH, Cui BP, Li CG, Wang JZ#, Liang ZL#, Xu M#	Emerging Microbes & Infectio ns	2021, 10 (1): 1598- 1608	7. 16

460	COVID-19 Vaccines: Current Understanding on Immunogenicity, Safety, and Further Considerations	He Q, Mao QY, Zhang J, Bian LL, Gao F, Wang JZ#, Xu M#, Liang ZL#	Frontiers in Immunology	2021,12: 669339	7.564
461	COVID-19 vaccines: progress and understanding on quality control and evaluation	Mao QY, Xu M, He Q, Li CG, Meng SF, Wang YP, Cui BP, Liang ZL#, Wang JZ#	Signal Transduction and Targeted Therapy	2021,6(1):199	18.181
462	Cross-Antigenicity between EV71 Sub-Genotypes: Implications for Vaccine Efficacy	Liu P, Yuan YD, Cui BP, Bian LL, Chen L*, Liu SY, Wang CF, Xu YZ*, Tedcastle A*, Gao F#, Mao QY#, Martin J*, Liang ZL.	Viruses	2021,13(5):720.	5.042
463	Effects of SARS-CoV-2 variants on vaccine efficacy and response strategies	Bian LL, Gao F, Zhang JL, He Q, Mao QY, Xu M#, Liang ZL#	Expert Review of Vaccines	2021,20(4):365-373.	5.212
464	Evaluation of the cross-neutralization activities elicited by Coxsackievirus A10 vaccine strains	Huo YQ, Yang JH, Liu P, Cui BP, Wang CF, Liu SY, Dong FY*, Yan XJ, Bian LL, Gao F, Wu X, Zhou JY*, Cheng T*, Li XL*, Mao QY#, Liang ZL#	Human Vaccines & Immunotherapeutics	2021,10:1-14	3.45
465	Heterologous prime-boost: breaking the protective immune response bottleneck of COVID-19 vaccine candidates	He Q, Mao QY, An CQ, Zhang J, Gao F, Bian LL, Li CG, Liang ZL#, Xu M#, Wang JZ#	Emerging Microbes & Infections	2021,10(1):629-637	7.16

466	Immunogenicity and safety of a recombinant fusion protein vaccine (V-01) against coronavirus disease 2019 in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial	Shu YJ*, He JF*, Pei RJ*, He P, Huang ZH*, Chen SM*, Ou ZQ*, Deng JL*, Zeng PY*, Zhou J*, Min YQ*, Deng F*, Peng H*, Zhang Z*, Wang B*, Xu ZH#, Guan WX*#, Hu ZY*, Zhang JK*#	Chinese Medical Journal	2021, 134(16):1967-1976	2.622
467	Immunogenicity and safety of inactivated enterovirus A71 vaccines in children aged 6-35 months in China: a non-inferiority, randomised controlled trial	Li Y*, Gao F, Wang YM*, Li J*, Zhang YX*, Lv HK*, Wang SY*, Yang HT*, Liu XQ*, Li KL*, Wang HQ*, Yin ZD*, Liang ZL, An ZJ*, Mao QY#, Feng ZJ*#	The Lancet Regional Health - Western Pacific	2021, 16: 100284	
468	Impact of the Delta variant on vaccine efficacy and response strategies	Bian LL, Gao QS, Gao F, Wang Q, He Q, Wu X, Mao QY, Xu M#, Liang ZL#	Expert Review of Vaccines	2021, 20(10):1201-1209	5.212
469	Preclinical evaluation of recombinant HFMD vaccine based on enterovirus 71 (EV71) virus-like particles (VLP): Immunogenicity, efficacy and toxicology	Wang ZY*, Zhou CL*, Gao F, Zhu QJ*, Jiang YX*, Ma XX*, Hu YL*, Shi LK*, Wang XL*, Zhang C*, Liu BF*, Shen LZ*, Mao QY#, Liu G*#	Vaccine	2021, 39: 4296-4305	3.643

470	Safety and immunogenicity of a recombinant COVID-19 vaccine (Sf9 cells) in healthy population aged 18 years or older: two single-center, randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 1 and phase 2 trials	Meng FY*, Gao F, Jia SY*, Wu XH*, Li JX*, Guo XL*, Zhang JL, Cui BP, Wu ZM*, Wei MW*, Ma ZL*, Peng HL*, Pan HX*, Fan L*, Zhang J*, Wan JQ*, Zhu ZK*, Wang XW*, Zhu FC*#	Signal Transduction and Targeted Therapy	2021, 6 (1): 271	18.181
471	Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials	Yang SY*, Li Y*, Dai LP*, Wang JF, He P, Li CG, Fang X, Wang CF*, Zhao X, Huang EQ*, Wu CW*, Zhomng ZX*, Wang FZ*, Duan XM*, Tian SY*, Wu LL*, Liu Yan*, Luo Y*, Chen ZH*, Li FJ*, Li JH*, Yu X*, Ren H*, Liu LH*, Meng SF#, Yan JH*#, Hu ZY#, Gao LD*#, Gao GF*#	The Lancet Infectious Diseases	2021, 21 (8): 1107–1119.	25.073
472	2018 — 2019 年广东省和江苏省手足口病病原分子流行特征分析	刘思远, 霍雅倩, 顾美蓉*, 高帆, 毛群颖, 姜崑*, 卞莲莲#	中国生物制品学杂志	2021, 34 (2): 186–191	
473	2019 年国产口服轮状病毒活疫苗质量控制中病毒滴度趋势分析	刘艳, 王成宝*, 国泰, 姜宝芹*, 杜加亮, 高加梅, 于晴川, 张永, 石岩*, 梁争论#	微生物学免疫学进展	2021, 49 (5): 7–12	
474	2020 年国产口服轮状病毒活疫苗质量一致性研究	刘艳, 石岩*, 高加梅, 于晴	中国药事	2021, 35 (11): 1–5	

		川, 张永, 王成宝*, 胡忠玉, 梁争论#			
475	贝类中甲型肝炎病毒磁珠免疫沉淀提取方法的建立及其与国标方法的比对	闫旭佳, 袁亚迪, 么山山, 宋丽芳, 孙世洋*, 童钦*, 高帆, 卞莲莲, 吴星, 王一平, 张洁, 毛群颖#, 梁争论#	食品安全质量检测学报	2021, 12 (17): 6796-6802	
476	肠道病毒 71 型全病毒灭活疫苗 (C4 亚型) 的交叉中和特性	刘佩, 卞莲莲, 霍雅倩, 陈磊*, 刘思远, 毛群颖, 吴星, 高帆, 梁争论#	中国生物制品学杂志	2021, 34 (6): 633-642	
477	第二代肠道病毒 71 型 (EV71) 抗原国家标准品的建立	高帆, 卞莲莲, 吴星, 么山山, 王一平#, 毛群颖#, 梁争论	中国生物制品学杂志	2021, 34 (9): 1069-1075	
478	基于叠氮溴化丙锭-定量反转录-聚合酶链式反应的甲型肝炎疫苗病毒滴度快速检测方法	卞莲莲, 王一平, 孙世洋, 高帆#, 吴星, 毛群颖, 梁争论#	中国病毒学杂志	2020, 10 (6): 421-425	
479	甲型肝炎病毒在人胚肺二倍体细胞核酸增殖培养模型的建立	闫旭佳, 袁亚迪, 夏青娟**#, 徐艳玲*, 王春雨*, 徐涵禹*, 张洁#	微生物学免疫学进展	2021, 3: 14-19	
480	假病毒在肠道病毒相关研究中的应用	霍雅倩, 毛群颖#, 李秀玲*	中国生物制品学杂志	2021, 34 (1): 106-110	
481	柯萨奇病毒 A 组 6 型通用抗原检测试剂盒的建立	刘思远, 卞莲莲, 高帆, 刘佩, 霍雅倩, 王泽鋆*, 张中洋*, 李雅静*, 戈小琴 5*, 顾美荣*, 安超强*, 李克雷*, 毛群颖#, 姜崴**	中国生物制品学杂志	2021, 34 (3): 300-306	
482	柯萨奇病毒 A 组 10 型时空进化分析	霍雅倩, 高帆, 刘佩, 宋丽芳, 杨靖寰, 张佳	中国病毒学杂志	2021, 11 (4): 275-283	

		璐,毛群颖,卞莲莲#,李秀玲*#			
483	人用病毒性减毒活疫苗的溶瘤作用	宋丽芳,李克雷*,毛群颖#,梁争论	中国病毒学杂志	2021, 11 (3): 235-240	
484	《世界卫生组织肠道病毒 71 型灭活疫苗质量、安全性及有效性指导原则》的制订背景及要点简介	毛群颖,高帆,贺鹏飞,梁争论,徐苗	中国生物制品学杂志	2021, 34 (1): 121-126	
485	新型冠状病毒 S 蛋白抗体的制备及初步应用	徐康维,何蕊,权娅茹,苏喆,王剑锋,赵慧,李长贵	中国生物制品学杂志	2021 (7): 857-861	
486	Immunological evaluation of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in rhesus macaques	Chen H, Xie Z, Long R, Fan S, Li H, He Z, Xu K, Liao Y, Wang L, Zhang Y, Li X, Dong X, Mou T, Zhou X, Yang Y, Guo L, Yang J, Zheng H, Xu X, Li J, Liang Y, Li D, Zhao Z, Hong C, Zhao H, Jiang G, Che Y, Yang F, Hu Y, Wang X, Pu J, Ma K, Wang L, Cheng C, Duan W, Shen D, Zhao H, Jiang R, Deng X, Li Y, Zhu H, Zhou J, Yu L, Xu M, Yang H, Yi L, Zhou Z, Yang J, Duan N, Yang H, Zhao W, Yang W, Li C, Liu L, Li Q	Mol Ther Methods Clin Dev	2021 Dec 10; 23: 108-118	6.698

487	Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial	Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, Han W, Chen Z, Tang R, Yin W, Chen X, Hu Y, Liu X, Jiang C, Li J, Yang M, Song Y, Wang X, Gao Q, Zhu F	Lancet Infect Dis	2021 Feb; 21 (2):181–192	25. 071
488	Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial	Han B, Song Y, Li C, Yang W, Ma Q, Jiang Z, Li M, Lian X, Jiao W, Wang L, Shu Q, Wu Z, Zhao Y, Li Q, Gao Q	Lancet Infect Dis	2021 Jun 28; S1473–3099 (21) 00319–4	25. 071
489	Immunogenicity and safety of the inactivated poliomyelitis vaccine made from Sabin strains in a phase IV clinical trial for the vaccination of a large population	Jiang R, Liu X, Sun X, Wang J, Huang Z, Li C, Li Z, Zhou J, Pu Y, Ying Z, Yin Q, Zhao Z, Zhang L, Lei J, Bao W, Jiang Y, Dou Y, Li J, Yang H, Cai W, Deng Y, Che Y, Shi L, Sun M.	Vaccine	2021 Mar 1; 39 (9):1463–1471.	3. 641
490	Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials	ang S, Li Y, Dai L, Wang J, He P, Li C, Fang X, Wang C, Zhao X, Huang E, Wu C, Zhong Z, Wang F, Duan X, Tian S, Wu L, Liu Y, Luo Y, Chen Z, Li F, Li J, Yu X, Ren	Lancet Infect Dis	2021 Aug; 21 (8):1107–1119	25. 071

		H, Liu L, Meng S, Yan J, Hu Z, Gao L, Gao GF.			
491	Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial	Zhiwei Wu, Yaling Hu, Miao Xu, Zhen Chen (陈震)	Lancet Infect Dis	2021 06 ; 21 (6): 803-812	25. 071
492	第三代百日咳疫苗毒性国家标准品的制备和标定	王丽婵, 卫辰, 骆鹏, 徐永革, 祖俊, 谢春明, 严永庆, 王伟, 晁哲, 吴燕, 马霄	中国药事	2021, 35 (3), 269-273	
493	吸附百白破联合疫苗实施同步批签发的回顾性研究	王丽婵#, 贺鹏飞, 谭亚军, 卫辰, 田霖, 马霄	中国药事	2021, 35 (2), 121-126	
494	Hib D 蛋白作为 A 群脑膜炎奈瑟菌多糖蛋白结合疫苗蛋白载体的免疫效果评价	王丽婵, 谭亚军, 卫辰, 张庶民, 张华捷, 马霄	中国生物制品学杂志	2021, 34 (9), 1023-1027	
495	抗破伤风类毒素单克隆抗体的制备与鉴定	董国霞, 张华捷, 晁哲, 田霖, 侯启明, 谭亚军, 马霄	中国免疫学杂志	37 卷 18 期: 2252-2256	
496	无细胞百日咳疫苗中百日咳毒素活性测定分析	谭亚军, 卫辰, 董国霞, 李喆, 王丽婵#, 马霄#	中国医药生物技术	第 4 期: 343-347+377	
497	百日咳杆菌百日咳毒素基因遗传变异分析	李喆, 王丽婵, 谭亚军, 马霄	疾病监测	7 666-671	
498	Disruption of Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2 may affect haem metabolism in the blood stage	杨英超	Parasites & Vectors	2020 Dec 9; 13 (1): 611.	2. 909
499	以组分百白破疫苗为基础的联合疫苗中气管细胞毒素定量分析液相色谱串联质谱联用方法的建立及验证	卫辰 △, 吴燕 △, 龙珍*, 黄元礼, 王丽婵#, 马霄#	中国生物制品杂志	2020 年 12 月第 33 卷第 12 期 1421-1430	
500	肉毒抗毒素的现状和发展趋势概述	张华捷, 杨英超, 马霄	疾病监测	2021, Vol. 36, No. 11	

501	肉毒梭菌及其毒素分型方法概述	杨英超, 张华捷, 马霄	疾病监测	2021, Vol. 36, No. 11	
502	慢病毒载体生产用质粒 DNA 构象检测毛细管凝胶电泳法的建立及验证	张丽霞, 吴雪伶, 陈雪清*, 徐玲丽*, 赵鹏*, 孟淑芳#	药物分析杂志	2021, 41 (7) 1189-1202	1.469
503	复制型慢病毒 VSV-G qPCR 检测方法的验证及初步应用	吴雪伶, 赵翔, 孟淑芳#	中华微生物学和免疫学杂志	2021, 4 (7) 538-544.	0.716
504	人间充质干细胞调控 Treg 细胞功能评价方法和质量标准的研究	韩晓燕, 纳涛, 吴婷婷, 袁宝珠#	中国新药杂志	2021, 30 (17): 1605-1615	1.181
505	人胚胎干细胞诱导分化的肝样细胞质量评价研究	纳涛, 孙懿*, 吴婷婷, 欧阳琦*, 卢光琇*, 林戈*, 袁宝珠#	中国新药杂志	2021, 30 (4): 320-332	1.181
506	人间充质干细胞抑制同种异体人外周血 Th17 淋巴细胞增殖活性的质量标准体系的建立	吴婷婷, 韩晓燕, 李欣, 纳涛, 袁宝珠**	中国生物制品学杂志	2021, 34 (2): 192-201	0.548
507	干细胞临床研究质量复核中发现的问题及初步分析	张可华, 纳涛, 韩晓燕, 吴婷婷, 张丽霞, 贾春翠, 袁翔鹤, 冯建萍, 项楠, 孟淑芳#	中国新药杂志	2021, 30 (19): 1746-1751	1.181
508	实时荧光定量 PCR 共检测人疱疹病毒 6 型和 7 型核酸方法的建立和应用	张峰, 高丽英*, 宋雪*, 袁蓉蓉*, 吴雪伶, 樊金萍*, 孟淑芳#	药物分析杂志	2021, 41 (9): 1565-1575	1.469
509	SARS-CoV-2 501Y.V2 variants lack higher infectivity but do have immune escape	李倩倩, 聂建辉, 吴佳静, 张黎, 丁如霞, 王海鑫, 张悦, 李涛, 刘硕, 张梦怡, 赵晨燕, 刘欢, 聂玲玲, 秦海洋, 王萌, 路琼, 李晓玉, 柳军凯, 梁浩宇, Yi Shi*, Yuelei Shen*, Liangzhi Xie*, Linqi	CELL	184 卷 (第 9 期): 2362-2371 页	41.582

		Zhang*, Xiaowang Qu*#, Wenbo Xu*#, 黄维金#, 王佑春#			
510	Humoral immune response to circulating SARS-CoV-2 variants elicited by inactivated and RBD-subunit vaccines	Cao Y*#, Yisimayi A*, Bai Y*, 黄维金, Li X*, Zhang Z*, Yuan T*, An R*, Wang J*, Xiao T*, Du S*, Ma W*, Song L*, Li Y*, Li X*, Song W*, 吴佳静, 刘硕, Li X*, Zhang Y*, Su B*, Guo X*, Wei Y*, Gao C*, Zhang N*, Zhang Y*, Dou Y*, Xu X*, Shi R*, Lu B*, Jin R*, Ma Y*, Qin C*#, 王佑春#, Feng Y*#, Xiao J*#, Xie XS*#	Cell Research	2021 年第 31 期: 732-741 页	25.617
511	Cellular tropism and antigenicity of mink-derived SARS-CoV-2 variants	张黎, 李倩倩, 聂建辉, 丁如霞, 王海欣, 吴佳静, Xuguang Li*, Xiaoming Yang*#, 黄维金#, 王佑春#	Signal Transduction Target Ther	6 卷(第 1 期): 196-198 页	18.187

512	Antibody-dependent cellular cytotoxicity response to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients	于原玲, 王美玉, Zhang X*, Li S*, Lu Q*, Zeng H*, Hou H*, Li H*, 张梦怡, 蒋菲, 吴佳静, 丁玉霞, 周泽华, Liu M*, Si W*, Zhu T*, Li H*, Ma J*, Gu Y*, She G*, Li X*, Zhang Y*, Peng K*, 黄维金#, Liu W*#, 王佑春#	Signal Transduction Target Ther	6 卷(第 1 期): 346-355 页	18.187
513	Cathepsin L plays a key role in SARS-CoV-2 infection in humans and humanized mice and is a promising target for new drug development	Zhao MM*, Yang WL*, Yang FY*, 张黎, 黄维金, Hou W*, 范昌发, Jin RH*, Feng YM*#, 王佑春#, Yang JK*#	Signal Transduction Target Ther	6 卷(第 1 期): 134-145	18.187
514	S-Trimer, a COVID-19 subunit vaccine candidate, induces protective immunity in nonhuman primates	Liang JG*, Su D*, Song TZ*, Zeng Y*, 黄维金, Wu J*, Xu R*, Luo P*, Yang X*, Zhang X*, Luo S*, Liang Y*, Li X*, Huang J*, Wang Q*, Huang X*, Xu Q*, Luo M*, Huang A*, Luo D*, 赵晨燕, Yang F*, Han JB*, Zheng YT*, Liang P.*#	Nat Commun	12 卷(第 1 期): 1346-1357 页	14.919

515	Potent and protective IGHV3-53/3-66 public antibodies and their shared escape mutant on the spike of SARS-CoV-2	11) Zhang Q*, Ju B*, Ge J*, Chan JF*, Cheng L*, Wang R*, 黄维金, Fang M*, Chen P*, Zhou B*, Song S*, Shan S*, Yan B*, Zhang S*, Ge X*, Yu J*, Zhao J*, Wang H*, Liu L*, Lv Q*, Fu L*, Shi X*, Yuen KY*, Liu L*, 王佑春#, Chen Z*#, Zhang L*#, Wang X*#, Zhang Z*#	Nat Commun	12 卷 (第 1 期): 4210-4221 页	14.919
516	A broadly neutralizing humanized ACE2-targeting antibody against SARS-CoV-2 variants	Du Y*, Shi R*, Zhang Y*, Duan X*, Li L*, Zhang J*, Wang F*, Zhang R*, Shen H*, Wang Y*, Wu Z*, Peng Q*, Pan T*, Sun W*, 黄维金, Feng Y*, Feng H*, Xiao J*, Tan W*#, 王佑春#, Wang C*#, Yan J*#	Nat Commun	12 卷 (第 1 期): 5000-5010 页	14.919
517	The molecular basis for SARS-CoV-2 binding to dog ACE2	Zhang Z*, Zhang Y*, Liu K*, Li Y*, 路琼, Wang Q*, Zhang Y*, Wang L*, Liao H*, Zheng A*, Ma S*, Fan Z*, Li H*, 黄维金, Bi Y*, Zhao X*,	Nat Commun	12 卷 (第 1 期): 4195-5010 页	14.919

		Wang Q*, Gao GF*, Xiao H*, Tong Z*, Qi J*, Sun Y#			
518	Functional comparison of SARS-CoV-2 with closely related pangolin and bat coronaviruses	聂建辉, 李倩倩, 张黎, Yang Cao*, 张悦, 李涛, 吴佳静, 刘硕, 张梦怡, 赵晨燕, 刘欢, 聂玲玲, 秦海洋, 王萌, 路琼, 柳军凯, 梁浩宇, Taijiao Jiang*, Kai Duan*, Xiaoming Yang*, Yuelei Shen*, 黄维金#, 王佑春#	Cell Discover y	7 卷 (第 1 期): 21-32 页	10.849
519	Three epitope-distinct human antibodies from RenMab mice neutralize SARS-CoV-2 and cooperatively minimize the escape of mutants	聂建辉, Xie J*, 刘硕, 吴佳静, Liu C*, Li J* , Liu Y*, 王萌, Zhao H*, 赵晨燕, Yao J*, Chen L*, Shen Y*, Yang Y*, Wang HW*, 王佑春#, 黄维金#	Cell Discover y	7 卷 (第 1 期): 文章编号 53	10.849
520	Distinct BCR repertoires elicited by SARS-CoV-2 RBD and S vaccinations in mice	Siyu Tian*, Kai Ji*, 王萌, Fengze Wang*, Hao Wang*, 黄维金#, Qingrui Huang*, Jinghua Yan*#	Cell Discover y	7 卷 (第 1 期): 文章编号 91	10.849
521	Standardised neutralising antibody assays are needed for evaluating COVID-19 vaccines.	王佑春#	EBioMedicine.	2021 Nov; 73: 103677. doi:	8.134

				10.1016/j.ebiom. 2021.103677	
522	The Antigenicity of Epidemic SARS-CoV-2 Variants in the United Kingdom	吴佳静, 张黎, 黄海欣, 丁如霞, 聂建辉, 李倩倩, 刘硕, 俞永新, Xiaoming Yang*, Kai Duan*, Xiaowang Qu*, 王佑春#, 黄维金#	Frontiers in Immunology	2021 年 12 卷: 2205-2212	7.561
523	Potent RBD-specific neutralizing rabbit monoclonal antibodies recognize emerging SARSCoV-2 variants elicited by DNA prime-protein boost vaccination	Chen Y*, Zhu L*, 黄维金, Tong X*, Wu H*, Tao Y*, Tong B*, Huang H*, Chen J*, Zhao X*, Lou Y*, Wu C*	Emerging Microbes Infect	2021, 10 卷: 1389-1403 页	7.163
524	Lentil lectin derived from Lens culinaris exhibit broad antiviral activities against SARS-CoV-2 variants	王文波, 李倩倩, 吴佳静, 胡宇, 吴刚, 于传飞, 徐康维, 刘旭梅, 黄维金#, 王兰#, 王佑春#	Emerging Microbes & Infections	2021 年 10 卷: 1518-2529 页	7.163
525	Recombinant chimpanzee adenovirus AdC7 expressing dimeric tandem-repeat spike protein RBD protects mice against COVID-19	Xu K*, An Y*, Li Q*, 黄维金, Han Y*, Zheng T*, Fang F*, Liu H*, Liu C*, Gao P*, Xu S*, Liu X*, Zhang R*, Zhao X*, Liu WJ*, Bi Y*, 王佑春, Zhou D*, Wang Q*#, Hou W*#, Xia Q*#, Gao GF*#, Dai L*#	Emerging Microbes & Infections	10 卷(1 期): 1574-1588 页	7.163

526	Reduced sensitivity of the SARS-CoV-2 Lambda variant to monoclonal antibodies and neutralizing antibodies induced by infection and vaccination	王美玉, 张黎, Li Q*, Wang B*, 梁志腾, 孙叶青, 聂建辉, 吴佳静, Su X*, Qu X*, Li Y*, 王佑春#, 黄维金#	Emerging Microbes & Infections	2021, VOL. JUST-ACCEPTED, NO. JA, 1-30	7.163
527	A practical method for evaluating the in vivo efficacy of EVA-71 vaccine using a hSCARB2 knock-in mouse model	吴勇, 屈哲, 熊锐, 杨艳伟, 刘甦, 聂建辉, 梁春南, 黄维金, 王佑春#, 范昌发#	Emerging Microbes & Infections	2021 年 10 卷: 1180-1190 页	7.163
528	Ten emerging SARS-CoV-2 spike variants exhibit variable infectivity, animal tropism, and antibody neutralization	张黎, 崔智敏, 李倩倩, 王博, 于原玲, 吴佳静, 聂建辉, 丁如霞, 王海欣, 张悦, 刘硕, Chen Z*, He Y*, Su X*, Xu W*#, 黄维金#, 王佑春#	Commun Biol	4 卷(第 1 期): 1196-1205 页	6.268
529	Clofazimine: A Promising Inhibitor of Rabies Virus	吴佳静, 曹守春, 雷山, 刘强, Yinghong Li*, 于跃洋, 谢辉, 李倩倩, Xiaoqiang Zhao*, 陈瑞峰, 黄维金, Xinyue Xiao*, 俞永新, Danqing Song*#, 李玉华#, 王佑春#	Front Pharmacol	2021 年 12 卷: 357-368	5.81
530	Discovery and evolution of 12N-substituted aloperine derivatives as anti-SARS-CoV-2 agents through targeting late entry stage	Wang K*, 吴佳静, Xin-Zhang*, Zeng QX*, Zhang N*, 黄维金, Tang S*, Wang YX*, Kong	Bioorganic Chemistry	2021 年第 115 卷, 105196	5.275

		WJ*, 王佑春, Li YH*#, Song DQ*#			
531	Monitoring Neutralization Property Change of Evolving Hantaan and Seoul Viruses with a Novel Pseudovirus-Based Assay	宁婷婷, Wang L*, 刘硕, 马健, 聂建辉, 黄维 金, Li X*, 李 玉华#, 王佑春#	Virology	36 卷(第 1 期): 104-112 页	5. 203
532	The first Chinese national standards for SARS-CoV-2 neutralizing antibody	管利东, 于原 玲, 吴小红, 聂 建辉, Jun Zhang*, Zejun Wang*, Na Li*, Rui Shi*, Hui Zhao*, Hongbo Chen*, Chunxia Luo*, Yaling Hu*, 王佑春, 黄维金#, 徐苗 #, 侯继峰#	Vaccine	39 卷(第 28 期): 3724-3730 页	4. 421
533	Unmethylated CpG motif-containing genomic DNA fragments of bacillus calmette-guerin improves immune response towards a DNA vaccine for COVID-19	周泽华, 张新 禹, 李倩倩, 付 丽丽, 王美玉, 刘硕, 吴佳静, 聂建辉, 张黎, 赵晨燕, 蒋菲, 安艺萌, Bin Yuc*, Haifa Zheng*, 王佑春 #, 赵爱华#, 黄 维金#	Vaccine	39 卷(第 41 期): 6050 - 6056	4. 421
534	Prevalence of Hepatitis E Virus Infection among Laboratory Rabbits in China	Lin Wang*#, 梁春南*#, Xiaobo Li*, Ji Wang*, Rui Fu*, Jin Xing*, Jingyi Shu*, 赵晨燕, 黄维金#	Pathogen s	2021 年 10 卷: 文 章编号 780	3. 492

535	Immunogenicity and safety of a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 inactivated vaccine in healthy adults: randomized, double-blind, and placebo-controlled phase 1 and phase 2 clinical trials	Pan HX*, Liu JK*, Huang BY*, Li GF*, Chang XY*, Liu YF*, Wang WL*, Chu K*, Hu JL*, Li JX*, Zhu DD*, Wu JL*, Xu XY*, 张黎, 王萌, Tan WJ*#, 黄维金#, Zhu FC*#	Chin Med J (Engl)	134 卷(第 11 期): 1289-1298 页	2.628
536	流感病毒抗原性进化及对流感疫苗研发的启示	安艺萌, 周旭*, 王佑春, 黄维金#	中华预防医学杂志	55 卷(第 11 期): 1339-1345 页	
537	体积排阻色谱法定量检测 9 种型别人乳头瘤病毒原液中病毒样颗粒	龙珍*, 李晓玉, 李秀玲*#, 柳军凯, 聂建辉, 李长坤*, 李月琪*, 黄涛宏*, 黄维金#	色谱	39 卷(第 4 期): 424-429 页	
538	N-环化小檗碱衍生物合成及抗 SARS-CoV-2 假病毒活性研究	范田运*, 吴佳静, 李迎红*, 黄维金, 郭茜茜*, 赵丽萍*, 汪燕翔*, 王佑春, 宋丹青*#	药学学报	56 卷(第 6 期): 1663-1669 页	
539	呼吸道合胞病毒融合蛋白变异及其对抗体和药物效果的影响	郝焱*, 聂建辉, 王玉琳*, 黄维金#, 王佑春#	中国病毒病杂志	11 卷(第 1 期): 63-69 页	
540	弗林蛋白酶在病毒感染中的生物学作用	张悦, 王玉琳, 张黎, 王佑春, 黄维金#	中国病毒病杂志	11 卷(第 3 期): 209-216 页	
541	新型冠状病毒突变体 D614G 研究进展	路琼, 黄维金#, 王佑春#	微生物学免疫学进展	49 卷(第 2 期): 73-79 页	
542	病毒中和抗体检测方法研究进展	丁如霞, 王佑春, 黄维金#	微生物学免疫学进展	49 卷(第 4 期): 61-65 页	
543	邯郸市女性人乳头瘤病毒中和抗体流行的研究	李玲玉*, 蒋霏, 刘欢, 刘树芳*, 王美玉, 黄维金#	微生物学免疫学进展	49 卷(第 5 期): 60-66 页	

544	HEV 经输血感染兔模型研究	梁春南, 刘志国, 黄维金, 赵晨燕, 邢进, 付瑞, 王佑春#, 余锐萍*#	实验动物科学	38 卷 (第 1 期): 35-42 页	
545	HIV 假病毒研究与应用进展	张新禹, 黄维金, 赵晨燕#, 于斌*#	中国艾滋病性病	27 卷 (第 11 期): 1310-1313 页	
546	人用炭疽疫苗的研究进展	张园园, 赵爱华, 魏东#	微生物学免疫学进展	2020, 48 (6): 69-74	
547	鼠疫疫苗的临床应用及研究进展	魏东, 王国治, 赵爱华#	中国生物制品学杂志	2021, 34 (9): 1120-1125.	
548	2020 版《中华人民共和国药典》螨变应原总论解读	张影	中华临床和变态反应杂志	2021, 23 (15): 106-107	
549	黄花蒿花粉变应原致敏小鼠鼻炎模型建立及免疫学研究	於洋, 张影 (共同第一作者), 鲁旭, 周晨昱, 杨蕾, 曾明*, 张慧云*, 徐苗#, 何韶衡*#	中华微生物学和免疫学杂志	2021, 7 (47): 516-523	
550	重组结核分枝杆菌 ESAT6-CFP10 和 11kDa 蛋白的动物效力分析	卢锦标, 都伟欣, 苏城, 沈小兵, 陈保文, 蒲江*, 赵爱华#	中国生物制品学杂志	2021, 34 (6): 704-708	
551	多糖疫苗中十六烷基三甲基溴化铵和去氧胆酸残留量液相色谱串联质谱检测方法的建立及验证	李茂光, 龙珍*, 陈琼, 李月琪*, 许美凤, 王春娥, 李亚南#, 叶强#	中国生物制品学杂志	2021, 9 (34): 1088-1093	
552	鲍氏不动杆菌核酸检测试剂盒国家参考品的研制	徐潇, 石继春, 王春娥, 李康, 黄洋, 李江姣, 梁丽, 陈驰, 叶强#	中国生物制品学杂志	2021, 34 (03): 307-312+318	
553	右旋糖酐生产用菌种肠膜状明串珠菌 CMCC (B) 34991 的全基因组分析	王珊珊, 石继春, 杜宗利, 石刚, 龙新星, 叶强#, 徐颖华#.	中国生物制品学杂志	2021, 34 (06): 666-670+677	
554	我国 A 群 C 群脑膜炎球菌多糖疫苗有效组分质量趋势分析研究	王珊珊, 李亚南, 赵丹, 毛琦	药物评价研究	2021, 44 (09)	

		琦, 陈苏京, 李茂光, 徐颖华, 叶强			
555	Meningococcal vaccines in China	Yinghua Xu, Yanan Li, Shanshan Wang, Maoguang Li, Miao Xu# & Qiang Ye#	Human Vaccines & Immunotherapeutics	2021, 17 (7): 2197 – 2204	3.6
556	粪肠球菌核酸检测试剂国家参考品的研制	王春娥, 石继春, 徐 潇, 刘茹凤, 杜宗利, 龙新星, 徐颖华#, 叶强#	食品安全质量检测学报	2021, 6 (12): 4801-4806	
557	A 族链球菌核酸检测试剂国家参考品的研制	石继春, 刘茹凤, 徐潇, 李康, 黄洋, 李江姣, 梁丽, 陈驰, 龙新星, 王春娥#, 叶强#	微生物学免疫学进展	2021, 49 (2): 6-12	
558	肺炎链球菌核酸检测试剂国家参考品的研制及验证	李康, 黄洋, 王春娥, 李江姣, 梁丽, 陈驰, 刘茹凤, 叶强#	中国医药导报	2021, 18 (15): 141-144	
559	13 株肺炎链球菌标准菌株分子生物学特征分析	李康, 黄洋, 石继春, 王春娥, 徐潇, 陈琼, 赵丹, 叶强#	临床检验杂志	2021, 39 (8): 573-576	
560	金黄色葡萄球菌核酸检测试剂盒用国家参考品的研制	陈驰, 梁丽, 王春娥, 石继春, 龙新星, 刘茹凤, 黄洋, 李康, 徐潇, 李江姣, 徐颖华#, 叶强#	食品安全质量检测学报	2021, 12 (20): 1-7	
561	Development of a robust reporter gene assay for measuring the bioactivity of OX40-targeted therapeutic antibodies	Meng Li, Lan Wang, Chuanfei Yu, Junzhi Wang#	Luminescence	4、885-893	2.464

562	Development of a robust bioassay of monoclonal antibodies and biosimilars against TNF- α by NF- κ B-inducible lentiviral reporter gene	Jing Huang, Lan Wang, Chuanfei Yu, Zhihao Fu, Chunyu Liu, Gang Wu, Luyun Guo, Xiao Guo, Shiyu Chen, Xumei Liu, Junzhi Wang#	Internat ional Immunoph armacolo gy		4.932
563	A robust reporter assay for the determination of the bioactivity of IL-4R-targeted therapeutic antibodies	Xiaojuan Yu, Chuanfei Yu, Kaiqin Wang, Chunyu Liu, Lan Wang#, Junzhi Wang	Journal of Pharmace utical and Biomedic al Analysis		3.935
564	Development and validation of a reporter gene assay for bioactivity determination of Anti-CGRP monoclonal antibodies	Xiao Guo, Chuanfei Yu, Lan Wang, Feng Zhang, Kaiqin Wang, Jing Huang, Junzhi Wang#	Analytic al Biochemi stry		3.365
565	Interlaboratory method validation of capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate (CE-SDS) methodology for analysis of mAbs	Meng Li, Chuanfei Yu, Wenbo Wang, Gang Wu, Lan Wang#	Electrop horesis	19、1900–1913	3.535
566	Lentil lectin derived from Lens culinaris exhibit broad antiviral activities against SARS-CoV-2 variants	Wenbo Wang, Qianqian Li*, Jiajing Wu, Yu Hu*, Gang Wu, Chuanfei Yu, Kangwei Xu, Xumei Liu, Qihui Wang*, Weijin Huang#, Lan Wang#, Youchun Wang#	Emerging Microbes & Infectio ns.	1、1519–1529	7.163

567	Development of a novel reporter gene assay to evaluate antibody-dependent cellular phagocytosis for anti-CD20 therapeutic antibodies	Chunyu Liu, Chuanfei Yu, Yalan Yang, Jing Huang, Xiaojuan Yu, Maoqin Duan, Lang Wang#, Junzhi Wang	Internat ional Immunoph armacolo gy		4.932
568	Subvisible Particle Analysis of 17 Monoclonal Antibodies Approved in China Using Flow Imaging and Light Obscuration	Sha Guo, Chuanfei Yu, Xiao Guo, Zhe Jia, Xiaojuan Yu, Yalan Yang, Luyun Guo, Lan Wang#	Journal of Pharmace utical Sciences	21、00491-3	3.534
569	Development and validation of a reporter gene assay to determine the bioactivity of anti-CTLA-4 monoclonal antibodies	Chunyu Liu, Chuanfei Yu, Yalan Yang, Yongfei Cui, Feng Zhang, Lan Wang#, Junzhi Wang	Internat ional Immunoph armacolo gy		4.932
570	A reporter gene assay for determining the biological activity of therapeutic antibodies targeting TIGIT	Zhihao Fu, Hongchuan Liu*, Lan Wang, Chuanfei Yu, Yalan Yang, Meiqing Feng*, Junzhi Wang#	Acta Pharmace utica Sinica B		11.413
571	The endemic GII.4 norovirus-like-particle induced-antibody lacks of cross-reactivity against the epidemic GII.17 strain	Du Jialiang, Gu Qiong*, Liu Yan, Li Qiming*, Guo Tai, Liu Yueyue#	Journal of Medical Virology	6、3974-3979	2.327
572	Integrins as attractive targets for cancer therapeutics	Meng Li, Ying Wang*, Mengwei Li*, Xuezhen Wu*, Sarrah Setrerrahmane b*, Hanmei	Acta Pharmace utica Sinica B	9、2726-2737	11.413

		Xu*#			
573	单抗工作参考品的活性赋值研究	于传飞, 刘春雨, 王兰#	药学学报	2、565-589	
574	抗 EpCAM+CD3 双特异性抗体细胞生物学活性报告基因测定方法的建立和验证	张红梅*, 张峰, 刘春雨, 于传飞, 段茂芹, 曹俊霞, 黄璟, 王开芹, 郭潇, 王兰#	中国新药杂志	01、25-34	
575	抗白介素-13 单克隆抗体生物学活性测定方法的建立	刘春雨, 于传飞, 崔永霏, 武刚, 王兰#	中国药事	2、177-183	
576	2 种型号微流成像分析仪测定微粒标准品及单抗样品的结果对比	郭莎, 武刚, 崔永霏, 赵国凤*, 刘恣博*, 王兰#	药物分析杂志	04、655-665	
577	HPLC-FMA 法测定单抗药物中聚山梨酯 80 含量的方法学联合验证	俞小娟, 于传飞, 张荣建, 武刚, 崔永霏, 郭璐韵, 王兰#	药学学报	8、2276-2281	
578	单抗制剂多维度稳定性分析	郭莎, 张峰, 于传飞, 武刚, 崔永霏, 王兰#	中国药学杂志	15、1241-1248	
579	人白细胞分化抗原 19 蛋白结构与功能的生物信息学分析	俞小娟, 张峰, 于传飞, 武刚, 段茂芹, 杨雅岚, 崔永霏, 郭璐韵, 王兰#	微生物学免疫学进展	05、54-59	
580	抗 CD19 单抗的质量控制研究	俞小娟, 武刚, 张峰, 于传飞, 李萌, 王文波, 崔永霏, 郭璐韵, 王兰#	中国药事	9、1027-1035	
581	重组抗白细胞介素 23 单克隆抗体的质量研究	付志浩, 武刚, 李萌, 崔永霏, 王兰#	中国新药杂志	19、1738-1745	
582	基于报告基因的抗 CD52 单克隆抗体 ADCP 生物学活性测定方法的建立	付志浩, 刘春雨, 杨雅岚, 段茂芹, 俞小娟, 崔永霏, 于传飞, 王兰#	微生物学免疫学进展	6、12-17	

583	单克隆抗体药物研发进展	付志浩, 徐刚 领, 黄璟, 于传 飞, 王兰#, 王 军志	中国药事	11、1253-1268	
584	高效液相色谱-电喷雾法测定单克隆抗体 药物中海藻糖的含量	俞小娟, 于传 飞, 王兰#	药物分析 杂志	10、52-56	
585	1 株人感染柯萨奇病毒 A 组 16 型 B1b 亚型 的分离和鉴定	杜加亮, 刘艳, 于晴川, 张永, 赵荣荣, 赵岩, 韩菲, 刘悦越#	国际检验 医学杂志	10、1276-1280	
586	轮状病毒颗粒样候选疫苗研究现状和展望	杜加亮, 刘艳#	中华微生 物学和免 疫学杂志	5、388-394	
587	筛选诱导肠道病毒 71 型特异性免疫应答 的最短氨基酸基序	刘艳, 高文超*, 杜加亮#, 刘悦 越, 于晴川, 赵 岩, 赵荣荣, 韩 菲, 范行良, 高 加梅, 国泰, 李 启明*	中华微生 物学和免 疫学杂志	1、45-49	
588	应用流式细胞术检测仙台病毒载体感染滴 度	付志浩, 王军志 #	中国新药 杂志	20、1850-1854	
589	Capillary isoelectric focusing with UV fluorescence imaging detection enables direct charge heterogeneity characterization of erythropoietin drug products	Xiang Li, Lei Yu, Xinchang Shi, Chunming Rao#, Yong Zhou#	Journal of Chromato graphy A	1643 (2021) 462043	4.759
590	人干扰素 α 2a 注射液中对羟基苯甲酸甲酯 和对羟基苯甲酸丙酯含量反相高效液相色 谱检测方法的建立及验证	何珊*, 于雷, 贾 丹, 靳征, 袁杰, 史新昌#, 裴德 宁#	中国生物 制品学杂 志	v. 34 (08): 984-988	
591	重组人粒细胞刺激因子生物学活性国家标 准品的制备及协作标定	刘兰, 于雷, 丁 有学, 郭莹, 史 新昌#, 饶春明#	中国生物 制品学杂 志	v. 34 (03): 290-293 .	
592	国产静注人免疫球蛋白制品中残留活化凝 血因子XI活性检测	管利东# 侯书 婷 马秋平 王 威	中国输血 杂志	2021, 34 (05) 505-5 09	
593	The first Chinese national standards for SARS-CoV-2 neutralizing antibody	Lidong Guan, Yuanling Yu, Xiaohong Wu, Jianhui Niea, Jun Zhang , Zejun Wang, Na Li , Rui	Vaccine	2021, 39 (28) 3724-3730	3.372

		Shi , Hui Zhao, Hongbo Chen , Chunxia Luo , Yaling Hui, Youchun Wang, Weijin Huang#, Miao Xu# , Jifeng Hou#			
--	--	---	--	--	--