

中国食品药品检定研究院

2019–2020 年度科技报告



前 言

2020 年是不平凡的一年，中国食品药品检定研究院（以下简称中检院）全体职工在抗击疫情同时，支撑新冠疫苗、诊断试剂等抗疫用药用械创新研发和质量检验，做出了突出贡献。受疫情影响，2019 年和 2020 年科技报告本次合并编制。

2020 年是“十三五”收官之年，科研硕果累累。中检院继续坚持“检验依托科研、科研提升检验”战略，始终把科研作为检验检测发展进步的第一推动力。

2021 年是“十四五”开局之年，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。中检院将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，以实际行动向党的百年华诞献礼。

目 录

第一部分 监管科学实践	1
第二部分 课题研究进展	18
国家科技重大专项	
药物一致性评价关键技术与标准研究	19
创新药物非临床安全性评价关键技术研究	25
创新生物技术药评价及标准化关键技术研究	30
中药组分资源库及产业公共技术服务平台建设	35
以百白破为基础的联合疫苗质量控制平台研究	40
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	43
EV71 疫苗国际化的质控及评价研究	46
Sabin-IPV 疫苗国际化关键质控评价技术的研究	50
呼吸道细菌鉴定技术与参比库的建立	52
新发突发重大传染病动物模型的构建及标准化	54
国家重点研发计划	
2019-nCoV 检测试剂研发	61
新型冠状病毒疫苗质量评价技术研究	66
新型冠状病毒抗体类药物质量控制技术研究	69
3D 打印医疗器械检验和评价技术研究	71
组织诱导型生物材料及产品安全有效性评价关键技术研究	74
生物源性材料及产品的检测与评价关键技术和标准化研究	77
新型动物源性材料—贻贝粘蛋白材料和产品的标准化研究	80
视神经再生微管支架临床前性能检测与评价	83
医学人工智能产品全生命周期检测平台研发与应用示范	86
全降解聚合物支架检测与评价体系的建立	89
高性能智能化无菌检测仪在药检行业的应用开发	91
共聚焦内镜安全有效性检验及可靠性设计验证	96
疫病易感型小型猪筛选及种群建立	102
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	104
新型生物医用材料检测评价平台建设	113
低模量钛合金及植入器械检测技术和标准化研究	118

食品中快速检测方法评价对照物质研究	123
食品监管微生物追踪技术与网络平台建设	126
我国食品微生物检验培养基相关参考体系研究与评价	132
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	135
食源性微生物溯源质控物质体系及其应用研究	140
食品安全应急保障关键技术与体系的综合应用示范	145
毒性中药饮片质量标准及科学性研究	151
国家自然科学基金	
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	153
基于特征肽段智能识别的鹿茸及相关产品真伪鉴别系统研究	161
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	163
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	173
中国百日咳鲍特氏菌在转录组水平的适应性进化研究	198
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	201
血管生成调控基因 Adcyap1b 介导头孢菌素诱发血管损伤的作用及机制研究	205
比尔和梅琳达盖茨基金会项目	
COVID-19 产品研发用假病毒平台研究	208
北京市科技计划	
新冠肺炎诊断试剂科技攻关技术平台	211
北京市自然科学基金	
冷适应流感病毒疫苗株的制备与质量评价	214
基于碳氟标记荧光探针库构建药用蛋白酶质量控制新方法	215
第三部分 学术成果附表	218
表 1 2018 年度院科技评优结果	219
表 2 2019 年度院科技评优结果	220
表 3 2019 年立项课题	221
表 4 2020 年立项课题	225
表 5 2019 年获得科技奖励项目	227
表 6 2020 年获得科技奖励项目	227
表 7 2019 年获得专利授权项目	228
表 8 2020 年获得专利授权项目	229
表 9 2019 年出版论著、译著	230

表 10	2020 年出版专著、译著	232
表 11	2019 年发表论文	233
表 12	2020 年发表论文	273

第一部分 监管科学实践

一、全方位全链条支撑，为抗击新冠疫情做出重要贡献

新冠肺炎疫情发生以来，中检院党委和院领导班子按照“一级响应要求”，把疫情防控工作作为头等大事来抓，第一时间成立院长和党委书记担任组长的院疫情防控工作领导小组，相关业务所也根据工作需要成立检验工作专班，全力以赴做好疫情应急防控产品技术支撑。同时，发挥我国“集中力量办大事”的特别优势，在国家局统一指挥下，与国家有关部委、研发机构、生产企业建立良好的沟通机制，保障获取信息的准确性、及时性，在应急工作中做到各方协调、多方支持、多方帮助，确保联防联控及时有效，防控产品研发快速规范。

早期介入，主动参与新冠诊断试剂的评价和研制指导。共同起草了 2019-新型冠状病毒核酸诊断试剂评价方案，对首批新冠病毒核酸诊断试剂进行了评价并提出了合理化改进建议；争分夺秒完成国家标准物质研制工作，保证了科学评估产品质量工作的开展；牵头承担科技部和北京市新冠应急研究课题，组织“产、学、研、检、用、防”等多家单位联合攻关，解决并攻克诊断试剂研发、标准、评价、审评及临床等系列难题；与 WHO 在新冠病毒检测试剂盒技术指导原则制定及国际标准品研制工作方面开展了合作，为国际疫情防控贡献中国智慧；完成了新冠诊断试剂检测及安全风险相关规程的制定，对检验流程进行了规范指导，等等。

早期介入，力促提高新冠疫苗研发质量和效率，做到了又好又快上市。指定专人与研发团队对接，保持密切联系，及时了解进展，并给予技术支持和指导，加速了研发进程；加速研究新冠疫苗毒种评价、免疫原性评价、假病毒评价技术、中和抗体检测等关键技术，尽快建立质控方法和标准；率先建立了新冠假病毒中和抗体检测方法，陆续为国内 60 余家新冠疫苗、药物和诊断试剂研发单位免费提供假病毒毒株以及相应的假病毒中和抗体检测方法，并在线全球共享；动态跟踪全球流行病毒株及其变异情况，研究发现某些变异增强感染性、降低抗体中和效果，为疫苗抗体系统评价奠定了基础；在疫情初期即建立新冠小鼠模型，并通过多种方式应急供应支撑研发；在确保其他疫苗批签发工作正常进行的同时，倒排工期，集全国之力，全力保证完成新冠疫苗批签发，保证了习近平总书记作出的让中国疫苗作为全球公共产品支持全球抗疫的郑重承诺，等等。

此外，中检院还在新冠防控、治疗用化学药品、中药、医疗器械等方面开展了相关研究，支撑和保障了产品研发和安全使用。充分发挥智力优势，推荐王军志院士等专家参与国家联防联控工作，多次派出专家组分赴各地指导研发和防控工作。

新冠疫情不仅考验了中检院的科技能力和水平，彰显了中检院一切为人民，以科技支撑检验的实力和担当，也证明

中检院不愧为我国药品监管科学的龙头和主力军。

二、继续举办学术论坛，为新药研发和安全监管“铺路架桥”

为积极践行监管科学，通过科学检验，创新检验技术和完善技术标准，为监管提供支撑，助力创新药品和医疗器械尽早实现产业化进程，我院围绕研发、审批和监管等需求，充分开展科学研究，以研究成果有力支撑新药新械审评和安全监管，为相关政策、法规、规程、标准和指导原则等的制修订保驾护航，在 2018 年试点开展以促进药品医疗器械创新发展和支撑安全监管为主旨的系列学术论坛活动的基础上，2019 年继续开展相关学术论坛活动。2020 年因疫情限制未开展学术论坛交流活动。

（一）“干细胞研发进展与质量评价”学术论坛

2019 年 5 月 17 日举办，论坛邀请了国内干细胞国家科技项目管理、干细胞研究及监管领域的专家以及我院相关研究人员就干细胞研发与监管领域中的热点问题进行了专家报告和讨论，对我院组织起草的《临床研究用间充质干细胞质量检验规范（征求意见稿）》和《临床研究用胚胎干细胞质量评价规范（征求意见稿）》两个文件进行了初步讨论，与会专家和人员的对文件内容提出了一些意见和建议，本次干细胞论坛为干细胞研发人员与监管部门的深入交流提供了机会，推动了干细胞质量检验规范共识的进一步完善，受到了参会人员的广泛好评，为推动干细胞从基础到临床的转化起到一定的促进作用。

（二）医用胶原蛋白及其相关产品表征与质量控制学术论坛

2019年6月28日举办，来自国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心、中科院、高校和医院等有关专家做了精彩的报告。报告内容涉及胶原基生物材料质量控制方法、胶原基医用材料及其制品的基础研究与产业化、重组类人胶原蛋白水凝胶的特性及应用前景、基于胶原蛋白的组织工程产品研发、医用胶原蛋白类医疗器械的技术审评要求探讨、软骨基质的特性和软骨修复材料的选择与应用、再生型软骨植入物的注册与审评。与会专家和代表共同交流和研讨了“医用胶原蛋白类产品的表征与质量评价”和“再生型膝关节软骨植入物评价规范”共识文件。已在《中国药事》发表“医用胶原蛋白类产品的表征与质量评价技术共识”。

我院全国外科植入物和矫形器械标准化分技术委员会组织工程医疗器械产品分技术委员会秘书处（ISO/TC150/SC3）为参会代表介绍了组织工程领域的标准化工作概况、标准体系、已制修订的标准情况、将我国行业标准升级为国际标准等国际标准化工作进展及本年度拟组织宣贯的标准清单。同时，介绍了未来3—5年的标准制修订规划和相关标准品研制计划，希望相关专家及各位代表积极参与这些标准化工作，共同推动相关创新医疗器械的健康发展。

（三）组分百白破及联合疫苗的研发进展与质量评价论坛

在《疫苗法》明确支持我国研发多联、多价疫苗的背景下，我院在2019年7月5日组织本次论坛旨在促进我国组分百白破和以其为基础的联合疫苗研发与质量控制，通过整合药品监管各个方面的服务资源，从药品审评、药品审核查

验、药品质量控制各个监管层面，使研发企业更好地了解联合疫苗在临床和药学方面的审评要点，生产现场检查方面的最新要求，联合疫苗质量控制的最新技术，以及联合疫苗的免疫策略和在计划免疫规划（EPI）中的应用。

通过本次论坛，对联合疫苗与我国免疫程序的对接和应用策略进行了深入探讨，为联合疫苗的实际应用奠定了基础。通过本次论坛，使各个研发企业明确了联合疫苗的发展方向，了解了联合疫苗的技术、临床审评要求以及我国计划免疫对联合疫苗品种的需求。

（四）2019 中国基因治疗产业发展及产品质量控制论坛

2019 年 10 月 18-19 日，中检院联合中关村科技园区大兴生物医药产业基地管委会及中关村药谷生物产业研究院于中检院大兴院区共同举办“2019 中国基因治疗产业发展及产品质量控制论坛”。来自基因治疗产品的科研学术、产品研发、生产制造和质量控制等领域的专家代表以及罕见病组织成员等共 500 余人参加交流研讨。

主会场大会报告，美国北卡罗莱纳大学肖啸教授做了题为“腺相关病毒（AAV）载体基因治疗的进展和前景”的报告。中检院生物制品检定所重组药物室饶春明主任介绍了我国基因治疗产品的质量控制方法和质量标准研究的依据及相关进展。清华大学药学院王闻雅研究员报告了对国际细胞基因治疗监管政策的研究情况以及相关的启示和建议。原美国食品药品监督管理局 FDA 的资深审评员陈长汀博士分享了在 FDA 工作期间对基因治疗产品的审评经验。北京瑞希罕见病基因治疗技术研究所吴小兵所长对中国基因治疗研究的 30 年发展历程进行了回顾，并分析探讨了中国基因治疗产业的

机遇和挑战。

除了主会场的大会报告，还设置了三个分论坛和两个分会场。分论坛一是基因治疗质量控制研究，作为 2019 年中检院学术委员会生物分委会的学术论坛内容之一，主要由生检所重组药物室完成，包括 9 个报告，内容涉及 2020 版药典《人用基因治疗制品总论》起草情况和基因治疗产品质量研究和检测技术进展情况的介绍，以及基因治疗和免疫治疗安全评估技术的介绍。分论坛二是 AAV 及罕见病基因治疗，包括 13 个报告。分论坛三是溶瘤病毒及肿瘤免疫治疗，包括 10 个报告。两个分会场分别是项目路演及罕见病组织-专家交流会。

本次会议为中检院与基因治疗产品相关研究单位在检验检测技术与标准物质研制工作等方面的交流奠定了良好基础，对促进我国基因治疗产业化发展具有重要意义。

通过以上论坛的举办，解决了药物研发及生产各环节中遇到的实际问题；在新版药典实施前，为企业提供宣讲，有效帮助企业提前开展相关研究工作，顺利实施 2020 版中国药典；共识对建立新产品的质量标准提供方向；解决了有关困惑，指明了企业的努力方向；重新审视了实验室的检验工作，以及产品的质量情况，提出了提高质量的努力方向；有关技术要点的起草和拟定对制定新产品的制造检定规程，提供了每个条目的细化程度要求，便于企业把握，非常及时；论坛设立参会企业代表的讨论环节，提供实际案例的分享，生动形象等。加强企业对制品深入的质量研究思考，关注制品相关蛋白研究，挖掘其产生过程以及与安全性的关系，加强对工艺的精细化控制；体会到对于老品种，也要

加强学习，根据新法规的要求来衡量老品种，做到心中有数；让研发更早地考虑质量标准与检测方法的建立；根据论坛共识，对现有产品增加新的质控手段，配合生产进行相关工艺改进；加深了对质量标准的认识和理解，在新药开发和上市产品放行检验方面有很好的指导和借鉴作用；案例分享及案例解析对企业当前在研品种的质量研究有较大的指导意义；论坛的相关论题均是近期行业内较关注的重点问题，对于在研项目的研究完备性有很好的指导，为企业提供良好的技术交流沟通平台，对于新项目的立项及申报具有一定的导向意义等。中检院学术论坛已成为产、学、研、检、监的交流平台，有利于共同推进我国相关创新产品领域质量评价和实现科学监管。

三、发挥人才培养能力，为打造检验检测人才队伍持续努力

（一）院内科技周交流活动

1. 2019 年科技周活动

2019 年首次将国家局科技周和院科技周连续举办。以国家局 2019 年“药品科技活动周”启动仪式暨公众开放日活动为序曲，随后开展了为期 4 天的我院科技周活动。科普开头，学术交流为主体的活动较新颖，引起了各方关注，本届科技周以监管科学为主线，主要针对创新产品的研发和质量评价，围绕食品药品安全、检验检测、质量控制、风险防控和促进创新研发等安排了 4 个学术领域的分会场活动。

药理毒理分委会会场，来自中国中医科学院、解放军总医院肿瘤生物治疗中心、中国药科大学、军事科学院军事医

学研究院的专家分别以“中药经典名方的评价策略”、“生物治疗药物应用现状和前景”、“中药的肝损伤研究进展”、“人体肝脏类器官用于药物评价的转化研究”做了报告。中检院专家围绕药品安全评价技术做了“中药非临床安全性评价新技术研究”“动物源生物材料的免疫原性检测与评价技术和标准研究”“光致敏体外评价方法研究”“化妆品安全性评价的研究进展”等报告交流，展示了最新研究成果。

生物分委会会场，来自厦门大学、清华大学和复旦大学的专家，分别以“新型溶瘤病毒的研究及发展趋势”、“热休克蛋白 HSP90 α 是一个全新的肿瘤标志物”和“免疫细胞治疗研究进展”为题，与大家分享了相关领域的最新研究进展。院内从事生物制品检定、体外诊断试剂检定、实验动物和食品检定的 7 位专家，则以“基因治疗产品的质量控制研究”、“细胞治疗产品的质量评价”、“重组人凝血因子的质量评价”、“HPV 疫苗质量评价方法研究”、“梅毒抗体诊断试剂的质量评价”、“生物制品用实验动物的质量控制”和“食品微生物耐药与原因分析”为题作研究报告。

医疗器械分委会会场，来自中国科学院、中国人民解放军总医院骨科研究所、北京理工大学、北京航空航天大学、北京化工大学、华南理工大学的专家从美国认可标准、医疗器械电磁兼容问题及其控制、动物源性医疗器械质量控制关键技术、胶原蛋白质量控制等四大方面，针对相应学科和技

术领域的前沿和热点问题展开主题演讲。中检院专家就人工智能医疗器械、组织工程软骨及软骨再生材料、有源植入物的质量评价，医疗器械的血液相容性评价方法，以及低模量钛合金标准化等报告了研究进展。

理化分析分委会会场，来自北京大学药学院和吉林大学的专家分别作了“基于病毒的仿生药物研究”和“大分子药用辅料多分散性代谢谱的精准分析及其药代动力学研究”报告。其它特邀专家和中检院专家也分别从中药成分分析质量控制、我国化妆品发展现状等各个方面做了深入浅出的报告

来自检验机构、高校、科研机构与企业人员参加了交流，中检院学术委员会委员、各部门负责人、有关业务所科技人员约 300 余人次参加了本次科技周活动。

2. 2020 年科技周活动

中检院 2020 年度科技活动周活动于 2020 年 10 月 26-29 日举办。受疫情影响，本次科技周采取线上线下交流的形式，由院学术委员会各分委会组织。主要以国内专家、我院专家和优秀青年人才为主，开展报告交流。

理化分析分会会场，来自北京大学、中国医学科学院等高校和研究机构的 4 位专家以及中检院的 8 位学者，分别从中药质量控制、药物及辅料的研发、质控以及监管角度做了精彩的学术报告。北京大学药学院管晓东教授、中国医学科学院王琰研究员分别作了“中国仿制药质量差异研究”、“隐形器官肠道菌与慢病治疗药物相互作用的整合分析技术”的学术报告。其它特邀专家也分别从中药质量评价、化妆品质量

控制、食品快检等方面做了深入浅出的报告。

生物分会场，院内从事生物制品检定、体外诊断试剂检定、实验动物和食品检定的 7 位专家，分别以“假病毒技术在传染病产品评价中的应用”、“生物技术药物质量控制研究”、“新冠诊断试剂国家标准品的建立和标准制修订”、“新技术在抗体药物活性测定中的应用进展”、“新冠病毒动物模型的建立”、“食品中双歧杆菌的精准鉴定研究”、“质谱在微生物鉴定中的应用” 为题进行了报告和交流。

药理毒理分会场，中检院邀请的药品审评中心王庆利部长、中国医学科学院王琰研究员分别作了“ICH 系列指导原则实施考虑”、“难吸收天然药物的药代动力学研究与思考”学术报告。中检院专家围绕药品安全评价技术做了“纳米药物的非临床安全性评价策略”、“先进医疗产品非临床安全性评价研究”、“化妆品安全评估技术要求”等报告交流，展示了最新研究成果。

医疗器械分会场，中检院专家围绕医疗器械质量评价分别作了“新兴有源医疗器械质控研究进展”、“医疗器械软件产品质量问题与解析”、“ECMO 在中国，研发及检测概述”、“用于病毒灭活验证的 ICC-qPCR 方法研究”、“基于 3 维表皮模型的纳米材料皮肤毒性研究”、“动物源性医疗器械戊二醛残留毒性研究”学术报告。

通过组织院内外专家学者做学术报告、开展学术交流，集中交流科研成果，使不同学科之间相互学习，相互促进，增强互补优势，扩大合作空间，开拓了学术视野、促进了技术交流、扩大学术影响，同时锻炼了专家队伍、促进年轻人成长。本次科技活动周邀请地方药检所、高校、相关企业等

相关人员参加交流活动，中检院学术委员会委员、各部门负责人、有关业务所科技人员共计 500 余人次参加了本次科技周活动。

（二）国家局“监管科学 创新强国”科技周开放日活动

2020 年 8 月 27 日，国家药品监督管理局 2020 年“监管科学 创新强国”科技周开放日活动在中检院举办。此次活动由国家药品监督管理局主办，中国食品药品检定研究院、中国健康传媒集团、中国药学会承办。活动由科研管理处负责人主持。

受疫情影响，今年的开放日采用线上直播方式，带大家走进中药民族药检定所和医疗器械检定所重点实验室。路勇副院长在活动致辞中介绍了中检院的基本情况，并表示“药品科技活动周”开放日是一年一度重要的科技宣传活动，通过本次“开放日”活动，将向大家展示中检院在药品、医疗器械监管领域发挥的技术支撑作用。

中检院中药所马双成所长、器械所李静莉所长介绍了本所的概况，相关技术人员在实验室介绍了各自领域在保证药品医疗器械质量安全方面进行的研究工作。直播镜头带大家参观了中药标本馆，在器械所了解了人工心脏瓣膜、人工智能等产品质量控制方面的研究进展。

本次公众开放日活动交流内容丰富，不仅加深了公众对中药和医疗器械检验检测了解，起到了很好的科学监管知识普及效果，同时也对加强药品和医疗器械监管，确保人民群众用药用械安全起到了良好的推动作用。

（三）建院 70 周年科技成果展

为迎接建院 70 周年，中检院组织各部门及特邀专家，编制了“中国食品药品检定研究院成立 70 周年科技成就展”。展板由五部分组成，分别为科研成果、支撑监管、国际合作、人才队伍建设、科技奖励概览。

科研成果部分介绍了“流行性乙型脑炎减毒活疫苗的研制”等 13 项重要的科技成果；支撑监管部分介绍了包括“符合国际 GLP 标准的药物安全评价技术体系的建设”在内的 13 项我院支撑监管而开展的技术、设施、平台以及应对药品安全应急事件的成就；国际合作部分介绍了我院的 3 个 WHO 合作中心；人才队伍建设和科技奖励概览部分则介绍了现有杰出科研人才和我院获得各级科技奖励的情况。

2020 年 12 月 18 日，“中检院抗击新冠疫情学术报告会暨建院（所）七十周年科技成就展”大会召开。中国工程院院士王军志、中检院首席专家王佑春和体外诊断试剂所所长杨振分别做了“大力宏扬科学家精神——学习十九届五中全会精神的体会”、“假病毒平台技术的建设及其在新冠疫情防控中的应用”、“新型冠状病毒诊断试剂国家标准品研制和国家标准制定”的报告。

（四）中青年基金、学科带头人基金促进人才培养

为加强人才队伍建设，提升检验检测能力和水平，增强学术氛围，加强技术后备人才的培养，中检院设立了中青年发展研究基金和学科带头人培养基金，目的是发现和培养中检院及全系统技术后备人才及学科带头人，建设合理的研究梯队，建立多层次的科研项目储备，实现“人才兴检”的战略目标。2019 年，中青年发展研究基金立项 15 项，学科带头人培养基金立项 5 项；2020 年，有 22 个中青年发展研

究基金课题获得立项支持

（五）院内年度科技评优

中检院每年开展科技评优活动，对与实际工作结合紧密，工作中科学创新、肯钻研、基本功过硬的在职职工予以奖励，以带动和形成积极创新的学术氛围。2019 年初开展 2018 年度科技评优，有 18 个项目获得院级奖励，其中一等奖 2 项，二等奖 7 项，三等奖 9 项（附表 1）。2020 年初开展 2019 年度科技评优，评选出院级一等奖 3 项，二等奖 10 项，三等奖 9 项（附表 2）。科技评优促进了解决问题能力的提高，促进了院内不同学科的交流。

四、领军监管科学研究，有力保障抗击疫情和药品安全监管

（一）开展科研攻关，助力抗击新冠疫情

新冠疫情爆发以来，我院紧急启动抗疫科研项目，在开展常规科研工作的同时，又牵头承担了科技部委托的应急研究项目。凭借对 SARS、埃博拉、H1N1 等多次疫情处置的工作经验和深厚的技术储备，在此次疫情早期紧急开展科研攻关，率先建立了新冠假病毒中和抗体检测方法，向国内 60 多家研发单位免费提供假病毒。利用前期构建的转基因小鼠模型，向 33 家单位提供模型动物。发挥质量标准制定、标准品研制、质量评价方法研究等方面的技术优势，全链条全方位为全国疫苗研发提供了强有力的支持。紧急开展医用防

护防控产品和 28 种医疗器械国内外标准比对工作，为监管部门决策提供了科学依据。牵头组织制定 5 项新冠诊断试剂国家标准，进一步规范新冠病毒检测试剂盒的生产和质量评价要求。

（二）开展监管科学行动计划第一批研究项目

国家药监局监管科学行动计划首批 9 个项目中，中检院组织实施 1 项，共同组织 2 项，参加 4 项，共计 7 项。

其中，国家药监局化妆品监管司牵头，中检院组织实施，12 家合作单位通力协作的“化妆品安全性评价方法研究”项目，紧紧围绕化妆品安全监管的核心，落实《化妆品监督管理条例》（以下简称《条例》）的新要求，从化妆品安全评价和风险评估标准、注册备案管理、不良反应监测和中长期发展规划 4 个方面开展研究。共完成新工具 4 项、新方法 1 项、新标准 9 项、其他成果 5 项，其中已发布实施 2 项，形成草案 17 项。

（三）8 个国家局重点实验室获得认定

为积极践行监管科学，发挥检验检测能力建设及科学研究龙头作用，以中检院为依托单位的 8 个国家药监局重点实验室获得国家局认定，分别为“中药质量研究与评价重点实验室”“化学药品质量研究与评价重点实验室”“生物制品质量研究与评价重点实验室”“药用辅料质量研究与评价重点实验室”“药品安全评价重点实验室”“医疗器械质量研究与

评价重点实验室”“体外诊断试剂质量研究与评价重点实验室”“化妆品研究与评价重点实验室”。这些实验室仅仅围绕药品监管需求开展监管科学研究，已经产出了许多新工具、新标准、新方法，研究成果正在转化应用于药品监管。

（四）近两年科研课题立项情况

2019年牵头申报国家级课题25项，获得资助立项5项，其中国家重点研发计划1项，国家自然科学基金4项。（见附表2）

2020年组织申报各类课题44项，获得立项18项，其中国家重点研发计划12项，国家自然科学基金2项，其他4项（见附表3）

五、推进规范管理，为进一步的科技创新发展做好准备

（一）制修订管理规程，进一步加强规范

制定和发布了《中国食品药品检定研究院专利管理办法（试行）》，创新了专利申报管理新模式；结合当前有关政策和我院实际发布了《关于调整研究生科研课题劳务费标准的通知》并施行；在总结两年多实施情况基础上，结合国家课题管理政策和巡视督查等新要求，修订并印发《中检院科研课题绩效分配细则》。

（二）利用信息化，加强科研项目管理

在院领导的支持下，我院科研管理系统初步建成，目前正在试运行和完善中。通过该系统的建立，将进一步加强领

导决策和科研管理部门的数据处理能力、提高工作效率，实现科研信息动态化管理，促使科研管理工作更趋规范化和信息化，提高科研管理水平。

第二部分 课题研究进展

国家科技重大专项-重大新药创制专项

药物一致性评价关键技术与标准研究

一、课题信息

课题负责人： 许鸣镝

课题编号： 2017zx09101001

主要研究实验室：中检院化药所（仿制药质量研究室、化药室、抗生素室、放化药室、麻药室）、包材辅料所



二、主要目标

建立参比制剂目录、构建参比制剂电子标准库，建立中国药品橙皮书；解决仿制药原料、辅料、制剂、处方、工艺等方面的技术难题，建成面向全国提供口服固体制剂处方工艺开放的技术服务平台，突破一致性评价的生物等效性评价关键技术，建立健全我国临床试验受试者管理体系，形成包括我国功能性辅料数据库、化学仿制药口服固体制剂溶出曲线数据库、特定品种溶出指导原则、特定品种生物等效性指导原则等一套系统的仿制药一致性评价技术体系，加速我国仿制药质量和疗效一致性评价工作，提升我国制药行业整体水平，保障药品安全性和有效性，促进医药产业升级和结构调整，增强国际竞争能力，满足人民群众用药需求。

三、主要研究进展

本课题已完成指导利福平胶囊等 60 余个品种一致性评价过程中的技术难题。已发布建立了适用于化学仿制药通用的参比制剂遴选与确定程序及工作机制，累计发布参比制剂目录 27 批，涉及 1179 个品种的 2446 个品规参比制剂，公示征求意见 3 批 891 个品规参比制剂。289 基药目录内品种可以明确参比制剂的均以明确。初步建成动态更新的《中国上市药品目录集》，已收录 2159 个品种，其中通过质量和疗效一致性评价的药品 766 个，按化学药品新注册分类批准的仿制药 529 个，参比制剂有 861 个。完成了 27 个品种参比制剂的质量评估工作。已发布《生物等效性研究的统计学指导原则》、《经口吸入制剂仿制药生物等效

性研究指导原则》、《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》、《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则》及 11 个品种的个药 BE 指南，尚有 16 个个药 BE 指南尚在草拟中。一致性评价生物备案平台基本完善，正常运转。研制出 300 余种赋值准确、均一旦稳定的化学药品标准物质，建立了 50 余种主药成分和相关杂质的化学对照品核磁共振定量方法。建立了 130 个口服固体制剂品种（158 个品规）的溶出曲线及溶出度测定方法。建立了 13 个典型辅料的研究新方法，完成了 270 个品种（或规格）药用辅料的功能性指标的测定。已建立药物血清蛋白结合率测定平台、注射剂药动学参数测定平台；完善了杂质谱分析与控制平台；基本建立了抗氧剂的评价与控制平台、助溶剂的评价与控制平台；基本建立了胶塞-药物相容性快速评估与控制平台；完成注射剂生产过程无菌保障体系的评估与 OOS 调查程序；完成了近红外光谱（NIR）TQ 对数判别分析法评价生产过程一致性模型；基本完成“产品质量与风险评估与预测”的 15 个品种的示范研究，形成普通注射剂一致性评价的共性策略、方法与指标。初步建立了溶出曲线数据库、化学标准品及杂质库、辅料功能性指标数据库、四个不同层次的药物/杂质风险预测和评价模型及相关的数据库。课题参与研发人员 384 人，其中千人计划引进 3 人，其他留学归国人员 4 人，聘用其他国外专家 3 人。人才培养 192 名，其中取得博士学位 34 人，取得硕士学位 156 人，博士后 2 人。申请专利 40 项，专利授权 35 项，计算机软件著作权登记证书 10 项，完成国家技术标准制修订 59 项，获得中国专利金奖 1 项，省部级以上科技奖励 2 项，国内外发表文章 200 余篇。

四、主要成果

（1）中国上市药品目录集的建立

借鉴国际经验、结合中国具体实际，国家食品药品监督管理总局组织制定了《中国上市药品目录集》（以下简称“目录集”），收录具有安全性、有效性和质量可控性的药品，并确定参比制剂和标准制剂。目录集实行动态管理，及时将新批准上市的药品纳入目录集，将存在安全风险和因安全性、有效性原因撤市的药品从目录集中调出。

关于目录集

发布时间: 2017-12-29

为贯彻落实中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》（厅字〔2017〕42号），深化药品审评审批制度改革，保护和促进公众健康，维护公众用药权益，降低用药负担，提高药品可及性；促进药物研发创新，保护专利权人合法权益；鼓励仿制药发展，提高仿制药质量，明确仿制药的标准，降低仿制药专利侵权风险；明确药品审评审批与创新药专利权人、仿制药申请人的责任与义务，探索建立药品专利链接、专利挑战、专利期限补偿等制度；方便行业和公众及时、准确、全面地了解上市药品的相关信息，借鉴国际经验、结合中国实际，国家药品监督管理局组织编制了《中国上市药品目录集》，收录具有安全性、有效性和质量可控性的药品，并确定参比制剂和标准品。

(2) 一致性评价生物等效性相关技术指南的建立

为进一步补充和完善我国仿制药生产和一致性评价相关指导原则体系,更好地为我国仿制药企业提供技术支持,基于课题研究内容和考核指标,参考了国际先进监管机构有关指导原则,并充分考虑了国内研究现状,课题组起草了一系列一致性评价生物等效性相关技术指南和技术规范。经过指南初稿研讨会及改稿会,形成征求意见稿向社会各界公开征求意见,并召开定稿会经与会专家充分讨论后形成终稿,最终在药审中心网站正式发布。

CDE	一致性评价生物等效性相关技术指南的建立	
标准与规范名称	编号	发布时间
生物等效性研究的统计学指导原则	(国家药监局2018年第103号)	2018年10月19日
真实世界生物等效性研究技术指导原则	(国家药监局2018年第103号)	2018年10月19日
新活性药物生物等效性研究技术指导原则	(药审中心2020年第62号)	2020年12月31日
仿制药口服片剂生物等效性研究技术指导原则		
注射剂生物等效性研究技术指导原则		
缓释制剂生物等效性研究技术指导原则		
普鲁卡因片生物等效性研究技术指导原则		
阿司匹林片生物等效性研究技术指导原则		
卡马西平片生物等效性研究技术指导原则		
卡马西平片生物等效性研究技术指导原则	(药审中心2021年第5号)	2021年1月26日
利伐沙班片生物等效性研究技术指导原则		
沙库巴曲缬沙坦片生物等效性研究技术指导原则		
阿洛氯芬酸钠片生物等效性研究技术指导原则		
依伐布雷定片生物等效性研究技术指导原则		
吸入吸入剂制剂生物等效性研究技术指导原则	(药审中心2020年第49号)	2020年12月15日
国内特准品种评价意见	/	2019年6月21日
可替代或等效人体生物等效性 (BE) 试验品种	(国家药监局2018年第32号)	2018年5月25日
可替代或等效人体生物等效性 (BE) 试验品种 (第二批)	(国家药监局2018年第136号)	2018年12月16日
化学药品在制剂 (特殊剂型) 仿制药质量和疗效一致性评价技术要求	(药审中心2021年第12号)	2020年5月14日
仿制药与参比制剂等效性研究 (试行)	(药审中心2021年第15号)	2021年1月26日
化学仿制药与参比制剂等效性研究技术要求	(国家药监局2019年第25号)	2019年3月25日
化学仿制药与参比制剂等效性研究技术要求	(药审中心2020年第32号)	2020年10月16日
M9：基于生物利用度分离的仿制药生物等效性指南	/	2019年11月10日
M10：生物等效性评价指南 (征求意见稿)	/	2019年4月12日

图 2 一致性评价生物等效性相关技术指南的建立

（3）溶出曲线数据库

溶出曲线数据库依据前期已经建立的《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》，研究口服固体制剂在四种介质中的体外溶出行为。通过已有的多个口服固体制剂品种的溶出曲线及溶出度数据，在进一步开展数据库结构设计、数据处理、数据提取等方面的探索性研究基础上，确定化学仿制药口服固体制剂溶出曲线数据库的关键要素，综合利用药物分析学、数学、统计学与计算机科学等多学科交叉知识，建立了我国化学药品普通口服固体制剂溶出曲线数据库。并通过建设配套软件，为一致性评价工作和化学药品口服固体制剂的研究开发提供方便、灵活的专业信息支撑。

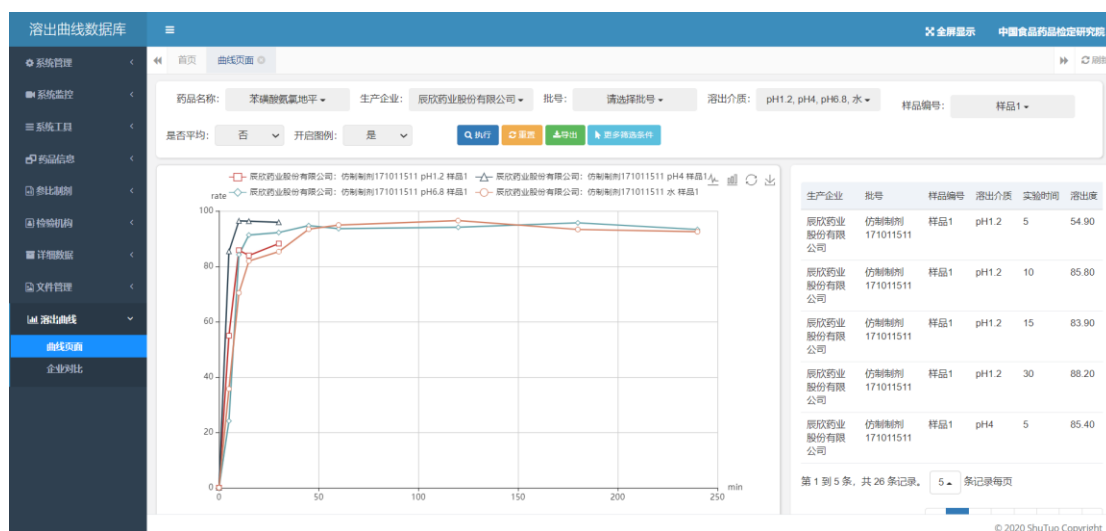


图 3 溶出曲线数据库

（4）BCS 精准分类评价技术平台及其转化应用

针对生物药剂学分类难点问题，以 BCS 为研究重点，同时结合 BDDCS 分类系统，建立了以“查、测、算、评”为核心的系统 BCS 精准分类研究平台；已完成溶解性、渗透性评价方法建立，并进行了 40 余个 BCS 分类不明确药物的溶解性、渗透性研究。完成 2017 国家基本药物目录中的 BSC II 类药物数据整理，探索构建 BCS II 类药物“剂量大小、促溶技术与体内吸收”三者之间的创新性技术研发体系。聚焦典型品种开展体内外系统研究，建立基于机制性生理模型的药代动力学、药效动力学模拟软件的预测模型。技术指导多个药物品种通过一致性评价获得批件。获省级科学技术奖一等奖 1 项，二等奖 2 项，三等奖 2 项。

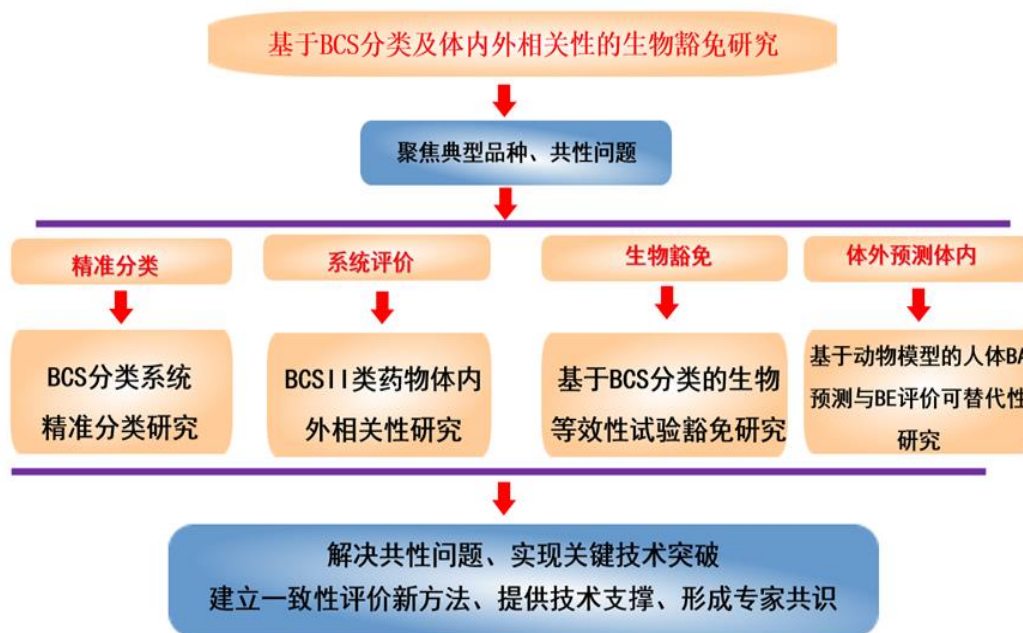


图 4 基于 BCS 分类及体内外相关性的生物豁免研究

（5）仿制药一致性评价药用辅料功能性指标数据库

仿制药一致性评价药用辅料功能性指标数据库是按照以辅料功能性指标为中心、以大量真实测定数据为基础的辅料功能性指标基本数据库、进阶数据库和智能计算库不断提升的“三步走”建设思路。通过分工协作、多轨并行和逐步推进的工作安排，目前已按计划完成数据库的设计和搭建，300 余个辅料或规格的功能性指标检测结果正在录入中。根据药用辅料用途和功能的分类，建立不同类型药用辅料的功能性指标，为处方设计、剂型设计和功能辅料设计提供理论和技术支持。构建完善、便捷的药用辅料功能性指标数据库，方便检索及信息查询。数据库是在药用辅料功能性评价体系建立、药用辅料的功能性检测方法建立和评价，辅料与药物间的相互作用、辅料对制剂质量的影响等研究基础上构建的，最终帮助药用辅料企业和制剂企业实现从辅料选择随机化、处方设计经验化到辅料选择科学化、处方设计定量化的质的飞跃；在一致性评价以及仿制药和新功能辅料研发中发挥作用。



图 5 仿制药一致性评价药用辅料功能性指标数据库

国家科技重大专项-重大新药创制专项

创新药物非临床安全性评价关键技术研究

一、课题信息

课题负责人：李波

课题编号：2018ZX09201017

主要研究实验室：中检院安全评价研究所、上海市计划生育科学研究所、军事医学科学院毒物药物研究所、中国科学院上海药物研究所、北京协和建昊医药技术开发有限责任公司、中国药科大学、北京昭衍新药研究中心股份有限公司、上海益诺思生物技术有限公司、成都华西海圻医药科技有限公司等



二、主要目标

总体目标:

在"十二五"期间建立的药物安全评价平台基础上,针对国内现有药物新品种的研发需求和药物毒理学研究的薄弱环节,进一步加强药物临床前安全性评价关键技术研究,建立具有国际水平的前瞻性评价技术体系,同时实现毒性评价技术、方法的规范化和标准化,全面提升新药临床前安全性评价创新能力和国际竞争力,为促进我国医药产业的国际化与我国公众安全用药提供保障。

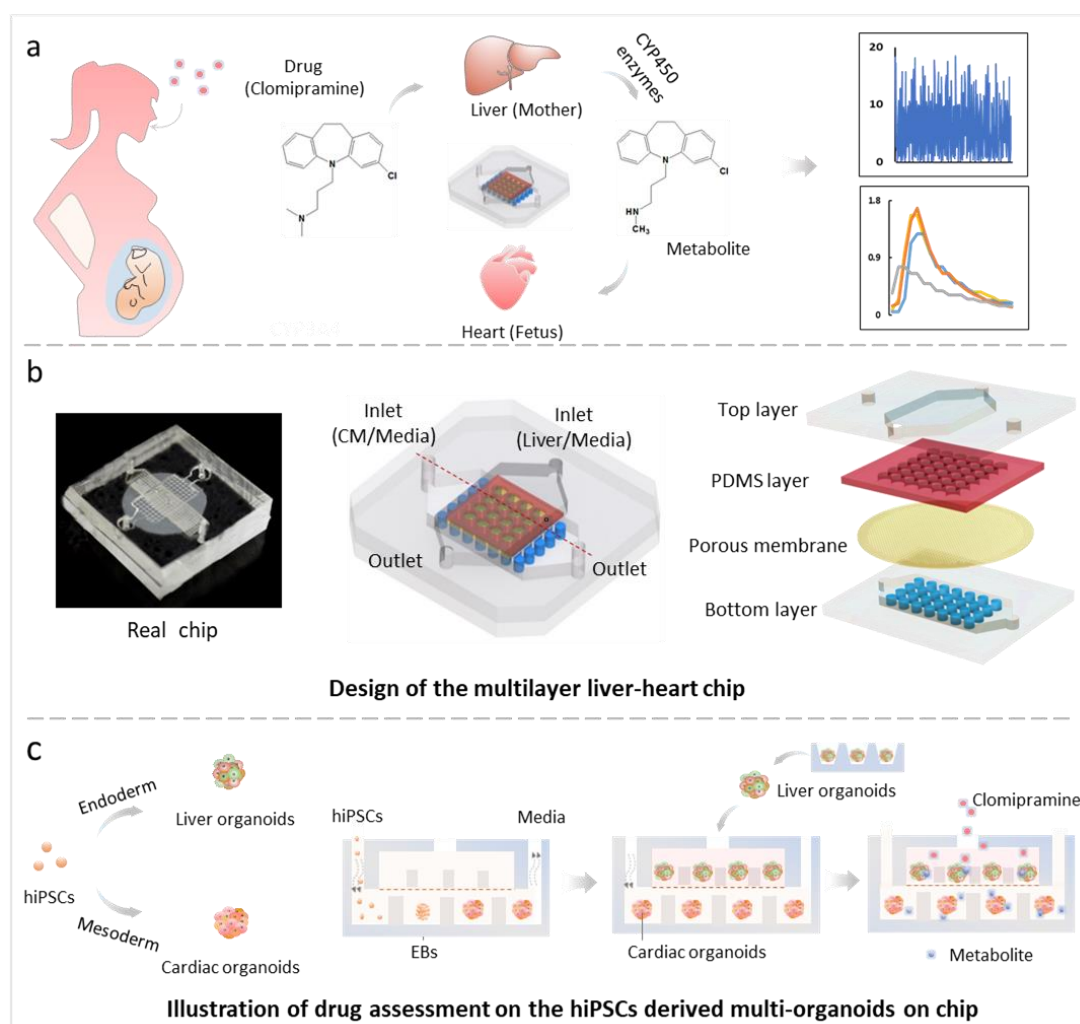
考核指标:

1. 3-5 家机构通过国际 AAALAC 认证或复查、美国 CAP 认证或复查,通过 OECD 成员国 GLP 认证或者同等水平国家的 GLP 检查;
2. 开展 50-100 个创新药物的安全性评价研究;
3. 建立 15-20 项药物临床前安全性评价关键技术、新技术和新方法;
4. 完成 3 次全国范围内的临床检验和生物分析能力验证;
5. 在核心期刊发表 150-200 篇学术论文;申请专利 8-10 项;
6. 培养药物安全性评价领域学术带头人 7-10 名,培养研究生 40-60 名;
7. 召开 5-10 次全国学术研讨会或技术培训班。

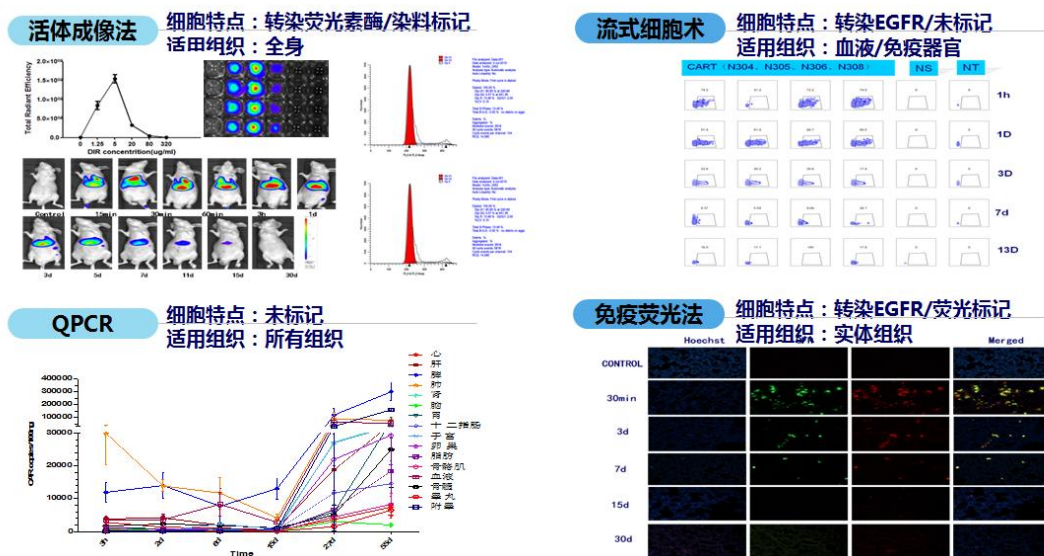
三、主要研究进展

本年度按照任务书的要求主要完成任务如下：

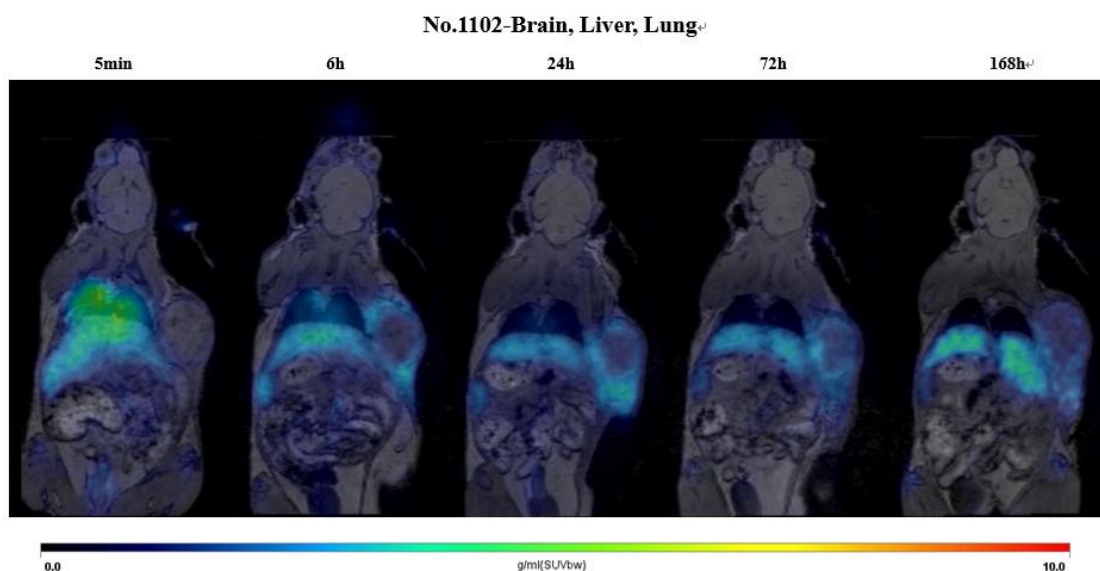
(1) 对建立的药物临床前安全性评价关键技术、新技术和新方法进行进一步的验证研究，并探索其在新药安全性评价中的应用，包括基于人源细胞微流控芯片的心脏毒性、肝-肾、肠-脑类器官体外模型；体外培养大鼠神经干细胞及分化细胞模型；靶向代谢组学技术；啮齿类动物活体多模态成像技术；体外眼毒性评价方法；基于 iPS 诱导分化心肌细胞的心脏毒性评价技术；microRNA 等多项生物标志物检测技术；以 PET-CT 为核心的同位素实验技术；针对不同细胞治疗产品和基因治疗产品、新抗体等药物新品种评价关键技术以及纳米制剂安全性评价技术等。



建立了反映药物复杂的器官间相互作用的多器官芯片系统，可用于多种药物的安全性评价

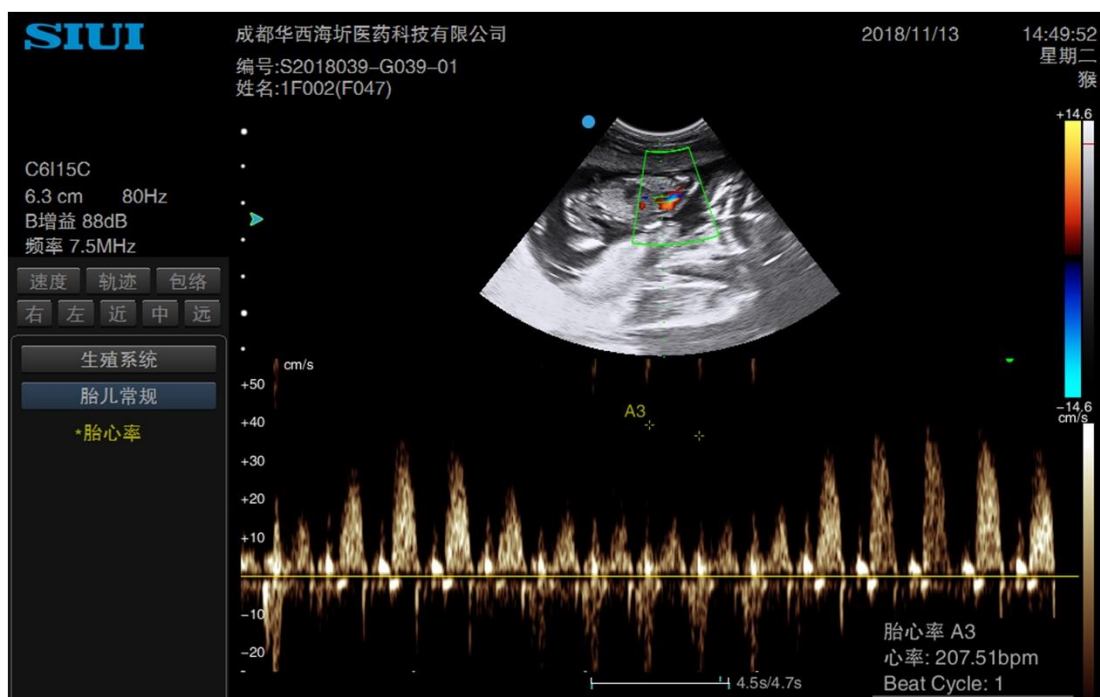


建立了新型细胞治疗产品的体内分布、免疫原性、致瘤性等系列评价技术



荷瘤小鼠单次给予抗体类药物后不同时间对不同组织/体液的 PET/MR 扫描图

(2) 继续对平台关键技术评价体系进行完善，包括中枢神经系统疾病治疗药物评价，眼科药物安全性评价，吸入制剂评价，儿科药物安全性评价，家兔、非人灵长类动物生殖毒性评价技术体系，啮齿类和非人灵长类动物药物依赖性评价，长期致癌试验和转基因替代模型评价，多终点遗传毒性评价和重复给药伴随遗传毒性评价，大分子药物药代毒代评价等技术体系。



非人灵长类生殖毒性评价技术

四、主要成果

1) 建立了 29 项药物非临床安全性评价关键技术、新技术和新方法，包括基于微流控芯片的心脏毒性、肝-肾、肠-脑等类器官体外模型；体外培养大鼠神经干细胞及分化细胞模型；靶向代谢组学技术；啮齿类动物活体多模态成像技术；体外眼毒性评价方法；基于 iPS 诱导分化心肌细胞的心脏毒性评价技术；microRNA 等多项生物标志物检测技术；以 PET-CT 为核心的同位素实验技术；针对不同细胞治疗产品、基因治疗产品、新型抗体等药物新品种评价关键技术，如体内迁移和组织分布特征的检测技术、给药制剂细胞活性检测、细胞命运检测、多重细胞因子测定、人源化动物体内评价、基于 KLH 的 T 细胞依赖性抗原抗体初次应答反应和二次应答反应方法等；以及纳米制剂安全性评价技术等。

其中核心关键技术包括：

1) 建立国际前沿的“人体器官生物芯片”技术，研究多种器官相互作用；建立体外 3D 细胞模型及干细胞诱导的心肌细胞、神经细胞、类器官等体外替代模型，为传统动物实验提供准确替代研究方法，为我国新药研发国际化发展战略做好技术储备。

2) 建立具有国际水平的毒性生物标志物标准检测方法，并用于药物临床前安全性评价，提高临床前毒性预测的准确性，降低临床用药风险和企业研发成本。

3) 建立新型生物技术药物和特殊制剂评价技术，解决生物技术药物评价中

的瓶颈难题，起草相关技术指导原则，促进新药研发和审评的良性循环。

(2) 对 9 项平台关键技术评价体系进行了完善，包括中枢神经系统疾病治疗药物评价，眼科药物安全性评价，吸入制剂评价，儿科药物安全性评价，家兔、非人灵长类动物生殖毒性评价技术体系，啮齿类和非人灵长类动物药物依赖性评价，长期致癌试验和转基因替代模型评价，多终点遗传毒性评价和重复给药伴随遗传毒性评价，大分子药物药代毒代评价等技术体系。

(3) 开展重大创新药物品种、不同结构类型的大分子和小分子药物、新型制剂、中药新药等的全面临床前安全性评价技术服务，已完成 1300 余种创新药物的全套安全性评价技术服务，约 6500 余项试验研究，支持我国创新药物研发。有 145 种药物通过国家药监局的新药审评，获得 I 期临床批件。

(4) 完成 3 次 GLP 实验室比对和能力验证工作，提高数据的规范性和准确性；举办 12 次全国学术研讨会议和培训班，推动我国 GLP 行业的规范化发展。

(5) 保持国际认证资质，培养一支具有国际水平、结构合理的研究团队，完善符合国际 GLP 规范的药物非临床安全性评价技术平台，为我国创新药物得到国际社会认可奠定基础。

(6) 5 家机构接受并通过 NMPA GLP 认证复查，2 家机构通过 OECD 成员国荷兰政府 GLP 认证复查，2 家机构通过美国 CAP 认证复查，5 家机构通过国际 AAALAC 认证复查，1 家机构通过美国 FDA GLP 检查。

(7) 起草国家行业技术标准 6 项，企业标准 31 项；发表学术论文 157 篇，其中 SCI 论文 49 篇；申请专利 44 项，获得授权专利 18 项；召开 26 次全国学术研讨会和技术培训班。培养药物安全性评价领域学术带头人 10 名，培养研究生 73 名。获军队科技进步奖二等奖 1 项，石油和化工科技进步奖二等奖 1 项等。

国家科技重大专项-重大新药创制专项

创新生物技术药评价及标准化关键技术研究

一、课题信息

课题负责人：王佑春

课题编号：2018ZX09101-001

主要研究实验室：中检院生检所虫媒病毒疫苗室、肝炎和肠道病毒疫苗室、艾滋病性病病毒疫苗室、细菌多糖和结合疫苗室、单克隆抗体产品室、血液制品室、重组药物室。



二、主要目标

本课题研究目标包括新型疫苗、佐剂、重组药物、新靶位/结构单抗、细胞治疗产品等，研究内容包括了产品研发、体内外药效评价质控方法、质量标准、临床试验等。本课题的立项和实施将为“十三五”重大新药创制计划等国家高技术医药计划支持的各阶段项目及品种建立与国际水平相一致的标准物质和系统评价方法，保证进入临床试验阶段的产品安全有效、质量可控。同时，二个国家转化医学中心对新型生物技术药展开的临床前和临床治疗性研究将形成这些新型药品/治疗技术的“临床规范或指南”，规范其研发和评价，为国内其它医疗单位合理使用这些新治疗药物/技术提供“示范”作用，为进一步完成临床Ⅲ期研究、药物上市提供基础，促进其早日实现产业化。总之，本项目将进一步完善我国生物技术药物的研发、质控和临床试验平台，建立一系列技术储备，为我国创新型生物技术药物的发展提供技术保障。

三、主要研究进展

(1) 搭建创新生物技术药物的质量控制方法和质量标准评价体系：

建立 50 种检验检测方法，其中：建立 3 种转基因细胞等细胞活性测定替代新方法，建立 38 种新型疫苗的关键质量属性评价方法，4 种 TCR-T 细胞药学及产品安全性评价方法并纳入产品的申报标准，5 种小核酸药物稳定性和质量控制分析评价方法，4 种方法申请纳入药典。

制备 32 种标准物质或参考品，其中：6 种治疗性生物技术药的理化或活性

标准物质、26 种疫苗相关标准品或参考品，其中 12 种获批国家标准品或国家参考品，在新型生物技术药物上市方面推动了国产两价 HPV 疫苗上市、重组新冠病毒蛋白疫苗紧急使用。为 NIBSC 提供 7 个型别的 HPV 国际标准品原料。参与 NIBSC 新一代的 HPV 抗体国际标准品研发，完成来自 NIBSC 的标准品小样协作标定，共检测 10 个 HPV 型别，总计 140 份样品，推动国际标准品的研制。加强了国际合作和国家标准品研制中的中国话语权。

制定 16 个质量标准,包括:新型疫苗 4 种、治疗性生物技术药 8 种和 TCR-T 细胞 4 种，其中 6 种纳入中国药典， 1 个总论纳入药典。)

(2) 推动创新生物技术药物的临床前研究和成果转化:

建立 4 种 TCR-T 细胞药效评价及安全性评价的模型及方法;构建 9 种人源化嵌合小鼠模型、5 种小鼠疾病模型,用于人源抗体成药评价;建立新型 AAV 介导的“优化的 FIX 基因在肝细胞特异性表达”方法,但因未找到可以大规模生产 AAV 的企业,未能在临床中验证;获得个体化 DC 治疗性疫苗,但由于受到疫情影响,目前仅进行 1 例临床;建立 5 个小核酸药物活性评价关键技术;建立 5 种小核酸药物修饰、杂质分析和安全性评价关键技术体系。)

(3) 助推中国创新生物技术药物走向国际市场:

已对戊肝疫苗的脱冷链稳定性进行探索性评价,为其申请 WHO-PQ 认证提供技术数据;完成 3 种传统疫苗针对流行株、逃逸/突变株病毒的保护效力再评价;建立符合国际标准 HPV 疫苗、重组新冠疫苗、HPV 中和抗体、新冠病毒中和抗体评价体系 4 个。

四、主要成果

本课题围绕新型疫苗、佐剂、重组药物、新靶位/结构单抗、细胞治疗产品等,开展相应质控体系建设,形成如下研究结果。

发表文章情况:

Huang W, He M, Ning T, et al. Structural characterization of a neutralizing mAb H16.001, a potent candidate for a common potency assay for various HPV16 VLPs. NPJ Vaccines. 2020; 5: 89.

Ning T, Sun S, Nie J, et al. Simultaneous quantification of major capsid protein of human papillomavirus 16 and human papillomavirus 18 in

multivalent human papillomavirus vaccines by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2020 May 24; 1619: 460962.

Long Z, Nie J, Li X, et al. Simultaneous determination of capsid proteins in nine-valent human papilloma virus vaccines by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Sep Sci*. 2020 Nov 20.

龙珍, 李晓玉, 李秀玲等. 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. *色谱*. 2020, 12 月.

Nie J, Li Q, Wu J, et al. Establishment and validation of a pseudovirus neutralization assay for SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec; 9 (1): 680–686.

Nie J, Li Q, Wu J, et al. Quantification of SARS-CoV-2 neutralizing antibody by a pseudotyped virus-based assay. *Nat Protoc*. 2020 Nov; 15 (11): 3699–3715.

Li Q, Wu J, Nie J, et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. *Cell*. 2020 Sep 3; 182 (5): 1284–1294 e9.

刘双军, 李景良, 王颖, 苗会, 拱小棠, 刘晶晶, 孙宏亮, 姜崴, 李玉华. 森林脑炎病毒不同感染途径对小鼠模型的感染性分析. *中国生物制品学杂志*, 2020, 33 (3).

陈质斌, 王斌, 梁昊宇, 鲁旭, 曾明. 重组金黄色葡萄球菌疫苗特异性人血清 IgG 抗体 Luminex 系统多重检测方法建立及验证. *中国生物制品学杂志*, 2020, Vol. 33 No. 9

Meng Li et, al. Development of a robust reporter gene assay for measuring the bioactivity of OX40-targeted therapeutic antibodies, Luminescence, Online (doi: 10.1002/bio.4004) .

Junxia Cao et al. Development of an antibody-dependent cellular cytotoxicity reporter assay for measuring anti-Middle East Respiratory Syndrome antibody bioactivity. *Scientific reports*. 2020, 10 (1).

Disrupting CD147–RAP2 interaction abrogates erythrocyte invasion by Plasmodium falciparum. Blood. 2018 Mar 8; 131(10):1111–1121.

CD147–spike protein is a novel route for SARS–CoV–2 infection to host cells. Signal Transduct Target Ther. 2020 Dec 4; 5(1):283.

Biological Characteristics of Severe Combined Immunodeficient Mice Produced by CRISPR/Cas9–Mediated Rag2 and IL2rg Mutation. Frontiers in Genetics 2019 10: 401–411.

SARS–CoV–2 invades host cells via a novel route: CD147–spike protein. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.988345v1>.

Meplazumab treats COVID–19 pneumonia: an open–labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20040691v1>.

CD147–spike protein is a novel route for SARS–CoV–2 infection to host cells. Signal Transduct Target Ther. 2020 Dec 4; 5(1):283.

SARS–CoV–2 invades host cells via a novel route: CD147–spike protein. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.988345v1>.

Meplazumab treats COVID–19 pneumonia: an open–labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20040691v1>.

申请发明专利情况:

任进等, 一种与代谢相关脂肪性肝病发生发展关联的生物标志物, 202010981882.X。

吴婉欣等, 检测水稻重组蛋白质中残留 DNA 的引物对及方法, 202011295779.6。

抗 BASIGIN 人源化抗体用于制备治疗新型冠状病毒肺炎药物的应用, 申请号: 202010166717.9, 申请日: 2020.03.11

hKDR 人源化小鼠模型及其建立方法和应用。申请号: 202011594798.9, 申请日: 2020.12.29。

抗 BASIGIN 人源化抗体用于制备治疗新型冠状病毒肺炎药物的应用, 申请

号：202010166717.9，申请日：2020.03.11

hKDR 人源化小鼠模型及其建立方法和应用。申请号：202011594798.9，申请日：2020.12.29。

国家科技重大专项-重大新药创制专项

中药组分资源库及产业公共技术服务平台建设

一、课题信息

课题负责人：马双成

课题编号：2018ZX09735006

主要研究实验室：中检院中药所，中国医学科学院药物研究所张东明研究实验室，上海诗丹德标准 技术服务有限公司中药物质基础研究中心，上海市中药物质基础与标准专业技术服务平台。



二、主要目标

本课题通过以《中国药典》2015 年版一部收录的中药材/中药饮片/中药成方制剂以及地方特色药材和传统复方制剂为研究对象，开展这些药材以及制剂的中药组分系统研究，建立中药组分信息库、数据库、实物库以及在线销售平台，实现资源共享。建立符合中药产业发展需求的中药组分物质库及中药研发公共技术服务平台，为我国中药产品标准化研究、中药新药筛选、中药品种的二次开发以及与中药相关的健康产业发展提供重要的实物和技术支撑。

三、主要研究进展

1、中药组分研究技术标准化和质量控制体系建设：对 2019 年起草的标准规范（中药组分研究的标准技术流程、中药组分制备的标准技术体系及中药组分质量表征的标准规范）大纲初稿修订及完善形成终版标准文件；

2、中药组分制备：2020 年新增制备中药组分 9848 个，每一组分重量均高于 20mg 以上，分离步骤靠前的组分重量大于 100mg 以上；

3、中药组分库实体库建设：2020 年开发并应用了适用于本组分库样品特性的中药组分样品管理系统，将课题各参与单位制备的所有组分样品汇总并将包装进行统一更新，更新后的样品具有样品二维码标识，搭配样品管理系统的手机客户端 APP 可更信息化更高效的管理中药组分库相关工作及组分样品的应用；

4、中药组分数据库建设：2020 年已完成中药组分数据库的建立，并将本组分库内全部组分样品信息，包括组分基本信息、制备工艺、表征检测方法、检测图谱等导入到已建立的组分数据库内；

5、完成在线销售平台的上线初运行，以及中药组分及化学成分实物库相关信息及数据录入工作；

6、中药组分及化学成分高分辨质谱数据库建设：2020 年完成全部中药化学成分的高分辨质谱数据采集工作；

四、主要成果

1、中药组分研究技术标准化和质量控制体系建设

(1)完成了中药组分研究标准技术流程、技术体系和质量表征规范的建立。

(2)已完成三个标准规范制定工作，并依照规范要求开展相关组分制备及表征相关工作，分别为：

《中药组分研究的标准技术流程》

《中药组分制备的标准技术体系》

《中药组分质量表征的标准规范》

2、中药组分研制及信息和数据库建设

(1)已从 384 种中药材及 100 个成方制剂品种，共计 486 个品种中制备中药组分 23532 个，每一组分重量均大于 20mg 以上，分离步骤靠前的组分重量大于 100mg 以上；

(2)已完成中药组分数据库的建设，中药组分数据库依照来源药材及制剂品种分类，归纳整理每一组分样品来源药材/制剂详细信息包括功能主治、方剂组成、方源、拉丁名称、批号、部位等，以及组分制备工艺、组分质量表征方法、质量表征图谱、活性数据等信息。并且建立了用户账户权限管理制度，用户可通过数据库网站访问相关数据信息。

(3)所有组分样品均配有详细的组分信息表征数据，每个组分均配有《中药组分说明书》包含组分基本信息、制备工艺、组分表征检测方法及检测图谱等结合各个组分的特点，表征方式包括 HPLC 或 TLC 及详细工艺流程信息等。

3、中药组分库商业化及信息化数据库建设

(1)中药组分库数据库已完成建设，并已投入使用；

(2) 已建立在线销售电商平台，完成在线销售平台的上线运行，中药组分及化学成分实物库相关信息及数据已录入；

(3) 所有组分样品均按照统一要求进行包装、粘贴标签，并均配有组分说明书且按照规范要求妥善存放，所有组分均具有商品化特性，可实现组分销售。

4、中药组分及化学成分高分辨质谱数据库建设

(1) 已建立中药化学成分高分辨质谱数据库，完成要求数量的 3000 个中药化学成分的高分辨质谱数据采集工作；

(2) 建立中药组分库的表征数据库。

5、中药组分库实体库的建设

(1) 根据中药组分样品特性开发建立中药组分实体库相匹配的样品管理系统通过电脑 PC 端以及手机客户端软件将样品的日常管理工作信息化规范化；

(2) 已建成天然产物成分库电商销售平台，同时已实现中药组分数据库与电商销售平台的链接，故所有中药组分及天然产物成分均可实现销售；

(3) 已建立组分实物库管理规范，所有组分样品均已按照规范要求存放。

6、其他

(1) 已完成 19 项国内发明专利申请，其中 7 项已授权；

(2) 2 项计算机软件著作权登记证书；

(3) 起草行业标准 1 项，企业标准 5 项；

(4) 发表内容相关文章 23 篇；

(5) 实现年服务次数超 1000 次。

7、行业及企业标准：

序号	标准名称	标准号	发布时间
1	西红花质量等级	T/CATCM 002-2018	2018.10.20
2	中药组分资源库样品管理规范	Q/310115STDYJY F001-2020	2020.12.2
3	药材留样管理规范	Q/310115STDYJY F002-2020	2020.12.2
4	中药组分数据库管理规范	Q/310115STDYJY F003-2020	2020.12.25
5	中药组分质量表征标准规范	Q/310115STDYJY F005-2021	2021.1.28
6	中药组分制备标准规范	Q/310115STDYJY F004-2021	2021.1.28

8、计算机软件著作权登记证书：

序号	软著信息	证书号	日期
1	中药及天然产物物质库在线商城平台 V1.0	2020SR0620848	2020.6.15
2	信德云中药及天然产物质谱数据库系统 V1.0	2020SR0997880	2020.8.27

附 1 电商平台：



附 2 质谱数据库：

天瑞仪器
RAYTEST INSTRUMENTS

质谱数据库

中文名称/英文名称/CAS号/分子结构/分子量

Q

首页

关于我们

品牌与数据

会员服务

新闻中心

帮助中心

当前所在位置： 首页 / 质谱数据库

中文名称	英文名称	分子量	CAS号	分子式	分子量
	Schizandiside	7	71222-06-5	C25H32O10	493
(6R, 11aR)-3,6-二羟基-10,12-二氧杂萘烷	Methylisoxanthine	14	73340-41-7	C17H18O5	300
(1S,2S,3S,4S,5S)-五羟基-2-呋喃糖	Protosappanin B	14	102038-29-3	C18H18O6	304
1,2,3,4,5-五羟基-2-呋喃糖	1,2,3,4,5-pentagalloylglucose	10	14837-32-7	C41H32O26	840
1,5-二羟基-2-呋喃糖	1,5-Di-O-Caffeoylquinic acid	14	30964-13-7	C25H24O12	516
1,8-二羟基萘	1,8-Dihydroxyanthraquinone	7	117-10-2	C14H8O4	240
1,8-二羟基萘	Agilent8545 Q-TOF/MS MS2CE10[M+H] ⁺				
1,8-二羟基萘	Agilent8545 Q-TOF/MS MS2CE20[M+H] ⁺				
1,8-二羟基萘	Agilent8545 Q-TOF/MS MS2CE30[M+H] ⁺				
1,8-二羟基萘	Agilent8545 Q-TOF/MS MS2CE40[M+H] ⁺				
1,8-二羟基萘	Agilent8545 Q-TOF/MS MS2CE50[M+H] ⁺				
1,8-二羟基萘	Agilent8545 Q-TOF/MS MS2CE60[M+H] ⁺				
1,8-二羟基萘	Agilent8545 Q-TOF/MS MS2CE70[M+H] ⁺				
1-羟基萘	1-Hydroxyanthraquinone	7	19130-99-2	C14H8O3	224
10-羟基	10-Hydroxyanthraquinone	21	23513-15-7	C21H14O4	350
10-羟基	10-Hydroxyanthraquinone-2-carboxylic acid	14	14113-05-4	C18H8O5	318
10-羟基	10-Hydroxyanthraquinone-3-carboxylic acid	21	32681-96-5	C18H8O5	318

共 574 条

100以内

<

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

天瑞仪器

服务热线 4008554545

Copyright © 2020 天瑞仪器股份有限公司 (上海) 有限公司 沪ICP备05000441号

天瑞仪器

企业邮箱:ray@ray.com.cn

附 3 组分库：



附近 4 实验室：



附件 5 总结会议：



国家科技重大专项-重大新药创制专项

以百白破为基础的联合疫苗质量控制平台研究

一、课题信息

课题负责人：马霄

课题编号：2018ZX09738-005

主要研究实验室：中检院生检所百白破疫苗与毒素室、呼吸道病毒疫苗室、多糖结合疫苗室、肝炎和肠道疫苗室



二、主要目标

本课题是针对我国自主研发的以百白破为基础的一系列联合疫苗（DTaP-Hib, DTaP-IPV, DTaP-Hib-IPV 等），建立符合国际/国家标准和规范的联合疫苗质量控制和评价体系，包括建立符合国际标准的联合疫苗质量标准；突破检验检测技术瓶颈，建立多种新检定方法；制备用于联合疫苗质控的国家标准品/参考品，使我国联合疫苗的质量控制水平达到国际先进水平，部分指标达到国际领先，对指导我国联合疫苗的生产、过程控制和最终产品的质量检测有重要意义，将突破制约我国联合疫苗发展的瓶颈。

三、主要研究进展

1、建立了我国以百白破为基础的联合疫苗质量标准 6 项，已支持 8 家企业 11 个品种的新药注册申请工作，其中 5 个品种已获得临床批件，3 个品种已开展了 I 期临床研究工作。

2、建立了百日咳、白喉、破伤风生产菌株从种子批到大罐发酵的传代稳定性评价技术，严格监控生产菌毒种的基因稳定性；开展了灭活脊髓灰质炎疫苗（Sabin 株）生产毒种的遗传稳定性研究，建立了荧光 MAPREC 方法检测 IPV 的突变率。

3、建立了 17 项联合疫苗质量控制用检验检测新技术，用于联合疫苗关键生产过程控制、疫苗有效性和安全性评价。其中，完成了 10 项联合疫苗关键生产过程控制检测方法和关键质量属性的建立和方法学验证工作，完成了 7 项联合

疫苗中百白破组分和 IPV 组分关键有效性、安全性评价方法的建立。

4、建立了 IPV 动物免疫原性评价方法，完成铝佐剂对 IPV 疫苗组分免疫原性的影响。

5、建立了基于假病毒的 IPV 临床血清检测方法，成功构建基于野病毒疫苗株 I 型 Mahoney、II 型 MEF-1 和 III 型 Saukett 株假病毒，在此基础上建立了假病毒中和试验方法。

6、完成了联合疫苗和等剂量单一组分百白破疫苗、乙肝疫苗的体液免疫效果评价与比较，开展了联合疫苗中各个单组分诱导实验动物产生抗体能力的检测，以及通过模拟含乙肝组分的联合疫苗的真实剂型，考察了联合疫苗中多种抗原成分并存对于乙肝抗原的影响，为联合疫苗与现有国家计划免疫程序接轨和转换奠定了基础。

7、建立了 9 种联合疫苗质量控制用国家标准品/参考品，包括第三代百日咳疫苗毒性国家标准品、白喉抗毒素国家标准品（絮状反应用）、破伤风人免疫球蛋白国家标准品、百日咳杆菌鼠源抗血清国家参考品、5 种肺炎球菌多糖国家参考品，共 9 种联合疫苗质量控制用国家标准品/参考品。

8、建立了蛋白质类疫苗质量分析平台技术

该平台技术可以创新性地对蛋白质类疫苗抗原的蛋白特性进行全面的分析研究，包括特征肽段分析、蛋白质修饰分析、新毒性蛋白检测、蛋白质颗粒大小分析、佐剂吸附后抗原特性分析等技术。依托该分析平台技术，已申请百日咳 TCT 含量测定、百日咳有效蛋白检测、百白破疫苗颗粒大小、白喉和破伤风类毒素载体蛋白监测，多糖蛋白结合疫苗中多糖检测、多糖蛋白结合位点分析等国家专利 8 项。在已建立的蛋白质质量分析平台基础上将新技术应用于新型冠状病毒灭活疫苗的质量控制中，建立了 COVID-9 疫苗结构蛋白含量测定方法，已申请国家技术专利 1 项。

四、主要成果

1、本课题建立完善了百白破疫苗、灭活脊髓灰质炎疫苗、b 型流感嗜血杆菌等多糖结合疫苗、乙型肝炎疫苗 4 项质量标准，并新建立了我国联合疫苗相关质量标准 6 项（百白破-Hib、新型组分百白破、成人和青少年用百白破联合疫苗、百白破-IPV、百白破-IPV-Hib、Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗（Vero）），已支持

8 家企业 11 个品种的新药注册申请工作，其中 5 个品种获得临床批件，3 个品种已开展了 I 期临床研究工作。本课题通过建立完善的质量标准、检验方法和国家标准品/参考品，打造以百白破为基础的联合疫苗质量控制平台，全方位突破制约我国联合疫苗发展的质量监控技术瓶颈，对我国联合疫苗的研制和质量控制发挥规范和引导作用，大力推动了我国自主新型联合疫苗的产业化进程。

2、本课题建立了新型联合疫苗质量控制和评价体系平台，建立了联合疫苗关键生产过程控制、疫苗有效性和安全性、临床评价等多项检测方法和评价技术，建立了多种联合疫苗质量控制用国家标准品/参考品，并与国际标准接轨。

3、本课题国内首次建立了蛋白质类疫苗质量分析平台，该平台技术可以创新性地对蛋白质类疫苗抗原的蛋白特性进行全面的分析研究，包括特征肽段分析、蛋白质修饰分析、新毒性蛋白检测、蛋白质颗粒大小分析、佐剂吸附后抗原特性分析等技术。该平台技术的建立改变了已往仅能对蛋白质类疫苗抗原进行简单的抗原含量分析的现状，可以通过 HPLC、质谱、气相色谱、颗粒分析仪等技术全面分析蛋白抗原的质量特性，对于保障蛋白抗原的质量具有重大意义。

依托该分析平台技术，已申请百日咳 TCT 含量测定、百日咳有效蛋白检测、百白破疫苗颗粒大小、白喉和破伤风类毒素载体蛋白监测，多糖蛋白结合疫苗中多糖检测、多糖蛋白结合位点分析等国家专利 8 项。在已建立的蛋白质质量分析平台基础上将新技术应用于新型冠状病毒灭活疫苗的质量控制中，建立了 COVID-9 疫苗结构蛋白含量测定方法，已申请国家技术专利 1 项。

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

一、课题信息

课题负责人：叶强

课题编号：2018ZX09738006-006

主要研究实验室：中检院生检所细菌多糖和结合疫苗室



二、主要目标

建立一整套适用于我国 13 价肺炎球菌结合疫苗的完善的质量控制体系。包括：疫苗临床前注册质量控制方法及质量标准的制定及完善；相关参考品的研制；疫苗生产菌株质控体系的完善；临床评价技术体系的完善。提升我国肺炎球菌结合疫苗的质控水平。

三、主要研究进展

课题组自课题立项以来，以任务书为依据，积极推进课题的研究工作，克服了新冠肺炎疫情的影响，完成或超额完成课题目标任务，现将主要研究结果总结汇报如下：

1. 开展了 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗质量控制新方法的研究，建立了 2 种基于 NMR 及 MALLS 技术的肺炎球菌多糖结合疫苗中多糖结构鉴别、多糖含量检测及分子量分布检测的方法，制定了相关的检测规程。开展了 26 个型别的肺炎球菌荚膜多糖的 ^1H NMR 谱图的测定和分析及多糖原液分子量分布 HPSEC-MALLS（高效分子排阻-激光散射检测）分析。采用 ^1H NMR 法完成了 13 个型别肺炎球菌的多糖含量检测（图 1）。

2. 系统完成了 OPA 技术体系验证工作，包括线性、试验内精密性、试验间精密性、特异性。建立了规范化、标准化的 MOPA 检测技术，制定了完善的 MOPA 检测 SOP 和实验记录体系。对标国际标准方法，完成了 OPA 国际校准血清盘的 MOPA 检测工作。完成了 3 家企业的 PCV13 疫苗临床样本的检测，并出具检测报告。

3. 建立了标准化的 ELISA 检测技术, 完成了 2 家企业的 PCV13 疫苗临床样本的检测工作, 并出具检测报告。

4. 制备获得 3 份 OPA 及 ELISA 国家参考血清, 并完成了协作标定和总结报告, 完成了参考血清针对 13 个型别的肺炎球菌的 OI 值范围的确定及 ELISA 各型抗体值的确定。

5. 为保证肺炎球菌多糖结合疫苗的产品质量, 统一多糖含量测定标准, 课题组按照标准物质的相关要求制备了完成了 23 个型别的肺炎球菌多糖国家参考品并完成协作标定, 经检测各项指标均符合生物制品国家标准物质的相关要求。

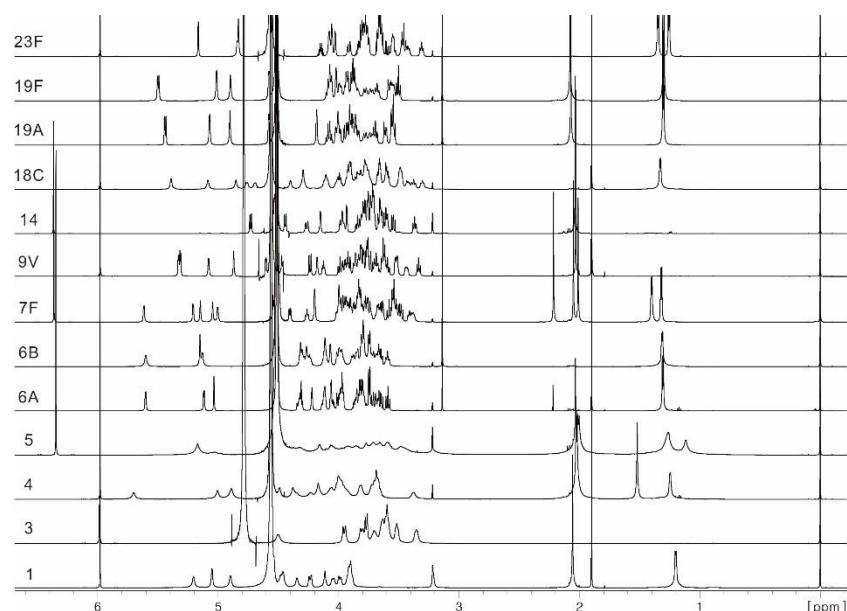


图 1 13 个型别肺炎多糖供试品的 ^1H -NMR 谱图

四、主要成果

发表相关论文 6 篇。

[1] 石刚, 王欣茹, 李红, 刘茹凤, 郭丽娜, 卢旭, 黄洋, 陈翠萍, 叶强. 质控血清 09CS 中 13 个肺炎球菌荚膜多糖抗体 IgG 含量检测范围的确定. 微生物学免疫学进展, 2019, 47 (03): 22-26.

[2] 石刚, 李红, 郭丽娜, 卢旭, 毛琦琦, 陈晓航, 王欣茹, 陈翠萍, 叶强. 09CS 中 11 个血清型肺炎球菌荚膜多糖抗体 IgG 含量质控检测范围的建立. 中国生物制品学杂志, 2019, 32 (09): 1043-1047.

[3] 刘茹凤, 王欣茹, 李红, 陈晓航, 冯宜扬, 魏开琦, 程新, 张海洲, 石刚, 刘文宾, 郭丽娜, 叶强, 罗树权. 检测人血清中肺炎球菌 10A 型荚膜多糖

IgG 抗体的包被抗原适用性研究. 微生物学免疫学进展, 2019, 47 (05): 16-21.

[4] 李康, 黄洋, 徐潇, 陈琼, 王春娥, 石继春, 陈翠萍, 叶强. 19 群肺炎链球菌国家标准菌株分子特征分析及在菌株质量控制中的应用. 微生物学免疫学进展, 2019, 47 (06): 20-27.

[5] 陈琼, 张锐, 刘菊, 韩菲, 尹珊珊, 石继春, 叶强. 1、4、5、7F 和 23F 型肺炎球菌多糖国家参考品的研制. 中国生物制品学杂志, 2020, 33 (09): 1019-1022.

[6] 许美凤, 陈琼, 李茂光, 王春娥, 叶强. 定量 $^1\text{H-NMR}$ 法测定 6B, 10A, 17F, 19A, 19F 及 20 型肺炎链球菌荚膜多糖含量. 中国新药杂志, 2020, 29 (21): 2481-2485.

国家科技重大专项-重大新药创制专项

EV71 疫苗国际化的质控及评价研究

一、课题信息

课题负责人：毛群颖

课题编号：2018ZX09737011-005

主要研究实验室：中检院生检所肝炎和肠道病毒疫苗室



二、主要目标

开展国际首个 EV71 疫苗国际抗原标准品研制，组织国际协作标定研究；组织编写国际 EV71 灭活疫苗生产和质控指南。

三、主要研究进展

1. EV71 疫苗国际抗原标准品研制

为促进全球手足口病疫苗研发，中国食品药品检定研究院（中检院）与英国国家生物制品检定所（NIBSC）开展深度国际合作，于 2015 年共同主导建立了第一代 EV71 国际抗体标准品研制，开创了我国主导建立国际生物制品标准品先河。本研究在以上基础上，进一步与 NIBSC 合作主导开展 EV71 国际抗原标准品研制工作，在历经了 5 年的合作研究后，先后完成了候选标准品特性研究、制备工艺研究、检测试剂盒的建立、稳定性研究以及国际协作标定，于 2019 年正式向 WHO 递交了研究报告，并于 2019 年 10 月 25 日通过 WHO 审议，正式成为全球首个 WHO EV71 疫苗抗原标准品（WHO/BS.2019.2362, 3625 IU/ampoule），提升了我国在疫苗国际标准领域的话语权。

2、“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”（简称 WHO 指导原则）的制订与获批

为促进我国 EV71 疫苗走入国际，为其他受严重 HFMD 威胁的国家和地区提供有效保护。中检院在与 NIBSC 共同成功研制了 EV71 抗体和 EV71 疫苗两个国际标准品前提下，积极与 WHO 等国际组织沟通交流，成功推动 WHO 于 2019 年 9 月 11-12 日，在上海召开了 WHO 指导原则制订工作会议，经国际业内专家充分讨论，

一致认为我国的 EV71 疫苗研制、生产和质控科学、可靠，经上市应用证明疫苗安全性、有效性良好，确定依据我国 EV71 疫苗研究数据，正式开启 WHO 指导原则的制订工作。并由中检院王军志院士与来自瑞士、英国、泰国、德国等共计七名专家组成了编写小组，负责指导原则的编写和制订工作。中检院疫苗检定首席专家王佑春、徐苗研究员、梁争论研究员和毛群颖研究员作为特邀专家，全程参加指导原则编写和讨论。通过初稿编写、小组会议讨论和公开会议讨论、WHO 网上公开征集意见等反复讨论和修改，最终依据我国 EV71 疫苗生产工艺，借鉴其他肠道病毒疫苗的生产和质控要点完成了最终版的编写并递交 ECBS 审评 (WHO/BS2020.2388)。

2020 年 10 月 19-23 日，该最终版经第 72 届 ECBS 专家委员、顾问、国际组织代表以及 WHO 专家和各国监管部门代表攻击 100 余位专家审议全票通过，正式成为第一部 WHO “EV71 灭活疫苗的质量、安全性及有效性指导原则”。同时在 WHO 网站新增 EV71 疫苗网页，向全球介绍 EV71 疫苗相关情况

该指导原则的制订为各国监管机构以及 EV71 疫苗生产和研发企业提供了确保全世界 EV71 疫苗的质量、安全和有效性的全球性指导文件。并可有力推动我国独创疫苗走入国际，显著提升了我国生物制品的国际影响力，开创了我国疫苗国家标准向国际标准的升级，实现了我国疫苗标准由跟跑到领跑的目标。

四、主要成果

1、完成第一代 WHO EV71 疫苗国际抗原标准品 (18/116) 建立

2、完成第一代 WHO C4 型和 B4 型 EV71 疫苗国际抗原参考品 (18/120 和 18/156) 建立

证明材料:

TEDCASTLE A, MAO Q, HOCKLEY J, et al. Report on the WHO collaborative study to establish the 1st International Standard for enterovirus A71 inactivated vaccine. Prepared for the WHO Expert Committee on Biological Standardization, Geneva 21-25 October 2019. Geneva: World Health Organization: 2019 (Document WHO/BS/2019.2362) [EB/OL]. (2020-07-23) [2020-10-31].

https://www.who.int/biologicals/expert-committee/BS.2019.2362_

EV71-Vaccine-ECBS-v8-Final.pdf?ua=1.

WHO Expert Committee on Biological Standardization: seven-tieth report [J]. WHO TRS, 2020 (1024): 77-78.

3、完成《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》

证明材料:

1) WHO. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of enterovirus 71 vaccines (inactivated). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: seventieth report. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/m/item/ev71-recommendations>, accessed 8 July 2020).

4、已发表中文核心期刊 1 篇: 毛群颖、高帆、贺鹏飞, 等. “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”的制订背景和要点简介. 中国生物制品学杂志, 2021, 34 (1): 121-126。





World Health
Organization

WHO/BS/2020.2388
ENGLISH ONLY

Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of enterovirus 71 vaccines (inactivated)

Proposed new Recommendations

NOTE:

This draft document has been prepared for the purpose of inviting comments and suggestions on the proposals contained therein, which will then be considered by the Expert Committee on Biological Standardization (ECBS). The distribution of this document is intended to provide information on the proposed WHO Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of enterovirus 71 vaccines (inactivated) to a broad audience and to ensure the transparency of the consultation process.

These WHO Recommendations were developed based on the outcomes and consensus of a WHO working group meeting and informal consultation convened in 2019 and 2020 respectively, involving participants from national regulatory authorities, national control laboratories, vaccine manufacturers and research institutes.



[Home](#)[Health Topics](#)[Countries](#)[Newsroom](#)[Emergencies](#)[Data](#)[About Us](#)

Biologicals

[Biologicals](#)[Vaccines](#)[Biotherapeutics](#)[Reference preparations](#)[Publications](#)[About](#)[Blood products and related biologicals](#)

Enterovirus 71

Hand, foot and mouth disease (HFMD) was first reported in New Zealand in 1957 and occurs mostly in young children, with a peak incidence at about 2 years of age. The causative agents of HFMD are picornaviruses, most often of human enterovirus species A, chiefly the Coxsackie A viruses and Enterovirus A71 (EV71). The picornaviruses belong to the Picornaviridae, a family of small non-enveloped viruses with a single-stranded positive-sense RNA genome of about 7500 nucleotides.

EV71 was first isolated from the faeces of a female suffering from encephalitis in 1969 in California. However, a retrospective study conducted in the Netherlands indicated that the virus could have emerged as early as 1963, a finding consistent with reports of possible worldwide EV71 epidemics in the late twentieth century, throughout the world and with epidemics in Asia, Europe and the Americas. EV71 virus causes a range of effects from asymptomatic infection and mild HFMD to neurological disease with severe central nervous system complications and cardiopulmonary failure. In severe cases mortality rates can be high, especially in children aged 5 years and younger. EV71 is considered to be the most severe neurotoxic enterovirus and severe EV71 disease has become a major public health problem in China.

EV71 isolates can be clustered according to their genomic sequence into at least eight genogroups (A-H) but belong to one serotype. Genogroups B and C have been of greatest interest because of their frequency of isolation and implication in disease in Eastern Asia, and can each be sub-classified into five subgenogroups (C1-C5 and B1-B5). C4 is by far the major genogroup circulating in China, while B4, B5 and C5 are found in other Asian countries. In contrast, strains of genogroups C1 and C2 are predominantly found in Europe where severe disease is uncommon. In 2011, the WHO Regional Office for the Western Pacific issued a guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD) to support the treatment, prevention and control of HFMD.

Enterovirus 71 vaccines

To date three vaccines against EV71 have been licensed in China, all using C4 genogroup strains. The efficacy of these three vaccines after two doses immunization ranges from 50.0% to 57.4% after one year of surveillance to 95.1% after two-year follow-up. Candidate vaccines containing B4 and B5 genogroups are in development elsewhere but have not yet reached the licensing stage. Other vaccines such as recombinant and other forms of subunit vaccines, vectored vaccines, virus-like particle vaccines are in the early stage of development. In addition, the development of vaccines against Coxsackie A16, A6 and A10 is being considered with a view to developing combination/multivalent vaccines.

Sabin-IPV 疫苗国际化关键质控评价技术的研究

一、课题信息

课题负责人：李长贵

课题编号：2018ZX09737003-002

主要研究实验室：中检院生检所呼吸道病毒疫苗室



二、主要目标

建立联合疫苗有效性、安全性质量控制体系，建立以百白破疫苗为基础的联合疫苗的质量标准，突破制约联合疫苗发展的质控相关的检测方法和技术，为促进我国自主研发的联合疫苗成功上市提供有力支撑。

三、主要研究进展

中检院牵头，联合国内所有 sIPV 生产研制单位，结合 WHO、欧盟相关标准和指导原则以及国内企业注册标准等，拟制定“Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗（Vero 细胞）国家药品标准”，现已上报药典委，并通过审评形成国家药品标准草案（征求意见稿），主要内容已经纳入 2020 版中国药典。

成功构建基于野病毒疫苗株 I 型 Mahoney、II 型 MEF-1 和 III 型 Saukett 株假病毒，具有与野病毒株完全相同的衣壳蛋白，但缺少野病毒株遗传物质而无传染性，因此生物安全性更高。在此基础上建立假病毒中和试验方法，相关研究已发表在《Human Vaccines & Immunotherapeutics》。

3. IPV D 抗原检测方法建立。采用纯化的 Sabin 株脊髓灰质炎病毒分别免疫小鼠、家兔和牛，制备了分别针对三个亚型病毒的多株单抗；制备了兔抗血清和牛抗血清。使用制备的抗体进行不同的配对组合，初步建立了 D 抗原含量检测方法。

4. 建立 Sabin 株 IPV 收获液毒力回复突变检测方法。通过对不同的荧光标记物比较，筛选出最为灵敏的标记物 CY5，并对 PCR 引物进行了标记。建立了荧光 MAPREC 检测病毒突变率的方法，并对方法进行了验证；初步建立了高通量测序突变检测方法。

发表 SCI 文章 1 篇，中文核心期刊文章 3 篇，获得专利 3 项，培养研究生 5 名。

四、主要成果

成功构建基于野病毒疫苗株 I 型 Mahoney、II 型 MEF-1 和 III 型 Saukett 株假病毒，具有与野病毒株完全相同的衣壳蛋白，但缺少野病毒株遗传物质而无传染性，因此生物安全性更高。在此基础上建立假病毒中和试验方法，经验证与传统微量中和试验有较高的一致性，并应用于北京生物制品研究所有限公司（原北京北生研生物制品有限公司）sIPV 疫苗 II 期和 III 期临床血清学评价，相关结果报 CDE 参考。假病毒构建和假病毒中和试验方法建立的相关研究已发表在《Human Vaccines & Immunotherapeutics》。

Zheng Jiang, Guixiu Liu, Liao Guo-yang, Mingbo Sun, Kangwei Xu, Zhifang Ying, Jianfeng Wang, Xuguang Li & Changgui Li (2019) A simple and safe antibody neutralization assay based on polio pseudoviruses, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 15: 2, 349–357, DOI: 10.1080/21645515.2018.1526553

国家科技重大专项-重大新药创制专项

呼吸道细菌鉴定技术与参比库的建立

一、课题信息

课题负责人：徐潇

课题编号：2018ZX10734404-008

主要研究实验室：中检院生检所细菌多糖和结合疫苗室



二、主要目标

紧密围绕呼吸道细菌性传染病防控国家需求，针对现阶段我国重要呼吸道细菌鉴定技术尚未标准化、保存方式缺乏系统稳定的管理等问题，拟在国家标准医学菌种库的基础上，建立我国重要呼吸道细菌关键鉴定技术和参比菌种库，形成标准化操作规范及管理系统，为我国重要呼吸道细菌诊断、预防和治疗提供参比菌种支持，加快传染病疫情发生时病原体的早期鉴定和确认，进一步提高重要传染病的防控水平。

三、主要研究进展

本课题在重大专项的支持下，在前期研究的基础上，积极开展了呼吸道细菌关键鉴定技术的相关研究，并完成 10 种重要呼吸道细菌菌种参比库的建设，超额完成了课题任务，相关的主要研究进展如下：

1. 结合细菌研究的新技术和新方法，开展了 10 种呼吸道细菌关键鉴定技术的优化和标准化研究，整合技术手段，形成一套完整的标准菌种质量控制体系及标准操作规范，包括了 16s rRNA 基因序列分析、脉冲场凝胶电泳（PFGE）、多位点序列分析（MLST）、全基因组序列分析、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱（MALDI-TOF-MS）等，用于参比菌种的鉴定和质量控制。

2. 利用已形成的关键鉴定技术，建立了每株标准菌种的标准分子身份信息，初步形成了标准菌种质量控制数据库。对不同冻干批次进行了质量控制研究，评价了长期保藏、多次传代的参比菌种，结果显示，参比菌种的质量稳定，遗传信息未发生改变。

3. 完成了参比菌种实物库的建设, 以冷冻干燥保藏方式为主, -80 度超低温保存为辅, 共包括 10 个种 57 株细菌。同时建立了 8 种 13 株参比菌种的 DNA 核酸库。

4. 完成参比菌种基因组测序及分析, 建立参比菌种基因组数据库, 在关键鉴定技术基础上, 为后续更精准的质量控制方法研究奠定基础。

本课题首次将分子生物学技术, 特别是将分子分型技术应用到标准菌种的质量控制上来, 解决了长期以来, 仅通过表型检测手段(如生化鉴定、形态学观察、血清凝集等)对标准菌种在长期使用过程中进行传统质控的瓶颈, 从分子水平对标准菌种的遗传信息进行稳定性的评价, 保证了标准菌种在检验过程中发挥稳定的作用。同时, 也为今后开展其他领域内标准菌种分子质控方法的研究, 提供了重要的研究基础。本课题形成的参比菌种库, 为我国重要呼吸道细菌诊断、预防和治疗提供参比菌种支持, 为持续共享的参比菌种质量控制, 提供了重要的参比信息。加快了传染病疫情发生时病原体的早期鉴定和确认, 进一步提高重要传染病的防控水平。其中, 肺炎链球菌参比菌种, 在肺炎球菌疫苗上市前的临床评价中发挥了重要的、必不可少的作用, 为我国国产 13 价肺炎球菌疫苗的上市, 发挥了关键作用。

四、主要成果

发表相关论文 4 篇。

[1] 徐潇, 石继春, 王春娥, 李康, 黄洋, 李江姣, 梁丽, 陈驰, 叶强. 鲍氏不动杆菌核酸检测试剂盒国家参考品的研制. 中国生物制品学杂志, 2021, 34 (03): 307-312+318..

[2] 黄振洲, 于可艺, 代航, 蔡红艳, 徐潇, 王多春. 麦氏弧菌多位点序列分型方法的建立与应用. 疾病监测, 2020, 35 (1): 75-80.

[3] 黄洋, 徐潇, 李康, 李江姣, 杜慧竟, 郑锐, 孙文媛, 叶强. 不同品牌胎牛血清用于肺炎链球菌调理吞噬作用的比较. 微生物学免疫学进展, 2019, 47 (5): 22-26.

[4] 徐潇, 石继春, 王春娥, 梁丽, 郑锐, 孙文媛, 龙新星, 陈翠萍, 叶强. 《中国药典》中标准菌种质控新方法的研究. 微生物学免疫学进展, 2019, 47 (3): 1-15

国家科技重大专项-重大传染病防治专项

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：2017ZX10304402002-001

主要研究实验室：中检院动物所模式动物研究室、生
检所艾滋病性病病毒疫苗室



二、主要目标

本任务总体目标是新建立一批新型遗传修饰动物，扩展传染病病原敏感的模式新品种品系；通过建模技术提升，改善模型动物质量。建立基因修饰的(含转基因与敲除模型)10-15种，年供应能力200-500只，合作建立多种感染模型，建立3-4种人源化动物模型，签署资源共享协议15-20份，发表论文5-7篇，申请专利2-3项，培养硕士研究生2-4名

三、主要研究进展

(1) 本任务利用CRISPR/Cas9技术，建立了具有国际先进水平的大片段敲除技术，并应用于大小鼠基因修饰模型的制作中，并发表相应论文；

(2) 利用CRISPR/Cas9技术构建了16种基因修饰动物模型(附表1表1新构建遗传修饰动物模型清单)。在重大传染病、新突发传染病相关防控产品的研发中发挥了重要作用。特别是在新冠疫情中，本任务建立的hACE2转基因小鼠模型和假病毒中和抗体评价平台，为新冠疫苗和单抗产品的研发提供了有力的科技支撑，2020年供应量达到2500多只。

表1 新构建遗传修饰动物模型清单

模型序号	模型名称	构建方式	主要用途	完成时间
01	R26-hICAM5	KI	EV-D68	2017
02	Infra/ $\beta^{-/-}$	KO	多种病原	2017
03	Infry $^{-/-}$	KO	多种病原	2017
04	FCyR234	KO	多种病原	2017
05	Rosa26-hDpp4	KI	MERS-CoV	2017

06	Rag1 ^{-/-}	KO	多种病原	2018
07	Rag2 ^{-/-}	KO	多种病原	2018
08	Stat1 ^{-/-}	KO	多种病原	2018
09	Stat2 ^{-/-}	KO	多种病原	2018
10	hACE2	KI	SARS-CoV-2, SARS-CoV-1	2018
11	hPVR	Tol2 Tg	脊髓灰质炎病毒	2018
12	Cd47 ^{-/-}	KO	多种病原	2018
13	R26-hICAM3	KI	EV-D68	2019
14	hCR2	KI	EBV	2020
15	hEPHA2	KI	EBV	2020
16	hCR2+hEPHA2	与 cre 小鼠杂交	EBV	2020

(3) 签署了 30 份资源共享协议;

(4) 独立或者联合合作单位发表论文超过 7 篇, 其中包括 Science、Cell、Nature 等国际知名杂志; 申请专利数量超过 3 项, 培养硕士研究生超过 4 名。上述指标均达到课题申报书设定的指标。

四、主要成果

1) 建立了新冠动物模型, 广泛用于我国疫苗及抗体评价

通过 CRISPR/Cas9 技术, 构建了 hACE2-KI 人源化小鼠模型, 将人 ACE2 基因 cDNA 插入小鼠 Ace2 基因第二个外显子, 同样使用小鼠 Ace2 内源性启动子, 但破坏了小鼠 Ace2 基因的表达 (图 1)。该模型能支持新冠病毒复制 (图 2)。

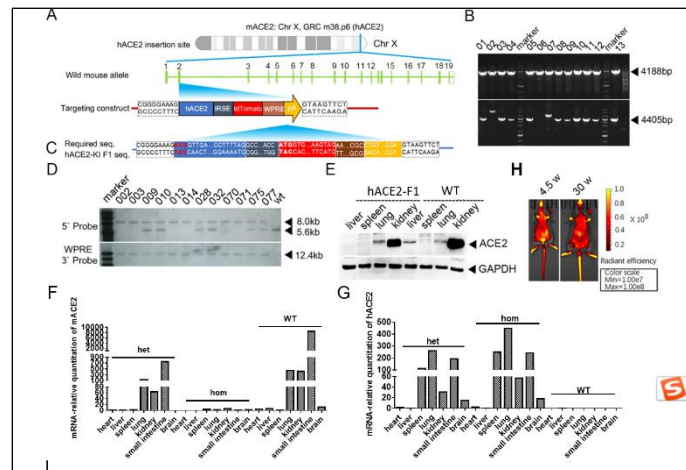


图 1 hACE-KI 人源化小鼠模型的构建

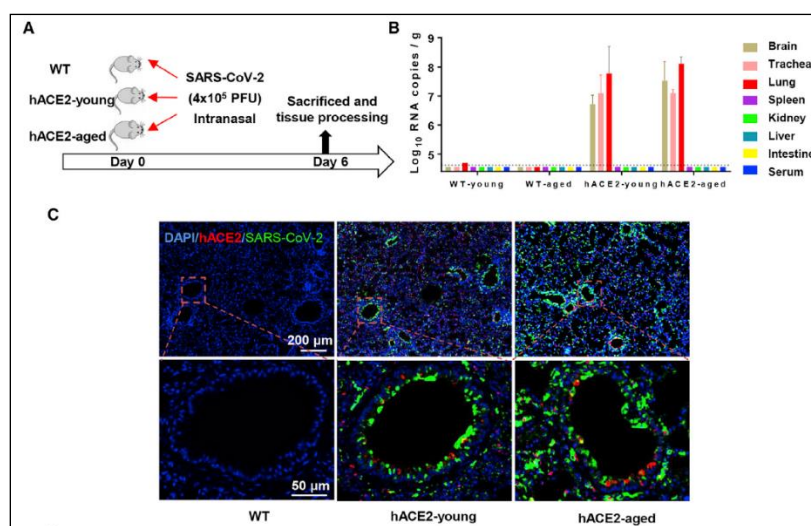


图 2 hACE2-KI 小鼠模型对新冠病毒易感

2) 基于假病毒 H7N9 病毒的体内外效力评价模型的建立

为了评价 H7N9 疫苗的免疫原性, 我们建立了一种基于假病毒系统的体外中和抗体检测方法, 体外检测结果与血凝抑制试验 (HI) 或微量中和试验 (MN) 的结果具有很强的相关性 (图 3)。

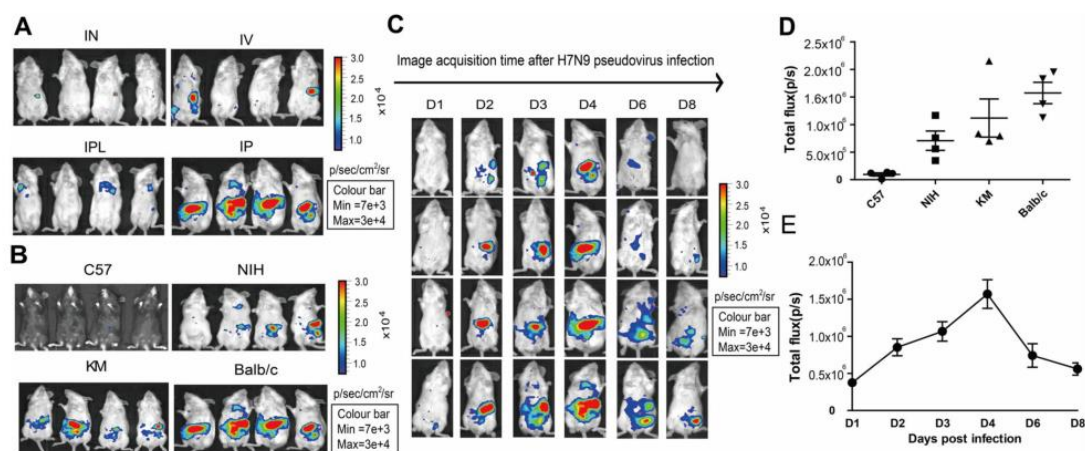


图 3. H7N9 小鼠体内化学发光模型的建立和优化

3) Nipah 假病毒体外和体内效力评价模型的建立与标准化

基于使用改进的 HIV 骨架载体的高效伪病毒生产系统, 建立了一种基于伪病毒的小鼠模型, 用于评估 NIPAH 疫苗在生物安全二级设施中的效力。(图 4)。免疫原 F 和 G 提供了类似的保护作用, 而这些免疫原的组合并没有提供更好的结果。免疫原 F 或 G 均可为尼帕疫苗提供足够的保护。Nipah 假病毒小鼠模型不涉及高致病性病毒, 有可能极大地促进标准化和实施一种推动 Niv 疫苗发展的检测方法。

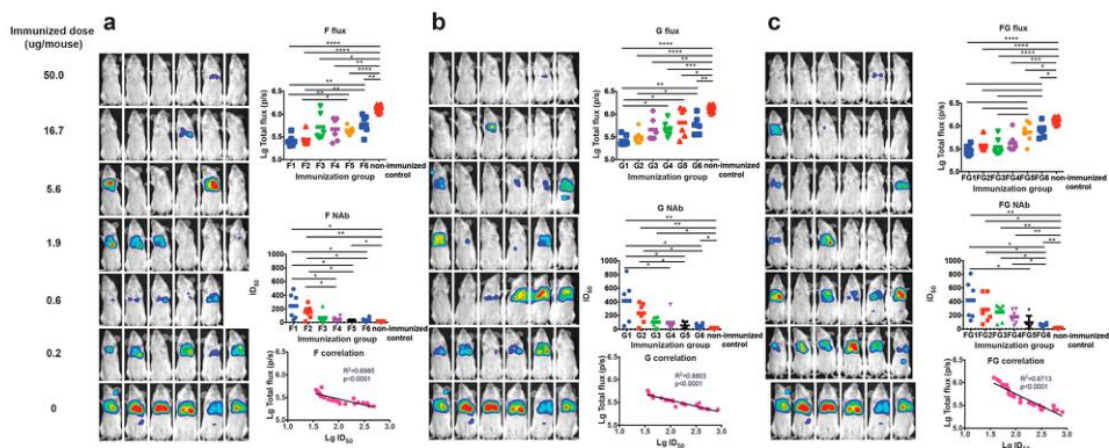


图 4. Nipah 免疫原主动免疫的保护性相关因素分析

4) 基于假病毒的裂谷热病毒疫苗的体内外效力评价方法的建立

裂谷热病毒 (RVFV) 是公认的 A 类优先病原体。由于野生型 RVFV 必须在 BSL-3 或 BSL-4 实验室处理，我们构建了携带 RVFV 膜蛋白的基于水疱性口炎病毒 (VSV) 高滴度假病毒，用于在 BSL-2 条件下体外检测中和抗体。对 RVFV 囊膜糖蛋白中随时间自然产生的 39 个氨基酸突变位点与其相应的假病毒突变体分别进行了中和特性分析。与原始菌株的结果相比，变异株在统计学上没有显著差异。接下来，我们建立了 Ba1b/c 小鼠伪病毒感染模型，用于检测假病毒中和抗体。用 RVFV 膜蛋白 DNA 进行的五次免疫，可以保护小鼠免受假病毒的感染（图 5）。

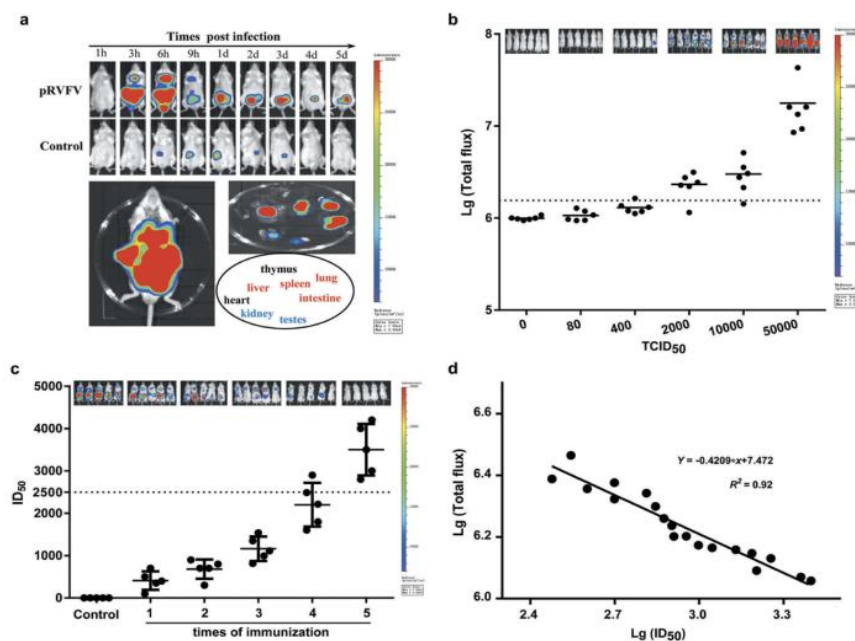


图 5. RVF 小鼠感染模型的建立及体内中和抗体的测定

5) HIV-1B/B'亚型假病毒库的建立

本实验室已构建了涵盖我国主要流行株 CRF01_AE、CRF07/08_BC 的 HIV-1 假病毒库。本研究进一步扩大假病毒库，以献血员和男男同性恋人群 HIV 感染者为样本来源，建立我国来源的 B/B'亚型假病毒库。主要成果：本实验室构建了 28 株 B、B'亚型 Env 假病毒，包括 15 株 B'亚型 (B'_CN) 和 13 株 B 亚型 (B_CN)，与来源于国外的 18 株 B 亚型假病毒 (B_EU) 进行系统比较，发现国内外 B 亚型假病毒在 env 基因、氨基酸序列和病毒与血浆的中和特性等方面均存在差异 (图 6)。

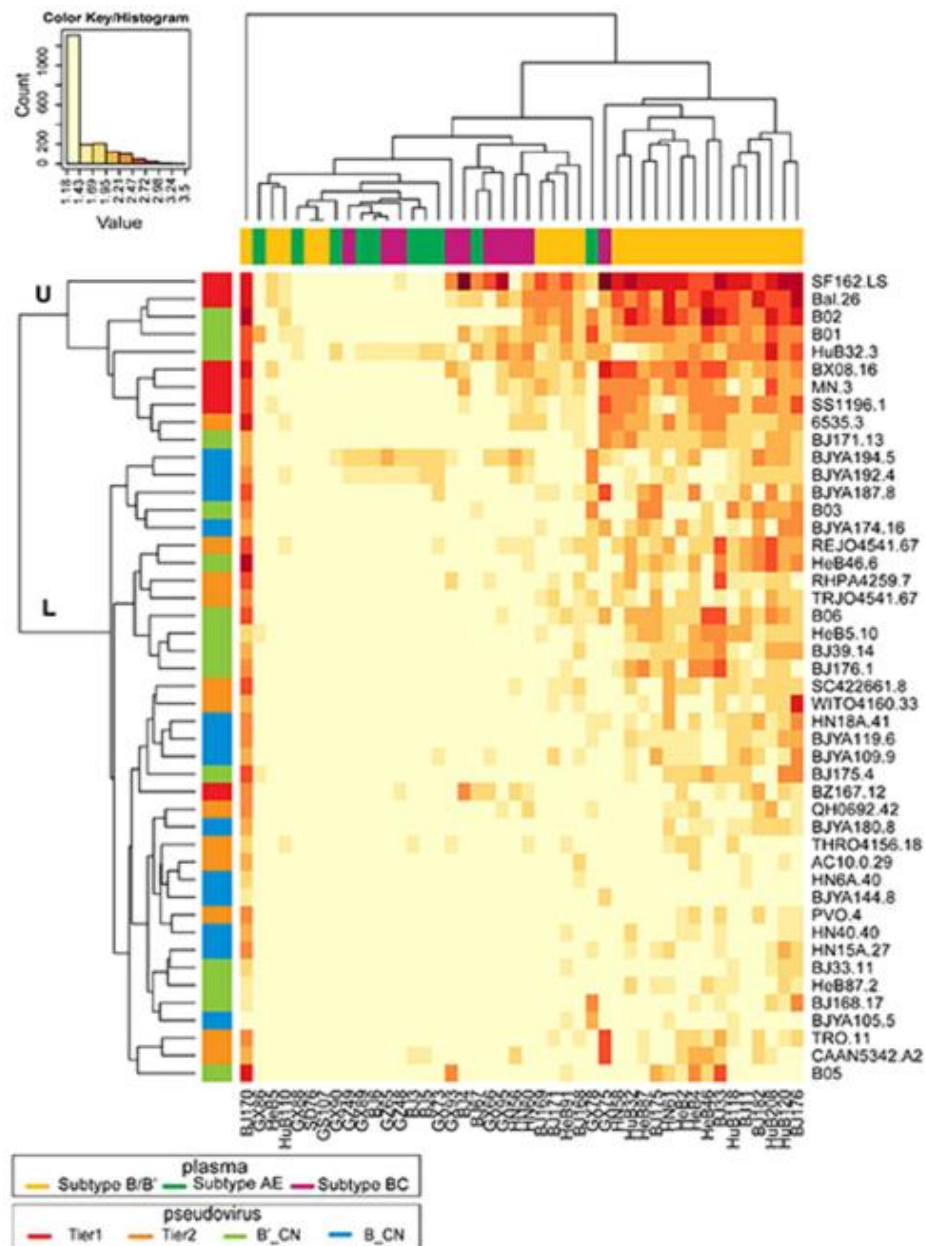


图6. 我国HIV-1 B/B' 假病毒板中和敏感性热图分析

6) SARS-CoV-2 假病毒中和试验方法的建立与验证

假病毒是有用的病毒学工具，因为其安全性和易获得性，特别是对新出现和重新出现的病毒。(图7)，并与疫苗或治疗药物的开发者分享假病毒和相关方案。

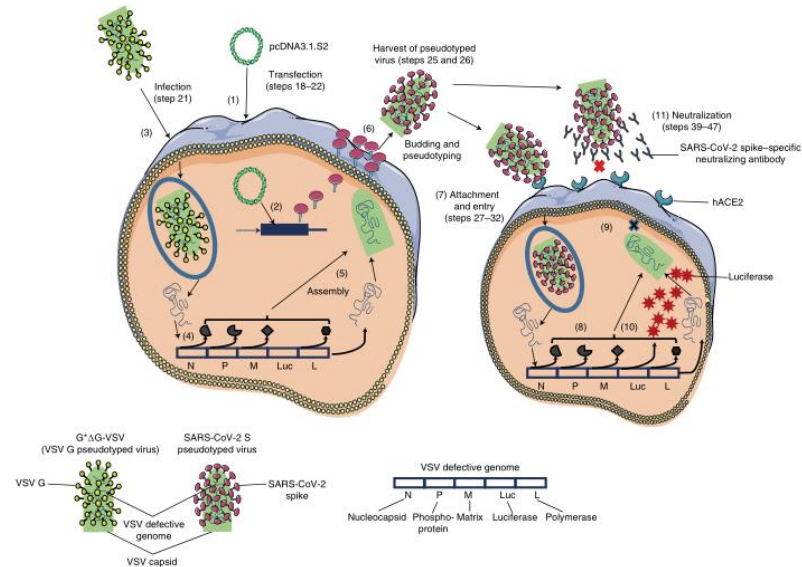


图7. SARS-CoV-2假病毒工作原理

7) SARS-CoV-2 S 蛋白变异对病毒感染性和抗原性的影响

我们研究了 80 个变异体和 26 个糖基化位点修饰对一组恢复期患者的中和抗体和血清的感染性和反应性。D614G 以及几个同时含有 D614G 和另一个氨基酸变化的变异体的传染性明显更强。

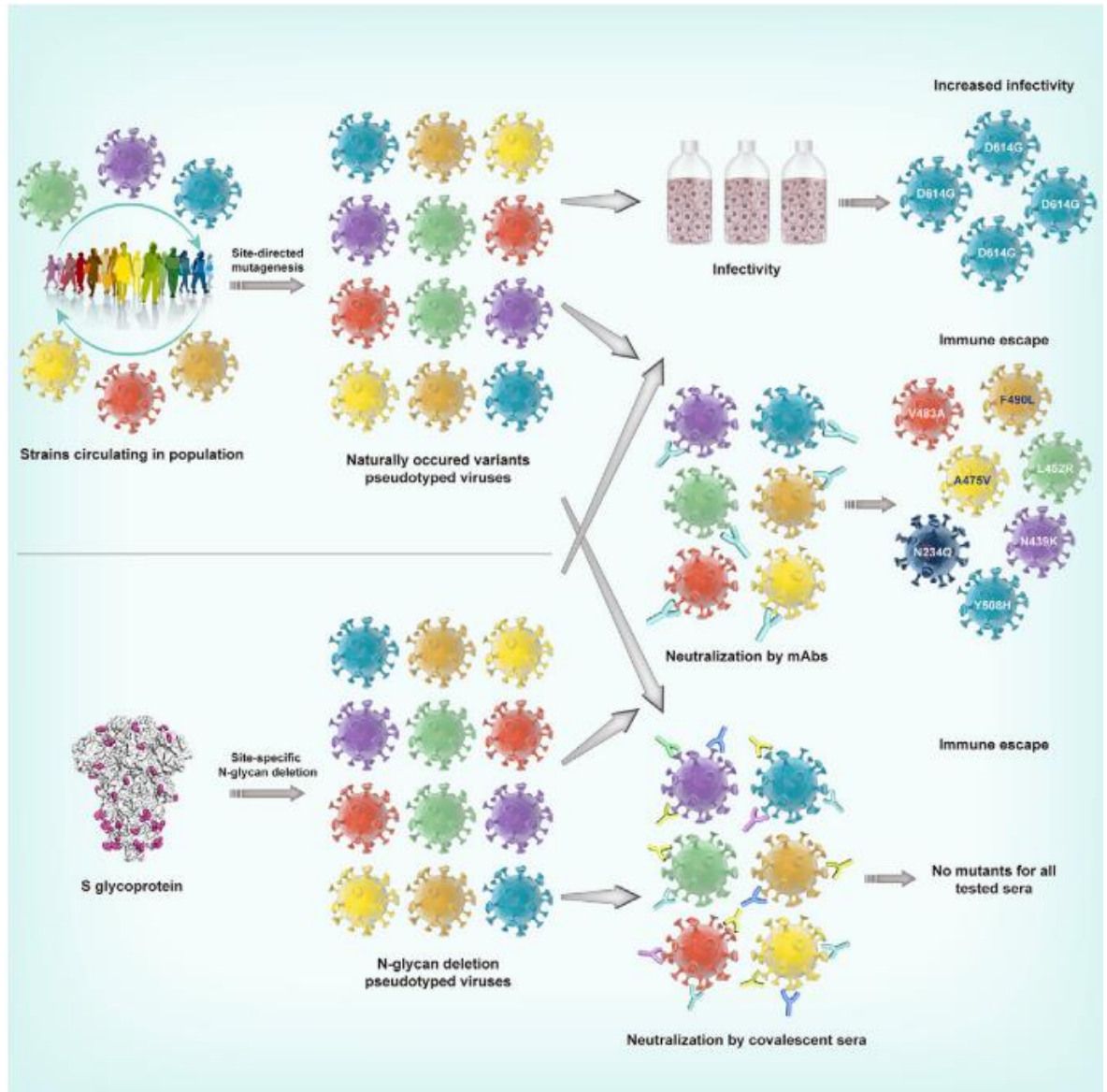


图8. SARS-CoV-2 S蛋白变异对病毒感染性和抗原性的影响

我们分析了 100 多种假型病毒的传染性和中和单抗或恢复期人血清中和的敏感性。发现在 RBD 之外的氨基酸改变 (D614G) 使病毒感染性明显增强，但没有证据表明对中和抗体敏感性下降。

国家重点研发计划

2019-nCoV 检测试剂研发

一、项目/课题信息

项目/课题负责人：王佑春 杨振

项目/课题编号：2020YFC0841200

主要研究实验室：中检院



二、主要目标

1、 2019-nCoV 核酸和免疫学检测试剂研发

(1) 研发高灵敏度和高特异性的 2019 新型冠状病毒 (2019-nCoV) 核酸检测试剂盒 (PCR 荧光探针法) 和基于宏基因组高通量测序方法的新型冠状病毒 (2019-nCoV) 核酸检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)。

(2) 研发 2019-nCoV 免疫学快速检测试剂。

(3) 研发 2019-nCoV 核酸快速检测试剂或检测设备。

2、 2019-nCoV 检测试剂国家参考品的研制和试剂质量评价

收集 2019 新型冠状病毒培养物、高滴度临床样本及血液样本，经灭活后用于 2019 新型冠状病毒核酸、抗原及抗体检测试剂参考品的研制，并对相关试剂进行质量评价和研究，促进此类诊断试剂的注册申报。

另外，在医院、疾控中心等单位收集各种临床样本，对研发的试剂进行临床性能评价。

3、2019-nCoV 检测试剂技术审评要点制定。

三、主要研究进展

截止 2020 年 12 月，本项目如期完成项目考核指标。

本项目成功建立了以应急审评机制为基础，以检验检测和质量评价为支撑，以检测产品研发为核心，以临床评价为保障的新冠检测产品研发和应急审评审批体系。早在疫情初期的 2020 年 2 月份，即由器审中心起草并发布了《2019 新型冠状病毒核酸检测试剂注册技术审评要点》和《2019 新型冠状病毒抗原/抗体检测试剂注册技术审评要点（试行）》共两个指导原则，规范和指导产品研发和注

册申报；并制定了“统一指挥、早期介入、随到随审、科学审批”的应急机制，对新冠产品早期介入、及时沟通和指导，加速审评审批过程。同时，中检院也在2020年1月第一时间研制并发布了新冠核酸和抗体试剂应急用国家参考品并制定了质量标准，为企业在新冠产品研发及申报过程中随时进行性能评估和检验检测，协助企业不断改进和提升试剂质量。

本成果中形成的应急审评体系及经验不仅支撑并推动首批应急项目6款核酸检测试剂快速获批上市，实现新冠检测试剂从无到有，还支撑和促进了第二批项目共计8款核酸、抗体和抗原检测试剂获批上市，形成了多样化产品体系，有效满足了疫情早期武汉快速增长疑似病例检测需求。截至2020年12月，本项目形成的审评体系已指导和推动了我国25个核酸、26个抗体及3个抗原共计54个新冠检测产品的获批上市，有效支撑了专项成果的顺利产出。除此之外，本审评体系还在近一年时间内指导、帮助和促进了国内诊断试剂行业研发和生产出了大量高质量的诊断产品，显著提升和改善了疫情期间诊断试剂及其相关行业的技术升级、人员就业及出口创汇等。另外，随着疫情的逐步控制，本成果形成的体系和经验还将不断得以总结和改进，在将来的突发急性传染病疫情防控中发挥更大的作用。

本项目自2020年1月28日研发成功并获批上市第一个新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒（荧光PCR法）（湖南圣湘）起，截至2020年12月先后批准4个新冠核酸试剂、4个新冠抗体试剂，共计8个新冠检测试剂盒；其中，2个新冠核酸试剂（湖南圣湘和卓诚惠生）分别在疫情早期的2020年1月和2月获批上市，1个新冠核酸试剂（深圳联合）和全部4个新冠抗体试剂均于2020年6月之前获得批准，为我国早期疫情防控提供了能用且好用的检测产品，同时也为疫情常态化防控提供了高质量和多样化的检测试剂。此外，上述获批试剂还出口国外多个国家，为国内和国外的疫情精准防控贡献了自己的一份力量，在疫情防控检测中发挥了重要作用。

四、主要成果

新型冠状病毒检测试剂注册技术审评要点：

《2019 新型冠状病毒抗原/抗体检测试剂注册技术审评要点（试行）》

《2019 新型冠状病毒核酸检测试剂注册技术审评要点》

新型冠状病毒检测试剂国家参考品

2019-nCoV 核酸检测试剂国家参考品（应急用）（批号：370099-202001）

新型冠状病毒抗原检测试剂国家参考品（应急用）（批号：370095-202001）

新型冠状病毒 IgM 抗体国家参考品（应急用）（批号：370096-202001）

新型冠状病毒 IgG 抗体国家参考品（应急用）（批号：370097-202001）

新型冠状病毒检测试剂

承担单位	合作企业	试剂名称	注册证号
军事医学研究院微生物流行病研究所	杭州众测生物科技有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒 (CRISPR 免疫层析法)	国械注准 20203400919
军事医学研究院微生物流行病研究所	圣湘生物科技股份有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒 (荧光 PCR 法)	国械注准 20203400064
中国医学科学院病原微生物学研究所	北京卓诚惠生生物科技股份有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒 (荧光 PCR 法)	国械注准 20203400179
中国科学院武汉病毒研究所	深圳联合医学科技有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒 (荧光 PCR 法)	国械注准 20203400535
军事医学研究院微生物流行病研究所	北京新兴四寰生物技术有限公司	新型冠状病毒 (2019-nCoV) IgM 抗体检测试剂盒 (胶体金法)	国械注准 20203400457
中国科学院	珠海丽珠试剂股份有限公司	新型冠状病毒 (2019-nCoV) IgM 抗体检测	国械注准

武汉病毒研究所	限公司	测试试剂盒(酶联免疫法)	20213400100
军事医学研究院微生物流行病研究所	北京新兴四寰生物技术有限公司	新型冠状病毒(2019-nCoV) IgM 抗体检测试剂盒(胶体金法)	国 械 注 准 20203400457
中国医学科学院病原微生物学研究所	丹娜(天津)生物科技有限公司	新型冠状病毒(2019-nCoV) IgG 抗体检测试剂盒(磁微粒化学发光法)	国 械 注 准 20203400365
中国医学科学院病原微生物学研究所	丹娜(天津)生物科技有限公司	新型冠状病毒(2019-nCoV) IgM 抗体检测试剂盒(磁微粒化学发光法)	国 械 注 准 20203400366

发表论文和专利

本项目共计发表论文 1 篇, 申请专利 6 项, 其中发明专利 5 项、其他专利 1 项, 已获授权 1 项。具体清单如下:

发表论文: Yiwei Liu, Yingying Wang, Xinming Wang, et al. Development of two TaqMan real-time reverse transcription-PCR assays for the detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2. Biosaf Health. 2020, 2(4):232-237.

发明专利: 新型冠状病毒 nCoV 快速检测的探针引物组及试剂盒, 201010215450.8。发明人: 王健伟, 任丽丽, 刘怡玮, 肖艳, 李建国。

发明专利: 用于检测呼吸道感染病原体的核酸试剂、试剂盒、系统及方法, 202010197610.0。发明人: 林笑冬, 杨海英, 任丽丽, 王晓艳, 郭丽, 岳素文, 冯志迪, 肖艳, 傅成波, 王雷, 张志强, 王健伟。

发明专利: 用于检测呼吸道感染病毒的核酸试剂、试剂盒、系统及方法, 202010197605。发明人: 任丽丽, 林笑冬, 王晓艳, 郭丽, 杨海英, 肖艳, 岳素文, 冯志迪, 傅成波, 王雷, 王健伟, 张志强。

发明专利: 一种用于检测新型冠状病毒(2019-nCoV)的 CRISPR 核酸检测试剂盒, 202010160702.1。发明人: 李浩, 寇志华, 孙岩松, 周育森, 董雪,

王彦贺，何雷，赵忠鹏，孙世惠，谷宏婧。

发明专利：一种消线法免疫层析试纸及其在 CRISPR 核酸检测中的应用，202010533739.4。发明人：李浩，孙岩松，王彦贺，董雪，何雷。

外观设计专利：包装盒，202030170802.3。发明人：周泽奇，栗艳，王贺，王晨，朱桂梅，刘春龙

国家重点研发计划

新型冠状病毒疫苗质量评价技术研究

一、课题信息

课题负责人：徐苗

课题编号：2020YFC0860500

主要研究实验室：中检院生检所呼吸道病毒疫苗室、肝炎和肠道病毒疫苗室、虫媒病毒疫苗室、艾滋病性病病毒疫苗室、血液制品室、细胞资源保藏研究中心



二、主要目标

为了科学可靠的评价应急预防疫苗的安全性、有效性和质量，助推新冠疫苗的早日应用，本课题采取标准先行、早期介入的方式，解决不同技术路线疫苗研发生产过程中面临的质量评价科学技术问题，开展毒种检测、疫苗有效成分定量、生产用细胞质控、疫苗免疫原性评价等质量评价方法研究，指导研发团队制定质量标准用于应急检验。研制新冠中和抗体国家标准品，以提升不同类型疫苗中和抗体检测的标准化和可比性。构建 SARS-CoV-2 假病毒，建立基于假病毒的中和抗体检测方法，用于疫苗临床效果评价。同时构建技术储备力量，为其他新发或通用冠状病毒疫苗的研制和质量评价提供技术支撑。

三、主要研究进展

1、开展了新冠疫苗关键材料如病毒毒株、表达菌株、细胞基质的质量评价方法研究，重点开展了灭活疫苗的生产用毒株特定检测方法及其需要试剂的研制；新冠疫苗研发和生产用新型细胞基质的质量控制方法研究。

2、在分析不同技术路线疫苗研发和生产表征基础上，建立了不同疫苗抗原（灭活疫苗、基因工程疫苗）或关键有效成分（核酸疫苗、减毒活疫苗）的定量检测方法。

3、针对各类疫苗组成和特点，研究建立了不同疫苗的免疫原性评价方法，包括疫苗免疫后结合抗体、中和抗体等的评价方法，从而对各类疫苗的免疫原性进行评价。尤其是为了摆脱高致病性 SARS-CoV-2 病毒株必须在生物安全防护三

级实验室内开展的限制，课题组研究构建了高滴度的 SARS-CoV-2 假病毒，并建立基于假病毒的中和抗体检测方法，应用于疫苗的动物体内和人体临床有效性评价方法。选择国内 20 家以上疫苗研发单位、检测评价机构，采用相同的检测程序，评价各单位检测结果的一致性，对检测不一致的单位进行原因分析和人员培训，提高我国假病毒中和抗体检测的能力和水平。

4、支持和指导了研发团队建立各类疫苗的质量标准，为紧急研发新冠疫苗的安全性、有效性和一致性提供技术支撑。

5、收集新冠肺炎恢复期病人血浆，以假病毒中和抗体试验方法筛选出高效价抗体血浆原材料；对标准品候选材料进行关键指标质量控制，完成初步均一性、稳定性研究，完成多中心实验室协作标定和不同实验室、不同检测方法中的适用性考察，研究制备了新冠病毒中和抗体国家标准品，用于相关疫苗产品和治疗性抗体产品的质量检测、疫苗临床免疫原性评价及其标准化。

四、主要成果

针对各类型疫苗质量评价研究取得主要成果：

对于灭活疫苗，通过免疫 SPF 动物获得高效价抗血清，应用于疫苗生产毒株检测；研制纯化两种新冠病毒抗体，建立了检测抗原含量的 ELISA 方法；探索建立了小鼠体内效力评价方法，用于应急检验。对于腺病毒载体疫苗，建立了病毒感染滴度和目的抗原表达的有效性评价方法。对于核酸疫苗，建立了 DNA 疫苗超螺旋构想比例检测技术；建立了 mRNA 疫苗鉴别含量纯度等评价方法和相应标准。对于重组蛋白疫苗，建立了 RBD 蛋白游离 N 糖相对含量的检测方法，和昆虫细胞种属鉴别方法，及重组 CHO 细胞特异性逆转录病毒定量 q-PCR 方法。对于流感病毒载体疫苗，建立了疫苗生产用毒株检测、RBD 蛋白表达量的检测方法，指导建立质量标准用于应急检验。

针对通用技术评价方法的研究成果：

成功研制新冠中和抗体国家标准品，提升了不同类型疫苗中和抗体检测的标准化和可比性。构建了高滴度的 SARS-CoV-2 假病毒，建立了基于假病毒的中和抗体检测方法，摆脱三级生物安全实验室的限制，成功应用于新冠疫苗临床有效性评价。探索建立了假病毒小鼠感染模型，用于临床前疫苗效果研究。

3、在已获得的针对新冠疫苗质量评价技术研究成果的基础上，截至 2020

年 12 月，我院参与指导了涵盖 5 种技术路线的 13 家新冠病毒疫苗企业获批进入临床研究。相关研究以第一或者通讯作者发表《Lancet》、《Science》、《Cell》等 SCI 文章 14 篇，合计影响因子 356，中文核心期刊文章 8 篇，申请发明专利 1 项。

新型冠状病毒抗体类药物质量控制技术研究

一、课题信息

课题负责人：王兰

课题编号：2020YFC0860700

主要研究实验室：中检院生检所单抗室、血液室、
百白破疫苗和毒素室



二、主要目标

研究建立新型冠状病毒抗体药物、人特异性免疫球蛋白、马抗血清制品的质量控制和评价技术体系，支持针对新冠病毒的各类治疗类抗体药物 IND 阶段的质量评价和产品检定，促进相关抗体药物研发进程。

三、主要研究进展

1、利用假病毒系统建立新冠病毒中和抗体活性测定方法。通过将新冠病毒全长 S 蛋白基因（3828nt/1276aa）克隆入表达载体，验证表达后与骨架质粒共转染细胞，构建新冠病毒假病毒；通过对方法进行优化，并对活性方法进行规范化、标准化及方法学验证，通过对多家不同类型抗体药物、人特异性免疫球蛋白、马抗血清制品进行中和活性检测和评价。

2、新冠病毒抗体药物关键质量属性评价方法的建立。利用 ELISA 方法研究建立新冠病毒单抗、双抗、抗体融合蛋白等药物的结合活性（与 S 蛋白特异性结合活性、ACE2 竞争结合活性）测定方法；利用转基因细胞、SPR、BLI 等技术，建立抗体药物 Fc 功能评价方法（6 种 Fc 受体亲和力、ADCC、ADCP、CDC 活性等）；利用假病毒结合 Fc 受体表达细胞体系，通过抗体与假病毒 S 蛋白结合后，通过 Fc 受体与免疫细胞结合后内吞作用，建立体外抗体依赖增强作用模型（ADE）；利用毛细管电泳、高效液相色谱等仪器分析手段，建立新冠抗体药物异质性（大小、电荷、糖型）评价方法；利用定量 PCR、ELISA 等技术建立抗体药物工艺相关杂质测定方法；利用所建立的活性、理化、表征等关键质量属性评价方法，对不同研发单位的抗体药物进行评价，对 IND 阶段抗体产品进行检定。

3、新冠中和抗体工艺变更的可比性研究。评价不同生产工艺样品的药学可

比性，选取瞬时转染工艺、稳转非单克隆细胞群生产、稳转单克隆细胞生产的各 3 批代表性样品，开展了头对头的质量可比性研究，主要包括以下几个层次：结构鉴定和理化表征方面、纯度和杂质方面、生物学功能活性研究方面和稳定性比对研究方面。本研究通过进行全面的质量比对研究，结果支持不同工艺样品具有可比性，表明在特殊时期，采用这一策略可以使患者更快的能用上创新候选药，加快了相关产品的研发进程。

4、研究建立马抗新冠病毒血清产品的测定方法和质量标准。以马源性人用免疫血清质量控制体系为基础，建立了马抗新冠病毒血清质量标准。采用 ELISA、SDS-PAGE 电泳、高效液相色谱、气相色谱、原子吸收等仪器分析方法，以及上述新冠中和抗体假病毒检测方法，建立了马抗新冠病毒血清产品的鉴别试验、理化检测、纯度、安全性和有效性质量评价方法，形成 IND 阶段检定报告。

5、研究建立新型冠状病毒特异性免疫球蛋白效价测定方法和质量标准。对企业生产的新型冠状病毒特异性免疫球蛋白完成全部项目的检定，出具检定报告书。

四、主要成果

1、建立了新冠抗体药物的药效学评价方法（假病毒中和活性和 ADE 检测方法），并对君实生物、上海复宏汉霖、迈威生物、山东绿叶、谢晓亮教授团队等科技部立项的新冠中和抗体项目中的候选抗体药物进行了筛选、中和活性评价和 ADE 效应评价，其中课题组提供的假病毒中和活性和 ADE 体外活性研究数据作为药学申报材料，支持了君实生物新冠中和抗体的在中国和美国的临床申报。

2、完成上海赛伦生物技术有限公司生产的 1 批“马抗新型冠状病毒免疫球蛋白 F(ab')₂”产品的质量评价，出具了检验报告，支持该产品在国内申报，目前该产品尚处于新药注册阶段。

3、完成了中生集团武汉所生产的三批新冠特异人免疫球蛋白（静注 COVID-19 人免疫球蛋白）的质量评价工作，其中，采用假病毒方法测定的中和抗体效价均高于 1:1500，该产品已作为储备药物并在临床应急使用。

国家重点研发计划

3D 打印医疗器械检验和评价技术研究

一、课题信息

课题负责人：杜晓丹

课题编号：2016YFC1103201

主要研究实验室：中检院械标所、天津市医疗器械质量监督检验中心实验室、北京纳通医疗科技控股有限公司实验室



二、主要目标

本课题将针对其技术特点，以目前相对较为成熟的技术和产品为研究对象，建立 3D 打印医疗器械关键检测技术和评价相关方法，解决目前中国该行业无标准、无依据的现状，填补国内空白。通过本课题的实施，将全面评价 3D 打印医疗器械产品临床前安全有效性，甄别风险控制关键点。本课题通过对 3D 打印医疗器械原材料关键性能检验、产品表面性能、三维尺寸和精确度、多孔结构以及缺陷进行分析并建立标准评价方法，通过对产品静、动态力学性能标准试样的选择和性能评价建立标准检验标准方法。通过 3D 打印医疗器械性能稳定性标准评价方法，将对同批产品理化性能均匀程度以及产品性能批间差进行基础研究。本课题还将从三维尺度全面评价 3D 打印医疗器械的生物相容性。

三、主要研究进展

1. 原材料性能研究：3D 打印多采用粉末为原料，且原材料会被重复使用，因而需建立对其原料粉末成分、形貌，粉末颗粒的粒径及其分布的检验方法。课题对 3D 打印的钛合金原材料粉末的化学成分、粉末粒径及其分布、流动性和密度等进行评价研究。建立原材料粉末的评价模型，并制定相应的行业标准。

2. 3D 打印结构不同表面的粗糙度相差甚大，且比传统产品具有更高的粗糙度，使用描迹法不能全面评价其粗糙度（宏观起伏和微观形貌）。课题研究开发一款多孔涂层体视学评价辅助软件，实现规范所规定的测量要求，从而代替人工手工用网格线或网格点测量的工作，并实现了数据统计分析及汇总存档，在多孔涂层厚度的不同层次“组织界面梯度”上孔隙率和截距的测量方法。在多孔涂层体视学形态分析上取得了非常好的效果。

3. 基于现行国家行业标准对 3D 打印产品进行的基本性能评价并对现行标准适用性进行研究。主要对于 3D 打印的产品的物理性能、化学性能、成分分析以及生物相容性进行研究分析,形成了性能测试评价报告。

4. 通过对 3D 打印手术导板、钛合金髌臼杯、椎间融合器产品各项性能的分析 and 标准化研究,结合产品预期用途,对产品关键性能进行评价并建立相关检验方法。

1) 采用电子束 3D 打印成型技术,开发了用于髌臼外杯产品。已完成髌臼外杯关于多孔结构、力学性能、尺寸精度、工艺稳定性的相关检测和验证,并制定了《髌臼外杯》技术要求,并进行委托检测取得检测报告。

2) 对 3D 打印髌关节手术导板和胫骨截骨定位工具的力学性能,包括拉伸性能、弯曲性能进行系统评价,分析打印方向等因素对其力学的影响,完成了力学批次稳定性的验证。对打印参数对表面粗糙度进行了分析。目前已完成髌关节手术导板和胫骨截骨定位工具技术要求两份,并进行委托检测取得检测报告。

四、主要成果

一、标准:

1) 《骨科矫形用手术截骨导板 第 1 部分通用要求》(报批阶段)

2) 《增材制造医疗产品 3D 打印钛合金植入物金属离子析出评价方法》(报批阶段)

3) 《用于增材制造的医用 Ti-6Al-4V/Ti-6Al-4V ELI 粉末》(已发布,待实施)

4) 《外科植入物 增材制造多孔结构形貌特征测试方法》(完成标准草案,申报立项中)

二、论文:

1) 《Backscattered electron imaging and electron backscattered diffraction in the study of bacterial attachment to titanium alloy structure》. Journal of Microscopy, 2017.

2) 《医用增材制造医疗器械的质控重点与标准化工作进展》. 组织工程与重建外科杂志, 2018, 14 (03): 121-122+135.

3) 《pH 敏感性生物医用材料在药物传递中的研究与进展》. 中国药

事, 2019, 33(10): 1157-1166

4)《3D 打印骨科钛合金的亚慢性全身毒性研究》. 组织工程与重建外科杂志, 2020, 16(01): 6-10.

5)《3D 打印个体化骨盆假体多孔结构物理性能检测方法研究》. 生物医学工程与临床, 2020, 24(02): 126-130.

6)《3D 打印骨科植入物多孔结构 Micro-CT 形貌分析方法研究》. 中国医疗设备 2020 年 第 35 卷 第 03 期 37-41

7)《高效液相色谱法测定药物涂层支架中佐他莫司体外释放率》. 中国医疗器械信息, 2020, 26(15): 22-23+44.

三、产品技术要求:

已完成三项 3D 打印手术导板类技术要求、一项 3D 打印椎间融合器技术要求、一项 3D 打印髌臼杯技术要求, 并获得相应的检验报告。

四、专利:

1) 髌关节导板装置: 专利类别: 实用新型; 北京纳通医学科技研究院, 王君玲, 付明俊, 张良, 杨大诚; 专利号: 201720540997.9。

2) 个性化膝关节导板: 专利类别: 实用新型; 北京纳通医学科技研究院, 胡肖强, 付明俊, 张良, 董骧; 专利号: 201721069525.6。

3) 多孔涂层体视学评价辅助测量系统: 专利类别: 计算机软件著作权; 著作权人: 苏州微创关节医疗科技有限公司, 天津市医疗器械质量监督检验中心; 登记号: 2019SR0313049。

五、人才培养:

已完成研究生培养 1 名。

国家重点研发计划

组织诱导型生物材料及产品安全有效性评价关键技术研究

一、课题信息

课题负责人：韩倩倩

课题编号：2016YFC1103202

主要研究实验室：中检院器械所，北京航空航天大学，山东省医疗器械产品质量检验中心，四川大学，国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心，冠昊生物科技股份有限公司。



二、主要目标

课题主要针对组织诱导型生物材料及产品安全有效性评价关键技术进行研究。从安全性和有效性评价技术的角度出发，覆盖免疫毒性检测技术，组织细胞相容性评价方案与方法的设计与实践，组织修复有效性评价动物模型的建立，生物力学检测技术的开发，解决组织诱导型生物材料开发与上市中安全性和有效性的关键问题，并为此类材料的研究开发与质量控制提供可行的支撑数据，同时编写针对生物材料产品的审评指导原则，以规范此类生物材料产品的审评审批。

三、主要研究进展

1. 组织诱导型材料有效性评价方法研究

本年度进行了兔骨软骨缺损模型的建立，并使用该模型对骨软骨复合 3D 打印支架材料的骨软骨修复有效性进行评价。试验结果证明该模型可合理评价该类材料的有效性，为骨软骨修复材料的评价提供了试验基础。

2. 组织诱导型生物材料安全性评价方法研究

在前期研究的基础上，本年度进行的与组织诱导生物材料诱导能力评价及体内免疫学评价密切相关的标准《YY/T 1744-2020 组织工程医疗器械产品 生物活性陶瓷 多孔材料中细胞迁移的测量方法》已经获批实施；《组织工程医疗产品 用以评价软骨形成的硫酸糖胺聚糖(sGAG)的定量检测》及《医疗器械免疫原性评价方法 第7部分：流式液相多重蛋白定量技术》已经形成报批稿。

3. 植入材料生物力学检测方法研究

本年度完成膝关节耐久性磨损预测的体外模拟方法及眼玻璃体组织的降解液化力学表征方法的建立。完成了膝关节体外仿真模型的建立及眼玻璃体组织的降解液化力学表征方法的建立。这两种方法分别为预测假体在日常活动下的磨损及评价玻璃体液化程度提供了可能。

4. 完成细菌纤维素多功能盆底修补片的前期研究

采用细菌纤维素为原材料制备多功能盆底修补片，补片的成型较为稳定，可制备出不同规格大小的产品。但通过研究发现本研究预计开发的细菌纤维素多功能盆底修补片的理化性质及生物相容性均存在明显不足，暂时不符合进行临床试验的基本要求，有待材料进一步改进后重新评估临床应用推广的可行性。

5. 生物材料产品审评指导原则的制定研究

本年度继续研究生物源膜材料类医疗器械安全有效性评价的技术问题以及医疗器械生物学评价中存在的 key 问题，根据实际情况制定相关的指导原则。目前《医疗器械生物学评价指导原则 第 2 部分 生物学试验》正在制订中。已于本年度完成《医疗器械生物学评价指导原则 第 2 部分 生物学试验》行业关注问题征集工作，并对相关问题进行研究、梳理，目前正在接受各参与单位反馈意见中，下一步将根据反馈意见继续完善指导原则初稿。

四、主要成果

1. 论文

[1] 杜珩, 王正皓, 梁洁, 等. 基于组织病理学及影像数据分析的人工骨植入实验评价研究[J]. 医疗装备, 2020, 33(17): 7-12.

[2] 李雪峰, 李家林, 梁洁, 袁曦, 郭天伟, 杜珩, 连欢. 3D 打印骨小梁髌关节假体材料在体骨修复及离子析出中的应用[J]. 医疗装备, 2020, 33(17): 1-6.

[3] 朱福余, 袁曦, 张杰, 蒲林云, 车国喜, 刘成虎, 王昕, 王阁奇, 孙立魁, 梁洁, 金毅. 含植入物不脱钙骨组织病理切片技术在骨组织形态学研究中的应用[J]. 医疗装备, 2020, 33(19): 30-34.

[4] 韩倩倩, 曲明悦, 薛彬, 王春仁. 三种皮肤修复材料对糖尿病大鼠皮肤损伤修复的有效性评价[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2020, 16(03): 232-236.

[5] 王苗苗, 孙雪, 韩倩倩. 丝素蛋白在组织修复领域的应用进展[J]. 中国

药事, 2020, 34 (08): 8 97-900.

[6] 韩倩倩, 赵君, 王苗苗, 曲明悦, 王春仁, 李静莉. 组织工程产品用种子细胞的质量控制与标准化[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2020, 16 (04): 324-327.

[7] 刘文博, 史新立, 赵鹏, 邢丽娜, 张书培, 汤菊莉, 黄长瑾. 疝修补补片类医疗器械的临床试验设计考量[J]. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版), 2020, 14 (04): 327-330.

2. 标准

(1) 医疗器械行业标准《YY/T 1744-2020 组织工程医疗器械产品 生物活性陶瓷 多孔材料中细胞迁移的测量方法》已发布。

(2) 医疗器械行业标准《组织工程医疗产品 用以评价软骨形成的硫酸糖胺聚糖(sGAG)的定量检测》已报批。

(3) 医疗器械行业标准《医疗器械免疫原性评价方法 流式液相多重蛋白定量技术》已报批。

3. 专利

申请专利 1 项: 一种生物膜粘附力检测装置和检测方法(202010097660.1), 目前已受理。

国家重点研发计划

生物源性材料及产品的检测与评价关键技术和标准化研究

一、课题信息

课题负责人：徐丽明

课题编号：2016YFC1103203

主要研究实验室：中检院器械所质量评价室、动物所模式动物室，烟台正海生物科技股份有限公司。



二、主要目标

通过本课题的研究，拟解决目前缺乏有效的生物源性材料检测与评价关键技术问题，建立免疫原去除评价技术和质控方法；建立生物源性材料中活性成分的检测与评价技术和标准；建立组织工程种子细胞的鉴别和效力评价技术和相关标准。具体研究目标如下：

- 1) 搭建生物源性材料免疫原性检测与评价平台，完善生物源性材料的安全性和有效性质量控制标准体系；
- 2) 建立生物源性材料中活性成分的检测与评价方法和相关标准；
- 3) 建立组织工程种子细胞的鉴别和分化、效力评价方法；
- 4) 协助合作单位完成相关产品的产品技术要求制定和质量评价。

三、主要研究进展（限 1000 字）

（一）总体进展

本研究已经成功建立了动物源性材料免疫原性（Gal 抗原）体外检测方法；开展了基于 Gal 抗原缺失小鼠的动物源性材料体内免疫学评价工作；成功构建了 Gal 抗原缺失兔子模型，正在繁殖与开展应用研究；建立了生物源性骨植入物中形态发生蛋白（BMP-2）检测关键技术方法；建立了生物源性骨植入物中 BMP-2 的体内活性评价方法；开展了再生软骨评价关键技术及其标准化研究；形成了生物源性材料医疗器械产品的技术要求和质量控制标准。

（二）年度完成情况（2020 年 1 月-2020 年 12 月）

1、基于 Gal 抗原缺失小鼠的动物源性材料体内免疫学评价

前期研究成果已经证实GGTA1 KO小鼠显示98%以上的Ga1抗原缺失，体内产生高水平的抗Ga1抗体，可以用于灵敏的评价动物源性脱细胞基质类生物材料的免疫原性，课题研究单位已获得CNAS认证，广泛用于相关医疗器械产品的注册检验。iGb3S KO小鼠由于仅有少量的Ga1抗原表达减少，体内不产生抗Ga1抗体，不能用于动物源性脱细胞基质类生物材料的免疫原性评价模型。

GGTA1/iGb3S DKO 小鼠用于评价含 Ga1 抗原的牛源性骨的免疫原性具有足够的灵敏性，主要体现为原材料组的抗 Ga1 IgG、抗 Ga1 IgM 的显著升高（从植入后 2 周到 3 个月），同时伴随着部分细胞因子表达水平的升高。而经过脱细胞及去除抗原等工艺制备的牛源骨修复材料组与空白对照组相比未见显著性变化。与 GGTA1 单基因敲除小鼠相比，GGTA1/iGb3S DKO 小鼠可以更灵敏的表现出对原材料牛骨植入物刺激后引起抗 Ga1 IgM 表达水平的提高。研究成果已发表(BioMed Research International, 2020, <https://doi.org/10.1155/2020/9680474>)。利用自主研制的 Ga1 抗原缺失小鼠开展动物源性材料体内免疫学评价技术服务。

创新性：解决了野生型动物无法客观、科学评价动物源性生物材料免疫原风险的技术瓶颈。为大量动物源医疗器械产品的注册申报资料准备提供了客观评价免疫原风险的技术支持。

2、Ga1 抗原缺失兔子模型的制备和应用

构建了 Ga1 抗原缺失兔子模型，其体内 Ga1 抗原含量显著降低或消失。目前已经完成了 F0 代与 F1 代的基因型鉴定和初步表型验证，研究成果已发表(中国组织工程研究, 2021, 25(2): 281-285); 相关专利已进入实审阶段(sgRNA 及其制备的 Ga1 抗原缺失兔子模型和应用, 专利公布号: CN 108330130 A)。目前正在建立种群，同时正在开展猪源角膜与牛骨的原位植入应用研究。

创新性：Ga1 抗原缺失兔子模型在国内外均尚未见报道，属于国际首例。主要用于动物源性生物材料（外科植入物）的原位植入实验动物模型，在评价动物源性生物材料安全性和有效性具有重要价值。

3、体外淋巴细胞增殖实验新方法建立

前期研究发现 CCK8 法显示生物源性脱细胞材料对人外周血淋巴细胞似乎有“刺激效应”。为进一步考察这种“刺激效应”是否归因于淋巴细胞的分裂增殖，采用 CFSE 方法分析受试物与淋巴细胞共孵育后的增殖情况。结果表明 CFSE 法与前期的 CCK8 法结果存在不一致性，证实 CCK8 法所检测到的“刺激效应”是一种

假象。

创新性:采用 CFSE 法评价生物源性材料对淋巴细胞增殖作用更加科学合理，为行业标准 YY/T 0606.14-2014 的修订增添了新方法。

四、主要成果（限 1000 字）

1) 完成基于 Gal 抗原缺失小鼠的动物源性材料体内免疫学评价项目 3 项。

2) 发表论文: 2 篇 SCI 论文与 2 篇中文核心期刊论文。

a) Anliang Shao, You Ling, Liang Chen, et al. GGTA1/iGb3S Double Knockout Mice: Immunological Properties and Immunogenicity Response to Xenogeneic Bone Matrix, BioMed Research International, 2020, 33: 1-11, DOI: 10.1155/2020/9680474.

b) Liang Chen, Lina Wei, Anliang Shao, et al. Immune risk assessment of residual α Gal in xenogeneic decellularized cornea using GTKO mice, Regenerative Biomaterials, 2020, 7 (4): 427 - 434.

c) 邵安良, 刘露丝, 张乐等, 猪源医用胶原修复膜热原检测方法适用性研究。药物分析杂志, 2020, 40 (11): 2081-2086.

d) 穆钰峰, 魏利娜, 徐丽明等, α -半乳糖基抗原缺失模型兔的研制与评价。

中国组织工程研究, 2021, 25 (2): 281-285.

3) 获奖: “动物源性医疗器械质量评价关键技术与标准化研究”, 获得北京市科学技术进步奖二等奖 (NO. 2019-J07-2-01, 2020 年 8 月批准)。动物源性医疗器械的精准风险评价关键技术及其成果极大地推动了上百家相关医疗器械企业的高质量健康发展, 为科学监管提供了有力的技术支持, 其经济效益和社会效益显著。



国家重点研发计划课题

新型动物源性材料--贻贝粘蛋白材料和产品的标准化研究

一、课题信息

课题负责人：母瑞红

课题编号：2016YFC1103204

主要研究实验室：中检院械标所，

江阴贝瑞森生化技术有限公司



二、主要目标

根据项目任务书的规定，本课题 2020 年度的研究主要集中在贻贝黏蛋白降解以及两项标准的建立和验证，包括 YY/T 0988.3《外科植入物涂层 第3部分：贻贝黏蛋白涂层通用要求》，完成了涂层评估指标筛选，及粘附性能表征及测定方法优化，目前完成了标准验证工作。《生物医用材料体外降解性能评价方法 第2部分：贻贝粘蛋白》已经完成了标准报批稿的递交。另外，还开发了贻贝黏蛋白降解定量检测方法，利用液相-高分辨高准确度质谱（LC-HRAM）方法检测大鼠血浆、直肠黏膜、关节腔液中贻贝黏蛋白浓度变化的研究工作仍在进行中。

三、主要研究进展

本课题至今已经完成了有关体内、体外模型的构建方案，建立了降解和免疫原性研究方法，所建立的可定量可追踪的贻贝粘蛋白降解研究方法已经申请了发明专利（申请号 201711173424.8），2018 年修改补充后利用其优先权重新申请，申请号为 201810925327.8；对于人体各器官和组织蛋白酶水解环境的调研已经完成，形成了文献调研报告和一篇综述；针对贻贝粘蛋白做了相关抗氧化活性以及多巴和多酚含量的测试，研究了多巴和多酚含量和贻贝粘蛋白抗氧化的关系，以建立一种快速、可定量的评估贻贝粘蛋白聚合程度的方法，形成了一篇研究论文；高效液相色谱法可以用来表征贻贝蛋白的氧化还原程度，对于产品设计研发与质量控制具有重要意义，形成了一篇研究论文；研究了贻贝粘蛋白体外降解过程，投稿了一篇 SCI 论文。共有两项行业标准已审定通过，将于 2021 年 9 月 1 日起实施：1. YY/T 1477.6《创面修复敷料性能评价用标准试验模型 第6部分：

评价促创面愈合性能的动物Ⅱ型糖尿病难愈创面模型》2. YY/T 1293.6 接触性创面敷料-第6部分-贻贝粘蛋白敷料。另两项标准 YY/T 0988.3 《外科植入物涂层 第3部分：贻贝黏蛋白涂层通用要求》，完成了涂层评估指标筛选，及粘附性能表征及测定方法优化，目前完成了标准验证工作。《生物医用材料体外降解性能评价方法 第2部分：贻贝粘蛋白》已经形成标准报批稿。

综上所述，本课题的研究按计划顺利进行中。

四、主要成果

2020年度，本课题的主要进展如下：

1) 完成了《外科植入物涂层 第3部分：贻贝黏蛋白涂层通用要求》的起草和验证：

完成了涂层评估指标筛选，及粘附性能表征及测定方法优化

完成了标准验证工作。

2) 完成了《生物医用材料体外降解性能评价方法 第2部分：贻贝粘蛋白》起草接和验证

完成了贻贝粘蛋白体外降解试验，形成了可广泛应用于生物大分子降解研究的通用方法，

形成了标准报批稿

3) 贻贝粘蛋白降解定量测定方法-液相-高分辨高准确度质谱(LC-HRAM)方法

通过蛋白酶将成贻贝黏蛋白水解成特异性的片段多巴(Dopa)，开发LC-MRM方法检测多巴的含量，用于研究合成贻贝黏蛋白在大鼠体内的药代动力学及降解情况，该项工作仍在进行中。

4) 贻贝粘蛋白体内滞留时间的研究

将荧光标记的贻贝粘蛋白注入大鼠直肠内，于2h、4h、8h和24h取样，利用荧光显微镜观察直肠样本的荧光强度，结果表明，24小时后直肠样本的荧光强度没有明显的衰减，说明贻贝粘蛋白在大鼠直肠中的滞留时间大于24h。

结果见图一所示。

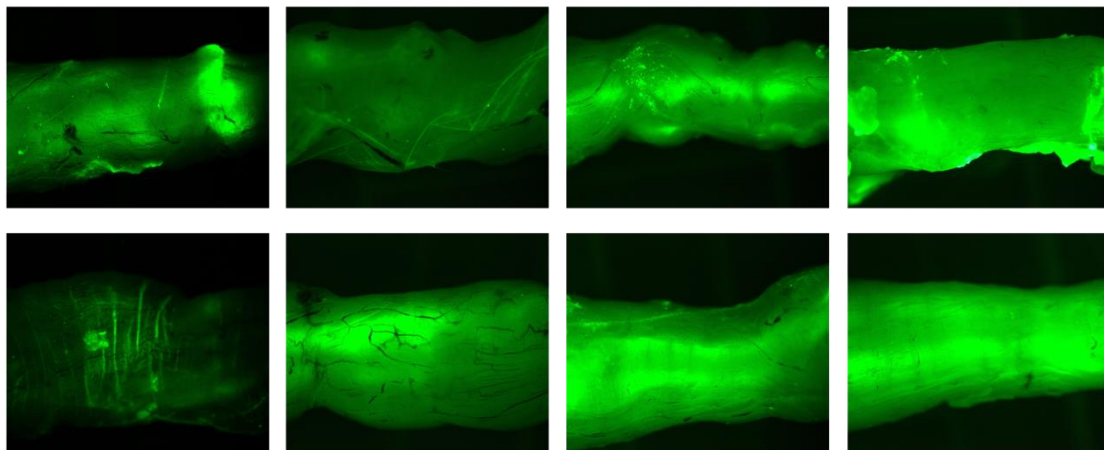


图 1 胎贝粘蛋白在大鼠直肠中的滞留（荧光标记）

（由左至右 2h、4h、8h 和 24h，每个时间点两个样本）

5) 放射性标记考察胎贝黏蛋白在大鼠离体直肠粘膜的附着

采用放射性标记方法对胎贝黏蛋白进行直肠粘膜分布研究，结果显示胎贝黏蛋白不入血，胎贝黏蛋白可以长时间滞留在直肠黏膜上。

国家重点研发计划

视神经再生微管支架临床前性能检测与评价

一、课题信息

课题负责人：柯林楠

课题编号：2016YFC1101202

主要研究实验室：中检院器械所生物材料室



二、主要目标

本课题选用温州医学院构建的组织工程化视神经产品，为保证产品临床安全和有效，针对该产品的技术和工艺控制关键点，选用先进的分析手段，建立组织工程化视神经修复产品安全性评价系统平台。

本课题主要从其理化性能测试、生物学评价入手，建立完善视神经支架材料

体内、体外降解评价方法，并建立组织工程化视神经再生微管降解产物的分析方

法并验证。对降解产物的毒性进行风险评估。

三、主要研究进展（限 1000 字。可附少量重要图表）

（1）对聚乳酸、胶原蛋白、明胶及壳聚糖等几种不同生物材料的视神经再生微管的各项理化性能分别进行测试和生物学评价，形成评价报告。

（2）根据组织医疗器械产品用胶原蛋白的关键属性，建立了相关评价测试方法，并予以验证。在研究的基础上制定了医疗器械推荐性行业标准《组织工程医疗器械产品 I 型胶原蛋白表征方法》，现已发布实施。

（3）优化组织工程化视神经体外降解条件（降解介质，降解温度参数等），完成组织工程化视神经体外降解方法建立及方法学验证报告。在研究的基础上制定了医疗器械推荐性行业标准《外科植入物用聚乳酸及其共聚物分子量及分子量分布检测方法》，现已发布。

（4）分别建立细胞外基质中主要有效成分（如胶原蛋白、弹性蛋白及糖胺聚糖）分析方法及加工助剂（如交联剂、脱细胞剂、有机溶剂等）的残留及溶出

的检测方法。

(5) 对细胞培养液质量控制进行研究, 识别其质量风险点, 分别建立了细胞培养液中主要成分及有害降解产物分析方法, 并进行了验证。方法已应用于质量评价及生物学效应研究。

四、主要成果 (限 1000 字。可附少量重要成果照片)

1、形成视神经损伤修复明胶海绵性能评价报告 1 份。

2、国内外期刊发表文章 10 篇。

[1] 柯林楠, 黄元礼, 方玉等. 胶原蛋白基再生医疗产品质量控制. 中国药事. 2019, 4 (33): 475-480

[2] 柯林楠, 黄元礼等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定辅助生殖用培养液中谷氨酰胺的含量, 中国组织工程研究, 2019 Vol. 23, No. 10: 1594-1598

[3] 柯林楠, 黄元礼, 王春仁. 辅助生殖用培养液中氨基酸含量测定方法研究. 中国医疗器械信息. 2019, 9: 22-24.

[4] 柯林楠, 黄元礼, 赵丹妹, 王丽, 王春仁. 光响应生物材料研究进展及应用. 中国药事. 2019, 33 (10): 1136-1142

[5] 黄元礼, 柯林楠, 赵丹妹等. 自愈型水凝胶制备原理及应用于组织工程产品中的现状. 中国药事. 2019, 33 (10): 1149-1156.

[6] 段晓杰, 赵岩, 柯林楠, 徐丽明, 王召旭. 次氯酸钠溶液和钴-60 辐照对脱细胞结膜基质中. 生物医学工程与临床. 2020 Vol. 24 (5): 520-526

[7] 史建峰; 柯林楠; 王春仁. 李静莉. 海洋生物医用材料的临床应用和安全性评价. 中国药事 2020 Vol. 34 (6): 680-686

[8] Xiaofei Dang , Xinyu Cao, Linnan Ke, et al. Combination of cellulose nanofibers and chain - end - functionalized polyethylene and their applications in nanocomposites. Journal of Applied science. 2017, 134 (42): 45387.

[9] Jianfeng Shi, Huan Lian, Yuanli Huang, Danmei Zhao, Han Wang, Chunren Wang, Jingli Li, Linnan Ke. In vitro genotoxicity evaluation and metabolic study of residual glutaraldehyde in animal-derived biomaterials. Regenerative Biomaterials, 2020, 619 - 625. doi:

10.1093/rb/rbaa041

[10] An injectable hydrogel based on phenylboronic acid hyperbranched macromer encapsulating gold nanorods and Astragaloside IV nanodrug for myocardial infarction. Chemical Engineering Journal , Chemical Engineering Journal Available online 22 October 2020, 127423 In Press, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.127423>

Jianfeng Shi, Haishan Zhao, Huan Lian, Linnan Ke, et al. Transl Cancer Res 2021;10(1):65-72. <http://dx.doi.org/10.21037/tcr-19-2910>

3、制定医疗器械行业标准 YY/T 1678-2019 《外科植入物用聚乳酸及其共聚物分子量及分子量分布检测方法》(已发布)。

4、出版《海洋生物医用材料的监管与评价》(ISBN: 978-7-5478-4720-6)。

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研发与应用示范

一、课题信息

课题负责人：余新华

课题编号：2019YFB1404800

主要研究实验室：中检院械标所、器械所光机电室



二、主要目标

本课题旨在构建全生命周期检测平台模块和工具，开发定制化质量评价解决方案和算法工具，集成多任务接口，搭建全生命周期检测平台运动架构，提供全流程、基础性服务，同时开展平台面向全社会的示范应用，支撑监管助力产业。本课题围绕医学多源异构数据规范及典型标准数据集构建、智能化医学数据标注及知识图谱动态演化工具开发、面向不确定需求的测试数据集配置平台研发、医学人工智能产品检测共性关键技术及标准研究、医学人工智能产品全生命周期检测平台应用示范开展工作。将首次形成医学人工智能产品全生命周期的检测服务能力，建成覆盖数据集评价、不良事件监测、更新与再评价、对抗测试等在内的全链条检测体系。

三、主要研究进展

1 医学多源异构数据规范及典型标准数据集构建

课题 1 的主要目标为基于现有评测医学人工智能产品的数据集多根据单一疾病种类建立，面对新的测试需求无法进行衍生应用的现实问题，实现开放式建库模式，构建可满足多个测试需求的通用化、可扩展的标准数据集。2020 年度课题研究任务均按计划实施，部分任务提前完成，达到 2020 年度课题年度计划目标及各项考核指标要求。

课题 2 针对标注任务人工程度依赖高，时效性低，无法满足快速迭代，可解释性差的挑战，希望通过建立人工智能模型实现关键技术突破，构建满足并发测试安全测试拓展性高、面向人机对比分歧审核标注验证标注分析的质量控制、面

向 Web 的方便易用标注平台。按照年度计划目标和各项主要指标要求，目前课题组已基本完成各项技术与考核指标。

课题 3 在本年度完成了检测需求树的初步调研工作，并为下一步进行全国性的推广调研，研发问卷小程序开展实践调研工作。在检测需求树的调研工作中，本课题首先通过文献检索及查阅相关资料进行初步调研，设计检测需求调查问卷。并下发百余份调查问卷，邀请项目外专家举行专家研讨会，收集专家意见。此外，为方便推广全国性的调研工作，本课题通过测试研发问卷小程序，在下一步工作中将依托项目牵头单位(中国食品药品检定研究院)进行推广下发，开展实践调研工作。通过全国性的调研，收集并梳理分析检测需求，形成需求检索表达式，嵌入配置中台，满足不同需求的动态检索功能。

课题 4 开展了医疗人工智能产品通用性能评价方法研究调研工作，形成一份调研报告。开展医疗人工智能产品数据集质量管理方法与评价规范研究。建立 CT、DR 等影像的退化模型，为进行对抗测试算法设计提供依据。面向文本类医学人工智能产品的数据具有离散及多样性的特征，研究相关模态产品的对抗测试方法和标准。

课题 5 优先需要解决的问题各模块之间接口的互通性以及总体架构、流程的设计。课题组经过大量的前期调研，最终确定在云平台上部署整套系统，同时预留接口与其他课题的产出成果进行对接。在用户管理方面，拟设置管理员、数据贡献者（例如医院、企业等）、数据标注专家、企业用户、中检院检验员等角色，不同角色之间有权限差异。在平台一级功能方面包括用户管理、数据上传、数据标注和检定任务管理，其中检定任务管理包括检定申请(可由企业来发起申请)，上传定制化的检定需求及待检测的模型、检定审核、检定评估执行和检定报告等。

四、主要成果

主要成果如下：

完成医学 AI 产品及标准数据集调研报告，形成调研报告一份；

完成多模态医学数据模块的结构规范，形成文本报告一份；

完成测试数据集的构造描述方法，形成文本报告一份；

完成数据入库及管理平台需求分析及设计，完成数据入库及管理平台功能需求调研和架构搭建，形成功能需求文档一份；

构建了 3 个单模态标准测试数据集与 1 个多模态标准测试数据集,包括口腔曲面断层片标准数据集、儿童常见病门诊病历文本数据集、肝癌影像数据集、儿童性早熟多模态数据集(文本+检验+影像);(其中儿童性早熟多模态数据集的建设工作属于提前完成部分)

智能化医学数据标注平台 1 个;可提供缩放、调窗、移动、反片、旋转、原型、矩形、多边形等标注功能,也能提供标注任务新建、分配、标注工具、标注审核功能,具备上线眼底定位、病变检测、肺结节标注、阴道镜、胃病理、骨龄标注功能。

医学人工智能高质量论文 5 篇;

相关发明专利 2 项。

设计检测需求调研问卷 1 份。

检定平台完成初步搭建,正处于调试阶段。

全降解聚合物支架检测与评价体系的建立

一、课题信息

课题负责人：王春仁

课题编号：2016YFC1102304

主要研究实验室：中检院器械所生物材料室



二、主要目标

课题总目标：建立全降解聚合物支架检测与评价体系；探讨全降解聚合物支架的检测与评价技术；对已经成熟的技术，在研究的基础上，形成相关操作规范。主要分为 5 部分内容：（1）全降解聚合物支架及材料的各项理化性能检测。（2）通过体外降解实验评价支架在体外的降解速率和降解周期。（3）建立合理的全降解聚合物支架的力学性能、疲劳性能与降解性能匹配的实验方法。（4）建立全降解聚合物支架体内降解试验及评价方法。（5）血管内皮化和中层平滑肌细胞表性调控的研究，建立全降解聚合物支架合理的降解评价标准。

三、主要研究进展

（1）建立了全降解聚合物支架检测方法 with 评价体系，在研究的基础上，已形成相关操作规范。制定了推荐性国家标准《心血管植入物 可吸收植入物》，已完成标准报批工作。

（2）建立了全降解聚合物支架体外的降解速率和降解周期测试方法，并形成相关操作规范。在研究的基础上制定了推荐性行业标准 YY/T 1678-2019《外科植入物用聚乳酸及其共聚物分子量及分子量分布检测方法》。

（3）建立了全降解聚合物支架的力学性能、疲劳性能与降解性能匹配的实验方法，并形成相关操作规范。进一步对全降解聚合物支架疲劳试验中微粒脱落性能测试方法进行了研究，在研究的基础上制定了操作规范。

（4）建立了全降解聚合物支架体内降解试验及评价方法。

(5) 初步完成了血管内皮化和中层平滑肌细胞表性调控的研究。包括支架对血管内皮化作用在细胞水平的影响和支架对血管内皮化作用在分子水平的影响。

四、主要成果

(1) 建立了全降解聚合物支架体外的降解速率和降解周期测试方法，并形成相关操作规范。

(2) 建立了全降解聚合物支架的力学性能、疲劳性能与降解性能匹配的实验方法，并形成相关操作规范。

(3) 制定了推荐性行业标准《外科植入物用聚乳酸及其共聚物分子量及分子量分布检测方法》。

(4) 制定了推荐性国家标准《心血管植入物 可吸收植入物》，已完成标准报批工作。

(5) 制定了推荐性行业标准 YY/T 1678-2019 《外科植入物用聚乳酸及其共聚物分子量及分子量分布检测方法》。

(6) 发表文章 2 篇。

国家重点研发计划

高性能智能化无菌检测仪在药检行业的应用开发

一、课题信息

课题负责人：侯继锋

课题编号：2016YFF0103206

主要研究实验室：中检院生检所血液制品室



二、主要目标

课题研究拟采用高效稳定可控的 VHP 发

生器和过氧化氢酶快速分解技术，集成自动化集菌操作和阳性菌加注技术的新型智能化无菌检测仪器，用于供试品无菌检查，研究供试品无菌试验标准操作程序，基于大数据管理的无菌试验方法学数据库，无菌检查过程和培养结果的远程化监管模式，以针对食品药品检验机构种类繁多的无菌检查系统管理软件应用。

拟解决的重大科学问题或关键技术问题：

1. 标准化操作程序：基于大数据建立无菌检查方法学数据库，形成标准化程序。

2. 过程远程化监管：基于高清影像分析对比的结果观测技术及样品结果自动记录技术，取代肉眼观察和手工记录，提高效率。

3. 提升效率：提升灭菌周期效率，新型过氧化氢喷射技术和酶催化分解技术将全面缩短灭菌周期，并降低假阳性风险。信息管理，智能化无菌检测系统管理软件，适应于多种样品管理，便于记录追溯及审计，为无菌检查信息化管理提供便利。传递操作，无轨化对接传递技术与多功能机械手定位技术，再加上自动精准加样和阳性菌加注技术，避免人员提高效率。结果自动观察记录，采用机械视觉的无菌观测技术，避免对人员的依赖，在培养周期内做到定时观察定时记录，判断标准一致。

三、主要研究进展

1. 课题总体进展情况

课题基于本项目开发的新型智能化无菌检查仪，大量进行了供试品的无菌检查，建立了供试品无菌试验的标准化操作程序，建立了基于大数据管理的无菌试

验方法学数据库,开发应用了无菌检查培养过程的远程化监管及培养结果的非人工记录模式,进行了对食品药品检验机构种类较多的供试品无菌检查应用。

本课题的各项技术指标,满足完成时考核指标要求。主要指标完成情况如表1。

表1 主要技术指标完成情况

考核指标				完成情况
指标名称	立项时已有指标值/状态	中期指标值/状态	完成时指标值/状态	
指标 1.1 集成度	分散验证	分散验证	集成验证	已完成
指标 2.1 集成度	分散验证	分散验证	集成验证	已完成
指标 3.1 多种样品无菌检查	无	无	自适应多种样品无菌检查	已完成

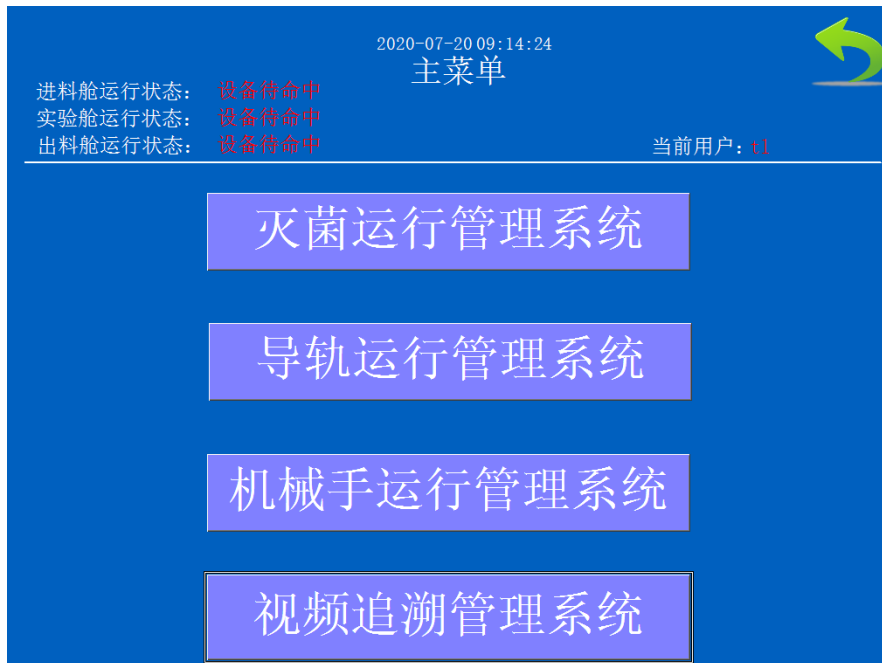
四、主要成果

1 标准化操作程序建立

建立适合于药检机构多种样品的无菌检查标准化操作程序(SOP)。该标准化操作程序可以分为三个部分加以说明,分别是无菌检测仪操作程序、智能阳性加注舱操作程序、无菌检测智能培养操作程序。

1.1 无菌检测仪操作程序

打开无菌检测仪上的电源开关,平板电脑自动上电并开机启动,进入【登录界面】后,输入账号密码,点击【确定】进入如下主界面:



1.2 智能阳性加注舱操作程序

打开阳性加注舱上的电源开关，阳性加注舱平板电脑自动上电并开机启动，电脑启动后进入【登录界面】如下：



1.3 无菌检测智能培养操作程序

打开智能培养箱上的电源开关，智能培养箱平板电脑自动上电并开机启动，电脑启动后进入【登录界面】如下：



2 过程远程化监管应用开发

使用新型智能化无菌检测仪进行无菌检查，智能数据采集系统实时采集记录过程数据，高清影像分析对比技术对培养结果进行判断，并通过共享系统上传到平台，可以在工作过程中第一时间查询检测结果，通过平台远程监管供试品信息和无菌检查过程和培养结果。

用户端分为 Web 端和移动端。PC 端应用功能除给具有管理权限的人员提供入口，以避免数据库内容的篡改的登录模块外，还提供自动监控与数据管理汇总两大模块：其中数据管理汇总模块主要提供针对该系统中数据的实时汇总与查看功能以及用户管理功能等；自动监控模块则主要负责样品和试剂的录入；各个设备的实时环境参数与故障状况的监测；各个任务执行情况的监测；机器视觉模块分析结果的显示；任务的添加，根据仪器不同，界面上会显示不同的任务。

3 效率提升

1) 灭菌周期：全面缩短无菌检查灭菌周期。

2) 信息管理：智能化无菌检查系统管理软件，为无菌检查信息化管理提供便利；

3) 传递操作：无轨式对接传递技术与多功能机械手定位技术，再加上自动精准加样和阳性菌加注技术，避免无菌检查对人员的依赖，可连续进行操作，提高效率。同时，机械手的固定模式化操作，避免试验过程受人为影响，保证检查

结果的稳定和可靠。

4) 结果自动观察记录: 培养周期内做到定时观察定时记录, 判断标准一致。

5) 提供测试数据确定改进方向: 项目实施后, 将面临大量应用测试、方法学测试, 无菌检查结果观察与实际分析数据应用, 通过大量数据采集分析, 方法学信息录入, 为系统功能完善提供依据。

国家重点研发计划

共聚焦内镜安全有效性检验及可靠性设计验证

一、课题信息

课题负责人：李佳戈

课题编号：2017YFC0109903

主要研究实验室：中检院器械所光机电室



二、主要目标

本课题开展共聚焦内镜和光相干层析内镜第三方性能检验评价共聚焦内镜第三方性能测试评价，首先以国际国内相关标准和企业编写的产品技术要求为基本，严格按照产品注册检验要求，全面检测共聚焦内镜整机的安全性、有效性、生物相容性及电磁兼容性，提交完成的第三方检验报告。具体内容包括：a) 研究分析共聚焦内镜和光相干层析内镜与国家法规和国家标准的符合性；b) 按照国家标准进行两种产品的电气安全性测试；c) 对照产品技术要求进行全性能检测，确实实物与技术要求的符合性；d) 针对共聚焦内镜镜体、光相干成像探头与人体器官组织直接接触，进行生物安全性检测；e) 编写共聚焦内镜和光相干层析内镜的第三方检测报告。

三、主要研究进展

课题以国家医疗器械法规和行业标准为依据，结合项目研发的共聚焦内镜技术特点和临床使用，从共聚焦内镜系统及核心部件两个方面进行安全可靠性分析，设定安全可靠性目标，进行可靠性设计方法，建立系统及核心部件失效模型，确定安全可靠性试验方案，设计研制安全可靠性验证器具，建立试验验证平台，开展整机及核心部件安全可靠性试验，形成完整的可靠性验证报告，提供产品使用寿命依据，为产品产业化奠定质量基础。本课题负责单位为：中国食品药品检定研究院。本课题参与单位为：北京华科创智健康科技股份有限公司。主要工作有开展共聚焦内镜和光相干层析内镜第三方性能检验评价；设计可靠性失效模型；设计研制可靠性试验器具，建立可靠性试验平台；开展可靠性试验验证；开展产品使用环境兼容性测试评价。

目前，项目所要研发的共聚焦内镜已经初步完成样机的试制。并预计于 2020 年 2 月送至中检院进行质控研究。经过前期的样机试制，样机整体结构如下图 1：

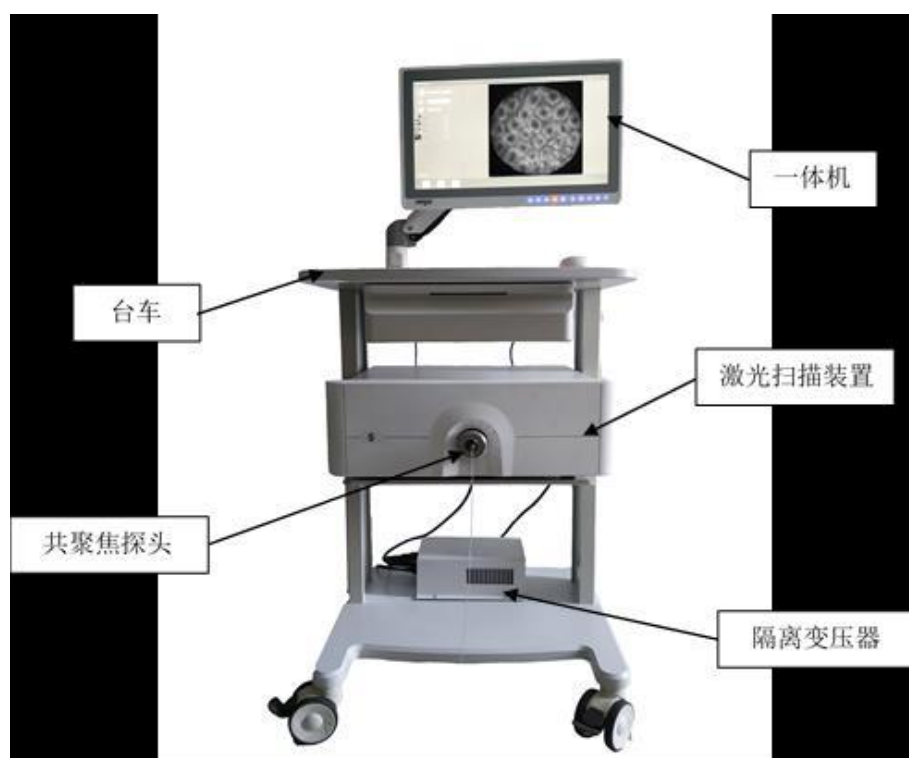


图 1 共聚焦内镜样机



图 2 微影像仪探头

经过对样机结构及功能的初步了解，根据《医疗器械监督管理条例》和《医疗器械注册管理办法》的相关规定，医疗器械应具有安全性和有效性。而目前尚无本产品相应的国家标准和行业标准，为此，基于产品结构组成和产品工作特点，在参照同类产品的基础上，结合 GB 9706.1-2007《医用电气设备 第 1 部分：安

全通用要求》、GB 7247.1-2012《激光产品的安全 第1部分：设备分类、要求》、GB/T 14710-2009《医用电器环境要求及试验方法》和YY 0505-2012《医用电气设备 第1-2部分 安全通用要求并列标准 电磁兼容 要求和试验》的有关规定，并遵循《医疗器械产品技术要求编写指导原则》所要求的格式，编制了产品技术要求，制定了产品功能性指标、安全性指标及质量控制指标，同时规范了性能指标的检验方法。主要性能指标及其确定依据：

序号	性能指标	指标参数	检测方法	确定依据
1	激光波长	488nm ± 2nm	系统设备连接后，方可打开激光，用光谱仪检测激光波长	临床批准使用的荧光造影剂荧光素钠的激发波长为488nm
2	激光终端(共聚焦探头输出端)输出最大功率	15mW	用激光光功率计测定从激光终端(共聚焦探头输出端)的发射区发射出来的激光输出功率	依据产品的设计要求及皮肤的最大允许照射量，并经产品运行验证后确定。
3	位于100mm处的7mm孔径的最大功率	0.5mW	用激光光功率计测定从激光终端(共聚焦探头输出端)的发射区发射出来的激光输出功率	依据产品的设计要求及人眼的最大允许照射量，并经产品运行验证后确定。
4	插入部最大外径	≤ 2.8mm	通用量具测量	临床使用时，共聚焦探头会插入到内窥镜的工作钳道进入人体体腔。插入部最大外径不能超过工作钳道的内径。
5	工作长度	3m，允许偏差-10%，上限不计	通用量具测量	参考同类产品的技术指标
6	视野范围	Φ240 μm，允许偏差-10%，上限不计	物镜测微尺检测	依据产品设计要求
7	横向分辨率	≤ 3.5 μm	将共聚焦探头对准 USAF 1951分辨率靶，调准到图像最清晰	参考同类产品的技术指标，并且根据产品性能评估，经产品运行验证后确定。临床使用时，通过内窥镜的弯曲
8	最小弯曲半径	≥ 35mm	当共聚焦探头弯曲至 Φ70mm，仍能正常出光。	功能带动共聚焦探头对不同区域成像。因此，根据产品设计，并经产品运行验证后确定。临床使用时，共聚焦探头会插入

9	头端部可承受的最大拉力	> 500g	用 500g 砝码加载到共聚焦探头的头端部 1min 后,共聚焦探头应仍能正常出光。	到内窥镜的工作钳道进入人体腔。头端部会与钳道内壁发生摩擦,进出钳道口会发生刮蹭,进而拉扯头端部。因此,根据产品设计,并经产品运行验证后确定。
10	连接器可承受的最大拉力	> 1kg	用 1kg 砝码加载到共聚焦探头的连接器端 1min 后,共聚焦探头应仍能正常出光。	临床使用时,共聚焦探头的连接器锁紧在激光扫描装置上。使用过程中会根据需要调整成像姿态,进而会拉扯光纤。因此,根据产品设计,并经产品运行验证后确定。
11	光纤可承受的最大拉力	> 1kg	用 1kg 砝码加载到共聚焦探头的光纤中段 1min 后,共聚焦探头应仍能正常出光。	临床使用时,根据需要调整成像姿态,进而会拉扯光纤。因此,根据产品设计,并经产品运行验证后确定。
12	患者输入	允许输入和存储患者的信息	实际操作	参考同类产品和产品使用要求
13	自动检测	系统进入激光成像前的自动检测	实际操作	参考同类产品和产品使用要求
14	图像录制	成像过程中录制一段影像	实际操作	参考同类产品和产品使用要求
15	影像回看	成像结束后会看成像过程中录制的影像	实际操作	参考同类产品和产品使用要求
16	外观	外表面应平整、光滑、无明显的突起或毛刺等缺陷。各部件连接紧凑,不易剥落。	目视和手感检测	参考同类产品和产品设计要求
17	数据接口	传输接口为 USB 接口,传输协议为 USB3.0 协议,图片存储格式为 Bitmap 格式,视频存储格式为 MP4	实际操作	依据产品设计要求

		格式		
18	用户访问控制	通过用户账号和密码鉴别用户身份。用户类型包括医生和维护人员两种类型。医生权限包括使用成像功能、浏览录像和截图、导出图像和截图。维护人员权限包括：修改设备参数、修改设备配置文件。	实际操作	依据产品设计要求
19	电气安全要求	符合 GB 9706.1-2007 的相应条款要求	按照 GB 9706.1-2007 相应条款规定进行检验	GB 9706.1-2007
20	激光安全要求	符合 GB 7247.1-2012 中 2 类激光产品的安全要求	按照 GB 7247.1-2012 相应条款规定进行检验	GB 7247.1-2012
21	电磁兼容要求	符合 YY 0505-2012 中电磁兼容性的要求	按照 YY 0505-2012 相应条款规定进行检验	YY 0505-2012
22	环境试验要求	符合 GB/T14710-2009 的要求	按照 GB/T 14710-2009 中气候环境 I 组,机械环境 II 组的要求进行检验;运输试验与电源适用能力试验按照 GB/T 14710-2009 在力试验按照 GB/T 14710-2009 在第 4 章、第 5 章的规定进行检验	GB/T 14710-2009

引用或参照的相关标准:

序号	标准号	标准
1	GB 9706.1-2007	《医用电气设备第 1 部分: 安全通用要求》
2	GB 7247.1-2012	《激光产品的安全 第 1 部分: 设备分类、要求》

3	GB/T 14710-2009	《医用电器环境要求及试验方法》
4	GB/T 4208-2017	《外壳防护等级（IP 代码）》
5	YY 0505-2012	《医用电气设备 第 1-2 部分：安全通用要求 并列标准：电磁兼容 要求和试验》

最终，本课题已完成了课题超过 100%经费的入账和划拨及共聚焦内镜指控平台的设计，目前课题经费支出已经超过预算的 90%。2020 年完成共聚焦显微影像仪检验，基本完成质控平台的建设。

四、主要成果

暂无

国家重点研发计划

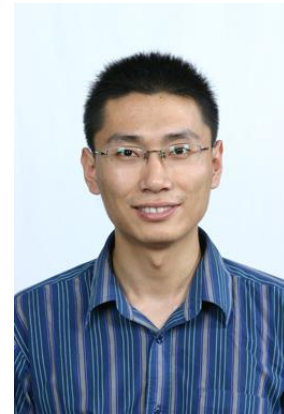
疫病易感型小型猪筛选及种群建立

一、课题信息

课题负责人：付瑞

课题编号：2017YFD0501606

主要研究实验室：中检院动物所实验动物质量检测室



二、主要目标

针对大型动物模型小型化的发展方向，以国内常见小型猪品种、品系为对象，探索开展疫病易感型小型猪筛选、培育及验证研究，建立小型猪实验动物化培育、繁殖、人工饲喂和鉴定新技术，培育出对疫病易感的小型猪核心群，并实现批量生产；建立病原质量标准；收集小型猪生物学特性数据提交国家实验动物数据资源中心，实现社会共享。

三、主要研究进展

建立小型猪生产、饲养、防疫标准化体系，2020 年经第三方检测 152 头猪，蓝耳抗体为阴性，检测多种病原微生物为阴性。建立了疫病易感性 WZSP 近交系种群，可抵抗高强度、较长期、高浓度消毒耐受，确保种群无微生物感染。

近交系培育合作小型猪的四个家系，总的种群达到 100 多头；通过对近交合作猪与原产地合作猪在血液生理及血液生化指标方面的比较，探究近交合作猪在不同饲养方式和生长环境下其基础生理上的变化，初步揭示近交合作猪的基本生理特性。课题实施期内，持续累积筛选用小型猪样品 20 余份。

申请并获得重庆市发展和改革委员会的批复，正在修建全封闭净化猪舍 1290m²，设施内部为 7 级净化。目前设施正在内部装饰阶段。继续根据提出的无菌猪生产技术规范地方标准、SPF 猪微生物和寄生虫团体标准，制备并收集无菌巴马小型猪的血液和组织样本，持续繁育 SPF 级巴马小型猪基础群体。设计并组装了移动式净化猪舍，正试用于 SPF 猪的饲养或实验。

四、主要成果

近交系培育的合作小型猪种群达到 100 多头。发布了实验用合作小型猪饲养环境、设施及配合饲料，实验用合作小型猪遗传质量控制，实验用合作小型猪微生物学、寄生虫学等级及监测查 3 个地方标准。

获批 DB50/T1043-2020《无菌 (Germ-free, GF) 猪生产技术规范》和 DB/T1044-2020《无菌 (Germ-free, GF) 猪微生物学检测技术规范》两项重庆市地方标准。

发表文章 2 篇；申报了 1 项专利。

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：中检院食化所理化二室



二、主要目标

本课题研究目标为对生物碱类、多糖类、多肽类、皂苷类及黄酮类等药食同源产品质量安全控制所急需的对照品及质控样品的研制。针对玛咖、沙棘、葛根、山银花等药食同源产品急需的上述功能组分标识物，收集筛选质量可靠的原料，对其中的功能组分根据结构特征和理化性质，对药食同源产品中功能组分进行对照品及质控样品提取、分离与纯化研制、化学结构的确证；通过色谱、质谱、光谱、核磁共振等分析测试技术对研制的对照品及质控样品进行定值；最后进行对照品及质控样品的均匀性和稳定性考察，从而研制出符合规范要求的对照品及质控样品，用于进出口药食同源产品的质量安全表征等工作。

三、主要研究进展

采用 HSCCC 乙酸乙酯：正丁醇：水（2：1：3，v/v）溶剂体系分离纯化得到高纯度葛根素样品（图 1），采用 HPLC 对葛根提取物和分离所得单体进行洗脱，254 nm 检测波长下，应用峰面积归一法计算纯度值，分离所得单体葛根素的纯度为 99.53%。（图 2）

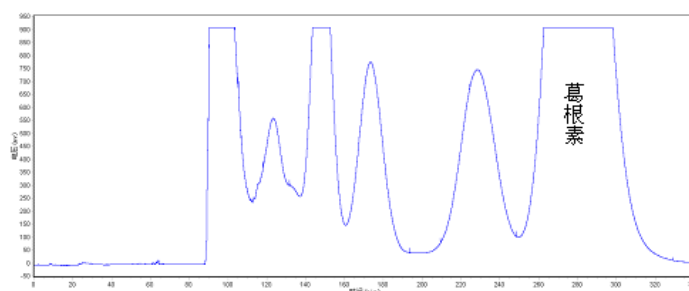


图 1 葛根素 HSCCC 图

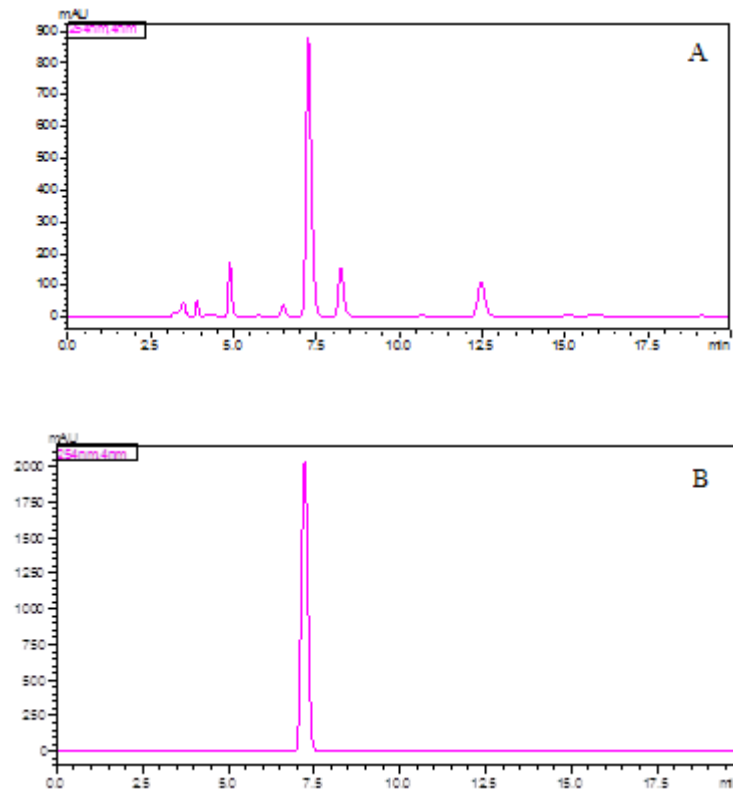


图 2 葛根素 HPLC 图

A. 葛根提取物 B. 分离所得单体

结构确证

采用 UV、IR、MS、NMR 对葛根素进行结构鉴定。UV 最大吸收波长为 250 nm (图 3); IR 吸收峰 (图 4): 3240 (—O—H), 1634 (—C=O), 1515, 1446 (Ar), 1260, 1212, 1178, 1082 (醚—C—O)。通过 ESI-MS 正负离子模式扫描 (图 5) 可得: $[M+Na]^+ = 439.2$, $[M-H]^- = 415.1$, 故测定的相对分子质量为 416。 1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 测试结果见图 6, 通过对数据进行归属 (表 1、表 2)。与文献^[14, 15]进行比较, 确定该样品为葛根素。

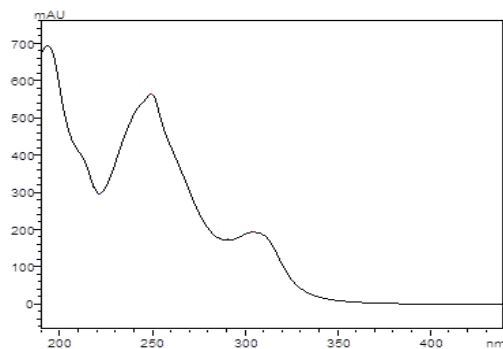


图 3 葛根素紫外吸收光谱图

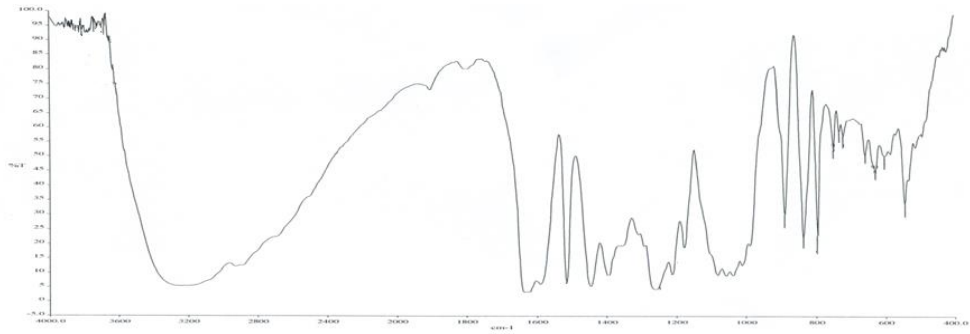


图 4 葛根素红外光谱图

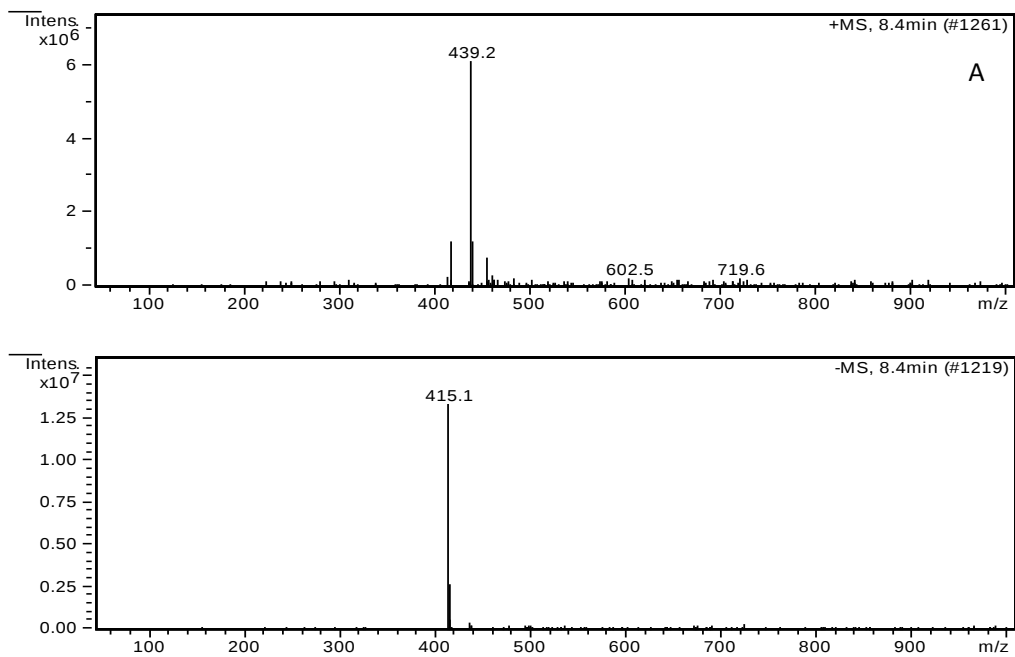


图 5 葛根素质谱图

A.正离子模式; B.负离子模式下

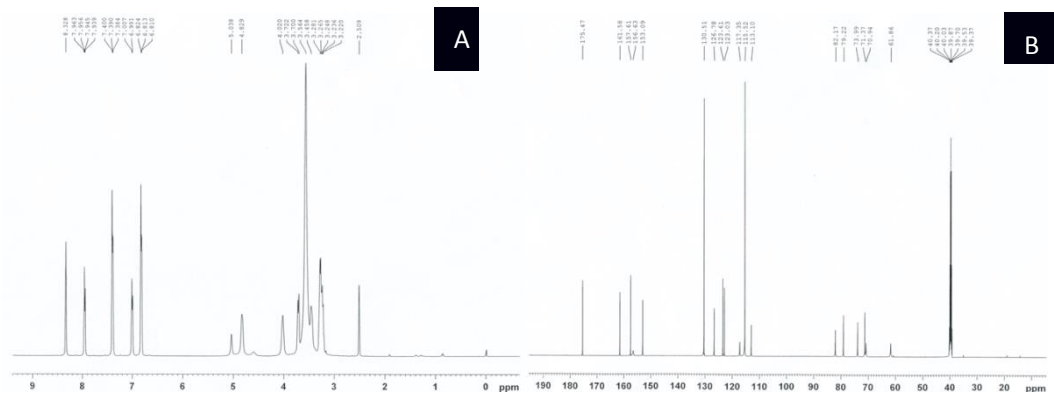


图 6 葛根素核磁共振图谱

A. ^1H -NMR; B. ^{13}C -NMR

表 1 ^1H -NMR 测试数据

H 的位置	测定值	文献值 ^[15]
2	8.328	8.28
5	7.951	7.98
6	6.999	7.02
2'	7.391	7.40
3'	6.822	6.83
5'	6.822	6.83
6'	7.391	7.40
1''	4.829	4.90

表 2 ^{13}C -NMR 测试数据

C 的位置	测定值	文献值 ^[15]
2	153.09	152.7
3	123.61	123.1
4	175.47	175.3
5	126.78	126.4
6	115.52	115.0
7	161.58	160.9
8	113.10	112.3
4a	117.35	116.7
8a	156.63	156.1
1'	123.03	122.5
2'	130.51	130.0
3'	115.52	115.0
4'	157.61	156.8
5'	115.52	115.0
6'	130.51	130.0
1''	73.99	73.3

2''	70.94	70.7
3''	79.22	78.4
4''	70.94	70.1
5''	82.17	81.3
6''	61.86	61.1

均匀性检验

由于所制备的样品单元数都小于 100，根据随机数表，分别抽取 10 瓶样品进行均匀性检验。其中葛根素瓶号为 42、9、67、89、53、63、32、75、36、60；每瓶样品各称三份，每份 1.0 mg 按照 1.2.2 纯度分析方法进行 HPLC 分析，计算其纯度。采用方差分析法进行检验，对其均匀性做出判断。结果见表 3。

表 3 葛根素样品均匀性检验结果

	不同样品瓶中葛根素样品纯度 (%)									
	42	9	67	89	53	63	32	75	36	60
第一份	99.68	99.53	99.54	99.68	99.66	99.49	99.51	99.55	99.46	99.39
第二份	99.53	99.54	99.60	99.45	99.54	99.52	99.62	99.57	99.53	99.40
第三份	99.64	99.55	99.55	99.59	99.47	99.45	99.44	99.46	99.57	99.48
平均值	99.62	99.54	99.56	99.57	99.56	99.49	99.52	99.52	99.52	99.42
总体平均值	99.53									
标准偏差	0.08									
<i>F</i> 值	1.70									
$F_{0.05}(9, 20)$	2.39									

可以看出，在显著性水平 $\alpha=0.05$ 时，葛根素标准样品 *F* 检验的结果小于临界值 $F_{0.05}(9, 20)$ ，说明该样品的均匀性良好。其中，瓶间方差用下式计算：

$$S^2_A = \frac{MS_{\text{瓶间}} - MS_{\text{瓶内}}}{n_0}, \text{ 式中瓶间测量次数 } n_0 = 3, \text{ 瓶间标准偏差是该方差的平方根:}$$

$S_{bb} = S_A = 3.36 \times 10^{-4}$ ，故均匀性检验引入的不确定度 $u_{\text{均}} = S_{bb} = 3.36 \times 10^{-4}$ 。

稳定性检验

将葛根素样品于 4℃ 冰箱冷藏避光保存，以一年为期，对制备的葛根素样品每 3 个月取样，按 1.2.2 纯度分析方法，峰面积归一化法进行纯度计算，每份试样平行测试 3 次，采用 t 检验对数据进行分析，稳定性检验结果见表 4。

表 4 稳定性检验结果

时间（月）	平均值（%）	标准偏差（%）
0	99.54	0.01
3	99.52	0.01
6	99.52	0.01
9	99.56	0.02
12	99.50	0.02

采用直线作为经验模型，观察斜率值是否有显著变化，以此对标准样品的稳定性变化进行预测。斜率可用下式计算：

$$b_1 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})} = \frac{-0.18\%}{90} = -0.002\%, \text{ 式中 } \bar{Y} = 99.83\%, \bar{X} = 6.$$

截距由下式计算： $b_0 = \bar{Y} - b_1 \bar{X} = 99.52\% + 0.002\% \times 6 = 99.54\%$

直线上的点的标准偏差可由下式计算：

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - b_0 - b_1 X_i)^2}{n-2}, \text{ 式中稳定性测量次数 } n=3.$$

取其平方根 $s = 0.276\%$ ，与斜率相关的不确定度用下式计算：

$$s(b_1) = \frac{s}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}} = \frac{0.276\%}{\sqrt{90}} = 0.029\%$$

自由度为 $n-2$ 和 $p=0.95$ （95%置信水平）的分布 t 因子等于 3.128，由于 $|b_1| < t_{0.95, n-2} \cdot s(b_1) = 3.128 \times 0.029\% = 0.093\%$ ，故斜率是不显著的，因而未观测到

该样品的不稳定性。 $t=12$ 个月的长期稳定性的不确定度为：

$$u_{\text{稳}}=s_{b1} \cdot t=0.029\% \times 12=3.48 \times 10^{-3}。$$

定值

对联合定值的 8 家实验室所采集的测定结果,采用 Grubbs 检验法进行检验,未发现异常值。经过数据统计,计算得出葛根素样品的标准值和不确定度。不同实验室检测和方差分析结果见表 5、表 6。

表 5 不同实验室检测结果

实验室序号	纯度值 (%)						平均值 (%)
1	99.52	99.49	99.50	99.54	99.52	99.52	99.52
2	99.50	99.56	99.46	99.46	99.52	99.56	99.51
3	99.45	99.52	99.51	99.48	99.47	99.49	99.49
4	99.52	99.51	99.53	99.52	99.52	99.53	99.52
5	99.52	99.46	99.49	99.48	99.52	99.46	99.49
6	99.51	99.56	99.51	99.52	99.55	99.57	99.54
7	99.55	99.50	99.49	99.49	99.52	99.55	99.52
8	99.52	99.50	99.53	99.54	99.49	99.50	99.51

表 6 不同实验室方差分析结果

变差源	SS	自由度	MS
组间	1.16×10^{-6}	7	1.66×10^{-7}
组内	2.65×10^{-6}	40	6.63×10^{-8}
总和	3.81×10^{-6}	47	

总平均值由下式计算：

$$\bar{x}=\frac{1}{8} \sum_{i=1}^p \bar{x}_i=99.51 \%$$

总平均值的不确定度等于：

$$u(\bar{x})=\sqrt{\frac{s_L^2}{p}+\frac{s_r^2}{n \cdot p}}=\sqrt{\frac{1.66 \times 10^{-8}}{8}+\frac{1.67 \times 10^{-7}}{48}}=7.43 \times 10^{-5}，$$

式中，实验室内测量次数 $n=6$ ，实验室数量 $p=8$ ，

$$\text{实验室内重复性方差 } S^2_r = MS_{\text{组间}}, \text{ 实验室间方差 } S^2_L = \frac{MS_{\text{组间}} - MS_{\text{组内}}}{n_0},$$

制备所得标准样品定值结果的不确定度由以下几部分组成：(1) 均匀性检验引入的不确定度；(2) 稳定性检验引入的不确定度；(3) 多个实验室定值引入的不确定度。

$$u_{CRM}^2 = u_{\text{均}}^2 + u_{\text{稳}}^2 + u^2(\bar{x}), \text{ 故 } u_{CRM} = 3.49 \times 10^{-3} = 0.35\%,$$

在置信概率为 95% 时, $k=2$, 则扩展不确定度 $U_{CRM} = 2u_{CRM} = 0.70\%$ 。

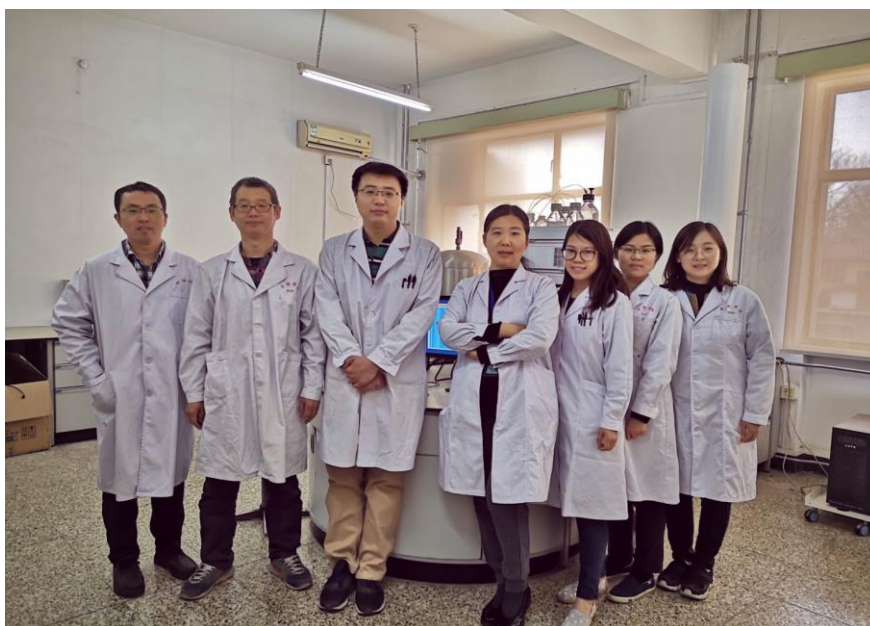
开展了葛根素标准样品的研制工作, 建立葛根素样品的制备方法。并依据 GB/T 15000 标准样品工作导则, 对制备得到的葛根素样品进行均匀性检验、稳定性检验及定值研究。葛根素标准样品的标准值为 99.51%, 扩展不确定度(95% 置信区间)为 0.70%。葛根素标准样品不仅可以满足葛根及相关产品分析检测、质量控制工作的需求, 同时, 也为检测结果的准确性、可比性, 以及溯源性提供了技术支撑。

四、主要成果

按照本年度计划和主要指标, 本课题已完成 30 种单体的制备表征工作与稳定性研究, 研制葛根对照提取物, 完成相关物性、表征和稳定性研究。完成了金银花中绿原酸、异绿原酸的研制、山银花中木犀草苷的研制、沙棘中鼠李素、槲皮素、山奈黄酮、芦丁的研制。制备了葛根素、槲皮素、大豆苷元、绿原酸标准样品。分别以高速逆流色谱、中压制备色谱制备了葛根素、槲皮素、大豆苷元、绿原酸标准样品, 并对样品进行了结构确证, 同时进行了均匀性、稳定性检验、定值分析, 葛根素标准样品的标准值为 99.51%, 扩展不确定度(95% 置信区间)为 0.70%。槲皮素标准样品的标准值为 98.86%, 扩展不确定度(95% 置信区间)为 0.60%。大豆苷元标准样品的标准值为 98.60%, 扩展不确定度(95% 置信区间)为 0.24%。

本年度课题组相关文章如下: Yu Congcong, Hao Dongyu, Chu Qiao, Wang Ting, Liu Songnan, Lan Tao, Wang Fenghe, Pan Canping, A one adsorbent QuEChERS method coupled with LC-MS/MS for simultaneous determination of 10 organophosphorus pesticide residues in tea, Food Chemistry, 2020, 321, 126657; Jialun Zhong, Nadeem Muhammad, Pingfeng Bian, Weidong Yan.

Preparation of reference standard extract of *Lonicera hypoglauca* Miq. with macroporous resin following a scale-up separation. *Separation Science and Technology*, 2020, DOI: 10.1080/01496395.2020.1778726; 潘明飞, 杨晶莹, 李睿, 刘凯欣, 王硕. 药食同源食品金银花中绿原酸标准物质的研制与评价. 2020, 20(4): 224-232; Mingfei Pan, Kaixin Liu, Jingying Yang, Shengmiao Liu, Shan Wang, Shuo Wang. Advances on Food-Derived Peptidic Antioxidants-A Review. *Antioxidants*, 2020, 9, 799; 张月洁、兰 韬、初 侨、董凯璇、王慎苓、张 岩、郑振佳, 大豆异黄酮的制备技术与功能活性进展研究, *食品安全质量检测学报*, 2020, vol.11 No.17, 5964-5970; 李彬、于佳、侯俐南、刘慧锦、何欢、张伟清、王海燕, 番茄红素原料及保健食品中番茄红素、 β -胡萝卜素含量测定通用方法的建立, *现代食品科技*, 2020, 36(07); 王玉川、李硕、李莉、王海燕, 保健食品中山梨酸含量测定能力验证结果分析, *食品安全质量检测学报*, 2020 年 5 月; 李彬、王海燕等, 饮料中乙酰磺胺酸钾含量测定能力验证结果分析, *食品安全质量检测学报*, 2020, 11(07); 王海燕、牛水蛟、孙磊、路勇, 沙棘中槲皮素-7-O-鼠李糖苷的提取纯化和制备, *食品安全质量检测学报*, 2020 年 12 月录用通知; 王海燕、李彬、孙磊、路勇; 玛卡中 N-苄基十七烷酰胺的分离纯化和分析, *食品安全质量检测学报* 已录用。



国家重点研发计划

新型生物医用材料检测评价平台建设

一、课题信息

课题负责人：王召旭

课题编号：2017YFC1105003

主要研究实验室：中检院器械所生物材料室



二、主要目标

建立新型生物医用材料的检测方法，对可降解医疗器械安全性进行检测。

三、主要研究进展

首次应用大鼠腹主动脉植入亚慢性全身毒性试验模型检测可降解铁基血管支架生物相容性。

血管支架是治疗血管狭窄的重要手段，可降解血管支架可以在提供一段时间径向支撑力，促进血管修复，之后逐渐降解被人体吸收。相较于上一代的药物洗脱支架，可降解血管支架可以降低长期植入产生的风险如支架内血栓形成、炎症反应和动脉粥样硬化病变等。目前用于制造可降解血管支架的材料主要有两大类，一类是高分子材料，另外一类是金属材料。相较于高分子材料，金属材料制备的生物可吸收血管支架力学性能更好，可以制成支架梁更小的产品，减少与血管内皮的接触面积，从而降低植入材料局部组织损伤。在金属材料中，对镁基血管支架的研究较多。但是镁基支架的降解时间较短，一般为 6-12 个月，很难与血管修复周期相适应，过早失去径向支撑能力会导致血管再次狭窄。另外在镁基支架在降解过程中会有产气作用，也会引起一定的风险。铁基支架是另一个备选材料，它的力学性能更优，可以制成支架梁更小的支架，而且 X 射线不能穿透铁基支架，方便检测，这些都可以使它更加容易植入到病灶局部。但是铁基支架降解速度较慢，这也是成为该支架上市的重要限制因素。目前，有一种基于氮化铁(Fe-0.07N)制造的新型生物可吸收血管支架，能够保证力学性能的同时加快降解速度。我们的研究集中于对此新型支架的生物安全性进行评价，并首次应用 SD 大鼠腹主动

脉植入模型进行亚慢性全身毒性的检验，选取已上市不锈钢支架作为对照。

四、主要成果

1. 建立大鼠腹主动脉植入检测模型

亚慢性全身毒性的给药途径包括经口、吸入、尾静脉注射、腹腔注射和植入等途径。其中将材料原位植入进行检测更接近产品的临床使用，在检测亚慢性全身毒性常规指标外，还可以获得产品接触原位的反应情况。亚慢性全身毒性试验一般采用啮齿动物作为动物模型。大鼠是相对较小的实验动物，相较于兔，大鼠可以获得更多的实验动物数量。另外，根据 Meeh-Rubner 公式，大鼠植入 1 个支架相当于兔植入 2 个、人植入 56 个，可以得到较大的暴露剂量。但是由于大鼠血管直径小，很难将人动脉支架植入给大鼠。本研究中，由于该产品采用氮化铁作为基础材料，该材料的力学性能优异，减小了支架梁尺寸，使原位植入法成为可能。本研究进行了首次尝试并获得了成功（见图 1）。

图 1. 大鼠腹主动脉植入模型建立

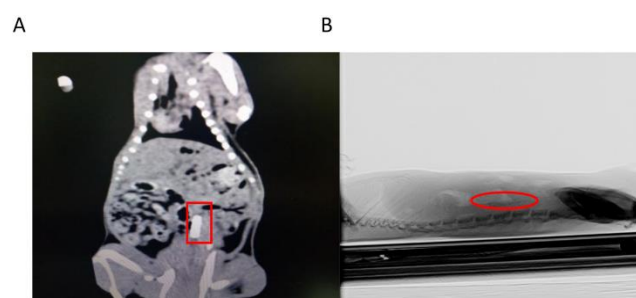


图 1（A）和（B）分别为 CT 和 X 射线检测支架植入大鼠腹主动脉

2. 未发现该新型可降解血管支架引起动物亚慢性全身毒性

通过动物临床观察、动物体重、血液学、血生化、凝血以及组织病理学等指标综合分析，未发现该新型可降解血管支架引起动物亚慢性全身毒性反应。（见图 2、图 3、表 1-3）

图 2. 给药期动物体重变化图

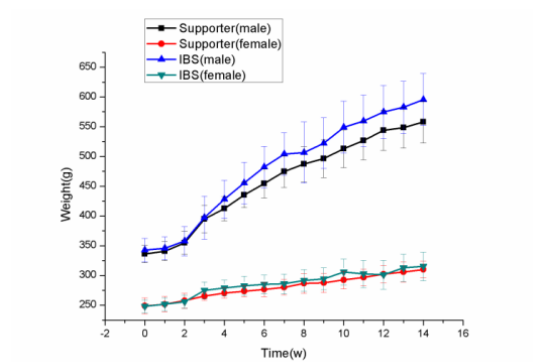


图 2 植入期间动物体重变化，两组无显著差异

图 3. 各主要脏器组织病理学观察

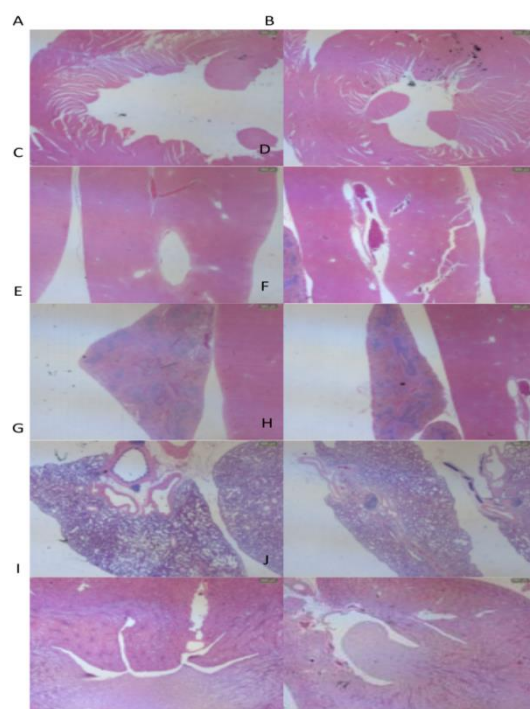


图 3 主要脏器的组织病理学检测 左侧为对照组右侧为样品组。(A)(B) 心脏 (C)(D) 肝 (E)(F) 脾 (G)(H) 肺 (I)(J) 肾，二者均为发现明显病变。

表 1. 血液学结果

	Male mean ($\pm$ SD)		Female mean ($\pm$ SD)	
	Supporter	IBS	Supporter	IBS
WBC $10^9/L$	7.27 (1.6)	7.85 (1.74)	2.50 (0.55)	3.11 (0.86)
RBC $10^{12}/L$	8.70 (0.89)	8.59 (0.26)	8.17 (0.45)	7.32 (0.22)**
HGB g/L	138.78 (14.25)	141.50 (3.47)	143.60 (6.95)	129.90 (4.01)**
HCT %	42.93 (4.87)	43.49 (1.19)	44.49 (1.81)	39.70 (1.42)**
MCV fL	49.30 (1.01)	50.65 (1.39)*	54.53 (1.88)	54.26 (1.43)
MCH pg	15.94 (0.29)	16.47 (0.37)**	17.50 (0.52)	17.77 (0.29)
MCHC g/L	323.56 (6.67)	325.40 (3.53)	322.80 (4.05)	327.40 (4.09)*
PLT $10^9/L$	1047.56 (184.15)	1099.40 (127.03)	948.00 (93.32)	972.40 (114.47)
NEUT %	15.10 (3.85)	14.48 (5.45)	15.86 (4.74)	20.78 (9.54)
LYMPH %	79.74 (5.57)	77.66 (6.36)	75.21 (4.62)	70.54 (10.54)
MONO %	3.24 (2.17)	6.09 (1.66)*	6.22 (1.22)	6.18 (2.10)
EO %	1.29 (0.97)	1.76 (0.35)	2.71 (0.82)	2.50 (1.82)
BASO %	0.00 (0.00)	0.01 (0.03)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)

表 2. 血生化结果

	Male mean ($\pm$ SD)		Female mean ($\pm$ SD)	
	Supporter	IBS	Supporter	IBS
ALT U/L	40.56 (8.92)	45.00 (18.41)	42.11 (23.84)	54.00 (34.84)
AST U/L	122.22 (13.32)	139.11 (33.22)	178.78 (95.84)	217.63 (121.39)
ALP U/L	71.11 (17.88)	62.44 (8.71)	31.60 (9.67)	29.40 (10.06)
GLU mmol/L	8.9 (2.3)	8.52 (1.65)	8.39 (1.74)	7.85 (0.88)
UREA mmol/L	7.46 (1.43)	7.24 (0.85)	11.12 (1.76)	11.16 (1.33)
TG mmol/L	0.48 (0.13)	0.45 (0.2)	0.42 (0.08)	0.37 (0.11)
T-CHO mmol/L	1.76 (0.25)	1.85 (0.54)	1.99 (0.58)	2.64 (0.56)*
TP g/L	55.89 (4.25)	54 (2.46)	60.93 (2.45)	65.60 (3.98)**
ALB g/L	20.07 (2.05)	19.69 (1.15)	25.35 (1.55)	26.95 (1.88)
Ca mmol/L	2.26 (0.18)	2.18 (0.04)	2.28 (0.08)	2.28 (0.09)
TB mmol/	2.44 (0.59)	2.42 (0.22)	2.24 (0.25)	1.95 (0.24)*
P mmol/L	98.01 (0.79)	97.88 (1.15)	97.76 (1.01)	98.34 (1.38)
CL mmol/L	53.89 (11.91)	53.33 (5.22)	64.10 (13.03)	75.20 (16.31)

表 3. 凝血试验结果

	Male mean ($\pm$ SD)		Female mean ($\pm$ SD)	
	Supporter	IBS	Supporter	IBS
PT Sec	9.93 (0.24)	10.36 (0.23)**	9.37 (0.29)	9.43 (0.23)
APTT Sec	17.72 (2.50)	17.01 (1.20)	16.80 (1.58)	16.71 (1.46)

3. 植入局部反应观察发现试验终点时，支架已经发生降解，降解处于早期阶段
通过植入局部组织病理学观察发现检测样品相较于对照品，未见炎症反应加重和内膜明显增生。（见图 4）

图 4. 植入后局部反应观察

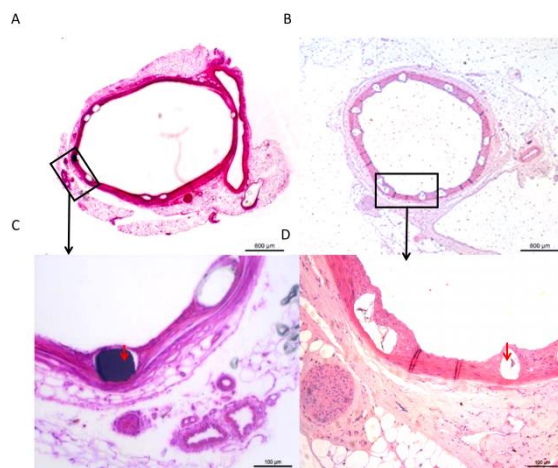


图 4 植入局部反应情况，左侧为对照组右侧为样品组。炎症反应、内膜增生两组无显著差异

图 5. 样品降解观察

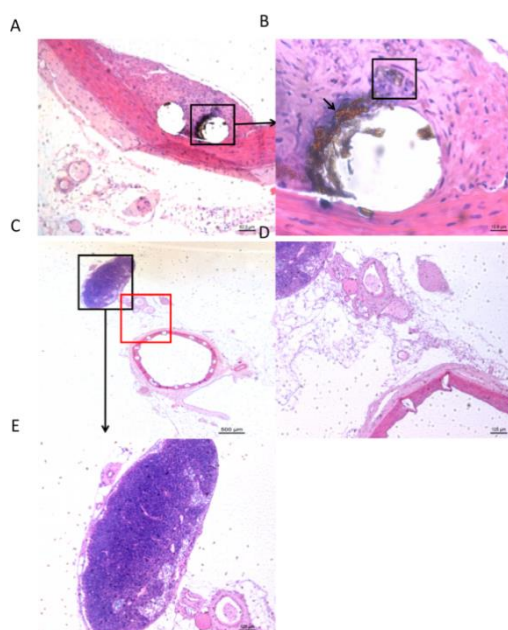


图 5 植入部位材料降解观察 (A)植入局部棕色物质为支架的降解产物;(B)降解产物被吞噬细胞吞噬;(C)(D)(E)降解产物没有进入引流淋巴结,降解出于早期过程。

发表文章一篇:

Shi J , Miao X , Fu H , et al. In vivo biological safety evaluation of an iron-based bioresorbable drug-eluting stent[J]. BioMetals, 2020, 33(4):217-228. (IF: 2.45)

国家重点研发计划

低模量钛合金及植入器械检测技术和标准化研究

一、课题信息

课题负责人: 王健

课题编号: 2018YFC1106702

主要研究实验室: 中检院器械所材料室



二、主要目标

选择新型低弹性模量钛合金, 结合加工工艺调整合金的弹性模量, 分析工艺跟新型低弹性模量钛合金器械(骨钉、骨板)性能的关系:

1. 建立低弹性模量钛合金及器械产品的化学成分 XRF 试验方法和相关标准;
2. 建立低弹性模量钛合金及器械产品体外离子溶出模型和试验方法;
3. 开展动物体内植入实验, 探讨钛合金弹性模量降低对植入医疗器械界面生物学效应的影响机理;
4. 分析低模量钛合金及其植入器械的失效行为和机理, 开展钛合金植入器械的取出及失效原因分析, 建立植入器械的取出分析原则及步骤方法, 研究植入器械的失效机理, 完成相关标准的制定。

三、主要研究进展

(1) 标准化研究任务完成顺利:

《外科植入物的取出与分析 第1部分 取出与处理》、《外科植入物的取出与分析 第2部分 取出外科植入物的分析》目前已经形成国标报批稿, 于2019年11月底提交国家医疗器械标准管理中心;《医用低模量钛合金化学成分测定 波长色散型X射线荧光光谱法》经中国生物材料学会专家建议, 将原标准低模量钛合金, 扩大到涵盖生物医用材料, 改为《生物医用材料元素测定 波长色散型X射线荧光光谱法》目前已完成相关方法的建立, 于2020年8月底收集了标准的征求意见, 已经形成报批稿;《医用低模量钛合金植入物金属离子析出评价方法》扩充标准范围至《医用钛合金植入物金属离子析出评价方法》, 以提供一个适用于医用钛合金植入物金属离子析的通用评价方法标准, 以期具备更加广泛的适用性, 完成了方法和试验模型的建立, 于2020年8月底收集了标准的征求意见,

已经形成报批稿；此外课题组还联合北京航空航天大学、中科院沈阳金属研究所在中国生物材料学会共同申报了《医用低弹性模量钛锆铌铁合金加工材》、《外科植入物用 Ti-24Nb-4Zr-8Sn 合金》，于 2020 年 8 月底收集了标准的征求意见，已经形成报批稿。2020 年 11 月上述四个团体标准通过了的审定，目前正在进行出版颁布前的最后工作。

(2) 低模量钛合金产品技术要求已基本完成课题任务：

课题组已经完成了由山东威高骨科材料股份有限公司生产的脊柱后路内固定系统 UPASS 万向螺钉、金属接骨板（钛合金）直形复位钢板的检测和产品技术预评价，已完成结题要求。

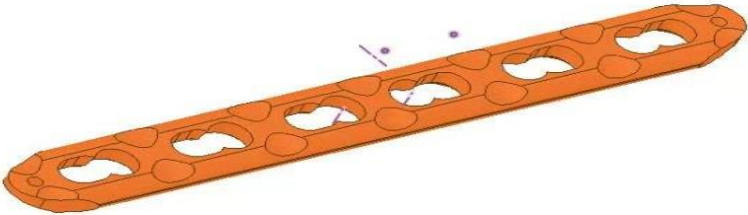
(3) 文章发表数量已达标

目前课题组发表中英文论文 5 篇，后续还有 2 篇论文在投稿和修改当中。

(4) 相关发明专利 3 项，非中检院完成。

2. 项目调整情况

由于肺炎疫情影响，在低模量钛合金器械成品的加工、供样方面存在一定延误，但未影响课题整体进度基本要求，动物实验研究所需的材料已经落实，并进行了动物实验配套的低模量钛合金骨板的设计。2021 四月份开始加工，并进行动物实验。



Area	3443.4145mm ²
X Overall	13.0108mm
Y Overall	4.488mm
Z Overall	116mm

四、主要成果

中国食品药品检定研究院承担的“低模量钛合金及植入器械检测技术和标准化研究（课题编号：2018YFC1106702）”结合医疗器械成品检测样品小、形状不规则、材质复杂的特点，结合我院在多次国家抽验、应急检验、日常检验的大量技术积累，在中国材料学会专家的建议下，将《医用低模量钛合金化学成分测定波长色散型 X 射线荧光光谱法》标准范围由低模量钛合金，扩大到涵盖生物医用

材料，更改为《生物医用材料元素测定 波长色散型 X 射线荧光光谱法》。突破了医疗器械行业标准受限于行业标准技术委员会在标准应用范围上的局限，将 XRF 这一适用于多种生物医用材料的通用、快速、无损的检测技术以最为全面的适用范围引入了医疗器械检验检测领域，打破了这一技术在本领域的空白。

此方法解决器械成品检测了由于样品质量轻，常规成分测试方法操作复杂，干扰因素多，样品耗用量大的难题，配合适宜上的样品制备方法，最多样品节省量可达百倍。同时，高能波长色散型荧光光谱仪（4KW）测试准确度较一般电镜所带的能谱头测试的结果更加准确、可靠，扫描面积大，器械元素成分测试准确性和代表性方面更佳。

基于本课题低模量钛合金的研究需求，课题组建立了“新型低模量钛合金 XRF 光谱数据库”，旨在搜集和完善现有以及将来出现的低模量钛合金 XRF 光谱数据，以便更好地支持采用 XRF 技术进行相关材料及其器械产品快速、无损检测时获得更加的测试准确性。经过优化和选择，搜集和建立了 10 条可供 XRF 进行定量测定使用的光谱线，并与国内两个低模量钛合金研制单位共同起草了两个对应牌号的低模量钛合金材料团体标准（《医用低弹性模量钛锆铌铁合金加工材》、《外科植入物用 Ti-24Nb-4Zr-8Sn 合金》），后续将进一步完善和搜集更多牌号的低模量钛合金光谱信息入库，有望最终形成商业版本的 XRF 光谱数据库。



图 1TNTZ 低模量钛合金系列光谱标样

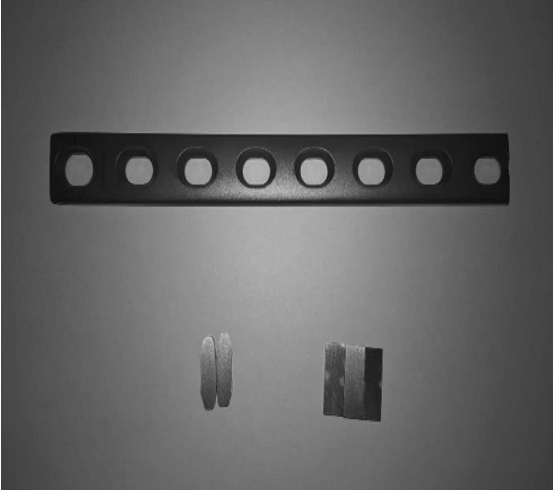


图 2 经过切割的低模量钛合金骨科板直接用于成品成分测试



图 3 器械领域首个 XRF 专用标准

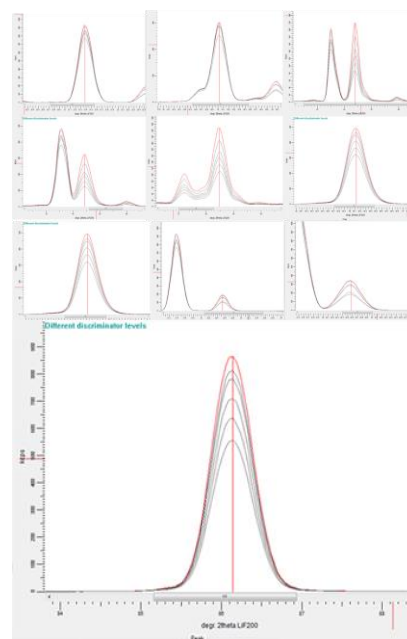


图 4 世界首个低模量钛合金专用 XRF 光谱数据库，共十条定量光谱线

医用低模量钛合金植入物金属离子析出评价方法，基于 2019 年完成报批程序的医疗器械行业标准《增材制造医疗产品 3D 打印钛合金植入物金属离子析出评价方法》扎实的工作基础之上。在 2020 年 12 月 16 日举办的“中国生物材料学会团体标准审查会”通过了专家的技术审评，因其具备广泛适用性，有望后续立项成为国家标准。

论文专著发表情况

论文名称	发表期刊	完成人	发表时间
低模量钛合金骨科植入物材料研究进展	中国药事	李崇崇, 王健, 王春仁, 李静莉	2019
医用钛及钛合金表面改性技术的研究进展	材料导报	肖忆楠, 李月明, 乔岩欣, 盛立远, 赖琛, 奚廷斐	2019
Investigation on the low-temperature deformation behavior of the Ti-Zr-Nb-Sn biomedical alloy	Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology	Liyuan Sheng, Yang Yang, Tingfei Xi	2019
Microstructural characteristics and mechanical properties of the hot extruded Mg-Zn-Y-Nd alloys	Journal of Materials Science & Technology	B. N. Du, Z. Y. Hu, L. Y. Sheng, et al	2020
Effect of extrusion process	Bioactive	Beining Du, Ziyang Hu, Jiali	2020

on the mechanical and in vitro degradation performance of a biomedical Mg-Zn-Y-Nd alloy	Materials	Wang et al	
---	-----------	------------	--

专利申请授权情况

申请/授权的专利名称	申请号/批准号	申请/批准国别	完成人	专利类型
一种螺纹件表面涂层物理气相沉积用多向转动装置	201911368633.7	中国	盛立远	发明专利
一种细棒材表面物理沉积涂层用夹持旋转装置	201911367558.2	中国	盛立远	发明专利
一种丝材表面涂层磁控溅射连续沉积用装置	201911387321.0	中国	盛立远	发明专利

技术标准获批情况

获得技术标准名称	标准类型	标准号
外科植入物的取出与分析 第1部分 取出与处理	国家标准	已报批待分号
外科植入物的取出与分析—第2部分：取出外科植入物的分析	国家标准	已报批待分号
生物医用材料元素测定 波长色散型 X 射线荧光光谱法	团体标准	已报批待出版
医用钛合金植入物金属离子析出评价方法	团体标准	已报批待出版

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：钮正睿

课题编号：2017YFC1601304

主要研究实验室：中检院食化所理化一室



二、主要目标

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

通过对我国食品安全快检设备常见检测指标进行统计分析，确定了以粮食、粮食加工品中重金属、真菌毒素，以常见农兽药残留和非法添加物质为检测目标的快检用基质对照物质。在此基础上，基于高效液相色谱（HPLC）、高效液相色谱-串联质谱（HPLC-MS/MS）和电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）等技术，结合稳定同位素稀释法，建立了谷物、果蔬、乳粉和肉糜等复杂食品基质中 32 种目标污染物的精准定值方法。对于粮食、粮食加工品，通过 GIS 定位扦样选取污染较重的样品进行对照物质的制样，对于农兽药残留采用饲喂给药、定性种植的方式制备对照物质，对于非法添加物质则采用阴性基质中添加制备对照物质，完成了目标对照物质的制备原料收集。通过对食品 and 食品相关产品基体对照物质关键

制备环节（均质、干燥、研磨、筛分和混合以及混料、挤出、造粒和注塑等）的考察和优化，确立了目标参考物质和快检对照物质的制备流程和工艺参数。依照国家标准物质研制技术规范，开展了已制备参考物质的均匀性、稳定性评价及合作定值研究。

围绕我国食品安全风险监测及监督抽检项目中部分化学污染物或非法添加物难以获得参考物质的问题，通过液相色谱-四级杆-飞行时间质谱仪（LC-Q-TOF-MS）、HPLC-MS/MS、HPLC 等技术，构建待测物与其特征性标志物或替代性指标的量值关联模型，构建高通量靶标筛查的定性定量方法，形成了畜肉中卡拉胶、食品中那非类物质、食品中硝苯地平及其代谢物、豆制品、火锅、麻辣烫等食品中喹诺酮、食品中铝色淀、荔枝中降糖氨酸 A 和亚甲基环丙基甘氨酸、麦卢卡蜂蜜中标志性成分检测、保健食品中角鲨烯含量测定、食品中辛基酚等 5 种酚类物质测定、保健食品中洛伐他汀类似物检验方法共计 10 项，其中食品中那非类物质的测定（BJS 201805），豆制品、火锅、麻辣烫等食品中喹诺酮类化合物的测定（BJS 201909），食品中辛基酚等 5 种酚类物质测定（BJS 201913）以及畜肉中卡拉胶的测定（BJS 201804）等 4 项方法已以国家市场监督管理总局补充检验方法的形式发布。

四、主要成果

（1）快检对照物质研究

累计完成 32 种快检对照物质的相关研究工作，包括小麦、玉米、面粉中呕吐毒素；大米、玉米、花生油中黄曲霉毒素 B1；小麦、玉米、面粉中玉米赤霉烯酮；小麦、大米、玉米中铅；小麦、大米中镉；大米中砷；黄瓜中毒死蜱；花椒油中罗丹明 B；火锅底料中吗啡；牛奶中磺胺二甲嘧啶；牛奶中氯霉素；牛奶中 γ -六六六；凉茶中地塞米松；凉茶中双氯芬酸钠；凉茶中对乙酰氨基酚；鱼肉中隐性孔雀石绿；乳粉中三聚氰胺、猪肉粉中克伦特罗、猪肉粉中亚硝酸盐、鸡肉粉中土霉素、小麦粉中溴酸盐、番茄粉中苏丹红等快检对照物质的制备及制备工艺流程，均匀性及稳定性检验工作，协作定值和标物申请工作正在进行中。其中，火锅底料中吗啡、凉茶中地塞米松、凉茶中双氯芬酸钠、凉茶中对乙酰氨基酚 4 个项目已通过国家标准样品立项申请、小麦中铅、小麦中镉 2 个项目已处于国家标物申报阶段，大米粉中镉对照物质已获得国家级标准物质提供单位认可

的标准物质证书。

(2) 食品快速检测方法评价对照物质验证与应用

组织能力验证三次。《乳粉中三聚氰胺的测定》、《大米粉中镉的测定》、《鸡蛋中氟虫腈类物质的测定》，参加检验机构共计 239 家次。

(3) 食品替代检验方法的研究

已建立食品替代检验方法 10 种。其中《食品中那非类物质的测定》、《豆制品、火锅、麻辣烫等食品中喹诺酮类化合物的测定》、《畜肉中卡拉胶的测定》、《食品中辛基酚等 5 种酚类物质测定》4 种检验方法已完成方法的验证和专家评审工作，以市场监督管理总局名义发布了食品补充检验方法，详见表 1。

表 1 市场监督管理总局发布补充检验方法情况

序号	标准名称	标准号
1	《食品中那非类物质的测定》	BJS 201805
2	《豆制品、火锅、麻辣烫等食品中喹诺酮类化合物的测定》	BJS 201909
3	《畜肉中卡拉胶的测定》	BJS 201804
4	《食品中辛基酚等 5 种酚类物质测定》	BJS 201913

(4) 发表论文情况

课题已发表论文 6 篇，均为本课题资助。详见表 2。

表 2 本课题已发表论文情况

序号	论文名称	发表日期
1	In situ fast analysis of cadmium in rice by diluted acid extraction-anodic stripping voltammetry	2019-9
2	A rapid on-site analysis method for the simultaneous extraction and determination of Pb ²⁺ and Cd ²⁺ in cereals	2019-10
3	超高效液相色谱-串联质谱法测定茶叶、代用茶和饮料食品中 63 种非法添加化合物	2018-7
4	高效液相色谱法同时测定果冻、口香糖和明胶囊壳中 11 种合成着色剂及其 8 种铝色淀	2019-5
5	高效液相色谱-质谱法测定畜肉中的卡拉胶	2019-10
6	鸡蛋中氟虫腈能力验证样品单元内与单元间均匀性评价案例与模型分析	2020-5

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：中检院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

(1) 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。

(2) 2019年度课题目标和考核指标

- 1、实物库菌株达到500株以上；
- 2、基因组数据种类达到5种，总数不少于1000条；
- 3、制定标准规范数量不少于2个；
- 4、核心溯源分析模块研制不少于2个；
- 5、发表论文1-2篇。

三、研究进展

1. 搭建食源性微生物溯源分析实物库

以中检院内设的中国医学细菌保藏管理中心为依托，已收集和整理各层级食品监管机构和医院来源的食源性微生物1500余株，其中已完成确认检测、冻干和入库500余株，获得CMCC编号。

2. 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. 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 1000 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。目前此部分功能已经具备深度试验验证的软件功能基础。

4. 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。

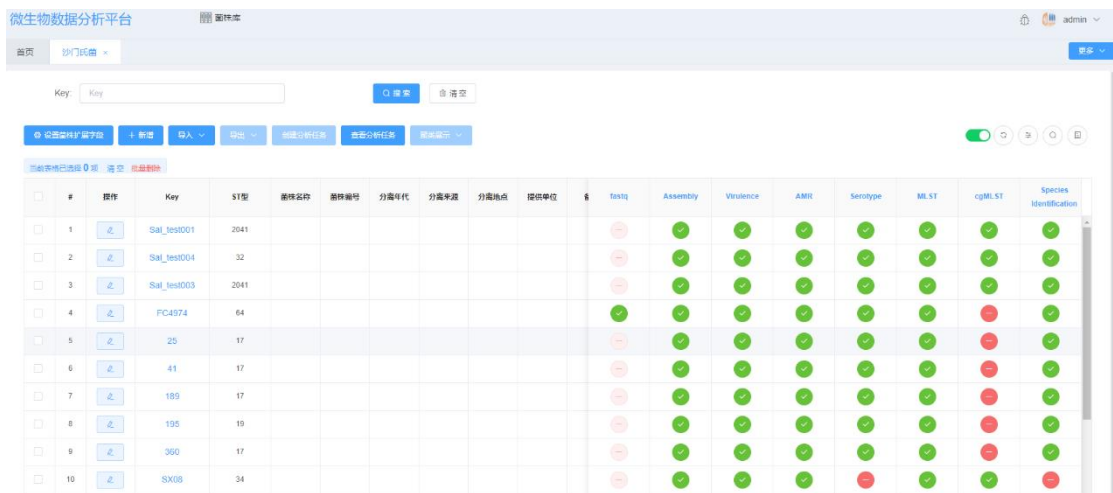


图 1 分析溯源功能建设

5. 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。

新增

* 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:

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

保存

取消

图 2 菌株数据交付

当前表格已选择 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	菌株鉴定	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	菌株鉴定	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 3 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	菌株鉴定结果文件	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 4 组网实验室菌株全基因分析结果

6. 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。

四 结论

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,本课题研制已经开展过半,现在已经基本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主题功能建设,该软件系统是项目核心“食源性微生物溯源分析与网络监管平台”的主要组成部分,已经具备了实战型部署和初步组网实验验证条件。已申请软件著作权 4 项,发表论文 4 篇,授权国家发明专利 1 项。

国家重点研发计划

我国食品微生物检验培养基相关参考体系研究与评价

一、课题信息

课题负责人：王金恒

课题编号：2017YFC1601403

主要研究实验室：中检院食化所



二、主要目标

本课题预计完成无机盐组分全面剖析；完成研制由分子结构清晰、纯化学成分组成的可溯源食品微生物参考培养基及指标体系不少于 15 套；同时研制出的培养基在不少于 5 家食品微生物检验机构开展协作标定；在 100 家食品安全抽检承检机构推广应用；市场抽验食品微生物检验用培养基不少于 200 批次；筛选针对不少于 5 种食品中常见微生物检验培养基评价用系列菌种，建立食品微生物质控及相关参考培养基的质量标准，形成可实施的以定量评价方法为主的培养基评价规范。

三、主要研究进展

3.1 复杂原料的无机盐组分分析

本年度共采集了 201 批次蛋白胨和酵母粉，确定了无机盐：铜、钴、锰、钼、硒、铁、锌、钙、镁、钠、钾、磷、碘离子、氯离子、硫酸根、磷酸根、偏磷酸根。的检测评价方法。同时已完成 200 批次蛋白胨的检测，证明评价方法可用于真实复杂原料的成分检测。

所检 201 批次样品中：

192 批次样品检出锰元素，含量范围为 $< 0.3 \sim 9.2\text{mg/kg}$ ；

195 批次样品检出钴元素，含量范围为 $< 0.01 \sim 1.90\text{mg/kg}$ ；

194 批次样品检出铜元素，含量范围为 $< 0.07 \sim 24.36\text{mg/kg}$ ；

179 批次样品检出钼元素，含量范围为 $< 0.4 \sim 18.0\text{mg/kg}$ ；

192 批次样品检出硒元素，含量范围为 $< 0.06 \sim 0.94\text{mg/kg}$ ；

199 批次样品检出铁元素，含量范围为 $4.0 \sim 224.9\text{mg/kg}$ ；

196 批次样品检出锌元素，含量范围为 $< 3.9 \sim 164.4\text{mg/kg}$;
197 批次样品检出钙元素，含量范围为 $22.4 < \sim 24545\text{mg/kg}$;
200 批次样品检出镁元素，含量范围为 $3.8 \sim 20511.6\text{mg/kg}$;
201 批次样品均检出钠元素，含量范围为 $581 \sim 136518\text{mg/kg}$;
201 批次样品均检出钾元素，含量范围为 $166 \sim 110162\text{mg/kg}$;
201 批次样品均检出磷元素，含量范围为 $90 \sim 18252\text{mg/kg}$;

3.2 参比培养基的研制

本年度共研究出 29 种不同纯化学培养基，包括 EMB、LST、VRBA、VRBA-MUG、XLD、甘露醇发酵管、木糖发酵管、葡萄糖发酵管、乳糖发酵管、山梨醇发酵管、水杨苷发酵管、纤维二糖发酵管、蔗糖发酵管、BGLB、EC 肉汤、MUG-LST、RV 沙门氏菌增菌液体培养基、赖氨酸脱羧酶、氨基酸脱羧酶对照、丙二酸钠、肠道菌增菌液培养基、棉子糖发酵管、尿素琼脂、0.1%蛋白胨水、3%氯化钠甘露醇、mLST-Vm、蛋白胨水（蔬基质试验）、改良 EC 肉汤和志贺氏菌增菌肉汤，经过验证，该 29 套培养基全部复合 GB4789.28-2013 的评价要求，其中 5 种培养基已经通过实验室协作标定，均一性和稳定性验证，3 种培养基正在申请院标准物质证书。

3.3 形成培养基评价规范一套

已完成 GB4789.28 的修订工作，将标准提交至标准委秘书处。

四、主要成果

2020 年课题组依托于课题单位监测工作，完成了 200 批次的复杂组分的无机盐的分析。本课题今年重新验证了动物源性成分的 DNA 鉴定方法，对 201 批次复杂成分进行了分析，确定该方法可用于评价培养基中的动物源性成分。本年度共完成了 29 套纯化学成分参比培养基的研制和验证工作，正在进行协作标定工作。1 套复杂成分培养基已经申请中检院标准物质证书，3 套培养基正在申请院标准物质证书。同时课题组完成了对 GB4789.28 食品安全国家标准 食品微生物学检验培养基和试剂的质量要求的修订工作，已经将形成的标准文本和编制说明提交标准秘书处。目前正在进行的 100 家食品安全抽检承检机构推广应用 TSA、SDA、MRS 参考培养基；本年度已经完成 200 批次市场售卖培养基的检验工作，

并形成 200 份检验报告。

至 2020 年度申请发明专利 4 项（见表 1），发表论文 10 篇（见表 1），正在申请 3 套标准培养基。

表 1. 申请专利信息

序号	专利名称	申请批号
1	一种纯化学合成蛋白胨水参比培养基及其制备方法和应用	201910668865.8
2	一种不含动植物源性的伊红美蓝纯化学成分琼脂培养基及配制方法	201910668886.X
3	一种纯化学亚硫酸铋琼脂培养基及其应用	202010933892.6
4	一种植物源性成分鉴定通用引物及其应用	202010510179.0

表 2. 发表文章

序号	文章名称
1	超高效液相色谱-串联质谱法测定蛋白胨中 6 种脂溶性维生素
2	超高效液相色谱-串联质谱法测定蛋白胨中 9 种 B 族维生素
3	纯化学合成缓冲蛋白胨水培养基的研制
4	电感耦合等离子体质谱法测定蛋白胨中微量元素
5	离子色谱法同时测定蛋白胨中 5 种阴离子
6	离子色谱法同时测定蛋白胨中氯离子、硫酸根离子、碘离子
7	离子色谱法同时测定蛋白胨中葡萄糖、果糖、蔗糖、麦芽糖、乳糖含量
8	凝胶过滤色谱法测定蛋白胨中多肽的相对分子质量分布
9	食品安全国家标准中菌落总数测定方法影响因素分析
10	制备一种由纯化学成分合成的伊红美蓝琼脂培养基

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：中检院食化所生物检测室
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

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

2020 年度，本课题共进行了以下两个方面的实验研究，进展如下：

1 食源性微生物的分离与鉴定

本年度共采集 635 件整鸡样品，分离鉴定微生物 1025 株，其中包含 85 株空肠弯曲菌，66 株结肠弯曲菌，874 株沙门氏菌，874 株沙门菌分离株所属血清型种类及菌株数量分布如下：

表 1：北京地区 874 株沙门菌分离株所属血清型种类及菌株数量分布

排序	血清型	菌株数	样本数
1	Enteritidis	309	94
2	Indiana	205	54
3	Infantis	89	23
4	Senftenberg	47	12
5	Typhimurium	44	10
6	Montevideo	38	8

7	Kentucky	25	7
8	Muenster	22	4
9	Westhampton	17	3
10	Rissen	17	7
11	II-067	14	9
12	Mississippi	10	1
13	Newport	8	6
14	Uppsala	5	3
15	Blegdam	4	1
16	Thompson	3	2
17	II-07	3	1
18	Derby	3	2
19	Saintpaul	2	2
20	Mbandaka	2	1
21	II-030	2	2
22	Assinie	2	2
23	Legon	1	1
24	II-039	1	1
25	II-0?	1	1
合计		874	197

2 即用型食源性微生物参考物质的研制

本年度研制了参考物质 28 项, 其中 17 项已获得国家药品标准物质批号并在国家药品标准物质查询及订购平台入库, 7 项已获得国家标准物质批号, 另有 4 项标准物质已通过专家评审。以沙门氏菌基因组核酸标准物质储藏稳定性为例, 本课题研制的标准物质均匀性、稳定性良好, 可以用于方法确认、人员考核、培养基质量控制、食品中微生物检测的阳性对照、实验室标准化等实验室质量控制。

表 2 沙门氏菌基因组核酸标准物质储藏稳定性试验结果

温度(°C)	时间(月)	结 果 1	结 果 2	结 果 1	结 果 2
		核酸浓度 (ng/μL)	核酸浓度 (ng/μL)	核酸含量 (μg)	核酸含量 (μg)
		19.8	20.2	5.94	6.06
4	1	19.9	20.3	5.97	6.09
		20.0	20.1	6.00	6.03
		19.9	19.8	5.97	5.94
4	2	20.2	20.2	6.06	6.06
		19.8	20.3	5.94	6.09
		19.5	20.0	5.85	6.00
4	4	20.2	19.9	6.06	5.97

			20.1	20.3	6.03	6.09
			20.1	19.8	6.03	5.94
4	6		19.9	20.1	5.97	6.03
			20.7	20.2	6.21	6.06
			20.2	19.9	6.06	5.97
4	8		19.8	20.1	5.94	6.03
			20.3	20.1	6.09	6.03
			19.5	19.8	5.85	5.94
4	10		20.1	19.7	6.03	5.91
			20.0	20.3	6.00	6.09
			19.7	20.3	5.91	6.09
4	12		19.9	20.3	5.97	6.09
			19.7	19.6	5.91	5.88
			19.9	20.1	5.97	6.03
—20	1		20.1	19.8	6.03	5.94
			19.8	20.0	5.94	6.00
			20.2	20.2	6.06	6.06
—20	2		19.9	19.8	5.97	5.94
			20.0	19.8	6.00	5.94
			20.1	19.8	6.03	5.94
—20	4		19.7	20.3	5.91	6.09
			19.9	20.2	5.97	6.06
			19.9	19.8	5.97	5.94
—20	6		20.1	20.0	6.03	6.00
			20.0	19.9	6.00	5.97
			19.8	20.0	5.94	6.00
—20	8		19.9	19.7	5.97	5.91
			20.5	19.9	6.15	5.97
			20.2	20.0	6.06	6.00
—20	10		19.8	20.1	5.94	6.03
			19.7	19.9	5.91	5.97
			19.8	20.1	5.94	6.03
—20	12		20.3	20.1	6.09	6.03
			20.0	19.6	6.00	5.88

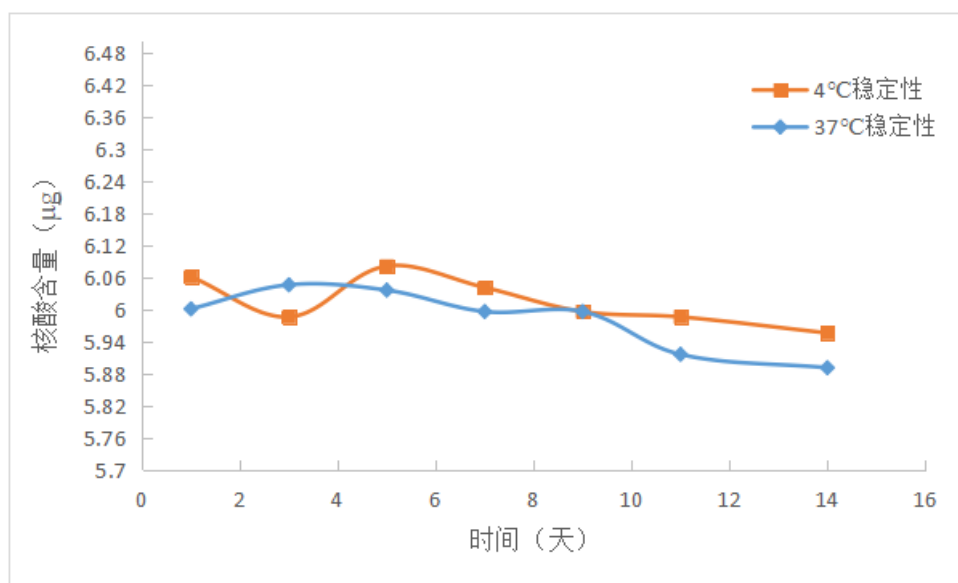


图 1: 沙门氏菌基因组核酸标准物质 4°C和 37°C稳定性趋势图

四、主要成果

2020 年课题组依托于课题单位监测工作, 分离食源性和人源性菌株 1000 余株, 已超额完成任务书考核指标内容。对食品中弯曲菌的污染水平进行定量分析发现, 在全年检测的 240 份整鸡样品中阳性样品为 63 份, 弯曲菌污染水平范围从 2.5 CFU/g 到 7050 CFU/g 不等, 污染水平均值为 57.4 ± 1.3 CFU/g。对不同季节采集样品中弯曲菌污染水平的统计结果显示, 夏季采集样品中弯曲菌污染水平最高 (均值 250.0 ± 1.5 CFU/g), 其次为春季 (均值 202.3 ± 2.2 CFU/g), 而秋季和冬季的污染水平较低, 分别为 17.2 ± 1.4 CFU/g 和 16.4 ± 1.4 CFU/g。

对食品中沙门氏菌污染水平进行定性分析发现, 395 份整鸡样品中 197 个样品检出沙门菌, 沙门菌阳性率为 49.9%, 根据样品采集季节的不同将结果进行分类统计, 不同季节整鸡样本中沙门菌的污染率存在显著性差异 ($P < 0.01$), 其中冬季的污染率最高, 为 64.4%。其次为春季 (51.3%)、夏季 (46.6%), 秋季的污染率最低 (39.3%), 农贸市场来源的整鸡中沙门菌阳性率为 60.5%, 高于超市 (44.7%) 的污染率。

2020 年度申请参考菌种 247 种, 完成微生物基因组测序 350 株, 申请有证标准物质 20 项, 无证标准物质 4 项, 质控样 4 项, 可用于实验室日常检验用阳性对照和实验室内部质量控制。

2020 年度研制的参考菌种应用于中国食品药品检定研究院和中国检验检疫

科学研究院的 10 项能力验证工作，已在国内及国外食品检验机构推广应用 843 份样品，为国家市场监督管理总局考核各检验机构的检验能力提供了数据支撑。

项目编号	计划名称	参加实验室数量
ACAS-PT710	食品中沙门氏菌的检测能力验证	90
ACAS-PT711	食品中单核细胞增生李斯特氏菌的检测能力验证	48
ACAS-PT715	食品中副溶血性弧菌（定性）检测能力验证（第二轮）	43
ACAS-PT727	乳粉中沙门氏菌的检测能力验证（第二轮）	74
ACAS-PT890	2020 年中日联合微生物技能考核第一回合	95
ACAS-PT891	2020 年中日联合微生物技能考核第二回合	98
ACAS-PT893	食品中菌落总数、大肠菌群的检测能力验证	189
ACAS-PT897	食品中金黄色葡萄球菌检测能力验证（第一轮）	67
ACAS-PT908	食品中副溶血性弧菌（定性）检测能力验证（第一轮）	21
ACAS-PT921	乳粉中沙门氏菌的检测能力验证（第一轮）	118

国家重点研发计划

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： 中检院食化所生物检测室

三二〇一医院微免科

国家食品安全风险评估中心



二、主要目标

采集食品相关样品，通过前增菌、选择性增菌和分离纯化等方法分离食源性微生物，完成不少于 200 株菌种的收集和鉴定。通过对采集菌株的形态学特征、生化反应特征、耐药分析、血清型鉴定、蛋白质谱分析、16S rRNA 测序和全基因组测序等方面进行系统验证，从而注册中国医学细菌保藏管理中心参考菌株。针对食品安全国家标准中有致病菌限量要求的 5 个种属微生物，研制均一性和稳定性良好的即用型定性微生物参考物质 5 种，发表论文不少于 1 篇。

三、主要研究进展

2019 年度，本课题共进行了以下三个方面的实验研究，进展如下：

1 食源性微生物的分离、鉴定及药敏分析

本年度共采集来源于食品、腹泻病人、养殖场、环境等食品相关样品 80 份，分离沙门菌 47 株；用于金黄色葡萄球菌分离的样本为 56 份，金葡菌 40 株，大肠埃希菌 40 株，患者粪便共分离沙门菌 27 株，金黄色葡萄球菌 18 株，共完成 4 份昆虫样本采样工作，分离菌株 38 株，通过微量肉汤稀释法共完成了 185 株金黄色葡萄球菌、190 株沙门氏菌药敏试验。

2 10 项食品检测用标准物质的研制

本年度共研制了 10 项食品检测用标准物质，包含 5 种食品检测用菌和 5 种食品检测用 DNA 标准物质，具体信息如下

表 1： 标准物质信息

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

以肠道致病性大肠埃希氏菌标准物质（样品）为例，将标准物质冷冻干燥冻干于西林瓶中，-20℃保存，选取样品进行均匀性和稳定性监测。

对冻干的标物物质随机抽取 20 瓶进行菌含量测定，使用 SPSS 软件，采用单因素方差分析方法，对样品的均匀性进行检验，实验结果表明样品符合均匀性的要求。具体信息如下：

表 2： 肠道致病性大肠埃希氏标准物质均匀性检验结果

样品中肠道致病性大肠埃希氏菌测试结果（CFU/样品）		
1	2520	2300
2	2200	2200
3	2040	1980
4	2520	2280
5	2240	2240
6	2580	2360
7	2460	2240
8	2380	2320
9	2360	2080
10	2180	2380
11	2440	2400
12	2360	2240
13	2280	2520
14	1920	2200
15	2040	2480
16	2380	2160
17	2480	2060

18	2220	2380
19	2400	2040
20	2500	2200

对 20 瓶肠道致病性大肠埃希氏菌标准物质进行检测结果如上表，使用 SPSS 软件，采用单因素方差分析方法，对样品的均匀性进行检验，结果如下：

ANOVA					
差异源	SS	df	MS	F	P-value
组间	504760	19	26566.32	0.928892	0.562286
组内	572000	20	28600		

FINV(0.05, 19, 20)临界值=2.137，根据 SPSS 软件计算的结果 $F=0.93 < FINV(0.05, 19, 20)$ 临界值，表明该样品符合均匀性的要求。

模拟运输条件检验标准物质的运输稳定性，具体结果如下：

表 3： 肠道致病性大肠埃希氏标准物质运输稳定性检验结果

时间	37℃ (CFU/样品)	37℃对数值	25℃ (CFU/样品)	25℃对数值
0	2249	3.351	2249	3.351
1	2353	3.372	2426	3.385
3	2287	3.374	2367	3.271
5	1287	3.109	2037	3.309
7	543	2.735	1807	3.257

根据实验结果可观察，于 25℃ 环境下保存 7d 内，肠道致病性大肠埃希氏菌标准物质活菌数量仍能保存在 10^3 CFU/样品水平；于 37℃ 环境下保存 5d 内，能保存在 10^3 CFU/样品水平即满足定性样品的要求。结合上述数据，肠道致病性大肠埃希氏菌标准物质在非高温季节，可以常温运输，而在高温季节可以采用泡沫箱加冰袋的方式低温进行运输。

表 4： 肠道致病性大肠埃希氏标准物质储藏稳定性检验结果

时间 (d)	-20℃活菌含量 CFU/样品	(复苏率%)	4℃活菌含量 CFU/样品	(复苏率%)
0	2249	/	2249	/
7	/	/	2127	94.6%
14	/	/	1993	88.6%
28	2247	99.9%	1640	72.9%
60	2286	101.7%	/	/

对本批次生产的肠道致病性大肠埃希氏菌标准物质进行 60 天的保藏稳定性

监测，-20℃保藏 60 天复苏率为 101.7%，表明-20℃条件下对肠道致病性大肠埃希氏菌标准物质是稳定储藏条件，根据以往对肠道致病性大肠埃希氏菌标准物质的制备经验，样品于-20℃条件下，保存 12 个月样品仍然是稳定的；4℃条件下，保藏 28 天复苏率为 72.9%，可以作为短期储存条件。

表 5： 肠道致病性大肠埃希氏标准物质定值结果

协作标定 单位代码	A		B		C	
样品序号	活菌含量 CFU/样品	鉴定 结果	活菌含量 CFU/样品	鉴定 结果	活菌含量 CFU/样品	鉴定 结果
CODE: 1	1300	是	1300	是	1600	是
CODE: 2	1300	是	1100	是	1700	是
CODE: 3	1300	是	1100	是	1800	是
CODE: 4	1100	是	1200	是	1900	是
CODE: 5	1000	是	1300	是	1700	是
CODE: 6	1100	是	1200	是	1900	是
CODE: 7	1500	是	2300	是	2000	是
CODE: 8	1500	是	1100	是	1900	是
CODE: 9	1000	是	2300	是	1700	是
CODE: 10	1500	是	1200	是	1500	是
平均值	1480					

本次制备肠道致病大肠埃希氏菌，设计目标菌的含量为 10^3 CFU/样品，3 家实验室测定的结果，样品活菌含量均在 10^3 CFU/样品水平，特征基因鉴定结果同时符合相应菌种特征。

四、主要成果

本年度共采集来源于食品、腹泻病人、养殖场、环境等食品相关样品 80 份，分离沙门菌 47 株；用于金黄色葡萄球菌分离的样本为 56 份，金葡菌 40 株，大肠埃希菌 40 株，患者粪便共分离沙门菌 27 株，金黄色葡萄球菌 18 株，共完成 4 份昆虫样本采样工作，分离菌株 38 株，通过微量肉汤稀释法共完成了 185 株金黄色葡萄球菌、190 株沙门氏菌药敏试验。本年验证标准物质 10 项，能力验证样品 8 项，为全国食品检验机构提供阳性对照，规范检验标准和人员考核制度，提高质量控制能力。

针对本课题研发的活体微生物参考物质，在全国食品安全抽检承检机构开展了 8 项能力验证推广应用，共有 258 家实验室参加，具体项目和参加单位数量如表 6。

表 6 质控物质推广与应用能力验证项目表

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

国家重点研发计划

食品安全应急保障关键技术与体系的综合应用示范

一、课题信息

课题名称：食品安全应急保障关键技术与体系的综合应用示范

课题编号：2019YFC1606306

课题负责人：林 兰

主要研究实验室：中检院食化所生物检测室



二、主要目标

对不同场景下暴发的食品安全事件进行综合推演和演练，在大型活动（全国两会、冬奥会等）举办地、自然灾害频发地区和高风险食品产区等建成食品安全应急保障关键技术综合示范基地，综合集成并应用非靶向高通量快速检测、评估技术与装备；通过食品安全突发事件快速诊断及专家辅助决策系统等技术装备、技术规范标准等，对应急监管人员等进行培训、形成应急技术保障队伍，完善我国食品安全应急保障体系、提升应急保障能力。

三、主要研究进展

（1）签订子课题任务书

已于今年4月与7家参与单位分别签订了子课题任务书，明确了各单位的经费分配、科目预算及指标任务。

（2）经费入账及拨付

今年5月收到项目组转账的四笔科研经费共计156万元。我院设置了课题的专用经费账号，完成入账手续后及时将到账科研经费按照来款比例转拨付给各参加单位。

（3）各参加单位均已制定出明确的实验方案

目前已完成课题了设计、论证、立项和启动工作，全面细化和完善相关的实

施方案；收集已有的大型活动（冬奥会、全运会等）中的食品应急预案和典型案例；形成了操作性和实用性强的实施方案。同时，课题于10月13日组织召开了视频会议，汇报各参与单位的研究进展和存在的问题，讨论部署了下一步研究工作。

（4）建立高风险食品安全应急演练示范基地1个

陕西科技大学与陕西省市场监督管理局合作，成功应用了《高风险食品产区食品安全应急保障关键技术与体系应用示范》课题科研成果，形成了高风险食品中风险物质非靶向筛查、牛乳掺入羊乳的靶向蛋白检测、不同乳源的 β -胡萝卜素溯源和羊奶粉区块链防伪溯源保障关键技术等应对高风险食品安全突发事件的系统化运行新模式，在陕西省羊乳产品质量监督检验中心建立了高风险食品安全应急演练综合示范基地。

（5）集成应对高风险食品安全突发事件系统化运行新模式技术1项

已形成羊乳等高风险食品中风险物质非靶向筛查关键技术1项。本技术以羊乳中外源性风险物质为对象，运用多种分析技术和手段，系统地开展了筛查分析技术方面的研究工作；形成了高风险食品中风险物质非靶向筛查、牛乳掺入羊乳的靶向蛋白检测、不同乳源的 β -胡萝卜素溯源和羊奶粉区块链防伪溯源保障关键技术等应对高风险食品安全突发事件的系统化运行新模式。

（6）已完成的其他工作

一是收集食品安全事件应急预案和典型案例，整理了相关标准与规范；二是初步完成对冬奥会等大型活动举办地等不同场景和多因素交互场景可能暴发的食品安全事件综合分析整理，作为下阶段VR仿真演练教学软件开发的素材；三是与四川甘孜州疾控中心和市场监管部门沟通，探讨开展自然灾害频发地区食品安全应急演练和建立示范基地事宜；四是建立了由11家实验室组成的基于基因组分析的沙门氏菌溯源演练模拟网络体系，并于10月组织进行了沙门氏菌溯源网络的线下培训和数据分析演练；五是建立了《食品安全事故应急检验预案》，完成了贝尔坎固体饮料质量安全应急检验等三个应急处置案例，为食品安全应急处置提供了良好技术支撑。

四、主要成果

（1）建立了高风险食品安全应急演练综合示范基地

经对陕西省西安市羊乳主产区致病菌等生物性污染、兽药与毒素等化学污染突发事件的成因、过程及危害特征现场调研后，与陕西省市场监督管理局合作，在陕西省羊乳产品质量监督检验中心建立了高风险食品安全应急演练综合示范基地。



图 1 高风险食品安全应急演练综合示范基地应用证明

(2) 羊乳等高风险食品中风险物质非靶向筛查关键技术

以羊乳与乳制品复杂基质为模型，运用多种分析技术和手段，系统地开展了筛查分析技术方面的研究工作，建立了外源性风险物质已知目标物质筛查分析方法，建立了香精香料未知目标物质筛查分析方法。

(3) 在食品安全监管部门开展应急演练标准化新型模式应用示范

2020 年 10 月，为陕西省市场监督管理局与区县局监管人员进行智能化移动快速评估和处置技术平台应急保障关键技术演练应用示范的培训。



图 2 应急保障关键技术演练应用示范培训

(4) 在 2 个地区开展食品安全应急保障关键技术的应用示范

在富平县市场监督管理局和渭南市市场监督管理局高新分局通过推广高风险食品中风险物质非靶向筛查、智能化移动快速评估和处置技术平台，示范不同

乳源β-胡萝卜素溯源和羊奶粉区块链防伪溯源保障关键技术和功能性纳米材料、新标识性分子靶标及高通量生物芯片等危害因子检测方法,成功应用了本课题的科研成果,有效提升了食品安全监管工作的筛查、检验、鉴定和溯源分析能力,以及监管人员食品安全应急保障现场处置能力,形成食品安全应急演练标准化新型模式。

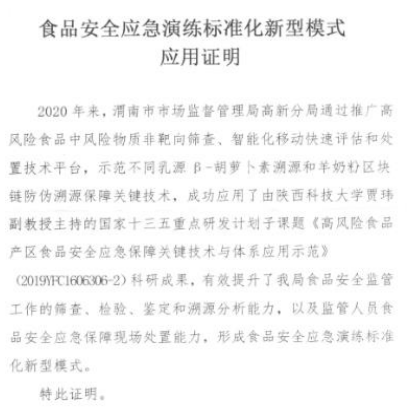


图 3 食品安全应急演练标准化新型模式应用证明

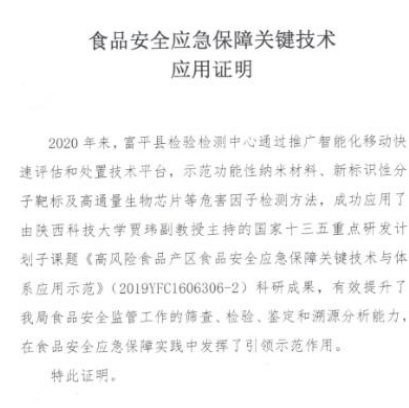


图 4 食品安全应急保障关键技术应用证明

(5)对冬奥会等大型活动举办地等不同场景和多因素交互场景可能暴发的

食品安全事件进行综合分析，完成 VR 演练教学软件设计，初步开展虚拟演练场景构建，完成基于 VR 技术和实际演练相结合的食品安全事件仿真应急及教学用演练视频素材整理。

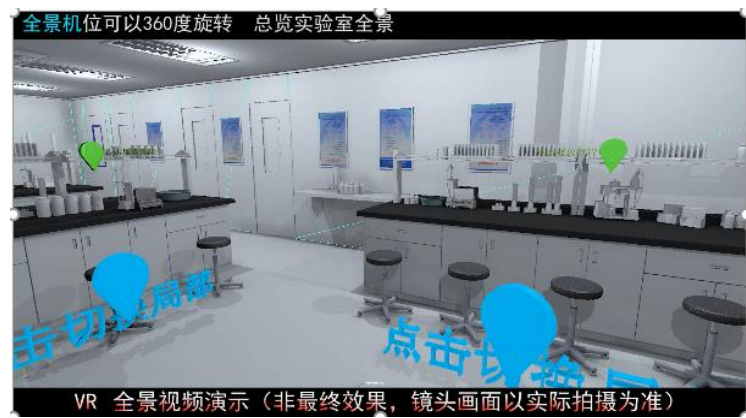


图 5 虚拟演练场景构建

GB 4789.36-2016 食品安全国家标准 食品微生物学检验 大肠埃希氏菌O157H7NM检验 中检院 大肠0157 2017-11-22.mp4	2020/11/16 11:19	MP4 视频	2,123,769...
GB 4789.42-2016 食品安全国家标准 食品微生物学检验 诺如病毒检验 国家食品安全风险评估中心 灌家园 诺如2017-11-22.mp4	2020/11/16 10:47	MP4 视频	1,680,230...
国家食品安全风险评估中心 灌家园肉毒2017-11-23.mp4	2020/11/16 9:41	MP4 视频	1,336,805...
北京市食品安全监控和风险评估中心和平里 编辑(检验环境通用版) 2017-11-16.mp4	2020/11/13 18:09	MP4 视频	1,767,293...
中检院 单增李斯特氏菌2017-11-22.mp4	2020/11/13 18:06	MP4 视频	1,587,442...
山西省食品药品检验所 志贺氏菌2017-11-16.mp4	2020/11/13 17:46	MP4 视频	1,098,741...
北京市食品安全监控和风险评估中心和平里 副溶 2017-11-22.mp4	2020/11/13 17:41	MP4 视频	942,607 KB
食品中沙门氏菌的检测视频教程.mp4	2020/11/13 17:32	MP4 视频	452,407 KB
食品中金黄色葡萄球菌的检测视频教程.mp4	2020/11/13 17:18	MP4 视频	238,838 KB

图 6 食品安全事件仿真应急及教学用演练视频素材

（6）粤港澳大湾区食品安全应急演练综合示范基地建设

课题已开展粤港澳大湾区食品安全应急演练综合示范基地建设，已完成基地的总体设计、规划，目前正在有序建设中。





图 7、8 食品安全应急演练综合示范基地建设效果图



图 9 食品安全应急演练综合示范基地建设现状

(7) 基于全基因组数据的沙门氏菌溯源演练

初步研究建立了由 11 家实验室组成的基于基因组分析的沙门氏菌溯源演练模拟网络体系，开展菌种鉴定、血清分型、耐药基因、毒力基因和溯源分析；进行了沙门氏菌溯源网络的线下培训和数据分析演练。



图 10 基于基因组分析的沙门氏菌溯源演练模拟网络体系

国家重点研发计划

毒性中药饮片质量标准及科学性研究

一、课题信息

课题负责人： 张萍

课题编号： 2018YFC1707003

主要研究实验室： 中检院中药所中药材室



二、主要目标

本课题针对毒性中药甘遂、狼毒、京大戟、芫花、川乌、草乌、半夏、天南星、白附子等首先开展了其炮制前后性状的分析比较，包括从外观颜色、质地到内在显微特征的变化；再测定了各样品的浸出物，初步探索炮制工艺对浸出物总量的影响，进而开展药效（毒效）部位的化学成分物质基础研究，通过醋制或复制工艺，解析毒性药材炮制前后化学成分变化的内涵，阐明炮制后减毒增效的机理，寻找控制毒性药材的生品和制品的质量的关键技术及合理的指标成分，达到质量可控的目的，解决毒性药材尤其是炮制品的质量控制问题，填补毒性药材的质量控制难题。

三、主要研究进展

本年度子课题3开展了色谱特征图谱（指纹图谱）和经典薄层图谱技术用于识别中药饮片质量特征的研究工作。

1、特征图谱（指纹图谱）技术用于中药饮片质量特征识别

特征图谱（指纹图谱）技术主要针对制川乌、制草乌、醋甘遂、醋狼毒、醋芫花、盐杜仲、半夏、天南星、黄芩、白芍、吴茱萸等品种开展研究工作。共收集生品和炮制品近200批。完成了杜仲（26批）、甘遂（23批）、狼毒（36批）、芫花（20批）的特征图谱（指纹图谱）数据采集及方法学考察验证工作，大数据分析正在进行中。黄芩、吴茱萸等品种的特征图谱（指纹图谱）的色谱条件优化，并确定了方法。川乌、草乌、白芍的指纹图谱条件已初步选定，有待优化。建立了京大戟特征图谱的实验方法，并对京大戟、醋京大戟进行了对比。完成了京大戟、醋京大戟浸出物的对比分析。大戟属植物化学成分正在查阅文献，整理

建立化学成分数据库，为液质分析提供参考数据。

开展了半夏及其炮制品红外光谱的初步研究，收集生半夏 20 批，法半夏 51 批，清半夏 47 批，姜半夏 49 批，已经完成半夏及其炮制品（清半夏、法半夏、姜半夏）近红外光谱测定，正在开展光谱化学计量学等方法的数据处理。开展白附子及天南星及其炮制品红外光谱的初步研究，目前收集白附子生品 13 批，制白附子 15 批；天南星生品 8 批，制南星 10 批。

2、经典薄层色谱鉴别研究

开展半夏及其炮制品、京大戟生品与炮制品、柴胡样品的薄层色谱区别研究。优化姜半夏薄层色谱条件。对京大戟醋制前后化学成分的变化进行了 TLC 鉴别研究，分别考察了石油醚、氯仿、乙酸乙酯和正丁醇提取部位的化学成分 TLC，发现乙酸乙酯提取的部位，醋制后化学成分增加一淡绿色荧光斑点，推断该成分是炮制后新成分。生柴胡薄层色谱条件已优化。

3、蛋白免疫印迹法测定毒蛋白含量

完成建立免疫印迹 Western-blot 法测定毒性中药半夏、天南星、白附子及其炮制品种毒性成分凝集素蛋白的含量测定方法，制定半夏炮制品清半夏、姜半夏及法半夏毒性成分凝集素蛋白的含量限度。目前正开展半夏毒性成分凝集素蛋白的单克隆抗体及凝集素蛋白试剂盒的制备研究，可用于快速测定饮片及炮制品种毒性蛋白的含量。已经完成动物免疫及细胞融合与筛选部分，挑选出针对 lectin 蛋白呈阳性的上清，同时采用间接 ELISA 方法筛选阳性母克隆细胞上清，以备进行下一步亚克隆。

四、主要成果

1、完成杜仲、甘遂、芫花的所有样品特征图谱测定工作，狼毒样品数据采集工作正在进行中，下一步进行所有样品的数据分析和液质联用数据采集及分析。黄芩、吴茱萸指纹图谱的色谱优化工作完成，下一步所有样品的数据采集和分析。

2、完成毒性中药半夏、天南星、白附子及其炮制品种毒性成分凝集素蛋白的含量测定。

3、完成半夏及其炮制品的核苷类成分特征图谱研究及薄层色谱区别研究。开展半夏、天南星、白附子近红外光谱研究。

4、已确定北柴胡特征图谱色谱条件，待进一步收集样品进行大量样品的测定工作。

5、发表文章 4 篇，已接收 1 篇，待投稿 2 篇。专利申请正在进行中。

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

课题编号：81973476

课题负责人：马双成

主要实验室：中检院中药所

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：结合多种色谱技术，并结合LC-MS技术，对何首乌中二蒽酮类成分，进行选择富集、分离并进行结构鉴定；二蒽酮类成分，进行斑马鱼肝毒性评价。

三、主要研究进展

1、何首乌中的二蒽酮类成分分析和鉴定

1.1 完成二蒽酮类成分的富集

- (1) 何首乌药材粉碎，用70%乙醇提取，获得何首乌的70%乙醇提取物；
- (2) 70%乙醇提取物，用水溶解，过大孔吸附树脂(DM-8型)，依次用水(A)、20%乙醇(B)、40%乙醇(C)和95%乙醇(D)洗脱；
- (3) 95%乙醇洗脱部分(D)，用甲醇溶解，过滤，浓缩到小体积，拌样，过反相硅胶柱色谱，依次用25%甲醇和80%甲醇洗脱。所获得80%甲醇洗脱部分，即为总二蒽酮组分。

1.2 完成何首乌中二蒽酮类成分表征

采用线性离子阱-傅里叶变换离子回旋共振质谱仪(Thermo Scientific LTQ

FT), 通过对何首乌中分离得到的 7 个二蒽酮化合物的一级高分辨质谱和多级质谱分析, 7 个二蒽酮对照品 (见图 1) 的质谱数据见表 1, 一级高分辨质量精密度小于 2 ppm。在多级质谱裂解中, 二蒽酮类化合物多级质谱具有一定的相似性, 主要失去葡萄糖, 一氧化碳, C-10/10' 断裂等特征碎片峰, 质谱裂解显示出不同类型二蒽酮化合物具有一定的规律性, 主要分为三大类, 四小类型:

双糖二蒽酮类化合物

MS 一级质谱给出准分子离子峰 $[M-H]^-$; eg: 847 $[M-H]^-$

MS² 二级质谱给出丢失葡萄糖, eg: 685 $[M-H-162]^-$ 以及 C-10/10' 断裂的碎片离子峰, eg: 416 $[M-H-431]^-$;

MS³ 三级质谱给出 C-10/10' 断裂的碎片离子峰再丢失葡萄糖的碎片离子峰, eg: 254 $[M-H-431-162]^-$;

单糖二蒽酮类化合物

大黄素甲醚-8-O- β -D-葡萄糖苷-大黄素二蒽酮型

MS 一级质谱给出准分子离子峰 $[M-H]^-$; eg: 685 $[M-H]^-$;

MS² 二级质谱给出丢失葡萄糖, eg: 523 $[M-H-162]$ 以及 C-10/10' 断裂的碎片离子峰, eg: 254 $[M-H-431]^-$;

MS³ 三级质谱给出 C-10/10' 断裂的碎片离子峰再丢失 CO 的碎片离子峰, eg: 226 $[M-H-28]^-$;

大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷-大黄素甲醚二蒽酮型

MS 一级质谱给出准分子离子峰 $[M-H]^-$; eg: 685 $[M-H]^-$

MS² 二级质谱给出 C-10/10' 断裂的碎片离子峰, eg: 416 $[M-H-269]^-$;

MS³ 三级质谱给出 C-10/10' 断裂的碎片离子峰再丢失葡萄糖的碎片离子峰, eg: 254 $[M-H-162]^-$;

游离二蒽酮类化合物

MS 一级质谱给出准分子离子峰 $[M-H]^-$; eg: 509 $[M-H]^-$;

MS² 二级质谱给出 C-10/10' 断裂的碎片离子峰, eg: 254 $[M-H-255]^-$;

MS³ 三级质谱给出 C-10/10' 断裂的碎片离子峰再丢失 CO 的碎片离子峰, eg: 226 $[M-H-28]^-$;

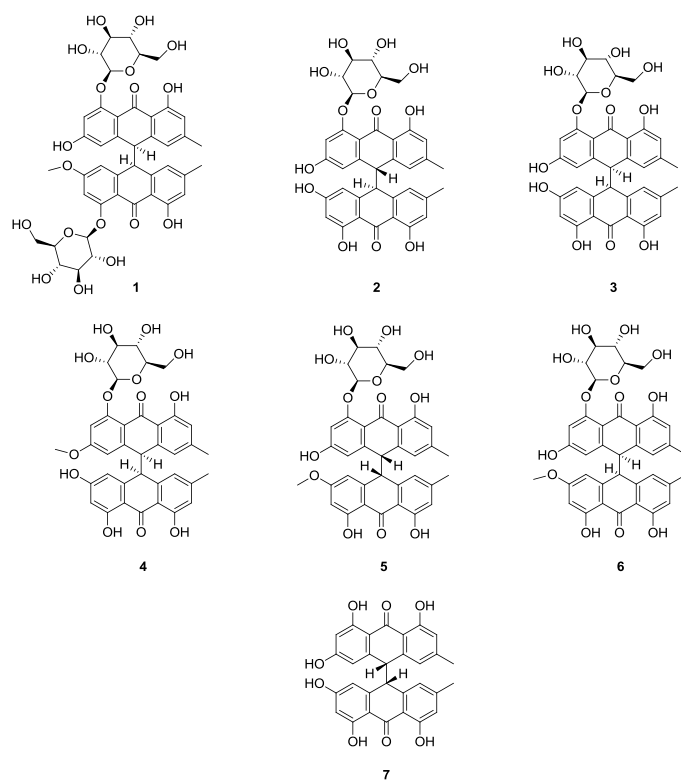


图 1. 何首乌中分离得到的 7 个二蒽酮化合物

表 1. Mass data from the seven reference compounds detected by HPLC-FTICTMS

No	Comd	Rt (min)	[M-H] ⁻	Proposed formula	RDB	Calculated mass	Error (ppm)	MS ⁿ (Relative intensity %)
1	S1	19.73	847.24561	C ₄₃ H ₄₃ O ₁₈ ⁻	22.5	847.24549	0.14	MS ² [847]: 416 (100); 685 (25) MS ³ [416]: 254 (100)
2	S2	43.88	671.17651	C ₃₆ H ₃₁ O ₁₃ ⁻	21.5	671.17701	-0.75	MS ² [671]: 416 (100); 509 (25) MS ³ [416]: 254 (100)
3	S3	56.64	671.17627	C ₃₆ H ₃₁ O ₁₃ ⁻	21.5	671.17701	-1.10	MS ² [671]: 416 (100); 509 (25) MS ³ [416]: 254 (100)
4	S4	63.26	685.19189	C ₃₇ H ₃₃ O ₁₃ ⁻	21.5	685.19266	-1.12	MS ² [685]: 254 (100); 523 (18) MS ³ [254]: 226 (100)
5	S5	67.07	685.19153	C ₃₇ H ₃₃ O ₁₃ ⁻	21.5	685.19266	-1.65	MS ² [685]: 416 (100); MS ³ [416]: 254 (100)
6	S6	67.63	685.19244	C ₃₇ H ₃₃ O ₁₃ ⁻	21.5	685.19266	-0.32	MS ² [685]: 416 (100); MS ³ [416]: 254 (100)
7	S7	80.33	509.12402	C ₃₀ H ₂₁ O ₈ ⁻	20.5	509.12419	-0.33	MS ² [509]: 254 (100); MS ³ [254]: 226 (100)

采用 HPLC-FTICRMS 方法分析了何首乌中 7 个对照品的质谱裂解规律, 通过保留时间, HRMS、MSⁿ 数据与对照品比较, 对何首乌中二蒽酮富集组分进行分析 (图 2), 得到 45 个二蒽酮类成分, 除了已经分离鉴定的 13 个新化合物, 另外 32 个二蒽酮类成分均为新化合物。基本母核为三种类型: 大黄素-大黄素二蒽酮

类类型、大黄素-大黄素甲醚二蒽酮类型以及大黄素甲醚-大黄素甲醚二蒽酮类型。

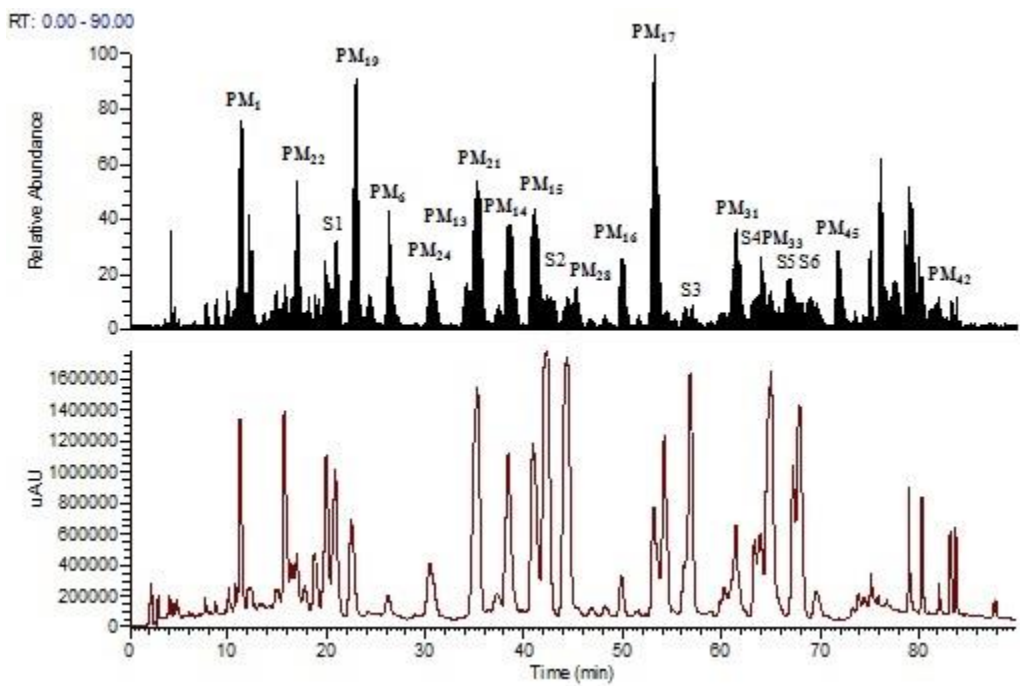


图 2. 何首乌中总二蒽酮组分的 LC-MS 色谱图

2、基于斑马鱼模型评价何首乌中二蒽酮类成分的肝毒性

2.1 斑马鱼肝毒性评价结果

两个游离二蒽酮类化合物，分别为 *Cis*-大黄素二蒽酮（1）和 *Trans*-大黄素二蒽酮（2）肝毒性评价结果：统计 120hpf 染毒斑马鱼肝区指标如下所示（表 2，图 3）。各浓度斑马鱼代表性图片如图 4-5 所示。给药组肝区面积，卵黄囊面积均随着给药浓度的增加而增大，肝区灰度随着给药浓度的增加而降低。根据表 5 判断，化合物 1 在该模型上的阳性浓度为（0.5，0.75，1mg / L），化合物 2 为（0.125，0.25，0.5，0.75，1mg / L）。

表2. 斑马鱼染毒二蒽酮类化合物（1和2）后120hpf 肝区指标（Mean ±SD ）

名称	浓度 (mg / L)	肝区面积 ($\times 10^4 \mu\text{m}^2$)	肝区灰度	卵黄囊面积 ($\times 10^4 \mu\text{m}^2$)
1	0	0.304 $\pm$ 0.04	152.2 $\pm$ 13.3	1.853 $\pm$ 0.70
	0.125	0.373 $\pm$ 0.03*	144.6 $\pm$ 2.12	1.928 $\pm$ 0.29
	0.25	0.379 $\pm$ 0.04*	144.4 $\pm$ 7.04	2.033 $\pm$ 0.52
	0.5	0.390 $\pm$ 0.07*	143.2 $\pm$ 1.46*	1.987 $\pm$ 0.18
	0.75	0.407 $\pm$ 0.04*	141.1 $\pm$ 6.05*	2.069 $\pm$ 0.52
	1	0.414 $\pm$ 0.06*	139.1 $\pm$ 4.71*	2.124 $\pm$ 0.36
2	0	0.294 $\pm$ 0.04	151.8 $\pm$ 5.20	0.817 $\pm$ 0.14
	0.125	0.338 $\pm$ 0.01	143.4 $\pm$ 5.57*	1.376 $\pm$ 0.48
	0.25	0.374 $\pm$ 0.00*	142.9 $\pm$ 5.64*	1.437 $\pm$ 0.13*
	0.5	0.394 $\pm$ 0.03*	138.0 $\pm$ 7.64*	1.775 $\pm$ 0.20*
	0.75	0.403 $\pm$ 0.04*	136.2 $\pm$ 4.98*	1.864 $\pm$ 0.34*
	1	0.425 $\pm$ 0.04*	130.8 $\pm$ 4.71*	2.046 $\pm$ 0.32*

*: 与空白对照相比 $p < 0.05$

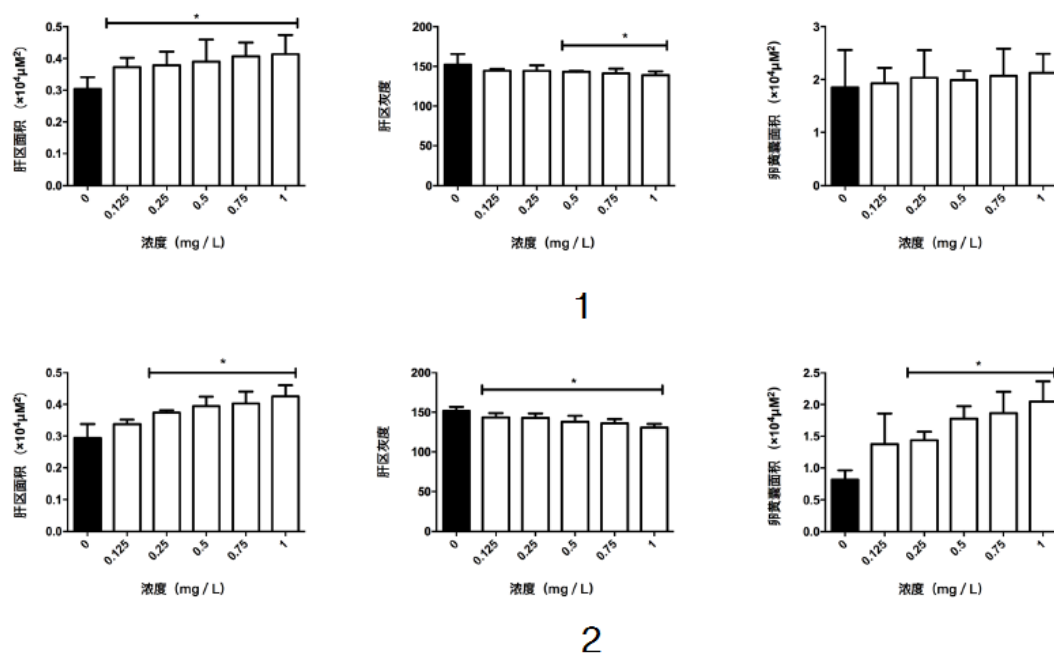


图 3. 斑马鱼染毒二蒽酮类化合物 (1 和 2) 后 120hpf 肝区指标

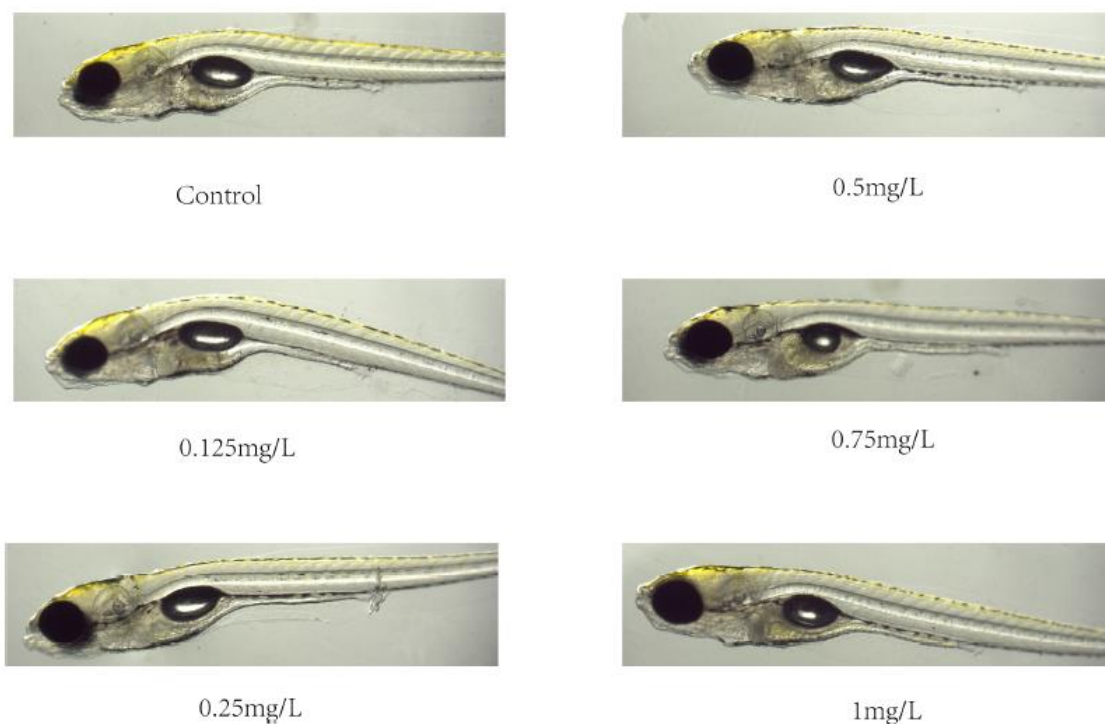


图 4. 斑马鱼染毒不同浓度（化合物 1）后代表性图片（比例尺：1 cm = 100 μ m）

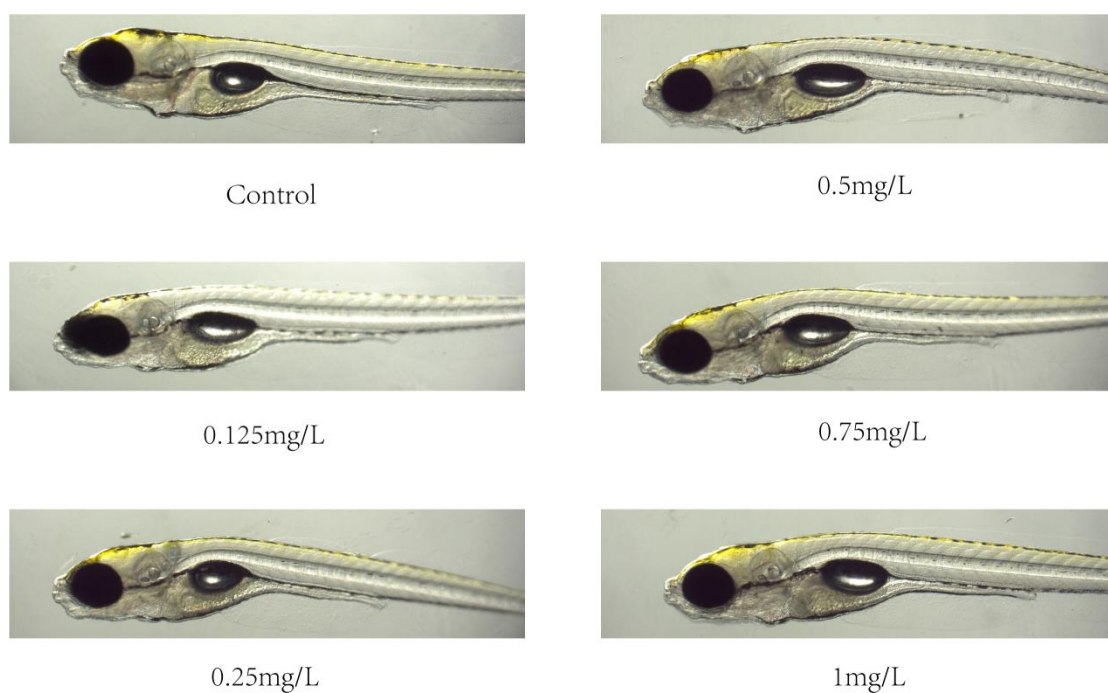


图 5. 斑马鱼染毒不同浓度（化合物 2）后代表性图片（比例尺：1 cm = 100 μ m）

2.2 斑马鱼染毒二蒽酮类化合物（1 和 2）后 ALT、AST 水平

统计斑马鱼染毒单蒽酮类（DET）后 ALT、AST 水平（表 3，图 6）。各实验组 ALT 值随着给药浓度的升高而升高（除化合物 2 0.125, 0.25mg/L 组，而二者 ALT 水平相近故忽略），AST 值随着给药浓度的升高而升高。其中化合物 1 0.25, 0.5,

0.75, 1mg/L 组ALT 值较空白对照有显著性差异, 1mg/L 组AST 值较空白对照有显著性差异。化合物2 0.5, 0.75, 1mg/L 组ALT 值较空白对照有显著性差异, 0.75, 1mg/L 组AST 值较空白对照有显著性差异。

表3. 斑马鱼染毒二蒽酮类化合物(1和2)后ALT、AST 水平 (Mean ±SD)

名称	浓度 (mg/L)	ALT (U/gprot)	AST (U/gprot)
1	0	8.906±0.48	9.572±4.49
	0.125	12.57±1.50	9.781±1.64
	0.25	12.61±0.51*	10.80±1.36
	0.5	13.32±0.72*	11.32±0.54
	0.75	14.60±1.27*	11.44±0.17
	1	15.04±1.91*	14.62±0.87*
2	0	8.618±0.31	11.05±0.26
	0.125	9.256±0.75	12.24±0.41
	0.25	9.154±0.36	12.66±0.75
	0.5	12.85±0.21*	12.70±0.85
	0.75	13.20±0.68*	14.33±0.32*
	1	24.24±1.85*	15.45±0.42*

*: 与空白对照相比 p<0.05

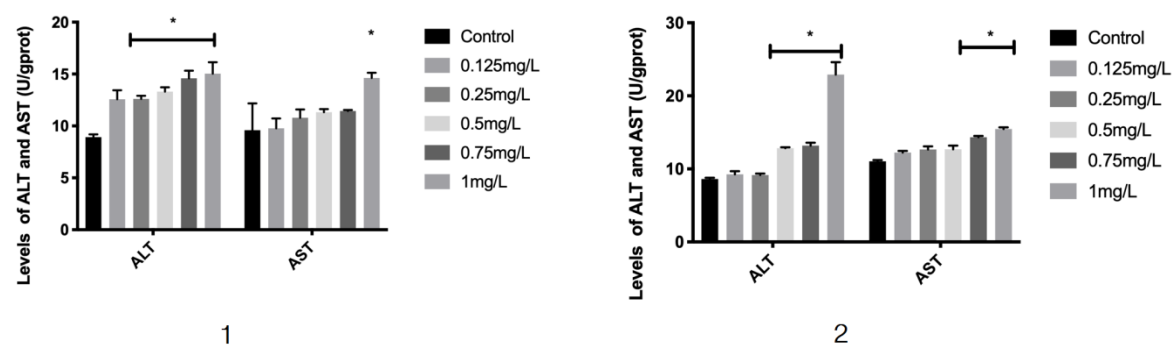


图 6. 斑马鱼染毒二蒽酮类化合物(1和2)后 ALT、AST 水平

四、取得的阶段研究成果(发表论文5篇, 4篇为SCI收录; 会议报告1次)

1、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 *Polygonum multiflorum* Thunb. in zebrafish (*Danio rerio*) larvae. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020, 131: 110524.

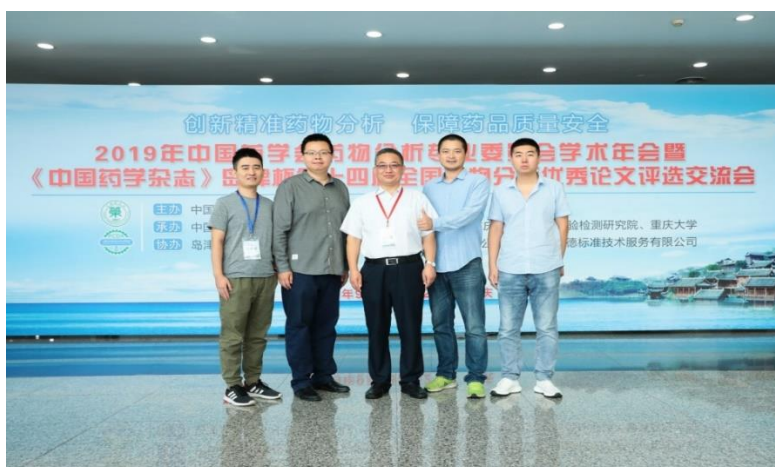
2、Yun-fei Song#, Jian-bo Yang#, Wen-guang Jing, Qi Wang, Yue Liu, Xian-long Cheng, Fei Ye, Jin-ying Tian, Feng Wei*, **Shuang-cheng Ma***. Systemic elucidation on the potential bioactive compounds and hypoglycemic mechanism of *Polygonum multiflorum* based on network pharmacology. Chinese Medicine, 2020,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

3、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, 2020. (E-pub Ahead of Print: DOI: 10.2174/13892002216661201091345)

4、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.

5、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.

6、杨建波. 中药何首乌安全性研究进展. 2020 年中药质量与安全风险防控论坛暨中国中药协会中药质量与安全专业委员会. 海南省海口市, 2020.12.18—2020.12.20. 会议报告.



国家自然科学基金-面上项目

基于特征肽段智能识别的鹿茸及相关产品真伪鉴别系统研究

一、课题信息

课题负责人：程显隆

课题编号：81773856

主要研究实验室：中检院中药所中药材室



二、主要目标

以鹿茸中的主要成分——蛋白质多肽类大分子为研究对象，基于不同动物来源的蛋白或多肽其氨基酸序列存在差异这一原理，通过蛋白质酶解-液质联用多肽识别技术，并结合生物信息统计软件，找出不同品种鹿茸的特征肽段，并进行序列测定、合成；建立用于鹿茸真伪鉴别的检测方法系统，包括以特征肽为指标的LC-MS 定性鉴别方法、以特征肽成分群为指标的鹿茸特征肽图智能识别系统、以合成多肽为指标的LC-MS 定量方法和ELISA 定量方法。从而为鹿茸药材及相关制剂质量标准的完善提供理论和实验基础。

三、主要研究进展

本年度主要完成了鹿茸的定量方法研究。针对多肽的水解产物——氨基酸成分，建立了柱前衍生化定量检测方法。发表论文1篇。

氨基酸作为蛋白质的基本组成单位，近年来关于不同规格鹿茸饮片的氨基酸含量的测定很多，以氨基酸为分析指标，控制不同规格鹿茸饮片的质量，但是大多是针对较为单一的规格；此外，有研究报道根据衍生化机理，利用氨基酸自动分析仪，分别对花鹿茸和马鹿茸的多种规格样品的氨基酸衍生物进行了含量测定。但是，未与骨片进行比较评价，骨片也是在鹿茸饮片中最易于掺伪的样品规格；并且未对胶原蛋白中特有的羟脯氨酸进行考察。随着高效液相色谱技术的发展，用柱前衍生化方法测定氨基酸有了广泛的应用，其中异硫氰酸苯酯可与氨基酸和亚氨基酸均能反应，并且生成产物稳定，方法技术成熟；因此，为充分考虑样品

的代表性及多样性,本实验收集了50批不同规格的鹿茸饮片,采用柱前衍生化高效液相色谱法对其中的15种氨基酸含量进行了测定,以期在性状鉴别的基础上,以氨基酸含量为指标对鹿茸饮片的质量控制及等级区分提供数据支撑。

比较50批不同规格鹿茸饮片中15种氨基酸,其总量在29.53%~54.09%。其中甘氨酸质量分数最高,约占6.43%~10.05%,脯氨酸、丙氨酸和精氨酸次之。并且均能检测到7种必需氨基酸,质量分数为7.03%~21.55%,其中以赖氨酸含量较高,亮氨酸次之。

比较50批不同规格鹿茸饮片中15种氨基酸含量,其中以LP4样品(蜡片一级)含量最高达54.09%,GP8(骨片)含量最低为29.53%。不同规格的鹿茸商品药材中15种氨基酸含量情况如下:蜡片(46.83%~54.09%)平均含量为51.02%,其中蜡片一级、二级、四级的氨基酸含量均依次递减,呈现较为规律的变化;粉片(40.00%~45.33%)平均含量为41.31%;血片(37.72%~39.96%)平均含量为38.62%;骨片(29.53%~33.95%)平均含量为31.45%。

由上述比较分析可知,不同规格鹿茸饮片中氨基酸含量随生长时期,而呈现较为规律的变化,其中血片和粉片的氨基酸含量有所交叉,说明二者的差异较小,但是,蜡片含量最高,骨片含量最低,差异明显。说明在对鹿茸饮片性状的初步判断的基础上,此法以氨基酸含量数据作为支撑,在一定程度上可以用于鹿茸饮片质量等级的评价,可在一定程度上规范鹿茸商品药材市场,但是仍需要更多的样品和实验数据作为支撑。

四、主要成果

1. Xiao-han Guo, Xian-Long Cheng, Wen-Xi Liu, Ming-Hua Li, Feng Wei, Shuang-Cheng Ma, Identification of velvet antler and its mixed varieties byUPLC-QTOF-MS combined with principal component analysis, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 165 (2019) 18-23

2. 郭晓晗,程显隆,李明华,张文娟,魏锋,马双成,鹿茸的化学成分及质量控制方法研究进展,药物分析杂志,2018,38(4):551-565

3. 郭晓晗,程显隆,柳温曦,李明华,魏锋,马双成,柱前衍生化-HPLC法同时测定不同商品规格鹿茸片中15种氨基酸的含量,药物分析杂志,2020,40(10):1780-1789

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

课题编号: 81773874

课题负责人: 马双成

主要实验室: 中检院中药所

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。

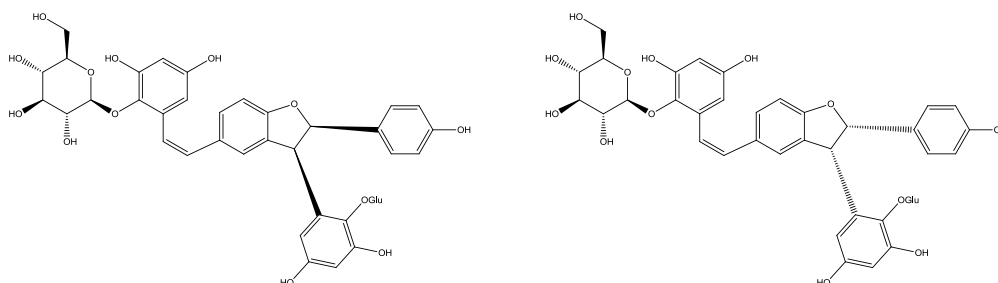
解决问题: 获得何首乌中潜在肝毒性成分, 阐明何首乌肝毒性和毒性作用机制。

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

1、对何首乌进行化学成分研究

本项目对何首乌中肝毒性部位进行系统而深入研究, 分离得到 10 余个化合物, 其中新化合物 5 个, 部分新化合物见图 1。



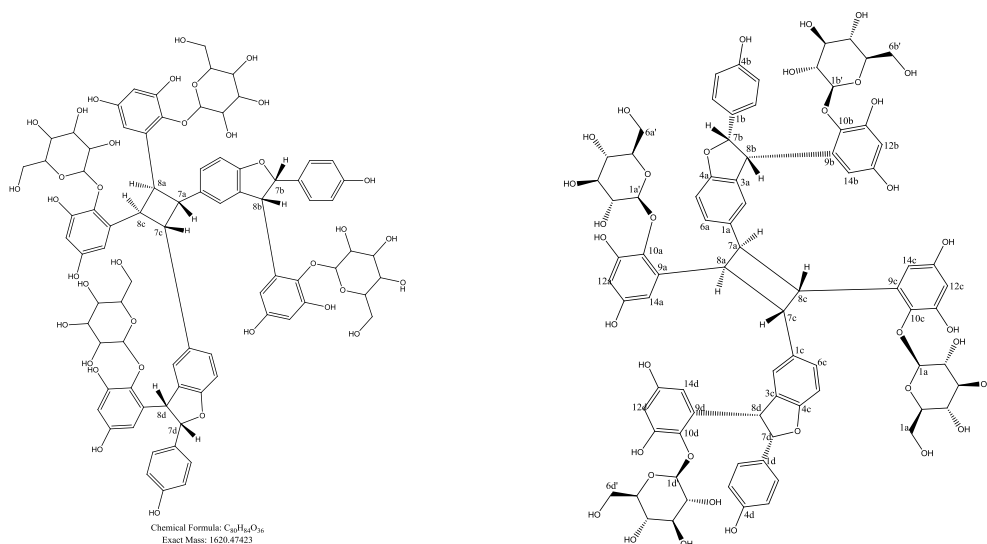


图 1. 部分新化合物结构式

2、三种体外细胞肝毒性筛选

利用 CCK8 方法检测部分单体化合物作用在 Hep G2, Hepa RG 和 L-02 三种细胞上的活性测试。化合物检测初始浓度为 1000 ug/ml 或 500ug/ml, 5 倍梯度稀释, 共计 7 个浓度点, 3 个重复; 阳性对照孔 Staurosporine, 3 个重复, DMSO 溶剂对照孔, 4 个重复。结果显示, *Cis*-大黄素二蒽酮、*Trans*-大黄素二蒽酮、决明酮-8-O- β -D-葡萄糖苷和生物碱化合物 (C-11), 在三种体外细胞系中, 均表现较强的抑制作用, 提示其可能为何首乌中潜在的肝毒性成分, 值得进一步深入研究。

3、何首乌提取物和单体化合物对肝细胞的毒性作用及其机制研究

3.1 何首乌提取物及单体对 HepG₂、L02 细胞增殖的影响

MTT 实验用于评价何首乌提取物及单体对 HepG₂、L02 细胞增殖的影响。如图 1A 所示, HSW-D (25 μ g/ml、50 μ g/ml)、HSW-W-25 (10 μ M、20 μ M)、HSW-W-26 (10 μ M、20 μ M)、LHDHS (10 μ M、20 μ M)、DHS (25 μ g/ml) 作用 HepG₂ 细胞 48 h, 显示出显著细胞毒性, 而 HSW-B (100 μ g/ml) 无显著抑制细胞增殖作用。如图 2A 所示, HSW-D (25 μ g/ml、50 μ g/ml)、HSW-W-25 (10 μ M、20 μ M)、HSW-W-26 (10 μ M、20 μ M)、DHS (25 μ g/ml) 作用 L02 细胞 48 h, 显示出显著细胞毒性, 而 HSW-B (100 μ g/ml L)、LHDHS (10 μ M、20 μ M) 无显著抑制细胞增殖作用。

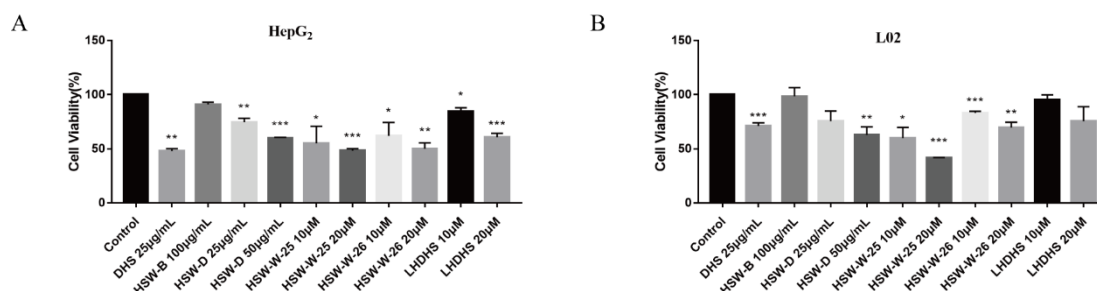


图.2 Polygoni Multiflori Extract inhibited the growth of liver cells. (A) Cell survival of HepG₂ cells in response to Polygoni Multiflori Extract. (B) Cell survival of and L02 cells in response to Polygoni Multiflori Extract Data shown are representative of three separate experiments of triplicate samples with similar results; error bars represent SD. Significance: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ v.s. control.

3.2 何首乌提取物及单体对 HepG₂、L02 细胞凋亡的影响

PI-Annexin V-FITC 检测何首乌提取物及单体对 HepG₂、L02 细胞凋亡的影响。细胞凋亡早期细胞膜表面的磷脂酰丝氨酸 (Phosphatidylserine, PS) 从细胞膜内转移到细胞膜外, 使 PS 暴露在细胞膜外表面。Annexin V 对 PS 有高度的亲和性, 故可结合凋亡早期细胞外翻细胞膜上的 PS。PI 是非特异性 DNA 插入剂, 不能透过完整的细胞膜, 只能结合于凋亡中晚期的细胞和死细胞。因此, Annexin V/PI 可将细胞分为两个等级, Annexin V+/PI- (Q4): 早期凋亡, Annexin V+/PI+ (Q2): 晚期凋亡。实验结果见图 3, HSW-B (100 µg/ml L)、HSW-D (25 µg/ml、50 µg/ml)、LHDHS (10 µM、20 µM) 作用 HepG₂、L02 细胞 48 h, 随浓度增大, 凋亡细胞比率增加。HSW-W-25 (10 µM、20 µM)、HSW-W-26 (10 µM、20 µM) 作用 HepG₂、L02 细胞 48 h, 凋亡细胞比率较空白对照组显著增加。

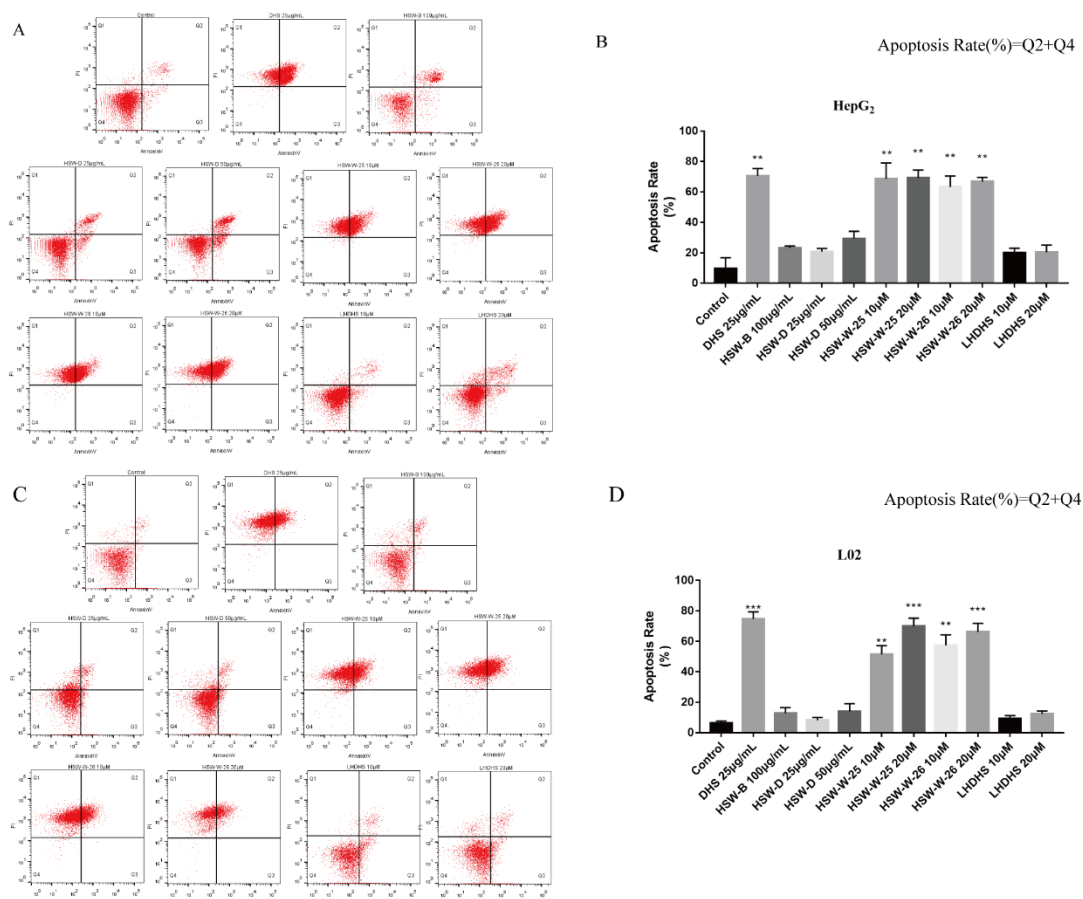


图 3. (A , C) Apoptosis induced by Polygoni Multiflori Extract. HepG₂ and L02 cells were treated without or with Polygoni Multiflori Extract for 48h then processed for Annexin V/PI staining and analyzed by flow cytometry. (B,D) Cumulative data from at least three experiments. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ v.s. control.

3.3 何首乌提取物及单体对 HepG₂、L02 细胞周期的影响

DNA 损伤会引发多种细胞反应, 包括 DNA 修复、细胞周期延迟或阻滞、细胞凋亡等。如图 4A 所示, 对于 HepG₂、HSW-W-25 (10 μ M、20 μ M)、HSW-W-26 (10 μ M、20 μ M)、LHDHS (10 μ M、20 μ M) 作用 48h 后, 细胞周期动力学发生明显变化, S 期细胞比例显著升高。如图 4 B 所示, 对于 L02 细胞, HSW-D (25 μ g/ml、50 μ g/ml)、HSW-W-25 (10 μ M、20 μ M)、HSW-W-26 (10 μ M、20 μ M)、LHDHS (10 μ M、20 μ M) 作用 L02 细胞 48 h, S 期细胞比例升高。

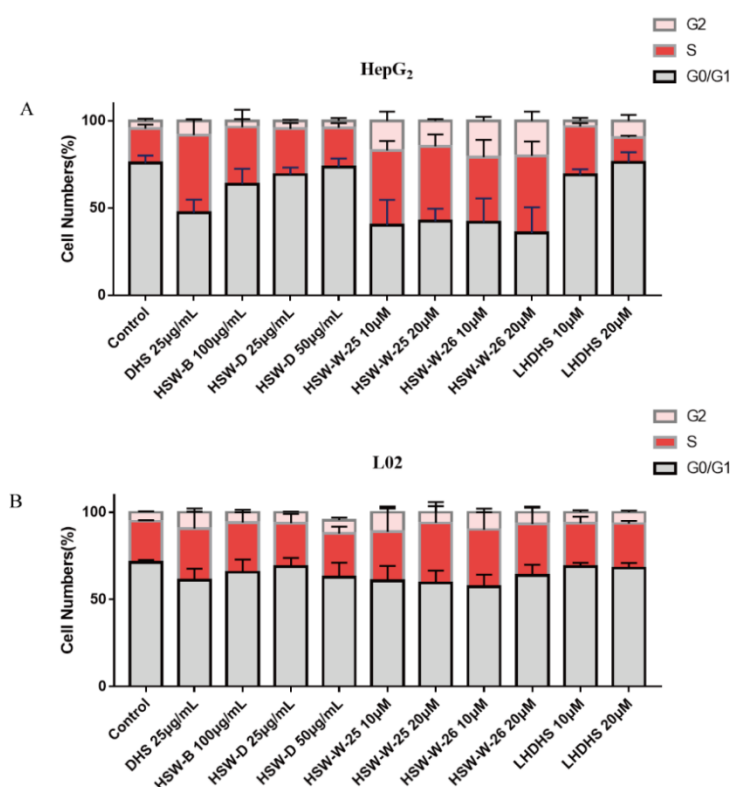


图 4. Polygona Multiflora Extract induced S arrest in HepG₂ and L02 cells. Cells were treated with different drugs and then the cells harvested, fixed and stained with PI for flow cytometric analysis. A, B. Cell cycle distributions in HepG₂ and L02 cells after treatment with Polygona Multiflora Extract.

3.4 统计学分析

实验数据以均值±标准差 (mean ± SD) 表示, 各组间样本均值比较采用 SPSS 13.0 统计软件进行单因素方差分析 (One Way ANOVA), 结合 LSD-SNK 检验, $p < 0.05$ 为有显著性差异。

3.3 小结

本实验选择 MTT 实验, 细胞流式术评价何首乌提取物和单体对 HepG₂、L02 细胞的毒性作用及其机制。HSW-D (25 µg/ml、50 µg/ml)、HSW-W-25 (10 µM、20 µM)、HSW-W-26 (10 µM、20 µM)、作用 HepG₂、L02 细胞 48 h, 显示出显著细胞毒性, 而 HSW-B (100 µg/ml) 无显著抑制细胞增殖作用, LHDHS (10 µM、20 µM) 作用 HepG₂、L02 细胞 48 h, 显示出显著细胞毒性, 而对 L02 细胞无显著抑制细胞增殖作用。HSW-W-25 (10 µM、20 µM)、HSW-W-26 (10 µM、20 µM) 能引起 HepG₂、L02 细胞发生 S 期阻滞, 进而诱导细胞凋亡, 对 HepG₂ 的作用强于 L02 细胞。

4、基于 3D 肝细胞模型的何首乌体外肝毒性评价

于 3D 悬滴培养模型中分别给予 70%生首乌提取物、大黄素型单蒽酮、大黄素 8-O- β -D-葡萄糖苷、大黄素甲醚、顺式二苯乙烯苷，大黄酸每 48h 给药一次，给药 3 次后通过测定细胞 ATP 发光强度，得出药物对细胞增殖抑制的影响，实验结果表明，3D 悬滴培养模型经长期反复给药后，测定药物毒性存在明显的剂量依赖性关系，见图 5。

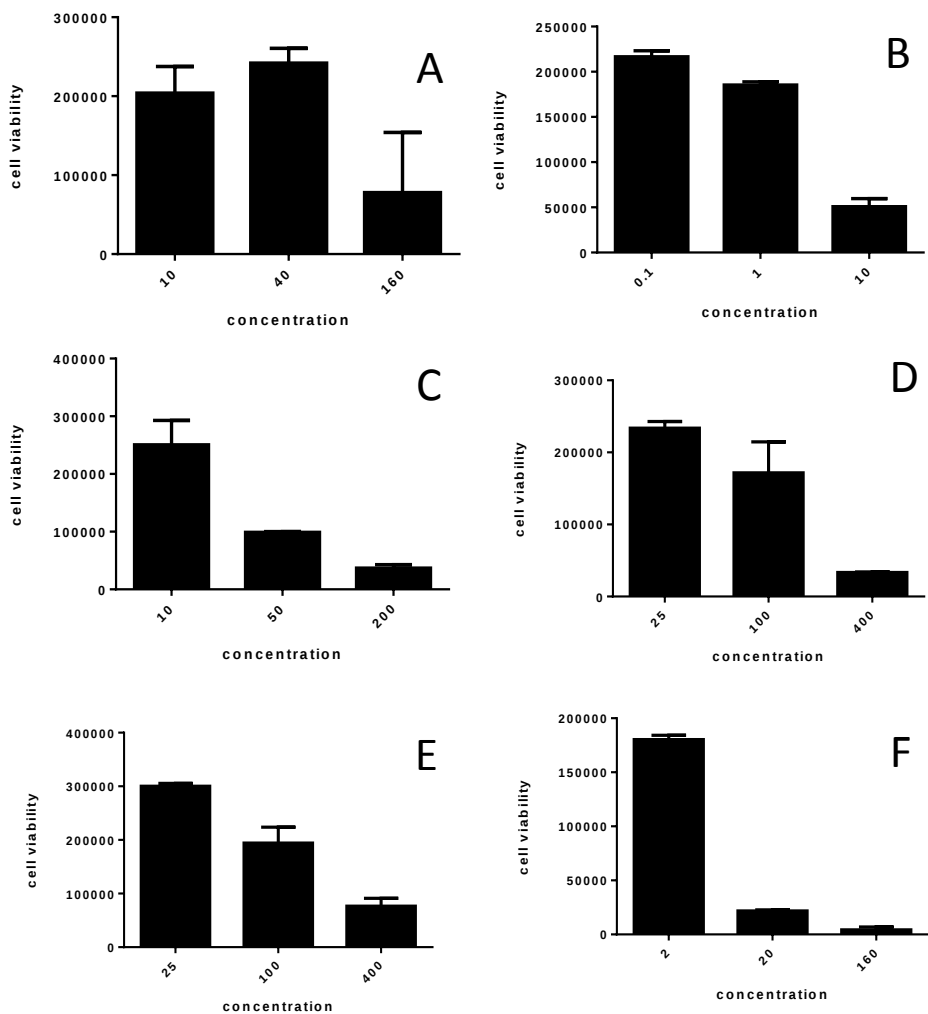


图5. 3D 人肝细胞毒性作用结果

A.70%生首乌提取物 B.大黄素型单蒽酮 C.大黄素 8-O- β -D-葡萄糖苷 D.大黄素甲醚
E. 顺式二苯乙烯苷 F.大黄酸

5、何首乌大鼠体内毒性实验

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。试验期间高剂量组共有 6 只动物死亡。死亡动物大体剖检可见脾体积减小，胸腺消失。死亡

动物肝镜检可见中度肝细胞坏死、轻度肝细胞变性/坏死伴炎性细胞浸润，以及轻度色素沉着；肾镜检可见轻度至中度肾小管变性/坏死、轻度肾小管变性/再生，以及轻度色素沉着；脾镜检可见轻度至中度淋巴细胞数目减少和轻度至中度易染体巨噬细胞增多。各组计划剖检动物大体检查未见异常。高剂量组动物肝镜检可见极轻度至轻度色素沉着；肾镜检可见极轻度至轻度色素沉着、极轻度至轻度肾小管变性/再生；胆囊镜检可见极轻度至中度透明变性、轻度胆囊结石及轻度炎性细胞浸润（中性粒细胞为主），实验提示：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，见表 1-3 和图 6。

表1. 绝对脏器质量（单位：g）

脏器 组别	肝	肾	脾	肠系膜淋巴结	肾上腺
给药结束					
溶媒对照组	1.840±0.170	0.544±0.061	0.090±0.017	0.127±0.064	0.0051±0.0010
低剂量组	1.711±0.178	0.516±0.043	0.123±0.071	0.129±0.057	0.0077±0.0021
中剂量组	1.745±0.104	0.526±0.058	0.100±0.026	0.148±0.077	0.0072±0.0017
高剂量组	1.864±0.294	0.498±0.037	0.098±0.018	0.109±0.076	0.0065±0.0008
恢复期结束					
溶媒对照组	1.726±0.123	0.537±0.053	0.162±0.065	0.118±0.050	0.0068±0.0013
低剂量组	1.992±0.262	0.576±0.054	0.128±0.016	0.109±0.041	0.0072±0.0012
中剂量组	1.799±0.138	0.601±0.069	0.106±0.019	0.117±0.026	0.0075±0.0022

表2. 脏器质量/体重比

脏器 组别	肝	肾	脾	肠系膜淋巴结	肾上腺
给药结束					
溶媒对照组	0.0409±0.0039	0.0121±0.0015	0.00200±0.00037	0.00284±0.00153	0.000115±0.000023
低剂量组	0.0395±0.0032	0.0120±0.0012	0.00288±0.00171	0.00300±0.00136	0.000176±0.000039
中剂量组	0.0395±0.0494	0.0119±0.0010	0.00225±0.00054	0.00333±0.00170	0.000165±0.000045
高剂量组	0.0465±0.0066	0.0125±0.0014	0.00245±0.00053	0.00273±0.00194	0.000163±0.000014
恢复期结束					
溶媒对照组	0.0331±0.0331	0.0103±0.0011	0.00315±0.00142	0.00227±0.00097	0.000131±0.000031
低剂量组	0.0372±0.0034	0.0108±0.0006	0.00240±0.00024	0.00206±0.00083	0.000136±0.000024
中剂量组	0.0344±0.0018	0.0115±0.0010	0.00202±0.00035	0.00223±0.00045	0.000144±0.000043

表3. 死亡动物组织病理学检查结果

脏器	病理改变	病变程度	高剂量组 (n=6)
肝脏	肝细胞坏死	+++	5
	肝细胞变性/坏死伴炎性细胞浸润	++	1
	色素沉着	++	1
肾脏	肾小管变性/坏死	++	1
		+++	2
	肾小管变性/再生	++	1
	色素沉着	++	1
	自溶	存在	2
胆囊	自溶	存在	6
脾脏	淋巴细胞数目减少	++	1
		+++	1
	易染体巨噬细胞增多	++	2
		+++	1
	自溶	存在	2

注：“+”表示极轻度；“++”表示轻度；“+++”表示中重度。“n”代表动物数。

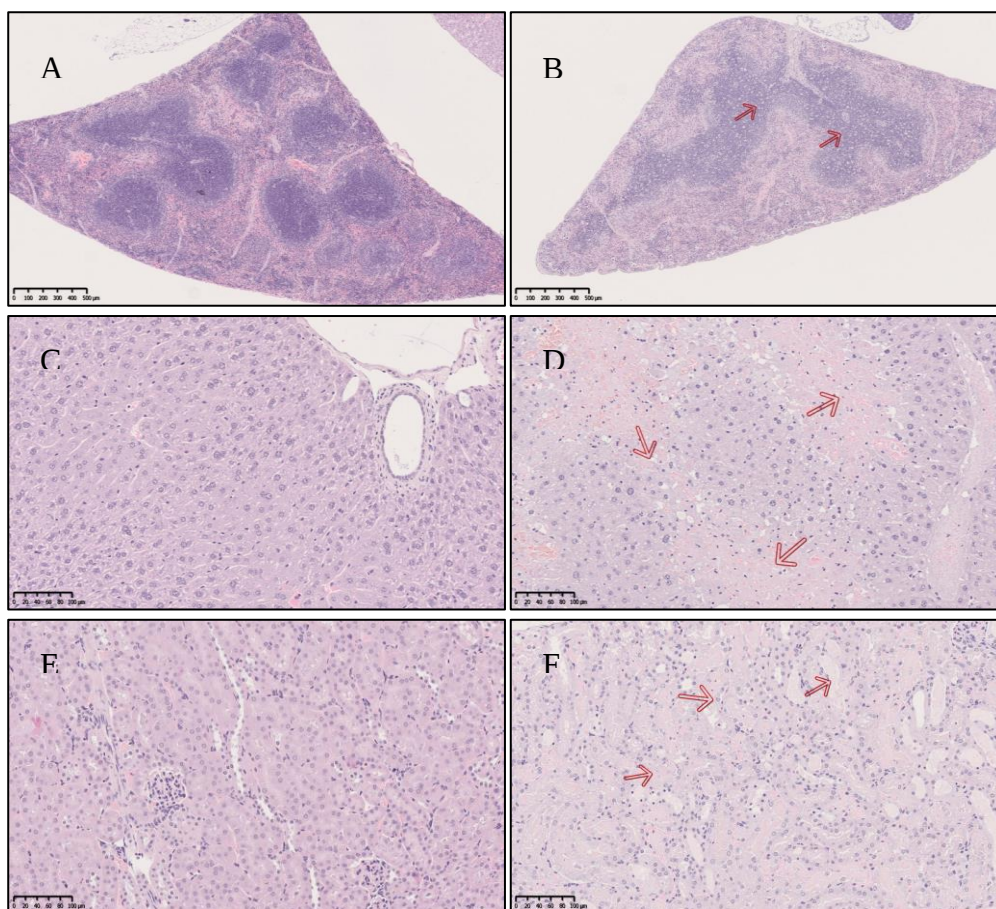


图 6. A. 溶媒对照组动物的脾未见异常 (100×); B. 高剂量组动物的脾可见淋巴细胞数目减少和易染体巨噬细胞增多 (100×); C. 溶媒对照组动物肝未见异常 (200×); D. 高剂量组动物的肝可见肝细胞坏死 (箭头所示) (200×); E. 溶媒对照组动物肾未见异常 (200×); F. 高剂量组动物肾小管变性/坏死 (箭头所示) (200×)。

6、创新点

- (1) 获得 5 个潜在的肝毒性成分;
- (2) 初步研究何首乌不同提取物和单体化合物的肝毒性作用机制。

四、取得的阶段研究成果 (发表论文5篇, 4篇为SCI收录; 会议报告1次)

1、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 *Polygonum multiflorum* Thunb. in zebrafish (*Danio rerio*) larvae. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020, 131: 110524.

2、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.

3、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, 2020. (E-pub Ahead of Print: DOI: 10.2174/13892002216661201091345)

4、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 from *Polygonum multiflorum* and their in vitro PTP1B inhibitory activities. Fitoterapia, 2020, 146: 104703.

5、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 from *Polygonum multiflorum*. Chinese Herbal Medicines, 2020, 12:

342-346.

6、杨建波. 中药何首乌安全性研究进展. 2020 年中药质量与安全风险防控论坛暨中国中药协会中药质量与安全专业委员会. 海南省海口市, 2020.12.18—2020.12.20. 会议报告.



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：中检院食化所、遵义医科大学



二、2020 年度主要目标

- 1、制定详细研究计划和实施方案，落实课题任务；
- 2、建立由 stx1 或 stx2 各亚型阳性、不同血清型 STEC 菌种及可能影响 STEC 分离的其他菌种约 100 株构成的方法比对用菌种库；
- 3、对菌种库中的细菌进行系统鉴定与验证。

三、2020 年度主要研究进展

1、对项目的实施制定了研究计划和实施方案，并与参与单位明确各自的任务分工，详见双方签署的“项目研究任务合约”。本年度经费到账 29 万元，其中 14.5 万元已外拨给合作单位“遵义医科大学”。

2、方法比对用菌种库菌种验证

(1) 验证用菌株质谱鉴定结果

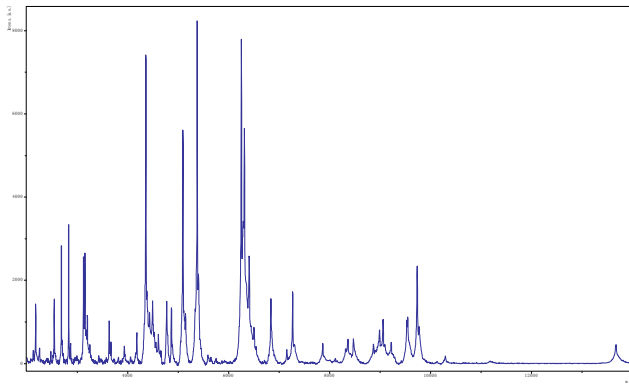
对由 112 株菌种构成的方法验证用菌种库菌种利用质谱仪进行鉴定，以保证验证菌种库菌株的种属信息正确，结果见表 4。

表 4 验证用菌株质谱鉴定结果

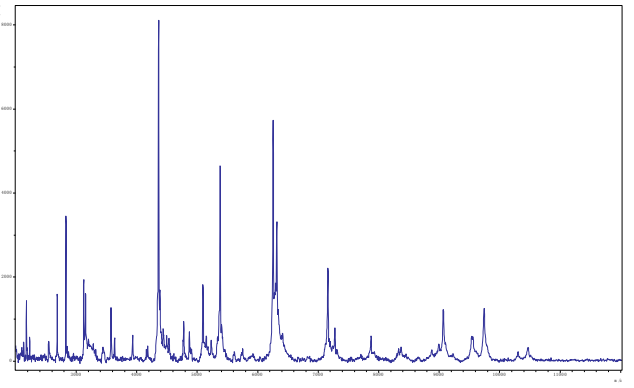
序号	菌株编号	菌株名称	最佳鉴定结果拉丁文名称	质谱鉴定分值
1	FC7659	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.198
2	FC7658	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.210
3	FC7813	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.216
4	FC7779	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.301
5	FC7815	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.305
6	FC7672	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.318
7	FC7657	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.324
8	FC7781	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.165
9	FC7797	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.421
10	FC7811	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.401
11	FC7783	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.398
12	FC7799	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.287
13	FC7805	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.264
14	FC7671	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.169
15	FC7795	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.457
16	FC7803	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.236
17	FC7809	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.139
18	FC7785	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.381
19	FC7662	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.431
20	FC7791	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.308
21	FC7661	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.312
22	FC7801	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.249
23	FC7807	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.301
24	FC7660	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.323
25	FC7777	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.412
26	FC7663	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.216
27	FC7675	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.235
28	FC7665	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.362
29	FC7664	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.246
30	FC7787	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.282
31	FC7789	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.362
32	FC7793	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.319
33	FC7495	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.198
34	FC7497	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.243
35	FC7499	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.259
36	FC7503	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.419
37	FC7505	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.314
38	FC7507	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.302
39	FC7509	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.169
40	FC7511	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.255
41	FC7513	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.322
42	FC7515	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.238
43	FC7517	大肠埃希氏菌	<i>Escherichia coli</i>	2.241

各验证用菌株质谱峰图如下所示：

32 株 STEC 菌株质谱峰图：

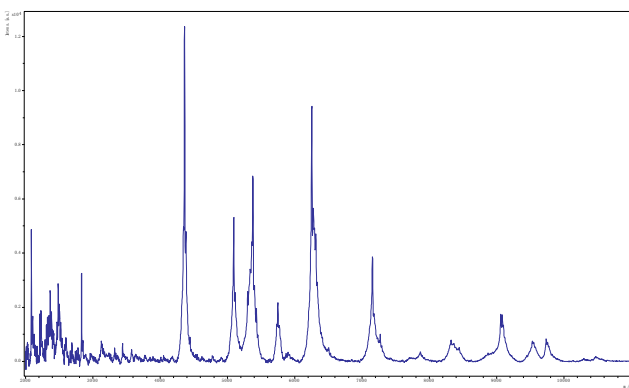


FC7659 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌

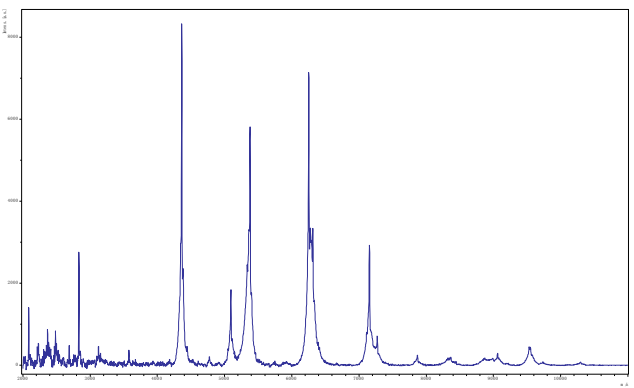


FC7658 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏

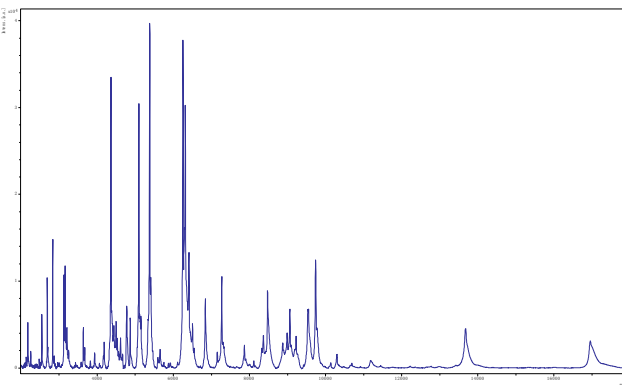
菌



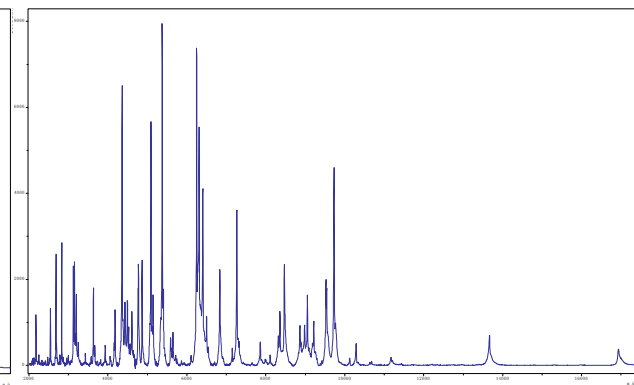
FC7813 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



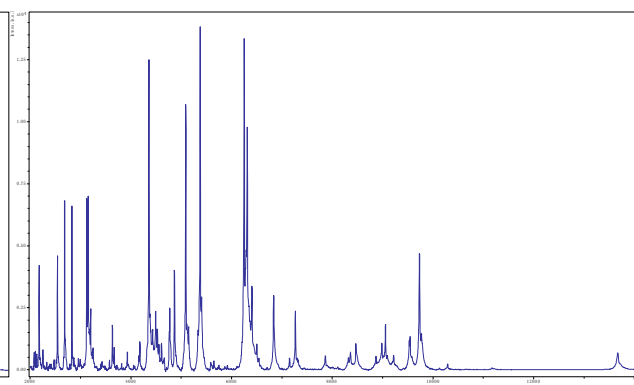
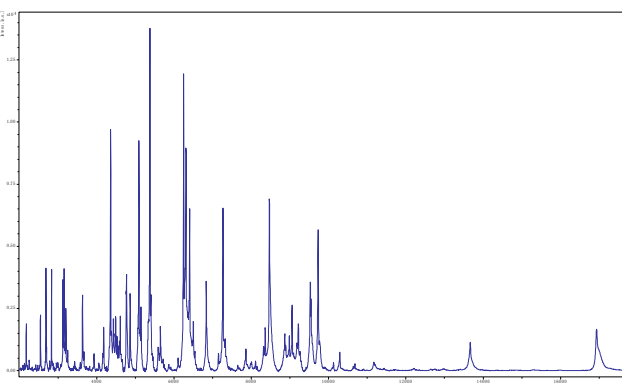
FC7779 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



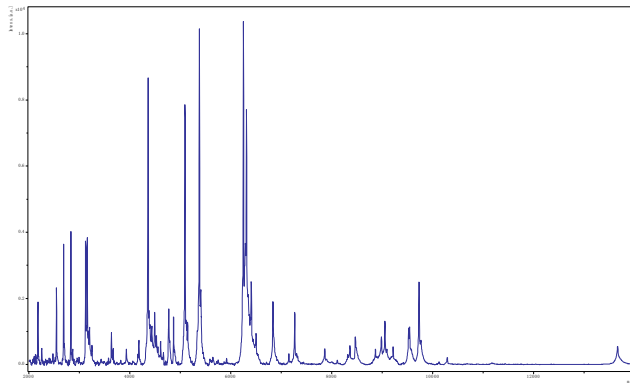
FC7815 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



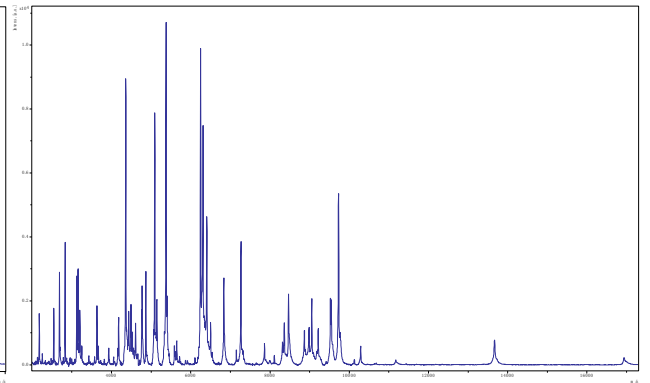
FC7672 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



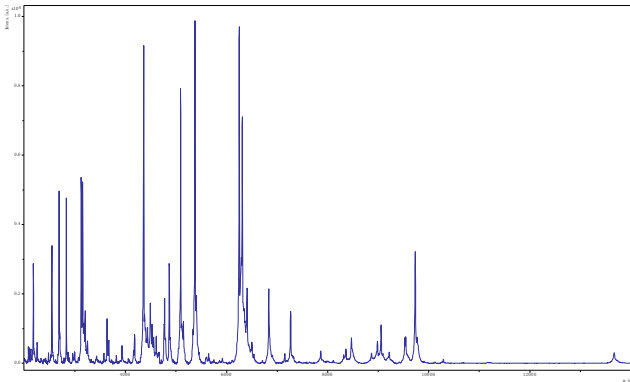
FC7657 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



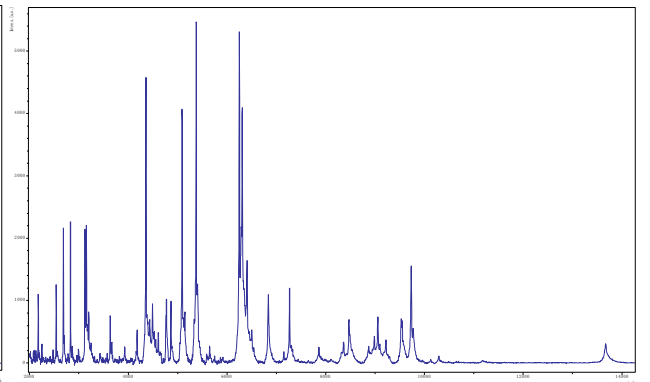
FC7781 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏



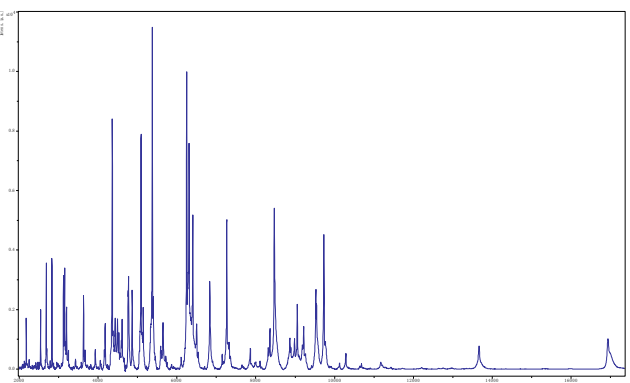
FC7797 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



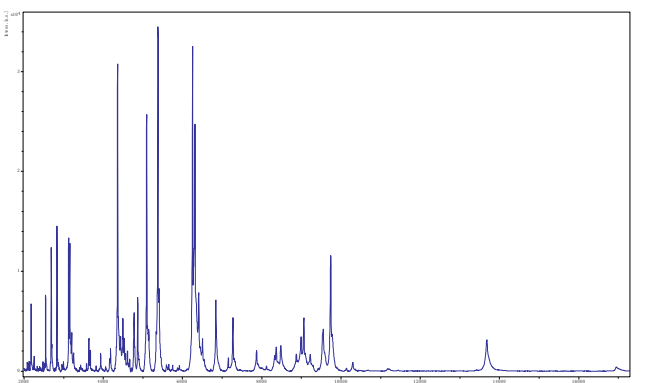
FC7811 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏



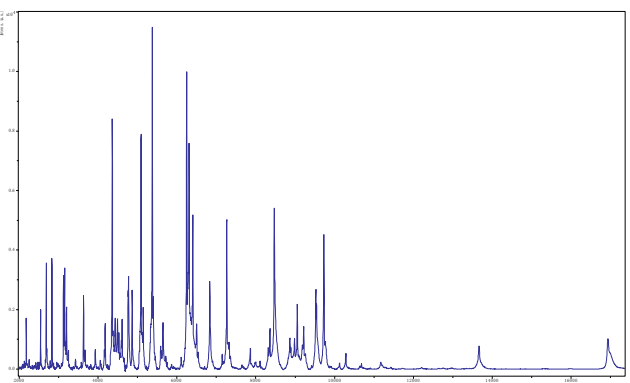
FC7783 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



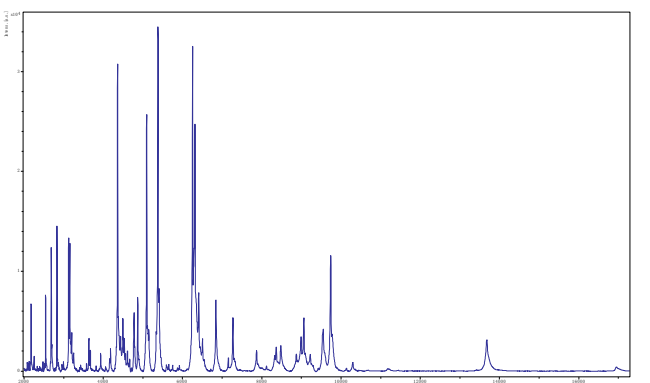
FC7799 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏

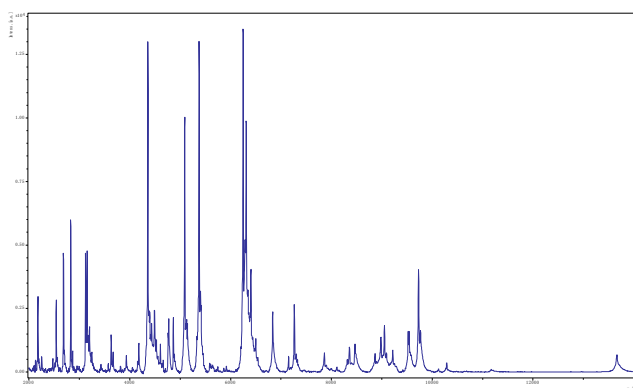


FC7805 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌

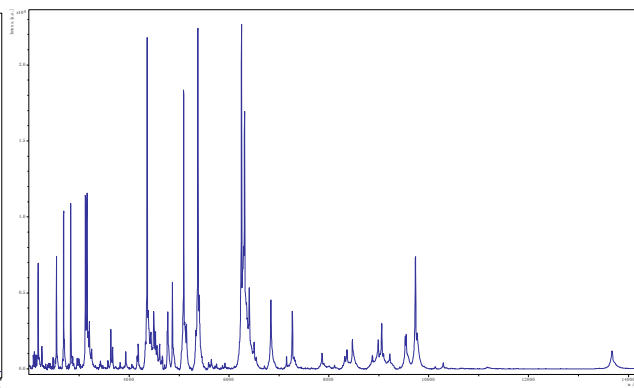


FC7671 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏

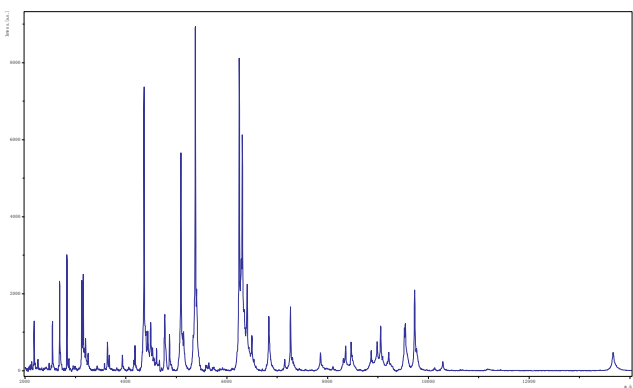




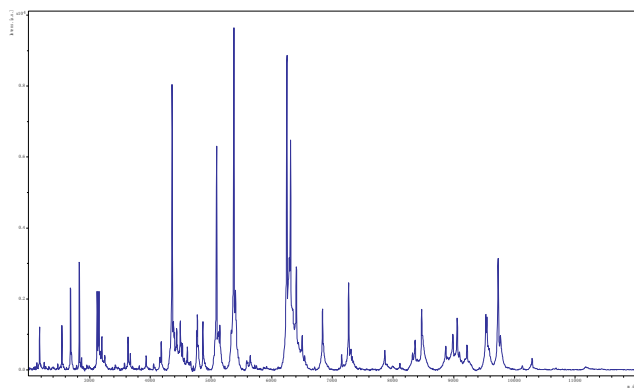
FC7795 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



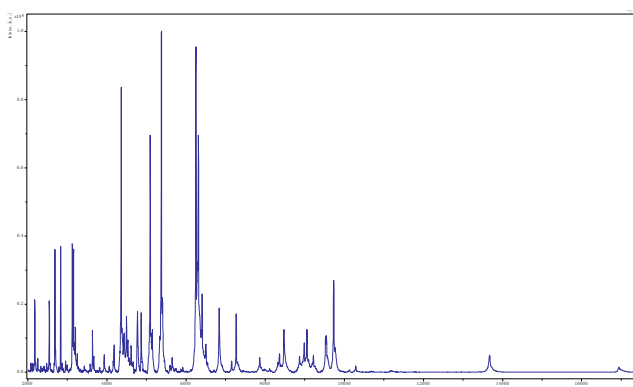
FC7803 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



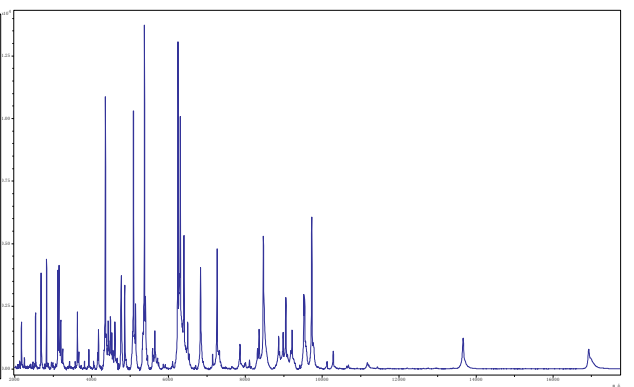
FC7809 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



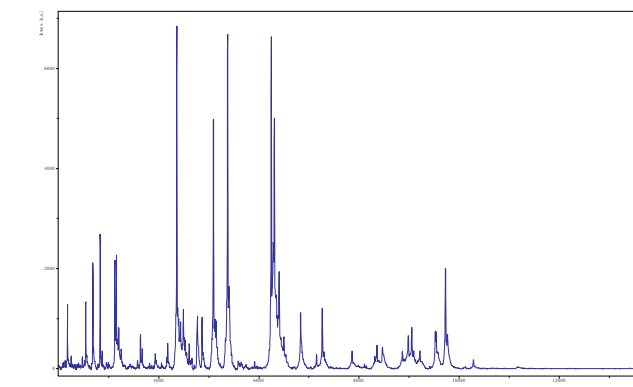
FC7785 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



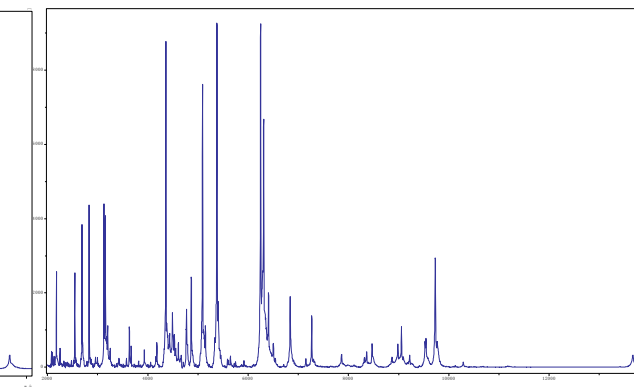
FC7662 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



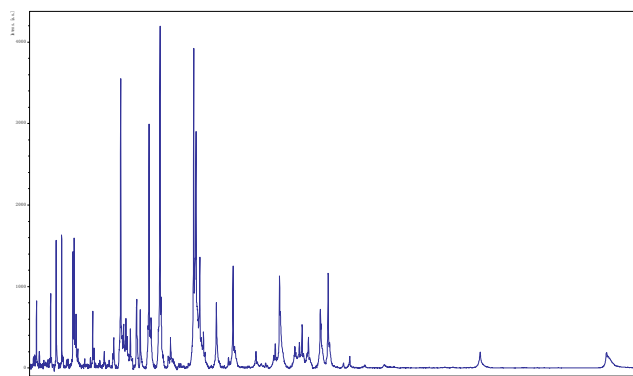
FC7791 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



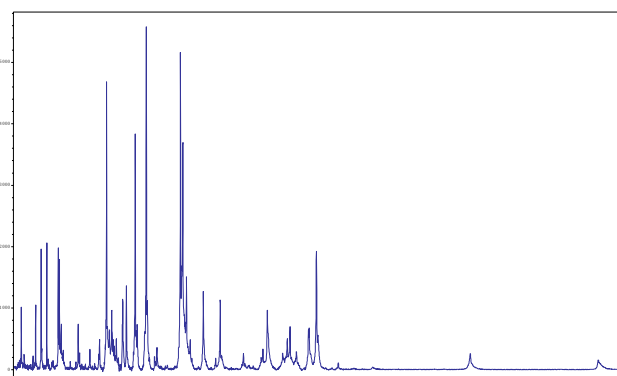
FC7661 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



FC7801 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌

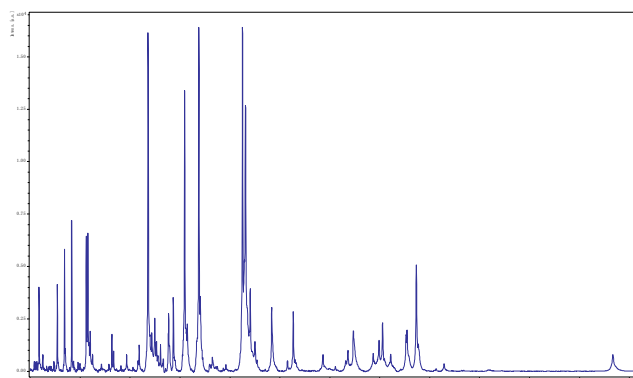


FC7807 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌

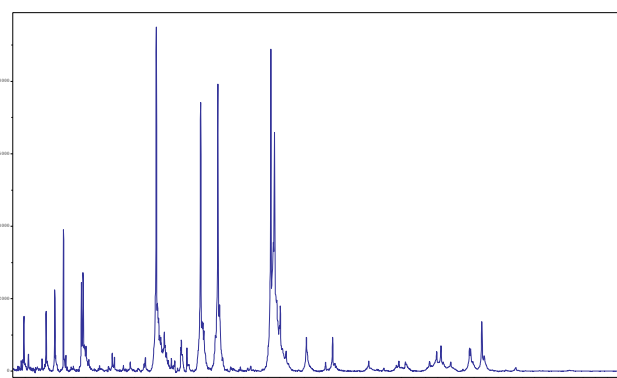


FC7660 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏

菌

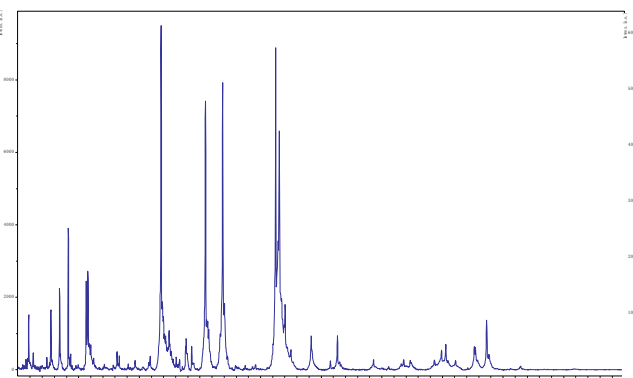


FC7777 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌

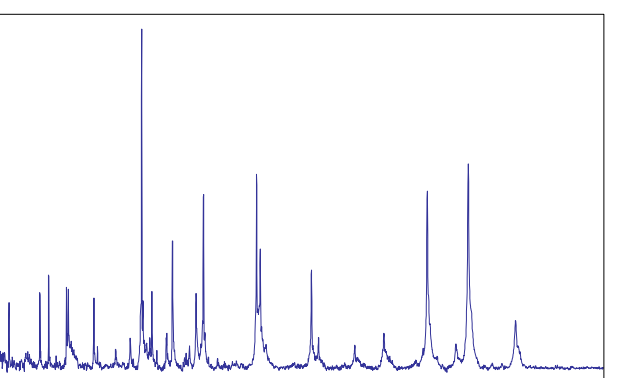


FC7663 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏

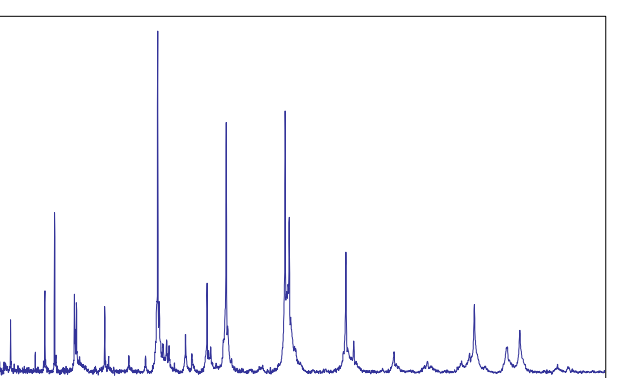
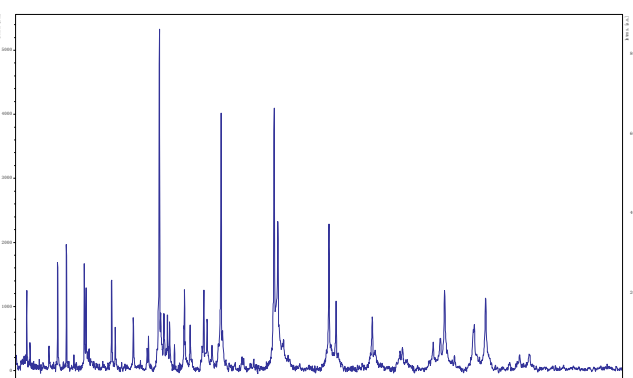
菌



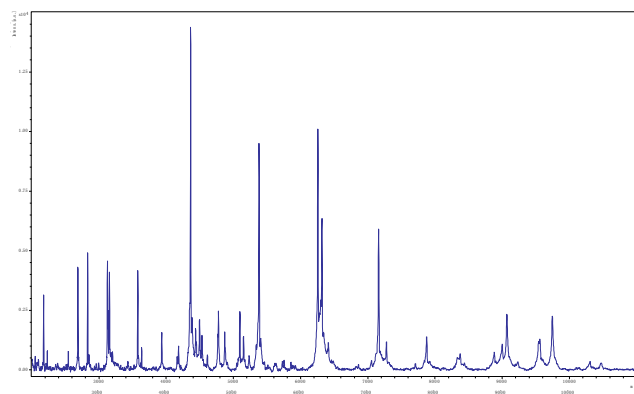
FC7675 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌

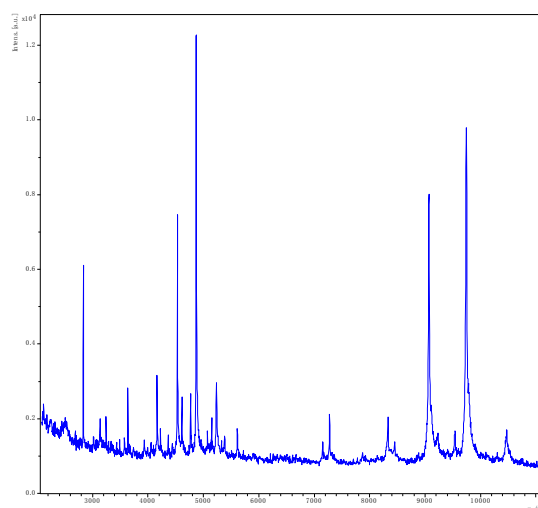


FC7665 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌

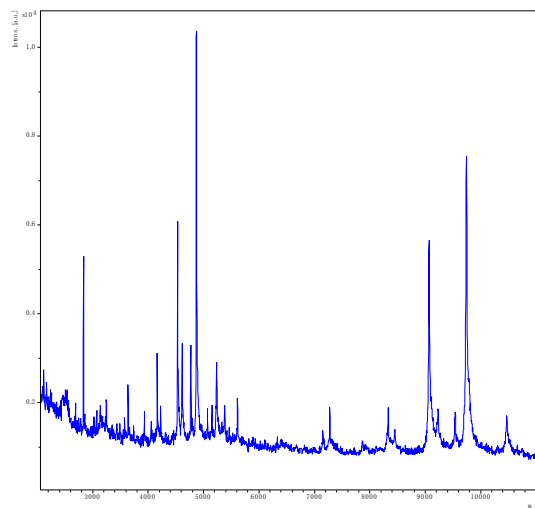


FC7664 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌

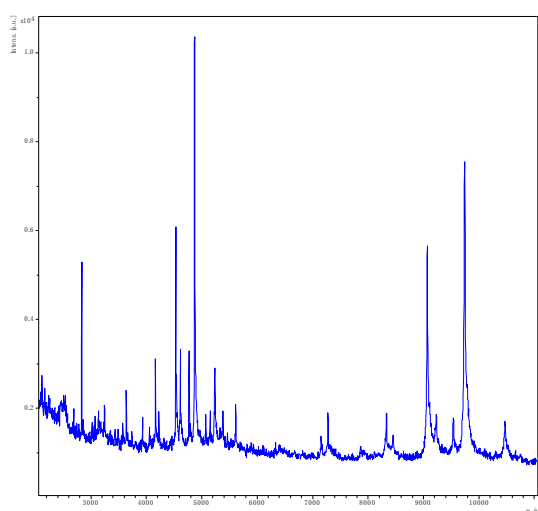




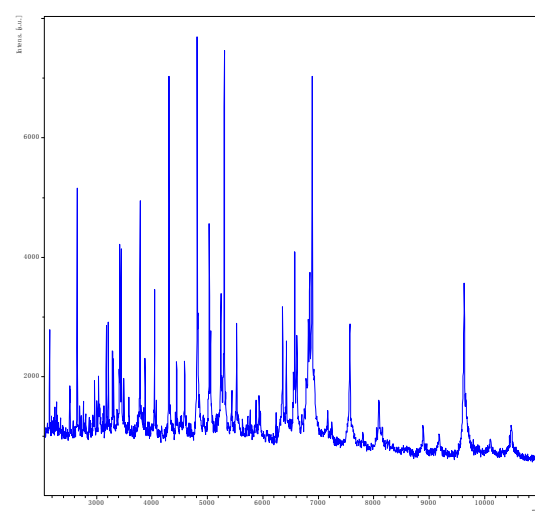
FC7505 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



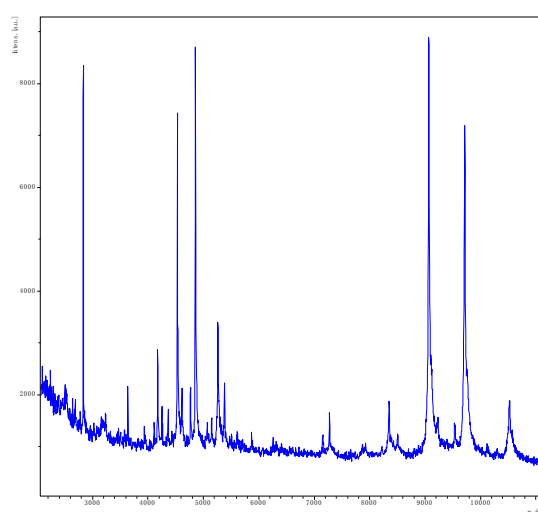
FC7507 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



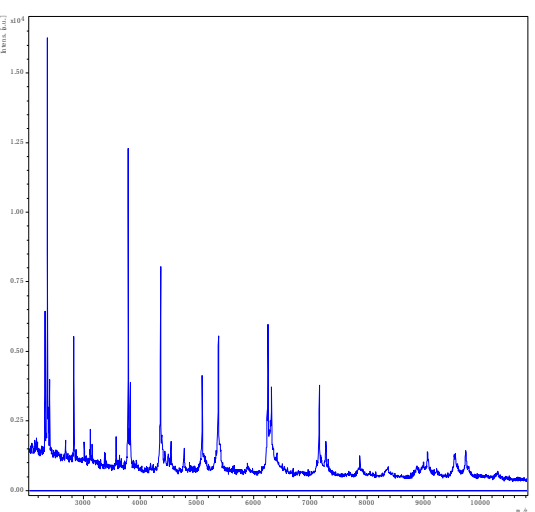
FC7509 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



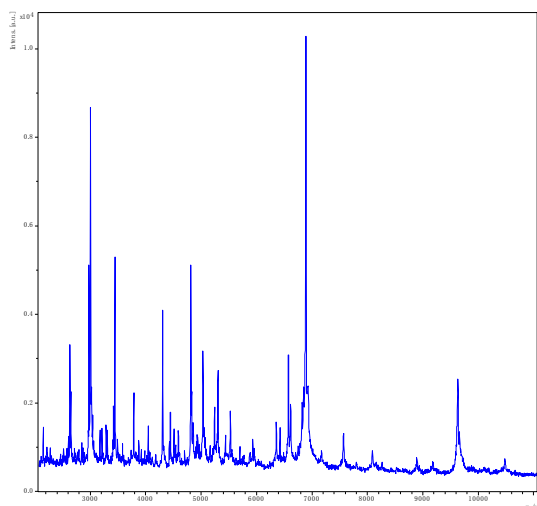
FC7511 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



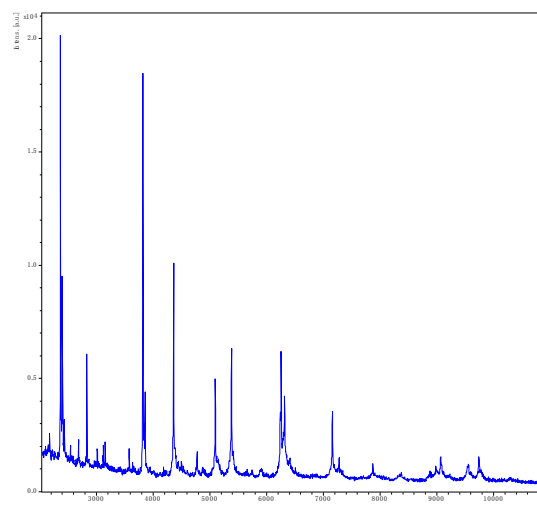
FC7513 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



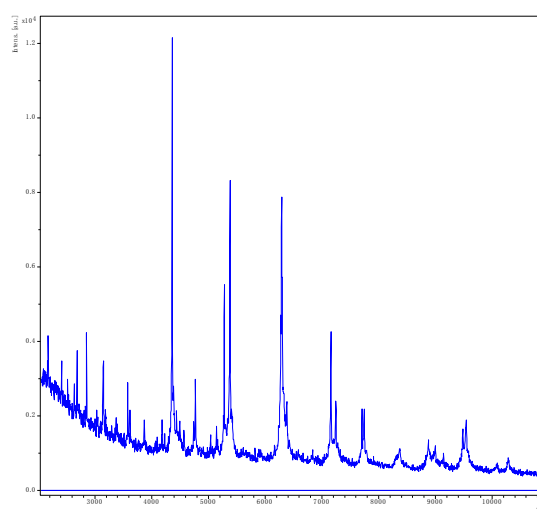
FC7515 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



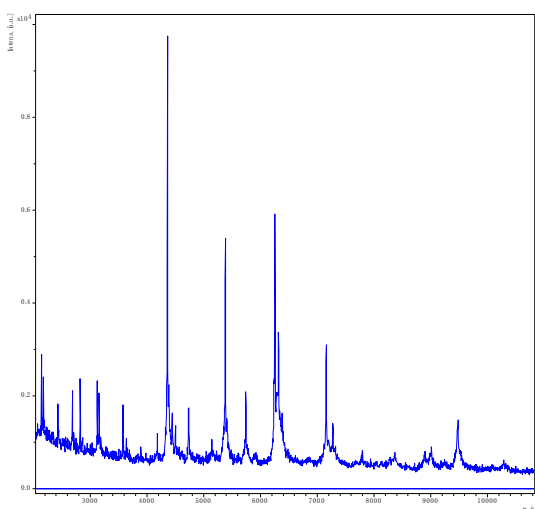
FC7517 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



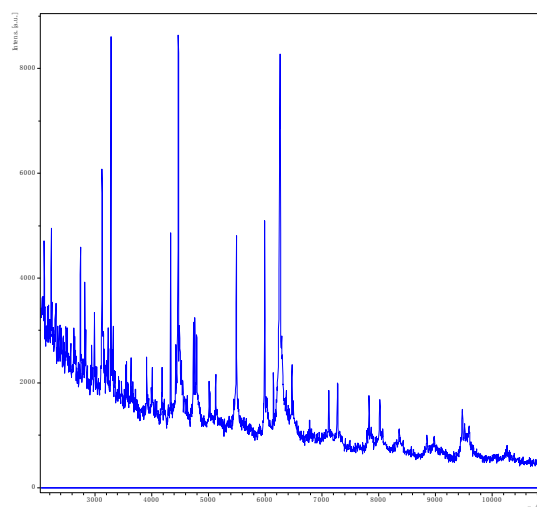
FC7519 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



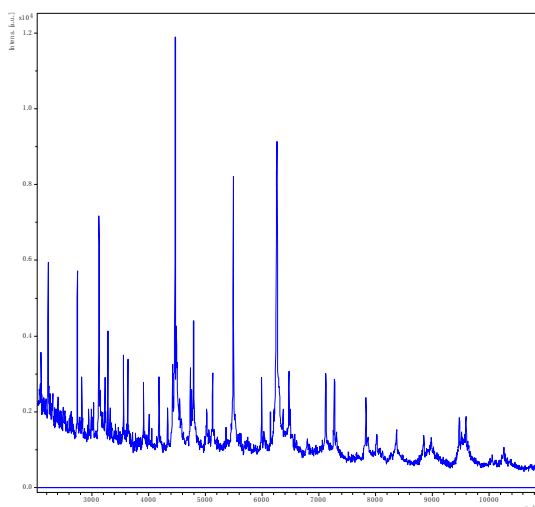
FC7521 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



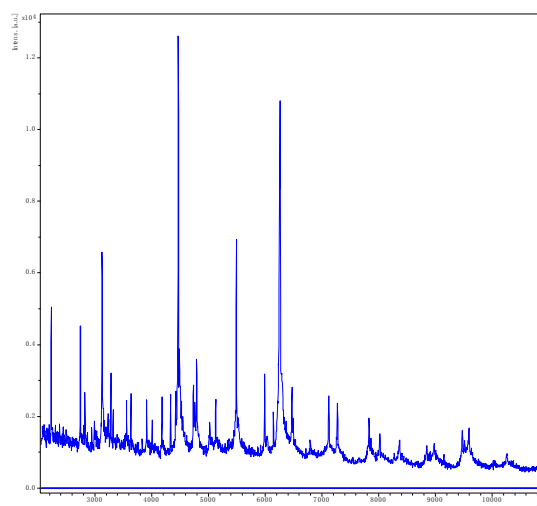
FC7523 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



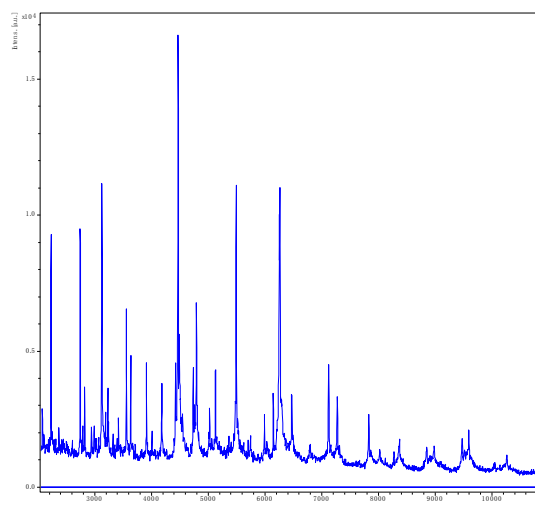
FC7525 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



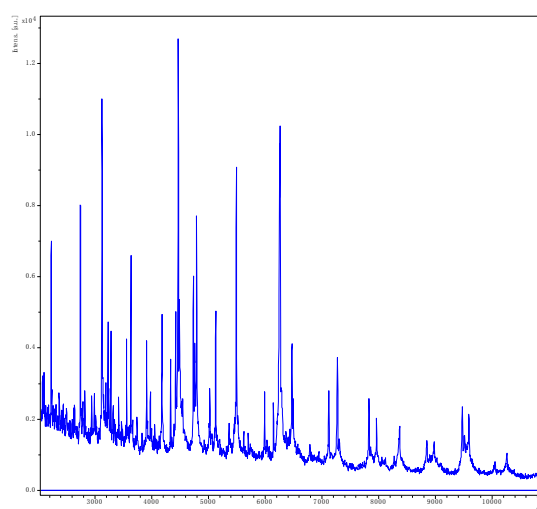
FC7527 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



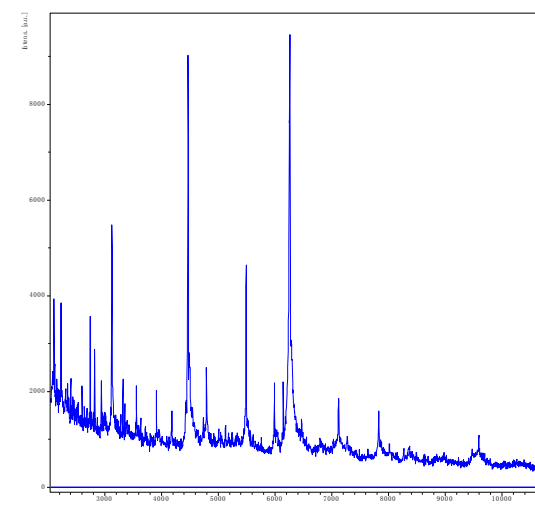
FC7529 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



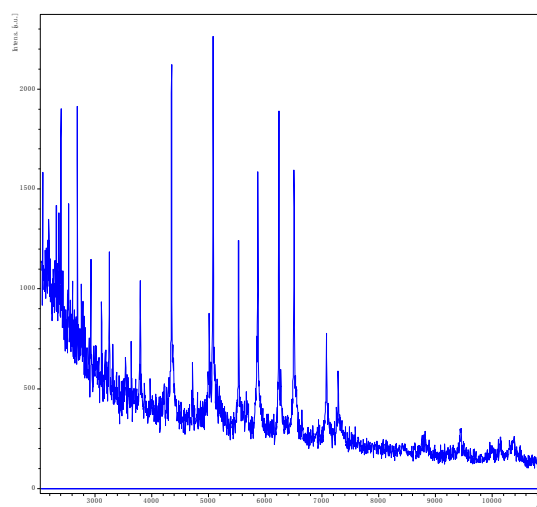
FC7531 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



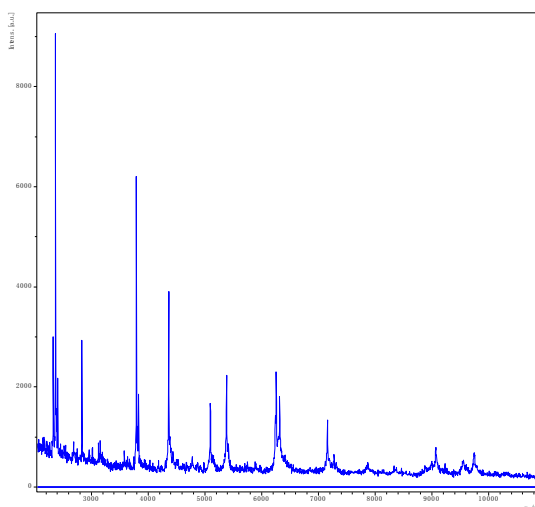
FC7533 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



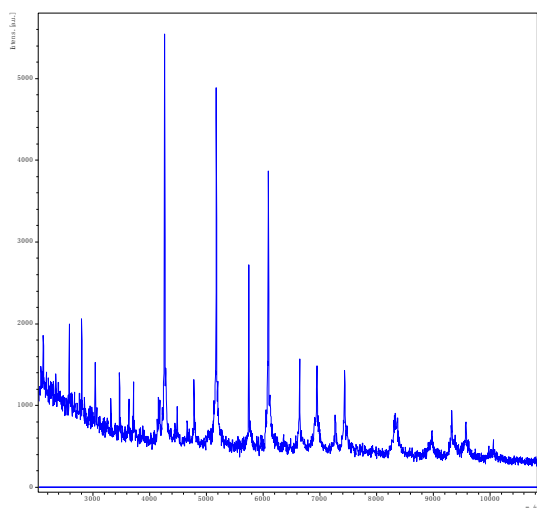
FC17862 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



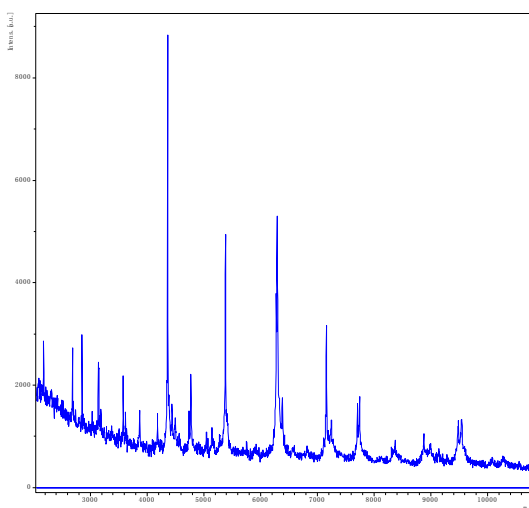
FC17866 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



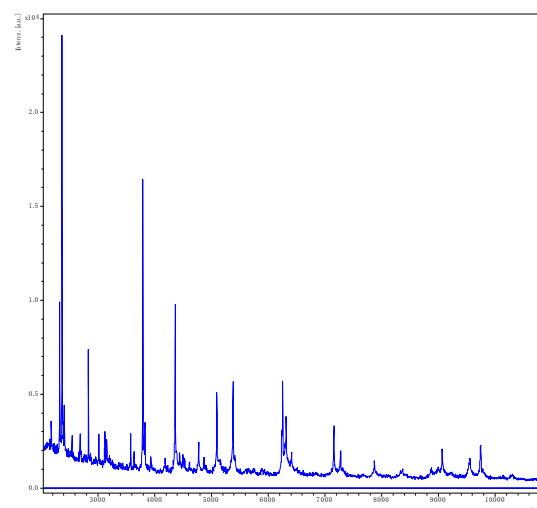
FC17881 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



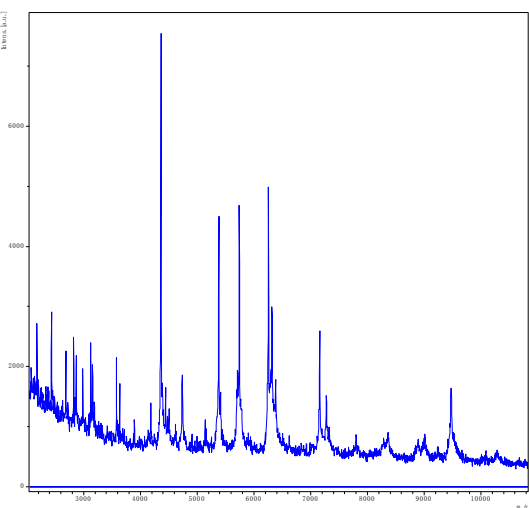
FC1788 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



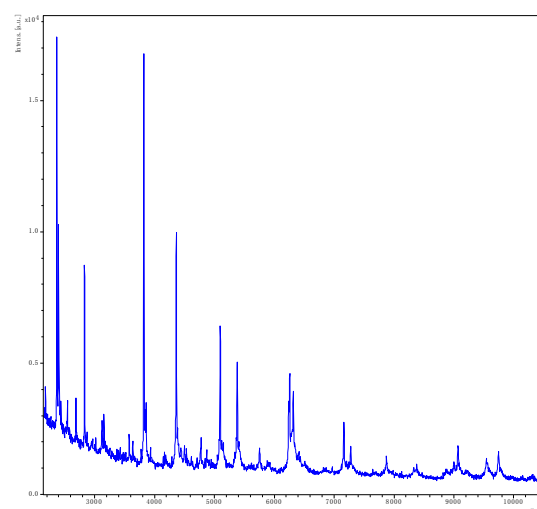
FC1789 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



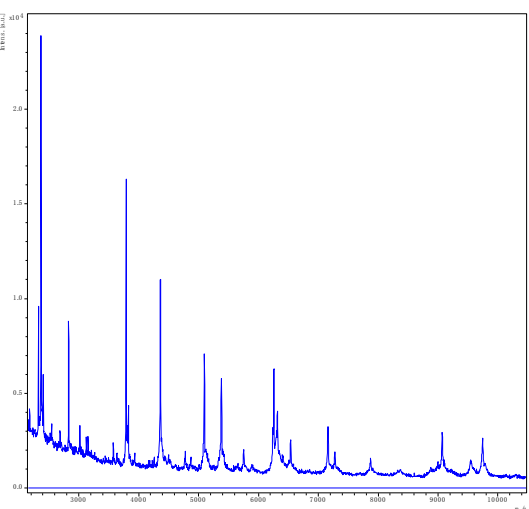
FC1786 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



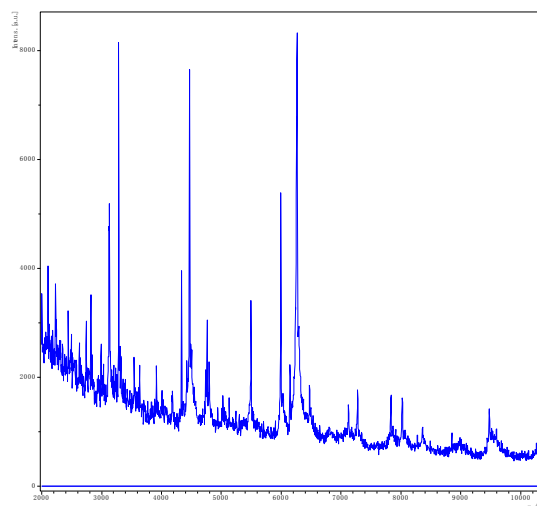
FC17909 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



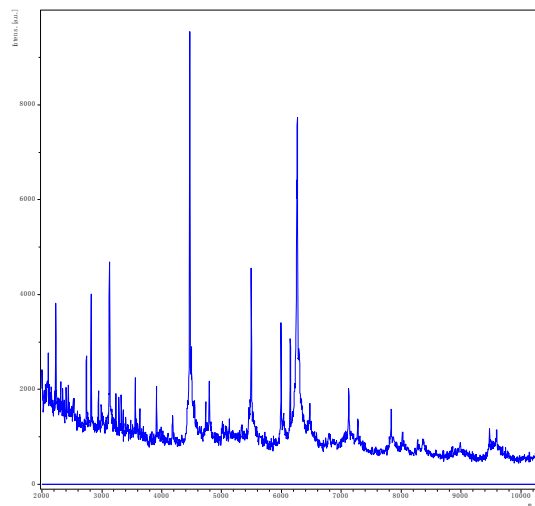
FC17914 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



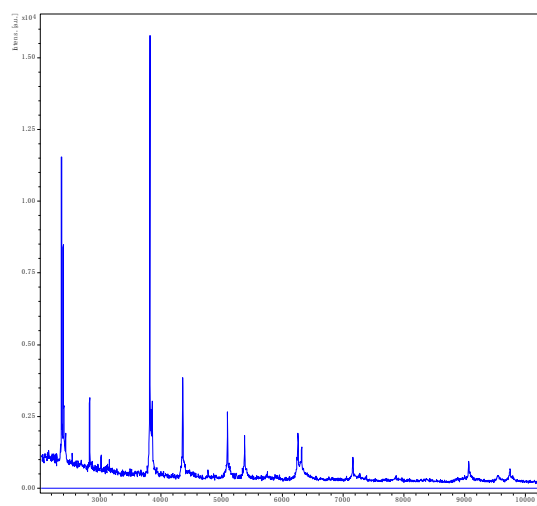
FC17915 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



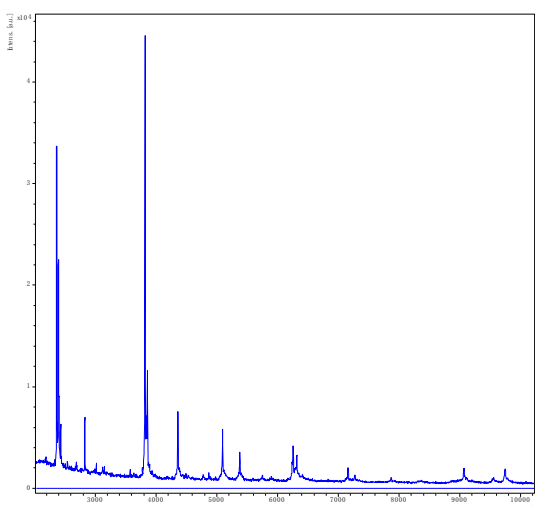
FC17918 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



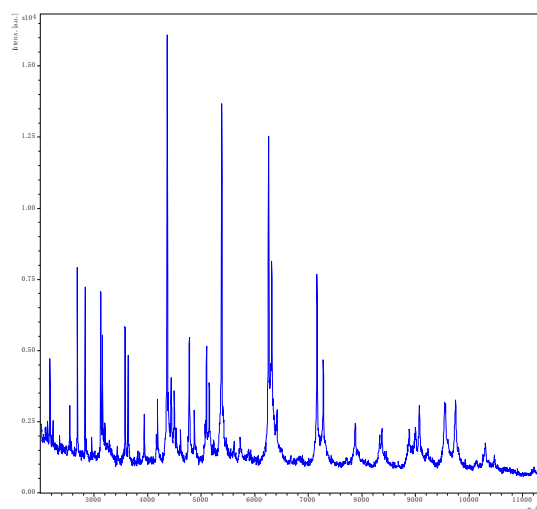
FC17920 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



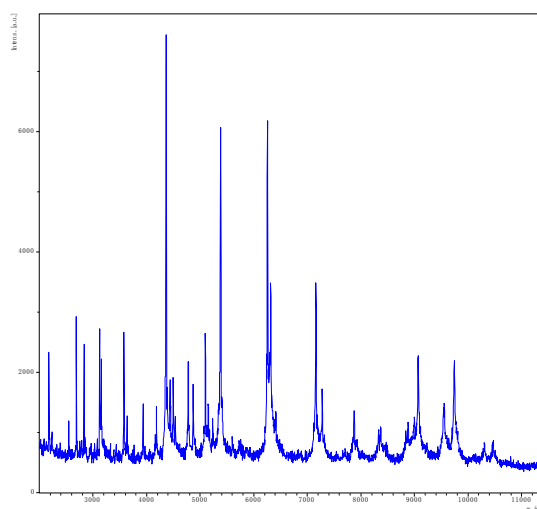
FC17991 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



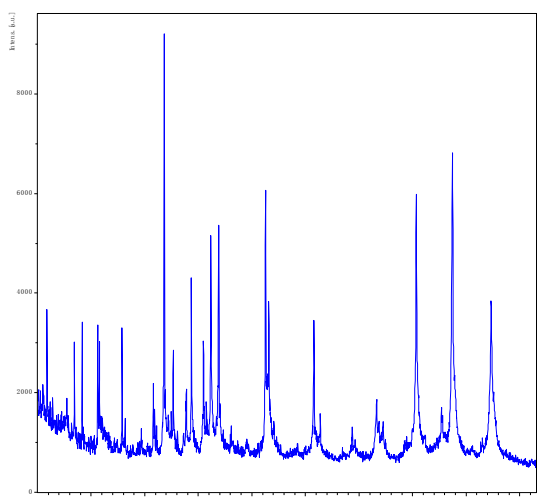
FC17994 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



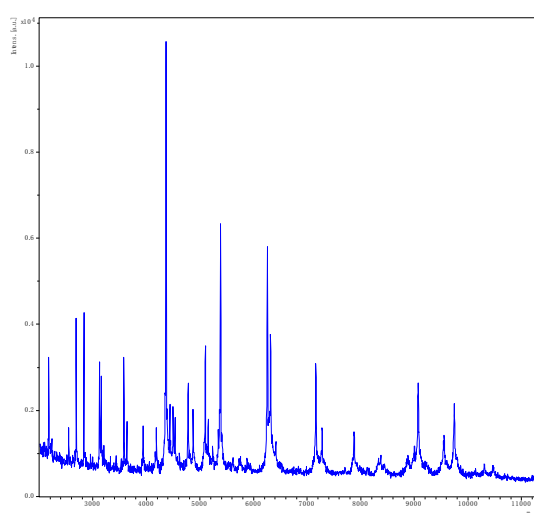
FC18007 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



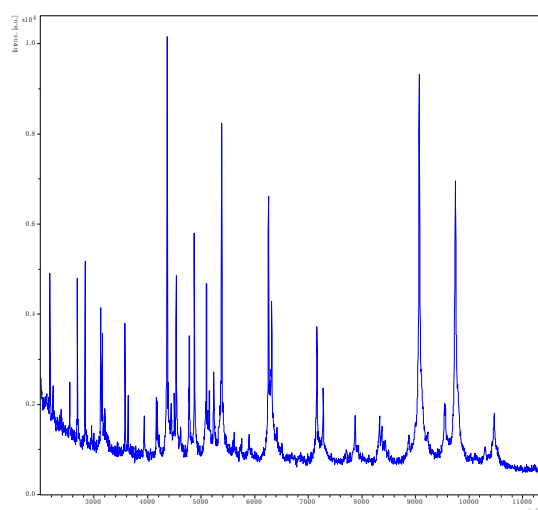
FC18017 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



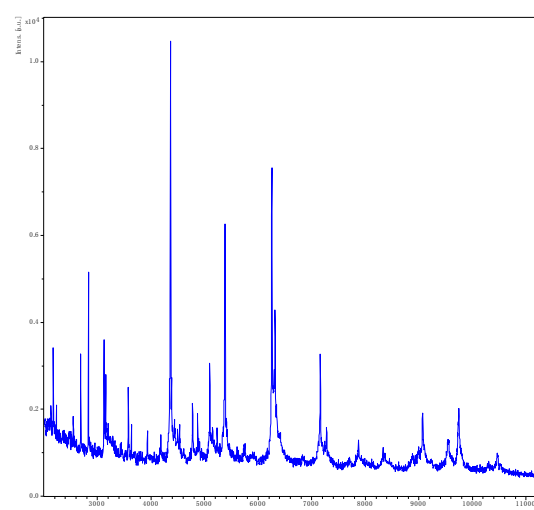
FC18023 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



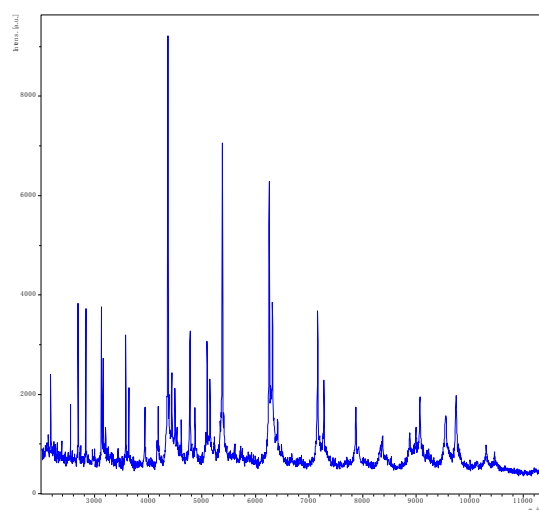
FC18036 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



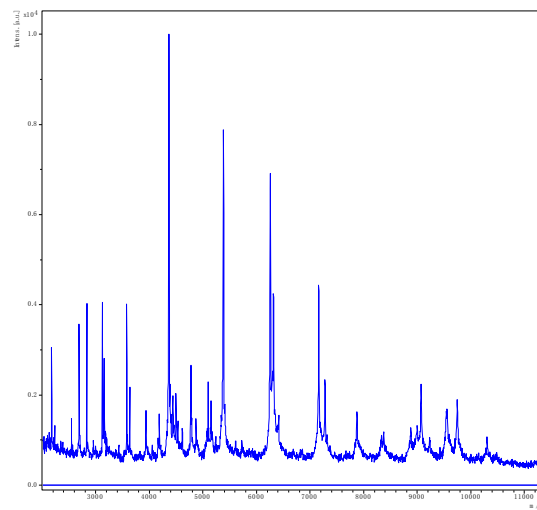
FC18037 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌



FC18043 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌

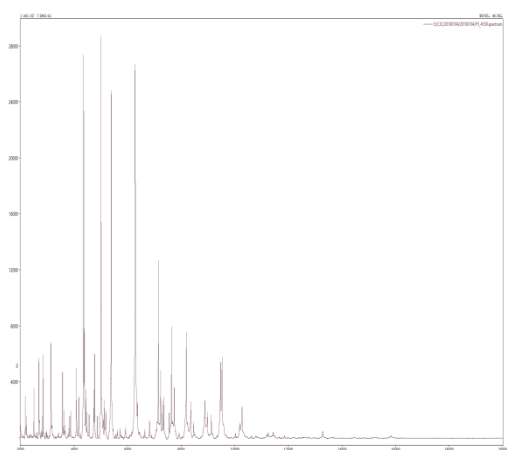


FC18047 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌

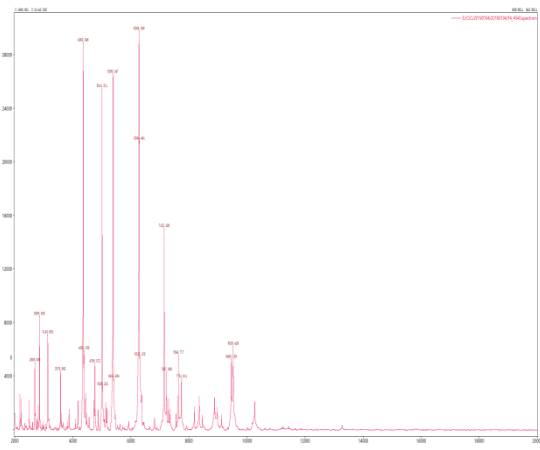


FC18052 质谱峰图，鉴定为大肠埃希氏菌

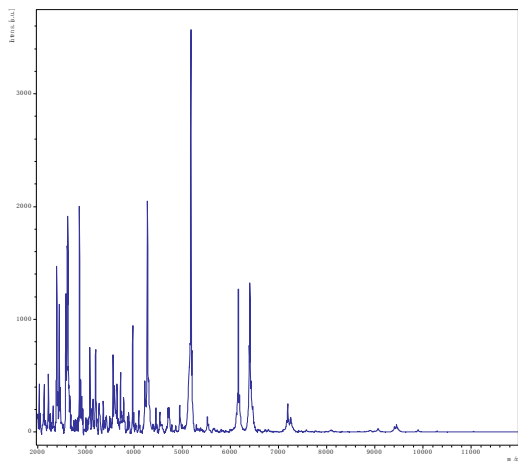
40 株其他种属菌株质谱峰图：



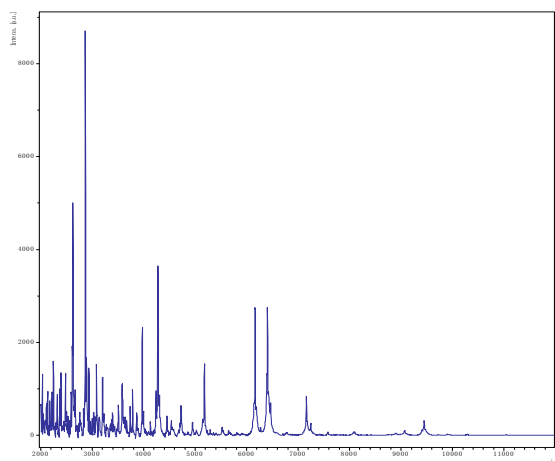
FC4539 质谱峰图，鉴定为产气肠杆菌



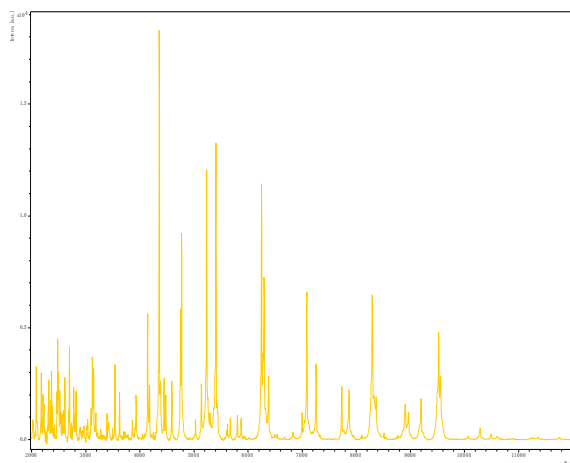
FC4540 质谱峰图，鉴定为产气肠杆菌



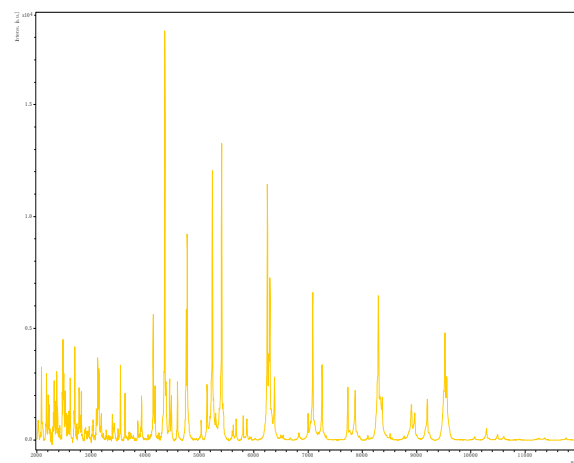
FC13095 质谱峰图，鉴定为阪崎杆菌



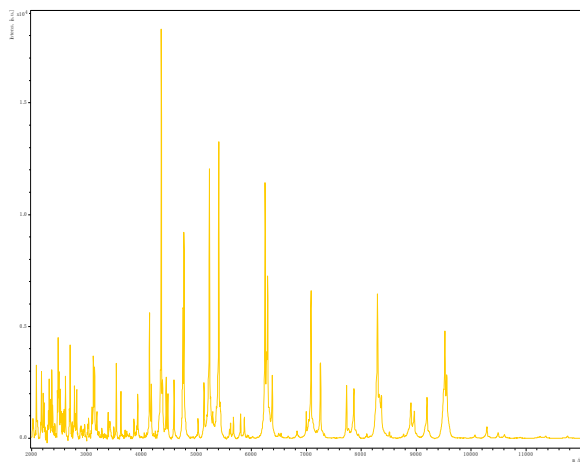
FC4339 质谱峰图，鉴定为阪崎杆菌



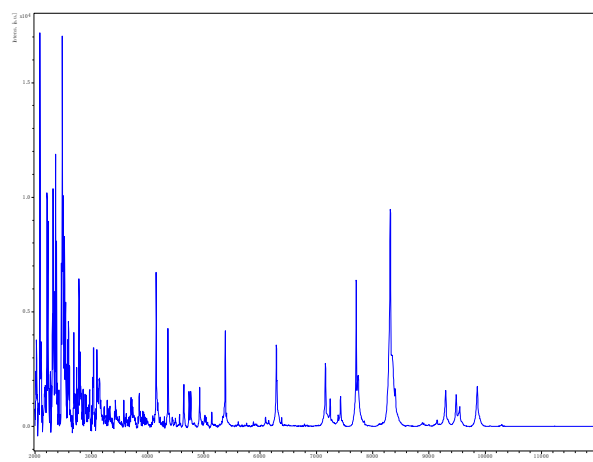
FC2251 质谱峰图，鉴定为弗氏柠檬酸杆菌



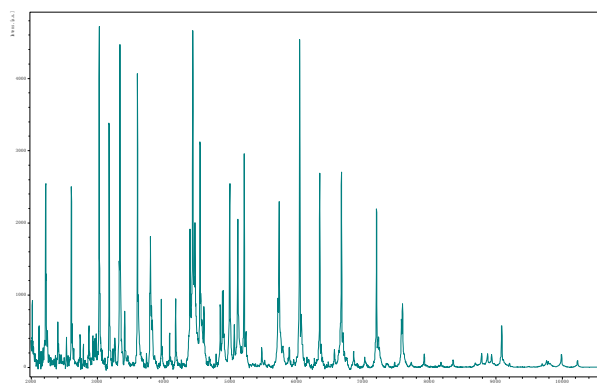
FC18565 质谱峰图，鉴定为弗氏柠檬酸杆菌



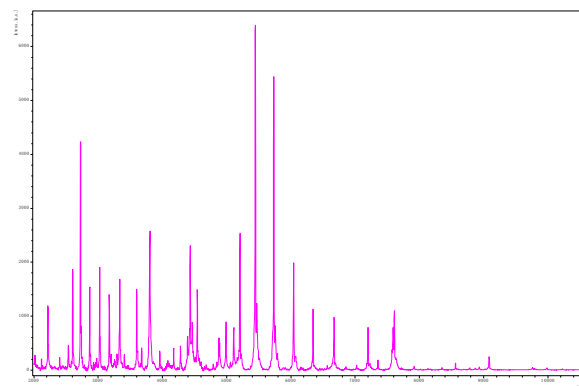
FC18581 质谱峰图，鉴定为弗氏柠檬酸杆菌



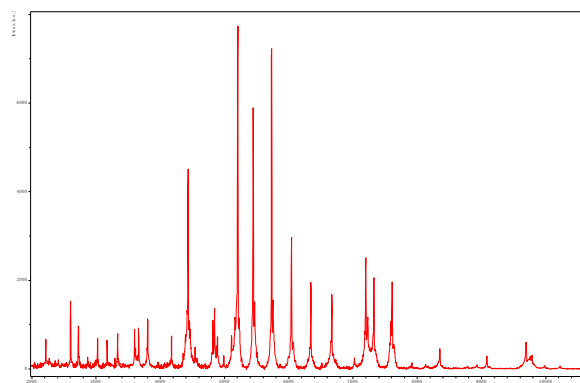
FC1376 质谱峰图，鉴定为肺炎克雷伯菌



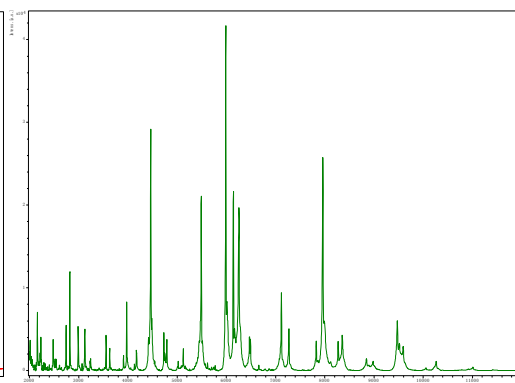
FC4110 质谱峰图，鉴定为铜绿假单胞菌



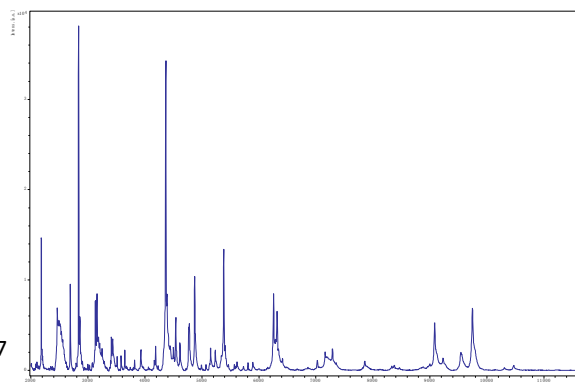
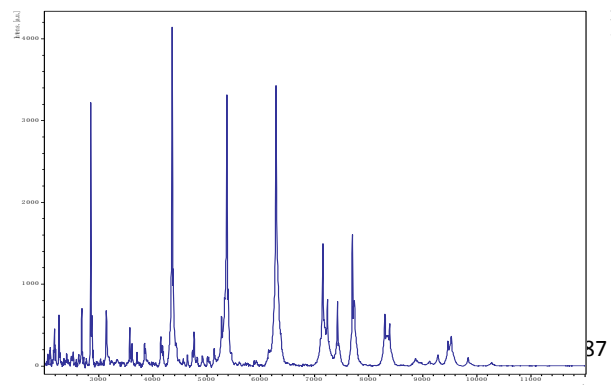
FC4132 质谱峰图，鉴定为铜绿假单胞菌。



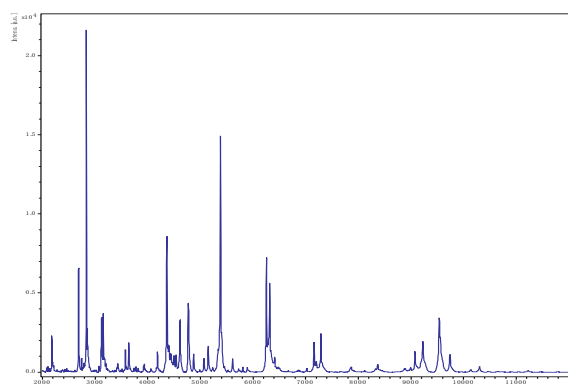
FC4395 质谱峰图，鉴定为铜绿假单胞菌



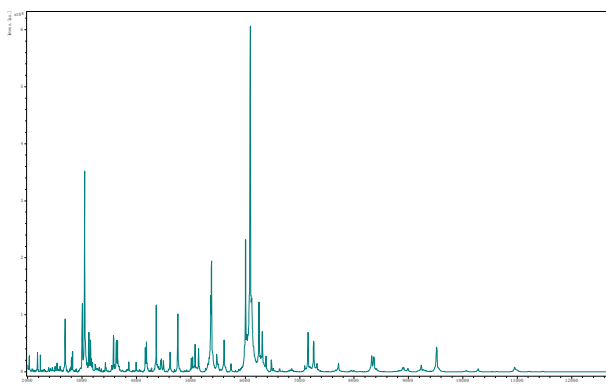
FC1383 质谱峰图，鉴定为奇异变形杆菌



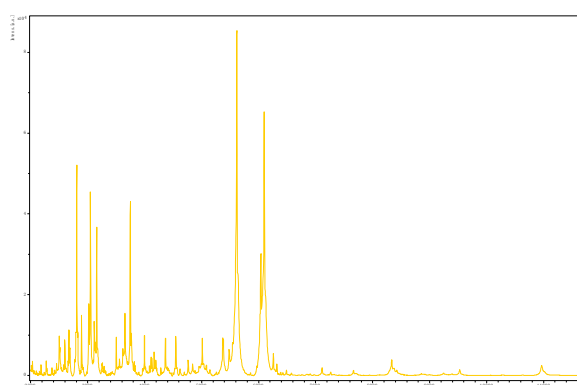
FC1383 质谱峰图，鉴定为奇异变形杆菌



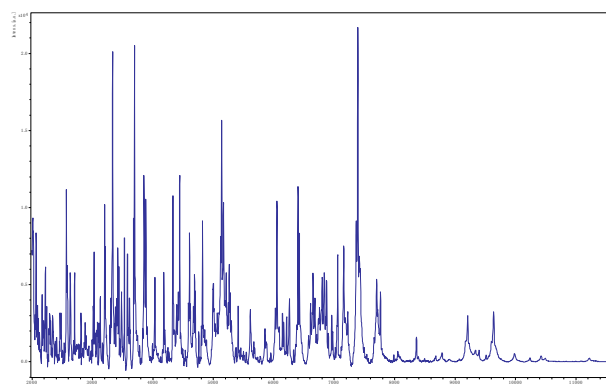
FC1850 质谱峰图，鉴定为志贺菌



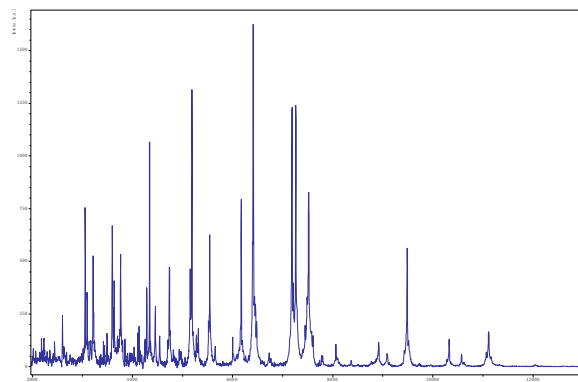
FC13155 质谱峰图，鉴定为志贺菌



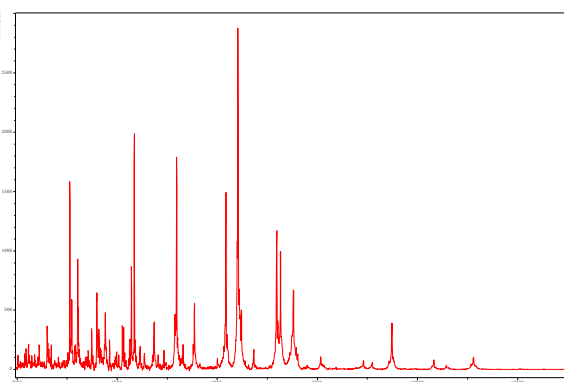
FC14082 质谱峰图，鉴定为沙门氏菌



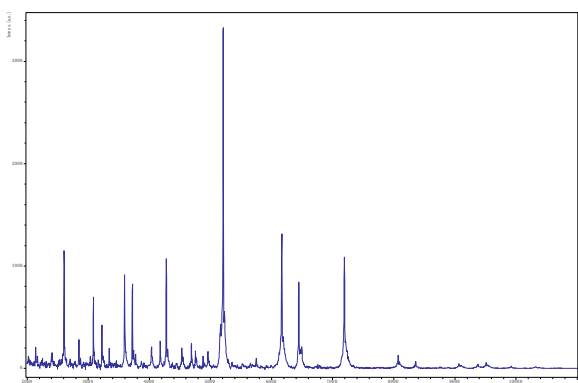
FC1856 质谱峰图，鉴定为沙门氏菌



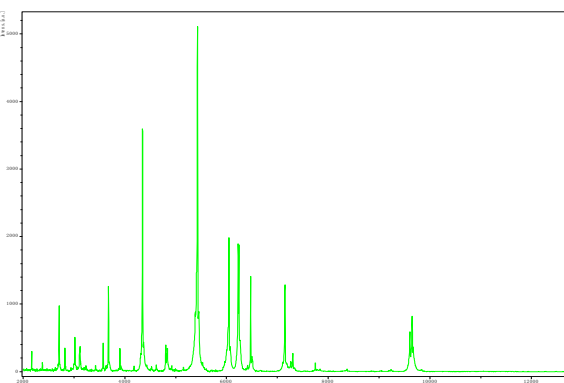
FC14074 质谱峰图，鉴定为沙门氏菌



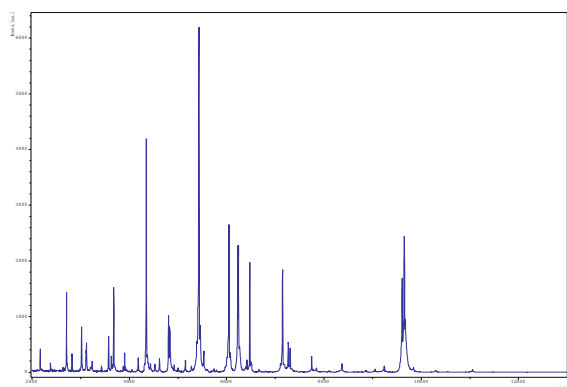
FC1463 质谱峰图，鉴定为副溶血弧菌



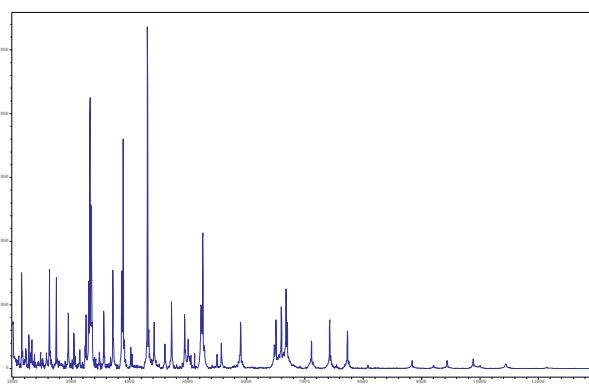
FC1483 质谱峰图，鉴定为副溶血弧菌



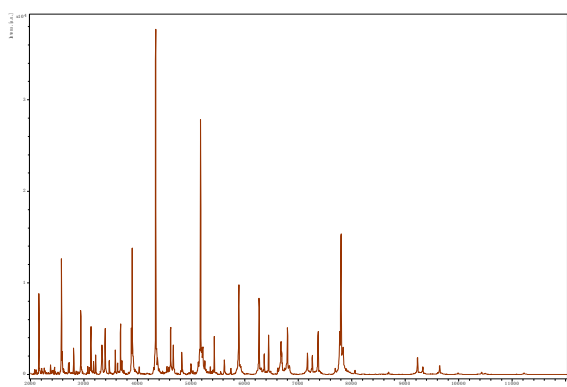
FC3051 质谱峰图，鉴定为创伤弧菌



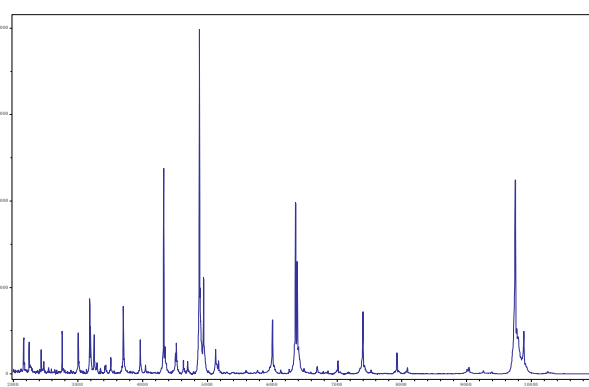
FC1790 质谱峰图，鉴定为小肠耶尔森菌



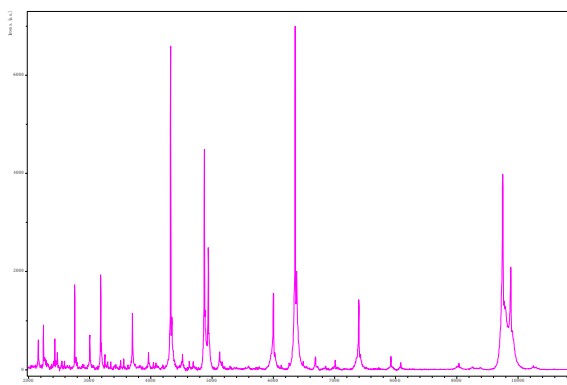
FC1783 质谱峰图，鉴定为小肠耶尔森菌



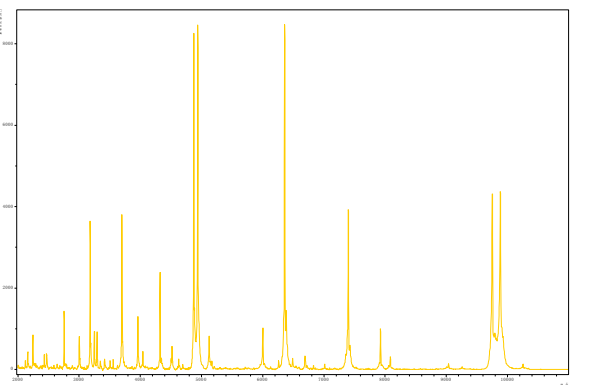
FC3473 质谱峰图，鉴定为枯草芽孢杆菌



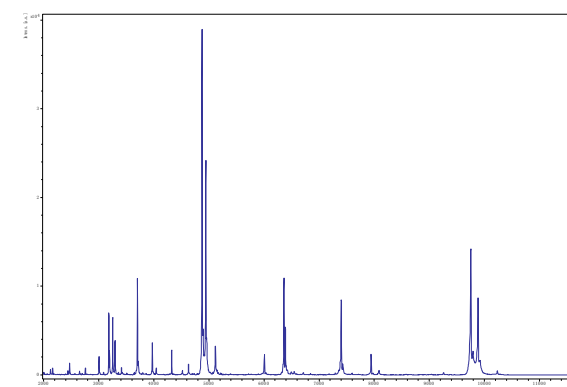
FC628 质谱峰图，鉴定为蜡样芽孢杆菌
菌



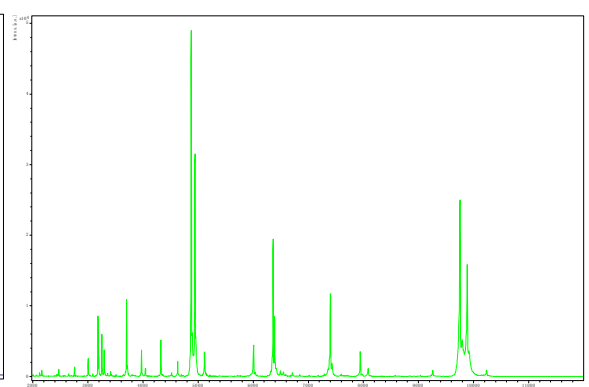
FC11260 质谱峰图，鉴定为英诺克李斯特氏
菌



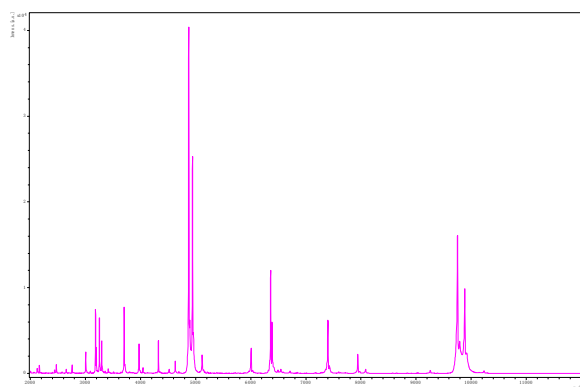
FC11272 质谱峰图，鉴定为英诺克李斯特氏菌
菌



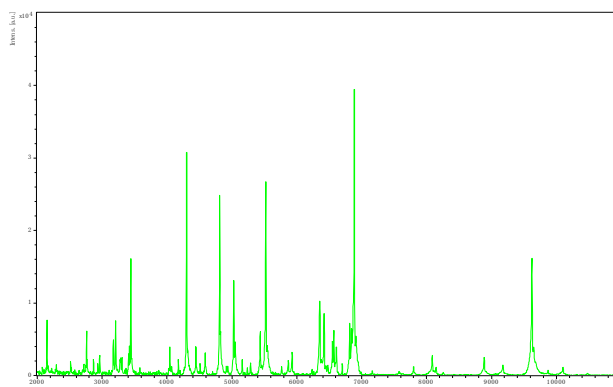
FC11277 质谱峰图，鉴定为英诺克李斯特氏
菌



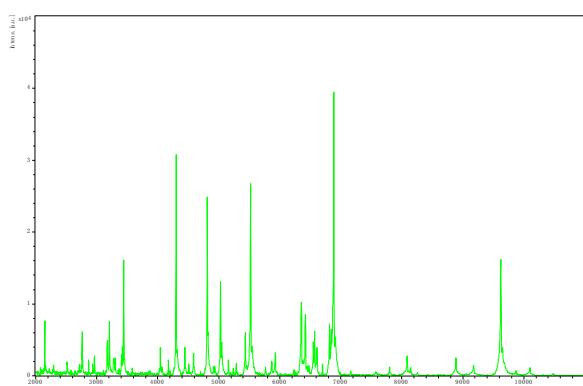
FC11150 质谱峰图，鉴定为单增李斯特氏菌



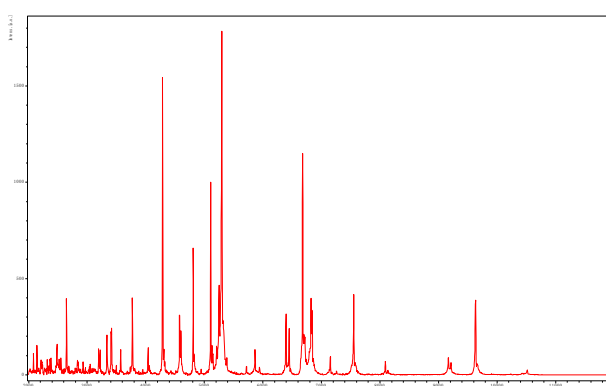
FC11125 质谱峰图，鉴定为单增生李斯特



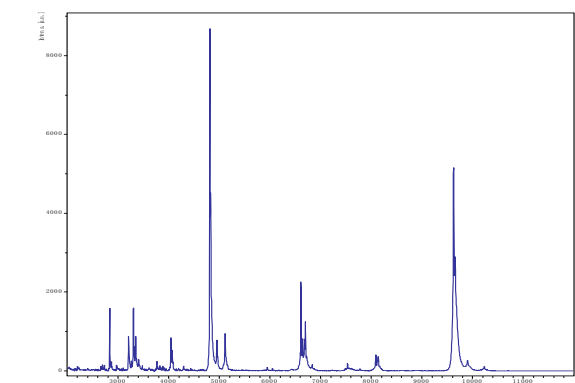
FC11134 质谱峰图，鉴定为单增生李斯特菌



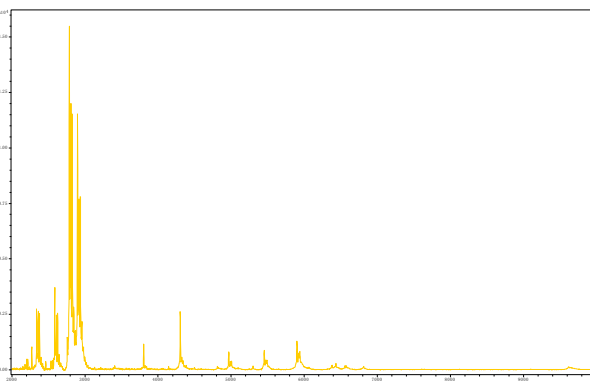
FC2927 质谱峰图，鉴定为金黄色葡萄球菌



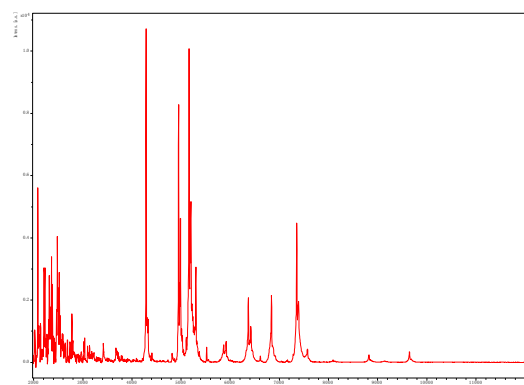
FC2928 质谱峰图，鉴定为金黄色葡萄球菌



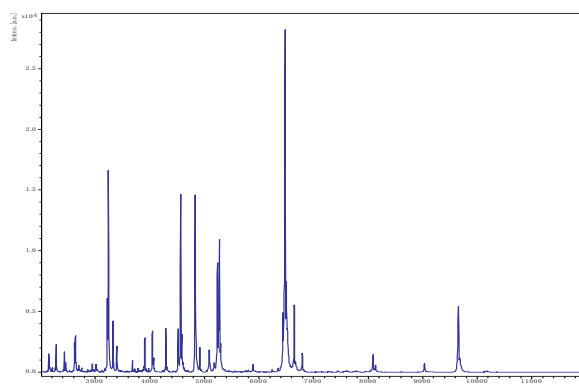
FC1391 质谱峰图，鉴定为表皮葡萄球菌



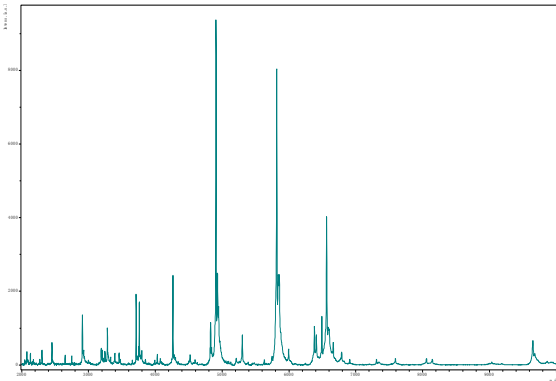
FC1391 质谱峰图，鉴定为表皮葡萄球菌



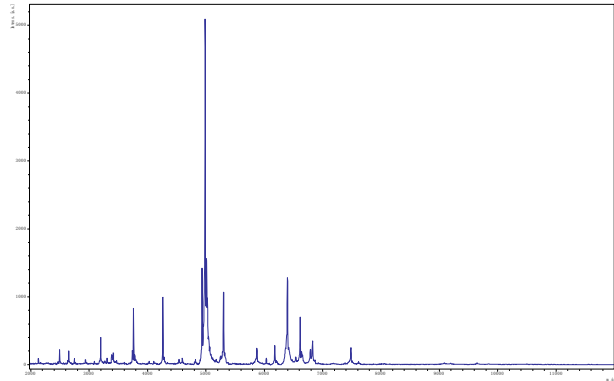
FC1757 质谱峰图，鉴定为沃氏葡萄球菌



FC1393 质谱峰图，鉴定为路邓葡萄球菌



FC1738 质谱峰图，鉴定为人葡萄球菌



FC1761 质谱峰图，鉴定为科氏葡萄球菌

FC2981 质谱峰图，鉴定为腐生葡萄球菌

对于质谱鉴定无法获取确切结果的菌株，还借助 DNA 方法进行进一步的鉴定。

(2) 验证用 STEC 菌株 *stx* 毒力基因验证结果

对产志贺毒素大肠埃希菌进行了 *stx* 基因的验证，采用文献 (Scheutz et al., 2012) 报道方法，根据库存菌株原始标识信息，对拟用于方法比对及优化验证的 STEC 菌株进行 *stx* 毒力基因的确认，结果如图 1、2 所示。

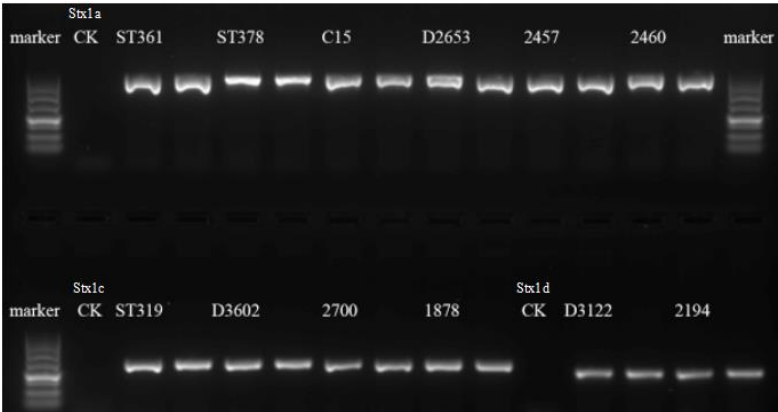


图 1 *stx1* 亚型菌株确认
Figure 1 *stx1* subtype strains confirmation





图 2 *stx2* 亚型菌株确认

Figure 2 *stx2* subtype strains confirmation

由上述结果可明确本研究方法比对和优化验证用 STEC 菌株毒力基因的型别，保证比对和验证的有效性。

(3) 验证用其他种属菌株 DNA 验证结果：

>FC1850 16S ribosomal RNA gene

CGCTGGCGGCAGGCCTAACACATGCAAGTCGAACGGTAACAGGAAACAGCTTGCTGTTTCGCTGACGAGT
GGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCCGATGGAGGGGGATAACTACTGGAAACGGTAGCTAAT
ACCGCATAACGTGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTTGCTATCGGATGTGCCAGATGGGA
TTAGCTAGTAGGTGGGGTAACGGCTCACCTAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCA
CACTGGAACTGAGGCACGGTCCAGACTCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAA
GCCTGATGCAGCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCCTTCGGGTTGTAAAGTACTTTACGCGGGGAGGAAG
GGAGTAAAGTTAATACCTTTACTCATTGACGTTACCCGAGAAGAAGCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCA
GCCGCGGTAATACGGAGGGTGCAAGCGTTAATCGGAATTACTGGGCGTAAAGCGCACGCAGGCGGTTTGT
TAAGTCAGATGTGAAATCCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATCTGATACTGGCAAGCTTGAGTCTCGTA
GAGGGGGGTAGAAATCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGC
GGCCCCCTGGACGAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTA
GTCCACGCCGTAAACGATGTCGACTTGAGGTTGTGCCCTAGAGGCGTGCTTCCGGAGCTAACCGGGTAA
GTCGACCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGTTAAACTCAAATGAATTGACGGGGGCCGCAAGCGGT
GGAGCATGTGGTTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGTCTTGACATCCACGGAAGTTTTCAG
AGATGAGAATGTGCCTTCGGGAACCGTGAGACAGGTGCTGCATGGCTGTGTCAGCTCGTGTGTGAAAT
GTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATCCTTTGTTGCCAGCGGTCCGGCCGGGAACCTCAAAG
GAGACTGCCAGTGATAAACTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGGCCCTTACGACCAGGGC
TACACACGTGTACAATGGCGCATCAAAGAGAAGCGACCTCGCGAGAGCAAGCGGACCTCATAAAGTGC
GTCGTAGTCCGGATTGGAGTCTGCAACTCGACTCCATGAAGTCGGAATCGTAGTAATCGTGGATCAGAA
TGCCACGGTGAATACGTTCCCGGCCCTTGACACACCGCCGTCACACCATGGGAGTGAGTTGCAAAAGA
AGTAGGTAGCTTAACCTTCGGGAGGGCGCTTACCACTTTGTGATTCATGACTGGGGT

FC1850 16S 序列 鉴定为福氏志贺氏菌；

>FC13155 16S ribosomal RNA gene

GGCTCAGATTGAACGCTGGCGGCAGGCCTAACACATGCAAGTCGAACGGTAACAGGAAACAGCTTGCTGT
TTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTAAGAAACGGCCTGATGGAGGAGGATAACTGGAA
ACGGTAGCTAATACCGCATAACGTGCGAAGACCAATGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTTGCCATCGGATGTG
CCCAGATGAAGTTAGCTAGTAGGTGGGATAACGGCTCACCTAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGA
TGACCAGCCCACTGGAAGTGAACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCATGGGGAATATTGCACAAT
GGGCGCAAGCCTGATGCAGCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAAGTACTTTACGCGG
GGAGGAAGGGAGTAAAGTTAATACCTTTGCTCATTGACGTTACCCGAGAAGAAGCACCGGCTAACTCCGT
GCAAGCAGCCGCGTAATACGGAGGGTGATGCGTTAATCGGAATTACTGGGCGTAAGCGCACGCAGGCG
GTTTGTTAAGTCAGATGTGAAATCCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATCTGATACTGGCAAGCTTGAGTCT
CGTAGAGGGTGGTAGAATTCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAA
GGCGGCCACCTGGACGAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCT
GGTAGTCCACGCCGTAAACGATGTCGACTTGAGGTTGTGCCCTTGAAACGTGGCTTCCGGAGCTAACGCG
TTAAGTCGACCGCCTGGGAAGTACGGCCGCAAGGTTAAACTCAAATGAATTGACGGGGGCCGCAACAAGC
GGTGGGAGCATGTGGTTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGTCTTGACATCCACGGAAGTTTTC
AGAGATGAGAATGTGCCTTCGGGAACCTGAGACAGGTGCTGCATGGCTGTGTCAGCTCGTGTGTGAAA
TGTTGGGTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATCCTTTGTTGCCAGCGGTCCGGCCGGGAACCTCAAAG
GAGACTGCCAGTGATAAACTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGGCCCTTACGACCAGGGC
TACACACGTGTACAATGGCGCATCAAAGAGAAGCGACCTCGCGAGAGCAAGCGGACCTCATAAAGTGC
TCGTAGTCCGGATTGGAGTCTGCAACTCGACTCCATGAAGTCGGAATCGTAGTAATCGTGGATCAGAATGC
CACGGTGAATACGTTCCCGGGCTTGACACACCGCCGTCACACCATGGGAGTGGGTTGCAAAAGAAGTAG
GTAGCTTAACCTTCGGGAGGGCGCTTACCACT

FC13155 16S 序列 鉴定为宋内志贺氏菌；

>FC14082 16S ribosomal RNA gene

CAGCCACACTGGAAGTCTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGG
GCGCAAGCCTGATGCAGCCACGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAAGTACTTTCAGCGGGG
AGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTGACGTTACCCGCGAGAAGAAGCACCGGCTAACTCCGTG
CCAGCAGCCGCGGTAATACGGAGGGTGCAAGCGTTAATCGGAATTACTGGGCGTAAAGCGCACGCAGGCG
GTCTGTCAAGTCGGATGTGAAATCCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGAAACTGGCAGGCTTGAGT
CTTGTAGAGGGGGGTAGAATTCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGGGATCTGGAGGAATACCGGTGGCG
AAGGCGGCCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACC
CTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGTCTACTTGGAGGTTGTGCCCTTGAGGCGTGGCTTCCGGAGCTAACG
CGTTAAGTAGACCGCTGGGGAGTACGGCCTCAAGGTTAAACTCAAATGAATTGACGGGGGCCCCGACAC
AGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGTCTTGACATCCACAGAACT
TTCCAGAGATGGACTGGTGCTTCGGGAACTGTGAGACAGGTGCTGCATGGCTGTCGTGAGCTCGTGTG
TGAAATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTTATCCTTTGTTGCCAGCGGTCCGGCCGGGAAC
TCAAAGGAGACTGCCAGTGATAAACTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGGCCCTTACGAC
CAGGGCTACACAGTGTACAATGGCGCATACAAAGAGAAGCGACCTCGCGAGAGCAAGCGGACCTCAT
AAGTGCCTCGTAGTCCGGATTGGAGTCTGCAACTCGACTCCATGAAGTCGGAATCGCTAGTAATCGTGGA
TCAGAATGCCACGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGACACACCGCCCGTCACACCATGGGAGTGGGTTGC
AAAAGAAGTAGGTAGCTTAACCTTCGGGAGGGCGCTTACCACTTTGTGATTCATGACTGGGGTGAAGTCG
TAACAAGGTAACC

FC14082 16S 序列 鉴定为鼠伤寒沙门氏菌；

>FC1856 16S ribosomal RNA gene

CGCTGGCGGCAGGCCTAACACATGCAAGTCGAACGGTAACAGGAAGCAGCTTGCTGCTTCGCTGACGAGT
GGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAGGGGGATACTACTGGAAACGGTGGCTAAT
ACCGCATAACGTGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTTGCCATCAGATGTGCCAGATGGGA
TTAGCTTGTGTTGAGGTAAACGGCTCACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCA
CACTGGAAGTGAAGACCGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAA
GCCTGATGCAGCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAG
GTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTGACGTTACCCGCGAGAAGAAGCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCA
GCCGCGGTAATACGGAGGGTGCAAGCGTTAATCGGAATTACTGGGCGTAAAGCGCACGCAGGCGGTCTGT
CAAGTCGGATGTGAAATCCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGAAACTGGCAGGCTTGAGTCTTGTA
GAGGGGGGTAGAATTCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGC
GGCCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTA
GTCCACGCCGTAAACGATGTCTACTTGGAGGTTGTGCCCTTGAGGCGTGGCTTCCGGAGCTAACGCGTTAA
GTAGACCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGTTAAACTCAAATGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGT
GGAGCATGTGGTTTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGTCTTGACATCCACAGAAGAATCCAG
AGATGGATTTGTGCCTTCGGGAACTGTGAGACAGGTGCTGCATGGCTGTCGTGAGCTCGTGTGTGAAAT
GTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTTATCCTTTGTTGCCAGCGGTTAGGCCGGGAACCTCAAAG
GAGACTGCCAGTGATAAACTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGGCCCTTACGACCAGGGC
TACACACGTGCTACAATGGCGCATACAAAGAGAAGCGACCTCGCGAGAGCAAGCGGACCTCATAAAGTGC
GTCGTAGTCCGGATTGGAGTCTGCAACTCGACTCCATGAAGTCGGAATCGCTAGTAATCGTGGATCAGAA
TGCCACGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGACACACCGCCCGTCACACCATGGGAGTGGGTTGCAAAAGA
AGTAGGTAGCTTAACCTTCGGGAGGGCGCTTACCACTTTGTGATTCATGACTGGGGT

FC1856 16S 序列 鉴定为肠炎沙门氏菌；

>FC14074 16S ribosomal RNA gene
AGTTTGTATCCTGGCTCAGATTGAACGCTGGCGGCAGGCCTAACACATGCAAGTCGAACGGTAACAGGAAG
CAGCTTGCTGCTTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAAACTGCCTGATGGAGGGGGA
TAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTT
GCCATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTACCAAGGCGACGATCCCTAG
CTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCACACTGGAAGTGAACGACGTCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTG
GGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGT
AAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTGACGTTACCCGAGAAAGAA
GCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGGAGGGTGCAAGCGTTAATCGGAATTACTGGGC
GTAAAGCGCACGCAGGCGGTCTGTCAAGTCGGATGTGAAATCCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTG
AACTGGCAGGCTTGAGTCTGTAGAGGGGGGTAGAATTCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCT
GGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCGCCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGA
GCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAACGATGTCTACTTGAGGTTGTGCCCTTGAGGCG
TGGCTCCGGAGCTAACGCGTTAAGAAGACCGCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGTTAAACTCAAATGAA
TTGGCGGGGGCCCGCACAAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGT
CTTGACATCCACAGAAGAATCCAGAGATGGATTTGTGCCTTCGGGAACTGTGAGACAGGTGCTGCATGGC
TGTCGTCAGCTCGTGTGTGAAATGTTGGGTAAAGTCCGCAACGAGCGCAACCCTTATCCTTTGTTGCC
AGCGGTTAGCCGGGAACTCAAAGGAGACTGCCAGTGATAAACTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAG
TCATCATGGCCCTTACGACCAGGGCTACACACGTGCTACAATGGCGCATACAAAGAGAAGCGACCTCGCGA
GAGCAAGCGGACCTCATAAAGTGCCTCGTAGTCCGATTGGAGTCTGCAACTCGACTCCATGAGGTCGGA
ATCGTAGTAATCGTGGATCAGAATGCCACGGTGAATACGTTCCCGGGCCTGTACACACCGCCCGTCAC
ACCATGGGAGTGGGTTGCAAAAGAAGTAGGTAGCTTAACCTTCGGGAGGGCGCTTACCACCTTTGTGATTC
ATGACTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAACC

FC14074 16S 序列 鉴定为肠炎沙门氏菌。

四、2020 年度主要成果

1、建立了如表 1-3 所列由 112 株菌种构成的方法比对用菌种库，包括：stx1 或 stx2 各亚型阳性、不同血清型 STEC 菌种 32 株，可能影响 STEC 分离的其他普通大肠杆菌 40 株，非大肠杆菌的其他种属菌种 40 株（革兰氏阴性菌 23 株，革兰氏阳性菌 17 株）。

表 1 产志贺毒素大肠埃希氏菌（shiga toxin-producing,*Escherichia coli*,STEC)

序号	菌株编号	Stx 基因亚型	血清型别	来源
1	FC7659	stx _{1a}	O84:H2	牛
2	FC7658	stx _{1a}	O21:H25	生羊肉
3	FC7813	stx _{1a}	O103:H2	WHO 考核菌株
4	FC7779	stx _{1a}	O111:H8	WHO 考核菌株
5	FC7815	stx _{1a} &stx _{2a}	O157:H7	WHO 考核菌株
6	FC7672	stx _{1a} &stx _{2a}	O116:H21	生牛肉
7	FC7657	stx _{1c}	O128:H2	WHO 考核菌株
8	FC7781	stx _{1c}	O113:H4	WHO 考核菌株
9	FC7797	stx _{1c} &stx _{2b}	O176:H4	生羊肉
10	FC7811	stx _{1c} &stx _{2b}	O174:H8	WHO 考核菌株
11	FC7783	stx _{1d}	O8:K85	WHO 考核菌株
12	FC7799	stx _{1d}	O41:H26	WHO 考核菌株
13	FC7805	stx _{2a} &stx _{2c}	O157:H7	WHO 考核菌株
14	FC7671	stx _{2a}	O81:H3	牛
15	FC7795	stx _{2a}	O121:H9	WHO 考核菌株
16	FC7803	stx _{2a}	O157:H7	WHO 考核菌株
17	FC7809	stx _{2a}	O26:H11	WHO 考核菌株
18	FC7785	stx _{2b}	O118:H12	WHO 考核菌株
19	FC7662	stx _{2c}	O177:HNT	肉牛
20	FC7791	stx _{2c}	O157:H7	WHO 考核菌株
21	FC7661	stx _{2d}	O157:H7	山羊
22	FC7801	stx _{2d}	O146:H21	WHO 考核菌株
23	FC7807	stx _{2d}	O66:H15	WHO 考核菌株
24	FC7660	stx _{2d}	O43:H2	健康人粪便
25	FC7777	stx _{2d}	O166:H15	WHO 考核菌株
26	FC7663	stx _{2d}	O157:H7	山羊
27	FC7675	stx _{2d}	O96:H29	牛
28	FC7665	stx _{2e}	O20:H27	猪
29	FC7664	stx _{2e}	O77:H30	猪
30	FC7787	stx _{2e}	O139:H1:K12	WHO 考核菌株
31	FC7789	stx _{2f}	O128:H2	WHO 考核菌株
32	FC7793	stx _{2g}	O2:H25	WHO 考核菌株

表 2 不产志贺毒素大肠埃希氏菌 (non shiga toxin-producing, *Escherichia coli*, non-STEC)

序号	菌株编号	血清型别	来源	序号	菌株编号	血清型别	来源
1	FC7495	O157:H7	生羊肉	21	FC17866	O1:H42	鸡肉
2	FC7497	O157:H7	生猪肉	22	FC17881	O102:H23	鸡肉
3	FC7499	O157:H7	生羊肉	23	FC17888	O18:H49	鸡肉
4	FC7503	O157:H7	生羊肉	24	FC17890	O177:H28	鸡肉
5	FC7505	O157:H7	豆子	25	FC17896	O86:H51	鸡肉
6	FC7507	O157:H7	鲢鱼	26	FC17909	O117:H34	鸡肉
7	FC7509	O157:H7	生羊肉	27	FC17914	O53:H21	鸡肉
8	FC7511	O157:H7	生牛肉	28	FC17915	O143:H4	鸡肉
9	FC7513	O157:H42	猪肉	29	FC17918	O23:H16	鸡肉
10	FC7515	O157:H44	牛肉	30	FC17920	O45:H16	鸡肉
11	FC7517	O157:H4	鸡肉	31	FC17991	O29:H12	鸡肉
12	FC7519	O157:H12	生猪肉	32	FC17994	O8:H16	鸡肉
13	FC7521	O157:H42	猪肉	33	FC18007	O21:H25	鸡肉
14	FC7523	O157:H12	鸡肉	34	FC18017	O185:H51	鸡肉
15	FC7525	O157:H34	猪肉	35	FC18023	O96:H5	鸡肉
16	FC7527	O157:H42	猪肉	36	FC18036	O166:H45	鸡肉
17	FC7529	O157:H44	羊肉	37	FC18037	O6:H16	鸡肉
18	FC7531	O157:H4	羊肉	38	FC18043	O23:H16	鸡肉
19	FC7533	O157:H42	羊肉	39	FC18047	O159:H21	鸡肉
20	FC17862	O83,H42	鸡肉	40	FC18052	O8:H9	鸡肉

表 3 非大肠埃希氏菌 (non-*Escherichia coli*)

菌株编号	菌株名称	来源	菌株编号	菌株名称	来源
FC4539	产气肠杆菌	CMCC45108	FC3051	创伤弧菌	CMCC17242
FC4540	产气肠杆菌	CMCC45109	FC1790	小肠结肠炎耶尔森氏菌	CMCC52264
FC13095	阪崎杆菌	CMCC45401	FC1783	小肠结肠炎耶尔森氏菌	CMCC52263
FC4339	阪崎杆菌	ATCC29544	FC3473	枯草芽孢杆菌	CMCC63542
FC2251	费氏柠檬酸杆菌	CMCC48098	FC628	蜡样芽孢杆菌	CMCC63312
FC18565	费氏柠檬酸杆菌	CMCC48099	FC11260	英诺克李斯特氏菌	CMCC54103
FC18581	费氏柠檬酸杆菌	CMCC48100	FC11272	英诺克李斯特氏菌	CMCC54104
FC1382	肺炎克雷伯菌	CMCC46124	FC11277	英诺克李斯特氏菌	CMCC54105
FC4110	铜绿假单胞杆菌	CMCC10901	FC11150	单核增生李斯特菌	CMCC54009
FC4132	铜绿假单胞菌	CMCC10902	FC11125	单增李斯特氏菌	CMCC54011
FC4395	铜绿假单胞菌	CMCC10903	FC11134	单增李斯特氏菌	CMCC54012
FC4332	奇异变形杆菌	CMCC49005	FC2927	金黄色葡萄球菌	CMCC26301
FC1383	奇异变形杆菌	CMCC49266	FC2928	金黄色葡萄球菌	CMCC26303
FC1850	福氏志贺氏菌	CMCC51660	FC13089	表皮葡萄球菌	CMCC26609
FC13155	宋内志贺氏菌	CICC21679	FC1391	表皮葡萄球菌	CMCC26142
FC14082	鼠伤寒沙门氏菌	CMCC50970	FC1757	沃氏葡萄球菌	CMCC26602
FC1856	肠炎沙门氏菌	CMCC50957	FC1393	路邓葡萄球菌	CMCC26603
FC14074	肠炎沙门氏菌	CMCC50965	FC1738	人葡萄球菌	CMCC26604
FC1463	副溶血性弧菌	CMCC20030	FC1761	科氏葡萄球菌	CMCC26605
FC1483	副溶血性弧菌	CMCC20031	FC2981	腐生葡萄球菌	CMCC26606

2、发表与课题相关内容文献 1 篇：胡颖,崔生辉,白莉,赵琳娜,李洪军,李少博,贺稚非.食用农产品中产志贺毒素大肠埃希菌污染与家庭厨房食品安全现状分析及防控措施[J].中国食品卫生杂志,2020,32(02):216-222.

中国百日咳鲍特氏菌在转录组水平的适应性进化研究

一、课题信息

课题负责人：谭亚军

课题编号：81701978

主要研究实验室：中检院生物制品检定所百白破疫苗与毒素室



二、主要目标

近年来很多国家百日咳的发病率呈现明显的增多趋势。我国每年仍有不少百日咳病例的报道，局部地区甚至出现爆发流行。前期分子流行病学研究显示百日咳疫苗使用近 60 年来，我国百日咳鲍特氏菌主要抗原基因出现了漂移现象，细菌基因组处于不断适应性进化中。为掌握这些进化规律，本研究通过转录组学和蛋白质组学研究方法对中国不同时期百日咳分离菌株和当前疫苗生产菌株的基因转录水平差异和蛋白表达谱差异进行比较分析，并以此探讨致病菌基因变异与细菌主要毒力抗原活性、细菌毒力和对现有疫苗保护性的影响，为我国百日咳流行病学变化和新疫苗研制工作提供科学数据和理论基础。

三、主要研究进展

本课题开展了对我国不同时期、不同基因型百日咳流行菌株和疫苗生产株的基因转录水平和蛋白表达水平差异分析、不同时期流行菌株的主要毒力抗原活性分析以及疫苗对不同基因型菌株的保护性评价研究，并建立了多种百日咳抗原的定量和生物学活性检测方法，完成了我国百日咳鲍特氏菌基因变异对其转录和蛋白表达、细菌毒力及疫苗保护效果的影响的研究目标。

1) 不同时期百日咳杆菌全转录组序列测定和比较转录组学分析

对我国 6 株不同时期百日咳流行菌株和无细胞百日咳疫苗株 CS 株进行全转录组序列测定，对测序结果进行差异表达基因分析，应用反转录定量 PCR 对主要毒力基因进行验证。发现 *ptxP3* 基因型菌株主要毒力基因 *ptxA*、*prn*、*fhaB* 的转

录产物 mRNA 显著高于 *ptxP1* 菌株, 显示了一定的株系依赖性。

2) 百日咳不同流行菌株的蛋白质组学比较分析

选择了两组具有代表性的不同时期百日咳鲍特菌分离株, 一组基因型与疫苗株相同(*ptxA2/ptxP1/prn1*), 一组基因型与国外流行株相同(*ptxA1/ptxP3/prn2*), 进行蛋白质组学研究, 分析不同时期、不同基因型百日咳鲍特菌的蛋白表达谱差异。虽没有发现主要毒力蛋白表达的显著差异, 但成功筛选到很多与毒力抗原基因转录、蛋白质翻译、分泌转化等相关的蛋白差异, 新基因型 *ptxP3* 菌株中这些蛋白表达量显著上调。

3) 百日咳不同流行菌株分泌的主要毒力抗原分析

定量检测和比较 18 株不同时期主要百日咳流行菌株和疫苗生产菌株 CS 株主要毒力抗原百日咳毒素的抗原产量、酶活性和结合能力生物学活性。与欧洲分离株进行比较。本课题建立了百日咳毒素等毒力抗原的 ELISA 法、酶-HPLC 法、碳水化合物结合试验方法、液相色谱串联质谱定量检测等方法。分析显示 *ptxp3* 新基因型启动子的菌株, 其产毒活性显著高于 *ptxp1* 基因型启动子的菌株, 与欧洲分离株结果一致。

4) 不同基因型百日咳菌株动物模型评价研究

采用动物免疫鼻腔攻击法, 评价现行疫苗株生产的疫苗对中国当前非疫苗基因型流行菌株和与疫苗株基因型相同菌株的免疫保护效果, 探讨细菌基因型变异与细菌毒力以及对疫苗保护作用的影响。结果显示现有百日咳疫苗对不同基因型细菌的清除率存在一定差异, 对非疫苗基因型 *ptxp3* 细菌的清除率弱于疫苗基因型 *ptxp1* 细菌。

综上所述, 百日咳鲍特氏菌抗原基因型发生变异, 一些毒素蛋白的转录水平、毒力抗原活性和细菌毒力也随之发生改变, 提示不同时期流行菌株的致病性存在一定差异, 现有疫苗对不同基因型百日咳菌株的最终保护效力可能存在差别, 为百日咳流行病学研究和新疫苗的研发提供科学依据。

四、主要成果

本课题组前期对中国分离的不同年代百日咳临床菌株和疫苗生产菌株 CS 株基因组分析发现百日咳 *ptx* 基因到 90 年代以后收集的菌株中非疫苗基因型 *ptxA1* 所占比例达 100%。*prn* 基因以疫苗型的 *prn1* 为主, 在 2000 年后出现了 *prn2* 和 *prn3* 两种新基因型, *ptxP* 基因主要以疫苗型 *ptxP1* 型为主, 在 2000 年以后

也出现少量的 *ptxP3* 型菌株。总体上百日咳疫苗使用近 60 年来, 我国百日咳杆菌现行流行菌株与疫苗株在基因水平上存在一定差异, 发生了抗原基因漂移现象, 分子进化时间与欧洲国家相比晚近三十年。全基因组序列测定分析发现了百日咳杆菌基因组多态性和主要流行菌株微进化的特征。本课题通过转录组学和蛋白质组学技术进一步对不同时期、不同基因型百日咳流行菌株和无细胞百日咳疫苗株 CS 株进行转录组水平、蛋白表达水平比较分析。全转录组测序和差异基因比较分析及验证, 发现 *ptxP3* 菌株主要毒力基因 *ptxA*、*prn*、*fhaB* 的转录产物 mRNA 显著高于 *ptxP1* 菌株, 显示了一定的株系依赖性。蛋白表达谱比较分析中成功筛选到新基因型 *ptxP3* 菌株中很多与毒力抗原基因转录、蛋白质翻译、分泌转化等相关的蛋白表达量显著上调。在此基础上, 通过对我国不同时期流行菌株和疫苗生产株的百日咳毒素产毒活性进行检测分析, 发现 *ptxp3* 新基因型启动子的菌株, 其产毒活性显著高于 *ptxp1* 基因型启动子的菌株。百日咳疫苗免疫保护评价动物模型研究也显示现有百日咳疫苗对不同基因型细菌的清除率存在一定差异, 对非疫苗基因型 *ptxp3* 细菌的清除率弱于疫苗基因型 *ptxp1* 细菌。以上结果说明百日咳杆菌基因出现了抗原漂移, 菌株这种适应性进化对其产毒能力存在影响, 并可能提高了菌株对疫苗的耐受性。本课题探讨了百日咳致病菌基因组变异与细菌主要毒力抗原活性、细菌毒力和致病机制的关系, 获得百日咳流行菌株基因变异在转录组水平上适应性进化的重要信息, 从而为我国百日咳分子流行病学监测、疾病防控和新疫苗研制工作提供科学数据和参考。

本课题通过建立转录组学、蛋白质组学以及百日咳杆菌和疫苗相关抗原质量分析技术平台, 为深入开展百日咳基础性研究以及百日咳疫苗质量控制和评价工作奠定了基础。在本项目支持下已发表论文 4 篇, 申请专利 2 项。课题执行期间, 培养了 1 名硕士研究生和 1 名博士研究生, 同时建立了具有百日咳基础研究和疫苗质量评价研究的专业技术团队, 在百日咳等细菌类研究方面积累了比较丰富的理论基础和实践经验, 提升了团队的整体科研能力。

国家自然科学基金-青年项目

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

一、课题信息

课题编号： 81703665

课题负责人： 杨建波

主要实验室： 中检院中药所

中国医学科学院药物研究所



二、主要目标

研究目的：何首乌中化学成分的系統研究；对分离得到的化合物，进行结构鉴定和降血糖活性评价。

解决的问题：获得何首乌中潜在降血糖活性成分

考核指标：预期从何首乌中分离得到具有潜在多靶点降血糖活性成分

三、主要研究进展

1、对何首乌进行系统的化学成分研究

本项目组以四大仙草之一——何首乌为研究对象，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。目前，从何首乌中共分离得到 77 个化合物，其中新化合物 23 个。

2、体内外抗糖尿病活性筛选

本项目组采用多种体外抗糖尿病模型，对有效部位和部分单体成分，进行活性筛选，其中 15 个化合物具有较好的 PTP1B 抑制剂活性；12 个化合物具有较好的 α -葡萄糖苷酶抑制剂活性；3 个化合物具有较好的醛糖还原酶抑制剂活性。体内活性筛选，显示化合物 41 为具有多靶点抗糖尿病活性成分，且具有较好的体内降血糖活性。

3、何首乌中潜在降血糖活性成分的在线鉴别

本项目组，发现 1 个游离的二蒽酮具有多靶点降血糖活性特征，所以，对何首乌中二蒽酮类成分进行富集，并通过液质联用技术 (LC-MS)，在线鉴定其中存在 45 个二蒽酮类化合物，其中 32 个为潜在新化合物，值得深入系统地研究。

4、基于网络药理学探究何首乌中潜在降血糖活性成分及作用机制

实验方法：首先，从建立何首乌库中筛选具有良好药代动力学特性的化合物，并通过数据库预测和收集这些化合物的靶点。通过搜索数据库总结了糖尿病的相关靶点，然后获得成分靶点与疾病靶点的交叉靶点；其次，建立了化合物与靶点的相互作用网络。这些关键靶点通过蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 分析，进而进行分子对接验证；再次，利用关键基因，通过 Genome ontology (GO) 和 Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) 分析，寻找降糖的生物学途径并阐明治疗作用机制；最后，对部分潜在的生物活性化合物，进行酶活性抑制实验验证，具体流程见图 1。

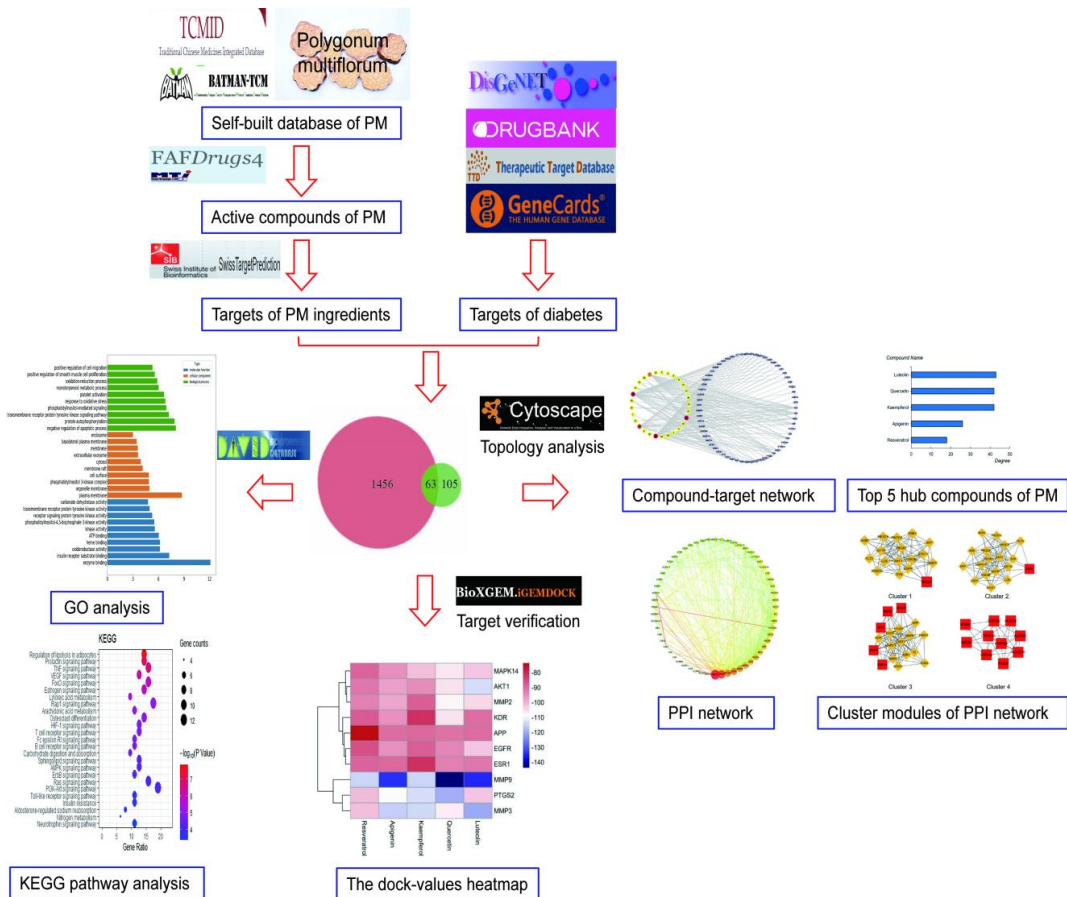


图 1. 网络药理学的实验流程图

实验结果：在这项研究中，基于在线网络数据库筛选到 29 种降血糖成分和 63 个何首乌中潜在降血糖靶点。构建了成分-靶点相互作用网络，并进一步

获得了白藜芦醇，芹菜素，山奈酚，槲皮素和木犀草素五个关键成分。进一步研究表明，AKT1，EGFR，ESR1，PTGS2，MMP9，MAPK14 和 KDR 为共同的主要靶点。分子对接结果表明，生物活性化合物可以稳定地结合靶点蛋白的口袋。何首乌降糖作用主要涉及 38 种代谢途径，其中调节脂肪细胞的脂解，催乳素信号传导途径，TNF 信号传导途径，VEGF 信号传导途径，FoxO 信号传导途径，雌激素信号传导途径，亚油酸代谢，Rap1 信号传导途径，花生四烯酸代谢和破骨细胞分化与降血糖机制密切相关。体外酶活性抑制实验表明，筛选得到的何首乌部分生物活性成分，具有良好的抗糖尿病活性，见图 2。

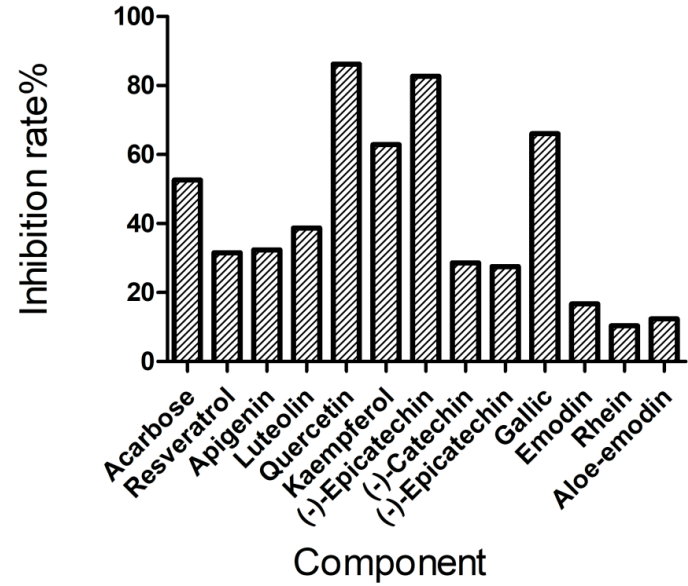


图 2. 部分化合物的 α -葡萄糖苷酶抑制率

结论: 从何首乌中分离得到的单体化合物 41, 具有明显的 PTP1B 抑制活性, 其 IC_{50} 达到 10^{-7} M 数量级。对 2 型糖尿病 db/db 小鼠, 化合物 41 显示明显的控制空腹血糖水平和餐后血糖水平、改善葡萄糖耐量、调节血 TC 水平和血 TG 水平等抗糖尿病作用, 具有潜在的抗 2 型糖尿病新药的开发前景。

四、主要成果（发表 SCI 论文 4 篇，科技核心 1 篇及专利 1 项）

1. 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.

2. **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 from *Polygonum multiflorum*. Chinese Herbal Medicines, 2020, 12: 342-346.
3. 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.
4. 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 *Polygonum multiflorum* Thunb. in zebrafish (*Danio rerio*) larvae. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020, 131: 110524.
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, 2020. (E-pub Ahead of Print: DOI: 10.2174/1389200221 6661201091345)
6. **杨建波**, 叶菲, 田金英, 马双成, 张晓琳, 魏锋, 等. 二蒽酮类化合物制备、其防治糖尿病高脂血症等胰岛素抵抗相关代谢性疾病的用途. 2020.10.21. 申请号: 202011130825.7.

国家自然科学基金-青年项目

血管生成调控基因 *Adcyap1b* 介导头孢菌素诱发血管损伤的作用及机制研究

一、课题信息

课题负责人：韩莹

课题编号：81903731

主要研究实验室：中检院化药所抗生素室



二、主要目标

- (1) 探究 *adcyap1b* 基因在斑马鱼血管发育中的作用，揭示其发挥功能的效应途径，鉴定其调控的信号通路和分子机制；
- (2) 揭示头孢菌素 C3 位侧链基团与血管损伤的关系，阐明毒性功能基团通过影响 *adcyap1b* 基因的表达，影响血管生成，导致血管损伤的作用途径；
- (3) 预测头孢菌素中杂质的毒性，考察杂质限度控制的合理性。

三、主要研究进展

1. 表达谱分析头孢哌酮、头孢米诺及杂质对斑马鱼发育基因的表达影响

通过斑马鱼全基因表达谱分析了头孢哌酮及其杂质实验组与对照组的斑马鱼胚胎发育的基因表达差异。结果显示（附表 1），经给药处理，与对照组相比，头孢哌酮（CFP）组改变了 254 个基因；7S-CFP 组则共有 368 个基因发生了变化；头孢米诺（CMN）组共有 165 个基因发生了变化；巯甲基四氮唑（MTT）组则共有 1374 个基因发生了变化。

2 差异表达基因的 GO 分析

GO 分析主要分为三个部分，分别是分子功能、细胞组分和生物过程。通过 KOBAS 2.0 系统对头孢哌酮及其杂质实验组，上调或下调的显著差异表达基因进行 GO 统计分析。结果发现（图 1），CFP 改变的差异表达基因主要涉及 22 种生物

过程。7S-CFP 改变的差异表达基因主要涉及 15 种生物过程。MTT 改变的差异表达基因主要涉及 237 种生物过程。CMN 改变的差异表达基因主要涉及 15 种生物过程。

3 信号通路分析

通过差异基因的 Pathway 分析,可以找到富集的差异基因 Pathway 条目。结果表明,CFP 改变的差异表达基因主要涉及 6 个信号通路。7S-CFP 改变的差异表达基因主要涉及 10 个信号通路。MTT 改变的差异表达基因主要涉及 15 个信号通路。CMN 改变的差异表达基因主要涉及 12 个信号通路。

4 差异共表达基因

利用韦恩图(如图 3)寻找 CFP、7S-CFP 和 MTT 共同作用的差异基因,发现 CFP 和 7S-CFP 共同作用基因为 81 个,CFP 和 MTT 共同作用基因为 22 个,S-CFP 和 MTT 共同作用的差异基因为 36 个。三者共同作用的基因为 12 个(表 2),包括腺苷酸环化酶激活肽 1b 转录变异体、电压依赖性钙通道 γ 亚基 1、CUGBP, Elav 样家族成员 4、 α (1,3) 岩藻糖基转移酶基因 2、透明质酸合酶、胰岛素样生长因子结合蛋白 3、肌钙蛋白 I、神经细胞粘附分子 a、鸟氨酸脱羧酶抗酶 2b、吩噻嗪生物合成样蛋白域 2、si:ch211-285c6.1、泛素特异性蛋白酶 13。

5 头孢哌酮及其杂质的差异共表达基因相关蛋白作用网络

结合蛋白相互作用数据库的蛋白相互作用对,使用 Cytoscape 3.3.0 构建蛋白相互作用网络。结果如图 4 所示。差异基因相关的蛋白相互作用网络共含 360 个节点,422 条边。通过 GO 和 KEGG 分析,*adcyap1b* 基因的功能注释为眼睛发育,感觉器官发育和相机型眼发育;*adcyap1* 模块中的非差异表达基因主要涉及神经活性的配体-受体相互作用,钙信号通路和黑色素生成。

四、主要成果

(1) *adcyap1b* 基因通过干扰血管生成,影响诱发血管损伤。

(2) 成果以论文形式发表,撰写 SCI 论文 1 篇,待发表。

附件

表 1 斑马鱼胚胎的显著差异基因

Drug	Gene number (fold change > 3 or < 0.3)		
	Total	Up-regulated	Down-regulated
7S-CFP	368	165	203
CFP	254	114	140
CMN	165	50	115
MTT	1374	942	432

COVID-19 产品研发用假病毒平台研究

一、课题信息

课题负责人：黄维金

课题编号：INV-006379

主要研究实验室：中检院生检所艾滋室



二、主要目标

1. 研究生物安全风险低的新冠病毒假病毒，降低新冠疫苗、抗体产品评价方法的生物安全风险
2. 建立适用于疫苗、抗体、小分子药物、血浆效力评价方法
3. 评价方法的标准化的
4. 推动相关产品的研发

三、主要研究进展

1. 验证和规范了基于新冠假病毒的中和抗体检测方法，形成了标准操作程序（SOP），用于相关产品评价与检测工作。
 - 1) 对假病毒的中和抗体方法的细胞选择、细胞用量、假病毒用量、孵育时间等关键参数进行了系统的验证和优化，确认灵敏度、特异性、线性、重复性等指标，并与活病毒结果进行比较，相关性 $R^2 > 0.95$ 。
 - 2) 协助开发 SARS-CoV-2 中和抗体的国家参考品的而研究，批准第一代国家标准；参加了国际标准品的写作标定研究，由于运输滞后，导致没有提供检测数据，利用国际标准品评价实验室检测能力，并且对国家标准品进行了赋值，第一代国家标准品 (1000U/ml) 约相当于与 629IU/ml。
 - 3) 和质管中心合作，对 29 个单位开展了中和抗体检测方法的能力验证，21 个单位的验证结果为满意，通过能力验证提高了我国相关实验室的检测能力。
2. 假病毒细胞学及小鼠体内感染的研究。
 - 1) 建立了标准化假病毒细胞感染的模型，可以用于细胞筛选抗病毒细胞进入阶段的药物，为多个单位提供了筛选支持。

- 2) 建立了感染假病毒感染小鼠的活体成像模型，实现体内成像，动态监测小鼠单轮感染的假病毒过程。
- 3) 研发不同荧光标记的高通量检测方法，增加了检测通量。
- 4) 方法支持生检所相关科室用于我国五大技术路线疫苗的免疫原性评价工作，特别是在疫苗的疫苗临床试验中用于免疫原性评价。
3. 建立了 300 多个突变的冠状病毒变异株假病毒库，开展了不同 614G、英国、南非、水貂、穿山甲、印度等变异株的感染性和中和特性研究。
4. 支持 COVID-19 及治疗性抗体、疫苗、小分子化合物、IVIG、血浆等的研发。为 80 多个研发单位提供假病毒和标准化评估方法，为我国 40 多个新冠疫苗和抗体研发单位提供了中和抗体检测技术服务

四、主要成果

1. 项目研究建立的假病毒中和抗体检测技术，用于并推动了我国新冠疫苗、抗体等产品的研发上市；提升了我国中和抗体检测的能力；变异监测研究为新冠疫情防控提供了重要数据支持。
2. 申请发明专利 2 项。
3. 发表文章 7 篇：
 - 1) Li Q, Wu J, Nie J, et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity, Cell. 2020 Sep 3;182(5):1284-1294. e9.
 - 2) Nie J, Li Q, Wu J, et al. Quantification of SARS-CoV-2 neutralizing antibody by a pseudotyped virus-based assay. Nat Protoc. Nat Protoc. 2020 Nov;15(11):3699-3715. doi: 10.1038/s41596-020-0394-5.
 - 3) Li Q, Nie J, Wu J, et al. No higher infectivity but immune escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 variants, Cell (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.042>.
 - 4) Nie J, Li Q, Zhang L, et al. Functional comparison of SARS-CoV-2 with closely related pangolin and bat coronaviruses. Cell Discov. 2021 Apr 6;7(1):21. doi: 10.1038/s41421-021-00256-3. PMID: 33824288; PMCID: PMC8022302.

- 5) Zhang L, Li Q, Nie J. et al. Cellular tropism and antigenicity of mink-derived SARS-CoV-2 variants. *Sig Transduct Target Ther* 6, 196 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00617-0>.
- 6) Guan L, Yu Y, Wu X, et al. The first Chinese national standards for SARS-CoV-2 neutralizing antibody, *Vaccine* 2021 (online: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.047>) .
- 7) Wu J, Zhang L, Zhang Y, et al. The Antigenicity of Epidemic SARS-CoV-2 Variants in the United Kingdom, *.Frontiers in Immunology (Accepted)* .

北京市科技计划

新冠肺炎诊断试剂科技攻关技术平台

一、课题信息

课题负责人：杨振

课题编号： Z201100005420022

主要研究实验室：中检院，中国人民解放军总医院，首都医科大学附属北京佑安医院，北京热景生物技术股份有限公司，北京贝尔生物工程股份有限公司，清华大学，北京市疾病预防控制中心（北京市化学物质毒性鉴定检测中心）（北京市健康教育所）（北京市性病防治所），北京九强生物技术股份有限公司，北京新兴四寰生物技术有限公司，北京金沃夫生物工程科技有限公司，北京丹大生物技术有限公司，北京华科泰生物技术股份有限公司，北京纳捷诊断试剂有限公司，北京金豪制药股份有限公司，首都医科大学附属北京地坛医院



二、主要目标

（1）建立新冠肺炎科技攻关研发技术平台，推动各机构的科技协作和技术攻关，统筹科技、临床等各方面的资源，构建无缝衔接、协同创新的快速反应体系，行程突发传染病联合应对机制。

（2）完成 5-6 个新冠病毒检测产品的研发，获得至少 1-2 个产品注册证，获得至少 3-5 个 CE 产品认证或 FDA 产品认证。

（3）进行临床评价试验的标准化和规范化研究，为检测试剂国家参考品研制收集临床样本，为本课题相关产品开展应急诊断试剂临床评价。

三、主要研究进展

（一）完成 3 种新型冠状病毒（2019-nCoV）检测试剂用国家参考品，包括 2019-nCoV 核酸检测应急参考品、(2019-nCoV)IgM 抗体检测试剂用国家参考品、SARS-CoV-2 抗原应急参考品，内容涉及参考品组成、规格、成分等。撰写并上报国家标准 5 项，新型冠状病毒核酸检测试剂质量评价要求、新型冠状病毒抗体检测试剂质量评价要求、新型冠状病毒 IgM 抗体检测试剂质量评价要求及新型

冠状病毒 IgG 抗体检测试剂质量评价要求、新型冠状病毒抗原检测试剂质量评价要求。

（二）军事医学研究院微生物流行病研究所联合北京热景生物技术股份有限公司组建应急攻关团队，研制出多项产品，成功研制国内首批 IGM 抗体检测试剂、双抗原夹心法总抗体检测试剂。

（三）通过利用前沿免疫应答检测技术，系统刻画不同患者个体在新型冠状病毒（2019-nCoV）感染肺炎过程的免疫响应变化，构建健康人免疫评估、易感人群识别和新型病毒感染检测模型。并基于免疫应答谱数据，构建呼吸道感染发热人群精准诊断和分型模型，辅助优化新型冠状病毒（2019-nCoV）临床治疗决策。

针对炎症指标、肌酶与心肌标志物、凝血、肝酶和肾功等方面，对在治疗一线得到实际应用、发挥重要作用、作出突出贡献的十余种抗击新冠病毒肺炎基础检测试剂盒，实施产业化，并形成针对新冠肺炎临床诊疗及愈后评估的实验室检测方案。

（四）通过基因工程优化新型冠状病毒不同片段的 N 蛋白、S 蛋白氨基酸序列，重组表达出优势表位融合蛋白；筛选不同融合蛋白配对、加样比例、稀释液配方、免疫标记包被条件等条件，获得最优的双抗原夹心法、间接法及竞争法检测 IgM 抗体、IgG 抗体、IgA 抗体、S 蛋白总抗体、N 蛋白总抗体检测试剂盒试剂配方；并对比不同方法的灵敏度、特异性、阴阳性检出率之间的差异，开发完成 5 种荧光免疫层析法新型冠状病毒抗体检测试剂盒，其中至少 2 种实现批量化生产，用于注册检验及临床评价，最终获得医疗器械注册证及欧盟 CE 认证。

（五）本项目为研发新型冠状病毒(2019-nCoV)抗体快速检测试剂盒，包括新型冠状病毒抗体 IgM 抗体检测试剂（胶体金法）和新型冠状病毒抗体 IgG 抗体检测试剂（胶体金法），用于此次疫情的辅助诊断。

（六）本项目通过建立面向新型冠状病毒抗原的快速准确免疫学检测方法，致力于开发性能稳定的新型冠状病毒（SARS-CoV-2）N 蛋白检测试剂盒（荧光免疫层析法），新型冠状病毒（2019-nCoV）抗原检测试剂盒（乳胶法）。以抗原快速检测试剂为基础，围绕新型冠状病毒（2019-nCoV）现场快速检测的应急要求，

着重开发更加快捷、简便的诊断试剂，提供鼻咽拭子样本的现场快速和高通量快速检测手段。

（七）3 家临床机构及北京疾控中心，进行临床评价试验的标准化和规范化研究，为检测试剂国家参考品研制收集临床样本，为本课题相关产品开展急诊诊断试剂临床评价。

四、主要成果

本课题完成了新冠肺炎科技攻关研发技术平台的建立，由多家单位合作组成，“产学研检用防”多部门参与，首创多家联动技术平台模式，具有组织实施上的创新性。主要体现在：中检院负责整个课题的组织规划，整个研究项目从制订国家标准、研制国家标准物质、制定 诊断试剂质量控制技术评价指南入手，全面整合资源以提高相关机构的应急保障能力，提高企业研发高质量应急产品速度，完善提高相关企业的质量体系，保证产品质量控制水平和能力，促进研发产品尽快获批上市，确保应急所需；医疗机构在临床过程中负责收集相关样本，协助各企业开展试剂临床评价工作，最大程度推广使用平台研制出的相关产品，确保临床诊断质量；各企业负责相关产品的研发生产、注册、市场推广、售后服务等。本课题完成了新冠肺炎科技攻关研发技术平台的建立，完成 15 个产品的研发工作，获得 8 个产品注册证，获得 18 个 CE 产品认证或 FDA 产品认证，获得提高企业产品技术要求预评价文件 8 个，完成注册检验报告 24 批次，完成研制 3 种新冠肺炎国家参考品，撰写重大公共卫生事件应急工作规范性文件，形成 3 个国家标准，建立临床试验方案，形成临床评价的标准规范，完成临床试验，形成临床试验报告，完成北京市突发传染病临床诊断（临床试验部分）联合应对机制报告，完成北京市突发传染病和重大公共卫生事件联合应对应急机制总结报告。所有合作按照疫情防控需求，迅速开展工作。通过协同推进产品研发上市，第一时间为疫情防控提供或研制出可靠的高质量诊断试剂。同时，建立有效机制，为今后可能出现的重大公共卫生事件做好准备。

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: 中检院生检所呼吸道病毒疫苗室



二、主要目标

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

本年度计划建立重配技术制备冷适应流感病毒疫苗株方法。建立鉴别试验、病毒滴度、遗传稳定性等有效性评价方法。

由于疫情出现, 项目负责人与技术骨干主要从事新冠灭活疫苗的质量控制研究工作, 本年度完成任务相比计划有所拖延。

四、主要成果

重要结果

一、正在进行冷适应供体流感病毒抗血清的制备, 计划待高效价血清制备完成后, 进行重配法制备冷适应流感病毒疫苗株工作。

二、建立了荧光法检测 NA 活性方法, 用于毒种 NA 活性评价

三、设计通用引物, 对冷适应流感病毒疫苗株毒种进行序列分析。保证毒种型别正确, 确保疫苗免疫效果。

四、建立了鉴别试验、病毒滴度评价新方法。

基于碳氟标记荧光探针库构建药用蛋白酶质量控制新方法

一、课题信息

课题负责人: 刘博

课题编号: 7194337

主要研究实验室: 中检院化药所生化药品室



二、主要目标

基于荧光探针等新技术, 建立药用蛋白酶定性与定量的精准质控方法, 解决了传统酶效价测定方法易于受周围环境干扰的缺陷, 为蛋白酶类药物效价检测试剂盒的开发与自动化检测技术的发展奠定基础, 有效控制药用蛋白酶的产品质量。

三、主要研究进展

本年度主要研究工作集中在荧光探针的合成以及初步评价方面。

依据最初的研究计划, 我们首先尝试在 ACC 的香豆素母核中引入碳氟标记分子。

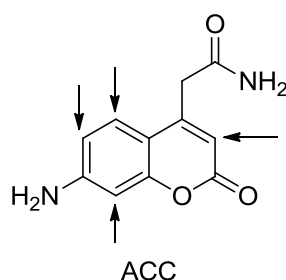


图 1 ACC 衍生物的设计

经过尝试多种化学条件, 我们能够得到基于 ACC 的氟标记荧光基团, 如下图所示。

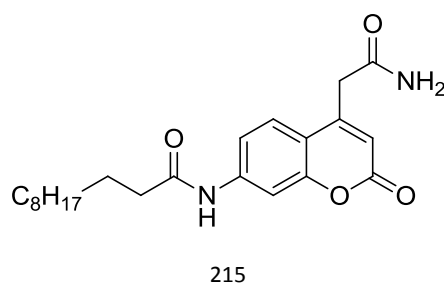


图 2 氟标记荧光基团

但当我们尝试应用荧光基团合成含有多肽链的荧光探针时,却发现氨基酸难以与荧光基团缩合,我们分别尝试了多种方法,均无法获得荧光探针结构。

尝试的合成条件如下:

化学反应结构图:

序号	溶剂	缩合剂	收率
1	DCM	DCC, DMAP	--
2	DCM	EDCI, DMAP	--
3	ACN	EDCI, DMAP	--
4	ACN	EDCI, HOBT	--
5	DMF	EDCI, HOBT	--

于是,我们调整研究思路,在含有非氟标记的 ACC 中引入氨基酸结构,进而合成荧光四肽结构。在四肽的引入过程中,基于已有研究成果,分别设计了针对尿激酶、纤溶酶的四肽荧光探针三种,如下图所示。

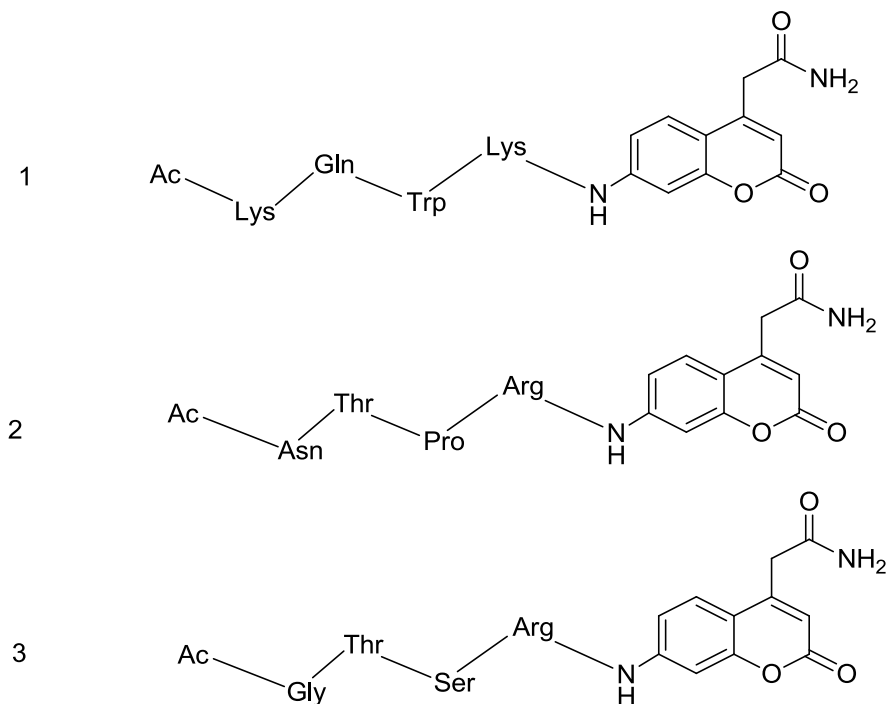


图 3 四肽荧光探针结构

采用固相合成方法,分别以 56%–68%的收率获得了上述三种四肽荧光探针,纯度分别为 97%, 95%, 96%, 96%, 各荧光探针的质谱图如下

而后基于上述荧光探针,我们分别考察不同浓度下的尿激酶与荧光探针的反

应情况，结果如下图：

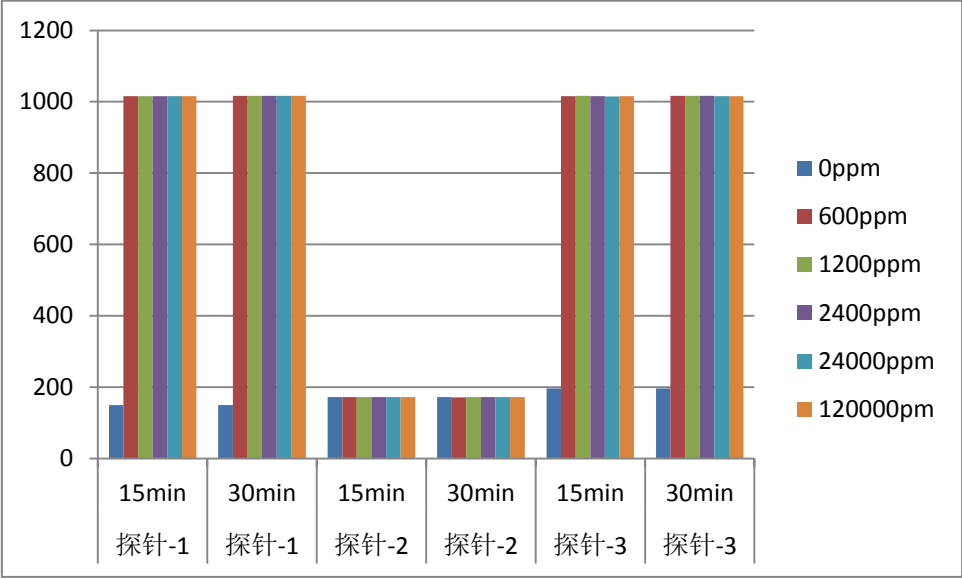


图 4 荧光探针与尿激酶相互作用结果表

从结果中可知，尿激酶可引起荧光探针 1 和 3 的荧光增强效应。通过比较荧光探针 1、2、3 的结构，发现荧光探针 1 和 3 的结构中均在 C 端第二个氨基酸位置含有精氨酸，而在荧光探针 2 的结构中 C 端第二个氨基酸位置则为赖氨酸，因此，推测主要还是由于尿激酶识别了探针 1 和 3 中的精氨酸位点，无法识别探针 2 的赖氨酸位点，导致了尿激酶在不同探针中的相对选择性。

四、主要成果

本年度已发表研究论文 2 篇：

中国药理学杂志，2020，55 (22)，1890-1894.

中国药物警戒，2021，18 (05)，454-468

本年度已申请发明专利 1 项：

专利申请号：2021102153410；已通过初审

第三部分 学术成果附表

表 1 2018 年度院科技评优结果

序号	报告题目	报告人	推荐单位	奖励等级
1	抗体生物类似药质量相似性研究	王兰	生检所	一等奖
2	新型热原检测替代方法的建立	贺庆	化药所	
3	能被 MERS-CoV 真假病毒感染的小鼠模型	范昌发	动物所	二等奖
4	乙酰化对戊肝 VLP 抗原稳定性研究	许楠	生检所	
5	脆性 X 综合征国家参考品的研制及相关评价方法的建立	高飞	诊断所	
6	玻璃类包装容器性能评估方法的建立及验证	齐艳菲	包材所	
7	神经毒性评价体外替代模型研究	屈哲	安评所	
8	基于质谱特征碎裂非靶向筛查非法添加物质方法的研究	金绍明	食化所	
9	基于报告基因的促卵泡激素（FSH）体外生物学活性检测方法研究和建立	王绿音	化药所	
10	β -内酰胺类抗生素的聚合物质控研究	李进	化药所	三等奖
11	Sabin-IPV 大鼠效力试验协作研究	江征	生检所	
12	生命支持设备中流体力学问题的研究	侯晓旭	器械所	
13	基因毒性杂质对照品 NDMA 的应急研制	吴先富	标物中心	
14	梅毒诊断试剂质量评价及国家参考品的研制	夏德菊	诊断所	
15	基于斑马鱼模型研究何首乌中肝毒性成分	杨建波	中药所	
16	裸鼯鼠呼吸道和肠道菌群结构研究	邢进	动物所	
17	人血白蛋白多聚体含量 UPLC 测定方法建立及适用性论证	王敏力	生检所	
18	动物源医疗器械材料特异性抗体检测	魏利娜	器械所	

表 2 2019 年度院科技评优结果

序号	报告题目	报告人	推荐单位	奖励等级
1	免疫细胞治疗产品非临床评价研究体系的建立	霍艳	安评所	一等奖
2	EV71 疫苗国际抗原标准品的研制	毛群颖	生检所	
3	人乳头瘤病毒 L1 基因变异对免疫保护影响的研究	聂建辉	生检所	
4	转基因细胞法建立及其在重组药物活性测定中的应用	于 雷	生检所	二等奖
5	不同来源人诱导多能干细胞分化心肌细胞心脏毒性早期筛选模型的验证及应用	王三龙	安评所	
6	何首乌体内成分蓄积及潜在毒性作用探讨	汪祺	中药所	
7	医用电子内窥镜检测装置的研究	李宁	器械所	
8	CART 细胞中慢病毒整合位点分析方法研究	吴雪伶	生检所	
9	牛源生物制品外源病毒检测技术研究	王吉	动物所	
10	溶出技术在化药制剂质量研究中的应用	庾莉莉	化药所	
11	洋葱伯克霍尔德菌群鉴别技术研究及应用	余萌	化药所	
12	吸入气雾剂用抛射剂四氟乙烷质量与安全性评价研究	赵燕君	辅料包材所	
13	定量蛋白质组学技术在乳制品营养成分检测中的应用	孙珊珊	食品所	
14	建立基于小鼠模型的 EV71 疫苗效力直接评价方法	吴勇	动物所	三等奖
15	动物源性医疗器械戊二醛溶出体外生物反应和代谢机制的研究	史建峰	器械所	
16	地龙中可溶性砷形态价态研究及潜在的安全性风险分析	李耀磊	中药所	
17	生物源性材料—贻贝粘蛋白的体外降解性能评价研究	杜晓丹	械标所	
18	B 族链球菌国家参考品的研制	沈舒	诊断试剂所	
19	化妆品中防晒剂的测定与风险监测	张伟清	食品所	
20	注射液中可见异物的成因分析与控制研究	刘博	化药所	
21	标准物质销售预测模型的建立与研究	邵俊娟	标物中心	
22	国家药品标准物质质量监测模块的建立	朱雪坤	标物中心	

表 3 2019 年立项课题

序号	项目(课题)名称	负责人	专项经费 (万元)	起止日期	经费来源	备注
1	医学人工智能产品全生命周期检测平台研发与应用示范	余新华	1314	2019.12-2022.11	国家重点研发计划	承担
2	家庭或个人用可穿戴设备性能检验检测平台的构建	李静莉	76	2019.12.2021.12	国家重点研发计划	承担
3	中药饮片净切质控标准及评价方法研究	魏锋	130	2019.12-2021.12	国家重点研发计划	承担
4	生物安全样品库信息数据标准及质量管理体系标准研究	高华	94	2019.12-2022.12	国家重点研发计划	承担
5	食品安全应急保障关键技术与体系的综合应用示范	林兰	329	2019.12-2022.12	国家重点研发计划	承担
6	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	崔生辉	58	2020.1-2023.12	国家自然科学基金	承担
7	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	马双成	55	2020.1-2023.12	国家自然科学基金	承担
8	基于“存效”科学假说的以黑豆汁为辅料炮制何首乌科学内涵阐释	刘越	20	2020.1-2022.12	国家自然科学基金	承担
9	血管生成调控基因 Adcyap1b 介导头孢菌素诱发血管损伤的作用及机制研究	韩莹	21	2020.1-2022.12	国家自然科学基金	承担
10	基于碳氟标记荧光探针库构建药用蛋白酶质量控制新方法	刘博	10	2019.1-2020.12	北京自然科学基金	承担
11	冷适应流感疫苗株的制备与质量评价	徐康维	97.5	2019.12-2023.12	北京市自然基金	承担
12	结核分枝杆菌感染筛查用皮试试剂质量评价的影响因素研究	徐苗	100	2019.1-2019.12	中国医学科学院公益性行业科研专项	承担
13	实验动物资源发展与管理政策研究	贺争鸣	25	2019.8-2020.12	国家科技基础平台	承担
14	海洋多糖药物的质控新方法研究	范慧红	15	2019.3.2021.3	青岛海洋科学与技术试点国家实验室	承担
15	中国 HIV 流行株假病毒体外评价平台的建立	赵晨燕	182.63	2019.1-2020.12	国家科技重大专项	参加
16	抗体偶联药物的质量评价方法和质控标准研究平台	于传飞	329.51	2019.1-2020.12	国家科技重大专项	参加
17	大复方中药申报欧盟植物药的国际注册和开发研究	王莹	120	2018.1-2020.12	国家科技重大专项	参加
18	组份百白破疫苗 麻风腮系列疫苗 黄热减毒活疫苗质量控制和质量标准的研究	贾丽丽	375.14	2018.1-2020.12	国家科技重大专项	参加
19	埃博拉疫苗临床和产业化及寨卡疫苗临床前研究	王玲	61.44	2018.1-2020.12	国家科技重大专项	参加

20	恶性肿瘤治疗的单抗类生物类似药质量评价研究	付志浩	140.44	2018.1-2020.12	国家科技重大专项	参加
21	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建立	刘春雨	63.61	2018.1-2020.12	国家科技重大专项	参加
22	聚乙二醇干扰素 a2b 注射液国际化项目	范文红	17.5	2018.1-2020.12	国家科技重大专项	参加
23	新型注射脂质辅料的产业化及应用的共性关键技术研发和国家国际化注册	杨锐	70.5	2018.1-2020.12	国家科技重大专项	参加
24	HIV1V2 抗体及中和抗体检测研究	刘强	51.89	2018.1-2020.12	国家科技重大专项	参加
25	优势组合疫苗临床免疫评价方法研究	黄维金	71.47	2018.1-2020.12	国家科技重大专项	参加
26	Ad5 疫苗试验病毒学及免疫学指标的评价	张黎	224.81	2018.1-2020.12	国家科技重大专项	参加
27	新型国家标准物质和质控品的研制	许四宏	152.15	2018.1-2020.12	国家科技重大专项	参加
28	突发急性传染病诊断试剂的研制	白东亨	48.34	2018.1-2020.12	国家科技重大专项	参加
29	突发急性传染病诊断试剂的研制	白东亨	48.34	2018.1-2020.12	国家科技重大专项	参加
30	血清 HBV RNA 等新型检测试剂国家参考品的研制	周诚	83.19	2017.1-2020.12	国家科技重大专项	参加
31	器官重建与制造类细胞质量控制方法标准化研究	孟淑芳	1000	2019.7-2022.12	中国科学院战略先导科技专项	参加
32	器官重建与制造类生物材料产品的研制及检验	韩倩倩	150	2019.7-2022.12	中国科学院战略先导科技专项	参加
33	磁控主动胶囊机器人结肠检查临床试验与评估	张超	55	2019.12.2021.12	国家重点研发计划	参加
34	辩证保健理论研究与中药复方保健产品研发平台整合研究	金阳	32	2019.1-2021.12	国家重点研发计划	参加
35	高通量自动化样品前处理、智能化现场快检设备研制及快检方法集成	高家敏	77.87	2019.1-2021.12	国家重点研发计划	参加
36	环境和食药侵权领域损害分析模型与评估技术研究	张庆生	34	2018.7-2021.6	国家重点研发计划	参加
37	基于立体化网络建设出生缺陷综合防控示范应用体系	于婷	67	2018.7-2020.12	国家重点研发计划	参加
38	原料乳中耐药微生物的检测技术开发	赵琳娜	110	2018.12-2021.9	国家重点研发计划	参加
39	食品安全突发事件及重大事件应急机制研究	裴新荣	76.4	2018.12-2021.12	国家重点研发计划	参加
40	宿主对病原易感性遗传位点的筛查技术标准的建立	李加	191	2018.1-2021.6	国家重点研发计划	参加
41	基于人工智能的食品安全突发事件分类和回溯分析	王学硕	40.5	2019.12.2021.12	国家重点研发计划	参加

42	临床解决方案设计、医学实验验证及系统评价研究	许慧雯	75	2019. 12. 2021. 12	国家重点研发计划	参加
43	人工智能医学信息系统测试技术规范制定	唐桥虹	12. 9	2019. 12-2022. 12	国家重点研发计划	参加
44	人工智能医学信息系统软件审评指导体系构建	唐桥虹	12. 47	2019. 12-2022. 12	国家重点研发计划	参加
45	虚拟现实视觉健康的关键评级技术及标准	孟祥峰	110	2020. 1-2022. 12	广东省科技计划	参加
46	注射用益气复脉（冻干）标准提升成果转化项目	金红宇	20	2018. 10-2020. 9	天津市科技计划	参加
47	益生菌婴幼儿奶粉生产及安全控制技术产业化	崔生辉	40	2019. 1-2021. 12	河北省科技重大专项	参加
48	医学微生物资源共享服务子平台运行与服务支撑	张志军 叶强	217	2019. 1-2019. 12	国家科技基础条件平台	参加
49	国家实验细胞资源共享服务平台	孟淑芳	35	2019. 1-2020. 1	国家科技基础条件平台	参加
50	高通量人乳头瘤病毒疫苗免疫原性评价技术研究	聂建辉	29. 32	2019. 10-2021. 10	院学科带头人培养基金	承担
51	建立基于遗传修饰动物模型的药物致癌性评价替代方法	刘甦苏	29. 93	2019. 10-2021. 10	院学科带头人培养基金	承担
52	肿瘤突变负荷（TMB）标准化研究	曲守芳	30. 00	2019. 10-2021. 10	院学科带头人培养基金	承担
53	杂质遗传毒性评价方法研究	文海若	29. 95	2019. 10-2021. 10	院学科带头人培养基金	承担
54	变应原制品质量控制关键技术研究	张影	29. 56	2019. 10-2021. 10	院学科带头人培养基金	承担
55	报告基因法测定 IL-4 IL-4R 靶点单抗的生物学活性研究	俞小娟	8. 00	2019. 10-2021. 10	院中青年发展研究基金	承担
56	建立基于 R26-hSCAR2 敲入小鼠模型的手足口病疫苗体内保护力直接检测方法	吴勇	8. 00	2019. 10-2021. 10	院中青年发展研究基金	承担
57	数字式助听器语音质量评价方法研究	郝烨	7. 50	2019. 10-2021. 10	院中青年发展研究基金	承担
58	塑料包装输液类及腹膜透析液类产品中吸氧剂的选择	王颖	8. 00	2019. 10-2021. 10	院中青年发展研究基金	承担
59	动物源性生物材料处理剂残留和溶出的毒性研究	史建峰	8. 00	2019. 10-2021. 10	院中青年发展研究基金	承担
60	脑部植入器械的神经毒性评价（原位植入法）	邵安良	8. 00	2019. 10-2021. 10	院中青年发展研究基金	承担
61	手术机器人定位准确性及系统延迟测试研究	唐桥虹	7. 70	2019. 10-2021. 10	院中青年发展研究基金	承担
62	临床急需化学药品注册检验工作机制创新研究	李文龙	7. 26	2019. 10-2021. 10	院中青年发展研究基金	承担
63	蛋白饮料植物源性成分非定向筛查方法	陈怡文	8. 00	2019. 10-2021. 10	院中青年发展研究基金	承担

	的建立与应用					
64	高风险制剂用玻璃包装容器快速预评价方法与相容性的相关性研究	齐艳非	8.00	2019.10-2021.10	院中青年发展研究基金	承担
65	体外采样检测法在 SPF 级小鼠微生物检测中的应用研究	高强	8.00	2019.10-2021.10	院中青年发展研究基金	承担
66	6 种双歧杆菌菌株精准鉴定方法研究	任秀	8.00	2019.10-2021.10	院中青年发展研究基金	承担
67	能力验证方案指标遴选方法的研究	刘雅丹	5.60	2019.10-2021.10	院中青年发展研究基金	承担
68	注射用头孢硫脒质量评价探索性研究	戚淑叶	8.00	2019.10-2021.10	院中青年发展研究基金	承担
69	基于化妆品技术审评的系统优化设计和数据库开发	苏哲	6.30	2019.10-2021.10	院中青年发展研究基金	承担

表 4 2020 年立项课题

序号	项目(课题)名称	负责人	专项经费 (万元)	起止日期	经费来源	备注
1	多应用场景主动健康产品质量评价平台及体系研究	李澍	1406	2020.12-2023.11	国家重点研发计划	承担
2	新型冠状病毒疫苗质量评价技术研究	徐苗	300	2020.6-2020.9	国家重点研发计划	承担
3	新型冠状病毒抗体类药物质量控制技术研究	王兰	200	2020.7-2021.6	国家重点研发计划	承担
4	2019-nCoV 检测试剂研发	王佑春	200	2020.1-2020.12	国家重点研发计划	承担
5	新冠肺炎诊断试剂科技攻关技术平台	杨振	200	2020.2-2020.12	北京市科技计划	承担
6	BC 佐剂系统对疫苗免疫早期唤起与远期记忆作用研究	赵爱华	28	2020.12-2023.12	北京市自然科学基金-海淀原始创新联合基金	承担
7	COVID-19 产品研发用假病毒平台研究	黄维金	148.271796	2020.5-2021.5.	比尔和梅琳达盖茨基金会项目	承担
8	面向智能化快速部署医院的人工智能医疗器械标准研究	王浩	20	2020.4-2020.12	国防科技创新特区 163 计划 12-27 重点项目课题	承担
9	动脉瓣介入瓣膜及输送系统动物实验模型的建立与评价方法研究	王召旭	70	2020.7-2022.6	国家重点研发计划	参加
10	重大疾病治疗药物制剂质量研究评价技术联合研究	许鸣镝	180	2020.6-2023.6	国家重点研发计划	参加
11	医用防护技术研究和产品开发评价	余新华	2.4	2020.2-2020.5	国家重点研发计划	参加
12	2019-nCoV 动物模型构建	吴勇	40	2020.1-2020.12	国家重点研发计划	参加
13	多孔钽植入物的体内修复功能评价	许建霞	33	2020.7-2022.6	国家重点研发计划	参加
14	SUGP2 基因及其突变在遗传性血色病中的致病作用及其机制研究	刘甦苏	13.2	2020.1-2023.12	国家自然科学基金	参加
15	国家菌种资源库医学菌种资源分库运行与服务	叶强、张辉	61	2020.1-2020.12	平台专项	参加
16	国家生物医学实验细胞资源库共建	孟淑芳	45	2020-2021	国家科技基础条件平台	参加
17	基于 CRISPR 碱基编辑器快速即时检验检定标准技术体系研制	黄杰	50	2020.11-2023.10	国家科技基础条件平台	参加
18	国家病原微生物资源库	徐苗	30	2020.1-2020.12	国家科技资源共享服务平台	参加
19	胶原基角膜再生修复材料的工程化研究及产品开发	韩倩倩	30	2020.1-2022.12	广东省重点领域研发计划	参加
20	2019 新型冠状病毒快速核酸检测试剂及新冠流感分型试剂盒的研发	麻婷婷	10	2020.8-2021.7	广州市重点研发计划	参加
21	冬奥团体专用运动心肺功能监测评估技术和应用示范	李佳戈	15	2019.5-2020.12	河北省科技厅科技冬奥专项	参加

22	基于 GeXP 系统对基因治疗产品毒种库多种特定外源病毒同时检测的方法研究	王光裕	8.00	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
23	小鼠胚胎干细胞体外生殖发育毒性模型的建立、优化及验证	赵曼曼	8.00	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
24	马钱子中毒性生物碱在不同炮制条件下的转化及代谢研究	高妍	8.00	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
25	洋葱伯克霍尔德菌群实时荧光定量 PCR 检测方法的建立	余萌	8.00	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
26	手持拉曼光谱仪在抗体类药物快速鉴别中的应用研究	段茂芹	8.00	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
27	基于体外消化 MDCK 细胞模型测定中药材及其水煎液中重金属的生物可给性及风险评估研究	左甜甜	7.80	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
28	药用气雾剂抛射剂四氟乙烷有关物质对照品的研制	赵燕君	8.00	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
29	50 种疑难菌株 MALDI-TOF-MS 数据库的建立	刘娜	8.00	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
30	建立鱼肉及鱼肉制品的腐败程度的检测与评价方法	罗娇依	8.00	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
31	基于同位素指纹分析技术的羊肉产地溯源模型研究	李梦怡	8.00	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
32	间充质干细胞成软骨分化能力的标准化定量评价	贾春翠	8.00	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
33	LC-MS/MS 法进行蛋白类药物生物分析的方法建立和验证	王晓霞	8.00	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
34	基因组学应用于医疗器械免疫毒性的检测	连环	8.00	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
35	变性胶原的评价方法研究	陈丽媛	8.00	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
36	人源细胞培养液安全性评价	李琳	7.00	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
37	假药劣药检验工作机制研究	张炜敏	4.756	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
38	药械组合产品属性界定的科学管理机制研究	董谦	8.00	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
39	药检机构在贯彻新版药管法中风险及应对机制研究	乔涵	5.23	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
40	RFID 技术在中检院仪器设备资产管理中的应用	耿琳	8.00	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
41	标准物质销售预测模型的建立与应用研究	邵俊娟	3.90	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
42	GLP 规范下 LIMS 管理体系的建立	张曦	8.00	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担
43	银行到款管理的信息化研究	苗心瑜	2.30	2020.11-2022.11	院中青年发展研究基金	承担

表 5 2019 年获得科技奖励项目

序号	项目名称	获奖等级	主要完成人（获奖人）	完成单位
1	动物药真伪鉴定关键技术突破和中药掺杂使假检测技术平台的建立及其应用	中国药学会科学技术奖二等奖	马双成, 魏锋, 程显隆, 张毅, 周娟, 林永强, 张文娟, 刘永利, 徐丽华, 冯丽, 杨平荣, 孙磊, 金红宇, 于建东, 刘燕	中检院, 山东省食品药品检验研究院, 重庆市食品药品检验检测研究院, 四川省食品药品检验检测院, 河北省药品检验研究院, 甘肃省药品检验研究院
2	乙型肝炎减毒活疫苗生物学研究及大规模生产应用	四川省科技进步二等奖	李玉华、葛永红、贾丽丽、吴永林、刘欣玉、姚亚夫、俞永新、刘少祥	成都生物制品研究所有限责任公司、中国食品药品检定研究院
3	动物源性医疗器械质量评价关键技术与标准化研究	北京市科学技术进步奖二等奖	徐丽明、邵安良、陈亮、王春仁、史新立、凌友、范昌发、魏利娜、张勇杰、赵鹏	中国食品药品检定研究院, 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心, 冠昊生物科技股份有限公司

表 6 2020 年获得科技奖励项目

序号	项目名称	获奖等级	主要完成人（获奖人）	完成单位
1	动物源性医疗器械质量评价关键技术与标准化研究	北京市科学技术进步奖二等奖	徐丽明、邵安良、陈亮、王春仁、史新立、凌友、范昌发、魏利娜、张勇杰、赵鹏、徐斌、屈树新、柴媛、段晓杰、吴勇	中国食品药品检定研究院、国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心、冠昊生物科技股份有限公司、陕西佰傲再生医学有限公司、西南交通大学、北京大学口腔医学院口腔医疗器械检验中心
2	全球脊灰病毒根除阶段关键疫苗 sIPV 和 bOPV 的研发及应用	北京市科学技术进步奖二等奖	杨晓明, 王军志, 王辉, 李长贵, 许文波, 魏树源, 赵玉秀, 王红燕, 徐康维, 杨云凯, 江征, 张晋, 李爱灵, 梁宏阳, 于守智	中国生物技术股份有限公司、中国食品药品检定研究院、北京生物制品研究所有限责任公司、中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所、上海楚鲲生物科技有限公司
3	创新型疫苗质控和评价技术体系的国际化和标准化研究	中国药学会科学技术奖二等奖	毛群颖、徐苗、梁争论、高帆、王一平、卞莲莲、郝晓甜、吴星、贺鹏飞、张洁	中国食品药品检定研究院
4	戊型肝炎病毒的传播途径新发现与检测技术研究	河北省科学技术进步奖二等奖	耿彦生; 黄维金; 赵晨燕; 张宏馨; 王佑春	河北大学, 中国食品药品检定研究院
5	胃癌发生发展多维度调控新机制及其临床前瞻性防控研究	重庆市科学技术奖-自然科学一等奖	邹全明; 庄园; 曾明; 肖斌; 吴超	中国人民解放军陆军军医大学, 中国食品药品检定研究院
6	重组细胞因子基因衍生蛋白注射液的研制和产业化	青岛市科技进步奖二等奖	刘龙斌, 王海涛, 王敏荣, 吕秋军, 王军志,	杰华生物技术(青岛)有限公司, 北京杰华生物技术有限责任公司, 中国食品药品检定研究院, 中南大学湘雅医院, 中南大学湘雅二医院
7	结核杆菌变态反应原研究与应用	中国防痨协会科学技术奖一等奖	王国治、徐苗、赵爱华、都伟欣、卢锦标、陈保文、蒲江、卢水华、陆伟、田家伦、沈小兵、高孟秋、杨蕾、苏城、张凯	中国食品药品检定研究院、安徽智飞龙科马生物制药有限公司、上海公共卫生中心、江苏省疾病预防控制中心、北京祥瑞生物制药有限公司、首都医科大学附属北京胸科医院
8	戊型肝炎病毒抗体以及利用所述抗体检测戊型肝炎病毒的方法和试剂盒	中国专利奖优秀奖	王佑春, 李秀华, 张峰, 乔杉	中国食品药品检定研究院, 北京万泰生物药业股份有限公司

表 7 2019 年获得专利授权项目

序号	专利名称	授权专利号	授权日期	专利类型	专利权人	发明人
1	小鼠短串联重复序列的复合扩增体系及检测试剂盒	ZL201610177489.9	2019.1.11	发明专利	中国食品药品检定研究院, 北京国微基因技术有限公司	孟淑芳 樊金萍 徐苗 吴雪伶 吕悦心 陈初光 赵翔 冯建平
2	乙型脑炎减毒活疫苗株 SA14-14-2 在人二倍体细胞 2BS 上的适应株及其疫苗	ZL201610180176.9	2019.6.14	发明专利	中国食品药品检定研究院	李玉华, 俞永新, 余凝盼, 刘欣玉, 徐宏山, 贾丽丽
3	一种脊髓灰质炎 I 型病毒单克隆抗体及其应用	ZL201610515718.3	2019.6.11	发明专利	中国食品药品检定研究院	李长贵; 徐康维; 英志芳; 王剑锋; 江征 (生检所 呼吸道病毒疫苗室)
4	一种脊髓灰质炎 II 型病毒单克隆抗体及其应用	ZL201610515716.3	2019.6.11	发明专利	中国食品药品检定研究院	李长贵; 徐康维; 英志芳; 王剑锋; 江征 (生检所 呼吸道病毒疫苗室)
5	一种用于细菌性疫苗菌种的质量控制的方法	ZL201410617618.2	2019.7.16	发明专利	中国食品药品检定研究院	王军志; 徐颖华; 张金龙; 辛晓芳
6	一种制备 GGTA1 和 iGb3S 双基因敲除的非人哺乳动物的方法及应用	ZL201510122581.0	2019.1.18	发明专利	中国食品药品检定研究院	徐丽明、邵安良、范昌发
7	一种两法联合标定氧气透过量标准膜及其制备方法	ZL201710452697.X	2019.7.19	发明专利	中国食品药品检定研究院	孙会敏; 谢兰桂; 赵霞; 窦思红; 贺瑞玲
8	一种基于 hSCARB2 基因敲入的肠道病毒 71 型感染模型的构建方法及所述感染模型的用途	ZL201510622357.8	2019.5.31	发明专利	中国食品药品检定研究院	范昌发, 周舒雅, 刘强, 吴星, 陈盼, 吴曦, 王佑春, 毛群颖, 刘魁苏, 左琴, 黄维金, 李保文, 梁争论, 李文辉, 贺争鸣.
9	一种利用相关系数进行药品库数据处理的方法	ZL201710389822.7	2019.4.5	发明专利	中国食品药品检定研究院	胡昌勤, 戚淑叶, 邹文博, 冯艳春, 尹利辉, 赵瑜

表 8 2020 年获得专利授权项目

序号	专利名称	授权专利号	授权日期	专利类型	专利权人	发明人
1	GLP-1 样化化合物的生物学活性的体外检测方法	ZL201710700286.8	2020.10.13	发明专利	中国食品药品检定研究院、昆明理工大学	梁成罡、魏云林、王杰、吕萍、季秀玲、张胜婷、李晶、张慧
2	一种用于检测柯萨奇病毒 A 组 6 型中和抗体的方法及其所应用的重组病毒	ZL201810135964.5	2020.6.26.	发明专利	中国食品药品检定研究院	吴星吴星、苏瑶、梁争论、陈盼、董方玉、孙世洋、毛群颖、高帆、卞莲莲、姜崴、胡亚林
3	一种微生物低温保存保护液	ZL201810871854.5	2020.7.24.	发明专利	中国食品药品检定研究院	赵爱华 王国治 付丽丽 寇丽杰
4	转基因细胞测活方法测定 IL-5 或 IL-5R α 抗体活性	ZL201710896736.5	2020.3.6.	发明专利	中国食品药品检定研究院	王军志; 高凯; 王兰; 于传飞; 付志浩; 徐刚领
5	人血白蛋白分子大小分布超高效液相色谱测定方法	ZL201810530558.9	2020.6.23.	发明专利	中国食品药品检定研究院	王敏力 侯继锋
6	稳定表达牛胰蛋白酶原的 MDCK 细胞系及其用途	ZL201610990887.2	2019.12.27.	发明专利	中国食品药品检定研究院	江征, 朱秀娟, 李长贵
7	一种医用内窥镜成像质量检测系统及其辅助装置	ZL202020565968.X	2020.10.9.	实用新型专利	中国食品药品检定研究院	李宁、孟祥峰、王浩、唐桥虹、李佳戈
8	医用内窥镜成像质量检测用辅助装置	ZL202030153137.7	2020.7.14.	外观设计	中国食品药品检定研究院	孟祥峰、李宁、王浩、唐桥虹、李佳戈
9	人工心脏的抗振检测装置	ZL 2020 2 0668228.9	2020.11.3.	实用新型	中国食品药品检定研究院	李澍
10	一种 EV71 疫苗的体内效力评价方法及抗病毒药物筛选方法	ZL2015106222430.1	2020.3.3	发明专利	中国食品药品检定研究院	范昌发, 周舒雅, 刘强, 吴星, 陈盼, 吴曦, 王佑春, 毛群颖, 刘魁苏, 左琴, 黄维金, 李保文, 梁争论, 李文辉, 贺争鸣
11	一种半自动防夹手装置	ZL202020348903.X	2020.12.08	实用新型	中国食品药品检定研究院	苗玉发 张河战 霍艳 王三龙 周晓冰 耿兴超

表 9 2019 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)
1	药品检验仪器操作规程及使用指南	张志军	孙磊等	于健东等	中国健康传媒集团；中国医药科技出版社	2019 年 8 月	978-7-5214-1172-0
2	中国药品检验标准操作规范 2019 年版	张志军	孙磊等	于健东等	中国健康传媒集团；中国医药科技出版社	2019 年 8 月	978-7-5214-1171-3
3	食品检验操作技术规范（理化检验）	路勇	丁宏，王海燕	黄传峰，董亚蕾	中国健康传媒集团；中国医药科技出版社	2019 年 8 月	978-7-5214-1170-6
4	食品检验操作技术规范（微生物检验）	路勇	崔生辉	赵琳娜，任秀，白继超，王亚萍	中国医药科技出版社	2019 年 8 月	978-7-5214-1177-5
5	探秘三七	马双成	康帅，曲淼，刘永利，徐士奎，张晟	李彤亮，连超杰，张南平，陈虹	人民卫生出版社	2019. 1	ISBN978-7-117-28917-7
6	生物制品检验技术操作规范	王佑春 张志军	沈琦 徐苗	丁有学 丁晓丽 于雷 马霄 马秋平 王兰 王玲 王威 王斌 王云鹏 王丽婵 王春娥 王敏力 王绿音 王霄舟 毛群颖 卞莲莲 方鑫 孔艳 石继春 石磊泰 卢锦标 叶强 田万红 史新昌 付丽丽 权娅茹 毕华 吕萍 刘兰 刘艳 刘欣玉 刘悦越 刘晶晶 江征 孙亮 孙悦 苏城 杜加亮 李加 李红 李响 李萌 李康 李晶 李懿 李长贵 李玉华 李永红 李亚南 李江姣 李茂光 李湛军 杨蕾 杨英超 杨靖清 吴星 邱少辉 何鹏 余晴川 辛晓芳 沈小兵 张伟 张峰 张慧 张影 张华 捷 张园园 陈莹 陈琼 陈度宇 武刚 范文红 国泰 周勇 周倩 郑红梅 赵卉 赵爱华 郝杰 胡玥 胡忠玉 侯继锋 俞小娟 饶春明 姚文荣 秦玺 都伟欣 贾丽丽 徐潇 徐可铮 徐宏山 徐康维 徐颖华 高帆 高加梅 郭莹 陶磊 曹守春 崔晓雨 梁成罡 梁争论 梁昊宇 梁誉龄 董思国 韩春梅 喻钢 鲁旭 曾明 蔡彤 裴德	中国健康传媒集团 中国医药科技出版社	2019 年 8 月	978-7-5214-1173-7

				宁 管利东 谭亚军 魏东			
7	医疗器械安全通用要求检验操作规范	张志军	杨昭鹏, 余新华, 施燕平, 何骏, 孟志平, 陈鸿波, 郑佳	柯林楠, 黄元礼, 付步芳、史建峰, 韩倩倩, 连环, 陈丹丹, 王春仁, 卢大伟, 陈亮, 王权, 李澍, 李佳戈, 苑富强	中国医药科技出版社	2019 年 8 月	978-7-5214-1217-8
8	体外诊断试剂检验技术	张志军, 王佑春	杨振, 龚声瑾, 王会如, 黄鸿新, 白东亭	孙彬裕, 李丽莉, 周诚, 郭世富, 黄杰, 黄颖, 于洋, 于婷, 石大伟, 田亚宾, 曲守方, 刘艳, 刘东来, 许四宏, 孙楠, 李克坚, 谷金莲, 沈舒, 张瑾, 张文新, 周海卫, 郝晓甜, 胡泽斌, 贾峥, 夏德菊, 高飞, 辜文洁, 蓝海云等	中国医药科技出版社	2019. 8	ISBN 978-7-5214-1175-1
9	药用辅料和药品包装材料检验技术	张志军	孙会敏, 邹健, 杨会英, 赵霞, 杨锐	王珏, 王颖, 刘艳林, 齐艳菲, 江颖, 汤龙, 许凯, 孙会敏, 李海亮, 李婷, 李樾, 杨会英, 杨锐, 宋晓松, 张朝阳, 赵燕君, 赵霞, 贺瑞玲, 黄雅理, 谢兰桂	中国医药科技出版社	2019 年 11 月	ESBN 978-7-5214-1176-8
10	《Toxicologic Pathology:Nonclinical Safety Assessment》(毒理病理学: 非临床安全性评价)	吕建军、王和枚*、刘克剑*、乔俊文*、孔庆喜*	王三龙、张连珊*、尹纪业*、刘兆华*、邱爽*	王蕾*、兰秀花*、吕艾*、乔艺然*、刘淑洁*、杨艳伟*、严建燕*、吴晓静*、何杨*、张岷、张思明*、张海飞*、陆姮磊*、陈珂*、陈涛*、陈梦*、林志、苗玉发、罗曼*、周大鹏*、屈哲、赵煜*、侯敏博*、姚芳*、崔庆飞*、崔甜甜*、淡墨、盖仁华*、董延生*、富欣*、谭玉军*、谭荣荣*、潘东升、霍桂桃	北京科学技术出版社	2018 年 12 月第 1 版	978-7-5304-9845-3/ R 2517
11	药检系统实验室文化管理体系建立与维护	张河战 肖静	陈旻* 廖斌*	王青 王迪 王冠杰 冯克然 巩薇 刘巍 李健 李丽莉 张洁 项新华 赵霞	科学出版社	2018 年 12 月	978-7-03-060212-1
12	实用中药材传统鉴别手册(第一册)	马双成, 魏锋;	余坤子, 张南平	张萍, 严华, 麻思宇, 程显隆	人民卫生出版社	2019. 7	978-7-117-28279-6

表 10 2020 年出版专著、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)
1	化妆品安全性评价方法及实例	王钢力, 邢书霞	罗飞亚, 张凤兰	乌兰*, 方继辉*, 冯克然, 邢泰然*, 刘敏, 刘保军*, 刘晓悦*, 苏哲, 李琳, 吴景, 宋钰, 张蓓蓓*, 陈淙*, 金卫华*, 袁欢, 黄怡康*, 黄湘鹭, 曾子君*, 谢柳青*, 裴新荣	中国医药科技出版社	2020. 3	ISBN 978-7-5214-1586-5
2	探秘冬虫夏草	王淑红*, 康帅	关潇滢*, 郑健, 周碧乾*	王莹, 左甜甜, 过立农, 李耀磊, 连超杰, 余坤子, 张南平, 聂黎行	人民卫生出版社	2020 年 12 月	ISBN978-7-117-30910-3
3	中药成方制剂显微鉴别图典	马双成, 魏锋	张南平, 戴忠, 余坤子	石岩, 刘薇, 严华, 李明华, 张萍, 张文娟, 陈佳, 麻思宇, 程显隆	人民卫生出版社	2020 年 9 月	978-7-117-29699-1
4	《食品药品医疗器械检验机构仪器设备管理及维护手册》	邹健	李秀记, 田利, 李静莉	汤龙, 谢兰桂, 项新华, 余振喜, 王冠杰	中国医药科技出版社	2020 年 3 月	978-7-5214-1531-5
5	医疗器械标准知识	张志军	余新华、母瑞红、何骏*, 施燕平*	王越、母瑞红、戎善奎、汤京龙、许慧雯、杜晓丹、余新华、张春青、邵玉波、邵妹妹、易力、郑佳、徐红、黄颖、董谦	中国医药科技出版社	2020. 07	978-7-5214-1786-9
6	实验动物检验技术	邹建, 王佑春	柳全明, 岳秉飞	王吉、王洪、王辰飞、王劲松、王莎莎、王淑菁、付瑞、冯育芳、邢进、巩薇、朱婉月、刘巍、刘佐民、刘甦苏、李威、李晓波、吴勇、谷文达、张潇、张鑫、张雪青、陈磊、范昌发、赵明海、侯丰田、贺争鸣、秦骁、黄健、黄宗文、黄慧丽、曹愿、梁春南、董青花、魏杰	中国医药科技出版社	2020. 6	978-7-5214-1836-1
7	《Pathology for Toxicologists: Principles and Practices of Laboratory Animal Pathology for Study Personnel》(毒理研究者实用病理学: 实验动物病理学原则和实践)	张妙红*, 吕建军, 姜德建*, 王三龙 (主译)	无	肖洒*, 张宗利*, 林志, 屈哲, 霍桂桃	北京科学技术出版社	2020 年 6 月	978-7-5714-0646-2/ R 2710

注: *为外单位编者, 部分专著因篇幅有限, 只标准本单位编者

表 11 2019 年发表论文

序号	题目	作者	杂志名称	期号、起止页码	SCI 影 响因子
1	基于 DRS origin 的替代标准物质法研究——以超高效液相色谱测定乳香中 11-羧基- β -乳香酸和 11-羧基- β -乙酰乳香酸的含量为例	孙彩林、孙磊#、王赵、金红宇、马双成#	中国药学杂志	2019, (17): 1411-1417	
2	气相指纹图谱结合化学计量学分析在中药鉴别中的应用——以 3 种乳香为例	于新兰*、李革*、孙磊#	中国药事	2019, (04) 460-465	
3	国家药品评价性抽验通滞苏润江制剂质量分析及建议	于新兰*、王雪*、冯春蕾*、于睿*、徐鸿*、陈媛媛*、周洋*、孙磊#	中国药事	2019, (03) 275-282	
4	The current status of alternative methods for Cosmetics Safety Assessment in China	罗飞亚, 苏哲, 吴景, 张凤兰, 邢书霞, 王钢力#, 路勇	ALTEX-ALTERNATIVES TO ANIMAL EXPERIMENTATION	2019: 36(1), 136-139	6.183
5	Lipoic Acid Facilitates Learning and Memory in Aged Mice	裴新荣, 董宇琪*, 罗飞亚, 邢书霞, 王学硕, 吕冰峰#	Journal of Food and Nutrition Research	2019, 7:778-784	0.97
6	化妆品安全技术规范修订工作介绍	吴景#, 李琳	中国食品药品监管	2019, (7): 91-94	
7	超高效液相色谱-串联质谱法测定牛源性酪蛋白方法中酶解条件的优化及酶解性能的评价	孙姗姗, 李婷婷, 陈启*, 罗娇依, 李刚, 曹进#	理化检验(化学分册)	v. 55(10):1157-1163	
8	乳粉及乳制品中酪蛋白含量及产地关联性的分析	孙姗姗, 李刚, 罗娇依, 梁瑞强, 曹进, 陈启*, 刘英华*#	中国食物与营养	v. 25;No. 242(10):20-25.	
9	不同地域来源乳粉及乳制品中乳铁蛋白含量分析	孙姗姗, 罗娇依, 李刚, 梁瑞强, 曹进, 陈启*, 刘英华*#	中国食物与营养	v. 25;No. 240(08):20-25.	
10	高效液相色谱法测定保健食品原料和产品中角鲨烯的含量	罗娇依, 李刚, 孙姗姗, 梁瑞强, 董亚蕾, 曹进#	食品安全质量检测学报	2019, 10(1): 146-151	
11	Q-Orbitrap 高分辨质谱快速筛查及定量分析改善睡眠类保健品中非法添加的 18 个药物成分	董喆, 李梦怡, 张会亮, 孙姗姗, 丁宏, 曹进#	药物分析杂志	2019, 39(2):310-318	
12	信阳毛尖茶叶中矿物元素的主成分分析和品质评价	董喆, 李梦怡, 胡越, 丁宏, 曹进#	食品安全质量检测学报	2019, 10(1):141-145	

13	大米粉中总砷含量测定的能力验证研究	李梦怡, 胡越, 张隆龙, 张会亮, 董喆#	食品安全质量检测学报	2019, 10(1):107-110	
14	婴幼儿配方乳粉中维生素 PP 含量测定盲样考核研究	李红霞, 李硕#, 李莉#, 王海燕, 曹进, 丁宏	食品安全质量检测学报	2019, 10 (1) : 102-106	
15	高效液相色谱法测定大豆磷脂类保健食品中磷脂酰胆碱含量	刘彬丽, 唐亚利, 金绍明, 宁霄, 曹进#	食品安全质量检测学报	2019, 10 (1) : 90-94	
16	肉糜中苯甲酸、山梨酸测定能力验证研究	唐亚利, 刘彬丽, 金绍明, 宁霄, 曹进#	食品安全质量检测学报	2019, 10 (1) : 95-101	
17	高效液相色谱法同时测定果冻、口香糖和明胶囊壳中 11 种合成着色剂及其 8 种铝色淀	赵梅, 黄丙楠*, 曹进, 刘素丽, 王宏伟, 钮正睿#	食品安全质量检测学报	2019, 10(1):31-39	
18	同位素稀释液相色谱_串联质谱法测定食品中的 5 种环境类雌激素	宁霄, 金绍明, 唐亚利, 刘彬丽, 曹进#, 丁宏#	食品质量安全检测学报	2019, 10 (1)、40-47	
19	超高效液相色谱串联质谱法测定酒和_省略_能饮料中 3 种西地那非衍生物的含量	金绍明, 宁霄, 曹进#, 丁宏	食品质量安全检测学报	2019, 10 (1)、79-83	
20	非标记蛋白定量方法在掺假肉鉴别中的应用	金绍明, 宁霄, 曹进#, 丁宏	食品质量安全检测学报	2019, 10 (1)、71-74	
21	Novel Targeted Anti-Tumor Nanoparticles Developed from Folic Acid-Modified 2-Deoxyglucose	Shaoming Jin, Zhongyao Du*, Huiyuan Guo*, Hao Zhang*, Fazheng Ren* and Pengjie Wang*##	International Journal of Molecular Sciences	2019, Volume 20, Issue 3: 697	3.687
22	2-Deoxyglucose-Modified Folate Derivative: Self-Assembling Nanoparticle Able to Load Cisplatin	Shaoming Jin, Zhongyao Du*, Pengjie Wang*, Huiyuan Guo*, Hao Zhang*, Xingen Lei* and Fazheng Ren*##	molecules	2019, Volume 24, Issue 6: 1084	3.098
23	食品中基体标准物质研究进展	刘素丽, 王宏伟, 赵梅, 曹进, 黄丙楠*, 钮正睿#	食品安全质量检测学报	2019, 10 , (1)、8-13	
24	食品中非法添加工业染料危害的研究进展	王宏伟, 刘素丽, 赵梅, 曹进, 黄丙楠*, 钮正睿#	食品安全质量检测学报	2019, 10 (1)、1-7	
25	食品中肌醇的检测方法研究进展	房子舒, 黄传峰#	食品安全质量检测学报	2019, 10(01):14-18	

26	高效液相色谱-串联质谱法测定 功能饮料中肌醇的含量	黄传峰,张会亮,房子舒, 孙晶*,林思静,王海燕#, 曹进,丁宏	食品安全质量检 测学报	2019, 10(04):1064-1070	
27	茶叶中甲氰菊酯测定能力验证 中结果评价方式的选择	张会亮,李娜,高晓明, 项新华,王海燕#	化学分析计量	2019, (4), 98-102	
28	高效液相色谱-质谱法测定畜肉 中的卡拉胶	张会亮,黄传峰,李佩璇, 江丰,孙姗姗,丁宏,曹 进	食品科学	2019, (10), 298-303	
29	微波消解-电感耦合等离子体质 谱法同时测定沙棘汁饮料中 18 种无机元素	董亚蕾;刘钊;高文超;王 海燕;曹进,丁宏	食品安全质量检 测学报	2019, 10(01):25-30	
30	中国食品安全检查员监管制度 构建探索	李波#,李雪*,刘师卜, 肖平辉*,宋元德*,侯田 田	食品科学	2019, 40(15):352-358	
31	Synthesis and Biological Evaluation of Fangchinoline Derivatives as Anti-Inflammatory Agents through Inactivation of Inflammasome	Ting Liu (刘婷), Qingxuan Zeng *, Xiaoqiang Zhao *, Wei Wei*, Yinghong Li*#, Hongbin Deng*#, and Danqing Song*#	Molecules	2019, 24(6):1154	3.06
32	直接肽反应试验及其研究进展	梅承翰*庄慧敏*刘师卜 牛厚菊*刘婷#	中国医药生物技 术	2018, 13(6):556-559	
33	皮肤致敏试验替代方法研究进 展	梅承翰*谭红*杨鸿波*陈 蓓蓓*刘师卜 刘婷#	日用化学工业	2019, 49(6):393-397, 402	
34	Characterization of an Oxacillin-Susceptible mecA-Positive Staphylococcus aureus Isolate from an Imported Meat Product	Rong Luo, Linna Zhao, Pengcheng Du*, Haipeng Luo, Xiu Ren, Pang Lu*, Shenghui Cui, 1 and Yanping Luo*	MICROBIAL DRUG RESISTANCE	2019 Aug 19 ; 1-5	2.4
35	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	谢冠东, 骆海朋, 任 秀, 陈怡文, 余文, 崔 生辉	食品安全质量检 测学报	2019, 10(1), 48-53	
36	食品中副溶血性弧菌检验能力 验证样品的研制及其应用	刘娜, 骆海朋, 陈怡文, 任秀, 崔生辉	食品安全质量检 测学报	,, 2019, 10(7), 1816-1820	
37	Identification and Quantification of Nonviable Lactobacillus pentosus Cells in a Health Food Product	Na Liu, Wei Zhou*, Chune Wang, Xiu Ren, Haipeng Luo, Yiwen Chen, Guandong Xie, Wen Yu, shenghui cui	Journal of AOAC International	2019 Aug 27	1.2

38	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	刘 娜, 赵琳娜, 张 伟, 骆海朋, 谢冠东, 陈怡文, 余 文, 任 秀, 崔生辉	食品安全质量检测学报	2019, 10 (1), 59-63	
39	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	赵琳娜 张伟 刘娜 崔生辉	中华检验医学杂志	2019, 42 (8): 192-196	
40	菌落总数质控样的制备及其在能力验证中的应用	陈怡文	食品安全质量检测学报	2019, (12): 3772-3776	
41	基于分子对接及酶抑制作用预测羟基芫花素肝毒性风险	汪祺, 王亚丹, 杨建波, 刘越*, 文海若, 马双成#	中国新药杂志	2019, 28 (18): 2251-2255.	
42	基于代谢组考察何首乌与制何首乌肝毒性差异	汪祺, 王亚丹, 杨建波, 刘越*, 文海若, 马双成#.	中国新药杂志	2019, 28(15):1858-1863	
43	基于 UGT1A1 抑制作用考察大黄素肝毒性作用	汪祺, 杨建波, 刘越*, 文海若, 马双成#	药物分析杂志	2019, 39(7):1177-1184	
44	基于体外实验技术评价芫花素肝毒性风险[J]. 中国现代中药	汪祺, 王亚丹, 杨建波, 刘越*, 文海若, 马双成#	中国现代中药	2019, 21(7):909-912	
45	基于分子对接和体外大鼠肝微粒体抑制实验综合考察何首乌中潜在肝毒性成分研究	汪祺, 李勇*, 王亚丹, 文海若, 马双成#	药物评价研究	2019, 42(40): 635-640	
46	基于体外肝代谢考察大黄素甲醚肝毒性作用	汪祺, 王亚丹, 杨建波, 刘越*, 文海若, 马双成#	中国中药杂志	2019, 44(11):2367-2372	
47	基于分子对接及体外抑制实验预测芹菜素潜在药物相互作用	汪祺, 王亚丹, 杨建波, 刘越*, 文海若, 马双成#	中国中药杂志	2019, 44(18):4043-4047	
48	基于 UGT1A1 酶抑制探讨何首乌中顺(反)式二苯乙烯苷体外肝微粒体中潜在毒性作用	汪祺, 王亚丹, 文海若, 马双成#.	中国现代中药	2019, 21(3): 300-304	
49	活血止痛散中乳香基原研究	聂黎行, 孙磊, 戴忠, 张毅*, 马双成#	食品与药品	2018, 20 (6): 401-403	
50	基于 ICP-MS 和对照制剂的牛黄清胃丸中重金属及有害元素残留量测定及风险评估	聂黎行, 查祎凡, 左甜甜, 金红宇, 于健东, 戴忠, 马双成#	中国中药杂志	2019, 44 (1): 82-87	
51	牛黄清心丸(局方)中樟脑限量的检查方法研究	聂黎行, 戴忠#, 马双成#	医药导报	2019, 38 (2): 235-237	
52	WHO 国际植物药监管合作组织 (IRCH) (二工作组章程介绍	聂黎行, 戴忠, 马双成#	世界中医药	2019, 14 (1): 236-238	
53	基于吸收系数的生脉注射液中聚山梨酯 80 含量测定新方法	聂黎行, 常艳, 戴忠#, 马双成#	光谱学与光谱分析	2019, 39 (1): 199-203	0.326
54	基于高效液相色谱波长切换技术评价活血止痛散中当归和乳香质量	聂黎行, 戴忠#, 马双成#	中国医院药学杂志	2019, 39 (6): 557-560	
55	活血止痛胶囊中乳香来源鉴别	聂黎行, 孙磊, 戴忠#,	中国医药导报	2019, 16 (9): 114-116	

	方法研究	马双成#			
56	HPLC 波长切换法在活血止痛胶囊质量评价中的应用	聂黎行, 戴忠#, 马双成#	中国新药杂志	2019, 28 (6) : 745-749	
57	应用近红外光谱技术快速评价牛黄清胃丸质量	聂黎行, 查伟凡, 刘燕, 戴忠, 张毅*, 马双成#	药物分析杂志	2019, 39 (7) : 1330-1335	
58	HPLC-波长切换法同时测定牛黄清胃丸中 7 个成分的含量	吴志芳*, 聂黎行#	中国药房	2019, 30 (13) : 1744-1748	
59	生脉注射液化学物质基础研究 (I) -化学成分的定性鉴别	聂黎行, 刘瑞, 李静, 戴忠#, 王钢力, 马双成#	中国药学杂志	2019, 54 (17) : 1387-1394	
60	基于对照制剂的抗宫炎片质量评价新模式的探讨	邬秋萍*, 许妍*, 罗跃华*, 周国平*, 周志强*, 袁铭铭*, 聂黎行#	药物分析杂志	2019, 39 (10) : 1762-1770	
61	基于对照制剂的沉香化气丸多组分含量测定研究	陈馥*, 周颖仪*, 李华*, 聂黎行#, 戴忠, 马双成#	药物分析杂志	2019, 39 (10) : 1751-1761	
62	牛黄清胃丸对照制剂的建立	聂黎行, 查伟凡, 何风艳, 刘静, 李静, 戴忠, 于健东, 马双成#	药物分析杂志	2019, 39 (10) : 1738-1750.	
63	基于 2018, 国家药品抽检探讨中药原粉制剂的质量现状	聂黎行, 查伟凡, 李静, 于健东, 戴忠#, 马双成#, 朱炯	中国药学杂志	2019, 54 (19) : 1617-1621	
64	3 种检测限测定方法在薄层色谱中的应用比较	何风艳, 李静, 何轶#, 郑笑为, 戴忠, 马双成#	中国药学杂志	2019, 54 (18) : 1515-1519	
65	基于网络药理学的红花注射液用红花药材质量控制方法研究	胡晓茹, 郑海荣*, 党海霞*, 胡秦*, 康帅, 戴忠#, 马双成#	药学报	2019, 54 (11) : 2074-2082	
66	含牛黄中成药的质量控制现状	胡晓茹, 刘晶晶, 戴忠#, 马双成#	中国药学杂志	2019, 54 (17) : 1374-1379	
67	活血止痛剂中三七的专属性鉴别方法研究	王峰, 聂黎行, 于健东, 戴忠, 马双成#	中国药事	2019, 33 (7) : 760-766	
68	牛黄清胃丸中麦冬掺伪情况研究	王峰, 何轶, 于健东, 戴忠, 马双成#	中国药学杂志	2019, 54 (16) : 1332-1335	
69	雷公藤制剂的化学成分及质量研究现状	王亚丹, 汪祺, 张建宝, 戴忠, 林娜, 吴先富, 马双成#	中国中药杂志	2019, 44 (16) : 3368-3373	
70	鸡血藤饮片质量控制研究	刘静, 郭日新, 王晓静*, 张南平, 康帅, 彭开锋, 张鹏, 戴忠#, 马双成#	中国药事	2019, 33 (5) : 534-543	
71	鸡血藤研究进展	刘静, 王晓静*, 戴忠#, 马双成#	中国药事	2019, 33 (2) : 188-194.	
72	基于国家药品抽检工作的中成药质量和安全问题分析	刘静, 王翀, 冯磊, 朱炯, 戴忠#, 马双成#	中国现代中药	2019, 21 (3) : 279-283.	

73	Quality analysis of Longdan Xiegan Pill by a combination of fingerprint and multicomponent quantification with chemometrics analysis.	Liu Jing, Liu Hui*, Dai Zhong#, Ma Shuangcheng#	Journal of Analytical Methods in Chemistry.	2018, 4105092	1.589
74	龙胆泻肝丸中马兜铃酸 I 的液质联用法检测分析	刘静, 刘汇*, 姚令文, 戴忠#, 马双成#	世界科学技术-中医药现代化	2019, 21(7): 1312-1317.	
75	马兜铃酸类成分研究进展	刘静, 郭日新, 戴忠, 马双成#	世界科学技术-中医药现代化	2019, 21(7): 1286-1292.	
76	马兜铃酸类成分检测与分析研究进展	刘静, 戴忠, 程显隆, 魏锋, 马双成#	药物评价研究	2019, 42(8): 1644-1650.	
77	环烯醚萜类化合物的结构和生物学活性研究进展	王菲菲、张聿梅、郑笑为 戴忠、刘斌、马双成	中国药事	2019, 33(03):91-98	
78	薄荷属 3 种植物及变种的性状鉴别、化学成分分析及 DNA 条形码研究比较	王菲菲, 刘杰, 何风艳, 张南平, 何轶, 李静, 张聿梅, 郑健, 马双成	药学报	2019, 54(11): 2083-2088	
79	中药质量等级评价研究进展	钱秀玉, 聂黎行, 戴忠, 马双成#	药物分析杂志	2019, 39(10): 1724-1737	
80	基于 UPLC 和对照制剂的牛黄清胃丸指纹图谱研究和等级初评价	查祎凡, 聂黎行, 于健东#, 戴忠, 马双成	中国药学杂志	2019, 54(17): 1438-1441	
81	基于对照制剂的牛黄清胃丸中冰片的质量评价	查祎凡, 聂黎行, 于健东#, 戴忠, 马双成	中成药	2019, 41(11): 2753-2756	
82	用次生代谢物指纹图谱法区分不同用途红曲的可行性探索	王明娟, 康帅, 刘璇*, 王旭*, 刘鹏, 戴忠#, 马双成#	药学报	2019, 54(2): 354 -359	
83	车前子及其混淆品的微观特征荧光鉴别研究	罗晋萍*, 宁红婷*, 郭景文*, 康帅#, 张南平, 连超杰, 马双成	中国药房	2019, 30(5):665-671	
84	《神农本草经》等古代本草中木香基原考证	张南平, 余坤子, 康帅, 连超杰, 陈虹, 马双成#	中国药事	2019, 33(2): 125-127	
85	冬虫夏草人工繁育品与野生冬虫夏草 DNA 条形码比较研究	过立农, 刘杰, 袁航, 咎珂, 郑健, 马双成, 钱正明, 李文佳.	药物分析杂志	2019, 39(01):147-155.	
86	基于 UPLC 特征图谱及主要成分含量的 3 种肉苁蓉比较研究	高妍, 过立农, 马双成, 刘杰, 郑健, 咎珂	中国中药杂志	2019, 44(17):3749-3757	
87	全国肉苁蓉饮片专项抽验情况分析与研究	高妍, 伊辛, 过立农, 唐琳娜, 芦进财, 刘杰, 马双成, 郑健, 咎珂	中国药事	2019, 33(6):679-685	

88	基于国家药品评价性抽验的全国重楼饮片质量情况分析与研究	高妍, 李德旺, 过立农, 刘杰, 马双成, 郑健, 咎珂	中国药事	2019, 33(7):754-759	
89	当心“白富美”中药——防硫毒	高妍	中国食品药品监管	2019, (7):95-97	
90	云南重楼 UPLC 特征图谱研究	高妍, 李德旺, 过立农, 马双成, 刘杰, 郑健, 咎珂	中国食品药品监管	2019, (8):26-32	
91	A compression behavior classification system of pharmaceutical powders for accelerating direct compression tablet formulation design	Shengyun Dai, Bing Xu*, Zhiqiang Zhang*, Jiaqi Yu*, Fen Wang*, Xinyuan Shi*, Yanjiang Qiao**	International Journal of Pharmaceutics	2019, 572: 1-15	4.213
92	A proposed protocol based on integrative metabonomics analysis for the rapid detection and mechanistic understanding of sulfur fumigation of Chinese herbal medicines	Dai Shengyun, Wang Yuqi*, Wang Fei*, Mei Xiaodan*, Zhang Jiayu**	RSC Advances	2019, 9: 31150-31161	3.049
93	全国 10 种中药材品种中亚硫酸盐残留量的初步风险评估	许玮仪, 于江泳*, 王莹, 金红宇#, 孙磊, 马双成#	中国药事	2019, 33, (5): 127-128	
94	大黄配方颗粒质量分析及标准建议	许玮仪, 左甜甜, 王莹, 李耀磊, 金红宇#, 马双成#	中国药事	2019, 33(6): 136-135	
95	采用 APGC-QToF 建立中药材中 71 种常见农药的快速筛查法	王赵, 王莹, 郑征伟, 孙磊, 金红宇#, 马双成#	药物分析杂志	2018, 38(12): 2152-2159.	
96	金银花配方颗粒评价性抽验结果分析与建议	王赵, 李耀磊, 李静, 许玮仪, 金红宇#, 马双成#	中国药事	2019, 33(5): 528-533.	
97	金银花配方颗粒中农药多残留筛查研究	王赵, 金红宇#, 李耀磊, 李静, 许玮仪, 马双成#	中国中药	2019, 44(15): 3287-3296.	
98	新版《进口药材管理办法》解读	刘丽娜, 张体灯*, 金红宇, 王海南#, 马双成#	中国药事	2019, 33 (8): 846-850	
99	Quality evaluation of Lycium barbarum (wolfberry) from different regions in China based on polysaccharide structure, yield and bioactivities.	王莹, 金红宇, 董晓旭, 杨爽*, 倪健#, 马双成#	Chinese medicine	2019, 14:49-58	2.38
100	注射用黄芪多糖相对分子质量测定方法的比较及研究	王莹, 许玮仪, 李丽潇*, 金红宇, 倪健, 马双成#	药学报	2019, 54(02):348-353.	

101	国产人参中农药残留风险评估	王莹,王赵,岳志华*,金红宇#,孙磊,马双成#	中国中药杂志	2019, 44(07):1327-1333.	
102	人参中五氯硝基苯残留的加工因子测定及其在膳食暴露评估中的应用	王莹,李耀磊,于新兰*,王赵,金红宇#,马双成#	中成药	2019, 41(02):368-373.	
103	人参中禁用农药多残留检测方法的建立与样品筛查	屈浩然; 金红宇; 卢建秋; 马双成#	中国药学杂志	2019, 44(17):143-148	
104	基于 DRS origin 的替代标准物质法研究——以超高效液相色谱测定乳香中 11-羧基-β-乳香酸和 11-羧基-β-乙酰乳香酸的含量为例	孙彩林; 孙磊; 王赵; 金红宇#; 马双成#	中国药学杂志	2019, 44(17):146-150	
105	Arsenic species in Cordyceps sinensis and its potential health risks	李耀磊,刘越,韩笑*,金红宇#,马双成#	Frontiers in Pharmacology	2109, 10: 1471	3.845
106	冬虫夏草及产区土壤中 5 种重金属及有害元素污染评价	李耀磊,徐健,金红宇#,韩笑#,安丽萍,马双成	药物分析杂志	2019, 39(04):677-684	
107	药品中重金属及有害元素残留检测能力验证结果评价模式探讨	李耀磊,金红宇#,项新华,马双成#	中国中药杂志	2019, 44(08):1724-1728	
108	电感耦合等离子体质谱测定法中汞元素记忆效应与稳定性研究	李耀磊,金红宇,韩笑*#,马双成.	中国药学杂志	2019, 54(01):53-57.	
109	铅、镉、砷、汞、铜混合对照品溶液的定值及不确定度评估研究	李耀磊,唐秋竹*,金红宇#,刘丽娜,韩笑*,马双成#	药物分析杂志	2019, 38(12):2128-2134	
110	金银花中镉元素残留量测定能力验证研究	李耀磊,金红宇#,王丹丹,赵萌,高晓明,项新华,马双成#	中国药事	2019, 33(5):568-574	
111	基于胶体金免疫层析技术对中药材中黄曲霉毒素 B1 的定量检测研究	李耀磊,刘丽娜,姚云*,赵小旭*,周霞*,金红宇#,马双成#	中国药学杂志	2019, 54(17):1432-1437	
112	Refined assessment of heavy metal-associated health risk due to the consumption of traditional animal medicines in humans.	左甜甜,李耀磊,贺怀贞*,金红宇,张磊*,孙磊,高飞,汪祺,沈源峻*,马双成#,贺浪冲*#	Environmental Monitoring and Assessment	2019, 191:171-182	1.959
113	中药中外源性有害残留物安全风险评估技术指导原则.	左甜甜,王莹,张磊*,石上梅*,申明睿*,刘丽娜,孙磊,金红宇#,马双成#	药物分析杂志	2019, 39(10):1902-1907	
114	药食同源品种中重金属及有害元素的风险评估	左甜甜,金红宇,屈浩然*,张磊*,孙磊,李静,马双成#	中国药业	2019, 28(9):31-34.	

115	动物药中黄曲霉毒素 B1 的定量风险评估探索	左甜甜, 刘丽娜, 孙磊, 张磊*, 李静, 金红宇#, 马双成#	药物分析杂志	2019, 39 (7) : 1267-1271	
116	西洋参破壁饮片中重金属及有害元素的测定及其风险评估	左甜甜, 李耀磊, 金红宇, 马双成#	沈阳药科大学学报	2019 (36) 3: 243-248	
117	中药白矾的质量和有关问题分析	李明华, 程显隆, 张萍, 郭晓晗, 魏锋#, 马双成#	中国药事	2018, 32(12):1642-1647	
118	中药五味子的质量和临床应用有关问题分析	刘薇, 李明华, 程显隆, 张萍, 魏锋#, 马双成#	中国药事	2018, 32(12):1648-1652	
119	前胡类药材的化学成分及质量控制方法研究	邱国玉*, 李运*, 李晓春*, 程显隆#, 魏锋#, 康帅, 马双成	中国药事	2019, 33 (4) , 446-459	
120	基于主成分分析的前胡类药材 HPLC 特征图谱研究	李运*, 邱国玉*, 李晓春*, 程显隆#, 魏锋#, 马双成	药物分析杂志	2019, (07): 1323-1329	
121	基于数学模型分析不同产地佛手的化学成分差异性	张璐*, 田静*, 尹萌*, 房克慧*, 于洋*, 程显隆#, 魏峰, 马双成	药物分析杂志	2019(01): 122-126	
122	Novel phthalide dimers from the aerial parts of Ligusticum sinense Oliv cv. Chaxiong	Qian Wei*, Jianbo Yang#, LiLi*, Yalun Su*, Aiguo Wang#.	Fitoterapia	2019, 137: 104174.	2.431
123	Characterization and identification of the chemical constituents of Polygonum multiflorum Thunb. by high-performance liquid chromatography coupled with ultraviolet detection and linear ion trap FT-ICR hybrid mass spectrometry.	Jian-Bo Yang, Yue Liua, Qi Wang, Shuang-Cheng Ma#, Ai-Guo Wang*, Xian-Long Cheng, Feng Wei#.	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	2019, 172: 149-166.	2.983
124	Identification of velvet antler and its mixed varieties by UPLC-QTOF-MS combined with principal component analysis	郭晓晗, 程显隆, 柳温曦, 李明华, 魏锋#, 马双成#	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	2019, 165 : 18 - 23	2.983
125	An optimized TaqMan real-time PCR method for authentication of ASINI CORII COLLA (donkey-hide gelatin)	Wenjuan Zhang, Shenghui Cui, Xian-long Cheng, Feng Wei#, Shuangcheng Ma#	J Pharm Biomed Anal	2019 Jun 5;170:196-203	2.983
126	Application of analytical chemistry in the quality evaluation of Glycyrrhiza Spp	Jia Chen, Feng Wei#, Shuang-Cheng Ma#	Journal of Liquid Chromatography &	2019, Vol 42:5-6, 122-127	0.987

			Related Technologies		
127	Analysis of fingerprint profiles of bioactive constituents in traditional Chinese medicinal materials derived from animal bile with HPLC-ELSD and chemometrics methods: an application of reference scaleplate	Jing Xiong, Tian-jiao Zheng*, Yan Shi#, Feng Wei, Shuang-cheng Ma, Lan He, Si-cen Wang* and Xin-she Liu*##	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	2019, 174: 50 - 56	2.983
128	关于青黛来源、制法及质量问题的探讨	石岩, 魏锋#, 马双成#	中国中药杂志	2019, 44 (3) : 608-613	
129	基于机器学习及外部_探针_策略的 HPLC 保留时间预测的研究	石岩, 熊婧, 魏锋, 马双成	药物分析杂志	2019, 39 (4) : 716-721	
130	基于质量源于设计理念的上市冰硼散质量评价研究	王晓伟*, 王艳伟*, 刘亚楠*, 代雪平*, 王海波*, 石岩#	中南药学	2019, 17 (11) : 1898-1902	
131	柴胡配方颗粒的 HPLC-DAD-ELSD 指纹图谱研究	王晓伟*, 代雪平*, 王海波*, 王艳伟*, 李扬*, 刘瑞新*, 石岩#	中南药学	2019, 17 (12) : 2112-2119	
132	红花配方颗粒质量标准提高研究	王晓伟*, 刘瑞新*, 石岩#	中医研究	2019, 32 (6) : 55-58	
133	18F 标记的正电子药物中氨基聚醚 (2.2.2) 测定方法研究	姚静, 贾娟娟, 弓全胜, 许晓平*, 袁慧瑜*, 施亚琴#	《肿瘤影像学》	2018, 27 (6) : 433-436	
134	碳[11C]乙酸钠注射液质量分析方法的建立	贾娟娟, 瞿士桢*, 姚静, 弓全胜, 张文在, 施亚琴#	《中国新药杂志》	2019, 28 (5) : 565-570	
135	盐酸多柔比星脂质体注射液标准化释放度测定方法的建立	孙葭北, 欧婷, 王琚*, 高玉成*, 施亚琴#	《中国新药杂志》	2019, 28 (5) : 571-576	
136	制药行业中消毒技术规范应用的问题探讨	肖璜, 戴翠, 周发友, 胡昌勤, 马仕洪	中国药业	2019, 28 (20) : 62-64.	
137	国产牛磺酸滴眼液中抑菌剂使用状况分析	肖璜, 戴翠, 杨美琴, 马仕洪	中国药业	2018, 27 (24) : 5-8	
138	国内制药行业中消毒剂应用现状与分析	肖璜, 戴翠, 周发友, 刘亚茹, 马仕洪	中国药师	2019, 22 (2) : 315-318.	
139	recA 基因及核糖体分型技术在洋葱伯克霍尔德菌复合体鉴别与溯源分析中的应用	余萌, 王似锦, 戴翠, 周发友, 胡昌勤, 马仕洪	药物分析	2019, 39 (8) : 1521-1526	
140	凝胶剂中一株洋葱伯克霍尔德菌的分离、鉴定与生长特性研究	王似锦, 余萌, 杨美琴, 周发友, 马仕洪, 胡昌勤	药物分析	2019, 39 (9) : 1617-1624	
141	14 株伯克霍尔德菌的鉴定分析	王似锦, 余萌, 胡昌勤, 马仕洪	中国抗生素杂志	2019.44 (10) : 1214-1219	

142	五家制药企业洁净区微生物群落分析	刘亚茹, 余萌, 肖璜, 王似锦, 马仕洪	中国药事	2019, 33 (7) : 796-801	
143	探讨定量构效关系模型在药物及其杂质毒性预测方面的应用	白雅婷*, 南楠#, 尹婕	中国药事	2019, 33 (10) : 1174-1180	
144	首批醋酸特利加压素化学对照品的研制	刘倩, 李震, 张媛, 吴彦霖, 蔡彤, 谭德讲, 高华#	中国药事	2019, 33 (4) : 402-407	
145	基于数据库的仿制药生物等效性实验研究分析	刘倩, 南楠#, 薛晶, 许鸣镝	中国临床药理学杂志	2019, 35 (5) : 474-477	
146	眼用制剂生物等效性指导原则的介绍分析	刘倩, 南楠#, 张广超, 许鸣镝	中国新药杂志	2019, 28 (18) : 30-35	
147	美国国家药品编码目录在参比制剂可及性方面的应用简介	牛剑钊, 杨东升, 许鸣镝#	中国新药杂志	2019, 28(3) : 274-277	
148	美国授权仿制药在参比制剂可及性方面的应用简介	牛剑钊, 杨东升, 许鸣镝#	中国新药杂志	2019, 28(5) : 604-607	
149	Brief introduction for application of the USA national drug code	杨东升, 马玲云, 牛剑钊, 许鸣镝#	中国药学(英文版)	2019, 28(3) : 203-208	
150	Brief introduction for application of USA authorized generic drugs	杨东升, 马玲云, 牛剑钊, 许鸣镝#	中国药学(英文版)	2019, 28(6) : 439-445	
151	ICH 电子通用技术文件简介	杨东升, 牛剑钊, 许鸣镝#, 蔡海燕, 孙娴, 张广超	中国新药杂志	2019, 28(12) : 1440-1444	
152	美国重包装, 重贴标和自有品牌经销药品的应用简介	杨东升, 南楠, 马玲云, 牛剑钊, 许鸣镝#	中国新药杂志	2019, 28(15) : 1815-1818	
153	美国药品参比制剂信息变更示例解析	杨东升, 马玲云, 南楠, 牛剑钊, 许鸣镝#	中国新药杂志	2019, 28(16) : 2015-2018	
154	Construction of a Quantitative Structure Activity Relationship(QSAR) Model to Predict the Absorption of Cephalosporins in Zebrafish for Toxicity Study	Ying Liu, Xia Zhang, Jingpu Zhang# and Changqin Hu#	Frontiers in pharmacology	published: 29 January 2019 doi: 10.3389/fphar.2019.00031	3.845
155	利用 NIR 光谱法评价劳拉西泮片生产过程的控制能力	赵瑜, 尹利辉, 尹婕, 胡昌勤#, 凌笑梅**	中国药学杂志	2019, 54(2) : 117-122	
156	Research on the relationship between cephalosporin structure, solution clarity, and rubber closure compatibility using volatile components profile of butylrubber closures	Xiao-Meng Chong, Xin Dong, Shang-Chen Yao, Chang-Qin Hu	Drug development and industrial pharmacy	2019, 45, (1), 159 - 167	2.367

157	头孢唑林钠与胶塞相容性关系的探讨	崇小萌, 董欣, 姚尚辰, 胡昌勤	中国抗生素杂志	2019, 44 (8) :942-945	
158	In silico ADME and Toxicity Prediction of Ceftazidime and Its Impurities.	Ying Han, Jingpu Zhang*, Changqin Hu#, Xia Zhang, Bufang Ma, Peipei Zhang.	Frontiers in Pharmacology	2019. 10: 434	3.845
159	头孢菌素杂质毒性的评价策略与方法	韩莹, 陈博*, 刘颖, 郑仰民*, 张夏, 姚尚辰, 张靖溥*, 胡昌勤#	中国新药杂志	2019. 28(19): 2353-2359	
160	头孢拉定原料及制剂的聚合物杂质分析.	李进, 张培培, 姚尚辰, 胡昌勤#	中国抗生素杂志	2019, 44(4):362-369	
161	柱切换-LC MS 法快速推定注射用头孢美唑钠的杂质.	李进, 姚尚辰, 胡昌勤#	中国新药杂志	2019, 28(8): 984-995	
162	LC MSn 法快速分析拉氧头孢钠原料的杂质谱	李进, 姚尚辰, 胡昌勤#	中国抗生素杂志	2019, 44(7):820-833	
163	注射用派拉西林钠他唑巴坦钠的聚合物杂质分析	李进, 张培培, 姚尚辰, 胡昌勤#	药物分析杂志	2019, 39(7): 1279-1294	
164	A Strategy to Assess Quality Consistency of Drug Products	Qi SY (戚淑叶), Yao SC, Yin LH and Hu CQ	Frontiers in Chemistry	2019, 7:171	3.782
165	利福定标准物质研制	田治	中国新药杂志	2019, 28 (13)	
166	注射用盐酸头孢替安杂质谱研究	田治	中国新药杂志	2019, 28 (5)	
167	Competitive Adsorption on Gold Nanoparticle for Human Papillomavirus 16 Detection by LDI-MS	Li Zhu, Han Jing, Lihui Yin, Zhang Wei, Zhihua Wang, Zongxiu Nie	Analyst	2019, 144(22):6641-6646.	4.019
168	HPLC-DAD 法同时测定注射用头孢他啶阿维巴坦钠复方制剂的含量	王琰 姚尚辰 张培培 邹文博 李进 许明哲 胡昌勤	中国新药杂志	2019, 28 (5) : 48~53	
169	欧洲官方药品质量控制实验室联盟的功能和职责	黄宝斌, 许明哲#	中国药事	2019, 33 (2) : 208-211	
170	欧洲官方药品质量控制实验室联盟的运行和管理	黄宝斌, 许明哲#	中国药事	2019, 33 (4) : 416-421	
171	欧洲官方药品质量控制实验室联盟管理机制介绍	黄宝斌, 许明哲#	中国药事	2019, 54 (16) : 408-415	
172	平衡溶解度实验基本程序和技术要求	熊婧, 张涛*, 许明哲# , 金少鸿#	中国药理学杂志	2019, 33 (4) : 1349-1354	
173	Assessment of Adulterated Traditional Chinese Medicines in China: 2003-2017	Mingzhe Xu, Baobin Huang 等	Frontiers in Pharmacology	2019, 11 (10) : 1446	3.845
174	Synthesis of Glutathione (GSH)-Responsive Amphiphilic Duplexes and their	Yong-Qiang Li*, Lan He#, etc	ChemPlusChem	2019, 84, 1060 - 1069	3.441

	Application in Gene Delivery				
175	Mitochondria targeting two-photon fluorescent molecules for gene transfection and biological tracking	Wan Sun*, Lan He#. etc	J. Mater. Chem. B	2019, 7, 4309 - 4318	5.047
176	H2O2-responsive polymeric micelles with a benzil moiety for efficient DOX delivery and AIE imaging	Yan-Dong Dai, Lan He#. etc	Org. Biomol. Chem	2019, 17, 5570 - 5577	3.49
177	Combination of [12]aneN3 and TriphenylamineBenzylideneim idazolone as Nonviral Gene Vectors with Two-Photon and AIE Properties	Ming-Xuan Liu*, Lan He#. etc	ACS Applied Materials & Interfaces	2019, 11, 42975-42987	8.456
178	Separation and identification of acylated leuporelin inside PLGA microspheres	郭宁子, 张琪*, 孙悦, 杨化新#	International Journal of Pharmaceutics	2019 (560) : 273-281	4.213
179	Chemotaxonomy studies on the genus Hedysarum	Yi Liu. etc	Biochemical Systematics and Ecology	2019, 86:103902	1.1
180	Analysis of the fingerprint profile of bioactive constituents of traditional Chinese medicinal materials derived from animal bile using the HPLC-ELSD and chemometric methods: An application of a reference scaleplate	Jing Xiong, Yan Shi#, Lan He. etc	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	2019, 174:50-56	2.831
181	Preparation of progesterone co-crystals based on crystal engineering strategies	Huahui Zeng*, Jing Xiong, Mingsan Miao#, Lan He#. etc	Molecules	2019, 24: 3936	3.06
182	二维液相色谱技术在药物分析中的应用	刘朝霞, 周亚楠, 何兰#, 丁丽霞*#	中国药理学杂志	2019, 54 (12) : 941-946	
183	分析方法验证国内外技术指南现状分析	谭德讲, 朱容蝶, 耿颖, 杨化新#	药物分析杂志	2019, 39 (2) : 191-195	
184	缓控释注射剂中丙交酯乙交酯	张伊洁, 郭宁子, 刘万卉	中国医药工业杂	2019, 50 (10) : 1180-1187	

	共聚物(PLGA) 分析方法的研究进展	*, 杨化新#	志		
185	植入制剂质量控制研究进展	林晓鸣, 郭宁子, 杨化新#, 刘阳, 刘万卉*	中国新药杂志	2019 (5) : 528-535	
186	核磁共振定量法在化学对照品标化中的应用	张才煜, 宁保明, 何兰#	药物分析杂志	2019, 39 (5) : 919-924	
187	叶酸水分测定方法的研究	张才煜, 赵慧*, 宁保明#	中国药品标准	2019 (5) : 433-436	
188	化学药品标准物质维生素 B12 的引湿性研究	刘毅, 吴建敏, 严菁, 林兰#	中国药学杂志	2019, 54(10):809-812	
189	核磁共振内标法测定盐酸甲氯芬酯的含量	王馨远*, 周颖, 魏宁漪#	中国药品标准	2019, 20 (2) :119-122	
190	平衡溶解度实验基本程序和技术要求	熊婧, 张涛*, 许明哲#, 金少鸿#	中国药学杂志	2019, 54 (16) : 1349-1354	
191	反相高效液相色谱法测定度鲁特韦钠的平衡溶解度	熊婧, 许明哲, 颜旺*, 何兰#, 刘新社*#	药物分析杂志	2019, 39 (9) : 1698-1703	
192	醋酸曲普瑞林缓释注射剂中杂质的检测分析	孙悦、郭宁子、梁成罡、杨化新#	《药物分析杂志》	2019, 39 (10) : 1870-1881	
193	重组 C 因子法检测细菌内毒素的方法适用性研究	裴宇盛, 蔡彤, 陈晨, 高华	中国药业	2019, 28(7): 19-22	
194	基因工程细胞系检测微球和脂质体中细菌内毒素的含量	裴宇盛, 蔡彤, 陈晨, 高华	中国新药杂志	2019, 28(1): 22-25	
195	重组 C 因子法检测福沙匹坦二葡甲胺中细菌内毒素的方法学研究	裴宇盛, 蔡彤, 陈晨, 高华, 祝清芬	中国现代应用药 学杂志	2019, 36 (1) : 1-4	
196	疫苗类生物技术药物的药效学研究要点分析	贺庆, 霍艳, 高华, 王军志	中国生物制品学 杂志	2019, 32(2):238-242.	
197	PD-1 基因多态性与相关疾病易感性的分析	贺庆, 高华, 王军志	中国新药杂志	2019, 28(21):2553-2561.	
198	A novel reporter gene assay for pyrogen detection.	Qing He, Chuanfei Yu, Lan Wang, Yongbo Ni, Ying Du, Hua Gao, Junzhi Wang.	Japanese Journal of Infectious Diseases	DOI:10.7883 yoken.JJID.2019.163	1.08
199	OOS 的统计判断策略及国内常见问题探讨	李娜, 马莉, 谭德讲#, 许卉*	药物分析杂志	2019, 39(10):1915-1920	
200	三氯叔丁醇和甘露醇高温下影响缩宫素稳定性的分子模拟研究	李亚男*, 张媛, 贺庆, 谭德讲#, 孟凡翠*#	中国新药杂志	2019, 28 (9) : 1057-1064	
201	分析方法验证国内外技术指南现状分析	谭德讲, 朱容蝶, 耿颖, 杨化新#	药物分析杂志	2019, 39(2): 191-195	
202	判断定量类理化分析方法满足预期用途的标准探讨	谭德讲 朱容蝶 耿颖 杨化新# 马莉	药物分析杂志	2019, 39(2): 196-201	

203	方法验证性能参数的获取和评价方式再探讨	朱容蝶, 耿颖, 谭德讲#, 杨化新, 何兰, 刘万卉*	药物分析杂志	2019, 39(2): 202-206	
204	含量测定类方法验证中的统计学评价	马莉, 杨亚宗*, 张云雷*, 冯铮铮*#, 谭德讲#, 吕昭云*, 杭太俊*	药物分析杂志	2019, 39(2): 207-214	
205	杂质类定量分析方法验证中的统计学评价	朱容蝶, 耿颖, 谭德讲#, 杨化新, 何兰, 刘万卉*	药物分析杂志	2019, 39(2): 215-222	
206	理化方法验证统计分析软件的设计与功能	谭德讲, 隋思涟*, 朱容蝶, 耿颖, 杨化新#, 李秀记, 马莉	药物分析杂志	2019, 39(2): 223-232	
207	药品质量标准中限度范围确立方式探讨	马莉 杨化新 谭德讲# 杭太俊*	中国新药杂志	2019, 28(5): 523-527	
208	药用辅料中不同来源溶血磷脂酰胆碱含量限值的合理性分析	张媛, 纳涛, 吴彦霖, 高华	中国药事	2019, 33(5): 582-585	
209	化学合成缩宫素生物活性测定法的替代研究	张媛, 李震, 谭德讲, 吴彦霖, 唐黎明, 陆益红, 于德志, 林兰, 高华	中国新药杂志	2019, 28(5): 558-564	
210	有关升压物质检查法的修订建议	张媛, 吴彦霖, 贺庆, 李震, 谭德讲, 高华	中国新药杂志	2019, 28(5): 577-580	
211	Identification of cancer testis antigen 2 gene as a potential hepatocellular carcinoma therapeutic target by hub gene screening with topological analysis.	Liu J, Yu Z, Sun M, Liu Q, Wei M*, Gao H*.	Oncol Lett.	2019 Nov;18(5):4778-4788	1.871
212	Identification of MMP9 as a novel key gene in mantle cell lymphoma based on bioinformatic analysis and design of cyclic peptides as MMP9 inhibitors based on molecular docking.	Yan W, Li SX, Wei M, Gao H*.	Oncol Rep	2018 Nov;40(5):2515-2524	3.041
213	中药板蓝根提取液致细胞增殖的研究	吴彦霖, 张媛, 刘俊*, 罗剑, 高华#	中国新药杂志	2019, 28(17): 2135-2140	
214	¹ H qNMR 定量测定二乙酰吗啡对照品的含量	周晓力, 曾月林, 南楠, 陈华 [®]	药物分析杂志	2019, 39(1) 178-182	
215	检测用基质特性对于透皮贴剂黏附力检测影响的初步研究	陈华 周晓力	中国新药杂志	2019, 28(5) 581-583	
216	磷酸可待因平衡溶解度及油水分配系数的测定	王雪* 陈华, 尹婕, 刘万卉*#	药物分析杂志	2019, 39(4) 749-754	
217	透皮贴剂质量控制与评价研究进展	马迅, 左宁, 陈华, 李又欣*#	中国新药杂志	2019, 28(5) 551-557	

218	A neonatal mouse model of central nervous system infections caused by Coxsackievirus B5	Mao Q , Hao X , Hu Y* , Du R , Lang S* , Bian L , Gao F , Yang C* , Cui B , Zhu F* , Shen L* , Liang Z# .	Emerg Microbes Infect	2018 ;7 (1): 185	6.212
219	Development of a pseudovirus-based assay for measuring neutralizing antibodies against coxsackievirus A10	Kelei Li, Fangyu Dong, Bopei Cui, Lisha Cui, Pei Liu, Chao Ma*, Haifa Zheng*, Xing Wu#, Zhenglun Liang#	Human Vaccines & Immunotherapeutics		2.592
220	Development and characterization of an enterovirus 71 (EV71) virus-like particles (VLPs) vaccine produced in Pichia pastoris	Yang Z*, Gao F, Wang X*, Shi L*, Zhou Z*, Jiang Y*, Ma X*, Zhang C*, Zhou C*, Zeng X*, Liu G*, Fan J*, Mao Q#, Shi L*	Hum Vaccin Immunother	2019 ,15:1-9.	2.592
221	Hand, foot and mouth disease associated with coxsackievirus A10 more serious than it seems	Bian L, Gao F, Mao Q, Sun S, Wu X, Liu S, Yang X*#, Liang Z#	Expert Rev Anti Infect Ther	2019, 17(4):233-242.	3.09
222	A potential therapeutic neutralization monoclonal antibody specifically against multi-coxsackievirus A16 strains challenge	Du R, Mao Q, Hu Y*, Lang S*, Sun S, Li K, Gao F, Bian L, Yang C*, Cui B, Xu L*, Cheng T*, Liang Z#	Hum Vaccin Immunother	2019, 15(10):2343-2350	2.592
223	Immunogenicity and safety of an inactivated enterovirus 71 vaccine administered simultaneously with recombinant hepatitis B vaccine and group A meningococcal	Zhang Z*, Liang Z, Zeng J*, Zhang J*, He P, Su J*, Zeng Y*, Fan R*, Zhao D, Ma W*, Zeng G*#, Zhang Q*#, Zheng H*#	J Infect Dis	2019, 220(3):392-399.	5.045
224	江苏省 2013-2014, 3 株柯萨奇病毒 B 组 5 型流行株全基因组序列分析	卞莲莲, 姚昕, 高帆, 孙世洋, 毛群颖, 杨晓明*#, 梁争论#	微生物学免疫学进展	2019, 47(2):1-8	
225	2018, 肠道病毒 71 型灭活疫苗国家监督抽验质量分析与评价	高帆, 卞莲莲, 吴星, 毛群颖#, 梁争论#	中国生物制品学杂志		
226	肠道病毒 D 组 68 型假病毒的构建	董方玉, 崔博沛, 李克雷, 崔力沙, 刘佩, 马超*, 吴星#, 梁争论	微生物学免疫学进展	2019, 47(6):1-7	
227	我国预防性疫苗效价检测方法的现状和思考	吴星, 王晓娟, 梁争论#	中国生物制品学杂志	2019, 32(10):1158-1168	

228	Effects of freezing on recombinant Hepatitis E vaccine	Kelei Li, Fangyu Dong, Fan Gao, Lianlian Bian, Shiyang Sun, Ruixiao Du, Yalin Hu, Qunying Mao, Haifa Zheng*, Xing Wu#, Zhenglun Liang#	Human Vaccines & Immunotherapeutics		2. 592
229	Unmethylated CpG motif-containing genomic DNA fragment of Bacillus calmette-guerin promotes macrophage functions through TLR9-mediated activation of NF- κ B and MAPKs signaling pathways	Junli Li*, Lili Fu, Guozhi Wang, Selvakumar Subbian*, Chuan Qin* and Aihua Zhao#	Innate Immunity	2019. 10. 15:1-21. https://doi.org/10.1177/1753425919879997	2. 444
230	我国结核病免疫学预防、治疗与诊断用制品发展进程与展望	赵爱华, 王国治, 徐苗#	中国防痨杂志	2019, 41(11):1149-1154	
231	皮内注射用卡介苗成品的质量风险评估与控制	赵爱华, 王国治, 徐苗#	国际生物制品学杂志	2019, 42(2):98-100	
232	结核菌素类产品的发展历程概述	都伟欣, 赵爱华, 王国治, 卢锦标#	中国防痨杂志	2019, 41(10):1080-1083	
233	结核分枝杆菌感染人群的免疫干预进展	苏城, 卢锦标#	中国医药生物技术	2019, 14(5):453-456	
234	Ag85b ESAT6-CFP10 adjuvanted with aluminum poly-IC effectively protects guinea pigs from latent mycobacterium tuberculosis infection	Wang CH, Lu JB, Du WX, Wang GZ, Li XG*, Shen XB, Su C, Yang L, Chen BW, Wang JZ#, Xu M#	Vaccine	2019, 37(32):4477-4484	3. 269
235	结核病新疫苗临床研究进展	卢锦标, 赵爱华, 王国治, 徐苗#	中华结核和呼吸杂志	2019(10):783-790	
236	结核灭活疫苗的临床研究进展	卢锦标, 徐苗#	微生物学免疫学进展	2019, 47(4):69-74	
237	结核病病原学诊断评价方法探讨	杨蕾, 王国治, 卢锦标#	中国防痨杂志	2018, 40(12):1355-1356	
238	新型结核病疫苗的临床免疫学研究进展.	解慧聪, 卢锦标, 赵爱华, 徐苗#	中国新药杂志	2019, 28(21):2617-2623	
239	UPLC 测定人血白蛋白多聚体含量方法的实验室间验证	王敏力, 侯书婷*, 宋兰坤*, 何永兵*, 马力*, 付龙*, 邵泓*, 韩治国*, 侯继锋#	《中国药学杂志》	2019, 54(20):1685~1691	
240	基于细胞感染的 RT-qPCR 法测定轮状病毒疫苗效力的方法验证	刘悦越, 张韵祺*, 刘艳, 王云瑾*, 王名强*, 赵岩, 杜加亮, 马超*, 周旭*,	中华微生物学和免疫学杂志	2019, 39(7):532-537	

		国泰#			
241	口服 I 型 III 型脊髓灰质炎减毒活疫苗的稳定性	刘悦越, 赵岩, 杜加亮, 张韵祺*, 范行良, 刘艳, 于晴川, 高加梅, 国泰#	中国生物制品学杂志	2019, 32(11):1195-1201	
242	Evaluation of T cell independent antibodies against rotavirus infection in suckling nude mice	Tai Guo, Zhiling Lan*, Yan Liu, Yueyue Liu, Qingchuan Yu, Qiong Gu, Yirong Zhao, Yan Zhao, Rongrong Zhao, Fei Han, Jiamei Gao, Xingliang Fan, Jialiang Du#	Virology:Research & Reviews	2019, 2(1):1-5	
243	Q61R 和 V112A 突变的 HRAS 基因在 NIH 小鼠体内诱发肿瘤的实验研究	张峰, 赵龙, 樊金萍, 吴雪伶 孟淑芳#	癌变·畸变·突变	2019, 31(1):1-8	
244	DLC-1 tumor suppressor regulates CD105 expression on human non-small cell lung carcinoma cells through inhibiting TGF-beta1 signaling.	Kehua Zhang, Tao Na, Feng Ge, Bao-Zhu Yuanz#.	Experimental cell research	https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111732	3.329
245	人间充质干细胞生物学有效性质量评价用标准细胞株 CCRC-hMSC-S1 的建立及评价	张可华, 纳涛, 韩晓燕, 吴婷婷, 张丽霞, 陈平, 赵楠, 袁宝珠#.	中国新药杂志		
246	RP-HPLC 法测定可溶性 CD95-Fc 融合蛋白中异天冬氨酸的含量	于雷; 陶磊; 毕华; 李响; 饶春明#	中国医药导报	2019, 16(6):109-112	
247	Bioactivity Determination of a Therapeutic Recombinant Human Keratinocyte Growth Factor by a Validated Cell-based Bioassay	姚文荣*; 郭莹; 秦玺; 于雷; 史新昌; 刘兰; 周勇; 胡金盼; 饶春明#; 王军志#	Molecules	2019, 24: 699	3.06
248	A Cell-Based Strategy for Bioactivity Determination of Long-Acting Fc-Fusion Recombinant Human Growth Hormone	姚文荣*; 于雷; 范文红; 史新昌; 刘兰; 李永红; 秦玺; 饶春明#; 王军志#	Molecules	2019, 24: 1389	3.06
249	重组蛋白质制品注射液渗透压摩尔浓度值测定的能力验证	秦 玺; 丁有学; 张河战; 赵 萌; 刘 兰; 史新昌#; 饶春明#	中国新药杂志	2019, 28(20): 2482-2485	
250	两种毛细管电泳方法分析重组人促红素异构体含量的比较	李响; 史新昌; 于雷; 周勇#; 饶春明#	中国生物制品学杂志	2019, 32(9): 1025-1029	

251	重组蛋白溶液 pH 测定的能力 验证结果分析	丁有学; 秦玺; 张河战; 赵萌; 毕华; 史新昌#; 饶春明#	中国药师	2019, 22 (9) : 1722-1724	
252	转基因生物反应器在生物制药 领域的应用	秦 玺; 饶春明#	中国生物制品学 杂志	2019, 22 (8) : 940-944	
253	血管内皮生长因子抑制剂结合 活性试验两种结果分析方法比 较	毕华; 李永红; 范文红; 陶磊; 裴德宁; 丁有学#; 饶春明#	中国药事	2019, 33 (7) : 813-818	
254	Anti-Tumor Activity and Pharmacokinetics of AP25-Fc Fusion Protein	裴德宁; 胡家亮*; 饶春 明; 于彭城*; 徐寒梅*#; 王军志#	International Journal of Medical Sciences	2019, 16(7) : 1032-1041	2.333
255	CE-LIF 方法对重组人促红细胞 生成素中 N-寡糖的快速分析	李响; 于雷; 史新昌; 周 勇#; 饶春明#	药物分析杂志	2019, 39 (10) : 1852-1857	
256	Development and validation of a reporter cell line-based bioassay for therapeutic soluble gp130-Fc	于雷; 贾春翠; 姚文荣*; 裴德宁; 秦玺; 饶春明#; 王军志#	Molecules	2019, 24: 3845	3.06
257	Identification of a Recombinant Human Interleukin-12 (rhIL-12) Fragment in Non-Reduced SDS-PAGE	于雷; 李永红; 陶磊; 贾 春翠; 姚文荣*; 饶春明#; 王军志#	Molecules	2019, 24: 1210	3.06
258	治疗性重组蛋白药物的异质性 与分析评价	陶磊; 饶春明; 王军志#	中国新药杂志	2019, 28 (21) :2562-2565	
259	以白细胞介素-6 信号通路为靶 点的 生物技术药物研究进展	贾春翠; 饶春明#; 于雷	中国生物制品学 杂志	2019, 32 (9) : 1048-1053	
260	Quality Control and Nonclinical Research on CAR-T Cell Products: General Principles and Key Issues	李永红; 霍艳; 于雷; 王 军志#	Engineering	2019, 5:122-131	4.568
261	2 种测定 TNK-tPA 生物学活性 测定方法的比对分析	丁有学; 史新昌; 毕华; 陶磊; 饶春明#	药物分析杂志	2019, 38 (12) :2217-2213	
262	Responsive Cells for rhEGF bioassay obtained through screening of a CRISPR Cas9 Library	秦玺; 姚文荣; 史新昌; 刘兰; 黄芳*; 丁有学; 周勇; 于雷; 贾春翠; 李 山虎*#; 饶春明#; 王军 志#	Scientific Reports	2019, 9: 3780	4.011
263	不同 ELISA 系统检测人血清百日 咳 IgG 抗体的比较研究	卫辰 晁哲 吴燕 骆鹏 王丽婵# 马霄#	国际检验医学杂 志	2019, 40 (22) :2717-2720	
264	液相色谱-串联质谱法测定百日 咳和百日破疫苗中百日咳杆菌 气管细胞毒素	龙珍* 卫辰 郭志谋*# 马霄 李月琪*# 姚劲挺* 冀峰* 李长坤* 黄涛宏	色谱	2019, v. 37 (02) :155-161.	

265	Quantitative determination of bioactive proteins in diphtheria tetanus acellular pertussis (DTaP) vaccine by liquid chromatography tandem mass spectrometry.	Zhen Long* Chen Wei Zhaoqi Zhan* Xiao Ma Xiuling Li*# Yueqi Li*# Jinting Yao*	J Pharm Biomed Anal.	2019, 169:30-40	2.983
266	Genetic diversity of Leptospira interrogans circulating isolates and vaccine strains in China from 1954 - 2014	Cuicai Zhang, a, b, * Zhe Li, c, * Yinghua Xu, c, * Ying Zhang, c Shijun Li, d Jinlong Zhang, c Shenghui Cui, c Zongli Du, c Xiaofang Xin, c Yung-Fu Chang, e Xiugao Jiang, a, b and Qiang Yec	Hum Vaccin Immunother	2019, 15(2): 381 - 387.	2.592
267	百白破疫苗新型佐剂的研究进展	李喆 马霄	微生物学免疫学进展	2019, 47 (3) : 69-74	
268	无细胞百日咳疫苗抗体活性持久性监管研究	王丽婵, 晁哲, 吴燕, 骆鹏, 卫辰*, 马霄*	中国药事	2019, 33(10), 1129-1133	
269	A preliminary study on the application of PspA	Lichan Wang Yajun Tan., Chen Wei, Huajie Zhang, Peng Luo, Shumin Zhang*, Xiao Ma*	PLOS ONE	2019, 14(7), e0218427	2.776
270	百日咳和百日咳疫苗的现状与挑战	骆鹏 马霄	中国疫苗和免疫	2019, Vol. 25 No. 3: 334-339	
271	Immunogenicity of pentavalent rotavirus vaccine in Chinese infants	Zhaojun Mo a, 1 , Xiao Ma b, 1 , Peng Luo b , Yi Mo a , Susan S. Kaplan c , Qiong Shou d , Minghuan Zheng d , Darcy A. Hille c , Beth A. (1 These authors should be considered as co-first authors)	Vaccine	2019, 37 : 1836 - 1843	3.269
272	螨变应原制品中苯酚含量测定通用方法的验证	张影, 鲁旭, 梁昊宇, 胡玥, 幺山山, 曾明, 王斌#	中国生物制品学杂志	2019, 8 (32) : 909-914	
273	螨变应原制品的质量控制及标准化研究进展	张影, 鲁旭, 王斌, 曾明#	中国生物制品学杂志	2019, 5 (32) : 594-599	
274	螨变应原注射液体外效力评价方法的建立及验证	张影, 张小妹*, 鲁旭, 李喆, 幺山山, 辛晓芳, 曾明, 王斌#	药物分析杂志	2019, 3 (39) : 406-412	
275	粉尘螨 1 组主要变应原 (Der. f1) 含量测定体系比较	张影, 鲁旭, 王斌, 曾明#	中华临床免疫和变态反应杂志	2019, 13 (5) : 355-360	

276	钩端螺旋体疫苗诱导抗体水平动态分析	张影, 徐颖华, 刘向芹, 张金龙, 陈质斌, 王国柱, 辛晓芳, 曾明#	中华微生物学和免疫学杂志	2019, 39 (11) : 864-868	
277	益生性肠球菌安全性评价研究进展与监管	鲁旭, 张影, 曾明#	中国药事	2019, 5 (33) : 32-37	
278	以霍乱毒素 B 亚单位为载体的甲型副伤寒多糖结合疫苗理化及生物学特性	胡玥, 梁昊宇, 周富昌*, 李颖茵*, 董思国, 曾明, 王斌#	中国生物制品学杂志	2019, 8 (32) : 833-836	
279	(二届人体挑战试验研讨会)	陈质斌, 曾明#	国际生物制品学杂志	2019, 42 (1) : 49-52	
280	我国黄热减毒活疫苗的稳定性研究	王玲, 房恩岳, 刘晶晶, 李玉华#	中华实验和临床病毒学杂志	2019, 33(5) : 468-472	
281	我国黄热减毒活疫苗的均匀性分析	王玲, 刘明磊*, 房恩岳, 刘晶晶, 李玉华#	中国生物制品学杂志	2019, 32(11) : 1201-1205	
282	我国黄热病疫苗株(天坛株)与 WHO 疫苗株 17D-213 的安全性研究	王玲, 李娜*, 房恩岳, 殷乐*, 李玉华#	中华微生物学和免疫学杂志	2019, 39(9) : 657-661	
283	病毒性出血热的研究进展	房恩岳, 王玲, 李玉华#	中国生物制品学杂志	2019, 32(06) : 710-712	
284	登革病毒 4 型 Ban18HK20 株感染性克隆的构建、鉴定及稳定性分析	房恩岳, 王玲, 赵丹华, 李明, 刘明磊, 李玉华#	中华微生物学和免疫学杂志	2019, 39(11) : 827-834	
285	Establishing China's national standards of antigen content and neutralizing antibody responses for evaluation of SFTS vaccines	Yuhua Li, Zheng Jia, Xiaohong Wu, Ling Wang, Lei Chen*, Xinxian Dai*, Xiuling Li*, Junzhi Wang#	Biologicals	2019, 61:68-75	1.92
286	3 批乙型脑炎减毒活疫苗病毒全基因组序列测定和分析	刘欣玉, 黄艳秋, 徐宏山, 贾丽丽, 李玉华#, 俞永新#	中国病原生物学杂志	2019(3) : 330-337	
287	Evaluation of environment safety of a Japanese encephalitis live attenuated vaccine	Liu XY, Jia LL, Nie KX*, Zhao DH, Na R, Xu HS, Cheng G*, Wang JZ#, Yu YX#, Li YH#	Biologocals	2019, 60:36-41	1.92
288	乙型脑炎减毒活疫苗对中国主要流行基因型毒株的免疫效果	刘欣玉, 鲁旭, 赵丹华, 徐宏山, 李玉华#	中国生物制品学杂志,	2019, 32(09) : 67-70.	
289	疫苗生产用二人二倍体细胞 2BS 和 MRC-5 中猪圆环病毒的检测	刘欣玉, 黄艳秋, 李玉华#	中国生物制品学杂志	2019, 32(07) : 17-19	
290	发热伴血小板减少综合征疫苗株免疫原性比较	贾峥, 李莉莉, 戴新宪*, 陈蕾*, 王建梅*, 李玉华#	中国生物制品学杂志	2019, 32(11) : 1185-1189, 1194	

291	Pre-marketing immunogenicity and safety of a lyophilized purified human diploid cell rabies vaccine produced from microcarrier cultures: a randomized clinical trial	Xingyu Zhou*, Xiaohong Wu, Yong Cai*, Shouchun Cao, Xiaoping Zhu*, Qiang Lv*, Huaigong Chen*, Leitai Shi, Jia Li, Xinjie Wang*, Yuhua Li# & Rong Zhou*#	Human Vaccines & Immunotherapeutics	2019, 15(4):828-833	2. 21
292	乙型肝炎病毒 E315 回复突变对小鼠神经毒力的影响	范凤鸣*, 付茵*, 刘莉娜*, 杨欢*, 谢安平*, 石晓玲*, 刘杰*, 曾献武*, 李玉华#, 杨会强*#	国际生物制品学杂志	2019, 42(4):184-188	
293	中国狂犬病口服疫苗的研究进展及其应用的紧迫性	俞永新#, 石磊泰	中国人兽共患病学报	2019, 35 (11) : 54-62	
294	Q61R 和 V112A 突变的 HRAS 在 NIH 小鼠体内诱发肿瘤的试验研究	张峰, 赵龙, 樊金萍, 吴雪伶, 孟淑芳	. 癌变、畸变和突变	2019, 31 (1) : 1-8	
295	均相时间分辨荧光法测定抗 PD-1 PD-L1 单抗药物活性	孙亮, 李萌, 于传飞, 王兰	药物分析杂志	2019, 39(1):45-50	
296	基于报告基因的抗 HER2 单克隆抗体 ADCC 生物学活性测定方法的建立及应用	刘春雨, 王馨*, 于传飞, 徐刚领*, 王兰#	药物分析杂志	2019, 39(1): 30-38	
297	英夫利西单抗质量控制中的趋势分析	刘春雨, 于传飞, 武刚, 李萌, 付志浩, 俞小娟, 崔永霏, 王兰#	药物分析杂志	2019, 39(1): 51-61	
298	病毒灭活 去除工艺对抗 CD20 单克隆抗体生物学活性影响评价方法的建立	刘春雨, 张峰, 于传飞, 武刚, 崔永霏, 黄璟, 王兰#	生物制品学杂志	2019, 32(9): 1030-5	
299	抗 CD52 单克隆抗体 ADCC 转基因测活方法的建立	刘春雨, 于传飞, 崔永霏, 肖启东*, 黄璟, 王兰#	微生物学免疫学进展	2019, 47(5): 27-33	
300	Antigenic variations of recent street rabies virus	Wang W, Ma J, Nie J, Li J, Cao S, Wang L, Yu C, Huang W, Li Y, Yu Y, Liang M, Zirkle B, Chen XS, Li X, Kong W, Wang Y,	Emerg Microbes Infect	2019;8(1):1584-1592	6. 212
301	抗 PD-L1 单抗的质量控制研究	郭莎, 王开芹, 武刚, 李萌, 崔永霏, 俞小娟, 张荣建, 于传飞, 王兰#	药物分析杂志	2019, 39(01):21-30.	
302	电化学发光技术在评价治疗性单抗与 Fc γ R I 结合活性中的应用	徐刚领, 郭莎, 张峰, 于传飞, 王文波, 王兰#	药物分析杂志	2019, 39(01):47-52.	
303	重组抗 CD38 单克隆抗体的质量研究	付志浩, 陈伟, 李萌, 武刚, 崔永霏, 孙亮, 王兰#	药物分析杂志	2019, 39 (01) : 23-29	

304	Development of reporter gene assays to determine the bioactivity of biopharmaceuticals	王兰、于传飞、王军志	Biotechnology Advances	2019 Nov 4:107466.	12. 831
305	Optimized functional and structural design of dual-target LMRAP, a bifunctional fusion protein with a 25-amino-acid antitumor peptide and GnRH Fc fragment	Meng Li, Hanmei Xu, Junzhi Wang	APSB	2019, 11, 6	5. 808
306	Immunogenicity noninferiority study of 2 doses and 3 doses of an Escherichia coli-produced HPV bivalent vaccine in girls vs. 3 doses in young women	YueMei Hu1, Meng Guo2, Changgui Li (共同 (一作 者))	Sci China Life Sci	2019 (62) :1-10	3. 583
307	Lot-to-lot consistency study of an Escherichia coli-produced bivalent human papillomavirus vaccine in adult women: a randomized trial	Ying-Ying Sua, Bi-Zhen Linb, Hui Zhao, Changgui Li (共同通讯 作者)	Hum Vaccin Immunother.	2019 Nov 26:1-9	2. 59
308	Efficacy, safety, and immunogenicity of an Escherichia coli-produced bivalent human papillomavirus vaccine: An interim analysis of a randomized clinical trial	Qiao YL, Wu T, Li RC, Hu YM, Wei LH, Li CG (共同 (一作 者))	J Natl Cancer Inst.	JNCI J Natl Cancer Inst, 2020, Vol. 112, No. 2:1~9	10. 2
309	Immunogenicity and Safety of a Sabin Strain-Based Inactivated Polio Vaccine: A Phase 3 Clinical Trial.	Hu Y, Wang J (共同 (一作 者)), Li C (共同通讯 作者)	J Infect Dis.	2019 Oct 8;220(10):1551-1557	5. 045
310	Safety and Immunogenicity of Sabin Strain Inactivated Poliovirus Vaccine Compared With Salk Strain Inactivated Poliovirus Vaccine, in Different Sequential Schedules With Bivalent Oral Poliovirus Vaccine: Randomized Controlled Noninferiority Clinical	Yuemei Hu,, Kangwei Xu (共同 (一作 者)), Changgui Li, (共同 通讯作者)	Open Forum Infect Dis.	2019 Aug 26;6(10	3. 371

	Trials in China				
311	A simple and safe antibody neutralization assay based on polio pseudoviruses	Zheng Jiang, Guixiu Liu, Guoyang Liao*, Mingbo Sun*, Kangwei Xu, Zhifang Ying, Jianfeng Wang, Xuguang Li*, Changgui Li#	Human Vaccines & Immunotherapeutics	2019, VOL. 15, NO. 2, 349 - 357	2.592
312	两种低 pH 孵放法灭活静注人免疫球蛋白中脂包膜病毒效果比较	王剑锋, 英志芳, 徐康维, 李长贵#	中国生物制品学杂志	2019 Vol.32 No.8	
313	水痘和带状疱疹及其疫苗	权娅茹, 李长贵#	中国食品药品监管杂志	2019 (4) 183, 87-92	
314	流行性感冒与流感疫苗的应用	崔晓雨, 李长贵#	中国食品药品监管杂志	2018 (12) 179, 83-87	
315	麻疹和麻疹疫苗的应用	崔晓雨, 李长贵#	中国食品药品监管杂志	2019 (3) 182, 92-100	
316	Efficacy, safety and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in healthy children in China: double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial	B. Hao *, Z. Chen 陈震, G. Zeng *, L. Huang *, C. Luan *, Z. Xie *, J. Chen *, M. Bao*, X. Tian *, B. Xu *, Y. Wang *, J. Wu *, S. Xia*#, L. Yuan #, J. Huang* #	Clinical Microbiology and Infection	August 2019Volume 25, Issue 8, Pages 1026 - 1031	6.425
317	Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of live attenuated varicella vaccine in 1-3 years old children: a double-blind, randomized phase III trial	Lili Huang a*, Zhen Chen 陈震, Yuansheng Huc *, Zhiqiang Xiea *, Ping Qiu , Lang Zhu* , Manli Bao*, Yaru Quan, Ji Zeng* , Yanxia Wang*, Xiaoyu Cui , Liyong Yuan#, Shengli Xia*#, and Fanhong Meng*#	HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS	Volume 15, 2019 - Issue 4 Pages 822-827	2.592

318	Evaluation of Varicella - zoster virus - specific cell - mediated immunity by interferon - γ Enzyme - Linked Immunosorbent Assay in adults ≥ 50 years of age administered a herpes zoster vaccine	Ping Yang* Zhen Chen 陈震 Jieqiong Zhang* Wei Li* Changlin Zhu* Ping Qiu Yaru Quan Xiaoyu Cui Liyong Yuan# Chunlai Jiang**	Journal of Medical Virology	J Med Virol. 2019;91:829-835.	2. 049
319	乙型流感病毒疫苗株全基因组序列测定及其在疫苗质量控制中的应用	刘书珍, 权娅茹, 邵明, 李长贵, 袁立勇#	中国生物制品学杂志	2019 Vol. 32 No. 4	
320	Sequential treatment with aT19 cells generates memory CAR-T cells and prolongs the lifespan of Raji-B-NDG mice	Chen, R. Wang, M. Liu, Q. Wu, J. Huang, W. Li, X. Du, B. Xu, Q. Duan, J. Jiao, S. Lee, H. S. Jung, N. C. Lee, J. H. Wang, Y. Wang, Y#.	Cancer Lett	0304-3835 S0304-3835(19)30519-1	6. 508
321	Screening and evaluation of potential inhibitors against vaccinia virus from 767 approved drugs.	Wu J, Liu Q, Xie H, Chen R, Huang W, Liang C, Xiao X, Yu Y#, Wang Y#.	J Med Virol.	2019 Nov;91(11):2016-2024.	2. 049
322	In Vivo Bioluminescent Imaging of Marburg Virus in a Rodent Model.	Lei S, Huang W, Wang Y#, Liu Q#.	Methods in Molecular Biology	Bioluminescent Imaging pp 177-190	
323	人乳头瘤病毒 18 型 L1 抗原的肽图特征峰分析	柳军凯, 贺鹏飞, 赖燕华, 刘欢, 宁婷婷, 聂建辉, 黄维金#, 王佑春#	药物分析杂志	2019, 39 (10):1836-1843	
324	Antigenic Drift of Influenza A(H7N9) Virus Hemagglutinin.	Tingting Ning, Jianhui Nie, Weijin Huang, Changgui Li, Xuguang Li, Qiang Liu, Hui Zhao, and Youchun Wang#	J Infect Dis	0022-1899	5. 045
325	In vitro and in vivo efficacy of a Rift Valley fever virus vaccine based on pseudovirus	Jian Ma, Ruifeng Chen, Weijin Huang, Jianhui Nie, Qiang Liu, Youchun Wang# & Xiaoming Yang*#	Hum Vaccin Immunother	2164-5515	2. 592

326	Antigenic variations of recent street rabies virus.	Wenbo Wang, Jian Ma, Jianhui Nie, Jia Li, Shouchun Cao, Lan Wang, Chuanfei Yu, Weijin Huang, Yuhua Li, Yongxin Yu, Mifang Liang, Brett Zirkle, Xiaojiang S. Chen, Xuguang Li, Wei Kong*# & Youchun Wang#	Emerg Microbes Infect	2222-1751	6. 212
327	Nipah pseudovirus system enables evaluation of vaccines in vitro and in vivo using non-BSL-4 facilities.	Jianhui Nie, Lin Liu, Qing Wang, Ruifeng Chen, Tingting Ning, Qiang Liu, Weijin Huang# and Youchun Wang#	Emerg Microbes Infect.	2222-1751	6. 212
328	Multiplex Cell-Free DNA Reference Materials for Quality Control of Next-Generation Sequencing-Based In Vitro Diagnostic Tests of Colorectal Cancer Tolerance	Donglai Liu*, Xinyuan Zhang, Haiwei Zhou, Xiaojing Lin, Dawei Shi, Shu Shen, Yabin Tian, Bo Du, Henghui Zhang, Haibo Wang, Youchun Wang#, Chuntao Zhang#	J Cancer	1837-9664	3. 182
329	艾滋病诊断治疗和预防产品的评价关键技术建立与推广应用	黄维金, 杨柳柳, 郑永唐*, 王佑春#	中国艾滋病性病杂志	1672-5662	
330	埃博拉病毒包膜糖蛋白变异及抗原表位研究进展	刘硕, 张黎, 王玉琳, 黄维金, 王佑春#	病毒学报	1000-8721	
331	SARS 和 MERS 中和抗体假病毒检测方法的建立	马建, 贺鹏飞, 赵晨燕, 陈瑞峰, 刘强, 王佑春, 黄维金, 杨晓明*#	病毒学报	1000-8721 p189-195	
332	Hepatitis E virus was not detected in feces and milk of cows in Hebei province of China: No evidence for HEV prevalence in cows	Yansheng Geng*, Chenyan Zhao, Weijin Huang, Xuanpu Wang, Ying Xu, Dongxue Wu, Yueliang Du, Huan Liu, Youchun Wang#	International Journal of Food Microbiology	0168-1605	4. 006
333	质控血清 09CS 中 13 个肺炎球菌荚膜多糖抗体 IgG 含量检测范围的确定	石刚; 王欣茹; 李红; 刘茹凤; 郭丽娜; 卢旭; 黄洋; 陈翠萍; 叶强;	微生物学免疫学进展	2019, 47 (03) :22-26	
334	09CS 中 11 个血清型肺炎球菌荚膜多糖抗体 IgG 含量质控检测范围的建立	石刚; 李红; 郭丽娜; 卢旭; 毛琦琦; 陈晓航; 王欣茹; 陈翠萍; 叶强;	中国生物制品学杂志	2019, 32 (9) :1043-1047	

335	b 型流感嗜血杆菌荚膜多糖定量 ~1H-NMR 法的建立及验证	许美凤; 毛琦琦; 赵丹; 陈苏京; 李亚南; 李茂 光; 叶强;	中国生物制品学 杂志	2019, 32(9):1010-1019	
336	不同品牌胎牛血清用于肺炎链 球菌调理吞噬作用的比较	黄洋, 徐潇, 李康, 李江 姣, 杜慧竟, 郑锐, 孙文 媛, 叶强	不同品牌胎牛血 清用于肺炎链球 菌调理吞噬作用 的比较		
337	《中国药典》中标准菌种质控新 方法的研究	徐潇, 石继春, 王春娥, 梁丽, 郑锐, 孙文媛, 龙 新星, 陈翠萍, 叶强	微生物学免疫学 进展	2019, 47(03):1-15	
338	钩端螺旋体疫苗部分菌种分子 特性及毒力分析	徐颖华, 杜宗利, 辛晓芳, 叶强	中国生物制品学 杂志	2019, 32(12):1-4	
339	基于 GAN 的医学影像优化技术概 述	李佳戈, 王浩, 任海萍#	中国药事	2019, (9)、1022-1025	
340	医疗器械电磁兼容试验中工作 模式的确定	李佳戈, 苏宗文, 任海萍 #	中国医疗设备	2019, (09)、17-19	
341	骨导式助听器电磁兼容检测方 法研究	郝烨, 李澍, 任海萍#	中国医疗设备	2019, (34 09), P27-29	
342	人工视网膜的电磁辐射抗扰度 测试方法及测试平台研究	郝烨, 李澍, 任海萍#	中国医疗设备	2019, (34 09): 13-16	
343	数据清洗技术在 DICOM 格式医学 图像质控中的应用	郝烨, 唐桥虹, 李佳戈, 王浩, 孟祥峰, 任海萍#	中国医疗设备	2018, 33(12): 10-13	
344	骨导式助听器主要性能指标及 检验方法研究	郝烨, 孟祥峰, 任海萍#	中国医疗设备	2019, 34(10): 27-29	
345	心电图机电磁干扰噪声对人工 智能心电软件性能的影响研究	郝烨, 王浩, 任海萍#	中国药事	2019, 33(9):1032-1037	
346	电磁兼容抗扰度试验布置验证 的研究	张超、苏宗文、李澍、王 权、李佳戈、任海萍#	中国医疗设备	2019, 34(09): 20-23	
347	电磁兼容测试中静电放电整改 方法解析	曾雪、任海萍	中国医疗设备	2019, 34(09): 24-26	
348	人员管理对人工智能医疗器械 用数据集质量的影响分析	王权、王浩、孟祥峰、刘 艳珍、任海萍#	中国医疗设备	2018, 33(12): 6-9	
349	医用机器人电磁兼容检测研究	王权、李澍、张超、孟祥 峰、任海萍#	中国医疗设备	2019, 34(09):30-34	
350	人工智能医疗器械中的伦理问 题	唐桥虹, 王浩, 任海萍#	中国药事	2019, 33(09):1004-1008	
351	胶原蛋白基再生医疗产品质量 控制	柯林楠, 黄元礼, 方玉, 段晓杰, 刘丽, 蒋丽霞*、 王春仁#	中国药事	2019, 4(33): 475-480	
352	光响应生物材料研究进展及应 用	柯林楠, 黄元礼, 赵丹妹, 王丽*, 王春仁#	中国药事	2019, 33(10): 1136-1142	
353	超高效液相色谱-串联质谱法测 定辅助生殖用培养液中谷氨酰 胺的含量	柯林楠, 黄元礼, 方玉, 王春仁#	中国组织工程研 究	2019, 23(10): 1594-1598	

354	辅助生殖用培养液中氨基酸含量测定方法研	柯林楠, 黄元礼, 王春仁	中国医疗器械信息	2019, 9: 22-24.	
355	自愈型水凝胶制备原理及应用于组织工程产品中的现状	黄元礼, 柯林楠, 赵丹妹, 王春仁#	中国药事	2019, 33 (10) : 1149-1156	
356	pH 敏感型生物医用材料在药物传递中的研究与进展	赵丹妹, 柯林楠, 黄元礼, 王春仁#	中国药事	2019, 33 (10) : 1157-1166	
357	皮肤替代物及其有效性评价的研究进展	王涵, 薛彬, 史建峰, 韩倩倩#, 王春仁#	中国医疗器械杂志	2019, 43 (2) : 115-117	
358	STZ 诱导糖尿病裸鼠模型的剂量探讨	王涵, 薛彬, 史建峰, 韩倩倩#, 王春仁#	中国医疗器械信息	2018, 24 (23) : 37-39	
359	利用生物三维打印技术修复软骨损伤的研究进展	韩倩倩, 王苗苗, 史建峰, 王迎, 连环, 王蕊, 李静莉#, 王春仁#	组织工程与重建外科杂志	2019, 15 (5) : 359-361	
360	11 种新生儿苯丙氨酸检测试剂盒质量分析	王玉梅, 刘艳, 邵安良, 徐丽明#, 王春仁#	药物分析杂志	2019, 39 (5) : 951-956	
361	羟基磷灰石基复合骨修复材料研究进展	陈涛, 付海洋, 李岩*, 付步芳#	中国药事	2019, (3) : 302-309	
362	聚氨酯人工血管的综合物理性能评估	李崇崇	中国药事	2019, 33 (6) : 72-75	
363	低模量钛合金骨科植入物材料研究进展	李崇崇, 王健, 王春仁, 李静莉	中国药事	2019, 33 (11) : 101-105	
364	可降解丝素蛋白防粘连凝胶局部反应研究	付海洋, 苗雪文, 姜爱莉*, 杨柳, 王召旭#	中国药事	2019, 33 (7) : 783-789	
365	离子敏感性生物材料的研究进展	王健, 王春仁#	中国药事	2019, 33 (10) : 1143-1148	
366	肺炎衣原体 IgG 抗体检测试剂用国家参考品的制备和标定	刘艳, 周海卫, 沈舒, 田亚宾, 白东亭, 王玉梅#	药物分析杂志	2019, 39 (3) : 539-544	
367	温度敏感性生物材料研究进展	王蕊, 韩倩倩, 王春仁	中国药事	2019, 33 (10) : 1167-1173	
368	我国医疗器械标准法规解读和思考	李海宁, 杜晓丹*, 陈鸿波, 杨昭鹏	中国药事	2019, 33 (6) : 126-128	
369	Progress in the study of virus detection methods: The possibility of alternative methods to validate virus inactivation.	YZhang*, SQu*, 徐丽明# 等	Biotechnology and Bioengineering	2019, 116:2095-2102	8.9084
370	应用 Gal 抗原缺失小鼠评价可降解异种脱细胞真皮基质的免疫原性	陈亮, 邵安良, 魏利娜, 刘启省*, 张东刚*, 徐丽明#	药物分析杂志	2019, 39 (8) : 1370-1378	

371	去细胞异种角膜基质与去细胞异种结膜基质的免疫原性研究	魏丽娜, 邵安良, 黄立静*, 程祥*, 陈亮, 徐丽明#	药物分析杂志	2019, 39(8):1362-1369	
372	人外周血淋巴细胞增殖试验的优化及其应用	邵安良, 穆钰峰*, 陈亮, 屈树新*, 徐丽明#	药物分析杂志	2019, 39(8):1354-1361	
373	动物源性生物材料体外淋巴细胞增殖试验方法的建立	陈亮, 穆钰峰, 邵安良, 魏丽娜, 屈树新*, 徐丽明#	药物分析杂志	2019, 39(8):1339-1346	
374	不同种属小鼠用于淋巴细胞增殖试验的比较研究	陈亮, 穆钰峰, 邵安良, 魏丽娜, 屈树新*, 徐丽明#	药物分析杂志	2019, 39(8):1347-1353	
375	ICC-qPCR 病毒灭活验证方法的建立及其应用	魏慧慧, 段晓杰, 张羽*, 王玉梅, 刘万卉*, 徐丽明#	药物分析杂志	2019, 39(3):377-385	
376	胸部 CT 肺结节数据标注与质量控制专家共识 (2018)	王浩, 刘凯, 任海萍, 刘士远	中华放射学杂志	2019, 53(1):9-15	
377	医学影像人工智能临床使用质量控制	王浩, 萧毅, 孟祥峰, 任海萍, 刘士远	中华放射学杂志	2019, 53 (9):164-167	
378	数据集在人工智能医疗器械质控中的角色与要求	王浩, 孟祥峰, 李澍, 任海萍	中国医疗器械杂志	2019, 43(01):54-57	
379	论医学人工智能时代的移动健康终端质量控制	王浩, 李澍, 孟祥峰, 任海萍	中国药事	2019, 33(9):1009-1014	
380	人工智能医疗器械用数据集管理与评价方法研究	王浩, 孟祥峰, 王权, 任海萍	中国医疗设备	2018, 33(12): 1-5	
381	加快建设高通量测序标准数据库, 实现全民“精准医疗”的标准化	杨振#, 张孝明, 黄杰, 胡泽斌, 李丽莉, 孙彬裕, 李颖	中国药事	2019, 33(9):1051-1057	
382	我国体外诊断试剂标准现状分析及思考	张孝明, 杨振#, 周诚, 张春涛*, 李丽莉, 孙彬裕, 李颖.	中国药事	2019, 33(9):1058-1062	
383	血源筛查核酸检测体系的发展、应用及监管	张孝明, 杨振#, 许四宏, 石大伟, 孙彬裕, 李丽莉, 李颖	中国药事	2019, 33(9):1063-1070	
384	欧盟和美国血筛试剂批签发监管制度研究及启示	张孝明, 杨振#, 石大伟, 李丽莉, 孙彬裕, 李颖	中国药事	2019, 33(9):1071-1078	
385	2018, 体外诊断试剂国家监督抽检情况分析 & 对策建议	杨振#, 李颖, 于洋, 许四宏, 李丽莉, 孙彬裕, 张孝明	中国药事	2019, 33(9):1039-1045	
386	建立和完善“精准医疗”相关政策, 促进体外诊断试剂产业创新与升级	李颖, 杨振#, 姚蕾, 李丽莉, 孙彬裕, 张孝明	中国药事	2019, 33(9):1046-1050	

387	体外诊断技术发展概况及检测实验室质量管理的探讨	李丽莉, 李颖, 毕玉春*, 高瑛瑛**	中国药事	2019, 33(10):1102-1108	
388	肺炎衣原体 IgG 抗体检测试剂用国家参考品的制备和标定	刘艳, 周海卫, 沈舒, 田亚宾, 白东亭, 王玉梅#, 张春涛**	药物分析杂志	2019, 39 (3) 539-544	
389	不同化学发光免疫分析法的丙型肝炎病毒抗体检测试剂性能评估	谷金莲, 刘艳, 于洋, 张瑾, 周诚#	中国生物制品学杂志	2019, 32 (4) 420-423, 427	
390	A Reference System for BRCA Mutation Detection Based on Next-Generation Sequencing in the Chinese Population	Shoufang Qu, Qiong Chen*, Yuting Yi*, Kang Shao*, Wenxin Zhang, Yin Wang*, Jian Bai*, Xuchao Li*, Zhiyuan Liu*, Xiaowen Wang*, Ruilin Jing*, Yanfang Guan*, Xin Yi*, Miaoli Yan*, Boyang Cao*, Feng Chen*, Shida Zhu*, Xuexi Yang*, Yingsong Wu*, and Jie Huang#	The Journal of Molecular Diagnostics	2019, 21(4):677-686	4. 426
391	甲状旁腺激素测定试剂盒行业标准的验证	曲守方, 于婷, 孙楠, 黄杰#	中国医药导报	2019, 16(3):105-108	
392	利用 NGS 技术同时检测缺失及点突变型地中海贫血	黄杰, 杨旭*, 孙楠, 孙彬裕, 曲守方#	分子诊断与治疗杂志	2019, 11(2):79-85	
393	甲胎蛋白免疫测定用国家标准品的建立	孙彬裕, 曲守方, 于婷, 孙楠, 孙晶, 胡泽斌#, 黄杰#	中国医药生物技术	2019, 14(2):185-188	
394	染色体拷贝数变异国家参考品的制备及标定	贾峥, 张文新, 李丽莉, 孙楠, 曲守方#, 黄杰#	分子诊断与治疗杂志	2019, 11(4):256-262	
395	抗 A 抗 B 血型定型试剂 (单克隆抗体) 国家参考品的建立	孙彬裕, 曲守方, 于婷, 孙楠, 孙晶, 胡泽斌, 黄杰#	中国医药生物技术	2019, 14(4):369-372	
396	抗 D (IgM) 血型定型试剂 (单克隆抗体) 国家参考品的研制	孙彬裕, 孙楠, 胡泽斌, 于婷, 黄杰#, 曲守方#	中国生物制品学杂志	2019, 32(9):993-995	
397	应用二代测序技术进行胚胎植入前遗传学筛查及诊断的基本原理	李丽莉, 孙楠, 张文新, 林一鑫*, 方雅亮*, 梁家杰*, 黄杰#, 曲守方#	中国医学装备	2019, 16 (7) :7-14	
398	锂、钠、钾、镁、钙、氯复合电解质冰冻人血清国家标准品的	于婷, 沈敏*, 曲守方, 黄杰#	检验医学	2019, 34(5):457-462	

	研制和性能评价				
399	脆性 X 综合征国家参考品的研制	高飞, 胡泽斌, 游延军*, 蒲小聪*, 陈蕊*, 黄杰#	中国医药生物技术	2019, 14 (3) : 269-272	
400	脆性 X 综合征外周血淋巴细胞永生细胞系的建立与验证	高飞, 胡泽斌, 孙楠, 段然慧*, 游延军*, 左甜甜, 夏昆*#, 黄杰#	中国医药生物技术	2019, 14 (5) : 470-473	
401	Decorin 提升小鼠脾脏细胞对乳腺癌细胞系 4T1 的免疫响应性	赵慧强*, 刘超*, 胡泽斌#, 戴诗云*, 王华*#	中国医药生物技术	2019, 4 (6) : 481-487	
402	发热伴血小板减少综合征疫苗株免疫原性比较	贾峥, 李莉莉*, 戴新宪*, 陈蕾*, 王建梅*, 李玉华#	中国生物制品学杂志	2019, 32 (11) : 1185-1188	
403	Establishing China's national standards of antigen content and neutralizing antibody responses for evaluation of SFTS vaccines	Yuhua Li, Zheng Jia, Xiaohong Wu, Ling Wang, Lei Chen*, Xinxian Dai*, Xiuling Li*, Junzhi Wang#	Biologicals	2019, 61:68-75	1. 92
404	重大病毒疫情与诊断试剂	刘东来, 张春涛#	传染病信息	2019, 32 (1) : 21-25	
405	梅毒螺旋体抗体快检试剂国家参考品的研制	夏德菊, 王薇, 许四宏, 周海卫 张春涛#	中国生物制品学杂志	2019, 32 (8) : 885-889	
406	梅毒诊断试剂的应用和发展	夏德菊, 王薇, 张春涛#	中国医药生物技术	2019, 14 (2) : 77-82	
407	梅毒非特异性抗体检测试剂国家参考品的研制	夏德菊; 王薇; 许四宏; 周海卫; 张春涛#	中国生物制品学杂志	2019, 32 (11) : 1247-1251	
408	WHO 对, 度优先关注突发传染病的评估方法介绍	许庭莹, 石大伟, 刘东来, 张春涛#	传染病信息	2019, 32 (5) : 385-389	
409	Application of the SeDeM Expert System in Studies for Direct Compression Suitability on Mixture of Rhodiola Extract and an Excipient	Shulin Wan*, Rui Yang, Han Zhang*, Xuelian Li*, Mingxian Gu*, Tianbing Guan*, Jianbing Ren*, Huimin Sun#, and Chuanyun Dai*#	AAPS PharmSciTech	2019, 20 (3) : 1-10.	2. 46
410	SeDeM Expert System A review and new persectives	Mingxian Gu*, Tianbing Guan*, Shulin Wan*, Han Zhang*, Xuelian Li*, Songtao Kong*, Jianbing Ren*, Huimin Sun#, Chuanyun Dai*, #	Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutic al Research	2019, 1 (1) : 36-47.	

411	Characterization of Pharmaceutic Structured Triacylglycerols by HPLC-HRMS and its application to Structured Fat Emulsion Injection	Hao Zheng, Rui Yang*, Zhe Wang, Jue Wang*, Jinlan Zhang#, Hunmin Sun*#.	Rapid Communications in Mass Spectrometry	doi: 10.1002 rcm.8557.	2.045
412	羟苯苄酯含量测定能力验证研究	杨锐;许凯;王珏;张朝 阳;王露露;赵芯;李海 亮;孙会敏#;	中国新药杂志	2019, 28 (17) :2076-2080.	
413	油酸聚氧乙烯酯的结构解析表 征	杨锐, 王露露, 赵芯, 许 凯, 李海亮, 王珏, 张朝 阳, 孙会敏#	中国药事	2019, 8 (33) :936-943	
414	二甲硅油分子交联的表征研究	杨锐, 王露露, 赵芯, 许 凯, 李海亮, 王珏, 张朝 阳, 孙会敏#	中国药事	2019, 7 (33) :774-782.	
415	苯甲醇含量测定能力验证研究	杨锐, 许凯, 王珏, 张朝 阳, 宋晓松, 李樾, 李海 亮, 孙会敏#	中国药事	2019, 3 (33) :295-301	
416	HPLC 法测定注射用冷冻干燥用 卤化丁基橡胶塞中抗氧剂 1010 及硫化剂在药液中的迁移	李樾 ¹ , 贺瑞玲 ¹ , 赵霞, 孙会敏 ²	中国药理学杂志	2019, 54(1) :58-65	
417	玻璃输液瓶与碳酸氢钠注射液的 相容性研究	李樾, 梁婷婷*, 孙会敏 ²	中国药事	2019, 33(3) :283-289	
418	羟丙甲纤维素的键质量属性 对双氯芬酸钠缓释片体外释放 的影响	张敬真;张雪梅;丁嘉信; 张孝娜;杨锐;刘万卉;孙 会敏#;孙考祥#;	中国药理学杂志	2019, 54 (5) : 382-389	
419	A new standard reference film for oxygen gas transmission measurements.	Xie L-G, Zhao X, Dou S-H, Tang L, Sun H-M#.	R. Soc. open sci.	2019, 6:190142.	2.515
420	基于定制试验设计法的聚丙烯 输液瓶密度测量相关影响因素 研究	谢兰桂;赵霞;孙会敏#;	药物分析杂志	2019, 39(07) :1310-1314	
421	塑料薄膜氧气透过量测定能力 验证研究	谢兰桂;赵霞;孙会敏#;	中国药事	2019, 47;No. 326(06) :103-108	
422	多法测量塑料薄膜水蒸气透 过量的一致性研究	谢兰桂;赵霞;窦思红;孙 会敏#;	中国药事	2019, 33(01) :73-78	
423	塑料薄膜水蒸气透过量测定能 力验证	谢兰桂;赵霞;孙会敏#;	塑料科技	2019, 47;No. 326(06) :103-108	
424	测量塑料薄膜水蒸气透过的 不确定度评定	窦思红;谢兰桂;赵霞;孙 会敏#;	药物分析杂志	2019, 39(04) :709-715	
425	热裂解-气相色谱质谱法鉴别药 用胶塞胶种	田菲菲*;谢兰桂;高洁*; 汤博崇*;范军*;赵霞*; 孙会敏#;	环境化学	2019, 38(06) :1427-1429	

426	高温凝胶色谱测定药用低密度聚乙烯的相对分子质量	毕清华;谢兰桂;赵霞;孙会敏#;	包装工程	2019, 40;No. 403(13):76-85	
427	Spatial patterns and effects of air pollution and meteorological factors on hospitalization for chronic lung diseases in Beijing, China	Lin Tian(田霖), Chuan Yang*, Zijun Zhou*, Ziting Wu*, Xiaochuan Pan# and Archie C.A. Clements*	SCI CHINA LIFE SCI	2018, 62 (10) : 1381 - 1388	3.583
428	药用气雾剂辅料抛射剂质量标准概述	赵燕君, 许新新, 仪忠勋, 孙会敏#, 杨会英#	中国药事	2019, 33(6), 637-648	
429	洁净环境中悬浮粒子检测用标准物质现状*	赵燕君, 杨会英#	科技创新与应用	2019, 23:10-12	
430	乙基纤维素的质量属性对美沙拉嗪缓释胶囊体外释放行为的影响	徐登*;黄俊*;梁静*;徐洁*;蒲道俊*;彭越*;杨锐;曾令高#;孙会敏#;	中国新药杂志	2019, 28(14):1699-1703	
431	羧甲淀粉钠来源差异对其性质及其功能的影响	郝敬强*, 杨白雪*, 孙微*, 孙瑞濛*, 孙会敏, 李三鸣#	药学报	2019. 8:1-15	
432	用五种标准物质的稳定性评价实验动物遗传质量研究	王洪, 魏杰, 邢进, 巩薇, 岳秉飞#	实验动物科学	2018, 35 (6) :32-35	
433	实验动物遗传质量控制微卫星标记检测法重复性研究	王洪, 戴方伟*, 王静*, 魏杰, 杜江涛*, 黄树武*, 贾松华, 岳秉飞#	中国比较医学杂志	2019, 29 (1) :84-89	
434	2011—2017, 实验动物遗传质量评价能力验证结果分析	王洪, 魏杰, 付瑞, 巩薇, 项新华#, 岳秉飞#	实验动物科学	2019, 36 (1) :1-4	
435	实验小鼠、大鼠微卫星 DNA 检测法标准的编制	王洪, 魏杰, 冯育芳, 付瑞, 王淑菁, 岳秉飞#	中国比较医学杂志	2019, 29 (9) : 97-102	
436	过氧化氢酶-2 能力验证样品的制备及其均一性和稳定性测定	魏 杰, 王 洪, 贾松华, 岳秉飞#	实验动物科学	2019, 36(4): 39-43	
437	猫遗传多态性的研究进展	贾松华, 岳秉飞#	实验动物科学	2019, 36 (4) :81-85	
438	用于实验用猫群体遗传分析的微卫星位点筛选	贾松华, 王洪, 魏杰, 岳秉飞#	中国比较医学杂志	2018, 28 (12) : 55-59	
439	牛棒状杆菌检测团体标准的编制	邢进, 冯育芳, 张雪清, 岳秉飞#	中国比较医学杂志	2019, 29(3): 84-87	
440	利用 AFLP 方法研究嗜肺巴斯德杆菌的遗传多态性	邢进, 岳秉飞#, 赵德明#	中国比较医学杂志	2019, 29(6):92-94	
441	实验动物支气管鲍特杆菌氏菌检测能力验证结果与分析	邢进, 冯育芳, 王洪, 岳秉飞#	实验动物科学	2019, 36(3): 30-34	
442	实验动物布鲁杆菌 PCR 检测方法团体标准的编制	冯育芳, 邢进, 张雪青, 王洪, 李晓波, 岳秉飞#	中国比较医学杂志	2019, 29(3): 88-91	

443	小鼠诺如病毒检测方法团体标准的编制	李晓波, 付瑞, 王吉, 王淑菁, 王莎莎, 李威, 秦骁, 黄宗文, 贺争鸣, 岳秉飞#	中国比较医学杂志	2019, 29 (3) : 79-83.	
444	常用实验小鼠感染诺如病毒后外周血免疫指标分析	李晓波, 付瑞, 王吉, 王淑菁, 李威, 王莎莎, 秦骁, 黄宗文, 贺争鸣, 岳秉飞#, 赵德明**	中国比较医学杂志	2019, 29 (7) : 67-75.	
445	牛疱疹病毒 I 型 (BHV-1) 荧光定量 PCR 检测方法的建立及应用	王吉, 付瑞, 李晓波, 王淑菁, 王莎莎, 李威, 秦骁, 黄宗文, 巩薇, 岳秉飞, 贺争鸣	实验动物科学	2019, 36 (5) : 35-41.	
446	牛冠状病毒荧光定量 PCR 检测方法的建立及初步应用	王莎莎, 王吉#, 岳秉飞#	中国比较医学杂志	2019, 29(04) : 74-78.	
447	近交系小鼠 C57BL 10 和 C57BL 6 的全基因组学差异研究	陈航*, 王勇*, 岳秉飞#	药物分析杂志	2019, 39(10) : 1858-1862	
448	我国临床前药物致癌试验转基 因动物模型研究进展	杨艳伟, 刘甦苏, 吕建军, 王三龙, 张素才, 柳全明, 范昌发*	中国药事	2019 , 33 (8) : 117-121	
449	利用 CRISPR Cas9 基因编辑技术建立 Fc γ R 基因大片段敲除小鼠模型	吴曦, 霍桂桃, 刘甦苏, 谷文达, 曹愿, 柳全明, 吕建军*, 范昌发*	中国实验动物学报	2019 , 27 (5) : 132-135	
450	A bispecific broadly neutralizing antibody against enterovirus 71 and coxsackievirus A16 with therapeutic potential	Bing Zhou, Longfa Xua, Rui Zhua, Jixian Tanga, Yangtao Wua, Ruopeng Sua, Zhichao Yina, Dongxiao Liua, Yichao Jianga, Can Wena, Min Youa, Linlin Daia, Yu Lina, Yuanzhi Chena, Haijie Yangd, Zhiqiang Anb, Changfa Fanc, **, Tong Chenga, *, Wenxin Luoa, ***, Ningshao Xia	Antiviral Research	Antiviral Research 161 (2019) 28 - 35	4.3
451	四氯化碳诱导近交系 C57BL 6 小鼠建立肝纤维化模型	刘甦苏, 霍桂桃, 王辰飞, 范昌发	实验动物科学	2019 , 36 (4) : 125-129	
452	一个复方中药处方对流感病毒 A PR 8 H1N1 感染小鼠肺脏损伤的影响	王学文, 朱祥宇*, 李永清#	中国比较医学杂志	2019 (9) : 75-80	
453	Potential Arrhythmogenic Role of TRPC Channels and Store-Operated Calcium Entry Mechanism in Mouse	Hairuo Wen, Zhenghang Zhao*, Nadezhda Fefelova*, Lai-hua Xie*#	Frontiers in Physiology	doi: 10.3389/fphys.2018.01785	3.394

	Ventricular Myocytes				
454	SD 大鼠灌胃盐酸丙卡巴肼与乌拉坦的多脏器碱性彗星实验研究	文海若, 陈高峰, 任璐, 毛志慧, 宋捷, 汪祺*#	中国药房	2019, 30(1):26-30	
455	比较碱性彗星试验与 γ -H2AX 法评价甲醛诱导的 DNA 交联	文海若, 任璐, 王瑜*, 姜华, 李艳秋*, 耿兴超, 李波, 黄芝瑛*, 王雪#	中国医药生物技术	2019, 14(1):89-93	
456	TRPV1 通道作为高血压防治新靶点研究进展	文海若, 霍桂桃, 张颖丽#	中国药事	2019, 33(3):317-322	
457	比较细胞松弛素 A 与 B 在胞质分裂阻断法微核试验中的应用	文海若, 任璐, 罗飞亚*#	中国医药生物技术	2019, 14(2):155-120	
458	微孔板与标准皿 Ames 试验比较研究	文海若, 宋捷, 鄂蕊, 王亚楠, 胡燕平#	药物评价研究	2019, 42(5):884-888	
459	基于 2D 和 3D 肝细胞模型的何首乌体外肝毒性评价	颜玉静, 淡墨, 文海若#	中国药物警戒	2019, 16(7):385-392	
460	三种何首乌单体成分对大鼠肝损伤作用的研究	颜玉静, 文海若, 淡墨, 吕建军, 王超, 苗玉发, 黄芝瑛#	中国现代中药	2019, 21(8):1054-1061	
461	遗传毒性基因突变评价方法的研究进展	王亚楠, 文海若#, 王雪#	癌变•畸变•突变	2019, 31(5):406-411	
462	纳米氧化铁颗粒 tk 及 hprt 基因突变试验比较研究	王亚楠, 郭雅娟, 宋捷, 胡燕平, 文海若#	药物评价研究	2019, 42(10):1975-1980.	
463	Pig-a 基因突变试验研究进展	陈高峰, 王亚楠, 王丹, 毛志慧, 黄芝瑛*, 文海若#, 王雪#	癌变•畸变•突变	2019, 31(6):492-497	
464	基于流式细胞术的淋巴细胞亚群分类试验条件比较	姜华, 文海若, 刘丽, 霍艳#	中国医药生物技术	2019, 14(5):400-405	
465	BALB c 小鼠、SD 大鼠及食蟹猴淋巴细胞亚群参考值的建立	姜华, 文海若, 李路路, 刘晓萌, 李伟, 王欣, 周晓冰, 王三龙, 刘丽#, 霍艳#	中国比较医学杂志	2019, 29(11):91-97	
466	综合性离体致心律失常风险评估研究新进展	陈思蓉, 黄芝瑛*, 王雪, 王三龙#	中南药学	2019, 17(10):1730-1734	
467	抗 HER2 靶点抗体偶联药物食蟹猴重复给药毒性研究	王欣, 黄瑛, 海岗*, 屈哲, 苗玉发, 孙立, 姜华, 李路路, 王海彬*, 霍艳#	中国新药杂志	2019, 28(3):278-285	
468	抗 HER2 靶点抗体偶联药物大鼠重复给药毒性研究	王欣, 黄瑛, 海岗*, 林志, 苗玉发, 王超, 姜华, 李路路, 王海彬*, 霍艳#	中国药事	2019, 33(6):686-697	
469	扩增活化的淋巴细胞在小鼠体内的生物分布评价	黄瑛, 高阳, 霍艳#, 张澄, 郭晓凯, 周英男, 王歆*, 王军志	中国新药杂志	2019, 28(13):1587-1592	

470	扩增活化的淋巴细胞 EAL 在 C57BL/6 小鼠中的重复给药毒性研究	黄瑛, 高阳, 霍艳#, 张澄, 姜华, 王超, 张永华, 王歆*, 王军志	药物评价研究	2019, 42(10):1968-1974	
471	非临床实验室对心肾功能生化指标检测能力的验证	苗玉发, 顾玥*, 张琳, 王超, 黄芝瑛*, 王雪, 潘东升, 吕建军, 张河战#	中国药事	2019, 33(2):182-187	
472	酮康唑致人 L02 肝细胞毒性差异蛋白鉴定	苗玉发, 康慧君*, 李路路, 张河战#	医学研究杂志	2019, 48(9):37-40, 44	
473	血清维生素 D 结合蛋白水平检测对大鼠肝毒性诊断的评价研究	苗玉发, 康慧君*, 王超, 张河战#	现代检验医学杂志	2019, 34(4):6-10	
474	临床前毒理学研究 Beagle 犬中枢神经系统一致性制片方法	杨艳伟, 霍桂桃#, 屈哲, 林志, 张嶙, 李琛, 陈旭林, 吕建军#, 王雪, 李波	药物评价研究	2019; 42(11): 2180-2185	
475	组织病理学评估及同行评议的原始数据及 GLP 符合性解读	霍桂桃, 杨艳伟, 李琛, 林志, 屈哲, 吕建军#, 耿兴超, 霍艳	中国药事	2019; 33(5): 561-567	
476	非临床毒理学试验中组织病理学同行评议的 GLP 流程及关键点探讨	霍桂桃, 杨艳伟, 林志, 张嶙, 耿兴超, 霍艳, 王雪, 屈哲#, 吕建军#	药物评价研究	2019; 42(1): 1-9.	
477	药物毒理学研究中体外替代试验研究现状及展望	霍桂桃, 文海若, 吕建军#, 屈哲, 林志, 耿兴超, 霍艳, 王雪	药物评价研究	2018, 41(12):2133-2141.	
478	实验动物冰冻组织切片制备关键要点的探讨	张嶙, 霍桂桃#, 屈哲, 吕建军, 杨艳伟, 李琛, 陈旭林, 高苏涛, 林志#	药物评价研究	2019; 42(7): 1359-1361	
479	临床前药物安全性评价中关于肝细胞肥大的探讨	林志, 张嶙(共同一作), 屈哲, 杨艳伟, 王雪, 吕建军, 霍桂桃#	药物评价研究	2019; 42(1): 212-215.	
480	自身免疫性疾病中 miRNAs 对免疫耐受的调节作用	林志, 高锡强, 霍桂桃, 张嶙, 杨艳伟, 吕建军, 李波, 屈哲#	医学研究杂志	2019; 48(9): 17-20	
481	CAR-T 细胞产品毒性评价概述	屈哲, 林志, 吕建军, 霍桂桃, 李琛, 耿兴超, 李波, 霍艳#	中国新药杂志	2019, 28(21):2646-2650	
482	TRPV1 通道作为高血压防治新靶点研究进展	文海若, 霍桂桃(并列(一作)), 张颖丽#, 王祺*	中国药事	2019, 33(3): 317-321	
483	Quality, bioactivity study, and preclinical acute toxicity, safety pharmacology evaluation of PEGylated recombinant human endostatin (M2 ES).	Lifang Guo1, Xingchao Geng(共同(一)), Li Liu, Yufa Miao, Zhi Lin, Min Yu, Yan Fu, Lihong Liu, Bo Li#, Yongzhang Luo	J Biochem Mol Toxicol.	2019 Mar;33(3):e22257	2.965

484	Xian-Ling-Gu-Bao induced inflammatory stress rat liver injury: Inflammatory and oxidative stress playing important roles	Wenxiao Wu, Ting Wang, Bo Suna, Dong Liu, Zhi Lin, Yufa Miao, Chao Wang, Xingchao Geng#, Bo Lia#	Journal of Ethnopharmacology	2019 Jul 15;239:111910	3.414
485	The antipsychotic-like effects of clozapine in C57BL/6 mice exposed to cuprizone: Decreased glial activation	HaoXiao Chang, YuZhen Weia, YuJing Chen, Li Du, HengRi Cong, XingHu Zhang, XingChao Geng#, LinLin Yin	Behavioural Brain Research	2019 May 17;364:157-161.	2.77
486	Effect of cornel iridoid glycoside on microglia activation through suppression of the JAK/STAT signalling pathway	Zhao Qu, Na Zhenga, Yuzhen Wei, Yujing Chen, Yifan Zhang, Ming Zhang, Haoxiao Changa, Jianghong Liua, Houxi Aia, Xingchao Geng#, Qi Wang, Linlin Yina	Journal of Neuroimmunology	2019 May 15;330:96-107.	2.832
487	以细胞表面标志物为研究指标的光致敏体外评价方法.	赵华琛, 刘丽, 李波	中国新药杂志	2019, 28 (4) : 24-33.	
488	光致敏性机制及评价方法.	董建欣, 刘丽, 李波	中国新药杂志	2019, 28 (7) : 784-789	
489	2016-2017, 全国保健食品质量安全监督抽检结果分析	尹译	食品安全质量检测学报	2019, (10)5:1406-1413	
490	欧盟疫苗上市后安全监测体系研究	郝昊, 王翀	中国药物警戒	2018, 15(12):713-720.	
491	基于大数据技术的信息共享平台辅助国家药品抽检工作现状分析及展望	郝昊, 冯磊, 朱炯, 王翀	中国医药导刊	2019, 21(01):58-62.	
492	欧盟集中审批药品抽检情况研究	郝昊, 姚蕾, 朱炯, 王翀	中国新药杂志	2019(13): 1553-1560	
493	医用诊断 X 射线设备测定特性用辐射质量和辐射条件的建立研究	谢士兵*, 胡广勇*, 张新*, 张欣涛#	中国医疗器械杂志	2018, 42 (6) : 453-454, 463	
494	三种通过互联网销售的医疗器械质量监测情况分析	郝擎, 张欣涛#, 李晓, 朱炯, 张庆生, 石现	中国药事	2019, 33(3):270-274	
495	2017-2018, 国家医疗器械抽检产品质量状况分析	郝擎, 张欣涛#, 李晓, 石现, 朱炯, 朱宁*	中国药事	2019, 33(7):790-795	
496	国家医疗器械监督抽检产品质量安全风险点分析	郝擎, 张欣涛#, 朱炯, 石现, 李晓, 朱宁*	中国医疗器械杂志	2019 Vol. 43 (3): 209-213	
497	医疗器械监督抽检抽样检验方案范式的建立	郝擎, 张欣涛#, 朱炯	中国医疗器械杂志	2019 Vol. 43 (4): 286-289	

498	2017, 全国省级医疗器械抽检产品的质量状况	石现, 张欣涛#, 朱炯, 郝擎, 李晓	医疗装备	2019, Vol. 32, No. 7: 45-46	
499	医疗器械监督抽检品种遴选的分析与思考	石现, 张欣涛#, 朱炯, 郝擎, 李晓	中国医疗器械杂志	2019 Vol. 43 (3): 202-204	
500	电位滴定法测定尼美舒利含量能力验证结果分析	贝琦华 1*, 李祎 1*, 刘逸韬 1*, 赵萌 2, 严全鸿 1*#, & 项新华 2#.	中国药事	2019, 33(03), 58-62.	
501	国家药品标准物质在生物制品质量控制中的应用	曹丽梅, 刘明理, 袁伟媛, 王一平, 徐苗#	中国生物制品学杂志	2019, 9 (32): 1054-1056	
502	国家药品抽检中药品标准的适用性研究	高志峰, 项新华, 朱炯#	中国药理学杂志	2019, 3(54):240-244	
503	进口药品注册检验的流程管理研究	高志峰, 朱炯#	中国新药杂志	2019, 6(28):656-660	
504	国家药品标准物质保障供应综合数据平台建设	谢晶鑫, 刘明理, 王昆, 傅瑶, 曹丽梅, 肖新月#	中国药事	2019, 1 (33): 16-20	
505	六西格玛管理法在国家药品标准物质管理中的应用	谢晶鑫, 刘明理, 陈亚飞, 袁伟媛, 王一平, 肖新月#	中国药师	2019, 9 (22): 1763-1765	
506	定量核磁共振法测定 4 种磷酸二酯酶-5 抑制剂的含量	吴先富, 张雅军, 冯玉飞, 王瑾, 陈亚飞, 肖新月#	药物分析	2019, 9 (39):1611-1616	
507	克霉唑有关物质检查色谱条件的优化	陈忠兰, 吴先富, 王瑾#, 肖新月#	药物分析	2019, 9 (39):1694-1697	
508	盐酸曲唑酮杂质对照品核磁共振定量方法的建立	夏志鑫, 冯玉飞, 张雅军, 王瑾, 肖新月#, 吴先富#	药物分析	2019, 5 (39):925-929	
509	浅谈医疗器械标准信息化管理	许慧雯, 郑佳, 兰禹葶, 王慧超, 余新华#	中国医疗器械杂志	2019, 43 (4), 300-302	
510	新形势下医疗器械标准化体系研究	许慧雯, 郑佳, 王慧超, 兰禹葶, 余新华#	中国药事	2019, 33 (10), 1087-1092	
511	医疗器械标准化技术委员会现状及建设思考	许慧雯, 王慧超, 兰禹葶, 赵佳, 余新华#	中国食品药品监管	2019, (9), 31-37	
512	新时期医疗器械标准的基本属性和定位探析	郑佳, 余新华#	中国食品药品监管	2019, (10), 28-33	
513	我国医用镍钛形状记忆合金标准现状分析	汤京龙, 马立翠, 温莉茵, 徐红, 宋可婧, 吕原原, 余新华, 母瑞红#	中国药事	中国药事 2019, 6 月 (33 (6)), 649-654	
514	药品检验机构仪器设备搬迁中的变更控制管理探索	王冠杰, 肖镜, 季士委, 常志勇, 张河战, 项新华. 田利	中国医疗设备	2018, 33(12):167:170	
515	药品检测机构生物安全柜全生命周期管理探讨	王冠杰, 刘巍, 田利, 田子新, 张建国, 李静莉	中国药事	2019, 33(5):575-577	

516	2018 版实验室认可准则对设备管理的要求及应对措施	王冠杰,田利,田子新,刘博,张建国,李静莉	化学分析计量	2019, 28(1):111-114	
517	新个税法对财务管理工作的影响	徐建文	消费导刊	2019 (34) 117	
518	国家会计制度改革背景下药品检验机构财务信息化建设探索	张旭、张立莘、刘鑫、李晓熙、李玮、覃艺、戴华、曹洪杰#	中国药事	2019, 4 月 (33 (4) 370-374	
519	药品广告中的专利宣传简析	徐璐,杜庆鹏,朱炯#,白玉萍	中国药事	2019, 33 (7) :737-740	
520	药品标准物质原料集中采购管理初步探讨	苏丽红,刘君,倪训松#	环渤海经济瞭望	2019, (9) :151-152	
521	2016~2018, 全国食品安全监督抽检的食品安全形势分析	吕冰峰,吕卓,邢书霞#	食品安全质量检测学报	2019, (15) :5221-5226	
522	2018, 中国畜禽肉安全问题调查分析	吕冰峰,刘敏,裴新荣#	食品安全质量检测学报	2019, (17) :5668-5673	
523	2018, 水果国家食品安全监督抽检结果分析	吕冰峰,刘敏,裴新荣#	食品安全质量检测学报	2019, (17) :5687-5692	
524	2018, 水产品国家食品安全监督抽检结果分析	吕冰峰,刘敏,邢书霞#	食品安全质量检测学报	2019, (17) :5699-5705	
525	2018, 蔬菜国家食品安全监督抽检结果分析	吕冰峰,刘敏,邢书霞#	食品安全质量检测学报	2019, (17) :5715-5721	
526	化妆品防腐剂甲基异噻唑啉酮的安全风险评估及技术法规要求最新进展	苏哲,林庆斌*,王钢力,邢书霞#	香料香精化妆品	2019, 172(01):83-88.	
527	美国 FDA 生物等效性指导原则的修订与仿制药一致性评价	薛晶,南楠#,刘倩,许鸣镝	中国抗生素杂志	2019, 44(3) : 289-294	
528	保健食品中非法添加药物种类及其检测方法研究进展	钮正睿,王聪,曹进#	食品安全质量检测学报	2019, 18:6131-6142	
529	超高效液相色谱-串联质谱法检测保健食品中 4-甲基咪唑含量	钮正睿,赵梅,刘素丽,王宏伟,曹进#	食品安全质量检测学报	2019, 14:4613-4618	
530	高效液相色谱法同时测定化妆品中 17 种美白成分	高家敏,代静,李红霞,段静,刘彤彤,曹进#,王钢力,孙磊	药物分析杂志	2019, 09:1643-1650	
531	含推进剂防晒喷雾化妆品取样方式研究	高家敏,曹进#,王钢力	日用化学工业	2019, (05) :341-345	
532	国产染发剂中对苯二胺等 32 种染料检测结果分析	高家敏,李红霞,段静,曹进#	中国药师	2019, (5) :979-982	
533	高效液相色谱法测定饮料中 12 种水溶性合成着色剂	高家敏,钮正睿,李红霞,段静,刘彤彤,曹进#	食品安全质量检测学报	2019, (01) :135-140	
534	二羟丙酮安全性评价及化妆品法规管理现状	张凤兰,林庆斌*,李琳,袁欢,邢书霞#,王钢力#	中国药事	2019, 33 (6) ; 823-829	
535	高效液相色谱法同时测定化妆品中 17 种美白成分	高家敏、代静、李红霞、段静、刘彤彤、曹	药物分析杂志	(39 (9) ; 1643-81650	

		进#、王钢力、孙磊；			
536	超高效液相色谱-单四极杆质谱联用法检测奶粉与酸奶中 33 种兽药残留	黑真真、李莉、李硕、曹进#、王钢力#	食品安全检测学报	(10 (10) ; 3054-3064	
537	含推进剂防晒喷雾化妆品取样方式研究	高家敏、曹进#、王钢力	日用化学工业	(49 (5) ; 341-345	
538	化妆品防腐剂甲基异噻唑啉酮的安全风险评估及技术法规要求最新进展	苏哲、林庆斌*、邢书霞#、王钢力	香料香精化妆品	(1) ; 77-82	
539	Lessons learnt from providing technical assistance to Chinese generic medicines manufactuers to achieve the WHO Prequalification standards	Baobin Huang#, Sarah Barber, Christina Foerg-Wimmer	Journal of Generic Medicines	2019, 15(3):133-137	
540	The new China vaccine administration law:Re-establishing confidence in vaccines	Baobin Huang#	Biologicals	2019, 61:95-96	
541	药品检测标准管理应用系统的建设	高芳, 亓建林, 杨玥莹, 李莹, 唐明宇, 董红环, 梁静, 黄清泉#	中国药品标准	2019, ,2 (4) : 293-297	

表 12 2020 年发表论文

序号	题目	作者	杂志名称	期号、起止页码	SCI 影 响因子
1	Geographical origin differentiation of Chinese Angelica by specific metal element fingerprinting and risk assessment	Lei Sun, Xiao Ma*, Hong-Yu Jin, Chang-jun Fan*, Xiao-dong Li*, Tian-Tian Zuo#, Shuang-Cheng Ma#, SichenWang##	Environmental Science and Pollution Research	2020, 27:45018 - 45030	3.056
2	Innovative health risk assessments of heavy metals based on bioaccessibility due to the consumption of traditional animal medicines	Tian-Tian Zuo, Hao-Ran Qu*, Hong-Yu Jin, Lei Zhang*, Fei-Ya Luo, Kun-Zi Yu, Fei Gao, QiWang, Lei Sun#, Huai-Zhen He*#, Shuang-Cheng Ma#	Environmental Science and Pollution Research	Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020	3.056
3	基于对照制剂的灵芝制剂 HPLC 三萜指纹图谱化学计量学分析	于新兰*, 王雪*, 严丽*, 孙磊 2#	中国药学杂志	2020, 55 (4) :298-304	
4	乳香杂质检查方法的建立及其杂质限度研究	王赵, 孙彩林, 于新兰*, 孙磊#, 马双成	中国现代应用药理学	2020, 37 (3) :288-291	
5	高效液相色谱法测定化妆品中苯氧乙醇含量的不确定度评定	王海燕, 李 彬, 孙 磊#, 路 勇#	食品安全质量检测学报	2020, 11 (1) : 128-133	
6	饮料中柠檬黄的测定能力验证情况分析	张伟清, 侯俐南, 乔亚森, 李彬, 刘慧锦, 王海燕, 孙磊#	食品安全质量检测学报	2020, 11 (4) : 1255-1260	
7	基于体外消化/MDCK 细胞模型测定地龙中镉和砷的生物可给性及风险评估	左甜甜, 罗飞亚, 金红宇, 邢书霞, 余坤子, 孙磊#, 马双成#	药学报	Acta Pharmaceutica Sinica 2020, 55(5): 1004 -1009	
8	乳块消片 HPLC 指纹图谱的建立及特征峰的归属分析	吴燕红*, 陈希*, 许妍*, 孙磊#, 邬秋萍*, 万林春*	中国药物评价	2020, 37 (1) :41-45	

9	HPLC 相对保留时间法中参照物的优选	孙磊, 叶六平*, 于新兰*, 宏伟*, 李革*, 马双成	药物分析杂志	Chin J Pharm Anal 2020, 40(3) 420-428	
10	双标多测法测定乳块消片中 5 个成分的含量	吴燕红*, 孙磊#, 许妍*, 万林春*, 王新华*, 邬秋萍*	药物分析杂志	Chin J Pharm Anal 2020, 40(10) 1790-1798	
11	化妆品中矿物油毒理学及其风险评估研究进展	黄湘鹭, 邢书霞#, 罗飞亚, 孙磊	日用化学工业	2020(07):488-495	
12	灾害疫情应急状态下食品安全监管浅议	何涛*、王超*、陈艳*、蔡军*、梁群*、张艳*、张秀宇*、裴新荣#	食品安全质量检测学报	2020, 11(10):3335-3338	
13	大麻来源化妆品原料的安全风险讨论	苏哲, 黄湘鹭, 张凤兰, 邢书霞#, 王钢力#.	香料香精化妆品	2020, No. 182(05):74-78+85	
14	婴幼儿配方乳粉菌落总数检测与细菌污染种属分析	安琳, 余文, 徐颖华等	食品安全质量学报	2020. 11(17):5891-5896	
15	八种市售核酸染料的细菌回复突变实验	余文, 安琳, 陈怡文等	卫生研究	2020, 49(6):938-944	
16	铜绿假单胞菌能力验证样品的研制及应用研究	余文, 安琳, 陈怡文等	中国药事	2020, 34(7):806-811	
17	2 种用于检测市售核桃露(乳)饮品中花生、大豆成分方法的比较分析	张晓东, 宋佳兴, 陈怡文等	食品安全质量检测学报	2020, 11(17):6216-6220	
18	Characterization of an Oxacillin-Susceptible mecA-Positive Staphylococcus aureus Isolate from an Imported Meat Product	Luo, R., Zhao, L., Du, P., Luo, H., Ren, X., Lu, P., Cui, Shenghui#, Luo, Y*.	Microbial drug resistance	2020, 26(2):89-93	2.519
19	食品中 3M 克罗诺杆菌属分子检测系统评价研究	谢冠东, 骆海朋, 任秀, 刘娜, 赵琳娜, 孟云, 黄炎, 陆苏颀, 崔生辉#	《食品安全质量检测学报》	2020, 11(11):3441-3446	

20	食用农产品中产志贺毒素大肠埃希菌污染与家庭厨房食品安全现状分析及防控措施	胡颖, 崔生辉#, 白莉, 赵琳娜, 李洪军, 李少博, 贺稚非	中国食品卫生杂志	2020, 32 (2): 216-222	
21	食品快速检测产品认证和检测服务能力认可需求分析	孙姗姗, 罗娇依, 刘彤彤, 李刚, 梁瑞强, 曹进#	生物加工过程	v. 18 (04): 425-430.	
22	离子色谱法同时测定包装饮用水中的 6 种阴离子	李婷婷*, 周丽*, 曾文锦*, 彭波*, 孙姗姗#	生物加工过程	2020, 18 (04): 520-526.	
23	高氯酸盐在食品中的暴露情况及检测技术的研究进展	李婷婷*, 史蓉*, 曾文锦*, 王蓉*, 刘盼*, 苏菊*, 彭波*, 孙姗姗#	食品工业科技	v. 41; No. 451 (11): 342-348	
24	高效液相色谱法测定罗汉参中的西瑞香素	李刚, 林玉洁*, 张隆龙, 赵阳, 李红霞, 孙姗姗#	食品安全质量检测学报	2020, (190): 7081-7086	
25	Food Safety Risk Assessment of γ -Butyrolactone Transformation into Dangerous γ -Hydroxybutyric Acid in Beverages by Quantitative ^{13}C -NMR Technique	Shaoming Jin, Xiao Ning, Jin Cao, and Yaonan Wang*#	Journal of Food Quality	2020: 846214	1.763
26	Simultaneous Quantification of γ -Hydroxybutyrate, γ -Butyrolactone, and 1,4-Butanediol in Four Kinds of Beverages	Shaoming Jin, Xiao Ning, Jin Cao, and Yaonan Wang*#	International Journal of Analytical Chemistry	2020: 837743	1.678
27	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	
28	化妆品中高风险化合物筛查平台的建立及应用	王海燕、李彬、孙磊、路勇#	中国食品药品监管	2020, 05: 123-125	
29	高效液相色谱法测定化妆品中苯氧乙醇含量的不确定度评定	王海燕、李彬、孙磊#、路勇#	食品安全质量检测学报	2020, 01: 136-138	

30	婴儿配方乳粉中维生素 B1、B2 含量测定能力验证	王海燕#、高文超、张会亮、董亚蕾	食品安全质量检测学报	2020, 01:147-148	
31	分散固相萃取-超高效液相色谱-串联质谱法同时测定玉米油中 4 种黄曲霉毒素	李莉; 李硕#	化学分析计量	2020, 6: 10-14	
32	QuEChERS-超高效液相色谱-串联质谱法测定玉米油中伏马毒素 B1、B2、B3	李莉; 李硕#	食品安全质量检测学报	2020, 19: 7006-7011	
33	保健食品中山梨酸含量测定能力验证结果分析	王玉川*; 李硕#; 李莉#; 王海燕;	食品安全质量检测学报	2020, 10: 3375-3379	
34	高效液相色谱-三重四级杆质谱法测定化妆品中的西咪替丁及雷尼替丁	王聪; 李莉#; 王海燕; 孙磊	日用化学工业	2020, 9: 643-647	
35	高效液相色谱-四级杆/飞行时间高分辨质谱测定化妆品中的西咪替丁及雷尼替丁	王聪, 董喆, 李莉#, 王海燕#, 孙磊	分析测试学报	2020, 6: 756-761	
36	网售婴幼儿湿疹相关产品中激素类药物的检测及调查分析	董亚蕾, 乔亚森, 黄传峰, 王海燕, 孙磊	日用化学科学	2020, 43 (5), 28-31	
37	固相萃取-二维液相色谱法同时测定乳粉中 VA、VD2、VD3 和 VE 的含量	李彬, 侯俐南, 乔亚森, 刘慧锦, 张伟清#	食品科技	2019, 44(12):305-310.	
38	氧化型染黑用途染发剂中 32 种染料监测结果分析	李彬, 张伟清#, 刘慧锦, 侯俐南, 乔亚森, 王海燕#	日用化学工业	2020, 50(1):54-58.	
39	饮料中乙酰磺胺酸钾含量测定能力验证结果分析	李彬, 王海燕#, 侯俐南, 刘慧锦, 张伟清#	食品安全质量检测学报	2020, 11(7):2210-2215.	
40	番茄红素原料及保健食品中番茄红素、 β -胡萝卜素含量测定通用方法的建立	李彬, 于佳*, 侯俐南, 刘慧锦, 何欢, 张伟清#, 王海燕#	现代食品科技	2020, 36(7):338-343, 164.	
41	甲醇超声提取法测定保健食品中维生素 A	侯俐南, 李彬, 乔亚森, 刘慧锦, 张伟清#	食品安全质量检测学报	2020, 11(3):938-944	

42	月柿提取物体外抗氧化活性研究	侯俐南, 刘慧锦, 李彬, 张伟清#	食品安全质量检测学报	2020, 11(7):2096-2101	
43	防晒类化妆品中奥克立林等4种化学防晒剂检测结果分析及各国标准比对	张伟清 罗飞亚 李彬 刘慧锦 侯俐南 乔亚森 王海燕 孙磊	香料香精化妆品	2020 (2) : 40-44	
44	饮料中柠檬黄的测定能力验证情况分析	张伟清 侯俐南 乔亚森 李彬 刘慧锦 王海燕 孙磊	食品安全质量检测学报	2020, 11 (4) : 1255-1260	
45	鸡蛋中氟虫腈砷能力验证样品单元内与单元间均匀性评价案例与模型分析	张会亮, 程琳, 高晓明, 项新华, 王海燕, 孙磊, 王聪#	化学分析计量	2020, (3) : 101-106	
46	植物组方美白类化妆品宣称芍药成分的真实性分析	张会亮, 程琳, 黄传峰, 王海燕#, 孙磊	香精香料化妆品	2020, (5) : 37-39, 45	
47	2018, 度药物分析技术研究进展	解笑瑜, 甄雪燕, 于航, 张正威, 王嗣岑, 王琰, 马双成	药物分析杂志	2020, 40(5) : 767-783	
48	一测多评法结合特征图谱的新疆紫草质量控制研究	李静, 李耀磊, 于健东, 金红宇, 马双成, 咎珂**, 姚令文**	药物分析杂志	2020, 7(1209-1216)	
49	冬虫夏草人工繁育品的性状和显微鉴别研究	康帅, 连超杰, 郑玉光*, 张炜*, 过立农, 郑健#, 马双成#	中国药学杂志	2020, 55(15):1248-1252	
50	冬虫夏草及其伪制品——戴氏虫草加工品的性状和显微鉴定研究	杨莎*, 康帅, 齐景梁*, 高必兴*, 郑玉光*#	中国药学杂志	2020, 55(14):1189-1194	
51	黄芪的药用品种考证与调查	罗晋萍*, 宁红婷*, 郭景文*, 康帅#, 连超杰, 马双成	中国药品标准	2019, 20(06):474-481.	
52	我国药用种子鉴定与分类研究进展	张南平, 康帅, 连超杰, 陈虹, 马双成	中国药事	2020, 34(01): 71-76	
53	Multiflorumisides H-K, stilbene glucosides isolated form of Polygonum multiflorum and their in vitro PTP1B inhibitory activities	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	Fitoterapia	2020, 146: 104703.	2. 527

		Wei#.			
54	New phenolic constituents obtained form of <i>Polygonum multiflorum</i>	Jian-bo Yang, Hua Sun*, Jie Ma, Yun-fei Song, Yue Liu*, Qi Wang, Shuang-cheng Ma#, Xian-Long Cheng, Feng Wei#.	Chinese Herbal Medicines	2020, 12: 342-346.	
55	细柱五加的化学成分及药理活性研究概述	杨建波, 蔡伟*, 李明华, 李宁新, 马双成#, 程显隆, 魏锋#.	中国现代中药	2020, 22 (4): 652-662.	
56	In vivo hepatotoxicity screening of different extracts, components, and constituents of of <i>Polygonum multiflorum</i> Thunb. in zebrafish (<i>Danio rerio</i>) larvae.	Hong-Ying LI*, Jian-bo Yang (并列一作), 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#.	Biomedicine & Pharmacotherapy	2020, 131: 110524.	4.545
57	Systemic elucidation on the potential bioactive compounds and hypoglycemic mechanism of <i>Polygonum multiflorum</i> based on network pharmacology.	Yun-fei Song, Jian-bo Yang (并列一作), Wen-guang Jing, Qi Wang, Yue Liu, Xian-long Cheng, Fei Ye, Jin-ying Tian, Feng Wei#, Shuang-cheng Ma#.	Chinese Medicine	2020, 15: 121.	2.96
58	A systematic strategy for rapid identification of chlorogenic acids derivatives in <i>Duhaldea nervosa</i> using UHPLC-Q-Exactive Orbitrap mass spectrometry.	Wei Cai*, Kai-lin Li*, Pei Xiong*, Kai-yan Gong*, Lian Zhu*, Jian-bo Yang#(通讯作者), Wei-hua Wu#.	Arabian Journal of Chemistry	2020, 13: 3751-3761.	4.762
59	HPLC 结合化学计量学方法用于不同生长, 限甘草药材黄酮类成分特征图谱研究	陈佳, 杨蕊*, 张权*, 王继永*, 魏锋#, 马双成#	中国药理学杂志	2020, 55 (17): 1415-1420	
60	基于 HPLC 特征图谱、多成分定量结合化学计量学方法评价不同采收期甘草药材的质量	陈佳, 张权*, 赵莎*, 尚兴朴*, 杜杰*, 王继永*, 魏锋#, 马双成#	中国药理学杂志	2020, 55 (18): 1540-1547	
61	不同生长, 限甘草主要成分含量测定及多元统计分析	陈佳, 张权*, 杨蕊*, 尚兴朴*, 王继永*, 杜杰*, 魏锋#, 马双成#	药物分析杂志	2020, 40 (7): 1185-1196	

62	甘草药材及其炮制品炙甘草化学模式识别分析	陈佳, 张权*, 杨蕊*, 赵莎*, 王继永*, 崔秀梅*, 魏锋#, 马双成#	药物分析杂志	2020, 40(11): 1963-1976	
63	胶类药材质量问题变化情况及标准研究对策	程显隆, 李明华, 郭晓晗, 林永强, 魏锋#, 马双成#	药物分析杂志	2020, 22(7): 996-999	
64	道地性和生产规范性是中药材质量属性形成的关键	程显隆, 郭晓晗, 李明华, 张萍, 杨建波, 荆文光, 魏锋#, 马双成#	药物分析杂志	2020, 22(7): 991-995	
65	淡豆豉关键质量指标的确定及标准修订	李宁新, 卢志标*, 马潇, 李明华, 郭晓晗, 程显隆#, 魏锋#, 马双成	药物分析杂志	2020, 22(7): 1000-1005	
66	白头翁药材及其混伪品的鉴别研究	张璐*, 田静*, 尹萌*, 程显隆#, 魏锋#, 马双成	药物分析杂志	2020, 40(10): 1808-1819	
67	超高效液相色谱-三重四极杆质谱法用于阿胶、龟甲胶、鹿角胶中猪皮源成分的检测	李明华, 郭晓晗, 柳温曦, 程显隆#, 魏锋#, 马双成	药物分析杂志	2020, 40(5): 859-864	
68	柱前衍生化-HPLC法同时测定不同商品规格鹿茸片中15种氨基酸的含量	郭晓晗, 程显隆, 柳温曦, 李明华, 魏锋#, 马双成#	药物分析杂志	2020, 40(10): 1780-1789	
69	蒲黄不同药用部位的质量比较	严华, 魏锋#, 马双成#	中国药房	31(07): 805-810	
70	杜仲炮制对质量的影响及化学成分与药理研究进展	张萍, 李明华, 周娟*, 魏锋#, 马双成, 陆兔林	中国药理学杂志	2020, 55(6): 36-41	
71	2019, 全国中药材及饮片质量分析报告	张萍, 李宁新, 李明华, 程显隆, 金宏宇, 魏锋#, 马双成#	中国现代中药	2020, 22(5): 663-671	
72	川贝母 PCR-RFLP 法鉴别检验能力验证活动分析	张文娟, 赵萌, 项新华, 魏锋#, 马双成#	中国药事	2020, 34(1): 63-67	
73	对市场一种新的松贝伪品的比较研究	张文娟, 魏锋#, 马双成#	药物分析	2020, 40(4): 659-663	
74	基于 UPLC-QDA 的培植牛黄中胆汁酸类成分化学轮廓考察与测定研究	石岩, 魏锋, 吕宝俊*, 靳艳仿*, 陈楠*, 丁芳芳*, 马双成	中国中药杂志	2020, 45(21): 5232-5237	
75	柴胡配方颗粒的质量标准研究	王晓伟*, 王海波*, 刘瑞新*, 石岩#	西北药学杂志	2020, 35(1): 19-24	
76	香砂和中丸的质量标准改进研究	王晓伟*, 王艳伟*, 王海波*, 宋汉敏*, 刘瑞新*, 石岩#	中国药房	2020, 31(2): 153-159	
77	指纹图谱轮廓分析结合化学计量对柴胡配方颗粒质量差异特征性分析	王晓伟*, 王艳伟*, 王海波*, 刘瑞新*, 石岩#	中国药理学杂志	2020, 55(3): 208-227	
78	染料溶剂红 207 的体外致突变风险评价[J]. 药物评价研	汪祺, 闫明, 王亚楠, 鄂蕊, 胡燕平, 马双成#	药物评价研究	2020, 43(12): 2416-2421	

	究				
79	染料木素促 Bhas42 细胞增殖及转化机制研究	汪祺, 齐乃松, 刘倩, 宋捷, 鄂蕊, 马双成#	中国药物警戒	2020, 17(11):758-765	
80	不同企业雷公藤多苷片的制剂质量比较与评价	汪祺, 王亚丹, 郑笑为, 马双成#	中国现代中药	2020, 22(9):1538-1542	
81	大黄素 8-O-β-D-葡萄糖苷及其代谢产物肝毒性研究	汪祺, 王亚丹, 杨建波, 刘越, 马双成#	中国新药杂志	2020, 29(16):1856-1862	
82	染料苏丹红的高通量致突变性筛选	汪祺, 王亚楠, 颜玉静, 宋捷, 鄂蕊, 胡燕平, 马双成#	药物评价研究	2020, 43(9):1747-1753	
83	利用人诱导多能干细胞分化的心肌细胞评价莫西沙星和左氧氟沙星与抗心律失常药物联用的心脏毒性风险	汪祺, 颜玉静, 任璐, 郭建*	中国药物警戒	12020, 7(9):553-558	
84	基于肝微组织考察何首乌主要单体潜在肝毒性	汪祺, 张茜蕙*, 郭浩翔, 张乐帅*, 马双成#	中国中药杂志	2020, 45(12):2954-2959	
85	民族药对照药材的研制难点分析与策略探讨	高妍, 过立农, 马双成, 刘杰, 郑健*, 咎珂*	中国药事	2020, 34(01):53-57	
86	快速测定肉苁蓉饮片片中沙苻蓉掺伪比例的分析方法研究	高妍, 过立农, 马双成, 刘杰, 郑健*, 咎珂*	中国药学杂志	2020, 55(19):1629-1633	
87	GC-MS/MS 法检测含薄荷中成药中的留兰香	何风艳, 何轶, 王菲菲, 戴忠, 马双成	中成药	2020, 042(002):527-531.	
88	大叶千斤拔根, 茎的 HPLC 指纹图谱及成分差异研究	何风艳, 何轶, 郑元青, 戴忠, 龚云, 张鹏, 马双成	药物分析杂志	2020, 040(001):177-185.	
89	Authentication of Processed Epimedii folium by EA-IRMS.	Fengyan He, Mengyi Li, Yi He, Zhe Dong, Shuangcheng Ma	Journal of Analytical Methods in Chemistry	Volume 2020: Article ID 8920380.	1.878
90	牛黄清胃丸中化工染料检查及天然色素成分分析	刘静, 刘汇*, 何轶, 戴忠#, 马双成#	中国现代中药	2020, 22 (1):112-116	
91	2019, 国家药品抽检中成药质量状况分析	刘静, 王翀, 朱炯, 戴忠#, 马双成#*	中国现代中药	2020, 22 (10):1587-1591	
92	Antiviral activity of Isatidis Radix derived glucosinolate isomers and their breakdown products against influenza A in vitro/ovo and mechanism of action	Li-xing Nie, Yan-lin Wu, Zhong Dai, Shuang-cheng Ma	Journal of Ethnopharmacology	https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112550	3.69
93	中成药中重金属及有害元素残留分析、风险评估和限量制定建议	聂黎行, 钱秀玉, 蒋沁悦, 李翔, 李静, 左甜甜, 常艳, 金红宇, 戴忠, 马双成	药学报	https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2163.R.20200807.1528.002.html	
94	中药化学对照品木蝴蝶苷 B 的稳定性研究.	胡晓茹, 丁倩云, 刘晶晶, 戴忠*, 马双成*	中国药学杂志	2020, 55 (2): 90-95	

95	白藜风胶囊 HPLC 指纹图谱研究	刘晶晶, 何轶, 胡晓茹, 戴忠, 马双成.	中国药学杂志	2020, 54 (3) : 62-66	
96	Study of the noncovalent interactions of ginsenosides and amyloid - β - peptide by CSI - MS and molecular docking amyloid - β - peptide by CSI - MS and molecular docking	Yanan Zhou、 Su Chen、 Jinping Qiao*、 Yanyun Cui*、 Chang Yuan*、 Lan He#、 Jin Ouyang*#	Journal of Mass Spectrometry	2020, 55(1), 1-8	1.671
97	高效液相色谱-三重四级杆质谱法检测益血生胶囊中的阿胶、龟甲胶和鹿角胶	王峰 李广华* 尹雪* 程显隆# 魏锋# 马双成	药物分析杂志	2020, 10 (5) : 136-135	
98	陇药种植产业发展现状及对策研究	陈玉武, 张海星, 高晓昱, 李俊明, 金红宇#	中国药学杂志	2020, 55(6) : 486-490	
99	动物类中药材使用情况及常见质量问题探讨	王丹丹, 咎珂, 魏锋, 金红宇#, 马双成#	中国药事	2020(34), 11:1281-1298	
100	动物来源中药材生物安全现状及风险防控分析	咎珂, 王丹丹, 李耀磊, 金红宇, 魏锋, 王莹#, 马双成#.	中国药事	2020, 35(11): 1275-1280.	
101	Innovative health risk assessment of heavy metals in Chinese herbal medicines based on extensive data	左甜甜, 金红宇, 张磊, 刘永利, 聂晶, 陈碧莲, 方萃芬, 薛健, 笔雪艳, 周利, 申明睿, 石上梅*, 马双成#	Pharmacological Research	2020, 159: 104987-104999	5.893
102	Innovative health risk assessments of heavy metals based on bioaccessibility due to the consumption of traditional animal medicines. Innovative health risk assessments of heavy metals based on bioaccessibility due to the consumption of traditional animal medicines.	左甜甜, 屈浩然, 金红宇, 张磊, 罗飞亚, 余坤子, 高飞, 汪祺, 孙磊, 贺怀贞*#, 马双成#	Environmental Science and Pollution Research	2020, 27(18) : 22593-22603	3.056
103	中药材及饮片重金属及有害元素限量制定的探讨	左甜甜, 张磊, 王莹, 石上梅, 申明睿, 金红宇*, 马双成*	药物分析杂志	2020, 40(4) : 688-693	
104	基于体外消化/MDCK 细胞模型测定地龙中镉和砷的生物可给性及风险评估	左甜甜, 罗飞亚, 金红宇, 邢书霞, 余坤子, 孙磊*, 马双成*	药学报	2020, 55(5) : 1004 -1009	

105	中药材中镉的生物可给性在风险评估中的应用	左甜甜, 屈浩然, 陈虹, 康帅, 孙磊, 金红宇*, 马双成*	中国药学杂志	2020, 55(15): 1243-1247	
106	累积风险评估方法在 5 种植物类中药材中铅和镉联合暴露评估中的应用	左甜甜, 申明睿, 金红宇, 聂晶, 刘永利, 张磊, 李静, 石上梅*, 马双成*	中国药事	2020, 34(9): 1020-1027	
107	10 种根和根茎类中药材中重金属及有害元素的风险评估及最大限量理论值.	左甜甜, 张磊, 石上梅, 孙磊, 罗飞亚, 金红宇#, 马双成#	药物分析杂志	2020, 40(10): 1870-1876	
108	Quality control and immunological activity of lentinan samples produced in China	王莹, 金红宇, 于建东, 曲昌海, 汪祺, 杨爽, 马双成#, 倪健#	International Journal of Biological Macromolecules	2020, (159): 129-136	5. 16
109	注射用益气复脉(冻干)中糖类成分研究	王莹, 李耀磊, 岳洪水, 刘丽娜, 金红宇#, 马双成#	中国药业	2020, 29(20): 41-44	
110	电喷雾式检测器与蒸发光散射检测器用于注射用 益气复脉中糖成分测定比较及方法准确性探讨	王莹, 刘芫汐, 岳洪水, 许玮仪, 曹建明, 金红宇#, 马双成#	中国中药杂志	2020, 45(21): 180-186	
111	野生抽蕈与未抽蕈防风中色原酮类成分比较研究[J].	刘丽娜, 张南平, 金红宇#, 马双成#	中国药学杂志	2020, 55(8): 637-642.	
112	HPLC 指纹图谱比较不同企业金银花配方颗粒质量差异	王赵; 王亚丹; 李静; 金红宇; 马双成#;	中国药学杂志	2020, 55(8): 631-636	
113	乳香杂质检查方法的建立及其杂质限度研究	王赵; 孙彩林; 于新兰*; 孙磊; 马双成#;	中国现代应用药学	2020, 37(3): 288-291	
114	基于 ICP-MS 法对 4 种动物源性药材中 16 种无机元素的测定及量变规律研究	李耀磊, 左甜甜, 徐健, 金红宇#, 韩笑#, 安丽萍, 马双成.	药物评价研究	2020, 43(2): 248-254.	
115	丹参多酚酸对照提取物的质量控制	李耀磊, 刘丽娜, 王莹, 金红宇#, 岳洪水, 马双成#.	中国实验方剂学杂志	2020, 26(10): 136-140	
116	Geographical origin differentiation of Chinese Angelica by specific metal element fingerprinting and risk assessment	孙磊, 马潇, 金红宇, 樊昌俊, 李晓东, 左甜甜*, 马双成*, 王嗣岑*	Environmental Science and Pollution Research	2020, 27: 45018 - 45030	3. 056
117	基于 DNA 条形码技术的重楼药材疑似伪品基原鉴定	刘杰, 过立农, 马双成, 高妍, 郑健#, 王俊丽*#	药物分析杂志	2020, 08: 1437-1442	
118	基于 DNA 条形码和 HRM 技术鉴别肉苁蓉疑似伪品	刘杰, 过立农, 马双成, 高妍, 郑健#, 王俊丽*#	药物分析杂志	2020, 06: 1032-1038	
119	微芯片电泳结合多重 PCR 法在中药材水蛭品种特异性鉴定中的应用	刘杰, 解盈盈*, 过立农, 高妍, 咎珂, 郑健#, 王俊丽*#, 李文静*, 李丽潇*, 黄涛宏*	药物分析杂志	2020, 03: 429-435	

120	基于 DNA 条形码技术的制草乌疑似伪品基原鉴定	刘杰, 过立农, 马双成, 高妍, 郑健#, 王俊丽*#	药物分析杂志	2020, 02: 246-252	
121	基于国家药品评价性抽验的鹅不食草质量问题分析	刘杰, 过立农, 马双成, 郑健#, 咎珂#	中国药事	2020, 03: 325-329	
122	Genomic analyses reveal evolutionary and geologic context for the plateau fungus <i>Ophiocordyceps sinensis</i>	Jie Liu, Linong Guo, Zongwei Li*, Zhe zhou*, Qian Li*, Xiaochen Bo*, Shengqi Wang*, JunLi Wang*, Shuangcheng Ma#, Jian Zheng#, Ying Yang*#	Chinese Medicine	2020, 15: 107-118	2.96
123	冬虫夏草人工繁育品的性状和显微鉴别研究	康帅, 连超杰, 郑玉光*, 张炜*, 过立农, 郑健#, 马双成#	中国药学杂志	2020, 55(15): 1248-1252	
124	红霉素肠溶胶囊在欧美的参比制剂调研介绍	牛剑钊, 杨东升, 马玲云#, 许鸣镝#	中国新药杂志	2020, 29(19):2190-2193	
125	平行人工膜体外渗透技术在药物一致性评价中的应用	关皓月、张广超、牛剑钊#、许鸣镝#	中国药事	2020, 34 卷 (8): 33-38	
126	Quantification of Alfalcicidol Tablets Dissolution Content by Chemical Derivatization and LC-MS	yang liu, xi chen, song yuan, wanhui liu, lan he#, qingsheng zhang#	journal of analytical methods in chemistry	2020: 6201656, 1	1.9
127	Study of the noncovalent interaction of phenolic acid with lysozyme by cold spray ionization mass spectrometry (CSI-MS), multi-spectroscopic and molecular docking approaches	Su Chen, Xin Gong*, Hongwei Tan*, Yang Liu, Lan He#, Jin Ouyang*	Talanta	2020, 211: 120762	5.5
128	Macrocyclic polyamine [12]aneN3 modified triphenylamine-pyrazine derivatives as efficient non-viral gene vectors with AIE and two-photon imaging properties	Ma, L.-L.*; Liu, M.-X.*; Liu, X.-Y.*; Sun, W.*; Lu, Z.-L.*; Gao Y. G.*; Lan He#	J. Mater. Chem. B	2020, 8: 3069	5.3
129	3,4-Dihydropyridine coumarin based fluorescent probe for imaging nitric oxide in living cells	Sufang Ma*, Xueyi Sun*, Qiang Yu*, Rui Liu*, Zhonglin Lu *and Lan He#	Photochemical & Photobiological Sciences	2020, 19: 1230	2.8

130	Study of the noncovalent interactions of ginsenosides and amyloid- β -peptide by CSI-MS and molecular docking	Yanan Zhou, Su Chen, Jinping Qiao*, Yanyun Cui*, Chang Yuan*, Lan He#, Jin Ouyang*	J Mass Spectrom.	2020;55:e4463	2.26
131	Mechanism study on the abnormal accumulation and deposition of islet amyloid polypeptide by cold-spray ionization mass spectrometry	Su Chen, Yang Liu, Yanan Zhou, Lan He#, Jin Ouyang*	Analyst	2020, 145: 7289	3.97
132	热分析技术研究物质纯度的探讨	刘毅#, 刘朝霞, 吴锐, 黄海伟, 严菁, 林兰	中国药事	2020, 34(3):330	
133	化学药品标准物质 DSC 纯度的应用性规律探讨	吴锐, 刘朝霞, 黄海伟, 严菁, 刘毅#	药物分析杂志	2020, 40(8):1494	
134	UPLC-MS/MS 法测定格列齐特中的 N-氨基-3-氮杂双环[3, 3, 0]辛烷	李婕, 冯玉飞, 张娜#, 何兰	《中国新药杂志》	2020, 29(2), 224	
135	多肽微球注射剂中甘露醇含量测定研究	郭宁子, 张伊洁, 许明哲 #, 杨化新#	药物分析杂志	2020, 40(6), 999-1004	
136	多肽微球缓释注射剂中载体辅料丙交酯乙交酯共聚物的关键质量属性分析	张伊洁, 郭宁子, 许丽晓*, 庾莉菊, 孙悦, 冯玉飞, 张霞*, 宋新力*, 刘万卉*, 杨化新#, 何兰#	药物分析杂志	2020, 40(6), 988-998	
137	注射用醋酸奥曲肽微球体内外释放度分析	梁苑英竹*, 袁松, 郭宁子, 刘万卉*, 杨化新#, 庾莉菊 #	药物分析杂志	2020, 40(6), 955	
138	氢核磁共振定量法在化学对照品定值中常见问题分析	刘阳, 张才煜, 栾琳, 刘静#, 许明哲#	药物分析杂志	2020, 40(11), 1923	
139	19F 核磁共振定量技术测定泮托拉唑钠含量	刘阳, 白洁, 刘静#, 何兰#	药物分析杂志	2020, 40(11), 1948	
140	丸剂中非法添加环丙沙星的快速检测方法研究	白洁, 刘阳#, 刘静, 袁松, 张涛, 朱雪妍, 杨平荣#	药物评价研究	2020, 43(6), 1075-1078	
141	甲醇和二甲基亚砜对 19F 核磁共振定量法测定盐酸氟西汀非法添加的影响	刘阳, 白洁, 赵庄, 庾莉菊, 杨平荣#, 何兰#	中国新药杂志	2020, 29(2), 220-223	
142	3 种撞击器测定沙美特罗替卡松吸入粉雾剂的空气动力学粒径分布	王馨远*, 高蕾, 周颖, 魏宁漪#	药物分析杂志	2020(1):186	
143	羟苯甲酯及羟苯甲酯钠对照品的稳定性研究	熊婧, 刘毅, 宁保明#, 何兰#	药物评价研究	2020, 43(6): 1065	

144	Antiviral activity of Isatidis Radix derived glucosinolate isomers and their breakdown products against influenza A in vitro/ovo and mechanism of action .251	Li-Xing Nie, Yan-Lin Wu#, Zhong Dai#, Shuang-Cheng Ma#.	J Ethno-pharmacol	2020, 251: 112550	3.69
145	骨肽原液促 UMR106 细胞增殖法的建立及验证	吴彦霖, 张媛, 杨泽岸, 胡文言*, 高华#	中国药理学通报	2020, 36(09): 1324-1328	
146	骨肽原液对骨髓间充质干细胞成骨分化作用的影响	张媛, 吴彦霖, 纳涛, 杨泽岸, 胡文言*, 高华#	中国药理学通报	2020, 36(06) 791-797	
147	个体化治疗性肿瘤疫苗的临床前药效学研究进展	贺庆, 高华, 王军志#	中国新药杂志	2020, 29(21): 1-9	
148	肿瘤免疫治疗相关 PD-1 分子表达的调节因素分析	贺庆, 高华, 王军志#	中国新药杂志	2020, 29(13): 1478-1484	
149	单核细胞热原检测法的设计与应用要点分析	贺庆, 高华	中国生物制品学杂志	2020, 33(8): 961-965	
150	PD-1/PD-L1 抗体临床药效标志物和 CAR-T 细胞临床前药效评价的特点及检测方法	贺庆, 霍艳, 高华, 王军志#	药物分析杂志	2020, 40(7): 1139-1149.	
151	A novel reporter gene assay for pyrogen detection	Qing He, Chuanfei Yu, Lan Wang, Yongbo Ni, Heng Zhang, Ying Du, Hua Gao, Junzhi Wang#	Jpn. J. Infect. Dis .	2020, 73(2): 111-118.	1.24
152	单磷酸脂 A 佐剂的热原控制方法研究	裴宇盛, 蔡彤#, 陈晨, 高华#	中国药理学通报	2020, 36(08):1174-1177.	
153	细菌内毒素重组 C 因子检测方法的验证	裴宇盛, 蔡彤, 陈晨, 高华#, 魏霞*, 刘洋*, 王婷婷*, 祝清芬*, 陆益红*, 朴晋华*, 刘琦*, 张蕻*, 李松梅*	中国生物制品学杂志	2020, 33(01):76-79	
154	骨肽原液抗骨质疏松的药效学研究	陈晨, 张媛, 吴彦霖, 杨泽岸, 胡文言*, 蔡彤#, 高华#	中国药理学通报	2020, 36(07):1012—1018	
155	活性炭吸附力实验专用细菌内毒素国家标准品的建立	陈晨, 蔡彤, 张国来, 裴宇盛#, 高华#	中国新药杂志	2020, 29(22):33-36	
156	Puerarin improves the bone micro-environment to inhibit OVX-induced osteoporosis via modulating SCFAs released by the gut microbiota and repairing intestinal mucosal integrity	Bo Li*, Mingyan Liu*, Yu Wang*, Shiqiang Gong*, Weifan Yao*, Wenshuai Li*, Hua Gao #, Minjie Wei##	Biomedicine & Pharmacotherapy	2020, 132 : 110923	4.545

157	重组人生长激素体内生物活性测定中美药典方法对比研究	梁誉龄, 高学军, 李湛军, 梁成罡#	中国药事	2020, 34(6): 27-32	
158	Integrative strategy to determine residual proteins in cefaclor produced by immobilized penicillin G acylase	Yan Wang, Peipei Zhang, Shangchen Yao, Wenbo Zou, Yanmin Zhang*, Erwin Adams*, Changqin Hua#	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	2020, 185: 113229.	3. 209
159	微流控芯片毛细管电泳法在酶法工艺青霉素类产品中残留蛋白检测的应用探讨	王琰, 姚尚辰, 尹利辉, 胡昌勤, 孟红梅*, 张彦民*, 邹文博#, 许明哲#	中国新药杂志	2020, 29(15) 1770-1777	
160	利用衰减全反射傅里叶变换红外光谱技术结合聚类分析快速评价头孢呋辛钠的质量	王琰, 戚淑叶, 薛晶, 姚尚辰, 牟群芳*, 孟红梅*, 张彦民*, 胡昌勤, 邹文博#, 许明哲#	中国新药杂志	2020, 29(15) 1778-1784	
161	一种头孢他啶晶体制备方法及晶体结构测定	王琰, 张斗胜, 田冶, 孟红梅*, 张彦民*, 刘飞*, 胡昌勤, 邹文博#, 许明哲#	中国新药杂志	2020, 29(15) 1764-1769	
162	发酵类脂溶性药物中残留DNA检测关键影响因素-溶剂的筛选与确定	王琰, 张培培, 崔生辉, 姚尚辰, 胡昌勤, 许明哲#, 张彦民*	药物分析杂志	2020, 40(4) 651-658	
163	采用超滤前处理考马斯亮蓝法测定酶法工艺产品阿莫西林中残留蛋白的含量	王琰, 张培培, 姚尚辰, 尹利辉, 林兰#, 张彦民*, 胡昌勤	中国药事	2020, 34(1) 39-46	
164	Comprehensive 2D-Quantitative Structure-Activity Relationship Study on Monobactam Analogues Against Gram-Negative Bacteria	Zhang, Dousheng; Zhang, Xia; Li, Zhiwen*; Tang, Sheng*; Guo, Zhihao*; Hu, Changqin; Zhang, Jingpu*; Song, Danqing*; Li, Yinghong #	Journal of Biomedical Nanotechnology	2020, 16(6):941-953	4. 483
165	重组赖普胰岛素中四环素残留量微生物学检测方法的建立	马步芳, 杨龙华, 姚尚辰, 常艳#	中国生物制品学杂志	2020, 33(8): 921-924	
166	青霉素杂质谱分析方法的优化与转换	张夏, 张浩杰, 姚尚辰, 王悦, 胡昌勤#	中国抗生素杂志	2020, 45(03):274-285	
167	A Raman Imaging-based technique to assess HPMC substituent contents and their effects on the drug release of commercial extended-release tablets	Yan Chang (常艳), Changqin Hub#, Rui Yang, Dongsheng He*, Xueyi Wang*, Baoming Ning, Huimin Sun, Yerong Xiong*, Jiasheng Tu##, Chunmeng Sun##*	Carbohydrate Polymers	244, https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116460	7. 182

168	低溶解性药物平衡溶解度测定的影响因素研究	赵瑜、姚尚辰、金少鸿、尹利辉#、许明哲#	中国药学杂志	2020, 55 (10) : 1717-1721	
169	注射用头孢硫脒多晶型表征方法的研究	赵瑜, 秦晓东, 朱俐, 尹利辉#	中国抗生素杂志	2020, 45 (3) : 286-291	
170	多变量数据分析方法在抗生素注射剂工艺评价中的应用	赵瑜, 胡昌勤#, 姚尚辰, 尹利辉	中国新药杂志	2020, 29 (12) : 1355-1362	
171	头孢噻肟钠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	中国抗生素杂志	2020, 45 (9) : 883-892	
172	头孢他啶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	药学报	2020, 55 (8) : 1889-1896	
173	头孢地尼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	中国抗生素杂志	2020, 45 (10) : 1005-1016	
174	头孢克肟原料与制剂的聚合物杂质分析	李进, 姚尚辰, 尹利辉, 许明哲#, 胡昌勤	药学报	2020, 55 (10) : 2442-2448	
175	柱切换-LC/MSn 法快速分析万古霉素原料的杂质谱	李进, 姚尚辰, 尹利辉, 许明哲#, 胡昌勤	中国药学杂志	2020, 55 (15) : 1295-1304	
176	Systematical Characterization of Impurity Profiles in Daptomycin Raw Material by 2-Dimentional HPLC Tandem with MSn Detector	Li Jin, Yao shang-chen, Yin li-hui, Xu ming-zhe#, Hu chang-qin	Curr Pharm Ana	2020, 16, DOI: 10.2174/1573412916999200807163240	0.923
177	药物中元素杂质检测技术研究最新进展	朱俐, 赵瑜, 姚尚辰, 许明哲, 尹利辉#, 胡昌勤#	分析测试学报	2020, 39 (4) : 547-554	
178	首批单唾液酸四己糖神经节苷脂钠含量测定用国家对照品的研制	任丽萍, 侯美曼*, 范慧红#	药物分析杂志	2020, 40 (8) , 1503-1509	
179	硫酸软骨素注射剂质量状况评价与研究	任丽萍, 侯美曼*, 宋玉娟, 李京, 范慧红#	中国药学杂志	2020, 5 (19) 1634-1638	
180	首批肝素相对分子质量国家对照品的建立	李京, 王悦, 宋玉娟, 范慧红#	中国药学杂志	2020, 55 (4) , 322-330	
181	首批低分子肝素相对分子质量国家对照品的建立	李京, 王悦, 宋玉娟, 范慧红#	中国药学杂志	2020, 55 (10) , 824-837	
182	首批矛头蝮蛇血凝酶国家标准品及对照品的研制	刘莉莎, 邓利娟, 任雪, 范慧红#	中国药事	2019, 33 (12) , 1456-1463	
183	首批甘氨酸-L-酪氨酸国家对照品的标定研究	刘博, 任丽萍, 张佟, 黄姗*, 范慧红#	中国药学杂志	2020, 55 (22) , 1890-1894	
184	美国药典 41 版汽相灭菌法简述	王似锦, 马仕洪#	中国药品标准	2020, 21 (1) : 5-8	

185	大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌的最低生长水分活度测定	王似锦,任文鑫*,高安成*,马仕洪#	食品安全质量检测学报	2020, 11 (9) : 2946-2951	
186	2 种即用型工作菌株在琼脂培养基上的生长情况研究	王似锦,周发友,刘鹏,杨美琴,马仕洪#	中国药品标准	2020, 21 (5) : 385-389	
187	非无菌药品中不可接受微生物的控制与风险评估	王似锦,余萌,王杠杠,马仕洪#	中国药事	2020, 34 (9) : 1028-1039	
188	尿肠球菌对复方胰酶散微生物计数中试验菌生长的影响	王似锦,蔡春燕,余萌,刘鹏,杨美琴,马仕洪#	中国药事	2020, 34 (10) : 1186-1190	
189	制药企业洁净区环境监控与环境菌库的建设	王似锦,余萌,王杠杠,马仕洪#	中国医药工业杂志	2020, 51 (10) : 1334-1340	
190	制药环境用消毒剂对环境分离菌杀灭效应的比较研究	刘亚茹,肖璜,马仕洪#	药物分析	2020, 40 (9) :1674-1683.	
191	制药生产环境用消毒剂国内外标准比较	冯丹阳*,肖璜,丁勃*,马仕洪#	中国药品标准	2020, 21 (5) :403-406	
192	一株样品分离菌- 洋葱伯克霍尔德菌对抑菌效力评价体系的启示	周发友,王似锦,马韦钰,戴翠,马仕洪#	中国药事	2019, 33 (12) : 1449-1455	
193	基于氯霉素降解反应机理评价氯霉素滴眼液的稳定性	杨美琴,李静*,胡昌勤#	中国抗生素杂志	2020, 45 (3) : 267-273	
194	探针法测定咪喹莫德凝胶剂粘附力的方法研究	李玉凤,邢绍荣,左宁,陈华	药物分析杂志	2020, 5: 948-951	
195	尿素[13]C 呼气试验诊断试剂盒中掺杂尿素的快速 GC/MS 检测	程茗,王赫然*,姚静,孙葭北,施亚琴#	药物分析杂志	2020, 40 (2) : 268-272	
196	质量控制图在食用油苯并(a)芘测定中的应用	闫顺华*,王秀霞*,王佳*,余振喜#	食品安全质量检测学报	2020, 11 (8) : 2450-2455	
197	Factors Contributing to Drug Release From Enteric-Coated Omeprazole Capsules: An In Vitro and In Vivo Pharmacokinetic Study and IVIVC Evaluation in Beagle Dogs	Cheng Cui*, Jiabei Sun, Xueqing Wang*, Zhenxi Yu, Yaqin Shi#	Dose-response	2020:1-13	2. 438

198	一种头孢他啶晶体制备方法及晶体结构测定	王琰, 张斗胜, 田治, 孟红梅*, 张彦民*, 刘飞, 胡昌勤, 邹文博#, 许明哲#	中国新药杂志	2020, 29 (15): 1764-1769	
199	微流控芯片毛细管电泳法在酶法工艺	王琰, 姚尚辰, 尹利辉, 胡昌勤, 孟红梅, 张彦民, 邹文博, 许明哲*	中国新药杂志	2020, 29 (15): 1770-1777	
200	头孢他啶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	药科学报	2020, 55 (8), 1889-1896	
201	利用误差全反射傅里叶变换红外光谱技术结合聚类分析快速评价头孢呋辛钠的质量	王琰, 戚淑叶, 薛晶, 姚尚辰, 牟群芳*, 孟红梅*, 张彦民*, 胡昌勤, 邹文博, 许明哲#	中国新药杂志	2020, 29 (15): 1778-1784	
202	抗感染类药物国家药品标准物质的发展与展望	姚尚辰, 冯艳春, 许明哲#	药品评价	2020, 17 (14): 47-49	
203	发酵类脂溶性药物中残留 DNA 检测关键影响因素--溶剂的筛选与确定	王琰, 张培培, 崔生辉, 姚尚辰, 胡昌勤, 许明哲#, 张彦民*	药物分析杂志	2020, 40 (4), 651-658	
204	多肽微球注射剂中甘露醇含量测定研究	郭宁子, 张伊洁, 许明哲#, 杨化新#	药物分析杂志	2020, 40 (6), 999-1004	
205	柱切换-液质联用法快速分析万古霉素原料的杂质谱	李进, 姚尚辰, 尹利辉, 许明哲#, 胡昌勤#	中国药理学杂志	2020, 55 (15): 1295-1304	
206	头孢地尼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	中国抗生素杂志	2020: 1001-8689 (2020) 000-0001-12	
207	头孢噻肟钠原料的聚合物杂质分析	李进, 姚尚辰, 尹利辉, 许明哲#, 胡昌勤	中国抗生素杂志	2020, 1001-8689 (2020) 000-0001-10	
208	我国仿制药质量差异研究	许明哲, 陈敬*, 翟琛琛*, 管晓东*, 张夏, 刘文, 王翀, 朱炯, 史录文#	中国新药杂志	2020, 29 (18): 2148-2152	
209	我国仿制药质量关键影响因素分析	许明哲, 翟琛琛*, 陈敬*, 张夏, 王晨, 管晓东*, 史录文*#	中国药事	2020, 3 卷 (10): 1130-1144	
210	打击假药, 中国出拳有力	黄宝斌, 许明哲#	中国医药报	2018, 1 月 2 日 (0006 版业界生态)	
211	氢核磁共振定量法在化学对照品定值中常见问题分析	刘阳, 张才煜, 栾琳, 刘静#, 许明哲#	药物分析杂志	2020, 40 (11) 1923-1927	
212	低溶解性药物平衡溶解度测定的影响因素研究	赵瑜, 姚尚辰, 金少鸿, 尹利辉, 许明哲#	中国药理学杂志	2020, 55 (20): 1717-1721	

213	systematical characterization of impurity profiles in daptomycin raw material by 2-dimentional HPLC tandem with MS detecort	Jin Li, Shan-chen Yao, Li-hui Yin, Chang-qin Hu and Mingzhe Xu#	Current Pharmaceutical Analysis	2020, 16	0.9
214	WHO biowaiver study project for COVID-19 outbreak: dexamethasone solubility results for biopharmaceutical classification system	Valeria Gigate, Sabine Kopp, Maria Del Val Bermejo Sanz, Giovanni M. Pauletti, Mingzhe Xu#	WHO Drug Information	2020, Vol 34, No. 3, 466-471	
215	2016~2018, 乙脑减毒活疫苗批签发概况和质量分析	刘欣玉, 贾丽丽, 徐宏山, 等	中国生物制品学杂志	2020, 33(9): 1081-1082.	
216	人用狂犬病疫苗原代地鼠肾细胞蛋白质国家标准品的研制	石磊泰, 李加, 张月兰, 等.	中国生物制品学杂志	2020, 33(10).1186-1191	
217	Safety, Tolerability and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus Type 5 Vectored COVID-19 Vaccine in Healthy Adults in China: Preliminary Report of a First-In Human Single-Center, Open-Label, Dose-Escalating Clinical Trial	Zhu F C , Li Y H , Guan X H , et al.	Lancet	http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3	44.86
218	The pre membrane and envelope protein is the crucial virulence determinant of Japanese encephalitis virus	Leng S L , Huang R , Feng Y N , Li J P , Yang J , Li Y H.	Microbial Pathogenesis	2020, 148:104492.	2.914
219	Crystal structure of bovine herpesvirus 1 glycoprotein D bound to nectin-1 reveals the basis for its low-affinity binding to the receptor	Yue D , Chen Z , Yang F , ... Li Y H , et al.	Science Advances	2020, 6(20):eaba5147	13.12
220	首批 Vero 细胞蛋白质标准品的研制	李加, 石磊泰	中国生物制品学杂志	2020(9):1031-1036	
221	首批 Vero 细胞蛋白质对照品的研制	李加, 石磊泰	中国生物制品学杂志	2020(10):1161-1164	

222	A uniform quantitative enzyme linked immunosorbent assay for Cocksackievirus A16 antigen in vaccine	Cui BP, Cai F*, Gao F, Bian LL, Wu RX*, Du RX, Wu X, Liu P, Song LF, Cui LS, Yuan YD, Liu SY, Ye XZ*, Cheng T*, Mao QY#, Gao Q*, Liang ZL	Hum Vaccin Immunother	2020, 4:1-8	2. 619
223	Efficacy, immunogenicity and safety of a trivalent live human-lamb reassortant rotavirus vaccine (LLR3) in healthy Chinese infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Xia SL*, Du JL, Su J*, Liu YY, Huang LL*, Xie ZQ*, Gao JM, Xu BL*, Gao XJ*, Guo T*, Liu Y#, Zhou X*#, Yang H*#.	Vaccine	2020, 38(46) :7393-7400	3. 143
224	Immunogenicity and Safety of Inactivated Enterovirus 71 Vaccine in Children Aged 36 - 71 Months A Double-Blind, Randomized, Controlled, Non-inferiority Phase III	Zhang LF*, Gao F, Zeng G*, Yang HT*, Zhu TT*, Yang SM*, Meng X*, Mao QY#, Liu XQ*	J Pediatric Infect Dis Soc	2020, p1aa129	2. 212
225	肠道病毒溶瘤作用的研究进展	崔博沛, 毛群颖#, 梁争论	微生物学免疫学进展	2020, 48(1) :28-33	
226	多价手足口病疫苗:现实与梦想	卞莲莲, 刘思远, 姜崑*, 毛群颖, 高帆, 杨晓明*, 梁争论#	中国生物制品学杂志	2020, 33(1) :106-112	
227	甲型肝炎病毒荧光定量 RT-PCR 检测方法的建立及在贝类检测中的应用	袁亚迪, 孙世洋, 卞莲莲, 崔博沛, 高帆, 刘佩, 刘令九*, 毛群颖#, 梁争论	中国生物制品学杂志	2020, 33(1) :55-65	
228	人肠道病毒动物模型及其在疫苗的应用研究进展	刘佩, 毛群颖#, 梁争论	微生物学免疫学进展	2020, 48(5) :35-40	
229	双启动子双报告基因真核表达质粒的构建及鉴定	崔力沙, 崔博沛, 陈磊*, 吴星, 梁争论, 徐艳玲*, 李克雷#	中国生物制品学杂志	2020, 33(7) :738-747	
230	我国新型冠状病毒疫苗研发进展及思考	高帆, 李长贵, 梁争论#, 徐苗#	中国药事	2020, 34(4) :375-380	
231	CA16 疫苗及其相关研究进展	杜瑞晓, 毛群颖#, 梁争论	中国生物制品学杂志	2020, 33(1) :80-87	

232	轮状病毒减毒活疫苗感染性滴度一步法 RTqPCR 检测方法的建立	杜加亮, 刘悦越, 张 永, 赵荣荣, 赵一荣, 韩 菲, 刘 艳#	国际生物制品学杂志	2020, 41 (21) : 2570-2574	
233	诺如病毒 VP1 蛋白病毒样颗粒在毕赤酵母中的分泌表达	杜加亮, 古琼*, 刘悦越, 于晴川, 赵荣荣, 高加梅, 李启明*, 刘艳#, 国泰*	中国生物制品学杂志	2020, 33 (10) : 1097-1130	
234	不同硫代修饰 CpG_ODN 佐剂活性的比较	屈旭成, 何鹏, 邱少辉, 方鑫, 童海青*, 葛君*, 李建强*, 姜威*#, 胡忠玉#	中国生物制品学杂志	2020, 33 (1) : 19-25	
235	短期异常低温对重组乙型肝炎疫苗效力相关因素的影响	方鑫, 邱少辉, 童海青*, 屈旭成, 曹威*, 饶洪冲*, 朱征宇*, 何鹏#, 胡忠玉#	中国生物制品学杂志	2020, 33 (4) : 361-365	
236	基于脊髓灰质炎假病毒的中和抗体检测方法的初步应用	江征, 朱秀娟*, 刘桂秀*, 刘婷*, 王辉*, 李长贵#	《中国生物制品学杂志》	2020 , 33 (9) : 1066-1075	
237	Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗 D 抗原含量检测标准化可行性方案的探讨	江征, 朱文慧, 朱秀娟, 刘桂秀, 刘婷, 李长贵#	《中国生物制品学杂志》	2020 , 33 (10) : 1176-1180	
238	(1 代 Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗 D 抗原含量国际标准的国际协作标定	江征, 朱文慧, 宋彦丽, 刘婷, 张雪子, 英志芳, 王剑锋, 李长贵#	《中国生物制品学杂志》	2020, 10: p1-5	
239	新型冠状病毒高效价中和血清的快速制备及应用	徐康维, 王剑锋, 权娅茹, 邵铭, 赵慧, 李长贵#, 王军志	中国生物制品学杂志	2020, 8: (918-920)	
240	Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2	Qiang Gao, Linlin Bao ² , Haiyan Mao ³ , Lin Wang ¹ , Kangwei Xu, Minnan Yang, Yajing Li, Ling Zhu, Nan Wang, Zhe Lv, Hong Gao, Xiaoqin Ge, Biao Kan, Yaling Hu, Jiangning Liu, Fang Cai, Deyu Jiang, Yanhui Yin, Chengfeng Qin, Jing Li, Xuejie Gong, Xiuyu Lou, Wen Shi, Dongdong Wu, Hengming Zhang, Lang Zhu, Wei Deng, Yurong Li*, Jinxing Lu*, Changgui Li*, Xiangxi Wang*, Weidong Yin*, Yanjun Zhang*, Chuan Qin*	SCIENCE	2020、Vol. 369, Issue 6499, pp. 77-81	41.85

241	Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine: A randomized, double-blind, controlled phase III study in healthy population aged ≥ 3 years	Kai Chu , Kangwei Xu , Rong Tang , Xiaohui Tian , Jialei Hu , Tuantuan Yang , Changgui Li *, Yuemei Hua*, Gang Zeng *	VACCINE	2020, 38: 5940 - 5946	3. 143
242	Low Toxicity and High Immunogenicity of an Inactivated Vaccine Candidate against COVID 19 in different animal models	Ze-Jun Wang , Hua-Jun Zhang , Jia Lu , Kang-Wei Xu , Cheng Peng , Jing Guo , Xiao-Xiao Gao , Xin Wan , Wen-Hui Wang , Chao Shan , Su-Cai Zhang , Jie Wu , An-Na Yang , Yan Zhu , Ao Xiao , Lei Zhang , Lie Fu , Hao-Rui Si , Qian Cai , Xing-Lou Yang , Lei You , Yan-Ping Zhou , Jing Liu , De-Qing Pang , Wei-Ping Jin , Xiao-Yu Zhang , Sheng-Li Meng , Yun-Xia Sun , Ulrich Desselberger , Jun-Zhi Wang , Xin-Guo Li , Kai Duan* , Chang-Gui Li* , Miao Xu *, Zheng-Li Shi* , Zhi-Ming Yuan* , Xiao-Ming Yang* & Shuo Shen*	Emerging Microbes & Infections	2020, 2606-2618	5. 776
243	测定脊髓灰质炎病毒滴度的结晶紫染色法的建立及验证	刘悦越, 赵岩, 张韵祺, 赵荣荣	国际生物制品学杂志	2020, 43(2):66-71	
244	脊髓灰质炎减毒活疫苗对轮状病毒减毒活疫苗的免疫原性的影响研究	刘悦越, 刘艳, 杜加亮等	中国微生物学与免疫学杂志	2019, 39 (12): 921-925	
245	The Endemic GII.4 Norovirus-Like-Particle Induced-Antibody Lacks of Cross-reactivity against the Epidemic GII.17 Strain	Du J, Gu Q, Liu Y, Li Q, Guo T, Liu Y	J Med Virol	2020 Sep 1. doi: 10.1002/jmv.26474	3. 143
246	四价流感病毒裂解疫苗安全性和免疫原性评价	刘书珍, 孟丽, 席佩佩, 张勇朝, 范蓓, 李长贵, 夏胜利, 潘若文	预防医学	2020, 32 (11): 1091-1095	

247	Immunogenicity of an Escherichia coli-produced bivalent human papillomavirus vaccine under different vaccination intervals	Xiao-Juan Yu*, Juan Li, Zhi-Jie Lin*, Hui Zhao, Bi-Zhen Lin*, You-Lin Qiao*, Yue-Mei Hu*, Li-Hui Wei*, Rong-Cheng Li*, Wei-Dan Huang*, Ting Wu*, Shou-Jie Huang* , Chang-Gui Li#, Hui-Rong Pan* & Jun Zhang*	Human vaccines & Immunotherapeutics	2020 volum 16 issue 7: Pages 1630-1635	3. 059 (2019)
248	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	Changgui Li, Yanjun Zhang*, Gang Zeng*, Hongxing Pan*Xiangxi Wang, Qiang Gao†*, et al.	Lancet Infect Dis	DOI: 10. 1016/S1473-3099 (20) 30843-4	24. 45
249	Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2	Hui Wang,*, Yuntao Zhang1*, Baoying Huang*, Yaru Quan, Jiangning Liu*, Changgui Li#, Xiaoming Yang* #, et al.	Cell.	DOI: 10. 1016/j. cell. 2020. 06. 008	38. 64
250	Randomized, double-blinded and placebo-controlled phase II trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults.	YanchubChe , Zhifang Yin, Jianfeng, Wang, Hongbo Chen * , Changgui Li, # Qihan Li*#, et al.	Clin Infect Dis	DOI 10. 1093/cid/ciaa1703	8. 313
251	HIV-1 pseudoviruses constructed in China regulatory laboratory	Nie J, Huang W#, Liu Q, Wang Y#.	EMERGING MICROBES & INFECTIONS	2019 Dec 20;9(1):32-41	5. 776
252	Establishment and validation of a pseudovirus neutralization assay for SARS-CoV-2	Jianhui Nie, Qianqian Li, Jiajing Wu, Chenyan Zhao, Huan Hao, Huan Liu, Li Zhang, Lingling Nie, Haiyang Qin, Meng Wang, Qiong Lu, Xiaoyu Li, Qiyu Sun, Junkai Liu, Changfa Fan, Weijin Huang#, Miao Xu# & Youchun Wan#	EMERGING MICROBES & INFECTIONS	2020 9(1):680-686.	5. 776

253	Quantification of SARS-CoV-2 neutralizing antibody by a pseudotyped virus-based assay	Jianhui Nie, Qianqian Li, Jiajing Wu, Chenyan Zhao, Huan Hao, Huan Liu, Li Zhang, Lingling Nie, Haiyang Qin, Meng Wang, Qiong Lu, Xiaoyu Li, Qiyu Sun, Junkai Liu, Changfa Fan, Weijin Huang#, Miao Xu# & Youchun Wan#	Nature protocols	2020 Sep 25;15(11):3699-3715.	10.42
254	The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity	Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, Zhao C, Zhang Q, Liu H, Nie L, Qin H, Wang M, Lu Q, Li X, Sun Q, Liu J, Zhang L, Li X*, Huang W#, Wang Y#	Cell	2020, 182, 1284 - 1294	38.64
255	A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19	Zhang NN*, Li XF*, Deng YQ*, Zhao H*, Huang YJ*, Yang G*, Huang WJ, Gao P*, Zhou C*, Zhang RR*, Guo Y*, Sun SH*, Fan H*, Zu SL*, Chen Q*, He *Q, Cao TS*, Huang XY*, Qiu HY*, Nie JH, Jiang Y*, Yan H*, Ye Q*, Zhong X*, Xue X*L, Zha ZY*, Zhou D*, Yang X*, Wang YC#, Ying B*, Qin CF*	Cell	2020, 182, 1271 - 128	38.64
256	A Mouse Model of SARS-CoV-2 Infection and Pathogenesis	Sun SH*, Chen Q*, Gu HJ*, Yang G*, Wang YX*, Huang XY*, Liu SS*, Zhang N*N, Li XF*, Xiong R*, Guo Y*, Deng Y*Q, Huang WJ, Liu Q*, Liu QM*, Shen YL*, Zhou *Y, Yang X*, Zhao T*Y, Fan CF#, Zhou YS*, Qin CF*, Wang YC#.	Cell Host Microbe	2020 , 28(1):124-133. e4.	15.92
257	Structural basis for neutralization of SARS-CoV-2 and SARS-CoV by a potent therapeutic antibody	Lv Z*, Deng YQ*, Ye Q*, Cao L*, Sun CY*, Fan C, Huang W, Sun S*, Sun Y*, Zhu L*, Chen Q*, Wang N*, Nie J, Cui Z*, Zhu D*, Shaw N*, Li X*F, Li Q*, Xie L*#, Wang Y#, Rao Z*#, Qin CF*#, Wang X*#.	Science	2020, 369, 1505 - 1509	40.69

258	The efficacy assessment of convalescent plasma therapy for COVID-19 patients: a multi-center case series	Hao Zeng*, Dongfang Wang*, Jingmin Nie*, Haoyu Liang, Jiang Gu*, Anne Zhao*, Lixin Xu*, Chunhui Lang*, Xiaoping Cui*, Xiaolan Guo*, Changlong Zhou*, Haibo Li*, Bin Guo*, Jinyong Zhang*, Qiang Wang*, Li Fang*, Wen Liu*, Yishan Huang*, Wei Mao*#, Yaokai Chen*# and Quanming Zou*#	Signal Transduction & Targeted Therapy	2020, 5:219	13.5
259	Screening and Identification of Marburg Virus Entry Inhibitors Using Approved Drugs	Li Zhang, Shan Lei, Hui Xie, Qianqian Li, Shuo Liu, Qiang Liu, Weijin Huang, Xinyue Xiao, Youchun Wang#	Virol Sin	2020, 35(2):235-239.	3.242
260	Sequential treatment with aT19 cells generates memory CAR-T cells and prolongs the lifespan of Raji-B-NDG mice	Ruifeng Chen, Meng Wang, Qiang Liu, Jiajing Wu, Weijing Huang, Xuejiao Li*, Baohua Du*, Qilong Xu*, Jingjing Duan*, Shunchang Jiao*, Hyun Soo Lee*, Nam-Chul Jung*, Jun-Ho Lee*, Yu Wang#, Youchun Wang#	Cancer Lett	2020, 469:162-172.	7.36

261	Spike-specific circulating T follicular helper cell and cross-neutralizing antibody responses in COVID-19-convalescent individuals	Jian Zhang*, Qian Wu*, Ziyang Liu*, Qijie Wang*, Jiajing Wu, Yabin Hu*, Tingting Bai*, Ting Xie*, Mincheng Huang*, Tiantian Wu*, Danhong Peng*, Weijin Huang, Kun Jin*, Ling Niu*, Wangyuan Guo*, Dixian Luo*, Dongzhu Lei*, Zhijian Wu*, Guicheng Li*, Renbin Huang*, Yingbiao Lin*, Xiangping Xie*, Shuangyan He*, Yunfan Deng*, Jianghua Liu*, Weiliang Li*, Zhongyi Lu*, Haifu Chen*, Ting Zeng*, Qingting Luo*, Yi-Ping Li*, Yuchun Wang#, Wenpei Liu#, Xiaowang Qu*#	Nat Microbiol .	2020 Nov 16. doi: 10.1038/s41564-020-00824-5	15.54
262	Characterization of neutralizing antibody with prophylactic and therapeutic efficacy against SARS-CoV-2 in rhesus monkeys.	Shuang Wang*, Yun Peng*, Rongjuan Wang*, Shasha Jiao*, Min Wang*, Weijin Huang, Chao Shan*, Wen Jiang*, Zepeng Li*, Chunying Gu*, Ben Chen*, Xue Hu*, Yanfeng Yao*, Juan Min*, HuaJun Zhang*, Ying Chen*, Ge Gao*, Peipei Tang*, Gang Li*, An Wang*, Lan Wang, Jinchao Zhang*, Shuo Chen#, Xun Gui# , Zhiming Yuan#, Datao Liu#.	Nat Commun	2020 , 11(1):5752.	12.12

263	Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial	Shengli Xia*, Yuntao Zhang*, Yanxia Wang*, Hui Wang*, Yunkai Yang*, George Fu Gao*, Wenjie Tan*, Guizhen Wu*, Miao Xu, Zhiyong Lou*, Weijin Huang, Wenbo Xu*, Baoying Huang*, Huijuan Wang*, Wei Wang*, Wei Zhang*, Na Li*, Zhiqiang Xie*, Ling Ding*, Wangyang You*, Yuxiu Zhao*, Xuqin Yang*, Yang Liu*, Qian Wang*, Lili Huang*, Yongli Yang*, Guangxue Xu*, Bojian Luo*, Wenling Wang*, Peipei Liu*, Wanshen Guo*, Xiaoming Yang*.	The Lancet Infectious Diseases	2020 , S1473-3099(20)30831-8	24.45
264	In Vivo Bioluminescent Imaging of Marburg Virus in a Rodent Model	Shan Lei, Weijin Huang, Youchun Wang, Qiang Liu#	Methods Mol Biol	2020;2081:177-190.	
265	Monitoring Neutralization Property Change of Evolving Hantaan and Seoul Viruses with a Novel Pseudovirus-Based Assay	Tingting Ning, Ling Wang*, Shuo Liu, Jian Ma, Jianhui Nie, Weijin Huang, Xuguang Li*, Yuhua Li*#, Youchun Wang#	Virol Sin	2020 Jun 12. doi: 10.1007/s12250-020-00237-y	3.242
266	Structural characterization of a neutralizing mAb H16.001, a potent candidate for a common potency assay for various HPV16 VLPs	Weijin Huang, Maozhou He, Tingting Ning*, Jianhui Nie, Feng Zhang*, Qingbing Zheng*, Rui Zhang*, Ying Xu, Ying Gu*, Shaowei Li*#, Youchun Wang#	NPJ Vaccines	2020 Sep 23;5:89.	5.699
267	Simultaneous quantification of major capsid protein of human papillomavirus 16 and human papillomavirus 18 in multivalent human papillomavirus vaccines by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	Tingting Ning, Shanshan Sun*, Jianhui Nie, Mengyi Li*, Weijin Huang, Xuguang Li*, Jin Cao*#, Youchun Wang#	J Chromatogr A	2020 May 24;1619:460962.	4.049

268	Durability of neutralizing antibodies and T-cell response post SARS-CoV-2 infection. Durability of neutralizing antibodies and T-cell response post SARS-CoV-2 infection.	Tan Y*, Liu F*, Xu X*, Ling Y*, Huang W, Zhu Z*, Guo M*, Lin Y*, Fu Z*, Liang D*, Zhang T*, Fan J*, Xu M, Lu H*, Chen S#	Front Med	2020 Oct 5. doi: 10.1007/s11684-020-0822-5.	3.421
269	抗病毒药物筛选研究进展	温小菁, 温红玲, 黄维金#	微生物学免疫学进展	2020, 48(02):59-63.	
270	严重急性呼吸综合征冠状病毒诊断标志物动态变化及检测方法的研究进展	王海欣, 黄维金#, 王惠国*#	微生物学免疫学进展	2020, 05: 51-57.	
271	发热伴血小板减少综合征病毒不同基因型和变异株的中和特性分析	陈瑞峰, 黄维金, 吴佳静, 梁米芳, 杜燕华, 马红霞, 李玉华, 王佑春#	中华微生物学和免疫学杂志	2020, 40(08): 607-615.	
272	S/D 残留量对 SARS-CoV-2 假病毒中和抗体检测方法的影响	王萌, 张黎, 李倩倩, 吴佳静, 郝焕, 孙其玉, 聂建辉, 黄维金#	药物分析杂志	2020, 40(4), 613-619.	
273	跨膜丝氨酸蛋白酶 2 在病毒感染中的作用及其抑制剂的 研究进展	张黎, 王佑春#, 黄维金#	微生物学免疫学进展	2020, 48(3): 73-79.	
274	假病毒技术在新发病毒性 传染病防控产品评价中的 应用[J/OL]	黄维金, 王佑春#	病毒学报	2020, 36(06):1177-1186.	
275	抗体依赖性增强作用对疫苗 研发的影响	黄维金, 王佑春#	中华微生物学和免疫学杂志	2020, 40(7): 558-526.	
276	血浆中新型冠状病毒 SARS-CoV-2 中和抗体检测分 析	张黎, 聂建辉, 李倩倩, 吴佳静, 王威, 刘欢, 秦海洋, 王佑春#, 黄维金#, 侯继锋#	中国药事	2020 (3): 260-265.	
277	戊型肝炎病毒抗原检测研究 进展	徐颖, 耿彦生, 赵晨燕#	中华微生物学和免疫学杂志	2020, 40(04):320-324.	
278	HIV 抗体阳性人免疫球蛋白的 代谢和安全性分析	王萌, 黄维金#, 侯继锋#	中国药事	2020, 34(03):88-92.	
279	重组结核杆菌融合蛋白(EC) 的免疫特性和临床前安全性 研究	张凯*, 陶立峰*, 韦芬*, 都伟欣, 仇晶晶*, 陈伟*, 陈保文, 朱银猛*, 程兴*, 苏城, 钟再新*, 卢锦标#, 蒲江*#	中国防痨杂志	2020, 42(8): 807-813	
280	冻干重组结核杆菌融合蛋白 (EC)原液效力评价用国家参 考品的初步建立	都伟欣, 韦芬*, 卢锦标, 赵爱华, 蒲江*, 王国治, 徐苗#	中国防痨杂志	2020, 42(8): 826-831	

281	重组结核杆菌融合蛋白(BC) 产品质量标准的建立	张凯*, 沈小兵, 陶立峰*, 韦芬*, 陈保文, 仇晶晶*, 陈伟*, 卢锦标, 朱银猛*, 程兴*, 钟再新*, 赵爱华 #, 蒲江*#.	中国防痨杂志	2020, 42(8): 814-820	
282	屋尘螨变应原制剂外观异常 对其质量影响的分析	张影, 鲁旭, 梁昊宇, 董思 国, 胡玥, 王斌, 曾明	中国生物制品学杂 志	2020, (3):280-285.	
283	重组结核杆菌融合蛋白(BC) 的稳定性与有效性研究	杨蕾, 韦芬, 张凯, 等.	中国防痨杂志	2020, (8期):799- 806	
284	新型结核病疫苗 AEH/A1/IC 在小鼠中的免疫原性研究	杨蕾, 王春花, 卢锦标, 都伟欣, 沈小兵, 苏城, 王国治	微生物学免疫学进 展	2019, (6): 28-33.	
285	结核分枝杆菌特异性 IFN- γ 体外释放实验全血检测试剂 和的质量评价	杨蕾, 王国治, 都伟欣, 王春花, 沈小兵, 苏城, 卢锦标	中国生物制品学杂 志	2020, (2):160-163	
286	Unmethylated CpG motif-containing genomic DNA fragment of Bacillus calmette-guerin promotes macrophage functions through TLR9-mediated activation of NF- κ B and MAPKs signaling pathways	Junli Li*, Lili Fu, Guozhi Wang, SelvakumarSubbian*, Chua n Qin* and Aihua Zhao#	Innate Immunity	2020, Vol. 26(3) 183 - 203.	2.292
287	国内外卡介菌亚株抗生素敏 感性分析	付丽丽, 王国治, 寇丽杰, 赵爱华	中国生物制品学杂 志	2020, 33 (7) : 729-737.	
288	重组结核分枝杆菌 11kDa 蛋 白鉴别潜伏性结核感染与卡 介苗接种的研究	赵爱华, 康万里*, 王国 治, 高正伦*, 都伟欣, 卢 锦标, 沈小兵, 苏城, 徐 苗#, 郑素华#	中国防痨杂志	2020, 42(8): 821-825.	
289	布鲁氏菌抗原检测试剂用国 家参考品的研制	张园园, 张平平*, 王春娥, 赵爱华, 杨瑞馥*#, 魏东#	中国医药生物技术	2020, 15(3):255-259	
290	鼠疫耶尔森菌抗原检测试剂 用国家参考品的研制	张园园, 张平平*, 王春娥, 赵爱华, 杨瑞馥*#, 魏东#	微生物学免疫学进 展	2020, 48(1):44-49	
291	鼠疫疫苗研究的现状与展望	魏东, 赵爱华, 王国治, 徐苗#	微生物与感染	2020, 15(3): 135-142.	

292	Calibration of an Upconverting Phosphor-Based Quantitative Immunochromatographic Assay for Detecting <i>Yersinia pestis</i> , <i>Brucella</i> spp., and <i>Bacillus anthracis</i> Spores	Pingping Zhang*, Yuanyuan Zhang, Yong Zhao*, Yajun Song*, Chunyan Niu*, Zhiwei Sui*, Jing Wang, Ruifu Yang*# and Dong Wei#	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	2020 , 10 , 147	4. 123
293	激光粒度仪在评价吸附无细胞百白破疫苗颗粒一致性及稳定性中的应用	李喆; 黄小艳; 吴燕; 宋晓红; 龙珍; 李月琪; 黄涛宏; 马霄#	中国生物制品学杂志	2020, v. 33(07):818-823	
294	生物制品中残留甲醛含量衍生-气相色谱检测方法的建立及初步应用	杨英超, 于爽, 马霄#, 王丽婵, 张华捷, 田菲菲, 龙珍, 李月琪	中国生物制品学杂志	2020, Vol. 33 No. 2: 169-174	
295	2019 , 福建省晋江市健康人群破伤风抗体调查	庄天从*, 张华捷 (共同一作), 李喆, 吕新军, 王传林, 马霄# (通讯作者)	疾病监测	2020, 35 (6) : 523-527	
296	The effects of manufacture processes on post-translational modifications of bioactive proteins in pertussis vaccine	Zhen Long*, Chen Wei, Zhaoqi Zhan*, Xiuling Li*, Yueqi Li*, Xiao Ma#, Changkun Li*, Lichan Wang, Taohong Huang	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	190 (2020) : 1-10	3. 209
297	外伤后破伤风疫苗和被动免疫制剂使用指南	王传林*, 刘斯*, 马霄等	中华流行病学杂志	2020, 41 (2) : 167-172	
298	一株益生性粪肠球菌的安全性评价	鲁旭, 田万红, 张影, 董思国, 陈质斌, 曾明	中国微生态学杂志	2020, 32(7):750-763	
299	Determination of glycosylation degree for glycoconjugate vaccines using a solid-phase extraction combined with liquid chromatography and tandem mass spectrometry method	Zhen Long*, Maoguang Li, Jeffrey Dahl*, Zhimou Guo#, Yanan Li, Hongyuan Hao*, Yueqi Li*, Changkun Li, Qiqi Mao, Taohong Huang*	Journal of separation science	2020, 43 (14) :2880-2888	2. 878
300	多糖蛋白结合疫苗中残留 ADH 和 EDAC 同时定量检测的液相色谱串联质谱法的建立	李茂光, 龙珍*, 李亚南, 王春娥, 李月琪*, 毛琦琦, 叶强#	中国生物制品学杂志	2020, 33 (9) :1054-1060	
301	1、4、5、7F 和 23F 型肺炎球菌多糖国家参考品的研制	陈琼, 张锐*, 刘菊*, 韩菲*, 尹珊珊*, 石继春, 叶强#	中国生物制品学杂志	2020, 33 (9) : 1019-1022	

302	定量 ¹ H-NMR 法测定 6B、10A、17F、19A、19F 及 20 型肺炎链球菌荚膜多糖含量	许美凤, 陈琼, 李茂光, 王春娥#, 叶强#	中国新药杂志	2020, 29(21):2481-2485	
303	<i>Leptospira alstoni</i> 致病性钩端螺旋体的多位点序列分析研究	徐颖华, 李喆, 杜宗利, 辛晓芳, 叶强#	实用预防医学	2020(07): 879-880	
304	钩端螺旋体疫苗部分菌种分子特性及毒力分析	徐颖华, 杜宗利, 辛晓芳, 叶强#	中国生物制品学杂志	2020, 31(12): 1305-8	
305	乳酶生生产用菌种的全基因组序列分析研究	王珊珊*, 石继春*, 杜宗利, 石刚, 龙新星, 徐颖华#, 叶强#	中国医药生物技术	2020, 15(6): 1-4	
306	20 株中国医学细菌保藏管理中心标准肺炎克雷伯菌分子生物学特征分析	刘茹凤, 石继春, 王春娥, 李康, 李江蛟, 徐潇, 徐颖华, 辛晓芳, 叶强#	临床检验杂志	2020, (38)06, 418-421	
307	19 群肺炎链球菌国家标准菌株分子特征分析及在菌株质量控制中的应用	李康, 黄洋, 徐潇, 陈琼, 王春娥, 石继春, 陈翠萍, 叶强#	微生物学免疫学进展	2019, 47(06):20-27	
308	A robust and stable reporter gene bioassay for anti-IgE antibodies	Sha Guo; Chuanfei Yu; Yanchao Wang*; Feng Zhang; Junxia Cao; Chen Zheng*; Lan Wang#	Analytical and Bioanalytical Chemistry	2020, 412(8), 1901-1914	3. 637
309	Development of an antibody-dependent cellular cytotoxicity reporter assay for measuring anti-Middle East Respiratory Syndrome antibody bioactivity	Junxia cao; Lan Wang; ChuanfeiYu; Kaiqin Wang; Wenbo Wang; JinghuaYan*; Yan Li*; YalanYang; Xiaomin Wang# ; Junzhi Wang#	Scientific reports	2020, 10, 16615	3. 998
310	A reporter gene assay for measuring the bioactivity of anti-LAG-3 therapeutic antibodies	Lan Wang; Chuanfei Yu; Kaiqin Wang; Junzhi Wang#	Luminescence	2020	1. 855
311	Analytical Similarity of a Proposed Biosimilar BVZ-BC to Bevacizumab	Chuanfei Yu; Feng Zhang; Gangling Xu; Gang Wu; Wenbo Wang; Chunyu Liu; Zhihao Fu; Meng Li; Sha Guo; Xiaojuan Yu; Lan Wang#	Analytical Chemistry	2020, 92(4), 3161-3170	6. 37

312	The endemic GII.4 norovirus-like-particle induced-antibody lacks of cross-reactivity against the epidemic GII.17 strain	Jialiang Du#; Qiong Gu; Yan Liu ; Qiming Li*; Tai Guo; Yueyue Liu	J Med Virol	2020	2.021
313	Characterization of a reliable cell-based reporter gene assay for measuring bioactivities of therapeutic anti-interleukin-23 monoclonal antibodies	Jing Huang; Lan Wang; Chuanfei Yu; Zhihao Fu; Chunyu Liu; Hongmei Zhang; Kaiqin Wang; Xiao Guo; Junzhi Wang#	Int Immunopharmacol	2020, 85, 106647	3.943
314	Optimized functional and structural design of dual-target LMRAP, a bifunctional fusion protein with a 25-amino-acid antitumor peptide and GnRH Fc fragment	Meng Li; Hanmei Xu*; Junzhi Wang#	Acta Pharm Sin B	2020, 10(2), 262-275	5.808
315	Development of reporter gene assays to determine the bioactivity of biopharmaceuticals	Lan Wang; Chuanfei Yu; Junzhi Wang#	Biotechnol Adv	2020, 39, 107466	12.83
316	Efficacy, immunogenicity and safety of a trivalent live human-lamb reassortant rotavirus vaccine (LLR3) in healthy Chinese infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Shengli Xia*; Jialiang Du; Jia Su*; Yueyue Liu; Lili Huang*; Qingchuan Yu; Zhiqiang Xie*; Jiamei Gao; Bianli Xu*; Xuejun Gao*; Tai Guo; Yan Liu#; Xu Zhou *#; Huan Yang*#	Vaccine	2020, 38(46), 7393-7400	3.143
317	单抗 N 糖分析系统适用性对照品的建立	王文波; 武刚; 于传飞; 张峰; 王兰#	中国药学杂志	2020, 55(04), 317-321	
318	利用高分辨液相质谱综合表征抗 CTLA4 单克隆抗体的研究	武刚; 王文波; 于传飞; 崔永菲; 张荣建; 王兰*	中国药学杂志	2020, 55(06), 457-464	
319	高效阴离子色谱结合脉冲安培检测器分析单抗 N 糖谱的方法学联合验证	王文波; 武刚; 于传飞; 张峰; 王兰#	中国新药杂志	2020, 29(14), 1654-1659	

320	进口轮状病毒疫苗 RotaTeq 的热稳定性	杜加亮；刘艳*；焦洋*；于晴川；刘悦越；赵荣荣；高加梅；范行良；国泰#	中国生物制品学杂志	2020, 33 (8), 0849-0854	
321	抗 EpCAM+CD3 双特异性抗体关键表征解析	张红梅；张峰；武刚；王文波；于传飞；段茂芹；黄璟；王兰#；刘万卉 *#	药物分析杂志	2020, 40 (4), 0620-0632	
322	抗 PD-1 单抗生物学活性测定方法的联合验证	于传飞；黄璟；杨雅岚；倪永波；王开芹；王 兰#	药学报	2020, 55 (5), 1010-1014	
323	抗表皮生长因子受体单克隆抗体部分质量控制项目的趋势分析	武刚；刘春雨；崔永菲；孙亮；张荣建；段茂芹；付志浩；李萌；王兰#	中国生物制品学杂志	2020, 33 (1), 0113-0119	
324	轮状病毒减毒活疫苗感染性滴度一步法 RT-qPCR 检测方法的建立	杜加亮；刘悦越；张 永；赵荣荣；赵一荣；韩 菲；刘 艳#	国际检验医学杂志	2020, 41 (21), 2570-2574	
325	诺如病毒 VP1 蛋白病毒样颗粒在毕赤酵母中的分泌表达	杜加亮；古琼；刘悦越；于晴川；赵荣荣；高加梅；李启明*；刘艳#；国泰	中国生物制品学杂志	2020, 33 (10), 1097-1103	
326	生物类似药的研究进展及挑战	王兰#	中国新药杂志	2020, 29 (21), 2410-2424	
327	基于实验设计的抗 PD-1/PD-L1 单抗报告基因抗体依赖细胞介导的细胞毒效应生物学活性优化及验证方法的建立	刘春雨；于传飞；崔永霏；肖启东；黄璟；王兰#	中国药学杂志	2019, 54 (24), 74-81	
328	AlphaLISA 方法测定抗白介素-17 受体单抗生物学活性	刘春雨；于传飞；崔永霏；武刚；黄璟；王兰#	中国药事	2020, 34 (1), 33-38	
329	The DLC-1 tumor suppressor is involved in regulating immunomodulation of human mesenchymal stromal /stem cells through interacting with the Notch1 protein.	Tao Na, Kehua Zhang, Bao-Zhu Yuan*.	BMC Cancer	2020; 20 (1):1064.	3. 15
330	Human lung epithelial BEAS-2B cells exhibit	Xiaoyan Han, Tao Na, Tingting Wu, Bao-Zhu	PLoS One.	2020; 15 (1):e0227174.	2. 815

	characteristics of mesenchymal stem cells.	Yuan*.			
331	DLC-1 tumor suppressor regulates CD105 expression on human non-small cell lung carcinoma cells through inhibiting TGF- β signaling.	Kehua Zhang, Tao Na, Feng Ge, Bao-Zhu Yuan*.	Experimental Cell Research.	2020; 386(2):111732.	3.383
332	The potential markers of NK-92 associated to cytotoxicity against K562 cells	XueSong, ChongfengXu, XuelingWu, XiangZhao, JinpingFan, Shufang Meng*.	Biologicals	2020; (68): 46-53.	1.801
333	IL-17A 与间充质干细胞免疫调控功能关联性的研究进展.	李欣, 吴婷婷, 袁宝珠*.	中国医药生物技术.	2020; 15(3): 295-300.	
334	人间充质干细胞生物学有效性质量评价用标准细胞株 CCRC-hMSC-S1 的建立及评价	张可华, 纳涛, 韩晓燕, 吴婷婷, 张丽霞, 陈平, 赵楠, 袁宝珠*.	中国新药杂志	2020, 29(21): 2502-2510.	
335	SEC-HPLC 法测定溶瘤腺病毒注射液的纯度	李永红; 韩春梅; 毕华; 陶磊; 李响; 饶春明#;	药物分析杂志	2020, 40(1):48-51	
336	U-2 OS 细胞/CCK-8 法测定 1 型单纯疱疹病毒溶瘤活性	胡金盼; 李永红; 史新昌; 李响; 于雷; 郑红梅; 饶春明#;	药物分析杂志	2020, 40(1):31-36	
337	不同细胞培养水疱性口炎病毒的效果比较	裴德宁; 史新昌; 秦玺; 陶磊; 饶春明#;	中国生物制品学杂志	2020, 33(6):626-628	
338	改构溶瘤腺病毒 DNA 序列分析研究	刘兰; 史新昌; 黄永兴*; 李永红; 饶春明#;	药物分析杂志	2020, 40(1):43-47	
339	国内重组人粒细胞刺激因子理化对照品质量情况分析	刘兰; 史新昌; 韩春梅; 秦玺; 陶磊; 杨婧清; 范文红; 饶春明#;	中国生物制品学杂志	2020, 33(6):671-675	
340	基因治疗产品的质量控制在分析方法及研究进展	李永红; 毕华; 秦玺; 饶春明#;	药物分析杂志	2020, 40(1):43933	
341	基因治疗产品中病毒颗粒的微粒特性研究	于雷; 裴德宁; 王光裕; 胡金盼; 李永红#; 饶春明#;	药物分析杂志	2020, 40(1):62-69	
342	聚乙二醇化重组人促红素不同位点修饰率的测定	陶磊; 史新昌; 李响; 韩春梅; 周勇#; 饶春明#;	药物分析杂志	2020, 40(9):1697-1701	
343	牛痘病毒粒细胞巨噬细胞集落刺激因子注射液的生物学活性测定方法研究	毕华; 裴德宁; 丁有学; 刘兰; 史新昌; 韩春梅; 李永红; 饶春明#;	药物分析杂志	2020, 40(1):52-57	
344	液质联用鉴定重组人 1 型单纯疱疹病毒载体的蛋白种类	陶磊; 赵颖华*; 于雷; 韩春梅; 李永红; 饶春明#;	药物分析杂志	2020, 40(1):13-19	
345	应用 CE-LIF 方法分析重组人 1 型单纯疱疹病毒的 DNA 限制酶酶切片段	李响; 胡金盼; 李永红; 任挺钧; 陈泓序; 周勇#; 饶春明#;	药物分析杂志	2020, 40(1):37-42	

346	重组9型腺相关病毒基因组滴度测定方法的改进和初步验证	郑红梅;李永红;胡金盼;史新昌;于雷;饶春明#;	药物分析杂志	2020, 40(1):58-61	
347	重组白介素-15融合蛋白成像毛细管等电聚焦电泳谱图分析	史新昌;李响;于雷;郭莹;李永红;裴德宁;饶春明#;	中国药学杂志	2020, 55(9):745-754	
348	重组人1型单纯疱疹病毒样品的活性检测研究	秦玺;贾继宗*;毕华;姚文荣*;段茂芹;贾春翠;李永红;饶春明#;	药物分析杂志	2020, 40(1):20-30	
349	重组人促红素等电点异构体分子体内活性强度分析	史新昌;李响;于雷;周勇;饶春明#;	中国生物制品学杂志	2020, 33(5):549-553	
350	重组人干扰素 α -2b相关蛋白检测和质量分析	张伶俐*;刘冰*;杨惠洁*;王梦莹*;陶磊;饶春明#;	中国药业	2020, 29;No. 510(11):52-55	
351	重组人粒细胞刺激因子注射液比活性的对比分析	刘兰;韩春梅;范文红;史新昌;饶春明#;	中国生物制品学杂志	2020, 33(3):271-274	
352	Analysis of Molecular Heterogeneity in Therapeutic IFN α 2b from Different Manufacturers by LC/Q-TOF.	于雷;陶磊;赵颖华*;李永红;裴德宁#;饶春明#	Molecules	2020, 25:3965	3.267
353	UPLC-MS assessment on the structural similarity of recombinant human erythropoietin (rhEPO) analogues from manufacturers in China for attribute monitoring	William Alley Jr.*, 陶磊, Henry Shion*, Ying Qing Yu*, 饶春明#, Weibin Chen*, #	Talanta	2020, 220:121335	5.339
354	Interlaboratory method validation of imaged apillary isoelectric focusing methodology for analysis of recombinant human erythropoietin	李响, 史新昌, 秦玺, 于雷, 周勇#, 饶春明#	Analytical Methods	2020, 12(30)DOI: 10.1039/D0AY00823K	2.6
355	液质联用分析重组人尿激酶原的糖基修饰异质性	陶磊, 于雷, 丁有学, 毕华, 饶春明#	药学报	2020, 55(11):2713-2718	
356	献浆员中新型冠状病毒SARS-COV-2中和抗体检测分析	张黎, 聂建辉, 李倩倩, 王威, 刘欢, 秦海洋, 王佑春, 黄维金, 侯继锋#	中国药事	2020, 34(3):260-265	
357	HIV 抗体阳性人免疫球蛋白的代谢和安全性分析	王萌, 黄维金, 侯继锋#	中国药事	2020, 34(4):459-463	
358	康复期血浆应用于急性病毒性传染病现状及其治疗型新型冠状病毒肺炎前景	杨晓明*, 侯继锋	中国生物制品学杂志	2020, 33(3):241-245	

359	欧洲药品管理局应对甲型H1N1 流感大流行的结果报告及经验总结回顾	江征, 徐苗#	《中国生物制品学杂志》	2020: 1-6	
360	美国医疗器械认可推荐性共识标准管理体制研究及其对我国的启示	李非*、陈荣谅*、马艳斌*, 苑富强#	中国食品药品监管	2020, (1) (78-87)	
361	医疗器械命名研究与思考	杨婉娟 母瑞红, 余新华#	中国食品药品监管	2020, (3) (22-25)	
362	《3D 打印个体化骨盆假体多孔结构物理性能检测方法研究》	李崇崇、付步芳、杜晓丹、王春仁	生物医学工程与临床	24 (2) : 126-131	
363	计算建模在 FDA 医疗器械监管科学应用的新进展	连环、韩倩倩#、王春仁#	药品监管科学研究	Vol. 2020, Iss. 1, page 33-38	
364	人类辅助生殖技术用液类产品生产用水的胚胎毒性研究	韩倩倩、季煦*、常露*、金星亮*、王春仁#, 李静莉#	中国医疗器械杂志	2020, (5) : 439-442	
365	组织工程产品用种子细胞的质量控制与标准化	韩倩倩、赵君*、王苗苗*、曲明悦*、王春仁#、李静莉#	组织工程与重建外科杂志	2020, (4) : 324-327	
366	三种皮肤修复材料对糖尿病大鼠皮肤损伤修复的有效性评价	韩倩倩、曲明悦*、薛彬*、王春仁#	组织工程与重建外科杂志	2020, (3) : 232-236	
367	丝素蛋白在组织修复领域的应用进展	王苗苗 1*、孙雪 1、韩倩倩#	中国药事	2020, (8) : 897-900	
368	层次分析法在“两品一械”监管重点实验室评价指标权重确定中的应用	毛歆, 王青, 蔡海燕, 王春仁#	中国药事	2019, 12 (33) : 1371-1376	
369	脱矿同种异体骨纤维小鼠异位诱导成骨实验的研究	付海洋, 李敏, 王召旭#	中国骨与关节损伤杂志	2020, 35 (9) : 928-931	
370	3D 打印骨科钛合金的亚慢性全身毒性研究	王涵 1, 赵丹妹 2, 许建霞, 连环, 曲明悦*, 何牧野*, 王春仁#	组织工程与重建外科杂志.	2020, 16 (01) : 13-17	
371	冠脉支架系统的血液相容性测试	许建霞, 王涵, 连环, 王春仁#	中国药事	2020, 34 (08) : 940-948	
372	CT 成像剂量对人工智能算法性能的影响分析	张超, 王浩, 孟祥峰, 王权, 李宁, 任海萍#	中国医疗设备	2020, 35 (04) : 19-21	
373	医用机器人标准体系研究	张超, 孟祥峰, 王权, 王浩, 唐桥虹, 李佳戈#	中国医疗设备	2020, 35 (09) : 4-8	
374	尘肺病数据标注规范与质量控制专家共识 (2020, 版)	执笔人: 李涛, 张建芳, 孟祥峰, 徐明	环境与职业医学	2020, 37 (06) : 523-529	

375	手术机器人性能评价方法的探讨	孟祥峰, 张超, 唐桥虹, 王浩, 王晨希, 李佳戈#	中国医疗设备	2020, 35 (09) : 18-21	
376	手术机器人风险分析及质量评价探讨	郝焯、孟祥峰、苏宗文、李澍、张超、李佳戈#	中国医疗设备	2020, 35 (9) : 22-25	
377	基于四元数的医用机器人定位准确度评价	王浩, 孟祥峰, 王权, 张超, 王晨希, 李佳戈#	中国医疗设备	2020, 35 (04) : 26-29	
378	医疗器械独立软件检测要求及方法	王晨希、王权、李佳戈#	《中国医疗设备》	2020, 35 (11) : 66-69	
379	医用机器人网络安全问题研究与探讨	王晨希、孟祥峰、王浩、李佳戈#	《中国医疗设备》	2020, 35 (9) : 13-17	
380	医用手术机器人可用性评价方法研究	李澍、郝焯、张超、王晨希、唐桥虹、孟祥峰、李佳戈#	中国医疗设备	2020, 09: 9 -12	
381	心室辅助装置血流动力学关键参数可视化评价方法和平台研究	李澍、张琪、郝焯、王权#	中国医疗设备	2020, 07: 29 -32	
382	α -半乳糖基抗原缺失模型兔的研制与评价	穆钰峰, 魏利娜, 吴 勇, 邵安良, 陈 亮, 屈树新*, 徐丽明#	中国组织工程研究	2021, 25 (2) : 281-285.	
383	猪源医用胶原修复膜热原检测方法适用性研究	邵安良, 刘露丝*, 张乐, 陈亮, 徐丽明#	药物分析杂志	2020, 40 (11) : 2081-2086.	
384	次氯酸钠溶液和钴-60 辐照对脱细胞结膜基质中病毒灭活效果的研究	段晓杰; 赵岩; 柯林楠; 徐丽明#; 王召旭	生物医学工程与临床	2020, 24 (5) :520-526	
385	Quantification of rhBMP2 in Bioactive bone materials	连环 1, 王涵 2, 韩倩倩#, 王春仁#	Regenerative biomaterials	Volume7, Issue 1, Feb. 2020, Page 71-75	4. 882
386	In vivo biological safety evaluation of an iron-based bioresorbable drug-eluting stent	史建峰 苗雪文* 付海洋 姜艾莉* 刘艳芬* 石小琳* 张德元*# 王召旭#	Biometals	2020, 33:217-228	2. 479
387	In vitro genotoxicity evaluation and metabolic study of residual glutaraldehyde in animal-derived biomaterials	史建峰 连环 黄元礼 赵丹 妹 王涵 王春仁 李静莉# 柯林楠#	Regenerative Biomaterials	published on line	4. 882

388	Biodegradable 3D printed HA/CMCS/PDA scaffold for repairing lacunar bone defect	Tao Chen*, Qingxia Zou*, Chang Du*, Chunren Wang, Yan Li*, Bufang Fu#	Materials Science and Engineering: C	2020, 116, doi: 10.1016/j.msec.2020.111148.	5.88
389	An injectable hydrogel based on phenylboronic acid hyperbranched macromer encapsulating gold nanorods and Astragaloside IV nanodrug for myocardial infarction	Jingrui Chen*, Xiaoxu Han*, Linnan ke et al.	Chemical Engineering Journal	in press	10
390	Toward standardized premarket evaluation of computer aided diagnosis/detection products: insights from FDA-approved products	Lu Wang*, Hao Wang, Chen Xia*, Yao Wang*, Qiaohong Tang, Jiage Li#, Xiao-Hua Zhou##	Expert Review of Medical Devices	2020, Volume 17, Issue 9, 899-918	2.2
391	Evaluation of a tumor electric field treatment system in a rat model of glioma	Hao Wu1* 、 Chenxi Wang、 Jialin Liul* 、 Dan Zhou* 、 Dikang Chen*、 Zhixiong Liu* 、 Anhua Wu* 、 Lin Yang* 、 Jiusheng Chang* 、Chengke Luo* 、 Wen Cheng*、 Shuai Shen*、 Yunjuan Bai*、 Xuetao Mu* 、 Chong Li*、 Zhifei Wang* Ling Chen#	CNS Neuroscience & Therapeutics	30 July 2020 Volume 26, Issue 11: 1168 - 1177	4.074
392	Evaluation method and platform of vibrational disturbance test for ventricular assist devices	Shu Li#, Juan Yan, Tingting Wu, Po-Lin Hsu*	The International Journal of Artificial Organs	28-Jul-20	1.337
393	GGTA1/iGb3S double knockout mice: immunological properties and immunogenicity response to xenogeneic bone matrix.	Anliang Shao , You Ling*, Liang Chen, Lina Wei, Changfa Fan, Dan Lei*, Liming Xu#, Chengbin Wang*	BioMed Research International	Doi:10.1155/ 2020/9680474	2.276

394	Immune risk assessment of residual aGal in xenogeneic decellularized cornea using GTKO mice	Liang Chen, Lina Wei, Anliang Shao#, Liming Xu#	Regenerative Biomaterials	2020, 7 (4) :427-434	4. 882
395	Development of a revised ICC-qPCR method used for Pseudorabies virus T inactivation validation study of biologically sourced materials	Yu Zhang, Le Zhang, Xiaojie Duan, Shuxin Qu*, Liming Xu#	Analytical Biochemistry	DOI: 10. 1016/j. ab. 2020. 113576	2. 5
396	Covalent immobilization of biomolecules on stent materials through mussel adhesive protein coating to form biofunctional films	Yi Wang*, Hualin Lan*, Tieying Yin*, Junyang Huang*, Haiyang Fu, Yazhou Wang*, Sean McGinty*, Hao Gaod*, Guixue Wang*, Zhaoxu Wang#	Materials Science & Engineering	2020, C 106: 110187,	5. 88
397	海洋生物医用材料的临床应用和安全性评价	史建峰, 柯林楠, 王春仁#, 李静莉#	中国药事	2020, (60) : 680-686。	
398	地中海贫血基因检测试剂盒抽验质量分析	张文新, 于婷, 孙楠, 高飞, 黄杰#, 曲守方#	分子诊断与治疗杂志	2020, 12 (3) : 279-282, 304	
399	利用荧光 PCR-毛细管电泳法检测微卫星不稳定性检测国家参考品	张文新, 黄传峰, 孙楠, 高飞, 于婷, 孙晶, 曲守方#, 黄杰#	分子诊断与治疗杂志	2020, 12 (5) : 565-569, 574	
400	液相芯片技术检测地中海贫血国家参考品	张文新, 林卫萍*, 孙楠, 高飞, 孙晶, 黄杰#, 曲守方#	分子诊断与治疗杂志	2020, 12 (6) : 705-709	
401	肿瘤基因突变检测的标准化研究	张文新, 黄传峰, 孙楠, 高飞, 胡泽斌, 孙晶, 黄杰, 曲守方	中国医药生物技术	2020, 15 (4) : 392-397	
402	胎儿染色体非整倍体 21 三体、18 三体和 13 三体检测试剂盒 (高通量测序法) 行业标准的制定	张文新, 于婷, 孙楠, 陈样宜*, 高飞, 黄杰, 曲守方	分子诊断与治疗杂志	2020, 12 (8) : 991-994, 1000	
403	胎儿染色体非整倍体 (T21、T18、T13) 检测试剂盒 (探针杂交法) 的评价	张文新, 于婷, 贾峥, 孙楠, 孙晶, 黄杰#, 曲守方#	分子诊断与治疗杂志	2020, 12 (11) : 6-9	
404	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因突变永生化淋巴细胞系的建立	贾峥, 张艳艳*, 孙楠, 张文新, 高飞, 孙晶, 黄杰#, 曲守方#	分子诊断与治疗杂志	2020, 12 (4) : 428-432	
405	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因突变检测国家参考品的建立	黄传峰, 李丽莉, 张娟丽*, 张文新, 孙楠, 于婷, 黄杰#, 曲守方#	药物分析杂志	2020, 40 (8) :1384 -1390	

406	新型冠状病毒数字 PCR 检测方法建立	李彤*, 荆福祥*, 李宏志*, 邢晓星*, 赵金银*, 程迪*, 曲守方#, 刘琦##	分子诊断与治疗杂志	2020, 12(7): 843-847	
407	Development of a genomic DNA reference material panel for thalassemia genetic testing	Zhenzhen Yin*, Shoufang Qu, Chuanfeng Huang, Fang Chen*, Jianbiao Li*, Shiping Chen*, Jingyu Ye*, Ying Yang*, Yu Zheng*, Xi Zhang*, Xuexi Yang*, Longxu Xie*, Jitao Wei*, Fengxiang Wei*, Jian Guo*#, Jie Huang#	Int J Lab Hematol	2020;00:1-8	
408	An Integrated Asian Human SNV and Indel Benchmark Established Using Multiple Sequencing Methods	Chuanfeng Huang, Libin Shao*, Shoufang Qu, Junhua Rao*, Tao Cheng*, Zhisheng Cao*, Sanyang Liu*, Jie Hu*, Xinming Liang*, Ling Shang*, Yangyi Chen*, Zhikun Liang*, Jiezhong Zhang*, Peipei Chen*, Donghong Luo*, Anna Zhu*, Ting Yu, Wenxin Zhang, Guangyi Fan*, Fang Chen*#, Jie Huang#	Sci Rep	2020;10(1):9821	
409	Detection of chromosomal abnormalities in spontaneous miscarriage by low-coverage next-generation sequencing	Fen-Xia Li*, Mei-Juan Xie*, Shou-Fang Qu, Dan He*, Long Wu*, Zhi-Kun Liang*, Ying-Song Wu*, Fang Yang*#, Xue-Xi Yang*#	Mol Med Rep	2020 Aug;22(2):1269-1276	
410	Construction of a reference material panel for detecting KRAS/NRAS/EGFR/BRAF/MET mutations in plasma ctDNA	Jun Xu*, Shoufang Qu, Nan Sun, Wenxin Zhang, Juanli Zhang*, Qingtao Song*, Mufei Lin*, Wei Gao*, Qiaosong Zheng*, Mipeng Han*, Chenglong Na*, Ren Xu*, Xiaoyan Chang*, Xuexi Yang*#, Jie Huang#	Journal of Clinical Pathology	2020;0:1-7	
411	耳聋基因突变检测国家参考品的研制	于婷, 孙楠, 曲守方#, 黄杰#	分子诊断与治疗杂志	2020, 12 (1):6-10	
412	游离前列腺特异性抗原 (2 次国际标准品协作标定	于婷, 孙楠, 曲守方, 孙晶, 杨振#	标记免疫分析与临床	2020, 27(9):1605-1609, 1626	

413	总前列腺特异性抗原（2 次国际标准品协作标定	于婷, 孙楠, 曲守方, 孙晶, 杨振#黄杰#	中国生物制品学杂志	2020, 33(11):1301-1306	
414	豚原体/人型支原体培养及药物敏感检测试剂盒行业标准的建立	张娟丽*, 李晓霞*, 秦军领*, 孙晶, 于婷#	中国药学杂志	2020, 55(20):1659-1665	
415	血清中总蛋白测定能力验证研究	于婷, 项新华, 曲守方, 孙楠, 孙晶, 李丽莉#, 黄杰#	中国药事	2020, 34(10):1151-1157	
416	Liquid chromatography as candidate reference method for the determination of vitamins A and E in human serum	Qingqing Pan*, Min Shen*, Ting Yu#, Xiaodong Yang*, Quanle Li*, Beibei Zhao*, Jihua Zou*#, Man Zhang*	JOURNAL OF CLINICAL LABORATORY ANALYSIS	https://doi.org/10.1002/jcla.23528	1.54
417	基于《ISO/IEC17025_2017 实验室管理体系检测和校准实验室能力的一般要求》对实验室设施	马丽颖, 王洪, 邹健, 于婷#, 倪训松#	中国药师	2020, 23(10):2076-2078	
418	浅议检测机构建立不符合项整改监督机制的重要性	马丽颖, 肖镜, 于欣, 陈欣, 邹健#, 于婷#	中国质量监管	2020, , 8: 54-56	
419	LyP-1-Modified Oncolytic Adenoviruses Targeting Transforming Growth Factor β Inhibit Tumor Growth and Metastases and Augment Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Breast Cancer Mouse Models	Weidong Xu *, Yuefeng Yang *, Zebin Hu , Maria Head *, Kathy A Mangold*, Megan Sullivan*, Edward Wang *, Poornima Saha*, Kamalakar Gulukota *, Donald L Helseth *, Theresa Guise*, Bellur S Prabhkar*, Karen Kaul *, Hans Schreiber*, Prem Seth#	Hum Gene Ther	2020 Aug;31(15-16):863-880.	4.273
420	冻干外周血单个核细胞制备及性能分析	胡泽斌, 王飞*, 孙彬裕, 李康*, 彭绍福*, 魏黎明*, 王敏*, 黄杰#, 李博#	药物分析杂志 Chin J Pharm Anal	2020, 40(9):1580-1588	
421	抗 C (IgM) 血型定型试剂国家参考品的研制	胡泽斌, 孙彬裕, 高飞, 孙楠, 贾峥, 张文新, 孙晶, 黄杰#, 曲守方#	中国生物制品学杂志	2020, 33(10):1139-1142	
422	人类白细胞抗原 B27 核酸检测国家参考品的建立	胡泽斌, 高飞, 孙楠, 孙彬裕, 李丽莉, 孙晶, 曲守方#, 黄杰#	分子诊断与治疗杂志	2020, 12(10):1285-1288	
423	人类白细胞抗原 B5801/5701/1502 核酸检测国家参考品的建立	胡泽斌, 孙彬裕, 高飞, 孙楠, 李丽莉, 孙晶, 黄杰#, 曲守方#	分子诊断与治疗杂志	2020, 12(9):1137-1141	
424	人淋巴细胞国家参考品的研	胡泽斌, 高飞, 曲守方, 孙	中国医药生物技术	2020, 15(5):475-481	

	制	彬裕, 杨振#, 孙晶, 黄杰#			
425	人抗甲状腺球蛋白抗体测定试剂盒行业标准的建立与验证	孙楠, 曲守方, 于婷, 黄杰#	中国药事	2020, 34(4):454-458	
426	EB 病毒实验室检测技术研究进展	麻婷婷 许四宏 周海卫#	分子诊断与治疗杂志	2020, 12 (11):126-129	
427	流感病毒抗原快速检测试剂灵敏度评价	周海卫, 刘东来, 麻婷婷, 许四宏#	中华实验和临床病毒学杂志	2020, 34(4):440-443	
428	Accumulated mutations by 6 months of infection collectively render transmitted founder HIV-1 significantly less fit	Chu Wang*, Donglai Liu, Tao Zuo*, Bhavna Hora*, Fangping Cai*, Haitao Ding*, John Kappes*, Christina Ochsenbauer*, Wei Kong*, Xianghui Yu*, Tanmoy Bhattacharya*, Alan S Perelson*, Feng Gao#	Journal of Infection	80(2020):210-218	5.099
429	人乳头瘤病毒疫苗效力评价用核酸检测试剂的讨论及思考	田亚宾, 张春涛	中国生物制品学	2020, 33 (3) : 346-350	
430	两种不同人乳头瘤病毒核酸检测试剂的性能比较	田亚宾, 周海卫, 刘东来, 石大伟, 沈舒, 张春涛	中国病毒病	2020, 10 (4) : 263-266	
431	诊断试剂应急检验工作机制建设探讨	李丽莉, 李颖, 张孝明, 孙彬裕, 杨振#	中国药事	2020 Vol.34(6):644-649	
432	Impact of molecular weight on the mechanism of cellular uptake of polyethylene glycols (PEGs) with particular reference to P-glycoprotein	Tingting Wang*, Yingjie Guo*, Yang He*, Tianming Ren*, Lei Yin*, John Paul Fawcett*, Jingkai Gu***, Huimin Sun*	Acta Pharmaceutica Sinica B	2020, 10 (10) :2002-2009	7.097
433	Static and dynamic structural features of single pellets determine the release behaviors of metoprolol succinate sustained-release tablets	Xian Sun*, Li Wu*, Abi Maharjan*, Hongyu Sun*, Xiaoxiao Hu*, Peter York*, Huimin Sun*, Jiwen Zhang*, Xianzhen Yin*	European Journal of Pharmaceutical Sciences	2020, 149: 105324	3.616

434	Characterization of pharmaceutical structured triacylglycerols by high-performance liquid chromatography/tandem high-resolution mass spectrometry and its application to structured fat emulsion injection	Hao Zheng*, Rui Yang, Zhe Wang*, Jue Wang, Jinlan Zhang#, Huimin Sun#	Rapid Communications in Mass Spectrometry	2020, 34: 8557.	2.2
435	三维模型重建法定测定药用冷冻干燥用胶塞的表面积	刘艳林, 谢兰桂, 赵霞 [†] , 孙会敏 [‡]	中国药事	2020, 34 (8) :934-939	
436	基于定制试验设计法的注射用冷冻干燥用氯化丁基橡胶塞残留水分测量相关影响因素研究	谢兰桂, 尹光, 赵霞 [†] , 孙会敏 [‡]	药物分析杂志	2019, 39(12) :2206-2213	
437	药用辅料 1,1,1,2-四氟乙烷质量对比研究	赵燕君, 许新新, 仪忠勋, 田霖, 杨会英 [‡] , 孙会敏 [‡]	药物分析杂志	2020, 40(09) :1659-1667	
438	药包材洁净环境相关法规和标准的对比研究	田霖, 杨会英, 孙会敏 [‡]	中国药事	2020, 34(01) :22-32	
439	微波萃取-气相色谱法测定三层共挤输液袋中苯乙烯含量及其在注射液中的迁移量	李隼, 仪忠勋, 孙会敏 [‡]	中国医药工业杂志	2020, 51 (1) : 113-117	
440	微流体流变仪法测定不同型号聚维酮K值及K值与重均分子量关系的初步探讨	胡丽; 王珏; 孙会敏 [‡] ; 涂家生 ^{**}	药学报	2020, 55 (10) :2454-2459	
441	表面活性剂临界胶束浓度测定方法的建立和比较	任霞; 王珏; 孙会敏 [‡] ; 涂家生 ^{**}	中国药事	2020(8) :916-924	
442	聚氧乙烯 35 蓖麻油的 UPCC-Q-TOF-MS 成分分析与安全性初探	李婷, 王珏, 袁铭, 孙会敏 [‡]	药学报	2020, 55 (11) :2688-2694	
443	HPLC 柱前衍生化法测定药用辅料中甲醛、乙醛时空白干扰的探索及方法优化	江颖, 王珏, 许凯, 杨锐, 孙会敏 [‡]	药物分析杂志	2020(11) : 2062-2069	
444	羧甲基纤维素钠质量一致性评价及性能参数智能可视化研究	张孝娜, 孙会敏 [‡] , 王珏, 杨锐, 张雪梅 [‡] , 刘万卉 [‡] , 丁嘉信 [‡] , 戴传云 ^{**} , 孙考祥 ^{**}	药学报	2020(8) : 1923-1931	
445	低分子量羟丙甲纤维素的分子量及其分布的测定	刘广楦 [‡] , 沈永 [‡] , 彭健 [‡] , 杨蕙如 [‡] , 凌霄 ^{**} , 孙会敏 [‡] , 赵寅恒 [‡]	中国现代应用药理学	2020, 37(5) :569-571	

446	药用辅料羧甲基纤维素钠物理表征参数研究	张孝娜, 孙会敏, 杨锐, 王珏, 丁嘉信*, 张雪梅*, 刘万卉*, 孙考祥**	中国药事	2020(8):925-933	
447	羟丙甲纤维素的来源差异对其性质及功能性的影响	宫艳畅*, 杨白雪*, 孙瑞濛*, 孙会敏, 李三鸣*	中国医药工业杂志	2020, 51(9): 1178-1183, 1188	
448	气相色谱法检测泊洛沙姆 188 中环氧化物杂质	段梦茹*, 何东升*, 孙会敏, 熊晔蓉**, 涂家生**	药学研究	2020(6):331-335	
449	羧甲淀粉钠来源差异对其性质及其功能的影响	郝敬强*, 杨白雪*, 孙微*, 孙瑞濛*, 孙会敏, 李三鸣**	药学报	2020, 55(5):1022-1029	
450	Multi-dimensional visualization for the morphology of lubricant stearic acid particles and their distribution in tablets	Liu Zhang*, Shailendra Shakya*, Li Wu*, Jiangtao Wang*, Guanghui Jin*, Huimin Sun, Xianzhen Yin**, Lixin Sun**#, Jiwen Zhang**	Asian Journal of Pharmaceutical Sciences	2020(1):60-68	3.968
451	A Raman imaging-based technique to assess HPMC substituent contents and their effects on the drug release of commercial extended-release tablets	Yan Chang, Changqin Hu*, Rui Yang, Dongsheng He*, Xueyi Wang*, Baoming Ning, Huimin Sun, Yerong Xiong*, Jiasheng Tu**, Chunmeng Sun**	Carbohydrate Polymers	2020 (244): 116460	7.182
452	Sequential Enzyme Activation of a “Pro-Staramine”-Based Nanomedicine to Target Tumor Mitochondria	Yunai Du*, Yanan Li*, Xuezhao Li*, Changrong Jia*, Lei Wang*, Yanqi Wang*, Yuan Ding*, Sheng Wang*, Huimin Sun, Wen Sun**, Jiasheng Tu**, Chunmeng Sun**	Advanced Functional Materials	2020, 30(9):1904697	16.84

453	Laboratory intercomparison for the evaluation of the delamination propensity of glass containers for pharmaceutical use	Guglielmi M*, Bessegato N*, Juan Cerdan - Diaz*, Ken Choju*, Dave Lisman *, Carol Rea Flynn*, Emanuel Guadagnino*, Amy Meysner*, Joachim Pfeifer*, Holger Roehl*, Volker Rupertus*, Martina Scarpa*, Huimin Sun, Jingwei Zhang*, Daniele Zuccato**	International Journal of Applied Glass Science	2020, 00:1 - 10	1.917
454	医用口罩标准体系建设的思考	于欣、母瑞红#	中国医疗器械信息 杂志	2020, 17: 6-8, 15	
455	中美医疗器械标准管理对比 研究与启示	于欣、母瑞红#、余新华	中国药事	2020, 8: 1-5	
456	我国医疗器械强制性标准体 系建设研究	郑佳、余新华#	中国食品药品监管	2020, 6: 22-27	
457	浅析国际标准在医疗器械监 管中的应用	郑佳、余新华#	中国食品药品监管	2020, 7: 56-61	
458	浅谈医用电气设备能耗管理 和绿色发展	郑佳、何骏*、余新华#	中国医疗器械杂志	2020, 44 (4) : 328-330	
459	药械组合产品属性界定中壳 聚糖分子量与抗菌机制的关 系探讨	董谦、母瑞红#	中国药事	2020, 34 (11) : 1324-1328	
460	酶法测定糖化白蛋白试剂盒 质量控制指标分析	郭世富、毕春雷*	现代仪器与医疗	2020, 26 (2) : 5-7	
461	化学发光免疫分析系统性能 评价标准关键点	郭世富、代蕾颖*、黄颖#	现代仪器与医疗	2020, 26 (4) : 1-3	
462	Upholding morality and honesty in global scientific research during the coronavirus disease pandemic	Peng Lyu*, Yue Wang, Xiu-Yuan Hao**, Bing Liu*, Jun-Min Wei*	Chinese Medical Journal	Chinese Medical Journal 2020;133(20)2401-2402	1.585
463	国外美容类医疗器械监管法 规概述	王越、张春青、戎善奎、江 潇、王悦、余新华#	中国医药导刊	2020, 22 (12) : 756-760	

464	Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection	De Chang†*, Huiwen Xu†, Andre Rebaza*, Lokesh Sharma‡*, *Charles S Dela Cruz‡*	Lancet Respir Med	Lancet Respir Med, 8 (3), e13	22.99
465	高效液相色谱法同时测定化妆品中7种植物美白活性成分	高家敏,代静*,李红霞,段静,刘彤彤,曹进#,王钢力#	香料香精化妆品	2020, 6 (3) : 61-65	
466	肉苁蓉保健食品原料的质量研究	高家敏,刘彤彤,李红霞,周刚*,曹进#,丁宏	食品安全质量检测学报	2020, 11 (11) : 3637-3641	
467	“化妆品”全球监管情况以及对我国的启示	苏哲,邢书霞,王钢力.	中国药事	2019, v. 33 (12) :1383-1390	
468	大麻来源化妆品原料的安全风险讨论	苏哲,黄湘鹭,张凤兰,邢书霞,王钢力.	香料香精化妆品	2020, No. 182 (05) :74-78+85	
469	新旧化妆品检验规范的对比及对化妆品审评的影响	薛晶,王钢力#,陈亚飞	中国药事	2020, 34 (5) : 579-584	
470	高效液相色谱-四极杆/飞行时间高分辨质谱测定化妆品中的西咪替丁及雷尼替丁	王聪,董喆,李莉,王海燕,孙磊	分析测试学报	2020 (06) : 756-761	
471	高效液相色谱-三重四极杆质谱法测定化妆品中的西咪替丁及雷尼替丁	王聪,李莉,王海燕,孙磊	日用化学工业	2020 (09) : 643-647	
472	皮肤致敏整合测试与评估策略研究进展及思考	王雪梅,罗飞亚,邢书霞,张凤兰#,王钢力#	香料香精化妆品	2020, 10 (5) : 79-85	
473	基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱检测实验动物病原菌效果初探	邢进,刘娜,冯育芳,张雪青,崔生辉,贺争鸣,赵德明,岳秉飞#	中国比较医学杂志	2020, 30 (3) : 83-87	
474	血液制品中病毒检测控制及风险管理	付瑞,岳秉飞#	临床药物治疗杂志	2020, , 18 (1) : 7-10	
475	小鼠微小病毒Q-PCR检测方法在病毒去除工艺验证中的应用	付瑞,王淑菁,秦晓,王莎莎,王吉,李晓波,李威,岳秉飞#	中国生物制品学杂志	2020, , 33 (5) : 558-562	
476	hVEGFR2-KI小鼠血液生理生化参数的测定与分析	光姣娜,魏杰,王洪,刘甦,苏,熊芮,贾松华,范昌发,岳秉飞#	实验动物科学	2020, 37 (1) : 15-21	
477	hTIM4-EGFP小鼠血液生理生化指标测定	魏杰,王洪,刘甦,贾松华,熊芮,王辰飞,范昌发,岳秉飞#	中国比较医学杂志	2020, 30 (1) : 99-101	
478	应用微卫星技术分析评价虎皮猫群体的遗传质量	王洪,付瑞,魏杰,贾松华,光姣娜,岳秉飞#	实验动物科学	2020, 37 (1) : 1-6.	

479	小鼠巨细胞病毒荧光定量 PCR 检测方法的建立及应用	李晓波, 付瑞, 王吉, 王淑菁, 王莎莎, 李威, 秦骁, 黄宗文, 贺争鸣, 岳秉飞#	实验动物科学	2020, 36 (6) : 33-38	
480	实验小鼠感染诺如病毒后组织病理变化及病毒含量分析	李晓波, 付瑞, 王吉#, 王淑菁, 王莎莎, 李威, 秦骁, 黄宗文, 贺争鸣, 岳秉飞#	中国比较医学杂志	2020, 30 (8) : 42-48	
481	实验动物中新型冠状病毒的感染情况调查	李晓波, 王吉, 付瑞, 王莎莎, 王淑菁, 李威, 秦骁, 黄宗文, 贺争鸣, 岳秉飞#, 林更涛**	中国比较医学杂志	2020, 30 (9) : 21-24	
482	北京地区实验大鼠金黄色葡萄球菌的检测结果及 MLST 分型分析	冯育芳, 邢进, 张雪青, 岳秉飞, 赵德明*#.	实验动物科学	2020, 37 (4) : 5-8	
483	仙台病毒荧光定量 PCR 检测方法的建立及初步应用	黄宗文, 王吉#, 马宏**	实验动物科学	2020, 37 (04) : 21-26.	
484	裸鼹鼠小鼠肝炎病毒实时荧光定量 PCR 方法的建立及应用	王吉, 王莎莎, 付瑞, 王淑菁, 李威, 秦骁, 黄宗文, 李晓波, 巩薇, 岳秉飞, 贺争鸣	实验动物与比较医学	2020, 40 (2) : 95-103	
485	实验小鼠细小病毒 (MVM) 抗体的实验室检测能力验证结果评价	王吉, 王莎莎, 王洪, 李威, 付瑞, 李晓波, 王淑菁, 冯育芳, 岳秉飞	实验动物科学	2020, 37 (2) : 3-41.	
486	hDPP4 转基因及定点敲入小鼠模型的建立及其对易感性比较	熊芮, 李倩倩, 彭泽旭, 黄维金, 刘甦苏, 王辰飞, 柳全明, 范昌发#	病毒学报	2020, 36 (04) : 650-659	
487	冠状病毒动物模型研究进展及 2019-nCoV 可能的易感小鼠动物模型	熊芮, 吕建军, 聂建辉, 柳全明, 范昌发.	传染病信息	2020, 33 (01) : 61-64	

488	A Mouse Model of SARS-CoV-2 Infection and Pathogenesis.	Sun SH*, Chen Q*, Gu HJ*, Yang G*, Wang YX*, Huang XY*, Liu SS, Zhang NN*, Li XF*, Xiong R, Guo Y*, Deng YQ*, Huang WJ, Liu Q, Liu QM, Shen YL*, Zhou Y*, Yang X*, Zhao TY*, Fan CF#, Zhou YS#, Qin CF#, Wang YC#.	Cell Host & Microbe	2020, 28(1): 124 - 133.	17.77
489	hTIM4-EGFP 小鼠血液生理生化指标测定	魏杰, 王洪, 刘甦苏, 贾松华, 熊芮, 王辰飞, 范昌发, 岳秉飞	中国比较医学杂志	2020, 30(01):99-103	
490	hVEGFR2-KI 小鼠血液生理生化参数的测定与分析	光姣娜, 魏杰, 王洪, 刘甦苏, 熊芮, 贾松华, 范昌发, 岳秉飞	实验动物科学	2020, 37(01):15-21	
491	大小鼠模型命名方法与规则简介	曹愿, 岳秉飞, 柳全明, 范昌发*	中国比较医学杂志	2020, 30(4):117-141	
492	Structural basis for neutralization of SARS-CoV-2 and SARS-CoV by a potent therapeutic antibody	Zhe Lv1, 8*, Yong-Qiang Deng2*, Qing Ye2, *, Lei Cao1*, Chun-Yun Sun3*, Changfa Fan4*, Weijin Huang5, Shihui Sun2, Yao Sun1, Ling Zhu1, Qi Chen2, Nan Wang1, 8, Jianhui Nie5, Zhen Cui1, 8, Dandan Zhu1, Neil Shaw1, Xiao-Feng Li2, Qianqian Li5, Liangzhi Xie3, 6, 7? Youchun Wang5? Zihe Rao1? Cheng-Feng Qin2? Xiangxi Wang1, 8?	Science	23-Jul-20	44.43

493	A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2	Yan Wu1,2*†, Feiran Wang3,4*, Chenguang Shen3,5*, Weiyu Peng3,6*, Delin Li3,5,7*, Cheng Zhao3,8, Zhaohui Li3,9, Shihua Li3, Yuhai Bi3,10, Yang Yang5, Yuhuan Gong3,10, Haixia Xiao7, Zheng Fan3, Shuguang Tan3, Guizhen Wu1, Wenjie Tan1, Xuancheng Lu12, Changfa Fan13, Qihui Wang3, Yingxia Liu5, Chen Zhang1, Jianxun Qi3, George Fu Gao3†, Feng Gao7†, Lei Liu5†	Science	13-May-20	44.43
494	A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity	Jingyun Yang, Wei Wang, Zimin Chen, Shuaiyao Lu, Fanli Yang, Zhenfei Bi, Linlin Bao, Fei Mo, Xue Li, Yong Huang, Weiqi Hong, Yun Yang, Yuan Zhao, Fei Ye, Sheng Lin, Wei Deng, Hua Chen, Hong Lei, Ziqi Zhang, Min Luo, Hong Gao, Yue Zheng, Yanqiu Gong, Xiaohua Jiang, Yanfeng Xu, Qi Lv, Dan Li, Manni Wang, Fengdi Li, Shunyi Wang, Guanpeng Wang, Pin Yu, Yajin Qu, Li Yang, Hongxin Deng, Aiping Tong, Jiong Li, Zhenling Wang, Jinliang Yang, Guobo Shen, Zhiwei Zhao, Yuhua Li, Jingwen Luo, Hongqi Liu, Wenhai Yu, Mengli Yang, Jingwen Xu, Junbin Wang, Haiyan Li, Haixuan Wang, Dexuan Kuang, Panpan Lin,	Nature	23-Jul-20	42.35

		Zhengtao Hu, Wei Guo, Wei Cheng, Yanlin He, Xiangrong Song, Chong Chen, Zhihong Xue, Shaohua Yao, Lu Chen, Xuelei Ma, Siyuan Chen, Maling Gou, Weijin Huang, Youchun Wang, Changfa Fan, Zhixin Tian, Ming Shi, Fu-Sheng Wang, Lunzhi Dai, Min Wu, Gen Li, Guangyu Wang, Yong Peng, Zhiyong Qian, Canhua Huang, Johnson Yiu-Nam Lau, Zhenglin Yang, Yuquan Wei, Xiaobo Cen, Xiaozhong Peng, Chuan Qin, Kang Zhang, Guangwen Lu & Xiawei Wei			
495	2007—2019,《实验动物科学》 刊发论文的分析	贺争鸣, 李根平*, 赵德明*, 陈振文*, 陈华*, 黄韧*, 孙岩松*, 代解杰*, 卢胜明*, 郑志红*, 王靖宇*, 陈洪岩*, 恽时峰*, 卢选成*, 任文陟*, 耿志宏*, 崔淑芳*, 刘树锋*, 卢静*, 黎歌*, 王小珂*, 余铸*, 武会娟*, 胡建武*	实验动物科学	2020, 37(2):61-69	
496	《实验动物科学》期刊在生命科学研究中发挥学术导向作用的探讨	贺争鸣, 胡建武*, 荣瑞章*, 余铸*	科技资讯	2020, 18(24):207-209	
497	国内外不同体制下实验动物管理机制的实践与启示	刘晓宇*, 卢选成*, 陈洪岩*, 卢胜明*, 李根平*, 贺争鸣#	实验动物与比较医学	2020, 40(4):263-269	

498	我国实验动物科技工作发展的政策支撑与思考	王锡乐*, 巩薇, 胡建武*, 武文卿*, 陆静*, 袁宝*, 温泽锋*, 于海波*, 吴瑕*, 柳全明, 贺争鸣#, 李根平*	实验动物科学	2020, 37(4):64-68	
499	Hartley 豚鼠 SPF 级核心种群生长曲线与血液生理生化指标测定	武卫国、范涛、王洪、王学文、刘佐民、柳全明	实验动物科学	2020, 36(6):27-31	
500	Hartley 豚鼠生物净化群体建立及微卫星遗传质量分析	范涛、武卫国、冯宾、刘佐民、柳全明	实验动物科学	2020, 37(5):36-41	
501	《遗传工程小鼠冻存卵巢异体原位移植比较研究》	左琴, 王劲松, 范涛, 朱婉月, 刘秋菊, 刘佐民*	《实验动物科学》	2020. 37(03):	
502	定量核磁共振氢谱法测定甲磺酸奥希替尼的含量	王瑾, 陈忠兰, 冯玉飞, 吴先富 #, 肖新月 #	药物分析杂志	2020, (80):1510-1513	
503	核磁共振波谱在药物领域中的应用	吴先富, 肖新月#	药物分析杂志	2020, (11):1907-1913	
504	定量核磁共振法在同分异构体含量测定中的应用	师小春, 吴先富 #, 肖新月 #	药物分析杂志	2020, (11):1914-1922	
505	6 种核磁共振波法含量测定用标准物质纵向弛豫时间影响因素分析	师小春, 冯玉飞, 陈忠兰, 吴先富 #, 肖新月 #	药物分析杂志	2020, (11):1928-1934	
506	定量核磁共振波谱法测定依诺肝素钠中多硫酸软骨素和硫酸皮肤素的含量	师小春, 张雅军, 吴先富 #, 肖新月 #	药物分析杂志	2020, (11):1935-1939	
507	低分子量肝素核磁共振氢谱鉴别法的改进	师小春, 王瑾, 吴先富 #, 肖新月 #	药物分析杂志	2020, (11):1940-1947	
508	我国药品广告审查监管现状分析	徐璐, 杜庆鹏, 朱炯, 白玉萍	中华医学信息导报	2020, (13):18-19	
509	Roles of ROS and Cell Cycle Arrest in the Genotoxicity induced by Gold Nanorod Core/Silver Shell Nanostructure	Dan Wang, Mo Dan, Yinglu* Ji, Xiaochun Wu*#, Xue Wang#, Hairuo Wen#	Nanoscale Research Letters	2020, 15(224). https://doi.org/10.1186/s11671-020-03455-1	3.581
510	大黄素型单蒽酮基因突变风险评价	文海若, 王亚楠, 杨莹, 赵婷婷	中国药物警戒	2020, 17(8):455-460.	
511	符合中药特点的致癌风险评价方法	文海若; 闫明; 宋捷; 鄂蕊; 耿兴超; 胡燕平#; 王雪#	中国药事	2020, 34(7):93-99.	
512	Role of transient receptor potential canonical channels in heart physiology and pathophysiology	Hairuo Wen, Judith K. Gwathmey*, Lai-Hua Xie*#	Frontiers in Cardiovascular Medicine	doi: 10.3389/fcvm.2020.00024.	3.915

513	药物杂质遗传毒性评价策略与监管研究	文海若;闫明;王亚楠;王翀;耿兴超;朱炯;张河战#;王雪#	中国药事	2020, 34(2):131-140.	
514	大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷的体内外遗传毒性评价	文海若;颜玉静;宋捷;鄂蕊	中国药房	2020, 31(1), 18-23.	
515	基于 L5178Y 细胞体外 Pig-a 基因突变试验方法的建立与初步探索	王亚楠, 文海若#, 王雪#	生物技术通报	2020, 36(1):220-228.	
516	雷公藤甲素致 L5178Y 细胞及小鼠 Pig-a 基因突变风险评价	王亚楠, 闫明, 文海若#	中国现代中药	doi: 10.13313/j.issn.1673-4890 .20190906007	
517	新药非临床安全药理学研究进展	郭健敏*, 许彦芳*, 马玉奎*, 胡晓敏*, 黄芳华*, 扈正桃*, 宫丽崑*, 姜德建*, 张立将*, 张雪峰*, 蔡青*, 汤纳平*, 宗英*, 苏筱琳*, 张文强*, 陆兢*, 赵斌*, 聂昕*, 蒙飞彪*, 杨威*, 王三龙#, 陆国才*, 汪巨峰*	中国药理学与毒理学杂志	2019, 33(12):1013~1025	
518	药物诱导的心律失常非临床体外评价研究进展	潘东升, 王三龙, 张颖丽, 陈思蓉, 李波#.	中国药理学杂志	2020, 55(13):1053-1059	
519	基于实时无标记细胞分析技术分析验证人诱导多能干细胞分化的心肌细胞毒性评价模型	陈高建, 潘东升, 陈思蓉, 张颖丽, 李芊芊, 石茜茜, 王雪, 黄芝瑛*, 王三龙#	药物分析杂志	2020, 40(1):90-103	
520	抗 HER2 靶点抗体偶联药物大鼠单次给药毒性研究	王欣, 屈哲, 黄瑛, 王超, 杨艳伟, 耿兴超, 张河战, 李波, 王海彬, 霍艳 [†]	中国药理学杂志	2020, 55(2):96-104	
521	Repeated dose multi-drug testing using a microfluidic chip-based coculture of human liver and kidney proximal tubules equivalents	Ni Lin, Xiaobing Zhou, Xingchao Geng, Christopher Drewell*, Juliane Hübner*, Zuogang Li, Yingli Zhang, Ming Xue*#, Uwe Marx*#, Bo Li#	Sci Rep.	2020 Jun 1;10(1):8879	3.998

522	Evaluation of biomarkers for in vitro prediction of drug-induced nephrotoxicity in RPTEC/TERT1 cells	Xuan Qiu, Yufa Miao, Xingchao Geng, Xiaobing Zhou#, Bo Li#	Toxicol Res (Camb)	2020 Apr 24;9(2):91-100.	2.283
523	生物标志物验证与认证现状和科学监管思考.	朱思睿, 周晓冰, 张河战#, 黄芝瑛##, 李波.	中国新药杂志	2020, 29(22): 2570-2575	
524	纳米材料生殖发育毒性特点及体外替代模型的应用	赵曼曼, 侯田田, 耿兴超, 周晓冰	中国药事	2020, 10:1180-1185	
525	Insights into the metabolic characteristics of aminopropanediol analogues of SYLs as S1P1 modulators: from structure to metabolism	Manman Zhao, Baolian Wang*, Qiong Xiao*, Yulin Tian*, Jiaqi Mi*, Jinping Hu*, Yan Li*.	European Journal of Pharmaceutical Sciences	158:105608(online)	3.616
526	Identification of the risks in CAR T-cell therapy clinical trials in China: a Delphi study	Weijia Wu*, Yan Huo, Xueying Ding*, Yuhong Zhou*, Shengying Gu* and Yuan Gao*	Therapeutic Advances in Medical Oncology	2020, 12: 1 - 12	5.67
527	Regulatory oversight of cell therapy in China: government's efforts in patient access and therapeutic innovation	Wu W, Wang Y, Tang Z, Gao Y, Huo Y#	Pharmacol Res	2020, 158:104889	5.893
528	超高效液相色谱-串联质谱法测定比格犬血浆中抗肿瘤新药 SM-1 的方法研究和验证.	刘淑洁*, 于敏, 王宇, 淡墨, 李佐刚, 耿兴超, 张河战, 杨进波*, 刘丽#	中国新药杂志.	2020, 29 (12) :29-34	
529	Luteolin regulates VCAM-1 expression in endothelial cells via inhibiting p65 NF-kB or promoting p85 P13K	Kong Xue-Li*, Huo Gui-tao(joint first authorship), LIJia*, Wang Ya-Nan*, Chen Wu*, Jiang Dai-Xun*#	PBB	2020, 47(8):675-684	IF=0.463
530	Traditional Chinese medicines regulate inflammation through signals mediated by cAMP-phosphodiesterases P13K.	Huo Gui-tao, Huo Yan-Ying*, LI Jia*, Chen Wu*, Jiang Dai-xun*#	PBB	2020, 47(8):659-674.	IF=0.463
531	药物非临床安全性评价机构毒理学试验解剖病理学质量控制要点	霍桂桃, 杨艳伟, 屈哲, 林志, 张嶝, 吕建军#	中国药事	2020; 34 (7) :54-62.	
532	补坎益离丹慢性毒性初步研究	霍艳颖*, 王梦婕*, 李佳*, 姜代勋*, 霍桂桃#	北京农学院学报	2020, 35(1):116-110.	

533	美国 FDA《非临床毒理学研究病理学同行评议指南草案》关注点探讨	霍桂桃, 屈哲, 林志, 杨艳伟, 张頔, 张河战, 吕建军#	中国药事	2020; 34(2): 229-235	
534	GLP 机构计算机化系统验证的生命周期及考虑要点	霍桂桃, 屈哲(共同一), 张曦, 林志, 张頔, 杨艳伟, 李琛, 吕建军#	药物评价研究	2020; 43(2): 179-186	
535	GLP 实验室计算机化系统基础设施的验证和管理	屈哲, 霍桂桃(共同一), 林志, 杨艳伟, 张頔, 李琛, 耿兴超, 吕建军#	药物评价研究	2020; 43(2): 187-192.	
536	美国毒性病理学会对 FDA 非临床毒理学研究病理学同行评议指南草案的评论	霍桂桃, 屈哲(共同一), 林志, 杨艳伟, 张頔, 李琛, 张河战, 吕建军#	药物评价研究	2020; 43(1): 6-14.	
537	Tissue cross-reactivity studies of CPGJ701 in humans, cynomolgus monkeys and Sprague-Dawley rats and correlation analysis with in vivo toxicity. Ann Transl Med.	Zhe Qu, Jianjun Lyu, Yue Liu, Xin Wang, Zhi Lin, Yanwei Yang, Di Zhang, Xingchao Geng, Bo Li#	ATM	2020, 8(6): 325	IF=3.297
538	GLP 实验室计算机化系统基础设施的验证和管理	屈哲, 霍桂桃, 林志, 杨艳伟, 张頔, 李琛, 耿兴超, 吕建军#	药物评价研究	2020, 43(2): 187-192	
539	药物神经毒性评价体外模型的研究进展	田康*, 黄芝英, 王雪, 耿兴超, 李波, 吕建军, 屈哲#	药物评价研究	2020, 43(7): 1433-1438	
540	家兔鼻腔病理标本制备及组织结构解析	张頔, 林志, 吕建军, 杨艳伟, 高苏涛, 霍桂桃, 屈哲#	药物评价研究	2020, 43(10): 30-35	
541	miRNAs 在自身免疫性疾病中的研究进展	任禹珂, 王超, 吕建军, 屈哲, 霍桂桃, 张頔, 杨艳伟, 王雪, 李波, 林志#	中国新药	2020, 29(14): 1596-1601	
542	GLP 机构中计算机化系统的安全性概述	张頔, 李芊芊, 霍桂桃, 屈哲, 杨艳伟, 李琛, 张曦, 吕建军, 林志#	药物评价研究	2020, 43(1): 153-156	
543	临床前药物安全性评价中关于脏器质量的探讨	张頔, 姜华, 杨艳伟, 霍桂桃, 屈哲, 吕建军, 林志#	药物评价研究	2020, 43(5): 797-802	
544	我国药品抽检结果公开现状分析与建议	朱炯, 刘文, 王胜鹏, 王翀#, 胡增晓*	中国药学杂志	2020, 18: 1553-1558	
545	国家药品抽检药品质量提示数据分析与探讨	朱炯, 王胜鹏, 刘文, 王翀#	中国药事	2020, 8: 909-915	
546	新型冠状病毒肺炎疫情下国家药品抽检工作防控要点分析与建议	刘文, 王翀, 朱炯#	中国药业	2020, 08: 1-3	

547	药品质量抽查检验的组织、抽样和收检要求新旧对比研究	刘文, 王翀, 朱炯#, 胡增晓*	中国药事	2020, 06: 619-624	
548	不合格中药饮片被标示企业否认生产问题的应对策略	刘文, 王翀, 朱炯#, 胡增晓*	中草药	2020, 13: 3596-3600	
549	《药品质量抽查检验管理办法》与《药品质量抽查检验管理规定》中检验和复验内容的对比分析	刘文, 朱炯, 胡骏*, 王翀#, 胡增晓*	中国药房	2020, 14: 1665-1670	
550	药品抽检的监督管理和信息公开要求新旧对比研究	刘文, 王翀, 朱炯#, 胡增晓*	中国现代应用药学	2020, 14: 1766-1770	
551	新版《药品质量抽查检验管理办法》简介及实施建议	刘文, 朱炯, 王翀#, 胡增晓*	药物评价研究	2020, 09: 1728-1732	
552	突发重大公共卫生事件中的国家药品抽检工作分析与建议	刘文, 朱炯, 王翀#	中国药师	2020, 09: 1820-1822	
553	国家药品抽检中补充检验方法和检验项目的应用现状与思考	刘文, 王翀, 朱炯#	药物评价研究	2020, 10: 1939-1943	
554	国家药品抽检风险管理主要举措分析与建议	刘文, 朱炯, 王翀#	中国药学杂志	12020, 6: 1394-1398	
555	《药品质量抽查检验管理办法》中体现的“四个最严”分析与建议	刘文, 朱炯, 胡骏*, 王翀#, 胡增晓*	中南药学	2020, 10: 1776-1780	
556	突发公共卫生事件防控药品应急监管策略探讨	刘文, 王翀, 朱炯#	中国药业	2020,	
557	突发公共卫生事件中药品应急监管态势分析	刘文, 王翀, 朱炯#	中国药学杂志	2020, 20: 1736-1740	
558	《国家药品评价抽检与标准提高有机结合的机制探讨》	朱嘉亮 1, 陈蕾*#, 朱炯#	《中国药学杂志》	2020, 55 (18) : 1548-1552	
559	《试论新修订〈药品质量抽查检验管理办法〉中的风险管理》	朱嘉亮 1, 郝昊 1, 胡骏*, 李哲媛*, 杨悦*, 朱炯#	《沈阳药科大学学报》	2020, 37 (9) : 827-832	
560	《现行药品质量抽查检验模式下关于抽样工作的探析》	朱嘉亮 1, 任春*, 胡骏*, 李哲媛*, 朱炯#, 杨悦*	《中国药事》	2020, 34 (9) : 1008-1015	
561	《新修订〈药品质量抽查检验管理办法〉浅析》	朱嘉亮 1, 王翀 1, 胡骏*, 李哲媛*, 朱炯#, 杨悦*	《中国新药杂志》	2020, 29 (18) : 2055-2059	
562	《浅析新修订〈药品质量抽查检验管理办法〉对检验工作的要求》	朱嘉亮 1, 刘文, 王巨才*, 胡骏*, 李哲媛*, 杨悦*, 朱炯#, 陈蕾*#	《中国药学杂志》	2020, 55 (23) : 1841-1846	
563	《中成药价格与质量一致性模型研究》	朱嘉亮 1, 史宪海*, 刘静 1, 朱炯 1*	《中国药事》	2020, 34 (12) : 1-6	

564	《国家药品抽检工作中抽样流程管理研究》	周悦鹏 1*, 李玥琦 1*, 王翀 2, 朱嘉亮 2#, 邢以文 1*	《中国药事》	2020, 34 (10) : 1124-1129	
565	中成药中非法添加他达拉非新型衍生物的检测及结构鉴定	中国华*, 刘晓普*, 董培智*, 王慧#	中国现代应用药 学,	2020, 37 (2) : 192-196.	
566	基于 FMEA 方法对药品检验过程的风险分析	董培智*, 王慧#	中国药事	2020, 34 (7) : 766-775	
567	中国与欧盟药品抽查检验监管对比研究	王胜鹏; 朱炯; 张弛; 王翀#	中国药事	2020, 34 (02) : 146-157	
568	药品质量抽查检验管理办法修订探讨	王胜鹏; 王翀; 张弛; 朱炯#	中国药事	2020, 34 (05) : 542-548	
569	欧盟药品抽查检验工作程序研究	王胜鹏; 朱炯; 张弛; 王翀#	中国药事	2020, 34 (09) : 1070-1079	
570	公共卫生事件中医疗机构中药制剂应急管理探讨	王胜鹏; 王翀; 朱炯#	中国现代应用药 学	2020, 37 (08) : 907-912	
571	美国近期短缺药品管理策略与启示	王胜鹏; 王翀; 张弛; 朱炯#	中国药事	2020, 34 (10) : 1191-1199	
572	公共卫生事件中 FDA 应对短缺药品指导原则介绍	王胜鹏; 朱炯; 王翀#	药物评价研究	2020, 43 (06) : 987-990	
573	公共卫生事件中欧盟维持药品最优供应指导原则介绍	王胜鹏; 朱炯; 王翀; 张弛#	药物评价研究	2020, 43 (11) : 2158-2162	
574	2013~2018, 全国药品检验机构能力验证的回顾性研究	刘雅丹, 张河战, 于欣, 赵萌, 高晓明, 项新华	中国药师	2020, 23 (7) : 1404-1403	
575	薄荷属 3 种植物及变种的性状鉴别, 化学成分分析及 DNA 条形码研究比较	王菲菲, 刘杰, 何风艳, 等.	药学报	2019, 054 (011) : 2083-2088	
576	综合性检验机构质量管理体系内部审核探究	于欣	中国药事	2020, 34 (3) : 311-314	
577	资质认定改革后药检机构的应对措施	于欣	药物流行病学杂志	2020, 29 (8) : S182-183	
578	药品检验机构内审不符合项回顾性分析及讨论	于欣	中国药事	2020, 35 (07) : 09	
579	医用口罩标准体系建设的思考	于欣, 母瑞红	中国医疗器械信息	2020, 26 (17) : 6-8	
580	中美医疗器械标准管理对比研究与启示	于欣, 母瑞红, 余新华	中国药事	2020, 34 (8) : 877-881.	
581	通过 SWOT 分析探讨药品检验机构管理评审的工作方式	于欣	中国药学杂志	2020, 55 (19) : 1644-1648	

582	血清中总蛋白测定能力验证研究	项新华	中国药事	2020, 34(10):1151-1157	
583	Isolation and characterisation of N-benzyl tadalafil as a novel adulterant in a coffee-based dietary supplement	项新华	Food Additives & Contaminants: Part A	Part A	
584	国家药品抽检样品受理问题分析及建议	高芳, 梁静, 杨玥莹, 王敬, 董红环, 黄清泉	中国药事	2020, (6): 632-635	
585	药品检验机构样品管理程序规范化建设研究	董红环, 杨玥莹, 高芳, 梁静, 黄清泉#	中国药事	2020, (2): 158-161	
586	药检机构留样库贮藏温度合理设置浅析	董红环, 杨玥莹, 黄宝斌, 梁静, 高芳, 黄清泉#	中国药师	2020, (2): 388-390	
587	锝[99mTc]放射性药品细菌内毒素限值的探讨	董红环, 黄清泉#	中国食品药品监管	2019, (12): 50-53	
588	借鉴 JCI 标准加强药械检验机构留样库房管理探讨	张炜敏、黄宝斌、黄清泉#	现代仪器与医疗	2020, (2): 37-40	
589	从业务流程视角谈药品检验质量与效率的监管	黄宝斌、杨玥莹、黄清泉、成双红#	中国药事	2020, 34 (2): 141-145	
590	基于《ISO_IEC+17025_2017 实验室管理体系检测和校准实验室能力的一般要求》对实验室设施	马丽颖, 王洪, 邹健, 于婷#, 倪训松#	中国药师	2020, 23(10): 2076-2078	
591	浅议检测机构建立不符合项整改监督机制的重要性	马丽颖, 肖镜, 于欣, 陈欣, 邹健#, 于婷#	中国质量监管	2020, , 8: 54-56	
592	药品检验机构运行的政府采购管理体系建立	苏丽红, 刘君, 陈欣, 倪训松, 邹健, 仲宣惟#	《中国药事》	2020, 34 (9): 1016-1019	
593	基于多模态数据流的网络信息局部异常点检测方法研究	陈海涛	电子测量技术	2020, 7: 96-102	1.01
594	我国稻谷中硒元素空间分析	胡康, 王丹*, 刘杨*, 肖革新#	食品安全质量检测学报	2020, 11 卷(21): 8021-2026	
595	试谈网络安全技术于网络安全运维中的应用	于继江	计算机产品与流通	2020, (07): 49	
596	虚拟现实技术的网络安全漏洞自动化检测方法	于继江	电子世界	2020, 10: 114	

注: *为外单位作者, #为通讯作者