

高效液相色谱法测定大鼠血浆中桂皮酸和马尿酸*

陈莹蓉¹, 马越鸣^{1*}, 张宁², 贾伟³, 李国文²

(1. 上海中医药大学中药药代动力学实验室, 上海 201203 2. 上海中医药大学科技实验中心, 上海 201203
3. 上海中医药大学中医方证与系统生物学研究中心, 上海 201203)

摘要 目的: 建立同时测定大鼠血浆中桂皮酸和马尿酸浓度的高效液相色谱法。方法: 血浆样品用盐酸和乙酸乙酯萃取, 采用 SUPELCO Discovery C₁₈ 柱 (5 μm, 4.6 mm × 250 mm), 以 0.05% 磷酸-乙腈为流动相梯度洗脱, 流速 1.0 mL·min⁻¹; 以对羟基苯甲酸甲酯为内标, 在 230 nm (马尿酸) 和 278 nm (桂皮酸) 波长下进行检测。结果: 桂皮酸的线性范围为 0.05~5.0 μg·mL⁻¹ ($r=0.9987$), 最低定量限为 0.05 μg·mL⁻¹, 方法回收率为 87.5%~102.4%, 绝对回收率大于 80%, 日内和日间的 RSD 均小于 13.1%; 马尿酸的线性范围为 0.2~20.0 μg·mL⁻¹ ($r=0.9957$), 最低定量限为 0.2 μg·mL⁻¹, 方法回收率为 96.2%~101.6%, 绝对回收率大于 70%, 日内和日间的 RSD 均小于 8.4%。血浆样品的稳定性符合要求。结论: 所建立的大鼠血浆中桂皮酸和马尿酸浓度的 HPLC 测定方法灵敏、准确、精密、稳定, 并适用于大鼠体内桂枝的药代动力学研究。

关键词: 桂皮酸; 马尿酸; 桂枝; 药代动力学; 高效液相色谱法

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2009)02-0212-05

HPLC determination of cinnamic acid and hippuric acid in rat plasma*

CHEN Ying-rong¹, MA Yue-ming^{1*}, ZHANG Ning², JIA Wei³, LI Guo-wen²

(1. Laboratory of Pharmacokinetics Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Shanghai 201203 China

2. Center of Science and Technology Experiment Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Shanghai 201203 China

3. Center for Traditional Chinese Medicine and Systems Biology Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Shanghai 201203, China)

Abstract Objective To develop a method for the determination of cinnamic acid and hippuric acid in rat plasma by HPLC. **Methods** The separation was carried out by using a SUPELCO Discovery column (5 μm, 4.6 mm × 250 mm) with a gradient mobile phase of 0.05% phosphoric acid-acetonitrile at a flow rate of 1.0 mL·min⁻¹, and detection wavelengths were set at 230 nm (hippuric acid) and 278 nm (cinnamic acid). Plasma samples were extracted with hydrochloric acid and ethyl acetate and methyl parahydroxybenzoate was used as an internal standard. **Results** The linear range of cinnamic acid was 0.05 to 5.0 μg·mL⁻¹ ($r=0.9987$) with the lower limit of quantification for 0.05 μg·mL⁻¹. The method recovery was 87.5% to 102.4% and the absolute recovery was more than 80%. The intra-day RSD and inter-day RSD were less than 13.1%. For hippuric acid, the linear range was 0.2 to 20.0 μg·mL⁻¹ ($r=0.9957$) with the lower limit of quantification for 0.2 μg·mL⁻¹. The method recovery was 96.2% to 101.6% and the absolute recovery was more than 70%. The intra-day RSD and inter-day RSD were less than 8.4%. **Conclusion** The developed method for the quantification of cinnamic acid and hippuric acid in rat plasma is sensitive, accurate, precise, stable, and is suitable for the pharmacokinetic studies of *Ramulus Cinnamomi* in rats.

Key words cinnamic acid; hippuric acid; *Ramulus Cinnamomi*; pharmacokinetics; HPLC

桂枝 (*Ramulus Cinnamomi*) 为樟科植物肉桂 (*Cinnamomum cassia* Presl) 的干燥嫩枝^[1], 具有发汗解肌、散寒止痛、温通经脉之功效^[2]。临床常用的

含有桂枝的复方主要有桂枝汤、麻黄汤、大青龙汤、小青龙汤、小建中汤、桃核承气汤、桂枝茯苓丸、乌梅丸等。国内外对桂枝中所含的单体化合物的药代动

* 上海市重点学科建设项目资助 (NoT0301)

** 通讯作者 Tel: (021) 51322386 E-mail: mayuoming_117@126.com

力学已有了一定的认识,但对桂枝的药代动力学还未见报道。

桂枝的主要有效成分为苯丙素类,包括桂皮醛(cinnamaldehyde)、桂皮酸(cinnamic acid)等^[3]。桂皮醛是桂枝挥发油的主要成分,具有镇痛、抗真菌、抗肿瘤等作用^[4]。桂皮酸是一种低毒的天然产物,有抗微生物、抗炎、抗血小板聚集的作用,还具有广泛的抗实体瘤活性^[5]。

有研究报道,桂皮醛进入体内后迅速氧化为桂皮酸,经 β -氧化作用后生成苯甲酸^[6],并与甘氨酸结合,再在ATP与酰基转移酶的作用下生成代谢物马尿酸,经尿液排出体外^[7]。马尿酸也是尿液的主要成分之一,内源性的马尿酸可由食物中的苯甲酸代谢生成。有文献报道了大剂量桂皮醛给药后马尿酸在尿中的排泄情况^[6,8],但血浆中马尿酸的动力学规律不清楚,未见测定血浆中马尿酸的HPLC方法报道;测定血浆中桂皮酸的方法已有报道,但同时测定血浆中桂皮酸和马尿酸的HPLC方法还未见报道,桂枝中桂皮酸及其代谢物马尿酸的药动学规律不清楚。为阐明桂枝主要成分桂皮酸及其代谢产物马尿酸的血药动力学规律,本文建立了同时测定大鼠血浆中桂皮酸和马尿酸的HPLC方法,并用于桂枝的药代动力学研究。

1 材料

1.1 仪器 Waters Alliance 高效液相色谱系统:包括2695溶剂输送系统、2487紫外检测器和Empower 2色谱工作站;WATERS公司UPLC-MS配有ESI及APCI源,Masslynx数据处理系统;DZF-605型真空干燥箱,上海精宏实验设备有限公司;XW-80A旋涡混合器,上海医科大学仪器厂;USC-502超声波清洗器,上海波龙电子设备有限公司;FA2004N分析天平,上海精密科学仪器有限公司;TGL-16G-A型高速冷冻离心机,上海安亭科学仪器厂。

1.2 药品 对照品桂皮酸(纯度 $\geq 99.5\%$)和内标对羟基苯甲酸甲酯(内标,纯度 $\geq 98.5\%$)均购于中国医药集团上海化学试剂公司,对照品马尿酸(纯度 $\geq 98.5\%$)购于国药集团化学试剂有限公司;甲醇、乙腈为色谱纯,其余试剂为分析纯,实验用水为超纯水。桂枝购于上海养和堂中药饮片有限公司,用挥发油提取器提取得桂枝水提粉末及芳香水,芳香水冰箱冷冻,灌胃给药时两者按比例混合,经HPLC含量测定,桂皮酸的含量为 $1.53 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,桂皮醛的含量为 $0.32 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,未检测到马尿酸。

1.3 动物 清洁级SD大鼠,体重 $(245 \pm 15) \text{ g}$ 雌

雄各半,合格证号:SCXK沪2003-0002,由上海中医药大学实验动物中心提供。灌胃前禁食12h,自由饮水。

2 方法和结果

2.1 色谱条件 色谱柱:SUPELCO Discovery C₁₈柱(5 μm , 4.6 mm \times 250 mm),柱温30 $^{\circ}\text{C}$;流动相:0.05%磷酸-乙腈,0 min到18 min乙腈由15%线性上升至50%;流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,紫外检测波长230 nm(马尿酸)和278 nm(桂皮酸),进样50 μL 。

2.2 溶液的配制及样品处理

2.2.1 对照品储备液 精密称取对照品桂皮酸、马尿酸和对羟基苯甲酸甲酯适量,分别用甲醇溶解配制成 $1.0, 4.0, 0.2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的单一对照品储备液,保存于4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱,备用。

2.2.2 血浆样品预处理 取血浆0.2 mL,加入 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸60 μL ,内标溶液($10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 对羟基苯甲酸甲酯甲醇溶液)50 μL ,乙酸乙酯1 mL,涡旋1 min,离心($16000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$)10 min,吸取上清液吹干,残渣用200 μL 流动相复溶,涡旋1 min,离心($16000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$)10 min,取上清液即得。

2.3 方法学考察

2.3.1 专属性 记录桂皮酸和马尿酸对照品、空白血浆、空白血浆加对照品和给药后血浆的色谱图,考察分析方法的专属性。结果(图1)表明,空白血浆色谱图中在与桂皮酸对照品相同保留时间处没有检测出色谱峰,桂皮酸与其他成分达到基线分离,说明血浆中内源性物质、代谢产物及桂枝中的其他成分均不干扰桂皮酸的检测。空白血浆色谱图中在与马尿酸对照品相同保留时间处检测出了色谱峰,经LC-MS测定,确认该成分即为血浆中内源性的马尿酸。又经多份空白血浆样品测定,该峰每份空白血浆样品的峰面积相对小而恒定,故不影响马尿酸的检测。

2.3.2 线性关系与定量限 取以甲醇稀释的一系列浓度的桂皮酸、马尿酸对照品溶液各200 μL ,吹干,加入空白血浆200 μL ,配制成桂皮酸浓度分别为0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1.25, 2.5, 5.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 及马尿酸浓度分别为0, 0.2, 0.4, 2.0, 4.0, 10.0, 20.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品血浆,按“血浆样品预处理”的方法操作,利用各成分浓度 Y 对各成分与内标峰面积比 X 作直线回归,得标准曲线。用加权最小二乘法($w = 1/c$)进行线性回归运算求得桂皮酸标准曲线回归方程:

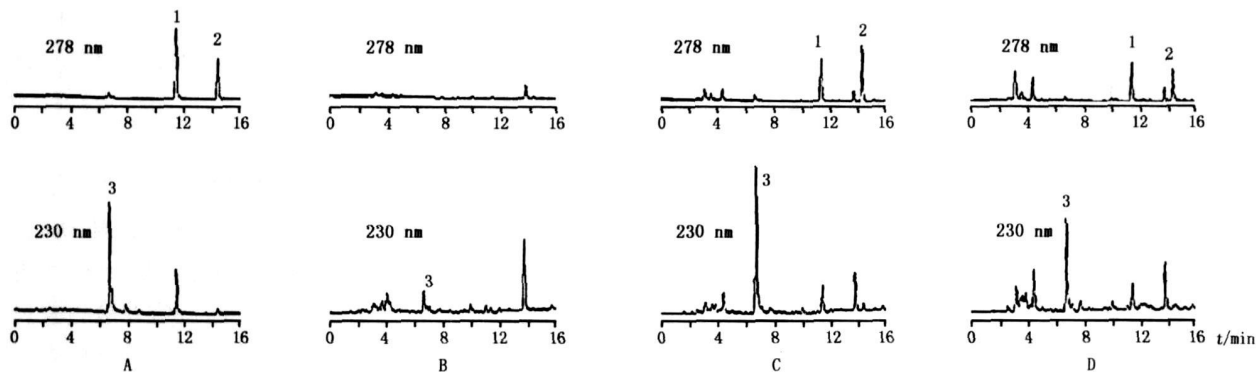


图 1 桂皮酸和马尿酸的色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms of cinnamic acid and hippuric acid

A 对照品 (reference substances) B 空白血浆 (blank plasma) C. 空白血浆 + 对照品 + 内标 (blank plasma spiked with reference substances and internal standard) D. 桂枝以 $7.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃给药后 30 min 血浆样品 (plasma sample 30 min after oral administration of $7.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ *Ranulus Cinnamomi*)

1 内标 (internal standard) 2 桂皮酸 (cinnamic acid) 3 马尿酸 (hippuric acid)

$$Y = 1.696X + 0.106 \quad r = 0.9987 \quad (n = 5)$$

空白血浆中的马尿酸峰面积相对小而恒定, 通过空白血浆扣除的方法, 马尿酸标准曲线回归方程:

$$Y = 0.852X + 0.355 \quad r = 0.9957 \quad (n = 5)$$

结果表明桂皮酸和马尿酸血浆浓度分别在 $0.05 \sim 5.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 及 $0.2 \sim 20.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好, 桂皮酸的定量下限 (LLOQ) 为 $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 马尿酸的定量下限 (LLOQ) 为 $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.3.3 精密度、相对与绝对回收率 分别制备桂皮酸 $0.1, 0.5, 2.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、马尿酸 $0.2, 2.0, 10.0$

$\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 3 个浓度的对照品血浆, 按“血浆样品预处理”项下方法操作, 批内每个浓度平行 5 份, 用于评价方法的批内相对回收率和精密度; 每日每个浓度平行 5 份, 连续测定 3 d 计算批间相对回收率和精密度。同法制备对照品血浆, 按“血浆样品预处理”项下方法操作, 进样测定, 得各成分峰面积 A_1 ; 另取桂皮酸和马尿酸各 3 种不同浓度的对照品溶液 $200 \mu\text{L}$ 吹干, 加入 $200 \mu\text{L}$ 流动相复溶, 使其浓度与对照品血浆相同, 进样测定, 得样品峰面积 A_2 , 以 $A_1/A_2 \times 100\%$ 求得低、中、高 3 个浓度血浆的绝对回收率, 见表 1。

表 1 大鼠血浆中桂皮酸及马尿酸的回收率和精密度

Tab 1 Recovery and precision of cinnamic acid and hippuric acid in rat plasma

成分 (component)	浓度 (concentration) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	绝对回收率 (absolute recovery)			方法回收率 (method recovery)			
		均值 (mean) \pm SD % (n = 5)	RSD %	日内 (inter-day) (n = 5)		日间 (intra-day) (n = 15)		
				均值 (mean) \pm SD %	RSD %	均值 (mean) \pm SD %	RSD %	
桂皮酸 (cinnamic acid)	0.1	80.9 ± 3.9	4.8	93.5 ± 8.1	8.7	102.4 ± 13.5	13.1	
	0.5	84.5 ± 2.6	3.0	89.1 ± 4.5	5.1	87.5 ± 9.0	10.2	
	2.5	85.0 ± 2.7	3.2	100.0 ± 4.8	4.8	92.5 ± 9.5	10.3	
马尿酸 (hippuric acid)	0.2	71.5 ± 2.4	3.3	98.2 ± 5.0	5.1	96.2 ± 8.1	8.4	
	2.0	72.2 ± 6.4	8.9	98.2 ± 6.2	6.3	101.6 ± 6.0	5.9	
	10.0	74.3 ± 4.1	5.5	98.5 ± 6.8	6.9	98.5 ± 4.7	4.8	

2.3.4 稳定性 配制与“精密度、准确度与回收率”项下相同浓度的桂皮酸和马尿酸对照品血浆, 分别在室温放置 12 h、 $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱放置 7 d 和经“血浆样品处理”后在进样器 ($4 \text{ }^\circ\text{C}$) 中放置 24 h 考察稳定性。结果表明在上述 3 种条件下保存浓度无明显变化, 稳定性良好, RSD 均小于 12%。

2.3.5 方法学质控 在生物样本分析方法确证完成以后开始测定未知样品, 同时进行质量控制。每个分析批生物样品测定时建立新的标准曲线, 并进行三浓度双样本质控样品分析, 并将质控样品方法回收率的 RSD < 15% 作为当日数据是否接受的标准。结果表明每批样品测定的质控符合要求。

2.4 桂枝在大鼠体内的药代动力学试验

大鼠 6 只, 雌雄各半, 实验前禁食 12 h 不禁水, 灌服桂枝 $7.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (桂皮酸 $11.30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 桂皮醛 $2.41 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 于给药前和给药后 2, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240 min 于眼球后静脉丛采血, 肝素抗凝, 制备血浆, 按前述方法处理测定。通过大鼠灌服桂枝后血浆色谱图与空白血浆色谱图进行对比, 并通过与桂皮酸、马尿酸对照品进行对比确认, 分析桂枝吸收进血液的成分; 由随行标准曲线计算出桂皮酸、马尿酸的血药浓度。

2.4.1 桂枝体内成分分析 大鼠灌服桂枝后, 血浆 HPLC 分析成分谱见图 1, 通过与空白血浆对比分析, 并经对照品确认, 血浆中可检测到桂皮酸和马尿酸。

2.4.2 血浆桂皮酸和马尿酸浓度经时变化 大鼠灌服桂枝后, 桂皮酸可迅速吸收进入体内, 并代谢产生马尿酸, 2 min 即可检测到, 并随时间呈动态变化。桂皮酸和马尿酸浓度-时间曲线见图 2。用统计矩法计算得其主要药代动力学参数, 桂皮酸和马尿酸的 C_{max} 分别为 $(21.24 \pm 15.24) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(22.02 \pm 6.13) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, T_{max} 分别为 $(7.3 \pm 6.9) \text{ min}$ 和 $(10.0 \pm 5.5) \text{ min}$, $t_{1/2}$ 分别为 $(19.8 \pm 5.7) \text{ min}$ 和 $(20.0 \pm 7.0) \text{ min}$, $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 分别为 $(378.6 \pm 206.7) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}$ 和 $(634.8 \pm 166.5) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}$ 。

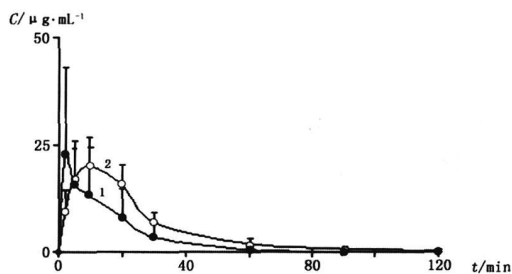


图 2 大鼠灌胃 $7.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 桂枝后的平均血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig 2 Average plasma concentration-time curves of cinnamic acid and hippuric acid after oral administration of Ramulus Cinnamomi ($7.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) in rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

1. 桂皮酸 (cinnamic acid) 2. 马尿酸 (hippuric acid)

3 讨论

经过查阅文献, 发现血浆中桂皮酸的测定方法已有报道, 但马尿酸的测定多为尿中的方法, 未发现同时测定血浆中两者的 HPLC 方法。本次实验改进了文献中已有记载的桂皮酸血浆测定方法, 建立了同时测定血浆中桂皮酸及马尿酸的方法。根据文献

报道的萃取方法, 本实验对 3 种萃取方法进行了提取回收率的比较。3 种方法的提取溶剂分别为甲醇-乙腈^[9]、正己烷-氯仿-异丙醇 (15: 10: 1)^[10] 和乙酸乙酯^[11], 结果表明盐酸酸化后用乙酸乙酯提取桂皮酸和马尿酸的回收率均大于其他 2 种方法。故选用该方法为血浆样品的提取方法。经实验筛选大量的内标物, 结果发现以对羟基苯甲酸甲酯作为内标物, 桂皮酸和马尿酸的分离度好, 测定时不受干扰, 保留时间适宜。又比较了纯水-乙腈、0.1% 磷酸-乙腈和 0.05% 磷酸-乙腈作为流动相, 结果表明 0.05% 磷酸-乙腈作为流动相时各成分分离良好, 故选为本次实验的流动相。经紫外扫描, 桂皮酸和马尿酸分别在 278 nm 和 230 nm 处有最大吸收, 故本实验采用双波长检测, 使该 2 种成分在各自最大吸收波长处检测, 便于对血浆中的桂皮酸和马尿酸进行准确测定。

从实验结果可以看出, 大鼠灌服桂枝后, 2 min 即可在血浆中检测到桂皮酸和马尿酸, 说明桂皮酸吸收迅速, 并迅速转化为马尿酸; 5 min 后马尿酸在体内的血药浓度高于桂皮酸。马尿酸可为内源性物质, 经研究表明, 正常个体的马尿酸排泄量与年龄和性别无关, 个体差异很小, 主要受食物中苯甲酸的摄入量的影响^[12]。经实验证明, 禁食 12 h 后的大鼠血浆中内源性的马尿酸与给药后血浆中的马尿酸比较仅为微量, 随时间波动不大, 且个体差异不明显, 因此, 内源性的马尿酸不影响给药后桂皮酸代谢物马尿酸的血药浓度测定。

本文报道了桂枝口服给药后桂皮酸及其代谢物马尿酸的血药动力学规律。所获得的桂皮酸药动学参数与文献报道的小鼠纯品桂皮酸灌服后的参数^[9]相比, 消除参数 ($t_{1/2}$) 相近; 由于文献中桂皮酸剂量 ($450 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 明显高于本研究中所含桂皮酸剂量 ($11.30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 通过剂量折算后, 本研究中桂皮酸的 AUC 和 C_{max} 明显高于文献中结果。其原因有待进一步研究阐明。

本文首次建立了同时测定大鼠血浆中桂皮酸和马尿酸的高效液相色谱方法, 该方法符合生物样品检测要求, 为进一步研究桂枝乃至含桂枝中药复方的药代动力学奠定了基础。

参考文献

1. LIU Jiang-yun (刘江云), YANG Xue-dong (杨学东), XU Li-zhen (徐丽珍), et al. Studies on chemical constituents in dried tender stem of Cinnamomum cassia (桂枝的化学成分研究). Chin

- Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(8): 681
- 2 LIN Jia(林佳), XU Li-zhen(徐丽珍), LU Jiang-yun(刘江云), *et al*. Study on contents of cinnamaldehyde and cinnamic acid and distribution of *Ranulus Cinnamomi* (桂枝中桂皮醛、肉桂酸的含量与分布研究). *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2005, 40(23): 1784
 - 3 YANG Song(杨松), JIA Ying(贾英), BIKai-shun(毕开顺). RP-HPLC determination of 4 active components in *Ranulus Cinnamomi* (RP-HPLC法测定桂枝中4种活性成分的含量). *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2004, 24(2): 143
 - 4 HUANG Jing-qun(黄敬群), WANG Si-wang(王四旺). Advances in study on pharmacological effects of cinnamaldehyde (桂皮醛药理研究进展). *China New Med* (中国新医药), 2004, 3(9): 61
 - 5 Hoskins JA. The occurrence metabolism and toxicity of cinnamic acid and related compounds *Appl Toxicol*, 1994, 8(4): 283
 - 6 Yuan JH, Dieter MP, Bucher JR. Toxicokinetics of cinnamaldehyde in F344 rats *Food Chem Toxicol*, 1992, 30(12): 997
 - 7 YANG Jun(杨军), ZHENG Fa-lei(郑法雷). Hippuric acid and uremia(马尿酸与尿毒症). *Foreign Med Sci (Urinary Syst)* (国外医学泌尿系统分册), 1989, 9(4): 145
 - 8 Sapienza PP, Ikeda GJ, Warr PI *et al*. Tissue distribution and excretion of ¹⁴C-labelled cinnamic aldehyde following single and multiple oral administration in male Fischer 344 rats *Food Chem Toxicol* 1993, 31(4): 253
 - 9 FENG Hui-ping(冯慧萍), HUANG Chao-lun(黄超伦), ZHANG Lan-tong(张兰桐), *et al*. Pharmacokinetics and bioavailability of cinnamic acid in mice(桂皮酸的药代动力学和生物利用度研究). *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报), 2004, 35(4): 328
 - 10 CILei(慈磊), TANG Xing(唐星), HE Zhong-gui(何仲贵). HPLC determination of cinnamic acid in human plasma(HPLC法测定人血浆中桂皮酸的浓度). *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2004, 24(1): 84
 - 11 DAIRong-hua(戴荣华), SONG Zong-hua(宋宗华), JU Tao(鞠涛), *et al*. Determination of plasma concentration of cinnamic acid by high-performance liquid chromatography and its pharmacokinetics in rats after oral administration of Zi-Shen pill(滋肾丸中肉桂酸在大鼠体内的测定及药动学研究). *J Chin Pharm Sci* (中国药科学英文版), 2004, 13(2): 130
 - 12 Szadkowski D, Borkan PA, Lehner G. Excretion of hippuric acid depending on circadian rhythm and nutritional effects *Int Arch Occup Environ Health*, 1980, 45: 141

(本文于 2007年 11月 15日收到)

“乙型肝炎疫苗免疫效果影响因素和加强免疫策略研究”项目 获 2008年中华医学科技二等奖

2009年1月9日下午,中华医学会在人民大会堂隆重举行中华医学科技奖(2008)颁奖大会,全国人大副委员长韩启德院士、卫生部陈竺部长等出席大会并为获奖代表颁奖。中国药品生物制品检定所梁争论研究员作为获奖代表参加了大会。

中国药品生物制品检定所为第1完成单位完成的“乙型肝炎疫苗免疫效果影响因素和加强免疫策略研究”项目(主要完成人:梁争论、庄辉、李杰、胡忠玉、张瑞、廖雪雁、朱凤才、李荣成、荆庆、吴小音等)获2008年度中华医学科技二等奖。该项目采用分子生物学和现场流行病学结合的研究方法,建立了敏感、特异的病毒变异株和基因型检测技术,规范了细胞免疫检测方法,结合现场流行病学调查,对影响我国乙肝疫苗免疫效果的主要因素进行了研究。研究结果为我国乙肝疫苗生产研发单位提供了乙肝疫苗进一步发展方向,对推广、规范我国乙肝疫苗预防工作发挥了积极作用,对我国创新型治疗性乙肝疫苗的研制起到了促进作用,也为疫苗管理和应用部门的相关决策提供技术依据。

(中国药品生物制品检定所科研处供稿)