

# 国产人血白蛋白质量现状研究



谢育媛<sup>1,2</sup>, 詹 栋<sup>1,2</sup>, 柯兵兵<sup>1,2</sup>, 杨 娟<sup>1,2</sup>, 王文晔<sup>1,2</sup>, 郭江红<sup>1,2</sup>

1. 湖北省药品监督检验研究院 (武汉 430075)
2. 国家药品监督管理局血液制品质量控制重点实验室 (武汉 430075)

**【摘要】目的** 考察国产与进口人血白蛋白质量, 分析产品关键质量属性变化趋势。**方法** 依据《中国药典(2020年版)》及企业注册标准, 对21家生产企业的57批次人血白蛋白进行法定检验, 结合探索性研究(铝残留、杂蛋白、流式颗粒成像分析)及历史数据对比, 对产品质量进行综合评价。**结果** 法定检验合格率为100%; 铝残留量(2023年抽样国产产品均值28 μg/L, 进口14 μg/L)较2018年显著降低(降幅65%); 杂蛋白种类由2018年的24种降至11种; 国内外产品在亚可见微粒(1~100 μm)的主要成分上, 均以蛋白颗粒和硅油为主, 且无显著差异。**结论** 国产人血白蛋白产品质量已得到显著提升, 其中包材改进与生产工艺优化是推动质量改进的关键因素。建议进一步加强包材相容性研究, 并积极推动新技术的应用。。

**【关键词】** 人血白蛋白; 质量评价; 铝残留; 杂蛋白; 流式颗粒成像; 蛋白颗粒; 硅油; 包材

**【中图分类号】** R927.1

**【文献标识码】** A

## Research on the current quality status of domestic human serum albumin

XIE Yuyuan<sup>1,2</sup>, ZHAN Li<sup>1,2</sup>, KE Bingbing<sup>1,2</sup>, YANG Juan<sup>1,2</sup>, WANG Wenxi<sup>1,2</sup>, GUO Jianghong<sup>1,2</sup>

1. Hubei Institute for Drug Control, Wuhan 430075, China

2. Key Laboratory of Quality Control of Blood Products, National Medical Products Administration, Wuhan 430075, China

Corresponding author: GUO Jianghong, Email: guojh26@hotmail.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the quality of domestic and imported human serum albumin (HSA) and to analyze trends in critical quality attributes. **Methods** According to the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 edition) and manufacturer registration standards, 57 batches of HSA from 21 manufacturers were subjected to statutory testing. Exploratory studies (aluminum residue, impurity proteins, flow imaging particle analysis) and historical data comparisons were integrated to assess product quality comprehensively. **Results** All batches complied with statutory standards (100% compliance). Aluminum residue levels (2023 domestic mean: 28 μg/L, imported products: 14 μg/L) decreased significantly compared to 2018, with a 65% reduction. Impurity protein types declined from 24 in 2018 to 11. The main components of sub-visible particles (1-100 μm) in both domestic and imported products were protein particles and silicone oil, with no significant difference between them. **Conclusion** The quality of domestic HSA products has been significantly improved, with packaging

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202510062

基金项目: 2023年国家药品抽检项目

通信作者: 郭江红, 硕士, 高级工程师, 硕士研究生导师, Email: guojh26@hotmail.com

material improvement and production process optimization being key factors driving quality improvement. It is recommended to further strengthen packaging material compatibility studies and actively promote the application of new technologies.

**【Keywords】** Human serum albumin; Quality evaluation; Aluminum residue; Impurity proteins; Flow particle imaging; Protein particle; Silicone oil; Packaging materials

人血白蛋白是临床应用最广泛的血液制品之一，其制备始于 20 世纪 40 年代。1946 年，美国 Edwin J. Cohn 教授团队开发了低温乙醇沉淀法，首次实现了从人血浆中高效分离白蛋白，奠定了工业化生产的基础并成为全球主流工艺<sup>[1]</sup>。此后该方法逐步优化，通过调整乙醇浓度、pH 值、温度等参数提升产品质量。国内的生产企业主要采用低温乙醇分级沉淀法，以健康人血浆为原料，经多步乙醇沉淀去除血浆中其他组分（如纤维蛋白原、免疫球蛋白等），分离出白蛋白组分，再经超滤去除乙醇、巴氏灭活病毒、除菌过滤后制成成品<sup>[2]</sup>。

人血白蛋白主要用于维持血浆胶体渗透压，其结合功能可运输脂肪酸、激素等物质，并具有抗氧化、抗炎等作用。人血白蛋白的适应症包括低血容量休克、肝硬化腹水、烧伤及术后低蛋白血症。临床使用多采用静脉滴注和推注，一般无不良反应，偶可出现皮疹、瘙痒、发热、寒战、胸部不适、恶心等症状<sup>[3-4]</sup>；快速输注可引起血管循环超负荷，导致肺水肿，偶有过敏反应，严重的不良反应如超敏反应、心动过速、多汗罕见<sup>[5]</sup>。据国家药品监督管理局网站（<https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/index.html>）检索，在国内上市销售的生产企业有 49 家、批准文号 188 个、规格 19 个，其中国内生产企业 32 家、批准文号 164 个，国外生产企业 17 家、批准文号 24 个。

本实验室依照《中国药典（2020 年版）》（ChP 2020）三部<sup>[6]</sup>及各企业注册标准对 2023 年抽样的来自生产、流通及使用环节的 57 批次样品进行了法定检验。同时结合生产工艺及企业调研情况，对以下几个方面重点关注并开展了研究：包材对产品质量的影响、杂蛋白成分及亚可见微粒的情况。本实验室曾于 2018 年抽样 153 批次样品，将此次的检验结果与 2018 年抽样的结果进行对比。系统分析国内外人血白蛋白质量差异及改进效果，为生产工艺优化和质量控制提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要仪器

2695-2489 型高效液相色谱仪（美国 Waters 公司）；紫外分光光度计（岛津 UV2600i）；酶标仪（BIO-RAD, xMark）；AKTA Pure25 蛋白纯化仪（美国 GE 公司）；G2Q-TOF LC/MS 液质联用色谱仪（美国 Waters 公司）；Waters 蛋白组学服务器（ProteinLynx Global SERVER™ PLGS）；5804R 高速冷冻台式离心机（德国 eppendorf 公司）；Hiprep 16/60 Sepharyl S-200 HR 凝胶过滤色谱柱；BEHC18（150×2.1 mm，300Å）超高压反相色谱柱；Flowcam 8000 流式颗粒成像分析系统（美国 Fluid Imaging 公司）；石墨炉原子吸收分光光度计（GBC Endure Z-1000）；超纯水机（美国密理博 Milli-Q IQ7000）；UF55 型电热恒温干燥箱（德国美墨尔特）；XP205 型精密分析天平（梅特勒托利多公司）。

### 1.2 抽样信息与试剂

抽样信息：共收集样品 57 批次，涉及生产企业 21 家，共 26 个批准文号。其中国内样品 49 批次，涉及生产企业 16 家（占国内生产企业总数的 50%），批准文号 21 个；国外样品 8 批次，涉及生产企业 5 家（占国外生产企业总数的 29%），批准文号 5 个。抽取到的样品均为注射剂，涵盖 10%、20%、25% 3 个浓度，共计 4 种规格，其中规格为 10 g/瓶（20%，50 mL）的批次最多，达 42 批。包装材料均为玻璃瓶，包括 I 类和 II 类玻璃瓶；橡胶塞主要包括丁基胶塞和卤化丁基胶塞，后者又可细分为氯化丁基胶塞和溴化丁基胶塞。此次抽取的样品中 14 家国内产品采用辛酸钠为稳定剂，其余 2 家国内企业产品及全部 5 家进口企业产品则采用辛酸钠和乙酰色氨酸为稳定剂。

试剂：国家标准样品铝（国家有色金属及电子材料分析测试中心，批号：GSB04-1713-2004，标准值：1 000 μg/mL）；硝酸（分析纯，批号：K49972556 806）和甲酸铵自德国默

克; Trypsin Gold (美国 Promega); 二硫苏糖醇 (dithiothreitol, DTT, 东京化成); 碘乙酰胺 (iodoacetamide, IAA, 美国 Sigma); 乙腈 (色谱级, 美国 J.T.Baker); 尿素、盐酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和异丙醇均购自国药集团化学试剂有限公司; 超滤管 (德国 Sartorius 公司, 截留分子量: 10 000)。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 法定标准检验

人血白蛋白在《中国药典 (2025 年版)》(ChP 2025) 三部<sup>[7]</sup>、《美国药典》(USP2023)<sup>[8]</sup>、《欧洲药典》(EP11)<sup>[9]</sup> 中均有收录。该品种在 ChP 2025 与 EP11 中项目设置差异不大, 而在 USP2023 中仅对该制品进行通用性要求的描述。

抽样中涉及的国内生产企业 16 家, 其中 6 家采用注册标准, 10 家均采用 ChP 2020; 5 家国外生产企业采用注册标准。共涉及 12 个质量标准, 其中除个别标准中增设枸橼酸含量、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒 1/2 检查项外, 其余检查项目总体一致。国内标准与进口注册标准的个别项目限度存在一定差异, 如激肽释放酶原激活剂 (prekallikrein activator, PKA) 项目中, 大部分国外企业注册标准限度为 16~20 IU/mL, 而 ChP 2020 三部和国内企业注册标准上限均为 35 IU/mL。

#### 1.3.2 探索性研究

人血白蛋白是临床使用量最大的一类血液制品, 其质量属性是社会关注重点。本次探索性研究的重点为以下两个方面: 一是产品中杂蛋白研究<sup>[10]</sup>; 二是流式颗粒成像方法测定产品中不溶物<sup>[11-12]</sup>的研究。

①杂蛋白研究。人血白蛋白系从健康人血浆中分离纯化获得。此次抽检产品生产工艺均采用低温乙醇压滤法, 大致工艺路线相同。但各企业具体工艺参数、步骤及控制水平有一定差异, 产品中杂蛋白的种类及数量能有效反应工艺的差异, 制剂中的聚合物达到一定量时, 可促使机体发生免疫应答, 产生过敏反应。有报道显示, 聚合物的产生可能是由于产品中其他蛋白的存在, 从而促使形成白蛋白聚合物; 另外由于产品中白蛋白浓度较高, 可能促进产品中不稳定的杂蛋白发生聚合<sup>[10]</sup>。为比较不同企业工艺水平及产品的内在质量, 采用生物质谱法对产品中杂蛋白进

行研究<sup>[13]</sup>, 并与 2018 年抽样产品中杂蛋白水平对比。

已采用生物质谱法建立了人血白蛋白中杂蛋白的鉴定方法, 并对产品中杂蛋白的种类进行了初步研究。首先使用蛋白质分离纯化系统, 采用 Hiprep16/60 Sepharyl S-200HR 凝胶过滤色谱柱 (100 cm × 1.6 cm), 以磷酸二氢钠-磷酸氢二钠溶液 [(0.5 mol/L 磷酸二氢钠、0.5 mol/L 磷酸氢二钠、异丙醇、纯化水 (200 : 420 : 15.5 : 914.5)), 调节 pH 至 6.98] 为流动相, 对人血白蛋白中的各组分进行分离, 并收集人血白蛋白峰以外的组分; 收集后的溶液经除盐、浓缩和胰蛋白酶酶解后, 采用液质联用技术, 色谱柱为 ACQUITYUPLC BEH130 C<sub>18</sub> 柱 (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm), 以 0.1% 甲酸水溶液 (A) - 乙腈 (B) 流动相梯度洗脱 (洗脱程序见表 1), 对经分离获得并酶解的溶液进行分离和采用电喷雾质谱 (electrospray ionization, ESI) 技术对多肽进行序列测定, 利用搜库软件 (PLGS3.0) 选择人类血浆蛋白数据库分析鉴定其杂蛋白成分<sup>[10]</sup>。

表1 梯度洗脱程序

时间 (min)	流动相A	流动相B	流速 (mL/min)
0~30	95→64	5→36	0.2
30~40	64→10	36→90	0.2
40~45	10	90	0.3
45~50	10→95	90→5	0.3
50~55.1	95	5	0.3
55.1~60	95	5	0.2

②流式颗粒成像对不溶物的研究。高浓度蛋白类产品在生产 and 储存过程中会产生蛋白聚体, 形成的蛋白聚合物不仅会降低疗效, 严重时蛋白聚合物通过静脉注射进入体循环, 会诱发免疫反应甚至严重过敏。人血白蛋白属于高浓度治疗类蛋白制品, 在其生产和储存过程中蛋白可能产生聚集。ChP 2025<sup>[7]</sup> 收载的光阻法通过光电转换的原理自动计数样品中不同粒径的不溶性微粒数量, 然而该方法得到的信息有限, 其不能分辨出所测微粒的性质, 也无法对其成因进行分析与控制。显微镜法存在效率较低, 易因人眼疲劳导致计数误差等弊端。在 USP2023 通则 1787、1788 (作为通则 787、788 的补充)<sup>[8]</sup> 中指出, 光阻法和显微镜法在分析某些类型的颗粒时存在一定的技术局限性。例

如,对于产品介质中对比较低度的颗粒(如半透明颗粒),以及分析过程中发生形状或大小变化的颗粒,这些因素均可能影响测定结果的准确性。补充通则中也推荐了其他替代分析方法用于不溶性微粒的分析和测量,如激光衍射法、微流成像法等。采用流式颗粒成像分析系统<sup>[11-12]</sup>对样品中亚可见微粒(1~25 μm)范围内的蛋白聚集物进行测定,并依据形态特征区分不同来源的颗粒,如蛋白聚集物、硅油、纤维等。该方法补充了法定检验方法在聚合物检测尺度上的覆盖范围,可更全面地反映产品在蛋白质聚合物方面的质量属性。

采用流式颗粒成像分析系统,系统参数设置为:采用 FC100 流通池(1 000 μm × 100 μm)、10 倍物镜、自动调焦,有效颗粒拍摄阈值为 15 像素,单次检测体积 925 μL,流速 0.15 m/min,拍摄频率 22 帧/s。试验分别对 2~10、≥10、≥25 μm 的微粒浓度进行分析。结果分析中对 1~100 μm 的不溶性微粒进行来源、性质与分布进行统计与分析。试验选取 2023 年 21 家生产企业的共 34 批次样品(每家企业 1~2 批次)。样品在测试前经静置过夜以消除气泡,检测时无需混匀直接进样。

## 2 结果

### 2.1 法定检验结果

57 批次人血白蛋白样品按现行法定标准检验,全部符合规定,合格率为 100.0%,结果显示人血白蛋白总体质量状况较好,企业各批次样品的批间差异小,工艺稳定。国内外企业样品质量无明显差异。

#### 2.1.1 不同企业关键性项目检测结果差异

对产品的关键检测项目(蛋白质含量、PKA 含量、多聚体、铝残留量)进行分析,结果表明各企业产品内部批间一致性较好。然而,不同企业间在 PKA 含量和铝残留量两项上存在显著差异。

PKA 含量差异分析:对 21 家企业的 57 批次样品进行检测,结果显示 PKA 含量分布在 0.5~19 IU/mL。具体而言,48 批次(约 84%)样品的检测结果不超过 5 IU/mL,7 批次(约 12%)在 5~15 IU/mL 之间,另有 2 批次(约 4%)为 15~20 IU/mL。人血白蛋白的生产工艺中,

PKA 含量主要受到以下 4 个关键环节的影响:

①血浆采集与分离阶段<sup>[14-15]</sup>:采血操作、分浆过程中的凝血反应等因素可能使原料血浆中 PKA 含量升高。②组分 IV 分离阶段<sup>[16]</sup>:XII 因子为 PKA 的前体,若未被有效去除,会进一步激活形成 PKA。通过调控离子强度、pH、温度、乙醇添加速率、蛋白浓度等参数,并控制悬浮静置时间,可促使 XII 因子沉降,从而降低 PKA 含量。③组分 V 沉淀分离阶段:采用合适的分离方法能显著降低沉淀中的杂蛋白,提高产品纯度,有助于控制 PKA 含量。④后处理工艺:后巴氏或后加温步骤(如 60 °C 处理)可通过灭活 XII 因子减少 PKA 来源。调研显示,多家企业认为原辅料质量改善、生产设备升级以及自动化管理系统的引入有助于提升产品质量控制水平与整体稳定性。具体见图 1。

在 21 家企业共 57 批次样品中,铝残留量分布于 2~71 μg/L。其中 36 批次 ≤ 30 μg/L,11 批次为 30~50 μg/L,10 批次为 50~71 μg/L。铝残留主要来源于两个阶段:生产过程中引入的初始铝残留,以及储存期间从玻璃瓶中释放的铝离子。初始铝残留主要与生产中所用助滤剂(硅藻土、珍珠岩)以及洗涤、超滤工艺有关。铝离子通常由硅藻土和珍珠岩带入,可通过超滤步骤去除;研究表明,使用 0.9% 氯化钠溶液进行多次超滤可有效降低铝残留<sup>[17]</sup>。铝离子释放程度受产品离子强度、储存时间、温度及包装材料等因素影响。实验表明,在高枸橼酸浓度条件下,铝离子含量与枸橼酸浓度呈高度相关<sup>[18-19]</sup>。具体见图 2。

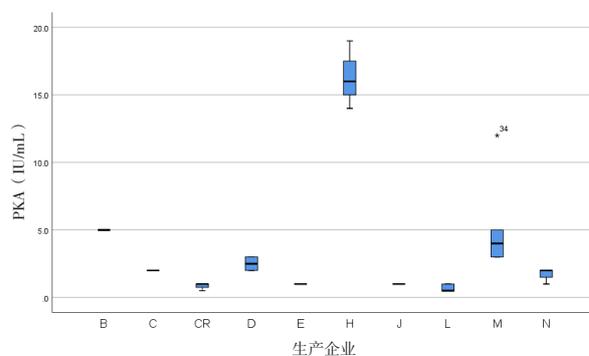


图1 各生产企业人血白蛋白PKA值箱图  
Figure 1. Box plot of PKA values in human serum albumin from various manufacturers

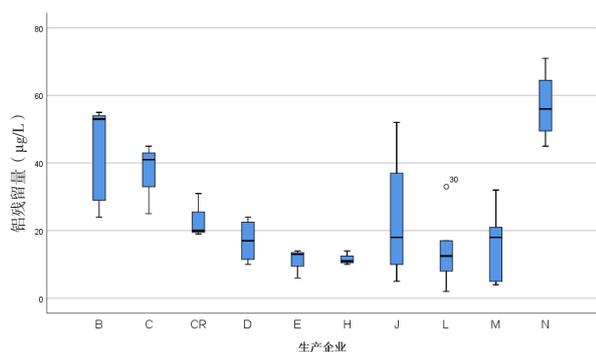


图2 各生产企业人血白蛋白铝残留量箱图

Figure 2. Box plot of aluminum residue levels in human serum albumin from various manufacturers

### 2.1.2 国内外企业检测结果差异

本次国家抽样的样品来源于生产企业、药品经营企业及使用机构。在抽取的 57 批次样品中，国产样品共计 49 批次（覆盖 50% 的国内生产企业），境外样品共计 8 批次（覆盖 29% 的境外生产企业）。检验结果显示，国内外样品在吸光度、多聚体含量、铝残留量及 PKA 含量等 4 项指标上存在差异<sup>[20-22]</sup>。具体原因分析如下：

**吸光度：**国内样品吸光度分布于 0.026~0.056，平均值为 0.037，呈左偏态分布；国外样品吸光度分布于 0.051~0.076，平均值为 0.062。国外样品吸光度均值明显高于国内，可能与国外生产工艺中普遍采用后巴氏灭活步骤有关，该步骤可能导致产品外观颜色加深。

**多聚体含量：**国内样品多聚体含量为 1.37%~3.48%，平均值为 2.62%；国外样品为 2.77%~3.81%，平均值为 3.15%。国外样品多聚体均值较高，也与其生产中普遍包含后巴氏灭活工艺有关<sup>[19]</sup>。

**铝残留量：**国内样品铝残留量为 2~71 μg/L，平均值为 28 μg/L；国外样品为 2~31 μg/L，平均值为 14 μg/L。国内样品铝残留略高于国外，但差异不显著。

**PKA 含量：**国内样品 PKA 含量为 0.5~19 IU/mL，平均值为 4.2 IU/mL，其中 8 批次超过 10 IU/mL；国外样品为 0.5~1 IU/mL，平均值为 0.88 IU/mL。国内样品 PKA 均值显著高于国外。差异主要源于组分 IV 等关键环节的控制，且国外及部分国内企业采用的后巴氏灭活工艺有助于进一步降低 PKA 含量<sup>[21]</sup>。

## 2.2 探索性研究结果

### 2.2.1 人血白蛋白中杂蛋白的研究

对 2023 年抽检的国内外 21 家生产企业的 21 批样品进行分析，共检出 11 种蛋白组分（包括样品主成分白蛋白）。大部分企业样品检出的杂蛋白数量约为 6 种，各企业杂蛋白种类见表 2。所有样品中检出的杂蛋白组分共有 3 种，分别是人血红素结合蛋白、人触珠蛋白和 α-2-HS 糖蛋白（α-2-热稳定性糖蛋白）。此外，α-白蛋白（血管内皮钙粘蛋白）及 N-乙酰-L-丙氨酸酰胺酶在大部分企业产品中共同存在。少数企业产品中还检出 α-1-B 糖蛋白、触珠蛋白相关蛋白及载脂蛋白 A-II。

与 2018 年检验结果相比，2023 年各企业的杂蛋白数量明显下降。首先是杂蛋白种类减少：2018 年检出杂蛋白共 24 种，2023 年减少至 11 种，降幅显著。其次是共有蛋白数量减少：2018 年所有企业存在 5 种共有蛋白<sup>[10]</sup>，而 2023 年所有企业共有蛋白减少至 3 种。最后是各企业杂蛋白检出范围：2023 年各企业杂蛋白检出数量在 3~7 种之间，其中国内外产品的杂蛋白检出数量无明显差异。

表2 样品中检出蛋白组分汇总

Table 2. Summary of identified protein composition in the samples

序号	蛋白描述	分子量	等电点	检出频次	
1	所有企业共有蛋白	人血红素结合蛋白	51 643	6.565 4	21
2		白蛋白	69 321	5.860 8	21
3		人触珠蛋白	45 176	6.120 1	21
4		α-2-HS糖蛋白	39 299	5.332 0	21
5	大部分企业共有蛋白	α白蛋白（血管内皮钙粘蛋白）	69 024	5.537 1	12
6		N-乙酰-L-丙氨酸酰胺酶	62 177	7.272 9	12
7	少数企业存在的蛋白	α-1-B 糖蛋白	54 219	5.475 6	9
8		触珠蛋白相关蛋白	39 004	6.672 4	6
9		载脂蛋白A-II	11 167	6.640 1	5
10	个别企业存在的蛋白	β2糖蛋白	38 272	7.869 1	1
11		富含亮氨酸的α-2-糖蛋白	38 154	6.496 6	1

上述结果表明，经过近几年国家严格的药品监管以及企业生产工艺改善，产品的质量有较大的提升，为白蛋白质量评价提供了重要的数据支撑。对杂蛋白种类仍较多的企业而言，其生产工艺尚有进一步提升的空间。本研究建立的检测方法可对白蛋白生产工艺改进提供指导方向。需要说明的是，本研究仅对人血白蛋白中杂蛋白种类进行了初步的研究，各个杂蛋白的定量还需进一步的研究。

### 2.2.2 产品中亚可见微粒的研究

Flowcam 软件分析系统可根据颗粒的图像及特征参数对“颗粒”类别进行区分。具体表现为：硅油滴和气泡在形态上为圆形，但硅油的透明度大于气泡；纤维多细长不透明，且表面光滑；蛋

白聚体呈缠绕折叠结构（图 3 和图 4）。

Flowcam 8000 仪器测定样品中亚微可见异物主要为两类，即蛋白颗粒和硅油。蛋白类亚可见微粒是蛋白制剂中一种常见的不良产物，主要由蛋白聚集产生。硅油的主要来源是胶塞，为胶塞的溶出物。理论上蛋白聚合物专指由单一蛋白形成的聚合物，但蛋白在聚集的过程中可能会与其他粒子如硅油等发生缔合<sup>[19,23]</sup>。

根据检验结果，国内外产品中蛋白颗粒与硅油颗粒数情况基本无显著差异。其中，蛋白颗粒情况最好的企业检测结果为 120 个/mL，最差为 3508 个/mL；硅油情况最好的企业检测结果为 82 个/mL，最差为 838 个/mL（图 5 和图 6）。

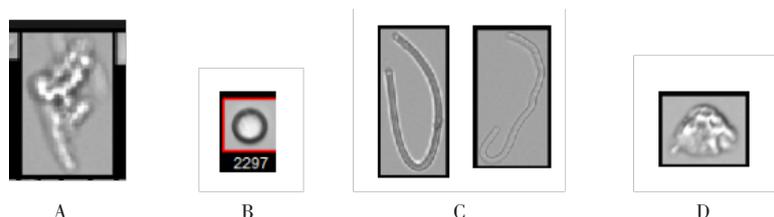


图3 Flowcam测定典型颗粒图

Figure 3. Typical particle images measured by Flowcam

注：A. 蛋白聚体；B. 硅油；C. 纤维；D. 玻屑。

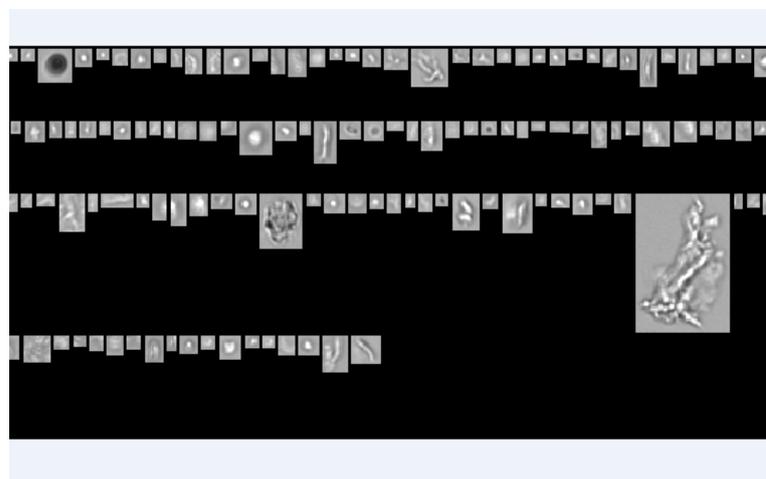


图4 Flowcam仪器检测人白典型图谱

Figure 4. Typical flow imaging microscopy patterns of human serum albumin detected by Flowcam

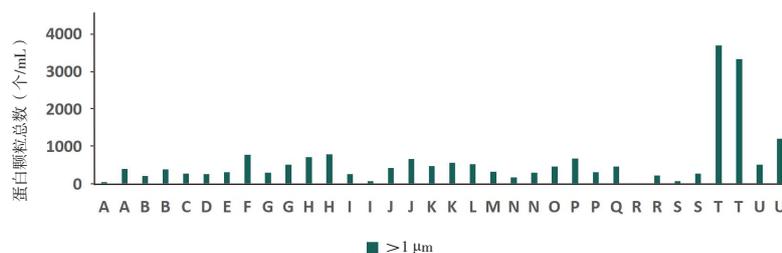


图5 Flowcam 仪器检测各企业人白产品中蛋白颗粒结果

Figure 5. Results of protein particles in human serum albumin products from various manufacturers detected by Flowcam

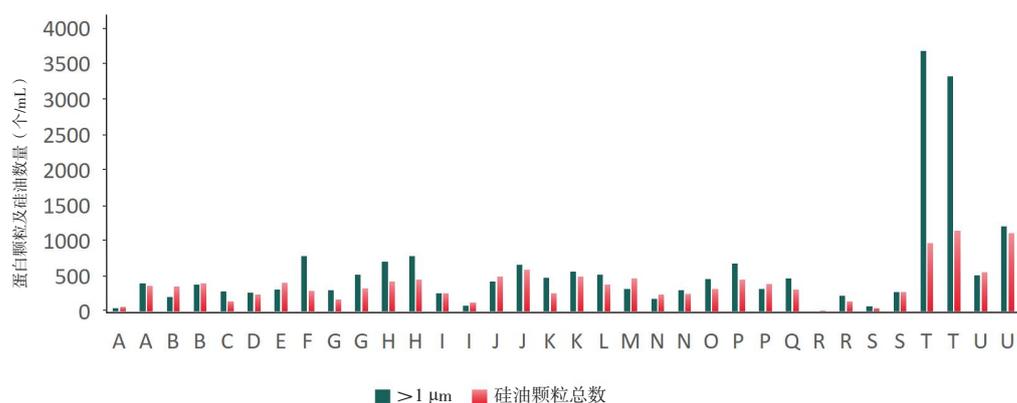


图6 Flowcam 仪器检测各企业人白产品中硅油颗粒结果

Figure 6. Results of silicone oil particles in human serum albumin products from various manufacturers detected by Flowcam

采用配对  $t$  检验的方法，分析多聚体、亚可见微粒及不溶性微粒结果之间的相关性。根据检验结果，多聚体含量、亚可见微粒数量及不溶性微粒数量之间并无明显相关性。多聚体与  $10\ \mu\text{m}$ 、 $25\ \mu\text{m}$  不溶性微粒之间的相关系数分别为 0.2、0.069，表明无显著相关；亚可见微粒与  $10\ \mu\text{m}$ 、 $25\ \mu\text{m}$  不溶性微粒之间的相关系数分别为 0.065、-0.136，同样不具有相关性。这表明小粒径聚合物的数量并未显著影响大粒径聚合物的形成，不同尺寸的蛋白聚合物在人血白蛋白样品中无明显关联。本次研究在上述 3 种分析方法的基础上，还采用了流式颗粒成像分析系统，该方法为 USP2023 通则 1787 推荐的方法<sup>[8]</sup>，但其应用目前仍存在一定局限性：国内尚缺乏适用于此类仪器校准的国家计量标准物质，当前仅能使用仪器自带（或推荐）的校准粒子进行精密度与准确度校准，其结果与其他同类仪器的可比性仍需进一步研究验证。通过对各生产企业产品中亚可见微粒的检测，本研究补充了现有法定检验在该粒径范围内的检测空白，有助于更全面地评价产品质量。

### 2.3 2023年与2018年抽检质量比较分析

2023 年抽样检验结果与 2018 年整体情况进行对比后发现，国产人血白蛋白整体质量显著提升。从法定检验结果数据来看：蛋白质含量（限度范围 95.0%~110.0%）采用凯氏定氮法测定，2023 年均值为 99.7%，2018 年为 99.6%，结果基本一致；PKA 含量（不得过 35 IU/mL）采用显色底物法进行测定，2023 年平均值为 3.5 IU/mL，2018 年为 9.7 IU/mL，略有降低；铝残留量（不

得过  $200\ \mu\text{g/L}$ ）采用原子吸收分光光度法测定，2023 年均值为  $24\ \mu\text{g/L}$ ，2018 年为  $71\ \mu\text{g/L}$ ，显著降低；多聚体含量（不得过 5.0%）采用分子排阻色谱法测定，2023 年均值为 2.67%，2018 年为 2.80%，略有降低。上述关键指标的变化表明，国产人血白蛋白在 PKA 含量、多聚体含量上均呈现下降趋势，尤其是铝残留量大幅降低，反映出产品质量的持续改进。

针对铝残留量的质量变化，2023 年检验数据显示各生产企业铝离子出厂值较 2018 年大幅度降低，产品质量有明显提升<sup>[17-18]</sup>。对测定结果进行频数分布统计，结果显示 2018 年测得的铝残留量分布在  $19\sim 173\ \mu\text{g/L}$  之间，平均值为  $78\ \mu\text{g/L}$ ；2023 年国内企业测得的铝残留量分布在  $2\sim 71\ \mu\text{g/L}$  之间，平均值为  $26\ \mu\text{g/L}$ （表 3）。结果表明，2023 年产品的铝离子残留情况较 2018 年大幅下降，全部数据均分布在 2018 年数据分布的中位数左侧。对比 2023 年与 2018 年共 14 家国内生产企业的铝离子出厂值（图 7 和图 8），结果显示：7 家企业 2023 年出厂值明显降低，1 家企业略有升高，其余企业结果基本持平。

以调查问卷及现场调研的方式分别对 3 家生产企业进行调研，基于企业提供的生产工艺规程及调研结果，表明生产过程中铝离子的引入主要为助滤剂（硅藻土与珍珠岩），铝离子的去除环节为超滤环节。企业在生产过程中通过采用更高质量的助滤剂、增加盐水透析倍数，以及提升生产自动化水平（如采用恒体积超滤透析并自动控制跨膜压），可显著降低制品中的铝残留。

表3 2023年与2018年铝离子检验结果对比 (μg/L)

Table 3. Comparison of aluminum ion test results between 2023 and 2018 (μg/L)

测定值	2023进口	2018进口	2023国产	2018国产
批次	8	27	49	126
平均值	14	62	28	81
最大值	31	135	71	173
最小值	2	19	8	25

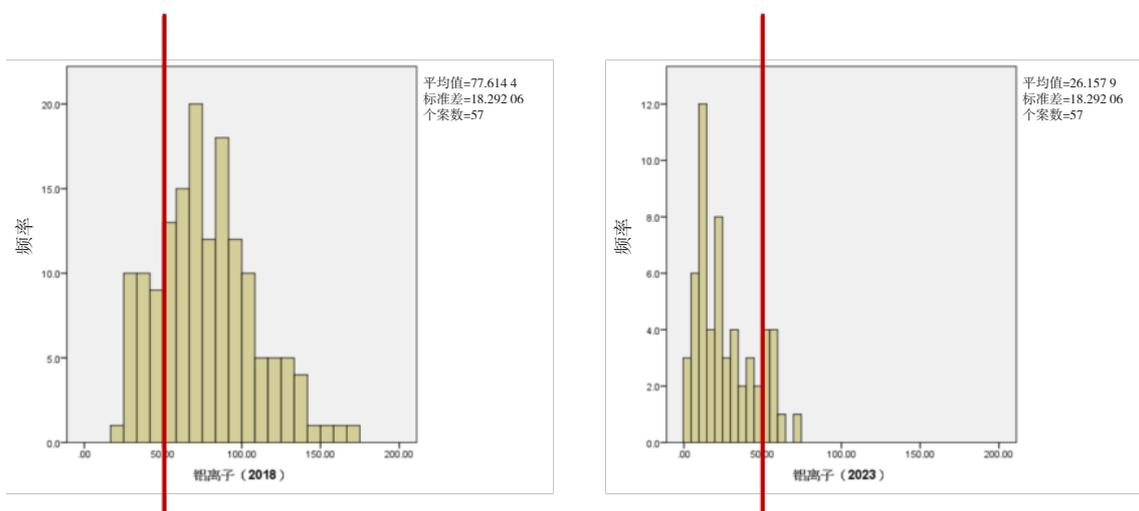


图7 2023年与2018年铝残留量项目检测结果对比

Figure 7. Comparison of aluminum residue test results between 2023 and 2018

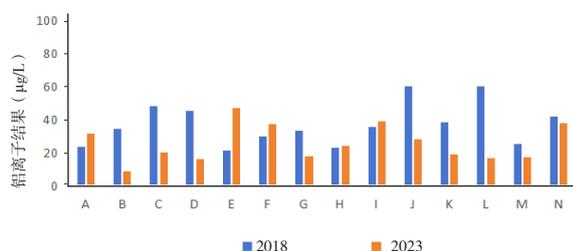


图8 2018年和2023年度铝离子出厂值对比图

Figure 8. Trend comparison of aluminum ion factory values between 2018 and 2023

### 3 讨论

血液制品是以生产用混合人血浆为原料制成的，是一种稀缺且昂贵的资源，在我国，人血白蛋白在临床广泛应用于救治危重及重症患者，使用量巨大。目前国内的生产企业均采用低温乙醇法压滤工艺分离血浆蛋白来制造人血白蛋白产品，所制得的成品依照批签发制度，由国家批签发机构经检验及审核后放行，以保证了制品质量安全稳定可控<sup>[22]</sup>。

2023年度抽样的57批次人血白蛋白产品均符合标准规定。对法定检验结果进行分析，分析结果显示各企业的样品工艺较稳定，质量状况良

好。综合企业调研与法定检验的情况，对3个方面重点关注并开展了研究：一是建立人血白蛋白中杂蛋白成分的生物质谱的鉴定方法，对不同企业产品中杂蛋白进行鉴定和分析，以了解潜在的质量差异；二是研究产品中亚可见微粒的分布情况与微粒性质的考察，补充现有法定检验的不足，有效反映了产品中蛋白聚集体的情况；三是研究人血白蛋白在货架期内铝离子含量的变化情况，并和2018年国抽结果进行对比，分析该产品中铝离子含量的整体状况，结果显示2023年各生产企业铝离子出厂值较2018年大幅度降低，产品质量有明显提升。

通过调研、标准检验和研究工作的开展，综合分析因影响人血白蛋白质量提高的关键因素，主要为以下两个方面：一是生产工艺的稳定性及参数优化：调研中多家生产企业提到，原辅料的质量改良，生产设备的升级，自动化管理系统的应用，均有助于产品的质量提升<sup>[24-25]</sup>，例如超滤自动化控制及助滤剂升级，能显著降低铝残留；后巴氏灭活工艺可减少PKA含量；二是包装材料的改进：内包装材料玻璃瓶中的铝离子会迁移至产品中。调研中，采用电话问

询的方式,考察国内两家玻璃瓶生产企业调研近5年以来产品质量提升情况:企业Y反馈,通过加强原材料质控来保证产品的批间一致性;同时对产品配方进行深入研究。企业L反馈,针对高蛋白浓度产品开展相容性研究,并着力于新处方的开发,将玻璃瓶中配方中的铝含量由3.2%降低为2.6%,对铝离子的释放有显著的控制效果。研究结果提示:各企业应进一步开展包材相容性研究,尤其是产品胶塞中硅油的释放可能增加亚可见微粒风险;企业应持续优化生产工艺以提升产品质量。

## 参考文献

- 1 Burnouf T, Radosevich M. Affinity chromatography in the industrial purification of plasma proteins for therapeutic use[J]. *J Biochem Biophys Methods*, 2001, 49: 575–586. DOI: [10.1016/S0165-022X\(01\)00221-4](https://doi.org/10.1016/S0165-022X(01)00221-4).
- 2 李璐,兰学渊,林宏辉. 95%乙醇循环系统对人血白蛋白质量的影响分析[J]. *中国生物制品学杂志*, 2017, 30(7): 747–750. [Li L, Lan XY, Lin HH. Analysis of the effect of 95% ethanol circulation system on the quality of human serum albumin[J]. *Chinese Journal of Biologicals*, 2017, 30(7): 747–750.] DOI: [10.13200/j.cnki.cjb.001805](https://doi.org/10.13200/j.cnki.cjb.001805).
- 3 王超花,刘婷婷. 医院人血白蛋白临床合理应用的效果评价及药学干预措施分析[J]. *中国处方药*, 2024, 22(7): 51–56. [Wang CH, Liu TT. Effect evaluation of rational clinical application of hospital human blood albumin and analysis of pharmaceutical intervention measures[J]. *Journal of China Prescription Drug*, 2024, 22(7): 51–56.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2024.03.018](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2024.03.018).
- 4 谢丹,杨薇薇,庚康秀. 人血白蛋白的临床合理使用探讨[J]. *中国合理用药探索*, 2024, 21(8): 65–70. [Xie D, Yang WW, Tuo KX. Discussion on rational clinical use of human albumin[J]. *Chinese Journal of Rational Drug Use*, 2024, 21(8): 65–70.] DOI: [10.3969/j.issn.2096-3327.2024.08.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3327.2024.08.006).
- 5 张玉. 人血白蛋白临床应用管理中国专家共识[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(7): 739–751. [Zhang Y. Expert consensus on clinical application management of human albumin[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2024, 44(7): 739–751.] DOI: [10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2024.07.011](https://doi.org/10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2024.07.011).
- 6 中国药典 2020 年版. 三部[S]. 2020: 245–246.
- 7 中国药典 2025 年版. 三部[S]. 2025: 215–216.
- 8 USP 46–NF41[S]. 2023: Albumin Human. DOI: [https://doi.org/10.31003/USPNF\\_M1180\\_01\\_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M1180_01_01).
- 9 EP 11.0[S]. 2023: 2971–2973.
- 10 柯兵兵,谢育媛,王德蓉,等. 人血白蛋白中杂蛋白的生物质谱分析[J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55(2): 148–152. [Ke BB, Xie YY, Wang DR, et al. Analysis of impurity proteins by biomass spectrometry in human serum albumin[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2020, 55(2): 148–152.] DOI: [10.11669/cpj.2020.02.012](https://doi.org/10.11669/cpj.2020.02.012).
- 11 谢力琦,毕宝帅,黄懿. 微流数字成像技术在蛋白药物制剂不溶性微粒分析中的应用[J]. *中国医药工业杂志*, 2024, 55(1): 36–41. [Xie LQ, Bi BS, Huang Y. Application of microflow digital imaging in analysis of insoluble particles in protein drug formulations[J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 2024, 55(1): 36–41.] DOI: [10.16522/j.cnki.cjph.2024.01.003](https://doi.org/10.16522/j.cnki.cjph.2024.01.003).
- 12 USP. General Chapter <1787>[S]. 2023.
- 13 陈真,王凤博,石峰,等. 基于特征肽液质联用技术的人血白蛋白鉴定与定量分析[J]. *药学研究*, 2024, 43(8): 759–763, 805. [Chen Z, Wang SB, Shi F, et al. Identification and quantitative analysis of human blood albumin based on characteristic peptide and liquid technology[J]. *Journal of Pharmaceutical Research*, 2024, 43(8): 759–763, 805.] DOI: [10.13506/j.cnki.jpr.2024.08.006](https://doi.org/10.13506/j.cnki.jpr.2024.08.006).
- 14 范蓓,冯云安,王振海,等. 模制瓶及盐水透析对人血白蛋白制品中铝离子残留量的影响[J]. *中国生物制品学杂志*, 2022, 35(1): 37–40. [Fan B, Feng YA, Wang ZH, et al. Effects of molded glass vials and saline dialysis on aluminum ion residues in human serum albumin products[J]. *Chinese Journal of Biologicals*, 2022, 35(1): 37–40.] DOI: [10.13200/j.cnki.cjb.003498](https://doi.org/10.13200/j.cnki.cjb.003498).
- 15 白亦昊,赵璇,周长明. 激肽释放酶原激活剂在人血白蛋白制品中的评价分析[J]. *中国药事*, 2025, 39(2): 175–181. [Bai YH, Zhao X, Zhou CM. Evaluation of prekalikrein activator in human serum albumin products[J]. *Chinese Pharmaceutical Affairs*, 2025, 39(2): 175–181.] DOI: [10.16153/j.1002-7777.2024-10-0028](https://doi.org/10.16153/j.1002-7777.2024-10-0028).
- 16 李剑,金川,李锐,等. FIV静置对FIV沉淀分离及人血白蛋白质量影响的研究[J]. *中国新技术新产品*, 2021, (15): 69–71. [Li J, Jin C, Li R, et al. Effects of FIV static storage on FIV precipitation and human serum albumin quality[J]. *New Technologies and New Products of China*, 2021, (15): 69–71.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-9957.2021.15.024](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-9957.2021.15.024).
- 17 郭江红,谢育媛,柯兵兵,等. 人血白蛋白质量评价与研究[J]. *中国药学杂志*, 2019, 54(9): 734–740. [Guo JH, Xie YY, Ke BB, et al. Quality evaluation and research of human serum albumin[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2019, 54(9): 734–740.] DOI: [10.11669/cpj.2019.09.011](https://doi.org/10.11669/cpj.2019.09.011).
- 18 詹栋,曾浩,王文晞,等. 人血白蛋白铝离子残留现状分析[J]. *中国药师*, 2024, 27(3): 376–381. [Zhan L, Zeng H, Wang WX, et al. Analysis of the current status of residual aluminum ion in human albumin[J]. *Zhongguo Yaoshi Zazhi*, 2024, 27(3): 376–381.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202401231](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202401231).
- 19 U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: container closure systems for packaging human drugs and biologics[EB/OL]. (2021–05)[2024–12–01]. <https://www.fda.gov/media/70788/download>.
- 20 徐明明,赵沁,周勤,等. 人血白蛋白中蛋白聚合物的研究[J]. *中国药事*, 2021, 35(11): 1246–1252. [Xu MM, Zhao Q, Zhou Q, et al. Study on protein aggregates in human serum albumin[J]. *Chinese Pharmaceutical Affairs*, 2021, 35(11): 1246–1252.] DOI: [10.16153/j.1002-7777.2021.11.007](https://doi.org/10.16153/j.1002-7777.2021.11.007).
- 21 陈家啡,陈秀良,连庆云,等. PKA含量动力学检测方法

- 的研究与建立[J]. 中国输血杂志, 2021, 34(3): 227-231. [Chen JF, Chen XL, Lian QY, et al. Development of a kinetic assay for prekallikrein activator content[J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2021, 34(3): 227-231.] DOI: [10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2021.03.007](https://doi.org/10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2021.03.007).
- 22 鲁松, 杨萍, 杨黎, 等. 人血白蛋白注射液的药品评价研究进展[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(2): 228-232. [Lu S, Yang P, Yang L, et al. Progress in drug evaluation of human serum albumin injections[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2022, 19(2): 228-232.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.2022.02.27](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.2022.02.27).
- 23 焦旭雯, 梁蔚阳, 陈宇堃, 等. 人血白蛋白中常见可见异物成因及控制分析[J]. 中国生物制品学杂志, 2022, 35(3): 285-288, 292. [Jiao XW, Liang WY, Chen YK, et al. Analysis on cause and control of visible particles in human albumin[J]. Chinese Journal of Biologicals, 2022, 35(3): 285-288, 292.] DOI: [10.13200/j.cnki.cjb.003699](https://doi.org/10.13200/j.cnki.cjb.003699).
- 24 周亚菊, 张彬, 徐俊, 等. 玻璃瓶中可提取元素的测定及其对人血白蛋白中铝残留量的影响分析[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(6): 896-900. [Zhou YJ, Zhang B, Xu J, et al. Determination of extractable elements in glass vials and its effect on aluminum residue in human serum albumin[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2022, 53(6): 896-900.] DOI: [10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.019](https://doi.org/10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.019).
- 25 李剑, 金川, 李锐, 等. FIV 静置对 FIV 沉淀分离及人血白蛋白质量影响的研究[J]. 中国新技术新产品, 2021, (15): 69-71. [Li J, Jin C, Li R, et al. Effects of FIV static storage on FIV precipitation and human serum albumin quality[J]. New Technology New Products of China, 2021, (15): 69-71.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-9957.2021.15.024](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-9957.2021.15.024).

收稿日期: 2025 年 10 月 22 日 修回日期: 2026 年 01 月 23 日  
本文编辑: 马琳璐 钟巧妮