

# 人血白蛋白铝离子残留现状分析

詹 栎<sup>1,2</sup>, 曾 浩<sup>1,2</sup>, 王文晔<sup>1,2</sup>, 谢育媛<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** 探究人血白蛋白中铝离子的出厂值及货架期内残留现状, 并重点考察产品使用的玻璃瓶质量提升情况, 为该产品的包材使用评价提供参考。**方法** 采用原子吸收法测定 2023 年人血白蛋白样品并与 2018 年人血白蛋白国家抽检研究数据进行比较; 通过加速试验比较国内两家药用玻璃瓶中样品铝含量变化, 考察玻璃瓶质量。**结果** 8 家企业 2023 年铝离子出厂值较 2018 年明显下降 (下降率 31%~75%); 2023 年货架期内国内产品铝残留较 2018 年平均下降 65%; 2023 年使用的两种玻璃瓶铝离子释放量较 2018 年下降率分别为 78% 与 25%。**结论** 人血白蛋白产品出厂检验和国家抽检铝残留, 以及国内两家重点药品包材生产企业玻璃瓶加速试验样品铝残留均下降, 说明国产玻璃瓶质量提升, 建议生产企业持续关注产品的包材使用与相容性研究。

**【关键词】** 人血白蛋白; 铝离子; 残留量; 玻璃瓶; 原子吸收法

## Analysis of the current status of residual aluminum ion in human albumin

ZHAN Li<sup>1,2</sup>, ZENG Hao<sup>1,2</sup>, WANG Wenxi<sup>1,2</sup>, XIE Yuyuan<sup>1,2</sup>

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

2. NMPA Key Laboratory of Quality Control of Blood Products, Wuhan 430075, China

Corresponding author: XIE Yuyuan, Email: 335214746@qq.com

**【Abstract】Objective** To explore the ex-factory value of aluminum ion in human albumin and the the current status of the residual aluminum ions during the shelf period, and focus on the quality improvement of glass bottles used in the products, so as to provide references for the evaluation of the use of packaging materials of the products. **Methods** The samples of human albumin in 2023 were determined by atomic absorption spectrometry and compared with the national sampling data of human albumin in 2018. The quality of two domestic medicinal glass bottles was investigated by accelerating test to compare the variation of aluminum content in samples. **Results** The ex-factory values of aluminum ions in 8 enterprises in 2023 decreased significantly compared with those in 2018 (the decline rates of 31%-75%). In 2023, the residual aluminum ions of domestic products during the shelf life was 65% lower than that of 2018 on average. Compared with 2018, the aluminum ion release of the two glass bottles used in 2023 decreased by 78% and 25%, respectively. **Conclusion** Both the residual aluminum ions of human albumin products in factory inspection and national sampling inspection, and the residual aluminum ions in glass bottle accelerated test samples of two domestic key

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202401231

基金项目: 2023 年国家药品抽检计划项目

通信作者: 谢育媛, 硕士, 高级工程师, Email: 335214746@qq.com

pharmaceutical packaging material manufacturers decreased, indicating that the quality of domestic glass bottles has improved. It is suggested that the production enterprises should continue to pay attention to the use and compatibility of packaging materials.

**【Keywords】** Human albumin; Aluminum ion; Residue; Glass bottle; Atomic absorption method

人血白蛋白在人体内由肝脏合成,白蛋白是血浆中含量最高的蛋白质,约占血浆蛋白总含量的 50%~60%<sup>[1]</sup>。人血白蛋白第 1 次临床应用可以追溯到二战期间珍珠港事件,用于抢救烧伤的士兵,现已被广泛用于多种疾病的治疗<sup>[2-4]</sup>。人血白蛋白系由健康人血浆分离纯化并经病毒灭活后制成,血浆中本身就存在一定含量的铝,铝残留超标可能引起骨软化病、阿尔茨海默病、低色素性贫血、慢性肾功能损害等潜在风险<sup>[5-6]</sup>。

2017 年国家总局飞行检查发现,某企业人血白蛋白稳定性考察中铝离子超标。随即的官方铝离子检验发现,部分近效期产品的铝离子含量超出限度。铝离子残留量变化影响因素研究表明,铝离子残留量变化与玻璃瓶的类型、枸橼酸残留浓度、储存温度等因素相关<sup>[7-9]</sup>。其中,玻璃瓶的类型是主要影响因素。我国规定生物制品应使用 I 类玻璃瓶包装,而进口品多采用 II 类玻璃瓶包装。加速试验结果显示, I 类玻璃瓶铝离子增加速度显著大于 II 类玻璃瓶,且不同企业生产 I 类玻璃瓶铝离子含量增加速度存在显著差异。其次,枸橼酸含量也是重要的影响因素。产品中枸橼酸残留量和铝离子的增长速度呈正相关,当枸橼酸浓度为 200  $\mu\text{mol/L}$  时,铝离子含量最高超出限度的 3 倍。储存温度也是影响因素之一,同一产品(58  $\mu\text{g/L}$ )放置 60 d, 2~8  $^{\circ}\text{C}$  储存条件下铝离子含量平均增加约 21%,而在 30  $^{\circ}\text{C}$  的储存条件下铝离子含量平均增加约 54%,表明铝离子的增长速度与存储温度呈正相关。

人血白蛋白的铝残留量在储存期内会升高,部分国产人血白蛋白有效期末的铝离子含量超过 200  $\mu\text{g/L}$ ,进口人血白蛋白铝离子含量初始值及有效期末值低于国产<sup>[10]</sup>,研究数据表明,内包装材料玻璃瓶中的铝离子会迁移至产品中,导致产品铝离子含量不断升高。2018 年人血白蛋白探索性研究结果表明不同类型或不同品牌玻璃瓶铝离子的迁移量差异较大<sup>[7]</sup>。本研究拟对比 2023 年与 2018 年收集到的人血白蛋白样

品检验结果;拟对比 2023 年与 2018 年各生产企业铝离子出厂值情况;采用加速试验考察 3 家 I 类玻璃瓶(2 家国产、1 家进口)和 1 家 II 类玻璃瓶(进口),检测在加速条件下各品牌玻璃瓶的铝离子释放量,考察玻璃瓶的质量变化趋势,为企业的包材使用和包装材料的相容性研究提供参考或依据。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

UF55 型电热恒温干燥箱(德国美墨尔特公司);GBC Avanta-PM 型原子吸收光谱仪(澳大利亚 GBC 公司);Milli-Q IQ7000 超纯水机(美国密理博公司);II 类玻璃瓶 1 个厂家(A 厂家);I 类玻璃瓶 3 个厂家(B、C、D 厂家)。

### 1.2 主要药品与试剂

铝离子标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心,GSB 04-1713-2004,批号:17C019-3、23D40213,质量浓度:1 000  $\mu\text{g/mL}$ );硝酸(电子级,国药集团化学试剂有限公司,批号:20210715,含量 69.0%~72.0%)。

2023 年收集到的人血白蛋白样品 57 批次,涉及生产企业 21 家,其中国内样品 49 批次,涉及生产企业 16 家;国外样品 8 批次,涉及生产企业 5 家。收集到的样品均为注射剂,涵盖 10%, 20%, 25% 3 个浓度,共计 4 种规格;2018 年收集到的人血白蛋白样品 153 批次,涉及生产企业 33 家,其中国内样品 126 批次,涉及生产企业 25 家;国外样品 27 批次,涉及生产企业 8 家。收集到的样品均为注射剂,涵盖 10%, 20%, 25% 3 个浓度,共计 8 种规格。2023 年与 2018 年共有 14 家国内生产企业,分别为企业 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N。

## 2 方法与结果

### 2.1 人血白蛋白铝离子残留量的检测方法

取各批次样品,采用《中国药典(2020 版)》

三部中 3208 第一法<sup>[1]</sup>检测铝离子含量：分别制备空白对照溶液、供试品溶液和标准铝加供试品的混合溶液。照原子吸收分光光度法测定，选择铝灯，测定波长为 309.3 nm，狭缝为 0.7 nm。设置石墨炉的干燥、灰化、原子化等炉温程序，精密量取空白对照溶液、供试品溶液和标准铝加供试品的混合溶液各 30  $\mu\text{L}$ ，分别注入仪器，读数。《中国药典》及抽样所涉及的注册标准中规定铝离子残留量限度均为 200  $\mu\text{g/L}$ 。

## 2.2 玻璃瓶对铝离子残留量影响的检测方法

将混合均匀的人血白蛋白溶液灌入不同玻璃瓶中，置于 57  $^{\circ}\text{C}$  恒温干燥箱中进行加速试验，放置 7, 14, 30, 60 d 后取样（每次取完样后放回 57  $^{\circ}\text{C}$  恒温干燥箱中继续加速）测定铝离子残留量，方法同“2.1”项，考察不同玻璃瓶对铝离子释放的影响。

## 2.3 2023年与2018年人血白蛋白铝残留情况对比

尽管按现行《中国药典》及各企业的注册标准检验 2018 年 153 批人血白蛋白和 2023 年 57 批次样品铝残留量，结果全部符合规定，表 1 数据表明货架期内（2023 年）铝离子残留量较 2018 年大幅度降低。2023 年国内企业测得的铝残留量分布在 8~71  $\mu\text{g/L}$  之间，平均值为 28  $\mu\text{g/L}$ ；国外企业测得的铝残留量分布在 2~31  $\mu\text{g/L}$  之间，平均值为 14  $\mu\text{g/L}$ 。2018 年国内企业测得的铝残留量分布在 25~173  $\mu\text{g/L}$  之间，平均值为 81  $\mu\text{g/L}$ ；国外企业测得的铝残留量分布在 19~135  $\mu\text{g/L}$  之间，平均值为 62  $\mu\text{g/L}$ 。结果显示，2023 年人血白蛋白产品的铝离子残留情况相比 2018 年大幅度下降，进口产品均值下降 77%，国内产品下降 65%。说明 2018—2023 年间人血白蛋白产品质量有明显提升。

表 1 2023年与2018年铝离子残留量检验结果对比

Table 1. Comparison of residual amount of aluminum ion test results in 2023 and 2018

	2023进口	2018进口	2023国产	2018国产
批次	8	27	49	126
平均值 ( $\mu\text{g/L}$ )	14	62	28	81
最大值 ( $\mu\text{g/L}$ )	31	135	71	173
最小值 ( $\mu\text{g/L}$ )	2	19	8	25

对测定结果进行频数分布统计，2018 年测得的铝残留量分布在 19~173  $\mu\text{g/L}$  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 2~71  $\mu\text{g/L}$  之间，平均值为 26  $\mu\text{g/L}$ （图 1）。结果

显示，2023 年人血白蛋白产品的铝离子残留情况相比 2018 年大幅度下降，全部分布在 2018 年中位数的左侧。说明 2018—2023 年间各企业对铝离子残留进行了有效控制。

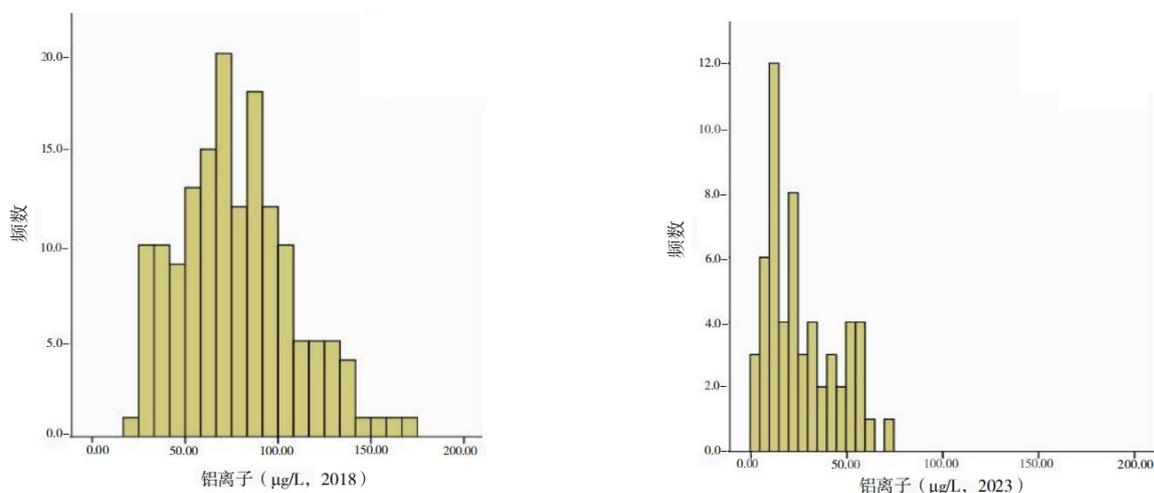


图 1 铝残留结果2018年与2023年频数分布对比图

Figure 1. Comparison of frequency distribution of aluminum residue results in 2018 and 2023

## 2.4 2023 年与 2018 年各生产企业铝离子出厂值情况对比

产品中铝离子残留量的主要影响因素有两个：出厂铝离子残留量和储存过程中玻璃瓶中铝离子的释放量。按现行《中国药典》及各企业的注册法定标准检验 2018 年和 2023 年各生产企业铝离子出厂值，结果全部符合规定，但图 2 数据表明 2023 年各生产企业铝离子出厂值较 2018 年大幅度降低。2023 年与 2018 年共有 14 家国内生产企业，有 7 家企业 2023 年的出厂值明显降低，分别是企业 B、C、F、G、J、K、L，企业 D 出厂值略有升高，其余企业结果持平。说明 2018—2023 年期间人血白蛋白产品质量有明显提升。

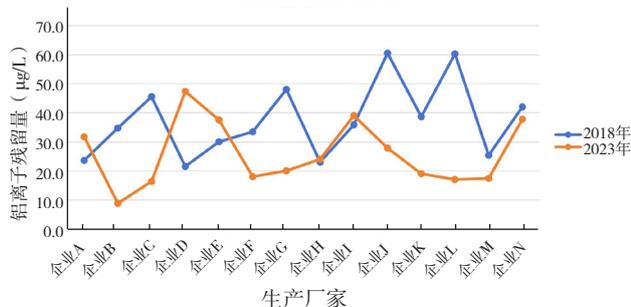


图2 2018与2023年度铝离子出厂值对比图

Figure 2. Comparison of aluminum ion factory test values in 2018 and 2023

## 2.5 玻璃瓶品质提升情况

采取高温加速试验，检测不同品牌玻璃瓶的铝离子释放情况，并与 2018 年数据进行横向对比。结果显示（图 3~ 图 5）国产玻璃瓶近年来质量明显提升，使用 II 类玻璃瓶铝离子含量增长最少。57 °C 加速条件下放置 60 d 时，2023 年 I 类玻璃

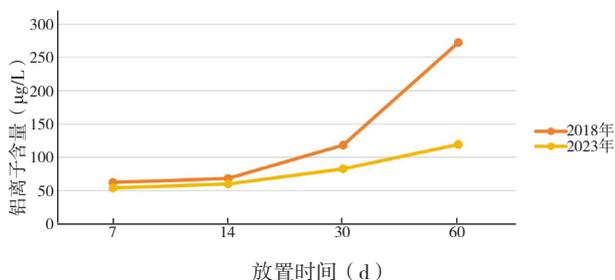


图3 I类玻璃瓶 (C厂家) 加速试验铝离子含量变化图

Figure 3. Changes of aluminum ion content in accelerated test in type I glass bottle (manufacturer C)

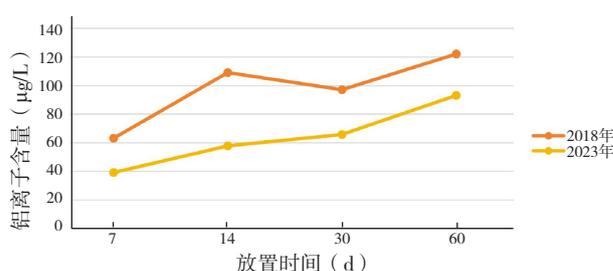


图4 I类玻璃瓶 (D厂家) 加速试验铝离子含量变化图

Figure 4. Changes of aluminum ion content in accelerated test in type I glass bottle (manufacturer D)

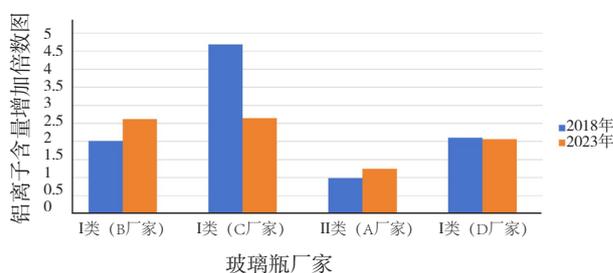


图5 加速试验铝离子含量倍数变化图

Figure 5. Plot of multiples of aluminum ion content in accelerated test

瓶 (C 厂家) 的铝离子释放量为 74 µg/L，I 类玻璃瓶 (D 厂家) 为 48 µg/L；2018 年 I 类玻璃瓶 (C 厂家) 为 214 µg/L，I 类玻璃瓶 (D 厂家) 为 64 µg/L，下降率分别为 78% 与 25%。研究发现，II 类玻璃瓶在的加速试验中释放出的铝离子较低，进行加速试验后，铝离子的含量基本未发生变化，说明国产玻璃瓶近年来质量明显提升，对铝离子的释放有显著的控制效果。

## 3 讨论

铝离子可影响人体神经系统，对人体产生较大影响，因此血液制品注射液应严格控制铝离子的浓度。本实验室在 2018 年对 25 家国内企业生产的 126 批次人血白蛋白样品铝残留进行测定，结果范围为 25~173 µg/L，均值为 81 µg/L；2023 年对 16 家国内企业生产的 57 批次样品进行测定，结果范围为 8~71 µg/L，均值为 28 µg/L。2023 年较 2018 年平均下降 65%，结果表明 2023 年人血白蛋白产品的铝离子出厂值和货架期内铝离子残留量较 2018 年大幅度降低。针对以上研究数据，对部分人血白蛋白生产企业进行调研，发现企业

在生产过程中采用更高品质的助滤剂（硅藻土），增加盐水透析倍数<sup>[12]</sup>，提升生产的自动化水平（如自动控制设置跨膜压恒体积超滤透析）以达到显著降低制品中铝残留的效果。

药品包材中铝离子持续释放可能是影响制品中铝离子残留量上升的主要原因之一<sup>[13-14]</sup>。本实验室通过加速试验，比较国内两家药用玻璃瓶主要生产企业玻璃瓶中样品的铝含量变化，并采用原子吸收分光光度法测定人血白蛋白铝离子残留量，该方法具有灵敏度高、取样量少和化学预处理简单等优点<sup>[15]</sup>。2023年铝含量升高值均值分别为41 μg/L和25 μg/L；2018年检测铝含量升高均值分别为122 μg/L和49 μg/L；2023年较2018年分别下降66%和49%。研究结果显示I类玻璃瓶C厂家和D厂家的玻璃瓶产品质量有提升。电话咨询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。C厂家反馈，2018年以来企业注重产品的质量，加强原材料质控，采用精准投料及自动化生产线，保证了产品的批间一致性；同时对国外产品配方进行深入研究。C厂家和某大学签订了中硼硅玻璃铝离子析出综合性研究的技术开发合同书。D厂家反馈，近几年企业注重与制药企业的交流合作，共同开展了相容性研究；企业着力于新处方的开发，将玻璃瓶中配方中的铝含量降低，对铝离子的释放有显著的控制效果。

研究结果显示，人血白蛋白铝残留量的下降主要源于血液制品生产企业注重在生产过程中选择更优质的包材和辅料，部分包材辅料生产企业也通过和科研院所联合攻关等方式，提升了自身产品的质量。铝离子含量增长与玻璃瓶类型、质量及温度等有关，为企业的包材使用和包装材料的相容性研究提供指导意见。

## 参考文献

- 1 欧阳生珀, 童荣生. 人血白蛋白的合理应用概述[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(4): 425-429. [Ouyang SP, Tong RS. Rational usage of human albumin[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2021, 41(4): 425-429.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.04.18.
- 2 张弋, 刘文汐, 徐小元. 人血白蛋白在肝脏疾病中的应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(12): 74-77. [Zhang Y, Liu WX, Xu XY. Human albumin: management of liver disease[J]. Clinical Medication Journal, 2018, 16(12): 74-77.] DOI: CNKI:SUN:LCYW.0.2018-12-020.
- 3 严汝庆. 人血白蛋白临床应用的研究进展[J]. 中国热带医学, 2013, 13(7): 902-905. [Yan RQ. Advance in clinical application of human serum albumin[J]. China Tropical Medicine, 2013, 13(7): 902-905.] DOI: CNKI:SUN:RDYX.0.2013-07-045.
- 4 冯慧珍, 李琳业. 人血白蛋白在多发伤患者治疗中应用时机的探讨[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 13849-13856. [Feng HZ, Li LY. Discussion on the application time of human blood albumin in the treatment of multiple injury patients[J]. Advances in Clinical Medicine, 2023, 13(9): 13849-13856.] DOI: 10.12677/ACM.2023.1391936.
- 5 Matthew M, Agata C, Maria R, et al. Aluminium in brain tissue in multiple sclerosis[J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(8): 1777. DOI: 10.3390/ijerph15081777.
- 6 Lukiw WJ, Kruck TPA, Percy ME, et al. Aluminum in neurological disease—a 36 year multicenter study[J]. J Alzheimers Dis Parkinsonism, 2019, 8(6):457. DOI: 10.4172/2161-0460.1000457.
- 7 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 albumin[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2019, 54(9): 734-740.] DOI: 10.11669/cpj.2019.09.011.
- 8 肖林. 人血白蛋白制品铝残留量的追踪研究[J]. 药物分析杂志, 2007, 27(8): 1218-1221. [Xiao L. Tracing research of residual aluminum content of human albumin products made in China[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2007, 27(8): 1218-1221.] DOI: 10.16155/j.0254-1793.2007.08.03.
- 9 陈宇堃, 陈倩茹, 邓锋, 等. 人血白蛋白中铝离子含量稳定性试验结果的探讨[J]. 中国药品标准, 2019, 20(4): 332-338. [Chen YK, Chen QR, Deng F, et al. Study on the stability test results of aluminum content in human albumin[J]. Drug Standards of China, 2019, 20(4): 332-338.] DOI: 10.19778/j.chp.2019.04.009.
- 10 王敏力, 肖林, 梁蔚阳, 等. 人血白蛋白批签发留样铝离子含量检验结果讨论与监管思考[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(2): 145-153. [Wang ML, Xiao L, Liang WY, et al. Information statistics and discussion on the results of aluminum content determination of retention samples of

- human albumin[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2018, 53(2): 145–153.] DOI: [10.11669/cpj.2018.02.014](https://doi.org/10.11669/cpj.2018.02.014).
- 11 中国药典 2020 年版. 三部[S]. 2020: 518–519.
- 12 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 bottles and saline dialysis on residual aluminum ions in human albumin products[J]. Chinese Journal of Biologicals, 2022, 35(1): 37–40.] DOI: [10.13200/j.cnki.cjb.003511](https://doi.org/10.13200/j.cnki.cjb.003511).
- 13 杨汇川, 孟丽, 林晓军, 等. 人血白蛋白制备中铝离子含量的控制[J]. 中国输血杂志, 2000, 13(4): 239–241. [Yang HC, Meng L, Lin XJ, et al. Control of aluminium ions Al<sup>3+</sup> level in process of human serum albumin preparation[J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2000, 13(4): 239–241.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-549X.2000.04.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-549X.2000.04.007).
- 14 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 containers and analysis of their effects on aluminum residues in human 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).
- 15 赵沁, 周勤, 倪骏, 等. 人血白蛋白中铝残留量电感耦合等离子体质谱测定法的优化[J]. 中国药师, 2019, 22(2): 363–366. [Zhao Q, Zhou Q, Ni J, et al. Determination optimization of aluminum residues in human albumin by inductively coupled plasma mass spectrometry[J]. China Pharmacist, 2019, 22(2): 363–366.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2019.02.047](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2019.02.047).

收稿日期: 2024 年 01 月 31 日 修回日期: 2024 年 02 月 29 日  
本文编辑: 钟巧妮 李 阳