

靶向降脂药出厂前，要过哪三关

文 / 上海药品检验研究院 张金晶 徐明明



关键词： 靶向降脂药；PCSK9抑制剂；质量检测；药品安全

随着生活水平持续提升和饮食结构不断变化，心血管疾病已成为威胁全球人群健康的“头号杀手”。相关统计数据显示，我国心血管疾病患者基数庞大，且发病群体呈现明显的年轻化趋势。在诸多致病因素中，血液中过高的“坏胆固醇”，即低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C），是引起动脉粥样硬化和心肌梗死的关键危险因素。它悄无声息地附着于血管内壁，日积月累，从脂质条纹发展为粥样斑块，一步步堵塞生命的通道。

传统他汀类降脂药作为临床一线基础治疗药物，虽能有效降低LDL-C水平，却并非适用于所有患者。许多患者即使坚持服药，血脂依然难以达标，不得不面对持续存在的心血管风险；部分人群难以耐受药物带来的不良反应；还有一类“他汀抵抗”患者，服用他汀后降

脂效果微乎其微。值得庆幸的是，现代医学的发展带来了可精准打击LDL-C的“生物导弹”——靶向降脂药。

靶向降脂药可特异性结合前蛋白转化酶枯草溶菌素9（PCSK9）蛋白。PCSK9被视为血管健康的“破坏分子”，能够加速肝脏内负责清除“坏胆固醇”的LDL受体降解。而靶向降脂药通过阻断PCSK9的破坏作用，让LDL受体持续发挥作用，高效清除血液中多余的LDL-C，从而显著降低心血管事件风险。目前，靶向降脂药已成为传统口服降脂药的重要补充，国内已获批的品种包括依洛尤单抗、托莱西单抗和昂戈瑞西单抗等，为众多高胆固醇血症患者提供了新的治疗选择。

然而，靶向降脂药的分子结构远比传统口服降脂药复杂——它就像一台精密的仪器，每一个“零件”



(氨基酸序列)和每一处“结构”(空间折叠)都直接影响其药效。生产过程中任何细微的偏差,都可能导致药效减弱,甚至引发不必要的免疫反应。因此,从研发到出厂,每一支靶向降脂药都必须通过极其严苛的“三重质量关”,中间不容半点疏漏。今天,我们就来看看它在到达患者手中之前,要经历怎样严格的质量检测。

第一关: 身份核验

每一支靶向降脂药出厂前,第一道检测工序便是核验其专属“身份编码”。这一流程如同作战前指挥官逐一核对导弹型号与核心参数。

检测人员首先采用高效液相色谱法进行初步身份鉴别。该技术依靠药物分子在特定流动相环境下的出峰时间完成区分。出峰时间由药物分子与色谱柱固定相之间的相互作用决定,如同每个人都拥有独一无二的指纹,是药物真伪鉴别中最基础的判定依据。若待测样品的出峰时间与标准对照品的偏差超出国家标准允许范围,该批次药品会直接被判定为不合格并予以废弃。

初筛完成后,还需借助精度更高的质谱技术,精准测定药物分子的分子量。即便分子量只有极微小的偏

差,也可能意味着结构异常,相关产品将被立即淘汰。

最为严苛的核验环节为氨基酸序列分析。抗体药物由氨基酸按照固定顺序拼接而成,这项检测会逐一校验药物的氨基酸序列,确保没有丝毫错漏。只有通过这一关,才能保证交到患者手中的药物,是能够精准打击LDL-C的“生物导弹”。

第二关: 纯度检测

靶向降脂药是通过活细胞生产出来的,在复杂的生物制造过程中极易混入各类杂质。这些杂质如果含量过高,轻则影响药效,重则引发过敏等不良反应。因此,纯度检测至关重要。

杂质1: 宿主细胞蛋白

生产抗体药物所用的细胞会分泌自身蛋白,这类蛋白具有潜在致敏性。行业内普遍采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测,一般要求将宿主细胞蛋白残留量控制在百万分之一以下。

杂质2: 宿主DNA残留

宿主DNA残留也需要严格控制,聚合酶链反应(PCR)技术是常用的检测手段。该技术可放大特定DNA片段,即使极少量残留也能被检出,从而将宿主

DNA残留严格控制在安全限值以下。

杂质3: 蛋白聚集体

抗体分子有时候会彼此粘连, 形成聚集体, 不仅大幅降低药效, 还会增加不良反应风险。尺寸排阻色谱法能够依据分子大小把单个抗体分子与聚集体分离开来, 并精确计算聚集体的占比, 保障药液中抗体分子分散均匀。

第三关: 实战考核

靶向降脂药的价值不仅在于设计精密且成分纯净, 更在于其能够精准锁定PCSK9蛋白并稳定发挥预期降脂功效。因此, 最后的第三关堪称真正的“实战考核”。

科研人员运用表面等离子体共振 (SPR)、增强发光邻近均相检测等前沿技术, 定量检测抗体与PCSK9的结合能力。抗体与PCSK9结合越牢固, 其锁定PCSK9的效率就越高。这些技术能够实时监测分子间的相互作用, 提供结合速率和解离速率等关键参数, 为药效评估提供量化依据。

除此之外, 科研人员还会构建体外细胞模型, 模拟肝细胞代谢LDL-C的全过程, 观察靶向抗体是否能够有效解除PCSK9对LDL受体的抑制, 从而提升LDL-C的清

除效率。这一步相当于在药物正式投入临床使用前, 先进行一场可以高度还原人体环境的模拟测试, 确保每一支成品都能精准命中目标, 从而发挥预期疗效。

通关后: 看不见的检测, 看得见的安心

这套严苛的质量检测, 并非实验室中的模拟推演, 而是所有专业药检人员对每一批次靶向降脂药日复一日的严格把关。从身份核实到纯度检测, 再到实战考核, 每一支靶向降脂药都必须闯过重重关卡。每一关都在回答患者最关心的问题: 它安全吗? 它有效吗? 凭什么相信它?

严格的质量检测, 是每一支药物对生命的庄重承诺。当患者在医院拿到这支药时, 它已经通过了无数次精密的检测与严格的筛选。从研发实验室的第一份样品, 到生产线上的每一批次产品, 再到患者手中的那一支针剂, 质量控制的理念贯穿始终, 为药品安全构筑坚实的防线。

日后, 倘若您或家人需要使用靶向降脂药, 不妨回想它们出厂前历经的三重质检关卡。那些普通人看不见的检测, 带给患者的正是看得见的安心。**赛诺菲**

本文编辑: 李修坤

