·新药述评与论坛·

新型冠状病毒肺炎疫情下血液制品安全性探讨

田伯凯[1,2],张　华[2]
(北京大学 1 工学院工业工程与管理系,2 药物信息与工程研究中心,北京 100871)

[摘要] 本文旨在分析新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情下血液制品在安全性上存在的风险,研究世界卫生组织、美国 FDA 以及血浆蛋白治疗制剂协会在 COVID-19 疫情下保证血液制品安全性的应急对策,为我国血液制品监管在突发公共卫生事件时的应对措施提出改进的建议。运用文献资料法、比较研究法和描述性研究法,分析 COVID-19 疫情下我国血液制品监管在应对突发公共卫生事件时存在的问题。我国在应对突发疫情或传染性公共卫生突发事件时,政府监管部门应当与血液制品生产企业、行业协会、专业咨询团队加强沟通合作,及时提供科学性的行业指南,并充分发挥行业协会作用,保证我国已上市血液制品的安全性。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;血液制品;安全性;供血浆者;病毒检测;病毒去除/灭活
[中图分类号] R973　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)19-1794-07

Discussion on the safety of blood products during the COVID-19 pandemic

TIAN Bo-kai[1,2], ZHANG Hua[2]
(*Peking University* 1 *Department of Industrial Engineering and Management*, *College of Engineering*, 2 *Center for Pharmaceutical Information and Engineering Research*, *Beijing* 100871, *China*)

[**Abstract**] To analyze the safety risks of blood products during the COVID-19 pandemic, and to study the emergency countermeasures of the World Health Organization (WHO), the US FDA (FDA) and the Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) to ensure the safety of blood products during the COVID-19 pandemic, in order to suggest improvements for blood product regulation in China in response to public health emergencies. This article uses literature review, comparative research and descriptive research methods to analyze the existing problems of blood product regulation in response to public health emergencies during the COVID-19 pandemic. When responding to sudden epidemic situations or infectious public health emergencies, Chinese government regulatory agencies should strengthen communication and cooperation with blood product manufacturers, industry associations, and professional consulting teams, providing timely scientific industry guidelines to give a full play as the role of industry associations so as to ensure the safety of blood products on the market.

[**Key words**] COVID-19; blood products; safety; plasma donor; virus detection; virus removal/inactivation

1　背景

血液制品可分为白蛋白、免疫球蛋白和凝血因子三大类,其生产制备所用的原料来源于人类血液或血浆,在医院临床急救、诊断治疗等领域具有不可替代的作用[1]。目前我国用于血液制品生产的原料仅限于单采血浆站采集的原料血浆,而来源于血站的临床回收血浆尚无法像欧洲、美国和其他国家合法用于血液制品的生产[2-4]。我国的血液制品按照《中华人民共和国献血法》、《血站管理办法》和《血液制品管理条例》等法律、法规主要由 2 个政府部门共同监管,国家卫生健康委员会负责监管原料血浆的采集和供应,国家药品监督管理局负责监管

[作者简介] 田伯凯,男,硕士研究生,研究方向:监管科学与质量管理。E-mail: 1801214088@pku.edu.cn。
[通讯作者] 张华,女,高级工程师,研究方向:药品监管法规与政策研究。E-mail: hzhang@lflegend.com。

血液制品的生产和经营[5]。

血液制品的安全性风险主要是病原体经产品输注造成传染病传播,如艾滋病、乙肝、丙肝、梅毒等。保证血液制品中无可传播传染病的病原体主要控制3个环节:供血浆者筛选、原料血浆的病原体标志物检测、血液制品生产过程中的病原体去除或灭活(见图1),即筛选出体内没有传染病病原体的健康人员作为供血浆者进行原料血浆采集;采集后的病原体标志物检测结果为阴性且符合检疫期要求的原料血浆方可投料用于生产;生产过程中以物理或化学方法去除或灭活可能存在的病原体,如梅毒螺旋体可用过滤的方法去除,病毒可用纳米过滤或有机溶剂/去污剂的方法去除或灭活,从而保证血液制品的安全性。

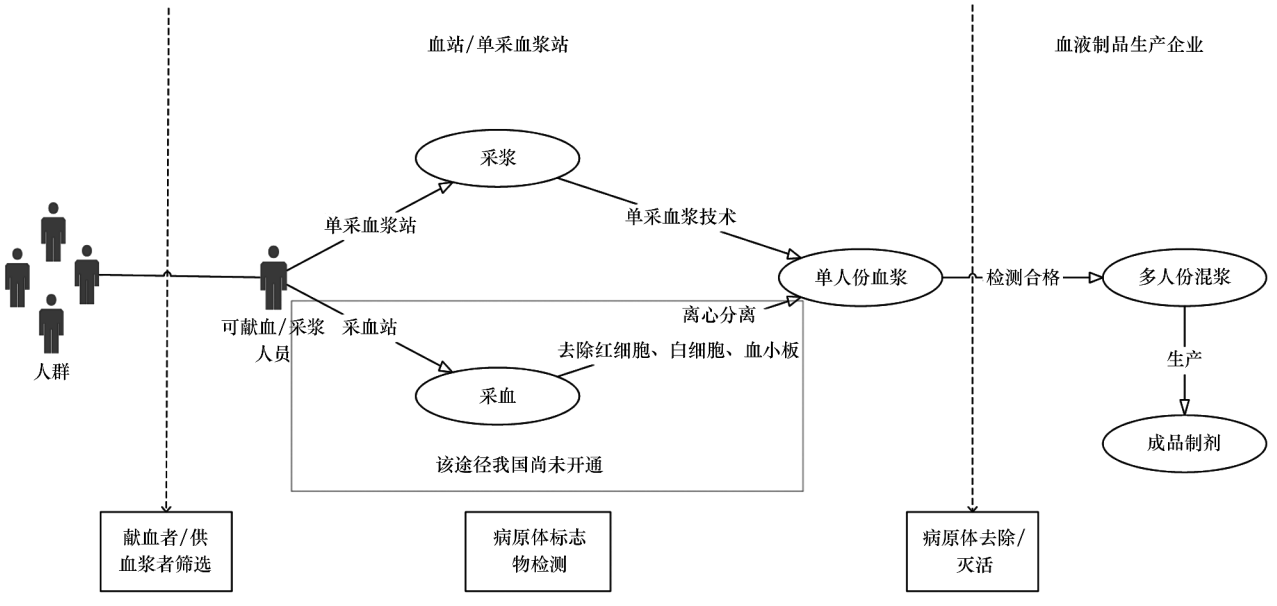


图1 血液制品生产流程

由于原料血浆具有人源性的特点,2019年的新型冠状病毒(SARS-CoV-2,以下简称新冠病毒)作为新病原体的出现,给血液制品的安全性带来风险;此外,我国把新型冠状病毒肺炎(COVID-19)康复者的恢复期血浆也纳入到COVID-19的治疗方案中[6],但恢复期血浆缺少用于血液制品生产的原料血浆检疫期管理环节,具有更高的安全性风险。基于上述问题,有必要开展COVID-19疫情下血液制品的安全风险和应对措施研究。

本文以COVID-19疫情为例,通过研究新冠病毒暴发后WHO、美国FDA和血浆蛋白治疗制剂协会(Plasma Protein Therapeutics Association,PPTA)对保证血液制品安全性的3个环节所采取的应对措施,分析我国已采取的应对措施及其中存在的问题,为我国科学合理应对突发公共卫生事件,保证血液制品的安全性提出建议。

2 国外突发疫情时保证血液制品安全性的应对措施

2.1 健康供血浆者/献血者的筛选 从原料血浆来源上把控,筛选出体内没有传染病病原体的健康人员作为供血浆者是保证血液制品安全的第一道防线。针对献血者筛选,WHO提出:① 对潜在献血者进行教育,对身体不适或有发热和呼吸系统疾病的体征和症状的个人要筛除。如果献血者在献血后28 d内出现呼吸系统疾病,应立即通知血液中心。② 对康复的COVID-19确诊患者、可能直接接触过COVID-19确诊病例的人,以及来自正在发生社区传播的地区的人应避免在至少28 d内献血。③ 应建立人员系统,使受感染的献血者在康复后能重新进入,在完全康复28 d后能再次献血。该系统也可以支持采集用于治疗COVID-19患者的恢复期血浆。④ 建立追溯系统,若献血者献血后出现与COVID-19相符的疾病,或献血后与确诊病例接触的情况,作为预防性措施,可召回14~28 d内捐献的血液和血液成分[7]。

2.2 COVID-19康复者恢复期血浆的采集与病原体/抗体检测 新冠特免血浆制品是用康复者捐献的含高效价新冠病毒特异性抗体的血浆制备而成,用于新冠病毒感染危重患者的治疗。采集COVID-19

康复者的恢复期血浆就需要对供血浆者进行筛选以降低安全风险。新冠病毒检测常用的方法有核酸检测和抗体检测。核酸检测是确诊新冠病毒的“金标准”,目前广泛使用实时荧光定量(RT-PCR)技术,检测位于病毒 *ORF1ab* 和 *N* 基因上的 2 个靶标[8-9]。在感染新冠病毒后,血清特异性抗体会逐渐产生,首先出现免疫球蛋白 IgM 抗体,然后出现 IgG 抗体。根据表 1 所示的新冠病毒感染后各个时期核酸检测与抗体检测结果的临床意义可知,只有核酸检测结果为阴性,抗体检测结果中的 IgM 和 IgG 抗体均呈阳性的 COVID-19 康复者才符合恢复期血浆的供血浆者筛选标准。

表 1 核酸检测与抗体检测结果关系[10]

核酸	IgM	IgG	临床意义	说明
+	−	−	感染早期	病毒复制达到核酸检测下限,但抗体尚未产生
+	+	−	感染早期	免疫系统产生 IgM 抗体,暂未产生 IgG 抗体或者 IgG 抗体含量不够
+	−	+	感染中晚期或复发感染	感染时间超过 1 个月,恢复期 IgG 较急性期增长 4 倍以上可诊断复发
+	+	+	感染活跃期	机体对病毒产生一定免疫力
−	+	−	感染急性期	存在核酸假阴性可能,需复查
−	−	+	既往感染过,但体内病毒已被清除	IgG 抗体存在时间较长
−	弱阳	−	初次感染载毒量极低的病毒并处于早期	载毒量低于核酸检测下限,机体只产生极少量 IgM 抗体;需排除类风湿因子阳性引起的 IgM 假阳性
−	+	+	近期感染并处于恢复期,体内病毒被清除	处于恢复期,但 IgM 尚未降低到检测下限水平

然而,Woloshin 等[11]的研究指出 COVID-19 患者可能存在 RT-PCR 假阴性,假阴性率从 2% 至 29% 不等。为降低假阴性的检测概率,可通过增加检测次数来提高准确性,其原理如下。

设群体感染率为 Q,仪器检测灵敏度为 q,连续检测 n 次都是阳性,每次检测互相独立、等效,结果的可信度(即被检测者的确携带抗体的概率)为 P_n,则连续 n 次检测为阳性的概率为:

$$P_n = \frac{1}{1 + \frac{1-Q}{Q} \times (\frac{1-q}{q})^n}$$

表 1 可看出,处于恢复期的康复者虽核酸检测呈现阴性,但抗体检测为阳性,为估计群体感染率应采取抗体检测数据。武汉在 1.7 万余人的抗体检测中,抗体阳性率为 3.8%[12],由于疫情较为严重,假设我国整体群体感染率 Q 为 3.5%,仪器检测的准确性为 88%[13],假设采样管、取材方法正确以及病情无变化的前提下,无时间间隔重复检测,将连续检测 1 ~ 3 次的结果呈阳性的可信度代入公式后经计算可得:P_1 = 21.0%;P_2 = 66.1%;P_3 = 93.5%。

可见连续检测 3 次的检测结果为阳性的可信度达到 93.5%,较为准确,重复检验对排除试剂灵敏度影响出现的假阴性、筛选出符合标准的 COVID-19 康复者采集恢复期血浆具有重要意义。

2.3 血液制品生产过程中的病原体去除或灭活

在对原料血浆或血液进行病原体检测时,由于常规筛选病毒性疾病的“窗口期”、试剂的灵敏度、新病原体出现以及各类病毒标志物筛查方法学的局限性,使用血液制品仍存在一定的风险[14]。为提高血液制品的安全性,有必要在血液制品生产过程中增加病原体去除或灭活工艺并对其有效性进行验证。值得注意的是,梅毒螺旋体作为梅毒的病原体不属于病毒,本文不做讨论,此处仅关注病毒的去除和灭活。病毒去除和灭活的常见方法见表 2。

表 2 血液制品生产过程中常见病毒去除/灭活方法

病毒去除/灭活	方法	说明
病毒去除	膜过滤法	利用蛋白质和病毒大小差异及滤膜对病毒的吸附分离病毒,应与其他灭活方法联合使用,不做单独使用[15]
	层析法	利用组分与固定相亲和力或相互作用的差别实现组分分离,如凝胶过滤层析依据蛋白质分离之间差异,使其保持一定流速通过介质,从而起到分离效果[16]

续表 2

病毒去除/灭活	方法	说明
病毒灭活	巴氏消毒法	液态白蛋白经 60 ℃恒温处理 10 h,能灭活所有脂包膜病毒和大部分非脂包膜病毒[15],主要用于白蛋白和 IVIG 病毒灭活
	干热法	制品冻干后经 60 ~ 80 ℃、10 ~ 72 h 加热法或 80 ℃、72 h 加热法,使病毒的分子和结构发生变化[17],主要用于凝血因子的生产
	γ 射线辐照法	γ 射线辐照的电离作用产生游离基,破坏生物大分子的共价键。20 ~ 50 kGy 剂量的 γ 射线辐照几乎能灭活所有病毒[18],常用 γ 射线放射源:钴-60 和铯-137
	短波紫外线灭活法	波长 254 nm 的短波紫外线可干扰细胞转录复制,导致细菌、病毒和霉菌等病原体死亡,对无包膜病毒可达到灭活效果[19]
	有机溶剂/去污剂(S/D)法	破坏脂包膜病毒的脂膜来达到去除病毒的效果[20],但对非脂包膜病毒如甲肝病毒无灭活作用,常用灭活条件:1% 磷酸三丁酯和 1% 聚乙二醇辛基苯基醚在 24 ℃处理 4 h,或 1% 吐温-80 处理 6 h 及以上
	低 pH 孵放法	pH = 4,30 ℃ ~ 37 ℃条件下保温超过 20 h,灭活脂包膜病毒,可避免免疫球蛋白聚合[21]
	辛酸灭活法	pH 4.5 辛酸盐离子化:非离子化 = 1∶2,非离子 CA 进入病毒脂包膜破坏磷脂结构或/和嵌入磷脂膜的蛋白质,使病毒失去复制能力而丧失感染性[22],主要用于免疫球蛋白的制备
	光化学法	光敏剂在光照下产生自由基或单线态氧,氧化损伤病毒的分子结构,使病毒灭活。常用光敏剂:亚甲蓝、补骨脂素、核黄素。血浆内亚甲蓝的有效灭活浓度为 1 μmol·L^{-1}[23]

为保障血液制品安全性,PPTA 及其成员公司对现有病毒去除或灭活工艺的有效性进行了评估,基于以下要点得出血浆衍生物的生产工艺可以去除/灭活 SARS-CoV-2,不存在通过这些产品传播病毒的假定风险[24]:① SARS-CoV-2 是一种呼吸道病毒,主要感染呼吸道。目前还没有报道表明呼吸道病毒,包括流感病毒以及导致严重急性呼吸综合征(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)的冠状病毒会通过血液和血液成分(包括血浆和血浆衍生药品)传播。② 新冠病毒是一种大型病毒(直径约 60 ~ 140 nm),相对较大的尺寸和脂质包膜使其极易受到制造过程中使用的病毒灭活和去除能力步骤的影响,例如膜过滤法。③ 新冠病毒是一种脂质包膜病毒,易受制造过程中使用的病毒灭活和去除能力步骤的影响,例如溶剂洗涤剂(S/D)、低 pH 值孵放、加热法。④ 上述过程的有效性已在其他与新冠病毒非常相似的脂质包裹的模型病毒上得到了证明,例如人冠状病毒 229E 和 OC43,SARS-CoV。

2.4 应对突发疫情的专业团队 FDA 的生物制品评价与研究中心(Center for Biologics Evaluation & Research, CBER)下设血液研究与审评办公室(Office of Blood Research and Review,OBRR),负责血液、血浆蛋白制品、免疫球蛋白、血源筛查用体外诊断试剂、逆转录病毒的体外诊断试剂、血型分型试剂、采血或采浆的设备、耗材与软件等产品上市前的审评与上市后监管,还负责血站或单采血浆站的登记注册、许可与日常检查,制定血液及血液制品的监管政策、行业指南等。该办公室建立了一套已运行多年并行之有效的应急机制。例如,在 COVID-19 疫情暴发后,FDA 就与疾病控制中心、其他联邦部门以及国际机构密切合作,监测疫情暴发情况[25-26]。早在 2020 年 2 月 4 日即对外公开发布《关于新型冠状病毒疫情给采供血机构的重要信息》(“Important Information for Blood Establishments Regarding the Novel Coronavirus Outbreak”),说明 FDA 当前的想法并向采供血机构提供考虑意见,以确保临床用血及其血液制品的安全,并又于 2020 年 3 月 11 日、5 月 11 日进行更新[27]。2020 年 4 月 8 日 FDA 对外公开发布《行业指南:研究性新型冠状病毒恢复期血浆》(“Guidance for Industry: Investigational COVID-19 Convalescent Plasma”),并于 2020 年 4 月 13 日和 5 月 1 日进行更新[28]。

3 COVID-19 疫情突发时我国保证血液制品安全性的应对措施及其存在的问题

3.1 未建立突发疫情的应急机制和方案 COVID-19 疫情暴露出我国尚未建立国家层级的应急机制和方案来保证原料血浆和血液制品的安全与供应问题。COVID-19 疫情期间,国家药品监督管理部门和国家卫生健康委员会对加快合格血液制品的上市供应[29]和保障血液安全供应做了大量工作,但我国缺

乏类似美国 FDA 的国家层面在突发公共卫生事件时快速响应的应急机制。

3.2 缺少对从原料血浆采集到血液制品生产全面评价安全性风险的专业团队 国家药品监督管理部门和国家卫生健康委员会未对疫情期间保证原料血浆和血液制品的安全和供应公开发布工作文件,尤其是如何保证作为血液制品重要生产原料的血浆安全和供应,缺乏对单采血浆站和血液制品生产企业具体的指导。我国尚缺乏可加强两部门沟通、给出科学建议的专业团队,以便对从原料血浆采集到血液制品生产进行及时、全面的安全性风险评估。

3.3 缺少疫情期间供血浆者筛选的指导意见 《中华人民共和国药典》2015 年版三部对筛选常规采集用于血液制品生产的供血浆者有明确要求[28]。针对本次 COVID-19 疫情,国家卫生健康委员会还数次发文提出要求和指导,加强献血者或供血浆者筛选,以保证临床用血液和血液制品的安全性,如:① 献血者筛选,国家卫生健康委员会在《关于做好新型冠状病毒肺炎疫情期间血液安全供应保障工作的通知》中要求对于具有流行病学史的献血者劝其暂缓 4 周献血;对体温异常或有干咳症状者暂缓献血[30]。《关于进一步落实科学防治精准施策分区分级要求做好疫情期间血液保障工作的通知》中,国家卫生健康委员会要求各省级卫生健康行政部门应当结合当地实际情况确定血液筛查策略,根据风险级别开展新冠病毒血清学或核酸检测,保证血液安全[31]。该文件中有关献血者筛选的要求对供血浆者筛选同样具有指导意义。② 供血浆者筛选,《关于印发进一步加强新冠肺炎康复者恢复期血浆救治工作方案的通知》要求成立国家级和地方级专家组,指导血浆采集、检测、制备、储存运输等实施全程质量控制,保障血浆符合质量要求[32]。但该文件中供血浆者筛选适用的对象是“COVID-19”康复者,而非常规的供血浆者筛选。

从国家卫生健康委员会上述所发文件来看,我国对血液采集、献血者筛选以及“COVID-19”康复者的恢复期血浆采集均有政府部门提出的明确要求,但将恢复期血浆用于 COVID-19 的治疗方案,无法实施原料血浆检疫期管理制度,基于病毒核酸扩增法检测的检疫期为 60 d,基于酶联免疫吸附法的检疫期为 90 d,对于康复者筛选需要实施更为严格的标准方可保证恢复期血浆的安全性。

此外,对于疫情期间疫区、非疫区筛选用于血液制品生产原料血浆采集的供血浆者,政府部门缺乏明确的技术指导意见,如是否增加病毒检测。

3.4 缺少对原料血浆检测新冠病毒的指导意见 在缺乏疫苗和特效治疗药物的前提下,采用特免血浆制品治疗新冠病毒感染是有效的方法[33-35]。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》中增加了“康复者血浆治疗”方法,建议适用于病情进展较快、重型和危重型患者[6]。《新冠肺炎康复者恢复期血浆临床治疗方案》[36]中增加了对新冠病毒的特殊检测,新冠病毒核酸单人份检测应为阴性,建议有条件的开展病毒中和试验确定抗体效价,但方案中未说明保证检测质量、提高筛选准确性和灵敏度的考虑要点,如检测所用体外诊断试剂的灵敏度,也未明确重复检验在新冠病毒核酸检测中的重要性。

针对新冠病毒康复者恢复期血浆,我国政府部门明确了增加对新冠病毒核酸和抗体检测的要求,但对原料血浆是否增加新冠病毒核酸检测缺乏具体的技术指导意见。

3.5 缺少已有病原体去除或灭活工艺对新冠病毒有效性的评估 为保证血液制品的安全性,除开展供血浆者筛选和病原体检测外,在保证不影响血液制品的结构、功能及对人无不良反应的前提下,有必要对血液制品进行病原体去除/灭活。由于病原体特征(大小、是否脂包膜病毒、耐热度等)不同,现有的病毒去除/灭活工艺是否依然有效需进行评估,但我国政府部门或行业协会均未对血液制品的生产中已有的病毒去除或灭活工艺对新冠病毒是否有效提出专业评估指导意见。

4 应对突发疫情保证血液制品安全性的建议

4.1 建立突发疫情的应急机制和方案 建议我国相关政府部门参照 WHO 的相关指南建立突发疫情时保证原料血浆和血液制品安全与供应的应急机制和方案。为协助血液管理机构制定国家层级的计划,应对传染性疾病对血液供应充足性或安全性带来的威胁,WHO 于 2019 年颁布指南,用于指导国家血液管理机构通过计划如何及时、有控制、恰当地应对任何特定传染病的威胁,以及随后可能出现的紧急状况[38]。我国作为 WHO 的成员国之一,可以参照该指南,由国家卫生健康委员会和国家药品监督管理局共同制定我国突发疫情期间保证原料血浆和血液制品安全与供应的完整应急机制和方案,内容可包括疫情情况(疫情调查、流行病学、地方性);对病原体的认知(输血造成感染、病理学);应对风险

的可能做法(不采取行动、停止采集、在特定区域停止采集、检测筛选、病原体去除或灭活、从低风险地区进口)等,使应对疫情的各项工作能临危不乱、有条不紊地快速有序开展。

4.2 政府监管部门建立专业团队 针对我国目前由卫生行政部门和药品监督管理部门的血液制品监管职能分工,为加强2个政府监管部门之间的沟通,建议国家卫生行政部门与国家药品监督管理部门共同建立一个跨部门的血液制品专业监管团队,由2个部门承担原料血浆或血液制品监管的机关处室牵头,承担具体监管职能的事业单位参与,其成员应包括但不限于医学、血液学和其他相关专业领域的科学家和医师,共同承担国内血液制品监管顶层设计的研究职能,包括对血液制品相关法规、部门规章、指导原则和标准的制订进行协调;定期对国内原料血浆的采集和供应及监管,血液制品的生产、经营和使用及监管的情况进行沟通,分享监管信息;每年对原料血浆和血液制品的供应、监管情况进行汇总、回顾和分析,提出改进或调整监管的建议,并与全国单采血浆站和血液制品生产企业、行业协会分享相关信息。在疫情突发时做出快速响应,由血液制品专业监管团队共同制定并公布针对单采血浆站和血液制品生产企业保证原料血浆和血液制品安全与供应的具体措施或指导意见,确保国内上市血液制品的安全。

4.3 发挥行业协会作用 行业的健康发展除科学监管外,还需企业及行业协会的共同参与。在新冠病毒疫情出现后,PPTA连同WHO和企业对现有病毒去除/灭活方法的有效性进行验证,为血液制品的安全性提供保障。我国尚未拥有血液制品行业协会,建立独立于企业、政府机构的血液制品行业协会,有助于加强行业内的沟通协调。充分发挥行业协会的作用,与政府机构分工合作,为行业提供科学技术上的指导,在保障血液制品安全性的同时提高行业效率。

4.4 献血者/供血浆者筛选 供血浆者筛选应依据疫区和非疫区的疫情严重程度制定不同的应对方案。如对疫情严重的疫区,可考虑停止该地区的采浆活动,转而从该国未受疫情影响的地区调拨“安全”血浆或组分。如2005—2006年,法国留尼汪岛发生了重大的基孔肯雅热疫情,该岛上停止了所有采血活动,转而从法国获取血液和成分[7]。突发疫情的应对可能会用到康复者的恢复期血浆,建议国家卫生行政部门和国家药品监督管理部门共同协商,制订出通用的康复者恢复期血浆采集、处理和使用的指导原则、审批程序和一般要求。

4.5 病原体检测 针对新病原体在原料血浆是否增加该病毒检测也应有明确指导方案。如此次COVID-19疫情受灾严重的武汉,在2020年5月14日0时至6月1日24时集中核酸检测近990万人,没有发现确诊病例,检出无症状感染者300名,检出率为0.303·万人$^{-1}$。在感染率低且病毒去除/灭活工艺有效的前提下,可采用健康询问的方式做排查,不对固定供血浆者进行新冠病毒的核酸或抗体检测,但对首次供血浆者可考虑进行新冠病毒的核酸检测。

4.6 病原体去除或灭活 基于新病原体的特征(大小、是否脂包膜病毒、耐热度等),可对其类别进行划分[39]。依据应对此类病毒的经验,辅助对病毒去除/灭活工艺有效性的评估。此外可将建立的疫情应急方案、评估病原体经血液制品传播的风险,以及评估血液制品生产过程中已有的病毒去除或灭活工艺对于该病原体的适用性及其效果的要求,纳入《药品生产质量管理规范》“血液制品附录”,使我国突发疫情时的应急方案更为完整。

5 结语

本文分析了COVID-19疫情下血液制品存在的问题,如缺少供血浆者筛选的指导方法和缺少病原体检测技术依据。分析影响血液制品安全性的3个环节,即供血浆者筛选、原料血浆中病原体标志物的检测以及生产过程中病毒的去除或灭活工艺,论述WHO,FDA以及PPTA的应对突发传染性公共事件对策。血液制品作为政府严格监管的产品,除有科学技术因素外,在我国还涉及国家卫生健康委员会和国家药品监督管理局跨部门协调监管,为应对大流行病或传染性公共突发事件,应建立国家层级的应急机制和方案来保证原料血浆和血液制品的安全与供应,建议国家卫生健康委员会和国家药品监督管理局联合构建监管血液制品的专业团队,共同承担国内血液制品监管顶层设计的研究职能;建立独立的第三方血液制品行业协会,充分发挥协会作用;加强政府监管部门、行业协会、血液制品生产企业之间的沟通,形成有效协商的良好局面。

本文重心在于血液制品的安全性问题,对于产品可及性和血浆的充足性并未深入探讨,但在制定政策方案时,除要考虑血液制品的安全性,还应权衡

血浆充足性问题(**志谢**:本项研究在查阅资料过程中,得到北京大学药物信息与工程研究中心《国内血液制品现状与监管对策研究》课题组的支持,并得到中国食品药品检定研究院侯继峰主任的专业指导,北京大学工学院郑强教授对文章的修改和指导,特此感谢)。

[参 考 文 献]

[1] 章金刚. 血液制品及其在伤病救治中的应用[J]. 军事医学, 2015,39(3):161 - 164.
[2] 国务院. 国务院血液制品管理条例[S]. 1996.
[3] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国献血法[S]. 1997.
[4] 卫生部. 血站管理办法[S]. 2006.
[5] 卫生部,国家发展和改革委员会,国家食品药品监督管理局. 关于联合印发《关于单采血浆站转制的工作方案》的通知[S]. 2006.
[6] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[S]. 2020.
[7] World Health Organization. Interim guidance: Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19)[S]. 2020.
[8] 张永卓,王晶,傅博强,等. 2019 新型冠状病毒的核酸检测[J]. 计量学报,2020,41(4):393 - 398.
[9] SHEN M, ZHOU Y, YE J, *et al*. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus[J]. *J Pharm Anal*, 2020, 10(2):97 - 101.
[10] 兴证医药健康. 新冠病毒各种检测方法优缺点对比[EB/OL]. (2020). http://innomd.org/article/5eb3a83607bace0521ec73cf.
[11] WOLOSHIN S, PATEL N, KESSELHEIM AS. False negative tests for SARS-CoV-2 infection—challenges and implications [J]. *N Engl J Med*, 2020,383(6):e38.
[12] XU X, SUN J, NIE S, *et al*. Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China[J]. *Nat Med*, 2020,26(8):1193 - 1195.
[13] XIAO B, ZHOU Q, LEI T, *et al*. Application of laboratory diagnostic technologies for SARS-CoV-2: current progress and prospect[J]. *Journal of Southern Medical University*,2020,40(4): 601 - 605.
[14] 谭美芳, 单桂秋. 血液成分病毒灭活的研究进展[J]. 华南国防医学杂志,2012,26(6):610 - 613,618.
[15] 付瑞, 岳秉飞. 血液制品中病毒检测控制与风险管理[J]. 临床药物治疗杂志,2020,18(1): 7 - 10.
[16] 林孝发. 层析技术在血液制品分离纯化中应用的探讨[J]. 微生物学免疫学进展,2015,43(1):73 - 78.
[17] 宋清爽, 吴恩应, 张运佳,等. 血液制品病毒灭活及去除工艺进展[J]. 生物技术通讯, 2012, 23(4):627 - 630.
[18] 程文琴, 张艳宇, 周锡鹏, 等. 钴-60 γ 射线辐照法消毒冻干免疫球蛋白的效果观察[J]. 中国消毒学杂志, 2007,(4): 301 - 305.
[19] 李冬梅, 金晶, 是翡, 等. 短波紫外线对人凝血因子 Ⅷ 中猪细小病毒灭活的研究[J]. 国际生物制品学杂志, 2017,40(5): 228 - 231.
[20] 王剑霓. 有机溶剂/去污剂处理血浆的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展,2003(2):83 - 86.
[21] 血浆制剂病毒灭活及去除方法及需要注意的问题[EB/OL]. (2018). https://bbs.yaozh.com/thread-306870-1-1.html.
[22] LUNDBALD JL, SENG RL. Inactivation of lipid-enveloped viruses in proteins by caprylate[J]. *Vox Sang*, 1991,60(2):75 - 81.
[23] 李雯瑛. 亚甲蓝光化学法灭活血浆病毒对血浆成分的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(1):95 - 97.
[24] Plasma Protein Therapeutics Association. New Coronavirus (SARS-CoV-2) and the safety margins of plasma protein therapies[EB/OL]. (2020). https://www.pptaglobal.org/media-and-information/ppta-statements/1055-2019-novel-coronavirus-2019-ncov-and-plasma-protein-therapies.
[25] US Food and Drug Administration. Important information for blood establishments regarding the novel coronavirus outbreak [EB/OL]. (2020). https://www.csbt.org.cn/plus/view.php?aid=16649.
[26] US Food and Drug Administration. Guidance for industry: investigational COVID-19 convalescent plasma[EB/OL]. (2020). https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-covid-19-convalescent-plasma.
[27] US Food and Drug Administration. Important information for blood establishments regarding the novel coronavirus outbreak [EB/OL]. FDA. https://www.csbt.org.cn/plus/view.php? aid=16649.
[28] US Food and Drug Administration. Guidance for industry: investigational COVID-19 convalescent plasma[EB/OL]. (2021). https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-covid-19-convalescent-plasma.
[29] 李利, 焦红. 全力保障疫情防控药品医疗器械上市供应和质量安全[EB/OL]. (2020). http://www.qstheory.cn/dukan/qs/2020-04/01/c_1125791125.htm.
[30] 国家卫生健康委员会. 关于做好新型冠状病毒肺炎疫情期间血液安全供应保障工作的通知[S]. 2020.
[31] 国家卫生健康委员会. 关于进一步落实科学防治精准施策分区分级要求做好疫情期间血液保障工作的通知[S]. 2020.
[32] 国家卫生健康委员会. 关于印发进一步加强新冠肺炎康复者恢复期血浆救治工作方案的通知[S]. 2020.
[33] ROJAS M, RODRIGUEZ Y, MONSALVE DM, *et al*. Convalescent plasma in COVID-19: Possible mechanisms of action[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(7):102554.
[34] World Health Organization. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks-interim guidance for national health authorities and blood transfusion services[S]. 2014.
[35] ROJAS M, RODRIGUEZ Y, MONSALVE DM, *et al*. Convalescent plasma in COVID-19: Possible mechanisms of action[J]. *Autoimmun Rev*, 2020,19(7):102554.
[36] 国家卫生健康委员会. 新冠肺炎康复者恢复期血浆临床治疗方案[S]. 2020.
[37] 李利, 焦红. 全力保障疫情防控药品医疗器械上市供应和质量安全[EB/OL]. 2020. http://www.qstheory.cn/dukan/qs/2020-04/01/c_1125791125.htm.
[38] World Health Organization. Protecting the blood supply during infectious disease outbreaks: guidance for national blood services [S]. 2019.
[39] 国家卫生健康委员会. 中国-世界卫生组织新型冠状病毒肺炎(COVID-19)联合考察报告[S]. 2020.

编辑:王宇梅/接受日期:2020 - 11 - 16