# 第二代 WHO 重组人胰岛素样生长因子 -1（IGF-1）国际对照品的国际协作标定

丁晓丽，李 懿，张 慧*，李 晶，梁成罡*

（中国食品药品检定研究院激素室，国家卫生健康委员会生物技术产品检定方法及其标准化重点实验室，北京 102629）

**摘要**：英国国家生物制品检定所（NIBSC）组织国际协作标定以建立世界卫生组织（WHO）第二代重组人胰岛素样生长因子 -1（IGF-1）的国际对照品。标定分 2 个阶段，中国食品药品检定研究院参加了第 1 阶段的标定工作。以初级校准物（PS01）为对照品，采用高效液相色谱法进行试验，以标准曲线法对 IGF-1 待标品的含量进行计算。结果显示，本实验室系统适用性试验结果均符合要求，平行 3 次试验结果（分别为每安瓿 32.874、33.099 及 33.042 μg）均被采纳，平均值为每安瓿 33.005 μg，与待标品（19/166）的最终赋值（每安瓿 33.0 μg）基本一致。目前 IGF-1 待标品（19/166）已作为第二代 IGF-1 国际对照品在 NIBSC 网站进行公布使用。本研究对我国国家对照品的建立与标定有良好的示范及借鉴意义。

**关键词**：重组人胰岛素样生长因子 -1；国际对照品；国际协作标定；高效液相色谱法；标准曲线法；含量测定

**中图分类号**：R926 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2022）08-1173-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.08.012

# International Collaborative Standardization of the 2nd WHO International Standard for Recombinant Human Insulin-like Growth Factor-Ⅰ（IGF-Ⅰ）

DING Xiaoli, LI Yi, ZHANG Hui*, LI Jing, LIANG Chenggang*

(*NMPA Key Lab. of Research on Quality and Standardization of Biotech Products, Division of Hormone, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629*)

**ABSTRACT**: To establish the 2nd WHO international standard for recombinant human insulin-like growth factor-Ⅰ (IGF-Ⅰ), an international collaborative standardization was organized by National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC). The study was conducted in two phases. Our institute (National Institutes for Food and Drug Control) took part in phase 1. Taking primary calibrant PS01 as reference standard, the content of candidate international standard (IS) was determined by HPLC, using standard curve method. The results of system suitability test met requirements in the protocol, and the data of 3 assays (32.874, 33.099 and 33.042 μg per ampoule, respectively) submitted by our laboratory had been all adopted. The mean value was 33.005 μg per ampoule, which was basically consistent with the assigned content (33.0 μg per ampoule) of the candidate IS (19/166). At present, the candidate IS (19/166) has been used as the 2nd WHO international standard for IGF-Ⅰ on NIBSC website. This research provided a reference for the establishment and standardization of national reference substance in China.

**Key Words**: recombinant insulin-like growth factor-Ⅰ; international standard; international collaborative standardization; HPLC; standard curve method; assay

**收稿日期**：2022-03-18

**作者简介**：丁晓丽（1982—），女，副研究员，从事药物分析研究。

**通信作者**：梁成罡（1970—），男，研究员，从事激素及生物技术药物质量控制研究。

张 慧（1964—），女，主任药师，从事激素及生物技术药物质量控制研究。

E-mail：zhanghui313@sina.com

胰岛素样生长因子 -1（insulin-like growth factor-Ⅰ，IGF-1），主要产生于肝脏细胞，是一种调节机体新陈代谢及细胞增殖、分化、迁移的重要物质[1—2]。IGF-1 是包含 70 个氨基酸、由 3 个双硫键交叉连接而成的单链碱性多肽[3]，与胰岛素有一

定的同源性（49%）[4]；也是一类多功能细胞调控因子，在介导生长激素调节组织生长和发育、维持肌肉体积和肌肉力量、调节身体成分及营养代谢等方面起重要作用[5—7]，多样的生物学效应展示了其在医学领域广阔的应用前景。目前，IGF-1 多应用于临床诊断，如测定血清中的 IGF-1 水平是评估患者的营养状况及生长障碍程度的一种常规手段[8—9]。

国际上商业化的 IGF-1 免疫检测方法大多溯源于第一代 WHO 重组人 IGF-1 国际标准品（02/254）。由于目前第一代国际标准品的储备量已经不足，急需制备新的国际对照品进行替代。因此，由英国国家生物制品检定所（National Institute for Biological Standards and Control，NIBSC）召集全球来自 11 个国家的 16 个实验室，组织开展分为 2 个阶段的国际协作研究，以评估第二批重组人 IGF-1 候选品（19/166）。本次协作研究的第 1 阶段是根据初级校准物［PS01，第一代国际对照品（02/254）建立时制备并赋值[10]］的含量，通过高效液相色谱（HPLC）法进行分析，采用标准曲线法对待标品（19/166）的含量进行准确测定；第 2 阶段是通过测定待标品（19/166）的免疫反应考察其作为 IGF-1 免疫测定校准国际对照品的适用性，以及与第一代 IGF-1 国际对照品（02/254）的连续性。本实验室受邀参加了第 1 阶段对待标品（19/166）含量赋值的协作研究，以下就该研究进行具体介绍。

## 1　仪器与试药

ME155DU 型电子天平（美国梅特勒 - 托利多公司）；高效液相色谱仪（包括 20AT 型泵、SPD-20A 型紫外检测器和 LC-Solution 色谱工作站，日本岛津公司）。

IGF-1 待标品［the candidate international standard（IS），19/166，3 安瓿］、初级校准物（primary calibrant，PS01，每安瓿含 IGF-1 1.045 mg，3 安瓿）、第一代 IGF-1 国际对照品（the 1st WHO international standard，02/254，每安瓿含 IGF-1 8.5 μg，1 安瓿）均由 NIBSC 提供；乙腈（色谱纯，美国 Fisher 公司）；三氟乙酸（TFA，色谱纯，英国 Alfa Aesar 公司）；水为 Millipore 超纯水机制去离子水。

## 2　方法与结果

### 2.1　色谱条件

依据《中华人民共和国药典》2020 年版，采用 HPLC 法进行分析。

色谱条件：色谱柱 Agilent Zorbax 300SB-$C_{18}$ 柱（4.6 mm×150 mm，3.5 μm）；流动相　A 为 0.1% TFA 的水溶液，B 为 0.1% TFA 的 90% 乙腈的水溶液，洗脱梯度（0—2 min，B 25%—28%；2—37 min，B 28%—40%；37—40 min，B 40%—80%；40—42 min，B 80%；42—43 min，B 80%—25%）；检测波长　214 nm；柱温　40 ℃；流速　1.0 ml/min；进样量　100 μl。

采用标准曲线法对 IGF-1 待标品（19/166）含量进行计算，本次标定平行试验 3 次。

### 2.2　溶液配制

对照品溶液：3 次平行试验分别取 PS01 各 1 安瓿，各加入水约 5 ml（精密称定）完全溶解，作为对照品溶液 1（st1）。将其依次倍比稀释制备对照品溶液 2 ～ 5（st2 ～ 5），平行配制 2 份。3 次平行试验加入水的质量分别为 4.991 25、4.927 12、5.056 42 g。第 1 次试验对照品溶液 1 ～ 5 的质量浓度分别为 209.37、104.68、52.34、26.17、13.09 μg/ml；第 2 次试验对照品溶液 1 ～ 5 的质量浓度分别为 212.09、106.05、53.02、26.51、13.26 μg/ml；第 3 次试验对照品溶液 1 ～ 5 的质量浓度分别为 206.67、103.33、51.67、25.83、12.92 μg/ml。

系统适用性溶液：取对照品溶液 1 作为系统适用性溶液。

样品溶液 1（yp1）：3 次平行试验分别取待标品（19/166）各 1 安瓿，各加入水约 0.5 ml（精密称定）完全溶解，作为 yp1。3 次平行试验加入水的质量分别为 0.483 72、0.610 04、0.487 82 g。

样品溶液 2（yp2，仅第 2 次平行试验）：取第一代国际对照品（02/254）1 安瓿，加入水 0.450 34 g 完全溶解，作为 yp2。

### 2.3　参考进样序列

进样序列参考 NIBSC 的建议，如表 1 所示。

### 2.4　试验结果

#### 2.4.1　系统适用性试验结果

按“**2.1**”项下色谱条件，取空白溶液（水）100 μl 进样，记录色谱图，典型色谱图如图 1 所示，可见对试验测定无干扰。按“**2.1**”项下色谱条件，

**表 1 进样序列**

Tab.1 Sequence of Injection

| 样品 | 进样次数 |
|---|---|
| 空白溶液(水) | 1 针 |
| 系统适用性溶液 | 3 针 |
| 对照品溶液 1 ～ 5(第 1 份) | st1(1) ～ st5(1)，各 1 针 |
| 对照品溶液 1 ～ 5(第 2 份) | st1(2) ～ st5(2)，各 1 针 |
| 样品溶液(19/166) | 3 针［yp1(1) ～ yp1(3)］ |
| 样品溶液(02/254) | 3 针［仅第二次试验，yp2(1) ～ yp2(3)］ |
| 系统适用性溶液 | 3 针 |

取系统适用性溶液 100 μl，于序列运行前及运行后各进样 3 针，记录色谱图，典型色谱图如图 2 所示。IGF-1 主峰及相关杂质 A ～ E 均能检出。平行 3 次独立试验，结果见表 2。杂质 A 与 IGF-1 主峰的相对保留时间均为 0.98，3 针系统适用性溶液中 IGF-1 主峰峰面积的相对标准偏差均 <0.2%，符合试验要求 (<1.25%)。

**2.4.2** 样品测定原始数据

按“**2.1**”项下色谱条件，取 st1 ～ st5 及样品溶液进样，记录色谱图，st1 ～ st5 及样品溶液 1 的典型色谱图如图 3、4 所示，平行进行 3 次试验，原始数据见表 3 ～ 5。为保证各个实验室之间含量计算的一致性，所有实验室返回原始数据后由 NIBSC 进行分析。根据 PS01 的装量及加入水

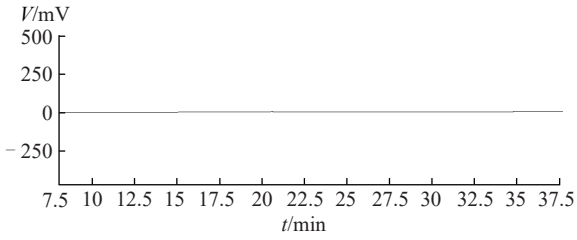
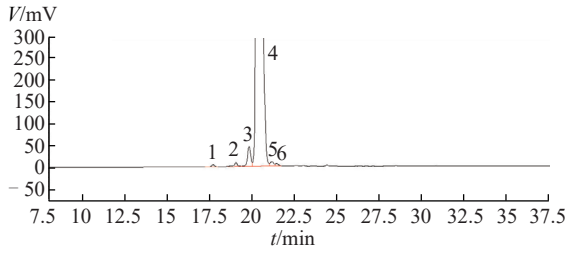



**图 1 空白溶液色谱图**

Fig.1 Chromatogram of Blank Solution




1 – 杂质 B；2 – 杂质 C；3 – 杂质 A；4 – IGF-1；5 – 杂质 D；6 – 杂质 E

**图 2 系统适用性溶液色谱图**

Fig.2 Chromatogram of System Suitability Solution

的质量，计算得到 IGF-1 系列对照品溶液的质量浓度，将其及所对应的主峰及相关杂质峰面积均输入 Windows 操作系统中的 GraphPad Prism v8.2.1 软件

**表 2 系统适用性溶液的试验结果**

Tab.2 Test Results of System Suitability Solution

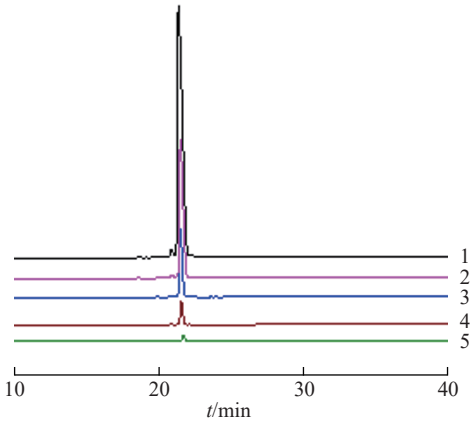
| 项目 | 进样序列 | 进样编号 | 主峰 | | 主峰保留时间/min | 杂质 A 峰保留时间 /min | 杂质 A 相对保留时间 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 峰面积 | RSD/% | | | |
| 试验 1 | 开始前 | 1 | 22 036 655 | 0.16 | 20.934 | 20.472 | 0.98 |
| | | 2 | 22 100 350 | | 20.905 | 20.446 | 0.98 |
| | | 3 | 22 095 955 | | 20.897 | 20.436 | 0.98 |
| | 结束后 | 1 | 22 013 552 | 0.04 | 21.035 | 20.573 | 0.98 |
| | | 2 | 22 029 940 | | 21.007 | 20.547 | 0.98 |
| | | 3 | 22 020 480 | | 20.998 | 20.535 | 0.98 |
| 试验 2 | 开始前 | 1 | 21 215 070 | 0.01 | 20.018 | 19.556 | 0.98 |
| | | 2 | 21 214 732 | | 20.050 | 19.588 | 0.98 |
| | | 3 | 21 224 702 | | 20.111 | 19.650 | 0.98 |
| | 结束后 | 1 | 21 151 003 | 0.01 | 20.106 | 19.642 | 0.98 |
| | | 2 | 21 147 476 | | 20.114 | 19.651 | 0.98 |
| | | 3 | 21 172 356 | | 20.151 | 19.687 | 0.98 |
| 试验 3 | 开始前 | 1 | 20 940 529 | 0.05 | 20.165 | 19.698 | 0.98 |
| | | 2 | 20 944 791 | | 20.181 | 19.713 | 0.98 |
| | | 3 | 20 961 433 | | 20.218 | 19.750 | 0.98 |
| | 结束后 | 1 | 20 916 261 | 0.01 | 20.118 | 19.651 | 0.98 |
| | | 2 | 20 913 387 | | 20.069 | 19.602 | 0.98 |
| | | 3 | 20 872 745 | | 20.068 | 19.601 | 0.98 |

进行计算，以对照品溶液中 IGF-1 主峰及相关杂质 A ～ E 的峰面积之和为纵坐标，以 IGF-1 的质量浓度为横坐标进行线性回归，采用标准曲线法对待标品（19/166）及第一代国际对照品（02/254）的含量进行计算。

## 3　NIBSC 反馈的分析结果

### 3.1　待标品（19/166）的含量赋值

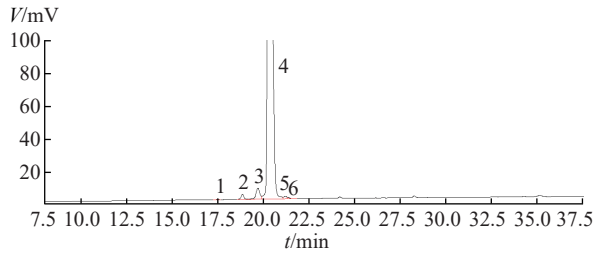
全球参与第 1 阶段协作研究的 8 家实验室，共提供了 25 次独立试验的测定结果，所有的分析数据均能满足系统适用性试验的要求。但 NIBSC 的分析报告指出，由于其中 1 个实验室的 2 个独立数据存在色谱图重复性差的问题，其测定数据被排除。




1－对照品溶液 1；2－对照品溶液 2；3－对照品溶液 3；4－对照品溶液 4；5－对照品溶液 5

**图 3　对照品溶液色谱图**

Fig.3　Chromatogram of Reference Solutions




1－杂质 B；2－杂质 C；3－杂质 A；4－IGF-1；5－杂质 D；6－杂质 E

**图 4　样品溶液 1 色谱图**

Fig.4　Chromatogram of Test Solution 1

因此，最终汇总了 8 家实验室 23 次独立试验的测定结果进行统计计算，具体见表 6，其中 Lab.12 是本实验室的测定结果。由表 6 得出，8 家实验室测定结果的几何平均值为每安瓿 33.0 μg，因此待标品（19/166）含量最终赋值为每安瓿 33.0 μg，扩展不确定度为每安瓿 30.5 ～ 35.6 μg（95％置信水平，$k$=2.36），实验室内及实验室间的几何变异系数分别为 3.2％和 2.8％，均 <5.0％，重复性较好。根据 NIBSC 反馈分析报告，本实验室 3 次试验结果均被采纳，测定结果分别为每安瓿 32.874、33.099 及 33.042 μg，平均值为每安瓿 33.005 μg，与待标品（19/166）的最终赋值基本一致。

### 3.2　第一代国际对照品（02/254）的含量测定

由于样品量的限制，每个实验室仅得到了 1 安瓿第一代国际对照品（02/254），因此每个实验室仅

**表 3　对照品溶液及样品溶液第一次测定结果**

Tab.3　Results of Reference Solutions and Test Solutions in the 1st Assay

| 样品编号 | 杂质 B 峰面积 | 杂质 C 峰面积 | 杂质 A 峰面积 | 主峰面积 | 杂质 D 峰面积 | 杂质 E 峰面积 | 峰面积和 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| st1 (1) | 48 563 | 84 762 | 420 104 | 2 206 319 | 158 482 | 78 716 | 22 853 819 |
| st2 (1) | 24 021 | 41 617 | 207 154 | 10 897 328 | 81 071 | 38 653 | 11 289 844 |
| st3 (1) | 11 621 | 19 138 | 104 512 | 5 136 701 | 34 686 | 17 691 | 5 324 349 |
| st4 (1) | 5 437 | 8 139 | 47 143 | 2 139 635 | 16 131 | 7 119 | 2 223 605 |
| st5 (1) | 1 787 | 3 173 | 18 114 | 829 899 | 5 689 | 3 171 | 861 832 |
| st1 (2) | 48 826 | 84 044 | 421 938 | 22 020 242 | 144 451 | 89 526 | 22 809 027 |
| st2 (2) | 23 888 | 41 048 | 210 166 | 10 872 617 | 73 100 | 42 054 | 11 262 872 |
| st3 (2) | 11 993 | 19 309 | 107 017 | 5 148 206 | 38 673 | 17 502 | 5 342 700 |
| st4 (2) | 5 143 | 7 881 | 48 548 | 2 099 545 | 14 684 | 8 347 | 2 184 149 |
| st5 (2) | 2 301 | 3 199 | 17 319 | 797 343 | 5 492 | 3 071 | 828 725 |
| yp1 (1) | 1 557 | 31 018 | 90 963 | 6 846 644 | 37 293 | 5 592 | 7 013 067 |
| yp1 (2) | 1 618 | 29 997 | 91 857 | 6 861 715 | 38 051 | 7 045 | 7 030 282 |
| yp1 (3) | 1 631 | 31 281 | 92 667 | 6 852 813 | 41 154 | 4 875 | 7 024 421 |

**表 4 对照品溶液及样品溶液第二次测定结果**

Tab.4 Results of Reference Solutions and Test Solutions in the 2nd Assay

| 样品编号 | 杂质 B 峰面积 | 杂质 C 峰面积 | 杂质 A 峰面积 | 主峰面积 | 杂质 D 峰面积 | 杂质 E 峰面积 | 峰面积和 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| st1(1) | 46 243 | 111 843 | 508 683 | 20 964 135 | 135 681 | 70 224 | 21 836 810 |
| st2(1) | 22 177 | 50 657 | 256 631 | 9 879 000 | 64 877 | 32 249 | 10 305 592 |
| st3(1) | 10 758 | 24 084 | 125 227 | 4 545 683 | 30 777 | 13 840 | 4 750 369 |
| st4(1) | 3 905 | 10 647 | 58 579 | 1 635 797 | 11 114 | 7 094 | 1 727 135 |
| st5(1) | 2 327 | 6 151 | 29 056 | 755 935 | 4 394 | 2 976 | 800 839 |
| st1(2) | 46 041 | 111 843 | 499 643 | 21 064 170 | 136 711 | 70 724 | 21 929 132 |
| st2(2) | 21 827 | 50 610 | 257 593 | 9 865 335 | 65 396 | 32 979 | 10 293 739 |
| st3(2) | 10 416 | 24 297 | 124 944 | 4 539 594 | 28 361 | 15 123 | 4 742 734 |
| st4(2) | 3 656 | 9 799 | 58 204 | 1 632 048 | 10 501 | 6 220 | 1 720 427 |
| st5(2) | 1 599 | 5 860 | 27 900 | 711 756 | 4 405 | 2 776 | 754 297 |
| yp1(1) | 1 380 | 25 425 | 145 114 | 4 713 298 | 12 835 | 3 322 | 4 901 374 |
| yp1(2) | 1 292 | 25 436 | 153 799 | 4 684 777 | 11 787 | 4 296 | 4 881 387 |
| yp1(3) | 1 348 | 25 875 | 159 678 | 4 674 520 | 13 106 | 5 563 | 4 880 091 |
| yp2(1) | 1 197 | 12 484 | 44 310 | 1 079 858 | 10 856 | 2 451 | 1 151 165 |
| yp2(2) | 1 217 | 11 617 | 42 846 | 1 087 368 | 10 557 | 2 232 | 1 155 836 |
| yp2(3) | 1 304 | 12 403 | 44 743 | 1 091 241 | 11 870 | 2 681 | 1 164 242 |

**表 5 对照品溶液及样品溶液第三次测定结果**

Tab.5 Results of Reference Solutions and Test Solutions in the 3rd Assay

| 样品编号 | 杂质 B 峰面积 | 杂质 C 峰面积 | 杂质 A 峰面积 | 主峰面积 | 杂质 D 峰面积 | 杂质 E 峰面积 | 峰面积和 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| st1(1) | 45 282 | 113 166 | 541 728 | 20 980 819 | 137 397 | 73 700 | 21 892 092 |
| st2(1) | 22 243 | 55 196 | 300 325 | 10 214 975 | 68 600 | 36 486 | 10 697 826 |
| st3(1) | 11 028 | 26 860 | 183 286 | 4 774 193 | 30 844 | 15 913 | 5 042 123 |
| st4(1) | 5 147 | 13 226 | 100 402 | 1 965 851 | 13 239 | 7 520 | 2 105 386 |
| st5(1) | 2 102 | 7 783 | 46 989 | 742 829 | 5 854 | 3 475 | 809 032 |
| st1(2) | 45 294 | 112 426 | 537 936 | 20 945 744 | 136 308 | 71 841 | 21 849 548 |
| st2(2) | 22 039 | 56 835 | 305 794 | 10 377 529 | 69 185 | 36 097 | 10 867 479 |
| st3(2) | 1 067 | 27 359 | 178 494 | 4 897 414 | 31 883 | 16 492 | 5 152 709 |
| st4(2) | 5 168 | 13 646 | 99 153 | 2 059 795 | 13 490 | 7 434 | 2 198 687 |
| st5(2) | 1 467 | 6 871 | 46 700 | 746 385 | 4 809 | 3 609 | 809 840 |
| yp1(1) | 1 460 | 34 486 | 113 473 | 6 643 448 | 17 625 | 3 612 | 6 814 104 |
| yp1(2) | 1 370 | 34 720 | 114 210 | 6 628 183 | 17 777 | 3 918 | 6 800 177 |
| yp1(3) | 1 449 | 34 733 | 113 756 | 6 606 548 | 16 925 | 4 914 | 6 778 325 |

**表 6 IGF-1 待标品（19/166）及第一代国际对照品（02/254）的 8 家实验室含量测定结果**

Tab.6 Determined Contents of the Candidate International Standard (19/166) and the 1st WHO International Standard (02/254) in 8 Laboratories

| 实验室编号 | 19/166 | | | | 02/254 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (Lab.) | 试验1/μg | 试验2/μg | 试验3/μg | 几何平均数/μg | 试验1/μg | 试验2/μg | 试验3/μg | 几何平均数/μg |
| 2 | 34.268 | 34.611 | 32.895 | 33.917 | — | — | 9.239 | 9.239 |
| 4 | 32.376 | 32.270 | 32.094 | 32.247 | 6.917 | — | — | 6.917 |
| 5 | 29.963 | 34.010 | 32.212 | 32.019 | 7.397 | — | — | 7.397 |
| 7 | 33.539 | 30.860 | — | 32.052 | 9.977 | — | — | 9.977 |
| 9 | 34.041 | 32.843 | 33.687 | 33.520 | 8.441 | — | — | 8.441 |
| 11 | 34.274 | 35.453 | 35.310 | 35.008 | — | — | 8.722 | 8.722 |
| 12 | 32.874 | 33.099 | 33.042 | 33.005 | — | 8.744 | — | 8.744 |
| 15 | 31.880 | 32.100 | 31.840 | 31.940 | — | — | 6.180 | 6.180 |

提供了 1 次试验的原始数据。同样经 NIBSC 统一计算后，8 家实验室测定结果的几何平均数为每安瓿 8.1 μg，实验室间的几何变异系数为 17.4%。本实验室的测定结果为每安瓿 8.744 μg。

**3.3** 待标品（19/166）的纯度测定

NIBSC 对 8 家实验室获得的待标品（19/166）纯度结果进行了汇总，见表 7，Lab.12 是本实验室的测定结果。8 家实验室测得的纯度均值为 97.7%，扩展不确定度为 97.3%～98.1%（95%置信水平，$k$=2.36），实验室内及实验室间的几何变异系数分别为 0.6%及 0.4%。

**表 7　待标品（19/166）纯度测定结果** /%

Tab.7　Determination Results of Purity of the Candidate International Standard (19/166) /%

| Lab. | 试验 1 | 试验 2 | 试验 3 | 几何平均数 |
|---|---|---|---|---|
| 2 | 97.920 | 98.070 | 97.920 | 97.970 |
| 4 | 96.592 | 96.967 | 97.279 | 96.946 |
| 5 | 97.410 | 97.460 | 97.480 | 97.450 |
| 7 | 98.880 | 96.540 | — | 97.703 |
| 9 | 98.550 | 97.780 | 98.170 | 98.166 |
| 11 | 98.814 | 97.800 | 98.029 | 98.213 |
| 12 | 97.600 | 95.970 | 97.480 | 97.014 |
| 15 | 97.940 | 98.180 | 98.220 | 98.113 |

## 4　讨论

根据 8 家实验室的测定结果，IGF-1 待标品（19/166）的含量最终赋值为每安瓿 33.0 μg，扩展不确定度为每安瓿 30.5～35.6 μg（95%置信水平，$k$=2.36），主峰纯度为 97.7%。NIBSC 采用 LC-MS 仪对 IGF-1 相关杂质进行了研究，研究表明，相关杂质包括氧化型及 C 端截短型等，均与主峰 IGF-1 的结构有密切关系。在商用的免疫测定中，相关杂质被认为与主峰有着同样的免疫活性，因此在 HPLC 含量分析时，是以主峰及相关杂质 A～E 的峰面积之和进行计算的。

IGF-1 第一代国际对照品（02/254）的含量测定结果为每安瓿 8.1 μg，扩展不确定度为每安瓿 7.0～9.3 μg（95%置信水平，$k$=2.36），低于其标识含量每安瓿 8.5 μg。原因可能有 2 点，第一是第一代 IGF-1 对照品数量有限，每个实验室仅提供一个数据，实验室间测定结果的几何变异系数较大（17.4%）；第二是第一代 IGF-1 对照品 IGF-1 的装量较低，溶解后的浓度及 HPLC 仪器上对应的峰信号也较低，准确进行峰积分的难度较大（尤其对于低丰度的杂质峰）。

经过 2 个阶段的评估分析，IGF-1 待标品（19/166）已作为第二代 IGF-1 国际对照品在 NIBSC 网站进行公布使用，主要用于免疫分析测定。IGF-1 国际对照品的建立与标定的过程，对我国国家对照品的建立与标定有良好的示范及借鉴意义。

**参考文献：**


[1] 李博文, 冯丽丽, 田振军. 胰岛素样生长因子-1与代谢性疾病及运动干预的研究进展[J]. 生理学报, 2021, **73**(2): 342-352.

[2] 李雅静, 柴燕玲. 胰岛素样生长因子-1在肺部疾病中的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2022, **27**(4): 615-620.

[3] 吴国柱, 郭跃先, 杨士杰. 胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的临床应用进展[J]. 河北医药, 2015, **37**(9): 1398-1400.

[4] COHEN, PINCHAS. Overview of the IGF-I system [J]. *Horm Res*, 2006, **65**(1): 3-8.

[5] DAUGHADAY W H, HALL K, SALMON W D Jr. On the nomenclature of the somatomedins and insulin-like growth factors [J]. *Endocrinology*, 1987, **121**(5): 1911-1912.

[6] HOLLY J, PERKS C. The role of insulin-like growth factor binding proteins [J]. *Neuroendocrinology*, 2006, **83**(3/4): 154-160.

[7] VASSILAKOS G, BARTON E R. Insulin-like growth factor Ⅰ regulation and its actions in skeletal muscle [J]. *Compr Physiol*, 2018, **9**(1): 413-438.

[8] 周　冉, 王　飞, 岳红坤, 等. 不同来源 IGF-1 的分离纯化研究进展[J]. 石家庄学院学报, 2011, **13**(6): 10-15.

[9] BAILES J, SOLOVIEV M. Insulin-like growth factor-1(IGF-1) and its monitoring in medical diagnostic and in sports [J]. *Biomolecules*, 2021, **11**(2): 217.

[10] WHO. World Health Organization technical report series No.800 [EB/OL]. [2022-03-28]. https://apps. who. int/iris/bitstream/handle/10665/39526/WHO_TRS_800_(part1). pdf?sequence=1.