

人血白蛋白中铝离子含量稳定性试验结果的探讨*

陈宇堃, 陈倩茹, 邓锋, 梁蔚阳**

(广东省药品检验所, 广东省食品药品监督管理局血液制品质量控制与
风险监测重点实验室, 广州 510663)

摘要 目的:考察人血白蛋白铝离子含量的稳定性。方法:根据抽样原则,选取生产时间在2013年至2017年之间的158批人血白蛋白样品(4家国内生产企业共90批次,6家进口企业共68批次),按《中国药典》2015年版四部通则3208人血白蛋白铝残留量测定法,分别测定样品在批签发发行时(储存时间<8个月)与有效期内(储存时间为9个月至有效期内)的铝离子含量;并对其中29批次样品(4家国内生产企业共17批次,6家进口企业共12批次)进行加速稳定性试验(温度为30℃,湿度为65%)。结果:29批次的国产人血白蛋白有效期内的铝离子含量超过200 μg·L⁻¹。国产人血白蛋白铝离子含量与储存时间呈高度相关,进口人血白蛋白铝离子含量与储存时间呈低度相关;人血白蛋白铝离子含量与加速稳定性试验(温度为30℃,湿度为65%)放置时间无相关性。长期稳定性试验中,采用特殊设计的多层聚乙烯塑料瓶作为包装材料的人血白蛋白铝离子含量增加率最低,其次为中性化处理的钠钙玻璃瓶,最高的为中性硼硅玻璃瓶。结论:长期稳定性试验结果表明本品在有效期内铝离子含量均呈上升趋势;加速稳定性试验(温度为30℃,湿度为65%)结果表明,本品铝离子含量无明显变化。药品包装材料对人血白蛋白铝离子含量增加有一定影响。

关键词:人血白蛋白;质量控制;铝离子含量;原子吸收分光光度法;稳定性试验;药品包装材料

中图分类号:R 921.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1009-3656(2019)-4-0000-0

doi:10.19778/j.chp.2019.04.00?

Study on the stability test results of aluminum content in human albumin*

CHEN Yukun, CHEN Qianru, DENG Feng, LIANG Weiyang**

(Guangdong Institute for Drug Control, Guangdong Food and Drug Administration Key Laboratory of
Quality Control and Risk Assessment of Blood Products, Guangzhou 510663, China)

Abstract Objective: The stability of aluminum content in human albumin was investigated. **Methods:** According to the sampling principle, 158 batches of human albumin samples (90 batches from 4 domestic manufacturers and 68 batches from 6 imported manufacturers) produced in 2013 to 2017 were selected. The aluminum contents of these samples were determined at the batch release (storage time less than 8M) and in shelf life (storage time 9M until expiry date) respectively according to the atomic absorption spectrophotometry method for the determination of aluminum content in general rule 3208 of Chinese Pharmacopoeia 2015 Vol IV. The accelerated stability tests were

* **基金项目:**药品医疗器械审评审批制度改革专项课题(ZG2018-3-05),广东省医学科学技术研究基金项目(B2018130、B2018220),广东省食品药品监督管理局科技项目引导扶持基金(2018YDB02)

第一作者简介:陈宇堃,副主任药师,研究方向:生物制品质量控制。Tel:020-81887684; E-mail: bettyk@163.com

** **通讯作者简介:**梁蔚阳,主任药师,研究方向:生物制品评价与质量控制。Tel:020-81887684; E-mail: wl-1023@163.com

carried out with 29 batches of samples (17 batches from 4 domestic manufacturers and 12 batches from 6 imported manufacturers) under the condition of 30 °C/65% RH. **Results:** The aluminum contents of 29 batches of domestic human albumin were over 200 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ within shelf life. The aluminum contents of domestic human albumin were highly correlated with storage time, but aluminum contents of imported human albumin was lowly correlated with storage time. There was no correlation between the content of aluminum in human albumin and the storage time of accelerated stability test at 30 °C/65% RH. The long-term stability test results showed that the increase of aluminum contents in human albumin with different packaging materials was as follow; the least increase for special design of multilayer polyethylene plastic bag, middle increase for neutralized sodium calcium glass bottle, and the highest increase for neutral borosilicate glass bottle. **Conclusion:** The results of long-term stability test show that the aluminum contents of human albumin have the increase trends within shelf life. The results of accelerated stability tests at 30 °C/65% showed that the aluminum contents of human albumin have no obvious change. The pharmaceutical packaging materials have a certain effect on the increase of aluminum content in human albumin.

Key words: human albumin; quality control; aluminum content; atomic absorption spectrometry; stability test; pharmaceutical packaging materials

人血白蛋白主要用于调节血浆胶体渗透压、扩充血容量,治疗创伤性、出血性休克、严重烧伤及低蛋白血症,在中风、肝硬化和肾病等常见疾病中都有着广泛的应用。2004年6月4日中国国家食品药品监督管理局审议通过《生物制品批签发管理办法》,开始对生物制品实行批签发管理制度。在实施批签发的生物制品目录中,人血白蛋白销售额排名前三,且年增长迅速。根据2017年血液制品批签发统计数据,人血白蛋白批签发放行约4120万瓶,其中数量排名前四的进口企业分别为CSL(25%)、Grifols(15%)、Baxter(12%)、Octapharma(7%),数量排名前四的国内企业分别为天坛生物(8%)、华兰生物(6%)、上海莱士(6%)、泰邦生物(6%),进口人血白蛋白批签发占比59%。鉴于人血白蛋白的广泛应用,应加大对该药品安全的检查力度,保障人民群众的用药安全性。

铝为地壳中最常见的元素之一,但很多数据表明其对中枢神经系统具有很大损害。Crapper等^[1]发现在阿尔茨海默病患者大脑的某些区域铝浓度比其他正常人的要高,且铝可以诱导高等哺乳动物神经元的神经纤维变性,而神经纤维变性是阿尔茨海默型老年性痴呆和早发性痴呆的重要病理学表现。Shin等^[2]发现铝可选择性的与异常磷酸化的微管蛋白(PHF-tau)结合,诱导其聚集,并延迟其体内蛋白水解,导致神经元纤维缠结(NFT),而NFT是阿尔茨海默型老年性痴呆病人大脑皮质细胞的病理变化之一。最近国外有报道,在多发性硬化病人脑组织中铝含量普遍偏高^[3]。研究资料均表明铝可引起动物脑组织细胞坏死、神经元纤维变形及神经原

纤维缠结等病理改变。

国外研究发现铝离子可以以共价键形式与人血白蛋白结合。SADLER等^[4]利用一维和二维的¹H-NMR发现牛血白蛋白和人血白蛋白均可以通过3个N端氨基酸残基与Ni⁺、Cu²⁺、Co²⁺、Cd²⁺和Al³⁺离子结合,形成一个平面正方形。Paolo等^[5]利用平衡透析与一系列热力学方法研究发现白蛋白中有两个铝离子的结合位点。杨汇川等人通过对国产人血白蛋白生产工艺进行一系列的研究,发现生产工艺采用的血浆、硅藻土、玻瓶和石棉滤板均有可能将铝离子引入进成品中^[6]。而目前人血白蛋白的包装材料多为中性硼硅玻璃,其主要原料为石英砂、锂云母、氢氧化铝、萤石、硼砂等^[7],在人血白蛋白的储存过程中,可能会造成铝的迁移。

目前国内外药典对控制人血白蛋白中的铝离子含量均十分重视。欧洲药典(9.0版)在人血白蛋白各论中规定铝离子含量不得过200 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[8]。而《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)从2005年版三部开始,在人血白蛋白的各论中增加了铝残留量的检验项目,《中国药典》2015年版中规定铝离子含量不得过200 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[9]。

为了考察不同来源的人血白蛋白在有效期内铝离子含量的稳定性,根据抽样原则,在2013~2017年,我们对不同企业不同规格及不同药包材的样品进行随机抽样,主要对6家进口企业及国内4家生产企业的共158批次样品进行有效期内铝离子含量稳定性试验的检查。同时选取其中一年内近效期的样品29批(6家进口企业共12批次样品,4家国内生产企业共17批次),进行加速稳定性试验,分别

在 $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(65 \pm 5)\%$ 的人工气候箱中放置0、1、3个月时间后条件下考察铝离子的含量。根据以上数据,对影响因素如储存条件、玻璃瓶来源等进行统计分析,为人血白蛋白产品质量监管提供可靠数据。

1 样品基本信息

1.1 样品

本次试验人血白蛋白样品共158批次,其中国产4家企业(A、B、C、D)共90批次,进口6家企业(E、F、G、H、I、J)共68批次。

1.2 样品规格

企业A和B的规格为10 g(20%, 50 mL)/瓶与5 g(20%, 25 mL)/瓶,企业C的规格为20%, 10 g/瓶,企业D的规格为10 g(20%, 50 mL)/瓶与5 g(10%, 50 mL)/瓶。进口企业中,除了企业F的规格为12.5 g(25%, 50 mL)/袋与10 g(20%, 50 mL)/袋之外,其余企业的规格均为10 g(20%, 50 mL)/瓶。

1.3 样品药品包装材料

除企业F的包装材料为特殊设计的多层聚乙烯(PL2501)塑料袋外,其余均采用玻瓶作为包装材料。经咨询生产企业,国内企业A、B、C、D均采用中性硼硅玻璃管制注射剂瓶或中性硼硅玻璃模制注射剂瓶作为药品包装材料,玻瓶分别来源于重庆正川玻璃有限公司、山东省药用玻璃股份有限公司、法国SDG公司和四川阆中光明玻璃制品有限公司。进口企业E、G、H、I、J的玻瓶均来源于法国SDG公司的经中性化处理的钠钙玻璃瓶。

1.4 样品有效期

企业A、B、D、E、G和I有效期为3年,企业C为4年,企业F为2年,企业H为5年,企业J为39个月。

1.5 样品批准储存条件

根据说明书,企业A与B的保存条件为不超过 30°C ;企业C的为 $2 \sim 8^\circ\text{C}$;企业D的为 $2 \sim 30^\circ\text{C}$ 避光保存。企业E、G的保存条件为不超过 25°C 避光保存;企业F、J为不超过 30°C ;企业H为不超过 25°C ;企业I为 $2 \sim 25^\circ\text{C}$ 避光保存。本次测试中除企业C的样品保存温度为约 5°C 外,其余企业样品均为约 18°C 。

2 仪器与方法

2.1 仪器

Thermo M6 MKII 原子吸收分光光度计, BIND-

ER KBF LQC240 人工气候箱。

2.2 方法

2.2.1 长期稳定性试验 取样品158批,按照其批准储存条件放置,根据其生产时间和有效期限,分别考察批签发放行时(储存时间 < 8 个月)与有效期内(储存时间为9个月至有效期内)的铝离子含量。

2.2.2 加速稳定性试验 选取一年内近效期的样品29批(6家进口企业共12批次样品,4家国内生产企业共17批次),同时在 $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(65 \pm 5)\%$ 的条件下放置,分别考察放置0、1、3个月时间后的铝离子含量。

2.2.3 检测方法 本次考察人血白蛋白铝离子含量的方法为《中国药典》2015年版通则3208人血白蛋白铝残留量测定法。

2.2.4 结果分析 计算铝离子含量的结果平均值、最大值、最小值等;利用SPSS19统计软件进行Pearson相关系数分析,当 $|r|$ 在 $0 \sim 0.19$ 范围内时为极低相关, $|r|$ 在 $0.20 \sim 0.39$ 范围内时为低度相关, $|r|$ 在 $0.40 \sim 0.69$ 范围内时为中度相关, $|r|$ 在 $0.70 \sim 0.89$ 范围内时为高度相关, $|r|$ 在 $0.90 \sim 1.00$ 范围内时为极高相关,以 $P < 0.05$ 差异有显著性。

3 结果

3.1 长期稳定性试验结果

3.1.1 国产样品结果 国产人血白蛋白样品批签发放行时(储存时间 < 8 个月)结果均值为 $52 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($\text{min}: 8 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{max}: 153 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $n = 73$),有效期内(储存时间为9个月至有效期内)再测结果均值为 $199 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($\text{min}: 20 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{max}: 666 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $n = 74$)。有效期内(储存时间为9个月~有效期内)样品铝离子含量上升趋势明显。

依据《中国药典》2015年版三部人血白蛋白各论的规定^[9],铝离子含量应不得高于 $200 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。批签发放行时(储存时间 < 8 个月)样品测定结果均小于 $200 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,不合格率为0。有效期内(储存时间为9个月至有效期内)再测结果中共有29批次结果大于 $200 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,不合格率为32.2%(29/90)。其中,企业A不合格批次23批,不合格率为36.5%(23/63);企业B不合格批次2批,不合格率为14.3%(2/14);企业C无不合格批次;企业D不合格批次4批,不合格率为40%(4/10)。

企业A不合格批次共23批,其中贮存时间为23~24个月的批次有3批,贮存时间为25~35个

月的批次有 20 批。企业 B 不合格批次共 2 批, 贮存时间均为 33 ~ 35 个月。企业 D 不合格批次共 4 批, 贮存时间均为 20 ~ 36 个月。提示国产人血白蛋白

样品在贮存过程中铝离子含量增加, 特别是样品临近有效期末时有可能升高至 200 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 以上。不合格数据见表 1。

表 1 不合格批次信息与结果

Tab. 1 The information and results of samples with aluminum content OOS

生产企业 (manufacturer code)	批号 (batch code)	储存时间 (storage time)/ (months)	铝离子含量 (aluminum content)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	储存时间 (storage time)/ (months)	铝离子含量 (aluminum content)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	批号 (batch No.)	储存时间 (storage time)/ (months)	铝离子含量 (aluminum content)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	储存时间 (storage time)/ (months)	铝离子含量 (aluminum content)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
A	1	3	137	31	483	14	/	/	32	235	
	2	3	94	31	564	15	4	55	32	283	
	3	2	102	30	519	16	3	64	30	268	
	4	2	103	32	541	17	4	55	28	235	
	5	2	153	30	666	18	4	55	28	263	
	6	3	151	30	464	19	3	112	27	595	
	7	1	71	25	258	20	/	/	27	411	
	8	2	42	35	251	21	/	/	26	589	
	9	2	48	25	262	22	3	106	24	303	
	10	4	73	36	327	23	/	/	24	298	
	11	3	82	35	463	24	/	/	23	320	
	13	/	/	/	34	274	/	/	/	/	/
	B	2	2	57	35	221	3	1	57	33	204
D	1	3	47	32	207	5	2	49	32	249	
	2	2	67	25	215	11	2	44	20	209	

3.1.2 进口样品结 68 批进口人血白蛋白样品批签发放行时(储存时间 < 8 个月)结果均值为 24 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (min: 2 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, max: 71 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $n = 68$)。有效期内(储存时间为 9 个月至有效期内)样品均值为 37 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (min: 14 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, max: 90 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $n = 68$)。有效期内样品的铝离子含量

轻微上升。

3.1.3 储存时间与铝离子含量相关因素分析 由表 2 可知,人血白蛋白铝离子含量与储存时间呈中度相关,其中国产样品中两者呈高度相关;进口样品中两者呈低度相关。这提示了国产样品中铝离子含量随着储存时间增加而增加。

表 2 铝离子含量与储存时间相关性

Tab. 2 The correlation between aluminum content and storage time

	R 值 (linear correlation coefficients)	批数 (batches)	P
人血白蛋白中铝离子含量与储存时间(Aluminum content in human albumin and storage time)	0.413 1	158	<0.000 1
国产人血白蛋白中铝离子含量与储存时间(Aluminum content in domestic human albumin and storage time)	0.704 0	90	<0.000 1
进口人血白蛋白中铝离子含量与储存时间(Aluminum content in imported human albumin and storage time)	0.366 8	68	<0.000 1

3.2 加速稳定性试验结果

由表 3 可知,企业 B 的 4 批次样品铝离子含量略有上涨,其余批次没有明显变化。企业 C 的储存

条件为 2 ~ 8 $^{\circ}\text{C}$,而在加速稳定性试验中铝离子含量没有明显增加,提示储存条件对样品铝离子含量的增加没有明显影响。

表3 加速稳定性试验结果

Tab.3 The accelerated stability test results

生产企业 (manufacturer)	批号 (batch No.)	铝离子含量(aluminum content)/(μg · L ⁻¹)		
		0个月(0 month)	1个月(1 month)	3个月(3 months)
A	17	261	270	224
	18	242	234	222
	19	503	470	496
	20	379	387	374
B	9	95	91	113
	10	149	119	195
	11	86	65	92
	12	134	106	170
	13	31	38	63
	14	95	86	145
C	1	62	62	70
D	7	134	107	136
	8	237	218	220
	9	115	125	131
	10	193	194	252
	11	209	189	213
	12	139	133	160
E	9	28	9	26
	10	21	11	20
F	7	52	38	50
	8	55	34	45
G	7	52	42	37
	8	36	33	38
H	7	73	57	64
	8	72	58	73
I	15	68	42	75
	16	53	40	83
J	11	42	42	53
	12	59	50	43

3.3 温度与铝离子含量相关因素分析

由表4可知, P值均大于0.05, 故加速稳定

性试验放置温度(30℃)与铝离子含量无相关性。

表4 铝离子含量与加速稳定性试验放置时间相关性

Tab.4 The correlation between aluminum content and storage time of accelerated stability test

	R 值 (linear correlation coefficients)	批数 (batches)	P
人血白蛋白铝离子含量与加速稳定性试验放置时间(Aluminum content in human albumin and accelerated stability test time)	0.038 3	29	0.724 2
国产人血白蛋白铝离子含量与加速稳定性试验放置时间(Aluminum content in domestic human albumin and accelerated stability test time)	0.057 2	17	0.689 7
进口人血白蛋白铝离子含量与加速稳定性试验放置时间(Aluminum content in imported human albumin and accelerated stability test time)	0.056 8	12	0.742 1

4 讨论

4.1 企业 A 样品铝离子含量结果

以生产年份区分企业 A 样品,可观察到生产时间为 2013 年的样品,批签发放行时(储存时间 < 8 个月)测定结果值最高,其次为生产时间为 2014 年和 2015 年的样品,生产时间为 2016 年和 2017 年的样品铝离子含量最低。生产时间为 2013 年、2014 年和

2015 年的样品有效期内(储存时间为 9 个月至有效期内)再测结果均大于 $200 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,生产时间为 2014 年与 2015 年的样品在样品有效期内再测结果均符合规定。数据见表 5。该生产企业的样品铝离子含量在 5 年中变化较大,提示该生产企业可能针对铝离子含量过高的问题对工艺进行了改进,使其铝离子含量在其效期内达到《中国药典》2015 年版的要求。

表 5 企业 A 样品铝离子含量结果

Tab. 5 The results of aluminum contents in samples of manufacturer A

生产时间/年 (manufacture time)/ (year)	储存时间/月 (storage time)/ (months)	批号 (batch No.)	含量均值 (mean)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	储存时间/月 (storage time)/ (months)	批号 (batch No.)	含量均值 (mean)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
2013	2 ~ 3	6	123	30 ~ 32	6	540
2014	1 ~ 4	6	62	25 ~ 36	9	283
2015	3 ~ 5	5	78	23 ~ 30	9	364
2016	2 ~ 8	27	46	12 ~ 17	23	78
2017	4 ~ 5	6	22	/	/	/

4.2 铝离子含量与样品规格的关系

国内生产企业中,大部分规格为 10 g(20%, 50 mL)/瓶,规格为 5 g(20%, 25 mL)/瓶和 5 g(10%, 50 mL)/瓶的占少数。进口企业中,除企业 F 的规格有 12.5 g(25%, 50 mL)/袋之外,其余企业的规格均为 10 g(20%, 50 mL)/瓶或 10 g(20%, 50 mL)/袋。本次试验均对以上规格进行检验,未发现样品规格与其铝离子含量变化存在相关的情况。

4.3 铝离子含量与药品包装材料的关系

对样品的包装材料、储存时间和铝离子平均含量增长率进行分析(表 6)。采用特殊设计的多层聚乙烯塑料袋作为包装材料的样品铝离子

含量平均增长率在三者中最低。而采用中性硼硅玻璃瓶作为包装材料的样品与采用中性化处理的钠钙玻璃瓶相比,当储存时间为 1 ~ 12 个月与 13 ~ 24 个月时铝离子含量平均增长率相差较小。但当储存时间为 25 ~ 36 个月时,采用中性硼硅玻璃瓶的样品铝离子含量平均增长率明显大于采用中性化处理的钠钙玻璃瓶。提示不同包装材料对样品铝离子含量增加有一定的影响,影响最低的是采用特殊设计的多层聚乙烯塑料瓶,而两种玻璃瓶在样品储存的前两年对样品中铝离子含量增长率影响相近,但两年后采用中性化处理的钠钙玻璃瓶对样品影响较少。

表 6 药品包装材料与铝离子含量平均增长率结果表

Tab. 6 The results of average growth rate of aluminum contents and pharmaceutical packaging materials

	储存时间 (storage time)/(months)	批次 (batch No.)	平均增长率 (average growth rate)/%
中性硼硅玻璃瓶 (neutral borosilicate glass bottle)	1 ~ 12	11	82
	13 ~ 24	19	201
	25 ~ 36	28	358
中性化处理的钠钙玻璃瓶 (neutralized sodium calcium glass bottle)	1 ~ 12	3	74
	13 ~ 24	31	196
	25 ~ 36	21	60
	37 ~ 48	5	84
特殊设计的多层聚乙烯(PL2501)塑料袋 [special design of multilayer polyethylene plastic bag(PL2501)]	1 ~ 12	2	0
	13 ~ 24	6	45

4.4 国内样品与国外样品的比较

由以上长期稳定性测定数据可见,国外企业对人血白蛋白铝离子含量质量控制均要优于国内企业,特别是在有效期内(储存时间为9个月至有效期内)再测结果明显低于国产人血白蛋白。而在批签发放行时(储存时间 <8 个月)的测定结果因放置时间较短,包装材料对样品影响较少,样品中铝离子含量可认为仅从生产过程引入。国内样品铝离子含量均值为 $52 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,而进口样品均值为 $24 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,提示国内生产企业需对其生产工艺进行提高,控制铝离子含量。同时我们还发现,国产人血白蛋白样品在批签发放行(储存时间 <8 个月)结果大于 $70 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,有效期内(储存时间为9个月至有效期内)再测结果有可能大于 $200 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

5 小结

稳定性试验是为了考察药物在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律。本次长期稳定性试验结果显示,随储存时间增加,人血白蛋白中铝离子含量呈上升趋势。而加速稳定性试验结果显示,在温度为 $30 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 和湿度为 65% 的保存条件下,人血白蛋白中铝离子含量无明显变化。药品包装材料对人血白蛋白铝离子含量增加有一定影响。

参考文献

- [1] CRAPPER DR, KRISHNAN SS, DALTONAJ. Brain aluminum distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration[J]. *Science*, 1973,4(180):511
- [2] SHIN RW, LEEVM, TROJANOWSKI JQ. Neurofibrillary pathology and aluminum in Alzheimer's disease[J]. *Histol Histopathol*,1995, 10(4): 969
- [3] MATTEW M, AGATA C, MARIA R, *et al.* Aluminum in brain tissue in multiple sclerosis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(8): E1777
- [4] SADLER PJ, TUCKER A, VILESJH. Involvement of a lysine residue in the N-terminal Ni^{2+} and Cu^{2+} binding site of serum albumins. Comparison with Co^{2+} , Cd^{2+} and Al^{3+} [J]. *Eu J Biochem*, 1994, 220(1):193
- [5] PAOLO Z, LISA DV, VITO DN. Binding studies on aluminum (III)-albumin interaction [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2003, 417(1):59
- [6] 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
YANG HC, MENG L, LIN XJ, *et al.* Control of aluminum content in Human Albumin [J]. *Chin J Blood Transfus*,2000,13(4):239
- [7] 何书敏. 一种中性硼硅玻璃药用管的配方及生产方法:中国, CN201510675249. 7[P]. 2018-07-27.
HE SM, Formulation and production method of neutral borosilicate glass medical tube; China, CN201510675249. 7[P]. 2018-07-27.
- [8] EP 9.0 [S]. 2017:2660
- [9] 中华人民共和国药典 2015 年版. 三部[S]. 2015:244
Ch. P 2015. Vol III [S]. 2015:244

(收稿日期:2019-01-02)