

· 述评 ·

DOI: 10.12449/JCH250301

开拓创新、协同攻关,助力人血白蛋白的迭代研发及临床研究

贾继东¹, 牛俊奇²

1 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心, 北京 100050

2 吉林大学第一医院肝胆胰内科, 传染病与病原生物学中心, 长春 130021

通信作者: 贾继东, jia_jd@ccmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-4673-8890)

摘要: 白蛋白是人血浆中含量最高的蛋白质,除维持血浆胶体渗透压外,还有物质转运、解毒、维持血管完整性、抗氧化、抗炎及免疫调控等功能。在肝病领域,目前白蛋白主要用于预防大量放腹水后循环功能障碍和治疗肝硬化低白蛋白血症和腹水、自发性腹膜炎以及肝肾综合征。研发重组人血白蛋白有助于降低人血白蛋白制品的潜在生物安全风险和大量依赖进口的弊端。由于缺乏对已上市人血白蛋白关键注册临床试验结果的借鉴,人血白蛋白的临床试验设计、实施和审评均面临诸多挑战。因此需要制药企业、临床医学、方法学以及评审监管等方面的专家,求真务实、锐意创新、协同攻关。

关键词: 白蛋白类; 重组人血白蛋白; 肝硬化; 临床试验

Driving innovation and fostering collaboration to advance the development and clinical research of next-generation human serum albumin

JIA Jidong¹, NIU Junqi²

1. Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Department of Hepatology, The First Hospital of Jilin University, Center of Infectious Diseases and Pathogen Biology, Changchun 130021, China

Corresponding author: JIA Jidong, jia_jd@ccmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-4673-8890)

Abstract: Albumin is the most abundant protein in human plasma, and in addition to the function of maintaining plasma colloid osmotic pressure, it also has the functions of material transport, detoxification, maintaining vascular integrity, antioxidation, anti-inflammation, and immune modulation. In the field of liver disease, albumin is mainly used to prevent circulatory dysfunction after large-volume paracentesis and treat cirrhotic hypoalbuminemia and ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome. The development of recombinant human serum albumin helps to reduce the potential biosafety risks of human serum albumin products and the disadvantages of relying heavily on import. Due to the lack of reference to the results of pivotal clinical trials of marketed human albumin products, there are still various challenges in the design, implementation, and evaluation of clinical trials of human albumin. Therefore, experts in pharmaceutical enterprises, clinical medicine, methodology, and evaluation/supervision are needed to be pragmatic, innovative and collaborative.

Key words: Albumins; Recombinant Human Serum Albumin; Liver Cirrhosis; Clinical Trial

人血白蛋白(human serum albumin, HSA)是血浆中最丰富的蛋白质,占血浆总蛋白的50%~60%。白蛋白的主要功能是维持血浆胶体渗透压,从而保持有效循环血容量。此外,白蛋白还具有多种其他功能,包括物质转运、酸碱缓冲、解毒、维持血管完整性、抗氧化、抗炎、免疫调控等作用^[1],并被制药企业用作药物递送的载

体,起到靶向性或延长药物半衰期的作用^[2]。

HSA的研究历史可以追溯到19世纪,当时科学家们发现HSA是血浆中的主要蛋白质。20世纪初,人们进一步认识到其在维持胶体渗透压和物质转运中的功能。20世纪40年代,Cohn及其同事发明了从血浆中大规模分离白蛋白的方法,使得白蛋白在第二次世界大战中被

广泛应用于治疗受伤军人的低血容量和休克。此后, HSA在创伤复苏、烧伤和手术中作为扩容剂和维持胶体渗透压的重要手段得到了广泛应用^[3]。

20世纪50年代至70年代, HSA的应用迅速扩展, 在肝病领域主要用于治疗如肝硬化所致低白蛋白血症, 及其相关的腹水和水肿。然而, 20世纪80年代至90年代, 随着合成胶体液(如羟乙基淀粉、右旋糖酐)和晶体液(如生理盐水和林格氏液)的出现, HSA的成本效果比受到了质疑^[4]。2000年以后, 随着循证医学的发展, HSA的应用进入了现代阶段。2004年的SAFE试验(Saline vs Albumin Fluid Evaluation)证明在危重患者的复苏抢救中, HSA与生理盐水一样安全, 但未证明其在降低病死率方面的优势^[5-6]。

目前, HSA在肝病领域的主要适应证包括: 肝硬化所致的低白蛋白血症和腹水、预防大量放腹水后循环功能障碍(PICD)、自发性腹膜炎(与抗生素联合应用)以及肝肾综合征(与特利加压素联合应用)^[7]。对于长期应用HSA能否改善失代偿期肝硬化患者的远期预后及其成本效果比尚存在争议^[8-12]。近年有学者发现, 肝硬化患者不仅有血浆白蛋白浓度下降, 而且其结构和功能也有所改变, 并据此提出了“有效白蛋白”的概念^[13-14]。

尽管HSA在临床应用中取得了显著成效, 但依赖于公众献血的HSA制品有潜在的生物安全风险, 而大量依赖进口产品也存在供应链保障风险。因此, 研发重组人血白蛋白(recombinant human serum albumin, rHSA)并应用于临床具有重要战略意义^[15]。目前, 生产路径不断完善及工艺水平的不断提升, 已经基本克服了传统基因重组技术主要适用于制备小量级蛋白质的局限性, 能够制备出适于临床应用的大量级HAS。

然而, 有关rHSA对肝硬化低白蛋白血症效果和安全性临床试验面临诸多挑战^[16-17]。首先, HSA的适应证多样(如低白蛋白血症伴腹水、自发性腹膜炎、肝肾综合征等)、基础疾病的病理生理复杂(除肝脏合成功能障碍外, 还有门静脉高压症、肾功能受损及严重感染等), 以及综合疗法的干扰(通常与其他治疗如利尿剂、抗生素、血管活性药物等联合使用)^[18-20]。其次, rHSA的长期疗效和安全性需要通过大规模长期随访才能确认。最后, 目前HSA的许多适应证并非经过上市前关键临床试验确认, 而是基于上市后长期临床实践及后续非注册性临床研究来逐渐增加的, 因此难以为rHSA的临床试验设计特别是样本量估计提供相应的参考和借鉴。

作为一种创新药物, rHSA具有来源稳定、生物安全

性高、成本可控等潜在优势。从长远来看, 一旦遭遇白蛋白需求急剧增加的特殊紧急状态(如重大自然灾害、公共卫生事件或其他突发事件)或进口供应链脆弱的国际环境(如贸易摩擦、地区局势动荡等), rHSA对于保障供应至关重要。然而, rHSA的研发、临床试验及审批过程充满诸多技术、法规和管理方面的挑战, 因此需要制药企业、临床医学、方法学以及评审监管等方面的专家, 以责任担当、职业情怀和专业智慧, 协同创新、攻坚克难、砥砺前行。

在rHSA的研发和生产中扮演核心角色的制药企业, 应不断新技术路线、优化生产工艺并完善质量控制体系, 以保持rHSA的天然结构和功能完整性及其在生产和储运过程中的稳定性。临床试验是验证rHSA安全性和有效性的最后一公里, 也是投入最大、风险最高的环节。应鼓励临床研究者和方法学专家以开拓创新的精神, 积极尝试新理论和新技术, 提高临床试验设计、实施、管理和统计分析的水平和效率。如果监管部门能尽快发布针对rHSA的临床试验指导原则, 将有助于提高本类临床试验的设计、实施和管理水平。希望在现有法律法规框架内, 通过制度创新进一步优化rHSA审评流程, 在确保产品安全性的前提下, 探索允许基于临床试验数据获得对rHSA常见适应证的有条件批准(Conditional Approval), 并在上市后研究验证其长期临床获益和安全性。在特殊紧急状态下(如疫情、自然灾害或地区战乱), 可考虑对rHSA实施紧急使用授权(Emergency Use Authorization), 允许其在未完全获批的情况下在一定范围内使用, 以应对短时间内急剧增加的白蛋白需求。

本刊编委会邀请理论造诣深且临床研究经验丰富的著名肝病专家和方法学专家, 为本期“白蛋白在肝病中的临床应用及研究进展”重点号撰写了4篇专论。专家们根据国内外文献并结合自己的专业实践, 系统介绍了人白蛋白的结构与功能及人血白蛋白在肝病领域中的临床应用, 基因工程rHSA的研发以及HSA相关临床试验设计的方法学考量等。我们希望, 这些文笔流畅、深入浅出、理论与实践相结合的文章, 能够对从事人白蛋白的迭代研发、临床试验及评审监管工作有所裨益, 从而为中国乃至全球公众健康做出应有的贡献。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 贾继东负责拟定选题, 撰写稿件; 牛俊奇负责审定终稿。

参考文献:

- [1] CARACENI P, O'BRIEN A, GINES P. Long-term albumin treatment in patients with cirrhosis and ascites[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(6): 1306-1317. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.005.
- [2] MURPHY G, BRAYDEN DJ, CHEUNG DL, et al. Albumin-based delivery systems: Recent advances, challenges, and opportunities[J]. *J Control Release*, 2025, 380: 375-395. DOI: 10.1016/j.jconrel.2025.01.035.
- [3] FEATHERSTONE PJ, BALL CM. The development of albumin solutions in the second world war[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2023, 51(4): 236-238. DOI: 10.1177/0310057X231174704.
- [4] FEATHERSTONE PJ, BALL CM. From conflict to controversy: The use and abuse of human albumin solutions after the Second World War[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2023, 51(6): 368-371. DOI: 10.1177/0310057X231199368.
- [5] SANER FH, STUEBEN BO, HOYER DP, et al. Use or misuse of albumin in critical ill patients[J]. *Diseases*, 2023, 11(2): 68. DOI: 10.3390/diseases11020068.
- [6] WIEDERMANN CJ, ZABOLI A, TURCATO G. Synthesis of expert opinions on fluid management in severe sepsis: A contextual review of human albumin and crystalloids[J]. *Heart Lung*, 2025, 70: 339-359. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2025.01.010.
- [7] GARCIA-TSAO G, ABRALDES JG, RICH NE, et al. AGA clinical practice update on the use of vasoactive drugs and intravenous albumin in cirrhosis: Expert review[J]. *Gastroenterology*, 2024, 166(1): 202-210. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.10.016.
- [8] CARACENI P, RIGGIO O, ANGELI P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): An open-label randomised trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10138): 2417-2429. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7.
- [9] CHINA L, FREEMANTLE N, FORREST E, et al. A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(9): 808-817. DOI: 10.1056/NEJMoa2022166.
- [10] SOLÀ E, SOLÉ C, SIMÓN-TALERO M, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(6): 1250-1259. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.006.
- [11] CHRIS RUNKEN M, CARACENI P, FERNANDEZ J, et al. The cost-effectiveness of albumin in the treatment of decompensated cirrhosis in Germany, Italy, and Spain[J]. *Health Econ Rev*, 2019, 9(1): 22. DOI: 10.1186/s13561-019-0237-7.
- [12] HASAN I, MURTI IS, BAYUPURNAMA P, et al. Cost-effectiveness of albumin in the treatment of decompensated cirrhosis in resource-limited healthcare settings[J]. *Drugs Context*, 2024, 13: 2024-2021-1. DOI: 10.7573/dic.2024-1-1.
- [13] BALDASSARRE M, NALDI M, ZACCHERINI G, et al. Determination of effective albumin in patients with decompensated cirrhosis: Clinical and prognostic implications[J]. *Hepatology*, 2021, 74(4): 2058-2073. DOI: 10.1002/hep.31798.
- [14] ERSTAD BL. Introduction to the concept of effective albumin concentration[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2024, 82(1): 5-11. DOI: 10.1093/ajhp/zxae232.
- [15] CHEN Z, HE Y, SHI B, et al. Human serum albumin from recombinant DNA technology: Challenges and strategies[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(12): 5515-5525. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.04.037.
- [16] ABRALDES JG, TREBICKA J, CHALASANI N, et al. Prioritization of therapeutic targets and trial design in cirrhotic portal hypertension[J]. *Hepatology*, 2019, 69(3): 1287-1299. DOI: 10.1002/hep.30314.
- [17] TORP N, ISRAELSEN M, COENRAAD M, et al. Personalised human albumin in patients with cirrhosis and ascites: Design and rationale for the ALB-TRIAL - a randomised clinical biomarker validation trial[J]. *BMJ Open*, 2024, 14(2): e079309. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-079309.
- [18] GENTILINI P, CASINI-RAGGI V, DI FIORE G, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: Results of a randomized, controlled trial[J]. *J Hepatol*, 1999, 30(4): 639-645. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80194-9.
- [19] CARACENI P, ANGELI P, PRATI D, et al. AISF-SIMTI position paper on the appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis: A 2020 update[J]. *Blood Transfus*, 2021, 19(1): 9-13. DOI: 10.2450/2020.0414-20.
- [20] KALO E, READ S, BAIG A, et al. Efficacy of albumin use in decompensated cirrhosis and real-world adoption in Australia[J]. *JGH Open*, 2024, 8(9): e70029. DOI: 10.1002/jgh3.70029.

收稿日期: 2025-02-26; 录用日期: 2025-03-10

本文编辑: 王莹

引证本文: JIA JD, NIU JQ. Driving innovation and fostering collaboration to advance the development and clinical research of next-generation human serum albumin[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(3): 401-403.

贾继东, 牛俊奇. 开拓创新、协同攻关, 助力人血白蛋白的迭代研发及临床研究[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(3): 401-403.