

## 编者按

“人造血”或“血液代用品”，医学上称之为“人红细胞代用品”，是从根本上缓解我国“血荒”危机的一种有效手段，也是一项国际性科技难题。西安血氧生物技术有限公司/西北大学国家微检测工程技术研究中心血氧液研发团队，坚持攻关廿载，最终在人红细胞代用品研究上取得了关键性突破。

# 廿载攻关破解血液短缺困境

## ——我国人红细胞代用品研发取得突破性进展

■张行勇

近日，西安血氧生物技术有限公司（以下简称血氧生物）/西北大学国家微检测工程技术研究中心（以下简称国微中心）血氧液研发团队在人红细胞代用品研究上取得关键性突破。该团队成功解决了红细胞代用品研发过程中的关键技术难题；生产出国内外功能更近似天然红细胞的替代品；产品质量整体达到国际先进水平，关键指标国际领先。

另外，该产品经国家新药安全性评价中心评价研究，完成了包括猴等动物的全部临床前安全性评价，其结论支持该红细胞代用品进入 I 期临床。

这是创新药物研发过程中一个里程碑式的节点。同时，利用猴和犬等动物模拟交通事故失血和术中犬出血的紧急输血救治，证明产品有效。

产品具有与天然人红细胞类似的携氧功能，同时还有以下几方面独特的优势。

“万用”血型：不受血型限制，无需配型，随需随用，适用包括“熊猫血型”在内的几乎所有血型的人群输血。

安全性可靠：已建立的工艺技术及质量管理体系有效避免了病毒等病原微生物的感染风险。

保存期较长：该研发产品相对于天然红细胞 35 天的保存期，可稳定保存 1 年以上。

产品供应充足：因制造的原料来源广泛，通过大规模制备，可做到理论上或相对的充足供应。

这些优势为产品的临床研究和成功上市奠定了坚实的基础。未来，其有望为缓解我国临床血液短缺的现状，提供一种突破性创新药物和全新的治疗手段。

### 研发具有重要现实意义

人，是血肉之躯，血与生命的有机体。

随着现代生物学的发展，世界上一些发达国家的科学家探索研发一种以动物或人的血红蛋白为原料，通过聚合或修饰形成具有携氧、释氧和扩容功效，可替代红细胞及时间缺血组织器官供氧的生物药物，即血氧液，又称人红细胞代用品、血液代用品、人造血或血红蛋白氧载体(HBOCs)，目的是挽救失血者的生命。

我国民众受传统观念的影响，认为“血者，水谷之精气也”“身体发肤受之父母”“父精母血不可弃也”，献血率较低。据 2020 年 6 月 14 日“世界献血日”公布的数据，2019 年我国献血率虽大幅上升，但仍仅为 1.12%，不足发达国家的 1/4，由此导致我国平均每人每年血液使用量仅为 3.57 毫升，远低于全球平均水平，不足发达国家的 1/10（欧洲发达国家为每人每年 40 毫升）。

这种供需矛盾直接导致我国血液短缺，临床可供使用的血量匮乏，经常性、季节性、区域性发生血液短缺危机。这表现在五个方面。

一是平时医院“血荒”频发。因血液储备不足，临时取消或延迟手术的情况时有发生，有时医院甚至要求患者直系亲属提供无偿献血证明才能手术。

二是每遇重大灾害就血源告急。我国地域辽阔，地震等自然灾害频发，受血库储备及配型限制，灾害发生时现场血液保障十分困难。

三是战略血源储备困难。受红细胞保存

期不超过 35 天的限制，维持一定数量的血液储备变得异常困难，这是国家应急保障战略储备亟须解决的重大课题。世界其他国家也面临同样的问题。

四是血液安全形势严峻。除量的问题外，血源质的问题也不容忽视。常规献血中艾滋病、乙肝、丙肝等病毒经血液传播事件时有发生，血液安全面临挑战，目前的医疗条件下做到完全避免尚不现实。

五是自新冠肺炎疫情暴发以来，“血荒”问题加剧。以非重灾区浙江省为例，出于对被感染的恐惧，献血者愈发减少，献血成功率下降 60%，红细胞供应总量下降 65%，使原本就紧张的血液供应变得更加紧张。

由此可以预见，在未来相当长的一段时期内，仅靠无偿献血模式很难摆脱医疗机构血液短缺的困境。

“因此，依靠最新科学理论与方法研究生产人造红细胞代用品，也就是俗称的‘人造血’或‘血液代用品’，是从根本上缓解我国‘血荒’危机的一种有效途径。”血氧生物/国微中心的技术专家如是说。

这的确是一项国际性科技难题。但在研究人员看来，攻克这一领域的科学与技术难题，并研发出拥有我国自主知识产权的产品，对于一个拥有 14 亿人口的大国而言，其在保护国防战略安全和老百姓的生命健康方面不仅重要，还具有紧迫性。

### 取得阶段性多项成果

在科技部“863 计划”“重大新药创制”“重点研发计划”等重大专项的多年连续支持下，借助国微中心这一孵化基地搭建的人红细胞代用品研发平台，该研发团队组建了以留学归国人员为主、国内规模最大的研发团队，成立了专门从事人红细胞代用品研发的高科技企业——血氧生物。

他们历经 20 年的艰难攻关，相继解决了国际上同类产品存在的携氧和血压升高难题，建立了稳定、可控和完整的生产工艺以及质量控制体系，产能满足 I 期临床要求。其产品质量整体达到国际先进水平，关键指标国际领先。

为了验证产品的有效性，研发团队模拟临床手术和院外大出血的紧急救治，联合军事医学研究院和四川大学华西医院等单位建立大鼠、犬和猴等相关动物模型，证实产品有效，作为救命药在没有红细胞或合适血型的紧急情况下可成功挽救生命。尤其是对大鼠进行 300% 的换血，即相当于把大鼠自身的血用血氧液产品替换三遍，在体内自身红细胞仅剩 5% 左右，其余都是血氧液产品的情况下，大鼠仍可存活至少 12 小时以上。

上述试验结果充分证明了血氧液可有效替代人红细胞向缺血组织器官供氧，并且维持机体的正常效能。

这也是血氧生物研发团队历经 20 年持续攻关所取得的阶段性成果。

研发团队展示的相关试验数据显示，血氧液研发的血氧液产品是目前国内外已报道的功能更接近天然红细胞的创新生物药物，

具有类似天然红细胞的携氧和运输二氧化碳的功能。其携氧和力(评估产品携氧供氧的核心指标)与天然红细胞接近，同时具有较强的排出二氧化碳的功能和抗氧化能力。

据该团队相关专家介绍，国外同类产品有的携氧和力远低于人红细胞的携氧和力，造成肺部结合氧的效率不高，同时在体内释氧过快，引起血管收缩及氧化应激。而有的产品携氧和力远高于人红细胞，与氧的结合力过强，在体内基本不释氧，同时也不具备天然红细胞将二氧化碳排出体外的功能。

众所周知，药物安全性是药物进入临床的首要考量因素。

国家新药安全性评价中心经临床前安全性评价研究，给出了血氧液试验结论——“在动物最大允许剂量下产品安全，各项指标无临床意义上的毒性改变，支持进入 I 期临床研究”。这对于动物源的生物制品安全性而言至关重要。

在医药界，这是创新药物研发过程中的一个里程碑式的节点，同时也标志着血氧液申报临床研究关键难点被攻克。

更令人鼓舞的是，国外同类产品研发过程中遇到或出现的诸如自由基氧化损伤、血红蛋白引发肾损伤、血管收缩引发血压升高等不良反应，在该产品的安全性评价研究中均未出现。

据了解，该血氧液产品拥有完全自主知识产权，关键核心技术已获得国家授权发明专利 17 项，其中国防专利 6 项，形成了专利集群保护壁垒。



人红细胞代用品样品

中试车间生产环节

### 为什么用猪血作为原料

为什么用猪血红蛋白作为研发原料，而不是牛或其他动物源的血？

早在上世纪中期，美国、日本等国曾开发纯化学携氧剂，开启了纯化学物质时代。1989 年，这类产品获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市，但因出现严重的毒副作用，于 1994 年退出市场。

据血氧生物研发专家介绍，多家美国企业以牛血红蛋白或过期人血红蛋白为原料，用不同的技术制备红细胞代用品，包括用戊二醛、棉子糖、双阿司匹林、PEG 修饰、脂质体包埋等技术。

其中，进展最快、技术相对成熟的是美国 HBO2 公司(原 Biopure 公司)生产的 Hemopure。该制品以牛血红蛋白为原料，利用戊二醛聚合而成。

该产品在美国完成了 1700 多例临床治疗研究。FDA 批准其可用于人道同情治疗，即在尊重、患者意愿前提下或需要输血又没有兼容的血液可提供的条件下，经患者申请、医生同意，可以使用该产品进行输血治疗。美国、澳大利亚等国已有多例治疗成功的报道。同时，该制品已获批在南非、俄罗斯上市，用于输血的紧急救治。

血氧生物研发团队借鉴国际上已有的成功经验，通过对猪、牛、人血红蛋白氨基酸序列对比研究，发现猪、人血红蛋白的  $\alpha$  和  $\beta$  亚基相似度分别达到 84% 和 86%，猪和人血红蛋白的氧亲和力和生物调节机制也更为接近。

“另外，我国是生猪养殖大国，猪血来源广泛且价格低廉，符合大规模生产对原料保障和生产成本的要求。”“同时，选择国际上已被证明先进、可靠和成熟的戊二醛聚合技术用于血红蛋白的聚合效果更好。”该研发团队的专家解释道。

### 成功背后的四大密码

三是产品设计合理。在自主创新的前提下，借鉴国外同类产品的成功经验及教训，形成了具有自身特色的技术路线，明确产品性能指标和主攻方向，避免了设计和技术上的先天不足，体现出后发优势。

四是临床适应症设计方面发挥产品在红细胞不可得或不可用情况下的桥梁作用，为后续治疗争取更多宝贵的时间。

除开之外，中国国情的三大优势对产品的研发也起到了至关重要的推动作用。一是市场的刚需优势。对照发达国家的献血率，我国临床血液缺口依然巨大。需求就是导向，红细胞代用品在我国具有巨大的市场需求，这和美国等发达国家不同。

二是“集中力量办大事”的优势。在科技部创新政策和经费的大力支持下，红细胞代用品攻关目前已经形成全国一盘棋。由该团队牵头，联合了军事科学院、军事医学研究院、四川大学华西医院、空军军医大学、中国医学科学院输血所、西北大学等国内这一领域的优势科研力量，围绕本项目开展了联合攻关，体现了“集中力量办大事”的优势。

三是国家政策导向的优势。红细胞代用品作为国家战略性资源，一直得到相关部门的高度重视和持续的经费支持。红细胞代用品作为创新型生物药物，也将受益于国家在新药创新领域出台的多项激励政策。

正是基于上述技术层面和国情方面的优势，血氧液才能在我国率先取得成功。

“完成 I 期临床研究，并做好 II 期临床申报前准备工作。”该团队科学家透露了下一步产品研发推进计划，并充满信心地表示，“现在可预见的技术难题都已得到解决。尽管不排除临床试验中个别未知的困难，但基本可控，总体来说技术风险已大大降低。”

II 期临床研究主要是证实产品的疗效和临床价值。前期模拟交通事故和术中犬出血紧急救治建立的犬和猴等动物试验结果表明，在严重失血的情况下，使用血氧液产品后缺氧症状快速消失，迅速恢复到正常状态，证实产品有效。因此，他们对产品顺利通过 II 期临床研究很有信心。

特别是国家药品监督管理局 2020 年颁布了药品加快上市的新程序，大大缩短了这类药物上市的时间。对于药物临床试验期间，用于防治严重危及生命或严重影响生存质量的疾病，且尚无有效防治手段或现有治疗手段相比有足够证据表明具有明显临床优势的 innovator 或改良型新药等，可以在 II 期临床研究中申请突破性治疗药物，有条件上市。这一新政对研发团队是极大的鼓舞。

团队负责人表示，在研发过程中，血氧生物始终秉承着“为每一位因失血而处于生死关头的人带来生的希望”这一理念。尽管创新成果在实现产业化的路上还会有难点、堵点，但是寒冬已过，春花烂漫已近。