

巴氏病毒灭活系统在血液制品中的应用与确认研究

姜 进 徐治江

国药集团贵州生物制药有限公司 贵州 凯里 556011

摘要：巴氏病毒灭活系统是一种广泛应用于血液制品生产中的技术，旨在通过物理或化学方法灭活潜在的病毒，从而保障血液制品的安全性。该系统主要利用加热处理，通常在特定温度和时间条件下进行，以确保病毒的蛋白质结构被破坏，从而失去感染能力。在血液制品中应用巴氏病毒灭活系统的重要性在于，它能够显著降低输血相关病毒感染的风险，保护患者免受肝炎、艾滋病等病毒性疾病的威胁。本研究的目的在于阐述巴氏病毒灭活系统在血液制品中的应用和系统确认，提高操作人员对巴氏病毒灭活系统在血液制品中的应用了解及对系统确认工作进行指导。证明巴氏病毒灭活系统能够满足在规定的处理条件下有效灭活多种常见病毒，且对血液制品的理化性质和生物活性影响最小。结论指出，巴氏病毒灭活系统是一种可靠且高效的病毒灭活技术，适用于血液制品的生产，能够为血液安全提供重要保障。

关键词：巴氏病毒灭活系统；血液制品；病毒灭活；应用与确认；血液安全

1 引言

1.1 血液制品的重要性及其面临的病毒污染风险

血液制品是现代医学不可或缺的一部分。它们在治疗创伤、手术输血、免疫疾病和遗传性疾病等方面发挥着关键作用。然而，血液制品的安全性一直是全球医疗界关注的焦点。由于血液采集和处理过程中可能存在的病毒污染风险，如肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒（HIV）和新型病毒等，这些风险对接受输血的患者构成了潜在的严重健康威胁。

1.2 巴氏病毒灭活系统的历史背景和发展

巴氏病毒灭活法，最初由路易·巴斯德在19世纪末提出，是一种通过加热处理来灭活病原体的方法。随着科学技术的发展，这一系统被广泛应用于食品工业和医药领域，特别是在血液制品的病毒灭活处理中。巴氏灭活系统通过控制温度和时间，能够在不破坏药品的前提下，有效灭活病毒和其他病原体，从而提高血液制品的安全性。

1.3 研究的意义和目的

本研究旨在阐述巴氏病毒灭活系统在血液制品中的应用和系统确认，提高操作人员对巴氏病毒灭活系统在血液制品中的应用了解及对系统确认工作进行指导。研究的意义在于，通过提供科学的数据和理论支持，为血液制品的生产提供更安全、更可靠的病毒灭活方法，从而降低输血相关病毒感染的风险，保障患者的生命安全。

2 巴氏病毒灭活系统的原理与技术

2.1 巴氏灭活法的基本原理

巴氏灭活法（Pasteurization）是一种通过加热处理来杀灭或去除液体中病原微生物的方法，最初由法国科学家路易·巴斯德（Louis Pasteur）在19世纪中叶提出。在血液制品领域，巴氏灭活法主要用于去除或灭活潜在的

病毒，以确保血液制品的安全性。

巴氏灭活法的基本原理是通过控制温度和时间来破坏病毒的遗传物质（如RNA或DNA），从而使其失去复制和感染能力。通常，巴氏灭活法采用较低的温度（60°C）和较长的时间（10小时）来处理血液制品，以避免对成分（如白蛋白等）的损害。

2.2 系统组成和技术参数

2.2.1 巴氏病毒灭活系统通常包括以下几个主要组成部分：

加热单元：用于将血液制品加热到预定温度。加热单元可以是水浴、热交换器或直接加热装置。

温度控制系统：用于精确控制加热过程中的温度，确保温度稳定在预定范围内。

时间控制系统：用于确保血液制品在预定温度下保持足够的时间。

监测和记录系统：用于实时监测温度和时间，并记录处理过程中的关键参数，以便进行质量控制和追溯。

2.2.2 技术参数通常包括：

处理温度：通常在56°C至60°C之间。

处理时间：通常在8小时至10小时之间。

温度控制精度：通常要求在 $\pm 0.5^\circ\text{C}$ 以内。

时间控制精度：通常要求在 ± 5 分钟以内。

2.3 与其他病毒灭活技术的比较

巴氏灭活法与其他病毒灭活技术相比具有以下特点：

（1）温和性：巴氏灭活法采用较低的温度和较长的时间，适用于对热敏感的血液制品。

（2）广泛适用性：巴氏灭活法适用于多种血液制品。

（3）操作简便：巴氏灭活法的设备和操作相对简单，易于实施和控制。

与其他病毒灭活技术（如紫外线照射、有机溶剂/洗涤剂处理、纳米过滤等）相比，巴氏灭活法的优势在于其温和性和广泛适用性。

3 血液制品中病毒灭活的必要性

3.1 血液制品中常见的病毒类型

乙型肝炎病毒（HBV）、丙型肝炎病毒（HCV）、甲型肝炎病毒（HAV）、人类免疫缺陷病毒（HIV）、细小病毒B19、Epstein-Barr病毒（EBV）等。

3.2 病毒污染对患者健康的潜在威胁

急性感染：患者可能因输血而感染病毒，导致急性肝炎、艾滋病等疾病。

慢性疾病：某些病毒如HBV和HCV可导致慢性肝炎，进而发展为肝硬化和肝癌。

免疫系统损害：HIV感染会破坏免疫系统，使患者易受其他感染和疾病的侵害。

4 巴氏病毒灭活系统在血液制品中的应用

4.1 应用范围

巴氏病毒灭活系统（BVD）是一种广泛应用于血液制品生产中的病毒灭活技术。该技术主要用于血液制品：包括人血白蛋白、免疫球蛋白、血小板制品、红细胞制品等。

4.2 操作流程和关键控制点

4.2.1 巴氏病毒灭活系统的操作流程通常包括以下几个步骤：

（1）预处理：对血液或血浆进行初步处理，如分离、过滤等，以去除大颗粒物质和部分微生物。

（2）病毒灭活处理：使用化学物质（如有机溶剂/洗涤剂（S/D）方法）或物理方法（如光化学方法）对血液制品进行处理，以灭活病毒。

（3）后处理：处理后的血液制品需要进行进一步的纯化、浓缩或稀释，以达到最终产品的规格要求。

4.2.2 关键控制点包括：

处理时间：确保病毒灭活处理的时间足够长，以达到预期的病毒灭活效果。

处理温度：控制处理过程中的温度，以避免对血液制品的活性成分造成损害。

化学物质浓度：确保使用的化学物质浓度适当，既能够有效灭活病毒，又不会对血液制品造成不良影响。

纯化步骤：确保后处理步骤能够有效去除残留的化学物质和病毒颗粒。

5 巴氏病毒灭活系统的确认研究

5.1 确认目的

通过确认证明巴氏病毒灭活系统能够满足人血白蛋白超滤配制后巴氏病毒灭活(60.0±0.5℃、恒温600分钟)及

SIP工艺要求，性能稳定可靠。

5.2 确认前提条件

设施设备：温度验证系统，巴氏灭活系统。

公用设施：动力电源、控制电源、工业蒸汽、纯化水、压缩空气、冷却水等。

仪器仪表：循环水压力表、纯蒸汽压力表、压缩空气压力表、温度传感器、手持测速仪等。

生物指示剂：嗜热脂肪芽孢杆菌，孢子数 ≥ 105cfu/支，D121应大于1.5min，并检验放行。

5.3 运行确认

巴氏灭活系统授权登录运行确认：只有对应权限级别的授权人员输入在用账号和对应的密码后才能进入操作界面。进入后只能进行对应级别的权限项目操作。

确认用温度系统校验确认：16支温度探头都经过校准，16支温度探头的所测温度与标准温度计所测试温度误差比较，均应小于±0.50℃。

巴氏病毒灭活系统运行确认：触摸屏操作页面的参数设置与点动灵敏有效；温度传感器的显示正常；循环泵运行正常、无泄漏和异常响动；测试换热器运行正常；系统不同功率的电加热器电磁阀自动启动、闭合情况；系统不同功率的电加热器电磁阀应根据温度需要间歇自动启动、闭合情况；系统补水、循环、排水正常；系统温控程序运行正常；系统排放正常；系统清洗程序运行正常；系统搅拌程序运行正常。

时间同步确认：巴氏病毒灭活系统PLC控制系统运行时间、中央监视系统运行时间与网络时间相差不超2分钟。

噪音测试确认：巴氏病毒灭活系统正常运行时，设备噪音不得大于65分贝。

设备时钟准确性测试确认：巴氏灭活系统的控制器时钟与网络时钟的误差，误差不大于5%。

温度报警功能确认：当制品温度低于59.7℃时，系统启动声音报警，在触摸屏报警查看一栏显示温度控制下限报警，系统自动启动大功率的电加热器，对管道内水循环加热；当制品温度高于60.3℃时，系统启动声音报警，在触摸屏报警查看一栏显示温度控制下限报警，系统自动启动恒温降温方式补水降温。

5.4 性能确认

灭活罐SIP自控程序及温度分布测试：系统按设定的SIP灭菌程序及参数进行。一.自控程序启动后，SIP系统的温度监测点温度超过121℃后开始计时，系统自动记录灭菌时间，灭菌30分钟后系统自动结束灭菌程序；二.在灭菌时间段内，16支温度探头的温度及设备自带温度探头温度均不得低于121℃；三.各测试点在整个灭菌程序中均获得充分的无菌保证值，即最小F0值应 > 12；四.灭菌阶段最低温

度与设备探头附近验证探头最低温度温差不大于 $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ；并上次确认结果进行对比，冷点位置未发生改变，或本次确认的冷点与上次确认的冷点差值不超过 $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。

灭活罐SIP灭菌效果确认：SIP灭菌的生物指示剂和阴性对照经培养后，如灭菌管不变色(呈紫色)表示生物指示剂试验通过，灭菌管变色(呈黄色)，表示生物指示剂试验失败。

灭活罐制品转移控制程序确认：启动程序后，灭活罐制品转移管路相关阀门打开，罐内压力保持在设定压力值，只到制品输送结束为止。

系统数据采集传输、存储、查看、导出、删除确认：系统产生的巴氏病毒灭活测试数据可采集后传输至中央监视系统上位机上储存，可在上位机上进行查看。所有的用户不能更改、删除任何数据信息；数据能以报表的形式导出、导出后能正确储存、查看、打印。

巴氏灭活系统温度分布确认：利用温度验证系统对巴氏病毒灭活系统三次不同内容物重量，温度分布测试恒温阶段温度始终保持在 $60\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的范围内，最长升温时间和最长降温时间，均在工艺要求范围内。巴氏病毒灭活系统三次不同内容物体积温度分布测试恒温阶段温度始终保持在 $60\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的范围内，同一测试时间16个测试点最大温度与最小温度的温差值均需满足 $\leq \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的可接受标准要求；16支热电偶所记录的温度分布数据，最大体积、常用体积、最小体积的灭活罐最高温度与最低温度，均需满足 $60\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 恒温10小时的工艺要求。冷热点位置未发生改变，或本次确认的冷热点与上次确认的冷点差值不超过 $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。

5.5 确认结论

通过确认证明巴氏病毒灭活系统能够满足血液制品巴氏病毒灭活($60.0\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、恒温600分钟)及SIP工艺要求，巴氏病毒灭活系统运行符合设备功能要求，性能满足生产使用要求。同时证明了其对多种病毒的有效灭活能力以及对血液制品成分的安全性影响。这些研究为巴氏灭活系统在血液制品生产中的广泛应用提供了坚实的科学基础。

6 讨论

6.1 巴氏病毒灭活系统的优势与局限性

巴氏病毒灭活系统在血液制品中的应用具有显著的优势。首先，该系统通过加热处理，能够有效灭活多种病毒，包括HIV、肝炎病毒等，从而显著提高血液制品的安全性。其次，巴氏病毒灭活系统操作相对简单，成本效益较高，适合大规模生产应用。此外，该系统对血液制品的物理化学性质影响较小，能够保持血液制品的原有功能和质量。然而，巴氏病毒灭活系统也存在一定的局限性。一方面，高温处理可能会对某些血液成分造

成一定的损伤，影响其活性和功能。例如，加热处理可能会降低血小板的聚集能力，影响其在临床上的应用效果。另一方面，巴氏病毒灭活系统并不能完全灭活所有类型的病毒，尤其是那些对热不敏感的病毒，这可能会对血液制品的安全性构成潜在风险。

6.2 实际应用中的挑战和解决方案

在实际应用中，巴氏病毒灭活系统面临的主要挑战包括：如何平衡病毒灭活效果与血液成分的活性保护，以及如何应对新型病毒的挑战。

针对这些挑战，可以采取以下解决方案：首先，通过优化加热条件（如温度和时间），可以在保证病毒灭活效果的同时，尽可能减少对血液成分的损伤。例如，采用梯度加热或间歇加热的方法，可以更精确地控制加热过程，减少对血液成分的负面影响。其次，通过建立完善的病毒监测体系，可以及时发现新型病毒，并采取相应的灭活措施，确保血液制品的安全性。

6.3 未来发展方向和改进建议

未来，巴氏病毒灭活系统的发展方向应着重于提高灭活效率和保护血液成分的活性。具体建议包括：

研发新型灭活技术：结合其他灭活技术，如光化学灭活、化学灭活等，开发复合型灭活系统，提高灭活效率，同时减少对血液成分的损伤。

优化加热工艺：通过先进的加热技术和设备，如微波加热、红外加热等，优化加热工艺，提高加热的均匀性和可控性，减少对血液成分的负面影响。

加强病毒学研究：深入研究各类病毒的生物学特性，特别是对热敏感性的研究，为灭活工艺的优化提供科学依据。

建立完善的质控体系：建立和完善血液制品的质控体系，包括病毒灭活效果的评估、血液成分活性的检测等，确保血液制品的质量和安全性。

通过上述措施，可以进一步提高巴氏病毒灭活系统的应用效果，确保血液制品的安全性和有效性，为临床提供更高质量的血液制品。

参考文献

- [1] 血液制品的病毒灭活。刘鹏翰;潘越飞;李清棠.中国输血杂志,1992(04)
- [2] 巴氏法结合低pH孵放法在IVIG制备中的应用[J].陈爱民,樊绍文,周潮,陈海,冉曙光,王安前,杨德军,杨渝蓉,周建均,王国玉,宋华良,陈代杰.中国输血杂志,2000(01)
- [3] 病毒灭活/去除工艺与血液制品病毒安全性[J].余伟;赵辉;刘文芳.中国输血杂志,2009(07)
- [4] 血液制品病毒灭活方法研究进展。周海云.微生物学免疫学进展,1994(03)