ICS 11.120
CCS C31

T/CS

团 体 标 准

T/CS 585—2026

医用重组贻贝粘蛋白质量控制规范

Quality control specification for medical recombinant mussel adhesive protein

2026-08-17 发布 2026-08-17 实施

中国商品学会 发 布

目　　次

前言 III
引言 IV
1 范围 1
2 规范性引用文件 1
3 术语和定义 1
4 质量控制要求 2
4.1 鉴别 2
4.2 感官要求 2
4.3 理化指标 2
4.4 残余抗生素活性 3
4.5 甲醇残留量 3
4.6 重金属限量 3
4.7 微生物限度 4
4.8 无菌 4
5 检验方法 4
5.1 鉴别 4
5.2 感官要求 4
5.3 理化指标 4
5.4 残余抗生素活性 5
5.5 甲醇残留量 5
5.6 重金属限量 5
5.7 微生物限度 5
5.8 无菌检测 5
6 质量控制管理要求 6
6.1 生产质量管理 6
6.2 批次管理 6
6.3 留样管理 6
6.4 生物学评价 6
6.5 稳定性研究 6
7 检验规则 6
7.1 出厂检验 6
7.2 型式检验 7
7.4 判定规则 7
8 标志、包装、运输和贮存 7
8.1 标志 7
8.2 包装 8
8.3 运输 8

8.4 贮存 8
9 质量稳定性 8
9.1 加速稳定性 8
9.2 长期稳定性 8
参考文献 9

前　言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由广西璟炜生物技术有限公司提出。

本文件由中国商品学会归口。

本文件起草单位：广西璟炜生物技术有限公司、广西壮族自治区食品药品审评查验中心、广西壮族自治区医疗器械检测中心、中国科学院海洋研究所、广西大学、浙江大学医学院附属邵逸夫医院、北京工业大学、中国海洋大学、南方医科大学、广西医科大学、西南大学、玉林市食品药品检验检测中心(玉林市药品不良反应监测中心)、广西医科大学附属武鸣医院、广东璟炜生物科技有限公司。

本文件主要起草人：梁奕福、陆梅元、唐青平、王晶、王成华、谈伟强、贾润清、赵雪、于梦、许胜、徐立、黎强、周颖、周晓婷、朱绍般、蒋晓。

引　言

贻贝粘蛋白是一类从海洋贻贝足丝腺中提取的蛋白质复合物，其富含多巴基团，具有高强度粘附性、良好的生物相容性和可降解性，是开发医用粘合剂、创面修复材料、组织工程支架等医疗器械的理想原材料。天然贻贝粘蛋白主要从贻贝足丝中提取，受原材料来源和提取工艺的限制，产量低、成本高，难以满足大规模应用需求。

近年来，基因重组技术的快速发展使得重组贻贝粘蛋白的规模化生产成为可能。重组贻贝粘蛋白采用DNA重组技术，通过宿主细胞（如细菌、酵母等）表达获得，具有生产原料来源清晰、无动物源成分、生产过程可控、批间差异小、蛋白纯度高、可实现大规模生产等优势。

当前，我国已发布YY/T 1293.6-2020《接触性创面敷料第6部分：贻贝黏蛋白敷料》和T/ACCEM 009-2024《重组贻贝粘蛋白》等相关标准。YY/T 1806.2-2021和YY/T 0988.3-2021等标准分别从降解性能评价和外科植入物涂层角度对贻贝黏蛋白提出了技术要求。然而，现有标准侧重于产品应用端，缺乏针对“医用级”重组贻贝粘蛋白原料质量的系统性控制规范。

本文件旨在从原料质量控制角度出发，规定医用重组贻贝粘蛋白的质量控制要求、检验方法和质量控制管理要求，为重组贻贝粘蛋白在医疗器械领域的应用提供质量保障。

医用重组贻贝粘蛋白质量控制规范

1 范围

本文件规定了医用重组贻贝粘蛋白的质量控制要求、检验方法、质量控制管理要求、检验规则以及标志、包装、运输和贮存。

本文件适用于以基因重组技术制备的、用于医疗器械产品生产的重组贻贝粘蛋白原料的质量控制。

本文件不适用于以天然提取方式获取的贻贝粘蛋白。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 2828.1 计数抽样检验序

GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价第1部分：风险管理过程中的评价与试验

GB/T 42062 医疗器械风险管理对医疗器械的应用

YY/T 1293.6-2020 接触性创面敷料第6部分：贻贝黏蛋白敷料

中华人民共和国药典（2025年版）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

重组贻贝粘蛋白 recombinant mussel adhesive protein

采用基因重组技术，对编码所需贻贝粘蛋白的基因进行遗传操作和（或）修饰，利用质粒或病毒载体将目的基因导入适当的宿主细胞（细菌、酵母或其他真核细胞等）中，表达并翻译成粘蛋白或类似粘蛋白的多肽，经提取、纯化等工序加工制成的蛋白质产品。

[来源：T/ACCEM 009-2024，3.2，有修改]

3.2

质量控制 quality control

为达到质量要求所采取的技术操作和活动，包括对原料、中间品和成品的检验检测，以及对生产过程的质量监控。

3.3

多巴含量 dopa content

重组贻贝粘蛋白中3,4-二羟基苯丙氨酸（L-DOPA）的含量，以质量分数表示。多巴基团是贻贝粘蛋白实现粘附功能的关键活性基团。

3.4

宿主蛋白残留 host cell protein residual

重组贻贝粘蛋白产品中残留的宿主细胞（如大肠杆菌、酵母等）自身蛋白的含量，以质量分数表示。

3.5

外源性DNA残留 residual exogenous DNA

重组贻贝粘蛋白产品中残留的宿主细胞DNA含量，以每毫克蛋白中DNA的质量（ng）表示。

3.6

肽图分析 peptide mapping

采用蛋白酶（如胰蛋白酶）将重组蛋白酶解成特征性肽段片段，通过液相色谱-质谱联用法（LC-MS/MS）检测，与理论序列进行比对，以确认蛋白质一级结构完整性的分析方法。

4 质量控制要求

4.1 鉴别

4.1.1 显色反应

取本品适量，与氯化硝基四氮唑蓝（NBT）染色液反应，应显蓝紫色。

4.1.2 肽图分析

采用液相色谱-质谱联用法（LC-MS/MS）对供试品进行酶解肽图分析，供试品的肽段覆盖度应不低于理论序列的95%，特征肽段应与理论序列一致。

4.2 感官要求

应符合表1的规定。

表 1 感官要求

项目	要求
性状	粉末状或海绵状固体
色泽	白色或淡黄色
气味	无味或有微弱特征性气味
可见异物	无明显异物

4.3 理化指标

4.3.1 纯度

采用SDS-PAGE法（非还原型）测定，以面积归一化法或光密度扫描法计算目标蛋白主带面积百分比。目标蛋白主带面积百分比应不低于90.0%（或按企业规定的更严格限值执行），所有杂蛋白条带面积之和应不超过总面积的10.0%，且不应有单一杂蛋白条带面积超过总面积的5.0%。不应检出分子量显著偏离主峰的杂蛋白条带。

4.3.2 蛋白含量

以凯氏定氮法测定，蛋白质含量应为标示值的90%～110%。如试样中含有对蛋白测定有干扰的物质，应经验证采用等效方法。

4.3.3 多巴含量

多巴基团是贻贝粘蛋白实现粘附功能的关键活性基团，其含量应不低于标示蛋白含量的0.3%（质量分数），或由企业根据产品预期用途规定更严格的限值，但不应低于本文件规定的基础要求。

4.3.4 pH值

供试品按1 mg/mL溶于纯化水或规定缓冲液后测定，pH值应在3.0～7.0范围内（或根据产品特性规定适宜范围，但不应超出此区间）。

4.3.5 水分

以烘干法测定，水分含量应≤10.0%（质量分数）。

4.3.6 炽灼残渣

炽灼残渣应≤2.0%（质量分数）。如产品配方中含有已知无机盐成分（如磷酸盐缓冲液等），企业可根据配方理论值设定专属限值，并在产品技术文件中予以说明，经验证后可执行更严格的专属限值。

4.3.7 外源性DNA残留

采用荧光染色法或qPCR法测定，残留量应≤1.5 ng/mg蛋白；或按产品规格折算的每剂限值（如≤ 10 ng/剂），具体限值由企业在产品技术文件中规定。对于特定用途（如植入类器械），企业可规定更严格的限值。

4.3.8 宿主蛋白残留

采用宿主细胞特异的ELISA试剂盒检测，残留量应≤0.1%（质量分数），或按《中华人民共和国药典》相关通则规定的方法测定。

4.3.9 细菌内毒素

细菌内毒素含量限值应根据最终医疗器械产品的接触部位和接触途径确定。对于深部组织接触或注射用途，每1 mg重组贻贝粘蛋白含内毒素应≤2.5 EU；仅体表外用敷料用途可适当放宽，但不应超过10 EU/mg。

4.3.10 其他工艺相关残留物

如生产过程中使用抗生素、甲醇等物料，其残留量应符合第4.4条、第4.5条的规定。其他色谱介质脱落物、消泡剂等残留物，企业应根据风险评估设定合理的限量标准并进行验证。

4.4 残余抗生素活性

如适用，应无残余抗生素活性。

4.5 甲醇残留量

如生产过程中使用甲醇，甲醇残留量应不大于0.3%（质量分数）。

4.6 重金属限量

应符合表2的规定。

表 2 重金属限量

单位为微克每克（μg/g）	
项目	指标
重金属总量（以Pb计）	≤10
铅（Pb）	≤10

砷（As）	≤2
汞（Hg）	≤1
镉（Cd）	≤5

4.7 微生物限度

非无菌产品应符合表3的规定。

表 3 微生物限度

项目	指标
需氧菌总数，CFU/g	≤100
霉菌和酵母菌总数，CFU/g	≤20
大肠埃希菌	不应检出
金黄色葡萄球菌	不应检出
铜绿假单胞菌	不应检出

4.8 无菌

当产品标示为无菌时，经验证的除菌过滤(0.22 um)工艺或无菌生产全过程控制，并按中华人民共和国药典（2025年版）1101无菌检查法检查，应符合规定。

5 检验方法

5.1 鉴别

5.1.1 显色反应

按YY/T 1293.6-2020附录 A 规定的方法进行测定。

5.1.2 肽图分析

采用液相色谱-质谱联用法（LC-MS/MS）对供试品进行酶解肽图分析。

5.2 感官要求

5.2.1 性状、色泽、气味

置于非阳光直射或日光灯下，目视检查外观，鼻嗅检查气味。

5.2.2 可见异物

按中华人民共和国药典（2025年版）三部 通则0904“可见异物检查法”中的“灯检法”进行测定。

5.3 理化指标

5.3.1 纯度

按中华人民共和国药典（2025年版）四部 通则0541“电泳法”中的“第五法 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳法（SDS-PAGE法）”进行测定，分离胶浓度为10%，上样量应不低于5 μg/泳道。经考马斯亮蓝R250染色后，使用扫描仪进行光密度扫描，计算目标蛋白主带面积百分比。

5.3.2 蛋白含量

按中华人民共和国药典（2025年版）三部 通则0731“蛋白质含量测定法”中的“第一法凯氏定氮

法”进行测定。

注：换算系数应根据样品氨基酸组成分析结果计算确定，并在检验报告中注明；除另有规定外，可按6.25计算。如试样中含有对蛋白测定有干扰的物质，应对方法的适用性进行验证和确认，可采用经验证的等效方法进行试验。

5.3.3 多巴含量

按YY/T 1293.6-2020附录 B 规定的方法进行测定。

5.3.4 pH值

供试品按1 mg/mL溶于纯化水或规定缓冲液后，按中华人民共和国药典（2025年版）三部 通则0631“pH值测定法”进行测定。

5.3.5 水分

按中华人民共和国药典（2025年版）四部 通则0832“水分测定法”中的“第二法（烘干法）”进行测定。

5.3.6 炽灼残渣

按中华人民共和国药典（2025年版）四部 通则0841“炽灼残渣测定法”进行测定。

5.3.7 外源性DNA残留量

按中华人民共和国药典（2025年版）四部 通则3407“外源性DNA残留量测定法”进行测定。

5.3.8 宿主蛋白残留量

按中华人民共和国药典（2025年版）四部 通则3412“大肠埃希菌菌体蛋白质残留量测定法”或通则3414“酵母工程菌菌体蛋白质残留量测定法”进行测定，按宿主菌选用相应的试验方法。

5.3.9 细菌内毒素

按中华人民共和国药典（2025年版）三部 通则1143“细菌内毒素检查法”进行检查。

5.4 残余抗生素活性

按中华人民共和国药典（2025年版）三部 通则3408“抗生素残留量检查法”进行检查。

5.5 甲醇残留量

按中华人民共和国药典（2025年版）三部 通则0521“气相色谱法”进行测定。

5.6 重金属限量

5.6.1 重金属总量

按中华人民共和国药典（2025年版）四部 通则0821“重金属检查法”中的“第一法”进行测定。

5.6.2 铅、砷、汞、镉

按中华人民共和国药典（2025年版）四部 通则2321“铅、镉、砷、汞、铜测定法”规进行测定。

5.7 微生物限度

按中华人民共和国药典（2025年版）三部 通则1105“非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法”和通则1106“非无菌产品微生物限度检查：控制菌检查法”进行检查。

5.8 无菌检测

按中华人民共和国药典（2025年版）三部 通则1101“无菌检查法”进行检查。

6 质量控制管理要求

6.1 生产质量管理

6.1.1 医用重组贻贝粘蛋白的生产应建立质量管理体系，涵盖从菌种管理、发酵生产、纯化工艺到成品检验放行的产品实现全过程。

6.1.2 生产过程中使用的宿主菌应来源清晰、鉴定明确，菌种应建立种子批系统（主种子批和工作种子批），并进行定期检定。

6.1.3 生产过程中使用的培养基、添加剂、诱导剂等物料应符合相关质量要求，并建立供应商管理和物料检验制度。

6.2 批次管理

6.2.1 应以同一发酵罐、同一纯化批次生产的产品为一个检验批。

6.2.2 每批产品应有唯一的生产批号，并建立完整的生产记录和检验记录。

6.2.3 批记录应至少保存至产品有效期后2年。

6.3 留样管理

6.3.1 每批产品应留取足够数量的样品，用于质量追溯和复检。

6.3.2 留样数量应不少于全检用量的2倍，留样保存条件应与产品标识的贮存条件一致。

6.3.3 留样保存期限不应少于产品有效期后6个月。

6.4 生物学评价

6.4.1 医用重组贻贝粘蛋白作为医疗器械原材料使用时，应按GB/T 16886.1的要求进行生物学评价。

6.4.2 生物学评价应至少涵盖细胞毒性、皮肤刺激、致敏反应等项目，具体评价项目根据产品的最终用途确定。

6.4.3 应按照GB/T 42062的要求建立风险管理文档，识别和评估重组贻贝粘蛋白在生产和使用过程中的潜在风险。

6.5 稳定性研究

6.5.1 应开展重组贻贝粘蛋白的稳定性研究，确定产品的贮存条件和有效期。

6.5.2 稳定性研究应涵盖影响因素试验、加速试验和长期试验，考察指标应包括外观、蛋白含量、多巴含量、纯度、水分、微生物限度等关键质量属性。

6.5.3 稳定性试验方案和结果应形成书面报告，作为确定产品有效期的依据。

7 检验规则

7.1 出厂检验

7.1.1 每批产品应经生产企业质量检验部门按本文件的规定进行检验，检验合格并出具检验报告后方可出厂。

7.1.2 出厂检验项目

出厂检验项目分为"必检项目"和"适用时检验项目"两类：

a) 必检项目包括：

- 鉴别；
- 感官要求；
- 纯度；

- 蛋白含量；
- 多巴含量；
- pH值；
- 水分；
- 炽灼残渣；
- 细菌内毒素；
- 重金属总量；
- 微生物限度（非无菌产品适用）/无菌（无菌产品适用）。

b) 适用时检验项目包括：

- 外源性DNA残留（如适用）；
- 宿主蛋白残留（如适用）；
- 目标重组肽含量（如适用）；
- 残余抗生素活性（生产中使用抗生素时适用）；
- 甲醇残留量（生产中使用甲醇时适用）；
- 目标重组肽纯度（重组肽表达产品适用）；
- 目标重组肽活性（重组肽表达产品适用）。

7.2 型式检验

7.2.1 有下列情况之一时，应进行型式检验：

c) 新产品投产前；
d) 原料、工艺有较大改变，可能影响产品质量时；
e) 更换主要生产设备时；
f) 产品停产1年以上恢复生产时；
g) 出厂检验结果与上次型式检验有较大差异时；
h) 行业主管部门提出型式检验要求时。

7.2.2 型式检验项目为本文件第4章规定的全部项目。

7.3 组批与抽样

7.3.1 同一生产周期、同一生产条件下连续生产的同一型号/规格的产品为一批。

7.3.2 检验抽样按GB/T 2828.1的规定执行，采用正常检验，一次抽样方案，一般检验水平Ⅱ，接收质量限（AQL）为1.1。

7.3.3 型式检验的样本应在出厂检验合格的产品中随机抽取，抽样数量应满足第6章全部检验项目的检测用量要求。

7.4 判定规则

7.4.1 出厂检验项目或型式检验项目全部符合本文件要求时，判定该批产品合格。

7.4.2 若有一项或一项以上不符合本文件规定时，允许按相关规定进行复检。复检结果仍不符合规定时，判该批产品不合格。

8 标志、包装、运输和贮存

8.1 标志

8.1.1 产品包装标志至少应包含下列内容：

a) 产品名称；
b) 产品规格（蛋白含量）；

c） 批号；
d） 生产日期；
e） 有效期；
f） 贮存条件；
g） 生产企业名称、地址、联系方式；
h） 执行标准编号。

8.2 包装

8.2.1 产品包装应密封、防潮，内包装材料应清洁、无毒、无污染，不与产品发生反应或影响产品质量。

8.2.2 外包装应牢固、防潮，能保护产品在正常运输和贮存条件下不受损坏。

8.3 运输

产品运输过程中应避免受潮、受热和剧烈震动，不应与有毒、有害、有污染的物品混运。

8.4 贮存

8.4.1 产品应在阴凉、干燥、通风的环境中密封保存。长期保存宜在2 ℃～10 ℃条件下冷藏。

8.4.2 产品不应与有毒、有害、有腐蚀性、有污染的物品同库贮存。

9 质量稳定性

9.1 加速稳定性

应按照经验证的加速稳定性试验方案进行考察。加速条件应根据产品预期贮存条件和包装材料设计（如冻干粉/海绵状固体：可采用温度37 ℃±2 ℃、相对湿度75%±5%，具体依据产品特性确定）。在规定的时间点检测关键质量属性（CQA），包括外观、蛋白含量、多巴含量、纯度、水分、微生物限度等，结果应符合既定的接受标准。

9.2 长期稳定性

应按照经验证的长期稳定性试验方案进行考察。长期稳定性试验的考察条件应与产品的预期贮存条件一致（如2 ℃～8 ℃、-20 ℃或室温干燥条件），考察时间应至少覆盖产品标示的有效期。在规定的时间点检测关键质量属性（CQA），结果应符合既定的接受标准，并以此确定产品有效期。

参 考 文 献

[1] GB/T 16886（所有部分） 医疗器械生物学评价
[2] YY/T 0988.3-2021 外科植入物涂层 第3部分：贻贝黏蛋白材料
[3] YY/T 1293.6-2020 接触性创面敷料 第6部分：贻贝黏蛋白敷料
[4] YY/T 1806.2-2021 生物医用材料体外降解性能评价方法 第2部分：贻贝黏蛋白
[5] T/ACCEM 009-2024 重组贻贝粘蛋白
[6] T/CASME 530-2023 敷料用重组贻贝粘蛋白