

抗体偶联药物生产系统质量管理分析

颜若曦

国家药品监督管理局 食品药品审核查验中心, 北京 100076

摘要: 抗体偶联药物目前主要应用于各种类型癌症的治疗。抗体偶联药物与其他药物相比, 其涉及抗体生产、细胞毒性小分子化学药物生产、连接子生产、有效载荷-连接子中间体生产、抗体偶联药物原液与制剂生产等多个环节, 其生产系统与传统生物制品相比存在独有的特性。从药品生产检查视角围绕抗体偶联药物生产系统在生产工艺质量管控、生产过程安全防护、分段生产控制要点、污染与交叉污染控制 4 个方面特殊性进行分析, 以期为抗体偶联药物生产企业做好生产系统质量管理提供参考与借鉴, 也为该类药品生产检查与质量审计重点提供思路。

关键词: 抗体偶联药物; 生产工艺质量管控; 安全防护; 分段生产控制; 交叉污染控制

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)06-1547-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.06.033

Analysis of quality management points in production system of antibody-drug conjugates

YAN Ruoxi

Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100076, China

Abstract: Antibody-drug conjugates are currently mainly used for the treatment of various types of cancer. Compared with other drugs, antibody-drug conjugates involve multiple stages such as antibody production, cytotoxic small molecule chemical drug production, linker production, payload linker intermediate production, antibody-drug conjugate bulk solution and formulation production. Antibody-drug conjugates production system has unique characteristics compared to traditional biological products. This article analyzes the particularity of the antibody-drug conjugates production system from the perspective of drug production inspection, focusing on four aspects: production process quality control, safety protection during the production process, key control points for segmented production, and contamination and cross-contamination control. The aim is to provide reference and guidance for antibody-drug conjugates production enterprises to further improve production system quality management, and also to provide ideas for the key points of production inspection and quality audit of antibody-drug conjugates.

Key words: antibody-drug conjugates; production process quality control; safety protection; segmented production; cross-contamination control

抗体偶联药物是指由靶向特异性抗原的抗体与有效载荷(如强效细胞毒性的小分子化学药物)通过连接子偶联而成的药品, 目前主要应用于各种类型癌症的治疗, 开展中的临床研究显示其适应症范围还涵盖自身免疫性疾病、炎症和免疫疾病、难以治疗的细菌感染和动脉粥样硬化等疾病治疗^[1-2]。抗体偶联药物的核心组成包括抗体(antibody)、连接子(linker)和有效载荷(payload) 3 个部分, 其

中抗体作为载体发挥靶向定位作用, 连接子负责将抗体与细胞毒性小分子药物连接在一起, 并决定何时释放有效载荷, 有效载荷在目标细胞内被释放后直接发挥作用, 杀死目标肿瘤细胞; 部分渗透性良好的有效载荷可渗透进入周围邻近细胞而对其产生旁观者效应, 进一步发挥抗肿瘤活性; 同时抗体可作为桥梁将肿瘤细胞和免疫细胞连接起来, 发挥抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用或细胞吞噬作

收稿日期: 2025-02-28

作者简介: 颜若曦(1983—), 男, 主任药师, 硕士, 从事药品质量管理、药品检查研究。E-mail: sssyrx@163.com

用。抗体偶联药物是生物大分子与化学小分子的结合体，回顾其技术发展历程，目前主要经历了 3 代技术革新^[3]。截至 2024 年 12 月，全球共有 16 个抗体偶联药物获批上市(包括我国已批准上市的 10 个抗体偶联药物品种)，16 个品种中 7 个品种用于治疗血液瘤，9 个品种用于治疗实体瘤，共涉及 12 个靶点、IgG1 和 IgG4 两类抗体、12 种有效载荷。

抗体偶联药物与其他药物相比，其涉及抗体生产、细胞毒性小分子化学药物生产、连接子生产、有效载荷-连接子中间体生产、抗体偶联药物原液与制剂生产等多个环节，抗体偶联药物兼具大分子和小分子的双重属性，其生产系统与传统生物制品相比存在独有的特性。本文从药品生产检查视角围绕抗体偶联药物生产系统在产品生产工艺质量管控(包括起始物料管理、关键生产工序和中间产品控制)、污染与交叉污染控制、生产过程安全防护、分段生产管理 4 个方面特殊性进行分析^[4]，结合药品生产质量管理的基本原则与要求，分析抗体偶联药物监督检查和持有人落实生产质量主体责任方面对生产系统的要点，以为抗体偶联药物生产企业做好生产系统质量管理提供参考与借鉴，也为该类药品生产检查与质量审计重点提供思路。

1 生产工艺质量管控要点分析

目前已上市抗体偶联药物的生产主要包括小分子生产、裸抗生产、抗体偶联药物原液生产、抗体偶联药物制剂生产 4 个工艺步骤。对于生产系统来说，关键工艺参数和关键质量属性的有效管控是最核心的要求之一。当前抗体偶联药物生产工艺中的典型工艺见图 1。

1.1 小分子生产环节

小分子生产流程通常包括有效载荷制备、连接子生产、连接子-有效载荷小分子生产。有效载荷通常应具有较强的细胞毒性、适当的水溶性、低免疫原性、高稳定性、可修饰的官能团、具有较小的分子结构，并可发挥旁观者效应，其靶点应在细胞内部(如针对微管蛋白丝、DNA 或 RNA)。连接子在体内循环中需要保证足够的稳定性，一旦进入肿瘤细胞内部后可快速高效释放出有效载荷，其具备合适的亲水性/亲脂性，进而增强有效载荷结合和降低免疫原性的特性。根据连接子在细胞内的水解方式分为可裂解、不可裂解两类，可裂解连接子在胞内新陈代谢中可裂解释放有效载荷，不可裂解连接子无法通过化学刺激或酶催化释放有效载荷，需

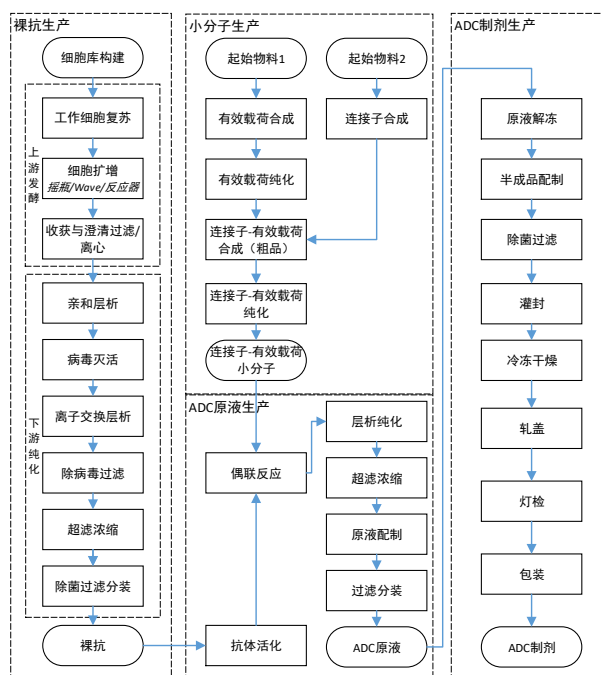


图 1 典型抗体偶联药物的生产工艺示意图

Fig. 1 Typical production process for antibody-drug conjugates

要抗体被蛋白酶水解为肽或氨基酸，再被逐步分解成有效载荷相关成分(药物衍生物)而起作用。实践中，一些有效载荷和连接子(或其前端化学物)通常被视为关键物料，不作为抗体偶联药物生产工艺的一部分，但无论是作为生产工艺的一部分，还是作为关键起始物料，对其质量的根本性要求与质量管理的基本原则都是一致的^[5]。小分子生产环节的生产质量管理通常应遵循化学原料药 GMP 有关要求，严格控制生产制备过程中加料顺序、加料量、反应温度、反应时间、反应浓度、柱色谱纯化条件与参数、干燥温度、真空度等影响产品质量的工艺参数，确定生产过程中间体、粗品和最终产品的质量管控策略，特别是质量分数、收率、结合性杂质、手性杂质、基因毒性杂质和其他杂质的控制。同时做好小分子外观、鉴别(红外色谱、质谱等)、比旋度、质量分数、有关物质、元素杂质、残留溶剂、微生物限度、细菌内毒素等项目的检测。

1.2 裸抗生产环节

裸抗需要能够高度特异性地识别、结合肿瘤细胞表面的抗原，并可内化到细胞内，被转运至细胞内特定位置，进行细胞内加工释放有效载荷，需要具备高特异性和亲和力、低免疫原性和较长的半衰期等特征。从抗体的发展阶段看，经历了鼠源单抗(第 1 代)、人鼠嵌合单抗(第 2 代)、人源化单抗

(第 3 代)、全人源单抗(第 4 代)的发展阶段。目前,抗体偶联药物中主要的抗体免疫球蛋白 G(IgG)包括 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 4 个亚型,其中 IgG1 在血清中最丰富、稳定性强,与 Fc 受体具有很高的亲和力,并且能与先天免疫细胞产生协同作用(如 NK 细胞、巨噬细胞);IgG2 在体内很容易形成二聚体和多聚集,抗体偶联药物浓度会越来越低;IgG3 非常不稳定,很容易被一些酶降解,半衰期很短(约 1 周,其他 3 类亚型约 3 周);IgG4 可诱导体细胞介导的吞噬作用,但存在半抗体形成和 Fab 臂交换作用可能导致有效载荷的释放和抗体功能的丧失、降低抗体的药物结合能力等不足^[1,6]。故目前获批的 16 个抗体偶联药物中 15 个采用了 IgG1 抗体,仅 1 个为 IgG4 抗体。

裸抗生产流程主要包括细胞库构建、上游发酵和下游纯化 3 个环节。(1)细胞库构建阶段需要在符合 GMP 的条件下按照现行版《中国药典》“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制”章节规定建立三级细胞库,其中重点关注细胞来源、培养条件和时间、培养基、保存体系、保存条件、细胞代次等工艺参数,并按规定进行鉴别、内源因子、外源因子、细菌、真菌、支原体、特定病毒、细胞活力等项目的检测。(2)上游发酵阶段主要包括工作细胞复苏、摇瓶扩增、波浪式反应器扩增、生物反应器扩增发酵,以及发酵结束后的收获与澄清过滤,其中扩增发酵工序需要重点关注接种细胞密度、培养条件(如温度、pH 值、振摇/搅拌速度、CO₂ 浓度、溶氧值)和时间、培养基和用量(含补料策略、消泡剂添加策略等)、传代次数等参数;澄清过滤工序需要重点关注过滤器(型号、孔径、材质等)和过滤参数(如漂洗与平衡操作、过滤体积、淋洗体积、体积流量等),如采用离心则需重点关注相对离心力、离心时间和离心温度等参数,过程中注意对多聚体、电荷异质体、疏水变体、宿主蛋白残留、微生物限度、支原体、细菌内毒素、特定病毒、外源病毒和蛋白质含量等项目的控制^[7-8]。(3)下游纯化阶段主要包括色谱分离、病毒灭活、除病毒过滤、超滤、除菌过滤分装,其中色谱分离工序重点关注分离介质、装填过程参数、柱床高度、柱床直径、上样载量、上样溶液 pH 值与电导率、线性流速/保留时间、缓冲液成分及洗脱梯度、收集区间、介质重复使用次数和再生方式等参数;病毒灭活工序重点关注灭活 pH 值、灭活温度、灭活时间、

中和终点、静置时间等参数;除病毒过滤工序重点关注过滤器型号、过滤载量、过滤压力和压力降值、过滤体积流量、样品蛋白浓度、过滤全过程操作时间、过滤器完整性测试情况等;超滤浓缩工序重点关注超滤膜包型号、膜包孔径和材质、超滤参数(跨膜压、体积流量、压力增量、温度)、置换倍数与浓缩体积、膜包载量、蛋白浓度、辅料添加量等参数;除菌过滤分装工序重点关注添加辅料和用量、过滤器型号、孔径和材质、过滤温度、过滤压力、过滤体积流量、过滤体积、过滤器完整性测试情况、分装量等参数^[7,9-11]。过程中注意微生物限度、细菌内毒素等项目的控制,同时做好裸抗鉴别(等电点、肽图等)、外观、pH 值、质量分数与杂质、效价(相对结合活性等)、蛋白质含量等项目的检测。

1.3 原液生产环节

抗体偶联药物原液通常包括抗体活化、偶联反应、色谱纯化、超滤浓缩、过滤分装等生产工序,其中活化步骤的目的是让抗体分子能够有效地与小分子药物或连接子-小分子药物偶联,如通过还原反应将链间二硫键部分还原或酶促反应等,重点关注加料顺序、加料量、反应浓度、反应温度、反应时间等工艺参数;偶联反应是将小分子药物与抗体上的活性基团进行连接形成完整抗体偶联药物分子的过程,一般分为随机偶联和定点偶联两类,这决定 DAR 值和均一性,直接影响药物的活性、耐受性和稳定性。随机偶联即与天然氨基酸的随机结合,该类方式无需对抗体进行改造,直接利用其表面的赖氨酸残基或通过还原二硫键释放半胱氨酸残基作为结合位点与连接子相连,偶联过程随机进行,偶联位置和载药数目不确定,产生的抗体偶联药物是 DAR 不一的混合物。定点偶联即通过对抗体本身进行改造,实现在抗体特定位点连接载药,包括引入反应性半胱氨酸、引入非天然氨基酸、改造二硫键、酶法修饰抗体、修饰抗体中的糖基等不同方式来实现选择性偶联^[12-16]。偶联反应工序重点关注工艺参数与抗体活化工序相似,包括加料顺序、加料量、抗体浓度、连接子-有效载荷与抗体的物质的量比、pH 值、偶联时间等,该工序需要注意对蛋白质含量、DAR、微生物限度、细菌内毒素等项目的检测^[17]。其余色谱纯化、超滤浓缩、过滤分装等工序注意事项与裸抗生产阶段基本一致,纯化工序应采用能够有效去除偶联反应中工艺相关杂质(如残留的还原剂、氧化剂、催化剂、反应酶、

有机溶剂等)和制品相关杂质(如游离的连接子、小分子药物、连接子-小分子药物中间体、未偶联抗体和抗体偶联药物聚合体等)。在抗体偶联药物原液生产环节注意做好外观、pH 值、有效载荷的分布、DAR 值、DAR 分布、效价、质量分数与杂质(包括游离小分子药物含量、连接子残留、溶剂残留、游离裸抗等)、蛋白质含量、细菌内毒素、微生物限度等项目的检测^[18-19]。抗体偶联药物制剂生产环节与其余生物制品生产工艺基本一致,按工艺处方配制后,经除菌过滤后进行灌封、冻干等操作,注意在抗体偶联药物制剂生产环节做好鉴别(电荷异质性、载药分布谱、结合活性等)、理化(外观、澄清度、可见异物、不溶性微粒、pH 值、渗透压浓度、水分、装量差异)、质量分数与杂质(药物负载、电荷异构体纯度、高聚体纯度、游离载荷、游离抗体、残留溶剂)、效价(结合活性、生物学活性、DAR 值、DAR 分布)、蛋白质含量、细菌内毒素、无菌等项目的检测和控制^[18, 20]。

抗体偶联药物制剂生产环节与其他生物制品相比无特殊性,不再进行额外分析。

2 生产过程安全防护

抗体偶联药物生产所用的有效载荷通常具有细胞毒性,包括遗传毒性、致癌性、致突变性、致畸性。由于抗体偶联药物的靶向性,有效载荷的细胞毒性可能远超传统化学治疗药物,生产过程中对这些细胞毒性有效载荷的安全防护是重要的管理环节。细胞毒性类小分子(含有效载荷,连接子-有效载荷)的生产必须使用专用设施(如独立的空气净化系统)和设备,其空气净化系统的排风应当经过适宜的净化处理,操作人员应当穿戴该区域专用的适宜防护服和防护设备,做好废弃物的处理。基于健康的暴露限度(HBEL)或职业暴露限值(OEL)等数值做好残留、机械转移、空气传播等方面的有效控制^[21]。由于在抗体偶联药物原液生产阶段也会使用到细胞毒性类小分子,类似的要求同样适用于抗体偶联药物原液生产阶段,注意对应采取特别防护措施,并进行必要的验证。具体实施中,可参照世界卫生组织《含危害性物质的药品生产质量管理规范》中风险评估、人员防护与呼吸设备、空气处理系统、过滤器安全更换、人员去污染系统、废弃物处理、确认与验证的相关要求,如保持相对负压的厂房、设施内适宜的压力梯度、无循环的单向空气处理系统、空气经 H13 过滤器过滤后排放、

与空气呼吸系统相连的防毒面具、正压防护服、合适的一次性手套、清除或控制工作服上粉尘的空气或水雾喷淋系统、人员淋浴设施等^[22]。

3 分段生产控制要点

抗体偶联药物的生产过程兼具生物制品和化学原料药的双重属性,也是目前国际上最常见采用分段生产的生物制品,国家药品监督管理局生物制品分段生产试点工作方案中明确将抗体偶联类生物制品纳入试点品种^[23],国家药品监督管理局食品药品审核查验中心发布的《生物制品分段生产现场检查指南》中强调生物制品由单一场地负责产品的全过程生产变为不同场地分阶段组织生产可能引入的一些潜在风险^[24],其中生产系统需要重点关注由于不同场地物理距离差异导致的生产衔接与远程转运中保障产品生产工艺和质量控制的一致性、中间产品的转运和交接等方面的技术风险,确保各分段生产企业有相适应的生产能力,包括:(1)小分子药物、原液、中间产品采用分段生产时的贮存、运输管理和确认,如运输过程可能对产品造成污染风险、贮存运输条件(包括温度、湿度、震动、光照、时间等)可能对产品质量造成的影响;(2)生产过程中的偏差、变更的有效沟通和衔接^[25];(3)下游生产场地收到原液或中间产品时的验收程序和标准,如标签与内容物一致性、包装容器完整性、检验报告、出厂放行单、运输过程监控情况等;(4)跨场地的全过程工艺验证和持续工艺确认。

4 污染与交叉污染控制

抗体偶联药物由抗体、连接子和细胞毒性小分子 3 个部分组成,兼具生物大分子(抗体)和高活性小分子(毒素)的特性,其生产工艺流程复杂,小分子生产、裸抗生产、抗体偶联药物原液生产、抗体偶联药物制剂生产等不同阶段的污染风险存在差异、污染源存在多样化,要求同时考虑细菌、病毒、支原体等微生物污染和毒素残留、连接子降解产物等化学污染,特别是高毒性小分子带来的交叉污染风险控制。与其他生物制品相比,抗体偶联药物污染与交叉污染控制需要特殊关注的内容包括:(1)基于同生产环节制定差异化的控制策略,裸抗生产环节重点关注微生物的污染、小分子生产环节重点关注化学污染(包括高毒性小分子泄漏、交叉污染),抗体偶联药物原液、制剂生产环节需要同时关注微生物污染和化学污染的控制;(2)清洁方法基于不同生产环节,需要不同程度的考虑,并

确认对残留蛋白质（抗体）和残留毒素（有效载荷、小分子等）的清除效果；（3）清洁限度标准、残留检测方法需要兼顾生物残留与化学残留进行确定和验证，包括外观、总有机碳、有效载荷残留、消毒剂残留等^[26]。（4）根据对当前抗体偶联药物及其工艺在确保产品质量和工艺性能方面的理解，按照质量风险管理原则评估并制定针对微生物、热原、微粒、化学残留等污染源的一系列有计划的控制措施，制定并不断完善适宜的污染控制策略^[27]，如针对抗体偶联药物生产中大量使用的一次性使用系统、来自于人体或动物（如培养基）生产物料的特殊病毒潜在污染控制要求、不同生产环节、工序生产环境的确认和日常监测策略等方面^[28]。

5 结语

抗体偶联药物作为当前快速发展的新型药物，研究技术不断发展并趋于成熟，近年来临床管线增加迅速，适应证范围也不断拓宽，市场规模持续增长，2025 年预计将增至 211 亿美元^[29]。如何更好地做好其生产质量管理，特别是其最具特殊性的生产系统的管理对进一步确保抗体偶联药物的安全性、有效性和质量可控性，降低质量成本和风险，有效保护患者、生产操作者和生产环境安全，推动该类药物的技术创新产业发展方面有着重要的作用和意义。本文从药品检查视角出发，对抗体偶联药物的生产系统的特殊性进行分析和探讨，并结合其特殊性提出了在生产系统方面需要重点关注的内容和要点，以期为我国抗体偶联药物生产企业进一步做好生产质量管理提供参考，也希望为药品检查员和企业开展抗体偶联药物检查或审计提供借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴雪瑶, 刘阳. 抗体偶联药物的研究进展 [J]. 离子交换与吸附, 2024, 40(2): 127-137.
- [2] 赵文鹏. ADC 的制剂处方设计和优化 [J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(2): 176-186.
- [3] Laurent Ducry (著), 高凯 (译). 抗体偶联药物 [M]. 北京: 科学出版社, 2015: 4.
- [4] 颜若曦. 基于药品生产六大系统的检查实践研究 [J]. 中国药物评价, 2022, 39(5): 431-435.
- [5] 颜若曦. 嵌合抗原受体 T 细胞产品生产系统的质量管理要点考量 [J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(12): 1612-1633.
- [6] 邱均专, 尚玉栓, 赵民, 等. 抗体和抗体偶联药物的机遇和挑战 [J]. 药学进展, 2024, 48(1): 1-5.
- [7] 许丹, 周艳, 段爽, 等. 探讨单抗注册生产现场检查中的质量控制要点 [J]. 中国药物评价, 2020, 34(10): 1115-1123.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 人用单克隆抗体质量控制技术指导原则 [EB/OL]. (2003-03-20) [2025-02-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/downloadAtt?idCODE=e18ffdbad3bc73381c359eb454790568>.
- [9] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 抗体类药品现场检查指南（征求意见稿）[EB/OL]. (2022-05-27) [2025-02-16]. <https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/14650.html>.
- [10] 颜若曦. 生物制品生产设备检查要点探析 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(2): 497-502.
- [11] 颜若曦. 液体除菌过滤技术检查要点探析 [J]. 中国医药导刊, 2022, 24(6): 613-617.
- [12] 李明莹, 汪琳, 马宁宁. 定点偶联技术在抗体药物偶联物中的应用 [J]. 药学进展, 2021, 45(3): 180-186.
- [13] 李云峰, 辛杰, 李静, 等. 抗体偶联药物中连接技术研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(12): 719-727.
- [14] 全红娟, 刘斌. 抗体与药物的位点特异性偶联化学方法学研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(22): 3030-3037.
- [15] 刘文超, 李鸿峰, 胡朝红. 抗体偶联药物的技术现状和展望 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2023, 50(5): 1167-1189.
- [16] 陈俞伽, 游子怡, 熊婵娟, 等. 抗体偶联药物合成过程中定点偶联技术的前沿进展 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(2): 261-276.
- [17] 戴逸飞, 谢雨佳, 杨娇, 等. 抗体偶联药物新药临床研究申请阶段药学研究关注点 [J]. 中国新药杂志, 2025, 34(1): 35-42.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 抗体偶联药物药学研究与评价技术指导原则 [EB/OL]. (2024-02-06) [2025-02-16]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/923172e1cf1c6eb92737c21ef3b93bc4>.
- [19] 赵丹华, 曹守春. 抗体偶联药物及其质量控制与表征 [J]. 中国医药生物技术, 2023, 9(18): 18-21.
- [20] 胡倩倩, 韩继丽, 陈国宁, 等. 抗体偶联药物质量控制分析方法研究进展 [J]. 中南药学, 2020, 18(7): 1187-1193.
- [21] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 生物制品分段生产现场检查指南 [EB/OL]. (2024-11-1) [2025-02-16]. <https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/16139.html>.
- [22] WHO. Good manufacturing practices for pharmaceutical products containing hazardous substances [EB/OL]. (2010) [2025-02-16]. <https://extranet.who.int/prequal/medicines/>

- who-technical-report-series.
- [23] 国家药品监督管理局. 生物制品分段生产试点工作方案 [EB/OL]. (2024-10-21) [2025-02-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20241022112249149.html>.
- [24] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 生物制品分段生产现场检查指南 [EB/OL]. (2024-11-1) [2025-02-16]. <https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/16139.html>.
- [25] 颜若曦. 药品生产企业质量保证系统要点分析 [J]. 医药导报, 2022, 41(1): 132-135.
- [26] 颜若曦. 药品生产设备清洁验证要点及缺陷分析 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(7): 1484-1488.
- [27] 颜若曦. 无菌药品污染控制策略要点探析 [J]. 医药导报, 2023, 42(9): 1424-1429.
- [28] 颜若曦. 药品生产洁净环境监测要点的研究与分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(10): 1510-1516.
- [29] 李敏, 郭志鑫, 付志浩, 等. 生物制品研发现状与发展趋势 [J]. 中国食品药品监管, 2023, 12(10): 18-33.

[责任编辑 解学星]