

## 参考文献

- [1] Ruiz JC, Berciano J, Polo JM, et al. Ann Neurol. 1992, 31(5): 574-575.
- [2] Marn Permat A, Buturović-Ponikvar J, Svelj V, et al. Ther Apher Dial. 2009, 13(4):310-3
- [3] Ullrich H, Mansouri-Taleghani B, Lackner KJ, et al. Transfus Sci. 1998, 19 Suppl 1: 33-8.
- [4] Zinman LH, Sutton D, Ng E, et al. Transfus Apher Sci. 2005, 33(3): 317-24.
- [5] Liu JF, Wang WX, Xue J, et al. Ther Apher Dial. 2010, 14(2):153-60
- [6] Haas M, Mayr N, Zeithofer, et al. J Clin Apher. 2002, 17(2): 84-7.
- [7] Liu JF, Wang WX, Xue J, et al. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2009, 14(2):153-160
- [8] J.M.Schneidewind, Zettl UK, Winkler RE, et al. Transfusion and Apheresis Science 2001, 24(1):95-98.
- [9] Ingo Kleiter, Anna Gahlen, Nadja Borisow, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018;5:e504.
- [10] Simon Faissner, Johanna Nikolayczik, Andrew Chan, et al. Ther Adv Neurol Disord. 2016, 9(4) 281-86.
- [11] Frank Hoffmann, Andrea Kraft, Franz Heigl, et al. her Adv Neurol Disord. 2018, 11:1-12.
- [12] Sebastian Schimrigk, Jürgen Faiss, Wolfgang Köhler, et al. Eur Neurol 2016;75:300-306.
- [13] Franz Heigl, Reinhard Hettich, Rainer Arendt, et al. Atherosclerosis Supplements 2013;14:167-73.
- [14] A. Moldenhauer, J. Haas, C. Wäscher, et al. European Journal of Clinical Investigation 2005;35:523-30.
- [15] Fassbender C, Klingel R, Köhler W, Atherosclerosis (Supplements) (Component) 2017.
- [16] Josephine Heine, Lam-Thanh Ly, Ina Lieker, et al. J Neurol 2016;9.
- [17] Onugoren, MD, Golombek, KS, Bien, C, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016;3:e207.
- [18] Biesenbach P, Schmaldienst S, Smolen JS, et al. Atheroscler Suppl. 2009, 10(5):114-21
- [19] Braun N, Erley C, Klein R, et al. Nephrol Dial Transplant. 2000, 15(9): 1367-72.
- [20] Palmer A, Cairns T, Dische F, et al. Nephrol Dial Transplant. 1991, 6(8):536-42.
- [21] Stegmayr BGA, Almroth G, Berlin G, et al. Int J Artif Organs. 1999, 22(2):81-7.
- [22] 季大玺, 龚德华, 任冰, 等. 肾脏病与透析肾移植杂志[J], 2004, 13(5):408-13.
- [23] Felson DT, LaValley MP, Baldassare AR, et al. Rheum, 1999, 42: 2153-2159.
- [24] Roth S. J Rheumatol. 2004, 31(11): 2131-2135.
- [25] Biesenbach P, Kain R, Derfler K, et al. PLoS One. 2014, 9(7): :e103568
- [26] Hu W, Liu Z, Ji D, et al. J Nephrol. 2006, 19(3):312-7.
- [27] Zhang YY, Tang Z, Chen DM, et al. BMC Nephrol. 2014, 15:128
- [28] Kuhn C, Kuhn A, Markau S, et al. J Clin Apher. 2006, 21(4): 266-270.
- [29] Moriconi L, Lenti C, Puccini R, et al. Ren Fail. 2001, 23(3-4): 533-41.
- [30] Sulowicz W, Stompór T. Nephrol Dial Transplant. 2003, 18(5) ;59-62.
- [31] Zhang Xin, Liu Zhihong, Li Shijun, et al. Nephrol Dial Transplant. 2009, 24(3): 864-869.
- [32] 滕杰, 陈利明, 邹建洲等. 中国血液净化[J], 2005, 4(9): 472-475.
- [33] Jansen M, Schmaldienst S, Banyai S, et al. Br J Haematol. 2001, 112(1): 91-97.
- [34] Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, et al. Haemophilia. 1998, 4: 16-20.
- [35] Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, et al. Blood. 2005, 15(6): 2287-2293.
- [36] Tiede A, Huth-Kuhne A, Oldenburg J, et al. Ann Hematol. 2009, 88(4): 365-370.
- [37] Snyder HW, Cochran SK, Balint JP, et al. Blood. 1992, 79: 2237-2245.
- [38] Howe RB, Christie DJ. J Clin Apheresis. 1994, 9(1): 31-32.
- [39] Burgstaler EA, Cooper LT, Winters JL. J Clin Apher. 2007, 22(4): 224-32.
- [40] Cooper LT, Belohlavek M, Korinek J, et al. J Clin Apher. 2007, 22(4): 210-4.
- [41] Muller J, Wallukat G, Dandel D, et al. Circulation. 2000, 101(4): 385-391.
- [42] P.A. Müller, Bröcker EB, Klinker E, et al. Dermatology 2012, 224(3):224-227
- [43] Shimanovich I, Herzog S, Schmidt E, et al. Clin Exp Dermatol. 2006, 31(6): 768-74.
- [44] Schmidt E, Klinker E, Opitz A, et al. Br J Dermatol. 2003, 148(6): 1222-9.
- [45] Thölking G, Koch R, Pavenstädt H, et al. PLoS One. 2015, 10(6):e0131465.
- [46] Maillard N, Absi L, Claisse G, et al. Blood Purif. 2015, 40(2):167-72.
- [47] Pretagostini R, Poli L, Gozzer M, et al. Transplant Proc. 2015, 47(7):2142-4.
- [48] Rostaing L, Congy N, Aarnink A, et al. Exp Clin Transplant. 2015, 13 Suppl 1:201-6.
- [49] Ji SM, Liu ZH, Chen JS, et al. Transplant Proc. 2006, 38(10):3459-63.
- [50] Böhmig GA, Wahrmann M, Regele H, et al. Am J Transplant. 2007, 7(1): 117-21.
- [51] Lorenz M, Regele H, Schillinger M, et al. Transplantation. 2005, 79(6): 696-701.
- [52] Haas M, Böhmig GA, Leko-Mohr Z, et al. Nephrol Dial Transplant. 2002, 17(8): 1503-8.
- [53] Bartel G, Wahrmann M, Regele H, et al. Am J Transplant. 2010, 10(9):2033-42.
- [54] Arora P, Hammes GG, Oas TG. Biochemistry. 2006, 45(40):12312-24.
- [55] Tashiro M, Tejero R, Zimmerman DE, et al. J Mol Biol. 1997, 272:573-90.
- [56] Graille M, Stura EA, Corper AL, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2000, 97(10):5399-404.
- [57] Yang L, Biswas ME, Chen P. Biophys J. 2003, 84(1):509-22.
- [58] Skvaril F. Immunochemistry. 1976, 13(10):871-872.
- [59] Loghem EV, Frangione B, Recht B, et al. Scand J Immunol. 1982, 15: 275-278.
- [60] Lindmark R, Thoren-Tolling K, and Sjoquist J. J Immunol Methods. 1983, 62:1-13.

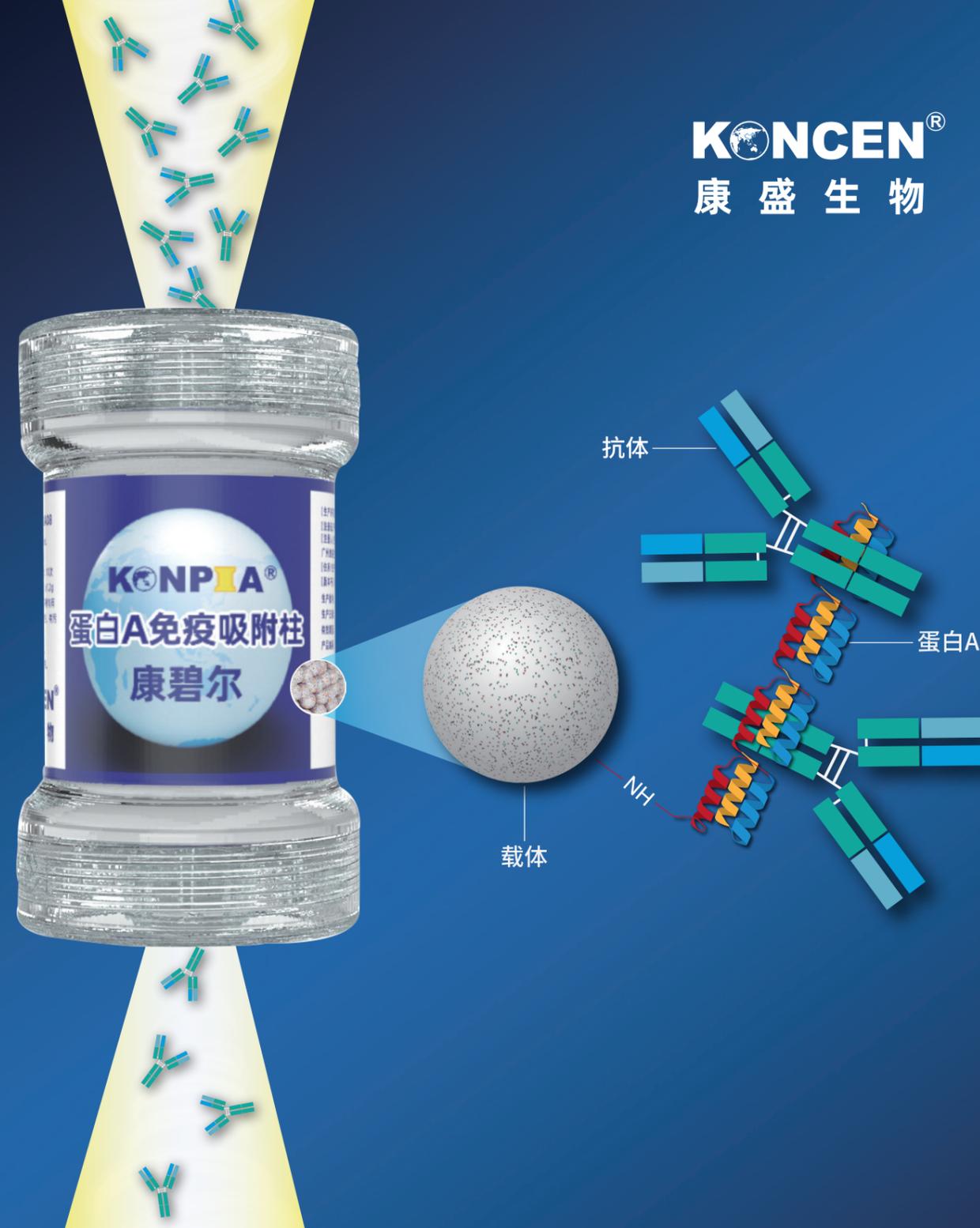
**KONCEN**<sup>®</sup>

注册人/生产企业/售后服务单位:广州康盛生物科技股份有限公司  
住所/生产地址:广州高新技术产业开发区科学城神舟街8号  
网站: <http://www.koncen.com>  
电话: 020-61002500  
传真: 020-61002588  
邮编: 510600



更多信息, 敬请关注

**KONCEN**<sup>®</sup>  
康盛生物



**康碧尔**<sup>®</sup>

**蛋白A免疫吸附柱**



蛋白A免疫吸附治疗的主要临床应用

分类	免疫性疾病	参考文献
神经免疫病	吉兰-巴雷综合征(GBS)	1,2
	慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根性神经病(CIDP)	3,4
	重症肌无力(MG)	5-8
	视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)	9-11
	多发性硬化症(MS)	12-14
风湿免疫病	自身免疫性脑炎(AE)	15-17
	系统性红斑狼疮(SLE)	18,19
	ANCA相关性血管炎	20,21
	干燥综合征(SS)	22
免疫性肾脏疾病	类风湿性关节炎(RA)	23,24
	抗肾小球基底膜抗体疾病	25-27
	局灶节段性肾小球硬化(FSGS)	28,29
	脂蛋白肾病	30,31
	过敏紫癜性肾炎	22
血液系统疾病	膜增殖性肾炎	22
	急性进展性肾小球肾炎(APGN)	32
	血友病	33-36
心血管系统疾病	原发性血小板减少性紫癜(ITP)	37,38
	冷球蛋白血症	22
皮肤病	扩张型心肌病(DCM)	39-41
	天疱疮	42-44
分类	器官移植	参考文献
肾移植/ 肺移植/ 骨髓移植等	ABO血型不相容	45
	移植术前脱敏	46-48
	移植术后抗排斥	49,50
	移植围手术期	51-53

康碧尔是一种借助葡萄球菌蛋白A (SPA) 能特异性与人体免疫球蛋白结合的机理, 应用亲和层析 (Affinity Chromatography) 技术, 通过体外循环的方法, 能有效清除体内免疫球蛋白 (主要是IgG、IgA和IgM), 主要应用于自身免疫性疾病、器官移植排斥反应等疾病的治疗和预防的免疫吸附血液净化产品。

先进的高、精、尖技术确保了康碧尔产品的性能和质量!  
进一步提升了产品的**安全性**和**有效性**!

- 超强抗体清除能力**
  - 特别设计的超高纯度、高活性重组蛋白A
  - 先进的合成技术, 增强了载体-蛋白A复合物的稳定性
- 治疗更安全 耐受性更好**
  - 特殊的琼脂糖载体, 增强了化学稳定性和生物相容性
  - 特别设计的分子间隔臂, 有效暴露蛋白A结合基团, 显著降低非特异性吸附
- 可复用 治疗成本低**
  - 蛋白A与抗体可逆结合, 可循环吸附, 多次使用
  - 国内唯一一款可复用的免疫吸附柱
- 广泛的适应症**
  - 免疫性疾病的绝大部分致病抗体属于IgG
  - 蛋白A免疫吸附能有效清除属于IgG的致病抗体, 广泛用于各种免疫性疾病

主要技术参数:

载体	琼脂糖凝胶
吸附剂功能分子	基因工程重组蛋白A
单柱填充吸附剂容量	≥ 75 mL
使用 (治疗) 次数	≤ 10次
单次循环免疫球蛋白G吸附量	≥1.2g IgG
血浆流速	30~40 mL/min
极限柱压	50 kPa
贮存温度	2~8 °C
有效期 (合格保存)	生产之日起24个月

## 葡萄球菌蛋白A

葡萄球菌蛋白A (Staphylococcal protein A, SPA, 简称蛋白A) 能特异性与人体免疫球蛋白 (主要是IgG、IgA和IgM结合, 将SPA连接到固相载体 (如琼脂糖凝胶), 制成吸附剂和层析吸附柱, 即可用于免疫球蛋白的分离, 应用于临床治疗和生物制药等领域。

- 整个蛋白A分子包含E、D、A、B、C和X六个结构域, X结构域镶嵌在细胞壁内。
- 蛋白A是金黄色葡萄球菌细胞壁蛋白, 约占细胞壁蛋白成分的6.7%。由488个氨基酸组成, 分子量约42kD。E、D、A、B和C结构域的氨基酸序列具有相当高的同源性, 均具有独立的IgG识别的结合位点, 其中B结构域的IgG结合能力最强<sup>[54]</sup>。

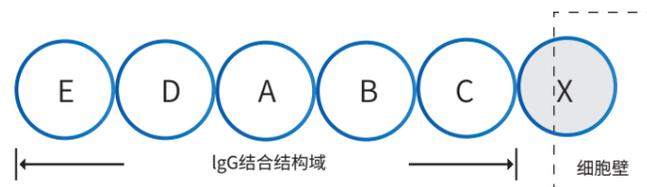


图1 天然蛋白A分子结构示意图

E(37)	A Q H D E A Q Q N A F Y Q V L N M P N L N A D Q R N G F I Q S L K D D P S Q S A N V L G E A Q K L N D S Q A P K	(92)
D(93)	A D A Q Q N N F N K D Q Q S A F Y E I L N M P N L N E A Q R N G F I Q S L K D D P S Q S T N V L G E A K K L N E S Q A P K	(153)
A(154)	A D N N F N K E Q Q N A F Y E I L N M P N L N E E Q R N G F I Q S L K D D P S Q S A N L L S E A K K L N E S Q A P K	(211)
B(212)	<b>A<sub>1</sub> D N K F N K E Q Q N A F Y E I L H L P N L N E E Q R N G F I Q S L K D D P S Q S A N L L A E A K K L N D A Q A P K<sub>269</sub></b>	(269)
C(270)	A D N K F N K E Q Q N A F Y E I L H L P N L T E E Q R N G F I Q S L K D D P S V S K E I L A E A K K L N D A Q A P K	(327)

← Helix I →
← Helix II →
← Helix III →

图2 E、D、A、B和C结构域的同源性比较<sup>[54]</sup>

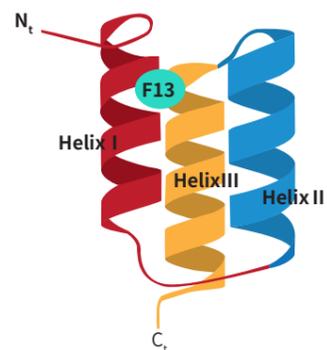


图3. 单个IgG结合结构域的结构<sup>[55]</sup>

## 基因工程重组蛋白A

- 1、是通过基因工程技术特殊设计和构建的、具有与免疫球蛋白超强结合力的蛋白A。
- 2、具有性能卓越和容易大量制备的优点。

## 蛋白A与免疫球蛋白的结合

- 蛋白A可特异性地与免疫球蛋白Fc段结合 (也可以与IgG的Fab段骨架区结合, 但亲和力相对较低。蛋白A与IgG的Fab段结合不影响抗体与抗原结合, 可能与蛋白A的免疫调节功能有关) (见图4)<sup>[56]</sup>。
- 每个蛋白分子可结合两个IgG分子<sup>[57]</sup>。
- 蛋白A与不同免疫球蛋白分子的反应性 (即免疫球蛋白分子中能蛋白A结合部分所占的百分比) 和亲和力 (即蛋白A与一类/型免疫球蛋白分子的结合强度) 不同<sup>[58-60]</sup>。

免疫球蛋白	IgG				IgA	IgM
	IgG <sub>1</sub>	IgG <sub>2</sub>	IgG <sub>3</sub>	IgG <sub>4</sub>		
与蛋白A的反应性(%)	100	100	30	100	30	50
与蛋白A的亲和力	1				1	1

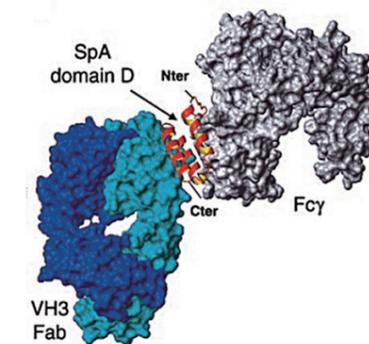
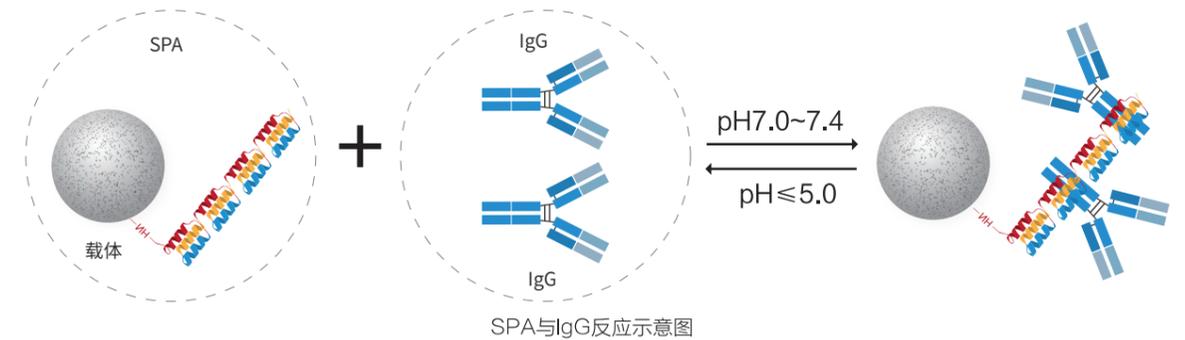


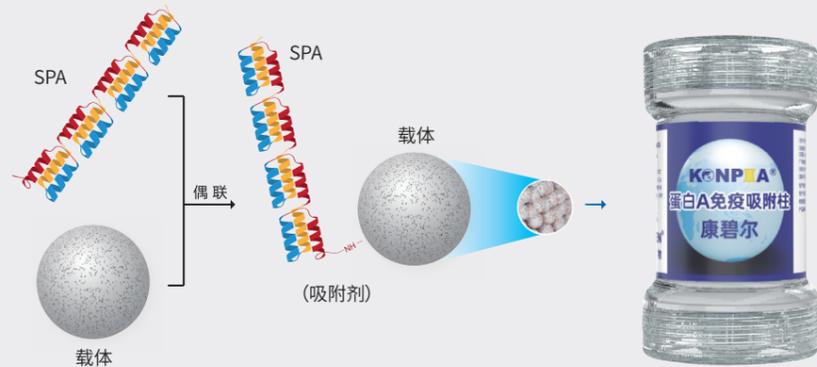
图4 单个蛋白A结构域可同时作用于一个Fc段和一个Fab段

### 免疫球蛋白

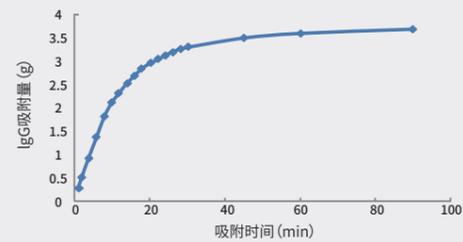
	IgG <sub>1</sub>	IgG <sub>2</sub>	IgG <sub>3</sub>	IgG <sub>4</sub>	IgA	IgM	IgE	IgD
分子量(kD)	146	146	165	146	160	970	188	184
正常人血清浓度(mg/mL)	9	3	1	0.5	3	1.5	5x10 <sup>-5</sup>	0.03

## 康碧尔的制备与性能

### 蛋白A免疫吸附柱的制备

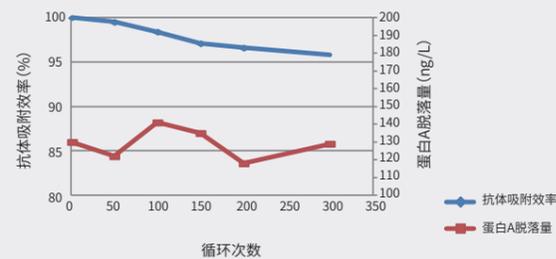


### 抗体吸附性能



体外模拟实验表明,随着吸附时间的延长,抗体吸附量持续增加,当吸附时间达到20分钟后,抗体吸附量逐渐趋于饱和。临床应用时,考虑各方面因素,每次吸附时间最好定在10~20分钟(吸附量为每支吸附柱在一定吸附时间内吸附IgG的总量)。

### 再生性能与蛋白A脱落量



体外模拟实验表明,康碧尔反复吸附300个循环,抗体吸附性能下降<5%,蛋白A脱落量始终维持在极微量水平。

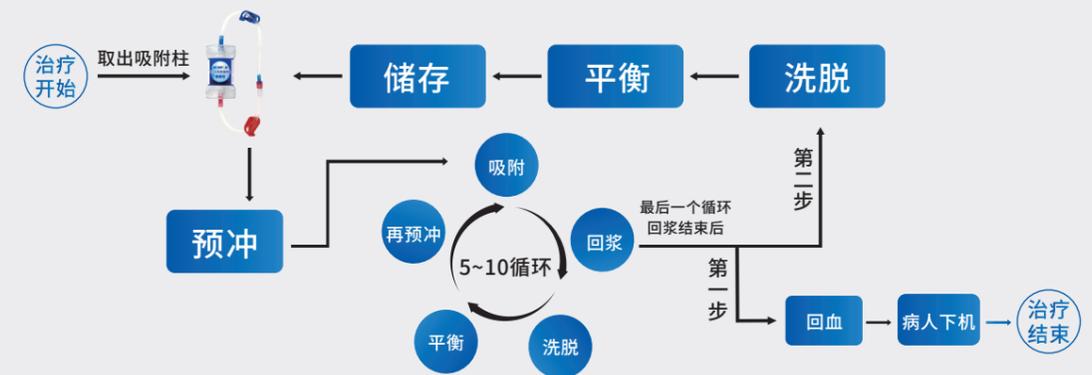
### 配套溶液

蛋白A免疫吸附的治疗过程包括预冲、吸附、洗脱、平衡、储存等步骤,其中预冲采用注射用生理盐水,洗脱、平衡、储存采用相应的配套溶液,即洗脱液、平衡液和储存液。

	平衡液	洗脱液	储存液
型号规格	KCES-250、KCES-500、KCES-1000	KCWS-250、KCWS-500、KCWS-1000	KCSS
主要成分	氯化钠、氯化钾、枸橼酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠	氯化钠、枸橼酸	氯化钠、叠氮化钠
pH	6.8-7.6	2.2-2.8	6.0-7.2
用途	恢复吸附柱的pH至中性,再生吸附能力	洗脱吸附柱上结合的抗体	吸附柱抑菌储存

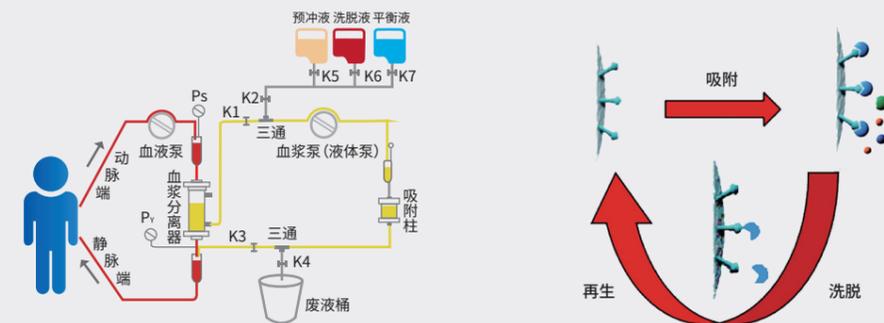
## 康碧尔的临床操作使用

### 蛋白A免疫吸附治疗过程示意图



### 配套设备与配套管路

- 康碧尔可以与血液透析机、人工肝机、CRRT机、血液灌流机、血泵等血液净化设备配合使用。
- 康碧尔接口系通用型接口,与普通血液透析、血液净化管路均可连接。
- 康碧尔的临床操作模式有双泵模式和三泵模式两种,临床操作模式图与吸附机理图如下所示。



操作模式与吸附机理图

## 注意事项

- 本公司提供的蛋白A免疫吸附柱仅可以与本公司提供的配套溶液配套使用。
- 储存液和洗脱液绝不能进入人体,否则将产生严重不良事件。
- 为防止储存液进入人体,必须进行以下操作:
  - 治疗开始时,先用3000mL注射用生理盐水彻底预冲;
  - 治疗结束后,注入储存液之前,先让患者下机,脱离治疗回路。
- 为防止洗脱液进入体内,请严格按照产品使用说明书操作,洗脱之前确定相关阀门处于关闭状态。