

## 2025 年版《中国药典》三部通则 0237 国家生物标准物质研制解读\*

王一平<sup>1,3</sup>, 毛群颖<sup>2,3</sup>, 王晓娟<sup>4</sup>, 梁争论<sup>2,3\*\*</sup>

(1. 中国食品药品检定研究院标准物质和标准化管理中心, 北京 102629; 2. 中国食品药品检定研究院生物制品检定所, 国家卫生健康委员会生物技术产品检定方法及其标准化重点实验室, 北京 102629; 3. 药品监管科学全国重点实验室, 北京 102629; 4. 国家药典委员会, 北京 100061)

**摘要:**2025 年版《中国药典》即将正式发布。第十二届药典委员会疫苗制品专业委员会在多次开会讨论并广泛征求意见的基础上, 修订形成 2025 年版《中国药典》三部通则 0237 国家生物标准物质研制。通则 0237 在整合 WHO 相关指南文件的前沿理念和国内外生物标准物质实践经验的基础上, 修订了通则名称, 更新完善了标准物质候选材料、协作标定和定值、以及稳定性研究和监测等技术要求, 新提出了应计算生物标准物质的不确定度, 并要求关注标准物质的互换性。通则 0237 的实施, 对提升我国生物标准物质的研制和应用水平将发挥指导作用。本文解读通则 0237 修订内容, 为生物标准物质研制人员提供参考。

**关键词:**国家生物标准物质; 研制; 协作标定; 互换性; 稳定性

中图分类号: R97 文献标识码: A 文章编号: 1009-3656(2025)01-0099-06

doi: 10.19778/j.chp.2025.01.014

## Interpretation for the General Chapter 0237 the preparation and establishment of national biological reference standards in *Chinese Pharmacopoeia* 2025 Edition Volume III\*

WANG Yiping<sup>1,3</sup>, MAO Qunying<sup>2,3</sup>, WANG Xiaojuan<sup>4</sup>, LIANG Zhenglun<sup>2,3\*\*</sup>

(1. The Center for Reference Material and Standardization, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. The Institute for Biological Products Control (IBPC), NHC Key Laboratory of Research on Quality and Standardization of Biotech Products, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 3. State Key Laboratory of Drug Regulatory Science, Beijing 102629, China; 4. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China)

**Abstract:** The *Chinese Pharmacopoeia* 2025 Edition is about to be officially released. Based on multiple meetings and extensive consultations the vaccine products professional committee of the 12th pharmacopoeia commission, has revised and formed the general chapter 0237 for the preparation of national biological reference standards in *Chinese*

\* 基金项目: 国家科技重大专项, 创新生物技术药评价及标准化关键技术研究(2018ZX09101-001); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-5-005); 药品监管科学全国重点实验室课题(2023SKLDRS0114); 中国食品药品检定研究院中青年发展研究基金(2024C1)

共同第一作者简介: 王一平, 副主任技师; 研究方向: 生物标准物质审评和研究。E-mail: wangyiping@nifdc.org.cn

毛群颖, 研究员; 研究方向: 病毒性疫苗质控和评价研究。E-mail: maqunying@126.com

\*\* 通信作者简介: 梁争论, 研究员; 研究方向: 生物制品检定和研究。E-mail: lzhenlun@126.com

*Pharmacopoeia* 2025 Edition volume III. General chapter 0237, integrating the cutting-edge concepts from WHO's related guidelines and the practical experience of biological reference standards both domestically, has revised the names of this chapter, updated and improved the technical requirements for candidate reference materials, collaborative calibration and value assignment, as well as stability research and monitoring. It also newly proposes the calculation of uncertainty of biological reference materials and emphasizes to pay attention to commutability. The implementation of general chapter 0237 will play a guiding role in improving the research and application level of biological reference materials in China. This article, by interpreting the revised content of general chapter 0237, aims to provide a reference for the researchers of biological reference materials.

**Key words:** national biological reference standards; preparation; collaborative calibration; commutability; stability

1978年WHO发布了首个生物标准物质制备和建立的指南性文件(以下简称指南),将国际生物标准物质分为国际标准品(international biological standard, IS),国际参考品(international reference preparations, IRP)和国际参比试剂(international reference reagents, IRR)。指南要求国家或实验室标准物质的定义应与对应的IS、IRP和IRR相似<sup>[1]</sup>。1987年WHO对指南首次进行修订,删去IRP分类,明确具有IU(international unit)活性单位的标准物质归类为IS,其他标准物质归类为IRR<sup>[2]</sup>。2004年WHO再次修订指南,在IS和IRR基础上增加国际参比盘(international reference panel, IRP)<sup>[3]</sup>。其后,为规范指导不同类型国家生物标准物质的研制,WHO于2011年、2017年和2022年颁布了3个二级(国家)生物标准物质研制手册,分别对疫苗类、抗原/核酸类诊断试剂类和抗体类二级标准物质的研制提出了技术要求,包括候选原材料安全性检测从艾滋病毒和乙肝病毒扩大到经灭活制备的标准物质需进行最常见血源性病毒检测,更新和完善候选原料筛选、制备、协作标定等技术要求,逐步明确计算不确定度,研究互换性以及开展系统性稳定性研究和监测等<sup>[4-6]</sup>。

1990年版《生物制品规程》(以下简称规程)首次提出国家生物标准物质分类、定义及技术要求。国家生物标准物质分三类:国家标准品、国家参考品和国家参考试剂,与WHO 1978年标准物质指南中的IS、IRP和IRR的分类一致<sup>[7]</sup>。2000年版规程修订了标准物质的分类和定义,删去国家参考试剂,增加了水分检测、稳定性研究、标定方案及实验室数目等技术内容<sup>[8]</sup>。《中国药典》2005年版三部颁布了生物制品国家标准物质制备和标定通则<sup>[9]</sup>。其后各版药典的修订主要集中于标准物质管理方面,如制备实验室应符合相关管理规范、标签和说明书信息的完善等<sup>[10]</sup>。

国际上不同地区或国家生物标准物质的研制和应用水平参差不齐。欧洲药品质量管理局(European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, EDQM)在标准物质协作标定<sup>[11-12]</sup>,韩国国家食品药品安全评价研究所(National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, NIFDS)在稳定性研究和监测方面各具特点<sup>[13-14]</sup>。我国在创新国家生物标准物质研制方面居领先地位,如中国食品药品检定研究院(简称中检院, National Institutes for Food and Drug Control, NIFDC)与英国生物制品检定研究所联合承担建立了肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)疫苗中和抗体、抗原定量检测用两个WHO IS,近期与广州国家实验室合作建立了国际上首个新型冠状病毒黏膜IgA抗体国家标准品(品种编号:300052)等<sup>[15-17]</sup>。为进一步提升我国生物标准物质研制和应用水平,第十二届药典委员会生物制品相关专业委员会依据2025年版《中国药典》编制大纲,基于WHO近年更新的技术要求,在总结生物标准物质实践经验的基础上,修订形成了通则0237。本文将对通则0237的修订内容进行解读,以期对相关领域的研究人员和从业者提供参考。

## 1 名称及定义修订

### 1.1 通则名称由“生物制品国家标准物质制备和标定”修订为“国家生物标准物质研制”

WHO 2004年指南认为不能根据分析方法、来源或生产方法等任何单一标准来定义生物制品,WHO研制标准物质主要基于对现有分析方法(生物、免疫或酶学方法)的评估<sup>[3]</sup>。随着理化方法在生物制品质量控制的应用逐渐扩大,生物制品质量控制不仅需要生物标准品,还需要用到化学对照品,本通则聚焦生物标准物质,且基于WHO生物标准物质概念的变化,将“生物制品国家标准物质”修订为“国家生物标准物质”。另外,标准物质研制不仅

包括制备和标定,还有互换性研究和稳定性监测等内容,故修订通则名称如上。

## 1.2 保留“参考品”分类,删去其原定义中“系指用国际生物参考品标定的”

WHO 1987 年指南删去了国际参考品 (IRP) 的分类,将国际标准品 (IS) 外的标准物质归为国际参比试剂 (IRR), IRR 不设 IU 单位,不用于溯源。明确 IRR 为用于鉴定微生物或诊断疾病的具有高度特异性的生物诊断试剂、生物材料或抗血清,某些 IRR 也可以用于定量检测,但不适合用质量单位或 IU 单位标识,可采用 PFU, TCID<sub>50</sub> 等标识,但 IRR 某些情形下也可作为临时性 IS 使用<sup>[2]</sup>。WHO 2016 ~ 2023 年间发布的疫苗和应对公共卫生事件国际抗体标准物质中 16 个为 IS、13 个为 IRR、2 个为 IRp。鉴于 WHO 国际生物标准物质分类中已删去 IRP,且明确 IRR 不设 IU 单位,不用于溯源,2020 版通则“系指用国际生物参考品标定的”已不适用故删去。但目前国家药品标准物质目录,以及药典总论和各论中仍大量使用参考品这一名称,为维持一致性,保留了“参考品”这一名称。

## 2 原材料选择和检测项目修订

### 2.1 原材料选择

为保障生物标准物质研制和使用等人员的生物安全,WHO 1987 年指南要求原材料应证明未受艾滋病毒和乙肝病毒污染<sup>[2]</sup>,2022 年 WHO 二级抗体标准物质研制手册明确强调应关注标准物质原材料的生物安全性<sup>[3,6]</sup>。目前在我国抗体类国家生物标准物质研制已注重检测艾滋病毒和乙肝病毒等感染性指标<sup>[18-19]</sup>。本次修订中,通则 0237 原材料选择项下增加了“同时还需关注其生物安全性”。

### 2.2 检测项目修订

WHO 二级疫苗标准物质研制手册、WHO 二级抗体标准物质研制手册均指出冻干标准物质应检查产品的外观<sup>[4,6]</sup>,提出产品复溶后溶液的颜色、黏度、乳光等指标可提示标准物质在制备和长时间储存后的可接受性。通则 0237 在检测项目中增加了“外观”项。同时,检测项目中删去了“稳定性研究”,以免与其后稳定性研究和监测内容重复。

## 3 协作标定和定值

### 3.1 协作标定

2020 版生物制品国家标准物质制备和标定通则要求“新建标准物质的标定、一般需经至少 3 个经认

可的实验室协作进行”。因为考虑到对新建或换批的国家生物标准物质标定的主要技术要求相同,0237 通则将 2020 版通则中的新建批和替换批技术要求合并,删去了原通则小标题“3. 新建标准物质的标定”。同时,通则 0237 增订“方案应重点关注量值传递的连续性,设置判断检测有效的指标并注明统计学处理方法,还宜设置互换性样品以研究候选标准品的互换性”,以下介绍增订内容的必要性。

**3.1.1** WHO IS 换批时关键考虑因素为确定 IU 量值传递的连续性,要求换批时协作标定样品除候选标准品外,还应包括当前使用的标准品<sup>[4-6]</sup>,换批标准品赋予的 IU 在数值上尽可能与上批标准品的测量值接近,目的是为了确生物和免疫学检测结果的比较不受时间推移的影响。EDQM 换批标准品在开展协作标定溯源 WHO IS 时,加入上一批标准品,以评估前后两批标准品量值传递的连续性,如灭活脊灰疫苗第三批标准品标定时,同时评估第二批标准品效价等研究;或评估不同批次标准品的 GCV 是否可比,如破伤风疫苗(吸附)第三批标准品实验室间 GCV 豚鼠试验和小鼠试验分别为 36% 和 45%,第二批标准品分别为 36% 和 42%,具有可比性<sup>[11,20]</sup>。这些做法确保了标准品在不同批次间量值传递的准确性和连续性,从而保障了生物制品质量控制的稳定性和可靠性。

**3.1.2** WHO 二级疫苗标准物质研制手册要求每次检测都应评估拟合模型的有效性,如在平行线和概率模型中,评估对数剂量-反应关系的线性和平行性。若检测的统计有效性被接受,则可使用相对效力的估计值。反之,若被拒绝,则相对效价估计值无效。二级抗体标准物质研制手册强调在研究开始前,应建立有关检测方法精密度、线性、定量限和分析测量范围的验收标准,只有符合这些验收标准的检测才被视为有效实验。我国生物制品标准物质协作标定的操作程序文件规定了检测的验收标准。此外,国内外多篇标准物质研制文献也报道了相关预设标准的建立<sup>[12,21-22]</sup>。

**3.1.3** 互换性是标准物质的关键属性之一。了解标准物质的互换性,可明确标准物质是否适用于不同实验室或不同检测体系。WHO 标准物质指南和二级标准物质研制手册逐步强化了对生物标准物质互换性研究的要求。2004 年指南要求考虑标准物质的互换性,指出诊断试剂领域的分析物可能是复杂生物基质(如血液)的次要成分,基质效应可能对检测产生重要影响。二级疫苗标准物

质研制手册提出,标准品配方可能与被检测疫苗的配方或基质不同,需考虑免疫学特性是否受影响<sup>[4]</sup>。2017年二级抗原/核酸类诊断试剂标准物质研制手册明确标准物质应与生物分析物具有相同的反应性,应针对特定检测方法和特定样本评估互换性<sup>[5]</sup>。2022年二级抗体标准物质研制手册指出,互换性是指标准品是否适合于所检测的不同类型样品,通常在协作标定时加入不同类型的血清盘评估互换性<sup>[6]</sup>。WHO近年多篇标准物质研制报告中报道了标准物质互换性的评估结果,如首批呼吸道合胞病毒抗体 WHO IS、第二批新冠抗体 WHO IS,以及首批人抗伤寒荚膜 Vi 多糖 IgG WHO IS<sup>[23-25]</sup>。近期,NIFDC在新型冠状病毒黏膜 IgA 抗体国家标准品建立时,应用不同特性临床样本进行互换性研究,发现黏膜样本与血清样本存在互换性差异,使用血清样本制备的标准品检测黏膜样本将引入较大误差。

通则 0237 新增订“还宜设置互换性样品以研究候选标准品的互换性”,首次在我国国家生物标准物质研制中引入互换性的理念。为便于理解,还增加了“标准物质的互换性”名词解释,即“1. 标准物质的互换性 系指该标准物质适合作为不同基质样品检测用标准物质的程度”。

### 3.2 定值

**3.2.1** 原“活性值(效价单位或活性单位)的确定”修订为“定值”。

**3.2.2** 新增“标定值应包括不确定度(Measurement Uncertainty, MU),可以 95% 可信限(confidence interval, CI)表示。MU 应具有方法特异性。新建非溯源 WHO 标准品的标准物质不计算 MU”。WHO 2017 年二级抗原/核酸类诊断试剂标准物质研制手册明确二级和三级标准物质需计算方法特异性的 MU,按 95% 可信限计算。二级抗体标准物质研制手册提出计算二级标准品 MU 的典型方法为在不同实验室(相同检测方法)与 WHO IS 并行多次检测,检测次数越多 MU 下降越大。在二级标准物质设计研究方案时需评估累积 MU 的可能影响,确定其是否符合标准物质预期用途。当二级标准物质制备目的是用于校准高精度的检测或用于在非常狭窄的结果范围内做出医疗决策时,MU 高的二级标准物质将不适用。在生物标准物质研制实践中,多个国家标准物质,如第二批 EV71 抗原国家标准品,第二批新冠中和抗体国家标准品等标定的量值为以均值和 95% 可信限表示。

## 4 稳定性研究和监测

2020 版通则“稳定性研究”在 2025 年版 0237 通则中修订为“稳定性研究和监测”。该部分内容进行了较大修订,包括(1)增加应开展基于生命周期的系统稳定性研究的考虑;(2)增加实时稳定性研究内容;(3)修订完善加速稳定性研究内容;(4)增加复溶或冻融稳定性研究内容;(5)将“期间核查”改为“监测”。

### 4.1 WHO 不断完善和细化指南和研制手册中稳定性研究和监测的相关规定

WHO 1978 指南要求一级(国际)和二级(国家)标准物质候选原材料均应具有良好的稳定性,二级标准物质稳定性研究原则上应与 WHO 一级标准物质一致<sup>[1]</sup>;1987 年首次修订指南,首次提出稳定性研究目的为预测储存条件下标准物质保持活性的时长,明确应研究在不同温度下的特异活性年损失率<sup>[2]</sup>;2004 年再次修订指南,增加了应测定标准物质复溶后保持活性的能力,明确提出应使用阿伦尼乌斯公式预测标准物质的长期稳定性<sup>[3]</sup>。其后发布的 3 个二级标准物质研制手册,进一步针对不同制品特点细化了对二级标准物质稳定性研究和监测的技术要求。因此,基于 WHO 指南要求和保证生物标准物质质量值准确性的考虑,通则 0237 增加了“应开展基于生命周期的系统稳定性研究,包括实时稳定性、加速稳定性和复溶或冻融稳定性研究”。

### 4.2 增订“实时稳定性研究”

实时稳定性是标准物质稳定性的基础<sup>[7]</sup>,WHO IS 的实时稳定性研究时长一般为半年到数年,如第二批百日咳杆菌毒素 WHO IS 和第四批百日咳疫苗(全细胞)WHO IS 等国际标准物质,均开展了储存温度为-20℃放置一年及以上的研究<sup>[26-27]</sup>。WHO 指南要求实时稳定性研究以气相液氮(-150℃)或其他适宜温度作为基线温度,用于计算储存温度下标准物质的相对效价。通则 0237 增加了“开展实时稳定性研究时,可设置基线样品,如采用液氮气相(-150℃)保存,按照先密后疏的原则设计方案”。然而并未对实时稳定性研究的时长规定要求,标准物质研制机构应依据不同标准物质特性确定长期稳定性研究方案。为便于理解,通则 0237 增加了对基线样品的名词解释。即“2. 基线样品 系指贮存温度低于标准物质的贮存温度,能更好保持样品的生物学或免疫学活性,稳定性研究中用于比对研究的样品。”

### 4.3 修订原“稳定性研究”中加速稳定性试验内容

加速稳定性研究的目的是预测标准物质货架期

并确定运输、储存和使用条件。WHO 国际标准物质加速稳定性研究为在 4 °C、20 °C、37 °C、45 °C 和/或 56 °C, 放置不同时间后检测不同温度和不同时间点的样品较基线样品的相对效价。常用阿伦尼乌斯模型进行标准物质长期稳定性的预测, WHO 国际标准物质储存温度下的年损失率要求小于 1%。文献报道中 WHO 国际生物标准物质年损失率一般远低于 1%, 如第四批弓形虫抗体 WHO IS (人) 为 0.05%<sup>[28]</sup>, 首批人抗伤寒荚膜 Vi 多糖 IgG WHO IS 为 0.002%<sup>[25]</sup>, 第三批吸附白喉毒素 WHO IS 为 0.030%<sup>[29]</sup> 等。

2020 版通则稳定性研究仅为对加速稳定性研究的要求, 规定“研制过程应进行加速稳定性试验, 根据制品性质放置不同温度(一般放置 4 °C、25 °C、37 °C、-20 °C)、不同时间, 进行生物学活性或含量等测定, 以评估其稳定情况”。此处规定的加速稳定性试验温度仅要求 4 °C、20 °C 和 37 °C 三个温度, 难以据此进行完善的加速稳定性评估, 包括计算年损失率预测长期稳定性。其中, -20 °C 实际是基线温度的一种, 但实践中对 -20 °C 或以下温度贮存的标准物质的要求更低的基线温度, 才能作为基线样品计算相对效价。本次修订中, 通则 0237 修订加速稳定性研究内容为“加速稳定性研究一般分别于 4 °C、25 °C、37 °C、45 °C 或 56 °C 等温度放置不同时间, 进行生物学活性或含量测定”。

#### 4.4 增加“复溶或冻融稳定性研究”

2017 年二级抗原/核酸类诊断试剂标准物质研制手册提出, 需研究复溶或冻融稳定性的要求<sup>[5]</sup>。复溶或冻融稳定性研究有助于标准物质使用者确定短期操作的适宜温度条件。例如, 第二批百日咳杆菌毒素 WHO IS 的复溶和冻融稳定性均较差, 要求在复溶后立即使用<sup>[26]</sup>。

#### 4.5 修订“期间核查”为“稳定性监测”

二级疫苗标准物质研制手册和二级抗体标准物质研制手册均对稳定性研究和稳定性监测分别进行描述, 要求制定监测标准物质稳定性的文件, 尽可能从用户获取使用期间生成的数据, 以便监测标准物质的稳定性, 并基于 WHO IS 定期评估标准物质的稳定性, 其频率取决于测定方法的精确度和预测标准物质本身的稳定性<sup>[4,6]</sup>。

2020 版通则在稳定性研究项下, 规定“标准物质建立以后, 应定期期间核查, 观察生物学活性或含量等是否变化”。基于 WHO 二级标准物质研制手册的要求和生物标准物质的实践经验, 通则 0237 修

订为“同时还应根据标准物质特性进行监测, 以保证国家生物标准物质特性量值的准确性”、“稳定性监测的分析方法选择取决于标准物质的性质和预期用途, 应从用户收集标准物质检测产生的数据”。修订后, 0237 通则既包含了对标准物质原“期间核查”的要求, 又强调了应从用户收集使用数据进行监测。

#### 4.6 删去小标题“生物制品国际标准物质替换批的制备与标定”

由于已合并新建和替换批国家生物标准物的技术和管理要求, 0237 通则删去了原通则的小标题“3. 新建标准物质的标定”, 此处删去小标题“4. 生物制品国家标准物质替换批的制备与标定”。

## 5 小结

2025 年版《中国药典》通则 0237“国家生物标准物质研制”更新完善了生物标准物质协作标定、定值的技术要求, 新提出了计算不确定度(95% CI)和关注互换性的要求。同时, 修订了稳定性研究和监测的研究内容, 要求基于全生命周期开展实时稳定性、加速稳定性以及复溶和冻融稳定性研究。通则 0237 的颁布和执行, 将提升我国国家生物标准物质研制和使用的科学性和可操作性, 并为企业等生物标准物质的研制提供技术指导。今后需进一步探讨影响生物标准物质质量值准确性的因素, 包括国家标准物质换批以及企业标准物质标定过程导致的累积不确定度, 以及统一规范互换性评估技术要求等。

## 参考文献

- [1] World Health Organization. Guidelines for the preparation and establishment of reference materials and reference reagents for biological substances (WHO TRS No. 626) [EB/OL]. (1978-01-18) [2024-01-15]. <https://www.who.int/publications/i/item/9241206268>
- [2] World Health Organization. Guidelines for the preparation and establishment of international and other standards and reference reagents for biological substances (WHO TRS No. 760) [EB/OL]. (1987-01-01) [2024-01-15]. <https://www.who.int/publications/i/item/9241207604>
- [3] World Health Organization. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards (revised 2004) (WHO TRS No. 932) [EB/OL]. (2004-12-21) [2024-01-15]. <https://www.who.int/publications/i/item/9241209321>
- [4] World Health Organization. WHO manual for the establishment of

- national and other secondary standards for vaccines [EB/OL]. (2011-06-10) [2024-01-15]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-IVB-11.03>.
- [ 5 ] World Health Organization. WHO manual for the preparation of secondary reference materials for in vitro diagnostic assays designed for infectious disease nucleic acid or antigen detection; calibration to WHO International Standards( WHO TRS N°1004) [EB/OL]. (2017-01-16). [2024-01-15]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241210133>.
- [ 6 ] World Health Organization. WHO manual for the preparation of reference materials for use as secondary standards in antibody testing [EB/OL]. (2022-05-11) [2024-01-15]. <https://www.who.int/publications/m/item/who-manual-for-reference-material-for-antibody-testing>.
- [ 7 ] 卫生部生物制品标准化委员会. 中国生物制品规程 [S]. 北京: 中华人民共和国卫生部出版社, 1990; 7-8.  
China Committee for Standardization of Biological Product. China Biological Products Standards [S]. Beijing: People's Medical Publishing House(PMPH), 1990; 7-8. (in Chinese)
- [ 8 ] 中国生物制品标准化委员会. 中国生物制品规程[S]. 北京: 化学工业出版社, 2000; 11-12.  
China Committee for Standardization of Biological Product. China Biological Products Standards [S]. Beijing: Chemical Industry Press, 2000; 11-12. (in Chinese)
- [ 9 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(三部) [S]. 北京: 化学工业出版社, 2005; 4.  
*Chinese Pharmacopoeia* Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (Volume III) [S]. Beijing: Chemical Industry Press, 2005; 4. (in Chinese)
- [ 10 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(三部) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020; 23-24.  
*Chinese Pharmacopoeia* Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (Vol III) [S]. Beijing: China Medical Science Press, 2020; 23-24.
- [ 11 ] Tierney R, Hockley J, Rigsby P, *et al.* Calibration of the Ph. Eur. Biological Reference Preparation (BRP) for tetanus vaccine (adsorbed) batch 3. *Pharmeur Bio Sci Notes*. 2011, (1):1.
- [ 12 ] Morgeaux S, Chagnaud P, Variot P, *et al.* Establishment of Ph. Eur. Bordetella pertussis mouse antiserum Biological Reference Preparation batches 2, 3 and 4. *Pharmeur Bio Sci Notes*. 2020; 2020; 161.
- [ 13 ] Seong SK, Koh HJ, Kim HJ, *et al.* A collaborative study to establish the second national standard for antithrombin concentrate in Korea. *Biologicals*. 2025, 89; 101807.
- [ 14 ] Park TJ, Choi CW, Oh HK, *et al.* Stability Evaluation of National Reference Standards for Blood Products in Korea. *Toxicol Res*. 2017, 33(3):225.
- [ 15 ] World Health Organization. Report on the WHO collaborative study to establish the 1st International Standard for anti-EV71 serum( Human) [EB/OL]. (2015-09-14) [2024-01-15]. <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2015.2267>
- [ 16 ] World Health Organization. Report on the WHO collaborative study to establish the 1st International Standard for Enterovirus A71 inactivated vaccine, [EB/OL]. (2019-10-25) [2024-01-15]. <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2019.2362>.
- [ 17 ] 中国食品药品检定研究院. 国家药品标准物质目录查询 [EB/OL]. (2023-11-25) [2024-01-15]. <http://aoc.nifdc.org.cn/sell/uploadfile/172863494364275815803430363164.pdf>
- [ 18 ] Zhang X, Guan L, Li N, Wang Y, *et al.* Establishment of the First National Standard for Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 XBB Variants. *Viruses*. 2024, 16(4):554.
- [ 19 ] WANG Y, GAO F, LIANG Z, *et al.* Establishment of the 1st Chinese national standard for CA6 neutralizing antibody [J]. *HumVaccin Immunother*, 2023, 19(1): 2164140.
- [ 20 ] Martin J, Daas A, Milne C. European Pharmacopoeia biological reference preparation for poliomyelitis vaccine (inactivated); collaborative study for the establishment of batch No. 3. *Pharmeur Bio Sci Notes*. 2016; 2016; 135.
- [ 21 ] 高帆, 卞莲莲, 吴星, 等. 第二代肠道病毒 71 型 (EV71) 抗原国家标准品的建立 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2021, 34(9): 1069.
- [ 22 ] 高帆, 卞莲莲, 么山山, 等. 戊型肝炎疫苗抗原国家标准品的建立 [J]. *中国病毒病杂志*, 2022, 12(6): 433.
- [ 23 ] MCDONALD, J. U., P. RIGSBY, T. DOUGALL, *et al.* Establishment of the first WHO International Standard for antiserum to Respiratory Syncytial Virus: Report of an international collaborative study [J]. *Vaccine*, 2018. 36(50): p. 7641-7649, DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.10.087.
- [ 24 ] WHO, Establishment of the WHO International Standard and Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 antibody (WHO/BS. 2020. 2403) [EB/OL]. (2020-11-08) [2024-02-24]. <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2020.2403>.
- [ 25 ] RIJPKEMA, S., J. HOCKLEY, A. LOGAN, *et al.* Establishment of the first International Standard for human anti-typhoid capsular Vi polysaccharide IgG [J]. *Biologicals*, 2018. 56: p. 29-38, DOI: 10.1016/j.biologicals.2018.09.001.
- [ 26 ] DOUGLAS-BARDSLEY, A. Collaborative study for the calibration of the replacement International Standard for pertussis toxin for use in histamine sensitisation and CHO cell clustering assays [J]. *Biologicals*, 2019, 62: p. 85.
- [ 27 ] Das, R. G. Evaluation of fourth international standard for whole cell pertussis vaccine [J]. *Biologicals*, 2010, 38(6): p. 644.
- [ 28 ] RIJPKEMA, S. Establishment of replacement International Standard 13/132 for human antibodies to *Toxoplasma gondii* [J]. *Biologicals*, 2016, 44(5): p. 448.
- [ 29 ] SESARDIC, D. Calibration of replacement international standard and European Pharmacopoeia Biological Reference Preparation for Diphtheria Toxoid, Adsorbed [J]. *Biologicals*, 2001, 29(2): p. 107.

(收稿日期: 2025-01-06)