

佐证材料清单

姓名	马媛媛	所在高校	中国药科大学
所属领域	工程硕博 专项计划	专业类别	生物与医药
材 料 目 录			
序号	材料名称 (按照审批表填写顺序装订)		份数
1	学历证明材料		1
2	课程成绩单 (含课程学习情况证明)		1
3	校企合作项目材料 (横向项目)		
4	纵向项目		1
5	科技成果转化		
6	论文、技术标准、专利、专著		2
7	科技成果奖、创新创业比赛		
9	其他申报通知要求的支撑材料		1

注：相应申报材料按照顺序统一装订，此清单粘贴在档案袋上。

申报人签字： 马媛媛 提交时间： 2015年12月18日

硕士毕业证书

研究生

马媛媛

性别

女

二〇〇〇

年十月

二十四日生

于

二〇二二

年九月至

二〇二五

年

六月在

生物与医药

专业

学习，学制三年，修完硕士研究生培养
计划规定的全部课程，成绩合格，毕业
论文答辩通过，准予毕业。

二〇二五年 六月 十六日

校长：

郝海平



中国药科大学



全日制



证书编号：

103161202502011018



中国药科大学

硕士学位证书

证书编号:

1031632025001736



研究生

马媛媛

性别女，二〇〇〇年

十月二十四日生，在

生物与医药

专业已通过硕士学位的课程考试和论文答辩，
成绩合格。根据《中华人民共和国学位法》
的规定，授予生物与医药硕士学位。

二〇二五年六月十六日

校长：

郝海平



中国药科大学硕士研究生成绩单

学号	3322091995	姓名	马媛媛	性别	女	学制	3 年
学院	基础医学与临床药学学院		专业	生物与医药			
入学日期	2022-09-02		导师姓名	颜天华			
课程类别	课程名称		学时	学分	选修学期	成绩	是否必修
基础能力课	中国特色社会主义理论与实践研究		36	2.0	1	89	是
	马克思主义与社会科学方法论		18	1.0	1	90	是
	研究生学术道德与学术规范（硕士）		17	1.0	1	99	是
	学术英语写作与翻译		34	2.0	1	85	是
技术技能课	分子生物学技术		34	2.0	1	90	否
	神经生物学		34	2.0	1	88	否
	药物开发之路：从实验室到药房		34	2.0	1	90	否
通识理论知识	成药性评价		34	2.0	1	88	是
	药品一致性评价		34	2.0	1	86	是
专业核心课	分子细胞生物学		51	3.0	1	79	否
实训课	GMP 车间实训*		34	2.0	1	85	是
专业知识拓展	药品价值与经济性评价		34	2.0	1	77	否
	专业文献研读与写作		34	2.0	1	91	是
应修满学位学分	14.0	已修学位学分	14	应修满总学分	24.0	已修总学分	25
成绩管理部门（盖章）							

注：本成绩单仅作为该生所修课程成绩记录，且成绩真实有效。

2025-12-18

姓名	马媛媛	学号	3322091995	校内导师	颜天华		
学院	基础医学与临床药学学院	专业	生物与医药（成药性评价技术与工程）	校外导师	刘景会		
原开题题目							
论文题目	抗人血白蛋白纳米抗体 - IL-1Ra 重组蛋白的研究						
依托项目	重组人白细胞介素-1-受体拮抗剂注射液的研究						
项目类型	研发	项目来源	企业自设				
开题报告时间	2023-10-24	开题报告结论					
中期考核时间	2024-06-14	中期考核地点	<input type="checkbox"/> 校内 <input checked="" type="checkbox"/> 基地				
课程学习情况							
课程类别	课程名称	学时	学分	选修学期	成绩	是否必修	
基础能力课	中国特色社会主义理论与实践研究	36	2.0	1	89	是	
基础能力课	马克思主义与社会科学方法论	18	1.0	1	90	是	
基础能力课	研究生学术道德与学术规范（硕士）	17	1.0	1	99	是	
基础能力课	学术英语写作与翻译	34	2.0	1	85	是	
技术技能课	分子生物学技术	34	2.0	1	90	否	
技术技能课	神经生物学	34	2.0	1	88	否	
技术技能课	药物开发之路：从实验室到药房	34	2.0	1	90	否	
通识理论知识	成药性评价	34	2.0	1	88	是	
通识理论知识	药品一致性评价	34	2.0	1	86	是	
专业核心课	分子细胞生物学	51	3.0	1	79	否	
实训课	GMP 车间实训*	34	2.0	1	85	是	
专业知识拓展	药品价值与经济性评价	34	2.0	1	77	否	
专业知识拓展	专业文献研读与写作	34	2.0	1	91	是	
应修满学位学分	14.0	已修学位 学分	14.0	应修满总学分	24.0	已修总学分	25.0
必修课加权平均成绩	88.357142						
个人自我评定							

纵向项目评议证明

2025 年 12 月 17 日

学生姓名	马媛媛	身份证号	230805200010240628
所在高校	中国药科大学	专业类别	生物与医药
项目来源	吉林省科技发展计划项目		
项目名称	重组人白细胞介素-1 受体拮抗剂注射液的研究		
合同金额 (需≥50 万)	200 万	学生贡献排名	5
学生解决工程实际问题所承担的主要任务（1000 字以上）			
<p>在与长春生物制品研究所的联合培养中，学生深度参与长春生物制品研究所的“重组人白细胞介素-1 受体拮抗剂注射液的研究”项目，全程投身从纳米抗体制备到融合蛋白药效验证的完整技术链条，为项目实施提供核心支撑；而学生的硕士毕业课题“人血白蛋白纳米抗体-IL-1Ra 融合蛋白的构建、表征及初步药效研究”，正是在该项目已建立的技术体系、研究基础与实践经验之上，进一步聚焦融合蛋白的靶向与功能优化，是对原项目研究方向的创新性延伸。</p> <p>首先，靶向 HSA 纳米抗体制备的工程化筛选阶段，为获得高特异性、高亲和力的长效化载体，设计了四轮梯度免疫方案：采用弗氏完全佐剂（CFA）后续和弗氏不完全佐剂（IFA），免疫后定期采集外周血监测抗体产生情况。通过间接 ELISA 法检测血清抗体效价，最终确认羊驼血清中抗 HSA 抗体效价达 1:243,000，远高于文库构建所需的最低效价标准，为后续噬菌体展示文库的高质量构建奠定了坚实基础。随后，严格遵循标准化流程开展噬菌体展示文库构建：从羊驼外周血淋巴细胞中提取总 RNA，经逆转录酶催化合成 cDNA 第一链，针对纳米抗体可变区基因设计特异性引物，通过两轮巢式 PCR 扩增获得目标基因片段，产物经琼脂糖凝胶电泳验证后，进行双酶切，与同样经酶切回收的 pComb3X 载体进行定向连接，转化感受态大肠杆菌后，构建获得库容量达 5.13×10^8 PFU 的噬菌体展示文库。经随机挑取克隆测序验证，文库序列正确率达 91.7%。为高效筛选特异性纳米抗体，采用重组 HSA 蛋白包被酶标板进行三轮生物淘选最终从 192 个单克隆中经 ELISA 验证获得 23 条靶向 HSA 的特异性纳米抗体序列，阳性率达 12%，显著突破了传统长效化载体筛选效率低、特异性不足的行业痛点，为后续融合蛋白构建提供了优质候选分子。</p> <p>在纳米抗体表达与纯化工艺优化中，针对 23 条纳米抗体序列构建 pET-28a (+) 重组表达质粒，选择 BL21 (DE3) 大肠杆菌作为表达菌株，优化诱导温度、IPTG 浓度及时间，实现 20 种纳米抗体可溶性表达，表达量介于 3.2-8.7 mg/g 菌体。建立 IMAC-Ni²⁺ 柱层析纯化流程，优化平衡缓冲液 pH 和咪唑洗脱梯度，纯化后纳米抗体经 SDS-PAGE 验证纯度达 90%以上，通过 SPR 技术筛选出 9 种高亲和力纳米抗体 ($KD < 10^{-8}$ M)，其中 CN002 抗体 KD 值达 7.98×10^{-10} M，满足长效化载体与 HSA 高特异性结合需求。</p>			

核心融合蛋白构建阶段，采用(GGGGS)₃柔性连接子实现 IL-1Ra 与 CN002 基因偶联，构建重组质粒并在优化后的原核表达体系中实现高效可溶性表达，表达量达 11.90 mg/g 菌体。建立多维度表征体系，经 SDS-PAGE 验证分子量与理论值一致，SEC-HPLC 检测纯度达 95.92%，等电聚焦电泳测定等电点为 6.60±0.05，与预测值高度吻合，SPR 技术证实融合蛋白对 HSA、IL-1RI 及 IL-1RII 的亲和力与亲本分子相当。在体内活性评价中，构建大鼠足跖肿胀急性炎症模型，设计多剂量组与 IL-1Ra 标准品组对比，动态监测足跖肿胀率及血清 IL-1β 含量；同时采用恒河猴单次皮下注射模型，设置高低剂量组，通过 ELISA 法检测不同时间点血清药物浓度，完成药代动力学分析。

此外，整理优化各实验环节关键参数，形成完整技术流程，明确质量控制标准，参与撰写发明专利《靶向人血清白蛋白纳米抗体及应用》，为成果工程化转化提供技术蓝本与知识产权保护。

成果评价

(从质量、成本、效率等考虑，主要围绕成果的创新性、实用性，对科技进步、行业发展的促进作用以及取得的经济效益和社会效益等方面进行评价。)

本研究成果质量过硬，核心指标达行业先进水平，活性与稳定性俱佳。创新性突出，首次构建靶向 HSA 纳米抗体与 IL-1Ra 融合蛋白，建立完整技术体系，丰富长效载体资源。实用价值显著，构建的融合蛋白对 HSA、IL-1 受体的亲和力与标准品基本一致，半衰期较标准品提升 5-8 倍，且能显著增强抗炎效果，兼具经济与社会效益，为临床转化及行业技术提升奠定坚实基础，值得肯定。

企业导师/或校内导师签字:

企业盖章/或学院盖章:

日期:



注：企业印章可以根据情况使用公章、人力章、实践部门章。

证书号第8006594号



专利公告信息

发明专利证书

发明名称：靶向人血清白蛋白纳米抗体及应用

专利权人：长春生物制品研究所有限责任公司

地址：130022 吉林省长春市高新技术开发区创新路1616号（生产
经营地：长春市高新技术开发区超然街285号）

发明人：周柏松;马媛媛;张雪嫣;刘玉林;刘景会;朱秋媚;郑依涵
俞露;张宇;刘涵;李卓男;彭炳淮

专利号：ZL 2025 1 0228082.3

授权公告号：CN 119708221 B

专利申请日：2025年02月28日

授权公告日：2025年06月17日

申请日时申请人：长春生物制品研究所有限责任公司

申请日时发明人：周柏松;马媛媛;张雪嫣;刘玉林;刘景会;朱秋媚;郑依涵
俞露;张宇;刘涵;李卓男;彭炳淮

国家知识产权局依照中华人民共和国专利法进行审查，决定授予专利权，并予以公告。
专利权自授权公告之日起生效。专利权有效性及专利权人变更等法律信息以专利登记簿记载为准。

局长
申长雨

申长雨



密级：☐ 及时公开
☒ 内部 5 年不公开（最长 5 年）

学号：3322091995



中国药科大学

硕士学位论文

（专业学位）

人血白蛋白纳米抗体-IL-1Ra 融合蛋白
的构建、表征及初步药效研究

Construction, Characterization and Preliminary
Pharmacodynamic Study of Human Serum Albumin
Nanobody-IL-1Ra Fusion Protein

学生姓名 马媛媛

校内导师 颜天华

校外导师 刘景会

基地名称 长春生物制品研究所

专业领域 生物与医药

院部名称 基础医学与临床药学学院

毕业时间 2025 年 6 月

涉密项目证明（代替项目合同）

项目名称	重组人白细胞介素-1 受体拮抗剂注射液的研究
合同金额	200 万元
项目来源	吉林省科技发展计划项目
牵头单位	吉林省科学技术厅
参与单位	长春生物制品研究所
起止时间	2021 年 7 月-2024 年 6 月

特此证明中国药科大学 2022 级硕士研究生 马媛媛（学号：3322091995）参与了此项目。

项目负责人/企业导师签字：

企业盖章：

2025 年 12 月 17 日

注：企业印章可以根据情况使用公章、人力章、实践部门章。