

## 【述评】

## 体外诊断试剂临床研究的基本要点

张丽

医学上正确的诊断是采取有效防治措施的基础,各种诊断试验是构成正确诊断的必备条件。随着医学科学的发展,对疾病认识的不断深化和大量新技术、新设备的应用,新的诊断试验必将不断代替旧的诊断试验。由于不同的诊断试验有不同的特性和要求,有不同的应用价值和范围,所以对每个诊断试验进行科学的临床研究与评价是非常必要的。

实验室检查,包括生物化学、免疫学、微生物学、病理学等,是诊断试验的重要组成部分,而实验室检查是通过体外诊断试剂实施的,所以体外诊断试剂是实验室检查的物质基础。诊断试剂的质量是实验室检查质量的基本保障。

本文针对以产品注册为目的进行体外诊断试剂临床研究的基本要点浅述如下。

### 1. 临床研究的目的是

临床研究的目的是通过对临床样本的检测,考核诊断试剂的有效性。

诊断试剂的有效性是指该试剂检验项目的临床性能及该试剂检测患者标本中靶分析物的确切程度。临床性能分为诊断准确性和效率,即数据的实际应用价值或者对临床目的的实用性。它的确切定义是区分两种或更多临床状态的能力。

按试剂的创新程度,可以分为“创新”和“仿制”两类。“创新”和“仿制”的产品,在临床研究要点、方法等方面不完全相同。

### 2. 临床研究的基本要点

#### 2.1 关于“创新”产品

要研究和评价某项创新的诊断试验对某种疾病的诊断价值、临床意义和准确性,最基本的方法是选择适当的研究对象,用该项创新的诊断试验与诊断该疾病的金标准(Gold standard)进行盲法和同步比较。临床研究设计主要包括以下内容。

##### 2.1.1 金标准的确定:金标准是指目前公认的

最可靠、最准确、最好的诊断方法,也称标准诊断方法。临床上常用的金标准有组织病理学检查(活检、尸检)、手术发现、影像诊断(CT、核磁共振、彩色B超)、细菌培养以及长期随访所得的结论。金标准一般是特异诊断,可以正确区分“有病”和“无病”。如果没有特异诊断方法,就不能正确区分研究对象是否有病,将会影响对诊断试验的正确评价。

2.1.2 研究对象的选择:研究对象应包括两组,一组是用金标准确定为患某种病的患者,另一组是用金标准证实无该病的人群,作为对照组。患者中应包括症状典型和非典型的,病程早、中、晚期,病情轻、中、重型,年龄不同层次等,以便能反映该病的全部特征。对照组应包括确定无本病,且易与本病相混淆疾病的病例。

2.1.3 同步盲法测试:经金标准确定的病例及对照组中的样本,用新诊断试验方法同步进行测定,计算新诊断试验与金标准符合及差异程度的统计学指标,再根据这些指标,对新诊断试验进行评价。

#### 2.2 关于“仿制”产品

2.2.1 选用已批准上市产品进行对比试验,以证明本品与已上市产品“等效”(Equivalent)。

2.2.2 在选用已批准产品作为对比试剂时,建议选择目前临床使用的主流产品。

2.2.3 应充分了解所选择的对比试剂的方法学、临床使用目的和范围及主要质量指标,如检测灵敏度、定量测定范围、分析精密度、标准品(校准品)的溯源情况、推荐的参考值(参考范围)等,以便对试验结果进行科学的分析。

### 3. 与临床研究相关的问题

3.1 关于样本量:应根据该产品临床使用目的与相关疾病的临床发生率及检测的把握度,确定临床研究的样本量。在符合注册管理办法有关最低样本量要求的前提下,还应符合统计学要求。罕见病、特殊病种及特殊情况可酌减样本量。

3.2 关于有效性:在实际工作中,各种类型的临床资料常常是融合在一个复杂的过程中,单一的

(下转第 440 页)

作者单位:国家食品药品监督管理局药品审评中心(北京 100038)。

通讯作者:张丽, Tel:010-68585566-558, E-mail:zhangli@cde.org.cn

割、提取等操作具有更准确的特点。1992 年人类首次使用 AFM 对生物分子进行可控性纳米操纵,随后它在生物膜的切割、待研究分子的分离等方面也得到广泛应用。到目前为止,我国科学家已实现了对 DNA 分子的人工拉直操纵,并可以把 DNA 排布成纳米尺度的二维网格,在此基础上,利用改进的“分子梳”方法,首次实现了复杂的体系——一种线性噬菌体病毒的人工拉直与定向。这种操纵是在大面积平整的固体表面实现的,并利用原子力显微镜,对拉直前后的病毒进行了观察与测量。

#### 4. 存在的问题以及发展方向

由于 AFM 的高分辨率以及可在生理条件下操作等优势,已经成为生物研究中不可或缺的工具。但是原子力显微镜在拥有诸多优点的同时,也存在一定的局限性。

首先,锥形针尖在使用过程中会变钝,尖端增宽,会导致分辨率下降,为了保证分辨率,就必须经常更换针尖。在观察样品后(尤其是液态中观察),针尖会被样品污染,再次使用需要清洗,并且针尖会对生物样本造成损伤。目前有一种解决方法是使用

碳纳米管针尖,由于碳纳米管直径小,杨氏模量大,力学强度高,结构精细,并具有独特的化学特性,而成为理想的探针材料,已广泛应用于生物分子、生物结构等研究领域。

其次,在观察液态标本时,由于表面张力和静电斥力等因素会产生干扰信息,使得分辨率下降。为了解决这一问题,有实验室提出改变溶液 pH 值可清除静电斥力,但有明显的局限性。采用静电平衡法可解决这一问题。

最后,由于 AFM 本身的局限性,很多功能必须与其它设备结合。对于纷繁复杂的生命系统,仅靠一种设备显然是不够的,AFM 必须与其它设备或技术手段如近场显微镜、电子显微镜、激光共聚焦显微镜、荧光显微技术、X-射线衍射、抗体标记、表面干涉等有机结合,方能更有效地探索各种生命系统。

综上所述,随着原子力显微镜的发展,如针尖技术的改进,表面张力、静电斥力等测量因素的消除,以及与其它设备的结合等,AFM 必将在生物领域发挥更大的作用。

(收稿日期:2005-10-12)

(上接第 437 页)

检验结果除个别的“金标准”外,很难作为诊断或处理的依据,即大多数检验结果是辅助性指标,只有极少数检验结果是决定性指标。但每一检验结果与其它临床检查,如心电图、X-射线、活检、内窥镜检查等等,都能为疾病的鉴别和诊断提供信息和理论依据。因此,应科学、客观和实事求是地认识诊断试剂的有效性。

对于“创新”产品,注册前的临床研究结果只能“提示”其临床性能,确切的临床性能需在产品上市以后,采用循证检验医学的方法进一步评价。

对于“仿制”产品,因为已有批准的产品在临床使用,其有效性已相对清楚。以肿瘤相关抗原 CA125 测定为例,卵巢癌病人中 CA125 的阳性率为 61% 左右,手术和化疗有效者 CA125 水平很快下降,复发时,在临床症状出现之前,CA125 升高,血清中 CA125 水平是观察疗效,判断有无复发的良好指标。

由于不同产品在原材料的使用、方法学、标准品(校准品)的溯源情况、推荐的参考值(参考范围)等方面不完全相同,所以不能仅根据测定数据之间的相关结果,更重要的是结合产品的使用目的、标准品

(校准品)的溯源情况、患者的临床诊断等,进行综合分析。

3.3 进口注册产品的临床研究:对于进口注册产品,虽然其有效性已相对清楚,但由于目标人群和地域的不同,将可能影响产品的某些主要技术指标和有效性。如中国人群血脂正常参考值低于欧洲人群,所以说明书中推荐的正常参考值或参考范围可能已不适合于中国人群。另外,不同国家或地区流行的某些病毒株或亚型不同,将可能影响抗原测定、核酸测定或抗体测定产品的有效性。所以对于进口注册产品,在考虑国内产品临床研究一般要求的同时,还应密切关注上述诸多因素,以便为临床使用提供更科学、客观和详细的信息。

体外诊断试剂的临床研究是一个复杂的过程。在临床研究开始前,研究者应对相关信息进行充分的调研。临床研究方案设计、组织、实施、监督、督查、记录、分析总结和报告须严格贯彻国家食品药品监督管理局颁布的《药品临床试验管理规范》。

(收稿日期:2005-11-23)