

“863”计划 IVD行业在行动

众所周知,临床检验医疗卫生工作的基本需要。实现不同医院检验结果的互认对于患者而言,将减少重复检查和乱检查,并有效减轻医疗费用负担,进而缓解看病难、看病贵的问题。

然而大量数据显示,在很多情况下,不同实验室、同一实验室不同时间检验结果之间缺乏足够的可比性,在这种情况下,势必会造成重复检查。检验结果不准确对于国家而言,不仅影响医疗卫生工作的有效性,也影响卫生体系的运行效率,造成卫生资源浪费。

针对这一问题,“863”重点项目“生物医学关键试剂”给予了高度重视,其六大课题之一——“标准物质和参考品”,就是旨在解决这一问题的专题研究。可以说,该课题为检验医学提供了测量、对比的尺度。

解决之道:建立参考体系

卫生部临床检验中心主任陈文祥说:“要实现结果互认,必须研究准确测定技术(即参考体系),参考体系的建立是实现检验结果互认的基础和前提。要提高检验结果的准确性和可比性,需开展有效的质量保证、评价和控制工作,而开展这些工作的前提是具有可靠的准确性依据,此依据即基于可靠或公认分析原理的准确测量方法(即参考方法)和利用参考方法确定值的参考物质。”

早在20世纪70年代,国际上已经开始建立临床检验参考方法,用于常规方法的评价和质量保证,迄今已建立了一系列重要常规项目的参考方法。近年来,随着人们对检验质量要求的提高,更由于欧盟等地区一系列指令的颁布和和实施,临床检验参考方法及其应用到前所未有的重视。1999年,国际标准化组织(ISO)起草5个与临床检验参考方法及其应用有关的国际标准;2002年,国际临床化学与检验医学联合会(IFCC)、国际计量大会(CIPM)和国际实验室认可合作组织(ILAC)成立临床检验溯源联合委员会(JCTLM),专门整理发布符合国际标准的参考方法,协调发展新的参考方法,以促进国际临床检验的质量改进和质量提高;2004年JCTLM公布第一批国际临床检验参考方法,包括58项重要常规检验指标的100种方法;2003年IFCC开始每年组织一次国际临床检验参考方法的国际比对,以保证这些方法应用的可靠性和有效性。

战略高度:“863”重点项目设课题

为了进一步促进我国临床检验参考



唐建国 “863”重点项目“生物医学关键试剂——生化诊断试剂”课题组组长,教授。1990年获中科院生物物理所博士学位,师从我国蛋白质化学专家、中国科学院院士邹承鲁。1990~2003年任

职于北京大学生命科学学院生物化学与分子生物学系,1996年晋升为教授。获1995年国家杰出青年科学基金、1998年中国青年科技奖,曾在英国剑桥大学、美国加州大学、澳大利亚墨尔本大学做访问学者,有外企工作经验,目前任中生北控生物科技股份有限公司总裁助理。

临床检验医学中,诊断试剂大致可分为临床生化诊断试剂、免疫学和血清学诊断试剂、血液学及细胞遗传学诊断试剂、微生物学诊断试剂、体液排泄物及脱落细胞的诊断试剂、基因诊断试剂等种类。其中以临床生化诊断试剂所占市场份额最大,接近34%。

国外曾长期处于领先地位

临床生化诊断试剂是与生化分析仪

展望“十二五”:愿课题能继续深入研究

□本报记者 姜炯

唐建国表示:“在‘十二五’期间,生化诊断试剂课题的部分研制工作希望能够延续,以适应市场对新产品以及质量改进产品的需要。”此外,他还就“十二五”期间的课题研究作了三方面的建议。

展开国产 IVD 产业“系统化”工程

临床生化检测系统的建立以及体外诊断系统的建立对于临床诊断结果的重复性、准确性意义重大,缺乏体系概念的产品结果是难以保证其准确性的。国外的产品通常是把试剂、参考品、仪器作为一个封闭系统推入市场,在检测重复性、准确性上有

体系的建立,“863”重点项目“生物医学关键试剂”将“标准物质和参考品”课题作为重要组成部分。作为卫生部临床检验中心的所在单位,卫生部北京医院成为该课题的牵头单位。

此前一段时间,临床检验参考方法的研究几乎全部集中在欧美国家,我国临床检验准确测量技术和方法研究与建立处于初始阶段。近年来,在临床检验国际发展趋势的推动下,我国有关机构和组织开始认识到发展和建立临床检验参考方法的重要性和紧迫性,并陆续展开相关研究。而此次“863”重点项目“生物医学关键试剂”中“标准物质和参考品”课题的设置,标志着“863”计划首次支持了临床检验参考体系的建立,更使我国标准物质及相关质控品、校准品的集中研究被推上了前所未有的战略高度。

“未来20年,随着我国快速进入老龄化社会,提高人民健康水平,必须要大力发展诊断试剂,扭转国外国家对我国诊断试剂的垄断,解决看病贵、看病难的问题。本课题自主研发及生产标准物质及参考品,有助于大幅度提升国产试剂质量,扩大国产试剂产业的市场份额,降低临床诊断和体检费用,是惠及10多亿人口健康的民生工程之一,对我国具有特殊战略意义。”中生北控生物科技股份有限公司参考系统部副部长何振坤说。

紧密协作:课题组取得多项成果

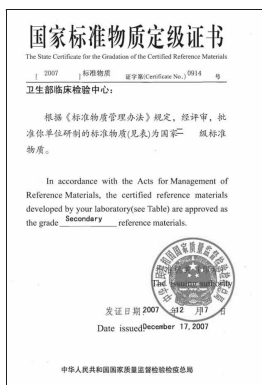
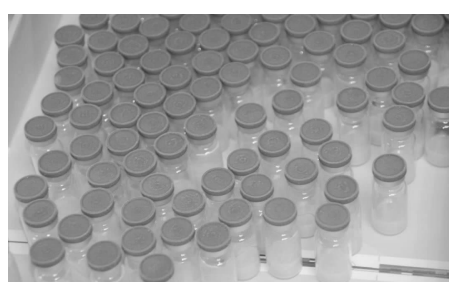
经过几年的研究,该课题已经取得了多项成果。截止到2009年,课题组建立了包括代谢物/底物、血脂、酶类、激素、电解质和金属离子在内的21个检测项目的参考方法,并参加了国际比对;参考物质方面,已经获得两个国家一级标准物质证书,18个国家二级标准物质证书,一个产品注册证,申报一个产品注册证,申报5项专利;课题组在国内检验专业核心期刊发表了多篇文章。

“标准物质和参考品”课题由北京医院牵头承担,由北京医院卫生部临床检验中心具体组织实施。课题的协作单位包括中生北控生物科技股份有限公司、北京大学第一医院、北京市首都医科大学(朝阳医院)、北京协和医院、北京世纪坛医院和解放军总医院。

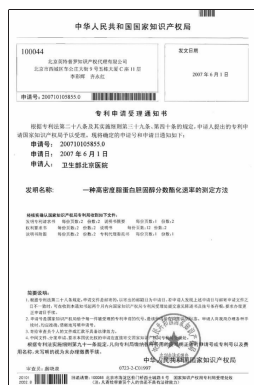
课题的主要工作分产品制备和定值两个方面。北京医院主要负责免疫学及HLA检测参考品的和血细胞分析标准物质制备,解放军总医院主要负责校正品和质控品制备;中生北控公司负责参考品处方设计、过滤分装、冷冻干燥。而通过参与单位的协作,大量产品的赋值、定制工作也已经完成。



标准品及其原料



定级证书及相关专利文件



预期目标:解决问题、创造效益

“生物医学关键试剂”重点项目,有一个鲜明的特点,就是强调“产学研用”相结合的指导方针,“标准物质和参考品”课题也不例外。

课题立足于解决检验结果缺乏可比性的问题。通过建立临床检验参考体系,采用有效的推广途径,可提高临床实验室检测结果的准确性和可比性,促进临床疾病的诊断、治疗和预后判断,这是实

现全国三甲医院和所有采供血机构常用检测项目结果的互认的基础。通过检测结果互认,重复检查的现象可以减少,进而患者的经济负担也就降下来了。课题制定以来,课题组建立了多个检测项目的参考方法,研制了多种参考物质,通过卫生部临床中心室内质评工作的框架下开展的多项室内质评项目,我国医院间检验结果的互认机制初步建立起来。

创造效益是课题科研的一个重要目标,而效益又分社会效益和经济效益两方面。临床检验行业的重要技术平台建设,

参考系统产业化应用意义重大

□本报记者 姜炯

开展了以牛血清为基质的胆固醇二级标准物质的申报工作,已于2008年5月获得了国家质量监督检验检疫总局颁发的“牛血清胆固醇标准物质”二级证书以及制造计量器具许可证,“牛血清胆固醇标准物质”发明专利已被国家专利局受理。

在校准品和质控品研制方面,中生北控已完成生化多项校准品、生化多项质控品、酶校准品(7项)、酶质控品(7项)、内分泌质控品、CRP校准品配方研制。目前,中生北控内分泌质控品经国家食品药品监督管理局审查,符合医疗器械产品市场准入规定,已经获得准注注册,注册号:国食药监械(准)字2007第

其研究成果将在卫生行政部门、临床检验质量控制机构、临床实验室和诊断试剂生产企业等临床检验主要质量环节发挥不可替代的作用。

除了社会效益,该课题还有巨大的潜在经济效益。首先是减少总体卫生费用的支出;目前我国尚缺乏有关统计,虽不可套用数字,但检验质量对卫生体系的影响显而易见。本课题通过建立参考体系,为检验结果的互认提供可靠的依据,利于检验结果互认的实现,从而



申子瑜 “863”重点项目“生物医学关键试剂——标准物质和参考品”课题组组长,研究员。卫生部临床检验中心原主任,中国医院协会临床检验管理专业委员会名誉主任委员,中华医学会检验分会候任主任委员,卫生部全国临床检验标准委员会主任委员。其围绕实验室质量保证体系的建立的学术文章在国内多种核心期刊上发表,多篇论文在国际和全国性学术会议上进行交流,主编多种检验医学专著。曾主持卫生部属(管)医院临床学科重点项目并参与国家科技支撑计划项目。

获得北京市科学技术奖三等奖和中华医学科技奖三等奖各一项,主持制定了我国《医疗机构临床实验室管理办法》、《临床基因扩增检验实验室管理暂行办法》等多个文件。

减少因错误结果而增加患者经济负担、浪费国家有限的医疗资源。此外,该课题也将促进民族产业发展,通过建立参考体系,改变目前国内许多体外诊断产品无源可溯的状况,极大提高优质国产品牌的竞争力,质优价廉的国产产品将大大降低检验成本,进而减少患者负担、为国家节约资源;同时,产品竞争力的提高,将直接刺激产品出口的增长,不仅利于企业的发展,而且有利于国家外汇的储备。



陈文祥 卫生部北京医院老年医学研究所、卫生部临床检验中心研究员。1983年毕业于北京医学院药理学系,分别于1989年和2000年获得协和医科大学生物化学和临床检验诊断学专业理学硕士和医学博士学位。曾就职于中国人民解放军总医院,从事药物分析工作,1986年起在卫生部北京医院老年医学研究所从事生物化学和临床化学研究工作;2002年调卫生部临床检验中心工作,主要从事临床化学检验工作。曾在美国疾病控制与预防中心从事血脂和脂蛋白分析研究。曾负责卫生部科研基金、国家自然科学基金、北京市自然科学基金、国家科技支撑计划等课题研究,获卫生部科技进步三等奖、北京市科技进步二等奖、吴阶平—杨森奖老年医学专业一等奖、卫生部有突出贡献中青年专家等荣誉称号。

体外诊断产业走向国际化。“本课题为诊断试剂提供共性支撑的校准品及质控品,提高我国体外诊断试剂的质量,扩大国内市场份额,全面提高试剂生产厂家的经济效益,促进国内诊断试剂产业的发展,为将来进入国际市场创造条件。预计校准品及质控品每年均可有约100万元的收入,而配备了有溯源性的校准品的试剂盒,如果可夺回国外试剂占领的大医院的市场,具有显著的经济效益。”何振坤说。

此外,该课题的社会效益也显而易见,因为检验结果准确是防病、治病和提高人类健康水平的基本需要。“标准物质和参考品”课题可以有效地解决目前检验结果准确性和可比性不足的问题,提高我国国产试剂质量和临床检验质量,推动我国检验医学和体外诊断产业的发展,提高人类健康水平。

生化诊断试剂自主创新的里程碑工程

□唐建国



新产品、产品注册证及专利证书

结合起来使用,用于诊断人体相关的临床生化指标,使用的是化学、酶学、免疫学等相关技术原理。通过试剂与相关待测物的特异反应,给出特定的光学信号,由生化仪记录,与校准品进行比较给出相关待测物的水平。

在体外诊断行业,发达国家的检测技术一直处于世界领先地位,近年来产生了许多新型的检测设备和相关诊断试剂,尤其在免疫及分子检测领域。在临床生化检测方面,除贝克曼、罗氏、德灵等公司早已推出封闭系统外,日立公司最近也推出了全自动生化分析仪LST008封闭系统,使得生化检测更趋封闭化;随着均相酶免疫测定技术的日趋成

熟,使小分子的检测在全自动生化仪上得以完成,可能使全自动生化仪能检测的产品更加丰富,临床生化检测项目可能大幅增加。

我国较早起步的体外诊断专业

我国临床生化诊断试剂市场起步较早,市场发展相对平稳。相对于免疫及分子检测,临床生化检测是医院检验最经常、最基本、也是相对最便宜检测。由于进口试剂价格较高,目前市场上主要以国产试剂为主。但由于此类市场对配套生化分析仪依赖程度高,因此造成以试剂生产为主的企业在成长性上受到很

大限制。由于过去科研成本投入较低的历史原因,国内体外诊断试剂企业的创新能力普遍不足,新产品的投放能力有限,仿制及贴牌的居多,与生化分析仪的配套较差。虽然如此,随着过去20多年的发展,在生化诊断试剂领域,我国已经拥有了一批知名的民族企业,并且这些企业已经积累了相当的实力和国际竞争能力,如:中生北控、复星医学、上海科华等。根据一家国际权威咨询机构的调查报告(Kalorama Information,2004/11),我国临床生化诊断试剂的市场分布中,中生北控占18%,居第一,此后依次是上海复星15%、贝克曼13%、上海科华11%、罗氏10%、朗道9%、ORTH6%、其他公

司占18%。以上数据显示在市场前7强中,国产试剂占44%,外企占38%。

我国的诊断技术企业经过近些年来不懈努力,虽然已经取得了一定的发展,并且涌现出一批在局部领域掌握核心技术的领先企业,但是由于我国临床诊断试剂的产业发展长期远远落后于世界先进水平,与大型跨国公司相比,在资金、技术、人才等各个方面都存在巨大差距。为了加大体外诊断试剂的自主创新,强化以企业为主体,以市场为导向,产学研相结合的技术创新体系建设,大幅度提升我国体外诊断试剂产业的国产能力和国际竞争能力,近年来,国内诊断试剂行业在政府的大力支持和产学研体系建设推动下,已有了长足的发展。特别是“十一五”期间,国家“863”计划首次支持了“生物医学关键试剂”重点项目,已取得了良好的阶段性成果。

为国产生化诊断带来活力

“生化诊断试剂”课题是“生物医学关键试剂”重点项目的6个方向课题之一。作为中生北控成立20多年后的一次里程碑式的工程,“十一五”期间,本课题瞄准临床生化诊断试剂发展的前沿和市场需求,通过自主创新及引进、消化、吸收,进行了16个新产品的研制及8个产品的质量改进工作。本课题进行着如下诊断试剂产品的研发,除特别说明,下面的产品主要由中生北控公司承担。

1. 肝功能生化检测产品:5'-核苷酸酶试剂盒,配方在研制中。
2. 心血管生化检测产品:缺血修饰白蛋白、髓过氧化物酶、脂蛋白相关磷酯酶A2、脂联素、纤维蛋白原,各项目均在进行中。其中缺血修饰白蛋白、脂蛋白相关磷酯酶A2、脂联素的配方已基本完成。脂蛋白相关磷酯酶A2产品由中山大学附属第一医院承担,脂联素由厦门大学附属医院承担。
3. 糖尿病生化检测产品:糖化血清蛋白、1,5-脱水葡萄糖苷等。其中糖化血清蛋白试剂盒已完成临床试验。
4. 肾功能生化检测产品:结合珠蛋白、胱抑素C、尿N-乙酰-beta-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)。其中结合珠蛋白已完成注册,拿到注册证;胱抑素C已完成临床试验;NAG在进行配方实验。
5. 离子试剂:新型铁液双试剂,总抗氧化态试剂、低氧应激试剂等,其中铁液双试剂已完成注册,拿到注册证。新型铁液双试剂盒已申报一项发明专利。总抗氧化态试剂、低氧应激试剂配方基本完成。总抗氧化态试剂由绵阳中心医院承担,低氧应激试剂由成都军区总医院承担。
6. 干化学诊断试剂产品:包括骨源性碱性磷酸酶/钙联合测定试剂盒、乳酸/肌酸/beta-羟丁酸试剂盒、妇科试剂盒改进。骨源性碱性磷酸酶/钙联合测定试剂盒已获注册证;乳酸/肌酸/beta-羟丁酸试剂盒正在进行临床试验。申报发明专利及实用新型专利各一项;妇科试剂盒改进已完成。干化学诊断试剂产品由北京生金域公司承担。
7. 临床生化诊断试剂的改进:包括胆固醇(CHO)试剂盒改进;载脂蛋白A1/B试剂盒改进;直接高密度脂蛋白胆固醇(DHDL-C)试剂盒改进;葡萄糖(GLU)试剂盒抗干扰研究;三酰甘油(TG)试剂盒抗干扰研究;白蛋白试剂盒防腐剂的筛选;肌酸激酶(CK)试剂盒改进等。

此外,成都军区昆明总医院、佛山第一人民医院参与了产品的对比研究工作;北京医院、阜外医院参与了新产品的临床试验工作;泰安市中心医院承担了试剂稳定性研究工作。

中国人生化检验正常值的确定

中国人口占世界人口的近1/4,但长期以来中国人群没有自己的临床检验正常值或参考值,完全依靠国外的数据作诊断,直接威胁着我国医疗的质量甚至是人民群众的生命安全。实际上,我国人口众多,幅员辽阔,不同地区或民族的人群其检验的正常值都可能不一样。

唐建国表示:“本项目希望能够依据实验医学国际量值溯源委员会(JCTLM)最新公布的已经确定的参考品和参考方法的实验医学指标进行研究,确定多种重要

均相酶免疫测定技术

据唐建国介绍,均相酶免疫测定技术可使小分子的检测在全自动生化仪上完成。酶联免疫测定技术是最早取得实际应用的均相酶免疫测定方法,是由美国Syva公司研究成功并定名的。此方法主要检测小分子抗原或半抗原,在药物测定中取得较多应用。