

毒性病理学家全球资质认证的必要性及关注点

霍桂桃, 吕建军*, 杨艳伟, 屈哲, 林志, 张颀, 王雪, 李波(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要: 毒性病理学是非临床药物安全性评价的重要组成部分, 是毒理学实验中确定化合物引起实验动物组织、器官形态学改变的金标准, 因而毒性病理学家的资质及能力对非临床药物毒理学实验的结论至关重要。目前, 发达国家和发展中国家毒性病理学家的教育培训、资格认证机制尚未达成一致, 未实现相互认可, 毒性病理学家的全球认证制度也未建立, 再加上全球各国及地区间的教育制度、经济及文化背景的差异, 造成了不同国家和地区间毒性病理学家水平差异较大, 严重影响了毒性病理学学科的发展、毒性病理学家的培训及非临床药物安全性评价领域国际间的交流与合作。本文从当前非临床药物安全性评价的毒性病理学资质全球认证的重要性出发, 介绍了毒性病理学家的职责及全球资质认证的必要性, 重点阐述了毒性病理学家资质全球认证的关注点, 以期为我国毒性病理学家资质认证以及参加将来国际毒性病理学家资质全球认证提供一定参考并做好相关准备。

关键词: 毒性病理学家; 全球认证; 非临床毒理学实验; 安全性评价; 毒性病理学

中图分类号: H083; R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)02-0184-06
doi:10.16153/j.1002-7777.2018.02.005

Necessities and Focus of Global Qualification Certification of Toxicologic Pathologists

Huo Guitao, Lv Jianjun*, Yang Yanwei, Qu Zhe, Lin Zhi, Zhang Di, Wang Xue, Li Bo (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract: Toxicologic pathology is an important part of the nonclinical safety evaluation of drugs and is the “gold standard” to determine the morphologic changes of the tissues and organs of experiment animals induced by the compounds in the nonclinical toxicology studies, so the qualification and ability of toxicologic pathologist are of great importance to the conclusion of nonclinical toxicology studies. So far, the education and training programs, qualification certification systems of the toxicologic pathologists in developed and developing countries have not been unified and recognized by each other, and the global certification system of the toxicologic pathologists has not been established. Moreover, differences between national and regional education systems, economic and cultural background result in huge difference of diagnostic levels of the toxicologic pathologists in different countries and regions and adversely affect the development of toxicologic pathology, toxicologic pathologist’s training and the international communications and cooperation in the field of nonclinical safety evaluation of drugs. Based on the importance of the global qualification certification of toxicologic pathologists in the field

基金项目: 十二五国家科技重大专项课题“符合中药特点的有毒中药安全评关键技术”(编号 2015ZX09501004-002); 十二五国家科技重大专项课题“生物大分子药物特殊评价关键技术研究”(编号 2015ZX09501007-004)

作者简介: 霍桂桃, 助理研究员, 从事临床前药物安全性评价毒性病理学诊断工作; Tel: (010) 67872233-8210, E-mail: huoguitao@nifdc.org.cn
通信作者: 吕建军, 主任药师, 从事临床前药物安全性评价毒性病理学诊断工作; Tel: (010) 67872233-8210; E-mail: lujianjun@nifdc.org.cn

of nonclinical safety evaluation of drugs, the author introduced the responsibilities and necessities of the global qualification certification, emphasized on the considerations of global qualification certification of toxicologic pathologists, and proposed to provide some references and preparations for the qualification certification of toxicologic pathologists in China and participation in the global qualification certification of toxicologic pathologist in the future.

Keywords: toxicologic pathologists; global certification; nonclinical toxicology study; safety evaluation; toxicologic pathology

毒性病理学是非临床药物安全性评价的重要组成部分, 毒理学实验的结果很大程度上依赖于毒性病理学家对化合物引起实验动物组织、器官形态学改变的检查结果和解释, 因而毒性病理学家的资质及能力对非临床药物安全性评价毒理学实验的结论至关重要^[1-2]。毒性病理学家不仅需要掌握多门与毒理学相关的学科知识, 例如生物化学、药物代谢动力学、毒物代谢动力学等; 而且要掌握多门基础学科的知识, 包括生理学、解剖学、分子生物学、免疫学、有机化学、无机化学、药理学等; 还需要掌握生物统计学、实验设计、相关指导原则及良好实验室规范 (good laboratory practice, GLP)、组织病理学、临床病理学以及病理学相关实验技能^[3-5]。目前, 发达国家和发展中国家非临床毒理学实验毒性病理学家的培训机制尚未达成一致, 全球毒性病理学家的认证制度也未建立, 再加上各国教育制度、经济及文化背景的差异, 造成不同国家和地区间毒性病理学家的水平参差不齐, 严重影响毒性病理学学科的发展、毒性病理学家的培训及药物非临床安全性评价领域国际间的交流与合作。因此, 国际上急需建立一套独立、公平、合理、公信度强的毒性病理学家资质认证体系, 以解决目前毒性病理学界存在的问题, 规范和促进不同国家和地区间毒性病理学家资质认证过程, 促进国际毒理学数据的相互认可及药物非临床安全性评价领域的交流与合作。本文介绍了毒性病理学家的职责及全球资质认证的必要性, 重点阐述了毒性病理学家资质全球认证的关注点, 以期为我国毒性病理学家资质认证以及参加将来国际毒性病理学家资质全球认证提供一定参考并做好相关准备。

1 毒性病理学家的职责及全球资质认证的必要性

毒性病理学是将病理学专业实践应用于毒理

学的一门医学学科, 主要研究化学物质以及其他药物对人体、动物和环境的影响。目前, 毒性病理学家主要在学术机构、政府部门、制药企业、合同研究机构工作, 或作为相关机构的顾问。毒性病理学家利用传统的临床病理学、解剖病理学、组织病理学技术以及先进的分子和细胞生物学技术对食品、药品、化妆品、保健品及医疗器械等的毒性进行评价, 并将毒性病理学与人、动物和环境可能暴露于潜在有毒物质后的风险识别、风险评价以及风险沟通相整合^[6-8], 毒性病理学家还负责药物临床前安全性评价中毒理学研究病变的显微镜检查、评价以及解释。病理学家准确、及时的判断可加快有价值、有前瞻性化合物顺利研发上市或阻止可能的有害物质进入市场^[9-10]。

目前, 国际上缺乏用于评估毒性病理学家所承担职责并反映其业务水平的全球统一标准。一方面, 有资质的毒性病理学家应能准确地诊断药物诱导的试验动物的组织病理学病变; 另一方面, 毒性病理学家应全面了解并精通与病变诊断相关学科的知识, 并能为非临床毒理学试验结果提供合理解释。毒性病理学家理论知识的获得和病理实践能力提高的有效方法是实行毒性病理学家全球资质认证, 即通过资格审查、考试、开展病理同行评议或基于现有的国家或地区的认证过程来进行毒性病理学家的全球认证。

全球毒性病理学资质认证是毒性病理学家资质国际认证的良好系统, 明确并公布了毒性病理学家从业者资质认证标准, 也是目前还没有进行毒性病理学家认证地区或国家的病理从业者申请毒性病理学资质认证的良好系统, 可提高下一代毒理学病理学家培训的全球协调发展标准并增加毒性病理学家的国际就业机会。2009年以来, 多个国家和地区的毒性病理学会派出代表参加国际毒性病理

学峰会, 讨论对毒性病理学从业者进行全球资质认证以及让全球的企业家、监管部门以及卫生部门知晓全球认证的方法。会议达成了共识并以白皮书的形式传达给所有参加毒性病理学学会的会员。该共识同时在欧洲毒性病理学会(the European Society of Toxicologic Pathology, ESTP)、日本毒性病理学会(the Japanese Society of Toxicologic Pathology, JSTP)、英国毒性病理学会(the British Society of Toxicological Pathologists, BSTP)和美国毒性病理学会(the Society of Toxicologic Pathology, STP)的科学年鉴中发表^[11-12]。

2 毒性病理学家全球资质认证的关注点

2.1 建立毒性病理学家全球化认证机制的考虑要点

不同国家和地区采取多种不同形式的毒性病理学家资质认证, 但均包括了毒性病理学核心课程知识的学习, 并建立了病理同行评议或基于一个正式考试或资格审查的正式认证系统。JSTP进行正式的认证考试, 直接对个人是否具有该领域重要的核心知识进行评估。经过5年培训并通过考试认证为合格的德国兽医病理学诊断专家, 继续在资深毒性病理学家指导2年后并再一次通过考试方可获得毒性病理学领域的另一个证书。荷兰的实验动物/毒性病理学家注册委员会(the Committee for the Registration of Laboratory Animal /Toxicological Pathologists, CRP/TP)以及瑞士兽医病理学协会的注册要求毒性病理学专业人员在资深毒性病理学家监督下完成为期4年(在职)的个性化训练项目, 经审查合格后方可完成注册。再次注册的毒性病理学家们需每隔5年后进行重新评估并确定合适的继续教育方案以巩固在该领域内的经验。还有其他机构通过兽医解剖学和/或兽医临床病理学认证考试, 例如: 美国兽医病理学会(American College of Veterinary Pathologists, ACVP)、欧洲兽医病理学家学会(European College of Veterinary Pathologists, ECVP)、欧洲兽医临床病理学学会(European College of Veterinary Clinical Pathology, ECVCP), 以及日本兽医病理学家学会(Japanese College of Veterinary Pathology, JCVP)进行监督^[2,13-18]。毒性病理学家认证考试是为了证明在病理学培训计划中, 相关人员已经掌握了兽医诊断病理学领域大量的理论和实践知识, 并能够有效

地开展病理学研究。通常认为通过这种严格的病理学考试的个人能够应用其基本的病理学技能解决毒性病理学的问题。

通过评估世界上不同国家及地区目前采用的毒性病理学评价方法, 建议建立一种全新的毒性病理学家认证的全球化机制时要考虑以下内容^[4,8,19-22]: 1) 已获得毒性病理学家资质认证的病理学家通常不愿意再努力去获得另外一个证书, 如果这些病理学家满足了全球化认证系统的要求, 应当承认现有的证书。2) 如果将来卫生部门或监管机构只接受持有全球认证证书的毒性病理学家提供的数据, 那么可能会被认为新的毒性病理学家资质认证的全球化系统的实施会使现有的一些国家和地区毒性病理学家资质认证的价值降低。3) 对全球化认证机制达成一致意见。倡导认证考试的机构主张认证考试能提供一个严格、客观、一致性的评价。

2.2 毒性病理学家全球认证的机构

监督毒性病理学家认证的体系应该由全球性的机构而不是由地区性机构例如BSTP、ESTP、JSTP或STP来承担, 当然这些学会以及其他学会如兽医病理学会必须参与。目前, 认为承担这个角色的全球性的机构应该是国际毒性病理学会联合会(International Federation of Societies of Toxicologic Pathologists, IFSTP)。IFSTP可通过国际毒性病理学院(International Academy of Toxicologic Pathology, IATP)来监督全球毒性病理学家资质认证, 该组织是在1999年由IFSTP派生出来的机构, 为毒性病理学专家(命名为“IATP”院士)的认证机构^[8,10,19]。

IATP管理毒性病理学家全球化认证系统的主要优势是有利于在全球范围内规范评审过程。主要有三种方法: 第一种方法是IATP与ITSTP共同承担责任, 但通过IATP监督全球毒性病理学家资质认证有两个缺点: ①需要就一套全新的毒性病理学水平评价标准达成共识^[19]; ②IATP认证委员会规模较小, 难以应付众多的全球认证申请。第二种方法是IFSTP 调解IATP成员之间的谈判以建立获取毒性病理学资质的最低标准, 之后, 成员学会将为其自己的成员确定满足该标准的方法(无论有无IFSTP的监督)。第三种方法是IFATP和/或IATP要承担新的责任, 即作为批准国家和地区认

证计划的监督机构^[19-20]。

2.3 毒性病理学家资质全球认证的最佳方案

鉴于各个国家和地区毒性病理学会在认证机制上存在的分歧，建立国际认证体系最简单的途径是通过资格审查进行认证。然而，只是简单地审查一个人的培训记录及从业经验而没有通过考试系统测试他或她的能力，可能会做出不全面的判断。严格的国际考试过程应由所有的毒性病理学会支持，并且由来自世界各地的持证毒性病理学家进行监督，从而为毒性病理学认证提供最强大的、最可信的以及合法的防范措施。

专家们提出这个全球认证的最佳方案分两步进行：首先是短暂的资格审查过程，通过教育背景和从业经验判断申请者的能力水平；其次是若干年后的考试过程。资格审查的理想有效期限为全球认证过程实施后的5-7年内，加速资格审查过渡到认证考试的一个简单的方法是建立基于考试为基础的。全球认证的模块化培训过程，每个模块培训之后将进行一个测试。模块的循环培训可在每个地区进行

3-5年的时间，以便实习病理学家可以相对方便地进行培训和减少花费^[19,21-22]。使用这种方法，将提供一个真正意义上本领域基础理论和实践的全球化考试以及提供一个客观的考核方法以消除认证过程中的文化偏见。

2.4 毒性病理学家资质全球认证的标准及计分方式

成功的毒性病理学从业者将通过把所接受的教育和在职经验相结合的方法来获得毒性病理学的基础知识，最有效的教育途径包括正式的人医或兽医学专业培 训，随后是病理学研究生培 训（通常强调比较或实验动物病理学）和一些适当的相关学科（一般毒理学或药理学）的培 训^[13,19,21-22]。用于毒性病理学家资质认证的任何机制必须针对毒性病理学领域内的特定亚学科（例如，解剖学或临床或发现或监管病理学）。表1中列出的打分标准作为合格毒性病理学家应该具有的核心知识和技能^[19-22]；认证所需的最低总分为20，其中至少10分必须来自经验，候选人必须是属于IFSTP的STP成员，并且实施毒性病理学实践作为其主要职责。

表 1 毒性病理学家资质全球认证打分标准

项目	内容	打分
相关领域的学位	兽医学或医学学位或同等卫生专业学位，或持照从事这种卫生职业	6
	病理学、毒理学或相关领域的博士或同等学历人员、或这些学科的教授	4
	病理学、毒理、或相关领域学硕士或同等学历	2
病理学或毒理学认证	成功完成解剖病理学考试 ^b	4
	毒性病理学注册 ^b	4
	完成一次毒理学考试或完成一次毒理学注册	1
病理学或毒理学研究生实习	解剖病理学诊断中的个案工作 - 培训和服务需要在公认的住院医师计划中完成或者完成医学或兽医学院病理学专业认可的研究生课程的一部分（个案工作的前两年 2 学分 / 年，然后 1 学分 / 年）	5
	毒性病理学实习 - 在学术界或政府或企业记录在岗培训（前两年 2 学分 / 年，然后 1 学分 / 年） ^c	5
	毒理学实习期，医学或兽医学院的计划（1 学分 / 年）	2
毒性病理学经验 ^c	作为一般毒性研究的解剖病理学家，识别、调查、登记或监测产品（前两年 2 学分 / 年，然后 1 学分 / 年）	

注：a 学位必须从公认的学员或大学获得；b 表示如果同时获得两个病理学证书，最多获得 4 学分；c 表示这项活动必须由资深科学家并且被普遍认为是一个合格的毒性病理学家。

2.5 如何确保毒性病理学家资质全球认证的一致性

负责管理毒性病理学资质认证系统的国际机构必须保证认证标准不变。鉴于这种机制必须依赖于全球接受的一套预先确定的标准,那么最佳的认证方法是将认证决策委托给一个由来自世界各地有资质的毒性病理学家组成的单一审查机构。这种方法的优点是所有申请认证的个人将由一个单独委员会评估,从而为所有申请人提供一个共同的地点来处理相关事务。可能存在两个不利因素,即这样一个小的审查小组的工作量可能很大,以及审查不同文化和监管环境中工作的候选人存在难度。第一个不利因素是暂时的,因为工作人员会迅速从起初的大量申请中确定可能的候选人,之后的工作量会大大降低。第二个不利因素可以通过至少3种方式来解决:首先要求所有候选人以相同的语言和格式提交申请,然后由来自某一地区的全球审查委员会成员负责评估其本区域候选人的水平,或由全球审查委员会评估由国家或区域委员会转交的所有申请中一定百分比(10%~25%)的申请书。认为最后两项解决方式中的任一项将是处理这种潜在不利因素的更合适的方法^[19-22]。IFSTP建议国际毒性病理学界开展正式对话,以考虑是否需要建立毒性病理学所需核心知识的全球基准以及毒性病理学家资质全球认证的机制^[19,21]。实现上述目标可以加强国家和地区毒性病理学会的个体成员资质的可信度,同时促进那些依赖于这些专家的机构(例如,企业、监管机构以及卫生机构)的决策过程。第一个目标可以渐进的方式由经验丰富的毒性病理学家持续指导和实行不分国界的同行评议来实施。如果对表1中列出的可能的认证评分机制进行适当考虑后建立全球接受的、可行的国际认证机制,那么在不久的将来就能实现第二个目标。现有的国家和地区的认证程序,加上定期同行评议为全球范围内毒性病理学家能力评价提供了一致的方法。

3 结语和展望

掌握毒性病理学相关的基础学科、应用学科及医学知识,再加上病理学诸多基本技能的大量实践是成为合格毒性病理学家的基础。因此,对于从事非临床毒理学实验的毒性病理学家而言,其获得特定的毒性病理学知识、技能和实践经验的方案在全世界范围内应该是类似的。只要达成一致的毒性病理学家全球资质认证方案能够满足毒性病

理学家胜任其工作的要求,那么因社会期望、文化习俗和培训资源等方面造成的国家或地区毒性病理学会间的差异所导致的毒性病理培训的具体要求的不同是可以接受。尽管目前依然缺乏毒性病理学家统一的全球教育、培训及认证系统,作者希望通过本文介绍的毒性病理学家的职责及全球资质认证的必要性、建立毒性病理学家全球化认证机制的考虑要点、毒性病理学家全球认证过程的机构、最佳方案、标准及计分方式以及如何确保毒性病理学家资质全球认证的一致性等内容能为我国非临床毒理学实验毒性病理学从业者的教育和培训提供一定的参考,为建立我国非临床毒理学实验毒性病理学家资格认证及我国毒性病理学家将来参加国际毒性病理学家资质全球认证做好相关准备。

参考文献:

- [1] Klaus W, Role of the Study Pathologist[J]. *Toxicol Pathol*, 2014, 42: 276-277.
- [2] 吕建军, 霍桂桃, 林志, 等. 非临床毒理学实验毒性病理学家培训现状简介[J]. *中国药事*, 2016, 10(30): 988-996.
- [3] Brown AP, Drew P, Knight B, et al. Graphical Display of Histopathology Data from Toxicology Studies for Drug Discovery and Development: An Industry Perspective [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016, 82: 167-172.
- [4] Treuting P M, Snyder J M, Ikeno Y, et al. The Vital Role of Pathology in Improving Reproducibility and Translational Relevance of Aging Studies in Rodents [J]. *Vet Pathol*, 2016, 53(2): 244-249.
- [5] Fikes JD, Patrick DJ, Francke S, et al. Scientific and Regulatory Policy Committee Review: Review of the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology [J]. *Toxicol Pathol*, 2015, 43(7): 907-914.
- [6] Turner PV, Haschek WM, Bolon B, et al. Commentary: The Role of the Toxicologic Pathologist in Academia [J]. *Vet Pathol*, 2015, 52(1): 7-17.
- [7] Maronpot RR. The Role of the Toxicologic Pathologist in the Post-Genomic Era [J]. *J Toxicol Pathol*. 2013, 26(2): 105-110.
- [8] Hailey JR. The Role of the Peer Review Pathologist in Good

- Laboratory Practices Studies: a Sponsor Perspective [J]. 2014, 42 (1) : 278-282.
- [9] Nikula K J and Funk K. Regulatory Forum Opinion Piece: An Experienced Pathologist Should Be Present at Necropsy for Novel Medical Device Studies [J]. Toxicol Pathol, 2016, 44 (1) : 9-11.
- [10] Hoenerhoff M J, Silverman L, Francke S. A Brief Overview of the 33rd Annual STP Symposium on the Translational Pathology: Relevance of Toxicologic Pathology to Human Health [J]. Toxicol Pathol, 2015, 43 (1) : 41-47.
- [11] IATP-International Academy of Toxicologic Pathology[EB/OL]. [2017-3-4](2009-4-17). <http://www.iatpfellows.org/>.
- [12] IFSTP - International Federation of Societies of Toxicologic Pathologists[EB/OL]. [2017-3-4](2009-4-17). <http://ifstp.org/>.
- [13] 屈哲, 吕建军, 林志, 等. 毒性病理学家资质认证的全球化进展 [J]. 中国药事, 2016, 30 (4) : 378-383.
- [14] 吕建军, 霍桂桃, 林志, 等. 组织病理学同行评议病理工作组简介[J]. 中国药事, 2016, 10 (30) : 977-981.
- [15] Robert AE. Toxicologic Pathology in the 21st Century [J]. Toxicol Pathol, 2013, 41: 689-708.
- [16] ECVP: Candidate information [EB/OL]. [2017-3-4](2013-6-24). <http://www.ecvpath.org/candidate-information/>
- [17] BSTP: Trainees Page[EB/OL]. [2017-3-4]. <http://www.bstp.org.uk/trainees-page/> <http://ifstp.org/home:2015>.
- [18] JSTP: Professional Certification System[EB/OL]. [2017-3-4]. <http://www.japantopath.org/ja/diplomate/:2015>.
- [19] Tripathi NK, Schultze AE, Pearson RC, et al. Response Letter from Clinical Pathology Interest Group of the Society of Toxicologic Pathology (STP) for Manuscript Entitled International Recommendations for Training Future Toxicologic Pathologists Participating in Regulatory-type, Nonclinical Toxicity Studies by Bolon et al [J]. Exp Toxicol Pathol, 2013, 65(1-2):39.
- [20] Long GG and Hardisty JF. Regulatory Forum Opinion Piece: Thresholds in Toxicologic Pathology[J]. Toxicol Pathol, 2012, 40: 1079-1081.
- [21] Bolon B, Barale-Thomas E, Bradley A, et al. International Recommendations for Training Future Toxicologic Pathologists Participating in Regulatory-type, Nonclinical Toxicity Studies[J]. Exp Toxicol Pathol, 2011, 63: 187-195.
- [22] Stanislaus D1, Andersson H, Chapin R, et al. Society of Toxicologic Pathology Position Paper : Review Series: Assessment of Circulating Hormones in Nonclinical Toxicity studies: General Concepts and Considerations [J]. Toxicol Pathol, 2012, 40 (6) : 943-950.

(收稿日期 2017年2月6日 编辑 范玉明)