

诊断试剂应急检验工作机制建设探讨

李丽莉[#], 李颖[#], 张孝明, 孙彬裕, 杨振* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 **目的:** 通过新型冠状病毒诊断试剂应急检验工作, 进一步改进和完善突发公共卫生事件应急检验管理体系建设, 为检验检测机构积极开展应急检验工作提供借鉴。**方法:** 结合新型冠状病毒肺炎疫情中开展应急检验工作实践, 梳理开展应急检验工作流程, 探讨突发公共卫生事件的应急检验管理策略及措施。**结果与结论:** 实现应急检验制度化、规范化、程序化, 通过合理的应急检验预案制定、应急检验组织架构的建立、应急物资的储备及保障、应急检验人员的培训等方面, 构建应急检验管理体系, 提高突发公共卫生事件应急检验的能力。建立完善的应急检验管理体系, 可以提高应急检验工作效率, 协调指导相关工作有序地进行, 进一步提高应急检验管理水平。

关键词: 应急检验; 新型冠状病毒肺炎; 突发公共卫生事件; 管理体系

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)06-0644-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.06.005

Discussion on Establishment of Working Mechanism of Emergency Inspection for IVD Reagents

Li Lili[#], Li Ying[#], Zhang Xiaoming, Sun Binyu, Yang Zhen* (National Institute for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: Further improve and perfect the construction of the emergency inspection management system for public health emergencies, and provide a reference for inspection and testing agencies to actively carrying out emergency inspection work, according to the emergency inspection work of diagnostic reagents for 2019-nCoV. **Methods:** Combined with the practice of emergency inspection during the outbreak of 2019-nCoV pneumonia, the workflow of emergency inspection was analyzed, and the emergency inspection management strategies and measures for public health emergencies were discussed. **Results and Conclusion:** In order to achieve the institutionalization, standardization and proceduralization of emergency inspection, the establishment of an emergency inspection management system based on the building of reasonable emergency inspection plans and emergency inspection organization structure, emergency materials storage and guarantee, emergency inspection personnel training, etc., shall improve the emergency inspection ability in public health emergencies. Establishing a sound emergency inspection management system shall improve the efficiency of emergency inspection work, coordinate and guide related work in an orderly manner, and further improve the level of emergency inspection management.

Keywords: emergency inspection; COVID-19; public health emergencies; management system

基金项目: 北京市科委应急项目: 新冠肺炎诊断试剂科技攻关技术平台(编号 Z201100005420022)

作者简介: 李丽莉, 博士, 副研究员; 研究方向: 体外诊断试剂; Tel: (010) 67095599; E-mail: perilily@163.com

并列第一作者: 李颖, 硕士; 研究方向: 体外诊断试剂; Tel: (010) 67095393; E-mail: liying0223@nifdc.org.cn

通信作者: 杨振, 博士, 研究员; 研究方向: 体外诊断试剂; Tel: (010) 67095919; E-mail: yangzhen@nifdc.org.cn

2019年12月,新型冠状病毒肺炎(以下简称新冠肺炎)暴发,对人类健康生命构成重大威胁。在疫情初期实现快速且准确的病毒诊断,对于控制疫情发展极为关键。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》(1-7版)已明确核酸检测作为新型冠状病毒(以下简称新冠病毒)感染的诊断标准^[1],包括荧光核酸扩增法和测序法,同时增加了抗体试剂方法,因此,安全有效的新冠病毒检测试剂成为临床机构检测病原体的重要手段。国家药品监督管理局作为注册审批部门紧急启动了应急审批程序,而注册检验是注册审批的重要环节,相关检验机构均启动了新冠病毒诊断试剂质量评价应急检验。为保障应急检验的高效有序开展,检验机构建立完善的应急检验组织管理体系具有十分重要的意义。既往重大疫情中诊断试剂应急检验工作显示,完善的应急工作机制是检验机构高效完成应急检验任务的重要支撑。根据此次应急检验实践经验,从组织结构与人员配备、技术支撑及后勤保障等方面对应急工作机制进行剖析,以期检验机构顺利开展应急检验工作提供参考。

1 组织架构与人员配备

《突发公共卫生事件应急条例》^[2]规定突发公共卫生事件按照“统一领导、分工负责、协同应对”原则,检验机构设立应急检验工作领导小组和应急检验工作组。一般由应急检验工作负责人为应急检验工作领导小组组长,相关人员作为其他各工作组成员参加检验工作。在应急检验工作组中,根据职能划分,下设工作联络组、技术专家组、后勤保障组等工作组,依职责开展相关工作。

1.1 工作职责

按照新冠肺炎疫情情况,应急检验工作领导小组负责建立相应的指挥工作管理体系,制定针对新冠病毒的检验方法和诊断试剂的应急检验预案,负责应急检验工作组织管理与协调指挥,将检验方法和诊断试剂质量评价结果汇总上报。

应急检验工作组下设的各工作组职责包括:

(1)工作联络组:负责应急检验工作领导小组日常事务工作;应急值守、综合协调及信息收集、整理和报送;会议组织和重要工作的督办;编写应急领导小组工作动态和日志;承办应急检验工作领导小组交办的其他工作。(2)技术专家组:应急检

验启动后,负责新冠病毒诊断试剂应急检验工作的分析评估,为应急检验决策提供建议,必要时参与应急检验、咨询、指导和相关培训。(3)后勤保障组:负责收集、统计、评估检验工作所需试剂、耗材等物资并进行储备;协调保障药品、器械等医用防护用品及时供应;组织协调生活用品、食品的供给;制定消杀方案,指导、指挥、协调消杀工作^[3];安全保卫工作。

1.2 人员培训

参加应急检验工作人员一般都是兼职兼岗,因此要根据突发公共卫生事件的特性和范畴,在确定应急检验组织成员后,对应急检验人员开展专业知识培训、检验操作方法和防护措施培训^[4]。将培训对象按不同分工、不同职责分类培训,培训形式包括远程视频讲座、试验操作录播课及应急操作演练,将疫情情况、预案与指挥、综合与协调作为重要内容,以增强安全意识和责任意识。

专业知识培训:首先了解本次应对的新冠肺炎疫情的主要特征是呼吸系统疾病,经呼吸道飞沫传播,亦可通过接触传播;临床表现主要为发热、乏力和干咳。引发新冠肺炎的病原体属于 β 冠状病毒属, Sarbe亚属,是SARS冠状病毒的近亲^[5]。2002-2003年,由SARS病毒引发的非典型肺炎曾致全球8096例感染,774例死亡,对人类健康及经济造成重大伤害和损失^[6]。根据世界卫生组织发布的疫情情况^[7],截至2020年6月3日,全球新冠肺炎确诊病例已达6287771例,累计死亡病例379941例。由此可见,新冠病毒比SARS病毒具有更强的传染性和更快的扩散速度。其次,了解新冠病毒诊断试剂质量评价用样本情况,阳性样本为临床样本——咽拭子或痰液,以及血清、血浆等,阴性样本多为呼吸道病毒培养物或临床灭活样本,都是与本次疫情对人的感染方式一样的病原体。此外,需要特别注意的是,本次应急检验首选试剂为灵敏度高、窗口期短的核酸检测试剂,大量高频次操作核酸检测,非常容易出现实验室核酸污染。

检验操作方法培训:通过对检验过程中的高风险操作进行梳理,总结出高风险操作包括开盖、液化、离心振荡、核酸提取等环节,明确这些高风险操作环节的风险点。操作培训的重点:一是检验操作过程中,尽可能避免打开样本管盖子,打开操作要轻柔缓慢,与操作者面部保持距离;二是尽可

能缩短打开的持续时间,尽可能避免产生气溶胶,尽可能在生物安全柜内进行操作;三是如果标本有复查的可能,要在生物安全柜中重新加盖新的塞子,避免给后续操作带来污染;四是样品离心时,如有条件应开启通风设施,离心停止10 min以上再打开离心机盖,先用75%酒精喷雾消毒再取离心的样本,避免气溶胶污染操作者。

防护措施培训:由于病原体感染能力极强,培训的重点在于严格执行防护服的穿、脱流程,以及核酸检测实验室的清洁、消毒、相关实验用品和医疗垃圾废物的处理等相关内容。

2 技术支撑

新冠病毒感染引起的急性呼吸道传染病^[4]具有极高的传染性,潜伏期1~14天,多为3~7天,潜伏期内存在传染性。重症、危重症患者病程中可为中低热,甚至无明显发热;轻型患者仅表现为低热、轻微乏力等,无肺炎表现^[1]。越来越多的病例与证据显示,新冠病毒的传播具有较强的隐蔽性,即一些感染者/携带者在感染初期症状轻微,却依然存在感染他人的能力。我国现已将该病纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,并采取甲类传染病的预防、控制措施。对于重症、危重患者确诊及无症状人群筛查,性能优良的诊断试剂发挥着早诊断、早隔离、早治疗的重要作用。根据疫情性质和病原体检测技术特点,检验机构尽量及早进入应急状态,做好技术储备,包括筹划诊断试剂质量评价方案、建立性能检验技术方案、梳理安排应急检验工作各环节。

2.1 制定应急检验技术指南

应急检验领导小组组建技术专家组,对该事件进行评估,判断事件的类型,制定应急检验技术指南,协助应急检验领导小组解决应急检验开展过程中遇到的技术问题。同时,确定应急检验方案,明确应急检验样品接收、实施检验、报告审签、应急保障等工作流程,明确流程中各阶段负责人及其职责、工作时限^[8]。工作联络组负责任务进度监督,各工作组按照分工开展应急检验。针对本次新冠病毒检验采用核酸诊断试剂,应急检验领导小组组织制定了《2019-nCoV核酸检测试剂注册检验操作技术指南》,统一规范了检验用标准物质的制备方法和使用要求、注册申报资料及注册资料审核及技术要求预评价、承检机构的资质要求,以及开

展检验工作的实验室生物安全要求和核酸扩增实验室要求。

在梳理已有的相关检验方法规范性文件基础上,考虑到本次疫情的特殊性,根据《2019-nCoV核酸检测试剂注册检验操作技术指南》中“实验室应建立安全工作制度或安全标准操作程序”要求,结合本实验室对2019-nCoV核酸检测试剂开展的方法学验证,完成了《体外诊断试剂检验实验室生物安全防护规程》《新型冠状病毒诊断试剂检验中的生物安全管理要求》《新型冠状病毒诊断试剂检验实验室生物安全风险操作规程》的制定,对诊断试剂检验流程进行了规范,同时对该流程中的生物安全风险进行了评估。根据流程中各岗位风险评估情况,确定了每一个岗位的防护级别。防护级别的分类,也让应急检验的工作人员对自己岗位的危险程度有了更加清晰的认识。

2.2 开展应急检验

在开展应急检验工作前,根据应急检验技术指南和检验方案科学地安排检验工作。主检部门建立应急检验梯队负责现场应急检验,做好检验设备、试剂等准备工作,特殊时期实行24小时值班制度,确保在接到应急检验任务迅速到达现场,保证快速反应能力^[9]。由于应急工作的突发性,要求应急检验人员必须具备快速转变状态以及高效协同配合能力,按照应急检验程序有条不紊地开展样品接收、检验、报告审签工作。

本次应急检验工作中,中国食品药品检定研究院(以下简称“中检院”)首先完成了新冠病毒核酸检测试剂国家标准品(应急用)(编号370099)的研制,随后又完成了新型冠状病毒IgM抗体检测试剂国家参考品(应急用)、新型冠状病毒IgG抗体检测试剂国家参考品(应急用)的研制,批号分别为370096、370097,并使用这些参考品完成了55个产品的注册和委托检验。在此基础上,为进一步规范新冠病毒检测试剂盒的生产和质量评价要求,中检院诊断试剂所着手开展新冠病毒诊断试剂国家标准起草工作,向国家标准化管理委员会提交了5个推荐性国家标准立项申请,现已获批立项,为应急审批提供了有力的技术支持。

3 后勤保障

应急检验启动后,后勤保障组调集应急所需

物资和设备,建立协调联动机制,确保满足应急检验需求。在应急检验过程中,首先要保障检验检测工作的试验耗材及设施设备满足需求,至少要保证常用试剂耗材数量和型号配备满足试验需求。同时,还要对实验室的设施和环境做好维护维修保障,落实备用仪器设备和设施的维护保养工作,保障应急检验中的仪器设备正常运行^[10]。此外,还要与对口的后勤保障管理部门建立协调联动机制,确保应急检验所需物品的及时供应。

3.1 实验室防护

本次应急检验用的新冠肺炎临床样本有上呼吸道样本和下呼吸道样本。上呼吸道样本包括咽拭子、鼻拭子、鼻咽抽取物,下呼吸道标本包括深咳痰液、呼吸道抽取物、支气管灌洗液、肺泡灌洗液、肺组织活检标本。为了确保国家参考品研制数量满足应急检验用量,临床样本应尽量采集病例发病早期的呼吸道标本(尤其是下呼吸道标本),考虑其传染性较强,即便经灭活处理,也按照潜在传染性样本防护。防护按照三级生物安全防护,需佩戴N95口罩、双层乳胶手套、面屏、护目镜、工作服外防护服以及双层医用防护帽,必要时佩戴双层口罩(外侧医用防护口罩、内侧N95)^[10]。另外,第一批应急检验产品均为核酸扩增法(RT-PCR),操作步骤烦琐,且需要多次对标本离心开盖,容易产生气溶胶,造成实验室核酸污染,影响检验结果。因此,应急保障中一方面要做好实验设备维修维护,同时也要做好实验室设施环境的清洁维护,防止污染。

3.2 人员服务保障

为完成大量的检验工作,检验人员长时间超负荷运转,体力消耗巨大。在检验过程中,检验人员还要采用三级生物安全防护,导致大量出汗、呼吸不畅,高强度的工作、精神紧张对检验人员的身体也是严峻的考验。因此,后勤保障工作不仅要保障检验工作的物资需求,更要关注检验人员的个人防护和饮食起居^[12],包括紧急购置应急用药品和器械,如体温计、血压计、碘伏、酒精、纱布等个人护理用品;个人生活用品,如牙膏、牙刷、毛巾、行军床以及方便食物及大量补水饮品等。

3.3 信息沟通保障

由于疫情的突发性特点,在第一时间了解疫

情的规模和发病趋势,对于开展应急检验工作是十分必要的。与包括国家卫生健康委员会在内的国家联防联控相关各方建立良好的沟通机制,保障获取信息的准确性、及时性,才能在应急工作中做到各方协调、多方支持、多方帮助,确保联防联控真正地落到实处。另外,诊断试剂产品从设计到最终使用,一般要经过研发、生产、注册、流通、使用等多个环节。在应急检验时,了解这些环节的完整信息,对于掌握诊断试剂性能总体情况和分析后期检验数据以及开展检验质量评估等工作将起到事半功倍的作用;在应急检验过程中,及时将检验中出现的问题及时进行反馈,能够为应急检验工作打下更好的基础^[13]。通过召开网络视频会议、电话会议等与相关部门进行讨论沟通,以每日工作报送形式共享联防联控工作进展,及时汇总梳理工作成果和存在问题。

4 应急检验工作机制建设思考

在既往重大疫情中,无论是H1N1、H7N9、MERS,还是埃博拉疫情,诊断试剂均发挥了急先锋的作用^[14]。在此次疫情防控工作中,对诊断试剂的需求更加急迫。通过对应急检验工作机制中各环节的梳理分析,使我们充分地认识到应急检验机制是应急检验工作高效实施的重要保障,也是检验机构进行科学规划技术发展方向的基础。

4.1 经验与体会

纵观世界卫生组织(WHO)和各国政府在应对重大疫情时,均在较短时间内紧急批准可用于检测病原体的诊断试剂用于疫情的监测和防控,这些诊断试剂在疫情应急防控工作中发挥了不可替代的作用^[15-17]。由于WHO和美国FDA均认识到临床应用前对诊断试剂进行充分验证和评价的重要性,因此通过发布规范性文件 and 限制其使用范围以确保诊断试剂在临床正确使用。

我国医疗器械审批程序中有专业的检验机构对体外诊断试剂的产品性能和质量进行评价。新冠肺炎疫情发生后,在国家药品监督管理局指导下,检验机构启动应急检验。为保证应急检验工作的科学规范,中检院体外诊断试剂检定所率先组织专家制定了《2019-nCoV核酸检测试剂注册检验操作技术指南》,研制出核酸检测试剂的应急用国家标准品,为应急检验提供了技术文件指南和检验用标准物质,确保不同检验机构在统一标

准下进行检验。在制定技术指南和研制国家标准品的过程中, 应急检验保障体系在人员组织、专家协调及方法验证过程中发挥了重要作用, 也为应急检验工作搭建了科学高效运转的实施平台。定位准确并能满足实际检验需要的应急检验保障体系是应急检验的重要环节。适宜的组织结构、合理的人员配备、专业的技术支撑、强有力的后勤保障以及高效的信息沟通是应急保障体系建设的重要组成部分, 这需要多部门协同和有序地合作^[18]。实践证明, 应急保障体系是一项系统工程, 需要检验机构全面统筹协调。

4.2 思考和建议

通过这次新冠疫情, 让我们认识到诊断技术和产品已成为直接影响疫情防控的关键因素。随着疫情的蔓延, 与诊断试剂检验相关的自动化核酸检测设备、生物安全相关设备已成为临床检验急需发展的设备; 对于一些疫情较轻的基层社区, 分子即时检测试剂 (POCT) 以其操作简单、结果判读方便受到社区监测人员的青睐^[19]。这些情况进一步说明体外诊断是一个多学科高度集合的知识密集型行业, 未来体外诊断产品将向个性化、自动化、简易化和床旁化、高通量等方向发展。面对诊断试剂产业的发展与挑战, 对体外诊断产品质量评价的检验检测机构也提出了更高的要求: 第一, 在人才培养方面, 要加强检验人员新知识、新技术理论的培训, 以及多种检测仪器操作技能的考核, 确保检验人员快速掌握检测仪器操作方法, 对诊断试剂性能进行专业评价, 顺利完成应急检验任务, 也为检验机构做好人才储备, 为长远发展积蓄力量。第二, 在设施设备建设方面, 需配备化学发光、基因芯片、基因测序等高新技术领域所需的专用全自动体外诊断设备, 还需配备精准性更好的仪器和分析能力更强的软件, 以适应检测技术和方法的不断升级, 用现代科技支撑、服务于监管, 满足人民群众用械新需求。

总之, 建立完善的应急检验工作机制, 可以提高应急检验工作效率, 协调指导相关工作有序地进行, 进一步提高应急检验管理水平。为实现应急检验制度化、规范化、程序化, 通过合理的应急检验预案制定、应急检验组织架构的建立、应急物资的储备和保障以及应急检验人员的培训等方面, 构

建应急检验管理体系, 提高突发公共卫生事件应急检验的能力。

【致谢: 感谢中国食品药品检定研究院体外诊断试剂检定所许四宏、石大伟、周海卫、刘东来等同志给予本文的大力支持】

参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国卫办医函[2020]103号 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[S]. 2020.
- [2] 国务院. 国务院令 第588号 突发公共卫生事件应急条例[S]. 2011.
- [3] 耿雯倩, 万文, 江一峰. 突发公共卫生事件应急保障实践经验探讨[J]. 中国卫生质量管理, 2018, (5): 4-6.
- [4] 谭琳琳, 郝向阳. 医院突发公共卫生事件应急管理现状及策略分析[J]. 智慧健康, 2018, (4): 23-25.
- [5] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China[J]. N Engl J Med, 2020, 382: 727-733.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 全力做好新型冠状病毒肺炎疫情防控工作[EB/OL]. (2020-03-03) [2020-06-04]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202003/c588ee20113b4136b27f2a07faa7075b.shtml>.
- [7] World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard[EB/OL]. (2020-06-03) [2020-06-04]. <http://covid19.who.int>.
- [8] 郭志鑫, 邹健, 黄志禄, 等. 对提高药品安全突发事件应急检验能力的思考[J]. 中国药事, 2014, (12): 1294-1297.
- [9] 车宝泉, 吴科春, 杨文良. 药品应急检验案例分析及应对策略[J]. 中国药事, 2016, (11): 1086-1090.
- [10] 沙英威, 张莉, 李丹, 等. 探讨提高应急检验质量保证的措施[J]. 中国药事, 2016, (10): 953-956.
- [11] 孟宪宇. 生物安全三级实验室的防护原理与运行维护[J]. 中国卫生产业, 2018, (5): 157-158.
- [12] 连洁. 浅析突发公共卫生应急储备物资管理[J]. 行政事业资产与财务, 2018, (19): 6-7.
- [13] 高志峰, 杨化新. 药品应急检验管理的探索性研究[J]. 中国药学杂志, 2015, (14): 1255-1258.
- [14] 刘东来, 张春涛. 重大病毒疫情与诊断试剂[J]. 传染病

- 信息, 2019, (1): 21-25.
- [15] 何静云. 关于埃博拉病毒核酸检测试剂应急审评的探讨[J]. 生物技术通讯, 2017, (1): 23-28.
- [16] World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases Interim guidance [EB/OL]. (2020-01-17) [2020-02-11]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330676/9789240001275-chi.pdf>.
- [17] U.S Food and Drug Administration. FDA Takes Significant Step in Coronavirus Response Efforts, Issues Emergency Use Authorization for the First 2019 Novel Coronavirus Diagnostic [EB/OL]. (2020-02-14) [2020-02-11]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-significant-step-coronavirus-response-efforts-issues-emergency-use-authorization-first>.
- [18] 曹务春, 赵月娥, 史套兴. 应对突发生物事件应急保障能力建设的对策研究[J]. 中国应急管理, 2009, (10): 8-14.
- [19] 李丽莉, 李颖, 毕玉春, 等. 体外诊断技术发展概况及检测实验室质量管理的探讨[J]. 中国药事, 2019, 33(10): 1102-1108.

(收稿日期 2020年2月12日 编辑 郑丽娥)