

世界卫生组织体外诊断技术和产品质量保证合作中心发展前景及意义探析*

李丽莉, 刘东来, 杨昭鹏 (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要: WHO合作中心是执行WHO各级规划活动的国际合作网络的组成部分。体外诊断技术和产品质量评价合作中心是通过全球各国之间、区域之间在体外诊断领域的交流与合作, 为WHO和其他国际组织提供优质检验技术和产品质量保障, 为技术人员、国家监管人员和制造商提供充分的学习平台, 促进全球卫生事业的发展。我国建立此项职能的合作中心, 对我国体外诊断产品检验能力提升, 促进体外诊断产业发展具有重要意义。

关键词: 世界卫生组织合作中心; 体外诊断; 质量评价

中图分类号: R446 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2016)05-001-05

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-7414. 2016. 05. 001

Prospect and Significance of WHO CC for Diagnostics and Laboratory Support

LI Li-li, LIU Dong-lai, YANG Zhao-peng

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract: Each WHO CC forms part of an inter-institutional collaborative network set up by WHO in support of its programme at the country, inter-country, regional, interregional and global levels. WHO Collaborating Centre for Diagnostics and Laboratory Support provide quality assurance programs for diagnostic technologies and diagnostic products on infectious disease for WHO and other international organization and act as a source of technical information for WHO, staff of national regulatory authorities and manufacturers. To promote the development of global health. It is very important for our country to establish the cooperation center of this function, to enhance the ability of our country's in vitro diagnostic products inspection, and to promote the development of the in vitro diagnostics industry.

Keywords: WHO CC; in vitro diagnostic; quality evaluation

世界卫生组织合作中心(WHO collaborating centre, WHO CC)是经世界卫生组织(以下简称“WHO”)认可, 支持在区域和全球实现其战略目标, 执行WHO各级规划活动的国际合作网络的组成部分。在体外诊断技术不断发展的背景下, 我国参与全球卫生不断深入, WHO CC作为与WHO开展技术合作的重要组织形式, 包括理论与研发研究、信息与知识传播、技术支持与建议、人才教育与培训等多方面。目前, 国内还没有从事体外诊断技术和产品质量评价的WHO CC, 本文通过对WHO CC梳理分析, 了解从事体外诊断技术和产品质量评价的合作中心现状, 明确指定合作中心的标准和指定程序的关键步骤, 提出我国建设体外诊断及产品质量评价WHO CC的建议, 为提升机构能力, 提高质量管理等方面提供参考。

1 WHO CC情况介绍[<http://apps.who.int/whocc/>]^[1] WHO CC的愿景: WHO CC是包括广泛分布在世界各地的相关专家的重要机构, 其代

表了作为WHO能够实施其已获授权工作的外部和整体配备的宝贵资源。WHO CC的任务: 以极具价值的合作机制辅助组织实施其已获授权的工作。这是通过在地区和全球层面上支持计划战略目标的达成; 增强其全球卫生工作的科学有效性以及发展和增强国内和地区内的机构能力实现的。

WHO CC是WHO与其成员国开展合作的最具代表性的方式, 其主要作用是为WHO颁布技术法规提供重要技术支持, 以协助WHO实现其职能和规划目标, 增强全球卫生工作的科学性和有效性, 同时使国家和地区间的研究能力得到发展和加强。每个合作中心构成WHO建立的机构间合作网络的一部分, 以在国家、国家间、地区、地区间和全球水平上支持其项目。

1947年, 在伦敦成立的世界流感中心是WHO指定的第一个合作中心, 负责开展世界范围的流行病学监测工作。目前, WHO在80多个成员国中共指定了700多个合作中心, 工作领域涉及: 护理、

* 作者简介: 李丽莉(1974-), 女, 副研究员, 主要从事体外诊断试剂质量管理工作, E-mail: lilili@nifdc.org.cn。

通讯作者: 杨昭鹏(1963-), E-mail: yangzp@nifdc.org.cn。

职业健康、传染病、营养、心理健康、慢性疾病和健康技术、生命伦理等 14 大类。

1.1 WHO CC 的职责 为 WHO 提供战略支持,以满足两项需求:①实施 WHO 对已获授权工作和项目目标;②发展和增强各国和区域内的机构能力。WHO CC 的建立,为双方带来利益。

WHO 通过建立合作中心,获得访问世界各地顶级中心和其机构的能力,以确保全球卫生工作的科学有效性,在塑造国际卫生议程中通过这些全球网络发挥领导作用。

为 WHO 指定作为 WHO CC 的机构增加了知名度和国家当局的认可度,并在其致力于的健康问题上获得更多公众关注。各中心在国际层面上也获得一起工作的机会(例如:共享目标、交换信息、汇总资源和开展技术合作)。有时还可能获得一些国际组织的经费资助。

WHO CC 的职能包括以下几个:a. 收集、整理和传播信息;b. 术语和系统命名法,技术、诊断、治疗和预防物质,以及方法和程序等的标准化;c. 适宜技术的发展与应用;d. 提供参考物质和其他服务;e. 引领包括规划、实施、监测和评价等方面的研究,以及推广应用的研究成果;f. 培训,包括研究培训;g. 多个机构在一个特定主题上进行的活动的协调。

1.2 WHO 指定合作中心的标准及要求 WHO 选择一个机构作为合作中心具有十分严格的标准,在实施共同计划活动方面至少与 WHO 成功合作两年后,并且如果符合 WHO 技术项目要求,WHO 可能通过指定有资格的机构作为 WHO CC 提议正式确定成功的合作关系。不接受机构自行适用或自我提名。

可能有资格获得指定的正式设立的机构包括大学、研究机构、医院或研究院的组成部分。政府的组成部分也可有资格获得指定。指定通常限于与 WHO 合作的具体部门、科室、实验室、单位或其他部分。有资格的机构可为公共或私人性质,但是不应具有商业或牟利性质。在不同地点的两个或多个独立机构或者一个机构的独立分支机构不能共享单一指定作为 WHO CC。

有资格被指定为 WHO CC 的机构必须满足以下所有标准:①在国家和国际层面上,相关机构的崇高科学和技术地位;②在国内的卫生、科学或教育体系中机构的突出地位;③高质量科学和技术领导地位以及具有足够数量的高级资格团队成员;④在人员、活动和基金方面的稳定性;⑤在国内与其他机构的紧密工作关系,以及在跨国、地区和全球层面上与其他机构的紧密工作关系;⑥明确单独

和在网络内推动 WHO 项目活动所需的能力、实力和准备,无论是支持国家项目或通过参与国际合作活动;⑦明确技术和地理相关机构以及 WHO 项目优先级的活动;⑧在开展共同计划活动方面,与 WHO 成功合作至少两年。

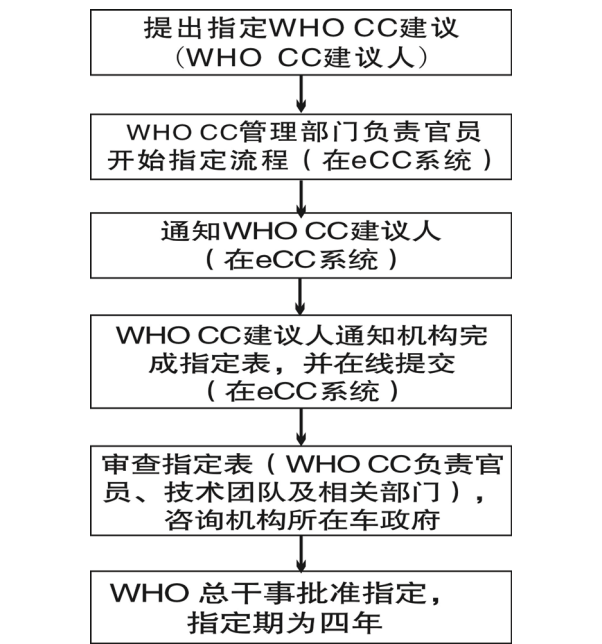
1.3 WHO CC 在体外诊断技术和产品质量评价方面工作 WHO CC 在体外诊断技术和产品质量评价方面主要以传染病的诊断为主,从事这方面工作的有 8 个 WHO CC,涉及传染病诊断技术质量评价、诊断产品质量评价和资料评估、参考品研制和发放以及相关指南编制、人员培训等职能,主要关注于艾滋病毒/艾滋病、乙型肝炎、丙型肝炎和梅毒、逆转录病毒病(HTLV)、结核病、寄生虫病、锥虫病、疟疾、天花等传染病,具体情况见表 1。

8 个传染病诊断产品质量保证相关的 WHO CC 分布于西太平洋地区(2 个)、欧洲地区(5 个)、美洲地区(1 个),在中国所在的西太平洋地区有 2 个合作中心,职能范围包含了艾滋病毒/艾滋病、乙型肝炎、丙型肝炎和梅毒、疟疾等诊断及诊断产品质量评价,相关参考品研制,编制纸质指南和标准等,尤其是西太平洋地区的澳大利亚 WHO CC,作为体外诊断技术,体外诊断产品进行质量评价及资料评估的参考实验室,为质量保证和质量管理规范方面提供了大量优质的咨询、技术支持和培训。引领国际体外诊断行业发展,成为该行业的导向标之一。

2 WHO 指定合作中心的流程[guide for WHO collaborating centres]^[2] 合作中心帮助 WHO 实施其已获授权的工作。因此,作为 WHO CC 的机构进行的所有活动必须与 WHO 共同计划和实施、与 WHO 战略计划明确相连并且在其推动的 WHO 技术项目中有所体现。WHO 不接受机构自行适用或自我提名,必须有 WHO 团队成员提出建议,再由 WHO CC 管理部门实施指定程序才能启动指定工作。提出指定建议的 WHO 官员(WHO CC 建议人),是 WHO 技术团队成员。WHO CC 管理部门启动指定流程后,WHO CC 建议人一般会成为机构在 WHO 的负责官员,负责与 WHO CC 管理部门沟通,启动 eCC 系统中的所有相关过程,协调机构与 WHO 合作,与机构一起开发合作中心的职权范围(TOR)和制定实施的活动的详细工作计划,以确保 WHO CC 的建议活动与当前 WHO 中期战略计划和项目预算相关。在机构被指定成为 WHO CC 后,机构在 WHO 的负责官员负责监测 WHO CC 正确实施协定工作计划,审查 WHO CC 提交的年度报告并提供反馈。

表 1 具有传染病诊断产品质量评价职能的 WHO CC 情况			
序号	WHO CC 名称(参考编号)	国别	工作区域 职权范围(TOR)
1	HIV/AIDS 和其他血液传染病的诊断和实验室支持的 WHO 合作中心 (AUS-45)	澳大利亚	西太平洋地区 (WPRO) 艾滋病病毒/艾滋病、乙型肝炎和丙型肝炎和梅毒等诊断技术质量评估, 诊断产品质量评价和资料评估, 及相关参考品研制
2	实验室和诊断支持的 WHO 合作中心 (UNK-133)	英国	欧洲地区 (EURO) 肝炎和逆转录病毒检测的诊断技术性能评估, 为 WHO 提供乙肝和丙肝的参考盘
3	HIV/AIDS 诊断和实验室支持的 WHO 合作中心 (BEL-27)	比利时	欧洲地区 (EURO) 血清学和核酸扩增技术为基础的 HIV 诊断试剂盒质量评价, 为 WHO 提供 HIV 产品质量评价参考盘
4	血液制品和体外诊断器械的质量保证的 WHO 合作中心 (PEI)	德国	欧洲地区 (EURO) 协助 WHO 完成国际标准物质和参考盘的研制, 并负责储存和分发。支持 WHO 编制纸质标准。
5	非洲人类锥虫病诊断的研究和培训的 WHO 合作中心 (BEL-43)	比利时	欧洲地区 (EURO) 开展人类非洲锥虫病诊断技术研究, 编制诊断指南, 收集整理样本库。
6	南美锥虫病和寄生虫病的研究、参考诊断、生物生产和培训的 WHO 合作中心 (ARG-14)	阿根廷	美洲地区 (AMRO) 提供寄生虫病和麻风病的参考诊断, 寄生虫病相关生物制剂的质量控制。
7	正痘病毒诊断以及天花病毒毒株和 DNA 存储库的 WHO 合作中心 (RUS-104)	俄罗斯	欧洲地区 (EURO) 储存所有天花病毒株, 开展痘性病毒快检技术研究, 开发新一代抗天花病毒的疫苗。
8	疟疾诊断的 WHO 合作中心 (PHL-19)	菲律宾	西太平洋地区 (WPRO) 维护用于检测和评估疟疾快检方法的样本库, 为 WHO 提供疟疾快检试剂的质量评价。

2.1 指定 WHO CC 流程 一般说来,WHO CC 指定程序包括:提出指定建议,开始指定流程,填报指定表,审查指定表,批准指定等。具体步骤:①提



出指定建议。WHO CC 指定建议人向 WHO 提出

新指定提议。WHO CC 指定建议人应为 WHO 团队成员,可以在 WHO 地区办公室,也可以在 WHO 总部办公。②开始指定流程。WHO CC 管理部门的负责官员在 eCC 系统中开始指定流程。WHO CC 建议人收到来自 eCC 系统的自动生成的电子邮件,要求机构访问系统并完成 eCC 中的在线指定表。③填报指定表。机构通过 WHO CC 门户网站,登录 eCC 系统,使用电子邮件中给的登录名和密码,访问所需表格。④审查指定表。机构完成指定表填写并电子在线提交,由负责官员、WHO 技术团队成员以及相关部门对其进行审查。WHO 还会咨询机构所在国政府。⑤批准指定。审查通过后,由 WHO 总干事最终批准指定。首次指定期一般为四年。指定期间,WHO 可以随时终止机构作为 WHO CC 的指定。

完成指定流程所需的时间难以估计。如果 WHO CC 建议人和机构能够紧密合作,充分理解 WHO 相关法规,共同撰写工作计划的活动,并对审查者提出的意见做好充分的应对准备,及时对初始建议的说明或提交的指定表按要求做好修改,指定流程可能会在六个月内完成。

2.2 指定表的作用 指定流程中,指定表是关键

性文件,是机构承诺其职权范围(TOR),并根据WHO CC的法规要求和条件制定实施协定活动的工作计划。一旦机构被指定作为WHO CC,指定表就会作为机构与WHO签订的具有约束力的协定。指定表包括三个部分:机构简介、职权范围和工作计划。以下简要介绍各部分内容:①机构简介。机构相关的信息,包括名称、地址、特征、资金、团队成员和设施。提供的信息应仅涉及将指定的具体单位、科室、部门或实验室,而非机构的整个实体。但是,在机构组织图中应显示整个实体,建议作为WHO CC的部门在整体组织机构中的地位。②职权范围(TOR)。简明扼要一句话概括机构未来可以为WHO提供合作领域,而非机构的日常工作,同时,也不应包括相关活动的详细信息。TOR的确定,需要与WHO负责官员进行讨论,为将要开展的工作计划活动设置一般框架。③工作计划。就是机构根据TOR框架范围制定的活动计划,每项活动都必须能够推动WHO的任务达成,并明确说明每项活动所有参与人员的职务,活动标题,与TOR关系,与WHO相关的项目名称,活动对WHO计划活动的贡献,活动完成的交付材料,活动实施的保证措施,资金来源,具体活动时间表等。工作计划中的每项活动,都应机构为机构和WHO负责官员进行讨论并达成协定的具体和实际活动,不是机构独立的活动。

2.3 指定表填报 鉴于指定表的重要作用,根据WHO CC管理规定,指定表填报工作关键点如下:①成立编制专家组。机构确定启动指定WHO CC程序后,首先应成立包括各方专家在内的专家组,专家组至少应包括国家总局国际合作相关官员,对机构自身管理和技术优势充分了解的人员,对WHO CC管理和法规熟悉的专家,与机构拟指定的TOR相关的其他WHO CC专家等。组织召开编制工作启动会,参加编制的专家充分理解机构的目的和愿景,统一认识。②明确TOR。编制专家组对机构进行充分分析,初步明确机构可以指定的TOR,与WHO负责官员一起讨论初步确定的TOR的合理性。③指定表初稿。根据TOR框架,与WHO负责官员一起讨论确定工作计划,并完成相应附件的准备,形成指定表的第一稿。④征求意见。第一稿指定表发给WHO西太平洋地区办公室,和WHO中国办公室征求意见。经过多次讨论、修改,形成指定表可上报稿。⑤申报审查。指定表在eCC系统中开始申报审查流程:从机构开始WHO中国办公室,WHO西太平洋地区办公室,WHO总部等。最终WHO西太平洋地区办公室将审查意见反馈给WHO中国办公室。⑥等待

审批。根据审查意见,机构修改指定表,按程序提交申请,等待最终审查结果。

3 我国建设WHO CC的必要性和重要性 我国作为体外诊断产品生产大国,有责任制造高品质的产品,有必要建立WHO CC,提升质量管理水平和检验技术能力,与国际接轨,助推我国体外诊断产品走向世界。其重要性和面临的问题如下:

3.1 必要性和重要性 ①技术优势。我国在传染病诊断试剂产品质量评价方面具有优势。建立了50余种传染病诊断产品质量评价参考品,涉及乙肝、艾滋、梅毒等多种病原体检测试剂。这些参考品与已发布的WHO参考品保持良好的溯源性。同时,这些参考品在此类产品上市前注册检验中发挥重要作用,已被行业广泛认可和接受。在上市后产品质量监督中,实施监督抽验的检验工作,作为评价性抽验研究的重要评价指标。为规范和引领体外诊断试剂产品质量提高具有积极的促进作用,在监管中发挥了重要的技术支撑作用。②有望深度合作。近两年,通过与WHO的交流,双方已经在体外诊断产品的上市、监管和质量评价等管理体系方面有了初步的了解,双方也希望能够进一步深入沟通,开展技术实践。拟定于2016年,WHO对我国开展参考品研制指导,在此基础上实施艾滋病快检试剂批次性检验试点,我所也制定了相关计划,拟邀请WHO专家来华进行培训和指导,以推进实践试点工作。

3.2 面临的问题 我们已经认识到建立WHO CC的必要性和重要性,同时我们也应该注意到,建立WHO CC将面临很多困难:①国际需求意愿不强烈。全球已经有8个从事传染病体外诊断技术和产品质量评价的WHO CC,分布于西太平洋地区、欧洲地区、美洲地区,在中国所在的西太平洋地区有2个合作中心。从目前从事的主要职能分析,全球性的或西太平洋地区的WHO CC已经能够完成WHO的任务。②合作的工作基础不充分。WHO指定合作中心的标准要求之一:在开展共同计划活动方面,与WHO成功合作至少两年。我国技术优势是研制体外诊断质量评价参考品及相关的技术,拟建立WHO CC的职权应以技术优势为核心,支持WHO编制指南文件,协助WHO研制国际参考盘,收集整理样本库,储存和分发国际参考盘等。而在这些方面,我国还没有实质性参与WHO相关项目。③实验室质量管理体系不健全。以我国建立的“药品质量保证世界卫生组织合作中心”过程来看,WHO有关于“WHO药品质量控制实验室良好操作规范”以及实验室质量保证相关的其他技术指导原则。建立的 (下转8页)

跟踪,时间长达8年,研究发现患者8年后痰样本中的持留菌水平明显高于研究初期痰样本的持留水平。为进一步分析持留菌感染时间与持留水平之间的关系,我们对12例有多株(≥ 2 个)持留菌分离株患者的样本进行了分析,而结果显示不同时间点分离到的同源持留菌持留水平无明显统计学差异($P>0.05$)。该结果可能是因为每位患者的样本量过少造成的,本课题进行样本筛选采用的是回顾性方法,且患者由于住院时间限制,又缺乏出院后的随访,因此每位患者筛选得到的样本量最多只有4株,样本采集时间前后跨度不超过2个月,在短时间内,菌群的持留水平可能尚未得到有效提高。我们将在后期的研究中进一步加大样本数量和延长样本分离时间跨度,对这一部分研究进行补充。

目前国内对持留菌的研究主要集中在结核分枝杆菌方面,尚没有对临床微生物样本进行持留菌的系统性筛选及研究分析。本研究在前期对于临床慢性感染持留菌株分离的基础上,进一步对这些持留变异株在不同种类和浓度的抗生素、营养不足的生长条件下以及不同的感染时间持留水平进行了研究,为深入了解持留菌与慢性感染的关系、持留菌在临床中的不同持留特性提供了重要的信息,

同时也为我院慢性感染的治疗和防控提供了合理的理论依据。

参考文献:

- [1] Lewis K. Persister cells[J]. Annu Rev Microbiol, 2010, 64(1): 357-372.
- [2] Lafleur MD, Qi Q, Lewis K. Patients with long-term oral carriage harbor high-persister mutants of *Candida albicans*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(1): 39-44.
- [3] Edmiston CE, McBain AJ, Roberts C, et al. Clinical and microbiological aspects of biofilm-associated surgical site infections [J]. Adv Exp Med Biol, 2015 (830): 47-67.
- [4] Mulcahy LR, Burns JL, Lory S, et al. Emergence of *Pseudomonas aeruginosa* strains producing high levels of persister cells in patients with cystic fibrosis [J]. J Bacteriol, 2010, 192(23): 6191-6199.
- [5] Kaldalu N, Joers A, Ingelman H, et al. T. A general method for measuring persister levels in *Escherichia coli* cultures[J]. Methods Mol Biol, 2016 (1333): 29-42.
- [6] Keren I, Mulcahy LR, Lewis K. Persister eradication: lessons from the world of natural products[J]. Methods Enzymol, 2012(517): 387-406.

收稿日期:2016-01-12

修回日期:2016-03-15

(上接4页)“药品质量保证世界卫生组织合作中心”质量管理遵循了这些规范及相关的技术指导原则,在我国现有的 CNAS-CL01 基础上,补充了相关规则。目前,我们对有关体外诊断技术和产品质量评价 WHO CC 的质量管理体系了解的较少。

3.3 解决方案 ①关注亚太地区,促进区域发展。西太平洋地区的澳大利亚 WHO CC 距离亚太地区较远,同时经济和社会情况与亚太地区差别也很大,而菲律宾 WHO CC 也只是疟疾快检试剂的质量评价,对于 WHO 关注的艾滋、结核、肝炎、梅毒等传染病检测试剂质量评价,在亚太地区还没有 WHO CC。我们应该发挥我国诊断产业发展迅速的优势,我国体外诊断产业不论在先进的检验方法,还是简便易行的快检技术,都有一定的积累,也有很多产品及对产品质量控制的经验,应多创造机会介绍中国模式和经验,采取积极参与的方针,发挥地区中的作用。②以建立 WHO CC 为契机,提高监管技术能力。我国在发展体外诊断技术、促进体外诊断产业发展的监管过程中积累了丰富的经验,尤其作为监管的技术支撑部门,应梳理总结这些经验教训并进行传播,与面临类似挑战的国家分享。同时,通过加强合作交流,充分利用 WHO 的

经验和资源,深入了解国际机制,参与 WHO 全球规划总体框架,积极拓展合作领域、合作渠道和资金来源,丰富合作内容。同时注意对国际合作项目实施中的先进经验学习和推广,使其产出更大的效益。③完善质量管理体系,与国际接轨。促进 WHO CC 发展的关键是严格审批和持续管理。WHO 在指定 CC 时关注的是技术能力,从申请、管理等方面要求严格、过程严肃、公正评价,因此充分保障了合作中心高水平和技术上可信赖。我们应该以建立 WHO CC 为契机,通过多种形式交流学习,提升实验室人员能力,完善质量管理体系,与国际接轨。

4 结论 通过建立 WHO CC,加强技术及管理的国际交流合作,将对我国体外诊断试剂检测能力提升,加快与国际水平接轨有积极促进作用。

参考文献:

- [1] WHO Collaborating Centres Database Portal[OL]. <http://apps.who.int/whocc/>.
- [2] WHO Guide for WHO collaborating centres[OL]. <http://www.who.int/collaborating-centres/information/en/>.

收稿日期:2016-03-31

修回日期:2016-07-25