

• 专 论 •

GLP 机构病理部门工作规范化探讨

王佳楠, 曹 彩*

国家食品药品监督管理局药品认证管理中心, 北京 100061

摘 要: 病理部门是 GLP 机构中的重要组成部分, 承担着毒性病理学检查任务。在我国 GLP 法规的基础上, 从检查流程、标本保管、原始记录、人员资质、安全防护和仪器使用等方面介绍病理工作中应注意的问题。建议 GLP 机构应重视病理部门的建设, 病理部门应根据 GLP 原则, 制定完善的 SOP, 加强人员培训, 促进病理部门的规范化建设。

关键词: GLP; 病理; 规范化

中图分类号: R95 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2011)04-0241-03

Standardization of pathology work in GLP facility

WANG Jia-nan, CAO Cai

Center for Certification of Drug, State Food and Drug Administration, Beijing 100061, China

Abstract: Pathology department is an important part of good laboratory practice (GLP) facility, which carries the work of toxicological pathology. On the basis of Chinese GLP, several points to pay attention to regarding the process, storage, documentation, qualification, protection, and instrumentation of pathology work were introduced. GLP facilities should attach the importance to the construction of pathology department. The pathology department should develop sound SOP and strengthen training according to the principles of GLP to facilitate the standardization of pathology work.

Key word: GLP; pathology; standardization

药物非临床研究质量管理规范(good laboratory practice, GLP)是药物非临床安全性评价试验从方案设计、实施、质量保证、记录、报告到归档的标准规定。国家食品药品监督管理局对从事药物非临床研究的实验室实行 GLP 认证。病理部门是 GLP 机构的重要组成部分, 承担着毒性病理学检查的任务。药物毒性病理学是药物临床前安全性评价的一个重要环节, 是用形态学的观察方法, 研究药物不同剂量对受试动物的器官、组织和细胞造成病理性改变的损伤部位、损害性质及程度、发生过程和转化规律, 并以此为依据, 推断该药物在一定剂量下对人体主要器官的损害、最低毒性作用剂量以及有无蓄积损害和损害恢复时间等, 为新药的申报安全性评价提供必要的检查结果。

药物毒性病理学既不同于临床病理检验, 也不同于普通动物实验, 由于我国还没有成立正式的毒性病理学会, 因此在实际工作中, 如何按照 GLP 的要求制订毒性病理检查工作的标准化程序, 加强人

员培训, 推进病理部门的建设, 是 GLP 机构值得深入探讨的问题。本文就 GLP 资格认证现场检查中病理工作方面应关注的问题进行研讨, 供各机构参考。

1 病理检查工作流程要清晰

病理部门应建立清晰的工作流程, 建立健全各项规章制度、岗位职责和 SOP, 并严格遵守执行, 保证病理诊断质量。GLP 条件下病理检查的流程主要包括解剖、取材、包埋、切片、染色、制片、镜检和病理报告。由于病理部门人员往往同时负责多个试验项目, 标本数目很多, 为了保证病理检查的进度, 协调不同环节的工作, 可以设立专门的标本制作负责人。如果病理标本的制作是由多个人共同完成的, 则应该对不同人员负责的环节作出明确的规定, 并且对其负责的标本数量进行登记, 以避免分工不明确的现象发生。为了防止标本的丢失和混淆, 应该建立标本的交接制度, 从解剖环节转移到病理部门, 标本制作环节转移到镜检环节, 以及从病理部门转移到标本保管室的时候, 均应该填写交接记

收稿日期: 2011-06-13

基金项目: 国家“十一五”新药创制重大专项(2009ZX09309-003)

作者简介: 王佳楠(1985—), 主管药师, 药理学硕士。Tel: (010)87559040 E-mail: wang_jianan@yahoo.com

*通讯作者 曹 彩 caocai99@yahoo.com.cn

录,如有必要,也可以在其他环节增设交接记录。

病理检查过程中应对各个环节进行核对,以避免组织块的丢失和混淆,保证病理标本的质量。解剖时解剖人员要认真、准确地填写解剖记录,特别是大体观察记录,取材时取材人员应根据取材规范,避免典型病灶的遗漏,应对所取的脏器或组织进行确认,对解剖记录进行核对,确认解剖所见异常已经进行取样,如果未取或者无法取到应有说明,如果取材时有新的发现也应该在解剖记录上进行追加。包埋时应确认指定的脏器是否进行了包埋,包埋的脏器数量和位置应该根据 SOP 的规定执行。切片时应制定防止和其他个体的组织相互混淆的 SOP,切片、捞片时应严格分块完成,切忌在水面残留上一块的碎片,以杜绝污染。如果一个脏器切了多张蜡片,应有详细的说明。染色前要对指定的脏器是否进行了合理的切片进行确认,对解剖记录和追加记录进行核对。玻片制作完成以后要仔细地逐个、逐项进行检查,主要是为了避免各种差错或疏漏,如标本的遗漏、组织固定欠佳、标签标注不详、染色不清等,造成病理读片的困难甚至误判。在整个病理检查过程中应始终确保原始标本、取材标本、蜡块或切片保留病理号作为唯一标识。阅片时,应根据试验方案,结合解剖记录和追加记录进行观察,确保试验方案中要求的标本全部进行了标本制作和标本检查。

2 病理标本的保管

由于病理标本的制作和检查涉及的环节和人员众多,时间可长达几个月,而且 GLP 机构往往同时开展多个试验项目,病理部门的工作量很大,因此病理标本的临时保管应该引起机构的重视。机构应设立专门的病理标本临时存放场所,用于存放已固定的尚未进行取材的湿标本,以及已经完成镜检需要移交标本保管室的湿标本。为了防止标本在存放期间的丢失和混淆,临时存放场所应该指定专人管理,制定相应的 SOP,对于标本的存取应该进行登记,如果有非 GLP 的标本,应该设立标识进行区分,同时要注意环境的通风。

在病理标本的制作过程中,应该设立专门的标本保存柜,以保证尚未完成的标本如蜡块和玻片等可以进行适宜的保存,在现场检查中,很多机构无相应设施,因此将标本放在走廊或者研究者的抽屉中,这些都是不符合要求的。

研究工作结束后,专题负责人应将标本和原始

资料等一起移交资料档案室,填写移交记录表,并按照 SOP 的规定进行保存。根据我国 GLP 的规定,一般的标本应保存到药物上市后至少 5 年,质量容易变化的标本,如组织器官、电镜标本、血液涂片等的保存期,应以能够进行质量评价为时限。由于湿标本的体积较大,存放期限较长,应保证标本存放室具有足够的空间和防火、防盗的措施,并且应注意环境温度的控制,以防止由于温度过高引起湿标本和蜡块变质。对于湿标本,建议定期对包装内的福尔马林进行检查,必要时及时补充,防止由于福尔马林的挥发造成标本的变质,以延长标本的保存时间,符合 GLP 对标本保存期限的要求。

3 病理检查中原始记录的概念

在 GLP 试验中,病理检查具有其特殊性,虽然与其他试验过程一样,都应该遵循 GLP,但是病理原始记录的定义与临床检查的数据等不同,病理学家的最初诊断结果或者在观察病理切片时所做的记录并不是原始记录,只有病理学家经过反复讨论形成最终意见,并且签字的记录才是原始记录,因此 GLP 机构应该在 SOP 中明确规定原始记录的定义。一旦形成了最终意见,就不能再随意进行修改,任何对报告的补充或更改都需遵守 SOP 中关于补充或更改报告的规定。补充或更改的报告,需在病理档案中有完整记录,并且记录更改的理由、时间和更改人签字。对于解剖记录和追加记录的要求也是一样,一旦形成了最终意见,就不应随意修改。

现在部分 GLP 机构进行了电脑阅片,为保证数据的真实性和原始性,对相关的计算机系统和软件要进行验证。软件要设定个人密码,一旦最终意见形成,数据要进行锁定,电脑数据可以被更改,但是要留有更改轨迹,不同人员设有不同的权限等。

4 病理检查人员的要求

GLP 对于人员资格进行了明确的规定,要求试验人员具备相应的学历,经过专业培训,具备所承担的研究工作需要的知识结构、工作经验和业务能力,熟练掌握并严格执行与所承担工作有关的标准操作规程等。这些要求对于病理部门尤为重要,这是因为病理工作具有复杂性、独特性和定向性,是药物安全性评价最重要的指标。一般来说,根据病理部门的不同分工,人员的操作大致分为制片和诊断,有的机构还有电镜和全身灌流部分。制片分为取材、包埋、切片、染色、封片、冰冻切片和切片质量评估 7 个环节,机构应针对每个环节制定技能

认定的标准,根据这些标准对人员进行培训和考核,只有考核合格的人员才能上岗。如取材的人员应该能够正确识别各种常规取材的器官和组织,并能够按照 SOP 进行正确的取材。包埋的人员应该能够正确识别取材的器官和组织,正确地使用仪器进行包埋。染色的人员应该能够按照 SOP 正确进行各种染色方法,并能够正确配制各种染料。

病理诊断的正确与否,直接关系到整个试验的质量,其次,由于质量保证人员无法对病理诊断的结果正确与否进行检查,这就要求镜检人员具有较高的病理诊断水平,能够对病理标本作出具有权威性和信服力的评价,病理报告的内容准确和完整。除病理诊断人员以外,病理部门的其他人员只能负责病理技术工作,不得出具病理诊断报告。病理诊断人员分为阅片人和复核人,应该经过病理诊断专业知识培训或专科学习,具有相应的教育背景和专业背景,并且要求一定的工作经验。一般来说,阅片人的最低工作年限不应少于3年,复核人应长期从事病理诊断工作,有5~10年的病理阅片诊断经历,并是专业学会的成员,发表过相关专业的论文。

5 病理部门的安全管理

病理部门的环境污染、室内有毒物质危害一直是困扰病理部门的难题,也是 GLP 机构在建设过程中容易忽略的问题。加强病理部门的安全管理,改善病理部门的工作环境,加强对工作人员的安全防护,需要引起 GLP 机构的重视。

病理部门应该严格执行《中华人民共和国消防法》、《中华人民共和国职业病防治法》、《危险化学品安全管理条例》、《使用有毒物品作业场所劳动保护条例》和《实验室生物安全通用要求》等规定,制定相应的 SOP,制定危险品、危险设施等意外事故的预防措施和应急预案,做好危险化学品和生物安全管理。

病理部门应该对工作人员进行危险化学品、生物安全防护知识培训,以及有毒化学品中毒的一般急救方法的培训,配备必要的个人防护用品,增强工作人员的自我保护意识,养成良好的工作习惯,保证各项操作防护措施到位。

病理部门应该配备适当的设备设施,减轻有毒试剂的使用对人员健康的影响。由于甲醛、二甲苯的大量使用,人体长期接触造成的危害不可忽视, GLP 机构应该重视对员工健康的保护福利和措施。例如解剖室应设置通风橱或具有排风功能的解剖台,配

备具有通风装置的标本取材台、脱水机、染片机、烘片机和染色机等,并且尽量选择无毒试剂取代有毒试剂,如用松节油代替二甲苯进行脱蜡、透明。

此外,病理部门还应当按照 SOP 等相关规定妥善处理试验废弃物,按照规定处理有害化学液体,并且留有记录。

6 病理部门的仪器使用

病理部门的仪器使用情况也是试验检查的一个重要内容,应建立详细的仪器使用记录。在使用自动组织脱水机时,要对脱水机内试剂使用情况进行记录,做到定期更换试剂,以确保组织制片质量,使脱水机处理组织达到最佳状态。脱蜡用的二甲苯和其他试剂、染料等要及时进行更换,试剂的配制要有配制记录。此外,对需要校准的仪器设备和对病理诊断结果有影响的辅助设备应当进行定期保养和校准。

总之,为符合 GLP 的标准,病理部门应在标本制作过程中防止标本的混淆,用有资质的镜检人员按照 SOP 的规定来正确地进行病理检查。近年来,药物毒性病理学的研究逐渐受到人们的重视,药物毒性病理工作者应该在学好基本理论的前提下,既要脚踏实地,又要积极创新,把我国的药物安全性评价工作提高到一个更高的水平。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药物非临床研究质量管理规范认证管理办法 [S]. 2007-4-16.
- [2] 国家食品药品监督管理局局令. 药物非临床研究质量管理规范 [S]. 2003-8-6.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 《药品临床试验管理规范》培训教材 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000.
- [4] 韩 铁, 吴纯启, 廖明阳. 毒性病理评价的质量保证 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(6): 406-410.
- [5] 张 亮, 李 波. 毒理病理学报告的国际 GLP 规范 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(2): 97-99.
- [6] 李寅增. 新药研制安全性评价中毒理病理学检验存在的问题 [J]. 中国新药杂志, 2002, 11(12): 909-910.
- [7] 程树军, 黄 韧. GLP 药物安全性评价中毒理病理学存在的问题及对策 [J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(1): 51-54.
- [8] 李向红. ISO9000 与病理质量管理 [J]. 中华病理学杂志, 2002, 31(6): 574-575.
- [9] 李珊珊, 李 波, 王军志. 药物毒性病理学概述 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(6): 534-536.
- [10] 吕建军, 李 波. 临床前药物安全性评价中毒理病理学新技术的应用 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(7): 1336-1339.
- [11] 王韶艳, 李 莉, 李 艳. 药物安全性评价中病理技术人员个人防护 [J]. 齐鲁药事, 2010, 29(4): 240-241.