

## • 综述 •

## 毒性病理同行评议要求

孔庆喜, 姚全胜, 黄奕奕, 李荣荣, 李曼, 吕娟, 杨然  
鼎泰药物研究有限公司, 江苏南京 211800

**摘要:** 毒性病理同行评议 (peer review) 的目的是核实病理诊断和病理解释的正确性, 提高病理报告的质量, 执行的时机通常在试验总报告完成前。负责同行评议的病理学家将复查足够的切片和病理数据, 帮助试验病理学家进一步确认、精炼病理诊断和数据解释。同行评议需筛选复查的材料由试验病理学家提供, 必要时, 可临时成立病理专家小组来解决争议或分歧。试验病理学家根据同行评议讨论产生的结果对病理数据和病理报告进行相应修改, 并签署最终病理报告, 是唯一对试验最终病理数据和病理报告内容负责的人。同行评议病理学家需出具签名的同行评议报告, 报告中描述同行评议的程序, 确认试验病理学家的病理报告是正确、恰如其分地反应病理数据。试验的病理学家也需要在同行评议报告上签名, 以表明同意同行评议病理学家的观点。总结了毒性病理同行评议当前执行的类型和模式推荐, 可根据特定试验需要而进行改变。

**关键词:** 毒性病理; 同行评议; 试验病理学; 病理诊断

中图分类号: R114 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)05-0370-04

## Request for peer review on toxicological pathology

KONG Qing-xi, YAO Quan-sheng, HUANG Yi-yi, LI Rong-rong, LI Man, LV Juan, YANG Ran  
Tripod Preclinical Research Laboratories, Nanjing 211800, China

**Abstract:** The aim of peer review on toxicological pathology is to verify and improve the accuracy and quality of pathology diagnoses and data interpretations. The peer review on toxicological pathology is commonly performed before a study report completed. The peer review pathologist will review enough biopsys and pathological data to assist the study pathologist in refining pathology diagnoses and data interpretations. Data supplied by the study pathologist are to be reviewed and selected by the peer review pathologist. The consultations with the additional experts or a pathological panel may be used to resolve discrepancies if necessary. The study pathologist is solely responsible for the content of the final pathological data and reports, modifies the results according to the peer review discussions, and signs the final pathologist's report. The peer review pathologist should give a signed peer review report with describing the peer review process and confirming that the study pathologist's report could accurately and appropriately reflect the pathology data. The study pathologist also needs to check back and sign his or her name on the peer review report, which is proved to agree with the peer review pathologist. The types and modes currently implemented by the peer review on toxicological pathology should be recommended and may be modified to meet the demand of a specific study.

**Key words:** toxicological pathology; peer review; study pathology; pathology diagnoses

随着我国药物临床前安全评价工作的不断深入, 毒性病理部门的建设以及毒性病理诊断的水准也越来越引起 SFDA 的重视<sup>[1]</sup>。一项临床前研究中, 关键点主要有 2 个, 即毒理的剂量设计和病理的诊断结果。病理诊断以及病理解释的正确与否, 直接关系到药物毒性靶器官的确认, 关系到药品临床前研究的合理申报, 也关系到为临床人体志愿者试验提供必要的参考借鉴和为药品最终安全的上市保驾护航。

毒性病理诊断又不同于医院诊断。药物的毒性病理学改变既有着药物特异性, 又可能存在动物种属特异性, 甚至表现出性别差异。这就要求毒性病理诊断从业人员需具备充分的实验诊断业务基础, 加之不断的业务交流与培训, 当存在疑问或必要时, 可要求进行同行专家的复核、确认, 即同行评议 (peer review)。

当前, 美国和欧洲毒性病理学会的专家们已陆续发表相关毒性病理同行评议的学术论文或海报,

收稿日期: 2011-07-14

作者简介: 孔庆喜 (1977—), 男, 医学硕士。Tel: 13913307911 E-mail: conquer09@sina.com

旨在引起毒性病理学家对同行评议的重视、规范同行评议的程序,最终提高毒性病理诊断以及病理学报告的质量。

## 1 同行评议的目的和发展现状

毒性病理学家的教育背景和业务经历有别,如兽医和临床医生、经验者和初学者,所作出的病理报告结果可能有较大差异,因此有必要对血液生化测试、尿分析、脏器质量、解剖大体所见等各种原始数据与组织学改变相关性的解释进行同行复核,以及对诊断用语前后的使用是否统一并符合行业标准、病变的把握和靶器官的确认、最大无作用剂量的确定等进行同行确认。

方案(protocol)或方案修改页中要包含需要进行同行评议的阐述,说明同行评议具有公认的预期性。至于同行评议具体实施的方法不需要在方案或方案修改页中提及<sup>[2]</sup>。

质量保证部门(QAU)还要就病理报告和原始数据进行核查,内容包括剂量-反应关系的确认,组织学改变(病变发生数及发生率)与其他检测数据(如血液生化测试、尿分析、脏器重量以及解剖大体所见)的一致性在报告里的描述等。

同行评议的执行程度,当前主要以美国、日本、西欧为主流。日本毒性病理同行评议模式过于详细,而欧美国家的概括性较强,各有利弊。国内各安评中心病理实验室可根据其诊断人员业务水平情况而选用不同的模式,可以综合,也可更加简化。

GLP并不一定要求同行评议,但这是一项重要的质量控制程序<sup>[3]</sup>。

## 2 同行评议的类型<sup>[4]</sup>

### 2.1 正式的同评议

正式的同评议是按照方案要求执行,填写同行评议记录或出具同行评议报告,可以分为(1)内部同行评议(试验受托方独自执行);(2)外部同行评议(方案指名的第三方执行)。

### 2.2 非正式的同评议

非正式同行评议在方案中无要求,可分为(1)内部同行评议(不需要填写同行评议记录和出具同行评议报告);(2)外部同行评议(委托方可自查)。

### 2.3 回顾性的同行评议

回顾性的同行评议发生于最终病理报告已生成,但发现新的变化,需要修订病理报告时。填写同行评议记录或出具同行评议报告。

## 3 同行评议的原则<sup>[5]</sup>

### 3.1 同行评议病理学家的资质、姓名、归属

国外执行同行评议资质的病理学家要求获得毒性病理学会或兽医病理学会的资质认可。而国内尚未成立毒性病理学会,执行同行评议的病理学家也需要具备相关的从业经验、具有被同行公认的业务能力。执行同行评议资质的病理学家隶属于哪家CRO公司或者是个人创办的独立的病理咨询机构,也需要在同行评议报告中说明。

### 3.2 同行评议的对象

同行评议的对象包括常规上对某一特殊病变进行确认,或者确保所有与受试物相关的、有意义的改变得到识别而不被遗漏,包括致癌试验发生的更多非肿瘤性病变也需要被再评价<sup>[6]</sup>。一般采用随机或盲法评估的方法进行组织切片的筛选。盲法评估似乎非常客观,但往往会增加同行评议的复杂性。

### 3.3 同行评议的过程

同行评议的过程主要包括哪些组织被复查,提出的什么信息对试验负责的病理学家是可用的等。

### 3.4 同行评议的最终结果

最终病理报告中关于所见的陈述是试验负责的病理学家和执行同行评议病理学家的一致意见。

### 3.5 不同意见的处理方法

如果试验负责的病理学家不同意同行评议病理学家的观点,那么关于解决这些差异和要达成最终解释方法的描述应该在“组织病理学同行评议实施记录”和最终病理报告中被清楚阐明。

## 4 美国、日本同行评议的具体实施

同行评议实施的时机要选在正式报告生成前。美国、日本所借鉴的同行评议实施的具体模式如下。

### 4.1 正式的同评议

#### 4.1.1 内部同行评议(试验受托方独自执行,融合日本、美国模式)

(1) 确定正确性和一致性。调查用语使用是否准确、前后一致,病变程度的分级、病变部位和病变性质的判定,病变有无误诊,是否存在剂量相关性病变不正确的描述,靶器官确认,肿瘤、非肿瘤及肿瘤良恶性鉴别等情况。

病变程度的分级通常是按照组织受累病变的大致范围进行半定量程度分级,一般采用5分法或4分法<sup>[7]</sup>。

(2) 确定完整性。调查是否存在剂量相关性病变漏诊、微小病变有无逃脱等情况。

(3) 确定没有可见毒性作用剂量(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) 是否合适。

(4) 复查病理报告(草稿)原文中对各种数据解释的正确性。

(5) 评议对象。需要评价动物选择、脏器选择和所见选择,具体包括组别、性别、数量,以及属于计划解剖、濒死解剖、还是死亡解剖等方面。原则上,短期啮齿类试验,高剂量和对照组雌雄各选5例动物;短期非啮齿类试验,高剂量和对照组雌雄各选2例动物。长期啮齿类试验,高剂量和对照组雌雄各选10例动物;长期非啮齿类试验,高剂量和对照组雌雄全部动物。

复查的组织片可任选以下某种方式或多种方式联合:①靶器官或疑似的靶器官(必选项);②随机的片子、肿瘤性片子、有问题的组织或病变或结果模棱两可的;③盲法复查;④试验所有组别所有片子中选择部分或全部。

毒性作用靶器官在中、低剂量等处理组出现时,对中、低剂量等处理组全部动物都进行复查。

病变程度无差别或未见靶器官时,组织片复查采用随机抽样选择动物。

对病变的鉴别诊断,必要时可借助特殊染色、免疫组化等手段。

(6) 复查死因。致死性因素的可能性划归为4类<sup>[8]</sup>:①很可能的(probable);②有助于解释的(contributive);③可疑的(equivocal);④不明(unknown)。

(7) 复查病变统计的有意差,与背景病变作比较。参照已有的空白对照背景数据库,可以阻止许多错误的结论,使毒性研究结论的得出更具理性<sup>[9]</sup>,这一点在化学物质致癌性的评价上尤其重要。参考的数据优选同时期,至少为5年内。双方对背景病变的借用如有异议,再协商解决。

(8) 同行评议病理学家在“组织片复查记录”上填写其诊断结果并提交给试验病理学家。

(9) 同行评议病理学家与试验病理学家之间若存在分歧,试验病理学家可提出自己的意见,最后同行评议病理学家将两者协商结果记录于“组织病理学同行评议实施记录”上,试验病理学家将两者协商结果书写于最终病理报告内。

(10) 署名。同行评议病理学家在“组织片复查记录”和“组织病理学同行评议实施记录”上分别签字,并由试验病理学家递交给试验负责人作为原

始记录存档。同行评议病理学家不需在试验病理报告中签字<sup>[10]</sup>。

也有研究者认为执行同行评议的程序只是最后确诊和最终解释过程中的一个环节,因此同行评议产生的变动不需要正式的文件记载,只要试验病理学家与同行评议病理学家对最终病理报告中的结果达成一致即可。笔者认为这仅可针对非GLP试验。一旦方案中阐明了要进行预期的同行评议,就一定有上述执行同行评议的记录。委托方如有要求,同行评议病理学家需要出具同行评议报告。

**4.1.2 外部同行评议(方案指名由第三方执行,主要参照日本模式)** 外部同行评议再评价者进行同行评议的时机通常选择在各种所见记录已经完毕、受托方的试验病理学家提出病理报告草稿后,生成最终报告前进行,流程如下。

(1) 再评议的选择,包括需要评价的动物选择、脏器选择和所见选择。

(2) 试验病理学家向第三方负责同行评议再评价者提供或借出解剖所见个体表、组织学所见个体表和总表、脏器制片记录和组织玻片标本等。

(3) 在第三方机构内进行同行评议再评价。

(4) 从第三方同行评议再评价者处受理“组织学所见再评价记录”和标本。

(5) 试验病理学家参考“组织学所见再评价记录”中的内容有:①同行评议再评价者同意其对数据的修正;②同行评议再评价者认为数据不需修正,结论一致;③同行评议再评价者认为应进行数据修正;④同行评议再评价者不同意其对数据所做修正。

(6) 数据的处理。当试验病理学家参考同行评议再评价者意见为①时,对数据可采取如下处理:  
a. 数据需修正; b. 数据需补充; c. 数据需消除。

当试验病理学家参考同行评议再评价者意见为②~④时,对数据可采取如下不同的处理:  
a. 双方共识对数据保持原样; b. 双方协议对数据进行修正; c. 双方协议对数据进行补充; d. 双方协议对数据进行消除。

(7) 病理专家会诊。当试验病理学家与第三方同行评议再评价者不能达成共识,存在争议时进行病理专家会诊。会诊专家小组由第三方同行评议再评价者、试验病理学家、以及来自委托方和本单位内部人员共5人组成,必要时可聘用其他机构病理专家。借助多头显微镜会诊,同行评议再评价者、试验病理学家双方听取会诊专家小组的意见和建

议,当日达成最终协议后,会诊专家小组全部成员要签字方生效。

试验病理学家根据会诊专家小组讨论的结果对数据采取不同的处理:①数据保持原样;②数据需要修正;③数据需要补充;④数据需要消除。

(8)“组织学所见再评价记录”、会诊专家小组讨论结果等数据都需要保管存档。

#### 4.2 非正式的同行评议(外部、内部)

方案没有指定要求,并且试验在非GLP条件下进行,不需要填写记录,具体方法和形式均不做规定。如果同行评议具体实施的办法由委托方和实施同行评议的第三方机构另行协议,可对同行评议实施办法进行更改。

#### 4.3 回顾性的同行评议

试验报告生成后,若委托方怀疑新的变化时,可进行回顾性的同行评议,可能会对试验报告进行补充修改,产生报告书修改页。任何回顾性同行评议要求的改变都必须严格按照GLP记录在案<sup>[11]</sup>。

### 5 欧洲同行评议的实施模式

#### 5.1 内部同行评议

**5.1.1 同行评议试验范围** 应依据委托方的要求对超过1个月试验期的重复剂量毒性试验以及致癌性试验进行评议。

**5.1.2 同行评议动物数量选择<sup>[2]</sup>** 发现靶器官时,啮齿类动物试验对对照组所有动物相应的靶器官进行复查,对高剂量组其他所有缺乏靶器官改变的动物亦进行再查,其他受影响的剂量组内50%或更多动物应进行检查以确认靶器官的改变。非啮齿类动物试验对对照组所有动物相应的靶器官进行复查,其他受影响的剂量组全部动物、以及高剂量组其他所有缺乏靶器官改变的动物亦进行再查。有恢复期的啮齿类、非啮齿类动物试验,对恢复期对照组所有动物相应的靶器官进行复查,对给药结束期发现的有靶器官改变的恢复期处理组性别动物全部进行检查。

未见靶器官时,啮齿类动物试验对高剂量组给药结束期每一性别至少30%的动物进行方案要求的脏器复查。非啮齿类动物试验对高剂量组给药结束期至少50%的动物进行方案要求的脏器复查,每一性别至少2只。

内部同行评议实际上是一种非正式的程序,包括采取面对面的形式对结果进行讨论。试验病理学家和同行评议的病理学家均可以提出需要探讨的项目。值得重视的是,有些项目不仅仅是对结果解释

的确认。试验病理学家和同行评议的病理学家之间的任何差异将尽可能通过共同讨论协商达成一致。协议达成一致时,试验报告终稿应反映不带有争议的一致意见。生成的文件即同行评议报告应包括目的、方法、评议人姓名、结果摘要和争议性的内容。描述评议过程的同行评议报告性文件通常应是简洁性陈述,确保试验结果已得到评议以及保持所见的一致。

#### 5.2 外部同行评议

必要时可聘用外部同行评议者。开始外部评议前,需要就评议的目的和使用的评议方法与评议者达成一致。外部评议的文件比内部评议文件更正式,包括同行评议的目的、方法、同行评议者姓名、同行评议结果摘要。

总之,无论执行哪一种同行评议类型或模式,同行评议的目的不是为了完全确保组织病理学发现的每一个细节,而是要确保剂量相关性的发现能够得到完全的识别、连贯性的诊断以及正确的解释。

#### 参考文献

- [1] 王佳楠,曹彩. GLP机构病理部门工作规范化探讨[J]. 药物评价研究, 2011, 34(4): 241-243.
- [2] Morton D, Sellers R S, Barale-Thomas E, et al. Recommendations for pathology peer review [J]. *Toxicol Pathol*, 2010, 38(7): 1118-1127.
- [3] USA-China Toxicologic Pathology Workshop [C]. Beijing, 2008.
- [4] 日本毒性病理学会. 毒性病理组织学 [M]. 东京: 东京大学农业部, 2000.
- [5] Society of Toxicologic Pathologists. Documentation of pathology peer review [J]. *Toxicol Pathol*, 1997, 25(6): 655.
- [6] Society of Toxicologic Pathologists. Peer review in toxicologic pathology: Some recommendations [J]. *Toxicol Pathol*, 1991, 19(3): 290-292.
- [7] Shackelford C, Long G, Wolf J, et al. Qualitative and quantitative analysis of nonneoplastic lesions in toxicology studies [J]. *Toxicol Pathol*, 2002, 30(1): 93-96.
- [8] Kodell R L, Blackwell B N, Bucci T J, et al. Cause-of-death assignment at the national center for toxicological research [J]. *Toxicol Pathol*, 1995, 23(3): 243-244.
- [9] Schwetz B A. Toxicologic pathology: Looking ahead [J]. *Toxicol Pathol*, 2003, 31(suppl.): 2-5.
- [10] Morton D, Kemp R K, Francke-Carroll S, et al. Best practices for reporting pathology interpretations within GLP toxicology studies [J]. *Toxicol Pathol*, 2006, 34(6): 806-809.
- [11] Crissman J W, Goodman D G, Hildebrandt P K, et al. Best practices guideline: Toxicologic histopathology [J]. *Toxicol Pathol*, 2004, 32(1): 126-131.