

Gynecol Obstet, 2012, 286(6): 1577-1580.

- [27] VOGIATZI P, CHRELIAS C, CAHILL D J, et al. Hemizona assay and sperm penetration assay in the prediction of IVF outcome: a systematic review[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 945825.
- [28] BROWN D B, MERRYMAN D C, RIVNAY B, et al. Evaluating a novel panel of sperm function tests for utility in predicting intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcome[J]. J Assist Reprod Genet, 2013, 30(4): 461-477.
- [29] KUMAR N, SINGH A K. Reactive oxygen species in seminal plasma as a cause of male infertility[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2018, 47(10): 565-572.
- [30] AITKEN R J. Reactive oxygen species as mediators of sperm capacitation and pathological damage[J]. Mol Reprod Dev, 2017, 84(10): 1039-1052.
- [31] KÜÇÜK N. Sperm DNA and detection of DNA fragmentations in sperm[J]. Turk J Urol, 2018, 44(1): 1-5.

- [32] BUI A D, SHARMA R, HENKEL R, et al. Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility[J]. Andrologia, 2018, 50(8): e13012.
- [33] MALAMA E, ZERON Y, JANETT F, et al. Use of computer-assisted sperm analysis and flow cytometry to detect seasonal variations of bovine semen quality[J]. Theriogenology, 2017, 87(1): 79-90.
- [34] SMITH G D, TAKAYAMA S. Application of microfluidic technologies to human assisted reproduction[J]. Mol Hum Reprod, 2017, 23(4): 257-268.
- [35] SUBRAMANIAN V, RAVICHANDRAN A, THIAGARAJAN N, et al. Seminal reactive oxygen species and total antioxidant capacity: Correlations with sperm parameters and impact on male infertility[J]. Clin Exp Reprod Med, 2018, 45(2): 88-93.

(收稿日期: 2019-02-26 修回日期: 2019-05-18)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.18.051

两种血糖监测系统性能比较分析

解 怡 综述, 李耀华[△] 审校

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心, 北京 100081

关键词: 自我血糖监测系统; 专业血糖监测系统; 上市前申报; 性能要求
中图分类号: R955 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2019)18-2741-03

近年来, 糖尿病发病率在世界范围内呈上升趋势, 糖尿病目前已经与肿瘤、心血管疾病同属于影响人类健康的 3 大慢性疾病^[1]。我国糖尿病的发病形势也较为严峻, 据报告, 我国 2010 年糖尿病的发病率约为 11.6%, 2013 年约为 10.7%, 由此推测糖尿病患者数超过 1 亿, 已成为世界上糖尿病患者人数最多的国家^[2-3]。我国糖尿病发病率在过去 30 年里从 1% 增长到 10%, 发病率增长迅速, 且存在着未诊断人群比例高, 糖尿病高危人群数量多等问题, 因此带来严重的健康问题, 加重了家庭和社会的经济负担^[4-7]。因此, 糖尿病的预防、诊断和治疗工作具有十分重要的意义。

目前, 临床上主要是通过检测静脉血浆中葡萄糖水平来辅助诊断和监测糖尿病。《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[2] 中建议糖尿病患者血糖诊断界值如下: 随机血糖(1 d 中任意时间)浓度 11.1 mmol/L, 空腹血糖浓度 7.0 mmol/L, 葡萄糖负荷后 2 h 血糖浓度 11.1 mmol/L。目前检测血液中葡萄糖的方法可分为有创检测和无创检测^[8], 血糖监测系统对血样的检测属于有创检测, 主要利用该系统对人体血液标本中的葡萄糖浓度进行定量检测, 是目前最传统且较准确的血糖检测方法^[9-10]。血糖监测系统按照预期用途不同, 可分为非专业人员使用的自我血糖监测系统(SMBG)和专业人员使用的专业血糖监测

系统(BGMS)。

国内已发布的血糖监测系统相关指导原则包括《自测用血糖监测系统注册申报资料指导原则》^[11]和《血糖仪注册技术审查指导原则》^[12]。目前国内制定的相关标准为《体外诊断检验系统自测用血糖监测系统通用技术条件: GB/T19634-2005》^[13], 主要依据为 ISO 15197: 2003^[14], 而国际标准已经更新为 ISO 15197: 2013^[15], 在性能方面提高了要求^[16]。美国食品与药品监督管理局(FDA)在 2016 年底发布了两个关于血糖监测系统的指导原则, 其中引用了比 ISO 15197: 2013 更为严格的标准^[17-18]。以往 FDA 发布的关于血糖监测系统的指南并未将两种血糖监测系统区分开, 本次新发布的指南将两者区分开, 且根据不同血糖监测系统的特性, 分别提出了不同的要求。

血糖监测是糖尿病辅助诊断和治疗的重要环节, 相关的产品品种多、数量大, 所以一直是注册申报的热点。不同用途的血糖监测系统由于预期使用人群和使用环境不同, 其具体性能要求上也存在差异。通过对 FDA 相关指南的要求解析, 有助于更深入的理解两种血糖监测系统的差异, 从而更好地设计产品, 根据不同需求完善产品性能。

1 两个血糖监测系统的概念

在 FDA 发布的两个指南中, SMBG 是预期提供

给非专业人员,作为家用监测血糖水平的测试系统。其检测对象为非专业医疗人员、普通人群,检测标本一般为指尖或其他部位的毛细管全血,且不能用于测量新生儿(出生未满 28 d)的血糖浓度。BGMS 则预期用于专业医疗机构(例如医院、诊所、长期护理机构等)中的床旁检测(POCT),由专业医疗人员进行操作。其检测标本可为动脉血、静脉血和毛细血管全血,且采样部位更为多样,可用于检测新生儿的血糖水平。

总体来说,首先,专业医疗环境中的患者患有各种疾病,身体较为虚弱,存在干扰血糖检测结果的生理学和病理学因素,因此 BGMS 需要有更高的准确性、抗干扰性能等要求^[19]。其次,“非专业人员”人群具有更大的复杂性,SMBG 应设计的更稳定和可靠,以适应不同的储存及操作条件,同时在说明书和标签的设计中应考虑不同层次使用人群的理解水平,以达到自我监测的可操作性^[20]。因此,针对两种检测系统不同的用途和特性,指南中对具体性能的要求也存在不同。

2 两种血糖监测系统的性能要求异同点

2.1 清洁和消毒

对于这两种系统来说,血糖仪的设计均应该允许清洁和消毒所有外部材料,包括接缝和血糖试纸端口。应在申报时提供经验证的清洁和消毒程序,并对配合使用的消毒剂其有效性进行验证:验证清洁和消毒剂可有效抵抗主要病毒(即人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒等)以及验证清洁和消毒剂不会使器械性能退化或改变。清洁和消毒属于不同过程,需要单独的验证程序和质量标准。申报时,应该将感染控制,以及经验证的清洁和消毒程序纳入风险评估中。

其不同点在于,首先,所有 SMBG 均应预期供单名用户使用,并在预期用途中进行强调供非专业人员家用,并应该仅供单名用户使用;对于 BGMS,应在说明书或标签中强调采血笔仅限 1 例患者使用,不得用于多例患者,应告知用户将采血笔丢弃在指定的废物盒中;其次,对于 SMBG 来说,申报者应该开发出方便非专业人员在家使用的有效消毒方法,且方法应尽量简单、方便、有效,并应在资料及说明书标签中提供经验证的清洁和消毒程序。

2.2 预期标本类型

对于 SMBG 系统,申报时应由于不同采样部位对检测结果的影响较大,应针对申报的每种采样部位进行至少 350 例的评价,并且结果应覆盖器械的线性范围。对于 BGMS 系统,应该对每个声明的标本类型(例如动脉、静脉、毛细血管、足跟全血等)进行器械准确度评价。每个标本类型的评价应该至少包括 350 例标本,并且每项评价应至少有 9 名操作员参与。

2.3 预期使用人群

对于 SMBG 系统,根据其预期使用人群设定受试者入组标准,受试者应包含新用户

和老用户,至少 10% 的研究参与者应为 SMBG 新用户,并可能包括非糖尿病受试者。

对于 BGMS 系统,入选的受试者应准确反映该器械的预期使用人群。如果预期用于不同的患者亚群,应该定义这些亚群并提供定义的基本原则。例如,这些亚群可定义为特定医院病房、单位或科室,如内科、新生儿科、儿科或手术重症监护病房(ICU)内的患者,或者可定义为具有某种类型医学状况的患者类别,如心脏病患者、手术患者、肺病患者或肿瘤患者。在研究中,每种亚群的受试者不少于 50 例。如果声称检测可用于新生儿,则至少采用 100~150 例新生儿新鲜血样评价器械性能。

2.4 说明书易读性

对于 SMBG 系统,在研究前应该评估用户手册、血糖试纸说明书和质控溶液说明书的易读性。对于预期供非专业人员家用的产品,阅读水平应为 8 级或更低。建议使用 Flesch-Kincaid、SMOG 或相关的计算机程序对标签的易读性等级水平进行评估。

2.5 分析性能指标

在性能评估资料部分,这两种系统都采用了比 ISO 15197:2003 标准中更细致和严格的要求。相对而言 BGMS 系统的要求更为严格。首先,在准确性方面,BGMS 系统应满足:(1)血糖浓度 ≥ 75 mg/dL 时所有值的 95% 在对照结果的 $\pm 12\%$ 以内,血糖浓度 < 75 mg/dL 时在 ± 12 mg/dL 以内,以及血糖浓度 ≥ 75 mg/dL 时 98% 的数值应该在对照结果的 $\pm 15\%$ 以内,血糖浓度 < 75 mg/dL 时在 ± 15 mg/dL 以内。SMBG 系统应满足:血糖浓度结果有 95% 在对照结果的 $\pm 15\%$ 以内,以及在器械的整个声明测量范围内,全部血糖浓度结果有 99% 在对照结果的 $\pm 20\%$ 以内。(2)在线性范围方面,BGMS 系统应该能够准确测量 10~500 mg/dL 的血糖,SMBG 系统应该至少能够准确测量 50~400 mg/dL 的血糖。(3)在红细胞比容对结果的干扰方面,BGMS 预期使用人群中观察到的红细胞比容水平范围可能非常广泛,因此,建议将至少 10%~65% 的红细胞比容作为 BGMS 的声明水平。对于 SMBG 系统,至少将 20%~60% 的红细胞比容作为该类器械的声明水平,因为非专业人员通常无法充分确定其红细胞比容状态,因此 SMBG 系统应该能够全面准确的测量红细胞比容在 30%~55% 时的血糖。另外,对于红细胞比容对血糖浓度影响的偏倚平均值、血糖极值处的准确度、血氧水平的影响等方面,两种系统也有不同的要求。应充分评价这些干扰因素对结果造成的影响,这是临床上可能产生误差的重要因素^[21-22]。

2.6 其他因素

对于体现器械性能方面其他的要求,例如机械振动试验、冲击试验、电磁兼容性(EMC)试验、静电放电/电磁干扰试验、稳定性研究、温湿度和海拔的影响、校准和质控程序、软件研究等,两种系统基本相同,个别方面仅有微小的差别。

3 结 语

血糖监测结果是进一步治疗的基础,患者或医疗人员据此确定治疗方式和剂量等^[23-24],错误的血糖结果将导致治疗糖尿病管理不当,所以 FDA 将血糖监测系统作为中度关注水平的器械。之前 FDA 颁布的关于血糖监测系统指南并未区分预期用途是供专业医疗机构使用还是供非专业人员家用,而 FDA 在 2016 年发布的两份指南将二者区分开来,有助于更好地设计这两款器械产品,满足各自预期使用人群的需求,确保更好的安全性和有效性。目前我国市场中血糖监测类器械的生产企业数量众多,产品质量也良莠不齐,且某些产品在研究设计时并未充分考虑两种血糖监测系统的异同,以及存在的问题^[25-27]。无论是行业研发还是审评工作人员,都应及时关注血糖监测系统的行业发展动态,不断改善产品设计,根据不同的需求完善产品的性能,提高国内血糖监测系统的行业水平,更好地为用户服务。

参考文献

[1] World Health Organization. Global report on diabetes [M]. Geneva, WHO, 2016.

[2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.

[3] BLOOMGARDEN Z. Questioning glucose measurements used in the International Diabetes Federation (IDF) Atlas [J]. J Diabetes, 2016, 8(6): 746-747.

[4] 宁光. 中国糖尿病防治的现状与展望 [J]. 中国科学(生命科学), 2018, 48(8): 810-811.

[5] 母义明, 贾伟平. 中国糖尿病研究进展专辑简介 [J]. 中国科学(生命科学), 2018, 48(8): 807-809.

[6] SHI Z. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2425.

[7] XU Y, WANG L, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.

[8] KIM J, CAMPBELL A S, WANG J. Wearable non-invasive epidermal glucose sensors: a review [J]. Talanta, 2018, 177: 163-170.

[9] 高亚芳. 血糖监测的管理 [J]. 吉林医学, 2011, 32(27): 5852.

[10] NGUYEN N Q, DEBRECENI T L, BURGESS J E, et al. Impact of gastric emptying and small intestinal transit on blood glucose, intestinal hormones, glucose absorption in the morbidly obese [J]. Int J Obes (Lond), 2018, 42(9): 1556-1564.

[11] 国家食品药品监督管理局. 关于发布自测用血糖监测系统注册申报资料指导原则的通知: 食药监办械函[2010] 438 号 [R/OL]. [2010-10-18] [2019-03-16]. <https://www.cmde.org.cn/CL0057/1246.html>.

[12] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 血糖仪注册技术审查指导原则(2016 年修订版): 2016 年第 22 号

[R/OL]. [2016-04-06] [2019-03-16]. <https://www.cmde.org.cn/CL0112/6195.html>.

- [13] 中国标准化委员会. 体外诊断检验系统自测用血糖监测系统通用技术条件: GB/T19634-2005 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2005.
- [14] International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems-Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus: BS EN ISO 15197: 2003 [S/OL]. [2003-05-01] [2019-03-16]. http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/catalogue_ics/catalogue_detail_ics.htm?csnumber=26309.
- [15] International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems-Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus: BS EN ISO 15197: 2013 [S/OL]. [2019-03-16] [2013-08-27]. http://www.iso.org/home/store/catalogue_ics/catalogue_detail_ics.htm?csnumber=54976.
- [16] 吴传松, 董劲春. 关于 ISO 15197: 2013 标准新增与修订指标的分析探讨 [J]. 中国药物警戒, 2014, 11(3): 144-146.
- [17] KENDIG E L, SCHNEIDER S N, CLEGG D J, et al. Over-the-counter analgesics normalize blood glucose and body composition in mice fed a high fat diet [J]. Biochem Pharmacol, 2008, 76(2): 216-224.
- [18] Food and Drug Administration. Blood Glucose Monitoring Test Systems for Prescription Point-of-Care Use [EB/OL]. [2016-10-16] [2019-03-16]. <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM380325.pdf>.
- [19] 谢云. 我国院内血糖监测(POCT)现状与展望 [J]. 糖尿病天地, 2015, 9(12): 577-578.
- [20] 钦瑞强, 廖燕芬. 快速血糖仪自测血糖的影响因素 [J]. 中国社区医师, 2014, 30(28): 126-128.
- [21] 陈雪梅. 红细胞压积对血糖仪与全自动生化仪检测末梢血和静脉血血糖一致性的影响 [J]. 中国医学装备, 2016, 13(10): 92-95.
- [22] 余建洪. GEM Premier 300 血气分析仪非传统检测项目实用价值的探讨 [J]. 检验医学, 2016, 31(1): 26-30.
- [23] 刘桂元, 翟凤娟. 糖尿病诊断中生化检验的应用研究进展 [J]. 中国处方药, 2019, 17(3): 23-24.
- [24] 连晓丽. 2 型糖尿病患者血糖控制及用药情况研究 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(4): 177-178.
- [25] 刘建华, 钟白云, 梁运来, 等. 3 种品牌 POCT 血糖仪与生化分析仪己糖激酶法检测血糖的比对 [J]. 临床检验杂志, 2018, 36(6): 411-414.
- [26] 朱有森, 唐婧, 张朝霞. 不同型号 POCT 血糖仪的性能评价 [J]. 实验与检验医学, 2018, 36(1): 49-51.
- [27] 孙德华, 毛欣茹, 郑磊, 等. 4 种常用 POCT 血糖仪的性能评价与结果比对 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(4): 474-477.