

真实世界数据在医疗器械临床研究中的应用

王颖¹ 张晓光^(通讯作者) 杜瑶²

(1 天津市医疗器械审评查验中心 2 天津市医疗器械审评查验中心)

摘要: 目的: 本次试验研究为一项真实世界数据研究, 通过搭建真实世界数据库, 对在患者中应用 IFN- γ 检测试剂盒(免疫荧光发光法的价值进行收集), 探索 IFN- γ 检测试剂盒(免疫荧光发光法)的疾病检出率, 为临床上治疗感染性疾病、自身免疫病等提供参考数据。方法 将厦门大学附属第一医院和东莞市人民医院纳入 2022 年 6 月 1 日-2022 年 8 月 31 日期间, 在研究中心接受某公司生产的 IFN- γ /IL-2/IL-4/IL-6/IL-10/IL-17/TNF α 检测试剂进行检测, 且具有炎症、感染等疾病状态或临床诊断信息等的患者 460 例作为此次研究的对象, 将所有患者的临床资料进行收集, 对所有患者均采用 IFN- γ 检测试剂盒(免疫荧光发光法)进行监测, 收集和统计这 460 例患者的临床治疗效果。结果 通过对真实世界数据进行搭建和收集, 根据数据分析结果显示, 这 460 例实验组感染性疾病、自身免疫病等患者的 IFN- γ 水平在患病患者组织中较高, 真实世界数据分析结果显示, 在 IFN- γ 试剂盒监测下, 能够提高患者疾病的检出率, 患者疾病确诊得到临床医师认证。结论: 通过对真实世界数据中的资料进行统计和收集, 对相关资料进行分析, 结果显示 IFN- γ 的血清水平常与患者自身免疫疾病、感染等疾病的发生和发展有关, 而在 IFN- γ 检测试剂盒(免疫荧光发光法)的检测下, 可实现对疾病的监测, IFN- γ 血清水平, 可作为临床上多种疾病的血清标志物, 可见真实世界数据能够为医疗器械的应用提供有价值的技术支持。

关键词: 真实世界数据; 医疗器械; 临床研究; 应用价值

前言: 真实世界数据 (real-world evidence, RWE) 是一种通过收集真实世界数据, 作为已经存在的临床试验证据的补充, 用于支持医疗器械的临床研究, 通过真实世界数据能够反映出医疗仪器的实际临床应用情况以及患者选择的情况。随着生活环境和生活习惯的变化, 人们患上感染性疾病、自身免疫疾病的几率增加。如何提高临床上感染性疾病、自身免疫病治疗的效果, 成了当下临床医护工作者的研究热点^[1]。临床感染性疾病、自身免疫病, 例如肾衰竭、结核病等, 均存在确诊难度大, 常会导致误诊或者漏诊的情况, 导致患者在确诊炎症疾病后常常为晚期, 因此, 探索更加有效的疾病诊断标志物是非常重要的^[2]。而目前 IFN- γ 检测试剂盒(免疫荧光发光法)是临床上常见血清学诊断手段, 在多种疾病的诊断和治疗中得到了广泛的应用^[3]。因此, 本实验通过对真实世界数据中采用 IFN- γ 检测试剂盒(免疫荧光发光法)在感染性疾病、自身免疫病中的应用效果进行评价, 为临床上诊断和治疗感染性疾病、自身免疫病疾病提供参考。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

本研究是一项真实世界数据研究, 通过搭建真实世界数据库, 同时将厦门大学附属第一医院和东莞市人民医院纳入 2022 年 6 月 1 日-2022 年 8 月 31 日期间, 在研究中心接受某公司生产的 IFN- γ /IL-2/IL-4/IL-6/IL-10/IL-17/TNF α 检测试剂进行检测, 且具有炎症、感染等疾病状态或临床诊断信息等的患者 460 例作为此次研究的对象数据统计显示患者中男性 278 例, 女性有 197 例, 年龄为 2~104 岁, 平均年龄为 (55.5 \pm 33.5) 岁, 其中 2~17 岁 10 例, 18~40 岁 82 例, 41~65 岁 192 例, 66~104 岁 191 例。患者均采用 IFN- γ 检测试剂盒(免疫荧光发光法)进行血清学水平检查。该临床研究经医院伦理委员会通过, 所有患者签署知情同意书。本次试验项目医院伦理委员会通过, 患者数据差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 真实世界数据搭建

(1) 数据搜集, 通过对数据库需要的信息进行界定, 明确数据的适用范围, 明确数据的来源;

(2) 数据治理, 收集的数据通过人工获取/或自然语言等信息科技进行管理, 实现对数据的挑选和获取、质量管理、多源数据库连接;

(3) 数据管理, 依据数据网络的评估、数据补充采集, 实现填补数据管理;

(4) 数据规范, 遵照临床数据互换规范研究会和数据完好性规范等数据管理方法, 融合研究数据库的标准化, 建立规范的 RWD。

1.2.2 试剂盒应用方法

通过对真实世界数据中的文献和资料进行检索, 为医疗器械试验应用提供技术支持, 在本次试验中, 具体试验操作如下:

患者给予 IFN- γ /IL-2/IL-4/IL-6/IL-10/IL-17/TNF α 检测试剂进行检测。采集患者的血清标本, 采用某厂家生产的 IFN- γ 检测试

剂盒, 严格按照试剂盒使用说明书进行操作, 以免疫荧光法进行标本的检测。

1.3 观察指标

1.3.1 通过临床检测病例报告对各种源头的真实世界数据进行收集, 包括医院电子医疗记录、患者治疗效果以及并发症等记录等, 同时录入到系统之中。临床手术病例报告中, 收集患者临床资料, 疾病情况、IFN- γ 水平以及疾病诊断确诊率等情况。

1.3.2 统计并记录患者 IFN- γ 水平, 分析 IFN- γ 水平变化对疾病的影响, 并做好相关的记录工作, 绘制成表格, 进行对比。

1.4 资料整理和统计分析方法

采用 SPSS26.0 统计软件, 录入资料, 对一般资料采用均数、标准差、百分比等描述, 重复资料测量采用方差分析。

二、结果

2.1 真实世界数据构建情况

通过对真实世界数据进行构建, 在本次试验中检索到了 26 篇关于 IFN- γ 试剂盒应用的文献, 对 IFN- γ 在患者疾病检测和诊断均得出结论, 为本次试验提供了重要的技术。

2.2 一般资料和治疗效果

通过实验调查结果显示, 采用 IFN- γ 检测试剂盒(免疫荧光发光法)进行血清学检测的患者, 对其一般资料进行统计, 得出这 460 例患者中, 主要的病种有肾衰竭 17 例、结核病 11 例、贫血 22 例以及脊髓炎 10 例。患者的病种、一般资料等均在真实世界数据搭建的范围内。

2.3 两组患者 IFN- γ 水平

通过试验结果显示, 临床患病的患者 IFN- γ 水平为 (0.324 \pm 0.262) pg/ml, 而健康人群的 IFN- γ 水平为 (0.125 \pm 0.102) pg/ml, 可见自身免疫疾病、感染等患者的 IFN- γ 水平明显高于健康人群, 提示 IFN- γ 水平与自身免疫疾病、感染疾病等存在一定的关联, 说明 IFN- γ 检测在临床疾病的诊断中具有一定的应用价值。

2.3 患者血清 IFN- γ 水平与患者病理特征关系

试验检测结果显示, 者年龄越大, IFN- γ 水平越高, 患者年龄在 460 岁以下的 IFN- γ 水平为 (0.314 \pm 0.262) pg/ml, 在 60 岁以上的 IFN- γ 水平为 (0.351 \pm 0.241) pg/ml;

I、II 期患者 IFN- γ 水平为 (0.131 \pm 0.122) pg/ml, III、IV 期患者的 IFN- γ 水平为 (0.411 \pm 0.202) pg/ml, 病情分期程度越高, IFN- γ 水平越高;

2.4 患者疾病确诊情况

本次试验基于真实世界数据相关资料, 由临床医师对诊断结果进行分析, 对患者的疾病进行确诊, 其中肾衰竭患者临床医师认证后人群为 120 例, 临床医师认证人群为 100 例; 贫血患者临床医师认证后人群为 151 例, 临床医师认证人群为 92 例; 结核病患者临床医师认证后人群为 87 例, 临床医师认证人群为 72 例; 脊髓炎患者临床医师认证后

人群为 96 例，临床医师认证人群为 77 例，检出率较高。

病种	临床医师认证后人群 (n=460)	临床医师认证人群 (n=340)
肾衰竭	120 (26.08%)	100 (29.41%)
贫血	151 (32.83%)	92 (27.06%)
结核病	87 (18.91%)	71 (20.88%)
骨髓炎	96 (20.87%)	77 (22.75%)

图一：疾病确诊情况

三、讨论

目前，寻找更加有效的诊断患者炎症疾病、感染性疾病、自身免疫疾病的方法和指标，对于指导患者疾病的治疗，提高临床疗效，具有重要意义，同时也是诸多学者研究的重点。目前探索更为有效的诊断手段对于提高临床炎症疾病患者疾病检出率和治疗效果是临床上的主要途径，而试验研究数据的真实性和有效性是确保医疗器械能够在临床上体现应用价值的前提。过去通过文献检索、资料查找，很难得到最为真实的临床试验数据，而且很多临床研究存在不严谨，数据不真实，存在较大局限性的情况。本次试验通过对真实世界数据进行构建，为本次试验研究搭建文献检索平台，实现真实临床数据为本次医疗器械应用研究提供资料的目的。

真实世界数据是除开传统的临床试验之外，从多种渠道、平台、途径获得的与患者健康、身体状况、临床诊疗以及保健等有关的数据。真实世界数据为临床上开展真实世界数据研究提供了有效的资源，通过真实世界数据资源，对数据进行分析，为临床医疗器械的应用提供临床证据。当下正值真实世界数据快速发展的阶段，临床上对真实世界数据的需求量较大，良好的真实世界数据是真实世界研究的前提。因此，在真实世界数据应用中要遵循以下原则：第一，数据包含的人群要能够覆盖研究人群，具有代表性；第二，保障数据的完整性，确保数据不会对研究结果造成影响；第三，数据在反应患者疾病种类、疾病情况、患者基本资料、临床治疗效果等方面要准确，确保数据的准确性；第四，数据要具备真实性、资料收集和应用要统一，可变量要具备可重复性。在真实世界数据应用到医疗器械的评估之中时，要以研究的目的，进行精心的策划，遵循伦理，符合法律规定，确保数据安全。而随着临床医学对血清学研究的不断深入，了解到 IFN- γ 在抗炎症等疾病中具有一定的意义，保守干扰素- γ (IFN- γ) 能够在炎症疾病、感染等疾病的发生和发展的整个过程中发挥作用，通过对 IFN- γ 水平的检测能够对患者的疾病进行确诊，同时还能够对患者的疾病进行分期，为临床治疗提供指导^[9]，因此，本文通过运用真实世界数据对世界上各平台关于在患者疾病诊断中运用 IFN- γ 检测试剂盒(免疫荧光发光法)的应用效果进行资料收集，为本次试验研究补充资料。

IFN- γ 是由一种 1 型辅助 T 细胞分泌而来的炎症促进因子，具有较强的病原微生物和抗肿瘤的作用。IFN- γ 在炎症疾病、感染性疾病等的发展和发展的各个阶段均有参与，IFN- γ 通过 IFN- γ -JAK-STAT1 信号通路对蛋白进行活化，进而参与到炎症疾病和感染等的发展和发展的之中。IFN- γ 可实现对细胞恶性增殖的抑制，同时 IFN- γ 能够在人体诸多的组织中进行表达，当机体增加了对炎症因子的免疫反应，就会使得组织中的 IFN- γ 水平增加，发挥其抑制炎症疾病增殖的作用^[9]。但是 IFN- γ 水平的增加也难以对炎症疾病进行完全抑制，但是却可以凭借此，通过检测患者血清中的 IFN- γ 水平，来实现对患者病情严重程度的检测。

本次真实世界数据研究旨在对 IFN- γ 检测试剂盒(免疫荧光发光法)在疾病检测中的应用价值，在本次试验中所有的患者均接受了某厂家生产的 IFN- γ 检测试剂盒(免疫荧光发光法)的血清学检测。结果显示，临床患病的患者 IFN- γ 水平明显高于正常水平，提示 IFN- γ 水平与炎症疾病、自身免疫疾病、感染疾病等存在一定的关联；患者年龄越大，IFN- γ 水平越高；病情分期程度越高，IFN- γ 水平越高；患者炎症疾病越多，IFN- γ 水平越高；患者病理分期级别越高，IFN- γ 水平越高，可见患者病情越严重，IFN- γ 水平越高，IFN- γ 水平可提示检测患者病情严重程度，随着组织炎症疾病和病情的加重，患者组织中的 IFN- γ 水平明显提高；同时就检出率来看，

通过 IFN- γ 水平的检测，患者的临床检出率较高，因此，通过对患者 IFN- γ 水平的检测，能够对患者疾病进行确诊，同时也能够实现病程的分期，进而为临床上针对性治疗提供参考。通过对真实世界数据进行分析，在 Csizsar 等^[5]对结肠直肠癌的研究中、徐新生等^[6]对乳腺癌的研究中、Ma 等^[7]对宫颈癌的研究中以及文定军等^[8]对膀胱癌的研究中，均对患者 IFN- γ 水平进行检测，结果均显示患者体内 IFN- γ 在肿瘤组织中的水平明显较高，存在特异性高表达的情况；同时在辛爱利等^[9]的研究中，通过检测 IFN- γ 水平在乳腺癌中的表达，结果显示，患者血清中 IFN- γ 水平明显高于正常人群，同时随着患者病情分期程度越高，患者血清内 IFN- γ 水平越高。诸多试验研究均提示患者血清中 IFN- γ 水平与患者疾病存在密切的联系，通过对 IFN- γ 水平的检测能够诊断患者的病情，同时还可实现对患者病情严重程度的分期。因此，与各平台的临床试验数据结果一致，本次试验基于真实世界数据资料，采用 IFN- γ 检测试剂盒(免疫荧光发光法)对炎症疾病、自身免疫疾病以及感染性疾病进行检测，结果显示 IFN- γ 水平与患者的病情发生和发展有关，能够实现对患者贫血、肾衰竭、贫血以及结核病的诊断和分期，为临床治疗提供了指导。可见真实世界数据在医疗器械临床应用评估中具有重要意义，通过对 IFN- γ 检测的真实世界数据进行分析，为本次项目研究使用 IFN- γ 检测试剂盒提供了资料，使得试验结果更具有可信度。

四、总结

综上所述，在本次真实世界数据项目研究中，通过给临床炎症疾病患者、自身免疫疾病患者以及感染性疾病患者采用 IFN- γ 检测试剂盒(免疫荧光发光法)进行血清学检查，统计相关的资料，同时与其它平台试验结果对比，结果显示，IFN- γ 检测试剂盒(免疫荧光发光法)检测在存在炎症疾病、炎症、感染等疾病的患者中，其 IFN- γ 水平较高，随着患者病情加重，IFN- γ 水平也呈现出上升的趋势，可见 IFN- γ 检测试剂盒(免疫荧光发光法)在临床疾病中的应用价值更高，可实现对患者疾病的诊断，可作为临床疾病诊断的血清学指标。

参考文献：

- [1]黄丽君,林坤培.结核杆菌 DNA、ADA、 γ -IFN 检测对结核性胸腔积液的诊断价值分析[J].临床医学工程,2016,23(7):917-918.
- [2]关伟,张东伟,崔文贤,钱璞,王曙辰.TB-SPOT.TB 试验、腺苷脱氢酶、 γ -干扰素对结核性胸膜炎的诊断价值[J].哈尔滨医科大学学报,2017,51(3):267-270.
- [3]彭昌. IFN- γ 含量测定在结核性胸膜炎患者临床诊断中的效果分析[J].中国医学创新,2018,15(7):104-107.
- [4]崔艳丽,刘卫国,李秋玉,李四清.血清中 INF- γ 、ADA 和 TB-IGRA 水平变化与结核性胸膜炎患者病情严重程度的关系研究[J].实验与检验医学,2019,0(2):253-255.
- [5]Csizsar A,Szentes THaraszti B,et al.The pattern of cytokine geneexpression in human colorectal carcinoma[J]. Pathol Oncol Res,2004,10(2):109-116.
- [6]徐新生,郭晓静,刘芳芳,等.浸润性 T 淋巴细胞及 Th 细胞因子在不同类型乳腺癌中的表达[J].中华乳腺病杂志(电子版).2009,(6).633-641.
- [7]MaD,Jiang C,Hu X,et al. Methylation patterns of the IFN-gam-ma gene in cervical cancer tissues[J].Sci Reports,2014,4:6331.
- [8]文定军,彭世波,张士龙,等.Smard7 蛋白分子及 IFN- γ 在人膀胱移行上皮细胞癌中表达的临床意义[J].临床泌尿外科杂志,2008,(5).367-369,371.
- [9]辛爱利, 李晓军.肾衰竭患者血清中 IFN- γ 的检测及临床意义[J].现代肿瘤学,2015 (21): 3104-3106.

作者简介:王颖; 1980 年 5 月出生,女;民族:汉族;籍贯:湖北武汉;中级职称;毕业学校:中国人民解放军第二军医大学;学历:本科;单位:天津市医疗器械审评查验中心。擅长:无源医疗器械的审评。

通讯作者:张晓光 1983 年 8 月 5 日 男 辽宁 工程师 本科 医疗器械

作者简介:杜瑶, 1995.08 出生,女,天津,助理工程师,硕士研究生,医疗器械与体外诊断试剂;