

受理号：CSZ1900208

体外诊断试剂产品注册技术审评报告

产品中文名称：醛酮还原酶 1B10 测定试剂盒
(时间分辨荧光免疫分析法)

产品管理类别：第三类

申请人名称：湖南莱拓福生物科技有限公司

国家药品监督管理局

医疗器械技术审评中心

目 录

基本信息.....	3
一、申请人名称	3
二、申请人住所	3
三、生产地址	3
技术审评概述.....	4
一、产品概述.....	4
二、临床前研究概述	5
三、临床评价概述	10
四、产品受益风险判定	11
综合评价意见.....	13

基本信息

一、申请人名称

湖南莱拓福生物科技有限公司

二、申请人住所

湖南省宁乡市金洲新区金沙东路027号

三、生产地址

湖南省宁乡市金洲新区金沙东路027号

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品主要组成成分

本检测试剂由校准品(6瓶/组)、生物素标记物、钨标记物、浓缩洗液、生物素标记物缓冲液、钨标记物缓冲液、包被酶标板、增强液、校准品稀释液、封片、自封袋组成。

其中包被酶标板上包被有兔抗AKR1B10多克隆抗体,生物素标记物为生物素标记鼠抗AKR1B10单克隆抗体。

(二) 产品预期用途

用于体外定量检测人血清中AKR1B10的含量。临床主要用于对确诊且术前AKR1B10阳性的原发性肝细胞肝癌手术患者进行动态监测以辅助判断疾病进程或手术治疗效果,不能作为原发性肝细胞肝癌早期诊断或确诊的依据,不用于普通人群的肿瘤筛查。

(三) 产品包装规格

96人份/盒。

(四) 产品检验原理

试剂盒采用双抗体夹心时间分辨荧光免疫分析法(IFMA法)定量检测人血清中AKR1B10蛋白浓度。以兔抗AKR1B10多克隆抗体包被反应板,用生物素(Biotin)标记鼠抗AKR1B10单克隆抗体做检测抗体,用钨标记链霉亲和素

(Streptavidin-Eu) 作为发光标记物。

检测时，将待测样本加入反应板微孔，样本中的AKR1B10与包被于微孔表面的兔抗AKR1B10多克隆抗体结合。洗涤后，加入生物素标记鼠抗AKR1B10单克隆抗体，鼠抗AKR1B10单克隆抗体与结合在反应板上的AKR1B10蛋白结合，洗涤后，加入钕标记链霉亲和素，钕标记链霉亲和素与结合在反应板上的鼠抗AKR1B10单克隆抗体上标记的生物素反应，在微孔表面形成免疫复合物：兔抗AKR1B10多克隆抗体-AKR1B10蛋白-鼠抗AKR1B10单克隆抗体-Biotin-Streptavidin-Eu。洗涤除去游离的钕标记链霉亲和素，加入增强液将复合物上的Eu³⁺解离到溶液中，并与增强液中的有效成份形成高荧光强度的螯合物，其荧光强度与样本中的AKR1B10蛋白浓度成正比。通过剂量-反应标准曲线得出样本AKR1B10浓度值。

二、临床前研究概述

(一) 主要原材料

1. 主要原材料的选择

本产品的主要原材料包括：钕标记链霉亲和素、醛酮还原酶1B10 (AKR1B10) 抗原、兔抗AKR1B10多克隆抗体、生物素标记鼠抗AKR1B10单克隆抗体，其中醛酮还原酶1B10抗原、兔抗AKR1B10多克隆抗体、生物素标记鼠抗AKR1B10单克隆抗体为申请人自行研制生产，其余原材料均为外购方式

获得。申请人选择有资质的供应商提供的原料，通过功能性试验，筛选出最佳原材料和合格供应商，并制定了各主要原材料的技术要求和质量标准并经检验合格。

2.企业参考品设置情况

申请人设计了完整的企业参考品，包括线性参考品、空白限参考品、重复性参考品、准确度参考品、特异性参考品。具体如下：

线性参考品1份，为临床阳性样本，经添加稀释的AKR1B10抗原溶液制备而成，浓度为5700~6000pg/mL。

空白限参考品1份，为校准品稀释液。

重复性参考品2份，为临床阳性样本，经添加稀释的AKR1B10抗原溶液制备而成，浓度分别为1800~2200pg/mL和900~1100pg/mL。

准确度参考品2份，为临床阳性样本，经添加稀释的AKR1B10抗原溶液制备而成，浓度分别为4000~5000pg/mL和0~500pg/mL。

特异性参考品2份，为市售的AFP、CEA抗原，用稀释缓冲液稀释制备而成，AFP特异性参考品浓度为 $1000\pm 100\text{ng/mL}$ ，CEA特异性参考品浓度为 $100\pm 10\text{ng/mL}$ 。

(二)生产工艺及反应体系研究

申请人通过对试剂主要生产工艺的研究，确定了最佳生产工艺。申请人对反应体系研究包括样本要求、样本用量、

试剂用量、各检测步骤的反应时间、洗涤次数等，通过一系列研究，最终确定了最佳的反应体系。通过10份不同浓度的AKR1B10阳性血清样本体外37℃模拟实验研究确定，标志物的半衰期为22.3h。

（三）分析性能评估

本产品分析性能评估内容包括外观、线性、空白限、精密度、准确度、特异性、干扰因素的评估等。申请人提交了三批产品在适用机型上的性能评估资料。

在线性性能评估中，申请人对线性参考品与低值血清或生理盐水等比稀释6个浓度水平的样本进行检测，结果显示本产品在105pg/mL~6000pg/mL范围内，线性相关系数r不低于0.9900，符合要求。

在空白限性能评估中，申请人对空白限参考品重复测定20次，计算浓度值，最终确定并验证本试剂盒的空白限为100pg/mL。

在精密度性能评估中，申请人对不同浓度的参考品（含高值、低值和cutoff值附近浓度值）进行检测，分别评估了批内、批间、室内、室间、日内、日间、不同操作者、不同仪器之间的精密度。结果显示：检测结果的变异系数（CV值）均不高于10.0%，表明本产品的批内、批间、室内、室间、日内、日间、不同操作者、不同仪器之间的重复性均符合要求。

在准确度性能评估中，申请人对准确度参考品（含高值

和低值两个浓度水平)按比例混合,进行检测,计算回收率,符合要求。

在特异性性能评估中,申请人对两个特异性参考品进行检测,结果显示检测结果均不高于100pg/mL,符合要求。

在干扰因素的性能评估中,申请人对常见干扰物质(溶血、脂血、黄疸、生物素)、自身免疫性抗体(类风湿因子、抗核抗体、人抗鼠抗体)、结构相似的蛋白(AKR1B1)、常见抗肿瘤药物(索拉非尼、奥沙利铂、表柔比星)、常见解热抗炎药物(阿司匹林)、常见病原体(乙型肝炎表面抗原)、肝部异常常规检测相关生物标志物(甲胎蛋白)、肠道异常常规检测相关生物标志物(癌胚抗原、糖类抗原19-9)等进行了研究。

结果显示:低于表1中浓度指标的干扰物质不会对本产品的检测结果产生干扰;抗核抗体ANA不影响实验结果;人抗鼠抗体(HAMA)、类风湿因子(RF)对本产品有干扰。

表1. 用于干扰因素研究的干扰物质

干扰因素	浓度指标	干扰因素	浓度指标
血红蛋白	300mg/dL	索拉非尼	100µg/mL
甘油三酯	600mg/dL	奥沙利铂	100µg/mL
胆红素	40mg/dL	表柔比星	100µg/mL
生物素	40ng/mL	阿司匹林	500µg/mL
甲胎蛋白	1000ng/mL	AKR1B1	50ng/mL

癌胚抗原	500ng/mL	乙型肝炎表面抗原	160mIU/mL
糖类抗原19-9	800U/mL		

(四) 阳性判断值研究

申请人采用ROC曲线法确定阳性判断值。申请人用本产品对107例临床病理确诊为原发性肝细胞肝癌患者术前血清标本和447例健康人血清标本，30例乙型肝炎标本，30例其他肝部良性疾病标本，30例肝硬化标本，30例转移性肝癌标本，进行检测，采用受试者工作特征（ROC）曲线方法确定临界值（cutoff）为215pg/mL。

申请人另对201例健康人血清样本进行检测，其检测数据呈偏态分布，血清AKR1B10检测结果 P_{95} 为213.225 pg/mL，经四舍五入后确定95% < 213 pg/mL。

(五) 稳定性研究

申请人对本产品的实时稳定性、开封稳定性等进行了研究，确定了各种条件下本产品的有效保存时间；同时对不同温度储存条件下临床样本储存稳定性及冻融稳定性进行了研究，确定了各种储存条件下临床样本的有效保存时间及冻融次数。

产品实时稳定性研究：采用三批试剂进行研究，试剂保存在2~8℃条件下，分别保存0、1、2、3、6、9、11、12、13、14个月时取出，对试剂盒外观、线性、空白限、重复性、准

确度和特异性进行考察，各项性能指标均符合要求。因此确定申报产品的效期稳定性为：2~8℃保存，有效期为12个月。

样本稳定性：采用10个不同浓度的临床血清样本分别放置在-80℃、-20℃、2~8℃、20~25℃条件下存放一定时间后取出，用本产品检测样本中AKR1B10浓度，与血清初浓度相比较，看浓度是否发生明显变化，以确定在对应温度储存条件下的样本稳定性，结果显示：血清样品在20~25℃环境下可以保存8小时，在2~8℃环境下可以保存7天；如果需要长期保存，则建议在-80℃或-20℃环境下保存（-20℃环境下可以保存12个月）。

三、临床评价概述

申请人在中国医学科学院北京协和医院、湖南省人民医院和湖南省肿瘤医院共三家临床试验机构完成了临床试验。

临床试验采用试验用体外诊断试剂与病理诊断结果进行比较研究的方法，对产品临床性能进行评价。入组病例包括原发性肝细胞肝癌、肝硬化、病毒性肝炎、其他肝部良性疾病、其他恶性肿瘤患者及干扰样本，样本类型为非抗凝血清样本。临床试验共入组受试者1584例，其中非随访病例1483例，随访病例101例。实验结果显示：

1483例非随访病例中，申报产品与病理诊断结果对比，灵敏度为71.90%（95%CI: 67.63%，76.16%），特异度为82.20%（95%CI: 79.89%，84.50%），总符合率为79.23%（95%CI:

77.17%, 81.30%), Kappa值为0.5164, (95%CI: 0.4696, 0.5633), 结果显示检测结果与病理诊断结果具有中等一致性。

在101例随访病例中, 受试者在接受肝癌切除术后1~2天内, 血清AKR1B10水平与术前相比呈现大幅度下降, 其AKR1B10平均下降率为 $50.59\% \pm 27.79\%$, 至术后3~4天时, AKR1B10平均下降率达 $68.47\% \pm 27.35\%$, 至术后1~3个月时, AKR1B10平均下降率达 $69.74\% \pm 27.88\%$, 表明患有原发性肝细胞肝癌的受试者接受有效手术治疗后, 其血清AKR1B10平均水平呈下降趋势。

全部随访的101例病例中有70例受试者术前AKR1B10结果为阳性, 此部分病例中, 申报产品术后检测结果与术后影像学结果对比, 其阳性符合率为88.89% (95%CI: 51.75%, 99.72%), 阴性符合率为86.89% (95%CI: 75.78%, 94.16%), 总符合率为87.14% (95%CI: 76.99%, 93.95%)。

综上, 该产品临床试验设计符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的相关要求, 临床试验结果显示该产品临床性能可较好满足临床需求。

四、产品受益风险判定

根据申请人提供的申报资料, 经综合评价, 在目前认知水平上, 认为该产品能够较大程度地满足医疗需求, 预期为适用人群带来的受益大于风险。但为保证用械安全, 基于对主要剩余风险的规避, 需在说明书中提示以下信息:

1.AKR1B10的水平不能用作肝细胞肝癌或其他疾病存在与否的绝对证据，AKR1B10的检测结果可以和其他诊断检查手段联合应用，但不应取代任何已存在的临床检查。

2.术前AKR1B10阴性的原发性肝细胞癌手术患者不宜使用AKR1B10指标进行动态监测以辅助判断疾病进程或手术治疗效果。

3.AKR1B10指标在部分肝硬化与肝内胆管细胞癌中有非特异性表达，提示该指标宜用于确诊的原发性肝细胞肝癌手术患者进行动态监测以辅助判断疾病进程或手术治疗效果，不能作为原发性肝细胞肝癌早期诊断或确诊的依据。

综合评价意见

本申报项目为境内第三类医疗器械产品注册，属于境内同品种首个产品。申请人的注册申报资料符合现行要求，依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令 第 680 号）、《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令 2014 年第 5 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经系统评价后，建议准予注册。

2022 年 1 月 24 日

附件：产品说明书

醛酮还原酶 1B10 测定试剂盒（时间分辨荧光免疫分析法）

说明书

【产品名称】

通用名称：醛酮还原酶 1B10 测定试剂盒（时间分辨荧光免疫分析法）

【包装规格】

96 人份/盒

【预期用途】

本产品适用于体外定量检测人血清中 AKR1B10 的含量。临床主要用于对确诊且术前 AKR1B10 阳性的原发性肝细胞肝癌手术患者进行动态监测以辅助判断疾病进程或手术治疗效果，不能作为原发性肝细胞肝癌早期诊断或确诊的依据，不用于普通人群的肿瘤筛查。

醛酮还原酶 1B10（Aldo-keto Reductase 1B10，AKR1B10），也称醛糖还原酶相似蛋白-1（ARL-1）。该蛋白由 316 个氨基酸构成，分子量为 36.02 kDa。在正常人体组织中，AKR1B10 主要在小肠和结肠中高表达，在肝脏中有极低水平表达。AKR1B10 蛋白通过调节脂肪酸/脂质代谢和消除活性羰基有毒化合物而促进细胞生存与生长。

研究发现，70%以上的原发性肝细胞肝癌患者血清中的 AKR1B10 含量明显升高；原发性肝细胞肝癌初治患者经手术切除肿瘤后，术后血清中的 AKR1B10 含量明显降低。高水平的 AKR1B10 血清水平增高主要见于原发性肝细胞肝癌。肝硬化、胆管细胞癌中的 AKR1B10 水平会出现轻度升高。

没有文献报道经过其它有效治疗（包括放疗、化疗和抗肿瘤治疗等）的肝细胞肝癌患者、孕妇或哺乳期女性、肝细胞肝癌合并患有其他癌症的患者中 AKR1B10 的水平。

【检验原理】

本试剂盒采用双抗体夹心时间分辨荧光免疫分析法（IFMA 法）定量检测人血清中 AKR1B10 蛋白浓度。以兔抗 AKR1B10 多克隆抗体包被反应板，用生物素标记鼠抗 AKR1B10 单克隆抗体做检测抗体，用铕标记链霉亲和素作为发光标记物。待测样本加入反应板微孔后，样本中的 AKR1B10 与包被于微孔表面的兔抗 AKR1B10 多克隆抗体结合。洗涤后，加入生物素(biotin)标记的鼠抗 AKR1B10 单克隆抗体，鼠抗 AKR1B10 单克隆抗体与结合在反应板上的 AKR1B10 蛋白结合，洗涤后，加入铕标记的链霉亲和素（Streptavidin-Eu），铕标记的链霉亲和素与结合在反应板上的鼠抗 AKR1B10 单克隆抗体上标记的生物素反应，在微孔表

面形成免疫复合物：兔抗 AKR1B10 多克隆抗体-AKR1B10 蛋白-鼠抗 AKR1B10 单克隆抗体-Biotin-Streptavidin-Eu。洗涤除去游离的铕标记链霉亲和素，加入增强液将复合物上的 Eu^{3+} 解离到溶液中，并与增强液中的有效成份形成高荧光强度的螯合物，其荧光强度与样本中的 AKR1B10 蛋白浓度成正比。通过剂量——反应标准曲线得出样本 AKR1B10 浓度值。

【主要组成成分】

1. AKR1B10 校准品，6 瓶，冻干品，内含重组 AKR1B10 蛋白（表达载体：pQE80L），Tris-HCl 缓冲液，含有一定量的 BSA，防腐剂。分别为 A、B、C、D、E、F；分别为 0 pg/mL、375 pg/mL、750 pg/mL、1500 pg/mL、3000 pg/mL、6000 pg/mL；用时以 1mL 校准品稀释液溶解。（溯源到湖南莱拓福生物科技有限公司 AKR1B10 工作校准品）。
2. 生物素标记物：1 瓶（0.24mL）；生物素标记的鼠抗 AKR1B10 单克隆抗体浓度 20 $\mu\text{g/mL}$ ，Tris-HCl 缓冲液，含有一定量的 BSA，防腐剂。使用前按需求量用生物素标记物缓冲液作 1:50 倍稀释。
3. 铕标记物：1 瓶（12 μL ）；内含铕标记的链霉亲和素浓度 100 $\mu\text{g/mL}$ ，Tris-HCl 缓冲液，含有一定量的 BSA，防腐剂。使用前按需求量用铕标记物缓冲液作 1:1000 倍稀释。
4. 浓缩洗液：1 瓶（40mL），Tris-HCl 缓冲液，含有一定量的氯化钠、吐温-20。使用前用去离子水作 1:25 倍稀释。
5. 生物素标记物缓冲液：1 瓶（12mL），Tris-HCl 缓冲液，含有一定量的 BSA，防腐剂。
6. 铕标记物缓冲液：1 瓶（12mL），Tris-HCl 缓冲液，含有一定量的 BSA，防腐剂。
7. 包被酶标板：1 块（12 $\times$ 8，包被有兔抗 AKR1B10 多克隆抗体）；浓度 10 $\mu\text{g/mL}$ 。
8. 增强液：1 瓶（12mL），直接使用。
9. 校准品稀释液：1 瓶（12mL），Tris-HCl 缓冲液，含有一定量的 BSA，防腐剂。
10. 封片：3 片（封板用）。
11. 自封袋：1 个。

注：不同批号的试剂盒中的组分不能混用。

需要，但未提供的物品：

AKR1B10 质控品：生产商：湖南莱拓福生物科技有限公司，货号：LTF0010，内含重组 AKR1B10 蛋白，防腐剂。

【储存条件及有效期】

试剂盒应在 2~8 $^{\circ}\text{C}$ 下干燥保存，有效期为 12 个月，贮存时避免重压并应防潮、避光、避热。

开封后置于 2~8℃干燥可保存 7 天，其中酶标板开封后应放置于自封袋中保存，冻干粉复溶后立即使用。

生产日期及有效期：见包装标签。

【适用仪器】

苏州新波生物技术有限公司生产的 ANYTEST、ANYTEST-NZ 时间分辨荧光分析仪和 EasyCuta 全自动时间分辨荧光分析仪。

广州市丰华生物工程有限公司生产的 AutoTRFIA-4 自动荧光免疫分析仪。

深圳市爱康生物科技有限公司生产的 DR6660-4 自动时间分辨荧光免疫分析仪。

【样本要求】

血清样品在 20~25℃环境下可以保存 8 小时，在 2~8℃环境下可以保存 7 天；如果需要长期保存，则建议在-80℃或-20℃环境下保存（-20℃环境下可以保存 12 个月）；冻融次数不得超过 2 次，避免反复冻融。

避免溶血、脂血的样品。

【检验方法】

1. 试剂的准备：将 40mL 浓缩洗液和 960mL 去离子水在干净的洗液瓶中混合，作为工作洗涤液备用。建议按需求量进行稀释。
2. 将试剂盒所有组分、待测样品和所需数量的微孔反应条平衡至室温（20~25℃）。校准品开启后请尽快使用并尽量避免重复使用。板条若一次未能用完，剩余板条用自封袋封口后密封保存。在使用前 1 小时内稀释生物素标记物和铑标记物，配好的标记物要在 1 小时内使用，如没有使用或用剩的标记物应丢弃。
3. 吸取 100μL AKR1B10 校准品或待检样本，按顺序加入微孔反应条小孔中并加贴封片，室温慢速振动孵育 60 分钟。
4. 稀释生物素标记抗体：用生物素标记抗体缓冲液按 1:50 稀释生物素标记抗体，混匀制成生物素标记物工作液，备用。建议按需求量进行稀释。
5. 在第一次孵育（步骤 3）结束后，小心将微孔反应条上的封片揭下并弃掉，将微孔反应条放入洗板机吸干各孔并每孔注入洗涤液 400μL，再吸干各孔，重复以上洗涤 3 次，共洗涤 4 次。最后一次洗涤后将微孔反应条在无尘纸上拍干。
6. 每孔中加入 100μL 生物素标记抗体，并加贴封片，室温慢速振动孵育 40 分钟。
7. 稀释铑标记物：用铑标记物缓冲液按 1:1000 稀释铑标记物，混匀，制成铑标记物工作液，备用。建议按需求量进行稀释。
8. 第二次孵育（步骤 6）结束后，小心将微孔反应条上的封片揭下并弃掉，将微孔反应条放入洗板机吸干各孔并每孔注入洗涤液 400μL，再吸干各孔，重复以上洗涤 3 次，共洗涤 4 次。最后一次洗涤后将微孔反应条在无尘纸上拍干。

9. 每孔中加入 100 μ L 铈标记物工作液，并加贴封片，室温慢速振动孵育 30 分钟。
10. 第三次孵育（步骤 9）结束后，小心将微孔反应条上的封片揭下并弃掉，将微孔反应条放入洗板机吸干各孔并每孔注入洗涤液 400 μ L，再吸干各孔，重复以上洗涤 3 次，共洗涤 4 次。最后一次洗涤后将微孔反应条在无尘纸上拍干。
11. 每一孔中加入增强液 100 μ L（加样过程中避免碰到小孔边缘或其中的试剂，避免污染），微孔反应条在室温下，用振荡仪轻摇 5 分钟。
12. 结果测定：测量时，检查程序的参数是否如下所示。如不符，请修改。

ASSAY TYPE（分析类型）：IFMA（时间分辨荧光免疫分析法）

FITTING METHOD（曲线拟合方式）：LINEAR FIT（线性拟合）

X-AXIS（X 轴）：LOG

Y-AXIS（Y 轴）：LOG-B

BLANKS（背景孔数）：2

STANDARDS（校准品）：5

STANDARDS REPLICATES（校准品复孔数）：2

STANDARD CONC（校准品浓度）：B

STANDARD CONC（校准品浓度）：C

STANDARD CONC（校准品浓度）：D

STANDARD CONC（校准品浓度）：E

STANDARD CONC（校准品浓度）：F

UNKNOWN REPLICATES（待测样品孔数）：1

【参考区间】

用本试剂盒对 107 例临床病理确诊为原发性肝细胞肝癌患者术前血清标本和 447 例健康人血清标本，30 例病毒性肝炎标本，30 例其他肝部良性疾病标本，30 例肝硬化标本，30 例转移性肝癌标本，进行检测，采用受试者工作特征(ROC)曲线方法确定临界值（cutoff）为 215pg/mL。

对 201 例健康人血清样本进行检测，其检测数据呈偏态分布，血清 AKR1B10 检测结果 95%<213 pg/mL。

注：本试剂参考区间的建立仅针对临床试验样本，建议各实验室根据各自地区人群、年龄、性别、饮食等情况，建立各自的参考区间。

【检验结果的解释】

以下两点如不符合要求，应重新进行实验。

- （1）剂量反应标准曲线的线性相关系数 r 值应>0.9900。
- （2）呈非典型的剂量反应曲线。若样本中的 AKR1B10 含量大于 6000pg/mL，请用生理盐水稀释后再测量，稀释后浓度应在测量范围内（可用生理盐水做 1:1~1:20 倍稀释，稀释完应尽快检验）。

【检验方法的局限性】

1. 测试时必须严格按照说明书步骤操作，否则可能会产生错误结果；样本若存在个别操作及技术上的原因，会造成结果出错；若结果可疑，请重新测试。
2. AKR1B10 的水平不能用作肝细胞肝癌或其他疾病存在与否的绝对证据，AKR1B10 的检测结果可以和其他诊断检查手段联合应用，它不应取代任何已存在的临床检查。
3. 术前 AKR1B10 阴性的原发性肝细胞癌手术患者不宜使用 AKR1B10 指标进行动态监测以辅助判断疾病进程或手术治疗效果。
4. AKR1B10 指标在部分肝硬化与肝内胆管细胞癌中有非特异性表达，提示该指标仅可用于确诊的原发性肝细胞肝癌手术患者进行动态监测以辅助判断疾病进程或手术治疗效果，不能作为原发性肝细胞肝癌早期诊断或确诊的依据。
5. AKR1B10 的半衰期为 22.3h（该半衰期通过 10 份不同浓度的 AKR1B10 阳性血清样本体外 37°C 模拟实验研究确定）。

【产品性能指标】

1. 线性：试剂盒在 105 pg/mL~6000 pg/mL 范围内，线性相关系数 r 应不低于 0.9900。
2. 空白限：不高于 100pg/mL。
3. 重复性：变异系数 CV 不高于 10.0%。
4. 批间差：批间变异系数 CV 不高于 15.0%。
5. 准确度：回收率应在 85%~115% 范围内。
6. 分析特异性及干扰：
 - 6.1 特异性：测定 1000 ng/mL 的 AFP、100 ng/mL 的 CEA，测定结果应不高于 100 pg/mL。
 - 6.2 干扰：在血红蛋白浓度 $\leq 300\text{mg/dL}$ 、甘油三酯浓度 $\leq 600\text{mg/dL}$ 、胆红素浓度 $\leq 40\text{mg/dL}$ 、生物素浓度 $\leq 40\text{ng/mL}$ 浓度水平下，干扰率在预期值 $\pm 10\%$ 以内。
结构类似物：AKR1B1 $\leq 50\text{ng/mL}$ ；常见抗肿瘤药物：索拉非尼浓度 $\leq 100\mu\text{g/mL}$ 、奥沙利铂浓度 $\leq 100\mu\text{g/mL}$ 、表柔比星浓度 $\leq 100\mu\text{g/mL}$ ；常见解热抗炎药物：阿司匹林浓度 $\leq 500\mu\text{g/mL}$ 、常见病原体：HBsAg 浓度 $\leq 160\text{mIU/mL}$ ；常见肝部异常标志物：AFP 浓度 $\leq 1000\text{ng/mL}$ ；常见肠道异常标志物：CEA 浓度 $\leq 500\text{ng/mL}$ 、CA19-9 浓度 $\leq 800\text{U/mL}$ ；干扰率在预期值 $\pm 10\%$ 以内。
抗核抗体 ANA 不影响实验结果；
人抗鼠抗体（HAMA）、类风湿因子（RF）对本产品有干扰。
7. 精密度：精密度依据美国国家临床实验室标准化委员会（NCCLS）EP5-A2 方案制定，对 3 份 AKR1B10 样本，采用同一批试剂，每天做 2 批，每批重复检测 2 次，共进行 20 天，实验结果如下：

样本	n	X	批内变异		总变异	
			SD	CV%	SD	CV%
P1	80	1003.00	29.68	2.94	50.78	5.02
P2	80	2022.47	40.00	1.99	78.15	3.88
P3	80	239.96	12.73	5.30	17.16	7.14

8. 检测 81 例肝内胆管细胞癌样本，检测结果大于参考区间的样本有 33 例，提示 AKR1B10 指标在部分肝内胆管细胞癌中有非特异性表达。

9. 临床试验研究的 1483 例非随访病例中，申报产品与病理诊断结果对比，灵敏度为 71.90% (95%CI: 67.63%, 76.16%)，特异度为 82.20% (95%CI: 79.89%, 84.50%)，总符合率为 79.23% (95%CI: 77.17%, 81.30%)。全部随访的 101 例病例中有 70 例受试者术前 AKR1B10 结果为阳性，此部分病例中，申报产品术后检测结果与术后影像学结果对比，其阳性符合率为 88.89% (95%CI: 51.75%, 99.72%)，阴性符合率为 86.89% (95%CI: 75.78%, 94.16%)，总符合率为 87.14% (95%CI: 76.99%, 93.95%)。

【注意事项】

1. 本品预期由医院有检验资质人员使用，仅用于体外诊断使用，请勿重复使用，不同批号的试剂盒中的组分不能混用，过期产品勿用。
2. 应避免实验环境温度过高，低温保存的试剂组分和待测样品需要平衡至室温。
3. 为保证实验的准确性，处理血清样本时应做到没有纤维蛋白、红细胞等，并要保证血清样本吸取的量的准确性，否则容易引起测量值的差异。
4. 洗板机在洗涤时，确认微孔板注满洗液；洗涤完成后保证微孔残留液最小；最后一次洗涤时将微孔板倒扣于无尘吸水纸上拍干。
5. 加增强液时吸头应悬空，避免碰到小孔边缘或其中试剂造成增强液的污染。
6. 使用医用蒸馏水或去离子水配制洗涤液。
7. 使用干净的一次性容器配制铋标记物工作液，应避免铋标记物缓冲液进入未使用的铋标记物原液中。
8. 所有的待测样品、洗涤液和各种废弃物均应该作为潜在污染源对待，请按传染病实验室操作规范进行操作。

【参考文献】

1. Cao D, Fan ST, Chung SS. Identification and characterization of a novel human aldose reductase-like gene. J Biol Chem. 1998; 273(19): 11429-35.
2. Liu Z, Yan R, Al-Salman A, Shen Y, Bu Y, Ma J, Luo DX, Huang C, Jiang Y, Wilber A, Mo YY, Huang MC, Zhao Y, Cao D. Epidermal growth factor induces tumour marker AKR1B10 expression through activator protein-1 signalling in hepatocellular carcinoma cells. Biochem J. 2012, 442(2): 273-82.

3. Ye X, Li C, Zu X, Lin L, Liu Q, Liu J, Xu G, Chen Z, Xu Y, Liu L, Luo D, Cao Z, Shi G, Feng Z, Deng H, Liao Q, Cai C, Liao D, Wang J, Jin J, and Cao D. A Large-Scale Multicenter Study Validates AKR1B10 as a New Prevalent Serum Marker for Detection of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology, 2019, 69(6):2489-2501.

【基本信息】

注册人/生产企业名称：湖南莱拓福生物科技有限公司

住所：湖南省宁乡市金洲新区金沙东路 027 号

邮编：410600

联系方式：0731-87170078

售后服务单位名称：

联系方式：

生产地址：湖南省宁乡市金洲新区金沙东路 027 号

邮编：410600

生产许可证编号：

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

【说明书核准及修改日期】

