

· 中国国家出生队列 ·

中国国家出生队列研究质量控制策略与措施

夏彦恺^{1,2} 蒋涛^{2,3} 刘聪⁴ 杜江波⁴ 林苑^{2,5} 蒋杨倩⁴ 赵杨³ 周昆⁴ 刘晓宇⁴
靳光付^{2,3} 马红霞^{2,3} 胡志斌^{2,3} 沈洪兵^{2,3}

¹南京医科大学公共卫生学院教育部现代毒理学重点实验室 211166; ²南京医科大学生殖医学国家重点实验室 全球健康研究中心 211166; ³南京医科大学公共卫生学院生物统计学系 211166; ⁴南京医科大学公共卫生学院流行病学系 211166; ⁵南京医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系 211166

通信作者: 沈洪兵, Email: hbshen@njmu.edu.cn

【摘要】 出生队列是研究孕前和孕期各种环境暴露因素与胎儿、婴幼儿、青少年健康之间关系的有效方法。出生队列建设周期长、环节众多,研究质量可能受到多种因素的影响。本文对中国国家出生队列建设过程中的各项质量保证和质量控制措施进行梳理,归纳总结建设经验。以期为相关队列研究提供经验,减少相关因素对队列研究的影响,提升队列研究质量。中国国家出生队列在质量保证的顶层设计方面采取一系列措施保障研究质量,包括研究中心筛选、成员管理系统开发、标准化操作流程制定及工作人员规范化培训;在质量控制方面,包括针对队列数据产生过程的实时、及时、定时质控,针对生物样本采集、处理及保存的全周期质控,以及针对参与工作人员的培训、督查和量化考核的全面立体质控。

【关键词】 出生队列; 质量控制; 队列

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1000200)

Quality control and measures of China National Birth Cohort

Xia Yankai^{1,2}, Jiang Tao^{2,3}, Liu Cong⁴, Du Jiangbo⁴, Lin Yuan^{2,5}, Jiang Yangqian⁴, Zhao Yang³, Zhou Kun⁴, Liu Xiaoyu⁴, Jin Guangfu^{2,3}, Ma Hongxia^{2,3}, Hu Zhibin^{2,3}, Shen Hongbing^{2,3}

¹Key Laboratory of Modern Toxicology of Ministry of Education, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ²State Key Laboratory of Reproductive Medicine, Center for Global Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ³Department of Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ⁴Department of Epidemiology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ⁵Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

Corresponding author: Shen Hongbing, Email: hbshen@njmu.edu.cn

【Abstract】 Birth cohort is an effective method to explore the relationship between various prepregnant and pregnant exposures and the health of fetuses, infants and young children. It is a long construction period to build a birth cohort and the quality of research may be affected by many factors. This paper reviews the quality assurance and quality control measures in the process of China National Birth Cohort (CNBC), and summarizes the construction experience. We aim to provide experience for related cohort studies, which could improve the quality of cohort studies through removing the impact of related factors. CNBC adopted a series of measures to ensure the

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20201211-01403

收稿日期 2020-12-11 本文编辑 李银鸽

引用本文: 夏彦恺, 蒋涛, 刘聪, 等. 中国国家出生队列研究质量控制策略与措施[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(4): 575-578. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20201211-01403.



quality of research in the top-level design of quality assurance, including screening research center, developing member management system, formulating standard operating procedures and training staff by it. In terms of quality control, it includes real-time, timely and timing quality control for the process of data generation, full-cycle quality control for biological sample collection, processing, storage and comprehensive three-dimensional quality control for staff training, supervision and quantitative assessment.

【Key words】 Birth cohort; Quality control; Cohort

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC1000200)

出生队列研究着眼于早期生命孕育阶段,是研究孕前和孕期各种环境暴露因素与胎儿、婴幼儿以及青少年健康之间关系的有效方法,同时也是研究生殖健康、孕期健康等相关因果关系的金标准,对预防儿童在生命历程中出现的健康问题具有深远价值。出生队列研究是一项长期而艰巨的工作,资料和样本的收集可能受到多种因素的影响,并且其队列成员的纳入和出现结局是一种动态连续的过程,即纳入、妊娠期随访、子代随访等环节同时进行,这大大增加了随访难度。因此,制定质量控制措施并严格执行对保障研究的可靠性和真实性十分重要^[1-5]。

中国国家出生队列(China National Birth Cohort, CNBC),是由南京医科大学联合国内 12 个省(自治区、直辖市)的 26 家单位建立,采用辅助生殖人群和自然妊娠人群两组对比设计,从辅助生殖孕前治疗,孕早、孕中、孕晚期到子代 3 岁,进行多随访节点问卷调查、临床信息摘录以及外周血、尿液、卵泡液、精液等多种类型生物样本采集^[6]。在建设过程中,CNBC 首先将南京市妇幼保健院和苏州市立医院两家参与单位打造成示范研究中心,并逐步将示范中心的培训与建设标准推广至其他参与单位。CNBC 通过建设设计及实施过程中采取了一系列先进而严格的质量保障和质量控制措施,保证了研究的可靠性,同时还形成了特色鲜明的质控流程。

一、CNBC 建设质量保证的顶层设计

质量保证是指为确保出生队列研究数据的准确性、完整性、一致性和可靠性而采取相应的措施和活动,是质量管理的重要组成部分^[1]。南京医科大学及项目所有的参与单位和研究医院的医学伦理委员会批准了此项研究。在参与者充分知情同意的前提下,CNBC 对辅助生殖和自然妊娠家庭各时期的暴露信息和生物样本进行收集,实施前需要准确评估研究结局和潜在危险及保护因素对研究结局发生和发展的影响,充分考虑可能影响研究结

局的未精确测量因素和未测量因素。因此,在 CNBC 建设启动之前,项目组进行了细致的研究规划和严格的质量控制设计,包括筛选出生队列研究中心、制定实施各环节标准化操作流程(standard operating procedures, SOP)、开发队列成员信息管理系统和样本库管理系统以及培训工作人员等。

1. 设立研究中心资格审查标准:CNBC 成员的现场纳入、随访需要依托于医院的生殖中心、产科、儿童保健科等科室;医院科室水平以及合作的积极性都影响队列研究的开展以及质量。CNBC 根据队列建设所需的软硬件设施及要求,对计划纳入研究的医院进行全面考察,综合筛选之后确定 26 家研究中心。以示范研究中心为例,CNBC 要求将出生队列建设融入科室的日常工作,提高科室参与的积极性,并且要求采取在医疗相关系统中设置成员标记、将样本采集与检验科系统结合等措施,降低数据信息和生物样本收集的缺失率。此外,对研究中心工作的年度考核机制已推广至江苏省 4 个研究中心,每年根据指标完成情况以及项目组督导结果对分中心研究质量进行评判,未达到要求者不再作为 CNBC 研究分中心。

2. 制定、完善 SOP: SOP 是帮助指导调查人员进行复杂的随访调查、样本处理等工作时,提高效率、保障质量,同时减少违规和错误操作的一套操作指南。CNBC 项目组针对数据采集、生物样本采集以及人员培训 3 个方面制定了一系列 SOP,如“研究对象的纳入和随访 SOP”“数据质控 SOP”等。质控人员每月督查 SOP 执行情况,对不符合规范给予指导,以确保获得高质量、结果稳定可信的研究结果。同时,根据研究需要以及现场反馈不断对 SOP 进行完善优化。

3. 开发云端信息化平台:CNBC 的建设面临参与中心分散于全国各地、参与者二次生育重复入组、样本种类数量繁多等问题,传统队列的管理方式已无法满足现阶段的管理要求。因此,CNBC 专门研发了一套队列成员管理系统,用于出生队列成

员的注册、访视和管理。在系统中通过唯一识别码,对队列成员每个时期随访、样本收集以及结局等信息进行编辑和管理。此外,CNBC使用“无纸化”电子化问卷代替传统的纸质问卷进行各阶段数据收集,不仅消除录入过程出现的错误还可以通过限定输入内容和格式对数据进行初步质控。

4. 建设人员培训考核机制:出生队列研究需要大量的工作人员从事随访调查、样本采集、数据整理等工作,出生队列团队人员的素质和专业化程度是影响队列建设质量的重要因素^[7]。在示范研究中心,参与人员均进行基本职责培训和专业技能(现场随访、儿童发育评估和数据质控)培训,经考核合格后再上岗开展相应的工作。所有专职人员还应参加定期培训和阶段性考核。确保所有人员长期保持良好的开展相关工作能力,从而保证队列建设高质量地推进。

二、CNBC 质量控制具体实施要点

出生队列建设周期长、环节众多,数据(问卷数据和样本)收集的过程中,可能在多个环节出现数据的遗漏、错误或逻辑异常。在整个研究过程中必须严格实施质量控制流程。质量控制是在数据收集期间和之后识别和纠正数据中的偏差或过度噪声的来源,为使研究达到质量要求而采取的技术措施和管理措施方面的活动^[1]。CNBC采取的措施包括不同类型数据质量控制、样本及耗材质量全周期控制、人员工作质量立体控制措施。

1. 数据质量控制措施:数据收集是出生队列建设的主要内容,问卷的设置、调查员的表达方式、人员操作一致性和规范性等多个方面都会影响数据的质量^[8]。出生队列数据采集是持续不断进行的过程,CNBC对数据采集过程设置了实时质控、在数据采集之后进行及时质控、对数据采集方式采取定时质控。

CNBC使用电子化问卷收集数据时,在其中设置了限定输入格式,识别提醒缺项、漏项或不合理值、基础逻辑跳转等功能。如输入“睡眠时长”答题超过 24 h,则会跳出“该值超过范围”的提示,告知调查员输入正确答案。每天在全国研究中心现场收集的原始问卷数据加密传输保存至云端后,CNBC专职质控人员使用事先编写好的程序对产生的问卷数据进行可信度和逻辑核查,包括问卷编号和数据缺失及错误、重复题目一致率、逻辑条件正确性等。质控结果生成“质控反馈表”,并在当天反馈给调查现场工作人员,及时进行核查纠正。如

曾妊娠次数应为曾活产数、曾流产数以及曾不良妊娠数之和,核查问卷时若发现上述逻辑存在错误,则将该成员问卷退回调查现场,经核实后再次提交。

出生队列覆盖多个研究中心,多个随访节点,问卷调查由大量调查员参与完成,调查偏倚可能对调查数据产生重大影响。CNBC在电子问卷中配备录音功能,对调查过程进行录音记录,一方面可以促进调查员为提高调查质量进行自我约束,另一方面可以通过抽检录音发现一些不规范的调查方式并纠正。CNBC首先在示范中心实行问卷录音抽查,各研究中心每月随机抽取 5% 的问卷,针对漏问和诱导性询问等不正确调查方式、录音记录与电子问卷记录一致率等方面进行质控。录音质控结果每月反馈各研究中心,要求其调查不规范者进行再培训。

此外,考虑到参与 CNBC 的研究中心的检测方法、仪器以及人群特征等可能存在的差异,CNBC在收集临床数据结果的同时,还收集相应的参考值范围、仪器型号、检测时间等关键信息,保证后续数据分析过程中充分考虑以上信息,以提高研究结果的可靠性。

CNBC需要用到格塞尔婴幼儿发展量表(Gesell Developmental Schedules)、贝利婴儿发展量表(Bayley Scales of Infant Development)对儿童进行神经发育评估。测试者进行神经发育评估时的主观判断,以及不同测试者之间的异质性,都可能对评估结果产生影响。为此,CNBC率先对两家示范研究中心的每位测试者的评估过程进行全程录像,从而对每位测试者进行规范性和一致性质控。其中规范性质控为每周按测试者随机抽取评估录像,由儿童神经发育评估专家从操作规范性、打分合理性等方面对评估过程进行评判。一致性则是通过每月抽取一定比例的评估录像,统一组织测试者观看、打分,判断测试者间一致性,争议条目通过咨询专家进行判定。根据质控结果,针对测试者存在的问题进行再培训,从而保障神经发育评估质量,减小测试者主观偏倚。

2. 生物样本采集、处理及保存的全周期质控:样本质量控制包括样本采集、处理、保存(耗材)质量控制、样本感官指标和样本出库质量控制等内容。出生队列同时收集多时点亲代与子代生物样本,导致样本的采集和处理更加复杂,对样本质量可靠性、样本信息完整性以及样本处理操作规范性

等方面提出了更高的要求。

针对保存样本所使用的耗材, CNBC 利用双蒸水模拟样本进行溶出实验, 通过分析溶出物种类、浓度来判别耗材是否符合质量要求; 并且该数据也可作为相关研究本底值, 提升研究质量。CNBC 通过成员管理系统和样本库管理系统对生物样本信息进行管理。现场工作人员按照标准化流程收集、处理样本之后, 需要将样本信息(包括样本采集时间、空腹、溶血等)详细记录到成员管理系统中。质控人员可以通过系统实时查看样本处理时间、样本合格率等情况, 可以及时发现问题并反馈现场进行改进。样本的反复冻融、分装操作也是影响样本质量的重要因素。CNBC 对样本的所有操作过程进行记录, 包括冻融次数和分装次数等; 并且对样本操作采用全程录像, 安排质控人员对录像进行抽查, 及时发现不规范操作。

3. 参与工作人员的培训、督查和量化考核的全面立体质控: 现场工作质量控制的目的是确保现场工作人员高效地按照预定程序进行工作, 进而规范出生队列现场工作流程。

CNBC 对工作人员的质量控制包括以下措施:

①定期到现场督导随访工作情况, 依据“现场质控调查表”对工作过程进行打分评价。②抽查问卷录音, 针对调查员的调查时间、调查方式等方面进行评估。③引入稽查过程, 定期对工作人员工作进行检查并开展阶段性考核, 评价操作规范性。

对于承担纳入随访任务的分中心每月定期进行量化考核, 设定量化考核指标, 发现并协助处理其存在的问题。CNBC 考核指标包括以下内容: ①现场工作: 纳入数量、问卷样本完成率、成员管理系统完成率等。②质控指标: 问卷题目错误率、录音质控不合格率、发育评估不合格率等。③样本质控: 系统样本信息与实际情况一致性、冷链记录情况等。

出生队列建设是个环环相扣的过程, 每个环节都需要保质保量稳定持续推进, 进而保障基于出生队列研究结果的可靠性, 推动多学科的发展, 为提高人类生殖健康水平作贡献。本文总结了在出生队列建设过程中建立并逐渐完善起来的质量控制措施, 旨在与同道们交流分享, 为拟开展或正在开

展的队列研究提供经验。我国的出生队列研究仍处于发展阶段, 与国外的著名队列相比还存在差距, 但是队列研究的发展强劲, 国内队列发展的优势和特色也在逐渐显现, 研究的广度和深度也在不断提高。因此, 我们要进一步提升出生队列的研究质量, 不断提升队列水平, 更好地服务人群全生命周期健康研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Whitney CW, Lind BK, Wahl PW. Quality assurance and quality control in longitudinal studies [J]. *Epidemiologic reviews*, 1998, 20(1):71-80.
- [2] Ruiz F, Goldberg M, Lemonnier S, et al. High quality standards for a large-scale prospective population-based observational cohort: Constances [J]. *BMC Public Health*, 2016, 16(1):877. DOI:10.1186/s12889-016-3439-5.
- [3] Parsa N, Zibaenezhad MJ, Trevisan M, et al. Magnitude of the quality assurance, quality control, and testing in the Shiraz Cohort Heart Study [J]. *BioMed Res Int*, 2020: 8179795. DOI:10.1155/2020/8179795.
- [4] Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, et al. Strategies and development of quality assurance and control in the ELSA-Brasil [J]. *Rev Saude Publica*, 2013, 47 Suppl 2(10): 5-12. DOI:10.1590/S0034-8910.2013047003889.
- [5] 胡志斌. 建设高质量出生队列 支撑全生命周期人群健康研究 [J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(10):973-975. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.10.002.
Hu ZB. Constructing high-quality birth cohort and supporting the study on full life cycle population health [J]. *Chin J Prev Med*, 2018, 52(10):973-975. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.10.002.
- [6] Lu Q, Lin Y, Chen T, et al. Alternations of gut microbiota composition in neonates conceived by assisted reproductive technology and its relation to infant growth [J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1794466. DOI: 10.1080/19490976.2020.1794466.
- [7] 中华预防医学会. 大型人群队列现场调查管理技术规范 (T/CPMA 001-2019) [J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(7): 739-747. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.07.001.
Chinese Preventive Medicine Association. Technical specification of management for field survey in large population-based cohort study (T/CPMA 001-2019) [J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(7):739-747. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.07.001.
- [8] 杜江波, 陆群, 靳光付, 等. 人群队列研究的数据管理与质量控制策略 [J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(10):1078-1081. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.10.022.
Du JB, Lu Q, Jin GF, et al. Data management and quality control strategies for population based cohort study [J]. *Chin J Prev Med*, 2018, 52(10):1078-1081. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.10.022.