

DOI: 10.3969/j.issn.1673-713X.2020.03.018

· 中国医药生物技术协会团体标准 ·

编者按

风湿病学在我国是一门新兴学科,其建立和发展至今经历了 40 载春秋。风湿和自身免疫性疾病是一类临床发病隐匿、表现复杂多样的慢性系统性疾病,具有高误诊率和高致残率的特点。为促进综合医院风湿免疫科建设发展,国家卫生健康委在 2019 年底发布了《综合医院风湿免疫科建设与管理指南》,旨在进一步提高风湿免疫病的诊疗水平。

风湿和自身免疫性疾病发病机制复杂,治疗药物匮乏,开展该领域的基础和转化研究将有利于提高诊治效率和改善患者预后,造福广大风湿和自身免疫性疾病患者,实现国民健康的国家战略。生物样本库已成为开展各类疾病基础和转化研究的重要基础,建设高质量、标准化的风湿免疫性疾病生物样本库,整合国内风湿病生物样本资源,形成有效的样本资源与信息共享机制势在必行。

为满足风湿免疫病学科生物样本库建设需求,规范风湿与自身免疫性疾病生物样本库的质量管理,促进国内外同行间交流和样本共享,由中国医药生物技术协会组织生物样本库分会风湿免疫病学组成员单位组成工作组,上海交通大学医学院附属仁济医院为牵头单位,于 2017 年 10 月启动了《风湿与自身免疫性疾病生物样本及相关信息采集、处理、保存规范》(以下简称《规范》)的编写工作。工作组在全面查阅文献资料并充分调研国内外同领域生物样本库现状的基础上,参考国际生物和环境样本库协会(ISBER)《生物样本库最佳实践 2012》和《中国医药生物技术协会生物样本库标准(试行)》《生物样本库质量和能力通用要求》起草《规范》初稿,经激烈讨论和广泛征集意见和建议,最后形成终稿,于 2020 年 5 月 31 日发布。

《规范》的发布离不开中国医药生物技术协会组织生物样本库分会的大力支持,离不开参与《规范》编写的来自国内近 30 家单位的专家的共同合作。我们对中国医药生物技术协会组织生物样本库分会主任委员郜恒骏教授,中国医药生物技术协会组织生物样本库分会张小燕博士,中国医药生物技术协会组织生物样本库分会许靖曼老师表示特别感谢。

风湿与自身免疫性疾病生物样本 及相关信息采集、处理、保存规范

Specification for collection, processing and preservation of biological samples and
related information of rheumatic and autoimmune disease

2020 - 05 - 31 发布

2020 - 06 - 30 实施

目 次

前言.....	326
引言.....	327
1 范围.....	328
2 规范性引用文件.....	328
3 术语和定义.....	328
4 伦理准则.....	329
5 入库疾病范围.....	329
5.1 样本采集范围.....	329
5.2 入库样本分类.....	329
5.3 入库样本的疾病种类.....	329
6 样本采集种类与原则.....	331
6.1 血液样本.....	331
6.2 尿液样本.....	331
6.3 唾液样本.....	331
6.4 脑脊液样本/关节液样本.....	331
6.5 肾组织样本/关节滑膜样本.....	332
7 样本采集流程.....	332
7.1 立项与入库申请.....	332
7.2 采样前流程.....	332
7.3 样本采集与处理.....	332
7.4 样本入库.....	332
7.5 样本储存.....	332
7.6 样本使用.....	333
7.7 样本销毁.....	333
8 临床信息采集.....	333
9 质量管理原则.....	334
参考文献.....	336

T/CMBA 009—2020

前 言

本标准按 GB/T 1.1-2009 给出的规则起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利，本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由中国医药生物技术协会归口。

本标准起草单位：中国医药生物技术协会组织生物样本库分会、中国医药生物技术协会组织生物样本库分会风湿免疫病学组、上海交通大学医学院附属仁济医院、北京协和医院、北京大学人民医院、南京大学医学院附属鼓楼医院、空军军医大学西京医院、复旦大学附属华山医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、新疆维吾尔自治区人民医院、浙江大学医学院附属第二医院、福建省立医院、郑州大学第一附属医院、上海光华医院、厦门大学附属第一医院、南昌大学第一附属医院、深圳市福田区风湿病专科医院。

本标准主要起草人：丁慧华、郭强、康晓楠、鲍春德、张奉春、栗占国、孙凌云、朱平、邹和建、胡绍先、武丽君、吴华香、林禾、郑朝晖、何东仪、石桂秀、吴锐、叶志中、张小燕、许靖曼、沈南

引 言

随着医学科技的迅猛发展,建设标准化、高质量的生物样本库已成为开展各类疾病研究和临床转化医学研究的重要基础。目前,由于缺乏统一的行业标准和管理规范,风湿与自身免疫性疾病领域的生物样本资源尚未得到充分有效的利用,不同生物样本库之间难以形成有效的样本资源与信息共享机制,从而限制了风湿与自身免疫性疾病的研究进展。

为满足风湿与自身免疫性疾病学科生物样本库建设需求,进一步规范风湿与自身免疫性疾病生物样本库的质量管理,促进国内外同行间交流,结合国内外大型生物样本库质量管理规范和风湿与自身免疫性疾病生物样本采集处理的实际情况,制订《风湿与自身免疫性疾病生物样本及其相关信息采集、处理、保存规范》团体标准。该标准旨在为国内风湿与自身免疫性疾病学科生物样本库的建设提供管理和操作的技术规范,为实现风湿与自身免疫性疾病生物样本标准化奠定基础。

T/CMBA 009—2020

风湿与自身免疫性疾病生物样本及相关信息采集、处理、保存规范

1 范围

本标准规定了风湿与自身免疫性疾病生物样本库（以下简称“样本库”）的伦理准则、入库疾病范围，相关生物样本（以下简称“样本”）采集种类与处理原则，采集流程、相关临床信息采集方法及质量管理要求。

本标准适用于长期保存风湿与自身免疫性疾病捐赠者生物样本的机构和组织。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅所注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 37864-2019 生物样本库质量和能力通用要求

GB/T 14396-2012 疾病和有关健康问题的国际统计分类（第 10 次修订本）（ICD-10）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

生物样本 biological material

从人体、动物、植物、微生物或非动/植物类的多细胞生物（如棕色海藻和真菌）等生物个体获得或衍生的任意物质。

3.2

生物样本库 biobank

开展生物样本保藏的合法实体或其部分。

注：生物样本保藏指生物样本获得和储存过程，包括以下部分或全部活动，即生物样本及相关数据和信息的收集、制备、保存、测试、分析和分发。

3.3

知情同意书 informed consent form

指有自主判断能力的捐献者或其法定监护人，在获得并充分了解样本和数据捐赠相关信息之后，捐献者所受到风险最小且没有受到任何利诱或恐吓等不当行为影响的前提下，自愿自主地捐赠个人生物样本及其关联数据，并与收集者共同签署的文件。知情同意书由收集者和被收集者共同签署，一式两份。正本由收集者保存，被收集者保存副本。

3.4

风湿病 rheumatic disease

一组以侵犯关节、骨骼、肌肉、血管等结缔组织为主的疾病。

3.5

自身免疫病 autoimmune disease

机体免疫系统对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的一组疾病。

3.6

最小数据集 minimal data set

为特定目的收集的、最少的、被用户和利益相关人认可的一组选择性的核心数据。

4 伦理准则

4.1 样本及相关数据的采集、储存和使用应建立在对个体尊重、隐私保护和保密的基础上。样本库应遵守相关的国家法规、隐私保护和其他有关的国家、区域和地方性法律法规。

4.2 样本库基本伦理原则包含以下内容：

- (1)成立伦理委员会；
- (2)样本采集、处理、取用和储存，信息采集和应用等符合伦理规范；
- (3)遵循知情同意、不伤害、有利、平等、公平、正当的原则。

4.3 知情同意书的签署，应遵循充分知情、自愿签署的原则。

4.4 捐赠者为限制行为能力者或无行为能力者，无法自主签署有效知情同意书时，在得到其法定监护人允许和本人同意的情况下，可由法定监护人代签知情同意书。当限制或无行为能力者成为完全行为能力者后，重新获得捐赠者本人的知情同意。

4.5 未经伦理委员会批准，不应将样本的一部分或全部移转给他人。当向他人提供样本及相关数据、信息时，应符合公平、公正原则，并签署协议。

5 入库疾病范围

5.1 样本采集范围

样本采集范围包括风湿免疫病患者、高危人群/亚临床人群以及健康人群。

5.2 入库样本分类

入库样本的疾病分类和编码应遵照《疾病和有关健康问题的国际统计分类》(ICD-10)的规定，疾病命名应遵照国际疾病命名法(IND)。

5.3 入库样本的疾病种类

5.3.1 总则

样本库可根据自身特点和条件选择重点收样病种，入库疾病应符合国内外认可的诊断标准。

T/CMBA 009—2020

5.3.2 系统性红斑狼疮

入库捐赠者应符合美国风湿病学会（ACR）提出的系统性红斑狼疮 SLE 分类标准（1997）或系统性红斑狼疮国际合作组织（SLICC）提出的系统性红斑狼疮分类标准（2012）。

5.3.3 类风湿关节炎

入库捐赠者应符合美国风湿病学会（ACR）类风湿关节炎分类标准（1987）或 ACR/欧洲抗风湿病联盟（EULAR）类风湿关节炎分类标准（2009）。

5.3.4 骨关节炎

入库捐赠者应符合 ACR 提出的膝骨关节炎诊断标准（1986）、髌骨关节炎分类标准（1991）、手骨关节炎分类标准（1995）、膝骨关节炎分类标准（1995）和髌骨关节炎分类标准（1995）。

5.3.5 痛风

入库捐赠者应符合 ACR/EULAR 提出的痛风分类标准（2015）。

5.3.6 脊柱关节炎

入库捐赠者应符合强直性脊柱炎的纽约修订标准（1984）或国际脊柱关节炎评价工作组（ASAS）提出的中轴型/外周型脊柱关节炎分类标准。

5.3.7 干燥综合征

入库捐赠者应符合 ACR 提出的干燥综合征分类标准（2012）或 ACR/EULAR 提出的干燥综合征分类标准（2016）。

5.3.8 系统性硬化症

入库捐赠者应符合 ACR 提出的系统性硬化症分类标准（1980）或 ACR/EULAR 提出的系统性硬化症分类标准（2013）。

5.3.9 炎症性肌病

入库捐赠者应符合多发性肌炎和皮肌炎的诊断标准（1975）或 ACR/EULAR 发布的炎症性肌病的分类标准（2017）。

5.3.10 抗磷脂抗体综合征

入库捐赠者应符合 1998 年日本札幌会议抗磷脂综合征诊断标准或 2006 年悉尼会议修订的分类标准。

5.3.11 系统性血管炎

5.3.11.1 概述

入库捐赠者疾病分类宜参考美国北卡教堂山会议（CHCC）提出的系统性血管炎分类（2012）。

5.3.11.2 大动脉炎

入库捐赠者应符合 ACR 大动脉炎分类标准（1990）或 Chapel Hill 会议对大动脉炎的定义（2012）。

5.3.12 自身炎症性疾病及其他罕见病

5.3.12.1 概述

入库捐赠者应符合国内外公认的相关疾病的诊断/分类标准。

5.3.12.2 白塞病

入库捐赠者应符合国际白塞病研究组白塞病分类标准(1989)或修订的白塞病国际标准(ICBD)(2010)。

5.3.12.3 成人斯蒂尔病

入库捐赠者应符合美国提出的成人斯蒂尔病诊断标准(Cush 标准)。

6 样本采集种类与原则

6.1 血液样本

6.1.1 血液样本采集应由护士遵循标准操作规程进行,采集方案应遵循项目方案选择。宜行空腹采血,如遇特殊情况应标注。

6.1.2 血液样本可用于分离血清、血浆、血细胞、全血等,具体分离方法应遵循相应的标准操作规程,宜记录相应的前处理因素为未来应用提供参考。

6.1.3 为避免样本在后续使用时反复冻融,应尽可能将样本以最小单位分装。

6.2 尿液样本

6.2.1 用于收集尿液样本的容器应保证清洁、无渗漏、无颗粒,其制备材料与尿液成分不发生反应。除非研究特别要求,应尽量避免使用防腐剂。

6.2.2 尿液样本根据研究目的和用途,可分为混匀尿、尿液上清和尿沉渣。具体分离方法应遵循相应的标准操作规程。

6.2.3 进行肾活检的捐赠者,其尿液样本应在肾活检前采集,或在肾活检 3 天后无血尿时留取。

6.3 唾液样本

6.3.1 唾液样本采样装置应根据项目方案要求采用脱脂棉签、聚丙烯涂层的聚乙醚签或石蜡咀嚼刺激物。

6.3.2 采集时应由经专业培训的人员指导捐赠者根据采集装置要求进行唾液留取。

6.3.3 采集后的唾液应根据标准操作规程进行直接分装或低速离心,产生的上清和沉淀分别单独保存。

6.4 脑脊液样本/关节液样本

6.4.1 样本采集应由医生在无菌环境下操作。

6.4.2 应根据研究项目的内容和采集计划,决定样本采集的数量和是否添加抗凝剂。

T/CMBA 009—2020

6.5 肾组织穿刺样本/关节滑膜样本

6.5.1 样本采集应由医生在无菌环境下操作。

6.5.2 冻存的组织样本应在样本离体后尽快置于冻存管内并投入液氮中，并转入气相液氮环境长期储存；可根据项目方案选择是否需要进行动物组织 RNA 稳定保存液（RNALater™）处理。

6.5.3 用于冷冻组织切片的样本应在样本离体后使用 OCT 包埋冰冻组织、制作冰冻组织切片，储存于 -80 ℃ 环境中。

6.5.4 用于石蜡包埋的组织样本应在样本离体后尽快置于中性福尔马林内固定。

6.5.5 建议记录组织样本采集和处理相关的前处理因素以为后续研究提供参考。

7 样本采集流程

7.1 立项与入库申请

由研究者根据研究目的拟定样本收集范围、种类和入组病例，向样本库学术委员会提出申请，经伦理委员会和学术委员会批准，进入后续流程。

7.2 采样前流程

7.2.1 研究者应根据病史、辅助检查情况确定入组捐赠者，如为长期随访捐赠者，则直接进入信息收集和采样流程。

7.2.2 研究者应与捐赠者交流，解释样本库收样流程，征求捐赠者同意；捐赠者或其法定监护人在充分知情并同意的前提下签署生物样本库留样知情同意书。

7.2.3 研究者应根据项目要求进行个人信息、病史信息的采集。

7.3 样本采集与处理

7.3.1 样本采集者（护士或医生）确认样本捐献者已签署生物样本库留样知情同意书后，应核对样本留取容器标识，按照标准操作程序进行样本采集，或指导捐赠者留取样本。

7.3.2 样本留取后，应尽快通知实验室样本处理技术员进行样本处理，并如实记录样本采集过程中的各项前处理因素。

7.4 样本入库

7.4.1 样本处理技术员应根据标准操作程序进行样本处理、分装和标签标识。

7.4.2 样本入库时应再次确认样本信息准确无误，根据标准操作程序将样本进行登记和入库。

7.5 样本储存

7.5.1 储存的样本应根据样本类型选择以下合适的储存设备进行存放：

- (1) -20 ℃ 低温冰箱，用于样本处理后不能及时入库时的冷冻存放；
- (2) -80 ℃ 超低温冰箱，用于常规血清、血浆、尿液、脑脊液、关节液的存放；

(3)液氮罐,用于肾活检组织、关节滑膜组织、血细胞的存放。

7.5.2 来自同一样本的多个复份样本应安排储存在不同的储存设备中,必要时可以异地储存,以保证当某个设备出现问题时,能将样本的损失降到最低。

7.6 样本使用

7.6.1 使用申请

任何研究者需要获得研究样本或样本信息时,需提出申请,获得学术委员会和伦理委员会的审核,样本库复核准予出库;如有外单位申请样本使用,样本出库前还应签署经双方约定的样本转让协议;涉及国际合作的出库申请须经过中国科技部人类遗传资源管理部门审批。

7.6.2 样本出库

获得批准的样本出库时,应由样本库工作人员进行样本库库存信息复核,根据标准操作程序进行样本包装和运输。

7.6.3 样本运输

运输时应针对不同温度要求和不同体积的样本配备合适的运输容器。应配备实时温度监控装置。样本启运后,应通知接收方样本预计抵达时间,并告知接收方接收样本所需的准备。

7.7 样本销毁

7.7.1 样本销毁应符合以下原则:

- (1)样本销毁是指消除生物样本和(或)删除相关数据,使其无法复原的过程;
- (2)样本的销毁应符合样本库的规定、伦理法律的要求,并按照标准操作流程进行。

7.7.2 以下情况适用于样本销毁:

- (1)样本质量经检测已无法保证样本有实际的应用价值,且样本获得途径广泛、捐献者数量巨大、非稀缺难收集样本,为不占用储存空间,需要销毁样本;
- (2)样本捐赠者撤回知情同意书,要求销毁所捐赠的样本。

7.7.3 样本销毁过程应符合下列要求:

- (1)申请单位提供申请并出具样本质量鉴定书或捐赠者撤回知情同意书;
- (2)经批准后,按照标准操作程序进行样本销毁;
- (3)与所销毁生物样本相关的信息记录和数据均应记录于《样本销毁记录表》。

8 临床信息采集

8.1 尊重样本捐献者的知情权,保护样本捐献者的隐私,保护样本捐赠者的利益和合法权益,是收集样本捐献者信息所考虑的基本原则。

8.2 临床信息采集应以研究为目的,所收集和储存的数据应遵守知情同意的要求。

T/CMBA 009—2020

8.3 样本和相关临床资料应采用统一、专用的数据库进行管理。使用的数据库支持多中心研究的网络化用户环境，有分级权限管理，能方便地导出 excel 工作簿或统计产品与服务解决方案（SPSS）等通用的数据格式，用于学术交流和资料汇总。

8.4 临床信息采集原则以入组病例的临床信息收集为主线，以项目研究目的为主导，结合临床工作特点，规范风湿免疫病临床信息采集和管理程序，考虑病例的连续性、完整性、代表性，保证临床数据质量。

8.5 临床资料应按临床的规范化诊疗进行收集，临床治疗过程记录和随访资料应完整，采用的数据库系统能产生符合各病种病例报告表（CRF 表格）的随访数据格式，并能通过统一的捐赠者编号对样本和随访信息进行关联，以提高临床资料的完整性和数据质量。

8.6 根据样本资料或研究设计要求，样本及其捐赠者的相关数据宜包括人口统计数据、生活方式、环境和职业暴露、癌症的历史、病理资料、其他诊断性研究、初次检查程序、诊断资料以及其他研究参与者临床结果的相关资料。

8.7 在样本信息采集过程中，凡涉及入库捐赠者隐私的内容应加密，并设定信息内容访问权限，相关人员应签署保密协议。

8.8 为规范样本库临床信息数据，便于数据共享，提高临床信息数据的收集质量和利用价值，宜建立样本库临床数据采集最小数据集，提供相关研究最基本的信息，任何项目在获得伦理批准后均可在此基础上增加所需收集的内容。样本库最小数据集参见附录 A。

9 质量管理原则

9.1 样本库应建立质量管理体系，保证样本库采集、储存、使用和运输的样本质量满足对高质量样本研究的需求，减少样本质量对科学研究的负面影响。

9.2 应将质量管理体系引入到样本库的日常工作中，建立标准化操作程序，完善样本库的各项文件记录，建立必要的审查制度，有利于保持样本库工作的一贯性和样本质量的持续性。

9.3 样本库的质量管理应涉及样本库运行的每一个环节。

9.4 样本库的质量目标应建立在样本库的职能之上并与质量方针保持一致，满足样本质量的相关要求，并且是可实施和测量的。

9.5 质量管理体系相关要求应遵守 GB/T 37864-2019 第 8 章的要求。

T/CMBA 009—2020

附录 A 最小数据集

信息分类	信息内容
人口统计学信息	性别（男、女）
	出生年月（年/月/日）
	民族
	出生地
	文化程度（文盲、小学、初中、高中、大学、研究生及以上）
	婚姻状况（未婚、已婚、离异、丧偶）
	身高（cm）
	体重（kg）
病史信息	诊断
	确诊时间（年/月/日）
	发病时间（年/月/日）
	首发症状
	脏器受累情况及受累时间（采集内容：全身症状、皮肤黏膜、骨骼肌肉、关节、网状内皮系统、神经系统、眼、心血管系统、呼吸系统、消化系统、泌尿系统、血液系统、内分泌系统）
个人史和既往史	吸烟史（支/年）
	粉尘接触史（有/无）
	饮酒史（平均：ml/周）
	既往病史（心血管疾病、代谢性疾病、肿瘤）
家族史（肿瘤/风湿病）	与捐赠者关系
	具体肿瘤/风湿病名称
	家属预后（健在/死亡）
疾病活动度	根据不同疾病，采用国内外公认的评分系统对疾病活动度进行评价
实验室与影像学检查	血常规、尿常规
	血生化：谷丙转氨酶（ALT）、肌酐（Cr）、肌酸激酶（CK）
	炎症指标：血沉（ESR）、C 反应蛋白（CRP）
	免疫球蛋白水平：IgG、IgA、IgM
	自身抗体谱：抗核抗体（ANA）、抗可溶性核蛋白抗体（ENA）、抗心磷脂抗体（ACL）、抗双链 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）、抗 B2 糖蛋白 1 抗体（B2GP1）、抗环瓜氨酸肽抗体（CCP）、类风湿因子（RF）、肌炎抗体谱
药物治疗方案	激素种类、剂量和起始时间
	免疫抑制剂种类、剂量和起始时间
	药物不良反应情况
预后与转归	随访日期
	预后（稳定/活动/死亡）

T/CMBA 009—2020

参 考 文 献

- [1] 中国医药生物技术协会生物样本库标准(试行). 中国医药生物技术, 2011, 6(1):71-79.
- [2] ISBER 最佳实践 2012. 中国医药生物技术, 2012, 7(Suppl):1-56.
- [3] Elliott P, Peakman TC, UK Biobank. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *Int J Epidemiol*, 2008, 37(2):234-244.
- [4] Firestein G, Budd R, Gabriel SE, et al. Kelley and firestein's textbook of rheumatology, 2-Volume Set. 10th Ed. Amsterdam: Elsevier, 2016.
- [5] World Health Organisation. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. 2nd ed. Geneva: WHO, 2004. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42980/9241546530_eng.pdf.