

· 述评 ·

# 抑郁症精准医学队列研究的实施与质量控制

伦碧汀 徐倩 孟佳雪 苑杰 汪海波

100191 北京大学第一医院 北京大学临床研究所 北京大学重大疾病流行病学教育部重点实验室

通信作者: 汪海波, Email: hbwang2005@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.06.001

【摘要】近年来,我国抑郁症患病率不断攀升,抑郁症的防治工作已提升到国家战略层面。建立多中心、标准化的大规模抑郁症前瞻性研究队列可全面了解抑郁症的发作轨迹以及不同干预模式下的疾病转归,开发可用于指导临床实践的客观指标体系,为此我国启动了科技创新2030——抑郁症的前瞻性临床队列研究。为促进研究项目的高质量完成,本文从团队构建和人员职责、研究对象、临床数据、多维度数据、生物样本、随访、数据管理以及综合质量控制措施等多个方面对研究开展过程的风险点与研究关键点进行梳理,对队列研究质量控制措施进行总结。

【关键词】抑郁症; 队列研究; 精准医学; 质量控制

基金项目: 科技部科技创新2030(2021ZD0200603)

**Implementation and quality control of precision medicine cohort study of depression** Lun Biting, Xu Qian, Meng Jiaxue, Yuan Jie, Wang Haibo

Peking University Clinical Research Institute, Peking University First Hospital, Epidemiological Key Laboratory of Major Diseases of the Ministry of Education, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: Wang Haibo, Email: hbwang2005@163.com

【Abstract】In recent years, the incidence of depression has been continuously increasing in China. The prevention and treatment of depression has been elevated to the national strategic level. Establishing a multicenter and standardized large-scale prospective cohort study for depression can provide a comprehensively understanding of the pathogenesis and the disease outcomes under different intervention modes, and develop objective indicators system that can guide clinical practice. Therefore, the scientific and technological innovation 2030- prospective clinical cohort study of depression has launched, which is of great significance to the precision medicine research of depression in China. The authors combed the risks and research key points in the research and summarized the quality control measures of the cohort study from the aspects of team construction and personnel responsibilities, research objects, clinical data, multi-dimensional data, biological samples, follow-up, data management, and comprehensive quality control measures.

【Key words】Depressive disorder; Cohort study; Precision medicine; Quality control

Fund program: STI 2030- Major Projects (2021ZD0200603)

抑郁症是以情绪持续低落为主要症状的情感障碍性精神疾病,具有高患病率、高致残率和高复发率的特点。2019年的流行病学调查报告显示,我国抑郁症的终生患病率为3.4%<sup>[1]</sup>,患者总例数近5 000万,在全球非致死性疾病中疾病负担位列首位<sup>[2]</sup>。随着生活压力的日益增加,抑郁症的患病率不断升高,已成为重大的公共卫生问题。

一、开展抑郁症精准医学队列研究的意义与必要性

目前抑郁症的临床诊疗现状并不理想<sup>[3]</sup>,诊断

仍主要依赖于现象学描述,缺乏客观指标,导致低识别率、高误诊率;干预主要依赖于“试错”模式,临床医生依靠经验选择治疗方案,当治疗效果不理想时再更换其他方案,缺乏远期临床疗效评价,导致低治疗有效性和高复发率。抑郁症固有的高异质性使得既往小样本研究缺乏代表性,难以直接应用于临床。因此,需开展大规模队列研究,一方面通过大样本量弥补抑郁症的异质性缺陷,实现抑郁症的精准生物分型;另一方面通过长期随访,全面、深入地了解抑郁症的发作轨迹以及不同干预模式下的疾

病转归,开发可用于指导临床实践的客观指标体系。

国际上的抑郁症专病队列研究较少,已开展的大型研究多为干预性临床试验,如抗抑郁药效调节因素和生物特征研究(Establishing Moderators and Bio-signatures of Antidepressant Response for Clinical Care for Depression, EMBARC)、国际抑郁症优化治疗研究(International Study to Predict Optimized Treatment in Depression, iSPOT-D)和加拿大抑郁症生物标志物合作网络研究(the Canadian Biomarker Integration Network in Depression, CAN-BIND)等<sup>[4-6]</sup>,这些研究通过定期随访评估干预策略的疗效,同时采集生物样本发掘诊疗标志物,但均存在局限性:(1)干预策略被严格限定,导致指标的外推性较差;(2)随访点固定且总随访时间较短,未能充分观察疾病轨迹和远期预后;(3)偏重传统生物学指标,未能发挥数字化表型在疾病生物特征提取及治疗评估中的优势。针对以上不足,美国开展了德克萨斯抑郁症恢复力研究(Texas Resilience Against Depression study, T-RAD),建立Dallas 2K(D2K)抑郁症长期随访队列,拟通过观察抑郁症疾病轨迹,整合包括临床表型、生物样本、神经电生理、脑影像、数字表型等在内的多维度指标,构建抑郁症诊断分型及治疗结局预测模型<sup>[7]</sup>。但D2K研究同样存在随访点固定的问题,难以捕捉患者情绪变化和疾病转归的关键节点。

与国外相比,目前我国抑郁症队列的建设尚处于起步阶段。尽管近几年在国家科技计划的支撑下,我国几支团队着手建立了较大规模的抑郁症临床研究队列,并初步搭建了抑郁症的临床大数据及生物样本库平台,但总体上仍存在顶层设计不足的问题,如缺乏统一的队列数据采集标准及相应的质量监督体系、采集的数据维度局限、数据库和生物样本资源库共享率低等。作为人口大国,现有的分散重复队列建设模式无法将我国庞大的患病群体很好地转化为研究队列,亟需统筹资源,建立具有国家代表性的、多中心的、规范化的、标准化的大规模抑郁症前瞻性研究队列。

为此,国家科技部资助了科技创新2030——抑郁症的前瞻性临床队列研究,由首都医科大学附属北京安定医院王刚院长牵头主持,联合全国40多家专病医院、多家科研院校,充分利用我国的病源优势,建立覆盖全国的大规模、标准化、多维度、动态随访的抑郁症前瞻性队列,对我国在抑郁症的精准医学研究领域取得原创性突破具有重要意义。

二、抑郁症精准医学队列研究实施风险和质量控制措施

一项前瞻性、多中心、大样本的队列研究涉及多维度数据采集与多种类型样本收集,需要开展长期随访,同时捕捉患者情绪变化和疾病转归的关键节点,研究任务重、完成难度高。如何保证研究项目的高质量执行,需要从各个关键节点做好详细计划与风险应对措施。本文对这些风险点与研究关键点进行梳理,对队列研究质量控制措施进行总结。

1. 研究团队和人员培训:多中心临床研究能够加速患者入组、提升研究速度,同时减少单中心的偏倚,具有更好的研究对象代表性和外推性<sup>[8]</sup>。如何提高不同研究中心的同质性、提升团队整体素质,是多中心临床研究面临的首要问题。因此,在研究开展之前要做好研究中心的筛选工作,保证人员、设备和相关资源均可满足研究的基本要求。确定研究方案后,对研究内容进行拆解,分角色细化每一步骤的流程,梳理好各项工作的标准操作程序(standard operation procedure, SOP),逐项说明关键环节和关键流程的工作要点。这样建立起的系统的、全面的、完善的SOP体系覆盖临床研究全流程,确保数据采集的均质性,保障方案依从性。之后,在研究实施前对各研究中心进行实地考察,逐项确认每一工作流程配有专业能力合格的执行人员,检查人员资质,并通过对研究流程、步骤及SOP的培训,使参与者了解研究要点、执行策略,对数据收集的过程和方法有清晰的认识,理解并区分临床研究与常规医疗的不同;对操作的具体流程、执行细节进行培训,并进行实际操作演练或模拟入组考核培训效果。对培训合格的人员进行相应研究内容的授权,授权人员仅可以执行有授权的研究步骤,同时所有研究流程都需要由授权人员完成。定期对参加单位的研究质量进行监查,根据执行质量可能需要反复多次培训,对出现的问题及时解决。

2. 研究对象:首先,研究方案需要经过每个中心的伦理委员会同意后方可执行<sup>[9]</sup>。同时,在受试者的招募环节,需要进行充分的知情同意。出于科学性的考虑,研究制订了严格的纳入和排除标准,受试者招募难度较大,需要研究医生格外关注患者对于研究内容、研究风险的理解能力,做出自主决定的能力以及对于隐私保护的需求。在知情同意时,向受试者充分说明研究目的和意义、研究设计以及参加研究的受益及风险,并详尽回答受试者提出的问题。患者理解并自愿参加研究是招募的基础,只

有这样才能保证受试者入组后的配合度和依从性。在研究的执行和随访过程中,也需要注意保护受试者的隐私安全。每次访视需要在安静、独立的室内环境进行,在给予较为私密的空间的同时,也要给予受试者足够的提出问题与思考的时间。同时在留取生物样本和数据记录的过程中,使用受试者代码而不是真实姓名,在项目SOP中均作出了统一规定。

3. 临床数据: 抑郁症的精准医学队列研究以DSM-5和简明国际神经精神访谈(Mini-International Neuropsychiatric Interview, MINI)中文版7.0.2作为抑郁症临床诊断工具,并采用HAMD-17的分数变化作为主要疗效评价指标,同时收集患者的一般人口学资料、生活饮食习惯和临床信息(包括病史信息、躯体共病、体格检查和量表评估等数据),数据体量大、类型繁多,基于量表的诊断和疗效判断主观性较强,容易出现数据缺失、数据错误、研究者偏倚等问题,需要多角度、全方位的质量控制计划保障数据收集的准确性。可开发量表在线培训和考试的教育培训平台,研究医生登录网站进行量表在线考试,考试合格后颁发证书,方具备量表评分资格。同时电子数据采集(electronic data capture, EDC)系统应设计测试环节,研究医生在入组真实病例前需进行账号测试,模拟入组,录入模拟的研究数据,熟悉数据录入和质疑答复流程。在正式入组和随访环节,可制作统一的指导语,研究医生按照指导语引导患者,完成相关评估,保证数据的准确性。除了人员方面外,量表评估可通过使用EDC系统直接录入数据的方式避免反复誊抄带来的错误;同时在EDC中设计填写提示、缺失提示等功能,配合线上数据质量规则,实时提示填写过程中出现的错误,即刻进行修改,进一步提高数据收集的准确性。

4. 多维度数据: 在临床研究过程中收集大量、不同角度的医学数据,会导致研究难度增加,如果处理不当还会导致数据质量降低、研究进度缓慢等诸多问题<sup>[10]</sup>。采集的多维度数据包括血尿便等生物样本数据、MRI数据、脑电图数据以及认知功能测试的数据,不仅数据种类众多,并且采集次数多,密集分布于各随访访视点。

多维度数据采集需要关注不同参加单位仪器设备间的误差问题,只有各仪器设备的采集参数均一才能确保最终数据存在可比性。可统一采购设备,统一安装好软件,再供给各单位使用。当设备价值较高时,无法统一安排,需要做好各中心的前期准备与定期监督工作,比如MRI和脑电检测仪器,需

要在启动之前逐一开展实地走访,走访团队包括多维度数据采集的专业人员,由其实地评估设备是否满足研究要求,并现场完成调试,使各设备参数一致、完备可用,数据收集误差保持在可控范围内;再比如定期开展参加单位实验室的室间质评,对于在本地实验室检测的化验指标,每半年邮寄一次标准品,评估一致性,校准不同实验室间的仪器误差。另外,一些多维度数据将统一处理,比如生物样本的关键数据,采集后统一运输至项目生物样本库中心实验室,进行统一的储存与检测。这些都是确保多维度数据采集准确性、一致性的有效手段。

脑电图、MRI、认知功能等多维度数据还需要注意原始资料保存与转录问题。这些维度数据的原始记录即为电子化资料,研究过程中对其进行结构化处理,使用统一的研究文件命名规则整理、分类、储存。这一步骤由项目数据中心归集平台实现,从而简化繁琐的原始记录整理工作。另外,数据库之间采用直接对接的形式减少人工录入步骤,避免不必要的错误机会,降低人员成本;同时也降低质量控制的工作难度。人工质控时只需关注受试者身份识别信息等关键对接信息,同时对数据进行抽样核查,即可评估数据质量。

多维度数据的收集在研究执行流程的设计方面需充分考虑受试者的便利与福祉,确保数据采集过程不会对受试者产生额外风险,避免不必要的重复数据收集,所需时间成本控制在受试者的耐受范围以内,以保证受试者依从性。

数据中心归集平台还具有脑影像数据质量评价的重要功能。由于MRI在采集过程中,对受试者的姿势要求较高,患者轻微的头部晃动也会影响影像清晰度,从而影响最终数据的可用度。多模态脑影像数据导入数据归集平台后,平台会根据数据模态信息自动调用相应质控算法对数据进行精细的深度二次质控,并生成结构化数据质控评估报告。在二次质控报告中给出预警,数据的哪些方面可能质控不过关,可能对未来的数据分析造成一定影响,提示仪器操作人员要注意相关步骤、调整操作流程,提高数据质量。

5. 生物样本: 在精准医学队列中对血液、尿液、粪便、唾液等样本进行多组学检测分析,从分子生物学的角度探究抑郁症发生、发展以及疗效预测的生物标志物,对抑郁症的诊断和发病机制研究具有重要的临床意义<sup>[11]</sup>。但是生物样本从采集到最终应用的时间跨度较长,样本质量在采集、运输、保存、

制备、储存等各个环节易受到人员、设备、物料、环境、操作等多种因素的影响,尤其是在多中心生物样本保藏活动中,样本质量的影响因素则更加复杂,研究团队需要基于风险分析,确定影响样本质量的全生命周期活动中的关键环节和关键风险点。

为了应对样本质量风险,实现样本保存全过程记录,保证各中心生物样本保藏质量均一化,需要在已确立的关键环节基础上建立样本质量指标体系,制订样本采集、分离、存储、运送和交接等环节详细的SOP和符合国际精准医学研究的不同样本类型的生物样本保藏方法,并基于样本保藏过程要求,确定人员能力、设备性能和设施环境等的技术条件,组织建立技术能力均一的生物样本保藏多中心资源保障环境,搭建统一的多中心生物样本保藏管理信息系统,为每份样本在线建立全生命周期的质量档案,并在各中心开展样本保藏相关培训、实地走访各中心进行多中心生物样本保藏全过程质量控制、监督与评价,同时反馈样本保藏质量监督报告,推动样本质量实现有效提升。

**6. 随访:**为了充分观察疾病的进展轨迹,捕捉患者情绪变化和疾病转归的关键节点,需要建立长周期、动态、覆盖全病程的多途径随访策略,从而深入探寻抑郁症的发作轨迹及多种暴露因素与疾病之间的关联<sup>[12-14]</sup>。在随访过程中除固定时点外,还应包括主动报告、电子设备提醒、可穿戴移动设备监测等持续获取信息数据,并通过触发计划外访视,有效地获得抑郁症患者疾病波动关键节点信息。这种动态且密切的随访策略面临着受试者变动、依从性不好和失访的风险。首先,需充分应用网络和信息化手段,开发微信自动推送远程访视程序,及时捕捉患者情绪变化和疾病转归,由此评估和触发计划外访视。另外,定期电话访视可更加直接地了解患者的一般情况,增加患者黏着度。最后,可通过受试者综合管理平台实现队列人群的随访管理和数据的实时交互<sup>[15]</sup>,让随访人员实时掌握随访时间点并进行提醒,保证随访率。

**7. 数据管理:**数据管理是贯穿临床研究各个环节的以质量控制为中心的综合过程<sup>[16]</sup>,主要包括病例报告表(case report form, CRF)设计,数据库构建,数据质量规则的建立,数据验证、质控以及外部数据对接等。抑郁症精准医学队列研究具有随访时间长、数据变量多、数据类型复杂的特点,采用EDC系统进行规范的数据管理可有效保证数据质量,从而提高研究效率<sup>[17]</sup>。平台逻辑规则保证录入

数据质量,实时核查发现问题,及时高效地纠正错误的数据库。脑计划数据平台包括3个部分,分别为EDC临床研究平台、生物样本信息系统以及受试者综合管理平台,分别对应研究数据收集、生物样本跟踪以及随访管理等3项功能。受试者通过受试者综合管理平台注册加入研究,研究者在EDC临床研究平台录入受试者数据,采集的生物样本通过生物样本库平台跟踪处理与储存情况。受试者综合管理平台通过受试者入组时间计算随访时间窗,按时提醒研究者到期的现场与远程访视点,并按时向患者推送远程随访问卷。以上数据平台与MRI平台、数字表型认知功能平台基于研究对象ID号进行有效关联,有效整合形成本研究完整的数据集合。

**8. 综合质量控制措施:**研究过程的质量控制分为研究者进行的内部质控和第三方人员进行的外部质控,对于复杂的多中心抑郁症精准医学队列,只有两者结合才能达到较好的质量控制目的。本文以上所述的各个部分均是本次抑郁症精准医学队列的内部质控措施。除此之外,各参加单位还计划设置专门的内部质控员。抑郁症精准医学队列研究环节多样,流程复杂,需要由不同科室配合完成,这就要求内部质控员对研究方案深入学习,对各项SOP充分熟悉,做好定期、全流程的内部质控,主要包括定期研究质量自查、关注现有人员的操作规范是否符合相应SOP的规定、是否有超授权执行的情况,同时关注人员变化,及时对新加入者做好研究培训,并协助新人和上任人员做好工作交接。做好参加单位的内部质控工作,可以较大程度地保证研究质量。

复杂的临床研究仅有内部质控尚不足以保证研究质量,尤其是大型的抑郁症精准医学研究队列,还需要对研究进行外部质控。第三方质控部门可以从外部角度对研究内容、执行SOP等进行评估,检查SOP与研究方案的符合性,内容全面性,站在外部角度评估工作开展过程的合规性。通过定期观摩各单位工作进展,查看记录文件,可以考察研究的真实性,记录的完整性。通过多个单位的比较,第三方可以指导各中心按照统一的标准、规范开展研究,有利于优化现有的流程安排以及研究步骤。同时,远程中心化的数据监察有利于对风险因素的识别与管理,比如能够发现某个易错的数据点或容易漏掉的研究步骤,将其总结发放给全部研究中心,有利于提高每个中心的数据质量及数据一致性。

### 三、总结和展望

抑郁症精准医学队列规模大、范围广,数据收

集维度众多,组织开展实施的过程面临多种风险与挑战。研究团队应基于方案设计和队列特点,提前分析质量控制过程中可能出现的风险因素,制订相应的风险应对措施,并利用新技术、新手段开发信息系统和平台,推动研究全方位高效开展,提升数据质量。此外,质控措施还需要在研究实施过程中不断完善和验证,从而探索出一套更加全面有效的抑郁症精准医学队列质量控制体系。相信在不远的将来迎来新的研究成果,为我国抑郁症的精准医学研究贡献力量。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 论文撰写为伦碧汀、徐倩、孟佳雪、苑杰,论文修订为汪海波

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X.
- [ 2 ] Leigh J, John O, Fischer F, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396: 1223-1249. DOI: 10.1016/s2215-0366(21)00395-3.
- [ 3 ] Mccarron RM, Shapiro B, Rawles J, et al. Depression[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(5): ITC65-ITC80. DOI: 10.7326/awed202105180.
- [ 4 ] Trivedi MH, McGrath PJ, Fava M, et al. Establishing moderators and biosignatures of antidepressant response in clinical care (EMBARC): rationale and design[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 78: 11-23. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.03.001.
- [ 5 ] Williams LM, Rush AJ, Koslow SH, et al. International study to predict optimized treatment for depression (iSPOT-D), a randomized clinical trial: rationale and protocol[J]. *Trials*, 2011, 12: 4. DOI: 10.1186/1745-6215-12-4.
- [ 6 ] Kennedy SH, Downar J, Evans KR, et al. The Canadian Biomarker Integration Network in Depression (CAN-BIND): advances in response prediction[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(36): 5976-5989. DOI: 10.2174/138161212803523635.
- [ 7 ] Trivedi MH, Chin Fatt CR, Jha MK, et al. Comprehensive phenotyping of depression disease trajectory and risk: rationale and design of Texas Resilience Against Depression study (T-RAD) [J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 122: 22-32. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.12.004.
- [ 8 ] 北京市药监局.健全管理制度 提高多中心临床试验质量[N]. *中国医药报*, 2022-09-07(B01). DOI: 10.38249/n.cnki.nyiy.2022.001170.
- [ 9 ] 国家卫生健康委、教育部、科技部、国家中医药局.关于印发涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法的通知(国卫科教发〔2023〕4号)[EB/OL].(2023-02-18) [2023-04-24]. [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-02/28/content\\_5743658.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-02/28/content_5743658.htm).
- [ 10 ] 潘岳松.临床研究的数据管理与质量控制[J]. *协和医学杂志*, 2018, 9(5): 458-462. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2018.05.016.  
Pan YS. Data management and quality control for clinical research[J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2018, 9(5): 458-462.
- [ 11 ] 杨健,周晶晶,周佳,等.应用蛋白芯片技术检测抑郁症患者血浆中炎症相关因子水平分析[J]. *中国医刊*, 2020, 55(9): 1020-1023. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2020.09.030.
- [ 12 ] Belzeaux R, Gorgievski V, Fiori LM, et al. GPR56/ADGRG1 is associated with response to antidepressant treatment[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1635. DOI: 10.1038/s41467-020-15423-5.
- [ 13 ] Han X, Hou C, Yang H, et al. Disease trajectories and mortality among individuals diagnosed with depression: a community-based cohort study in UK Biobank[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(11): 6736-6746. DOI: 10.1038/s41380-021-01170-6.
- [ 14 ] Meng R, Yu C, Liu N, et al. Association of depression with all-cause and cardiovascular disease mortality among adults in China[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(2): e1921043. DOI: 10.1001/jama.networkopen.2019.21043.
- [ 15 ] 杜江波,陶诗瑶,林苑,等.云端信息平台在中国国家出生队列建设与研究中的应用[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(4): 586-590. DOI: 10.3760/ema.j.cn112338-20201211-01404.  
Du JB, Tao SY, Lin Y, et al. Application of cloud-based information platform in China National Birth Cohort[J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42(4): 586-590.
- [ 16 ] 何丽云,刘保延,梁志伟,等.临床研究中数据管理及其质量评价[J]. *中国新药与临床杂志*, 2005, 24(11): 916-919. DOI: 10.3969/j.issn.1007-7669.2005.11.020.  
He LY, Liu BY, Liang ZW, et al. Data administration and quality evaluation in clinical research[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2005, 24(11): 916-919.
- [ 17 ] 谢高强,姚晨.数据管理在临床研究中的地位和作用[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2010, 42(6): 641-643. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2010.06.007.

(收稿日期: 2023-04-24)

(本文编辑: 赵金鑫)