

上海生物样本库
最佳实践规范及标准操作流程
文件汇编
（第二版）

2010 年 5 月

样本库最佳实践规范

第6章 质量管理

目 录

6 质量管理.....	2
6.1 质量管理体系.....	2
6.1.1 体系的必要性.....	2
6.1.2 体系的建立.....	2
6.1.3 与其他管理体系的兼容.....	4
6.2 体系文件.....	5
6.2.1 质量手册.....	5
6.2.2 程序和标准操作规程.....	5
6.2.3 文件控制.....	7
6.2.4 质量纪录.....	9
6.3 体系的实施.....	9
6.3.1 内部审核和管理评审.....	9
6.3.2 不符合与纠正预防措施.....	11
6.3.3 质量保证和质量控制.....	11

6 质量管理

6.1 质量管理体系

6.1.1 体系的必要性

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

引入质量管理体系到样本库的日常工作中，建立标准化的操作程序，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。

6.1.2 体系的建立

6.1.2.1 基本要求

样本库应根据质量管理的要求，样本质量保证的标准以及样本库的实际情况，建立适合样本库的质量管理体系，形成文件，然后实施和保持，并持续改进以保证体系的有效性。

样本库应针对任何可能影响样本质量的过程进行控制，按照质量管理体系的要求，确保对所有过程实施监控和管理，采取措施纠正错误，对过程进行持续改进。

样本库经理应该对建立和实施质量管理体系并持续改进其有效性提供保障，制定样本库的质量方针和目标，并对体系运行进行管理评审，保持体系的适宜性、充分性和有效性。

样本库的质量方针应该与样本库的基本职能相适应，满足样本的质量要求和提供制定质量目标的框架，保证持续改进质量体系。

样本库的质量目标是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内容，并且是可实施和测量的。

样本库经理应分配样本库内的职责权限，通过中心执行委员会来管理整个样本库和建立质量管理体系。

样本库应该根据样本使用者对样本质量的反馈和需求，采取纠正和预防措施，不断改进质量管理体系，满足科学研究对样本的需要。

6.1.2.2 质量管理的实现

样本在样本库内采集、储存、处理、使用、运输和接收等所有管理过程应与质量管理体系的要求相一致。

确定样本库样本质量目标和要求，过程控制的标准，以及满足标准而要求提供的证据和相关纪录。

样本库样本管理和质量目标实现应加强与样本使用者的沟通和考虑使用者的要求，包括对样本采集前来源和采集后处理储存的要求，样本符合法律及相关标准的要求，以及附加的特殊要求。在提供使用者样本前应该评估样本的质量，确保达到使用者的要求。

样本库应该根据需要不断提高自己的技术水平，不断改进样本采集、处理、储存等方法的过程，以提高样本的质量，改进应经过评审和验证。标准化操作程序的更改应该得到严格的控制以保证其适用性。

保证样本的质量应有必要的人员基础，设施设备和物资的保证。在第1章中已经详细展开。

建立必要的体系文件，提供指导手册，程序文件和标准化操作程序等文件，对样本库所有的过程进行规范，文件内容的实施应该得到审核、验证和监督。

使用适宜的方法对样本进行唯一性标识，保证样本的可追溯性，实现对样本的检测和监视，保持样本的纪录。

对样本进行防护，包括在采集、处理、储存、运输和接收等过程中对样本提供必要的保护。

对样本进行检测和质量评估，确定样本质量与标准要求的符合性，应该根据国家国际的标准进行检测，保留检测的纪录。

定期对样本库的质量管理体系进行内部审核，进行数据分析，确定体系符合要求，并有效地实施，及时消除不合格项。

6.1.3 与其他管理体系的兼容

样本库在建立其自身的质量管理体系时,不可避免的会根据标准化的质量管理体系来编写文件,培训人员,进行管理。应把相关的质量管理体系与样本库质量管理体系兼容起来,发展成为符合样本库实际情况的质量管理体系。

6.1.3.1 IS09001

IS09001是由国际标准组织 (ISO) 制定,它的首要目的是为各机构提供有用的国际公认的质量管理体系运行模式。IS09001明确了对质量管理体系的要求,一个组织必须证明其具有始终生产符合顾客要求和适用的监管要求的产品的能力,目的是通过有效实施该系统提高客户满意度。

样本库的建立是为了给科学研究提供满足特定需求且有质量保证的样本,需要一个质量管理体系的有效实施来达到这一目标。从这来说是和IS09001完全一致的,样本库质量管理体系的建立可以采取类似IS09001的标准。

6.1.3.2 IS017025

IS017025也是国际标准组织颁布的标准,是检测和校准实验室能力的通用要求,为实验室的管理提供了标准。

实验室是样本库很重要的组成部分,承担了检测和评估样本质量的职责,样本库实验室的可以参考这一标准的要求制定质量管理体系,建立样本检测的标准和方法。国际实验室认可合作组织ILAC也是根据这一国际标准对实验室进行认证,样本库的实验室也可通过相关认证。

6.1.3.3 IS015189

IS015189是医学实验室——质量和能力的专用要求,很多内容与IS017025是一致的,较多采用了医学专业术语。

样本库主要管理的是人类组织样本,需要建立与病理诊断、组织鉴定、组织采集、组织处理等相关的实验室,这些都是与医学直接或间接相关,特别是安全防护方面。样本库的实验室也可以参照这一标准的内容一起建立质量管理体系。

6.1.3.4 体系的融合

样本库建立的质量管理体系与上面提到的其他一些管理体系有着相同和不同之处。

和大多数管理体系一样，样本库的质量管理体系也包括了对人员要求和培训、设施设备管理、使用材料质控、法律及标准的遵守、以及环境建设的要求等。都需要对不合格项进行控制，采取纠正预防措施，进行内部审核和管理评审，持续改进体系。

不同的是，样本库的质量管理体系侧重点在对样本质量的保证，控制的是与在样本库内进行与样本相关的所有活动。

在建立样本库质量管理体系的时候可以将其他管理体系的内容融合进来，编写一套体系文件来指导运行这个体系。

6.2 体系文件

样本库质量管理体系的建立离不开体系文件的编写，使用形成文字的体系文件来指导样本库质量管理体系的运行，为人员培训提供支持和依据，为具体的过程作出规定，使操作保持一致性，为体系的评审和持续改进提供基础和依据。

样本库质量管理体系的文件应该包括，形成文件的质量方针和质量目标，质量手册，程序文件和标准操作程序（SOP），保证过程控制的各种质量记录。

6.2.1 质量手册

质量手册是样本库质量管理体系总的指导手册，包括了根据样本库实际情况而规定的质量管理体系的范围，所有过程之间相互关系和作用的表述，为体系编写形成文件的程序。

应根据质量手册的内容和要求来编写其他程序文件和标准操作程序。

6.2.2 程序和标准操作规程

应根据质量手册所规定的范围，为每一个特定的工作职能的内容编写程序文件或标准操作规程，详细书面描述如何执行一个特定的程序或者操作，程序文件

或标准操作程序所包含的内容应该是样本库认为最好的方法和流程。

编写程序文件和标准操作程序的目的是：

为样本库的工作提供书面指导手册；

保证样本库样本和数据的质量及一致性；

确保遵守相关法律法规的规定和标准；

方便教育和培训样本库的工作人员。

6.2.2.1 文件范围

样本库的程序文件和标准操作程序应根据样本库职能确定其包括的范围。具体来说，样本库的文件应包括但不限于以下内容：

文件控制程序；

记录控制程序；

内部审核程序；

管理评审程序；

纠正和预防措施管理程序；

内部审核程序；

人员培训程序；

各样本的质量标准；

样本采集的方法和操作规程，包括设备和器材的使用；

样本处理的方法和操作规程，包括设备和器材的使用；

样本储存的方法和操作规程，包括设备和器材的使用；

样本销毁的方法和操作规程，包括设备和器材的使用；

样本运输和接收的程序，包括材料转让协议（MTA）；

样本使用申请和审核批准的程序；

样本库实验室相关实验的操作规程；

安全监督管理的程序，包括人员受伤和感染紧急处置程序；

设施设备管理的程序，包括设备的检查，保养，维修和校准；

标签管理的程序；

医疗废物和危险废物处置程序；

紧急情况处置程序，包括应急预案、紧急联系人的姓名和联系方式；
信息数据管理程序。

6.2.2.2 文件格式

程序文件的内容一般包括：目的、范围、相关的文件、作用和职责、定义、设备器材、流程具体内容、参考文献及附录。

文件的内容应该是清楚和简洁的，使用者能够理解其中的要求，避免使用修饰和含糊的词。

文件应该有流程图，描述流程中的每一步。

文件中加入图片可以帮助使用者理解复杂的内容。

用一定的格式和样式编写文件。

文件应包括文件生效和批准的日期，审核和批准的人，文件的版本号。

每个文件都有一个初始的版本号，每次修订都应使用新的版本号。

文件的内容应该分章节，按内容顺序给每个章节编号。

建立文件的目录，目录包括了所有批准生效的文件清单，根据逻辑上的类别进行分类，并给文件的各级目录编号。

6.2.3 文件控制

6.2.3.1 控制的要求

质量管理体系所编写的文件应予以控制：

文件发布前得到批准，以确保文件是充分与适宜的；

必要时对文件进行评审与更新，并再次批准；

确保文件的更改和现行修订状态得到识别；

确保在使用时可获得有效版本的文件；

确保文件易于识别；

确保策划和运行质量管理体系所必须的外来文件得到识别，并控制其分发；

防止作废文件的非预期使用，若因任何原因而保留作废文件时，对这些文件进行适当的标识。

6.2.3.2 控制的流程

样本库应有程序控制所有文件的建立、批准、修改、保留和撤销。

6.2.3.2.1 文件审核批准

当质量管理体系建立，相关标准、政策或工作流程发生改变时，就需要建立新的文件或者修改现有的文件以满足质量管理的要求。

文件的起草或修订应由熟悉相关内容和流程的人员来编写。

新建的文件应该有初始版本号和创建日期，修订的文件应使用新的版本号和修改日期。

新的文件应递交到中心执行委员会进行审核，审核的人员包括样本库经理、中心执行委员会成员、员工代表和文件的使用者。

文件应根据审核的结果进一步修订，确保文件的准确性和完整性。

样本库经理负责批准审核通过样本库的所有新建或修订的文件，批准生效的文件应严格执行。

文件附件的审核和批准是独立的，不影响文件的内容和版本信息。

6.3.2.2.2 文件保存和维护

文件副本应及时提供给工作人员，便于工作人员随时学习新的文件要求和 workflows。

分发最新版本的文件，回收过期的文件，保存文件的分发和回收纪录，应确保可追溯。

每个文件的最初版本，修订版本和最新版本，相关审核批准纪录都应被保存。

文件上载到数据库或统一保存管理，文件清单显示详细的当前版本号，审核日期和位置，电子版本的SOP，应该用不能修改的形式保存。

尽管SOP的附件是独立于SOP审核、修订和批准的，仍应与相应的SOP一起保存。

6.2.4 质量纪录

为了有效执行管理质量管理体系文件所要求的内容，保证过程的控制，应为各个工作流程建立必要的质量记录，记录必要的信息，追踪监控样本库的各项活动。

样本库都应开发并维护记录，在完成样本采集、处理、储存和运输等的每一个样本相关活动的同时进行详细记录。

质量记录包括但不限于：与捐赠者相关的信息和协议；样本的采集、处理、储存、运输和销毁；设施设备的使用和维护；人员的培训；安全监控和管理。

记录的创建和维护应可追溯。

样本库应制定多种表格以便有效地记录各种需要的信息，表格应有一个唯一的编号和独特的名字，并包括版本号。

记录修正时应写下修正者的名字和更改日期。电子记录的变更应有记录追踪，包括变更者姓名、变更时间和日期及变更原因。

应有合适的安全系统来确保所有保存的记录的秘密性和安全性。所有记录都应制定保存期限。对于无需保存的记录，其销毁应有特定的程序。

应控制质量记录，以提供符合要求和质量管理体系有效运行的证据。记录应保持清晰、易于识别和检索。应有程序规定质量记录的标识、保存、安全保护、检索、保存期限和处置所需的控制。

6.3 体系的实施

样本库经理和样本库各部门应确保质量管理体系到位，所有操作遵循标准操作程序。通过内部审核、管理评审、纠正预防措施，以及执行质量保证和质量控制的要求来实施质量管理体系。

6.3.1 内部审核和管理评审

样本库质量管理体系的内部审核由质量管理部门组织实行，管理评审则由样本库最高管理者根据质量方针和质量目的，系统的评价质量管理体系的适宜性、充分性和有效性。

6.3.1.1 内部审核

样本库应根据所有管理和技术要素定期进行内部审核，也可以在需要时组织内部审核，以保证体系的正常运行，适应变化的要求和验证纠正预防措施的有效性。

内部审核开始前应先确定审核组长，审核目的、范围和依据。

选择审核组的成员，审核员不能够审核自己从事或直接负责的工作，审核人员的组成应考虑审核目的和范围所规定的要求，人员之间的利益冲突和协作性。

内部审核应先进行文件的评审，确定文件所描述的体系符合审核的依据。在不影响审核实施的有效性的情况下，文件评审可以和现场审核同时进行。

现场审核前应制定审核计划，对审核的工作进行分工，合理调配审核资源，应准备好与审核相关的文件和记录表格，用于审查和记录。

现场审核的实施包括以下一些过程：

召开首次会议，确认审核计划，介绍实施过程，与被审核方的沟通；

审核中的沟通，审核中定期交换信息，沟通审核的进展，讨论出现的问题；

被审核方的向导应配合审核的工作，根据审核方的要求安排现场审核的被审核方接待人员和时间，帮助收集审核的证据；

信息收集和验证，审核的主要过程，根据审核目的和范围，抽样对过程进行符合证据的收集并验证，应予以纪录；

形成内部审核的发现，根据审核过程中获得的证据形成审核发现，审核中发现的问题就是不符合项，根据程度不同，分为严重不符合和一般不符合，管理体系的不符合需要修改体系，过程的不符合需要纠正；

审核结论是根据审核发现和不符合项，对审核进行小结，形成正式的内部审核报告；

召开末次会议，就有关审核报告的结论进行通报，沟通发现的问题，提出新的建议，并就审核中提出的纠正预防措施达成共识。

审核完后审核报告通过批准并发布，提交给相关人员，并归档保存。

内部审核后应对提出的不符合项及时采取纠正措施，并验证纠正的效果。

6.3.1.2 管理评审

虽然都是为了保证样本库的质量管理体系充分有效的运行，管理评审不同于内部审核，是就样本库质量管理的方针和目标来评价体系，得出现行的体系是否持续适应内外变化的要求，样本库的质量方针和目标是否可行。

管理评审应分析内部审核结果，在内部审核的基础上，检查体系的符合性、有效性和适应性。

管理评审也应制定审核计划，安排审核人员和日程，实施审核后制作管理评审报告，并采取纠正预防措施。

管理评审是样本库经理的重要职责，应计划并定期执行，对于出现的问题应重视和纠正，并对体系进行调整和改进。

6.3.2 不符合与纠正预防措施

样本库的活动过程中出现不满足体系文件和法律法规等要求时，不论是否严重影响样本质量，均属于不符合。

当出现不符合时，样本库应及时采取措施：发现不符合应立即报告，评估危害，明确应采取的措施，将解决问题的职责落实到人，记录不符合和处理的过程，进行新的风险评估，采取纠正措施并验证有效性。

不符合可能是在样本库活动的检查、监控中发现，也可能在内部审核和管理评审时发现，质量管理体系有一个自我完善的功能，就是纠正预防措施。

纠正预防措施及时有效纠正不符合，分析原因，制定措施，完善文件体系，确保质量管理体系长期有效运行和持续改进。

6.3.3 质量保证和质量控制

样本库质量管理体系的正常运行不能只靠内部审核和管理评审，不能只靠出现问题后进行纠正，应在样本库的正常运作中做好样本相关活动的质量保证和质量控制。

通过质量控制和质量保证活动，发现样本库质量工作中的薄弱环节和存在的问题，并采取针对性的措施。

6.3.3.1 质量保证

在质量管理体系中实施并根据需要进行证实的全部有计划、有系统的活动，称为质量保证。

样本库的质量保证是根据质量管理体系的要求，来系统开展与样本相关的工作活动，主要目的是确保样本能满足规定的质量要求。

质量保证的具体实施就是制定准确、有效、符合质量管理要求的程序文件和标准操作规程，培训相关工作人员，并要求人员严格按照文件所描述的标准操作流程来操作，使样本库所有活动中样本的质量都得到保证。

6.3.3.2 质量控制

质量保证是以质量控制为其基础的，没有质量控制，就谈不上质量保证。

样本的质量控制是通过一定的流程来监控和评估样本的质量，从而保证样本的质量。

样本的质量控制是根据一定的标准，采取一定的科学技术方法对样本进行监控和质量评估，必要的情况下给样本进行打分，将样本分为不同的级别，提供给有着不同样本质量需求的使用者。

样本质量评估的结果应公开给研究使用者，允许他们判断样本质量是否能用于特定的研究。

对样本的质量评估主要是在病理形态，分子水平和特定指标等方面，评估的人员必须是独立的，有经验或者经过特殊培训的。

使用者对样本质量的反馈，也是样本的质量控制，根据反馈意见评估样本的质量，并改进采集和储存样本的方法。

应为样本的质量鉴定制定标准和建立标准化操作程序。

6.3.3.2.1 组织样本

采集时间评估，主要是针对新鲜组织和冰冻组织样本，根据样本采集处理时间的不同，给样本分为不同的等级。

根据时间将样本分为4个级别，并不直接评估样本的质量，不同级别决定其

在特定研究实验中的使用：

第一级是样本直接从捐赠者处获得，通过手术获得样本后立即处理保存；

第二级是样本从捐赠者处获得后，15-30分钟内处理并保存；

第三级是样本从捐赠者处获得后，2个小时内处理并保存；

第四级是样本从捐赠者处获得后，超过2个小时后处理并保存。

如果采集处理与标准流程不一致的情况下，样本的质量要打折扣。评估所有影响质量的变化，根据这些调整质量级别。

病理水平评估，是对福尔马林固定石蜡包埋组织的H&E染色切片，或者快速冰冻组织切片进行病理形态上的评估。

使用显微镜检查组织切片，必须同时储存一个电子图像到样本库数据库中，作为评估的纪录。

病理水平评估包括组织类型和诊断、肿瘤类型、肿瘤级别、肿瘤表型、肿瘤在基本组织中的百分比、坏死的比例或者降解的水平、炎症细胞的比例等方面的评估。

6.3.3.2.2 核酸分子

降解或污染的核酸样本会导致不一致或不可靠的结果。影响提取的核酸质量的因素包括：提取前组织形态的状态，提取到保存的间隔，储存条件等。

评估样本分子完整性必须在保存的样本中一定比例的基础上完成，应保证评估至少1%样本中的核酸或至少1%提取的核酸的质量。

1) DNA质量的评估

使用紫外分光光度计确定DNA浓度（OD 260值）和纯度（OD 260/280比值）。

使用内切酶处理DNA后通过电泳进行可视化的评估。使用对照样本。

使用PCR的方法扩增不同长度的基因片段，最大扩增反映了DNA质量。

2) RNA质量的评估

使用紫外分光光度计确定RNA浓度（OD 260值）和纯度（OD 260/280比值）。

在变性的琼脂糖凝胶上进行电泳，28s和18s条带的比值（2:1）是衡量RNA完整的标准，这种方法会大量消耗RNA样本。

另外可以使用特定的生物分析仪评估核酸分子的质量。