

• 卫生管理 •

综合性医院生物样本库建设的实践与探索*

秦文静, 郑颖, 杨仙荷, 刘云云, 江锦良[△]

(南昌大学第一附属医院科技处, 江西 南昌 330006)

[摘要] 人类遗传资源是支撑生物医学研究快速发展的有力保障, 是促进转化医学研究的关键基础。生物样本库作为人类遗传资源采集和储存的重要机构, 其标准化建设和高效运行是医学科学快速发展的必然要求。该文通过文献研究, 总结国内外生物样本库建设意义、现状和经验, 结合南昌大学第一附属医院生物样本库建设与运行的实践, 总结探讨生物样本库建设、运行和可持续发展中存在的问题, 并提出政策建议, 为医院生物样本库的建设和运行提供参考。

[关键词] 生物样本库; 综合医院; 人类遗传资源中心库

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.09.034

中图法分类号: K826.15; R197.3

文章编号: 1009-5519(2023)09-1599-04

文献标识码: C

生物样本库即“生物银行”, 是以标准化采集、处理、保藏及使用人类遗传资源为目的的重要机构^[1-2], 更是科技领域创新研究、医学临床研究的重要资源, 尤其随着近年来人类基因组学等技术的突破性进展, 生物样本库在疾病预测预防、早筛早诊及个体化诊疗研究中发挥着越来越重要的作用^[3-5], 2009年, 美国《时代周刊》更是将生物样本库列为“改变世界的十大想法”之一^[6]。

在中国, 人类遗传资源丰富^[7], 且具有民族多样性及地方性特色, 如何高标准保护我国人类遗传资源, 高质量地将其应用于我国各类科学研究领域是一项巨大的挑战, 因此, 建设标准化的生物样本库对于我国生物医学的发展具有重要意义。同时, 我国在《“十二五”生物技术发展规划》中明确提出建设大型生物样本、人类遗传资源和病例资源库及共享服务体系的要求^[8], 在“十三五规划”期间进一步将生物样本库的建设纳入到了生物技术创新专项的规划之中^[6], 近年来, 国家也在不断出台样本库建设标准^[9]及相关法律法规, 如《GB/T37864-2019 生物样本库质量和能力通用要求》, 2019年出台的《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》及2020年正式实施的《中华人民共和国生物安全法》等, 表明了我国政府在生物样本库的标准化建设方面的高度重视, 也标志着我国开始进入生物样本库的黄金发展阶段^[10]。

然而, 相较于欧美等发达国家^[11], 我国生物样本库建设仍存在较多不足, 如缺乏标准化流程、缺乏质

控与信息化管理体系、临床资料残缺不全、伦理学与法律不健全等, 并出现了不少的垃圾库、私库和死库^[12-14]。因此, 有效改善我国样本库建设现状, 提升生物样本库所保存收藏(保藏)的人类遗传资源的精准性, 最终实现我国生物样本库的可持续发展, 是目前亟须解决的问题。对此, 作者将基于国内外的各类生物样本库建设现状, 结合南昌大学第一附属医院人类遗传资源中心库的建设实践, 以高标准建设生物样本库为目标, 探讨生物样本库建设和运行过程中存在的问题和应对策略。

1 国内外生物样本库的建设现状

国际生物样本库起步早、发展快, 早于1987年, 美国国家癌症研究所(NNCI)就已牵头建立了人类组织协作网络(CHTN), 并已收集了数万名恶性肿瘤患者和健康群体的组织样本, 同时建立了专门的研究型护士协助临床样本收集和临床随访制度^[15]; 2012年建立的丹麦国家生物样本库^[7-8], 则将每个丹麦人的生物样本都完整地保存, 并均附有完善的医疗信息。除此之外, 英国国家样本库(UK Biobank)、美国凯撒医疗集团生物样本库(RPCEH Biobank)等均是世界上著名的样本库^[16]。随着医学研究的不断发展及需求的提升, 现美国已建立了超过600个生物样本库, 欧洲也已涌现了170个生物样本库或组织^[17]。

相较于国际样本库的发展, 我国生物样本库还处于起步阶段^[18], 但随着国家越来越重视人类遗传资源安全及提供的政策扶持, 我国自1994年中华民族永

* 基金项目: 江西省科学技术厅科技计划管理科学项目(20213BAA10W36)。

[△] 通信作者 E-mail: ndyfy02354@ncu.edu.cn。

生细胞库建设以来^[15,19],逐渐涌现出一批优秀的生物样本库^[20-21],如中山大学肿瘤防治中心肿瘤生物样本库、天津协和干细胞库、上海国家工程研究中心生物样本库等,均为我国临床研究的开展提供了许多宝贵的资源。

对比国内外样本库建设现状不难发现,国际化样本库的建设大部分是基于政府部门牵头、经过中长期的规划后,在政府的资助下得以建立,因此,在可持续发展方面具有较强助力。同时,国际化生物样本库在共享、共赢方面具有较深的认识,各样本库之间通过制定资源共享制度,运用信息化管理技术来实现不同样本库之间的共享,例如泛欧洲生物样本库与生物分子资源研究中心——欧洲研究中心组建联盟,共享了欧盟 24 个国家、超过 200 个机构的生物样本库,涵盖了 515 个生物样本库的资料,样本总量超过了 6 000 万份^[7],因此,在多股力量的支持下,国际化样本库的发展更加迅速,应用性更强。

然而,我国的生物样本库主要依托所属单位建设,虽然不乏优秀的样本库,但因各单位发展水平之间的差异性,使得各个样本库建设水平参差不齐,区域间样本库发展不均衡^[22],导致不同样本库的建设标准不统一,保藏的人类遗传资源质量千差万别,因而造成了我国各个样本库之间的可合作性较低;同时,我国样本库的信息化渗透不够,使得难以构建一个完整的、覆盖面广泛的资源共享网络系统^[23],导致大部分所保藏人类遗传资源难以真正地运用到数据研发及科学研究中,造成了大量的资源浪费。因此,我国生物样本库质量仍然与国际化样本库存在较大的差距。

2 生物样本库建设与运行实践

本院是集医疗、教学、科研、预防保健于一体的大型综合性三甲医院,拥有极其丰富的人类遗传资源,为保障本院人类遗传资源的安全,于 2019 年 8 月开始筹建人类遗传资源中心库,并于 2020 年 8 月开始正式运行,2021 年 6 月正式通过国家科技部保藏审批,获得“中国人类遗传资源保藏审批”许可。

2.1 制度建设 本院人类遗传资源中心库依据国家各项制度制定了《南昌大学第一附属医院人类遗传资源管理办法》,并在此基础上针对中心库的运行,分别制定了《南昌大学第一附属医院人类遗传资源中心库保藏管理制度》及《南昌大学第一附属医院人类遗传资源中心库标准操作规程》。

2.2 硬件建设 本院人类遗传资源中心库建设有完整的运行平台,可实现组织、血液、唾液、粪便及各类

衍生样本的保藏及前处理工作,包括组织样本的包埋、制片、阅片,以及血液样本的处理、细胞样本的培养等。

2.3 信息系统建设 本院人类遗传资源中心库引入一套生物样本库信息管理系统,与医院的 HIS、LIS 及 PACS 系统实现对接,每位申请人可通过私人账户登录查阅所保藏人类遗传资源的相关信息,并经申请人同意后,可实现多用户共享。同时,本中心库将引入生物信息学研究人才,充分挖掘医院数据,构建大数据平台。

2.4 运行流程及监督管理 本院人类遗传资源中心库设立了完善的运行流程,将人类遗传资源的入库申请与项目立项、伦理审查相结合,再将人类遗传资源的采集-入库-质控-出库使用与成果审核、科研诚信监管及费用报销等各个环节相互连接,同时建立“科学研究用人类遗传资源外送流程”,针对须外送检测样本进行监督备案,以此构建一个全方位、全链条的运行与监管机制,从而保障医院人类遗传资源使用的各个环节能够相互紧扣,形成闭环。

2.5 服务提供

2.5.1 定期的信息反馈及随访服务 工作人员将定期核对所入库人类遗传资源相关信息,定期进行信息反馈,同时申请人也可自行进入样本库信息系统查阅样本出入库情况。同时,中心库工作人员将针对人类遗传资源出库使用情况进行定期随访。

2.5.2 人类遗传资源采集服务 本院人类遗传资源中心库将根据申请人需求,每天安排工作人员协助开展人类遗传资源采集与接收工作,由中心库提供采集所需的所有材料,包括样本保存液、液氮、冻存管等。

2.5.3 衍生物制备服务 人类遗传资源入库时,申请人可根据研究内容,向本院人类遗传资源中心库提出最终所需样本类型,中心库将依照申请人所提出的需求开展衍生样本的制备,例如石蜡切片、DNA、RNA、蛋白等。

2.5.4 共享服务 本院人类遗传资源中心库建立了人类遗传资源共享制度。有人类遗传资源样本使用需求的研究人员可提交“样本共享申请”至中心库,中心库将根据需求,与可共享样本人员进行沟通,在双方研究人员同意共享的前提下,与中心库共同签署“样本共享协议”,实现人类遗传资源的共享。

3 运行中存在的不足

3.1 运行效率不高,成果产出慢 如国内很多医院的生物样本库现状一样,本院人类遗传资源中心库同样面临着样本存储量增长慢、使用效率不高、成果产

出少的问题。自 2020 年 8 月运行至今,虽已建立健全的制度,并在此基础上稳步运行,但本院中心库人类遗传资源保藏量及质量控制效率仍然较低,其中仅 20%符合质控要求的人类遗传资源被使用,可见,现阶段中心库运行效率偏低,内涵服务不足,依托已存储的人类遗传资源产出的科技成果较少,进而导致中心库的运行认可度不高。因此,提升本院人类遗传资源中心库的运行效率是推动中心库发展的当务之急。

3.2 规范存储及使用人类遗传资源的意识薄弱 生物样本库是针对医院人类遗传资源开展采集、保藏及管理的机构,而人类遗传资源主要来源于临床,因此临床工作人员的高效配合对于样本库的运行具有重要意义。然而,由于医院工作人员在人类遗传资源管理方面意识薄弱,使得人类遗传资源规范化管理工作存在较大难度。因此,全面深化医院工作人员对人类遗传资源规范化使用的认识,提升其规范存储及使用人类遗传资源的意识,是完善中心库建设、维持中心库运行的重要支撑。

3.3 共享意识匮乏,人类遗传资源难以整合 建立生物样本库的一大目标就是为了能够全面整合医院的人类遗传资源,这就意味着需要推进资源共享制度,这对于样本库的可持续发展具有重要意义。但是,现阶段,虽然本院中心库建设了共享制度,但科研人员在人类遗传资源共享方面意识匮乏,过往“自己存自己用”的想法依然“根深蒂固”,使得大量的人类遗传资源被采集后并没有被有效地利用起来,造成了大量的浪费。科研工作应高效整合医院人类遗传资源,建立合作共享机制,使科研人员明白共享制度对于科研工作开展的重要性。因此,中心库应在现有基础上,进一步积极推进资源共享网络的建设,推广资源共享制度,培养大家的共享意识,提高人类遗传资源的使用效率。

4 对策建议

4.1 扩充专业人才,提升服务品质 高标准运行的生物样本库应具有丰富的服务内涵,不应拘泥于人类遗传资源的简单保藏及出入库的活动,还应提升自身的技术水平,为人类遗传资源的处理及利用提供专业的技术支持;同时应具有全面开发所保藏临床资源数据价值的潜力,将生物样本库所保藏的人类遗传资源能够真正地应用于科学研究过程中。因此,生物样本库应广纳贤才,充分发挥出生物样本库工作人员的专业技能,提供专业的、高质量的服务,以确保最终能够提供出可满足于各类科研工作所需的人类遗传资源,

提升科研效率,让生物样本库能够真正地服务于临床、服务于科研。

4.2 内涵服务促产出,推动生物样本库的可持续发展 目前产生较多的私库、死库,是因为大量的生物样本库不具备可持续发展的基础,而可持续发展的必要条件,就是稳定的资金注入。但目前,我国样本库的建设资金主要来源于短期的机构支持、政府拨款或课题经费资金的流入^[24],这样的资金注入并不持久,因此样本库须拥有“自身造血”的能力^[25],例如建立完整的成本管理体系及收费制度,收取合理的服务费用,将服务转化为效益,同时可以提升样本库自身的技术水平,通过科研成果的转化来创造收益。综上提示要能够在严格生物样本库管理的同时,提升样本库的质量控制水平,保障样本库所保藏及可提供人类遗传资源的质量,不断提升自己的服务水平,为广大科研人员提供可靠、高质量的服务,以此来推动生物样本库的科研产出,才能够真正地助力生物样本库的可持续性发展。

4.3 加大宣教力度,强化人类遗传资源规范化管理意识 近年来,虽然国家已经出台了较多的管理制度和法律法规,但是许多研究人员并没有形成规范化的意识,仍然停留在早前的不规范管理模式中,这也导致了很多人认为生物样本库的建设是徒增麻烦,增加人类遗传资源的使用程序,导致手续烦琐。因此,在生物样本库的日常运行中,应针对国家相关管理制度、单位建设的管理流程及生物样本库的建设意义及目的等进行宣传,通过专题讲座、宣讲等活动提升科研人员规范化使用人类遗传资源的意识,强化认识,保障人类遗传资源安全。

4.4 加快存储标准化和共享机制建设,提升样本使用效率 现阶段,我国大部分生物样本库表现出较强的地域性与独立性,相互之间合作较少,在资源共享方面意识薄弱,主要为自己所归属单位提供服务,使人类遗传资源的利用局限性较大。同时,不仅我国各区域间的合作性不高,即使同一单位内的各个科室之间、各研究团队之间的相互合作、共享意识也较薄弱,因此,在保障安全的前提下,生物样本库应加快标准体系和资源共享机制建设,全面整合各类资源信息,建立样本库、各单位间、各团队间的合作网络,推进信息系统的整合,充分开发各类“私库”的潜在资源,完善信息与样本的关联度,实现科研价值最大化是我国生物样本库建设工作的当务之急。

5 小 结

随着对人类遗传资源认知的深入,以及国家对人

类遗传资源管理规范化管理的强化,我国涌现出越来越多优秀、规范的生物样本库,但相较于欧美国家的生物样本库建设,仍然存在不小的差距。因此,需要不断学习他们建设和运行的成功经验,直面在发展过程中存在的问题,勇于在生物样本库的建设标准、管理与运行机制、伦理监督、信息系统、资源共享、规划布局、可持续发展等方面不断探索强化体制、机制创新,进而提升人类遗传资源的使用质量和效率,推动科技创新和公立医院高质量发展。

参考文献

- [1] 李健平,赵利文,林敏. 生物样本库建设中的法律问题探讨[J]. 中国医学伦理学, 2018, 31(5): 624-627.
- [2] 高雅洁,程芸,陈瑞安,等. 生物样本库研究状况及发展探讨[J]. 医学信息学杂志, 2021, 42(6): 43-47.
- [3] 杜莉利. 生物样本库的标准化建设[J]. 转化医学杂志, 2016, 5(6): 324-326.
- [4] 赵小燕,裴宇盛,高华,等. 生物安全样本库的发展、应用现状与探讨[J]. 中国医药生物技术, 2021, 16(4): 378-382.
- [5] 余琴英,郑春霞. 生物样本库的规范化管理和标准化操作[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(5): 494-498.
- [6] 冯君妍,雷瑞鹏. 大数据时代生物样本库发展战略的伦理反思[J]. 科学与社会, 2019, 9(3): 110-123.
- [7] 史晓红,郭健. 国际生物样本库的发展现状[J/CD]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2017, 5(1): 19-23.
- [8] 冷静,吴亚琴. 生物样本库建设与应用现状及其对策[J]. 医学信息学杂志, 2018, 39(9): 54-58.
- [9] 刘峙雅,葛瑞钦,徐庆华. 我国生物样本库的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(5): 759-763.
- [10] 刘艳红,叶庆. 精准医疗时代下生物样本库的建设与发展特点[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(2): 254-259.
- [11] 崔晓英,宋双,翟倩雯,等. 精准医学时代下中医特色生物资源样本库的建设探析[J]. 江苏科技信息, 2020, 37(9): 25-27.
- [12] 郜恒骏,杜莉利,张小燕,等. 生物样本库发展的现状、机遇与挑战[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(2): 172-176.
- [13] 贺晶,白杨,池慧,等. 我国生物样本库建设管理中存在的问题及规范化管理策略[J]. 医学信息学杂志, 2017, 38(1): 53-58.
- [14] 陈思静,吴茂锋,李佩娟. 生物样本库的建设与发展[J]. 生物化工, 2019, 5(4): 164-166.
- [15] 王乐,刘苏来,蒋宇,等. 肿瘤生物样本库的发展现状及探讨[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(5): 832-835.
- [16] 林敏,姜岩,张亚南,等. 生物样本库及样本应用现状[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(9): 1490-1493.
- [17] 蒋兆强,靳明英,谢小萍,等. 国外生物样本库大数据伦理管理的现状及启示[J]. 医学与哲学, 2021, 42(11): 23-28.
- [18] 袁姣,任虹,吴建才,等. 我国生物样本库建设现状与对策[J]. 转化医学杂志, 2020, 9(3): 129-132.
- [19] 郭强,凌鸿,杨军,等. 多中心生物样本资源共享与应用平台建设探索[J]. 医学信息学杂志, 2021, 42(3): 59-64.
- [20] 邱祝,向廷秀,任国胜. 肿瘤生物样本库的标准化建立与管理[J]. 重庆医学, 2014, 43(26): 3546-3547.
- [21] 崔春舜,余辉,高东平,等. 人类生物战略资源库现状[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(4): 193-197.
- [22] 许靖曼,周一峰,张小燕,等. 中国生物样本库资源管理与应用现状分析[J]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5(6): 448-451.
- [23] 张秋菊,蒋辉. 生物样本库建设中保护与共享的伦理纠结[J]. 中国医学伦理学, 2019, 32(3): 335-339.
- [24] 薛江莉,袁子宇,于威,等. 人类遗传资源保藏活动全流程成本核算的探讨[J]. 中国医药生物技术, 2020, 15(5): 489-493.
- [25] 杜莉利,郜恒骏. 生物样本库可持续性发展的探讨[J]. 转化医学杂志, 2019, 8(5): 274-276.

(收稿日期:2022-06-12 修回日期:2023-04-17)