

临床生物样本库建设的思考

张乃心 赵庆辉 汤红明 刘中民

同济大学附属东方医院干细胞转化医学产业基地, 国家干细胞转化资源库, 上海干细胞临床转化研究院, 上海市干细胞临床诊疗工程研究中心, 上海 200123

通信作者: 赵庆辉, Email: qinghui_zhao@126.com

【摘要】 通过相关文献分析, 结合工作经验探讨国内临床生物样本库的发展现状及存在问题。根据目前我国在临床生物样本库建设中存在的问题, 建议样本库的建设应提升内涵、完善容灾备份机制、注重人才培养, 以加快推进标准化进程, 构建资源汇交平台、实现资源共享和临床生物样本库可持续发展。加强临床生物样本库建设, 可为科学研究提供高质量的临床生物样本, 有利于促进转化医学和精准医疗发展, 助力健康中国战略和生物经济发展。

【关键词】 全面质量管理; 生物标本库; 标准; 人类; 资源共享

基金项目: 上海高校 IV 类高峰学科建设项目; 上海市卫生健康委员会科研项目(202150023)

Thoughts on the construction of clinical biobank

ZHANG Naixin, ZHAO Qinghui, TANG Hongming, LIU Zhongmin

Translational Medical Center for Stem Cell Therapy & Institute for Regenerative Medicine, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, National Stem Cell Translational Resource Center, Shanghai Institute of Stem Cell Research and Clinical Translation; Shanghai Engineering Research Center for Stem Cell Clinical Treatment, Shanghai 200123, China

Corresponding author: ZHAO Qinghui, Email: qinghui_zhao@126.com

【Abstract】 Through the literature analysis, discuss the development status and problems of the clinical biobank in China combined with the work experience. According to the current problems of the clinical biobank in China, improving its connotation construction, optimizing the disaster recovery backup mechanism, and cultivating talents will be considered to accelerate the standardization process, build a resource exchange platform, and achieve resource sharing and sustainable development of the clinical biobank. Strengthening the construction of the clinical biobank could provide high-quality clinical biological samples for scientific research, promote the translational medicine and precision medicine development, and help the healthy China and bio-economy development strategy.

【Keywords】 Total quality management; Biological specimen banks; Standards; Humans; Resource sharing

Fund programs: Peak Disciplines (Type IV) of Institutions of Higher Learning in Shanghai; Project of Shanghai Municipal Health Commission (202150023)

生物样本库作为精准医学和生物制药发展的基石, 对生物经济的发展至关重要。高质量的生物样本库可以为生物和医学领域提供优质样本资源。目前, 全世界都将发展生物样本库领域作为本国重

要发展战略, 如二十国集团(G20)于2020年11月发布《生物经济: 可持续发展战略》^[1]。G20作为全球经济和政治合作的首要论坛, 致力于促进对生物经济目标和战略的共识, 并将生物经济纳入其发

DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2023.01.003

收稿日期 2022-12-02 本文编辑 高宏

引用本文: 张乃心, 赵庆辉, 汤红明, 等. 临床生物样本库建设的思考[J]. 中国研究型医院, 2023, 10(1): 11-15. DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2023.01.003.



展战略。2022 年 9 月 12 日,美国《关于促进生物技术和生物制造创新以建立可持续、安全和有保障的美国生物经济的行政命令》^[2]中表明,美国已将生物制造视为等同于芯片的未来支柱产业。国外无论是以科研项目运营为主导的样本库,还是以机构运营为主的样本库,在样本采集、收集、储存等方面都尽可能做到多类型、高比率覆盖及网络化管理^[3-4]。国外的样本库建设和运行过程中重视伦理规范和管理,强调知情同意的获取,并且注重综合审查^[5]。对于人员的管理,他们十分注重样本库人员的专业技术水平,并且对新员工进行全面的培训^[6]。随着样本库领域的发展,国外的样本库不仅限于对样本及数据的存储,他们更关注如何实现样本库的高数量和高质量产出,以及实现样本库的可持续发展,助力医学转化^[7-8]。笔者结合单位实践经验,在此分析我国临床生物样本库的发展现状及存在问题,并提出加快我国临床生物样本库的建议,以期推动我国临床生物样本库高质量、可持续发展。

一、我国临床生物样本库发展存在的问题

20 世纪 90 年代末,随着转化医学被重视,国内生物样本库迎来了新的发展。在“十二五”时期,《中共中央关于制定国民经济和社会发展第十二个五年规划的建议》^[9]明确将“系统建设临床样本资源库”列为支撑医学发展的重要工作之一^[10]。随着《“十三五”卫生与健康科技创新专项规划》^[11]进一步要求,生物样本库的发展程度持续提高,以继续推动临床医学、转化医学和精准医疗的发展。2022 年 5 月,国家发展改革委印发《“十四五”生物经济发展规划》^[12],这是我国首个生物经济 5 年规划,标志着生物经济已经成为一种新的经济形态,成为推动高质量发展的强劲动力。规划中强调完善生物科技资源库、生物样本库等科研平台建设,提升对高水平创新活动的支撑能力。这意味着国家对生物样本库领域提出了更高的要求,也将提供更多的支持。但是,目前我国生物样本库建设还存在以下问题。

1. 内涵建设及人才后备力量不足:目前,国内大型三级甲等医院(简称三甲医院),95% 以上都建立了自己的临床生物样本库,并且规模越来越大,设备设施越来越趋向自动化^[13]。如北京某三甲医院生物样本库,面积约 1 000 m²,存储量可达 600 万份,且拥有先进的自动化仪器设备,对于临床生物样本接收、处理、存储等提供了非常便利的条件。但大多数临床生物样本库内涵建设相对薄弱。如

临床生物样本库更多的是在“入库”环节,即为临床生物样本的收集和存储;而对于“出库”环节,即对生物样本的使用和共享,非常少。其次,如何将收集的临床生物样本更好地服务于科学研究,如何助力医院临床学科建设和发展等思考和举措仍然不够。例如,笔者所在单位,样本库收集存储临床多个科室的样本,包括有立项或前瞻性的研究。对于前瞻性研究的样本收集,无论是临床科室还是样本库都缺乏思考,比如,想做哪方面的研究,需要收集哪种类型的样本,需要收集多少样本等。目前,大多数临床生物样本库容灾备份机制不完善,实体样本没有建立备份库,更无异地备份的举措;对于样本信息的管理未使用多个或备份服务器,也未启用数据备份机制,从而导致样本和信息的安全性得不到充分保障。

医疗机构在临床生物样本库建设中,尚存在定位和归属不明确的问题。如部分机构将样本库归属病理科,作为病理科的一部分,由病理科统一管理;部分归属到科研部门或行政科室等。笔者单位目前将样本库归属到行政科室。笔者调查了上海 10 家三甲医院的样本库,其中 1 家归属到病理科、3 家归属到行政科室、6 家归属到科研部门。这会导致生物样本库人员发展晋升途径不明确,致使工作人员没有归属感,也必将造成生物样本库人才培养不足和后备力量缺乏。

2. 标准化进程缓慢:国外的生物样本库在建设和运行过程中,具备相对完善的法规和指南^[14-16],并且积极推进实验室标准化建设^[17]。2018 年,我国开始推进国际标准化组织(International Organization for Standardization, ISO)发布的生物样本库认可体系 ISO 20387:2018《生物样本库通用要求》^[18],2019 年开始实施首个生物样本库领域的国家标准《生物样本库质量和能力通用要求》(GB/T 37864-2019)^[19]。这标志着中国生物样本库行业将进入全面标准化的时代,也为生物样本库标准化建设奠定了坚实的基础^[20-23]。但目前实施并通过中国合格评定国家认可委员会(China National Accreditation Service for Conformity Assessment, CNAS)ISO 20387:2018 认可的临床生物样本库较少,仅 5 家,有国家干细胞资源库、广东省中医院生物样本库、北京友谊医院生物样本库、北京生命科学园生物科技研究院有限公司、国家呼吸疾病临床研究中心。而对于生物样本库参与检验科的认可准则 ISO 17025 和 2021 年实施的《科研实验室良好

规范》(GB/T 27425-2020)更是寥寥无几。另一方面,虽然目前国内已经建立了关于生物样本库相关标准和指南^[24-26],但缺少配套的实施细则,亦缺乏对标准的监督和评估,导致标准化推进速度缓慢。目前国内的临床生物样本库完成标准认可和认证的数量较少,远未达到全面覆盖标准化的局面。整体上,我国关于临床样本库的法律、法规和标准化建设及认可方面推进速度缓慢。

3. 资源分散及缺少汇交共享平台:充足的样本资源和完善的样本信息是生物样本库的基础^[13]。我国地域辽阔、人口众多,是多民族的国家,具备生物样本库种类丰富的优势,并且地域间存在疾病差异,这些都有利于我国样本库的发展。尽管我国具有生物样本种类多的优势,由于缺乏系统的临床生物样本管理和资源汇交平台,导致全国各生物样本库各自为战,独立的进行样本的收集和管理、样本资源分散不集中,各医疗机构间无法共享样本和信息资源,造成大量珍贵样本的浪费^[27],存在“深在闺中无人识”的局面。同时有调查结果显示,我国部分样本库存在收集生物样本目的不明确的现象,造成生物样本库样本实际利用率较低^[28]。以上现象也是由于缺乏共享机制和统一的资源汇交平台所致。

二、对我国临床生物样本库发展的思考

针对我国临床生物样本库发展现状和存在问题,结合笔者单位的实践经验,建议从提升临床生物样本库内涵建设、完善容灾备份机制和注重人才培养,加速推进临床生物样本库标准化建设进程,构建资源汇交平台、实现资源共享和样本库可持续发展3方面推动我国临床生物样本库发展。

1. 提升内涵建设、完善容灾备份机制和注重人才培养:(1)提升内涵建设。一方面,在注重临床生物样本库建设规模的同时,建议提升内涵建设,提高样本收集的质量,如聚焦专病样本库、高发病样本库以及罕见病样本库等建设,支持临床学科发展。另一方面,建议将生物样本库领域与多学科进行交叉融合,比如与临床医学、基础医学、生物学、生物信息学、药学以及计算机等学科的融合,建立综合性多学科发展的生物样本库;吸纳多学科人才,从学科发展、信息化建设、质量体系和学科融合等方面发展样本库和培养人才。(2)完善容灾备份机制。合理规划建设备份库,不断完善容灾备份机制,坚持“不能把鸡蛋放在同一个篮子里”的原则,将生物样本存储到不同区域的冰箱和液氮罐中,确保样本资源安全有效。同时要保障生物样本库的

数据资源安全。生物样本库的信息管理系统应采用2个以上服务器运行,并定期对资源数据进行备份、镜像保存和异地备份,确保数据安全。如笔者单位在容灾备份方面具有较全面的考虑,将生物样本分库区、分容器进行存储。临床级细胞样本分别存储于种子细胞库、主细胞库和工作细胞库。此外,笔者单位具有2个院区,服务器进行分院区、分地存放,多台服务器分别存放于2个院区的生物样本库以及信息管理中心,确保信息安全。(3)重视专业人才培养。建议首先为生物样本库人员设置单独的晋升渠道,明确其工作岗位和职称考核标准,让更多优秀的人才加入生物样本库的建设,助力生物医学的发展。其次,为生物样本库工作人员提供专业培训的机会,让从业人员获得上岗证等专业相关证书。让每位工作人员都有机会参加关于生物样本库建设、运营、信息化管理、标准法规等方面的培训,更多的了解行业发展动态和最新的发展趋势,从而提升工作人员的专业能力,扩展思路,更好地服务于临床生物样本库的建设。如笔者单位非常重视工作人员的专业培训,不仅定期安排工作人员参加外部培训,丰富其专业知识、扩展视野;而且每月安排内部培训,即工作人员结合自己的工作,依次分享自己的心得体会或者分享最近阅读的文献。这既可以锻炼员工的综合能力,也可以促进员工知识的积累。

2. 加速推进临床生物样本库标准化建设进程:临床生物样本库的运行和管理应当严格遵循法律、法规和国家及行业标准,确保所有工作流程有法可依、有章可循;且所有的法规和标准应具有可操作性,以适应当前临床生物样本库建设和发展的需要。针对我国临床生物样本库标准化建设进程缓慢的现象,建议一方面从国家层面,根据不同样本的属性 and 特点,制定相应的实施细则和标准,为不同规模、不同类型的样本库建设和运行提供参考和依据;并进行监督实施,确保其合法性、合规性。另一方面,地方政府可按照本地发展和需求,并根据地区的差异化和特色制订有针对性的标准和法规,使临床生物样本库的区域发展更加精细、精准且多样化。最后,鼓励行业协会、产业联盟等团体组织,各医疗机构和企业的生物样本库领域人员结合实际运营情况,总结经验、形成标准,尽可能填补行业空白,推进临床生物样本库的标准化建设。如笔者单位根据自己生物样本库运行特色,积极牵头起草和发布《干细胞临床研究信息管理规范(试行)》和

《适用于临床研究的间充质干细胞资源库建设与管理规范》^[29-30],填补了行业空白和推动生物样本库的标准化建设。

3. 构建资源汇交平台,实现资源共享和样本库可持续发展:一方面,针对我国样本和信息资源分散不集中的现象,建议参考国家级资源库的汇交模式。例如笔者单位承建的国家干细胞转化资源库,是我国临床生物样本资源汇交共享平台,以实现和促使各临床生物样本库收集的样本信息定期进行资源汇交,提供开放共享与服务。笔者单位每月将收集存储的干细胞资源信息汇交上传到国家干细胞转化资源库网站,同时也将生成的存储信息链接上传到中国科技资源共享网的数据汇交平台。具体共享信息包括:样本类型、样本数量、样本编号、样本入库时间和样本源编号等。这将更大程度地促进和提高生物样本的使用率,有利于使各参与机构实现资源共享,也为各家临床生物样本库提供展示窗口。另一方面,建议相关主管部门制定完善的样本共享机制和激励机制,通过样本的共享和数据信息资源的开放,提高样本和信息的利用率,以及科学研究的产出,进而不断丰富样本和信息数据的类型和形式,最终使生物样本库成为真正的“活库”,提升生物样本库的价值;可以参考国内外做的比较好的样本库,如英国生物样本库和中国慢性病前瞻性研究样本库,鼓励数据资源的共享和产出。数据访问前,建议有明确的研究目标,制定可能产生有意义结果的科学方法,有明确定义的研究计划时间表和产出;提交查看共享数据请求后,经管理人员审查和评估,通过后,即可获取相关申请数据。同时,管理人员将定期按照提交的时间表进行跟踪,通过数据平台提供相关的数据分析以帮助完成相关研究。关于产出文章或专利等的所有权可以制定详细的协议。可以根据访问资源的次数和产出的数量,对访问者予以奖励,如免费提供数据分析等。以此鼓励更多的样本库所有者和研究者合理并充分地利用样本资源。优质的生物样本库可为基础研究、临床试验、临床应用提供有价值的生物样本,促进临床研究向转化医学和精准医疗迈进,亦可实现生物样本库的可持续发展。

综上,近年来,在国家政府的大力支持下,我国临床生物样本库领域发展迅速,各类型临床生物样本库纷纷涌现;但是,建设和管理水平良莠不齐,在标准化、内涵建设和资源共享等方面还存在不足。

因此,加强我国临床生物样本库内涵建设、完善容灾备份机制和加强对人才的培养,加速推进标准化建设进程,构建资源汇交平台、实现资源共享和样本库可持续发展,为转化医学和精准医疗提供高质量的样本和信息数据,助力生物经济发展战略,具有重大现实意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张乃心:课题执行、文章起草和撰写;赵庆辉:文章审阅;汤红明、刘中民:对文章知识性内容作批评性审阅、支持性贡献

参 考 文 献

- [1] Chavarria H, Trigo E, Villarreal F, et al. Bioeconomy: a sustainable development strategy[EB/OL]. [2020-12-10]. https://www.g20-insights.org/policy_briefs/bioeconomy-a-sustainable-development-strategy/.
- [2] The White House. Executive Order on Advancing Biotechnology and Biomanufacturing Innovation for a Sustainable, Safe, and Secure American Bioeconomy[EB/OL]. [2022-9-12]. <https://www.whitehouse.gov/briefing-room/presidential-actions/2022/09/12/executive-order-on-advancing-biotechnology-and-biomanufacturing-innovation-for-a-sustainable-safe-and-secure-american-bioeconomy/>.
- [3] Morente MM, Fernández PL, de Alava E. Biobanking: old activity or young discipline? [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2008, 25(4):317-322. DOI: 10.1053/j.semmp.2008.07.007.
- [4] Kinkorová J. Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation: overview[J]. *EPMA J*, 2016, 7(1):4. DOI: 10.1186/s13167-016-0053-7.
- [5] Sotelo RNG, Centeno JEO, Arzola LIH, et al. A multidisciplinary approach to the Biobank concept: integrative review[J]. *Cien Saude Colet*, 2021, 26(9): 4321-4339. DOI: 10.1590/1413-81232021269.22332020.
- [6] Williams RR, Gupta D, Yong WH. Orientation and Training of New Biobank Personnel[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1897:51-63. DOI: 10.1007/978-1-4939-8935-5_6.
- [7] Rush A, Catchpole DR, Ling R, et al. Improving academic biobank value and sustainability through an Outputs Focus[J]. *Value Health*, 2020, 23(8): 1072-1078. DOI: 10.1016/j.jval.2020.05.010.
- [8] Zohouri M, Ghaderi A. The significance of biobanking in the sustainability of biomedical research: a review[J]. *Iran Biomed J*, 2020, 24(4):206-213. DOI: 10.29252/ibj.24.4.206.
- [9] 新华社.《中共中央关于制定国民经济和社会发展第十三个五年规划的建议》[EB/OL]. [2010-10-27]. http://www.gov.cn/wszb/zhibo431/content_1788205.htm.
- [10] 杜莉莉, 郝恒骏. 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.
- [11] 科技部, 国家卫生计生委, 体育总局, 等. 科技部国家卫生计生委体育总局食品药品监管总局国家中医药管理局中央军委后勤保障部关于印发《“十三五”卫生与健康科技创新专项规划》的通知(国科发社[2017]147号)[EB/OL]. [2017-06-14]. https://www.most.gov.cn/xxgk/xinxifenlei/fdzdgnr/fgzc/gfxwj/gfxwj2017/201706/t20170614_133527.html.
- [12] 发展改革委. 关于印发《“十四五”生物经济发展规划》的通知(发改高技〔2021〕1850号)[EB/OL]. [2021-12-20].

- http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-05/10/content_5689556.htm.
- [13] 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.
- [14] Végvári A, Welinder C, Lindberg H, et al. Biobank resources for future patient care: developments, principles and concepts[J]. J Clin Bioinforma, 2011, 1(1): 24. DOI: 10.1186/2043-9113-1-24.
- [15] Grady C, Eckstein L, Berkman B, et al. Broad consent for research with biological samples: workshop conclusions[J]. Am J Bioeth, 2015, 15(9): 34-42. DOI: 10.1080/15265161.2015.1062162.
- [16] Vora T, Thacker N. Impacts of a biobank: bridging the gap in translational cancer medicine[J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2015, 36(1):17-23. DOI: 10.4103/0971-5851.151773.
- [17] 汪楠, 严舒, 赵聪, 等. 医学研究生物样本库共享的国际经验研究[J]. 中华医学科研管理杂志, 2018, 31(3):5.
- [18] ISO. ISO 20387: 2018 Biotechnology-biobanking-general requirements for biobanking[EB/OL]. [2018-08-03]. <https://web.iso.org/ru/standard/67888.html>.
- [19] GB/T 37864-2019, 《生物样本库质量和能力通用要求》[S]. 北京: 中国标准出版社, 2019.
- [20] 王楚杨, 曾璇, 卢欣沂, 等. 基于 ISO 20387:2018 标准的生物样本库信息管理系统的建设与应用[J]. 中国医药生物技术, 2022, 17(2):5.
- [21] 李天君, 汪德海, 于磊, 等. 基于 ISO 20387:2018 标准生物样本库文件构建[J]. 转化医学杂志, 2020, 9(3), 133-136. ISTIC, 2020: 国家重点研发计划.
- [22] 熊伟, 黄玉钗. 基于冷链监控系统规划生物样本库的建设与管理[J]. 中国医药生物技术, 2020, 15(5):494-497.
- [23] 陈凤秋, 汪雪玲, 金文忠, 等. 基于医院临床数据中心的生物样本资源信息共享平台的建设与管理[J]. 中国数字医学, 2020, 15(9):4.
- [24] 国家市场监督管理总局, 中国国家标准化管理委员会. 《人类生物样本保藏伦理要求》[EB/OL]. [2020-04-28]. <https://openstd.samr.gov.cn/bz/gk/gb/newGbInfo?hcno=EAEB2F0A1040E54B097239EDF59E4057>.
- [25] 国家市场监督管理总局, 中国国家标准化管理委员会. 人类血液样本采集与处理 [EB/OL]. [2020-03-31]. <https://openstd.samr.gov.cn/bz/gk/gb/newGbInfo?hcno=A5101C03AE8FE257D905CFF84EC9549E>.
- [26] 国家市场监督管理总局, 中国国家标准化管理委员会. 人类尿液样本采集与处理 [EB/OL]. [2020-4-28]. <https://openstd.samr.gov.cn/bz/gk/gb/newGbInfo?hcno=69503351A2C27E21B5190FD8421A4B58>.
- [27] 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):4.
- [28] 李倩, 金莉萍, 周学迅. 我国生物样本库运营规划现状[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(3):6.
- [29] 国家干细胞转化资源库. 《干细胞临床研究信息管理规范(试行)》完成专家评审 [EB/OL]. [2021-8-18]. <https://nsctrc.tongji.edu.cn/article/hardNews/20210818/65ced4da597940a288bbf92d09c6ed7b.html>.
- [30] 国家干细胞转化资源库. 国家干细胞转化资源库发布《适用于临床研究的间充质干细胞资源库建设与管理规范》[EB/OL]. [2022-9-20]. <https://nsctrc.tongji.edu.cn/article/hardNews/20220920/747e121c001444ba86cc50a9bedebaf.html>.

· 消息 ·

征订启事

《中国研究型医院》杂志 (Chinese Research Hospitals) 是中国研究型医院学会主管、中国研究型医院学会和中国科学技术出版社有限公司主办、清华大学第一附属医院协办, 国内外公开发行的, 以医院管理及医学创新内容为主的综合类中英文“双语”专业学术期刊。本刊创刊于 2014 年 12 月, 为双月刊。栏目设置有固定栏目和非固定栏目。固定栏目包括研究型医院专栏、临床医学研究、实验研究、研究快讯、综述、专家有约和中国研究型医院影响力人物。非固定栏目包括述评、标准与共识、医学辩证法与方法论、名家解惑、热点追踪、国际视野、争鸣园地和读者·作者·编者。刊载内容对

于医院管理人员、医学研究人员、高年资临床医生和护理人员、药学相关人员的工作都有很大帮助, 欢迎订阅。

本刊 25 元/期, 全年 150 元。

投稿平台: <https://cmaes.medline.org.cn> (中国研究型医院)

官方网站: <http://zgyjxy.yiigle.com>

Email: crhjam@163.com

电话: 010-64308076。

地址: 北京市朝阳区酒仙桥一街坊 6 号, 清华大学第一附属医院 (100016)。

欢迎投稿! 欢迎订阅!