

· 中青年学者论坛 ·



刘世建 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心儿科转化医学研究所生物样本库主任、硕士生导师,中国医药生物技术协会组织生物样本库分会儿科学组秘书长。先后在第二军医大学卫生勤务学系流行病学教研室任助教、讲师和副教授,攻读流行病学与卫生统计学专业硕士和博士,2013年9月至2014年10月在美国密西西比大学医学中心生物统计与生物信息中心担任高级访问学者,进修方向为统计遗传学与生物信息学,研究肥胖的基因多态性以及基因-基因和基因与环境的交互作用在非洲裔美国成人中的发病机制。目前主要从事儿童肥胖的基因多态性与肥胖、性早熟的遗传机制研究,主持科研课题6项。近年来,作为第一作者或通信作者在包括 *J Natl Cancer Inst*、*BMC Genomics* 和 *Public Health Nutr* 等在内的期刊上发表论著共19篇。

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.03.0265

临床生物样本库发展的机遇与挑战

刘世建*,傅启华,王伟,江帆,江忠仪

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心儿科转化医学研究所生物样本库,上海 200127

[摘要] 精准医学计划和“健康中国2030”规划战略的提出,使生物样本库迎来了难得的发展机遇。目前我国生物样本库建设依然面临诸多挑战,包括样本库标准难以统一、电子信息系统标准不统一、临床治疗标准不同、相关的法律法规不完善和可持续发展障碍等。需要通过样本库行业人员的不懈努力,才能使中国的生物样本库发展走上标准化、信息化和规范化的正轨。

[关键词] 生物样本库;标准化;信息化;法规;伦理学

[中图分类号] R 36 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)03-0265-05

Opportunity and challenge of clinical biobank in China

LIU Shi-jian*, FU Qi-hua, WANG Wei, JIANG Fan, JIANG Zhong-yi

Department of Biobank, Pediatric Translational Medicine Institute, Shanghai Children's Medical Centers Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

[Abstract] Precision Medicine Initiation and “Healthy China 2030” Plan have created a good opportunity for development of biobank. However, it also faces many challenges in the process of building up Chinese biobank, including different standards for biobank, electronic information system and clinical treatment, incomplete laws and regulations, and the obstacles of sustainable development. Unremitting efforts are needed to guide, Chinese biobank development on the right track of standardization, informatization and normalization.

[Key words] biobank; standardization; informatization; regulation; ethics

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(3): 265-269]

生物样本库,又称生物银行(biobank),主要是指标准化收集、处理、储存和应用健康与疾病生物体

的生物大分子、细胞、组织和器官等样本,包括人体血液、体液、器官组织、毛发等或经处理过的生物样

[收稿日期] 2017-03-10 **[接受日期]** 2017-03-16

[基金项目] 上海交通大学医学院科技创新项目(Z2016-02),上海交通大学“985工程”三期样本库专项建设。Supported by Science and Technology Innovation Program of Shanghai Jiaotong University School of Medicine (Z2016-02) and Third Stage Biobank Construction Project of “985 Engineer” of Shanghai Jiaotong University.

[作者简介] 刘世建,博士,副研究员,硕士生导师。

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-38625637, E-mail: liushijian@scmc.com.cn

本(DNA、RNA、蛋白等)以及样本相关的临床、病理、治疗、随访、知情同意等资料,对样本建立标准化的质量控制、信息管理与应用系统^[1]。生物样本库为提高生物医学研究质量、探索更好更安全的医疗方法提供了宝贵的资源,近年来备受关注。

2016年10月25日,中共中央、国务院印发了《“健康中国2030”规划纲要》^[2],提出以提高人民健康水平为核心,将医学研究中临床研究的重要性提到前所未有的高度。作为开展临床研究和精准医疗的基石^[3],临床生物样本库的发展得到空前重视,迎来了快速发展的机遇期,同时在快速发展过程中也面临着巨大的挑战。

1 临床生物样本库建设现状

随着生物技术的发展以及医学资料的积累,建立生物样本库成为开展大型临床研究、促进科研成果转化、提高医疗水平的重要举措。1987年,美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)意识到可用于研究的人体组织非常匮乏,开始建立肿瘤生物样本库(Cooperative Human Tissue Network, CHTN),为病理研究和临床应用提供了有力的支持^[4]。英国生物样本库(UK Biobank)于1999年设立,这是一个大型生物样本库,它在英国6个中心范围内收集50万名志愿者的样本,并对这些人群进行密切监测和随访^[5]。各个国家内部研究机构和国家之间对资源库的共同建设和共享也在不断发展,如欧洲前瞻性营养与肿瘤调查(European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC)就是在10个欧洲国家(丹麦、法国、德国、希腊、意大利、挪威、瑞典、荷兰、西班牙和英国)23个中心开展的样本量为52万人的遗传资源研究^[6]。

我国生物样本库的建设起步并不晚,中国科学院于1994年建立了中华民族永生细胞库,此后北京脐带血造血干细胞库、天津肿瘤医院生物样本库、复旦肿瘤医院生物样本库、上海交通大学生物样本库、南京市多中心生物样本库、首都医科大学牵头建立的北京生物样本库等生物样本资源库相继建立。我国《“十二五”生物技术发展规划》中也明确要求要建

设国家生物信息科技基础设施——国家生物信息中心,包括国家生物技术管理信息库,基因组、蛋白质组、代谢组等生物信息库,大型生物样本、病例资源和人类遗传资源库以及共享服务体系;建设若干实验动物和模式生物基础设施和生物医学资源基础设施^[7]。中国生物样本库协会于2010年成立,每年召开中国生物样本库标准化建设与应用研讨会暨中国生物样本库院长高峰论坛,2011年制定了中国生物样本库行业规范^[8]。

我国生物样本库进入了一个快速发展的时代,但是快速发展的同时也带来了各家医院生物样本库低水平重复建设、样本利用率不高等突出问题。样本库的从业人员多数是医学检验或病理学专业人员,且兼职人员较多,目前还缺乏为生物样本库培养的专业人员。生物样本库涉及生物技术、医学检验、病理学、生物信息学、临床流行病学等多个专业,在医院内部牵涉检验科、病理科、医务科、信息科、病案室等多个科室和部门,所以生物样本库的建设需要医院领导或科研管理部门主管领导协调,否则开展工作面临诸多困难,并且由于晋升和考核渠道不顺畅,从业人员易流失。

2 发展机遇与前景

2015年,美国前总统奥巴马提出了“精准医学”计划,该计划拟通过分析100多万名美国志愿者的遗传信息,研究遗传变异对人体健康和疾病形成的影响^[9]。我国随后提出了“精准医学研究”重点专项研究计划,开展百万级自然人群国家大型健康队列研究。精准医学计划的基石是生物样本库,因而为临床生物样本库的发展提供了百年难遇的机会。2016年国家出台的《“健康中国2030”规划纲要》提出以提高人民健康水平为核心^[2],将医学研究中临床研究的重要性提到前所未有的高度,给中国临床研究注入了积极的活力,也给临床生物样本库的发展创造了良好机遇。此外,临床生物样本库的建设需要招募大量患者、采集大量的数据,我国人口众多且民族具有多样性,在人类遗传资源方面具有特殊的优势^[10];我国病种和病例数也多,能够积累大量资源。丰富的人类遗传资源和大量的病例资源为建

立大型临床样本库提供了保障。

3 生物样本库建设和运行中面临的挑战

3.1 样本库资源如何整合? 虽然我国各地多家医院都建立了各自的生物样本库,但事实上是否有必要建立这么多的样本库? 小而分散的样本库资源如何整合? 如何与第三方样本存管机构合作? 这些都是值得探讨的问题。各家样本库在建立之初缺乏统一的标准,各种样本操作缺乏统一的标准操作规范,这可能是使各生物样本库资源难以整合的根本原因。

中国医药生物技术协会组织生物样本库分会一直积极推进生物样本库的标准化建设,中国医药生物技术协会组织生物样本库分会于2011年建立了中国生物样本库试行标准,近几年一直在全国开展生物样本库的标准化操作培训,同时建立了中国生物样本库标准化委员会^[11]。在生物样本库分会下设各个疾病为中心的学组,比如先后建立了中医学组、儿科学组、器官移植学组等,通过学组牵头制定各种标准操作规范,推动全国生物样本库的标准化建设。并且推出了生物样本库标准化建设检查,给予符合条件的样本库颁布达标证书,让第三方检测机构参与样本库的质量控制和检测,未来达标的样本库资质定期检查,对不符合条件者建立退出机制和除名,可以进一步增强样本库的标准化建设。标准化建设为生物样本库的资源整合带来了希望。

3.2 不同系统的电子信息如何统一? 临床生物样本库涉及的临床信息常分布在医院信息系统(Hospital Information System, HIS)、实验室检验信息系统(Laboratory Information System, LIS)、影像归档与传输系统(Picture Archiving and Communication System, PACS)、药物信息系统(Drug Information System, DIS)等多个系统之中^[12],每个生物样本库的信息化水平参差不齐。各家医院各个系统由多个不同的公司开发建立,不同公司的软件系统之间接口(interface)不统一,即使同一家医院不同系统之间的整合都存在不同程度的难度,因而给生物样本库的信息化整合带来了挑战。

近年我国很多医疗机构开始推行结构化电子病

历,期望通过结构化电子病历促进电子病历的标准化^[13],但是结构化电子病历在实际推行过程中存在不同程度的困难,主要是医疗人员相对较少,患者多,有些临床医生在使用过程中感到不适应;另一难点是对以往已有的非结构化电子病历进行结构化改造。最近出现了以自然语言处理为核心的电子病历处理技术^[14],可以对已有的非结构化电子病历进行结构化改造^[15]。但是已有的多数临床电子病历还不能完全满足临床研究的需要,所以需要根据临床研究项目为驱动针对性收集相关的临床信息,或者开展临床随访,连续多次收集所需的临床样本和信息。将这些信息收集完整需要花费大量的人力和时间,美国专门设置研究型护士协助临床样本的收集和临床随访,我国则多数由临床研究生进行,研究生人员不稳定,往往毕业以后就结束收集和随访,可持续性发展存在问题。

3.3 如何对待临床诊疗标准的不统一? 生物样本库的标准化与临床治疗路径的统一和标准化紧密相关。目前国内部分医院已经开始推行临床疾病的临床路径管理,将临床路径管理、临床生物样本收集和临床随访库统筹建设^[16]。然而我国存在中医和西医两套完全不同的理论体系,两套体系临床诊断方法和标准不统一,治疗方案迥异。此外,我国不同地区、不同等级医院医疗水平差异巨大,对同一疾病的治疗方案也存在较大差异。这给临床样本的收集和临床信息的收集造成客观差异,完全建立标准化的临床路径管理还有很长的路要走。

3.4 如何促进样本的共享和合作? 临床生物样本的重要性毋庸置疑,但是需要应用大量临床样本的基础研究人员和制药企业等在样本获取上存在困难,而拥有丰富临床样本资源的临床医生忙于临床事务,开展临床研究的相对偏少,样本的信息共享和流动渠道存在障碍,涉及机制和伦理等多个方面,给样本的共享和合作带来了困难。还有我国现有的科研评价体系侧重于第一作者和通信作者的贡献,对其他共同作者的贡献重视不够,在一定程度上影响了样本的共享和科研合作^[17]。此外,我国学者在科研协作和资源共享方面的意识还有待加强,一方面需要政策的调整和完善,另一方面需要国家进行积

极引导。随着我国学者国际化合作和交流的增多,这种状况有望逐步得到改善。

3.5 如何提高产出、促进可持续发展? 建立临床生物样本库需要场地、设备和人员,但是我国多数临床机构人员和场地资源紧张,缺乏独立的样本库场地或专职的样本库工作人员,样本库工作人员的晋升渠道不畅也影响了从业人员的稳定性。样本库的建设需要持续的资金投入,属于临床研究的基础设施投入,很难依靠样本的使用收费维持样本库自身的正常运转,多数样本库在建设初期给予专项经费的投入,而后期投入乏力。由于样本的合理流动受限,中国多数样本库的总体使用率偏低,客观上给样本库的长期可持续发展造成了困难。

今后需要加强各家样本库的合作和交流,建立全国性的样本虚拟信息共享平台,让临床样本收集者和使用者找到信息交流的沟通平台,提高样本的使用率,加强样本的周转,一定程度上弥补样本库运营的成本。需要进一步加强样本库的市场化和商业化运营,让样本库更好地可持续发展^[18]。

3.6 如何看待伦理和法律方面的问题? 生物样本库又称生物银行,但是保存在生物银行的样本不同于普通银行的货币,无法正常流通,并且受到伦理和法律、法规的限制,尤其是关于儿童样本的捐赠、样本相关的遗传物质事关国家和民族的战略安全,利用样本产生的研究结果如何反馈和告知捐赠者等尚无明确的法律界定^[19]。中国现有的法律、法规还相对滞后,给样本库的发展带来了隐忧。今后一方面需要加强相关的政策研究,另一方面需要加快制定和完善相关的法律和法规,架设样本拥有者和样本收集者之间的桥梁,更好地发挥临床样本的价值。

4 小结和展望

我国生物样本库的建设近年飞速发展,全国各地的样本库如雨后春笋般建立起来,随着“健康中国2030”规划的实施,样本库迎来了难得的发展机遇期。利用样本库也取得了一系列研究成果,例如上海儿童医学中心生物样本库应用十多年收集的儿童白血病临床样本,研究儿童白血病的耐药复发,在*Nat Med*杂志发表了相关的研究结果,为探索儿童

白血病发病机制和治疗提供了新的思路^[20]。国内一些临床样本库已经和国际机构进行了多项合作,比如天津肿瘤医院样本库已经和美国NCI等多家国际机构进行了良好的合作,产生了多项研究成果^[21-25]。加强国际合作一方面使样本库的运行得到更多的资金资助,同时在样本应用过程中也进一步增强了样本库的规范化建设。但是,我们也应该清醒看到,中国的样本库建设过程中还面临诸多挑战,需要通过样本库行业人员的不懈努力,才能使其发展逐步走上标准化、信息化和规范化的正轨。

[参考文献]

- [1] VAUGHT J, ROGERS J, MYERS K, LIM M D, LOCKHART N, MOORE H, et al. An NCI perspective on creating sustainable biospecimen resources[J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2011, 2011: 1-7.
- [2] “健康中国2030”规划纲要[EB/OL]. (2016-10-25). http://www.gov.cn/xinwen/2016-10/25/content_5124174.htm.
- [3] 张育军,叶磊,高芳芳,彭卫康,徐涛,刘玉兰. 生物样本库建设是临床医学研究的基石[J]. *转化医学杂志*, 2014,3:347-351.
- [4] LIVOLSI V A, CLAUSEN K P, GRIZZLE W, NEWTON W, PRETLOW T G 2nd, AAMODT R. The cooperative human tissue network. An update[J]. *Cancer*, 1993, 71: 1391-1394.
- [5] About UK Biobank[EB/OL]. [2017-03-11]. <http://www.ukbiobank.ac.uk/about-biobank-uk/>.
- [6] VINEIS P, AIROLDI L, VEGLIA F, OLGIATI L, PASTORELLI R, AUTRUP H, et al. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study[J]. *BMJ*, 2005, 330: 277.
- [7] 科学技术部. 关于印发十二五生物技术的发展规划的通知[EB/OL]. (2011-11-14). http://www.most.gov.cn/fggw/zfwj/zfwj2011/201111/t20111128_91115.htm.
- [8] 邵恒骏. 中国生物样本库向标准化迈进[J]. *中国医药生物技术*, 2015,10:481-483.
- [9] REARDON S. Precision-medicine plan raises hopes [J]. *Nature*, 2015, 517: 540.

- [10] 曹宗富,曹彦荣,马立广,彭左旗,胡序怀,王媛媛,等. 中国人类遗传资源共享利用的标准化研究[J]. 遗传, 2008,30:51-58.
- [11] 中国医药生物技术协会生物样本库标准: 试行[J]. 中国医药生物技术, 2011,6:71-79.
- [12] 郭爱华,陈畅,马蓓颖,唐中华,倪盛兴,何毅,等. 生物样本库的临床信息整合探讨[J]. 中国医药生物技术, 2015,10:501-502.
- [13] BIGEARD E, JOUHET V, MOUGIN F, THIESSARD F, GRABAR N. Automatic extraction of numerical values from unstructured data in EHRs [J]. Stud Health Technol Inform, 2015, 210: 50-54.
- [14] OGALLO W, KANTER A S. Using natural language processing and network analysis to develop a conceptual framework for medication therapy management research[J]. AMIA Annu Symp Proc, 2016, 2016: 984-993.
- [15] THOMAS J A. Using unstructured diaries for primary data collection[J]. Nurse Res, 2015, 22: 25-29.
- [16] DOHERTY J U, GLUCKMAN T J, HUCKER W J, JANUZZI J L Jr, ORTEL T L, SAXONHOUSE S J, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69: 871-898.
- [17] SU Y, LONG C, YU Q, ZHANG J, WU D, DUAN Z. Global scientific collaboration in COPD research[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 215-225.
- [18] SCHMITT S, KYNAST K, SCHIRMACHER P, HERPEL E. Challenges for quality management in implementation, maintenance, and sustainability of research tissue biobanks[J]. Virchows Arch, 2016, 468: 93-99.
- [19] CERVO S, ROVINA J, TALAMINI R, PERIN T, CANZONIERI V, DE PAOLI P, et al. An effective multisource informed consent procedure for research and clinical practice: an observational study of patient understanding and awareness of their roles as research stakeholders in a cancer biobank [J]. BMC Med Ethics, 2013, 14: 30.
- [20] LI B, LI H, BAI Y, KIRSCHNER-SCHWABE R, YANG J J, CHEN Y, et al. Negative feedback-defective *PRPS1* mutants drive thiopurine resistance in relapsed childhood ALL[J]. Nat Med, 2015, 21: 563-571.
- [21] SONG F, JI P, ZHENG H, SONG F, WANG Y, HAO X, et al. Definition of a functional single nucleotide polymorphism in the cell migration inhibitory gene *MIIP* that affects the risk of breast cancer[J]. Cancer Res, 2010, 70: 1024-1032.
- [22] ZHANG L, LIU Y, SONG F, ZHENG H, HU L, LU H, et al. Functional SNP in the microRNA-367 binding site in the 3' UTR of the calcium channel ryanodine receptor gene 3 (*RYR3*) affects breast cancer risk and calcification[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108: 13653-13658.
- [23] YANG D, SUN Y, HU L, ZHENG H, JI P, PECOT C V, et al. Integrated analyses identify a master microRNA regulatory network for the mesenchymal subtype in serous ovarian cancer [J]. Cancer Cell, 2013, 23: 186-199.
- [24] CHEN K, YANG D, LI X, SUN B, SONG F, CAO W, et al. Mutational landscape of gastric adenocarcinoma in Chinese; implications for prognosis and therapy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112: 1107-1112.
- [25] CHEN K, MA H, LI L, ZANG R, WANG C, SONG F, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for epithelial ovarian cancer in Han Chinese women[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4682.