

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

贺 晶

白 杨 池 慧 欧阳昭连

(中国医学科学院/北京协和医学院 北京 100730)

(中国医学科学院医学信息研究所 北京 100020)

〔摘要〕 从法律法规、监管机制、伦理争议、资源和隐私保护等方面,分析我国生物样本库建设管理中存在的问题,参照国外发展生物样本库的管理措施和经验,提出发展我国生物样本库的一些具体建议,包括完善法律、法规体系,制定国家统一的人类研究伦理准则和伦理审查细则等方面。

〔关键词〕 生物样本库;法律;伦理;隐私;规范化

〔中图分类号〕 R-056 〔文献标识码〕 A 〔DOI〕 10.3969/j.issn.1673-6036.2017.01.013

The Problems in the Management of Biobank Construction in China and Standardized Management Strategies HE Jing, Chinese Academy of Medical Sciences/Peking Union Medical College, Beijing 100730 China; BAI Yang, CHI Hui, OUYANG Zhao-lian, Institute of Medical Information/Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100020, China

〔Abstract〕 The paper analyzes the existing problems in Biobank construction management from the aspects of laws and regulations, supervision mechanism, ethical disputes, resources and privacy protection. It also puts forward some specific suggestions on developing Biobank in China with reference of Biobank management countermeasures and experience in foreign countries, including perfecting laws and regulations, establishing a national unified human research ethics guidelines and ethical review rules, etc.

〔Keywords〕 Biobank; Legislation; Ethics; Privacy; Standardization

1 引言

Biobank 即生物样本库,主要用于长期储存临床或科研使用的生物样本。现如今,各国生物样本库已建设成一类较为完善的机构,拥有生物样本、临床数据以及生物样品处理的技术规范^[1]。在国际上生物样本库起步较早,已形成一定的规模。冰岛、爱沙尼亚和英国分别于 1996、2002 和 2006 年

成立了针对本国居民的生物资源中心^[2]。而在美国,据统计有近 180 家大大小小的生物样本库^[3]。我国生物样本库建设起于 2004 年,主要有广州生物样本库队列研究^[4]、China Kadoorie Biobank (CKB)^[5]等,这些生物样本库收集了大量的生物样本并已经在此基础上开展了一系列流行病学研究,获得了不少研究成果^[5-8]。然而,与国际上的生物样本库相比,我国生物样本库建设尚处于初级阶段。为了系统化实现我国生物样本库规范化发展并进行科学化的管理,本文从法律法规、监管机制、伦理争议、资源和隐私保护等方面综合分析,阐述了我国生物样本库在建设管理中存在的问题及相应的策略。

〔修回日期〕 2016-07-19

〔作者简介〕 贺晶,助理研究员,发表论文 5 篇;通讯作者:欧阳昭连。

2 我国生物样本库建设管理中存在的问题

2.1 相关法律法规有待健全

2.1.1 相关法规不健全 生物样本库建设和管理中涉及诸多社会、伦理和法律问题,如个人资料保护、遗传资源管理等,而我国还没有一部完整、统一的关于生物样本库的法规。我国《人类遗传资源管理暂行办法》规定:“人类遗传资源及有关信息、资料,属于国家科学技术秘密的,必须遵守《科学技术保密规定》”。可见,国家已经充分考虑到建库中保护隐私和保守机密的重要性和必要性,但缺乏具体的保护细则。我国最高人民法院《关于贯彻执行〈中华人民共和国民事诉讼法〉若干问题的意见(试行)》将隐私权视为一项重要的人格权,但我国在宪法与民法侵权行为层次尚未明确“基因隐私权”和“基因人格权”等概念。

2.1.2 现有法规位阶较低,保护力度不够 在我国,与生物样本库管理相关的法规仅有由科技部和原卫生部于 1998 年 6 月 10 日联合制定的《人类遗传资源管理暂行办法》和 2007 年原卫生部制定的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》。这两部法规对我国涉及人类遗传资源的研究、保护起到了积极作用。然而,根据《中华人民共和国立法法》第七十一条规定,《人类遗传资源管理暂行办法》和《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》属于部门规章,其效力等级和立法的位阶较低,其保护力度远远不够。

2.1.3 法律规范缺乏系统性和操作性 《人类遗传资源管理暂行办法》和《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》颁布多年仍处于暂行和试行阶段,且有些规定不明确,缺乏系统性和操作性。《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》第二十五条规定:“卫生部对全国的伦理委员会实行宏观管理,建立健全伦理审查规章制度,研究制定有关政策。省级的卫生行政部门对本行政区域内的伦理委员会的伦理审查工作负有监督管理的责任”。该条款只是简单地规定监管主体为卫生行政部门,而没有赋予卫生行政部门具体的监管权限

来控制伦理委员会的违规行为。同时,缺少关于机构伦理委员会的审查细则,难免使法律虚化,操作性不强。

2.2 监管机制有待健全

2.2.1 生物样本库的审批制度有待建立 目前,我国生物样本库的建库缺乏准入和审批制度。对于人类遗传资源建库的规定只有 2001 年原卫生部颁布的《人类精子库管理办法》。该办法第九条、第十条规定:“对申请设置人类精子库的医疗机构,由省、自治区、直辖市人民政府卫生行政部门提出初审意见,报卫生部审批。卫生部将在接到专家组论证报告后 45 个工作日内审核、审批”。而在有些发达国家,建立生物样本库需要向该国的卫生行政部门注册,如瑞典规定生物样本库需要向瑞典国家健康福利部备案和注册。建设生物样本库是一个复杂、昂贵、费时的过程,需要大量资金和技术支持。无序、无规划的建库不但会造成大量的资源浪费,而且还有可能会引发法律、伦理和社会问题。因此,制定生物样本库审批制度,对建设生物样本库的相关机构的资质进行审查非常必要。

2.2.2 生物样本库建设管理的国家标准有待制定

目前,我国还没有出台关于生物样本库建设技术规范的国家标准。虽然国内有些生物样本库建立了自己的操作规程和标准,但是专业性和权威性都难以得到保证。国外生物样本库大多有严格的质量控制体系,如英国生物样本库发布了伦理和管理框架,进行严密的样品储存和处理操作规程的有效性研究^[9]。缺乏技术规范可能导致珍贵生物样品的浪费。中国医药生物技术协会组织生物样本库分会的《生物样本库标准(试行)》^[10]、中华民族健康与疾病遗传资源共享平台的《血液样本采集、处理保存技术规程》、中国人类遗传资源平台的《人类遗传资源收集知情同意技术规程》等,都是经过国内相关领域的权威专家反复商讨制定的,对我国生物样本库具有指导意义,但是这些操作规程没有强制性。另外,缺乏质量控制体系以及必要的硬件设施,也给样本和信息的存储带来风险。尤其是随着信息技术的发展,如何保障计算机存储信息不被泄

露已成为亟待解决的问题。

2.3 伦理审查能力建设有待加强

2.3.1 全国性伦理准则和具体伦理规章有待制定

我国尚未出台全国性伦理准则和具体的伦理规章,《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》并没有对医学伦理委员会的成员构成与管理、伦理审查方式及程序、伦理审查会议的具体召开步骤、讨论方式及投票方式等内容做出统一的程序化、标准化的规定或指南,在实际操作中不易掌握和操作。也正是由于在具体的审查上没有建立科学、客观、合理的标准化操作规程,尚不能有效地按照国际规范和我国法规的要求进行审查,才导致审查标准不统一,审查决策主观性过强,审查的科学性、公正性和权威性受到质疑^[11]。

2.3.2 对机构伦理委员会的管理有待加强 国家对于机构医学伦理委员会没有认证程序,有些机构伦理委员会虽已成立,但缺乏有资质的成员,缺乏上岗前的系统培训及继续教育。另外,机构伦理委员会设立在机构内部,大多数成员都是机构中相关学科的专业人员,委员会主席往往是机构负责人,机构伦理委员会在审查项目时,形式上相当于“既是运动员又是裁判员”,这在不同程度上影响了伦理委员会公正、公平、客观、中立的伦理审查原则。另外,机构医学伦理委员会的经费一般来源于医学研究机构或者项目审查费,这很难保证机构医学伦理委员会的审查工作的独立性。

2.3.3 缺乏伦理教育和培训 据有关研究表明,我国医学院校的人文社会课程设置学时偏少,并且较少的人文社会课程中也以意识形态教育类课程为主。国外的医学院校课程基本上由自然科学、社会人文学科、医学3大类组成,其中医学人文课程占总学时的比例,美国、德国为20%~25%,澳大利亚、英国、日本为10%~15%^[12]。

2.4 人类遗传资源保护存在隐患

2.4.1 国家安全隐患 目前,我国已建立的生物样本库多数是依托国际合作项目建立的,这些项目拥有的共同点:(1)都有我国的科学家与国外科研

机构参与。(2)都涉及我国人类遗传资源的研究和使用问题。(3)都是大规模收集我国公民的生物样本。因此,除了随之可能引发的关于利益分享、知识产权等问题外,还有一个不容忽视的问题,即国家安全问题。遗传工程领域的迅猛发展,已经使得开发只针对特定人群的基因武器有了现实可行性,而掌握特定人群的基因缺陷,是开发这种基因武器的关键。生物样本库中涉及大量人类遗传资源以及从这些资源中提取的基因信息,如果保护不当,这些遗传信息有可能会成为危及整个人群乃至整个民族的极大隐患。

2.4.2 遗传资源保护意识欠缺,人类遗传资源外流 由于我国人口分布的特殊性、非流性及其巨大规模,为人类疾病的基因研究提供了非常特殊甚至是独一无二的资源。据了解,我国人类基因资源流失现象一度十分突出。曾经有报道,在美国哈佛大学与国内高校的有关哮喘病的合作研究项目中,在安徽省采集了数万份血样,名义是“验血”,至于为什么要“验血”,血样的提供者是根本不知道的,有的还认为是有幸参加了免费体检^[13]。美国研究机构通过各种国际合作项目从我国境内获取了大量的生物样本,而国内捐献者对这些样本的去向大多缺乏基本的知情同意^[14]。

3 我国生物样本库建设管理的策略

3.1 完善法律、法规体系,为生物样本库规范化管理提供依据

对现有的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》和《人类遗传资源管理暂行办法》进行修订并充实完善其中的内容,如在涉及人的生物医学伦理审查方面应明确伦理委员会的监管主体以及注册备案、随机考评、违规处理、培训教育等内容,使得监管机构的工作有法可依;在人类遗传资源管理方面,还应明确人类遗传资源开发利用所衍生的知识产权利益主体以及国内项目的管理等内容,使之符合当前医学发展的需要。国家相关部门应在《个人信息保护法》和《生物安全法》颁布后,根据两部法律在涉及基因隐私以及人类遗传资

源的利用和保护方面出台具体的相应实施细则,如《基因隐私保护细则》、《基因技术管理条例》、《人类遗传信息技术管理条例》等,形成健全的法律法规体系,为我国生物样本库的发展和管理提供有力的法律和政策支持。

3.2 加大投入,健全适合我国国情的监管体制

3.2.1 国家统一规划,健全生物样本库监管体系

生物样本库的建设和管理缺乏长期的目标和规划^[15],应该提高到我国医药卫生发展的战略高度。目前,对于我国生物样本库发展的现状,建议国家给予高度重视,统一规划,加强投入,建立由上而下的监管体系,对我国现有的和短期内计划建立的生物样本库进行有效管理。参照国外经验,有如下方案:(1)可设立专门办公室,负责生物样本库管理、注册和审查。(2)可将生物样本库的管理工作纳入原卫生部和科技部联合成立的人类遗传资源管理办公室的业务范畴,增加其对生物样本库的管理、注册和审查职能。

3.2.2 实行建库注册审批制度 参照原卫生部《卫生行政许可办法》的规定,建立生物样本库注册审批制度,制定审批细则。对生物样本库的审核可以依据以下几个内容进行:(1)建库机构的资质:①设有机构伦理委员会。②具有与采集、加工、保存和提供生物样本等工作内容相适应的卫生专业技术人员。③具有与采集、检测、保存和提供生物样本等工作内容相适应的技术和仪器设备。④具有储存参与者医疗记录、生活方式和环境信息的电子设备。(2)建库整体方案:可行性报告、建库的作用和局限性、预期科学收益、成本效用、标准操作程序。(3)伦理问题:知情同意、同意的撤回、对捐献者的跟踪、机构伦理委员会对生物样本库的批准、机构伦理委员会对研究项目的批准、知识产权、利益分享。(4)操作标准:样本资料的采集、处理、储存和提供、质量保障等。(5)机密性和安全性:个人资料的编码和匿名处理、样本和数据的存储安全、保密协议。(6)生物样本库的使用:包括研究者如何使用、可消耗资源的优先使用权等。对生物样本库的审核要有以下几方面的考

虑:(1)建库的必要性。(2)保护参与者的利益。(3)促进医学研究的健康发展。(4)提高医疗水平。(5)生物样本库的可持续发展。对于目前已建立的生物样本库,应对其进行调查评估,如其符合《生物样本库管理办法》和审批细则中的规定,则颁发行政许可,完成注册审批;如果该生物样本库不符合相关要求,则要求其整改。

3.2.3 建立定期评估机制 为了加强对生物样本库的管理,建议定期对生物样本库进行审查评估,评估内容应包括:(1)是否建立了规范的管理制度和工作细则,并且贯彻实施。(2)操作是否符合国家统一标准。(3)机构的伦理委员会是否按照伦理审查原则实施伦理审查,伦理审查内容和程序是否符合要求。(4)伦理审查结果执行情况。(5)硬件设施是否存在安全隐患等。对于审查不合格的生物样本库,国家主管部门有权责令其整改,整改期间,原则上应停止运行。如发现违规,国家主管部门有权对其进行相应的行政处罚和罚款并追究生物样本库负责人的行政责任,如情节严重,触犯国家法律的,则移交司法机关处理。

3.2.4 建立内部质量控制体系 目前,我国对于生物样本库的监管主要依托伦理委员会;然而,机构伦理委员会对生物样本库的审查和监督往往集中在建库之初和项目立项之时,而研究项目在被伦理委员会批准之后也有可能会有不良事件发生。为了更好地保护参与者的权益,保障生物样本库健康发展,建议在生物样本库内部建立内部质量控制体系,设立质量安全监测办公室,负责质量保障和安全监测,使之与学术委员会、机构伦理委员会3方相互沟通协调,最终形成有效的质量控制和保护体系。3个部门分工如下:机构伦理委员会:伦理审查、监督,对研究人员和参与者进行伦理教育;学术委员会:对项目的科学性进行审查,提供学术咨询;质量安全监测办公室:确保操作符合国家标准,全面安全监督审查,如软、硬件安全、保密性等。

3.3 制定国家统一的人类研究伦理准则和伦理审查细则

3.3.1 制定人类研究伦理准则 从国外经验看,

冰岛、英国、美国等在建库之前或进程中就积极制定伦理准则,确定管理和立法的道德底线并制定有效的政策法规。我国政府应尽快识别和解决在建库中将会碰到的伦理和管理问题,制定切合我国国情的人类研究伦理准则和审查细则,以便高效合理地保护和利用人类遗传资源。制定人类研究伦理准则应遵守以下几点原则^[16]:(1)必须保护参与者原则:参与者的利益高于科学、社会的利益;研究的重要性和收益必须大于研究给参与者带来的风险和负担;对参与者的保护必须是全面的;对弱势群体参与者给予特别保护;实施伦理审查以实现保护。(2)必须符合医学研究目的原则:人类遗传资源和信息只能用于医学研究。(3)必须经由参与者知情同意原则:样本采集和信息收集必须得到参与者本人或其代理人知情同意;合理的免除知情同意必须由伦理委员会审查批准;受试者可以随时更改、中止原有的知情同意。(4)必须接受伦理审查原则:伦理审查委员会必须是独立、中立、公正的;伦理审查的职责是对医学研究在伦理方面的情况进行评定、指导、批准、监控;伦理审查必须注意特别保护弱势群体参与者的权益。

3.3.2 制定伦理审查细则 根据国家人类研究伦理准则,针对生物样本库建设中可能发生的伦理问题,制定对生物样本库的伦理审查细则,避免伦理审查只停留在规章制度层面,只有依据伦理准则和伦理审查细则,才能够将伦理监管落实到位。制定伦理审查细则的好处是为伦理审查提供依据,减少机构伦理审查委员会对项目审查的主观影响因素。细则中还应规定伦理委员会成员在涉及自己参与的医学研究项目审查时应采取回避措施,以保证审查的公正性。

3.4 加快制定生物资源法,加强人类遗传资源保护力度

建议将人类遗传资源以及人类遗传资源信息保护提升到国家安全的高度,除了对人类遗传资源的收集、保存、研究、开发、贸易、出入境等内容进行规范外,还应对人类遗传资源以及基因信息的滥用加大处罚力度。对人类遗传资源进行管理和保

护,应本着保护公众利益原则、维护国家安全原则、适度控制原则和全程监控原则。

3.5 加快颁布《个人信息保护法》并将基因信息列为隐私加以法律保护

3.5.1 颁布《个人信息保护法》 据新华网 2008 年 9 月报道,《个人信息保护法》草案已呈交至国务院^[17],目前该草案尚在审议过程中。建议国家能尽快颁布一部高位阶、全面、可行的个人资料保护法,改变目前个人资料保障体系缺乏法律基础的状况,使个人资料的收集、持有、处理或使用有序进行,使个人资料的保护有法可依。

3.5.2 将基因信息列为隐私 建议将基因信息作为隐私纳入法律保护范畴,并且在《个人信息保护法》的指导下,制订关于基因隐私的保护细则。对个人基因隐私的保护不但能给生物样本库的规范化管理提供依据,还可在很大程度上降低广大群众对生物样本库的不信任。对于基因隐私的保护,应从以下两方面入手:(1)尊重基因隐私。个人对自己的生物性状特征资料有绝对的隐私权,有权对其做出任何处理,任何未经允许而取得他人基因信息的行为都是违法的。若是为了人类共同的利益,如克服某些严重遗传疾病,则需事先取得当事人的同意,才可以使用这些信息。法律应禁止任何为了单纯经济利益,擅自收集、使用或买卖他人或某个群体的基因信息的行为。(2)禁止基因歧视。《人类基因组与人权宣言》中提到:“任何人都不应因其遗传特征而受到歧视”。一个人的遗传差异不应成为影响其社会地位或划分社会层次的依据,也不应成为影响其就业、保险、婚恋的因素。

4 结语

我国生物样本库建设时机正好,应发挥后发优势,研究适合我国实际情况的生物样本库建设和管理对策与模式,引导其科学发展。未来 20 年将是我国医学发展的关键时期,我国的医学发展也正顺应国际趋势发生转变,高质量生物样本库的建立及应用将在其中起到非常重要的基础性作用。故可从

本文建议的相关角度进行策略的研究及生物样本库建设。

参考文献

- 1 董哲君, 肖飞, 郭健. 生物样本库建立现况及进展 [J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36 (2): 130 - 135.
- 2 英昊, 范锦立, 甘荣兴. 国际人类生物资源中心的建设情况与发展趋势 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92 (23): 1648 - 1652.
- 3 Vaught J, Rogers J, Carolin T, et al. Biobankonomics: developing a sustainable business model approach for the formation of a human tissue biobank [J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2011, 2011 (42): 24 - 31.
- 4 朱彤, 李成毅, 江朝强, 等. 广州队列研究生物库中条形码技术应用与评价 [J]. 中国公共卫生, 2006, (9): 1097 - 1098.
- 5 Chen Z, Chen J, Collins R, et al. China Kadoorie Biobank of 0. 5 Million people: survey methods, baseline characteristics and long - term follow - up [J]. Int J Epidemiol, 2011, 40 (6): 1652 - 1666.
- 6 Yin P, Jiang C Q, Cheng K K, et al. Passive Smoking Exposure and Risk of COPD Among Adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study [J]. Lancet, 2007, 370 (9589): 751 - 757.
- 7 Li L, Guo Y, Chen Z, et al. Epidemiology and the Control of Disease in China, with Emphasis on the Chinese Biobank Study [J]. Public Health, 2012, 126 (3): 210 - 213.
- 8 Jin Y L, Zhu T, Xu L, et al. Uric Acid Levels, Even in the Normal Range, are Associated with Increased Cardiovascular Risk; The Guangzhou Biobank Cohort Study [J]. Int J Cardiol. 2013, 168 (3): 2238 - 2241.
- 9 Peakman T C, Elliott P. The UK Biobank Sample Handling and Storage Validation Studies [J]. Int J Epidemiol, 2008, 37 Suppl 1 (Suppl 1): 2 - 6.
- 10 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, (1): 71 - 79.
- 11 曹永福. 我国医学伦理委员会法定伦理审查机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2008.
- 12 李鲁, 郭永松, 施卫星, 等. 以医学人文课程为基础的全程医德教育改革与实践 [J]. 中国高等医学教育, 2000, (6): 25.
- 13 贺晶. 我国 Biobank 规范化管理研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.
- 14 姜萍, 魏志波. 中美基因合作研究引发争议的思考 [J]. 科学学研究, 2006, (1): 26 - 29.
- 15 董尔丹, 胡海, 俞文华. 生物样本库是生物医学研究的重要基础 [J]. 中国科学: 生命科学, 2015, 45 (4): 359 - 370.
- 16 世界医学大会. 赫尔辛基宣言 [C]. 苏格兰: 世界医学大会, 2003.
- 17 《个人信息保护法》草案已呈交至国务院 [EB/OL]. [2016 - 09 - 02]. http://news.xinhuanet.com/politics/2008-09/02/content_9752907.htm.

《医学信息学杂志》版权声明

(1) 作者所投稿件无“抄袭”、“剽窃”、“一稿两投或多投”等学术不端行为, 对于署名无异议, 不涉及保密与知识产权的侵权等问题, 文责自负。对于因上述问题引起的一切法律纠纷, 完全由全体署名作者负责, 无需编辑部承担连带责任。(2) 来稿刊用后, 该稿包括印刷出版和电子出版在内的出版权、复制权、发行权、汇编权、翻译权及信息网络传播权已经转让给《医学信息学杂志》编辑部。除以纸载体形式出版外, 本刊有权以光盘、网络期刊其他方式刊登文稿, 本刊已加入万方数据“数字化期刊群”、重庆维普“中文科技期刊数据库”、清华同方“中国期刊全文数据库”、中邮阅读网。(3) 作者著作权使用费与本刊稿酬一次性给付, 不再另行发放。作者如不同意文章入编, 投稿时敬请说明。

《医学信息学杂志》编辑部