生物样本库建设与应用现状及其对策

冷 静 吴亚琴

(1 安徽省医学科学研究院 合肥 230061 2 安徽省卫生技术评估中心 合肥 230061)

[摘要] 介绍生物样本库定义、类型及国内外建设现状, 阐述生物样本库的应用, 提出我国存在的问题及相关建议, 对生物样本库平台建设与管理问题进行讨论与分析, 包括信息化建设、平台整合、管理模式等方面。

[关键词] 生物样本库; 进展; 转化医学; 信息化建设

[中图分类号] R-056 **[文献标识码]** A **[DOI]** 10.3969/j.issn.1673-6036.2018.09.013

Building of Biobank and Its Application Situation and Countermeasure LENG Jing, WU Yaqing, *IAnhui Academy of Medical Sciences, Hefei 230061, 2 Anhui Health Technology Assessment Center, Hefei 230061, China*

[Abstract] The paper introduces definition and types of biobank and building situation in and outside China, elaborates on the application of the biobank, sets forward the existing problems in China and related suggestions, discusses and analyzes problems in the building and management of the biobank platform, including informatization building, platform integration, management pattern and other aspects.

[Keywords] biobank; progress; translational medicine; informatization building

1 引言

随着生命科学研究深入, 为满足转化医学研究的需要, 生物样本库建设成为国内外研究的重点^[1-2]。在大数据时代, 建立覆盖范围广、管理科学的生物样本库可以为实现信息共享、深入转化医学研究提供重要基础资源。本文梳理国内外生物样本库的相关研究脉络, 重点关注平台建设与管理问题。

2 生物样本库定义与类型

2.1 定义

生物样本库是一种集中保存人体器官、组织等各种生物材料, 用于科学研究和临床治疗的综合应用系统^[3]。有研究者^[4]提出生物样本库是收集、处理、保存及应用生物样本的实体系统。而更多研究则在生物样本库复杂性和多重性等特征上达成共识, 认为其是实体与信息、管理平台相结合的复杂系统^[5-6]。刘克新等^[1]认为其是标准化采集、处理、保存和应用健康和疾病个体的器官、组织、细胞等样本, 以及相关病理、临床、治疗、跟踪随访等信息资料及其质量控制、信息融合、应用与管理系统。

2.2 类型

徐贝贝等^[4]按组织机构差异, 将国内生物样本

[修回日期] 2018-06-12

[作者简介] 冷静, 助理研究员, 硕士, 发表论文 10 余篇。

库主要建设模式分为个人或研究机构等出资、多个医院或科研机构联合建设以及以第三方存储中心 3 种类型。刘克新^[1]认为当前常见的样本库主要有组织库、器官库、干细胞库以及基因组库等。张雪娇等^[7]根据收集样本类型将生物样本库分为人口和疾病两种生物样本库。唐密^[8]将生物样本库分为 3 类：基于人群、疾病导向和流行病学导向。

3 国内外生物样本库建设现状

3.1 国外

20 世纪 70 年代欧洲开始建立生物样本库；美国花巨资建立 100 多个生物样本库^[9]，其中最典型的大队列样本库是 RPGEH Biobank，其目的是研究遗传、环境、生活方式等因素对某些常见病的影响。目前国际上较具代表性的有美国国家癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 的生物样本库及其联合创立的人类肿瘤生物样本联盟 (HCNI)、英国生物样本库、泛欧洲生物样本库与生物分子资源研究平台 (BioBanking and Molecular Research Infrastructure, BBMRI)、美国基因环境和健康样本库 (RPGEH Biobank) 以及丹麦国家生物样本库等。这些样本库呈现大型化、专业化、信息化、产业化趋势，而科学的管理计划、综合的经营模式是其成功的因素^[1,7]。以 BBMRI 为例，建成后使用统一的操作标准，配备统一的硬件设施，将共享几乎欧盟所有国家的生物样本库、生物分子资源中心和计算机中心等^[10]。

3.2 国内

随着对转化医学的重视，国内生物样本库建设迎来高峰，2003 年国家自然资源资源共享平台建设项目启动，2004 年广州生物银行队列研究项目及中国慢性病前瞻性研究项目 (China Kadoorie Biobank, CKB) 开始建立。《“十二五”生物技术发展规划》明确要求建设大型生物样本、人类遗传资源和病例资源库以及共享服务体系，说明我国已经加大生物样本库建设。国内较具代表性的样本库有中国人类遗传资源平台、国家重大新药创制专项临床标本资

源库、中国医药生物技术协会组织生物样本库、北京重大疾病临床数据和样本资源库等。近年来很多发达省份的医院开始针对不同病种建立各自的生物样本库，如中国人民解放军第三〇二医院肝脏肿瘤标本资源库、上海市第一妇婴保健院转化医学中心生物样本库等^[11-12]；还有医院在进行多中心生物样本库建设，如上海市第五人民医院联合宝山区中西医结合医院、浦东新区浦南医院建立多中心骨质疏松生物样本库^[13]，南京鼓楼医院联合其他医院建立南京市多中心生物样本库^[14]等。

4 生物样本库应用

4.1 现状

4.1.1 概述 生物样本库建设过程中不仅要重视样本收集、储存的规范操作，重视相关数据的收集以及质量控制，更要注重样本应用。

4.1.2 发现新知识 包括病因学和自然史；基因和环境对健康、疾病的作用等。

4.1.3 研发新技术 便于疾病症状早发现，支持基于人群的风险评估和预防策略，使其个体化。

4.1.4 制定新策略 识别潜在的高危人群；提供生活方式、环境等方面的个体化建议；开发治疗方法来降低基因缺陷导致的发病风险等。

4.1.5 探索新的治疗手段^[15] 国内遗传资源流通受限，小型样本库由于科研水平有限，缺少信息管理平台，难以申请基金、项目持续投入，生存状况不乐观；而通过立足于自身特色，加强流程管理、质量控制，考虑兼容性，建立网络信息管理平台，成为解决小型样本库生存、发展的关键^[16]。

4.2 生物样本库与医学发展

生物样本库是医学基础研究与临床应用的重要载体，通过有机整合临床、遗传等数据，形成生物医学信息资源平台，为生物、临床及转化医学发展提供重要战略资源^[17]。转化医学倡导基础研究与临床研究双向转化，生物样本库是其重要基础平台，为发现、证实与疾病全过程相关的生物标志物提供高质量的资源与技术服务^[18-19]。生物样本库还是

精准医学研究的重要基础, 基于大型人群队列研究的样本库可以为疾病精准预防、分类和诊疗提供充足的样本、资源; 以大数据为导向的大型队列研究能为精准医学实践提供循证医学证据^[20]。同时以临床路径和结构化电子病历系统为核心, 整合生物样本库和随访管理, 将临床治疗规范化、样本采集标准化、规范化随访三者有机结合, 提供高质量样本的同时也为医学研究提供完整、科学的数据支持^[17]。

4.3 生物样本库与大数据

生物样本库为研究大样本量的癌症、遗传病、慢性病等提供了必要手段^[21], 其数据是重要资源对疾病发生、发展以及治疗的研究意义重大, 为医疗数据安全和隐私保护提供了很多案例^[22-23]。结合生物样本库和临床大数据集, 利用自组织地图和关联挖掘方法, 发现有价值的疾病关联^[24]; 通过对英国 Biobank 存储的视网膜图像进行大数据分析, 找到有效算法能自动评估视网膜成像质量^[25]。实现生物样本库质量管理、数据信息结构化以及资源共享是大数据时代样本库建设的核心, 样本及其信息质量管理将决定并影响研究结果。丹麦国家生物样本库就是大数据时代的代表: 在完备的医疗体制和人口登记制度下, 丹麦人的生物样本都可被储存, 目前该库有 798 万余份样本, 且具有完善的相关信息。丹麦生物样本信息库已经成为丹麦战略资源, 对其医学研究的发展将起到不可估量的推动作用^[26]。

5 国内生物样本库存在的问题及建议

5.1 存在的问题

我国生物样本库的建设水平已经有很大提高, 努力与国际接轨, 但如何建立更为完善的生物样本库信息管理体系, 仍面临很多挑战。目前国内现有的生物样本库管理规范已不能满足需要; 缺乏统一的建设标准, 限制不同生物样本库之间有效合作; 很多数据库实行封闭式管理, 仅向内部员工开放, 无法进行数据交换; 公共关系建设不完善, 缺乏信

息管理、交流平台等^[1,8]。在信息化建设方面, 国内样本库较为滞后。目前我国生物样本库多采用不同的信息管理系统, 尚无统一标准, 绝大多数不能与国内外其他样本库管理系统接轨, 严重影响资源共享。如何建设高质量、高标准的生物样本库, 建立共享机制并实现样本资源共享, 保证其可持续发展, 是当前亟待解决的问题^[26]。

5.2 建议

5.2.1 统一管理, 创建团队 相关部门应高度重视生物样本库建设的重要意义, 建设国家级组织管理体系, 配备专职人员统一管理, 加大投入, 保障生物样本库良性发展^[2,7]。

5.2.2 建立标准化体系 制定并完善生物样本库建设、管理的国家标准, 以及适合我国国情且行之有效的生物样本库相关技术规范, 建立审批制度, 加强内部质量控制以及完善评估机制^[1-2]。

5.2.3 加强信息化建设 建立生物样本库资源管理、信息共享系统, 制定客观、中立的合作机制, 建立合理有效的资源共享机制^[1-2,7]。

6 生物样本库平台建设与管理

6.1 信息化建设

信息是生物样本库的核心价值, 信息化建设是其建设的核心内容, 没有匹配相应数据、信息的样本库, 其价值无法实现。样本库信息化建设主要包括样本生物信息及相关流行病学、临床、随访等信息的管理及信息管理平台的建设。随着现代生物技术的发展, 建立具有完整样本信息、临床数据的信息化样本库, 以及资源共享、专业化程度高的样本库信息管理系统成为重要趋势^[27]。张育军等^[27]从建设范围、基础设施以及信息化系统等多个方面分析北京大学人民医院样本库信息化建设现状, 认为信息化建设能够保证样品质量并缩短操作时间。该样本库主要将样本库管理系统、温控、随访系统等进行信息化、平台化, 探索将生物组织样本库、临床路径管理、临床随访融合成“3 联体”平台, 为临床、科研提供高效服务。由于样本贮存量大、信

息多,信息化管理有助于了解样本信息、跟踪溯源^[28]。信息化建设使生物样本采集、储存、利用等过程更加准确、规范、高效,可视化管理有助于缩短操作时间,样品质量得以保证的同时还能挖掘和利用相关信息。

6.2 信息平台整合

6.2.1 必要性 目前生命科学研究正在向以生物样本库信息共享为基础的国际多学科合作方向发展。建立专门的生物样本信息管理共享系统是大规模、高效地采集、储存、利用和管理样本、信息和临床数据的需要。随着医疗模式个体化,基础研究与临床、随访信息等的整合也变得更加重要。通过整合相关数据信息能够发现新的生物标志物,提供高质量的数据以支持临床决策并能够完善治疗方案、跟踪治疗结果等。样本库资源共享的前提是信息共享,面临最根本的问题是信息异质性,信息化建设时必须具备兼容性^[26],因此建立标准化的生物样本库信息平台显得尤为重要。

6.2.2 相关进展 为推进信息系统整合,国外机构研发出多种系统,如BBMRI开发最小数据集以用于生物样本的多中心共享;韩国CHS系统用于整合来自不同医院的生物样本信息及相关临床信息;欧洲生物信息研究所SIMBioMS系统起到收集、储存生物样本以及管理和检索样本信息、研究项目以及高通量实验数据等作用^[29]。虽然各国已开发多种系统,但还没有全球通用的平台诞生,这在某种程度上阻碍了国际合作。国内也在生物样本库信息整合平台建设上寻求突破。于广军等^[30]提出上海市临床与生物样本信息整合平台建设思路:制定统一的技术规范和标准;调整信息管理系统结构,使样本采集信息得以统一;设立样本数据总库,与医联体的诊疗平台对接,构建集样本生物信息及临床信息为一体的一站式查询功能;建立临床与生物样本信息整合平台运行机制;依托平台开展转化医学研究;依托生物样本库建立技术前沿、具备研发能力的核心研究机构和第3方服务平台,实现上海市生物样本信息与临床数据统一、共享。

6.3 生物样本库管理模式分析

国外很多生物样本库以合作组织的形式来进行运作,如BBMRI、OBBR、ISBER等。这些组织主要有以下两种模式:一是集中模式,将样本集中收集并进行处理、维护,研究者通过数据库获得样本及其相关信息;二是联合模式,样本分散保存在多个地点,但所有相关信息集中形成一个中心数据库^[31]。葛维挺等^[32]依据建立和管理方式将生物样本库分为以下两种:一种根据研究项目要求确定入库和信息采集标准,为特定项目设立;另一种依据研究经验而定,数量也不确定,为长期运行的样本库,产出可能性多,但耗费大、不能有效利用的样本较多。针对后一种方式存在的问题,该项目组以浙江大学肿瘤研究所为例,提出主动式管理理念,即基于信息化系统对在库样本的评估、应用情况回顾以及对将来需求的预估,以多指标计算实物评分和资料评分的二次函数作为差别化管理的依据。

7 结语

总体来看我国生物样本库起步较晚,在管理水平和建设质量上同国外相比还存在着一定差距;但是我国人口多、地域广,在生物样本库建设方面有着自身的优势。要致力于推动制定管理规范,重视信息管理平台建设,尤其在标准化、数字化、系统化、资源整合等方面多思考,构建协调机制,实现生物样本资源共享以及信息交换,促进样本有效利用;实现在重大疾病、罕见病、慢性病等领域的优势资源整合共享,有效提升科技创新能力。要注重以科研整体规划带动生物样本库规范化建设,通过相关基础医学研究、临床研究、新药开发等数据的汇聚,逐步与国际接轨。

参考文献

- 1 刘克新,郑琳,王莹,等. 生物样本库的现状与研究进展 [J]. 中国病案, 2014, 15 (9): 32-34.
- 2 郑培永,杨佳泓,范锦立. 生物样本库 [J]. 科学:上海, 2014, 66 (3): 26-29.

- 3 Aslslaber M, Zatloukal K. Biobanks: transnational, European and global networks [J]. *Brief Funct GenomicPrmeomic*, 2007 (6): 193-201.
- 4 徐贝贝, 王彩云, 陈璐, 等. 国家级生物样本库的建设思考 [J]. *中国医院*, 2014, 18 (11): 31-32.
- 5 McCarty CA, Wilke RA, Giampeiro PF, et al. Marshfield Clinic Personalized Medicine Research Project (PMRP): design, methods and recruitment for a large population-based biobank [J]. *Per Med*, 2005 (2): 49-79.
- 6 Ollier W, Sprosen T, Peakman T. UK Biobank: from concept to reality [J]. *Pharmacogenomics*, 2005 (6): 639-646.
- 7 张雪娇, 李海燕, 龚树生. 国内生物样本库建设现状分析与对策探讨 [J]. *中国医院管理*, 2013, 33 (7): 76-77.
- 8 唐密. 生物样本库共享理论与实证研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2014.
- 9 张雷, 李海燕, 范可方, 等. 生物样本库与转化医学研究 [J]. *转化医学研究: 电子版*, 2011, 1 (2): 44-55.
- 10 Kuhn K, Bild R, Spengler H. BBMRI Catalogue [J]. *J Clin Bioinforma*, 2015, 5 (S1): 1-2.
- 11 李倩, 金莉萍. 妇产科专科生物样本库的建设和管理 [J]. *转化医学杂志*, 2018, 7 (1): 10-13, 26.
- 12 严锦, 程思杰, 余灵祥, 等. 肝脏肿瘤标本资源库的建立、维护及管理 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2016, 28 (2): 113-116.
- 13 李英华, 鹿彤, 施晓军, 等. 小规模多中心骨质疏松生物样本库的构建及应用探索研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24 (2): 148-151.
- 14 葛美玲, 丁杰, 胡月, 等. 生物样本库安全管理体系的建立与完善 [J]. *中国医药生物技术*, 2018, 13 (2): 185-188.
- 15 贺晶. 我国 Biobank 规范化管理研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2011: 1-70.
- 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 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 (4): 359-370.
- 18 王庆宝. 生物样本库——转化医学与第六次科技革命 [J]. *泰山医学院学报*, 2012, 33 (1): 1-3.
- 19 徐骏. 肿瘤生物样本库与转化医学 [J]. *中国实用口腔科杂志*, 2012, 5 (12): 720-723.
- 20 仇小强. 大数据和精准医学时代临床研究思维的转变 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2017, 9 (2): 85-89.
- 21 Grauholm J, Khoo SK, Nicholov RZ, et al. Gene Expression Profiling of Archived Dried Blood Spot Samples from the Danish Neonatal Screening Biobank [J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 116 (3): 119-124.
- 22 Laisk-Podar T, Lindgren C, Peters M, et al. Ovarian Physiology and GWAS: bionanks, biology, and beyond [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27 (7): 516-528.
- 23 Branković I, Malogajski J, Morré SA. Biobanking and Translation of Human Genetics and Genomics for Infectious Diseases [J]. *App Transl Genom*, 2014, 3 (2): 30-35.
- 24 Krysiak-Baltyn K, Nordahl Petersen T, Audouze K, et al. Compass: a hybrid method for clinical and biobank data mining [J]. *J Biomed Inform*, 2014, (47): 160-170.
- 25 Welikala RA, Fraz MM, Foster PJ, et al. Automated Retinal Image Quality Assessment on the UK Biobank Dataset for Epidemiological Studies [J]. *Comput Biol Med*, 2016, 71: 67-76.
- 26 史晓红, 郭健. 国际生物样本库的发展现状 [J]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2017, 5 (1): 19-23.
- 27 张育军, 彭卫康, 叶磊, 等. 医院生物样本库信息化建设及应用 [J]. *医学信息学杂志*, 2015, 36 (6): 52-55.
- 28 Riondino S, Ferroni P, Spila A, et al. Ensuring Sample Quality for Biomarker Discovery Studies - use of ICT Tools to Trace Biosample Life-cycle [J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2015, 12 (6): 291-299.
- 29 李海欣, 何娜, 陈可欣. 生物样本库信息化建设的现状分析与展望 [J]. *中国肿瘤*, 2015, 24 (4): 262-267.
- 30 于广军, 崔文彬, 郑培永, 等. 临床与生物样本信息整合平台建设 [J]. *中国卫生资源*, 2014, 17 (2): 89-92.
- 31 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.
- 32 葛维挺, 黄彦钦, 郑树. 生物样本库主动式管理的探讨与尝试 [J]. *中国肿瘤*, 2015, 24 (4): 257-261.