

## 生物样本库发展的现状、机遇与挑战

郜恒骏<sup>1,2</sup>, 杜莉利<sup>1,2</sup>, 张小燕<sup>1,2</sup>, 张可浩<sup>1,2</sup>, 叶扬<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 生物芯片上海国家工程研究中心, 上海 201203

<sup>2</sup> 上海张江生物银行, 上海 201203

通信作者: 郜恒骏 电话: 021-51320278, E-mail: hengjun\_gao@shbiochip.com

**【摘要】** 生物样本库是实现转化医学与精准医学的重要源头与关键环节之一, 随着精准医学计划和“健康中国2030”战略规划提出, 生物样本库迎来了难得的发展机遇。同时我国生物样本库存在的问题也日益凸显, 包括相关国家标准尚未出台、标准化流程实施与质量控制有待推进、共享应用机制尚待完善、低层次重复建设较为严重、自身造血能力普遍较弱及可持续发展机制有待探索等。在过去十年, 生物样本库在标准化、共享应用、集约化和可持续发展等方面取得了一定发展, 促进了生物样本资源在生物医药产业链各环节的充分应用, 开启了中国生物样本库标准化建设的新时代。

**【关键词】** 生物样本库; 标准化; 共享应用; 集约化; 可持续发展

**【中图分类号】** R446.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2018)02-0172-05

**DOI:** 10.3969/j.issn.1674-9081.2018.02.013

## Status, Opportunities and Challenges of Biobanks

GAO Heng-jun<sup>1,2</sup>, DU Li-li<sup>1,2</sup>, ZHANG Xiao-yan<sup>1,2</sup>, ZHANG Ke-hao<sup>1,2</sup>, YE Yang<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> National Engineering Center for Biochip at Shanghai, Shanghai 201203, China

<sup>2</sup> Shanghai ZhangJiang Biobank, Shanghai 201203, China

Corresponding author: GAO Heng-jun Tel: 021-51320278, E-mail: hengjun\_gao@shbiochip.com

**【Abstract】** A biobank is one of the important sources and key links in the realization of translational medicine and precision medicine. The initiation of “Precision Medicine” and “Healthy China 2030” Plan has created an extremely rare opportunity for the development of biobanks. At the same time, it also highlights the problems existing in the biobanks in China, including relevant national standards have not yet been published, implementation of standardized processes and quality control need to be pushed forward, sharing-application mechanism needs to be improved, low-level redundant construction is more serious, self-restoration ability is generally weak, a sustainable development mechanism needs to be explored, and so on. In the past ten years, a lot of pioneering work on the standardization, sharing applications, intensification and sustainable development of biobanks has been done to promote the full application of bio-specimens in biopharmaceutical industry. We have initiated a new era of constructing the standardization of biobanks in China.

**【Key words】** biobank; standardization; shared application; intensification; sustainable development

*Med J PUMCH*, 2018,9(2):172-176

生物样本库又称生物银行 (biobank), 主要是指标准化收集、处理、储存和应用健康和疾病器官、组织、全血、血浆、血清、体液或经处理过的衍生物如 DNA、RNA、蛋白等以及与这些生物样本相关的临床、病理、治疗、随访、知情同意、伦理批复等资料及其质量控制、信息管理与应用数据系统<sup>[1]</sup>。

近年来, 生物样本库建设已成为大科学基础工程, 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。标准化生物样本库既是基础研究和临床研究的源头, 又是实现分子诊断标志物及药物靶点大样本验证、快速实现转化及个性化精准医疗的关键环节。国内外生物样本库的发展得到重视, 迎来了快速发展的机遇, 同时也面临着挑战。

## 1 生物样本库现状

### 1.1 国外现状

1949年 George Hyatt 创建了美国海军样本库, 1987年美国国家癌症研究所开始建立国家级的肿瘤生物样本库 CHTN (Cooperative Human Tissue Network), 截至21世纪初美国生物样本库存储的样本数量已超过3亿份<sup>[2]</sup>。在欧洲, 先后建立了泛欧洲生物样本库与生物分子资源研究平台 (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure, BBMRI)、英国生物样本库 (United Kingdom Biobank, UK Biobank)、卢森堡联合生物样本库 (Integrated Biobank of Luxembourg, IBBL) 及卡罗林斯卡医学院样本库 (Karolinska Institutet Biobank, KI Biobank) 等。此外, 加拿大、澳大利亚、韩国、日本等国家也加快了生物样本库的建设步伐。

近年来, 国外生物样本库不断向大型化、自动化、智能化及信息化方向迈进。例如, 拥有70万例样本的 CHTN, 由6所大型教学医院负责统一标准化的样本采集、存储及资料信息化管理<sup>[2]</sup>。BBMRI 为网络型生物样本库, 囊括了欧洲30多个国家的200多个机构, 现存样本量已超过5000万份<sup>[3]</sup>。UK Biobank 募集了50万名 (占英国人口总数的1%) 40~69岁的英国志愿者, 保存了1500多万份生物样本, 并跟踪记录这些志愿者余年中医疗档案的健康资料<sup>[4]</sup>。但目前国际上尚未出台统一的生物样本库标准, 从法律、伦理、国家政策导向, 到质量、安全、信息化、资源整合与共享、可持续发展等均有待提升。

### 1.2 国内现状

我国属多民族国家, 人口众多, 疾病种类及遗传资源较为丰富, 同时兼具多样性和地方特色, 为建设标准化、有价值的生物样本库奠定了坚实基础。自1994年中国科学院建立中华民族永生细胞库以来, 我国相继涌现出了一批优秀的样本库, 例如“专家库”, “专病库”, “科室库” (复旦大学附属中山医院的肝癌库、上海交通大学附属瑞金医院的血液病样本库、上海交通大学附属瑞金医院与上海交通大学附属第六人民医院的糖尿病库、南京军区总医院的肾病库等), “特色库” (广东省中医院中药药库、新疆医科大学一附院少数民族样本库等), “学科群库” (西京消化病医院消化疾病样本库等), “重大项目库” (上海东方肝胆医院牵头的肝癌重大专项库、北京协和医院牵头的胰腺癌重大项目库等), “医院库” (复旦大学附属肿瘤医院、中山大学附属肿瘤医院等), “区域库” (北京生物银行、上海张江生物银行等)。

为整合完善临床样本和疾病信息资源库, 加强资源共享网络建设, 国家出台了一系列相关政策。以“十二五”及“十三五”精准医疗实施为背景, 生物样本资源库建设被列为项目的重中之重, 得到各政府部门、大学与医院的高度重视。目前, 正是国家整合资源、建立机制、促进资源应用、赶超国际生物样本库发展的良好时机。

面对生物样本库行业的快速发展, 应清楚地认识到, 我国生物样本库的发展尚处于起步阶段, 存在诸多问题。各生物样本库之间相互独立、相互封闭, 缺乏有效的共享应用机制, 样本使用率低。样本库投入大、产出少、缺乏自身造血机制, 不能形成可持续发展。低层次的重复建设, 存在空间、设备、人员及维持资金的浪费, 缺乏“集约化”理念。同时, 缺乏标准化流程、质控体系和规范的信息化管理, 临床资料残缺不全, 伦理与法律制度不健全, 生物样本库建设、管理、运行的专业人才匮乏, 导致样本流失。

## 2 生物样本库机遇

过去一百多年, 肿瘤研究并未取得突破性进展, 2004年 Clifton Leaf 在 *Fortune* 中提到: “Why we're losing the war on cancer and how to win it?”<sup>[5]</sup>。近十五年, 随着人类基因组计划的完成, 各种组学、功能基因组研

究的迅速发展,生物芯片、高通量 RNA 等前沿技术不断完善并广泛应用,生物信息学得以推广,样本科学(生物样本资源库)、系统生物医学、分子医学与大数据、转化医学应运而生。随后,国际癌症基因组联盟(International Cancer Genome Consortium, ICGC)项目启动<sup>[6]</sup>,肿瘤被认定为系统性疾病,应充分应用系统生物学原理指导肿瘤的诊断与治疗,从而催生 3P 医学[预防(preventive)、预测(predictable)和个性化(personal)医疗]的迅速发展,分子水平的早期筛查、早期诊断和预后评估、药物靶点的发现和应用均迎来了前所未有的发展机遇。

高质量、高标准的生物样本是基础和临床研究的样本来源,也是实现转化医学与精准医学的物质基础。2015 年初,奥巴马在国情咨文提出“精准医疗”,2016 年向其投入 2.15 亿美元财政预算<sup>[7]</sup>。2015 年下半年,中国精准医疗计划启动,在 2030 年前将投入 600 亿元开发精准医疗市场<sup>[8]</sup>。要实现精准医疗,其中关键步骤之一是获取人类疾病与正常队列样本。因此,生物样本资源库成为大科学基础工程,备受各界关注并得以快速发展。目前生物样本库网络、“虚拟样本库”正在迅速发展,以实现资源整合和共享。全球主要发达国家已在战略层面对生物样本库作出了前瞻性规划,建设各国地域性的大型生物样本库。

近年来,我国加大了对样本库建设的投入,国内样本库的建设迎来了新的机遇。在政府高度重视、国家大力倡导、重点项目相继出台的大背景下,生物样本库成为热门研究课题。各大学、医院纷纷响应,高度重视生物样本库的建设。生命科学界、生物医药工业界、产业界等关注该领域的发展和最新动向,人群队列样本库、重大疾病样本库、脐带血库、干细胞库、免疫细胞库等样本库纷纷建立,生物样本库迎来了快速发展的黄金时代。

### 3 国内生物样本库建设举措

#### 3.1 标准化

尽管国内不少医院(尤其三甲医院)建立了自己的生物样本库。但因相关国家标准尚未出台,国内生物样本库缺乏标准化的样本采集及管理流程、规范的样本运输过程管理、有效的样本质控体系及通用完善的临床信息系统,整体生物样本资源质量堪忧,存在不少“垃圾库”。

生物样本库标准化建设的实现,必须从样本采集前的申请、伦理审查、知情同意,到采集时的处理、注释、储存,再到采集后的包装、运输、使用、销毁等整个过程进行标准的制定和实施<sup>[9]</sup>。

为促进我国生物样本库标准化建设与应用,2009 年 6 月 4 日,卫生部(现为国家卫生和计划生育委员会)、民政部批复成立由生物芯片上海国家工程研究中心(下文简称中心)牵头创办中国医药生物技术协会组织生物样本库分会(Biobank Branch, China Medicinal Biotechnology Association, BBCMBA)。2010 年 3 月, BBCMBA 与“肿瘤分子分型与个体化诊治”项目组(国家 863 重大专项)、“肿瘤基因组”项目组(国家 863 重大专项)共同编写了《中国生物样本库与数据库建立指南》。2011 年 2 月,中心牵头组织北京协和医院等多家三甲医院,综合国外生物样本库指南与我国国情,共同编制《中国医药生物技术协会生物样本库标准(试行)》,填补了国内该领域空白。2012 年 10 月,中心牵头组织复旦大学等单位,共同编译国际权威《ISBER 最佳实践 2012》,充分结合我国国情推广生物样本库建设领域的先进标准,指导我国生物样本库的标准化建设。

目前, BBCMBA 下设中医、儿童、器官移植、肿瘤动物模型、低温冷冻、尿液、炎症性肠病、代谢性疾病、肾病、肠道微生物(筹)、内镜下黏膜切除(筹)、幽门螺杆菌及耐药菌株(筹)、风湿性疾病(筹)、血液病(筹)等生物样本库专业学组及浙江协作组等,通过学组建立其技术标准与共同临床信息库<sup>[10]</sup>。其中,器官移植学组已制定《器官移植生物样本库建设实践指南》,其他学组及协作组的相关标准与共同临床信息库也将相继出台。

为进一步推进我国生物样本库的标准化建设,中心于 2013 年牵头向国家标准化管理委员会申请成立全国生物样本标准化技术委员会,经过多次专家论证与公示征询意见,2015 年 6 月 10 日,国家标准化管理委员会同意成立全国生物样本标准化技术委员会。第一届全国生物样本标准化技术委员会由 57 名委员组成,主要负责生物样本的采集、处理、存储、管理、分发、相关技术、方法和产品领域国家标准的制定和修订工作;同时,组织国内专家积极参与生物样本库国际标准的制定和修订工作。加强生物样本在生命科学、生物技术、生物医药领域的应用,同时加强统筹规划与顶层设计,促使生物样本库建设进入达标与资质认证的时代。

### 3.2 共享应用

《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006—2020年）》提出，应打破当前条块分割、相互封闭、重复分散的格局，采用灵活多样的共享模式。《生物产业发展规划》指出应建设大规模的生物资源库和生物信息中心核心平台。2016年7月30日，中心集结全国68家知名三甲医院，成立了中国生物样本库联盟，将在生物样本公开、共享、可持续发展与建设新模式等方面进行探索与实践。

中国生物样本库联盟将整合行业要素，贯穿生物样本产业链，引导“集约化”生物银行新模式，通过成员间的充分沟通交流，分享该领域国内外最新信息，开展教育培训与人才培养，促进各专病样本库之间的沟通合作，促进多中心研究和资源共享，促进大数据的转化研究进程，并为政府决策提供资讯，形成我国生物样本库领域的核心竞争力。总之，中国生物样本库联盟将全面推动和提升我国在该领域内的共享应用。

2017年5月24日，中心与中国医学科学院联合成立了中国医学科学院上海生物样本资源合作研究中心，在生物样本库建设与共享应用、生物样本科学及分子医学与精准医学等领域开展资源共享和合作研究，共同致力于推动我国生物医学领域的科研创新和产业化；同时，积极推进虚拟生物样本库的建设。虚拟生物样本库是指建设综合数据资源中心，以专业化服务为导向的生物样本库电子网络平台，并建设内部业务系统，促进样本库之间的样本及信息交流与合作<sup>[11]</sup>。利用此虚拟信息化平台，有效促进全国生物样本库与专家之间沟通、交流、合作、共享与共赢。BBCMBA建立了统一的网络化生物样本资源信息管理系统，在此基础上，各大医院实时登记上传生物样本信息，面向社会开放，实现了对生物样本资源信息的有效整合。2017年国家科技资源（人类遗传资源）共享服务平台的北京、上海、广州创新中心相继成立，承担科技部重大项目，更加有效地促进生物样本的共享应用。

### 3.3 集约化

集约化的生物样本库应拥有国内完善的质量管理监控体系、高端的样本信息管理系统、先进的冷冻存储技术、齐全的存储方式和足够的存储空间。样本进行统一、集中保存与管理，具有专业人员的技术支持，避免了医院和科室级样本库的重复性建设，同时也避免了空间、设备和人员的浪费。<sup>[12]</sup>

随着生物样本库“集约化”理念的提出，生物样本第3方存储中心（生物银行）应运而生。生物银行<sup>[13]</sup>是指建立一个高标配、高度安全、信息化、自动化、智能化的样本储存场地，进行生物样本的采集、运输、处理、存取、质控、数据储存等服务，可委托第三方权威专业机构，对其采取的标准化流程、质控体系、安全保障体系、信息化管理体系等进行全方位认证认可，确保存储者“存”得放心、“取”得自在、“用”得方便、“花”得最少。这种生物样本库的集约化模式，适用于无样本存放条件而有样本存放需求的医院、科研院所、企事业单位及个人，样本所有权归属储存样本的单位或个人。以上海张江生物银行为例，其一期工程已经完成，已达100万样本存储能力；二期工程于2017年10月完工，可达到1000万样本存储能力；该项目三期工程启动在建，预计总投资3亿~5亿元人民币，样本储存量达到5000万。2020年底前，在全国建立10~15个生物样本资源中心分中心（分行）<sup>[14]</sup>。

### 3.4 可持续发展

国内生物样本库建设起步较晚，自身造血能力普遍较弱，经济学意识缺乏，资源有偿服务体系及可持续发展机制尚待建立和完善。要实现生物样本库的健康、可持续发展，将其建设为一个能带来显著社会效益和经济效益的资源平台，必须关注以下问题：（1）影响生物样本库市场运行的主要因素；（2）探索生物样本库的成本核算模型；（3）考虑可行的资金周转形式（如成本回收模式），以建立和完善一套良好的自身造血机制，从而确保生物样本库的长期可持续发展<sup>[15]</sup>。

生物样本库的建设和维护需要成本投入，合理制定生物样本的有偿使用服务价值体系，合理收取生物样本资源的有偿使用费用，以用于生物样本库的运行和维护，其是实现生物样本的资源价值属性、保障生物样本库可持续发展的有效途径。生物样本库的建设依赖于生物样本资源的价值实现，形成以资源养资源的良性循环。而衡量其所产生的效益，具体可参考以下几点：（1）各级自主申报科研项目成功服务的数量；（2）横向合作支持国内外重大科研项目的数量；（3）支持、帮助国家新药（尤其是靶向药物）与分子诊断试剂盒研发工作的顺利开展；（4）获得新药与医疗器械证书，并成功上市服务于临床研究；（5）自主和横向合作项目产生的文章、专利等知识产权；（6）获得各级政府的科研奖项；

(7) 促进国内外科研合作; (8) 人才; (9) 产生的经济效益。

#### 4 结语

近年来,随着各种组学、分子医学、转化医学和精准医学等技术的迅猛发展,生物样本库的数量和规模飞速扩张,我国生物样本库也逐渐步入标准化建设时期。如何建设高质量、高标准、高度集约化的生物样本库,并充分促进共享与应用,最终实现生物样本库的健康、可持续发展,是目前亟待解决的问题。

#### 参 考 文 献

- [1] Végvári Á, Welinder C, Lindberg H, et al. Biobank resources for future patient care: developments, principles and concepts [J]. *J Clin Bioinforma*, 2011, 1: 24-35.
- [2] 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: 19-23.
- [3] Holub P, Swertz M, Reihls R, et al. BBMRI-ERIC directory: 515 biobanks with over 60 million biological samples [J]. *Biopreserv Biobank*, 2016, 14: 559-562.
- [4] UK Biobank [EB/OL]. <http://www.ukbiobank.ac.uk/resources/>.
- [5] Leaf C. Why we're losing the war on cancer (and how to win it) [J]. *Fortune*, 2004, 149: 76-82.
- [6] International Cancer Genome Consortium, Hudson TJ, Anderson W, et al. International network of cancer genome projects [J]. *Nature*, 2010, 464: 993-998.
- [7] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 793-795.
- [8] 刘旭. 中国将启动精准医疗计划 2030 年前投入 600 亿元 [J]. *上海医药*, 2015, 36: 80.
- [9] 杜莉利. 生物样本库的标准化建设 [J]. *转化医学杂志*, 2016, 5: 324-326.
- [10] 郭丹, 杨文航, 徐英春. 临床生物样本库信息系统建设与发展 [J]. *协和医学杂志*, 2018, 9: 81-86.
- [11] Rossi E, Rosa M, Rossi L, et al. WebBioBank: A new platform for integrating clinical forms and shared neurosignal analyses to support multi-centre studies in Parkinson's Disease [J]. *J Biomed Inform*, 2014, 52: 92-104.
- [12] Mills FJ, Brooks A. Information systems for biobanks/biorepositories: handling information associated with compliant sample management [J]. *Biopreserv Biobank*, 2010, 8: 163-165.
- [13] Hewitt RE. Biobanking: the foundation of personalized medicine [J]. *Curr Opin Oncol*, 2011, 23: 112-119.
- [14] 叶扬, 张可浩, 郜恒骏. 生物银行: 集约化生物样本库新模式 [J]. *实用器官移植电子杂志*, 2017, 5: 415-416.
- [15] Odeh H, Miranda L, Rao A, et al. The biobank economic modeling tool (BEMT): Online Financial Planning to facilitate biobank sustainability [J]. *Biopreserv Biobank*, 2015, 13: 421-429.

(收稿日期: 2017-12-20)