

我国临床生物样本库平台化建设

黄平, 冯变莹, 穆迪, 周浩, 姚祖德, 满秋红

同济大学附属上海市第四人民医院检验科, 上海 200081

通信作者: 满秋红 电话: 13161508773, E-mail: Manqiu-hong307@163.com

【摘要】 医学研究迫切需要大量有价值的生物样本和数据资源集成共享来破解重大疾病难题。在医疗实践和医学研究过程中, 临床生物样本库发挥了科研服务支撑平台作用, 通过整合有限的生物样本与数据资源, 为探索疾病发生、发展、转归、诊断、治疗及药物研发和健康预防等提供资源保障。本文着重阐述我国临床生物样本库平台标准化建设特点与发展、公共管理平台运行模式、信息化平台与资源平台运行管理及质量控制, 以期推动我国临床生物样本库平台化、标准化建设。

【关键词】 临床生物样本库; 平台; 运行; 质量控制

【中图分类号】 R446.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)06-0754-04

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.06.021

Characteristics and Development of Platform Construction of Clinical Biobank in China

HUANG Ping, FENG Bian-ying, MU Di, ZHOU Hao, YAO Zu-de, MAN Qiu-hong

Department of Clinical Laboratory, Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University School of Medicine, Shanghai 200081, China

Corresponding author: MAN Qiu-hong Tel: 86-13161508773, E-mail: Manqiu-hong307@163.com

【Abstract】 Medical research urgently needs to integrate and share a large number of valuable biological samples and data resources to solve difficult problems in major diseases. In medical institutions, the clinical biological sample database plays the role of service-supporting platform for scientific research, which integrates limited biological samples and corresponding data to provide resource guarantee for the exploration of disease occurrence, development, transition, diagnosis, treatment, drug development and health prevention. In this paper, the characteristics and contents of standardized construction of clinical biobank platforms in China, the collaborative management mode of public management platforms, and the operation content and quality control of resource platforms were emphatically expounded. The purpose of this paper is to promote the standardized system construction of platforms of clinical biological sample database in China.

【Key words】 clinical biobank; platform; operation; quality control

Med J PUMCH, 2020,11(6):754-757

医学研究迫切需要有价值的样本和数据资源, 以满足日益增长的研究需求; 迫切需要有价值的生物样本和数据资源集成共享来破解重大疾病难题。目前, 在大多数医疗及科研机构, 临床生物样本库作为实体化组织机构发挥了科研服务支撑平台作用。临床生物

样本库依托本机构的临床资源优势, 整合有限的生物样本资源及相关数据资源, 为跨专业、跨学科研究者提供合作机会和资源共享应用平台。然而, 单个临床生物样本库很难在短期内完成全部所需临床生物样本的收集, 因此, 建立临床生物样本库资源共享平台成

为医学研究发展的迫切需求^[1-2]。以共享应用为导向的临床生物样本库平台化、内涵性建设,已成为目前探索和发展的重点。本文以我国临床生物样本库建设特色为出发点,从标准化建设、平台运行管理及质量控制等方面,阐述临床生物样本库平台建设与发展的特点。

1 我国临床生物样本库标准化建设与发展

目前,我国临床生物样本库的建设和管理相对独立,缺乏系统、规范、统一的模式和标准,研究者缺乏对生物样本和数据信息的真正了解和认识,导致数据资源相容性低而无法进行有效整合,阻碍资源的有效应用,也影响标准化方案的具体实施。由于我国临床生物样本库的发展缺乏统一的标准支撑体系,严重影响了不同机构相同专科病种的生物样本库之间资源的交换与共享^[3-5],导致人、财、物的浪费,使得资源无法合理利用。因此,临床生物样本库标准化建设是推动行业发展的必备条件,也是未来的发展方向。

生物样本库建设在中国经历了10年发展历程,其标准化建设日益受到重视,主要表现在以下方面:(1)从国家标准体化管理层面,中国合格评定国家认可委员会(China National Accreditation Service for Conformity Assessment, CNAS)代表提出了针对生物样本库认可问题的国际讨论及调查,不仅解决了我国临床生物样本库质量管理、能力建设和认可制度的方向和路径问题,也促进了国际认可领域对临床生物样本库能力评价方法和认识的一致,从而引导了国际认可领域的权威性和话语权^[6]。(2)我国生物样本库领域专家正不断探索和研究适宜本国国情的标准化建设内容,在严格的质量控制管理下,通过建立统一的临床生物样本库建设内容和管理模式,以保证相同专科病种生物样本和数据资源的兼容性。(3)随着生物样本库的发展逐步走向集中共享模式,数据标准成为生物样本库标准化建设的基础。目前,各医疗机构信息化建设缺乏对生物样本最基本的认识,信息资源相互之间协同性差,异质性高,难以整合。因此,改善数据质量是数据标准化建设的关键点。应建立相同专科病种数据库的建设标准,明确和统一数据元素的定义,确定临床表型数据集及统一表达数据内容的方式,增加多源性数据的相容性,统一同源数据的收集内容与方法,减少数据的重复性,保证其一致性和有效性,从而改善数据的存取效率。

2 临床生物样本库公共管理平台运行模式

医疗机构中临床生物样本库的主要运营模式是以生物样本为中心的实体型运行模式,即依据不同的研究目的,将生物样本按照标准化处理方案进行前期预处理,并在适当的存储条件下对生物样本进行储藏和管理,最终通过规范化审核流程,将存储的临床生物样本连同数据信息提供给研究机构。近20年来,不少国家包括冰岛、英国、瑞典、加拿大、韩国、新加坡、美国等创建了大规模队列临床生物样本库^[7-9]。2016年我国精准医学研究重点专项计划提出后,陆续启动了一系列大型健康队列及重大疾病队列研究,探索建立队列资源开放应用机制和样本与数据共享机制迫在眉睫^[2,10-11]。大规模队列临床生物样本的出现,大大增加了临床生物样本的数量,同时数以兆计的数据信息被采集存储,为信息化临床生物样本库的出现提供了客观需求,互联网技术为信息化临床生物样本库的创建提供了技术支持^[2,12-14]。信息化临床生物样本库创建者应开发软件系统存储生物样本及其表型数据,且须具备强大的信息搜索功能以便于研究者使用。近年来为方便临床生物样本库资源的利用和共享,不少临床生物样本库进行合作,创建了临床生物样本库联盟体^[7,15]。

临床生物样本库的管理和使用紧密相连,其科研服务支撑平台联动、聚集、分散的运行管理模式,保证了生物样本和数据资源的有效运行和流通^[3]。临床生物样本库作为医院的科研服务支撑平台,其建设与一般实验室不同,运行管理涉及临床科室、病理科、检验科、中心实验室、手术室、信息中心、后勤科室等,需采用多学科协作的运行模式。依据一般临床生物样本库的建设与发展需求,平台建设初期的运行内容主要包括3个部分:(1)公共管理平台协同管理能力建设,此平台明确了平台总体规划、建设范围、基本内容和管理职能,建立起一整套标准化临床生物样本库组织管理体系和质量管理体系,发挥了对临床生物样本库的引领和统筹管理能力;(2)生物样本资源平台建设,此平台为未来医学研究提供了大量有价值的生物样本;(3)临床生物样本信息化平台建设,此平台将提升临床生物样本库全方位的信息化支撑能力。

临床生物样本库平台构建之初,医院应有相应的激励和扶持政策,将其作为一个独立的实体运行机构,并建立配套的组织架构管理体系,由医院统一运行管理。应探索建立有效的运行模式和机制,保障生物样本和数据资源的共享性和流通性。形成临床生

物样本库多层次研究资源库、医学知识库和生物医学大数据共享平台,真正为临床研究提供有价值的生物样本资源。公共管理平台的运行内容包括:(1)建立可持续发展的临床生物样本库平台标准化管理体系运行内容,遵循临床生物样本库的发展需求和运行范畴,明确公共管理平台建设的总体规划、建设范围、内容、管理职能等;(2)建立完整的临床生物样本库组织管理体系、质量管理体系和运行流通体系,保障临床生物样本资源平台和信息化平台内容的规范化运行;(3)依据医院自身资源优势及临床专科病种需解决的问题,将临床生物样本库建设作为研究体系的一部分进行统筹规划,探索建立专科疾病类型的临床生物样本库。

3 临床生物样本库信息化平台运行管理和质量控制

随着信息网络的推进,临床生物样本库也从以存储样本为中心的实体型建设转化为以存储数据为中心的生物信息样本库^[9-11]。信息化平台的运行内容是临床生物样本库的重要基础构成。在实际运行过程中,患者入院后,临床医师根据患者的临床表型,将其纳入不同的研究项目,与其签订知情同意书,通过医嘱管理系统按照专科病种疾病的发生、发展及转归,采集患者的生物样本关联信息。同时,通过数据库与实验室信息系统(laboratory information system, LIS)、医院信息系统(hospital information system, HIS)、影像归档与通信系统(picture archiving and communication, PACS)、电子病例系统的有效整合,实现临床资料、检验数据、影像资料、病理信息及临床生物样本库管理系统的有效整合。通过不断研发和优化临床生物样本库的信息管理系统,提高数据管理水平。

临床生物样本库信息化多功能交互需要强大的信息管理系统,准确记录和跟踪生物样本的接收、运输、采集、处理、存储和发放等流程^[12]。临床生物样本库信息管理系统通过获取多种与生物样本紧密相关的信息,以认识生物样本的应用价值。在设计生物样本相关信息时,应确定临床生物样本库的建设目标、相应临床生物样本生命周期全流程的建设方案及鉴定的临床生物样本质量和应用范围,同时应创建专科病种资源信息化管理和运行的统一模式,通过信息化管理手段正确评估生物样本的适用性。最终实现各医疗机构间数据库的互访和共享,方便多中心临床生物样本库资源的合作、利用和共享。

临床生物样本信息化平台的运行管理不仅为临床数据及生物样本的采集、存储、管理和使用提供了高效的信息化管理手段,更重要的是将临床表型数据和生物样本蕴含的分子生物数据进行整合。其运行是将生物样本相关联的临床信息结合其他信息如基因表型数据、实验室数据,使病例特性更加显著,通过不同亚型的分类归纳,从而达到信息整合。将有逻辑关系的数据集重组后,可使数据产生新的、更全面的内涵,最终形成以患者为中心,获得从临床表观到分子微观的队列型疾病数据信息,为医学研究提供不断重复使用、高质量、有价值的数据库资源。因此,临床生物样本库信息化平台管理系统应涵盖生物样本管理系统、临床数据管理系统、分子数据平台及科研项目管理系统等综合管理系统^[16]。

目前大多数临床生物样本库数据质量控制开展较少,甚至尚未开展。临床生物样本库信息化质量控制最基本的功能是用特定的信息跟踪生物样本在临床生物样本库中的流动环节。信息化管理临床生物样本库的重要环节是规范性检查,监督生物样本库工作环节是否符合既定的规范要求。通过质量控制(quality control, QC)和质量保证(quality assurance, QA)确保工作人员的专业性和工作的有效性,建立有效的质量评价指标,保证工作质量和效益。临床生物样本库信息化QA/QC质量管理体系是建立在信息基础上并通过跟踪生物样本信息执行整个管理流程,通过信息化手段保证临床生物样本库的质量。

4 临床生物样本库资源平台运行和质量控制

临床生物样本库原始样本质量的可靠性决定了临床研究最终获得数据的有效性^[17]。临床生物样本资源平台的运行内容主要包括:(1)应按照生物样本生命周期的标准化流程对其进行管理;(2)依据不同的生物样本类型,建立完善的生物样本质量管理体系;(3)建立规范的生物样本流通审批程序,合理采集和存储生物样本,最终为临床医务人员和研究者提供有质量保证的生物样本;(4)建立严格的QA/QC操作方法,优化生物样本的采集和处理,控制生物样本分析前变量,保证生物样本质量^[17-18];(5)生物样本分析前变量受临床环境、手术情况和离体时间等客观因素影响,复杂且不可控^[19],应考虑生物样本评估、分析方法及对生物样本分析前变量的理解等因素^[18],以降低其对样本质量的影响。Betsou等^[18]提议将质量分析检测方法分为两类:诊断法和预测法,将有助

于提高生物样本库日常 QA/QC 工作效率。诊断法用于评估生物样本的各处理步骤,如冻融次数和存储时间等;预测法用于评估实验的可行性和有效性,为下游检测物质的可靠性分析作出更精确的评估。

临床生物样本库的核心竞争力是质量建设,生物样本在采集和处理过程中有严格的 QA/QC 措施^[10]。建立完善的临床生物样本库质量控制体系,是保障生物样本和数据资源运行质量的根本。临床生物样本库在日常运行过程中,通常采用 DNA 和 RNA 作为生物样本质量分析的标准,有研究尝试采用功能性蛋白质作为生物样本质量分析标准,如检测临床生物样本中磷酸化蛋白质的保存情况。然而,不同类型的生物样本受环境状态、应用领域等多种因素影响,决定了生物样本分析前变量的多样性、多边性和复杂性,需通过一系列指标来评估临床生物样本整个生命周期的分子完整性。因此,控制临床生物样本分析前变量的影响因素和寻找标识样本质量特征的标志物是生物样本领域亟待探索的重要分支,需多学科协作和努力。

5 小结

基于解决临床实际问题为导向,围绕学科发展方向,将临床生物样本库作为学科建设与发展的重要组成部分,而不应将其视为独立个体。同时,应从临床研究的实际需求出发,以应用研究的策略性方法进行相关内容建设,旨在构建一个符合标准的临床生物样本资源实体平台和相关临床信息数据资源库,并建立完善的质量控制体系、出入库管理运行体系及伦理审查监督管理体系等。最终通过临床研究手段对生物样本的生物学特征加以解释和描述,发现临床专科病种诊治的新型生物标志物、新的药物研发与验证及新的临床诊治方法与方案。

利益冲突: 无

参 考 文 献

- [1] Coppola L, Cianflone A, Grimaldi AM, et al. Biobanking in health care: evolution and future directions [J]. *J Transl Med*, 2019, 17: 172.
- [2] Quinlan PR, Groves M, Jordan LB, et al. The Informatics Challenges Facing Biobanks: A Perspective from a United Kingdom Biobanking Network [J]. *Biopreserv Biobank*, 2015, 13: 363-370.
- [3] 满秋红, 于农, 闫飞, 等. 我国生物样本库建设现状与

未来发展的思考 [J]. *中国医药生物技术*, 2018, 13: 289-293.

- [4] 徐艳, 樊萍, 胡迅. 生物样本库建设的关键问题及解决策略 [J]. *华西医学*, 2018, 33: 651-654.
- [5] 邵恒骏, 杜莉莉, 张小燕, 等. 生物样本库发展的现状、机遇与挑战 [J]. *协和医学杂志*, 2018, 9: 172-176.
- [6] 翟培军, 李军燕, 胡冬梅, 等. 生物样本库国际认可和标准化发展与前景 [J]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2017, 5: 6-8.
- [7] Haga SB, Beskow LM. Ethical, legal, and social implications of biobanks for genetics research [J]. *Adv Genet*, 2008, 60: 505-544.
- [8] Ollier W, Sprosen T, Peakman T. UK Biobank: from concept to reality [J]. *Pharmacogenomics*, 2005, 6: 639-646.
- [9] Fearn P, Michels C, Meagher K, et al. 2012 International Society for Biological and Environmental Repositories Informatics Working Group: survey results and conclusions [J]. *Biopreserv Biobank*, 2013, 11: 64-66.
- [10] Vaught J. Biobanking Comes of Age: The Transition to Biospecimen Science [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2016, 56: 211-228.
- [11] Quinlan PR, Gardner S, Groves M, et al. A Data-Centric Strategy for Modern Biobanking [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 864: 165-169.
- [12] De Souza YG, Greenspan JS. Biobanking past, present and future: responsibilities and benefits [J]. *AIDS*, 2013, 27: 303-312.
- [13] Zhu S, Shen M, Qiu X, et al. Ethical management guidelines for the shanghai disease-based biobank network [J]. *Biopreserv Biobank*, 2015, 13: 8-12.
- [14] Baker M. Biorepositories: Building better biobanks [J]. *Nature*, 2012, 486: 141-146.
- [15] Zamboni WC, Torchilin V, Patri AK, et al. Best practices in cancer nanotechnology: perspective from NCI nanotechnology alliance [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 3229-3241.
- [16] 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.
- [17] Rush A, Byrne JA. Quality and reporting practices in an Australian cancer biobank cohort [J]. *Clin Biochem*, 2016, 49: 492-497.
- [18] Betsou F, Sobel ME. The ISBER Biorepository proficiency testing program: two successful years already, and new features to come [J]. *Biopreserv Biobank*, 2013, 11: 255-256.
- [19] Vaught J, Campbell LD, Betsou F, et al. The ISBER Best Practices: Insight from the Editors of the Third Edition [J]. *Biopreserv Biobank*, 2012, 10: 76-78.

(收稿: 2019-06-05 录用: 2019-07-17 在线: 2019-07-23)

(本文编辑: 李玉乐)