

国家中医药临床研究基地生物样本库建设初探

张翔¹ 谢琪² 王斌¹ 史华新¹ 刘保延³

(1 中国中医科学院临床基础医学研究所,北京,100700; 2 中国中医科学院学术处,北京,100700; 3 中国中医科学院,北京,100700)

摘要 标准化生物样本库是众多重要科研成果快速产业化、应用到临床的重要保证,也是生命科学与生物医药技术自主创新体系中至关重要的环节与保证,是最宝贵资源。从生物样本库的概念和作用、建设进展着手分析生物样本库建设的现状、趋势和问题,并从样本的采集、方法及溯源、伦理问题、设施及环境和系统管理等方面详细论述了生物样本库建设的要素,并列出了目前我国生物样本库相关管理规范,旨在为国家中医药临床研究基地生物样本库建设与发展提供参考。

关键词 生物样本库;中医药临床研究;转化医学

Exploration to the Biobank Construction for National Clinical Research Base of Traditional Chinese Medicine

Zhang Xiang¹, Xie Qi², Wang Bin¹, Shi Huaxin¹, Liu Baoyan³

(1 Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2 Academic Office, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract Standardized Biobank is an important guarantee for the rapid industrialization and clinical application of the research achievements. Meanwhile, it is also a crucial part and assurance in the independent innovation system of life science and biomedical technology. The paper aims to analyze the current situation, trends and problems in the construction of Biobank based on its concept, function and construction progress. The construction elements of Biobank were discussed in detail from the aspects of collection of sample, methods and traceability, ethical problems, facilities and environment, system management and so on. And the present management standard about Biobank was listed as well. The exploration aims to provide some reference for the Biobank construction and development of National Clinical Research Base of Traditional Chinese Medicine.

Key Words Biobank; Clinical research of Chinese medicine; Translational medicine

中图分类号:R28;R2-03 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.04.031

高质量、标准化的生物样本库是重大疾病基础与临床研究、临床诊治技术研发、药物研发、健康研究与产业化,即实现转化医学的最宝贵资源。生物样本库同时也是众多重要科研成果快速产业化、应用到临床、实现转化医学的重要保证,世界范围内都投入大量资金建设生物样本库。我国是人口大国,疾病生物样本资源极其丰富,是任何一个国家无可比拟的。我国的生物样本库建设起步虽晚,但发展迅速。

1 生物样本库的概念和作用

生物样本库又称生物银行(Biobank),主要是指收集和应用健康及疾病生物体的生物分子、细胞、组织和器官等,包括人体器官、组织、体液或处理过的样本(DNA、RNA、蛋白等)及其与这些样本相关的临床资料、质控、管理等生物应用系统^[1]。生物样本库的建立能有效地为人类直接探究疾病发生、发展和转归机制提供具体研究对象,尤其是罕见样本、少见样本和重大

疾病样本,能进行有针对性或突破性研发。生物样本库是转化医学的重要基础,转化医学(Translational Medicine)或者称为转化研究(Translational Research),是倡导实验室与临床研究双向转化的模式^[2]。1992年《Science》杂志首次提出“从实验室到病床”(Bench to Bedside)的概念^[3],1994年开始出现转化型研究^[4],1996年《Lancet》杂志首现转化医学这一新名词^[5]。转化医学的关键在于打破临床医生和从事基础研究人员之间的屏障。从临床实践中发现问题,并凝练成基础医学研究的课题进行研究,这样在两者之间就建立起紧密的联系与合作。具体来说,首先由临床医生提出问题,然后基础医学研究人员进行相关研究,进而将基础研究的成果快速转化为临床应用。这样患者和民众可以更快的收益于临床应用的新的预防、诊断、检查和治疗方法,新药物和健康保障措施等。与此同时,实验室及时获知临床上出现的新问题,进行更深入的研究,

形成良性互动与循环,推动基础医学和临床医学更加全面深入的发展。

转化医学是生物学发展的时代产物,其中基因组学、蛋白质组学以及生物信息学的发展更使转化医学的发展突飞猛进。基因组、转录组、蛋白组等生命科学研究与生物医药研发最重要环节是标准化生物样本库建设。标准化生物样本库同样是众多重要科研成果快速产业化、应用到临床的重要保证,也是生命科学与生物医药技术自主创新体系中至关重要的环节与保证,是最宝贵资源。

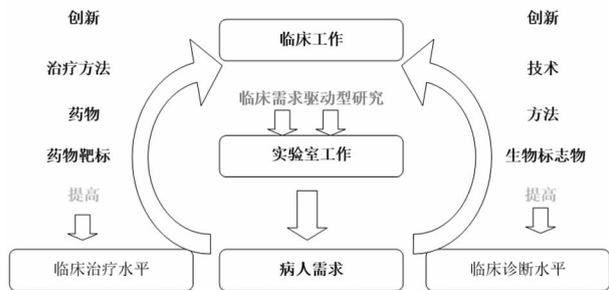


图 1 转化医学图示^[6]

越来越多的临床科研工作者意识到样本资源对于科研工作的重要性,开始重视临床生物样本的大量收集和规范化建设工作。生物样本库有多种类型,如血液库,眼角膜库,骨髓库,正常细胞、遗传突变细胞、肿瘤细胞和杂交瘤细胞株(系)的细胞株(系)库。近年来又出现了脐血干细胞库等各种干细胞库以及各种人种和疾病的基因组库^[7]。

2 生物样本库的建设进展

美国从 1987 年开始就出现了专门的生物样本资源库,2001 年欧洲生物样本库(Eurobiobank)建立,随后,英国、奥地利、澳大利亚等国家也相继建立了自己的生物样本资源库。(生物样本库——转化医学与第六次科技革命)国际上主要的样本库有:国际生物和环境资源协会(ISBER),美国国立癌症研究所样本库(NCI),欧洲生物样本库与生物分子资源研究平台(BBMRI),法国国家健康和医学研究院样本库(IN-SERM),英国生物样本库(UK Biobank),加拿大公共人群基因组项目,澳大利亚肿瘤样本库^[8]。在亚洲地区,韩国、日本、新加坡也都拥有国家生物样本库网络。生物样本库的标准化进程也一直没有停止,美国早在 1984 年就建立了第一部针对组织库的、权威的产业化标准,即美国组织库协会标准。欧洲 1991 年成立了欧洲组织库协会(EATB),并颁布了 EATB 标准。另外,ISBER 和 NCI 拥有建设组织库最权威的产业化标准。从各国对转化医学的政策与规划可以发现多国将长期支持转化研究的发展,这一国际发展趋势需要引起我

国的重视^[9]。

生物样本库正在迅速发展,我国近期启动了转化医学发展战略研究,这将指出举国体制的发展战略规划和符合我国国情的运行模式。在医学研究的发展和国家战略政策的支持下,生物资源库将在转化医学的领域发挥其资源优势,攻破各个医学难题。我国在 1994 年由中国科学院建立了中华民族永生细胞库。随后山东省脐带血造血干细胞库、北京脐带血造血干细胞库、泰州(复旦)健康科学研究院 DNA 样本库、上海生物芯片公司 SBC 芯超生物银行等专项生物标本资源库也相继建立^[10]。2003 年我国启动了国家自然科技资源共享平台建设项目,制定了生物遗传资源平台标准规范和技术规程,整理了生物遗传资源性状数据。《“十二五”生物技术发展规划》中,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,包括生物信息库和大型生物样本资源库以及共享服务体系,说明我国已经重视生物资源,并且加大了样本库的建设。以肿瘤医院为先导,开始建设规范化样本库,如 2004 年天津肿瘤医院建立的肿瘤组织样本库、2005 年北大医院建立的人类血液样本库、2008 年建立的国家肝癌样本库、2010 年北京启动重大疾病临床数据和样本数据库^[11]。

中医药行业领域,生物样本库起步较晚,本领域的生物样本库亟需得到发展与完善。湖北省中医院在生物样本库建设中做了有益的探索,湖北省中医院肝病标本库建设始于 2010 年,经过近几年的发展,已形成一定的规模,积累了一定的经验。目前,湖北省肝病标本库有专用的标本存放场所,制定了患者知情同意书,采血标准规范,采血室管理制度,离心机标准操作规程,标本库管理制度等一系列的规范标准,为标本采集的伦理问题,标本采集操作流程,标本处理流程和标本库的管理提供了依据。

3 生物样本库建设的要素

科学研究是严谨的,样本库的建设也必须标准化,在建库过程中要考虑下面几个关键要素:样本的采集、方法及溯源、伦理问题、设施及环境和系统管理。

3.1 样本的采集 所要采集的样本类型主要取决于这些样本的研究目的。样本该如何采集、处理,取决于样本类型、样本来源和下游的处理等。根据样本的不同,样本库要给这些样本提供最佳的贮存环境,并确保贮存设备和设施到位。所有样本采集前均需获得患者或家属的知情同意,并签署知情同意书。生物样本库中生物样本的采集及保存主要参照有关生物样本研究的文献及借鉴其他样本库的经验,不同类型的生物样

本采集方式及储存条件各不相同。样本收集的关键在于样本取材的准确性,确保样本的质量,操作过程除了要避免外界污染以及样本之间的交叉污染,还要严格控制样本离体时间;样本的保存要根据样本的用途采取最合适的保存方法,保存过程中质量控制需定期进行,同时要完整地保存样本的相关资料;样本的利用必须严格把关,满足利用条件,并且办理相关手续的申请者才允许利用样本,资源物尽其用^[14]。

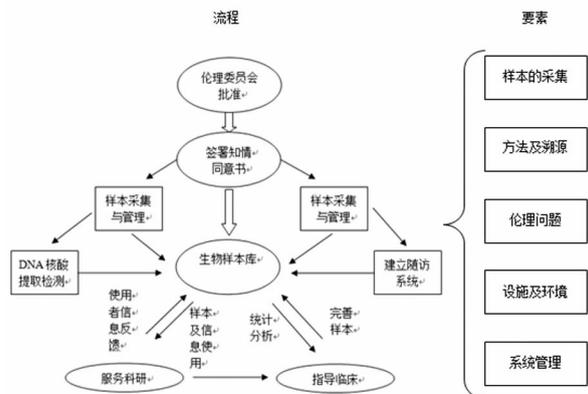


图2 生物样本库的建设流程与要素^[12-13]

3.2 方法及溯源 生物样本库建立的基本路线是收集、保存、利用,其基本原则是临床医生提出需求,针对某种疾病的样本进行有目的收集,而不是任何临床样本都要收集。首先,临床医生一定要参与样本收集,与患者或家属签署知情同意书,并对临床信息进行采集,以保证标本的相关资料收集保存完整。其次,样本库的工作人员需具有责任心及相应的专业技术知识,样本收集的关键在于样本的质量,操作过程应避免外界污染以及标本之间的交叉污染,严格控制标本离体时间,从而确保标本的质量,样本的收集一定按照严格的标准操作规程,每个岗位由专人负责,并进行岗前培训。再次,样本库建立目的是为了利用,只有充分利用样本库的资源达到物尽其用,才能避免“垃圾进,垃圾出”的后果^[15]。最后,样本库的成败在于规范化管理,只有按照一定标准进行收集、保存及利用,才能真正发挥样本库的作用,为临床研究服务。

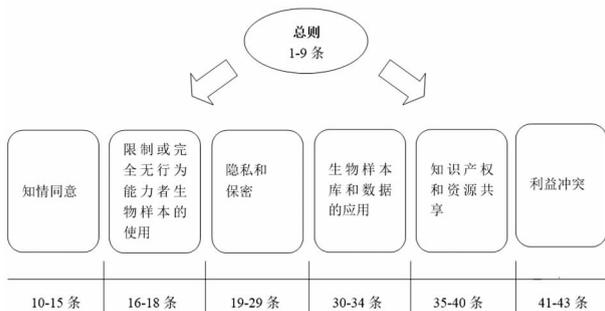


图3 上海重大疾病临床生物样本库伦理管理指南^[17]

3.3 伦理问题 生物样本库涉及到遗传样本或信息的采集、处理、使用和保存。伦理问题存在于建立生物样本库的各个环节上。主要有:1)采集样本时是否获得样本提供者的知情同意;2)个人信息将用于什么样的研究未知的情况下如何给出知情同意;3)如何确保个人的医疗和基因型信息的安全,有什么安全措施及补救措施;4)采集的样本将用于何种类型的研究,政策的制定方有哪些;5)如何确定能够利用与样本相连的信息的第三方;6)如何阻止保险公司、雇主和其他第三方滥用这种信息;7)如何将采集的样本进行商业使用;8)如何让更多的人共享和受益于获得的组织样本和数据;9)是否将源于采集样本的研究的发现告知捐赠者^[16]。

3.4 设施及环境 高效的样本库应具有多元的设计,确保样本的安全贮存,支持设备的正常运行,并为样本库的工作人员提供安全有效的工作环境。在样本库的规划设计中,有关样本贮存的类型、相关贮存和处理条件、预计贮存周期、样本数量增长及贮存所使用材料的预算均为样本库设计的重要元素。规划应预留足够的空间,以满足样本库初期和将来及备份样本贮存的需求,并根据法律和其他监管机构的要求,提供人员、设备和样本的安全空间^[18]。不同类型的生物样本储存条件不同,但基础设施及仪器设备必须配备。要求具有独立空间,设置专门的库房,面积根据样本库库存量而定,但基本的区域应该具备:标本出入库登记区、标本处理区、临床资源数据库区、冷冻区(划分-80℃超低温冰箱、-150℃液氮罐两个温度冷冻区)、标本分析区等。另外,样本库必须具备专用电源及备用电源、空调及实时监控设施。一般将组织标本保存于液氮冰箱中,根据相关研究结果,保存于大约-170℃中的组织标本比保存在较高温度下的组织标本能更好地保持分子的完整性,减少干燥程度。一般用-20℃冰箱来存放试剂,而用-80℃的冰箱来储存全血和血清标本,也可以暂时(1周或更短)储存组织标本。石蜡包裹标本,石蜡切片等置于含有商业脱氧剂的密封真空袋中,然后存放于4℃冰箱中。需要注意的是,低温冻存的生物样品不得随意取出,反复冻融会对生物样本造成很大破坏^[12]。

3.5 系统管理 如何保证生物样本及临床资料从收集、保存、使用到研究结果的信息反馈等过程能有序的进行?科学的系统管理是生物样本库得以正常运行的关键,生物样本库应该成为一个专业的组织机构。只有这样利益相关团体才会认可和支持生物样本库,才能按照科研工作者的要求为他们提供足量的高质量的

生物样本,为患者及捐赠者提供更全面的隐私保护。样本库从建设开始就应建立统一的管理规范,从样本的入库到出库都必须做到有章可循。样本库最好实现专人负责,人员编制要相对固定,增强对样本库维护的责任感,在样本保存的过程中注意避免样本信息丢失,从根本上保证标本质量^[19]。同时需聘请具备有一定的技术水平和实验室管理能力的人员来对样本库进行维护,从而保证样本从收集、保存到利用整个过程有条不紊的进行。

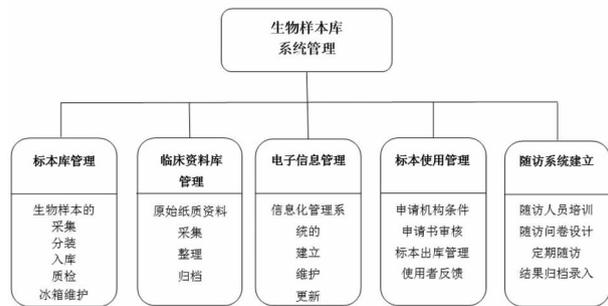


图4 生物样本库系统管理^[12]

3.6 生物样本库管理规范 目前我国生物样本库相关管理规范主要存在于卫生行业标准及医药行业标准两大类。其中,卫生行业标准中包含临床血液检验、储存和运输的规范,如:WS/T 225 - 2002 临床化学检验血液标本的收集与处理、WS/T 406 - 2012 临床血液学检验常规项目分析质量要求、WS 399 - 2012 血液储存要求、WS/T 400 - 2012 血液运输要求。还有 WS/T 359 - 2011 血浆凝固实验血液标本的采集及处理指南、WS/T 348 - 2011 尿液标本的收集及处理指南、WS 324 - 2010 骨组织库管理、WS 325 - 2010 眼库管理、WS/T 407 - 2012 医疗机构内定量检验结果的可比性验证指南等。在医药行业标准中包括:血细胞分析规范,例如 YY/T 0456.1 - 2003 血细胞分析仪应用试剂第1部分:清洗液;尿液分析规范,例如 YY/T 0475 - 2004 尿液化学分析仪通用技术条件、YY/T 0501 - 2004 尿液分析质控物等;YY 0569 - 2005 生物安全柜;培养基规范,例如 YY/T 0575 - 2005 硫乙醇酸盐流体培养基、YY/T 0578 - 2005 沙门、志贺菌属琼脂培养基国家等;分析仪规范,例如 YY/T 0589 - 2005 电解质分析仪、YY/T 0655 - 2008 干式化学分析仪;YY/T 0656 - 2008 自动化血液培养系统和 YY/T 0657 - 2008 医用离心机。

4 中医领域样本库建设展望

中医基础理论是中医学的重要组成部分,其研究目标在于认识生命和疾病的规律,以及探索防治疾病的方法和理论。中医学基础理论对于临床具有普遍

的、具体的指导意义。基础与临床,基础是本,临床是标;基础是根茎,临床是叶花。古人说:“求木之长者,必固其根本;欲流远者,必浚其泉源。”基础研究的新成果,将导致临床观念的改变,为治疗提供新的思路和方法^[20]。

在漫长的中医学发展过程中,中医临床研究方法主要是临床观察、医案报告和临床经验的总结研究。随着临床流行病学等研究方法的引入,使中医临床研究朝着更加科学化和客观化的方向发展。中医研究在以临床为主的同时,也应注重实验研究,解决临床不能研究的内容,做到互补。中医学不能固步自封,而要借鉴现代科学技术和方法,把实验技术和方法引入中医学体系,这样才能使中医学得到长远的发展。目前,寻找、发现并应用有价值的生物标志物已成为国内外中医药研究领域的热点,生物标志物对于疾病的鉴定、早期诊断及预防、治疗过程中的监控具有重要的价值。建立标准的生物样本库,将为中医药临床研究提供有力支撑。

如何促进基础研究与临床应用之间紧密结合已经成为政府和公众关注之焦点。在这种背景下,致力于弥补基础研究与临床研究之间鸿沟的转化医学应运而生。如今,转化医学的潮流势不可当,转化医学也将是中医发展的必经之路,这对于改变中医研究现状、连接中医基础与临床并深化中医研究层次、提升中医研究内涵有重要的意义。然而,生物样本库的建设是转化医学的基础,没有生物样本库的建设与发展,转化医学也就成了无源之水、无本之源。

国家中医临床研究基地的建设是国家十一五期间中医药事业发展的重大战略布局,并借此来探索出一条符合中医药规律具有中国特色的中医临床科研的道路。近年来结合基地建设,中国中医科学院牵头集成多项研究成果,正在形成中医临床科研的范式,探索中医从临床中来,到临床中去的规律,实现在临床实际中提出问题,研究问题,解决问题和运用成果。一方面是中医有效的手段和方法通过海量数据和高级别的循证证据得到认可运用,另外一方面,通过数据的挖掘和寻找规律,进一步提升中医药的临床疗效,解决临床实际问题,为实现中医药的科技大网络,大平台,大协作和大成果开辟道路。临床基地的建设中基础条件得到进一步加强,同时也将汇集海量的临床数据,这些都为中医药事业的发展打好基础。生物样本库的建设和发展应得到高度重视,中医药领域的生物样本库更应通过借鉴、创新适合中国特色的生物样本库。结合湖北肝 (下接第 503 页)

模式的交叉,即中医、西医研究干眼症均注重整体,其交叉点为易出现性激素分泌失调的人群主要是更年期妇女。也就是说我们通过对中医西医研究疾病的两种不同思维模式的分析,找到了他们思维模式的交汇处。虽然调节性激素和根据更年期妇女的证候特点来辨治干眼症可能不是最佳的中医西医治疗方法,但两者思维模式的交汇,给疾病的治疗带来了一线曙光:根据中医西医研究疾病的交汇处,中医西医各扬其所长,各补其所短,更重要的是相互取长补短,将开辟中西医结合治疗疾病的新道路。

参考文献

- [1]葛坚.眼科学(八年制)[M].北京:人民卫生出版社,2005:140-145.
- [2]罗兴中.干眼症治疗研究进展[J].实用中西医结合临床,2003,3(6):69-70.
- [3]郑大风,韩艳玲,汤咏梅.干眼的治疗进展[J].南阳医学院学报,2010,29(3):300-302.
- [4]宋海蛟,金明.泪液缺乏型干眼症的中西医结合治疗进展[J].中国中医眼科杂志,2006,16(3):179-182.
- [5]Shine W, Mxculley JP. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality[J]. Arch Ophthalmol,1998,116:849-52.
- [6]Hamano T. Dry eye treatment with eye drops that stimulate mucin produc-

tion[J]. Adv Exp Med Biol,1998,438:965-968.

- [7]胡道德,顾磊,刘焰,等.干眼症药物治疗的研究进展[J].中国药房,2006,17(24):1904-1905.
- [8]马晓昀,殷莲华.炎症与干眼症的研究进展[J].复旦学报:医学版,2009,36(4):495-498.
- [9]Steven P, Cusiefen C. Anti-inflammatory treatment in dry eye disease[J]. Klin Monbl Augenheilkd,2012,229(5):500-505.
- [10]Schirra F, Seitz B, Knop N, Knop E. Sex hormones and dry eye[J]. Ophthalmologe,2009,106(11):988-994.
- [11]Rocha EM, Mantelli F, Nominato LF, et al. Hormones and dry eye syndrome: an update on what we do and don't know[J]. Curr Opin Ophthalmol,2013,24(4):348-355.
- [12]韦青松,王伯钧,陈玉新,等.眼科门诊干眼症的流行病学调查[J].广西医科大学学报,2008,25(1):146-147.
- [13]高春玲,路凤青.眼科门诊干眼症的流行病学特征分析[J].山西医科大学学报,2011,42(8):67-669.
- [14]杨永明,马林昆.干眼的流行病学研究进展[J].国际眼科杂志,2010,10(10):1944-1946.
- [15]明·傅仁宇纂辑.郭君双,赵艳整理.审视瑶函[M].北京:人民卫生出版社,2006:109-110,178.
- [16]尹连荣,高健生.自拟温肾逍遥汤治疗围绝经期干眼症的疗效观察[J].中国中医眼科杂志,2011,21(5):253-255.

(2013-11-05 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 500 页)

病标本库的建设经验,提出在中医领域建设生物样本库的对策:1)解决样本采集的伦理问题;2)建立规范的样本采集、处理、存储管理过程与方法;3)设立专门的样本管理部门及专业人员;4)建立适合中医临床科研研究的样本信息管理系统;5)探讨样本授权使用及相关的管理办法。

参考文献

- [1]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.
- [2]Zerhouni EA. NIH goadman[J]. Science,2003,302(5642):63-72.
- [3]Choi dW. Bench to bedside: the glutamate connection[J]. Science,1992,258(5080):241-243.
- [4]Geller RB, Karl JE. Adult acute leukemia: a need for continued translational research[J]. Blood,1994,84(11):3980-3981.
- [5]Geraghty JA. denomatous polyposis coli and translational medicine[J]. Lancet,1996,348(9025):422.
- [6]张勤.生物样本库建设规范与生命科学研究伦理的前瞻思考[C].第三届中国生物样本库国际研讨会暨中国生物样本库发展战略高峰论坛,上海,2013.
- [7]乔媛媛.生物样本库——转化医学的基础[J].北京医学,2013,35(5):380-382.
- [8]从宪玲.国内外组织标本库发展的现状及启示[J].中国实验诊断学,2010,14(1):148-150.

- [9]陆怡.转化医学与生物样本库现状[J].生命的科学,2012,32(1):287-293.
- [10]刘然.贾丰:我国生物样本资源库建设亟待政策标准[N].人民网:科技频道,2011.
- [11]徐毅.肿瘤生物样本库与转化医学[J].中国实用口腔杂志,2012,5(12):720-723.
- [12]杨茹.中国人群宫颈癌生物样本库的建立及管理[D].上海:华中科技大学,2012.
- [13]英昊.生物样本库的质量管理要素及要求[C].第三届中国生物样本库国际研讨会暨中国生物样本库发展战略高峰论坛,上海,2013.
- [14]万美容.肿瘤组织库的建立与管理[J].徐州医学院学报,2009,29(2):104-105.
- [15]陈贵继.结直肠肿瘤生物样本库质量控制体系建立的经验与体会[J].结直肠肛门外科,2012,18(3):147-149.
- [16]刘闵.生物样本库及其伦理问题简介[J].生命科学,2012,24(11):1319-1324.
- [17]胡庆澧.上海重大疾病临床生样本库伦理管理指南[C].第三届中国生物样本库国际研讨会暨中国生物样本库发展战略高峰论坛,上海,2013.
- [18]余永国.生物样本库的安全管理措施[J].转化医学杂志,2013,2(2):103-105.
- [19]党裔武.肿瘤组织标本库的创建及意义[J].实用医技杂志,2008,15(12):1499-1500.
- [20]孟庆云.中医基础理论研究的意义、思路和方法[J].中国中医药科技,1994,1(3):33-34.

(2014-02-10 收稿 责任编辑:王明)