

疾病生物样本资源的共享与利用——和谐与标准化

张连海, 季加孚
(北京肿瘤医院样本库, 北京 100142)

摘要:国内样本库在经历一轮建设高潮后,在许多机构中采集了大量的人类遗传样本。但系统采集和系统使用样本、跨单位跨地域合作、进行有计划地研究还未成为主流。如何对生物样本资源进行合理的共享与利用是个全球难题。实现利益相关方的和谐与建立政策、制度、管理、流程等方面的标准,将成为未来生物资源实现共享和利用的重要前提。

关键词:疾病生物样本资源;共享;和谐;标准化

中图分类号:R197 文献标识码:B 文章编号:1004-0242(2015)04-0253-04
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.04.A001

Harmonization and Standardization in Sharing and Utilization of Biobank

ZHANG Lian-hai, JI Jia-fu

(Central Biobank Facility, Peking University Cancer Hospital and Institute, Beijing 100142, China)

Abstract: After a rapid expansion of biospecimen collection, many hospitals and institutes gathered a large quantity of disease-related samples. However, systematic utilization and sharing of biospecimens for clinical and basic investigation are still lagged behind, which is also a critical global challenge. Harmonization among multi-level stakeholders and standardization of procedures and managements will become important premises for further collaboration and resources sharing.

Key words: biobank; harmonization; standardization; sharing

相比国际上如火如荼的生物样本库建设,国内的疾病相关生物样本库起步并不算晚。近10余年,由于国家加大投入,以及学术和医学界对于转化医学概念的理解和重视,国内样本库建设迎来了一个高潮^[1]。国内建设的比较有代表性的样本库有科技部牵头建立的中国人类遗传资源平台、中华民族永生细胞系样本库、国家“重大新药创制”专项临床标本资源库、北京重大疾病临床数据和样本资源库建设、上海临床研究样本中心项目,以及中国医药生物技术协会组织生物样本库分会项目等。这些项目往往都以提供大量、高质量的原始性样本资源为目标,均实现了收集万份样本资源、数万例临床数据等目标。

但是,相对于生物样本库的蓬勃发展,从期刊(Medline)检索到的我国研究机构发表的文献来看,注明利用已建成样本库的样本进行研究的论文少于

200篇,在医学研究领域所占比例非常之少。这至少说明系统采集和系统使用样本、跨单位跨地域合作、进行有计划地研究还未成为主流。就现状而言,生物样本的资源共享与利用,是个全球的难题^[2,3]。笔者到访的美国、英国的许多大学、研究所中,目前也同样存在资源共享的问题。那么资源共享难的原因在哪里,出路在哪里,如何兼顾资源共享中的和谐(harmonization)与标准化(standardization),本文就此做初步探讨。

1 生物样本资源的利益相关方

生物样本库存在利益相关方(stakeholder),根据其活动范围和性质的不同而不同^[4]。利益相关方的存在是样本共享与利用中存在矛盾的根源。如果样本的采集是为患者服务,那么样本捐赠者直接就是利益相关方;如果为科研服务,样本使用者就是利益

收稿日期:2014-11-10;修回日期:2014-12-11
通讯作者:季加孚, E-mail: jiafuj@hotmail.com

相关方;如果需要样本储存服务,那么样本资源的寄存机构和个人就成为了利益相关方。同时,在样本的全生命周期中众多的参与机构和参与人,以及国家、地方行政管理机关,都成为了生物样本库利益相关方中的一员。生物样本库作为其中一个特殊的组织应顾及各方的利益。通常的医学生物样本库的利益相关方包括:样本的捐赠者或患者,样本的直接来源方;样本间接来源方如医院、研究机构等;采集样本的个人或组织,如临床医生、研究人员、护士、病理医生等;寄存样本的个人或组织;生物样本库的员工;样本资源的使用者;与生物样本库有明确利益关系的任何个人和组织,包括公共机构;以及甚至国家行政及相关行政监管部门、资金提供者等。

利益相关方的利益冲突是造成了样本资源共享困难的一个重要原因。因此,既往多个国际公约都直接或间接提及生物样本获取及惠益分享机制,这其中《生物多样性公约》和关于获取和惠益分享机制实施细则《波恩准则》。《波恩准则》明确阐述了遗传资源的提供方和使用方应签订详细明确的前置知情同意,并在前置知情同意中考虑到所有参与者的惠益分享。该惠益分享允许货币惠益分享与非货币惠益分享两种方式。在《世界人类基因组与人权宣言》实施细则中也提倡以包括货币补偿在内的多种形式对当事人提供补偿。“为了医学和科学研究包括以人群为基础的遗传学研究而收集的人类遗传数据,通过使用它们产生的惠益应该由整个国际社会分享,可以采取以下形式:对参加研究的个人和群体的特殊援助;获得医疗保健;为源于研究的新的治疗方法或药物提供便利;为卫生服务提供支持;符合本宣言原则的任何其它形式。”基于上述国际公约和宣言,各国根据自己的实际情况建立相关规范和法规,指导组织样本库的相关工作。确保生物样本库的质量方针和目标能以体现利益相关方的需求和期望为核心。

2 如何实现样本资源利益相关方的和谐

生物样本库作为一种特殊的利益相关方,其本身的一切努力都应以满足利益相关方的权益为主要目标,在满足利益相关方需求和潜在需求的基础上赢得利益相关方的支持和信赖,从而获得更好的发展空间,这也是生物样本库管理中最基本的原则。

一个组织能否生存和发展需要充分考虑利益相关方的权益,应当理解利益相关方当前和未来的需求,满足利益相关方要求并争取超越其期望。确保生物样本库识别并理解利益相关方的需求和期望,生物样本库通过不断完善自身的能力,对获取的样本及相关信息严格实施质量控制,积极与利益相关方进行沟通,开展合同评审和投诉处理等活动来了解利益相关方的需求,不断改进服务。包括遵守相应的伦理规范、建立伦理委员会、开展知情同意、培训员工、最高管理层及时传递利益相关方要求,尊重利益相关方要求、选择方法和分包方等^[5]。

纵观国际上较大的生物样本库,进行共享尝试较为成功的组织就是欧洲生物样本库与分子生物资源研究机构(BBMRI)。BBMRI建设的目的是为了扩大和维持欧洲研究和产业,尤其是生物医学和生物领域在全球范围内的竞争力,建立可以被泛欧洲和世界利用的生物医学和生物研究所需的基础设施、资源和技术能力,特别是创新能力,并将其恰当地融合到欧洲的道德、法律和社会建设的框架中。如果将上述这段“目标”文字中的“欧洲”替换成“中国”,某种程度上可以直接为我们所用。目前,BBMRI已经发展成为由54个会员组成的机构,会员来自欧洲30多个国家超过225个相关组织(主要是生物样本库)。而且作为欧洲最大的研究型基础设施项目之一,该组织的基本框架已经管理超过10万份样本,并持续增加样本数量、提高质量、降低分散程度、扩大研究范围。我国的情况也非常类似,我们有数十个大型疾病库,分布于三十多个省市自治区,还有数以百计的小型生物样本库及相关临床、基础科学研究机构。

参考BBMRI的模式,我们国家的样本库联盟也可以设计成一个分布式枢纽结构,由分布式的枢纽协调各项活动,包括样本收集、管理、分配和数据分析。联盟有明确的准入规则。生物样本库、分子生物学资源和技术中心等成员,都可以成为具体领域的枢纽。此外,也可以吸引公共或私人多个合作伙伴(如大学,医院,企业),提供生物样品,数据,技术或服务,从而实现完善现有资源和技术、确保资源和技术协调发展、促进跨国间的合作及生物材料和数据交换、降低科学界的分裂,建立起一个可持续发展的体制。而且BBMRI也正准备和我国建立这方面的合作。

现有国内比较大的资源库也都正在积极探索开

展资源共享、相互合作的新模式。通过建立联盟网罗生物、医药、环境等相关领域的科研、教育、医院、企业等机构,通过联盟(分库、姊妹库等)建立覆盖全国乃至国际的生物资源信息网络,共同搭建资源、信息、技术、人才平台,共同承担重大项目,实现科学产业突破。以有效保护、合理开发和利用我国生物资源、基因数据资源,提高我国生命科学研究水平,促进我国生物产业发展。在惠益分享方面,成员间可以提供服务补偿或交换,包括基金、成果上的分享;对于公众惠益方面,优秀的科研成果通过转化惠及大众,实现惠及民生的目标。

3 资源共享与利用的标准化问题

除了上述利益相关方的和谐问题之外,实现疾病生物样本资源的共享与利用还面临一个重要的问题——标准化,尤其当有可能以分布式枢纽结构建立样本库联盟实现资源共享时。一些由于分散样本库不能完全遵守标准化管理流程时所造成的问题与挑战有:中心监管机构监察困难、未遵循指南及 SOPs 执行、不同样本收集者和机构之间的利益冲突与集中管理的矛盾、分割的数据库甚至存于个人电脑、数据安全易受物理损害、临床信息无法整合、存储设备缺乏监控等。为了解决这些问题,必须要实现统一的标准化,如集中管理——每个生物银行的日常工作应该由独立的伦理审查委员会、科学委员会、行政管理办公室进行审查,甚至委托第三方监管机构进行核查;质量管理——实现基于最佳实践建立指导方针和标准作业程序(SOPs);中心化存储空间——集中提供电力、报警以及条码识别的设备;在发表文章和基金方面给予样本提供者适当补偿;加强 IT 系统建设,实现网络化、流程化、信息化管理,整合临床信息、随访信息;强化系统安全设计,提供用户的授权管理等。

样本库共享与利用必须重视标准化问题,标准化涉及样本库管理与运行中的政策、制度、管理、流程等多方面。目前一些知名的生物样本库机构和单位正在推行某些方面标准化,比如 BBMRI 在国与国样本与相关信息交流之间制定了一些政策,可以看作是政策层面的标准化,美国现在推广 CAP BIOBANK 认证更多地注重质量与流程的标准化,

ISO 系列认证(如 9000,17025,15189)注重管理的标准化,而法国国家医学与健康研究院(INSERM)和法国标准协会(AFNOR)联合发布的法国国家生物样本库质量管理体系标准 NF S 96-900,则规定得相对较为全面。

鉴于样本库的前沿交叉学科的特点,标准化的内容将会非常丰富。这里着重强调信息标准化。生物样本库的核心是数据库,全面收集样本的关联数据是生物样本库建设的重要工作内容。生物样本库追求生物样本、表观资料以及分子生物数据的一体化整合,而不是简单的链接关系^[6]。我国医疗信息化始于 20 世纪 90 年代,起步时并没有考虑到统一的规范和标准建设,导致系统之间、科室之间、医院之间的数据难以互联共享。生物样本库的建设是一个多学科合作的系统工程,其信息的收集可能涉及到病史记录、病理检查、检验化验以及医院外的研究和捐赠主体的随访,同时研究者对于样本的需求量和时效性已经超过了单一医院的能力。未来有必要通过信息共享实现资源的优化利用,如果有可能的话,组建一支庞大的技术团队,专门负责开发国内不同信息系统和信息数据的转换软件。通过这个软件将沉淀在各个分库中原有的大量信息资源挖掘出来并得以开发利用。由于网络化、合作化是国际生物样本库发展的大趋势,尽早地制定开发通用的样本信息管理系统,并制定信息交换标准,对解决我国长期以来样本交换和利用不足的问题具有重要的意义。

如果信息系统全面互通互联存在困难,笔者建议可以从局部互联开始,统一制定生物样本库信息共享最小数据集(minimum information about biobank data sharing, MIABIS)标准,附录是笔者根据 BBMRI 推荐的 MIABIS 调整的^[7],这也可以作为一种备选的方案,短期较快地解决信息互联最基本、最简单的需求。

4 小 结

国内样本库在经历一轮建设高潮后,将进入相对平静的时期。盲目大量地采集疾病样本,尤其样本相关注释信息不完全,缺乏长期追踪,不能多次取样的样本将很难获得大量基金的支持。这也恰好使从事疾病相关生物样本采集的研究者可以静下心来,

考虑系统采集和系统使用样本、跨单位跨地域合作、进行有计划地研究这些更深层的问题。需要相关领域研究者共同努力,实现利益相关方的和谐发展,并逐步建立健全政策、制度、管理、流程等方面的标准,共同参与到生物样本资源合理共享与利用的全球竞争中。

参考文献:

[1] Ji X,Zhao XM,Jiang JJ,et al. Clinical biobanks,from the world to China [J]. Biomedical Environ Sci,2014,27(6): 481-483.

[2] Harris JR,Burton P,Knoppers BM,et al. Toward a roadmap in global biobanking for health [J]. Eur J Hum Genet,2012,20(11):1105-1111.

[3] De Souza YG,GreenSPAN JS. Biobanking past,present and future:responsibilities and benefits[J]. AIDS,2013,27(3): 303-312.

[4] Bjugn R,Casati B. Stakeholder analysis:a useful tool for

biobank planning [J]. Biopreserv Biobank,2012,10 (3): 239-244.

[5] Myles R,Massett HA,Comey G,et al. Stakeholder re- search on biospecimen needs and reactions to the devel- opment of a national cancer human biobank by the Na- tional Cancer Institute [J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2011,2011(42):16-23.

[6] Quinlan PR,Mistry G,Bullbeck H,et al. A data standard for sourcing fit-for-purpose biological samples in an inte- grated virtual network of biobanks[J]. Biopreserv Biobank, 2014,12(3):184-191.

[7] Norlin L,Fransson MN,Eriksson M,et al. A minimum da- ta set for sharing biobank samples,information,and data: MIABIS[J]. Biopreserv Biobank,2012,10(4):343-348.

[8] Lehmann S,Guadagni F,Moore H,et al. Standard preana- lytical coding for biospecimens:review and implementa- tion of the Sample PREanalytical Code (SPREC)[J]. Biop- reserv Biobank,2012,10(4):366-374.

[9] Betsou F,Lehmann S,Ashton G,et al. Standard preanalyt- ical coding for biospecimens:defining the sample PRE- analytical code [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010,19(4):1004-1011.

附录 生物样本库信息共享最小数据集

项目	字段名	格 式	描 述
样本收集/研究项目	样本收集/研究 ID	文本	提供唯一的研究 ID 号和或者匿名编号
	研究名称	文本	研究名称
	研究方案的描述	文本	描述研究的目标与类型
	研究的类型	文本	病例对照/队列/横断面/纵向/质量控制/基于人群/特定疾病/其他
	收集开始时间	yyyy-mm-dd	样本收集的开始时间
	收集结束时间	yyyy-mm-dd	如果样本收集终止,提供该事件
	现有供者数目	整数	最近更新的、本项目采集的个体样本数目
	最后更新日期	文本	样本收集信息最近更新的日期
	样本库的代码	文本	举例:86_PUCH (国家代码_机构缩写)
患者	患者的匿名编号	文本	提供每个供者唯一的匿名编号
	供者性别	文本	样本供者的性别
	出生年	yyyy	出生年(避免泄露个人隐私)
供者诊断	疾病诊断	文本	样本供者的诊断 (ICD-10 或其他标准数据源)
	诊断日期	yyyy-mm-dd	确定诊断的日期
样本	样本收集日期	yyyy-mm-dd	样本收集的日期
	知情同意细节	文本	样本收集相关的知情告知内容
	供者的诊断	文本	与收集样本最为接近的诊断(ICD-10 或其他标准数据源)
标本(大体)	器官代码	文本	标准代码(SNOMED 或者其他规范数据源)
组织样本*	编码/条形码	文本	样本的匿名编号
	类型	文本	样本类型(例如:切除组织,活检组织等)
	病理评价	文本	样本的病理评价
	储存温度	数字	储存温度(摄氏度)
	分装大小	文本	分装大小(例如,毫克)
液体样本*	分装量	整数	储存的分装的份数
	编码/条形码	文本	样本的匿名编号
	类型	文本	样本类型(例如:全血、血浆、血清、尿等)
	储存温度	数字	储存温度(摄氏度)
	分装大小	文本	分装大小(例如,毫升)
	分装量	整数	储存的分装的份数

注:* 样本信息还可以增加分析前因素代码(SPREC code)^[8,9]。