

生物样本库主动式管理的探讨与尝试

葛维挺, 黄彦钦, 郑 树

(浙江大学医学院附属第二医院肿瘤研究所, 教育部恶性肿瘤预警与干预重点实验室, 浙江省医学分子生物学重点实验室, 浙江 杭州 310009)

摘要:生物样本库是转化医学研究体系的重要组成部分,但其投入大、周期长、产出不确定。如何提高运转效率,保存和提供更有价值的样本,是当前生物样本库管理中的难题。本文探讨了生物样本库管理新的可能方式——主动式管理,提出在确保质量和数量的前提下,基于信息化的生物样本库管理系统,通过对库存样本的量化评分,对样本利用情况的回顾,对转化医学需求的预判,适时调整库存,为转化医学研究者主动提供高质量的生物样本。本文通过对浙江大学肿瘤研究所生物资源库中结直肠癌病例的完备性量化评分,提供了一个库存评估环节的实施方案,为生物样本库主动式管理的实现提供了初步可能。

关键词:生物样本库;转化医学;管理

中图分类号:R197 **文献标识码:**B **文章编号:**1004-0242(2015)04-0257-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.04.A002

Proactive Management of Biobank: Discussion and Attempt

GE Wei-ting, HUANG Yan-qin, ZHENG Shu

[Cancer Institute (Key Laboratory of Cancer Prevention and Intervention, China National Ministry of Education, Key Laboratory of Molecular Biology in Medical Sciences, Zhejiang Province, China), The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China]

Abstract: Biobank is an important part of translational medical research. However, large investment, long operational life cycle, and output uncertainty are its main difficulties. How to improve operating efficiency, conserve and provide more valuable samples, are currently biobank management problems. This paper discusses a potential way of biobank management- Proactive management. Ensuring the quality and quantity of biospecimen and basing on the information management system, we can calculate a score of the inventory sample, review the sample use cases, and predict the requirement of translational medicine. Then we can adjust biobank inventory and recommend high quality biological samples for translational medicine researchers. We calculated the quantitative score for all colorectal cancer cases in the Biobank of the Cancer Institute of Zhejiang University. Finally, we provided an implement case of the biobank inventory assessment and a preliminary method for proactive biobank management.

Key words: Biobank; translational medicine; management

生物样本库作为转化医学研究体系的重要组成部分,在作为生物样本供方的临床医疗机构和作为需方的医药研发机构之间,长期以来承担“桥梁”和“仓库”的重要作用。生物样本包含丰富的遗传特征、疾病进展和疗效等信息,且具有不可再生性,规范保存的生物样本已成为转化医学研发领域最宝贵的资

源之一,是实现科研成果产业化的重要保证^[1,2]。目前关于生物样本库建设的话题,较多关注于质量控制、出入库流程、成本核算和法律伦理等问题。而如何有效利用库容,主动为转化医学研发机构推荐高质量高产出的生物样本,较少得到讨论。究其原因,有样本库为特定项目而设、库存样本量较少、主动推荐实施难度大、日常出入库工作繁重等因素。随着近年国内转化医学中心的兴起,对生物样本的需求日益增加,而样本收集也逐渐成为生物样本库的日常

收稿日期:2014-12-15;修回日期:2015-02-02

基金项目:国家高技术研究发展计划(2012AA02A204,2012AA02A506);

国家科技重大专项(2011ZX09307-001-05)

通讯作者:郑树,E-mail:geweiting@zju.edu.cn

工作,而非仅为特定项目短期存在。转化医学研究也对生物样本提出了更高更多变的要求。为适应这些变化,生物样本利用方式和生物样本库管理方式亟需转变,不能再仅仅作为转化医学体系中的“中转仓库”,而应该发挥更重要的作用。本文尝试总结现行的生物样本库管理方式,探讨新一代主动式生物样本库管理方式的实现基础,并给出浙江大学肿瘤研究所生物资料库实现主动式管理的初步尝试案例。

1 新一代生物样本库管理方式

在美国 2012 年发表的一份全国性调查中,78% 的生物样本库建设单位为学术机构,医院为第二大建设单位^[3]。学术机构有特定的研究方向,一般而言按特定疾病或特定学科来确定生物样本库的内容。国内的情况略有不同,多数生物样本库依托各类大中型医院建成,往往由医院附设的研究机构管理。由医院建设生物样本库有天然的资源优势,即使是科室级别的样本库,也面临着可保存的样本种类和数量巨大的问题,在样本库的运作过程中存在建设方向不明确、样本利用效率低、投入大产出低等问题。生物样本库的建设者普遍已经意识到不可再生的临床样本是一座金山,但如何从中淘选出有价值的金沙,而不是泥沙俱下,就需要转变生物样本库的管理方式,更主动地对库存进行管理和调整。

对现行的生物样本库建立和管理方式做一粗浅梳理,大致可分为两种(见 Figure 1):第一种为特定项目而设立,根据项目研究的要求确立样本入库和信息采集的标准,收集项目所要求数量的样本,完成项目后生物样本库的使命也就宣告结束;第二种为长期运行的样本库,样本入库标

准和信息采集标准较为宽泛,多依据设立者的研究利用经验而定,收集样本的数量也不确定,多依据样本库容量和所支撑项目的需求而定,此类生物样本库的耗费大、产出可能性多,但不能得到有效利用的“无效库容”也多。

本文设想的主动式管理方式是对第二种“常规采集”方式的改进,尝试解决此类样本库的库容有效利用问题。在如何有效利用库容的问题上,提高存储密度是最简单直接的解决方案,比如采用更小更紧凑的储存管以在超低温冰箱中存入更多的样本。但是当样本库中能储存的样本数量一定时,就需要在库中储存利用价值更高的样本,以求在同等成本下获得更高的产出。

但如何评价生物样本库中具体样本的价值是一个难题,生物样本对转化医学研究的贡献实现于被使用的那一刻,在保存过程中难以评价其潜在价值大小。首先,生物样本的潜在价值体现在该样本可用

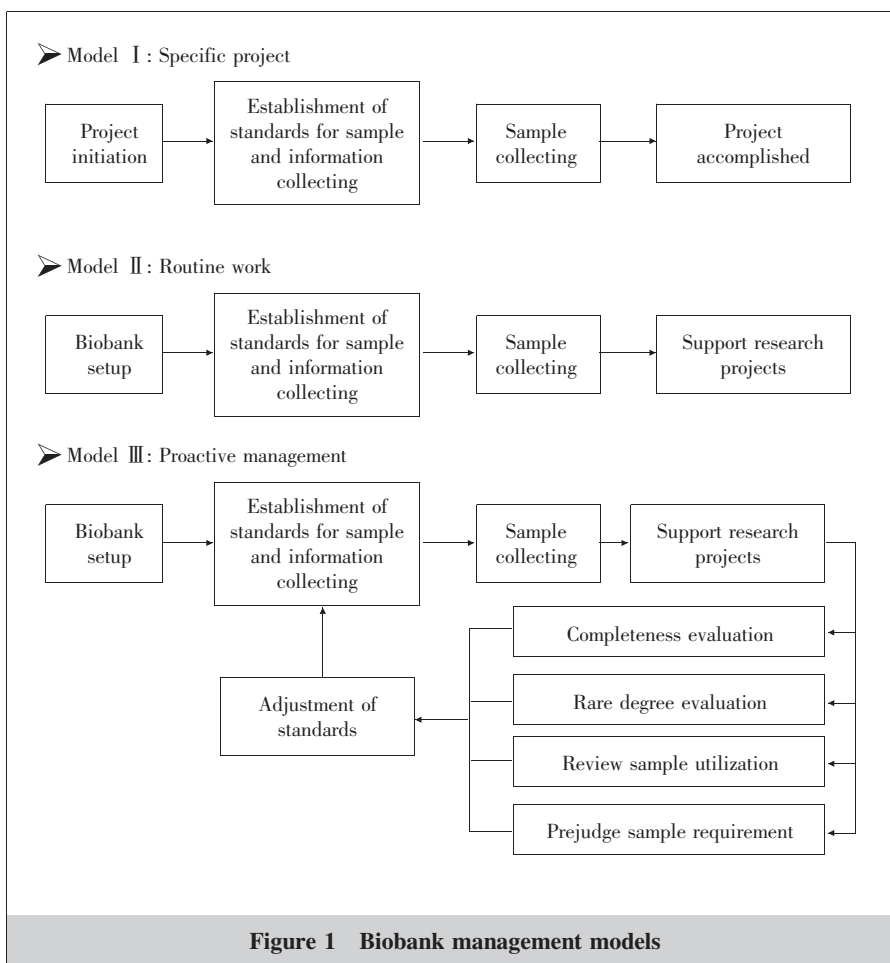
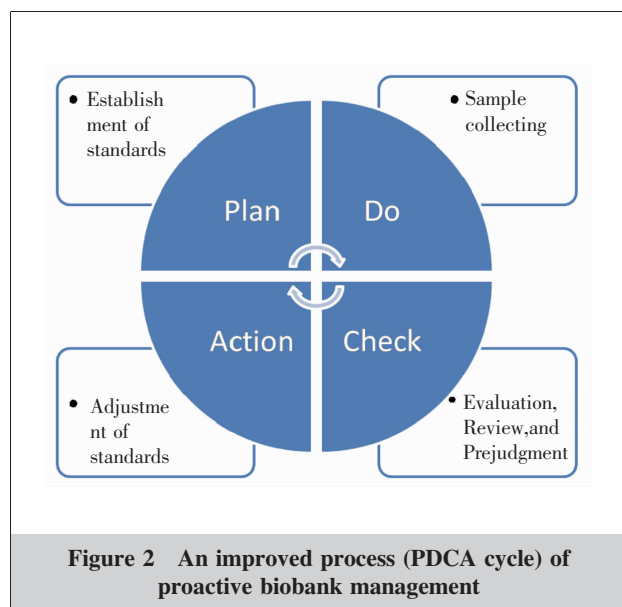


Figure 1 Biobank management models

于后续研究的可能性,此可能性取决于该样本的保存形式,如超低温冻存的组织样本可用于易降解的RNA的研究;此可能性也取决于该样本关联的资料是否完整,如有随访资料的样本可用于生存分析,如根据资料判断为特定疾病或特定病理类型等等,因此可以认为样本的保存形式越多样,关联的资料越齐全,该样本可用于后续研究的可能性就越大,其潜在价值也越高。其次,从样本利用的角度出发,被利用次数多、研究者需求量大的样本,应该更具保存价值。再次,从转化医学研究的角度出发,发病率处于上升阶段、相关药物和诊断试剂研发活跃的疾病,其样本应该更具保存价值。

如 Figure 1 所示,主动式管理方式的关键体现在对样本入库标准的适时调整,而调整的依据来自对样本完备程度的评估,对样本稀缺程度的评估,对样本利用情况的回顾,以及对转化医学研究需求的预判。用管理学中的 PDCA 循环来表述这一过程(见 Figure 2),对样本入库标准的调整就体现在 Check (检查)这一环节。而要对数以万计的生物样本及其相关资料进行检查评估,其管理必须基于完全的信息化系统,并结合量化和可视化的数据分析手段。



2 信息化和大数据是实现主动式管理的基础

信息化系统在医疗和科研数据管理方面的重要

性已毋庸置疑。生物样本库需要管理的信息,可大致按照样本和样本来源区分,与样本相关信息有样本的定位、数量、类型、质控结果等,与样品来源相关的信息有各类临床、病理、治疗、检验、影像、随访和知情同意等信息^[4]。而随着研究的深入和各类组学手段的出现,包括基因组、转录组、蛋白组和代谢组等高通量数据,也成为生物样本相关联的重要信息。此类组学数据动辄以 GB 的量级出现,一旦数以万计的生物样本都完成了这些研究工作,需要保存的数据将是一个天文数字。因此一个具备大数据储存能力的信息化管理系统,是现代的生物样本库管理体系不可缺少的重要组成。

和手工记录的方式相比较,信息管理系统大大减少了由于手写错误、字迹模糊等造成的错误,降低了由于火灾、水灾等自然灾害导致的数据损失,更重要的是为快速高效的检索和分析数据提供了可能。本文提出的主动式管理方式,关键在于对库存样本情况的实时评估,和对样本利用情况的精准把握。这里提到的对库存样本的评估,不仅仅是对库存量的简单计算,而是基于医疗和研究数据对库存样本的多维度评估。为了实现主动式的样本管理,可能需要知道某一疾病特定病理类型的标本数量,或者包含特定突变位点的标本数量,或者是在手术后某一时期内疾病复发的患者的标本数量,或者需要评估符合上述要求的标本增长量以计算积累足够数量标本的时间。这些需求的实现必须基于完全的信息化系统,甚至需要某些针对海量数据的分析方法和工具。

3 主动式管理的可能实现方式之一——完备性评分

主动式管理的关键在基于信息化系统对样本库存的评估、对样本利用的回顾、对未来需求的预判。对样本利用的回顾需要样本使用者及时、准确、全面的反馈样本使用和成果产出情况,要实现并不容易;而对未来需求的预判就更困难了,这不仅要求生物样本库的管理者不仅仅是样本保存和管理方面的专家,而且是转化医学研究方面的专家。在中国生物样本库发展的现阶段,做好样本库存的评估是比较现实的一步,也是很重要的第一步。

2011 年我们提出了一种生物样本完备性的评

价方法,通过对样本完备性的量化评分,提供了一种较为客观的库存样本的价值评估手段^[5]。本文应用该方法评估了浙江大学肿瘤研究所生物资源库中的结直肠癌库存样本,为主动式管理中样本库存评估提供了一个实施案例。

浙江大学肿瘤研究所生物资源库始建于 20 世纪 70 年代,依托浙江大学医学院附属第二医院和嘉善海宁肠癌早诊早治基地,建成了一个随访久、资料全、病例多、管理规范的资源库,获得了丰硕成果的同时,也存在样本利用不充分,调配没有客观依据的问题。以肠癌为例,部分病例同时保存了来自多个部位的新鲜冻存组织、全血和血清标本,有较完整的临床、检验、病理和随访数据,有部分基因或蛋白的研究结果,部分病例有基因表达谱和外显子测序的数据。按照《一种生物样本完备性的评价方法》,结合库存样本的实际情况,实物评分考察了“有无冻存组织”、“有无多部位样本”等 6 个指标,资料评分考察了“有无病理资料”、“随访时长”等 5 个指标(见 Table 1),为每个肠癌病例计算了实物评分和资料评分的二次函数,得到了完备性评分,作为差别化管理的量化依据。按照评分结果,库存肠癌样本可以较好的被区分为占多数的普通病例和占少数的珍贵病例。基于此完备度评分,我们可以从两个方面提高生物资源库的运转效率,一是避免高价值样本的低水平使用,如某项目仅要求配对的肠癌组织和临床诊断资料,搜索的部分结果如 Table 2,按照完备性评分,我们可选择评分较低的 328227 等样本用于该项目。二是可以筛选出高价值的样本,针对性的采取更完善的保存措施,比如将组织样本存入保存时间更长的液氮罐中,比如向高水平的转化医学研究人员

Table 1 Evaluation indexes of biospecimens

Category	Availability
Sample related	Frozen tissue
	Blood
	Serum
	Genomic DNA
	cDNA
Information related	Multiple sites
	Laboratory test
	Family history
	Pathology
	Tumor stage
	Follow up time > 3years

主动推荐以充分利用这些珍贵样本和重要资料。

4 讨 论

生物样本的保存和利用是一个长期的过程,生物样本库的建设和运行更是投入大、周期长、产出不确定的一项工程^[6]。如何确保生物样本库的高效运行,以更低成本提供高质量的样本和更丰富的资料,是生物样本库管理的重要课题,也是目前国内多数样本库面临的难题^[7]。很多生物样本库建设者和管理者已经意识到必须转变生物样本库的管理方式,在转化医学研发体系中发挥更重要的作用。新一代的生物样本库管理方式该如何定义、如何组织和实施,今后的若干年内可能都无定论。本文在此抛砖引玉,提出了生物样本库的主动式管理方式,希望能有更多创新的管理方式出现,提高生物样本库的运行效率,为转化医学研发体系提供更好的支持。在具体实施方案方面,本文仅给出了样本量化评估的一种可能形式——完备性评分,而更多的实现方法,以及如何回顾样本利用情况,如何预判转化医学的需求,是否可以建立如“利用度评分”、“稀缺度评分”、“关注度评分”等评价指标,如何利用这些指标对入库标准做调整等,都需要更多的探讨和尝试。

尽管主动式的生物样本库管理方式强调“适时调整”,但也必须认识到从样本的收集到利用有一个较长的时间间隔,而用于医学研究需要足够数量的样本,频繁的调整入库标准不利于储存足够数量的样本。此外对于生物样本库而言,质量的重要性再怎么强调都不为过,无论是样本本身的质量,或是相关资料的准确性,都是后续研究利用的前提和基础^[4]。在确保质量和数量的前提下,基于信息化的生物样本库管理系统,通过对库存样本的量化评分,对样本利用情况的回顾,对转化医学需求的预判,适时调整

Table 2 Completeness evaluation of a part of biospecimens

Sample name	Sample type	Vials	Tissue type	Completeness score
328227	Frozen tissue	1	Tumor	6
328227	Frozen tissue	1	Normal	6
328756	Frozen tissue	4	Tumor	4135
328756	Frozen tissue	3	Normal	4135
3325349	Frozen tissue	3	Tumor	4
3328452	Frozen tissue	3	Tumor	6
3328452	Frozen tissue	3	Normal	6

库存,才可能提高样本库运转效率,为转化医学研发机构提供更高价值样本。

参考文献:

- [1] Hewitt RE. Biobanking:the foundation of personalized medicine[J]. Curr Opin Oncol,2011,23(1):112-119.
- [2] Shaw PM, Patterson SD. The value of banked samples for oncology drug discovery and development [J]. J Natl Cancer Inst Monogr,2011,2011(42):46-49.
- [3] Henderson GE, Cadigan RJ, Edwards TP, et al. Characterizing biobank organizations in the U.S.:results from a national survey[J]. Genome Med,2013,5(1):3.
- [4] Ji JF. Biobank:ability building and best practice [M]. Beijing:Science Press, 2013.27-35.[季加孚. 生物样本库的能力建设与最佳实践[M]. 北京:科学出版社,2013.27-35.]
- [5] Ge WT, Huang YQ, Zheng S, et al. An evaluation method for biospecimen's completeness:2013-9-4, 201110247951 [P]. 2011-12-21. [葛维挺,黄彦钦,郑树,等. 一种生物样本完备性的评价方法:2013-9-4,201110247951.5[P]. 2011-12-21.]
- [6] Clement B, Yuille M, Zaltoukal K, et al. Public biobanks: calculation and recovery of costs[J]. Sci Transl Med,2014,6(261):245f-261f.
- [7] Vaught J, Abayomi A, Peakman T, et al. Critical issues in international biobanking [J]. Clin Chem,2014,60(11):1368.

编者按

本期专题报道较全面地分析了生物样本库建设和利用中的热点和难点问题。既有宏观方面探讨医院如何建设生物样本库,疾病生物样本资源共享利用和生物样本库信息化建设,又有从微观层面介绍生物样本库的主动式管理,肿瘤组织石蜡标本制备保存和肿瘤细胞原代培养,还有医院具体生物样本库介绍。(1)生物样本库具有先期投入大,产出滞后的特点,需要医院领导的高度重视;生物样本是重要的战略资源,标准化建设和质量管理是根本,同时建设与管理过程繁琐,需要执行部门负责人有高度热情、远见和奉献精神。(2)生物样本资源共享与利用仍是全球难题,跨单位跨地域合作、进行有计划的研究还未成为主流,而实现利益相关方的和谐发展,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共享与利用的重要前提。(3)生物样本库信息化建设应包括生物样本采集、处理、储存和质量控制等,并应整合临床信息、随访信息、流行病学信息等。(4)通过主动式管理可以提高样本库运转效率,保存和提供更有价值的样本,而样本量化评估则为主动式管理提供了一种解决方案。(5)组织石蜡块作为生物样本库的重要资源,其制备和保存过程如何保证细胞形态完整和避免生物大分子降解是终极目标;而肿瘤组织原代培养细胞是国内外主要生物样本库竞争的特色资源,如何建立不同肿瘤组织原代培养的标准化技术体系是亟待解决的问题。(6)医院已成为生物样本库建设主力军,浙江省肿瘤医院致力于建设基于循证医学的科研型生物样本库,实现样本、信息、标准化技术平台、高质量实验数据、数据挖掘和共享等一体化发展,并努力推动全省样本库共享平台建设,为医院生物样本库建设积累了丰富的经验。总之,一个生物样本资源能得到充分应用的生物样本库,才是充满活力的生物样本资源库。

2014年6月7日,浙江省生物样本库专家论坛暨中国医药生物技术协会生物样本库分会浙江协作组成立大会在杭州召开。与会专家围绕转化医学,生物样本库标准化建设,质量控制,共享与利用等方面进行了交流。本期专题报道即为针对此次会议讨论主题约组而成,在此感谢应邀撰稿的各位专家!同时感谢浙江省肿瘤医院郑智国副研究员在组稿工作中给予的支持!