

湖北省肿瘤医院 3.0 版肿瘤生物样本库的建立与管理

张 林,姚品芳,刘媛媛,陈 真

(华中科技大学同济医学院附属湖北肿瘤医院,湖北 武汉 430079)

摘要:湖北省肿瘤医院生物样本库于 2014 年 6 月成立,是湖北省第一个院级肿瘤生物样本库,其职责是采集、储存人类常见肿瘤病种的组织、血液样本及其临床信息,并对其进行规范化管理和质量控制,以充分利用现有的肿瘤样本资源,助力医院科研及学科建设发展。过去 3 年间样本库先后参与了中国结直肠癌专病队列研究项目,城市癌症早诊早治项目,和武汉国家生物样本库合作开展的关于结直肠癌、乳腺癌和肺癌的科研专项研究项目等多个科研项目,并承担了这些项目的样本采集和保藏工作。样本采集模式由建库之初的综合性采集为主逐渐发展成了根据研究项目的需求针对性地采集样本为主,发展模式转向了 3.0 版生物样本库。

关键词:肿瘤医院;肿瘤生物样本库;3.0 版生物样本库;湖北

中图分类号:R730 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2021)01-0048-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2021.01.A005

Establishment and Management of Tumor Biobank 3.0 in Hubei Cancer Hospital

ZHANG Lin, YAO Pin-fang, LIU Yuan-yuan, CHEN Zhen

(Tongji Medical College Affiliated Hubei Cancer Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430079, China)

Abstract: The biobank of Hubei Cancer Hospital was founded in June 2014, which is the first hospital-based tumor biobank in the province. The functions of the biobank are collecting and storing tissue, blood specimens and the clinical information of common human tumors. Through standardized management and quality control, the biobank makes the full use of tumor specimen to promote the research and academic development of the hospital. In the past three years, the biobank participated in many scientific research programs, including the National Colorectal Cancer Cohort Project and Cancer Early Diagnosis and Treatment in Urban Areas Program; the biobank also collaborated with Wuhan Biobank in research of colorectal cancer, breast cancer and lung cancer; and undertook specimen collection and storage. Now the function of the biobank has shifted from general specimen collection to the demand-directed collection—the biobank 3.0 model.

Key words: cancer hospital; tumor biobank; biobank 3.0 model; Hubei

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^[1]。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^[2]。

样本库的类型根据发展的重点不同,分为三个阶段,或称为三个版本:早期的样本库主要注重提高生物样本及其临床信息的数量,可以称之为 1.0 版生物样本库;而随着样本库的发展,有些样本库就会转向专注于提高样本及其临床信息的质量,这种样本库可以称之为 2.0 版生物样本库;而关注于为利益相关者(主要包括患者或其他捐赠者、投资者和样本使用者)提供的活动、产品和服务(也就是利益相关者的需求)的样本库可以被称之为 3.0 版生物样本库^[3]。

收稿日期:2020-05-19;修回日期:2020-09-16

通信作者:陈 真,E-mail:182024871@qq.com

3.0 版样本库的特点是,不但要充分整合和共享样本库已有资源,还要重点考虑样本库的可持续性发展,重点关注样本库的三大利益相关者的需求^[4]。以上 3 个版本的样本库并没有严格的界限,在很长时间内是共存发展的。尽管 2.0 和 3.0 版样本库在逐渐增加,但是,1.0 版样本库的数量始终保持在一个很稳定的水平^[3]。

1 湖北省肿瘤医院生物样本库的基本情况和运营模式

湖北省肿瘤医院生物样本库于 2014 年 6 月成立,是湖北省首家加入中国医药生物技术协会组织生物样本库分会的委员单位,也是湖北省第一个院级肿瘤生物样本库。样本库总面积 800m²,依照《中国医药生物技术协会组织生物样本库分会标准》建设和运行,采集、储存人类常见肿瘤,如结直肠癌、胃癌、肝癌、肺癌、乳腺癌等患者的组织、血液样本及其临床信息,并对其进行规范化管理和质量控制,以充分利用现有的肿瘤样本资源。

样本库经过了 5 年的发展,发展模式逐渐发生了改变,由最初的注重样本数量的 1.0 版样本库,到注重样本质量控制和样本信息完整的 2.0 版样本库,到现在转向了根据项目需求来进行针对性样本采集的 3.0 版生物样本库。这期间样本库先后参与了“十三五”国家重大专项中国结直肠癌专病队列研究项目,城市癌症早诊早治项目,中国医学科学院肿瘤医院早期肺癌诊疗及预后研究合作项目,肿瘤疑难病症诊治能力提升工程建设项目,以及和武汉国家生物样本库合作开展的结直肠癌、乳腺癌和肺癌的科研专项研究项目等多个国家和地区级别的科研项目,并承担了这些项目的样本采集和保藏工作。这些研究项目的支撑保证了样本库的持续性运营。

以和武汉国家生物样本库合作开展的多病种科研专项研究为例,介绍如下:2020 年 8 月湖北省肿瘤医院与武汉国家级生物样本库正式签署人类遗传资源保藏协议,湖北省肿瘤医院按照《人类遗传资源管理条例》等国家相关法律法规和规范性文件要求,规范采集结直肠癌、乳腺癌、肺癌等病种共 5000 例样本(包括组织、血液、尿样、痰液等)和信息,保存于样本库,双方在协议期内可合法共同开发利用保藏

样本。双方先后签订了“基于结直肠癌生物样本多组学研究”“基于乳腺癌生物样本多组学研究”和“基于肺癌生物样本多组学研究”等项目合作协议,以充分运用样本资源开展深度科研合作、技术开发、成果转化和数据共享。自 2020 年开始的 6 年中,湖北省肿瘤医院样本库将根据研究项目的要求进行针对性地样本采集,所采集的样本从武汉国家级生物样本库为媒介将广泛应用于下游生物医学产业的科学研究、技术开发、成果转化和数据共享。同时,在优质样本资源共享的基础上,高质量地开展生物样本科研合作,以助力湖北省肿瘤医院科研水平和临床服务能力再上新台阶。

湖北省肿瘤医院生物样本库不再是注重样本数量积累和质量提高的 1.0 和 2.0 版生物样本库,而是将重心转为以研究项目驱动的,以利益相关者需求为导向的 3.0 版生物样本库的运营模式,根据研究项目要求针对性地采集样本,注重样本共享,注重样本使用后的成果反馈,保证每份样本都能够发挥其最大的价值。

2 生物样本规范化管理工作

3.0 版样本库以利益相关者需求为导向,并非不关注样本的质量保证和样本规范化管理,由于需求者对样本的质量和服務的要求更高,也就要求样本库在这些方面要做得更好,要以需求者的要求去对样本库工作进行一定的优化调整,以满足利益相关者的需求。因此,3.0 版样本库将更重视样本的规范化管理工作。样本规范化管理工作是生物样本库科学有序运行的关键,为更好地体现医院的学科特色,湖北省肿瘤医院样本库结合医院单病种规范化管理的学科特点,对样本信息管理系统中的样品组进行了全面的自查与梳理,发现现有样品分组多且不够科学,与医院学科特色结合也不够紧密。通过查找、参考大量文献资料,进一步征求相关临床科室和部分临床专家意见和建议的基础上,形成了改进工作方案。根据方案,样本库按肿瘤部位、病种以及已收集的不同病种样本数量,将样本重新分类,分为乳腺肿瘤、肝胆胰腺肿瘤、胃肠肿瘤等 9 大类。每类肿瘤又根据良恶性、具体部位分为多个样品组,共计 43 个样品组^[5]。

同时,针对不同的研究项目的样本分别制定了

相应的样品组,收集的样本分别纳入相应的样品组。样本根据研究项目的相应需求进行处理分装后,按病种和研究项目分别存放在划分好的超低温冰箱区域。这项工作不仅满足了样本入库分组的需求,同时也优化了样本检索流程,还极大程度上提高了样本出入库的效率,充分实现了生物样本的有序化、标准化、高效化管理,提高生物样本的质量,为科研提供信息准确、质量可靠的生物样本^[6]。

3 生物样本采集工作流程

3.0 版样本库关注于为利益相关者(主要包括患者或其他捐赠者、投资者和样本使用者)提供的活动、产品和服务,其中尤其是要注意对于患者或其他捐赠者的关注。湖北省肿瘤医院生物样本库的样本捐赠来源主要是在院的患者,因此,样本库的样本采集工作一定要符合临床工作程序,不能影响医院日常的临床工作,同时还要注重患者的福利和权益。

首先,样本采集遵循自愿参与的原则和尊重文化差异,样本库采集的每一份样本都需要患者及其家属签署生物样本库知情同意书,对每一份样本都要时刻保持一份敬畏之心。样本采集前,由患者的主治医师与患者谈话并详细解释样本捐赠行为的具体情况,告知患者参与捐赠行为享有的权利和承担的义务,在取得患者知情同意的情况下请患者或其家属签署生物样本库知情同意书,以此来保障捐赠者的权益,让捐赠者和采集者处于一个平等的地位^[7]。在湖北省肿瘤医院,生物样本库知情同意书被加入到医院电子病历系统中,与医院日常临床工作无缝对接,临床医师登录电子病历系统后即可打印生物样本库知情同意书(附图1),患者或其家属监护人署名后的知情同意书由样本库收集统一保存。电子版知情同意书和病历一起保存。

为规范样本采集流程,使样本采集工作与临床工作良好衔接,本院在医院电子病历系统中增加了生物样本库不计费采血的医嘱模块(附图2)。患者在签署知情同意书后,医生即可开具生物样本库不计费采血医嘱,护士按医嘱安排患者采血,血样本和患者签署的知情同意书一起放在护士站指定位置,样本库工作人员每天定时收取,血样本会在采集后6h之内处理、分装、信息录入和标记入库。

通过在医院电子病历系统中加入生物样本库知

情同意书和生物样本库不计费采血医嘱,极大程度上规范了样本库的采集流程,保障了捐赠者的合法权益,保证了生物样本采集的科学性和有序性,保证了样本从源头到终端的可查询可追溯,大大提高了生物样本库的管理效率和工作效率。

4 生物样本使用标准及操作流程

生物样本的使用,是一个样本库维持收集、存储、应用的良性循环,不断产出,形成精品库的重要一环。因此,它需要在样本质量、出库管理、使用反馈等各方面都严格把关并相互配合^[8]。

首先,要保证出库的每一例样本都是信息齐全、质量可靠的精品样本。在信息方面,它需要携带有大量的包括临床诊断、个人史、家族史、治疗史在内的临床信息,病理诊断、分期、分型、大体照片在内的病理信息,样本采集方法、流程及样本特征记录在内的样本信息及捐赠者知情同意书、保密协议等授权信息。这些信息都在样本信息录入时通过查询医院电子病历系统一一录入样本信息系统,为保证信息录入的准确性,在信息录入时严格执行“三查七对”的核查制度,并且定期对录入的样本信息的准确性进行抽样检查,严格做好样本信息的质控工作^[9]。在质量方面,样本库日常工作中要遵守一系列的管理制度、操作规范,配备相应的环境设施,此外,为保证样本的质量,样本库严格执行了样本质控制度^[10],定期随机抽取一定时间段采集的样本,通过检测样本的蛋白、核酸的含量或制作成组织切片进行镜下观察来进行样本质量控制检测,以保障出库样本的生物学特征稳定可靠^[5,8]。

生物样本是重要的研究材料,也是宝贵的人类遗传资源。2019年5月28日国务院公开发布《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》,并声明该条例自2019年7月1日起施行。因此,为提高生物样本使用的合理性和合法性,湖北省肿瘤医院样本库样本出库执行了严格的申请审批流程,申请审批流程分为院内人员或院外人员申请使用样本两种方式(附图3、4)。首先,研究者需要如实填写并向样本库递交使用申请及研究方案的摘要;然后,生物样本库、医院科研管理部门、主管领导以及伦理委员会将对使用申请及研究方案进行审批;最后,样本库工作人员对批准的申请单根据申请条件,在样本库中进

行样本筛选,符合要求的样本才准予出库。同时,样本的出库遵循严格的管理原则:①审批通过的样本申请,样本库方可准予办理样本和相关资料出库;②申请者与生物样本库共同签署样本使用协议后方可执行样本出库;③样本出库信息记录到生物样本库样本信息管理系统;④在向样本使用者提供相关资料信息时,为保护捐赠者的隐私,所有样本信息必须隐藏掉任何可识别捐赠者个人身份的信息^[11]。

5 样本库使用反馈及意义

样本使用后的成果反馈也很重要,它对于样本库评估样本价值、拓展样本应用领域、改进自身工作都有重要的意义。因此,样本库工作人员还会适时追踪样本使用后的情况,要求使用人及时将使用成果反馈给样本库。充分沟通,及时反馈,是提升样本使用价值、改进样本库工作的有效手段。目前,样本库库存样本的质量也得到了中科院武汉病毒所、武汉大学、华中农业大学、中南医院、湖北大学等多家单位广泛的认可和肯定。

其中湖北大学生命科学院一课题组多次使用了样本库出库的宫颈癌组织样本进行药物抗肿瘤机制研究,通过使用这些样本,该课题组不仅发表了多篇高水平的SCI论文,并应用该样本成功研发出了一款生化检测试剂盒,通过实践验证了样本库出库样本的优质性和可靠性。此外,该课题组反馈结果还表明每份组织样本量略大,首次冻融后使用不完,剩下的样本经过冻融后质量下降不能再使用,这样会造成极大的浪费,并在反馈结果中给出了每次实验使用样本的平均用量作为参考。本着珍惜每一份样本的原则,样本库根据反馈结果并结合实践经验对样本分装工作程序作出了科学合理的调整,适当降低了每份样本的数量,保证每份样本足够进行科学实验又不浪费。根据样本需求方的反馈随时对样本库运营管理模式和 workflows 进行调整是3.0版生物样本库尤其需要注意的方面。

6 样本库建设与管理的经验总结

湖北省肿瘤医院生物样本库经过五年多的建设,从最初的1.0模式,到2.0模式,再转变到现在的3.0模式,虽然在优化样本规范化管理,样本采集流

程和样本使用流程方面做了一系列工作,并取得了如前所述的一些成绩,但是仍然还存在一些问题,其中最重要的问题就是样本库的持续性运营问题^[12]。

样本库的持续性运营是目前样本库行业里的一个非常关键的问题。除了持续的资金投入支持,样本库发展模式也与样本库的持续性发展密切相关。在发展模式上,对于是否应该先收集足够的样本再应用,即“综合性采集”(注重样本数量的1.0版样本库的策略),还是先有一个研究计划再去收集样本,即“项目驱动性采集”(关注利益相关者需求的3.0版样本库的策略),在业内尚无统一观点,两者也许将长期共存^[13-14]。

湖北省肿瘤医院是一个临床型医院,医院的科研实力在本省众多三甲医院中不够突出,比起全国一流的肿瘤专科医院也还有很大的差距。近年来,随着科学的不断进步,医院领导认识到建立样本库对医院的长远发展至关重要,下定决心于2014年建立了生物样本库。但是由于医院整体医护对生物样本的认识还不够,医院也没有一个可供医院员工进行日常科学实验研究的基础实验平台,大多数医院员工从事科研的意愿也不强,种种因素导致了样本库成立以来发展一直缓慢。另一方面,样本库虽然成立了好几年,但是收集的样本数量并不多,院内员工对生物样本的使用率低,样本的出库使用多数情况下是直接对外提供样本进行科研合作,因此样本库成立最初的几年并没有明显起到推动医院科研发展的作用,这也直接导致了样本库的持续性运营出现了危机。

为解决这个问题,继续采用1.0或2.0版样本库的综合性采集的模式将不再适合目前样本库的情况了,转型成为一个3.0版的生物样本库无疑是最好的选择。自2018年起,湖北省肿瘤医院加入了3年期的中国结直肠癌专病队列研究项目,2019年开始和武汉国家生物样本库合作并陆续开展了3个病种的6年期多组学科专项研究。通过这些研究项目的支持,样本库摆脱了危机,实现了未来几年的持续性运营。这样既保证了样本的充分利用,又通过合作研究项目中合作方的科研团队和实验平台的持续的深度支持,调动了医院员工的科研热情,强化了对生物样本价值的认识,促进了科研成果的产出,推动了医院整体科研实力的加快进步。以此为起点,医院的科

研工作将步上发展的快车道,样本库才能真正起到助力医院科研和学科发展的作用,并可以得到医院更多的资金和政策支持,医院和样本库的发展将步入一个发展的良性循环^[14]。

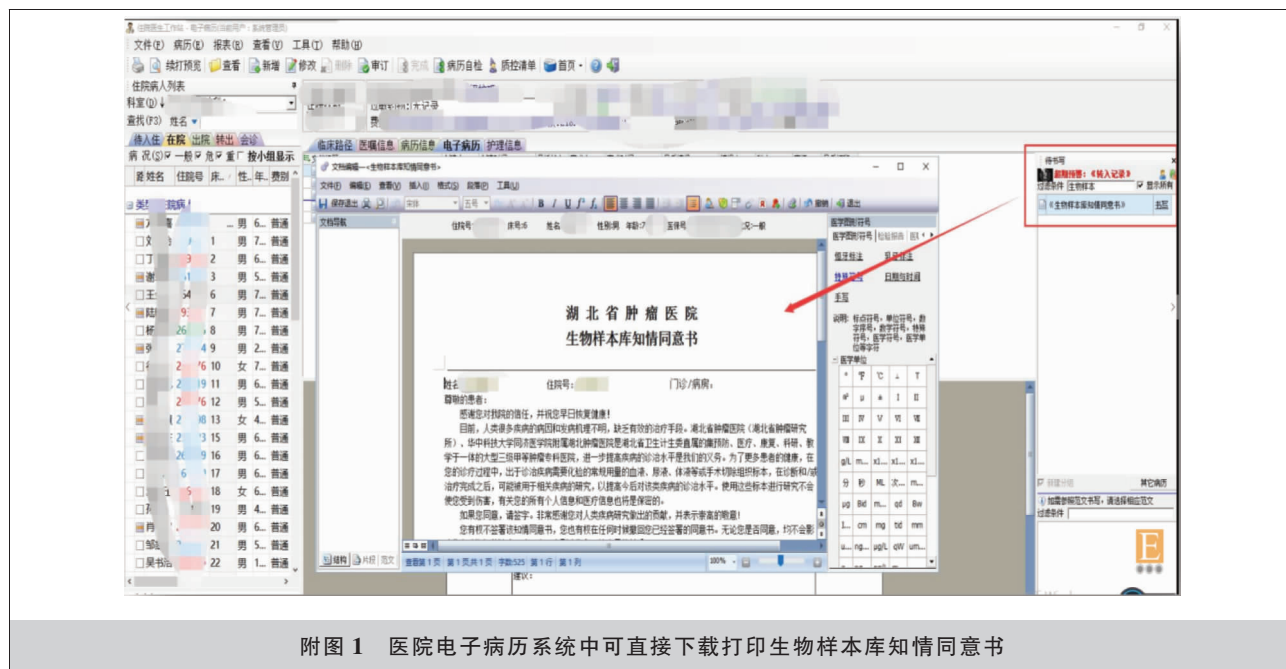
利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] 赵晓航,钱阳明. 生物样本库——个体化医学的基础[J]. 转化医学杂志,2014,3(2):69-73,83.
Zhao XH,Qian YM. Biobank—the foundation of the personalised medicine[J]. Translational Medicine Journal,2014,3(2):69-73,83.
- [2] 邵恒骏,杜莉利,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(2):172-176.
Gao HJ,Du LL,Zhang XY,et al. Status, Opportunities and challenges of biobanks [J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital,2018,9(2):172-176.
- [3] Simeon-Dubach D,Watson P. Biobanking 3.0:evidence based and customer focused biobanking[J]. Clin Biochem,2014,47(4-5):300-308.
- [4] Gan R,Wang H,Song Y,et al. Chinese biobanking initiatives[J]. Biopreserv Biobank,2015,13(1):4-7.
- [5] 陈真,姚品芳,刘媛媛,等. 肿瘤样本库建设与单病种MDT科研模式应用探讨 [J]. 中国肿瘤,2019,28(12):918-921.
Chen Z,Yao PF,Liu YY,et al. Discussion on construction of tumor biobank and application of MDT scientific research model for single disease[J]. China Cancer,2019,28

(12):918-921.

- [6] 陈继贵,路直美,张宇星,等. 结直肠癌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.
Chen JG,Lu ZM,Zhang YX,et al. Establishment of colorectal cancer biobank quality control system [J]. Journal of Colorectal & Anal Surgery,2012,18(3):147-149.
- [7] 杨成尚. 生物样本库建设过程中的知情同意问题[J]. 医学与哲学,2017,38(3):26-30.
Yang CS. Informed consent in the governance of biobank [J]. Medicine & Philosophy,2017,38(3):26-30.
- [8] 生物样本库最佳实践 2012 科研用生物资源的采集、贮存、检索及分发[J]. 中国医药生物技术,2012,增刊 1:1-56.
2012 best practices for repositories collection,storage, retrieval,and distribution of biological materials for research [J]. Chinese Medicinal Biotechnology,2012,Suppl 1:1-56.
- [9] 冷静,吴亚琴. 生物样本库建设与应用现状及其对策[J]. 医学信息学杂志,2018,39(9):54-58.
Leng J,Wu YQ. Buiding of biobank and its application situation and countermeasure[J]. Journal of Medical Informatics,2018,39(9):54-58.
- [10] 孙孟红. 肿瘤生物样本库的运营与应用[J]. 中华临床实验管理电子杂志,2017,5(1):12-18.
Sun MH. Management of tumor biobank and its access[J]. Chinese journal of clinical laboratory management (Electronic Edition),2017,5(1):12-18.
- [11] 蒋辉,李红英,李振良,等. 我国生物样本库建设与成果转化焦点问题思考[J]. 医学与哲学 2017,38(3):31-34.
Jiang H,Li HY,Li ZL,et al. Focus issues on the construction and achievement transformation of biobank in



附图 1 医院电子病历系统中可直接下载打印生物样本库知情同意书

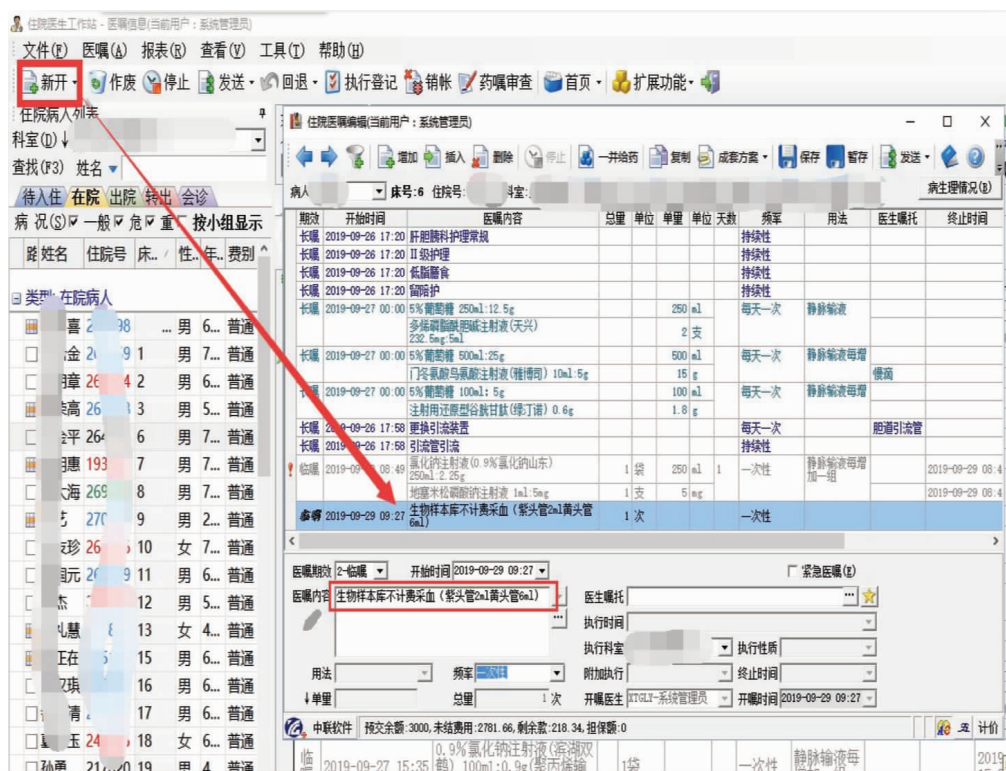
- China[J]. Medicine & Philosophy, 2017, 38(3): 31-34.
- [12] 姬小利, 李倩, 吕志宝, 等. 精准医学背景下生物样本库发展中存在的问题及对策 [J]. 中华医院管理杂志, 2016, 32(9): 692-694.
- Ji XL, Li Q, Lyu ZB, et al. Biobank development in the context of precision medicine: roadblocks and countermeasures[J]. Chinese Journal of Hospital Administration, 2016, 32(9): 692-694.
- [13] 李海燕, 倪明宇, 王晓民. 临床生物样本库发展及其影响因素分析 [J]. 中华医学科研管理杂志, 2017, 30(2):

85-89.

Li HY, Ni MY, Wang XM. Analysis for the clinical biobanks sustainable development and influence factors[J]. Chinese Journal of Medical Science Research Management, 2017, 30(2): 85-89.

- [14] Gottweis H, 姚振军, 丛亚丽. 生物库管理: 如何避免失败 [J]. 医学与哲学, 2009, 30(19): 8-13, 70.

Gottweis H, Yao ZJ, Cong YL. Good biobank governance: how to avoid failure[J]. Medicine and Philosophy, 2009, 30(19): 8-13, 70.



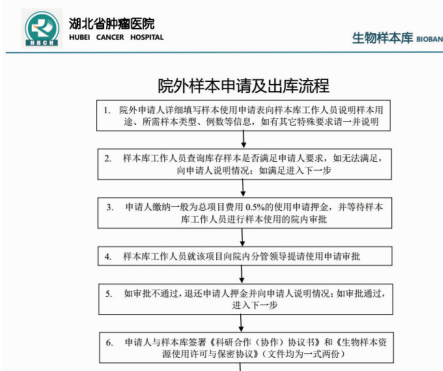
附图2 医院电子病历系统中可开具不计费医嘱采集血液生物样本

湖北省肿瘤医院生物样本使用申请表

申请人姓名:	科室/单位:
项目名称及编号:	
项目级别:	项目经费: 万元
项目负责人:	
项目所属单位:	
样本申请人 与项目的关系:	☐ 主持 ☐ 参与
项目摘要:	

(150字内)

附图3 院内人员样本使用内网申请表



附图4 院外人员样本申请及出库流程