

# 生物样本库的 能力建设与最佳实践

季加孚 主编



科学出版社

# 生物样本库的 能力建设与最佳实践

李四才 主编

中国医药出版社

# 生物样本库的能力建设与最佳实践

主 编 季加孚

科 学 出 版 社

北 京

## 内 容 简 介

本书通过分析国内外生物样本库的建设现状,引入质量管理体系的概念及技术要求,提出一套符合国情的生物样本库最佳实践设想方案,并通过典型应用案例帮助读者理解如何利用生物样本库支持大型科学研究。本书第二篇是全书的核心,在通常的行政、技术、质量等要素基础上,阐述了保护捐赠者隐私、数据安全和伦理等问题。本书所列举案例是国内一些筹建样本库质量管理规范机构的良好实践与经验总结。

本书可供建立及不断改进生物样本库或利用生物样本进行研究的人员或机构参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

生物样本库的能力建设与最佳实践 / 季加孚主编. —北京:科学出版社, 2013. 2

ISBN 978-7-03-036669-6

I. 生… II. 季… III. 人体-生物材料-质量管理体系-国际标准-研究 IV. R318-65

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 028044 号

责任编辑:黄 敏 郑 红 / 责任校对:刘亚琦

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

**科学出版社** 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

**北京通州皇家印刷厂** 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2013 年 2 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2013 年 2 月第一次印刷 印张:15 1/2 插页:4

字数:357 000

**定价:68.00 元**

(如有印装质量问题,我社负责调换)

# 《生物样本库的能力建设与最佳实践》

## 编写人员

主 编 季加孚  
副主编 张连海 张 扬 张 俊 张 勇  
刘占杰  
编 委 (按姓氏汉语拼音排序)  
步召德 程 乐 程晓静 冯国庆  
胡 颖 劳昕元 李 勇 李启沅  
李双喜 李子禹 林 冰 钱璞毅  
陕 飞 王晓红 文贤子 吴晓江  
武爱文 邢晓芳 严志祥 尹洁芳  
张 炯 张 磊 张国强 张江涛  
朱 赢 宗祥龙  
秘 书 孙 葳 李 琳

# 序

如果要我们列举数个“可以改变这个世界”的主意(ideas),我们也许会有云计算、生物能源等“妙想”。可是,当我几年前看到《时代》周刊的封面“生物银行”(Biobank)赫然列为“正在改变世界十个的主意”(10 Ideas Changing the World)之第四项时,双眼为之一亮,随即一阅而尽,掩卷而思。

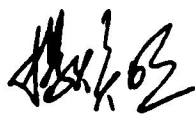
生命科学和生物产业的重要特点之一是生物资源的依赖性。生命科学和医学研究都离不开生物样本,“生物银行”既是“当务之急”,又是“百年大计”。我国的生物多样性资源,包括正常的人群,独特的种族与家系,特别是各种疾病的样本,科学设计的队列和对照,以及各种珍稀的动物、植物、微生物,都是我国生命科学创新、生物技术研发、生物产业发展得天独厚的优势,也是我们参与国际交流与合作、为全人类做出贡献的宝贵资源,而及时、全面、科学地收集和保管这些生物样本及其所有相关信息供生命科学和医学所需,把自然赐予我们的“所有”变成为我们的研究“所用”,将“资源优势”变成真正的科学优势,正是建立“生物银行”的目的。但是,我国目前的现状与之相去甚远:缺乏认识而失去收集和保存生物样本的机会正导致无可挽回的损失,没有规范地“遍地开花”很可能造成更大的浪费。

我们的“生物银行”相关工作并不是今天才开始。本书的作者一直活跃在临床和研究的第一线,在样本的收集,特别是在样本处理、信息收集、妥善保存和合理使用等方面具有丰富的经验,对材料与信息的完整性、质量的可靠性、保存的规范化和标准化等各方面都有很高的造诣。更重要的是,本书的作者对我国这一方面的现状有非常深入的了解,因此本书提出的很多看法和建议可以说是对症下药。

本书是我国“生物银行”领域难得的一本专著。更难能可贵的是,本书以很大篇幅认真讨论了人体样本相关的生命伦理(bioethics)和管理(governing)问题。我们正面临严峻的技术与伦理的双重挑战:一方面,我们要尽可能收集更多的样品;另一方面,又要最大限度地尊重参与者的知情同意和自主选择。为了最大程度地发挥“生物银行”的作用,我们需要尽可能地公布完整的数据,包括样本的基因型(如基因组序列等)与表现型(如所有临床信息)。然而,为了保护贡献者的隐私和权益,又需要严格的、可靠的技术与管理方面的保护。随着个体化医学与基因组学的发展,贡献者有理由得到直接的实惠,这就需要保留

贡献者与所有相关信息的连接“能分能连”。我们深切希望我们的“生物银行”能在这方面对全球的同行提供成功的经验。

我向大家推荐这本书,也希望大家通过阅读此书,更为关注、参与我国“生物银行”的建设,让我们的“生物银行”发挥应有的作用。



# 前 言

第一次着手写样本库相关书籍的时间可以追溯到2000年前后。当时我在国外实验室期间就胃癌的相关基因进行了一些基础研究,采用当时先进的芯片技术检测胃癌组织基因表达的情况,由于芯片检测对样本的mRNA完整性要求较高,因此质量检测不合格的样本是不能用于试验的。历经周折,文章终于发表,这也是第一次认识到高质量的样本的重要性。

2001年从国外回来后,我在北京大学肿瘤医院继续从事外科临床工作。当时医院也有一个小的组织样本库,大家也开始认识到样本对于研究的价值,但当时取材、保存等流程很不规范,样本质量难以保证。我就是在这个时候主动接手样本库并着手有目的、有计划地进行样本采集。开始时遇到的困难可能是那个时代进行样本库建设的很多同志都遇到过的,空间不足、设备故障、人手短缺,最紧迫的是没有一本指导性的手册。于是,2002年我组织本科室同志进行了样本库指导手册的编写工作,内容涉及样本库的管理和操作流程以及常用的实验室研究技术手段。在团队的共同努力下,《肿瘤组织标本库常用实验技术手册》终于在2006年面世了。当时编写过程中能参考的文献不多,内容写得比较简单,今天看起来会觉得较为肤浅,但是在那几年该手册仍对我们自己的样本库建设和一些兄弟单位样本库的建设起到了一定的帮助作用,甚至近几年仍有人不时向我提及这本书。

从第一本书编写完成至今一晃过了5年多。这期间,我对样本库队伍的要求是一年一点新变化。在这一指导思想下,我们争取样本库每年都能有所更新,2007年购置了服务器,开始搭建样本库数据库;2008年引入低温报警装置,监控8台冰箱;2010年联合软件公司完成自身的数据库开发,贴上了一维条形码;2011年底调整系统,联网HIS,开始使用二维条形码。这5年期间,国内对样本库的关注也渐渐升温。从2009年、2010年的大单位经验介绍为主,逐渐向后来的规范化、标准化过渡,原来很少提及的话题诸如质量管理、法律、伦理、自动化等也先后出现。这期间也出现了国内、国外一些厂商提供的优秀产品和方案,从中发现距离完善的样本库目前我们的样本库仍有不小的距离,无论是在设施设备等硬件上,还是管理操作系统的软件上,更重要的是还没有形成规范化的体系。

有两件事最终促使我想再写一本这方面的书。一件事是来源于与制药企



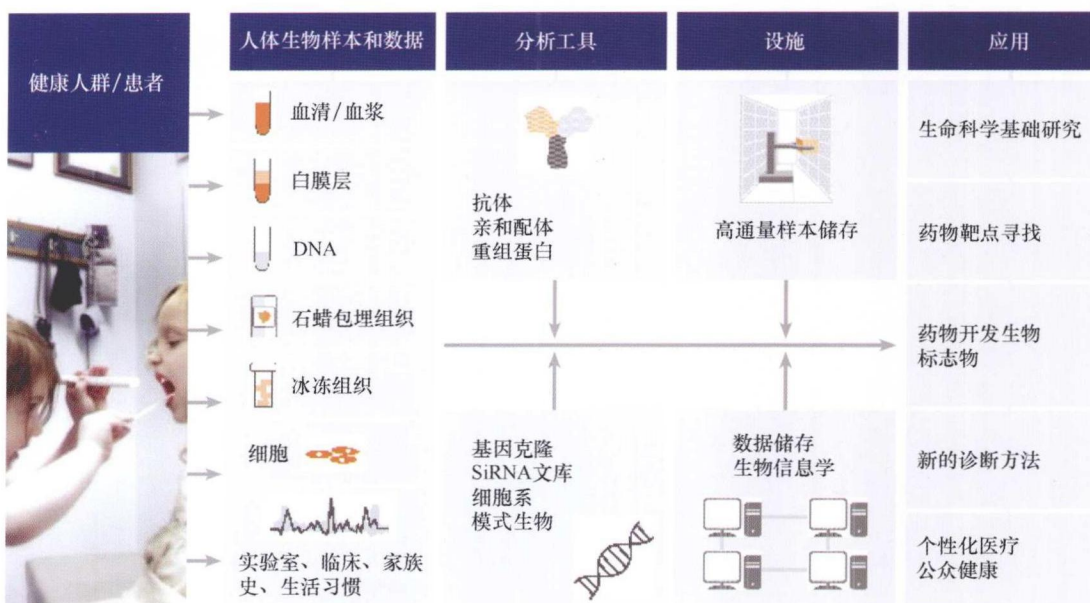
业的合作。当时一家国际知名的制药企业想和我们合作,对方对样本的质量要求让我们颇为吃惊,不仅在组织病理、核酸完整性、信息完整性等方面,甚至在伦理和隐私等问题上都提出了很高的要求,使得当时的合作面临很大的困难。另一件事是2011年开始的“十二五”支撑计划,我们有幸入围。国家希望入围样本库为新药创制提供服务平台,期间就建设规范、样本共享、使用原则召开多次会议,由于缺乏规范化的文件也使项目建设面临困难。因此,与2002年那时写书的想法不同,现在的国内样本库正缺乏一本侧重规范与管理能指导样本库跨上新台阶的书。规范流程与制度,使之能满足新时代药物研发与转化医学开展的需求;能指导样本库充分、合理地利用样本,而不是一味地积累样本数量;能指导样本库持续发展、不断更新和优化,与时俱进。

2012年初起,我和我的团队以及几位志同道合的业界同道开始了新的样本库书籍的撰写工作。本书的撰写内容力争体现对这个领域发展前沿的把握、尝试与创新。成稿较为仓促,旨在抛砖引玉,吸引更多的志同道合者参与其中,共同探讨中国规范样本库平台的建设,不足之处,还望读者见谅。

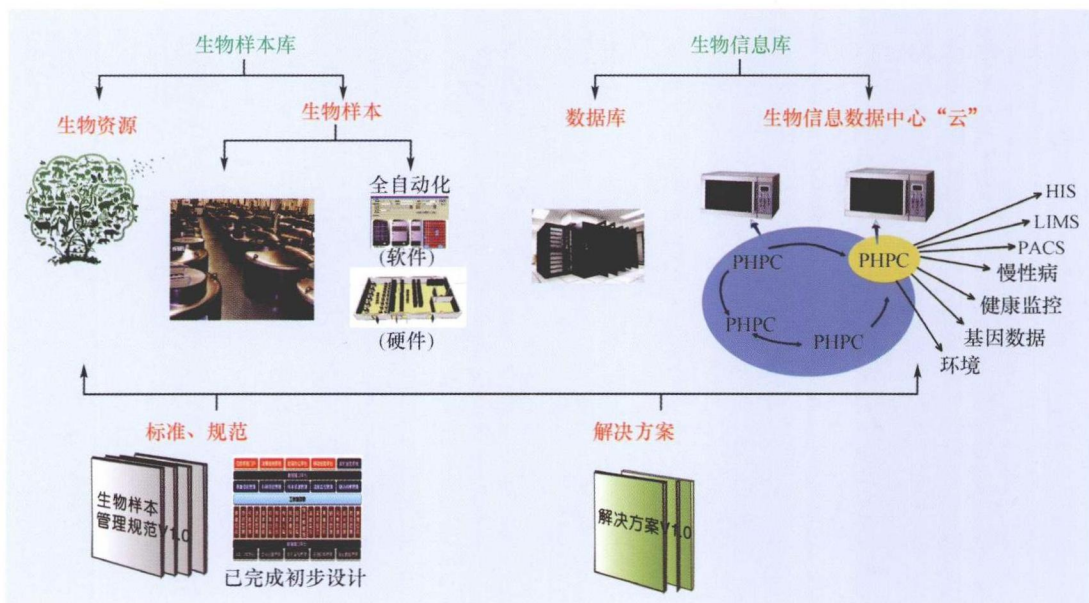
季加孚

2012年秋于北京





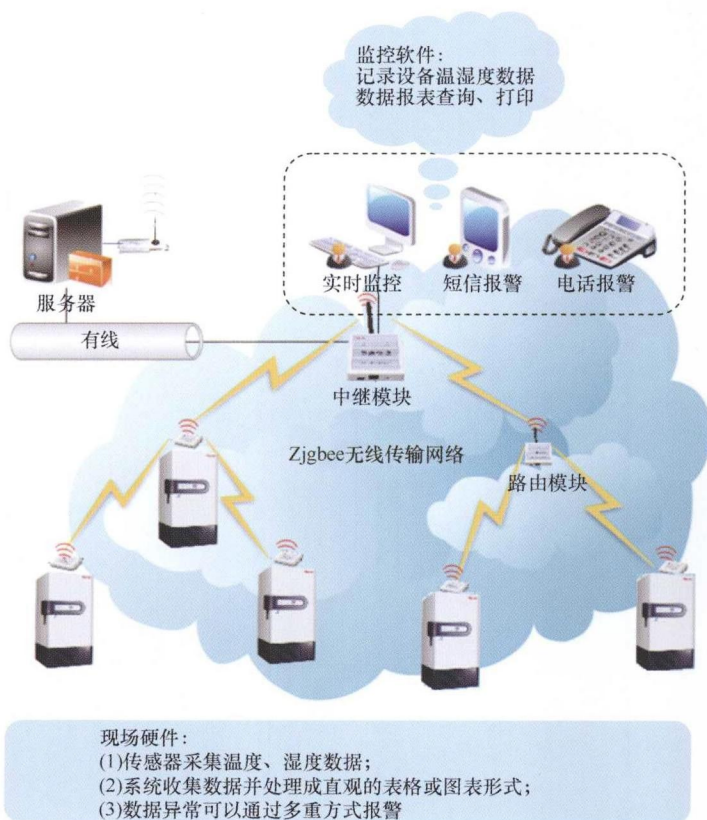
彩图 2-1 BBMRI 功能设置示意图  
(引自 <http://www.bbmri.eu>, "ABOUT BBMRI")



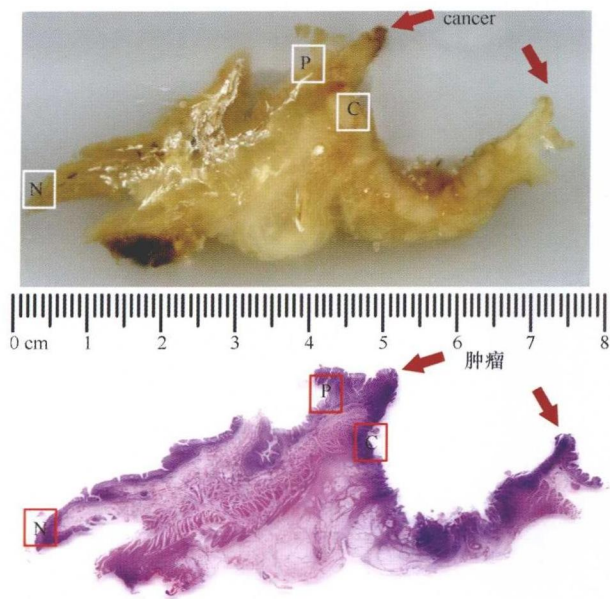
彩图 2-2 国家基因库构成



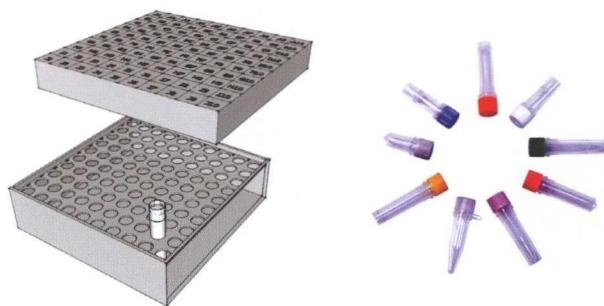
彩图 6-1 生物样本库设备布局的样板案例



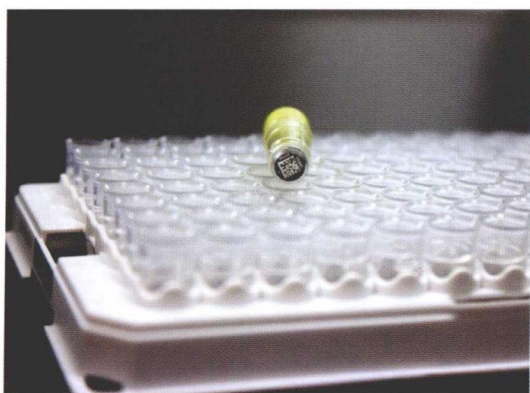
彩图 6-2 冷链监控系统



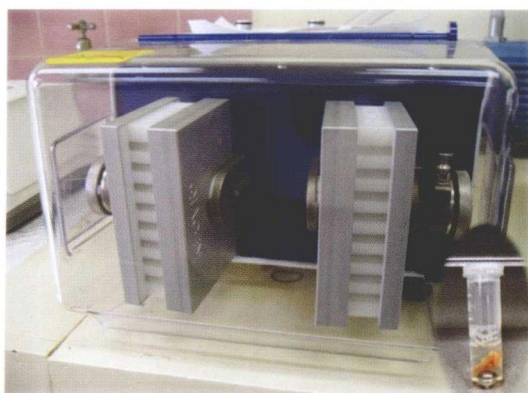
彩图 8-1 胃癌大组织样本，上半部分是肿瘤样本的纵行截面，下半部分是对应的 HE 染色切片。苏木素蓝色深染部分是癌灶（箭头内区域），浸透肌层至浆膜下，中央凹陷部分组织坏死，因此肿瘤（C）的取材部位尽量在靠近边缘肿瘤活性较高的部分；癌旁组织（P）可以选择在靠近边界的部分，而正常非癌组织（N）尽可能选择在靠近切缘（不是切缘）的正常黏膜组织



彩图 9-1 样本的存储容器



彩图 9-2 底部预印二维码的试管



彩图 11-1 机械震荡进行组织破碎



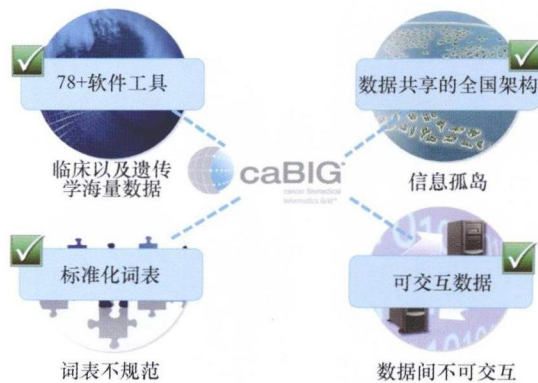
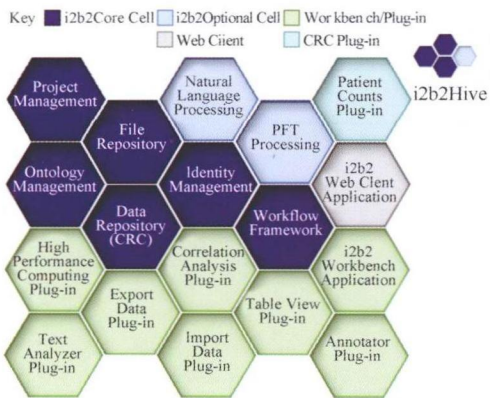
彩图 12-1 自动化移液站  
适用于新鲜血液、DNA、蛋白质、代谢产物等液性样本的分装，有较快的分装速度



彩图 12-2 全自动磁珠提取系统  
可提取血液、组织、病毒等核酸，通量较高

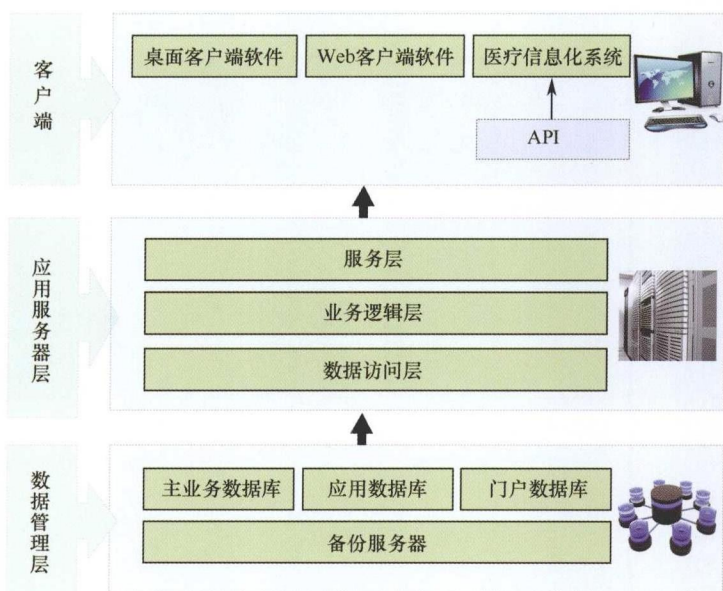


彩图 12-3 自动化样品存储管理系统  
可保存数 10 万份 2D 标记的冻存管，可以用于血液、尿液甚至组织的存储。设备高度自动化，能根据指令，在不影响其他样本的情况下挑选单个样本，充分保证样本的保存质量

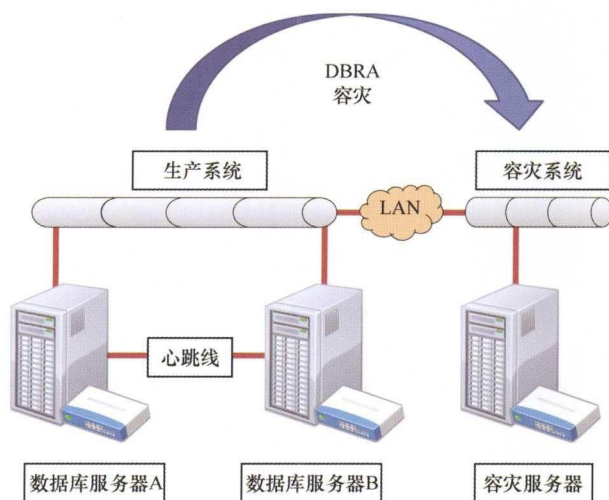


彩图 13-1 i2b2 与 caBIG 的整体结构

引自 <http://www.i2b2.org>



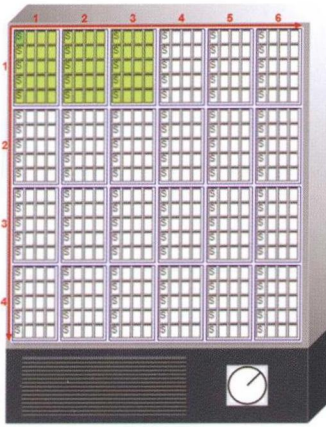
彩图 13-2 样本信息管理系统的的基本体系架构



彩图 13-3 容灾系统的基本工作原理



彩图 13-4 样本编码唯一性界面



冰箱H234



冻存盒H-20120304-021-23

| 样本信息  | 捐献者信息 | 临床信息 | 随访信息 |
|---|-------|------|------|
| 样本ID: F-20120924-09-12345                             |       |      |      |
| 样本类型: 全血  |       |      |      |
| 样本描述: 测试用样本   |       |      |      |
| 样本状态: 可用  |       |      |      |
| 量: 10ml   |       |      |      |
| 创建人: admin  |       |      |      |
| 所属项目: 肿瘤研究  |       |      |      |
| 注册时间: 2012-09-08                                      |       |      |      |
| 存储位置: 冰箱H234->层1->冻存架1->抽屉1<br>->冻存盒H-20120304-021-23 |       |      |      |

彩图 13-5 可视化入库界面



99920000020617



| 样本信息                      | 捐献者信息 | 临床信息 | 随访信息 |
|---------------------------|-------|------|------|
| 样本ID: F-20120924-09-12345 |       |      |      |
| 肿瘤大小: 4cm*4cm*3.4cm       |       |      |      |
| TNM病理分期: PT2N0MX          |       |      |      |
| 肿瘤分枝: 肾癌晚期                |       |      |      |
| 手术前化疗天数: 10天              |       |      |      |
| 肿瘤手术初日期: 2012-07-09       |       |      |      |
| 临床诊断日期: 2012-01-12        |       |      |      |



彩图 13-6 临床信息界面

彩图 13-7 温度监控界面





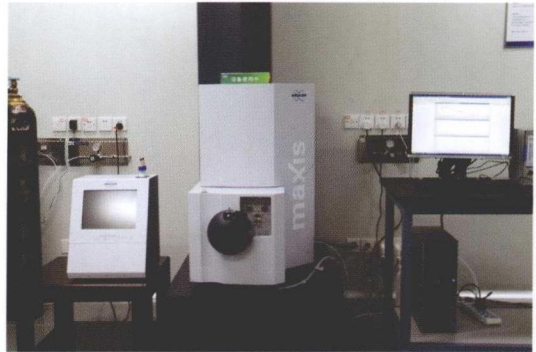
彩图 15-1 454 测序仪



彩图 15-2 HiSeq 2000



彩图 15-3 基质辅助激光解析飞行时间质谱仪



彩图 15-4 高分辨四级杆飞行时间质谱仪



彩图 16-1 计算集群

