

生物样本库

建设与实践

Best practices for biobanking

主 编 张 勇

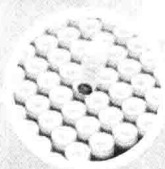


中山大学出版社

生物样本库 建设与实践

Best practices for biobanking

主 编 张 勇



中山大学出版社
· 广州 ·

版权所有 翻印必究

图书在版编目 (CIP) 数据

生物样本库建设与实践/张勇主编. —广州: 中山大学出版社, 2013. 10

ISBN 978 - 7 - 306 - 04565 - 2

I. ① 生… II. ① 张… III. ① 生物材料—研究 IV. ① R318.08

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 114496 号

出 版 人: 徐 劲

策划编辑: 曹丽云

责任编辑: 曹丽云

封面设计: 曾 斌

责任校对: 张礼凤

责任技编: 何雅涛

出版发行: 中山大学出版社

电 话: 编辑部 020 - 84111996, 84111997, 84113349, 84110779

发行部 020 - 84111998, 84111981, 84111160

地 址: 广州市新港西路 135 号

邮 编: 510275 传 真: 020 - 84036565

网 址: <http://www.zsup.com.cn> E-mail: zdcbs@mail.sysu.edu.cn

印 刷 者: 广州中大印刷有限公司

规 格: 880mm × 1230mm 1/16 21.5 印张 610 千字

版次印次: 2013 年 10 月第 1 版 2013 年 10 月第 1 次印刷

定 价: 68.00 元

如发现本书因印装质量影响阅读, 请与出版社发行部联系调换

《生物样本库建设与实践》

编 委 会

主 编：张 勇

副主编：程 乐 钱璞毅 万 仟 李启沅

编 者：贾 佳 尹洁芳 李 倩 潘文欢

袁晶晶

内 容 简 介

本书共分四部分，第一部分“建库指南”概括而全面地介绍了样本库建设中涉及的各个方面，是全书内容的概括，可作为样本库建设与运营的指导性文件。第二部分“最佳实践”以第一部分“建库指南”为基础，从不同角度展开较为详细的论述，汇集了样本库建设与实践过程中各方面的最佳实践。第三部分为“程序与作业指导书及表格表单”，具体地规定了样本库运行过程中的各种细节，为样本库的实际运行提供最直接的指导。前三部分从理论到实际、从概括到具体，系统、全面地介绍了生物样本库建设与运营过程中所涉及的各个方面，指导样本库的建设与实践。第四部分为“模块化解决方案”，按样本从采集到应用的流程将工作分为六个模块，每个模块里涉及的场地设计、工作流程、人员配置、仪器与耗材等都具体列出，为样本库建设提供具体参考方案。

本书既有理论指导又着重以实际操作为出发点，可作为生物样本库建设与改进机构或人员的参考用书。

序

生命科学和生物技术的重要特点之一是对生物资源的依赖性。生物样本作为生命科学研究和生物技术开发的原材料和关键信息的载体，对于生命科学的研究和创新、生物技术的研发和改革、生物产业的形成和发展的重大作用越来越被人们所重视。以收集、储存人体组织、血液和其他体液等样本及其相关信息为主要目的的“生物银行”亦被《时代》周刊列为“正在改变世界的十个主意 (10 Ideas Changing the World)”之一，并成为生命科学的一个重要时代特点——“大科学、大数据、大平台、大合作”的集中体现。

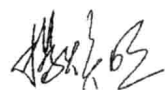
进入 21 世纪以后，基因组学及其核心技术——新一代测序技术的突破正在为全人类创造前所未有的科研及产业价值，同时也对生物资源的获取及利用提出了更高的要求。随着国内外对生物资源保护和开发力度的加大、国际生物资源库之间交流和合作的加强以及近几年来我国在生物样本库建设方面投入的不断加大，国内样本库建设获得了良好的环境和发展契机。然而，目前国内样本库的建设现状不容乐观：盲目地追求样本的“量”而缺乏统一完善的样本管理，导致无可挽回的损失，没有规范的“遍地开花”可能会造成样本和资源的双重浪费。

可喜的是，国内很多活跃在样本库建设第一线的专家们，正致力于样本库标准化建设与应用的研讨，并乐于分享他们在样本收集、样本处理、信息收集、样本妥善保存与管理 and 合理使用等方面成功的经验，为国内样本库建设的标准化和规范化铺砖引路。其中比较有代表性的有季加孚主编的《生物样本库的能力建设与最佳实践》，2013 年 2 月，我为该书写了序。我认为该书在人类样本的生命伦理和管理方面的讨论很深刻，对生物样本库的建设有很好的理论指导作用，值得大家借鉴和学习。

本书则更多的是站在样本库建设者的角度去探讨样本库的标准化建设与实践，并注重规范化的样本库的“顶层设计”、致力于建立标准化的样本库工作流程以及模块化的样本管理模式，分享成功的样本库建设的经验和解决问题的实际方案。可以说，这两本书正好相互补充，相得益彰。

本书在国内“生物银行”领域又是一本难得的专著。我向大家推荐这本书，并诚挚地希望此书对样本库建设的实践能有很好的指导作用，是因为本书的编著者都是我国样品库的设计和实施的直接参与者。书中涉及很多的细节，只有在整个过程亲身实践，才能对这些具体问题作出如此深刻的剖析。

更重要的、也使我最为高兴的是，本书的编著者都是脱颖而出的年轻一代。从这本书，也从他们身上，对我国乃至世界科学的未来，我更加充满信心。我希望更多的年轻人能参与到“生物银行”的建设中来，让我们的“生物银行”更好地走向世界，从而改变“世界”。

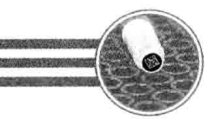


前言

近年来，生命科学基础研究、转化医学等得以飞速发展，在传统医学研究的基础上，基因组、转录组、蛋白组、代谢组等一系列组学研究也不断涌现重大突破成果，这些研究的飞速发展，以及转化医学等应用性方向不断被重视，生物样本库成为支撑基础科学研究乃至推动科研落地形成医疗健康产业的关键要素。支撑现代转化医学及科学研究的关键在于生物样本。其中，生物样本的质量，以及附加在样本上的各种信息是生物样本的两个核心点。为了保证这两个核心点，即保证高质量的生物样本以及全面的生物样本信息，就需要在样本采集、保存、使用等环节做出细化而全面的规定，这些举措最终要落实在建设标准化、规范化的样本库身上。只有建立标准化、规范化的样本库，对生物样本的采集、保存、使用等进行统一规范，才能保证生物样本的质量，避免盲目无序的建设，最大程度利用生物样本，并真正形成有价值有意义的生物样本库。

过去的 10 年里，全球主要发达国家都在战略层面对生物样本库做出了前瞻性规划，建设各自国家地域性的大型生物样本库，最著名的有英国的 UK Biobank，目前已收集了 50 万人份的人类遗传队列样本。另外，在建设样本库的基础上，也逐渐成立了一些样本库国际联合组织或网络平台。如，国际生物与环境样本库协会（ISBER）、欧洲生物样本库与分子生物资源研究机构（BBMRI）等，这些机构以论坛、讨论等形式在伦理、法规、管理等方面提出标准与规范，供各国样本库参考与使用。近年来，我国加大对样本库建设的投入，国内样本库的建设迎来一个小高潮。国内样本库和相应的协会机构比较有代表性的有“中国人类遗传资源平台”、中华民族永生细胞库、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、上海医药临床研究中心、中国医药生物技术协会生物样本库分会等。国务院于 2012 年 12 月 29 日印发的《生物产业发展规划》也提到“支撑体系建设：与科技重大专项衔接，建立国家人类重大疾病相关基因资源库，支撑生物技术药物研发和生产检验的菌株库、细胞库和毒株库”。

为了推进中国生物样本库的建设，2011 年 1 月，国家发展和改革委员会批复同意依托深圳华大基因研究院建设深圳国家基因库，下设生物样本资源库和基因信息数据库两大部分。10 月，国家发展和改革委员会、卫生部、工业和信息化部、财政部批复同意建设方案。作为国家基因库的负责人，从 2011 年以来，我参加过国内外大大小小的各种生物样本库交流会议。国内比较知名的有，中国医药技术协会生物样本库分会每年举办的年会以及上海医药临床中心每年举办的年会。过去 3 年，可以明显地感觉到国内这一领域飞速发展，水平不断提升。从最初的是否要建生物样本库到讨论怎样才能把生物样本库建设得更好，如何增加信息部分，怎么从伦理、法规上既保护捐赠者权益又充分发挥生物样本的价值，怎样从资源共享、信息共享、质量控制等方面发挥样本价值，这些都从侧面印证了这几年来我国生物样本库无论是认知水平、理论水平还是实践水平都在迅速提高。去年，我参加了中国工程院由杨胜利院士牵头组织的关于生物样本库的讨论研究，会上特别强调生物样本库的重要性和必要性，以及如何在中国建立合作共享体系，共赢互助；我同时担任中国医药生物技术协会生物样本库分会委员、上海医药临床研究中心专家委员会委员，与各专家共同探讨国内样本库发展战略和具体工作的落实，建立了良好的合作关系。此外，国内的有关专家也每年组团参加国际生物与环境样本库协会（ISBER）举办的年会，中国医药生物技术协会生物样本库分会也在积极争取 ISBER 年会的举办权，可以看出我们国家对生物样本库建设的重视以及我们在世界领域的影响



力逐年上升。

我国是人口大国，疾病生物样本和健康人群对照样本资源极其丰富，我国的生物样本库建设这几年也发展迅速。生物样本库的急速发展也让我们看到了我国生物样本库的建设仍存在样本管理无序、分散而不集中、封闭而不开放、缺乏标准化流程、缺乏质控体系与信息化管理、临床资料残缺不全（尤其是治疗与随访资料）、伦理学与法律不健全、低水平重复和浪费现象严重等重要问题。这也是国内多位著名知名学者、组织机构共同关注的问题。国家基因库在这个过程中也积极贡献自己的力量，如与生物样本库协会等联合翻译《生物样本库最佳实践 2012》，与北京肿瘤医院等联合著作《生物样本库的能力建设与最佳实践》。过去 3 年，我们在样本库的建设、管理，样本的保存、处理、应用等方面积累了大量的经验，累计处理样本数已经超过 250 万份。我们希望能够同所有生物样本库同仁一道提升我国生物样本库的水平，推动生物样本库的基础科研以及临床应用工作。

本书以国家基因库日常的工作内容和管理模式为参考，针对建库指南、最佳实践、程序与作业指导书和模块化解决方案，全面介绍生物样本库建设过程中应考虑的各方面问题，为生物样本库的建设提供参考性方案。我们期待与大家分享建库的流程和方法，共创科研思路，探索样本利用的有效途径，促进我国生物样本库规范有序地发展，提升国内样本库的整体水平。

本书成稿仓促，虽经努力，文中仍不免有疏漏和错误之处，希望得到大家的批评和指正，同时我们也将进行持续的改进，不断提升现有内容的质量。

最后，感谢我的同事李启沅、贾佳协助我具体组织本书的编写；感谢尹洁芳、李倩、潘文欢、袁晶晶等对本书的编写付出的辛勤努力；还要感谢中山大学出版社为本书的出版所做的大量工作。

张 勇

2013 年夏于深圳

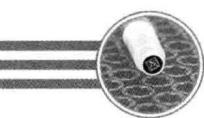
目 录

第一部分 建库指南

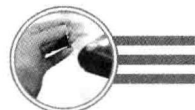
第 1 章 样本库建库指南	3
1.1 意义	3
1.2 伦理与法规	4
1.3 职能机构	6
1.4 场地与设施	8
1.5 人员的配备	13
1.6 技术规范与操作规程	16
1.7 质量体系	22
1.8 安全保障	25

第二部分 最佳实践

第 2 章 伦理审查规范	31
2.1 伦理审查的由来	31
2.2 伦理的原则	32
2.3 样本库伦理审查准则	32
2.4 知情同意	33
2.5 伦理委员会	35
2.6 伦理审查流程	36
2.7 伦理审查内容	38
附录 2-1 《纽伦堡法典》(1946 年)	40
附录 2-2 《赫尔辛基宣言》(1964 年)	41
附录 2-3 涉及人的生物医学研究的国际伦理准则 (2002 年)	44
附录 2-4 涉及人的生物医学研究伦理审查办法 (试行)	49
第 3 章 样本采集规范 (人)	52
3.1 科学委员会审查	52
3.2 伦理委员会审查	52
3.3 安全采样	53
3.4 样本采集	53
3.5 样本的编码与标签	63
3.6 样本采集记录	65
3.7 临床资料的采集	65



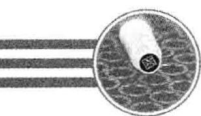
3.8 相关文件和表单	66
附表 3-1 人体器官代码	67
附表 3-2 生物样本类型代码	72
第 4 章 样本采集规范（微生物）	74
4.1 确定微生物的危害等级时必须考虑的因素	74
4.2 安全防护	74
4.3 样本采集	78
4.4 注意事项	82
4.5 相关文件和表单	82
第 5 章 样本前处理规范（人）	83
5.1 血液样本	83
5.2 组织样本	84
5.3 尿液样本	86
5.4 粪便样本	87
5.5 唾液样本	87
5.6 精液样本	87
5.7 脑脊液	87
5.8 气管上皮细胞衬液（ELF）	87
5.9 骨髓样本	88
5.10 宫颈脱落细胞样本	88
5.11 人皮肤成纤维细胞	88
5.12 脐带	88
5.13 注意事项	89
5.14 处理信息的记录	89
5.15 相关文件和表单	89
第 6 章 样本前处理规范（微生物）	90
6.1 安全防护	90
6.2 样本初筛及预处理	90
6.3 分离、纯化	91
6.4 注意事项	93
6.5 相关文件和表单	93
第 7 章 样本的包装与运输	94
7.1 样本包装	94
7.2 样本运输	95
7.3 相关文件和表单	97
第 8 章 样本的制备	98
8.1 DNA 样本的制备	98
8.2 RNA 样本的制备	100
8.3 代谢物样本的制备	101
8.4 蛋白样本的制备	102
8.5 相关文件和表单	104



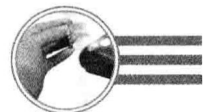
第 9 章 样本储存	105
9.1 储存温度的选择	105
9.2 储存容器和设备	107
9.3 样本储存的标识	108
9.4 库存管理	110
9.5 样本储存的质量控制	110
9.6 样本的使用和出库	112
9.7 样本销毁	116
9.8 样本库的管理系统	117
9.9 相关文件和表单	118
第 10 章 质量管理体系的建立	119
10.1 质量管理体系建立的必要性	119
10.2 质量管理体系建立的基本要求	119
10.3 质量管理体系的实现	119
10.4 与其他管理体系的兼容	120
第 11 章 质量控制	122
11.1 人员及职责	122
11.2 质量控制相关要求	122
11.3 样本的质量评估	124
11.4 相关文件和表单	125
第 12 章 文件控制	126
12.1 文件控制和管理	126
12.2 相关文件和表单	128
第 13 章 安全管理	129
13.1 安全管理体系的建立	129
13.2 危险源辨识、风险评估及风险控制	130
13.3 危险物品管理程序	134
13.4 应急预案	136
13.5 相关文件和表单	140

第三部分 程序与作业指导书及表格表单

第 14 章 程序与作业指导书	143
14.1 公正性控制程序	143
14.2 机密信息保护程序	145
14.3 监督管理程序	147
14.4 量值溯源管理程序	148
14.5 人员进出管理制度	150
14.6 人员培训及考核管理程序	151
14.7 设施和环境管理程序	153
14.8 仪器设备管理控制程序	155
14.9 工作防护用品管理程序	157



14.10	化学品管理程序	160
14.11	能源、资源消耗管理程序	163
14.12	实验室质量管理规程	165
14.13	记录管理程序	166
14.14	样本采集控制程序	168
14.15	样本运输控制程序	171
14.16	核酸提取和纯化质量控制程序	174
14.17	签字签章管理规定	176
14.18	数据采集操作程序	178
14.19	血液样本采集标准操作规程	180
14.20	血液样本分离标准操作规程	183
14.21	组织样本采集标准操作规程	187
14.22	组织样本快速冰冻标准操作规程	190
14.23	组织样本 OCT 包埋及冰冻切片制作标准操作规程	192
14.24	组织样本 RNAlater 处理标准操作规程	194
14.25	组织样本石蜡包埋及石蜡切片制作标准操作规程	196
14.26	组织样本石蜡切片 HE 染色标准操作规程	199
14.27	样本保存和处置标准操作规程	201
14.28	样本接收入库标准作业指导书	202
14.29	样本库库存核实标准操作规程	208
14.30	样本出库标准操作规程	210
14.31	条码打印机使用和维护标准操作规程	212
14.32	BMS 信息系统使用标准操作规程	219
14.33	数据备份标准操作规程	223
14.34	盐析法从血液中提取 DNA 标准操作规程	225
14.35	Qubit 2.0 Fluorometer 使用标准操作规程	229
14.36	DNA 琼脂糖凝胶电泳检测标准操作规程	231
14.37	总 RNA 提取标准操作规程	233
14.38	RNA 变性琼脂糖凝胶电泳检测标准操作规程	235
14.39	血清中总蛋白提取标准操作规程	237
14.40	组织中总蛋白提取标准操作规程	239
14.41	石蜡包埋组织中蛋白提取标准操作规程	241
14.42	Bradford 法蛋白定量标准操作规程	243
14.43	SDS - PAGE 标准操作规程	245
14.44	样本库冷库管理标准操作规程	247
14.45	ND - 8000 微量紫外分光光度计使用标准操作规程	250
14.46	Thermo 900 超低温冰箱使用及维护标准操作规程	253
14.47	生物安全柜使用及维护标准操作规程	255
14.48	LMQ. C 型立式灭菌锅使用标准操作规程	257
14.49	生物危害处理标准操作规程	259
14.50	实验室应急预案标准操作规程	261



第 15 章 表格表单	264
表 15-1 4℃冷库出入登记表	264
表 15-2 -20℃冷库出入登记表	264
表 15-3 冷库温度记录表	264
表 15-4 冰箱温度记录表	265
表 15-5 废弃物处置记录表	265
表 15-6 菌株纯化统计表	265
表 15-7 库存核实记录表	265
表 15-8 菌株分离统计表	266
表 15-9 培养基配制记录表	266
表 15-10 菌株形态特征统计表	266
表 15-11 冷柜温度记录表	267
表 15-12 试剂配制记录表	267
表 15-13 数据备份记录	267
表 15-14 危险品使用登记表	267
表 15-15 危险品清单	268
表 15-16 化学品清单	268
表 15-17 危险品发放、领用记录表	268
表 15-18 化学品检查及维护记录表	268
表 15-19 文件管制一览表	269
表 15-20 文件借阅登记表	269
表 15-21 项目代码登记表	269
表 15-22 样本采集记录表	269
表 15-23 样本处理记录表	270
表 15-24 样本出入库单	270
表 15-25 样本申请审核表	271
表 15-26 样本销毁申请表	271
表 15-27 样本销毁记录表	272
表 15-28 样本转移申请表	272
表 15-29 样本信息单	272
表 15-30 样本运输准备记录表	273
表 15-31 样本运输记录表	274
表 15-32 运输样本详细清单	275
表 15-33 样本暂存登记表	275
表 15-34 样本初检不合格报告	275
表 15-35 样本接收录入核对表	276
表 15-36 拒收样本记录表	277
表 15-37 样本外溅记录表	277
表 15-38 消防安全巡查记录表	277
表 15-39 员工免疫记录表	278
表 15-40 紫外灯照射记录	278
表 15-41 值日记录表	279



表 15-42	样本申请表	279
表 15-43	仪器设备故障记录表	281
表 15-44	仪器设备领用登记表	282
表 15-45	仪器设备日常维护记录表	282
表 15-46	签字签章对照表	283
表 15-47	仪器设备使用登记表	283
表 15-48	仪器设备一览表	283
表 15-49	工作防护用品清单	283
表 15-50	设备校准记录表	284
表 15-51	设备校准计划表	284
表 15-52	记录控制清单	284
表 15-53	样本交接单	285
表 15-54	应急小组联络人员名单	285
表 15-55	外来人员登记表	285
表 15-56	质量监督记录表	286
表 15-57	能源、资源使用登记表	286
表 15-58	能源、资源使用管理检查表	286
表 15-59	危险源辨识与风险评估表	287
表 15-60	危险废物登记表	288
表 15-61	废弃物检查记录表	288
附录 15-1	样本使用协议	289
附录 15-2	样本转移协议	290
附录 15-3	知情同意书（参考）	292
附录 15-4	知情同意书——签名版（参考）	294
附录 15-5	知情同意撤销履行告知书	295

第四部分 模块化解决方案

第 16 章	采集现场模块	299
16.1	采集流程	299
16.2	设备耗材	300
16.3	人员配置	300
16.4	血液采集	301
16.5	知情同意	301
第 17 章	运输模块解决方案	302
17.1	工作流程	302
17.2	运输流程说明	303
17.3	设备耗材	303
17.4	人员配置	304
第 18 章	样本库模块	305
18.1	工作流程	305
18.2	场地及基础设施	306



18.3	设备耗材	308
18.4	人员配置	309
第 19 章	基因组学模块解决方案	310
19.1	工作流程	310
19.2	场地及基础设施	311
19.3	仪器设备	312
19.4	试剂耗材	312
19.5	人员配置	313
第 20 章	蛋白质组学模块解决方案	314
20.1	工作流程	314
20.2	场地及基础设施	315
20.3	仪器设备	315
20.4	试剂耗材	316
20.5	人员配置	317
第 21 章	代谢组学模块解决方案	318
21.1	工作流程	318
21.2	场地及基础设施	319
21.3	仪器设备	320
21.4	试剂耗材	321
21.5	人员配置	322
参考文献		323

第一部分

建库指南

本部分系统地概括了生物样本库建设与运营过程中所涉及的各个方面，包括建库意义、伦理与法规、职能机构、场地与设施、操作规程、质量、安全等，可作为生物样本库建设与运营的指导性文件，是全书内容的概括。



