

# 妇产科专科生物样本库 3.0 版本的建立与管理

张 赛<sup>1</sup> 吴 静<sup>1</sup> 周佳宜<sup>1</sup> 于焕镛<sup>1</sup> 尹 元<sup>2</sup> 赵洪波<sup>1△</sup>

(<sup>1</sup>复旦大学附属妇产科医院生物样本库 上海 200011; <sup>2</sup>上海中医药大学附属上海市中西医结合医院检验科 上海 200082)

**【摘要】 目的** 建立妇产科专科生物样本库 3.0 版本。**方法** 规范采集方式,从最初的只重数量的综合性采集转变为根据科研项目需求采取针对性采集为主、综合性采集为辅的模式;定期进行样本质量控制随机抽检,根据不同样本类型进行针对性的质量控制并完善相应的临床样本资料;严格把控样本出库申请流程并统计样本出库后的使用反馈。**结果** 生物样本库 3.0 版本的建立整合了本院优势学科的临床资源,规范了临床样本的收集、储存和使用。样本库现储存妇科肿瘤样本 14 433 例及妊娠合并疾病 4 233 例,共接到获得伦理批准的申请 80 份,出库血液及组织样本约 5 382 例,同时建成临床信息完善的样本信息库。生物样本库已参与本院的出生队列研究、出生缺陷研究、卵巢癌、宫颈癌及内膜癌的科研专项研究等多个科研项目。**结论** 所建立的妇产科专科生物样本库 3.0 版本为推动医院的高质量发展、开展科学研究转化提供了坚实保障。

**【关键词】** 生物样本库 3.0; 运营规划; 可持续发展; 妇产科

**【中图分类号】** R71 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2023.03.019

## Establishment and management of obstetric and gynecologic biobank 3.0

ZHANG Sai<sup>1</sup>, WU Jing<sup>1</sup>, ZHOU Jia-yi<sup>1</sup>, YU Huan-di<sup>1</sup>, YIN Yuan<sup>2</sup>, ZHAO Hong-bo<sup>1△</sup>

(<sup>1</sup>The Biobank, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China; <sup>2</sup>Department of Laboratory Medicine, Shanghai TCM-Integrated Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China)

**【Abstract】 Objective** To establish the obstetric and gynecologic biobank version 3.0. **Methods** The sample collection of the biobank was changed from the initial comprehensive collection to the mode of targeted collection based on the needs of research projects, and comprehensive collection as a supplement; the biobank conducted random sample quality control on a regular basis; carrying out targeted quality control according to different sample types and improving the corresponding clinical sample data; the biobank strictly controlled the application process of sample delivery and recorded the statistical feedback after sample delivery. **Results** The establishment of biobank version 3.0 integrated the clinical resources of various dominant disciplines of the hospital and standardized the collection and storage of clinical samples. The biobank now stores 14 433 cases of gynecological tumor samples and 4 233 cases of pregnancy complicated diseases, and has received 80 ethical approval applications, provided about 5 382 cases of blood and tissue samples for research of our hospital. Meanwhile, our biobank has also built a complete clinical information sample database. The biobank 3.0 has been participated in the birth cohort study, birth defect study, the research of ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer and other special projects for many times. **Conclusion** The biobank 3.0 we established provides a solid guarantee to carry out scientific research transformation and high-quality development for the hospital.

**【Key words】** biobank 3.0; business planning; sustainable development; obstetrics and gynecology

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: zhaohongbo01@sina.com

网络首发时间:2023-04-04 09:06:17 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.r.20230331.1631.008.html>

转化医学、精准医学和个体化医疗的快速发展带来了大量高质量生物样本资源的需求,迎来了生物样本库的发展“黄金期”<sup>[1]</sup>。生物样本库又称生物银行(biobank),旨在标准化收集、处理、存储、应用健康和疾病组织、血液、体液或这些生物样本的衍生物DNA、RNA、蛋白以及相关的质控数据、临床资料与信息管理系统<sup>[2]</sup>。近年来,妇产科专科生物样本库建设发展迅速,在妇产科疾病的早期筛查与个体化诊疗研究中发挥着举足轻重的作用<sup>[3]</sup>。

生物样本库的建设初衷是整合有限的生物样本资源,实现将生物样本资源转化为改善医疗健康所需的数据资源,因此样本库着重点在于提高生物样本及其临床信息的数量,此为1.0版生物样本库;随着生物样本库的发展,有些样本库开始注重提高样本及临床信息的质量,可称之为2.0版生物样本库;生物样本库3.0在早期版本的基础上更加专注于为利益相关者(包括其他捐赠者、投资者和样本使用者)提供的活动、产品和服务(利益相关者的需求),寻求生物样本库的可持续性发展途径:患者与捐赠者会乐于看到自己的个人资料与生物样本被有效地用于科学研究;投资者将重点对有效的项目或设备进行计划性投资并监控投资后的成果与反馈;研究人员则会利用自己将想法转化为知识的能力<sup>[4-6]</sup>。最终生物样本库将通过对社会可持续性(可接受性)、运营可持续性(运营规划)及财务可持续性(成果转化)3个方面的改变保证生物样本库的可持续发展<sup>[7-8]</sup>。

虽然目前大部分生物样本库还处于1.0阶段,存在样本质量无法满足大样本科学研究、缺乏信息化管理、样本使用率低等问题,但国内与国际生物样本库都在进行3.0版本的变革,2.0和3.0版的样本库在逐步增多,生物样本库的发展步入标准化时期<sup>[9]</sup>。作为一家拥有百年历史的妇产科专科医院,复旦大学附属妇产科医院具有丰富的妇产科疾病相关临床资源,为我院生物样本库的发展提供了有力支撑。历经最近十几年的发展,我院样本库的采集模式也由最初的只重数量的综合性采集逐步转变为根据研究项目需求针对性采集为主、综合性采集为辅的3.0模式,对样本采集、质控与综合管理进行了系统性的改进,最终希望通过建立国际认可的标准化生物样本库,提高我院妇产科科学问题的研究水平及整体竞争力,为转化医学的发展提供重要的基础战略资源和基础服务,并为国内及国际学术

交流合作提供平台。本文就我院专科样本库3.0版本的建设和管理经验进行分享与讨论,为样本库的发展和基础研究者的合作提供参考。

## 资 料 和 方 法

**硬件设施** 我院生物样本库筹建于2005年,医院于2020年开辟样本库绿地院区,扩大样本库规模,目前占地约570平方米,共有专职人员10名,兼职人员1名,其中博士学历3人。样本库目前设有样本制备区、样本质控区、样本储存区(低温区、超低温区和深低温区)等功能区,内有满足样本采集与储存所需的仪器设备,包括超净工作台、低温离心机、-80℃冰箱、-150℃冰箱、液氮罐等。样本储存区设有备用电源与消防设施,并配备24h不间断冷链监测系统、环境监测系统与紧急报警系统,保证样本储存的安全性与稳定性(图1)。

**软件设施** 生物样本库发展已从“以样本为中心”转变为“以数据为中心”,最终形成综合性生物信息资源平台,这样才能够更好地为科学研究服务,便于科研人员探讨生物样本所涉及的医学伦理、临床沟通及社会问题<sup>[10]</sup>。样本库管理系统软件是生物样本库管理的核心组成成分,主要用于管理存储设备、样本信息及样本出入库的标准化流程。本院样本库采用朗珈同创样本库管理系统,能与院内HIS、LIS系统对接,可以对样本采集、入库、出库、衍生样本再入库进行管理,同时可进行样本信息、捐献者信息、随访信息、临床数据信息、相关科研项目信息、样本实验后衍生物的信息进行及时抓取,保证了样本的实体质量和信息质量。样本库管理系统可通过设定不同的用户角色来对应不同的管理和使用权限,控制样本录入、冻存管核对、样本复核、冻存管转移、用户管理、系统设置等用户活动;可记录每一环节的操作,如用户登录、IP地址、对数据的增减操作等信息;通过“数据库维护计划”对系统内数据自动备份,也支持数据异地备份,保证样本信息安全性。

**样本采集与入库** 3.0版样本库为利益相关者(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,尤其要注意对患者或其他捐赠者的关注<sup>[14]</sup>。复旦大学附属妇产科医院生物样本库的样本捐赠来源主要是在院的患者,因



A: Sample processing area; B: File storage area; C: Sample storage area; D: Sample quality control area.

图1 生物样本库3.0的硬件设施

Fig 1 The hardware facility of the biobank 3.0

此,样本库的样本采集工作必须符合临床工作程序,不能影响医院日常的临床工作,同时还要注意患者的福利和权益。

样本采集前使用者需获得伦理审批及患者知情同意,复旦大学附属妇产科医院对样本的使用执行严格的申请审批流程,设有院级学术委员会与伦理委员会,由专职人员负责管理。伦理通过后样本使用申请者凭借伦理批件至样本库申请标本。我院生物样本库标本采集从需求者的角度出发,充分

尊重患者的自身意愿与知情权,确保入库的每份标本都由患者或家属签署知情同意书。也即在样本采集前,临床医师会与患者谈话,详细解释样本捐赠行为的具体情况,在获取同意的前提下由患者或其家属签署知情同意书。复旦大学附属妇产科医院生物样本库知情同意书已嵌入医院电子病例中,可直接于网上填写。同时,朗珈同创样本库管理系统添加了直接上传电子版知情同意书的模块,在样本入库前管理人员会再次核对是否签署了知情同意书(图2)。

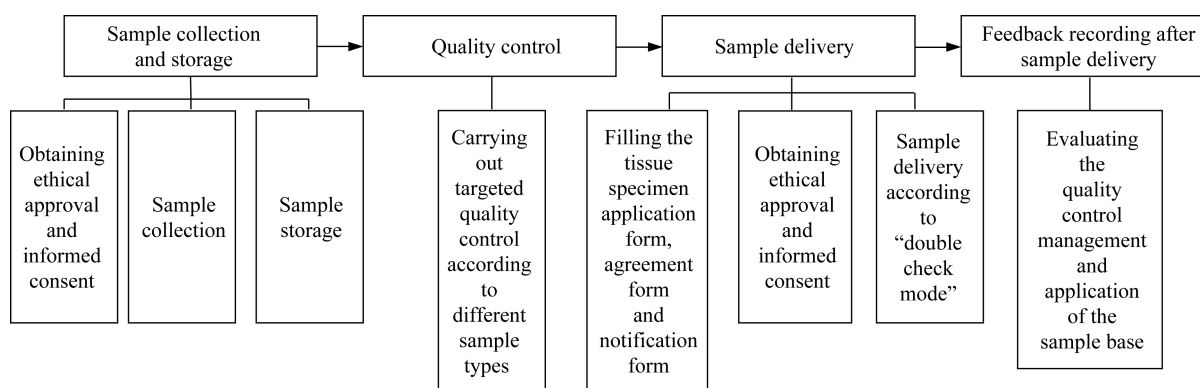


图2 妇产科专科生物样本库3.0版工作流程图

Fig 2 Workflow diagram for obstetric and gynecologic biobank version 3.0

目前样本库的收集范围涉及妇科肿瘤、高危妊娠等多个病种,包括血清、血浆、血细胞等十余种样本类型:妇科肿瘤样本采集根据肿瘤类型的不同参照相关的标准取材流程并在病理医师的指导下进行;胎盘样本分别进行胎盘胎儿面和母体面的采

集,每一面收集3个胎盘组织块,每个 $1\text{ cm} \times 1\text{ cm} \times 0.5\text{ cm}$  ( $0.5\text{ cm}^3$ ),距胎盘边缘至少 $2\text{ cm}$ ,距脐带插入位置至少 $1.5\text{ cm}$ ,避免明显的梗塞和血栓形成区域,同时避免收集结缔组织,将其中的2块放于冻存管中,贴上耐液氮标签并记录病例识别号,立即



浸泡入液氮速冻,随后转移至 $-150^{\circ}\text{C}$ 冰箱中长期保存,另一块一分为二,贴上耐液氮标签并记录病例识别号立即浸泡于RNA later中,置于 $4^{\circ}\text{C}$ 冰箱并于24~48 h之内转移至 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱长期保存;妇科与产科疾病血液标本处理流程一致,1 000 r/min(离心半径173 mm),10 min分别提取血清、血浆和血细胞。

朗珈同创样本库管理系统添加了直接上传电子版知情同意书的模块,在样本入库前,样本库专职工作人员需在样本入库前再次核对知情同意书是否已签署。将样本信息录入样本库管理系统后,系统会根据样本类型生成相关的样本编号及二维条形码,自动为多个样本分配储存位置,完成入库。

**样本质量控制和管理** 3.0版样本库注重样本库的可持续经营,其中生物样本的质量控制是保证其发展可持续性的重中之重<sup>[11]</sup>。复旦大学附属妇产科医院生物样本库首先根据医院的学科特色对朗珈同创样本库管理系统中的样本类型进行规范化的梳理与分类,实现了标本的有序化、标准化和高效化管理。

样本库参照国外的标准化建设指南建立了一套符合妇产科疾病特色的样本库质量管理体系文件,规定了对不同类型样本的质控流程和标准以及样本的抽检方案,主要的质控检测手段包括组织形态学质量检测 and 分子生物学质量检测,形态学的质控针对肿瘤组织,对样本进行病理形态学评估,在镜下观察肿瘤组织病理形态学信息,包括肿瘤成分比例、是否有组织坏死、是否有淋巴细胞浸润等<sup>[12]</sup>。样本库工作人员可提供镜检下肿瘤组织在整张切片中所占的大致百分比,研究者决定申请样本中肿瘤组织百分比的最低限度。以我院宫颈癌队列研究为例,研究者希望获得部分早期宫颈癌患者切片,因此该部分样本中肿瘤组织百分比在30%以上即可满足需求。一般情况下研究者获得的组织中,肿瘤细胞所占百分比 $>60\%$ 。分子生物学检测主要从样本中提取DNA、RNA和蛋白质,检测其浓度、纯度与完整性,提取组织样品中蛋白质浓度均大于 $1\text{ }\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ,总量均大于 $100\text{ }\mu\text{g}$ ,蛋白条带分明,未发生明显降解,可满足后续科研应用<sup>[13]</sup>。

样本库工作人员不仅需要对本样本质量进行定期的随机抽检,还要对本样本信息进行随机抽检。样本信息抽检内容主要包括样本相关临床信息是否正确和完整、是否有随访信息、样本条码是否正确、

实体库与虚拟库的位置是否一一对应、相关样本记录是否完整。以往的随机抽检中,99%以上样本信息完整,样本位置信息正确。

**样本出库** 生物样本使用是建设3.0版生物样本库、保证生物样本库可持续发展的关键环节。为能合理、有效地发挥资源优势,督促样本的使用和产出,样本库工作人员应在样本质量、申请流程与随访管理等方面制定详细制度并严格把关。

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<sup>[2]</sup>。因此,复旦大学附属妇产科医院对样本出库执行严格的申请审批流程,保证样本使用的合法性与合规性。国际合作和与外企共同申请的临床药物试验项目,按照条例要求,须在国家科技部进行许可申请或备案。院内项目申请人首先根据项目需要确定拟申请的标本类型和标本数目,填写样本申请书、协议书及告知书;然后将材料提交到学术委员会、伦理委员会及人体生物及人类遗传资源委员会进行审核;如果审核通过,凭伦理批件到样本库申请标本。工作人员会根据申请的具体条件在样本库中进行筛选,然后以“双人双检”模式进行样本出库。为保护样本捐献者的隐私,申请人在拿到标本的同时须签署一份样本保密协议,内容包括:(1)样本申请人、所有的研究成员和研究申办方必须承诺对所有患者的个人资料保密,并保证患者可识别信息身份不会透露给研究小组以外的成员;(2)相关研究结果发表时,将不会披露患者的任何资料,除非获得患者的书面许可;(3)患者的资料及档案须妥善保管,必要时接受政府管理部门或伦理委员会成员的审查;(4)如患者信息出现泄露,申请人需要承担相应的责任。

**样本出库后使用反馈和管理** 出库标本使用情况反馈是建立和维持3.0版本生物样本库可持续发展的重要部分,也有利于评估样本库的质控管理和应用情况<sup>[15]</sup>。复旦大学附属妇产科医院生物样本库要求样本使用者在获得标本的6个月内向样本库工作人员告知样本使用情况。通过充分沟通和及时反馈,能帮助样本库工作人员及时纠正工作中可能存在的问题,例如:本院某课题组申请RNA later冻存的白细胞进行基因组提取方面的科研工作,在标本使用过程中发现白细胞的质量不错,但单管的量一次用不完,反复冻融的操作在一

定程度上又会影响实验结果。经课题组的使用反馈,样本库工作人员及时作出调整,在后续保存白细胞的过程中,会酌情根据白细胞的数量进行少量多支的分装,避免样本资源的浪费。因此,根据样本需求方的反馈随时对样本库3.0版的运营模式和 workflows 进行调整是提升样本使用价值、改进样本库工作的有效手段。

## 结 果

**建成针对性采集为主,综合性采集为辅的3.0模式生物样本库** 过去的4年间样本库多次参与了本院的出生队列研究,出生缺陷研究,以及卵巢癌、宫颈癌和内膜癌的科研专项研究等多个科研项目。2022年样本库队列研究入库标本占总入库标本数量的81%(图3)。生物样本库现储存妇科肿瘤样本14 433例,妊娠合并疾病样本4 233例,共计18 666例;共接到获得伦理批准的申请80份,出库血液及组织样本约为5 382例。经质控、质量复核标准,本院样本库于2021年7月通过中国人类遗传资源保藏审批(国科遗办审字[2021]BC0036号)。下一步将参照CNAS-CL10生物样本库质量和能力认可规则,进一步全力提升质量控制体系,并建立健全的质控体系。

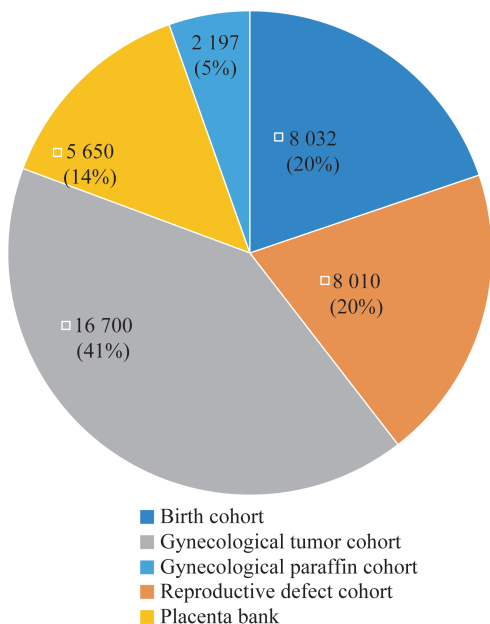


图3 2022年各队列研究在样本库3.0版中所占比例

Fig 3 Proportion of each cohort study in the biobank 3.0 in 2022

**建成临床信息完善的样本信息库** 我院生物样本库3.0版信息管理平台安全对接医院LIS、HIS系统及医院信息平台,建立了高质量及完备的信息系统。截至2022年11月,该信息系统存储了所有样本的临床信息与相关的知情同意书,以及患者的临床信息。

## 讨 论

复旦大学附属妇产科医院作为一所大型三甲妇产科专科医院,具有发展妇产科专科生物样本库得天独厚的条件。历经多年的发展,我院样本库也由最初的1.0版本、2.0版本转变为如今的3.0版本为主导的模式。转变模式后,我院样本库取得以下成果:(1)多次参与出生缺陷、卵巢癌、宫颈癌及内膜癌等多个队列研究项目,助力研究人员发表SCI论文120多篇,申请课题39项,获得专利5项,提高了标本的利用效率,保证了样本库的可持续经营;(2)为建设我院的智慧医院与科研全程系统管理平台提供了坚实基础;(3)通过了中国人类遗传资源保藏审批,根据人类遗传资源管理及使用规范做到凡是涉及生物样本的活动都做到有法可依、有法必依。但目前样本库仍存在问题,比如:样本库的认知度不够、管理机制与质量控制体系没有统一标准、可持续发展模式仍在摸索等。标准化、规范化生物样本库的建立是目前转化医学和精准医学研究和发展的关键环节。针对这些薄弱环节,我们认为可以从以下几个方面开展工作。

**提高生物样本库的社会认知度** 我国的患者与民众普遍对自身权益缺乏认识,甚至本院的临床研究人员对样本库的建设与应用的权益及风险也认识不足,潜意识认为伦理批准与样本申请的流程较为繁琐或者样本库储存的标本不符合自己的需求,因此“望而却步”。自从我院生物样本库转型为3.0版本为主导的模式,可针对性地采集申请者的所需样本,在提高样本使用效率的同时,也为临床研究人员提供了更便捷的服务。因此,未来应该多渠道多方法地提高生物样本库的社会认知度,比如定期的学术会议、沙龙和新媒体宣传等,让大众尤其是患者及家属,临床医师和研究人员更多地了解生物样本库的功能和价值。

**完善生物样本库质量控制体系** 样本质量直

接关系到申请者科研数据的准确性,而影响样本质量的因素非常多,如何不断完善样本库的质量控制体系至关重要。我院样本库3.0版定期将采集的病理组织切片随机抽取一定数量进行组化染色,对样本进行病理形态学评估,同时镜下观察切片的肿瘤成分比例、是否有组织坏死、是否有淋巴浸润等并拍照留存,及时发现问题并解决问题,为之后的临床样本取材积累经验。目前我国尚未建立可供参考的国家级妇产科生物样本库,因此从事样本库建设的工作人员应该不断学习,完善样本采集流程,使样本库工作流程更科学、更贴近于临床和科研需求。

**促进转化医学应用,探索可持续发展模式** 国内样本库建设逐年加快,但相应的研究成果产出与样本库采集标本量增长速度并不相符,生物样本库的利用率低导致许多样本并未使用,且在长期保存中损耗,不利于样本库的可持续发展。在完善自身样本库建设的同时,一定程度上通过样本共享和开放数据库的应用,可提高样本利用率,稳定投入与产出的平衡状态是实现生物样本库可持续发展的根本。生物样本资源的价值实现主要体现在为临床应用和科学研究提供基础保障,促进临床研究从转化医学向精准医学迈进。

近年来,我国妇产科专科生物样本库发展迅速,但仍有许多问题亟待解决。本文概述了妇产科生物样本库3.0版本的建设过程,从生物样本的规范采集、入库、质控和出库等环节,以及硬件设施和软件建设等要素进行了讨论,指出了妇产科专科样本库建设中存在的问题,并提出了相应的建议,希望为同类妇产科专科生物样本库的建设提供参考。

**作者贡献声明** 张赛 数据统计,论文撰写。吴静,周佳宜,于焕镐,尹元 数据采集。赵洪波 论文构思和修订。

**利益冲突声明** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

[1] 赵小燕,裴宇盛,高华.生物安全样本库的发展、应用现状

- 与探讨[J].中国医药生物技术,2021,16(4):378-382.
- [2] 刘峙雅,葛瑞钦,徐庆华.我国生物样本库的研究进展[J].现代医药卫生,2021,37(5):759-763.
- [3] 李倩,金莉萍,周学迅.我国生物样本库运营规划现状[J].协和医学杂志,2018,9(3):271-276.
- [4] SIMEON-DUBACH D, WATSON P. Biobanking 3.0: evidence based and customer focused biobanking [J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(4-5):300-308.
- [5] VAUGHT J, ROGERS J, CAROLIN T, et al. Biobankonomics: developing a sustainable business model approach for the formation of a human tissue biobank [J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2011, 2011(42):24-31.
- [6] LEBLANC J, DEE S, BRAUN L, et al. Impact of a Permission to Contact (PTC) platform on biobank enrollment and efficiency [J]. *Biopreserv Biobank*, 2013, 11(3):144-148.
- [7] 杜莉利,郜恒骏.生物样本库可持续性发展的探讨[J].转化医学杂志,2019,8(5):274-276,281.
- [8] CIABURRI M, NAPOLITANO M, BRAVO E. Business planning in biobanking: how to implement a tool for sustainability [J]. *Biopreserv Biobank*, 2017, 15(1):46-56.
- [9] 张林,姚品芳,刘媛媛,等.湖北省肿瘤医院3.0版肿瘤生物样本库的建立与管理[J].中国肿瘤,2021,30(1):48-53.
- [10] 张倡铭,边月红,张欣,等.生殖专科生物样本库建设探讨[J].现代医药卫生,2022,38(3):531-533.
- [11] DOUCET M, YUILLE M, GEORGHIOU L, et al. Biobank sustainability: current status and future prospects [J]. *J Biorepos Sci Appl Med*, 2017, 5:1-2.
- [12] ZIMPRICH A, GARRETT L, DEUSSING JM, et al. A robust and reliable non-invasive test for stress responsivity in mice [J]. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8:125.
- [13] ZHAO Z, ZHANG L, GUO XD, et al. Rosiglitazone exerts an anti-depressive effect in unpredictable chronic mild-stress-induced depressive mice by maintaining essential neuron autophagy and inhibiting excessive astrocytic apoptosis [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10:293.
- [14] 乐晶晶,周学迅,姚海嵩,等.生物样本库发展现状及伦理问题探讨[J].中国科学:生命科学,2020,50(12):1464-1474.
- [15] 郜恒骏,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.

(收稿日期:2022-01-11;编辑:张秀峰)