

人类遗传资源保藏活动管理研究

——以北京友谊医院为例

张 允 陈奕霖 李秀红

(首都医科大学附属北京友谊医院科研实验中心, 北京 100050)

摘要: 探讨《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》颁布以来医疗机构的人类遗传资源保藏活动。介绍北京友谊医院在推进院级样本库管理的一些设想和陆续开展的工作, 包括组织管理、制度建设、技术提升、信息安全管理、应用与共享策略等方面, 以期通过标准化和规范化的强化管理, 确保人类遗传资源的合法获得和使用, 保障未来更好地支撑科学研究及相关开发活动。

关键词: 人类遗传资源; 资源保藏; 样本库; 管理条例; 质量管理体系

中图分类号: R394

文献标识码: A

DOI: 10.3772/j.issn.1674-1544.2020.02.003

Research on the Management of Human Genetic Resource Conservation Activities

—Take Beijing Friendship Hospital as an Example

ZHANG Yun, CHEN Yilin, LI Xiuhong

(Research and Experimental Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050)

Abstract: This article discusses the thoughts on biobanking of human genetic resources since the promulgation of the regulations on human genetic resources management of the People's Republic of China, and introduces some ideas and successive works of the medical institution where the author works in promoting the management of hospital-level biobank, including structure and personnel, management system and technology enhancement, information security and management, application and sharing strategies, etc. It is hoped that through strengthening standardized management, we could ensure the legal acquisition and usage of human genetic resources, so as to better support scientific research and related development activities in the future.

Keywords: human genetic resources, resource preservation, biobank, management regulations, quality management system

0 引言

生物样本库是实现转化医学与精准医学的重要源头与关键环节之一, 是生命科学研究和生

物医药产业链的重要一环。随着精准医学计划和“健康中国 2030”战略规划提出, 生物样本库迎来了难得的发展机遇^[1]。近十年来, 我国在生物样本库的建设上得到了爆发式发展。由中国医

作者简介: 张允 (1980—), 女, 首都医科大学附属北京友谊医院样本资源库主任, 研究方向: 样本库管理和科研管理 (通信作者); 陈奕霖 (1991—), 女, 首都医科大学附属北京友谊医院初级研究员, 研究方向: 样本库质量管理; 李秀红 (1986—), 女, 首都医科大学附属北京友谊医院助理研究员, 研究方向: 样本应用与转化。

基金项目: 北京市医院管理局消化内科协同发展中心协同创新支撑体系建设项目“消化系统临床样本资源网络建设与协同发展研究”(XXX0103)。

收稿时间: 2019年9月2日。

药生物技术协会组织生物样本库分会于2018年公布的中国生物样本库年鉴数据可知,在全国范围内具有一定规模且持续稳定发展的生物样本库有近80个,这些样本库多数已建成5~10年。样本库正经历着从分散无序到组织有序,从封闭到开放转化,从无标准到国家标准待发布,从缺乏质控体系到开展室间质评。正如周琪院士所讲,“未来基于人类遗传资源在各个学科和领域的科学、技术、转化和应用都将迎来快速发展期,带来的挑战和压力也前所未有的”。我国有大量的、丰富的人类样本资源,获取较为容易,在技术落后的时代促进了国际合作的科学研究。合作形式多为我方提供样本、外方提供资金和技术平台,主要是由我方人员将样本随身带出境开展研究或者外方机构在我国境内采集人类样本等开展科学活动,而大量的研究结果则留在外方科研机构。这看似蓬勃发展的国际合作,却带来了极大的风险。

我国系统而全面的人类遗传资源管理始于1998年。这一年,出台了第一个人类遗传资源管理的法规文件《人类遗传资源管理暂行办法》,对管理体制、国际合作和出境活动的审批程序进行了规定,填补了我国人类遗传资源管理的空白。为了改善人类遗传资源的管理现状,提高监管部门对人类遗传资源的监督管理能力,国务院和科技部先后于2013年和2015年分别发布了《人类遗传资源管理条例(征求意见稿)》和《人类遗传资源采集、收集、买卖、出口、出境审批行政许可事项服务指南》,强化了人类遗传资源的全过程管理^[2]。然而其管理方式仍是主动申报,事后监管,缺乏处罚措施,再加上部分科研工作者对遗传资源的保护意识相对薄弱,致使一些非法获取遗传资源的“科学活动”时而见诸报端。2019年5月,国务院出台了《中华人民共和国遗传资源管理条例》(以下简称“《条例》”),并于2019年7月1日起施行。这一政策法规的出台对于规范我国人类遗传资源活动是必要的也是及时的。人类遗传资源管理是国之科技战略,在不断变化的形势下,对人类遗传资源的采集、

保存及应用提出了新的要求。该《条例》出台前,我国样本库主要以专项库、研究者库以及一些大型综合医院的院级库^[3]等呈现。这些样本库虽存在于医疗机构中,但很少由医院直接管理,而往往由采集者或项目负责人进行处置,普遍存在组织结构不明、管理制度不完善等问题,导致遗传资源的流出不受控,无法实现闭环管理,也给《条例》的实施带来诸多的困难。医院是最容易接触到人类遗传资源的医疗机构。加强医疗机构对人类遗传资源的管理,是贯彻落实《条例》的关键。

首都医科大学附属北京友谊医院在人类遗传资源的管理方面进行了有益的尝试,取得了一定的经验。对照《中国人类遗传资源保藏技术规范(试行)》(以下简称“技术规范”)的要求,再结合国际标准ISO/DIS 20387(General Requirements for Biobanking,生物样本库的通用要求),北京友谊医院对样本库进行自查,逐条分解并细化自查指标和评价依据,自查后对存在的不足进行了客观因素的分析,提出了改进办法,对提升能力水平、控制资源质量具有重要的作用。

本文将结合人类遗传资源管理的现状以及北京友谊医院自查发现的问题,对人类遗传资源的保藏和管理提出建议。

1 现状及存在问题的分析

1.1 资源保障和管理

按照《条例》规定,开展采集和保藏人类遗传资源活动的机构应“具有负责人类遗传资源管理的部门”。根据科技部中国人类遗传资源管理工作办公室的要求,北京友谊医院结合实际情况,建立了完善有效、切实可行的管理模式,构建了管办分开的组织架构。医院科技处组建了人类遗传资源管理办公室(以下简称“院人遗办”),设立人遗管理岗1人,负责机构内所有人类遗传资源相关活动的监督和行政审批报备的辅助工作。而样本保藏工作仍由医院样本资源库(以下简称“院样本库”)负责,作为机构内人类遗传资源保藏活动开展的技术支持部门,负责遗

传资源的处理、存储和出入库工作，并设立了专业委员会对重大事项进行决策。

北京友谊医院制定并认真宣传贯彻《人类遗传资源采集、保藏和应用的管理制度》，对资源保藏情况开展了摸底调研工作（仅限于保存在适宜环境条件下用于未来科学研究的来源合法的人类遗传资源，不包括实验室检测后按照法律、法规要求或临床研究方案约定的临时存储的样本，也不包括为临床诊疗、采供血服务、为研究要求而临时存储的样本等），重点考察分散在科室的样本库情况，针对场所、设施、设备、生物安全和信息流动等情况进行评估，根据风险大小再结合实际工作情况探讨应对措施。具体措施：一是对风险较大的样本库要求其盘点并纳入医院样本库统一管理；二是对管理规范并设有专人管理的样本库可继续沿用并向院人遗办报备，接受院人遗办的监督，接受院样本库的技术管理；三是对场地设施设备硬件条件具备但缺乏专人管理的样本库管理权移交给院样本库，逐步实现历史样本的迁移和新采集样本直接入院样本库的过渡方式。在评价时，应充分考虑现有工作人员专业能力、设施设备老化状况、院样本库的容纳能力、历史样本质量评价和遗传资源信息管理情况等要素，若进行样本迁移，还应制定应急预案，保护样本的安全、生物的安全以及转运工具的安全，并对突发事故采取应对措施。

目前，北京友谊医院自部署人类遗传资源管理的相关工作以来，各学科带头人的科室库已陆续移入院样本库，项目负责人也积极向院人遗办咨询并进行了临床研究的数据库以及国际合作项目的报备工作。

1.2 组织和人员管理

按照《技术规范》的要求，应保障样本库有稳定的场地保藏，若是公共实验室应保障生物安保、生物安全等为可控状态。然而不少医疗机构仍存在样本库场地与机构研究室重叠、人员频繁穿梭等问题。面临挑战，医疗机构可采用总库常关闭，过渡库专人专区管理，并安装电子监控设施，以加强安保工作。

标准操作流程是样本库的工作依据。北京友谊医院在对照《技术规范》的 2.3 款逐一核对应后，发现操作人员对于发生频率较低的流程容易疏忽或简化，如包装与运输、日志管理等流程。因此今后应注意加强行业现行规范和国际标准的动态，每年对现有工作流程进行查缺补漏，优化 SOP 并严格执行，同时要对不同岗位的员工开展强化培训，并且还要高度重视公正性，充分评价公正性受到损害时可能带来的风险，组织开展影响公正性的因素分析，找准根本原因并采取相应措施。

《技术规范》在组织结构方面要求明确管理人员和技术人员，明确岗位和授权管理。目前，在医疗机构中，样本库是辅助性资源技术平台，暂无学科支撑，工作人员构成不尽合理^[4]，仍存在较大的人力资源缺口和人员不稳定的问题，往往出现一人多岗的现象，导致权限管理存在风险。另外，北京友谊医院在自查中还发现基层工作人员对样本库的保密性和公正性的认知不高，因此应不断对基层工作人员加强教育，不能仅停留在入职上岗前签署的保密性和公正性承诺书上。

1.3 资源质量控制及技术保障

1.3.1 存储

存储是样本库的基础能力。按照《技术规范》4.1—4.3 款的要求，存储环境必须是合理和安全的。而样本库工作人员应保障存储条件是基于研究需求出发可以满足最终保藏目标的，必要时在临床样本库的设计和建前期要结合机构现状和条件（包括场地、未来容量、冷媒方式、资金及长久性等）进行充分论证，同时考虑到各利益相关者的利益需求^[5]。

北京友谊医院的样本库近 3 年来增长迅猛，为此采用了“严进促用”的方针，对于拟入库的样本，需要填写申报表，包括资助项目情况、研究目标、预计例数和份数等，审批核定后方可开展样本采集与保藏。近 10 年来，样本库保藏的关键设备随着自动化技术的应用而发生着日新月异的变化。在医院的 5 年规划中，申请了合理扩

容样本库，并制定了新旧存储设备更迭的方案。但是无论存储方式如何，都应考虑突发情况下样本资源转移方案，包括可支配的场地、转移方式与条件保证、物流工具或可信任的第三方等。

1.3.2 标识

样本标识是开展追溯的唯一媒介。对于较为成熟的样本库，标识的唯一性是较易实现的，但对于多中心分别存储的样本，由于各机构自行编码可能在集中应用时带来标识不唯一的风险。这就应在前期设计时予以考虑，增加特异识别码并进行描述。另外，标识要清晰和保障在特定处理和存储环境下的持久性，而是否能保障追溯链条完整，主要取决于样本整个生命周期中对关键环节信息的采集和登记工作。按照《技术规范》6.1款的要求应至少满足对获取、接收、存储和运输的记录。因此，应根据需求进行事先设计，识别待追溯的相关信息，而这些信息应是易获取的、不影响样本质量又可满足追溯需求的。

1.3.3 质量控制

人类遗传资源具有有限、宝贵、不可逆等特征。作为资源的“生产者”，样本库主要职能是输出高质量的符合研究和开发要求的遗传资源。一些国家和地区发起的研究者组织重视生物样本库质量控制体系的建立，拥有探索一致的样本质量控制方法和计划，如欧洲生物样本库联盟^[6]、卢森堡联合生物样本库。但迄今为止，国际及国内相关组织尚未形成公认的专门针对生物样本库的国际标准化质量控制体系^[7]。

因此，在建立样本库质量计划时应考虑研究目的、检测方法和成本。特别是在院样本库层面，更应根据研究者需求制定样本质量控制方法和指标，其质量控制记录应良好保存以便在后续样本应用时提供依据。在创建质量控制计划时，往往更容易聚焦在样本生物学水平的质量检测，而忽视了其内涵的遗传资源信息的质控工作。鉴于此，样本库的信息质量控制体系至少应包括安全和隐私保护、关联信息的准确性和完整性以及一致性、出库样本信息质量评估等方面^[8]。对信息记录的完整性评价一般可通过信息系统予以实

现；对于准确性和一致性可以通过定期追溯和出库反馈进行间接评价；对于数据安全和隐私管理可通过互联网物理隔离、数据加密脱敏等技术手段予以实现。质量控制是发现不合格品的主要途径。当出现不合格样本时应有对应策略，要有明确的放行或销毁标准。同时，还应积极与样本采集者、研究者、资助者等相关方积极沟通，以确保信息通畅并及时调整保藏方案。

在《技术规范》7.5款提出，样本库可将质量控制工作委托给具有检验检测能力的实验室进行，若样本库与其他实验室发生委托关系，需要对委托机构的资质和能力进行客观评价，并签署协议。质量工作是样本库重中之重。北京友谊医院的样本库配有相应的设备和人员，并制定了明确的质量控制技术标准流程，质量控制人员负责对关键设备进行定期校准和维护，从而保障了质量监测能力。

1.3.4 销毁

《技术规范》8.1款明确提出，样本库应制定销毁流程，对于销毁工作明确了流程和方法。在实际工作中宜视销毁原因的不同，如样本不合格、研究者发起、捐赠者发起，在处理流程上区别处理。往往是生物材料和相应信息的销毁也可能不一致。因此，样本库应根据实际情况自定合理的流程。

针对实施销毁时操作流程和安全性容易被疏忽的问题，北京友谊医院样本库在销毁执行前要求提交审批时要写明原因，在销毁执行中现场要有监督人执行销毁。销毁过程的记录长期保管，且销毁后其样本编号可被追溯。

1.3.5 信息系统改造

北京友谊医院样本库为更高效地了解出库样本流向，在样本出库申请系统中，增添了样本去向登记，要求出库的样本及信息使用应获得伦理委员会的审批，并提示是否涉及国际合作，如有须申报科技部中国人类遗传资源管理工作办公室，得到审批后方可执行出库。

1.4 依法合理利用资源

按照《条例》要求，拟开展采集和保藏的

机构应向科技部进行申报，申报内容至少包括基本情况、拟开展采集和保藏样本情况、类型数量等，在申报时机构可根据其能力和规模并结合近期样本动态情况合理进行样本量预估，依次进行采集和保藏的申报，当病例或样本数量及类型增加时应再次进行报备，并按照规定每年向科技部提交年度报告。

随着转化医学的飞速发展，临床样本库的作用被逐渐凸显出来^[9]。《条例》第十条明确规定“禁止买卖人类遗传资源”，但也指出“为科学研究依法提供或者使用人类遗传资源并支付或者收取合理成本费用，不视为买卖”，并提示机构在进行样本保藏活动时，应对成本费用进行科学核算，以便在合法提供遗传资源时作为费用依据。另外，《条例》还规定了当人类遗传资源在利用和对外提供进行研究开发时，若涉及国际合作时应经科技部批准，如人类遗传资源材料确需出境的，还需取得科技部出具的出境证明。

2 建议与展望

《条例》出台后，准备或正在开展遗传资源保藏的机构均应积极申报，并通过内部组织管理调整和制度优化，做到覆盖从遗传资源采集到应用的全链条监管，积极开展自我检视和风险管理，加强软硬件建设，重视制度完善与标准化体系建设，从意识上提高认知，以保护和合理利用我国遗传资源为己任。

本文结合北京友谊医院的特点，对医疗机构规范建设和管理样本库提出了一些思考。在我国，还有大学、国有企业、科研院所、内资企业^[10]主导的人类遗传资源库，占比为8%。这些机构在运营模式和样本获得渠道上与医疗机构有较大不同，但作为人类遗传资源保藏活动机构，也须向科技部提交行政审批。

在《条例》颁布实施后，面对机遇和挑战，建议国内各生物样本库至少应有针对性地开展以下工作。（1）摸底院内样本资源现状，特别是历史存在的科室库、项目库，重点关注家族遗传病、罕见病、研究对象大于500人的项目；（2）

积极向上级主管部门申请“人类遗传资源采集活动的行政审批”“人类遗传资源保藏审批”；（3）参照《技术规范》完善自身建设，特别是在基础设施设备、管理制度、遗传资源信息系统等方面，开展风险评估；（4）作为生物样本库的建设者、管理者，是遗传资源的守门人，应认真学习研读和贯彻《条例》内容，同时积极地对周围的医务人员、研究者、可能相关的工作人进行宣教，必要时在机构内开展政策宣贯工作，推进《条例》的落实；（5）在样本首次采集和出库应用时，做到三询问，即是否涉及国际合作、是否涉及遗传资源材料出境、是否涉及遗传资源信息的传输和对外开放，并指导其进行审批或备案。

后续样本库行业还有更多的工作需要探索和深化，包括全流程质量预防和质量策划^[11]、技术方法改良、开展室间比对、学科设置和人才培养等，这些工作都是围绕样本安全、体系受控、质量稳定等方面开展的，是对《条例》更好的贯彻和践行，是样本库专业技术人员对人类遗传资源进行的二次保护。

我国人类遗传资源工作存在地区发展不平衡的特点，各级政府在开展人类遗传资源保护工作中应积极发挥政策宣贯、监督管理的作用，也将促进各级政府统筹规划、合理布局生物医药产业链，为科技创新引领和护航，维护和促进全面公众健康。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 王臻珏, 吴明凤, 王丹蕾, 等. 人类遗传资源审批申请书审核要点解析[C]//2018年中国药学会药物临床评价研究专业委员会学术年会暨临床研究高峰论坛论文集. 2018.
- [3] 王晓民, 郜恒骏. 临床生物样本库的探索与实践[C]. 上海: 上海交通大学出版社, 2017.
- [4] 梁虹, 张育军, 李作祥, 等. 中国人类疾病临床资源样本库建设调研初探[J]. 转化医学杂志, 2015(6): 324-328, 341.

(下转第40页)

- [61] KATZ D, KAHN R. The social psychology of organizations [M]. New York: Wiley press, 1966.
- [62] FAY D, SONNENTAG S. A look back to move ahead: New directions for research on proactive performance and other discretionary work behaviors[J]. Applied Psychology: An International Review, 2010, 59(1): 1-20.
- [63] SPECTOR P E, FOX S. An emotion-centered model of voluntary work behavior: Some parallels between counterproductive work behavior and organizational citizenship behavior[J]. Human Resource Management Review, 2002, 12(2): 269-292.
- [64] 林玲, 唐汉瑛, 马红宇. 工作场所中的反生产行为及其心理机制[J]. 心理科学进展, 2010, 18(1): 152-161.
- [65] ROBINSON S L, BENNETT R J. A typology of deviant workplace behaviors: A multidimensional scaling study[J]. Academy of Management Journal, 1995, 38(2): 555-572.
- [66] CHEEK J M, TROPP L R, CHEN L C, et al. Identity orientations: Personal, social, and collective aspects of identity[C]. The 104th Annual Convention of the American Psychological Association, Los Angeles, California, 1994.
- [67] 张舜. 大学生村官的身份认同研究[D]. 上海: 华东政法大学, 2010.
- [68] 夏四平. 农民工社会认同的特点研究[D]. 重庆: 西南大学, 2008.
- [69] NAVARRO A D, FANTINO E. The sunk-time effect: An exploration[J]. Journal of Behavioral Decision Making, 2009, 22(3): 252-270.
- [70] 相鹏. 沉没努力效应的实验研究[D]. 武汉: 华中师范大学, 2014.
- [71] BORENSTEIN S. Selling cost and switching costs: Explaining gasoline margins [J]. Rand Journal of Economics, 1991, 113 (22): 354- 369.
- [72] 肖争艳, 刘凯. 中国城镇家庭财产水平研究: 基于行为的视角[J]. 经济研究, 2012, 4(4): 28-41.
- [73] 马莉莉, 李泉. 中国投资者的风险偏好[J]. 统计研究, 2011, 28(8): 63-73.
- [74] TANGIRAL A S, RAMANUJAM R. Employee silence on critical work issues: The cross of level effects of procedural justice climate [J]. Personnel Psychology, 2008, 61(4): 37-68.
- [75] YANG J X, DIEFENDORFF J M. The relations of daily counter-productive workplace behavior with emotions, situational antecedents, and personality moderators: A diary study in HongKong [J]. Personnel Psychology, 2009, 62(2): 259-295.
- [76] ROBERT B C. The psychology of persuasion [M]. New York: Harper Collins press, 2000.

(上接第21页)

- [5] 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(2): 85-89.
- [6] MORA M, ANGELINI C, BIGNAMI F, et al. The EuroBioBank Network: 10 years of hands-on experience of collaborative, transnational biobanking for rare diseases[J]. European journal of human genetics: EJHG, 2015, 9(9): 1116-1123.
- [7] 窦为娟. 生物样本库的质量控制[J]. 医学研究生学报, 2018(1): 92-97.
- [8] 张倩倩, 刘艳红, 胡月. 基于样本库管理系统的信息质量控制[J]. 医学信息, 2018, 31(7): 3-6.
- [9] 郭义雄, 张妍乐, 何梅, 等. 临床生物样本库发展的机遇与挑战[J]. 健康大视野, 2019(11): 10.
- [10] 许靖曼, 周一峰, 张小燕, 等. 中国生物样本库资源管理与应用现状分析[J]. 实用器官移植电子杂志, 2017(6): 448-451.
- [11] 周君梅, 张勘. 院级生物样本库管理的全流程质量控制分析[J]. 中华医学科研管理杂志, 2017(2): 90-93.