



精准医学时代的华西生物样本库建设现状及未来展望

谭维维¹, 李淑君¹, 樊萍¹, 姜兰¹, 陈蕾^{2*}, 黄伟^{1,3*}

1. 四川大学华西医院生物样本库, 成都 610041;

2. 四川大学华西医院神经内科, 成都 610041;

3. 四川大学华西医院中西医结合中心, 华西-利物浦生物医学研究中心, 胰腺炎中心, 成都 610041

* 联系人, E-mail: leiwei_25@126.com; dr_wei_huang@scu.edu.cn

收稿日期: 2024-01-19; 接受日期: 2024-04-17; 网络版发表日期: 2024-06-06

摘要 生物样本库是生物医学研究的基础设施, 是促进医疗创新以实现精准医学的关键环节, 也是符合国家医学中心建设的医疗创新战略资源平台. 中国生物样本库建设与欧美和其他发达国家相比起步较晚, 整体发展水平相对滞后, 目前只有少数顶级研究型医院发展水平较高, 大部分生物样本库缺乏“临床-科研型领军人才”, 欠缺对“生物样本学”学科的深入认识, 导致其发展规模、质量、水平参差不齐. 因此, 亟待建立大规模、规范化、高质量的生物样本库以及支撑其发展的学科体系, 推动研究型医院及其联盟医院的建设, 进而提升中国医疗创新能力. 本文分析了国内外生物样本库发展的特点, 并以四川大学华西医院生物样本库为例, 阐述了该团队对“生物样本学”学科建设的认识 and 理念, 并总结其在临床研究中的支撑作用和应用方向, 提出以有组织地解决重大临床科学问题为导向的国家医学中心医疗创新战略资源平台建设的方案. 最后, 笔者就目前华西生物样本库建设的不足之处提出建议, 也对未来发展的规划进行展望.

关键词 生物样本库, 生物样本学, 医疗创新战略资源平台, 精准医学, 临床研究

人类基因组计划(Human Genome Project, HGP)是人类科学史上的伟大工程, 是与曼哈顿原子弹计划和阿波罗计划齐名的三大科学计划, 被誉为生命科学的“登月计划”. HGP在1985年由美国科学家Sinsheimer等提出, 由多国科学家共同参与, 历时13年, 耗资30亿美元, 于2003年首次完成人类基因测序, 为人类认识自身、掌握生老病死规律、疾病的诊断和治疗、了解生命的起源做出了不可磨灭的贡献^[1]. 伴随着HGP的完成以及基因测序技术的不断发展, 生物医学进入了组

学大数据时代. 大量包括基因和核糖核酸等组学数据的产生催生出了以数据驱动型医疗的需求, 科学家们期待通过由组学大数据得到的新分子和表型的研究能够提供更精确的疾病诊断、更合理的疾病治疗以及更有效的疾病预防^[2]. 这种整合生物医学信息和临床医学的医疗模式也就是精准医疗.

精准医疗的概念最早在2011年由美国科学院发布的《迈向精准医疗: 构建生物医学研究和知识网络及新的疾病分类体系》(Toward Precision Medicine:

引用格式: 谭维维, 李淑君, 樊萍, 等. 精准医学时代的华西生物样本库建设现状及未来展望. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 1050–1060
Tan W, Li S, Fan P, et al. The current status and future prospects of the establishment of West China Biobank in the era of precision medicine (in Chinese).
Sci Sin Vitae, 2024, 54: 1050–1060, doi: 10.1360/SSV-2023-0206

Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease)报告中提出. 精准医疗的本质是利用基因组和蛋白质组学等多种先进的组学技术以及分析方法, 通过大量的样本挖掘特定疾病的生物标志物, 确定与疾病相关的治疗靶点, 实现精准治疗^[3,4]. 2015年1月20日, 美国总统奥巴马在国情咨文中提出将向美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)的“精准医疗计划”提供2.15亿美元的支持, 之后精准医疗概念在全世界范围广泛流行, 中国也迅速制定了多项政策帮助推动国内精准医疗的发展. 2021年, 由美国“All of Us”研究计划以及NIH联合提出的对2030年精准医疗变革的七大机遇中强调了大规模数据源整合的重要性^[5]. 其中基于人群队列研究来源的多组学数据是实现精准医疗的重要组成部分. 因此生物样本库是实现精准医疗的重要路径和资源平台. 疾病的研究和分析需要高质量、大规模的生物样本来支撑, 尤其在癌症早期诊断的研究中, 生物样本被用于各种早期生物标志物的发现, 同时还用于验证新的癌症检测方法的准确性, 进而实现癌症精准治疗的目标^[6].

20世纪以来, 各个国家或地区根据自身特点, 相继建立了一批具有国际影响力的、有不同研究类型和管理模式的队列样本库、专病库和国家库(表1)^[7~19]等, 并在各自研究领域产出突出成果, 对人类健康做出重大贡献. 其中, 最具代表的为英国生物样本库(UK Biobank, UKB). UKB采集血液以及尿液样本相继开展常规和新型生物标志物以及多组学检测, 结合流行病学、体格测量、影像学检查以及包括个人基本信息、生活方式、习惯偏好等在内的问卷调查等信息, 为研究人员更好地理解各种疾病(包括癌症、心脏病、中风、糖尿病以及痴呆等)的发生以及开发新的治疗方法提供了庞大的数据支持. 有统计显示, 依托UKB的研究数据发表的科研论文仅2021年就达1700篇^[7], 迄今累计在*Nature*、*Science*、*Cell*、*Nature Genetics*等期刊发表20余篇、在*The Lancet*、*JAMA*、*The British Medical Journal*等发表20余篇^[20], 足以体现生物样本库对科学研究的重要性^[21]. 中国慢性病前瞻性研究队列(China Kadoorie Biobank, CKB), 是中国与英国的合作项目. 该项目从2004年开始, 在中国10个地区招募了超过50万人的志愿者, 是目前世界上最大的前瞻性队列之一. 该项目收集血液样本的实验室检测数据、

问卷以及随访数据, 从遗传、生活方式(饮食、吸烟、喝酒、睡眠等)、生活环境等环节展开对中国人群慢性病和老龄化等方面的相关性研究^[22]. 根据CKB官网(<https://www.ckbiobank.org/>)收录的科研成果, 截至目前, 通过CKB发表的论文已超过1400篇. 而另一项由中国独立开展的以20~80岁常住居民为基线框架, 构建中国人群遗传资源的大型队列—泰州队列, 在2007年启动, 目前已完成20万人的招募和持续随访. 泰州队列研究项目采集的遗传材料种类多, 基线问卷信息和随访信息涉及面广, 为中国慢病的发展和防控以及疾病与生活方式、环境、遗传因素等交互作用提供了大量的数据支撑. 近年来, 泰州队列加强与国内科研单位和企业合作, 共享了包括流行病学调查、各类组学检测的上万条数据, 发表论文200篇以上. 在肿瘤的早期诊断上, 发现通过检测患者血液中的甲基化信号能比临床诊断提早4年, 为中国慢性疾病的诊断和防控作出了技术性的突破^[23,24]. 因此, 精准收集的人类遗传材料、组学数据、随访信息等必将为实现人类健康福祉提供强大的资源.

本文基于精准医学时代的全面到来的契机, 从“生物样本学”学科发展的角度, 分析国际和国内生物样本库发展的特点, 并以四川大学华西医院生物样本库, 又称华西生物样本库(West China Biobank, WCB)的建设发展历程为例, 阐述WCB团队对学科建设的认识和理念, 并系统性总结WCB在四川大学华西医院临床研究中的支撑作用和建设成效, 提出以有组织地解决重大临床科学问题为导向的生物样本库建设方案.

1 国际和国内生物样本库发展现状和特点

各国生物样本库发展的模式和特点与该国的政治体制和医疗体制等息息相关. 以欧洲、英国、美国、澳大利亚、日本、韩国等发达国家为主的生物样本库以政府公共投入和慈善机构捐款以及第三方机构运营的队列研究为主, 有较强的市场化驱动背景(制药工业是主要驱动力), 相关临床数据质量高, 样本流动比较灵活、利用率高^[25]. 在中国, 医疗机构是获取遗传资源的主体, 因此大部分生物样本库是依托医疗机构进行建设. 党的十八大以来, 中国加快了国家科技重大专项的实施, 启动了国家临床医学研究中心建设, 为推动临床医学研究注入了政策红利^[26]. 近十多年来,

表 1 国际高质量研究型生物样本库示例

Table 1 Examples of international high-quality research biobanks

名称	研究地点	建立时间	招募人数	随访时间 (年)	主要研究方向	参考文献
英国生物样本库	英格兰、苏格兰、威尔士	2006	500000	终身	癌症、心血管疾病、中风、糖尿病、痴呆等	[7]
欧洲癌症与营养研究的前瞻性调查	法国、德国、希腊、意大利、荷兰、西班牙、英国、瑞典、丹麦、挪威	1992	521000	15	癌症、心血管疾病、2型糖尿病、死亡率、健康老龄化问题	[8,9]
生命线队列(https://www.life-lines.nl/)	荷兰	2006	167000	>30	健康老龄化问题	[10,11]
德国国家队列	德国	2014	200000	25~30	癌症、心血管疾病、糖尿病、神经系统疾病、精神疾病等	[12,13]
弗雷明汉心脏病研究(https://www.framinghamheartstudy.org/)	美国	1948	15448	10~65	心血管疾病	[14,15]
护士健康队列(https://nurseshealthstudy.org/)	美国、加拿大	1976	337700	终身	癌症、心血管疾病、绝经后肥胖、健康老龄化问题、老龄化社会的心理问题等	[16]
基于日本公共卫生的前瞻性研究(https://epi.ncc.go.jp/en/jphc/)	日本	1990	255805	>20	癌症、心肌梗死、中风等	[17]
韩国基因组和流行病学研究	韩国、中国、越南、柬埔寨	2001	229721	3~17	心血管病、2型糖尿病、高血压、代谢综合征、肥胖	[18]

a) 表格修改自文献[19]

中国生物样本库飞速发展, 从遗传资源的管理、伦理审查、标准规范的完善、网络平台的搭建、人员专业技术的培训以及对外合作等方面不断加强和促进样本库的建设、管理及利用^[27]。目前, 国内样本库的建设模式多以医疗机构自筹经费和/或政府出资进行建设, 由医疗机构、学校和/或学术研究机构运营为主, 多呈现队列项目分散, 大都缺乏完善的顶层设计, 经费不足, 与企业合作不充分, 样本流动有壁垒等特点, 但因举国体制带来的快速发展机遇, 逐渐由多而分散开始走向集中化。

2 WCB的发展历程

2008年, 四川大学华西医院着手筹建华西医院疾病组织标本库。同年, 医院签批成立华西医院生物资源中心, 由疾病组织标本库、病理科、检验科联合组成, 共同负责建立和完善生物资源中心的管理体系、实施资源中心建设的具体工作以及承担全院生物资源的采集和管理。2009年6月, 经医院科研管理委员会和伦理委员会批准, 疾病组织标本库开展肿瘤患者手术后组织样本采集, 由此拉开生物样本库发展的序幕。

生物样本库建设伊始仅有3名直属专职人员, 配套专用活动场所220 m²(其中手术组织样本采集室20 m², 样本预处理、质量控制和储存区150 m²), 能满足30万份样本的超低温储存。在2009~2015年期间, 生物样本库先后获得科学技术部支撑计划、研发计划重点项目、重大专项以及国家自然科学基金面上项目等支持, 将专用场地扩大到最初的近10倍, 完成了初具规模的人员、基础设施及软硬件设备的配置。

2018年, 疾病组织标本库更名为WCB。WCB与临床研究办公室、伦理办公室组成新成立的临床研究管理部的内核圈, 协同国家老年医学研究中心、中国临床试验注册中心/循证医学中心、干细胞临床研究机构、化妆品评价中心、大数据中心、临床试验中心及临床协调员团队, 共同为华西的临床研究从理念、政策、法规、伦理、管理、设计、执行及基础设施保障等打下扎实的基础。2018~2022年间, WCB在诸多方面取得了长足的进步与发展, 包括管理体系的构建与运行、基础设施的高标准建设、专业人员结构的调整及培养、生物样本库学科建设的推广等。具体举措包括建设医学生物安全二级实验室, 搭建病理实验平台及活细胞、类器官平台, 以满足临床研究中对不同样本

的处理和研究需求. 在样本库建设方面, 以双一流优秀学科、专病中心、优势单病种为依托, 搭建以高原病、地方病和罕见病为主的特色样本库, 并大力发展生物样本分析前质控. 此外, WCB设立了“生物样本库概论及其在临床科研中的应用”博士生选修课程, 并开创性地提出了“生物样本学”专职科研技师规范化培训计划, 为国家医学中心医疗创新战略资源平台建设打下了坚实的基础, 初步形成了相对完整的“生物样本学”学科体系.

2.1 WCB对“生物样本学”学科的总体认识

基于中国人类遗传资源的管理规定和保护、医学科学研究发展的需要、生物资源对国防安全的考量以及生物样本库人员能力与标准建设的出台, 打破了大众对于生物样本库等同于几台冰箱和液氮罐的传统认知. WCB谨遵国家法规要求, 积极响应并执行机构科研支撑计划的同时, 也在不断的思考、探索生物样本库长期运行和发展模式, 总结并搭建了一套相对完备的、以大型综合医院为行业背景的“生物样本学”学科体系. 该体系为WCB自身的长久发展和业务拓展指明方向. 这套体系将生物样本库的建设融入以解决临床问题为目的科研实施过程中. 生物样本库的建设以临床研究方案为导向, 配合首席科学家带领的多学科科研团队, 遵从伦理规范及人类遗传资源管理要求、符合生物安全、数据安全以及质量管理体系开展的一系列科研工作. 体系分工及实施流程大致如下: (1) 首席科学家带领的学科团队提出以解决临床问题的研究方案; (2) 生物样本库根据研究方案设计生物样本的采集、处理、储存及质量检测方案, 并协助进行伦理及人类遗传资源相关审批的申请; (3) 项目实施中, 临床医护团队负责知情同意的告知、签署及临床数据的采集; 生物样本库负责生物样本的采集、预处理、储存、质量检测及样本信息的登记; 科研实验技术团队负责科研实验的开展和实验数据的采集; 信息管理团队负责将临床数据、生物样本信息及实验数据进行整合和清理, 并根据研究者需求进行数据的统计和分析 (图1).

WCB认为, 生物样本学科体系的建立不仅可以确保样本库的稳健运作, 高水平地保障样本和数据的质量以及安全, 还可以为医院的生物医学研究和精准医疗的发展提供可靠的生物资源、学科型专业人才及科

学实验技术和实验平台的全方位支持, 有助于加强院内或者校企之间的合作与数据共享, 加速基础研究成果到临床实际应用的转化过程. 影响一个医疗机构的生物样本库可持续发展状态由院领导的整体认识、布局 and 机制设定, 生物样本库团队的人才配置, 临床研究者协同基础研究团队的科研实力以及与医药企业的合作程度等因素共同决定. 生物样本库在研究型医院中, 定位为科研业务科室比较合理, 从源头(临床研究管理部)参与自然人群和专病队列的设计和生物样本全流程质量控制, 在应用端(科研实验室管理部)保障样本的利用以及生物样本创新技术的研发, 以维持WCB的业务能力可持续发展. 在此基础上, 医疗机构应全力支持其在样本采集、制备、保存、转移、储存、检测等方面的软硬件配置、空间配置和人员配置, 鼓励其全力发展生物样本分析前质量控制创新技术、活细胞和类器官平台等, 有条件者甚至应该开展低温生物学方向的研究. 合理化、公正化样本库的考评机制是对生物样本库建设和发展的有效推动力.

2.2 WCB专业人员人才结构和规范化培训

WCB认为, 理想的研究型医院生物样本库应当配置涉及生物样本质量控制全流程的不同职能和专业领域的人员以保证其系统性建设、高质量管理以及高效运行. WCB现已组建了一支拥有20人的专职团队, 其中博士5名, 硕士5名, 其他专业人员10名. 专业领域涵盖临床医学、遗传学和生物学、病理学、护理学、公共卫生等专业, WCB根据实际工作开展情况制定了明确的岗位职责和岗位权限, 根据团队成员的专业背景和业务能力进行岗责分配. WCB要求团队人员定期进行相关岗位, 相关专业的强化训练及能力培训, 为了适应国家医学中心的建设以及联盟医院、合作医院和社区医疗机构的需求, WCB拟在全国范围内率先开展针对“生物样本学”学科的科研技师规范化培训, 前置性为生物样本库的规范化建设和科学研究提供专业化的技术人员.

2.3 WCB的建设现状

截至目前, WCB已发展成集生物样本采集、预处理、储存、质量控制和活细胞与类器官研发在内的5个功能平台, 建成空间2000 m², 样本超低温储存能力达到1600万份的符合国际标准要求的大型生物样本库

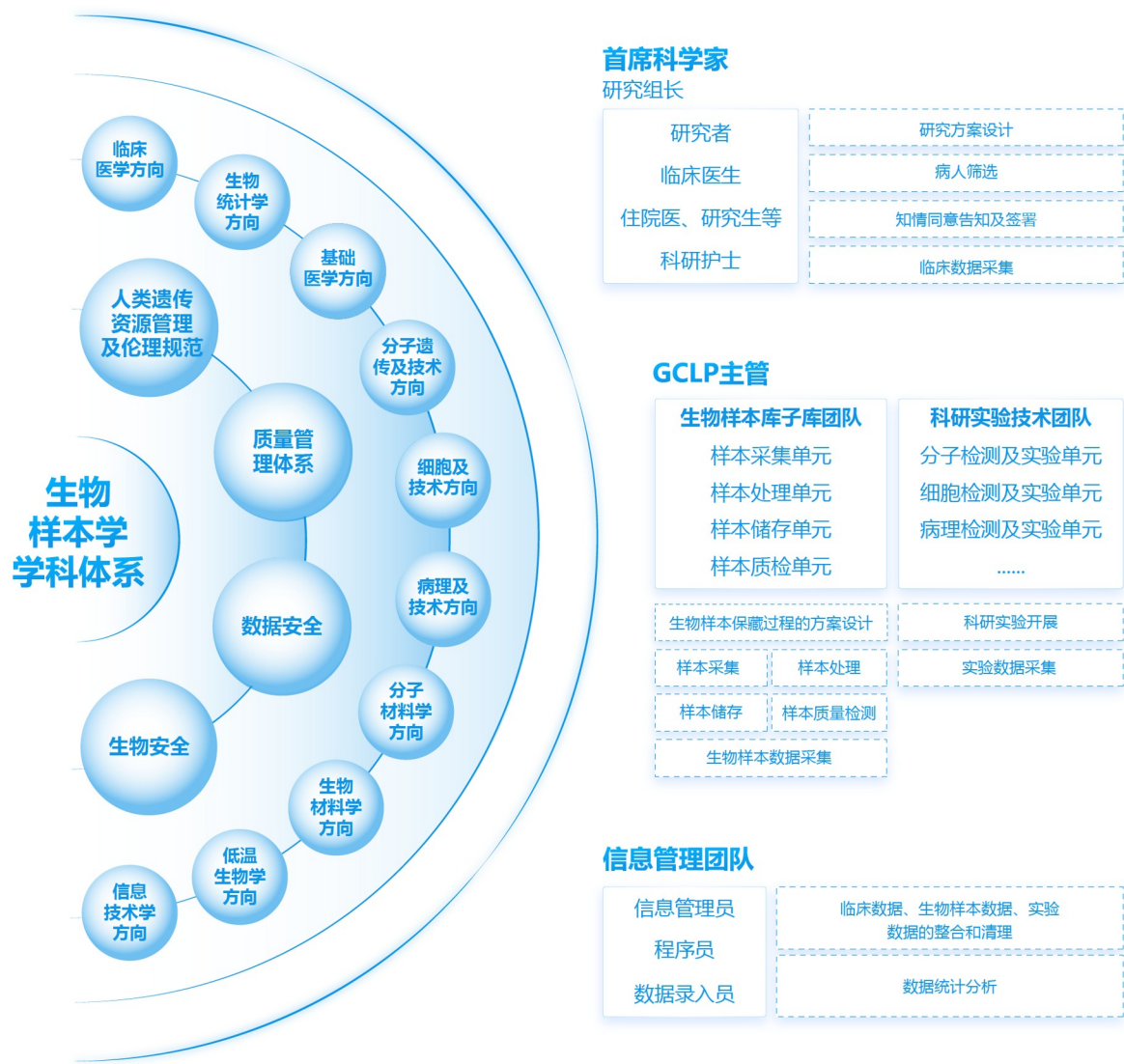


图 1 理想的生物样本学学科体系
Figure 1 Ideal biobanking discipline system

(现存储样本480万份)。配备从样本批量分装、制备、检测、分析、储存到应用的全套设备。

软件管理方面WCB自主研发了一套符合样本库质量管理体系运行需求,能够整合临床数据、科研数据以及满足业务拓展,实现与实验室自动化设备对接并远程控制的样本库信息管理软件。

样本管理方面,从人类遗传资源管理、伦理规范和临床科研顶层设计等多方面入手,制定了一套成熟、科学的样本入库准入标准(表2)和针对样本收集、预处理、质量控制、储存、应用等工作的管理流

程。其中,重点强调临床科研顶层设计、临床数据集采集和质量控制、临床试验和生物样本全过程重要节点的标准化操作流程以及生物样本的使用计划,提出“用以致存、量出为入”的专病队列建设理念。

为规范WCB的建设和运行,确保样本质量和安全,WCB结合自身运行和发展情况,制定了符合生物样本库国际标准要求的质量管理体系,并通过定期的内部审核来验证和改进管理体系,通过持续改进的管理体系的有效运行来不断优化、完善和提升WCB的质量和能

表 2 WCB准入标准
Table 2 WCB access criteria

序号	材料名称	注解
1	人类遗传资源采集批件复印件(有效期内)	符合以下采集条件的入库项目提供: 重要遗传家系 特定地区人类遗传资源 采集人数大于3000例
2	伦理批件复印件(有效期内)	按伦理追踪审查要求定期向样本库提交伦理追踪审查批复报告(复印件) 证实伦理批件的有效性 如有变更, 及时提交变更版本
3	知情同意书文本(空白模板)	提交伦理审批通过的版本 如有变更, 及时提交变更版本
4	样本采集及储存计划	包含样本采集方案、样本采集及处理操作流程、样本保存要求及相关操作流程、样本采集、处理及保存的经费支撑情况等
5	临床数据采集信息需求表及电子数据库截图	评价该项目是否进行完善的数据收集计划 评价该项目样本采集和保存的真实价值 评价该项目是否有能力采集、保存和整合相关数据的生物信息
6	生物样本检测和分析计划	评价该项目是否对样本质量制定有效的评估标准 评估样本保存的意义
7	生物样本库样本入库申请表	下载样本库模板填写
8	生物样本库样本入库协议	下载样本库模板填写 不尽事宜另行起草补充协议
9	其他补充材料(如合作合同、临床试验项目任务计划书等)	/

在样本质量的把控上, WCB提倡执行样本分析前质控, 严格按照标准化流程操作, 在样本储存过程中, 根据研究方案的检测计划进行样本质量的抽检. 为保证实验技术能力, WCB每隔2年会申请进行一次室内质评, 以此评价和确保实验室的检测能力和实验技术能力. 同时为进一步验证样本质量检测结果的真实性和有效性, 通常还会将样本寄往第三方检测机构进行三方检测. WCB通过对样本质量、实验室技术能力和第三方检测等多种形式和渠道的自证和反复验证来确保样本质量的可靠性, 为临床研究工作的开展提供具有质量保障的样本.

3 WCB在四川大学华西医院科学研究中的支撑作用

3.1 转化医学国家重大科技基础设施(四川)

WCB作为转化医学国家重大科技基础设施的技术支撑平台, 与该设施的其他研究平台系统构成, 形成高度整合及相互关联的生物治疗转化医学研究与技术及产品开发的完整“技术链”. 2022年, 平台正式运行,

目前主要为临床试验样本的前处理和储存提供符合生物安全、药物临床试验质量管理规范的实验平台和储存空间, 规避临床试验在临床科室可能存在的就地处理的“不规范、不统一、不安全”的现实问题以及各类样本“混合存放、无人监管”的管理模式, 为临床试验数据的真实性、可靠性和安全性提供基本保障.

3.2 国家老年医学中心

四川大学华西医院国家老年疾病临床医学研究中心(以下简称“中心”)以“关注老年生命全周期、健康全过程、为老年健康护航”为使命, 开展预防、控制和治疗老年疾病与用药安全的相关研究, 建立医养——康养为一体的老年医学技术创新与成果转化示范基地, 以实现“构建老年智、医、康、养研究网络生态圈”核心目标.

中心依托WCB在生物样本库建设和管理方面的实践经验, 建设老年疾病人群队列, 为中心目标搭建稳固的基础支撑.WCB在队列样本库建设之初, 协助进行生物样本采集、预处理、冷链运输、入库及出库管理, 质量检测方案等全流程规范化操作和管理文件的

制定及人员的培训,并指派专职工作人员参与到队列样本采集前线,根据实际工作开展情况协调和解决问题,在实践中不断改进和完善操作流程和管理机制,最终制定适合老年队列样本库建设的30项标准操作流程,同时参照国内外指南标准及规范性文件共同制定中心生物样本库质量管理体系,加强和落实中心队列样本库的规范化建设和管理模式。

3.3 疾病分子网络前沿科学中心

该中心整合四川大学系统的医学基础研究优势,华西医院等四个附属医院及网络联盟医院的优质临床资源优势,建立健康人群研究队列,并重点建立恶性肿瘤、老年退行性疾病等重大疾病患者的“深度研究”队列及随访队列,扩大现有的生物样本库,完善相应的疾病和健康流行病学调查表相关信息,建立多维度的疾病大数据集与健康人群数据集(包括临床信息数据集、影像信息数据集、遗传信息数据集、组学数据和随访数据集等),整合临床资源、医疗数据与样本库资源优势,在完善和丰富生物医学大数据集标准化建设的基础上,研究生物医学数据的数字标准化建设,实现数据的智能阅读与导入,实现大数据的深入挖掘与智能分析,为疾病分子网络研究提供高质量大数据支撑。

WCB承担制定临床数据收集、生物样本保藏全过程的标准操作流程、制定翔实可行的样本质量管理体系、核查制度和纠错措施,以确保临床数据和生物信息的高质量 and 同质化;进行研究团队和个人培训、负责仪器设备的测试和运行、试剂耗材及实验方法的验证以及生物样本的制备、进行相关过程的记录和报告;制定风险评估标准和应急措施,确保人员、样本及数据的生物安全和生物安保,在最大程度上满足数据量化标准以备后期的分析和利用。截至目前,WCB已协助完成3.8万人次的DNA提取及3.5万人次的测序工作,这些实验检测数据将整合到疾病分子网络大数据平台,为疾病的诊断、治疗和预防研究提供支撑。

3.4 助力临床研究样本库和人群队列库的建设

WCB的建设模式主要以科研项目为导向的项目库建设和以战略需求为目的的人群队列库建设。

项目库的建设是以支持临床项目的开展为目的,

为项目组提供样本保存方案建议、样本处理平台、样本储存空间、样本信息管理软件以及样本检测技术的支撑。这类样本库涉及的样本采集和利用往往有明确的科研方向和科研目的,样本出库率高,样本储存空间流转速度快。

除此之外,WCB重点支持由四川大学华西医院牵头开展以华西医院为治疗中心,探讨中国西南地区人群疾病的相关性研究的人群队列库、特种疾病库以及肺癌筛查队列的建设。WCB负责队列研究实体样本库的建设和管理,深入参与队列库建设设计、人员培训、操作实施、管理改进、质量跟踪等各个环节^[19],为疾病的前瞻性研究和治疗相关性探讨建立基础保障。

4 建设成效

4.1 临床试验项目支撑情况

从2022年1月到2024年3月,在WCB进行入库申请登记的临床药物试验项目已有150项,通过材料审批并建立档案的项目有122项,这些项目主要拟在华西医院开展临床3期和2期试验,且主要针对以恶性肿瘤治疗相关的药物研发,其中以头颈肿瘤和血液疾病相关的药物研究占比最高。目前,这些已经通过审批并在WCB开展的临床试验项目已经有67项(其中持续在研项目55项,因受试者招募等原因导致的项目终止3项,结题项目9项),样本出入库频次达到2331次,涉及样本数量14979份。

4.2 老年医学中心支撑成效

该中心依托四川大学华西医院23个学科群和11个支撑平台,在队列样本库建设、研究场地拓展、资金配套、医学科研大数据平台研发、协同创新网络单位构建、远程医学网络覆盖、适宜技术推广、人员培训、教材编写、科普文章发布、科普活动举办等方面取得良好成果。在WCB的全力支撑和协助下,中心已建立36个老年疾病队列库,入组研究对象达10.8万例。同时,基于队列样本库和医学科研数据平台已支撑14项科研项目,项目经费达4700万,支撑200余家协同网络单位开展科研工作,300位科研人员开展科研攻关,病例数据检索平台开放400余次,共享科研数据300余次。

4.3 助力临床研究样本库建设

截止2024年3月，WCB支撑的指令性研究项目样本库建设共81个，收录样本及相关信息共计200多万份，样本类型主要包括:组织、血液、尿液、大便、唾液等。

除以上指令性研究项目库，WCB重点支撑以自然人群、特种疾病或特种人群为主的自然人群队列库和特种疾病库等战略性样本库的建设。目前，WCB已系统性地建立了包括自然人群、体检人群、肺结节及肺癌全程管理队列、老年人群、乙肝、结核、急性重大创伤、围术期手术人群在内的队列库(表3)，采集人数超过40万例。

另外，围绕华西医院肿瘤外科治疗中心开展的以常见的消化系统、呼吸系统为主的战略性肿瘤库建设，保藏样本量>27万份，样本的使用申请>3万份，支持科研课题实验的开展共计180余项。

4.4 其他建设成效

WCB积极配合医院的科研战略规划: 全力协助临床研究项目的开展, 并在2020~2022年间参与了抗击新冠疫情的全过程, 支撑新冠病毒临床研究及疫苗开发; 全力支撑和协助全院各级临床科研平台和研究中心的申报, 经WCB协助支撑并顺利获准建立的科研平台和研究中心包含肺癌早期诊断与综合治疗协同创新中心、化妆品人体评价和大数据重点实验室、华西乳腺疾病临床研究中心等在内的数十个国家级省部级创新研究平台，为我院构建全国医疗创新研究从原始靶点

到评价体系、应用为一体的创新科研平台打下坚实的基础。

5 不足与展望

5.1 重复性建设

WCB历经15年的建设和发展，虽然已经建成一套成熟的运行体系，但随着医院科研发展的实时需求和战略部署的变更等历史发展原因，导致WCB空间布局建设分散, 造成部分功能、设施设备及人员的重复投入和重复建设。空间和功能平台的分散布局，对WCB在管理中还可能出现信息传达不准确、不及时，在业务工作的衔接和处理过程中存在滞后现场。新建设的生物样本库管理者在样本库建设之初，应充分考虑机构科研发展的战略需求，在满足样本库当前建设发展需求的同时，还应尽量预留足够的备用空间保证样本库的业务扩展、储存能力和自身科研发展的需求。

5.2 应加强样本管理及利用机制, 促进科研合作

WCB历年来接收的科研申请需求呈直线上升趋势，生物样本储存量也早已冲破400万，但统计结果显示，与庞大的样本储量相比，样本的总体利用率却很低。分析原因，可能涉及: (i) 临床样本在采集的执行速度、保存的样本数量远远偏离了科研设计的预期，造成生物资源的利用严重滞后; (ii) 拥有样本的临床研究者在责、权、利方面分配不均的原因，造成持

表 3 WCB支撑的队列研究
Table 3 Cohort studies supported by WCB

队列类型	开展地区	生物样本类型	年龄	入组人数	样本量	实施年限
乙肝人群队列	四川绵阳	血液	不限	>80000	424014	2009~2012, 2012~2015, 2017~2020
结核人群队列	四川绵阳	血液	不限	>30000	74149	2017~2020
老年衰弱队列	四川、贵州、云南、新疆	血液、尿液、大便、头发	50-65(对照)≥65	1000	75163	2017~2019
体检人群队列	四川	血液	≥18	237335	1068755	2016~2019
肺结节及肺癌全程管理队列	四川	血液	不限	20000	10000	2019至今
自然人群队列	成都、绵竹、甘孜、广安	血液	≥20	40000	2069031	2020至今
急性重大创伤人群队列	四川	血液、大便	18-80	2204	16000	2020至今
围术期手术人群队列	四川	血液、头发	≥18	18000	306000	2020至今

续、稳定的合作相对缺乏,也严重影响样本的利用;(iii)从事基础研究的工作者惯性思维往往是从细胞和动物实验出发把疾病发生发展的机制阐释清楚,再用少量的临床样本进行验证,样本利用度相对不高;(iv)研究型综合医院原创性论文等级要求比较高,样本的检测需要大量的科研经费,只有少数课题组才能持续、大量地利用生物样本;(v)缺乏与对生物样本需求量较大的生物制剂或检测公司的合作。鉴于以上原因,机构需要重新考量、制定并加强样本管理和利用的监管机制,定期对在库项目进行人遗、伦理、质量以及入库规范性的抽检,整顿不按规范要求采集和保存的样本,促进样本库储存空间的合理利用,监督项目实施过程中样本的利用情况,整顿违背入库方案的项目,保证样本库储存空间的有效循环,另一方面加强建立完善的科研合作机制,促进院内基础研究者 and 临床研究者的相互合作;加强院内研究者与医企、公司之间的合作,从而加速样本的有效利用,促进样本库和临床研究的有效运行和持久发展。

5.3 展望

近年来,生物样本库的存储设备、检测设备不断向智能化发展。智能化生物样本库在样本规范化和标准性操作上能保持很好的同质性,对于样本质量的分

析能得到更客观可靠的分析结论。WCB承担着大体量的科研项目的样本处理和储存任务,未来的发展必定是顺应时代趋势的需要,向着规模化、集约化、智能化、网络化发展。

WCB依托华西医院丰富的医疗资源,是促进科研成果转化的桥梁,有必要提升自身的造血能力,聚焦国际前沿的研究热点,力求攻关中国面临的“卡脖子”技术难点,为研究者提供专业的技术支持,充分发挥生物样本库在人类疾病研究中的支撑作用,以“临床-科研-转化-临床”为导向,提高样本的利用率,最终促进生物样本资源的可持续发展。同时,WCB聚焦国家医学中心发展,将依托医院多学科资源优势和区域特色,以有组织地解决重大临床科学问题为导向,以双一流优秀学科、专病中心、优势单病种为依托,以高原病、地方病和罕见病为特色,有规划地构建院级疾病资源库;发挥区域联盟优势,辐射医联体单位和专科联盟医院,建设前瞻性自然人群队列、地方疾病队列等同质化生物样本联盟库。形成集资源保藏、临床研究与技术服务于一体的医疗创新战略资源平台,实现人类遗传资源的有效整合与深度挖掘,助力生物医药“卡脖子”问题攻关和重大创新技术孵化,适应未来医学研究与发展需求,最终服务于人民群众全生命周期健康。

参考文献

- 1 Cavalli-Sforza L L. The Human Genome Diversity Project: past, present and future. *Nat Rev Genet*, 2005, 6: 333–340
- 2 Gurwitz D, Lunshof J E, Altman R B. A call for the creation of personalized medicine databases. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5: 23–26
- 3 Tursz T, Andre F, Lazar V, et al. Implications of personalized medicine—perspective from a cancer center. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8: 177–183
- 4 Hood L, Friend S H. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8: 184–187
- 5 Denny J C, Collins F S. Precision medicine in 2030—seven ways to transform healthcare. *Cell*, 2021, 184: 1415–1419
- 6 Crosby D, Bhatia S, Brindle K M, et al. Early detection of cancer. *Science*, 2022, 375: eaay9040
- 7 Mullard A. The UK Biobank at 20. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21: 628–629
- 8 Ubago-Guisado E, Rodríguez-Barranco M, Ching-López A, et al. Evidence update on the relationship between diet and the most common cancers from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: a Systematic Review. *Nutrients*, 2021, 13: 3582
- 9 Riboli E, Hunt K J, Slimani N, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr*, 2002, 5: 1113–1124
- 10 Sijtsma A, Rienks J, van der Harst P, et al. Cohort Profile Update: lifelines, a three-generation cohort study and biobank. *Int J Epidemiol*, 2022, 51: e295–e302
- 11 Scholtens S, Smidt N, Swertz M A, et al. Cohort Profile: lifeLines, a three-generation cohort study and biobank. *Int J Epidemiol*, 2015, 44: 1172–1180
- 12 German National Cohort (GNC) Consortium. The German National Cohort: aims, study design and organization. *Eur J Epidemiol*, 2014, 29: 371–382

- 13 Ahrens W, Greiser K H, Linseisen J, et al. Erforschung von Erkrankungen in der NAKO Gesundheitsstudie. Die wichtigsten gesundheitlichen Endpunkte und ihre Erfassung. *Bundesgesundheitsbl*, 2020, 63: 376–384
- 14 Tsao C W, Vasan R S. Cohort Profile: the Framingham Heart Study (FHS): overview of milestones in cardiovascular epidemiology. *Int J Epidemiol*, 2015, 44: 1800–1813
- 15 Andersson C, Johnson A D, Benjamin E J, et al. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16: 687–698
- 16 Colditz G A, Hankinson S E. The Nurses' Health Study: lifestyle and health among women. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5: 388–396
- 17 Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, et al. The Japan Public Health Center-based Prospective Study for the Next Generation (JPHC-NEXT): study design and participants. *J Epidemiol*, 2020, 30: 46–54
- 18 Kim Y, Han B G. Cohort profile: the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) consortium. *Int J Epidemiol*, 2017, 46: e20
- 19 Fan P, Zhang S, Wang W, et al. The design and implementation of natural population cohort study Biobank: A multiple-center project cooperation with medical consortia in Southwest China. *Front Public Health*, 2022, 10: 996169
- 20 Glynn P, Greenland P. Contributions of the UK biobank high impact papers in the era of precision medicine. *Eur J Epidemiol*, 2020, 35: 5–10
- 21 Du H, Li L, Bennett D, et al. Fresh fruit consumption and major cardiovascular disease in China. *N Engl J Med*, 2016, 374: 1332–1343
- 22 Chen Z, Chen J, Collins R, et al. China Kadoorie Biobank of 0.5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up. *Int J Epidemiol*, 2011, 40: 1652–1666
- 23 Chen X D, Jiang Y F, Xu P, et al. Construction and utilization of human genetic resources in large population cohorts (in Chinese). *Hereditas*, 2021, 43: 980–987 [陈兴栋, 蒋艳峰, 徐萍等. 大型人群队列遗传资源建设与利用. *遗传*, 2021, 43: 980–987]
- 24 Chen X, Gole J, Gore A, et al. Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test. *Nat Commun*, 2020, 11: 3475
- 25 Kang B, Park J, Cho S, et al. Current status, challenges, policies, and bioethics of biobanks. *Genomics Inform*, 2013, 11: 211–217
- 26 Yuan J, Ren H, Wu J C, et al. Construction status and countermeasures of the biobank in China (in Chinese). *J Transl Med*, 2020, 9: 129–132 [袁姣, 任虹, 吴建才, 等. 中国生物样本库建设现状与对策. *转化医学杂志*, 2020, 9: 129–132]
- 27 Zhang Y, Li Q, Wang X, et al. China Biobanking. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 864: 125–140

The current status and future prospects of the establishment of West China Biobank in the era of precision medicine

TAN Weiwei¹, LI Shujun¹, FAN Ping¹, JIANG Lan¹, CHEN Lei² & HUANG Wei^{1,3}

1 West China Biobank, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2 Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

3 West China Centre of Excellence for Pancreatitis, Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, West China-Liverpool Biomedical Research Centre, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Biobanks represent critical pillars of infrastructure within the biomedical research landscape, essential for propelling advancements in precision medicine and fostering medical breakthroughs. Their role as strategic resource repositories is instrumental in aligning with the objectives set forth for the development of national-level medical centers. In China, the inception and progression of biobanking have trailed behind those of more established counterparts in Europe, America, and other developed nations. Presently, only a handful of research hospitals in China boast significant advancements in this field, while the majority of biobanks encounter challenges stemming from a shortage of requisite clinical and scientific expertise, compounded by a limited understanding of “biobanking” as an academic discipline in its own right. These challenges contribute to disparities in the scale, quality, and standards of biobank development across the country. Addressing these challenges necessitates the establishment of large-scale, standardised, and high-quality biobanks, coupled with the development of supportive academic frameworks. Such initiatives are vital for enhancing the construction of research hospitals and associated networks, thereby bolstering China’s capabilities in medical innovation. This paper analyses the development traits of biobanks on both domestic and international fronts, with the biobank at West China Hospital of Sichuan University serving as an illustrative case. It delves into the team’s insights and conceptualisations regarding the academic construction of “biobanking”, detailing its supportive function and application directions in clinical research. Furthermore, it proposes a construction strategy for a national-level medical center as a strategic resource platform oriented towards addressing significant clinical and scientific issues in biobanking. In conclusion, the authors offer recommendations for enhancing the current biobank infrastructure at West China and provide a forecast for its future developmental trajectory.

Biobank, biobanking science, strategic resource platform for medical innovation, precision medicine, clinical research

doi: [10.1360/SSV-2023-0206](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0206)