



生物样本库是生物医学研究的重要基础

董尔丹, 胡海, 俞文华

国家自然科学基金委员会医学科学部, 北京 100085

E-mail: donged@nsfc.gov.cn

收稿日期: 2015-01-18; 接受日期: 2015-03-09

doi: 10.1360/N052015-00027

摘要 在生物医学研究飞速发展的今天, 随着对健康和疾病认识的不断深入, 传统的单病因、单基因研究模式已难以胜任复杂疾病的研究. 医学科学的发展需要一种能提供疾病相关的、具有普遍意义的、全局式的分子信息数据库. 生物样本库在其中所能发挥的关键作用得到了越来越多的重视. 它从最初的小作坊模式经过 100 多年, 尤其是近 30 年的快速发展已经演化成为科研院所和政府支持的生物样本库、商业化生物样本库及以人口为基础的生物银行等多种模式. 伴随存储样本数据信息的复杂度不断快速增加, 生物样本库除了收集样本相关的基本数据和诊断信息外, 还延伸到配套信息, 包括参加人和病人的多种表型, 到目前已经迅速扩展到基因组学、蛋白质组学及其他的组学信息. 如何科学地建设和管理这种大型复杂模式的生物样本库成为医学科学领域亟待规范、解决的问题. 本文将从生物样本库的发展入手重点讨论其建设、管理和应用.

关键词

生物样本库
生物样本
生物样本库建设
生物样本库管理
生物医学研究

人类组织标本的保存始于 19 世纪末, 当时美国的一些研究机构已开始保存人类组织标本, 它们最终被用在生物医学团体的教学和研究中^[1]. 近 30 年, 人们开始把保存的样本用于疾病发生发展机制的探索和治疗中, 这些疾病包括肿瘤、艾滋病和心血管疾病等.

生物样本库(biobank)最初的雏形是基于某一特定研究需求而开展的小规模的样本收集保存, 那时的资料记录仅保存在某一实验室的记录本上, 而样本则被保存在一个或几个冰箱中. 在过去的 30 年, 生物样本库领域发生了巨大的改变. 技术的进步, 尤其是自动化程序、计算机的普遍使用以及互联网的出現给生物样本库的管理带来了变革的机遇. 那种小作坊模式的样本库逐渐演化成为科研院所和政府支

持的生物样本库、商业化生物样本库、以人口为基础的生物银行和最近发展起来的虚拟生物银行. 伴随存储样本数据信息的复杂度不断快速增加, 生物样本库除了收集样本相关的基本数据和诊断信息外, 还延伸到配套信息, 包括参加人和病人的多种表型, 到目前已经迅速扩张到基因组学、蛋白组学及其他的组学信息^[2].

1 生物样本库简介

简言之, 生物样本库是由“人体组织”和“个人资料”集合而成的资源, 看似与伦理无关, 但实际上生物样本库定义里包含的内容会产生伦理、法律方面的结果, 因此生物样本库在不同国家的定义不同. 在挪

引用格式: 董尔丹, 胡海, 俞文华. 生物样本库是生物医学研究的重要基础. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 359–370

Dong E D, Hu H, Yu W H. A fundamental role of biobank in biomedical research. SCIENTIA SINICA Vitae, 2015, 45: 359–370, doi: 10.1360/N052015-00027

威的法律中, 生物样本库仅指样本保存而不包括相关的数据信息. 在其他国家如爱沙尼亚包括了基因银行(gene bank), 拉脱维亚则包括基因供体的数据库或者几种生物样本库(如用于诊断的生物样本库或用于研究的生物样本库). 然而在瑞典, 生物样本库只保存有相应身份信息的样本, 而不保存匿名的样本. 在缺乏生物样本库相关立法的情况下, 样本一方面被认为是人体的一部分, 另一方面跟样本相关的个人信息受制于相关数据库和数据保护立法. 在法国法律许可的文字表述是 collection, 而美国生物伦理顾问委员会在用 biobank 同时也用 collection、biolibraries 或 biotheques 表述^[3].

2014 年欧洲议会生物伦理委员会发布的“Working document on research on biological materials of human origin”中已经不再使用 biobank, 而换用了 collections of biological materials. 在其 2006 年的“Recommendation Rec(2006)4 of the Committee of Ministers to member states on research on biological materials of human origin”文件中 biobank 被限定为“population biobank”, 具备以下特征: (i) 以人群为基础收集样本; (ii) 为今后的研究提供样本及相关数据信息; (iii) 样本相关的个人信息涵盖面广, 包括需定期更新的遗传、医疗、生活方式及相关信息; (iv) 有组织地接受或采集样本.

现阶段, 我国尚缺少统一的法规对生物样本库的建设、管理和应用进行规范管理. 目前国内较为认可的定义为: 生物样本库又称生物银行(biobank), 主要是指标准化收集、处理、储存健康的或疾病生物体的生物分子、细胞、组织和器官等样本(包括人体器官组织、全血、血浆、血清、生物体液或经处理过的生物样本, 如 DNA、RNA、蛋白等), 以及与这些生物样本相关的临床、病理、治疗、随访、知情同意等资料的, 集生物材料和相关信息于一体的应用系统. 这一系统的工作还包括整个工作流程的质量控制、信息管理及材料和数据的应用等.

1.1 生物样本库发展背景

生物医学研究在近几十年取得了前所未有的成就. 人类全基因组测序完成之后又涌现了转录组、蛋白质组、代谢组等各种组学研究, 取得了丰硕的成果. 人类对疾病与健康的认识由此进入分子水平. 进入 21 世纪以来, 各种新技术不断涌现, 如高通量分析

技术、DNA 快速测序技术、分子影像技术、纳米医学技术等. 这些新技术的发展和应用极大提升了生物医学的研究水平. 人们将能够确定单细胞中各种生物大分子的数量、位置、修饰和交互作用等, 以及单细胞中的某一特定部分各种分子代谢状况. 而计算机技术快速发展也使得相关研究能够微观与宏观并重. 今天的生物医学研究每天产生海量数据, 超级计算机的巨大处理能力有助于分析、整合这些数据, 从而从分子水平模拟和重建从细胞到组织甚至整个生物体的运行情况.

然而在取得这些重要研究成果的同时, 生物医学研究也面临前所未有的挑战, 主要表现在: (i) 人口老龄化. 自 1980 年以来, 60 岁以上人口的数量已经翻倍. 到 2050 年, 80 岁人口数量将几乎是现在的 4 倍, 达到 3.95 亿人. 老龄人口的数量将在人类历史上首次超过非成年人数量. 由衰老引起的各种健康问题将日益突出(世界卫生组织简报“人口老龄化对卫生保健带来挑战”); (ii) 疾病谱由传染性疾病向慢性非传染性和生活方式性的复杂病因疾病转变. 具体表现在心脑血管疾病、肿瘤、糖尿病等将成为人类的主要疾病; (iii) 心理、精神疾病等非传统疾病危害日益凸现. 这些健康问题的共同特点是病因复杂、多阶段发展和多基因驱动. 目前的医学研究以单病因、单基因的假设驱动(hypothesis driving)研究模式为主, 即观察现象, 提出假设(哪种病因、哪个基因参与其中), 验证假设. 在过去的几十年, 这种研究模式取得了巨大的成功, 发现了大量疾病相关基因和生物大分子, 极大提升了人们对疾病和健康的认识. 但这种模式也存在局限性, 容易出现自我实现、自圆其说的主观倾向. 2011 年的一篇文章中提到拜耳医药公司试图重复 67 篇论文中的研究, 结果只有 21%能被完全重复, 11%左右可被部分重复, 65%左右完全不能被重复, 剩下 3%左右的研究成果无效或不适用^[4]. 在人为制造的研究模型中, 某些病因的重要性容易被人为放大, 研究结果可能不具有普遍意义, 可能造成研究结果难以被完全重复或没有临床应用前景. 复杂疾病的致病因素或基因多达几十个甚至上百个, 在疾病发展不同阶段其主要的驱动基因以及致病分子间的相互作用方式也可能存在明显的不同.

那么如何抓住矛盾的主要方面, 找出不同阶段关键的驱动基因, 使其成为转化研究的主要靶点?

本文认为, 单纯延续以前单病因、单基因研究模式将难以胜任复杂疾病的研究. 需要一种新的方式为研究提供新的参数, 指导研究方向; 提供可评估研究结果的新因子, 及时修正研究中的偏差. 即需要一种能提供疾病相关的, 具有普遍意义的, 全局式的分子信息数据库. 这个数据库能够提供疾病各阶段相关的生物大分子、代谢分子变化的整体信息, 为寻找不同阶段关键的致病基因和分子提供依据. 在生物样本库的支撑下, 原来单纯的假设驱动的研究模式将转变为图 1 的模式. 很显然, 生物样本库在不同研究阶段的运用将使基础和转化研究始终围绕临床疾病的实际情况向前推进, 避免研究陷入闭门造车式的自我实现.

20 世纪 90 年代末前的生物样本库基本上是为满足某一特定研究的需求而开展的小规模的收集保存, 可以划归为第一代生物样本库. 这种生物样本库因收集数据信息有限而导致用途较窄. 它收集的表型信息仅与所研究健康问题相关, 其价值也会因收集的样本及其相关信息的质量、数量而大打折扣. 这种传统收集的弊端还在于, 样本库的使用权基本限于创建人或收集人. 此外, 在高速数据传输办法出现之前数据传输也是限制因素之一^[5]. 在上述机遇和挑战的推动下, 第二代生物样本库应运而生, 包括科研院所和政府支持的生物样本库、商业化生物样本库、以人口为基础的生物银行、以及最近发展起来的虚拟生物银行. 许多国家都已经发展了自己的大规模人口生物银行, 如冰岛、英国、瑞典、丹麦、拉脱维亚、

爱沙尼亚、加拿大、韩国、日本、新加坡和美国. 这些大规模样本库是为了收集、分析和保存这些人口资源中代表性样本的表型和遗传信息. 新兴的虚拟生物银行可以帮助研究人员定位哪里有需要自己的生物样本以及在不同生物银行间挖掘分析数据信息. 通过特定的软件可以进入这种虚拟生物银行, 或者利用能连接生物银行和研究人员的门户网站接入. 第二代生物样本库对样本及相关数据信息提出了更高的要求. 优化生物样本的收集、处理、存储、追踪和运输对于许多研究至关重要. 生物样本库和生物样本科学领域也因此应运而生^[6].

1.2 生物样本库主要类型

在生物样本库迅速发展的几十年里, 个人或机构自发建立了大量规模不等的生物样本库. 以管理机构分类主要有以下类型: (i) 医院或研究机构下单个研究人员或者单个科室因其研究需要将其搜集的生物样本单独保存而建立的生物样本库; (ii) 医院或研究机构建立的生物样本库; (iii) 第三方机构从社群中搜集的大型队列生物样本库; (iv) 国家或地区组织建立的生物样本库.

每个样本库都是为支持实现某种科学或研究目标而建立的, 因此以使用目的分类包括: (i) 疾病易感性分析用的样本库. 这类样本库主要收集非疾病人群(population based)的生物样本, 有的也收集疾病人群的生物样本与相应的非疾病人群进行对照研究; (ii) 分析健康危险因素暴露用的样本库. 这类样本库主要收集非疾病人群的生物样本; (iii) 疾病诊断和治疗分析用的样本库. 这类样本库主要收集疾病人群(patients based)的生物样本. 图 2 显示了几类样本库的相互关系和在生物医学研究中的位置^[7].

生物样本中含有各种生物大分子, 如 DNA、RNA、蛋白、各种代谢小分子. 将这些分子从样本中提取出来, 进行定性、定量分析就形成了关于生物分子的数据库. 这类数据库实际是生物样本库的延伸, 是对生物样本库进行某种分析后得到的大数据形成的数据库. 以分析方法分类主要有以下一些类型: (i) 以人类生物大分子序列为基础的数据库; (ii) 人类生物大分子和代谢小分子在不同生理病理组织中拷贝数或丰度为基础的数据库; (iii) 人类生物大分子不同生理病理组织中化学修饰为基础的数据库.

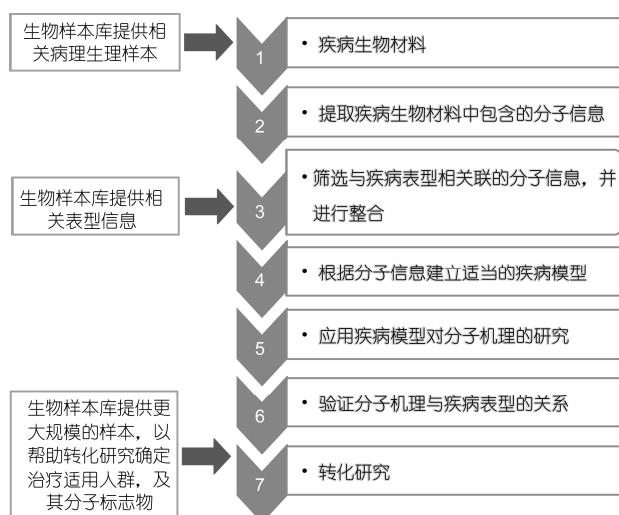


图 1 生物样本库支撑下的生物医学研究模式

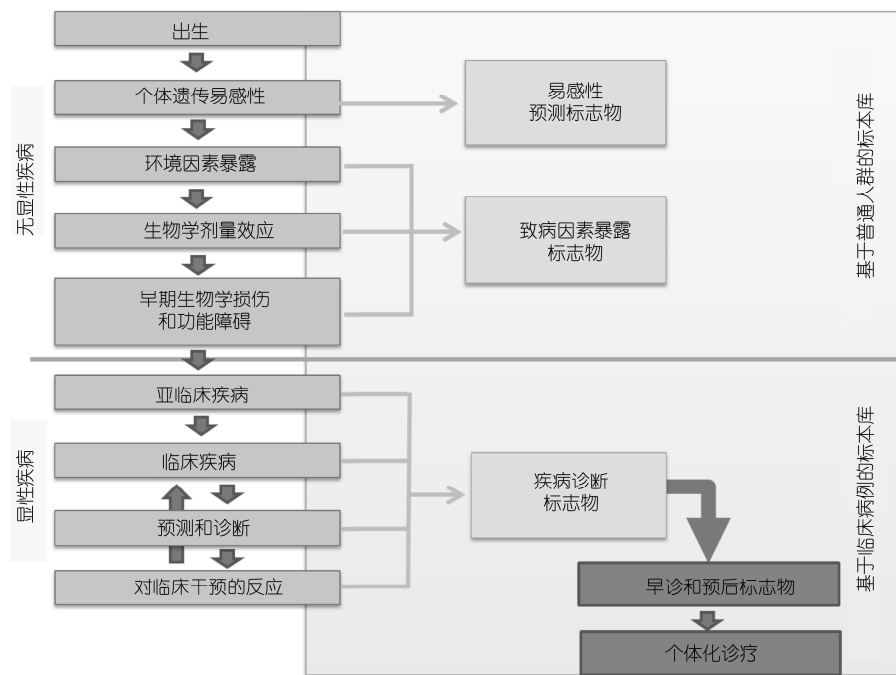


图2 3种生物样本库与医学实践的关系

1.3 生物样本库基本要求

尽管生物样本库建立的目的不同,使用方式不同,但它们都满足一些基本的要求才能供研究使用,主要包括以下方面^[8-11]:

(1) 样本取材准确性. 这是生物样本库的基础特性,是所有基于样本库的研究与分析的基础.一般要求由经验丰富的临床医生和病理医生进行取材,并尽量减少在室温暴露的时间.取材之后需要专门病理医生进行鉴定,给出标本组织学和病理学报告.报告不仅应包括常规的病理诊断,还应该提示取材中病变组织的比例和坏死等情况.

(2) 样本质量可控性. 对收集的样本进行质量控制是生物样本库管理和运行的基本要求.包括样本采集、分装、入库、出库整个过程中对样本质量的监控,避免样本出现污染、降解等质量问题.不同来源、不同使用方式的样本,其具体的质量要求可能有所差别,但根本来说应该是保证生物样本中的生物大分子和代谢小分子的细胞定位、丰度、结构完整性、修饰等与取材前的状态没有显著的区别,能够客观反映取材组织细胞当时病理生理状态下的分子信息.因此,具体操作时应该建立样本的质量控制体系和标准,并根据这个标准制定采集、分装、入库、出库

过程中的操作规范,在对样本进行分析研究时提供质量控制报告.

(3) 相关信息完整性和可跟踪性. 在研究复杂病因疾病时,样本提供者的完整个人基本信息、健康和疾病相关信息都会对最后的分析产生重大影响.现在很多生物样本库资源之所以不能被充分使用或其分析结果不被国际同行充分认可,就是因为在收集样本时一定程度上忽略了对样本相关信息的收集,导致样本信息不全,最后分析结果出现难以预料的偏差.因此,要把收集样本提供者的相关信息和收集样本作为同等重要的工作来做.信息不全的样本都应视为无效样本.在收集个人信息时还要保证样本提供者联系方式的可靠性,不仅要有电话等联系方式,还要有其他传统方式,保证需要时能够对个人跟踪随访.

(4) 存储空间利用高效性. 库内样本开始可能是按分类顺序存放的,但是根据科研需求的不同,会从容器的不同位置取走样本.一段时间后,容器中会产生大量的零散空位.当生物库样本积累到一定数量后,手工方式查找和存放样本非常困难而且容易出错,存放样本的容器(如冰箱、液氮罐)利用效率也会逐渐降低.目前,大型生物样本库均采用信息化系

统对样本存放位置进行自动分配、查找和追踪, 提高冰箱等容器的空间利用效率。

(5) 建设、运转标准化. 大型生物样本库的建设、管理、维护和使用不是为了解决某个课题、某项研究任务的一时之需, 而是为了配合国家生物医学发展的长期规划, 其建设、应用周期长达数十年或更长. 因此必须采用标准化管理的方式, 保证不同操作人员、不同时间段上的工作质量都是同一的. 大型生物样本库的标准化建设主要包括采样、质控、收储、管理、使用及样本信息采集和录入等各个环节的标准化操作流程, 以及标准化的信息格式、标准化的操作界面等. 标准化的基础是标准, 因此要做到大型生物样本库的标准化建设首先要针对生物样本库的建设、管理、维护和使用的各个环节制定标准。

(6) 生物样本库的易管理性. 大型生物样本库往往包含大量生物样本, 记录每个样本与健康相关的表型信息, 跟踪每份样本的使用情况, 记录每个研究项目中每份样本的研究结果等, 都是样本库日常管理的重要内容. 显然, 从一个管理混乱的样本库很难获得可靠的研究结果. 因此, 生物样本库的易管理性将是生物样本库有效运行的关键因素. 这就要做到管理规则清楚、适用, 管理操作系统人性化等。

(7) 信息系统的可扩展性. 21 世纪是医学科技快速发展的世纪, 在建立生物样本库时很难预见 5~10 年后会有怎样的新技术、新知识出现, 以及这些新生事物对生物医学产生怎样的影响. 因此, 信息系统具有可扩展性才能够对已获取的样本补充新信息, 以适应新的需要, 支撑开展新的研究。

(8) 样本库间的可交流性. 复杂疾病的研究, 样本量越大, 覆盖范围越广越能避免人群、地域造成的偏差, 结果越可靠. 但是任何样本库都有局限, 因此很多研究需要整合多个样本库的资源. 这就需要不同地区、组织间的样本库能够进行样本交流、信息交流等. 这实际还是涉及标准问题, 只有不同样本库间采用相同的标准, 包括质控、信息格式、信息接口等, 才能方便地交流。

2 生物样本库建设管理

2.1 整体科研规划

建设和管理生物样本库是为了服务于生物医学,

特别是转化医学发展需求. 因此建设大型生物样本库需要从医学科学发展的需求出发, 首先要确定医学研究和发展短期、中期、长期三个阶段的科学目标, 明确各个阶段需要采用的科研工具、相关的资源、人员配置等要素. 根据上述需要确定生物样本库在其中的角色, 然后再制定生物样本库的建设规划和明确时间节点, 使生物样本库的资源既能充分满足当时医学研究的需求, 又不过度和重复建设造成人力、物力浪费或资源的长期闲置。

2.2 资源收集、前期处理和管理

生物样本库的资源收集和管理需要根据整体规划中不同阶段对资源的需求来进行. 不同类型资源库侧重不同. (i) 分析疾病易感性所用的样本库主要收集非疾病人群的生物样本, 如血样、尿样以及其他样本. 由于收集样本时, 疾病尚未发生, 需要长期追踪随访以确定患病个体, 因此这类样本通常需要保存较长的时间. 另外收集的样本体积比较大, 不利于大量保存, 所以通常要进行一定预处理, 以分离出需要的成分, 如白细胞、血清、尿沉渣细胞、粪便中的沉渣细胞等; (ii) 分析健康危险因素暴露所用的样本库也主要收集非疾病人群的生物样本, 如血样、尿样以及其他样本等. 这类样本通常包括已经有健康危险因素暴露史的个体样本和没有健康危险因素暴露史的随机对照个体样本; (iii) 分析疾病诊断和治疗所用的样本库主要收集疾病人群的生物样本, 因此, 除普通血样、尿样等, 还包括病理组织标本及病理组织附近的正常组织样本等. 对于组织样本的预处理包括直接冻存、石蜡包埋等. 一般来说还需要提供可以反映组织病理情况的病理切片等样本. 有些情况下长期直接存储生物样本并不是最好的选项, 生物样本中的某些组分可能会逐渐降解, 这就需要对生物样本进行前期处理, 包括提取其中的 DNA、RNA、蛋白等组分, 再予以存储。

2.3 样本使用规划和公开管理

公共样本库的建立和使用要符合医学研究的整体规划. 这是公共样本库的生命力所在, 是样本库能否可持续发展的关键因素. 要达到上述要求就必须对库存样本的使用进行总体规划和公开管理. 根据转化医学的需求, 整体性、全局性、前瞻性地安排足够的相关样本, 为转化医学的整体或重点项目的推

进提供基础性的数据和知识。例如, 可以以样本库为基础进行少数课题组无法完成的大科学研究, 或显示度不强, 但又对整个领域有全局性影响的基础性研究。另外, 哪些具体单项研究在符合何种条件时可以使用样本库资源, 也需要有总体的规划, 做到管理公开, 使所有相关领域有前景的研究项目在必要时都能使用样本库的资源。

2.4 信息系统的建立

安全、高效、标准化、开放、人机友好型的信息管理系统是支撑生物样本库有效运转和管理的关键。这里的信息管理系统不仅是一套软件系统, 它应该包括服务器、使用终端设备、服务器和终端的连接系统, 以及运行在这一套系统上的软件体系。在这套系统上可以实现整个生物样本库的统一管理、异地收储和使用。根据不同人员在生物样本库建设、管理中的职责赋予不同的权限。这种权限的赋予可以是动态的, 根据不同的任务进行调整。信息管理系统要保证足够的安全性, 不仅要防止非法入侵和未授权使用, 还要有足够的富余, 保证在重大的无法预测的系统灾难后能够重新启动和运转。另外, 信息管理系统要标准化, 包括操作、信息录入条目和方式、数据格式、对外接口等。开放也是建立信息管理系统的重要考量, 其实质是能够根据新的需求不断赋予信息管理系统新的功能。人机友好也是建立信息管理系统的重要要求, 要达到使用人员不需要专业培训也能够迅速掌握系统的基本操作技巧, 并且当使用人员出现错误操作时能够自动提醒和恢复。

2.5 科研项目的管理

科研项目的管理即对生物样本库支持的各个项目进行管理。通过将项目相关的资源、系统、方法和人员结合在一起, 在规定的时间内、预算和质量目标范围内完成项目的各项工作、达到预期的科研目的。有效的项目管理是指在规定用来实现具体目标和指标的时期内、对组织机构资源进行计划、引导和控制, 旨在依据一定的规范对项目进行全方位即时查询、监控及管理。具体到生物样本库支持的项目管理则是样本种类数量的分析计算; 相关和适当的样本信息的提供; 样本提供者的隐私保护; 样本具体使用的监管, 避免出现未授权的违规使用; 样本研究结果的收集整理, 相关项目参与人员的管理, 保证项目按时间

节点推进。

2.6 研究结果的公开

生物样本库为公共资源, 在不侵犯知识产权的情况下, 可以使没有机会直接参与生物样本库项目的人员也能够获取相关信息和知识, 方便相关领域科研人员共享其成果, 以便大家能在这些研究的基础上深化相关课题的研究, 提升研究水平, 避免无效和低水平的重复研究。所有研究都存在系统误差, 这种误差可能来源于样本的收集、实验技术的选择、信息的收集和分析。这种误差在生物医学研究领域尤为突出, 因此可靠的研究结果都需要经过长期的多方验证才会被广泛认可和转化, 公开其研究成果可以方便大家更好地验证这些成果, 加速这些成果的转化。另外, 荟萃分析是循证医学的一个常用研究手段, 其主要方法是通过收集不同研究小组的研究数据, 进行统一分析, 扩大样本的数量和代表性。也只有公开的研究结果才能进入荟萃分析, 促进循证医学的研究发展。

3 生物样本库资源管理信息系统

生物样本库资源管理信息系统是为了方便有效地管理生物样本和相关信息而建立的具有搜集、保存、检索、管理和分析等功能的信息系统。易用性、安全性、可靠性、可扩展性是其重要评估指标。

生物样本库资源管理信息系统的功能包括但不限于: 管理生物样本采集、处理、储存和运输, 管理质量和质量控制程序及文件, 捐赠者一般信息和病理生理的临床数据采集管理, 追踪捐赠者的问卷和知情同意、联系方式等, 数据安全保护, 生成管理报告(库存、采集、使用、质量保证等报告), 临床和实验数据挖掘、分析、共享等。

生物样本库资源管理信息系统应具有灵活的可扩展性, 能根据生物样本库不断发展和变化的需求, 扩展其功能和信息收集内容, 提升实验数据挖掘、分析能力。因此, 生物样本库资源管理信息系统的维护和操作人员需要定期评估信息系统, 确保其满足生物样本库工作需要和规范的要求。

另外, 生物样本库资源管理信息系统应能记录样本质量和最终样本使用情况, 如样本的储存温度环境和冻融次数等。生物样本库资源管理信息系统

应能通过标识(如条形码)将实物样本关联到信息系统中的相关数据. 生物样本库资源管理信息系统应能记录样本参与的重大研究和主要结果, 便于后续研究对以前的研究进行追踪, 帮助本次实验设计和结果分析. 生物样本库信息采集、录入和输出等各个环节要标准化, 便于不同库生物样本间样本和信息的交流.

样本的识别和追踪始终是生物样本库管理和使用最重要的内容. 对于一个大型样本库, 在长期的样本收集和使用过程中, 由于样本反复取出和存放, 手动识别和追踪样本将成为一项不可能完成的任务. 因此, 生物样本库信息系统要具备强大的样本识别和追踪能力, 包括: (i) 提取、分装后的样本应能通过信息系统追溯到原始样本并与其信息相关联; (ii) 每份样本在信息系统中应有且仅有唯一或者一组识别符号(数字或条形码); (iii) 样本从采集到处理、储存、配送运输、使用后剩余返回重新储存等全过程都应被有效记录; (iv) 生物样本的转移应及时记录, 信息系统能追溯到每一个样本储存位置的变更.

4 西方国家的生物样本库建设、管理和应用

近年来, 美国、欧洲及国际卫生组织都投入了大量经费建立大型生物样本库. 进入 21 世纪以来, 随着现代生物技术的快速发展, 国外对于人类生物样本资源的保护与开发研究势头强劲, 主要呈现两个特点: (i) 在标准化前提下的库容大型化. 例如, 全球范围内最早提出建立生物基因库的冰岛, 于 1998 年提出 Biobank 计划, 计划将全国 27 万公民的健康纪录建成卫生部门数据库, 再与参与者详细的家谱与遗传资料库相结合, 构成冰岛生物样本资料库系统 GGPR(genealogy genotype phenotype resource). 英国生物样本库(<http://www.ukbiobank.ac.uk/>)于 1999 年设立, 在英国 22 个中心范围内收集超过 50 万样本. (ii) 各个国家内部研究机构和国家之间对资源库的共同建设和共享. 欧洲前瞻性营养与肿瘤调查涉及 10 个欧洲国家(丹麦、法国、德国、希腊、意大利、挪威、瑞典、荷兰、西班牙和英国)的 23 个中心, 研究样本量超过 50 万人^[12].

在美洲有影响力的组织有 1999 年成立的国际生物和环境资源协会(International Society for Biological and Environmental Repositories, ISBER, [\[isber.org\]\(http://www.isber.org\)\)和 2005 年由美国国立癌症研究所\(National Cancer Institute, NCI\)领导成立的生物存储库和生物标本研究机构\(Biorepository and Biospecimen Research Branch, BBRB, <http://biospecimens.cancer.gov/default.asp>\). ISBER 是美国研究病理学会下辖的一个分支机构. 它试图通过建立规范和标准, 利用培训等方式影响发展中国家的样本库建设, 使其达到一定的质量和标准. BBRB 致力于制定一个共同的生物样本库标准, 以规范美国生物银行的建设和管理, 推动生物样本科学的发展, 并对一些国家级的生物样本库予以基金支持. 其主要任务是支持和发展生物样本科学的研究, 以促进有关生物样本收集、处理和加工的实践; 引领和促进与生物资源收集和管理相关的政策制定和实践标准的建立; 为生物样本科学相关的议题提供交流的平台, 如参与提供教育材料和主办研讨会等; 参与国内国际合作, 统一生物样本资源和样本库的实践标准; 为 NCI 和美国国家卫生研究所\(National Institutes of Health, NIH\)的研究直接提供生物样本服务. 另外, 在美国还有由国家组织、企业融资参与的大型国家级生物样本库, 如生物银行中心\(Biobank Center\)等, 为生物医学研究提供有偿和无偿的样本资源.](http://www.</p>
</div>
<div data-bbox=)

此外, 还有加拿大在 2003 年筹建的公共人群基因组项目(Public Population Project in Genomics, P3G, <http://p3g.org/>), 主要从事人群生物样本库和遗传流行病学研究. 欧洲联盟也于 2008 建立了泛欧洲生物体样本库与生物分子资源研究设施(Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure, BBMRI, <http://www.bbmri-eric.eu/>), 是欧洲联盟研究基础战略路线图的重要组成部分之一. BBMRI 旨在整合和升级欧洲现有生物样品收集、技术和专家资源平台, 以扩大和维持欧洲研究和产业, 特别是生物医学和生物领域在全球范围内竞争力.

亚太地区的大型生物样本库有 2001 年启动的澳洲人群样本协作网络(Australasian Biospecimen Network Association, ABNA, <http://abna.org.au/>), 它是澳大利亚和新西兰所有与建设样本库有关的社团联合成立的协作网络. 该网络致力于推进样本资源的共享和实现样本搜集过程中的统一标准. 韩国国家研究资源中心(Korea National Research Resource Center, KNRRRC, <http://www.knrrc.or.kr/>)由韩国教育科技部支持建立, 包括 33 个研究资源中心(RRCs), 5

个核心中心和1个核心协调机构。我国台湾地区也于2005年启动了生物资料库可行性研究计划,计划针对本土常见慢性疾病(除现今常见的高血压、糖尿病、癌症等慢性病外,亦包含将来产生的其他本土常见慢性疾病)进行长期追踪研究。

一般来说,任何对国家级生物样本库中不可再生的生物样本资源消耗性使用均需进行申请并完成以下程序:(i)生物样本库专家委员会批准(评估项目的科学意义);(ii)生物样本库伦理委员会批准(评估项目有无伦理道德和社会方面的问题);(iii)生物样本库管理委员会批准(评估能够为项目提供哪些生物资源)。

国家级生物样本库是国家在生物医学研究领域的重大基础性投入,其目的不仅是促进少数科研项目的重大突破,更是为广大相关领域研究提供基础性的支持,让所有从事相关基础或转化研究的人员都能从中受益,帮助他们确定研究重点和突破方向,提升整个领域科研和转化水平及效率。因此,欧美注重系统使用国家级生物样本库资源,进行以国家级生物样本库为基础的大科学研究。例如,国家生物样本库与相关学院研究所合作进行大科学研究,建立研究成果的生物分子数据库,即衍生生物样本信息库供研究人员查询。包括疾病相关DNA及RNA序列变化和表观遗传学变化数据库,疾病相关生物大分子拷贝数变化数据库,疾病相关生物大分子修饰数据库,疾病相关代谢分子数据库,疾病相关生物大分子相互作用数据库等。这些数据库极大方便了一线科研课题组分析其研究结果,并评估其成果转化潜能。

5 建设生物样本库的挑战

生物样本库能用来做哪些研究,获得哪些信息,很大程度上取决于生物样本库的建设情况。如何建设生物样本库对所在国家和组织来说都是一个巨大的挑战,其主要表现在如下3个方面。

(1) 统一标准。许多生物样本库建设已历经了数十年,并将长期持续建设,如何使现在的标准适应未来不断出现新研究、新技术、新方法的要求,对标准制订者来说是一个巨大的挑战。联合多个生物样本库进行超大规模的研究将是未来研究复杂疾病的重要手段。然而,不同生物样本库建设时有不同的目

的和设计,如何整合这些不同的目的和设计,使其可以采用相同的标准化系统,对标准制订者来说是一个巨大的挑战。

为应对这些挑战,国际上一些组织,如经济合作与发展组织(Organisation for Economic Co-operation and Development(OECD)^[13], ISBER^[14], NIH, 国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC), 欧洲、中东、非洲生物存储生物银行组织(European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation & Biobanking, ESBB)等参与了统一标准的规划和制订。另外,欧洲联盟建立了欧洲的国际间生物标本库资源协调组织 BBMRI(Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure)。这个组织主要负责以下工作:负责促进各成员国生物标本库资源共享,负责制定和提供统一平台、标准、技术、工具、资源,帮助各成员国生物标本库实现标准化、同一化。另外,其他一些科学研究公共基础平台建设机构如 BBMRI, caHUB, caBIG, The Biomarkers Consortium, BioSHaRE-EU, HuGENET, PHOEBE 等,以及一些应用数据库系统 dbGap, datSHaPER, dataSHIELD, HapMap, HUMGEN, OBIBA, OBO 等也参与了生物样本库的统一化标准制定。近来,一些主要的生物样本库管理和协调机构一同成立了 FIBO(Forum for International Biobanking Organizations),在全球层面协调各个机构间的共同运作,包括信息交流、资源共享、目标制定,以提高国际生物样本库的发展水平。

(2) 科学管理。生物样本库已经脱离了初级的样本收集和提供样本的服务性辅助科学研究阶段,生物样本库及其衍生大数据库的建设和使用有其自身科学规律。为了帮助生物样本库相关人员更好交流和进步,从2008年起,国际上就创建了专业杂志 *Biopreservation and Biobanking*。可以说,利用生物样本库及其衍生数据库完成相关领域的基础性大科学研究需要生物样本库的建设和使用者具备相当的科学素养、很好的科学技能和敏锐的科学洞察力。

生物样本库建设和使用的科学化需要考虑以下方面。(i)建立多学科交叉专业人员的工作网络;(ii)建设可靠的生物样本储备网络,包括所有生物样本库的列表、管理方式及样本的获取流程;(iii)建立标准的、被认可的质量控制系统,数据收集流程;不断发展新技术,提高标本的保存水平及标本预处理水

平; (iv) 同一化质量控制体系, 保证样本的可信度; (v) 发展信息存储的技术框架和格式, 方便数据的分享、合并, 也包括新技术平台以提高数据管理和分析能力; (vi) 发展新的数据整合、展示技术平台, 方便领域内科研人员进行检索、查询和数据再分析, 提高他们获取有用信息的效率和能力; (vii) 完善数据、信息的保密措施.

(3) 政策考量. 制订伦理、社会相关政策的目的是在保护公众和个体的利益不被侵犯^[15,16]的前提下促进样本库的共享、合作和交流^[17,18], 并在此过程中, 获得公众的信任, 以促进公众的参与和捐献. 一般来说在制订相关政策时需要考虑如下一些方面问题: (i) 制定怎样的相关政策鼓励社会大众参与建设生物样本库; (ii) 如何保护标本捐献者隐私和合法权益, 保护标本不会被用于非法或不人道的研究, 保证从研究标本中获取的信息不会被用于侵犯捐献者及其利益相关者权益的活动; (iii) 如何确保捐献者对其标本可能用于的研究的知情权、对于研究结果一定程度的知情权; (iv) 如何制定保护和监控研究者的法规政策, 确保标本不被滥用于未经授权的研究; (v) 如何保护研究者的权益和隐私; (vi) 确定生物样本库管理者应负有的责任, 保证样本库的运作公开透明, 并对公众和媒体的关切做出迅速和恰当的回答; (vii) 如何协调各类生物样本库管理和使用者的关系, 包括政府、学术机构、产业界等; (viii) 如何形成生物样本库的费用和效益的分担与共享模式, 通过适当的回馈机制促进管理, 保证使用情况良好的样本资源库做大做强.

6 我国生物样本库建设现状

我国生物样本的收集在 20 世纪 70 年代就已经开始, 一些医院已开始建立自己的样本库^[19], 但这些样本库的建设存在无序、分散、封闭、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)、伦理学与相关法律不健全等问题, 严重降低了我国生命科学研究水平, 阻碍了创新性新药研发与临床诊治技术开发进程^[20].

1994 年, 中国科学院建立了中华民族永生细胞库, 之后又有山东省脐带血造血干细胞库、北京脐带血造血干细胞库等相继建立. 2000 年, 我国启动了国家自然科技资源共享平台建设项目, 虽然在生物遗

传资源平台标准规范和技术规程的制定, 生物遗传资源性状数据的补充完善, 濒危、珍稀动植物、人类遗传资源收集、整理与保护, 遗传资源标准化整理与数字化表达等方面做了大量的工作, 但是这些工作更多的是宏观性的框架建设, 许多细化的工作尚未落实.

2001 年 12 月启动建设的依托于中山大学肿瘤医院和华南重点实验室的中山大学肿瘤资源库, 目前已成为国内最大的肿瘤资源平台之一. 2002 年, 我国开始进行以慢性病为主的前瞻性研究(The Kadoorie Study of Chronic Disease in China, KSCDC). 该计划与英国进行合作, 于 2004 年正式开展, 搜集数据主要在青岛、哈尔滨、丽江、上海、海口、四川、浙江、湖南、甘肃和河南 10 个地区.

2007 年 1 月, 科学技术部召开生物数据库建设与共享研讨会, 讨论我国建设生物学数据库等事宜. 随后, 本着整合资源、提高样本库建设水平、争取国际认可的目的, 地方政府也开展相关工作. 2007 年, 复旦大学集合国内 20 多家研究机构, 参照国际大型队列的建设标准和规范, 广泛进行多学科和多中心相互协作, 精心选择在江苏泰州开始建设中国人群核心示范队列——泰州队列(充分考虑经济转型期、代表性遗传结构等), 共同开展多个疾病及多种因素的研究.

2008 年, 在上海市科学技术委员会、上海市发展与改革委员会和上海市卫生局的大力支持和推动下, 上海市成立了以上海医药临床研究中心为第三方协作单位, 由复旦大学、上海交通大学医学院、同济大学、上海市中医药大学、第二军医大学、中国科学院上海生命科学研究院及 15 家三级医院共同组成、多家单位协作的“上海生物样本库资源网络”(Shanghai Biobank Network, SBN), 计划使上海拥有全世界最大、共享度最高、运行最佳的生物样本库, 并共同推进标准化生物样本库的建设工作. “上海生物样本库资源网络”采用“集中管理, 分散储存”的模式, 建立了学术委员会、伦理与法律委员会、管理委员会, 以上海医药临床研究中心为第三方协作单位进行信息管理、质量控制、人员培训等^[21].

2009 年 5 月, 北京市科学技术委员会正式启动“北京重大疾病临床数据和样本资源库”项目. 北京市科学技术委员会为此项目投资近 5000 万人民币, 北京市发展与改革委员会投资 800 万人民币. 首都医

科大学作为项目主持单位, 统一协调各疾病库的建设工作. 该项目建设采用的是“一个信息平台, 十个疾病库; 政府主导, 统一管理”的模式, 首先以天坛医院疾病库的建设为示范, 然后逐步开展其他疾病库的建设. 目前所有疾病库都已正式运行. 2013 年初, 该项目的二期建设也开始启动.

随着各地生物样本库的不断建立, 2009 年 11 月 28 日, 中国医药生物技术协会组织生物样本库分会 (<http://www.biobank.org.cn/>) 经卫生部、民政部批准成立, 是中国医药生物技术协会的二级分支机构. 其宗旨是“珍惜样本、执行标准、充分应用、维护产权”, 并积极推进官、产、学、研、资相结合, 承担组织生物样本库行业自律、学术交流、教育培训、国际交流与合作及科研服务等工作任务, 协助政府制订该行业标准^[20]并推广到全国各大医院及科研院所.

在国家层面上, 依据《国家中长期科学和技术发展纲要(2006~2020)》的规划, 国务院组织实施了“重大新药创制”科技重大专项, 该专项“十二五”实施计划 2011 年启动的新增课题就包括“新药研发公共资源平台”下的“临床标本资源库”. 该课题提出, 需要整合国家优势临床医学资源, 以建设我国重大疾病及其新药研发的大样本临床综合资源数据库为目标, 构建符合国际标准、统一的重大疾病临床信息数据库和生物标本数据库.

国家《“十二五”生物技术的发展规划》明确要求建设国家生物信息科技基础设施——国家生物信息中心, 包括国家生物技术管理信息库, 基因组、蛋白质组、代谢组等生物信息库, 大型生物样本、标本、病例资源和人类遗传资源库以及共享服务体系; 建设若干实验动物和模式生物基础设施和生物医学资源基础设施等. 客观而言, 我国生物样本库建设目前还处于初期推进阶段, 发展还面临巨大挑战.

在我国, 生物样本库建设体现以下特点: 生物样本库建设分散, 目前主要是一些学术单位和医院、课题组根据自己的需求自发建立的生物样本库; 生物样本库的规模普遍较小; 生物样本库多以病理标本为主, 非患病人群的生物样本库较少; 生物样本库多半局限于发表论文的需求, 对转化医学的实际贡献较小. 当然, 我国建设生物样本库也存在着众多优势. 例如, 人口基数大、患病人群大、病例资源丰富; 民众对捐献病例标本从事科学研究普遍持正面态度; 科研人员和临床一线工作者对生物样本库建设越来越

重视; 我国很多学术单位和医院、课题组大多有自己的生物样本库, 已经有较大的样本存量, 积累了较多的生物样本库建设和管理经验.

但是与西方发达国家比较, 我国的生物样本库建设目前还存在诸多问题, 这已经成为制约我国生物医学研究的发展瓶颈之一. 这些问题主要表现在以下方面: (i) 在国家层面, 缺乏长期目标和规划, 缺乏生物样本库建设相关政策、法规, 缺乏专门的国家科研管理机构和长期的基金支持, 缺乏国家层面对外合作交流方面的规划, 缺乏生物样本库为基础的大科学工程规划和设计, 缺乏对已有的生物样本库建设和使用的监管; (ii) 在生物样本库建设和使用的实施层面主要表现在建设缺乏总体规划和顶层设计; 重标本收集, 轻信息收集和整理; 缺乏标本采集的标准化操作指南; 缺乏标本存储的标准; 缺乏标本质量控制标准和体系; 缺乏质量控制检测措施和体系; 生物样本库信息化管理体系建设滞后; 科研管理机构、学术界、社会、产业界在生物样本库建设上缺乏交流和互动; 生物样本库的标本使用不规范; 没有生物样本库标本使用申请的评价标准、申请流程、审批流程; 对于哪些研究可以使用生物样本库资源的决策权过度集中在少数管理者手中, 决策过程和依据不透明, 使得标本库很大程度上成为少数课题组的专有财产; 生物样本库间的资源共享较少; 缺乏生物样本库建设评价指标体系等^[22].

7 关于我国生物样本库建设的一些想法

如前所述, 生物样本库在医学研究, 特别是转化医学研究中起关键的基础性支撑作用. 要提升我国医学研究和医学产业研发水平, 把目前小作坊式的医学研究模式提升到大医学、大平台、高层次的集约合作和集体攻关的研究模式, 就必须建立大医学科学研究的基础性平台, 把最优秀的课题组整合在一起. 而国家生物样本库建设是基础的基础. 因此, 在考虑建设国家生物样本库时, 需要更多的顶层设计和全盘规划. 大致来说有以下方面需要考虑:

(1) 国家层面. 规划和制订国家生物医学发展中长期目标和实施路线图, 确定生物样本库在长期目标和实施路线图中的地位、意义和功能; 根据生物样本库在长期目标和实施路线图中的地位、意义和功能规划生物样本库为基础的大科学工程, 制定生物

样本库建设相关法规和政策.

(2) 科研管理层面. 建立管理生物样本库建设的国家科研管理机构和科研基金, 同时该机构为国家制定生物样本库建设相关法规和政策提供咨询, 负责组织推动建设国家生物样本库, 负责对国家科研基金资助的生物样本库进行监管, 负责组织协调国际合作交流.

(3) 建设规划层面. 根据国家层面对生物样本库的规划提出我国样本库建设的类型、规模、数量、经费分摊方式等, 规划社会、产业界参与样本库建设、成果共享、利益分享的方式. 规划国家生物样本库资源共享模式和信息共享平台.

(4) 技术层面. 联合产业界组建专家委员会, 规划关键性技术发展策略, 制定相关技术标准和最佳实践标准(best practice standard), 包括标本取材技术规范、标本存储技术标准、质量控制标准和质量监测体系、信息管理系统技术标准和信息输入输出格式及输入输出接口范式, 指导生物样本库信息系统设备和服务提供商参与生物样本库建设.

(5) 建设监管层面. 组建专家委员会根据上述规划和技术标准对国家基金资助的生物样本库的建设、管理是否达标进行评估, 对不达标的提出整改意见.

(6) 使用监管层面. 组建专家委员会对各个国家资助的生物样本库的样本使用进行监管, 对样本是否按照规划的国家生物样本库资源共享模式被合理、高效、充分地使用进行评估. 对样本库对领域内科学研究、项目转化的贡献大小进行评定. 对样本使

用申请的评估流程和决策是否公开公正进行监管, 并接受、处理相关申诉.

实际上, 除生物样本库建设本身需要规划、考虑外, 以生物样本库的样本研究成果为基础建立的各种疾病相关生物分子信息数据库, 主要是前面提到的 5 类信息库, 如何管理和共享也需要考虑并通盘规划. 这些信息的共享对于那些不能直接参与研究的其他研究组设计课题、研究重点和突破方向具有重要指导意义, 因而能够从更广范围对我国医学研究产生积极的推动作用.

8 结语

生物资源是战略资源, 是支撑我国生物医学研究快速发展的有力保障, 是促进转化医学研究的关键性基础设施, 也是转化医学快速发展的必然要求. 生物样本库的建设、合理开发和应用将在很大程度上影响我国生物医学研究的速度和品质. 随着我国人民生活水平的提高, 我国的医疗市场也快速扩大. 然而我国目前的医药产业发展水平实际大大落后于我国医疗市场的发展. 对此, 国家“十二五”规划、健康中国 2020 规划都将转化医学和医药产业的发展作为重点, 在国家层面进行了规划. 由于生物样本库, 特别是疾病相关生物样本库在转化医学和医药产业发展中的基础性作用, 对生物样本库的建设、开发和利用也应该进行国家层面的战略规划和布局, 促进我国生物样本库建设可持续性发展, 使其真正成为推动我国医药产业发展的有力支撑.

参考文献

- 1 Elseman E, Haga S B. Handbook of Human Tissue Sources. Santa Monica: Rand, 1999
- 2 De Souza Y G, Greenspan J S. Biobanking past, present and future: responsibilities and benefits. *AIDS*, 2013, 27: 303–312
- 3 Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E, Knoppers B M. Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks. *Eur Respir J*, 2007, 30: 373–382
- 4 Prinz F, Schlange T, Asadullah K. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10: 712
- 5 Greely H T. The uneasy ethical and legal underpinnings of large-scale genomic biobanks. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2007, 8: 343–364
- 6 Vaught J B. Biorepository and biospecimen science: a new focus for CEBP. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15: 1572–1573
- 7 Harris J R, Burton P, Knoppers B M, et al. Toward a roadmap in global biobanking for health. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20: 1105–1111
- 8 Macleod A K, Liewald D C, McGilchrist M M, et al. Some principles and practices of genetic biobanking studies. *Eur Respir J*, 2009, 33: 419–425
- 9 Vaught J, Lockhart N C. The evolution of biobanking best practices. *Clin Chim Acta*, 2012, 413: 1569–1575

- 10 Betsou F, Lehmann S, Ashton G, et al. Standard preanalytical coding for biospecimens: defining the sample PREanalytical code. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19: 1004–1011
- 11 Nanni U, Betsou F, Riondino S, et al. SPRECware: software tools for Standard PREanalytical Code (SPREC) labeling—effective exchange and search of stored biospecimens. *Int J Biol Markers*, 2012, 27: e272–e279
- 12 Bingham S, Riboli E. Diet and cancer—the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4: 206–215
- 13 Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD guidelines on human biobanks and genetic research databases. *Eur J Health Law*, 2010, 17: 191–204
- 14 International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER). 2012 best practices for repositories. Collection, storage, retrieval, and distribution of biological materials for research. *Biopreserv Biobank*, 2012, 10: 79–161
- 15 Human Genome Organisation (HUGO) Ethics Committee. Statement on human genomic databases. *J Int Bioethique*, 2003, 14: 207–210
- 16 Yuille M, Dixon K, Platt A, et al. The UK DNA banking network: a “fair access” biobank. *Cell Tissue Bank*, 2010, 11: 241–251
- 17 Knoppers B M, Chadwick R. Human genetic research: emerging trends in ethics. *Nat Rev Genet* 2005, 6: 75–79
- 18 Knoppers B M, Harris J R, Tassé A M, et al. Towards a data sharing Code of Conduct for international genomic research. *Genome Med*, 2011, 3: 46
- 19 Jinli F. Shanghai Biobank Network (SBN). *Biopreserv Biobank*, 2011, 9: 133
- 20 中国医药生物技术协会. 中国医药生物技术协会生物样本库标准(试行). *中国医药生物技术*, 2011, 6: 71–79
- 21 De Castro P, Calzolari A, Napolitani F, et al. Open data sharing in the context of bioresources. *Acta Inform Med*, 2013, 21: 291–292
- 22 Cambon-Thomsen A, Thorisson G A, Mabile L, et al. The role of a bioresource research impact factor as an incentive to share human bioresources. *Nat Genet*, 2011, 43: 503–504

A Fundamental Role of Biobank in Biomedical Research

DONG ErDan, HU Hai & YU WenHua

Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China

With rapid development of biomedical research and further understanding of health and diseases, the traditional single-cause and single-gene-driven model has somehow failed to meet the need of research on complex diseases. The database that provides disease-related and universal molecular information is required for the development of biomedical research. Biobank has gained increasing attention as it plays a key role in the database construction. The biobank was initiated as a small workshop about 100 years ago and it has developed to be the academic and government-supported, or commercial population-based bio-resource. With increasing complexity of sample information, biobank collects the sample related basic and diagnostic information as well as the phenotype information of the participants and patients. Furthermore, it has rapidly extended to genomics, proteomics, and other “omics” data. Scientifically building and managing the large and complex biobank needs to be standardized and addressed. This paper focuses on the construction, management and application of the biobank.

biobank, biological sample, biobank construction, biobank management, biomedical research

doi: 10.1360/N052015-00027