



加强和推进传染性疾病样本资源库建设

宋杨¹, 姜孟楠², 魏强^{2*}

1. 中国疾病预防控制中心传染病管理处, 传染病溯源预警与智能决策全国重点实验室, 北京 102206;

2. 中国疾病预防控制中心国家病原微生物资源库, 国家病原微生物保藏中心, 北京 102206

* 联系人, E-mail: weiqiang@chinacdc.cn

收稿日期: 2023-10-16; 接受日期: 2023-11-15; 网络版发表日期: 2024-04-22

国家重点研发计划(批准号: 2022YFC2602200)资助

摘要 传染性疾病样本是开展传染性疾病流行病学、疾病发生发展、临床诊断和治疗、药物筛选和疫苗研发等研究工作的重要基础性科技资源。通过顶层设计、统筹规划、依法合规、系统规范建设传染性疾病样本资源库, 健全完善样本采集、检测、保藏、利用等单位间资源共建共享机制, 形成连续、协同、整合的传染性疾病样本资源保藏体系, 最大程度保护和有效利用这些珍贵资源, 不仅对于传染性疾病科研、防控等工作至关重要, 更关系国家生物安全。

关键词 传染病, 样本库, 生物安全, 利用

传染性疾病是全球公共卫生安全的重大挑战, 几个世纪以来, 它一直是导致人类死亡和残疾的主要原因之一, 对人类健康和社会发展产生巨大危害^[1,2]。传染病是人类面对的共同敌人, 时至今日依旧给国民健康带来重大威胁。尽管在防控传染病方面成效显著, 但传染病作为人类发病和死亡的重要影响因素并未消失, 特别是各种新发、再发传染病的出现以及各种慢性病合并感染等问题, 更加加重了传染病所造成的危害和影响^[3-5]。

在人类开展传染病研究过程中, 患者的粪便、尿液、痰液等代谢分泌物, 组织、器官及从中所分离的病原体等样本是开展传染病流行病学、发生发展、临床诊断和治疗、药物筛选和疫苗研发等防控工作的重要基础性材料。习近平总书记指出, 人类同疾病较量最

有力的武器就是科学技术, 人类战胜大灾大疫离不开科学发展和技术创新。高质量的传染病样本有助于追溯和探索传染病病因, 解析基因组序列, 分析和重建病原体的出现和传播途径, 确定其来源, 阐明新的致病机制, 从而为传染病防控提供科学有效的研究基础和技术支撑^[6-9]。传染性疾病样本资源库是采集、保存、共享各种传染性/感染性疾病样本及其相关信息的基础性科研设施, 将为科学、系统、规范的开展传染性疾病样本的保藏和应用研究, 为传染病防控和国家生物安全提供重要保障。

1 建设必要性

传染性疾病样本资源库是国家建设菌(毒)种保藏

引用格式: 宋杨, 姜孟楠, 魏强. 加强和推进传染性疾病样本资源库建设. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 1082–1087

Song Y, Jiang M N, Wei Q. Strengthening and promoting the construction of infectious disease specimen resource banks (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 1082–1087, doi: [10.1360/SSV-2023-0142](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0142)

等战略资源平台的重要组成部分,也是服务国家生物安全、健康中国等战略的重要基础设施.作为传染性样本共享支撑平台,将整合多领域内传染病相关样本资源,实现多学科、跨部门间资源的有效交流与利用.

1.1 传染性疾病样本库是国家战略资源平台的重要组成部分

2021年4月15日实施的《中华人民共和国生物安全法》将“生物资源安全”列为国家生物安全工作的重要内容,并在风险防控、生物技术安全管理、能力建设等部分提出生物资源安全管理的具体要求.同时,法律明确国家统筹规划布局生物安全基础设施,加快包括菌(毒)种保藏等在内的战略资源平台建设.由于传染性疾病具有流行性,菌(毒)株不断变异等特征,其样本具有不可替代、不可复制的特性,是生物资源的重要组成部分.只有将这些具有重要价值的资源安全规范、系统科学地保存下来,才能更好地为传染病防控提供强大的科技支撑^[10,11].在当前国家全面推进生物安全治理能力提升和健康中国建设行动的背景下,加强和推进传染性疾病样本资源库建设,完善国家战略资源平台布局,将极大加强我国生物资源战略储备,提升我国生物资源自我保障能力,助力高水平科技自立自强.

1.2 传染性疾病样本资源库是确保实验室生物安全的重要基础设施

传染性疾病样本是含有病原微生物的生物材料,具有潜在的生物安全风险,极有可能因操作不当或管理不善造成人员感染或实验室泄露,对人类和动物及环境造成潜在威胁^[12,13].近年来,我国相继发布了《病原微生物实验室生物安全管理条例》《人间传染的病原微生物菌(毒)种保藏机构管理办法》《人间传染的病原微生物菌(毒)种保藏机构设置技术规范》《生物安全领域反恐怖防范要求 病原微生物菌(毒)种保藏中心》和《人间传染的病原微生物目录》等病原微生物保藏相关法规和标准,有力支撑了传染性疾病样本资源库建设和管理.传染性疾病样本资源库在各项法规标准的规定下,通过强化生物安保与生物安全措施,将最大限度降低传染性/感染性材料感染或泄露等生物安全风险,并在共享机制框架下,加强样本资源监督管理,促进合法、安全、有序使用样本资源,确保实验室生物安全.

2 建设基本原则

2.1 加强顶层设计

新冠病毒感染疫情防控中暴露出疾病机构、临床机构、科研机构间有效协调机制不足,各自为战,造成众多低水平重复性研究等涉及样本管理的问题^[14,15],也暴露出我国以科技研发机构为主的资源保有方和以企业为代表的产业体系相对独立、资源转化效率和动力不足等问题.传染性疾病样本资源库由于其战略基础性和生物安全性等特征,须以政府为主导,在国家生物安全部际协调机制框架下,做好各相关部委间政策协调,落实好国家生物安全相关政策,促进医防融合,解决因缺乏统筹协调所带来的样本资源利用率低,各部门互联共享不足等问题.同时,在国家相关管理要求基础上,研究制定传染性疾病样本库建设标准和相关操作技术规范,清晰样本采集、检测、保藏、利用单位间资源流动机制,健全医院、疾控、科研机构间资源共享机制,形成连续、整合、协同的传染性疾病样本资源支撑体系,实现临床、疾控、科研、产业间样本对接与共享.

建议在国家卫生健康委、科技部、国家疾控局等部委指导下,以国家病原微生物资源库/国家病原微生物保藏中心等国家平台为依托,组织协调、技术指导传染性疾病样本库相关工作,与传染病防控相关全国重点实验室、传染病医院、疾控中心等机构建立共建合作关系,构建以国家病原微生物保藏中心为核心,省级样本资源库为支点的国家传染性疾病样本资源库保藏体系,形成我国传染性疾病样本共建共享网络,促进资源保护和利用.健全成果转化机制,建立以需求为导向的科技成果转化机制,以样本库为纽带,将资源供给方与需求方进行对接,形成医院、疾控等医疗卫生机构、科研院所和企业主体间产学研用协同创新新链条,打通从资源、科研到市场的有效通道.

2.2 强化标准化建设

建立并依照样本实物和信息的相关技术规范,实现标准化建设和管理是样本资源库发展的基础,亦是样本资源库建设的根本所在^[16,17].传染性疾病样本资源库应当按照样本所含病原微生物类别实行分类管理,对相关生物样本及其周边环境进行生物安全风险

评估,按照生物安全和生物反恐防范等标准采取防控措施,确保生物安全。对涉及保密和患者隐私,还应按照国家相关规定采取保密和医学伦理审查等措施。同时,传染性疾病样本资源类型多种多样,应根据核酸、蛋白、细胞、体液、组织、器官等不同样本生物学特性,采取备份以及不同的低温保藏方式保存,确保样本生物学性状的稳定和生物活性,以便满足长期使用样本所需^[18]。样本所包含的信息是样本价值的重要体现。相关单位在采集和保存样本的过程中,应遵循有关信息数据规范,统一样本基本和特征数据描述^[19,20],避免样本信息数据描述不规范或缺少必要数据内容,从而直接影响样本共享和利用,降低样本的价值,甚至无法使用。

2.3 坚持共建共享

传染性疾病样本库是为有效预防控制传染病,维护国家生物安全建立的应用性战略资源样本库,其样本资源不仅涉及人的临床生物样本,也包含与传染性疾病相关的各类生物媒介样本。公平公正分享因利用遗传资源所产生的惠益是《生物多样性公约》,以及《名古屋议定书》的核心目标之一^[21,22]。当前我国各类传染性疾病生物样本资源丰富,各地各单位结合工作需要相继建立了样本库。然而各个样本库间相对独立,样本类型同质性高,缺乏系统、规范、统一的规划与管理标准,更缺乏样本库间资源的交流共享,大多数样本库资源只进不出,仅以满足自身需要为主,导致样本库基础设施和设备占用率高,但利用效率低的现象普遍存在。

推动菌(毒)种等传染性疾病生物样本资源惠益分享是保护生物多样性、促进科学技术进步、发展生物经济、推动传染病防治领域科技创新、为全球抗疫提供支撑的重要举措。因此,应进一步强调共建共享原则,集合多方资源共同完善样本库建设,建立统一的标准规范,规范共享内容和流程,确定共享模式,实现共享主体、客体和共享中介间生物样本和数据资源的流通和共享。打通产业化链条,通过优化共建共享发挥国家传染性疾病样本资源库在推动科技成果转化的产业生态和政策施行等方面的作用,加强资源供给服务,促进以需求为导向的科技成果转化机制在疾控和样本库领域的落地完善。

3 传染性疾病样本资源库应用

合法、合规,确保生物安全,是传染性疾病样本资源库建设和发展的基础。传染性疾病样本资源库的价值在于以安全和规范为基础,开展广泛应用,以满足疾控、科研、产业等各类用途所需。对各类资源按照不同功能定位分类建库,将为提升样本库的专业化、系统化、信息化,以及共享程度提供支撑。

3.1 基础性样本库

基础样本库以常见传染病患者血液、血清、咽拭子、痰液、气管吸取液、分离的病原微生物或支气管灌洗液、尿液、粪便,以及死亡患者尸体组织、器官等资源保藏为基础。根据上述不同样本类型、保藏温度和条件要求,以样本类型划分,分级分类建立核酸、蛋白、体液、组织、器官等各类基础样本库,满足传染病基础研究和应用转化所需,如研究病原体与宿主的相互作用、传染病实验室检测质控、新型检测技术评价和疫苗研发等。

3.2 功能性样本库

功能性样本库以诊断试剂、药物研发等应用为导向,对基础样本库资源进行深度分析基础上,采取分类组合、整合等方式,形成生物样本盘。传染性疾病样本由于其潜在传染性和生物安全威胁,无法大量应用于产业研发中,特别是在体外诊断试剂性能评价中,厂家无法应用大量阳性样本进行质控,难以满足包括特异性、灵敏度、稳定性、批间差、精密度等功能性分析需求^[23,24]。功能性样本库通过稀释、减毒或基因工程等方法处理原始样本,在保证安全性的前提下对外提供具有参考意义的参考品、标准品和参考样本盘等。以体外诊断试剂研发验证所需样本为例,可根据包容性测试、特异性交叉反应、交叉反应(病原、抗体)、内源/外源物质干扰库等验证所需样本,建立各类生物样本盘功能样本库,满足生物产业所需。此外,样本库也为研究人员提供生物样本使用培训方面的建议和帮助等个性化服务。

3.3 队列样本库

大型队列研究作为生物医学研究的重要方式,在揭示疾病的病因、发病机制,改善疾病预后,减轻疾

病负担等方面显示了巨大的作用^[25]。基因组学、代谢组学、微生物组学等多组学技术发展和大数据技术在医学领域的不断应用,使更深入地阐释传染病病因、传播机制并对传染病精准预测成为可能^[26]。未来队列样本库将以现有的大型传染病队列和传染病监测项目为基础,在系统流行病学等理论的设计指导下,针对具有重大公共卫生意义的新发、重大传染病长期系统地收集有关样本和数据,为大型队列研究项目和研究人員提供生物材料、信息和保藏等服务。如依托传染病专科医院和高危人群干预项目建立免疫缺陷患者等特定人群队列样本库,或有助于在人群水平上研究病原体适应性进化规律;或者联合农业部门建立“哨兵动物”样本库,帮助识别和跟踪潜在可能导致人类疾病的人畜共患病原体,通过储备样本资源获取病原体的基因组序列或其他生物学方面信息,为快速开发针对新的人类疾病的疫苗或治疗策略提供参考依据^[27-29]。

3.4 信息服务平台

生物样本库融合了生物样本实体、生物分子信息以及样本资料数据等综合资源,对于开展人类疾病预测、诊断、治疗等研究具有不可替代的重要作用^[30]。随着测序技术及互联网技术的不断发展,如何在信息化时代下建设新型数字化样本库,提高样本库数字化水平和样本数据资源可利用度至关重要。当前,BEI资源库(Biodefense and Emerging Infections Research Resources Repository)、英国生物银行(UK Biobank)、肠道病原体资源整合中心(Enteropathogen Resource Integration Center)等国际多家生物样本库已开展样本信息整合建设的探索,并应用于样本库数据服务中^[31-34]。传染性疾病样本库信息服务平台集合传染性

疾病有关生物样本信息、临床信息和流行病信息,将生物样本资源转化为可被分析利用的数字化信息数据资源,提供多种基于网络平台的数据分析和可视化分析技术,改变传统保藏中心仅以保留样本为目的的工作模式,逐步实现样本库的信息化建设和数字化转型,成为推动科技创新的信息服务平台及成果转化的合作平台。

4 展望

传染性疾病样本在疾病控制、暴发溯源和监测预警及临床诊断和治疗、药物筛选和疫苗研发等研究工作中发挥重要作用。随着人类对传染病认知的不断加深,将会重新认识病原体和宿主的相互作用、共同进化关系等。通过建立样本资源库,提供多元科学数据和实物资源,将进一步提供高质量的样本资源来确保研究的可重复性和追溯性,确保科学的质量和可信度,协助科研人员全面认识传染病。

2022年5月,我国发布首个《“十四五”生物经济发展规划》,也明确提出以保护开发利用生物资源为基础,科学规划和系统推进我国生物经济高质量发展。因此,在国家生物安全战略、健全完善传染病防控体系建设、构建疾控事业高质量发展新格局的背景和现实需求下,加强全国传染性疾疾病样本资源库建设与管理,提升我国传染性疾疾病样本的资源安全与质量,健全完善传染性疾疾病样本共享利用机制,是一项具有重要意义的战略性、长期性、系统性工程,将更好地服务于重大突发疫情防控、疾控体系能力建设,并为提高我国生物安全科技创新能力提供基础性支撑作用。

参考文献

- 1 Vos T, Lim S S, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 2020, 396: 1204–1222
- 2 Ikuta K S, Swetschinski L R, Robles Aguilar G, et al. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 2022, 400: 2221–2248
- 3 Tetro J A. From hidden outbreaks to epidemic emergencies: the threat associated with neglecting emerging pathogens. *Microbes Infect*, 2019, 21: 4–9
- 4 Ellwanger J H, Kaminski V L, Chies J A B. Emerging infectious disease prevention: Where should we invest our resources and efforts? *J Infect Public Health*, 2019, 12: 313–316
- 5 Araf Y, Akter F, Tang Y, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med*

- [Virol](#), 2022, 94: 1825–1832
- 6 Wei Q, Wang Y, Ma J, et al. Description of the first strain of 2019-nCoV, C-Tan-nCoV Wuhan strain—National Pathogen Resource Center, China, 2020. [China CDC Weekly](#), 2020, 2: 81–82
 - 7 Maljkovic Berry I, Eyase F, Pollett S, et al. Global outbreaks and origins of a chikungunya virus variant carrying mutations which may increase fitness for *Aedes aegypti*: revelations from the 2016 Mendera, Kenya outbreak. [Am J Trop Med Hyg](#), 2019, 100: 1249–1257
 - 8 Wang Y, Chen X, Wang F, et al. Value of anal swabs for SARS-CoV-2 detection: a literature review. [Int J Med Sci](#), 2021, 18: 2389–2393
 - 9 Schultheiß C, Paschold L, Simnica D, et al. Next-generation sequencing of T and B cell receptor repertoires from COVID-19 patients showed signatures associated with severity of disease. [Immunity](#), 2020, 53: 442–455.e4
 - 10 Zhai Y, Hong G, Jiang M, et al. Access and benefit-sharing of the pathogenic microorganisms such as SARS-CoV-2. [BioSaf Health](#), 2022, 4: 414–420
 - 11 Fuerst P A. The status of molecular analyses of isolates of *acanthamoeba* maintained by international culture collections. [Microorganisms](#), 2023, 11: 295
 - 12 Pedrosa P B S, Cardoso T A O. Viral infections in workers in hospital and research laboratory settings: a comparative review of infection modes and respective biosafety aspects. [Int J Infect Dis](#), 2011, 15: e366–e376
 - 13 Peng H, Bilal M, Iqbal H. Improved biosafety and biosecurity measures and/or strategies to tackle laboratory-acquired infections and related risks. [Int J Environ Res Public Health](#), 2018, 15: 2697
 - 14 Shen H B. Rethinking of institutional reform and development of disease control and prevention system in post COVID-19 epidemic era in China (in Chinese). [Chin J Epidemiol](#), 2022, 43: 1–4 [沈洪兵. 新型冠状病毒肺炎疫情后我国疾控机构改革发展需要思考的几个问题. [中华流行病学杂志](#), 2022, 43: 1–4]
 - 15 Li L M, Zhan S Y, Chi H, et al. Suggestions on reforming and improving the prevention and treatment system for major epidemic diseases in China (in Chinese). [Chin J Epidemiol](#), 2020, 41: 981–985 [李立明, 詹思延, 池慧, 等. 关于改革完善重大疫情防控救治体系的建议. [中华流行病学杂志](#), 2020, 41: 981–985]
 - 16 Carey R B, Bhattacharyya S, Kehl S C, et al. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: implementing a quality management system in the medical microbiology laboratory. [Clin Microbiol Rev](#), 2018, 31: e00062-17
 - 17 Jiang M N, Feng L, Zhao Y Y, et al. Interpretation for the group standard of the Requirements for preservation of SARS-CoV-2 samples (in Chinese). [Chin J Viral Dis](#), 2021, 11: 87–90 [姜孟楠, 冯岚, 赵元元, 等. 新型冠状病毒样本保藏要求团体标准解读. [中国病毒病杂志](#), 2021, 11: 87–90]
 - 18 Becker P, Bosschaerts M, Chaerle P, et al. Public microbial resource centers: key hubs for findable, accessible, interoperable, and reusable (FAIR) microorganisms and genetic materials. [Appl Environ Microbiol](#), 2019, 85: e01444-19
 - 19 Jiang M N, Wang D C, Han J, et al. Interpretation for the group standard of the general principles of description for pathogenic microorganism collection (in Chinese). [Chin J Epidemiol](#), 2020, 41: 1798–1801 [姜孟楠, 王多春, 韩俊, 等. 病原微生物(毒)种保藏数据描述通则团体标准解读. [中华流行病学杂志](#), 2020, 41: 1798–1801]
 - 20 Linsen L, T'Joens V, Van Der Straeten C, et al. Biobank quality management in the BBMRI.be network. [Front Med](#), 2019, 6: 141
 - 21 United Nations Convention on Biological Diversity. [J Ethnopharmacol](#), 1996, 51: 287–305
 - 22 McCluskey K, Barker K B, Barton H A, et al. The U.S. Culture Collection Network responding to the requirements of the Nagoya Protocol on access and benefit sharing. [mbio](#), 2017, 8: e00982-17
 - 23 Li Y H, Zhang S Q. *In vitro* diagnostic reagents industry review and outlook (in Chinese). [Lab Med Clin](#), 2017, 14: 299–301 [李耀华, 张世庆. 体外诊断试剂行业发展回顾与展望. [检验医学与临床](#), 2017, 14: 299–301]
 - 24 Shi J R, Zhou Z J, Cheng X L, et al. Establishment of sample discs for SARS-Co V-2 antigen detection and their use in colloidal gold test card development and quality assessment (in Chinese). [Chin J Biol](#), 2022, 35: 7 [施金荣, 周志军, 程小玲, 等. SARS-Co V-2抗原检测用样品盘的建立及其在胶体金测试卡研发和质量评估中的应用. [中国生物制品学杂志](#), 2022, 35: 7]
 - 25 Yu C Q, Li L M. Data science in large cohort studies (in Chinese). [Chin J Epidemiol](#), 2019, 40: 1–4 [余灿清, 李立明. 大型队列研究中的数据科学. [中华流行病学杂志](#), 2019, 40: 1–4]
 - 26 Wang Y Z, Ma H X, Jin G F, et al. Epidemiological research in the big data era: opportunities, challenges and perspectives (in Chinese). [Chin J Epidemiol](#), 2021, 42: 10–14 [王玉琢, 马红霞, 靳光付, 等. 大数据时代的流行病学研究: 机遇、挑战与展望. [中华流行病学杂志](#), 2021, 42: 10–14]

- 27 Cook J A, Arai S, Armien B, et al. Integrating biodiversity infrastructure into pathogen discovery and mitigation of emerging infectious diseases. [BioScience](#), 2020, 70: 531–534
- 28 Robles-Fernández Á L, Santiago-Alarcon D, Lira-Noriega A. Wildlife susceptibility to infectious diseases at global scales. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2022, 119: e2122851119
- 29 Cianflone A, Savoia F, Parasole R, et al. Pediatric biobanks to enhance clinical and translational research for children. [Eur J Pediatr](#), 2023, 182: 1459–1468
- 30 Du L L, Gao H J. The facilities and the environment of the biobank (in Chinese). *Chin Med Biotechnol*, 2017, 12: 2 [杜莉莉, 郜恒骏. 生物样本库的设施与环境. *中国医药生物技术*, 2017, 12: 2]
- 31 Tan V Y, Timpson N J. The UK Biobank: a shining example of genome-wide association study science with the power to detect the murky complications of real-world epidemiology. [Annu Rev Genom Hum Genet](#), 2022, 23: 569–589
- 32 van Ommen G J B, Törnwall O, Bréchet C, et al. BBMRI-ERIC as a resource for pharmaceutical and life science industries: the development of biobank-based Expert Centres. [Eur J Hum Genet](#), 2015, 23: 893–900
- 33 Coppola L, Cianflone A, Grimaldi A M, et al. Biobanking in health care: evolution and future directions. [J Transl Med](#), 2019, 17: 172
- 34 Glasner J D, Plunkett G, Anderson B D, et al. Enteropathogen Resource Integration Center (ERIC): bioinformatics support for research on biodefense-relevant enterobacteria. [Nucleic Acids Res](#), 2008, 36: D519–D523

Strengthening and promoting the construction of infectious disease specimen resource banks

SONG Yang¹, JIANG MengNan² & WEI Qiang²

1 Division of Infectious Disease, National Key Laboratory of Intelligent Tracking and Forecasting for Infectious Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China;

2 National Pathogen Resource Center, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Infectious disease samples are important basic scientific and technological resources for conducting research on the epidemiology, disease occurrence and development, clinical diagnosis and treatment, drug screening and vaccine development of infectious diseases. Through high-level design, integrated planning, legal compliance, systematic and standardised construction of infectious disease sample resource banks, sound and perfect resource co-construction and sharing mechanism among sample collection, testing, preservation and utilisation units, forming a continuous, synergistic and integrated resource preservation system for infectious disease samples, and maximising the protection and effective utilisation of these precious resources are not only crucial for scientific research, prevention and control of infectious diseases, but also It is not only crucial for scientific research, prevention and control of infectious diseases, but also related to national biosecurity.

infectious diseases, specimen banking, biosafety, use

doi: [10.1360/SSV-2023-0142](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0142)