

# 生物样本库及样本的管理问题与探讨

冯迪麟, 陈淑萍\*

(中山大学孙逸仙纪念医院I期临床研究中心, 广州 510000)

**摘要:** 随着生物医学研究的深入, 生物样本库的建设和管理日益受到科研及医疗机构的重视。本文分别对生物样本保存条件对实验检测结果影响、生物样本收集和处理技术、生物样本质量控制、血液样本采集和质量管理、药物临床试验生物样本管理、中心实验室在临床试验的应用、生物样本库的建设与应用等方面进行讨论, 探讨生物样本库各方面需关注的问题及今后的发展方向和应用领域。

**关键词:** 生物样本; 生物样本库; 样本保存

## 0 引言

生物样本库也被称为“生物银行”, 是指有规范管理流程的, 进行收集、前处理、储存和管理各种生物样本的专门机构, 其质量和管理直接影响到研究成果的准确性和应用价值。生物样本库为疾病研究、药物开发和个体化医疗提供了宝贵的资源。生物样本不同的保存条件对样本的质量、稳定性和活性都会产生显著的影响。随着技术的进步, 各种新型技术在生物样本的实验室分析中得到了广泛应用, 也给生物样本库的管理带来了新的挑战。如何确保样本的安全存储、有效管理和质量控制, 成为生物样本库建设和管理的重要议题。随着临床试验的增多, 生物样本在药物研发和临床试验中的应用日益广泛。如何避免因生物样本管理不当导致的差错和风险也是当前研究的重点。本文探讨了生物样本库的建设、管理问题及其在各领域的发展方向和应用, 通过对这些研究的总结和分析, 了解生物样本管理的当前状况、问题及未来趋势, 为实验室、医疗机构等生物样本库的建设与管理提供工作提供参考。

## 1 生物样本保存条件对实验检测结果影响

不同的保存条件, 如温度、时间、密封性等, 都可能影响血液样本中各种生物分子的稳定性和检测的准确性。低温技术应用背景下的生物样本可以有效保存生物标本的活性, 为未来的研究和应用提供重要的数据和资源。但是在应用中仍然面临多种挑战。胥义等<sup>[1]</sup>研究提出多个对应措施, 包括运用多层次的低温损伤机理、开发低毒且环保的低温保护剂、优化玻璃化保存工艺、防止复温损害及实现自动化低温存储。倪雅楠等人<sup>[2]</sup>对比了反复冻融对冷冻生物样本质量的影响, 并探讨了

冷冻成品样本的质量评估方法。研究发现, 随着冻融次数的增加, 核糖核酸(Ribonucleic Acid, RNA)的整体完整度不断降低, 且血液含量经1~5次冻融后有轻度升高。这说明了冻融过程会降低生物样本的质量, 反复冻融会导致RNA的损伤。项亚等人<sup>[3]</sup>利用自动化存储系统和超低温冰箱技术, 分别收集了小鼠肝脏和人体血液样本, 并进行了多次冻融循环, 以检测其RNA完整性。结果表明, 新鲜组织立即提取的RNA完整率最佳, 随着冻融次数的增加, RNA的整体完整度会不断降低。范泽涵等<sup>[4]</sup>通过分析不同冻存条件下血清的生化特征来探究其稳定性。研究选择了健康人群作为研究对象, 并使用空腹静脉血制备混合血清, 以24h内测量的新鲜混合血清的12项常规指标为基准值, 分别以不同温度(-20°C和-80°C)、不同时间点经冻融处理(1、5、10d), 并在第1、3、5、7、9个月时进行重复检测。结果发现, 冻存温度、冻存时间、冻融次数均对样本质量有较大影响, 血清样本不宜在生物样本库中冻存, 否则会降低实验室检测结果的准确性。上海市疾病预防控制中心模拟了公共卫生生物样本库中传染性样本的运输/临时储存、冷冻储存和再利用场景<sup>[5]</sup>。结果显示, 在4°C的运输条件下, 感染性血清中的大肠杆菌数量随着时间的推移逐渐减少。在干冰运输条件下, 饮用水样本中的大肠杆菌数量在12h后降至极低水平, 提示可能会影响后续实验室对其微生物的检测准确性。陈月华等<sup>[6]</sup>的研究中采用高敏免疫化学发光法检测了脓毒症患者的血样降钙素原(Procalcitonin, PCT)浓度, 并分析了不同时间血清与全血、4°C与25°C、密封与非密封血样的PCT值的变化。结果显示, PCT的血样标本以血清室温下保存稳定性最高, 全血标本宜冷藏下保存。因此, 在进行生物样本检测前, 建议充分考虑样本检测前的保存条件, 以保证后续在实验室中检测的真实性。

第一作者: 冯迪麟, 药师, 样本管理员, 研究方向为药物临床试验、生物样本管理。

\* 通信作者: 陈淑萍, 护士, 临床研究护士, 生物样本管理员, 研究方向为临床研究护理、生物样本管理。E-mail: chenshupinglzx@163.com

## 2 生物样本收集和处理技术

应用先进的生物样本的采集及处理技术, 可大大提高在代谢组等研究方面对疾病的诊断及预后性。程瑶等人<sup>[7]</sup>综述了常用的生物流体——血液和尿液的收集、处理及储存方法, 为有关代谢组学研究提供参考, 但由于这些样本中的代谢物种类繁多、成分复杂, 因此需要使用灵敏度高、特异性强的分离分析技术进行研究。液相色谱-质谱联用技术因其高效、准确的特性, 被广泛应用于此类样本的检测分析中。

郭义雄等人<sup>[8]</sup>从建设样本库的角度, 对生物样本库在医疗安全中的关键作用进行了探讨, 认为各地医疗机构已经认识到了管理生物样本库的重要性, 并努力寻找一种更加合适的方法来管理生物样本。为了确保生物样本库的安全, 各医疗机构必须加强基础的安全管理措施。

## 3 生物样本质量控制

生物样本质量控制主要涉及生物样本的采集、处理、储存、分发等各个环节。由于生物样本的质量会直接影响实验结果的准确性和可靠性, 因此对生物样本进行严格的质量控制是提高研究质量的关键。生物样本质量控制的主要目标是通过建立完善的质量管理体系来减少分析前和分析中的各种影响因素, 从而保证生物样本的质量。安胜男等<sup>[9]</sup>评估生物样本分析实验室的检测能力, 需要对测量不确定度进行持续的监控和评估, 并建立一系列的数学模型, 以便有效地抑制或降低不确定性, 从而提升实验室的检测水平。郭丹等<sup>[10]</sup>提出了一种针对生物样本库的质量保证和质量控制方法。该方法通过对影响生物样本质量的因素进行细化分析, 并通过技术手段对这些因素进行量化, 从而帮助样本库不断改进流程。此外, 胡颖等人<sup>[11]</sup>讨论了如何建立生物样本库的标准操作程序, 以实现生物样本库的标准化。生物样本的质量控制, 可通过建立完善的质量管理体系给予多因素、全流程控制, 并在生物样本库领域建立国际化的认证和认可, 以确保生物样本的质量。

## 4 血液样本采集和质量控制

在临床生物样本库的建设中, 血液样本的采集和质量控制是至关重要的环节。为了有效地收集血液样品, 从而更好地支持各种疾病的诊断和治疗, 吴曼丽等<sup>[12]</sup>开发了一种新的血液样品收集管理系统, 实现了对血液样品的快速、准确的收集, 并能够有效减少对血液样品的污染和损害。对标准流程进行有效整合, 能够确保它们的实施能够得到有效监督, 并形成一套完善的血液收集、预处理、储藏等的管理机制。具体来说, 系统会记录每份样本的采集时间、到库时间、入库时间等关键信息, 使得血液样本与相应的组织样本、临床信息相匹配。此外, 通过组合查询, 可以筛选出满足特定要求的样本。在实际的应用中, 该模式已经成功应用于仁济医院血液生物样本库的

建设。该样本库包含了 20 余种临床疾病的血液样本, 且所有样本都配有完整的临床及随访资料。抽样检测发现, 90% 的样本分子生物学指标表现出良好的稳定性, 这表明了该模式的可行性和可靠性。这一可控的血液采集和管理方案, 为全面改善医疗机构的血液生物样本库建设提供了重要的参考价值。这种模式为各种临床疾病(如肿瘤、自身免疫性疾病、心脑血管疾病及代谢性疾病)的研究提供了高质量的血液样本及信息资源。

## 5 药物临床试验生物样本管理

药物临床试验中, 生物样本的质量会直接影响试验结果的准确性和可靠性。随着临床试验规模的扩大和技术的进步, 生物样本管理面临的问题和挑战也日益增多。赵同香等<sup>[13]</sup>对 2012 年 7 月至 2019 年 12 月进行一项回顾性分析, 发现 44 个生物样本流通环节存在一些问题, 其中最突出的是样本采集、保存和运输方面的缺陷。这些问题严重影响了临床试验的质量控制。研究发现, 样本管理不当、仪器设备未及时校准及受试者遵从性不足等因素可能导致样本质量下降。为此, 研究提出了 7 条有效的预防措施, 以确保样本质量的稳定性和准确性。谢江川等<sup>[14]</sup>的研究侧重于完善药物临床试验生物样本管理的相关标准操作规程及生物样本的管理, 对 60 项药物临床试验项目的统计质控表和申办方上报的方案偏离进行分析。研究发现了 101 条生物样本管理不规范的操作, 并提出了规范化管理的建议。从 2019 年 5 月到 2023 年 5 月, 梁欣等<sup>[15]</sup>对首都医科大学附属北京潞河医院的药物临床试验管理系统中提交给伦理委员会的违规协议报告进行了回顾性分析。结果显示, 共有 76 例与生物样本相关的违规情况被纳入了 304 份协议违规报告中, 最常见的违规类型是样本存储超温、采集超窗和离心时间超窗。曾丽艳等<sup>[16]</sup>的一项研究旨在提高 I 期临床试验的生物样本管理质量。该研究收集了 2017 年至 2020 年的 I 期临床试验的质控检查和现场核查报告中的样本管理差错, 并分析了各类差错类型的典型案例, 提炼出了药物临床试验中的生物样本管理存在的一系列问题。研究指出要解决上述问题, 首先应建立和完善生物样本管理的标准化操作流程, 确保每一个环节都符合规范要求; 其次应加强人员培训, 提高其对生物样本管理重要性的认识; 最后是引入先进的技术和设备, 如自动化样本处理系统等软硬件设备, 以提高管理效率和准确性。

## 6 中心实验室在临床试验的应用

随着多中心临床试验的增加, 中心实验室在测试从临床试验中收集的样本、生成报告和数据等内容日益重要。范华莹等人<sup>[17]</sup>探讨了中心实验室在参与临床试验生物样本检测过程中需注意的问题, 如北京大学人民医院参与的药物临床试验项目中采用中心实验室的比例, 临床试验采用中心实验室需注意的问题(是否符合国家药物临床试验质量管理规范要求), 中心实验室资质(是否进行检测能力相关认证, 采用的中心实验室是否达

到或者满足临床试验相关要求), 生物样本的管理等, 旨在提高临床试验的质量。

## 7 生物样本库的建设与应用

韩江等<sup>[18]</sup>认为, 随着样本数据复杂性的日益增加, 生物样本不仅涵盖了样本本身的信息, 还包含了更多的内容, 如参与者的诊疗结果、基因型、基因组学、蛋白质组学等, 为研究者提供了更全面的信息。许靖曼等人<sup>[19]</sup>探讨了生物样本库资源管理及应用现状。该研究旨在通过对调研数据的统计分析, 深入挖掘生物样本库的潜力, 并结合国内样本库资源, 加快推进我国生物样本库的标准化建设。结论认为, 目前中国各地区生物样本库发展不均衡, 各医疗机构在资金投入、场地环境配置、组织人员安排等方面存在较大差异。研究指出对于生物样本库的资源管理及应用, 首先应进一步完善生物样本库的标准化建设, 确保样本的高质量和高可用性; 其次, 加强跨学科合作, 促进生物样本库与临床研究、基础医学研究等领域的深度融合; 再次, 利用先进的技术手段, 如大数据、人工智能等, 提高生物样本库的管理效率和应用价值; 最后, 加强国际合作, 推动全球范围内的生物样本库资源共享和数据交换, 发挥生物样本库潜在的应用价值。

## 8 结束语

生物样本库研究是近年来生物医学领域的一个重要方向, 它涉及从人体或动物体内收集、保存和分析各种生物样本。随着科技的进步, 生物样本库的建设和管理日益受到重视, 但也面临着许多挑战。首先, 低温生物学在生物样本库建设中起到了关键作用。冷冻技术可以有效保存生物样本, 但冻存温度、冻融次数和冻存时间等因素对样本质量有显著影响。近期的研究已经探讨了这些因素对血清生化指标稳定性、细菌活性以及RNA浓度和纯度的影响。研究者正着眼于比较自动化存储系统和超低温冰箱在样本保存方面的优劣, 以探索更有效的解决方案。其次, 生物样本库的安全管理措施也是一个重要的研究方向。随着生物样本库规模的扩大, 如何确保样本的安全、完整和可追溯性成了一个亟待解决的问题。同时, 实验室质量管理和不确定度评定方法在保证样本质量方面起到了关键作用。再次, 药物临床试验中的生物样本管理问题也受到了广泛关注。如何确保生物样本的可控性采集、流通环节的风险前置化管理及临床试验中生物样本管理的差错分析都是当前的研究热点。

生物样本库研究应继续深入以下几个方向: 一是进一步完善冷冻技术和优化存储条件, 以增强样本的保存效果; 二是加强生物样本库的安全管理, 确保样本的安全和后续实验检测结果的准确性; 三是探索新的技术和方法, 以提高样本分析的准确性和效率; 四是加强跨学科的合作, 促进生物样本库在临床研究和转化医学中的应用。随着科技的进步和研究的深入, 生物样本库将在生物医学领域中发挥越来越重要的作用。

## 参考文献

- [1] 胥义, 郭宁, 杨国梁, 等. 生物样本库建设中的低温生物学[J]. 中国科学, 2023, 53(07): 1021-1034.
- [2] 倪雅楠, 胡颖, 王易雪, 等. 生物样本库冷冻组织样本质量评估[J]. 山东医药, 2019, 59(27): 5-8.
- [3] 项亚, 徐晓岚, 卢清瑶, 等. 基于冻融循环探究自动化存储系统与超低温冰箱对样本保存效果的影响[J]. 轻工科技, 2023, 39(03): 166-170.
- [4] 范泽涵, 章月蟾, 索晨, 等. 冻存温度、冻融次数和冻存时间对血清生化指标稳定性的影响[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(04): 212-217.
- [5] 董欣越, 林庆能, 杨丹桐, 等. 温度和冻融循环对公共卫生样本中细菌活性影响评价[J]. 微生物与感染, 2024, 19(01): 35-45.
- [6] 陈月华, 邓小虎, 于明明, 等. 实验室血样保存条件对降钙素原浓度测定的影响[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(23): 2863-2865.
- [7] 程瑶, 邵云云, 刘俊瑾, 等. 基于液质联用技术的代谢组学生物样本—血液及尿液的收集和处理[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(04): 403-411.
- [8] 郭义雄, 张妍乐, 何梅, 等. 生物样本库的安全管理措施探讨[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(45): 16-18.
- [9] 安胜男, 史爱欣. 生物样本分析实验室不确定度评定方法及在实验室质量控制中的应用[J]. 中国药房, 2016, 27(10): 1426-1429.
- [10] 郭丹, 王安琪, 孙健, 等. 浅谈生物样本的质量保证与质量控制[J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2017, 5(01): 36-45.
- [11] 胡颖, 张连海, 宋丽洁, 等. 生物样本质量的影响因素与评估[J]. 中国医药生物技术, 2013, 8(01): 69-72.
- [12] 吴曼丽, 王柱清, 罗凯, 等. 临床生物样本库血液样本的可控性采集和质量控制[J]. 转化医学杂志, 2016, 5(06): 327-332.
- [13] 赵同香, 蒋向明, 王海英, 等. 探讨药物临床试验生物样本流通环节常见问题及风险前置化管理措施[J]. 中国食品药品监督, 2021, (03): 44-51.
- [14] 谢江川, 谢林利, 马攀, 等. 药物临床试验中生物样本管理常见问题及措施建议[J]. 中国药房, 2024, 35(05): 524-528.
- [15] 梁欣, 肖妍, 张梦琦, 等. 药物临床试验中生物样本管理问题分析[J]. 药学研究, 2024, 42(07): 702-712.
- [16] 曾丽艳, 王倩, 柯晶, 等. I期临床试验生物样本管理的差错分析及应对措施探讨[J]. 中国药业, 2022, 31(01): 30-34.
- [17] 范华莹, 谢振伟, 王璞珏, 等. 药物临床试验中心实验室的价值与考量[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(09): 814-817.
- [18] 韩江, 周为民, 陈涵, 等. 如何发挥生物样本库在临床研究中的作用[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(06): 346-349.
- [19] 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, 5(06): 448-451.