

中国人类遗传资源平台

疾病家系遗传资源库建设技术规范

Technical Regulation for Constructing diseased family
Genetic resources bank of National Infrastructure of
Chinese Genetic Resources

(讨论稿)

中国人类遗传资源平台项目组

2005年8月

前 言

为保护我国丰富的遗传资源，使今后相关工作有章可循，规范遗传资源库的建立和管理，促进我国疾病家系遗传资源的保护、研究与开发，特制订《疾病家系遗传资源库建设技术规范》，以确保中国疾病家系遗传资源库的长期安全保存。

本规程根据目前的研究积累并参考国际相关做法，结合中国已经制定的疾病家系遗传资源相关技术规范及国外相关领域技术规范，特制定一个从家系调查、收集、运输及入库、保藏、管理和共享的全国统一规程。该规程的制定为建立疾病家系遗传资源库从技术标准和安全标准方面提出了原则性要求。适用于遗传疾病相关研究，主要涉及基础研究、临床诊治和公共卫生预防的三个方面，因此在临床医院、研究单位、医学院校和国际交流中应按规范执行。

目 次

1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语和定义.....	1
4 疾病家系遗传资源库建设要求.....	3
4.1 家系调查, 签订知情同意书.....	3
4.1.1 患者病例资料的采集.....	3
4.1.2 患者病例资料的采集.....	3
4.2 机构设置.....	4
4.3 样品收集.....	4
4.4 样品运输入库.....	5
4.5 样品的保存.....	6
5 管理.....	7
5.1 一般管理.....	7
5.2 任职人员资格及培训.....	7
5.4 管理参照规程.....	7
6 记录系统.....	8
6.1 一般要求.....	8
6.2 纸质资料档案库建立.....	8
6.3 计算机电子信息档案的记录.....	8
6.4 保护.....	8
6.5 保留.....	9
7 质量监控.....	9
7.1 一般职责.....	9
7.2 血液和DNA样品质量监控.....	9
7.3 组织样品质量监控.....	9
8 资源库资源的使用.....	9
参考文献.....	11

疾病家系遗传资源库建设技术规范

1 范围

本规程规定建立疾病家系遗传资源库的技术标准和安全标准。

本规程适用于在我国建立疾病家系的遗传资源库，确定疾病家系的家系调查、收集、运输入库、保藏、管理和共享等方面的标准操作或一般原则。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本规程的引用而成为本规程的条款。凡是注日期的引用文件，其随后所有的修改单（不包括勘误的内容）或修订版均不适用于本规程，然而，鼓励根据本规程达成协议的各方研究是否可以使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件，其最新版本适用于本规程。

GB/T 1.1-2000	标准的结构和编写规则
ICD-10 WHO	国际疾病分类编码
ICD-10	中国修订版
GB 19489—2004	实验室生物安全通用要求
GB/T 2261.1~2261.7—2003	个人基本信息分类与代码
《人类遗传资源管理办法》	中华人民共和国卫生部
《遗传资源的共享原则》	
《赫尔辛基宣言》	
《液氮库的管理办法》	

美国 人遗传学细胞库从人群中采集样品、存储及研究的政策（Policy for the Responsible Collection, Storage, and Research Use of Samples from Named Populations for the NIGMS Human Genetic Cell Repository）

英国 国家菌种保藏中心（the United Kingdom National Culture Collection, UKNCC）菌种保藏质量手册

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本规程。

3.1 遗传性疾病 genetic disease

指由于基因发生异常而引起的疾病。单基因疾病(monogenic)是由一个基因变化引起的；多基因疾病(polygenic)的表现性状是由多个基因变化一同贡献并与环境因素的作用引起的。

3.2 疾病家系 diseased family

一个家族内(往往包含数代个体),有多个人患同一种疾病,在排除了环境致病的可能性后,可被认为是一个遗传性疾病的家系。如果这种疾病发病源明显来自父母亲任何一方,一个缺陷基因拷贝即可致病,则这种疾病被称为显性遗传疾病;如疾病发病源来自父母亲双方,父母均不发病(父母都是疾病基因携带者,但由于他们都另带有一个完好基因,所以不发病),孩子发病。即一个缺陷基因拷贝不足以致病,要两个拷贝都有缺陷个体才发病,则被称为隐性遗传。

3.3 家系调查 family survey

针对某一疾病患者的亲属进行一级、二级、三级亲属发病率的调查分析,即根据亲缘关系调查个体间的遗传学关系。方法:确定先证者—疾病史调查—追踪家系中各成员(特别是发病成员)的情况—明白亲缘关系—绘图—分析、推断

3.4 系谱 pedigree

用来表示在一个家系中,某种疾病发病情况的一个图解。

3.5 临床研究 clinical research

以患者为对象的研究,包括流行病学和行为学研究、结果研究和卫生服务研究。这类研究以人作为研究对象(或者以人源性材料,如人体组织、标本和认知现象为研究对象),研究者直接与作为研究对象的人打交道。还包括对人类疾病的发生机制、治疗干预措施、临床试验和新技术开发的研究,但不包括使用人体组织(不能和活的个体相联系)进行的体外研究。

3.6 人类遗传资源 human genetic resources

人类遗传资源是指含有人体基因组、基因及其产物的器官、组织、细胞、血液、制备物、重组脱氧核糖核酸(DNA)构建体等遗传材料及相关的信息资料。

3.7 标本 sample

为了开展研究工作，收集人体各组织器官的样本如：血液、皮肤、骨髓、肌肉、毛发、分泌物等所有类型组织、体液。标本按来源身份的确定性可分为：可识别标本和不可识别标本。

3.8 知情同意 informed consent

保证被收集者了解并理解研究的目的和内容，并自愿同意参加试验的原则。知情同意具有国际性，是对所有进行人体研究或人体取样调查的研究人员的伦理要求。在以人为研究/试验对象的科研领域，收集者必须获得研究对象/参与者的知情同意，保护被收集者合法权益的同时保护收集者免于诉讼。

保证被收集者了解并理解研究的目的和内容，并自愿同意参加试验的原则。知情同意具有国际性，是对所有进行人体研究或人体取样调查的研究人员的伦理要求。在以人为研究/试验对象的科研领域，收集者必须获得研究对象/参与者的知情同意，保护被收集者合法权益的同时保护收集者免于诉讼。

3.9 知情同意书 informed consent form

知情同意书，是每位被收集者表示自愿参加某一试验而签署的文件。知情同意的具体体现是知情同意书的签署。在知情同意书中要体现出对被收集者隐私权的保护，由收集者和被收集者共同签署，一式两份。正本由收集者保存，被收集者保存副本。

3.10 设备 equipment

非消耗性有形财产的某物品，其可使用寿命超过 1 年，并且其单位数量的获得成本等于或大于 5000 人民币，或者该组织设定的资产估价金限额（满足其一即可）。

4 疾病家系遗传资源库建设要求

4.1 家系调查，签订知情同意书

4.1.1 家系调查的注意事项

- 对家系中各成员的发病情况，应力求信息准确无误，对关键成员最好亲自诊查或随访；
- 查询时，除主要临床特征、发病年龄、死因外，还应注意妊娠史、生育史、流产史、是否为近亲婚配等；
- 被调查的家系成员（特别是近亲成员）越多越好，以获得更多的遗传信息用于分析。

4.1.2 患者病例资料的采集

患者病例资料采集将有助于疾病家系分类编码。相关数据采集是指涉及到与分类编码有关的数据，数据包括文字、数字、图片、X片和录像资料等。家系中的患者要求必须要求有完整的临床及病理资料，保证疾病的正确诊断和正确取材，以备查验及检索。主要包括如下内容：

——所有疾病家族中的成员都要有完整的基本资料，包括姓名、性别、年龄、联系方式和身份证号等。

——家系中患病的成员除了记录基本资料外还要有患者的病史资料，包括现病史、相关既往病史、手术方式、术中所见、其它相关检查的阳性指征、临床诊断和相关处理措施，以及临床治疗等；完整的临床、病理资料和病例描述资料，包括诊断结果、病变的描写、特殊的检查报告或照片及相关数据库的编码等。

——病理诊断的结果、病变的描写、大体照片及显微镜下照片、病理号及相关数据库的编码等。

——原则上对疾病家系患者应明确诊断；

——同时需要准确绘制疾病家族的系谱图。

——对于诊断不清的疾病家系病例，应组织专家会诊，尽可能收集相关数据；

——对于诊断不清的疾病家系病例，除文字数据外，应尽可能采集影像数据；

——对于不同的疾病家系病例应收集不同的相关数据：

骨骼系统疾病：X线片，必要时做染色体分析；泌尿生殖系统：染色体检查；循环系统：超声检查；多发畸形：染色体检查；中枢神经系统：超声检查、CT检查。

4.1.3 签订知情同意书

参与者或参与者的合法代理人在清醒、正常的精神状态下，仔细阅读知情同意书，同意后签字；或在有证人的情况下，将知情同意书的内容念给参与者听，参与者同意后亲自签字或按手印。

4.2 机构设置

设置专门的档案室、样品收集室、样品保存室、样品质量监控室。

4.3 样品收集

4.3.1 填写调查表

逐项填写，字迹清楚，调查表填写内容应保证真实、准确。

4.3.2 血样采集

——采血用的医疗用品必须符合 GB15980-1995 标准。

——血样采集量

以不影响献血者的健康为标准，经本人同意，每个个体一次采集量原则上为 10 毫升静脉血，如有需要而献血者又同意，可适当增加采血量。10 毫升血样分两管储存。分别为枸橼酸钠溶液（ACD）和肝素抗凝，前者提取 DNA 之用，后者用于建立永生细胞系。

——采血程序

采血前，采样人员必须核对试管编号、表格编号及被采样人姓名、性别；其余按照医院常规方法采血。

4.3.3 组织样品采集

对于可获取的疾病家系患者的组织样本，手术中切除的完整的新鲜组织标本应立即放在专用密闭容器内由专人负责及时移交病理科，由具有操作资格的医师按照操作要求进行取材，具体按照组织样品的特点不同稍有差异，详见《人类疾病新鲜组织的收集整理保存技术规程》、《人类疾病固定组织的收集整理保存技术规程》。

4.4 样品运输入库

收集的遗传资源要符合我国的有关法律法规要求。在此前提下还需提供：

——样本类型（采用已经制定的标准化编码）；

——样本名称/编号，按人类遗传资源标准编码统一分配一个唯一的编号，即便该样本以后被抛弃，这个编号也不再重新启用；并将编号采用机器条码进行同一管理。

——样本提供者的基本信息，及提供者所出具的知情同意书；

——样本量，根据不同资源库要求设定最适样本量；

——样本的采集方法，根据各样本各自特点建立规程；

——样本的预处理/处理方法；

——样本的采集时间、处理时间、进入数据库的时间；

——样本的存储方法及载体；

——样本的使用情况；

——表明样本合法化的相关文件及证明，这些记录与保存或生长信息一起被长期保留。

4.5 样品的保存

4.5.1 登记

按人类遗传资源标准编码统一编号。

4.5.2 设备

-70℃冰箱（或-150℃冰箱）

-196℃液氮罐（柜）

放置冰箱的房间必须有足够大，保证有足够的散热空间和良好的通风条件。

保证备用设备齐全，必须提供备用电源和备用超低温冰箱。

4.5.3 标本库

标本于-70℃冰箱（或-150℃冰箱）或-196℃液氮罐（柜）中冷存，具体要求依实验目的不同稍有差异，详见《人类 DNA 标本收集整理保存技术规程》、《人类 RNA 标本收集整理保存技术规程》、《人类蛋白质标本收集整理保存技术规程》。

4.5.4 血样保存

血样采集并贴上写有被抽血者标准编号的标签后应尽量转入低温保存。

要求 72 h 之内完成对血样进行 EB 病毒转化，建立永生细胞系的工作。永生细胞系的建立与保管参考相应技术规范进行。

无条件马上进行 DNA 抽提时，选取装有与抽取血液量等量的 DNA 保存液的塑料试管一支，贴上写有被抽血者标准编号的标签。将血液注入试管中，摇动混匀，尽早转入低温暂存，并尽快转入-60℃以下冻存。

DNA 保存液的配方：

Tris（三羟甲基氨基甲烷）：3.03 克

EDTA（乙二胺四乙酸）：9.31 克

SDS（十二烷基乙酸钠）：2.50 克

（加去离子三蒸水至 250 毫升）

4.5.5 基因组 DNA 保存

DNA 的提取参考相应技术规程进行，基因组 DNA 常规于-30℃大容量冰箱保存。

4.5.6 组织样品保存

新鲜组织标本根据不同使用目的，标本保存时间有所差异。用于科学研究的标本，在新鲜取材后，先用液氮冻过，再直接于-70℃冰箱中保存，依据不同的科研需要确定标本的保存时间；一般用于 DNA，RNA 提取及其它分子生物学研究的标本需要将组织切割成直径小于 1cm 的组织块，然后冻存；有条件的实验室，也可将标本置于-150℃或-196℃液氮中长期保存。

4.5.7 备份保存

每个样品至少分两份分别冻存于不同冰箱。同时需要将样品进行异地保存以避免不可抗拒的自然灾害引起的样品损失。

5 管理

5.1 一般管理

制定管理条例、安全条例和使用批准登记制度；制定应急措施；设定资源库的专职管理人员，当高级行政管理人员不在时，他们的职责由顺次相关管理人员履行，确保整个资源库的正常运转。

所有的工作人员的职责参见工作描述中职责定义的范围及限定，按照要求履行各自的职责。

5.2 任职人员资格及培训

——工作人员有多种层次，不论哪种层次的工作人员，只有经过严格的职业培训后并签定合约后才允许上岗；

——工作人员要根据所疾病家系遗传资源库特点，经过特殊的职业培训，并接受每年的继续教育的培训。职员的资格认证及培训信息记录在案；

——使用设备等的授权证明资料也记录在培训记录中。新职员需经过使用培训，并经资深职员的指导、考核合格后才允许使用高压灭菌器、冻干设备、低温储藏设备及生物安全柜等设备，否则不允许使用这些须经过专门培训才能使用的设备；

——所有工作人员的培训记录都要保留在案。

5.4 管理参照规程

资源库由有资格的保管人员负责实物、资料和数字化管理，工作中应遵照资源库和液氮库的管理和使用办法。详见《人类疾病组织标本资源的管理和使用技术规程》、《液氮库的管

理和使用技术规程》、《人类疾病石蜡包埋组织收集整理保存技术规程》和《遗传资源的共享原则》。

6 记录系统

6.1 一般要求

存入资源库的无限制分布的样本数据以硬拷贝形式记录或存储在数据库中。有关安全和专利存储的数据不输入到公开存取的数据库，信息也以硬拷贝形式记录。实验室的日常活动的详细资料保存在每个工作者的实验室工作簿中。程序记录的类型和有关详细资料需在实验室规范手册里详细说明。参照《人类遗传资源信息管理技术规程》。

6.2 纸质资料档案库建立

——纸质种类和建库目的

纸质资料主要指按本规程要求填写和签订的家系成员基本情况调查表、体检表和知情同意书、其血样提取得到的基因组 DNA 的数量及其被取用情况和研究中发现的疑问、特殊问题等的记录。还包括采样的批文或其复印件、有关的文件和规章等。这些都是重要资料，须整理归类编案入档保存以供需要时查阅。

——个体资料整理和归类编案的原则方法

按以上规定须入档保存的资料，首先应以个体成员为基本单元，将同一个体成员的全部资料编序并装入同一个档案袋构成该个体成员的档案，其首页为归档资料目录，其袋面上注明该个体成员的姓名和标准代码。之后，所有的个体成员档案按照家系归类。入档时，各家系的档案可按采集时间的顺序排列。

——其他相关资料归档

个体资料以外的所有其他资料，包括采样的批文或其复印件、有关的文件和规章等，可归为一类入档，其盒面标注“其他相关文件资料”，首页为归档文件目录。

6.3 计算机电子信息档案的记录

使用专用计算机建立计算机信息档案，将个体资料须整理归类录入计算机系统保存，以供需要时查阅。

6.4 保护

样本数据库通过各遗传资源库所设的中心服务器与外部联系，进行数据存取。专用计算

机须专人负责，防护计算机病毒的侵入。可以通过网络或磁盘获得数据，数据只选择包含非机密性信息的字段。文件存储在安全的存储器中。

6.5 保留

3年后样本记录存入档案。只要样本一直具有应用价值，数据库记录就一直保留。为避免样本的丢失，在条目被数据库删除之前，数据库记录应先被打印出来，并且保存在文档里。

7 质量监控

7.1 一般职责

对日常的质量进行监督和管理、数据复核，对疑难样本进行解答。定期做质量控制动态书面报告。接受上级专家委员会的监督、指导。

7.2 血液和 DNA 样品质量监控

血液和 DNA 样品会因为反复冻融、冷冻时限等原因影响样品的质量，需定期检查 DNA 的质量。

每年分上、下半年对新增入库的样本按照 2% 的比例进行抽检。对血样每份取 0.5 ml，进行微量 DNA 的抽提；DNA 样品每份约 100 μ l，可采用 OD_{260/280} 比率（A₂₆₀/A₂₈₀ 应为 1.65~1.85）、以及 EcoR I 和 Hind III 酶切 DNA 后进行琼脂糖凝胶电泳来评估样本 DNA 质量。

7.3 组织样品质量监控

组织样本质量对于一个成功的研究起至关重要的基础性作用。研究者不仅对样本的组织类型有鉴定的责任，而且在参与研究的过程中必须对样本的质量负责。

所有的样本在采集后都要立即进行初步病理学检测，如外观观察、冰冻切片和组织化学方法，以确定样本组织类型。大多数情况下，样本在到达研究者之前就可以确定组织归类及病理诊断。但是在收集新鲜样本时，研究者得到的样本都只有初步病理诊断，此时要注意跟踪样本的确定诊断，及时更新样本的存档信息。

8 资源库资源的使用

资源库所收集的样本归样本提供者与人类遗传资源库持有者共同所有，样本向国内外非赢利科研机构开放，第三方使用样本需经过上级人类资源管理部门、人类遗传资源库持有者

及样本提供者的书面同意，并注意保护样本提供者的隐私权。

标本的使用必须填写申请书，并提交课题或项目书，在管理委员会和伦理委员会批准后，根据课题性质和单位采取免收费、低收费或正常收费的形式（分别包括标本和临床资料）向申请人或单位提供标本。

www.egene.org.cn

www.egene.org.cn

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部 <http://www.moh.gov.cn>
- 2 美国国立卫生研究院 <http://www.nih.gov>
- 3 遗传资源获取和利益分享与知识产权保护 生物多样性 2002. 10 (2) . 243-246
- 4 美国菌种保藏中心 <http://www.atcc.org>
- 5 UKNCC 质量控制手册 <http://www.ukncc.co.uk/html/information/quality.htm>
- 6 微生物和生物医学实验室生物安全通用准则 <http://www.cdc.gov>
- 7 世界卫生组织 <http://www.who.int>