



干细胞资源库的标准化建设: 挑战和机遇

牛帅帅^{1†}, 王磊^{1,2†}, 王海滢¹, 马娟¹, 蔡佳乐¹, 刘鹏¹, 于晓游¹, 吴骏^{1,2}, 赵同标^{1,2,3}, 彭耀进^{1,2,3*}, 郝捷^{1,2,3*}

- 中国科学院动物研究所, 北京 100101;
- 北京干细胞与再生医学研究院, 北京 100101;
- 中国科学院大学, 北京 100049

† 共同第一作者

* 联系人, E-mail: yaojin.peng@ioz.ac.cn; haojie@ioz.ac.cn

收稿日期: 2024-04-19; 接受日期: 2024-05-28; 网络版发表日期: 2024-06-04

中国科学院青年创新促进会(批准号: 2020084)

摘要 干细胞资源在基础科研和临床转化中的重要性日益凸显, 干细胞资源库的标准化建设更是成为推动干细胞与再生医学领域规范发展的关键因素. 我国大部分干细胞资源库的标准化建设仍处于起步阶段, 面临资源合规性建设不健全、质量标准体系建设不够完善、资源收集和共享渠道不流畅以及可持续性发展规划与建设不足等多方面挑战. 这些挑战不仅限制了干细胞资源库的高质量发展, 而且在很大程度上阻碍了该领域的规范化进程. 有鉴于此, 本文深入分析干细胞资源库在推动相关领域发展中的关键作用及面临的主要挑战, 阐明标准化建设的重要性和紧迫性, 并进一步探讨我国干细胞资源库的发展现状及标准化建设的可行路径. 通过加强合规性建设、质量管理、数据化建设和国际合作等, 干细胞资源库将有助于推动再生医学的健康发展, 为基础研究和临床应用提供高质量的细胞资源, 促进生物医药领域的持续创新.

关键词 干细胞资源, 干细胞资源库, 标准化建设, 干细胞与再生医学

干细胞具有自我更新和多向分化的潜能, 为多种疾病治疗以及组织器官的损伤修复提供重要的细胞资源, 在现代医学和生命科学的前沿发挥关键作用^[1,2]. 随着干细胞相关研究的深入, 干细胞资源的管理与应用过程中相关问题日益凸显, 成为制约领域可持续发展的关键因素之一. 在此背景下, 干细胞资源库的标准化建设尤为重要^[3-5].

干细胞资源库并非一个简单的储存平台, 而应当是连接干细胞基础研究 with 临床转化应用的重要桥梁.

干细胞资源库的建设需严格遵循国家相关伦理法规和政策监管要求, 确保细胞资源的合规性、可溯源性及可用性. 通过完善的质量管理体系, 资源库能够最大限度地降低细胞资源在应用过程中的风险, 为再生医学领域提供持续、稳定、高质量的细胞资源支持, 进而推动整个领域的健康、快速且高质量发展^[6,7]. 当前, 生命科学不断取得一系列原创性的突破, 创新能力大幅提升, 因而对高质量干细胞资源的需求也日益迫切. 干细胞资源库在科学研究与转化应用中的地位

引用格式: 牛帅帅, 王磊, 王海滢, 等. 干细胞资源库的标准化建设: 挑战和机遇. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 1071-1081
Niu S S, Wang L, Wang H Y, et al. Challenges and opportunities in the development of standardized stem cell resource centers (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 1071-1081, doi: [10.1360/SSV-2024-0118](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0118)

愈加重要, 已成为全球各国重点投入与关注的关键领域^[8]。更为重要的是, 在我国, 干细胞资源库的建设受到政府及科研界的高度重视。然而, 其标准化进程仍面临着诸多挑战与机遇, 亟待深入探索与解决。

本文将剖析干细胞资源在推动相关领域发展中的关键作用及其面临的主要挑战, 深入阐明干细胞资源库标准化建设的重要性和紧迫性。结合我国干细胞资源库的发展现状及趋势, 本文进一步探究此类特殊资源库标准化和体系化建设的可行路径, 并为提升我国干细胞资源的保护和开发利用、加强干细胞资源库标准化建设以及加快高质量发展提出展望和建议。

1 干细胞资源库标准化建设迫在眉睫

干细胞资源在再生医学、组织工程和疾病治疗等多个领域中发挥着重要作用, 不仅推动了发育生物学和细胞生物学的发展, 还促进了复杂疾病的体外建模、创新药物的发现以及功能细胞的体外培养研究。然而, 干细胞资源的应用面临诸多挑战, 包括合规性、质量控制、溯源和知识产权等方面的问题, 这些挑战严重影响了干细胞技术的研发进程和应用转化。为应对这些挑战, 干细胞资源库的标准化建设显得尤为重要和迫切。

1.1 干细胞资源的应用现状与挑战

干细胞资源在医学领域的广泛应用和巨大潜力已引起了全球范围内的关注。其在再生医学、组织工程和疾病治疗等多个领域发挥关键作用, 推动了发育生物学和细胞生物学等多个学科的发展, 还促进多种复杂疾病体外建模、创新药物发现及功能细胞的体外培养研究进程^[9]。随着多能干细胞系的建立和诱导分化技术的发展, 科研人员已成功地在体外模拟了多种功能细胞的发育过程, 并获得了包括人胚干细胞来源的多巴胺神经前体细胞、视网膜色素上皮细胞和免疫及基质调节细胞等在内的多种功能细胞^[10-13]。相关功能细胞已在帕金森病、老年黄斑变性以及半月板损伤等多种疾病中开展多个临床研究。此外, 干细胞还是体外构建类器官的重要来源。目前, 干细胞结合类器官技术已在组织器官修复、疾病模型构建及药物筛选等领域显示出应用前景。

然而, 在干细胞资源的应用过程中, 也面临着诸多

挑战。

首先, 干细胞资源的使用涉及一系列复杂且严格的合规性要求, 需要专业的知识和体系支撑合规性建设。干细胞资源的使用既需要伦理道德方面的考量, 也涉及法律和标准规范的遵守。在使用人类细胞资源的过程中, 尤其需要严格遵循法律法规和伦理准则, 持续关注伦理法规的复杂性。使用不符合伦理规范的细胞资源可能引发研究成果撤稿或违法等严重后果^[8]。此外, 在细胞资源使用过程中还涉及供者知情同意、隐私保护以及知识产权/所有权归属等问题^[14-16]。不同国家和地区对干细胞研究和应用具有不同的法律规定和指导原则。研究者和医疗机构必须严格遵守所在国家的法律法规, 同时在国际合作时, 也需要了解并尊重合作方的规定。另外, 随着干细胞技术的快速发展和应用领域的不断拓宽, 现有的法律法规和伦理指导原则可能难以完全覆盖新出现的问题。因此, 建立一个动态更新的监管框架, 确保科技进步与伦理标准和法律法规的同步更新, 对于维护干细胞资源使用的合规性至关重要^[3]。

其次, 如何保障细胞资源的质量, 提升其可用性已成为资源库领域亟待解决的关键问题。细胞资源的可用性不仅影响其整个生命周期, 还直接关系到科研的准确性和应用转化的效率。从不可靠的来源或通过实验室间交换获取细胞系会导致细胞的质量无法得到规范的控制。大量研究报道揭示了细胞系间普遍存在交叉污染和错误鉴定等问题^[17], 如2009年*Nature*报道指出全球约15%的细胞系存在鉴定错误^[18]。2017年武汉大学的一项研究显示, 高达46%的人源肿瘤细胞系存在交叉污染或错误鉴定^[19]。若无统一的质量标准进行规范和控制, 干细胞资源的质量将难以保障。在科研工作中使用不符合质量控制标准的细胞资源, 可能会导致科研结果准确性不足、可重复性差等严重问题^[20], 进而对科研数据的有效性和应用转化的进程造成深远影响^[6]。

另外, 如何清晰溯源也是细胞资源应用过程中面临的重要挑战。这些挑战主要包括溯源技术体系建立难度大、对于溯源信息的标准规范不一致以及隐私保护范围不统一等。首先, 干细胞具有来源的多样性和复杂性的特点, 因此当其作为细胞资源进行共享应用时需要建立一个全面且精确的溯源体系, 以追踪每个细胞样本从收集、处理到最终应用的完整历程。这包括

技术层面上, 如何有效标记和追踪不同来源与类型的细胞; 在管理层面上, 如何确保所有步骤均符合统一标准程序和规范记录. 然而, 在基础研究领域, 研究团队之间通过非正式交流来获取干细胞资源是一种普遍现象. 这虽然促进了实验室间的合作, 但也导致了大量细胞资源使用的不规范性和追踪困难^[21]. 此外, 不同国家和地区对干细胞的伦理和法律要求存在差异, 导致建立国际间统一的溯源体系极具挑战性. 同时, 确保捐献者信息的隐私保护和数据安全在开放共享的环境下也是一大难题. 在欧洲诱导多能干细胞资源库初期, 发现约14%的从实验室收集的人诱导多能干细胞系的供者信息有误^[21]. 这类问题可能导致科研中的溯源困难和伦理问题^[22,23], 影响研究的准确性和可靠性.

此外, 自主知识产权细胞资源的相对匮乏也是制约我国生物医药创新的一个重要因素. 自主知识产权的细胞资源对生物医药创新发展至关重要, 但目前我国自主创制细胞资源的进程与欧美日等国家尚存在差距. 在细胞资源的知识产权布局上, 我国尚处在持续完善的阶段^[24]. 一方面, 对于相关企业而言, 自主创制工业化细胞资源需要搭建前沿的技术体系以及面对高昂的开发成本, 产品回报周期较长, 投资风险较高, 因此企业开发新型细胞资源意愿和动力不足; 另一方面, 由于细胞株的建立和保藏技术早期主要在欧美等国家和地区发展, 我国在这方面的技术积累相对较晚. 国外创制的成熟稳定的工具细胞株可满足绝大部分的科研需求, 因此科研人员自主创制细胞资源的需求相对较少. 同时, 快速变革的技术和市场需求以及复杂的国际知识产权保护环境等因素也增加了开发自有产权细胞资源的挑战. 因此, 技术发展史以及知识产权布局等多个因素也在一定程度上限制了我国建立自主产权细胞资源发展进程^[25,26].

最后, 干细胞资源库的可持续发展问题也不容忽视. 目前, 在国际范围内已经有一些生物样本库和干细胞资源库因为资源未实现高效共享共用等种种原因导致无法维持运营, 面临关闭或被其他实体收购的现象^[8]. 例如, 新加坡国家生物样本库因面临包括资金短缺、资源利用率低、资源多样性不足和公众信任度不足等挑战, 导致样本库关闭运行^[27]. 这进一步凸显了可持续发展规划在资源库建设过程中的必要性. 为此, 国家层面应进行顶层设计, 避免资源库建设的冗余, 同时注重资源库的财务稳定、质量体系建设和公众认知

度提升, 以保障资源库的高质量运行和多样化资源建设, 促进资源的整合与共享服务.

干细胞资源在其应用过程中面临的多重挑战, 说明建立一个标准化、规范化的干细胞资源库至关重要, 凸显了对规范化管理体系的迫切需求. 下文将从不同方面探讨干细胞资源库标准化建设的必要性, 以阐明其在当前科学研究和应用转化中的重要意义.

1.2 干细胞资源库标准化建设的核心意义与价值

干细胞资源库标准化建设是在建设和管理过程中, 遵循一系列伦理法规、统一的技术标准和操作规范, 以确保干细胞资源的合规性、可追溯性、质量可控以及安全性, 从而为基础研究和应用转化提供高质量的资源^[28]. 在干细胞资源领域面临众多挑战的背景下, 干细胞资源库的标准化建设显得尤为重要和迫切.

国家层面出发, 干细胞资源在生物安全、科技影响力及国际话语权等方面是具有全局意义的重要资源. 建立标准化的干细胞资源库可有效预防生物资源的滥用和流失, 支撑国家生物资源的安全可控, 对于维护国家生物安全至关重要. 通过严格的标准化管理和监管, 可避免潜在的生物风险, 助力国家的生物安全防护. 此外, 建立标准化的干细胞资源库还可促进干细胞技术的研发进程, 加快技术转化, 提升国家在全球生物资源领域竞争力. 因此, 通过标准化建设干细胞资源库, 国家能够实现对这些资源的更高效管理和利用, 进而推动干细胞技术的持续创新与实践应用, 最终助力国家在全球生物科技领域赢得话语权^[29].

在促进科学技术发展与产业转化方面, 标准化干细胞资源库的建立是推动干细胞与再生医学领域健康可持续发展, 实现从细胞收集到应用的全链条规范化管理, 建立高质量发展生态的重要基础. 通过开展细胞资源从建系到应用全链条的规范化工作流程, 可集约化进行资源的保藏和共享工作, 加快从基础研究到应用转化的进程, 推进领域健康可持续发展^[30]. 标准化干细胞资源库通过建立完善的质量管理体系, 制定统一的技术标准和操作规范, 可以减少实验误差, 提高实验结果的可重复性; 基于严格的伦理审查和监管机制, 可以保障干细胞资源的来源和使用的合规性, 防止资源滥用和非法交易^[31]. 同时, 标准化干细胞资源库有助于提升资源的均一性和可比性, 提高资源的可用性和可获取性, 使研究人员更加便捷地共享和交

流干细胞资源, 从而促进科研合作和知识创新. 这种合作不仅可以加速科研进程, 推动科研成果向产业转化, 还有助于培养科研人才和推动领域发展, 有望建立良性发展生态.

对于相关研究人员, 标准化的干细胞资源库提供了便捷、高效的资源获取途径, 降低了研究和应用上的时间成本和沟通成本. 通过资源库, 研究人员可一站式获取所需的各种干细胞资源, 无需与多个知识产权和所有权持有者进行繁琐的协商和交易^[23]. 此外, 随着数据资源库与实体资源库的融合, 资源检索和利用的效率将得到进一步提高, 从而加速干细胞领域的整体创新和发展^[32].

综上, 干细胞资源库的标准化建设对于提升国家竞争力、推动领域规范化发展以及满足研究人员需求等方面具有重要意义. 未来, 随着技术的不断进步和管理体系的不断完善, 标准化干细胞资源库将在科研与应用中发挥更加重要的作用, 为人类健康和科技进步做出更大的贡献.

2 干细胞资源库的标准化建设要素与发展进程

干细胞资源库的标准化建设是在一系列法规和伦理框架下进行的涉及科学创新、数据管理、设施建设等全方位的系统性工程, 具有高度的复杂性^[30]. 其中, 资源收集和共享、合规性建设、质量管理体系建设以及标准体系建设是其标准化建设的关键要素. 目前, 我国在这些方面已经取得了显著的突破性进展. 资源收集和共享体系的核心建设可以确保干细胞资源的高效获取和利用; 合规性建设保障资源库在法律、伦理和技术层面的全面合规; 质量管理体系的建立和优化有助于提升干细胞资源的质量和一致性; 标准体系建设可为资源库的规范化管理提供坚实的基础. 这些进展不仅有助于提升我国干细胞研究的国际竞争力, 还可为未来的发展奠定坚实的基础, 为再生医学领域的可持续发展提供重要支撑.

2.1 资源收集与共享体系的核心建设

干细胞资源的收集和共享体系是实现干细胞资源库建设目的的核心关键, 它包括建立严格的质量控制标准、完善的资源管理规范以及高效的信息管理系统

等多个方面. 首先, 干细胞资源库须结合不同资源应用特性, 分级分类建立严格的质量控制标准, 确保所有出入库的干细胞资源具有相关生物学特性和功能, 可满足应用需求. 其次, 建立健全细胞资源的管理框架, 涵盖细胞资源从采集建系到共享出库的全流程管理规范, 可实现全生命周期的清晰溯源. 最后, 通过建立高效的信息管理系统, 整合干细胞资源相关信息数据, 可为研究者提供一站式的信息服务, 促进资源向社会开放共享, 提高资源利用效率^[21].

目前, 国际知名的细胞资源库, 如美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC)、美国WiCell干细胞库、英国干细胞库(UK Stem Cell Bank, UKSCB)、日本CiRA (Center for iPS Cell Research and Application)等均建立了成熟的干细胞资源收集和共享体系. 这些机构通过标准化、规范化的资源管理以及高效的细胞资源信息管理已实现国际范围内的细胞资源共享, 一定程度上推动了干细胞基础研究和临床应用的发展. 此外, 欧美日等国家和地区也在积极推动细胞资源信息注册系统的构建. 如人类多能干细胞注册中心(human Pluripotent Stem Cell registry, hPSCreg)是建立在欧洲站点的人多能干细胞的公共注册中心和数据门户, 涵盖了基础研究、临床研究和伦理等相关信息^[33]. hPSCreg作为欧洲乃至全球多能干细胞共享的重要工具, 不仅促进了科研效率, 还加强了伦理标准、国际合作和临床应用的推进, 对于整个干细胞研究领域的发展具有深远的影响.

在资源收集和共享方面, 近年来我国取得了积极进展. 在实体资源库建设方面, 2019年科技部与财政部联合发布《国家科技资源共享服务平台优化调整名单的通知》, 批复了4家国家级细胞资源库, 分别为国家干细胞资源库(原北京干细胞库)、国家干细胞转化资源库、国家生物医学实验细胞资源库和国家模式与特色实验细胞资源库. 这些国家级细胞资源库的批复不仅显示了我国对规范化管理细胞资源的重视, 也进一步促进了科技资源收集与开放共享, 加快了以资源促领域发展的效能, 为我国干细胞与再生医学研究提供了坚实的资源支撑. 在细胞的信息资源建设方面, 我国也发挥集群优势, 推动细胞资源的互联互通和高效利用. 国家干细胞资源库于2019年牵头成立了中国干细胞与再生医学协同创新平台(下文简称: 干细胞创新平台), 成员单位目前包括4家国家级细胞资源库以

及10家具有特色的细胞资源库。干细胞创新平台整合了我国大量优势细胞资源,形成了产、学、研、用相结合的组织模式。同时,为进一步推进细胞资源的规范化、标准化汇集和共享,促进细胞资源的高效利用,国家干细胞资源库联合干细胞创新平台成员搭建细胞资源注册与共享信息系统(casrm.ioz.ac.cn)。该系统包含“细胞资源信息”“细胞登记入口”“细胞申请入口”三个模块,可以高效便捷地进行细胞资源的登记和申请,旨在为国内外细胞和干细胞领域提供一个权威、公益、可信的交流平台和信息管理工具。

2.2 干细胞资源库在合规性建设中的关键角色

干细胞资源库的健康发展以合规性建设为基础,主要涉及法律合规性、伦理合规性以及技术合规性三个层面。

(1) 法律合规性方面:随着我国干细胞基础研究和产业转化的不断发展,我国司法系统对于干细胞干预相关法律监管,也在进一步地完善和改进^[34]。2019和2023年分别出台的《人类遗传资源管理条例》以及《人类遗传资源管理条例实施细则》,对加强人源细胞资源的规范管理、保护、合理利用,以及促进生物技术健康发展等方面均具有深远的影响。2019年,国家干细胞资源库成为国内率先通过人类遗传资源备案的干细胞库,我国干细胞资源库的合规性建设步入了新阶段。未来,随着更多相关法规的持续出台和贯彻实施,以及与国家相关监管部门合作的不断深化,我国干细胞资源库的合规性建设将更加完善,也将为推动整个细胞资源领域的规范发展奠定坚实基础。

(2) 伦理合规性方面:干细胞资源库的建设必须严格遵循国际和国内伦理、法律及监管规定,确保细胞资源工作全流程均在法律和伦理框架内进行^[35,36]。近年来,我国高度关注生命科学领域的伦理合规性问题,在《生物安全法》《科技进步法》以及《中华人民共和国民法典》等法律法规中,明确规定了开展细胞治疗等相关工作需要伦理审查等^[37]。

(3) 技术合规性方面:细胞资源从获取、处理、储存、分发到使用的全生命周期均需符合国家或专业领域的技术规范。以细胞治疗领域为例,近年来国家药监和卫生部门出台《人源干细胞产品非临床研究技术指导原则》《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则(试行)》等系列技术规范,旨在指

导干细胞在科学研究与临床应用领域的规范化发展。

2.3 质量管理体系在干细胞资源库中的应用与完善

干细胞资源库质量管理体系是指为保障干细胞资源的高质量和一致性而建立的系统化和规范化的管理制度和程序^[38]。质量管理体系可针对干细胞资源的采集、建系、运输、处理、保存和分发等全流程制定操作标准,并涵盖与干细胞资源相关的人员、设备、物料、检测方法以及环境的具体要求和规范,从而保障干细胞资源在全生命周期内符合质量要求。干细胞资源库可根据不同的运营目标和运作模式,建立相对应的质量管理体系。

基础研究级细胞资源主要用于基础科学研究,对细胞资源的安全性和有效性要求相对较低。但为了确保研究结果的可靠性,仍需要建立健全的质量管理体系。生物技术-生物样本保藏-生物样本库通用要求(Biotechnology-Biobanking-General requirements for biobanking, ISO 20387)是第一个由多个国家达成共识的面向生物样本库的国际标准,为国际范围内生物样本库的统一评价提供了指导和参考标准^[39]。中国合格评定国家认可委员会(China National Accreditation Service for Conformity Assessment, CNAS)等同采用该国际标准作为认可准则,在国际上率先建立起生物样本库认可制度。2019年,国家干细胞资源库顺利通过CNAS组织的ISO 20387国际标准认可现场评审,成为国内首家通过CNAS试点认可评审的生物样本库(2021年国家干细胞资源库获颁我国首张生物样本库认可证书);也是ISO 20387颁布以来,国际上首家通过该标准试点认可评审的样本库。

临床可用的细胞资源主要用于临床研究或应用,对细胞资源的安全性和有效性要求更高。国家药品监督管理局药品审评中心发布的《人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》中明确规定,供人体使用的干细胞产品的生产全过程应当符合《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice, GMP)的基本原则和相关要求。因此,建立临床可用的干细胞资源库应建立符合GMP的质量管理体系,以满足干细胞资源应用需求。国家干细胞资源库面向临床可用的细胞资源需求,搭建了相应的细胞资源制备平台,建立了符合GMP要求的质量管理体系,可同时面向基础研

究和临床研究等不同需求提供高质量细胞资源。

质量检测是质量管理体系的一个重要环节, 通过使用经过验证的标准化的检测方法, 分析干细胞资源是否符合预定的标准或规范, 为质量评估提供客观依据。完善的质量检测体系建设是干细胞资源库安全性、有效性和一致性的关键保障, 对于提升干细胞资源研究质量、推动临床转化和维护患者权益具有决定性作用。《检测和校准实验室能力的通用要求》(ISO/IEC 17025:2017)作为一项国际认可的实验室能力标准, 其认证不仅提升了实验室的质量管理水平, 也增强了其测试结果的可靠性和可信度^[40]。国家干细胞资源库依据此标准建立了完善的质量管理体系, 并于2022年通过了CNAS的现场评审, 其中16种细胞检测方法已获得认可, 标志着其检测技术的先进性和管理的规范性。

此外, 还有多个国际标准化组织发布的生物样本库相关国际标准等文件可帮助或指导干细胞资源库制定符合运营目标的质量管理体系。目前, 国际知名的细胞资源库如美国ATCC和Wicell、英国的UKSCB以及我国的国家干细胞资源库和国家干细胞转化资源库等, 均建立了符合国际化的质量管理体系。同时, 一些国家和国际组织正积极致力于建立并不断完善质量管理体系, 通过在标准制定、质量控制、数据共享以及生物材料的系统收集、储存和分发等方面实施标准化、国际化的质量管理体系, 将有助于促进高质量细胞资源的交流与共享, 为重大科学研究和细胞创新药物开发提供坚实的基础保障^[29]。

2.4 干细胞资源标准体系建设的理论与实践

标准不仅对行业规范化、标准化发展至关重要, 也是政府进行科学管理的重要依据^[41]。随着干细胞技术的加速发展, 国际合作增多, 对资源及数据的互操作性需求不断提升, 迫切需要建立国家和国际标准以促进资源标准化建设^[42]。干细胞资源相关标准包括样本库和资源相关标准、分析方法标准、生物程序标准以及数据处理相关标准等^[41]。其中样本库和资源相关标准规定了干细胞产品的关键质量属性, 明确了资源的可接受性; 分析方法标准规定了评估细胞产品关键质量属性的要求, 有助于实施质量保证; 生物程序标准规定了支持整个操作过程的管理要求, 从而确保检测结果的准确性和最终细胞产品的质量; 数据处理相

关标准则确保了数据的一致性、可追溯性和完整性, 对于提升研究效率、促进知识共享和技术转移具有重要作用。这些标准共同构成了干细胞资源库建设的标准体系框架, 为干细胞研究和治疗的安全性、有效性和可靠性提供了坚实的基础。

近年来, 我国持续推动标准体系建设工作, 在干细胞领域率先制定相关标准、并引领国际标准的制定, 不仅能够规范科研实践、规范伦理标准, 更对科研成果转化和行业发展至关重要。中国细胞生物学学会标准工作委员会(以下简称“标准工作委员会”)是在我国较早期成立, 致力于推进细胞生物学领域从基础到转化的标准化进程的工作机构。2017年, 标准工作委员会发布了我国首个干细胞团体标准《干细胞通用要求》(T/CSCB 0001-2020)^[43]。2022年, 在标准工作委员会的支撑下, 由我国牵头制定的全球首个干细胞国际标准《人和小鼠多能性干细胞通用要求》(ISO 24603)发布。ISO 24603是国际标准化组织ISO系统中第一个干细胞的标准, 规定多能干细胞的建系培养、生物学特性、质量控制、信息管理、分发和运输等要求。2023年, 我国发布首个人源干细胞国家标准《生物样本库多能干细胞管理技术规范》(GB/T 42466-2023)。这些标准的发布是我国干细胞领域的标准化建设里程碑式的进展, 对支持干细胞基础研究向临床应用的高效转化, 开发安全有效的干细胞产品, 维持干细胞产品质量, 促进监管机构的独立审查具有重要意义^[41]。同时, 也是我国在干细胞领域综合能力和国际影响力的重要体现。

另外, 干细胞资源库的标准化建设还应关注技术创新与管理的融合, 以促进研究方法和工具的持续更新; 加强数据管理与信息安全, 保障敏感生物数据的保密性与完整性; 实施严格的伦理审查, 确保研究的伦理合规性, 并鼓励公众的理解和参与; 加强国际合作与政策协调, 以促进全球干细胞研究的标准化和协同发展; 并重视持续教育与培训考核, 提高从业人员在干细胞领域的专业技能和知识水平等。

3 干细胞资源库标准化建设的发展机遇和建议

3.1 干细胞资源库标准化建设的时代机遇

(1) 资源建设相关的政策支持。近年来, 我国政府

对干细胞研究和应用的支持力度不断加大, 出台了《“健康中国2030”规划纲要》《“十三五”健康产业科技创新专项规划》《关于发布国家科技资源共享服务平台优化调整名单的通知》《促进健康产业高质量发展行动纲要(2019-2022年)》等一系列重要规划性政策措施. 特别是进入“十四五”后, 在《“十四五”生物经济发展规划》提出“生物经济以生命科学和生物技术的发展进步为动力, 以保护开发利用生物资源为基础”“有序推进生物资源保护利用, 着力做大做强生物经济”“发展基因诊疗、干细胞治疗、免疫细胞治疗等新技术”等; 《“十四五”医药工业发展规划》也明确提出开发多个基于工程细胞的生物药产业化制备技术等. 在相关政策支持下, 干细胞资源库有望加快建设进程, 提高资源利用效率, 进一步推动干细胞研究向临床应用的发展.

(2) 科学技术的快速发展. 随着干细胞技术的快速发展, 如人工智能技术带来的突破^[44], 可帮助研究人员更快速、更准确地管理大规模的细胞信息, 提高资源库管理的效率和质量; 合成生物学技术的发展和运用^[45], 提供了高效遗传操作与编辑技术, 可促进创新型细胞资源的研发; 人造器官研究与临床应用等^[46], 为干细胞资源库的标准化建设提供了丰富的新技术手段和方法. 这些技术的发展有助于提高细胞资源的质量和潜力, 推动干细胞资源库的规模化和标准化建设.

(3) 国际合作交流机会增多. 随着全球科研合作的深化, 我国干细胞资源库正逐渐加强与国际同行的交流与合作^[42]. 我国相关机构已加入国际干细胞研究学会(International Society for Stem Cell Research, ISSCR)及国际干细胞资源库联盟(International Stem Cell Banking Initiative, ISCBI)等平台, 极大推动了我国在资源共享和技术应用的发展, 显著提升了国际影响力和竞争力^[47]. 为开拓国际合作, 国家干细胞资源库在早期便加入国际干细胞组织(International Stem Cell Forum, ISCF), 并有力促进其规模的扩充(目前已有23个成员国家和地区), 加速推动了其发展. 在组织国际会议方面, 2021年至今干细胞领域在北京已成功举办了三届人多能干细胞研究与治疗国际研讨会. 该会议吸引了英、法、日、韩等国的药品监管部门代表, 以及来自21个国家的200余位专家参加, 进一步加快了我国干细胞资源库

标准化建设进程, 提升了我国在干细胞领域的国际影响力.

3.2 干细胞资源库标准化建设的发展建议

干细胞资源库作为基础科学、工程技术与商业转化的交汇点, 在再生医学领域中扮演着不可或缺的角色. 其存在的核心价值在于其能够长期稳定地提供高质量的细胞资源, 对再生医学研究及其应用至关重要. 以下是基于当前科学研究和技术发展趋势, 对干细胞资源库标准化建设的几点建议:

3.2.1 构筑自主知识产权的细胞资源建设体系

自主知识产权的细胞资源建设是保障我国生命科学领域自主创新与应用的重要基础, 可增强我国在生命科学领域的核心竞争力. 首先, 通过国家政策引导和资金支持, 应进一步鼓励科研机构和企业开展原创性研究, 培育具有自主知识产权的干细胞产品和技术. 特别是面向4E细胞(Emergency 领域亟需细胞; Economic 具有重要经济价值的细胞; Endangered 濒危物种细胞; Endemic 特有物种细胞)开展细胞资源和共性技术的开发与创新, 确保国家重要生物资源得到保障. 其次, 应通过知识产权培训等措施, 提升细胞资源领域的知识产权保护意识, 开展知识产权的提前布局, 保障自主知识产权细胞资源的合法权益得到维护. 通过专利申请、版权登记等方式, 形成多层次的知识产权保护网络, 为自主知识产权细胞资源的开发和利用提供法律保障. 再次, 从国家以及领域发展层面, 出台相关政策与设立支持项目, 推动高校、科研院所与企业的深度合作, 形成以市场需求为导向、以创新为驱动的自主知识产权细胞资源研发体系. 通过产学研合作, 提升细胞资源的应用转化效率, 加速科研成果的市场化进程, 形成良性循环的创新生态. 最后, 通过积极参与国际合作与交流, 借鉴国际先进经验, 提升我国自主知识产权细胞资源的国际影响力. 通过国际合作, 推动自主知识产权细胞资源在全球范围内的应用与推广, 增强我国在全球生物技术领域的话语权.

3.2.2 打造全国标准化干细胞资源共享平台

国家层面的整体规划对于干细胞资源库的高效运营至关重要, 优化顶层设计, 集中资源并优化配置, 是确保干细胞资源库有序且高质量发展的重要前提. 因

此, 从领域发展需求出发, 建议打造全国性的标准化干细胞资源共享平台-为干细胞资源提供统一的管理和服务。同时, 利用云计算和大数据技术提升资源库的功能建设, 打造以高效率 and 安全性为核心的技术支撑系统, 确保资源信息准确录入、迅速检索和安全共享。此外, 打造开放的资源共享机制至关重要, 它将鼓励学术界、企业和公众积极参与资源库的构建和应用。这种全面的参与不仅能够加速干细胞研究的步伐, 还将推动整个领域向着更加创新和高效的方向发展。

3.2.3 推进干细胞资源的数据化建设

干细胞资源的数据化建设, 对于提升干细胞研究的效率和推动生物医药的创新发展具有重要意义。结合我国在数据和数字生产力的新布局和新规划, 干细胞资源的数据化建设正迎来前所未有的发展机遇。为全面布局高质量推动干细胞资源的数据化建设进程, 建议从以下几方面着手: (i) 政策法规与技术结合。联合国家相关部门与干细胞领域专家, 将政策法规和技术有机结合, 推进实施先进的数据管理策略, 确保数据的完整性、可靠性和安全性。制定并严格执行数据安全标准, 确保敏感信息在传输和存储过程中得到有效保护, 防止数据泄露和不当使用。(ii) 学科交叉合作。推动跨学科合作, 发展多维数据融合技术。聚焦国家重大需求, 有机整合细胞基因组学、蛋白组学、代谢组学等数据资源, 形成细胞资源的完整数据图层。这将促进生物领域内部及与其他领域间的数据流动与融合, 推动大数据的创新应用。同时, 应同步建立严格的数据访问控制机制, 确保只有经过授权的人员才能访问相关数据。(iii) 数据挖掘和可视化技术: 推动大数据分析模型和可视化技术的发展。构建开放开源的生物资源大数据处理和利用的通用接口, 建立以细胞资源为核心的平台, 实现对多维功能的大数据进行有效管理、高效分析和综合利用。针对数据隐私保护, 制定并实施严格的隐私保护政策, 采用先进的加密技术和匿名化处理方法, 确保个人隐私不受侵犯。通过以上措施, 推进干细胞资源的数据化建设, 不仅能为我国生物医药研究、生物多样性保护、传染病监测和防控以及濒危物种保护等国家重要领域提供坚实的技术支持和服务, 还能确保信息安全和合规性, 提升我国细胞资源大数据的利用水平和国际竞争力。

3.2.4 加强国际合作, 提升干细胞资源库的全球影响力

建设标准化的细胞资源库, 加强国际合作交流, 可以有效提升我国干细胞资源库的全球影响力。通过积极参与国际干细胞标准制定, 不断推动国际同行的广泛交流和资源共享, 我们不仅能够加速科学发现和技术革新, 还能促进国内外标准的互认与融合, 进一步增强资源库的国际兼容性和实用性。同时, 参与跨国研究项目和国际会议不仅提供了一个分享最新研究成果的平台, 更是一个提升从业人员专业技能和扩大全球视野的机会。此外, 与国际干细胞资源库的紧密对接和资源的互联互通将大幅提高资源利用效率。强化国际间的政策沟通和协调, 共同制定和遵守国际通行的干细胞资源库标准和规范, 是确保资源库质量和安全性的基础。同时, 它也支持了全球干细胞研究的统一进展和伦理标准的一致性。尽管干细胞资源库标准化建设仍面临诸多挑战, 但通过坚持合理的伦理准则、建立严格的质量控制体系, 并积极拓展国际合作, 干细胞资源库的标准化建设将不断前进。这不仅为全球科研和临床应用提供了可靠支持, 也为生物医药领域的创新和发展打下坚实的国际合作基础。

4 未来展望

干细胞与再生医学领域的发展方兴未艾, 已成为生命科学及生物医药领域最前沿增长点, 孕育着重大的科学突破和巨大的产业变革机遇。标准化的干细胞资源库不仅为基础研究和临床应用提供高质量的细胞资源, 更是推动干细胞研究发展的关键。在政策支持和科技进步的共同推动下, 干细胞资源库有望实现更高水平的标准化和规范化, 为科研人员和临床医生提供更加可靠、高效的资源服务。数据化管理策略和多维数据融合技术的深入实施, 将整合更加全面、精准的数据信息, 揭示干细胞的更多潜能和应用前景, 为生物医学研究提供更加坚实的基础。

在国际合作不断深化的背景下, 干细胞资源库有望成为全球科研合作的重要桥梁和纽带。通过加强与国际同行的交流与合作, 共同推动干细胞资源库建设的标准化和国际化进程, 贡献更多的中国智慧和方案。国际合作不仅有助于提升我国在全球干细胞研

究领域的影响力, 还将促进全球科学界的共同进步, 推动再生医学领域的整体发展. 未来, 干细胞资源库将在政策支持、科技创新和国际合作的推动下, 实现更加

规范化、标准化和国际化的发展, 为推动干细胞技术的持续创新与应用转化做出更大贡献, 助力人类健康和科技进步, 开创再生医学领域的新时代.

参考文献

- 1 Damdimopoulou P, Rodin S, Stenfelt S, et al. Human embryonic stem cells. *Best Pract Res Clin Obstet GynaEcol*, 2016, 31: 2–12
- 2 Lee J, Rabbani C C, Gao H, et al. Hair-bearing human skin generated entirely from pluripotent stem cells. *Nature*, 2020, 582: 399–404
- 3 Gao J, Gao C. Development and regulation of stem cell-based therapies in China. *Cell Prolif*, 2022, 55: e13217
- 4 Pistollato F, Bal-Price A, Coecke S, et al. Quality criteria for *in vitro* human pluripotent stem cell-derived models of tissue-based cells. *Reproduct Toxicol*, 2022, 112: 36–50
- 5 Wang L L -, Janes M E, Kumbhojkar N, et al. Cell therapies in the clinic. *Bioeng Transl Med*, 2021, 6: e10214
- 6 Fan B S, Liu Y, Zhang J Y, et al. Principles for establishment of the stem cell bank and its applications on management of sports injuries. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12: 307
- 7 Diaferia G R, Cardano M, Cattaneo M, et al. The science of stem cell biobanking: investing in the future. *J Cell Physiol*, 2012, 227: 14–19
- 8 Abdaljaleel M, Singer E J, Yong W H. Sustainability in Biobanking. *Methods Mol Biol*, 2019, 1897: 1–6
- 9 Yamanaka S. Pluripotent stem cell-based cell therapy—promise and challenges. *Cell Stem Cell*, 2020, 27: 523–531
- 10 Gu Q, Wang J, Wang L, et al. Accreditation of biosafe clinical-grade human embryonic stem cells according to chinese regulations. *Stem Cell Rep*, 2017, 9: 366–380
- 11 Wu J, Song D Y, Li Z W, et al. Immunity-and-matrix-regulatory cells derived from human embryonic stem cells safely and effectively treat mouse lung injury and fibrosis. *Cell Res*, 2020, 30: 794–809
- 12 Wang L, Wu W, Gu Q, et al. The effect of clinical-grade retinal pigment epithelium derived from human embryonic stem cells using different transplantation strategies. *Protein Cell*, 2019, 10: 455–460
- 13 Wang Y K, Zhu W W, Wu M H, et al. Human clinical-grade parthenogenetic ESC-derived dopaminergic neurons recover locomotive defects of nonhuman primate models of parkinson’s disease. *Stem Cell Rep*, 2018, 11: 171–182
- 14 Hawkins A K. Biobanks: importance, implications and opportunities for genetic counselors. *J Genet Counseling*, 2010, 19: 423–429
- 15 Helgesson G, Dillner J, Carlson J, et al. Ethical framework for previously collected biobank samples. *Nat Biotechnol*, 2007, 25: 973–976
- 16 Hansson M G. The need to downregulate: a minimal ethical framework for biobank research. *Methods Mol Biol*, 2011, 675: 39–59
- 17 Capes-Davis A, Theodosopoulos G, Atkin I, et al. Check your cultures! A list of cross-contaminated or misidentified cell lines. *Int J Cancer*, 2010, 127: 1–8
- 18 Identity crisis. *Nature*, 2009, 457: 935–936
- 19 Huang Y, Liu Y, Zheng C, et al. Investigation of cross-contamination and misidentification of 278 widely used tumor cell lines. *PLoS ONE*, 2017, 12: e0170384
- 20 Neimark J. Line of attack. *Science*, 2015, 347: 938–940
- 21 Stacey G. Stem cell banking: a global view. *Methods Mol Biol*, 2017, 1590: 3–10
- 22 Healy L, Hunt C, Young L, et al. The UK Stem Cell Bank: its role as a public research resource centre providing access to well-characterised seed stocks of human stem cell lines. *Adv Drug Deliver Rev*, 2005, 57: 1981–1988
- 23 Holm S. Biobanking human embryonic stem cell lines: policy, ethics and efficiency. *Monash Bioeth Rev*, 2015, 33: 265–276
- 24 Zhang W, Chen J, Li W. Limiting ^{hESC} patents in China under a dual-value perspective. *EMBO Rep*, 2022, 23: e55998
- 25 Kim J H, Kawase E, Bharti K, et al. Perspectives on the cost of goods for hPSC banks for manufacture of cell therapies. *npj Regen Med*, 2022, 7: 54
- 26 Peng Y J, Huang X, Zhou Q. Ethical and policy considerations for human embryo and stem cell research in China. *Cell Stem Cell*, 2020, 27: 511–514
- 27 Wei C T. The Closure of the National Bio-bank in Singapore. *Asia-Pacific Biotech News J*, 2012, (1): 40–43
- 28 Lovell-Badge R, Anthony E, Barker R A, et al. ISSCR guidelines for stem cell research and clinical translation: the 2021 update. *Stem Cell Rep*,

- 2021, 16: 1398–1408
- 29 Dagher G. Quality matters: international standards for biobanking. *Cell Prolif*, 2022, 55: e13282
- 30 Malsagova K, Kopylov A, Stepanov A, et al. Biobanks—a platform for scientific and biomedical research. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10: 485
- 31 Lo B, Parham L. Ethical issues in stem cell research. *Endocrine Rev*, 2009, 30: 204–213
- 32 Isasi R M, Knoppers B M. Governing stem cell banks and registries: emerging issues. *Stem Cell Res*, 2009, 3: 96–105
- 33 Kurtz A, Seltmann S, Bairoch A, et al. A standard nomenclature for referencing and authentication of pluripotent stem cells. *Stem Cell Rep*, 2018, 10: 1–6
- 34 Chen L, Gao J, Feng R, et al. The variability of judicial decisions in the stem cell industry in China. *Cell Stem Cell*, 2023, 30: 1294–1298
- 35 Peng Y J, Zhou Q. China’s strategy for addressing the transformation of biotechnology and new ethical challenges (in Chinese). *Chin Acad Sci Bull*, 2021, 36: 1288–1297 [彭耀进, 周琪. 应对生物技术变革与伦理新挑战的中国方略. *中国科学院院刊*, 2021, 36: 1288–1297]
- 36 Suman S, Domingues A, Ratajczak J, et al. Potential clinical applications of stem cells in regenerative medicine. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1201: 1–22
- 37 Peng Y, Lv J, Ding L, et al. Responsible governance of human germline genome editing in China. *Biol Reprod*, 2022, 107: 261–268
- 38 Grizzle W E, Gunter E W, Sexton K C, et al. Quality management of biorepositories. *Biopreservation Biobanking*, 2015, 13: 183–194
- 39 De Blasio P, Biunno I. New Challenges for biobanks: accreditation to the new ISO 20387:2018 standard specific for biobanks. *BioTech (Basel)*, 2021, 10: 13
- 40 Hajek M, Bavio M A, Benesch T N, et al. Experiences in transitioning a testing laboratory to the new ISO/IEC 17025: 2017 standard. *Radiat Protection Dosimetry*, 2023, 199: 1670–1673
- 41 Cao J, Hao J, Wang L, et al. Developing standards to support the clinical translation of stem cells. *Stem Cells Transl Med*, 2021, 10: S85–S95
- 42 Huang C Y, Liu C L, Ting C Y, et al. Human iPSC banking: barriers and opportunities. *J Biomed Sci*, 2019, 26: 87
- 43 Hao J, Ma A J, Wang L, et al. General requirements for stem cells. *Cell Prolif*, 2020, 53: e12926
- 44 Yang X, Chen D, Sun Q, et al. A live-cell image-based machine learning strategy for reducing variability in PSC differentiation systems. *Cell Discov*, 2023, 9: 53
- 45 Cubillos-Ruiz A, Guo T, Sokolovska A, et al. Engineering living therapeutics with synthetic biology. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20: 941–960
- 46 Chang H, Liu Q, Zimmerman J F, et al. Recreating the heart’s helical structure-function relationship with focused rotary jet spinning. *Science*, 2022, 377: 180–185
- 47 Stacey G N, Healy L. The International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI). *Stem Cell Res*, 2021, 53: 102265

Challenges and opportunities in the development of standardized stem cell resource centers

NIU ShuaiShuai¹, WANG Lei^{1,2}, WANG HaiYing¹, MA Juan¹, CAI Jiale¹, LIU Peng¹, YU XiaoYou¹,
WU Jun^{1,2}, ZHAO TongBiao^{1,2,3}, PENG YaoJin^{1,2,3} & HAO Jie^{1,2,3}

1 Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

2 Beijing Institute for Stem Cell and Regenerative Medicine, Beijing 100101, China;

3 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

The increasing importance of stem cell resources in both fundamental research and clinical translation highlights the crucial role of standardizing stem cell resource centers for advancing stem cells and regenerative medicine. However, most stem cell resource centers in China are still in the early stages of standardization. They are confronted with multifaceted challenges, including the inadequate compliance construction of cell resources, the incomplete quality standard system, inefficiencies in resource collection and sharing approaches, and shortcomings in sustainable development planning and implementation. These challenges not only constrain the high-quality advancement of stem cell resource centers but also significantly hinder the standardization progression in the field. In light of this, this review conducts a thorough analysis of the crucial role of stem cell resource centers in promoting the development of related fields and the main challenges they face. It emphasizes the importance and urgency of standardization efforts and discusses the current development status of stem cell resource centers in China, as well as feasible pathways for standardization construction. By strengthening compliance construction, quality management, data digitization, and international cooperation, stem cell resource centers are well-positioned to facilitate the healthy development of regenerative medicine, provide high-quality cell resources for basic research and clinical applications, and promote continuous innovation in the biopharmaceuticals field.

stem cell resource, stem cell resource center/bank, development of standardized stem cell resource center/bank, stem cells and regenerative medicine

doi: [10.1360/SSV-2024-0118](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0118)