

·标准与共识·

适用于临床研究的间充质干细胞资源库建设与管理规范

中国研究型医院学会临床数据与样本资源库专业委员会

通信作者:赵庆辉,同济大学附属东方医院 国家干细胞转化资源库 上海干细胞临床转化研究院 上海市干细胞临床诊疗工程研究中心,上海 200123,Email:qinghui_zhao@126.com

【摘要】 干细胞资源库是干细胞实验研究、临床研究以及转化的基础,已成为干细胞领域的核心要素。随着国内干细胞临床转化的快速发展,亟需提升干细胞资源库的标准化水平,为干细胞临床研究提供高质量的干细胞资源。基于此,同济大学附属东方医院邀请本领域专家学者参与该标准编写,并经充分论证,从间充质干细胞资源库的通用要求、结构要求、资源要求、过程要求和管理要求等角度出发,对间充质干细胞资源库的建设和全流程管理进行规范。

【关键词】 生物标本库; 干细胞; 治疗,临床研究性; 数据库管理系统; 规范

基金项目:上海高校Ⅳ类高峰学科建设项目;上海市卫生健康委员会科研项目(202150023);上海市标准化试点项目(S23-04-007)

Construction and management standards for mesenchymal stem cell repositories applicable to clinical research

Chinese Research Hospital Association Clinical Data and Sample Resource Bank Committee

Corresponding author: ZHAO Qinghui, Shanghai East Hospital, Tongji University; National Stem Cell Translational Resource Center; Shanghai Institute of Stem Cell Research and Clinical Translation; Shanghai Engineering Research Center for Stem Cell Clinical Treatment, Shanghai 200123, China, Email: qinghui_zhao@126.com

【Abstract】 A stem cell repository is the foundation for stem cell experimental research, clinical research, and translation, and it has become a core element in the field of stem cells. With the rapid development of stem cell clinical translation domestically, there is an urgent need to enhance the standardization of stem cell repositories to provide high-quality stem cell resources for clinical research. Based on this, Shanghai East Hospital affiliated to Tongji University invited experts and scholars in this field to participate in the drafting of these standards. After thorough discussion, the standards were formulated to regulate the construction and comprehensive management of mesenchymal stem cell repositories from the perspectives of general requirements, structural requirements, resource requirements, process requirements, and management requirements.

【Key words】 Biological specimen banks; Stem cells; Therapies, investigational; Database management systems; Benchmarking

Fund programs: Peak Disciplines (Type IV) of Institutions of Higher Learning in Shanghai; Project of Shanghai Municipal Health Commission (202150023); Shanghai Municipal Standardization Pilot Project (S23-04-007)

目前干细胞临床研究快速发展,截至2024年7月1日,国内已有143家干细胞备案机构的158项

国家备案干细胞临床研究,有59家企业的118款干细胞临床药物试验申请受到受理,受理数较

DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2024.04.001

收稿日期 2024-07-12 本文编辑 高宏

引用本文:中国研究型医院学会临床数据与样本资源库专业委员会.适用于临床研究的间充质干细胞资源库建设与管理规范[J].中国研究型医院,2024,11(4):1-7. DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2024.04.001.



2022 年增长超过一倍。为规范干细胞临床研究,近年来国家给予了指导性意见,于 2023 年 4 月 27 日发布《人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》^[1],于 2023 年 6 月 21 日发布《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)》^[2]。目前,干细胞临床研究已成为医学领域的热点,在 2023 年 3 月 23 日发布的《进一步完善医疗卫生服务体系的意见》^[3]中提出要加强临床医学领域建设,并明确发展干细胞与再生医学技术。

干细胞资源库可为干细胞临床研究提供稳定和高质量的细胞来源,其标准化建设对确保干细胞资源质量、推进临床研究具有重要意义。作为承建主体,同济大学附属东方医院于 2019 年获批建设国家干细胞转化资源库,并开展 7 项国家干细胞临床研究、1 项科技部应急攻关于干细胞临床研究和 1 项乐城先行区干细胞临床研究。结合实践探索,联合干细胞各领域知名专家,经过多次研讨,根据《赫尔辛基宣言》^[4]、《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》^[5]、《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》^[6]、《药品生产质量管理规范》^[7]、《干细胞临床研究管理办法(试行)》^[8]等相关规范,并参照血液与生物疗法促进协会《细胞治疗服务标准(第 9 版)》^[9]等,从间充质干细胞资源库的通用要求、结构要求、资源要求、过程要求和管理要求等角度出发,对间充质干细胞资源库的建设和全流程管理进行规范。旨在为间充质干细胞资源库建设和管理提供参考,亦可为其他类型细胞库的建设提供借鉴,以解决我国干细胞行业发展的瓶颈问题。

一、总则

(一)范围

本文件规定了适用于临床研究的间充质干细胞资源库通用要求、结构要求、资源要求、过程要求和管理要求。本文件适用于临床研究的间充质干细胞资源库的建设与管理。

(二)术语和定义

1. 间充质干细胞:一组具有分化成中胚层和非中胚层细胞系潜能的异质祖细胞群。
2. 采集:从捐赠者获取干细胞生产原料的过程。
3. 制备:干细胞的采集、分离、纯化、扩增和传代,干细胞(系)的建立、向功能性细胞定向分化,培养基、辅料和包装材料的选择标准及使用以及细胞冻存、复苏、分装、标记,以及残余物去除等过程。
4. 换液:为保证干细胞生长所必需的营养水平

和降低代谢产生的毒害作用,更换培养基的过程。

5. 冻存:通过低温保存以降低细胞新陈代谢,同时减少细胞损伤,使细胞暂时脱离生长状态而存储细胞的方法及过程。

6. 存储:在特定时间内,将干细胞保持在特定条件下的过程。

7. 生物安全:为了防止病原体 and 毒素的意外暴露及意外泄露发生,采取的原则、技术和规程。

8. 让步入库:当样本不符合质量规定,不应允许入库的时候,出于某些特殊的需求,允许降低质量标准,让样本获得临时、特殊的授权进行入库。

二、结构要求

资源库应是法人实体或法人实体的独立部分,能对其任何行为负法律责任。资源库应建立统一领导、分级管理、职责明确的管理机构,并有明确的组织架构图。资源库应有相应的管理机构以指导科学建设、技术或行政管理等其他事项,并明确对活动结果有影响的所有管理、操作、确认或验证人员的职责、权利和相互关系。资源库应有相匹配的人员配置,关键人员应至少包括最高管理者、医学负责人、技术负责人、质量负责人等。

三、资源要求

(一)人员

资源库应设置资源库相关部门,同时为各个部门配备足够数量并具有相应资质的专业技术人员和管理人员,并明确每个岗位的工作职责。

工作人员应接受相应岗位的岗前培训,并通过定期考核,以保证其有能力胜任所承担岗位工作。管理人员应具有 3 年以上生物医药行业相关工作(以往工作、进修学习或实习)的经验,技术人员应具有 1 年以上生物医药行业相关工作(以往工作、进修学习或实习)的经验。

资源库应建立新员工入职管理制度,根据岗位职责,为新员工制定不同的岗前培训内容,并通过对其能力评估考核,定期评估培训效果。全体人员应接受相关的内部或外部培训,并定期更新培训内容,满足员工获取新知识、保持工作能力的需求。对于涉及的特种职业的岗位执业人员应接受专业培训并持证上岗。

资源库应建立员工健康档案,按照健康管理要求每年进行一次体检。所有工作人员应无传染病史,包括梅毒、艾滋病及甲、乙、丙型肝炎病史等。特定岗位技术人员应无色盲、色弱等。发生职业暴露的人员应暂时调离工作岗位,健康检查合格后方

可再次上岗。捐赠者的健康检查要求应筛查乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、梅毒螺旋体(TP)、人类免疫缺陷病毒(HIV1/2)、人巨细胞病毒(HCMV)、EB病毒(EBV)和人类嗜T细胞病毒(HTLV)。

资源库应建立准入管理制度,设置相关权限。工作人员操作系统时应凭密码进入,未授权人员不应进入系统浏览或获取相关信息;非工作人员进入库区应经管理层审批后,由指定工作人员陪同进入,未经允许不应随意触碰仪器设备、翻阅文件记录、拍照或携带物品进出。有严重免疫系统疾病,或正在服用免疫抑制药物者以及身体有开放式损伤者或有传染性疾病或病毒携带者不应进入资源库。

(二)场地

资源库应配备足够的场地,并根据操作需求设立不同洁净程度的功能区和办公区。实验场地应相对独立,制备实验室应包含有B+A(ISO 5级)等级洁净度的生产环境,质检实验室应防止样本间的交叉污染,如微生物实验室的无菌检测要满足C+A(ISO 7级)等级洁净度的环境等,以保证其活动正常开展。场地选址要适合业务开展需求,应远离空气严重污染、水质严重污染或病原微生物富集的地区,同时远离振动或噪声干扰的区域。场地设计应符合GB 50591—2010^[10]要求,且遵循人员、物料和医疗废物分流的原则。

(三)设施

消防系统应符合GB/T 31540.4—2015^[11]、GB 15630—1995^[12]的规定,其设计应根据生产地火灾危险性、建筑物耐火等级以及建筑物的体积等因素确定。应设有明确的警示标识、消防疏散及紧急逃生通道和安全出口(全封闭的玻璃门应备有安全锤),确保紧急逃生通道畅通。

新风系统应符合GB 50243—2016^[13]、GB/T 18883—2022^[14]、GB 19489—2008^[15]的规定,气流由“清洁”空间向“污染”空间流动,最大限度减少室内回流与涡流,保证良好的通风或换风,防止潮湿及冷凝,并有足够的温度和湿度控制。A级、B级区域一般控制温度为20~24℃,相对湿度为45%~60%;C级区域一般控制温度为18~28℃,相对湿度为50%~65%。液氮罐区氧浓度应不低于19.5%。

照明系统应符合GB 19489—2008^[15]规定,核心工作区照度不低于350 cd/m²,其他区域不低于200 cd/m²。应考虑光源是否影响样本质量或存储

条件,在冷冻样本附近宜使用荧光灯或其他冷光源照明。应配备应急照明设备并定期维护做好相应记录,必要时进行更换。

电力供应系统应符合GB 50052—2009^[16]、GB 19489—2008^[15]的规定,确保用电安全。部分特殊仪器设备应配备双路供电或配置备用供电设施,备用供电设施供电时间应不少于30 min。

消毒系统应配备必要的消毒装置或消毒试剂,如锐器处理装置、高压灭菌装置、紫外消毒、防渗漏容器等,以确保环境、器械及物料达到使用要求。

供排水系统应符合GB 50015—2019^[17]和GB 19489—2008^[15]中生物安全二级实验室的供排水系统的要求。

监控系统应满足实时监控、记录和存储有控制要求的参数、关键设施设备的运行状态,包括液氮供给系统、存储设备、冷链系统、细胞培养设备、电力系统、环境温度湿度监测以及氧浓度监测等,可实现及时报警(远程报警最佳),并可以随时查看记录,并定期审核复查。

门禁系统应符合GB 19489—2008^[15]的规定,保持门禁处于受控状态,仅对被授权人员开放。

液氮供给系统应符合GB/T 5458—2012^[18]的规定,定期检查液氮余量,液氮箱(罐)宜设置为自动充液模式确保液位恒定,预留维持正常运行7 d的液氮余量,同时应配置报警系统,确保液氮及时补给。

(四)设备

设备应符合GB/T 37864—2019^[19]的要求,建立完整的设备采购、验收、使用、维修保养和报废流程以及完善的设备管理制度,为每台设备建立档案,并编写操作规程。应制订设备采购预算,组织申请和招标采购,并根据对供应商评审的结果,进行设备的采购。应做好设备验收工作,包括但不限于设备的安装调试、试运行和性能验证。计量器具应有计量鉴定证书或合格标记,对证书或标记缺失或超期的,应及时进行补办或重新进行校准。

设备使用前应制定好详细的操作规程,制度上墙,方便工作人员查看,使用应定人定机,严格执行岗位责任制。设备使用人员操作前应经过理论和操作培训,考核合格后方可独立操作设备。设备的使用应有详细、完整地记录,做到谁使用谁记录,并定期将记录表单进行汇总。设备应有明确的状态标识,包括设备编号、运行状态、校准状态标识等。

设备应遵循GB/T 37864—2019^[19]的要求,制定

维护计划,按规定进行设备的日常维护,并定期检查维护情况。设备管理员应根据各仪器设备的要求和实际情况,制定设备维护计划,建立和维持测量结果的计量溯源性。应及时记录设备维保记录,并建立设备维保档案。

符合报废条件的设备,如设备故障无法修复和计量检定达不到要求时,应申请报废,经管理层审核批准后予以报废处理。对带有数据存储的设备在报废前,应先将原有数据转移或备份,以便对设备使用过程中产生的数据进行查询、追溯。报废的设备应由设备管理员贴上明显标识并隔离存放。

(五)物料

物料应具备质量检测合格证明文件,并尽量采用国家已批准可临床应用的产品。应建立供应商管理制度,经审核合格后方可列为定点采购单位。如需变更供货单位,需经物资采购部门进行重新评审,合格后方可采购。应设立物料待检区,进行初检;核对采购合同,确保货物与合同中的内容一致。

按照质量管理规定,由技术人员对关键物料进行抽检,检测合格后方可登记入库。物料按品种、规格、验收时物料编号(批号)分区、分批贮存。对有危害的物品(如易燃易爆或易致毒易致爆)应实施安全隔离和双人双锁管理;对易碎的物品应限制叠放层数。尚未抽检的物料在待验区存放,抽检合格的物料在合格区存放。不合格物料在不合格区存放,并及时移除。

物料应严格按照指导方法正确使用,宜遵循先进先出原则,应注意临近过效期产品的使用。物料的使用应记录,包括物料的名称、厂家、批号、适用范围、使用人、使用时间等信息。对过期物料应立即停止使用,并贴上“过期”标签放入过期报废物料区,上交物料管理员。确认报废的物料应分类按医疗废弃物或生活垃圾定期进行处理。对报废的物料,每个月底由物料管理员汇总,核实后交领导审批。

(六)信息管理系统

信息系统安全保护应符合 GB/T 22239—2019^[20]第 2 级别的要求。应有统一和完整的信息管理系统,用于样本信息的记录与存储,并满足安全性、可追溯、可检索的需求。应具备实用性与便捷性,并能联机获取联机帮助说明书、操作说明书、操作演示视频等供用户使用。

信息管理系统设计开发应具备个性化模块开发功能,确保系统能满足用户需求。同时信息管理系统应具备与外单位或组织的相关信息管理系统

进行数据共享、对接交互的功能。信息管理系统能够对捐赠者进行唯一编码管理,通过唯一编码来追溯该捐赠者样本在干细胞临床研究应用过程中的全部信息,包括捐赠者基本信息、样本类型、采集信息、交接信息、生产过程参数、细胞质控审核节点参数、细胞放行参数和细胞临床研究进展等。涉及受试者的隐私信息需进行脱敏处理。信息管理系统应记录研究过程中所有关键操作,包括但不限于操作内容、操作时间、操作人,可按时间进行检索,并支持批量导出功能。

四、过程要求

(一)通则

样本的采集、制备、质检、入库、存储、出库、运输等过程应制定相应的操作标准及管理规范,在符合《药品生产质量管理规范》^[7]的基础上严格执行相关标准及规范,并执行捐赠者评估标准,通过筛查既往病史、家族史、传染病报告等,必要时还应包括出入疫区等其他情况的报告及样本检测,进行干细胞捐赠者的评估,以预防传染性疾病和明确的遗传性疾病通过干细胞制剂进行传播。

(二)采集

应针对不同样本制定相应的采集方法和制备流程。

1. 脐带采集:新生儿分娩后,立即进行脐带采集操作。采用生理盐水将脐带清洗干净,并结扎两端。将大于 15 cm 长度的脐带,转移至含有保存液的无菌转运箱、转运瓶或转运袋,并密封包装贴上标识码,于 2~8 °C 条件暂存。

2. 脂肪采集:在手术室无菌环境下取出无菌采集袋或无菌采集瓶和一次性无菌采集管,并核实其上粘贴带有捐赠者信息的标签。进行脂肪采集手术,采集脂肪 100 ml 临时保存于 2~8 °C 环境,并抽取捐赠者静脉血 5 ml。将采集好的脂肪组织和一次性无菌采血管放入转运盒中,并密封包装贴上标识码,于 2~8 °C 条件暂存。

3. 胎盘采集:新生儿娩出,胎盘完全分离后,用生理盐水充分清洗胎盘,再用 75% 的医用乙醇快速冲洗表面。然后迅速将胎盘组织放入采集盒中,再加入保存液予以完全浸润,并密封包装贴上标识码,于 2~8 °C 条件暂存。

4. 牙髓采集:乳牙采集要求 5~12 岁二级松动乳牙、恒牙采集年龄要求不超过 22 岁,无牙周病变、无严重龋齿(未接受过根管治疗)。采集前清洁口腔,并用棉球擦拭牙齿四周进行消毒。牙齿采集

应保持牙体完整无破碎,置于无菌采集盒中,加入保存液将牙体全部浸没,并密封包装贴上标识码,于 2~8℃ 条件暂存。

5. 羊膜采集:羊膜采集要求产妇孕龄需 ≥ 35 周且 $\leq 39^{+4}$ 周。羊膜应在离体 24 h 内进行处理,用生理盐水清洗胎盘,将羊膜剥离胎盘表面,除去羊膜表面的血渍。迅速将羊膜放入采集盒中,再加入保存液予以完全浸润,并密封包装贴上标识码,于 2~8℃ 条件暂存。

(三) 制备

应对干细胞产品制备的全过程建立相应的工艺规范和流程,包括干细胞的分离、传代、换液、收获与分装等操作。

1. 细胞分离:(1)脐带间充质干细胞分离,将新鲜采集的脐带在 24 h 内进行处理,剥离出华通胶后,用组织块培养法或酶消化法等方法进行培养,分离出原代细胞。原代细胞收集完成后,置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养。(2)脂肪间充质干细胞分离,脂肪组织采集后应在 48 h 内进行操作。通过胶原酶消化法,加入脂肪组织消化液后置于 37℃ 恒温摇床内振荡消化。收集消化后的细胞,置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养。(3)胎盘间充质干细胞分离,去除胎盘表面组织,剪去脐带近端的胎盘组织,清洗干净,通过酶消化法分离胎盘间充质干细胞,置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中进行培养。(4)骨髓间充质干细胞分离,完整剥离牙齿样本中的骨髓,以酶消化法分离骨髓间充质干细胞,置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中进行培养。(5)羊膜上皮间充质干细胞分离,去除羊膜表面的杂质(血液、保存液),清洗后用胰蛋白酶消化法消化,收集羊膜细胞,清洗并计数,加入培养基置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中进行培养。

2. 换液:为保证干细胞生长所必需的营养水平以及消除代谢产生的毒害作用,应结合细胞所处环境稳定性综合考虑是否进行换液,并严格把控质量。一般首次换液需要镜下观察到原代细胞完全贴壁和延展后方可进行,一般在原代细胞培养的第 4 天前后进行。

3. 传代:细胞融合度是作为细胞是否可以进行传代操作的判定标准。当原代细胞融合度达到 80% 时,即可进行传代操作。应根据干细胞的特性和制备工艺,在不同阶段制定相应过程控制项目和质量标准,须有明确的细胞鉴别特征,保证无外源污染。

4. 收获与分类:应制定适宜的操作工艺进行细

胞的收获,一般采用酶消化法将贴壁细胞消化吹散,再用终止剂终止消化,离心收集,并按照所需冻存量进行分装即可。

(四) 冻存

冻存操作应遵循程序降温原则,并在液氮环境中进行保存。冻存细胞应做好标识,包括但不限于细胞类型、批号、代次、操作人员、冻存日期等信息,并具有唯一标识码。

(五) 质检

质量检测标准参照现行版《中华人民共和国药典》^[21]生物制品相关规定或经过验证自行建立的方法进行检测。间充质干细胞质检应包括准入检验、质量检验、放行检验以及复核检验四部分。

1. 准入检验:应制定准入检验的项目和标准,包括但不限于供体筛查如人源特定病毒(HIV、HBV、HCV、TP 等)和捐赠者健康情况调查表以充分评估引入遗传性疾病的风险。

2. 质量检验:应包括但不限于无菌和支原体检测,细胞形态、细胞活率、内毒素、细胞纯度和均一性、成瘤性、细胞内源外源致病性因子检测,分化潜能检测,免疫调节能力检测等。

3. 放行检验:主要包括细胞计数和活率检测,无菌检测,支原体检测,内毒素检测等。

4. 复核检验:在临床研究之前,应由权威检验机构进行干细胞制剂的质量复核,并出具检验报告。

(六) 入库

入库应明确细胞入库标准,包括但不限于标识符唯一、可追溯、质量合格,并设立独立的待检区,存放未完成检测的细胞。入库过程中应采用双人审核制,由质量管理部门和样本管理部门核对细胞信息及相关材料,核实无误后由质量管理部门负责人放行入库。应建立细胞让步入库制度,遇特殊情况,如珍贵来源细胞、紧急需求细胞等,细胞安全性指标正常,功能性指标未达到入库标准可让步接收。入库过程中的温度应不高于待检区的温度,操作人员佩戴相应的防护器具,并记录入库的时长和温度。

(七) 存储

细胞存储温度应低于-150℃,备用存储量应不低于全部存储量的 10%。应设有独立的存储区域。让步入库细胞包装上明确标注,避免交叉污染和不当分配。应建立库存核查制度,至少每年核查 1 次。核查的数量应不低于当年入库数量的 1%,并配置监控系统,对设备内的温度进行实时的监控和记录,当出现温度异常时,应发送报警提示。同时

建立巡查制度,至少每天对存储设备、环境、监控设备进行巡查。应根据样本的存储周期建立质量抽检制度,根据抽检情况对每类样本的存储稳定性进行评估。对出现抽检不合格的应进行质量分析和溯源调查,并形成完整的调查报告。

(八)出库

出库应建立出库审批制度,应至少通过项目负责人、质量管理部门负责人、临床研究机构办公室负责人和细胞库负责人的审批方可出库。如涉及自体储户的细胞产品,还应得到自体储户的确认后方可出库。出库应采用双人审核制,由质量管理部门和样本管理部门审核出库申请、审批记录、放行报告、标识符、数量等,并由质量管理部门负责人放行出库。应建立让步出库制度,由部门负责人负责审批。如细胞未达到放行标准,应提前告知申请方,并签署知情同意后方可出库。细胞出库应选择合适的容器,应在干冰或液氮中保存直到包装。从液氮罐中取出样本时应采取适当的安全防护措施,佩戴液氮防护器具,并记录出库的时长和温度。

(九)运输

运输应采用经过验证的运输方式,专人专车,规划路线,预估时间,避免通过X线设备检查;同时制定应急方案应对突发情况,确保细胞样本在规定时间内送达。应采用冷链运输,并配置监控系统,对设备内的温度进行实时的监控和记录,当出现温度异常时,应发送报警提示。应采用经过验证的转移容器(防漏、抗震、抗压)和包装方法以满足细胞运输的质量要求。应有专人维护冷链设施设备并建立记录和档案。运输过程中可能存在难以避免的短暂脱冷链时间,应依据脱冷链时间和温度对样本质量的影响进行相关研究,确定可允许的脱冷链时间和可接受的温度限度。

五、管理要求

(一)质量控制管理

资源库应建立、成文并实施质量控制程序,规定覆盖间充质干细胞全链条的质量控制活动,并包括符合既定规范的质量控制准则,并按既定的时间间隔执行。资源库应保留质量控制活动和结果的信息记录。应分析质量控制数据,定期分析质量控制结果的趋势。当有明确要求时,资源库应向捐赠者、接受者、使用者提供质量控制结果。

(二)数据的质量控制

数据的质量控制应确定能够影响细胞质量的关键数据,建立、成文、并实施质量控制程序。应明

确质量控制实施的类型和频率,注重数据的准确性、完整性、一致性和可追溯性。

(三)样本的质量评估

应建立质量控制体系,监控和评估样本的质量。采集处理与标准流程不一致时,应评估样本质量的变化,根据具体情况调整质量级别。样本质量评估的人员应是独立的、有经验的或者是经过专业培训的,其评估结果应公开给研究使用者,允许他们判断样本质量是否能用于特定的研究。

(四)安全管理

环境应符合 GB/T 37864—2019^[19]以及本文件资源要求。应配备工作区温度、湿度以及氧浓度监测系统,且应定期进行检修和维护。该系统应接入冷链网络,同时定期监测环境微生物安全情况。应配备安保措施,包括门禁、监控以及人员出入规章制度等措施。

设施设备应符合 GB/T 37864—2019^[19]的规定,并配备足够数量的备用设备。定期对设施设备进行监测、维护保养,对直接影响干细胞质量的设施设备进行实时监测。所有存储设备应接入冷链系统,并定期巡检设施设备运行情况。

资源库应建立严格的生物安全及危害性评估方案、生物安全审查制度及生物安全事故应急预案。应建立详细的样本接收程序,样本在接收时的状况应符合本文件过程要求。工作人员应定期接受生物安全培训,并接种有关疫苗,定期检查免疫水平。样本操作中产生的废弃耗材、废液等,应按照医疗废弃物进行无害化处理。

(五)样本安全

工作人员应接受应对突发状况的培训,并定期进行演练。对样本所涉及的所有工作流程应有所规划,包括但不限于:知情同意流程、样本采集流程、样本制备流程、样本质控流程、样本存储流程、样本发放流程、样本转运流程、样本销毁流程等。样本在所有工作环节中的情况应详细记录并可追溯。应定期检查样本质量,评价各操作环节对样本质量的影响,及时找出影响样本质量的不良因素并改进。

(六)信息安全

信息安全应符合 GB/T 20269—2006^[22]的规定。应具备安全管理体系,由权限管理、日志管理、安全机制构成,既要实现信息资源合理共享,又能满足信息的保护和隔离;各类用户按预先审批设置的对应权限进行操作。所有数据和修改均具有可追

溯性。所有数据(除纸质原件)集中存储于服务器并应定期维护和备份,以应对信息和数据意外损坏,及时进行异地备份和历史备份。数据备份应符合 GB/T 29765—2021^[23]的规定。信息管理系统应建立安全保障,防止黑客入侵、计算机病毒传播、数据损坏等意外情况。网络安全应符合 GB/T 25068.1—2020^[24]和 GB/T 25068.2—2020^[25]的规定。

执笔者(按贡献大小排序):刘中民(同济大学附属东方医院 国家干细胞转化资源库)、康九红(国家干细胞转化资源库)、赵庆辉(同济大学附属东方医院 国家干细胞转化资源库)、徐增光(同济大学附属东方医院 国家干细胞转化资源库)、汤红明(同济大学附属东方医院 国家干细胞转化资源库)、贾文文(同济大学附属东方医院 国家干细胞转化资源库)、张小燕(生物芯片上海国家工程研究中心)、周君梅(上海交通大学医学院附属儿童医院)、康晓楠(上海交通大学医学院附属仁济医院)、陈欢(上海市第一人民医院)、赵鸿莲(上海原天生物科技有限公司)、刘雷(复旦大学)、唐万(上海唐颐信息技术有限公司)、王晓明(上海安集协康生物技术股份有限公司)、朱涛(大连摩格生物科技有限公司)、刘琴(上海赛傲生物技术股份有限公司)、许啸(同济大学附属东方医院 国家干细胞转化资源库)、黎李平(同济大学附属东方医院 国家干细胞转化资源库)、鲍贝耳(同济大学附属东方医院 国家干细胞转化资源库)、白志慧(同济大学附属东方医院 国家干细胞转化资源库)、何斌(同济大学附属东方医院 国家干细胞转化资源库)

评审专家(按姓氏笔画排序):王福生(解放军总医院第五医学中心)、王瑞丹(国家科技基础条件平台中心)、田卫东(口腔再生医学国家地方联合工程实验室)、吕京(原中国合格评定国家认可中心技术处)、朱剑虹(复旦大学附属华山医院)、吴祖泽(军事医学研究院)、赵秀梅(中国研究型医院学会临床数据与样本资源库专业委员会)、郇恒骏(全国生物样本标准化技术委员会)、钱碧云(上海申康医院发展中心临床研究促进发展中心)

利益冲突 所有作者均声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则(试行)[EB/OL]. [2024-7-15]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1dfacaa7804aca84d648edb83b10c40b>.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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)[EB/OL]. [2024-7-15]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f82a0fee1e625a1a3834a93cee3836c7>.
- [3] 中国共产党中央委员会办公厅, 中华人民共和国国务院办公厅. 进一步完善医疗卫生服务体系的意见[EB/OL]. [2024-7-15]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2023/content_5750620.htm.
- [4] 赫尔辛基宣言[J]. 中国护理管理, 2018,18(10):1405.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)[EB/OL]. [2024-7-15]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdzyzIdCODE=452c529b299638297210fe4a1294eb31>.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家市场监督管理总局. 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)[EB/OL]. [2024-7-15]. <http://www.xingguo.gov.cn/xgxxgk/xg76723/201508/d65429f4a52a483297bf5e96f7d06a7a.shtml>.
- [7] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范[EB/OL]. [2024-7-15]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_1907093.htm.
- [8] 国家卫生健康委员会, 国家市场监督管理总局. 干细胞临床研究管理办法(试行)[EB/OL]. [2024-7-15]. <https://research.bjmu.edu.cn/docs/2023-09/3f26e42b774b44878ea27bf73ba51e9e.pdf>.
- [9] 周红梅, 徐绍坤. 细胞治疗服务标准(第9版)[J]. 中国研究型医院, 2020, 7(5):14-48. DOI:10.19450/j.cnki.jcrh.2020.05.004.
- [10] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. GB 50591—2010, 洁净室施工及验收规范[S]. 北京: 中国建筑工业出版社, 2010.
- [11] 全国消防标准化技术委员会建筑消防安全工程分技术委员会. GB/T 31540.4—2015, 消防安全工程指南第4部分: 探测、启动和灭火. 北京: 中国标准出版社, 2015.
- [12] 全国消防标准化技术委员会. GB 15630—1995, 消防安全标志设置要求[S]. 北京: 中国计划出版社, 1995.
- [13] 中华人民共和国住房和城乡建设部. GB 50243—2016, 通风与空调工程施工质量验收规范[S]. 北京: 中国计划出版社, 2016.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. GB/T 18883—2022, 室内空气质量标准[S]. 北京: 中国标准出版社, 2022.
- [15] 全国认证认可标准化技术委员会. GB 19489—2008, 实验室生物安全通用要求[S]. 北京: 中国标准出版社, 2008.
- [16] 中华人民共和国住房和城乡建设部. GB 50052—2009, 供配电系统设计规范[S]. 北京: 中国计划出版社, 2009.
- [17] 中华人民共和国住房和城乡建设部. GB 50015—2019, 建筑给水排水设计标准[S]. 北京: 中国建筑工业出版社, 2019.
- [18] 全国锅炉压力容器标准化技术委员会. GB/T 5458—2012, 液氮生物容器[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [19] 全国生物样本标准化技术委员会. GB/T 37864, 生物样本库质量和能力通用要求[S]. 北京: 中国建筑工业出版社, 2019.
- [20] 全国信息安全标准化技术委员会. GB/T 22239—2019, 信息安全技术网络安全等级保护基本要求[S]. 北京: 中国质检出版社, 2019.
- [21] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [22] 全国信息安全标准化技术委员会. GB/T 20269—2006, 信息安全技术信息系统安全管理要求[S]. 北京: 中国标准出版社, 2006.
- [23] 全国信息安全标准化技术委员会. GB/T 29765—2021, 信息安全技术数据备份与恢复产品技术要求与测试评价方法[S]. 北京: 中国标准出版社, 2021.
- [24] 全国信息安全标准化技术委员会. GB/T 25068.1—2020, 信息技术 安全技术 网络安全 第1部分: 综述和概念[S]. 北京: 中国标准出版社, 2020.
- [25] 全国信息安全标准化技术委员会. GB/T 25068.2—2020, 信息技术 安全技术 网络安全 第2部分: 网络安全设计和实现指南[S]. 北京: 中国标准出版社, 2020.