

国内外典型干细胞资源库对比及临床转化研究

肖宇锋 杜 慧 张 玟

摘 要 本文旨在系统梳理国内外经典干细胞资源库,明确欧美干细胞平台的保藏现状、先进经验、服务模式以及临床转化态势。采用文献调研法、网络调研法和文献计量等方法,对保藏的细胞资源类型、提供的服务以及临床转化情况进行了对比。对我国干细胞资源平台在管理、服务、临床转化和监管方面提出策略建议;建议拓展干细胞检测与储藏服务,加强产学研合作,促进临床转化,提供可供外界检索和浏览的干细胞资源平台,并借鉴欧美对干细胞产品的分级分类监管模式。

关键词 干细胞 临床转化 细胞资源 服务模式 监管

中图分类号 R329.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2025.03.036

干细胞(stem cell)是在生物个体的生长和发育中的原始细胞,是能够不断的自我更新(self-renewal)的细胞群体^[1]。人类胚胎干细胞(human embryonic stem cells, hES)于1998年首次获得,人类诱导的多能干细胞最初于2007年被发现,人类胚胎干细胞的第1次临床试验始于2009年^[2]。干细胞因其具有自我更新和多向分化的能力,能够在适当条件下转化为身体内几乎所有的细胞类型,这使得它们在治疗多种顽疾时展现出巨大的潜力,成为再生医学研究的基础,进而成为研究胚层特化和器官形成、药物筛选和细胞治疗的很好的科学工具。

除商用干细胞平台外,各国相继成立了由大学或科研机构主导的干细胞存储/研究平台,对国内外典型研究平台的资源、服务模式、临床转化的比较总结有利于促进我国干细胞平台的发展和提高,推动我国相关政策法规的完善,加快干细胞研究成果临床应用的步伐。目前发表的相关研究多从各国干细胞监管政策、各国干细胞库概述、干细胞科研机构发文计量等角度开展,尚未见对国内外典型干细胞库所保藏的细胞资源类型、提供的服务以及临床转化情况进行详细对比分析的研究^[3-6]。

本文采用文献调研法、网络调研法和文献计量等方法,旨在系统梳理国内外经典干细胞资源库,对保藏的细胞资源类型、提供的服务以及临床转化情况进行了横向对比,明确欧美干细胞平台的保藏现状、先进经

验、服务模式以及临床转化态势,对我国干细胞资源平台在管理、服务、临床转化和监管方面提出策略建议。

一、主要干细胞平台概览

1. 美国科里尔医学研究所:科里尔医学研究所(Coriell Institute for Medical Research, Coriell)于1953年创立^[7,8]。Coriell生物样本库是美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)1960年认可的首批两个官方细胞库之一。Coriell管理NIH各研究所资助的细胞库,包括国家综合医学科学研究所的人类遗传细胞库,国家神经疾病和中风研究所人类遗传资源中心所拥有的细胞系、DNA等资源,国家衰老研究所支持的NIA衰老细胞库^[9]。

2. 美国WiCell干细胞库:为了解决hES资源难以获取的问题,1999年威斯康星大学麦迪逊分校建立了非营利组织WiCell,旨在推动干细胞技术的发展^[10]。WiCell的使命是推广细胞库和表征方面的最佳实践,并提供高质量的材料和测试服务,支持再生医学、细胞和基因治疗,以推进威斯康星大学麦迪逊分校和全球的干细胞研究和临床应用。

3. 加利福尼亚州再生医学研究所:加州干细胞机构成立于2004年,加州投入30亿美元创建了加州再生医学研究所(California Institute for Regenerative Medicine, CIRM),以资助该州的干细胞研究^[11]。CIRM的使命是加速干细胞治疗,为医疗需求未得到满足的患者提供干细胞治疗^[12]。2015年,该机构推出了CIRM 2.0——对该机构运作方式的彻底改革,引入了更快、更高效的系统和程序,更加注重速度、合作伙伴关系和患者^[13]。通过2013年创建的CIRM Alpha干细胞诊所网络,CIRM进行一系列高质量的干细胞临床试验,涵盖了从发现到转化和临床试验的

基金项目:中国工程科技知识中心建设项目(CKCEST-2023-1-15)

作者单位:100005 北京,中国医学科学院医学信息研究所/图书馆信息咨询部

通信作者:张玟,副研究馆员,电子邮箱:zhang.bin@imicams.ac.cn

所有内容^[14]。

4. 欧洲诱导多能干细胞库:欧洲诱导多能干细胞库(The European Bank for induced pluripotent Stem Cells, EBiSC)于2014年成立,用于存储、储存、质量控制(QC)和随后分发研究级人类诱导多能干细胞(Induced Pluripotent Stem Cells, iPSC)系,其核心目标是简化商业和非营利组织对高质量、与疾病相关的iPSC的访问,以便用于研究^[15]。EBiSC QA生产系统的基础结构基于DIN EN ISO9001:2015全面质量管理标准^[16]。

5. 国家干细胞资源库:国家干细胞资源库(原北京干细胞库)成立于2007年,是国家科技部和财政部批复的国家级科技资源共享服务平台,隶属于基础支撑与条件保障类国家科技创新基地^[17]。国家干细胞资源库主导发布了首个干细胞国际标准ISO 24603、首个人源干细胞国家标准GB/T 42466-2023。推动组建成立国家干细胞资源库创新联盟,同时以国家干细胞资源库为中心,联合英国、韩国、日本、法国等十几个国家的干细胞库,发起了国际干细胞库行动计划。

二、保藏细胞资源研究

1. iPSC是各平台保藏的最重要细胞资源:对比5大干细胞平台,iPSC是各平台均储存的最重要细胞资源。各平台所储存的iPSC细胞系数量分别是1554种(CIRM)、1426种(WiCell)、247种(Coriell)、952种(EBiSC)和3100种(国家干细胞资源库)。CIRM诱导多能干细胞库是iPSC的集合,由CIRM资助项目获得的组织样本产生,保藏样本包括肺部疾病、心脏病、神经系统疾病、眼部疾病、肝病、阿尔茨海默病等,使用CIRM搜索工具可浏览并筛选特定疾病和人群统计数据^[18]。该样本库可供研究人员公开访问,从而促进新药和治疗方法的发现和测试^[19]。

2. 各平台的iPSC资源各具特点:CIRM的iPSC的特点是经过了非整合游离重编程,样本库中的每个iPSC都可链接到源头去鉴定组织样本,同意书和商业许可证随时可用,可用于人群统计和临床数据;WiCell的iPSC样本的特点是,平台均可提供每种疾病模型对应的干细胞系,包括亚历山大病、肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默病等27种疾病模型;Coriell和EBiSC的共同特点是还能够提供基因编辑的iPSC。EBiSC能够提供多个使用CRISPR/Cas9技术进行基因编辑的同基因对照和敲除hiPSC细胞系。每个基因编辑品系都严格表征和质量控制测试。

3. 我国国家干细胞资源库和WiCell保藏有人胚

胎干细胞细胞系:在hES细胞系方面,我国国家干细胞资源库和WiCell保藏有hES细胞系和修饰的hES细胞系。我国国家干细胞资源库建立了我国首株临床级人胚干细胞系,研发了多巴胺神经前体细胞、间充质样细胞(M细胞)等多种临床级干细胞资源。WiCell的hES细胞系包括预先批准用于NIH和MRC资助的细胞系,并在hPSCreg注册用于欧盟的细胞系,现共有48种细胞系。

4. 我国国家干细胞资源库保藏资源丰富,但无可检索平台,不方便用户使用:与其他几个资源库比较,我国国家资源库资源保藏较为丰富,含iPSC细胞系及疾病模型iPSC细胞、hES细胞系、修饰的hES细胞、各种动物胚胎干细胞以及体细胞、间充质干细胞等。国家干细胞资源库保藏临床级细胞和科研用细胞,包括受精胚胎来源胚胎干细胞、孤雌胚胎来源胚胎干细胞、特定疾病胚胎干细胞、iPSC、特定疾病iPSC、修饰的胚胎干细胞等,细胞种类丰富,但无可检索平台,无法提供浏览检索,不方便用户使用(表1)。

三、平台服务架构

综合归纳5个平台提供服务,主要有iPSC相关服务、表观基因组服务、干细胞临床试验、分子生物学服务、干细胞储存服务及其他服务。技术培训和科普工作还是我国的国家干细胞资源库的服务特色,此外还能够提供样品采购服务。

1. iPSC相关服务是平台提供的最基础服务:iPSC相关服务是Coriell、WiCell和EBiSC平台都提供的服务项目。其中EBiSC的iPSC质量控制检测可按照行业标准表征和鉴定iPSC细胞系。EBiSC核心质量控制筛查包括:①细胞系鉴定;②金标准hPSC和自我更新标志物的表达;③生存能力;④染色体健康;⑤微生物学(每批都经过细菌、真菌、支原体和选定的人类病毒病原体筛查);⑥三系分化;⑦全基因组测序;⑧特异性分化测定。

2. Coriell综合各种测序服务提供个性化医疗服务:Coriell将各种测序服务综合汇总,提供个性化医疗合作组织服务(Coriell Personalized Medicine Collaborative, CPMC),该服务专注于个性化医疗领域的研究和实践,并且能够提供iPSC相关服务。迄今已与俄亥俄州立大学、宾夕法尼亚大学、约翰霍普金斯大学等达成合作,通过利用个体基因组信息来推动精准医疗的发展,即针对个人独特的遗传特征制定预防、诊断和治疗方案^[20-23]。

表 1 主要干细胞库细胞资源对比

细胞资源	细胞资源	Coriell	WiCell	CIRM	EBiSC	国家干细胞资源库
iPSC 细胞系	iPSC 细胞系	✓	✓	✓	✓	✓
	疾病模型 iPSC 细胞系	✓		✓		✓
	基因编辑的 iPSC	✓			✓	
	iPSC 衍生物神经元				✓	
胚胎干细胞细胞系	hES 细胞系		✓			✓
	修饰的 hES 细胞系		✓			✓
	动物胚胎干细胞	✓				✓
类器官		✓				
间充质干细胞					✓	
体细胞					✓	
特点		提供多个使用				
		CRISPR/Cas9	保藏了 hES 细胞系和修饰的 hES 细胞系	IPSC 样本数量最多	可提供 iPSC 衍生物神经元 (EBiSC-NEUR) 细胞	iPSC 细胞种类丰富,但无法提供浏览检索
		技术进行基因编辑的同基因对照和敲除 hiPSC 细胞系				

3. CIRM 通过干细胞诊疗网络积极开展临床试验服务;CIRM 的核心服务是为患者提供干细胞和基因细胞临床试验服务。CIRM 约 1/5 的支出用于支持临床试验,2011 年 5 月,CIRM 资助了首个临床试验,这也是首次对人类胚胎干细胞疗法进行人体测试^[24]。CIRM 资助的 CIRM Alpha 干细胞诊所网络专门为患者提供干细胞和基因细胞临床试验。该网络以患者为中心的临床试验具有最高的护理和研究标准;与开发创新干细胞和基因细胞疗法的学术和行业团队进行战略合作;利用资源来提高效率、加速和增加成功的机会;该网络支持由学术和行业赞助商进行的 CIRM 资助和非 CIRM 资助的临床试验(表 2)。

表 2 主要干细胞库提供服务对比

服务项目	子项	Coriell	WiCell	CIRM	EBiSC	国家干细胞资源库
iPSC 相关服务	iPSC 质控检测	✓	✓		✓	
	iPSC 基因编辑	✓			✓	
	iPSC 分化	✓			✓	
	iPSC 重编程	✓			✓	
表观基因组服务	表观遗传学分析	✓	✓			
	二代测序数据的生物信息学分析	✓	✓			
	单细胞 RNA 测序	✓				
干细胞临床试验	-			✓		
分子生物学服务	定制产品制剂	✓				
	物种鉴定测试	✓	✓			
	性别测定	✓				
	验证家族谱系	✓	✓			
	支原体筛查	✓	✓			
储存服务	建立公共和私人储存库以及独立的生物库	✓	✓		✓	
	细胞系、DNA 和其他生物材料的储存	✓	✓			
	存储库信息管理系统	✓				
其他	生物和药品储存	✓	✓			
	样本采集服务	✓				
	研究支持服务	✓				
	样品采购	✓	✓	✓	✓	✓
	技术培训					✓
	科普工作					✓
特点		提供的服务最全面	提供符合 GMP 标准的检测服务	专注干细胞临床试验服务	主要提供 iPSC 相关服务	技术培训和科普工作是服务特色

四、临床转化研究

临床试验是检验干细胞相关研究在人体内是否安全有效的重要环节。临床是推动医疗机构、科研院所与企业之间的合作,鼓励干细胞研究成果的产业化和市场化的关键一步。通过平台官网及检索美国临床试验数据库 CLINICAL TRIALS 和欧洲 EU CLINICAL TRIALS REGISTER 发现(检索时间:2024 年 4 月 1 日),CIRM 主持/参与 114 项临床试验,Coriell 参与 2 项临床试验,我国国家干细胞资源库主持/参与 3 项临床试验,WiCell 和 EBiSC 未检测到参与或资助临床试验。说明在临床转化方面,CIRM 已走在了世界前列。CIRM 共资助了 102 项临床试验,参与 12 项,共 114 项。其中大多在 I 期和 II 期(共 105 项),从涉及的疾病统计来看,恶性肿瘤、传染病、遗传类疾病占据临床试验的近一半数量。有 7 项进入 III 期临床试验,内容是自体造血细胞移植、人源无细胞血管作为血液透析导管的应用、肾移植受者的细胞免疫治疗等,纳入病例数最多达到 355 例(图 1)。

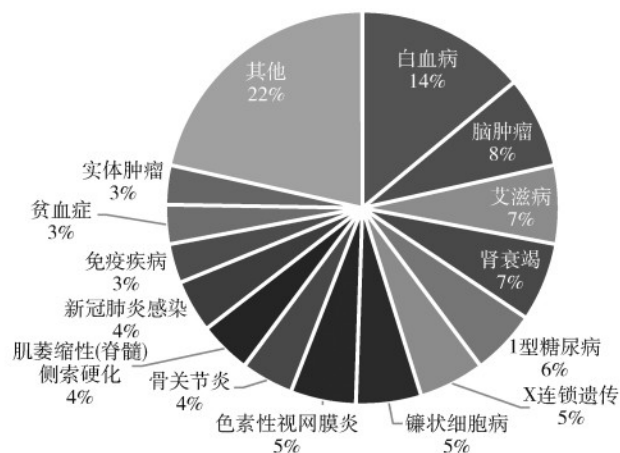


图 1 CIRM 临床试验涉及疾病占比

五、小结与建议

1. 拓展干细胞检测与储藏服务,满足社会需求:对比上述各机构所能提供的服务项目,Coriell 能够提供的服务最为丰富,包括 iPSC 的检测、基因编辑等,以及表观基因组服务、分子生物学服务、储存服务、研究支持服务等,干细胞临床试验是 CIRM 的特色服务,而我国国家干细胞库的特色服务则是技术培训和科普工作,在 iPSC 检测与储藏方面目前提供的服务较少,建议我国干细胞保藏机构在符合卫健委《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、中国医药生物技术协会《干细胞制剂制备质量管理自律规范》的前提下,能够尽量提供 iPSC 的检测、储藏

等服务,满足社会需求。

2. 加强产学研合作和数据共享,促进临床转化:为患者提供干细胞和基因细胞临床试验服务是 CIRM 的核心服务。CIRM 所提供的以患者为中心的临床试验具有最高的护理和研究标准,已主持/参与 114 项临床试验,其中有 7 项进入 III 期临床试验,恶性肿瘤、传染病、遗传类疾病占据临床试验的近一半数量。临床转化试验能够推动医学科技进步,为更多疾病提供新的治疗策略和手段,从而改善患者生活质量,尤其是罕见病;同时能够促进相关产业发展,如制药、生物技术、医疗器械等。而我国干细胞资源库目前主持/参与的临床转化试验还较少,这可能也与我国的干细胞监管政策有关。建议鼓励企业、高校、科研机构等加强合作,并重视资源与数据共享,信息汇总、分析和共享对于实现强大的统计研究至关重要^[25,26]。

3. 借鉴欧美对干细胞产品的分级分类监管模式:在干细胞监管方面,美国和欧盟对于干细胞的管理都是“单轨制”,美国将干细胞按照生物产品进行监管,欧盟将干细胞产品按先进治疗药物监管。中国的干细胞监管政策实行的是“双轨制”监管,即干细胞既可以作为药品由国家药监局监管,也可以作为医疗技术由国家卫生健康委员会监管^[27]。这种双轨制监管模式既确保了干细胞的安全性和有效性,又兼顾了其作为医疗技术的特殊性,并且我国的干细胞治疗项目审批程序严格,包括临床试验申请、伦理审查、以及药品注册等。建议我国借鉴欧美对于干细胞产品分级分类监管模式,对不同伦理风险类型探索建立分级分类、覆盖干细胞产品研发全过程的监管体系^[28,29]。

4. 提供可供外界检索和浏览的干细胞资源平台:根据官网信息,与上述国外机构保藏的干细胞相关资源比较,我国国家干细胞库保藏的干细胞资源比较丰富,在 iPSC 细胞系、人胚胎干细胞、疾病模型、小鼠胚胎干细胞、间充质干细胞和体细胞等方面涵盖较全,其他 4 个国外机构在这几方面都多少有所缺少,仅类器官、基因编辑的 iPSC 和 iPSC 衍生物神经元未有保藏。但上述国外机构均提供保藏资源的在线检索平台,我国国家干细胞库尚无检索平台,无法提供保藏细胞的检索和浏览,无法了解保藏细胞详情,以及在线提交需求等。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 1 Spencer HL, Slater SC, Rowlinson J, et al. A journey from basic stem cell discovery to clinical application: the case of adventitial pro-

- genitor cells[J]. *Regen Med*, 2015, 10(1): 39-47
- 2 Chapman AR. What can we learn from California Institute for Regenerative Medicine's first 50 clinical trials? [J]. *Regen Med*, 2019, 14(10): 899-903
- 3 陈云, 邹宜誼, 邵蓉, 等. 美国干细胞产业发展政策与监管及对我国的启示 [J]. *中国医药工业杂志*, 2018, 49(12): 1733-1741
- 4 常翰玉. 我国干细胞临床研究监管现状及对策研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2020
- 5 张乃心, 赵庆辉, 汤红明, 等. 临床生物样本库建设的思考 [J]. *中国研究型医院*, 2023, 10(1): 11-15
- 6 杨淑娇, 刘伟, 吴曙霞, 等. iPS 细胞领域中、美、日典型科研机构对比研究[J]. *中国医药生物技术*, 2018, 13(1): 81-86
- 7 Coriell. About coriell. [2024-02-01]. <https://www.coriell.org/1/About-Us/Our-History>
- 8 Editor in the field. The coriell institute for medical research[J]. *Nat Genet*, 2005, 37(1): 2
- 9 Shaman JA, Chernin PH, Megill SE. Coriell Life Sciences: empowering the most precise medical care for a healthier world[J]. *Pharmacogenomics*, 2022, 23(8): 457-462
- 10 Vogel G. Stem cells. Wisconsin to distribute embryonic cell lines[J]. *Science*, 2000, 287(5455): 948-949
- 11 Hall ZW. California dreaming? A new start for regenerative medicine in the Golden State. Interview with Dr. Zach Hall[J]. *Regen Med*, 2007, 2(1): 25-28
- 12 Collins LR, Shepard KA. CIRM tools and technologies: Breaking bottlenecks to the development of stem cell therapies[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(10): 1129-1136
- 13 McCormack K. Regen med california institute for regenerative medicine profile CIRM 2. 0[J]. *Regen Med*, 2016, 11(8): 759-762
- 14 Jamieson C, Millan MT, Creasey AA, *et al.* CIRM alpha stem cell clinics: collaboratively addressing regenerative medicine challenges [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(6): 801-805
- 15 Steeg R, Mueller SC, Mah N, *et al.* EBISC best practice: how to ensure optimal generation, qualification, and distribution of iPSC lines [J]. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(8): 1853-1867
- 16 O'Shea O, Steeg R, Chapman C, *et al.* Development and implementation of large-scale quality control for the European bank for induced Pluripotent Stem Cells [J]. *Stem Cell Res*, 2020, 45:

101773

- 17 国家干细胞资源库. 国家干细胞资源库简介. [2024-04-11]. <http://www.nscc.cn/gwym/jbkg/>
- 18 CIRM. iPSC Repository. [2024-02-02]. <https://www.cirm.ca.gov/researchers/ipsc-repository/>
- 19 CIRM. CIRM iPSC Lines. [2024-02-02]. <https://www.fujifilmci.com/search-cirm/>
- 20 Schmidlen TJ, Scheinfeldt L, Zhao Yang R, *et al.* Genetic knowledge among participants in the coriell personalized medicine collaborative [J]. *J Genet Couns*, 2016, 25(2): 385-394
- 21 Coriell personalized medicine collaborative. Welcome to the Coriell personalized medicine collaborative research study. [2024-04-02]. <https://cpmc.coriell.org/>
- 22 Delaney SK, Brenner R, Schmidlen TJ, *et al.* Precision Military Medicine: conducting a multi-site clinical utility study of genomic and lifestyle risk factors in the United States Air Force[J]. *NPJ Genom Med*, 2017, 2: 2
- 23 Davis KW, Roter DL, Schmidlen T, *et al.* Testing a best practices risk result format to communicate genetic risks [J]. *Patient Educ Couns*, 2021, 104(5): 936-943
- 24 Chapman AR. What can we learn from California Institute for Regenerative Medicine's first 50 clinical trials? [J]. *Regen Med*, 2019, 14(10): 899-903
- 25 Lomax GP, Dewitt ND, Millan MT, *et al.* How California Institute for Regenerative Medicine research programs support science and regulatory policy[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3(6): 673-674
- 26 Mah N, Kurtz A, Fuhr A, *et al.* The management of data for the banking, qualification, and distribution of induced pluripotent stem cells: lessons learned from the european bank for induced pluripotent stem cells[J]. *Cells*, 2023, 12(23): 2756
- 27 国家卫生和计划生育委员会科技教育司. 关于加强干细胞临床研究备案与监管工作的通知. [2017-04-06]. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s3581/201704/a575a03b6a774eada93527753ad6cc0c.shtml>
- 28 周萍, 李昂, 李欣, 等. 干细胞研究与临床应用的伦理规范与监管 [J]. *上海预防医学*, 2022, 34(10): 1053-1057

(收稿日期: 2024-04-03)

(修回日期: 2024-05-08)

(上接第 151 页)

- 16 Song Y, Wang M, Li Y, *et al.* The evaluation value of atherogenic index of plasma and high-sensitivity C-reactive protein for the degree of coronary artery lesion in premature coronary artery disease [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24(1): 410
- 17 Zhu Y, Yu Z, Xu R, *et al.* Associations of serum high-sensitivity C-reactive protein and prealbumin with coronary vessels stenosis determined by coronary angiography and heart failure in patients with myocardial infarction[J]. *J Med Biochem*, 2023, 42(1): 9-15
- 18 Vakhshoori M, Nemati S, Sabouhi S, *et al.* Prognostic impact of monocyte-to-lymphocyte ratio in coronary heart disease: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Int Med Res*, 2023, 51(10):

655701899

- 19 Li S, Chen H, Zhou L, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts coronary artery lesion severity and long-term cardiovascular mortality in patients with unstable angina pectoris[J]. *Acta Cardiol*, 2022, 77(8): 708-715
- 20 Sun K, Li YY, Jin J. A double-edged sword of immuno-microenvironment in cardiac homeostasis and injury repair[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 79
- 21 薛雅芝, 曾晓容, 林子祥, 等. C 反应蛋白高密度脂蛋白胆固醇比值、中性粒细胞淋巴细胞比值对冠心病的预测价值研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(25): 3194-3199

(收稿日期: 2024-10-15)

(修回日期: 2024-11-11)