

我国脐带血造血干细胞库法规贯彻的现状与思考

雒猛^{1,2} 王忠^{1,2} 张秀涛^{1,2} 高峰^{1,2} 赵清刚^{1,2} 刘金玲^{1,3}

【摘要】目的 分析我国脐带血造血干细胞库（以下称脐带血库）法规贯彻情况，并对国内脐带血库进一步完善法规标准提出改进建议。**方法** 通过文献检索、法律法规和技术文件的学习、与国际细胞治疗委员会（the foundation for the accreditation of cellular therapy, FACT）对标、脐带血库间交流与沟通、专家访谈等方法，了解国内脐带血库法规执行存在的问题，并分析其原因。**结果** 我国脐带血库经历近 20 年的发展，为临床患者治疗做出了巨大的贡献，但运行中存在法规滞后的情况，脐带血在运输、制备、检测、留样等环节存在法规不明确或缺少指导性标准文件。**结论** 我国脐带血库运行中存在需要提升的地方，需完善修改相关的法律法规，制定相关的脐带血标准，为临床提供质量可靠的脐带血。

【关键词】 脐带血造血干细胞库；脐带血；法律法规；质量标准；国外标准；脐血库规范

【中图分类号】 R331 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1674-9316 (2022) 13-0015-04

doi : 10.3969/j.issn.1674-9316.2022.13.004

Present Situation and Thinking on the Implementation of Regulations for Cord Blood Hematopoietic Stem Cell Bank in China

LUO Meng^{1,2} WANG Zhong^{1,2} ZHANG Xiutao^{1,2} GAO Feng^{1,2} ZHAO Qinggang^{1,2} LIU Jinling^{1,3} 1 Laboratory Center, Shandong Cord Blood Hematopoietic Stem Cell Bank, Ji'nan Shandong 250102, China; 2 Laboratory Center, Shandong Qilu Stem Cell Engineering Co. Ltd., Ji'nan Shandong 250102, China; 3 Office, Shandong Blood Center, Ji'nan Shandong 250013, China

【Abstract】Objective To analyze the implementation of the regulations for cord blood hematopoietic stem cell bank (hereinafter referred to as cord blood bank) in China, and put forward some suggestions for improving the establishment of unified and concrete standards of cord blood bank in China. **Methods** By means of literature search, study of laws, regulations and technical documents, benchmarking with the foundation for the accreditation of cellular therapy (FACT), exchange and communication among cord blood banks, and expert interviews, the existing problems in the implementation of domestic cord blood bank regulations were understood, and the causes were analyzed. **Results** After nearly 20 years' development, the cord blood banks in China have made great contributions

to the treatment of clinical patients. However, laws and regulations in cord bank operation are lagging behind, and there are unclear standards or lack of guidance documents in transportation, preparation, testing and sample retention of cord blood. **Conclusion** There is room for improvement in the operation of cord blood bank in China. It is necessary to improve relevant laws and regulations, formulate or revise relevant cord blood standards, and provide reliable cord blood for clinic.

【Keywords】 cord blood hematopoietic stem cell bank; cord blood; laws and regulations; quality standard; overseas standard; cord blood bank norms

脐带血是指与孕妇和新生儿血容量和血循环无关的，由新生儿脐带扎断后远端所采集的胎盘血。脐带血库是指以人体造血干细胞移植为目的，具有采集、处理、保存和提供造血干细胞的能力，并具有相当研究实力的特殊血站^[1-3]。1993 年，美国 Rubinstein 建立了世界上第一个脐带血库，此后脐带血库在全球快速兴起。据不完全统计，全球已建立超过 100 家公共脐带血库和 300 家的自体脐带血库^[4-5]。目前我国合法的脐带血库有北京、天津、山东、上海、四川、浙江、广东省 7 家脐带血库。脐带血的价值已由单纯移植向治疗早产儿脑损伤、神经后遗症、自身免疫性疾病、1 型糖尿病等多病种发展^[6-13]。目前脐带血库执行的法规和技术文件相对陈旧，脐带血库间执行国内标准与国际细胞治疗委员会（The Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy, FACT）有一定的差异，作为临床应用的上游环节，脐带血库需要一套通用的质量标准来把控脐带血的质量，以便更好地服务临床。

1 方法

1.1 文件检索

收集学习国内脐带血库相关的法律、标准、规定及技术规范；学习已发表的关于脐带血质量标准的文章。

1.2 与 FACT 对标

学习最新版的 FACT 标准，与国内相关标准进行对标。

作者单位：1 山东省脐带血造血干细胞库实验中心，山东 济南 250102；

2 山东省齐鲁干细胞工程有限公司实验中心，山东 济南

250102；3 山东省血液中心办公室，山东 济南 250013

通信作者：刘金玲

1.3 脐带血库间的交流

脐带血库间相应部门间进行工作交流与学习。

1.4 专家访谈

主要与临床医生沟通他们选择脐带血的标准及关注的重点事项。

2 结果

脐带血采集后,其运输、制备、检测等环节,主要存在以下几个方面的问题:

2.1 脐带血运输环节存在不完善的问题

2.1.1 脐带血运输温度缺少明确的指导文件 现行的《脐带血造血干细胞库管理办法》和《脐带血造血干细胞库技术规范(试行)》均未明确脐带血的运输温度^[1-2]。脐带血采集后,目前主要采用专业的冷链物流和自提的方式运送至脐带血库,运输温度控制在4~25℃之间,脐带血库存在运输温度掌握执行不一致的情况。

2.1.2 存在从采集到制备冷冻超时的现象 《脐带血造血干细胞库技术规范(试行)》中16.4中明确规定脐带血必须在采集后24h内进行制备和冷冻。鉴于脐带血库只能在本省区域内采血,受交通方式和地域等因素的影响,脐带血库要保证每份脐带血均在24h内完成从采集到制备、冷冻很难百分百的实现。FACT条款D3.2.6要求应在脐带血采集48h内开始对异体的脐带血样本进行冷冻保护。D3.2.7要求脐带血应在脐带血采集72h内开始对自体的脐带血样本进行冷冻保护,明显比国内时间延长很多。

2.1.3 检测样本的运输温度不符合规范的要求 脐带血库作为特殊的血站,按照最新版的《血站技术操作规范(2019)》的要求,进行了血筛四项和母血乙肝、丙肝和艾滋病毒的核酸检测^[14]。规范中2.15.6明确标注检测样本于2~8℃暂存和运输,而脐带血库用于传染病检测的血清学母血样本一般和脐带血同箱体于4~25℃运输。

2.2 脐带血制备与留样存在的问题

2.2.1 脐带血制备的方式相对落后 目前国内脐带血的制

备方式分为手工和全自动分离设备。自动化的设备能够准确计算压浆的量且便于体积的控制,因设备耗材的价格和分离效率原因,自动化的分离设备还未大面积的采用,而手工提取存在人员间的操作误差。

2.2.2 样本储存温度与国际标准比较阈值偏低 《脐带血造血干细胞库技术规范(试行)》21.5.1明确规定脐带血冷冻保存温度不应高于-135℃,高于此阈值,对脐带血细胞的质量有很大的影响,而最新版的FACT条款D6.5.1要求,脐带血样本应在-150℃或更低温度下储存。雏猛等^[15]曾报道,储存在液氮中的脐带血样本,20年后质量仍能满足临床的需要,至于国内与国际储存温度阈值(-150℃与-135℃)的差值对脐带血质量的影响有待研究。关于血浆样本的保存,《脐带血造血干细胞技术规范(试行)》19.1.1明确规定应在-18℃,而FACT条款D4.1.3.1要求血浆应在-70℃或更低温度下储存。目前国内大部分脐带血库采用-20℃保存检测样本,这种温度阈值差的要求,对检测样本结果影响有待评估。

2.3 脐带血的检测存在需要加强的环节

2.3.1 规范中检测项目不全面 《脐带血造血干细胞库技术规范(试行)》中未有传染病核酸检测的规定,脐带血作为特殊的血站,目前也开展了乙肝、丙肝和艾滋病毒的核酸检测,《血站技术操作规程(2019)》4.6.5.2中针对核酸样本4h离心分离血浆与分离胶进行了明确的规定,但脐带血库很难在现有的条件下实现核酸标本的及时离心。临床医生对脐带血的指标及检测项目要求不同,脐带血库为满足临床医生的需求,各脐带血库间的检测项目存在差别。比如,关于巨细胞病毒的检测,存在IgG和IgM的区别。规范中22.1针对脐带血HLA的分型需要检测HLA-A、B和DRB1 6个位点的低分检测,而脐带血库为更好地服务临床,目前开展HLA-A、B、C、DRB1和DQB1 10个位点的高分检测。

2.3.2 检测母血的标本缺少采集时间的指导 FACT中C5.6.1和D10.1均要求,应检测采集脐带血样本前(后)7d内的母亲样本进行传染病的检测。《脐带血造血干细胞技术规

范(试行)》22.1.2中要求进行母血的传染病检测,未有母血样本采集时间的规定,现实中存在产妇因突发状况等原因不能在规定时间内采母血的情况,至于后补母血的检测时间及结果,对脐带血的质量影响,需要制定相应的标准。

2.3.3 部分检测项目缺少指导标准 FACT针对脐带血的TNC和CD34均有明确的标准要求^[16]。《脐带血造血干细胞库技术规范(试行)》22.1中规定了每份脐带血均要进行有核细胞总数(total nucleated cell, TNC)、CFU-GM培养、CD34阳性细胞百分比或总数的检测,但未明确各指标的入库标准。

2.3.4 重要的质量指标应规定检测时间 检测时间的差异会导致检测结果的不一致,增加了临床医师选择合适脐带血的难度。如关于CD34⁺的检测,相同的样本采用绝对计数和相对计数,检测结果有一定的差异。刘瑞等^[17]曾报道,CD34⁺的检测数值一定时间内会随着检测样本放置时间的延长而增高,而提供给临床医师的检测报告没有说明样本从采集到检测的时间,这就增加了临床医师衡量CD34⁺指标的难度。

3 原因分析

3.1 《血站管理办法》关于特殊血站的管理条款不够明细

《血站管理办法》中关于特殊血站的条款远远不如一般血站的详细和具体,1999年原卫生部印发的《脐带血造血干细胞库管理办法(试行)》为2016年修订的《血站管理办法》的下位法规。2016年修订的《血站管理办法》虽然对脐带血库的设置、登记、执业、管理等作出了相关的规定,但对具体的执业要求比较含糊和笼统。如四十九条规定“脐带血造血干细胞库除遵循一般血站管理外,”还有针对特殊血站的规定,但是现行的《脐带血造血干细胞技术规范(试行)》与《血站技术操作规程(2019)》就传染病的检测项目存在差异,目前各脐带血库按照血站技术规范要求进行了传染病的核酸检测,但由于脐带血样本的特殊性,储存脐带血,检测母血与血站检测样本即为所需样本,两者存在差异。脐带血库检测项目在一般血站中是不要求进行检测的,如:血红蛋白的检测、CD34⁺检测等。因脐带血的特殊性,血型检测只能采用正定型,血型的

检测与血站检测也存在方法学的不同。

3.2 脐带血库法规体系不健全且缺乏配套标准

血站目前已建立了法律法规、规章规范和标准指南规程等标准化的法律法规体系。针对下游的细胞应用国家也出台了新版的法律法规、规范和指导手册等。现行的《脐带血造血干细胞管理办法(试行)》由原卫生部1999年颁布,《脐带血造血干细胞技术规范(试行)》是由原卫生部于2002年颁布的,且为试用版本。而反观欧美发达国家脐带血质量标准已多次改版更新,FACT从2006年开始,每2~3年更新修订脐带血的相关标准。近20年未修订的《脐带血造血干细胞库技术规范(试行)》已与发达国家及FACT存在一定的差距,不适应我国脐带血库的发展。

3.3 行业内交流少

目前的脐带血库是在规定的范围区域内采血,临床应用范围是面向全国,大部分脐带血库已加入中国输血协会、中国妇幼保健协会脐带血应用专委会,业务交流有机制,但管理、质量、业务等协同比较少。

4 建议

4.1 修改现有法规,适应行业发展趋势

《脐带血造血干细胞库管理办法(试行)》《脐带血造血干细胞库技术规范(试行)》分别于1999年10月1日与2002年8月29日开始施行,至今已经20多年未修订过,而其上位法规《血站管理办法》2006年试行,已经经过了3次修订,血站的技术操作规程也达到了每4年进行修订的常态。国家卫健委对脐带血库管理规划设置时间延长了1次后已经过去了1年,改革呼之欲出。20年来,我国脐带血采集储存数量已经达到200万例,在应用范围上研究的也更加广泛。脐带血作为干细胞的重要来源,也应该充分发挥细胞治疗的主导作用。建议卫生行政部门尽快组织修改《管理办法》和《技术规范》,以适应飞速发展的产业需求。

4.2 建立标准体系,作为技术规范的补充

《脐带血造血干细胞库技术规范(试行)》执行20多年来,脐带血库按照要求,建立健全了脐血质量管理体系,有的还通过了FACT、AABB等国际认证。但是目前只有这一部规范,

造成法律体系的不完善、规范规定不详尽的地方还有很多。而由于脐带血的特殊性,质量的过程控制至关重要,建议加强行业协作,建立国家标准或者行业标准,制定脐带血供者评估与筛查、知情同意、脐带血运输、制备与冷冻、脐带血出库等国家标准,以形成完整的法律法规体系,提升行业质量水平,提升整体治疗疾病的效果,同时给监管部门的日常监管提供依据。

4.3 完善交流机制,实现行业整体提升

脐带血库作为特殊血站,监管归属于卫健委血液处,在血液质量管理体系的建立、从业人员培训、检测与检验技术与技能的迭代更新等方面,在血站的带动下,共同进步,打下了扎实的基础。但由于在血液行业占比不高,对于其特殊性,缺少愿意带动整个行业的深耕者,在有些方面缺乏更深入的思考和研究。建议脐带血库利用协会等平台,针对行业面对的难点、公众的关注点、法规的盲点等问题,开展深入的交流探讨,共创共赢,为政府部门决策,为保护人民的生命健康,提供精准的专业参考。

4.4 建立信息平台,共享移植数据信息

根据脐带血库公开资料粗略统计,目前7个脐带血库库存200余万例,查询10余万次,临床应用2万多个,涉及病种几十个,临床应用已经得到医生和社会的广泛认可。建议结合《健康中国2030规划纲要》要求,开展脐带血应用大数据研究,建立脐带血存储及移植配型信息平台,每一份脐带血都可以查询追溯其采集运输、制备、病原检测、HLA检测、冷冻复核和复苏使用全过程,方便配型查询。建立临床应用大数据平台,建立临床应用标准和质量体系,纳入数据预评估及数据模型库。加强两个平台的资源整合和数据交汇,分析共享脐带血临床应用成果,利用脐带血资源造福患者。

4.5 加强脐带血的行业监管,确保依法依规执业

建议监管部门将室间质评等项目纳入血站管理,对脐带血库实验室质量指标进行统计分析,确保脐带血质量符合国家标准。同时,坚决查处未取得《血站执业许可证》的机构采集提供脐带血的医疗行为,对违法采集、提供、使用脐带血等违规行为予以严厉打击,依法处罚,保证临床用血的安全。

参考文献

- [1] 科技教育司. 卫生部关于印发《脐带血造血干细胞库管理办法》(试行)的通知: 卫科教发〔1999〕第247号[EB/OL]. (1999-05-26) [2022-04-20]. https://zwfw.nhc.gov.cn/kzx/zcfg/qdxzngxbskzsp_246/199905/t19990526_1353.html.
- [2] 卫生部办公厅. 关于下发《脐带血造血干细胞库技术规范(试行)》的通知: 卫办医发〔2002〕80号[EB/OL]. (2002-08-29) [2022-04-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3589/201308/5d4a071f3c4e714978d3ea1b2aa0c31.shtml?from=timeline>.
- [3] 卫生部. 关于印发《采供血机构设置规划指导原则》的通知: 卫医发〔2005〕500号[EB/OL]. (2005-12-16) [2022-04-20]. https://zwfw.nhc.gov.cn/kzx/zcfg/qdxzngxbskzsp_246/200512/t20051216_1354.html.
- [4] 喻昭蓉, 周琴, 张平西, 等. 我国脐带血造血干细胞库监管现状及对策[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(7): 768-770.
- [5] 石美君, 郝静. 脐带血储存的相关法律问题浅析[J]. 医学与哲学(人文社会医学版), 2011, 32(8): 52-54.
- [6] Gluckan E. Milestones in umbilical coed blood transplantation[J]. Blood Rev, 2011, 25(6): 255-259.
- [7] Forraz N, McGuckin CP. The umbilical cord: a rich and ethical stem cell source to advance regenerative medicine[J]. Cell Prolif, 2011, 44(Suppl 1): 60-69.
- [8] Berghlund Sofia, Magalhaes Isabelle, Gaballa Ahmed, et al. Advances in umbilical cord blood cell therapy: the present and the future[J]. Expert Opin Biol Ther, 2017, 6(1): 691-699.
- [9] Peng Xirui, Song Juan, Li Bingbing, et al. Umbilical cord blood stem cell therapy in premature brain injury: opportunities and challenges[J]. J Neurosci Res, 2020, 2(1): 815-825.
- [10] 孙自敏. 脐血移植临床应用30年的回顾与展望[J]. 器官移植, 2020, 11(2): 199-203.
- [11] 刘茜, 叶山东. 干细胞治疗1型糖尿病的研究进展[J]. 安徽医学, 2017, 38(6): 816-818.
- [12] 王苹, 翟晓文. 脐带血干细胞移植治疗非恶性血液病进展[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2019, 9(4): 242-246.
- [13] 周新人, 王方, 云升皓, 等. 人脐带血干细胞治疗失代偿期酒精性肝硬化临床观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 232-233.
- [14] 卫生健康委. 血站技术操作规程(2019版): 国卫医函〔2019〕98号[S/OL]. (2019-08-20) [2022-04-20]. http://wjw.ezhou.gov.cn/bzgf/201908/t20190820_237803.html.
- [15] 雒猛, 王忠, 高峰, 等. 脐带血造血干细胞-196℃保存20年后质量分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(10): 1410-1412.
- [16] FACT. International Standards for Cord Blood Collection, Banking, and Release for Administration (Seventh Edition) [S]. 2020-01-15.
- [17] 刘瑞, 王凯, 雒猛, 等. 放置时间对脐带血质量的影响[J]. 中国城乡企业卫生, 2020, 35(10): 13-16.