

DOI: 10.13376/j.cblls/2016120

文章编号: 1004-0374(2016)08-0895-07



王柳, 博士, 中国科学院动物研究所副研究员, 硕士研究生导师。主要从事临床级干细胞的分离、培养和建系的研究, 以及临床级干细胞规模化分化获得功能细胞的研究, 并建立临床级干细胞库。研究结果发表在 *Nature*、*Cell Research*、*Stem Cell Research* 等刊物上, 申请、获得干细胞及重编程相关的发明专利 6 项, 科研成果先后获国家科技进步奖二等奖和中国科学院杰出科技成就奖(集体奖, 主要完成者)。今后的研究重点: 临床级别干细胞及其分化细胞的标准化评估体系及临床研究。

临床级干细胞库及干细胞制剂

祝贺, 郝捷, 周琪, 王柳*

(中国科学院动物研究所, 干细胞与生殖生物学国家重点实验室, 北京 100101)

摘要: 干细胞为解决重大医学难题带来了希望, 现已开展多项干细胞治疗临床研究, 且获得了一定的疗效。干细胞制剂作为干细胞治疗产品, 在制备和应用过程中均需严格的操作和管理, 我国还处于干细胞临床转化起步阶段, 相关政策法规有待进一步细化。利用干细胞库进行干细胞制剂的标准化制备和应用已成为国际主流趋势。北京干细胞库在中国科学院“干细胞与再生医学研究”战略性先导科技专项支持下, 建立了中国首家临床级干细胞库和临床级胚胎干细胞系, 获得了一系列中国食品药品检定研究院的检验报告, 并开展了一些干细胞的临床研究。此外, 北京干细胞库参与了多项干细胞相关政策法规的制定。现将结合北京干细胞库的研究进展, 对临床级干细胞制剂的管理和临床级干细胞库的建设进行综述, 以期为我国干细胞研究领域的健康发展贡献一己之力。

关键词: 干细胞; 干细胞治疗; 干细胞制剂; 临床级; 干细胞库; 临床级干细胞

中图分类号: R318; R95 **文献标志码:** A

Clinical-grade stem cell bank and stem cell products

ZHU He, HAO Jie, ZHOU Qi, WANG Liu*

(State Key Laboratory of Stem Cell and Reproductive Biology, Institute of Zoology,
Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract: Stem cells have brought hopes for solving major medical difficulties, and a number of clinical studies on stem cell therapy have been conducted and some of them showed, to some extent, efficacy. As a type of stem cell therapeutic products, stem cell-based medicinal products shall be strictly manipulated and managed during preparation and application. Since we are still at the starting stage of clinical translation of stem cells, relevant policies and regulations in our country need further detailing. Utilizing stem cell bank to standardize the preparation and application of stem cell-based medicinal products has become international mainstream trends. Supported by

收稿日期: 2016-04-20

基金项目: 中国科学院“干细胞与再生医学研究”战略性先导科技专项(XDA01030506)

*通信作者: E-mail: wangliu@ioz.ac.cn; Tel: 010-64807858

the Strategic Priority Research Program of Chinese Academy of Sciences, Beijing stem cell bank has established the first clinical grade stem cell bank and clinical grade stem cell lines, obtained a series of Quality Inspection Reports issued by the National Institutes for Food and Drug Control, and carried out several clinical studies with stem cells. Moreover, Beijing stem cell bank participated in the formulation of a number of policies and regulations related to stem cells. In this paper, based on the research progress of Beijing stem cell bank, we will review the management of clinical-grade stem cell-based medicinal products and the construction of clinical-grade stem cell bank, hoping to make some contributions to the healthy development of stem cell research in our country.

Key words: stem cells; stem cell therapy; stem cell products; clinical-grade; stem cell bank

干细胞 (stem cells) 是一类具有自我更新和多向分化潜能的细胞群体, 在机体病损细胞、组织或器官的修复、重建或替代方面具有巨大潜能, 被认为是再生治疗中重要的“种子”细胞。干细胞制剂作为干细胞治疗产品, 有望成为继药物、医疗器械之后的第三类疾病治疗产品^[1], 并可能在一些现有治疗手段无法治愈的疾病中发挥更好的效果。

目前, 国内外开展了许多干细胞相关的临床研究^[2-8]。对美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 临床试验网站 (<https://clinicaltrials.gov>) 的检索发现, 已开展了 5 300 余项干细胞相关临床研究。目前已有 9 种干细胞产品获得批准上市。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是在临床试验中应用最为广泛的细胞类型, 目前已开展移植物抗宿主疾病 (GVHD)^[2]、克罗恩病 (CD)^[8]、多发性硬化症 (MS)^[6]、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)^[7] 等疾病的临床试验, 并取得了一定疗效。其他类型的成体干细胞, 如造血干细胞、神经干细胞、角膜缘干细胞, 也均在临床试验中占有一席之地。2010 年, 美国 Geron 公司获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准, 开展全球首例利用人胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs) 产品治疗的临床试验, 以评价该公司人 ESCs 产品 GRNOPCI 治疗脊髓损伤的疗效^[5]。随后, 美国 Ocata 公司 (原名 Advanced Cell Technology 公司) 于 2012 年获 FDA 批准, 开展了用人 ESCs 产品治疗老年黄斑病变的临床试验, 获得了安全性验证和部分疗效^[3-4, 9]。人 ESCs 相关制品的临床应用也备受重视。

目前美国及欧洲已建立较为完善的干细胞制剂制备和应用的指导原则。其中 FDA、欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMEA)、世界卫生组织 (World Health Organization, WHO)、国际协调会议 (International Conference on Harmonization, ICH)、美国国家科学院 (U.S. National Academy of Sciences)、国际干细胞研究学会 (International Society for Stem

Cell Research, ISSCR) 和国际干细胞组织 (International Stem cell Forum, ISCF), 均对干细胞制剂的材料捐赠、采购、检测、储存、临床前试验等方面进行了规范。例如, 美国 FDA 颁布了管理条款“Human cells and cellular-based products (HCT/PS)”。2015 年 8 月, 国家卫生和计划生育委员会以及国家食品药品监督管理局联合颁布了《干细胞临床研究管理办法 (试行)》和《干细胞制剂质量控制及临床研究指导原则 (试行)》(下文简称《指导原则》) 来规范我国干细胞制剂的临床研究, 以确保干细胞制剂临床应用的安全性和有效性。但《指导原则》还处于试行阶段, 有待进一步细化与完善。

由于大多数干细胞制剂需经过长期的制备和加工过程, 并可能长期存储, 所以利用干细胞库进行干细胞制剂的标准化生产和保存已成为当今国内外主流趋势。而干细胞库的主要职能包括建立临床级干细胞系, 促进干细胞的临床转化, 并为研究者们提供理论来源和高质量的细胞系。

北京干细胞库在中国科学院战略性先导科技专项“干细胞与再生医学研究”支持下, 建立了我国首家临床级干细胞库和临床级胚胎干细胞系, 获得了一系列中国食品药品检定研究院 (下文简称中检院) 对临床级干细胞的检验报告, 并开展了一些干细胞的临床研究。此外, 北京干细胞库还参与了多项国际和中国干细胞相关的政策法规的制定。本文将结合北京干细胞库在先导专项中的研究进展, 对临床级干细胞制剂的管理和临床级干细胞库的建设进行综述。

1 干细胞库

自建立了首个人类 ESCs 系以来, 国际各大科研院所相继成立干细胞库, 收集储存各类干细胞系。因而, 干细胞库作为宝贵的实验资源和遗传资源而备受重视。干细胞库作为干细胞研究和临床转化的核心机构, 旨在依照《药品生产质量管理规范》(GMP,

21 CFR 211) 为国际干细胞研究者和干细胞治疗提供高质量的种子细胞资源, 促进全球干细胞研究交流合作和干细胞制剂统一标准的质量体系制定^[10-11]。ISCF 于 2007 年发布的国际干细胞库倡议(The International Stem Cell Banking Initiative, ISCBI)^[12]和之后发布的指导文件^[13-15]为各个国家、地方政府、组织和企业之间的交流提供平台, 目的在于打造一个全球干细胞库网络, 促进干细胞研究和临床应用最佳实施标准的形成, 并推动建立各干细胞库的对话机制, 帮助新的干细胞库建立^[16]。

1.1 干细胞库的发展现状

自 2004 年第一个干细胞库在英国建立以来, 已有许多干细胞库依托不同政府或研究机构而建立, 如英国干细胞库和韩国 NIH 干细胞库, 它们是由政府部门建立, 在储存和制备干细胞制剂的同时还具有监管认证功能。研究者们可以将新建立的干细胞系在其干细胞库中进行认证与注册登记, 干细胞库对认证的干细胞评估出不同的应用范围, 如仅用于研究或可应用于临床。而美国威斯康辛大学的 Wicell 干细胞库和日本理化研究所的生物资源中心(RIKEN BioResource Center) 是依托于研究机构建立的干细胞库, 主要从事干细胞资源的储存和转让, 为干细胞研究者提供经过严格鉴定的标准细胞株, 以运用于干细胞相关研究或临床试验。此外, 还有许多干细胞库依照 GMP 标准直接制备临床级干细胞制剂, 进而应用于研究或者临床, 如新加坡干细胞库^[17]和澳大利亚 CytentiaTM^[16]。尽管干细胞库存在着多样性, 但他们具有的共同职能便是维护干细胞研究和临床应用的规范化, 为干细胞研究者提供帮助, 为干细胞研究的国际交流提供平台。尽管已经建立了多家干细胞库和多个干细胞系, 但 Jonlin^[18]报道现有的人 ESCs 系中, 包括在 NIH 中注册的人胚胎干细胞系, 许多不符合美国 FDA 的要求, 不能应用于临床。因此, 建立临床级人干细胞库是相关细胞产品进入临床的前提条件。

我国从国家层面建立了胚胎干细胞库和成体细胞库, 也发展了一大批细胞存储企业, 收集存储了大量细胞。这些细胞以高昂的成本存储于细胞库中, 未能得到良好的开发利用。与细胞库的广泛建立相悖的是, 社会对于细胞产品和细胞治疗的需求增加得不到满足。因此, 北京干细胞库着眼于解决基础研究成果和产业化、市场化中的瓶颈问题, 消除转化中的限速环节, 进行了一系列的研究, 促进干细胞的临床转化。

1.2 北京干细胞库

北京干细胞库是我国科技部于 2007 年最早建立的四个国家级干细胞库之一, 旨在为研究人员提供干细胞材料、信息和支持, 提高我国干细胞研究的影响力, 促进干细胞的临床转化。北京干细胞库积极参与国际和国内临床级干细胞库、临床级干细胞标准和管理办法的制定, 多次参与 ISSCR 和 ISCF 的会议和政策制定^[13, 19], 始终以促进国内外干细胞研究合作为职责, 多次举办国内外干细胞会议与干细胞技术培训, 促进了国内外干细胞研究的交流与合作。北京干细胞库已被纳入 ISCF, 干细胞库负责人周琪研究员担任 ISCF 主席。

北京干细胞库以建立临床级干细胞库和制备可应用于临床的临床级干细胞和功能细胞为宗旨。在“先导专项”的支持下, 北京干细胞库建立了符合 GMP 标准的细胞培养洁净室, 并通过了北京市药品检验所的检测, 率先建立了临床级干细胞库和国内首个临床级人 ESCs 系。北京干细胞库依照干细胞制剂制备和管理办法, 成功建立了符合国际临床级干细胞要求的无异源性污染、无饲养层培养的临床级人 ESCs 和组织来源的临床级成体干细胞。不仅达到了国际干细胞临床准入标准, 也已经通过了中检院的质量复核, 为干细胞的临床转化提供了可能和支撑。同时, 也建立了 DNA 非整合方式诱导 GMP 级人 iPSCs^[20]。

在今后的工作中, 北京干细胞库将不断扩大临床级人 ESCs 系储备, 扩展临床级人 ESCs 的配型范围, 以期实现覆盖全国 80% 以上汉族配型的人 ESCs 储备资源, 实现公共化的干细胞治疗。北京干细胞库还将不断优化干细胞制备体系, 为今后干细胞制剂的标准化、规模化生产奠定基础。

接下来, 本文将根据现有的政策法规和自身的建设经验, 从干细胞制剂的制备及质量控制、干细胞临床前试验和干细胞临床试验三个部分(图 1)对干细胞制剂的制备与管理进行概述。

2 干细胞制剂

干细胞制剂作为干细胞临床应用的产品, 主要包括人成体干细胞和多能干细胞。人成体干细胞包括各种组织来源的造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)、MSCs、神经干细胞(neural stem cells, NSCs)和各种类型的祖细胞。多能干细胞包括 ESCs 和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)。成体干细胞获取相对容易, 致癌风险低,

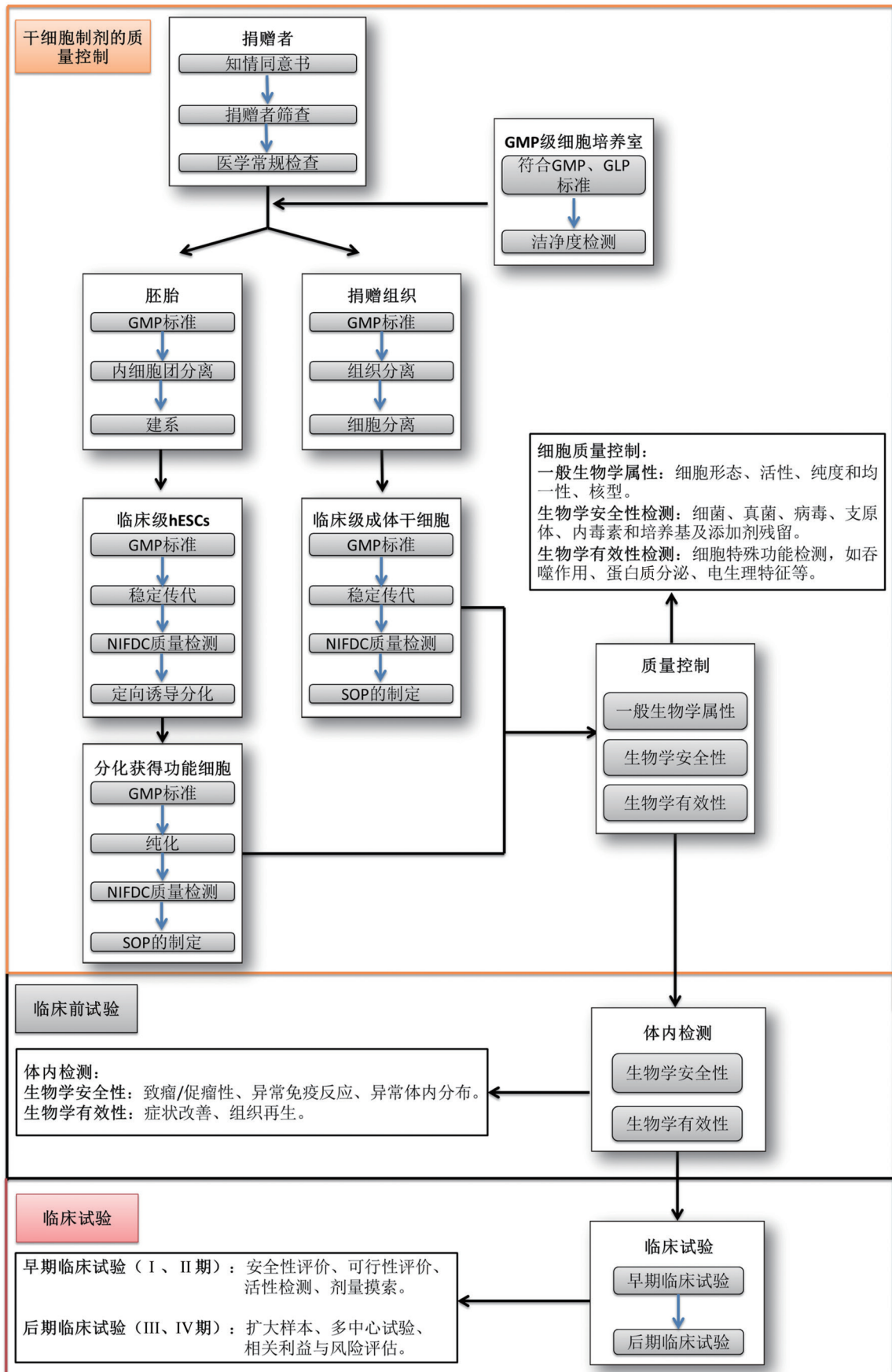


图1 干细胞制剂制备及检验流程

为目前研究比较多的干细胞治疗手段,但成体干细胞的体外扩增能力和分化潜能有限,限制了成体干细胞制剂的规模化生产和临床适应症的选择。ESCs具有体外无限扩增和分化为所有三胚层细胞的能力^[21],因此,人ESCs在临床转化中具有比成体干细胞更广泛的应用价值。因ESCs具有致瘤性,只能利用其诱导分化获得的细胞进行临床应用。由于ESCs来源的功能细胞的制备过程易于实现标准化,有利于干细胞制剂的规模化生产,并形成质量稳定的产品,因此ESCs来源的功能细胞是最具有成药潜能的细胞。干细胞制剂的应用需要经过组织材料的获得、干细胞的制备、体外细胞质量检测、体内动物实验评价和临床试验,且每一个过程都需要经过细胞质量、安全性和生物学效应等方面严格的检测,才能被称为干细胞制剂并应用于临床治疗。

2.1 干细胞制剂的制备与质量控制

干细胞来源于组织,因此需要符合伦理标准并经严格的筛查才能用于制备干细胞。根据“组织捐赠指南(Tissue Donor Guidance)”和FDA颁布的“*Informed Consent/Institutional Review Boards: 21 CFR Parts 50/56*”中的规定,组织捐赠物需满足:(1)捐赠者签署知情同意书;(2)所有的组织来源需获得伦理审批,且在使用前进行最低限度的操作;(3)对捐赠者的一般信息进行筛查,包括既往病史和家族病史等,获得的捐赠材料需要进行传染性病原和遗传疾病的检测,不得使用既往病史中患有严重传染病和家族史中有明确遗传性疾病的捐赠者作为异体干细胞来源(图1)。

干细胞制剂的制备环境需满足GMP标准中的《优良实验室规范》(GLP, 21 CFR Part 58)规定。干细胞制剂制备的所有过程中使用的耗材和试剂需符合GMP标准。尽可能避免使用动物源性或成分不明的试剂,禁止使用同种异体人血清或血浆,以确保干细胞制剂的质量。此外,还需制定详细的标准操作程序(standard operating procedures, SOPs),并定期审核与改进,以减少人为因素对干细胞制剂质量的影响(图1)。

为了确保干细胞制剂的安全性,需对获得的干细胞制剂进行质量控制。包括一般生物学属性、生物学安全性、生物学有效性的检测,以确保所获得的细胞特征与功能正常。一般生物学属性主要包括:细胞的活性和状态,纯度和均一性,细胞核型。生物学安全性检测主要包括:细菌、真菌、病毒、支原体、内毒素和培养基及添加剂残留(如激素、血清、

蛋白质等)的检测。生物有效性检测主要包括:细胞特殊功能的检测,如吞噬作用、蛋白质分泌功能、电生理特征等。但不同类型的细胞具有不同的功能特征,目前的检测标准主要依靠对相关研究的整理和总结,鲜有系统的、标准化的评价体系。

在先导专项的支持下,北京干细胞库与中检院共同制定了人ESCs、用于人ESCs建系的饲养层细胞、神经前体细胞(neural precursor cells, NPCs)和视网膜色素上皮细胞(retinal pigmented epithelium, RPE)等的检测标准,并提供了中国干细胞检验标准参照系。此外,在临床级人ESCs的基础上,针对我国人口的几类重大疾病建立了无动物源性的多种临床级功能细胞定向诱导分化体系,包括治疗神经退行性疾病和脊髓损伤等神经损伤的NPCs、治疗心脏疾病的心肌细胞、治疗肝病的肝细胞及治疗眼底疾病的RPE等。以上几类细胞均已完成干细胞制剂的质量检验,其中人ESCs来源的临床级NPCs和临床级RPE也已经通过了中检院的质量复核。这些临床级干细胞系的建立将为我国其他临床级干细胞系的制备和检验提供参考。今后,还将针对不同类型的功能细胞、不同类型的适应症,制定出更加精准的个性化检测体系,以确保功能性干细胞制剂的有效性。

2.2 干细胞制剂的临床前试验

为了确保临床试验的安全与有效,所有干细胞制剂均需要进行系统的临床前试验,为临床治疗方案的安全性和可行性提供依据^[22]。由于干细胞制剂的种类、来源和形式的差异性,不同类型的干细胞制剂需要制定不同的临床前研究方案。因此,临床前试验在实施前必须经过严格的独立同行评审及管理监督,以确保临床研究能满足科学和医学的要求^[19]。根据FDA颁布的“*Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products*”和我国《指导原则》的规定,干细胞制剂的临床前试验主要从生物安全性和有效性两方面进行评估。

生物安全性一般利用免疫缺陷动物进行毒理、免疫、细胞体内分布情况和致瘤性方面的检测^[23]。有效性检测需建立合适的疾病动物模型,系统地评估干细胞制剂的有效性,并为临床方案的制定提供依据,包括移植方式、细胞剂量和评价指标等。目前免疫缺陷动物主要是小动物,用大动物进行的临床前试验通常配合使用免疫抑制剂,以保证移植的人的细胞不被动物机体排斥。

在临床前试验方面,北京干细胞库开展了多项细胞治疗的动物疾病模型试验。其中,人 ESCs 来源的 NPCs 与中国科学院遗传与发育生物学研究所戴建武研究组的胶原材料相结合,在大鼠脊髓损伤模型上的初步研究结果显示,细胞移植组存活率显著提高,行为学 BBB 评分明显提高;人 ESCs 来源的临床级 NPCs 在帕金森猴模型上的研究结果显示,细胞移植是安全的,移植的细胞在体内存活并发挥功能,行为学评分降低,功能明显改善;人 ESCs 分化获得的心肌细胞与材料相结合,在大鼠心肌梗死模型上的移植治疗结果显示,细胞移植组左心室射血分数升高,左心室收缩功能明显改善,移植的细胞在心肌梗死大鼠体内存活。其他几类重大疾病的干细胞移植治疗疾病动物模型的试验也在进行中。临床前试验结果表明,这几种功能细胞移植动物体内是安全的,并有一定的功能。

2.3 干细胞制剂的临床试验

美国将干细胞临床研究主要归类为试验性新药或试验性设备 (21 CFR Parts 312 or 812)。根据 FDA 颁布的指导原则“Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products”,早期临床研究主要对干细胞制剂进行安全性评价,包括细胞剂量、可行性和活性评价。后期临床试验主要通过多中心、大样本的数据来进行长期的有效性评价和相关利益与风险评估,通过大量可信临床试验数据确定干细胞制剂是否能应用于临床。NIH 的临床试验网站 (<https://clinicaltrials.gov>) 数据显示,目前干细胞临床试验多处于早期临床阶段 (I 期或 II 期),很少有进入 III 期临床阶段^[24]。而且,干细胞临床试验结果多处于未公开状态。由于干细胞治疗相对于药物和手术治疗尚不成熟,临床结果的公开将有助于其他研究者更好地设计临床试验方案^[24]。

北京干细胞库已与多家医院合作开展干细胞临床研究,这些研究均经伦理审查批准,在 NIH 的临床试验网站 (<https://clinicaltrials.gov>) 注册,并按我国的《干细胞临床研究管理办法(试行)》进行。其中,北京干细胞库与中国科学院遗传发育研究所、南京鼓楼医院合作开展了世界首例利用异体间充质干细胞结合胶原膜材料修复瘢痕化子宫壁的临床研究,已成功使不孕患者受孕。北京干细胞库与第三军医大学附属西南医院开展了世界首例临床级人 ESCs 分化的 RPE 治疗湿性老年黄斑变性 (WetAMD) 的临床研究和中国首例 Stargardt 病的临床移植研

究,8 位接受 hESC-RPE 移植的患者均未出现排斥等不良反应;其中 3 位接受 hESC-RPE 移植的 WetAMD 患者视力均有提高,视物遮挡感均消失。此外,干细胞治疗肺纤维化、尘肺和帕金森疾病的临床研究也在进行中。

3 展望

干细胞治疗是目前迅猛发展的现代医学领域中重要的组成部分,干细胞制剂作为一种新型的治疗产品,为传统医疗无法解决的疑难杂症带来了新的希望。而今,随着国内外多项干细胞相关临床试验的开展和干细胞产品的批准上市,已呈现出巨大的产业化发展潜力。

但是,国内外干细胞治疗的快速健康发展均面临着一个重要的挑战,如何完善现有的管理体系,并制定出适用于不同类型干细胞的评价和管理体系。干细胞存在着多样性和复杂性,尤其随着人 ESCs 来源功能细胞的临床应用不断增多,不同的细胞类型和不同的适应症均需要不同的评价标准和检测指标。

如今,我国已建立多种类型干细胞库,但缺乏临床级 ESCs 细胞库。北京干细胞库目前已建成的临床级干细胞库和临床级干细胞系,为业内其他研究者对临床级干细胞的研究和制备提供了参考依据。此外,随着干细胞库全球化网络的建立,北京干细胞库作为 ISCF 干细胞库的一员,将在国际干细胞网络中促进国内外干细胞的研究与合作,做到全球范围的资源共享。

总之,我国干细胞临床转化研究正处于起步阶段。如何在学习国外经验的同时加强我国临床监管,建立一套符合我国国情的干细胞临床试验登记和管理体系,是我国干细胞研究领域目前正在面临的问题。2015 年颁布的《指导原则》目前还处于试行阶段,虽然解除了第三类医疗管理对干细胞应用的限制,但未来还需对干细胞领域进行进一步的规范和细化,尤其是针对不同的细胞类型,需要不同标准来对待,以促进我国干细胞临床转化的快速、健康发展。

[参 考 文 献]

- [1] 周琪,任小波,杨旭,等.面向未来的新一轮医疗技术革命.中国科学院院刊,2015,30:262-71
- [2] Hashmi S, Ahmed M, Murad MH, et al. Survival after mesenchymal stromal cell therapy in steroid-refractory acute graft-versus-host disease: systematic review and

- meta-analysis. *Lancet Haematol*, 2016, 3: e45-52
- [3] Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet*, 2012, 379: 713-20
- [4] Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet*, 2015, 385: 509-16
- [5] Lebkowski J. GRNOPC1: the world's first embryonic stem cell-derived therapy. Interview with Jane Lebkowski. *Regen Med*, 2011, 6: 11-3
- [6] Li JF, Zhang DJ, Geng T, et al. The potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a novel cellular therapy for multiple sclerosis. *Cell Transplant*, 2014, 23: S113-22
- [7] Petrou P, Gothelf Y, Argov Z, et al. Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of phase 1/2 and 2a clinical trials. *JAMA Neurol*, 2016: 1-8
- [8] Forbes GM, Sturm MJ, Leong RW, et al. A phase 2 study of allogeneic mesenchymal stromal cells for luminal Crohn's disease refractory to biologic therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12: 64-71
- [9] Zhang GY, Liao T, Fu XB, et al. Stem cells in age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy. *Lancet*, 2015, 386: 29-30
- [10] Stacey G, Hunt CJ. The UK Stem Cell Bank: a UK government-funded, international resource center for stem cell research. *Regen Med*, 2006, 1: 139-42
- [11] 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 Deliv Rev*, 2005, 57: 1981-8
- [12] International Stem Cell Banking Initiative [EB/OL]. 2007. <http://www.stem-cell-forum.net/initiatives/international-stem-cell-banking-initiative/>
- [13] Initiative TISCB. Consensus guidance for banking and supply of human embryonic stem cell lines for research purposes. *Stem Cell Rev*, 2009, 5: 301-14
- [14] International Stem Cell Initiative, Adewumi O, Aflatoonian B, et al. Characterization of human embryonic stem cell lines by the International Stem Cell Initiative. *Nat Biotechnol*, 2007, 25: 803-16
- [15] Healy LE, Ludwig TE, Choo A. International banking: checks, deposits, and withdrawals. *Cell Stem Cell*, 2008, 2: 305-6
- [16] Crook JM, Hei D, Stacey G. The International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI): raising standards to bank on. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2010, 46: 169-72
- [17] Crook JM, Peura TT, Kravets L, et al. The generation of six clinical-grade human embryonic stem cell lines. *Cell Stem Cell*, 2007, 1: 490-4
- [18] Jonlin EC. Differing standards for the NIH Stem Cell Registry and FDA approval render most federally funded hESC lines unsuitable for clinical use. *Cell Stem Cell*, 2014, 14: 139-40
- [19] 王太平, 徐国彤, 周琪, 等. 国际干细胞研究学会《干细胞临床转化指南》. *生命科学*, 2009, 21: 747-56
- [20] Wang J, Hao J, Bai D, et al. Generation of clinical-grade human induced pluripotent stem cells in Xeno-free conditions. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 223
- [21] Hoffman LM, Carpenter MK. Characterization and culture of human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*, 2005, 23: 699-708
- [22] Zhu H, Tan Y, Gu Q, et al. Regulations in the United States for cell transplantation clinical trials in neurological diseases. *Transl Neurosci Clin*, 2015, 1: 114-24
- [23] Fink DW Jr. FDA regulation of stem cell-based products. *Science*, 2009, 324: 1662-3
- [24] Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges. *Cell Stem Cell*, 2015, 17: 11-22