

干细胞临床研究及管理的现状与未来

程洪艳¹, 昌晓红¹, 刘彩霞², 王征旭³, 游 嘉³, 武立华³, 程金莲⁴, 童春容⁵, 吴 迪⁵, 王少华⁶, 曹 彩^{6*}, 马 洁^{2*}

1. 北京大学人民医院 妇产科, 北京 100044

2. 北京医院生物治疗中心 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730

3. 中国人民解放军总医院 第七医学中心, 北京 100700

4. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010

5. 高博医学(血液病)北京研究中心 北京博仁医院, 北京 100070

6. 中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟, 北京 100101

摘要: 干细胞研究和临床试验发展迅速, 目前全球干细胞临床研究排名前三的国家或地区分别是美国、欧洲和中国, 干细胞治疗种类以造血干细胞为主, 间充质干细胞日益增长, 神经干细胞和多能干细胞的临床试验也相对较多。目前全球已有14款干细胞药物上市, 超过一半以上是间充质干细胞治疗产品。中国共有87个干细胞临床项目完成备案, 其中间充质干细胞备案项目最多。细胞治疗是按照医疗技术还是药品来监管, 世界各有所不同。在美国按细胞组织类产品风险高低进行归类监管, 欧盟以先进技术治疗医学产品归类监管, 日本按照再生医学产品管理, 中国目前进行机构和项目双备案制度。在严格分类管理的基础上, 无论欧盟的医院豁免制度、日本的条件限制性准入政策, 还是中国从药品-第三类医疗技术-备案制管理政策的变迁, 都为干细胞及其他细胞治疗产品的研究和应用提供了科学而快速发展的政策保障。对国内外干细胞临床研究及应用的发展现状进行综述, 同时分析各国干细胞临床研究相关的法律法规与质量控制监管政策。

关键词: 细胞治疗; 干细胞; 临床试验; 造血干细胞; 间充质干细胞; 监管政策

中图分类号: R926 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 02-0243-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.02.002

Current status and future of stem cell clinical research and management

CHENG Hongyan¹, CHANG Xiaohong¹, LIU Caixia², WANG Zhengxu³, YOU Jia³, WU Lihua³, CHENG Jinlian⁴, TONG Chunrong⁵, WU Di⁵, WANG Shaohua⁶, CAO Cai⁶, MA Jie²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

2. Center of Biotherapy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

3. Seventh Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100700 China

4. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China

5. Beijing Boren Hospital, GoBroad Medical Institute of Hematology, GoBroad Healthcare Group, Beijing 100070, China

6. Zhongguancun Jiutai Good Clinical Practice Union, Beijing 100101, China

Abstract: Stem cell research and clinical trials have developed rapidly. Nowadays, the top three countries or regions in the global clinical research on stem cells are the United States, Europe and China respectively. Hematopoietic stem cells are the main types of stem cell therapy, mesenchymal stem cells are growing increasingly, and clinical trials on neural stem cells and pluripotent stem cells are relatively large. Currently, 14 stem cell drugs have been marketed globally, more than half of which are mesenchymal stem cell therapy products. A total of 87 stem cell clinical projects have been registered in China, among which mesenchymal stem cells have the largest number. Whether cell therapy is regulated as a medical technology or as a drug varies around the world. In the United States, they are classified and regulated according to the risk level of cellular tissue products. In the European Union, they are

收稿日期: 2021-01-08

基金项目: 国家科技重大专项课题——重大新药创制(2016ZX09101094); 北京市科委企业技术创新平台建设(Z181100000518028)

*通信作者: 曹 彩, 女, 主任药师, 教授, 硕士生导师, 研究方向为临床研究。E-mail: caocai2k@aliyun.com

马 洁, 教授/研究员, 博士生导师, 研究方向为医学免疫、肿瘤纳米药物。E-mail: majie1965@163.com

classified and regulated as advanced therapy medicinal products (ATMPs). In Japan, they are regulated as regenerative medicine products. On the basis of strict classified management, the hospital exemption system of EU, the conditional and restrictive access policy of Japan, and the change of the management policy from drug - third class medical technology - record system in China all provide a scientific and rapid policy guarantee for the research and application of stem cells and other cell therapeutic products. This paper reviews the development status of stem cell clinical research and application at home and abroad, and analyzes the relevant laws and regulations and quality control regulatory policies of stem cell clinical research in various countries.

Key words: cell therapy; stem cell; clinical trials; hematopoietic stem cells; mesenchymal stem cells; regulatory policy

干细胞是一类具有自我更新和多向分化潜能的细胞,在个体发育和疾病发生中扮演重要角色,也是再生治疗中的关键“种子细胞”。干细胞具有再生、替代、修复和分化能力,在生命科学及医学领域的应用前景广阔。

本文对国内外干细胞临床研究及应用的发展现状进行综述,对干细胞临床应用的前景进行展望。同时,分析各国干细胞临床研究相关的法律法规与质量控制监管政策,以期对中国干细胞临床研究及应用规范有序地开展提供有益借鉴。

1 全球干细胞临床研究及应用的发展现状和趋势

干细胞治疗一直是生命科学前沿最受重视的领域之一,目前全球干细胞研究和临床试验正在如火如荼地开展,每年有大量新增临床研究项目,整体呈上升趋势(图1)(数据来源 <https://www.clinicaltrials.gov>)。

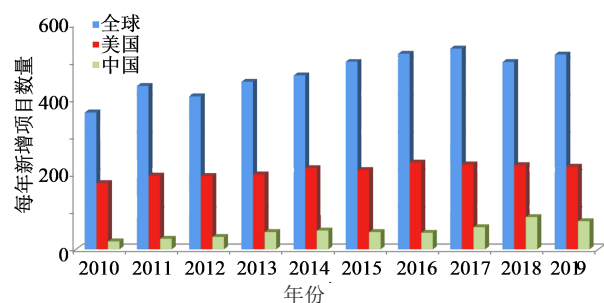


图1 近10年干细胞临床研究增长情况

Fig. 1 Increase of stem cell clinical research in past decade

截止到2020年7月31日,用stem cell作为关键词,在ClinicalTrials.gov网站检索到8 049项登记注册的干细胞临床试验方案。按国家和地区统计,目前(截止到2020年7月31日)全球干细胞临床研究排名前三的国家或地区分别是美国(3 986项)、欧洲(1 902项)和中国(645项)。新的研究领域和新方法的推动,以及各国政府政策的支持,促进了干细胞治疗的快速发展。

从疾病治疗领域来看,神经系统疾病、癌症和肿瘤类疾病、出生前疾病和异常、血液和淋巴系统疾病、心血管疾病是目前临床研究数量较多的疾病

领域。在干细胞治疗的细胞种类选择上,造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSCs)的临床试验数量最多,占比近总数的50%(3 898/8 049),体现出HSCs在干细胞临床研究中受到的高度关注;间充质干细胞移植临床试验共1 155项,在近几年数量持续增长,说明间充质干细胞的重要性日益增强^[1]。在其他类型细胞中,神经干细胞和多能干细胞的临床研究进入临床试验阶段的项目数量也相对较多,其中神经干细胞被主要应用于中枢神经系统疾病的治疗,而多能干细胞被主要应用于眼部疾病和遗传性疾病的治疗。

1.1 目前全球已上市干细胞药物

全球干细胞临床试验进展情况显示,目前45%干细胞临床试验处于早期阶段,II期临床试验比例为22.5%,验证性III期临床试验仅占4.9%。目前全球已有14款干细胞药物上市(表1)(数据来源 <https://www.clinicaltrials.gov>),适应证包括膝关节软骨缺损、移植物抗宿主病、克罗恩病、骨修复、急性心肌梗死、遗传性或获得性造血系统疾病、退行性关节炎和膝关节软骨损伤、克罗恩病并发肛瘘、赫尔勒综合征、肌萎缩性侧索硬化症、中度至重度角膜缘干细胞缺乏症、血栓闭塞性动脉炎等疾病。在获批上市的干细胞药物中,超过一半以上是间充质干细胞治疗产品。根据Polaris Market Research发布的最新研究报告,2018—2026年全球间充质干细胞市场预计以7.3%的复合年增长率增长。同样,全球市场调研机构ARC (Analytical Research Cognizance)发布的报告也显示,全球间充质干细胞市场发展迅速,预计至2024年底其市场值将达到2.2亿美元^[2]。

1.2 中国目前干细胞临床研究备案情况

中国干细胞研究水平已经跻身世界前列。到目前为止,中国共有108家干细胞临床备案机构,覆盖26个省(市);共有87个干细胞临床项目完成备案,涉及55家机构,覆盖21个省。中国临床备案的细胞种类包括间充质干细胞、胚胎干细胞、神经干细胞等,其中间充质干细胞备案项目最多,涉

表1 全球已上市干细胞药物

Table 1 Stem cell drugs that are already on market worldwide

序号	首次批准国家或地区	批准年月	商品名(公司)	来源	适应症
1	欧盟	2009年10月	ChondroCelect(比利时 TiGenix 公司)	自体软骨细胞	膝关节软骨缺损
2	美国	2009年12月	Prochymal(美国 Osiris 公司)	人异基因骨髓来源间充质干细胞	移植抗宿主病、克罗恩病
3	澳大利亚	2010年7月	MPC(Mesoblast 公司)	自体间质前体细胞产品	骨修复
4	韩国	2011年7月	Hearticellgram-AMI(FCB-Pharmicell 公司)	自体骨髓间充质干细胞	急性心肌梗死
5	美国	2011年11月	Hemacord(纽约血液中心)	脐带血造血祖细胞用于异基因造血干细胞移植	遗传性或获得性造血系统疾病
6	韩国	2012年1月	Cartistem(Medi-post 公司)	脐带血来源间充质干细胞	退行性关节炎和膝关节软骨损伤
7	韩国	2012年1月	Cuepistem(韩国 Anterogen 公司)	自体脂肪来源间充质干细胞	复杂性克罗恩病并发肛瘘
8	美国	2012年7月	MultiStem(美国 Athersys)	骨髓等来源的多能成体祖细胞	赫尔勒综合征
9	韩国	2014年7月	NeuroNATA-R(韩国 Corestem 公司)	自体骨髓间充质干细胞	肌萎缩性侧索硬化症
10	欧盟	2015年2月	Holoclax(意大利 Chiesi Farmaceutici)	人类自体角膜干细胞	中重度角膜缘干细胞缺乏症
11	欧盟	2015年6月	Stempeuse(印度 Stempeutics Research)	骨髓来源混合间充质干细胞	血栓闭塞性动脉炎
12	日本	2016年2月	TEMCELL(日本 JCR Pharmaceuticals)	骨髓间充质干细胞	移植抗宿主病
13	美国	2016年12月	Maci(美国 Vericel)	自体软骨细胞	膝关节软骨缺损
14	欧盟	2018年3月	Alofisel(比利时 TiGenix/武田制药)	异体脂肪间充质干细胞	克罗恩病患者复杂肛周瘘

及脐带、骨髓、胎盘、牙髓、脂肪等来源的间充质干细胞,致力于神经系统、妇科、消化系统、风湿免疫病、骨科、感染、心血管系统等多种疾病,临床应用前景广阔(图2、表2)。

2 干细胞临床研究及管理政策

世界各国对于干细胞临床研究及应用的监管经历了数十年变革,处于不断完善修订中。干细胞作为体细胞治疗的一种产品,在遵循体细胞治疗的管理规定上有所补充。大多数国家的干细胞治疗

由药品管理部门管理,少数国家实行双轨制。

2.1 美国

1993年美国食品药品监督管理局(FDA)出台了《人类体细胞治疗和基因治疗指导原则》,但并没有统一的管理标准,建议逐案处理(case by case)。1997年美国FDA向联邦政府提交了《对人体细胞及组织产品的管理建议》,建议将细胞治疗纳入美国药品法规,接受美国FDA监管。2005年《人体细胞及组织产品的管理规定》作为联邦政府的正式法规颁布并收录在联邦法规的第21章1271条,简称《21

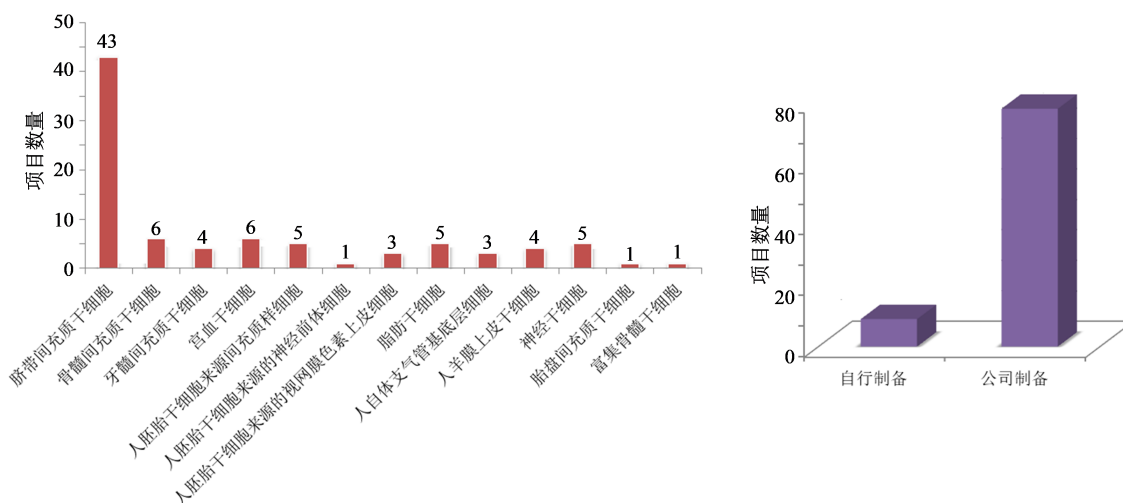


图2 中国目前备案的干细胞临床研究情况

Fig. 2 China's current record of stem cell clinical research

表2 中国目前干细胞临床备案项目
Table 2 Current clinical record projects of stem cells in China

疾病类型	适应证	备案项目数	项目总数	疾病类型	适应证	备案项目数	项目总数
神经系统	儿童脑性瘫痪	3	17	感染	新型冠状病毒肺炎	6	6
	脊髓损伤	6		心血管系统	急性心肌梗死	4	5
	缺血性卒中	1			心衰	1	
	帕金森病	4		呼吸系统	间质性肺病	1	4
	视神经脊髓炎谱系疾病	1			慢性阻塞性肺炎	1	
	神经病理性疼痛	1			支气管扩张	1	
	阿尔茨海默病	1			COPD所致肺动脉高压	1	
妇科	宫腔粘连	5	12	代谢	2型糖尿病	1	4
	卵巢功能不全	5			糖尿病肾病	3	
	薄型子宫内膜	2		皮肤	银屑病	4	4
消化系统	溃疡性结肠炎	3	11	眼科	黄斑变性	2	3
	克罗恩病肛瘘	1			视网膜色素变性	1	
	肝硬化	6		血液系统	造血干细胞移植后机移植抗宿主病	1	2
	肝功能衰竭	1			难治性免疫性血小板减少症	1	
风湿免疫	狼疮性肾炎	7	8	口腔	牙周炎	2	2
	系统性红斑狼疮	1		肾脏	慢性肾衰	1	1
骨科	半月板损伤	1	6	创伤	烧伤	1	1
	膝骨关节炎	4		耳鼻喉	空鼻综合征	1	1
	骨折不愈合	1			合计	87	87

CFR 1271》，一直沿用为美国目前对干细胞治疗管理的主要法律依据，其依据细胞组织类产品的风险高低进行分类管理：低风险类产品（符合《公共卫生法》361条规定）不需上市前风险评估，可在医院直接进行临床应用，机构接受定期检查，但检查前即可对外提供产品；高风险类细胞组织类产品（符合《公共卫生法》351条规定）按生物制品或新药或医疗器械管理，需要上市前经FDA评估和许可，申请获批前后均要对机构进行检查。《21 CFR 1271》规定美国细胞治疗遵守的规范主要包括《人体细胞组织现行优良操作规范》（Current Good Tissue Practice, cGTP）和《药品现行良好生产规范》（Current Good Manufacture Practice, cGMP）等，遵循cGTP、cGMP及临床试验规范（GCP）指南是监管的关键，尤其对于活化、扩增或基因修饰的细胞等高危治疗，确保细胞产品的安全性和有效性。

2.2 欧盟

在1993年《医疗器械法》和2001年《医药产品法》的基础上，欧盟药品管理局（EMA）于2007年颁布并于2008年12月30日正式实施的《先进治疗医药产品管理规定》成为干细胞治疗管理的法律依

据，将基因治疗医药产品、体细胞治疗医药产品和组织工程产品纳入先进治疗医药产品ATMPs（Advanced Therapy Medicinal Products）管理，要求ATMPs在欧盟各国上市需遵循集中审批程序，由欧盟EMA负责审批，要求设立先进的治疗委员会，建立相应的GMP和GCP标准。同时该法规中提出了医院豁免条款，由医院决定对患者的治疗应用。考虑到ATMPs上市后的风险，特别强调此类产品的可追溯性，要求生产商和医院均需建立相应的追踪制度，生产商要保证生产、包装、贮存、运输和配送以及原料来源的可追溯性，医院要保证产品和患者的可追溯性。欧盟EMA 2004年颁布的《人类组织和细胞捐赠、获得、筛查、处理、保存、贮藏和配送的安全和质量标准》，对人体组织和细胞应用程序的每一个步骤，都提出了安全和技术要求，成为ATMPs产品的主要技术指南。2017年11月28日《先进治疗医药产品生产质量管理规范指南》成为欧洲细胞治疗遵守的规范。

2.3 日本

日本2013年修订了《药事法》，将其更名为《药物、医疗器械与其他产品法》，以此为依据，将细胞

治疗、基因治疗和组织工程产品作为独立于药物和医疗器械的再生医学产品进行单独监管。2013—2014年相继出台了《再生医学促进法》和《再生医学安全法》，为研发和临床应用提供了法律依据。《再生医学安全法》允许企业将产品注册为低、中、高三类风险之一。再生医学产品实行双轨管理，在原有药品审批基础上，允许条件性准入某些经过临床试验安全有效的治疗方法，可更快实现商业化审批，最长条件准入时间为7年，期间收集有关疗效数据，到期后再次进行申请长期上市或者退出市场。厚生劳动省颁布了一系列指南对细胞治疗进行规范，包括《干细胞临床研究指南》《人体自体细胞/组织产品质量控制与安全指南》《细胞组织操作原则》等^[3]。

2.4 中国

为了规范干细胞临床研究及应用，促进干细胞治疗技术科学有序地发展，中国陆续出台了一系列政策和法规。

1993年5月，原卫生部发布《人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点》^[4]，首次将人的体细胞治疗纳入药品管理；1999和2003年先后颁布《生物制品审批办法（局令第3号，1999）》和《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》^[5]，明确人体细胞治疗按新药注册，要求每个方案的整个操作过程和最终制品必须制定并严格执行标准操作程序，以确保体细胞治疗的安全、有效。

2009年3月，原卫生部发布《医疗技术临床应用管理办法》（卫医政发〔2009〕18号）^[6]，将细胞治疗划分为第三类医疗技术，对其实施准入管理。规定第三类医疗技术由卫生部负责技术审定和临床应用管理，研究机构证实动物试验和临床试验有效，提交申请给卫生部，经卫生部审定批准后再用于临床治疗，中国的体细胞治疗全面放开。2010年，原卫生部审议通过了《药品生产质量管理规范》（2010年修订）^[7]，贯彻质量风险管理和药品生产全过程管理的理念，与世界卫生组织的GMP规范接轨，成为细胞在实验室制备过程中必须遵循的规范。

2015年7月，国家卫生计生委下发《国家卫生计生委关于取消第三类医疗技术临床应用准入审批有关工作的通知》，正式取消第三类医疗技术临床应用准入审批。2016年10月国家卫生计生委与国家食品药品监督管理总局（CFDA）[现国家药品监督管理局（NMPA）]共同组织制定了《干细胞临床研究管理办法（试行）》^[7]和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）》^[8]，中国施行干细胞临床

研究备案管理制度，干细胞治疗从人的体细胞治疗中分类出来，干细胞临床研究有了专门的实施依据。

2017年3月，国家卫生计生委和CFDA（现NMPA）在其医学研究备案登记信息系统中公布了首批通过备案的8个干细胞临床研究项目。同年10月，CFDA（现NMPA）发布《生物制品注册分类及申报资料要求（试行）》，要求将细胞治疗技术按照治疗性生物制品进行申报。同年12月，发布《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》^[9]，规范和指导细胞治疗产品按照药品管理规范进行研究、开发与评价。2019年2月，国家卫健委发布《生物医学新技术临床应用管理条例（征求意见稿）》，明确生物医学新技术临床研究实行分级管理，其中干细胞产品被划分为高风险生物医学新技术，其临床研究和转化应用由国务院卫生主管部门和药品监管部门管理。紧接着，国家卫健委和药品监督管理局联合印发《关于做好2019年干细胞临床研究监督管理工作的通知》，明确实行干细胞临床研究机构 and 项目的双备案，并自2019年起进行动态管理。2019年3月，国家卫健委发布《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法（试行）》（征求意见稿）^[10]，明确指出允许经临床证明安全有效的细胞治疗项目经过备案后在备案医疗机构进入转化应用。

目前，医疗机构开展的干细胞临床研究是由两委局（中华人民共和国卫生健康委员会&国家药品监督管理局）协同共管，以《中华人民共和国药品管理法》为法律依据，遵行《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前研究指导原则（试行）》，以医疗机构为主体，实行干细胞临床研究机构 and 项目的双备案。如后续申请药品注册临床试验，可将已获得的临床研究结果作为技术性申报资料提交并用于药品评价，但不能直接进行临床应用。中国干细胞临床研究管理架构见图3。

3 干细胞临床研究亟待解决的问题及研究方向

3.1 完善干细胞治疗产品的质量控制标准

干细胞及其衍生物是一种全新的生物制品，其生产过程的质量把控，包括纯度、稳定性和效能的检测、研究人员的技术操作等，直接关系到试验的风险和受试者的安全；干细胞的自我复制和分化难以预测控制，不可避免地伴有结果的复杂性，最常见的就是异常组织或肿瘤的形成，因此，移植后的安全问题需要格外重视^[11]。移植的干细胞一旦植

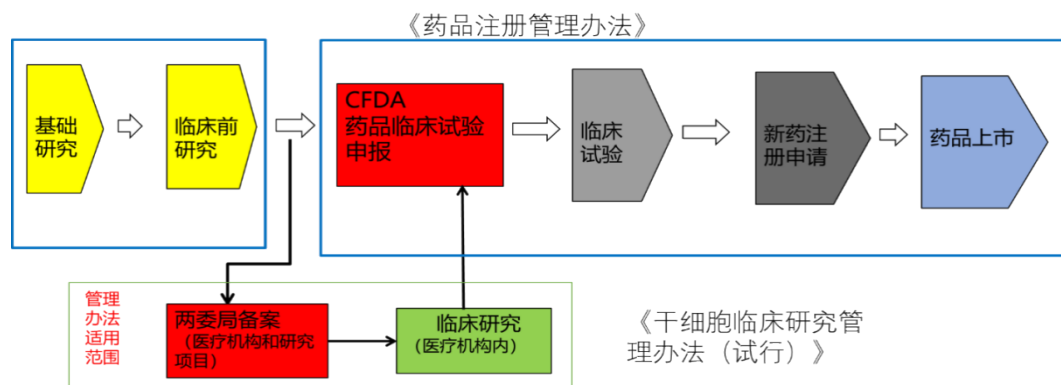


图3 中国干细胞临床研究管理架构

Fig. 3 Management framework of stem cell clinical research in China

入就不可逆,在患者体内持续存在,需要对患者进行长期、细致的随访;很多疾病的动物模型不能准确地反映人体的疾病状态,动物的毒性试验结果可能部分预测对人体的毒性反应,但也可能发生其他的生物学反应或免疫反应^[12]。干细胞制剂的质量标准应包含基本细胞生物学属性、微生物安全性、生物学安全性、生物学有效性几个方面。干细胞治疗的质量控制涉及到生产制备机构和医疗使用机构两大主体,应当贯穿干细胞采集、制备和使用全过程,需要建立规范化和个性化指标,不断完善干细胞制剂的过程检验和放行检验标准。

3.2 完善并加强干细胞临床研究的全过程管理和分级监管

针对干细胞临床研究项目,需要完善并加强全过程管理和分级监管政策。国家及省级监管部门在严格备案审批流程的基础上,需加强阶段性核查,核查内容重点包括技术和管理两方面,除了对临床研究主体——临床研究机构进行阶段核查外,尚需要延伸对其合作的干细胞制备机构进行核查。增强干细胞临床研究机构的主体责任意识,督促临床研究机构完善干细胞临床研究管理架构,设立专门的干细胞临床研究管理办公室,成立学术委员会和伦理委员会,建立干细胞临床研究项目的院内审批管理制度和伦理审查流程,对合作干细胞制备机构的资质和技术进行严格筛选和把关,加强干细胞制剂的院内质量管理和干细胞临床研究的全过程监管(图4)。

3.3 深入开展干细胞应用领域的开发研究

未来干细胞应用的研究领域,除了成熟干细胞生产制备工艺技术的研发,干细胞的归巢、定向分化和转归示踪有待深入研究。定向归巢、分化的特异型干细胞,与药物协同发挥作用的增强型干细



图4 全过程管理

Fig. 4 Whole process management

胞,与材料紧密结合的复合型干细胞,都将成为未来干细胞制剂的研究方向,三者将在细胞、组织、器官修复和再生的组织工程领域为干细胞的临床应用提供更广阔的发展空间。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 卢加琪, 韦薇, 刘伯宁, 等. 间充质干细胞的研究进展与药学评价 [J]. 药学学报, 2019, 54(7): 1317-1324.
Lu J Q, Wei W, Liu B N, et al. Research progress and pharmaceutical evaluation of mesenchymal stem cells [J]. Acta Pharmac Sin, 2019, 54(7): 1317-1324.
- [2] 何萍, 程涛, 郝莎. 干细胞临床研究的现状与展望 [J]. 中国医药生物技术, 2020, 15(3): 290-294.
He P, Cheng T, Hao S. Current situation and prospect of clinical research on stem cells [J]. Chin Med Biotechnol, 2020, 15(3): 290-294.
- [3] 吴曙霞, 杨淑娇, 吴祖泽. 美国、欧盟、日本细胞治疗监管政策研究 [J]. 中国医药生物技术, 2016, 11(6): 491-496.
Wu S X, Yang S J, Wu Z Z. Study on regulatory policies of cell therapy in USA, EU and Japan [J]. Chin Med Biotechnol, 2016, 11(6): 491-496.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点 [S]. 1993-05-05.
Ministry of Health, PRC. Essential points of quality control in clinical studies of human somatic cell therapy

- and gene therapy [S]. 1993-05-05.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则 [S]. 2003-03-20.
Ministry of Health, PRC. Technical guiding principles of human cell therapy research and preparation quality control [S]. 2003-03-20.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 医疗技术临床应用管理办法 (卫医政发[2009]18号) [S]. 2009-03-02.
Ministry of Health, PRC. Administrative measures for clinical application of medical technology (Medical Administration [2009] No. 18) [S]. 2009-03-02.
- [7] 国家卫生和计划生育委员会, 国家食品药品监督管理局. 干细胞临床研究管理办法(试行) (国卫科教发[2015] 48号) [EB/OL]. (2015-07-20)[2020-12-08]. <http://wsjkw.gd.gov.cn/attachements/2019/01/24/006efcd346bd1b5b6fafdc50a93c625a.pdf>.
National Health and Family Planning Commission, State Food and Drug Administration. Notice on the issuance of management measures for stem cell clinical research (trial) [EB/OL]. (2015-07-20)[2020-12-08]. <http://wsjkw.gd.gov.cn/attachements/2019/01/24/006efcd346bd1b5b6fafdc50a93c625a.pdf>.
- [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 国家食品药品监督管理总局. 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行) [EB/OL]. (2015-07-31)[2020-12-08]. <https://wenku.baidu.com/view/0a77df806529647d27285283.html>.
National Health Commission, State Food and Drug Administration, PRC. Guidelines for quality control and preclinical research of stem cell agents (Trial) [EB/OL]. (2015-07-31) [2020-12-08]. <https://wenku.baidu.com/view/0a77df806529647d27285283.html>.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 细胞制品研究与评价技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2017-12-22) [2020-12-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxgggtg/ylqxzhdyz/20171222145101557.html>.
NMPA. Technical Guidelines for Research and Evaluation of Cell Products (Trial) [EB/OL]. (2017-12-22) [2020-12-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxgggtg/ylqxzhdyz/20171222145101557.html>
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法(试行) [EB/OL]. (2019-3-29) [2020-12-08]. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/pqt/201903/01134dee9c5a4661a0b5351bd8a04822.shtml?from=singlemessage>.
National Health Commission of the People's Republic of China. Administrative Measures on Clinical Research and Translational Application of Somatic Cell Therapy (Trial) [EB/OL]. (2019-3-29)[2020-12-08]. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/pqt/201903/01134dee9c5a4661a0b5351bd8a04822.shtml?from=singlemessage>.
- [11] Attwoods W, Eded M J. IPS-cell technology and the problem of genetic instability: can it ever be safe for clinical use ? [J]. J C lin Med, 2019, 8(3): E288.
- [12] Daley G Q. The promise and perils of stem cell therapeutics [J]. Cell Stem Cell, 2012, 10(6): 740-749.

[责任编辑 兰新新]