

ISSCR 

国际干细胞研究学会

# 干细胞研究和临床转化指南



本文译自国际干细胞研究学会（ISSCR）2016年5月12日发布的《干细胞研究和转化指南》，但不代表ISSCR的官方翻译，原文请见WWW.ISSCR.ORG。

中文版由中国细胞生物学学会干细胞分会（CSSCR）组织专家组翻译完成，同时感谢国际华人干细胞基金会（ICSCF）的协助。



2016年5月12日

2016年5月17日纳入轻微更新

WWW.ISSCR.ORG

## 翻译

为了方便非英语公众进行了解，国际干细胞研究协会 (ISSCR) 的材料会翻译为英语之外的语言。我们竭力将原始书面材料精准翻译出来，但各语言之间存在差异，这可能会导致翻译结果略有不同。我们尽可能提供英语原始文档的参考资料。有些内容无法翻译，包括某些网站 (URL)、应用程序、图形和 .pdf 文档。

无论是作为实体的 ISSCR，还是 ISSCR 的管理层或员工，都无法保证此类第三方所翻译信息的精确性、可靠性或时效性，而且对因依赖此类信息的精确性、可靠性或时效性所造成的任何损害概不负责。任何依赖所翻译信息的人员或实体需自担风险。

翻译材料仍然是受版权保护的材料，未经 ISSCR 许可，不得重印。

## 前言

该指南由国际干细胞研究学会 (ISSCR) 指南更新工作组编写，旨在对此前发布的《ISSCR人类胚胎干细胞研究规范指南》(ISSCR, 2006) 和《干细胞临床转化指南》(ISSCR, 2008) 进行修订和更新。该工作组由来自九个国家的25名科学家、伦理学家和卫生保健政策专家组成，负责人是生物伦理学家Jonathan Kimmelman。另外2006年和2008年的指南工作组负责人George Daley和Insoo Hyun在这三次ISSCR指南的撰写中都付出了很大努力。

## 题献

ISSCR谨以本指南纪念医学博士Paolo Bianco (1955 - 2015) Paolo Bianco博士作为指南更新工作组的一员，不幸在本指南修正的最后阶段意外离世。Bianco博士生前是罗马第一大学的教授，在其卓越的事业生涯中，他是干细胞研究的先驱和间充质干细胞研究的领军人物，是科学诚信与严谨的忠实捍卫者，同时也是受人尊敬的同事与良师。

前言 .....	2
题献 .....	2
1. 基本伦理原则 .....	4
2. 人类胚胎干细胞和胚胎的实验研究以及相关研究活动 .....	5
2.1 审查流程 .....	5
2.2 生物材料的获取 .....	9
2.3 人类胚胎干细胞系的建立、建库和发布 .....	11
2.4 执行机制 .....	13
3. 干细胞临床转化研究 .....	13
3.1 细胞的加工和生产 .....	14
3.1.1 材料供应源 .....	14
3.1.2 细胞生产 .....	15
3.2 临床前研究 .....	16
3.2.1 一般考虑事项 .....	16
3.2.2 安全性研究 .....	17
3.2.3 有效性研究 .....	19
3.2.4 透明度和发表 .....	20
3.3 临床研究 .....	20
3.3.1 监管 .....	20
3.3.2 临床研究实施的标准 .....	21
3.3.3 早期临床试验需特别考虑的问题 .....	23
3.3.4 晚期临床试验需特别考虑的问题 .....	24
3.3.5 研究受试者随访和试验监测 .....	25
3.3.6 透明度和研究结果报告 .....	25
3.4 以干细胞为基础的医学创新 .....	25
3.5 临床应用 .....	27
3.5.1 监管审批 .....	27
3.5.2 可及性及经济性 .....	28
4. 传播 .....	29
5. 干细胞研究的标准 .....	30
致谢 .....	32
ISSCR指南更新工作组 .....	33
附录 .....	34
术语表 .....	35
参考文献 .....	38

## 1. 基本伦理原则

基础生物医学研究及其临床转化的首要社会使命就是减轻和防止疾病和创伤带给人们的痛苦。所有此类生物医学研究都需要集体的努力，取决于众多个体的贡献，包括基础科学家、临床医生、患者、产业界人士、政府官员以及许多其他人员。这些人常常来自不同的机构、专业和国家，具有不同的社会和文化信仰，受到不同监管系统以及道德准则的支配。每个人的工作目标也可能不尽相同。当这些共同的努力发挥效应时，临床转化的社会使命就能有效实现，并为各个贡献者带来个人利益。

伦理原则和指南有助于为这些共同努力提供基础保障。患者自愿注册参加临床研究是因为相信研究设计合理，而且与潜在收益相比，风险和负担适度。医生和出资者充满自信，因为相信他们用来进行重要卫生保健决策的证据严格而公正。私营企业愿意投资给研究项目，因为知道在可预见的未来该研究成果会得到公众和机构的支持。

国际干细胞研究学会（ISSCR）指南涉及人类干细胞研究、临床转化以及相关的研究活动。本指南旨在促进高效、适当且可持续的研究企业进行可提升人类健康水平的干细胞研究和医疗干预。本指南并不取代当地法律和管理条例。但是，本指南有助于当地法律的解释和立法发展，并对未被法律覆盖的研究实践提供指导。ISSCR指南建立在科学、人类受试者研究及医学方面广泛共享的伦理原则基础上（纽伦堡法典，1949；美国卫生教育福利部，1979；欧洲科学基金会，2000；医学职业化项目，2002；医学研究所，2009；世界医学协会，2013）。本指南以下某些部分可以应用于任何基础研究和临床转化活动。另一些则用于应对基于干细胞的研究所面临的挑战，包括涉及人类胚胎和配子的研究活动的敏感性；与某些基于细胞间的干预措施相关的不可逆风险；目前缺少有效治疗手段的严重疾病患者的脆弱性和迫切医疗需求；公众对于医疗进步和可及性的期许；以及干细胞研究领域的竞争。

### 研究企业的诚信（

干细胞研究的首要目标是增进科学理解并提供证据，以解决未满足的医疗和公共健康需求。此类研究应由有资质的研究人员进行监督，并进行相应协调，以保持公众信心，确保所获信息的可信性、可靠性、可获得性，对科学不确定性和优先健康需求予以回应。保持干细胞研究企业诚信的关键过程包括：在每个研究阶段有独立的同行评议和监督，可重复，以及负责。

### 患者福利为先

临床医生和医生-研究员们对患者和/或研究受试者负有主要责任。他们永远不可将处于弱势的患者置于过度的风险当中。临床试验永远不能因对未来患者的受益承诺而无视当下研究受试者的福利。在正式研究环境之外进行的基于干细胞的医学干预应循证，接受独立的专家评议，并符合患者的最大利益。有前景的创新策略应该在应用于大量人群之前尽早进行系统的评估。在对基于干细胞治疗的安全性和有效性进行严格和独立的专家评议之前就推向市场和提供给大量患者人群是违反医疗职业道德的。

### 尊重研究受试者

在人类研究参与者（人类受试者）具有充分的决定能力的情况下，研究人员、临床医生和临床机构应该赋予他们有效的知情同意权。这意味着，无论是在研究还是治疗情况下，都应该给参与者提供准确信息，让其了解相关风险，以及基于干细胞的新的干预的证据状态。如果参与者缺少上述能力，则应该获得代理人同意。人类受试者应该被严格保护，使其不接受涉及显著大于最小风险的非治疗程序。另外，尊重研究受试者的原则应广义地解释为包含其利益受研究活动直接影响的其他个体，包括对人类干细胞研究的某些方面怀有明确反对态度的组织提供者、研究人员或其支持人员。

## 透明原则

参与干细胞研究的研究人员和临床医生应该加强与其他利益相关方进行及时、准确的科学信息交流。研究人员应该与各种公众团体进行交流，比如患者社区，以回应他们的信息需求，并且应该传达本领域的科学水平现状，包括对各种潜在应用的安全性、可靠性和疗效的不确定性等。研究人员和申办者应该努力促进各种相应思路、方法、数据和材料的开放和快速共享。

## 社会公正原则

临床转化研究的成果应该公平广泛地分配，着重解决尚未满足的医疗和公众健康需求。优势群体应努力与弱势群体分享利益。临床试验应该尽量招募在年龄、性别和种族方面能体现多样性的群体。临床转化相关的风险与负担不应由该研究的非获益群体来承担。总的原则是，要证明基于干细胞的干预措施的安全性与有效性，其费用不应由医疗保健服务系统、政府、医疗保险提供者和已经因上涨的医疗保健费用承受过度负担的患者来承担。在有些情况下，所述各方会选择资助干细胞临床研究，比如在医疗需求满足不了，而从商业部门又得不到足够投资的情况下。但是被明确赋予特权可以在干预措施市场化时获利的实体应承担相应费用，证明治疗干预措施的安全性与有效性，这关乎社会公正性。在基于细胞的干预措施引入临床应用的时候，其使用应与坚实的证据发展紧密相连。

## 2. 人类胚胎干细胞和胚胎的实验研究以及相关研究活动

干细胞研究在提升我们对人类发育和疾病的理解方面有巨大前景。要研究解决与人类发育早期阶段相关的问题，要建立某些类型的多能干细胞系，则必须研究人类胚胎。

ISSCR坚持认为，在严格的科学和伦理监管下，对植入前人类胚胎的科学研究在伦理上是允许的，特别在人类发育、遗传和染色体疾病、人类生殖和新型疾病治疗方法等领域。在人类胚胎研究的可容许性及严格的科学和伦理监管要求方面，ISSCR的立场与其他相关组织的政策声明是一致的，这些组织中，特别要提到的是美国生殖医学学会（美国生殖医学学会伦理委员会，2013）、欧洲人类生殖及胚胎学会（ESHRE伦理和法律工作组，2001）、美国妇产科医师学会（2006）、英国人类受精与胚胎学管理局（2008）。

本指南这一章节适用于如下内容：

- a. 人类胚胎干细胞（hESC）的建系。
- b. 人类多能干细胞的建库、调配和临床前使用。
- c. 获得人类胚胎、配子和体细胞，用于未明确需要进行干细胞建系的情况下的干细胞研究和体外胚胎研究。
- d. 在需要特别考虑的情况下应用人类全能或多能细胞的体外和动物建模，将在下面详细论述。

本指南此章节适用于对从胎儿组织获取的人类胚胎细胞、胎儿细胞、胚胎生殖细胞进行的多种类型的研究，也适用于对人类胚胎和配子进行的研究。只要涉及下述审查类别，用这些人类生物材料进行基础研究的研究机构和研究员均应遵守本指南。

### 2.1 审查流程

#### 监管

**建议2.1.1:** (a)涉及人类发育植入前阶段、人类胚胎或从胚胎获取的细胞，或(b)通过受精来检测人类配子或用人类配子来创造胚胎时需要体外产生人类配子的所有研究均应通过专门的人类胚胎研究监管（Embryo Research Oversight, EMRO）流程而受到审查、审批和持续监测，该EMRO流程应能对此类研究的各项独特内容进行审查。对于通过遗传学或化学重编程（例如诱导性多能干细胞，或iPSC）方法从体细胞获取多能干细胞，只要该研究不产生人类胚胎，也不涉及本章节概述的人类全能或多能干细胞的研究应用的敏感方面，就只需要对受试者进行审查，而不需要专门的EMRO流程。

EMRO流程包含对人类胚胎干细胞研究的监管，以及对一些并不特别需要获取干细胞的研究的监管。EMRO流程可以在机构、地方、地区、国家或国际层面单独开展，也可以多层面联合开展，而且并不需要单独的、专门的委员会来执行，但前提是整个审查流程有效、公正、严格。

只要具备合适的专业知识以确保研究的科学和伦理方面得到严格评估，则目前强制执行的几类机构审查就已足够，这些审查对受试者的参与情况、研究中人类组织的获得，或生物安全性等的监管进行评估。在很多情况下，现有的审查机构，比如美国的各个胚胎干细胞研究（ESCR）委员会（美国国家医学研究所和美国国家研究委员会，2005）就可以很好地审查和监管不明确需要干细胞研究或建立人类胚胎干细胞系的人类胚胎研究。优选单独而非冗余的审查，只要这种审查足够周密而且能够解决人类胚胎研究和人类胚胎干细胞研究中存在的任何独特而敏感的问题。

审查必须包含对如下内容的评估：

- a. 方案的科学原理和优点。用人类胚胎或从胚胎获取的全能或多能细胞进行的研究要求对科学目标和方法进行详细审查，以确保科学严谨。需要为使用特殊材料进行研究提供合适的科学理由。
- b. 研究人员的相关专业知识。为了确保研究材料得到最佳使用，必须保证研究人员具备相应的专业知识并/或对研究人员进行相应培训以进行所述实验。要建立从人类胚胎获取的新细胞系，或要开展涉及使用人类胚胎的实验，相关专业知识应包括在各种动物系统中进行胚胎培养和干细胞获取的先前经验，以及培养和维持人类胚胎干细胞的能力。对从胚胎获取的细胞系进行建系的研究人员应该有一份详细而记录在案的计划，用于新细胞系的表征、储存、建库和调配。
- c. 伦理容许性和依据。研究目标必须在一个伦理框架内进行评估，以确保研究以透明而负责的方式进行。项目方案应该包括对各种备用方法的讨论，并提供一个使用相应人类材料的理由，其中包括提供相应依据说明植入前胚胎使用个数，所提出的方法，并说明确实需要在人类系统而不是动物模型系统中进行实验。

提供EMRO流程的机构或主体有责任解释相关指南、定义研究活动并监管依从性。EMRO流程（a）有责任定义一个研究方案是否构成容许或不容许研究而且（b）应负责对正在进行的研究方案进行监管、定期审查和再审批。

对于诱导性多能干细胞的获取，人类受试者审查委员会应该使用建议2.2.3中讨论的且在附录I中详述的针对干细胞的知情同意考虑事项。

## 研究审查和监管主体的构成

**建议2.1.2:** EMRO流程应该由不直接参与待评研究项目人员,且有资历的科学家、伦理学家及社区成员来执行。

对EMRO流程的参与人的遴选应该基于他们在相关领域的科学和/或临床专业知识，伦理和研究政策专业知识，公正的水平，并与待评研究项目没有政治或经济利益冲突。那些负责研究审查和监管职能的人必须了解可能影响研究审查公正性的潜在的经济和非经济利益冲突。这种利益冲突应该尽最大可能评估、最小化，以及避免。每一个涉及人类胚胎研究的机构，不论是学术还是商业机构，都需要确定一个合适的EMRO流程，可以是内部的也可以是外部的。通过这个流程，他们的研究人员将服从独立的针对其人类胚胎研究的审查、审批和监测。

EMRO参与者组成建议：要能够实现EMRO职能，具有相应的专业知识、客观性和责任感：

- a. 有相关专业知识的科学家和/或内科医生，包括与待评研究不直接相关的科学家的代表。相关专业知识包括干细胞生物学、辅助生殖、发育生物学和临床医学领域。
- b. 有能力解释待评研究的道德理由和可能影响的伦理学家。
- c. 熟悉当地监管该研究的法律章程的成员或顾问。
- d. 与待评机构无雇佣或其他利益关系的社区成员，需要不偏不倚并相当熟悉可能受益于干细胞研究的研究受试者、患者和患者社区的想法和需要，并熟悉社区标准。

### 审查类别

**建议2.1.3:** 为了确保人类胚胎和胚胎干细胞研究在统筹兼顾下进行，为了确保全球的科学家对研究活动的一致性，也为了明确应该接受审查的科学项目的性质，研究审查和监管应该采用本节描述的三种审查分类进行。

**2.1.3.1类别1.** 研究在现有的授权管理部门和/或委员会审查后是容许的，并被确定可以免去EMRO流程。类别1研究包括以下活动：

- a. 用已建立的从人类胚胎获取的干细胞系进行的研究，这些干细胞系仅限于细胞培养或用于常规和标准的研究活动，比如体外分化实验或免疫缺陷鼠畸胎瘤形成实验。
- b. 需要将人类体细胞重编程为多能干细胞（比如诱导性多能干细胞的产生）的研究，而不会创造胚胎或全能细胞。

从事类别1研究的机构应该建立一个有能力决定以下事项的管理机构：（a）这些项目能接受对人类组织、动物、生物安全、辐射等方面的研究具有管辖权的各委员会的充分审查，（b）不需要通过EMRO流程进行专门的审查。这个管理机构应该包括一个判定：从人类胚胎获取的待用干细胞系的来源已经被详细检查，且按本文件概述的原则来看被视为可接受，而且此类研究符合科学、法律和伦理规范。

**2.1.3.2类别2.** 研究只有通过EMRO流程后才允许开展。综合审查需要与其他相关监管相协调，例如由人类受试者审查委员会或体外受精（IVF）临床审查机构执行的监管。需要通过EMRO流程进行综合审查的研究形式包括如下：

- a. 用于研究的IVF胚胎的获得与使用。
- b. 为创造用于研究的胚胎而获得人类配子。
- c. 需要进行产生人类胚胎的受精研究时产生人类配子的研究。
- d. 涉及对人类胚胎或用于体外获得胚胎的配子进行遗传操作的研究。
- e. 从人类胚胎中建立新的多能细胞系的研究。
- f. 旨在产生具有胚胎和胎儿发育潜能的人类全能细胞的研究。
- g. 涉及体外培养胚胎或实验产生可能显示人类机体潜能的胚胎样结构的研究，应通过令人信服的科学原理证明，确保将体外培养时间降到最低限度。
- h. 通过任何方法得到的人类全能细胞或多能干细胞与人类胚胎混合的研究。

**2.1.3.3类别3.** 禁止研究的项目。现阶段应禁止开展此类别的研究，因为缺乏广泛的国际共识，即认为这些实验缺乏令人信服的基本科学原理，易引起重大的伦理问题，或在许多地区是非法的，包括以下研究内容：

- a. 不管以任何方式获得的任何完整的人类植入前胚胎或者具有人类机体潜能的组织化胚胎样细胞结构，时间不能超过14天或者在原条形成之后，以先发生者为准。

- b. 在子宫外或者任何非人类动物子宫中孕育人类胚胎或者具有形成人类机体潜能的组织化细胞结构的实验。
- c. 体细胞核移植重编程或者类似技术产生人类胚胎植入人类或者动物子宫的研究，鉴于目前的科学发展和医疗安全隐患，人类生殖克隆的尝试应当被禁止。
- d. 对人类胚胎细胞核基因组进行修饰后移植到或者孕育在人类或者动物子宫的研究，基因组修饰的人类胚胎包括对其核DNA进行工程改变的人类胚胎和/或用其核DNA经过修饰的人类配子产生的胚胎，其中所述修饰能够通过生殖系遗传。
- e. 繁育具有产生人类配子潜能的人类细胞融合的动物嵌合体的研究。

## 需要密切审查的新类别胚胎研究

**建议2.1.4:** ISSCR支持经过严格的EMRO流程，需要对配子、受精卵或植入前人类胚胎的核基因组进行修饰的实验室研究。这类研究将加强对基础科学的理解，而且很必要，藉此可以报告任何相关的周全的研究，了解旨在预防遗传性疾病传播的各种策略中的核基因组修饰的潜在安全性和使用情况。除非未来对科学和伦理有进一步的认知和界定，ISSCR认为现阶段任何以生殖为目的对人类胚胎进行基因组修饰的研究都是不成熟的，应当被禁止。

目前，科学家对人类胚胎细胞核基因组修饰技术保真度和精确度仍缺乏足够的理解，而且尚未完全理解此类流程之后出生的个体的安全性和潜在的长期风险。此外，迄今为止，公众和国际上对这些基因编辑技术的性能和局限性以及它们应用到人类生殖系的影响都缺乏足够的认知度。所以ISSCR主张，如果相应临床应用要得到批准，则必须对人类生殖系修饰的伦理、法律、社会影响进行更深刻更严格的研究。

不同的是，线粒体替代疗法采用完全不同的方法并且不需要直接对核基因组进行修改，对线粒体替代疗法的安全性和有效性的临床前研究正在进行，并且应该继续接受相应的监管。近年来在英国，美国和世界的其他地区，对这项技术在科学和伦理上都有深刻的讨论（英国国家卫生署，2014；美国国家科学院、工程院和医学院，2016）。这些此前报告提供的以及本指南内提供的指导将对线粒体替代疗法的临床转化提供合理的审查、审批和监管机制。

## 需要专门审查的人-动物嵌合体研究

**建议2.1.5:** 需要通过人类全能或者多能细胞与动物宿主进行融合以实现中枢神经系统或生殖系的嵌合的研究需要专门的研究监管。该监管应该利用现有的、基于严格的科学知识和合理的推论的基准动物数据，并且考虑到动物福利原则的应用。

在嵌合体研究中，如果采用的人类细胞在功能上有可能与动物中枢神经系统高度整合或者有可能在动物宿主中产生人类配子，则需要特别的审查（ISSCR，2006；医学科学院，2011）。研究机构应当确定涉及能够融合到实验动物神经系统的人类神经细胞的嵌合体研究是否应该通过专门的或者已经存在的动物研究审查流程来审查。当嵌合体功能性融合水平增加到足以令人担忧时，需要启动专门的审查程序，这里的担忧特指动物宿主自然本性可能被大大改变，尤其是嵌合体发生在灵长类动物相近种属时需要更加严格的审查。动物管理委员会的审查需要由具有相关领域专业知识的科学家和伦理学家配合完成。

为了协助审查和监管基于干细胞的人类到非人类嵌合体研究，ISSCR伦理和公共政策委员会提供了一个咨询报告，通过考虑一系列没有被机构动物研究委员会完全涵盖但是与审查相关的内容来指导审查员的活动（Hyun等，2007）。过去关于遗传改变实验动物的经验已经表明，当遗传改变可能导致新的缺陷和不足时，合理的谨慎是必要的。现在的最佳实践明确规定，涉及到被修饰动物的研究必须满足以下几点：(a) 基准动物数据的建立；(b) 在研究期间，对特定物种动物任何偏离基准的变异不间断的数据采集；(c) 利用小型试点研究确定被修饰动物的任何健康改变；(d) 持续监控并且及时向监管委员会报告，该委员会被授权决定是否改变实验方法和取消受试动物的试验。从这些数据收集得到的发现应该被准确报告和发表，以便其他人能以此为基础进行研究。以上四个步骤旨在尽量减少被修饰动物的意外伤害和痛苦，审查员和研究员应当遵从咨询报告提出的伦理标准，并

根据具体情况进行判断。

## 2.2 生物材料的获取

人类配子、胚胎、婴儿组织和体细胞的获取对于人类胚胎和干细胞的研究是必不可少的。由从事人类胚胎和干细胞研究的专业科学家组成的国际组织规定人源生物材料的获取必须符合国际认可的伦理准则和当地的法律法规。

### 获取过程的监管

**建议2.2.1:** 所有用于人类胚胎和干细胞研究的配子、胚胎和体细胞在获取前必须进行严格的审查。

通过专门的EMRO流程或者具备干细胞专业知识的人类受试者审查委员会进行的审查必须保证弱势群体没有被剥削利用，因为他们不具备独立的判断能力或者缺乏提供自愿同意的能力，并且保证不使用不适当的引诱或影响去获取人源生物材料。

### 生物材料的知情同意

**建议2.2.2:** 需要明确且即时的知情同意书，才能获得为人类胚胎和干细胞研究提供的所有生物材料，其中包括配子捐赠者提供的生物材料。知情同意书应该在计划转运任何生物材料至研究小组时或为将来研究使用而收集并储存生物材料期间获取。

明确且即时的知情同意书的定义是：专门为了用捐赠者的生物材料获取胚胎和/或建立永生细胞系而获取生物材料时由捐赠者提供的知情同意书。对于临床实践中收集起来的被丢弃组织和细胞，如果要使用这些生物材料的研究涉及人类胚胎的产生（比如通过体细胞核移植，或者通过可以重编程产生全能细胞的其他试验方法），也必须提供明确的知情同意书。

如果研究人员从组织样本库中获得体细胞，知情同意书不是必须的。但是，仅当组织库的知情同意书明确规定用于研究的胚胎或者配子产生是捐赠者组织的可能用途之一，和仅当捐赠者已经明确同意这种可能使用的情况下，才能从组织样本库获取体细胞进行胚胎或配子研究。

当人类生物材料来自儿童、丧失决定能力的成人时，知情书必须由父母、法定监护人或是其他适用法律授权的人提供。强烈建议获得未成年人及丧失决定能力的成人本人的同意许可。

### 用于胚胎和干细胞研究的生物材料收集的审查

**建议2.2.3:** 获取方案的审查必须保证生物材料的捐赠者被充分告知他们自愿参与的研究的各方面内容

研究人员在获得捐赠者知情同意书的过程中应该谨慎小心。知情同意书的过程应考虑研究受试者的语言障碍和教育水平。为了推进采用可靠而统一的知情同意标准来获取研究用生物材料，ISSCR提供可下载的模板文档并能对某些特殊要求进行自定义。这些模板文件在某些特别的实验项目中需要自定义调整才能使用并符合当地的规定。

如果要从获得的生物材料中获取多能干细胞，后续的知情同意书文件和讨论必须涵盖人类干细胞研究的关键方面的信息，包括但不限于可能会产生与捐赠者部分或全部遗传匹配的永生干细胞系，而且此干细胞系可能会与外面的现在还不能预料到的其他研究人员或者研究机构共享，用于其它科研项目。知情同意讨论内容列表见附录 I。

### 给提供研究用组织的个人的付款

**建议2.2.4:** 研究监管机构必须授权所有的研究方案给胚胎、配子或是体细胞的提供者提供报销、补偿或者任何形式的利益？。

对于选择提供用于研究的储存组织的个人，不应该在他们决定参加研究之前对样本储存的费用给予报销。对于获取用于研究的新鲜体细胞和精子的情况，在审查流程中可以确定对捐赠者实际花费的报销。对于提供用于研究的胚胎和胎儿组织的情况，不得为捐赠者提供超出实际费用的支付或者任何形式的利益。

**建议2.2.5:** 对于研究用卵子的提供，如果在临床治疗过程之外收集到卵子，则针对非经济负担而提供的补偿不能成为不当诱因。

因为在获取配子时女性比男性承受更多的负担，女性的付出应该得到公平适当的承认。同时，采用预防措施避免女性在卵子捐赠中被剥削利用的可能性。

在允许为研究提供卵子的地区，受试者审查委员会和那些执行专门EMRO的人必须通过以下几条标准评估女性提供卵子用于研究的安全性以及自愿和知情选择：

- a. 必须对招募实践进行监管，以确保像经济贫困妇女这样的社会弱势群体不被过度鼓励参加提供研究用卵子。
- b. 在允许对研究受试者的非经济负担提供经济补偿或有值对价的地区，对受试者的时间、精力和造成的不便进行补偿的金额必须经过严格的审查以避免这些补偿成为不当的诱因。
- c. 为补偿卵子捐赠者的时间、精力的损耗以及给其生活带来的不便，在当地人类受试者审查委员会允许的情况下，要对捐赠者进行合理水平的补偿，补偿水平与其他涉及类似侵入性和复杂医学程序的实验参与者相当。补偿水平应旨在报答卵子提供者因为参加研究而造成的非经济负担，比如补偿她们生理上的不适和付出的精力。
- d. 绝不能根据待提供用于研究的卵子的数量和质量来提供付款或者任何形式的奖励。
- e. 卵子的获取必须由具有医师资格证的经验丰富的医生执行，而且要经常监测以降低卵巢刺激综合征的风险。
- f. 因为对卵巢刺激的长期影响不明，女性一生中应该只进行几次有限的卵巢激素刺激周期，不论是为了研究还是辅助生殖。次数的限制通过周全的研究审查及监管流程来决定，该审查及监管应该以关于健康风险的最新的科学信息为基础。
- g. 生殖诊所或者负责获得同意书或采集生物组织的其他第三方都不能因得到的生物材料而得到付款，除非因为专业服务而有特别限定的基于成本的报销或者付款。生殖诊所不能因提供研究用组织而盈利。

为了帮助指导审查委员会围绕卵子采集进行伦理考量并对供卵者付出的精力提供经济补偿，ISSCR伦理和公共政策委员会制定了一份咨询报告，概述了他们对这些问题的讨论（Haimes等，2013）。

## 研究和临床知情同意书的分离

**建议2.2.6:** 研究捐赠知情同意书和临床治疗知情同意书必须分离。

为了促进捐赠者做出自由自愿的选择，捐赠者做出用于生殖治疗的配子或胚胎捐赠的决定不得受到打算在研究中使用这些生物组织的研究人员的影响。在临床治疗过程中，研究人员不能要求生殖治疗组的成员获取超出最优化生殖治疗所需数量的胚胎或者卵子。尽可能的情况下，生殖治疗或者不孕治疗的临床医生不要也是将使用同一生物材料做研究的研究人员。

与欧洲中枢神经移植和修复组织（NECTAR）颁布的胎儿组织研究指导准则和美国相关法律相一致，一个妇女绝对不能是因为她的胎儿组织可能会用于研究而做出终止怀孕的决定（Boer, 1994; OHRP, 1993）。胎儿组织的获取和研究使用的知情同意书的获取时间应在妇女决定合法终止怀孕之后且在流产手术之前。一定不能只为了促进所捐赠胎儿组织的研究使用，就让医疗程序背离医护标准。临床医师和临床机构不能因为获取研究用胎儿组织而牟利。

## 针对生物材料获取的知情同意

**建议2.2.7:** 人类生物材料获取的知情同意流程和实验设计应该健全。

知情同意书文件只是知情同意流程的一个方面。知情同意书的目的是记录所有讨论过的道德相关事宜。单一的知情同意书永远也不能替代研究人员与生物材料捐赠者的畅通沟通。因此应该鼓励研究人员将重点集中在强化知情同意流程本身上。这些进程可以通过下列方法得以增强。

- a. 只要有可能，执行知情同意谈话的人不应在研究方案上存在既得利益。如果研究小组的成员参与了知情同意流程，他们在研究方案中的身份必须公开并注意确保以透明和准确的方式提供信息。
- b. 经验研究已经表明，与静态的、一次性披露的知情同意相反，动态的、交互的、不断改进的知情同意流程是最为有效的，（Flory与Emanuel, 2004）。因此，研究员需要给生物材料捐赠者提供充分的机会去讨论他们在研究方案中的参与。
- c. 在生物材料获取前，应该能根据任何捐赠者的要求提供咨询服务。
- d. 知情同意流程应酌情修改，修改依据包括：对各类人类生物材料的知情同意进行的研究，以及相关情况下，对取卵术的长期风险进行的持续研究。

## 2.3 人类多能干细胞系的建立、建库和调配

**建议2.3.1:** 应该由具有专业技术的科学家对建立新的人类胚胎干细胞系的实验方案进行科学的评判，。这些科学家拥有优先的权利执行建系，同时也有义务将这些细胞系分配给研究界。

对于非胚胎的干细胞系，尽管特殊的EMRO流程不是必需的，但是其建库和分配的总体准则及意向性目标广泛适用于所有具有科研价值的干细胞系。

**建议2.3.2:** 建系方案应该包含针对新细胞系建库和公开获取的清晰而详细的提纲。新的多能干细胞系应在建系及第一次公开发表后尽快全面供应。

与许多资助者和科学期刊的政策一样，ISSCR鼓励研究人员将细胞系尽早保存在集中的细胞库，在那里细胞系有助于对公众发表和调配。建立细胞系的研究人员应该对新细胞系的表征、储存、建库和调配有一个详细且建档的方案。执行建系的研究人员应该提出方案来保护捐赠者的隐私。调查者应该告知捐赠者，在这样一个资料密集型研究的年代，很难保证完全的隐私保护。

### 意外发现

**建议2.3.3:** 研究人员和细胞库应该制定一个政策来申明是否和怎样将意外发现反馈给研究受试者。这个政策应在知情同意流程中向研究受试者解释，如果有任何的意外发现，候备的研究受试者应该能够选择他们希望接收到那种意外发现。在某些地方，当地的法律可能要求报告与公众健康相关的意外发现。

在研究人类干细胞系的过程中，特别是从体细胞建立的细胞系，研究人员可能会发现一些与生物材料捐赠者相关的重要信息。因为将意外发现反馈给捐赠者所产生的纯粹利弊尚不明确，一个单一的意外发现管理方法明显不适用于所有研究和地区。当研究项目有计划将意外发现反馈给研究受试者时，研究人员必须提供一个详细可实行的反馈机制，受试者的医生参与其中，并且，尽可能对任何意外发现加以验证。

那些从其他研究人员处获得细胞的研究人员应该注意他们不能利用意外发现去尝试接触或者识别捐赠者。应由最初的研究机构或中心干细胞库负责与捐赠者重新建立联系。但是，后续的研究员应该了解这些责任方中任何一方的意外发现政策。

对于给定的样本，细胞库应该坚持初始研究员（或者收集相关生物材料的其他人）制定的并且在知情同意

流程中披露给捐赠者的意外发现政策。

意外发现政策的成功实施关键依赖于细胞系调配的可溯源性。因此所有的细胞提供者和接受者都必须确保细胞系的调配严格遵守材料转移协议。

## 细胞库

**建议2.3.4:** ISSCR鼓励建立国家或是国际细胞库来接受新建系的细胞的储存并且在国际层面进行细胞的调配。

为了促进干细胞系更容易地交换和推广，细胞库应该努力去制定并坚持通用的方法和标准（见第5部分：干细胞研究的标准）。至少，每个干细胞库都应该建立自己的指南，并使其对公众可及。细胞库必须有一个明确且容易获取的材料转移协议。附录3提供了材料转移协议样本。每个细胞库都应该有自己的调配标准。细胞库有权拒绝调配不符合他们标准的细胞系。细胞库对多能干细胞系及相关生物材料的入库、储存、调配也必须有简明的、公开可及的方法。

对于入库，细胞库必须接受存放者实验审查和监管过程相关的文件资料。细胞库应该对这些文件存档保存。这些文件包括但不限于，根据本指南概述的道德和法律原则获取研究用生物材料的流程的审批证明，建立新细胞系的方案的审批证明，捐赠者知情同意书的复印件，以及提供给捐赠者的直接费用报销或任何形式的经济因素。

细胞库应该从存放者处获得所有的技术信息。例如，所用建系方法、培养条件、传染性疾病预防，传代次数和鉴定数据。细胞库应使这些信息公开可及。如果细胞库调整了存放者的实验方法或者添加了新的数据，应该也要保证其公开可及。

细胞库应该具有但不限于以下功能：

- a. 审查和接受入库申请。
- b. 编码唯一的入库识别号（样本号）。
- c. 鉴定细胞系。
- d. 人类病原体检测。
- e. 对细胞系进行扩增、维持、储存。
- f. 对所有流程进行质量保障和质量控制。
- g. 对相关细胞系的鉴定数据、试验方法、可获得性资料的网站进行维护。
- h. 追踪已调配的细胞系。
- i. 公布清晰合理的材料调配费用清单。细胞库应在国际范围分发且仅收取必要的费用，包括邮寄和处理的费用。
- j. 遵守切实可行的行动方案来反馈告知捐赠者偶然发现的健康相关问题。

## 干细胞系的来源

**建议2.3.5:** 如果干细胞系将被科学界广泛研究应用，其来源的文件记录就非常重要。干细胞系起源要能够通过查阅相关的知情同意书及其基因组和功能性鉴定的原始数据而轻易地被确证。

由于人类干细胞系的产生过程中所涉及的生物材料的性质，应该采用适当的安全措施来对捐赠者的信息和隐私进行保护。为了保证干细胞尽可能地有用，以及在未来潜在治疗应用中不被排除掉，尽可能详尽的捐赠者信息应该与细胞系一起被保存，这些信息包括但不限于，性别、种族、病史、传染病筛查。在遵守当地法规的情况下，捐赠样本和干细胞系应该进行匿名或者去识别化。细胞库应该收集并保存知情同意书和捐赠者信息，包括在生物材料获得过程中提供的任何的直接花费报销或者任何形式的经济因素。

## 研究材料的使用权

**建议2.3.6:** 从事人干细胞研究的机构，不论是公立还是私人的，学术或是非学术的，都应该制定一个程序，借此来保证研究人员没有被过度的财政紧缩和官僚政治所阻碍，可以在这些指南和适用法律的保障下，以科学上合理和道德的目的去使用这些研究材料。

ISSCR强烈呼吁，当研究机构安排将知识产权处置给商业机构时，要尽最大可能保留研究界非排他性地使用的权利，并以促进公共利益作为首要目标。ISSCR认可这样的原则，即从事人类干细胞研究的优先权作为首要条件被保证，研究人员必须同意生物医学研究界很容易地使用这些细胞用于非商业目的。细胞系扩增、处理、运输等所用的管理开支应该由接收方负责，以便不给提供细胞的机构或研究人员增加不适当的经济负担。

ISSCR鼓励从事人类干细胞研究的科学家向国家级或者国际细胞库提交他们建立的任何干细胞系，这样使干细胞系被开放地分发，以促进这些有价值的研究工具在更加广泛的国际范围内推广。科学家和干细胞库应该通力合作，协调制定标准的操作程序来促进国际合作。

## 2.4 执行机制

**建议2.4.1:** ISSCR指南应该通过专业的、学术的和制度性的自我调控机制来支持和执行。

在人类胚胎和干细胞研究中，通过深思熟虑的、公开透明的意见交换来获得在道德标准和实践中的一致性是一个至关重要的催化剂，以此来促进国际合作继续保持相互信任，以及来自世界上任何地方的研究都能被科学界和伦理界接受为正当合法。这些标准和实践代表了对该领域内所有研究人员行为适用的综合规范。在进行人类胚胎和干细胞研究过程中，科学论文的高级或者通讯作者应该负责保证本指南中所体现出的行为规范准则被坚持执行，并负责对工作在他们各自团体或者课题年轻研究人员进行监管。从事人类胚胎和干细胞研究的机构应当致力于给在其支持下从事任何一个课题研究的研究人员（特别是初级研究员）提供最新而且后续不断更新的标准和实践信息。

保证研究按照严格的伦理标准执行是科学出版物同行评议和编辑流程的合理需求。杂志编辑和文稿审稿人可能会要求查看研究方案和知情同意文件，以便对整个伦理框架和研究进展的监管进行充分的审查，并可能要求作者声明他们的研究遵守本指南或者等同的指南及使用规则。作者也应提供一份声明，表明研究是在经过研究审查取得批准之后执行的。

研究经费申请者，特别是从事研究的科学家个人，应该给经费赞助机构提供充分的文件来表明提出的研究方案在道德和法律上都符合当地和国家相关的法律规定及指南，或者与此等同的规范要求。经费资助机构应该保证遵守这些指南或者类似的规定，并要求取得这些资助机构提供的研究赞助的单位一样遵守执行。

最后，正如之前所说，ISSCR提供获取研究用人类生物材料（配子、胚胎和体细胞）的知情同意书可下载模板和促进材料共享和调配的材料转移协议，用以促进采用人类胚胎和干细胞研究全球通用的标准和实践（附录2和3）。这些模板可以进行调整以符合当地法律的规定。

## 3. 干细胞临床转化研究

本节重点阐述干细胞研究需要解决的科学的、临床的，监管相关的，伦理的和社会相关议题，以便干细胞基础研究能够可靠地转化到合理的临床应用

干细胞基础研究的快速发展，以及在人类疾病的动物模型中，许多基于细胞的成功治疗的报道已经为再生医学和细胞治疗建立了很高的期望。伴随媒体及公众对干细胞治疗的巨大关注，有一个问题倾向就是干细胞的临床应用

和临床试验在开始前尚未经过全面、严格、和冷静评估的临床前研究证据来证明安全有效。临床试验对研究受试者而言是一种负担并且价格不菲。在确定良好理论依据、合理可行机制以及很高成功可能性之前贸然投资新型细胞治疗模式将造成有限资源的浪费，也使得研究受试者暴露于不必要的危险下。在本节我们主张开展以谨慎态度和循证医学进展为基础的转化研究。干细胞科学的最佳定位应该是在秉承一整套普遍接受且严格设定的实践指南的指导下，尽可能发挥其潜能。

## 3.1 细胞的加工和生产

在绝大多数的国家和地区，医疗细胞类产品的使用受到政府相关机构监管，这样可以在确保患者安全的同时，资源也得到谨慎合理的使用，最终促使新式干细胞疗法可以最广泛地造福公众。虽然有一些细胞和干细胞为基础的产品在现今已被批准应用于人体，但更多的仍在研究阶段的针对各类疾病的新式细胞类产品不断涌现，这也使得细胞类产品在其加工、生产以及监管审批途径等方面面临着新的挑战。考虑到潜在的细胞类产品的多样性，本指南强调，任何产品中但凡涉及细胞的处理、加工以及生产都必须秉承严谨专业的态度，进行独立审查和监管，以确保最终用于患者的细胞安全稳定。如在体外对细胞产品进行修饰，即使极小的操作仍有可能额外增加病原体污染的机会。另外，长期的细胞培养及传代也可能导致细胞在基因组以及表观遗传上的不稳定，这些不稳定性均有可能改变细胞的功能甚至使细胞发生恶变。如今很多国家已经建立起了相应的监管机制来监管患者细胞移植，但对于多能干细胞的新的衍生物和许多随之而来的细胞疗法的细胞加工优化标准操作程序、鉴定方案以及放行标准仍需完善。

鉴于干细胞及其子代细胞独特的增殖与再生能力，以及其在治疗过程中还不完全明确的内在特性，使得目前干细胞相关治疗的监管部门面临特殊挑战，就是很难根据规范指南来预知现有的产品是否在未来产生风险。以下建议涉及细胞的加工和生产的一般考虑事项。

### 3.1.1 材料供应源

#### 捐赠者知情同意书

**建议 3.1.1.1:** 对于进行同种异体使用的细胞捐赠，捐赠者需要签署书面的合法有效的知情同意书，同意书应涵盖：在合适条件下潜在研究及治疗的应用、意外发现的反馈、研究成果潜在的商业应用以及其他问题所适用的条款。

研究人员应确保捐赠者或其代理人能够充分理解他们参与研究的干细胞的特殊方面。需与捐赠者讨论的要点详见附录 1。

在最初从人类捐赠者处获得组织的过程中，并不要求一定需要良好生产规范（GMP）证明，具体取决于所在地区，但是一定要遵循良好实验室规范和/或与人体组织获取相关的规范指南，还要维持普通预防措施，以保证尽量防范和降低污染、感染、病原体侵染的风险。

#### 捐赠者筛查

**建议 3.1.1.2:** 与血液和实质器官捐赠一致，捐赠者应该接受相关传染病和其他危险因素筛查，遗传疾病则视情况而定。

以获得多能细胞为目的而获取人体组织与为其他目的而获取人体细胞类似，也应遵循同样的规则和规章。但是，相对于组织捐赠，多能细胞的捐赠的筛查更为重要。这是因为组织捐赠只会应用于有限数量的接受者，而 iPSC 细胞或者其他多能细胞会影响更多的受试者。另外，细胞有可能在被用于移植之前，在培养中扩增和/或暴露于异种培养材料。基于这些原因其传播病毒和其他致病因子的风险非常大，比如朊病毒。认真遵守相关规范，并对细胞产品进行监管，同时建立措施降低细胞生产带来的危险因素，对于将细胞治疗手段向临床转化很有必要。各监管机构，比如美国食品和药物管理局（FDA；<http://www.fda.gov/>）和欧洲药品管理局（EMA；<http://www.ema.europa.eu/>），都发布了关于捐赠者测试和筛查的指导准则。

### 3.1.2 细胞生产

通过组织产生的细胞衍生物被视为制成品，而且受多种规章约束。一般来说，应给准备参与细胞产品生产的所有研究人员提供良好生产规范程序。

#### *生产过程中的质量控制*

**建议3.1.2.1:** 所有的试剂和生产过程都应该遵守质量控制体系和标准操作程序，以保证在生产过程中相关试剂的质量和细胞生产流程的稳定性。在临床应用中，干细胞的各种应用都应该遵守GMP程序。

因为有各种独特的细胞类型、组织资源以及生产和使用方式，因此加工和生产中都应该有各自独立适用的方法。细胞在体外生长过程的任何时期都受到与体内不同的压力。细胞在培养过程中可能积累起基因组和表观遗传上的一些改变，这都将导致其在分化能力和功能上的差异。如何科学地判断细胞培养过程中基因组稳定性和分析其基因组和表观遗传上的状态还需要进一步的探究。FDA和EMA的指导文件为控制细胞相关产品的质量提供了一个路线图。但是，由于未来很多细胞产品会表现为各种全新形式，具有难以预测的行为，因此需要科学家和监管者肩并肩一起努力，来保证整个监管过程中随时都可以获取最新的信息。一个很重要的目标是，建立起一个普适标准，以此衡量细胞的相关特性、纯度及功能，这非常重要，既可以比较不同的研究，还可以保证剂量-反应关系及毒性机制评估的可靠性。

#### *生产和加工过程的监管*

**建议 3.1.2.2:** 细胞生产加工方案的监管和审查力度应与以下因素相称：细胞操作引起的风险、细胞的来源和用途、临床研究的性质、相应的研究受试者的数量。

多能干细胞有额外的潜在风险，这主要是因为它们的多能，包括能够在体外长期培养过程中获得基因突变，生长成或分化为不适当的细胞类型，形成良性畸胎瘤或恶性生长物，无法成熟。所以必须设计出适当的检测方法，以尽量提高干细胞衍生产品的安全性。

细胞移植的过程中，许多因素都会给受试者带来更多的风险，这包括移植细胞的增殖和分化潜能、来源（自体，同种异体）、以及遗传操作的类型，包括同源与异源或者异位使用，在接受者体内的长期存留，细胞类型的种属特异性水平，细胞能否如同预期整合到组织和器官中（与之对应，如封装）。

在细胞来源充足的情况下，全基因组和表观遗传组水平的综合分析和功能评估都应该进行，这些应该由一组独立的专家组来评审以确认。在低温或者其他方式保存过程中，每一个步骤对细胞产品的影响都应该被确认，不论是长期还是短期保存。有较高风险性的人类材料更应该被严格检测以保证其安全性和质量。

一些基于细胞的产品被认为只经过最低限度的操作并因此免受监管，在这种情况下，执业者有责任和义务邀请专业人员对细胞操作流程进行审查，以便独立、公正的专家可以确定监管的适当水平。FDA近期提供以公开征求意见的一项指导草案提出了一套周到切实的原则，以说明什么时候自体细胞产品的操作不再被视为具有最低限度或其使用具有同源性，并因而必须受到FDA的监管（食品和药物管理局，2014）。

一般来说，如果细胞在后期临床研究中被测试，在执业环境中被使用，或被应用于多名患者，则对细胞生产加工的审查应更为严格。

#### *细胞培养和保存中所用的组分*

**建议 3.1.2.3:** 在细胞培养和保存过程中所使用的动物源组分都应该尽最大可能地使用人源组分或者化学成分明确的组分来替代。

动物源组分往往充满变数，有可能转移病原体或者不需要的生物材料。如果研究员要驳回这一建议，可以表明并没有可行的替代物，或者用文件记录下使用动物源组分的有利风险/益处。

## 放行标准

**建议 3.1.2.4:** 必须设计人用细胞放行标准，以尽量减少培养获得性异常所带来的风险。需要进行最终产品检验和工序内检验，才能进行产品放行，而且应在审查流程中明确这些检验的情况。

基于多能干细胞所具有的特性及其潜在的致畸胎瘤特性，在人类胚胎干细胞、诱导性多能干细胞及其分化衍生物的应用过程中，需特别注意肿瘤发生的潜在可能。在相关检测过程中，评估核型是否稳定、整体基因组和表观遗传学因素是否正常也十分重要。

## 细胞库和数据库

**建议 3.1.2.5:** 资助机构、企业和监管部门，应该建立一个公开的临床级别的细胞库和数据库，包括详细的相关信息，以此来证明某种产品可以被用于某种特殊疾病的治疗。

一些干细胞产品只需要最低限度的操作，且可立即使用，而另一些产品由于可能在将来才会使用，所以必须进行保存。现有两类干细胞库：(a) 私人的细胞库，目的是将从某个体收集的细胞在未来应用于该个体或者其特定家庭成员；(b) 公共细胞库，其包括获取、加工、保存和按照基于需求的优先列表将细胞用于或匹配给相关患者，其模式类似于血库。随着越来越多的干细胞产品的有效性被证实，细胞库将因此得到发展，并受到公众关注。公共细胞库应该确保其细胞基因的多样性，以此促进社会的公正和造福于更多的患者。

数据库的设计应该严格遵循相关标准，促进细胞库对所适人群的开放的同时，也要保证相关信息的隐私。由于建立统一保存的干细胞库并不现实，因此很重要的一点是要有一个全球性的无党派权威机构，类似于骨髓库和血库协会，目的是保证储存标准的统一性，并促进统一的标准操作程序的建立。

## 3.2 临床前研究

临床前研究的目的有两个：(a) 提供产品安全性的证据；(b) 建立治疗有效性的原理证明。国际研究的伦理准则比如《赫尔辛基宣言》和《纽伦堡守则》强烈鼓励临床试验前先进行动物研究。在开始人类干细胞临床研究前，研究人员应该提供强有力的证据，证明体外和动物实验都是有效的。开展临床前研究一个最基本的原则是：临床前研究应该有严谨的设计、详细的记录报告、独立的评估体系，并在开始临床试验前受到严格的监管。这有助于确保试验符合科学和医学的要求。

基于细胞的疗法对应临床前研究是一个独特的挑战。在许多情况下，同源细胞在相同物种中不能获得。免疫抑制动物模型虽然有用，但是却让人无法了解免疫系统在所移植细胞中所起的作用。细胞移植在体内的反应是非常复杂的，并且在移植后可能通过某种无法预测的方式发生改变，因此，将用于动物模型的细胞疗法应用到人类身上，这比小分子产品更具挑战性。

### 3.2.1 一般考虑事项

#### 动物福利

**建议 3.2.1.1:** 干细胞治疗临床前研究需要大量的动物模型，因此，研究人员应该严格遵循3R原则：减少 (reduce) 数量，优化 (refine) 操作方案，并尽可能地用体外或非动物实验平台来代替 (replace) 动物。

需要指出的是，如果需要做重复实验，或者为了获得相应的统计学功效，此建议同样适用。事实上，为了确保动物实验可以支持有力的结论，以上所述均为关键步骤。此建议不应该被解读成是在暗示体外或者非动物实验平台足够支持临床研究。

## 临床前研究目标

**建议3.2.1.2:** 在临床前研究中，早期研究应该把安全性和有效性放在优先位置。临床试验对临床前研究证据的要求，要与预期试验的风险、责任和伦理敏感性相称。

有效性研究为推动人体试验提供了基本科学依据。遇到下列情况我们需要更严格的试验设计和报告标准：计划试验涉及病情并不严重的人类研究受试者；预计要采用侵入性给予方法；或者细胞产品带来更大的风险和不确定性。然后，对科学资源的谨慎使用意味着，如果人类研究受试者病情严重，或者风险适度，研究应依赖于可靠而科学的预期疗效证据。

## 研究有效性

**建议3.2.1.3:** 检测安全性和有效性的所有临床前研究均应以相应的方式设计，以支持具有临床应用前景的严谨、详细、公正的措施。特别是，设计用于预示试验启动的各项研究应具有较高的内部效度，这些研究应能体现所要建模的临床方案，同时这些研究应被重复。

像临床研究一样，临床前试验也会碰到各种偏倚和混杂因素，包括选择偏倚和发表偏倚。数十年来，为了尽量减小偏倚和混杂造成的影响，临床研究员已经找到了一些方法，比如随机分配、盲法结果评估或者检验效能计算。为支持试验而进行的临床前研究也应该同样严谨。为了设计相应的临床前研究来支持试验，许多团队已经制定出明确的标准（Fisher等，2009；Henderson等，2013；Landis等，2012；Kimmelman等，2014）。关键设计原则包括：

- a. 研究人员应该确保足够的统计功效，使用相应的对照、随机法、盲法，从而减少偏倚和随机变化，并在适当情况下，建立一个剂量-反应关系。
- b. 研究人员和申办者应该确保临床前研究可以模拟临床试验环境。研究人员应在研究开始时对疾病表型进行鉴定，选择与人类疾病最为匹配的动物模型，使用与临床结果最为匹配的结果测量，并提供支持疗效机制的证据。
- c. 研究员和申办者应该有一个独立的实验环境，并在不止一种动物模型上，通过重复实验，证明动物试验确实是有效的。
- d. 研究员和申办者应该提前说明并报告研究是探索性的（即建立假说或者证明一个科学问题）还是已经被证实的（即已有初步疗效和操作步骤）。临床前研究人员只有在经过验证性研究后才能宣称可进行临床应用。

## 3.2.2 安全性研究

人源细胞应该根据章节 3.1 细胞的生产 and 加工中描述的条件进行生产。应特别注意细胞群的鉴定，包括可能被不需要的细胞类型污染，还应特别注意采取适当的安全保障来控制细胞产品的增殖和/或异常分化。细胞在培养过程中生长，特别是长期的或高强度的情况下，就会产生相应特征或异常，例如非整倍体或者DNA重排、缺失，或者其他遗传变化或表观遗传变化，这些可能让细胞容易引起各种病理表现，如肿瘤形成。

## 细胞鉴定

**建议3.2.2.1:** 用于临床试验的细胞必须首先在体外研究中严格分析其潜在毒性，即在动物身上进行可能的临床条件和组织生理特性检测。

除了在造血系统和已经明确的上皮系统之外，对细胞移植的毒性知之甚少。除了已知的和可以预期的风险外（例如，急性输入毒性，免疫反应和肿瘤发生），细胞介入疗法存在的风险只有通过试验才能被发现。由于动物模型并不能重复出所有的与细胞介入疗法相关的毒理检测，因此在临床前分析时必须格外小心。这部分将详细讲述干细胞或者其衍生细胞特有的毒性。

## 致瘤性研究

**建议3.2.2.2:** 任何干细胞产品都必须进行严格的致瘤风险分析，特别是对于那些经过培养过程中大规模操作的细胞，经过基因改造的细胞，或多能细胞。

初步试验之前，必须审查并审批致瘤性风险评估计划。对于从多能干细胞获取的产品，在最终产品里都应该把未分化的细胞保持在最低水平，并且要证明这些细胞在长期的动物实验中没有致瘤性。

## 生物分布研究

**建议3.2.2.3:** 对于所有的细胞产品，不管是局部注射还是全身注射，研究人员都应该对细胞进行详细而敏感的生物分布研究。

因为细胞有在体内持续存在或者增殖的潜能，在进行全身注射时，研究人员就有了一份额外的负担，也就是他们需要了解这些细胞在全身的分布、组织滞留、增殖和分化情况。研究细胞的生物分布主要通过灵敏的技术对移植细胞的定位和迁移进行追踪和取证，这对于解释细胞移植的有效性和无效性是很有必要的。尽管使用啮齿类或者其他小动物模型是干细胞治疗发展的必经之路，但是它们只能反映大致的毒理情况。一些较大的哺乳动物和人类有相似的生理功能，因此，一个新的细胞治疗在检测生物分布和毒性时，应至少使用一种大动物模型。

我们建议应该在稍晚的时间点对这些研究进行补充组织学分析或者器官的保存。根据一些国家的法律法规，生物分布和毒性研究也应该尽可能在有良好实验室规范的条件下来进行，来保证动物研究设备齐全。

细胞移植的不同路径包括局部或者全身、同源或者非同源/异位，而这些不同也会导致相反的结果。例如，局部移植到像心脏或者大脑这样的器官里，可能会发生致命的严重后果。还有一些特殊的例子，比如将细胞注射到与其来源不同的解剖位点时（比如，使用非同源的细胞），你就必须花费精力评估局部的或者全身的毒性。

## 辅助治疗组分

**建议3.2.2.4:** 在启动高风险临床试验研究之前，研究人员应该先确保涉及的辅助材料和治疗手段是安全的，比如仪器设备或者手术方法等。

细胞治疗往往会涉及到细胞本身以外的辅助材料和治疗方法，比如生物材料、组织工程支架和仪器设备，同时也会涉及到比如手术、组织获取程序和免疫抑制等方面。这些增加了额外的风险，并且彼此之间也存在相互联系。如果用到可移植的器件，那么就需要单独检测一下这些器件的毒性，同时也要保证细胞和器件结合的产品也是安全的。细胞治疗研究往往会用到免疫抑制剂或者其他药物，这些也会与细胞发生作用。如果要求很高的安全标准（例如，涉及高风险的研究），在这种情况下，研究人员应该检测一下它们之间的相互作用。

## 长期安全性研究

**建议3.2.2.5:** 临床前研究应采取措施以解决长期安全风险，并发掘新的和不可预测的安全问题。

鉴于移植细胞存在长期持续性的影响，并且有些细胞治疗具有不可逆性，故应当推动在动物模型中对细胞移植的长期影响进行评估，并且要进行长期随访。随访的时间长短应当取决于参与实验的患者群的生存预期。

## 针对毒理学的干细胞潜能

**建议3.2.2.6:** 研究人员、监管者和审查人员应该充分挖掘干细胞系统的潜能，提高临床前毒理研究的预测价值。

干细胞科学在细胞系统或者人造器官的毒性检测方面有很好的应用前景，它比动物模型能更真实地模拟人体的生理学特征。尽管这种方法不能完全替代动物试验，但是可以降低安全检测在动物试验上的负担，并可以提高临床

前安全研究的预测准确性。

### 3.2.3 有效性研究

鉴于干细胞干预措施的治疗目标，临床前研究应针对待研究的临床症状和组织生理学，在相关动物模型中证明治疗的有效性。利用从动物模型或者患病的人类组织分离和/或培养的细胞进行的机制研究是非常关键的，可以确定细胞治疗的生物学特性。然而，完全清楚干细胞移植后的生物学机制并非是开始试验的先决条件，尤其是当该试验涉及到严重的和无法医治的疾病，而且该试验的有效性和安全性已经通过相关的动物模型或使用相同的细胞资源在人体进行定性研究所证明的情况下。

#### *启动试验的有效性证据*

**建议3.2.3.1:** 试验应该基于临床前有效性证据和显示的临床预期效果。除非有使用相似产品治疗相似人类疾病的功效已被证明，应该使用适合临床情况和组织生理学的动物模型应。

因为细胞治疗有独特的药理学特征，对动物模型进行严格的临床前测试对干细胞治疗尤为重要。在临床实验前，临床前研究证据应该提供以下内容：

- a. 作用机制；
- b. 细胞治疗应用的最优化条件（如：剂量，联合干预，载体）；
- c. 在与预期试验相似条件下，应用合适的动物系统时减轻疾病或损伤的能力（参照章节3.2.1.3研究有效性的设计原则）；
- d. 具有临床意义的疾病缓解或损伤控制的程度及持久度。

在大规模的细胞离体操作中，以及/或已经从多能干细胞获取细胞时，特别需要动物模型。然而，仍存在一个问题：由于细胞行为受环境以及受体的免疫反应的影响，临床前试验（包括在动物模型中进行的研究）可能提供信息有限，难以理解诸多变量，如最佳剂量，或者所移植的人源细胞在受体中的表现将会如何。

如果一个产品非常类似于已存在的且在人体中检测过的产品，试验证据可能可以减少对于临床前证据的需求。

#### *小动物研究*

**建议3.2.3.2:** 应使用小动物模型来评估细胞干预措施引起的形态学和功能性的恢复，评估生物学活性机理，并优化干预措施的执行。

免疫缺陷的啮齿类动物可以有效评估人细胞移植的效果、体内移植存活率、分化细胞的稳定性和致癌风险。许多小动物模型尽管有缺陷，但是可以很好地复制人类疾病的某些方面。小动物研究也应该使用标准的效能分析，这样可以把大动物研究及随后的试验所需的细胞数量和效能联系起来。

#### *大动物研究*

**建议3.2.3.3:** 当大动物模型被认为比小动物模型能更好地模拟人类解剖学和病理学特征时，以及在所预期的临床试验中对人类受试者有较高风险的情况下，应将大动物模型用于干细胞研究。

因为大动物基因上是远交群、解剖上具有相似性，而且具有正常的免疫系统，所以大动物可以更好地模拟人类的生理特性。有了大动物，可以检测试验中所用的联合干预措施（例如，辅助的免疫抑制药物治疗），也可以检测手术器械与细胞产品的相容性。它们对于很多问题的评估很重要，如生产规模的扩大，对于影响治疗效果的诸多解剖因素的评估也很重要，例如，骨骼、软骨或者腱。

对非人灵长类动物中进行的侵入性研究的需求的评估需要具体情况具体分析：这个试验是否存在高的风险，并且是否能得到其他动物模型得不到的关于细胞干预措施的信息。所有涉及到非人灵长类的研究都必须接受在其护理和独特环境需求方面均具有专业知识的有资质的兽医人员的严密监督。同时，试验设计应当严谨，使得痛苦最小化和研究价值最大化，并报告完整的结果。

### 3.2.4 透明度和发表

**建议3.2.4.1:** 申办者、研究人员和临床研究人员应该毫无保留地将临床前研究结果及时进行发表，这些发表的信息应该让一个独立的观察者能够理解支持所得结论的证据。

临床前研究的发表为多方位提供服务。它可以使临床研究项目得到同行之间的评议，优化试验中的收益风险比，宣传研究发现以示对试验动物和实验试剂使用的尊敬，对临床试验结果有更精细的解释，使得临床前模型和实验的评估成为可能，因此让研究企业更加有效。然而，许多研究对临床前试验的发表存在着偏倚（Sena等，2010；Tsilidis等，2013）。对于临床前研究，至少那些旨在确认支持某个发展计划的核心原则和假设的临床前研究，应该被毫无保留地进行报告，不论它们是确定的或者不确定的，哪怕在当时测试的假设方面尚无定论。本指南承认，发表则可能揭露商业敏感信息，因此可以有适当的延迟，以此来对知识产权进行相应的保护。然而，支持一个临床试验的临床前研究应该在第一次报道这个试验前进行发表。动物研究的发表也应该遵循公认的准则，例如ARRIVE（Animal Research: Reporting In Vivo Experiments，动物研究：体内试验报告）标准，一些顶尖的生物医学杂志也支持这一观点（Kilkenny等，2010）。

## 3.3 临床研究

临床研究包括干预性实验研究，对细胞治疗的转化应用至关重要，尤其需要权利和福利必须受到充分保护的受试者的积极参与。临床研究还会产生指导患者、医生、临床研究人员、申办者和政策制定者做出决定的重要信息，因此临床研究数据的完整可信必须得到充分保障。

申办者、研究人员、主办单位、监督和监管机构应当承担确保临床试验符合伦理准则的责任。此外，更广领域的研究人员有责任保证伦理准则的实施。和所有其他临床研究一样，干细胞治疗临床试验必须遵循国际公认的关于伦理设计、临床试验开展以及受试者保护的原则（包括美国卫生、教育和社会福利部，1979；欧盟欧洲议会和理事会，2001；世界医学学会，1964）。主要要求包括有充分的临床前数据，独立的监管和同行评议，公平的受试者选择，知情同意，研究受试者的监察，研究实施的审核，以及临床试验的注册和报告。

某些治疗措施，例如辅助生殖技术，难以进行标准的临床试验设计，最好用新的管理和注册途径进行评估。然而，这些途径应该包括预先确定的干预治疗方案，对科学价值和伦理的独立评估，以及研究报告的计划。新的辅助生殖技术的转化研究最好同时包括严格的EMRO流程和受试者审查。

本章节以下部分涉及临床试验、新的医疗途径以及观察性研究。

### 3.3.1 监管

监管的重要目的是保证研究的安全性、保护受试者权益、确保研究具有科学和医学价值。并保证临床研究的设计和实施方案合理，最终产生可信的数据、促进对科学和医学的认知。

#### 预审查

**建议3.3.1.1:** 所有干细胞治疗的临床试验研究必须接受独立的人类受试者审查委员会预审查，同意和持续监督。无论资金来源如何，对于有人类受试者参与的临床研究，独立的预审查和监管对保障伦理至关重要。充分的审查能将利益冲突（经济或非经济方面的）可能导致的试验结果偏倚最小化，并最大限度地根据受试者权益来调整试验目标，并促进有效的知情同意。

其他群体也可以对临床研究实施独立的评估，包括出资单位、同行评议、胚胎及胚胎干细胞研究监督机构，以及数据和安全监督委员会。尤为重要是这些机构都应具备科学、医学和伦理上的专业性，能够执行必要的审查和

监督。要开展干细胞临床研究，研究人员必须遵循国家及地方的监管和审批流程。

#### 临床研究的专业审查

**建议3.3.1.2:** 对干细胞临床研究的审查过程应当保证这些方案是由具备评估能力的专家从以下方面进行审查：

(a) 进入临床研究阶段前的体外和体内临床前研究证据和 (b) 试验设计，包括预计观察终点的适当性，统计方法，以及涉及受试者保护的疾病特异性问题等。

同行评议还应当对待开展的干细胞临床研究是否会带来重要的理论知识的拓展或健康水平的提高做出判断。在审查流程中，将新的干细胞试验的治疗效果与已有的治疗模式对比是必需的。在可行的条件下，应对支持相应干预措施的现有证据进行系统审查，从而告知同行评议情况。如果由于没有相关文献，而只能根据专家意见做出决定，则应当在特定试验的相关审查意见中明确指出。

#### 3.3.2 临床研究实施的标准

##### 证据的系统评估

**建议3.3.2.1:** 要启动临床试验，应对支持相应干预措施的证据进行系统评估。

应对可用的科学证据进行系统审查，以决定是否继续进行既定的研究工作。该审查至少应当包括系统性的对已发表的和可获得的未发表的动物体系干预实验研究内容的综合评估。对于早期试验阶段，系统审查主要涉及将基础研究和临床前研究综合起来，而对于晚期实验研究，系统审查应当包括临床相关证据。还应查看并综合涉及相似干预策略检验的结果，从而告知系统审查情况。试验手册应总结从无偏倚系统审查中获得的信息。

##### 风险-收益分析

**建议3.3.2.2:** 应当明确可能的风险并使其最小化，识别未知风险，并估计对于受试者和社会的潜在益处，研究必须达到风险与收益的良好平衡。

应采用有效的设计，使风险最小化，并用最小数量的受试者来回应当前的科学问题。考虑到潜在的并发症可能增加风险或改变收益风险比，为了使风险最小化，应该构思许可前阶段的合格标准。在不对受试者造成额外负担的情况下，应开展相关研究，保证尽可能多地获得试验手段的安全性和有效性信息。

##### 不具备知情同意能力的研究受试者

**建议3.3.2.3:** 对不具备有效知情同意能力的受试者进行试验时，研究过程中的风险应当被限制在最小风险基础上，除非预期治疗收益超过该试验所带来的可能风险。

干细胞的临床研究经常涉及一些可能丧失有效知情同意能力的人群，比如儿童或高级中枢神经系统紊乱患者。由于这些个体不能够保护自身利益，所以需要格外避免试验风险。这里涉及缺乏治疗理由的风险，比如组织活检和假手术，或在撤销标准治疗手段的非医疗时间里监测患者反映。当受试者缺乏有效的知情同意能力时，这些程序不应超过最小风险。除此之外，在这一背景下，如有可能应最大可能取得受试者同意。因为不同管辖区的最小风险是不同的，研究人员应遵循当地受试者监察委员会制定的政策，或将最小风险视为“不超过日常医学或心理学检查”的风险。

取得儿童知情和/或同意的问题并非干细胞临床研究独有。因此，对儿童展开的研究应当遵循已有的伦理原则和法律标准。

##### 试验目的

**建议3.3.2.4:** 基于干细胞的临床试验必须旨在最终临床上达到或超过已有治疗手段，或满足特定的治疗需求。要具备临床竞争力，需要有合理证据证明现有治疗方法的本质上存在某种缺陷，且在保证干细胞的治疗安全有效的情况下可以克服该问题。

##### 受试者选择

**建议3.3.2.5:** 参与干细胞临床研究的个体应在能从本研究结果中受益的人群中募集。在没有合理理由的情况下，不得剥夺任何个人或群体参与临床干细胞研究的机会。只要理论上可行，实验对象应当包含女性、男性和少数种

族或人种的成员。

把设计好的临床试验及有效的干细胞治疗方法提供给患者，不应与患者经济条件、保险责任范围或支付能力关联。在干细胞治疗的临床试验中，申办者和主要研究人员应努力保证提供充足的资金，从而确保符合条件的人不会因为不能负担受试费用而无法登记受试。

基于当前的科学认知，鉴于干细胞临床研究对胎儿有潜在的风险，应排除孕妇的参加。同样，如果某个试验不会对最终结果评估能力产生不利影响，临床研究通常应挑选有知情同意能力的受试者登记，而非无能力者。然而，这样的决定随着对特定试验的风险和收益认知增加应当重新评估。当实施晚期或批准后试验时，研究人员应对试验进行计划、设计、分析和报告，检测治疗反应与性别、人种或种族的关系。

## 知情同意

**建议3.3.2.6:** 必须从受试者或他们的合法授权代表处获得知情同意书。当研究过程中，试验的风险或收益出现实质性改变或调整治疗方案时，必须重新获得受试者的同意。

符合文化的、自愿的知情同意对临床研究的伦理规范和受试者保护是必要的。受试者应被告知他们的参与是自愿的，对他们接下来的临床治疗和护理并非必要，且是否参与并不影响他们目前的临床治疗和护理。此外，知情同意应当强调一旦接受治疗后便无法撤回，且受试者可以自由取消同意而不受处罚。早期试验中某些知情同意相关的问题和挑战将在下面讨论。

## 知情同意能力的评估

**建议3.3.2.7:** 对于患有影响认知的疾病或其他情况的潜在成年受试者，在取得他们的知情同意之前，应正式评估其知情同意能力。

缺乏决策能力，或治疗方法对决策能力有不利影响的受试者，不应排除在涉及干细胞的生物学发展之外。同时，缺乏知情同意能力的患者更易受到伤害。在法律允许的情况下，应告知有资格的监护人或代理人代替受试者做出决策，并为他们提供其他保护。详见建议3.3.2.3。

## 隐私

**建议3.3.2.8:** 研究团队必须保护受试者隐私。

在许多场合下隐私保护都非常重要。而且在医疗和临床研究中，保密是长期而专业的义务。鉴于许多干细胞治疗的临床试验容易引人注目，对研究团队而言采取措施保护受试者隐私格外重要。比如，研究数据应以安全的方式仅对研究成员、监督机构和有合法权利审查数据的机构公开。

## 患者申办和付费参与试验

**建议3.3.2.9:** 患者申办和付费参与试验对保证科学价值、诚信、优先权和公平性带来了挑战。因此，只有得到严格的独立审查机构（这些机构必须支持本指南中概述的研究企业的诚信、透明度和患者福利等原则）批准和监督，这些财务机制才能使用。

患者至少以两种主要方式参与试验出资。在患者申办的试验中，通常通过基金会或其他独立实体总体上为研究提供资金。在付费参与试验中，患者个人付费参与研究或接受干细胞治疗试验。

患者申办的试验提供了机会，让患者个体或群体可以直接参与公共和行业申办者不愿承担的研究流程和资助工作。然而这也对伦理和政策带来了挑战。申办患者可能会催促进行不合理的研究设计，在其中消除一些元素，比如对照组的随机原则以及对促进科学有效性和患者福利至关重要的资格标准。申办患者也缺乏从科学上可疑的方案中分辨出有价值的方案的专业性。另外，对于成功的试验而言也会有知识产权归属的困扰。最后，患者申办的试验也许会从更有前景的研究活动中转移包括研究人员在内的研究资源。

付费参与临床研究对研究设计和实施带来了类似的问题。但是，试验个体患者可能并不像群体患者那样有较强的研究方向。因此患者可能会催促进行理由不当或设计不良的试验。进行已经通过更多传统同行评议机制获得支持的研究工作的各研究团队可能会被拉拢，这会使得没有资源决定研究日程的患者处于不公平的地位。鉴于只有可以获取资源的患者能登记参与试验，付费参与试验的方法也会造成选择上的偏向性。最后由于患者直接与试验参

与机会的提供方交易，直接交易参与这个商业模式会造成患者可能交费参与了未授权、无效的干细胞试验。

患者申办和付费参与的研究中可能出现的债务问题，应通过独立的专家审查其方案的科学性、优越性和相应试验设计，以此来进行管理。虽然来自患者群体的投入能够在很大程度上促进干细胞临床研究发展，独立的审查对保障负责任的研究行为及其报告十分重要。

### 3.3.3 早期临床试验需特别考虑的问题

对于有前景的人类干细胞治疗，早期临床试验研究为其安全性和有效性提供了早期的评估机会，这同时也是患者参与到未经批准的临床试验的最早时机。因为早期阶段的干细胞治疗研究有很高的不确定性，研究人员、申办者、审查员对临床前证据是否充分支持开展临床试验可能持有不同的观点。

#### *早期试验中的知情同意*

**建议3.3.3.1:** 获批前临床试验的任何阶段都需要知情同意流程，尤其对于早期干细胞治疗，应尽量避免受试者对试验结果过于乐观，并消除对治疗效果的误解。

涉及干细胞研究的早期试验可以招募标准治疗无果的受试者。某些情况下，受试者可能刚刚经历了改变其生活的医疗事件。这些人会过高的评估试验的可能性和有效性，忽视参加临床研究的意义，混淆研究与治疗。因此，研究人员应该尽量保证在这种情况下知情同意的有效性，可能的考虑因素包括：

- a. 进行知情同意讨论，请本试验外的人参与讨论。
- b. 向潜在受试者解释，在早期试验中取得明显疗效的情况是极为罕见的。
- c. 在潜在受试者签署知情同意之前，测试他们的理解程度。
- d. 在进行讨论和接受知情同意之间，设定一段“冷静”期。
- e. 避免使用带有治疗含义的语言，比如，使用制剂或细胞，而不是疗法。
- f. 知情同意书后补充相关说明材料。

起草早期临床试验的知情同意书，可参考美国国立卫生研究院生物技术办公室的相关资料（美国国立卫生研究院，2014）。

#### *测试节奏调整*

**建议3.3.3.2:** 一般来说，对新治疗手段的初始测试应控制在低风险下进行，即使研究很可能得到治疗效果，也不能直接升级到更高风险的测试条件。

风险评估的方法可以使研究人员在采取积极的研究方法之前完善和测试技术，它还有助于减少灾难性事件发生，以免降低对干细胞治疗的信心。研究人员一般从低剂量开始，使用低风险程序，使用更少的侵入性干扰和交错测试。交错测试可以在给更多受试者带来风险之前仔细审查过程和结果。总之，研究人员最好在晚期疾病患者开展安全性和有效性试验，然后再用新发疾病患者进行临床研究。但是在某些情况下，由于给药或者患者的原因，细胞产品不适合对晚期疾病患者进行评估。

#### *价值最大化*

**建议 3.3.3.3:** 研究人员应该采取措施保障早期阶段试验的科学价值最大化。

早期阶段的许多研究最终没有显示其安全性和有效性。然而即便是不成功的转化研究也为干细胞研究的发展提供了丰富的信息。研究人员在早期阶段应该采取几个步骤使早期阶段试验的价值达到最大化。首先，在可能的情况下他们应该优化研究设计，确定剂量效果和作用机制。这可以帮助研究人员来确定细胞输注是否到达了目标。其次，他们应该寻求使用标准化的实验、终点和方法。这使研究人员从个体的研究得出结论，即使无法进行严格的统计学分析（详见建议5.1）。第三，研究人员应该无保留的公开试验、方法和后续的分析。研究表明，早期阶段的研究有很多方面没有完全公开（Camacho等，2005；Freeman and Kimmelman，2012）。最后，在资源允许的情况下，研究人员应该对相应组织建库并/或接触研究受试者或其家人，以获准在发生死亡时进行尸检（见建议3.3.5.3）。

## 3.3.4 晚期临床试验需特别考虑的问题

晚期临床试验旨在为临床应用提供决策性的证据。要采取有利的临床措施，通常有更多的受试者，在一个更长、与临床更加密切相关的时期内监测临床试验的反应。为了得到关于临床效果的真实有效的结论，晚期试验通常要设定对照组，并使用随机原则。对照的选择对干细胞治疗提出了独特的伦理挑战。

### 对照物的选择

**建议3.3.4.1:** 临床研究应该将干细胞治疗与当前人们可获得的最佳治疗方案进行对比。

ISSCR认为干细胞研究需要全世界的共同努力，而各地的医疗标准相差甚远。要在某一地区提供最好的治疗，应适当考虑法律因素对当地可行的医疗方式的影响。在国外开展的临床试验不能仅仅只让申办机构本国的患者获益。同样，不应仅为了避免严格监管而在国外进行试验。测试性治疗一旦批准，理论上应使在现行医疗体系下参与本试验的人群或与本试验有长期关联的人群有机会受益。此外，临床研究应响应所在国家的医疗需求，比如临床研究应将干细胞治疗与当前本地区人群可接受的最佳治疗方案进行对比。

### 安慰剂和假性对照物

**建议3.3.4.2:** 若某种疾病尚无证实有效的医疗手段，而进行基于干细胞的治疗涉及侵入性给药，在前期经验能够证实其可行性和安全性的前提下，可以用安慰剂和假性对照物为参照进行测试。

当早期试验看起来可以证明安全性和有效性时，晚期试验才可能有令人信服的科学理由来设置安慰剂或对照。所有这些情况下，对照组的选择应该明确合理。

对干细胞研究进行严格有效的评估需要随机试验，要设置对照组。然而，对照试验对受试者来说是一个负担，他们并不会得到直接利益。合理的对照设置必需满足以下条件：该试验是必需的，对照对于验证试验本身的有效性是必不可少的，研究人员尽可能地减少侵入性操作使副作用最小化。此外，研究人员应该确保对照试验的有效性优势不受试验方案缺陷的影响，如某些可能使研究受试者或研究人员明确身份（是否对照）的因素。无论如何，安慰剂和对照必须是对临床环境敏感，不超过最小增量风险，只能比在试验中给受试者呈现出的总风险有非常微量的增加。

在知情同意过程中，研究人员应悉心解释安慰剂或对照的使用，确保患者理解和同意他们可能会接受没有预期疗效的治疗。

## 3.3.5 研究受试者随访和试验监测

### 数据监测

**建议3.3.5.1:** 临床研究需要有独立的数据监测计划。适当时，应在预定时间或根据需求提供更新，此类更新应该包括不良事件报告和正在进行的统计分析。数据监测人员和委员会应该和研究团队相互独立。

风险/收益平衡可以改变临床研究的过程，随着试验安全性和有效性的观察，受试者招募可能会有变化，也可能有新的治疗方法。干细胞临床试验尤其如此，它本身有高度的不确定性，科学认知也在快速发展。在整个干细胞临床试验过程中，必须仔细监测患者福利，收益风险比不合理时，试验应当中止，涉及到的新信息应当及时告知受试者，包括关于受试者本身、临床试验，以及可能从实质上影响他们进一步参与临床试验的干扰。

### 长期随访

**建议3.3.5.2:** 考虑到细胞移植产品体内的长期存活，及干细胞研究试验的本质，干细胞临床研究应该对受试者实施长时间的健康检测。持续跟踪的研究受试者的个人隐私应该有额外的保护措施，受试者退出应该遵循促进生理和心理的福利的原则。

长期随访为监控晚期出现的不良事件和受益的耐久性提供了机会。考虑到现实情况，进行长期随访可能具有挑战性，研究人员应该采取措施与研究受试者保持联系。此外，应鼓励资助机构制定相应机制来支持长期随访。由于摘要的篇幅限制，不可能详细阐明恰当的随访时间，这个决定应该由研究人员起草，并由独立评议专家和监督机构审核。

## 尸体解剖

**建议3.3.5.3:** 为了尽量促进科学进步, 应要求干细胞干预研究中的研究受试者同意在发生死亡时接受部分或完整的尸检, 从而获得细胞植入信息和功能性结果。要求尸检必须考虑文化和家族等敏感性, 研究人员应该把尸体解剖试验的预算考虑在内, 并在必要的长时间范围内确保这些基金的可用的。

尽管这是一个微妙的问题, 但是尸体检验材料大大增强了试验产生的信息, 并且让未来产品或交付内容在已经治疗的病症方面有所改善。由于一般是从死者的家庭成员那里获得尸检同意书, 研究人员应在可预期的最终时间发生之前跟受试者和相应家庭成员讨论这个问题。

### 3.3.6 透明度和研究结果报告

#### 登记

**建议3.3.6.1:** 所有试验应预先在公共数据库登记

干细胞的干预疗法的登记能够让很有前途的基于干细胞的干预措施具有透明性, 以便患者、监管机构和科学界可以监督这些工作, 并将其纳入到未来的研究中, 从而减少临床试验的风险, 并使效益最大化。此外, 通过登记, 原本没法了解临床试验的患者有机会参加临床试验。

#### 不良事件报告

**建议3.3.6.2:** 研究人员应报告临床研究中的不良事件, 包括其严重程度和潜在的与治疗手段之间的因果关系。了解干细胞干预疗法的安全范围对有效的临床转化是非常重要的。安全信息的及时分析对于干细胞干预疗法减少不确定性也同样重要。不幸的是, 许多新疗法的相关研究报告缺少不良事件的相关报道 (Saini等, 2014)。研究人员应该报告与细胞、流程以及其他方面干扰相关的不良事件, 如果相关, 研究人员也应该积极报告并没有严重或致命的不良事件。

#### 结果发表

**建议3.3.6.3:** 无论研究结果是积极的, 消极的或不确定的, 研究人员应当及时发表。干细胞临床研究应根据国际报告准则充分发表。

无论干细胞产品是能够促进临床转化还是被放弃, 都要公开所有的结果和分析, 强烈鼓励有效并且有竞争力的干细胞疗法的临床转化, 防止患者在未来临床试验受到不必要的风险, 并尊重研究受试者的贡献。因此, 报告必须及时和准确。研究人员在充分保证了研究受试者个人隐私的前提下, 还应该考虑共享研究课题的个人数据。最近美国医学研究所的报告提供了分享临床试验数据的准则 (医学研究所, 2015)。研究人员、申办者和其他人应该坚持这些准则。

如果描述的特定项目可以根据国际公认的原则进行报道, 例如研究人员应该根据CONSORT宣言报告所有随机试验 (试验报告统一标准; <http://www.consort-statement.org/>)。期刊编辑应该允许发表尚无定论和未经确定的研究结果。参见第4节, 传播。

## 3.4 以干细胞为基础的医学创新

历史上, 许多医学创新在进入临床实践之前并没有经过正式的临床试验。某些创新对临床治疗具有显著且持久的改善作用, 而有些则是无效甚至有害的。干细胞产品通常需要复杂的生产流程, 其组织修复与再生机制也需要利用大量的专业知识去探索才能带来临床受益。因此, 干细胞临床治疗的成功不可能仅仅是凭经验实施, 且缺乏正式临床试验往往导致干细胞产品难以得到开发/发展。尽管如此, 国际干细胞研究学会 (ISSCR) 认为在某些有限的特殊情况下, 临床医生在少数严重疾病的患者身上尝试创新的干细胞治疗可能是合乎情理的。这些有限的医学创新的尝试不同于3.4节中所讨论的商业性且未经证实的干细胞治疗; 参考3.4以干细胞为基础的医学创新这一章节的补充材料“商业性且未经证实的干细胞治疗的警告”。

在干细胞及其直接衍生产品的医学创新应用情况下，需要更加警惕这种情况具有的特殊问题。干细胞治疗最可能的目标往往是那些临床医生所面对的最束手无策的疾病。而且，对干细胞研究的广泛兴趣，导致了各种患者群

## 商业性且未经证实的干细胞治疗的警告

ISSCR谴责那些背离临床研究或这份文件及相关法律倡导的医疗创新的未经证实的干细胞治疗，特别是将它当成一种商业活动。科学家及医疗工作者不应该违背职业道德参与这些活动。当前，对于绝大多数在医疗条件下推定的“干细胞疗法”正面临市场化，但目前尚未有充分证据来证明其作为常规或商业应用的安全性和有效性。已有报道称这种做法导致了严重的不良事件的发生，且大多数干细胞治疗的长期安全性仍未明确。未经证实的干细胞治疗的过早商业化以及其他一些细胞治疗不正确的市场化，不仅给患者带来了风险，也是对干细胞研究的造成严重威胁。因为其可能危及干细胞领域的声誉，造成混乱的状况影响科学和临床的发展。政府部门和专业组织强烈建议建立并严格执行法规以规范指导干细胞治疗进入商业使用。

体对未来的干细胞治疗抱有很高的期待值（Lau等，2008；Hyun，2013）。由于干细胞及其直接衍生产品在科学上的相对新颖性，相比较适应症外用药物或手术技术改进而言，它们在患者体内的行为会有更大的不可预测性。某些干细胞及其直接衍生产品的医疗尝试，有可能无意地违背医生“不造成损害”的职业伦理道德，带来更多的损害而非受益（Munsie与Hyun，2014）。

创新性医疗与临床试验的目标不同。仅仅创新性本身并不构成合格的临床研究。临床研究的目的是产生关于新的细胞、药物或新的手术方式的普遍性知识。很明显，个体患者的福祉不是临床研究的核心目的，个体患者的获益也不是涉及人体研究委员会对临床研究的监督的主要关注点。相反，医疗创新并非以带来普遍性知识为目的，而旨在对缺乏或者没有其他医疗方法的个体患者提供新的、有成功可能的临床治疗。因而，不同于临床研究，医疗创新的主要目的是改善个体患者的病情。尽管医疗创新尝试不是其研究本身，但是它仍应该接受科学和伦理审查以及研究受试者得到适当的保护。尤其是当一种非常具有前景且能用大多数患者的干细胞医学创新正在少数患者身上进行研究时。在临床实践的探索和改进的关键阶段，临床实践医生须邀请外部同行专家进行审查，机构监管，并将临床观察结果和数据发表在经同行评议的医学刊物上以便这些知识让所有人受益。

考虑到将细胞注入到不同于该细胞来源的解剖结构所带来的很多不确定性，以及制备与生产细胞产品的各种挑战，ISSCR认为只有在非常特别的情况下，可以接受干细胞及其直接衍生产品的医疗创新应用。鉴于这类治疗的试验性和高度不可确定性，细胞供应方在任何情况下决不推销，做广告，尝试普招患者或者使治疗商业化。如果目的是带来普遍性知识，这类治疗应该作为一项控制的、注册的临床试验。干细胞治疗的商业化及赔偿的审批应保持有条件性且应建立在完成了专家严格审查认可的安全性和有效性的临床研究基础之上。

### 创新性医疗措施的规定

**建议3.4.1：**临床医生与临床科学家可以考虑为极少数患者提供在常规临床试验之外的、未经证实的干细胞治疗，须严格遵守这一章节所列举的高度约束性规定。

规定包括如下：

a. 书面治疗方案应包括如下内容：

- i. 该医疗措施有可能成功的科学推论，包括这种措施的安全性和效用的理论上的临床前证据；
- ii. 解释为什么与现存治疗措施相比，应尝试所建议的干细胞治疗；
- iii. 根据第3.1节讨论的细胞制备与生产，提供所移植的细胞的完整特征分析；
- iv. 描述细胞使用的途径，包括配伍的药物、制剂、手术措施；

- v. 临床追踪和数据收集的计划，以评估细胞治疗的效果和副作用。
- b. 书面治疗方案应该通过有资质的、与所提议的治疗没有明显利益关系的同行专家评议。
- c. 患者没有不符合现行干细胞临床试验的适应症。
- d. 临床负责人和管理者支持尝试该种医疗创新，而且所在机构应为创新程序负终极责任。
- e. 所有参与医疗创新治疗的工作人员均应具有有效的资质，实施该措施的机构具有合格的设施、同行评议机制，以及临床质量监控体系。
- f. 应当获得患者的自愿知情同意。这些患者了解该治疗方法尚未经证实的事实，并明确表明他们理解该治疗所带来的可能损害和利益。
- g. 提供处理副作用的方案，包括及时恰当的医疗照顾，并在需要的情况下提供心理支持的服务。
- h. 有保险赔偿机制或其他经济或医疗资源用于应对创新治疗过程带来的并发症。
- i. 临床医生与临床科学家承诺应用他们对个体患者的了解来推进特定知识的传播。包括：
  - i. 保证获得系统的、客观的结果；
  - ii. 向科学界提供和交流结果的计划，包括负面的结果和副作用，以便同行审评（如向专业会议投送摘要，或在专业杂志上发表结果）；
  - iii. 在尝试少数患者后及时转向正式的临床试验。

不遵守上述标准，不仅会让患者感到失望，公众对干细胞研究的信任就可能受到损害，因而导致合理设计的临床试验被不必要地延缓。严格遵照上述标准，便可以判断许多正规临床试验之外的临床治疗所存在的明显缺陷，因此对其声称的医疗创新的合理性提出质疑。

### 3.5 临床应用

干细胞产品临床转化在其临床试验后进行。为了实现干细胞产品的全部潜能，我们需要收集更多安全性和有效性的证据，限制那些缺少确切证据支持的临床应用，并为干细胞产品定价，使其能够为患者和医疗保健系统创造价值。

#### 3.5.1 监管审批

**建议3.5.1.1：**新产品进入常规临床应用应该取决于可接受的风险与适当的医疗条件和患者群体能够获得临床受益的平衡。

在产品临床转化中，监管审批是一个关键的枢纽点。国家政府和监管机构应保持严格的审核途径，以确保干细胞产品符合循证医学的最高标准。

即使最高标准的临床研究已证明干细胞治疗的安全性和有效性，且通过监管部门的批准，仍必须密切关注并确保已进入常规或商业化临床应用间的干细胞治疗的安全性和有效性，并按照当地法律法规要求、道德标准、循证医学的方式确保该疗法的公平性。这些标准包括正在进行的安全性和结果的监测，并确保最有临床需要的患者可以得到该种疗法的治疗。

#### 生物和药物警戒

**建议3.5.1.2：**基于干细胞的干预措施的开发者、生产者、供应者和监管者应该持续系统地收集和报告安全性、有效性以及进入临床应用后的效果等数据。

干细胞治疗后细胞可以在很长时间内保持生物活性，因此可能存在潜伏期较长的风险。此外，干细胞及其衍生产品可以表现出一系列的动态的生物活性，因此可能难以预测和控制。这些可能会导致病理改变，包括肿瘤发

生、增生及生物活性因子的分泌，这些可能引发影响生理过程的副作用，如炎症或免疫反应。某些类型的干细胞移植后能够迁移，这意味着有脱靶效应和不恰当整合的风险。而且，使用目前技术很难跟踪定位移植细胞。

鉴于这些原因，长期监测患者的总体健康状况是至关重要的，因此长期监测所需的资金和设备应当在开发新的疗法时纳入研究计划中。这些监测活动包括系统的市场后研究，由供应者和/或患者报告相关事件和结果，患者的登记，和/或经济效益比较分析。这种监测活动的结果应及时报告监管部门和医疗团体。

## 患者登记

**建议3.5.1.3:** 特定患者人群的登记可以提供特定人群干细胞治疗相关的安全性和疗效的宝贵资料，但不适合作为标准疗法之前的临床试验的严格评估。

干细胞疗法的利益相关者，包括研究人员、医生、监管机构、产业，患者和疾病支持群体，应当协力参与安全性和临床疗效的登记，以便收集更多被验证可进行临床应用的干细胞治疗的数据。

## 适应症外的使用

**建议3.5.1.4:** 考虑到干细胞治疗的不确定性，干细胞治疗在适应症外使用应采用特别措施。

临床医生可能会将干细胞治疗用于已被证明是安全和有效的适应症之外的患者，这种适应症以外的治疗将会成为细胞治疗医学实践中的一个重要组成部分。尽管如此，适应症以外的治疗将为干细胞治疗提出不同的挑战。

首先，根据规定，干细胞治疗不被授权于一些免除管理的特殊应用。这限制了医生获得有效应用的可靠信息。第二，活细胞复杂的生物学特性和细胞治疗有限的临床经验导致了长期的安全性和有效性的不确定。所以医生应对适应症外的干细胞治疗应用给予特别措施。通常具有高质量证据支持，或者与现有的专业知识、当地法规和制度规定以及国际医学界的标准相符时，才能将干细胞治疗应用于适应症以外的治疗。如果向尚未经过安全性和/或有效性的评估的适应症外的患者推荐干细胞治疗，必须事先告知患者。

作为一般原则，医生应进行控制、监督的研究，以确定被批准在不同的临床情况下应用干细胞产品或治疗的安全性和有效性。

## 3.5.2 可及性及经济性

对干细胞研究的支持部分取决于其对于推进科学知识的潜能，这可能会推动临床应用的发展。因此，机构、研究人员和供应者有责任促进公共利益，特别要保证研究资金和由此产生的利益对国际科学界开放，尤其是对那些需要帮助的人。干细胞研究团体通过为患者和公众提供获取科学信息的途径，以及为患者提供机会参与临床研究和治疗而获益。由于这些原因，研究、临床和商业活动，应寻求最大限度地提高负担能力和开放性。

## 针对医疗保健系统和开放问题的相对价值

**建议3.5.2.1:** 干细胞治疗应着眼于为患者、出资者和医疗保健系统提供经济价值。

临床治疗的发展和准备由患者、医疗保健人员和出资者共同决定。影响这些决定的关键因素包括已知的风险和可选的治疗方案的好处、部分患者和医疗人员的个人的喜好，以及相对可行性和成本。干细胞治疗的开发者、制造商和供应者应该认识到，安全性、有效性、开放性和经济价值是评估任何疗法整体效果的重要措施。因此，他们应该参与意在评估有效性的研究，特别是在这些研究被法律规定的国家。这些研究涉及为他们全方位的收益对现有的治疗进行系统的比较，并为医疗决策提供重要信息。

## 定价

**建议3.5.2.2:** 开发者、资助者、供应者，出资者要确保当患者面临危及生命或严重衰竭的疾病时，不因治疗费用阻碍了其获取干细胞治疗。

旨在发展对危及生命或严重衰竭的疾病的干细胞治疗研究的资助者应设法向任何有需要的患者提供安全有效的治疗，不论患者的财务状况如何。允许参与推动干细胞发展的临床研究的个人享有接受干细胞治疗的特殊优先权。

寻求干细胞治疗开发和市场化的私营企业应和政府及公共慈善组织合作，提供贫困的患者群体可承受的安全、有效的产品。开发者、制造商和患者团体应与政府监管部门和医疗保健机构合作，共同参与开发干细胞治疗的机制，为危及生命或严重衰竭的患者提供快速持续的干细胞治疗。这种机制应当平衡患者的需求和出资者对其服务的社区的责任，还应加强这些疗法的安全性，有效性和长期价值的证据基础。

## 4. 传播

干细胞研究受到政府决策者、大众出版社、大众媒体的广泛关注。鉴于其潜在的科学研究和临床应用前景以及该领域存在的争议，这种高的关注度是可以理解的。然而，大众普及情况以及医学文献中的报道程度常常很不理想，其潜在的利益常被很大程度地夸大，而临床应用中面临的挑战与风险往往又被低估。这类不准确、不完整的表述会对普通公众、患者和医生团体的期望产生有形的影响，同时也影响到与科学发展和人类健康有关的政策的制定。公司和个人还可能利用不准确或不完整的陈述向未经证实的临床应用销售干细胞。

### 4.1 科学的公众陈述

**建议4.1:** 干细胞研究界应当促进干细胞研究的准确、平衡、负责的公众陈述。

社会各界和媒体对这一领域的广泛兴趣使得科学家可以通过各种大众和社会媒体对他们的发现进行报道。研究团体被鼓励与公众进行互动，主要通过扩大响应和沟通以及向公众提供公开评估和反馈的机会。

虽然这样的机会可能让科学家获得非专业人士对他们工作的认可和理解，也有可能加剧公众对干细胞研究方面很多的很多错误的看法，包括现阶段科学研究的现状、应用方面、相关的风险和不确定性（Kamenova与Caulfield, 2015）。科学家们，临床医生，学术和研究机构的科技传播专家以及行业发言人应该努力确保干细胞科学的利益，风险和不确定性不被扭曲。另外，由于公众对人类胚胎干细胞研究的伦理问题的兴趣和关注，并且为了确保研究以及转化的完全透明性，应在所有信息中明确规定有关于干细胞的材料来源。

整个科学传播过程中必须小心谨慎，包括结果的展示、研究和转化活动的推动、社会媒体的运用，以及任何与出版社或广播媒体的交流。研究人员需要时常纠正对研究项目、成果和目标的不准确或误导性的公众陈述。科学家对未经过同行评议的研究成果的公开需要特别小心，因为这些不成熟的成果报道如果随后被证明不实的话会动摇公众的信心。同样地，对不确定的发展的前瞻性陈述，例如临床应用前需要的时间的预测、产品批准的可能性，以及对那些还未得以实现的技术的潜在的经济影响的预测等，必须准确、谨慎、保守。

科学家需要与同机构的专业宣传人士紧密合作，创造易于理解又不过分简化的信息来源，并且不要对研究存在的风险和不确定性轻描淡写。同样，研究赞助机构和宣传专家，包括新闻记者有责任保证任何关于研究成果的宣传材料必须坚持这些原则，应确保科学家在发表他们的发现之前进行了审阅并同意。对于潜在的敏感情况或备受瞩目的事件，建议寻求独立专家的意见以确保客观性和平衡性。

#### 有关临床试验的传播

**建议4.2:** 在媒体上或医学交流中描述临床试验时，研究人员、申办者和研究机构应保持公正，当原始疗效结果统

统计学不明显时，不应强调统计学结果显著的次要结果。他们应当强调研究的主要目标是验证安全性与有效性而非用于治疗。

很多时候，研究人员在报告无统计学意义的原始结果时还捆绑着其他发现，如统计学显著的次要结果（Boutron 等，2010）。这些报道行为会歪曲医学和公众对临床试验的解读。当宣传临床研究的结果时，科学家、研究机构和记者们应当清楚地陈述预先指定的研究终点以及该研究是否具有统计学意义。

设计临床试验的目的是用来评估安全性和/或疗效，不应使用暗示性的语言来传递以治疗为目的的信息，因为这可能导致对参与研究的风险/利益的混淆（见建议3.3.3.1）。对于正在进行的研究的宣传应当说明临床疗效还没有确定，并且该结果可能会提示治疗无效，甚至在一些情况下反而还会有害。

从事临床研究的科学家应与相关患者和宣传团体进行沟通，以推动他们对于某些特殊疾病开发干细胞治疗的临床研究过程和目前的研究状态有清晰的了解。因此，所有临床研究中的参与者，不仅包括调查和赞助机构，而且还包括患者，家属和倡导团体，与公众沟通时均应谨慎。另外，当进行前瞻性的报告时，关于涉及到任何研究的可能成果研究人员都应该特别关注。

## 关于临床治疗的传播

**建议4.3:** 对患者提供关于干细胞治疗方面的信息时必须遵循患者福祉优先原则和科学诚信原则。

进行医疗治疗时，向患者提供存在的风险，限制条件，可能的益处，以及患者可以选择的替代疗法等准确信息是必不可少的。临床信息包括使用建议，必须以熟悉患者个体情况的医学专家提供咨询以及寻求独立专家意见为核心。临床沟通的目的就是确保患者在自主、知情的情况下做出决定。

鉴于干细胞治疗的新颖性，以及许多国家在引进新的医疗产品进入临床使用是没有完善的管辖监管途径，提供者需要限制相关治疗的临床用途的宣传。由于干细胞治疗的有效性还没有确定，对于有效性尚未被证实的干细胞治疗，在宣传时，避免使用可能会被理解为干细胞治疗的促销，允诺有效，或暗示治疗有效性的语言。干细胞治疗只针对于特殊的适应症，所以与患者沟通时必须小心，尽量避免暗示患者这种治疗对其他适应症有效。

鼓励管理和执法部门对商业人员提出的未获得支持的营销主张进行调查并在必要时进行制约，包括违反消费者保护，广告宣传的真实性，相应的安全性，以及既定管辖区的商业法律。

## 5. 干细胞研究的标准

干细胞治疗临床转化是科学家、诊疗机构、厂家、监管机构和患者共同努力的成果。此标准可以帮助实现很多方面的协作，并在多方面支持有效的临床转化。例如，它们让科学家们比较试验的结果，并让诊所重现已发表的研究中报道的治疗方法。监管标准也降低了私营部门对不确定性研究的成本，方便独立审查，并使患者之间产生信任。

### 标准制定

**建议5.1:** 研究人员，业界和监管机构应努力制定和完善标准的制定工作，包括干细胞科学和医学的研究设计，实施，解释和报告。

标准的制定将在很多方面极大地推动干细胞的科学研究及其临床应用。特定的机会包括对以下方面进行的标准制定：（a）同意和获取，（b）生产标准，（c）细胞效力测定法，（d）校准仪器的参考材料，（e）在细胞培养可接受的最低限度的变化，（f）对于新的干细胞治疗的接受者的选择以及治疗方法（g）动物实验报告（h）实验设计（i）实验报告（j）在数据集定义“敏感”的原则，以便于合理的扣押或延迟报告。

ISSCR鼓励科学家、政策制定者、资助者以及干细胞研究领域的其他人员进行合作对话，积极促进干细胞研究和转化法规的发展和完善。为了规范生物材料的获取，ISSCR提供了捐赠知情同意书模板（附录2）。

### *对伦理指南的修改*

**建议5.2:** 应定期评估和修正本指南，以适应新的科学进展，应对新的挑战 and 不断发展的社会优先需求。

在进行干细胞研究和辅助生殖技术方面，会面临新的医疗机会和伦理挑战，必须采用对社会负责和伦理接受的方式从事科学研究和医疗行为。定期修订指南可以促进国际科学研究团体因为一系列共同的原则聚集在一起，共同监管干细胞研究。

## 致谢

国际干细胞研究学会《干细胞研究和临床转化指南》工作组感谢许多个人和组织对该指南草案的审阅和意见以及对指南审议做出的其它贡献。

### 指导委员会

**Jonathan Kimmelman**, 主席, 加拿大魁北省蒙特利尔麦克吉尔大学教授, STREAM研究中心研究员, 生物医学伦理协会会员。

**Nissim Benvenisty**, 以色列耶路撒冷希伯来大学教授, 遗传学, Azrieli干细胞和基因组研究中心研究员。

**Timothy Caulfield**, 加拿大埃德蒙顿艾伯塔大学教授, 卫生法学研究所研究员。

**George Q. Daley**, 国际著名干细胞专家, 美国波士顿儿童医院干细胞移植中心主任, Dana Farber癌症研究所研究员。

**Helen E. Heslop**, 美国得克萨斯州Baylor医学院、休斯敦卫理公会医院、德克萨斯市儿童医院主任, 细胞和基因治疗中心研究员。

**Insoo Hyun**, 美国俄亥俄州凯斯西储大学医学院教授, 生物伦理学委员。

**Charles E. Murry**, 美国华盛顿大学病理学、生物工程和医学/心血管病学教授, 干细胞再生医学研究所研究员。

**Douglas Sipp**, 日本东京庆应大学医学院发育生物学中心教授。

**Lorenz Studer**, 美国纽约斯隆-凯特琳癌症中心教授, 干细胞生物学研究中心研究员。

**Jeremy Sugarman**, 美国霍普金斯大学伯曼生物伦理学学院委员, 医学博士。

### 工作组成员

**Jane F. Apperley**, 英国伦敦Imperial大学Hammersmith医院血液学中心教授。

**Roger A. Barker**, 英国剑桥临床神经科学部格斯特脑修复中心教授。

**Annelien L. Bredenoord**, 美国俄亥俄州哥伦布国立儿童医院心血管研究中心研究员, 荷兰布鲁尔克里斯托弗乌得勒支大学医学中心人文医学教授。

**Marcelle I. Cedars**, 美国加利福尼亚大学三藩医学院教授。

**Joyce Frey-Vasconcells**, 美国Frey-Vasconcells 顾问公司。

**Ying Jin** (金颖), 中国上海交通大学医学院/中国科学院上海生命科学研究院健康科学研究所研究员。

**Richard T. Lee**, 美国哈佛大学干细胞与再生生物学系教授。

**Christopher McCabe**, 加拿大埃德蒙顿Alberta大学急救医学部教授。

**Megan Munsie**, 澳大利亚维多利亚教育, 伦理, 法律和社会意识研究组研究员, 墨尔本大学解剖学和神经科学教授。

**Steven Piantadosi**, 美国加利福尼亚洛杉矶Cedars-Sinai医学院 Samuel Oschin癌症综合研究中心研究员。

**Mahendra Rao**, 美国纽约干细胞基金会研究所研究员, 美国犹他州盐湖城Q治疗研究中心研究员。

**Masayo Takahashi**, 日本兵库县Kobe理化学研究所发育生物学中心研究员。

**Mark Zimmerman**, 美国加利福尼亚圣地亚哥ViaCyte生物技术公司。

### 其他成员

**Heather Rooke**, 国际干细胞研究学会主任

**Glori Rosenson**, 国际干细胞研究学会外联主任

## 附录

### 附录 1.

干细胞研究和转化生物材料获取知情同意的注意事项

干细胞研究和转化生物材料捐赠知情同意流程应该涵盖下述条款，这些条款适用于一些特定项目：

- a. 所述生物材料将被用于建立研究所用的全能或多能干细胞系。
- b. 所述生物材料在建立全能或多能干细胞过程中将被破坏。
- c. 分离的细胞和/或细胞系可能被存储在细胞库并保存很多年，在未来的研究中可能跨国使用，其中很多细胞在当前可能并不被使用。
- d. 细胞和/或细胞系可用于涉及如下方面的研究：细胞遗传操作、人类动物嵌合体的产生（将人类干细胞或其衍生细胞移植到动物模型中所得），或将干细胞或其衍生物移植到人类或动物胚胎中。
- e. 生物材料的捐赠对谁是细胞移植的受者应该没有任何限制或者定向目标，自体移植或指定受者的定向捐赠的情况除外。
- f. 不管生物材料捐赠是仅限于特定的研究目的或是为了广泛的用途，包括目前无法预期的研究和/或临床应用，捐赠者都应该获得知情同意。如果在法律规定的范围内，生物材料存在被更加广泛使用的可能性，经过受试者审查委员会同意，可以允许适当放弃捐赠者知情权。知情同意的过程中，捐赠者是否对在研究方法里描述的干细胞研究和/或临床应用特定内容持有异议应该进行了解并记录在案。
- g. 明确捐赠者是否愿意就其捐赠的生物材料在未来应用于新的用途，或者同意继续捐赠其他生物材料（如血液或其他临床样本）或提供信息。
- h. 采取具体措施保护捐赠者的隐私和秘密，捐赠者医学和其他信息以及捐赠者身份等的信息发布应该是保留性的，无论是对容易获得捐赠者信息的干细胞分离和使用工作人员还是任何其他团体和个人，特别包括任何的监管机构和政府部门，禁止随意透露捐赠者的相关信息。
- i. 向捐赠者说明由其捐赠的生物材料获得的细胞或细胞系是否具有商业潜能的可能性，并说明其是否能够从未来任何商业发展中受益。
- j. 说明与该研究课题相关的研究人员和机构可能由该生物材料获得任何目前或将来潜在的社会经济利益。
- k. 所述研究并不是故意为了向任何人包括捐赠者自身提供直接的医疗福利，而是该研究进展会对整个社会群体有益。
- l. 不管同意或者拒绝给研究捐赠生物材料，都不会影响提供给他的医疗质量。
- m. 阐明用于研究的人体生物捐赠材料是否有替代品，并解释这些替代品是什么。
- n. 对于捐赠或创造的胚胎，将不会试图用来产生胎儿，从受精卵开始，所述胚胎在体外培养发育不能超过14天。
- o. 阐明在胚胎干细胞分离，体细胞核移植，体细胞重编程，孤雌生殖，或孤雄生殖实验中，分离的细胞或干细胞系将可能携带部分或全部捐赠者的DNA信息，因此在基因配型上将与捐赠者部分或完全匹配。
- p. 分离的干细胞株可能进行核酸测序，并且核酸序列数据可能储存在对公众或者签署保密规定的有资格的研究人员开放的数据库中，这可能损害对捐赠保持隐私和秘密的能力。
- q. 供者和/或捐赠的生物材料将会被筛查传染性和遗传性疾病或疾病标志物。
- r. 是否有与生物材料捐赠者共享在研究过程中偶然发现的任何临床相关的健康信息的计划。

## 附录 2

---

获取用于干细胞研究的人体材料知情同意书

A2.1 用于干细胞研究的胚胎捐赠：为生殖目的和临床需求以外的目的

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFembryos.doc>

A2.2 用于诱导性多能干细胞研究的体细胞捐赠

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFsomaticcells.doc>

A2.3 用于干细胞研究的卵子捐赠：直接且仅提供为干细胞研究用

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFeggsforresearch.doc>

A2.4 用于干细胞研究卵子捐赠：指生育治疗过程中和临床需求以外为目的的卵子采集。

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFeggsexcessofclinical.doc>

A2.5 用于干细胞研究的精子捐赠

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFsperm.doc>

## 附录 3

---

材料转移协议书样本

A3.1 材料转移协议书 (MTA) 样本

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/MTA.doc>

## 术语表

---

本指南中术语的定义和讨论。其他术语的定义详见<http://stemcells.nih.gov>。

G.1 术语“胚胎”和其他描述早期发育的术语

胚胎：在不同生物背景下，术语“胚胎”的定义和用法有所不同，讨论如下。

本文件中，术语“胚胎”一般用来描述从受精卵第一次卵裂到妊娠期第九周的所有发育阶段。已有更精确的术语来描述胚胎发生中的特定阶段例如，2、4和8细胞期，桑椹胚和胚泡都是用来描述植入前胚胎发育的特定阶段。

胚胎在植入前呈现简单的细胞结构，只有最低限度的细胞特化，但着床后很快开始形成以轴向发育的原条。原条形成后，孪生胚胎再不可能形成，因为胚胎开始不可逆地发育成更加复杂和特化的组织和器官。

经典胚胎学用胚胎这个术语来表示胚胎着床后发育的不同阶段（如原条和胎儿期）。实际上，多蓝氏插图医学大辞典（Dorland's Illustrated Medical Dictionary）（第27版，1988，W. B. Saunders Company）对胚胎提供了如下定义：“在动物中，胚胎是最终可以形成子代的受精卵衍生物，其形成在他们发育的最快时期，也就是出现原条后到所有主要结构形成这一段时间。在人类中，从受精后两个星期到第七或第八个星期末的发育生物体为胚胎。”兰登书屋韦伯斯特大学词典中“胚胎”词条是指“在人类中，胚胎是大约从受精卵接触子宫壁一直到妊娠第八周的时期。”然而，现代胚胎学家经常将该术语扩展至从受精卵第一次卵裂开始直到妊娠期七到九周。此后的时间段用“胎儿”这一术语来描述。

受精卵：即已受精的单细胞原核卵。在人类,特异地指与精子受精后20-35小时后的卵细胞。

**卵裂期胚胎（植入前期胚胎）：**指的是从受精卵第一次分裂到桑椹胚致密期结束的胚胎阶段，确切地指2细胞、4细胞、8细胞及16细胞期胚胎。对于人类胚胎，每次分裂需要18-24小时。

**桑椹胚：**在受精后4天，由16个细胞组成的致密的葡萄串样胚胎，

**囊胚：**囊胚从大约64个细胞的时候开始形成，内部是含有囊胚液的囊胚腔。囊胚外细胞层是由分化的滋养外胚层细胞形成一环形，包裹着一簇10-25个细胞组成的内细胞团（ICM）。滋养外胚层将胚胎附着在子宫壁内内细胞团形成胚胎的胚体。囊胚期形成于受精后的5-7天。在受精后6-7天左右，囊胚从透明带（一种包裹的糖蛋白膜）孵化出来。此后，随着胚胎的着床，囊胚的内细胞团自身开始组成一个具有前后方向的长轴。

**孤雌生殖胚胎：**哺乳动物卵细胞，在未受精的情况下也可以激活并导致胚胎发育，而胚胎干细胞也可以从这种孤雌激活的囊胚内细胞团分离得到。动物的孤雌生殖胚胎经过子宫移植后，能够发育到胎儿期，但是胚胎进一步的发育受损，因为发育不完整的胎盘系统阻止了正常的妊娠。雌核生殖是孤雌生殖的一种特殊形式，在这种发育方式中，胚胎的遗传物质来自两个不同的受精卵的雌性原核。而雄核生殖是指胚胎遗传物质来自两个不同受精卵的雄性原核。

**胚状结构：**细胞工程的进展使得将不同细胞群通过组装、分化、聚集、再聚合的方式来模拟和阐述胚胎发育的关键阶段变成可能。这些实验系统能够对组织和器官的发育提供深刻的理解，但是也引起这样一种担心，当这种通过工程或者自组装获得的结构复杂到某一程度时，这种结构成为人类生命的形式或具有发育潜能变成现实。因为植入前胚胎培养超过14天或者原条形成的限制没有明文规定应用于胚状结构，所以指南明确规定，当试验制造的胚状结构可能显示被专家委员会认定的人类生命形式、协调的器官系统发育、自主发育能力的时候，或者完全的生命潜能时候，对该试验成立专门的审查委员会是必须的。审查的一个指导原则应该是，可能显示人类生命体形式或者发育潜能的胚状结构在体外培养维持时间不应超过阐明一个通过严格审查程序认定的具有高度价值的科学问题所需的最短时间。

**核移植：**供体细胞核移入去核的卵子细胞中，卵细胞会重新编程细胞核，重新开始发育。经核移植建立的胚胎通常不正常，经常在发育过程中死亡，但是极个别具有体内发育能力。来源于核移植囊胚的内细胞团能形成明显正常的胚胎干细胞。

**胎儿：**在本指南中，术语“胎儿”用来表述胚胎发育完成后，即主要的结构都已经形成直到出生前这个阶段。具体到人类，胎儿期是指从受精后7到9周，直到出生前的时间段。

## G.2 发育相关的专业术语：

**全能（Totipotent）：**全能是指一个细胞具有能分化成生物体中所能发现的所有细胞以及胎盘的支持性附属胚胎结构的能力。仅一单个全能细胞在子宫内就能通过分裂产生一个完整的生物体。

**多能（Pluripotent）：**多能是指单个细胞具有能分化成生物体中所有组织的能力，但是单独不具有维持完整有机体发育的能力，比如因为它缺乏产生胎盘的支持性附属胚胎结构的能力。

**专能（Multipotent）：**专能是指一个细胞只具有能分化成一个生物体里几种特定类型细胞，而不能分化成所有类型细胞的能力。专能干细胞以造血干细胞为例，只能产生特定组织内的一系列类型细胞。在正在发育的有机体中，专能性干细胞能产生不只一个胚层来源的细胞，如中内胚层祖细胞。在成体，专能性干细胞的分化能力严格限制在特定胚层（中胚层、外胚层、内胚层）来源的细胞类型。

**单能：**指单个细胞具有仅向某一特定细胞谱系分化的状态，典型的例子如造血系统中定向谱系祖细胞（比如成红细胞）。单能性干细胞具有自我更新和沿一单一细胞谱系分化的能力，比如精原干细胞。

**畸胎瘤：**一种良性的，混有外、中、内三个胚层多种组织的包裹性肿瘤。在干细胞研究中，畸胎瘤形成实验需要给免疫缺陷小鼠注射一种细胞以检测其多能性（形成机体各个组织的能力）。

## G.3 干细胞研究之“嵌合体”

**嵌合体：**一个机体身上携带的细胞来自两种或两种以上同种或异种物种的受精卵的生物体。微量嵌合体：最简单的嵌合体是在出生前或出生后任一发育阶段，将少量的人源细胞嵌合到另一生命体中，任一细胞谱系或者组织的

嵌合都是微量的。例如应用免疫缺陷小鼠作为宿主研究一个人肿瘤细胞系的肿瘤形成。此类嵌合体技术需要对恰当的动物使用及对生物安全进行监管（此外还应该符合当地监管机构的要求），也不应该显著增加对人干细胞应用的特有担忧。任何携有人生殖系细胞的微量人/动物嵌合体都应该给予高度的重视。

种间嵌合体：种间嵌合体是含有大量异物种来源细胞嵌合的动物。有两类真正的人/动物嵌合体受到特别的关注：

（a）产生于发育的最早期阶段并且有广泛嵌合能力，和（b）产生于发育的较晚阶段但是显著嵌合于中枢神经系统和/或生殖细胞系。人/非人灵长类动物嵌合体无论产生于哪个发育阶段都应该引起高度重视。对于发生中枢神经系统嵌合的人/非人灵长类动物嵌合体也要引起高度重视。更多关于人/动物嵌合体的审查指南请查阅ISSCR伦理和公众政策委员会白皮书（Hyun等，2007）。

杂合体：指形成的动物每个单个细胞携带有来自两种不同物种大致相等的遗传物质，杂合体是通过由异种间交配或者遗传物质融合得到的，比如杂合体骡子就是马驴杂交产生的后代。

#### G.4 移植专业词汇

同种异体移植：指移植细胞来源于同种非己供者，包括有亲缘关系（如父母或兄弟姐妹）或者无亲缘关系的供者。在造血干细胞移植中，无亲缘关系的供者可从大规模的骨髓捐赠库筛选，供者和受者必须具有相同的组织相容性或者与调节免疫排斥的一系列白细胞抗原相匹配。同种异体造血干细胞移植常伴随有移植物抗宿主病

（GVHD）即移植物攻击受者细胞，然而在异体实体器官移植中则伴有受者对移植物产生免疫排斥的风险。临床针对以上两种移植排斥都会使用免疫抑制药物进行治疗，而且接受实体器官移植的患者还得终生服药，因而使患者具有后续感染并发症的风险。

自体移植：移植物源于受者自己。因为移植物能被受者的免疫系统识别为“自己人”，所以没有排斥或者免疫不相容发生。因此，自体移植带来免疫排斥的风险明显小于异体移植。鉴于这个优势，通过体细胞核转移产生的胚胎干细胞和重编程产生的诱导多能干细胞可为移植研究提供自体移植的细胞来源，理论上具有免疫相容性的优势。

同源应用：指把治疗细胞特异性应用于其原本生理起源部位，如移植造血干细胞产生血液细胞，或使用间充质干细胞修复骨和软骨组织。

非同源应用：把治疗细胞特异应用于他们的原本生理环境外，如移植造血细胞或间充质干细胞到心脏或大脑。

致瘤性：指细胞具有形成肿瘤或者异常生长的特征。

#### G.5 关于研究课题和临床研究的专有词汇

临床研究：任何以人体受试者、人体受试者群或者来源于人体的材料如组织样本的系统研究。

临床试验：任何把人体受试者或者人体受试者群前瞻性地给予一个或者多个健康相关的干预来评估其对健康的影响的研究。干预包括但不限于药品、细胞和其他生物制品、外科手术，放射性治疗、诊断、医疗器械、行为疗法、护理过程的变化、预防保健。

相关性研究：指探索特异性地发生在临床试验中一个干预手段和在疾病进程、不同试验组之间联系或者同一试验组内不同因素中的生物学干预靶点之间因果关系的研究。

观察性研究：一种研究人员通过观察自然状态下人体受试者或者受试者群来对感兴趣的变量进行测定的临床研究类型。在该类研究中，研究人员不能人为设置处理因素。

假手术：在临床试验中模拟“治疗”组研究受试者的手术过程作为对照。采用假手术做对照用来防止研究受试者和医生知道研究受试者注册分组后对试验结果评估带来的偏倚影响。有时假手术做对照可以用来排除治疗实施方式（而非治疗本身）对治疗效果的影响，因为有些治疗实施方式会对疾病进程产生影响。假手术方式根据它们的损伤程度而不同，例如，轻微损伤假手术注射生理盐水（受试者通过注射生理盐水代替细胞注射）、假心导管插入术（受试者接受心导管插入，但是不注射细胞）和重度损伤假手术如局部颅骨钻孔（研究人员通过颅骨钻出一

个小缺损来模仿脑部手术)。

**最小风险：**研究受试者或组织捐赠者在研究中遭遇的风险应该与在日常生活中或者常规体检或者心理测试中遭到伤害的概率和强度相当。

**超过最低风险的轻微增加：**风险增加只能在超过最小风险阈值上轻微增加，并在被合理接受的范围。

**意外发现：**研究参与者或组织捐赠者中发现的与研究目的不直接相关，但是对健康或生殖具有重要意义的发现。

**同意：**在临床研究中，同意意味着参与者同意参加研究。应允同意表示参与者被赋予依据他或她的能力的研究决定是否参加临床试验的权利。儿童和青少年作为法定未成年人，不能提供合法有效的知情同意，但是他们可以由监护人提供授权同意。法定未成年人参加临床试验需要提供授权同意协议。

**补偿：**支付对研究受试者在参与研究的过程中发生的非经济负担进行支付补偿，通常指对他们付出的时间、精力、及带来的不便进行补偿。

**报销：**偿还研究受试者在参与研究过程中产生的现款开销。

**过度劝诱：**丰厚的报酬或奖励可能会损害前瞻性研究受试者或者捐赠者作出正确判断的能力，或者鼓励他们同意原本强烈反对的方案。

## 参考文献

Academy of Medical Sciences (2011). Animals containing human material. <http://www.acmedsci.ac.uk/policy/policy-projects/animals-containing-human-material/>

American College of Obstetricians and Gynecologists (2006). Using preimplantation embryos for research. ACOG Committee Opinion No. 347. *Obstet. Gynecol.* 108, 1305 – 1317.

Boer, G. J. (1994). Ethical guidelines for the use of human embryonic or fetal tissue for experimental and clinical neurotransplantation and research. *Journal of Neurology* 242, 1 – 13.

Boutron, I., Dutton, S., Ravaud, P., and Altman, D.G. (2010). Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA* 303, 2058-2064.

Camacho, L.H., Bacik, J., Cheung, A., and Spriggs, D.R. (2005). Presentation and subsequent publication rates of phase I oncology clinical trials. *Cancer* 104, 1497- 1504.

Department of Health, and Education and Welfare (1979). Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (The Belmont Report). 44 Fed. Reg. 23, 192.

ESHRE Taskforce on Ethics and Law (2001). The moral status of the pre-implantation embryo. *Hum. Reprod.* 17, 1409-1419.

Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine (2013). Donating embryos for human embryonic stem cell (hESC) research: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 100, 935-939.

European Parliament and Council of the European Union (2001). Directive 2001/20/EC of the

European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. (Official Journal of the European Union).

European Science Foundation (2000). Good scientific practice in research and scholarship. Science Policy Briefing. [http://www.esf.org/fileadmin/Public\\_documents/Publications/ESP10.pdf](http://www.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/ESP10.pdf)

Fisher, M., Feuerstein, G., Howells, D.W., Hurn, P.D., Kent, T.A., Savitz, S.I., and Lo, E.H. (2009). Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke* 40, 2244-2250.

Flory, J., and Emanuel, E. (2004). Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 292, 1593-1601.

Food and Drug Administration (2014). Minimal Manipulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Draft Guidance. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm427692.htm>

Freeman, G.A., and Kimmelman, J. (2012). Publication and reporting conduct for pharmacodynamic analyses of tumor tissue in early-phase oncology trials. *Clinical Cancer Research* 18, 6478-6484.

Haines, E., Skene, L., Ballantyne, A.J., Caulfield, T., Goldstein, L.S., Hyun, I., Kimmelman, J., Robertson, J.S., Roxland, B.E., Scott, C.T., et al. (2013). Position statement on the provision and procurement of human eggs for stem cell research. *Cell Stem Cell* 12, 285-291.

Henderson, V.C., Kimmelman, J., Fergusson, D., Grimshaw, J.M., and Hackam, D.G. (2013). Threats to validity in the design and conduct of preclinical efficacy studies: a systematic review of guidelines for in vivo animal experiments. *PLoS Medicine* 10, e1001489.

Human Fertilization and Embryology Authority (2015). Code of Practice, 8th Edition. [http://www.hfea.gov.uk/docs/HFEA\\_Code\\_of\\_Practice\\_8th\\_Edition\\_\(Oct\\_2015\).pdf](http://www.hfea.gov.uk/docs/HFEA_Code_of_Practice_8th_Edition_(Oct_2015).pdf)

Hyun, I. (2013). Therapeutic hope, spiritual distress, and the problem of stem cell tourism. *Cell Stem Cell* 12, 505-507.

Hyun, I., Taylor, P., Testa, G., Dickens, B., Jung, K. W., McNab, A., Robertson, J., Skene, L., and Zoloth, L. (2016). Ethical standards for human-to-animal chimera experiments in stem cell research. *Cell Stem Cell* 1, 159 – 163.

International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2006). Guidelines for the conduct of human embryonic stem cell research. <http://www.isscr.org/docs/default-source/hesc-guidelines/isscrhescguidelines2006.pdf>.

International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2008). Guidelines for the clinical translation of stem cells. <http://www.isscr.org/docs/default-source/clin-trans-guidelines/isscrglclinicaltrans.pdf>.

Institute of Medicine (2009). *On Being a Scientist: A Guide to Responsible Conduct in Research: Third Edition* (Washington, DC: The National Academies Press). doi:10.17226/12192.

Institute of Medicine (2015). *Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risks* (Washington, DC: National Academies Press). doi:10.17226/18998.

Institute of Medicine and National Research Council (2005). *Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research* (Washington, DC: The National Academies Press). doi:10.17226/11278 [Amendments published in 2007, 2008, and 2010].

- Kamenova, K., and Caulfield, T. (2015). Stem cell hype: media portrayal of therapy translation. *Science Translational Medicine* 7, 278ps274.
- Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, and Altman DG (2010). Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *Plos Biol* 8, e1000412.
- Kimmelman, J., Mogil, J.S., Dirnagl, U. (2014). Distinguishing between Exploratory and Confirmatory Preclinical Research Will Improve Translation. *PLoS Biol.* 12, e1001863.
- Landis, S.C., Amara, S.G., Asadullah, K., Austin, C.P., Blumenstein, R., Bradley, E.W., Crystal, R.G., Darnell, R.B., Ferrante, R.J., Fillit, H., et al. (2012). A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature* 490, 187-191.
- Lau, D., Ogbogu, U., Taylor, B., Stafinski, T., Menon, D., and Caulfield, T. (2008). Stem cell clinics online: the direct-to-consumer portrayal of stem cell medicine. *Cell Stem Cell* 3, 591-594.
- Medical Professionalism Project (2002). Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Annals of Internal Medicine* 136, 243-246.
- Munsie, M., and Hyun, I. (2014). A question of ethics: selling autologous stem cell therapies flaunts professional standards. *Stem Cell Research* 13, 647- 653.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016). *Mitochondrial Replacement Techniques: Ethical, Social, and Policy Considerations*. (Washington, DC: The National Academies Press). doi:10.17226/21871.
- National Institutes of Health (2014). *Informed Consent Guidance for Human Gene Trials subject to the NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules* (Office of Science Policy: Office of Biotechnology Activities). <http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/resources/IC2013.pdf>
- Nuremberg Code (1949). In *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No 10, Vol 2* (Washington, DC: U.S. Government Printing Office), pp 181-182.
- Office for Human Research Protections (OHRP) (1993). *Research on Transplantation of Fetal Tissue SEC. 498A, National Institutes of Health Revitalization Act of 1993*. <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/publiclaw103-43.htm.html>
- Saini, P., Loke, Y.K., Gamble, C., Altman, D.G., Williamson, P.R., and Kirkham, J.J. (2014). Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ* 349, g6501.
- Sena, E.S., van der Worp, H.B., Bath, P.M., Howells, D.W., and Macleod, M.R. (2010). Publication bias in reports of animal stroke studies leads to major over statement of efficacy. *PLoS Biol.* 8, e1000344.
- Tsilidis, K.K., Panagiotou, O.A., Sena, E.S., Aretouli, E., Evangelou, E., Howells, D.W., Al-Shahi Salman, R., Macleod, M.R., Ioannidis, J.P. (2013). Evaluation of excess significance bias in animal studies of neurological diseases. *PLoS Biol.* 11, e1001609.
- U.K. Department of Health (2014). *Mitochondrial donation. Government response to the consultation on draft regulations to permit the use of new treatment techniques to prevent the transmission of a serious mitochondrial disease from mother to child*. [http://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/332881/Consultation\\_response.pdf](http://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/332881/Consultation_response.pdf)
- World Medical Association (2013). *Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects*. *JAMA* 310. 2191-2194.

## 后记

2009年，中国细胞生物学学会干细胞生物学会（以下简称干细胞分会或分会）组织翻译了国际干细胞研究学会（ISSCR）的《干细胞临床转化指南》，为中国干细胞转化研究、领域规划及政策制定提供了比较全面的参考。2016年，ISSCR发布了更新版的《干细胞临床研究和转化指南》，干细胞分会再次在最短的时间内组织专家完成了中文稿的翻译，以期为中国干细胞研究与转化提供参考，并促进中国干细胞研究和转化法规的发展和完善。

指南翻译专家组由14位专家组成，他们多数为干细胞分会的领导和委员，同时也是在一线工作的科学家、临床医生和科技期刊工作者。专家组负责人为干细胞分会会长周琪院士（中国科学院动物研究所）、秘书长戴建武研究员（中国科学院遗传与发育生物学研究所）、委员金颖研究员（中国科学院上海健康科学研究所，金颖研究员也是ISSCR指南工作组的成员）和程临钊教授（约翰霍普金斯大学医学院）。翻译版本最后统稿由王斌研究员（南京鼓楼医院）完成。此外，我们要感谢国际华人干细胞基金会（ICSCF）在此次指南翻译工作中的协助与支持。

指南翻译专家组成员包括（排名不分先后）：

---

刘光慧	中国科学院生物物理研究所	分会委员
李劲松	中国科学院上海生命科学院生物化学与细胞生物学研究所	分会委员
李党生	中国科学院上海生命科学院，Cell Research常务副主编	分会委员
时玉舫	中国科学院上海健康科学研究所	分会委员
裴雪涛	中国军事医学科学院	分会副会长
黄河	浙江大学医学院	分会委员
项鹏	中山大学	分会委员
王斌	南京鼓楼医院	分会会员
夏英杰	中国科学院动物研究所	分会秘书
杨维	中国科学院动物研究所	分会秘书