

《肿瘤细胞库的建设与管理规范》

编制说明

一、工作简况

1. 任务来源

2018 年 4 月 17 日，深圳市市场和质量监督管理委员会下发《关于 2018 年第一批深圳市地方标准拟立项项目的公示》，批准《肿瘤细胞库的建设与管理规范》的立项。本标准由深圳华大生命科学研究院提出，由深圳市发展和改革委员会归口，由深圳华大生命科学研究院起草。

2. 编制背景、目的和意义

近年来，恶性肿瘤发病呈逐渐上升趋势，在我国一些地区已跃居致死病因的首位，严重威胁人类身体健康。作为肿瘤细胞生物学特性、肿瘤发生发展机制和抗肿瘤药物敏感性等方面的重要研究基础，肿瘤细胞在各类肿瘤的癌变、浸润、转移及复发机制研究、抗体和药物的筛选等方面有着广泛的应用，能够为干预性或无创性的肿瘤研究及治疗提供有效的实验材料和可靠的实验数据。而肿瘤细胞库的建立为肿瘤基础和临床研究提供了大量的标本来源，可开展肿瘤突变基因筛选、基因诊疗、肿瘤高危人群遗传咨询、恶性肿瘤流行特征及动态分析等工作，并能通过病理资料库的建立，为肿瘤患者的个性化治疗和随访提供帮助，为科研工作节省时间，有效地利用资源^[6]。

肿瘤细胞库的建设在全球各国发展较慢，尽管早在 1987 年由美国癌症研究所牵头，建立了一个国家级肿瘤组织库（National Cancer Institute Cooperative Human Tissue Network, CHTN）；2003 年，英国成立了国家肿瘤资源库(National Cancer Tissue Resource, NCTR)；然而这些肿瘤组织库大都仅用于肿瘤组织样本资源的保存，而缺乏对肿瘤细胞样本的多样性的保存。近年来，各大肿瘤细胞库开始在全球范围内广泛布局，促进资源共享，实现资源的充分、合理利用。2016 年 2 月，美国国家癌症研究所（NCI）决定让在培养基中生长的 60 种人类癌细胞

系从其药物筛选程序中“退休”，并对能准确反应肿瘤基因构成和基因表达模式的新癌症模型提出了广泛需求。2016年7月，由美国国家癌症研究所、英国癌症研究中心、威康信托基金会桑格研究所等组成的人类癌症模型组织宣布将于3年之内开发1000个癌症模型，用于药物筛选和治疗方法的研究，加速人类癌症的研究步伐^[7]。此外，国际公认知名标准细胞保藏机构（如美国 ATCC，德国 DSMZ 以及英国 UKNCC 等）也一直致力于开展肿瘤细胞库的建库工作。同样在我国，一批细胞资源存储机构已经建设了一定规模的肿瘤细胞库，例如中国医学科学院肿瘤细胞库、中国科学院昆明细胞库、思路迪公司（目前最大的肺癌原代细胞库）等。

国际上，对细胞库尤其是肿瘤细胞库的建设和管理相关标准文件较少，且多为概念性的描述，缺乏对肿瘤细胞库建设技术和管理的准确全面的指导；例如美国食品药品监督管理局（FDA）早在1993年发布的《Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals》中就简单阐述了细胞银行系统（细胞库）的形成、存储要求、质量要求等^[8]；欧洲药监局 EMA 公布的《Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological /Biological Products》（1998）中同样描述了细胞库的操作程序和质量要求^[9]；WHO 于2016年公布《Common minimum technical standards and protocols for biological resource centres dedicated to cancer research》也介绍了细胞生物资源库的建设要求^[10]。而在我国，虽然近年来已经发布了多项有关细胞库管理的标准或团体标准，如《人类间充质干细胞库建设与管理规范》（2015）、《人类血液来源免疫细胞库建设与管理规范》（2016）、《细胞制备中心建设与管理规范》（2016）、《综合细胞库设置和管理规范》（2017）、《细胞库质量管理规范》（2017）等^[1-5]；但同样缺乏与肿瘤细胞库的建设和管理相关的标准文件。目前，由于不断增长的在分子水平对肿瘤基因进行研究的需要，对肿瘤细胞库所提供的样本完整性，尤其在分子水平提出了更高的要求。为了满足对高质量的肿瘤细胞的需求，在肿瘤细胞库之间使用一套标准化运转程序至关重要。因此，建设具有技术先进性和创新性的肿瘤细胞模型制备技术规程和标准规范化的人类肿瘤细胞库建设与管理原则，规范肿瘤细胞体外细胞样本来源多样性、运输存储不对称性等问题，明确肿瘤细胞体外培养

技术流程、培养环境的实施细则，形成标准操作程序和细胞的质量控制体系，形成一套稳健的肿瘤细胞系的建立、存储、出库及应用体系的整体支持和维护系统是医院、科研机构等单位建立肿瘤细胞库的首要任务。

为此，深圳国家基因库通过建设肿瘤细胞库，同时制定一套肿瘤细胞库建设和管理的标准体系，致力于实现肿瘤细胞资源存储的标准化、规范化、信息化，为相关研究机构提供科学稳定的样本资源，同时可建议性的指导更多的机构进行肿瘤细胞库的建设与管理，对促进肿瘤细胞资源充分共享和持续利用有重要意义。本标准的制定有利于促进深圳市乃至我国肿瘤细胞库建设、管理以及质量控制标准体系的完善，推动肿瘤细胞资源在个性化癌症治疗和抗癌药物开发中的应用，对加速我国肿瘤诊断和治疗的研究具有重要的现实意义。

参考文献：

- 1 SZDB/Z 126-2015 人类间充质干细胞库建设与管理规范;
- 2 SZDB/Z 185-2016 人类血液来源免疫细胞库建设与管理规范;
- 3 SZDB/Z 188-2016 细胞制备中心建设与管理规范;
- 4 SZDB/Z 266—2017 综合细胞库设置和管理规范;
- 5 《细胞库质量管理规范》（2017）
- 6 万美容，刘福民，刘小云. 肿瘤组织库的建立与管理[J]. 徐州医学院学报，2009，29(2):104-105.
- 7 Ledford, Heidi. Global initiative seeks 1,000 new cancer models[J]. 2016.
- 8 Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals (1993), FDA.
- 9 Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological /Biological Products (1998), EMA.
- 10 Common minimum technical standards and protocols for biological resource centres dedicated to cancer research (2007), WHO.

3. 简要编制过程

2015~2018 年，本标准起草工作组通过查阅国内外文献和多方调研学习，从以下几个方面做了前期准备工作：

1) 分析整理了与细胞库建设和管理相关的标准规定、专家论著、期刊研究、技术规范、最佳实践、指南等，并结合实际操作，梳理归纳了肿瘤细胞库建设的要求和管理规范。

2) 参与了 2016 年 5 月和 2017 年 5 月的国际细胞治疗协会年度论坛(ISCT)，参与了 2014 年 6 月、2015 年 6 月和 2016 年 6 月的国际干细胞研究学会(ISSCR)举办的年会，参与了 2016 年 3 月德国柏林举办的国际生物和环境样本保存协会 (ISBER) 年会，参与了 2015 年 7 月冷泉港亚洲会议等。从基本生物学到疾病治疗研究，与参会的国内外肿瘤研究、肿瘤细胞库建设方面的专家针对肿瘤细胞作为重要的生物样本资源的存储以及肿瘤细胞库建设和管理的发展现状和重要性等进行了深入的交流探讨，及时学习和总结了国内外的先进技术知识和经验。

3) 2015 年 2 月至 2018 年 3 月，由深圳市市场监督管理局组织制订、深圳华大生命科学研究院（原深圳华大基因研究院）编写的深圳市标准化指导性技术文件《人类间充质干细胞库建设与管理规范》（编号：SZDB/Z 126-2015）、《基于第二代测序技术的 HPV 基因分型检测标准》（编号：SZDB/Z 123-2015）、《基于第二代测序技术的 HLA 高分辨分型检测标准》（编号：SZDB/Z 124-2015）、《人类血液来源免疫细胞库建设与管理规范》（编号：SZDB/Z 185-2016）、《细胞制备中心建设与管理规范》（编号：SZDB/Z 188-2016）、《综合细胞库设置和管理规范》（编号：SZDB/Z 266—2017）、《生物样本库中人类组织样本收集、处理、运输和储存规范》（编号：SZDB/Z 244-2017）、《微生物资源库建设与管理规范》（编号：SZDB/Z 243-2017）以及本小组成员起草的《短串联重复序列基因分型法鉴定人源细胞系技术规范》（编号：SZDB/Z 238-2017）完成了制订工作，并相继公布实施。为《肿瘤细胞库的建设与管理规范》标准的制订工作提供了宝贵经验。

4) 2018 年 4 月开始，深圳华大生命科学研究院成立了标准编制小组。标准编制组对国内外肿瘤细胞库建设和管理的发展状况、发展趋势以及存在问题等

进行了全面系统的调研。对调研资料加以整理分析，起草标准的初步框架。

5) 2018 年 5 月，召开第一次起草工作会议，初步确定标准编制的原则和标准的框架内容，并根据会议结论，起草了标准的草案。

6) 2018 年 6 月，召开第二次起草组会议。此次研讨会后，经过修改形成工作组第二稿。

7) 2018 年 8 月至 2018 年 9 月，起草工作组将标准草案发送给医院、研究院等各单位的专家，就草案进行讨论，征求意见和建议。同时，将草案投放在网络上，广泛征求生物、医疗等各领域人士的意见和建议。结合各单位各专家对草案的反馈建议，修改完善草案，形成标准送审稿。

8) 2019 年 1 月按照新标准法要求对标准的语言与格式进行了规范。形成标准送审稿。

二、制标原则/依据和主要内容

1. 制标原则/依据

1.1 依法原则

即以现行法律法规的规定和相关标准为基础。本标准中的约束性条款首先应与这些法律法规、强制性标准的要求保持一致，并在必要情况下予以细化和延伸，但总体上不得有悖于法律法规和强制性标准的要求。

1.2 实用性原则

标准的编写结合了当前肿瘤细胞库建设现状和管理的实际情况，力求符合进行肿瘤细胞库建设和管理的现实需求。标准的编制过程中，尽可能地考虑了肿瘤细胞库建设和肿瘤细胞操作和检测所需的人员、场地、硬件、软件等以及检测方法的可实用性和可操作性，便于推广应用。

1.3 科学性、前瞻性

本标准规范内容与国际先进技术标准保持基本一致，全面检索了国内外关于肿瘤细胞库建设和管理相关技术要求。主要参考美国 FDA、欧洲 EMA 及 WHO 对细胞银行（细胞库）体系的建设流程和质控要求，系统归纳总结其与肿瘤细胞库建设和管理的共性与差异，对于肿瘤细胞库建设以及质量控制、自动化管理的

标准等方面进行了统一规范，基本形成了一套较为系统、全面，且与国际先进性同步的肿瘤细胞库建设和管理标准，保证了本规范的科学性。

随着肿瘤细胞在癌症研究中的应用越来越广泛，对于人类肿瘤细胞的需求也日益增强，而各大综合细胞库、癌症研究所、或医疗研究机构却并没有专门针对肿瘤细胞库的建设和管理相关标准文件，且多为概念性的描述，缺乏对肿瘤细胞库建设和管理的准确全面的指导；目前，由于不断增长的在分子水平对肿瘤基因进行研究的需要，对肿瘤细胞库所提供的样本完整性，尤其在分子水平提出了更高的要求。为了满足对高质量的肿瘤细胞的需求，在肿瘤细胞库之间使用一套标准化运转程序至关重要。因此，建设具有技术先进性和创新性的肿瘤细胞模型制备技术规程和标准规范化的人类肿瘤细胞库建设与管理原则，规范肿瘤细胞体外细胞样本来源多样性、运输存储不对称性等问题，明确肿瘤细胞体外培养技术流程、培养环境的实施细则，形成标准操作程序和细胞的质量控制体系，形成一套稳健的肿瘤细胞系的建立、存储、出库及应用体系的整体支持和维护系统是医院、科研机构等单位建立肿瘤细胞库的首要任务。本标准的制定从肿瘤细胞库建设和管理的技术标准和安全标准方面提出了原则性要求，有助于推动肿瘤相关研究，主要涉及基础研究、医疗诊治和公共卫生预防等方面的应用，推动肿瘤细胞资源的有效利用和共享，具有很好的前瞻性。

本标准可以建议性的指导更多的机构进行肿瘤细胞库的建立和规范化管理，对于实现肿瘤细胞资源存储的规范化、信息化、可持续化，以及促进肿瘤细胞资源充分共享有重要意义。

2. 主要内容

本标准规范了肿瘤细胞库在实验室建设要求、肿瘤细胞来源安全评估与接收流程、肿瘤细胞建系、培养与冻存、肿瘤细胞鉴定与生物安全检测、肿瘤细胞存储的安全化与信息化系统管理、肿瘤细胞的出库与发放。

三、国内外相关研究依据、技术标准

在我国，一批细胞资源存储机构近年来才开始建设肿瘤细胞库，例如中国医学科学院肿瘤细胞库、中国科学院昆明细胞库、思路迪公司（目前最大的肺癌原

代细胞库)等。我国重视肿瘤细胞库的建设和管理,但针对肿瘤细胞建设技术和
管理标准的研究发展较缓,直至最近10年内无相关标准或指导文件的发布。

国际上,先是2016年2月,美国国家癌症研究所(NCI)决定让在培养基中生长
的60种人类癌细胞系从其药物筛选程序中“退休”,并对能准确反应肿瘤基因
构成和基因表达模式的新癌症模型提出了广泛需求。随后,2016年7月,由美国
国家癌症研究所、英国癌症研究中心、威康信托基金会桑格研究所等组成的人类
癌症模型组织宣布将于3年之内开发1000个癌症模型,用于药物筛选和治疗方法
的研究,加速人类癌症的研究步伐^[6]。此外,还包括了新加坡国立大学癌症研究
所的乳腺癌细胞库、德国柏林Mologen Inc 的肾癌肿瘤细胞库、日本大阪府立成
人病中心的肿瘤细胞库等,这些细胞库的建设有助于进行肿瘤细胞系中相关分子
表达和基因突变等信息研究,用于更直观的探究肿瘤的发病机理、药物敏感性以
及治疗策略等。

国际上对细胞库尤其是肿瘤细胞库的建设和管理相关标准文件也较少,且多
为概念性的描述,缺乏对肿瘤细胞库建设和管理的准确全面的指导;例如美国
FDA 早在1993年发布的《Points to Consider in the Characterization of Cell Lines
Used to Produce Biologicals》中简单阐述了细胞银行系统(细胞库)的形成、存
储要求、质量要求等^[7];欧洲EMA公布的《Quality of Biotechnological Products:
Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of
Biotechnological /Biological Products》(1998)中同样描述了细胞库的操作程序
和质量要求^[8];WHO也于2016年公布《Common minimum technical standards and
protocols for biological resource centres dedicated to cancer research》也介绍了细胞
生物资源库的建设要求^[9]。

此次标准制订过程中充分参考了现有国内外相关指导文件的要求和新技术
的发展情况,结合深圳国家基因库对于肿瘤细胞库建设的发展现状,对人肿瘤细
胞库建设和管理所涉及的设施设备与技术规范进行总结,确定了肿瘤细胞库在实
验室建设要求、自动化管理、肿瘤样本存储与质量安全、肿瘤细胞出库发放等方
面的标准操作和一般原则。

四、标准中涉及的专利

无

五、产业化情况、推广应用论证和预期达到的经济效果等情况

癌症是一个全球性的疾病，要想对其进行全面的研究，就需要比较全球不同地区的癌症患者的疾病性状。而肿瘤细胞库的建设对于促进疾病细胞资源的保存、促进资源共享，实现资源的充分、合理利用十分重要。然而，目前，国内外肿瘤细胞库的建设和管理标准文件不完善，使得肿瘤细胞库建设技术要求参差不齐、质量控制标准规范不一，极大阻碍了肿瘤细胞库的资源数据的准确性和安全性，对肿瘤细胞在基础研究、临床疾病治疗方面的应用造成很大的困扰。因此，建立一套通用的、规范的肿瘤细胞库建设和管理规范，使各大临床医院、研究单位、医学院校和国际交流中都尽可能的采用同一套标准建设和管理肿瘤细胞库，为罕见肿瘤和一些家族性遗传病提供了样本来源；并可通过肿瘤细胞库开展对这些疾病的突变基因的筛选、基因诊疗及其流行病学特征和动态分析等，为科研工作节省时间，能有效促进深圳市乃至全国在肿瘤细胞的研究及应用方面的标准化和规范化进程。

六、采用国际标准和国外先进标准情况，与国际、国外同类标准水平的对比情况，国内外关键指标对比分析或与测试的国外样品、样机的相关数据对比情况。

我国大多数标准对于细胞库的建设和管理提出了要求，这些要求对于肿瘤细胞库的建设和管理存在很大的共性：如《人类间充质干细胞库建设与管理规范》（2015）、《人类血液来源免疫细胞库建设与管理规范》（2016）、《细胞制备中心建设与管理规范》（2016）、《综合细胞库设置和管理规范》（2017）、《细胞库质量管理规范》（2017）等^[1-5]。然而，目前还没有专门针对肿瘤细胞库建设和管理的技术规范，也没有对于肿瘤细胞存储和质量安全检测的科学一致的要求。本标准详细汇总了肿瘤细胞库建设要求、自动化管理、肿瘤样本存储与质量安全、肿瘤细胞出库发放等方面的标准操作和一般原则；填补了我国在肿瘤细胞库建设方面的标准文件空白，为促进我国肿瘤细胞资源的合理利用具有重要的意义。

2016年7月，由美国国家癌症研究所、英国癌症研究中心、威康信托基金会桑格研究所等组成的人类癌症模型组织宣布将于3年之内开发1000个癌症模型，用于药物筛选和治疗方法的研究，加速人类癌症的研究步伐^[7]。此外，国际公认知名标准细胞保藏机构（如美国ATCC，德国DSMZ以及英国UKNCC等）

也一直致力于开展肿瘤细胞库的建库工作。虽然目前仍缺乏较为完善的肿瘤细胞库建设和管理流程,但各大标准细胞保藏中心所提供的肿瘤细胞建系和肿瘤细胞库的建设为我们制订肿瘤细胞库的技术和管理规范提供了重要的参考,同时本标准也结合了国内相关的标准如《实验室生物安全通用要求》(GB19489)、《检测和校准实验室能力的通用要求》(GB/T 27025)、《人类细胞遗传学国际命名体制》(ISCN2005)、《人类间充质干细胞库建设与管理规范》(SZDB/Z 126-2015)、《人类血液来源免疫细胞库建设与管理规范》(SZDB/Z 185-2016)、《细胞制备中心建设与管理规范》(SZDB/Z 188-2016)、《综合细胞库设置和管理规范》(SZDB/Z 266—2017)等^[1-5]等要求,并在多次征集生物医学领域专家意见的基础上不断完善形成了初稿。

七、与现行相关法律、法规、规章及相关标准,特别是强制性标准的协调性

本标准从我国肿瘤细胞库建设和管理规范的实际情况出发,参考了国内外相关资料,体现了科学性、先进性和可操作性原则,在制定过程中充分考虑国内相关的法规要求,与相关标准法规包括强制性标准协调一致。

八、重大分歧意见的处理经过和依据

本标准在编写过程中无重大分歧意见。

九、标准的属性

本标准属于推荐性标准。

十、贯彻标准的要求和措施建议

在本标准通过审核、批准发布之后,由相关部门组织力量对本标准进行宣贯,在行业内进行推广。建议本标准自发布 6 个月之后开始实施。

十一、废止现行相关标准的建议

无。

十二、其它应予说明的事项

该标准从我国生物行业的实际情况出发，参考了国内外相关资料，体现了科学性、先进性和可操作性原则，综合评定达到了国际水平。