SDG框架在iPSC细胞治疗质量控制与临床转化中的应用前景

梁睿妹[1]，孟东[2]，张月圆[1]，李忠[3*]，白宗科[2,3*]
1. 药物研发中心，深圳泽医细胞治疗集团，深圳
2. 深圳泽医医院，深圳泽医细胞治疗集团，深圳
3. 细胞治疗研究院，深圳泽医细胞治疗集团，深圳
DOI:10.62836/medicine.v3i4.1430

摘要：诱导成熟细胞成为多能干细胞的技术，即诱导多功能干细胞（Induced pluripotent stem cell，iPSC），已经成为疾病建模、药物筛选和个性化细胞治疗的重要工具。iPSC本身处于未成熟，或“胎儿样”或“社会幼稚”状态。当移植到成熟组织或体外组织分化成熟模型中，iPSC需要通过与移植环境相互作用，逐渐分化成熟。我们称之为“社会化依赖性生长”（Socialization-dependent growth，SDG），所以细胞社会化（Cell socialization)成为iPSC在多细胞环境中生长要面临的首要问题。iPSC需要通过细胞接触、旁分泌信号、物理微环境和代谢调节，获得代谢适应、组织分化、通讯响应和环境感知的四维能力，最终成为细胞应用产品，SDG实际上贯穿了重编程、谱系分化、微环境塑造及移植后宿主响应的连续机制链，在多细胞组织化环境中，助力iPSC通过适应和改变电生理、代谢、突触和组织结构，实现社会化成熟。因此，本文围绕iPSC衍生细胞功能成熟这一关键瓶颈，提出SDG概念框架，系统总结细胞互作、微环境调控及宿主整合对细胞成熟的影响，并探讨其在细胞治疗产品质量控制和临床转化中的潜在价值。
关键词：iPSC；细胞治疗；成熟；社会化；类器官；共培养

Prospects of Using the SDG Framework in Quality Control and Clinical Translation of iPSC Cell Therapy

Ruimei Liang [1], Dong Meng [2], Yueyuan Zhang [1], Zhong Li [3*], Zongke Bai [2,3*]
1. R&D Center, Shenzhen Zeyi Cell Therapy Group, Shenzhen
2. Shenzhen Zeyi Hospital, Shenzhen Zeyi Cell Therapy Group, Shenzhen
3. Cell Therapy Institute, Shenzhen Zeyi Cell Therapy Group, Shenzhen

Abstract: The technology that induces mature cells to become pluripotent stem cells, namely induced pluripotent stem cells (iPSCs), has become an important tool for disease modeling, drug screening, and personalized cell therapy. iPSCs themselves are in an immature, or “fetal-like” or “socially naive” state. When transplanted into mature tissues or in vitro models of tissue differentiation, iPSCs need to gradually mature through interactions with their environment. We call this “socialization-dependent growth” (SDG), so cell socialization becomes the primary challenge for iPSCs growing in a multicellular environment. iPSCs need to gain four-dimensional abilities—metabolic adaptation, tissue differentiation, communication response, and environment sensing—through cell

*通讯作者：李忠，白宗科。

contact, paracrine signaling, physical microenvironment, and metabolic regulation, eventually becoming usable cell products. SDG actually spans the continuous mechanistic chain of reprogramming, lineage differentiation, microenvironment shaping, and post-transplant host response. In multicellular organized environments, it helps iPSCs achieve social maturation by adapting and modifying electrophysiology, metabolism, synapses, and tissue structure. Therefore, this review focuses on the key bottleneck of iPSC-derived cell functional maturation, proposes the SDG conceptual framework, systematically summarizes the effects of cell interactions, microenvironment regulation, and host integration on cell maturation, and explores their potential value in quality control of cell therapy products and clinical translation.

Keywords: induced pluripotent stem cells; cell therapy; mature; socialization; organoid; co-culture

1 引言

iPSC技术的发展使个性化细胞应用成为可能，但iPSC技术走向临床应用仍面临着分化效率不高与分化功能成熟度有限的重大挑战[1]。Hrvatin等[2]研究人源多能干细胞（Human pluripotent stem cell, hPSC）衍生胰岛素阳性细胞的表达谱系，发现保留着胎儿样功能特征，其葡萄糖响应能力远低于成体β细胞。这一状态被描述为“胎儿样”或“功能未成熟”[2,3]。我们将其定义为“社会幼稚”，以强调该状态并非仅限于细胞内，而是反映了细胞间的相互作用。类似的现象在干细胞诱导分化成心肌、肝和神经的过程中同样存在，这些干细胞在基因和蛋白表达上类型相似，但在功能上还缺乏成熟细胞的结构、代谢和细胞间通讯网络。

这一“社会幼稚”在心肌细胞中表现最为突出。iPSC可诱导分化生成表达心肌肌钙蛋白T的iPSC衍生心肌细胞（iPSC-derived cardiomyocyte, iPSC-CM），这些细胞在电生理与结构层面仍保留着胎儿样不成熟特征，在电生理与代谢层面与成人心肌细胞存在显著差距[4]。例如，内向整流钾通道Kir2.1（Inward rectifier potassium channel 2.1，由KCNJ2基因编码，介导内向整流钾电流I-K1）低表达致静息膜电位去极化（-50至-65mV）并伴自发节律，钠电流密度降低使动作电位上升速率减慢；同时兰尼碱受体2（Ryanodine receptor 2，RyR2）及肌浆网/肉质网钙ATP酶2a（Sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase 2a, SERCA2a）表达不足导致钙处理功能未成熟。上述表现共同构成致心律失常的潜在基质[5]。单层培养iPSC-CM的钠电流密度及动作电位最大上升速率显著低于成人左心室组织，而三维工程化心脏组织培养可将其最大上升速率均值提升至219 V/s[6]。提示三维结构有助于干细胞的分化。

类似情况还见于iPSC衍生肝细胞[7]。iPSC经诱导可生成表达白蛋白及肝细胞核因子4α的肝细胞样细胞（iPSC-derived hepatocyte-like cell, iHep），但iHeps的代谢与合成功能远低于成体肝细胞，限制了其在药物筛选中的结果可靠性[7]。PSCs分化为肝细胞样细胞也存在同样的问题，肝细胞样细胞在代谢与合成功能显著低于原代肝细胞[8]。另外人源诱导多能干细胞（human induced pluripotent stem cell, hiPSC）衍生神经元表现出延迟的功能成熟，在电生理特性及突触功能方面与成年神经元存在差距[9]。

深入研究干细胞分化方案发现神经元转录组停滞于早期发育阶段，可能与组蛋白-赖氨酸-甲基转移酶（Enhancer of zeste homolog 2, EZH2，催化组蛋白H3第27位赖氨酸三甲基化）、常染色质组蛋白赖氨酸甲基转移酶1/2（Euchromatic histone lysine methyltransferase 1/2，EHMT1/2，催化H3K9二甲基化）及DOT1样组蛋白赖氨酸甲基转移酶（DOT1-like

histone lysine methyltransferase, DOT1L，催化H3K79甲基化）等表观遗传因子在神经前体细胞中形成“成熟屏障”有关，使成熟程序处于待激活状态，造成常规培养难以跨越至成体状态[10]。若通过小分子联合靶向这些屏障则可加速神经元成熟，在约4周培养期内使其获得成体样电生理特性，包括动作电位发放率提升、兴奋性突触后电流增强及网络同步化放电改善[11]。同时，hiPSC衍生锥体神经元的功能成熟依赖于与宿主体内组织的空间邻近性，这一发现揭示了hiPSC衍生神经元的功能成熟，高度依赖周围微环境所形成的“社会化”环境[12]。

2 细胞社会化依赖性生长的概念与核心内涵

细胞谱系表现出的转化瓶颈，是常规分化虽能够确立谱系身份，却难以赋予细胞组织水平的社会能力。由于缺少细胞间接触、旁分泌信号、机械力和代谢梯度等成熟线索，所以细胞在功能上仍处于“社会幼稚”状态。基于此，本文提出“社会化依赖性生长”（SDG）框架，并将“细胞社会化”定义为将iPSC衍生细胞在生理相关的多细胞群体环境中，通过细胞间接触、旁分泌信号、物理微环境和代谢互作的整合，推动细胞由“表型身份正确但功能幼稚”转变为“兼具整合社会能力与成熟治疗功能的细胞产品”。与传统的“成熟促进”概念相比，SDG更强调细胞对群体环境的依赖性，并将社会能力分解为结构组织、通讯响应、代谢适应和环境感知四个可量化维度。

3 细胞社会化依赖性生长的机制探究与验证

社会化依赖性生长不是发生于分化末端的单一成熟步骤，而是贯穿基因重组启动、分化调控、多模态环境感知以及移植后宿主内适应与生存的机制链。其发展始于具备稳定分化潜能的起始细胞，经动态发育信号和生理相关微环境逐步塑造，最终通过移植进入宿主“第二重环境”中，实现存活、适应和功能再建（**图1**）。

3.1 基因重组的启动和扩增

基因重组或重编程是这条机制链的起点。虽然iPSC在分子层面已接近胚胎干细胞（Embryonic stem cell, ESC）[3]，残余表观遗传异质性和细胞系间

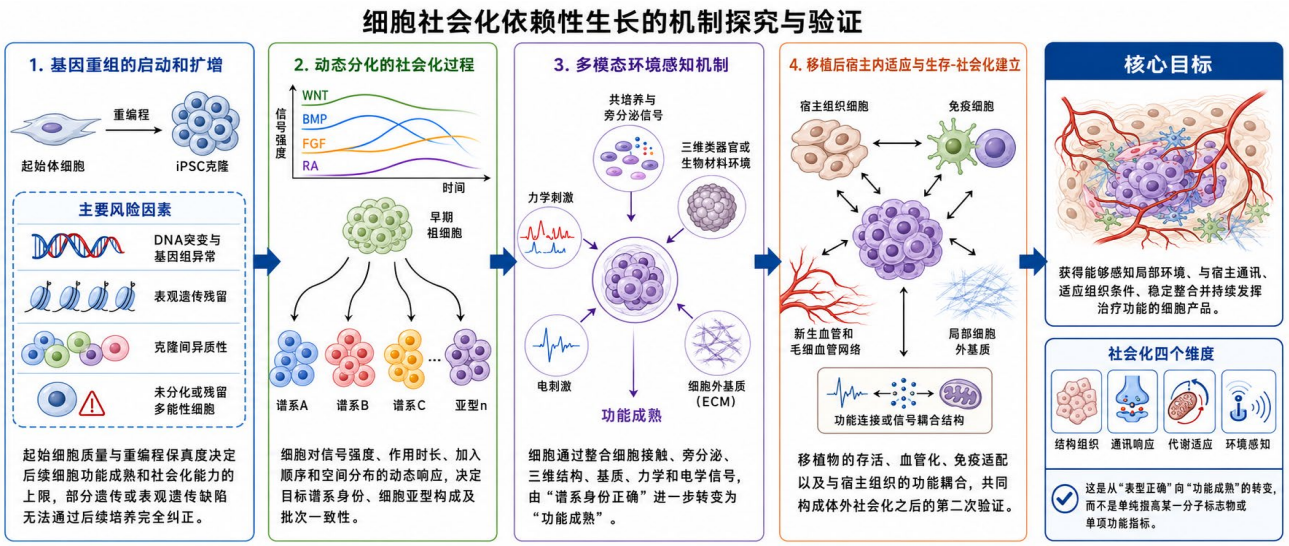


图1. 细胞社会化依赖性生长的机制探究与验证

该框架涵盖四个连续阶段：重编程启动与扩增、动态分化的社会化过程、多模态环境感知及移植后宿主内适应；核心目标是获得兼具结构组织、通讯响应、代谢适应与环境感知能力的细胞产品，实现从“表型正确”向“功能成熟”的转变。

变异仍可限制后续分化与成熟[13,14]。若体细胞程序关闭、染色质重塑和多能性网络稳定等中间过程未完整完成，供体特异性甲基化模式等异常可能被保留并传递至谱系分化[3,15]。低频体细胞嵌合变异以及重编程或长期培养中新发、选择性扩增的变异，均可能在克隆扩增中放大为批次级异质性，进而改变分化效率、非目标细胞比例和效价检测稳定性；残留未分化细胞还会增加致瘤风险[3,13,16,17]。多细胞环境可以促进已具备基本谱系能力的细胞继续成熟，却不能纠正致病性基因组异常、不稳定克隆或持续错误设定的表观基因组[13,16,17]。因此，重编程质量决定社会化效应的上限。

3.2 动态分化的社会化过程

在iPSC合格后，分化过程和效率不仅取决于是否加入诱导因子，更取决于细胞如何响应信号的幅度、持续时间、作用顺序和空间分布。现有分步诱导方案启动Wnt/β-连环蛋白（Wnt/β-catenin）、骨形态发生蛋白（BMP）、成纤维细胞生长因子（FGF）及激活素/Nodal（Activin/Nodal）等信号，引导细胞进入特定胚层和谱系。但均质培养使所有细胞接受相同且相对恒定的刺激，缺少发育组织中的空间位置信息，这可能是造成干细胞幼稚化的社会原因。双正交形态发生素辅助的图式形成系统利用Wnt与Shh（Sonic hedgehog, Shh）的交叉梯度，在单批次类器官中同步获得前脑、中脑和后脑来源神经元，说明信号的空间分布能够直接决定脑区模式化方向；不同iPSC细胞系对相同梯度的响应差异，则进一步表明遗传和表观遗传背景会影响模式化结果[18]。心肌分化中，Wnt信号通路激活、干细胞密度-时间组合同样直接影响中胚层诱导效率和心肌产量[19]。这些结果说明，动态信号参数不仅决定基本谱系身份，也决定亚型比例和发育阶段，是连接早期分化与后续社会化成熟的上游关键工艺参数。只有对因子供给时间、持续时长和空间分布进行精确控制，才能提高产物功能一致性并支持工艺放大。

3.3 多模态环境感知机制

细胞并非被动接受诱导，而是主动感知并整合生化与物理环境。hiPSC球体在刚性聚乙二醇水凝胶中的物理受限可抑制骨形态发生蛋白4（Bone morphogenetic protein, BMP4）驱动的SRY盒转录因子17（SRY-box transcription factor 17, SOX17）内胚层分化及空间极化，但解除限制后，细胞对分化诱导因子的响应随之恢复[20]。在三维体系中，基质粘弹性与黏附信号共同调控hPSC腔体形成和组织形态发生；应力松弛速率和黏附信号强度会影响多能细胞的自组织方式，材料力学特性的动态变化还可通过重塑细胞骨架改变细胞对生化信号的响应[21]。这些研究表明，细胞黏附、细胞骨架、转录调控与染色质重塑共同参与机械感知，但其主导作用和发生顺序依赖具体细胞类型与微环境，目前尚未有普适的线性级联机制[20,21]。体外社会化策略为此提供了机制验证平台，如共培养可恢复细胞接触与旁分泌网络，内皮/间充质支持促进肝芽组织化，星形胶质细胞增强神经元突触密度与突触后活动[22,23]；电起搏和机械负荷可改善工程化心肌组织的传导、收缩力及肌节组织[24,25]；类器官则通过构建空间化的生化-力学-代谢微环境，推动单层培养难以实现的心肌或肝细胞成熟[26,27]。

3.4 移植后宿主内适应与生存-社会化建立

移植物的存活与效能最终取决于免疫相容性、血管化整合和与宿主功能耦合。在帕金森病大鼠模型中，分化第17天的iPSC中脑多巴胺能祖细胞，在存活、轴突生长和运动功能恢复方面优于第24天（阶段不匹配）及第37天（成熟）细胞，并呈现明确剂量-效应关系且未见畸胎瘤[28]。这一结果表明最佳移植窗口并非绝对最成熟状态，而是“已退出多能性但保留宿主响应可塑性”的中间态[28]。肝衰竭模型中，生物打印hiPSC肝细胞类器官移植后仍能维持肝特异性功能并改善生存，证明预先构建的多细胞架构可以支撑植入后的代谢功能[26]。因此，理想的体外社会化策略可能需要在功能成熟

与体内适应能力之间取得平衡。体内社会化要为干细胞的存活和功能建立提供生长因子、代谢调控和营养支撑。

现有临床研究说明了iPSC衍生细胞转化的可行性但也揭示了其局限性。大阪大学hiPSC心肌细胞补片(hiPSC cardiomyocyte patches)首批3例受试者在1年内未出现移植相关严重不良事件，心衰症状有所改善，其中2例左心室收缩功能及心肌血流提升[29]。3例患者在免疫抑制结束后均产生新生抗移植细胞抗体；术前已存在抗人类白细胞抗原HLA-DQ抗体的1例心功能改善最差，提示预存免疫致敏仍可能加重异体移植物排斥[29]。据报道2026年3月，日本附条件批准ReHeart®（心衰）和AMCHEPRY®（帕金森病）上市，并要求继续开展上市后临床评价，这说明功能成熟度、批次一致性与宿主整合能力仍是商业化生产必须持续验证的问题。I/II期iPSC衍生多巴胺细胞治疗帕金森病的结果显示，6-[18F]氟-L-多巴（18F-DOPA）正电子发射断层扫描（positron emission tomography, PET）显示移植区摄取的增加间接反映干细胞存活，加上纹状体多巴胺转运体摄取较基线增加，未见肿瘤形成，国际运动障碍学会统一帕金森病评定量表（Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS）第III部分（运动功能检查）评分总体改善，然而存在个体间疗效明显差异[30]。他克莫司维持治疗期间未见移植物相关炎症，还不能据此推断免疫耐受[30]。总之，iPSC衍生细胞已展现出临床应用潜力，但其长期疗效、免疫相容性和宿主整合仍需进一步验证。

另外，移植后失败也揭示了现有检测体系的局限性。心肌梗死猪模型中，PSC心肌细胞移植物可引发室性心律失常；单细胞分析显示，主要原因并非笼统的“未成熟”，而是产物中残留的特定非目标亚群比例过高，由此增强移植物自律性并造成与宿主电传导的失配[31]。该风险理论上可通过心室特异性诱导、细胞表型筛选和电生理检测降低[31]。在非人灵长类中，与主要组织相容性复合体（Major histocompatibility complex, MHC）不匹配移植相比，MHC匹配移植显著提高iPSC来源神经移植物的存活并减弱免疫反应，提示即使体外功能合格，免疫屏障仍可能阻断细胞在宿主体内的进一步成熟与功能整合[32]。从起始物料到体内整合，完整机制链由重编程保真度、动态分化、多模态环境感知和免疫-功能匹配共同构成，任何上游缺陷都会限制宿主微环境的修正和补偿能力。

4 细胞社会化的应用和未来发展

上述案例表明，细胞产品的质量评价不能止步于身份与安全性确证，还需前移至分化过程并覆盖功能成熟维度。以下从工艺定位、谱系特异性参数与效价关联、数字化过程控制三个层面，论述体外社会化步骤如何嵌入现有CMC（Chemistry, manufacturing, and control, CMC）体系，并与效价及临床评价构成递进式衔接的完整评价链。

4.1 体外社会化步骤的工艺定位

现有iPSC体外制备体系已形成覆盖细胞身份、纯度、基因组稳定性、无菌性、残留多能性及效价检测的完整CMC体系，该体系在支持产品安全性与批次一致性方面已发挥了核心作用[15,19,32,33]。在临床级生产中，重编程方法选择、残留载体清除验证及单细胞克隆筛选等关键步骤，已作为在行业指南与监管框架中广泛应用的主要工艺参数，用于支持遗传稳定性与生物安全性评估[3,13,15,17]。中国CDE及美国FDA相关指导原则亦对细胞存活率、表型标志物、纯度、杂质残留及基础生物学活性等质量属性提出了系统性要求，并逐步强化效力检测在放行评价中的作用[34]。

在定向分化过程中，SDG框架建议增加体外社会化检测的工艺步骤，以完成对细胞功能成熟的评价。该步骤的核心是将iPSC衍生细胞置于生理相关的多细胞环境中，通过共培养、物理微环境调控或类器官培养等方式，观察和鉴定细胞的组织构成、通讯响应、代谢适应和环境感知能力。现有体系已确保细胞“身份正确”，社会化建立的评价则进一步明确“功能成熟”，二者构成递进关系而非替代关系。

4.2 谱系特异性社会化参数与功能效价关联

体外社会化参数通常可在研究中检测系统组分、各组分表达和微环境变化，最优配置代表社会依赖性。例如，在心肌谱系中，工程化心脏组织通过心肌细胞与成纤维细胞共培养并结合电刺激与机械负荷，以及肌节排列与收缩力变化，判断心肌细胞成熟[24,25]。基质刚度等物理微环境参数亦可反映心肌细胞分化[20,21]。类器官模型则用于模拟心脏与肝脏等组织的空间结构与细胞互作[22,26,27]，是一个体外器官形成的直接体现。各成分组成、基质刚度、拓扑结构、力学刺激动态及培养基代谢谱等变量，已被用于构建多细胞互作与功能成熟的模型[22,23]。

从SDG的角度考虑，上述参数可纳入工艺设计，通过系统记录其与终产品功能之间的定效关联。例如，心肌产品的收缩功能与钙瞬变特性、肝脏产品的CYP450活性与白蛋白分泌能力、神经产品的多巴胺释放与突触功能指标等[8,11,26,28,31]。进一步来说，iPSC衍生细胞产品的评价可细化为递进衔接的三层结构，第一层为身份与安全性确证，包括系统成分标志物表达、非目标细胞及残留多能性细胞比例控制[13,16]；第二层为功能效价确证，即依据产品类型与适应证选择反映关键效价属性的检测方法[34]；第三层为临床安全性与疗效评价，结合靶组织特征选择匹配的评价指标。如心肌细胞治疗可结合心功能、心肌灌注及抗移植物免疫反应；多巴胺能神经细胞治疗可结合移植物影像、多巴胺合成功能及运动症状量表纵向随访来评价[29,32]。该思路与2023年FDA《细胞与基因治疗效价保障》草案一致，既效价由工艺设计、原材料控制、过程检测和批次放行共同保障。临床结果既用于验证终产品，也可反向校准关键工艺参数与质量属性之间的关系（**图2**）。

4.3 数字化过程控制与框架迭代方向

AI技术有望作为体外社会化步骤的数字化过程控制工具，通过活细胞成像和多维质量数据预测分化状态、识别批次偏差并支持早期工艺纠偏[19,35,36]，其价值在于连接过程监测与放行决策，不能替代与作用机制相关的效力和功能评价。整体而言，体外社会化成熟与体内功能成熟应形成双轨反馈（**图3**）：成功时经机制发现、工艺设计、制造控制、体内验证与临床校准形成闭环迭

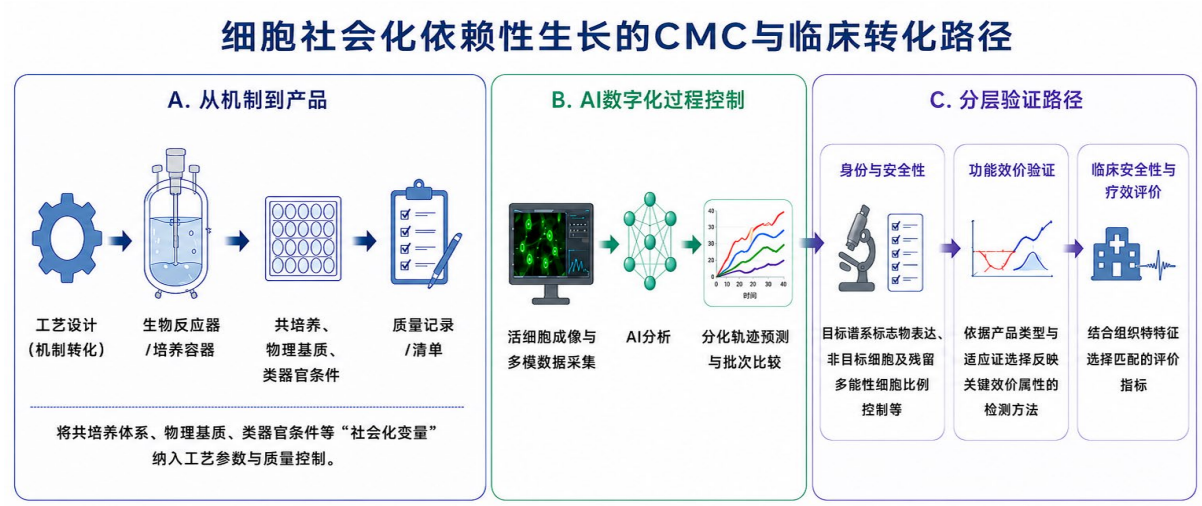


图2. 细胞社会化依赖性生长的CMC与临床转化路径

从机制研究到临床转化的整体路径，分为三个部分：A. 从机制到产品：依次包括工艺设计、培养优化、共培养体系/物理基质构建/类器官形成、质量控制与批次放行。B. AI数字化过程控制：涵盖活细胞成像与多维数据采集、AI分析与模式识别、分化轨迹预测与批次比较。C. 分层验证路径：包含身份与安全性、功能效价验证，以及临床安全性与疗效评价。

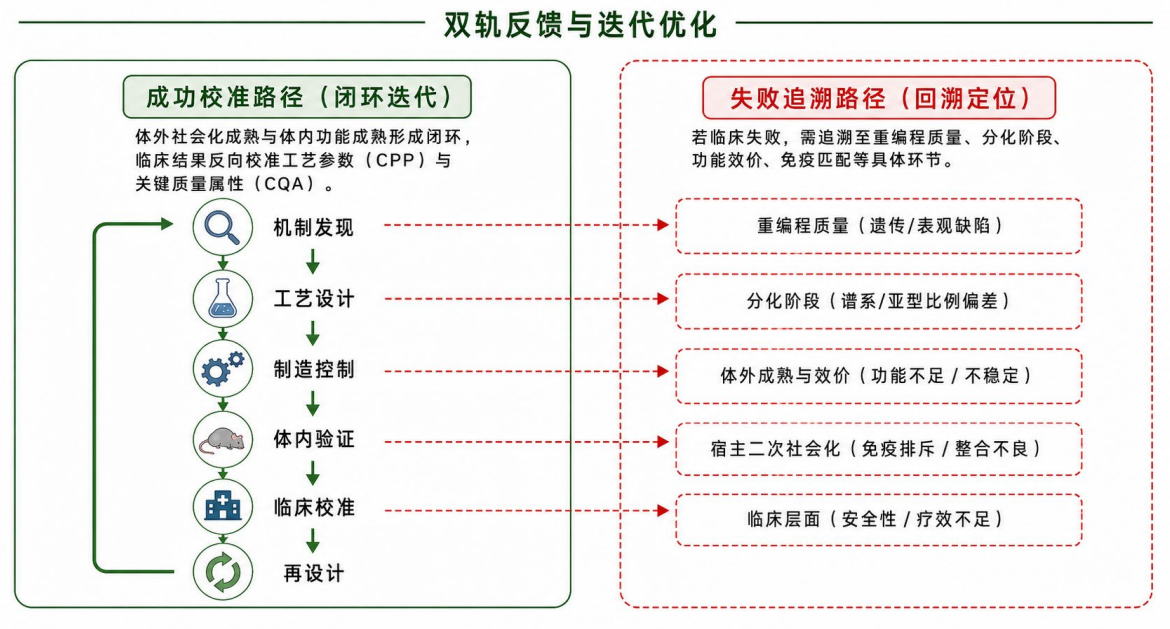


图3. 双轨反馈与迭代优化

本图展示了从机制发现到临床转化的双轨反馈与迭代优化机制。图中包含两条路径：成功校准路径（闭环迭代）和失败追溯路径（回溯定位）。成功路径中，体外社会化成熟与体内功能成熟形成闭环，临床结果反向校准工艺参数与关键质量属性。失败路径中，若临床失败，需追溯至重编程质量、分化阶段、功能效价、免疫匹配等具体环节。从机制发现、工艺设计、制造控制、体内验证到临床校准的各个阶段，各阶段可能出现的问题：重编程质量、分化阶段、体外成熟与效价、宿主二次社会化以及临床层面，最终可以根据实际情况“迭代优化”。

代，以临床结果反向校准关键工艺参数与关键质量属性；失败时则从临床安全性或疗效，回溯至宿主二次社会化、体外成熟与效价、分化阶段及重编程质量等环节，对可能导致失败的环节进行再设计及迭代工艺。

5 结论

综上所述，SDG为iPSC衍生细胞产品的CMC体系提供了完善的管理路径。社会化考虑的引入，让实现细胞功能的成熟具有了目的性更明确、效果可量化的属性。结构组织、通讯响应、代谢适应和环境感知四个维度的定量检测标准可因不同细胞和分化要求不同而各异，具体指标还与体内存活时间、功能变化、长期安全性及临床转归相关联。不同成分对社会化信号的通用性与特异性仍需通过更多体内外实验证实，包括体外表型、体内功能到临床结局的分层次证据链收集，并利用长期随访和上市后数据，持续反向校准关键质量属性、工艺参数及放行标准。相信在不久的将来，iPSC领域通过对分化体系的持续完善，体外社会化步骤的系统化纳入，有望推动下一代兼具整合社会能力与成熟功能的细胞治疗产品。

参考文献

[1]Shi Y., Inoue H., Wu J.C., et al. Induced pluripotent stem cell technology: a decade of progress [J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(2): 115-30.

[2]Hrvatin S., O’Donnell C.W., Deng F., et al. Differentiated human stem cells resemble fetal, not adult, beta cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(8): 3038-43.

[3]Yamanaka S. Two decades of induced pluripotent stem cell research: From discovery to diverse applications [J]. Cell Stem Cell, 2026, 33(3): 372-81.

[4]Funakoshi S., Yoshida Y. Recent progress of iPSC technology in cardiac diseases [J]. Arch Toxicol, 2021, 95(12): 3633-50.

[5]Shahannaz D.C., Sugiura T., Ferrell B.E., et al. Arrhythmogenic

Risk in iPSC-Derived Cardiomyocytes: Current Limitations and Therapeutic Perspectives [J]. Medicina (Kaunas), 2025, 61(11): 2056.

[6]Lemoine M.D., Mannhardt I., Breckwoldt K., et al. Human iPSC-derived cardiomyocytes cultured in 3D engineered heart tissue show physiological upstroke velocity and sodium current density [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5464.

[7]Corbett J.L., Duncan S.A. iPSC-Derived Hepatocytes as a Platform for Disease Modeling and Drug Discovery [J]. Front Med (Lausanne), 2019, 6: 265.

[8]Luo Q., Wang N., Que H., et al. Pluripotent Stem Cell-Derived Hepatocyte-like Cells: Induction Methods and Applications [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(14): 11592.

[9]Mertens J., Reid D., Lau S., et al. Aging in a Dish: iPSC-Derived and Directly Induced Neurons for Studying Brain Aging and Age-Related Neurodegenerative Diseases [J]. Annu Rev Genet, 2018, 52: 271-93.

[10]Ciceri G., Baggiolini A., Cho H.S., et al. An epigenetic barrier sets the timing of human neuronal maturation [J]. Nature, 2024, 626(8000): 881-90.

[11]Hergenreder E., Minotti A.P., Zorina Y., et al. Combined small-molecule treatment accelerates maturation of human pluripotent stem cell-derived neurons [J]. Nat Biotechnol, 2024, 42(10): 1515-25.

[12]Rais C., Gaspar Santos D., Sansone G., et al. Functional maturation of human iPSC-derived pyramidal neurons in vivo is dependent on proximity with the host tissue [J]. Front Cell Neurosci, 2023, 17: 1259712.

[13]Sullivan S., Stacey G.N., Akazawa C., et al. Quality control guidelines for clinical-grade human induced pluripotent stem cell lines [J]. Regen Med, 2018, 13(7): 859-66.

[14]Nazor K.L., Altun G., Lynch C., et al. Recurrent variations in DNA methylation in human pluripotent stem cells and their differentiated derivatives [J]. Cell Stem Cell, 2012, 10(5): 620-34.

[15]Buckberry S., Liu X., Poppe D., et al. Transient naive reprogramming corrects hiPS cells functionally and epigenetically [J]. Nature, 2023, 620(7975): 863-72.

[16]Yamamoto T., Sato Y., Yasuda S., et al. Correlation Between Genetic Abnormalities in Induced Pluripotent Stem Cell-Derivatives and Abnormal Tissue Formation in Tumorigenicity Tests [J]. Stem Cells Transl Med, 2022, 11(5): 527-38.

[17]Madrid M., Lakshmipathy U., Zhang X., et al. Considerations for the development of iPSC-derived cell therapies: a review of key challenges by the JSRM-ISCT iPSC Committee [J]. Cytotherapy, 2024, 26(11): 1382-99.

[18]Scuderi S., Kang T.Y., Jourdon A., et al. Specification of human brain regions with orthogonal gradients of WNT and SHH in organoids reveals patterning variations across cell lines [J]. Cell Stem Cell, 2025, 32(6): 970-89 e11.

[19]Yang X., Chen D., Sun Q., et al. A live-cell image-based machine learning strategy for reducing variability in PSC differentiation systems [J]. Cell Discov, 2023, 9(1): 53.

[20]Alsehli H.S., Roy E., Williams T., et al. Morphogen-driven differentiation is precluded by physical confinement in human iPSCs spheroids [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2024, 12: 1467412.

[21]Indana D., Agarwal P., Bhutani N., et al. Viscoelasticity and Adhesion Signaling in Biomaterials Control Human Pluripotent Stem Cell Morphogenesis in 3D Culture [J]. Adv Mater, 2021, 33(43): e2101966.

[22]Takebe T., Sekine K., Enomura M., et al. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant [J]. Nature, 2013, 499(7459): 481-4.

[23]Lendemeijer B., Unkel M., Smeenk H., et al. Human Pluripotent Stem Cell-Derived Astrocyte Functionality Compares Favorably with Primary Rat Astrocytes [J]. eNeuro, 2024, 11(9): ENEURO.0148-24.2024.

[24]Nunes S.S., Miklas J.W., Liu J., et al. Biowire: a platform for maturation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes [J]. Nat Methods, 2013, 10(8): 781-7.

[25]Ruan J.L., Tulloch N.L., Razumova M.V., et al. Mechanical Stress Conditioning and Electrical Stimulation Promote Contractility and Force Maturation of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Human Cardiac Tissue [J]. Circulation, 2016, 134(20): 1557-67.

[26]Li G., He J., Shi J., et al. Bioprinting functional hepatocyte organoids derived from human chemically induced pluripotent

stem cells to treat liver failure [J]. Gut, 2025, 74(7): 1150-64.

[27]Silva A.C., Matthys O.B., Joy D.A., et al. Co-emergence of cardiac and gut tissues promotes cardiomyocyte maturation within human iPSC-derived organoids [J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(12): 2137-52 e6.

[28]Hiller B.M., Marmion D.J., Thompson C.A., et al. Optimizing maturity and dose of iPSC-derived dopamine progenitor cell therapy for Parkinson’s disease [J]. NPJ Regen Med, 2022, 7(1): 24.

[29]Kawamura T., Ito Y., Ito E., et al. Safety confirmation of induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte patch transplantation for ischemic cardiomyopathy: first three case reports [J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1182209.

[30]Sawamoto N., Doi D., Nakanishi E., et al. Phase I/II trial of iPS-cell-derived dopaminergic cells for Parkinson’s disease [J]. Nature, 2025, 641(8064): 971-7.

[31]Selvakumar D., Clayton Z.E., Prowse A., et al. Cellular heterogeneity of pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte grafts is mechanistically linked to treatable arrhythmias [J]. Nat Cardiovasc Res, 2024, 3(2): 145-65.

[32]Morizane A., Kikuchi T., Hayashi T., et al. MHC matching improves engraftment of iPSC-derived neurons in non-human primates [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 385.

[33]Mandai M., Watanabe A., Kurimoto Y., et al. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration [J]. N Engl J Med, 2017, 376(11): 1038-46.

[34]Simon C.G., Jr., Bozenhardt E.H., Celluzzi C.M., et al. Analysis of the measurements used as potency tests for the 31 US FDA-approved cell therapy products [J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 259.

[35]Ye K., Takemoto Y., Ito A., et al. Reproducible production and image-based quality evaluation of retinal pigment epithelium sheets from human induced pluripotent stem cells [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 14387.

[36]Dobner J., Diecke S., Krutmann J., et al. Reassessment of marker genes in human induced pluripotent stem cells for enhanced quality control [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 8547.

Copyright © 2026 by author(s) and Global Science Publishing Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



Open Access