

• 临床科研管理 •

关于推进干细胞临床研究的思考

汤红明 刘中民

同济大学附属东方医院干细胞转化医学产业基地 上海干细胞临床转化研究院, 上海 200123

通信作者: 刘中民, Email: liu.zhongmin@tongji.edu.cn, 电话: 021-38804518

【摘要】 目的 分析与研究影响干细胞临床研究的主要因素并探讨相应对策, 旨在推进干细胞临床研究及转化应用。**方法** 对干细胞前沿基础研究、标准化干细胞制剂来源、人员因素、临床研究、保障体系等影响干细胞临床研究开展的相关要素进行全面总结分析。**结果** 干细胞前沿基础研究需待加强, 干细胞研究机构无法获取高质量、来源清晰、质量可控的干细胞制剂, 缺乏标准统一的多中心临床研究以及干细胞临床研究规范、专家共识、指南或标准等指导性文件以及干细胞临床研究保障体系不健全, 导致了干细胞临床研究进展缓慢。**结论** 通过研究分析并结合笔者近 10 年实践与探索, 建议聚焦人类重大疾病, 突破干细胞及转化关键科学问题, 建立国家干细胞资源库, 开展多中心干细胞临床研究, 同时加强各类别人才培养, 建立干细胞临床研究监管科学体系与机制等, 加快推进干细胞临床研究及转化应用, 助力“健康中国 2030”国家战略, 惠及民众健康。

【关键词】 干细胞; 干细胞临床研究; 生物医药产业

基金项目: 基金项目: 张江国家自主创新示范区专项发展资金重大专项(ZJ2018-ZD-004); 上海高校 IV 类高峰学科建设资助; 上海市卫生和计划生育委员会面上项目(201540098)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-1924.2020.01.017

Thoughts on advancing the stem cell clinical research

Tang Hongming, Liu Zhongmin

Translational Medical Center for Stem Cell Therapy & Institute for Regenerative Medicine, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine; Shanghai Institute of Stem Cell Research and Clinical Translation, Shanghai 200123, China

Corresponding author: Liu Zhongmin, Email: liu.zhongmin@tongji.edu.cn, Tel: 0086-21-38804518

【Abstract】 Objective This study aims to analyze and investigate the major factors that affecting stem cell clinical research, explore corresponding countermeasures, to further promote the clinical research and translational application of stem cells. **Methods** Comprehensive investigation were conducted to analyze and summarize the the most recent basic research of stem cells, standardization of stem cell preparation sources, human personnel, clinical research and supporting systems. **Results** The slow progress of stem cell clinical research could attribute to several factors, including sluggish frontier basic research of stem cells; lack of high-quality, clear-source, and controllable samples for stem cell research institutes, lack of standard operation codes, professional consensus, guidelines in multi-center clinical research and stem cell research, and unsound supporting system of stem cell clinical research. **Conclusions** Based on the analysis and summaries, combined with the practice and exploration of the author in past decade. Our recommendations include: focus on human major diseases, strive to make breakthroughs in key scientific problems of stem cell and translational research, establish a national stem cell resource bank, and conduct multi-center stem cell clinical research. Besides, increase the effort in personnel training in various related fields, establish a scientific system and mechanism for the supervision of stem cell clinical research, accelerate the clinical research and translation of stem cells, and finally contribute to the "Healthy China 2030" national strategy to provide better service to public.

【Key words】 Stem cells; Stem cell clinical research; Biomedical industry

Fund program: Major Program of Development Fund for Shanghai Zhangjiang National Innovation Demonstration Zone (ZJ2018-ZD-004); Peak Disciplines (Type IV) of Institutions of Higher Learning in Shanghai; Project of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (201540098)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-1924.2020.01.017

1 概述

干细胞技术的诞生堪称是生物医学发展史上重要里程碑事件, 利用其可制造或再生出结构和功能较为复杂的器官, 可为组织替代治疗、器官移植等提

供新的技术途径^[1-3]。干细胞临床研究及转化应用为人类重大难治性疾病带来了希望, 如心血管系统疾病、退行性疾病、炎症损伤性疾病等^[4-8]。

众所周知, 传统化学新药研发时间一般需要 15

~20 年,耗资巨大,且只能针对某一类适应证,同时存在多种不良反应及耐药等复杂因素。而干细胞在治疗人类疾病中的地位和价值日渐凸显,一种干细胞药物有望治愈多种难治性疾病。在重大慢性病与严重创伤修复治疗方面,干细胞有望突破传统医学,引领生物医药领域进入新一轮的科技革命和产业变革,其每一项重大研究进展都将给人类带来不可估量的收益^[9]。

干细胞及转化研究已经成为国际性、前沿性、战略性领域,名副其实地成为 21 世纪生命科学与医学的新主角。截至 2019 年 12 月 9 日,以“stem cell”作为关键词,在美国 *clinicaltrials.gov* 网站检索到的全球干细胞临床试验有 7 626 项,其中来自美国的研究 3 838 项,欧洲的研究 1 822 项,中国大陆的研究 586 项;全球有 771 项进入临床Ⅲ期研究,其中美国 303 项,欧洲 332 项,中国大陆 81 项。当前国际上已获批上市的干细胞产品已有 12 种,而我国尚未批复一种干细胞药物,明显落后于发达国家。

在政府大力投入和科研人员不断创新之下,我国干细胞前沿基础研究已跃居世界前列,部分方向处于“领跑”地位,尤其在细胞重编程、多能性建立及其调控等研究领域取得了众多有国际影响力的重大成果。截至 2019 年 11 月,我国 106 家医疗机构已完成国家干细胞临床研究机构备案,但仅有 43 家备案机构的 62 项干细胞临床项目完成备案,整体进展缓慢,且只有少数机构能按照《干细胞临床研究管理办法(试行)》开展实质性研究。干细胞临床研究已成为严重制约我国干细胞临床转化与应用最为关键的环节,加快干细胞临床研究及转化应用是当前干细胞全产业链条中亟需突破的瓶颈。

2 干细胞临床研究影响因素

经过近 10 年在干细胞领域的实践与探索,笔者认为客观因素、人员因素和保障体系等 3 个方面是影响干细胞临床研究进展的主要因素。

2.1 客观因素

经研究分析,客观因素主要包含干细胞前沿基础研究亟待加强,干细胞研究机构无法获取高质量、来源清晰、质量可控的干细胞制剂,缺乏标准统一的多中心临床研究以及缺少干细胞临床研究规范、专家共识、指南或标准等指导性文件。

2.1.1 干细胞前沿基础研究 (1)干细胞作用机制尚待研究,关键科学问题尚待解决。关键科学问题包括干细胞多能性的维持和自我更新、干细胞的定

向诱导分化、重编程与谱系重编程的机理与技术研究、诱导多能干细胞的理论与机制研究、干细胞的组织特异性与组织干细胞、干细胞与微环境的相互作用、基于干细胞的组织和器官功能重建等。(2)干细胞体内作用机制尚待研究。一方面,干细胞进入体内后的归巢作用、免疫调节作用及抗炎作用等作用机制尚待研究;另一方面,细胞标记与示踪研究明显滞后于机体功能改善的观察,已成为干细胞治疗机制探讨的瓶颈。

近期,Douglas Sipp^[10]等指出间充质干细胞是否应该被称作“干细胞”有待商榷,这也再次证实了加强干细胞前沿基础研究的必要性。

2.1.2 干细胞制剂特性 (1)干细胞制剂本身极其复杂。一是细胞类型、来源、制备技术、适应证等多样;二是批次、代次、质量控制技术、研究人员等不同;三是成分、安全性、有效性等较为复杂;四是生产制备、保存、运输等存在不稳定性。(2)临床级干细胞生产困难。一是并非所有制备干细胞试剂都为 GMP 级、细胞治疗级或临床级;二是“三个批次”的细胞能否满足药品中的“三批次”理念;三是在干细胞制备过程中,条件要求极其严格。如供体背景需清晰,原辅料需具有 GMP 级别、细胞治疗级别、三类医疗器械或自检报告等,制备环境应为 GMP 洁净车间,制剂信息可追溯等要求。

综上,临床级干细胞制剂的复杂性与规模化生产相匹配的生产技术和先进工艺不足,缺乏相匹配的质量检验标准体系,导致了干细胞机构无法获取高质量、来源清晰、质量可控的干细胞制剂。

2.1.3 干细胞临床研究 (1)单中心临床研究的局限性。国内干细胞临床研究大多是单中心研究,研究规模小,参与受试者人数少,无法获取干细胞治疗疾病的大样本数据,存在研究局限性,安全性与有效性研究结果可信度小、认可度低。(2)临床研究指导性文件缺乏。目前只有一些行业认可的协会,出台了干细胞制备、质检、存储等相关规范性文件,且大多是概略式的,没有涉及临床研究。干细胞临床研究方案没有统一标准,大多研究方案设计也存在不足之处,共性问题主要是方案结构不完整,如细胞特性考量部分不足、统计学运用有待完善、病例报告表(CRF)设计不完整等。

因此,缺乏标准统一的多中心临床研究以及干细胞临床研究规范、专家共识、指南或标准等指导性文件已严重阻碍了干细胞临床研究进展。

2.2 人员因素

人员因素主要表现在干细胞临床研究、管理等相关专业人才紧缺以及干细胞临床研究医师依从性低两个方面。

2.2.1 干细胞临床研究相关专业人才 干细胞药物较传统化学药物研发更为复杂,而了解、熟悉和掌握干细胞临床研究的科研人员、研究医师与护士、临床稽查员、协调员、观察员等多类别人才极其缺乏。

2.2.2 干细胞临床研究医师依从性低 多数为研究医师自身因素,具体包括干细胞临床研究经验不足、相关资质缺乏、对干细胞临床研究的重要作用未给予足够重视、责任感不强、积极性不高等。同时极少数研究医师是被动完成任务,不按照研究方案开展研究,且随意性大。

2.3 保障体系

干细胞临床研究保障体系主要体现在干细胞研究伦理管控机制不健全、干细胞临床研究信息管理系统模块不健全、缺乏风险防控机制、国家层面的实施细则尚待出台等4个方面。

2.3.1 伦理管控 干细胞临床研究的伦理管控尚待加强部分干细胞临床研究项目从项目伦理审查开始,到受试者入组与知情同意、受试者退出、研究的跟踪审查、项目结束,没有真正做到全流程伦理管控。

2.3.2 信息管理 缺乏多中心信息交互,而且单个研究机构信息管理系统建设不健全,使用部门之间不能有效贯通,多数医疗机构没有建设统一的临床数据中心,部门之间的系统没有对接,使得信息流脱节,也没有实现从临床开始,途经制备、质检、质控、存储,最后又回到临床。

2.3.3 风险防控 缺乏风险防控机制,研究者承担绝大部分责任,没有先行先试的保护措施,也降低了研究者的积极性。

2.3.4 监管政策 国家层面的实施细则尚待出台,《干细胞临床研究管理办法(试行)》《干细胞制剂质量控制及临床前指导原则(试行)》等国家政策2015年出台,启动了干细胞临床研究机构和临床研究项目备案工作,对干细胞临床研究进行了有效监管及专项整治,促进了干细胞临床研究健康有序开展。但对于干细胞药物研发、审评、审批等问题,亟需国家出台一系列可行性的实施细则或管理条例等。

3 对策及建议

针对上述一系列影响干细胞临床研究推进的因素,结合笔者多年的实践与探索,建议:(1)在客观因

素方面,加强干细胞前沿基础研究和干细胞多中心临床研究,建立国家干细胞资源库等;(2)在人员因素方面,加强干细胞多类别人才培养;(3)在保障体系方面,加强监管科学机制和保障体系的建设。

3.1 客观因素

3.1.1 干细胞前沿基础研究 (1)集中力量突破干细胞前沿基础研究的关键机制。依托国家重大、重点专项计划,聚焦干细胞前沿基础研究的关键科学问题,跨学科、跨领域地综合集成研究,集中优势力量在关键科学问题的解决上实现突破。(2)加强干细胞临床前大动物实验研究。利用基于基因靶向编辑技术建立大动物(猴或猪)人类重大疾病模型进行干细胞临床前评估,开展干细胞移植治疗的安全性和有效性研究,开展细胞移植后在体内存活、迁移、体内分布和功能重建的评价,研究体内微环境对移植细胞命运转归的影响以及干细胞治疗中与宿主免疫系统相互作用等关键科学问题。

3.1.2 干细胞制剂来源 积极解决统一规范、统一标准干细胞来源问题。在国家层面上,笔者认为建立国家干细胞资源库,为干细胞临床研究提供统一规范、标准的干细胞资源。如笔者所在单位实施的上海张江国家自主创新示范区专项发展资金重大项目《干细胞战略库与干细胞技术临床转化平台》,正积极建设国家HLA(Human Leukocyte Antigen)高匹配的诱导多能干细胞库,计划覆盖60%以上中国人群移植匹配的细胞来源。

3.1.3 干细胞临床研究 积极开展干细胞多中心临床研究。以我国多发的心血管系统疾病、退行性疾病、代谢性疾病、炎症损伤性疾病等治疗为导向,全力开展多中心临床研究,力争短时间内取得多中心临床大样本研究数据,形成干细胞治疗疾病的专家共识、规范、指南或标准。如笔者所在单位实施的上海市Ⅳ类高峰学科“干细胞与转化”建设项目,正积极开展干细胞治疗心力衰竭、糖尿病、骨关节炎等临床研究,已取得初步成效。

3.2 人员因素

3.2.1 人才建设 建立以干细胞与再生医学学科建设为目标的人才建设规划,培养干细胞临床研究骨干人才。探索干细胞多学科交叉融合培养模式,完善干细胞创新性人才培养体制。加强干细胞临床研究多类别人才培训,包括科研人员、研究医师、研究护士、稽查与管理人员等,以提升临床研究能力。

参 考 文 献

3.2.2 技术培训 定期举办干细胞临床研究技术培训班或研讨会议等,加强干细胞临床研究相关知识学习与储备,提高临床经验和业务素养,培养研究者责任感与使命感。

3.2.3 激励机制 积极探索合适的推进干细胞临床研究项目的评价、奖励及激励机制,提高研究者的积极性和获得感。笔者所在的单位专门推出针对干细胞临床研究项目的奖励办法,对通过院内立项和完成国家备案的项目纳入绩效和工作量考核。

3.3 保障体系

3.3.1 监管机制 建立干细胞临床研究监管科学体系与机制,研究制定干细胞研究的监管科学体系和审评审批规范标准,形成干细胞研究监管机制和政策。

3.3.2 信息管理 建立完善的干细胞临床研究信息管理系统,服务于干细胞临床研究。

3.3.3 伦理管控 建立涉及干细胞临床研究伦理审核的相关规章制度、引导研究机构遵循我国干细胞临床研究的相关伦理法规,保护受试者的合法权益,促进我国干细胞临床研究的合规合法开展。

3.3.4 风险防控 建立干细胞临床研究保险机制,解决研究者与受试者后顾之忧。

4 展望

干细胞及转化研究已成为生命科学及生物医药领域最前沿增长点,对重大慢性疾病治疗的作用和优势日益凸显,有望成为继药物、手术治疗后的第3种疾病治疗途径,该领域研究孕育着重大的科学突破和巨大的产业变革机遇。因此,应积极抢占生物医药产业发展制高点,全力推进干细胞临床研究及转化应用,助力“健康中国2030”国家战略,惠及民众健康。

- [1] 付小兵. 成体干细胞与再生医学: 几个重要领域的进展与展望[J]. 中华医学杂志, 2007(17): 1153-1155. DOI: 10. 3760/j. issn: 0376-2491. 2007. 17. 001.
- [2] 王正国. 再生医学展望[J]. 中华创伤杂志, 2012, 28(1): 1-4. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-8050. 2012. 01. 001.
- [3] 白旭华. 人胚胎干细胞生物学特征研究现状[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(46): 9325-9328. DOI: 10. 3321/j. issn: 1673-8225. 2007. 46. 032.
- [4] 王泽, 张宁坤, 陈宇. 脐带间充质干细胞治疗心肌梗死的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2017(20): 8-10. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2017. 20. 001.
- [5] Bonnamain V, Neveu I, Naveilhan P. Neural stem/progenitor cells as promising candidates for regenerative therapy of the central nervous system[J]. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2012, 6(1): 17. DOI: 10. 3389/fncel. 2012. 00017.
- [6] Burke J, Hunter M, Kolhe R, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell based therapy for osteoarthritis[J]. Clinical and Translational Medicine, 2016, 5(1). DOI: 10. 1186/s40169-016-0112-7.
- [7] 于双杰, 陈黎明, 吕飒, 等. 人脐带间充质干细胞治疗失代偿性乙型肝炎肝硬化的安全性与疗效[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(1): 51-55. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2016. 01. 010.
- [8] Papazova D A, Oosterhuis N R, Gremmels H, et al. Cell-based therapies for experimental chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Disease Models & Mechanisms, 2015, 8(3): 281-293. DOI: 10. 1242/dmm. 017699.
- [9] 王泰华. 干细胞技术为医学事业带来跨时代变革[J]. 中国科技产业, 2018(8): 30.
- [10] Douglas Sipp, Pamela G. Robey and Leigh Turner. Clear up this stem-cell mess[J]. Nature 561, 455-457(2018). DOI: 10. 1038/d41586-018-06756-9.

(收稿日期: 2019-04-02)