

• 成果管理 •

加强干细胞科技成果转化策略探讨

赵庆辉 蒋尔鹏 何斌 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 国家干细胞转化资源库 上海干细胞临床转化研究院 上海市干细胞临床诊疗工程研究中心, 上海 200123

通信作者: 汤红明, Email: thmlzrmht@163.com; 电话: 021-20334629

【摘要】 目的 分析和总结干细胞研究现状及存在问题, 探讨加强我国干细胞科技成果转化的建议举措。方法 研究与分析干细胞规划与政策、干细胞基础研究、干细胞临床研究及临床试验以及干细胞新药研发等现状, 归纳和总结影响干细胞科技成果转化的因素。结果 结合笔者近 10 年的实践与探索, 建议从监管政策、资源典藏、临床研究、院企结合、项目孵化及风险防控 6 个方面统筹考虑, 推进我国干细胞科技成果转化和临床应用。结论 加强干细胞科技成果转化与临床应用, 既符合我国经济社会发展需要, 又能助力“健康中国 2030”国家战略, 对于加快我国从全球干细胞行业跟跑者、并跑者变领跑者, 提高国际干细胞领域核心竞争力及抢占国际干细胞行业制高点, 具有重大现实意义。

【关键词】 干细胞; 成果转化; 策略探讨

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; 上海干细胞产业发展战略研究项目(19692115800)

DOI: 10.3760/cma.j.cn113565-20200327-00107

Strategy exploration on strengthening the translation of scientific and technological achievements for stem cell

Zhao Qinghui, Jiang Erpeng, He Bin, Tang Hongming, Liu Zhongmin

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

Corresponding author: Tang Hongming, Email: thmlzrmht@163.com, Tel: 0086-21-20334629

【Abstract】 Objective This study aims to analyze and summarize the current status and existing problems of stem cell research, and explore possible measures to strengthen the translation of scientific and technological achievements for stem cell in China. **Methods**

To study and analyze the current status of stem cell planning and policy, basic research, clinical research and clinical trials, as well as drug development, summarize the factors that affect the translation of stem cell scientific and technological achievements. **Results** Combined with the practice and exploration of author in recent ten years, it is suggested to promote the translation and clinical application of scientific and technological achievements for stem cell from six aspects, including regulatory policy, resource collection, clinical research, the collaboration of institutes and enterprises, project incubation as well as risk prevention and control. **Conclusions** Strengthening translation and clinical application of scientific and technological achievements for stem cell could not only meet the needs of Chinese economic and social development, but also contribute to the “Healthy China 2030” national strategy. It is of great practical significance to speed up the translation from a follower to a leader in stem cell industry globally, improve the core competitiveness and seize the commanding heights of the stem cell industry in the world.

【Key words】 Stem cell; Achievement translation; Strategy exploration

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 Stem Cell Industry Development Strategy Research (19692115800)

DOI: 10.3760/cma.j.cn113565-20200327-00107

1 前言

干细胞技术的诞生堪称是生物医学发展史上重要的里程碑事件, 被誉为继药物和手术治疗之后的第 3 次医学革命, 已成为 21 世纪生命科学的热点和前沿领域, 受到全球范围内广泛关注。1999 年, 美国《科学》杂志将干细胞研究列为世界十大科学成就的第一位。2008 年, 诱导多能干细胞研究分别被英

国《自然》杂志和美国《科学》杂志评为第一位和第二位的重大科学研究进展。

干细胞是能够自我更新、高度增殖的一类细胞, 可以进一步分化为各种不同的组织细胞。因具有修补、还原、替换和再生体内细胞的能力, 对于一些常规治疗无能为力的疾病, 包括心血管系统疾病、内分泌系统疾病、神经系统疾病、呼吸系统疾病及退行性

疾病等人类重大疾病^[1-5],干细胞疗法表现出独特优势,可为这些难治性疾病提供新的治疗策略和思路。

干细胞研究已成为国际性前沿性战略性领域,全球大多数发达国家都聚焦干细胞领域制定了相应政策和国家计划。美国不仅制定了器官生物制造合作计划、人类器官芯片计划等国家计划,更早于 2016 年就发布了《面向 2025 年大规模、低成本、可复制、高质量的先进细胞制造技术路线图》,以保持其在相关技术和产业化领域的全球领先地位^[6]。欧盟在监管政策上将组织工程、细胞治疗、基因治疗产品纳入先进技术治疗医学产品管理,鼓励干细胞在临床上应用^[7]。日本倾国家之力发展以诱导多能干细胞为主的干细胞治疗。2018 年,日本住友制药株式会社建造了世界首家可商业化临床级诱导多能干细胞制备中心。目前正在开发基于诱导多能干细胞相关产品,用于治疗年龄相关性黄斑变性、帕金森病、脊髓损伤以及心脏相关疾病等。

截至 2020 年 5 月 25 日,以“stem cell”作为关键词,在美国 NIH 全球最大的临床试验数据库 clinicaltrials.gov 网站检索,全球干细胞临床试验有 7 931 项,其中美国 3 956 项、欧洲 1 887 项、中国大陆 631 项、日韩 365 项。全球有 791 项进入临床Ⅲ期试验,其中美国 311 项、欧洲 339 项、中国大陆 85 项、日韩 84 项。当前国际上已获批上市的干细胞产品有 12 种,而我国目前尚无干细胞产品获批。

近年来,虽然我国已在干细胞前沿基础研究领域取得长足进步,但是临床转化仍是我们现阶段面临的重要问题之一。2018 年,国家统计局首次将干细胞行业列入产业统计分类,把干细胞临床应用纳入到现代医疗服务目录中,这从侧面反映出国家对干细胞产业发展的重视以及干细胞科技成果转化的迫切性。因此,急需打通干细胞科技成果转化“最后一公里”,推进在一定范围内经实践证明先进、成熟、适用的干细胞科技成果转化,包括但不限于干细胞相关产品及衍生产品、新装置、新技术、新工艺、临床研究规范等成果,形成规模化效应,尽快实现干细胞临床转化与应用。

2 干细胞研究现状

2.1 干细胞规划与政策

2.1.1 干细胞规划 干细胞作为我国科技领域重要方向之一,近年来在国家层面对干细胞进行了整体规划和布局,如《“十三五”国家科技创新规划》《“健康中国 2030”规划纲要》《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》《“十三五”国家基础研究专项规

划》《“十三五”卫生与健康科技创新专项规划》《“十三五”生物产业发展规划》等一系列规划纲要,强调大力发展中国干细胞产业,提高国际核心竞争力。

2.1.2 干细胞政策 自 2015 年起,国家先后出台《干细胞临床研究管理办法(试行)》《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》《医疗技术临床应用管理办法》《关于支持建设博鳌乐城国际医疗旅游先行区的实施方案》等相关政策,规范和支持干细胞及转化研究,也为我国干细胞及转化研究营造了良好的发展环境。其中《干细胞临床研究管理办法(试行)》规定和开辟了我国干细胞临床研究双备案制度,即机构备案和项目备案。

2.2 干细胞基础研究

在国家一系列科技计划支撑下,我国干细胞基础研究已然跃居世界前列,获得了一批原创性科研成果。以“干细胞”为关键词,在国家知识产权局网检索专利,截至 2020 年 5 月 25 日,检索到干细胞相关专利为 20 399 项。在干细胞基础研发方面,我国部分方向处于“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^[8]。但在干细胞基础理论和关键核心技术等方面较美国、日本等发达国家尚存一定差距。

2.3 干细胞临床研究和临床试验

2.3.1 干细胞临床研究 截至 2020 年 5 月 25 日,现有 108 家医疗机构已完成国家干细胞临床研究机构备案(不含军队医院),但仅有 55 家机构的 86 项干细胞临床研究项目完成备案。治疗疾病类型包含新型冠状病毒肺炎、心血管疾病、神经系统疾病、自身免疫性疾病以及退行性疾病等人类重大难治性疾病。因缺乏来源统一、标准统一、质量可控的临床级干细胞制剂以及相关临床研究方案或指南等规范性文件,导致了只有少数机构开展实质性研究,且进展非常缓慢。

2.3.2 干细胞临床试验 中国临床试验注册中心(Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR)是由国家卫生健康委员会指定代表我国参加世界卫生组织国际临床试验注册平台的国家临床试验注册中心,是世界卫生组织国际临床试验注册平台的一级注册机构。2008—2019 年,在中国临床试验注册中心注册的干细胞相关临床试验 354 项(表 1),其中大多数临床试验为单中心研究,且样本规模小,也存在重复研究现象。临床试验项目类型构成中,观察性研究和干预性研究占比最高,分别为 51.41% 和 36.16%(表 2)。

表 1 我国干细胞临床试验注册数量情况(2008—2019 年)

年度	数量(项)	数量占比(%)
2008	3	0.85
2009	3	0.85
2010	9	2.54
2011	18	5.08
2012	28	7.91
2013	7	1.98
2014	22	6.21
2015	21	5.93
2016	41	11.58
2017	44	12.43
2018	87	24.58
2019	71	20.06
总计	354	100.00

2.4 干细胞新药研发

国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)于 2018 年 6 月再度承办受理了干细胞疗法的临床试验注册申报。目前接收申报 12 项,8 项获得默示许

可(表 3)。相较国际优势干细胞企业,国内企业无论在规模上,还是拥有的核心产品和技术层面上,仍有相当大的差距,同时存在跟风投机、创造力缺乏、较多低水平重复等问题。在经济全球化的今天,也面临着被并购、收购的风险。

表 2 我国干细胞临床试验项目研究类型情况
(2008—2019 年)

研究类型	数量(项)	数量占比(%)
观察性研究	182	51.41
干预性研究	129	36.44
相关因素研究	11	3.11
病因学研究	3	0.85
预后研究	2	0.56
诊断试验	2	0.56
未注明	25	7.06
总计	354	100.00

表 3 CDE 受理的干细胞药物临床试验(2018 年 6 月—2020 年 1 月)

序号	承办日期	申请类型	受理号	药品名称	申请机构	收审情况	适应证
1	2020-01-11	新药	CXSL2000005	人脐带间充质干细胞注射液	北京贝来生物科技有限公司	默示许可	类风湿关节炎
2	2019-11-21	进口	JXSL1900126	缺血耐受同种异体骨髓间充质干细胞	Stemdica Cell Technologies, Inc、九芝堂美科(北京)细胞技术有限公司	默示许可	缺血性脑卒中
3	2019-11-07	新药	CXSL1900124	人脐带间充质干细胞注射液	铂生卓越生物科技(北京)有限公司	默示许可	用于治疗激素耐药的急性移植抗宿主病
4	2019-07-10	新药	CXSL1900075	自体人源脂肪间充质祖细胞注射液	西比曼生物科技(上海)有限公司、无锡赛比曼生物科技有限公司	默示许可	膝关节关节炎
5	2019-03-07	新药	CXSL1900019	REGEN001 细胞自体回输制剂	江西省仙荷医学科技有限公司	受理	
6	2019-02-28	新药	CXSL1900016	人脐带间充质干细胞注射液	上海爱萨尔生物科技有限公司	默示许可	膝关节关节炎
7	2019-02-12	新药	CXSB1900004	人原始间充质干细胞	天津麦迪森再生医学有限公司	受理	用于常规治疗效果不佳的成年重度活动性强直性脊柱炎患者
8	2018-12-05	新药	CXSL1700188	人原始间充质干细胞注射液	青岛奥克生物开发有限公司	受理	溃疡性结肠炎
9	2018-11-23	新药	CXSL1800117	人胎盘间充质干细胞凝胶	北京汉氏联合生物技术股份有限公司	默示许可	糖尿病足溃疡
10	2018-11-07	新药	CXSL1800109	CBM-ALAM.1 自体人源脂肪间充质祖细胞注射液	无锡赛比曼生物科技有限公司、西比曼生物科技(上海)有限公司、无锡赛比曼生物科技有限公司	默示许可	膝关节关节炎
11	2018-09-30	新药	CXSL1800101	注射用间充质干细胞(脐带)	天津昂赛细胞基因工程有限公司	受理	GVHD 移植抗宿主病
12	2018-06-07	新药	CXSL1700137	人牙髓间充质干细胞注射液	北京三有利和泽生物科技有限公司、首都医科大学	默示许可	慢性牙周炎

3 加强干细胞科技成果转化策略探讨

诚然,近年来我国干细胞及转化研究取得了很大进展,但是当前国内尚无 1 例干细胞产品获批上市,干细胞科技成果转化迟缓。如何加强干细胞科技成果转化,结合笔者单位近 10 年在干细胞领域的实践与探索^[9],主要从监管政策、资源典藏、临床研究、院企结合、项目孵化及风险防控 6 个方面进行探讨。

3.1 监管政策

自 2015 年起,国家和地方密集出台鼓励政策,强调干细胞研究要有创新突破和应用发展,以推动技术转化应用并服务于国家经济和社会发 展,大幅提高生物经济产业的国际竞争力。这些政策大多是战略指导性、概略式的,具体配套实施细则和规定尚未出台。因此,推动干细胞科技成果转化,当务之急是建立科学、高效的干细胞临床转化与应用监管体系。

笔者曾多次向相关政府部门建议,建立集“干细胞研发、应用、产业化监管和审批”一体化试验区。一是建立干细胞产品快速审查通道,审查认可后的项目可边向国家备案、边在试验区内先行先试,取得一定进展后可向全国推广;二是建立科学的适用于干细胞研究特色的监管体系和实施细则,从国家监管政策层面实现干细胞科技成果快速转化与临床应用。

3.2 资源典藏

在资源典藏方面,建议依托国家级干细胞相关平台,制备标准统一、质量可控的临床级干细胞制剂,建立干细胞资源库三级库^[10],即种子细胞库、主细胞库和工作细胞库,为全国干细胞临床研究和应用服务,亦可为高校、科研院所、企事业单位等提供满足科学研究需求的安全、有效资源,以解决干细胞来源不统一、质量不可控的问题。更重要的是,可为国家应急服务。如当前突如其来的新型冠状病毒肺炎疫情,干细胞疗法表现出其独特优势。

作为国家干细胞转化资源库承建单位,笔者单位重点打造了各类临床级干细胞资源以及覆盖 60% 中国人群的人类白细胞抗原(Human Leukocyte Antigen, HLA)高频的诱导多能干细胞,目前支撑多项国家干细胞临床研究备案项目。同时已存储可满足近万名患者使用需求的临床级脐带间充质干细胞资源和脂肪间充质干细胞资源,作为科技部“应对新冠肺炎的间充质干细胞治疗研究”应急项目

(2020YFC0844000)主要参与单位,正积极开展相关转化研究。

3.3 临床研究

目前,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的“卡脖子”环节,加快干细胞临床研究及转化应用是当前亟需突破的瓶颈^[11]。

在干细胞临床研究及临床试验方面,建议在国家层面建立干细胞临床研究中心及分中心,这有助于大规模、多中心开展干细胞临床研究或临床试验,短时间内获取干细胞治疗疾病的专家共识、规范、指南或标准。条件成熟时,可建立干细胞医院,以满足临床研究需求,支撑临床转化与应用。例如,在目前国家干细胞临床研究备案项目中,除最近新完成备案的新型冠状病毒肺炎项目外,适应证为呼吸系统疾病的仅有 3 项,分别为间质性肺病、肺动脉高压和慢阻肺。虽然对当前干细胞治疗新型冠状病毒肺炎有借鉴意义,但备案项目中只有少量受试者入组,暂未取得重大突破性进展,其他备案项目大多亦是如此。因此,加快推进干细胞临床研究尤为关键。

3.4 院企结合

在干细胞新药研发方面,应充分发挥干细胞相关高新技术企业作为市场创新主体的作用,加强医疗机构与企业合作,同时引进高校、科研院所等多方力量,从单一创新向融合创新转变,从封闭式研发向开放式研发转变,从论文、专利等科学研究成果向临床应用转化,打通干细胞临床转化与应用的“最后一公里”。

结合干细胞研究特色,加强院企结合,一是要规范化、标准化、国际化合作开展干细胞相关研究;二是围绕人类重大难治性疾病,以临床诊疗为导向,加强科学研究与临床应用结合,企业创新与市场需求结合,突破干细胞科技成果转化瓶颈。

3.5 项目孵化

在干细胞科技成果转化方面,建议推进在一定范围内经实践证明先进、成熟、适用的干细胞科技成果转化,形成规模化效应,尽早实现干细胞从实验室研究到临床应用的转化。

加强成熟的干细胞项目孵化,一是可建设干细胞科技成果孵化器,并配备相应的软硬件条件及相关政策,支撑干细胞成果转化;二是可设置干细胞成果交易平台,探索股权激励政策,充分发挥科学家的积极性,吸引干细胞研究者入驻;三是干细胞科技成果可实行项目化管理,根据需要可组建公司,经培

育、转化、中试、规模化生产,最终实现转化与临床应用。

3.6 风险防控

在干细胞及转化研究过程中,除合法化、规范化开展研究之外,应制定伦理管控、应急预案及保险机制等风险防控措施,对保障干细胞科技成果转化尤为重要。

在伦理管控方面,加强干细胞临床研究或临床试验伦理审查,坚持风险最小化、知情同意等基本原则,应重视对临床研究或临床试验跟踪审查,真正降低风险,最大程度保护受试者和研究者;在应急预案方面,针对干细胞研究特点及临床研究或临床试验过程中可能存在的风险,制定详细可行的应急预案,减少医疗事故的发生;在保险机制方面,应在法律法规的允许范围内设计提供个性化、综合性的保险解决方案,建立干细胞移植风险医疗保险机制,降低干细胞研究风险。

除了上述 6 个方面,干细胞基础研究和相关人才培养等方面也亟待加强。

4 结语

人类重大难治性疾病严重威胁我国人口健康,也对我国经济社会发展产生了一定影响。干细胞疗法有望突破传统医疗,受到全球范围内广泛关注。面对当前全球生物医药领域新一轮科技革命和产业变革发展机遇,加强干细胞科技成果转化与临床应用,既符合我国经济和社会发展需要,又能助力“健康中国 2030”国家战略,对于加快我国从全球干细胞行业跟跑者、并跑者变领跑者,提高国际干细胞领域核心竞争力及抢占国际干细胞行业制高点,具有重大现实意义。

参 考 文 献

- [1] Behfar A, Yamada S, Crespo-Diaz R, et al. Guided Cardiopoiesis Enhances Therapeutic Benefit of Bone Marrow Human Mesenchymal Stem Cells in Chronic Myocardial Infarction [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2010, 56(9): 721-734. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.066.
- [2] Hamza A H, Al-Bishri W M, Damati L A, et al. Mesenchymal stem cells: a future experimental exploration for recession of diabetic nephropathy[J]. Renal Failure, 2017, 39(1): 67-76. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1244080.
- [3] Ma Q, Zhang T, Zuo W, et al. Regeneration of functional alveoli by adult human SOX9+ airway basal cell transplantation[J]. Protein Cell, 2018, 9(3): 267-282. DOI: 10.1007/s13238-018-0506-y.
- [4] Bora P, Majumdar A S. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2017, 8(1): 145. DOI: 10.1186/s13287-017-0598-y.
- [5] Song Y, Du H, Dai C, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells for osteoarthritis: a pilot study with long-term follow-up and repeated injections [J]. Regenerative Medicine, 2018, 13(3): 295-307. DOI: 10.2217/rme-2017-0152.
- [6] National Cell Manufacturing Consortium (NCMC). Achieving Large-Scale, Cost-Effective, Reproducible Manufacturing of High-Quality Cells: A Technology Roadmap to 2025[EB/OL]. [2020-03-27]. http://cellmanufacturingusa.org/sites/default/files/NCMC_Roadmap_021816_high_res-2.pdf.
- [7] Kellathur S N, Lou H X. Cell and tissue therapy regulation: Worldwide status and harmonization[J]. Biologicals, 2012, 40(3): 222-224. DOI: 10.1016/j.biologicals.2012.01.004.
- [8] 周琪,任小波,杨旭,等.面向未来的新一轮医疗技术革命——干细胞与再生医学研究战略性先导科技专项进展[J].中国科学院院刊, 2015, 30(2): 262-271.
- [9] 何斌,郑天慧,赵庆辉,等.干细胞产业发展探索: 浅谈上海市东方医院在干细胞转化领域的实践[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2018, 8(2): 125-128. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2018.02.010.
- [10] 赵庆辉,周红梅,汤红明,等.干细胞资源库及信息管理系统的标准化建设[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(1): 17-19. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2017.01.005.
- [11] 汤红明,刘中民.关于推进干细胞临床研究的思考[J]. 中华医学科研管理杂志, 2020, 33(1): 79-80, 封 3-封 4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-1924.2020.01.017.

(收稿日期: 2020-03-27)

[1] Behfar A, Yamada S, Crespo-Diaz R, et al. Guided Cardiopoiesis Enhances Therapeutic Benefit of Bone Marrow Human Mesenchymal Stem Cells in Chronic Myocardial Infarction [J]. Jour-