

· 药咖论坛 ·

INSIDERS FORUM



• 评述 •

干细胞技术：全球医疗的下一个重大突破口

朱迅

(吉林大学基础医学院, 吉林 长春 130021)

干细胞是具有自我复制、更新和多向分化潜能的原始细胞群, 其生物学特性与生命的发生、发育、分化、成熟、衰老、死亡等生理和病理过程息息相关。干细胞是当今生物医学研究最热门的领域之一, 其研究不但极大地加深了对基因的差别活化、转录、调控, 以及细胞的有丝分裂、转化及凋亡等生命现象本质的科学认识, 也推动了细胞克隆、转基因、基因编辑等现代生物技术的发展。干细胞的存在可确保许多器官不断地进行自我更新, 当某一组织器官受到损伤或功能丧失时, 即可通过将器官内的干细胞激活生成新细胞促使器官组织再生, 在无法完成自我再生的时候, 也可以通过外源输入相应的干细胞达到治疗效果。科学家一直在探讨利用干细胞治疗来攻克诸如脊髓损伤、帕金森病、黄斑变性、糖尿病、缺血性心脏病、肾病、骨关节炎等困扰医学界的难题, 然而过度的干细胞活性也可能导致疾病(比如癌症)发生。可见, 干细胞研究不仅是科学问题, 也是技术问题, 更是医学应用问题。干细胞技术的重大突破将极大地造福全人类。



[专家介绍]朱迅: 医学博士, 著名免疫学家, 吉林大学教授, 博士生导师, 原国家新药咨询委员, 国家自然科学基金专家组成员, 《药学进展》副主编。先后主持或参与承担国家自然科学基金委员会、卫生部、国家医药管理局、吉林省科委、吉林省计委、日本厚生省等资助的课题 20 多项, 共发表论文 200 多篇, 参加编写或主编专著及教材 20 多部。获卫生部、吉林省科委等科技成果奖 5 次。1991 年获吉林省第二届青年科技奖; 1993 年享受国务院政府特殊津贴; 1996 年获“第二届全国中青年医学科技之星”称号; 1996 年被国家人事部、国家教委评为“全国优秀留学回国人员”; 1997 年获卫生部“笹川医学奖学金优秀归国进修人员奖”; 1997 年被评为“吉林省有突出贡献的中青年专业技术人才”; 2000 年入选教育部“高等学校骨干教师资助计划”及教育部“跨世纪优秀人才培养计划”。曾任白求恩医科大学副校长, 参加国内多家医药产业园区及医药企业的战略咨询, 技术及项目论证等数十次, 曾担任多家医药公司的顾问。多次参加国务院研究发展中心、国家发改委、国家药品监督管理局、科技部等组织的咨询及论证会; 应邀在国际及全国性会议或论坛上做大会报告或主题演讲(讲座)100 余次; 并多次组织或主持了全国性及区域性的“生物技术”研讨会或专题报告会。引荐、协助了 20 余名留学生回国创业或加盟国内制药公司, 其中多家企业已经成为各自领域的行业龙头。

1 干细胞技术——从基础研究到临床应用

干细胞概念最早见于 20 世纪初, 直到 1963 年, 加拿大学者 McCulloch 等才首次发现小鼠的骨髓细胞中存在可以重建整个造血系统的细胞, 即造血干细胞。造血干细胞是目前研究最清楚的干细胞, 为干细胞其他领域的研究提供了许多数据, 骨髓移植也成为干细胞治疗的探路者, 美国医生 Thomas 因首次将同种异体骨髓移植作为治疗癌症的方法获得 1990 年诺贝尔生理学或医学奖。由于来源便利, 与骨髓造血干细胞相类似的脐带血造血干细胞催生了干细胞存储库的发展, 在一定程度上缓解了骨髓供者配型困难及移植抗宿主反应(GVHD), 但由于骨髓及脐带血来源干细胞只能分化为造血细胞的局限性以及脐带血常牵涉到使用胎盘, 曾引起西方一些组织及知名人士的强烈反对, 干细胞治疗领域一度陷入停滞。1998 年, 美国威斯康辛大学的 Thomson 等人首次成功建立了可以分化成几乎人体任何一种细胞(包括神经、心肌、造血、肝脏、胰腺等细胞)的人胚胎干细胞系, 并应用于移植, 为多种困扰人类的疾病提供了全新的干细胞来源。

但道德和伦理问题的争论及胚胎的全能干细胞定向诱导分化的控制等仍限制着人胚胎干细胞的推广应用。2006年，日本京都大学山中伸弥（Shinya Yamanaka）等人报道，通过转染4种转录因子（Oct4, Sox2, Klf4和C-Myc）将小鼠成纤维细胞重编程为诱导多能干细胞（induced pluripotent stem cells, iPSC）。该成果引起科学界巨大轰动，掀起了干细胞研究的全球浪潮，并推动了人类诱导多能干细胞（HiPSC）的快速发展，成功实现了对脐带血及胚胎干细胞的替代，成为避开伦理问题的解决方案。此后，干细胞研究进入快车道，来自间充质、外周血、脂肪、眼角膜、皮肤、牙髓、脐带、包皮等多种组织来源的iPSC被制备出来，iPSC的生成效率和稳定性不断提高，这既推动了对干细胞在基因、蛋白及细胞等多层面的生物学特性的研究，也促进了干细胞的筛选、分离、分化诱导、规模化制备的成熟，同时，各种基于干细胞功能开发的针对退化性疾病的治疗方案层出不穷，为目前医学无法解决的疾病的治疗带来了希望。

科学的基础及技术的保障是干细胞临床应用的重要前提，而安全性、有效性及可控性的认证才是干细胞真正进入规范性临床应用的唯一通行证。来源不同的干细胞具有不同的产品安全性因素，制备过程也极其复杂，目前为止缺乏统一和成熟的产业化手段，再加上世界各国对干细胞类产品的研发和产业化的监管政策至今仍有很大的区别，也难以按国际人用药品注册技术协调会（ICH）指导原则来协调各国间的标准，因此，如何有效控制干细胞治疗的质量是一个高难度的课题。美国是干细胞治疗控制最为严格的国度，明确规定细胞治疗产品必须按FDA生物制品许可申请（BLA）的途径申报。截至目前，FDA批准的干细胞治疗产品只有从脐带血分离得到的异源性造血干细胞，用于有自身造血功能缺陷、罹患血液系统癌症的病人身上，其他任何通过复杂细胞分化、转导、培养、有性能转变等的干细胞治疗产品目前均未获得FDA的上市许可。我国对于细胞（包括干细胞）治疗的质量监管处于相对不稳定状态，原国家卫计委和原国家食品药品监督管理总局（CFDA）分别出台过按临床技术备案管理和按药品管理的文件，但无论是监管部门的职

权分配、监管策略、监管流程的执行等尚缺少系统、稳定的可循指南。我国干细胞治疗监管无疑是处于按临床技术管理和按药物管理的“双轨制”框架下。这种“双轨制”，特别是按临床技术管理的方式在短期内会极大地刺激研发者和投资者的积极性，但中长期的影响存有较大的不确定性。放松监管对所有参与者的伦理道德、人性自律都是考验。这需要医药监管机构、研究者、企业、医疗机构等各负其责，按照现代化的药品质量管理体系标准来严格控制干细胞产品制备的全过程，以达到保证病人安全和干细胞产品有效性的最终目的。

2 本期文章点评

本期“干细胞治疗的探索与实践”专题，邀请了国内多位一线的相关专家，结合自身研究及开发领域，对干细胞研究的历史及现状，特别是干细胞治疗领域的部分研究热点和新近研究进展，干细胞作为治疗产品的质量管理要求以及干细胞领域的专利状况等进行了分析及综述。

苏州驾玉生物医药有限公司林巧博士撰写的《干细胞治疗产品质量管理策略分析》一文，在回顾干细胞研究领域发生的主要里程碑事件及干细胞治疗的产业化沿革的基础上，重点介绍了欧美及我国在干细胞产品开发及治疗应用方面的最新法规政策和质量监管要点等，对全面了解干细胞治疗产品的临床应用的政策走向及质控要点有参考价值。间充质干细胞是干细胞家族的明星，应用范围广泛。香港大学李嘉诚医学院的陈应城（CHAN Ying-shing）教授和岑国欣（SHUM Daisy Kwok-yan）教授撰写的《间充质干细胞治疗中枢神经系统疾病的研究进展》一文，较系统地介绍了间充质干细胞的来源及鉴定标准，汇集了近年来间充质干细胞在治疗中枢神经系统疾病的诸多病例，并对间充质干细胞的筛选及鉴别，针对不同的适应证和给药途径选择等进行了讨论。中国药科大学生命科学与技术学院金亮教授与胡文军副教授撰写的《脂肪源基质血管组分细胞及其临床应用进展》一文，着重介绍了脂肪源基质血管组分细胞特性及其在脂肪移植、糖尿病、克罗恩病和骨关节炎等多种疾病的临

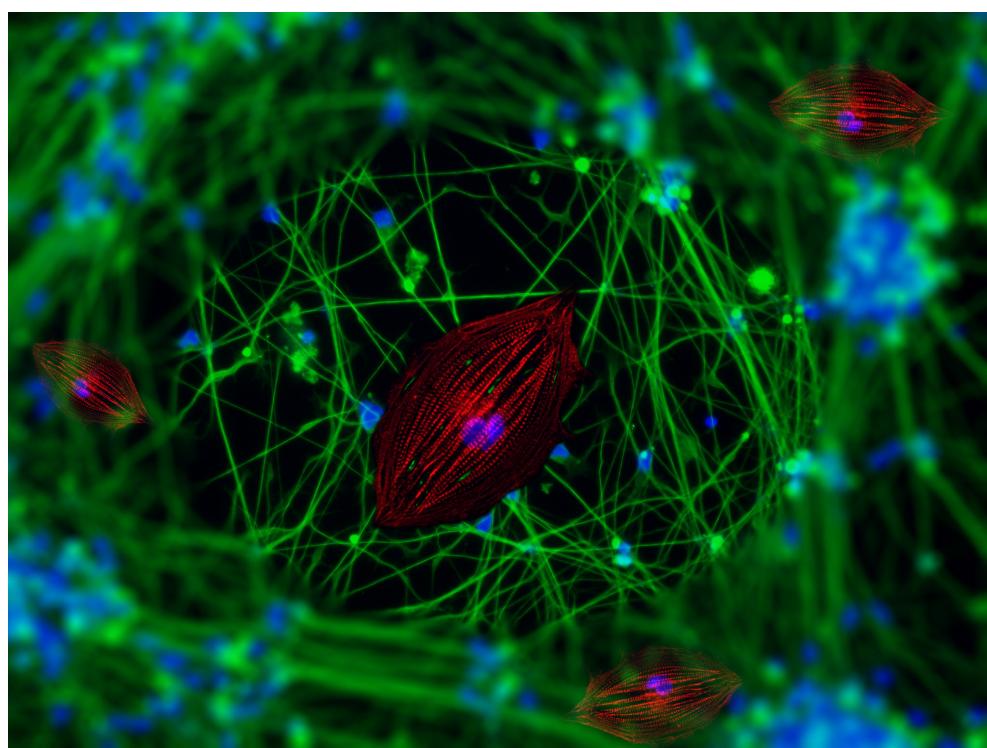
床治疗中独有的细胞优势和价值；江苏艾尔康生物医药科技有限公司方攀峰博士撰写的《视网膜色素上皮细胞移植治疗年龄相关性黄斑变性的临床研究及相关药物开发》一文，则从眼科领域入手，就胚胎干细胞来源的视网膜色素上皮（RPE）、诱导多能干细胞来源 RPE、原代 RPE 等 3 种不同来源 RPE 细胞在治疗年龄相关性黄斑变性等视网膜退行性病变的临床研究进展和药物开发进行综述；南京艾尔普再生医学科技有限公司许效博士和上海弼兴律师事务所高级合伙人王卫彬律师则从知识产权保护的角度出发，撰写了《干细胞技术的专利分析》一文，系统总结了干细胞技术全球专利状况，比较了我国和世界干细胞技术专利申请的差异，并重点分析了胚胎干细胞、诱导多能干细胞以及作为多能干细胞的间充质干细胞 3 种干细胞专利布局的策略，对我国干细胞研发及创新的未来技术方向及专利布局有启示作用。

3 展望

干细胞领域最大的影响在于其推动基础研

究以及生命科学的进步，它也将推动药物开发、治疗手段、检测技术等方面创新。目前，从上游的干细胞存储、中游的干细胞药物开发到下游的干细胞治疗，围绕干细胞的产业链体系已初具规模。2019 年 4 月，美国市场研究公司 Grand View Research 发布的《干细胞市场规模分析报告 2019—2025》(Stem Cell Market Size Analysis Report by Product (Adult, hESC, Induced Pluripotent), by Application (Regenerative Medicine, Drug Discovery & Development), by Technology, by Therapy, and Segment Forecasts, 2019-2025) 显示，2018 年全球干细胞市场规模大约为 86.5 亿美元，预计在未来 6 年将以每年 8.8% 的复合增长率增长。

伴随着干细胞科学的不断深入、干细胞技术的快速发展、干细胞监管法规的日益完善，干细胞科技在干细胞移植、干细胞新药、干细胞组织器官修复等众多领域的应用将越来越广泛，其所针对的适应证将逐年增加，成为解决众多临床未满足需求的重要生力军，为许多过去无计可施的疾病带来治疗的新希望。



人源性诱导多能干细胞衍生的外周神经元与心肌细胞（图片由南京艾尔普再生医学科技有限公司提供）