

行业分析

干细胞与再生医学技术发展态势研究

郑 纶^{1,2*} 邓诗碧¹ 陈 方^{1,2}

(1 中国科学院成都文献情报中心 成都 610299 2 中国科学院大学经济与管理学院图书情报与档案管理系 北京 100190)

摘要 20世纪以来,干细胞与再生医学技术一直是国际生物医学领域的热点前沿之一,它为保障人类生命健康、改善人类生存质量和延长人类寿命发挥不可替代的巨大作用。因此,美国、欧洲国家、日本和中国等科技大国均将该领域纳入了国家科研与产业发展的重点战略中,并通过专项扶持、政策补贴、立法保障等方式激励该领域的创新发展。通过对近年来国际科技战略和科技研发态势的梳理分析,发现该领域的国际战略布局规律,揭示我国在该领域的领先优势与弱点,为我国未来干细胞与再生医学技术发展提出相关参考建议。

关键词 干细胞 生命科学 科技战略 科技发展态势

中图分类号 Q819

随着社会老龄化的日益加重,威胁人民群众健康的主要疾病类型已经发生了重大变化,如预防和治疗组织器官损伤和功能衰退等病症成为了我国医疗保健系统面临的重要挑战。针对此类疾病,包括药物与手术治疗在内的传统医疗手段收效甚微,已经无法满足保障人民生命健康的需求。干细胞技术的诞生为解决这些重大医学问题打开了新的大门。干细胞具有自我更新复制和增殖多向分化的潜能,它能分化为各种类型的细胞而用以修复、更新损伤和老化的细胞、组织和器官,其巨大的应用前景已经引起各国政府及医疗健康系统的高度重视,并纷纷制定战略计划推动该领域科研的发展,以期快速占领该领域的技术高地。本文旨在通过调研和分析各国的战略政策变迁以及技术发展趋势,为提升我国在该领域的自主创新能力、加强前沿技术布局、规范行业监督与管理等提出展望和建议。

1 国际战略规划分析

目前,欧美、韩日等发达国家和地区均将干细胞产业视为未来国家科技发展的重要支柱产业,在干细胞

的基础研究和临床应用方面投入大量经费,据国际知名咨询公司 Technavio 发布的报告《全球细胞治疗市场 2022—2026》,预计全球细胞治疗市场份额将增加 210.61 亿美元,并将以 56.79% 的年复合增长率加速增长^[1]。2020 年 9 月,全球知名行业调研机构 Reportlinker 发布的《全球干细胞产业报告》预测,随着干细胞临床应用数量的显著增加以及慢性病新疗法的出现,以及自动化及智能化细胞处理和存储技术的发展,未来几年全球干细胞产业的增长势头将非常强劲^[2]。

1.1 美国对研发和产业发展的支持力度全球领先

无论从产业规模还是市场份额来看,美国的生物技术都处于全球领先地位,该国对干细胞及相关产业的政策支持和监管力度在全球也稳居前列。自 2000 年克林顿政府宣布准许用政府经费进行人体胚胎干细胞研究以来,美国政府开始着手干细胞与再生医学技术及产业的战略布局。然而,2001 年 8 月 9 日布什政府颁布行政令限制政府经费用于胚胎干细胞系建立,并禁止私人基金或其他非联邦基金对该领域研究的资助,在一定程度上打击了科研界与产业界对该项技术研发的信心。2009 年,奥巴马政府取消该禁令后,使美国该领域科研发展再次进入快车道。美国国立卫生研

收稿日期:2021-10-13 修回日期:2022-01-06

* 通讯作者,电子信箱:zhengy@clas.ac.cn

究院(NIH)在再生医学领域投入巨大,2014~2017年资助再生医学项目的投入约为35亿美元,每年资助金额达8.3亿~9.4亿美元。

除联邦政府外,美国许多州政府也通过财政拨款的方式大力资助干细胞及再生医学技术的相关研究。康涅狄格、马里兰、马萨诸塞、新泽西、印第安纳、俄亥俄、华盛顿和伊利诺伊州等纷纷制定相关激励政策。据加州再生医学研究所(California Institute of Regenerative Medicine, CIRM)2019~2020年报,截至2020年6月30日,CIRM的战略投资包括教育经费2.18亿美元、基础设施经费4.79亿美元、研发经费9.05亿美元、成果转化经费3.58亿美元和临床试验经费7.4亿美元^[3]。

1.2 欧洲立法对研发活动进行监管和规范

对于新技术的研发与应用,欧盟历来非常谨慎,通常会以立法形式对该技术进行规范与监管。早在1998年7月6日,欧洲议会和欧盟理事会就通过《关于生物技术发明的法律保护指令》对干细胞研究进行监管和规范。2005~2008年,欧洲科学基金会支持的“Development of a Stem Cell Tool Box(EuroSTELLS)”项目,为国际干细胞研究协会(International Society for Stem Cell Research, ISSCR)特别工作组制订《干细胞临床转化指南》提供了经费。此后,欧盟委员会在“地平线2020”计划中设立了多个和组织工程与再生医学临床研究、技术开发相关的课题,作为“地平线2020”三个战略优先主题之一的“解决健康、人口变化和福利”的重要研究方向,分别为2014年、2015年和2016~2017年3批共计23个子课题提供资助,其中来自欧盟委员会的经费达1.32亿欧元,其余配套经费由承担单位提供。欧盟委员会还曾在2016年、2017年和2018~2020年的“地平线2020”计划中设立小型企业的医疗健康项目,从而推动包括再生医学在内的生物医学技术及产品商业化和市场化。同时,还设立专项资金支持该领域高技术人才的培养。

1.3 英国多方推动自由研发项目的开展

作为第一个允许人体胚胎研究的欧洲国家,英国通过多种形式资助研究机构和个人开展以兴趣导向的科研活动。英国设立了多种类型的自由研发基金,主要由英国医学研究理事会(Medical Research Council, MRC)和英国卫生部下属的国家卫生服务局(National Health Service, NHS)负责管理。MRC给予干细胞基础研究优先支持,推动干细胞技术的应用和转化,通过与

英国国家健康研究所(National Institute for Health Research, NIHR)等机构开展学术-产业合作建设英国的干细胞研究能力,以实现英国在该领域的研究竞争力和影响力的最大化。2018年5月,英国实施了项目专业机构的重组改革,英国研究理事会(Research Councils UK, RCUK)改组为英国研究与创新署(UK Research and Innovation, UKRI)。据统计,UKRI及其前身在2009~2018年资助了近千个组织工程和再生医学项目,总投入约5亿英镑。另一家英国国立研究机构——英国生物技术与生物学研究理事会(Biotechnology and Biological Sciences Research Council, BBSRC)则主要负责支持英国各高校和研究机构的研究及培训工作,每年约投入3亿英镑支持包括基因体、干细胞学和生物纳米科技等科学领域的发展。此外,维康信托基金会也向再生医学研发投入了大量经费,并成立了再生医学专家组开展研究项目提议工作。

1.4 日本诱导多能干细胞研究优势突出

日本的干细胞研究起步较早,其诱导多能干细胞研究已占据国际领先地位。2009年4月22日,日本政府宣布简化涉及胚胎干细胞研究的审批制度。2009年8月21日,日本《人类胚胎干细胞研究指南》生效,该指南允许获取新的人类胚胎干细胞系,以及对本国和进口的细胞系开展研究。2012年12月,日本前首相安倍晋三承诺在此后10年内向再生医学投资1100亿日元(10亿美元)。

在日本,对干细胞与再生医学相关领域的支持主要来自于文部科学省拨款和日本学术振兴会(JSPS)管理的科学研究费补助金,JSPS类似我国的国家自然科学基金委员会。2008~2018年,JSPS对组织工程和再生医学领域的项目的经费资助每年为19亿~39亿日元。其中获得资助最多的是京都大学,约为30.5亿日元,京都大学的研究重点是诱导多能干细胞(iPS细胞)。2008年1月,由文部科学省牵头成立了京都大学iPS细胞研究中心,中心由诺贝尔奖获得者山中伸弥领导。2019年7月,日本文部科学省一个专门委员会批准了东京大学利用诱导多能干细胞在实验鼠体内培育人类胰脏项目,这是日本首个申请利用动物培育人类脏器的研究项目。

1.5 中国再生医学与干细胞研发投入增长迅速

习近平总书记在党的十九大报告中提出了“实施健康中国战略”,并着重指出降低人口老龄化对劳动力结构和社会经济发展的负面影响是一项重大历史课

题,而再生医学和干细胞技术的应用正是解决该课题的重要途径。

20世纪90年代至2008年,我国出台了大量支持干细胞研究的激励政策,但缺乏与之相适应的监管政策。随着干细胞行业快速发展,一些干细胞临床技术的不规范应用导致行业内乱象横生。因此,2009年国家出台了多项重要法规,把干细胞划为需要严格管制的“第三类治疗技术”,严令杜绝一切干细胞科研成果向临床转化的研究与应用,以此对干细胞临床研究和应用规范进行整顿。2015年,国家卫生计划委员又先后出台了备受业界关注三大政策:《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研究指导原则(试行)》和《关于开展干细胞临床研究机构备案工作的通知》,成为了首批管理干细胞临床研究重要规范性文件。2020年4月26日,国家药品监督管理局关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》生物制品附录修订稿的公告;7月6日,国家药品监督管理局药品审评中心发布《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则(征求意见稿)》,又于8月4日起草了《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则(征求意见稿)》,为干细胞药品研发注册申请人及药物临床试验的研究者提供更具针对性的指南。

2015年科技部启动了国家重点研发计划试点专项行动,2016年首次设立了“干细胞及转化研究”重点专项。至2019年,该专项行动4年间已支持了120个干细胞项目,拨款总额近24亿元。2020年国拨总额2.40亿元,共有15个项目入选。2010~2019年,国家自然科学基金(NSFC)支持干细胞相关项目达5909个,支持总金额近28.6亿元,最高为2014年的3.76亿元,最低为2010年的1.45亿元,总体支持力度处于一个较为稳定的状态。

2 国内外重要研发态势分析

干细胞和再生医学技术的研究始于20世纪60年代,加拿大科学家James E. Till和Ernest A. McCulloch发现并命名了造血干细胞。随着生物技术的快速发展,近年来干细胞在基础研究和临床应用两方面都取得了巨大进步。目前该技术已经广泛用于治疗心脏病、老年痴呆、帕金森综合征、卒中和糖尿病等疾病。

2.1 基础理论不断被充实

干细胞调控机制研究取得重大进展。弗莱堡大学医学院的研究小组成功地破译了细胞分化过程中基本

的分子调控机制^[4];北京大学的研究人员首次证实小鼠体细胞重编程可由调控分化的基因完成,并在此基础上提出细胞命运转变的“跷跷板模型”^[5];中国人民解放军军事医学科学院与北京大学合作首次高效分离出造血干细胞前体,并从单细胞水平构建了造血干细胞从起源到发育成熟的持续分子机制^[6];丹麦的一个研究小组发现了由 PolyA-tail Exosome Targeting(PAXT)调控的核 RNA 水平升高与 Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2) 调控转录之间的关系^[7]。天津医科大学和哈佛医学院的研究人员证实,Ezh2 通过组蛋白甲基转移酶活性调控了自然杀伤细胞(NK 细胞)的分化和功能^[8]。来自约翰霍普金斯大学的研究人员针对干细胞表观遗传性质,发现了干细胞在不对称分裂过程中的表观遗传学方式,认为这是其维持干性的一种重要机制^[9]。加州大学圣地亚哥分校的科学家成功将神经干细胞移植入小鼠脊髓损伤处,并揭示了该机制^[10]。来自威斯康星大学的研究人员开发出了一种新策略来快速构建诱导性基因敲除(iKO)人类多能干细胞(hPSC)系^[11]。美国西奈山伊坎医学院等研究机构的研究人员构建出首个细胞模型来描绘急性髓系白血病(AML)从早期到晚期的演变过程^[12]。中科院上海生化细胞所利用小鼠成纤维细胞向肝实质细胞转分化的研究模型深入地揭示了影响小鼠成纤维细胞向肝实质细胞转分化过程的重要调控因素,从分子水平拓展了人们对细胞命运转换过程的认识^[13]。此外,毛囊干细胞的多种调控机制^[14-16]、干细胞扩增潜能改变组织适应性的新机制^[17]、胚胎前脑神经干细胞的不对称细胞分裂机制^[18]、多能干细胞中基因组稳态调控的新机制^[19]、生殖细胞打破对称性从而特化形成卵母细胞的分子机制^[20],以及雄性生殖细胞的命运转变过程和调控机制^[21]等重大关键科学问题也都得到了深入揭示和论证。

在2016年英国伦敦召开的一个会议上,各国科学家们建议启动“人类细胞图谱”(human cell atlas, HCA)国际合作研究计划。2017年,HCA宣布其基本目标是:“采用特定的分子表达谱来确定人体的所有细胞类型,并将此类信息与经典的细胞空间位置和形态的描述联系起来。”^[22]从此,细胞谱系研究成为了前沿热点之一。近年来,细胞谱系的研究方法取得了重大进展。麻省理工学院Weissman实验室与加州大学伯克利分校计算机科学家Nir Yosef、加州大学旧金山分校癌症生物学家Trever Bivona合作,运用CRISPR工具以

进化生物学家看待物种的方式对待癌细胞,绘制出极其详细的家族树^[23]。美国研究人员开发出一种基于位点特异性丝氨酸整合酶(如Bxb1)的数字化、图像可读的谱系记录系统^[24]。细胞谱系的研究也推动了器官修复等研究的进展。Takahashi和Yamanaka^[25]建立的诱导多能干细胞(iPS)技术为再生器官提供了另外一个重要成体干细胞来源。iPS细胞可以直接整合到受损器官处,与内源性成体干细胞一样建立细胞谱系并最终再生为有功能的器官。美国格拉斯通心血管疾病研究所和加州大学旧金山分校等研究机构的研究人员利用单细胞RNA测序研究了早期的心脏祖细胞,用来揭示特定的细胞群体的失调导致灾难性后果的机制^[26]。

2.2 转化技术不断取得突破

干细胞在再生医学领域的临床研究也已取得了重大进展。2018年10月,日本京都大学科研人员开展了首个运用iPS细胞衍生的神经细胞治疗帕金森综合征的临床试验^[27]。iPS细胞衍生的NK细胞进入首个临床安全性试验,该NK细胞由Fate Therapeutics、加州大学圣地亚哥分校和明尼苏达大学共同研究获得^[28]。来自美国耶鲁大学的研究人员在将上皮细胞转变为造血干/祖细胞(hematopoietic stem and progenitor cell,HSPC)的过程中发现了一个关键的生物环节^[29]。来自西班牙基因组调控中心和哥伦比亚大学等机构的科学家们通过研究识别出了一种对稀缺、救命的造血干细胞(HSC)扩增至至关重要的特殊蛋白质^[30]。来自美国布罗德研究所、麻省总医院、波士顿儿童医院和达纳·法伯癌症研究所的两个研究团队各自发现了一组遗传性基因变异,这些变异会增加造血干细胞在人的一生中积累这些基因突变的风险^[31]。来自爱丁堡大学等机构的科学家们通过研究在人类胚胎中发现了一种具有超级潜能的造血干细胞,在开发治疗血液癌症和免疫系统其他癌症的新型疗法上具有重要的应用价值^[32]。

杜克大学的研究人员解开了一个长期围绕间充质干细胞的谜团,那就是为什么在清除间充质干细胞之后,它还能继续抑制体内炎症^[33]。来自美国得克萨斯大学西南医学中心的研究人员在骨髓中发现了一种称为壁龛(niche,也译为微环境)的特殊环境,新的骨细胞和免疫细胞在那里产生。他们还发现运动诱导的刺激是维持这种壁龛以及它所包含的成骨细胞(bone-forming cell)和免疫形成细胞(immune-forming cell)所必需的。这些发现共同确定了一种锻炼强化骨骼和免

疫功能的新方式^[34]。来自美国麻省总医院(MGH)和哈佛医学院的研究人员提出了一种不同的、额外的可能性:动脉粥样硬化导致克隆性造血^[35]。美国得克萨斯西南医学中心吴军课题组成功地用hPSC分化诱导出人类早期胚胎样结构(命名为Blastoid)^[36]。

多国科学家实现了多种类器官模型的首次建立。例如,患者来源的3D视网膜色素上皮细胞模型^[37]、患者来源的宫颈癌类器官模型^[38]以及3D胰腺类器官模型^[39]。在类器官结构和生理功能的复杂升级上,有肌肉、血管和微小跳动的小鼠心脏类器官^[40],自发形成空腔且自主跳动,无须支架支持的体外自组装人类心脏类器官^[41],以及具有复杂神经活动的大脑类器官和含有视杯精细结构的大脑类器官等,都有相关学者成功建立并试图用来研究相关疾病和缺陷^[42]。此外,还有研究人员开发了能够在体外环境中将小鼠多能干细胞构建为功能性卵巢卵泡培养系统^[43]。以色列的特拉维夫大学公布,使用人体组织3D打印出了全球首个完整心脏^[44]。中国科学院分子细胞科学卓越创新中心(生物化学与细胞生物学研究所)曾艺课题组致力于成体干细胞的研究,2020年3月19日,该研究组成功鉴定了小鼠胰岛中的干细胞类群,并借助干细胞与血管内皮细胞共培养的方法,获得了有功能的小鼠胰岛类器官^[45]。

2.3 临床应用已进入实质阶段

欧盟、美国和日本等国家和地区干细胞疗法已获批进入临床。2015年8月,TiGenix获得了美国食品药品监督管理局(FDA)对干细胞疗法Ⅲ期临床试验的批准,该临床试验是目前为止针对复杂肛瘘克罗恩病患者最大规模的随机性研究,TiGenix据此在2016年3月提交了该药物(Cx601)在欧洲的上市申请(MAA)。随后,又向FDA进行了本次一系列的干细胞疗法Ⅲ期临床试验方案优化计划的提交。根据2017年1月19日同FDA进行的沟通会议的备忘录,FDA接受了公司Cx601全球Ⅲ期临床试验的方案优化计划,也就是干细胞疗法Ⅲ期临床试验。

获得欧盟“地平线2020”600万欧元全额资助,由欧盟6个成员国爱尔兰(总协调)、德国、英国、意大利、荷兰和比利时等国跨学科医学科研人员组成的欧洲NEPHSTROM研发团队,成功开发出被称为间充质基质细胞的基质干细胞疗法,可有效调节病患的免疫反应,减缓和阻止糖尿病肾病的继续恶化。研发团队进行的Ⅱ期临床试验数据证实,基质干细胞尤其对发炎肿胀

和组织纤维化,以及伴随的高血压疗效显著。研发团队已获得欧盟颁发的 III 期临床试验许可,并选择爱尔兰、英国和意大利 3 家医院各 40 名糖尿病肾病志愿者,实施为期 3 年的基质干细胞疗法 III 期临床试验。与此同时,该团队已同欧盟医药界达成合作意向,准备在欧盟范围内设立 4 家基质干细胞生产中心。

iPS 细胞因具有无限增殖、多向分化潜能等功能而被视为再生医疗的“万能细胞”。据介绍,京都大学 iPS 细胞研究所制订的 2030 年目标包括以 iPS 细胞库为支柱,普及再生医疗;实现利用 iPS 细胞的个性化医疗,并针对一些难治之症研发新药;利用 iPS 细胞开拓新的生命科学和医疗领域等。日本已经批准 iPS 来源的细胞用于老年黄斑变性、帕金森综合征、脊髓损伤、心脏衰竭等的临床试验。但目前在日本已上市的干细胞产品仍只有间充质干细胞。

截至 2020 年 9 月,美国临床试验数据库 (ClinicalTrials) 注册干细胞相关临床研究有 8 100 余项,其中美国 4 026 例、欧洲 1 923 例、中国 657 例。其中,成体干细胞占大部分,人胚干细胞来源和诱导多能干细胞来源的细胞产品也分别有百余项正在或已经完成临床研究。我国目前有 11 个干细胞产品通过新药注册申报获批进入临床研究,涉及的适应证包括炎症性肠炎、特发性肺纤维化、难治性急性移植植物抗宿主病、类风湿关节炎、膝骨关节炎、缺血性脑卒中、糖尿病足溃疡、新冠肺炎引起的急性呼吸窘迫综合征等。细胞的来源大部分是不同组织来源的间充质干细胞,以及人胚干细胞来源的 M 细胞(间充质样细胞)、自体成体肺干细胞。

全球再生医学有 1 066 项临床注册研究项目在开展,其中 I 期 381 项(基因治疗产品 111 项,基因修饰的细胞治疗产品 222 项,细胞治疗产品 42 项,组织工程产品 6 项);II 期研究 591 项(基因治疗 209 项,基因修饰细胞治疗 215 项,细胞治疗 144 项,组织工程产品 23 项);III 期临床研究 94 项(基因治疗 32 项,基因修饰细胞治疗 15 项,治疗治疗 30 项,组织工程产品 17 项)。申报的适应证仍以肿瘤、心血管疾病、骨骼肌肉类疾病等慢性病为主^[46]。

2.4 中国技术抢占国际领先地位

我国在干细胞和再生医学技术研发过程中投入了大量人力物力,已取得了大批重要科研成果,多项技术在国际占领先地位。2014 年 2 月中国食品药品检定研究院为北京干细胞库出具了中国第一株临床级“人胚

干细胞系”的检验报告;2017 年 9 月,世界上首次由胚胎干细胞分化来源的神经细胞移植治疗帕金森综合征的临床研究在中国正式启动;2019 年 5 月,北京干细胞库通过 ISO20387 国际标准认可现场评审,成为世界上最早采用该标准建设的生物样本库;2019 年 6 月,北京干细胞库正式成为“国家干细胞资源库”。2019 年,国际干细胞库计划正式启动。

截至 2020 年 7 月全国已有 116 家(包括军队医院)研究机构通过了干细胞临床研究机构的备案,共有 69 个干细胞临床研究项目通过备案,涉及的疾病包括急性心梗、小儿脑性瘫痪、卵巢早衰、银屑病、间质性肺病、膝骨关节炎、帕金森综合征、视网膜色素变性等。在过去 2 年里,国家药品评审中心(CDE)平均每年受理 6 个干细胞药物,细胞种类包括人肌母细胞(2018 年)和肺基底层上皮细胞(2019 年),其余均为间充质干/祖细胞(2018 年和 2019 年均为 5 个)。2020 年,这个数字依然保持不变,仍受理 6 个干细胞药物,包括 5 个间充质干细胞和 1 个造血干细胞。

在细胞谱系基础研究以及自组装研究等方面,我国科学家利用单细胞高通量测序技术研究哺乳动物谱系分化^[47]、建立了早期胚胎原肠运动的细胞谱系时空动态图谱^[48]、解析细胞谱系间的转换机制^[49]、开发谱系追踪新技术^[50]、在国际上率先建立单倍体干细胞^[51]、基于转分化的肝细胞实现了生物人工肝的构建和产业转化^[52-54]、在国际上率先实现化学小分子重编程^[55-56]、阐明血液系统的发生与分化^[57],以及在通过自组装形成类器官^[58]、在多能干细胞诱导机制^[59]和提高诱导效率^[60]等方面做出了世界领先的工作。在细胞命运决定机制方面,我国科学家在胚胎早期发育的表观遗传变化中有突出贡献,发现表观遗传信息的建立与维持机制^[61],发现维生素 C 调控组蛋白^[62]、DNA 去甲基化酶功能^[63],阐述细胞间质-上皮转化对细胞命运变化的调控^[64]。在衰老机制研究方面,解析了衰老诱发阿尔兹海默病的机制,确立了全新人类衰老分子标志物等重要成果^[65]。特别值得一提的是,我国科学家率先将基因编辑技术运用于大动物,已获得多种具有重要医用价值的基因修饰大动物^[66],基因编辑大动物的研究水平在国际上处于领先地位。在组织工程领域,我国在皮肤、眼睛、骨骼、软骨、关节等方面的组织工程技术研发中取得了国际瞩目的成就,如浙江大学开发的组织工程化软骨移植术已经在临幊上证实能够有效治疗膝关节软骨大面积缺损^[67],研究成果获得 2013 年

国际软骨修复学会最高奖项——赛诺菲杰出学术奖。

3 未来展望与建议

3.1 提升自主创新能力,加快临床转化进程

近年来,中国在干细胞与再生医学技术的许多研发方向上已经占据了国际领先地位,每年发表的高水平论文和公开的专利数量均位居国际前列。先后涌现出一大批学术顶尖人才,成为干细胞与再生医学技术国际科学计划的发起人和领头羊。

虽然全球范围内有大量的干细胞临床试验正在进行,但干细胞治疗药品及产品上市并不多。2018年6月8日,国家药监局受理了干细胞疗法新的临床注册申请,预示着我国重启干细胞疗法的临幊上应用。随着技术的日益成熟,我国干细胞行业的市场规模将进一步扩大。相较于我国研发取得的辉煌成果,受限于临幊技术的不足,我国干细胞领域药物批准上市的数量极少,已经不能适应我国日益增长的市场需求。基于我国在细胞谱系、自组装、细胞命运决定机制等基础研究方向上的领先优势,以及我国在大动物模型研究方面取得的突出成就,我国的再生医学领域正在步入高速发展阶段,需要国家加大投入,扶持一批向临幊转化的重点项目,推动研究成果尽快转化为疗法与产品,在对提升我国国民健康水平做出更大贡献的同时,在全球市场占据更大的份额获取更大的收益。

3.2 加速前沿技术的探索,协同精准医疗的发展

基因编辑技术的出现促使医疗技术呈现跃迁式发展态势。北京大学的邓宏魁开创了国内首例利用基因编辑干细胞治疗艾滋病和白血病的先例,标志着基因编辑干细胞技术正式进入临幊应用开发阶段^[68]。而未来研究领域除了该技术的深度开发和应用以外,基因编辑效率和临床应用安全性也应成为该领域研究的重点。

干细胞治疗的核心技术在于通过对干细胞的诱导分化,使其成为具备临幊治疗所需的功能细胞。诱导干细胞的定向分化的重要手段之一就是对其细胞核基因调控;而精准医疗则是以基因组测序技术为基础的生物信息与大数据科学交叉应用而发展起来的新型医疗模式。干细胞技术与精准医学技术可以相互补充,协同发展。干细胞是精准医疗的绝佳载体,干细胞可以通过体外培养,分化各种类型的细胞,通过体外细胞增殖或组织器官再生而达成治疗目的。近年来,细胞培养已经从人工培养发展成为细胞自动机的细胞自动

化培养。在可预见的将来,人工智能与生物科技结合的全自动细胞制备技术和设备应用将成为细胞治疗不可或缺的环节。

3.3 加强监管与规划,做负责任的科研与开发

作为新技术和新产品,在市场应用前需要建有完善的监管与规范体系和制度。近年来,我国正在逐步完善干细胞治疗应用的配套标准与法制规范建设,避免科研与应用的无序发展,以保障干细胞与再生医学技术的合理应用。例如,国家卫生计生委和食品药品监管总局联合发布的《干细胞临床研究管理办法(试行)》(国卫科教发[2015]48号),国家卫生计生委办公厅和食品药品监管总局办公厅联合发布的《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》(国卫办科教发[2015]46号),食品药品监管总局发布的《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》(2017年第216号)等。此外,关于再生医学中的伦理学问题一直备受关注,为了实践负责任的创新,我国还应加强该方面法律法规的研究。组织专业委员会进行探讨以制定相应的政策措施,以避免技术滥用对人类未来发展产生负面影响。建议国家医药相关的各级监管部门进一步厘清其职责,通过优化法律和法规框架,细化相关规则和标准,逐步完善临幊相关的监管体系,为我国干细胞产业更好发展创造更加良好的政策环境。

致谢:感谢中国科学院广州生物医药与健康研究院的陈捷凯研究员、郭宜平研究员、郑辉研究员等专家对本文提出的宝贵意见与建议,谨致谢忱。本研究获得中国科学院国家高端智库项目的资助。

参考文献

- [1] Technavio. Cell therapy market by type, application, and geography - forecast and analysis 2022-2026. [2020-09-02]. <https://www.technavio.com/report/global-cell-therapy-market>.
- [2] ReportLinker. Global stem cells industry. [2020-02-04]. https://www.reportlinker.com/p02043289/Global-Mesenchymal-Stem-Cells-Industry.html?utm_source=GNW#backAction=1.
- [3] California's Stem Cell Agency. CIRM 2019-2020 AR FINAL. [2020-08-24]. https://www.cirm.ca.gov/sites/default/files/files/about_cirm/CIRM%202019-2020%20AR%20FINAL-082420.pdf.
- [4] Tasic J, Kim G J, Pavlovic M, et al. Eomes and Brachury control pluripotency exit and germ-layer segregation by changing the chromatin state. *Nature Cell Biology*, 2019, 21:1518-1531.
- [5] 程唯珈.“逆转”细胞命运. [2018-07-30]. <http://news>.

- scienceenet.cn/htmlnews/2018/7/416068.shtml.
- Cheng W J. “Reverse” cell fate. [2018-07-30]. <http://news.scienceenet.cn/htmlnews/2018/7/416068.shtml>.
- [6] Bian Z, Gong Y, Huang T, et al. Deciphering human macrophage development at single-cell resolution. *Nature*, 2020, 582(7813):1-6.
- [7] William G, Itys C, Mengjun W, et al. A functional link between nuclear RNA decay and transcriptional control mediated by the polycomb repressive complex 2. *Cell Reports*, 2019, 29(7): 1811e6.
- [8] Yin J, Leavenworth J W, Li Y, et al. Ezh2 regulates differentiation and function of natural killer cells through histone methyltransferase activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(52): 15988-15993.
- [9] Tran V, Lim C, Xie J, et al. Asymmetric division of Drosophila male germline stem cell shows asymmetric histone distribution. *Science*, 2012, 338(6107): 679-682.
- [10] Ceto S, Sekiguchi K J, Takashima Y, et al. Neural stem cell grafts form extensive synaptic networks that integrate with host circuits after spinal cord injury. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(3): 430-440.e5.
- [11] Chen Y J, Cao J Y, Xiong M, et al. Engineering human stem cell lines with inducible gene knockout using CRISPR/Cas9. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(2): 233-244.
- [12] Wang T S, Pine A R, Kotini A G, et al. Sequential CRISPR gene editing in human iPSCs charts the clonal evolution of myeloid leukemia and identifies early disease targets. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(6): 1074-1089.e7.
- [13] Ji S, Zhu L, Gao Y, et al. Baf60b-mediated ATM-p53 activation blocks cell identity conversion by sensing chromatin opening. *Cell Research*, 2017, 27(5): 642-656.
- [14] Choi S, Zhang B, Ma S, et al. Corticosterone inhibits GAS6 to govern hair follicle stem-cell quiescence. *Nature*, 2021, 592(7854): 428-432.
- [15] Xie Y H, Chen D M, Jiang K J, et al. Hair shaft miniaturization causes stem cell depletion through mechanosensory signals mediated by a Piezo1-calcium-TNF- α axis. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(1): 70-85.e6.
- [16] Quist S R, Quist J. Keep quiet-how stress regulates hair follicle stem cells. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6(1): 1-2.
- [17] Gonzales K A U, Polak L, Matos I, et al. Stem cells expand potency and alter tissue fitness by accumulating diverse epigenetic memories. *Science*, 2021, 374(6571): eabh2444.
- [18] Zhao X, Garcia J Q, Tong K, et al. Polarized endosome dynamics engage cytoplasmic Par-3 that recruits dynein during asymmetric cell division. *Science Advances*, 2021, 7(24): eabg1244.
- [19] Wang L, Li J, Zhou H, et al. A novel lncRNA Discn fine-tunes replication protein A (RPA) availability to promote genomic stability. *Nature communications*, 2021, 12(1): 1-15.
- [20] Nashchekin D, Busby L, Jakobs M, et al. Symmetry breaking in the female germline cyst. *Science*, 2021, 374 (6569): 874-879.
- [21] Zhao J, Lu P, Wan C, et al. Cell-fate transition and determination analysis of mouse male germ cells throughout development. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 6839.
- [22] Regev A, Teichmann S A, Lander E S, et al. The human cell atlas. *eLife*, 2017, 6: e27041.
- [23] Quinn J J, Jones M G, Okimoto R A, et al. Single-cell lineages reveal the rates, routes, and drivers of metastasis in cancer xenografts. *Science*, 2021, 371(6532): eabc1944.
- [24] Chow K H K, Budde M W, Granados A A, et al. Imaging cell lineage with a synthetic digital recording system. *Science*, 2021, 372(6538): eabb3099.
- [25] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006, 126(4): 663-676.
- [26] de Soysa T Y, Ranade S S, Okawa S, et al. Single-cell analysis of cardiogenesis reveals basis for organ-level developmental defects. *Nature*, 2019, 572:120-124.
- [27] 王欢. 日本京都大学利用人体诱导多能干细胞治疗帕金森. [2018-11-15]. <https://tech.huanqiu.com/article/9CaKrnKeRzv>.
Wang H. Treatment of Parkinson's disease with human induced pluripotent stem cells at Kyoto University, Japan. [2018-11-15]. <https://tech.huanqiu.com/article/9CaKrnKeRzv>.
- [28] Hou C Y. Clinical trial underway for a natural killer cell therapy. [2019-05-07]. <https://www.the-scientist.com/news-opinion/clinical-trial-underway-for-a-natural-killer-cell-therapy-65845>.
- [29] Kasper D M, Hintzen J, Wu Y Y, et al. The N-glycome regulates the endothelial-to-hematopoietic transition. *Science (New York)*, 2020, 370(6521): 1186-1191.
- [30] Colomb F, Giron L B, Kuri-Cervantes L, et al. Sialyl-LewisX glycoantigen is enriched on cells with persistent HIV transcription during therapy. *Cell Reports*, 2020, 32(5): 107991.
- [31] Bao E L, Nandakumar S K, Liao X, et al. Inherited myeloproliferative neoplasm risk affects haematopoietic stem cells. *Nature*, 2020, 586(7831): 769-775.
- [32] Ivanovs A, Rybtsov S, Anderson R A, et al. Vast self-renewal potential of human AGM region HSCs dramatically declines in the umbilical cord blood. *Stem Cell Reports*, 2020, 15(4): 811-816.

- [33] Min H, Xu L, Parrott R, et al. Mesenchymal stromal cells reprogram monocytes and macrophages with processing bodies. *Stem Cells*, 2020, 39(1) : 115-128.
- [34] Shen B, Tasdogan A, Ubellacker J M , et al. A mechanosensitive peri-arteriolar niche for osteogenesis and lymphopoiesis. *Nature*, 591, 438-444.
- [35] Heyde A, Rohde D, McAlpine C S, et al. Increased stem cell proliferation in atherosclerosis accelerates clonal hematopoiesis. *Cell*, 2021, 184(5) : 1348-1361.
- [36] Yu L, Wei Y, Duan J, et al. Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells. *Nature*, 2021, 591 (7851) : 620-626.
- [37] Manian K V, Galloway C A, Dalvi S, et al. 3D iPSC modeling of the retinal pigment epithelium-choriocapillaris complex identifies factors involved in the pathology of macular degeneration. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(5) : 978.
- [38] L? hmussaar K, Oka R, Espejo Valle-Inclan J, et al. Patient-derived organoids model cervical tissue dynamics and viral oncogenesis in cervical cancer. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(8) : 1380-1396.
- [39] Huang L, Desai R, Conrad D N, et al. Commitment and oncogene-induced plasticity of human stem cell-derived pancreatic acinar and ductal organoids. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(6) : 1090-1104.
- [40] Xu P F, Borges R M, Fillatre J, et al. Construction of a mammalian embryo model from stem cells organized by a morphogen signalling centre. *Nature Communications*, 2021, 12 : 3277.
- [41] Hofbauer P, Jahnel S M, Papai N, et al. Cardioids reveal self-organizing principles of human cardiogenesis. *Cell*, 2021, 184 (12) : 3299-3317. e22.
- [42] Gabriel E, Albanna W, Pasquini G, et al. Human brain organoids assemble functionally integrated bilateral optic vesicles. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(10) : 1740-1757. e8.
- [43] Yoshino T, Suzuki T, Nagamatsu G, et al. Generation of ovarian follicles from mouse pluripotent stem cells. *Science*, 2021, 373 (6552) : eabe0237.
- [44] Noor N, Shapira A, Edri R, et al. 3D printing of personalized thick and perfusable cardiac patches and hearts. *Advanced Science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)*, 2019, 6 (11) : 1900344.
- [45] Wang D S, Wang J Q, Bai L Y, et al. Long-term expansion of pancreatic islet organoids from resident procr + progenitors. *Cell*, 2020, 180(6) : 1198-1211. e19.
- [46] 综合开发研究院. 国际再生医学产业现状及展望. [2020-02-19]. https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_5566835. Comprehensive Development Research Institute.
- Current situation and Prospect of international regenerative medicine industry. [2020-02-19]. https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_5566835.
- [47] Han X P, Wang R Y, Zhou Y C, et al. Mapping the mouse cell atlas by microwell-seq. *Cell*, 2018, 172(5) : 1091-1107. e17.
- [48] Peng G, Suo S, Cui G, et al. Molecular architecture of lineage allocation and tissue organization in early mouse embryo. *Nature*, 2019, 572 (7770) : 528-532.
- [49] Zhong S , Zhang S , Fan X , et al. A single-cell RNA-seq survey of the developmental landscape of the human prefrontal cortex. *Nature*, 2018, 555(7697) ;524.
- [50] Zhao H, Huang X, Liu Z, et al. Pre-existing beta cells but not progenitors contribute to new beta cells in the adult pancreas. *Nature Metabolism*, 2021, 3 (3) : 352-365.
- [51] Cui T T, Jiang L Y, Li T D, et al. Derivation of mouse haploid trophoblast stem cells. *Cell Reports*, 2019, 26 (2) : 407-414. e5.
- [52] Li W P, Yang L G, He Q, et al. A homeostatic Arid1a-dependent permissive chromatin state licenses hepatocyte responsiveness to liver-injury-associated YAP signaling. *Cell Stem Cell*, 2019, 25(1) : 54-68. e5.
- [53] Zhang K, Zhang L D, Liu W M, et al. In vitro expansion of primary human hepatocytes with efficient liver repopulation capacity. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(6) : 806-819. e4.
- [54] Deng X, Zhang X, Li W P, et al. Chronic liver injury induces conversion of biliary epithelial cells into hepatocytes. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(1) : 114-122. e3.
- [55] Hu W X, Qiu B L, Guan W Q, et al. Direct conversion of normal and Alzheimer's disease human fibroblasts into neuronal cells by small molecules. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(2) : 204-212.
- [56] Zhao T, Fu Y, Zhu J L, et al. Single-cell RNA-seq reveals dynamic early embryonic-like programs during chemical reprogramming. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(1) : 31-45. e7.
- [57] Wang L, Zhang P P, Wei Y L, et al. A blood flow-dependent klf2a-NO signaling cascade is required for stabilization of hematopoietic stem cell programming in zebrafish embryos. *Blood*, 2011, 118(15) : 4102-4110.
- [58] Tao T T, Wang Y Q, Chen W W, et al. Engineering human islet organoids from iPSCs using an organ-on-chip platform. *Lab on a Chip*, 2019, 19(6) : 948-958.
- [59] Chen J, Liu H, Liu J, et al. H3K9 methylation is a barrier during somatic cell reprogramming into iPSCs. *Nature Genetics*, 2013, 45(1) ;34-42.
- [60] Cao S T, Yu S Y, Li D W, et al. Chromatin accessibility dynamics during chemical induction of pluripotency. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(4) : 529-542. e5.
- [61] Zhao J , Wang M , Chang L , et al. RYBP/YAF2-PRC1

- complexes and histone H1-dependent chromatin compaction mediate propagation of H2AK119ub1 during cell division. *Nature Cell Biology*, 2020, 22(4):439-452.
- [62] 郭琳, 陈捷凯, 裴端卿. 维生素C与表观遗传调控. *科学通报*, 2014, 59(S2): 2833-2839.
- Guo L, Chen J K, Pei D Q. Vitamin C and epigenetic regulation. *Chinese Science Bulletin*, 2014, 59(S2): 2833-2839.
- [63] Zhu H F, Xie W X, Xu D C, et al. DNA demethylase ROS1 negatively regulates the imprinting of DOGL4 and seed dormancy in *Arabidopsis thaliana*. *PNAS*, 2018, 115 (42): E9962-E9970.
- [64] Liu X, Sun H, Qi J, et al. Sequential introduction of reprogramming factors reveals a time-sensitive requirement for individual factors and a sequential EMT-MET mechanism for optimal reprogramming. *Nature Cell Biology*, 2013, 15 (7): 829-838.
- [65] Xu D C, Jin T J, Zhu H, et al. TBK1 suppresses RIPK1-driven apoptosis and inflammation during development and in aging. *Cell*, 2018, 174(6): 1477-1491.e19.
- [66] Yang H, Wang G, Sun H, et al. Species-dependent neuropathology in transgenic SOD1 pigs. *Cell Research*, 2014, 24(4):464-481.
- [67] Jiang Y Z, Cai Y Z, Zhang W, et al. Human cartilage-derived progenitor cells from committed chondrocytes for efficient cartilage repair and regeneration. *Stem Cells Translational Medicine*, 2016, 5(6): 733-744.
- [68] Xu L, Wang J, Liu Y L, et al. CRISPR-edited stem cells in a patient with HIV and acute lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2019, 381(13): 1240-1247.

The Development Trend of Stem Cell Technology and Regenerative Medicine

ZHENG Ying^{1,2} DENG Shi-bi¹ CHEN Fang^{1,2}

(1 Chengdu Documentation and Information Center, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610299, China)

(2 Department of Library, Information and Archives Management, School of Economics and Management, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract Since the 20th century, the field of stem cells and regenerative medicine has always been one of the hot frontiers in the international biomedical field. It plays an irreplaceable role in safeguarding human life and health, improving the quality of human life, and extending human life. Therefore, major technological countries such as the United States, European countries, Japan, and China have included the field in their national strategies for scientific research and industrial development, and have encouraged innovation and development in this field through special support, policy subsidies, and legislative guarantees. This article analyzes the international technology development strategy and research and development trends of stem cells and regenerative medicine in recent years, discovers the international strategic layout rules, reveals leading strengths and weaknesses of China, and try to provide relevant references for the development of China in the field.

Keywords Stem cells Regenerative medicine Science and technology strategy Science and technology development trend