



沈俊, 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)副研究员, 国家级青年人才计划入选者。2019年于北京协和医学院获医学博士学位, 长期从事造血再生与免疫治疗相关的基础及转化研究。近年来, 聚焦免疫细胞再生“效率低”与“功能差”两大核心瓶颈, 系统开展了“机制解析–技术革新–转化应用”一体化探索, 在提升免疫细胞再生效率的同时, 有效地增强了其功能活性, 为开发高效、低成本的“货架式”免疫细胞治疗方案提供了新思路与潜在策略。相关成果发表于*Cell Stem Cell*(封面文章)及*Sci Adv*等期刊; 申请/授权国家发明专利5项, 实现专利转化1项; 主持多项国家自然科学基金, 并作为骨干参与多项国家重点研发计划项目。

多能干细胞相关细胞药物的研究进展

李金泽^{1,2,3} 程涛^{1,2} 沈俊^{1,2*}

(¹中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 血液与健康全国重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津 300020; ²天津医学健康研究院, 天津 301600; ³天津医科大学基础医学院, 天津 300070)

摘要 自胚胎干细胞和诱导多能干细胞成功建立以来, 多能干细胞凭借其自我更新与多向分化潜能, 已成为再生医学研究的重要载体, 不仅极大深化了人们对细胞命运调控机制的认识, 也为多种难治性疾病的治疗带来了新的策略与希望。随着定向分化技术不断成熟, 人多能干细胞衍生的功能细胞(包括血细胞、心肌细胞、神经元及胰岛细胞等)已逐步以“活药物”的形式进入临床研究阶段, 并形成了多样化的药物研发管线。该综述系统梳理了目前已进入临床试验阶段的人多能干细胞衍生的细胞产品, 分析其产业化路径与临床进展, 总结代表性成果, 并对该领域的未来发展前景进行了展望, 以期科研探索与临床转化提供参考。

关键词 多能干细胞; 分化; 细胞治疗; 临床试验

Advances in Pluripotent Stem Cell-Based Cell Therapies

LI Jinze^{1,2,3}, CHENG Tao^{1,2}, SHEN Jun^{1,2*}

(¹State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China; ²Tianjin Institutes of Health Science, Tianjin 301600, China; ³School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract Since the successful establishment of embryonic stem cell and induced pluripotent stem cell lines, pluripotent stem cells have become an important platform in regenerative medicine due to their potential in self-renewal and multilineage differentiation. These cells have not only significantly advanced the understanding of

收稿日期: 2025-09-17

接受日期: 2025-10-23

国家自然科学基金(批准号: 82470230)和天津市青年科技人才项目(批准号: QN20230326)资助的课题

*通信作者。Tel: 022-23909465, E-mail: shenjun@ihcams.ac.cn

Received: September 17, 2025

Accepted: October 23, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82470230) and the Tianjin Young Scientific and Technological Talents Project (Grant No.QN20230326)

*Corresponding author. Tel: +86-22-23909465, E-mail: shenjun@ihcams.ac.cn

the mechanisms governing cell fate regulation but also provided new strategies and hope for the treatment of various refractory diseases. With the continuous maturation of directed differentiation technologies, functional cells derived from pluripotent stem cells, including blood cells, cardiomyocytes, neurons and pancreatic islet cells, have progressively entered the clinical research stage as “living drugs,” forming diverse drug development pipelines. This review systematically summarizes human pluripotent stem cell-derived cell products that have advanced to clinical trials, analyzes their industrialization pathways and clinical progress, highlights representative achievements, and offers perspectives on future developments in the field, aiming to provide valuable insights for both scientific exploration and clinical translation.

Keywords pluripotent stem cells; differentiation; cell therapy; clinical trials

人多能干细胞(human pluripotent stem cells, hPSCs)是一类具有自我更新能力和多向分化潜能的干细胞,能够分化为人体三个胚层所有细胞类型,主要包括人胚胎干细胞(human embryonic stem cells, hESCs)和人诱导多能干细胞(human induced pluripotent stem cells, hiPSCs)。hESCs源自早期胚泡,存在伦理争议;hiPSCs则通过重编程体细胞获得,在避免伦理问题的同时具备类似hESCs的多能性,为再生医学提供了更广阔的临床应用前景^[1]。

该领域研究发展历经两个关键性突破:1998年hESCs的成功建系,以及2006年iPSCs技术的成功建立^[2-3]。这两项突破极大地推动了多能干细胞在疾病建模、药物筛选和机制解析等方面的广泛应用,也为从重编程的角度深入理解疾病发生机制提供了全新视角与研究工具^[4]。此后,随着定向分化、基因编辑等关键技术的日益成熟,hPSCs的研究重点已逐渐从基础机制探索转向临床级细胞产品的开发。目前,多种基于hPSCs定向分化获得的功能细胞(如心肌细胞、神经元和胰岛 β 细胞)^[5-7]以及经工程化改造的嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)免疫细胞(如CAR-T细胞和CAR-NK细胞)^[8]已成为“活体药物”的重要来源,并在多项临床试验中展现出治疗潜力。本综述旨在系统梳理当前已获批进入临床试验阶段的hPSCs衍生细胞产品,分析其产业化路径与临床研究进展,总结代表性成果,并对该领域的未来发展方向进行展望,以期对相关科研工作与临床转化应用提供参考。

1 血液与免疫细胞治疗产品

尽管自体来源的CAR-T细胞疗法在复发/难治性血液系统肿瘤治疗中取得了突破性疗效,但其临床应用仍面临诸多挑战,包括个体化制备成本高昂、周期较长以及细胞功能状态存在异质性问题,影

响了产品的标准化与治疗可及性^[9]。为突破这些局限性,研究者正致力于开发基于hPSCs的通用型细胞治疗产品^[10]。目前,已有多种hPSCs衍生的NK细胞或T细胞产品获准进入临床试验(表1)。此外,iPSC衍生的巨噬细胞、树突状细胞等其他免疫细胞类型的研发也取得显著进展,进一步拓宽了hPSCs在肿瘤和自身免疫性疾病治疗中的应用前景^[11-12]。整体上,hPSCs来源的血液与免疫细胞产品有望推动细胞疗法从个体化模式向标准化、规模化的“现货型”药物转变,从而大幅提升治疗可及性。

1.1 NK细胞

iPSC来源的自然杀伤细胞(iPSC-derived NK cells, iPSC-NK)具备可大规模定向分化、易于基因编辑及免疫原性低等特点,因而被视为肿瘤免疫治疗领域的重要发展方向。该类细胞无需抗原呈递即可直接杀伤靶细胞,具有功能稳定、安全性高等优势,更适合规模化临床转化^[11]。目前,多项基于iPSC-NK的细胞产品已进入临床试验阶段,并且在血液系统恶性肿瘤治疗中展现出良好的治疗前景(表1)。

美国Fate Therapeutics公司是这一领域的先驱。该公司首款非基因编辑的iPSC-NK细胞产品FT500(NCT03841110)于2019年启动针对晚期实体瘤的I期试验,结果显示其具有良好的安全性^[13]。在此基础上,该公司开发了多款经基因修饰的iPSC-NK细胞产品,通过引入高亲和力CD16变体增强抗体依赖性细胞毒性,敲入IL-15RF以提升细胞体内持久性,并整合靶向性CAR分子,用于治疗实体瘤和血液肿瘤。例如,FT516(NCT04630769、NCT04363346)^[14-16]、FT596(NCT04555811)^[14]、FT538(NCT04714372)^[17-18]及FT576(NCT05182073)^[19]均在I期临床试验中显示出可接受的安全性,未出现剂量限制性毒性、移植物抗宿主病或严重神经毒性,且细胞因子释放综合征发生

表1 基于多能干细胞的中胚层细胞产品

Table 1 Mesodermal cell products derived from pluripotent stem cells

药物名称	药物类型	适应症	机构	临床编号	进展	区域	开展时间
Drug name	Drug type	Indication	Sponsor	Trial ID	Phase	Nation	Start date
FT500 ^[13]	iNK	advanced solid tumors	Fate	NCT03841110	I	US	2019
FT516 ^[14-16]	iNK	ovarian cancer	Fate	NCT04630769	I	US	2021
		COVID-19		NCT04363346	I		2020
FT576 ^[19]	iCAR-NK	MM	Fate	NCT05182073	I/II	US	2021
FT596 ^[14]	iCAR-NK	r/r B-NH, CLL	Fate	NCT04555811	I	US	2020
FT538 ^[17-18]	iNK	AML	Fate	NCT04714372	I	US	2021
FT522 ^[20]	iCAR-NK	BCL	Fate	NCT05950334	I	US	2024
FT536 ^[21]	iCAR-NK	ovarian-related cancers	Fate	NCT06342986	I	US	2024
CNTY-101 ^[22]	iCAR-NK	CD19-positive B-cell malignant	Century	NCT05336409	I	US	2022
ICAR-ILC / N101 ^[26]	iCAR-NK	ovarian clear cell carcinoma	National Cancer Center	jRCT2033200431	I	JP	2021
iPSC-NKT ^[40]	iNKT	head and neck cancer	Chiba University	jRCT2033200116	I	JP	2020
NCR300 ^[23]	iNK	MDS	Nuwacell	NCT06441084	I/II	CN	2023
QN-019a ^[24]	iCAR-NK	r/r B-NHL	QIHAN	NCT05379647	I	CN	2023
QN-023a ^[25]	iCAR-NK	r/r AML	QIHAN	NCT05601466	I	CN	2023
FT819 ^[28]	iCAR-T	B cell malignancies/SLE	Fate	NCT04629729	I	US	2024
FT825 ^[29]	iCAR-T	solid tumors	Fate	NCT06241456	I	US	2024
iPLAT1 ^[31]	hiPSC-platelet	thrombocytopenia, anemia	CiRA	jRCTa050190117	I	JP	2021
MEG-002 ^[32]	hiPSC-platelet	thrombocytopenia, anemia	Megakaryon Corporation	jRCT2053210068	I	JP	2021
hiPSC-Platelet ^[33]	hiPSC-platelet	thrombocytopenia, anemia	Children's Hospital of Shanghai	ChiCTR2400089728	I	CN	2025
AST-VAC2 ^[34-35]	hiPSC-DC	hTERT-positive NSCLC	Asterias	NCT03371485	I	UK	2018
ESCORT ^[37]	hESC-cardiac progenitors	HF	AP-HP	NCT02057900	I	FR	2013
hESC-CMs ^[39]	hESC-cardiomyocyte	chronic ischemic left ventricular dysfunction	Stanford University	NCT05068674	I	US	2022
HeartSheet ^[41]	hESC-cardiomyocyte	ischemic cardiomyopathy	Osaka University	jRCT2053190081	IIT	JP	2020
HS-001 ^[40]	hESC-cardiomyocyte	HF	Keio University	NCT04945018	I/II	JP	2022
BioVAT-HF ^[42]	hESC-cardiomyocyte	advanced HF	University Medical Center of Göttingen	NCT04396899	I/II	DE	2021
PSC-CL ^[40]	hiPSC-cardiac lineage	congenital heart disease	Heart Works Inc.	NCT05647213	I	US	2023
HICM-188 ^[43]	hiPSC-Cardiomyocyte	HF	HELP	NCT04982081	I	CN	2021
Cartilage ^[40]	hiPSC-chondrocytes	knee cartilage damage	Kyoto University Hospital	jRCTa050190104	I/II	JP	2020
MyoPAXon ^[44]	hiPSC-myoblast	DMD	Myogenica	NCT06692426	I	US	2025
ALF202 ^[45]	hiPSC-EPC	severe lower limb ischemia	Allife	NCT06359912	I	CN	2023
ALF201 ^[46]	hiPSC-EPC	AIS	Allife	CTR20253094	I	CN	2021
Fertilo ^[47]	hiPSC-OSC	ART	Gameto	NCT06858111	III	US	2025

COVID-19: 2019冠状病毒疾病; MM: 多发性骨髓瘤; B-NHL: B细胞非霍奇金淋巴瘤; CLL: 慢性淋巴细胞白血病; ML: 髓系白血病; BCL: B细胞淋巴瘤; MDS: 骨髓增生异常综合征; SLE: 系统性红斑狼疮; NSCLC: 非小细胞肺癌; hTERT: 人类端粒酶逆转录酶; HF: 心力衰竭; OSC: 卵巢支持细胞; ART: 辅助生殖技术; DMD: 杜氏肌营养不良症; AP-HP: 法国巴黎公立医院集团; CiRA: 日本京都大学iPSC研究所; AIS: 急性缺血性脑卒中; US: 美国; J P日本; CN: 中国; FR: 法国; DE: 德国。

COVID-19: coronavirus disease; MM: multiple myeloma; B-NHL: B-cell non hodgkin lymphoma; CLL: chronic lymphocytic leukemia; ML: myeloid leukemia; BCL: B-cell lymphoma; MDS: myelodysplastic syndrome; SLE: systemic lupus erythematosus; NSCLC: non small cell lung cancer; hTERT: human telomerase reverse transcriptase; HF: heart failure; OSC: ovarian sertoli cells; ART: assisted reproductive technology; DMD: Duchenne muscular dystrophy; AP-HP: Paris Public Hospital Group, France; CiRA : Center for iPS Cell Research and Application; AIS: acute ischemic strokeais; US: United States; JP: Japan; CN: China; FR: France; DE: Germany.

率较低。FT516和FT596治疗数据显示,部分患者达到完全缓解,缓解率为30%~50%^[14]。其后继产品不仅有治疗B细胞淋巴瘤的FT522(NCT05950334)^[20],还有将适应症进一步扩展至卵巢癌、输卵管癌以及原发性腹膜癌的FT536(NCT06342986)^[21]。

另一家美国公司Century Therapeutics开发的CNTY-101(NCT05336409)是一种靶向CD19的iPSC来源CAR-NK细胞产品,其特别之处在于进行了多处低免疫原性基因编辑,包括敲除MHC I/II类分子、过表达HLA-E,并集成安全开关系统^[22]。2024年6月公布的早期数据显示,在12例复发/难治性B细胞恶性肿瘤患者中,不同剂量水平的CNTY-101均表现出良好安全性,完全缓解率可达30%~60%^[22]。

国内也有多款iPSC-NK产品进入临床试验阶段,其中中盛溯源生物科技有限公司的“NCR300注射液”是我国首个获得临床试验批准的iPSC-NK产品^[23]。该产品拟用于治疗骨髓增生异常综合征及预防异基因造血干细胞移植后急性髓系白血病复发,其新增适应症临床试验申请于2023年8月获国家药品监督管理局受理,并已启动I/II期临床试验(NCT06441084)^[23]。此外,杭州启函生物科技有限公司开发的“多位点”基因编辑iPSC-CAR-NK产品QN-019a^[24]和QN-023a^[25]也分别进入临床阶段,适应症包括CD19阳性复发难治性侵袭性B细胞非霍奇金淋巴瘤和复发/难治性急性髓系白血病。

然而,在实体瘤领域,iPSC-NK疗法的发展仍面临挑战。Fate公司的FT500、FT516和FT538虽曾用于实体瘤试验^[13-14,17],但公开疗效数据有限。日本国立癌症中心(National Cancer Center, NCC)开发的靶向GPC3的iPSC-NK产品ICAR-ILC/N101(jRCT2033200431)用于晚期卵巢癌治疗,相关临床试验仍在进行中^[26]。

综上,iPSC-NK细胞疗法在血液肿瘤中初步显示出良好的安全性和临床响应,其通用型、可多基因编辑的特性为肿瘤免疫治疗提供了新方向。然而,其在实体瘤中的应用及长期疗效仍有待更多数据支持。未来需进一步优化靶向策略、改善肿瘤微环境适应性,并推进大规模临床试验验证其潜力。

1.2 T细胞

hPSCs来源的T细胞产品在开发过程中面临诸多挑战。一方面,体外分化过程需模拟胸腺中的阳性选择与阴性选择过程;另一方面,构建可规模化生产的培养系统目前仍存在技术瓶颈^[27]。尽管如此,随着多

项研究持续推动,此类产品已逐步进入临床研究阶段,尤其在CAR-T细胞领域取了积极进展(表1)。

美国Fate Therapeutics公司开发的FT819是一款具有代表性的iPSC来源的CAR-T细胞产品^[28]。该产品通过将靶向CD19的CAR结构整合至T细胞受体 α 恒定区基因座,实现了内源性TCR的敲除,从而理论上降低了移植物抗宿主病的风险^[28]。针对复发/难治性B细胞淋巴瘤患者的临床试验(NCT04629729)显示,在输注0.9~3.6亿细胞剂量范围内,FT819表现出良好的安全性,并有部分患者达到完全缓解^[28]。此外,该公司还开发了经7处基因修饰的T细胞产品FT825,目前已进入针对实体瘤的临床研究阶段^[29]。

总体而言,hPSCs来源的现货CAR-T细胞产品相比传统自体CAR-T细胞具有生产成本低、可及性高的优势,有望推动CAR-T细胞治疗的广泛应用。目前在血液系统恶性肿瘤中开展的早期临床试验显示,这类产品安全性良好,并已初步呈现疗效趋势,尽管其在效力与持久性方面尚不及自体来源产品。未来的研究重点包括通过基因编辑技术进一步增强产品功能、延长体内持续时间,并拓展其在实体瘤治疗中的应用。

1.3 血小板

血小板输注是治疗因造血系统疾病、肿瘤化疗等所致血小板减少症的重要支持疗法。目前临床血小板制品完全依赖志愿者捐献,不仅供应不稳定、存在病原体污染风险,而且对于人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)抗体致敏而产生输注耐受的患者而言,获得匹配血小板尤为困难^[30]。应用iPSC技术规模化制备“现货型”血小板制品,已成为解决上述临床需求的前沿策略^[30]。尽管体外规模化生产达到临床所需剂量(通常每例患者需输注超过1 000亿个血小板)仍面临技术挑战,但该领域已在临床转化方面取得显著进展,并开展了多项具有里程碑意义的临床试验(表1)。

日本研究团队在此领域进行了最早的临床探索。2019年5月,日本京都大学iPSC研究所(Center for iPS Cell Research and Application, CiRA)的ETO团队^[31]启动了一项名为iPLAT1(jRCTa050190117)的I期临床试验,旨在评估自体iPSC来源血小板输注在一位存在血小板输注耐受的再生障碍性贫血患者中的安全性。经过为期20个月的观察,结果显示安全性良好,未报告严重不良事件,但临床疗效并未得到显著提升^[31]。在此基础之上,产业界开始加速异体通用型

iPSC衍生血小板产品的开发。2021年8月,日本企业Megakaryon Corporation与京都大学(Kyoto University)合作,基于HLA纯合型iPSC细胞库,开发了异体iPSC衍生血小板产品MEG-002(jRCT2053210068)^[32]。该产品通过匹配常见HLA单倍型以降低免疫排斥风险,有望适用于更广泛的患者群体^[32]。初步输注结果显示患者生命体征和实验室指标稳定,但该试验中途终止,未能完成后续的扩展与有效性验证^[32]。

与日本侧重于HLA匹配的策略不同,中国的研发路径实现了技术路线的创新性突破,跳出了HLA配型的限制。研究者采用健康供体来源的iPSC,通过技术手段生产出了真正意义上的“通用型”血小板产品,极大提高了产品的可及性和应用便利性。2025年9月,上海儿童医学中心成功完成了全球首例“同种异体iPSC来源血小板”的临床输注(ChiCTR2400089728)^[33]。该研究共计为3例患者顺利实施了治疗,标志着中国在iPSC血小板临床转化领域取得了重大进步,也为全球范围内实现iPSC来源血液制品的规模化、异体化应用提供了坚实的实践依据。

综上所述,iPSC来源血小板的临床研究已从概念验证步入初步实践阶段。早期的临床试验初步证实了其安全性,而未来的发展将集中于优化大规模生产体系、进一步验证其在不同患者群体中的有效性与长期安全性,以及探索真正无需配型的通用型血小板产品的临床应用前景。

1.4 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cell, DC)作为抗原呈递细胞,在激活T细胞介导的抗肿瘤免疫应答中发挥核心作用。使用hPSCs来源的DC疫苗的优势在于可实现标准化、大规模生产,并提供质量稳定的同种异体细胞产品^[11]。

目前,首个进入临床研究阶段的、基于hESC分化的同种异体DC疫苗产品是AST-VAC2^[34](表1)。该产品由Asterias Biotherapeutics公司(前身为Geron公司)与英国癌症研究所(The Institute of Cancer Research, ICR)共同开发,其设计理念是通过负载人端粒逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)抗原,激活机体免疫系统以攻击广泛表达hTERT的肿瘤细胞^[34]。2018年5月,AST-VAC2启动了针对晚期非小细胞肺癌的临床试验(NCT03371485),旨在评估其安全性与免疫原性。该研究采用每周一次皮下注射 1×10^7 个活细胞,连续给药6周的方案。结果显示,2例患者在多个时间点表

现出持久的hTERT特异性免疫反应,另有2例患者仅在单一时间点出现应答,其余4例患者未检出明显免疫反应^[35]。随访数据显示,5例患者疾病达到稳定状态,3例患者出现肿瘤进展;该人群的两年生存率为37%,在缺乏其他有效治疗手段的情况下,该数据略高于预期^[35]。尽管AST-VAC2在此项初步研究后未进一步推进后续临床试验,但作为首项基于hESC来源DC疫苗的人体研究,其临床可行性得到初步验证,为后续hPSCs衍生的DC免疫治疗策略奠定了重要基础。该研究也提示,未来需进一步优化抗原递呈策略、改进DC活化状态以及合理组合免疫佐剂,从而增强治疗性免疫应答的强度与持久性。

2 心肌细胞治疗产品

hPSCs分化的心肌细胞移植为终末期心力衰竭患者,尤其是射血分数降低型心力衰竭和缺血性心肌病患者,提供了一种新的治疗策略^[36]。2013年法国MENASCHÉ团队^[37-38]将hESC分化的心肌祖细胞制成细胞片产品ESCORT,并将其与冠状动脉旁路移植术联合应用于心力衰竭患者的治疗(NCT02057900),结果显示多数患者心功能改善(表1)。美国WU团队^[39]还成功获得了成熟的hESC来源心肌细胞(hESC-derived cardiomyocytes, hESC-CMs),并在动物模型中验证了其促进心功能恢复的作用。基于该研究,hESC-CMs针对慢性缺血性左心室功能障碍的临床试验于2022年启动(NCT05068674)^[40](表1)。

在iPSC研究领域,日本SAWA团队^[41]开发出临床级iPSC来源心肌细胞系,并进一步研制出可自主搏动的iPSC心肌细胞片产品HeartSheet。该产品于2020年启动了一项由研究者发起的临床试验,将其植入患者心脏受损区域进行治疗^[41](表1)。结果显示,超过50%的患者左心室射血分数显著提高,临床症状明显缓解,运动耐量改善,且无严重不良事件发生^[41]。2025年4月,Cuorips公司向日本药品医疗器械综合机构(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)提交了HeartSheet的上市申请,使得该产品有望成为全球首个获批上市的iPSC再生医学产品。德国哥廷根大学(University of Göttingen)基于iPSC技术开发的工程化心肌组织贴片产品BioVAT-HF(NCT04396899)已于2025年进入I/II期临床试验阶段^[42]。研究团队采用自主研发的微创手

术将该贴片固定在心脏表面,并配合临床级免疫抑制策略以降低排异风险,前期已在猕猴模型中验证了该治疗方案的安全性与可行性^[42]。

此外,日本庆应义塾大学(Keio University)开发的HS-001心肌球体(NCT04945018)^[40]以及美国HeartWorks公司的自体iPSC来源心脏谱系细胞(NCT05647213)^[40]均处于临床研究阶段,初步结果显示安全性良好(表1)。在国内,南京艾尔普再生医学科技有限公司开发的iPSC来源心肌细胞注射液HICM-188已于2021年启动临床试验(NCT04982081),初步数据显示接受移植的患者心脏功能稳定、安全性良好,且心脏功能在4年的随访时间内持续提高^[43](表1)。

综上,hPSCs衍生心肌细胞疗法为心力衰竭治疗开辟了新途径。从早期hESC-CMs的初步探索,到iPSC产品如HeartSheet等在临床应用中取得重要突破,多项研究已初步验证了该疗法在安全性及疗效方面的潜力。未来,仍需进一步优化细胞产品的成熟度、递送方式及免疫相容性策略,以推动其更快走向临床常规应用。

3 神经细胞治疗产品

3.1 多巴胺能前体细胞

hPSCs具有在体外分化为多巴胺能神经元的潜力,为帕金森病(Parkinson's disease, PD)的细胞替代疗法提供了稳定的细胞来源,也为该疾病的治疗研究开辟了新方向^[48]。目前,全球多项临床试验正致力于推动hPSCs来源的多巴胺能神经元应用于PD治疗。2017年,中国启动了首项hESC来源的多巴胺能前体细胞移植治疗PD的I/II期临床试验(NCT03119636),标志着该领域正式迈入临床探索阶段^[49](表2)。2018年,日本CiRA的TAKAHASHI团队^[50]开展了全球首项基于iPSC的多巴胺能前体细胞产品Raguneprocet的临床试验(jRCT2090220384)。该试验采用HLA单倍型匹配的异体iPSC系,并利用跨膜丝氨酸蛋白酶Corin进行标记分选,以获取高纯度的中脑多巴胺能神经元前体细胞。初步结果显示,该疗法安全性良好,并可一定程度改善患者症状^[50](表2)。2021年,美国BlueRock Therapeutics公司基于STUDER团队^[51]建立的高效多巴胺能前体细胞分化体系,启动了hESC来源产品Bemdaneprocet(亦称BRT-DA01)的I期临床试验(NCT04802733)(表2)。最新数据显示,高剂量组患者

在移植Bemdaneprocet 18~24个月后,运动症状改善^[51]。该公司已于2025年上半年启动III期全球多中心临床试验(NCT06944522)^[52],该产品有望成为首个进入上市阶段的hPSCs来源PD细胞疗法。

近年来,多项基于多巴胺能前体细胞分化的PD治疗试验也在全球范围内陆续开展。韩国S. Biomedics生物技术公司开发的A9-DPC(NCT05887466)^[40,53]于2025年10月公布临床数据:12名重度PD患者在免疫抑制方案下接受了双侧壳核移植治疗,治疗具有良好的安全性,未观察到剂量限制性毒性或移植相关的不良事件,同时患者的运动功能也得到了显著改善^[53]。此外,瑞典PARMAR团队^[40]开发的STEM-PD(NCT05635409),中国睿健医药科技有限公司的化学诱导iPSC分化产品NouvNeu001(NCT06167681、NCT07028632)等,均在积极推进相关临床试验^[54](表2)。这些研究多采用16~28天的体外分化方案获得多巴胺能前体细胞,并通过立体定向移植至患者纹状体,术后常辅以免疫抑制治疗^[54]。2017年,美国麦克莱恩医院(McLean Hospital)完成了首例自体iPSC来源多巴胺能前体细胞移植治疗,并于2023年获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准扩大研究(NCT06687837)^[40](表2)。其他在研产品还包括美国Aspen Neuroscience公司的个体化iPSC产品ANPD001(NCT06344026)^[40],以及中国多家企业开发的候选产品,如上海跃赛生物科技有限公司的UX-DA001(NCT06778265)^[55]、士泽生物医药有限公司的XS-411(CTR20252959)^[56]和中盛溯源生物科技有限公司的NCR201(NCT06978920)^[57]等(表2)。

综上所述,基于hPSCs衍生多巴胺能前体细胞的PD治疗策略正逐步从概念验证和临床前研究阶段向临床应用转化,标志着细胞替代疗法在神经退行性疾病治疗领域取得重要突破。当前全球范围内有十余项相关临床试验正在进行,异体与自体疗法并行推进,细胞制备工艺、分化纯度及移植方案也在持续优化。未来2~3年,随着多项II/III期临床数据的陆续公布,干细胞疗法有望为PD患者提供一种从病理机制层面恢复神经功能的新型治疗策略。

3.2 星形胶质细胞

星形胶质细胞作为中枢神经系统中分布最广泛的胶质细胞,不仅为神经元提供结构及代谢支持,还参与维持离子稳态、构成血脑屏障以及调节突触功能等多种关键生理过程。近年来,基于hPSCs的细

胞治疗为神经系统疾病的治疗提供了新的思路,其中hPSCs来源的星形胶质细胞在替代受损神经细胞及改善神经微环境方面展现出潜力^[58]。

以hESC来源的星形胶质细胞(hESC-derived astrocytes, hESC-AS)为例,其在肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的治疗中已进入临床探索阶段。2018年,以色列生物公司Kadimastem建立了符合药品生产质量管理规范(good manufacturing practice of medical products, GMP)的hESC-AS制备工艺^[59]。在临床前研究中,将hESC-AS通过枕大池或腰椎穿刺移植至ALS模型小鼠的脑脊液中,可显著延缓疾病进展并改善运动功能,且在免疫缺陷型NSG小鼠中展现出良好的安全性^[59]。基于此,Kadimastem于2018年10月启动了AstroRx[®](一种异体hESC-AS疗法)的I/IIa期临床试验(NCT03482050),通过腰椎穿刺将细胞输入患者脑脊液中^[60](表2)。2023年公布的研究数据显示,该治疗未发生细胞相关不良事件,6个月内随访的核磁共振检查未见肿瘤征象,且在治疗后3个月内,患者ALS功能评定量表修订版(ALSFRS-R)评分的下降速率显著减缓^[60],提示该疗法可能具有延缓疾病进展的作用。

尽管目前hPSCs来源的星形胶质细胞在临床转化中应用尚不广泛,但其良好的安全性已得到初步验证。随着对星形胶质细胞在神经保护及免疫调节等方面功能机制的深入解析,hPSCs衍生星形胶质细胞治疗策略有望拓展至更多神经系统疾病,为神经退行性疾病及损伤修复提供新的治疗选择。

3.3 少突胶质前体细胞

hPSCs来源的少突胶质前体细胞替代疗法在脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)治疗研究中显示出良好的应用前景。SCI多由脊柱骨折或脱位引发,常导致患者出现运动及自主神经功能障碍,目前仍缺乏有效治疗手段。少突胶质细胞作为神经系统中重要的支持细胞,不仅具有支持和维护神经元的作用,还能产生髓鞘以保护神经纤维,在神经再生与损伤修复过程中发挥关键作用。

美国Geron Corporation公司开发的少突胶质前体细胞产品GRN-OPC1是全球首个进入临床试验的hPSCs衍生药物,于2010年获美国FDA批准,用于治疗胸段脊髓损伤(NCT01217008)。该产品旨在通过促进髓鞘再生、分泌神经营养因子及促进血管生成以修复受损组织^[61](表2)。初步临床数据显示其安

全性良好,未报告严重不良事件或畸胎瘤形成,但患者神经功能未见显著改善,可能与初始剂量较低有关^[61]。此后,该项目由Astellas Pharma(后更名为Lineage Cell Therapeutics)公司承接,产品更名为AST-OPC1(现称LCTOPC1),并被推进用于颈段脊髓损伤的I/IIa期剂量递增试验(NCT02302157)。结果显示,多数患者在移植后1年内,至少一侧身体恢复了一个及以上神经功能水平,部分患者甚至恢复两个及以上水平,进一步验证了该疗法的安全性;然而,由于样本量有限,神经功能改善与细胞治疗之间的因果关系仍需进一步验证^[61]。

总体而言,hPSCs来源的少突胶质前体细胞在SCI临床应用中表现出可接受的安全性,部分患者可见神经功能恢复的趋势。然而,现有临床试验规模较小且缺乏严格对照,功能改善是否确实归因于细胞移植仍需通过更大规模、设计严谨的研究进一步验证。

3.4 神经干/祖细胞

神经干/祖细胞具备一定的多能性,对脑组织的构建、修复以及自我更新具有重要作用。hPSCs来源的神经干/祖细胞在神经系统疾病治疗中展现出广泛的应用潜力,尤其在脑卒中、PD以及SCI等领域。

目前,国际上基于hPSCs的脑卒中治疗研究仍处于早期阶段。首个进入临床的hESC来源神经干细胞产品为斯坦福大学(Stanford University)STEINBERG团队^[62]开发的NR1,旨在改善慢性期脑卒中患者的运动功能缺损。该产品于2021年4月启动了一项I/IIa期临床试验(表2),采用剂量递增的脑内移植策略。术后一年随访数据显示,受试者在多项运动功能指标上均表现出显著改善^[62]。在PD治疗方面,澳大利亚国际干细胞公司(international stem cell corp, ISCO)于2015年启动了基于孤雌生殖干细胞衍生的神经干细胞产品ISC-hpNSC的临床试验(NCT02452723),但该机制以营养支持为主,而非直接细胞替代^[63](表2)。在SCI治疗领域,日本庆应义塾大学(Keio University)OKANO团队^[64]开发了一种iPSC来源神经干/祖细胞产品,用于治疗完全性颈/胸段脊髓损伤(jRCTa031190228)(表2)。初步临床结果显示,4例接受移植的患者安全性良好,部分患者出现运动功能改善,表现为有限自主运动或辅助下站立,且未观察到肿瘤形成^[64]。

3.5 神经前体细胞

神经前体细胞是一种介于神经干细胞与成熟

神经元及胶质细胞之间的过渡态细胞,具有一定增殖能力与分化潜能,可在特定条件下进一步分化为神经系统各类功能细胞。因此,基于hPSCs分化的神经前体细胞在多种神经系统疾病的细胞替代治疗中显示出广阔的应用前景,包括ALS、脑卒中及SCI等。

随着iPSC分化为神经前体细胞(iPSC-derived neural precursor cells, iNPCs)的技术日趋成熟,其作用机制也逐渐明确。研究表明,iNPCs不仅可通过激活环磷腺苷效应元件结合蛋白信号通路,上调脑源性神经营养因子和胶质细胞源性神经营养因子的表达,还能分泌抗炎因子如IL-10与TGF- β 等,有效抑制神经胶质细胞的过度活化,从而构建“保护-调节-重建”三重神经修复机制^[65]。以国内企业士泽生物医药有限公司开发的iNPC产品XS-228(登记号:CTR20252712)为例,该产品已于2025年7月进入I期临床试验,依托上述多重机制,致力于从多个层面延缓ALS的进展并改善患者运动功能^[66](表2)。

针对脑卒中治疗,霍德生物工程有限公司开发了异体iPSC来源前脑神经前体细胞产品hNPC01,专注于治疗缺血性脑卒中导致的偏瘫后遗症^[67](表2)。该产品移植后可分化为成熟神经元,参与受损神经环路重建,并通过分泌神经营养因子和microRNA促进内源性修复过程^[67]。其I期临床试验(NCT06299033)于2023年11月启动,截至2025年7月公布的1年随访数据显示,患者神经功能获得明显改善,初步证实该产品具有良好的安全性及潜在治疗效果^[67]。

针对SCI治疗,士泽生物医药有限公司开发的XS-228启动了针对亚急性期SCI的临床试验(CTR20252340),并于2025年7月完成首例患者移植,输注后患者的运动功能得到改善(表2)^[68]。国际上,韩国S. Biomedics生物公司开发的hESC来源神经前体细胞产品SB-SCI001,通过鞘内注射用于治疗颈段亚急性SCI(NCT04812431),目前仍处于早期临床研究阶段,尚未公布安全性与有效性数据^[40](表2)。

综合来看,基于hPSCs的神经前体细胞在临床转化方面已取得显著进展,尤其在中国的研发体系中更为成熟。多项临床前研究未发现毒性或致癌性风险,初步临床数据也进一步验证了其安全性,为未来更多神经系统疾病的细胞治疗策略积累了重要经验。

3.6 抑制性中间神经元

抑制性中间神经元作为神经系统中的关键调节元件,通过释放 γ -氨基丁酸等抑制性递质来维持

神经环路的兴奋与抑制平衡。该类神经元在多种神经系统疾病,尤其是在癫痫中出现功能异常,导致抑制性调控减弱,从而促使研究者致力于探索以细胞替代为核心的新型治疗策略。hPSCs具备自我更新与多向分化潜能,可在体外定向诱导为特定类型的抑制性中间神经元,为癫痫等疾病的治疗提供了稳定、可再生的细胞来源。

以美国加州大学(university of California) KRIEGSTEIN团队^[69]的研究为例,该团队建立了将hESC高效定向分化为抑制性 γ -氨基丁酸能神经元的技术体系。在临床前研究中,将此类神经元移植至海马区癫痫模型动物体内,可诱导长达9个月的癫痫发作显著缓解,验证了其治疗潜力^[69]。基于该成果,KRIEGSTEIN团队与Neurona Therapeutics公司^[69]合作,于2022年6月启动了hESC衍生抑制性中间神经元产品NRTX-1001的I/II期临床试验(NCT05135091),旨在评估其在药物难治性局灶性癫痫患者中的安全性与有效性(表2)。可见,hPSCs分化的抑制性中间神经元不仅为解析癫痫病理机制提供了新视角,更开辟了细胞替代治疗的可行路径。随着相关临床试验的推进与优化,这一策略有望为难治性癫痫等神经疾病带来突破性治疗选择。

4 胰岛细胞治疗产品

1型糖尿病(type 1 diabetes, T1DM)是一种由自身免疫介导的胰岛 β 细胞损伤所致的代谢性疾病,患者需终身依赖外源性胰岛素治疗。历史上,尸体胰岛移植的概念验证标志着细胞替代疗法实现重要突破,但其临床应用始终面临供体严重短缺和长期免疫抑制需求的限制^[70]。hPSCs具有自我更新和分化为功能性胰岛细胞的潜能,为开发“现货型”细胞疗法带来新机遇。目前,hPSCs来源的胰岛细胞已成为T1DM治疗研究的核心方向。

ViaCyte公司是该领域的先驱,于2014年启动了首项hESC衍生胰腺内胚层祖细胞封装疗法临床试验。其产品VC-01采用免疫隔离装置Encaptra以避免免疫抑制,但因装置内缺氧导致细胞存活率低,疗效未达预期^[71](表3)。其后推出的产品VC-02通过引入微孔结构以促进血管化,并联合免疫抑制剂治疗,但仍面临宿主纤维化及细胞存活率低的难题^[72](表3)。2022年,该公司进一步开发了第三代产品VCTX-210(NCT05210530),该产品结合基因编辑技术,在

表2 基于多能干细胞治疗神经系统疾病的细胞产品

Table 2 Cell products for neurological diseases based on pluripotent stem cell therapy

药物名称 Drug name	药物类型 Drug type	适应症 Indication	机构 Sponsor	临床编号 Trial ID	进展 Phase	区域 Nation	开展时间 Start date
Bemdaneprocel ^[51]	hESC-DA pro- genitors	PD	BlueRock	NCT04802733 NCT06944522	I III	US US	2021 2025
Raguneprocel ^[50]	hiPSC-DA progenitors	PD	Kyoto University Hospital	jRCT209022038	I/II	JP	2018
ISC-hpNSC ^[63]	hESC-NSC	PD	Cyto Pty Limited/ ISCO	NCT02452723	I	AU	2016
STEM-PD ^[40]	hESC-DA pro- genitors	PD	Cambridge Univer- sity	NCT05635409	I	UK	2022
DopaCell ^[40]	hESC-DA	PD	Royan Institute	IRCT20160704028786N2	I/II	IRAN	2025
CT1-DAP001 ^[40]	hiPSC-DA progenitors	PD	University of Cali- fornia	NCT06482268	I/II	US	2024
hiPSC-DA ^[40]	hiPSC-DA	PD	Brigham and Women's Hospital	NCT06422208	I/IIa	US	2024
ASPIRO ^[40]	hiPSC-DA progenitors	PD	Aspen Neuroscience	NCT06344026	I/IIa	US	2024
hiPSC-mDAP ^[40]	hiPSC-DA progenitors	PD	Massachusetts Gen- eral Hospital	NCT06687837	I	US	2025
A9-DPC ^[53]	hESC-DA pro- genitors	PD	S. Biomedics	NCT05887466	I	KOR	2023
ASZQ-003 ^[49]	hESC-DA pro- genitors	PD	CAMS&PUMC	NCT03119636	I/II	CN	2015
NouvNeu001 ^[54]	hiPSC-DA progenitors	Advanced PD	iRegene	NCT06167681 NCT07028632	I/II II	CN CN	2024 2025
UX-DA001 ^[55]	hiPSC-DA progenitors	PD	UniXell	NCT06778265	I	CN	2025
XS-411 ^[56]	hiPSC-DA progenitors	PD	XellSmart	CTR20252959	I	CN	2025
NCR201 ^[57]	hiPSC-DA progenitors	Early-onset PD	Nuwacell	NCT06978920	I	CN	2025
AstroRx ^[60]	hESC-AS	ALS	Kadimastem	NCT03482050	I/IIa	IL	2018
XS-228 ^[66,68]	hiPSC-NPC	ALS	XellSmart	CTR20252340 CTR20252712	I I	CN CN	2025 2025
NR1 ^[62]	hESC-NSC	Stroke	Stanford University	NCT04631406	I/IIa	US	2021
hNPC01 ^[67]	hiPSC-NPC	Hemiplegia	Hopstem	NCT06299033	I	CN	2023
GRN-OPC1 ^[61]	hESC-OPCs	Thoracic SCI	Geron	NCT01217008	I	US	2010
AST-OPC1 ^[61]	hESC-OPCs	Cervical SCI	Asterias	NCT02302157	I/IIa	US	2015
SB-SCI-001 ^[40]	hESC-PSA- NCAM+NPC	Subacute SCI	S. Biomedics	NCT04812431	I/IIa	KOR	2021
hiPSC-NS/PCs ^[64]	hiPSC-NSC	SCI	Keio University	jRCTa031190228	I	JP	2021
NRTX-1001 ^[69]	hESC-inhibitory interneurons	Epilepsy, MTLE	Neurona	NCT05135091	I/II	US	2022

DA: 多巴胺细胞; NSC: 神经干细胞; AS: 星形胶质细胞; NPC: 神经前体细胞; ALS: 肌萎缩侧索硬化症; SCI: 脊髓损伤; OPC: 少突胶质前体细胞; MTLE: 内侧颞叶癫痫; ISCO: 澳大利亚国际干细胞公司; CAMS&PUMC: 中国医学科学院北京协和医学院; MTLE: 颞叶内侧癫痫; US: 美国; JP: 日本; AU: 澳大利亚; UK: 英国; IRAN: 伊朗; KOR: 韩国; CN: 中国; IL: 以色列。

DA: dopamine cells; NSC: neural stem cells; AS: astrocytes; NPC: neural precursor cells; ALS: amyotrophic lateral sclerosis; SCI: spinal cord injury; OPC: oligodendrocyte precursor cell; MTLE: medial temporal lobe epilepsy; ISCO: international stem cell corporation; CAMS&PUMC: Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; MTLE: medial temporal lobe epilepsy US: United States; JP: Japan; AU: Australian; UK: United Kingdom; IRAN: Iran; KOR: Korea; CN: China; IL: Israel.

体外对免疫调节基因进行修饰,从而使细胞能够避免遭受免疫系统的攻击^[73](表3)。

Vertex Pharmaceuticals公司基于哈佛大学(Harvard university) MELTIN团队^[74-75]的技术,开发出未封装的成熟胰岛细胞产品 VX-880(表3)。该产品于2021年启动III期临床试验,结果显示所有12例接受目标剂量治疗的患者均出现胰岛细胞成功植入的证据,其中11例患者减少或完全停用了外源性胰岛素,3例更实现了胰岛素独立^[75]。为规避免疫抑制,Vertex还进一步开发了封装型产品 VX-264,但因未达临床终点已终止开发^[76](表3)。

中国在该领域也取得了重要进展。北京大学邓宏魁团队^[77]建立了化学重编程诱导多能干细胞(chemical reprogramming induces pluripotent stem cells, CiPSC)技术。该技术通过小分子组合高效诱导多能干细胞生成,并进一步将其分化为功能成熟的胰岛样细胞^[78]。该团队还创新性地采用“腹直肌前鞘注射”策略,有效促进了移植区域的血管化并维持了细胞功能^[79]。2023年,首例临床试验显示患者在移植后75天成功实现胰岛素独立,并保持血糖稳定达一年以上^[79]。基于该技术,杭州瑞普晨创科技有限公司开发了自体CiPSC衍生胰岛产品 RGB-5088,其2024年12月公布的I期临床数据表明患者已成功脱离胰岛素治疗,血糖达标率从43.18%提升至98%以上,糖化血红蛋白在1年内降至4.76%,充分验证了该治疗策略的临床可行性^[79](表3)。

总体而言,hPSCs衍生胰岛细胞产品有望推动T1DM治疗策略从传统的“胰岛素替代”向“功能治愈”转变。然而,目前hPSCs应用于T1DM治疗仍面临多项挑战,包括:细胞分化成熟度与功能稳定性不足、移植后的免疫排斥问题(需依赖免疫抑制或封装策略)、封装装置的生物相容性与血管化效率有限,以及长期致瘤风险的有效管控。未来研究应聚焦于开发高效基因编辑技术改造免疫豁免型细胞株、优化新型生物材料封装装置,并结合免疫调节策略,共同推进个体化与通用型细胞疗法的并行发展。

5 视网膜色素上皮细胞治疗产品

黄斑变性疾病常由视网膜色素上皮细胞(retinal pigmented epithelial cells, RPEs)功能障碍或缺失引起。RPEs作为光感受器细胞的关键支持层,其损失可导致光感受器退化及视力丧失。研究表明,移植

源自自体周边视网膜的健康RPEs可在一定程度上改善视力^[80]。为提高该疗法的可及性,多个研究团队致力于开发hPSC来源的RPEs产品,用于治疗年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)和Stargardt黄斑营养不良(Stargardt macular malnutrition, SMD)等视网膜退行性疾病。

hESC来源的RPEs(hESC-derived RPEs, hESC-RPE)是hESC应用领域中较早进入临床研究的方向之一。2011年,美国Astellas Pharma公司开发的hESC-RPE产品 MA09-hRPE针对AMD和SMD开展了I期临床试验(NCT01344993、NCT01469832),结果显示其安全性良好,部分患者视力显著改善,5年随访数据进一步证实了其良好的耐受性^[81](表4)。随着hESC-RPE的分化技术日益成熟,2014年研究者提出“细胞贴片”策略并在动物模型中验证其可行性^[82]。2015年后,多个hESC-RPE相关项目陆续推进。例如Lineage Cell Therapeutics与Genentech联合开发的RG6501(也称OpRegen),被用于治疗地理性萎缩型AMD,于2015年启动I/II期试验(NCT02286089)^[83],并于2023年进入II期研究(NCT05626114)^[40](表4)。同时,英国摩菲眼科医院(Moorfields Eye Hospital)(NCT01691261)、巴西圣保罗联邦大学(Federal university)(NCT02903576)、美国Regenerative Patch公司(NCT02590692)、美国Astellas Pharma公司(NCT03178149)、韩国抱川中文医科大学(CHA university)(NCT03305029)及法国巴黎高等科学技术与经济商业学院(Institut Supérieur de Technologie et d'Économie de Paris, ISTECH)(NCT03963154)等机构也开展了I期临床研究^[40](表4)。

日本在利用iPSC治疗眼科疾病领域较为领先。2013年,日本理化学研究所(RIKAGAKU KEN-kyusho/Institute of Physical and Chemical Research, RIKEN)完成了全球首例利用自体iPSC来源的RPEs片(iPSC-derived RPEs, iPSC-RPE)移植治疗渗出型AMD的临床试验(UMIN000011929),结果显示该治疗方法安全性良好,部分患者视力下降得到缓解^[84](表4)。2017年,神户眼科中心医院(Kobe Eye Center Hospital)开展了iPSC-RPE细胞悬液治疗湿性AMD的I期试验(UMIN000026003),5例患者术后视力有所改善^[85](表4)。随后,大阪大学、CiRA等多个机构相继开展了多项iPSC临床研究,覆盖角膜和视网膜多种疾病^[86-88]。2024年8月,Healios公

表3 基于多能干细胞的内胚层细胞产品

Table 3 Pluripotent stem cell-based endoderm-derived cell products

药物名称	药物类型	适应症	机构	临床编号	进展	区域	开展时间
Drug name	Drug type	Indication	Sponsor	Trial ID	Phase	Nation	Start date
VC-01 ^[71]	hESC-Pancreatic islet β cells	T1DM/T2DM	ViaCyte	NCT02239354	I/II	US	2014
VC-02 ^[72]	hESC-Pancreatic islet β cells	T1DM	ViaCyte	NCT03162926	I	US	2017
VCTX-210 ^[73]	hESC-Pancreatic islet β cells	T1DM	ViaCyte	NCT05210530	I	US	2022
VX-880 ^[74-75]	hESC-Pancreatic islet β cells	T1DM	Vertex	NCT04786262	III	US	2021
VX-264 ^[76]	hESC-Pancreatic islet β cells	T1DM	Vertex	NCT05791201	I/II	US	2023
RGB 5088 ^[78-79]	CiPSC-Pancreatic islet β cells	T1DM	REPROGENIX	NCT06731218	I	CN	2024
Hepato cytes ^[40]	hiPSC-hepatocytes	liver failure	CSU	ChiCTR2100052988	I	CN	2022
HAES ^[40]	hiPSC-hepatocytes	neonatal urea-cycle disorder	National Center for Child Health and Development	JMA-IIA00412	I/II	JP	2019

T1DM: 1型糖尿病; T2DM: 2型糖尿病; CSU: 中南大学; US: 美国; CN: 中国; JP: 日本。
T1DM: type 1 diabetes mellitus; T2DM: type 2 diabetes mellitus; CSU: Central South University; US: United States; CN: China; JP: Japan.

司与住友制药(Healios K.K)联合开发的HLCR011启动了一项旨在修复视网膜结构的I/II期临床试验(jRCT2073230077)^[89](表4)。

除日本外, 全球多个国家也在积极推动iPSC-RPE的临床转化应用。2020年, 美国国家眼科研究所开展了自体iPSC-RPE/PLGA贴片治疗干性AMD继发地图样萎缩的I/II期临床试验(NCT04339764)^[40]。2025年3月, 美国BlueRock Therapeutics公司与Bayer公司联合启动了OpCT 001(也称CLARICO)用于治疗遗传性视网膜变性的I/II期临床试验(NCT06789445)^[90](表4)。印度Eyestem公司于2024年报告, 其开发的iPSC来源Eyecyte RPE在首批6例AMD患者治疗中表现出良好的初步疗效, 其中部分患者在治疗后4~6个月内视力改善, 视网膜影像显示病变逆转的早期迹象^[40](表4)。

我国在该领域的临床研究起步较早。2015年, 中国科学院与陆军军医大学西南医院合作开展了hESC-RPE治疗SMD的I/II期临床试验, 试验进展顺利显示良好安全性, 并证明视网膜下移植hESC-RPE在早期SMD中安全且长期耐受^[91](表4)。中国医学科学院也针对干性AMD和视网膜色素变性开展多项hESC-RPE临床试验(NCT02755428、NCT03944239)^[92](表4)。2022年8月, 首都医科大学

与北京同仁医院联合发起一项使用iPSC-RPE治疗干性与湿性AMD的I期临床试验(NCT05445063), 旨在评估该疗法在难治性干性AMD患者中的安全性与有效性^[93](表4)。

总体而言, hESC-RPE与iPSC-RPE技术在多项临床研究中显示出良好安全性与初步疗效, 为AMD等疾病的治疗提供了新的治疗途径。当前, 全球多个研究团队致力于推动该类细胞产品的标准化、移植策略的优化及异体细胞治疗的相关研究。尽管在长期疗效的稳定性、免疫排斥反应的控制以及规模化生产等方面仍面临挑战, 但干细胞替代疗法无疑已成为视网膜退行性疾病领域中最具前景的治疗策略之一。

6 间充质干细胞治疗产品

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有多向分化潜力, 可分化为多种中胚层来源的细胞类型, 例如脂肪细胞、软骨细胞、骨细胞和肌细胞^[94]。相较于传统的MSCs, iPSC来源的MSCs(iPSC-derived MSCs, iMSCs)不仅增殖能力增强, 年龄相关的细胞变异性和异质性也显著降低^[94]。此外, 由于其突出的免疫调节与抑制功能, iMSCs在治疗以缺血和炎症为主要病理特征的多种疾病中展现出广阔的应用前景, 包括心肌梗死、下肢缺血、炎症性肠

表4 基于多能干细胞治疗眼科疾病细胞产品

Table 4 Cell products for ophthalmic diseases based on pluripotent stem cell therapy

药物名称 Drug name	药物类型 Drug type	适应症 Indication	机构 Sponsor	临床编号 Trial ID	进展 Phase	区域 Nation	开展时间 Start date
MA09-hRPE ^[81]	hESC-RPE	Dry AMD, SMD, Stargardt SMD	Astellas	NCT01344993	I/II	US	2011
				NCT01345006	I/II	US	2011
				NCT01469832	I/II	US	2021
RG6501(OpRegen) ^[83]	hESC-RPE	GA-dry AMD, dry AMD	Lineage Cell	NCT02286089	I/II	US	2015
				NCT05626114	IIa	US	2023
PF-05206388 ^[40]	hESC-RPE	Wet AMD	Moorfields Eye Hospital	NCT01691261	I	UK	2021
H9-RPE ^[40]	hESC-RPE	Wet/dry AMD, SMD	Federal Univer- sity	NCT02903576	I/II	BR	2015
CPCB-RPE1 ^[40]	hESC-RPE	Dry AMD	Regenerative Patch	NCT02590692	I/II	US	2016
SCNT-hES-RPE ^[40]	hESC-RPE	Dry AMD	CHAU	NCT03305029	I	KR	2016
ASP7317-RPE ^[40]	hESC-RPE	Dry AMD	Astellas	NCT03178149	I	US	2018
Patch ISTEM-01 ^[40]	hESC-RPE	RP	i-Stec	NCT03963154	I/II	FR	2019
iPSC-RPE-sheet ^[84]	hiPSC-RPE	Wet AMD	RIKEN	UMIN000011929	I/II	JP	2013
iPSC-RPE ^[85]	hiPSC-RPE	Wet AMD	Kobe Eye Cen- ter Hospital	UMIN000026003	I	JP	2017
iCEP ^[40]	hiPSC-RPE	LSCD	Osaka Univer- sity	UMIN000036539	I	JP	2019
Retinalorganoid sheets ^[87]	hiPSC-retinal photoreceptor	RP	CiRA	jRCTa050200027	I	JP	2020
aiPSC-RPE-CSt ^[86]	hiPSC-RPE	RPE impaired disease	VC Cell	jRCTa050210178	I/II	JP	2022
CLS-001 ^[88]	hiPSC-corneal endothelial cell	Bullous keratopa- thy	Keio University	jRCTa031210199	I	JP	2022
HLCR011 ^[89]	hiPSC-RPE	Retinal repair	Healios K.K	jRCT2073230077	I/II	JP	2024
RPE/PLGA ^[40]	hiPSC-RPE	Dry AMD	NIH/NEI	NCT04339764	I/II	US	2020
OpCT-001 ^[90]	hiPSC-photore- ceptors	Photoreceptor disease	BlueRock	NCT06789445	I/II	US	2025.3
Eyecyte-RPE ^[40]	hiPSC-RPE	AMD	Eyestem Re- search Pvt	NCT04982081	I/II	IN	2021
hESC-RPE ^[91]	hESC-RPE	AMD STGD1	Southwest Hos- pital	NCT02749734	I/II	CN	2015
hESC-RPE ^[92]	hESC-RPE	AMD RP	CAMS&PUMC	NCT02755428	I/II	CN	2018
				NCT03944239	I	CN	2020
iPSC-RPE ^[93]	hiPSC-RPE	Wet/dry AMD	CMU	NCT05445063	I	CN	2022

RPE: 视网膜色素上皮细胞; AMD: 年龄相关性黄斑变性; SMD: 老年性黄斑变性; GA: 地理性萎缩; ISTE: 巴黎高等科学技术与经济商业学院; RIKEN: 日本理化学研究所; CiRA: 日本iPS细胞研究与应用中心; NIH/NEI: 美国国家眼科研究所; RP: 视网膜色素变性; LSCD: 角膜缘干细胞缺乏症; STGD1: Stargardt病1型; CAMS&PUMC: 中国医学科学院北京协和医学院; CMU: 首都医科大学; US: 美国; UK: 英国; BR: 巴西; KR: 韩国; FR: 法国; JP: 日本; IN: 印度; CN: 中国; CHAU: 韩国抱川中文医科大学。

RPE: retinal pigment epithelial cells; AMD: age-related macular degeneration; SMD: age-related macular degeneration; GA: geographic atrophy; ISTE: Institut Supérieur de Technologie et d'Économie de Paris; RIKEN: Institute of Physical Chemistry, Japan; CiRA: Japan iPS Cell Research and Application Center; NIH/NEI: National Institute of Ophthalmology/National Eye Institute, US; RP: retinitis pigmentosa; LSCD: corneal limbal stem cell deficiency; STGD1: stargardt disease type 1; CAMS&PUMC: Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; CMU: Capital Medical University; US: United States; UK: United Kingdom; BR: Brasil; KR: Korea; FR: France; JP: Japan; IN: India; CN: China; CHAU: Baekjeong University of Chinese Medicine.

病和急性肺损伤等^[94]。

澳大利亚Cynata Therapeutics Limited公司凭借其专利技术Cymerus™平台, 致力于实现iMSCs的大

规模制备, 并已开发出多款相关产品。其主导产品CYP-001针对类固醇难治性急性移植物抗宿主病, 于2017年进入临床试验(NCT02923375), 研究期间未

表5 基于多能干细胞的MSC产品

Table 5 Pluripotent stem cell-based MSC products

药物名称 Drug name	药物类型 Drug type	适应症 Indication	机构 Sponsor	临床编号 Trial ID	进展 Phase	区域 Nation	开展时间 Start date
CYP-001 ^[95]	hiPSC-MSC	SR-aGvHD	Cynata	NCT02923375 NCT05643638	I II	AU AU	2017 2024
CYP-004 ^[96]	hiPSC-MSC	osteoarthritis	Cynata	ACTRN12620000870954	III	AU	2023.11
CYP-006TK ^[97]	hiPSC-MSC	DFU	Cynata	NCT05165628	I	AU	2022.4
IMS001 ^[40]	hESC-MSC	MS	ImStem	NCT04956744	I	US	2021.9
MR-MC-01 ^[40]	hESC-MSC	IC	Ulsan university	NCT04610359	I	KR	2020
MSC-like cells ^[40]	hESC-MSC	meniscus injury	TJU	NCT03839238	I	CN	2019
MSCLC TWPOI ^[40]	hESC-MSC	POI	CAMS&PUMC	NCT03877471	I	CN	2019
MSC ^[40]	hESC-MSC	asherman's syndrome	CAMS&PUMC	NCT04232592	I	CN	2020
CAS ^[40]	hESC-MSC	COVID-19	HUST	NCT04331613	I/II	CN	2020
NCR-100 ^[98]	hiPSC-MSC	KOA	Nuwacell	NCT07139431	I	CN	2025.5
NCR-101 ^[99]	hiPSC-MSC	ILD	Nuwacell	NCT06978920	I	CN	2025.8
NCR-102 ^[100]	hiPSC-MSC	SR-aGVHD	Nuwacell	NCT06941350	I/II	CN	2025.4

SR-aGvHD: 类固醇难治性急性移植物抗宿主疾病; DFU: 糖尿病足溃疡; IC: 间质性膀胱炎; POI: 原发性卵巢功能不全; KOA: 膝骨关节炎; ILD: 间质性肺病; AD: 特应性皮炎; RFE: 难治性局灶性癫痫; MS: 多发性硬化症; TJU: 同济大学; AU: 澳大利亚; US: 美国; KR: 韩国; CN: 中国; CAMS&PUMC: 中国医学科学院北京协和医学院; HUST: 华中科技大学。

SR-aGvHD: steroid refractory acute graft-versus-host disease; DFU: diabetes foot ulcer; IC: iinterstitial cystitis; POI: primary ovarian insufficiency; KOA: knee osteoarthritis; ILD: interstitial lung disease; AD: atopic dermatitis; RFE: refractory focal epilepsy; MS: multiple sclerosis; TJU: TongJi University; AU: Australia; US: United States; KR: Korea; CN: China; CAMS&PUMC: Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; HUST: Huazhong University of Science and Technology.

报告治疗相关严重不良事件^[95](表5)。其另一产品 CYP-004用于膝骨关节炎, 目前正在开展一项全球多中心III期随机对照试验(ACTRN12620000870954), 计划纳入321例患者, 是迄今规模最大的MSCs类细胞治疗临床试验^[96](表5)。此外, 用于糖尿病足溃疡的产品 CYP-006TK已于2024年9月完成I期试验(NCT05165628)(表5)。结果显示, 治疗组患者创面面积平均减少181 mm², 而对照组则增加355 mm²; 至24周时, 治疗组进一步减少261 mm², 对照组略有增加; 研究期间安全性良好, 支持推进后续临床开发^[97]。

除此之外, 多个国家也在积极推进该领域的研究。例如, 美国ImStem Biotechnology公司开发的hESC来源MSC产品IMS001, 在临床前研究中表现出免疫调节与血脑屏障修复潜能, 并于2021年启动用于多发性硬化症治疗的临床试验(NCT04956744)^[40](表5)。韩国蔚山大学(Ulsan university)开展的名为MR-MC-01的I期试验(NCT04610359), 针对间质性膀胱炎, 初步数据显示其安全有效, 为后续大规模临床试验奠定基础^[40](表5)。

我国在hESC-MSC的临床转化方面也已取

得显著进展。2019至2020年间, 多项I期试验陆续启动, 包括华中科技大学针对半月板损伤的研究(NCT03839238)、中国医学科学院针对卵巢功能不全的研究(NCT03877471)、同济大学针对宫腔粘连的研究(NCT04232592)及中国科学院针对重症COVID-19的研究(NCT04331613)^[40](表5)。在iMSCs领域, 中盛溯源生物科技有限公司于2025年上半年有三款新药进入临床研究阶段: NCR-100用于膝骨关节炎(NCT07139431), 是我国首个获批临床的iMSCs治疗产品^[98]; NCR-101为全球首个基因修饰iMSCs疗法, 用于治疗间质性肺病(NCT06978920)^[99], 已显示出初步疗效与良好耐受性; NCR-102用于激素难治性急性移植物抗宿主病(NCT06941350), 首例治疗未见明显不良反应, 进一步验证了iMSCs在该疾病领域的应用潜力^[100](表5)。

7 其他类型细胞治疗产品

除了前述类别, 多种其他类型的基于hPSCs衍生的细胞治疗产品在生殖医学、血管修复、肌肉及代谢性疾病等领域同样进展显著。在生殖医学

方面, Gameto公司基于ReproCell公司的StemRNA技术开发出Fertilo辅助生殖方案^[47]。该方案通过将iPSC来源的卵巢支持细胞与卵母细胞共培养,显著提高了卵母细胞成熟率(约70% vs 52%)和妊娠率(约44% vs 20%),同时大幅降低了激素用量,并将治疗周期缩短至2~3天^[47]。目前,该方案已在美国进入III期临床试验(NCT06858111)^[47](表1)。在血管修复领域,国健呈诺生物科技有限公司开发的iPSC来源内皮祖细胞药物ALF202(NCT06359912)^[45]和ALF201(CTR20253094)^[46]分别被用于治疗严重下肢缺血和急性缺血性脑卒中,I期临床试验正在进行中(表1)。此外,hPSCs在肌肉及代谢性疾病治疗中也取得多项进展。美国Myogen公司于2025年3月启动了iPSC来源肌肉祖细胞产品MyoPAXon治疗杜氏肌营养不良的临床试验(NCT06692426)^[44](表1);中南大学湘雅医院、日本国家儿童健康与发展中心(National Center of Child Health and Development, NCCHD)及京都大学(Kyoto University)也分别开展了基于hESC或iPSC的肝细胞及软骨细胞治疗相关疾病的临床研究,进一步显示出了hPSCs在组织修复和再生医学中的广泛应用潜力^[40](表3)。

8 总结与展望

近年来,全球hPSCs药物研发在监管支持、技术创新与临床转化方面取得显著进展。iPSC凭借其伦理适应性强、可规模化扩增等优势,逐步成为细胞药物的重要来源,在胰岛细胞、神经元、心肌细胞及血细胞等多个方向展现出应用潜力。总体而言,hPSCs衍生细胞产品正逐步推动细胞治疗从个体化向标准化、规模化方向发展,为多种难治性疾病提供了新的治疗策略。

展望未来,hPSCs临床转化研究仍面临多项挑战与发展机遇。一方面,需进一步优化细胞产品的成熟度、功能稳定性及安全性,如通过基因编辑技术增强细胞功能活性或实现免疫豁免,改进定向分化方案以获得更成熟的功能细胞,并建立更严格的质控标准以降低致瘤风险。另一方面,针对实体瘤治疗、异体移植免疫排斥、规模化生产工艺以及长期有效性验证等关键问题,仍需深入探索。此外,个体化治疗与通用型产品的并行发展、新型递送技术的开发以及与基因治疗、组织工程等领域的交叉融合,将共同推动下一代hPSCs疗法的创新。随着更多临床试验数据的积累和生产工艺的优化,hPSCs衍生

细胞产品有望为更广泛的患者群体提供安全、有效且可及的再生医学治疗选择,最终实现从基础研究到临床应用的全面突破。

参考文献 (References)

- [1] 沈俊, 王征宇, 程涛. 人多能干细胞来源可移植造血分化的研究进展[J]. 中华血液学杂志(SHEN J, WANG Z Y, CHENG T. Research progress on the differentiation of transplantable hematopoietic cells derived from human pluripotent stem cells [J]. Chin J Hematol, 2017, 38(3): 4.
- [2] THOMSON J A, ITSKOVITZ-ELDOR J, SHAPIRO S S, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts [J]. Science, 1998, 282(5391): 1145-7.
- [3] TAKAHASHI K, YAMANAKA S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors [J]. Cell, 2006, 126(4): 663-76.
- [4] 沈俊, 程涛. 癌细胞重编程:研究方法、应用及意义[J]. 中国科学: 生命科学(SHEN J, CHENG T. Reprogramming cancer cells: research methods, applications, and significance [J]. Sci China Life Sci, 2017, 47(11): 8.
- [5] SOMA Y, TANI H, MORITA-UMEI Y, et al. Pluripotent stem cell-based cardiac regenerative therapy for heart failure [J]. J Mol Cell Cardiol, 2024, 187: 90-100.
- [6] COMELLA-BOLLA A, ORLANDI J G, MIGUEZ A, et al. Hman pluripotent stem cell-derived neurons are functionally mature *in vitro* and integrate into the mouse striatum following transplantation [J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(6): 2766-98.
- [7] DU Y, LIANG Z, WANG S, et al. Human pluripotent stem-cell-derived islets ameliorate diabetes in non-human primates [J]. Nat Med, 2022, 28(2): 272-82.
- [8] ALIDADI M, BARZGAR H, ZAMAN M, et al. Combining the induced pluripotent stem cell (iPSC) technology with chimeric antigen receptor (CAR)-based immunotherapy: recent advances, challenges, and future prospects [J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1491282.
- [9] BAGUET C, LARGHERO J, MEBARKI M. Early predictive factors of failure in autologous CAR T-cell manufacturing and/or efficacy in hematologic malignancies [J]. Blood Adv, 2024, 8(2): 337-42.
- [10] NETSRITHONG R, GARCIA-PEREZ L, THEMELI M. Engineered T cells from induced pluripotent stem cells: from research towards clinical implementation [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1325209.
- [11] XUE D, LU S, ZHANG H, et al. Induced pluripotent stem cell-derived engineered T cells, natural killer cells, macrophages, and dendritic cells in immunotherapy [J]. Trends Biotechnol, 2023, 41(7): 907-22.
- [12] SHEN J, LYU S, XU Y, et al. Activating innate immune responses repolarizes hPSC-derived CAR macrophages to improve anti-tumor activity [J]. Cell Stem Cell, 2024, 31(7): 1003-19.e9.
- [13] PATEL S, PATEL M, GUTIERREZ M, et al. Results of a phase I trial of FT500, a first-in-class, off-the-shelf, iPSC-derived NK cell therapy combined with PD-1/PD-L1 checkpoint blockade therapy and IL-2 in patients with advanced solid tumors [J]. J Immunother Cancer, 2022, doi: 10.1136/jitc-2022-site2022.0755.
- [14] TRIALSTAT. Fate Therapeutics announces positive interim clinical

- cal data from its FT596 and FT516 off-the-shelf iPSC-derived NK cell programs for B-cell lymphoma [EB/OL]. [2021-08-27]. <https://trialstat.com/2021/08/fate-therapeutics-announces-positive-interim-clinical-data-from-its-ft596-and-ft516-off-the-shelf-ipsc-derived-nk-cell-programs-for-b-cell-lymphoma/>.
- [15] PATEL K, BACHANOVA V, GOODMAN A M, et al. Phase I study of FT516, an off-the-shelf iPSC-derived NK cell therapy, in combination with rituximab in patients with relapsed/refractory B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1): 3873.
 - [16] GUTIERREZ M, PATEL M, LIU F, et al. Phase I results of FT516, an off-the-shelf, iPSC-derived NK cell therapy expressing a high-affinity, non-cleavable CD16 (hnCD16) combined with avelumab in patients with advanced solid tumors [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(Sup2): 1.
 - [17] VALAMEHR B, MILLER J S, MALMBERG K J, et al. FT538: preclinical development of an off-the-shelf adoptive NK cell immunotherapy with targeted disruption of CD38 to prevent anti-CD38 antibody-mediated fratricide and enhance ADCC in multiple myeloma when combined with daratumumab [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement 1): 133.
 - [18] JUCKETT M, MAILANKODY S, EGHTEGAR A, et al. A phase I study of FT538, an off-the-shelf, multiplexed-engineered, iPSC-derived NK cell therapy in combination with daratumumab in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2022, 140(Supplement 1): 10327-8.
 - [19] DHAKAL B, BERDEJA J G, GREGORY T, et al. Interim phase I clinical data of FT576 as monotherapy and in combination with daratumumab in subjects with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2022, 140(Sup1): 2.
 - [20] BACHANOVA V, DEOL A, AL-JUHAISHI T M S, et al. Safety and efficacy of FT522, a first-in-class, multi-antigen targeted, off-the-shelf, iPSC-derived CD19 CAR NK cell therapy with alloimmune defense receptor (ADR) in relapsed/refractory B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2024, 144: 6543.
 - [21] GOULDING J, BLUM R, HANCOCK B, et al. FT536: preclinical development of a novel off-the-shelf CAR-MICA/B NK cell immunotherapy combined with radiation and antibody treatments as a first-of-kind pan-cancer targeting strategy [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(13-Sup): 1.
 - [22] PATEL K, NAMBURI S, LATIF T, et al. Interim results from the ELiPSE-1 study: a phase 1, multicenter, open-label study of CNTY-101 in subjects with relapsed or refractory CD19-positive B-cell malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 7023.
 - [23] MEDPATH. A trial to evaluate the safety and efficacy of NCR300 in preventing recurrence of acute myeloid leukemia(aml) after transplantation [EB/OL]. [2024-06-04]. <https://trial.medpath.com/clinical-trial/6e74a6900cf2fa9b/nct06441084-clinical-trial-ncr300-leukemia-transplantation>.
 - [24] MEDPATH. Natural killer (NK) cell therapy for B-cell malignancies [EB/OL]. [2024-05-18]. <https://trial.medpath.com/clinical-trial/5bbf57682bf7e20/nct05379647-qn-019a-monotherapy-combination-b-cell-malignancies>.
 - [25] MEDPATH. Natural killer (NK) cell therapy for acute myeloid leukemia [EB/OL]. [2024-11-04]. <https://trial.medpath.com/clinical-trial/28957c35a3841afd/nct05601466-clinical-study-qn-023a-cd33-leukemia>.
 - [26] HARANO K, KANEKO S, NAKATSURA T, et al. First in human trial of off-the shelf iPS derived anti-GPC3 NK cells for recurrent ovarian clear cell carcinoma with peritoneal dissemination [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(12_Supplement): 5185.
 - [27] CHOPP L, REDMOND C, O'SHEA J J, et al. From thymus to tissues and tumors: a review of T-cell biology [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(1): 81-97.
 - [28] MEHTA A, FAROOQ U, CHEN A, et al. Interim phase I clinical data of FT819-101, a study of the first-ever, off-the-shelf, iPSC-derived TCR-less CD19 CAR T-cell therapy for patients with relapsed/refractory B-cell malignancies [J]. *Blood*, 2022, 140(Sup1): 2.
 - [29] YALE MEDICINE. A phase 1 study of FT825/ONO-8250, an off-the-shelf CAR T-cell therapy, with or without monoclonal antibodies, in her2-positive or other advanced solid tumor [EB/OL]. [2025-12-14]. https://www.yalemedicine.org/clinical-trials/a-phase-1-study-of-ft825-ono-8250-an-off-the-shelf-car-t-cell-therapy-with-or-without-monoclonal-a?utm_source.
 - [30] KAYAMA A, ETO K. Mass production of iPSC-derived platelets toward the clinical application [J]. *Regen Ther*, 2024, 25: 213-9.
 - [31] ETO K. Lessons from the first-in-human clinical trial of iPSC-derived platelets: aiming to understand platelet biogenesis [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2025, 66(6): 509-16.
 - [32] TAKAO K, HIROSE H, KONNO H, et al. Development and first human transfusion of allogeneic iPSC-derived platelet product (MEG-002) [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2023, 7(Sup2): 1.
 - [33] 中国新闻网. 中国专家团队完成全球首项同种异体人工再生血小板临床输注研究[EB/OL]. [2025-09-05]. https://www.chinanews.com/jk/2025/0905/10477269.shtml?utm_source.
 - [34] CASE C C, NISHIMOTO K, WHITELEY E, et al. AST-VAC2: an embryonic stem cell-derived dendritic cell cancer immunotherapy [J]. *Mol Ther*, 2015, 23(Suppl 1): S87.
 - [35] MEDPATH. Cancer research UK trial of AST-VAC2 vaccine in NSCLC (NCT03371485) [EB/OL]. [2024-08-09]. <https://trial.medpath.com/clinical-trial/d6d69795166fa0e8/nct03371485-cancer-research-uk-trial-ast-vac2-vaccine-nsclc>.
 - [36] KADOTA S, SHIBA Y. Pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte transplantation for heart disease treatment [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2019, 21(8): 73.
 - [37] MENASCHÉ P, VANNEAUX V, HAGÈGE A, et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitors for severe ischemic left ventricular dysfunction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(4): 429.
 - [38] MENASCHÉ P, VANNEAUX V, HAGÈGE A, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(30): 2011-7.
 - [39] LIU Y W, CHEN B, YANG X, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes restore function in infarcted hearts of non-human primates [J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(7): 597-605.
 - [40] KIRKEBY A, MAIN H, CARPENTER M. Pluripotent stem-cell-derived therapies in clinical trial: a 2025 update [J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(2): 329-31.
 - [41] MIYAGAWA S, KAINUMA S, KAWAMURA T, et al. Case report: transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte patches for ischemic cardiomyopathy [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 950829.

- [42] JEBRAN A F, SEIDLER T, TIBURCY M, et al. Engineered heart muscle allografts for heart repair in primates and humans [J]. *Nature*, 2025, 639(8054): 503-11.
- [43] ZHANG H, WANG Q, ZHU X, et al. Reviving hearts, restoring lives: long-term outcomes of allogeneic ipsc-cardiomyocytes transplantation for advanced heart failure patients [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2025, 10(3): 253-5.
- [44] MEDPATH. Trial of cell based therapy for DMD [EB/OL]. [2025-03-24]. <https://trial.medpath.com/clinical-trial/6ee8c8bf0cce11fd/nct06692426-cell-therapy-duchenne-muscular-dystrophy>.
- [45] MEDPATH. Safety and preliminary efficacy of allogeneic endothelial progenitor cells (EPCs) in patients with critical limb ischemia [EB/OL]. [2024-04-11]. <https://trial.medpath.com/clinical-trial/e8f3e43620b466a4/nct06359912-clinical-study-allogeneic-epcs-injection-critical-limb-ischemia>.
- [46] 药物临床试验登记与信息公示平台. 异体内皮祖细胞(EPCs)注射液治疗急性缺血性卒中有效性和安全性的前瞻性、单中心、随机、双盲、安慰剂对照、IIa期临床试验[EB/OL]. [2025-11-06]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlistdetail.dhtml>.
- [47] PAULSEN B, BARRACHINA F, PIECHOTA S, et al. Translation of a human induced pluripotent stem cell-derived ovarian support cell product to a phase 3 enabling clinical grade product for in vitro fertilization treatment [J]. *medRxiv*, 2025. doi: 10.1101/2025.04.02.25324702
- [48] GARG P, BÄHR M, KÜGLER S. Differentiation of mature dopaminergic neurons from human induced pluripotent stem cells [J]. *Methods Mol Biol*, 2025, 2910: 53-68.
- [49] WANG Y K, ZHU W W, WU M H, et al. Human clinical-grade parthenogenetic ESC-derived dopaminergic neurons recover locomotive defects of nonhuman primate models of Parkinson's disease [J]. *Stem Cell Rep*, 2018, 11(1): 171-82.
- [50] TAKAHASHI J. iPS cell-based therapy for Parkinson's disease: a Kyoto trial [J]. *Regen Ther*, 2020, 13: 18-22.
- [51] TABAR V, SARVA H, LOZANO A M, et al. Phase I trial of hES cell-derived dopaminergic neurons for Parkinson's disease [J]. *Nature*, 2025, 641(8064): 978-83.
- [52] GLOBENEWSWIRE. BlueRock Therapeutics announces publication in *Nature* of 18-month data from phase 1 clinical trial for bemdaneprocel, an investigational cell therapy for Parkinson's disease [EB/OL]. [2025-04-16]. <https://www.globenewswire.com/news-release/2025/04/16/3062745/0/en/BlueRock-Therapeutics-announces-publication-in-Nature-of-18-month-data-from-Phase-1-clinical-trial-for-bemdaneprocel-an-investigational-cell-therapy-for-Parkinson-s-disease.html>.
- [53] CHANG J W, NA H K, CHANG K W, et al. Phase 1/2a clinical trial of hESC-derived dopamine progenitors in Parkinson's disease [J]. *Cell*, 2025, 188(25): 7036-48.
- [54] MEDPATH. The safety, tolerability and efficacy of NouvNeu001 for Parkinson's disease [EB/OL]. [2024-11-01]. <https://trial.medpath.com/clinical-trial/0e6437af3c104f6e/nct06167681-nouvneu001-injection-parkinsons-disease>.
- [55] MEDPATH. An exploratory clinical study of UX-DA001 in subjects with idiopathic parkinson's disease [EB/OL]. [2024-11-18]. <https://trial.medpath.com/clinicaltrial/1998a91f46048cf1/nct06778265-ux-da001-injection-parkinsons-disease>.
- [56] 药物临床试验登记与信息公示平台. 评价人异体诱导性多能干细胞来源多巴胺能神经前体细胞注射液(XS411细胞注射液)治疗早发型帕金森病安全性、耐受性和有效性的I/II期临床研究[EB/OL]. [2024-11-06]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlistdetail.dhtml>.
- [57] MEDPATH. A trial to evaluate the safety, tolerability and preliminary efficacy of NCR201 in the treatment of subjects with parkinson's disease [EB/OL]. [2025-08-01]. <https://trial.medpath.com/clinical-trial/b51dc126ecec05cf/nct06978920-stem-cell-parkinsons-disease-treatment>.
- [58] DU H, HUO Z, CHEN Y, et al. Induced pluripotent stem cells and their applications in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Cells*, 2023, 12(6): 971.
- [59] IZRAEL M, SLUTSKY S G, ADMONI T, et al. Safety and efficacy of human embryonic stem cell-derived astrocytes following intrathecal transplantation in SOD1(G93A) and NSG animal models [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 152.
- [60] GOTKINE M, CARACO Y, LERNER Y, et al. Safety and efficacy of first-in-man intrathecal injection of human astrocytes (AstroRx®) in ALS patients: phase I/IIa clinical trial results [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 122.
- [61] FESSLER R G, EHSANIAN R, LIU C Y, et al. A phase 1/2a dose-escalation study of oligodendrocyte progenitor cells in individuals with subacute cervical spinal cord injury [J]. *J Neurosurg Spine*, 2022, 37(6): 812-20.
- [62] STEINBERG G, ANTHONY B, WILLIAMS J, et al. First-in-human phase 1/2a study of intracerebral transplantation using embryonic-derived neural stem cells (NR1) for chronic ischemic stroke (NCT04631406): 12 months outcomes [J]. *Stroke*, 2025, doi: 10.1161/str.56.suppl_1.26.
- [63] GARITAONANDIA I, GONZALEZ R, CHRISTIANSEN-WEBER T, et al. Neural stem cell tumorigenicity and biodistribution assessment for phase I clinical trial in parkinson's disease [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34478.
- [64] SUGAI K, SUMIDA M, SHOFUDA T, et al. First-in-human clinical trial of transplantation of iPSC-derived NS/PCs in subacute complete spinal cord injury: Study protocol [J]. *Regen Ther*, 2021, 18: 321-33.
- [65] OKANO H. A combined stem-cell-gene therapy strategy for ALS [J]. *Nat Med*, 2022, 28(9): 1751-2.
- [66] 药物临床试验登记与信息公示平台. 人异体诱导多能干细胞(iPSC)来源的运动神经祖细胞(XS228细胞注射液)治疗肌萎缩侧索硬化症患者的安全性、耐受性及有效性的I/II期临床研究[EB/OL]. [2025-09-12]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlistdetail.dhtml>.
- [67] MedPath. NCT06299033 Safety & tolerability of hNPC01 in chronic ischemic stroke [EB/OL]. [2024-03-07]. <https://trial.medpath.com/clinical-trial/fc76a4adc4dc5dea/nct06299033-safety-tolerability-hnpc01-chronic-ischemic-stroke>.
- [68] 药物临床试验登记与信息公示平台. 人异体诱导多能干细胞(iPSC)来源的运动神经祖细胞(XS228细胞注射液)在亚急性期脊髓损伤患者中的安全性、耐受性及初步有效性的I/II期临床研究[EB/OL]. [2025-09-12]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlistdetail.dhtml>.
- [69] BERSHTEYN M, BRÖER S, PAREKH M, et al. Human pallial MGE-type GABAergic interneuron cell therapy for chronic focal epilepsy [J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(10): 1331-50.e11.
- [70] TAMBURRINI R, ODORICO J S. Pancreas transplant versus is-

- let transplant versus insulin pump therapy: in which patients and when [J]? *Curr Opin Organ Transplant*, 2021, 26(2): 176-83.
- [71] SCHULZ, T. C. Concise review: manufacturing of pancreatic endoderm cells for clinical trials in type 1 diabetes [J]. *Stem cells translational medicine*, 2015, 4(8): 927.
- [72] KEYMEULEN B, JACOBS-TULLENEERS-THEVISSSEN D, KROON E J, et al. 196-LB: Stem cell-derived islet replacement therapy (VC-02) demonstrates production of c-peptide in patients with type 1 diabetes (T1D) and hypoglycemia unawareness [J]. *Diabetes*, 2021, 70(Supplement_1):196-LB
- [73] PHILIPPIDIS A. First patient dosed with VCTX210, a cell therapy for type 1 diabetes [J]. *Gen*, 2022, 42(5): 10-11.
- [74] PAGLIUCA F W, MILLMAN J R, GÜRTLER M, et al. Generation of functional human pancreatic β cells *in vitro* [J]. *Cell*, 2014, 159(2): 428-39.
- [75] REICHMAN T W, RICORDI C, NAJI A, et al. Glucose-dependent insulin production and insulin-independence in type 1 diabetes from stem cell-derived, fully differentiated islet cells—updated data from the VX-880 clinical trial [J]. *Diabetes*, 2023, 72(Sup1): 4.
- [76] MULLIN R. Vertex and lonza team on type 1 diabetes [J]. *C&EN Global Enterprise*, 2023, doi:10.1021/cen-10121-buscon15.
- [77] WANG Y, PENG F, YANG Z, et al. A rapid chemical reprogramming system to generate human pluripotent stem cells [J]. *Nat Chem Biol*, 2025, doi: 10.1038/s41589-024-01799-8.
- [78] LIANG Z, SUN D, LU S, et al. Implantation underneath the abdominal anterior rectus sheath enables effective and functional engraftment of stem-cell-derived islets [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(1): 29-40.
- [79] WANG S, DU Y, ZHANG B, et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient [J]. *Cell*, 2024, 187(22): 6152-64, e18.
- [80] FLECKENSTEIN M, SCHMITZ-VALCKENBERG S, CHAKRAVARTHY U. Age-related macular degeneration: a review [J]. *Jama*, 2024, 331(2): 147-57.
- [81] QIU T G. Transplantation of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells (MA09-hRPE) in macular degeneration [J]. *NPJ Regen Med*, 2019, 4: 19.
- [82] KAMAO H, MANDAI M, OKAMOTO S, et al. Characterization of human induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium cell sheets aiming for clinical application [J]. *Stem Cell Reports*, 2014, 2(2): 205-18.
- [83] HO A C, BANIN E, BARAK A, et al. Safety and efficacy of a phase 1/2a clinical trial of transplanted allogeneic retinal pigmented epithelium (RPE, OpRegen) cells in advanced dry age-related macular degeneration (AMD) [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(7): 3.
- [84] 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.
- [85] SUGITA S, MANDAI M, HIRAMI Y, et al. HLA-matched allogeneic iPSC cells-derived RPE transplantation for macular degeneration [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7): 2217.
- [86] KAJITA K, NISHIDA M, KURIMOTO Y, et al. Graft cell expansion from hiPSC-RPE strip after transplantation in primate eyes with or without RPE damage [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 10044.
- [87] HIRAMI Y, MANDAI M, SUGITA S, et al. Safety and stable survival of stem-cell-derived retinal organoid for 2 years in patients with retinitis pigmentosa [J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(12): 1585-96, e6.
- [88] CELLUSION. Cellusion announces first patient transplanted iPSC derived corneal endothelial cell substitute (CLS001) [EB/OL]. [2023-03-27]. <https://cellusion.jp/news/en/980/>.
- [89] HEALIOS K.K. First patient dosed in clinical trial of HLCR011, an iPSC-derived RPE cell therapy for AMD [EB/OL]. [2025-04-15]. <https://www.healios.co.jp/en/news/>.
- [90] GOOD CLINICAL PRACTICE. A Study to investigate the safety of OpCT-001 in adults who have primary photoreceptor disease (CLARICO) [EB/OL]. [2025-09-26]. <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT06789445>.
- [91] LI S Y, LIU Y, WANG L, et al. A phase I clinical trial of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells for early-stage stargardt macular degeneration: 5-years' follow-up [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(9): e13100.
- [92] MEDPATH. Subretinal transplantation of retinal pigment epitheliums in treatment of age-related macular degeneration diseases [EB/OL]. [2018-02-01]. <https://trial.medpath.com/clinical-trial/20f8e1ab2910b3df/nct02755428-safety-efficacy-subretinal-transplantation-human-embryonic-stem-cell-derived-retinal>.
- [93] MEDPATH. Safety and efficacy of autologous transplantation of iPSC-RPE in the treatment of macular degeneration [EB/OL]. [2022-07-06]. <https://trial.medpath.com/clinical-trial/2e5cf8cf318de7e0/nct05445063-safety-efficacy-autologous-transplantation-retinal-pigment-epithelium-macular-degeneration>.
- [94] WU Z, SU Y, LI J, et al. Induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells: whether they can become new stars of cell therapy [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 367.
- [95] BLOOR A, PATEL A, GRIFFIN J E, et al. A phase I trial of iPSC-derived MSCs (CYP-001) in steroid-resistant acute GvHD [J]. *Blood*, 2018, 132(Supplement 1): 4562.
- [96] LIU X, ROBBINS S, WANG X, et al. Efficacy and cost-effectiveness of Stem Cell injections for symptomatic relief and structural improvement in people with Tibiofemoral knee Osteoarthritis: protocol for a randomised placebo-controlled trial (the SCUpTOR trial) [J]. *BMJ Open*, 2021(11): e056382.
- [97] MEDPATH. Safety, tolerability and efficacy of CYP-006TK in adults with diabetic foot ulcers [EB/OL]. [2025-01-24]. <https://trial.medpath.com/clinical-trial/4f0b494ffa4ebe1e/nct05165628-randomised-controlled-study-cyp-006tk-diabetic-foot-ulcers>.
- [98] MEDPATH. A study of [89Zr]-oxine-NCR100 injection for the cellular distribution [EB/OL]. [2025-08-24]. <https://trial.medpath.com/clinical-trial/8cf71857e878af4c/nct07139431-zr-oxine-ncr100-knee-osteoarthritis>.
- [99] MEDPATH. A trial to evaluate the safety, tolerability and preliminary efficacy of NCR101 in the treatment of subjects with interstitial lung disease [EB/OL]. [2025-02-13]. <https://trial.medpath.com/clinical-trial/1df1dfdb8edf7318/nct06825169-ipsc-derived-msc-injection-interstitial-lung-disease>.
- [100] NUWACELL BIOTECHNOLOGIES. Nuwacell biotechnologies clinical trials [EB/OL]. [2025-08-24]. https://trial.medpath.com/organization/be167cdb2bef156b/nuwacell-biotechnologies-co-ltd?utm_source=chatgpt.com.