

文章编号: 1004-0374(2009)05-0740-07

· 情报研究 ·

干细胞治疗: 从研发到应用

陈大明, 熊 燕

(中国科学院上海生命科学信息中心, 上海 200031)

摘要: 干细胞治疗的应用既离不开基础研究的发展和技术的不断进步, 也离不开科技政策的支持、生产工艺的进步、临床研究的发展, 以及企业对于干细胞相关产品的开发。本文从管理政策、生产技术、临床研究、产品开发等多个角度, 就与干细胞治疗相关的研究现状和前景进行评述。

关键词: 干细胞; 疾病治疗; 管理政策; 临床研究; 产品开发

中图分类号: Q813 **文献标识码:** A

Stem cell therapy: from research and development to application

CHEN Da-ming, XIONG Yan

(Shanghai Information Center for Life Sciences, Chinese Academy of Sciences Shanghai 200031, China)

Abstract: Basic research and technology progress are the key to stem cell therapy, however, policy support, clinical trial development, as well as process management are also essential. This paper reviews the status and prospect of stem cell therapy, from the views of policy, process technology, production processes, clinical trials and products development.

Key words: stem cells; disease treatment; management policy; clinical research; product development

近几十年来, 医疗技术快速发展, 对人类健康做出了巨大贡献, 但人类至今仍缺乏应对癌症、艾滋病和糖尿病等重大疾病的有效手段。20世纪末以来, 生物医药的研发出现了两个新的特征: 一方面, 新药开发日趋困难。美国食品药品监督管理局(FDA)批准的新药数量由20世纪90年代中期的每年50余个降至近年来的每年约20个, 新化学结构的药物研究难度越来越大, 而上市的生物药数量也未见明显的增长。另一方面, 干细胞成为生物医学领域研究的热点。1999年, 有关干细胞的研究被美国 Science 杂志评为年度十大科学进展之首; 2000年, 干细胞研究再次被评为年度十大科学进展之一。此后, 干细胞研究快速发展。近几年来, 由于诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS细胞)的重大进展进一步将干细胞研究推向了生物医药领域的前沿。由于干细胞可以分化成所有不同种类的体细胞, 以培养人体组织和器官, 从而有望从根本上治疗包括帕金森、阿尔茨海默症、癌症、糖

尿病等重大疾病, 因此干细胞治疗研究被认为具有重大的科学意义、社会意义和广阔的前景。

本文从政策、生产技术、临床研究、产品开发等方面, 就干细胞治疗相关的现状和前景进行评述。

1 干细胞研究的概况

以美国科技信息所(Institute for Scientific Information, ISI) Web of Science收录的干细胞研究论文为数据源, 对干细胞(包括胚胎干细胞、间充质干细胞、iPS细胞)研究文献计量分析(数据库更新日期为2009年9月13日, 2009年的数据未完全收录, 仅供参考)表明, 1999—2009年共收录干细胞文献103 540篇, 胚胎干细胞、间充质干细胞的研究论文呈逐年增长的趋势。iPS细胞的研究论文最早发表于2006年, 近三年来该领域的研究论文数量增长明显(图1)。

收稿日期: 2009-10-13

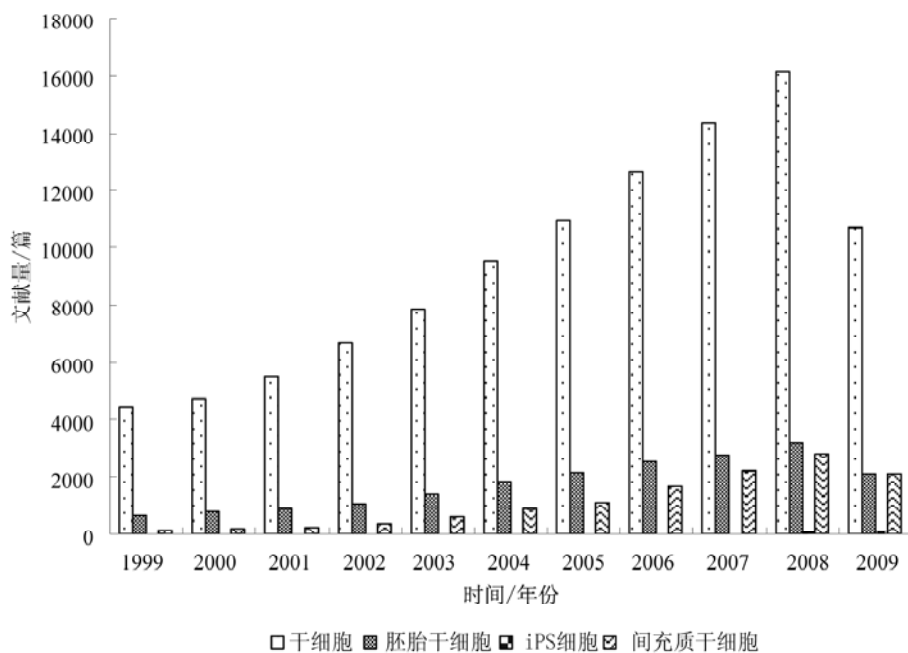


图 1 1999—2009年干细胞研究论文增长趋势

2 从研发到产品

干细胞治疗的应用既离不开基础研究的发展和技术的不断进步, 也离不开社会环境各要素^[1]的支持, 包括: (1) 政策的支持; (2) 人才培养以及一定时期内的人才引进; (3) 既支持干细胞治疗技术的合理应用, 又通过伦理、社会、法律和道德等方面限制其负面影响的文化条件; (4) 投资机制的发展和培育。因此, 对干细胞的研发和应用前景的判断需从政策、技术、临床试验、生产等多个方面进行分析。

2.1 政策导向分析

从过去十多年的发展历程看, 干细胞的发展与良好的政策、规划可以形成有机的互动关系。一方面, 干细胞研究的重大突破可以成为政策、规划发展的重大驱动力; 另一方面, 这些政策与规划的支持又推动了研究的进一步发展。

目前, 由于成体干细胞和 iPS 细胞所涉及的伦理问题相对较少, 各国对这两类干细胞的研究限制比较少。但在对人胚胎干细胞(human embryonic stem cells, hESCs)的管理方面, 各国的政策各不相同^[2](图2)。其中, 部分国家对人胚胎干细胞的研究采取严格的管理政策, 欧洲一些国家禁止胚胎干细胞的研究(如德国、丹麦、意大利、波兰等国); 一些国家对人胚胎干细胞研究进行一定的限制(如美国、加拿大、中国、印度等国); 另有一些国家

则积极制定相关法律和伦理准则推进人胚胎干细胞的研究(如英国、日本、韩国、新加坡等国)。

在这些国家中, 美国的干细胞研究居于世界前列, 其政策导向具有一定代表性。在经历了布什政府对人胚胎干细胞研究的限制之后, 2009年3月9日, 美国总统奥巴马签署行政命令, 宣布解除对联邦政府资金支持胚胎干细胞研究的限制。之后, 美国国立卫生研究院(NIH)最终版本的干细胞研究规范于2009年7月公布并实施。干细胞研究规范规定, 可享受联邦政府资助的干细胞研究必须限于生殖目的, 通过体外受精获得的、但在满足生殖目的后剩余的胚胎干细胞, 且必须获得精子和卵子提供者的同意。利用孤雌生殖(指卵子不通过受精而直接发育成新个体的生殖方式)技术、体细胞核移植技术以及专为研究目的生产的以体外受精胚胎等方式来源的人类胚胎干细胞, 则不在美国联邦政府资助范围之内。干细胞研究规范还禁止利用联邦政府资金制造“人兽混合”胚胎。但是, 成体干细胞和 iPS 细胞研究可以获得联邦政府资金支持。这一规范还放宽了对来自其他国家的胚胎干细胞进行研究的限制。此外, 利用私人资金或州政府资金进行胚胎干细胞研究也不受这项规范的影响。表1对美国国立卫生研究院2000年和2009年的版本以及美国国家科学院(NAS)有关干细胞研究的规范进行了比较。



图 2 世界各国有关人胚胎干细胞研究的政策^[2]

2.2 技术与生产设计分析

iPS 技术尽管已经取得了很大的进步,但对外源基因或病毒的引入等引起的安全性考虑、诱导效率等方面的限制,使其尚未成为干细胞临床试验研究的重点。胚胎干细胞、成体干细胞和原始细胞(淋巴祖细胞和骨髓祖细胞)仍然是目前干细胞临床研究中使用的主要材料。这些不同类型的细胞特性不一,其应用潜力也表现出明显差异(表 2)。

无论是使用哪一种干细胞,在其应用于临床试验前,都需要将实验室的干细胞研究技术做到标准化、可重复,同时还要不断降低生产成本。要达到这些目标,需要融合各种干细胞技术,形成可靠的技术体系、操作标准和质量控制体系,从而使该技术能够复制,并可以依据个性化治疗原则对患者具体情况,通过干细胞移植等进行治疗。对文献的综述表明,干细胞生产过程的设计原则主要包括过程要素、过程功能和过程要求三部分^[5](图 3)。

2.3 临床试验分析

国际干细胞研究学会(ISSCR)于 2008 年 12 月发布了《干细胞临床转化指南》(Guidelines for clinical translation of stem cells)。该指南为基于干细胞的治疗方法提供了标准。目前,除造血干细胞已用于血液病患者的移植外,多数的干细胞治疗尚“未

被验证”。如果干细胞治疗的有效性在临床前研究中得到证明,那么经同行评议后可开展临床试验,从而使其获得治疗证明。某些情况下,干细胞治疗已经利用动物试验中获得的充足科学数据获得证明,但是由于各种原因(细胞数量不足、可移植的患者缺乏,或者需要通过科学的发展来优化临床试验过程等),就还需要进一步开展医疗创新,并在少数缺乏较好治疗方案的严重患者中开展临床试验。此时,若条件允许,该疗法可以通过临床试验来获得医疗验证。如果干细胞治疗缺乏关于其有效性的合理证据或临床前证据,那么治疗验证将无从获得^[6](图 4)。

从目前已开展的临床研究来看,美国国立卫生研究院的统计资料表明^[7],截至 2009 年 9 月,全球共有 2 723 项干细胞(包括胚胎干细胞和成体干细胞)相关的临床研究已开展或者正在展开。其中, I 期临床研究 817 项。II 期临床研究 1 421 项。III 期临床研究 370 项。IV 期临床研究 62 项。1 311 项临床研究在招募志愿者。开展临床研究的国家(地区)主要在美国和欧洲(根据 NIH 的临床研究区域分类)。此外,加拿大、澳大利亚开展的临床研究也比较多,而亚洲地区开展的临床研究则相对较少(图 5)。

表 1 美国不同版本的干细胞研究规范比较^[3]

版本	NIH2009	NAS2008	NIH2000
之前不合格的人胚胎干细胞系			
之前已存在的人胚胎干细胞系的使用标准		•	
美国以外的人胚胎干细胞系的使用标准		•	
知情承诺: 过程 / 声明			
向捐赠者解释关于备用胚胎处置的所有方案	•	•	
不进行利诱	•	•	•
参与的医生和研究者不是同一人	•	•	•
限于冷冻胚胎			•
承诺研究只限于处置时间内			•
承诺在捐赠时获得同意	•	•	•
承诺对任何捐赠配子用于研究		•	
对胚胎捐赠者的声明			
对可供选择的理解	•†		
在实际使用前有撤回的权利	•	•	
保护质量不受影响	•	•	
没有关于受益人的方向限制	•†	•‡	•
无意为捐赠者提供直接的医疗福利	•†	•‡	•
潜在的商业应用, 但捐赠者不受益	•†	•	•
说明捐赠胚胎的结果	•†	•	•
说明可能的研究用途		•	•
细胞系可能保存多年	•†	•	•
致力于最佳的实践方案		•	
是否明确信息将被保存	•†	•	•
捐赠者的风险		•	
审查要求			
机构审查委员会 (IBR)		•§	•
胚胎干细胞研究监督 (ESCRO)		•	
国家机构		•¶	•
非法或禁止的研究			
人胚胎干细胞的分化	•		•
使用来源于胚胎研究中的人胚胎干细胞	•#		•
将人全能干细胞引入非人胚胎	•**	•**	•
利用可能的胚系繁育动物	•	•	

注: † 必须有书面声明; ‡ 自体捐赠的情况除外; § 配子、体细胞或囊胚的获得; | 人胚胎干细胞的分化; ¶ 评述政策和指导方针, 而不是特定的研究协议或建议; # 包括体细胞核移植、孤雌生殖和(或)为研究目的而产生的体外受精胚胎; ** 对人类/非人灵长类动物囊胚的限制

在这些开展的临床研究中, 从针对的疾病来看, 血液和淋巴疾病较多。其中, 用于治疗血液病的有 894 个, 用于治疗白血病的有 735 个, 用于治疗淋巴瘤的有 1 028 个(分类间有交叉)。从所采用的干细胞类型来看, 多为成体干细胞或原始细胞(淋巴祖细胞和骨髓祖细胞)。

2.4 产品开发分析

目前, 许多发达国家投入大量研究经费, 建立各种基础研究与临床试验紧密结合的研发机构,

对干细胞治疗相关的产品进行开发, 一些企业和部分投资者也参与其中(表 3)。

位于美国马里兰州的 Osiris Therapeutics 公司是全球干细胞治疗临床应用产品开发方面走在前列的公司。2008 年 1 月, 该公司与美国国防部(DOD)签订了史上规模最大的干细胞产品合同, 合同总值 2.2 亿美元。DOD 购买了 2 万剂成体干细胞产品 Prochymal, 用于治疗修复辐射引起的胃肠损伤。目前, Osiris 已有多个用于干细胞治疗的产品处于临床试验中。

表 2 不同类型干细胞的特性^[4]

	胚胎干细胞	间充质干细胞	成体干细胞 造血干细胞	脐带血干细胞	原始细胞（淋巴祖细胞、骨髓祖细胞）
扩增潜力	+++	+	+	+	-
分化潜力	+++	++	++	++	-
细胞可获得性	+++	+	+	++	+
免疫原性					
自体	-	低	低	低	低
异体	中等	高	高	低	高
致畸性	有	否	否	否	否
生物过程复杂性	+++	++	++	++	+

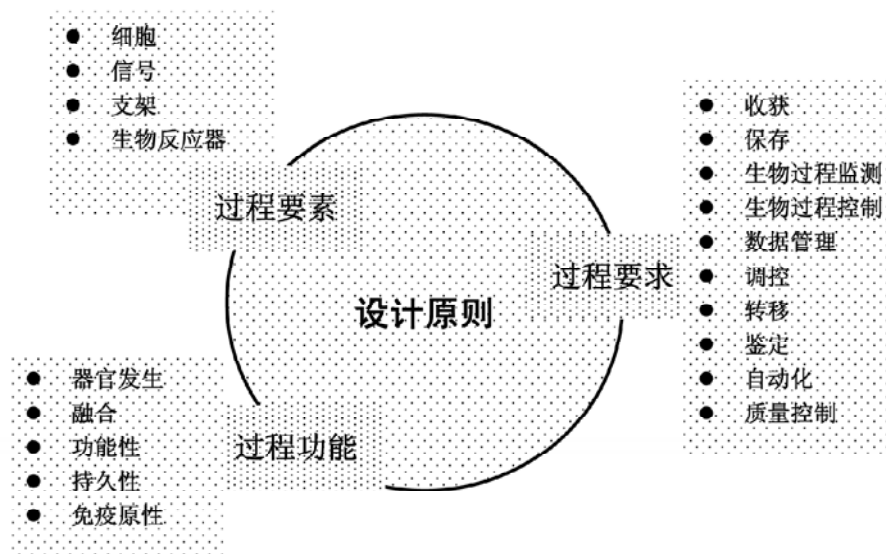


图 3 干细胞生产的设计原则

位于美国加利福尼亚州的StemCyte公司是有产品上市的公司之一，其销售的一种干细胞产品来自于捐赠的脐带血，已在30多个国家用于血液病患者的治疗。目前，StemCyte正在着手脐带血液干细胞在其他方面的临床研究，包括癌症及心脏重建等。

SC4SM(Stem Cells for Safer Medicines)是英国首家专注于人体胚胎干细胞研究的独立的、非营利性的公司。SC4SM是由葛兰素史克、阿斯利康和罗氏三家国际制药公司共同资助和创办的产业联盟，三大药业巨头初期分别出资20万美元，这是工业界在人体胚胎干细胞研究方面首度合作与实质运作的举措。

然而，目前干细胞治疗的临床研究和产品开发并非一帆风顺。杰龙生物医药公司(Geron Corp)干细胞产品开发历时13年，已投入超过1.5亿美元。

2009年1月，美国FDA批准了Geron公司全球首例人胚胎干细胞人体试验，Geron当时也宣布，将为8-10位脊柱受伤导致下半身瘫痪患者注射干细胞产品GRNOPC1。如果顺利，III期临床试验将在2009年夏季开展。然而，Geron公司的I期临床试验至2009没有开展，FDA已暂时停止Geron公司的临床试验，Geron公司还在继续向FDA提交动物试验数据。

干细胞治疗及其产品具有不确定性，还面临一些风险，还有许多问题尚待评估，例如干细胞治疗是否增加肿瘤发生率、是否增加免疫毒性等。另外，用于产生iPS细胞的特别细胞的重编程过程可能带来新的危害，需要解决的一些安全问题还有待进行透彻的梳理^[7]。目前对人胚胎干细胞和iPS细胞的生物学以及有关临床安全性和有效性的了解还不够，干细胞的临床试验虽已初见成效，但它离大

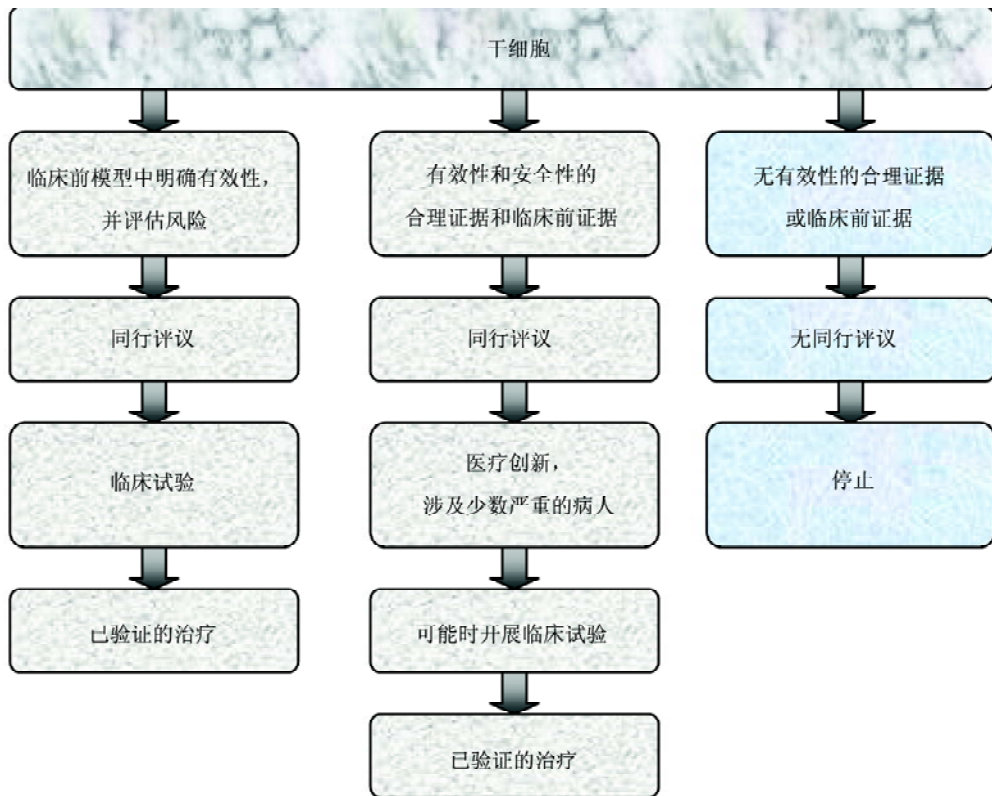


图 4 干细胞治疗的临床应用路径

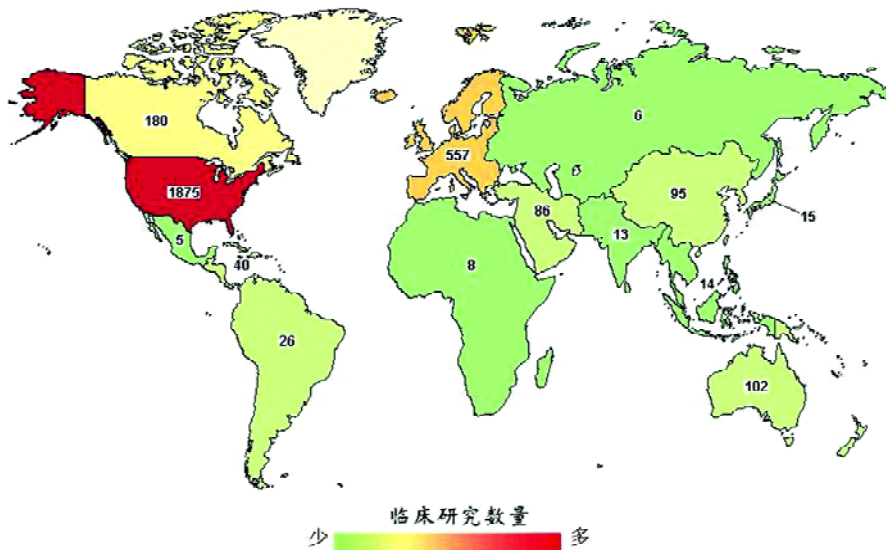


图 5 全球开展的干细胞相关临床研究地区分布^[7]

规模临床应用还有很长的路要走。因此，为确保其疗效和安全性，必须进行坚实的基础研究和动物模型实验^[8]。

3 发展前景

干细胞研究在为基础研究做出巨大贡献的同时

也为生物医学展现了美好的应用前景。目前，干细胞研究迎来了一个全新的发展时期，一个“Step to the Clinic”的时期。科学家已经能够在体外鉴别、分离、纯化、扩增和培养人体胚胎干细胞，并以这样的干细胞为“种子”，培育出一些人的组织器

表 3 正在开发的干细胞治疗相关产品*

企业	国家	干细胞治疗相关产品
Osiris Therapeutics	美国	难治性类固醇移植抗宿主病(steroid refractory GvHD)的干细胞疗法Prochymal (III期临床试验)、移植抗宿主病的干细胞疗法Prochymal (III期临床试验)、克罗恩病(Crohn's disease)的干细胞疗法Prochymal (III期临床试验)、急性GvHD的干细胞疗法Prochymal (III期临床试验)、关节炎的干细胞疗法Chondrogen (II期临床试验结束)、1型糖尿病的干细胞疗法Prochymal (II期临床试验)、急性心肌梗死的干细胞疗法Prochymal (II期临床试验)、慢性阻塞性肺病(COPD)的干细胞疗法Prochymal (II期临床试验)、病灶区骨再生的干细胞疗法Osteocel-XC (临床前试验已完成)、急性放射病的干细胞疗法Prochymal [依据FDA制定的动物(效应)法规(Animal Rule), II期临床试验已结束]
StemCyte	美国	来自于脐带血干细胞分离和获取的相关设备
Baxter公司	美国	心肌缺血的干细胞疗法ACT34-CMI (II期临床试验已完成)
Cytori Therapeutics	美国	从脂肪组织收获的干细胞Celution
Advanced Cell Technology公司	美国	已完成治疗黄斑变性的新药临床前申请
SC4SM	英国	围绕如何将人体胚胎干细胞诱导成肝细胞用于临床前的药理毒理研究

*注: 资料整理时间截至 2009 年 9 月^[7,10-12]

官。在临床应用方面, 干细胞几乎可以应用到涉及人体所有的重要组织器官及人类所面临的很多医学难题。例如, 糖尿病患者的胰岛植入, 癌症患者手术后大剂量化疗后的造血和免疫重建, 血管疾病或损伤后的血管替代, 部分遗传缺陷疾病的治疗, 意外损伤、放射损伤等患者的植皮, 肌肉、骨及软骨缺损的修补, 髌、膝关节的置换等^[13]。另外, 利用人类干细胞或其衍生的组织、器官测试各种药物的药效、毒理特性, 也会比用其他动物更能反映人体状况, 可能发展成为一种新的药物筛选模式。

干细胞治疗及相关的组织工程研究已成为当今生物医学研究的最前沿领域之一。由于干细胞治疗产品具有广阔的应用空间, 干细胞的基础研究和科技进步如若能与良好的工程工艺相结合, 加以较好的政策环境、临床研究支持, 将有助于人类实现修复和制造组织器官的梦想, 治疗疾病, 延长寿命, 提高生活质量, 造福全人类。

[参 考 文 献]

[1] 江洪波, 陈大明, 于建荣. 世界各国干细胞治疗相关政策与规划分析. 生物产业技术, 2009, (1):16-23

- [2] StemGen. Stem Cell World Map. Available at <http://www.stemgen.org/mapworld.cfm>
- [3] Majumder MA, Cohen CB. The NIH draft guidelines on human stem cell research. *Science*, 2009, 324(5935):1648-9
- [4] Placzek MR, Chung I, Macedo HM, et al. Stem cell bioprocessing: fundamentals and principles. *JRSoc Interface*, 2009, 6(32): 209-32
- [5] Lim M, Ye H, Panoskaltis N, et al. Intelligent bioprocessing for haematopoietic cell cultures using monitoring and design of experiments. *Biotechnol Adv*, 2007, 25(4):353-68
- [6] Lindvall O, Hyun I. Medical innovation versus stem cell tourism. *Science*, 2009, 324(5935): 1664-5
- [7] National Institute of Health (NIH). ClinicalTrials.gov. Available at <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00300053?order=1>
- [8] Fink DW Jr. FDA regulation of stem cell-based products. *Science*, 2009, 324(5935): 1662-3
- [9] Wilson JM. Medicine: a history lesson for stem cells. *Science*, 2009, 324(5928): 727-8
- [10] Osiris Therapeutics, Inc. Available at <http://www.osiristx.com/>
- [11] StemCyte, Inc. Available at <http://www.stemcyteinc.com/>
- [12] Cytori Therapeutics, Inc. StemSource® Overview. Available at <http://www.cytoritx.com/us/pipeline/stemsource.html>
- [13] 中国科学院人口健康领域战略研究组. 中国至2050年人口健康科技发展路线图 [M]. 北京: 科技出版社, 2009: 6