

DOI: 10.13376/j.cbls/2023008

文章编号: 1004-0374(2023)01-0048-07



王玥, 中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心副研究馆员。2009年获得华东师范大学硕士学位, 同年进入生命科学信息中心工作, 2019年被评为上海地区优秀科技情报工作者。主要从事干细胞与再生医学、生殖与发育及生命健康领域的情报研究。近五年来, 作为第一作者和通讯作者在核心期刊上发表多篇论文, 并参与多本图书的编写。

## 2022年再生医学领域发展态势

王 玥\*, 施慧琳, 靳晨琦, 徐 萍

(中国科学院上海营养与健康研究所, 中国科学院上海生命科学信息中心, 上海 200031)

**摘 要:** 再生医学领域经过多年的发展, 在多种疾病治疗中展现出巨大应用潜力。近年来, 大数据、学科融合等研究理念的不断渗透, 以及一系列通用技术在再生医学领域的广泛应用, 推动再生医学研究广度和深度持续拓展, 领域范畴也不断拓宽, 为该领域带来了全新的发展机遇。本文从科技规划、监管政策、科技及产业进展等角度, 对再生医学热点领域 2022 年的发展趋势进行了分析, 并对相关领域未来的发展进行了展望。

**关键词:** 再生医学; 发展态势; 展望

**中图分类号:** R318      **文献标志码:** A

## The development trends of regenerative medicine in 2022

WANG Yue\*, SHI Hui-Lin, JIN Chen-Qi, XU Ping

(Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health,  
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

**Abstract:** After years of development, regenerative medicine has shown great application value in the treatment of various diseases. In recent years, with the continuous penetration of research concepts such as big data and discipline integration, as well as the wide application of a series of general technologies, the breadth and depth of research in regenerative medicine have been expanded continuously, and the scope of this field has been constantly broadened, which brings new development opportunities to regenerative medicine. From the perspective of sci-tech planning, regulatory policies, as well as research and industrial progress, we analyze the development trend of the hot directions of regenerative medicine in 2022, and further look forward to the future development trend.

**Key words:** regenerative medicine; development trend; future prospect

收稿日期: 2023-01-14; 修回日期: 2023-01-18

基金项目: 中国科学院文献情报能力建设专项“生命健康领域战略情报决策信息产品建设”项目; 中国科学院文献情报能力建设专项“生命健康智能情报分析模型研究”项目; 上海市科委软科学项目“后疫情时代上海开展国际科技合作问题研究——以生命健康领域为例”(22392102000)

\*通信作者: E-mail: wangyue@sinh.ac.cn

再生医学是一门交叉学科,旨在利用生命科学、材料科学、工程学、计算机科学等多学科的理论和方法,通过激活机体内源性干细胞,或植入外源干细胞、干细胞衍生细胞、功能性组织器官,来修复、替代和增强人体内受损、病变或有缺陷的组织和器官,实现疾病治疗<sup>[1]</sup>。再生医学经过多年的发展,已经展现出在多种疾病治疗中的巨大应用潜力。近年来,大数据、学科融合等研究理念的不断渗透,以及生命组学、基因编辑、高分辨率成像、新材料制造等技术在再生医学领域的广泛应用,推动再生医学研究的广度和深度持续拓展,领域范畴也不断拓宽,为再生医学领域带来了全新的发展机遇,并孕育更多生物产业增长点。

干细胞一直是近年来再生医学的核心方向,在经历了多年的密集布局和研究之后,该领域已经进入平稳发展期,干细胞疗法的临床转化和产业化发展正成为现阶段的重点。基于干细胞的类器官(organoid)和器官芯片(organ-on-a-chip)是在学科融合不断深化的基础上发展起来的全新领域,其在生物医药科研、临床治疗和药物研发等各个环节所展现的应用潜力,在国际上迅速引发研究热潮,至今已经发展至产业阶段,孕育巨大的产业价值。异种器官移植是再生医学的传统领域,在发展停滞了20年之后,近年来开始焕发全新生机。本文将再生医学这三个前沿发展方向为核心,对2022年再生医学领域的发展态势进行分析。

## 1 再生医学领域国际规划与监管现状

### 1.1 加快再生医学转化是各国生命科学战略部署的核心发展方向

再生医学领域是各国/地区生命科学战略布局的核心组成部分,相关疗法开发和医学应用是当前的重点布局方向。美国《国家生物技术和生物制造计划》<sup>[2]</sup>提出了推进再生医学等相关生物制品市场转化的行动目标。欧盟“地平线欧洲”(Horizon Europe)计划健康领域2021—2022年工作计划<sup>[3]</sup>支持开展评价多能干细胞治疗等先进疗法有效性、安全性、作用方式的临床研究,2023—2024年工作计划<sup>[4]</sup>则重点布局了以类器官、微生理系统(microphysiological systems, MPS)等技术为核心的非动物技术的开发及其在生物医学研究中的应用。日本内阁发布的《2022年综合创新战略》<sup>[5]</sup>在健康与医药战略性应用领域,重点支持再生医学领域技术的临床应用推广,还强调了开发具有高分化效

率或低免疫原性特征的下一代诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)、可用于个性化药物疗效评估的类器官等革命性新技术的重要性。韩国科学和信息通信技术部(MSIT)发布的《数字生物创新战略》<sup>[6]</sup>将干细胞治疗技术和类器官技术确定为12大核心技术之一;韩国生命工学研究院(KRIBB)同样将器官替代治疗技术(类器官、异种器官移植)视为引领生物未来发展的技术<sup>[7]</sup>。澳大利亚医疗研究未来基金(MRFF)2022—2031年研究计划重点支持开展干细胞转化研究,开发安全、有效的干细胞创新疗法;澳大利亚技术科学与工程院(ATSE)则建议将器官芯片技术列入澳大利亚2022年关键技术清单进行重点支持<sup>[8]</sup>。我国生物医药领域“十四五”规划中也多次提及发展干细胞与再生医学前沿技术,其中《“十四五”生物经济发展规划》中明确提出支持发展干细胞治疗等新技术,推动形成再生医学治疗新模式,《“十四五”医药工业发展规划》中则重点支持发展干细胞治疗等生物药的研发。

### 1.2 类器官模型应用前景广阔,相关研究获得各国科技研究经费的大力支持

类器官模型构建和基于类器官模型的药物评价平台建设获得进一步资金支持。韩国生命工学研究院计划在2022—2025年投入40亿韩元推动开发基于类器官的毒性评估平台建设<sup>[9]</sup>。英国生物技术和生物科学研究理事会(BBSRC)和动物实验替代、减少和优化国家中心(NC3Rs)投资470万英镑支持下一代非动物技术开发,其中包括基于人类干细胞的类器官系统和血管化器官芯片模型<sup>[10]</sup>。2022年,我国国家重点研发计划“干细胞研究与器官修复”重点专项也对组织类器官高通量培养及应用、基于干细胞的智能多器官芯片系统、基于干细胞的器官互作模型、基于干细胞的肿瘤微环境类器官模型与应用等方向进行了资助。

### 1.3 再生医学领域配套监管规范陆续出台,利好行业创新和规范化发展

随着技术的发展,干细胞领域的临床应用转化正在稳步推进,类器官技术也逐步发展成为药物研发中替代动物实验的关键工具;2022年,相关配套监管规范陆续出台,利好行业创新和规范化发展。在干细胞技术领域,2022年9月,第三届中国干细胞与再生医学协同创新平台大会发布了干细胞领域一系列相关标准,包括我国牵头制定的首个干细胞国际标准ISO 24603,以及1项国家标准和7项团

体标准, 对干细胞研究伦理以及干细胞及其衍生物的关键质量属性和质量控制等进行了系统规范。2022年10月, 我国国家药品监督管理局(NMPA)食品药品审核查验中心正式发布《细胞治疗产品生产质量管理指南(试行)》, 从产品生产的全过程明确了包括干细胞在内的细胞治疗产品的生产质量管理规范, 进一步推进了我国细胞治疗产业的规范化和加速发展。在类器官技术领域, 美国众议院于2022年6月通过《2022年食品和药品修正案》<sup>[11]</sup>, 在药物研发相关条款中, 将“动物实验”修改为“非临床检测”, 并在这一新概念中明确纳入了“器官芯片和其他微生理系统”, 这标志着器官芯片已经成为美国食品药品监督管理局(FDA)认可的临床前研究手段, 动物实验不再是唯一的标准。在2021年底我国国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)也首次将类器官列入相关产品的非临床技术指导原则中, 而我国首个关于类器官药物敏感性检测指导肿瘤精准治疗临床应用的专家共识也于2022年7月面世, 旨在进一步规范和推动类器官的临床应用与实践。

## 2 再生医学领域科技与产业发展现状

### 2.1 干细胞基础研究持续深入, 产业进程不断加快

干细胞自我更新和分化的特性使其展现出治疗多种疾病的潜能, 也因此获得全球的关注。干细胞领域正处于基础研究和临床转化同步发展的阶段, 干细胞治疗产业的上中下游布局日趋成熟, 发展速度不断加快。2022年, 干细胞基础研究继续稳步推进, 对干细胞的认知日趋深入; 同时, 干细胞应用基础研究广泛开展, 干细胞在多种疾病中的治疗效果获得进一步验证; 在此基础上, 干细胞临床研究规模不断扩大, 陆续有新药获得上市许可, 干细胞产业愈发展现可观发展前景。

#### 2.1.1 干细胞基础研究稳步推进

在干细胞基础研究方面, 对于干细胞干性、分化等调控机制的探索进一步深化。其中, 干细胞的定向分化调控一直是干细胞研究的重点。2022年, 科研人员进一步鉴定发现了多个调控干细胞定向分化的关键分子机制, 揭示了一系列调控胰腺谱系<sup>[12]</sup>和血液谱系<sup>[13]</sup>分化的关键因子, 同时还发现了促进人胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)定向分化的调控通路<sup>[14]</sup>。在此基础上, 科研人员实现了干细胞向多种细胞类型的定向分化, 如实现了将小鼠的多能干细胞(pluripotent stem cells, PSCs)分化

成为原始生殖细胞样细胞(primordial germ cell-like cells, PGCLCs), 进而产生了功能性精子, 并繁殖出有活力的后代<sup>[15]</sup>; 将人ESCs和iPSCs诱导分化为处于静息状态的肝星状细胞(induced hepatic stellate cells, iHSCs), 为体外肝纤维化模型构建奠定基础<sup>[16]</sup>。

此外, 重编程领域在2022年也取得了一系列突破。一方面, 在体外人工构建出iPSCs之后, 如何建立代表生命起点的全能干细胞成为进一步的攻关方向。2022年, 这一领域又向前迈进了一大步, 科研人员相继实现了利用重塑着丝粒周围异染色质和重建非典型宽H3K4me3结构域的方法, 将干细胞稳定培养成为全能样干细胞(totipotent-like stem cells, TLSCs)<sup>[17]</sup>; 将人类体细胞诱导重编程为全能型8细胞期胚胎样细胞(eight-cell-like cells, 8CLCs)<sup>[18]</sup>; 以及利用小分子诱导因子组合, 将小鼠PSCs诱导成为类似于2细胞期胚胎的全能干细胞(chemically induced totipotent stem cells, ciTotiSCs)<sup>[19]</sup>等。另一方面, 化学重编程技术是由北京大学邓宏魁教授首创的一种新型重编程技术, 近年来该技术也不断发展成熟。2022年, 该领域获得了一系列新进展, 实现了将人类体细胞重编程至一种中间可塑性状态的多能干细胞(chemically induced pluripotent stem cells, CiPSCs)<sup>[20]</sup>; 以及将人类成红细胞重编程为巨核细胞和血小板, 为这两种细胞人工大规模制备奠定了基础<sup>[21]</sup>。

#### 2.1.2 干细胞疾病治疗研究展现可观发展潜力

在干细胞疾病治疗研究方面, 多种疾病的干细胞疗法都得到进一步推进。糖尿病的干细胞疗法被美国《时代》周刊评选为“未来十年医疗12大创新发明”之一。2022年, 科研人员对干细胞向胰岛细胞的分化方案进行了进一步优化, 构建出了结构和功能更加仿生的胰腺β细胞<sup>[22-23]</sup>, 并通过体外实验、小鼠实验、非人灵长类动物实验对其细胞功能进行了全面评估, 证实了干细胞来源的胰岛细胞用于糖尿病研究和治疗的可行性, 为胰岛β细胞的体外规模化制造奠定了基础, 而在非人灵长类动物体内的效果验证更是标志着糖尿病干细胞疗法朝着临床转化迈出了实质性的一步。与此同时, 科研人员还针对相关细胞移植过程中的免疫排斥问题进行了深入探索, 利用经过基因编辑的干细胞衍生胰腺细胞, 实现了在不使用免疫抑制剂的情况下对糖尿病患者进行移植治疗<sup>[24]</sup>, 成为寻找胰岛素产生细胞替代品20年研究进程中的重要突破。此外, 干细胞疗法与基因疗法的融合还为一系列罕见病的治疗

带来了全新的希望。科研人员进一步证实了干细胞结合基因疗法治疗渐冻症的疗效和安全性<sup>[25]</sup>,同时也证实了自体造血干细胞结合基因疗法能够显著缓解早发异染性脑白质营养不良(metachromatic leukodystrophy, MLD)的症状<sup>[26]</sup>。

### 2.1.3 干细胞产业发展有序推进

在产业发展方面,2022年全球共启动了干细胞相关临床试验超过400例,使全球干细胞临床试验累积至7500余例(数据来源: ClinicalTrials.gov 数据库),其中免疫系统疾病、移植物抗宿主病、白血病、淋巴系统疾病、肿瘤疾病以及血管疾病是研究较多的疾病类型。此外,干细胞相关产品的上市进程也同样有序推进。2022年,美国FDA批准了Bluebird公司开发的自体造血干细胞基因疗法Zynteglo (betibeglogene autotemcel)上市,用于治疗 $\beta$ -地中海贫血。该药物此前曾获得欧盟的上市许可,并获得FDA的孤儿药和突破性疗法认定。同时,美国和日本的两家公司又分别向监管机构提交了一种新型干细胞产品的上市申请。其中,Gamida公司研发的Omidubicel获得了FDA授予的优先评审资格,该产品是首个获得美国FDA突破性疗法认定的骨髓移植治疗产品,而且在美国和欧盟都获得了孤儿药资格认证,用于治疗多种恶性血液疾病。

SB623是由日本Sanbio公司开发的一种经过基因修饰的间充质干细胞产品,用于治疗外伤性脑损伤。2022年3月,该公司完成了向日本厚生劳动省(MHLW)的产品生产和上市申请。

自2016年我国规范了干细胞技术和产品的备案政策后,我国干细胞疗法的转化进程也逐渐加快,一系列干细胞研究成果实现了临床转化。截至2022年,备案的临床试验数量已超过100例,批准设立的干细胞临床研究备案机构也近140家。此外,自2018年干细胞按药品和技术“双轨制”监管制度管理以来,企业的研发积极性逐渐上升。2022年,国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)共受理了干细胞相关药物的临床试验申请21项,其中获得临床试验默示许可的药物有15项(表1)。至此,CDE受理干细胞/祖细胞新药申请的数量累积至43项,共计35项获得临床默示许可。

## 2.2 类器官领域进入技术爆发期

广义的类器官是人工构建的仿生组织器官的统称,近年来处于发展最前沿的包括基于干细胞的类器官技术和器官芯片技术两类。这两类技术一经出现,便引起了国际广泛关注,先后被评选为*Science*杂志2013年十大突破、2016年世界经济论坛“十大新兴技术”之一、*Nature Methods* 2017年度技术。

表1 2022年我国获得CDE临床试验默示许可的干细胞临床试验

药品名称	申请人名称	适应症
CG-BM1异体人骨髓间充质干细胞注射液	广州赛隼生物科技有限公司	慢加急性肝衰竭(ACLF)
人脐带间充质干细胞注射液	浙江泉生生物科技有限公司	失代偿期乙肝病毒肝硬化
人脐带间充质干细胞膜片	京东方再生医学科技有限公司	拟用于行冠状动脉旁路移植术(CABG)治疗预期效果不佳的低射血分数冠心病
HBG基因修饰的自体CD34 <sup>+</sup> 造血干细胞注射液	广州瑞风生物科技有限公司	输血依赖型 $\beta$ -地中海贫血(TDT)
人脐带间充质干细胞注射液	北京贝来生物科技有限公司	特发性肺纤维化(IPF)
人脐带间充质干细胞注射液	上海泉生生物科技有限公司	II度烧伤
人脐带间充质干细胞注射液	上海泉生生物科技有限公司	强直性脊柱炎(AS)
人源脂肪间充质干细胞注射液	博品骨德生物医药科技(上海)有限公司; 博品(上海)生物医药科技有限公司	膝关节炎
人脐带间充质干细胞注射液	贵州中观生物技术有限公司	膝关节炎
ELPIS人脐带间充质干细胞注射液	华夏源(上海)生物科技有限公司	重度狼疮性肾炎(LN)
人脐带间充质干细胞注射液	上海泉生生物科技有限公司	轻至中度急性呼吸窘迫综合征(ARDS)
人脐带间充质干细胞注射液	上海爱萨尔生物科技有限公司	结缔组织病相关间质性肺病(CTD-ILD)
人脐带间充质干细胞注射液	上海爱萨尔生物科技有限公司	缺血性脑卒中(IS)
BRL-101自体造血干祖细胞注射液	上海邦耀生物科技有限公司	输血依赖型 $\beta$ 地中海贫血(TDT)
异体内皮祖细胞(EPCs)注射液	呈诺再生医学科技(珠海横琴新区)有限公司	大动脉粥样硬化型急性缺血性卒中(LAA-AIS)

数据来源: CDE官网

经过十余年的密集发展,在疾病研究、药物筛选、药效测试、药物敏感性检测等方面展现出广阔且可靠的应用前景,有望成为传统动物模型的补充甚至替代。近年来,该领域发展逐渐加速,进入了技术爆发和科研成果井喷的阶段,而相关产业也初具雏形,孕育了巨大的产业价值。

### 2.2.1 类器官技术快速优化

2022年,干细胞来源类器官在结构和功能中的仿生性进一步提升,这也是该领域现阶段发展的重点。科研人员突破性地实现了人类大脑类器官与小鼠大脑的连接,进而促进了人脑类器官的发育成熟,实现了人类神经元与小鼠神经元的突触连接并影响小鼠的行为<sup>[27]</sup>;还利用小鼠胚胎干细胞在体外构建出合成胚胎(synthetic Embryo, sEmbryo)模型,其中发育出大脑和跳动的心脏<sup>[28]</sup>。这些模型为研究哺乳动物发育和早期器官发生过程提供了全新的工具平台。此外,科研人员还不断优化类器官的构建策略,构建出含有胃窦和胃底组织以及腺体和神经的胃类器官<sup>[29]</sup>、含有成熟潘氏细胞的小肠类器官<sup>[30]</sup>、泪腺类器官<sup>[31]</sup>等。在器官芯片领域,多器官芯片乃至人体芯片的构建是该领域发展的最终目标,2022年这一进程得到推进,科研人员利用人工心脏、骨骼、肝脏和皮肤开发出一种“即插即用”的多器官芯片,高度还原了人体内的生理结构和器官之间的连通<sup>[32]</sup>。此外,基于干细胞的类器官和器官芯片技术逐步融合,发展出类器官芯片这一全新的技术方向,为类器官领域的发展带来了新机遇。2022年,科研人员构建出肝脏-胰岛类器官芯片,在体外模拟人体肝脏-胰岛轴及其在生理和病理条件下的糖刺激响应,为糖尿病等代谢性疾病研究和相关药物开发提供了新平台<sup>[33]</sup>。

### 2.2.2 类器官展现广阔应用前景,产业发展开始起步

在类器官技术不断优化的基础上,多种类器官作为一种全新的生物模型在多个场景中展现广阔的发展前景。在科研方面,类器官为多种生理、病理机制的探索提供了全新的机遇,如利用大脑类器官研究了自闭症风险基因的分子机制<sup>[34]</sup>,再现了人类大脑发育过程中的关键事件<sup>[35]</sup>,揭示了大脑的发育机制<sup>[36]</sup>,以及利用直肠癌类器官揭示了直肠癌化疗后易复发的分子机制<sup>[37]</sup>等。

药物研发是类器官另一个主要的应用场景,类器官在该领域的应用有助于缩短药物研发周期,降低开发成本与风险,并为药物的标准化筛选带来发展新契机。这一应用领域目前已经进入了初步的产

业化发展阶段。一方面,从早期开展类器官研发的领先机构中,已经衍生出一批专注于类器官研发的企业,如源自荷兰Hubrecht研究所的HUB公司、源自美国康奈尔大学的Hesperos公司、源自美国哈佛大学的Emulate公司等。随着技术的不断成熟,这些企业陆续开始与药企建立合作,针对药物研发需求开发针对性的类器官模型。而另一方面,多家全球知名的大型药物研发企业也陆续开始进军这一领域,在新药研发中引入类器官技术。2022年这一进程继续推进,百时美施贵宝(BMS)和赛诺菲(Sanofi)分别与类器官研发公司Prellis建立合作,利用其研发的淋巴结类器官平台开展抗体研发。Crown Bioscience则与HUB公司合作,首次基于类器官对细胞药物进行筛选和表征,完成了临床前研究。此外,干细胞研究公司STEMCELL Technologies还与HUB公司签署了扩大合作协议,共同开展基于类器官的临床前毒理学筛选和非癌症药物开发服务。在这一进程的推动下,类器官作为药物开发临床前模型的应用在2022年首次获得了政府层面的认可。Sanofi利用Hesperos公司开发的体外微生理系统,针对慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)和多灶性运动神经病(multifocal motor neuropathy, MMN)两种罕见的自身免疫性疾病开展了临床前研究<sup>[38]</sup>,获得的研究数据获得了FDA认可,相关药物进入临床试验(NCT04658472)。这是FDA批准的全球首个完全基于类器官芯片研究获得临床前数据的新药进入临床试验。

### 2.3 异种器官移植迎来全新发展机遇

器官移植领域一直受制于器官捐赠不足的困境,异种器官移植是科学家针对这一问题所开辟出的一条获取移植器官的路径。利用与人类亲缘关系较近且体型类似的动物,例如猪作为器官供体,存在较少的伦理问题,而且数量充足,理论上非常有希望成为稳定的器官来源。然而,由于存在技术瓶颈和伦理问题,猪器官的异种移植在近20年的时间内一度停滞不前。近年来,随着以基因编辑技术为代表的基因改造技术的快速优化和革新,猪器官的异种移植研究迎来了全新发展机遇,这一沉寂多年的领域开始焕发新的生机。

2021年是人类异种器官移植具有里程碑意义的一年,科研人员利用Revivicor公司构建的“GalSafe猪”实现了猪器官在脑死亡患者体内的移植,并证实这一器官能够在人体中发挥作用。在这一基础上,

2022年1月,美国马里兰大学医学中心的科研人员同样利用“GalSafe猪”作为器官供体,为心力衰竭患者进行了猪心脏的异体移植,该手术获得了美国FDA的紧急授权,即当患者的生命安全受到威胁又没有其他选择时可以使用。手术几周后,患者体内的移植心脏发挥了正常功能,且没有出现排异反应,最终接受移植的患者存活了2个月。这一手术为异种器官移植提供了宝贵的经验,也为患有心脏、肾脏及其他器官疾病的患者带来了新希望。

### 3 再生医学领域未来展望与趋势

首先,在干细胞领域,随着学科交叉融合的日趋深入以及生物技术的不断进步,对干细胞相关机制将获得越来越全面和深刻的认识,从而为干细胞疗法的研发提供更加充足的证据。在此基础上,干细胞领域的发展路径也不断拓展,尤其是干细胞疗法与免疫疗法、基因疗法等新型疗法的联用将发挥协同效应,为疾病治疗提供更多的潜在解决方案。随着各国对干细胞疗法临床转化和产业化发展更加重视,干细胞疗法的转化进程将逐渐加快,产业化体系发展规模也将日趋扩大,但同时也要看到,目前已经上市的干细胞药物或治疗技术都尚未形成规模化应用,因此,未来开展干细胞药物规模化生产技术和体系研究,以及开展卫生经济学研究,对于充分发挥干细胞疗法对健康的促进作用至关重要。

其次,在类器官领域,随着相关技术的进一步成熟,类器官作为一种新型的生物模型具有巨大的发展潜力,既能够避免动物模型与人体的差异问题,在体外接近真实地重现人体器官的生理、病理活动;还能够利用患者的细胞构建出具有疾病特征的组织器官模型,极大地扩充了疾病模型的种类。此外,类器官模型的构建周期短,能够满足各类应用场景对生物模型的差异化、规模化需求,成为制药业和精准医学发展的重要支撑。未来,在国际上对动物实验替代、减少和优化(3R)的呼声越来越高涨的背景下,随着类器官技术的不断优化,类器官将有望成为动物模型的补充甚至替代,进而变革药物研发、药物评估和疾病研究等领域的发展模式。

最后,在异种器官移植领域,2021年和2022年的一系列探索为这一沉寂多年的领域带来了发展的新希望。未来,基因编辑等基因工程技术的进一步革新、对异种器官和人类差异认识的不断深入、新型免疫抑制剂的开发以及科学高效的围手术期管理策略的建立<sup>[39]</sup>,将有望进一步延长异种器官的存

活率,促进异种器官移植在人类疾病治疗中的应用。

### [参 考 文 献]

- [1] 王玥,施慧琳,许丽,等.再生医学发展态势及发展建议.生命科学,2019,31:644-50
- [2] THE WHITE HOUSE. FACT SHEET: The United States announces new investments and resources to advance President Biden's National Biotechnology and Biomanufacturing Initiative[EB/OL]. (2022-09-14)[2023-01-11]. <https://www.whitehouse.gov/briefing-room/statements-releases/2022/09/14/fact-sheet-the-united-states-announces-new-investments-and-resources-to-advance-president-bidens-national-biotechnology-and-biomanufacturing-initiative/>
- [3] European Commission. Horizon Europe Work Programme 2021-2022[EB/OL]. (2022-05-10)[2023-01-11]. [https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/docs/2021-2027/horizon/wp-call/2021-2022/wp-4-health\\_horizon-2021-2022\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/docs/2021-2027/horizon/wp-call/2021-2022/wp-4-health_horizon-2021-2022_en.pdf)
- [4] European Commission. Horizon Europe Work Programme 2023-2024[EB/OL]. (2022-12-06)[2023-01-11]. [https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/docs/2021-2027/horizon/wp-call/2023-2024/wp-4-health\\_horizon-2023-2024\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/docs/2021-2027/horizon/wp-call/2023-2024/wp-4-health_horizon-2023-2024_en.pdf)
- [5] Cabinet Office. Integrated Innovation Strategy 2022[EB/OL]. (2022-06-03)[2023-01-11]. [https://www8.cao.go.jp/cstp/tougosenryaku/togo2022\\_honbun\\_eiyaku.pdf](https://www8.cao.go.jp/cstp/tougosenryaku/togo2022_honbun_eiyaku.pdf)
- [6] 과기정통부. 「디지털바이오 혁신전략」 발표[EB/OL]. (2022-12-08)[2023-01-11]. <https://www.msit.go.kr/bbs/view.do?sCode=user&mPid=113&mPid=238&pageIndex=12&bbsSeqNo=94&nttSeqNo=3182474&searchOpt=ALL&searchTxt=>
- [7] 한국생명공학연구원. 바이오의 미래를 이끈다. 생명연, 5대 미래 유망기술 선정[EB/OL]. (2022-12-14)[2023-01-11]. [https://www.kribb.re.kr/kor/sub02/sub02\\_02\\_01\\_view.jsp?b\\_idx=29150&keyWord=&keyField=b\\_title&page=1&nowBlock=0&category=](https://www.kribb.re.kr/kor/sub02/sub02_02_01_view.jsp?b_idx=29150&keyWord=&keyField=b_title&page=1&nowBlock=0&category=)
- [8] Australian Academy of Technological Sciences and Engineering. ATSE Submission on the Critical Technologies List – 2022 update consultation[EB/OL]. (2022-09-30)[2023-01-11]. <https://www.atse.org.au/research-and-policy/publications/publication/atse-submission-on-the-critical-technologies-list-2022-update-consultation/>
- [9] KBS NEWS. 생명연, 오가노이드 기반 독성평가 플랫폼 개발 추진[EB/OL]. (2022-02-21)[2023-01-11]. <https://news.kbs.co.kr/news/view.do?ncd=5399726>
- [10] UK Research and Innovation. BBSRC and NC3Rs invest in next generation non-animal technologies[EB/OL]. (2022-12-16)[2023-01-11]. <https://www.ukri.org/news/bbsrc-and-nc3rs-invest-in-next-generation-non-animal-technologies/>
- [11] The House of Representatives. Food and Drug Amendments of 2022[EB/OL]. (2022-06-06)[2023-01-11]. <https://docs.house.gov/billsthisweek/20220606/BILLS-117hr7667-SUSv1.pdf>
- [12] Ma X, Cao J, Zhou Z, et al. N6-methyladenosine

- modification-mediated mRNA metabolism is essential for human pancreatic lineage specification and islet organogenesis. *Nat Commun*, 2022, 13: 41-8
- [13] Wu J, Li J, Chen K, et al. Atf7ip and Setdb1 interaction orchestrates the hematopoietic stem and progenitor cell state with diverse lineage differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 120: e2209062120
- [14] Sivakumar S, Qi S, Cheng N, et al. TP53 promotes lineage commitment of human embryonic stem cells through ciliogenesis and sonic hedgehog signaling. *Cell Rep*, 2022, 38: 110395
- [15] Oikawa M, Kobayashi H, Sanbo M, et al. Functional primordial germ cell-like cells from pluripotent stem cells in rats. *Science*, 2022, 376: 176-9
- [16] Lai X, Li C, Xiang C, et al. Generation of functionally competent hepatic stellate cells from human stem cells to model liver fibrosis *in vitro*. *Stem Cell Rep*, 2022, 17: 2531-47
- [17] Yang M, Yu H, Yu X, et al. Chemical-induced chromatin remodeling reprograms mouse ESCs to totipotent-like stem cells. *Cell Stem Cell*, 2022, 29: 400-18
- [18] Mazid MA, Ward C, Luo Z, et al. Rolling back of human pluripotent stem cells to an 8-cell embryo-like stage. *Nature*, 2022, 605: 315-24
- [19] Hu Y, Yang Y, Tan P, et al. Induction of mouse totipotent stem cells by a defined chemical cocktail. *Nature*, 2022, doi: 10.1038/s41586-022-04967-9
- [20] Guan J, Wang G, Wang J, et al. Chemical reprogramming of human somatic cells to pluripotent stem cells. *Nature*, 2022, 605: 325-31
- [21] Qin J, Zhang J, Jiang J, et al. Direct chemical reprogramming of human cord blood erythroblasts to induced megakaryocytes that produce platelets. *Cell Stem Cell*, 2022, 29: 1229-45
- [22] Balboa D, Barsby T, Lithovius V, et al. Functional, metabolic and transcriptional maturation of human pancreatic islets derived from stem cells. *Nat Biotechnol*, 2022, 40: 1042-55
- [23] Du Y, Liang Z, Wang X, et al. Human pluripotent stem-cell-derived islets ameliorate diabetes in non-human primates. *Nat Med*, 2022, 28: 272-82
- [24] Dolgin E. Diabetes cell therapies take evasive action. *Nat Biotechnol*, 2022, 40: 291-5
- [25] Baloh RH, Johnson JP, Avalos P, et al. Transplantation of human neural progenitor cells secreting GDNF into the spinal cord of patients with ALS: a phase 1/2a trial. *Nat Med*, 2022, 28: 1813-22
- [26] Fumagalli F, Calbi V, Sora MGN, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet*, 2022, 399: 372-83
- [27] Revah O, Gore F, Kelley KW, et al. Maturation and circuit integration of transplanted human cortical organoids. *Nature*, 2022, 610: 319-26
- [28] Amadei G, Handford CE, Qiu C, et al. Synthetic embryos complete gastrulation to neurulation and organogenesis. *Nature*, 2022, 610: 143-53
- [29] Eicher AK, Kechele DO, Sundaram N, et al. Functional human gastrointestinal organoids can be engineered from three primary germ layers derived separately from pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 2022, 29: 36-51
- [30] He GW, Lin L, DeMartino J, et al. Optimized human intestinal organoid model reveals interleukin-22-dependency of Paneth cell formation. *Cell Stem Cell*, 2022, doi:10.1016/j.stem.2022.08.002
- [31] Hayashi R, Okubo T, Kudo Y, et al. Generation of 3D lacrimal gland organoids from human pluripotent stem cells. *Nature*, 2022, 605: 126-31
- [32] Ronaldson-Bouchard K, Teles D, Yeager K, et al. A multi-organ chip with matured tissue niches linked by vascular flow. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6: 351-71
- [33] Tao T, Deng P, Wang Y, et al. Microengineered multi-organoid system from hiPSCs to recapitulate human liver-islet axis in normal and type 2 diabetes. *Adv Sci*, 2022, 9: e2103495
- [34] Paulsen B, Velasco S, Kedaigle AJ, et al. Autism genes converge on asynchronous development of shared neuron classes. *Nature*, 2022, 602: 268-73
- [35] Uzquiano A, Kedaigle Aj, Pigoni M, et al. Proper acquisition of cell class identity in organoids allows definition of fate specification programs of the human cerebral cortex. *Cell*, 2022, 185: 3770-88
- [36] Fleck JS, Jansen SMJ, Wollny D, et al. Inferring and perturbing cell fate regulomes in human brain organoids. *Nature*, 2022, doi: 10.1038/s41586-022-05279-8
- [37] Alvarez-Varela A, Novellasdemunt L, Barriga FM, et al. Mex3a marks drug-tolerant persister colorectal cancer cells that mediate relapse after chemotherapy. *Nat Cancer*, 2022, 3: 1052-70
- [38] Hesperos. Hesperos shows potential for *in vitro* approach to replace conventional animal efficacy studies for rare neuromuscular disorders[EB/OL]. (2022-04-19)[2023-01-11]. <https://hesperosinc.com/efficacy-study-for-rare-neuromuscular-disorders/>
- [39] 张麒, 王建飞. 异种器官移植的进展及展望. *实验动物与比较医学*, 2018, 38: 407-11