

干细胞与转化医学研究进展浅析

高舒平, 曲春辉, 周瑞, 秦川*

(中国医学科学院医学实验动物研究所干细胞与临床转化实验室 北京协和医学院比较医学中心
卫生部人类疾病比较医学重点实验室, 北京 100021)

【摘要】 干细胞与医学转化是现阶段比较热门的学科。由于干细胞的多种分化潜能和高度的自我更新能力, 已经成为修复生命有机体功能细胞的种子细胞, 而且在再生医学和组织工程中愈发引起人们的广泛重视。干细胞在临床转化应用的实验研究结果给许多疾病带来了希望, 它克服了临床常规治疗的局限性。目前, 干细胞的临床研究处于一个快速的发展阶段, 世界各国均高度重视。我国政府对干细胞研究也高度重视, 加大了科研的投入, 加强了规范化管理, 制定了相关政策。如果在干细胞治疗的领域采用转化医学的模式, 将科研与临床密切的联系结合, 重视在大型实验动物如猪、犬、猴的人类疾病的动物模型的干细胞治疗应用研究, 将会促进干细胞临床转化的速度。

【关键词】 干细胞; 转化医学; 细胞治疗; 动物模型

【中图分类号】 Q95-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1005-4847(2016)04-0439-04

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2016.04.019

Advances in stem cell research and translational medicine

GAO Shu-ping, QU Chun-hui, ZHOU Rui, QIN Chun*

(Laboratory of Stem Cells and Translational Medicine, Institute of Laboratory Animal Science,
Chinese Academy of Medical Sciences & Comparative medical Center, Peking Union Medical College,
Key Laboratory of Human Disease Comparative medicine of Ministry of Health, Beijing 100021, China)

【Abstract】 In recent years, stem cells and translational medicine become more and more popular. Due to the reason that stem cells have multiple differentiation potential and a high degree of self-renewal capacity, stem cells can be used as functional stock cells to repair functional cells in living organisms. It is attracting more and more attention worldwide in regenerative medicine and tissue engineering fields. The clinical application of stem cells brings hope to the treatment of many kinds of diseases, and it overcomes the limitations of conventional clinical treatment. For the present, clinical application of stem cells is already stepping into a rapid development stage. The Chinese government also attaches great importance to stem cell research, increases investment in research, strengthens the standardized management and developing relevant policies related to clinical application of stem cells. If the stem cell therapy takes use of translational medicine mode, links the clinical and application research more closely, and pays attention to the research and application of stem cell therapy using large laboratory animal model such as pig, dog and monkey models of human diseases, it will considerably promote the development of stem cells translational medicine and clinical application.

【Key words】 Stem cells; Translational medicine; Cell therapy; Animal models

Corresponding author: QIN Chuan. E-mail: chuanqin@vip.sina.com

[作者简介] 高舒平(1963-), 男, 研究员, 分子生物学博士, 研究方向: 干细胞与转化医学。E-mail: gaoshuping@cnilas.org

[通讯作者] 秦川, 教授, 博士生导师。研究方向: 病理与病理生理学 Email: chuanqin@vip.sina.com

干细胞研究是 21 世纪较为热门的研究领域之一,近年来在干细胞领域中取得的技术性突破为罹患重病和不治之症的病人带来了希望^[1]。自从 2003 年美国国立卫生研究院(NIH)提出转化医学(translational medicine)的概念后,转化医学很快的引起了各国医学界的普遍关注,它在基础研究与临床医疗之间建立起了更为紧密的直接的联系。欧美国家高度重视转化医学的意义及其价值,已经催生具体的战略行动计划。美国已经有 40 所大学设立了转化医学中心。随着政府对转化医学的重视程度日渐增高,企业也加强了在转化医学方面的投入。转化医学在我国尚处于起步阶段,但近几年发展较快,一些院校和科研单位相继成立了转化医学研究机构,为我国转化医学的进一步发展奠定了基础^[2]。

1 干细胞与医学转化应用现状与前景

干细胞治疗在某些疑难性疾病的治疗效果对干细胞的临床转化起到了巨大的推动作用。目前,干细胞治疗技术正在迅速的从基础研究向临床应用阶段迈进,我国在没有出台干细胞的管理办法的过去的十年中积累了一些经验和数据,尽管一些医疗机构采用干细胞的临床治疗在一些疾病的治疗中显示了效果,但由于对干细胞治疗的基础性研究尚欠缺,缺少动物实验的科学的翔实数据,对干细胞治疗疾病的机理不清晰,出现了干细胞在人体滥用,产生了一些医疗事故和医疗纠纷,造成了不良的影响^[3]。干细胞作为一种正在研究探索中的新治疗方法,对于人体的安全性、有效性尚待进一步验证。国家卫计委联合国家食药监总局最近正式颁布了《干细胞临床研究管理办法(试行)》,这是我国首个针对干细胞临床研究进行管理的规范性文件。文件规定了开展干细胞临床研究的医疗机构应当具备的条件,并对干细胞临床研究项目要求进行学术、伦理审查。还强调干细胞研究必须具备充分的科学依据^[4]。

在药物研发的过程中,转化医学通常是将基础研究的成果转化成为能够为患者提供真正的治疗手段,侧重的是从实验室到病床旁的关联,常被人们称为“从实验台到病床旁”。例如,作为诊断和监测人类疾病的新参数—生物标志物的研究,就是由基础医学、临床医学和生物信息学等方面的不同背景的专业研究人员共同组成的^[5]。据美国 FDA 的资料

显示:在临床前效果良好的新药,通常仅 30% 能通过 III 期临床试验^[6]。而更多的药物因为药物的毒性、体内分布等因素,往往没有表现出比现有药物更佳的疗效而惨遭淘汰。因此,为了降低新药开发的巨大风险,就需要加强对转化医学的研究与投入,通过比较动物实验与人体临床研究的差异,加快新药的研发速度。这不但为开发新药及研究新的治疗方法开辟出一条具有革命性意义的新途径,而且还有助于进一步探索新的治疗方法,并缩短新的治疗方法从实验到临床阶段的时间,进而快速极大的提高治疗工作和医护的质量。

2 干细胞在转化过程中取得的进展和存在问题和展望

目前,除干细胞治疗白血病已作为临床常规应用外,大多数干细胞和免疫细胞治疗尚处于研究阶段。从全球干细胞产业化发展进程来看,能够真正进入临床应用的产品很少。据报道:间充质干细胞治疗进入临床一期的仅占 26.00%,介于一期与二期之间的在 40.60%,进入二期的占 22.50%,二期与三期之间的占 3.80%,进入三期的占 6.70%,进入四期的仅占 0.30%。间充质干细胞在各个系统临床使用情况如下:骨和软骨占 22.22%,心脏 12.60%,神经为 11.9%,免疫与自动免疫 16.67%,肾与糖尿病 9.52%,肺 5.56%,肝 6.35%,胃肠 3.97%,其他占 15%^[7]。干细胞的产业化在美国已经进行了十几年,大量的经验和教训促使美国药品监管部门制定了完善的审批和临床试验体系,以保证干细胞临床试验能够安全有序的开展,比如:(1)美国 FDA 细胞治疗临床产品申报管理政策^[8]。(2)细胞供体选择规范;(3)细胞鉴定规范;(4)细胞治疗临床前有效性和工作原理试验;(5)GLP, GMP 和 GCP 细胞产品生产监管;(6)安全性试验质量管理规范;(7)细胞命运和体内追踪;(8)细胞支架/胶囊产品管理。(9)临床介入途径,(10)临床实验设计和管理。

迄今,中国尚无一项干细胞产品获批。其主要原因如下:(1)国家尚没有对干细胞的疗效制定出客观、公正的评价标准;(2)干细胞的安全性问题。(3)干细胞技术的标准操作规程;(4)缺少实验动物模型的研究数据,尤其是大动物和非人灵长类动物的实验数据与机理与机制性的清楚解析。大型动物

研究是必要的前临床试验。(5)作为疾病的新的治疗方法不仅需要提供充分的理论依据,还需要规范化的、大样本的临床试验数据来证实^[9]。

我们认为:干细胞的临床转化过程中在实验动物模型方面的实验结果显得极为关键。干细胞制剂既然被当作药物用于临床治疗,那就应当等同于新药开发的途径,先在啮齿类动物身上取得基本数据,然后在大型动物与非人灵长类动物取得明显的效果后方可进入临床研究阶段。因此,实验动物与动物实验依然是干细胞临床转化的基础与支撑!

干细胞治疗是由自体或异体的健康干细胞移植或输入患者体内,以达到修复病变细胞或重建功能正常的细胞和组织的目的。在干细胞的异体移植过程中常会出现排斥反应,即“移植物抗宿主病”(graft-versus-host-reaction, GVHR)。如果免疫排斥反应“过重”,会导致病人在 30 d 内死亡^[10]。因此,只有自体来源的如骨髓或脂肪干细胞移植才最有前途的,来自不同个体的同源性,或不同种属的异源性干细胞移植更需要大量的充分的动物实验数据验证其可靠性。

干细胞对组织修复的作用主要是由于干细胞可以分泌很多的细胞因子(主要包括抗凋亡分子、免疫调节分子、血管生成分子、抗疤痕分子、支持作用分子、趋化作用分子 6 大类)。另外,干细胞还可以抑制排斥反应,起到免疫调节的作用,它还有“旁分泌效应”。目前约有 130 种病种可以采用间充质干细胞进行治疗^[11]。中国在干细胞技术领域的研究已经走在世界前列(图 1),经过十几年的发展,中国在北京、天津、上海、深圳、浙江等地建立了脐血、骨髓、脐带、胎盘及脂肪等组织的干细胞库,储存了许多干细胞。并且在骨髓、脐带、胎盘等间充质干细胞等的临床应用研究方面做了大量的实验性治疗,在干细胞治疗一些临床疾病方面取得了一些临床经验。虽然我国政府对干细胞研究给予了高度重视并逐步加大研究经费的投入强度,我国科学家们在干细胞研究方面也取得了一些成果,但总的来说原始创新性成果较少,干细胞的基础研究相对仍比较薄弱。干细胞研究技术、方法还较滞后,产业化后劲不足。此外,虽然我国在干细胞临床治疗方面进行了大量尝试,但是临床研究方法以及疗效评判标准存在不规范和不够严谨的问题。在监管层面仍存在相当多的空白和模糊地带,相关标准不清,规范不明,致使相当多的企业感到无所适从。很多工作陷于停

顿,以上两点都特别不利于我国干细胞产业化以及干细胞治疗市场的发展^[12]。相信国家在整顿,调整干细胞临床应用市场后会尽快的出台一系列的干细胞临床转化的规范化管理的相关政策和法律条文,干细胞临床转化的步伐将会加快。

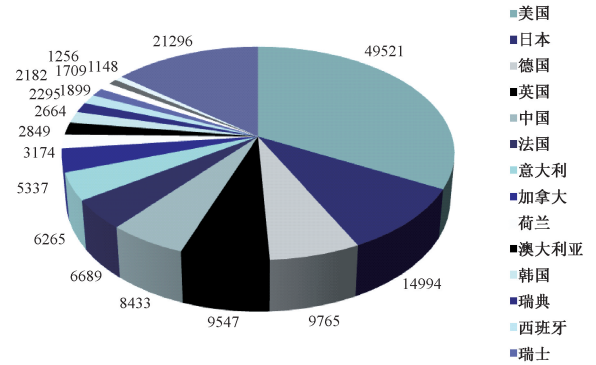


图 1 国际干细胞研究文献的国家或地区分布

Fig. 1 The general distributions of international stem cell research literature

“质量检验”是近期我国出台的《干细胞临床研究管理办法(试行)》对干细胞研发者所要求的,为保障所用细胞在开展临床研究前和研究过程中的质量、安全性、有效性和稳定性所需进行的特定细胞检验规范^[13]。“质量检验”可全面的评价相关细胞产品制备工艺的质量和稳定性,并对所检细胞的综合质量进行综合评价。(1)“质量检验”的具体内容包括一般细胞生物学属性、安全性及生物有效性三大检验部分。(2)对所检细胞综合质量的有效判断,依赖于所有检验内容结果的综合分析。(3)检验规范和内容需要独立的第三方细胞质量控制专业机构进行复核^[14-15]。鉴于干细胞治疗的特性以及新颖性,临床安全性(包括致瘤性、体内分化、免疫排斥等)一直受到广泛的关注和质疑。目前国际上欧盟、美国以及世界卫生组织对于干细胞治疗规范只提出了一些原则性的要求^[16-18],没有可供依据的具体指南。据 2015 年美国再生医学产业联盟公布的数据显示全世界已经批准了 74 个细胞治疗产品^[19],细胞产业正处于临床转化的“Critical Step to the Clinic”时期,韩国、美国、加拿大、澳大利亚已经批准了干细胞临床应用以及相关产品(表 1)。我国虽然有一些部门向国家申报了干细胞产品。但由于我国尚没有相关的标准,而且有些申报产品缺少动物实验,尤其是大动物的相关实验数据,

表 1 部分国际上已经获批的部分干细胞产品

Tab. 1 Some approved stem cell products by several countries

产品名称 Product Names	细胞类型 Cell Type	组织来源 Tissue Source	临床适应症 Clinical indications	获批国家 Ratifying countries
Menchymal Progenitor cell (MPC)	间充前体细胞	自体-骨髓	骨损伤修复	澳大利亚-2010
Hearticellgram	间充质干细胞	自体-骨髓	急性坏死性心脏病	韩国-2011
Prochymal	间充质干细胞	自体-骨髓	急性儿童激素抗性的 GVILK	加拿大、新西兰-2012、日本-2015
Cartistem	间充质干细胞	自体-脐带	退行性关节炎	韩国-2012
Cuepistem	间充质干细胞	自体-脂肪	克隆氏病引起的肠瘻	韩国-2012
NeurxNATA-R	间充质干细胞	自体-骨髓	肌萎缩侧索硬化症	韩国-2015
Ducord	间充质干细胞	异体-脐带	淋巴瘤, 白血病, 遗传, 免疫疾病	美国 FDA-2012
Hemacord	间充质干细胞	自体-软骨	膝关节软骨缺损	欧洲 EMA-2009

因此,在真正的实现干细胞临床转化看来还需要一定的努力才行。

干细胞治疗被认为是继药物治疗、手术治疗之后的新的医疗革命,目前可治疗心血管性疾病、糖尿病、帕金森氏综合征、老年痴呆症、肝硬化、关节疾病、白血病、抗衰老等许多种疾病,各国纷纷将干细胞研究及应用列为国家重点发展的产业。目前,世界一些发达国家纷纷在细胞治疗领域并购投入巨额资金,而且,几个顶尖级的制药企业已经陆续开始规模化投资。现在对细胞治疗的投入已经超过曾经的单抗,科学家们预期下一波革命和热潮来的时候将是在细胞治疗、基因治疗领域。虽然我们看到了干细胞转化医学的巨大潜力,但是,干细胞治疗真正的迈向临床广泛应用之前还有漫长的距离。对干细胞的整体的认识,了解仍存在许多盲区,尚有许多具体的问题需要解决。国际上,对干细胞的应用的相关标准还没有出台!然而,随着对某些疾病的精细化研究认识的增多将能为干细胞治疗提供更多帮助。随着相关学科,交叉科学的各种生物技术的快速发展,随着人类疾病动物模型中取得的干细胞临床转化工作的深入,人们对干细胞的了解也将更加广泛,干细胞临床转化步伐将会加速。

参 考 文 献

- 代涛. 干细胞科技与产业发展报告[M]. 北京:科学出版社, 2012.
- 时占祥, 詹启敏, 顾申, 等. 转化医学在中国:五年回顾与展望[J]. 科学通报. 2015, 60(22):2151-2156.
- 现军. 中国干细胞医药产业乱象[J]. 健康管理, 2012, (8): 62-63.
- 阴幘红, 肖红利, 徐婉珍. 转化医学在中国[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(1):14-16.
- 金坤林主编. 干细胞临床应用—基础, 伦理和原则[M]. 北京:科学出版社, 2011.
- FDA. Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products[M]. 2013.
- 干细胞技术与临床转化论坛. <http://www.bioon.com/z/2015stemcell/Introduction.shtml>. 2015.
- FDA. Guidance for Industry: Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the Production of Viral Vaccines for Infectious Disease Indications[M]. 2010.
- 汪巨峰, 霍艳, 王庆利, 等. 干细胞制品临床前药效学及安全评价研究概况[J]. 中国医药生物技术. 2013, 8(6):446-451.
- 周燕. 我国干细胞研究中的伦理危机与法律困惑及其国家管理的研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2009年.
- Salter B, Zhou Y, Datta S. Making choices: Health consumers, regulation and the global stem cell therapy market[J]. BioDrugs. 2014, 28:461-464.
- 陈虎. 我国干细胞转化医学进程探究[J]. 中国医药生物技术, 2011, 06(5):321-322.
- 卫生计生委, 食品药品监管总局. 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)[J]. 中国医药生物技术, 2015(5).
- 宋征, 马璟. 干细胞制剂临床前安全评价方法. 中国新药杂志[J]. 2013, (22): 2611-2615.
- 卫生计生委, 食品药品监管总局. 干细胞临床研究管理办法(试行)[J]. 中国医药生物技术, 2015, (5): 73.
- European Medicines Agency. Reflection paper on stem cell-based medicinal products[S]. 2011.
- WHO. Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks[S]. 2010.
- Brivanlou AH, Gage FH, Jaenisch R, et al. Setting standards for human embryonic stem cells[J]. Science, 2003, 300(5621): 913.
- Suzuki G. Translational research of adult stem cell therapy[J]. World J Cardiol. 2015, 7(11):707-718.