



韩之波研究员, 北京协和医学院硕士研究生导师。任中国生物医学工程学会干细胞工程技术分会副主任委员, 中华医学会组织修复与再生分会常委。兼任天津昂赛细胞基因工程有限公司总经理。主要从事成体干细胞基础与转化研究, 负责研发的I类新药“注射用间充质干细胞(脐带)”有6个适应症获得国家药品监督管理局临床试验默示许可。以第一作者或通信作者身份发表学术论文15余篇, 出版专著3部, 获发明专利授权11项。作为主要完成人获2014国家科技进步一等奖、2009国家科技进步二等奖以及6项省部级奖励。

间充质干/基质细胞药物的研究进展

龚伟¹ 韩之波^{1,2*}

(¹细胞产品国家工程研究中心/天津昂赛细胞基因公司有限公司, 天津 300457;

²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), 天津 300020)

摘要 间充质干/基质细胞(mesenchymal stem/stromal cells, MSCs)因具有多种生物学特性, 成为基础和临床研究的热点, 其免疫调节和再生特性被广泛应用于临床细胞治疗与研究。经过十多年的进展, 应用MSCs的临床试验数量迅猛增长, 目前已经有1 000多项临床试验已经完成或正在开展, 但要将MSCs开发成安全、有效、质量可控以及工艺稳定的活细胞药物同样面临挑战, 需要进行临床前成药性研究评价; 同时, 需要完成临床前的药理药效研究、药代动力学研究及非临床安全性研究等。目前国际上已有十多个MSCs药物获批上市, 2025年1月, 中国国家药品监督管理局通过优先审评审批程序附条件批准了脐带来源的MSCs药物上市, 标志着中国已经进入了MSCs药物商业化发展阶段。尽管取得了一定的成果, 但获批的药品数量和大量临床研究数量不成比例, 重要的原因是目前对MSCs的作用机制不完全明确, 导致临床试验的患者分层不精准, 多个临床试验结果不及预期。在未来, 需要进行更多的机制探讨、PK-PD研究、规模化制备技术开发等研究工作。随着新知识和方法的出现, MSCs细胞外囊泡、基因修饰的MSCs、细胞+生物材料的复合产品的开发也引人注目。另外, 与临床疗效相关的生物标志物、联合用药等方面的探索研究也将为间充质干/基质细胞药物更早造福广大患者提供助力。

关键词 间充质干/基质细胞; 细胞药物; 临床试验

Research Progress of Mesenchymal Stem/Stromal Cell Therapy Medicinal Product

GONG Wei¹, HAN Zhibo^{1,2*}

(¹National Engineering Research Center of Cell Products, AmCellGene Co., Ltd., Tianjin 300457, China; ²Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China)

收稿日期: 2025-09-11

接受日期: 2025-11-14

*通信作者。E-mail: zhibohan@163.com

Received: September 11, 2025

Accepted: November 14, 2025

*Corresponding author. E-mail: zhibohan@163.com

Abstract MSCs, with their diverse biological properties, have become a focal point in both basic and clinical research. Their immune-regulating and regenerative capabilities are widely utilized in clinical cell therapies and studies. Over the past decade, clinical trials involving MSCs have surged dramatically, with over 1 000 trials either completed or ongoing. However, developing MSCs into safe, effective, quality-controlled, and process-stable living cell therapies remains challenging, necessitating preclinical drugability evaluations. Concurrently, preclinical pharmacological studies, pharmacokinetic research, and non-clinical safety assessments must be conducted. To date, more than a dozen MSC-based drugs have been approved globally. In January 2025, NMPA (National Medical Products Administration) conditionally approved umbilical cord-derived MSCs through expedited review and approval procedures, marking the country's entry into the commercialization phase of MSC therapies. Despite these achievements, the number of approved drugs remains disproportionately low compared with the volume of clinical trials. This imbalance primarily stems from incomplete understanding of MSC mechanisms, leading to imprecise patient stratification in trials and suboptimal outcomes across multiple studies. In the future, more research efforts are required in areas such as mechanism exploration, PK-PD studies, and large-scale preparation technology development. With emerging knowledge and methodologies, the development of MSC extracellular vesicles, genetically modified MSCs, and composite products combining cells with biomaterials has gained significant attention. Furthermore, exploratory studies on clinical efficacy-related biomarkers and combination therapies are advancing the development of mesenchymal stem/stromal cell-based drugs, paving the way for their broader application in treating patients.

Keywords mesenchymal stem/stromal cell; cell-based therapeutics; clinical trials

1 历史回顾

1.1 概述

间充质基质细胞(mesenchymal stromal cells, MSCs)最早是FRIEDENSTEIN等^[1-2]在研究骨髓造血干细胞时发现的可贴壁生长的成纤维样细胞,能够形成集落(colony-forming unit-fibroblast, CFU-F)并分化为成骨细胞。这些CFU-F具有干细胞自我复制和多向分化的两个基本特性,OWEN^[3]提出这些细胞是骨髓基质干细胞的假设。1991年,CAPLAN^[4]将这类能分化为骨、软骨、脂肪等多种中胚层表型的细胞命名为间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs),该名称并被广泛使用。2005年,国际细胞治疗协会(International Society for Cellular Therapy, ISCT)认为,这些体外培养细胞是一群尚未细分的异质性细胞,“干性”证据不足,建议使用多潜能间充质基质细胞命名^[5],并于2006年发布其最低标准^[6]。2017年,鉴于其临床应用转向非“干性”特性,CAPLAN^[7]建议将间充质干细胞更名为“药用信号细胞”(medicinal signaling cells, MSCs),以更准确地反映这些细胞归巢至损伤或疾病部位,并分泌具有免疫调节和营养(再生)作用生物活性因子这一事实。2019年,ISCT

再次声明继续支持以间充质基质细胞进行命名,并强调应标注细胞组织来源,需通过与预期用途相关的功能测试来表征其生物学特性。除非有充足的体内外“干性”证据,否则不得冠以“间充质干细胞”^[8]。最近,RENESME等^[9]通过改良的德尔菲法对间充质基质细胞的定义进行了广泛业内征询并达成共识,包括命名、表型、组织来源、干性及关键质量属性等。共识支持以间充质基质细胞进行命名,对2006年ISCT标准进行了修订,强调了应标注细胞组织来源,以干细胞命名时应提供证据,应表征与临床用途相关的生物学效能。在本文中我们统称为间充质干/基质细胞(mesenchymal stem/stromal cells),简称MSCs。

1.2 MSCs的生物学特性

自发现以来, MSCs因具有多种生物学特性,成为基础和临床研究的热点。目前,其免疫调节和再生特性被广泛应用于临床细胞治疗。

1.2.1 免疫调节特性 MSCs能够调节多种免疫细胞的表型和功能特性^[10](图1)。MSCs能有效削弱单核细胞/巨噬细胞的吞噬及抗原递呈能力,诱导巨噬细胞向M2表型极化,并伴随着促炎细胞因子

分泌的降低和抗炎分子分泌的增加^[11]。它们还能有效抑制树突状细胞的分化、成熟,损害其吞噬和抗原递呈及活化T细胞的能力,将其细胞因子谱从促炎性转变为免疫调节性^[12]。对于获得性免疫细胞, MSCs能抑制Th1和Th17细胞的产生,同时促进Tregs和Th2细胞的产生,分泌抑炎因子,抑制促炎因子的分泌^[13];还会抑制CD8⁺ T细胞的扩增、细胞因子分泌和细胞毒性^[14]。此外, MSCs可抑制B细胞的分化、增殖和抗体分泌,并促进产生IL-10的Bregs的产生^[15-16]。不过, MSCs对B细胞的作用存在一定的争议。

1.2.2 再生特性 MSCs在维持组织稳态和组织损伤修复与再生中发挥重要作用。组织损伤修复涉及高度协调、彼此交叉的多个事件,可分为四个阶段: (1) 凝血阶段; (2) 炎症阶段; (3) 增殖阶段; (4) 重塑阶段。MSCs及其衍生物(包括多种细胞活性分子和细胞外囊泡)参与组织损伤修复和再生的多个阶段。MSCs及其细胞外囊泡表面富含磷脂酰丝氨酸和组织因子可促进凝血^[17-18]。在炎症阶段, MSCs可归巢至损伤部位,和中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等白细胞相互作用以缓解炎症^[19],改善组织修复和

再生微环境。在增殖阶段, MSCs和成纤维细胞、内皮细胞、残存的组织干/祖细胞等相互作用,促进血管生成及组织再生,调控胶原蛋白等ECM蛋白的产生^[20-21]。在最后的重塑阶段,借助基质金属蛋白酶等,进行胶原的重组和组织重塑^[22]。MSCs还通过分泌抗纤维化特性的细胞因子如HGF、PGE2等抑制肌成纤维细胞的增殖分化^[23]。

1.3 临床价值

MSCs的发现开启了一个时代。自1995年首次用于临床并展示其安全性后^[24],经过十多年的缓慢进展,在2005年后,应用MSCs的临床试验迅猛增长。迄今(2025年8月)已经有1 000多项临床试验数量已经完成或正在开展,有超过1万名患者接受过注册的MSCs临床试验治疗(<http://www.ClinicalTrials.gov>),其发展速度高于造血干细胞移植初期的发展速度。MSCs临床适应症也从最初的骨相关疾病^[25]、支持造血重建^[26]等拓展到人体所有系统的多种难治性疾病,包括神经系统疾病(脊髓损伤、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症、脑卒中、阿尔茨海默病、帕金森病等)、运动系统疾病(骨关节炎、类风湿性关节炎、股骨头坏死等)、血液系统疾病[移植物抗宿主

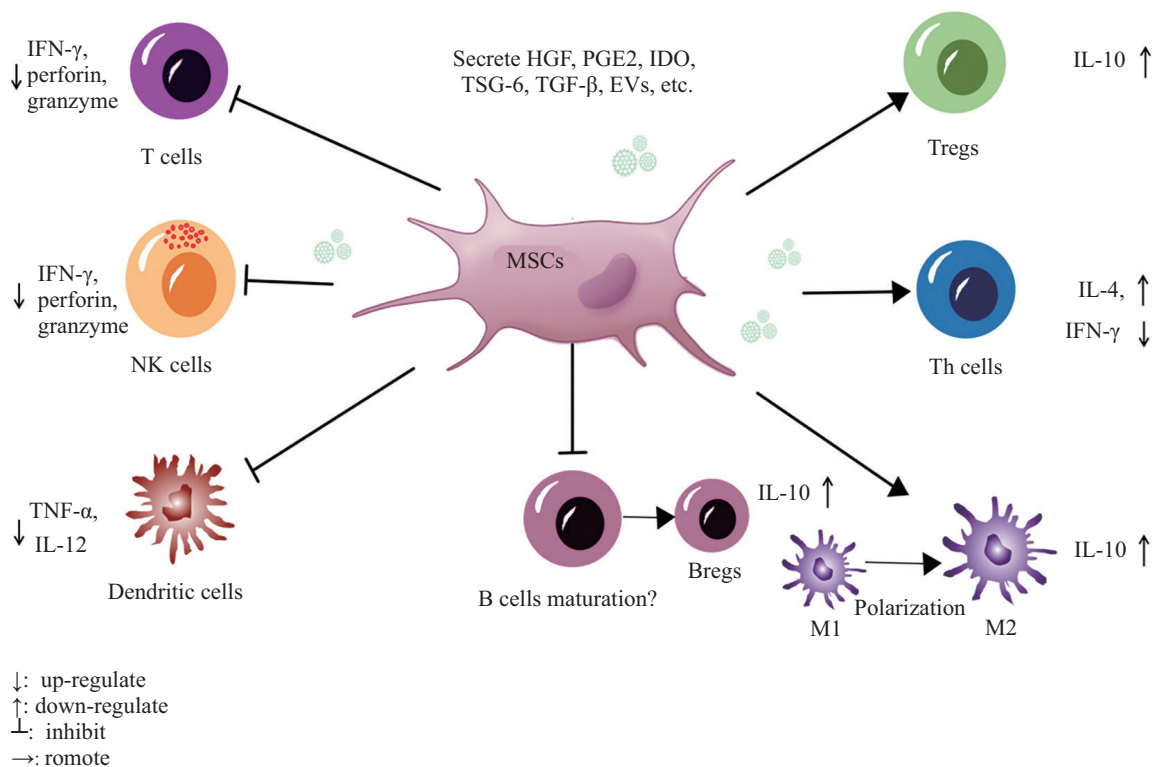


图1 MSCs调节免疫的机制

Fig.1 Mechanisms of immunomodulation by MSCs

病(graft versus host disease, GvHD)、再生障碍性贫血等]、免疫系统疾病(系统性红斑狼疮、系统性硬化症、干燥综合征等)、心血管系统疾病(心肌梗死、冠状动脉病、下肢缺血等)、消化系统疾病(肝衰、炎性肠病、肛瘘等)、内分泌系统疾病(I、II型糖尿病)、泌尿生殖系统疾病(肾病、卵巢功能早衰、阳痿等)及呼吸系统疾病(慢性阻塞性肺病、急性呼吸窘迫综合征、特发性肺纤维化等)(<http://www.ClinicalTrials.gov>)。其中有些已经获得令人瞩目的结果,以下列举几例来展示MSCs在解决多种难治性疾病尚未满足的临床需求方面的巨大潜力。

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是治疗多种血液系统疾病的有效方法,急性移植物抗宿主病(acute GvHD, aGvHD)是移植后主要的合并症(中度和重度aGvHD发生率为13%~47%)和死亡原因^[27]。在一项多中心临床研究中,LE BLANC等^[28]利用骨髓MSCs对55例激素耐药的aGvHD患者进行治疗,其中30名患者完全缓解,9名患者有所改善。在输注MSCs期间,没有患者出现副作用。

肝硬化失代偿期是指各种慢性肝脏损害所导致的肝病晚期阶段,据估算,我国有大约700万肝硬化患者^[29]。在一项脐带MSCs治疗乙肝引起的失代偿期肝硬化临床研究中,24例患者被分为3组(低、中、高剂量组)。MSCs输注后,肝功能迅速改善,凝血功能也持续改善,所有剂量组6个月生存率均为100%,2年生存率分别为66.7%(低剂量)、100%(中剂量)和87.5%(高剂量)^[30]。

在新型冠状病毒流行期间, MSCs被用于新型冠状病毒感染引起肺感染患者的治疗,结果显示, MSCs在缩短病程、减轻肺部损伤、降低炎症因子水平等方面显示出较好的临床疗效^[31]。

虽然MSCs在多种难治性疾病防治方面存在巨大潜力,但其作用机制还有待进一步阐明。目前主要有以下几种可能^[32]: (1) 细胞分化为中胚层组织; (2) 通过细胞间接触作用和/或分泌细胞因子或细胞外囊泡影响周围细胞; (3) MSCs碎片引发吞噬细胞吞噬效应,导致吞噬细胞向抑制性表型功能极化。

1.4 成药性评价

尽管在动物模型和小规模的临床研究中取得了令人鼓舞的结果,但要使MSCs开发成安全、有效、

质量可控、工艺稳定的活细胞药物仍面临巨大挑战,需要进行临床前成药性研究评价。

1.4.1 药学研究与评价 药学评价的主要目的是确立合适的工艺路线并制定细胞制备控制策略,建立充分、恰当的质控方法及标准。

和传统小分子化药和大分子生物制剂不同, MSCs药物的主要活性成分是活的细胞,且MSCs存在异质性,因此确保工艺稳定是工艺开发的重点,引入质量源于设计(quality by design, QbD)理念^[33]是一个较好的策略。首先需了解目标产品,通过准备目标产品质量概况(quality target product profile, QTPP)清单,应用风险评估工具来定义目标产品的关键质量属性(critical quality attribute, CQA)。对于MSCs药物来说, CQA一般包括鉴别、纯度、生物学效力、安全性等。其次,在充分了解目标产品的基础上,选择生产工艺。通过工艺流程图,充分识别各操作单元中的影响因素(工艺参数和物料属性)。根据它们对CQA的影响进行关键性评估,直接影响CQA的工艺参数和物料属性被确定为CPP(critical process parameter)和CMA(critical material attribute)。通过实验设计(design of experiment, DoE)来确定参数范围及可接受标准。最后,制定控制策略,包括工艺参数的控制、物料的控制、程序控制(人员、设施和设备)、检测控制(中间品、原液和制剂质量标准)等,以指导细胞的制备,确保稳定地生产安全、有效、符合预期质量标准的产品。

1.4.2 非临床研究评价 非临床研究与评价内容包括药理药效研究、药代动力学研究及非临床安全性研究等。

药理药效研究是根据拟申报的适应症,利用合理的疾病动物模型进行药效评价,并通过体内、体外实验探索其可能作用机制。药代动力学研究则选用相关动物种属检测与MSCs药效和毒性相关的药代动力学行为,如分布、迁移、定植、增殖、分化、存续性等,以阐明MSCs在体内的命运和行为,为临床给药方案提供参考数据。非临床安全性研究需要严格按GLP(Good Laboratory Practice)要求,开展安全药理学、一般毒理学、成瘤性及致瘤性、免疫毒性、遗传毒性、生殖毒性等评价,探索MSCs可能的毒性作用及毒性靶器官,为可能的临床不良反应提供参考方向。

表1 全球各国获批上市的MSCs产品
Table 1 The approved MSCs products worldwide

公司 Compay	商品名 Product name	适应症 Indicaton	组织来源 MSCs source	批准国家及时间 Countries and dates of approval
Bosheng Excellence	Amimestrocel	aGvHD	Umbilical cord	China NMPA/2025
Mesoblast	Ryoncil (remestemcel-L)	aGvHD (children)	Bone marrow	USA FDA/2024
SanBio	Akuugo (Vandefitemcel)	Traumatic brain injury	Bone marrow	Japan PMDA/2024
Stempeutics	Stempeucel	Critical limb ischemia	Bone marrow	India DCGI/2020
Nipro	Stemirac	Spinal cord injury	Bone marrow (autologous)	Japan PMDA/2018
Takeda	Alofisel	Complex perianal fistu- las in CD	Adipose	EMA/2018
CellTech Pharmed	Mesestrocell	Osteoarthritis	Bone marrow (autologous)	Iran FDA/2018
JCR	Temcell (remestemcel-L)	aGVHD	Bone marrow	Japan PMDA/2015
CorestemChemon	NeuroNATA-R (lenzumestrocel)	Amyotrophic lateral sclerosis	Bone marrow (autologous)	Korea MFDS/2014
Osiris	Prochymal (remestemcel-L)	aGVHD (children)	Bone marrow	Canada & New Zealand/2012
Medipost	Cartistem	Knee OA	Umbilical cord blood	Korea MFDS/2012
Anterogen	Cupistem	Crohn's fistula	Adipose (autologous)	Korea MFDS/2012
Pharmicell	Cellgram	Acute myocardial infarction	Bone marrow (autologous)	Korea MFDS/2011

2 已有成果

2.1 获批药物

自1995年LAZARUS等^[24]首次将MSCs作为活细胞药物在人体中进行临床测试, 目前全球已有十多个细胞治疗产品获得各国监管机构的批准上市(表1)。

其中, 用于治疗退行性关节炎的脐血来源 Cartistem是韩国药监局批准的全球首个同种异基因MSCs产品; 日本有条件批准的Akuugo是全球首个基因修饰的MSCs产品, 用于改善创伤性脑损伤导致的运动功能障碍; 印度批准的用于治疗严重肢体缺血的Stempeucel是一款混合多个供者骨髓MSCs的细胞治疗产品。

下面以美国和欧盟地区两款产品审批的路径和策略为例, 为MSCs药物开发者提供参考。

美国是开展MSCs临床试验较多的国家, 但迄今仅批准了一款产品Ryoncil。Ryoncil是Mesoblast公司收购的一款同种异体骨髓MSCs产品, 在一项多中心、随机、对照的III期临床试验中^[34], 共招募260名6月龄至70岁的激素耐受GvHD患者, 经MSCs治疗后未能达到主要疗效终点[持久完全缓解(durable

complete response, DCR): 细胞治疗组35% vs安慰剂组30%]]。但对患者进行分层分析发现, 儿童患者中总体缓解(overall response, OR)率较高(细胞治疗组64% vs安慰剂组23%)。基于此, Mesoblast公司开展了另一项多中心、单臂、III期临床试验(MSB-GVHD001)^[35], 招募了54名激素耐受的儿童GvHD患者, 28天总体缓解率与历史基准值相比, MSCs治疗组获得显著改善(细胞治疗组70.4% vs历史基准值45%)。在此试验结果的基础上, 经过两次材料补充和沟通(包括单臂试验设计的充分性、CMC中生物学效力检测问题等), 美国FDA(Food and Drug Administration)最终在2024年12月批准了Ryoncil用于治疗儿童aGvHD。

欧盟批准的唯一MSCs产品Alofisel(darvadstrocel)目前已撤回上市许可。Alofisel是同种异体脂肪干细胞悬液, 用于治疗非活动性/轻度活动性克罗恩病成年患者的复杂肛瘘。基于一项关键性III期临床试验ADMIRE-CD(24周缓解率: 细胞治疗组51.5% vs安慰剂组35.6%; 52周缓解率: 细胞治疗组56.3% vs安慰剂组38.6%)^[36], 于2016年在欧盟提交上市申请, 历

时2年,于2018年获批上市。在最新的一项随机安慰剂对照研究ADMIRE-CD II期中,因未能达到主要疗效终点(缓解率:细胞治疗组48.76% vs安慰剂组46.32%),应上市许可持有人Takeda公司的要求,于2024年12月,欧盟委员会撤销了Alofisel在欧盟的上市许可^[37]。

2.2 注册临床试验(ClinicalTrials.gov)

尽管获批的药品不多,但在ClinicalTrials.gov上注册的临床试验却不少。在最初的十年(1995—2004年),仅有个位数的注册临床试验。从2005年开始,每年的注册数快速增长,到第二个十年(2005—2014年)时,每年注册数已达到100个左右。当第三个十年(2015—2024年)来到时,合计注册的临床试验数已有1 000多项。值得一提的是,2020年注册临床试验数显著增加的原因是这一年有60多项注册临床试验是用于新冠病毒引起的肺感染治疗(图2)。

分别以关键词“mesenchymal stem cells”和“mesenchymal stromal cells”作为“intervention/treatment”,在ClinicalTrials.gov搜索,并筛选有明确试验分期的注册临床试验(表2)。以“间充质干细胞”注册的临床试验数高于以“间充质基质细胞”注册的临床试验数,表明研究者还是习惯使用间充质干细胞进行命名。目前大多数注册临床试验还无研究结果,在有结果的III期+IV期临床试验中,考虑两组间重复及剔除无关试验,有4项III期+IV期临床试验报告了结果。这4项除了美国已批准上市的GvHD外,其他3项的适应症为骨性关节炎、肌萎缩侧索硬化症及退行性椎间盘病引起的慢性腰背痛。

关于在ClinicalTrials.gov上注册的临床试验的地区分布,中国是注册临床试验数最多的国家,其次是美国,前五位的另3个国家分别是韩国、西班牙和伊朗^[38-40]。在ClinicalTrials.gov上注册的临床试验适

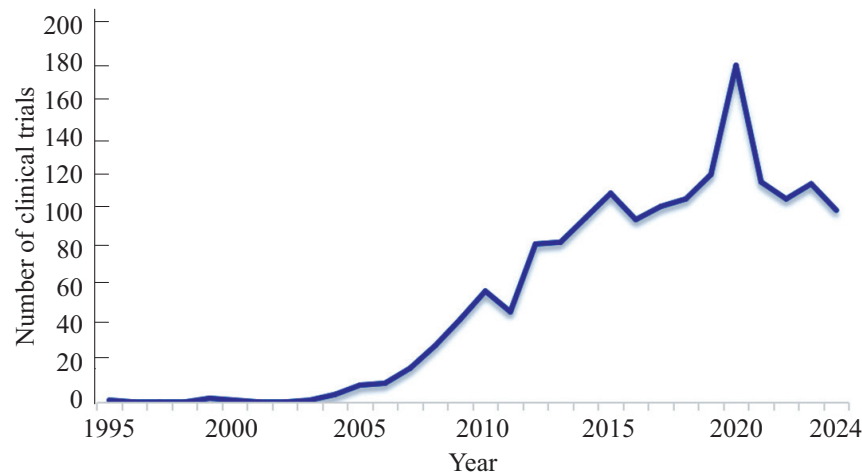


图2 1995—2024年注册的临床试验(ClinicalTrials.gov)

Fig.2 Number of clinical trials registered at ClinicalTrials.gov from 1995 to 2024

表2 注册的临床试验(ClinicalTrials.gov)

Table 2 Number of clinical trials registered at ClinicalTrials.gov

临床阶段 Clinical stage	间充质干细胞 Mesenchymal stem cells	间充质基质细胞 Mesenchymal stromal cells
Early phase I	50	14
Phase I	403	148
Phase I & phase II	479	177
Phase II	272	75
Phase II & phase III	39	7
Phase III	66	25
Phase IV	14	5
Total	1 323	451

表3 CDE官网上受理的品种数
Table 3 Number of clinical trial applications accepted by CDE for review

年份	受理数	脐带	骨髓	脂肪	胎盘	宫血	牙齿
Year	Number of accepted cases	Umbilical cord	Bone marrow	Adipose	Placenta	Menstrual blood	Dental tissue
2018	5	2	0	1	1	0	1
2019	5	2	2	1	0	0	0
2020	5	4	1	0	0	0	0
2021	9	6	1	1	0	1	0
2022	19	17	1	1	0	0	0
2023	27	22	2	3	0	0	0
2024	19	8	4	3	3	1	0
2025	23	16	0	1	2	2	2
Total	112	77 (68.75%)	11 (9.82%)	11 (9.82%)	6 (5.36%)	4 (3.57%)	3 (2.68%)

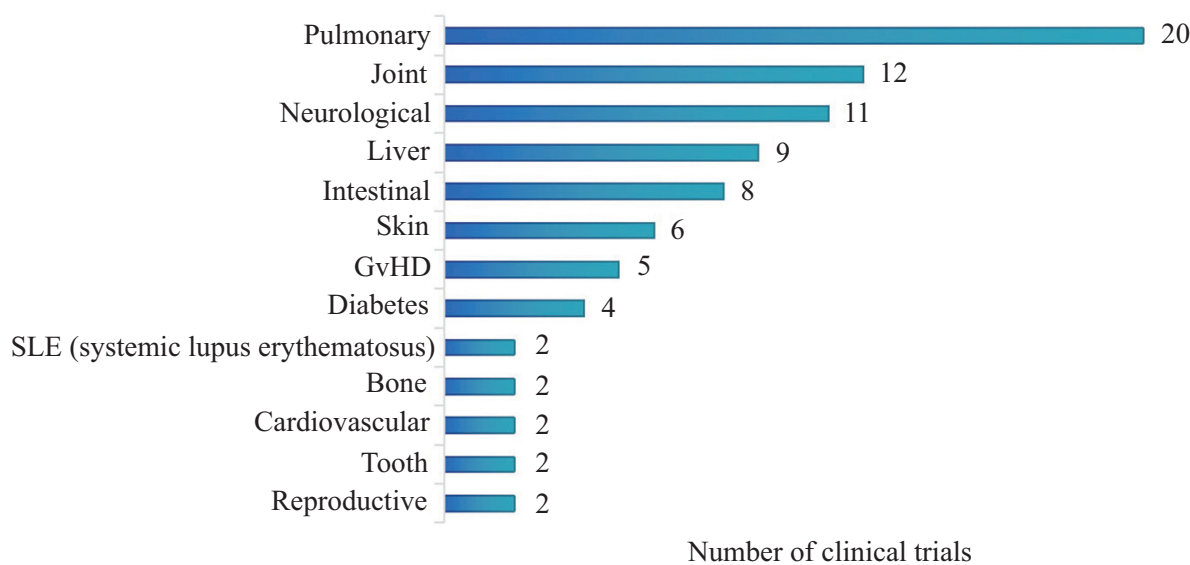


图3 CDE官网上默示许可的临床试验
Fig.3 Number of clinical trials with CDE’s default approval

应症涵盖多个系统的疾病，基本上都是传统医药无法满足临床需求的难治性疾病。

2.3 中国默示许可的临床试验

自 2018 年实施新的政策以来，以关键词“间充质”查询，迄今(2025年8月13日)国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)共受理 112 项 MSCs 产品(表 3)。2018—2020 年这前 3 年，每年受理数均为 5 项，2021 年后逐年大幅增加。脐带组织是申报最多的细胞组织来源(68.75%)。

以关键词“间充质”查询，目前共有 85 项临床试验申请获得默示许可(图 3)。肺相关疾病是申请最多的适应症(20 项)，包括呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病、纤维化等；位列第二的适应症是关节

相关的疾病(12 项)，其中绝大部分(83.33%)是膝骨关节炎。神经系统疾病是位列第三的适应症(11 项)，主要包括脑卒中(72.73%)，其他还有脊髓损伤、阿尔茨海默病等；位列第四的适应症肝病有 9 项，包括肝硬化和肝衰；肠相关疾病，炎性肠病及肛瘘是位列第五的适应症，有 8 项。这 5 类的默认许可临床试验数超过全部默认许可数的三分之二(70.59%)。申请的 GvHD 虽然只有 5 项，但该病症却是中国目前唯一批准上市的 MSCs 药物适应症。

在 CDE 官网上的“药物临床试验登记与信息公示平台”上以关键词“间充质”搜索，共有 61 项登记的临床试验。试验分期及其试验状态见表 4。目前进入 III 期临床的共有 5 项，已完成 1 项(GvHD，脐带来

表4 药物临床试验登记与信息公示平台上登记临床试验
Table 4 Number of clinical trials registered on www.chinadrugtrials.org.cn

临床阶段 Clinical stage	尚未招募 In progress (not yet recruiting)	招募中 In progress (recruiting)	招募完成 In progress (completed)	已完成 Completed
Phase I	5	9	8	6
Phase I/II	3	8	2	0
Phase II	4	5	2	4
Phase III	1	3	0	1

源), 4项正在进行中, 适应症分别为肝衰(脐带来源)、
肛痿(脂肪来源)、膝骨关节炎(脂肪来源, 尚未招募)
及GvHD(骨髓来源)。

3 展望

尽管取得一定的成果, 但获批的药品数量和大量开展的临床研究数量不成比例, 重要的原因是目前对MSCs的作用机制和靶点尚未十分明晰, 导致临床试验的患者分层不精准, 多个临床试验结果不及预期。另外, 对产品本身来说, 也存在一定的工艺难点。MSCs是一种活细胞药物, 源于实验室小规模的培养制备, 规模化生产后如何确保产品批内匀质性和批间一致性仍需要深入探索开发相关的技术方案。

随着新知识和方法的出现, MSCs相关产品的开发也引人注目。比如, MSCs细胞外囊泡就成为最近基础研究和临床研究的热点。另外基因修饰的MSCs、细胞+生物材料的复合产品等也是未来的重要开发方向。除产品开发外, 临床试验的优化也对产品的开发成功起到至关重要的作用。

3.1 技术革新

临床试验结果不及预期, 提示研究者需要对MSCs治疗产品进行进一步深入研究开发。

3.1.1 PK-PD研究 作用机制不完全明确, 以及对MSCs在体内动态分布和命运的有限了解是临床试验结果不及预期的重要因素。阐明MSCs药代动力学(pharmacokinetics, PK)和药效学(pharmacodynamics, PD)特征, 是解决临床疗效不及预期的关键方面。这包括细胞标记及检测技术的开发和科学的PK-PD模型的构建。

在临床前动物模型研究中, 科研人员已开发出多种方法用于细胞的标记与检测。早期, 研究人员应用体外方法, 如Q-PCR、流式细胞术、免疫组化等, 在检测点处死动物示踪MSCs, 该类方法在细胞输注

前无需标记。随着技术的进步, 活体成像技术更受青睐, 它能够实现实时、可重复的监测, 并提供更高的分辨率。活体成像技术需要先对细胞进行标记。细胞表面标记包括使用荧光染料、放射性核素、磁性纳米颗粒等在细胞表面标记, 对应可用活体荧光成像、PET-CT、磁共振成像对活体动物进行细胞示踪。还可以对细胞进行基因标记, 可将荧光素酶、β-半乳糖苷酶和绿色荧光蛋白等导入细胞, 通过生物发光成像或荧光成像进行细胞示踪。这些细胞示踪技术各有利弊, 针对不同的研究场景, 采用多种方法的组合可能是更好的选择^[41]。大多动物研究中的示踪方法不适用人体临床试验, 临床研究中的示踪方法还待进一步的探索开发。

为了最大化MSCs的临床疗效并最小化其不良反应, 需要构建科学的PK-PD模型。基于MSCs生物分布数据和前人的工作, SALVADORI等^[42]构建了双功能室PK-PD模型(two-functional-compartments PK-PD model), 并以脓毒血症为例, 进行了说明。当静脉注射MSCs后, 细胞相关生物标志物是MSCs及其分泌的PGE₂, PGE₂作用于巨噬细胞, 巨噬细胞分泌IL-10作为生物活性物质, 该因子是评估疗效的生物标志物。细胞相关生物标志物代表MSCs的PK活性, 疗效生物标志物揭示的是其PD活性。在临床应用前, 基于生物标志物开展相关研究, 对控制产品质量、筛选响应患者及预后的预测等都大有帮助。

3.1.2 规模化制备 规模、成本和可重复性是药品工艺开发时需考虑的因素。自体细胞治疗产品一般采用横向扩展(scale-out)模式; 同种异体细胞治疗产品则采用纵向放大(scale-up)模式。目前, MSCs纵向放大模式可采用3种路径^[43]: 细胞工厂、灌注式生物反应器及搅拌式生物反应器。

细胞工厂是一种通过简单扩大培养表面积的放大方式, 优点是经济适用, 工艺变更小; 缺点是对操作环境要求高, 劳动密集, 大量人工操作增加引入

外源因子风险,无法在线监控,批内匀质性及批间一致性差。

灌注式生物反应器的工作原理是将细胞附着在固定填充床上,通过培养基灌注为细胞生长提供连续的表面积。优点是可在线监控;缺点是费用高,培养基流动形成的剪切力会影响细胞。灌注式生物反应器特别适合细胞外囊泡的生产。

搅拌式生物反应器适用于接种在微载体上的MSCs的大规模悬浮扩增培养。优点是可在线监控,易放大,低成本,可以提供连续细胞生长表面积;缺点是剪切力会影响细胞。LAWSON等^[44]开发了一种在50 L搅拌式生物反应器中扩增MSCs的生产工艺,通过调控转速、pH和溶氧等参数,在11天收获了 1.28×10^{10} 个总细胞(扩增43倍),细胞活率为96.9%,并且细胞表型、谱系特异性分化能力以及T细胞增殖调控等功能特征得以保留,为MSCs规模化生产工艺开发提供了参考。

3.2 相关产品的开发拓展

3.2.1 细胞外囊泡 含有生物活性分子(miRNA、蛋白质、脂质等)的细胞外囊泡表现出和MSCs相似的生物学特性(免疫调节和再生特性)和临床疗效,被认为是MSCs的良好替代品^[45]。和细胞治疗产品相比,无细胞的细胞外囊泡有更多优势。例如,无免疫原性;体积更小,不会被困在肺部;可以配制出比MSCs更高浓度的给药剂量等。

尽管细胞外囊泡是目前研究热点,但将细胞外囊泡开发为药品仍需面对巨大挑战^[46]。例如,法规落后于产品的开发速度;工艺质量开发不充分;存在异质性;生物学效力受原材料及生产过程影响巨大等。因此,应该进一步对细胞外囊泡进行研究和开发,同时推动相关法规的出台。

3.2.2 基因修饰MSCs MSCs具有向炎症和肿瘤发生区域迁移归巢的能力,是一种理想的靶向治疗细胞载体。MSCs可直接载药或携带溶瘤病毒,用于肿瘤的治疗^[47];也可以通过基因编辑,表达生物活性分子,增强其免疫调节和再生能力,用于再生医学、免疫治疗和组织工程等;还可以表达抗肿瘤因子,用于肿瘤的治疗。CRISPR-Cas9技术使得对MSCs基因组进行精确修饰成为可能。

另外,通过嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)对MSCs进行基因修饰,也可获得生物学效力增强的CAR-MSCs^[48]。

使用基因工程修饰的MSCs,要注意插入突变的风险和细胞不受控制生长的潜在隐患。在进行安全性评估时,需要重点关注基因修饰的风险。

3.2.3 复合产品 MSCs及其细胞外囊泡因其免疫调节及再生(营养)特性在皮肤伤口愈合和再生方面显示出巨大潜力。局部使用时,如何延长细胞及细胞外囊泡在伤口的驻留时间及细胞存活时间是需要解决的问题。将生物材料与细胞相结合制备复合产品,是解决这一问题的可行思路。

水凝胶是一种较好的生物材料,主要包括两类:天然材料,如藻酸盐、胶原蛋白、ECM和透明质酸;以及合成材料,如PLA、PGA、PCL和PEG等。水凝胶可为细胞提供一个可长期存活的条件,细胞分泌的活性分子可通过水凝胶孔隙持续释放。水凝胶可为伤口提供柔软、温湿的环境,克服了传统敷料的缺点。

通过组织工程构建的MSCs(及其细胞外囊泡)+生物材料的复合产品可有效增强MSCs及其细胞外囊泡的生物效力^[49-50],促进伤口的愈合,特别是难愈合的创面。

3.3 优化临床试验

3.3.1 探索与临床疗效相关的生物标志物 MSCs的临床疗效除了与细胞的异质性有关外,也与患者的异质性有关。MSCs现阶段还属于高价值的药品,针对如何提高临床疗效且避免给无效的患者增加医疗负担和带来不必要的安全风险这一问题,探索与临床疗效相关的生物标志物至关重要。ZHAO等^[51]利用脐带MSCs治疗激素耐药的aGVHD的临床试验结果显示,对治疗应答的患者血中干扰素诱导蛋白10[chemokine (C-X-C motif) ligand 10, CXCL10]基线较高,且在输注脐带MSCs 24小时后CXCL10水平显著下降,这表明脐带MSCs可能通过抑制IFN- γ /CXCL10信号通路发挥疗效, CXCL10或可作为评估间充质干细胞治疗aGVHD疗效的早期生物标志物。MSCs适用于多种适应症,通过大量的临床试验及生物标志物探索,可以指导临床精准用药,增加患者治疗的有效性及安全性。

3.3.2 联合用药探索研究 许多临床试验结果显示,单一使用MSCs治疗某些适应症取得的疗效并不完全令人满意,可以考虑与其他药物联用,探索是否可以提高疗效。HE等^[52]基于前期临床前研究,认为联合干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)治疗可能协同提高MSCs对类风湿关节炎的临床疗效。研究者设计

了相应的临床试验(NCT01547091), 63名类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者被随机分为脐带MSCs联合IFN- γ 组和脐带MSCs组。两组在治疗期间或之后均未发生严重的急性不良事件。临床试验结果显示, 脐带MSCs联合IFN- γ 治疗时, 临床有效率从单独使用MSCs组的53.3%跃升至93.3%, 且患者的DAS28-ESR、HAQ评分及炎症指标改善更显著。通过探索与更多现有药物的联合应用, 或可以为更多的难治性疾病患者带来疾病改善或治愈的希望。

4 小结

间充质干/基质细胞因具有多种生物学特性, 成为基础和临床研究热点。目前在ClinicalTrials.gov上注册的临床试验数超过1 000项, 适应症涉及多种难治性疾病, 其中有些已经获得令人瞩目的结果。世界范围内, 包括美国、欧盟、日本、韩国、印度、中国等地区, 目前已有十多个MSCs药物获准上市。本文通过对间充质干/基质细胞的生物学特性、国内外临床试验注册情况、药品审批路径和策略等方面进行综述, 为MSCs药物开发者提供参考; 并对目前MSCs药物开发过程中的卡点, 比如作用机制、规模化生产工艺开发、临床试验方案设计等进行讨论, 为未来的深度开发提供研究方向。另外, 也对MSCs相关的新产品, 如细胞外囊泡、基因修饰MSCs、细胞+生物材料的复合产品等进行了讨论。由于是一篇MSCs药物进展的综述, 目的是对该领域有一个全面的了解, 故而未对涉及的相关内容进行深入探讨, 也是本文的不足之处。

参考文献 (References)

- [1] FRIEDENSTEIN A J, PETRAKOVA K V, KUROLESOVA A I, et al. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues [J]. Transplantation, 1968, 6(2): 230-47.
- [2] FRIEDENSTEIN A J, CHAILAKHYAN R K, LATSINIK N V, et al. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning *in vitro* and retransplantation *in vivo* [J]. Transplantation, 1974, 17(4): 331-40.
- [3] OWEN M. Marrow stromal stem cells [J]. J Cell Sci, 1988, 10: 63-76.
- [4] CAPLAN A I. Mesenchymal stem cells [J]. J Orthop Res, 1991, 9(5): 641-50.
- [5] HORWITZ E M, LE BLANC K, DOMINICI M, et al. Clarification of the nomenclature for MSC: the International Society for Cellular Therapy position statement [J]. Cytotherapy, 2005, 7(5): 393-5.
- [6] DOMINICI M, LE BLANC K, MUELLER I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement [J]. Cytotherapy, 2006, 8(4): 315-7.
- [7] CAPLAN A I. Mesenchymal stem cells: time to change the name [J]. Stem Cells Transl Med, 2017, 6(6): 1445-51.
- [8] VISWANATHAN S, SHI Y, GALIPEAU J, et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT) Mesenchymal Stromal Cell Committee position statement on nomenclature [J]. Cytotherapy, 2019, 21(10): 1019-24.
- [9] RENESME L, COBEY K D, LALU M M, et al. Delphi-driven consensus definition for mesenchymal stromal cells and clinical reporting guidelines for mesenchymal stromal cell-based therapeutics [J]. Cytotherapy, 2025, 27(2): 146-68.
- [10] MÜLLER L, TUNGER A, WOBUS M, et al. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells: an update [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 637725.
- [11] NIE Z, FAN Q, JIANG W, et al. Placental mesenchymal stem cells suppress inflammation and promote M2-like macrophage polarization through the IL-10/STAT3/NLRP3 axis in acute lung injury [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1422355.
- [12] SONG D, HE C, OCANSEY D K W, et al. Mesenchymal stem cell in immunomodulation of dendritic cells: implications for inflammatory bowel disease therapy [J]. Autoimmun Rev, 2025, 24(9): 103861.
- [13] JI W, SUN L, WANG D, et al. Mesenchymal stem cells alleviate inflammatory responses through regulation of T-cell subsets [J]. Eur J Pharmacol, 2024, 983: 176996.
- [14] CHEN Y, SUN H, LUO Z, et al. Crosstalk between CD8⁺ T cells and mesenchymal stromal cells in intestine homeostasis and immunity [J]. Adv Immunol, 2024, 162: 23-58.
- [15] MAGATTI M, MASSERDOTTI A, BONASSI SIGNORONI P, et al. B Lymphocytes as targets of the immunomodulatory properties of human amniotic mesenchymal stromal cells [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1156.
- [16] LUK F, CARRERAS-PLANELLA L, KOREVAAR S S, et al. Inflammatory conditions dictate the effect of mesenchymal stem or stromal cells on B cell function [J]. Front Immunol, 2017, 8: 1042.
- [17] CHRISTY B A, HERZIG M C, MONTGOMERY R K, et al. Procoagulant activity of human mesenchymal stem cells [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2017, 83(1 Suppl 1): S164-S9.
- [18] WRIGHT A, SNYDER O L, HE H, et al. Procoagulant activity of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells' extracellular vesicles (MSC-EVs) [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11): 9216.
- [19] DE CASTRO L L, LOPES-PACHECO M, WEISS D J, et al. Current understanding of the immunosuppressive properties of mesenchymal stromal cells [J]. J Mol Med, 2019, 97(5): 605-18.
- [20] YATES C C, RODRIGUES M, NUSCHKE A, et al. Multipotent stromal cells/mesenchymal stem cells and fibroblasts combine to minimize skin hypertrophic scarring [J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 193.
- [21] ULPiano C, DA SILVA C L, MONTEIRO G A. Mesenchymal stromal cells (MSCs): a promising tool for cell-based angiogenic therapy [J]. Curr Gene Ther, 2021, 21(5): 382-405.
- [22] BIAN D, WU Y, SONG G, et al. The application of mesenchymal

- stromal cells (MSCs) and their derivative exosome in skin wound healing: a comprehensive review [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 24.
- [23] GUILLAMAT-PRATS R. The role of MSC in wound healing, scarring and regeneration [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1729.
- [24] LAZARUS H M, HAYNESWORTH S E, GERSON S L, et al. *Ex vivo* expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 16(4): 557-64.
- [25] HORWITZ E M, PROCKOP D J, FITZPATRICK L A, et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta [J]. *Nat Med*, 1999, 5: 309-13.
- [26] KOÇ O N, GERSON S L, COOPER B W, et al. Rapid hematopoietic recovery after coinfusion of autologous-blood stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(2): 307-16.
- [27] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 异基因造血干细胞移植急性移植物抗宿主病诊断与治疗中国专家共识(2024年版)[J]. 中华血液学杂志 (HEMATOPOIETIC STEM CELL APPLICATION GROUP, CHINESE SOCIETY OF HEMATOLOGY, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation, 2024 [J]. *Chin J Hematol*, 2024, 45(6): 525-33.
- [28] LE BLANC K, FRASSONI F, BALL L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study [J]. *Lancet*, 2008, 371(9624): 1579-86.
- [29] 中华医学会医学工程学分会干细胞工程专业学组. 干细胞移植规范化治疗肝硬化失代偿的专家共识(2021)[J]. 临床肝胆病杂志(GROUP OF STEM CELL ENGINEERING, MEDICAL ENGINEERING SOCIETY OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Expert consensus on standardized treatment of decompensated liver cirrhosis with stem cell transplantation, 2021 [J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(7): 1540-4.
- [30] QIN X, CHEN J, ZHANG H N, et al. Treatment of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for hepatitis B virus-associated decompensated liver cirrhosis: a clinical trial [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2025, 17(9): 109980.
- [31] 国家感染性疾病临床医学研究中心, 中华医学会感染病学分会, 中国研究型医院学会生物治疗学专业委员会. 间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎专家共识(2021年, 北京)[J]. 传染病信息(NATIONAL CLINICAL RESEARCH CENTER FOR INFECTIOUS DISEASE, CHINESE SOCIETY OF INFECTIOUS DISEASES, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Expert consensus on mesenchymal stem cells in treatment of COVID-19, Beijing, 2021 [J]. *Infect Dis Info*, 2021, 34(2): 99-106.
- [32] KRAMPERA M, LE BLANC K. Mesenchymal stromal cells: putative microenvironmental modulators become cell therapy [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(10): 1708-25.
- [33] LIPSITZ Y Y, TIMMINS N E, ZANDSTRA P W. Quality cell therapy manufacturing by design [J]. *Nat Biotechnol*, 2016, 34(4): 393-400.
- [34] KEBRIAEI P, HAYES J, DALY A, et al. A phase 3 randomized study of remestemcel-L versus placebo added to second-line therapy in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(5): 835-44.
- [35] KURTZBERG J, ABDEL-AZIM H, CARPENTER P, et al. A phase 3, single-arm, prospective study of remestemcel-L, *ex vivo* culture-expanded adult human mesenchymal stromal cells for the treatment of pediatric patients who failed to respond to steroid treatment for acute graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(5): 845-54.
- [36] PANÉS J, GARCÍA-OLMO D, VAN ASSCHE G, et al. Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(5): 1334-42.
- [37] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Alofisel withdrawn from the EU market [EB/OL]. (2024-12-13) [2025-10-30]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/alofisel-withdrawn-eu-market>.
- [38] KABAT M, BOBKOV I, KUMAR S, et al. Trends in mesenchymal stem cell clinical trials 2004-2018: is efficacy optimal in a narrow dose range [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(1): 17-27.
- [39] RODRÍGUEZ-FUENTES D E, FERNÁNDEZ-GARZA L E, SAMIA-MEZA J A, et al. Mesenchymal stem cells current clinical applications: a systematic review [J]. *Arch Med Res*, 2021, 52(1): 93-101.
- [40] JOVIC D, YU Y, WANG D, et al. A brief overview of global trends in MSC-based cell therapy [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(5): 1525-45.
- [41] SHAN Y, ZHANG M, TAO E, et al. Pharmacokinetic characteristics of mesenchymal stem cells in translational challenges [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 242.
- [42] SALVADORI M, CESARI N, MURGIA A, et al. Dissecting the pharmacodynamics and pharmacokinetics of MSCs to overcome limitations in their clinical translation [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2019, 14: 1-15.
- [43] ROBB KP, FITZGERALD JC, BARRY F, et al. Mesenchymal stromal cell therapy: progress in manufacturing and assessments of potency [J]. *Cytotherapy*, 2019, 21(3): 289-306.
- [44] LAWSON T, KEHOE D E, SCHNITZLER A C, et al. Process development for expansion of human mesenchymal stromal cells in a 50L single-use stirred tank bioreactor [J]. *Biochem Engineer J*, 2017, 120: 49-62.
- [45] VAN GRIENSVEN M, BALMAYOR E R. Extracellular vesicles are key players in mesenchymal stem cells' dual potential to regenerate and modulate the immune system [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2024, 207: 115203.
- [46] KRISHNAN I, CHAN A M L, LAW J X, et al. Proteomic analysis of umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5340.
- [47] MINEV T, BALBUENA S, GILL J M, et al. Mesenchymal stem cells-the secret agents of cancer immunotherapy: promises, challenges, and surprising twists [J]. *Oncotarget*, 2024, 15: 793-805.
- [48] SIRPILLA O, SAKEMURA R L, HEFAZI M, et al. Mesenchymal stromal cells with chimaeric antigen receptors for enhanced immunosuppression [J]. *Nat Biomed Eng*, 2024, 8(4): 443-60.
- [49] GHASEMPOUR A, DEHGHAN H, MAHMOUDI M, et al. Biomimetic scaffolds loaded with mesenchymal stem cells (MSCs) or MSC-derived exosomes for enhanced wound healing [J]. *Stem*

- Cell Res Ther, 2024, 15(1): 406.
- [50] TIAN L, HAN Z, JIANG M, et al. Topical application of a placental mesenchymal stem cell-embedded biomaterial hydrogel accelerates the repair of radiation-induced skin damage: a double-blind randomized phase II clinical trial [J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 1057.
- [51] ZHAO Y, LUO Y, SHI J, et al. Salvage treatment of steroid-refractory acute GVHD with the off-the-shelf product of human umbilical cord mesenchymal stromal cells: a multicenter, open label, phase Ib/IIa trial [J]. Stem Cell Res Ther, 2025, 16(1): 345.
- [52] HE X, YANG Y, YAO M, et al. Combination of human umbilical cord mesenchymal stem (stromal) cell transplantation with IFN- γ treatment synergistically improves the clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(10): 1298-304.