



# 细胞治疗药物: 基于作用机制的研究和应用

惠利健\*

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心, 上海 200031

\* 联系人, E-mail: [huilab@sibcb.ac.cn](mailto:huilab@sibcb.ac.cn)

收稿日期: 2023-02-21; 接受日期: 2023-05-17; 网络版发表日期: 2023-07-03

中国科学院战略性先导科技专项(批准号: XDA16020201)、国家自然科学基金委员会创新研究群体项目(批准号: 32221002)和上海市科技创新行动计划基础研究领域项目(批准号: 22JC1403001)资助

**摘要** 近期, 细胞作为一种治疗药物已经取得了很大的进展, 在很多疾病领域展示了其出色的治疗效果. 通过对细胞药物科学基础的分析, 对比小分子、大分子药物开发的基本逻辑, 可能会对细胞药物的未来发展提供一些指导. 本文认为, 细胞药物对疾病治疗的作用机制仍然是贯穿整个细胞药物研发、工业制备和临床应用的核心. 对细胞药物作用机制的深入研究和理解, 可以帮助人们更好地进行细胞药物的设计和研发, 优化细胞药物的制备和质控, 明晰细胞药物的体内命运和功能, 从而推动细胞药物更快地走向临床, 取得成功. 此外, 基于对细胞药物作用机制的思考, 本文也提出了未来细胞药物的几个发展方向.

**关键词** 细胞治疗药物, 作用机制, 制备和临床应用

对人类健康造成损害的疾病, 归根结底都会表现为细胞损伤导致的组织和器官的功能失调. 随着人类生活现代化和社会老龄化进展, 慢性和退行性疾病患者激增, 这些疾病的医治迫切需要更先进的医疗手段. 细胞治疗, 被公认为是针对这些慢性病和退行性疾病的未来主要手段之一<sup>[1,2]</sup>. 这些年对于细胞治疗的一个共识就是, 细胞也是一种药物, 因此其研发过程也要符合药物研发的基本规范<sup>[3-5]</sup>.

基于细胞的新型疗法仍然处于起步阶段, 比传统的化学小分子药物和生物大分子药物疗法更复杂, 更重要的是细胞和小分子、大分子药物有一个最关键的区分——细胞是活的, 这带来了一系列其特有的问题, 特别是细胞具有的异质性和动态变化. 比如, 哪些尚无治疗方案的疾病是细胞治疗的应用范围? 如何获得高

纯度、有效的种子细胞? 如何提升细胞规模化制备能力、稳定性以及在制备过程中的质控评价等? 采取何种方式将细胞输入需要治疗的疾病组织? 进入体内后的命运又是如何? 其在体内的存留以及功能是如何发挥的?

要从根本上解决这些影响到细胞应用的瓶颈问题, 就需要从细胞本身出发, 深入了解细胞药物与机体间相互作用的机制. 本文试图从细胞药物对疾病治疗的作用机制(mode of action, MOA)角度切入, 对细胞治疗这一领域进行分析. 需要说明的是, 本文仅讨论目前领域内最关注的经过体外扩增和制备的细胞, 而非那些一经分离就被用于输注的细胞, 比如骨髓细胞. 当然, 这些一经分离就用于治疗的细胞, 与其他细胞治疗存在很多共性方面, 也值得深入比较和研究<sup>[6]</sup>.

引用格式: 惠利健. 细胞治疗药物: 基于作用机制的研究和应用. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 1067-1071

Hui L J. Cell-based medicine: mode-of-action-based research and application (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2023, 53: 1067-1071, doi: [10.1360/SSV-2023-0030](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0030)

## 1 细胞疗法有潜力解决当前传统疗法未满足的需求

传统的小分子化学药和大分子生物药, 主要通过控制机体的生物化学反应来实现疾病的治疗——一个小分子或者大分子药物可能会作用于某一种或者某一类特定的疾病相关分子途径。这种“钥匙和锁”的药物治疗反应机制对于整个人体内的生物化学反应来说只是九牛一毛。对于一些疑难杂症和遗传疾病, 传统小分子和大分子往往只能调节或缓解这些疾病的进程、改善症状, 或者由于这些分子的体内代谢和存留时间有限, 因此很难从根本上做到完全治愈。此外, 对于一些难治性的恶性肿瘤疾病, 机体会对小分子、单抗、双抗等逐步产生耐药性, 出现有效性瓶颈, 因此亟需颠覆性改变患者治疗现状的创新技术的出现。

生命是从细胞开始形成组织, 构成器官, 交互作用成为机体。细胞疗法是将功能正常或者强化的活细胞输送到患者体内, 替代病变、损伤和退化的细胞; 或是清除异常和疾病细胞; 或是对病理组织失衡状态进行调节, 从而实现再生修复或治疗的方法和策略——细胞替代、细胞去除和细胞调节。这些都是从源头上对传统小分子或者大分子无法治疗的疾病的新干预方式。比如, 对于退行性疾病如帕金森症, 其本质上是多巴胺能神经元的退化, 因此通过移植多巴胺能神经元, 从而实现多巴胺的重新分泌<sup>[7]</sup>。又如, 一些恶性血液肿瘤发生的一个重要原因是免疫细胞对肿瘤细胞的清除功能不足, 因此, 通过嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)等细胞免疫疗法, 可增强免疫细胞杀伤癌细胞的功能, 从而发挥治疗作用<sup>[8]</sup>。再比如, 间充质基质细胞对骨关节炎的治疗, 主要可能是在于其对炎症微环境的调控作用, 使得炎症环境得以改善, 从而达到治疗目的。

然而, 并不是所有小分子或者大分子药物无法治疗的疾病, 都会适合用细胞药物来治疗, 细胞药物所能治疗的疾病一定是在有限范围内的。那么哪些疾病适合用什么样的细胞来治疗呢? 显然要回到疾病的致病原因以及细胞药物的MOA上来进行分析。

## 2 细胞治疗药物的作用机制

细胞治疗药物的作用是通过细胞来实现, 因此围

绕细胞药物发挥治疗作用的方式, 本文将细胞药物主要分成了以下几种MOA。

首先, 细胞药物提供了某一种特定的功能, 如分泌物、代谢功能、结构功能。比如脆性 I 型糖尿病病人, 由于胰岛组织内 $\beta$ 细胞受到自身免疫系统攻击而大量死亡, 彻底丧失了胰岛素等血糖调控激素的分泌功能; 而外源胰岛素注射治疗难以模拟胰岛细胞实时感知血糖并释放胰岛素的功能, 因而无法实现血糖的稳定控制。对这样疾病的细胞治疗, 需要有正常血糖调控能力的胰岛内分泌细胞(或胰岛组织)用于弥补损伤的胰岛功能<sup>[9,10]</sup>。这是治疗需要最最关键的功能, 也是直接MOA。又比如, 某些遗传性疾病, 如尿素循环障碍等遗传性肝病, 是由于某些编码代谢酶的基因缺乏导致肝细胞尿素循环代谢功能障碍, 因此通过移植健康肝细胞来替代基因缺陷的肝细胞可实现疾病的治愈<sup>[11]</sup>。

除了上述单一功能, 一些细胞药物在多个功能方面, 或者是整体上对疾病组织的功能进行替代或者补充。举例来说, 对于肝衰竭病人的肝细胞移植治疗, 需要提供的是多种肝功能的支持, 包括蛋白分泌、有毒物质代谢、部分合成功能、对免疫的调节等<sup>[11]</sup>。因此这种MOA是一个综合的考虑, 无法从单一功能来定义细胞药物的作用。要强调的是, 虽然没有单一的功能来直接解释MOA, 但其作用机制也并非完全不清楚, 一些主要作用的功能还是清晰的。

其次, 异常细胞的去除。最典型的例子是CAR-T细胞疗法, 也是目前最成功的细胞疗法。在T细胞中, 通过基因工程过表达嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR), 从而使得CAR-T细胞可以特异识别并杀伤相应的B系白血病细胞<sup>[4]</sup>。免疫细胞通过表达CAR攻击肿瘤细胞是这种细胞治疗药物的MOA, 也是相应方案优化和演变的基础。类似的细胞治疗, 包括改变携带CAR的免疫细胞, 如自然杀伤细胞和巨噬细胞, 以及CAR的变化, 如针对各种实体瘤细胞表面特异分子的CAR-T疗法。

最后, 也存在这样一种MOA, 有些细胞移植后与宿主组织互动, 产生一些新物质, 形成一些新功能, 促进宿主组织再生。比如, 利用间充质基质细胞对骨关节炎、移植物抗宿主病等的治疗, 间充质基质细胞可以调控损伤组织免疫微环境, 特别是对活化T细胞的抑制, 从而降低慢性炎症反应, 使得这些失衡的微环境

发生调整, 给予损伤组织更多的机会进行修复和自我再生<sup>[12]</sup>.

同小分子和大分子药物一样, 细胞药物在体内也是可以发生转化的. 在一些疾病的治疗中, 干细胞或者前体细胞而非分化的细胞被输入体内. 这些干细胞或者前体细胞本身并不直接实现治疗效果, 而是通过其体内分化产生的成熟细胞来实现功能<sup>[13]</sup>. 对于这样的细胞药物, 其MOA也可以大致归为上述三种模式, 不过发挥治疗作用的主体不是输入的细胞, 而是体内分化后的细胞.

从这些细胞药物可能的MOA模式来看, 一个显著的特点就是细胞药物是活的, 其发挥作用的方式与化学小分子或者生物大分子的“药物-靶点”模式很不同. 对MOA的精确评判, 事关对药物的制备和临床应用, 从而也要求针对MOA, 对细胞药物提供新的生物标志物.

### 3 细胞的制备和质控

对于细胞药物来说, CMC不再是“Chemistry, Manufacturing and Control”, 而是“Cell, Manufacturing and Control”. 细胞是活的, 来自于人体的, 这些细胞样本是高度个性化的, 生产过程也会涉及多环节的质量和风险控制, 这些特性对生产工艺的稳定性、一致性以及质量的可控性形成挑战<sup>[4,14]</sup>. 细胞治疗药物的CMC研究仍处于初期阶段, 目前最成熟的CMC经验来自于CAR-T细胞的制备<sup>[4,8]</sup>. 当然, 疫苗制备的很多经验可以作为参考, 但两者还是很不一样, 疫苗利用细胞来制备所需要的抗原, 而细胞药物则是直接使用细胞, 所以过程更为多变, 控制更为复杂. 细胞药物CMC的复杂性高、难度大, 监管机构对细胞疗法CMC相关的发补比例也远高于传统疗法, 相信未来监管会随着对细胞治疗药物更全面认知而发生变化.

除了上述细胞药物的一些共性考虑, 细胞药物质量控制的很大一部分内容需要围绕MOA开展, 不同的MOA所需要设计的质控内容不同. 其中, 生物学功能的检测, 最好可以直接针对相应的MOA, 控制细胞产品的制备, 鉴定细胞属性、产品的纯度和有效性等. 比如对于胰岛细胞, 体外糖响应就是一个非常好的针对MOA的检测方案; 而对于提供肝功能支持的肝脏细胞, 由于其MOA无法用单一的功能来评判, 因此需要

检测多项的内容, 包括白蛋白的分泌、抗胰蛋白酶的分泌以及其他一些药物代谢酶的活性等<sup>[11]</sup>. 还有不少生物学功能或者不能直接在体外进行分析, 或者不能对其长期作用结果进行分析, 必须通过替代的检测来确认相关性. 以增强功能的CAR-T为例, 通常是将CAR-T与肿瘤细胞体外共孵育后通过检测肿瘤杀伤率或增殖抑制率、抗肿瘤相关细胞因子的表达量等进行体外生物学效应的检测<sup>[4]</sup>.

### 4 给药途径及药效药代评价

细胞药物在制备好后, 要与病变组织发生互作, 从而起到治疗作用, 目前主要有以下几种给药途径<sup>[15]</sup>, 这些给药方式, 也需要考虑细胞药物的MOA. 最常见的是血液输注. 在血液中直接发挥治疗作用的细胞疗法, 比如治疗血液恶性肿瘤的CAR-T、治疗移植抗宿主病的间充质基质细胞, 可以通过血液输注的方式给药. 而对于在特定组织器官中起到作用的细胞药物, 则需要经血液循环输入后, 通过归巢方式进入该病变组织. 对于这些药物, 在经过血液输注后, 还有一个靶向性要考虑. 因此, 有些在特定组织中发挥其MOA的细胞药物是通过原位给药的, 即将细胞药物直接移植到疾病累及部位的给药方式. 比如, 将心肌细胞移植到心脏, 将视网膜色素细胞移植到视网膜下腔, 将脊髓神经细胞移植到受损伤的脊髓都属于原位移植. 原位移植的目的通常是使移植的细胞能够在原位器官处实现整合, 进而发挥疗效. 但是并非所有组织都可以实现原位移植, 因此对某些MOA为分泌或者代谢的细胞药物, 可以采用异位给药, 这是一种将细胞移植到非靶器官部位的给药方式. 比如, 将胰岛细胞移植到肝窦内, 肝窦具有丰富的血供, 有利于移植胰岛细胞的血管化进而发挥作用, 并且能部分提供移植细胞所需的微环境和基质支持, 从而使移植细胞驻留和存活下来. 这种给药途径是对原位移植技术的补充和延伸<sup>[9]</sup>. 最后, MOA为分泌或者代谢的细胞药物, 也可采用体外支持的手段, 通过“药械组合”的方式, 细胞药物也可以在体外发挥治疗作用. 比如生物人工肝支持系统, 病人的血液在体外循环与含有肝细胞的生物反应器进行互作, 肝细胞在体外起到肝脏功能支持的作用.

对细胞药物的药效学评价, 更是与其MOA密切相关. 对于经或未经体外基因修饰, 在体内分泌特定蛋

白、多肽来发挥治疗作用的细胞产品来说, 需要针对性地检测特定蛋白的持续时间和变化情况, 比如对于胰岛细胞的移植, 要监测血糖波动范围、C肽和糖化血红蛋白等。对于CAR-T, 最直接的方法通常采用流式细胞术检测体内肿瘤细胞的数量, 以及通过酶联免疫吸附试验等检测血清中与肿瘤相关的细胞因子的变化, 反映药效学结果。对于MOA是多种调控功能的细胞药物, 或者整合进入损伤组织提供再生功能的细胞药物, 其体内的药效评估更为复杂, 逐一对相应功能进行分析很可能是不现实的, 对治疗效果的综合评价可能是更为实际可操作的方案。

药代动力学评价主要关注细胞药物在体内的增殖、存续时间及组织分布等情况。经过基因修饰的CAR-T细胞, 通过测定外源基因拷贝和CAR阳性细胞数量的变化, 可以分析其在体内的扩增和存活情况。但是, 大多数细胞药物不在体内循环, 并可能被免疫排斥掉; 并且现有技术对移植后细胞的命运, 也几乎没有任何监测、操作和调控能力<sup>[16]</sup>。因此, 很难全面进行吸收、分布、代谢、排泄等传统药代动力学评估, 以往的相关观念也不一定适用于细胞药物, 需要新的研究来解决这些难题。

## 5 展望

本文主要从细胞药物MOA的角度, 对细胞药物可能的适应范围、制备、体内输注以及可能的药效药代做了简单的总结归纳。当然, 随着细胞药物的未来发展, 相信上述讨论的内容都会得到长足进步。比如, 基于细胞可塑性建立的iPSC技术以及转分化、去分化技术<sup>[13,17]</sup>, 可用于获得多种可扩大培养并具有治疗功能的细胞, 为开发“通用型”的细胞疗法产品提供可能。

**致谢** 感谢微知卓生物的李骏博士参与初稿的准备, 中国科学院分子细胞卓越中心孙振博士、袁湘博士、吴婧琪和张鲁狄副研究员, 微知卓生物的田娥博士参与文章修改及在文献引用上提供帮助。感谢中国科学院分子细胞卓越中心程新研究员对本文提出中肯意见。

## 参考文献

- 1 Fischbach M A, Bluestone J A, Lim W A. Cell-based therapeutics: the next pillar of medicine. *Sci Transl Med*, 2013, 5: 6
- 2 Hui L J. Editorial note for cell-based therapy—progress and perspective (in Chinese). *Chin J Cell Biol*, 2019, 41: 538–539 [惠利健. 编者按: 基

大大提高细胞药物可控性和可及性。新的进步, 也只有基于清晰的MOA, 才能更好更快地指导原有细胞药物的优化和新细胞药物的研发。

本文预测以下三个方向上会有较大进展: 在已经成功的MOA基础上会演化出多种细胞治疗产品; 细胞药物与基因治疗的结合, 将进一步拓展原有细胞药物的MOA; 此外, 新兴的细胞衍生物研究, 则提供了作为药物载体, 设计全新MOA药物的可能。

CAR-T细胞的本质在于“CAR”, 目前已在治疗血液瘤领域成功实现了产业化运用。CAR作为一项MOA被验证过的技术, 除了用于改造T细胞外, 目前也在其他类型免疫细胞中进行改造, 如自然杀伤细胞、巨噬细胞的工程化改造。此外, 也有望突破CAR-T细胞对实体瘤治疗的瓶颈。最后, CAR-T技术除了运用于肿瘤领域外, 可在自身免疫性疾病中发挥治疗价值。自身免疫性疾病中, 免疫自我耐受性丧失的机制包括自身反应性B细胞的激活, 从而产生损伤自身组织的抗体。因此, 靶向自身反应性B细胞具有潜在治疗作用<sup>[18]</sup>。

单纯的细胞疗法往往在疗效性、靶向性、免疫原性等方面存在不足, 通过基因工程技术的改造, 可以大大拓展细胞药物的MOA范围, 使之发挥更强大的作用。未来细胞治疗结合基因编辑技术有望在疾病治疗上提供更有潜力的治愈性疗法, 比如采用自体细胞, 进行体外基因改造, 再行细胞移植治疗, 可以降低异体细胞移植带来的免疫排斥反应<sup>[19]</sup>。

最后, 细胞本身的衍生物, 比如外泌体, 也是很重要的细胞治疗发展方向。外泌体相比于细胞, 不是活的, 因此体内转化和同机体互作方面会相对简单一些, 由于外泌体会携带核酸、蛋白和小分子, 使之本身成为非常良好的药物或者药物载体<sup>[20]</sup>, 从而提供全新的MOA。

于细胞的治疗——现状及展望. 中国细胞生物学学报, 2019, 41: 538–539]

- 3 Marks P, Gottlieb S. Balancing safety and innovation for cell-based regenerative medicine. *N Engl J Med*, 2018, 378: 954–959
- 4 Lu J, Wei W. Considerations on chemistry, manufacturing, and control of stem cell products for Investigational New Drug application in China. *Biologicals*, 2020, 68: 3–8
- 5 Lovell-Badge R, Anthony E, Barker R A, et al. ISSCR guidelines for stem cell research and clinical translation: the 2021 update. *Stem Cell Rep*, 2021, 16: 1398–1408
- 6 Daley G Q. The promise and perils of stem cell therapeutics. *Cell Stem Cell*, 2012, 10: 740–749
- 7 Parmar M, Grealish S, Henchcliffe C. The future of stem cell therapies for Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21: 103–115
- 8 Finck A V, Blanchard T, Roselle C P, et al. Engineered cellular immunotherapies in cancer and beyond. *Nat Med*, 2022, 28: 678–689
- 9 Lablanche S, Vantghem M C, Kessler L, et al. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6: 527–537
- 10 Vantghem M C, de Koning E J P, Pattou F, et al. Advances in  $\beta$ -cell replacement therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Lancet*, 2019, 394: 1274–1285
- 11 Nguyen M P, Jain V, Iansante V, et al. Clinical application of hepatocyte transplantation: current status, applicability, limitations, and future outlook. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 14: 185–196
- 12 Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal stromal cells: clinical challenges and therapeutic opportunities. *Cell Stem Cell*, 2018, 22: 824–833
- 13 Yamanaka S. Pluripotent stem cell-based cell therapy—promise and challenges. *Cell Stem Cell*, 2020, 27: 523–531
- 14 Kirouac D C, Zandstra P W. The systematic production of cells for cell therapies. *Cell Stem Cell*, 2008, 3: 369–381
- 15 Mooney D J, Vandenburgh H. Cell delivery mechanisms for tissue repair. *Cell Stem Cell*, 2008, 2: 205–213
- 16 Goldring C E P, Duffy P A, Benvenisty N, et al. Assessing the safety of stem cell therapeutics. *Cell Stem Cell*, 2011, 8: 618–628
- 17 Daley G Q. Stem cells and the evolving notion of cellular identity. *Phil Trans R Soc B*, 2015, 370: 20140376
- 18 Zmievskaia E, Valiullina A, Ganeeva I, et al. Application of CAR-T cell therapy beyond oncology: autoimmune diseases and viral infections. *Biomedicines*, 2021, 9: 59
- 19 Dunbar C E, High K A, Joung J K, et al. Gene therapy comes of age. *Science*, 2018, 359
- 20 Tenchov R, Sasso J M, Wang X, et al. Exosomes—nature’s lipid nanoparticles, a rising star in drug delivery and diagnostics. *ACS Nano*, 2022, 16: 17802–17846

## Cell-based medicine: mode-of-action-based research and application

HUI LiJian

*CAS Center for Excellence in Molecular Cell Science, Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China*

Cell-based medicine has achieved enormous progress recently and exhibits remarkable therapeutic effects on some refractory diseases. For the development of future cell therapies, it is important to compare the basic logic of cell-based medicine with that of chemical drugs and biologics. I highlight here that the mode of action (MOA) is the keystone for research, development, and clinical application of cell-based medicine. A deep understanding of MOA will improve the design and development of cell-based medicine, facilitate the manufacture and quality assurance, and clarify its fate and functions *in vivo*. Moreover, a clear MOA will largely determine the success of cell-based medicine in clinical application. Finally, I propose some future perspectives based on the potential MOA of cell-based medicine.

**cell-based medicine, mechanisms of action, manufacture and clinical application**

doi: [10.1360/SSV-2023-0030](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0030)