

引用格式: 惠利健, 袁湘, 吴婧琪. 细胞治疗药物: 进展与展望. 中国科学院院刊, 2024, 39(8): 1434-1446, doi: 10.16418/j.issn.1000-3045.20240221003.

Hui L J, Yuan X, Wu J Q. Cell-based medicinal products: Progress and perspectives. Bulletin of Chinese Academy of Sciences, 2024, 39(8): 1434-1446, doi: 10.16418/j.issn.1000-3045.20240221003. (in Chinese)

细胞治疗药物：进展与展望

惠利健* 袁湘 吴婧琪

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心 200031

摘要 近年来, 细胞作为一种新型药物, 在疾病治疗中取得了巨大进展, 尤其在多种难治性疾病治疗中获得了前所未有的成功, 迅速成为全球的研究热点。文章介绍了细胞治疗的概念及其发展现状; 根据细胞治疗药物的分类, 系统总结了不同类型细胞作为药物在相应疾病治疗中的研究亮点; 最后, 对我国细胞治疗领域的整体发展趋势进行展望, 特别关注了在基础研究、细胞药物化、工艺研发, 以及政策层面如何进一步推动细胞药物的临床转化应用和产业化。

关键词 细胞药物, 细胞制备, 细胞治疗

DOI 10.16418/j.issn.1000-3045.20240221003

CSTR 32128.14.CASbulletin.20240221003

1 细胞治疗药物的概念

细胞治疗是将功能正常或强化的活细胞作为药物输送到患者体内, 或是替代体内病变、损伤和退化的细胞, 或是清除体内异常和疾病细胞, 或是对病理组织的失衡状态进行调节, 从而实现组织再生修复或疾病治疗的方法^[1]。将细胞治疗进行分类, 根据细胞药物来源, 可分为自体细胞治疗和异体细胞治疗; 根据

治疗用细胞所处的分化阶段, 则可分为干细胞治疗和体细胞治疗。本文在尽量避免研究领域间的重合性基础上, 根据不同组织分类和器官来源, 选取了5个最具代表性的细胞治疗领域进行深入探讨。

相对而言, 以往的小分子和大分子药物靶点比较清晰, 在治疗致病机制较为明确的疾病中发挥重要作用, 但对于退行性疾病和致病机制复杂的遗传性疾病等, 疗效欠佳。细胞作为新型药物, 其治疗机制

*通信作者

资助项目: 中国科学院战略性先导科技专项 (A类) (XDA16020201), 国家自然科学基金 (32221002) 和上海市科学技术委员会“科技创新行动计划” (22JC1403001)

修改稿收到日期: 2024年8月4日

(mechanism of action, MOA) 不同于“钥匙和锁”的靶向药物的机制，而是从源头上进行细胞替代、细胞清除和细胞调节。此外，细胞药物具有体内功能可塑性，突破了现有药物治疗的局限。近年来，在政策、技术和市场的驱动下，细胞治疗产业蓬勃发展，展现巨大的发展前景，成为生物医药行业的新赛道。

2 细胞治疗领域的发展现状

2.1 全球发展现状

1968年，美国儿科医生 Edward Donnall Thomas 成功完成世界第一例造血干细胞骨髓移植，其有效成分为造血干细胞。1997年，美国食品药品监督管理局 (FDA) 首次批准了自体软骨细胞疗法 (carticel)，以用于修复股骨髌软骨缺损。2010年，Provenge 作为首个基于树突状细胞 (dendritic cells) 的癌症疫苗，被 FDA 批准用于治疗激素难治性前列腺癌。2017年，2款嵌合抗原受体 T (CAR-T) 细胞免疫疗法产品 Kymriah 和 Yescarta 在美国上市，免疫细胞药物进入产业化时代。2021年，2款 CAR-T 产品 Yescarta (阿基仑赛注射液) 和 Relma-cel (瑞基奥仑赛注射液) 被我国国家药品监督管理局药品审评中心 (CDE) 批准。2023年，FDA 首次批准供体来源的胰岛产品的上市。2024年2月16日，Amtagvi 作为肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 疗法，被 FDA 首次批准用于治疗实体瘤。紧接着，同年8月1日，Tecelra 又获得 FDA 的加速批准上市，用于治疗晚期滑膜肉瘤成年患者，成为全球首款获批上市的 TCR-T 细胞疗法。目前，随着生命科学技术的快速发展，各国科学家对细胞治疗药物的研究逐渐深入，新的细胞来源不断地被建立起来，细胞药物的治疗机制及作用靶点更为清晰，对细胞的工程化改造能力也稳步提升。目前，大量细胞药物已进入临床试验。截至2024年8月，全球已有14款免疫细胞药物、24种干细胞及间充质细胞药物被批准上市，用于治疗神经、免疫、心血管、肿瘤等相关的多种疾病。

从管理与决策角度来看，各国政府对细胞治疗研究领域的支持不断增加，通过经费、政策等多个角度，推动细胞药物的研发与应用。多个国家相继发布了一系列推动细胞治疗产业发展的政策。例如：美国，2016年发布的《21世纪治愈法案》，是美国新药开发立法的“里程碑”，加速了细胞药物及联合疗法等一系列新药的研发和审批；2018年发布的《尝试权法案》，明确绝症患者可获得未经 FDA 完全批准的药物治疗且有权利自行选择是否接受细胞药物治疗；2022年，进一步发布《国家生物技术和生物制造计划》，随后颁布《美国生物技术和生物制造的明确目标》，重点强调细胞药物以及发展人工智能 (AI) 驱动的生物治疗药物生产，将细胞药物列为“促进人类健康”板块的重点项目。欧盟，早在1998年就通过了《关于生物技术发明的法律保护指令》，明确对细胞药物进行规范和监管；欧盟全球性科技开发计划中，“欧盟第七研发框架计划”和“欧盟2020地平线”2个平台全力支持细胞治疗；2020年发布《基因修饰细胞医学产品质量、非临床和临床指导原则》，进一步促进细胞药物的发展。日本，2014年发布对细胞治疗的法规《再生医学安全法案》及《药品和医疗器械法》，用于刺激细胞医药产业的发展。

从产业界角度来看，巨大的经济效益吸引了大量传统巨头和新创生物医药企业进入细胞治疗赛道。多个国家的制药业联盟发布了一系列路线图，推动细胞治疗的产业发展。例如，美国国家细胞制造协会2016年发布的《面向2025年大规模、低成本、可复制、高质量的先进细胞制造技术路线图》和英国医药制造产业联盟2017年发布的《英国药物制造愿景：通过制定技术创新路线图，提高英国制药业水平》，均系统地规划了细胞产业链中各个环节的技术路线，为细胞产品的批量化生产和应用提供了指导。

2.2 我国发展现状

我国细胞治疗领域虽然发展时间较短，但已取得

长足进步。“十三五”规划中，将细胞治疗上升为国家发展战略。2020年后，发布《“十四五”生物经济发展规划》和《“十四五”医药工业发展规划》，明确“发展基因诊疗、干细胞治疗、免疫细胞治疗等新技术”。近10年来，我国逐渐明晰细胞治疗的发展方向，政府支持力度逐渐加大，且对细胞治疗的监管逐渐规范化；我国细胞药物产业从弱到强，当前整体研究水平已处于国际领先地位。以CAR-T免疫细胞为例，我国相关论文数量增长迅速，且高于全球平均水平。在免疫细胞治疗方面，我国的多项研究有效提升了CAR-T细胞的生产效率和治疗效果，已成为世界上开展CAR-T细胞治疗临床研究数量最多的国家。截至2024年8月，我国已经批准5个细胞药物用于治疗B细胞淋巴瘤或者多发性骨髓瘤；全球范围内，我国批准的细胞药物数目仅次于美国。

我国CDE于2003年发布《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》，标志着细胞治疗正式进入起步发展阶段。2015年，国家卫生和计划生育委员会和国家食品药品监督管理总局发布《干细胞临床研究管理办法（试行）》，进一步填补了细胞治疗的临床监管的空白。2017年，国家食品药品监督管理总局发布了《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》，明确了细胞治疗产品的药物属性，并在我国确立了细胞药物和医疗技术的所谓“双轨制”行业监管体系。不过，国家卫生健康委员会（以下简称“卫健委”）对细胞治疗的监管只限于管理临床试验，真正实现产品化和商业化，还是通过申请CDE新药批文。《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》的发布，对细胞治疗产品药学研究、非临床研究、临床研究阶段的安全、有效、质量可控等方面提出了要求。此外，我国陆续出台《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》（2021年CDE）、《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则》（2022年CDE）、《细胞治疗产品生产质量管理指南

（试行）》（2022年CDE）、《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》（2023年CDE）、《体细胞临床研究工作指引（试行）》（2023年中国医药生物技术协会）和《人源干细胞产品非临床研究技术指导原则》（2024年CDE）等，促使细胞药物产业进入规范化发展。

3 不同类型细胞治疗药物的研究及转化进展

目前细胞治疗领域中，进展最快、临床获批最多的细胞药物是免疫细胞和间充质干细胞。此外，技术发展和临床推进较为领先的细胞药物还包括了胰岛细胞、神经细胞和肝细胞等。另外，肺上皮细胞、骨骼肌细胞、心肌细胞等的移植治疗，以及利用细胞形成的类器官移植治疗。例如，肝类器官治疗肝衰竭、肠类器官治疗慢性肠炎也在如火如荼地推进中，限于篇幅，在本综述中没有介绍。

3.1 免疫细胞治疗

免疫细胞治疗是指在体外对各种类型的免疫细胞进行基因修饰和扩增等处理后，再回输到患者体内的一种治疗方式，其发展最为迅速。在多种疾病中，尤其是肿瘤（特别是血液肿瘤）和自身免疫性疾病中，取得了突破性的成果。由于免疫细胞种类繁多，目前在基础研究和临床转化方面取得显著成果的有CAR-T、T细胞受体工程化T细胞（TCR-T）和TIL细胞治疗。美国FDA已经批准了CAR-T、TCR-T和TIL 3类免疫细胞药物，我国仅仅批准了CAR-T细胞药物。考虑到CAR-T临床获批最多，本文主要关注CAR-T细胞药物的研发进展。

CAR-T细胞治疗是通过基因工程手段，在T细胞中表达嵌合抗原受体（目前CAR-T产品靶点主要为CD19和BCMA），使细胞可以直接特异性识别肿瘤表面抗原，绕过MHC限制，激活T细胞杀伤癌细胞的功能，该方法成为血液肿瘤治疗中的革命性疗法。全球目前有11款产品上市，该疗法未来长期关注的重点仍

然是安全性、有效性和可及性。

在安全性方面，CAR-T 仍然具有明显的风险，如细胞因子风暴和成瘤性。特别是今年初美国 FDA 要求已上市的 CAR-T 细胞疗法，必须在处方说明书中标注黑框警告——提醒患者自体 CAR-T 治疗后有 T 细胞恶性肿瘤的风险。为进一步保证 CAR-T 治疗的安全性，科研人员试图通过提高靶点特异性或降低非肿瘤靶向毒性以提高安全性，开发出多种新型 CAR-T。例如，装载了肿瘤抗原特异性激活的 Notch 受体的 SynNotch^[2]、具有共定位依赖蛋白开关的新型 CAR-T 细胞^[3,4]；或对 CAR 的亲和力进行控制^[5]，以提高 CAR-T 细胞攻击的特异性。另外，针对成瘤性，研究人员利用自杀基因开关^[6]或基于小分子药物^[7]、蛋白酶^[8]等可逆调控等方式，防止 CAR-T 细胞过度活化，从而降低治疗过程中的不良反应和成瘤性，提升该疗法的安全性。

在有效性研究中，目前研究围绕寻找新型靶点，提高靶向特异性，提高 CAR-T 的肿瘤浸润和改善 T 细胞耗竭展开。其中，研究主要致力于解决 T 细胞耗竭，提升持久性从而提高该疗法的有效性。如兼具 CAR 的抗原识别域和 TCR 的恒定区，设计包含独立共刺激信号 OX40^[10]，或对 CAR 结构进行设计，以提高 CAR 分子在细胞表面的稳定性和表达水平的可循环 CAR^[11]。此外，目前临床获批的 CAR-T 细胞靶点局限于 B 细胞标志物 CD19^[12]和 BCMA^[13]，并非肿瘤细胞特异靶点，因此需要进一步推进特异性更高的新型肿瘤细胞靶点的开发。

针对 CAR-T 的可及性，如何降低生产成本使其能大规模生产是另一重点研究方向，包括开发通用型产品、简化生产过程、开发非病毒载体递送方式、开发体内 CAR-T 产品等。目前，我国研究人员改良了 CAR-T 细胞治疗产品的生产方式。例如，利用电穿孔

的技术递送基因编辑工具制备基因定点整合的 CAR-T 细胞^[14]、利用等渗电转缓冲液等方式都可以提高 CAR-T 细胞的制备效率^[15]。此外，科研人员实现了 CAR-T 细胞在体内的激活或扩增^[16]，甚至，利用 RNA 技术及改造后的病毒等实现体内直接生成 CAR-T^[16]。此外，利用诱导多能干细胞 (iPSC) 分化技术，大规模生产同种异体的 CAR-T 细胞，能更大程度地满足 CAR-T 细胞药物化的要求。例如，美国 Fate 公司的 FT819 已进入临床 I 期 (ClinicalTrials: NCT04629729^①)。

近期美国 FDA 批准的 lifileucel 疗法，是将来源于肿瘤组织中浸润的 TIL 细胞在体外扩增后再回输患者体内的细胞疗法，其在治疗实体瘤方面有独特的优势。目前，全球有超过 75 种 TIL 疗法正处于临床前或临床研究阶段，以用于不同的适应证。GT101 注射液是国内首个进入临床研究阶段的 TIL 细胞疗法，目前已进入临床 II 期 (ClinicalTrials: NCT06241781)。相较于 CAR-T 只能识别肿瘤细胞表面的特定蛋白，TIL 在制备时没有选择特定抗原，因此有可能识别来自细胞内或细胞外的多个肿瘤靶点，具有低脱靶毒性。当然也因为其没有选择特定抗原，制备时可能会丢失高活性 TIL，所以未来 TIL 的有效性质控标准将会是一个重大的技术挑战。此外，目前的 TIL 制备仍然是个性化病人自体来源的，并且需要长达 3—6 周的扩增时间。预计扩大 TIL 生产规模将面临多重挑战，在扩大生产问题未解决之前，TIL 细胞疗法的成本将居高不下。

3.2 间充质细胞治疗

间充质细胞 (MSC) 是目前细胞治疗领域中另一被广泛运用到临床的细胞药物。在欧洲、韩国、加拿大、日本和印度已经有一些 MSC 药物获批，但在我国和美国都还没有被批准用于临床的 MSC 药物。在体

① ClinicalTrials: NCT04629729 指美国临床试验数据库 (ClinicalTrials.gov) 的备案号为 NCT04629729。

外, MSC可以分化为成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞。但是MSC移植后, 主要功能是, 与宿主组织互动, 分泌新物质, 形成抑制炎症等新功能, 以促进宿主的组织再生^[17]。基于其细胞特性, 目前MSC在各类炎症疾病中, 如骨关节炎、炎症性肠病、系统性红斑狼疮, 以及多发性硬化、肺纤维化及肝衰竭等, 均开展了大量的临床安全性和有效性探究。目前研究的重点主要围绕MSC的作用机制、异质性和体外培养的功能衰退展开。

在作用机制方面, MSC移植后, 具有向病损组织定向迁移、旁分泌和免疫调节的功能^[18]。由于组织损伤时释放大量趋化因子, MSC通过趋化因子受体/配体途径, 招募至损伤部位发挥其作用^[19]。此外, MSC通过旁分泌多种细胞因子一方面抑制细胞凋亡, 另一方面促进血管生成并维持血管稳定性。

在免疫调节方面, MSC通过调控损伤组织的免疫微环境抑制炎症, 特别是对活化T细胞的抑制作用^[20]。此外, 研究发现MSC的抑炎作用也依赖于炎症因子(IFN- γ 、TNF- α /IL-1)的刺激^[21], 且炎症因子的种类和浓度的差异决定了MSC免疫调节功能的可塑性^[17]。

如何体外制备质量可控的临床级别的细胞是MSC细胞成药的研究重点。MSC广泛存在于骨髓、血液、脐带、脂肪等各类组织中, 但MSC的组织来源和供体的情况(如健康状态、年龄、性别等)都会导致MSC的功能和分泌谱产生差异^[19], 在临床中的表现也不尽相同。因此, 如何实现批次一致且质量可控的规模化生产是MSC成药的关键。如MSC亚群的鉴定一直是研究热点, 我国研究者从多个组织起源中鉴定出具有不同基因表达特征的7个组织特异性和5个保守的MSC亚群, 且发现细胞外基质对MSC的异质性有很大贡献^[22]。另外, 体外制备时, MSC会随着细胞传代, 出现衰老和功能衰退的现象^[23]。目前, 科研人员

通过控制培养环境中的氧气浓度和葡萄糖水平、三维(3D)培养、光激活依赖性调节等各种策略^[24], 能一定程度上延缓MSC的衰老。此外, 有研究表明, 利用多能干细胞分化获得MSC, 有望解决MSC的大规模扩增及异质性问题^[25]。iPSC来源的NCR100注射液(ClinicalTrials: NCT06049342)和人胚胎干细胞来源的CAStem(ClinicalTrials: NCT04331613)已经获得我国CDE临床研究批件(CDE: CXSL2300091^②), 澳大利亚Cynata公司的MSC已进入临床II/III期(Clinical Trial: NCT05643638), 美国ImStem Biotechnology公司的人胚胎干细胞来源的IMS001(Clinical Trial: NCT04956744)也已进入临床试验阶段。

3.3 胰岛细胞治疗

胰岛移植治疗糖尿病, 有60%患者实现了5年完全脱离胰岛素^[26]。2023年, 美国首次批准了CellTrans公司的尸体来源胰岛产品的上市, 不过每年只有数百例供体, 仍受限于供体器官短缺。研究发现, 胰岛细胞在功能上能替代胰岛, 且多项临床试验验证了胰岛细胞治疗的安全性和有效性, 这为胰岛素依赖型糖尿病患者带来了治愈希望。目前, 该领域主要围绕如何体外制备功能成熟的胰岛细胞/组织, 以及如何解决移植后的免疫排斥问题。

在细胞制备上, 科研人员致力于使用人多能干细胞(包括胚胎干细胞和iPSC)定向诱导分化, 获取胰岛细胞。其中, β 细胞的进展尤为迅速。美国团队建立的胚胎干细胞体外诱导的 β 细胞甚至在分子特征及功能上, 都非常接近天然 β 细胞^[27-29]。美国Vertex公司的VX-880细胞药物在糖尿病患者中已开展14例临床试验, 患者减少或消除了外部胰岛素控制; 尽管出现2例患者死亡, 但独立数据检测委员会宣布死亡与试验治疗无关, 目前在再次招募新的受试者

② CDE: CXSL2300091 指国家药品监督管理局药品审评中心备案号为CXSL2300091。

(ClinicalTrials: NCT04786262)。我国科学家首先利用化学小分子诱导人成体细胞转变为多能干细胞，再将其定向诱导分化为功能成熟的胰岛细胞，初步证实了安全性和有效性^[30]。此外，我国科学家建立了内胚层干细胞诱导体系，再以该细胞为种子细胞，获得胰岛组织^[31]；该团队在临床研究者发起的研究中，首次报道利用自体来源的干细胞分化的胰岛细胞治疗治愈了糖尿病^[32]。此外，利用干细胞向胰岛β细胞分化^[31]时，会经历内胚层干细胞和胰腺前体细胞阶段，此阶段的细胞具有自我更新能力；我国科学家基于此，建立了可稳定扩增的人胰岛前体细胞培养体系^[33]，简化了干细胞分化过程。同时，通过成纤维细胞去分化获得内胚层干细胞^[34]，或利用成体胃上皮细胞^[35]去分化，建立了体外获得胰岛细胞的研究体系。此外，我国科学家报道了小鼠 Procr 胰岛成体干细胞分离技术方法，以及小鼠胰岛类器官体外长期扩增的培养体系^[36]。未来，人胰岛成体干细胞分离和长期扩增体系被攻克后，将为胰岛细胞移植提供新的细胞来源。由于胰岛细胞治疗的关键作用机制是实时感知血糖并调控血糖水平，以替代损伤的胰岛细胞功能，但目前胰岛细胞响应血糖、分泌胰岛素的功能跟天然胰岛尚有一定的差距；同时，由于 iPSC 细胞分化有成瘤风险，胰岛获得的分化过程复杂且效率不高，未来仍需进一步优化。

为减少胰岛细胞移植面临的免疫排斥，除了使用免疫抑制剂外，研究者试图通过基因编辑进行敲除、过表达特定免疫相关基因，构建基因改造后的“通用型”胰岛细胞药物来降低免疫排斥^[37]。目前，也有相关的细胞药物 VCTX210 推进到临床阶段 (ClinicalTrials: NCT05210530)。研究者也试图通过细胞包微囊技术来保护细胞免受免疫系统攻击^[38]。例如，美国 Vertex 公司的 VX-264 已进入临床研究 (ClinicalTrials: NCT05791201)。在已报道的文章中，尽管在微囊材料优化上、移植位点上，有多方向的改

进，但病人后续仍需要注射外源胰岛素^[39]，需要进一步优化或寻找新策略。

3.4 神经细胞治疗

神经系统疾病是由于神经细胞功能不全、损伤或死亡致使神经系统发生病变。然而，在成体中仅存在极少数的沉默的“类”神经干细胞^[40]。神经细胞治疗，是通过移植外源性神经干细胞或神经前体细胞；由于这些细胞在体内的可塑性，可分化为多种类型的成熟的神经元和神经胶质细胞，从而替代凋亡/死亡的细胞，促进神经的损伤后修复和再生。该方法是新型神经疾病的治疗方法。例如，帕金森病本质是多巴胺能神经元的退化；通过移植多巴胺能神经元，实现多巴胺的重新分泌，可达到疾病治疗的目的。目前，神经细胞治疗的效果已经得到初步验证，与其相关的临床早期研究有 30 余项，涉及多种适应证，如帕金森病、癫痫、多发性硬化、脊髓损伤、缺血性脑病、肌萎缩侧索硬化等。目前，该领域主要关注在各类神经干/前体细胞的体系建立。

神经细胞的体外制备是重中之重。虽然从流产胎儿脑和脊髓组织中，可提取神经干细胞/前体细胞，但这个方案受到伦理限制和来源短缺的制约。目前，科研人员陆续建立了多种体系，包括从多能干细胞分化或体细胞转分化，以获得多种不同脑区、不同类型神经前体细胞^[41,42]，如中脑多巴胺能神经前体细胞、前脑γ-氨基丁酸 (GABA) 能中间神经前体细胞、纹状体神经前体细胞和脊髓神经前体细胞。其中，中脑多巴胺能神经前体细胞的研究进展最为瞩目。值得一提的是我国科学家率先开展了胚胎干细胞 (ESC) 来源的多巴胺能前体细胞治疗帕金森病，该项目是我国第一批卫健委批准的备案项目^[43]。多项临床试验表明中脑多巴胺能神经前体细胞移植有潜力能治疗帕金森病^[44-46]，部分研究已进入 I/II 期临床阶段^[46-48]，如美国 BlueRock 公司开发的人胚胎干细胞来源的 MSK-DA01 (也叫 BRT-DA01) 细胞药物^[48] (ClinicalTrials:

NCT04802733)。我国多巴胺能前体细胞 NouvNeu001 近期也已获得我国 CDE 的临床试验默示许可 (CDE: CXSL2200194)。

在基础研究方面,我国科学家团队鉴定了人多巴胺能神经细胞的新型分化标志物,并开发了目的细胞高度富集的供体细胞制备新策略^[49]。此外,我国科学家开发了基于小孔径明胶微载体的中脑多巴胺能神经前体细胞制备新策略^[50]。

其他神经前体细胞的体外制备近年也不断取得突破。前脑 GABA 中间神经前体细胞,可以通过功能性整合对海马神经环路进行修复,从而治疗阿尔茨海默病^[51]。在颞叶癫痫适应证中,美国 Neurona 公司的 iPSC 来源的 NTX-001 通过分泌抑制性神经递质 γ -氨基丁酸, I/II 期临床数据表明其显著减少了患者癫痫发作的频率 (ClinicalTrials: NCT05135091)^[52]。治疗缺血性卒中中偏瘫后遗症中, iPSC 诱导获得的前脑神经前体细胞 (hNPC01) 在我国也获得了 CDE 临床试验默示许可 (ClinicalTrials: NCT06299033; CDE: CXSL2300229)。此外,人类脊髓源性神经干细胞,也陆续进入临床检验阶段。例如,美国 Neuralstem 公司开发的 NSI-566,在慢性脊髓损伤患者的临床试验中,展示了较好的治疗潜力^[53] (ClinicalTrials: NCT03296618)。

3.5 肝细胞治疗

针对急性肝衰竭或终末期肝脏疾病患者,原位肝移植是目前唯一有效的治疗手段,但肝源短缺限制了肝移植的应用,目前供求比大约在 1:10 甚至更低。基于肝细胞的细胞治疗包括体内肝细胞移植和体外生物人工肝,前期在多种动物试验和临床试验中均显示出较好的安全性和有效性。研究发现,肝细胞药物可作为肝移植的桥梁,通过提供多种肝功能支持,如蛋白分泌、有毒物质代谢、合成功能,以及对免疫的调节作用等,帮助病患度过肝衰竭的危机期,治愈遗传性代谢性肝病^[54]。目前,该领域主要围绕在肝细胞的

体外获得和如何促进移植的肝细胞定植和再殖。

在种子细胞的获得层面,人原代肝细胞是最理想的移植细胞来源,但原代肝细胞的获得受限于供肝短缺。科研人员陆续建立了多种体系获得“类”肝细胞,如 iPSC 和 ESC 多能干细胞分化^[55-57]或成纤维细胞转分化^[58]。这些策略获得的种子细胞存在体外功能不完全成熟和体内移植安全性等问题。近期,国内外团队几乎同时报道通过优化培养条件,将原代肝细胞去分化后^[54,59,60],获得可增殖的肝细胞。该策略获得的种子细胞在体内外安全性和体内功能等方面颇具优势,具有与原代肝细胞可比的体内移植后再殖能力。这些特性使其成为最有望进入体内移植临床试验的种子细胞。

在定植和再殖研究中,目前进展较少,主要围绕在建立辐照预处理肝脏并结合增殖刺激的方案,使移植的肝细胞获得比宿主肝细胞更大的增殖优势^[54]。不过,该方案在临床中效果欠佳,未来需要进一步优化。值得一提的是,将原代肝细胞扩增得到的肝脏类器官结合海藻酸钠免疫隔离,腹腔移植绕开定植和再殖效率低的问题,这在肝衰竭中具有很大的治疗前景^[61]。由于肝细胞治疗肝脏疾病的作用机制是综合的作用,因此无法从细胞的单一功能解释作用机制。但针对特定代谢疾病,如酶基因突变引起的肝细胞尿素循环代谢功能障碍,其作用机制为移植的肝细胞进行功能替代。

在生物人工肝研究中,采用肝肿瘤细胞开展了多项 I/II 期临床试验,但未能到达 III 期临床终点。我国科学家利用成纤维细胞转分化肝细胞 (hiHep) 作为种子细胞,构建了临床级生物型人工肝 (HepaCure)^[62],并在研究者发起的肝衰竭临床研究中,初步验证了安全性和可行性。目前, HepaCure 已经正式获得我国 CDE 的临床研究审批 (IND) 默示许可 (CDE: CXSL2200373),正处于临床 I 期研究中。其他种子细胞,如 iPSC 诱导分化的类肝细胞^[56]、原代肝

细胞去分化获得的肝细胞前体细胞^[63]、猪原代肝细胞^[64]等生物人工肝的临床研究也在开展进行中。

4 展望与建议

目前，我国细胞治疗行业发展劲头迅猛，前景广阔。但以细胞作为药物，要遵循药物产业发展的规律，如工艺和质量的一致性，同时要兼顾细胞自身的特点，特别是细胞药物是活的药物这一特点；未来在细胞的药物化上，要进一步加强基础研究，以及工艺开发。此外，需要在转化、专利、监管的标准制定、风险投资、医疗支付等方面针对细胞药物的应用作出相应的调整。基础研究是科技创新的源头，产出高水平原创论文是研究的展示和体现，但这绝不是研究的终点；特别是对于细胞治疗药物，让中国人民用得上，用得起，用得好，是整个研究领域发展的最大动力。因此，未来需要加速基础研究、转化研究和产业的联动；建议依托在干细胞和器官再造领域积累的先发优势，成立细胞药物全国重点实验室，以引领在此领域的前沿研究、共性技术攻关，以及合规发展，从而促进基础研究成果的临床转化和产业化。

4.1 对细胞药物领域基础研究的建议

在细胞药物化方面，细胞药物是活的且高度个性化的，存在细胞制备的异质性和体内复杂的动态变化。建议针对细胞本身进行系统的基础研究，特别是细胞药物的MOA问题、细胞来源及规模化工艺研发等，而相应的经费也可以考虑围绕这些方向进行立项支持。

(1) 对细胞药物体内MOA进行进一步深入的研究。免疫细胞、MSC、肝细胞、神经干细胞/神经前体细胞等细胞治疗的MOA尚不十分明确，需进一步探索；进而，在细胞药物的设计研发和制备质控上，需紧密围绕该细胞药物的MOA展开。比如，在免疫细胞药物上，一个核心研究将是围绕免疫细胞MOA寻找原创性靶点的开发。另外，对细胞药物进入体内后

命运，直接决定细胞药物的功能和安全性，需要围绕其MOA进行深层次研究，从而明晰其给药途径和药效药代评价。针对细胞药物的MOA可指导给药途径，如生物人工肝治疗的MOA为依赖分泌/代谢功能，因此可通过“药械结合”的方式进行。最后，基因工程技术的应用可以极大提升细胞治疗的靶向性，降低免疫原性，甚至达到长效的治疗效果。因此，结合基因工程技术可以进一步拓展细胞药物的MOA，促进细胞药物的新应用。

(2) 对细胞制备进行严格“药物化”质控，尤其是对细胞纯度和细胞制备批次差异的控制。从模拟体内微环境出发，优化细胞培养和分化体系，提高干细胞分化效率，减少非靶细胞的产生。制定严格的批次之间的质量保证和质量控制的标准，建立主细胞库和工作细胞库，提高这个过程的可控性，最大程度地解决细胞异质性和批次差异的问题。对多能干细胞、MSC、自然杀伤(NK)细胞、神经前体细胞及胰岛细胞等来源的细胞药物进行多维度的规范化，从而使这些细胞药物不仅能满足规模化生产，也能最大程度地解决细胞异质性和批次差异的问题。

(3) 建议对细胞规模化制备进行突破，并防范上游供应链的“卡脖子”风险。细胞药物广泛应用的一个挑战在于可及性，规模化制备和货架式产品都是保证可及性的重要手段。①在工艺流程上，未来需要自主开发自动化、封闭式且能规模化生产细胞药物的设备，进而最终实现细胞药物稳健的低成本生产。②从低温生物学出发，攻克细胞及基于细胞的类器官产品的低温长期保存的困难，实现细胞货架式药物的制备。③确保整个产业链的安全和自主可控，要突破产业链的“卡脖子”技术，进一步加强质控环节，自主研发和生产细胞产品原材料及高端试剂，从而实现规模化技术及试剂的国产替代。

4.2 对细胞药物转化和产业化的建议

(1) 源头创新、持续创新是产业发展和制胜的法

宝。目前,由于希望降低风险,国内细胞药物研发常常出现“me-too”“me-better”,同质化申报现象严重。CDE于2021年针对CAR-T细胞药物发布了《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》,明确指出“新药研发应以为患者提供更优的治疗选择为最高目标,当选择非最优的治疗作为对照时,即使临床试验达到预设研究目标,也无法说明试验药物可满足临床中患者的实际需要,或无法证明该药物对患者的价值”,这对那些跟风而上的产品提出了更高的要求。因此,细胞药物的研发和转化还是要充分考虑实际需要、产品的创新性和市场容量,减少一拥而上。国家在对于国内真正源头创新的细胞药物产品和技术,要有更多的政策和资金上的扶持,让这些产品和技术相比其他同质化产品能够有更多的机会得到相关监管机构的支持和辅导。

(2) 在监管层面,应根据细胞药物的不同发展阶段和不同风险等级,完善专项政策和指南。① 在创新的专利和标准制定方面,技术专利化、专利标准化、标准全球化是技术贸易竞争的趋势。把细胞药物专利纳入标准制定中,将创新优势转化成为市场优势,从而争取在创新上抢占先机,提升我国细胞治疗领域在国际竞争中的竞争力,掌握国际标准话语权,保持竞争优势。② 出台技术指导原则和评价标准,使其覆盖药学研究、非临床研究、临床研究、上市后研究全生命周期,适应细胞治疗产品技术快速迭代的趋势。由于监管机构与研发单位有一定的需求差和信息差,建议大幅增加监管部门与研发单位的沟通渠道,从产品早期研发转化阶段就开始协助产品开发,提供科学建议与指导。③ 根据产品和审批阶段特点,进一步制定高效的监管评审机制。尤其是国内原创成果的产品,在未有国外相关监管经验可参考时,需突破原有监管思维模式,促进其转化和应用。

(3) 在风险投资方面,建议完善风险投资退出机制,在保证国家安全的前提下,进一步开放政策,鼓

励社会资本和海外资本进入细胞研发领域。与此同时,关注并购、重组等多种退出路径,加速创新,赋能细胞治疗企业的孵化。在医疗支付体系方面,已上市细胞治疗产品定价昂贵,均为百万级别,这是制约细胞治疗普惠性的难题。应进一步改革医疗支付体系,建立多层次医疗保障体系,与企业、医院、商业保险、国家医保等积极探索更多元化的支付方式,完善国家基本医保支持政策,促进商业健康保险发展,形成多方共担支付机制,提高细胞治疗产品的可及性。

参考文献

- 1 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(8): 1067-1071.
Hui L J. Cell-based medicine: Mode-of-action-based research and application. *Scientia Sinica (Vitae)*, 2023, 53(8): 1067-1071. (in Chinese)
- 2 Williams J Z, Allen G M, Shah D, et al. Precise T cell recognition programs designed by transcriptionally linking multiple receptors. *Science*, 2020, 370: 1099-1104.
- 3 Lajoie M J, Boyken S E, Salter A I, et al. Designed protein logic to target cells with precise combinations of surface antigens. *Science*, 2020, 369: 1637-1643.
- 4 Tousley A M, Rotiroti M C, Labanieh L, et al. Co-opting signalling molecules enables logic-gated control of CAR T cells. *Nature*, 2023, 615: 507-516.
- 5 He C H, Mansilla-soto J, Khanra N, et al. CD19 CAR antigen engagement mechanisms and affinity tuning. *Science Immunology*, 2023, 8: eadf1426.
- 6 Foster M C, Savoldo B, Lau W, et al. Utility of a safety switch to abrogate CD19. CAR T-cell-associated neurotoxicity. *Blood*, 2021, 137(23): 3306-3309.
- 7 Labanieh L, Majzner R G, Klysz D, et al. Enhanced safety and efficacy of protease-regulated CAR-T cell receptors. *Cell*, 2022, 185(10): 1745-1763.
- 8 Li H S, Wong N M, Tague E, et al. High-performance multiplex drug-gated CAR circuits. *Cancer Cell*, 2022, 40

- (11): 1294-1305.
- 9 Liu Y, Liu G N, Wang J S, et al. Chimeric STAR receptors using TCR machinery mediate robust responses against solid tumors. *Science Translational Medicine*, 2021, 13: eabb5191.
- 10 Zhang H H, Li F L, Cao J, et al. A chimeric antigen receptor with antigen-independent OX40 signaling mediates potent antitumor activity. *Science Translational Medicine*, 2021, 13: eaba7308.
- 11 Li W T, Qiu S Z, Chen J, et al. Chimeric antigen receptor designed to prevent ubiquitination and downregulation showed durable antitumor efficacy. *Immunity*, 2020, 53(2): 456-470.
- 12 Pecher A C, Hensen L, Klein R, et al. CD19-targeting CAR T cells for *Myositis* and interstitial lung disease associated with antisynthetase syndrome. *JAMA*, 2023, 329(24): 2154-2162.
- 13 Van Oekelen O, Aleman A, Upadhyaya B, et al. Neurocognitive and hypokinetic movement disorder with features of Parkinsonism after BCMA-targeting CAR-T cell therapy. *Nature Medicine*, 2021, 27(12): 2099-2103.
- 14 Zhang J Q, Hu Y X, Yang J X, et al. Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL. *Nature*, 2022, 609: 369-374.
- 15 An J, Zhang C P, Qiu H Y, et al. Enhancement of the viability of T cells electroporated with DNA via osmotic dampening of the DNA-sensing cGAS-STING pathway. *Nature Biomedical Engineering*, 2024, 8(2): 149-164.
- 16 Ghassemi S, Durgin J S, Nunez-Cruz S, et al. Rapid manufacturing of non-activated potent CAR T cells. *Nature Biomedical Engineering*, 2022, 6(2): 118-128.
- 17 Wang Y, Chen X D, Cao W, et al. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: Pathological and therapeutic implications. *Nature Immunology*, 2014, 15(11): 1009-1016.
- 18 王瑜, 徐慕晗, 郑凡君, 等. 间充质干细胞在炎症性疾病治疗中的基础研究和临床应用. *中国细胞生物学学报*, 2019, 41(4): 561-572.
Wang Y, Xu M H, Zheng F J, et al. Immunoregulatory mechanisms and applications of mesenchymal stem/stromal cells in inflammatory diseases. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2019, 41(4): 561-572. (in Chinese)
- 19 Zhou T, Yuan Z N, Weng J, et al. Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells. *Journal of Hematology & Oncology*, 2021, 14(1): 24.
- 20 Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal stromal cells: Clinical challenges and therapeutic opportunities. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(6): 824-833.
- 21 Ren G W, Zhang L Y, Zhao X, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(2): 141-150.
- 22 Zhang Y N, Wang J C, Huang W J, et al. Nuclear Nestin deficiency drives tumor senescence via lamin A/C-dependent nuclear deformation. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 3613.
- 23 Yang Y K, Ogando C R, Wang S C, et al. Changes in phenotype and differentiation potential of human mesenchymal stem cells aging *in vitro*. *Stem Cell Research & Therapy*, 2018, 9(1): 131.
- 24 Zhang T, He Y Q, Shu X, et al. Photomodulation alleviates cellular senescence of aging adipose-derived stem cells. *Cell Communication and Signaling*, 2023, 21(1): 146.
- 25 Yu J Y, Vodyanik M A, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*, 2007, 318: 1917-1920.
- 26 Hering B J, Bellin M D. Transplantation: Sustained benefits of islet transplants for T1DM. *Nature Reviews Endocrinology*, 2015, 11(10): 572-574.
- 27 Millman J R, Xie C H, Van Dervort A, et al. Generation of stem cell-derived β -cells from patients with type 1 diabetes. *Nature Communications*, 2016, 7: 11463.
- 28 Pagliuca F W, Millman J R, Gürtler M, et al. Generation of functional human pancreatic beta cells *in vitro*. *Cell*, 2014, 159(2): 428-439.
- 29 Rezaei A, Bruin J E, Arora P, et al. Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived *in vitro* from human pluripotent stem cells. *Nature Biotechnology*, 2014, 32(11): 1121-1133.
- 30 Du Y Y, Liang Z, Wang S S, et al. Human pluripotent stem-cell-derived islets ameliorate diabetes in non-human Primates. *Nature Medicine*, 2022, 28(2): 272-282.

- 31 Cheng X, Ying L, Lu L, et al. Self-renewing endodermal progenitor lines generated from human pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 2012, 10(4): 371-384.
- 32 Wu J Y, Li T, Guo M, et al. Treating a type 2 diabetic patient with impaired pancreatic islet function by personalized endoderm stem cell-derived islet tissue. *Cell Discovery*, 2024, 10(1): 45.
- 33 Ma X J, Lu Y K, Zhou Z Y, et al. Human expandable pancreatic progenitor-derived β cells ameliorate diabetes. *Science Advances*, 2022, 8: eabk1826.
- 34 Zhu S Y, Russ H A, Wang X J, et al. Human pancreatic beta-like cells converted from fibroblasts. *Nature Communications*, 2016, 7: 10080.
- 35 Wang Y F, Qin J H, Wang S Y, et al. Conversion of human gastric epithelial cells to multipotent endodermal progenitors using defined small molecules. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(4): 449-461.
- 36 Wang D S, Wang J Q, Bai L Y, et al. Long-term expansion of pancreatic islet organoids from resident Procr⁺ progenitors. *Cell*, 2020, 180(6): 1198-1211.
- 37 Gornalusse G G, Hirata R K, Funk S E, et al. HLA-E-expressing pluripotent stem cells escape allogeneic responses and lysis by NK cells. *Nature Biotechnology*, 2017, 35(8): 765-772.
- 38 Vegas A J, Veiseh O, Gürtler M, et al. Long-term glycemic control using polymer-encapsulated human stem cell-derived beta cells in immune-competent mice. *Nature Medicine*, 2016, 22(3): 306-311.
- 39 Basta G, Montanucci P, Calafiore R. Microencapsulation of cells and molecular therapy of type 1 diabetes mellitus: The actual state and future perspectives between promise and progress. *Journal of Diabetes Investigation*, 2021, 12(3): 301-309.
- 40 Obernier K, Alvarez-Buylla A. Neural stem cells: Origin, heterogeneity and regulation in the adult mammalian brain. *Development*, 2019, 146(4): dev156059.
- 41 Kim T W, Piao J H, Koo S Y, et al. Biphasic activation of WNT signaling facilitates the derivation of midbrain dopamine neurons from hESCs for translational use. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(2): 343-355.
- 42 Fitzgerald M, Sotuyo N, Tischfield D J, et al. Generation of cerebral cortical GABAergic interneurons from pluripotent stem cells. *Stem Cells*, 2020, 38(11): 1375-1386.
- 43 Wang Y K, Zhu W W, Wu M H, et al. Human clinical-grade parthenogenetic ESC-derived dopaminergic neurons recover locomotive defects of nonhuman primate models of Parkinson's disease. *Stem Cell Reports*, 2018, 11(1): 171-182.
- 44 Kriks S, Shim J W, Piao J H, et al. Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease. *Nature*, 2011, 480: 547-551.
- 45 Kikuchi T, Morizane A, Doi D, et al. Human iPS cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. *Nature*, 2017, 548: 592-596.
- 46 Schweitzer J S, Song B, Herrington T M, et al. Personalized iPSC-derived dopamine progenitor cells for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(20): 1926-1932.
- 47 Loring J F. Autologous induced pluripotent stem cell-derived neurons to treat Parkinson's disease. *Stem Cells and Development*, 2018, 27(14): 958-959.
- 48 Piao J H, Zabierowski S, Dubose B N, et al. Preclinical efficacy and safety of a human embryonic stem cell-derived midbrain dopamine progenitor product, MSK-DA01. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(2): 217-229.
- 49 You Z W, Wang L Y, He H, et al. Mapping of clonal lineages across developmental stages in human neural differentiation. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(4): 473-487.
- 50 Feng L, Li D, Tian Y, et al. One-step cell biomanufacturing platform: Porous gelatin microcarrier beads promote human embryonic stem cell-derived midbrain dopaminergic progenitor cell differentiation *in vitro* and survival after transplantation *in vivo*. *Neural Regeneration Research*, 2024, 19(2): 458-464.
- 51 Zhang T, Ke W, Zhou X, et al. Human neural stem cells reinforce hippocampal synaptic network and rescue cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Stem Cell Reports*, 2019, 13(6): 1022-1037.
- 52 Bershteyn M, Bröer S, Parekh M, et al. Human pallial MGE-type GABAergic interneuron cell therapy for chronic focal

- epilepsy. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(10): 1331-1350.
- 53 Curtis E, Martin J R, Gabel B, et al. A first-in-human, phase I study of neural stem cell transplantation for chronic spinal cord injury. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(6): 941-950.
- 54 Sun Z, Yuan X, Wu J Q, et al. Hepatocyte transplantation: The progress and the challenges. *Hepatology Communications*, 2023, 7: e0266.
- 55 Feng S S, Wu J Y, Qiu W L, et al. Large-scale generation of functional and transplantable hepatocytes and cholangiocytes from human endoderm stem cells. *Cell Reports*, 2020, 33(10): 108455.
- 56 Chen S T, Wang J L, Ren H Z, et al. Hepatic spheroids derived from human induced pluripotent stem cells in bioartificial liver rescue porcine acute liver failure. *Cell Research*, 2020, 30(1): 95-97.
- 57 Wang S Y, Wang X, Tan Z L, et al. Human ESC-derived expandable hepatic organoids enable therapeutic liver repopulation and pathophysiological modeling of alcoholic liver injury. *Cell Research*, 2019, 29(12): 1009-1026.
- 58 Huang P Y, Zhang L D, Gao Y M, et al. Direct reprogramming of human fibroblasts to functional and expandable hepatocytes. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(3): 370-384.
- 59 Zhang K, Zhang L D, Liu W M, et al. *In vitro* expansion of primary human hepatocytes with efficient liver repopulation capacity. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(6): 806-819.
- 60 Fu G B, Huang W J, Zeng M, et al. Expansion and differentiation of human hepatocyte-derived liver progenitor-like cells and their use for the study of hepatotropic pathogens. *Cell Research*, 2019, 29(1): 8-22.
- 61 Yuan X, Wu J Q, Sun Z, et al. Preclinical efficacy and safety of encapsulated proliferating human hepatocyte organoids in treating liver failure. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(4): 484-498.
- 62 Wang Y F, Zheng Q, Sun Z, et al. Reversal of liver failure using a bioartificial liver device implanted with clinical-grade human-induced hepatocytes. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(5): 617-631.
- 63 Li W J, Zhu X J, Yuan T J, et al. An extracorporeal bioartificial liver embedded with 3D-layered human liver progenitor-like cells relieves acute liver failure in pigs. *Science Translational Medicine*, 2020, 12: eaba5146.
- 64 Glorioso J M, Mao S A, Rodysill B, et al. Pivotal preclinical trial of the spheroid reservoir bioartificial liver. *Journal of Hepatology*, 2015, 63(2): 388-398.

Cell-based medicinal products: Progress and perspectives

HUI Lijian* YUAN Xiang WU Jingqi

(Center for Excellence in Molecular Cell Science, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract Cell-based medicinal products are a breakthrough that has been proven to treat previously incurable diseases, making them a topic of global interest. This review delves into the current state and progress of cell therapy, highlighting the remarkable therapeutic effects of various types of cell-based medicinal products. We specifically explore the potential development of cell-based medicinal products in China, focusing on promoting clinical translation and commercialization. We propose necessary actions to achieve these goals, such as fostering cutting-edge basic research, innovative therapeutic approaches, scalable manufacturing processes, and policy changes.

Keywords Cell-based medicinal products, cell manufacture, cell therapy

惠利健 中国科学院分子细胞卓越创新中心(中国科学院生物化学与细胞生物学研究)研究员。主要研究领域:细胞治疗、器官再生、细胞属性转变、人类功能肝细胞的获得及其应用等。E-mail: huilab@sibcb.ac.cn

HUI Lijian Professor of Center for Excellence in Molecular Cell Science, Chinese Academy of Sciences (CAS). His research focuses on cell therapy, tissue regeneration, cell identity conversion, acquisition and application of functional human hepatocytes etc. E-mail: huilab@sibcb.ac.cn

■责任编辑:岳凌生

*Corresponding author