

干细胞治疗技术安全性评估

胡泽斌

中国食品药品检定研究院

2016年11月 中国.杭州

一、干细胞研究和应用发展概况

二、干细胞治疗技术评估背景和选题

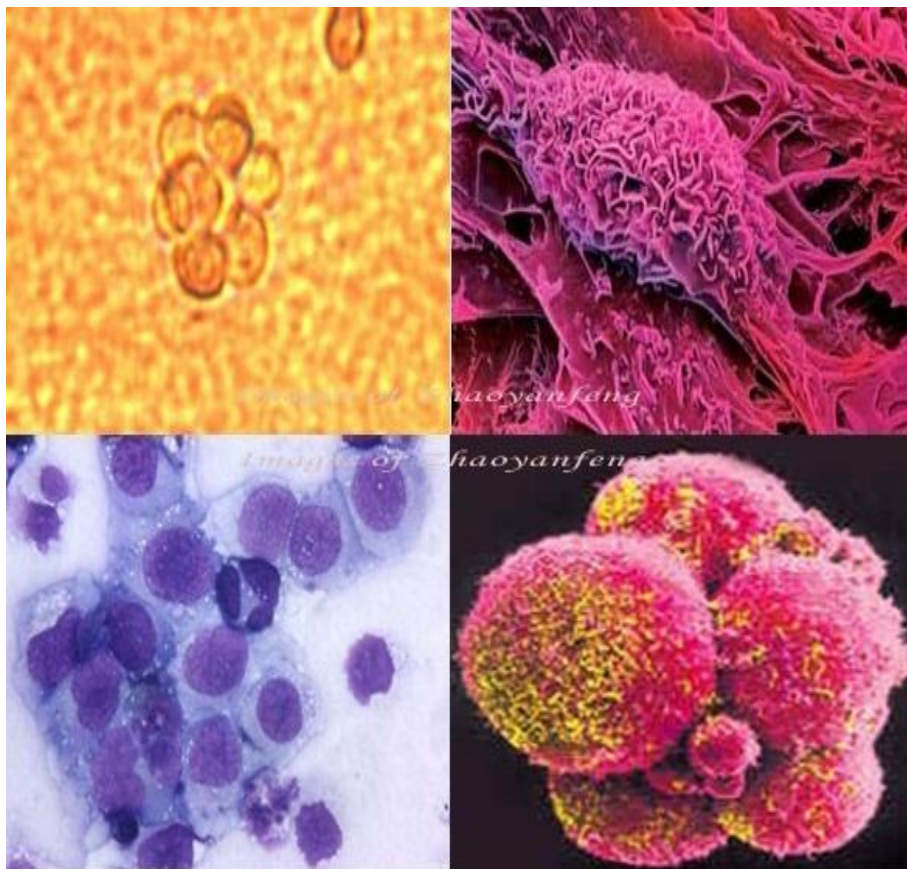
三、干细胞临床应用安全性评估



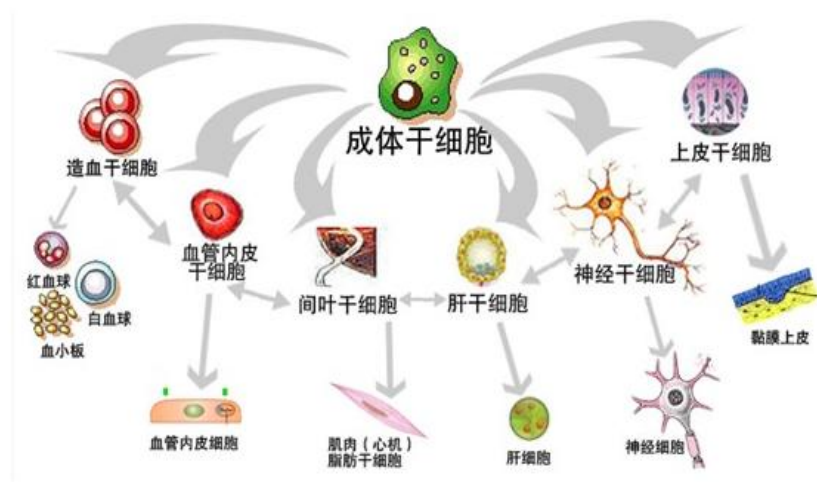
一、干细胞研究和应用发展概况



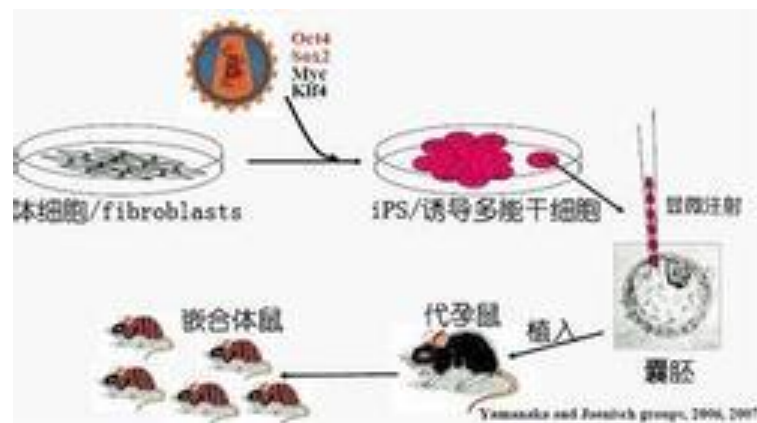
❖ 干细胞是一类兼具自我更新能力和形成分化细胞能力的细胞群体，在个体发育和疾病发生中扮演重要的角色，也是再生治疗过程中重要的“种子”细胞。



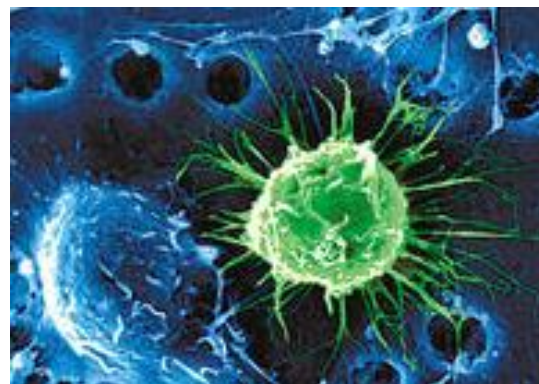
研究用干细胞有三种类型



成体干细胞



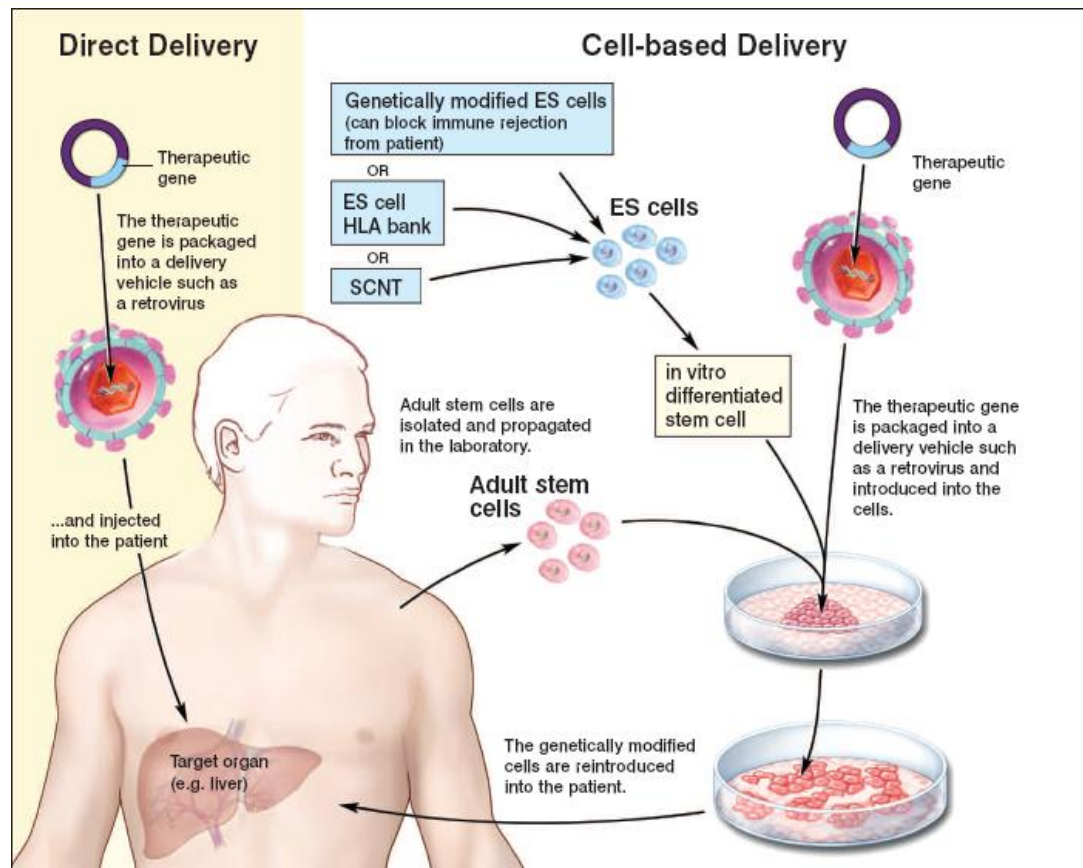
ips/诱导多能干细胞



胚胎干细胞



□ 干细胞治疗是指由自体或异体来源的人干细胞经体外操作后输入人体，用于疾病治疗的过程。



干细胞具有的再生、替代、修复和分化能力，被生命科学界寄予了无限的希望，其应用前景广阔

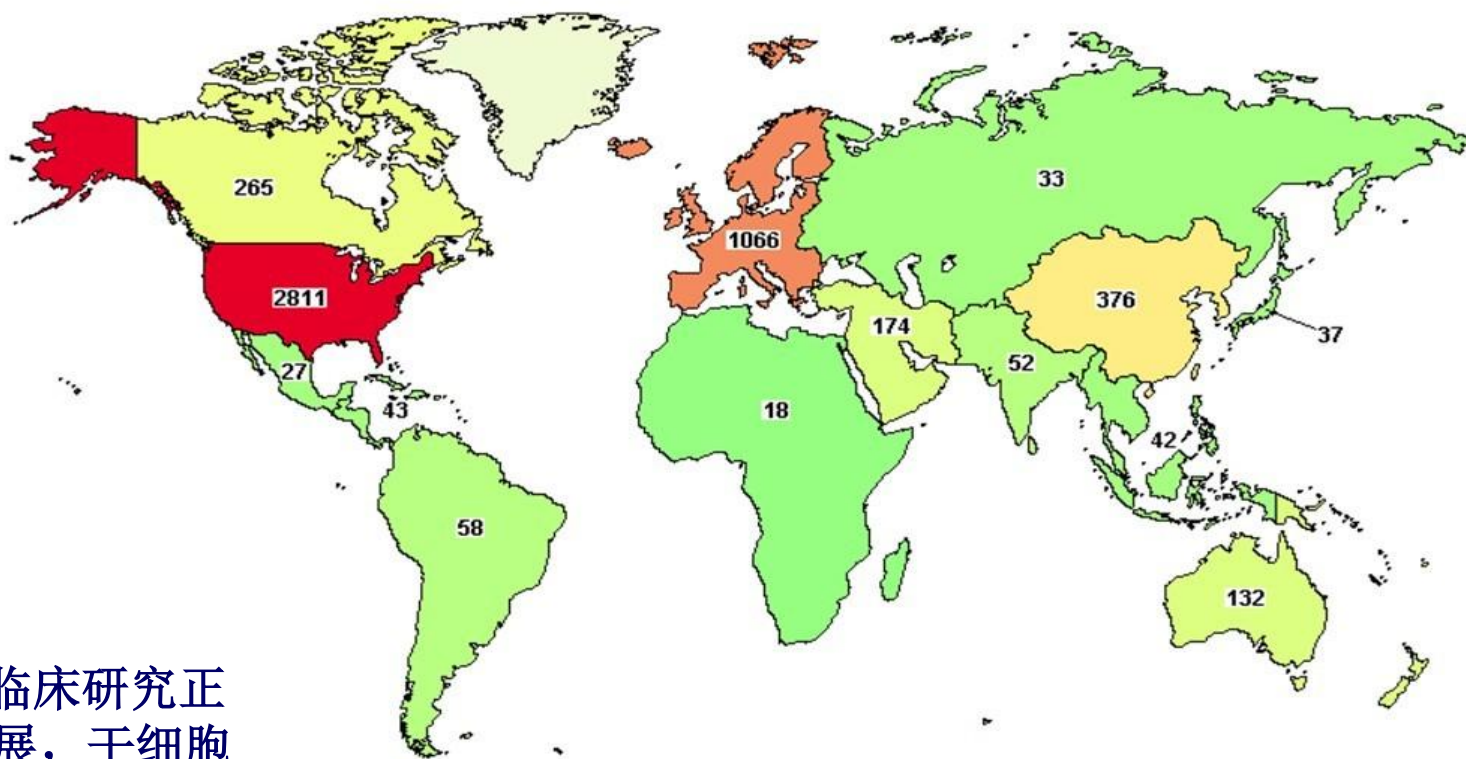


NIFDC.ORG/CN 全球范围正式登记注册的干细胞临床试验达4716项（201308）

4716 studies found, shown on map.

A similar map is available for all studies in ClinicalTrials.gov

Click on the map below to show a more detailed map (when available) or search for studies (when map not available).



Colors indicate number of studies with locations in that region

目前干细胞临床研究正在全球广泛开展，干细胞治疗已经成为心血管疾病、血液系统疾病、神经系统疾病、肝脏疾病等重大疾病一种新的治疗选择。



正从临床试验向临床应



目前世界各国已批准的干细胞新

国家	年份	商品名 / 公司	细胞来源	适应症
韩国 FDA	2011. 07	Hearticellgram-AMI/韩国 FCB-Pharmicell 公司	自体骨髓间充质干细胞	急性心梗
美国 FDA	2011. 11	Hemacord/纽约血液中心	脐带血造血祖细胞联合预处理 用于非血缘异基因造血干细胞 移植	遗传性或获得性造血系 统疾病
	2012. 05	HPC, Cord Blood/University of Colorado Cord Blood Bank		
	2012. 10	Ducord/杜克大学医学院		
	2013. 05	ALLOCORD/SSM Cardinal Glennon 儿童医疗中心		
	2013. 06	HPC Cord Blood BLA 25432 / LifeSouth Community Blood Centers, Inc.		
韩国 FDA	2012. 01	Cartistem(韩国 Medi-post 公司)	脐带血来源间充质干细胞	退行性关节炎和关节软 骨损伤
韩国 FDA	2012. 01	Cuepistem(Anterogen 公司)	自体脂肪来源间充质干细胞	复杂性克隆氏病并发肛 瘻
加拿大卫生部	2012. 05	Prochymal(美国 Osiris 公司)	人异基因骨髓来源间充质干细 胞	儿童急性移植抗宿主疾 病(GVHD)
新西兰医疗管 理局	2012. 06			
瑞士医药管理 局	2012. 09			

□ 我国干细胞研究领域非常活跃。调查显示至少有**300**家医疗机构在开展，范围涉及血液病、淋巴瘤、心肌梗死、肝硬化、糖尿病、缺血性疾病、脊髓损伤、神经退行性变、组织损伤修复、艾滋病以及抗衰老美容等数十种疾病。

□ 随着干细胞治疗临床研究和应用的逐步增多，管理部门、医生和公众对干细胞治疗的安全性日益关注。



二、干细胞治疗技术评估背景

- 用于疾病预防、筛查、诊断、治疗和康复以及促进健康、提高生活质量和生存期的技术手段。

卫生技术

卫生技术评估

- 针对技术的安全性、有效性（功效/效果）、经济性（成本-效果）和社会伦理影响（社会、法律、伦理、政治）进行系统全面的评价。



二、干细胞治疗技术评估选题

2017/1/12

□干细胞治疗技术安全性评估

- 疗效评价无充分证据
- 社会关注

□大规模间充质干细胞培养技术评估

- 干细胞安全的关键环节
- 临床研究热点





三、干细胞临床应用安全性评估



- 通过对干细胞临床研究和应用中的**死亡率**、**伤残率**、**不良反应**的发生率、持续时间以及严重程度等危害事件的系统检索和分析，全面了解和评价现阶段不同组织来源的自体或异体干细胞治疗的安全状况。
- 为各层次的决策者包括卫生行政部门、医疗机构、医务工作者和患者等提供合理选择干细胞治疗技术的科学信息和**决策依据**。



□ 本次评估仅限于目前在干细胞治疗研究和应用中较常使用并受到广泛关注的干细胞类型

1. 造血干细胞
2. 间充质干细胞
3. 胚胎干细胞
4. 神经干细胞、
5. 脂肪干细胞
6. 诱导多能干细胞



◆ 评估方法（卫生技术评估方法）

- 系统检索**2011年10月11日**之前发表的所有中英文文献。
- 检索数据库：
 1. 中国生物医学文献数据库
 2. PubMed
 3. The Cochrane Library
 4. Embase
 5. 药品数据库



经过多次预检索，最终确定不同数据库中不同干细胞的检索式。

2017/1/12



☐	序号	检索表达式	结果
☐	1	"造血干细胞移植/副作用"[不加权:扩展]	187

检索条件: (#24) AND (#11)

年代 到

AND

OR

NOT

更多检索式

清除检索

☐	序号	检索表达式	结果
☐	25	(#24) AND (#11)	4
☐	24	"胚胎干细胞移植"[常用字段:智能]	75
☐	11	(#10) OR (#9) OR (#8) OR (#7) OR (#5)	445288
☐	10	"危险性"[常用字段:智能]	17919
☐	9	"风险"[常用字段:智能]	51272
☐	8	"不良反应"[常用字段:智能]	141352
☐	7	"安全性"[常用字段:智能]	104884
☐	5	"副作用"[常用字段:智能]	200291



- 经过多次预检索，最终确定不同数据库中不同干细胞的检索式。
- 根据预检索结果，确定文献的纳入标准：
 1. 人体研究或干细胞的动物安全性评价
 2. 全身或局部使用/移植xx干细胞
 3. 单独使用干细胞或联合其他治疗方法且有对照
 4. 有干细胞安全性观察结果
 5. 各期临床试验、随机对照研究、病例报道、荟萃分析（Meta Analysis）、系统评价（Systematic Review）及卫生技术评估报告（HTA Reports）



□ 根据预检索结果，确定文献的排除标准：

1. 基础研究或文献综述
2. 无干细胞安全观察结果
3. 无干细胞类型鉴别和质控措施
4. 使用未经纯化处理的干细胞、多种类型的干细胞联合使用或联合其他治疗但无对照
5. 没有干细胞安全性评价的动物试验



- 按照纳入标准和排除对所有检索出的文献进行筛选。
- 为避免偏倚，确保质量，所有文献由两人按上述标准独立审读。并将两人分别筛选后的结果进行比对，结果不一致的，由双方讨论后达成一致，如有争议则由第三人复审。
- 最后从入选的文献记录干细胞类型、研究设计、治疗对象、病例数和不良反应等，并对相同类型的干细胞不良反应发生情况进行分析和统计。



检索得到文献**2252**篇

1. 造血干细胞**1955**篇：中文**187**篇，英文**1768**篇；
2. 间充质干细胞**126**篇：其中中文**39**，英文**87**；
3. 胚胎干细胞**88**篇：中文**4**，英文**84**；
4. 神经干细胞**51**篇：中文**20**，英文**31**；
5. 脂肪干细胞**22**篇：中文**2**，英文**20**；
6. 诱导多能干细胞**10**篇：中文**1**，英文**9**。



最终纳入文献 73 篇

1. 造血干细胞21篇：中文1 篇，英文20篇， RCT=3;
2. 间充质干细胞38篇：中文9，英文29， RCT=11;
3. 胚胎干细胞3篇：中文2，英文1 ， RCT=0;
4. 神经干细胞7篇：中文6，英文1 ， RCT=0;
5. 脂肪干细胞4篇：中文1，英文3 ， RCT=2;
6. 诱导多能干细胞1篇：中文0，英文1， RCT=0。



□造血干细胞移植（英文19篇、中文2篇）

- 最常见的应用是血液系统的恶性肿瘤，这一类别研究报告的不良反应较多，多数与合并使用的放化疗和移植前的预处理有关；另外由于移植时采用异体的细胞，易出现急慢性GVHD，并影响病人的预后。
- 另一个经常的应用是肿瘤或自身免疫性疾病放化疗后的支持。此时，多数采用自体造血干细胞进行移植，虽然仍会出现一些放化疗的不良反应，但不会出现GVHD。
- 也有人用自体造血干细胞移植尝试治疗一些肝脏和缺血性疾病等，不良反应报告相对较少。



□间充质干细胞移植（英文28篇、中文10篇）

- 在动物试验中具有良好的安全性，有三项动物试验分别对人骨髓间充质干细胞制剂、人脐带间充质干细胞制剂和脂肪来源的人间充质干细胞制剂进行了安全评价，未见明显的毒性反应和致瘤性。
- 以自体骨髓来源的间充质干细胞开展的临床试验最多，不良反应多数较轻微，短暂发热和注射部位局部疼痛偶有报道，有些不良反应与注射途径和部位有关。
- 一些研究采用了异体骨髓、脐带或脐血来源的间充质干细胞移植，未发现与自体骨髓间充质干细胞明显不同的不良反应，无GVHD报告。
- 无论是自体还是异体的间充质干细胞均无致瘤性报道。



□神经干细胞移植（英文1篇，中文5篇）

- 有3项源自流产胎儿脑组织的神经干细胞治疗神经系统疾病的文献报告了神经干细胞治疗的安全性。
- 另有2项研究采用自体骨髓间充质干细胞、1项采用脐带血间充质干细胞经体外诱导、分化和培养的神经干细胞治疗神经系统疾病的研究。
- 均未发现严重不良反应，无致瘤性报道。



□脂肪干细胞移植（英文3篇、中文1篇）

- 有1项动物试验、3项临床研究报告了脂肪干细胞的安全性和不良反应，未发现严重不良反应，无致瘤性报道。

□胚胎干细胞（英文1篇、中文2篇）

- 本次文献检索未检索到胚胎干细胞临床研究的报道。3项有关胚胎干细胞的研究均为小鼠试验，均发现有畸胎瘤的形成。

□诱导多能干细胞（英文1篇，中文0篇）

- 目前多数仍为方法的研究，无临床文献报道。有1篇动物研究有大约20%诱导多能干细胞后代会发生肿瘤，诱导过程中逆转录病毒的使用对安全性的影响，仍需研究。



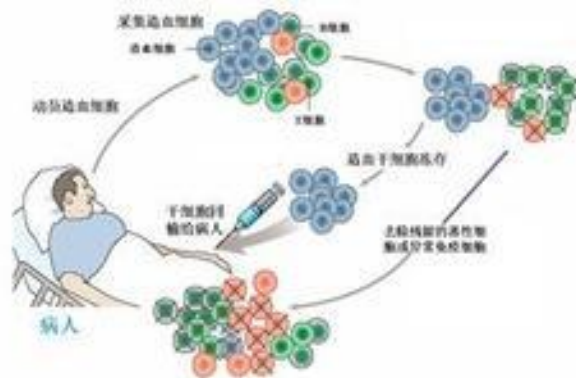
- 1、动物试验发现，未经分化的胚胎干细胞移植后可以形成畸胎瘤；诱导多能干细胞已经被证明大约20%诱导多能干细胞后代会发生肿瘤，且其诱导过程中需使用逆转录病毒，对临床使用的安全性也需要验证。
- 2、异体造血干细胞移植最严重的常见不良反应是急慢性的移植物抗宿主病，影响移植的成功和病人的存活。
- 3、自体造血干细胞、自体或异体来源的间充质干细胞、神经干细胞、脂肪干细胞，均未见严重不良反应，未发现与移植有关的肿瘤形成，也未发生与移植有关的死亡。



- 4、所有类型的干细胞移植，均有研究报告有轻微发热、皮疹、瘙痒和注射部位疼痛等，均不需要处理。
- 5、从目前文献看，自体造血干细胞、间充质干细胞、神经干细胞、脂肪干细胞等成体干细胞移植，相对来说比较安全。
- 6、目前多数干细胞的临床研究尚处于研究阶段，病例数不多，特别是干细胞不似药品，各项研究采用的制备方法、质量控制不尽相同，一项研究的数据不一定能全面反应所有同类干细胞的安全性，因此，干细胞的安全性需要随着干细胞研究的进展不断总结。



小 结



- ◆ 通过以上评估工作，我们基本较全面了解到现阶段干细胞治疗技术临床应用方面反应出的安全问题，并且较为全面了解到间充质干细胞在生产用规模化培养技术现阶段的特点。
- ◆ 由于目前多数干细胞治疗尚处于临床试验和研究阶段，国内外临床研究文献报道中病例数不多，且多数只是一些病例报道，属于探索性临床研究，缺乏严谨的设计，具有良好设计的大样本、多中心、随机对照临床试验并不多，同时由于干细胞不似普通的药物或生物制品，各项研究采用的制备方法、质量控制不尽相同，一项研究的数据不一定能全面反应所有同类干细胞的安全性，因此，干细胞治疗的安全性和疗效有待进一步的临床验证，并随着干细胞的研究进展不断加以总结和完善。



中文核心期刊发表文章1篇

[干细胞之家论坛](#) > [干细胞行业新闻](#) > [干细胞临床应用安全性评估报告（附原文）](#) [搜索本版](#)

 **STEMCELL™**
TECHNOLOGIES Scientists Helping Scientists™

 **LIFE TECHNOLOGIES™**
STEM CELL RESEARCH

中国干细胞行业
示

 **美天旎**
Miltenvi Biotec

为您提供完美解决方案

中国干细胞行业门户

中国干细胞行业

[发帖](#) [回复](#)

查看: 185 | 回复: 3

干细胞临床应用安全性评估报告（附原文） [\[复制链接\]](#)

zhimacc



 发表于 4 天前 | 只看该作者 | 倒序浏览 | 打印

本帖最后由 细胞海洋 于 2013-12-17 09:17 编辑

近日，中国医药生物技术协会研究人员发表论文，旨在通过对现阶段干细胞治疗技术的安全状况进行系统评价，为各层次决策者包括卫生行政部门和患者等提供合理选择干细胞治疗技术的科学信息和决策依据。研究指出，造血干细胞移植开展最早、研究最为深入和广泛，间充质干细胞是继造血干细胞之后临床应用研究最多的一类干细胞，神经干细胞和脂肪干细胞目前也进入临床试验阶



THANKS A LOT!

胡泽斌 huzbcmba@163.com

