

DOI:10.16781/j.0258-879x.2021.08.0949

• 短篇论著 •

干细胞基础研究和临床研究的现状分析

李梦诗^{1,2}, 王越^{1,2}, 徐莎^{1,2}, 王灵^{1,2}, 刘文庸^{1,2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)转化医学研究中心, 上海 200433

2. 上海市细胞工程重点实验室, 上海 200433

[摘要] **目的** 了解近5年干细胞领域基础研究与临床转化现状, 为相关领域学科发展提供参考。**方法** 干细胞基础研究部分, 于2020年5月15日检索Web of Science核心合集数据库中2015年至2020年干细胞相关文献, 选择该领域的高被引论文及热点论文共计1 954篇, 通过CiteSpace软件进行关键词分析和聚类分析。干细胞临床研究部分, 于2020年5月23日检索美国临床试验数据库(*ClinicalTrials.gov*)及国家药品监督管理局药品审评中心、中国医药生物技术协会官方网站公布的数据, 利用Excel 2007进行汇总整理。**结果** 在基础研究方面, “表达”“分化”“多能干细胞”“T细胞”和“祖细胞”为干细胞研究的热点, 并聚类为“胚胎干细胞”“肿瘤干细胞”“抗宿主病”“细胞来源外泌体”“骨组织工程”“克隆性造血”和“创伤性脑损伤”7个主题。在临床研究方面, 检索到全球有5 506项干细胞相关临床试验, 其中我国有482项。全球已批准上市的干细胞产品有18个, 以间充质干细胞为主, 国内干细胞产品尚处于临床试验阶段。国内已完成备案的73项干细胞临床研究项目中约2/3(49项)为间充质干细胞相关项目, 33项(45.2%)涉及脐带来源间充质干细胞, 研究疾病类型主要有银屑病、狼疮性肾炎、急性心肌梗死、骨关节炎等。**结论** 对于干细胞研究热点和7个热点主题领域应予以关注。无论是全球已上市的干细胞产品, 还是国内开展的干细胞临床研究均以间充质干细胞居多。

[关键词] 干细胞; 基础研究; 临床研究; 转化医学; 文献计量学

[中图分类号] R 329.29

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2021)08-0949-08

Basic and clinical research on stem cells: current status

LI Meng-shi^{1,2}, WANG Yue^{1,2}, XU Sha^{1,2}, WANG Ling^{1,2}, LIU Wen-yong^{1,2*}

1. Center of Translational Medicine, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Shanghai Key Laboratory of Cell Engineering, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To understand the current status of basic research and clinical translation in the field of stem cells in recent 5 years, so as to provide reference for the development of related disciplines. **Methods** (1) Basic research on stem cells: stem cell related literatures published between 2015 and 2020 were retrieved from Web of Science Core Collection database on May 15, 2020, 1 954 highly cited papers and hot papers in this field were selected, and keyword analysis and cluster analysis were conducted through CiteSpace. (2) Clinical research: the data were searched on *ClinicalTrials.gov*, and official websites of the Center for Drug Evaluation of National Medical Products Administration and China Medicinal Biotech Association on May 23, 2020, summarized and sorted by Excel 2007. **Results** For basic research, “expression”, “differentiation”, “pluripotent stem cell”, “T cell” and “progenitor cell” were focuses of stem cell research, and they were clustered into 7 themes: “embryonic stem cell”, “cancer stem cell”, “versus-host disease”, “cell-derived exosome”, “bone tissue engineering”, “clonal hematopoiesis” and “traumatic brain injury”. For clinical research, 5 506 stem cell related clinical trials were retrieved worldwide, including 482 in China. There were 18 stem cell products approved for marketing in the world, mainly focusing on mesenchymal stem cells, and domestic stem cell products were still in the stage of clinical trial. Of the 73 stem cell clinical research projects registered in China, about 2/3 (49 projects) were mesenchymal stem cell related projects, 33 projects (45.2%) involved umbilical cord derived mesenchymal stem cells. The main types of diseases included psoriasis, lupus nephritis, acute myocardial infarction, osteoarthritis, etc. **Conclusion** We should pay attention to the stem cell research focuses and its 7 focus areas. The stem cell products which have been approved to the world market and the

[收稿日期] 2020-07-13

[接受日期] 2021-01-04

[作者简介] 李梦诗, 硕士生, 助理研究员. E-mail: ms_lee1988@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871631, E-mail: wylu-smmu@163.com

clinical studies of stem cells carried out in China are mostly focused on mesenchymal stem cells.

[**Key words**] stem cells; basic research; clinical research; translational medicine; bibliometrics

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(8): 949-956]

干细胞是一类具有自我更新、多向分化潜能的多能细胞。作为一种新型的生物医药技术,干细胞为人类的疾病治疗提供了新的方法和手段,在创伤修复、组织再生、重大疾病、抗衰美容等方面展现出巨大应用前景,世界各国对干细胞技术非常重视。近5年来,国家和地方大力支持干细胞基础研究与临床转化,出台了多项政策规范和标准,行业团体也陆续发布团标行规^[1-3],涉及基础研究、临床试验、产品制备、药品注册等各个方面,不断推动干细胞行业规范有序发展。为了更加明晰近5年来干细胞领域的研究和临床转化趋势,本文从国内外干细胞基础与临床研究2个方面进行分析,以期对相关领域学科发展提供参考。

1 资料和方法

1.1 干细胞基础研究数据来源与研究方法 通过检索 Web of Science 的核心合集数据库,输入主题词“stem cell*”进行检索。时间跨度设置为2015年至2020年,检索日期为2020年5月15日,检索到163 077篇文献。因文献量巨大,选择 Web of Science 中本领域的高被引论文及热点论文共计1 954篇,用 CiteSpace 软件进行关键词分析和聚类分析。

1.2 干细胞临床研究数据来源与研究方法 通过检索美国临床试验数据库 (ClinicalTrials.gov),查询国家药品监督管理局药品审评中心、中国医药生物技术协会等官方网站有关干细胞临床研究项目的内容,并利用 Excel 2007 进行汇总整理。检索日期为2020年5月23日。

2 结果

2.1 干细胞基础研究现状

2.1.1 研究概况分析 通过 Web of Science 自有的文献分析功能可以看出,美国 (53 884 篇) 和中国 (34 561 篇) 在干细胞领域发表的论文总量占总数的二分之一以上,是本领域中最主要的2个论文产出国,德国 (13 149 篇) 居第3位。从涉及学科领域

来看,全球干细胞研究涉及110个方向、181个学科类别,学科类别和研究方向基本吻合,前3项均为细胞生物学、肿瘤学和血液学。从主要资助机构来看,美国的资助机构有4个,所发论文数共计53 951篇,约占总数的1/3;中国资助发表论文最多的机构为国家自然科学基金会,近5年共资助发表论文20 729篇。从主要研究机构来看,美国加利福尼亚大学系统和哈佛大学以绝对优势分别居论文发表数量的第1位和第2位;我国的中国科学院和上海交通大学分别居第6位和第8位,在国内干细胞研究领域具有举足轻重的地位;法国的国家健康与医学研究院、国家科学研究院、巴黎公立医院集团及英国的伦敦大学均居干细胞研究领域发表论文数的前10位。

2.1.2 研究热点分析 关键词是对文献主题内容的集中描述与高度概括,中介中心性数值越大则关键词的影响力也越大,分析关键词的频次和中介中心性有助于揭示相关领域的研究热点主题^[4]。通过关键词共现分析,共得到431个关键词节点、2 811个连线数的共现图谱,表1所示为干细胞研究领域排名前20位的高频关键词,主要包括“干细胞”“间充质干细胞”“表达”“体外实验”等。“表达”“分化”“多能干细胞”“T细胞”和“祖细胞”的中介中心性数值均较高,推测为干细胞研究的热点。

在关键词分析的基础上,基于 log (似然比) (likelihood ratio, LLR) 算法绘制关键词聚类图谱,图1显示了干细胞研究的7个热点主题领域。

主题1: 关键词“胚胎干细胞 (embryonic stem cell)”与表达、分化、基因表达、体内实验等关键词相关,表明该研究热点为胚胎干细胞分化方向的分子机制研究。胚胎干细胞在体内外经过诱导分化能为机体几乎所有的细胞类型,具有无限增殖的能力,可为疾病治疗提供新的细胞来源,具有很高的研究价值与应用前景^[5]。该领域主要通过对相关分化分子的调控^[6-8]影响干细胞的信号转导^[9]、参与组织修复和生长发育^[10],进而影响疾病的转归。

表 1 前 20 个关键词频次列表

序号	频次	中介中心性	关键词	序号	频次	中介中心性	关键词
1	514	0.01	干细胞 (stem cell)	11	99	0.03	多能干细胞 (pluripotent stem cell)
2	216	0.02	间充质干细胞 (mesenchymal stem cell)	12	95	0.01	胚胎干细胞 (embryonic stem cell)
3	208	0.03	表达 (expression)	13	83	0.01	上皮-间质转化 (epithelial mesenchymal transition)
4	151	0.02	体外实验 (in vitro)	14	78	0.02	骨髓 (bone marrow)
5	133	0.03	分化 (differentiation)	15	78	0.01	乳腺癌 (breast cancer)
6	129	0.02	基因表达 (gene expression)	16	71	0.03	T 细胞 (T cell)
7	122	0.02	干细胞移植 (stem cell transplantation)	17	71	0.02	自我更新 (self renewal)
8	120	0.01	肿瘤 (cancer)	18	70	0.03	祖细胞 (progenitor cell)
9	109	0.02	体内实验 (in vivo)	19	67	0.02	移植 (transplantation)
10	103	0.02	治疗 (therapy)	20	65	0.01	识别 (identification)

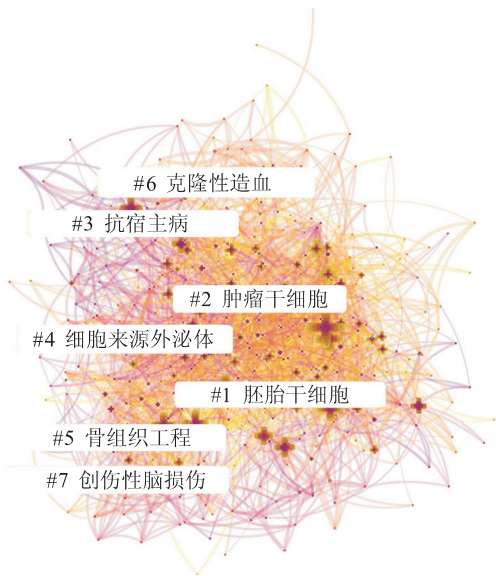


图 1 干细胞研究领域的关键词聚类图谱

主题 2: 关键词“肿瘤干细胞 (cancer stem cell)”与干细胞、肿瘤、上皮-间质转化、乳腺癌等关键词相关, 表明该研究方向为肿瘤干细胞及肿瘤细胞的相关分子机制等。近几十年来, 研究者在越来越多的恶性肿瘤中发现了肿瘤干细胞^[11]。肿瘤干细胞理论是目前解释肿瘤起源、发生和发展的公认热门理论^[12]。肿瘤干细胞参与了肿瘤的发生、复发和转移^[13], 具有无限自我更新和分化潜能, 并具有高致瘤性和耐药性^[11], 其在表型、功能和代谢等方面具有异质性和分化性^[14]。肿瘤干细胞所处的肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是维持干性特征、驱动肿瘤发展、复发及耐药的关键因素^[14-16]。鉴于肿瘤干细胞与 TME 的相互作用关系, 可将

TME 作为肿瘤治疗的新靶点进行干预以改变肿瘤干细胞的生存环境, 增加肿瘤细胞对药物的敏感性^[15]。肿瘤干细胞相关信号通路 (如 Wnt、Notch 和 Hedgehog 通路) 的异常激活与多种恶性肿瘤有关, 因此这些通路是肿瘤治疗的重要靶点。除了潜在的靶向肿瘤干细胞相关信号通路的药物抑制剂外, 还有其他靶向肿瘤干细胞的方法, 如纳米药物递送系统、线粒体靶向、自噬、免疫治疗等^[11]。值得注意的是, 肿瘤干细胞的异常表达存在不同的途径, 因此, 同时针对不同途径的单一疗法或联合疗法在未来可能显示出更好的疗效^[13]。

主题 3: 关键词“抗宿主病 (versus-host disease)”与干细胞移植、治疗、骨髓、T 细胞等关键词相关, 表明该研究方向为干细胞的临床应用。移植抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 是异基因造血干细胞移植 (allo-hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 后常见的并发症, 也是患者死亡的主要原因^[17]。目前正在研究的预防和治疗新方法包括利用间充质干细胞的生物学和免疫特性治疗急性移植抗宿主病 (acute graft-versus-host disease, aGVHD)^[18]、调节性 T 细胞 (regulatory T cell) 的免疫调节作用用于治疗 aGVHD 和慢性移植抗宿主病 (chronic graft-versus-host disease, cGVHD)^[19]、通过对几种小分子抑制剂进行研究恢复 B 细胞的稳态、抑制信号通路预防和逆转 cGVHD^[20]等, 其中前 2 种治疗方法的临床研究已初见成效。

主题 4: 关键词“细胞来源外泌体 (cell-derived

exosome)”与祖细胞、造血干细胞、外泌体、胞外囊泡、再生、机制、miRNA等关键词相关,表明该研究方向为外泌体的生物学特性及其临床应用。外泌体作为细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)的一种,参与多种病理和生理过程,在修复皮肤损伤^[21]与组织再生^[22]、肿瘤的诊断与治疗^[23]、神经系统疾病(如阿尔茨海默病^[24])和心血管系统疾病^[25]治疗、利用纳米载体进行药物递送^[26]等方面表现出巨大的应用前景。在大量临床前科研数据的基础上基于EV的多项临床试验正在开展,多家生物科技公司也正积极参与基于EV临床诊断的商业化项目,共同推动EV向治疗应用的方向发展^[27]。但目前缺乏标准化的分离和分析方法,这限制了外泌体的临床应用^[28]。

主题5: 关键词“骨组织工程(bone tissue engineering)”与间充质干细胞、体外实验、细胞外基质、药物递送、组织工程等关键词相关,表明该研究方向为干细胞在组织工程中的应用。通俗地讲,组织工程的目标是在生物材料和生长因子的支持下从种子细胞中再生出新的组织。组织工程涉及人干细胞和生物支架相结合,为生物学、生理学、制药企业的高通量筛选、药代动力学等多个学科的基础研究提供了新途径^[29]。骨组织工程是开展较早、进展较快的领域,多种种子细胞如间充质干细胞、人胚胎干细胞、诱导多能干细胞等^[30]和各种生物材料及其合成物(如丝素蛋白^[31]、壳聚糖及其衍生物^[32-33]、3D打印替代物^[34]、碳基纳米材料^[35]等)都可应用于骨组织工程中。探讨生物材料在骨修复进程中的生物学效应及发生规律将推动骨组织修复材料的发展,而皮肤组织工程和神经组织工程已有产品上市^[36]。目前,虽然临床已批准的组织工程产品有限,但相关研究正在向更具针对性的治疗和以3D技术为核心的定制化治疗方向发展,特别是基于细胞支架的技术应用^[37]。

主题6: 关键词“克隆性造血(clonal hematopoiesis)”与急性髓系白血病、组织、体细胞突变、体内稳态等关键词相关,表明该方向为克隆性造血与白血病发生起源的相关性研究。克隆性造血是造血干细胞亚克隆所携带的突变,几乎所有成年人体内都存在低水平的克隆性造血^[38],随着年龄增长造血系统中体细胞突变频率增加、

克隆性造血扩增^[39]。克隆性造血不仅与血液系统恶性肿瘤相关,对实体瘤患者克隆性造血也是高危因素,且存在克隆性造血的实体瘤患者后续发生血液系统恶性肿瘤的概率明显升高^[40],有研究发现克隆性造血携带者还具有较高的罹患动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)风险^[41]。有研究者提出一种癌症模型,即根据体细胞突变的类型和数量把克隆性造血分为具有不确定致癌潜能的克隆性造血(clonal hematopoiesis with indeterminate potential, CHIP)和具有致癌潜能的克隆性造血(clonal hematopoiesis with oncogenic potential, CHOP),最早的体细胞突变通常存在于健康人体内,致癌突变将导致特殊疾病(如骨髓增生异常综合征)发生,随着时间的推移这些特殊疾病可能进展或不进展为显性急性白血病^[42]。尽管CHIP突变本身为肿瘤发生创造了条件,但CHOP突变才是与疾病相关甚至是具有疾病特异性的突变特征,可诱导肿瘤细胞分化和/或增殖。额外致癌事件的发生可将白血病前期的特殊疾病转化为继发性急性髓系白血病(secondary acute myelocytic leukemia, sAML),因此,CHOP相关突变体也被认为是治疗髓系肿瘤的理想靶点。然而,要完全抑制肿瘤的发生和根治肿瘤需要清除所有的癌前和恶性肿瘤干细胞^[42]。对于仅患有CHIP的患者,考虑到脑卒中和冠心病的风险增加,应着重关注心血管危险因素^[43]。作为ASCVD的一种新的危险因素,克隆性造血的影响与传统危险因素一样,探究其基本病理生理学特征、确定起始和进展的决定因素、进一步提高诊断率并制定新的预防和治疗策略将会产生重大的公共卫生效益^[41]。

主题7: 关键词“创伤性脑损伤(traumatic brain injury)”与氧化应激、神经干细胞、中枢神经系统、阿尔茨海默病、帕金森病等关键词相关,表明该研究方向为干细胞治疗在神经系统疾病中的应用。中枢神经系统疾病的细胞治疗已经发展到了一个新的临床应用水平,针对帕金森病、创伤性脑损伤及其他神经系统疾病的各种临床研究正在开展^[44]。血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是一种选择性渗透屏障^[45],是导致药物在中枢神经系统中生物利用度低的主要原因。为了突破药物

递送的瓶颈、加快新药研发,基于细胞培养的体外BBB模型应运而生^[46]。近年来,体外BBB模型研究发展迅速,如静态的单层培养和共培养BBB模型、动态的基于微流控的BBB模型、基于干细胞的BBB模型,但各模型都有其局限性^[47]。

2.2 干细胞临床研究现状

2.2.1 临床试验现状分析 检索美国国家临床数据库发现,目前共有5 506项干细胞相关临床试验,其中正在招募的有984项,尚未开始招募的有246项,已经完成的临床试验有2 269项,其他状态(如暂停、撤回、未知状态等)有2 007项;从研究所属类型来看,观察性研究有4 859项,干预性临床试验有617项,其他研究类型有30项;从所处研究阶段来看,探索性试验阶段82项,评估药物安全性的临床Ⅰ期1 840项,评估药物有效性的临床Ⅱ期2 705项,临床Ⅲ期544项,处于临床Ⅳ期的有129项,其中已完成的临床Ⅳ期试验有66项。临床试验项目涉及各大系统和不同疾病种类,如细菌和真菌类疾病、行为和精神障碍类疾病、癌症和其他肿瘤、消化系统疾病、免疫系统疾病、心脏和血液疾病、神经系统疾病、伤口和损伤等。开展最多的为按组织学类型划分的肿瘤研究(1 940项),其次为免疫系统疾病研究(1 909项)。其中2 845项临床试验使用了造血干细胞,占干细胞临床试验总数的一半以上;采用间充质干细胞的临床试验为871项,来源为骨髓、脐带、胎盘和脂肪等;此外还有诱导多能干细胞、角膜缘干细胞、外周血干细胞等的研究。

将国家限定在中国,检索到482项干细胞相关临床试验,其中,正在招募患者的有158项,尚未开始招募的有27项,已经完成的临床试验有76项,其他状态(如暂停、撤回、未知状态等)有221项;处于临床早期的有12项,临床Ⅰ期193项,临床Ⅱ期258项,临床Ⅲ期65项(已完成15项),处于临床Ⅳ期的有27项(已完成7项)。7项已完成的Ⅳ期临床试验项目涉及真菌感染、强直性脊柱炎、2型糖尿病等。

2.2.2 我国临床研究项目分析 目前,按照国家《干细胞临床研究管理办法(试行)》的规定,完成备案的干细胞临床研究项目共73项^[48],涉及的

干细胞种类有间充质干细胞、神经干细胞、造血干细胞等。其中,间充质干细胞相关项目(49项)约占有干细胞项目的2/3,来源为自体骨髓、脐带、胎盘、脂肪、牙髓等,33项干细胞临床研究项目为脐带来源间充质干细胞,占有干细胞临床研究项目的45.2%。研究疾病类型主要有银屑病、狼疮性肾炎、急性心肌梗死、骨关节炎、乙型肝炎相关肝硬化失代偿期和代偿期、糖尿病等,以及新型冠状病毒(2019-nCoV)感染所致重型及危重型肺炎和急性呼吸窘迫综合征等。开展干细胞临床研究项目数量最多的3家医院分别为中南大学湘雅医院(5项)、上海交通大学医学院附属仁济医院(4项)和南京大学医学院附属鼓楼医院(4项),均以脐带来源间充质干细胞为研究对象。

2.2.3 干细胞产品商业化进展情况分析 随着干细胞基础及临床研究的不断深入开展,全球范围内已经批准了18个干细胞产品^[49],这些产品以间充质干细胞为主,涉及的适应证包括膝关节软骨损伤修复、心肌梗死、骨或瘢痕修复、GVHD、阿尔茨海默病等。其中韩国和欧洲各批准了5个,美国、日本、澳大利亚各批准了2个,印度批准1个,加拿大和新西兰批准了1个,中国尚未有干细胞产品被批准上市。

干细胞新药必须经过临床试验后才可审批上市,获得国家药品监督管理局的临床批件意味着干细胞新药迈出了成功上市的第一步。截至2020年5月,国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)共受理了26项干细胞新药临床试验申请,目前尚有3项在审(含1项补充申请),有8项干细胞产品的新药临床试验申请获得了批准^[50],注册类别均为生物制品(表2)。其中,4项选用脐带来源间充质干细胞,分别用于治疗难治性aGVHD、激素耐药的aGVHD、膝骨关节炎、类风湿关节炎;2项选用脂肪间充质祖细胞,均为西比曼生物科技(上海)有限公司和无锡赛比曼生物科技有限公司申报,用于治疗膝骨关节炎;1项骨髓间充质干细胞用于治疗缺血性脑卒中,此项目为CDE批准的第1项使用进口干细胞进行的临床试验^[51];1项胎盘间充质干细胞用于治疗糖尿病足溃疡。

表2 截至2020年5月国家药品监督管理局药品审评中心审批的8项临床试验项目

受理号	药品名称	申请单位	适应证	注册分类
CXSL1800101	注射用间充质干细胞(脐带)	天津昂赛细胞基因工程有限公司	难治性aGVHD	1(生物制品)
CXSL1900124	人脐带间充质干细胞注射液	铂生卓越生物科技(北京)有限公司	用于治疗激素耐药的aGVHD	1(生物制品)
CXSL1900016	人脐带间充质干细胞注射液	上海爱萨尔生物科技有限公司	膝骨关节炎	1(生物制品)
CXSL2000005	人脐带间充质干细胞注射液	北京贝来生物科技有限公司	类风湿关节炎	1(生物制品)
CXSL1900075	自体人源脂肪间充质祖细胞注射液	西比曼生物科技(上海)有限公司; 无锡赛比曼生物科技有限公司	膝骨关节炎	1(生物制品)
CXSL1800109	CBM-ALAM.1 异体人源脂肪间充质祖细胞注射液	西比曼生物科技(上海)有限公司; 无锡赛比曼生物科技有限公司	膝骨关节炎	1(生物制品)
JXSL1900126	缺血耐受人同种异体骨髓间充质干细胞	Stemedica Cell Technologies, Inc.; 九芝堂美科(北京)细胞技术有限公司	缺血性脑卒中	1(生物制品)
CXSL1800117	人胎盘间充质干细胞凝胶	北京汉氏联合生物技术股份有限公司	糖尿病足溃疡	1(生物制品)

aGVHD:急性移植物抗宿主病.

3 讨论

由分析结果可知,“表达”“分化”“多能干细胞”“T细胞”和“祖细胞”为干细胞研究的热点,聚类分析结果表明,干细胞基础研究主要集中在“胚胎干细胞”“肿瘤干细胞”“抗宿主病”“细胞来源外泌体”“骨组织工程”“克隆性造血”和“创伤性脑损伤”7个主题领域,推测出胚胎干细胞分化方向的分子机制、肿瘤干细胞及肿瘤细胞的相关分子机制、干细胞的临床应用、外泌体的生物学特性及其临床应用、干细胞在组织工程中的应用、克隆性造血与白血病发生起源的相关性及干细胞治疗在神经系统疾病中的应用7个研究主题方向。对于这些研究热点和主题应予以关注。

以国家自然科学基金资助为主,我国干细胞领域论文产出位居世界第2位,科研实力不容小觑,但目前尚无临床转化产品。

无论是全球已上市的干细胞产品,还是在我国获批开展新药临床试验的干细胞产品,均以间充质干细胞居多,在国内尤以脐带来源间充质干细胞为主。脐带来源间充质干细胞有其自身优势,如来源丰富、易于采集,不会对母婴造成任何不良影响,数量多、增殖能力强,基因稳定,不易突变,使用安全、可靠,免疫原性低,具有免疫调节功能,不会在同种异体受体中引起强烈的免疫排斥反应,可被大量冷冻保存,具有向成骨、软骨、脂肪和肌细胞分化的潜能。

大量临床研究表明干细胞是安全的,但其有效性仍存在差异,作用机制也尚未完全阐明,若要保证干细胞治疗成功还有许多问题亟待解决,如干细胞移植后的存活及迁移方向、获得的干细胞足够且有效、干细胞制备和移植的规范化等^[52]。间充质干细胞的细胞治疗已经被证明具有广泛的适应证,其治疗效果主要与其分泌对组织再生至关重要的多种因子的能力有关。因其治疗效果及较高的安全性,含有间充质干细胞分泌产物的间充质干细胞条件培养基被认为是细胞治疗的合理替代品^[53]。

外泌体作为近年来的研究热点,使无细胞治疗成为可能,无细胞疗法通过冷冻干燥外泌体来源的分泌液使其应用更为方便^[54],基于外泌体的治疗策略正迅速成为基于条件培养基的无细胞疗法的替代方案^[54]。但将外泌体作为无细胞疗法投入临床使用尚存在诸多问题,如如何高质量的分离外泌体、如何控制质量、如何大规模生产临床级外泌体并保证其均质性等^[55]。

综上所述,本研究利用文献计量学和对相关官方网站资料汇总整理分析的方法,对近5年来干细胞领域基础研究与临床研究现状进行了分析。本研究存在一定局限性:(1)基础研究现状部分,限于篇幅,仅利用CiteSpace软件的关键词分析和聚类分析功能,未使用其他功能对该领域进行更深入分析;(2)由于网站检索条件的限制,汇总收集

到的部分数据可能存在偏差。

[参考文献]

- [1] 中国医药生物技术协会. 关于发布《干细胞制剂制备质量管理自律规范》的公告[EB/OL]. (2016-10-25) [2021-06-29]. <http://www.cmba.org.cn/common/list.aspx-nodeid=204&page=ContentPage&contentid=3393.htm>.
- [2] 中国细胞生物学学会.《干细胞通用要求》全文发布[EB/OL]. (2017-11-24) [2021-06-29]. <https://www.cscb.org.cn/news/1079.html>.
- [3] 搜狐网.《干细胞制剂制备与质检行业标准(试行)》在沪发布[EB/OL]. (2019-01-30) [2021-06-29]. https://www.sohu.com/a/292516624_120052050.
- [4] 魏晓峰. 基于文献计量的国际专利情报研究进展分析[J]. 情报科学, 2013, 31: 155-160.
- [5] 顾军. 胚胎干细胞在细胞治疗中的发展前景[J]. 现代医学与健康研究, 2018, 2: 132-133.
- [6] KEARNS N A, PHAM H, TABAK B, GENGA R M, SILVERSTEIN N J, GARBER M, et al. Functional annotation of native enhancers with a Cas9-histone demethylase fusion[J]. Nat Methods, 2015, 12: 401-403.
- [7] RAVEH E, MATOUK I J, GILON M, HOCHBERG A. The H19 long non-coding RNA in cancer initiation, progression and metastasis—a proposed unifying theory[J/OL]. Mol Cancer, 2015, 14: 184. DOI: 10.1186/s12943-015-0458-2.
- [8] KLEIN A M, MAZUTIS L, AKARTUNA I, TALLAPRAGADA N, VERES A, LI V, et al. Droplet barcoding for single-cell transcriptomics applied to embryonic stem cells[J]. Cell, 2015, 161: 1187-1201.
- [9] MATANO M, DATE S, SHIMOKAWA M, TAKANO A, FUJII M, OHTA Y, et al. Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids[J]. Nat Med, 2015, 21: 256-262.
- [10] LATHIA J D, MACK S C, MULKEARNS-HUBERT E E, VALENTIM C L L, RICH J N. Cancer stem cells in glioblastoma[J]. Genes Dev, 2015, 29: 1203-1217.
- [11] DU F Y, ZHOU Q F, SUN W J, CHEN G L. Targeting cancer stem cells in drug discovery: current state and future perspectives[J]. World J Stem Cells, 2019, 11: 398-420.
- [12] 林炯臻, 谢宇杰. 食管鳞癌肿瘤干细胞与 HIPPO/YAP 信号通路的研究进展[J]. 海南医学, 2020, 31: 1171-1174.
- [13] YANG Y, LI X M, WANG T, GUO Q Q, XI T, ZHENG L F. Emerging agents that target signaling pathways in cancer stem cells[J/OL]. J Hematol Oncol, 2020, 13: 60. DOI: 10.1186/s13045-020-00901-6.
- [14] TURDO A, PORCELLI G, D'ACCARDIO C, FRANCO S D, VERONA F, FORTE S, et al. Metabolic escape routes of cancer stem cells and therapeutic opportunities[J/OL]. Cancers (Basel), 2020, 12: 1436. DOI: 10.3390/cancers12061436.
- [15] 王露瑶, 吕娟, 阮红杰. 肿瘤干细胞的耐药机制研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59: 111-114.
- [16] SANTOS P, ALMEIDA F. Role of exosomal miRNAs and the tumor microenvironment in drug resistance[J/OL]. Cells, 2020, 9: 1450. DOI: 10.3390/cells9061450.
- [17] BLEAKLEY M, HEIMFELD S, LOEB K R, JONES L A, CHANEY C, SEROPIAN S, et al. Outcomes of acute leukemia patients transplanted with naive T cell-depleted stem cell grafts[J]. J Clin Invest, 2015, 125: 2677-2689.
- [18] ZHAO L, CHEN S Q, YANG P X, CAO H C, LI L J. The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment of graft-versus-host disease[J/OL]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10: 182. DOI: 10.1186/s13287-019-1287-9.
- [19] ELIAS S, RUDENSKY A Y. Therapeutic use of regulatory T cells for graft-versus-host disease[J]. Br J Haematol, 2019, 187: 25-38.
- [20] MCMANIGLE W, YOUSSEF A, SARANTOPOULOS S. B cells in chronic graft-versus-host disease[J]. Hum Immunol, 2019, 80: 393-399.
- [21] ZHANG J, GUAN J, NIU X, HU G, GUO S, LI Q, et al. Exosomes released from human induced pluripotent stem cells-derived MSCs facilitate cutaneous wound healing by promoting collagen synthesis and angiogenesis[J/OL]. J Transl Med, 2015, 13: 49. DOI: 10.1186/s12967-015-0417-0.
- [22] NAKAMURA Y, MIYAKI S, ISHITOBI H, MATSUYAMA S, NAKASA T, KAMEI N, et al. Mesenchymal-stem-cell-derived exosomes accelerate skeletal muscle regeneration[J]. FEBS Lett, 2015, 589: 1257-1265.
- [23] CHEN R, XU X, QIAN Z, ZHANG C, NIU Y, WANG Z, et al. The biological functions and clinical applications of exosomes in lung cancer[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76: 4613-4633.
- [24] YIN Q, JI X, LV R, PEI J J, DU Y, SHEN C, et al. Targetting exosomes as a new biomarker and therapeutic approach for alzheimer's disease[J]. Clin Interv Aging, 2020, 15: 195-205.
- [25] ZAMANI P, FEREDOUNI N, BUTLER A E, NAVASHENAG J G, SAHEBKAR A. The therapeutic and diagnostic role of exosomes in cardiovascular diseases[J]. Trends Cardiovasc Med, 2019, 29: 313-323.
- [26] BATRAKOVA E V, KIM M S. Using exosomes, naturally-equipped nanocarriers, for drug delivery[J]. J Control Release, 2015, 219: 396-405.
- [27] GYÖRGY B, HUNG M E, BREAKFIELD X O, LEONARD J N. Therapeutic applications of extracellular vesicles: clinical promise and open questions[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2015, 55: 439-464.
- [28] DOYLE L M, WANG M Z. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods

- for exosome isolation and analysis[J/OL]. *Cells*, 2019, 8: 727. DOI: 10.3390/cells8070727.
- [29] SHARMA P, KUMAR P, SHARMA R, BHATT V D, DHOT P S. Tissue engineering; current status & futuristic scope[J]. *J Med Life*, 2019, 12: 225-229.
- [30] IAQUINTA M R, MAZZONI E, BONONI I, ROTONDO J C, MAZZIOTTA C, MONTESI M, et al. Adult stem cells for bone regeneration and repair[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 268. DOI: 10.3389/fcell.2019.00268.
- [31] MELKE J, MIDHA S, GHOSH S, ITO K, HOFMANN S. Silk fibroin as biomaterial for bone tissue engineering[J]. *Acta Biomater*, 2016, 31: 1-16.
- [32] LOGITHKUMAR R, KESHAVNARAYAN A, DHIVYA S, CHAWLA A, SARAVANAN S, SELVAMURUGAN N. A review of chitosan and its derivatives in bone tissue engineering[J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 151: 172-188.
- [33] RANGANATHAN S, BALAGANGADHARAN K, SELVAMURUGAN N. Chitosan and gelatin-based electrospun fibers for bone tissue engineering[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 133: 354-364.
- [34] MANDRYCKY C, WANG Z, KIM K, KIM D H. 3D bioprinting for engineering complex tissues[J]. *Biotechnol Adv*, 2016, 34: 422-434.
- [35] PENG Z, ZHAO T, ZHOU Y, LI S, LI J, LEBLANC R M. Bone tissue engineering via carbon-based nanomaterials[J/OL]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9: e1901495. DOI: 10.1002/adhm.201901495.
- [36] 王乐禹,邱小忠,王璞玥,杜全生,谷瑞升. 组织工程研究的现状及应关注的重要基础科学问题[J]. *中国科学基金*, 2020, 34: 213-220.
- [37] PINA S, RIBEIRO V P, MARQUES C F, MAIA F R, SILVA T H, REIS R L, et al. Scaffolding strategies for tissue engineering and regenerative medicine applications[J/OL]. *Materials*, 2019, 12: 1824. DOI: 10.3390/ma12111824.
- [38] YOUNG A L, CHALLEN G A, BIRMANN B M, DRULEY T E. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12484. DOI: 10.1038/ncomms12484.
- [39] EVANS M A, SANO S, WALSH K. Cardiovascular disease, aging, and clonal hematopoiesis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 419-438.
- [40] COOMBS C C, ZEHIR A, DEVLIN S M, KISHTAGARI A, SYED A, JONSSON P, et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes[J/OL]. *Cell Stem Cell*, 2017, 21: 374-382.e4. DOI: 10.1016/j.stem.2017.07.010.
- [41] NATARAJAN P, JAISWAL S, KATHIRESAN S. Clonal hematopoiesis: somatic mutations in blood cells and atherosclerosis[J/OL]. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11: e001926. DOI: 10.1161/CIRCGEN.118.001926.
- [42] VALENT P, KERN W, HOERMANN G, MILOSEVIC FEENSTRA J D, SOTLAR K, PFEILSTÖCKER M, et al. Clonal hematopoiesis with oncogenic potential (CHOP): separation from CHIP and roads to AML[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 789. DOI: 10.3390/ijms20030789.
- [43] KARNER K, GEORGE T I, PATEL J L. Current aspects of clonal hematopoiesis: implications for clinical diagnosis[J]. *Ann Lab Med*, 2019, 39: 509-514.
- [44] YASUHARA T, KAWAUCHI S, KIN K, MORIMOTO J, KAMEDA M, SASAKI T, et al. Cell therapy for central nervous system disorders: current obstacles to progress[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26: 595-602.
- [45] PARADIS A, LEBLANC D, DUMAIS N. Optimization of an *in vitro* human blood-brain barrier model: Application to blood monocyte transmigration assays[J]. *MethodsX*, 2015, 3: 25-34.
- [46] HELMS H C, ABBOTT N J, BUREK M, CECHELLI R, COURAUD P O, DELI M A, et al. *In vitro* models of the blood-brain barrier: an overview of commonly used brain endothelial cell culture models and guidelines for their use[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36: 862-890.
- [47] BAGCHI S, CHHIBBER T, LAHOOTI B, VERMA A, BORSE V, JAYANT R D. *In-vitro* blood-brain barrier models for drug screening and permeation studies: an overview[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3591-3605.
- [48] 中国医药生物技术协会. 7个干细胞临床研究项目完成备案[EB/OL]. [2020-04-20]. <http://www.cmba.org.cn/common/index.aspx-nodeid=281.htm>.
- [49] 新浪医药新闻. 盘点: 全球干细胞产品研发进展[EB/OL]. (2019-11-24) [2021-06-29]. https://med.sina.com/article_detail_103_2_74508.html.
- [50] 国家药品监督管理局药品审评中心. 临床试验默示许可[EB/OL]. [2020-05-20]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=changePage&pageName=service&frameStr=25>.
- [51] 九芝堂美科. 九芝堂美科干细胞新药临床试验获批[EB/OL]. (2020-2-20) [2021-06-29]. <http://www.jztmaker.com/news/130.html>. <http://www.jztmaker.com/news/130.html>.
- [52] 黄梁江,陈红. 干细胞的临床研究与转化[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26: 104-108.
- [53] SAGARADZE G, GRIGORIEVA O, NIMIRITSKY P, BASALOVA N, KALININA N, AKOPYAN Z, et al. Conditioned medium from human mesenchymal stromal cells: towards the clinical translation[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 1656. DOI: 10.3390/ijms20071656.
- [54] HAIDER K H, ARAMINI B. Miraculating the injured heart with stem cell-derived exosomes: an emerging strategy of cell-free therapy[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11: 23. DOI: 10.1186/s13287-019-1548-7.
- [55] 罗雅馨,毕浩然,陈晓旭,杨琨. 间充质干细胞来源外泌体与再生医学:无细胞疗法临床应用的未来[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24: 3055-3062.