

# 细胞治疗行业浅析

文/兴泰资本 王瑞

## 引言

近年来，细胞治疗相关研究正成为全球范围内医学研究的重点课题，干细胞生物学、免疫学、分子技术等科研成果发展迅速，细胞治疗技术研发、肿瘤的树突状细胞治疗、T 细胞过继免疫治疗、基因修饰化细胞治疗、细胞治疗质量管理等，都是医学的热门话题。

2013 年，细胞治疗技术被国际权威学术期刊《科学》杂志评为年度十大科技突破之首。不少专家相信，细胞治疗未来有可能成为“医学第三大支柱”，会像现在用工程蛋白质、抗体或更小的化学物质制成的药品一样，普遍用于治疗患者。

美国生物学家乔治戴利曾说：如果 20 世纪是药物治疗时代，那么 21 世纪就是细胞治疗的年代。据调研，我国每年新发肿瘤病理约为 312 万，相当于平均每分钟有 6 人被诊断为癌症；其中，在 2014 年，肺癌、胃癌、肝癌已经成为发病与死亡率最高的癌症。因此，大力发展高效安全的抗肿瘤治疗手段刻不容缓。目前癌症治疗常用的技术手段是手术、放疗和化疗，但它们都各有局限：手术对早期的肿瘤有效，但是对病灶比较微小或已发生转移的没有效果；而放疗和化疗毒副作用大，对病人的免疫、会给病人的造血系统和免疫系统造成严重损伤。

免疫细胞治疗涵盖的生物治疗技术，被列为第四大治疗手段，是现有科技中唯一有可能彻底清除癌细胞的方法，它弥补了传统的手术、

放疗和化疗的弊端，被认为是二十一世纪肿瘤综合治疗模式中最活跃、最有发展前途的一种治疗手段。

## 一、基本概念——干细胞与免疫细胞

时至今日，医学在解决外科手术、病菌感染方面取得了令人瞩目的成就。但是对于细胞损伤性疾病，比如糖尿病、肝硬化、慢性炎症甚至是湿疹等皮肤病，并没有十分有效的治疗方法，这是因为我们身体疾病的恢复依赖于细胞、组织的自我修复，治疗仅仅是提供一个适宜修复的外界环境。因此，可以毫不夸张的说：在科学、医学高度发展的今天，获得健康和治疗疾病的最佳方法是，利用自身活细胞消灭、重建和更新疾病及老化的细胞组织。

我们的身体这种“破旧立新”的能力依赖于两种细胞：免疫细胞和干细胞。在体内，免疫细胞负责特异性/非特异性杀伤外来病菌及其衰老病变细胞，干细胞则是进行分化产生和更新细胞，修复受损伤的组织器官，二者兢兢业业的坚守职责才使得我们的身体维持在一个健康的状态。但是当年纪变大后，这两种细胞的活性则会逐渐下降，身体中病变的细胞、老化的细胞就会相应增多。

**干细胞 (Stem Cell)** 是一种未充分分化，尚不成熟的细胞，具有再生各种组织器官和人体的潜在功能，是一类具有自我复制能力 (self-renewing) 的多潜能细胞，在一定条件下，它可以分化成多种功能细胞。而免疫细胞没有这个功能。

根据干细胞所处的发育阶段分为胚胎干细胞 (embryonic stem cell, ES 细胞) 和成体干细胞 (somatic stem cell)。根据干细胞的发育潜能

分为三类：全能干细胞（totipotent stem cell, TSC）、多能干细胞（pluripotent stem cell）和单能干细胞（unipotent stem cell）（专能干细胞）。干细胞（Stem Cell）是一种未充分分化，尚不成熟的细胞，具有再生各种组织器官和人体的潜在功能，医学界称为“万用细胞”。

**造血干细胞又称多能干细胞**，是存在于造血组织中的一群原始造血细胞，其最大特点是能自身复制和分化，通常处于静止期，当机体需要时，分裂增殖，一部分分化为定向干细胞，受到一定激素刺激后，进一步分化为各系统的血细胞系，其中淋巴干细胞进一步分化有两条途径：一些干细胞迁移到胸腺内，在胸腺激素影响下，大量增殖分化成为成熟淋巴细胞的一个亚群，被称之为T淋巴细胞。T细胞的“T”字，是采用“胸腺”的拉丁文第一个字母命名的。第二个细胞群在类似法氏囊的器官或组织内受激素作用，成熟并分化为淋巴细胞的另一个亚群，被称为B（法氏囊的）淋巴细胞。B细胞的“B”字，是采用“囊”的拉丁文第一个字母命名的。法氏囊是鸟类特有的结构，位于泄殖腔后上方，囊壁充满淋巴组织。人和哺乳动物无法氏囊，其类似的结构可能是骨髓或肠道中的淋巴组织（集合淋巴结,阑尾等），亦有法氏囊作用。

**T细胞不产生抗体，而是直接起作用。所以T细胞的免疫作用叫作“细胞免疫”。B细胞是通过产生抗体起作用，抗体存在于体液里，所以B细胞的免疫作用叫作“体液免疫”。**大多数抗原物质在刺激B细胞形成抗体过程中；需T细胞的协助。在某些情况下，T细胞亦有抑制B细胞的作用。如果抑制性T细胞因受感染、辐射、胸腺功能紊

乱等因素的影响而功能降低时，B 细胞因失去 T 细胞的控制而功能亢进，就可能产生大量自身抗体，并引起各种自身免疫病，例如系统性红斑狼疮，慢性活动性肝炎、类风湿性关节炎等。同样，在某些情况下，B 细胞也可控制或增强 T 细胞的功能。由此可见，身体中各类免疫反应，不论是细胞免疫还是体液免疫，共同构成了一个极为精细、复杂而完善的防卫体系。免疫细胞的来源和分化过程如图 1，免疫细胞的分化和成熟，都要受到微环境的影响。

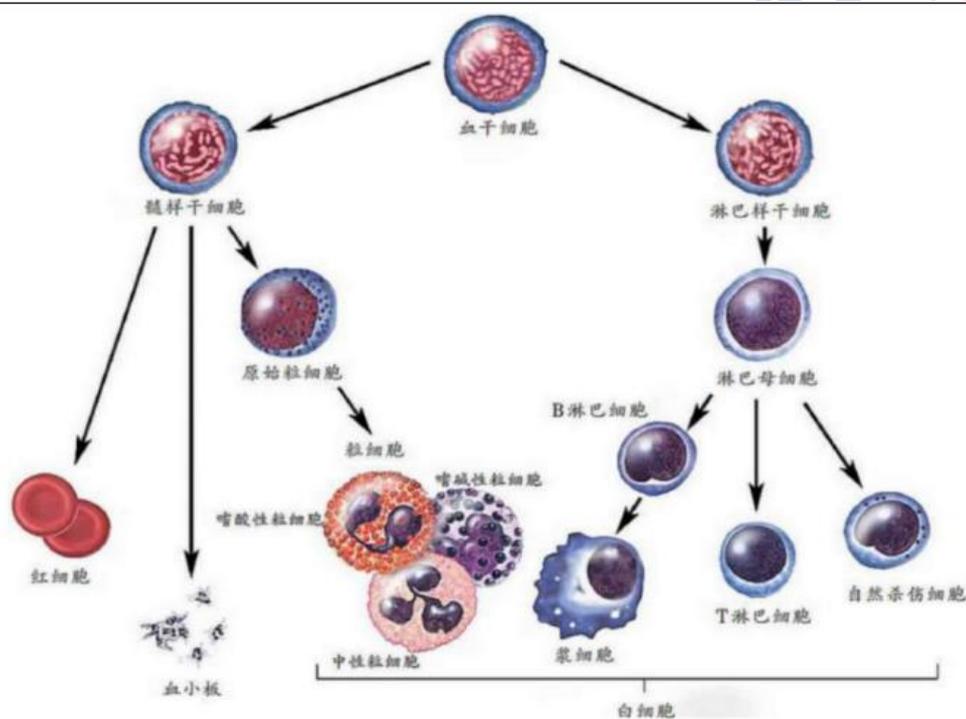


图 1 造血干细胞分化图

资料来源：Blood、浙商证券研究所

现在医学观点来看，造血干细胞不仅仅来源于骨髓，还存在于外周血、脐带血中、胎盘组织中，所以，很多医院开始为新生儿储存脐带血，以备不时之需。根据 2010 年干细胞年鉴，干细胞规模每年平均以 34% 复合增长率增长，未来 20 年内，干细胞全球市场规模有望

达到 4000 亿美元。**干细胞治疗**就是把健康的干细胞移植或经静脉注射到病人或自己体内，以达到修复病变细胞或重建功能正常的细胞和组织的目的。干细胞疗法就像给机体注入新的活力，从而从根本上治疗疾病。

一直以来，干细胞治疗方法都被寄予厚望，科学家们期望能够利用干细胞疗法为遭受疾病和伤痛折磨的病人带来实质性获益。**干细胞疗法**在心血管性疾病、糖尿病、帕金森氏综合征、老年痴呆症、肝硬化、关节疾病、白血病等多种疾病均被证明有显著疗效，各国纷纷将干细胞研究及应用列为国家重点发展的产业。

骨髓移植可以为病人重建造血系统和免疫系统，其它类型的干细胞移植也可以为疾病治疗带来显著效果，特别是**胚胎干细胞（ESC）**和**多能诱导干细胞（iPSC）**，研究人员对这两类干细胞在多种疾病的治疗方面都持高度乐观态度。而**间充质干细胞 MSCs** 被认为是组织修复的理想“种子”，这也被越来越多的国家所重视。

**免疫细胞**是指参与免疫应答或与免疫应答相关的细胞。包括淋巴细胞、树突状细胞、单核/巨噬细胞、粒细胞、肥大细胞等。免疫细胞可以分为多种，在人体中各种免疫细胞担任着重要的角色。免疫细胞（immune cell）是白细胞的俗称，包括淋巴细胞、APSC 多能细胞和各种吞噬细胞等，也特指能识别抗原、产生特异性免疫应答的淋巴细胞等。

## 二、细胞治疗的内涵

人类寄希望于细胞治疗，利用患者自体(或异体)的免疫细胞或干

细胞对细胞、组织、器官进行修复的科学实践和临床应用不曾停止。到目前，细胞治疗已被广泛用于抗衰老、骨髓移植、晚期肝硬化、器官衰竭、恶性肿瘤等疾病领域。

细胞治疗是利用某些具有特定功能的细胞特性，采用生物工程方法，通过体外扩增、特殊培养等处理后，使这些细胞具有增强免疫、杀死病原体和肿瘤细胞、促进组织器官再生和机体康复等治疗功效，从而达到治疗疾病的目的。细胞治疗主要分为两大块：干细胞治疗和免疫细胞治疗。干细胞治疗以再生为主，主要是针对一些以细胞损伤为特征的疾病，比如老年痴呆等。免疫细胞治疗则主要针对肿瘤。未来的应用趋势也还是聚焦在治疗肿瘤、心血管疾病、神经退行性疾病三大疾病上。近年来，细胞治疗受到资本热捧，单以基因细胞修饰治疗为例，进入的资本就由 2013 年的 4.91 亿美元增长到 2014 年的 30 亿美元。

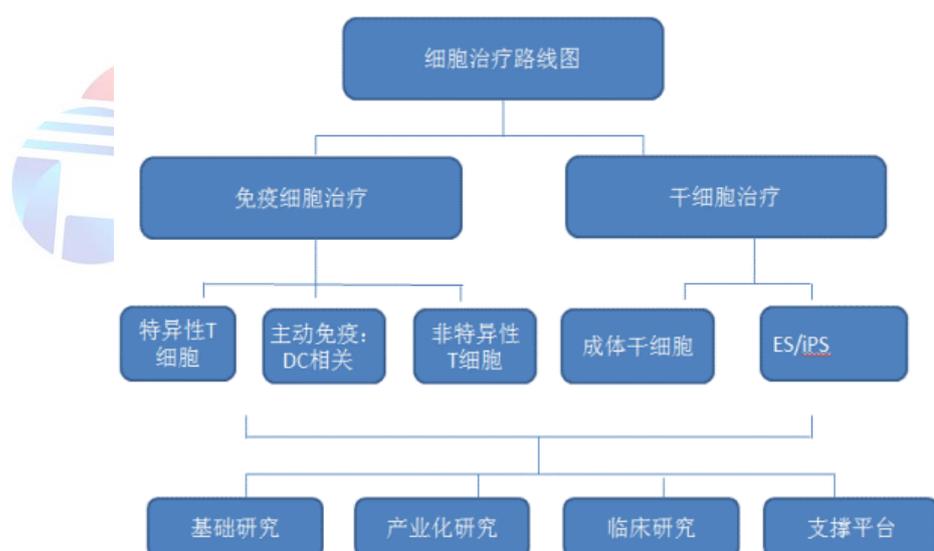


图 2 细胞治疗路线图

## （一）免疫细胞治疗

免疫细胞治疗又称细胞免疫治疗或细胞过继免疫治疗，是将患者免疫细胞经体外处理，加入特异性抗原和细胞因子刺激，筛选并大量扩增具有高度特异性的免疫效应细胞，然后回输到患者体内杀灭肿瘤细胞的细胞。肿瘤免疫细胞治疗的方法是采集患者外周静脉血，在 GMP 实验室内分离外周血单核细胞，在多种细胞因子诱导下，大量扩增出具有高效抗瘤活性的免疫效应细胞，再通过静脉、皮内注射、介入等回输到患者体内，达到增强患者免疫功能和杀伤肿瘤细胞的目的。

免疫细胞大致可分为两大类：T 细胞与 B 细胞，二者都来自骨髓，但 T 细胞形成于胸腺，它的主要功能是吞噬外来侵袭物。B 细胞最主要的功能是生产各种各类的抗体，就像军队里面的武器，以便让我们抵御外来的入侵物。人类 B 细胞可生产超过十亿以上不同种类的抗体。

免疫应答是指免疫系统识别和清除“非己”物质的整个过程，可以分为固有免疫和适应性免疫。

固有免疫是生物在长期进化中形成的，参与的免疫细胞有：单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、粒细胞、NK 细胞、NKT 细胞。固有免疫会产生非特异性抗肿瘤的免疫保护作用，同时参与适应性免疫应答的启动和效应过程。

适应性免疫，是个体出生后，接触到生活环境中的多种异物抗原，并在不断刺激中逐渐建立起来的后天免疫，也称获得性免疫。适应性

免疫系统的 B 细胞生成高度特异性的应答，开始生产能识别并清除病原体的抗体。吞噬了病原体的先天免疫细胞会激活抗原特异性的 T 细胞，进一步促进机体的免疫应答。这些 B 细胞和 T 细胞具有持久的记忆，可以在日后遇到同样的病原体时产生更快更强的免疫应答。

固有免疫和适应性免疫是相辅相成的，两者之间的区别如表 1。

表 1 固有免疫和适应性免疫区别

免疫类型	固有免疫	适应性免疫
免疫细胞	单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、粒细胞、NK 细胞、NKT 细胞、（炎症因子）	T 细胞、B 细胞
特点	先天性，反应快，无需抗原激发，非特异性	后天获得，特异性强，清除抗原能力高，记忆性

资料来源：CNKI、浙商证券研究所

正规的细胞治疗，每个中心的技术也会不一样。外科医生参与的细胞治疗技术，会在手术后获得肿瘤标本，经过处理以后，肿瘤抗原表达出来，去刺激宿主细胞和 T 细胞，产生针对自己的肿瘤产生最好的靶向，杀伤肿瘤细胞，这个叫“量身定制的靶向细胞”，比单一的靶向或者抗原治疗起来效果更好，临床上也会看到立竿见影的效果。

所有肿瘤患者、免疫状态低下的病人，都可以应用免疫细胞治疗。比如说最基本的树突细胞和 CIK 细胞，或者是 TIL 细胞，包括 PD1、PDL1 等，它不是针对某个肿瘤，而是整体的免疫状态提升，这些免疫细胞治疗基本上针对所有的实体肿瘤，都会有一定的效果，但是效果如何，这要看个体的免疫状态和肿瘤特点，很难事先评估预测。而具体到消灭肿瘤层面，则要看患者是用什么样的靶向细胞治疗，同时要平衡肿瘤的负荷。免疫细胞治疗的有效性，在某些肿瘤上，已经可以和放化疗达到一样的高度，同时没有那些严重的并发症。

真正做临床应用的免疫细胞治疗，必须要有几个方面的质量控制。

**第一就是细胞的数量。**体外培养的过程中，细胞数量会增长到初始细胞的一千倍或者是一万倍以上，这些数量上明显的增长，才可以带来实质性的战斗力改变。

**第二是质量上的改变。**这些细胞从体内拿出来以后是普通状态的细胞，经过体外处理，让这些细胞带上攻击自己肿瘤的靶向性，就像导弹装上一个红外制导一样，这样让细胞主动去杀伤肿瘤，同时还要有强大的杀伤功能，武器要升级。

**第三，在生产过程中，要保证这些生产所有的试剂试皿安全无菌，严格按照 GMP 的要求生产，免疫细胞治疗效果和安全性才有保证。**

## （二）免疫细胞治疗的种类

用于治疗性的细胞包括：NK、 $\gamma\delta$ T、LAK/TIL、DC-CIK、TCRT/CART 等，其疗效、特异性、整体有效率、副作用反应等方面的情况逐步改善。

### 1、NK 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞

**NK 细胞**即自然杀伤细胞，无 MHC 限制，不依赖抗体，NK 细胞是人体先天免疫的核心组成部分，是肿瘤细胞免疫的基础。它通常处于休眠状态，一旦被激活，它们会渗透到大多数组织中攻击肿瘤细胞和病毒感染细胞。

**$\gamma\delta$  T 细胞**是介于特异性免疫与非特异性免疫之间的一类免疫细胞，主要分布于皮肤和黏膜组织，由于  $\gamma\delta$  T 细胞具有独特的抗原识别特性和组织分布，使其成为最合适的早期抗肿瘤效应细胞之一，

与其他天然免疫细胞构成机体防御细胞癌变的第一道屏障，在抗肿瘤免疫监视和免疫效应中发挥着重要的作用。

## 2、LAK 细胞和 TIL 细胞

1982 年，美国癌症研究所的 Rosenberg 发现 IL-2 刺激的血细胞中产生一类细胞，可以对 NK 细胞耐受的实体瘤产生杀伤作用，而被命名为**淋巴激活杀伤细胞 (lymphokine activated killers, LAK)**。1984 年 11 月 Rosenberg 研究组在美国食品和药品检验局 (Us Food and Drug Administration, FDA) 批准下，首次应用 IL-2 与 LAK 协同治疗肾细胞癌、黑素瘤、肺癌、结肠癌等肿瘤患者。

1986 年 Rosenberg 研究组首先报道了用机械处理和酶消化方法，从肿瘤组织中分离出**肿瘤浸润的淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL)**，加入 IL-2 体外培养，这样的淋巴细胞其生长、扩增能力强于 LAK 细胞，对 LAK 治疗无效的晚期肿瘤具有一定治疗效果。

1989 年后，有研究发现 CD3 抗体对 LAK 和 TIL 细胞具有增强的活性，事实也表明 CD3AK (Anti-CD3 Antibody induced activated killer cells) 细胞有比 LAK 细胞和 TIL 细胞更强的扩增及抗肿瘤能力。

## 3、CIK 细胞与 DC-CIK 细胞

继淋巴因子激活杀伤细胞 (LAK)、浸润肿瘤淋巴细胞 (TIL)、及 CD3 单抗激活的杀伤细胞 (CD3AK) 后，**细胞因子诱导的杀伤细胞 (cytokine induced killer , CIK)** 的杀瘤作用日益受到重视。

CIK 细胞最早是 1991 年由美国斯坦福大学 Schmidt Wolf 等首次报道。他们发现在多种细胞因子( $\gamma$ -干扰素、CD3 单抗、IL-1 和 IL-2)作用下,外周血淋巴细胞可以被定向诱导并大量增值成为肿瘤杀伤细胞。

CD3<sup>+</sup>、CD56<sup>+</sup>、细胞毒性 T 淋巴细胞是 CIK 群体中主要效应细胞,与其他过继性免疫治疗细胞相比,具有增殖速度更快、杀瘤活性更高、杀瘤谱更广等优点,是肿瘤过继免疫治疗中更为有效的抗肿瘤效应细胞。

DC-CIK 是指与 DC 细胞共培养的 CIK 细胞。**树突状细胞 (dendritic cell, DC)** 是专职抗原提呈细胞,成熟的 DC 可以通过 MHC-II 等途径提呈肿瘤抗原,有效抵制肿瘤细胞的免疫逃逸机制。CIK 细胞可通过非特异性免疫杀伤作用清除肿瘤患者体内微小残余病灶,所以负载肿瘤抗原的 DC 与 CIK 的有机结合(即 Target DC-CIK 细胞)能产生特异性和非特异性的双重抗肿瘤效应。在 CIK 细胞免疫治疗的基础上,进一步提高了治疗的特异性和有效性。

#### 4、ACTL 细胞

为了使 DC 细胞更好的提呈肿瘤特异性抗原,将抗原基因包装成病毒。每个**细胞毒性 T 淋巴细胞 (Cytotoxic T Lymphocytes, CTL)** 都表达克隆型独特的 TCR 以识别特定的靶抗原,CTL 识别的是递呈在肿瘤细胞表面的并与 MHC-I 类分子结合的抗原肽片段。

**ACTLTM** 靶向性抗肿瘤细胞免疫技术,就是将无致病性的腺相关病毒通过基因重组技术改建为携带特定肿瘤相关抗原决定簇基因的

重组腺相关病毒（Recombinant Adeno-associated virus, rAAV），感染患者的外周血单核细胞，再经细胞因子诱导，单核细胞转化为具有强大抗原提呈功能的树突状细胞（Dendritic cells, DC）。获得的 DC 可刺激产生有效杀伤肿瘤细胞的细胞毒性 T 淋巴细胞（Cytotoxic T lymphocytes, CTL）。这种经 rAAV 感染的 DC 刺激产生的 CTL 仅针对某种或数种肿瘤相关抗原阳性的肿瘤细胞具有杀伤作用，对抗原阴性的细胞无作用。

## 5、TCR-T 和 CAR-T

在肿瘤患者体内，免疫耐受普遍存在，为了重新激活免疫系统，使得制备**细胞毒性 T 淋巴细胞更具靶向性**。基因工程改造 T 细胞受体应运而生，促使诞生更为强大的细胞治疗方法(TCR-T 和 CAR-T)。

**TCR-T** 是对 T 细胞受体进行基因改造，使得对靶标抗原的结合力更强。2014 年 6 月 Kite 公司宣布和美国国家癌症研究中心 NCI 达成协议，合作开发以 NY-ESO-1 为抗原靶点的 TCR-T 细胞类抗癌药物。

**CAR-T**，全称是 chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy，是指表达抗原特异性抗体的 T 细胞，即嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法，它既有抗体对抗原的高度亲和性，又有 T 细胞高度杀伤能力，是最近几年才被改良使用到临床上的新型细胞疗法，和其他免疫疗法类似，它的基本原理就是利用患者自身的免疫细胞来清除癌细胞，但是不同的是，这是一种细胞疗法，而不是一种药。

**CAR-T 细胞疗法**通过将识别肿瘤相关抗原(TAA)的单链抗体(scFv)和 T 细胞的活化序列在体外进行基因重组，形成重组质粒，通过体外转染技术，纯化和大规模扩增经过基因改造和修饰后的 T 细胞。

CAR-T 在体外及体内都对特定肿瘤抗原具有高度亲和性，同时 CAR-T 在体内能够迅速扩增，及对抗原负荷肿瘤细胞具有高效选择性杀伤作用。临床试验表明，**CAR-T 对白血病有高达 90% 的有效性**，所以成为治疗白血病的最新技术。

CAR-T 治疗一般包括 5 个步骤，具体如下：

- 1) 从癌症患者自己身上分离免疫 T 细胞。
- 2) 利用基因工程技术给 T 细胞加入一个能识别肿瘤细胞的嵌合体，并且同时激活 T 细胞杀死肿瘤细胞的嵌合体，普通 T 细胞立马华丽变身为高大上的 CAR-T 细胞。它不再是一个普通的 T 细胞，它是一个带着 GPS 导航，随时准备找到癌细胞，并且发动自杀性袭击，与之同归于尽的「恐怖分子」T 细胞。
- 3) 体外培养，大量扩增 CAR-T 细胞，一般一个患者需要几十亿，乃至上百亿个 CAR-T 细胞，往往患者体形越大，需要的细胞越多。
- 4) 把扩增好的 CAR-T 细胞输回患者体内。
- 5) 严密监护患者，尤其是控制前几天身体的剧烈反应。

当然，CAR-T 治疗同样存在着临床风险——细胞因子风暴，也叫“细胞因子释放综合征”。产生的原因是 T 细胞在杀死其他细胞比如细菌、病毒的时候，会释放很多蛋白，叫细胞因子，它们的作用是

激活更多的免疫细胞来一起对抗这些病原体，这种正反馈机制保证了对病原体的快速清除。由于 CAR-T 杀癌细胞实在是太快太有效了，于是瞬间在局部产生超大量的细胞因子，引起惊人的免疫反应，临床表现就是患者超高烧不退。但是 CAR-T 目前在部分白血病和淋巴瘤的治疗中效果非常好，但现在实体瘤里面的测试进展相对缓慢。

### （三）干细胞

干细胞治疗行业的产业链包括上游的干细胞存储、中游的干细胞技术研发以及下游的干细胞诊疗。细胞存储又称之为“细胞银行”，是细胞治疗行业最基础、最前端的业务，更是细胞治疗行业的资源库，现在各个公司争相布局细胞存储，以抢占行业的资源先机。

细胞治疗产业链的下游——细胞治疗，实施主体为三甲医院；开展下游产业的模式一般有两种：一种为三甲医院自行开展业务，另一种为三甲医院和企业合作，企业提供技术服务和技术支持，医院提供临床平台进而实施治疗行为。

表 2 部分干细胞治疗领域公司

公司名称	主要业务	产业链位置	备注
中源协和	干细胞存储，免疫细胞存储，干细胞药物研究，干细胞临床研究。	布局全产业链	全球规模最大的细胞生物资源库之一
北科生物	干细胞存储，干细胞基础研究，临床应用，技术服务。	布局全产业链	拥有亚洲最大的综合性干细胞库群
汉氏联合	干细胞存储，干细胞新技术应用，干细胞药物研发。	布局全产业链	2015.12 新三板上市，2018 年 8 月 7 日停牌
博雅干细胞	干细胞存储以及临床研究，临床级干细胞库。	布局全产业链	全球唯一一家通过胎盘体细胞 AABB 认证机构

公司名称	主要业务	产业链位置	备注
银丰生物	干细胞存储以及临床应用。	布局全产业链	-
赛莱拉干细胞	干细胞存储，临床研究和应用。	中上游	2014.08 新三板上市
佑仁生物	干细胞存储。	上游	-

### 三、发展历程

免疫细胞治疗技术是代表未来的一个肿瘤治疗技术。

1930 年，瑞士的代保罗·尼汉斯（Daul Niehans）成为羊胚胎素活细胞治疗皮肤年轻化的著名医师，被誉为“细胞治疗之父”。

1950 年，医学家将骨髓细胞移植到遭受致死剂量辐射的动物，发现能够挽救生命，重建骨髓造血免疫系统。

1967 年，多纳尔·托马斯完成第一例骨髓移植，后于 1990 年获得诺贝尔医学和生理学奖。

1985 年，美国国家肿瘤中心率先将细胞免疫治疗正式列入肿瘤综合治疗的第四大模式。

上个世纪 80 年代开始，进行细胞免疫的研究；2000 年，FDA 批准了第一个细胞治疗的产品，是划时代的变革。诺华等国际著名的制药厂大力投资这个领域，他们杀进来的目的就是生产这种可治愈性的、有一定临床效果的免疫细胞。正是因为现在很多临床前期的使用证明它非常有效，所以美国 FDA 又专门出了一个绿色通道，去审理这些免疫细胞技术。从技术储备到法律保护以及应用监管，国外已经形成清晰的模式，并在正确的方向上，快速奔跑了。

美国拜登副总统启动抗肿瘤的登月计划，其中最主要的两个支撑点：一个是精准的肿瘤基因检测，第二个是高效的免疫细胞治疗技术。

2010 年，美国 FDA 批准第一个树突细胞疫苗治疗前列腺癌，这是划时代的标志。2011 年，细胞治疗技术进入美国医疗保险系统，树突细胞的研究和细胞治疗技术获得诺贝尔医学奖。加拿大科学家拉尔夫·斯坦曼利用自己发现的 DC 细胞治疗自己的胰腺癌疾病。这些卓越的成就为驱使人体自身细胞和免疫进程来治疗自体免疫紊乱、肿瘤提供了最好的验证。

2012 年后，细胞治疗技术最热的是 CAR-T 细胞，就是免疫嵌合的 T 细胞。典型的成功案例用来治疗 B 细胞淋巴细胞白血病，效果非常好，治愈率非常高。美国女孩艾米丽，是 CAR-T 细胞治疗成功的代表。现在该技术目前在实体肿瘤中开始临床研究，希望能够取得较好的效果。



图 3 2012 年，她是全球第一个接受实验性细胞疗法的儿童

#### 四、细胞治疗研究的应用现状及发展

细胞治疗主要应用于癌症和肿瘤的治疗中，肿瘤免疫细胞治疗主

要分为肿瘤非特异性免疫和特异性免疫两类：前者主要包括 LAK、CIK、DC 细胞及其类似细胞；后者主要包括 TIL 和 CAR-T/TCR-T 细胞等。

**表 3 常见的细胞免疫治疗技术介绍**

编号	类型	特点
1	NK (Natural Killer cell)	<b>自然杀伤细胞</b> ：MHC 非依赖型，是机体内重要的免疫细胞。
2	LAK (Lymphokine Activated Killer cell)	<b>淋巴因子激活的杀伤细胞</b> ：由淋巴因子诱导产生，具有广谱杀伤作用；非特异性免疫细胞治疗，由于临床效果不明确，已停止或较少使用。
3	DC (Dendritic Cell)	<b>树突状细胞</b> ：抗原呈递细胞，负责传递癌细胞抗原信息给下一级免疫细胞，对肿瘤杀伤效果较小。
4	CIK (Cytokine Induced Killer cell)	<b>细胞因子诱导杀伤细胞</b> ：主要为 NKT 细胞，和 LAK 细胞相比，CIK 细胞增殖更快，杀瘤活性更高，杀谱更广；属于非特异性免疫细胞治疗。
5	DC-CIK	<b>树突状细胞和细胞因子诱导的杀伤细胞</b> ：混合培养增强杀伤效果，抗肿瘤效果更明显。
6	CTL (Cytotoxic Lymphocyte)	<b>细胞毒性 T 细胞</b> ：具有抗原特异性的 T 细胞，分泌细胞因子参与免疫过程，具有自身 MHC 限制性，但是效果持续性较差。
7	TIL (Tumor Infiltrating Lymphocyte)	<b>肿瘤浸润淋巴细胞</b> ：从肿瘤组织中分离出来的淋巴细胞，相比 LAK 和 CIK，TIL 具有更强的肿瘤特异性，细胞回输后在体内活性持续性短，疗效欠佳。
8	TCR-T (TCR-modified T cell)	<b>T 细胞受体嵌合 T 细胞</b> ：识别加工呈递出来的抗原，在靶点上选择上 TCR-T 更广谱，临床有效率相对较低。
9	CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cell)	<b>嵌合抗原受体 T 细胞</b> ：不需要抗原呈递，靶向性克服免疫逃逸，具有多靶向性，体内可以长期存活，多肿瘤表达相同抗原应用广，为目前最具有潜力的细胞治疗技术。

嵌合抗原受体 T 细胞技术 (CAR-T) 以及 T 细胞受体 (TCR) 嵌合型 T 细胞 (TCR-T) 作为当前过继性细胞回输治疗 ACT 技术两大最新的免疫细胞技术，因其能够表达特异性受体靶向识别特异性的细胞如肿瘤细胞，受到广泛的关注和研究，从最开始的基础免疫研究转变为临床应用。基于合成生物学，免疫学，遗传改造技术，使得合成

改造的特异性功能加强版的 T 细胞成为可能。CD19 抗原特异性 CAR-T 细胞用于治疗 B 细胞白血病和淋巴瘤临床试验中，显示出持续的疾病缓解效果。

**CAR-T 技术最初是用在 HIV 治疗上，后来发现在血液病治疗很有效。最成功的治疗案例是名叫 Emily 的小姑娘，2010 年 Emily 已是患白血病晚期，接受化疗后又两次复发。2012 年时，医生针对 Emily 的情况使用了 CAR-T 技术进行治疗，不久后她的病情就完全缓解，现在依然健康快乐的生活着。**

表 4 国外肿瘤免疫细胞治疗行业现状总结

相关企业	合作企业	合作日期	合作领域	资金交易情况
诺华	英国牛津生物医药	2014-10-15	CAR-T 细胞疗法	诺华向英国牛津生物医药支付 9000 万美元用于开发 CAR-T 新技术。
	美国费城	2014-09-12	CAR-T 药物	诺华斥资 2000 万建立 CAR-T 研究中心
	FDA	2014-07-10	CAR-T 免疫疗法	诺华 CAR-T 免疫疗法 CTL019 获得 FDA 突破性疗法认证
	宾夕法尼亚大学	2012-08-06	CAR-T 细胞疗法	诺华斥资 1.2 亿美元获得 CAR-T 技术 18 项知识产权并建立了一个专门的高级细胞治疗中心
朱诺制药 (Juno)	-	2014-12-09	CAR-T 和 TCR-T 细胞疗法	IPO 募集 1.91 亿美元
	FDA	2014-11-24	CAR-T 疗法	JCAR015 CAR-T 疗法获 FDA 突破性疗法认定
	纪念斯隆-凯特琳癌症中心	2014-08	CAT-T 疗法 /TCR-T 疗法	B 轮募集 1.34 亿美元/B 轮募集 1.76 亿美元
凯特药业 (Kite)	美国纳斯达克	2014-12-09	CAR-T 和 TCR-T 细胞疗法	IPO 募集 1.3 亿美元/第二轮募集 1.89 亿美元
	安进	2015-01	CAR-T 疗法	Kite 获得安进 6000 万美元预付款，以及临床研究许可申请过程中的研发费用，并且在安进的每个项目中都有资格获得高达 5.25 亿美元的进度付款，加上销售额的分层提成和 CAR-T 细胞知识产权。

相关企业	合作企业	合作日期	合作领域	资金交易情况
蓝鸟公司	Pregenen	2014-07-02	CAR-T 疗法	蓝鸟支付 1.56 亿美元
强生	Transposagen 生物制药	2014-11-24	异体 CAR-T 疗法	强生旗下的杨森向 Transposagen 每个疗法支付 2.92 亿美元
罗氏	Immunocore	2013-06-27	TCR-T 细胞疗法	罗氏向 Immunocore 公司每个项目支付 1000-2000 万美元预付款和最高 3 亿美金的里程碑。
辉瑞	Merk	2014-11-18	CAR-T 免疫疗法	签订价值 28 亿美元的研发协议
	Collectis	2014-06-18	CAR-T 免疫疗法	签订价值 28 亿美元的研发协议
葛兰素史克 (GSK)	Adaptimmune	2014-06-02	TCR 细胞疗法	GSK 支付 3.5 亿美元
Unum	赛诺菲等投资公司	2014-10-23	抗体偶联 T 细胞受体疗法	募资 1200 万美元
Adaptimmune	OriMed 等著名风投公司	2014-02-17	CAR-T 免疫疗法	Adaptimmune 获得总额达 1.04 亿美元的融资
施维雅 (Servier)	Collectis	2014-02-17	CAR-T 免疫疗法	Servier 将支付 1000 万美元前期款以及每个项目 1.4 亿美元里程碑

### (一) CAR-T 技术研发

CAR-T 技术在目前国际上主要采用第二与第三代，从第一代 CAR-T 到加入了单一或两个共刺激区域的第二代与第三代 CAR-T (见图 4)，其在临床上的测试结果各有不同，免疫效果和临床上的安全性也各有不同，尤其是第二代和第三代 CAR-T 尚待进一步的完善来满足临床上所需的安全性、有效性和长久存续性。

就安全性而言，加入可诱导的自杀基因，或是表达目前的已经清楚了解的表面抗原，使得免疫系统可以在加入特定的抗原和抗体之后，得以清除过量扩增的 CAR-T 细胞是一个有待深入研究的方向。除此之外，如何提高 CAR-T 的有效性部分的效力和有关 CAR-T 细胞输入体内后的长久存续性，也一直是目前临床研究和治疗上的最大瓶颈。

比如说目前临床上研究最多的 CD19，虽然报道的反应率可以达到 90%，但是其完全缓解的时间长短却差异很大。尽管现在 CAR-T 的临床试验结果效果良好，但是其仍有很大的研究空间。

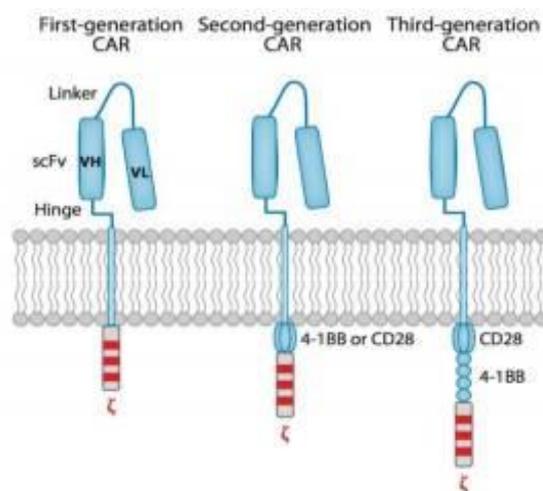


图 4 三代 CAR-T 产品的区别

## (二) 树突细胞或抗原递呈细胞 (DC)

树突细胞或抗原递呈细胞 (DC) 是目前所知的唯一能激活初始性 T 细胞且功能最强的专职抗原提呈细胞 (Antigen Presenting Cells, APC)。DC 还可激活自然杀伤细胞 (NK) 及自然杀伤 T 细胞 (NKT)，同时，还能激活 B 细胞，在诱导细胞免疫及体液免疫中起着重要作用。

DC 疫苗就是通过体外模拟体内的环境，诱导单核细胞向成熟 DC 细胞分化，同时，使 DC 细胞负载相应的抗原信息，包括肿瘤特异性相关抗原、免疫抑制性抗原等来激发机体体内特异性的肿瘤免疫应答，以清除肿瘤细胞。

2010年4月，美国 FDA 批准自体树突状细胞疫苗 (sipuleucel-T, Provenge) 治疗内分泌治疗失败的无症状转移性前列腺癌。其原理是

体外激活 DC 细胞的同时，承载单一肿瘤抗原 PAP 于 DC 表面，然后回输患者体内，进一步引起抗肿瘤的免疫反应。研究表明，与安慰剂组相比，该疫苗治疗组中位生存期延长 4.1 个月，死亡风险降低 22%。

目前临床上使用的 DC 疫苗普遍存在着单一性、活化程度低、制作工艺复杂且耗时较长以及效应细胞数量较少等缺点。因此 DC 疫苗技术的研究空间是非常大且非常急迫的。

### (三) TRC-T

TCR 疗法 (T cell receptor) 即 T 细胞受体疗法，其结构见下图。与 TILs 相比，开发转基因的方法克服对肿瘤特异性 T 细胞免疫耐受。这种方法通过转导嵌合抗原受体(融合抗原结合域及 T 细胞信号结构域) 或者 TCR  $\alpha/\beta$  异二聚体，使 T 细胞能够重新高效的识别靶细胞。通过输注能够识别特异靶标的基因修饰 T 细胞，赋予免疫系统以新的非自然免疫活性。这种方法除了能像细胞毒性化疗和靶向治疗快速杀灭肿瘤外，还避免了疫苗和 T 细胞检查点疗法的延迟效应。

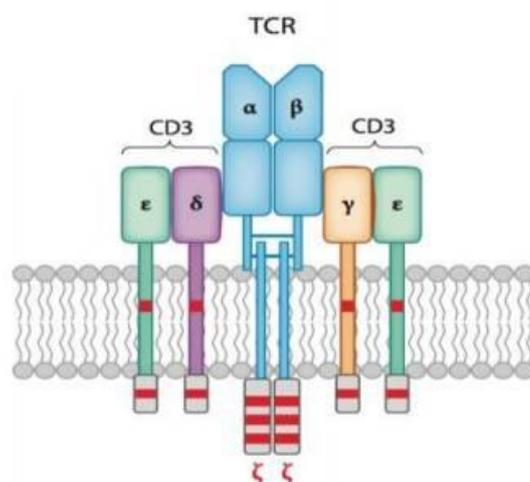


图 5 TCR-T 结构示意图

有关 TCR 的国内外临床研究进展将在下面章节中详细介绍。在设计 TCR 的过程中，要小心筛选高亲和力的 TCRs，并研究其对靶蛋白之外的其他抗原表位的识别显得十分必要。根据已有报道，输注 HLA-A2/MAGE-A3 特异性的 TCR-T 细胞能够产生神经毒性。

#### （四）TIL 细胞

TIL 细胞即为肿瘤浸润淋巴细胞（TumorInfiltrating Lymphocyte, TIL），1982 年，继 Grimm 等人诱导出 LAK 细胞之后，Rosenberg 发现分离自肿瘤组织的 T 淋巴细胞经体外扩增后，具有非常强的肿瘤杀伤作用，将其命名为肿瘤浸润细胞。第一代的 TIL，仅仅只有分离、扩增、回输 3 各阶段，扩增出来的细胞主要是 CD4 和 CD8T 细胞，同时，回输的 TIL 细胞并没有经过特异性的筛选，以从复杂的 TIL 细胞群中获得肿瘤特异性的 T 淋巴细胞。第二代的 TIL，则包括了分离、筛选、扩增和回输 4 个阶段。先筛选出肿瘤特异性 TIL 再进行扩增，大大提高了 TIL 治疗肿瘤疾病的有效性。但是由于 TIL 制备技术复杂，国内目前医院大部分能够提供的还只是第一代 TIL。

#### （五）干细胞

国际上已有多个干细胞产品上市，其中韩国 3 个，美国 2 个，比利时 1 个，澳大利亚 1 个，加拿大 1 个，意大利 1 个，详见下表：

表 5 世界上已经获批的干细胞产品

序号	年份	国家	药物名称（公司）	细胞来源	适应症
1	2009.10	比利时	ChondroCelect (Tigennix)	自体软骨细胞	膝关节软骨缺损
2	2009.12	美国	Prochymal (Osiris)	人异基因骨髓来源间充质干细胞	I 型糖尿病

序号	年份	国家	药物名称 (公司)	细胞来源	适应症
3	2010.07	澳大利亚	MPC (Mescoblast)	自体间质前体细胞	急性心梗
4	2011.07	韩国	Hearticellgram-AMI (FCB-Pharmicell)	自体骨髓间充质干细胞	急性心梗
5	2011.11	美国	Hemacord (纽约血液中心)	脐带血造血祖细胞用于异基因造血干细胞移植	遗传性或获得性造血系统疾病
6	2012.01	韩国	Cartistem (Medipost)	异体脐带血间充质干细胞	软骨损伤及退行性关节疾病
7	2012.01	韩国	Cupistem (Anterogen)	自体脂肪间充质干细胞	肛瘘
8	2012.05	加拿大	Prochymal (Osiris Therapeutics)	异体骨髓间充质干细胞	难治性儿童移植抗宿主病(GVHD)
9	2015.02	意大利	Holoclar (Chiesi)	含有干细胞的离体扩展人类自体角膜上皮细胞	中重度角膜缘干细胞缺陷症 (LSCD)

注：1. LSCD：一种罕见的眼部疾病，它可导致失明。

2. Chiesi 的 Holoclar 已经被欧洲药品管理局 (EMA) 授予孤儿药<sup>1</sup>的资格。

中国干细胞治疗政策正在逐步放开,2009年3月我国是继英国、美国之后第三个宣布干细胞治疗作为三类医疗技术合法化的国家。

2015年5月,国务院发布《关于取消非行政许可审批事项的决定》,其中包括取消造血干细胞移植的审批项目。

2015年7月,国家卫计委和CFDA制定了《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》,并于8月共同发布中国第一条干细胞行业的法规《干细胞临床研究管理办法(试行)》。2015年11月,“干细胞及转化研究”列入国家重点研发计划试点专项。

<sup>1</sup> “孤儿药”用于预防、治疗、诊断罕见病的药品,由于罕见病患人群少、市场需求少、研发成本高,很少有制药企业关注其治疗药物的研发,因此这些药被形象地称为“孤儿药”。目前我国对于“孤儿药”的研发仍处于一片空白,罕见病患者的治疗药物基本依赖国外进口,结果造成很多罕见病患者只能选择昂贵的进口药或者无药可用。

2016年3月，精准医疗正式纳入“十三五”规划，以及国家卫计委和CFDA联合发布《成立国家干细胞临床研究管理工作领导小组》并公布小组名单。

这些政策的不断出台为干细胞产业的发展亮起了信号灯并推动干细胞产业的健康发展。我们确信，随着精准医疗以及医改政策的推行，中国干细胞产业将步入高速发展阶段。

## 五、中国细胞疗法发展概况

近两年，细胞疗法随着Kite、Juno、诺华等公司的产品获批上市，逐渐显示火热状态。中国细胞疗法的临床申报也不断增加，相关投资并购交易呈现井喷状态。

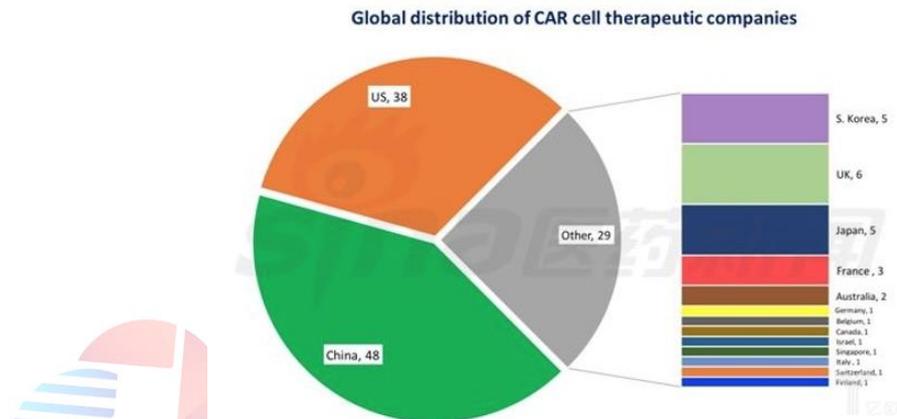


图5 全球CAR细胞治疗公司分布（资料来源：新浪医药）

在115家CAR细胞治疗公司中，53%是免疫细胞疗法，大多数初创公司有自己的CAR产品/项目。至少14家大型生物制药公司拥有CAR细胞项目，他们一般通过引进和并购（如辉瑞、安进、Shire、再生元、强生、ONO、武田等）。17家公司除了CAR细胞项目外，有其他（如NK cells、TCR-T、DC等）免疫细胞疗法在研。其中1/3的公司处于临床前，2/3处于临床中。

细胞治疗领域最近发生的两起并购分别是 Gilead 以 119 亿美元收购 Kite、Celgene 以 90 亿美元收购 Juno，这些都预示着细胞治疗公司数据迅速增长。但是由于细胞疗法价格昂贵，至今也没有较好的销售表现。

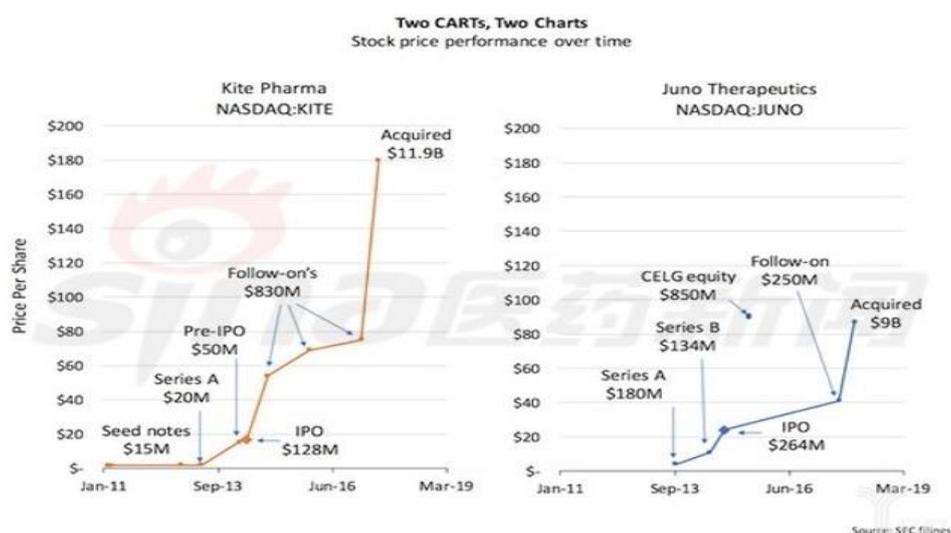


图 6 Kite 和 Juno 融资轨迹 (资料来源: 新浪医药)

目前细胞治疗主要运用于晚期血液瘤，真正有市场需求的可能还是实体瘤，目前 Kite 一年可以生产约 5000 人份 CAR-T 细胞的制备供应，国内的复星凯特可以完成 500 人份/年的细胞治疗产品制备，这也间接决定了产品定价昂贵。

从 2017 年数据来看，细胞治疗的销售不是很理想，需要降低生产成本和周期。Kite 公司从提取患者细胞，到 CAR-T 细胞回输进患者体内，这一过程大约需要 16-18 天的时间，相比较诺华的 22-29 天和 Juno 的 24 天的制备时间，Kite 无疑是 CAR-T 细胞产品制备最快的公司。目前国内与 GE 医疗合作细胞治疗生产是解决问题的方法之一。

中国细胞疗法公司数量位居全球第一，占据全球 42% 份额。而且这些公司都是最近 5 年创立的 (2012 年以来)。

表 6 中国细胞治疗公司一览 (资料来源: 新浪医药)

序号	公司	备注	网址
1	北京康爱生物	CD20 靶点 CAR-T	www.biohealthcare.com.cn
2	北京马力啫生物	银河生物子公司	
3	河北森朗生物	CD19 CAR-T、WT1 TCR-T、L1CAM CAR-T	www.senlangbio.com
4	安徽未名细胞治疗	未名医药	www.anhuisinobioway.com.cn
5	博生吉	安科生物、CD19-CAR-T、MUC1-CAR-T	www.persongen.com
6	科济生物	佐力药业, GPC3、CLD18、CD19、CD18、BCMA、EGFR/EGFRvIII 等 CAR-T	www.carsgen.com
7	武汉波睿达生物	CD19、CD20、CD22、CD30、BCMA	www.bio-raid.com
8	颐昂生物	中源协和、优科瑞、西藏思源生物合资, AFP CAR-T、CD19-CAR-T	www.aeontherapeutics.cn
9	武汉思安医疗	OX40 的慢病毒、4-1BB 的慢病毒	www.sianmed.com
10	西比曼生物	CD19、CD20、CD30、EGFR CAR-T	www.cellbiomedgroup.com
11	上海吉凯基因	CD19-CART、CD123-CART、CEA-CART、Meso-CART、GPC3-CART、EGFRIII-CART	www.genechem.com.cn
12	北京普瑞金	纳米抗体的 CAR-T	www.pregene.com
13	Sanwater Biological	CD19-CART	/
14	爱康得生物	CRO	www.icartab.com.cn
15	上海斯丹赛生物	与 Vericel 合作, CD19、CD22、BCMA、CD20	www.sidansai.com
16	中博瑞康	合源资本	www.sino-biocan.com
17	复星凯特	Kite 合资公司, KTE-C19、TCR-T	www.fosunkitebio.com
18	三生/Sorrento	合资公司, CEA-CAR-T	/
19	药明巨诺生物	Juno 合资	www.jwtherapeutics.com
20	南京传奇	金斯瑞旗下, LCAR-B38M CAR-T 卖给强生	www.genscript.com.cn
21	上海优卡迪	CD19、CD22、BCMA、CD123、EGFRVIII、GPC3、Mesothelin、RORI、GD2 CAR-T	www.unicar-therapy.com
22	北京艺妙神州	盛景网联、同创伟业、君联资本投资	www.immunochina.com
23	上海恒润达生物	CD19、CD22、BCMA、GPC3、CD123、CD33、Mesothelin、CD30、MUC1、CD19/CD20、ROR1、GD2、EGFR、EGFRVIII	www.dashengbio.com
24	重庆精准生物	CD19, pCAR-19B	www.precision-biotech.com
25	恒瑞源正	恒瑞与源正合资	www.shhryz.com
26	成都美杰赛尔	CRISPR 基因编辑 T 细胞制品, PD-1 敲除 CAR-T	www.medgencell.com
27	原能细胞科技	/	www.origincell.cn
28	香雪制药	牵手 GE 进军细胞治疗、TCR-T	/
29	亘喜生物	新型 CAR-T、UCAR-T	www.gracellbio.co
30	合一康生物	深创投, PD-1 抗体诱导的高毒性人 Vγ9Vδ2 T 细胞、Vγ9Vδ2 细胞	www.hornetcorn.com
31	宇研生物	东诚药业, 第三代 CAT T, CD8 CTL、PD-L1、溶瘤病毒和双特异性抗体	www.yuyansw.com
32	中盛溯源生物	乐金健康投资, iPSC CAR-T, 乐金健康与麻省总院合作实体瘤新型 CAR-T 细胞疗法	www.nuwacell.com

自从 2017 年 12 月强生 3.5 亿美元牵手南京传奇 LCAR-B38M CAR-T 后，让人们看到了中国细胞免疫疗法弯道超车的机会。尤其在 2017 年 12 月 22 日，国家药审中心（CDE）发布了《细胞制品研究与评价技术指导原则（试行）》，要求细胞制品未来将按药品评审原则进行处理，随后两个月 CAR-T 申报临床如雨后春笋，靶点也较为集中，大部分都是 CD19-CART，南京传奇也成为首个申报的细胞疗法公司。

表 7 2017/2018 部分细胞疗法公司融资案例（资料来源：新浪医药）

日期	公司	金额	投资方	领域
7/22	普瑞金	数千万	国中创投	纳米抗体-细胞疗法
11/23	艺妙神州	5000 万	君联资本领投, Thiel Capital 和盛景网联跟投	CAR-T
11/27	Medeor Therapeutics	B/5700 万美元	通和毓承资本, RA Capital, Sofinnova, 毓承资本和维梧资本	细胞免疫治疗技术在器官移植领域的应用
1/23	优瑞科生物	D/6000 万美元	Acom Pacific Ventures 领投, GP Capital 和现有投资人跟投	恶性血液疾病和实体瘤的 T 细胞疗法
2/5	西比曼	战略融资/3060 万美元	赛领资本	细胞治疗
3/2	科济生物	preC/6000 万美元	德清佐力科健出资 1000 万美元	CAR-T
3/8	药明巨诺	A/9000 万美元	淡马锡、红杉资本中国基金、元明资本领投, 元禾原点、翼朴资本、中航资本、药明康德、美国巨诺	CAR-T

表 8 国内已经申报临床的细胞治疗（资料来源：新浪医药）

受理号	药品名称	企业名称	承办日期
CXSL1700201	LCAR-B38M CAR-T 细胞自体回输制剂（简称：LCAR-B38M 细胞制剂）	南京传奇生物	2017/12/11
CXSL1700122	抗 CD19 分子嵌合抗原受体修饰的自体 T 淋巴细胞注射液	银河生物/马力啉生物/四川大学	2017/12/21
CXSL1700193	抗人 CD19 T 细胞注射液	上海恒润达生物	2017/12/25
CXSL1800019	抗人 CD19 T 细胞注射液	上海恒润达生物	2018/2/22
CXSL1700203	靶向磷脂酰肌醇蛋白多糖-3 嵌合抗原受体修饰的自体 T 细胞	科济生物医药	2017/12/28
CXSL1700216	靶向 CD19 自体嵌合抗原受体 T 细胞输注剂	博生吉安科细胞技术	2018/1/8
CXSL1800002	JWCAR029（CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞）	上海明聚生物	2018/1/12
CXSL1800005	白介素 6 分泌功能敲减的靶向 CD19 自体基因编辑 T 细胞注射液	优卡迪生物	2018/1/31
CXSL1800006	程序死亡受体 1 敲减的靶向 CD19 嵌合抗原受体工程化 T 细胞注射液	优卡迪生物	2018/2/6
CXSL1800008	程序死亡受体 1 敲减的靶向 CD19 嵌合抗原受体工程化 T 细胞注射液	优卡迪生物	2018/2/6
CXSL1800009	程序死亡受体 1 敲减的靶向 CD269 嵌合抗原受体工程化 T 细胞注射液	优卡迪生物	2018/2/6
CXSL1800013	多抗原自体免疫细胞注射液	恒瑞源正	2018/2/6
CXSL1800017	IM19 嵌合抗原受体 T 细胞注射液（IM19CAR-T 细胞注射液）	艺妙医疗	2018/2/13
CXSL1800021	pCAR-19B 细胞自体回输制剂	重庆精准生物	2018/2/26
CXSL1800020	ICT19G1	斯丹赛生物	2018/3/1

细胞疗法与其他传统药物不一样，仍有许多新的问题需要解决。目前，细胞疗法靶点不是问题，主要问题是前期安全性，生物医药行业正在从传统生物药以及化学药时代进入个性化治疗时代，细胞免疫疗法未来可以与肿瘤免疫疗法共同治愈癌症，包括实体瘤等，但是需要更多有效的尝试，而不是跟风，希望以临床导向开发，避免资源过度浪费。

## 六、结语

不断探索最前沿的生命科学技术是大势所趋。当前免疫细胞疗法已经在世界范围内掀起了研究的热浪，首先需要国家从政府层面制定行业标准，严格把控准入门槛，并加强规范、监管与约束，从产业角度加强引导与促进，正向地推动国内免疫治疗产业的发展；其次，行业相关技术企业应该联合起来，加强行业自律，严格按照国家相关法律、法规，开展技术研发及临床研究，增强我国在免疫治疗方面的核心技术竞争力。

但是免疫细胞治疗的安全性、有效性和持续性一直是人们面对的极具有挑战性的问题。尤其是在实体瘤的治疗方面，细胞免疫治疗的疗效并不理想。基于此，在进行细胞免疫治疗时，我们还要考虑到肿瘤免疫治疗的复杂性、靶向性和一些其他因素等。

实体瘤的治疗是集手术、化疗、放疗、生物免疫治疗、中医药、心理治疗、营养代谢于一体的综合治疗手段。若要使患者在细胞治疗中获益，就必须重视患者接受治疗的每一环节的治疗方案，如何选择合适的治疗手段在不同时期处理局部病灶，选择免疫治疗的最佳时机，如何将免疫细胞治疗与靶向抗体结合应用，以及如何利用化疗或抗体降低抑制性免疫因素都会对免疫细胞治疗的疗效产生一定的影响。

对于血液肿瘤来说，可以通过骨髓清髓获得疾病的 CAR-T 靶向分子 CD19 和 CD20 等。但是对于实体瘤来说，因其的结构复发、缺乏特性行且高度异质等特点，很难确定靶分子。且一些肿瘤的相关抗原表位与正常组织细胞相比只是表达量有差异，因此在使用细胞治疗时，

很容易出现脱靶现象，该现象带来的副作用是极大的，因此，细胞治疗在实体瘤的治疗上尚不成熟，仍然需要极大的研究空间。

细胞治疗技术的革新并没有终止，随着高通量基因测序技术和生物信息学技术的发展，细胞治疗将迈向更加精准的方向。肿瘤的发生往往有数千个突变类型，每个病人的突变类型不一样，所以传统的治疗模式出现了许多困惑，而这恰恰是精准免疫细胞治疗的突破口。

基因检测获得每个肿瘤细胞独特的变异信息，通过数据库和算法预测免疫原性，这样一个个具有免疫原性的特异突变（也可称为癌细胞特异性新抗原 neo-antigen）就成了每个肿瘤细胞的阿喀琉斯之踵。可以看出，不管是精准 T 细胞，还是精准肿瘤疫苗，这都是基于患者基因突变信息的精确到个人的特异性治疗，针对肿瘤细胞才有而健康细胞不可能有的免疫原性突变，可谓真正个人定制的“灵丹妙药”。

不过需要客观的说，纵然细胞治疗技术不断发展，但是肿瘤并不会如想象中易于对付。靶向特异性和非特异性需要联合使用，细胞治疗更需要和手术、化疗紧密合作，借助于高通量基因测序、大数据分析技术，在与肿瘤的对抗中，才能更多一份胜算。

目前细胞治疗技术研发仍处于初级阶段，产业发展仍然需要政府的推动与市场的认可。所有的科研项目必须基于实际应用，研究人员更需静下心来专心从事研发工作。政策层面的松绑其实带来的是一个产业的激活，所以，细胞治疗产业可能会随着政策松绑和进一步的支持，从而进入快速审批、快速上市的阶段。除此之外，细胞治疗的发展还有赖于技术的提升，细胞治疗的产业化瓶颈主要表现在，技术上

较难找到靶点，而且病患都很个体化，没有同一性，研发周期相对较长，资金也比较缺乏。

关于细胞治疗的未来发展，不仅需要国家政策、资金等方面的支持，还需要专业人才的大量涌入，当然市场上资金的推动更是必不可少。更多的，还是需要耐心，期待未来的一天，大众不再害怕肿瘤、癌症，细胞治疗更是普通老百姓所能承受的治疗方式！

---

## 声 明

1、本文部分内容来自互联网公开信息搜索，仅作为学习研究之用，切勿用于商业用途，否则由此引发的法律纠纷及连带责任我们概不承担。如有侵犯您的合法权益请来信告之。我们会在三个工作日内予以清除。

2、除部分网络搜索内容，本文所涉及文字、图片、图表等版权均归文章作者所有，未经其本人授权许可不得转载、摘编或以其他方式使用。对相关侵权行为，我们将保留追究其法律责任的权利。

