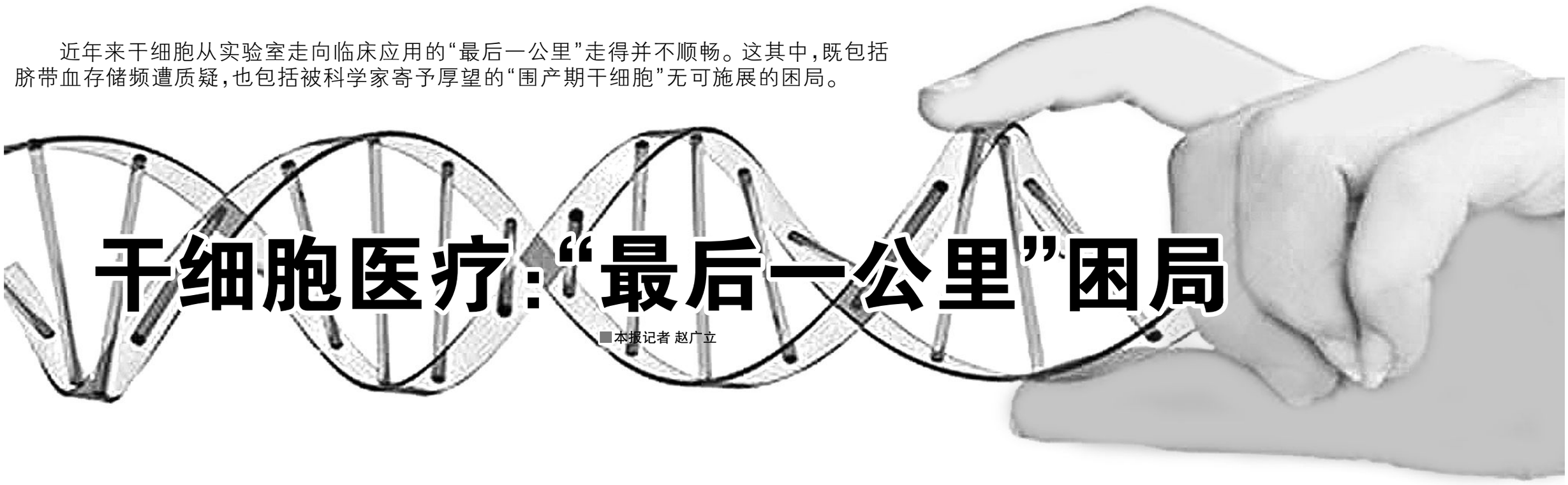
近年来干细胞从实验室走向临床应用的“最后一公里”走得并不顺畅。这其中,既包括脐带血存储频遭质疑,也包括被科学家寄予厚望的“围产期干细胞”无可施展的困局。

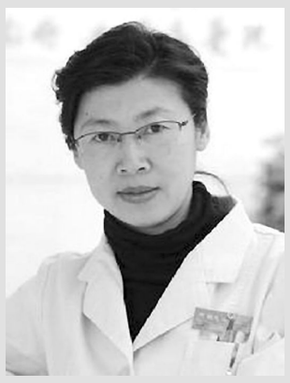


干细胞医疗:“最后一公里”困局

■本报记者 赵广立

韩忠朝:国家干细胞工程技术研究中心主任、中国医学科学院血液学研究所教授

陈虎:军事医学科学院细胞与基因治疗中心主任、全军造血干细胞研究所所长



竺晓凡:中国医学科学院血液学研究所儿科学教授、儿童血液病诊疗中心主任

在搜索引擎键入“干细胞”“脐带血”“胎盘储存”这样的关键词,返回的结果全是问号:干细胞治疗可靠吗?脐带血有必要保存吗?小孩儿的胎盘有用吗?诸如此类,莫衷一是。

今天,越来越多的人认识“干细胞”这个名词,也越来越多的人开始关注“干细胞”的临床应用。究其原因,人们隐隐约约感觉到,干细胞“能救命”。

干细胞的确能救命。国家干细胞工程技术研究中心主任、中国医学科学院血液学研究所教授韩忠朝在中国科学报社举办的首期“干细胞媒体沙龙”上分享了一个小故事:2011年日本福岛核电站核泄漏事故发生后,核电站所有工作人员都被要求提前抽取一些自己的干细胞储存起来,万一再次发生核泄漏,就用自己的干细胞救命。

然而,尽管干细胞技术在临床上的应用代表着医学发展的一大方向,也蕴含着治愈多种疑难杂症的希望,但是近年来干细胞从实验室走向临床应用的“最后一公里”走得并不顺畅。这其中,既包括脐带血存储频遭质疑,也包括被科学家寄予厚望的“围产期干细胞”无可施展的困局。

脐带血存储的短板

今年4月份,《上海商报》报道了一位8个月大的白血病宝宝不能使用自体脐带血的案例,给自体脐带血存储蒙上一层阴影。专家解释称,1岁以内幼儿患白血病,“一般会推测是先天性的”,在这种情况下,一般不主张使用自体脐带血干细胞。

这一说法得到了中国医学科学院血液学研究所儿科学教授、儿童血液病诊疗中心主任竺晓凡的证实。她指出,自体脐带血造血干细胞移植确有自救作用,但与其他治疗方法一样具有一定的适应症,并非适合任何疾病的治疗,如果“脐带血本身就有问题”,那么对于这种先天性疾病,脐带血就“不能用”。

著名血液病专家、中国医学科学院血液学研究所教授钱林生曾表示,在小儿血液病领域,自体脐带血储存作为一种治疗方法虽然可用,但临床上应用并不广泛,“利用率可能不到十万分之一”。

韩忠朝给出了具体数字:目前我国脐带血存储接近50万份,但真正用于自体疾病治疗的不超过10例。

脐带血自体利用率如此之低,先天性遗传原因(脐血库在用户存储脐带血时需征询家族遗传病史)只是很小的一个方面,造成脐带血不能广泛使用更重要的原因在于,脐带血中干细胞数量太少,仅能满足体重在30千克以下的孩童使用,超过这个范围,“治疗效果会很差”。

国际公认的标准是,脐带血有核干细胞数量至少达到2.0×10^7才能对应用于1公斤左右体重的人,而一次性脐带血存储的有核细胞数量一般在3.0×10^8左右甚至更低。这对于成人而言,数量显然是远远不够的。

“一般这时候大夫不会采用脐带血作为首选,而是采用外周血、父母骨髓来源的干细胞(做移植治疗)。”韩忠朝说,脐带血中造血干细胞的数量“限制了它不可能用于很多病的治疗”。

在理论上,脐带血造血干细胞的数量能够通过人工技术实现扩增,不过,人为扩增既要保证干细胞数量增加又不分化成功能细胞,难度较大,目前尚未见报道有成熟的、用于人体干细胞的扩增技术。

间充质干细胞点燃新希望

竺晓凡介绍说,造血干细胞移植疗法对一些白血病、再生障碍性贫血等疾病方面的确有较好的治疗效果。并且,由于造血干细胞是国人“认识”最早的干细胞,故其在人们心目中地位很高。随着人们发现脐带血中也含有造血干细胞,世界上首家脐血造血干细胞库很快建成。到2000年,国内也建起了几个脐血造血干细胞库。

存储脐带血的价值,在于它是造血干细胞的一个来源。不过,人们很快发现了脐带血中的造血干细胞的数量短板。直到在对造血干细胞的发育过程与调控机制的研究中,国内学者率先发现原来胎盘组织中也含有大量的造血干细胞,并一致认为胎盘是临床移植用造血干细胞的一个新的来源。

作为人类发现最早且使用历史最长的干细胞(从1956年Thomas开展了第一例骨髓移植并获得成功算起,造血干细胞至今已有近60年的历史),造血干细胞一直以来是成体干细胞中最负盛名的代表。不过,近年来在坊间流传能够“包治百病”的干细胞却不是造血干细胞。“谁”有本事抢去造血干细胞的“风头”呢?

它叫间充质干细胞。“现在所说的干细胞乱象,‘这也能治那也能治’,主要说的就是这种干细胞。”韩忠朝介绍说,上世纪90年代科学家最早在人的骨髓中发现间充质干细胞,现在的研究显示这一类干细胞几乎存在于人类身上所有的组织、器官,“尤其小孩出生的时候,胎儿的附属组织(胎盘、羊膜、脐带等,又称围产期组织)中间充质干细胞含量非常丰富,免疫原性很低,是有希望变废为宝的东西”。

“间充质干细胞是继造血干细胞之后,另一类在世界范围内广泛应用的干细胞。”军事医学科学院细胞与基因治疗中心主任、全军造血干细胞研究所所长陈虎在“干细胞媒体沙龙”上介绍说,由于间充质干细胞具有多向分化的能力,在体外可以诱导成脂肪细胞、骨细胞、软骨细胞、心肌细胞、神经细胞等等,如果组织器官需要修复,就可以用间充质干细胞分化来的组织细胞来替代。

陈虎解释说,间充质干细胞组织修复的作用主要体现在三个方面,除替代作用外,它还有“旁分泌效应”,即分泌很多的细胞因子(主要包括抗凋芯片亡分子、免疫调节分子、抗疤痕分子、支持作用分子、血管生成分子、趋化作用分子6大类),这些因子可以参与组织的修复;另外,间充质干细胞还可以抑制排斥反应,起到免疫调节的作用。

“我们最近对174种细胞因子进行了蛋白质检测,用脐带间充质干细胞和骨髓间充质干细胞比较,发现其中101种细胞因子是高分泌的、有变化的,其中22种脐带间充质分泌的量远远高于骨髓。”陈虎说。

了解干细胞移植的人都清楚,在异体移植过程中会出现一种叫作“移植物抗宿主病”(GVHD),即排斥反应。如果排斥反应属于“重度”,病人很可能会在30日内死亡。

“我们发现间充质干细胞能够诱导免疫耐受,即可以减轻排斥反应。”陈虎分享说,“我们在全世界范围内第一个用供者的脐带间充质干细胞来做联合移植,发现急性GVHD可以从53.3%降到11.1%,慢性GVHD可以从28.6%降到14.3%。”

陈虎等人这一研究成果的论文发表后,总后卫生部对该技术的临床试验进行了批复:“同意你院第307医院开展人脐带间充质干细胞治疗移植物抗宿主病(GVHD)的临床实验研究。”该论文也获得了“中国百篇最具影响国际学术论文”。

韩忠朝将间充质干细胞免疫调控的功能形象地比喻作“细胞社会的居委会”,“利用这个特性可以用其治疗很多免疫异常的疾病、炎症反应等”。陈虎则指出,间充质干细胞目前所涉及的适应症已达到130种。“也就是说,130种既往药物治疗无效或者效果很差的疾病,有望通过间充质干细胞进行治疗。”

间充质干细胞在儿童疾病应用领域也蕴含着巨大的潜力。“2011年国际上一篇脐带(血)间充质干细胞用于儿童疾病的总结称,在儿科多种疾病,包括炎症、肿瘤、自身免疫性疾病中,间充质干细胞都发挥着重要作用。加拿大已经批准了使用其作为抗GVHD新药的研发。”竺晓凡补充说,不过作为疾病的常规治疗,还需要规范化的、大样本的临床试验来支持上述理论。

围产期干细胞技术之困

“新生儿围产组织中,无论间充质干细胞还是造血干细胞含量都非常丰富,而且围产期干细胞增殖分化能力远强于人出生后骨髓、血液中的干细胞,并且免疫原性也比较低。”韩忠朝在与媒体互动时一口气数出围产期干细胞3个显著的优点:临床用围产期干细胞符合伦理、移植后成瘤性低、能做到变废为宝,可以说是既安全又实用。

“围产期干细胞技术必将带来新的应用。”韩忠朝举例说,“我们在世界上第一个利用胎盘来源的干细胞有效治疗Ⅱ型糖尿病(成人发病型糖尿病),该临床试验结果已发表;间充质干细胞与其他细胞共移植治疗21例重症再障患者也取得了良好的效果(已发表)。”

另外,在组织工程领域,胎盘来源的干细胞还特别适用于3D生物打印技术。“用可以消化的生物材料,再加上干细胞,在特定的环境下培育,就可以形成不同的组织,比如肝脏、肾脏。Science曾有文章显示已有一些组织能够培育出来了。”韩忠朝说。

目前,中国在干细胞技术领域的研究仅次于美国,而在骨髓、脐带、胎盘间充质干细胞等的研究方面处于世界领先的地位,并在世界范围内首创了脐带库、胎盘库。然而遗憾的是,由于我国在这一领域的政策、法规不明朗,国家还没有一款干细胞新药在临床上获批,韩国则由于政策支持力度大,已批准上市的干细胞新药数达到3款,与美国数量相等;加拿大(新西兰同)、澳大利亚也各有一款准予上市的干细胞药物。

法律专家、共和律师事务所高级顾问张建中非常关注干细胞领域的法律风险和立法规范问题。他在“干细胞媒体沙龙”上介绍说,全球范围内,不同国家对干细胞技术临床应用的立法分为三类,欧洲的一些天主教国家如奥地利、爱尔兰、波兰、挪威等仅对干细胞研究就采取严格禁止的态度;德、美、意等国则对干细胞研究和应用采取谨慎限制的态度,比较有代表性的是美国总统奥巴马甫一上台就“解禁”了干细胞的研究并给予支持;再就是以韩国为代表的采取灵活的支持态度的国家,包括中国在内。

“但是中国在立法规范层面上仍显滞后,这也是法律本身特性决定的。”张建中认为,政策是制定法律的依据,然而我国在干细胞医疗的政策上还没有上升到人大立法的层次,这与是否支持和鼓励无关,而是关乎“混乱的市场”“要求一部高质量的法规”和“公众的认知”等因素。

“我们用干细胞做许多疾病的临床试验,并不是都能十分清楚(疗效),但是我们看到在治疗这些威胁人类的疾病时干细胞技术有帮助,这就是文明的进步,就应该支持。”陈虎讲到这些时态度很认真,“排斥反应很严重,与眼睁睁在30天内看着患者死亡相比,间充质干细胞能够将70%的病人救活,最长的有4年(存活),我认为就应该批准临床应用。”

“我们不要去炒作干细胞技术,能够治疗什么病、是否有这个基础、是否有理论依据、是否有实践证明,这样去评价比较好。”陈虎说。同时他也表示,由于干细胞制品有“人种”区分的特殊性,能够限制欧美的干细胞产品进入中国,“可以等着我们,否则中国干细胞的研究局面决不会是今天这样,可能指导原则早就出来了”。

延伸阅读

应用干细胞技术贵不贵?

有媒体报道称,目前多国批准的美国公司的干细胞制品的临床应用,价格不菲,动辄数十万美元。如果干细胞医疗价格如此不“亲民”,那么这项技术恐怕也无从“飞入寻常百姓家”了。我们不禁要问,到底哪些技术环节使得干细胞临床应用的成本如此高昂?我们国家在发展这一技术方面也存在这样的情况吗?

国家干细胞工程技术研究中心主任、中国医学科学院血液学研究所教授韩忠朝分析说,报道所述的干细胞产品可能是美国Osiris公司用于儿童急性移植抗宿主疾病(GVHD)的、来源于骨髓间充质干细胞的干细胞制品。“骨髓间充质干细胞非常有限,增殖分化能力也有限,需要在体外传代培养、扩增,但一般传到6~8代就传不下去了。加之骨髓来源的间充质干细胞要靠捐赠,也会增加成本。”

“现在几乎全球都认可脐带、胎盘来源的间充质干细胞是优于骨髓来源的,这些间充质干细胞数量非常多,而且最多可以传30代。”韩忠朝估计,“(采用)我们的技术,如果获得国家食品药品监督管理总局批复的话,一个疗程也就几万块钱。”

军事医学科学院细胞与基因治疗中心主任、全军造血干细胞研究所所长陈虎认为,中国科学家在围产期干细胞领域的研究是走在前列的,拥有所有专利,如果中国的药监部门能够将这些专利、技术批成药品,“价格会比传说中下降很多很多”。

陈虎也指出,目前美国骨髓干细胞的来源是从18~36岁健康男性身上采骨髓,如果要分离、传代到脐带间充质干细胞同样代数的细胞,一条脐带相当于50个人的骨髓细胞,而且安全性比脐带要差,成本高是肯定的。

“最终能用到临床当药品,我相信肯定是脐带或胎盘的干细胞。”陈虎说。 (赵鲁)

创业投资掀动北京创新创业热潮

■本报记者 郑金武

“火车开动了,人都上车了,却发现火车没有油。”谈及创业投资对于企业的发展,北京麓柏科技有限公司创始人周文比喻,创业投资就是“燃油”,是让企业尤其是初创企业这辆火车起跑的源动力。

来自北京市科委的统计显示,今年前三季度,北京地区共发生374起投资,同比增长59.8%,涉及投资金额269.29亿元,同比增长229.8%,北京创业投资金额和投资案例数均占全国四成以上。这些创业投资,主要集中在移动互联网、信息技术、生物技术、医疗健康等行业。

“近年来创业投资发展迅速,已经成为推动创新创业的重要力量。作为市场配置资源的有效手段之一,加快创业投资发展,对于促进科技与金融资本的有效融合,推动科技创新、成果转化及新兴产业发展具有重要意义。”北京市科委高新处有关人士介绍。

新时期里的创业“伯乐”

周文创立的麓柏科技公司,主要是利用NAND FLASH闪存存储带来的技术更迭机遇,从底到顶重新设计新一代存储系统:S5存储系统。这是一种突破性的数据中心存储系统产品,为适应云计算时代而生。麓柏科技公司预想的目标客户,包括美国脸谱公司(facebook)等国际互联网巨头。

“我们的最终产品涉及集成电路领域,是一种存储设备。这需要看得懂的人才会投资。”周文有幸将企业设立在北京,在北京中关村地区,不乏有对集成电路等前沿技术保持敏锐意识,怀揣数据存储系统、芯片等高端装备国产化的群体。最终,清华大学信息技术研究院院长李军、华山资本创始合伙人余军、台湾GUC公司中国区总监Robert等成为了周文的天使投资人。

而对旷视科技有限公司联合创始人唐文斌来说,天使投资更是其创业的“伯乐”。出生于1987年的唐文斌曾是清华大学计算机系的“学霸”,他从小就在电脑编程上显露天赋,曾获得全国信息学奥林匹克联赛一等奖、全国信息学奥林匹克竞赛金奖等多个重要奖项。在清华,唐文斌多年担任全国信息学奥林匹克竞赛的总教练。

“最初我们并没想到创业,只是想将人脸识别这样的计算机视觉、图形学技术应用到游戏中。”出于这一简单的目的,唐文斌和几位同学共同开发了一款体感游戏。而这款游戏的巨大成功,也让他的团队被天使投资人所注意。2011年底,当唐文斌还是研究生时,他的团队就获得了联想之星数百万元的天使投资,走向创业之路。

创新创业的重要推手

创业投资是指通过向创业企业提供股权资本,并为其提供管理和经营服务,期望在企业发展到相对成熟后,通过股权转让收取高额中长期收益的投资行为。

据了解,按投资阶段和投资金额进行划分,创业投资可分成天使投资和风险投资(VC)两种。天使投资主要投向种子期和初创期,VC投资金额一般在500万元以上,主要投资初创期和成长期。创业投资活动对创新创业及创造就业有积极的促进作用。

美国近几十年来的每一次经济转型和升级,每一次创新、创业的活跃与发展,都有着创业投资,特别是天使投资的贡献。随着我国资本市场发展和政策措施不断完善,近年来创业投资发展迅速,已经成为创新创业的重要推动力量。

目前,北京地区活跃的创业投资机构超过600家,居全国首位。联想控股旗下的联想之星,就是北京的重要投资机构。2010年至今,联想之星共投资了60多家企业,总投资规模达3亿元人民币。

“我们致力于促进科学技术成果实现产业化。”联想之星创业投资有限公司投资经理林田介绍,移动互联网、先进制造、生物医疗是联想之星投资的三大方向。

唐文斌的公司致力于将计算机视觉、图形学技术应用到移动游戏,创造全新的移动体感游戏体验,这样的世界前沿技术应用是联想之星选择投资的标准之一。“要对技术和行业发展的大趋势作出正确的判断。选对项目,占投资成功因素的80%以上。”林田表示。

在天使投资的带动下,唐文斌后续获得了创新工场A轮数百万美元的投资,周文也获得马力创投和清控科创共数千万元的A轮融资,开始向产品化迈进。

政府引导不可或缺

来自北京市科委的统计显示,2014年上半年,北京地区600多家活跃的投资机构,共募集总金额143.48亿元,占全国的34.5%。上半年北京地区共发生202起投资,同比增长44.3%,涉及投资金额143.8亿元,同比增长206.7%。

除了联想之星外,北京地区投资比较活跃的机构还有红杉中国、经纬中国、IDG等,投资领域主要集中在互联网、移动互联网、生物技术、医疗健康等行业。

北京地区的创新创业投资热潮,与政府部门的引导作用密不可分。据介绍,北京市各级政府部门设立的创业投资引导基金,对创业投资起到了积极的促进作用。

资料显示,截至目前,北京市市区两级政府共成立11支引导基金,资金规模超过80亿元。如“北京市中小企业创业投资引导基金”“中关村创业投资引导基金”“中关村天使投资引导基金”“海淀区创业投资引导基金”等,对引导社会化投资机构参与创新创业起到了催化作用。

此外,北京市科委等部门为促进“资本为智力打工”,还与社会资本共同成立针对具体领域的产业发展基金。如“航天科工军民融合科技成果转化创业投资基金”“崇德生物创投基金”“北京市文化创意产业创投引导基金”等,有力牵引着社会资本服务科技创新和成果转化,推动产业发展模式创新。

“北京投资机构和投资资金都很多,这造成了在选择投资机构时有些无所适从。”周文希望政府部门和有关机构能够帮助初创企业进行筛选,以节约融资成本,缩短融资时间。

据悉,北京市科委也将协同有关部门,进一步完善北京地区投资行业相关法律法规,充分发挥行业协会的自律功能,减少投资过程中的法律风险,促进创业投资的规范发展。