

# 干细胞产品缘何难跨上市“门槛”

■本报记者 彭科峰

干细胞治疗正在迎来新的高峰期。日前,解放军307医院宣布,经过16个月的术后观察,由全军造血干细胞研究所所长、该院造血干细胞移植科主任陈虎领衔的团队,率先开展的世界首例胎盘造血干细胞联合脐带造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血获得成功。

2013年12月30日,河北迁安一位9岁女童患再生障碍性贫血入院治疗。2014年3月14日,在征得患者父母同意后,307医院从女童新出生的妹妹胎盘中提取造血干细胞联合脐带造血干细胞进行移植治疗,患儿康复出院。

近年来,干细胞用于临床治疗已经颇见成效。但与科研领域的如火如荼相比,市面上却鲜见干细胞产品问世,中国干细胞的产业化之路仍然处在探索阶段,看似前途充满曙光,但依然阻力重重。

审批复杂、国外类似产品缺乏、效果难明……在干细胞产品大规模上市的路上,依然存在重重阻碍需要克服。

## 国外相关产品未成规模

2001年4月18日,刚刚出生的婴儿季依忱的脐血被存放在天津脐血干细胞库-196℃的液氮中,标志着我国第一家自体存储者的脐血干细胞库开始运行。此后,中国干细胞产业大幕拉开,与干细胞治疗相关的公司一度成为股市热捧的对象。

在长达10余年的时间里,围绕干细胞,国内外逐渐形成了上、中、下游的产业链。其中,上游主要是干细胞的采集及存储业务,中游是干细胞技术研发,下游是干细胞移植及治疗。

将近15年后,干细胞的上、中游已经具备一定规模。新生儿的脐带血存储业务在各大医院被广泛介绍,日渐得到认可。但对下游的产品而言,目前国内还鲜有成型产品问世,国际上干细胞药品已经有一些获准上市,前景也并不太乐观。

在首届全国组织修复与再生医学大会上,军事医学科学院全军干细胞与再生医学重点实验室主任裴雪涛向记者介绍,在美国,位于哥伦比亚的奥西里斯诊疗公司(Osiris)是世界上比较知名的干细胞产品研发公司。2010年,美国食品药品监督管理局(FDA)以孤儿药的方式核准 Osiris 公司研发的干细胞疗法药物 Prochymal 用于 I 型糖尿病的治疗。2012年,加拿大卫生部通过了 Prochymal 产品的上市批准,用于治疗儿童移植体抗宿主病(GVHD),“但同时给出的附加条件是,上市后仍需进一步实验”。而 Prochymal 也成为世界首个获批上市的人造干细胞药物。

此后,Osiris 公司在探索 Prochymal 用于治疗克隆氏症、糖尿病和心脏病等其他病症时,屡屡受挫。

2013年,该公司以100万美元转让给澳大利亚的一家子公司,停止了所有单纯使用间充质干细胞(MSC)的临床研发,专注于组织工程产品。

在韩国,2011年7月,韩国政府准许由FCB-Pharmicell 公司开发的干细胞治疗药物



图片来源:tupian.huodong.com

Hearticellgram-AMI 投放市场销售。Hearticellgram-AMI, 成为世界上第一个治疗心肌梗死的干细胞药物。

“但2012年,有专家发文指出,该药物的相关临床试验结果未通过同行评审期刊发表。2013年11月,该药物的第二期、第三期临床试验结果发布,显示失败。”裴雪涛指出,近年来,国外上市的干细胞产品不但数量少,而且一般只能用于一些罕见病,且未能显示足够的治疗效果。

那么,国内的干细胞技术研发是否过关?临床研究情况如何呢?法国国家技术科学院院士、国家干细胞工程技术研究中心主任韩志朝指出,需要注意的是,干细胞有很多种。不同的干细胞研发的情况不同,因此不能一概而论。

中科院院士吴祖泽介绍说,近年来,国家的支持力度明显加大,干细胞研究成为许多研究机构 and 高等院校的热门领域,无论是在成体干细胞还是在诱导多能干细胞研究方面,均表现不俗。

韩志朝认为,在干细胞技术的研发,我国在某些领域已经处于领先。比如间充质干细胞研究方面我们就已经处于比较领先的位置。但是目前国家审批制度的原因,并没有相应产品问世。

也就是说,因为干细胞种类太多,所以具体的研发技术如何,还得具体分析。但国内在间充质细胞研发方面处于领先。

## 国内产品审批制度未明

干细胞的临床应用效果如何?

韩志朝向《中国科学报》记者介绍,目前从人体骨髓、外周血和脐血中获得的干细胞已广泛应用于移植中,骨髓干细胞移植在临床上治疗恶性血液病和遗传性疾病已开展几十年,外周血和脐带血干细胞移植也有10多年的历史,实用效果

干细胞的相关法规和指南,行使干细胞药物的审批权。

在日本,干细胞治疗实行双轨制管理,即按照药品和医疗技术进行管理。具体来说,就是既接纳把干细胞当成一个药品类进行申报(严格按照药品申报,包括其临床前研究),也可以把它当成一个类似于美国的先进治疗技术启动临床试验,当然,二者的临床前研究都同样需要规范完备。从创新技术的层面进入临床,也可以看成是一个先期的预实验方式,如果安全有效,可以回头来按照药品方式和渠道进行申报,两个途径都可进入到临床试验的双轨制。“国外一些措施值得中国政府借鉴。”裴雪涛说。

无论如何,干细胞产品及产业化,被公认为未来前景光明的行业。根据 Visiongain 提供的市场调研数据,2011年干细胞疗法的市场份额达27亿美元,市场主要由骨髓干细胞移植(BMT)构成。同时,干细胞银行和配套产品的市场份额达26亿美元。预计到2016年,市场份额将达88亿美元,且2011~2016年的年复合增长率为10.6%。面对巨大的市场,中国的干细胞产业不可能止步。

“以干细胞治疗为核心的再生医学,将成为继药物治疗、手术治疗后的另一种疾病治疗途径,从而将成为新医学革命的核心。”——科技部发布的《干细胞国家重大科学研究计划“十二五”专项规划》,无疑显示政府对干细胞治疗有着清醒的认识。

## 需加强协同创新

今年3月30日,卫计委与CFDA联合发布《关于征求干细胞临床研究管理办法(试行)》,明确了干细胞技术可开展临床研究。这也给国内干细胞产品的上市带来了曙光。该《管理办法》的核心是强调临床试验基地认证制和临床试验项目报备制。临床试验基地是干细胞临床研究的实施主体和第一责任人。

5月14日,国务院发布《关于取消非行政许可审批事项的决定》,取消了包括原来由国家卫生计生委负责的造血干细胞移植、基因芯片诊断、免疫细胞治疗等“三类医疗技术临床应用准入”非行政许可审批。这对干细胞产品的研究来说,也是一个好消息。

裴雪涛认为,目前我国干细胞研究、应用与产业化,存在临床起步早,试验进展慢;细胞种类多,应用种类少;应用单位多,临床试验少;自行应用多,登记注册少;介入企业多,做大做强企业少;产业部均衡,产业链未形成等诸多特点。因此,未来应当加大投入和整合力度,加强协同创新,加快出台政策规范,加紧形成特色优势,加速布局产业链。

“未来的关键是要制定干细胞技术的标准,促进这一产业的发展。政府部门应当多听取干细胞科研人员、医疗从业者、干细胞研发企业的意见,不能一叶蔽目。干细胞治疗是新生事物,应该在不断探索中前进,一边开展一边完善。”韩志朝说。

## 简讯

### 2015 国际生物经济大会在天津举行

本报讯 以“聚焦生物经济、共谋创新创业”为主题的“2015 国际生物经济大会”7月23日在天津召开。大会就生物产业的政策、技术、融资等话题展开交流。

全国政协副主席、科技部部长万钢在会上指出,在生物技术的支撑下,生物经济正成为中国经济增长点之一。生物产业产值近年来保持20%以上的增长率,2014年达到3.16万亿元,占GDP的比重由30年前的1.28%上升到2014年的4.63%。

万钢表示,近年来,中国政府对生物技术的研发投入持续增加,年均增长率达28%,取得了一批标志性科技成果,如在世界上首次解析葡萄糖转运蛋白晶体结构,治疗T细胞淋巴瘤新药西达本胺成为中国第一个从机理到临床试验全过程自主完成的原创性化学药,全球首个人工角膜“艾欣瞳”投产等。

据悉,该大会由科技部与天津市人民政府会同联合国教科文组织、经济合作与发展组织与欧洲联盟共同举办。(李惠钰)

### 加拿大批准解淀粉芽孢杆菌作为食品酶来源

本报讯 据加拿大卫生部消息,不久前其发布通知,批准解淀粉芽孢杆菌作为食品酶(淀粉酶、葡聚糖酶、半纤维素酶、戊聚糖酶和蛋白酶)的来源。

目前加拿大已批准解淀粉芽孢杆菌作为淀粉酶的来源用于婴幼儿谷物食品。经过评估,加拿大卫生部认为将解淀粉芽孢杆菌作为食品酶的来源无安全隐患。该法规自发布之日起生效。(李木子)

### 麦秸替代木材符合绿色建材发展方向

本报讯 德国多特蒙德大学赵焕录博士在日前举行的“第十七届中国(广州)国际建筑装饰博览会”上介绍,麦秸秆具有承载和输送养分的功能,其细胞结构和纤维特性与木材相近,并且具有纤维强度高的特性,因而可以代替木材作为板材制造的原材料。

我国是一个农业大国,但如何处理每年麦收后留在田地里的麦秸秆却成为一个长期困扰农业和环保部门的“老大难”问题,特别是麦秸秆被焚烧后,会造成严重的空气污染。麦秸秆本身具有纤维强度高的特性,人类对麦秸秆替代木材的技术研究已有30多年。

赵焕录提出,收购麦秸秆既可增加农民收入,又可减少麦秸焚烧排放的有害气体,符合绿色建材发展方向。(李惠钰)

## 前沿拾趣



图片来源:www.xg99.cn

## 3D打印瓶盖 “喝前摇一摇”

未来消费者将不用以闻气味的方法来检测牛奶是否变质,使用3D打印的瓶盖就可监测瓶内液体的新鲜程度。

近日,加利福尼亚大学伯克利分校和台湾某知名大学的研究人员发明了一种“智能瓶盖”,这种瓶盖使用了3D打印的电子部件,瓶盖的电路和无线传感器可以在瓶内液体与瓶盖接触的时候检测出牛奶或果汁等食物是否变质。

另外,这种瓶盖还可以检测出瓶内液体是否有细菌,并通过无线电实时传输检测结果。这意味着消费者能够在购买前使用手机应用程序来检查食物的新鲜程度。工程师们还为此种技术找到了其他用途,它还可以用于监测外部装置的压力和药物浓度。(李木子)

## 远望台

# 进入基因行业的“门票”有多贵

■罗奇斌

## 从“设备”入门

工欲善其事,必先利其器。如果说商场如战场,对于武器装备的较劲,必定是两军交战前冷战的开始。在基因行业,这个“器”便是“设备”。

基因行业的设备历来深得业内人士热捧。每年生物行业重大年会,各大生物科技公司都会以展出自家最新潮的设备为荣。

美国投资界对于设备的关注,更是不断升温。2014年在生物行业VC投资金额同比增加29%,同年在美国就有110家生物科技企业上市,相比以基因测序服务为主的公司,最早受到资本关注的往往是以设备研发驱动的企业。

2005年成立的研发纳米孔测序仪的牛津纳米孔公司(Oxford Nanopore),到2014年中就已经获得7轮融资共计1.45亿英镑,约15.2亿元人民币。而这家公司的员工才不到200人。目前,牛津纳米孔公司的设备产品还处于种子用户使用阶段,到真正大规模推广还有待时日。

可见从“设备”入门的难度相对较大,首先周期很长,Oxford Nanopore 十年前就成立了,至今产品还没有上市大规模推广。其次,研发成本极高,一台测序仪动辄上百万美金,从高售价就能够反映出高投入的研发。除了热门的测序仪设备以外,从样品的制备到文库的建立,也会有一系列的仪器设备成为各大生物企业争夺的“蛋糕”,但是基因行业主流的“设备门”,归根到底还是测序仪。

毋庸置疑,2015年会是纳米孔测序仪进入应用市场的一年,“设备门”难度虽大,门票虽贵,但是进入“门”以后的道路是平坦和宽敞的。

## 从“工具”入门

最近美国《麻省理工科技评论》(MIT

Technology Review)杂志发布了2015年度十大突破技术,DNA 互联网技术光荣上榜。

从基因行业的趋势上看,大数据和互联网会是一个重大的突破口。其中,DNA 数据会占据大数据的绝大部分,成为未来基因大数据的重要组成部分。目前,已经有超过20万人完成了全基因组测序,每测一次全基因组的原始DNA数据加上分析过程形成的数据就超过1T,将来如果进入“测一遍读万遍”的时代,数据肯定会不断增加。

数据的增加会面临两个问题:数据的冗余度及共享问题。冗余度问题可通过生物信息学家的共同努力,制定出标准化的存储格式和分析标准,再大范围地进行数据库的构建来解决。

但是,数据的共享面临的困难不是技术问题,而是社会问题。未来的精准医疗需要大数据的共享才能实现数据挖掘下的精准。从目前基因行业发展来看,大部分科学家还没有准备好共享数据。一方面,是因为科学家对于分享遗传数据持有保守的怀疑态度,另一方面,将基因组数据放在互联网上会出现涉密问题。

这样造成了从“工具门”进入的企业,往往切入的业务只是单纯地提供基因组分析平台和软件工具。除了生物信息企业提供数据分析工具以外,原有的基因行业巨头也开始分兵进入这一领域。“工具门”的出现是行业分工和专业化趋势的结果,和DNA 互联网的结合必定是一个新兴的领域。这个市场非常庞大,任何一家公司都不能简单垄断这个领域,用户需求不断地增多和多元化,也会出现一种平台式的模式。笔者希望,这个市场会百花齐放,能够不断生产“发动机”来提供“动力”,推动基因行业的发展。

## 从“服务”入门

最近,《福布斯》列出了中国领先世界其

他国家的八大创新行业,其中,将DNA 测序这一成就归功于中国生物科技公司华大基因,这一振奋人心的成就让各大媒体竞相报道。

需要纠正的是,DNA 测序和DNA 测序服务是两个不同概念。DNA 测序包含的范围很广,从DNA 测序技术到DNA 测序服务,中间涉及不同产业链环节。而DNA 测序服务,往往指的是购买了DNA 测序仪的服务商为终端用户(大部分是科研用户)提供测序服务。

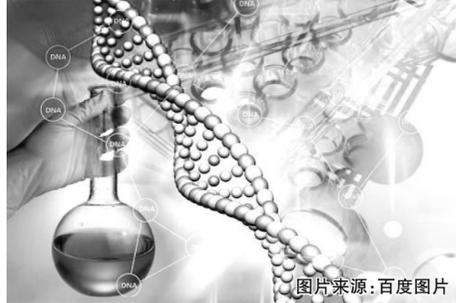
华大基因在2010年贷款购买Illumina公司的128台HiSeq 2000测序仪,从而一举成为世界上最大的DNA 测序服务提供商。从这个意义上理解,可以将华大基因列为促进DNA 测序产业发展的最大贡献企业。

但是毫无疑问,华大基因是很出色的DNA 测序服务商。作为成功的测序服务提供商,必须具备强大的市场和渠道能力。往往从“服务门”进入基因行业的企业,要么在政府资源上具有一定优势,要么就是在渠道和客户资源方面有一定的积累。大部分准备进入“服务门”的团队,或多或少有科研的背景。

## 从“检测”入门

3月2日,卫计委联合财政部正式发布了《关于做好血站核酸检测工作的通知》。《通知》指出,各地要将核酸检测工作纳入当地政府绩效考核内容,对于到2015年底未能完成核酸检测全覆盖任务的省份,卫计委将予以通报批评,并视情追究有关单位负责人的相关责任。

这样在国家层面上对检测行业的支持仅是冰山一角。2015年后,在临床检测这一领域上出现了比较乐观的转机,更多的企业看



图片来源:百度图片

到了这个市场的商业潜力,也让更多巨头和初创公司蠢蠢欲动地向“检测门”进军。

基因行业的“检测门”,通常指的是基因检测,作为看似小而美的基因检测产品,这其中蕴含的商机一点都不小。从技术难度看,“检测门”是四个“门”里最小的。但是这个“门”种类繁多,最后会集中一处,即大数据。大数据的背后是分析和解读的能力,这是“检测门”路上遇到的第一个“能力”。笔者预测,2015年会有更多的公司从此“门”进入,既有基因行业的巨头和初创公司,也有从其他行业转型过来的企业。众多基因检测公司的出现必定会造成消费者市场的选择问题,也希望国家政策真的能够善意地引导消费者市场朝着良性竞争的方向发展。

“四门”围墙之外,是资本的蠢蠢欲动。围墙之内的基因行业这座城有多大,没有人能够给出一个满意答复,因为进入的人都需要建设自己的地盘。除了这四“门”以外,还有众多的“小门”和被撬开的“洞”,也是进入的途径,只是进入以后的道路不会是那么顺利,最终也会在某个地方需要进入主道,从而和其他竞争者针锋相对。

(作者系基因大数据解读专家,奇云诺德创始人)