

# 仅13人受试 未公开试验数据 日干细胞疗法上市引争议

■本报见习记者 程唯珈

脊髓损伤是一种后果极为严重的创伤，也是临床上常见的严重疾病。其治疗一直是医学难题，传统的治疗手段虽然能够在一定程度上减轻症状，但未能从神经功能方面取得根本改变。

近日，日本开发了一款治疗脊髓损伤的间充质干细胞疗法，并推广上市。然而，看似神奇的疗效背后，却遭到了国际专家的强烈反对。相关科研人员认为，日本此举为时过早，甚至应阻断该产品的销售。这究竟是什么呢？

## 干细胞疗法快速通行

据《自然》报道称，这种干细胞疗法名为Stemirac，由日本大阪制药公司Nipro和札幌医科大学合作开发。

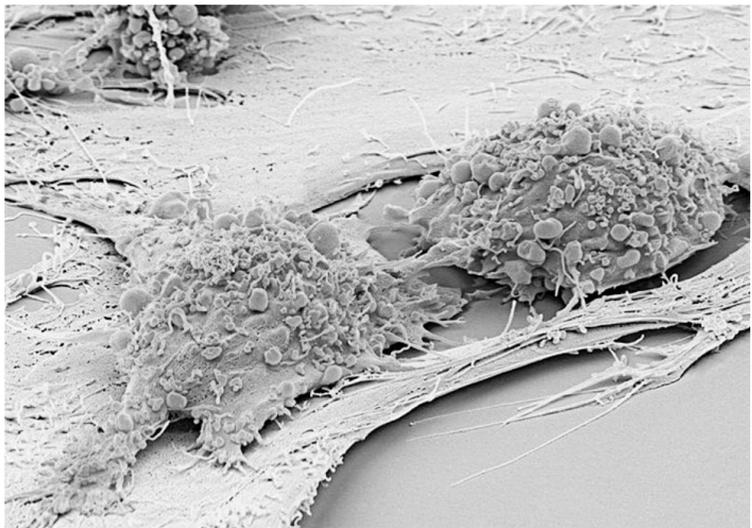
科研人员从40天内发生脊髓损伤的患者骨髓中抽取了间充质干细胞，并且在体外进行细胞增殖，生成了大约5000万至2亿个细胞。然后使用静脉注射的方法将间充质干细胞回输到患者体内。

神奇的一幕出现了！在13位患者的临床试验中，其中12名病情都有所改善，在美国脊髓损伤协会的“损伤程度”认证上至少提高了一个等级。更有一位瘫痪患者恢复了脚的移动能力。

该治疗的发明者之一、札幌医科大学神经外科医生Osamu Hommour认为，干细胞可能通过一系列机制修复脊髓损伤，包括减少炎症和保护现有神经元。他介绍说，一些注入的干细胞发育成神经元，可以代替损伤中受损的神经元。他们已经在动物研究中证明了这些机制。

“我认为这是非常安全的，最重要的一点是，它的效果是显著和确定的。”Hommour说。

基于上述结果，日本批准了该产品上市。虽然许多国家要求在治疗上市之前需要对数百名患者进行严格的临床试验，但是日本拥有快速跟踪再生药物开发的计划，可批准仅显示疗效的疗法。不过，在未来7年里，该团队需要收集参与者的数据，并证明其有效性。



日本正采取不明智的手段将未证实疗效的干细胞商业化。图片来源:Steve Gschmeissner/SPL

## 疗效验证疑点重重

然而，这样的做法却未得到国际同行的认可。干细胞科学和脊髓损伤相关领域专家纷纷表示，这种静脉注射疗法的批准是基于一项小规模、设计糟糕的临床试验，验证其有效的证据严重不足。

首先，针对间充质干细胞是否拥有转化为神经元的功能就存在激烈的争论。

“间充质干细胞无法直接转化为神经元，基本是在脊髓损伤的部位构建出适宜的环境，通过分泌生长因子等促进神经细胞生长。”中科院生物化学与细胞生物学研究所研究员邹卫国如是说。

美国加利福尼亚大学洛杉矶分校神经学家Bruce Dobkin认为，间充质干细胞可以呈现神经元的某些特征，比如表达一些相同的蛋

白质，但是作为神经元发挥作用的可能性极小，输入血液还有造成肺部血栓的风险。

中科院遗传与发育生物学研究所研究员戴建武从事再生医学研究已有近20年时间。他告诉《中国科学报》，通过静脉注射的方式输入间充质干细胞，很难进入脊髓组织，更无法转化为神经细胞进行修复。此次研究从机理上就难以实现。

其次，显示疗效的临床试验仅基于13名参与者，没有对照组和尚未公开试验数据的做法更是加重了疑团。

戴建武怀疑，此次实验产生的疗效与间充质干细胞并无直接关系。“该实验选取的是40天内发生脊髓损伤的患者，我们将其定义为急性—亚急性脊髓损伤病人。脊髓损伤后存在休克期等因素，组织呈现瘫痪状态，尚处在自发恢复期，无法准确判定损伤程度。过了急性休

期，如果不是完全性损伤，组织会自发恢复。”

佛罗里达州迈阿密大学神经外科医生James Guest表示，双盲研究是评估治疗效果的黄金标准，然而由于特殊法规保护，日本跳过了这一步，这更加剧了疗效的不确定性。

面对如此急速的上市，加州大学旧金山分校干细胞研究员Arnold Kriegstein表达了担忧。一旦将治疗药物出售给患者，该团队将更难收集有效的证据，因为支付治疗费用会增加患者对其效果的心理安慰。“从道义上讲，向患者收取未经证实、有风险的治疗费用是不合理的。”他说。

## 上市应用任重道远

1月30日，《自然》发表题为“日本应阻止干细胞销售”的新闻，再度指责日本机构的草率行为：“不受控制的试验的模糊结果将使这种疗法无限期地继续使用。对那些愿意尝试这种疗法的患者和其他正在真正严格试验的公司都是不公平的。”

“国际上对干细胞治疗脊髓损伤的临床研究大约有38例，但均未拿到产品注册证。若想将干细胞作为药品投入使用，不但临床试验周期漫长，更需要成百上千的病人进行验证。”戴建武认为，日本研究人员仅基于13名患者的试验就快速将产品上市，该行为太不稳妥。

目前，我国的干细胞疗法研究进展显著。戴建武介绍了团队最新提出的全横断脊髓损伤再生修复机制，可实现重建神经突触联系以及内源性或移植神经细胞在损伤区形成神经桥接重新沟通脊髓两个断端的神经连接。

“我们用胶原蛋白纤维做成支架后，把间充质干细胞或自体骨髓细胞放入受损部位，通过让其分泌生长因子帮助神经的修复和调节局部的炎症反应。实验选取的大多是完全性损伤的患者，证明具有较好的疗效，不过还需进一步临床验证。”戴建武说。

专家建议，日本应阻断或者至少暂缓该产品的出售，并引进一种更好和更透明的制度，尽可能通过对照试验产生可靠的临床疗效数据，同时鼓励国际医学研究界在可行的情况下在科学出版物上对其广泛评价。

# 科学七日

## 事件

### 澳大利亚河流管理“存在疏忽”

对澳大利亚陷入困境的墨累—达令盆地河流系统管理进行的独立调查发布了一份严厉的报告，指责相关机构要对管理不善和玩忽职守负责。去年年底，墨累河的终点——南澳大利亚州成立了一个皇家委员会，以评审管理水资源如何在该国最大盆地分配的全国性立法以及政策。在日前发布的报告中，上述委员会成员、在悉尼从事律师工作的Bret Walker写道，“是政治而非科学”决定了可从河流系统中抽取多少水用于农业等用途。他还表示，墨累—达令盆地管理局（澳大利亚政府于2007年成立的管理该盆地水资源的法定机构）非常神秘。南澳大利亚州州长Steven Marshall表示，该州政府将考虑报告提出的建议。墨累—达令盆地管理局则发布声明，否认有不当或者违法行为。

## 资助

### 研究经费审计

英国新一轮学术研究审计的规则已经发布。该举措每7年进行一次，帮助高校资助机构决定如何分配20亿英镑研究经费。该评估被称为“研究卓越框架”(REF)，旨在评审各高校的研究质量。管理REF的机构——“研究英格兰”日前发布的指导文件显示，2021年审计的最重要变化之一是各机构必须在评估中将所有研究人员包括进来。在2014年的审计中，高校管理者可以选择提交哪些科学家。批评者认为，这会使其操控流程，从而获得最高得分。

## 政策

### 非洲药物审批

刚果民主共和国当局日前批准了首个针对昏睡症的口服药，从而为在非洲其他地方授权使用该药物奠定了基础。昏睡症又被称为非洲锥虫病，会引发精神错乱和睡眠模式的严重紊乱。如果不治疗，该疾病通常是致命性的。2017年，世界卫生组织(WHO)记录了近1500例撒哈拉以南非洲特有的昏睡病。此前需要14或者56次静脉注射的疗法相比，口服药“非昔硝唑”更容易被接受，尤其在贫困和动荡地区。欧洲药品管理局在2018年11月推荐使用“非昔硝唑”。该药物由位于瑞士日内瓦的被忽视疾病药物项目和制药商赛诺菲研制。WHO希望在2020年消除昏睡症。

## 津贴增加

印度政府近日宣布，将增加有资格获得研究奖学金的博士生津贴，涨幅达到25%。约有6万名研究生将在最初的两年每月获得3.1万



澳大利亚达令河下游的低水位正在当地社区引发各种问题。图片来源:Jenny Evans/Getty

卢比(合435美元)奖学金，随后每月获得3.5万卢比。目前的奖学金数额为2.8万卢比。不过，该消息遭到学生们的嘲笑。他们一直力图将奖学金增加80%。自2018年10月起，学生定期举行抗议活动，其中有2000多名学生参与了绝食抗议。他们表示，现有的津贴过低并且发放不及时，导致生活入不敷出。

## 外国招聘

美国能源部(DOE)禁止包括实验室人员在内的雇员和承包商参与被该机构视为敏感的由外国政府资助的人才招聘项目。在日前发布的一份备忘录中，DOE表示，这项政策旨在阻止技术和知识产权在未经授权的情况下向外国政府转移。

## 设施

### ITER 领导层

国际核聚变试验 ITER 总干事 Bernard Bigot 获得连任。Bigot 的第二个5年任期将从2020年开始。一份由ITER委员会日前发布的声明对Bigot的工作表示强烈支持。ITER耗资220亿美元在法国南部建设的托卡马克反应堆(用于证明核聚变在能源生产中合理性的磁装置)面临严重延迟。不过，自Bigot首次担任

## 搜寻中微子

位于日本飞弹山脉附近的超级神冈中微子探测器在长达8个月的维护性关闭后日前重新开始收集数据。维护工作需要排干探测器水箱内的5万吨超纯净水，并将组成水箱的钢锭之间的6公里长接缝重新密封。在接缝处，小的渗漏在探测器20多年的运行中日益严重。这个由日本和美国主导的项目旨在测量来自太阳和其他恒星的中微子，并且监控超纯净水以寻找从未被观测到的质子衰变。它还将利用粒子加速器产生的中微子束继续开展试验。

## 出版

### 出版商谈判

美国加州大学图书馆系统再次延长了同出版商爱思唯尔就新许可协议进行磋商的时间。双方此前未能就开放获取出版费用包括进该系统10家图书馆订阅开支的协议达成一致。该图书馆联盟同爱思唯尔签订的现有协议已在去年12月31日到期。谈判被延长到1月

今年1月，研究生在印度班加罗尔参加绝食抗议。他们要求增加奖学金津贴。图片来源:Manjunath Kiran/AFP/Getty



## 科学线人

全球科技政策新闻与解析

# 欧洲科学家 遭遇爱思唯尔“收费墙”



瑞典国家图书馆和爱思唯尔未能就访问协议达成一致。图片来源:iStock Ed/Getty

这段时间，德国德累斯顿理工大学心理学家Philipp Kanske“很生气”，因为他不得不花相当多的时间与不同图书馆接洽，甚至直接跟作者邮件联系，以获取需要的文章。但一些文章仍是不可能得到的。“这确实让我很生气。”他说。

这一切源于德国科研机构与出版商爱思唯尔的订阅谈判僵局。近日，爱思唯尔称，德国研究机构与爱思唯尔协商新协议的同时，该公司的订阅量减少。而一些参与谈判的德国图书馆表示，其在订阅的情况下节省了大笔费用，同时仍然能够提供学者所需的文章。

达成协议的一个主要障碍是，各机构希望将付费期刊的订阅价格与图书馆和研究者为开放获取文章支付的成本结合起来。

一些国家的国家图书馆联盟此前曾与其他主要出版商签订过类似协议，即阅读和出版合同。1月中旬，德国DEAL项目结束了与学术出版商威利长达两年的谈判僵局。DEAL项目正试图创建一个集体认购协议，以取代每家机构此前与出版商达成的交易协议。

但与爱思唯尔的谈判似乎更令人担忧。之前该出版商与德国、匈牙利和瑞典的谈判破裂，与挪威和美国加州大学图书馆系统的谈判也被延期。与此同时，德国、匈牙利和瑞典的数千名科学家不得不对由此产生的不便。

但总的来说，Kanske支持正在进行的谈判，因为他希望科学期刊能够朝着完全开放获取的方向发展。因此，他准备在一段时间内承受没有订阅协议的后果。但他希望能“快一点”达成促进开放科学的协议，因为无法获得其他实验室的研究成果是“不必要的障碍”。

(唐一尘)

# 法国拟实施 首个国家研究战略



法国总理Edouard Philippe宣布实施首个科研战略计划。图片来源:Xavier Pierre/CNRS

法国正准备首次实施一项国家多年研究计划，这一举措受到该国主要研究机构的欢迎。法国总理Edouard Philippe近日公布了该计划的细节——尽管目前尚未最终确定，但政府表示，将确保研究资金、促进年轻科学家的招聘，并帮助法国在竞争日益激烈的全球研究领域脱颖而出。

Philippe在近日举行的法国国家研究中心(CNRS)80周年庆典上表示，这个战略将减少官僚主义的阻碍，并给科学家更多资源，使他们能更好地规划未来，以及腾出更多时间做研究。

包括CNRS在内的法国14个公共研究机构的负责人在一份联合声明中热烈欢迎这一举措。他们表示，在国际科研竞争尤其是来自亚洲的竞争从未如此激烈的情况下，这是一个确保法国仍然是一个科学大国的机会。

法国科学家长期以来一直抱怨研究预算随着政治管理的变化而波动，这正是该战略拟解决的首要问题。

去年7月，一个法国议会情况调查团支持了实施国家研究计划的构想。科学家、研究负责人和议会成员目前正在就战略方案提供咨询意见。该方案将以国防战略为模型，工作组将着眼于资金、人力资源，以改善年轻科学家的科学职业前景，以及促进公私部门之间的科研联系。

该计划还将被引入法律，并将在2021年前通过。法国研究部部长的一名顾问在2月1日的新闻发布会上说，它的细节仍然是完全灵活的，但是将覆盖至少3年，并且可能与欧盟下一个主要的研究资助计划(2021-2027年地平线欧洲计划)同时进行。

“我期待看到细节，尤其是预算的规模和招募年轻科学家的政策，但我比较乐观。”巴黎笛卡尔大学校长Frederic Dardel说。他补充说，这个长期计划应该在2022年总统大选之前就位，这将有助于稳定研究政策和资金。

(鲁亦)

## 趋势观察

位于华盛顿的智库——布鲁金斯学会日前发布的一项分析显示，对于本世纪的未来来说，气候变化的大部分经济负担将落到共和党阵营的身上。研究人员将预计全球变暖带来的经济影响和最新的美国投票模式进行了比较，其中，经济影响包括死亡人数和农业产量的变化，以及诸如极端天气和海平面上升导致的沿海地区损失。他们发现，支持共和党的西南和东南部大片地区可能经历10%~28%的经济损失。相比之下，支持民主党的北部各州可能经历较小影响，甚至从一些气候变化带来的影响中受益，比如农业产量增加。最新分析共同作者、加州大学圣地亚哥分校政治学家David Victor表示，面临最大风险的那些州是反对抑制温室气体排放举措的重要“障碍”。

(宗华)