

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.06.001

· 专家论坛 ·

## 中国细胞治疗行业发展现状与前景

孙耀, 张斌, 陈虎(解放军第307医院造血干细胞移植科 全军造血干细胞研究所造血干细胞治疗及转化研究北京市重点实验室, 北京 100071)

**[摘要]** 细胞治疗涉及包括肿瘤在内的多种疾病的干细胞治疗和免疫细胞治疗。随着生命科学和医学的进步以及人们对健康需求的不断提高, 细胞治疗成为重要的前沿探索领域, 其创新性理论、技术和临床研究结果不断涌现, 为细胞治疗产业化发展奠定了良好基础。国外已有部分细胞治疗产品获得监管部门的批准。我国细胞治疗行业目前处在一个良好的发展机遇期, 如何建立完善的监管、指导体制与规则, 更好地激发科研与转化活力, 为患者创造更多福祉, 有序推进本行业发展, 是值得深入思考的问题。本文从干细胞治疗、以抗原嵌合受体修饰T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法为代表的免疫细胞治疗的研究现状以及我国细胞治疗行业监管等角度进行阐述, 并对我国细胞治疗行业提出若干建议, 供业内同行参考。

**[关键词]** 干细胞治疗; 免疫细胞治疗; 行业监管; 现状; 前景

**[中图分类号]** R730.5; R392.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)06-0549-06

## Development status and prospects of cell therapy industry in China

SUN Yao, ZHANG Bin, CHEN Hu(Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, The 307th Hospital of the People's Liberation Army, The Research Institute of Hematopoietic Stem Cell of the People's Liberation Army, Beijing Key Laboratory of Stem Cell Therapy and Transformation Research, Beijing 100071, China)

**[Abstract]** Cell therapy includes stem cell therapy and immunotherapy for multiple diseases including cancer. With the progress in life science and medicine as well as people's increasing demands for health, cell therapy has become an important frontier research field. Constantly emerged innovative theories, technologies and clinical outcomes of cell therapy have laid a solid foundation for the development of cell therapy industrialization. Now some cell therapy products have already been approved by the regulatory authorities abroad; and in China, cell therapy is in a period of great opportunities. Therefore, how to optimize the supervision and guiding system and provisions, to better stimulate the vitality of research and transformation, to create more benefits for patients and to promote the development of the industry in an orderly manner have become an issues that worth deep consideration. In this paper, we discussed the current progress on stem cell therapy and immunotherapy represented by chimeric antigen receptor T-Cell (CAR-T) in both domestic and overseas, and the industry supervision of cell therapy in China; in addition, we also put forward some suggestions for the development of cell therapy in China for the reference of peers in this field.

**[Key words]** stem cell therapy; immuno cell therapy; industry supervision; current situation; prospects

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(6): 549-554. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.06.001]



**陈虎** 博士、教授、主任医师、博士生导师。现任解放军第307医院全军造血干细胞研究所所长、军队建设的国家临床重点专科主任、中华骨髓库专家委员会副主任委员、中华医学会北京市分会血液学专业委员会副主任委员、中华血液学会青年委员会副主任委员、中国免疫学会移植免疫学会常委和肿瘤生物治疗学会常委、中华放射与防护学会第八届委员会常委、中国医药生物技术协会再生医学专业委员会委员、中国医师协会血液医师分会常委、全军血液专业委员会副主任委员和器官移植学专业委员会常委, 国家核医学应急急救中心技

术后援部专家。担任《中国肿瘤生物治疗杂志》副主编和多个国内外期刊的编委。获批发明专利2项, 2016年获何梁何利奖, 2014年获国家科技进步一等奖(第一完成人), 获军队科技进步一等奖1项、二等奖3项。

**[基金项目]** 北京市科学技术委员会年度创新基地培育与发展专项(No. Z171100002217069)。Project supported by the Innovation Base Cultivation and Development Program from Science and Technology Commission of Beijing (No. Z171100002217069)

**[作者简介]** 孙耀(1991-), 男, 博士生, 主要从事血液肿瘤与免疫细胞治疗的研究, E-mail: suny320@126.com

**[通信作者]** 陈虎(CHEN Hu, corresponding author), E-mail: chen-hu217@aliyun.com



**张斌** 博士、教授、主任医师、硕士生导师。现任解放军第307医院全军造血干细胞研究所副所长,造血干细胞移植科副主任,细胞与基因治疗中心主任。长期从事肿瘤疫苗、肿瘤细胞免疫治疗与间充质干细胞生物学特性及临床转化应用研究。学术任职包括中国研究型医院学会生物治疗专业委员会副主任委员兼

秘书长和转化医学委员会常委、中国医师协会培训专家、多个SCI期刊审稿人及多种中外文期刊编委。承担“十二五”计划、863计划、军队临床高新技术重大项目、自然科学基金及首都临床特色应用研究等多项课题,获国家科学技术进步一等奖1项,发明专利2项。以第一或通信作者发表论文70余篇,SCI期刊收录32篇。E-mail:zb307ctc@163.com

随着生命科学与医学的飞速发展,细胞治疗在肿瘤、炎症、组织再生、抗衰老等多个领域取得了重大进展,尤其是在肿瘤防治、病毒感染治疗、免疫调节、器官退行性损伤修复、辐射损伤修复等医学难题上取得了多项突破,其具体机制也得到进一步阐释,为人类健康及疾病治疗作出重大贡献。随着近年来细胞治疗研究不断广泛并深入,其转化研究及产业化也如雨后春笋般崛起;加上其自身有别于传统药物,传统的药物评价体系很难真正有效评估此类疗法的安全性和有效性,而缺乏适宜的评价为其管理和指导也带来了需要深入思考和探索的诸多问题,并提出更高的要求。本文从干细胞治疗、以CAR-T为代表的免疫细胞治疗的现状以及我国细胞治疗行业监管等三方面进行阐述,并提出若干行业监管建议。

## 1 干细胞治疗

干细胞治疗主要包括利用胚胎干细胞或诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)细胞治疗和成体干细胞治疗两大类。胚胎干细胞的临床应用受到伦理限制,而iPSC的临床应用受安全性(致癌风险)、临床疗效及成本等限制,目前主要以成体干细胞治疗为主<sup>[1]</sup>。

目前,全球干细胞研究是一大热点。截止2018年5月8日,Clinicaltrials.gov查询结果显示,全球间充质干细胞的临床研究共836项,其中中国257项位于全球之首,美国163项,欧盟160项;iPSC的临床研究全球共72项,美国41项,欧盟19项,而中国仅2项;胚胎干细胞的临床研究全球49项,美国13项,中国12项,欧盟11项。截至目前,全球已有13种干细胞治疗药物获批上市(表1),而我国干细胞临床研

究进展较快(表2)。以上众多领域的专家学者们都在进一步研究干细胞治疗的有效性及其安全性,并积极推进多中心临床试验开展,进一步明确其疗效。在间充质干细胞与胚胎干细胞的临床研究中,我国均在数量上遥遥领先;目前,全球仅10项CRISPR基因编辑改造人体细胞的临床试验中,9项来自中国,而在美国仅1项研究获批进入临床试验阶段<sup>[2]</sup>。中国干细胞治疗的飞速发展,对行业监管提出了更高的要求,以规范行业的建设发展并释放创新活力。

## 2 以CAR-T为代表的肿瘤免疫细胞治疗

在肿瘤免疫细胞治疗方面,CAR-T在B细胞肿瘤治疗上取得突破性疗效。截止2018年5月8日,全球CAR-T临床试验550项,其中美国212项、中国171项、欧洲89项;正在进行的全球379项,其中美国144项、中国149项、欧洲49项。临床试验中,以治疗血液肿瘤居多,大多数采用2代CAR-T进行治疗。在前期CD19-CAR-T治疗的临床试验中,接受治疗的243名患者(199名成人,44名儿童)中,ORR超过60%,仅20%患者无应答;并且在成人与儿童患者中,临床结果是相似的。CD19-CAR-T治疗B细胞肿瘤中,对不同类型疾病反应不一,对ALL效果最好,NHL次之,CLL疗效最差<sup>[11]</sup>。PARK等<sup>[12]</sup>发现CD19-CAR-T治疗前处于形态学缓解与微小残留病(minimal residual disease, MRD)患者经过治疗后18个月的随访,患者的生存期明显延长。可见,通过化疗降低肿瘤负荷,能提高CD19-CAR-T疗效。因此,低水平的肿瘤负荷似乎提高了CAR-T治疗的耐受性,至少在治疗ALL的试验中是这样的。

目前美国FDA已批准2项CAR-T药物上市,均为CD19-CAR-T。2017年8月30日FDA批准全球第一个CAR-T药物,诺华公司的Kymriah(tisagenlecleucel),适应证为儿童和年轻成人ALL患者;10月18日,FDA批准Kite制药公司Yescarta (axicabtagene ciloleucel, KTE-C19)用于治疗对其他疗法无响应或者接受过至少2种治疗方案后复发的特定类型成人大B细胞淋巴瘤患者,包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、转化型滤泡性淋巴瘤(TFL)、原发纵隔B细胞淋巴瘤(PMBCL),这也是首款针对非霍奇金淋巴瘤(NHL)的CAR-T疗法。2018年5月,美国FDA将Kymriah适应证扩大至用于治疗复发或难治性大B细胞淋巴瘤的成人患者(之前接受过2次或2次以上系统治疗),包括弥漫大B细胞淋巴瘤、继发于滤泡淋巴瘤(FL)的DLBCL及高级别B细胞淋巴瘤患者。

表1 国际已经获批的干细胞治疗药物

获批时间	国家	商品名	公司	来源	适应证
2009.10	比利时	ChondroCelect	Tigennix	自体软骨细胞	膝关节软骨缺损
2009.12	美国	Prochymal	Osiris	异体骨髓	I型糖尿病
2010.07	澳大利亚	MPC	Mesoblast	自体间质前体细胞	骨修复
2011.07	韩国	Hearticellgram-AMI	FCB-Pharmicell	自体骨髓MSC	急性心肌梗死
2011.11	美国	Hemacord	New York Blood Center	脐带血造血祖细胞	造血系统、免疫系统疾病 需行造血干细胞移植
2012.01	韩国	Cuepistem	Anrerogen	自体脂肪来源MSC	复杂性克隆病并发肛瘘
2012.01	韩国	Cartistem	Medi-post	脐带血来源MSC	退行性关节炎、膝关节软 骨损伤
2012.05	加拿大	Prochymal	Osiris	异体骨髓	儿童急性重症GVHD
2012.07	美国	MultiStem	Athersys	骨髓等来源多能 成体祖细胞	赫尔勒综合征
2015.02	欧盟	Holoclar	Chiesi Farmaceutici	自体角膜上皮	中重度角膜缘干细胞缺陷 症(LSCD)
2015.09	日本	Temcell	Mesoblast	异体骨髓	GVHD
2016.05	印度	Stempeucel	Stempeutics Research	异体骨髓	Burger病引起的严重性下 肢缺血
2016.12	美国	Maci	Vericel	自体膝盖软骨细胞	膝关节软骨损伤

表2 中国干细胞治疗临床研究进展

研究单位	研究领域	临床进展	发表时间	文献
南京大学第一附属医院	心脏疾病	已经证实自体骨髓MSC能显著改善急性心肌梗死患者的左心室功能;已完成MSC心梗注射液的I期临床试验(SFDA药品评审中心受理号:X0408234)	2004	[3]
解放军总医院附属第一医院	汗腺再生	首次证实输注自体骨髓来源MSC能再生功能性汗腺结构	2009	[4]
解放军第302医院	肝脏疾病	异体脐带MSC治疗组肝功能改善明显,12周内MELD评分降低,而且长期(80周)生存率提高到约70%(对照组为40%)	2011	[5]
中山大学第三附属医院	肝脏疾病	长期随访结果表明,自体骨髓MSC移植对由慢性乙肝病毒引起肝衰竭患者是安全的;短期内有一定的有效性,但长期结果没有得以显著改善;对于存在肝硬化的患者,自体骨髓MSC移植能够相对降低发生肝细胞癌的风险和死亡率	2008	[6]
解放军第307医院	血液病	率先在国际上开展了骨髓MSC应用的临床随机对照试验,并证实骨髓MSC与异基因造血干细胞共移植能显著降低GVHD的发生率	2008	[6]
	银屑病	脐带来源MSC治疗寻常型银屑病2例报道	2016	[7]
中国医学科学院血液学研究所	糖尿病	证实移植自体G-CSF动员的外周血单个核细胞能改善糖尿病患者的严重肢体缺血	2005	[8]
复旦大学附属华山医院	神经系统	报道利用神经干细胞治疗脑外伤患者的试验结果	2006	[9]
解放军福州总医院	肾移植	证实患者输注自体MSC与抗IL-2受体抗体诱导治疗相比,能降低急性排斥率和机会性感染风险,并且移植后1年输注MSC的患者保持有较好的肾功能	2012	[10]

2017年ASCO会议上,国内外团队<sup>[13-14]</sup>均报道了靶向B细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)的CAR-T治疗多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的良好疗效,尽管入组标准有所不同。国外团队治疗18例患者,89% ORR,其中CAR-T总剂量

$>5 \times 10^7$ 个细胞组达到100% ORR;国内团队报道的19例患者也达到100% ORR。2017年11月16日Celgene公司和Bluebird bio公司宣布,靶向BCMA-CAR-T治疗MM的CAR-T疗法(bb2121)获得了FDA颁发的突破性疗法认定(BTD)以及欧洲药品管理局(european

drug administration, EMA) 颁发的 PRIME 资格。CAR-T 疗法在治疗 B 细胞肿瘤中已率先取得突破, BCMA-CAR-T 也在 MM 治疗中取得了良好疗效, 有望成为下一个获批上市的 CAR-T。

与血液肿瘤相比, 实体瘤由于肿瘤微环境的抑制作用, CAR-T 治疗面临更多的挑战。越来越多的研究关注于 CAR 结构设计, 主要包括对 CAR-T 的特异性、有效性、可控性、通用性的研究与改进, 并且相当一部分已经进入临床试验阶段<sup>[15]</sup>。此外, 还有对基因转染方式的改进。SADELAIN 等<sup>[16]</sup>通过 CRISPR/Cas9 联合 AAV 将 TCR $\alpha$  链(T cell receptor alpha constant, TRAC) 基因切割并特定地插入 CAR 序列中该位点, 使 CAR 的表达更加稳定且增强肿瘤杀伤能力。SMITH 等<sup>[17]</sup>设计的纳米颗粒, 能够在体内快速编辑 T 细胞成为 CAR-T, 在 24~48 h 开始发挥作用, 实现体内基因编辑。相信随着这些新技术的临床转化为解决临床问题带来新途径。

国内 CAR-T 临床研究随着行业监管指导原则的细化与完善, 也将逐渐落地生根。按照新的指导原则, 自 2017 年底起, 截至 2018 年 5 月初, 获国家食品药品监督管理局药品评审中心(CDE) 受理的一共有 8 家公司、14 项 CAR-T 产品。其中 11 项靶向 CD19 靶点、2 项靶向 BCMA、1 项靶向 GPC-3 治疗。

### 3 加强我国细胞治疗行业的监管

我国细胞治疗行业监管政策的制定需要借鉴国外的先进监管理念与模式。国际上对细胞治疗的监督管理主要存在 3 种模式: (1) 美国和欧盟在管理上将免疫细胞治疗作为人体细胞及组织产品或体细胞治疗产品的一种, 纳入药品监管体系; 并且美国采用了分层管理模式, 由各自药品管理部门 FDA 和 EMA 负责监管。(2) 澳大利亚是将干细胞和基因修饰的细胞纳入生物制品管理, 对医疗机构针对个体开展的细胞治疗排除在外, 而由药品管理部门 TGA 监管。(3) 日本将免疫细胞治疗实行双轨制管理, 以产品上市为目的的细胞治疗产品由药品管理部门管理, 只在医疗机构开展的免疫细胞治疗由卫生行政部门管理, 两者分别由药品管理部门 PMDA 及卫生行政部门厚生劳动省分别监管。

目前, 我国细胞治疗行业是由国家卫生健康委员会和国家市场监督管理总局双重管理, 即由原卫生和计划生育委员会和国家食品药品监督管理局共同管理。国家细胞治疗行业监管现状仍迫切需要完善, 以适应国内外发展与激烈竞争。虽然政府对我国细胞治疗发展明确支持, 但主要问题还是缺乏明确的管理模式及指导原则。因此, 需要结合国际

主流监管模式与我国行业自身特点, 制定符合中国细胞治疗发展的行业规范及要求。早在 1993 年, 原卫生部药政管理局出台《人体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点》, 开始对人体细胞治疗临床研究进行管理。1994 年 4 月, 出台《人基因治疗申报临床试验指导原则》; 2003 年, 国家药品监督管理局发布了《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》, 明确了质量评价指标。2009 年 3 月, 卫生部制定印发《医疗技术临床应用管理办法》, 规定国家建立医疗技术临床应用准入和管理制度, 对医疗技术实行分类、分级管理; 2009 年 5 月发布《首批允许临床应用的第三类医疗技术目录》, 规定“自体免疫细胞(T 细胞、NK 细胞) 治疗技术”按第三类技术管理; 第三类医疗技术是涉及重大伦理问题、高风险、安全与有效性尚需进一步验证和需用稀缺资源的医疗技术。后来发布的《生物产业发展规划》(国发[2012]65 号) 将细胞治疗、基因治疗列为重要发展和重点支持产业。2015 年 6 月, 颁布关于印发《干细胞临床研究管理办法(试行)》的通知。2015 年 7 月 2 日, 国家卫计委发出通知, 取消第三类医疗技术临床应用准入审批。2009 年发布的《首批允许临床应用的第三类医疗技术目录》同时废止。2016 年 5 月 4 日, 随着“魏则西事件”的发酵, 国家卫生计生委紧急全面叫停细胞免疫治疗的临床应用。

截至目前, 根据《干细胞临床研究管理办法(试行)》(国卫科教发(2015)48 号), 原国家卫生计生委和食品药品监管总局已组织对申报干细胞临床研究机构备案材料进行复核, 先后两批共 102 家机构符合干细胞临床研究的要求已进行备案。根据要求, 军委后勤保障部卫生局研究审核, 也确定了军内 12 所医院为首批备案的军队医院干细胞临床研究机构。该举意味着干细胞领域的临床研究进一步规范化, “未熟先热”的行业现状成为过去。

近年来, 由于细胞治疗在我国的迅猛发展, 迫切需要形成更加有序、规范、成熟的产业链, 为了贯彻基础研究、临床研究以及产业化要求, 故各地方主管部门及行业协会出台相关政策及规定也愈加频繁。2015 年 2 月, 深圳市市场监督管理局出台《人类间充质干细胞库建设与管理规范》; 2016 年 10 月, 中国医药生物技术协会《免疫细胞制剂制备质量管理自律规范》; 另外深圳市出台了《细胞制备中心建设及管理规范》, 上海市也出台了《临床细胞治疗技术平台设置基本要求》。

此外, 有关细胞治疗的具体管理细则与标准也越来越细化。2016 年末, 卫计委发布第一个征求意见稿, 确定 CAR-T 治疗产品将以药物开发进行监管;

2017年5月22日,科技部官网发布了《关于对国家重点研发计划干细胞及转化研究等6个重点专项2018年度项目申报指南征求意见的通知》;2017年6月6日,国家科技部和卫计委等六部委又联合印发《“十三五”卫生与健康科技创新专项规划》。2017年12月22日,卫计委发布《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》,为我国细胞治疗产品研发与生产提供了更加规范、可控的标准,也意味着未来细胞治疗产品都将按照新药进行严格监管和审批。

#### 4 对我国细胞治疗行业建设的几点建议

目前,我国干细胞治疗和肿瘤免疫细胞治疗的临床研究,从数量上来看均处于国际领先水平,并处于蓬勃发展之势。为了完善行业规范,保持创新活力,以下是对细胞治疗行业发展的几点建议:(1)当前干细胞及CAR-T治疗临床研究,中国从数量上均全球领先,发展势头喜人,但不可盲目乐观。毕竟较欧美等发达国家,我国细胞治疗起步较晚、基础较弱,虽然以量取胜,但研究质量参差不齐。细胞治疗研究尤其是临床研究,应当有更加沉稳的心态与长远的眼光,注重质量,逐步实现由量到质的转型,让研究经得起疗效考验和时间检验。(2)目前国内细胞治疗产业链从知识产权、技术储备到试剂与仪器,对外依赖性较大,尚缺乏自主创新、自主研发的能力。这不仅限制细胞治疗研究的进一步突破,也使其产业化、规模化的自主性及成本控制方面受限。创新的核心是人才,注重人才培养,建立完善的人才梯度,才能在自主创新、技术储备上取得进一步突破,实现我国细胞治疗的腾飞。(3)虽然目前国内尚无产品面市,随着细胞治疗的具体管理细则与标准不断出台与完善,已确定细胞治疗产品未来将按照新药管理与审批。笔者认为,细胞治疗行业的未来管理,可按细胞制品危险层次将干细胞和免疫细胞分层管理,即根据已知或可能在受者体内导致毒副反应的危险程度将细胞产品分为低危组和高危组。高危组需要更严格的监管、更充分的临床前及临床安全性证据,以及设置更高的准入标准。(4)细胞制品管理虽不同于传统药物,但不可能完全脱离原有管理体系及方法。细胞疗法作为新的治疗手段,不可能一蹴而就,必然要求在发展中不断完善,在美国也面临同样问题<sup>[18]</sup>。转化前研究是行业发展的核心与源泉,需要大力支持;监管、市场、产业三者之间是相互促进,需要不断磨合、完善。以传统管理体系及其经验为基础,结合细胞制品特点与现阶段行业发展需求,制定合理的产业发展规划与指导原则,并不断完善、提高及加强,有利于建立一定规模的产业

链,并且完善整个产业链,最终服务于临床。

#### 5 结 语

我国细胞治疗行业的监管政策,自1993年至今,前后经历了“宽松”与“叫停”两个阶段,如今是否即将重启,迎来细胞治疗的下一个春天?值得期待。禁止不是目的,合理规范的发展才是切实的道路;借鉴国际细胞治疗行业发展和管理的指导原则与经验,并在此基础上结合我国实际国情,才是我国细胞治疗行业腾飞之路。“为患者服务”是始终不变的宗旨与追求,而“患者的需求”则永远是前进与努力的方向。希望在有关政府监管部门的牵头及该领域专家的努力下,不断出台、完善及发展细胞治疗行业指导原则及标准,引导与规范中国细胞治疗行业更加蓬勃健康地发展,尽快填补细胞治疗领域的空白,为患者带来更多的获益。

#### [参 考 文 献]

- [1] TAPIA N, SCHÖLER H R. Molecular obstacles to clinical translation of iPSCs[J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(3): 298-309. DOI: 10.1016/j.stem.2016.06.017.
- [2] NORMILE D. China sprints ahead in CRISPR therapy race[J]. *Science*, 2017, 358(6359): 20-21. DOI:10.1126/science.358.6359.20.
- [3] CHEN S L, FANG W W, YE F, et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94(1): 92-95. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.03.034.
- [4] SHENG Z, FU X, CAI S, et al. Regeneration of functional sweat gland-like structures by transplanted differentiated bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Wound Repair Regen*, 2009, 17(3): 427-435. DOI:10.1111/j.1524-475X.2009.00474.x.
- [5] PENG L, XIE D Y, LIN B L, et al. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: short-term and long-term outcomes[J]. *Hepatology*, 2011, 54(3): 820-828. DOI:10.1002/hep.24434.
- [6] NING H, YANG F, JIANG M, et al. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study [J]. *Leukemia*, 2008, 22(3): 593-599. DOI:10.1038/sj.leu.2405090.
- [7] CHEN H, NIU J W, NING H M, et al. Treatment of psoriasis with mesenchymal stem Cells[J]. *Am J Med*, 2016, 129(3): 13-14. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.11.001.
- [8] HUANG P, LI S, HAN M, et al. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(9): 2155-2160. DOI:10.2337/diacare.28.9.2155.
- [9] ZHU J, ZHOU L, XING W F. Tracking neural stem cells in patients with brain trauma[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(22): 2376-2378. DOI:10.1056/NEJMc055304.

- [10] TAN J, WU W, XU X, et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2012, 307(11): 1169-1177. DOI: 10.1001/jama.2012.316.
- [11] HARTMANN J, SCHÜBLER-LENZ M, BONDANZA A, et al. Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(9): 1183-1197. DOI:10.15252/emmm.201607485.
- [12] PARK J H, RIVERE I, WANG X, et al. Abstract CT078: Impact of disease burden and transplant on long-term survival after CD19 CAR therapy in adults with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia[J/OL]. *Cancer Res*, 2017, 77 (13 Suppl):CT078-CT078[2018-05-05]. [http://cancerres.aacrjournals.org/content/77/13\\_Supplement/CT078](http://cancerres.aacrjournals.org/content/77/13_Supplement/CT078). DOI: 10.1158/1538-7445.AM2017-ct078.
- [13] BERDEJA J G, LIN Y, RAJE N, et al. Clinical remissions and limited toxicity in a first-in-human multicenter study of bb2121, a novel anti-BCMA CAR T cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Eur J Cancer*, 69(1): S5-S9 · DOI: 10.1016/S0959-8049(16)32614-4.
- [14] FAN X U, ZHAO W H, LIU J, et al. Durable remissions with BCMA specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in patients with refractory/relapsed multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (18\_suppl): LBA3001-LBA3001. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.18\_suppl.LBA3001.
- [15] SADELAIN M, RIVIÈRE I, RIDDELL S. Therapeutic T cell engineering[J]. *Nature*, 2017, 545(7655): 423-431. DOI: 10.1038/nature22395.
- [16] EYQUEM J, MANSILLA-SOTO J, GIAVRIDIS T, et al. Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection[J]. *Nature*, 2017, 543(7643): 113-117. DOI: 10.1038/nature21405.
- [17] SMITH T T, STEPHAN S B, MOFFETT H F, et al. In situ programming of leukaemia-specific T cells using synthetic DNA nanocarriers[J]. *Nat Nanotechnol*, 2017, 12(8): 813-820. DOI: 10.1038/nano.2017.57.
- [18] CHARO R A, SIPP D. Rejuvenating regenerative medicine regulation[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(6): 504-505. DOI: 10.1056/NEJMp1715736.

[收稿日期] 2018-04-01

[修回日期] 2018-05-08

[本文编辑] 韩丹, 王映红