

间充质干细胞的体内生物分布及其成药性研究进展

魏梦如, 党玥, 濮子衿, 顾焯, 张慧毓, 单云龙, 刘嘉莉, 王广基, 周芳*

中国药科大学 药物代谢动力学重点实验室, 江苏 南京 210009

摘要: 间充质干细胞(MSCs)是一类来源于中胚层的多能干细胞,具有多向分化潜能、促进干细胞植入、造血支持、免疫调控及自我复制的生物学特性,是干细胞家族重要成员。由于其免疫调节、血管再生、组织修复等作用, MSCs已逐渐成为多项治疗领域的研究热点之一,并在自身免疫性疾病、组织损伤以及各种替代治疗领域成为一种非常有潜力、有前景的治疗药物。当机体组织损伤或发生炎性细胞浸润时,外源性给予的MSCs进入机体后可归巢至病变部位,并与体内的多种细胞发生相互作用,恢复机体正常生理功能、维持机体微环境稳态,修复病变组织器官。通过综述MSCs进入体内后的分布、归巢特性及相关影响因素、体内外检测方法及其作为药物开发的成药性研究进展,为干细胞从医疗技术转化为药物提供指导。

关键词: 间充质干细胞; 生物分布; 归巢; 成药性转化; 多能干细胞

中图分类号: R979.9 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)07-1587-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.07.024

Pharmacokinetics and druggability evaluation of mesenchymal stem cells

WEI Mengru, DANG Yue, PU Zijin, GU Ye, ZHANG Huiyu, SHAN Yunlong, LIU Jiali, WANG Guangji, ZHOU Fang

Key Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Mesenchymal stem cells (MSCs) is a kind of multipotent stem cells derived from mesoderm. MSCs has the biological characteristics of multi-directional differentiation potential, promoting stem cell implantation, hematopoietic support, immune adjustment and self-replication as an important member of stem cells. Due to its effects on immune regulation, blood vessel regeneration, tissue repair, it has gradually become one of the research hotspots in therapeutic fields and has become a very potential and promising therapeutic drug in the field of autoimmune diseases, tissue injury and various alternative therapies. When the body or tissue is injured or inflammatory cell infiltration occurs, exogenous MSCs can home to the diseased site after entering the body and interact with a variety of cells in body, restore biological functions of body, maintain microenvironment homeostasis and repair the diseased tissues and organs. This review provides guidance for the transformation of stem cells from medical technology to drugs by exploring the distribution, homing characteristics and related influencing factors after MSCs entering the body, *in vitro* and *in vivo* detection methods and druggability research progress.

Key words: mesenchymal stem cells; biodistribution; homing; druggability; multipotent stem cells

间充质干细胞(MSCs)广泛存在于骨髓、脐带、脐带血和胎盘等组织,其形态类似于成纤维细胞,具备多向分化潜能,可分化为软骨细胞、成骨细胞和脂肪细胞等^[1]。此外,它还可分泌大量细胞因子、生长因子,发挥免疫调节和组织修复等多重作用。自1995年首次实现MSCs的分离与移植, MSCs的

临床应用已发展近30年,快速成为临床研究数量最多的细胞药物之一。据Clinical trials (<https://clinicaltrials.gov>)数据库统计,截至2022年12月,全球已有1495项关于MSCs的临床研究注册登记,广泛涉及呼吸系统疾病、骨关节疾病、生殖系统疾病、肝病、眼科疾病、代谢性疾病、自身免疫性疾病等多

收稿日期: 2023-03-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82073928);南京市生命健康科技专项(202110006)

第一作者: 魏梦如(1998—),女,硕士研究生,研究方向为药动学。E-mail: weimengru@yeah.net

*通信作者: 周芳,女,博士,研究员,博士生导师,研究方向为药动学。E-mail: zfl113@163.com

种适应证。

在我国,干细胞治疗产品的监管实行“双轨制”:一是由国家卫生健康委员会负责的备案制,只适用于由医疗机构研发、制备并在本医疗机构内开展的干细胞治疗临床研究和转化应用;二是由药监部门负责的注册制,由企业主导研发的细胞治疗产品应当按照药品管理有关规定向国家药品监管部门申报注册上市。截至2022年12月,国家药品监督管理局药品审评中心合计默许的42项临床试验涉及20项适应证。MSCs从医疗技术转化为药物具有挑战性,必须符合药品“安全、有效、质量可控”三大属性。不同于现有药物比较成熟的成药性评价体系, MSCs由于其动态变化性、作用复杂性、体内监测难等特点导致其药效可预测性低,作用机制不明确。因此,在MSCs的成药性研究中亟需解决生产质量控制难、体外效价指标与临床疗效相关性差、药动学数据无法解释药效作用机制等问题^[2]。

与传统的小分子/大分子治疗药物不同,细胞药物的特征是“活”,其在体内的命运如归巢、分布及存续时间是影响其有效性和安全性的最重要因素^[3]。本文就MSCs的生物分布、归巢特性及成药性评价进行了综述,以期对MSCs的成药研究提供依据。

1 MSCs药动学与药效的相关性

研究表明, MSCs主要通过与其机体细胞直接接触或旁分泌信号转导来促进损伤修复,维持组织环境稳态。外源注射MSCs后,它们可受疾病微环境影响,归巢到损伤部位,通过分泌信号因子来发挥作用^[4]。目前, MSCs在体内运动的动态过程及其与药效的相关性尚不清晰。通过细胞药物动力学研究阐明MSCs进入体内的生物分布过程、影响因素及规律,将有助于研发提升MSCs靶向性及疗效的策略,进而提高其临床治疗效果,为成药提供保障。

1.1 MSCs的体内生物分布

细胞药物不存在传统意义上的吸收过程,但不同的给药方式使MSCs在体内的过程不同。目前, MSCs的给药方式分为系统给药和局部给药。静脉注射具有操作简单、创伤小、临床转化性强等优点,是临床上首选给药方式,但易产生其他组织特别是肺的非特异性捕获^[5]。悬浮状态下MSCs的平均大小(14~20 μm)大于肺毛细血管的大小(8~15 μm),全身给药

后大部分滞留在肺部。为了减少MSCs在体内的肺捕获,可通过联用血管扩张剂,更好地将MSCs递送到靶器官。在生理状态下,实验动物静脉给予MSCs后, MSCs首先在肺中大量分布,随后向肝、脾等器官迁移,直至在体内消除。但当实验动物处于病理状态时,体内微环境发生改变, MSCs的分布会受到影响,生物分布不同于正常状态。小鼠心肌梗死时心肌处于炎性、坏死、缺氧状态,静脉给予MSCs后, MSCs首先在肝和肺较多,随后肝、肺中的MSCs逐渐靶向受损部位,表现出归巢现象^[6]。

考虑到疾病特征及靶器官的血流动力学等因素,对于有些适应证选择局部给药方式以获得较好的药效。为了探究MSCs治疗结肠炎的最佳给药方式,研究人员比较了腹腔、静脉和肛门注射3种给药方式,结果显示,尽管不同给药方式均可一定程度缓解结肠炎,但腹腔给药使MSCs更容易聚集到受损部位,它与巨噬细胞和淋巴细胞相互作用,并分泌抑炎因子肿瘤坏死因子刺激基因-6(TSG-6),增加小鼠存活率^[7]。因此,腹腔给药为治疗结肠炎效果最佳的方式。与iv高剂量MSCs后大部分被滞留于肺部不同,小剂量ip给药可使MSCs直接靶向肠壁治疗结肠炎^[8]。此外,在急性脑卒中大鼠模型中动脉注入MSCs,使其定植脑损伤部位能力增强^[9]。在关节炎的治疗中,关节腔内给药可长期维持MSCs浓度,从而提高生物利用度、延长作用时间、提高靶向定位^[10]。因此,给药途径选择需要在充分的临床前研究基础上,并结合临床操作的可行性进行探索。

此外, MSCs的给药剂量也需要大量的临床前和临床探索。一般认为药效与剂量呈正比,尽管静脉给予MSCs高、中、低3个剂量治疗心肌损伤时发现药效与剂量呈正比,而经心内膜注射高、中、低3个剂量的MSCs治疗慢性心肌梗死时发现,仅有低剂量组发挥作用^[11]。由此表明剂量和疗效也与给药方式、疾病状态等因素有关,还需基于临床转化考虑,针对不同的疾病,选择既能维持MSCs药效,还能保证安全性的给药方式。这需要在充分的临床前研究基础上进行探索研究,从而保障临床成药转化的成功率。

1.2 MSCs在体内的归巢

“归巢”最早是指循环在血液中的淋巴细胞迁移到最初发育成熟的淋巴结部位,此后,人们发现MSCs会在目标组织中被捕获,跨越血管内皮定向

趋化至损伤部位, MSCs这一过程称为“归巢”。归巢是MSCs作为活细胞药物在体内生物分布的重要特征,也是影响药效的关键因素。

MSCs归巢分为滚动、活化、黏附和跨血管迁移这4个过程,这些过程的顺利进行是其到达病变组织发挥药效的前提保证。尽管MSCs的归巢机制尚不清晰,但其表面表达一些趋化因子、生长因子等受体,这些受体与相应配体相结合,共同趋化MSCs至靶器官。因此,阐明这些受体分子在MSCs归巢过程中的作用及机制,为提高MSCs在临床应用中的有效性奠定基础。

1.2.1 趋化因子介导MSCs归巢 炎症状态下,内皮细胞被激活,分泌趋化因子,与MSCs表面趋化因子受体相结合,促进MSCs在归巢过程中的黏附和迁移^[12]。表1列举了已上市的MSCs产品及已发现

的相关趋化归巢机制。目前已明确报道的MSCs归巢相关趋化因子及其受体包括基质细胞衍生因子-1/C-X-C趋化因子受体-4(CXCL12/CXCR4)、趋化因子配体20/C-C趋化因子受体-6(CCL20/CCR6)、趋化因子配体25/C-C趋化因子受体-9(CCL25/CCR9)等。相较于其他趋化因子, CXCL12研究最广泛,且CXCL12/CXCR4可调节MSCs移植和归巢,是MSCs向损伤部位迁移的一个关键通路^[13]。研究表明,肝组织损伤后释放CXCL12, MSCs表面表达大量CXCL12趋化因子受体,趋向迁移至炎症部位发挥疗效;在大鼠缺血性脑损伤模型中,静脉注射骨髓来源的MSCs,发现MSCs通过CXCL12/CXCR4轴迁移至大脑缺血性病变部位以修复损伤;将人脐带血来源的MSCs静脉注射于卵巢早衰大鼠体内,发现CXCL12/CXCR4轴介导MSCs向卵巢定向迁移^[14]。

表1 已上市的MSCs药物及介导其归巢的趋化因子
Table 1 Mesenchymal stem cell drugs and chemokines mediating homing on market

适应证	已上市MSCs药物(国家或地区)	来源	趋化因子	给药方式
骨损伤	Osteocel(美国)	异体脂肪	CXCL12	生物支架
移植物抗宿主病	Prochymal(美国)、Temcell(日本)	异体骨髓	CCL5、CXCL9、CCL2、CCL8	静脉滴注
心肌梗死	Cellgram(韩国)	自体骨髓	CXCL12、CCL21、CXCL16	局部冠状动脉注射
退行性关节炎	Cartistem(韩国)	异体脐带血	CCL2、CXCL12	腔内注射
克罗恩病	Cupistem(韩国)、Alofisel(欧盟、日本)	自体/异体脂肪	CX3CL1、CXCL16	瘻管腔内给药
骨髓损伤	Stemirac(日本)	自体骨髓	CCL3	静脉注射
硬化症	NeuroNata(韩国)	自体骨髓	暂无	腰椎穿刺
阿尔茨海默病	AstroStem(日本)	自体脂肪	暂无	静脉注射

临床试验表明, MSCs迁移到特定受损组织的效率与疾病严重程度、体内微环境、细胞状态和生产制备时培养条件等相关。重度系统性红斑狼疮患者肾脏分泌的CXCL13含量显著高于轻度系统性红斑狼疮患者,且肾损伤严重^[15]。慢性阻塞性肺疾病加重后CXCL8分泌增加,死亡率上升^[16]。重度先兆子痫血清瘦素、脂联素水平升高,同时趋化因子的水平上调。当细胞在体外培养过程中代数过大、发生衰老时, MSCs趋化因子表达量下调,分化和迁移能力减弱^[17]。外部刺激会诱导MSCs特定基因的表达上调使其趋化作用增强,如缺氧、氧化应激、炎症、基因修饰等^[18]。气管内给药后,预刺激的MSCs在肺组织中存续时间超过21 d,增强了MSCs在呼吸系统免疫治疗和组织损伤中的应用价值。将MSCs分为常氧和缺氧培养组,通过划痕和CCK-8实验确定短期缺氧预处理可促进MSCs的增殖和迁移;

经环氧酶-2(COX-2)联合转化生长因子-β(TGF-β)预处理后, MSCs在病理环境中增殖能力、活性、表面趋化因子表达增强,展现出更好的疗效^[19]。从炎症状态下MSCs调节自身免疫疾病相关蛋白质组分析中发现, MSCs对炎症反应具有高度敏感性,可以通过适当调节自身调控因子的基因和蛋白对炎症信号做出反应^[20]。降低CXCR4的表达会使到达受损组织的MSCs数量减少,但CXCR4过表达的MSCs,在急性肺损伤小鼠模型中展示出更强的迁移能力^[21]。

1.2.2 MSCs穿过血管内皮 MSCs透过血管壁进入组织前,会在血管内皮表面滚动黏附,并沿着血管内皮细胞迁移, MSCs表达细胞黏附分子与细胞外黏附分子配体结合并相互作用,使得MSCs随血流到受损组织后发生驻留。目前所报道黏附分子主要有整合素、选择素等。机体发生炎症反应时,

炎症组织释放可溶性介质激活内皮细胞表面的E-选择素。采用岩藻糖转移酶VI及其糖供体糖基化MSCs后,发现E-选择素的表达增加,并促进MSCs归巢。但体外实验发现用E-选择素的中和剂处理人脐静脉内皮细胞(HUVECs)并不能完全抑制MSCs与内皮细胞结合,这说明MSCs上还表达其他选择素的受体。由此发现约50% MSCs上表达白细胞配体 α -4(VLA-4),它与血管细胞黏附分子(VCAM)相互作用构成VLA-4/VCAM轴。研究发现MSCs经心脏给药时以VLA-4/VCAM依赖的方式黏附内皮细胞,而当使用VLA-4和VCAM抑制剂时,MSCs与内皮细胞黏附作用被抑制。这些研究表明黏附分子在MSCs归巢过程中起着不可或缺的作用^[22]。

1.2.3 MSCs进入受损基质 MSCs穿过血管内皮迁移至损伤部位是MSCs归巢过程中的关键步骤,在此过程中需要基质降解蛋白酶(MMP)使细胞能够穿透细胞外基质的屏障、提高血管通透性,使得驻留在血管内皮上的MSCs跨越内皮细胞进入组织。研究表明,MSCs表达MMP-2,它可降解胶原酶IV,参与细胞外渗过程。抑制MMP-2的表达将导致MSCs跨内皮迁移能力减弱,外源给予MMP-1重组蛋白可加速MSCs的迁移和成骨分化能力^[23]。对心肌梗死大鼠iv磷酸鞘氨醇预处理过的MSCs,发现MSCs归巢和植入大鼠缺血区的能力增强,这可能是通过上调MMP-9的表达促进MSCs的迁移^[24]。

1.3 MSCs的清除

MSCs在体内消除过程可能与免疫细胞有关。免疫缺陷小鼠腹腔注射MSCs后,MSCs在体内多组织器官中存在可达120 d,而MSCs在免疫系统健全的同品种小鼠中只能存在20余天^[25]。有报道称,当MSCs进入机体后会释放“eat me”信号,被吞噬细胞吞噬,这可能是MSCs清除的重要途径^[26],这也与组织损伤时巨噬细胞、自然杀伤细胞(NK)、树突状细胞(DC)大量向病灶处迁移有关^[27]。此外,MSCs在体内的分化作用也可能使MSCs在体内减少,但目前的检测手段难以区分MSCs本身和其分化后状态,亟需开发新的研究方法进一步验证。

2 MSCs的成药性研究

成药性研究以“安全、有效、质量可控”为核心,采用质量源于设计理念和落地研究药品审评关注的“药学、非临床、临床”中的核心问题。由于

MSCs异质性强、体内可增殖分化,其药学研究应不断完善生产工艺、质量控制、制剂技术的研发,建立规范化、标准化的体系以实现大规模、低成本、可复制、高质量的生产,制定个性化的生物学效力因子质控,保障临床试验成功和受试者的安全。MSCs临床前成药性研究除了传统的药效、药动学、安全性评价外,还应包括注射入体内的细胞命运与药效的关联性研究、阐明对适应证的作用机制,确定生物学效应标志物。基于此,临床研究中需重点关注成药转化研究,主要包括寻找与临床疗效密切相关的生物标志物、对临床给药的人群分层、明确有效的剂量和给药途径、给药时机等。

2.1 MSCs药动力学研究的指南及共识

药动力学研究是干细胞制剂成药性评价的重要组成部分。由于细胞治疗产品不同于传统的小分子/大分子治疗药物,传统的非临床及临床研究评价方法不完全适用于细胞治疗产品。2020年8月国家药品监督管理局药品审评中心发布《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则(征求意见稿)》^[28],为相关药品运用于临床试验的总体规划、设计等方面提供技术指导。在非临床的药动力学研究中,2017年发布的《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》^[29]指出应采用1种或多种方法追踪细胞产品的动态分布、迁移、归巢及存续和消亡特征。在临床研究中,应尽可能开展细胞治疗产品的体内过程研究,包括细胞的活力、增殖与分化能力、体内的分布相关的生物学功能。药动力学的数据发挥“眼”和“手”的作用帮助研究者弄清楚细胞体内的去向和变化,从而对其安全性和有效性做出合理解释。

2.2 MSCs药动力学的检测方法

精准有效的检测体系对阐明MSCs在体内迁移、特征分布至关重要。目前检测方式有离体检测和活体检测2种,不同检测方式各有优缺点(表2^[4])^[30]。试验设计需考虑技术方法的适用性、可靠性和优缺点,采用多种方法共同阐明MSCs的体内过程。

离体检测以实时荧光定量PCR(qRT-PCR)和流式细胞术为主。qRT-PCR操作便捷、灵敏度高、可快速定量、无需标记,但必须处死取样、无法区分活/死细胞、检测区域有限。流式细胞术也是通过采集局部组织进行分析,但需要用特异性抗体标记,精确性和稳定性略差。对MSCs移植的组织切片进

行免疫组化分析,虽然可直观看到MSCs的体内分布,但观察区域有限,且无法进行长期连续的示踪。因此,研究者一直致力于开发各种新型的高灵敏度、低毒性、长时程的活体示踪技术。

对MSCs活体示踪的标记方法分为直接标记法和间接标记法。直接标记法最常见,通过共孵育来标记MSCs,随后把MSCs注入体内进行示踪。直接标记法中常用的标记技术有放射性同位素、磁性纳米粒、荧光膜染料等,可分别用正电子发射断层显像(PET)/单光子发射断层显像(SPECT)、核磁共振成像(MRI)、活体荧光成像等。PET/SPECT和MRI既可以应用于临床前研究也可以用于临床研究,可以无创、动态连续监测体内过程。如今研究最深入的MRI对比剂主要为超顺磁性氧化铁纳米粒子(SPIO),适用于短期示踪细胞^[31]。放射性核素成像(RI)使用⁶⁴Cu-PSTM、¹⁸F-FDG、¹¹¹In-oxine和^{99m}Tc等示踪细胞,分辨率高,可避免组织自发荧光问题,定性定量定位分析^[32]。但直接标记的问题在于细胞分裂后标记物稀释,示踪剂随时间从细胞中脱落,长期示踪的准确性存疑,无法区分活/死细胞。

间接标记法是在MSCs中通过病毒转染或者基因编辑的方法引入目标基因,编码出能够被检测到的荧光蛋白,或者表达特征蛋白可以被特异性的核素探针结合等。间接标记法中研究最广泛的是基于报告基因的荧光成像技术,能够区分活/死细胞,分为荧光成像和生物发光2种。荧光蛋白可发射稳定的荧光,可直接用荧光显微镜观察^[33]。但荧光蛋白激发和发射波长在组织中的穿透力有限,具有深

度限制,因此主要应用于小型动物。生物发光成像是将荧光素酶基因整合到细胞染色体上,当细胞分裂时,荧光素酶也会得到持续稳定的表达,对实验动物损伤较小^[34]。

近年来,细胞体内示踪成像技术快速发展,各种检测方法各有优缺点,较单一检测技术,多种模式相结合的示踪技术可更全面获得MSCs在体内的命运信息。在qRT-PCR定量检测的基础上,结合多种现代成像技术可获取活体具有解剖结构的细胞空间动态分布数据、单细胞分辨率下的分子表型等,为确定MSCs治疗的有效性提供强有力的数据支撑。

2.3 临床前成药性研究对临床转化的重要性

MSCs目前主要用于治疗自身免疫性疾病、缺血性心脏病、脊髓损伤等疾病。MSCs体内过程复杂、影响因素多,疾病状态、体内过程与药效三者间的关系不明确,这是造成临床成药转化困难的重要原因。目前无法用标准化的方法来衡量MSCs的安全性、有效性及其生物分布过程,导致MSCs相关产品暂未得到美国食品药品监督管理局(FDA)的生产许可,这极大减缓了MSCs应用于临床的进程。

与临床前动物实验中MSCs药效显著相比,临床试验结果并不理想。很多临床研究发现,MSCs治疗后会出现无应答和个体差异。Prochymal早期用于治疗移植物抗宿主病^[35],但III期临床试验中,干细胞治疗组药效较安慰剂组没有显著差异,未能应用于临床。但随后发现适应证人群为儿童,治疗28 d后其疗效显著提高。为此Prochymal先后成功

表2 MSCs生物分布的检测技术及其优缺点比较

Table 2 Advantages and disadvantages of method detecting for distribution of MSCs

成像技术	临床应用	是否活体	单细胞分辨率	最低检测限(个细胞)	优点	缺点
核磁共振	是	是	否	1×10 ⁴	无创,高空间分辨率,全身扫描	灵敏度低,难定量
同位素示踪	是	是	否	1×10 ⁴	无创,可以定量,高灵敏度,全身扫描	半衰期较短,空间分辨率低
生物发光	否	是	否	1×10 ³	无创,可以区分活/死细胞,跟进时间长,价格便宜,高灵敏度	荧光素酶报告基因,组织穿透差,无法区别单细胞
活体荧光成像	否	是	是	1×10 ³	可观察单个细胞的表型和形态变化,可以区分活/死细胞	有创,动物操作要求高,观察深度有限
流式细胞术	否	否	是	1×10 ³	可以区分活/死细胞	需多个特异性抗体标记,精确性和稳定性略差
qRT-PCR	是	否	否	100	高灵敏度,高特异性,无需标记细胞,应用范围广	无法区分活/死细胞,需处死动物,检测区域有限
免疫组化	是	否	是	100	高灵敏度,高特异性,可以显示细胞相互作用、分子变化	局部区域、特定蛋白选择性成像,无法解释过程中的变化

在加拿大、新西兰及日本批准上市。比利时生物制药公司主导的1项自体骨髓MSCs用于治疗慢性缺血性晚期心脏衰竭,临床研究表明,心脏给药的注射次数是影响干细胞治疗效果的关键因素^[36]。Alofisel III期临床试验失败后,改变细胞来源(从自体脂肪干细胞改为异体脂肪干细胞)、调整给药剂量、改变注射方式、并选用新鲜细胞、仅用于治疗克罗恩病,最终于2015年成功完成临床试验,2018年在欧洲上市,2021年在日本上市^[37]。这些成功的案例说明,保证MSCs顺利转化需在大量充分的临床前成药性研究的数据基础上,开展临床试验人群的分层和精准给药方案的制定,提高临床转化成功率。

3 结语与展望

MSCs具有自我更新、多向分化潜能以及免疫调节等生物学特性,给一些难治性疾病的治愈带来了希望,且临床安全性良好,使得以干细胞为基础的治疗方法在临床应用中具有不可替代的优势^[38]。我国干细胞基础研究水平和数量增长迅速,已走在世界前列,面临重大的发展机遇。随着《干细胞临床研究管理办法(试行)》《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》等政策出台,我国干细胞临床转化正进入有序发展阶段,干细胞药物注册申报和开展I期/II期临床试验的数量迅速增长。为确保干细胞疗法安全、有效、质量可控地从临床医疗技术转化为药物,明确MSCs在不同疾病体内的细胞命运与药效的关系,阐明其对不同适应证的作用机制及特征药效标志物,对未来针对不同适应人群的分层,制定包括给药方式、剂量、频次等在内的精准治疗方案是成药性研究的重点。近几年将进入干细胞药物研发的爆发期,会有更多针对新适应证的干细胞药物进入临床试验阶段,相信干细胞作为治疗药物在我国上市就在不远的将来。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Song N, Scholtemeijer M, Shah K. Mesenchymal stem cell immunomodulation: Mechanisms and therapeutic potential [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2020, 41(9): 653-664.
- [2] Caplan H, Olson S D, Kumar A, et al. Mesenchymal stromal cell therapeutic delivery: Translational challenges to clinical application [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1645.
- [3] Kimbrel E A, Lanza R. Next-generation stem cell-ushering in a new era of cell-based therapies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(7): 463-479.
- [4] Masterson C H, Curley G F, Laffey J G. Modulating the distribution and fate of exogenously delivered MSCs to enhance therapeutic potential: Knowns and unknowns [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2019, 7(1): 1-21.
- [5] Furlani D, Ugurlucan M, Ong L, et al. Is the intravascular administration of mesenchymal stem cells safe? [J]. *Microvasc Res*, 2009, 77(3): 370-376.
- [6] Cai B Z, Tan X Y, Zhang Y, et al. Mesenchymal stem cells and cardiomyocytes interplay to prevent myocardial hypertrophy [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(12): 1425-1435.
- [7] Wang M, Liang C, Hu H, et al. Intraperitoneal injection (IP), Intravenous injection (IV) or anal injection (AI)? Best way for mesenchymal stem cells transplantation for colitis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30696.
- [8] Regmi S, Seo Y, Ahn J S, et al. Heterospheroid formation improves therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in murine colitis through immunomodulation and epithelial regeneration [J]. *Biomaterials*, 2021, 271: 120752.
- [9] Wang F, Tang H L, Zhu J H, et al. Transplanting mesenchymal stem cells for treatment of ischemic stroke [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(12): 1825-1834.
- [10] Hwang J J, Rim Y A, Nam Y, et al. Recent developments in clinical applications of mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 631291.
- [11] Sun S J, Lai W H, Jiang Y, et al. Immunomodulation by systemic administration of human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stromal cells to enhance the therapeutic efficacy of cell-based therapy for treatment of myocardial infarction [J]. *Theranostics*, 2021, 11(4): 1641-1654.
- [12] Herrera M B, Bussolati B, Bruno S, et al. Exogenous mesenchymal stem cells localize to the kidney by means of CD44 following acute tubular injury [J]. *Kidney Int*, 2007, 72(4): 430-441.
- [13] Zhang H L, Li X J, Li J F, et al. SDF-1 mediates mesenchymal stem cell recruitment and migration via the SDF-1/CXCR4 axis in bone defect [J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(2): 126-138.

- [14] Li Q, Zhang A J, Tao C B, et al. The role of SDF-1-CXCR4/CXCR7 axis in biological behaviors of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells *in vitro* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(3): 675-680.
- [15] Ezzat M, EL-Gammasy T, Shaheen K, et al. Elevated production of serum B-cell-attracting chemokine-1 (BCA-1/CXCL13) is correlated with childhood-onset lupus disease activity, severity, and renal involvement [J]. *Lupus*, 2011, 20(8): 845-854.
- [16] Cen S Z, Wang P, Xie Z Y, et al. Autophagy enhances mesenchymal stem cell-mediated CD4⁺T cell migration and differentiation through CXCL8 and TGF- β 1 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 1-13.
- [17] Yang Y H K, Ogando C R, See C W, et al. Changes in phenotype and differentiation potential of human mesenchymal stem cells aging *in vitro* [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 1-14.
- [18] Najjar M, Ouhaddi Y, Bouhtit F, et al. Empowering the immune fate of bone marrow mesenchymal stromal cells: Gene and protein changes [J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(2): 167-176.
- [19] Orapiriyakul W, Tsimbouri M P, Childs P, et al. Nanovibrational stimulation of mesenchymal stem cells induces therapeutic reactive oxygen species and inflammation for three-dimensional bone tissue engineering [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(8): 10027-10044.
- [20] Yu Y, Yoo S M, Park H H, et al. Preconditioning with interleukin-1 beta and interferon-gamma enhances the efficacy of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells-based therapy via enhancing prostaglandin E₂ secretion and indoleamine 2, 3-dioxygenase activity in dextran sulfate sodium-induced colitis [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13(10): 1792-1804.
- [21] Yang J X, Zhang N, Wang H W, et al. CXCR4 receptor overexpression in mesenchymal stem cells facilitates treatment of acute lung injury in rats [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(4): 1994-2006.
- [22] Nitzsche F, Müller C, Lukomska B, et al. Concise review: MSC adhesion cascade-insights into homing and transendothelial migration [J]. *Stem Cells*, 2017, 35(6): 1446-1460.
- [23] Yu Q, Chen L, You Y, et al. Erythropoietin combined with granulocyte colony-stimulating factor enhances MMP-2 expression in mesenchymal stem cells and promotes cell migration [J]. *Mol Med Rep*, 2011, 4(1): 31-36.
- [24] Zhang B Y, Luo Q, Chen Z, et al. Cyclic mechanical stretching promotes migration but inhibits invasion of rat bone marrow stromal cells [J]. *Stem Cell Res*, 2015, 14(2): 155-164.
- [25] Campbell N G, Suzuki K. Cell delivery routes for stem cell therapy to the heart: Current and future approaches [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2012, 5(5): 713-726.
- [26] Min H, Xu L, Parrott R, et al. Mesenchymal stromal cells reprogram monocytes and macrophages with processing bodies [J]. *Stem Cells*, 2021, 39(1): 115-128.
- [27] de Witte S F H, Luk F, Sierra Parraga J M, et al. Immunomodulation by therapeutic mesenchymal stromal cells (MSC) is triggered through phagocytosis of MSC by monocytic cells [J]. *Stem Cells*, 2018, 36(4): 602-615.
- [28] Lovell-Badge R, Anthony E, Barker R A, et al. ISSCR guidelines for stem cell research and clinical translation: The 2021 update [J]. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(6): 1398-1408.
- [29] 食药监总局发布细胞治疗产品研究与评价技术指导原则 [J]. *中国医药生物技术*, 2018, 13(1): 47.
- The Food and Drug Administration issued the technical guidelines for the research and evaluation of cell therapy products [J]. *Chin Med Biotechnol*, 2018, 13(1): 47.
- [30] Salvadori M, Cesari N, Murgia A, et al. Dissecting the pharmacodynamics and pharmacokinetics of MSCs to overcome limitations in their clinical translation [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2019, 14: 1-15.
- [31] Ye D W, Li M X, Xie Y Y, et al. Optical microscopy: Optical imaging and high-accuracy quantification of intracellular iron contents (small 2/2021) [J]. *Small*, 2021, 17(2): 2170005.
- [32] Wang H Y, Ge Y Q, Sun J F, et al. Magnetic sensor based on image processing for dynamically tracking magnetic moment of single magnetic mesenchymal stem cell [J]. *Biosens Bioelectron*, 2020, 169: 112593.
- [33] Gholamrezaezhad A, Mirpour S, Bagheri M, et al. *In vivo* tracking of ¹¹¹In-oxine labeled mesenchymal stem cells following infusion in patients with advanced cirrhosis [J]. *Nucl Med Biol*, 2011, 38(7): 961-967.
- [34] Yeh H W, Karmach O, Ji A, et al. Red-shifted luciferase-luciferin pairs for enhanced bioluminescence imaging [J]. *Nat Methods*, 2017, 14(10): 971-974.
- [35] Boretto M, Cox B, Noben M, et al. Development of organoids from mouse and human endometrium showing

- endometrial epithelium physiology and long-term expandability [J]. *Development*, 2017, 144(10): 1775-1786.
- [36] Bagno L, Hatzistergos K E, Balkan W, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for cardiovascular disease: Progress and challenges [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(7): 1610-1623.
- [37] Johnson S, Hoch J S, Halabi W J, et al. Mesenchymal stem/stromal cell therapy is more cost-effective than fecal diversion for treatment of perianal Crohn's disease fistulas [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 859954.
- [38] Gonzalez-Pujana A, Igartua M, Santos-Vizcaino E, et al. Mesenchymal stromal cell based therapies for the treatment of immune disorders: Recent milestones and future challenges [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, 17(2): 189-200.

[责任编辑 刘东博]