

张江示范区先行先试干细胞“东方模式”：突破与慎行之间

刘禹 本报记者 王春

繁华的陆家嘴向南10公里,同济大学附属东方医院(以下简称“东方医院”)南院干细胞转化医学产业基地,生命的律动无声但有力。

干细胞,一个充满争议的领域和话题。干细胞像是生命的种子,在一定条件下,可以分化成多种功能细胞,具有修复各种组织功能和再生器官的能力,被医学界称为“万能细胞”。在这个领域,干细胞不仅仅是科学,也是全人类攻克疾病的终极想象,包括无数饱受病痛折磨的患者与“执迷不悔”的临床医学科学家。

“未来5至10年,干细胞技术在医学上的应用会出现颠覆性革命。”东方医院院长刘中民深刻感觉到:近年来,化学药物、外科手术等传统治疗手段已越来越受到人口老化、慢性病及肿瘤高发的挑战,以干细胞、免疫细胞治疗等为代表的细胞治疗新技术发展迅猛,已成为当今世界生物医药领域研发的热点。截至2018年1月18日,全球已经有10例干细胞产品获批上市,6374项干细胞临床试验正在进行中,其中有641项临床试验Ⅲ期,未来5年全球范围将有更多干细胞药物获批上市。

在化学药物研发方面,中国远远落后于欧美发达国家。而干细胞是我国少有的在全球处于“并跑”地位的领域之一,是赶超国际,对标中国位置的全新领域;也是引领医疗趋势,造福百姓的民生大事。

可是,我国干细胞研究一度面临不明朗的国家政策、医学伦理的迷惑,被“玩坏了”的概念和市场……就连东方医院副院长、中国科学院院士陈义汉也坦言:“曾一度不看好干细胞的发展”。有专家开玩笑说:“只有‘不怕牺牲’的科学家,才能去搞干细胞。”

“干细胞这一块,不做,上海就落后。”裴钢,原同济大学校长、中科院院士,国内干细胞领域带头人,一次次强调:“要拿出传教的精神来宣传干细胞。”

知难而进。2014年,上海市张江高新区



管委会投入巨资打造干细胞转化医学产业基地,由裴钢院士领衔,同济大学附属东方医院牵头,产学研协同创新,共同探索干细胞研究与转化的新模式。以建立张江示范区干细胞转化医学产业基地和临床研究基地为依托,东方医院集聚了包含3名院士在内的全球200余位干细胞人才,打造了包含再生医学研究所、干细胞制备与质检平台和干细胞产品中试平台为主的完备的干细胞研发、产业化基地和公共服务平台,承担参与建设具有全球影响力的科技创新中心重任。

技术上的大胆创新必须落实到操作过程中的小心谨慎。在突破与慎行之间,东方医院与干细胞的故事不知不觉已经进入高潮……

像创业一样搞干细胞

2014年10月,东方医院以责任单位身份,获批《上海张江国家自主创新示范区干细胞转化医学产业基地》项目,聚焦骨髓间充质干细胞治疗心力衰竭、中脑梗前体细胞治疗帕金森氏病、脂肪间充质血管成分治疗骨关节炎三个重大研究方向。项目总建设经费高达2.55亿元,其中政府资助1.05亿元,东方医院自筹1.5亿元。

消息一经公布,引发国内干细胞界不小震动。彼时,国家干细胞临床实验试行办法尚未出台,干细胞产业还是“无灯区”。2.55亿元,堪称政府“风险性”投资,张江示范区和东方医院哪来的勇气?

2007年前后,中国的干细胞基础研究及发达国家基本在同一个起跑线,处于世界前列。但由于巨大的经济效益驱使和相关法律法规不健全,干细胞技术被滥用,曾一度被国家叫停所有临床研究和应用。

时任同济大学医学院徐国彤院长,一直从事视网膜干细胞治疗老年性黄斑病变。为了规避法律风险,他选择了让患者去美国医院临床试验,路程远、价格高、后期随访更加困难,临床试验成为“徐国彤”们跨不过去的瓶颈。

与此同时,国际上,美国正以更快速度“进军”干细胞。美国FDA批准了3000多项干细胞的临床试验,涵盖了200多种临床疾病,一旦部分干细胞制剂完成Ⅳ期临床试验,其对中国医疗界的冲击将远远大于之前的化学药品,届时中国将只有进口美国的干细胞制剂或遵循美国的治疗标准。“中国要占领科



东方医院刘中民院长(左二)正在为患者进行手术

学高地,如果按部就班地去做是赶不上人家的,必须弯道超车。”刘中民说。

需要弯道超车的,不只是中国医学,还有东方医院自身。

浦东开发之初,刘中民从上海仁济医院调到东方医院,当时相当于县级医院规模的东方医院可谓是一穷二白。入职两个月后,刘中民开展了当时浦东的第一例成人外手术,“除了我,手术器械和护士、麻醉师等都是借的。”2010年底,东方医院从二甲医院跨越式晋升为三甲。

刘中民始终抱有一种危机感:“传统医学领域里,我们在跑,别人也在跑,但人家积淀多,可能比我们跑得更快。”干细胞产业,正是东方医院成为三甲后押注的新增长点以及发展重点。

“无灯区”里,前行需要勇气。

当时,国内干细胞临床研究进入“冬眠”;国际上,干细胞研究也是科研“高危”地带;2012年,诺贝尔生理、医学奖获得者之一,约翰·戈登在获奖前的近50年中,一直独自承受本国及世界科学界的巨大争议;2014年,日本女科学家小保方晴子“学术造假”,其导师、被认为有望获诺贝尔奖的干细胞领域顶尖专家笹井芳树自杀身亡……而这一系列丑闻的背后,无不显示了干细胞研究的巨大风险性。

一直到2015年3月,中国国家卫计委出台《干细胞临床研究管理办法(试行)》。如今政策禁锢逐渐过去,干细胞及转化研究领域成了国家“十三五”科技创新规划中明确指

性格特征。

在不远处的东方医院心外科年会上,院长刘中民再一次呼吁:未来3—5年,颠覆传统医疗领域的机会就在干细胞!东方医院率先在干细胞产业的“南极”大陆上插上中国

的战略、前瞻性重大科学问题之一,2017年国家重点专项经费更是高达9.4亿元。从乱象丛生、冰封到解冻、大力扶持,可谓一波三折。

在时代的大背景下,东方医院对干细胞的“执迷不悔”,显得尤为可贵。

2013年2月,东方医院联合中科院上海高研院与同济大学,联合成立了“中科院高研院—同济大学附属东方医院干细胞工程转化医学中心”;同年6月,联合43家单位,牵头成立了“上海干细胞产业联盟”;8月,成立了基于干细胞技术的CRO服务公司“上海东方同科干细胞工程转化医学研究中心”。2014年,医院历经1年多撰写完成干细胞转化医

技术与风险,找一个支点

东方医院骨关节与运动医学专科门诊室,前来询问干细胞治骨关节炎的人络绎不绝,大多是中老年妇女。

膝骨性关节炎是以软骨磨损为特点的退行性关节疾病。医院关节外科主任尹峰说:“早中期治疗包括减重、针灸、理疗、口服氨基葡萄糖类及NSAIDs药物,关节内注射透明质酸钠等,但以上治疗均治标不治本,晚期只能做人工膝关节表面置换,给患者带来巨大的精神压力及经济负担。”

2014年11月17日,东方医院完成了第一例自体脂肪血管间质成分治疗膝骨性关节炎的临床研究。至今,尹峰团队已经完成了67例临床研究,无一例出现过敏、感染、成瘤等不良反应及并发症。

没有经验,没有先例,既然承担了全国干细胞研究先行先试的责任,一切突破都得靠自身摸索。一个新药要从实验室走向市场,往往需要十几年乃至几十年的摸索。刘中民坦言,干细胞研究当前还存在诸多瓶颈,如移植细胞存活率低、疗效调控机制不清,还需要大量的临床研究来证明。

任何一项突破与创新,都是要面临风险。东方医院不是没吃过苦头。2006年,由于国内对人工心脏技术的不了解,一场沸沸扬扬的东方医院涉嫌进行人体试验的媒体风暴不期而至,让医院面临着前所未有的巨大压力。

苦心经营多年,当一切回到原点,刘中民站在本部的办公室里,望向窗外奔流不息的黄浦江,心里却很平静。再革命性的技术,也需要弯下身来一点一滴地去证明和探索。在

学产业基地发展规划纲要和可行性分析报告,获得张江高新区管委会重大研发项目立项。2016年10月,东方医院成功获批国家两委局公告的30家首批通过备案的干细胞临床研究机构。“在干细胞研究领域,我们现在的团队已具有相关知识产权与发明专利200余项!”刘中民如数家珍。

去年年底,上海市张江高新区管委会常务副主任曹振全再次调研干细胞基地时,回想起4年前曾因面对质疑该项目差点两次“夭折”的经历,感慨地说:“过去,政府以敢为人先的勇气,决定了项目的立项;今天,东方人交上了一份满意的答卷。曾经,你们以承担张江项目为荣;今天,张江以你们创新的成果为荣。”

关乎生命的医学领域,大胆突破的同时,更需要科学、严谨地论证。

人工心脏项目带来的痛苦经历,更加坚定了刘中民发展干细胞的决心。保守估计我国心衰患者超过400万,器官移植是心衰疾病最后的治疗手段。但目前面临的最大问题是器官来源不足,手术代价太大。而干细胞治疗可促进梗死局部心肌和血管再生,是目前的治疗手段之一,为推迟及最终避免心脏移植提供了可能性。

2015年,东方医院南院明亮的实验室里,一片浅粉色的薄膜躺在培养皿中默默“生长”。把薄膜“粘贴”到心脏衰竭病人受损的心脏部位,经过一段时间,它将在受损部位“生长”,逐渐修复损伤,改善心脏功能。

这是从日本引进的干细胞心脏膜片技术,也是东方医院开展干细胞研究的一次探索和尝试,但难度远远超出预想。经过大量动物研究发现,膜片包裹形式的干细胞很容易流失,修复效果并不理想。摸着石头过河的过程中,刘中民团队又进行了直接注射、静脉注射以及两者相结合等多种干细胞移植的探索。目前“细胞治疗心衰”已成为东方医院承担的国家上海市的6个重大研发项目之一,项目负责人正是刘中民。

对于干细胞研究伦理风险控制,更要落实到机制上。为此,东方医院设立了人体细胞临床研究伦理委员会,负责所有新技术、新药物临床研究的风险控制。从立项开始到项目完成,要进行审查、追踪、事后评估等。委员会的人员也是精挑细选,必须既有医学、伦理学专家,又有熟知法学、管理学、社会学的专

内外同行的瞩目。

2006年,关于东方医院涉嫌用人工心脏进行人体试验的事件引起各方热议,刘中民也有很多怀疑和非议。刘中民百般苦涩:这样的病人,如果不做人工心脏支持,大多活不了一天,但谁能够并愿意理解抢救生命与承担责任之间的孰轻孰重呢?即便如此,2006年12月,压力最大的时候,刘中民依然在新疆乌鲁木齐为当地贫困农牧民进行慈善手术,3天时间完成了10台高难度心脏手术。

从刘中民当年开博客澄清的文字中,依然可以感受到当时事件带给他的冲击。他不太事件对于自己的伤害,只是不想:为什么有人会将有病救人当成社会新闻?还不遗余力地用外行人的想象力来杜撰一些令人啼笑皆非的“故事”?

“说人工心脏是‘创新’,真是高抬我了,说明当时国内对什么是医学创新并不了解。”刘中民说,事实上,人工心脏在国外已经很成



▲2014年6月,大张江管委会与新区科委实地调研

▼干细胞生物样本库内景

家,委员会内还须至少有一位非专业的社会人士,确保干细胞临床研究符合伦理规范。“细胞治疗必须具有严格指征,注射途径和细胞量都要有科学控制。”刘中民介绍说,以SVF治疗骨关节炎为例,尽管患者要

求极其迫切,临床技术也并非障碍,但伦理委员会多次、反复审慎论证,临床应用必须慎之又慎。

在突破与慎行之间,东方医院找到了一个平衡点。

不可复制的“东方模式”

“一个新生事物,一定不是内容新,而是体制新、机制新。”刘中民谈起他对张江干细胞基地的认识时说:“东方医院干细胞要做的,就是这种不可复制、不可推广的创新。”

打破干细胞临床研究与转化存在的瓶颈,刘中民以东方医院为平台,以临床为导向,短短几年内集聚了一大批产业上下游资源。

不同于传统的科研院所,东方医院干细胞转化医学产业基地既要做转化研究内容创新、投融资机制创新,又要做人才引进模式创新、科研模式创新。以人才引进为例,基地内既有全职科学家,也有合作聘用、外聘、顾问等形式,以柔性引进的方式,更好地发挥科学家的作用。同济大学还与东方医院联合实行“双聘制”,该机制既保证学者们在学术晋升上顺畅,又在收入上给了科研人员一份“双保险”。

对于人才引进,东方医院不遗余力。上海市张江高新区管委会在集聚人才方面也大胆突破,干细胞转化医学产业基地项目中人才预算经费近8000万元,占政府资金支持总额的80%。这在全国开了先河,助力了东方医院人才的引进。“我们一下子引进了13个‘青年千人’,没有哪家医院会这么做。”刘中民自豪地说。

作为上海和国家干细胞战略的试验田,东方医院追求的不是单个技术的突破,而是整个产业链的贯通。

东方医院南院23楼,一个干净整洁的“中央厨房”展现在眼前,总投资超过5000万元,目前已经建成符合GMP标准的干细胞制备与质检质检服务平台。平台有严格的标准操作流程(SOP),所有操作流程都有严格的监控。“每个环节都要进行质控,一旦有污染就失败了。”工作人员说。目前,从干细胞的采集、分离、分选、纯化、扩增培养到临床研究,东方医院干细胞基地已建立了一套标准的操作流程,被上海市科学技术委员会批准为上海研发公共服务平台——上海市干细胞制备与质检技术服务平台。

前不久,同济大学医学院左为教授团队

在国际上率先利用成年人人体肺干细胞移植技术,在临床上成功实现了人类肺脏再生。这一突破性进展正是依托东方医院的干细胞公共服务平台进行的。

在同济大学附属东方医院的呼吸科室,已有数位肺病患者接受了自体肺脏干细胞的移植。“通过东方医院临床研究验证其有效性,之后会有大量的社会资金投入进来进行孵化,最终研制成药物。”左为透露,计划在年内启动细胞治疗产品新药申报(IND)流程。像这样的例子,在东方医院的干细胞公共服务平台不胜枚举。

对基地未来的发展,东方医院有更深远的思考:首先是要为干细胞技术的应用建立医疗行业标准、企业生产标准、临床应用标准,通过基地的先试先行,摸索出一条发展之路。“未来中国在干细胞领域要想有话语权,就必须拿出干细胞治疗几个疾病的结果和标准。这也是基地Ⅱ期的重点工作之一。”

未来,东方医院还有一个更宏大的设想:建立国家HLA(人类白细胞抗原)高匹配的iPS(诱导性多能干细胞)细胞库,覆盖80%中国人群,成为国家干细胞战略资源库,成为全国标准化iPSCs来源临床研究基地。就像是存储中国人干细胞的银行,任何基础、临床和药物研究需要的干细胞都可以由这里提供,从源头上规范干细胞的生产和应用,避免各家单位都要从头建设,重复建设干细胞制备的浪费和无序现象,更便于干细胞研究结果的比较分析。同时,东方医院也希望在政府的支持下,打造国家干细胞临床研究平台,集中各大医院资源,加快几种代表性疾病的临床研究,尽快在国际上拿出这些疾病干细胞治疗效果的大数据,占领国际制高点,在干细胞治疗人类疾病的里程碑上铭记中国人的贡献。

从干细胞出发,一整套新的产业链正逐渐显露。从生产程序、质控标准到临床路径,干细胞的“东方模式”将引领全国乃至全世界。

刘中民:我首先是医生,然后才是院长

国旗!

豪情万丈的背后,是刘中民的无奈:不要说普通民众,就是这些离临床最近的年轻医生们,很多人都不了解干细胞产业对中国医学的意义。

“我从学医时就追求创新,创新就会有风险,尤其医学上的创新,一定难免风险。”刘中民吸了一口气,感慨地说:“我们中国医生还缺少创新意识,至今尚无一种疾病、一个手术器械或手术名称是用中国人的名字命名,更不用说重大设备和技术了,作为一个中国医生的确应为此汗颜。”

1998年,刘中民在德国心脏中心进修,接触到了“人工心脏”技术。借助机械辅助循环系统,能够帮助终末期心脏衰竭的病人延续生命,也能够为心脏手术后难以脱离体外循环的患者提供短期心脏支持。但人工心脏造价昂贵,手术和后续支持也要求极高,因而在国内还未能开展此项技术。回国后,刘中民将这项技术带回了医院,受到国

着也未曾动摇丝毫。

2012年底东方医院南院开诊之前,位于浦东陆家嘴金融区黄金地带,东方医院本部院区只有一座大楼,一直被称为“中国最小的三甲医院”。即便如此,刘中民还是拿出一层楼专门用于转化医学研究,把赚钱的病房改为亏损的实验室,甚至一度招致利益受损的科室主任的坚决抵制。

“去领奖的和被杀头的一定是同一个人。”对于开展干细胞研究,有学者开玩笑说。但对刘中民不畏险阻,一往无前。他屡次强调:“我首先是一名医生,然后才是院长!”即使是牺牲医院眼前的利益,只要是真正对病人有帮助、有效果的技术,刘中民都愿意花时间和精力去探索。

当院长和医生的身影重叠到一起,刘中民坚信,肩负张江干细胞基地建设使命的东方医院,必将借助上海全球影响力科技创新中心建设的东风,改变中国未来干细胞产业的格局。

即便非议再多,刘中民对创新发展的执