•新药发现与研究实例简析•

新药创制是复杂的智力活动, 涉及科学研究、技术创造、产品开发和医疗效果等多维科技活动。每个药物都有自身的研发轨迹, 而构建化学结构是最重要的环节, 因为它涵盖了药效、药代、安全性和生物药剂学等性质。本栏目以药物化学视角, 对有代表性的药物的成功构建, 加以剖析和解读。

本文介绍的两个项目是诱导多能干细胞再生医疗产品, 是由诱导产生的干细胞制剂ReHeart治疗重症心力衰竭和Amchepri治疗帕金森病, 日本厚生省于2026年2月19日批准上市。虽然这两个产品不属于药物范畴, 但由于开创了崭新的治疗手段, 引起了全球医药界广泛的关注, 将20多年前日本学者山中伸弥(2012年获诺奖)的基础研究成功地转化为工程化的医疗产品。作为细胞疗法其在作用机制、研发范式、评价体系、监管路径等方面与药物疗法有本质差异。为此本栏目扼要地介绍其作用原理、制备要点、工程化和治疗方式, 读者得以领略与药物研发和治疗有完全不同的理念和过程, 以期有助于促进药物研发人员的跨学科思考。 (编者按)

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2026-0208

诱导多能干细胞制剂ReHeart与Amchepri的批准上市

郭宗儒

(中国医学科学院 北京协和医学院, 药物研究所, 北京 100050)

1 引言

日本厚生劳动省 (MHLW, Japan) 2026年2月19日批准了两款诱导多能干细胞 (iPSC) 再生医疗产品的制造销售, 分别是治疗重症心力衰竭的ReHeart和治疗帕金森病的Amchepri。这两个全球首创iPS来源的细胞产品获得上市, 标志着由京都大学山中伸弥教授的开创性基础研究 (2012年获诺奖), 历经二十年进入实用和产业化阶段 (Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell, 2006, 126: 663−676)。

iPS细胞疗法不同于药物治疗, 之所以在药物创制的栏目中叙述, 旨在开拓药物研究者的视野, 以深化生物学的不同领域介入医药研究的认识。基于药物发展历程分析, 从小分子药物到生物大分子药物 (单抗和小核酸等), 蛋白降解靶向嵌合体 (PROTAC), 抗体偶联药物 (ADC), 特异性双抗等, 个中生物学内涵的不断丰富和强化的趋势, 彰显了人类防治疾病的手段日益增添了生物学的比重。如今ReHeart和Amchepri的细胞疗法更是生物学疗法的浓墨重彩, 标志着细胞和分子生物学的基础研究转化成功于再生医学, 预示着会在更多的治疗领域颠覆治疗的理念。药物治疗无论是化学药或是生物药, 都是外源物质进入体内, 通过生物物理或生物化学反应对靶标或通路起到调节、抑制、激活或阻断作用; iPS细胞疗法则是体细胞重编程为诱导多能干细胞, 再分化成为功能细胞 (心肌、神经、肝/肾/胰岛等细胞或细胞簇) 输入体内, 通过细胞替代、组织修复和再生达到治疗目的。本文趁ReHeart和Amchepri上市之际对诱导多能干细胞疗法作一简要的介绍。

2 基本原理

2.1 成熟的体细胞重编程为多能干细胞

与传统的干细胞不同, 诱导多能干细胞不需要依赖胚胎干细胞的获取, 因而避免了伦理争议和技术难题。通过导入特定基因的转录因子, 这些因子促使成熟的体细胞逆转回到未分化的全功能状态, 从而具有分化成各种细胞类型的潜能, 这种发育成新组织的过程称作细胞重编程 (cell reprogramming)。细胞分化是基因选择性表达的结果, 并没有改变遗传物质, 而重编程在一定意义上就是分化的一个逆向转化。此外, iPS技术可以用健康人体细胞, 也可以用患者自己的体细胞制备专有的干细胞, 后者可降低免疫排斥反应的发生。图1a和b分别是自体细胞经iPS制备用于治疗的目标细胞的梗概图和体细胞制备用于治疗心力衰竭的iPS心肌细胞片的示意图。

2.2 重编程过程

重编程是体细胞转变为iPSC的分子/细胞生物学操作过程, 现以山中教授的四因子 (OSKM) 重编程为

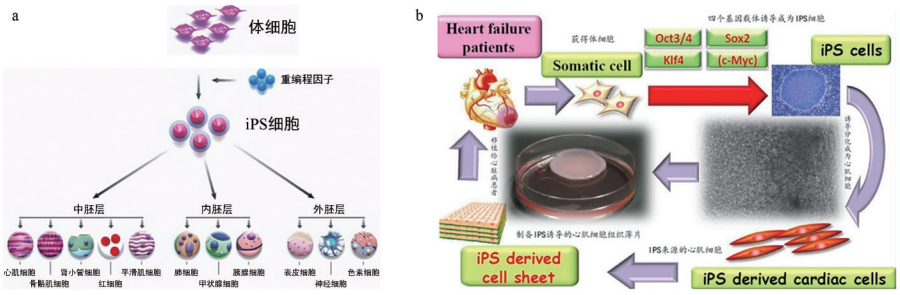


图1 a. 体细胞经iPSC制备用于治疗的目标细胞示意图; b. 体细胞经iPSC制备用于治疗心脏病的示意图

例简述过程如下 (Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell, 2007, 131: 861–872)。

2.2.1 体细胞的分离与培养 体细胞取材于皮肤成纤维细胞或外周血单个核细胞, 在含血清或替代物的培养基中贴壁培养, 经体外扩增获得均一、低代次和活性佳纯的体细胞。

2.2.2 重编程因子 经典方法是向上述均一的体细胞导入Oct4、Sox2、Klf4和c-Myc (统称OSKM) 等4个因子, 即Yamanaka factors。四因子的确定是山中团队先从胚胎干细胞高表达、体细胞低表达的基因里, 选出24个最可能参与维持多能性的转录因子, 通过实验“浓缩”确定出来的关键因子。Oct4作为多能性转录因子核心, 其功能是维持未分化状态与多能性网络; 激活多能基因、抑制体细胞分化基因等功能。Sox2的作用是与Oct4形成异二聚体, 共同开启多能性调控环路, 并且维持干细胞干性, 干性 (stemness) 是自我更新、分向分化和调控机制的总称 (Beumer J, Clevers H. Hallmarks of stemness in mammalian tissues. Cell Stem Cell, 2024, 31: 7–24)。Klf4是表观遗传调控因子, 其功能是抑制细胞凋亡; 抑制体细胞特异性基因, 促进染色质重塑。此外还增强Oct4/Sox2结合效率, 以稳定多能性。c-Myc功能是全局转录放大因子, 促进细胞增殖、打开染色质结构, 提高重编程效率; 以及为Oct4/Sox2结合创造染色质可及性。四因子的协同作用得以完成体细胞向多能干细胞的逆转。c-Myc促进细胞周期, 由于有发生癌变的风险, 常用于基础研究, 不用于临床治疗的iPSC制备中。

2.2.3 载体系统 载体系统的作用是将OSKM重编程因子递送入体细胞内, 控制其表达强度与时限, 也是决定iPSC安全性与临床适用性的运载体。早期和基础性研究多用整合型病毒, 如今临床应用非整合型载体, 例如仙台病毒, 由于只在细胞质中复制, 不进入细胞核, 因而没有整合作用。也可用非病毒的mRNA直接转染, 或电转染直接递送蛋白质, 使外源转录因子在体细胞内瞬时和稳定高表达。

载体都必须包含有启动子以驱动四因子表达; 具有多克隆位点/多顺反子结构, 以同时装载Oct4、Sox2、Klf4和c-Myc; 有报告基因或筛选标记, 以追踪转染效率; 以及复制元件, 以保障诸因子在细胞内短期存留。

2.2.4 表观遗传重编程 表观遗传重编程是iPS过程的关键所在, 此时外源因子启动全局性表观重塑, 表现为体细胞特异性基因沉默, 多能性调控网络激活。染色质重塑表现为组蛋白修饰剧烈改变, DNA去甲基化: 多能基因启动子区去甲基化等, 从而细胞身份从分化态经谱系不定型变成多能态细胞。

2.2.5 形态学转变与克隆形成 体细胞形态逐渐去分化, 并丧失体细胞标志物; 出现致密、高核质比、边缘光滑和克隆状生长的细胞集落标志, 开始表达多能标志物, 包括ALP、SSEA-4、Tra-1-60和Nanog等。

2.2.6 iPS克隆的挑选与扩增和多能性鉴定 培养出的iPS克隆经手工挑取形态符合人胚胎干细胞标准的单克隆, 以构建独立的诱导多能干细胞系。多能性鉴定需用免疫荧光、流式细胞检测、定量聚合酶链式反应 (qPCR, 实时监测DNA扩增的数量变化) 以及单细胞转录组学等方法验证细胞的表达和多能性标志物; 经体外拟胚体 (EB) 形成实验证明有三胚层分化能力; 体内畸胎瘤形成表明三胚层组织同时存在; 核型正常、无外源载体的残留。

3 iPSC的工程化

产品的工程化是个重要环节, 是将iPSC技术从实验室研究转化为可量产、能质控、宜临床转化和可商业化的全链条工程体系, 包含“建库–制备–分化–质控–生产–应用–合规”等7个序列, 覆盖了从样本到产品的闭环。

3.1 供体与细胞库构建

生产公司通常作自体型和通用型双线布局, 自体iPSC用于高免疫排斥适应症; 通用型 (或称现货型) 通

过白细胞抗原 (HLA) 敲除 (删除细胞表面的人类白细胞抗原, 使免疫系统识别不出, 不受攻击), 人源化基因编辑, 建立规模化 iPSC 的主细胞库 (MCB) 和工作细胞库 (WCB), 以降低成本和缩短交付周期。

3.2 重编程环节

3.2.1 确定非整合型载体系统 从仙台病毒、附加型质粒或 mRNA 转染等选定无基因组整合方案, 配套自主知识产权重编程因子组合, 实现 90% 以上重编程成功率。

3.2.2 确定工艺参数 包括体细胞接种密度、因子表达时程、小分子鸡尾酒配方、传代次数阈值等量化参数, 以确保 iPSC 克隆形态和多能的稳定性。

3.3 iPS 细胞扩增与培养

采用化学成分明确的培养基和基质胶, 消除动物来源成分带来的质控与安全风险。规模化培养工艺要求从贴壁培养向悬浮培养 (搅拌式生物反应器) 升级, 实现 iPSC 的高密度和大规模扩增, 降低单位成本。为了保障 iPSC 稳定性, 严格限定传代窗口 (例如低于 30 代), 监控核型、端粒长度和多能性标志物, 防止遗传漂变。

3.4 定向分化环节

这是确保产品功能的关键环节, 针对分化的目标细胞 (例如心肌细胞、胰岛β细胞、视网膜色素上皮细胞等), 开发一步法/短程分化方案, 结合合成生物学与转录因子编程, 实现 90% 以上的分化效率。为保障功能的成熟化, 通过 3D 培养、类器官构建、生物反应器灌注和共培养体系, 提升分化细胞的功能成熟度, 例如心肌细胞的电生理同步性, 胰岛细胞的葡萄糖响应性等。分化工艺应适配于对上游扩增、对下游制剂工艺无缝衔接, 兼容自动化与规模化生产。

3.5 基因编辑环节

通用型细胞的基因改造包括经 CRISPR-Cas9 介导的 HLA-A/B/C 敲除、HLA-E 表达、PD-L1 上调, 降低免疫排斥风险。安全性修饰包括敲除致癌相关基因 (例如 c-Myc)、引入自杀基因 (例如 HSV-TK), 降低致瘤风险。功能增强编辑是针对特定适应症, 编辑分化细胞的功能基因, 例如抗凋亡和促血管生成, 以提升治疗效力。

3.6 制剂与冷链环节

制剂研发是临床转化的最后环节, 包括对细胞悬液/微球/类器官选定冻存保护剂、缓冲液配方优化, 确保解冻后细胞活力大于 85%, 并且功能完整。规模化冻存要适配于临床级产品的批量生产, 例如批量冻存系统应自动化程控降温。物流过程应建立干冰、液氮气相冷链体系, 实现跨区域运输的温度稳定性与产品可追溯性。

3.7 质控与合规环节

上述的全流程有严格的质量控制, 从体细胞到终产品, 覆盖身份鉴定, 包括体细胞的 DNA 指纹鉴定 (STR 分型) 和体细胞的人类白细胞抗原类型 (HLA 分型)、纯度 (流式检测标志物)、安全性 (是否存在支原体/细菌/真菌污染、内毒素、插入突变、致瘤性) 和功能 (体外功能实验和体内动物模型)。所有质控用的检测方法都要通过方法学验证 (特异性、灵敏度、精密度、准确性), 符合 GMP 要求。

合规体系要遵循 GMP、GTP、IND 申报要求, 建立电子数据管理 (EDMS)、偏差管理、变更控制、CAPA 体系, 确保全程可追溯性。

4 ReHeart 治疗规程

日本大阪大学和 Cuorips 公司研制上市的 ReHeart 是用 iPS 心肌细胞片移植治疗重症心衰再生的体系, 从术前配型评估、GMP 产品制备、微创移植手术、术后免疫抑制, 到 7 年长期监测, 形成再生医疗的闭环, 通过人类 HLA 匹配的功能性心肌补充, 实现心脏结构与功能的再生修复 (Jebran AF, Seidler T, Tiburcy M, et al. Engineered heart muscle allografts for heart repair in primates and humans. Nature, 2025, 639: 503−511; Kawamura T, Ito Y, Ito E, et al. Safety confirmation of induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte patch transplantation for ischemic cardiomyopathy: First three case reports. Front Cardiovas Med, 2023, 10, 1182209)。

4.1 细胞来源和性状

治疗用细胞为 HLA 匹配/纯合子 iPSC 分化的成熟心肌细胞。制剂形态为心肌细胞片 (cardiomyocyte sheet), 直径 4～5 cm, 厚度 0.1 mm。每片的细胞量大约有 1×10^8 个心肌细胞, 特点是没有支架、可缝合、可贴附于心脏表面。其作用机制是直接补充坏死或纤维化区域的功能性心肌, 通过分泌血管生成因子和抗凋亡因子, 改善微循环和抑制重构, 增强局部收缩力和改善整体心脏功能。

4.2 适应症与入选标准

治疗的适应症为重症或难治性心力衰竭, 缺血性心肌病 (心梗后或冠心病导致的大面积心肌坏死或纤维化)。入选者与供体 iPS 细胞系 HLA-I 类 (A/B/C) 须完全匹配以降低排斥风险。

4.3 术前准备

术前准备包括全面评估、术前准备和制剂放行。评价患者的心功能, 心肌损伤定位, 确认坏死和缺血区, 评估血运重建的可能性配型。确认患者与供体 iPSC 完全适配。感染筛查是否有感染。测定凝血、肝肾功

能、电解质等。术前准备和制剂放行内容从略。

4.4 手术过程

包括全身麻醉, 左侧微创开胸或胸腔镜, 暴露切开心包, 根据缺血面积缝合2～4片ReHeart于心外膜表面坏死区, 确保贴附紧密、无张力和无出血后, 关胸。

4.5 术后管理

包括ICU即刻监护, 实施免疫抑制方案, 测定心脏功能与并发症管理, 以及并发症处理等。

4.6 随访与监测

长期随访, 每半年1次, 持续7年, 检测心功能、生物标志物、免疫与排斥和安全性等。

4.7 疗效评估

批准上市所依据的8例重症缺血性心衰患者术后1年来无严重不良事件, 缓解了疲劳、心悸和呼吸困难。心功能得到提高和改善。运动耐量和活动能力显著提升。生物标志物BNP/NT-proBNP普遍下降, 心肌损伤标志物无异常升高。

5 Amchepri的研制和应用

Amchepri的通用名为raguneprocel, 是日本住友制药与Racthera联合研发的iPS细胞来源多巴胺神经前体细胞移植疗法, 用于治疗帕金森病患者 (Sawamoto N, Doi D, Nakanishi E, et al. Phase I/II trial of iPS-cell-derived dopaminergic cells for Parkinson disease. Nature, 2025, 641: 971−977)。

5.1 研制方法

5.1.1 起始材料 起始细胞为临床级人iPS细胞系QHJI01S04, 取自健康人外周血单核细胞, 重编程为iPS细胞。人淋巴细胞抗原 (HLA) 匹配是携带日本人群常见单倍型 (HLA-A24:02、HLA-B52:01等), 可覆盖大约17%日本人口。生产模式是建立主细胞库, 所有接受治疗的6位患者使用的制剂都是从这标准化库的扩增与分化得到的。

5.1.2 分化与纯化工艺 基质诱导是在laminin511-E8基质上定向诱导iPSC向多巴胺能谱系分化。第11～13天通过流式分选获取Corin阳性细胞, 富集多巴胺神经前体细胞。所谓Corin阳性细胞特指iPSC分化而来的多巴胺能祖细胞, 通过Corin阳性分选以获得高纯度目标细胞, 避免混杂其他神经元, 降低移植后不良事件风险。分选后继续培养至第30天, 形成多巴胺前体细胞团; 最终制剂含有大约60%多巴胺前体细胞和40%多巴胺神经元。

5.1.3 剂型与质控 新鲜活细胞制剂在手术当天制备, 当天移植, 不冻存。质量控制是以Corin分选和单细胞RT-qPCR鉴定细胞身份与纯度, 确保无致瘤性和微生物污染。

5.2 治疗规程

5.2.1 患者筛选与准备 患者为原发性帕金森病, 对左旋多巴反应良好但出现运动并发症。术前作HLA配型; 评估脑结构、排除肿瘤和感染; 停用部分抗帕金森药并调整用药。

5.2.2 细胞移植手术 手术方式是立体定向双侧脑内移植, 将细胞团精准植入大脑壳核 (putamen)。细胞剂量为每侧壳核移植约2.5×10^6个多巴胺前体细胞, 总剂量为5×10^6个。手术中实时MRI/CT引导定位, 多点缓慢注射细胞悬液。

5.2.3 免疫抑制与术后管理 移植前后使用免疫抑制剂他克莫司 (tacrolimus), 预防同种异体排斥。术后定期PET-CT监测多巴胺合成与细胞存活状况; 长期随访安全性与运动功能。

5.2.4 疗效与随访 术后随访24个月, 移植细胞存活率90%以上; 多巴胺分泌量平均增加44.7%; 按照国际版帕金森病统一评定量表 (MDS-UPDRS) 评分平均改善9.5分。安全性上没有严重不良事件和肿瘤发生。

6 ReHeart与Amchepri细胞治疗的临床信息

ReHeart与Amchepri两个产品作为全球首批获批的iPS细胞疗法, 其关键临床信息汇总如表1所示, 可直观体现iPSC治疗在临床应用中的具体特征。

7 细胞治疗不同于药物治疗

细胞治疗与药物治疗作为两类不同的治疗手段, 其本质性差异贯穿作用机制、研发范式、评价体系及监管路径等全理念和全过程。下面作一简要分析。

7.1 作用机制

在作用机制上, 药物治疗以小分子、蛋白或核酸为活性主体, 通过物理化学、有机化学或生物化学反应特异性地与靶标结合, 或实现通路的阻断或激活, 具有被动起效、剂量可控且作用可逆 (多数) 或不可逆 (少数) 的特点; 而细胞治疗以活细胞为活性成分, 属于“活体药物”, 可通过归巢、增殖、分化、分泌细胞因子及免疫调节等动态生物学行为发挥作用, 其效果具有持续性、可放大性和作用过程的不可逆性。

7.2 研究范式

在研究和开发的范式层面上, 药物治疗遵循“分子设计→合成筛选→成药性优化→制剂开发”的标准化流程, 生产过程需规模化放大, 批次间一致性和规范的质量控制; 细胞治疗的研发核心围绕细胞生物学过程展开, 重要环节包括细胞来源、筛选与建库、基因修饰和体外扩增、工程化的质控及冷链活体保存等。由于受细胞自身特异性影响, 批次间一致性控制难度显著高于药物的生产和质量控制。

表1 ReHeart与Amchepri细胞治疗的临床信息

临床信息	ReHeart	Amchepri
适应症	缺血性心肌病导致的重症心力衰竭 (NYHA III-IV级, 经充分药物及血运重建治疗后效果有限)	进行性帕金森病 (中晚期, 传统药物治疗无法阻止神经元凋亡)
研发机构	大阪大学孵化初创企业Cuorips Inc. (基于大阪大学研究)	住友制药与Rachera Inc.联合研发 (基于京都大学核心专利技术)
产品形态	iPSC定向分化的心肌细胞贴片 (厚度0.1 mm, 每片含约1亿个心肌细胞)	iPSC分化的多巴胺能神经前体细胞团块 (国际非专利名称: raguneprocel)
治疗方式	开胸/微创手术, 将3～5张贴片贴附于心脏左心室缺血受损表面并固定	立体定向神经外科手术, 将细胞团块双侧移植至患者大脑壳核区域
临床试验设计	多中心、单臂、开放性临床研究 (NCT04696328), 分2个队列, 共纳入8例受试者	I/II期单臂临床试验, 共纳入7例中晚期患者, 重点评估安全性与有效性
临床数据	术后6个月, 6分钟步行距离平均提升32.7%, NT-proBNP平均下降41.2%; 术后12个月, 75%患者摆脱静脉强心药物依赖; 所有患者症状均改善, 无严重并发症	术后12个月, MDS-UPDRS运动功能评分平均改善28.4%; 术后24个月, 多巴胺分泌量平均增加44.7%, 移植细胞存活率超90%, 部分患者恢复自主活动能力
免疫抑制要求	采用他克莫司、霉酚酸酯和泼尼松龙联合用药, 持续3个月 (含减量期)	移植前后需使用他克莫司控制免疫排斥
获批状况	2026年2月获日本厚生劳动省附条件、期限性批准	2026年2月获日本厚生劳动省附条件、期限性批准

7.3 评价体系

在评价体系方面, 药物治疗重点关注药效、毒理学特征、药代动力学表现、制剂的定型和纯度, 核心围绕剂量 (浓度) – 效应关系进行评价; 细胞治疗则在常规评价基础上, 需重点评估细胞活力、表型均一性、体内定植与增殖分化潜能、致瘤性及免疫排斥风险, 其活体属性导致评价过程存在更高的不确定性。

7.4 监管路径

关于监管路径内容, 药物治疗的全球监管体系已成熟统一, 按化学药或生物药分类申报, 主要集中于质量可控性与剂量安全性; 细胞治疗多归属为先进疗法或基因细胞产品类别的监管, 因存在长期安全性隐患, 例如致瘤风险、免疫反应、持续作用效应等, 审批标准更为谨慎, 而且批准上市后长期随访的要求远高于传统药物治疗。

总体而言, 药物治疗本质是“化学工具”介导的精准可控干预, 而细胞治疗是“活体系统”介导的动态复杂干预, 二者的核心差异源于活性主体的本质不同。

8 后记

笔者在1962年读研究生时, 生化老师曾说, 学生物的怕 (遇到) 化学, 学化学的怕数学, 要求我们冲破这学科间的壁垒。其实也反映了当时生物学大都以表型为主的研究内容, 分子生物学处于起步阶段。如今分子/细胞生物学介入临床医学已司空见惯, 从微观的分子水平逆转体细胞成为诱导多能干细胞, 再生医学得以工程化和产业化, 对于难治的器质性病变从组织结构上予以补换和再生, 这是与药物治疗完全不同的理念。ReHeart与Amchepri虽然是有限度的批准上市, 却闪耀着崭新的曙光, 标志着人类在这个治疗领域中迈出了坚实的一步。有鉴于此, 笔者以几句打油记之。

题iPSC再生疗法

体细胞返全能境, 四因子开造化关。
无涉胚珠避伦理, 移植顺畅皆自源。
能补心纤梗死管, 可修脑髓除颤颠。
胰岛重生肾通畅, 山中诺奖浑自然。