



程涛, 中国工程院院士, 北京协和医学院首批长聘教授, 中国医学科学院学术咨询委员会学部委员, 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)院长、血液与健康全国重点实验室主任, 任中国生理学会副理事长、中国医院协会血液学机构分会主任委员。长期致力于血液学和再生医学研究, 创立“干细胞效能”学说, 发现具有超级移植潜力的高效能HSC, 并揭示其失能的关键机制; 提出“血液生态”概念, 解码血液生态形成与重建, 制定抗氧化造血重建新策略并获得临床验证; 建立修复冻存脐血造血活性新方法, 开发新型造血细胞系列产品, 拓展更多临床应用场景。先后主持国家重大科研(973、重点研发计划、基金委重大项目等)和人才项目17项。共发表SCI论文316篇, 连续4年入选爱思唯尔“中国高被引学者”和2024年科睿唯安“全球高被引科学家”及“全球前2%顶尖科学家”。授权发明专利41项(含国际专利4项), 转化合同金额过亿元。以第一完成人获国家自然科学奖二等奖、全国创新争先奖、天津市自然科学特等奖和一等奖以及吴阶平-保罗·杨森医学药学奖(吴杨奖)等重大奖项。



董芳, 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)副研究员, 博士生导师, 中国医学科学院助理教授, 国家自然科学基金“优秀青年基金”项目获得者。担任中国生理学会血液生理学专业委员会委员。主要研究方向为造血干细胞生物学研究, 特别擅长利用单细胞系列技术研究造血干细胞再生调控。承担国家重点研发计划子课题、国家自然科学基金面上项目等科研项目。以通信(含共同)/第一作者/通信作者身份在*Nat Cell Biol*、*Blood*、*J Clin Invest*等期刊上发表研究成果。

造血干细胞成药性讨论

冯陈斐娜^{1,2} 程涛^{1,2*} 董芳^{1,2*}

(¹中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 血液与健康全国重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津 300020; ²天津医学健康研究院, 天津 301600)

收稿日期: 2025-09-21 接受日期: 2025-12-08

科技部重点研发计划(批准号: 2022YFA1103500、2021YFA1100900)、国家自然科学基金(批准号: W2441024、92368202)、中国医学科学院医学与健康科技创新工程及探索研究项目(批准号: 2024-I2M-TS-024、2023-I2M-2-007、2023-I2M-C&T-B-108)、天津市杰出青年项目(批准号: 23JCJQC00220)和天津市科技重大专项与工程人口健康领域重大专项(批准号: 24ZXRKSY00030)资助的课题

*通信作者。Tel: 022-23909173, E-mail: chengtao@ihcams.ac.cn; dongfang@ihcams.ac.cn

Received: September 21, 2025 Accepted: December 8, 2025

This work was supported by the National Key R&D Program of China (Grant No.2022YFA1103500, 2021YFA1100900), the National Natural Science Foundation of China (Grant No.W2441024, 92368202), the Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (Grant No.2024-I2M-TS-024, 2023-I2M-2-007, 2023-I2M-C&T-B-108), the Distinguished Young Scholars of Tianjin (Grant No.23JCJQC00220), and the Tianjin Municipal Science and Technology Commission Grant (Grant No.24ZXRKSY00030)

*Corresponding author. Tel: +86-22-23909173, E-mail: chengtao@ihcams.ac.cn; dongfang@ihcams.ac.cn

摘要 造血干细胞(HSC)是一类具有自我更新和多向分化潜能的成体组织干细胞。自1956年世界首例骨髓移植手术实施和1961年首次报道HSC的存在, 基于HSC的临床实践和基础研究已经走过了60多年的历程。作为一种个体化的细胞治疗技术, HSC移植通过发挥造血再生和免疫治疗双重作用, 成为治疗血液系统恶性疾病的治愈手段之一。随着体外扩增、基因编辑、诱导分化和嵌合抗原受体等相关技术的不断进步, 基于HSC的基因治疗也成为先天遗传性疾病和自身免疫性疾病的有效治疗手段。一系列基于HSC的产品开发和最终获批促使其从个体化技术向产品化的方向不断迈进。该文将综述现有获批和处于临床试验阶段的HSC相关产品的应用基础和临床效果, 重点阐述HSC通向成药之路所面临的挑战, 为进一步开发基于HSC的产品甚至药品提供潜在的方向, 也为其他成体组织干细胞的产品开发和临床应用提供参考和范式。

关键词 造血干细胞; 成药; 基因编辑; 扩增; 脐带血

Discussion on the Druggability of Hematopoietic Stem Cells

FENG Chenfeina^{1,2}, CHENG Tao^{1,2*}, DONG Fang^{1,2*}

(¹State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China; ²Tianjin Institutes of Health Science, Tianjin 301600, China)

Abstract HSCs (hematopoietic stem cells) are a class of adult tissue stem cells with the capacity for self-renewal and multilineage differentiation. Since the first bone marrow transplantation in 1956 and the initial report of HSCs in 1961, both clinical practice and basic research on HSCs have advanced for more than six decades. As a form of personalized cellular therapy, HSC transplantation exerts dual effects of hematopoietic reconstitution and immune modulation, and has become one of the curative strategies for hematologic malignancies. With continuous progress in *ex vivo* expansion, gene editing, induced differentiation, and chimeric antigen receptor technologies, HSC-based gene therapy has emerged as an effective treatment approach for congenital genetic disorders and autoimmune diseases. The development and regulatory approval of several HSC-based products have driven the field from a personalized technology toward productization. This review summarizes the current applications and clinical outcomes of approved and investigational HSC-based products, highlights the key challenges in advancing HSCs toward drug development, and provides perspectives for further translational research, which may also serve as a reference and paradigm for the development and clinical application of other adult tissue stem cell-based therapies.

Keywords hematopoietic stem cells; drug development; gene editing; expansion; umbilical cord blood

造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)是维持造血系统终生稳态和多系分化潜能的成体干细胞群体。自20世纪末期造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)技术逐步成熟以来, HSCT已成为治疗多种血液系统恶性肿瘤、部分实体肿瘤、严重再生障碍性贫血、自身免疫性疾病以及某些遗传性血液疾病的治愈性手段之一。根据细胞来源不同, HSCT可分为骨髓、外周血和脐带血

移植三类, 其中外周血HSC因采集便利和植入速度快而逐渐成为主流, 但脐带血和骨髓来源HSC在特殊临床场景下仍具有独特优势。

尽管HSCT在临床上已取得显著成效, 但其应用仍面临若干限制。首先, 供者来源不足依然是瓶颈之一, 特别是在缺乏合适同胞供者的患者中, 异基因移植的配型困难显著影响治疗机会。其次, 移植相关并发症如移植物抗宿主病(graft-versus-host

disease, GVHD)、感染、移植后复发等仍然是影响患者生存率和生活质量的重要因素。此外,脐带血HSC虽然移植后并发症风险相对较低,但细胞数量有限,常导致植入延迟和免疫重建缓慢。再者,HSC的长期体外扩增和功能维持等问题仍未被完全解决,限制了其临床适应症的拓展。

针对上述挑战,广大研究人员已探索并提出多种针对性解决方案。在供者来源方面,半相合移植和全球供者库的建设大幅提升了患者获得合适移植物的机会。为减少移植相关并发症,移植前后免疫抑制策略不断优化,同时嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)修饰的免疫细胞疗法正在探索与HSCT联合应用。在细胞数量与功能方面,脐带血扩增技术、基因编辑以及小分子调控HSC自我更新与归巢潜能的研究均显示出良好应用前景。此外,利用诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)体外分化获得HSC的尝试正在进行,有望为临床提供无限的细胞来源。

不难看出,无论是HSCT本身还是与其他相关技术联合应用,目前主要还是作为一种个体化的细胞治疗技术,还未成为一种货架式的细胞产品。近来,美国和欧盟相继批准了以体外扩增的脐带血HSC为主要成分的细胞药物,主要用于需要脐血移植的血液系统恶性肿瘤患者和需要定期输血的成人、青少年和儿童 β -地中海贫血患者。而我国目前尚未有一款此类产品获批。究其原因,HSC作为一种功能高度异质性的细胞群体,以其作为主要成分的细胞药物如何最大程度保持质量和功能有效是主要的考量指标。本文将就近年来关于脐带血HSC临床应用与优化策略、基于基因编辑技术和诱导分化产生的HSC产品以及HSC成药面临的主要挑战作一综述,旨在深入讨论利用先进技术促进HSC相关细胞制剂临床应用的新策略,推动HSC继续朝着成药之路迈进。

1 脐带血HSC的临床应用与优化策略

1.1 基于脐带血HSC质量的优化策略

脐带血作为重要的HSC来源,因其免疫原性低、复发风险低和造血重建潜力强而被广泛关注^[1]。自2011年起,美国FDA先后批准了多种脐带血来源的HSC产品,包括Hemacord^[2](纽约血液中心,2011年)、Ducord(杜克医学院,2012年)、Allocord(SSM

Health Cardinal Glennon儿童医院,2013年)以及Clevacord(克利夫兰医学中心,2016年)等。这些未经任何干预的采集脐带血的保藏和获批,奠定了脐带血作为标准化临床应用来源的重要地位。据统计,目前全球脐带血存量约800万份,其中中国存量占据240万份,但是总体的临床利用率不足2%^[3]。脐带血临床利用率偏低的一个重要原因是长期冻存脐带血的质量与功能缺乏系统验证。虽然有报道冻存长达27年的脐带血细胞仍然具有一定的植入和多向分化能力^[4],但是冻存这一物理过程和冻存时间对于脐带血不同细胞成分的动力学影响却不尽清楚。我们近期研究首次系统性解析了脐带血中不同造血细胞在长达20年冻存过程中的功能和转录组变化规律^[5]。研究发现,冻存时间延长会导致脐带血造血干祖细胞(hematopoietic stem and progenitor cell, HSPC)长期重建能力下降,核心原因是线粒体代谢异常。我们进一步提出并验证了利用西兰花提取物萝卜硫素作为冻存复苏后代谢修复干预手段,使冻存10年脐带血HSPC的集落形成能力得以部分恢复,完成了从“损伤”到“修复”的概念验证。此外,作为抢先干预手段,在冻存液中添加萝卜硫素,能长期保护脐带血HSPC线粒体功能,维持其植入与向巨核细胞分化的潜能。值得一提的是,长期冻存对于脐带血免疫细胞(NK和T细胞)的功能并无显著影响。这些发现为改善长期冻存脐带血样本的临床利用率提供了思路,拓展了脐带血在免疫治疗与再生医学等新兴领域的应用潜力,推动了其从“存量资源”向“高质量供给”的转化。

1.2 基于脐带血HSC数量的扩增和优化策略

近年来,HSC体外扩增技术不断突破传统瓶颈。从基质细胞调控、化学小分子、造血生长因子的应用,到模拟骨髓微环境的培养系统等策略均显示出良好的临床应用前景^[6]。随着HSC体外培养与扩增技术的不断更新和优化,“HSC成药”的思路逐步从概念走向可监管、可规模化的产品化路径。其中最具代表性的,是基于体外培养与扩增技术的脐带血来源细胞产品进入严格审评并获得监管批准,标志着HSC走向“标准化制剂”的可行性。脐带血体外扩增提供一种克服HSPC数量限制的方法,进而可能实现更快的植入以改善临床治疗效果。建立一种成功、可行且易于获得的脐带血体外扩增策略可为使用替代供者来源HSC提供新的范式^[7]。但如何确保扩

增后HSC在移植中的长期功能稳定有效与安全性,仍是亟需解决的核心问题。

全球首款现货型同种异体脐带血细胞疗法Omisirge于2023年被美国FDA批准。该疗法利用烟酰胺(nicotinamide, NAM)在体外扩增脐带血来源的HSPC,并在后续临床试验中证明了该扩增体系产生的细胞能够用于需行异基因HSCT的血液肿瘤患者^[8],其核心临床获益在于“加速粒细胞恢复、降低感染”,这一患者健康结局的改善为“体外扩增即临床价值”提供了监管层面的证据支持。该产品的获批大大振奋了基于体外扩增脐血HSPC临床应用的信心,其获批之路上的主要里程碑式事件为其他脐血相关产品的研发和获批提供了宝贵经验。

Omisirge的获批绝非一路坦途。针对Omisirge的I期临床试验首先比较了扩增组单份脐血和未进行处理的历史对照组的临床植入效果^[9]。该试验共纳入11例可评估患者和17例历史对照,采用双份脐带血(单份NAM扩增脐血和单份未处理脐血)共移植,扩增产物的总有核细胞数(total nucleated cell, TNC)和CD34⁺细胞数分别增加486倍和72倍,中位输注剂量为 $3.1 \times 10^7/\text{kg}$ 和 $3.5 \times 10^6/\text{kg}$,且与中性粒细胞及血小板植入速度呈正相关,并在2年内维持稳定多系造血。该试验结果挑战了“扩增脐血仅提供短期植入、长期造血依赖未扩增脐血”的传统理论。进一步,针对Omisirge的I/II期临床试验验证了Omisirge作为独立移植物的可行性。该临床试验共纳入36例成人恶性血液病患者,扩增后Omisirge中CD34⁺细胞量增加33倍,中位输注剂量为 $6.3 \times 10^6/\text{kg}$ 。与未扩增对照组相比,Omisirge显著缩短了中性粒细胞和血小板植入时间(中位植入时间分别为11.5天和34天),包括T、NK、B、DC等在内的免疫重建完全且广泛,无进展生存和总体生存率与对照组相当,显示出长期安全性和有效性^[10-11]。针对Omisirge的III期随机对照试验中进一步扩大样本量进行随机对照研究^[12]。Omisirge扩增后的CD34⁺细胞数增加130倍,剂量水平与成人动员外周血相当。结果显示,中性粒细胞和血小板植入时间均比对照组缩短超过10天;同时,感染率显著降低,尤其是病毒感染更少见。两组患者在急性GVHD发生率上无显著差异,免疫重建速度相似。整体而言,该研究证实了Omisirge的安全性与疗效,与早期试验结果一致,标志着其成为适合成年患者脐带血移

植的重要治疗选择。

此外,Omisirge在个别病例中的应用也获得积极结果。JOSEPH等^[13]报道了2例难治性重型再生障碍性贫血患者使用Omisirge移植,发现移植后中性粒细胞和血小板植入时间分别6.5天和35.5天,且免疫重建迅速。在另一研究中,应用Omisirge改善了清髓性预处理后镰状细胞贫血患者的植入情况,中性粒细胞在移植后7天达到“植入”标准^[14]。这些探索性结果提示,Omisirge的应用范围有望从恶性血液病扩展至血液系统衰竭性疾病和罕见病的治疗。

继美国批准培养脐血细胞产品后,欧盟也于近日授予基于小分子化合物UM171的新型干细胞疗法Zemcelpro的有条件上市许可。UM171是一种促进HSC自我更新的小分子激动剂,可显著扩增内皮蛋白C受体(endothelial protein C receptor, EPCR)阳性脐带血HSC,并维持其长期重建潜能^[15]。Zemcelpro疗法选用来源于同一份脐带血经由UM171扩增的CD34⁺细胞(dorocubitel)与未扩增的CD34⁺细胞共同组成,是一种创新的冷冻保存细胞制剂。其关键临床证据来自两项II期临床研究,在50例高危血液系统恶性肿瘤患者经过输注Zemcelpro后,两年总生存率和无进展生存率分别为67%和63%,即使在TP53突变携带者或二次、三次移植患者等高危人群中,仍可观察到40%的两年生存率,这提示其在难治性血液病中也具有显著潜力^[16]。更为重要的是,UM171扩增移植不仅实现了小体积脐带血的有效植入,还支持快速且多样化的免疫重建。研究发现,受者在移植后12个月内的T细胞数量、克隆多样性及病毒特异性反应均优于传统脐带血移植,伴随更低的感染率和较少的中重度GVHD^[17]。在真实世界的对照分析中,UM171扩增脐带血移植患者的非复发死亡率显著降低,无GVHD无复发生存率(GVHD-free relapse-free survival, GRFS)显著提高,甚至优于匹配无关供者移植^[18]。目前该疗法也正在积极申请在全球其他国家上市。

Omisirge与Zemcelpro等代表性扩增脐带血产品临床应用的关键数据指标见表1和表2。同期,国际上围绕UM171、SR1、PGE衍生物、Notch/DLL4-VCAM1微环境等体外扩增策略亦在快速推进。值得注意的是,UM171的应用前景并不仅限于脐带血移植。在镰状细胞贫血病等遗传性血液病的基因治

表1 已获批用于治疗基于脐血移植HSC产品概述

Table 1 Overview of approved UCB-derived HSC therapeutic products

名称 Name	细胞来源 Cell source	作用机制 Mechanism of action	指征 Indications	批准单位(批准年份) Approval agency (approval year)	制造商 Manufacturer
Omisirge (omidubicel-onlv)	Cord blood	Nicotinamide-modified allogeneic HSC therapy	Hematopoietic system disorders	US FDA (2023)	Gamida Cell
Zemcelpro (Dorocubicel)	Cord blood	UM171 amplification allogeneic HSC therapy	Hematopoietic system disorders	EC (2025)	ExCellThera, Cordex Biologics

FDA: 美国食品药品监督管理局; EC: 欧盟委员会。
FDA: U.S. Food and Drug Administration; EC: European Commission.

疗研究中, UM171已被证明能够在慢病毒转导过程中减少DNA损伤与氧化应激, 抑制细胞凋亡, 同时显著提高长期HSC的比例与克隆多样性^[9]。这一效果不仅增强了基因修饰细胞的体内植入能力, 也为提升基因治疗的长期安全性与疗效提供了可能。因此, UM171的作用已从“扩增工具”延伸为“基因治疗安全增强剂”, 其在未来HSC基因治疗产品化中的地位值得关注。而以Notch配体与内皮样基质重建微环境的策略, 正在为长周期、可编辑、可回输的人HSC体外维持与扩增提供新策略。整体上, 这些管线与平台预示着HSC作为“药品”的下一阶段将从单一适应证突破走向平台化制备与多产品并行的产业化发展。

综上, Omisirge与Zemcelpro的连续推进, 体现了“脐带血-扩增-标准化制剂”这一转化路径的临床可行性。前者强调在移植早期实现更快的造血恢复, 后者则在高危患者中展示了长期生存的获益。二者的成功使HSC产品化从“实验室扩增”迈向了“临床疗法”, 为后续更多创新策略(体内基因治疗、工程化载体修饰等)提供了宝贵经验。

1.3 基于大动物模型的HSC扩增平台

在小动物模型领域, 人类HSC可在免疫缺陷小鼠体内分化为免疫细胞、红细胞、血小板多个谱系, 从概念上检验了基于动物模型再造人类细胞/器官的思路。然而, 免疫缺陷小鼠体型较小、寿命较短、与人类生理兼容性较低, 难以用于制备临床级别的供体细胞/器官。前述Omisirge等已获批的脐带血体外培养/扩增产品, 连同动物模型进展, 共同勾勒出HSC成药的现实路径与下一代技术支点: 即“规模化、人源化、生理相关”的新型制备与评价平台正在形成。在大动物免疫缺陷模型的研发方面, 国内团队完成了免疫缺陷猪的构建和净化平台, 首次

实现了重症免疫缺陷猪长程饲养(>500天)并构建了RGD(*CD47^{-/-}Rag1^{-/-}Il2rg^{-/-}*)免疫缺陷猪(T/B/NK细胞缺陷, 且巨噬细胞对人类细胞耐受); 结合优化的骨髓预处理和移植方案, 实现了人HSPC在猪体内长时间(>200天)高水平植入(>90%)和多谱系(人T、B、NK、髓系、巨核、红系等)重建; 且证实在猪体内发育的人类免疫细胞具有健全功能^[20]。该研究开创了基于免疫缺陷猪的再生医学研究新领域, 为利用人源化猪为生物反应器规模化制备人类造血免疫细胞(如HSC、CAR-T、TCR-T、CAR-NK等)、血液细胞(人红细胞、人血小板), 及以猪为载体再造“人源化器官”奠定了基础。

2 基因编辑技术HSC产品的研发与临床应用

伴随基因编辑技术的不断进步, 基于HSC的基因编辑产品也不断涌现。在“自体HSC采集-体外改造-回输”的治疗模式下, 基因编辑疗法已实现临床转化并获得监管批准, 主要用于遗传性疾病包括β-地中海贫血和镰状细胞贫血的基因治疗。国内外均有相关疗法或产品获批, 标志着HSC基因疗法从实验性探索进入了规范化的临床应用阶段。为系统呈现基因编辑HSC疗法或产品的细胞来源、作用机制、适应证与监管批准情况, 本文汇总了目前国内外已上市或获批的代表性基因编辑/基因添加类HSC产品。此外, 这些产品在不同遗传性疾病中的关键临床试验结果也已在多项研究中得到验证, 我们进一步总结了其代表性III期或关键性临床试验的疗效与安全性结果(表3和表4)。

2.1 遗传性血液病的基因治疗

在血红蛋白病的治疗领域, Zynteglo(Betibeglo-

表2 已获批用于治疗的基于脐血移植HSC产品的临床应用效果

Table 2 Clinical outcomes of approved UCB-derived HSC therapeutic products

名称 Name	临床试验 Clinical trial	研究人群与设计 Study population & design	植入 Engraftment	移植物抗宿主病 GVHD	感染 Infections	复发 Relapse	非复发死亡率/移植相关死亡率 NRM/TRM	总生存率/其他 OS/other outcomes	安全性 Safety
Omisinge (omidubicel-onlv)	NCT02730299 ^[12]	Phase III, <i>n</i> = 125 Age 12-65 years High-risk hematologic malignancies without an appropriate matched donor Omidubicel (<i>n</i> = 62) vs standard UCB transplantation (<i>n</i> = 63)	Neutrophil engraftment: 12 days vs 22 days (<i>P</i> < 0.001) Platelet engraftment ≤ d+42: 55% vs 35% (<i>P</i> = 0.028)	aGVHD grade 2-4 at d+100: 56% vs 43% (<i>P</i> = 0.18) cGVHD: 35% vs 29% (<i>P</i> = 0.57)	Grade 2/3 bacterial or invasive fungal infection ≤ d+100: 37% vs 57% (<i>P</i> = 0.027)	Relapse at 15 months: 25% vs 17% (<i>P</i> = 0.32)	NRM at 210 days: 11% vs 24% (<i>P</i> = 0.09)	Days out of hospital ≤ d+100: 61 vs 48 (<i>P</i> = 0.005)	safety broadly consistent with UCBT
Zemcelpro (Dorocubicel)	NCT01590628 ^[14]	Phase I/II, <i>n</i> = 16 Children and adults with severe sickle cell disease	Neutrophil engraftment: 7 days (6-20); 12/13 (92%) achieved sustained engraftment Platelet engraftment: 61 days (33-375)	aGVHD grade 2-4: 77%; cGVHD: 54%	Grade 2/3 infections: 85%	-	TRM 1-yr: 15%	1-yr OS/EFS: 84.6%	Serious AEs include PRES, subdural hemorrhage, busulfan seizure
	NCT02668315 ^[16]	Phase I/II, <i>n</i> = 22 Adults aged 18-64 Hematologic malignancies Single-unit UM171-expanded UCB	ANC ≤ 0.1 × 10 ⁹ /L: 9.5 days (IQR 8-12); ANC ≥ 0.5 × 10 ⁹ /L: 18 days (12.5-20) Platelets ≥ 20 × 10 ⁹ /L: 42 days (35-47); Graft failure: 0	-	Febrile neutropenia: 73%; Bacteremia: 41%	-	TRM: 5% (diffuse alveolar hemorrhage)	Median FU 18 mo; feasibility 96% expansions	No unexpected toxicity
	NCT03441958 ^[81]	Phase I/II, <i>n</i> = 19 High-risk/ultra-high-risk multiple myeloma UM171-expanded UCB used in an "autologous-allogeneic tandem transplant" approach	ANC ≥ 0.1 × 10 ⁹ /L: 6 days; ANC ≥ 0.5 × 10 ⁹ /L: 10.5 days Platelets ≥ 20 × 10 ⁹ /L: 36 days Chimerism: full by 120 days	aGVHD grade 2-4: 68.4%; grade 3-4: 5.3% Moderate/severe cGVHD at 12 month: 10.5%		3-yr relapse: 36.8% (14-59)	3-yr NRM: 15.8% (0-33)	3-yr PFS/OS: 47.4%/68.4%; median time to stop IS: 238 d	No unexpected AEs; one failed expansion

NRM: 非复发死亡率; TRM: 移植相关死亡率; OS: 总生存; PFS: 无进展生存期; EFS: 无事件生存期; PRES: 后部可逆性脑病综合征; IS: 免疫抑制。-: 未提及。

NRM: non-relapse mortality; TRM: transplant-related mortality; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; EFS: event-free survival; PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome; IS: immunosuppression. -: not mentioned.

gene autotemcel, beti-cel)通过慢病毒载体转导补充缺陷的 β -珠蛋白表达从而用于治疗TDT, 标志着HSC基因治疗从临床探索走向了实际获批应用。2018年, 新英格兰医学杂志报道了Lenti Globin BB305载体的早期临床结果: 在22名输血依赖型 β -地中海贫血(β -transfusion-dependent beta-thalassemia, β -TDT)患者中, 多数患者在接受经转导的自体CD34⁺细胞的回输后, 显著减少甚至完全摆脱了长期输血依赖, 且总体安全性良好^[21]。这一成果最终催生了Zynteglo的批准, 使其成为首个被欧盟获批的HSC基因疗法。更大规模的验证来自HGB-212 III期研究^[22]。该试验纳入18例 β -TDT患者, 其中多数为严重基因型(如 β^0/β^0)TDT。在接受CD34⁺细胞动员、busulfan清髓预处理及beti-cel回输后, 16例(89%)患者在中位随访近48个月时仍能够脱离输血, 血红蛋白水平长期稳定在9 g/dL以上。在安全性方面, 虽然所有患者均出现过移植后不良事件, 但并未发生与beti-cel直接相关的严重不良事件或死亡, 提示其短中期的良好耐受性。该试验同时为患者设置了长达15年的随访计划, 以监测脱离输血的持久性和长期安全性。结果显示, Zynteglo不仅能在多数患者中恢复接近正常的血红蛋白水平, 更为严重 β -地中海贫血患者提供了一种无需异基因移植、有望治愈的治疗选择。

继Zynteglo之后, Casgevy(Exagamglogene autotemcel, exa-cel)的获批则标志着基于CRISPR的HSC基因治疗首次进入临床应用。该疗法通过切割BCL11A红系特异性增强子区域, 解除对胎儿血红蛋白(HbF, fetal hemoglobin)的抑制, 从而实现HbF再激活^[23]。在镰状细胞病(SCD, sickle cell disease)患者中, 29例可评估者中有28例在治疗后 ≥ 1 年未再发生血管阻塞危象^[24]; 在一项接受了Casgevy治疗的52名 β -TDT患者的临床研究中, 研究人员对其中35名患者进行了至少16个月的随访, 研究符合分析主要和关键次要终点的条件。结果显示91%(32/35)的患者在接受该疗法后至少连续12个月实现非输血依赖, 平均血红蛋白水平维持在13.1 g/dL, 且安全性与传统自体HSPC移植相当^[25]。Casgevy于2023年11月获得英国药品和健康产品管理局(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)附条件上市许可, 适用于 ≥ 12 岁、存在复发性血管阻塞危象的SCD患者, 以及缺乏

HLA相合同胞供者的TDT患者。随后, 美国FDA于2023年12月批准其用于SCD, 欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)则在2024年2月给予进一步批准。这也是FDA首次批准采用基因编辑技术的疗法, 标志着基因治疗领域又一个里程碑式的突破。

Zynteglo与Casgevy的相继获批, 标志着基因编辑这一技术路线在HSC基因治疗领域已走向临床落地。它们的成功不仅证明了HSC基因治疗在血液遗传病中的可行性, 也为未来疗法的拓展奠定了基础。

2.2 遗传性罕见病的基因治疗

在罕见病基因治疗领域, 基因HSC的基因编辑产品也为该类疾病的治疗开创了新的途径。其中Strimvelis于2016年获得EMA批准, 主要适用于缺乏HLA相合同胞供者的儿童型腺苷脱氨酶缺陷重症联合免疫缺陷(adenosine deaminase-severe combined immunodeficiency, ADA-SCID)患者, 成为全球首个针对ADA-SCID的自体干细胞基因疗法, 具有开创性意义。其治疗策略是将ADA基因通过逆转录病毒载体导入患者自体CD34⁺ HSPC, 在轻度busulfan预处理后回输, 从而实现免疫系统的长期功能重建。临床长期随访数据进一步验证了该疗法的疗效与安全性。在一项包含43例患者的研究中, 中位随访时间达到5.0年(其中部分患者随访超过15年), 所有患者均存活, 且两年“无干预生存率”达到88%。大多数患者表现出多谱系基因修复细胞的持久存在、代谢解毒功能的恢复以及免疫重建, 感染事件显著减少^[26]。长期数据分析还显示, 较高的CD34⁺输入剂量以及较年轻的治疗年龄与更佳的免疫恢复呈正相关。这些发现不仅强调了剂量和年龄对疗效的决定性作用, 也为未来优化基因修复治疗的临床方案提供了重要参考。

总体而言, Strimvelis的临床应用与长期随访结果表明, 自体HSC基因修复疗法在ADA-SCID患者中具有持久疗效和良好风险-获益比, 是异基因移植之外的有效替代方案。尽管罕见不良事件仍需关注, 但其整体成功为HSC基因治疗奠定了基础, 也为后续更多疗法走向临床与监管批准提供了关键先例。

2.3 新兴技术助力HSC基因治疗策略的新发展

随着基因编辑工具与递送系统的快速进步,

表3 已获批用于治疗的基础于基因编辑HSC产品概述

Table 3 Overview of approved gene-editing-based HSC therapeutic products

名称 Name	细胞来源 Cell source	作用机制 Mechanism of action	指征 Indications	批准单位(批准年份) Approval agency (approval year)	制造商 Manufacturer
Strimvelis (GSK2696273)	Bone marrow, autolo- gous CD34 ⁺ cells	ADA gene addition via γRV	ADA-SCID	EMA (2016)	GlaxoSmithKline/ Orchard Therapeutics/ Telethon Foundation
Zynteglo (betibeglogene autotemcel)	Peripheral blood, au- tologous CD34 ⁺ cells	βA-T87Q-globin gene ad- dition via LV	TDT	EMA (2019), US FDA (2022)	Bluebird Bio
Lenmeldy (atidarsagene au- totemcel)	Peripheral blood, au- tologous CD34 ⁺ cells	ARSA gene addition via LV	MLD	EMA (2020), US FDA (2024)	Orchard Therapeutics
Skysona (elivaldogene au- totemcel)	Peripheral blood, au- tologous CD34 ⁺ cells	ABCD1 gene addition via LV	CALD	EMA (2021), US FDA (2022)	Bluebird Bio
Lyfgenia (lovotibeglogene autotemcel)	Peripheral blood, au- tologous CD34 ⁺ cells	βA-T87Q-globin gene addi- tion via LV	SCD	US FDA (2023)	Bluebird Bio
Casgevvy (exagamglogene autotemcel)	Peripheral blood, au- tologous CD34 ⁺ cells	CRISPR-Cas9 knockout of BCL11A enhancer via electroporation	SCD/TDT	EMA, UK MHRA, NHRAB (2023), US FDA (2023/2024), CDA, SFDA, Swissmedic (2024)	Vertex Pharmaceuti- cals/CRISPR Thera- peutics

EMA: 欧洲药品管理局; US FDA: 美国食品药品监督管理局; MHRA: 英国药品和医疗保健产品监管局; NHRAB: 巴林国家卫生监督局; CDA: 加拿大药品管理局; SFDA: 沙特阿拉伯食品和药品管理局。ADA: 腺苷脱氨酶; ADA-SCID: 腺苷脱氨酶缺乏相关重症联合免疫缺陷; CALD: 脑型肾上腺脑白质营养不良; γRV: γ-逆转录病毒载体; LV: 慢病毒载体; MLD: 异染性白质营养不良; SCD: 镰状细胞病; TDT: 输血依赖型地中海贫血。

EMA: European Medicines Agency; US FDA: U.S. Food and Drug Administration; MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; NHRAB: National Health Regulatory Authority of Bahrain; CDA: Canada Drug Administration; SFDA: Saudi Food and Drug Authority (Saudi Arabia); ADA: adenosine deaminase; ADA-SCID: adenosine deaminase-severe combined immunodeficiency; CALD: cerebral adrenoleukodystrophy; γRV: γ-retroviral vector; LV: lentiviral vector; MLD: metachromatic leukodystrophy; SCD: sickle cell disease; TDT: transfusion-dependent thalassemia.

HSC基因治疗正逐步从依赖传统慢病毒载体的“体外转导-回输”模式,向更精准、更简便的“体内直接编辑”模式演进。这一转变不仅有望突破现有疗法在安全性、成本和可及性方面的瓶颈,也为资源有限地区的患者群体提供了新的可行方案。

PRIME编辑系统展示了体内直接修复单基因突变的潜力。2023年有研究团队通过向动员后的镰状细胞病小鼠(CD46/Townes模型)静脉注射非整合型prime editor载体,并结合低剂量药物选择,实现了约40%的β^s等位基因修复,平均43%的镰状血红蛋白被功能性成人血红蛋白替代,显著缓解了疾病表型^[27]。更为关键的是,二次移植实验验证了长期HSC被成功编辑,且脱靶效应极低。这种“矫正根因”的模式,不仅区别于以往依赖胎儿血红蛋白再激活的策略,也显示出在资源受限国家推广的潜力。同时,脂质纳米颗粒(lipid nanoparticles, LNP)递送系

统的出现,为非病毒递送带来了突破。2024年*Science*杂志报道了一种靶向CD117的LNP递送平台,能够将mRNA精准导入骨髓HSC,实现选择性体内编辑^[28]。这一成果不仅规避了病毒载体潜在的整合风险和生产成本问题,也提示了mRNA-LNP平台可望作为下一代HSC基因治疗的递送工具,为广泛疾病提供安全、可扩展的解决方案。而工程化的CD-47^{high}慢病毒载体则通过改善宿主与载体的互作,进一步提高了体内编辑效率。在新生小鼠“HSC迁移窗口”期,CD47^{high}-LV能显著提升HSC的抗吞噬能力,从而提升体内转导效率。在ADA-SCID、范可尼贫血和骨硬化症模型中,该策略实现了长期造血重建,其中在范可尼贫血模型中甚至观察到修复细胞的选择性优势,几乎完全重建了造血系统^[29]。与传统体外操作相比,这一策略不仅减少了预处理和细胞回输的复杂工艺,还直接利用了新生儿HSC循环高峰

表4 已获批用于治疗的基于基因编辑HSC产品的临床应用效果
Table 4 Clinical outcomes of approved gene-editing-based HSC therapeutic products

名称 Name	临床试验 Clinical trial	研究人群与设计 Study population & design	植入 Engraftment	输血独立/无血管阻塞危象 Transfusion independence/VOC-free	感染 Infections	复发 Relapse	总生存率/其他 OS/other outcomes	安全性 Safety
Zynteglo (Betibeglogene autotemcel)	HGB-207 (NCT02906202) ^[82]	Phase III, <i>n</i> =23 TDT non-β ⁰ /β ⁰	Neutrophils/platelets: achieved in all	TI12 mo: 20/22 (91%) Mean Hb during TI 11.7 g/dL (9.5-12.8) HbA ^{187Q} 8.7 g/dL (5.2-10.6) at 12 mo	-	-	-	No malignancies reported
Lyfgenia (Lovotibeglogene autotemcel)	HGB-212 (NCT03207009) ^[22]	Phase III, <i>n</i> =1 TDT incl. β ⁰ /β ⁰	Engraftment achieved in all	TI ≥ 12 mo: 16/18 (89%) to last follow-up	All patients had ≥ 1 AE post-infusion; no serious AEs related to product	-	-	No deaths; long- term follow-up ongoing
Lyfgenia (Lovotibeglogene autotemcel)	HGB-206 (NCT02140554) ^[83]	Phase I/II, <i>n</i> =35 SCD ≥ 4 severe VOFs; <i>n</i> =35 infused	Engraftment achieved in all	Severe VOFs: 0 in 25/25 evaluable vs 3.5/yr pre-enrollment Total Hb ≥ 11 g/dL from 6-36 mo HbA ^{187Q} ≥ 40%, pancellular (~85% RBCs)	Few non-serious related AEs; re- solved ≤ 1 wk	-	-	No hematologic malignancy observed to date
Casgevy (exagamglogene autotemcel)	CLIMB SCD-121 (NCT03745287) ^[24]	Phase III, <i>n</i> =44 SCD with ≥ 2 severe VOFs/yr	Neutrophils/platelets: achieved in all	Freedom from severe VOC ≥ 12 mo: 97% (29/30) Freedom from VOC-related hospitalization ≥ 12 mo: 100% (30/30)	-	-	Up to 37.6 mo follow up	No cancers reported
CLIMB THAL-111 (NCT03655678) ^[25]	Phase III, <i>n</i> =52 TDT	Neutrophils/platelets: achieved in all	TI ≥ 12 mo: 91% (32/35) Mean Hb 13.1 g/dL Mean HbF 11.9 g/dL Pancellular HbF ≥ 94% RBCs	-	No deaths or cancers reported	-	-	-
Strimvelis (autologous ADA gene therapy)	NCT0059848 ^[84]	Phase I/II, <i>n</i> =18 ADA-SCID	Durable multilineage engraftment of gene- modified cells	-	Severe infection rate decrease from 1.17 to 0.17 events/ pt-yr	OS 100% over 2.3-13.4 yrs (median 6.9)	OS 100% over 2.3-13.4 yrs (median 6.9)	No leukemic transformation reported
Lennelgy (atidarsagene autotemcel)	NCT01560182 ^[85]	Phase I/II, <i>n</i> =29 Early-onset MLD	Sustained multilineage engraftment PBMCA ARSA ↑18.7× (LI), ↑5.7× (EJ) at 2 yrs	-	Most ≥ grade 3 AEs conditioning- related	26/29 alive at analysis	26/29 alive at analysis	No RCL/clonal proliferation; transient anti- ARSA Abs in 4 pts
NCT03392987 ^[86]	Pooled Treated <i>n</i> =39 vs untreated 49	-	-	-	Febrile neutropenia common (≥ grade 3)	3 deaths (all unrelated)	3 deaths (all unrelated)	No insertional oncogenesis detected

续表4

名称 Name	临床试验 Clinical trial	研究人群与设计 Study population & design	植入 Engraftment	输血独立/无血管阻塞迹象 Transfusion independence/VOC-free	感染 Infections	复发 Relapse	总生存率/其他 OS/other outcomes	安全性 Safety
Skysona (elivaldogene autotem-cell)	ALD-102 (NCT01896102) ^[87]	Phase II/III, n=32	Engraftment	-		MFD-free at 24 mo: 29/29; OS 94%; NFS		Insertional oncogenic risk observed; FDA added a boxed warning for hematologic malignancies
		Early CALD boys	achieved per protocol (not rate-limiting)			stable in 30/32; 81% MFD-free at latest follow up		Indication narrowed to CALD patients without an available HLA-matched donor (use only when no alternatives exist)
	ALD-104 (NCT03852498)	Phase II/III, combined cohort n=67 (32 from ALD-102 and 35 from ALD-104), with long-term follow-up; CALD boys	-	-				Hematologic malignancy 7/67 ($\approx$ 10%); MDS/AML with LV insertions (e.g., MECOM-EV11, PRDM16); several required allo-HSCT; 1 death (presumed GVHD). Long-term surveillance mandatory
	LTF-304 (NCT02698579) ^[88]							

AE: 不良事件; ANC: 绝对中性粒细胞计数; ARSA: 芳基硫酸酯酶A; CALD: 脑型肾上腺脑白质营养不良; Hb: 血红蛋白; HbF: 胎儿血红蛋白; HbAT87Q: 具有T87Q氨基酸置换的血红蛋白(HbA); MFD: 主要功能障碍; MLD: 异染性脑白质营养不良; NFS: 神经功能评分; NRM: 非复发死亡率; OS: 总生存率; SCD: 镰状细胞病; TDT: 输血依赖性地中海贫血; TI: 输血独立; VOC: 血管阻塞迹象; VOE: 血管阻塞事件。-: 未提及。

AE: adverse event; ANC: absolute neutrophil count; ARSA: arylsulfatase A; CALD: cerebral adrenoleukodystrophy; Hb: hemoglobin; HbF: fetal hemoglobin; HbAT87Q: hemoglobin (HbA) with a T87Q amino acid substitution; MFD: major functional disability; MLD: metachromatic leukodystrophy; NFS: neurologic function score; NRM: non-relapse mortality; OS: overall survival; SCD: sickle cell disease; TDT: transfusion-dependent thalassemia; TI: transfusion independence; VOC: vaso-occlusive crisis; VOE: vaso-occlusive event. -: not mentioned.

的独特生物学窗口,为临床转化提供了强有力的理论与实践支撑。

上述三种新兴技术的核心机制、编辑特性、安全性与潜在应用场景的比较见表3。综合来看,PRIME、LNP与CD47^{high}-LV三项技术的共同指向是:让HSC基因治疗从传统的“体外操作联合骨髓预处理”,逐步迈向“体内直接基因修复”。这一演进若能在临床中实现,不仅可显著降低成本和工艺复杂度,还将极大提升疗法的普适性和全球可及性。除了针对单基因病的个体化治疗外,研究者也在探索“通用型HSC”产品。不难看出,基于基因编辑的HSC产品正处于由“特定单病种治疗”向“通用型、体内化和平台化”发展的关键阶段。随着技术成熟与临床积累,HSC不仅有望在遗传性血液病中提供根治性疗法,也将在恶性血液病、自身免疫病和广泛再生医学应用中展现更大潜力。

3 基于HSC诱导分化衍生物的探索与尝试

HSC具有多向分化能力,在体外优化的培养体系中可实现数量扩增和向不同谱系的诱导分化。因此利用HSC体外定向诱导分化产生各种成熟血细胞也为血细胞的临床输注和治疗提供了替代性的途径。已有基础研究和临床报道HSPC可向巨核细胞、NK细胞等定向分化,辅以各种基因操作,可达到补充输注和免疫治疗的双重作用。基于HSC诱导分化衍生物的临床前研究和临床试验也在积极探索和尝试。

3.1 脐血HSPC经诱导分化产生巨核细胞

血小板在止血、血栓形成及炎症反应中发挥核心作用,但其临床来源目前完全依赖供者输注,存在供需矛盾。基础研究发现存在血小板偏向的HSC,且这一类HSC处于造血级联的最顶端,经逐步分化可生成巨核细胞,成为潜在血小板的替代来源^[30]。基于单细胞转录组的研究发现巨核细胞群体存在较大异质性,且不同亚群的巨核细胞在稳态和应激下的作用也不同^[31]。基于谱系示踪方法的研究发现从HSC向巨核细胞的生成存在直接路径和逐步路径两条通路,两种路径虽然均可产生产板型巨核细胞,但是又分别产生滋养型巨核细胞和免疫型巨核细胞。在化疗药物或大量失血等不同应激状态下,两种不同途径对于巨核细胞的贡献也不尽相同^[32]。这些基础研究成果为人类HSC向巨核细胞定向诱导分化提

供了新的认知。

早在2013年,国内研究团队已经从脐血单个核细胞中诱导分化产生巨核祖细胞。基于此开展的I期临床试验中将这些祖细胞回输给血液肿瘤病人,并未出现急慢性GVHD和其他副作用,从而证明了该疗法的安全性和可行性^[33]。在体外诱导体系方面,尽管早期的诱导效率低,但随后通过THPO单独或联合SCF、IL-3、IL-6等细胞因子显著提升了向巨核谱系的分化效率^[34],利用脐带血HSPC与表达端粒酶基质细胞共培养,结合三阶段培养体系,可生成功能与形态均接近临床血小板的产物^[35]。近期,采用人血清白蛋白和标准化细胞因子组合的GMP级别方案^[36]以及三维旋转培养系统^[37],进一步提高了规模化制备巨核细胞的可行性。令人惊喜的是,国内研究团队近期提出了一种基于多靶点组合的诱导策略,通过调控JAK2/STAT3通路,有效提升了巨核细胞及血小板的产量,并降低了免疫型巨核细胞的比例,实现了HSPC向巨核祖细胞的高效分化,并建立了可长期扩增的体外体系。更为重要的是,该体系在动物模型中证实能够释放功能性血小板,为解决血小板供应不足、推动体外血小板再生的临床应用提供了新的思路和潜在策略^[38]。

3.2 脐血HSPC经诱导分化产生NK细胞

自然杀伤(natural killer, NK)细胞因其独特的识别和清除肿瘤细胞机制,早在30多年前就被提出作为癌症的潜在免疫治疗工具^[39]。与T细胞不同,NK细胞不依赖HLA识别靶点,因此在同种异体环境下不会引发GVHD,为开发通用的“现货型”免疫疗法提供了可能^[40]。在过去数年中,CAR-NK技术临床前与临床应用均呈现指数级增长。与CAR-T相比,CAR-NK具有更好的安全性,且在经过工程化改造后仍保留内源性受体的识别功能,从而具备双重抗肿瘤机制^[41]。

在临床应用方面,利用不同来源诱导生成的NK细胞已经显示出潜力。外周血(peripheral blood, PB)来源的NK细胞一直是最常用的来源,通常占淋巴细胞的5%~15%,通过单采获得并经选择性扩增后可用于临床^[42]。脐带血则因含有更高比例的NK细胞及丰富的CD34⁺HSPC,被认为是NK细胞生成的重要资源。脐带血衍生的NK细胞在体外表现出一定的功能差异,如较弱的细胞毒性和较低的IFN- γ 产生,

但其分化潜能及临床可获得性为“现货型”治疗提供了独特优势^[43]。值得注意的是, 利用 CD34⁺ HSPC 定向分化生成NK细胞, 能够绕开供者差异和数量限制, 提供标准化且可规模化生产的细胞来源, 并具有更高的基因操作可行性^[44]。虽然这一方法仍面临扩增周期较长(>40天)的挑战, 但已在急性髓系白血病等早期临床试验中显示出良好的安全性和初步疗效^[45]。在 MD Anderson癌症中心进行的一项开创性临床试验中, 11例慢性淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤患者接受了来源于脐带血来源的CD19 CAR-NK输注, 并携带自杀基因开关和IL-15增强基因。结果显示, 7名患者获得了持久完全缓解(最长达13.8个月), 且CAR-NK细胞在体内可持续超过1年, 提示该疗法在B细胞恶性肿瘤中具有良好的安全性和疗效^[46]。这些结果凸显了HSC诱导产生NK

细胞在肿瘤免疫治疗中的应用潜力, 也提示未来需要更多临床研究来系统评估其在不同疾病中的疗效与长期安全性。

相比外周血或脐带血中直接获得的NK细胞, HSPC诱导NK(induced NK, iNK)细胞具有来源稳定、便于规模化、易于基因修饰的优势。近来我国学者开发了一种创新方法, 可从单份CD34⁺ HSPC脐带血中规模化制备数万亿级诱导iNK和CAR-iNK细胞^[47]。利用“干祖细胞扩增-嵌合抗原操作-NK细胞诱导分化”的三阶段制备策略, 单个脐血来源CD34⁺细胞在第49天, 产量可分别提升至8.3×10⁷个iNK细胞和3.2×10⁷个CD19 CAR-iNK细胞。相较于传统方法, 该体系的生成效率提高了6 918~20 224倍。这意味着单份脐带血CD34⁺细胞理论上可产出数万亿级CAR-iNK细胞, 同时大幅降低病毒载体的使用量, 为

表5 新兴HSC基因编辑与递送平台的比较
Table 5 Comparison of emerging HSC gene editing and delivery platforms

不同层面 Dimensions	PRIME编辑 PRIME editing	CD117-靶向 LNP CD117-targeted LNP	CD47 ^{high} 慢病毒载体系统 CD47 ^{high} -LV
Core mechanism	Uses nCas9-RT+pegRNA to perform “search-and-replace” edits without DSBs double-strand breaks) Enabling precise point mutations, small insertions/deletions, and some short-segment edits Conceptually avoids DSB-related genome damage typical of nuclease CRISPR systems	Anti-CD117 (c-Kit)-decorated LNPs target HSC/HSPC and deliver mRNA/siRNA/editing cargos, supporting repeat dosing and transient (non-integrating) expression	Displays high-density CD47 on the LV envelope (“don’t-eat-me” signal) to reduce macrophage clearance, improving <i>in-vivo</i> survival in blood/liver routes and the probability of reaching HSPC Remains an integrating vector
Editing/expres- sion outcome	Permanent genomic rewrite (precise base/small-segment edits) In principle avoids DSB-associated chromosomal rearrangements <i>Ex vivo</i> workflows are maturing	Transient expression/regulation (mRNA/siRNA, etc.) Can also serve as an <i>in-vivo</i> carrier for editing reagents (e.g., Cas mRNA+gRNA)	Long-term expression/gene addition Because it integrates, there is an insertional mutagenesis risk requiring long-term monitoring
Fit for HSC use- cases	<i>In vivo</i> use is still limited by cargo size (prime editor is large) and pegRNA design complexity	<i>In-vivo</i> HSC targeting has been shown in rodent/large-animal models with CD117-LNP Suitable as a nonviral platform or as a vehicle to deliver gene editors <i>in vivo</i>	Neonatal/infant systemic dosing can reach bona fide long-term HSCs in animals and yield durable multilineage output, suggesting potential for <i>in-vivo</i> HSC gene therapy
Safety	Lower risk of DSB-driven chromosomal rearrangements/large deletions Still must manage off-target base changes, pegRNA-dependent bystander edits, and DNA-repair bias	Non-integrating, transient-theoretical low insertional mutagenesis risk Must evaluate immunogenicity, hepatic/splenic uptake, endosomal escape, and tolerability of repeat dosing.	Integrating vector, risk of insertional mutagenesis/clonal evolution CD47 improves <i>in-vivo</i> efficiency but long-term oncogenic risk requires LV-style pharmacovigilance (e.g., 15-year follow-up)
Effectiveness	Delivery (large PE payload; AAV/LNP packaging constraints), editing efficiency in true long-term HSCs, and limited efficiency for larger inserts/segments	Targeting efficiency to marrow/HSC niches, entry into HSCs, and mRNA expression magnitude/duration Translation from large-animal to human still accumulating	<i>In-vivo</i> reach and effective integration rate, off-target tissue sequestration/clearance balancing exposure to avoid non-target integration while maintaining efficacy

免疫细胞药物的大规模、标准化生产提供了可行方案。

总体而言,基于HSC的体外诱导分化策略正在突破单一的造血重建功能,逐步拓展至血小板生成和免疫细胞治疗等更广泛领域。体外定向分化的巨核细胞可望缓解血小板供需矛盾,而NK细胞产品尤其是CAR-iNK的发展则开启了以HSC为起点的“现货型免疫药物”新路径。未来,随着培养体系优化、基因工程修饰与GMP工艺成熟,这类HSC衍生产品有望实现从实验室研究向临床规模化应用的全面转化,成为HSC在再生医学和精准医疗中的又一重要应用方向。

为了更加直观地呈现前文已阐述的各类HSC成药核心技术路径,并对其关键差异进行结构化比较,我们将主要技术的作用机制、技术成熟度、优势、局限性及适用场景汇总于表4,旨在帮助读者从全局角度理解不同技术路线在临床可及性与发展潜力方面的共性与差异,并进一步凸显当前HSC成药发展的整体格局与未来可能的演进方向。

4 HSC成药亟需解决的相关问题

鉴于HSC确切的临床治疗效果和不断扩大的临床适应症,促进其向成药性方向迈进已成为下一阶段的主要目标。HSC产品的研发和临床应用还需要解决如下问题。

4.1 HSC相关产品临床应用的基因毒性问题——消除安全隐患

首先,基因编辑技术的精确性直接决定了HSC产品的疗效与安全性。锌指核酸酶(zinc-finger nuclease, ZFN)早期应用在TDT患者中虽可实现初期疗效,但一年后目标效应丧失,患者无法脱离输血依赖^[48]。Nula-cel(nulabeglogene autogedtemcel)是一种基于基因编辑的自体HSC基因疗法,旨在直接纠正SCD的致病突变,已获得FDA孤儿药资格认证。然而,其I/II期开放标签临床试验在2022年底因首位患者出现严重不良事件而被迫暂停。值得注意的是,该患者的基因编辑结果显示,真正获得HBB校正的比例仅为2%,而约75%的编辑事件为插入/删除(insertion/deletion, INDEL)^[49]。虽然在临床上表现为症状改善,但这一结果凸显了当前体外编辑在精确性与效率上的局限,也为后续相关疗法的发展提出了警示。新兴的碱基编辑与

Prime编辑技术有望提高精确性,但长期安全性仍待验证^[50]。

其次,载体整合相关的基因毒性(genotoxicity)也是HSC基因治疗的重要安全隐患,既包括原癌基因的异常激活,也涉及克隆优势扩增与潜在白血病转化风险。最早使用的 γ -逆转录病毒(γ retroviral vector, γ RV)载体虽在X-连锁重症联合免疫缺陷(X-severe combined immune deficiency, X-SCID)患者中取得突破性疗效,但在法国和英国的试验中至少6例患者因整合至LMO2、CCND2、BMI1等原癌基因附近而发生急性淋巴细胞白血病^[51-53]。甚至在ADA-SCID获批产品Strimvelis的长期随访中,也有延迟发生的T细胞白血病病例被报道^[26,54]。为应对 γ RV的高风险特性,有学者研发出新一代自灭活型慢病毒载体(self-inactivating lentiviral vector, SIN-LV)。通过删除U3区域并使用异源启动子,SIN-LV显著降低了LTR相关的转激活效应,同时在HSC中仍能维持稳定的基因表达^[55-56]。在 β -地中海贫血^[57]、SCD^[58]和X-ALD^[59]等疾病的临床试验中,SIN-LV帮助部分患者实现输血脱离或临床获益,但仍观察到与HMGA2或MECOM等基因相关的克隆扩增或恶性事件。这些结果表明,尽管SIN-LV较 γ RV更为安全,但并未彻底消除插入突变的潜在风险,尤其是在使用强效启动子或在基础疾病背景下进行骨髓预处理时,风险仍不可忽视。因此,对患者进行长期随访(≥ 15 年)已成为FDA的监管要求。监测内容包括外周血计数、骨髓活检、流式细胞术、染色体分析和靶向NGS检测,以及整合位点分析(integration site analysis, ISA)^[60]。

最后,基因编辑效果的长期稳定性和免疫原性问题。部分研究发现,基因编辑HSPC在移植8~16周后可被检测到的频率下降,可能与原始HSC编辑不足或其体外培养过程中自我更新能力减弱有关^[61]。同时体内递送CRISPR系统可能触发人体预先存在的对Cas9蛋白的免疫毒性反应,从而需要免疫抑制干预^[62]。此外,风险-获益的平衡也是亟需考量的问题。若发生严重不良事件,可能动摇公众与监管对基因编辑疗法的信心;而对致死性或无有效治疗的疾病,风险可被接受,但对替代疗法效果良好的适应症,则需更加谨慎^[63]。

综上所述,基因编辑HSC产品的安全性问题主要集中在三方面:一是基因编辑工具本身的脱靶效

应与潜在的基因组不稳定性,二是载体整合带来的基因毒性风险,三是基因编辑效果的长期稳定性和免疫原性。基于不同基因编辑产品安全性方面的既往经验,长期随访与系统化监测已成为全球监管的共识也是未来技术创新与临床转化必须持续攻克

关键环节。

4.2 HSC相关产品临床应用的疗效质控问题——筑牢质控标准

由于HSC相关产品均是基于HSC的基本功能特性辅以各种技术开发而成,因此此类活细胞药物的

表6 HSC成药性方向的核心技术路线特征和成熟度对比

Table 6 Key technical pathways driving HSC drugability: mechanisms, advantages, limitations, applications, and maturity

技术路线 Technical route	作用机制 Mechanism of action	主要优势 Major advantages	局限性 Limitations	适用场景 Applicable SCe-narios	技术成熟度（临床阶段） Technology maturity (clinical stage)
Ex vivo expansion	NAM- or UM171-based <i>ex vivo</i> expansion of CD34 ⁺ HSCs	Markedly accelerates neutrophil/platelet recovery, reduces infection Enables use of low-dose or small-volume cord blood	Long-term engraftment stability and safety of expanded products require larger-scale validation	Allogeneic cord blood transplantation Adult/adolescent hematologic malignancies	Approved: Omisirge (FDA 2023), Zemcelpro (EC 2025)
Gene editing	Lentivirus (LV) vector gene addition	Established efficacy; scalable GMP manufacturing	Requires long-term monitoring for insertional mutagenesis/ clonal evolution	Autologous HSC therapy	Approved: Strimvelis (EMA 2016), Zynteglo (FDA 2022),
	Lentiviral addition of exogenous β -globin, ARSA, etc., achieving gene replacement/ compensation	Validated across multiple diseases (hemoglobinopathies, metabolic disorders)	Myeloablative conditioning toxicity	TDT, SCD, ADA-SCID, MLD, CALD, etc	Lenmeldy (FDA 2024), Skysona (FDA 2022), Lyfgenia (FDA 2023)
	CRISPR-Cas9 Disruption of the BCL11A erythroid enhancer or locus-specific edits to reactivate HbF	Non-integrating approach High rates of transfusion independence/ clinical remission	Potential for off-target events, large deletions, chromosomal rearrangements Still requires myeloablation Long-term follow-up needed	Autologous HSC therapy SCD, TDT	Approved: Casgevy (FDA 2023)
Induced differentiation	Prime editing nCas9-RT+pegRNA “search-and-replace,” no DSB; designed for point mutations/small edits	Theoretical reduction of chromosomal rearrangements Precise correction	Delivery challenges (large payload) Efficient editing of LT-HSCs not yet demonstrated Complex pegRNA design	Early <i>ex vivo</i> autologous HSC testing Suitable for rare point-mutation disorders	Preclinical
	Megakaryocyte/platelet generation, HSC $\rightarrow$ Mk $\rightarrow$ platelets <i>in vitro</i> using 3D systems, roller-bottle culture, TPO/SCF/IL-3/6	Donor-independent, on-demand production Lower infusion risks vs whole-cell transplantation	Production yield, maturation efficiency, and cost remain bottlenecks Limited <i>in vivo</i> persistence and function	Platelet shortage Supportive therapy during immunosuppression	Preclinical
	NK/iNK/CAR-iNK, HSC-directed NK differentiation; engineering with CAR, IL-15, safety switches; “Off-the-shelf”	High uniformity; low GVHD risk Scalable manufacturing, feasible cryopreserved inventory	Persistence and solid tumor infiltration need improvement Viral vector-related and phenotype stability issues	Oncology and infectious diseases Allogeneic ready-to-use NK products	Preclinical

质量控制是保证其临床应用效果的核心之一。基因修饰HSC的植入不足可能源于制造工艺的缺陷——基因转导或编辑效率不足、移植物功能低下等。为此,监管机构制定了最低释放标准,包括细胞剂量与效力指标。美国FDA在Casgevy和Lyfgenia的说明书中要求最低输注剂量为 3×10^6 CD34⁺/kg,而Zynteglo与Skysona的标准为 5×10^6 CD34⁺/kg。早期SCD临床试验的经验提示,提升采集方式和改良载体转导效率,可提高载体拷贝数与目标蛋白表达,显著降低血管阻塞事件发生率^[64]。

现有对于HSC移植后动力学和克隆水平的研究为提高HSC的移植效果提供了新的启示,也为未来开发基于HSC相关产品的疗效提出了新的思考。影响HSC相关产品临床疗效的因素包括但不限于如下方面。第一,不同HSC来源导致的功能差异。例如,目前HSC的来源主要包括骨髓、动员外周血干细胞以及脐带血。已知用于移植的不同来源采集物所包含的HSC的亚群构成、功能特性、转录组特征以及临床应用特点等多方面存在显著差异^[65]。同时基于真实世界同胞全相合长期移植后移植物在供者和受者体内植入的多组学克隆分析结果发现,相较于年轻供者(18~47岁),年老供者(50~66岁)的采集物移植后确实植入的HSC克隆数量更少,且克隆多样性显著下降^[66]。上述来源和年龄这些因素均会在一定程度上影响HSC相关产品的应用效果,因此细胞来源不同所导致的干细胞功能差异需要充分考虑,可能的解决方式包括针对不同来源HSC产品需要有定制化的产品指标。第二,基础疾病治疗史对于HSC产品效能的影响。已有研究表明,与健康对照相比,化疗药物美法仑的应用会增加多发性骨髓瘤病人造血前体细胞的突变负荷,产生独特的突变特征,治疗后HSPC的克隆多样性和结构达到与老年人相当的水平,提示化疗加速了克隆衰老。更加严重的是这种细胞毒性化疗加速的HSPC克隆多样性的丧失,在治疗期结束之后仍然会长期存在,甚至会诱发治疗相关髓系肿瘤的出现^[67]。因此,这些受体微环境因素导致的不良效应在应用HSC相关产品是应予以充分考虑。第三,HSC相关产品的多维质控标准的建立。鉴于HSC群体的高度异质性,基于HSC的相关产品的质控标准需要在现行标准的基础上,增加关于产品疗效方面的指标。例如,现行HSC移植临床指南中明确了关

于回输不同来源HSC采集物的数量标准,但是基于大样本的临床队列的关联分析显示并不存在与移植后造血恢复(尤其是中性粒细胞)相关的干细胞回输的数量阈值^[68-69],这提示除了关注数量以外,HSC质量的好坏与治疗效果更相关。同时动物模型研究中也发现了存在具有超级移植能力的HSC亚群^[70],人类HSC中是否也存在这样的亚群以及产品制备过程中如何最大程度保留这些细胞的数量和功能也亟待深入研究。因此,这些已有研究为基于HSC产品开发中如何更大程度维持产品的疗效和质控标准的建立带来了诸多提示。

4.3 HSC相关产品临床应用前的预处理问题——扫清植入障碍

现有HSC移植或HSC基因治疗前,多采用的放疗和/或联合化疗的预处理方案达到“腾空”骨髓,以促进外来HSC细胞的植入。迄今为止,大多数临床方案仍依赖基因毒性预处理,最常用的药物为白消安,其次是马法兰和替雷司帕胺^[71-72]。这些药物靶向性差,且具有广泛的基因毒性,常常使得接受预处理的受者出现广泛的多组织损伤和全身毒性,包括血细胞减少、黏膜炎、静脉闭塞病(sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease, SOS/VOD)、不育、肺纤维化及多器官损伤,并增加了血液系统和实体肿瘤的发生风险^[73]。因此如何开发新型减毒或无毒的预处理方案也是HSC及其相关产品临床应用的重要前提。总结来看,主要可以从如下三方面进行深入探索。第一,特异性清除受体HSPC。利用HSPC特异性表达的一些表面标记采用特异性抗体直接靶向HSPC并实现清除正在成为一种新的预处理手段。利用抗人CD117抗体实现骨髓造血中HSPC的清除已经在非人灵长类和人源化小鼠模型中获得成功^[74]。令人欣喜的是,基于该新型预处理策略的Ib临床试验也获得了令人振奋的结果,在3例范可尼贫血进行异基因干细胞移植之前,利用抗CD117抗体briquilimab替代基因毒性的放疗和白消安化疗。移植后这些病人均获得了供体完全植入,未发生不良事件和排斥反应,且植入时间也与历史对照相当,证明了该疗法的安全性和有效性,进一步II期临床试验的结果值得期待^[75]。类似的研究利用抗CD45-SAP(免疫毒素)联合G-CSF的方案,在老年小鼠模型中实现了非基因毒性预处理。该方法不仅降低了组织炎症和

系统性毒性,还可能清除衰老HSC,提升移植成功率。这种策略为老年或体弱患者应用HSC相关产品提供了更安全的移植路径^[76]。第二,利用动员剂暂时性增加骨髓对外源HSPC的可容性。已有报道将基因编辑人HSC回输给人源化小鼠模型时,基于HSPC具有动员和归巢的生物学特性,给与受体小鼠动员剂将受体本身的HSPC动员到外周,并在动员高峰期这一时间窗口将经过基因编辑的HSPC回输,使得体外编辑后的HSPC能够在这一黄金时间窗口归巢到受体骨髓微环境中从而达到植入的目的,这一巧妙的“偷梁换柱”策略使得无化疗的HSC移植新策略成为可能^[77]。第三,增加供体HSPC竞争能力。例如,组成性过表达CXCR4能够增强人HSC在小鼠体内的增殖、迁移和植入能力,为此提供了概念验证^[78]。从更加安全可控的角度出发,在对HSC进行基因编辑体外操作时,可利用短暂且安全的基于RNA的递送的方式,增加CXCR4的表达从而增强这些细胞的归巢能力和植入效果。总之,上述三方面联合应用策略可有效避免现行放化疗等基因毒性处理对于受体的长期损伤,大大降低利用HSC及其相关产品应用的“门槛”。可喜的是,国内团队设计了异体CAR-T序贯HSCT的一体化疗法,巧妙利用CAR-T治疗后骨髓抑制这一时间窗口给与HSCT治疗,既使受者免于传统预处理药物损伤,也避免了预防GVHD的免疫抑制剂的使用,同时也能让CAR-T细胞长期存活而预防病情复发^[79]。这一发现不仅取得了良好的临床效果,更是为多种细胞疗法巧妙联合应用提供了新思路。

4.4 HSC相关产品临床应用的经济可及性问题——降低生产成本

HSC相关产品若要真正实现从“技术成功”走向“临床可及”,经济可及性是未来必须突破的瓶颈。从目前已经获批的HSC产品来看,其定价一般保持在每个疗程百万美元水平。这不仅让普通患者难以承受,也导致部分产品在商业化阶段出现退市现象。例如,Zynteglo曾因定价问题被撤出德国市场,这一案例凸显了价格争议与可持续性对新兴疗法推广的制约。究其原因,造成高成本的原因主要包括三方面:首先,现有HSC产品多为高度个体化定制,其生产环节涉及GMP级细胞、病毒载体和质控检测的巨大消耗,相较于研究规模所需 $10^5/\text{kg}$ CD34⁺细胞,临床用量往往需达到 $10^7\sim 10^8/\text{kg}$,从而成倍增加了试剂

和生产成本。其次,产能受限于少数中心化的GMP平台和有限的临床经验,导致跨地区的样本与试剂转运,进一步拉高了时间与经济成本。最后,商业模式仍停留在一次性支付与小适应症市场的高风险博弈中,使得企业难以在维持投资回报与服务可及之间取得平衡。为解决这一困境,未来的发展路径包括几个方向。其一,优化现行生产工艺能够从一定程度上降低成本。例如,产品制备所用材料和试剂最大程度采用等质国产化替代,基因治疗产品相关载体和病毒的高效生产,提高GMP级别细胞生产的产能等均可在一定程度上节省成本。其二,从技术层面提高HSC相关产品的普适性也是可行的方向之一。通过基因编辑敲除或修饰组织相容性复合体分子HLA-A、HLA-B,并引入免疫调控因子HLA-E、PD-L1,可减少异体移植中的免疫排斥反应,从而开发“高适配性HSC”用于现货化应用。这一策略有望突破供者限制,为血液疾病、免疫治疗乃至再生医学提供全新的细胞药物来源。其三,从体外编辑到体内编辑技术突破也将更大程度改变治疗模式并最大程度节省成本。现在进入临床试验阶段的HSC产品多采用将HSC收集后体外编辑再回输的策略,随之也产生相关的生产成本和安全性等风险。最新研究报道了一种无需抗体靶向的脂质纳米颗粒(LNP-168),能够在体内高效递送mRNA至骨髓HSC,实现了对人类HSC内源性基因的编辑^[80],为降低工艺复杂性与整体成本提供了新契机。这种策略若能在临床中被成熟应用,将有望突破供者限制,简化治疗路径,并提升基因治疗的普惠性。从更广的视角来看,HSC基因治疗的可负担性不仅关乎单一患者的支付能力,还需综合考量替代疗法的长期成本、患者劳动生产力损失及疾病相关的隐性社会成本。随着制造工艺改进、监管政策创新及支付模式探索,未来HSC基因疗法有望在经济可及性上取得突破,为更多血液病和罕见病患者带来切实可行的治愈选择。

5 结语

HSC移植作为一种细胞治疗技术的广泛临床应用已经证明了其具有“药品”的核心属性,即治疗疾病,改善预后和拯救生命。伴随基因编辑、体外扩增、体内递送以及诱导分化技术的不断优化,HSC相关产品及其疗法已经在“成药性”道路上进行了诸多成

功的尝试,同时也暴露出现行疗法的局限性和风险(图1)。因此,HSC相关技术和产品的成药之路还面临诸多挑战,尤其是在产品的安全性、有效性和质量控制等方面的高标准要求下,如何平衡创新和规范性是行业发展的核心问题。

2025年10月10日,《生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例》的正式发布为生物医学技术的临床研究和转化应用提供了明确的法律框架和指导方针,首次在国家层面确立“医疗技术”与“药品/医疗器械”双轨并行、分类管理的治理框架,为诸如HSC类细胞治疗技术或者相关药品的规范化应用指明了方向。未来,HSC相关细胞治疗技术或者相关产品无论以何种方式问世都应该遵从相关的法规和管理条例,做到科学论证、依规实施、过程透明、质控保障,监管严格,最大程度确保受试者的安全。可以预见,随着临床需求的不断增加、核心技术的不断进步、经济可及性的提高以及国家对于干细胞相关技术临床应用法规的不断完善,以HSC为代表的干细胞技术,甚至药品,必将迎来更加广阔的市场前景。我们有理由相信,在不远的未来,HSC相关技术或产品将在临床治疗领域发挥更大的作用,从高端、难以触及的治疗选择,逐步走向普通病房,成为广泛适用于临床的治疗手段,惠及更多病患及有需求的群体。同时,随着上述管理条例的实施,HSC相关技术的规范化应用将进一步推动其广泛的临床转化与产业化进程,为全球范围内的患者提供更多治愈与缓解的可能。

参考文献 (References)

- [1] ALMICI C, CARLO-STELLA C, WAGNER J E, et al. Umbilical cord blood as a source of hematopoietic stem cells: from research to clinical application [J]. *Haematologica*, 1995, 80(5): 473-9.
- [2] ALLISON M. Hemacord approval may foreshadow regulatory creep for HSC therapies [J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30(4): 304.
- [3] MAYANI H, WAGNER J E, BROXMEYER H E. Cord blood research, banking, and transplantation: achievements, challenges, and perspectives [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(1): 48-61.
- [4] BROXMEYER H E, LUCHSINGER L L, WEINBERG R S, et al. Insights into highly engraftable hematopoietic cells from 27-year cryopreserved umbilical cord blood [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(11): 101259.
- [5] HUANG Y, XIE X, LIU M, et al. Restoring mitochondrial function promotes hematopoietic reconstitution from cord blood following cryopreservation-related functional decline [J]. *J Clin Invest*, 2025, 135(9): e183607.
- [6] ZIMRAN E, PAPA L, HOFFMAN R. *Ex vivo* expansion of hematopoietic stem cells: finally transitioning from the lab to the clinic [J]. *Blood Rev*, 2021, 50: 100853.
- [7] RUGGERI A. Optimizing cord blood selection [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2019, 2019(1): 522-31.
- [8] HEO Y A. Omidubicel: first approval [J]. *Mol Diagn Ther*, 2023, 27(5): 637-42.
- [9] HORWITZ M E, CHAO N J, RIZZIERI D A, et al. Umbilical cord blood expansion with nicotinamide provides long-term multilineage engraftment [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(7): 3121-8.
- [10] HORWITZ M E, WEASE S, BLACKWELL B, et al. Phase I/II study of stem-cell transplantation using a single cord blood unit expanded *ex vivo* with nicotinamide [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(5): 367-74.
- [11] DE KONING C, TAO W, LACNA A, et al. Lymphoid and myeloid immune cell reconstitution after nicotinamide-expanded cord blood transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(11): 2826-33.
- [12] HORWITZ M E, STIFF P J, CUTLER C, et al. Omidubicel vs standard myeloablative umbilical cord blood transplantation: results of a phase 3 randomized study [J]. *Blood*, 2021, 138(16): 1429-40.
- [13] CLARA J A, VO P, AUE G, et al. *Ex vivo* nicotinamide-expanded (NAM-expanded) unrelated cord blood transplantation (UCB) for refractory severe aplastic anemia results in rapid engraftment and expedites immune recovery [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(3 Supplement): S210-S1.
- [14] PARIKH S, BROCHSTEIN J A, GALAMIDI E, et al. Allogeneic stem cell transplantation with omidubicel in sickle cell disease [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(3): 843-52.
- [15] FARES I, CHAGRAOUI J, LEHNERTZ B, et al. EPCR expression marks UM171-expanded CD34⁺ cord blood stem cells [J]. *Blood*, 2017, 129(25): 3344-51.
- [16] COHEN S, ROY J, LACHANCE S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation using single UM171-expanded cord blood: a single-arm, phase 1-2 safety and feasibility study [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(2): e134-e45.
- [17] DUMONT-LAGACÉ M, LI Q, TANGUAY M, et al. UM171-expanded cord blood transplants support robust T cell reconstitution with low rates of severe infections [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(1): 76e1-e9.
- [18] COHEN S, BAMBACE N, AHMAD I, et al. Improved outcomes of UM171-expanded cord blood transplantation compared with other graft sources: real-world evidence [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(19): 5717-26.
- [19] LIU B, KLATT D, ZHOU Y, et al. UM171 enhances fitness and engraftment of gene-modified hematopoietic stem cells from patients with sickle cell disease [J]. *Blood Adv*, 2024, 8(22): 5885-95.
- [20] HU Z, ZOU J, WANG Z, et al. Long-term engraftment of human stem and progenitor cells for large-scale production of functional immune cells in engineered pigs [J]. *Nat Biomed Eng*, 2025, 2025, 9(10): 1691-704.
- [21] THOMPSON A A, WALTERS M C, KWIATKOWSKI J, et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(16): 1479-93.

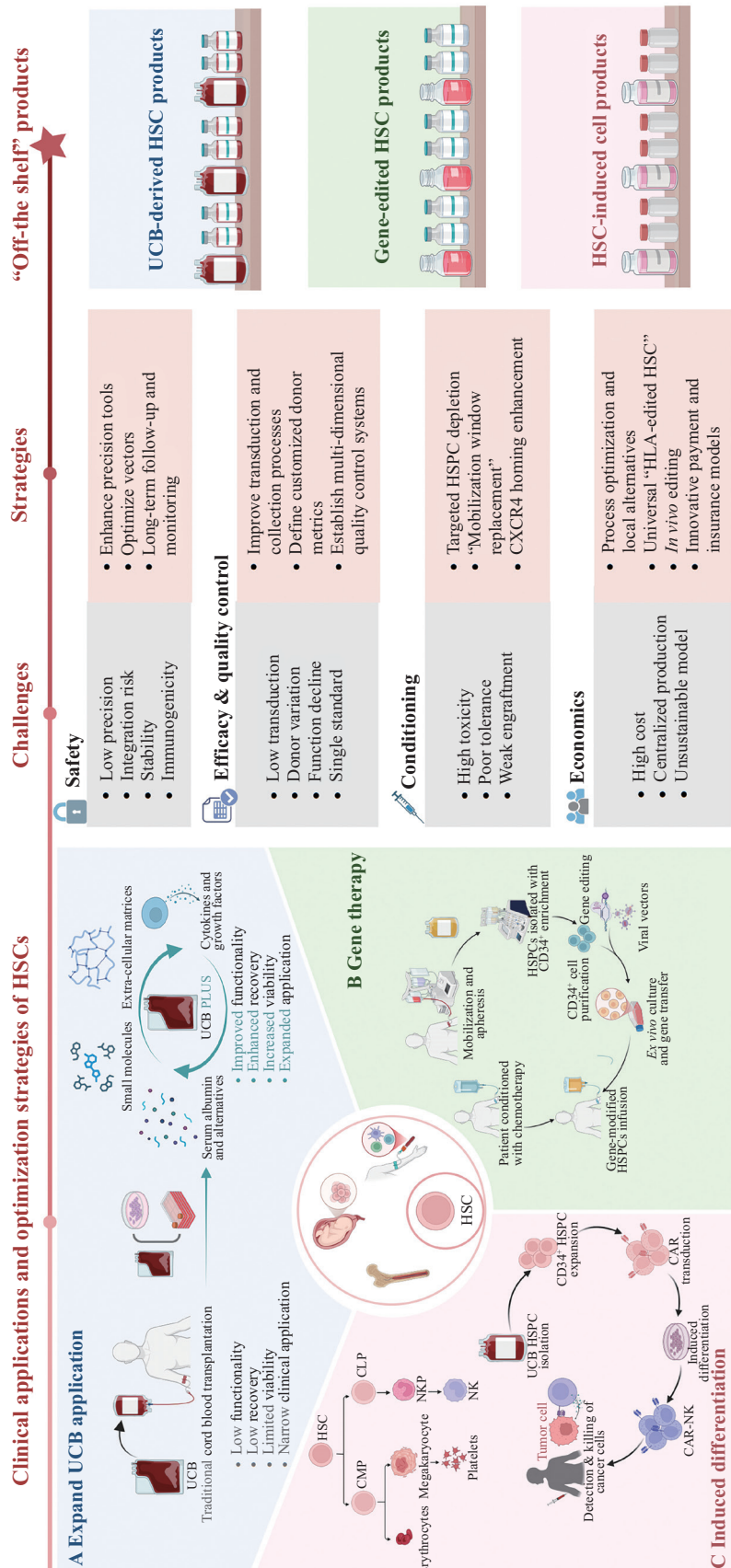


图1 造血干细胞成药性与“现货化”发展路径图(素材来自BioRender)

Fig.1 The road to “off-the-shelf” HSC (created in BioRender)

本图概述了支撑HSC成药性的主要技术路线,并总结了影响其临床转化的关键挑战及相应的解决策略。左侧展示了三大临床应用领域:(A)脐带血(UCB)应用的拓展,通过小分子、细胞外基质、血清蛋白和替代物及细胞因子等手段改善HSC功能与移植效果;(B)基因治疗策略,包括HSPC的动员、富集、基因修饰与回输,以实现长期体内校正;(C)诱导分化策略,如CAR-NK等免疫效应细胞的定向生成,实现精准杀伤功能。图中央总结了造血干细胞成药性面临的核心挑战,包括安全性、疗效与质量控制、预处理、以及经济与生产模式的限制。针对上述挑战,右侧提出相应优化策略,如提升精准编辑工具、改善采集与转导工艺、建立多维度质量体系、优化HSPC消耗及归巢策略,以及推动生产流程本地化与可持续化。最右侧进一步展示了HSC产品迈向“现货化(off-the-shelf)”的产业趋势,包括可即用的脐带血来源HSC产品、基因编辑HSC产品,以及HSC诱导分化的细胞产品,为未来标准化、低成本、可规模化的细胞药物生产提供可能性。

This figure summarizes the major technological routes underlying the druggability of HSCs (hematopoietic stem cells) and highlights the key barriers to their clinical translation along with potential solutions. On the left, three major application domains are illustrated: (A) expansion of UCB (umbilical cord blood) applications through small molecules, extracellular matrices, serum albumin and its substitutes and cytokine-based interventions to enhance HSC function and engraftment; (B) gene therapy strategies encompassing HSPC mobilization, enrichment, genetic modification, and reinfusion to achieve durable *in vivo* correction; and (C) induced differentiation approaches, such as the directed generation of immune effector cells (e.g., CAR-NK), enabling precise and potent cytotoxic functions. The center of the figure outlines the principal challenges limiting HSC druggability, including issues related to safety, efficacy and quality control, conditioning regimens, and the economic and manufacturing burden. Corresponding optimization strategies are presented on the right, including the refinement of precision-editing tools, improved collection and transduction workflows, establishment of multidimensional quality-control systems, optimization of HSPC depletion and homing, and the development of localized and sustainable manufacturing models. The far right highlights the emerging trajectory toward “off-the-shelf” HSC-based products, including ready-to-use UCB-derived HSC products, gene-edited HSC products, and HSC-induced cellular products, supporting future standardized, cost-effective, and scalable cell-therapy manufacturing.

- [22] KWIATKOWSKI J L, WALTERS M C, HONGENG S, et al. Be-tibeglogene autotemcel gene therapy in patients with transfusion-dependent, severe genotype β -thalassaemia (HGB-212): a non-randomised, multicentre, single-arm, open-label, single-dose, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2024, 404(10468): 2175-86.
- [23] FRANGOUL H, ALTSHULER D, CAPPELLINI M D, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(3): 252.
- [24] FRANGOUL H, LOCATELLI F, SHARMA A, et al. Exagamglogene autotemcel for severe sickle cell disease [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(18): 1649-62.
- [25] LOCATELLI F, LANG P, WALL D, et al. Exagamglogene autotemcel for transfusion-dependent β -thalassemia [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(18): 1663-76.
- [26] MIGLIAVACCA M, BARZAGHI F, FOSSATI C, et al. Long-term and real-world safety and efficacy of retroviral gene therapy for adenosine deaminase deficiency [J]. *Nat Med*, 2024, 30(2): 488-97.
- [27] LI C, GEORGAKOPOULOU A, NEWBY G A, et al. *In vivo* HSC prime editing rescues sickle cell disease in a mouse model [J]. *Blood*, 2023, 141(17): 2085-99.
- [28] ALAMEH M G, SEMON A, BAYARD N U, et al. A multivalent mRNA-LNP vaccine protects against *Clostridioides difficile* infection [J]. *Science*, 2024, 386(6717): 69-75.
- [29] MILANI M, FABIANO A, PEREZ-RODRIGUEZ M, et al. *In vivo* haemopoietic stem cell gene therapy enabled by postnatal trafficking [J]. *Nature*, 2025, 643(8073): 1097-106.
- [30] SANJUAN-PLA A, MACAULAY I C, JENSEN C T, et al. Platelet-biased stem cells reside at the apex of the haematopoietic stem-cell hierarchy [J]. *Nature*, 2013, 502(7470): 232-6.
- [31] SUN S, JIN C, SI J, et al. Single-cell analysis of ploidy and the transcriptome reveals functional and spatial divergency in murine megakaryopoiesis [J]. *Blood*, 2021, 138(14): 1211-24.
- [32] LI J J, LIU J, LI Y E, et al. Differentiation route determines the functional outputs of adult megakaryopoiesis [J]. *Immunity*, 2024, 57(3): 478-94.e6.
- [33] EAVES C J, XI J, ZHU H, et al. Infusion of megakaryocytic progenitor products generated from cord blood hematopoietic stem/progenitor cells: results of the phase 1 study [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e54941.
- [34] NOROL F, VITRAT N, CRAMER E, et al. Effects of cytokines on platelet production from blood and marrow CD34⁺ cells [J]. *Blood*, 1998, 91(3): 830-43.
- [35] MATSUNAGA T, TANAKA I, KOBUNE M, et al. *Ex vivo* large-scale generation of human platelets from cord blood CD34⁺ cells [J]. *Stem Cells*, 2006, 24(12): 2877-87.
- [36] GUAN X, QIN M, ZHANG Y, et al. Safety and efficacy of megakaryocytes induced from hematopoietic stem cells in murine and nonhuman primate models [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(3): 897-909.
- [37] YANG Y, LIU C, LEI X, et al. Integrated biophysical and biochemical signals augment megakaryopoiesis and thrombopoiesis in a three-dimensional rotary culture system [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(2): 175-85.
- [38] LIU H, WANG L, LIU J, et al. Efficient generation of megakaryocyte progenitors and platelets from HSPCs via JAK2/STAT3 signaling [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(23): e2500612.
- [39] HERCEND T, FARACE F, BAUME D, et al. Immunotherapy with lymphokine-activated natural killer cells and recombinant interleukin-2: a feasibility trial in metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Biol Response Mod*, 1990, 9(6): 546-55.
- [40] BERRIEN-ELLIOTT M M, JACOBS M T, FEHNIGER T A. Allogeneic natural killer cell therapy [J]. *Blood*, 2023, 141(8): 856-68.
- [41] LIU Q, LI J, ZHENG H, et al. Adoptive cellular immunotherapy for solid neoplasms beyond CAR-T [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 28.
- [42] FREUD A G, MUNDY-BOSSE B L, YU J, et al. The broad spectrum of human natural killer cell diversity [J]. *Immunity*, 2017, 47(5): 820-33.
- [43] DALLE J H, MENEZES J, WAGNER E, et al. Characterization of cord blood natural killer cells: implications for transplantation and neonatal infections [J]. *Pediatr Res*, 2005, 57(5 Pt 1): 649-55.
- [44] DE JONGE P, VAN HAUTEN P M M, JANSSEN L D, et al. Good manufacturing practice production of CD34⁺ progenitor-derived NK cells for adoptive immunotherapy in acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(10): 3323-35.
- [45] DOLSTRA H, ROEVEN M W H, SPANHOLTZ J, et al. Successful transfer of umbilical cord blood CD34⁺ hematopoietic stem and progenitor-derived NK cells in older acute myeloid leukemia patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4107-18.
- [46] LIU E, MARIN D, BANERJEE P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6): 545-53.
- [47] HU F, LI J, WANG Y, et al. Large-scale generation of iNK and CAR-iNK cells from CD34⁺ mhaematopoietic stem and progenitor cells for adoptive immunotherapy [J]. *Nat Biomed Eng*, 2025, doi: 10.1038/s41551-025-01522-5.
- [48] WALTERS M C, SMITH A R, SCHILLER G J, et al. Updated results of a phase 1/2 clinical study of zinc finger nuclease-mediated editing of BCL11A in autologous hematopoietic stem cells for transfusion-dependent beta thalassemia [J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1): 3974.
- [49] SHYR D C, LOWSKY R, MILLER W, et al. One year follow-up on the first patient treated with nula-cel: an autologous CRISPR/Cas9 gene corrected CD34⁺ cell product to treat sickle cell disease [J]. *Blood*, 2023, 142: 5000.
- [50] FIUMARA M, FERRARI S, OMER-JAVED A, et al. Genotoxic effects of base and prime editing in human hematopoietic stem cells [J]. *Nat Biotechnol*, 2024, 42(6): 877-91.
- [51] HACEIN-BEY-ABINA S, VON KALLE C, SCHMIDT M, et al. A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(3): 255-6.
- [52] GASPAR H B, COORAY S, GILMOUR K C, et al. Long-term persistence of a polyclonal T cell repertoire after gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(97): 97ra79.
- [53] HACEIN-BEY-ABINA S, VON KALLE C, SCHMIDT M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients

- after gene therapy for SCID-X1 [J]. *Science*, 2003, 302(5644): 415-9.
- [54] CESANA D, CICALESE M P, CALABRIA A, et al. A case of T-cell acute lymphoblastic leukemia in retroviral gene therapy for ADA-SCID [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3662.
- [55] MONTINI E, CESANA D, SCHMIDT M, et al. The genotoxic potential of retroviral vectors is strongly modulated by vector design and integration site selection in a mouse model of HSC gene therapy [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(4): 964-75.
- [56] CESANA D, RANZANI M, VOLPIN M, et al. Uncovering and dissecting the genotoxicity of self-inactivating lentiviral vectors in vivo [J]. *Mol Ther*, 2014, 22(4): 774-85.
- [57] CAVAZZANA-CALVO M, PAYEN E, NEGRE O, et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human β -thalassaemia [J]. *Nature*, 2010, 467(7313): 318-22.
- [58] ESRICK E B, LEHMANN L E, BIFFI A, et al. Post-transcriptional genetic silencing of BCL11A to treat sickle cell disease [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(3): 205-15.
- [59] DE RAVIN S S, LIU S, SWEENEY C L, et al. Lentivector cryptic splicing mediates increase in CD34⁺ clones expressing truncated HMGA2 in human X-linked severe combined immunodeficiency [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3710.
- [60] SCHMIDT M, GLIMM H, WISSELER M, et al. Efficient characterization of retro-, lenti-, and foamyvector-transduced cell populations by high-accuracy insertion site sequencing [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 996: 112-21.
- [61] DEVER D P, BAK R O, REINISCH A, et al. CRISPR/Cas9 β -globin gene targeting in human haematopoietic stem cells [J]. *Nature*, 2016, 539(7629): 384-9.
- [62] UCHIDA N, NASSEHI T, DRYSDALE C M, et al. Busulfan combined with immunosuppression allows efficient engraftment of gene-modified cells in a rhesus macaque model [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(9): 1586-96.
- [63] CYRANOSKI D, LEDFORD H. Genome-edited baby claim provokes international outcry [J]. *Nature*, 2018, 563(7733): 607-8.
- [64] KANTER J, THOMPSON A A, PIERCIEY F J, Jr, et al. Lovo-cel gene therapy for sickle cell disease: treatment process evolution and outcomes in the initial groups of the HGB-206 study [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(1): 11-22.
- [65] CUTLER C, BALLEEN K K. Improving outcomes in umbilical cord blood transplantation: state of the art [J]. *Blood Rev*, 2012, 26(6): 241-6.
- [66] SPENCER CHAPMAN M, WILK C M, BOETTCHER S, et al. Clonal dynamics after allogeneic haematopoietic cell transplantation [J]. *Nature*, 2024, 635(8040): 926-34.
- [67] URYU H, SAEKI K, HAENO H, et al. Clonal evolution of hematopoietic stem cells after autologous stem cell transplantation [J]. *Nat Genet*, 2025, 57(7): 1695-707.
- [68] CHEN J, GALE R P, FENG Y, et al. Are haematopoietic stem cell transplants stem cell transplants, is there a threshold dose of CD34-positive cells and how many are needed for rapid post-transplant granulocyte recovery [J]? *Leukemia*, 2023, 37(10): 1963-8.
- [69] FENG Y, QI S, HU Y, et al. New criteria for estimating numbers of CD34-positive cells in a graft needed for posttransplant bone marrow recovery [J]. *Leukemia*, 2024, doi: 10.1038/s41375-024-02424-2.
- [70] DONG F, ZHANG S, ZHU C, et al. Heterogeneity of high-potency multilineage hematopoietic stem cells and identification of "Super" transplantability [J]. *Blood*, 2025, 146(5): 546-57.
- [71] PERUMBETI A, HIGASHIMOTO T, URBINATI F, et al. A novel human gamma-globin gene vector for genetic correction of sickle cell anemia in a humanized sickle mouse model: critical determinants for successful correction [J]. *Blood*, 2009, 114(6): 1174-85.
- [72] SRIVASTAVA A, ABRAHAM A, ABOOBACKER F, et al. Lentiviral gene therapy with CD34⁺ hematopoietic cells for hemophilia A [J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(5): 450-7.
- [73] CIUREA S O, ANDERSSON B S. Busulfan in hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(5): 523-36.
- [74] KWON H S, LOGAN A C, CHHABRA A, et al. Anti-human CD117 antibody-mediated bone marrow niche clearance in nonhuman primates and humanized NSG mice [J]. *Blood*, 2019, 133(19): 2104-8.
- [75] AGARWAL R, BERTAINA A, SOCO C, et al. Irradiation- and busulfan-free stem cell transplantation in Fanconi anemia using an anti-CD117 antibody: a phase 1b trial [J]. *Nat Med*, 2025, 31(9): 3183-90.
- [76] KONTUREK-CIESLA A, ZHANG Q, KHARAZI S, et al. A non-genotoxic stem cell therapy boosts lymphopoiesis and averts age-related blood diseases in mice [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 5129.
- [77] OMER-JAVED A, PEDRAZZANI G, ALBANO L, et al. Mobilization-based chemotherapy-free engraftment of gene-edited human hematopoietic stem cells [J]. *Cell*, 2022, 185(13): 2248-64.e21.
- [78] KAHN J, BYK T, JANSSEN-SJOSTRAND L, et al. Overexpression of CXCR4 on human CD34⁺ progenitors increases their proliferation, migration, and NOD/SCID repopulation [J]. *Blood*, 2004, 103(8): 2942-9.
- [79] HU Y, ZHANG M, YANG T, et al. Sequential CD7 CAR T-cell therapy and allogeneic HSCT without GVHD prophylaxis [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(16): 1467-80.
- [80] XU S, LIANG D, WANG Q, et al. *In vivo* genome editing of human haematopoietic stem cells for treatment of blood disorders using mRNA delivery [J]. *Nat Biomed Eng*, 2025, doi: 10.1038/s41551-025-01480-y.
- [81] ROY J, COHEN S, SAUVAGEAU G, et al. A pilot study of UM171-expanded cord blood grafts for tandem auto/allogeneic hematopoietic cell transplant in high and ultra-high-risk myeloma patients [J]. *Transplant Cell Ther*, 2025, 31(1): 34.e1-e14.
- [82] LOCATELLI F, THOMPSON A A, KWIATKOWSKI J L, et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy for non- β^0/β^0 genotype β -thalassemia [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(5): 415-27.
- [83] KANTER J, WALTERS M C, KRISHNAMURTI L, et al. Biologic and clinical efficacy of lentiglobin for sickle cell disease [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(7): 617-28.
- [84] CICALESE M P, FERRUA F, CASTAGNARO L, et al. Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immu-

- nodeficiency due to adenosine deaminase deficiency [J]. *Blood*, 2016, 128(1): 45-54.
- [85] FUMAGALLI F, CALBI V, NATALI SORA M G, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access [J]. *Lancet*, 2022, 399(10322): 372-83.
- [86] FUMAGALLI F, CALBI V, GALLO V, et al. Long-term effects of atidarsagene autotemcel for metachromatic leukodystrophy [J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(16): 1609-20.
- [87] EICHLER F, DUNCAN C N, MUSOLINO P L, et al. Lentiviral gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(14): 1302-12.
- [88] DUNCAN C N, BLEDSOE J R, GRZYWACZ B, et al. Hematologic cancer after gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(14): 1287-301.