

DOI: 10.3969/j.issn.1673-713X.2025.01.014

· 综述 ·

细胞治疗产品的产业化发展探讨

冯强, 杨晓彤, 刘帅

【摘要】近年来, 以干细胞治疗和免疫细胞治疗为代表的细胞治疗成为备受关注的新一代治疗技术, 为癌症、退行性病变等难治性疾病带来了新希望。在细胞治疗技术迅速发展的同时, 细胞治疗产品的产业化成为其当下及未来发展的重要课题。本文从细胞治疗的监管政策、产业链结构、产业化现状、产业发展中面临的挑战及解决思路等方面进行了综述, 阐述了借助细胞生物学、人工智能、物联网技术, 通过开发通用型、货架型产品提升产品可及性及通过自动化、规模化生产提升细胞产品质量均一性对细胞治疗产品产业化的重要意义, 对细胞治疗的产业化发展方向进行了展望。

【关键词】 细胞治疗; 产业化; 货架型产品; 自动化生产; 人工智能

中图分类号: Q813 文献标识码: A

文章编号: 1673-713X (2025) 01-0101-06

Discussion about the industrialization of cell therapy products

【Abstract】 In recent years, cell therapy, including stem cell therapy and immune cell therapy, has emerged as an innovative treatment technology that has attracted significant attention. It provides new hope for patients with cancer, degenerative diseases, and other serious illnesses. With the rapid advancement of cell therapy technology, the industrialization of cell products has become a key focus for both current and future development. This paper gives an overview of regulatory policies, the structure of the industrial chain, the current status of industrialization efforts in the field of cell therapy, and identifies challenges faced during industrial development along with potential solutions. Additionally, it highlights the importance of enhancing product accessibility through universal off-the-shelf products and improving quality uniformity through automation and large-scale production to facilitate the industrialization process, with the support of cell biology, artificial intelligence, and Internet of Things technology. Finally, this paper offers a forward-looking perspective on the future direction of industrial development in cell therapy.

【Key words】 cell therapy; industrialization; off-the-shelf product; automated production; artificial intelligence

近年来, 细胞治疗行业迅速发展, 特别是在退行性病变、癌症等疾病领域, 以干细胞治疗和免疫细胞治疗为代表的细胞治疗技术, 显示出突破性治疗效果, 为患者带来了新的治疗希望^[1-5]。细胞治疗通常以自体或异体细胞为原料, 经体外扩增、改造或定向诱导分化等制备成细胞制剂移植到患者体内。在体内通过细胞自身功能、分泌功能性因子或改变患者体内环境或细胞功能等方式, 起到病原体杀伤、组织修复或功能替代的作用, 实现疾病治疗与组织修复^[6-8]。

目前, 全球范围内已有多种细胞治疗技术或产品被应用于临床^[9-11], 例如在免疫细胞治疗领域, NK 疗法在日本已被用于多种癌症的伴随治疗及肿瘤手术切除后的防复发、防转移, 全球范围内已上市了 10 款 CAR-T 治疗产品, 已成功被用于急性淋巴性白血病、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、多发性骨髓瘤等疾病; 在干细胞治疗领域, 间充质干细胞已被成功用于退行性骨关节炎、急性移植植物抗宿主病、急性心肌梗死、严重肢体缺血、克罗恩病、脊髓损伤等多种难治性疾病。细胞治疗作为新型疗法正在蓬勃发展, 全球有上万项正在进行的细胞治疗临床试验, 且有约 15%

处于 III 期或 IV 期临床阶段, 说明细胞治疗正处于从临床研究向产业化发展的关键时期。

然而, 从产业发展情况来看, 细胞疗法的产业化还处于初步阶段。由于细胞治疗产品以活细胞为原料且生产制备过程具有高度复杂性, 其产业化相较于传统制药更具挑战。本文通过综述我国细胞治疗的产业链结构、产业化现状, 分析产业发展中面临的挑战及解决思路, 阐述了自动化、规模化生产对细胞产品质量均一性及产业化的重要意义, 对细胞治疗的产业化发展方向进行了展望。

1 我国细胞治疗产业化现状

细胞治疗作为新兴治疗方式发展迅速, 但目前全球范围内已批准上市的细胞治疗产品仅三十余款, 尚处于产业发展的初期。欧美日韩等国在细胞治疗领域起步较早, 从监管政

作者单位: 100084 北京, 清华大学工业工程系(冯强); 100176 北京, 京东方科技集团股份有限公司(冯强、杨晓彤、刘帅)

通信作者: 冯强, Email: fq23@mails.tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2024-02-07

策及上市产品数上相较于中国更为领先^[12-15]。例如,日本厚生劳动省于 2014 年颁布了《再生医学安全法》,通过安全性分类的审批分级及“附条件上市”等政策,加快细胞治疗产品的商业化进程;美国食品药品监督管理局(FDA)于 2016 年颁布了再生医学先进疗法(RMAT)认定的研发与审评加速通道,为细胞治疗产品的快速获批提供保障。我国在细胞治疗领域虽起步较晚,但发展极为迅速,近年来监管政策逐渐明晰,国家对生物制药研发支持力度及我国的临床研究优势都为我国细胞治疗的迅速发展和产业化提供了有力保障。然而上游关键原料国产化程度低、应用端患者可及性差等问题也使细胞治疗产业发展面临诸多挑战。

1.1 我国细胞治疗监管政策

目前我国对细胞治疗技术或产品正在按照临床研究和药品临床试验的“类双规制”模式进行监管^[16]。一方面以医疗机构为主导,通过医疗机构和研究项目双备案的形式在国家卫生健康委和药监局备案,在备案的医疗机构开展针对备案项目的研究者发起的临床研究,即 IIT 研究,获得针对细胞治疗产品的早期临床数据;另一方面,以企业为主导完成细胞治疗产品的临床前研究后,可以按照生物制品类创新药向药物审评中心提出新药临床试验申请,即 IND 申请,通过后可在医疗机构开展 I、II、III 期临床试验,达到疗效指标后按照药品申请上市。IIT 研究的试验设计和数据质量如果能满足药品临床试验的要求,也可作为 IND 申报材料提交,申请免除相应临床试验,加快临床进程。

为了推动细胞治疗的产业发展,我国已出台了一系列的法规或指导原则对细胞治疗产品的研发、生产、临床应用与注册评审建立标准规范与提供指导^[16],例如 2017 年的《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》,2021 年的《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则(试行)》《基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则(试行)》,2022 年的《嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗产品申报上市临床风险管理计划技术指导原则》《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》《药审中心加快创新药上市申请审评工作程序(试行)》,2023 年的《人源性干细胞产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》《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(试行)》等。

在目前的政策指导下,我国已有 6 款细胞治疗药品上市,分别为 2 款治疗复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤的 CAR-T 药品:复星凯特的奕凯达和药明巨诺的倍诺达;3 款治疗多发性骨髓瘤的 CAR-T 药品:驯鹿生物的福可苏、科济药业的赛恺泽和南京传奇生物的卡卫获;1 款治疗成人复发性或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病的 CAR-T 药品:合源生物的源瑞达。在全球已获批的 12 款 CAR-T 药物中,我国占据了 1/2。从主导研发管线看,中国的管线数仅次于美国,产业发展前景广阔。

1.2 我国细胞治疗的产业链结构

经过近十年的发展,我国细胞治疗已形成了基本的产业链结构^[17]:产业链上游为设备及原材料供应商,发展相对成熟且竞争激烈;中游为细胞治疗产品的开发制造商,目前尚在蓬勃发展中;下游为终端应用市场,由于上市药品数较少,目前尚处于萌芽期。细胞治疗产品的制备涉及活细胞的培养过程,对仪器设备及试剂耗材的质量、安全性、稳定性等要求都较高。目前高价值的仪器设备,如培养箱、生物安全柜、隔离器、液氮罐等基本依赖进口,国产设备尚处于起步阶段;消耗量较高的细胞制备关键耗材,如培养基、血清及血清替代物、细胞冻存液、酶、激活剂、培养瓶(袋)等也大多依赖进口,但近年来国产试剂发展较为迅速,已有少量品类能实现国产替代。产业链上游是细胞治疗产业发展的基石,因此保证供应链安全及实现国产替代是实现我国细胞治疗产业化的基础。尽管我国已上市的细胞治疗产品较少,但中游细胞治疗产品研发企业正在蓬勃发展。例如,截至 2023 年 11 月底,已有 44 家企业的 75 款干细胞药物 IND 获批进入临床试验;2022 年我国开展的 CAR-T 临床试验达百余项;2022 年细胞治疗领域融资 73 起;目前已有细胞治疗企业上市。细胞治疗产品开发商的研发、生产、市场化能力是细胞治疗行业发展的关键,是推动和实现细胞治疗产业化的核心力量。细胞治疗产品的下游应用要求医疗机构具备相应的质控能力和技术水平,因此目前细胞治疗产品的应用和临床试验的开展大多在三甲医院及肿瘤专科医院。建立细胞治疗的临床规范、扩大可使用的医疗机构范围及与药品研发企业联动提升细胞治疗产品的临床疗效是细胞治疗产品产业化过程中下游医疗机构的前进方向。

1.3 细胞治疗产品的生产应用现状

目前已上市的 6 款 CAR-T 产品均为自体细胞治疗产品。患者从临床诊疗确认使用需求到最终使用需要经历 2~8 周,甚至更长的时间,一般经过如下过程^[18-19]:①患者在医疗机构完成评估、开具处方、进行免疫细胞的采集,并通过冷链运输将采集样本运送至细胞治疗产品生产企业;②在企业细胞制备中心进行 2 周以上的培养制备,得到可供使用的细胞制剂,并针对单份制剂进行严格质检质控,确保过程无污染,细胞质量达标。该过程需要在隔离器或 B+A 级的细胞洁净间中进行,而且大部分操作为人工手动操作,制备时间由于患者初始细胞状态的不同而有所不同;③患者在细胞应用前进行化疗清除体内原有淋巴细胞;④细胞制剂完成制备后,在严格包装温控下冷链运输至医疗机构,医疗机构确认产品状态、核实制剂质检报告后为患者静脉回输应用,期间做好护理及风险控制,并在使用后严格监测 7 天以上,确保患者安全。由此可见,完成一次 CAR-T 治疗需要患者、医疗机构、企业三方强联^[20],且患者需要等待较长的时间,患者的可及性较差。小规模、定制化、手工操作的模式也使得 CAR-T 产品的成本居高不下。据测算,单份 CAR-T 仅制备成本就高达 8 万~10 万美元^[21-22]。

高成本最终体现为极高的终端市场价,我国已上市的 6 款细胞治疗产品,有 5 款已公布售价,分别为:奕凯达 120 万元/剂、倍诺达 129 万元/剂、福可苏 116.6 万元/剂、源瑞达 99.9 万元/剂、赛恺泽 115 万元/剂。高售价影响了其应用的广泛性,也是影响其产业化的重要因素。复星医药 2023 年半年报显示,奕凯达自 2021 年 6 月获批上市至 2023 年 6 月底,两年累计惠及 500 多位淋巴瘤患者;药明巨诺年报显示,倍诺达 2022 年全年回输 141 例,2023 年上半年回输 85 例。

2 细胞治疗产业化面临的挑战

传统药物,包括小分子与大分子药物,均具有确定的有效成分和结构,可以作为标准化产品生产;在生产过程中,药物生产车间基本实现了连续化、自动化、规模化的产线生产,由于主要成分为化学或生物分子,可接受终端灭菌,所以对生产过程的控制要求相比细胞药物低;从应用端看,传统药品多为货架型产品,可在医院、药房随取随用,具有很好的可及性;另外,同一有效成分的药品可以根据临床需求设计不同的剂型和给药方式,均有较一致和可预期的临床效果。由此分析,标准化的产品、可规模化生产、良好的可及性及相对规范的临床给药方案成为制药行业产业化的关键。然而细胞治疗产品以活细胞为原料,且生产制备过程具有高度复杂性,其产业化相较于传统药物更具挑战^[20, 23-25]。主要体现在以下方面:

(1)生产规模较小。造成这一挑战的原因来自于两方面:一是目前大部分产品为自体细胞治疗,使用前新鲜制备的产品现状决定了单批产量仅为患者单次应用的产量,从需求上只能单批次小规模生产;另一方面,即使是现在已经在开发中的部分通用型或货架型产品,由于手工操作,操作空间及时长有限,只能控制生产规模以保证产品质量。

(2)产品均一性难以保证。细胞治疗产品的原料为活细胞,不同供者之间存在的个体化差异会导致细胞制剂从生产之初就可能存在较大差异^[26-27],这些差异在生产过程中可能会被继续放大,导致无法形成标准化的制备流程。例如,不同患者进行 CAR-T 治疗时,产品的扩增制备周期存在波动,甚至有部分患者经长期扩增培养仍不能得到符合临床应用标准的细胞量或达到产品质量要求^[28]。此外,手工操作本身也会带来产品质量的差异,不同操作员之间操作方式或时长的差异、细胞状态判断时的个人偏向性等,都可能影响产品质量的均一性。

(3)生产成本较高^[21-22]。从试剂耗材的供应来看,细胞培养所用关键试剂耗材的售价相对较高,目前关键原料依然大多依赖进口,进一步增加了生产成本。从生产过程看,小规模制备导致批产量小,质检质控成本增加,且部分试剂(如免疫细胞制备时的激活剂)一旦启用只能用作单批次生产,未使用的部分只能废弃处理,也造成了成本增加;细胞制剂生产的手工操作需要充足的人员、空间,也对成本有影响;细胞治疗产品难以终端灭菌,所以对环境洁净度、生产过程

的无菌控制、生产人员的无菌操作、样本间交叉污染的控制要求都非常严格,增加了环境检测、控制及管理成本;对于新鲜制剂,需要按照患者需求临时排产而非有计划的排产,使得产能利用率降低,进而影响生产成本。

(4)产品可及性差。自体细胞治疗产品或新鲜制剂型产品的制备周期较长,部分急性期或重症患者难以经受长时间等待^[29]。非标准化制剂存在生产过程的不确定性,据报道,由于生产工艺的原因,目前 CAR-T 的制备成功率不足 95%^[28],加之患者本身细胞质量问题、难以度过等待期、排产压力等问题,约有 10% 的患者难以被正常供药^[27-28]。细胞治疗产品价格较高,很多患者都无法承担,影响了细胞治疗产品的推广与普及。

(5)缺乏标准的临床诊疗方案。这是创新药物发展初期必然面临的挑战,但对于细胞治疗这类非标准化产品,面临的挑战更为严峻。目前针对细胞治疗产品的临床应用相对有限,特别是干细胞的应用,通过各项研究的荟萃分析,发现在细胞用量、给药频次、临床效果等方面均有较大差异^[30-32]。这一方面源于不同研究中的细胞制剂存在质量差异;另一方面,部分细胞治疗产品作用机制较为复杂,对患者自身身体状况的依赖性较大,也造成了治疗效果的差异^[33];此外,目前细胞治疗产品多采用静脉回输的给药方式,在用于一些特定器官的治疗和修复时,细胞利用率较低,给药精准性不足,临床疗效会受到一定影响^[34]。这些挑战需要在临床实践中由患者、医生、企业共同协作逐渐克服,不断对临床诊疗方案进行优化。

3 细胞治疗产业化方向与前景

随着越来越多的细胞治疗产品进入市场,其产业化发展已成为必然趋势。针对目前面临的挑战,无论从政策监管、技术革新、产业链协同发展还是市场运营等层面,各方都在积极应对,推动细胞治疗产品的产业化进程。目前正在快速发展的主要有两大方面:一是产品本身的迭代更新,表现为由自体新鲜细胞制剂向异体通用型、货架型产品的转变,以提升批产量、降低生产成本、提升产品的可及性;二是上游设备耗材供应商与中游产品开发商联动,开发自动化、规模化、封闭式细胞制剂生产系统,以扩大生产规模、提高产品均一性与成功率、降低生产成本,进而推动产业化进程。

3.1 细胞治疗产品迭代

面对细胞治疗产品的生产规模小、可及性差、生产成本高等问题,药品开发企业从技术研发和产品设计方面,正在积极地转向开发异体通用型细胞制剂^[20, 35]。尽管自体细胞治疗拥有更好的安全性,但异体细胞作为起始原料细胞能大大提升产品可及性,目前已有大量技术和产品的开发围绕这一方向开展。例如,在干细胞治疗领域,以异体脐带间充质干细胞为原料,配合细胞库的建立及细胞冻存技术,单根脐带的细胞可以实现至少 700 人份的临床应用;在免疫细胞治疗领域,国内已有 2 款异体通用型 CAR-T 细胞注射液获批进入临床试验,一位健康捐献者的细胞可制备上千人份

的现货型 CAR-T 产品^[35]；诱导性多能干细胞（iPS）技术的发展有望进一步扩大供体细胞来源及实现更大规模的细胞产量^[36]；此外，配合终产品的临床即用型冻存液的开发也是目前的技术发展方向，能更好提升产品的货架保存时间及应用便利性^[37-38]。

开发异体、通用型、货架型产品可在产业化进程中解决以下问题：①在生产制备方面可以大大提升批产量，实现规模化稳定生产，进而降低质检质控成本，提升产品均一性；②在时效性方面，作为货架产品可以实现或者随用随取，减少病人的等待时间，提升医疗机构的床位周转率，也避免了延误患者病情；此外，解决了部分患者因自身条件无法取材使用自身细胞而错过治疗机会的问题；③临床效果方面，可以通过供者的筛选，选择质量更优的供者细胞提升临床效果，同时，同一批次的细胞制剂质量均一性更好，临床效果更加可预期；④产能方面，可以根据企业自身情况，参考临床需求进行合理排产，提升排产灵活性，产能得到更大程度的利用；⑤生产成本方面，批产量的提升将带来试剂耗材利用率提升、质检质控成本降低、产品制备成功率提升，且无需考虑样本间交叉污染等问题，据测算将 CAR-T 细胞治疗产品由自体应用迭代为通用型，有望将价格降为原来的 1/10^[22]；⑥产品安全性方面，对于通用型大批量制备的货架型产品，有充足的时间进行产品放行检测，降低了风险放行的安全性隐患。

对于异体通用型细胞制剂，优质供体细胞的筛选成为影响细胞疗效与安全性的的重要因素。由于细胞的作用机制是复杂的、多因素的、非线性的，一些结合人工智能的新的数据分析与筛选方法将对细胞产品的迭代起到辅助作用。通过建立与打通药物开发与应用链条上的各级数据库，如供者信息系统、细胞培养追溯系统、细胞质量分析平台、细胞与遗传信息数据库、患者疾病诊疗数据、临床应用与效果追踪数据库等，利用人工智能的方法进行多维度数据分析，有助于帮助指导供体细胞的筛选，甚至帮助优化生产工艺及临床用药方案。

3.2 自动化细胞制剂生产系统

自动化、大规模、封闭式细胞制剂生产系统是实现细胞治疗产业化的另一个大的发展方向，目前大量产业链上游设备商都在积极开发半自动、全自动化的细胞治疗产品生产系统^[23]。自动化生产系统应当模拟细胞制剂生产和质控的整个过程，因此从动线设计上应模拟生产流程，而从功能上应包含机械操作、检测平台、分析系统及控制系统等多个功能区。早期的自动化生产系统专注于用自动化代替部分机械操作，减少人为操作失误，目前随着技术进步已经出现了功能化、模块化的自动化生产设备^[20, 39-42]。在设备开发过程中，以下几方面是设计开发的重点：①设备的可整合性^[20]。不同的细胞治疗产品生产有其共同之处，也有各自的特点，模块化的仓体设计、物理可连接性及连接后的封闭性是其设计的重点。此外，占地面积与可移动性也是方便未来应用的必要考量因素；②控制系统的设计^[20, 42]。控制参数的设置、

快速检测分析平台的搭建是保证自动化生产过程中产品质量最为关键的因素，也是目前自动化生产系统开发过程中的关键性问题。其中，细胞图像识别与处理技术、细胞质量快速检测与分析技术的发展都有助于高质量细胞制剂生产系统的搭建^[20]；③设备成本的控制。尽管自动化设备能从生产工艺上实现成本降低，但生产设备本身的成本、使用便捷性与管理维护成本将转移到整体的生产成本中。可整合性的设计一定程度上能降低设备使用成本，但其他成本因素在设计之余也不容忽视。

开发自动化、大规模、封闭式细胞制剂生产系统可在产业化进程中解决以下问题^[20]：①产品质量均一性问题。自动化的生产过程能极大程度地降低人为操作及人为判断引起的过程差异，且自动化的控制系统对环境的控制更为精准，能更好地实现产品质量的均一性；②生产环境控制问题。封闭体系培养能很好地解决细胞制剂的污染问题，即使是不同的细胞制剂生产线，也可以利用同一大环境空间，通过生产系统的隔离避免交叉污染；③生产效率与成功率。自动化生产可大大降低手工生产的准备及操作的时间，同时减少人为错误、降低人为操作污染，提升生产效率与成功率；④生产成本问题。生产规模的扩大、人工及环境依赖的降低都将显著降低生产成本，有利于降低产品价格。然而，自动化设备的开发和制造本身成本较高，因此，开发平台型模块化的设备，提升平台整合使用的能力成为未来自动化生产系统发展的重要方向。

现阶段自动化生产系统的开发目标是实现人工操作的替代，未来随着自动化系统的产业应用及物联网技术的发展，有望带来生产工艺的进一步优化和系统升级。目前的系统及系统参数的设置大多基于手工操作及由此积累的参数经验。利用自动化系统收集足量生产数据后，可以基于人工智能进行参数优化，进而指导生产过程，例如通过人工智能图像识别技术，可以对细胞状态进行实时监测与精准的分析，进而指导生产操作，实现精细化生产控制。

3.3 其他

细胞治疗的产业化不仅依赖技术的进步，也需要产业联动与配合。其中，上游试剂耗材的优化升级、临床实践经验的指导及医疗支付体系的完善，都是细胞治疗产业化的重要支撑因素。医疗级的试剂耗材能提高细胞治疗产品的临床安全性，试剂配方的优化、耗材相容性及吸附性的改善都有助于提升细胞治疗产品质量。显著的临床效果是细胞治疗产品开发最重要的目标，因而加强与临床的联动，系统性收集及分析临床实践经验以指导产品开发对细胞治疗产业化尤为关键。此外，由于细胞治疗成本较高，高昂的价格成为其产业化的阻碍，通过商业保险体系的完善，逐渐将细胞治疗纳入保险支付体系，将有助于推动其产业化进程。

4 结语与展望

细胞治疗领域经过多年的发展已展现出巨大的临床应用前景。随着越来越多的产品进入市场，细胞治疗已进入产

业化的关键时期。然而由于细胞治疗产品以活细胞为原料且生产制备过程具有高度复杂性,其产业化相较于传统制药具有更高的挑战性,主要体现在非标准化产品生产规模小、自动化程度低及可及性差等方面。通过开发通用型、货架型产品及开发自动化、规模化生产系统有利于解决细胞产品均一性差、生产成本低、可及性差等问题,推动细胞治疗产品的产业化进程。值得关注的是人工智能在细胞药物研发过程中的作用也愈加凸显,通过人工智能预测可能被治疗分子结合的肿瘤表位,筛选质量更佳的细胞供体,优化细胞制备流程等,都将为推动细胞治疗行业发展提供助力^[43]。此外,临床实践经验的积累、医保(商保)支付体系的完善、产业化政策的支持等,也将对产业化推动产生积极作用。总之,细胞治疗产品的产业化需要产业链上中下游企业与机构的合作推动,也需要政府及监管部门的大力支持,虽然产业化过程中充满挑战,但通过各方协作与共同努力,借助细胞生物技术、人工智能、物联网技术等新兴技术,必然能实现由目前的小规模生产到产业化发展的飞跃。

参考文献

- [1] Aly RM. Current state of stem cell-based therapies: an overview[J]. *Stem Cell Investig*, 2020, 7:8.
- [2] Wei X, Yang X, Han ZP, et al. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(6):747-754.
- [3] Wang J, Hu Y, Huang H. Current development of chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *Stem Cell Investig*, 2018, 5:44.
- [4] Sadelain M, Rivière I, Riddell S. Therapeutic T cell engineering[J]. *Nature*, 2017, 545(7655):423-431.
- [5] Vasanthan J, Gurusamy N, Rajasingh S, et al. Role of human mesenchymal stem cells in regenerative therapy[J]. *Cells*, 2020, 10(1): 54.
- [6] June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2018, 359(6382):1361-1365.
- [7] Fan XL, Zhang Y, Li X, et al. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy[J]. *Cellular Mol Life Sci*, 2020, 77(14):2771-2794.
- [8] Maacha S, Sidahmed H, Jacob S, et al. Paracrine mechanisms of mesenchymal stromal cells in angiogenesis[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020:4356359.
- [9] El-Kadiry AE, Rafei M, Shammaa R. Cell therapy: types, regulation, and clinical benefits[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:756029.
- [10] Weber EW, Maus MV, Mackall CL. The emerging landscape of immune cell therapies[J]. *Cell*, 2020, 181(1):46-62.
- [11] Hodgins JJ, Khan ST, Park MM, et al. Killers 2.0: NK cell therapies at the forefront of cancer control[J]. *J Clin Investig*, 2019, 129(9):3499-3510.
- [12] Gao JC. Opinions on the status quo and supervision way of the cell therapy industry in China[J]. *Chin Med Biotechnol*, 2019, 14(4):289-293. (in Chinese)
高建超. 关于我国细胞治疗产业发展现状和监管思路的浅见(下)[J]. *中国医药生物技术*, 2019, 14(4):289-293.
- [13] Wu SX, Yang SJ, Wu ZZ. Study on supervision policy of cell therapy in the United States, European Union, Japan[J]. *Chin Med Biotechnol*, 2016, 11(6):491-496. (in Chinese)
- [14] Diao YW, Liang Y. Management of cell therapy products in Japan and its implications for China[J]. *Prog Pharm Sci*, 2019, 43(12):908-913. (in Chinese)
雕钰惟, 梁毅. 日本细胞治疗产品管理及对我国的启示[J]. *药学进展*, 2019, 43(12):908-913.
- [15] Wang G. Comparison of regulatory policies for cell and gene therapy products between China and the United States[J]. *China Food Drug Adm*, 2019, (8):20-25. (in Chinese)
王刚. 细胞和基因治疗产品监管政策的中美比较[J]. *中国食品药品监管*, 2019, (8):20-25.
- [16] Zhang Y. Opportunities and challenges for development and industrialization of new drugs for cell therapy in China[J]. *Prog Pharm Sci*, 2023, 47(1):1-5. (in Chinese)
张宇. 中国细胞治疗新药开发和产业化发展的机遇与挑战[J]. *药学进展*, 2023, 47(1):1-5.
- [17] Gao JC. Opinions on the status quo and supervision way of the cell therapy industry in China[J]. *Chin Med Biotechnol*, 2019, 14(3):193-198. (in Chinese)
高建超. 关于我国细胞治疗产业发展现状和监管思路的浅见(上)[J]. *中国医药生物技术*, 2019, 14(3):193-198.
- [18] Freyer C. CAR-T cells: driving a new era of oncology immunotherapy[J]. *US Pharm*, 2018, 43(11):15-22.
- [19] Noaks E, Peticone C, Kotsopoulou E, et al. Enriching leukapheresis improves T cell activation and transduction efficiency during CAR T processing[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021, 20:675-687.
- [20] Blache U, Popp G, Dünkel A, et al. Potential solutions for manufacture of CAR T cells in cancer immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):5225.
- [21] Ran T, Eichmüller SB, Schmidt P, et al. Cost of decentralized CAR T-cell production in an academic nonprofit setting[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(12):3438-3445.
- [22] Harrison RP, Zylberberg E, Ellison S, et al. Chimeric antigen receptor-T cell therapy manufacturing: modelling the effect of offshore production on aggregate cost of goods[J]. *Cytotherapy*, 2019, 21(2):224-233.
- [23] Lamb M, Margolin RE, Vitale J. Personalized supply chains for cell therapies[J]. *Cell Gene Ther Insights*, 2017, 3:815-833.
- [24] Maartens JH, De-Juan-Pardo E, Wunner FM, et al. Challenges and opportunities in the manufacture and expansion of cells for therapy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 17(10):1221-1233.
- [25] Cohen P, Hunsberger JG, Atala A. Regenerative medicine manufacturing—challenges and opportunities[A]//Atala A, Lanza R, Mikos AG, et al. *Principles of regenerative medicine*[M]. 3rd ed. Cambridge, MA: Elsevier Inc., 2019:1367-1376.
- [26] Yin JQ, Zhu J, Ankrum JA. Manufacturing of primed mesenchymal stromal cells for therapy[J]. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3(2):90-104.
- [27] Jiang J, Ahuja S. Addressing patient to patient variability for autologous CAR T therapies[J]. *J Pharma Sci*, 2021, 110(5):1871-1876.
- [28] Baguet C, Larghero J, Mebarki M. Early predictive factors of failure in autologous CAR T-cells manufacturing and/or efficacy in hematologic malignancies[J]. *Blood Adv*, 2024, 8(2):337-342.
- [29] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5):439-448.

- [30] Fan M, Huang Y, Chen Z, et al. Efficacy of mesenchymal stem cell therapy in systolic heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1):150.
- [31] Qiu Y, Li MY, Feng T, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of stem cell therapy for Crohn's disease[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1):136.
- [32] Wang J, Zhou L, Zhang Y, et al. Mesenchymal stem cells - a promising strategy for treating knee osteoarthritis[J]. Bone Joint Res, 2020, 9(10):719-728.
- [33] Amini L, Silbert SK, Maude SL, et al. Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(5):342-355.
- [34] Terrovitis JV, Smith RR, Marbán E. Assessment and optimization of cell engraftment after transplantation into the heart[J]. Circ Res, 2010, 106(3):479-494.
- [35] Depil S, Duchateau P, Grupp SA, et al. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(3):185-199.
- [36] Kropp C, Massai D, Zweigerdt R. Progress and challenges in large-scale expansion of human pluripotent stem cells. Process Biochem, 2017, 59(B):244-254.
- [37] Meneghel J, Kilbride P, Morris GJ. Cryopreservation as a key element in the successful delivery of cell-based therapies - a review[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7:592242.
- [38] Fuller B, Gonzalez-Molina J, Erro E, et al. Applications and optimization of cryopreservation technologies to cellular therapeutics[J]. Cell Gene Ther Insights, 2017, 3(5):359-378.
- [39] Li A, Kusuma GD, Driscoll D, et al. Advances in automated cell washing and concentration[J]. Cytotherapy, 2021, 23(9):774-786.
- [40] Iyer RK, Bowles PA, Kim H, et al. Industrializing autologous adoptive immunotherapies: manufacturing advances and challenges[J]. Front Med (Lausanne), 2018, 5:150.
- [41] Leong W, Nankervis B, Beltzer J. Automation: what will the cell therapy laboratory of the future look like[J]. Cell Gene Ther Insights, 2019, 4(9):679-694.
- [42] Hewitt MM, Trainor N, Ostrout N, et al. Cell therapy manufacturing: process analytic technologies needed to achieve flexible, feedback-driven automation[J]. Curr Opin Biomed Eng, 2021, 20:100358.
- [43] Capponi S, Daniels KG. Harnessing the power of artificial intelligence to advance cell therapy[J]. Immunol Rev, 2023, 320(1):147-165.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于《中国医药生物技术》杂志投稿途径及收费情况的声明

<http://www.cmbp.net.cn/> 为《中国医药生物技术》杂志唯一官方网站。同时，本刊有且仅有唯一银行账号。除下列投稿途径、银行账户信息之外，其他任何投稿途径、缴纳版面费途径均为假冒本刊的诈骗行为！

投稿途径：

1. 网站投稿：http://www.cmbp.net.cn/Journalx_zgyyswjs/authorLogOn.action?mag_Id=1
2. Email 投稿：cmbj01@126.com，请注明稿件联系作者姓名及电话。

缴纳版面费途径：

账户名称：《中国医药生物技术》杂志社有限公司

开户行：中国银行北京国家文化与金融合作示范区国华大厦支行

账号：328556017337

审稿通过后，我们会根据您的稿件具体版面情况收取相应的版面费，并为您开具相应发票（增值税普通发票）。

本刊不接受邮政按地址汇款、密码汇款！