干细胞治疗新型冠状病毒肺炎（COVID-19）

临床研究与应用专家指导意见

新型冠状病毒感染疫情发生后，国家紧急启动了“人干细胞用于治疗2019-nCoV感染肺炎的临床研究”“CAStem细胞药物治疗重型新冠肺炎研究”和“应对新冠肺炎的间充质干细胞治疗研究”等应急科技攻关项目。针对CAStem细胞药物和间充质干细胞治疗技术用于新型冠状病毒肺炎（简称新冠肺炎，英文Corona Virus Disease 2019，COVID-19）救治，项目组在一定范围内进行了试验性治疗，形成了初步方案。为进一步提升干细胞救治新冠肺炎的科学性和规范性，制定本指导意见。

本意见仅适用于抗击新冠肺炎疫情期间，为应对新冠肺炎应急启动的科技攻关项目。常规性的干细胞临床研究与临床试验必须遵守2015年国家卫健委和药监局联合颁布的《干细胞临床研究管理办法（试行）》和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》。

一、概述

新冠肺炎是由新型冠状病毒感染导致的临床症候群，临床表现多样，主要有发热、乏力、干咳等，肺部影像学呈特征性磨玻璃样病变。根据疾病的严重程度分为轻型、普通型、重型和危重型，主要表现为呼吸困难和/或低氧血症等，危重型患者可因急性呼吸窘迫综合征、多脏器功能衰竭而死亡。目前新冠肺炎的治疗主要是支持对症、抗病毒、氧疗和重要脏器维护等。

新冠肺炎重症患者外周血 CD4 +和CD8 + T细胞的数量常显著减少。部分患者免疫异常激活，出现细胞因子风暴综合征（CSS），是导致肺脏等器官严重损害和死亡的重要原因之一。目前主要应对是使用糖皮质激素。由于危重症患者的免疫过度激活与免疫抑制转化迅速，激素使用有导致病毒清除延缓和继发感染等风险。因此，急需研发新的干预措施，以根据病程适时抑制过激免疫反应，保护肺泡功能，降低新冠肺炎患者肺脏和全身脏器损伤。

一些具有免疫调节和抗炎能力的细胞可向炎症部位迁移并发挥功能。这些细胞可从骨髓、脐带和子宫内膜等组织分离或从人胚干细胞分化获得，能与靶细胞直接接触或通过分泌细胞因子发挥调控效应，抑制T细胞活化增殖、抑制NK细胞杀伤功能、促进调节性T细胞增殖等。多项应用干细胞治疗急性肺损伤、重症肺炎、ARDS、呼吸衰竭的临床研究均显示细胞输注有良好的安全性和有效性，能改善患者氧合指数、降低肺部的炎性损伤。

前期临床研究初步显示，一部分干细胞产品和技术在治疗新冠肺炎方面表现出一定的疗效，部分产品正在按照药监局临床试验批件进行临床试验。为进一步提升新冠肺炎重症救治水平，经充分研讨，建议加强对干细胞治疗新冠肺炎相关研究的管理，加速推进研发进程，扩大受益群体，提高治愈率、降低病亡率。

二、实施条件与要求

1.干细胞治疗新冠肺炎的立项

干细胞治疗新冠肺炎临床研究应在科技部支持的应急科技攻关项目确定的范围内进行。成立统一的干细胞治疗新冠肺炎专家咨询组，负责审定临床研究方案，跟踪研究进程，并实时对研究结果做出评判，提出进一步的治疗意见和建议。省级科技厅、卫生健康委批准的应急科技攻关项目参照《关于规范医疗机构开展新型冠状病毒肺炎药物治疗临床研究的通知》确定的管理原则，由联防联控机制科研攻关组统筹安排。

2.开展干细胞治疗新冠肺炎临床研究项目的要求

对医疗机构、项目负责人及主要研究者资质等要求按照国家卫健委制定的相关规定执行。研究者制定详细的临床研究方案，并通过临床研究机构学术委员会的科学性审查和伦理委员会的伦理审查。所有参加单位应在满足符合伦理、知情同意、项目备案和临床注册等条件下开展临床研究。

3.干细胞制剂制备和质量要求

干细胞的制备参照国家卫健委颁布的《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则》执行，质量达到开展临床研究的要求，或达到干细胞药物临床试验要求，并获得国家药监局批准开展临床试验的产品。

三、临床研究的实施

1.适应征：重型、危重型或从普通型向重症转化的新冠肺炎。

2.临床方案：临床应用的一般方案是患者接受不多于3次干细胞输注，每次的输注剂量为1-5×106个细胞/kg体重，每次间隔时间建议不少于3天。可根据临床研究目的和临床工作实施的实际条件，设计合理的临床研究方案，推荐采用多中心、随机对照、双盲的研究设计。干细胞治疗组和对照组患者均接受指南推荐的常规治疗。对照组接受的安慰剂为不含干细胞的生理盐水加白蛋白。随访要求按照临床方案进行。

3.疗效和安全性评价：

1）有效性评价：

主要疗效指标：根据研究目标确定合理的疗效指标，可选择氧合指数、炎症因子变化和肺部影像学检查（CT或床旁胸片)等。

次要疗效指标：临床症状改善情况如乏力、呼吸困难等症状的改善程度。临床转归评价包括病亡率、肺纤维化发生等。其他评分体系包括：SOFA; APPACHII。WHO临床过程综合评分等。

2）安全性评价：包括局部炎症反应，全身的不良反应（如发热、畏寒、寒战、过敏反应等），定期的干细胞安全性随访。

4.不良反应监测和处理：针对干细胞输注后可能出现发热、过敏反应等不良反应应有具体的处置方案。有应对严重不良事件的受试者救治方案，并按相关规定报告医院主管部门、机构伦理委员会及相关卫生和药品行政管理部门。

四、分类管理：根据不同的技术和研发路径进行管理

1.对于已经获得国家药监局临床试验批件的候选细胞药物，按照药物临床试验管理并加速推进。国家和地方药监局作好指导和监管工作。

2.对于已经完成国家卫健委和药监局联合备案的干细胞临床研究项目，按照备案的临床研究方案执行。

3.审慎使用“试验性治疗”“同情用药”。对确有必要接受细胞治疗，但尚未获得药物临床试验批件、未进行临床研究备案的情况，须同时具备以下条件方可实施：（1）病情危急，患者短期内有生命危险。除干细胞治疗外已无其他可用救治方案；（2）所用细胞产品达到药物临床试验或临床研究备案所要求的质量标准；（3）通过临床机构学术委员会和伦理委员会审议；（4）患者或家属签署知情同意；（5）在实施治疗4周内或最新批次中完成两委局的临床研究备案或获得药物临床试验批件。

五、研究的注意事项

1.合理安排疫情防控、患者救治和临床研究工作，始终把疫情防控和患者救治作为首要考虑。

2.做到充分的受试者知情同意，充分考虑患者现有病情救治时的最佳治疗时机，选择受益风险比最大的受试人群。

3.认真做好临床研究工作，保证研究质量，做好研究数据管理、生物安全风险防控和自身防护。研究结束后，须及时总结并按规定上报研究报告，所有方案、记录、数据须向相关管理部门报备。

中国细胞生物学学会干细胞生物学分会

中华医学会感染病学分会

2020年3月10日

**《指导意见》起草专家组名单**

**执笔专家：**

周 琪 院士 中国科学院动物研究所（干细胞生物学分会名誉会长，药物研发专班专家组成员）

王福生 院士 解放军总医院第五医学中心（中华医学会感染病学分会副主任委员）

王贵强 教授 北京大学第一医院（中华医学会感染病学分会主任委员，药物研发专班专家组成员）

**专家组成员**：

（按姓氏笔画排序）

王松灵 院士 首都医科大学

王福生 院士 解放军总医院第五医学中心（中华医学会感染病学分会副主任委员）

卞修武 院士 中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院（干细胞生物学分会副会长）

李兰娟 院士 浙江大学附属第一医院（中华医学会感染病学分会前主任委员）

李 松 院士 中国人民解放军军事医学科学院（药物研发专班专家组成员）

季维智 院士 昆明理工大学（干细胞生物学分会会长）

周 琪 院士 中国科学院动物研究所（干细胞生物学分会名誉会长，药物研发专班专家组成员）

魏于全 院士 四川大学华西医院（药物研发专班专家组成员）

（按姓氏笔画排序）

王贵强 教授 北京大学第一医院（中华医学会感染病学分会主任委员，药物研发专班专家组成员）

王 涛 研究员 国家药品监督管理局药品审评中心（药物研发专班专家组成员）

宁琴 教授 华中科技大学同济医院（中华医学会感染病学分会副主任委员）

刘中民 教授 同济大学附属东方医院

杜 斌 教授 北京协和医院（药物研发专班专家组成员）

李太生 教授 [北京协和医院](https://baike.baidu.com/item/%E5%8C%97%E4%BA%AC%E5%8D%8F%E5%92%8C%E5%8C%BB%E9%99%A2/322752" \t "https://baike.baidu.com/item/%E6%9D%8E%E5%A4%AA%E7%94%9F/_blank)（中华医学会感染病学分会候任主任委员）

李兴旺 教授 北京地坛医院（药物研发专班专家组成员）

李 佳 研究员 中国科学院上海药物所（药物研发专班专家组成员）

杨洪军 研究员 中国中医科学院（药物研发专班专家组成员）

杨晓明 董事长 中国生物技术股份有限公司（药物研发专班专家组成员）

肖小河 研究员 解放军总医院第五医学中心（药物研发专班专家组成员）

吴朝晖 教授 中国医药生物技术协会

邱海波 教授 东南大学附属中大医院（药物研发专班专家组成员）

张 毅 主任医师 郑州大学第一医院

陆 涛 教授 中国药科大学（药物研发专班专家组成员）

金荣华 教授 北京佑安医院（药物研发专班专家组成员）

项春生 教授 浙江大学附属第一医院

赵春华 教授 中国医学科学院协和医科大学

胡宝洋 研究员 中国科学院动物研究所（干细胞生物学分会副会长）

侯金林 教授 第一军医大学南方医院（中华医学会感染病学分会前任主任委员）

施 明 教授 解放军总医院第五医学中心

夏建川 研究员 中山大学肿瘤医院

唐红 教授 华西医科大学华西医院（中华医学会感染病学分会副主任委员）

盛吉芳 教授 浙江大学附属第一医院（中华医学会感染病学分会常务委员）

程 涛 教授 中国医学科学院血液病医院（干细胞生物学分会副会长）

谢 青 教授 上海交通大学医学院附属瑞金医院（中华医学会感染病学分会副主任委员）

黎毅敏 教授 广州医科大学附属第一医院（药物研发专班专家组成员）

戴建武 研究员 中国科学院遗传与发育生物学研究所（干细胞生物学分会副会长）