

李玲俐, 刘鳧蝶, 胡正银, 等. 面向临床的细胞治疗热点探析[J]. 中华医学图书情报杂志, 2020, 29(1): 42-48.

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3982.2020.01.006

· 研究与探讨 ·

面向临床的细胞治疗热点探析

李玲俐^{1,2}, 刘鳧蝶³, 胡正银⁴, 覃筱楚⁵

[摘要] 目的: 分析细胞治疗的发展特点及临床热点。方法: 以 2015-2019 年间有关细胞治疗的论文、专利、临床试验与技术交易数据为研究对象, 采用文献计量方法与可视化技术, 利用统计、科学知识图谱与专利地图分析工具, 分析细胞治疗领域的科技产出数量及增长趋势、研究机构地理分布、基础研究与应用研究热点主题、重点药物、重大疾病及关键技术。结果: 细胞治疗临床热点主要包括嵌合抗原受体 (Chimeric Antigen Receptor, CAR) T 细胞免疫治疗、干细胞治疗、细胞移植、混合嵌合体、外周血单个核细胞 (Peripheral Blood Mononuclear Cell, PBMC)、骨髓瘤、血液肿瘤及癌症等主题。结论: 作为一种新的治疗技术, 细胞治疗基础研究已处于成熟期, 应用研究与临床研究还在发展期, 尚未进入大规模临床治疗阶段。我国细胞治疗基础研究处于国际前沿, 但应用研究和临床研究与世界先进水平还有一定差距, 临床转化水平亟待加强。

[关键词] 细胞治疗; 科学知识图谱; 专利地图; 临床热点; 文献计量

[中图分类号] R-730.51; G250.252; R-058

[文献标志码] A

[文章编号] 1671-3982(2020)01-0042-07

Clinical-oriented analysis of hotspots in cell therapy

LI Ling-li^{1,2}, LIU Man-die³, HU Zheng-yin⁴, QIN Xiao-chu⁵

(1. Department of hematology, Sichuan University West China Hospital, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; 2. Sichuan University West China Nursing School, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; 3. Sichuan University Public Administration School, Chengdu 610065, Sichuan Province, China; 4. Chengdu Literature and Information Center, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; 5. Information Center, Guangzhou Institute of Biomedicine and Health, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510530, Guangdong Province, China)

[Abstract] Objective To analyze the developmental characteristics of and clinical hotspots in papers on cell therapy.

Methods The number of scientific outputs on cell therapy and its increasing trend, distribution of its research institutions, hotspots in its basic and application researches,

[基金项目] 国家重点研发计划“现代服务业共性关键技术研发及应用示范”专项“珠三角城市群综合科技服务平台研发与应用示范”(课题五)“珠三角城市群典型产业综合科技服务应用示范”(2018YFB1404205)的研究成果

[作者单位] 1. 四川大学华西医院血液科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西护理学院, 四川 成都 610041; 3. 四川大学公共管理学院, 四川 成都 610065; 4. 中国科学院成都文献情报中心, 四川 成都 610041; 5. 中国科学院广州生物医药与健康研究院信息情报中心, 广东 广州 510530

[作者简介] 李玲俐 (1981-), 女, 重庆市人, 本科, 护师, 主要研究方向为细胞治疗临床应用服务。

major drugs used in cell therapy, major diseases and their key treatment technologies were analyzed by bibliometric analysis and visualized technological analysis using statistical analysis, scientific knowledge map analysis and patent map analysis tools with the papers, patents, clinical trials and technology dealing data in 2015 - 2019 as its research subject. **Results** Chimetric antigen receptor (CAR)-T cell immunotherapy, stem cell therapy, cell transplantation, CAR, peripheral blood mononuclear cells (PBMC), myeloma, tumor, and cancer were the clinical hotspots in papers on cell therapy. **Conclusion** As a novel medical technology, the

basic research in cell therapy has come into its mature stage while its application research and clinical research remain at its development stage and has not enter into its large scale clinical treatment stage. The basic research in domestic cell therapy finds itself at the international frontier. However, a certain gap is existed in its application and clinical research between China and developed countries.

[**Key words**] Cell therapy; Knowledge map; Patent map; Clinical hotspots; Bibliometrics

细胞治疗是指将特定功能的细胞经体外工程化改造和培养,使其具有增强免疫、促进器官再生和机体康复等疗效后,输入患者体内,从而治疗疾病的技术^[1-2]。目前,细胞治疗已被用于癌症、血液病、糖尿病和自身免疫性疾病等的临床试验与治疗,展示出广阔的应用前景^[2]。

本文利用文献计量方法和可视化技术,基于 2015-2019 年间细胞治疗领域的论文、专利、临床试验与技术交易数据,分析其发展趋势、基础研究与应用研究热点、重点药物、重大疾病及关键技术,旨在全面揭示细胞治疗的临床研究与应用热点,以期为临床决策与科技管理提供借鉴,为细胞治疗研究布局与临床转化提供参考。

1 数据来源与方法

本文分析的论文数据来自 Web of Science^[3],专利数据来自 Derwent Innovation^[4],临床试验与技术交易数据来自 Cortellis 数据库^[5],检索时间段均为 2015 年 1 月-2019 年 12 月。具体检索策略及检索结果见表 1。

表 1 检索策略及检索结果

类型	数据库	检索策略	数据量
论文	Web of Science	TS="cell therapy"	6264 篇
专利	Derwent Innovation	SSTO="cell therapy"	6864 件
临床试验	Cortellis Clinical Trial	Index="cell therapy"	3099 次
技术交易	Cortellis Deals	Index="cell therapy"	1490 次

首先,统计细胞治疗的论文、专利、临床试验及技术的年度交易数量,分析其发展趋势及研究机构的国别与地区分布,勾勒领域整体发展态势。其次,利用 VOSviewer 工具^[6]对论文关键词进行聚类,绘

制基于关键词的知识图谱,分析领域的基础研究热点;利用 ThemeScape 专利地图工具^[7]挖掘专利技术内涵,绘制专利地图,分析领域的应用研究热点;基于 Cortellis 临床试验数据,分析领域的重点药物及重大疾病;利用 Cortellis 技术交易数据,分析其关键技术和重大疾病。最后,以上述文献计量分析结果为基础,结合专家意见,归纳细胞治疗的临床热点。

2 结果与分析

2.1 发展趋势与地理分布

从 2015-2019 年,全球发表细胞治疗相关论文 6 264 篇,申请专利 6 864 件(其中包含 871 项专利家族),开展临床试验 3 099 次,进行技术交易 1 490 次(图 1)。专利家族是指同一件发明在多个国家或地区申请专利而产生的一组内容相同或基本相同的专利。本文利用申请专利件数进行趋势分析,利用专利家族项数进行应用研究热点分析。

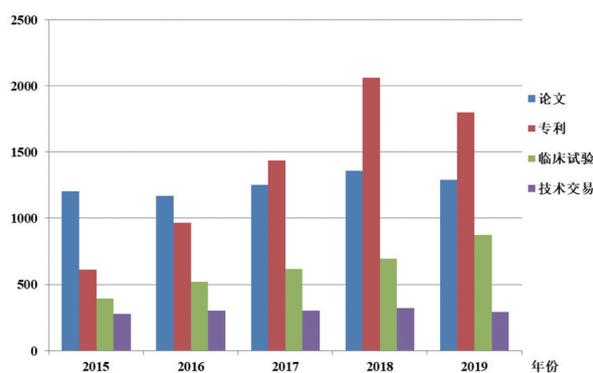


图 1 2015-2019 年细胞治疗论文、专利、临床试验与技术交易发展趋势

从图 1 可看出,在基础与应用研究方面,细胞治疗领域每年发文数量基本保持稳定,而专利申请量则呈现快速上升的趋势(因时间原因,2019 年论文与专利尚未收录全)。从 2017 年开始,专利申请量超过了论文发表数量,说明细胞治疗的市场应用前景得到了较广泛的认可和重视,相关主体积极开展

专利布局,以期占领市场与技术制高点;在临床研究与转化方面,虽然细胞治疗领域临床试验与技术交易的总量较小,但每年临床试验数量稳步上升,技术交易数量也基本保持稳定,说明细胞治疗在临床上也开始得到认可,每年都有一批药物或医疗技术进入临床试验或应用阶段。

细胞治疗研究机构主要分布在美、中、欧、日等国家和地区(图 2)。图 2 中英国、法国、德国专利数量均为欧洲专利(European Patent, EP)数量。从图 2 可看出,细胞治疗论文发表量及专利申请量最多

的国家均为美国,分别为 2 121 篇与 1 643 件,说明美国在细胞治疗研究方面处于领先地位,其科研产出远高于其他国家/地区;中国论文发文量为 1 185 篇,排第 2 位,但专利申请量仅 615 件,排在美、欧、日、澳大利亚之后,居第 5 位,说明我国的细胞治疗基础研究已处于领先地位,但是在技术应用与转化方面还需要进一步加强。值得注意的是,英国、德国、法国、日本、澳大利亚与加拿大等国家的专利申请量均远超过论文发表量,说明这些国家高度重视细胞治疗应用研究,正积极进行专利布局。



图 2 主要国家/地区细胞治疗论文和专利分布

2.2 研究热点

基于论文关键词,利用 VOSviewer 绘制细胞治疗领域的科学知识图谱(图 3)。从论文看,细胞治疗基础研究热点集中在免疫治疗(immunotherapy)(红色点区域)、干细胞治疗(stem cell therapy)(紫色点区域)、基因治疗(gene therapy)(橙色点区域)、间充质干细胞(mesenchymal stem cells)(青色点区域)、组织工程(tissue engineering)(绿色点区域)与细胞移植(cell transplantation)(黄色点区域)六大主题。其中,免疫治疗相关主题包括 CAR-T 细胞治疗、过继细胞疗法、癌症免疫治疗等,干细胞治疗相关主题包括干细胞、再生疗法、干细胞移植等,基因治疗相关主题包括基因编辑、生长因子、异基因等,间充质干细胞相关主题包括骨再生、脂肪干细胞、免疫调节等,组织工程相关主题包括创伤治愈、生物材料、药物传递等,细胞移植相关主题包括血管再生术、神经保护、抗体等。

利用 Derwent Innovation 的 ThemeScape 工具对细胞治疗领域 871 项专利家族的标题和摘要进行文本挖掘,绘制细胞治疗专利地图(图 4)。图 4 中不同颜色表示技术区域内专利的数量,按照蓝色、绿色、棕色、白色依次递增。白色表示专利最密集部分,说明涉及该技术主题的专利申请量最多,可认为是应用研究热点^[4,7]。图 4 显示了细胞治疗专利的技术总体分布,共分为 14 个技术领域,包括 5 处白色区域、7 处棕色区域、2 处绿色区域。对 5 处白色区域热点主题解读如下。热点 1:CAR-T 细胞免疫疗法涵盖的专利最多,涉及专利家族 49 项(占 5.63%),主题涉及嵌合抗原受体、免疫治疗、基因治疗、T 细胞等;热点 2:混合嵌合体涵盖专利家族 38 项(占 4.36%),主题涉及混合受体、祖细胞、细胞重编程、自身免疫疾病等;热点 3:肺癌、乳腺癌等涵盖专利家族 36 项(占 4.13%),主题涉及肺癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌等;热点 4:膀胱癌涵盖专利家

族 32 项(占 3.67%),主题涉及膀胱癌、前列腺癌、胆囊癌、白血病等;热点 5:PBMC 涵盖专利家族 22

项(占 2.53%),主题涉及单核细胞、树突状细胞、细胞因子、移植物抗宿主病等。

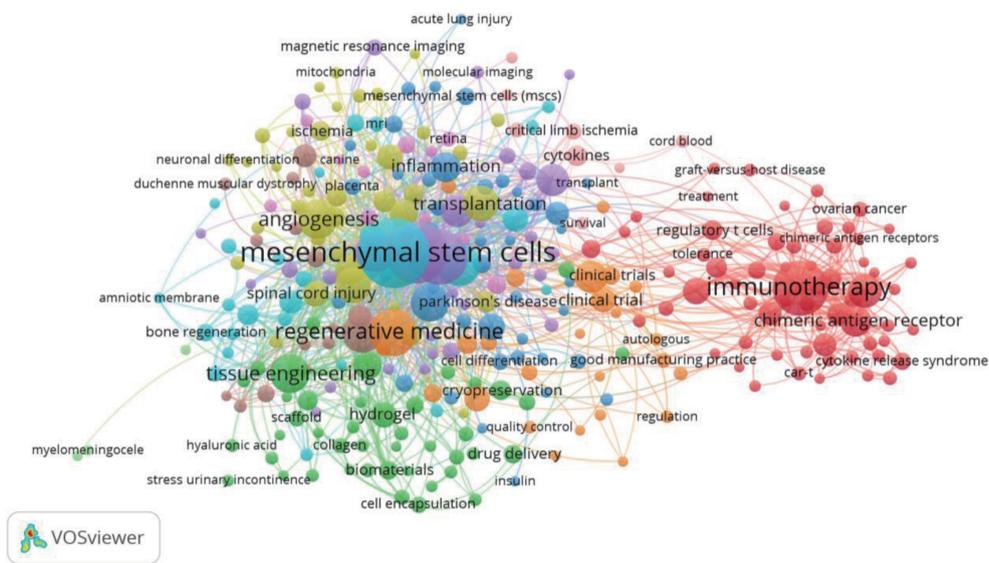


图 3 基于关键词的细胞治疗科学知识图谱

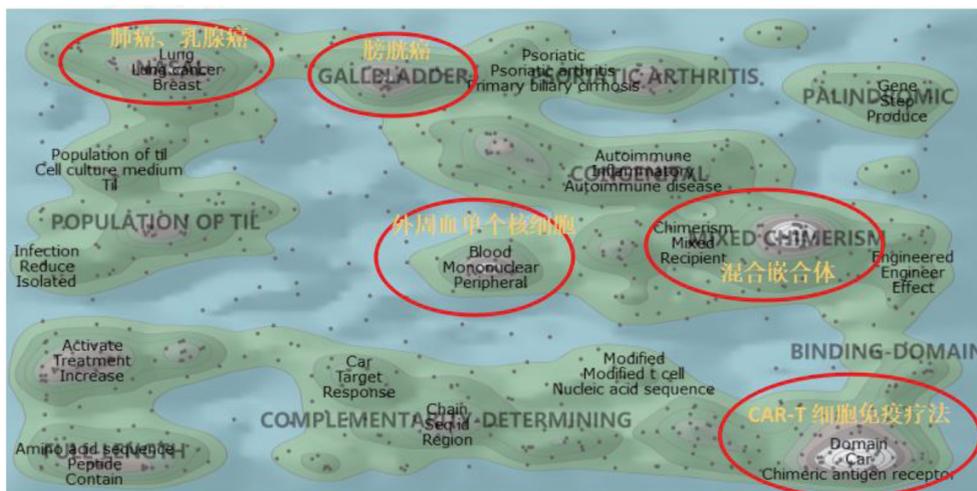


图 4 细胞治疗领域专利地图

2.3 重点药物、重大疾病与关键技术

基于 Cortellis 临床试验数据,分析细胞治疗临床试验中涉及的排名前 10 位的药物与病症(图 5)。从图 5 可知,抗肿瘤药物氟达拉滨的使用最为广泛,在 302 次(占 9.75%)临床试验中使用;其他使用次数较多的药物还包括抗癌药物彭布罗利祖马、PD-1 免疫抑制剂纳武单抗、抗肿瘤药物白介素等。细胞治疗涉及的病症非常广泛,出现超过 10 次的病症高达 133 种,超过 30 次的有 34 种。涉及次数最多的病症包括急性粒细胞白血病、多发性骨髓瘤、骨关节

炎等。其中,中国开展临床试验 693 次,仅次于美国(1 167 次)。我国细胞治疗临床试验使用的药物比较集中,排第 1 位的依旧是氟达拉滨,被使用 91 次(占 13.13%);其他使用较多的药物用于 CAR-T 细胞治疗的 CD19 抗体(33 次)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 GPC3(11 次)、小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂盐酸安罗替尼(6 次)、CD3 抗体(6 次)、CD20 抗体(5 次)等。我国细胞治疗临床试验涉及的病症也相对集中,出现超过 10 次的病症有 25 种,超过 30 次的仅有 8 种。涉及次数最多的病症包括 B 细胞淋巴

瘤(73 次)、B 细胞急性淋巴细胞白血病(57 次)、多发性骨髓瘤(45 次)等,说明虽然我国细胞治疗临床

研究数量排在世界前列,但是临床试验的药物与病症分布较集中,不够广泛,与美国还有较大的差距。

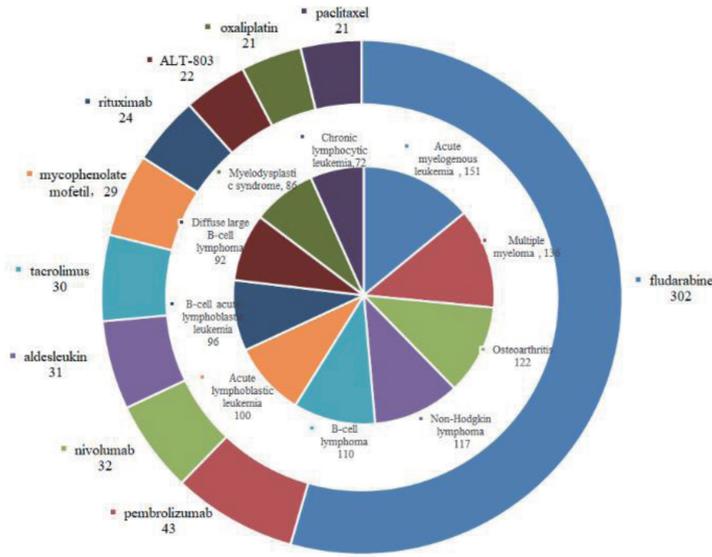


图 5 细胞治疗临床试验排名前 10 位的药物及病症分布

基于 Cortellis 技术交易数据,分析细胞治疗技术交易中涉及的关键技术与病症(图 6)。由图 6 可知,CAR-T 细胞疗法相关技术交易次数最多,高达 391 次(占 26.2%);干细胞治疗技术,如间充质干细胞治疗、多能干细胞治疗、自体干细胞治疗等都有上百次交易;其他交易较多的技术还包括嵌合受体、蛋白质融合、小分子治疗等。从疾病角度看,细胞治疗技术在治疗多发性骨髓瘤、血液肿瘤、前列腺肿瘤等肿瘤方面已经较为成熟。此外,细胞治疗技术还

用于帕金森病、糖尿病、艾滋病、阿尔茨海默症等疾病的临床治疗。其中,中国细胞治疗技术交易次数较少,仅有 31 次。在我国细胞治疗技术交易中,CAR-T 细胞疗法相关技术的交易次数最多,为 13 次;其他交易相对较多的技术还有静脉制剂(10 次)、蛋白质融合(7 次)。我国细胞治疗技术交易涉及较多的病症包括癌症(12 次)、实体瘤(6 次)、B 细胞淋巴瘤(3 次),说明我国细胞治疗技术转移转化效率偏低,临床转化水平有待提高。

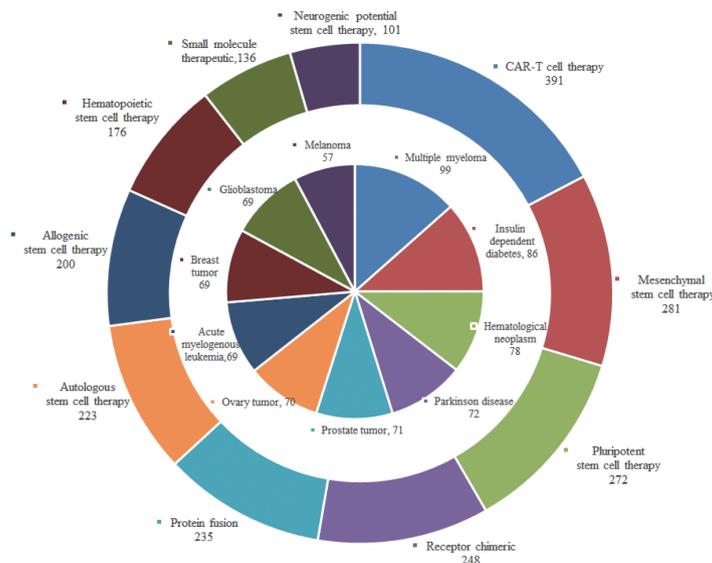


图 6 细胞治疗技术交易排名前 10 位的关键技术与病症分布

3 结论与讨论

与技术发展生命周期相类似,学科领域的发展也可以分为萌芽期、发展期、成熟期与衰退期等 4 个阶段^[8-9]。从文献计量角度看,全球细胞治疗基础研究已处于成熟期,应用研究与临床研究处于发展期,而临床转化研究尚处于萌芽期,还有很大的发展

空间。

综合文献计量分析结果和专家建议,“CAR-T 细胞治疗”“干细胞治疗”“细胞移植”“混合嵌合体”“PBMC”“骨髓瘤”“血液肿瘤及癌症”等主题既是细胞治疗的临床研究重点,又是应用与治疗的热点(图 7)。

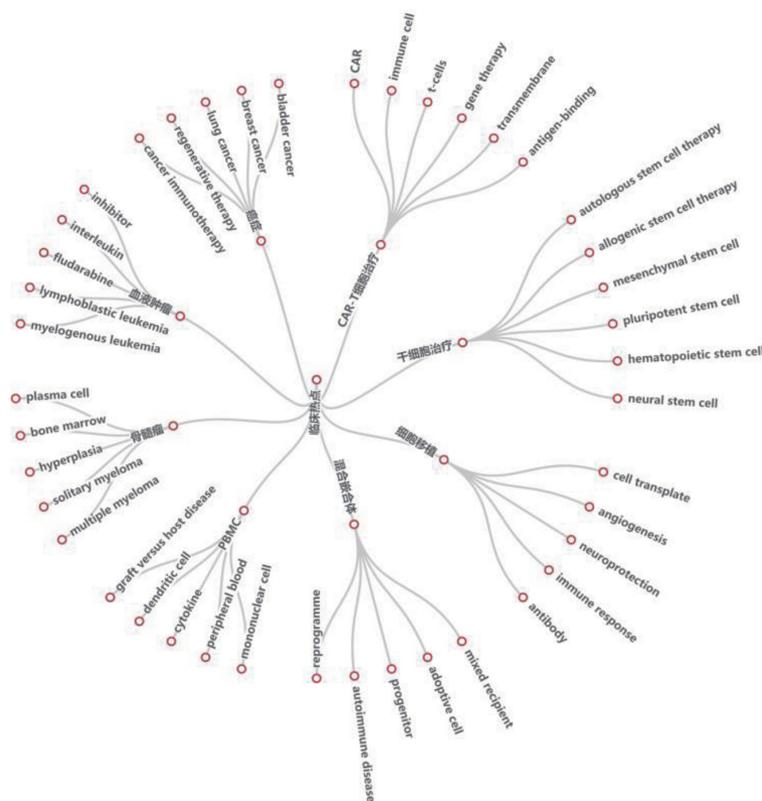


图 7 细胞治疗临床热点

总体而言,细胞治疗可分为细胞免疫治疗和干细胞治疗两大类^[10],CAR-T 细胞治疗是最具代表性的细胞免疫治疗方法。经基因工程改造过的 CAR-T 细胞能精准识别患者体内的肿瘤细胞,并通过免疫作用高效地杀灭这些肿瘤细胞,这被认为是一种非常有前景的癌症治疗方法^[11-12]。从文献计量角度看,CAR-T 细胞疗法同时是基础研究、应用研究与临床转化的热点。在临床方面,CAR-T 细胞作为具有靶向抗原的“活细胞药物”,已被广泛应用于治疗白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等疾病^[11,13]。美国食品药品监督管理局已经批准两款 CAR-T 药物用于治疗急性白血病和淋巴瘤等血液肿瘤疾病^[11],其临床热点包括提升 T 细胞效能、研发通用 T 细胞、抗原结合、嵌合抗原受体、基因重编程、降低

肿瘤微环境免疫抑制等^[11,13-14]。

干细胞治疗是将特定干细胞经体外改造后输入人体,通过修复病变细胞或重建正常细胞和组织,从而实现治疗疾病的目的,这被认为是一种从根本上治疗许多疾病的有效方法^[15-16]。从文献计量角度看,干细胞治疗在基础研究与应用研究方面均非常活跃,同时也是临床转化的热点,已广泛开展干细胞治疗白血病、糖尿病、帕金森病等的临床试验,其临床热点包括研究疾病发生机制、发现新型药物、构建疾病模型、修复组织或器官以及干细胞移植等^[17-18]。临床研究较多的干细胞包括间充质干细胞、多能干细胞、造血干细胞、神经干细胞等^[16-18]。

细胞移植是重要的细胞治疗技术之一,其临床热点包括促进血管生成、神经保护因子与促进抗体

生成等,主要解决移植细胞植入受体效率低、增殖缓慢或选择性增殖等临床问题^[19]。混合嵌合体指两个或多个不同基因型个体的细胞共存的一种状态,是解决异种细胞移植的关键技术,其临床热点包括混合受体、祖细胞与细胞重编程等^[20]。外周血单核细胞(Peripheral Blood Mononuclear Cell, PBMC)常用于通过体外诱导培养来制备杀伤肿瘤的细胞,其临床热点包括制备树突状细胞、细胞因子诱导与异种移植抗宿主病模型等^[21]。临床上,细胞治疗主要用于治疗骨髓瘤、血液肿瘤及各类癌症。

总之,细胞治疗在癌症等恶性疾病治疗、组织器官修复和抗衰老美容等领域展示了广阔的应用前景,然而作为一种新型的疾病治疗手段,细胞治疗领域的多数研究还处于临床试验阶段,尚未进入大规模临床治疗阶段,其临床应用的有效性和安全性是目前关注的焦点^[17-18]。随着技术的进步和细胞治疗药物临床试验的成功,更多细胞治疗产品有望走向临床应用,而基因编辑技术有望进一步促进细胞治疗的发展^[2]。

4 结语

随着人类对生命的基本组成——细胞的认识越来越深入以及细胞医学的快速发展,全球在细胞治疗领域进行了大量的探索,取得了一系列成果。细胞治疗有望成为继药物治疗、手术治疗后的第三种疾病治疗手段^[11]。尽管我国的细胞治疗基础研究处于国际前沿,但在应用研究和临床研究方面与世界先进水平还有一定差距,特别是技术转移转化环节还很薄弱,临床转化水平亟待提高。未来,需要进一步加强细胞治疗基础研究以深入理解疾病机理,重点支持开展细胞治疗应用研究与临床转化,推动其临床应用,促进我国细胞治疗的科学发展^[22]。

致谢:中国科学院广州生物医药与健康研究院林立龙博士协助归纳细胞治疗临床热点,特此致谢!

【参考文献】

- [1] 孙耀,张斌,陈虎.中国细胞治疗行业发展现状与前景[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2018(6):549-554.
- [2] 迟培娟,陈芳,Liu C,等.基因治疗及细胞治疗发展态势分析[J].中国生物工程杂志,2019(5):43-52.
- [3] Clarivate. Web of Science [EB/OL]. [2019-12-20]. <https://clarivate.com/webofsciencelibrary/>.
- [4] Clarivate. Derwent Innovation [EB/OL]. [2019-12-20]. <https://clarivate.com/derwent/>.
- [5] Clarivate. Cortellis [EB/OL]. [2019-12-20]. <https://clarivate.com/cortellis/>.
- [6] 李艳,张悦,曾可,等.文献信息分析工具的比较[J].中华医学图书情报杂志,2015,24(11):41-47.
- [7] 刘桂锋,卢章平,宋新平.专利地图和知识图谱视角的大数据比较研究[J].图书情报知识,2015(5):89-98.
- [8] 关鹏,王曰芬.学科领域生命周期中作者研究兴趣演化分析[J].图书情报工作,2016,60(19):116-124.
- [9] 蔡晓珍,朱东屏,陈贞春,等.神经干细胞发展热点可视化分析[J].医学信息学杂志,2017,38(11):67-72.
- [10] 王蕾.我国细胞治疗产业发展现状研究[J].科技和产业,2018,18(11):27-29,62.
- [11] 钱丽玲,陈蒋庆,吴晓燕,等.细胞治疗的典范:嵌合抗原受体T细胞疗法[J/OL].生物工程学报,2019,35(12):2339-2349. [2019-10-10] [2019-12-20]. <http://journals.im.ac.cn/html/cjbcn/2019/12/gc19122339.htm>.
- [12] 齐昆明,李振宇,徐开林.嵌合抗原受体T细胞免疫疗法的研究发展简史[J].国际输血及血液学杂志,2019,42(2):98-102.
- [13] Sadelain M. CAR therapy: the CD19 paradigm [J]. Journal of Clinical Investigation, 2015, 125(9): 3392-3400.
- [14] Sonia Guedan, Marco Ruella, et al. Emerging Cellular Therapies for Cancer [J]. Annual Review of Immunology, 2019, 37(4): 145-171.
- [15] 国家自然科学基金委员会,中国科学院.中国学科发展战略·再生医学研究与转化应用[M].北京:科学出版社,2017.
- [16] 王佃亮.干细胞治疗现状、策略与前景展望[J].转化医学杂志,2018,7(6):329-333.
- [17] 火石创造.干细胞治疗研究进展和产业分析[EB/OL]. [2019-12-21]. <https://www.cn-healthcare.com/articlewm/20190327/content-1048478.html>.
- [18] 单连慧,李海存,安新颖,等.基于文献计量学的中国干细胞治疗临床应用现状研究[J].中华细胞与干细胞杂志:电子版,2016,6(1):47-51.
- [19] 金银鹏,傅青春.肝细胞移植的临床应用前景[J].肝脏,2019,24(8):854-855.
- [20] 陈国安,袁利亚,何飞.造血干细胞嵌合体诱导移植免疫耐受[J].生命科学,2003,15(5):262-265.
- [21] 孔丹丹,江龙委,郑劼,等.DC-CIK细胞治疗晚期肾癌临床疗效及预后分析[J].中华肿瘤防治杂志,2018,25(21):1515-1521.
- [22] 黄辛.聚焦免疫细胞与干细胞治疗[N].中国科学报,2015-12-03(4).

[收稿日期:2019-12-23]

[本文编辑:黄思敏]