

心肌梗死和心衰的高发病率和临床治疗的有限性催生着人们对干细胞的厚望。但自诞生之日起，干细胞治疗心脏病这一生物技术就争议不断。4月29日，《英国医学杂志》发表的一项研究显示，自体骨髓干细胞治疗心脏疾病的许多研究结果存在很大的不一致，很多显示结果有效的研究存在问题（BMJ. 2014;348:g2688）。这项研究对干细胞治疗心脏疾病的效果提出了质疑，包括《自然》杂志在内的诸多学术媒体对其进行了报道，有的媒体甚至将干细胞治疗心脏疾病称为“摇摇欲坠的纸牌屋”。然而，同日发表在《Cochrane 数据库系统综述》的文章则显示了干细胞治疗的疗效（Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD007888）。

《英国医学杂志》发表文章质疑干细胞疗效 拔苗助长的干细胞研究

▲ 复旦大学附属中山医院心内科 黄浙勇 葛均波

干细胞治疗的理论假设没有问题。一方面，我们应把更多精力聚焦于干细胞基础研究，脚踏实地，努力克服干细胞治疗的关键瓶颈，然后科学地推进到临床试验阶段。另一方面，要进一步加强干细胞临床试验管理，提高干细胞临床试验质量，真实才有永恒的生命力。



黄浙勇 副教授

BMJ 杂志称干细胞研究不靠谱

英国 Darrel Francis 发表在《英国医学杂志》的文章对干细胞临床试验论文质量进行了系统分析。该分析纳入 2013 年 4 月前发表的有关自体骨髓干细胞治疗心脏疾病的 49 项随机临床试验的 133 篇报告，发现研究结果存在很大的不一致，存在 600 多处试验设计、方法学和结果方面的问题或错误。而有趣的是，问题数量与心功能改善之间存在强烈的正相关（Spearman's $r=0.4$; $P=0.005$ ），也就是说，越是报告心功能改善的研究结果，存在的问题就越多；而没有发现问题的 5 项临床试验中，左室射血分数（LVEF）平均效应无改善（-0.4%）。在该论文发表之前，也曾有学者对原德国杜塞尔多夫大学 Strauer 教授、哈佛大学 Piero 教授的干细胞研究提出过质疑。

Cochrane 国际循证医学协作组发表的骨髓干细胞治疗慢性缺血性心脏病和心衰的 Meta 分析，共纳入 23 项随机对照试验（1255 例患者）。12 个月以上的长期随访中，自体骨髓干细胞治疗降低死亡率和心衰再住院率；LVEF 增加，NYHA 分级改善。结果表明，尽管临床试验的证据质量较低，但骨髓干细胞治疗在一年以上的长期死亡率和功能状态方面显示出一定的潜在临床疗效。

事实上，几乎所有 Meta 分析均表明，不管急性心肌梗死抑或慢性心衰，骨髓干细胞治疗均有一定疗效。但是，干细胞治疗临床试验结果的异质性极大，证据质量普遍较低，因此，Meta 分析本身也难以提供一个令人信服的结论。干细胞疗效依旧困扰着广大研究者和临床医生。

在人类治疗性药物/技术研发史上，从来没有一种药物或技术像干细胞这样充满争议。我们认为，有一些争议源于新药/新产品临床试验的共性，如科学论文的发表偏倚性、过快的医学转化等；有一些争议源自于干细胞研究的自身特点，如干细胞种类和分化的复杂性、干细胞临床试验管理的交叉性等。

解读一

骨髓干细胞不代表真正的干细胞

干细胞的本质特性是多向分化。通常用于心脏病治疗的细胞类型包括成体干细胞、胚胎干细胞、诱导性多分化干细胞等。目前干细胞治疗心脏病临床试验采用最多的仍然是骨髓干细胞，人们普遍认为其向心脏细胞的分化能力很弱，主要作用机制有赖于旁分泌作用。因此，从一定程度上，“骨髓干细胞”治疗并不代表真正的干细胞治疗，从

长远看可能仅仅是干细胞治疗的“原始”阶段。

胚胎干细胞的多向分化能力毋庸置疑，但要在成体恶劣环境中定向心肌再生，困难不小。干细胞的分化是一种“迷你型”的胚胎发育。时空特异性分化是胚胎发育的重要特性，要在成体器官中操纵细胞定向分化、实现大面积的组织再生，需要对胚胎发育机制尤其是时空表达特性有比较深入的理解。

另外，心肌再生的硬指标是分化细胞具有收缩能力和电机械偶联特性，而不单纯是目前研究中采信的表面标志物表达或若干心脏基因表达，表型仅仅是表型。

因此，今后一段时间内，从床边返回实验室已成为干细胞研究的必然转变。只有在基础研究中寻找并解决制约细胞疗效的关键环节，才能对临床试验提供强有力的基础支撑。

解读二

干细胞研究尚无规范的研究方法

为确定试验药物/技术的疗效与安全性，临床试验一般分为 I、II、III、IV 期临床试验和 EAP 临床试验。但因为临床情况的复杂性，临床疗效评价出现反复也是一种常见现象。最近几年肾脏去神经治疗高血压疗效评价的反复就是一个例子。当然，最终结果有待精准的原因分析和后续的设计更科学的临床试验。

另外，干细胞既不是一般药品，又有别于一般医疗技术。干细胞治疗具备医疗技术和药品的双重特性，临床试验管理上也存在交叉性和特殊性。简单地讲，医疗技术是医师对患者疾病进行“一对一”的个体化诊疗处置，而药品则是“一对多”的标准化治疗产品。“技术”本身就带着探索性和不确定性色彩。

干细胞“医疗技术”受制于人员、技能、场所、时间等条件要求，难以满足不断增加的临床需求，各机构间缺乏对于细胞制品统一衡量的标准和规范，造成临床结果无法相互认可和形成公认的结论，阻碍了干细胞研究的进程。制订专门的干细胞临床试验研究管理办法有利于干细胞临床试验的规范化实施和评价。

解读三

研究成果发表有偏倚性

由于研究组织者、研究资助者、杂志社编辑甚至卫生政策决定着都倾向于发表或采信阳性结果研究，因此阳性结果比阴性成果发表更容易。美国曾审核了 285 项临床试验，结果发现阳性研究结果比阴性研究结果更容易

发表（OR=3.0；99% CI 2.3~3.0）。一些研究者误以为只有阳性结果才是对科学的贡献。殊不知，科学研究的价值取决于研究结果多大程度上真实地反映客观存在。

这就要求研究者在实验设计、方法学和结果

解释中持谨小慎微的态度，尽量避免人为误差、差错，杜绝编撰和捏造。同时，出版界也应转变观念，适当增加阴性、中性试验结果论文的接收率，阴性结果的科学价值有时并不比阳性结果逊色。



福布斯网（Forbes）报道将干细胞治疗心脏疾病称为“摇摇欲坠的纸牌屋”

解读四

干细胞的临床转化过早？

眼下风靡全球的“转化医学”倡导“从实验室到病床”，是一个连续、双向、开放的研究过程，意味着它可以更直接地将干细胞治疗送入一个“灰色地带”。

目前干细胞研究之所以引起较多质疑，并非理论假设出现严重问题，也不是基础研究出现严重偏差，事实上，所谓研究就是探索未知事物，失败和成功均在意料之中。真正问题出现在临床转化上，更大问题在于非法的商业化运作。转化医学应该是一件水到渠成的自然过程，过分强调转化医学、肆意的推动医学转化可能过犹不及，拔苗助长的最终结果不是苗长而是干枯。

