

主 编 付小兵 魏于全

The Standard or Guiding Principle for
Disease Biotherapy

生物治疗专家共识 与指导原则

2015

生物治疗专家共识与 指导原则 2015

**The Standard or Guiding Principle
for Disease Biotherapy**

主 编 付小兵 魏于全
副主编 韩为东 夏建川 郝好杰

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

生物治疗专家共识与指导原则. 2015/付小兵, 魏于全主编. —北京: 人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-23154-1

I. ①生… II. ①付…②魏… III. ①生物疗法 IV. ①R456

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 206733 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

生物治疗专家共识与指导原则 2015

主 编: 付小兵 魏于全

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 19

字 数: 462 千字

版 次: 2017 年 2 月第 1 版 2017 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-23154-1/R · 23155

定 价: 59.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编著者名单

专家委员会 (以姓氏拼音为序)

曹雪涛	曹谊林	陈香美	陈志南	戴尅戎	樊代明
付小兵	葛均波	韩忠朝	胡盛寿	李效堃	卢世璧
裴雪涛	沈倍奋	盛志勇	汪忠镐	王军志	王正国
魏于全	吴祖泽	杨胜利	曾益新	赵春华	周 琪

主 编 付小兵 魏于全

副 主 编 韩为东 夏建川 郝好杰

编 者 (以姓氏拼音为序)

蔡友治	陈光辉	陈美霞	樊代明	范慧敏	丰恺超
葛均波	谷涌泉	郭全义	韩 英	姜洋子	解慧琪
金 岩	刘中民	刘祖国	卢世璧	栾 佐	马 奎
母义明	欧阳宏伟	彭 江	盛志勇	时永全	宋国杰
眭 翔	孙凌云	唐关敏	汪忠镐	王 瑶	王常勇
王意忠	吴祖泽	伍志强	杨印祥	杨跃进	于长隆
袁 玫	臧 丽	张 斌	张 燕	张亚晶	张永珍
赵亚力	郑敬曦				

前言

生物治疗涉及的范围广，内容多，是一个方向明确、前途光明，但同时也正在不断发展和完善的新的治疗领域。无论是目前涉足比较多的肿瘤生物治疗领域，还是正在积极推进和转化应用的干细胞与组织工程技术及产品等，都已经显现出良好的治疗前景，将为人类疾病预防和治疗、强健机体、延缓衰老等提供重要手段。该领域既是各国政府关注的重要方向，又是科学家和投资者研发投入的热点和难点，更是某些难治性疾病最后治愈的希望所在。因此，无论是美国肿瘤生物治疗年会将肿瘤生物治疗看做是“21 世纪唯一有望从根本上清除肿瘤细胞的方法，是人类征服肿瘤的主要工具”，还是《科学·转化医学》(Sci Transl Med) 杂志将细胞治疗前瞻性的预测为“会像工程蛋白质、抗体或更小的化学物质制成的药品一样，普遍用于治疗患者，成为医学第三大支柱”等，都表明了生物治疗在现代生物学和医学领域的重要地位和作用。

目前，疾病的生物治疗领域尽管大致方向明确、前期成绩突出、治疗效果初显，但是存在的问题仍然比较多，某些方面的问题甚至有碍于该领域学术和技术的发展。例如，疾病的生物治疗开展的单位比较多，但许多单位缺乏相应的硬件设备和技术条件；同一个疾病，在不同的单位治疗效果存在很大差异；在审批、过程管理以及伦理等方面还需要进一步规范和完善等。因此，在提倡积极推进生物治疗研发和转化应用的同时，规范的应用生物治疗理论、技术和方法对于生物治疗发展本身和应用于患者治疗十分有益。在这一大的背景下，我们编著这本《生物治疗专家共识与指导原则》就显得尤为重要，它既是学术技术发展的要求，也是行业规范运行的需要，值得大家关注。

在相关部门的大力支持下，在国内众多专家的积极参与下，我们组织国内从事疾病生物治疗及其相关领域的部分专家，根据各自的工作特点和研究、临床领域，编著了这本《生物治疗专家共识与指导原则》。我们编著这本专著的考虑是：①为国内从事生物治疗的专家学者提供一部有益的参考书，希望他们在开展生物治疗时能够了解其他专家的工作，参考他人的成功经验，少走弯路，从而更好地服务于患者；②邀请的编者是国内这一领域的知名专家和在一线亲自参与了这项工作的学者，具有一定的权威性；③部分规范或临床研究指南已经经过相关学会（协会）的讨论，已经形成了专家共识，故在指导临床试验（治疗）方面有比较好的基础；④部分指南或规范涉及的病种少见或人群比较少，或还没有在多个单位进行应用，但希望通过这部专著的出版，能够提供给更多单位专家，以便提出宝贵意见，进而加以改进；⑤本专著收录的规范或指南目前仅仅是研发单位、学会（协会）乃至个人的做法、经验或体会，尚不具有法定性的作用，仅供相关单位和专家参考；

⑥希望经过大家应用、批评指正、进一步修改完善之后，把这本《生物治疗专家共识与指导原则》编成生物治疗领域具有重要指导性和参考价值的专著，每两年进行修订、更新和出版，对我国疾病生物治疗的规范化建设产生一定作用。

感谢我国生物治疗领域的众多前辈和知名专家应邀担任本指南专家委员会委员，感谢他们为我国生物治疗从基础研究、临床治疗、新技术（产品）研发和转化应用做出的杰出贡献；感谢提供规范或指南的专家或相关学会，由于你们的成果，使得这部专著得以顺利出版。

如前所述，由于疾病生物治疗涉及的范围广、内容多，而这本专著收录的治疗规范或指导原则目前仅仅是部分已经发表或经过部分单位应用的内容，许多有价值的规范或指南还没有纳入，希望再版时加以改进和完善。与此同时，由于参编的专家比较多、各种规范或指南的格式和写作风格不太一致，这些可能给广大读者带来一定的困难，敬请广大读者提出宝贵意见，我们再版时加以改进。

中国工程院院士
中华医学会组织修复与再生分会主任委员
解放军总医院生命科学院院长



2015年12月6日

目 录

第一章 干细胞移植规范化治疗失代偿期肝硬化的专家共识	1
一、概述	1
二、干细胞移植的方法	2
(一) 自体骨髓干细胞移植	2
(二) 自体外周血干细胞移植	3
(三) 自体造血干细胞移植	3
(四) 自体骨髓间充质干细胞移植	3
(五) 异基因脐血干细胞移植	3
(六) 异基因脐带间充质干细胞移植	4
三、临床应用	4
(一) 实施条件	4
(二) 患者的选择	4
(三) 干细胞移植的术前准备	4
(四) 实验室处理(干细胞制备)	5
(五) 干细胞移植的方法	5
(六) 干细胞移植的术后处理	5
(七) 干细胞移植的术后评价	5
(八) 术后随访	6
第二章 干细胞移植规范化治疗周围神经损伤的专家共识	9
一、概述	9
二、自体干细胞制备的方法	10
(一) 自体骨髓间充质干细胞的制备	10
(二) 自体脂肪间充质干细胞的制备	11
三、临床应用	11
(一) 实施条件	11
(二) 患者的选择	12
(三) 干细胞移植的术前准备	12

(四) 实验室处理	12
(五) 干细胞移植的方法	12
(六) 术后随访	13
四、干细胞移植安全性评价	13
(一) 操作安全问题	13
(二) 免疫排斥	13
(三) 致肿瘤性	13
五、干细胞移植术后有效性评价	14
(一) 主观指标	14
(二) 客观指标	14
六、干细胞移植治疗周围神经损伤今后应重点研究和注意的问题	14
(一) 系统研究	14
(二) 机制问题研究	14
(三) 量效关系问题	15
(四) 干细胞移植前人体内环境改造	15
(五) 移植干细胞的预处理	15
(六) 植入干细胞追踪观察	15
七、结语	15
第三章 细胞移植治疗小儿严重脑损伤及神经残疾专家共识	18
一、概述	18
二、移植细胞的种类	19
三、移植细胞的生物学标准	20
(一) NS/PCs	20
(二) MSCs	20
(三) MNC	21
(四) 成髓鞘细胞	21
四、细胞移植临床应用实施条件	21
(一) 医院等级	21
(二) 人员资质	21
(三) 技术论证	21
(四) 实验室设施和条件	21
五、细胞移植对象	21
(一) 病种选择	21
(二) 细胞移植的围术期处理	24
六、移植途径和时间窗选择	25
(一) 小儿急性脑损伤	25
(二) 小儿脑损伤后遗症及其他中枢神经残疾	25

(三) 小儿自身免疫性脑病和遗传代谢性脑病	26
七、移植方案	26
(一) 急性脑损伤	26
(二) 脑损伤后遗症及其他中枢神经残疾	26
(三) 自身免疫性脑病及遗传代谢性脑病	26
(四) 移植细胞数量	27
(五) 抗免疫排斥药物	27
八、细胞移植安全性评价	27
(一) 细胞安全	27
(二) 移植不良事件监测与评估	27
九、术后随访与疗效判断	28
十、细胞移植治疗小儿严重脑损伤及神经残疾临床研究有待解决的问题	29
(一) 多中心系统研究	29
(二) 探究不同干/祖细胞移植治疗小儿严重脑损伤及神经残疾的细胞 替代效应和细胞旁分泌因子效应	29
(三) 细胞移植的脑内微环境调控	30
(四) 干细胞移植治疗安全性尤其是远期安全性	30
(五) 加强细胞技术研究是提高细胞替代和细胞因子效应的方向	30
(六) 多胚层、多功能细胞联合应用是未来治疗研究的方向	30
第四章 自体干细胞移植治疗下肢慢性缺血的专家共识	36
一、概述	36
二、自体干细胞移植的方法	37
(一) 自体骨髓干细胞移植	37
(二) 自体外周血干细胞移植	37
(三) 改良的自体骨髓干细胞移植	37
三、临床应用	38
(一) 实施条件	38
(二) 患者的选择	38
(三) 自体干细胞移植的围术期处理	38
(四) 实验室的处理(干细胞制备)	39
(五) 干细胞移植的方法、步骤和措施	39
(六) 干细胞移植的术后处理	39
(七) 干细胞移植的术后评价	39
第五章 自体干细胞移植规范化治疗心血管病中国专家共识	43
一、概述	43
二、移植干细胞的种类	44

三、干细胞移植临床应用实施条件	44
(一) 医院要求	44
(二) 人员要求	45
(三) 技术要求	45
(四) 实验室设施和条件	45
四、干细胞移植对象	45
(一) 病种选择	45
(二) 自体干细胞移植的围术期处理	46
五、自体干细胞移植方法	46
(一) 骨髓间充质干细胞制备	46
(二) 移植途径	47
六、干细胞移植时机 (治疗时间窗)	48
(一) 缺血性心脏病	48
(二) 心力衰竭	48
(三) 扩张型心肌病	48
(四) 心脏瓣膜病	49
七、干细胞移植安全性评价	49
(一) 操作安全问题	49
(二) 免疫排斥	49
(三) 致肿瘤性	49
(四) 对移植部位血管的副作用	49
八、干细胞移植术后有效性评价	49
(一) 主观指标	49
(二) 客观指标	49
九、术后随访	50
十、自体干细胞移植治疗心血管病今后应重点研究和注意的问题	50
(一) 系统研究	50
(二) 机制问题研究	50
(三) 量效关系问题	50
(四) 远期疗效的影响因素	50
(五) 干细胞移植前人体内环境和细胞微环境干预	51
(六) 移植干细胞的预处理	51
(七) 植入干细胞追踪观察	51
十一、结语	51
第六章 脐带来源 MSCs 治疗急性 GVHD 的临床试验方案	57
一、概述	57
二、临床试验方案	57

第七章 诱导人脐带来源间充质干细胞 (UCMSCs) 在体修复与再生汗腺 大面积移植多中心临床试验方案	60
一、临床中心临床试验的组成	60
(一) 多中心临床试验的机构组成	60
(二) 汗腺再生的多中心临床试验成员组成	61
(三) 各中心相关职责	61
二、临床试验总则	62
(一) 本试验的总体构想	62
(二) 试验设计	62
(三) 可行性、可靠性论证	62
(四) 质量控制	63
(五) 预期结果	63
三、汗腺再生的临床试验	63
(一) 临床试验的伦理原则	63
(二) 研究对象	63
(三) 研究因素	64
(四) 临床操作规程	65
四、数据整理与报告撰写	65
第八章 糖尿病干细胞治疗规范	67
一、糖尿病现状	67
(一) 糖尿病的定义	67
(二) 糖尿病流行病学特点	67
(三) 糖尿病危害性	67
(四) 糖尿病目前治疗方法	68
二、干细胞治疗糖尿病的机制可能与以下因素有关	69
(一) 干细胞对胰岛 B 细胞的修复	69
(二) 干细胞对机体代谢紊乱的修复	69
(三) 干细胞对胰岛素抵抗的作用	69
三、干细胞治疗糖尿病的流程	69
(一) 患者入选标准	69
(二) 排除标准	69
(三) 剔除标准	70
(四) 治疗流程简介	70
(五) 各种知情同意书	71
四、术后疗效评定标准	72
(一) 疗效随访	72
(二) 疗效评定标准	72

五、干细胞临床治疗研究的安全性评估及相应处理措施	72
(一) 评估干细胞动员的技术风险及建立应急预案	72
(二) 干细胞动员时可能发生的并发症及潜在危险、处理措施	72
(三) 干细胞采集时可能发生的并发症及潜在危险、处理措施	73
(四) 干细胞植入手术时并发症及不良事件检测	73
(五) 干细胞制剂的质量复核	73
(六) 安全性评价标准	73
六、不良事件的记录要求和严重不良事件的报告方法、处理措施	74
(一) 临床前要求	74
(二) 不良事件的处理与记录	74
(三) 记录	74
七、随访计划及实施办法	75
(一) 制定相应的随访档案管理措施	75
(二) 详细登记患者的联系方式	75
(三) 定期随访, 督促复诊	75
(四) 定期进行健康教育	75
(五) 做好医患沟通工作	75
(六) 管理原则	76
(七) 随访档案的设计	76
(八) 随访档案管理工作的特殊要求	77
(九) 糖化血红蛋白监测	77
(十) 自我血糖检测	77
(十一) 血糖检测时间	78
第九章 自体骨髓间充质干细胞移植治疗心衰的临床研究	87
一、研究目的	87
二、病例选择	87
(一) 纳入标准	87
(二) 诊断标准	87
(三) 排除标准	88
(四) 手术适应证	88
(五) 禁忌证	88
(六) 手术前评估	89
三、研究设计	89
四、研究方案	90
(一) 术前准备	90
(二) 制剂准备	90
(三) 治疗方法	90

(四) 术后观察及随访	91
(五) 合并用药	91
五、疗效评定标准	91
六、不良事件	91
七、数据管理	92
八、研究的质量控制与保证	92
九、伦理原则	92
十、受试者权益保护	92
(一) 试验的风险与收益	92
(二) 受试者的招募	93
(三) 知情同意书的签订	93
(四) 受试者的医疗和保护	93
(五) 隐私和保密	93
(六) 涉及研究群体的公平性	93
十一、资料保存	93
(一) 试验前准备阶段	93
(二) 临床试验进行阶段	94
(三) 临床试验完成后	95
第十章 脐带间充质干细胞移植治疗 2 型糖尿病的临床转化应用规范	96
一、概述	96
二、主要研究进展	97
三、移植干细胞种类与制备移植干细胞种类	97
四、干细胞移植临床应用(试验)实施条件	99
(一) 医院要求	99
(二) 人员要求	99
(三) 技术要求	99
(四) 实验室设施和条件	99
五、干细胞移植对象	99
(一) 病种选择	99
(二) 主要入选标准	100
(三) 主要排除标准	100
(四) 退出标准	100
(五) 剔除及脱落病例标准	100
六、干细胞移植方法	101
(一) 干细胞输注治疗的时间	101
(二) 干细胞输注治疗方法	101
(三) 胰岛素和降糖药物的减量原则	101

七、干细胞移植安全性评价	101
(一) 低血糖事件	101
(二) 不良事件	102
八、干细胞移植有效性评价	102
第十一章 间充质干细胞治疗风湿免疫病临床应用规范	105
一、医疗单位基本要求	105
二、技术管理及操作规范	105
三、治疗后随访管理	106
第十二章 自然杀伤 T 细胞 (NKT)	108
一、自然杀伤 T 细胞 (NKT) 体外扩增及质量要求	108
(一) 目的	108
(二) 收集细胞标准: 单个核细胞采集	108
(三) 责任人	108
(四) 程序	108
(五) 注意事项	109
二、NKT 细胞免疫治疗临床应用标准	109
(一) 适应证	109
(二) 禁忌证	110
(三) 临床路径	110
(四) 疗效评估	110
(五) 随访	111
第十三章 TCR 工程化 T 细胞治疗临床试验研究规范	112
一、获取肿瘤浸润性淋巴细胞 (TIL)	112
(一) 标本制备单细胞悬液	112
(二) 提取肿瘤浸润性淋巴细胞	112
二、肿瘤特异性 T 细胞的鉴定及功能、亲和性分析	113
(一) 利用 Tetramer 分析淋巴细胞中的肿瘤特异性 T 细胞	113
(二) T 细胞克隆	113
(三) Tetramer 阳性 T 细胞功能分析	113
(四) 分析所得 T 细胞对肿瘤抗原的亲和性	114
三、构建编码 TCR $\alpha\beta$ 链的病毒载体	114
(一) RT-PCR 合成 cDNA	114
(二) 合成 cDNA 与病毒载体连接	114
(三) 感受态细胞的制备	114
(四) 连接产物的转化	114
(五) 质粒的提取	115

(六) 重组质粒的酶切鉴定与测序分析	115
(七) 冻存菌液	115
四、TCR 构建载体转染 T 细胞	116
(一) 获取 CD8 ⁺ 或 CD4 ⁺ T 细胞并增殖活化	116
(二) TCR 构建病毒载体转染 CD8 ⁺ 或 CD4 ⁺ T 细胞	116
五、TCR 工程化 T 细胞的扩增及功能鉴定	117
六、TCR 工程化 T 细胞回输患者	118
(一) 肿瘤抗原及患者的选择	118
(二) 适应证与禁忌证	119
(三) 安全回输 TCR 工程化 T 细胞	120
(四) 回输注意事项	120
七、生物细胞治疗实验室控制感染的管理规定	120
第十四章 CAR T 细胞的临床应用技术标准	125
一、嵌合抗原受体修饰的 T 细胞 (CAR T) 体外扩增及质量要求	125
(一) 目的	125
(二) 收集细胞标准	125
(三) 责任人	125
(四) 程序	125
(五) 注意事项	126
二、CART-20 临床应用标准	126
(一) 适应证	126
(二) 相对禁忌证	126
(三) 禁忌证	126
(四) 临床使用方法与标准	127
(五) 疗效评估与后续治疗策略选择	128
三、CART-19 临床应用标准	128
(一) 适应证	128
(二) 相对禁忌证	128
(三) 禁忌证	128
(四) 临床使用方法与标准	129
(五) 疗效评估与后续治疗策略选择	130
四、CART-CD138 临床应用标准	130
(一) 适应证	130
(二) 禁忌证	131
(三) 临床使用方法与标准	131
(四) 疗效评估与后续治疗策略选择	131
五、CART-HER1 临床应用标准	132

(一) 适应证	132
(二) 绝对禁忌证	132
(三) 相对禁忌证	132
(四) 临床使用方法与标准	133
(五) 疗效评估与后续治疗策略选择	133
六、CART-HER2 临床应用标准	134
(一) 适应证	134
(二) 绝对禁忌证	134
(三) 相对禁忌证	134
(四) 临床使用方法与标准	134
(五) 疗效评估与后续治疗策略选择	135
七、CART 细胞输注的不良反应及处理措施	135
(一) 寒战、发热	135
(二) 皮疹	136
(三) 关节疼痛	136
(四) 消化道不适	136
(五) CART 细胞输注特有的不良反应	136
第十五章 自体 CIK 细胞治疗临床应用规范	138
一、总则	138
(一) 自体 CIK 免疫细胞治疗技术	138
(二) 医院的基本要求	138
(三) 技术管理基本要求	138
二、自体 CIK 细胞治疗申请	139
三、自体 CIK 细胞制备	139
(一) 采集外周血	139
(二) 做好 GMP 实验室使用前的准备	140
(三) 自体 CIK 细胞制备	140
四、自体 CIK 细胞功能评估	141
(一) 回输的细胞数量	141
(二) 活细胞检测	141
(三) 无菌检测	141
(四) 内毒素检测	141
(五) 细胞表型检测	141
(六) 细胞活性检测	142
五、自体 CIK 细胞临床回输	142
(一) 细胞回输	142
(二) 细胞回输后留观	142

(三) 细胞回输次数	142
六、自体 CIK 细胞治疗临床疗效评估	142
(一) 临床检测指标	142
(二) 实验室检查指标	143
第十六章 混合热休克蛋白/肽复合物免疫治疗恶性肿瘤应用指南	144
一、患者信息的采集	144
二、肿瘤组织的获取及其用于筛查组织的取材	144
三、热休克蛋白免疫组织化学筛查	145
四、申请制备混合热休克蛋白/肽	145
五、混合热休克蛋白/肽制备与鉴定	145
六、混合热休克蛋白/肽分装与检验	145
七、混合热休克蛋白/肽应用前准备	145
八、混合热休克蛋白/肽应用	145
九、混合热休克蛋白/肽保存与运输	146
十、应用混合热休克蛋白/肽的患者随访	146
第十七章 肿瘤免疫治疗的疗效评价	147
一、WHO 或 RECIST 标准在肿瘤免疫治疗中的悖论	147
二、原因分析	148
三、免疫治疗与化疗的作用机制比较	148
四、irRC 评估方法	148
五、irRC 引起的争议	150
六、免疫反应的检测	150
(一) 非特异性免疫反应检测	150
(二) 特异性免疫反应检测	151
(三) 特异性免疫反应检测面临的挑战	151
七、FDA 指南对肿瘤免疫治疗疗效评价的建议	152
(一) 免疫功能监测	153
(二) 生物标志物	153
(三) 终点评价指标	153
(四) 统计学考虑	153
(五) 延迟效应	153
第十八章 干细胞复合组织工程皮肤对难愈合创面的治疗临床转化应用规范	155
一、概述	155
二、主要研究进展	156
三、干细胞种类及与复合组织工程皮肤的制备	158