

干细胞与糖尿病 治疗白皮书

Stem Cell Therapy for Diabetes Mellitus

双因子干细胞综合治疗2型糖尿病的科学基础与临床进展

Scientific Basis and Clinical Progress of Dual-Factor Stem Cell Therapy for Type 2 Diabetes

编制单位

健康传播指数研究院

北京陆士新医学基金会

北京吉源生物科技有限公司

2026年9月

SEPTEMBER 2026

版权声明

本白皮书版权归健康传播指数研究院、北京陆士新医学基金会与北京吉源生物科技有限公司共同所有。未经书面授权,任何机构或个人不得以任何形式复制、摘编、转载或引用本白皮书的任何部分。

本白皮书中的数据和信息来源于已公开发表于同行评审期刊的学术文献、临床试验注册平台（chinadrugtrials.org.cn 和 ClinicalTrials.gov）公开数据及企业正式授权发布的资料。尽管编制方已尽最大努力确保信息的准确性和完整性,但不对其中的任何错误或遗漏承担法律责任。本白皮书中的观点和建议仅供读者参考,不构成任何医疗建议、产品推荐或投资建议。患者应在专业临床医师的指导下,基于自身的具体病情和循证医学证据选择治疗方式。

引用格式: 健康传播指数研究院, 北京陆士新医学基金会, 北京吉源生物科技有限公司. 干细胞与糖尿病治疗白皮书——双因子干细胞综合治疗 2 型糖尿病的科学基础与临床进展[R]. 2026-09.

内部资料 仅供交流

前言

糖尿病已成为 21 世纪全球最严峻的公共卫生挑战之一。根据国际糖尿病联盟（International Diabetes Federation, IDF）2025 年 4 月发布的第 11 版《全球糖尿病地图》（以下简称“IDF 糖尿病地图第 11 版”），2024 年全球 20 至 79 岁成人糖尿病患者总数约 5.89 亿，占该年龄段人口的 11.1%。2024 年，糖尿病及其并发症导致全球约 340 万人死亡，占全因死亡的 9.3%，全球糖尿病年度卫生支出已突破 1 万亿美元，约占全球医疗卫生总支出的 12%。

中国面临的挑战更为突出。IDF 糖尿病地图第 11 版数据显示，2024 年中国 20 至 79 岁成人糖尿病患者约 1.48 亿，位居全球首位，占全球糖尿病患者总数的约 25%。中国糖尿病相关年度卫生支出高达 1,689 亿美元（按 2024 年央行全年平均汇率中间价 7.1217 折算，约合 1.2 万亿元人民币），占全球糖尿病总支出的 16.6%。从疾病谱演变来看，1980 年中国糖尿病患病率仅约 0.67%，在不到半个世纪的时间里增长约 18 倍。

当前 2 型糖尿病（T2DM）的临床治疗以降糖药物为核心手段，涵盖二甲双胍、磺脲类、DPP-4 抑制剂、SGLT2 抑制剂、GLP-1 受体激动剂等口服降糖药及胰岛素注射治疗。上述药物虽能有效控制血糖水平，但 T2DM 的核心病理机制——胰岛 β 细胞功能缺陷——在病程进展中呈进行性衰退。现有研究显示，**我国 T2DM 患者群体胰岛 β 细胞功能整体以每年约 2% 的速度下降**。尽管部分新型药物（如 GLP-1 受体激动剂、SGLT2 抑制剂）在早期干预中显示出对 β 细胞功能的保护作用，《中国糖尿病防治指南（2024 版）》亦强调新确诊患者应尽早实现血糖达标（糖化血红蛋白 $<7\%$ ），以有助于保护胰岛 β 细胞功能，但从整体病程来看，现有药物治疗尚难以逆转 β 细胞功能的进行性衰退。大量患者面临终身用药、随着病程进展需调整甚至增加用药剂量、并发症风险持续累积等困境。庞大的患者基数、高达万亿元的年度卫生支出、超过 100 种并发症类型，以及传统治疗模式下患者需终身用药却难以阻止疾病进展的现实，共同构成了推动糖尿病治疗范式变革的紧迫需求。

2025 年是中国干细胞治疗产业发展具有里程碑意义的一年。1 月 2 日，我国首款干细胞治疗药品（艾米迈托赛注射液）获国家药品监督管理局附条件批准上

市，适应症为 14 岁以上消化道受累为主的激素治疗失败的急性移植物抗宿主病（aGVHD），标志着中国干细胞治疗正式进入产业化元年。同年，国务院相继发布《生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例》（第 818 号令，2026 年 5 月 1 日起施行）和修订后的《中华人民共和国药品管理法实施条例》（第 828 号令，2026 年 5 月 15 日施行），为干细胞等前沿生物医学技术的合规研发与产业化构建了里程碑式的制度框架。

在此背景下，北京吉源生物科技有限公司（以下简称“吉源生物”）自主研发的“人 GLP-1（胰高血糖素样肽-1）和 FGF21（成纤维细胞生长因子 21）双因子高表达脂肪干细胞注射液”——一款基因工程改造的基因修饰间充质干细胞创新制剂，于 2024 年 8 月通过国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）新药临床试验默示许可（受理号：CXSL2400382），系国内首次使用基因修饰间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的注册临床试验申请。2025 年 7 月，该品种在上海交通大学医学院附属瑞金医院正式启动针对 2 型糖尿病的 I 期临床试验（登记号：CTR20252355）。该技术通过基因修饰手段使脂肪间充质干细胞稳定高表达 GLP-1、FGF21 两类代谢调控因子，两者协同作用，从能量摄入、胰岛素分泌、外周利用等多个层面系统性纠正 2 型糖尿病复杂的代谢紊乱，实现降糖、提升胰岛素敏感性、调节脂质代谢的多重协同作用，是国内干细胞治疗 2 型糖尿病赛道具备标志性意义的创新探索。

本白皮书由健康传播指数研究院、北京陆士新医学基金会与吉源生物联合编制，旨在系统梳理糖尿病全球负担与治疗现状、干细胞治疗糖尿病的科学原理与临床证据、双因子干细胞创新技术及其临床转化进展，为医学研究者、临床医生、行业从业者和政策制定者提供全面、客观、基于循证证据的参考依据。

利益冲突声明：本文中，艾米迈托赛注射液（商品名：睿铂生），下文按需交替使用通用名或商品名。吉源生物为本白皮书联合编制单位，同时也是报告中双因子干细胞创新技术部分的核心案例企业。报告编制过程坚持循证客观原则，案例相关内容仅基于公开已发表的科学文献、临床试验公开数据进行整理分析，编制方力求保持内容中立，报告中涉及企业技术案例的相关表述不构成产品疗效宣传与临床诊疗建议。

编制说明

编制单位

健康传播指数研究院、北京陆士新医学基金会、北京吉源生物科技有限公司

数据来源

本白皮书核心数据来源于 IDF 糖尿病地图第 11 版（2025 年 4 月发布）、chinadrugtrials.org.cn 和 ClinicalTrials.gov 注册临床试验数据库、国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）公开公示数据、中华医学会糖尿病学分会《中国糖尿病防治指南（2024 版）》、已公开发表于同行评审期刊的学术论文与 Meta 分析、政府部门公开的法规文件全文，以及北京吉源生物科技有限公司提供并经同行评审公开发表的临床研究资料。白皮书编制团队对所引用数据的准确性与时效性承担编辑责任。

编制时间

2026 年 6 月—9 月

版本说明

本白皮书为首次发布的 V1.0 版本，后续将根据临床研究进展和行业动态适时更新。

联系方式

健康传播指数研究院

北京陆士新医学基金会

北京吉源生物科技有限公司

干细胞与糖尿病治疗科普传播课题组

专家委员会成员

王小宁 中国老年学和老年医学学会长寿发展分会主任委员

孙 宇 首都医科大学宣武医院内分泌科主任

姬秋和 西北大学附属西安国际医学中心医院内分泌代谢病院长

王 莉 西安市红会医院内分泌科主任

肖新华 北京协和医院内分泌科主任医师

胡建秀 秦皇岛市第二医院老年病科主任、重症医学科主任

喻国明 北京师范大学新闻传播学院教授、传播创新与未来媒体实验平台主任

刘志明 中国社会科学院教授、健康传播指数研究院首席专家

孙 青 中国传媒大学传播学博士、CHTV 新媒体传播委员会传播部主任

石 颖 医学论坛网主任编辑

课题组成员

张振利 北京吉源生物科技有限公司

薛冰华 发育生物学博士、北京吉源生物科技有限公司技术中心主任

刘雪薇 健康传播指数研究院助理研究员

徐晓蒙 北京吉源生物科技有限公司

目录

第一章 2 型糖尿病的全球负担与治疗现状 2

 全球糖尿病流行病学概况 3

 2 型糖尿病的病理机制 6

 传统治疗的进展与根本局限 9

 未被满足的临床需求与治疗范式转变 12

第二章 干细胞治疗糖尿病的科学原理与循证基础 15

 干细胞概述 15

 间充质干细胞治疗糖尿病的作用机制 17

 GLP-1 与 FGF21 的协同调控与肠-胰-肝代谢轴 21

第三章 干细胞治疗糖尿病的全球临床证据 27

 全球临床试验全景 27

 Meta 分析与系统评价证据 29

 不同干细胞技术路线的临床数据对比 31

 关键临床研究深度解读 34

 干细胞治疗糖尿病的未满足临床需求与证据缺口 37

 糖尿病并发症治疗的临床证据 40

第四章 中国干细胞医疗政策环境与产业发展 42

 国家政策体系持续完善 42

 干细胞药物研发管线与产业现状 48

 先行先试政策窗口与区域创新生态 52

第五章 双因子干细胞创新技术与临床转化 57

 企业概况与发展历程 57

 核心技术：双因子干细胞综合治疗方案 58

 三大里程碑：从实验室到临床 64

 科研支撑与知识产权体系 67

第六章 双因子干细胞技术的差异化优势与全球竞争格局 70

与传统降糖药物的系统性对比	70
技术首创性与“四个第一”	74
全球竞争格局分析	77
第七章 公益健康传播与产业链赋能	81
糖尿病公益健康传播	81
干细胞产业链赋能	85
干细胞治疗的可及性与支付创新	87
第八章 市场前景与未来展望	91
市场规模与增长预测	91
技术发展趋势	94
未来展望：从实验室到产业化	96
结语	99
附录	102

第一章 2 型糖尿病的全球负担与治疗现状

全球糖尿病流行病学概况

全球糖尿病流行现状与趋势

糖尿病是全球增长最快的慢性非传染性疾病之一，其流行病学态势正以前所未有的速度恶化。IDF 糖尿病地图第 11 版（2025 年 4 月发布，覆盖 215 个国家和地区）系统呈现了当前全球糖尿病的严峻图景及截至 2050 年的趋势预测。

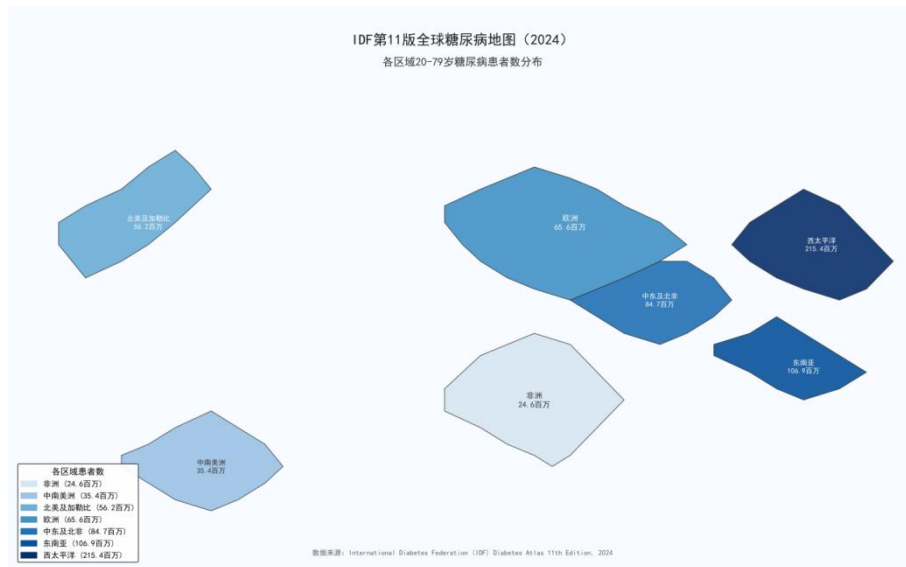
表 1-1 2024 年全球糖尿病核心流行病学数据

指标	2024 年数据	2050 年预测
全球成人糖尿病患者（20—79 岁）	约 5.89 亿人	约 8.53 亿人
全球成人糖尿病患病率	11.1%（每 9 人 1 例）	12.96%
全球未诊断糖尿病患者	约 2.52 亿人（43%）	—
全球糖尿病相关年死亡人数	约 340 万人（9.3%全因死亡）	—
全球糖尿病年卫生支出	约 1.015 万亿美元	—
65 岁以上糖尿病患者	1.583 亿人（患病率 23.7%）	—
妊娠期高血糖症活产儿	约 2,330 万（占全球活产总数 19.7%）	—

*数据来源：IDF Diabetes Atlas, 11th Edition, 2025

从地理分布来看，糖尿病的全球负担极不均衡。西太平洋地区（包含中国、韩国等国家）2024 年 20—79 岁糖尿病患者总数约 2.15 亿，占全球的 37.0%，是全球糖尿病患者数量最多的地区。中东和北非地区年龄标化患病率位居全球各地区首位，达到约 19.9%。非洲地区当前患病率相对偏低，但其患者数量预计至 2050 年增幅可达 142%，同时该地区未诊断问题突出。据 IDF 统计，全球约 81%的糖尿病患者生活在低收入与中等收入国家，这些国家的诊断率、治疗率和控制率普遍不及高收入国家，由此形成“高负担、低管理”的恶性循环。

图 1-1 IDF 第 11 版《全球糖尿病地图》20—79 岁糖尿病患者分布



从时间趋势看，依据 IDF《全球糖尿病地图》多版次估算，自 2000 年以来，全球 20—79 岁成人糖尿病患病率由 6.4% 上升至 2024 年的 11.1%，疾病负担大幅增长。这一增长的驱动因素是多元的：人口老龄化显著扩大了高危人群基数，2024 年全球 65 岁及以上人群糖尿病患病率达 23.7%，显著高于 20—79 岁全人群平均水平；全球城市化进程持续推进，久坐生活方式与高热量饮食模式不断普及；肥胖率持续攀升——全球超重和肥胖人群已超 26 亿，肥胖是 2 型糖尿病最强的可改变危险因素，BMI 每增加 1 kg/m²，2 型糖尿病发生风险约提升 20%。

中国糖尿病流行病学特征

中国以约 1.48 亿糖尿病患者位居全球首位（IDF 第 11 版：20 至 79 岁糖尿病患病数）。其流行病学特征兼具全球共性和本土特殊性。

1. 患病率持续攀升

从 1980 年仅 0.67%，到 1994 年的 2.51%、2007—2008 年的 9.7%、2010 年的 11.6%、2013 年的 10.9%、2018 年的 11.9%，中国糖尿病患病率在四十余年间增加了约 18 倍（历史流调为中国本土全国调查）。依据 IDF 糖尿病地图第 11 版，2024 年我国 20—79 岁成人糖尿病年龄标准化患病率为 11.9%，患者规模约 1.48 亿。值得注意的是，国内全国流调显示，中国成人糖尿病前期比例已高达 35.2%，相当于约 3.5 亿成年人处于糖尿病高危状态。这一庞大的“蓄水池”正以每年约 5%—10% 的速度向糖尿病转化（《中国糖尿病防治指南（2024 版）》）。

2. “三低”困境

中国糖尿病防控面临知晓率低、治疗率低、控制率低的系统性困境。最新调查数据显示，糖尿病患者中仅约 36.7% 知晓自身患病状态，意味着每 10 名患者中超过 6 人未被诊断；确诊患者中仅约 32.9% 接受规范药物治疗；接受治疗者中血糖控制达标率（糖化血红蛋白 HbA1c<7.0%）约 50.1%。据此计算，中国糖尿病患者整体血糖达标率仅约 16.5%——即每 100 名糖尿病患者中，仅有约 16 人实现了合理的血糖控制。

3. 三大趋势

中国糖尿病呈现三大显著趋势：一是持续快速增长——从 2011 年约 9,000 万患者增至 2024 年约 1.48 亿（IDF 糖尿病地图第 11 版：20—79 岁糖尿病患病数），十余年间增幅超过 60%；二是年轻化加剧——20 至 24 岁男性糖尿病患病率从 1.99% 升至 7.42%，40 岁以下人群发病率较二十年前增长约 3 倍，意味着患者终身疾病暴露时间大幅延长，并发症累积风险急剧升高；三是地理分布呈“北高南低、东高西低”格局——华北地区糖尿病年龄标化患病率约 17.2%，东北约 15.6%，西南地区约 11.8%（《中国糖尿病疾病负担数据》，中疾控周脉耕团队），城乡差距趋于缩小。2018 年全国流调提示，农村糖尿病患病率（12.5%）已首次超过城市（12.2%）（《2013—2018 年中国糖尿病患病与治疗现状》，王璐团队），提示城镇化进程中外溢的饮食和生活方式改变正在向农村地区快速渗透。

表 1-2 中国糖尿病“三低”困境与防控缺口

指标	数据	计算内涵
成人糖尿病患者总数	约 1.48 亿	IDF 糖尿病地图第 11 版（2025），20—79 岁糖尿病患病数
成人患病率	12.8%	BMJ 2020（滕卫平团队）
知晓率	36.7%	约 5,560 万人知晓，9,240 万人不知
治疗率	32.9%	知晓者中约 90% 接受治疗
整体血糖达标率	约 16.5%	知晓率×治疗率×治疗者达标率
糖尿病前期比例	35.2%	约 3.5 亿人处于高危状态
年度卫生支出	1,689 亿美元（约合 1.2 万亿元人民币）	约占全球 16.6%
2050 年患者预测	约 1.683 亿人	IDF 糖尿病地图第 11 版

*数据来源：IDF Diabetes Atlas, 11th Edition, 2025; BMJ 2020

糖尿病并发症及其社会经济负担

糖尿病被称为“百病之源”，其并发症涵盖微血管病变（视网膜病变、肾病、

神经病变）、大血管病变（冠心病、脑卒中、外周动脉疾病）、糖尿病足及感染易感性增加等，总数超过 100 种。研究显示，中国糖尿病患者全因死亡风险约为非糖尿病人群的 2-3 倍，心血管死亡风险男性约增加 2 倍、女性约增加 3 倍。

并发症是糖尿病经济负担的主要来源。糖尿病及其并发症的诊疗费用占糖尿病病总支出的 80%至 95%，其中住院费用占比最高——患者一旦因并发症入院，单次住院费用即可达数万至数十万元。具体并发症数据显示：中国糖尿病肾病患病率约 30%—40%，约 30%—50%的终末期肾病由糖尿病肾病导致（2024 年《基层糖尿病微血管疾病筛查与防治专家共识》）。目前中国终末期肾病首位病因为原发性肾小球疾病，糖尿病肾病占比近年持续上升，在大城市已超过原发性肾小球疾病；糖尿病视网膜病变约 20%—30%（另有研究显示为 24.7%—37.5%），是劳动年龄人群致盲的首要原因；糖尿病周围神经病变患病率高达约 30%—50%；中国糖尿病足溃疡患病率约 4.1%；糖尿病足溃疡年死亡率约 11%，截肢率约 22%；截肢后 5 年死亡率有 30%和超过 70%两种口径，超过多数恶性肿瘤。

从宏观经济视角，中国糖尿病年度直接医疗支出约 1.2 万亿元人民币（IDF 糖尿病地图第 11 版），间接成本（包括生产力损失、照护成本、过早死亡等）可能数倍于直接成本。如果将糖尿病前期人群的干预成本纳入计算，社会总负担更加庞大。《健康中国行动——糖尿病防治行动实施方案（2024—2030 年）》提出了“到 2030 年糖尿病知晓率达 60%以上、基层规范管理服务率达 70%以上”的阶段性的目标，从侧面反映了当前防控工作与应然状态之间的巨大缺口。

2 型糖尿病的病理机制

核心病理机制四要素

2 型糖尿病（T2DM）的发病涉及四大核心病理机制，彼此相互作用、互为因果、形成正反馈恶性循环。深入理解这些机制，是把握干细胞治疗科学逻辑的前提。

1. 胰岛 β 细胞功能进行性衰退

β 细胞功能衰退是 2 型糖尿病发生发展的核心病理环节。研究显示，2 型糖尿病患者确诊时 β 细胞功能已丧失约 50%，且以每年约 4%—5%的速度持续下降（UKPDS 研究数据）——这意味着确诊 12 年后，即使最佳的药物治疗也可能仅

残余极低的 β 细胞功能。 β 细胞衰退的典型表现是胰岛素分泌脉冲的幅度降低和时相改变：葡萄糖刺激的急性期（第一时相）胰岛素分泌最早受损、最早消失，导致餐后血糖首先失控；随着病程进展，基础（第二时相）分泌也逐渐减退，空腹血糖随之升高。长期高血糖通过多种机制加速 β 细胞凋亡——葡萄糖毒性（氧化应激、内质网应激、线粒体功能障碍）、脂毒性（神经酰胺蓄积、炎症小体激活）和糖脂联合毒性——形成“高血糖 $\rightarrow$ β 细胞损伤 $\rightarrow$ 胰岛素分泌不足 $\rightarrow$ 高血糖加剧”的恶性正反馈循环。

2. 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是T2DM的另一核心病理特征，表现为肝脏、骨骼肌和脂肪组织对胰岛素信号的敏感性降低。分子机制涉及胰岛素受体底物（IRS）的丝氨酸/苏氨酸磷酸化异常，导致下游PI3K/AKT信号转导受阻和GLUT4葡萄糖转运体膜转位减少。肝脏胰岛素抵抗使糖异生负反馈抑制减弱——即使血糖已经升高，肝脏仍在持续输出葡萄糖；发生肌肉胰岛素抵抗时，骨骼肌作为餐后70%—80%胰岛素介导葡萄糖清除的主要靶组织，骨骼肌葡萄糖摄取功能显著受损，是餐后血糖升高的直接原因；脂肪组织胰岛素抵抗引发脂解增加，大量游离脂肪酸（FFA）释放入血，通过脂毒性进一步加重肝脏和肌肉的胰岛素抵抗。内脏型肥胖（腰围男性 ≥ 90 cm、女性 ≥ 85 cm）是胰岛素抵抗最强的驱动因素——内脏脂肪组织的高度炎症状态和活跃的脂解功能使其成为胰岛素抵抗的“元凶组织”。

3. 慢性低度炎症状态

近年来，免疫学研究的进展使学界形成了新共识：T2DM本质上是一种慢性炎症性疾病。肥胖状态下，肥大的脂肪细胞发生缺氧、坏死，释放趋化因子招募单核/巨噬细胞浸润，脂肪组织基质血管组分内促炎表型巨噬细胞占比由正常的5%—10%可升高至30%—50%，伴随促炎因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的大量分泌。这些炎性因子通过激活IKK β /NF- κ B通路和JNK通路直接干扰IRS的酪氨酸磷酸化，抑制下游胰岛素信号转导。同时，全身循环的IL-1 β 和TNF- α 直接损伤胰岛 β 细胞——IL-1 β 介导的 β 细胞凋亡被认为是 β 细胞功能衰退的免疫学核心机制。

4. 肠-胰-肝代谢轴失调

肠道、胰腺和肝脏三者构成的代谢调控网络——即肠-胰-肝代谢轴——在

T2DM 的发生发展中扮演系统性角色。在生理状态下，进餐后肠道 L 细胞分泌的 GLP-1 和 GIP（葡萄糖依赖性促胰岛素多肽）经肠-胰轴促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素，同时经迷走神经传入下丘脑调控食欲；胰腺分泌的胰岛素经门静脉-肝轴抑制肝糖异生；肝脏分泌的 FGF21 经内分泌途径增强全身胰岛素敏感性。在 T2DM 患者中，这一代谢轴存在多层面功能障碍：餐后 GLP-1 曲线分泌存在变化（部分研究显示 T2DM 患者餐后 GLP-1 AUC 平均为对照组的 $48 \pm 2\%$ ，但亦有 Meta 分析显示总体上不表现出显著降低）、肝源性 FGF21 代偿性升高但下游信号传导敏感性下降（FGF21 抵抗状态），最终导致“肠信号不足→胰功能紊乱→肝失控”的级联失衡。

（1）肠道菌群失调——肠-胰-肝代谢轴的新维度。近年来，肠道菌群在糖尿病发病中的作用受到越来越多关注。健康肠道菌群通过发酵膳食纤维产生短链脂肪酸（SCFAs，包括乙酸、丙酸和丁酸），其中丁酸作为结肠上皮细胞的主要能量来源维持肠道屏障完整性，丙酸通过门静脉输送至肝脏激活腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）抑制糖异生，乙酸进入外周循环参与脂质代谢。SCFAs 还通过激活肠道 L 细胞表面的 GPR41 和 GPR43 受体促进 GLP-1 和 PYY（酪酪肽）分泌。糖尿病患者肠道菌群的典型改变包括：产丁酸菌（如柔嫩梭菌、普拉梭菌）相对丰度下降 30%—50%，机会致病菌（如拟杆菌属、大肠杆菌）丰度升高，菌群 α 多样性指数（Shannon 指数和 Chao1 指数）降低 15%—25%。这种“菌群失调”通过三大机制推动代谢轴的恶化：肠黏膜屏障通透性增加（“肠漏”），循环内毒素（LPS）水平升高；动物实验显示高脂诱导代谢紊乱状态下血浆 LPS 可升高 2—3 倍，内毒素血症激活全身 TLR4/NF- κ B 炎症通路，进而加重胰岛素抵抗；SCFAs 产量减少，L 细胞 GLP-1 分泌量下降，肠-胰轴信号减弱；菌群代谢产物（如 TMAO、支链氨基酸等）通过肝-胰轴加重 β 细胞代谢应激。

（2）胆汁酸代谢异常——肝脏与肠道之间的双重对话失调。胆汁酸不仅是脂质消化吸收的辅助分子，更是重要的代谢信号分子。胆汁酸通过激活法尼醇 X 受体（FXR）和 TGR5（G 蛋白耦联胆汁酸受体 1）参与糖脂代谢的全局调控：在肝脏，FXR 的激活抑制 CYP7A1（胆汁酸合成限速酶），降低胆汁酸合成，形成负反馈环路；在肠道 L 细胞，TGR5 的激活促进 GLP-1 分泌。糖尿病患者体内胆汁酸谱发生显著偏移，总胆汁酸池增大，疏水性胆汁酸（如脱氧胆酸 DCA）比例升

高，亲水性胆汁酸（如熊去氧胆酸 UDCA）比例降低。疏水性胆汁酸通过激活内质网应激通路（IRE1 α /XBP1 和 PERK/eIF2 α /ATF4）诱导 β 细胞凋亡，而 TGR5 信号的下调进一步削减了肠道 GLP-1 的分泌储备。菌群失调和胆汁酸代谢异常共同构成了肠-胰-肝代谢轴功能障碍的两个重要“放大器”。

糖尿病病程的不可逆性困境

T2DM 是一类进行性疾病，这一属性决定了传统治疗模式根本上的局限性。在常规药物治疗框架下，患者通常经历“单药失效→二联→三联→胰岛素起始→每日多次注射”的递进路径，药物种类和剂量随时间不断增加，但胰岛功能却在持续恶化。

中国 T2DM 患者从口服药失效到起始胰岛素治疗，平均延迟超过 5 年。这种“治疗惰性”的后果是严重的——患者在长期血糖控制不佳的状态下暴露于葡萄糖毒性， β 细胞凋亡加速，并发症基础不断累积。中华医学会糖尿病学分会（CDS）《中国糖尿病防治指南（2024 版）》强调，确诊后 5 年内的早期干预窗口期至关重要：UKPDS 后续长期随访揭示的“代谢记忆效应”表明，早期强化血糖控制可带来持久的微血管和大血管获益。但问题在于，现有治疗手段在早期干预阶段所能提供的根本性保护是有限的——药物可以在使用期间“控制”血糖，但无法阻止 β 细胞功能的逐年衰退。

更深层的问题在于：传统药物的作用靶点与疾病病因之间存在“断层”。二甲双胍激活 AMPK、SGLT2 抑制剂阻断肾脏葡萄糖重吸收、DPP-4 抑制剂延缓 GLP-1 降解……这些机制都作用于血糖调控的“下游”而非“上游”，它们控制血糖数值，但 β 细胞仍在死亡、胰岛素抵抗仍在加重、慢性炎症仍在持续。一种可以同时逆转 β 细胞衰退、改善胰岛素抵抗和调节炎症微环境的“上游”干预手段，是糖尿病治疗的“圣杯”。

传统治疗的进展与根本局限

七类口服降糖药与胰岛素治疗

当前 T2DM 的标准药物治疗涵盖以下主要类别，每类药物在降糖机制、疗效强度和局限性上各具特点：

表 1-3 主要传统降糖药物全面比较

药物类别	代表药物	HbA1c 降幅	体重影响	低血糖风险	心血管获益	主要局限性
双胍类	二甲双胍	1.0%—1.5%	中性/轻度降低	低	中等	胃肠道反应（约 10%—25%），估算肾小球滤过率（eGFR）<30 mL/min/1.73 m ² 禁用（《二甲双胍临床应用专家共识（2023 年版）》建议 eGFR<45 mL/min/1.73 m ² 慎用或减量，eGFR<30 禁用）
磺脲类	格列美脲	1.0%—1.5%	增加 1—3 kg	中—高	无	加速 β 细胞衰竭，体重增加
DPP-4 抑制剂	西格列汀	0.5%—0.8%	中性	低	中性	降糖疗效温和，年 β 细胞衰退仍在
SGLT2 抑制剂	达格列净	0.5%—1.0%	降低 2—3 kg	低	明确获益	泌尿生殖感染（5%—10%），酮症酸中毒
GLP-1 受体激动剂	司美格鲁肽	1.0%—1.8%	显著降低 5—15 kg	低	明确获益	胃肠道反应（20%—40%），停药反弹显著
TZD 类	吡格列酮	1.0%—1.5%	增加 2—5 kg	低	可能获益	水钠潴留，骨折风险 ↑，心衰风险 ↑
胰岛素	甘精/德谷胰岛素	不限	增加 2—5 kg	高	中性	终身注射，低血糖，体重增加

*数据来源：CDS《中国糖尿病防治指南（2024 版）》；ADA Standards of Care in Diabetes-2025

GLP-1 受体激动剂是近年来市场增长最迅猛的一类药物。全球 GLP-1 市场规模从 2022 年约 230 亿美元跃升至 2024 年超 500 亿美元，预计 2025 年突破 600 亿美元。诺和诺德司美格鲁肽系列（Ozempic/Rybelsus/Wegovy）2025 年合计销售额超 361 亿美元（Novo Nordisk 2025 年报；2024 年合计约 293 亿美元），位居全球处方药之首。在临床疗效上，司美格鲁肽 2.4mg 每周一次可使 HbA1c 降低约 1.8 个百分点、体重降低约 15%，SUSTAIN 和 PIONEER 系列研究还证实了其心血管和肾脏保护作用。

然而，GLP-1RA 的局限性同样突出。胃肠道不良反应发生率高达 20%—40%（恶心、呕吐、腹泻），虽多为轻中度且随时间减轻，但仍是导致停药的首要原因。更为关键的是，停药后几乎所有获益迅速消失——STEP 1 延长研究显示，停用司美格鲁肽后 1 年内体重反弹约 70%，血糖指标迅速回到治疗前水平。1 年停药率约 43.5%（GLP-1RA 首年停药率中位数，真实世界研究数据；SELECT 试验中约 30%停用司美格鲁肽；有 2 型糖尿病的患者 1 年停药率为 46.5%），数据提

示，在实际临床环境中，能长期坚持 GLP-1RA 治疗的患者比例并不理想。GLP-1RA 对 β 细胞的保护作用主要是“功能性减负”（减轻葡萄糖毒性、减少胰岛素需求）而非“结构性修复”，停药后 β 细胞仍需面对原有的衰退轨迹。

传统治疗无法逆转病程的根本局限

传统降糖药物面临三大根本局限：

第一，对症而非对因。现有药物均作用于血糖调控的下游环节——促进胰岛素分泌、改善胰岛素敏感性、减少葡萄糖吸收或抑制肝糖异生——无一能够阻止或逆转 β 细胞的进行性衰退。UKPDS 长期随访数据表明，即使在严格的药物降糖治疗下， β 细胞功能仍以 HOMA-B 每年约 4%—5% 的速度递减（UKPDS 研究显示 β 细胞功能在确诊时已下降 50%，之后以每年 4%—5% 的速度递减）。这种“治疗同时继续衰退”的困境，源自传统药物靶点与疾病病因之间的根本性错位。

第二，终身用药模式对患者生活质量和依从性的侵蚀。T2DM 在传统治疗框架下是典型的“管理型疾病”——患者需要终身服药、每日监测血糖、定期门诊随访、阶梯性增加药物种类和剂量。中国 T2DM 患者药物治疗依从率仅为 57.0%（95% CI: 49%—65%，Meta 分析显示中国 2 型糖尿病患者总用药依从率），每 2—3 名患者中即有 1 人未能按医嘱用药。约 80% 的胰岛素治疗患者存在针头重复使用问题（平均 83.2% 的患者重复使用注射笔用针头，其中重复使用超过 10 次的患者高达 25.7%（2014—2015 年全球调查数据）），显著增加了注射部位脂肪萎缩和感染风险。长期用药带来的经济负担（年用药费用数千至数万元）、心理压力（终身疾病的身份标签）和生活质量下降（饮食和活动的持续限制），构成了患者不可忽视的隐性负担。

第三，并发症风险无法消除。UKPDS 10 年后续随访研究和 ADVANCE-ON 研究等大型长期观察证实，即使实现了合理范围内的血糖控制，糖尿病患者仍面临高于非糖尿病人群的并发症风险——强化降糖可将微血管并发症风险降低约 25%，但对大血管终点（心肌梗死、卒中）的影响有限，部分研究中全因死亡率降幅未达统计学显著性（UKPDS 中强化降糖对全因死亡的影响需区分不同药物：二甲双胍可显著降低肥胖患者全因死亡风险，而磺脲类/胰岛素未达显著效果。ADVANCE-ON 研究显示强化降糖组与标准降糖组全因死亡率无显著差异）。这说明，降糖之外的多重代谢异常（血脂紊乱、高血压、慢性炎症、氧化应激等）需

要同时干预,而药物多联方案带来的药物相互作用和不良反应叠加风险又限制了“多药齐下”策略的实际可行性。

未被满足的临床需求与治疗范式转变

从“控糖”到“修复”的范式转变

传统药物治疗遵循“控制”逻辑——通过外源性的分子介入，使偏离正常范围的生理指标回归可接受区间。再生医学则遵循“修复”逻辑——通过重建或修复受损的组织与细胞,恢复系统自身的内稳态功能。这一范式转变的核心假设是：如果能够恢复和修复受损的胰岛β细胞群,同时系统性地改善外周组织对胰岛素的敏感性,就有可能使糖尿病患者从终身依赖外源药物的状态中解脱出来,实现疾病的缓解。

这一范式转变的经济学和公共卫生逻辑同样明确。从经济学角度，终身用药的累计成本（按平均病程 30 年计算，仅药物费用即可达数十万元）远超一次或有限次的干细胞治疗。即使干细胞单次治疗费用高达十余万元，在总生命周期成本上仍可能具备经济优势,如果将并发症减少带来的住院和护理费用节省纳入计算，其成本效益比将进一步改善。从公共卫生角度，即使仅有 10%—20%的患者通过干细胞治疗实现缓解（脱离药物），即可为中国每年节省数百亿元的持续用药支出和数百亿元量级的并发症管理费用。这正是“从‘终身管控’到‘有限次干预’”范式转变的宏观经济学基础。

表 1-4 传统药物治疗 vs 再生医学治疗范式系统对比

维度	传统药物治疗	再生医学治疗
核心理念	控制指标偏离	修复组织自身功能
干预层次	下游（血糖数值）	上游（β 细胞+胰岛素敏感性+炎症微环境）
干预靶点	单一信号通路/受体	多靶点协同（细胞+因子+微环境）
治疗模式	终身给药，每日/每周持续	有限次干预，追求持久效应
对病程影响	延缓进展，不可逆转	潜在功能性逆转/缓解
患者体验	终身用药+监测	有限次输注/移植
典型代表	二甲双胍、胰岛素、GLP-1RA	间充质干细胞（MSC）、工程化改造 MSC、胰岛移植

这一范式的科学基础正在被越来越多的临床证据所支撑。2022 年，解放军总医院母义明教授团队在《Stem Cell Research & Therapy》发表的单中心、随机、双盲、安慰剂对照 II 期临床试验显示，脐带间充质干细胞（UC-MSCs）治疗

组 20% 的患者在 48 周时达到了 $\text{HbA1c} < 7.0\%$ 且每日胰岛素用量减少 $\geq 50\%$ 的复合主要终点，显著高于安慰剂组的 4.55% ($p < 0.05$)；治疗组 11.1% (5/45) 的患者在治疗后 8—24 周达到无胰岛素依赖水平，并在平均 37.2 周内保持无需胰岛素治疗。在国际上，Vertex Pharmaceuticals 开发的干细胞衍生胰岛细胞疗法 VX-880 (Zimislecel) 在 1 型糖尿病治疗中也取得了突破性进展——2025 年 6 月公布的 FORWARD-101 研究数据显示，接受全剂量治疗并随访至少 1 年的 12 名 1 型糖尿病患者中，10 人在 12 个月时不再需要外源性胰岛素，全部 12 名患者均未发生严重低血糖。虽然这些数据的解读需要审慎（样本量有限、随访时长有待延长、适应症人群有待精准界定），但它们共同指向了一个明确的方向：再生医学正在将糖尿病从“不可逆”的慢病清单中移向“可能逆转”的新坐标。

干细胞疗法在 T2DM 中的潜在定位

干细胞疗法在 T2DM 的治疗全程中具有潜在的定位价值，但在不同病程阶段的定位应有差别：

病程早期（确诊 ≤ 5 年，残存 β 细胞功能较好）。此阶段是干细胞治疗潜力最大的窗口期。 β 细胞尚未遭受不可逆的结构性损失，通过 MSC 的免疫调节和抗炎作用减轻自身免疫和慢性炎症对 β 细胞的攻击，通过旁分泌和促血管新生因子改善胰岛微环境，理论上可以实现 β 细胞功能的部分乃至大部分恢复。301 医院团队研究纳入平均病程 11 年的患者仍取得可观疗效，提示只要有尚可的残存 β 细胞功能（临床常用参考标准为空腹 C 肽 $\geq 0.3 \text{ nmol/L}$ ），干细胞治疗即可能获益。

病程中期（确诊 5—15 年，多种口服药联用阶段）。干细胞治疗可作为现有方案的重要补充甚至替代选择，通过多靶点协同（降糖+改善胰岛素敏感性+抗炎）延缓胰岛素起始时间，减少所需药物的种类和剂量，改善血糖波动。

病程晚期（确诊 > 15 年，胰岛素依赖型）。 β 细胞结构已严重破坏，干细胞治疗的期望应从“实现缓解”调整为“减轻胰岛素需求和改善血糖控制”。此阶段患者更应关注干细胞在并发症管理（如糖尿病足、肾病）中的辅助治疗价值。需要特别强调的是，2021 年美国糖尿病学会 (ADA) 与欧洲糖尿病研究协会 (EASD) 联合发布的《共识报告：有关 2 型糖尿病缓解的定义和解释》将“停用所有降糖药物至少 3 个月后 $\text{HbA1c} < 6.5\%$ ”定义为 2 型糖尿病缓解 (Remission)，并明

确指出缓解不等于治愈—— β 细胞功能仍可能随时间和代谢压力逐渐再次衰退，定期的随访与生活方式管理不可或缺。

第二章 干细胞治疗糖尿病的科学原理与循证基础

干细胞概述

干细胞定义、分类与来源

干细胞是一类具有自我复制能力和多向分化潜能的未分化细胞。两项核心本领定义了干细胞的本质属性：自我更新——通过对称分裂（产生两个相同的子代干细胞）和不对称分裂（产生一个子代干细胞和一个分化细胞）维持干细胞池的动态平衡，使干细胞池永不枯竭；多向分化——在特定诱导条件下，分化为具有特定功能的成熟细胞类型。发育生物学博士、吉源生物技术中心主任薛冰华对这些属性做了通俗的描述：“干细胞能够通过细胞分裂不断地复制自己，保持原始版本永不枯竭；在特定条件下，这颗‘种子’可以被诱导发育成身体里各种功能各异的细胞。”

按发育潜能从高到低，干细胞可分为三大类：

1. 全能干细胞。存在于生命最初阶段——受精卵及最初 2 至 4 个卵裂球，拥有发育成完整生命体的全部潜能。一个全能干细胞在适当的条件下（子宫环境）可以发育成为包含全部三胚层来源的约 200 种细胞的完整个体。

2. 多能干细胞。包括胚胎干细胞（ESC，来源于囊胚内细胞团）和诱导多能干细胞（iPSC）。ESC 因涉及胚胎破坏存在伦理争议，且异体来源面临免疫排斥问题。iPSC 技术由山中伸弥教授于 2006 年首次报道——仅需将 Oct4、Sox2、Klf4 和 c-Myc 四个转录因子导入成熟体细胞（如皮肤成纤维细胞），即可将其“返老还童”为多能状态。山中伸弥因此获得 2012 年诺贝尔生理学或医学奖。iPSC 技术规避了胚胎干细胞的伦理争议，但其肿瘤形成风险（残留未分化细胞畸胎瘤）和分化效率依然是临床转化的核心瓶颈。近年来，化学诱导多能干细胞重编程技术（CiPSC）完全利用化学小分子组合诱导体细胞重编程为多能干细胞，显著降低了基因整合风险，代表了 iPSC 制备工艺的重要进步。

3. 成体干细胞（adult stem cell，按分化潜能可分为多能干细胞如造血干细胞、间充质干细胞，以及专能干细胞如表皮干细胞）。存在于出生后各组织中的“常驻维修队”。造血干细胞（HSC）定居于骨髓，终身负责补充血液系统中的

各类血细胞（红细胞、白细胞、血小板），是最早被发现并成功应用于临床的干细胞类型——自 1968 年全球首例骨髓移植成功至今，HSC 移植已挽救超过百万血液病患者的生命。间充质干细胞（MSC）是分布最广泛的成体干细胞，可从骨髓、脂肪、脐带、胎盘、牙髓等多种组织中分离获取，因其免疫原性低（低表达 MHC I 类分子，不表达 MHC II 类分子和共刺激分子 CD80/CD86）、无伦理争议、具有强大的免疫调节和旁分泌功能，是目前全球临床应用最广泛的干细胞类型；据药智、医药魔方行业数据库统计，截至 2026 年 1 月，在国内已获批临床试验默示许可的干细胞类新药 IND 当中，MSC 占比超过 63%。

图 2-1 干细胞分类体系图



全球干细胞研究现状概览

全球干细胞研究正处于从基础科学向产业应用加速跃迁的历史阶段。据美国国立卫生研究院临床试验登记系统（ClinicalTrials.gov）检索统计，截至 2026 年 8 月，以“stem cell”为关键词检索，全球累计登记的干细胞相关临床试验已逾 1.3 万项，研究覆盖血液病、肿瘤、神经系统疾病、心血管疾病、自身免疫病、代谢性疾病、骨科疾病和生殖健康等几乎所有重大疾病领域。

在产业化的里程碑上，全球已有超过 17 款 MSC 产品获得各国监管机构批准上市，其中韩国和日本因早年采取了较为积极的监管路径，获批产品数量领先。2012 年韩国批准了 Cartistem（脐带血来源 MSC，用于退行性关节炎和软骨损伤）。

2024 年 12 月美国食品药品监督管理局（FDA）批准了首个 MSC 疗法 Ryoncil（remestemcel-L-rknd，Mesoblast 公司，骨髓来源 MSC。注：Ryoncil 是 FDA 首次批准的 MSC 疗法，但并非全球首款——韩国早在 2012 年就已批准 Cartistem），用于 2 个月及以上儿童的激素难治性 aGVHD。2025 年 1 月中国国家药品监督管理局（NMPA）附条件批准艾米迈托赛注射液（商品名：睿铂生）上市，该产品为我国首款获批的人脐带组织来源异体 MSC 治疗药物，用于 14 岁以上消化道受累为主的激素治疗失败的 aGVHD。

在药物研发管线上，据药智、医药魔方行业数据库统计，截至 2026 年 Q2，中国 CDE 已累计受理 892 项细胞与基因治疗（CGT）产品 IND 申请，其中 671 项获得临床试验默示许可。其中，MSC 类产品 IND 获批约 136 项，占全部干细胞药物 IND 的约 63%。在干细胞临床试验登记数量上，我国间充质干细胞相关注册研究数量处于全球第一梯队。全球干细胞市场规模已超 150 亿美元，Grand View Research、BCC Research 和 Precedence Research 等多家机构预测，行业复合年增长率（CAGR）在 11.4%至 21.3%之间（不同机构统计口径存在差异），行业整体处于高景气周期。

间充质干细胞治疗糖尿病的作用机制

免疫调节与抗炎效应

慢性低度炎症是 2 型糖尿病发生发展的核心病理驱动力之一。MSC 通过多层次、多靶点的免疫调节机制改善这一病理状态，其免疫调节具有“智能响应”特征——在炎症水平高时发挥抑制效应，在炎症水平低时不产生过度抑制。

1. T 细胞调节：MSC 通过分泌 TGF- β 、前列腺素 E2（PGE2）、吲哚胺 2,3-双加氧酶（IDO）和 IL-10 等可溶性免疫调节因子，抑制效应 T 细胞（Th1、Th17、CD8+ CTL）的活化和增殖。同时，MSC 可以诱导 CD4+CD25+Foxp3+调节性 T 细胞（Treg）的扩增——Treg 是免疫耐受的关键维持者，Treg 数量减少和功能缺陷被认为是自身免疫和慢性炎症状态下免疫失衡的核心环节。

2. 巨噬细胞极化调控：MSC 促进促炎 M1 型巨噬细胞（分泌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、活性氧）向抗炎 M2 型巨噬细胞（分泌 IL-10、TGF- β 、促进组织修复）转化。这一极化调控在糖尿病治疗中具有双重价值——在胰岛局部，M2 型巨噬

细胞减少β细胞的炎症损伤；在全身脂肪组织，M2型极化改善肥胖相关的胰岛素抵抗。2025年一项伊朗开放标签预实验（n=11）显示，对T2DM患者单次输注 1×10^8 个异体脐带MSC在短期内（2个月）可见HbA1c平均降低2.1%、空腹血糖降低93.7 mg/dL（约5.20 mmol/L），其机制研究表明，MSC通过抑制NF-κB炎症通路关键分子（p65亚基核转位减少、IκBα降解减缓）发挥抗炎效应，进而改善胰岛素信号转导。

3. 树突状细胞（DC）调节：MSC抑制DC的成熟和抗原呈递功能——下调共刺激分子CD80/CD86的表达，减少促炎细胞因子IL-12的分泌，增加抗炎细胞因子IL-10的产生。这种效应从抗原呈递的初始环节就切断了整个适应性免疫应答的级联放大。

组织修复与促血管生成

MSC的“归巢效应”是其实现精准靶向治疗的关键。受损组织释放的炎性趋化因子，其中最为关键的是基质细胞衍生因子-1（SDF-1/CXCL12），与MSC表面高表达的CXCR4受体特异性结合，引导静脉输注的MSC沿趋化因子浓度梯度定向迁移至损伤部位。薛冰华博士对这一过程做了经典描述：“当我们的身体出现损伤、炎症或衰老时，会发出像‘求救信号’一样的特定化学信号。静脉回输的干细胞能够精准地识别这些信号，穿过血管壁，像归家的鸽子一样，千里迢迢到达受损部位并聚集起来。”

归巢至胰岛后，MSC发挥多重组织修复功能：

1. 促进血管新生：MSC分泌血管内皮生长因子（VEGF）、碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）、肝细胞生长因子（HGF）和血管生成素-1（Ang-1）等多种促血管生成因子。胰岛是高血管化的微型内分泌器官，每个胰岛由1至数支小动脉供血，微血管网络的完整性对β细胞存活和功能维持至关重要。MSC通过促进胰岛微血管新生，为残存和新生β细胞提供充足的营养和氧气供应，改善缺血缺氧微环境。

2. 抗纤维化：慢性高血糖和炎症导致胰岛细胞外基质（ECM）异常重塑——过度沉积的I型胶原和纤连蛋白形成“纤维化茧房”，物理阻碍β细胞与周围组织的物质交换和信号传导。MSC通过分泌基质金属蛋白酶（MMPs）及其组织抑制剂（TIMPs）的动态平衡调节，减轻胰岛纤维化，为β细胞再生创造有利的结构

条件。

3. 抗凋亡保护：MSC 通过激活 PI3K/AKT 和 ERK1/2/MAPK 生存信号通路，上调 Bcl-2/Bcl-xL 抗凋亡蛋白表达，下调 Bax/Bad 促凋亡蛋白表达，保护残存 β 细胞免受高糖、游离脂肪酸和内质网应激诱导的凋亡。2025 年发表的 DNA 甲基化分析研究（王艳超等）在全基因组水平上揭示了 GLP-1/FGF21 双基因修饰后 MSC 的 NF- κ B 通路启动子区域甲基化水平显著降低、通路活性增强，提示双因子修饰还可能进一步增强 MSC 的天然抗凋亡保护能力。

旁分泌效应与微环境重塑

MSC 的治疗作用主要通过旁分泌效应（paracrine effect）实现，而非通过直接分化为目标细胞。这一结论被多项细胞示踪研究反复证实——静脉输注的 MSC 在体内存活时间有限（通常数周至数月），绝大部分细胞不进行终末分化，但治疗效果却远超其数量和存活时长所能解释的范围。这一“矛盾”的解答就在于旁分泌。

1. 外泌体介导的细胞间通讯：MSC 分泌的外泌体（30-150 nm 的胞外囊泡）是其旁分泌作用的核心载体。外泌体携带母细胞的 miRNA（如 miR-21、miR-146a、miR-let-7）、mRNA 和功能性蛋白质（细胞因子、生长因子、酶），通过与靶细胞的膜融合或内吞作用进入靶细胞后释放内容物，发挥基因调控和信号传导功能。MSC 来源的 miR-21 通过靶向抑制 PDCD4 和 PTEN 等促凋亡基因保护 β 细胞；miR-146a 通过下调 TRAF6 和 IRAK1 抑制 NF- κ B 通路。这种核酸水平的调控，赋予了 MSC 治疗一种“精准长效”的特性——一个外泌体即可携带数百至数千个 miRNA 拷贝，在靶细胞内持续发挥效应。

2. 线粒体转移与能量代谢救援：MSC 可以通过膜性隧道纳米管（TNT）或游离线粒体释放的方式，将自身健康的线粒体转移至受损的 β 细胞。 β 细胞是高度依赖线粒体氧化磷酸化供能的细胞——葡萄糖刺激的胰岛素分泌需要 ATP 敏感钾通道（KATP）闭合和后续钙离子内流，整个过程对线粒体 ATP 产能高度敏感。糖尿病状态下， β 细胞线粒体遭受氧化损伤，ATP 产能下降，胰岛素分泌偶联受损。MSC 的线粒体转移为 β 细胞提供了“能量代谢救援”，恢复其葡萄糖刺激的胰岛素分泌能力。

3. “喝汤不吃肉”假说：MSC 生物学中的一个著名比喻是“喝汤不吃肉”——

一细胞不需要直接转化为 β 细胞，其分泌的“汤”（外泌体、细胞因子、线粒体等）已经足以发挥强大的治疗作用。这也是MSC安全性优异的生物学基础：MSC在体内最终被宿主免疫系统清除，不形成永久植入，从根本上规避了致瘤性和异位分化的远期风险。

图 2-2 间充质干细胞治疗糖尿病作用机制图



MSC 供体变异与质量控制的科学挑战

尽管MSC的临床数据令人鼓舞，但其疗效的一致性和可重复性仍是制约产业化的关键瓶颈——这源于MSC生物学中两个固有的变异来源。

1. 供体间变异。来自不同供体的MSC在增殖能力、分化潜能和旁分泌因子分泌谱上存在显著差异。年龄是决定MSC质量的最关键因素之一：随着年龄增长，骨髓有核细胞中MSC占比随年龄增长而减少，MSC密度/数量下降、增殖能力下降，由新生儿（约1:10,000）降至约1:250,000（80岁），增殖活力以每年约2%—5%的速度衰减，衰老相关 β -半乳糖苷酶阳性率逐步升高，端粒长度以每年约17—50 bp的速度缩短。即使在相同年龄段的供体之间，遗传背景、BMI和基

础疾病状态也会显著影响 MSC 的生物学性能：肥胖供体来源的 MSC 表现出胰岛素信号通路受损、促炎因子分泌增加和成脂分化偏向减弱的特征；糖尿病供体来源的 MSC 的 VEGF 和 HGF 分泌能力较健康供体降低约 30%—50%。

2. 体外扩增代次的影响。MSC 的体外培养扩增本质上是一个加速衰老的过程。在经历了数代体外培养后（通常 P3-P5 代用于临床），MSC 即可能出现复制性衰老的特征：细胞体积增大、形态从纺锤形转为扁平铺展状、端粒显著缩短、分化多能性逐渐丧失（成骨分化潜能下降>成脂分化潜能下降，出现谱系偏向）。更关键的是，衰老 MSC 的免疫调节功能也随之改变——从免疫抑制型转为免疫刺激型，促炎因子（IL-6、IL-8、MCP-1）分泌增加，IDO 活性和 PGE2 分泌下降，Treg 诱导能力减弱。因此，严格限定 MSC 的使用代次（一般 P3-P5）和建立标准化的多维度质量控制体系（细胞活力>85%、端粒酶活性低于标准限值、表面标志物表达符合国际细胞治疗学会（ISCT）标准、三系分化能力验证、无菌/内毒素/支原体阴性、成瘤性阴性），是确保 MSC 产品临床安全性和疗效可重复性的生命线。

吉源生物在 JYSW001 的生产工艺中针对上述挑战建立了系统的解决方案：通过脂肪组织消化酶法标准化、培养基和培养条件优化（无血清培养基体系、低氧培养环境模拟体内微环境）、严格限定使用代次（不超过体外扩增 3—5 代），以及对每一批次终产品进行中国食品药品检定研究院（中检院）全套质量复核检验（包含细胞活力、免疫表型、端粒酶活性、致瘤性检测、目的基因拷贝数和蛋白表达量等十余项指标），实现了自体 AD-MSC（脂肪来源间充质干细胞）产品质量的高度均一性。

GLP-1 与 FGF21 的协同调控与肠-胰-肝代谢轴

GLP-1 的生物学功能与治疗价值

GLP-1 是由肠道远端 L 细胞分泌的肠促胰岛素（incretin），属于胰高血糖素原基因（GCG）的翻译后剪切产物。其生物学功能贯穿多器官系统：

1. 胰岛层面——葡萄糖依赖性促胰岛素分泌。GLP-1 与 β 细胞表面的 G_s 蛋白耦联 GLP-1 受体结合后，激活腺苷酸环化酶（AC） $\rightarrow$ cAMP $\uparrow$ $\rightarrow$ PKA $\rightarrow$ 关闭 KATP 通道 $\rightarrow$ 膜去极化 $\rightarrow$ 电压门控钙通道开放 $\rightarrow$ 钙内流 $\rightarrow$ 胰岛素囊泡胞吐。这一信号的

葡萄糖依赖性——血糖正常或偏低时该通路不激活——赋予了 GLP-1 天然的极低低血糖风险特征（单独使用时低血糖发生率<1.5%（2025 年 NEJM 口服 orforglipron II 期试验报告：低血糖发生率为 0—1.4%））。

2. 胰岛 α 细胞——抑制胰高血糖素分泌。GLP-1 作用于 α 细胞，通过 PKA 依赖机制抑制胰高血糖素分泌，降低空腹和餐后肝糖输出。

3. 胃肠道——延缓胃排空。GLP-1 通过迷走神经传入和肠神经系统介导，显著延缓胃排空速率（排空半时间延长约 30%—50%），减缓餐后血糖峰值，同时延长饱腹感。

4. 中枢神经系统——抑制食欲。GLP-1 作用于下丘脑弓状核和孤束核的 GLP-1 受体，增强饱腹感信号（POMC/CART 神经元激活），抑制饥饿信号（NPY/AgRP 神经元抑制），减少自发食物摄入量。这一中枢体重调节效应是 GLP-1RA 实现平均减重 5—15 kg 的核心机制。

天然 GLP-1 的半衰期仅约 2 分钟——体内的二肽基肽酶-4 (DPP-4) 在 GLP-1 的 N 端第 2 位丙氨酸处快速切割，使其丧失生物活性。GLP-1 受体激动剂通过多种长效化改造策略（脂肪酸酰化+白蛋白结合、Fc 融合、PEG 化、缓释微球等）将半衰期延长至数天甚至一周。以司美格鲁肽为例，其通过在肽链第 26 位赖氨酸上连接 C18 脂肪二酸链，实现与人血清白蛋白的可逆高亲和力结合（半衰期约 165 小时），支持每周一次皮下注射。

然而，GLP-1RA 的天然缺陷仍未克服：其一，其为外源性周期性给药模式，血浆浓度呈波峰波谷式波动，非生理性持续分泌状态；其二，胃肠道不良反应（恶心、呕吐率 20%—40%）源于其对胃肠道 GLP-1 受体的直接过度激活和对胃排空的过度抑制；其三，停药后所有已获得的降糖和减重效应迅速反弹（1 年反弹率约 70%），提示 GLP-1 信号仅为“控制”而非“重建”。

FGF21 的代谢调控功能

成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 属于 FGF19 亚家族的内分泌型 FGF，由肝脏在禁食等代谢应激状态下分泌进入循环系统。FGF21 的生物学作用需要其 N 端与靶细胞表面的 β -Klotho 单次跨膜蛋白结合，C 端与 FGFR1c 结合，形成 FGF21: β -Klotho:FGFR1c 三元复合物后激活下游信号。

1. 增强全身胰岛素敏感性——脂联素轴。FGF21 的胰岛素增敏效应主要通过

脂肪组织的脂联素中介。FGF21 通过 β -Klotho/FGFR1c 激活脂肪细胞中的 PPAR γ 转录程序，促进高分子量脂联素（HMW adiponectin）的合成和分泌。脂联素循环至肝脏和骨骼肌后，通过 AdipoR1/AdipoR2 受体激活 AMPK 和 PPAR α 通路，增强脂肪酸 β -氧化，减少胞内脂质中间体（如甘油二酯 DAG 和神经酰胺）的堆积，从而解除脂毒性导致的胰岛素信号阻断。动物实验证实，脂肪组织特异性敲除 β -Klotho 的小鼠完全丧失了 FGF21 的胰岛素增敏效应，确立了脂联素的中介必要性。

2. 抑制肝脏糖异生。 FGF21 通过激活 AMPK→抑制 CREB 转录共激活因子 2（CRTC2/TORC2）的核转位→下调糖异生关键酶 PEPCK 和 G6Pase 的转录表达，减少空腹肝糖输出。

3. 抑制脂肪从头合成。 FGF21 通过激活 AMPK→磷酸化抑制 SREBP-1c（固醇调节元件结合蛋白-1c）→下调脂肪酸合成酶（FAS）和乙酰辅酶 A 羧化酶（ACC）→减少肝脏脂肪从头合成（de novo lipogenesis），同时促进脂肪酸 β -氧化。

4. 促进白色脂肪“褐变”。 FGF21 诱导皮下白色脂肪组织中解偶联蛋白 1 (UCP1) 的表达，使白色脂肪获得“褐色化”特征——线粒体氧化磷酸化解偶联→能量以热能形式散逸→增加静息能量消耗。这一过程在代谢意义上是对“能量储存组织”的功能重塑。

FGF21 的临床开发已取得引人瞩目的进展。Akerio 公司的 FGF21 长效类似物 Efruxifermin 在 IIb 期 SYMMETRY 研究（针对 MASH 相关代偿期肝硬化）中，50 mg 剂量组 96 周后 39% 的患者实现肝纤维化逆转 ≥ 1 期且 NASH 未恶化，安慰剂校正后疗效差值（placebo-adjusted difference）约 25%。2025 年 5 月，GSK 宣布以最高 20 亿美元的总价（首付 12 亿美元+最高 8 亿美元里程碑付款）收购 Boston Pharmaceuticals 的 Efimosfermin alfa（另一款 FGF21 类似物）的全球权益。然而，天然 FGF21 同样面临半衰期短（约 0.5—2 小时）的挑战，需要频繁注射或借助 PEG 化、Fc 融合等长效策略。

GLP-1 与 FGF21 的协同调控机制

GLP-1 与 FGF21 并非两条独立的代谢调控通路，而是存在深层次的分子层面的内在联动协同网络。两者的协同调控机制可从多个层次理解：

1. 上游分子联动——GLP-1→FGF21 正反馈环路。 有研究提示，GLP-1 受体激

动剂可以通过肝细胞表面的 GLP-1 受体，激活 cAMP/PKA/CREB 通路，直接刺激肝脏 FGF21 的基因转录和蛋白分泌。这一“GLP-1→FGF21”的正反馈通路意味着：GLP-1 信号的增强不仅带来自身的降糖和减重效应，还通过“搭车”FGF21 的下游通路，实现了对胰岛素敏感性和脂质代谢的连带改善。

2. 信号通路网络层面的互补。从信号分子类型来看，GLP-1 受体是 G 蛋白耦联受体（GPCR），主要激活 cAMP/PKA 和 cAMP/EPAC 两个经典第二信使通路，效应快速（数分钟至数小时）；FGF21 受体是受体酪氨酸激酶（RTK），主要激活 Ras/MAPK 和 PI3K/AKT 通路，以及 AMPK/SREBP 代谢通路，效应持久（数小时至数天）。两类通路的交汇节点——如 PI3K/AKT 同时被 GLP-1（通过 cAMP→Epac→Rap1→PI3K）和 FGF21（通过 FRS2→Grb2→PI3K）激活——形成了信号放大的正协同效应。这种“GPCR+RTK”的双信号系统协同，是双因子策略优于单因子策略的核心分子生物学依据。

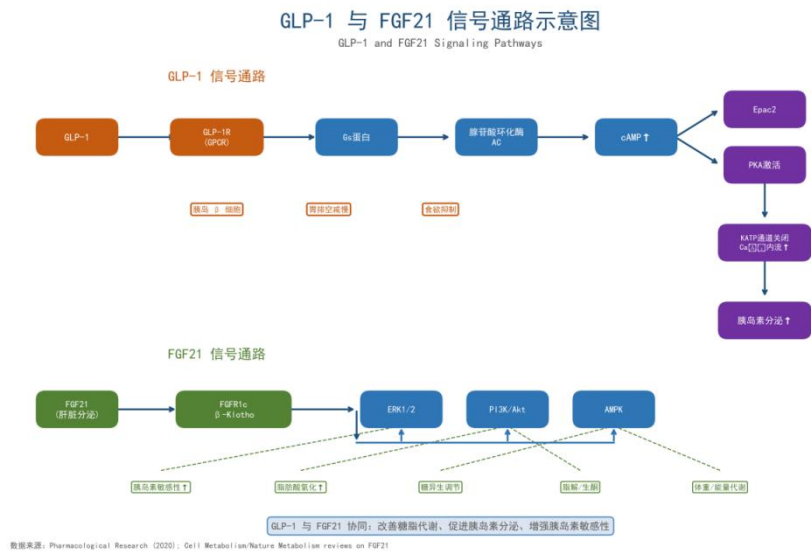
3. 时序互补——“快慢结合”策略。GLP-1 效应的发挥以小时为时间尺度：输注后数小时内即可测量到血糖下降和胰岛素分泌脉冲的恢复（快速响应）。FGF21 效应的发挥以天至周为时间尺度：基因转录和蛋白质合成需要时间（基因转录约 2—4 小时达峰，蛋白质翻译和分泌约 4—8 小时，脂联素释放和代谢效应需要数天）。这种“快慢结合”模式的设计哲学是：GLP-1 提供患者可即时感知的血糖和体重改善（“快”）作为治疗的“即时回报”，FGF21 则在数周至数月的时间维度上实现胰岛素敏感性和脂质代谢的系统性重塑（“慢”）作为治疗的“长期红利”。

4. 器官靶向层面的协同——肠-胰-肝代谢轴。GLP-1 以肠道（L 细胞）为生理起点，经内分泌信号和神经信号的双重途径作用于胰腺（促胰岛素、抑胰高血糖素）和下丘脑（抑食欲）。FGF21 以肝脏为生理起点，经经典内分泌途径作用于脂肪组织（促脂联素、促褐变）和全身体细胞（增强胰岛素敏感性）。两者组合形成了对肠道、胰腺、肝脏、脂肪组织、骨骼肌和下丘脑六大代谢核心器官的全覆盖调控——这恰好是 2 型糖尿病病理波及的全部关键器官。

表 2-1 GLP-1 与 FGF21 协同调控的肠-胰-肝代谢轴

调控环节	起始器官	关键分子	靶器官	核心效应	时间尺度
肠→胰 (快速降糖)	肠道 L 细胞	GLP-1	胰岛 β / α 细胞	↑ 胰岛素分泌, ↓ 胰高血糖素	数小时
肠→脑 (抑食欲)	肠道 L 细胞	GLP-1 (迷走神经/血行)	下丘脑	↓ 食欲, ↓ 食物摄入	数小时
胰→肝 (糖输出调控)	胰岛 β 细胞	胰岛素 (门静脉梯度)	肝脏	↓ 糖异生, ↓ 肝糖输出	数分钟至小时
肝→脂肪 (代谢修复)	肝脏	FGF21	脂肪组织	↑ 脂联素, ↑ 胰岛素敏感性	数天至数周
脂肪→全身 (褐变产热)	脂肪组织	UCP1	全身	↑ 能量消耗, ↓ 脂肪堆积	数周至数月
肝→肝 (降脂抑糖)	肝脏	FGF21 (自分泌)	肝脏	↓ SREBP-1c, ↓ 脂肪合成	数天

图 2-3 GLP-1-FGF21 信号通路示意图



双因子治疗策略的科学逻辑

为什么需要“双因子”而不能仅依靠“单因子”？其科学逻辑可从内外两个维度理解。

内在维度：多靶点覆盖的必然性。2 型糖尿病不是单一基因突变或单一信号通路异常的疾病。β 细胞功能衰退、胰岛素抵抗、慢性炎症和代谢轴失调四个核心病理环节，涉及 GPCR、RTK、核受体、转录因子和炎症信号通路等多类信号系统。试图以单一因子覆盖全部环节，在药理学上是不现实的。GLP-1 主攻 β 细胞功能恢复和食欲调控，FGF21 主攻胰岛素敏感性和脂质代谢改善。两者在作用靶

点上高度互补，在信号通路层面内在联动，共同构成对糖尿病多核心病理环节的系统性干预。

外在维度：基因修饰 MSC 作为“活体药物工厂”的工程学优势。天然 GLP-1 半衰期 2 分钟，天然 FGF21 半衰期 0.5—2 小时。即使通过长效化学修饰将半衰期延长至数天（司美格鲁肽），仍然需要反复给药，且血浆浓度呈非生理性波动。将 GLP-1 和 FGF21 基因整合至 MSC 基因组后，MSC 成为“生物微工厂”——归巢至靶组织后在体内原位持续分泌两种因子，分泌量跟随局部微环境的生理信号而动态调节，从根本上重建了肠-胰-肝代谢轴的生理节律，而非以周期性外源给药强行干预。

临床前证据：吉源生物团队于 2021 年在《Stem Cell Research & Therapy》发表的系统性动物实验研究（Xue et al.）揭示了双因子策略的疗效优势。在 2 型糖尿病模型小鼠（BKS.Cg-Dock7m+/+Leprdb/Nju）中，移植共表达 FGF21 和 GLP-1 的脂肪 MSC（MSC-FGF21+GLP-1）后：（1）血糖和体重得到显著改善；（2）胰岛素分泌功能恢复（血清胰岛素和 C 肽水平升高）；（3）肝脏结构恢复（HE 染色改善、脂滴减少）；（4）血脂谱改善（甘油三酯和总胆固醇降低）。机制研究证实，FGF21 和 GLP-1 通过调控胰岛素信号通路和 SREBP1/SREBP2 转录因子在糖脂代谢中发挥协同调控作用——双因子组合在各项指标上优于单因子，证实了“1+1>2”的协同效应。

第三章 干细胞治疗糖尿病的全球临床证据

全球临床试验全景

临床试验注册概况

截至 2026 年，在美国国立卫生研究院临床试验登记系统（ClinicalTrials.gov）上注册的干细胞治疗糖尿病相关临床试验已超过 350 项，覆盖 1 型糖尿病、2 型糖尿病及各类糖尿病并发症。从适应症分布来看，约 65% 的试验针对 2 型糖尿病，约 30% 针对 1 型糖尿病，其余涉及糖尿病足、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等并发症领域。从试验阶段分布来看，I/II 期合计占比约 70%，Phase III 期约 15%——这一比例结构提示，该领域整体仍处于临床研究早期向中期过渡的阶段，但已有一批项目推进到确证性临床阶段，预计未来 3 至 5 年内将有多项关键性 III 期数据产出。

从细胞类型分布来看，间充质干细胞（MSC）是绝对的主流方向，占全部注册试验的 55%—60%。在 MSC 内部，脐带来源（约 40%）、骨髓来源（约 25%）和脂肪来源（约 20%）三足鼎立。这一比例分布与 MSC 的来源可及性、体外扩增能力和监管接受度密切相关——脐带 MSC 因来源广泛（产后医疗废弃物）、无伦理争议、增殖能力强且在中国 MSC IND 获批中占比超过 55% 而成为最热门的选择。值得指出的是，脂肪来源 MSC（AD-MSC）虽当前占比低于脐带 MSC，但其独特的优势——微创获取、单次采集细胞量充足、较高的脂联素和 FGF21 内源性分泌水平——使其在代谢性疾病适应症中具有天然的生物学适配性，吉源生物即以 AD-MSC 作为其双因子基因修饰的细胞载体，充分发挥了 AD-MSC 在糖脂代谢调控中的固有优势。

从地域分布来看，仅针对间充质干细胞（MSC）临床试验统计，中国以约 35%—40% 的全球占比，注册临床试验约 368 项，较美国高出约 15%，处于全球第一梯队。这一优势不仅得益于中国庞大的患者数量和需求驱动，更与近年来中国 CDE 将 CGT 列为审评加速通道的战略方向密切相关。美国和欧洲分别位居第二和第三；东亚国家（韩国、日本）早年实施较为积极的再生医学监管路径，韩国 MFDS（原 KFDA）、日本 PMDA 的附条件批准机制，使其在 MSC 产品上市数量上全

球领先。

给药途径方面，静脉输注因操作简便、安全性高、细胞可广泛分布全身，是最常用的路径（约占 60%）。局部靶向注射（如经皮胰腺动脉介入输注）可将细胞直接递送至病灶局部，提高胰岛内细胞浓度，但操作复杂度和风险也随之增加（约占 25%）。其他途径包括肌肉注射、关节腔内注射（用于骨关节炎）和局部溃疡创面应用（用于糖尿病足）等，根据适应症和目标器官的不同进行选择。对于基因修饰 MSC 而言，静脉输注具有额外优势——经血流分布后，MSC 可凭借其天然的“归巢”能力（通过 CXCR4/SDF-1 轴、CD44/透明质酸轴等趋化机制）向胰岛、肝脏和脂肪组织等靶器官富集，在病灶局部微环境中原位分泌 GLP-1 和 FGF21 等治疗性蛋白，实现“定向投递+定点释放”的精准治疗目标。

研究类型与质量评估

在已完成的干细胞治疗糖尿病临床研究中，随机对照试验（RCT）约占 45%，其余为单臂开放标签研究、非随机对照研究或较小样本的病例系列报告。已发表 RCT 的样本量多集中在 40 至 100 例之间——301 医院母义明团队的 91 例研究是其中规模较大的 RCT 之一。随访时长以 6 至 12 个月为主（Phase I/II 的常规设计），少数高质量研究达到了 36 个月（301 团队后续随访）乃至 8 年的长期纵向随访（Wu 等的报告），为 MSC 治疗的长期安全性和持久疗效评估提供了宝贵的数据窗口。

从偏倚风险评估角度，该领域仍面临若干方法学挑战：部分早期研究未详细报告分配隐藏和盲法实施细节；细胞剂量（从 10^6 至 10^8 数量级）、输注次数（单次至多次）、给药间隔（1 周至 4 周不等）和细胞来源（脐带/骨髓/脂肪/胎盘）等关键参数在各研究之间高度异质化，给 Meta 分析的数据合并和异质性控制带来了挑战；部分研究以生化指标（HbA1c、空腹血糖）的组间差异值为主要终点，而非更具临床硬度的终点指标（如并发症发生率、胰岛素脱离率、长期心血管事件发生率）。随着国际细胞治疗学会（ISCT）MSC 鉴定最低标准（CD73+/CD90+/CD105+阳性率 $\geq$ 95%，CD34-/CD45-/CD14-或 CD11b-/CD79 α -或 CD19-/HLA-DR-阴性率 $\leq$ 2%）的推广、CONSORT 声明在细胞治疗研究中的延伸应用，以及国内监管对 IND 申请临床前数据完整性的高标准要求，该领域证据的整体质量正在持续提升。一个积极的趋势是：2022 年之后发表的高质量 RCT（如

301 团队研究）在随机化方法、盲法实施和终点预设方面已显著优于早期研究，反映了领域内方法学意识的历史性进步。

Meta 分析与系统评价证据

间充质干细胞治疗 2 型糖尿病有效性 Meta 分析

2025 年发表于《Diabetology & Metabolic Syndrome》的一项高质量系统评价与 Meta 分析（检索多个主要数据库，使用 Cochrane ROB2 工具评估偏倚风险，采用随机效应模型合并效应量），是当前 MSC 治疗糖尿病最全面、最严谨的有效性证据汇总。该研究共纳入 13 项随机对照试验（RCT）、507 例患者（1 型糖尿病 T1DM 199 例，2 型糖尿病 T2DM 308 例）。治疗后 12 个月的随访数据显示：

表 3-1 2025 年 Meta 分析核心疗效数据（12 个月随访）

疗效指标	与对照组比较	95%CI/统计显著性	亚组分析
HbA1c 降幅	-0.72 个百分点	显著	T1DM 亚组：-0.98 个百分点
每日胰岛素需求量	-14.50 U/天	显著	T2DM 亚组效应更强
空腹 C 肽水平	+0.24 ng/mL	显著	脐带 MSC 优于骨髓 MSC
餐后血糖（PPBG）	T2DM 亚组：-61.26 mg/dL	显著（T2DM）	—
空腹血糖（FPG）	-6.22 mg/dL（95%CI -24.23 至 11.79）	未达统计学显著性（P=0.50）	12 个月时 FBG 仅在 T2DM 亚组内表现出显著下降，总体不显著，异质性 I ² =81%
注射部位不良事件	1.2%	—	均为 1 级（轻微、无需干预）

*数据来源：2025 年系统评价与 Meta 分析，Diabetology & Metabolic Syndrome

该项研究的几个关键发现值得重点关注：

1. 在 MSC 来源亚组分析中，脐带来源 MSC 的疗效总体优于骨髓来源 MSC——脐带来源间充质干细胞（UC-MSC）更强的增殖活性和更高的旁分泌因子表达水平可能是其疗效优势的生物学基础；

2. 效应量随时间的变化趋势提示 MSC 治疗的获益并非“即时产生、迅速消退”，而是随着随访时间的延长呈现持续甚至加强的趋势（如 HbA1c 在 3 个月时仅约 -0.3 个百分点，6 个月时约 -0.55 个百分点，12 个月时达 -0.72 个百分点）——这一“累积—递增”模式与 MSC 通过旁分泌效应和内源性修复机制驱动的组织重

塑过程高度一致，迥异于传统降糖药“服药即起效、停药即消失”的即时可逆药理学模式；

3. 其中一项纳入研究（Wu 等）报告了长达 8 年的纵向随访数据，观察到联合治疗组中部分患者实现长期胰岛素独立，大血管和微血管并发症发生率显著低于对照组——这为 MSC 治疗“疗效可能具有持续性甚至长期产生并发症保护效应”的假说提供了初步的长期证据支持。研究者总结认为：“MSC 治疗在 3 至 12 个月内可有效控制 2 型糖尿病患者的血糖和外源胰岛素用量，且安全性良好。”

国际 Meta 分析汇总

2024 年发表于《Frontiers in Endocrinology》的另一项国际系统评价与 Meta 分析，汇总了多个国际数据库的 13 项 MSC 治疗研究，结论与 2025 年研究高度一致：MSC 治疗组在空腹血糖、HbA1c、空腹 C 肽和胰岛素日用量四项核心指标上全面优于安慰剂或常规治疗对照组。该研究在方法学上纳入了 2022 年发表于《Stem Cell Research & Therapy》的 301 医院 91 例 RCT 和发表于 JASN 的 16 例糖尿病肾病 MSC 研究等高质量文献。

2025 年发表于《兰州大学学报（医学版）》的国内 Meta 分析同样验证了上述结论，效应量的方向和量级与前两份国际 Meta 分析吻合。该文还提供了关键效应指标的 95% 置信区间数据——HbA1c 降低的 95%CI 约为 0.4 至 1.1 个百分点，胰岛素日用量减少的 95%CI 约为 6—22 单位，为临床决策提供了更精确的预期范围。

2026 年 2 月发表于《Systematic Reviews》的一项涵盖 20 项随机对照试验的最新系统综述与 Meta 分析进一步从宏观证据层面支持了干细胞治疗的持续获益趋势：患者的每日胰岛素需求量在治疗后 6 个月平均减少约 14 单位、12 个月减少约 18 单位、24 个月减少约 36 单位——时间越长，获益越大的“积累效应”，与 MSC 通过旁分泌、免疫调节和微环境重塑实现的长期组织修复机制高度一致，迥异于传统药物“服药期间有效、停药后消失”的即时可逆模式。

安全性数据汇总

安全性是干细胞疗法实现临床可及性和监管批准的先决条件。多项跨国 Meta 分析、系统综述和长期随访研究的数据呈现了高度一致的安全性画像：

1. 未报告治疗相关死亡或永久性致残 SAE（注：Meta 分析显示一过性输注反应仍属不良事件）：在纳入 Meta 分析的 507 例患者及后续扩展的更大样本中，未发生与 MSC 输注直接相关的死亡或永久性致残事件。

2. 常见一过性反应均为轻微且自限：输注部位不良事件（轻微红肿、疼痛）发生率约 1.2%（95%CI 0.5%—2.8%）；全身一过性反应（低热、寒战、轻度头痛）发生率约 5%—8%，均在 24 小时内自行消退，无需药物干预。一过性低血糖偶见于 MSC 输注后 24—48 小时（可能与 MSC 短暂的胰岛素分泌刺激效应及患者当餐胰岛素未及时减量有关），经临时葡萄糖补充即可纠正，无严重后果。

3. 无肿瘤形成证据：在现有的 3 至 8 年长期随访数据中，未观察到与 MSC 治疗相关的新发恶性肿瘤（实体瘤或血液系统肿瘤）。MSC 低表达端粒酶活性（低于 ESC 和 iPSC 数个数量级）、不表达致瘤基因、在体内最终被宿主免疫系统清除的特性为其长期安全性提供了生物学基础。

4. 免疫原性低、无严重免疫排斥：MSC 低表达 MHC I 类分子（低于体细胞水平）、不表达 MHC II 类分子和共刺激分子（CD80、CD86、CD40），即使使用异体来源 MSC，抗 HLA 抗体形成率和临床排斥反应发生率也极低。南京鼓楼医院孙凌云团队在系统性红斑狼疮（SLE）患者中报道了 MSC 治疗 5 年后未见与 MSC 相关的肿瘤形成或肿瘤标志物改变（AFP、CEA、CA125 等），为 MSC 长期安全性的器官特异性评估提供了重要数据点。

解放军总医院母义明团队在 91 例患者的 48 周和 36 个月随访中明确记录了“未发生严重不良事件”。VX-880 所报告的不良事件包括免疫抑制剂相关并发症及其他严重不良事件（NEJM 2025 报告全剂量组 12 例受试者中 2 例死亡，死因分别为隐球菌性脑膜炎和既存神经认知障碍进展）。须指出，VX-880 的不良事件特征与胰岛素替代疗法所需的终身免疫抑制方案密切相关，与 MSC 疗法的安全性不可直接类比——MSC 治疗因无需免疫抑制，天然规避了此类风险。整体而言，MSC 疗法的安全性画像与现有降糖药物处于可比较乃至更优的水平——尤其是与磺脲类药物的低血糖风险和 GLP-1RA 的胃肠道反应相比。

不同干细胞技术路线的临床数据对比

上述全球临床证据既涵盖了已获较为充分验证的 MSC 疗法，也包括了近年来

取得重大突破的干细胞衍生胰岛细胞疗法和正在快速推进临床的基因修饰 MSC 新方向。为系统比较不同技术路线在糖尿病领域的临床证据积累程度、适用人群和优劣势特征，本节从八个关键维度对各路线进行综合对比分析。

主要技术路线概览

当前干细胞治疗糖尿病可划分为三条核心技术路线：

路线一：天然间充质干细胞（MSC）疗法。以脐带、骨髓或脂肪来源 MSC 为主体，利用其固有的旁分泌功能（分泌 VEGF、HGF、胰岛素样生长因子-1（IGF-1）、TSG-6 等）和免疫调节能力（M1→M2 巨噬细胞极化、Treg 扩增、抑制 NF-κ B 通路），在不改变细胞基因组的条件下直接输注，实现对胰岛微环境的重塑和残存 β 细胞的保护。该路线是目前临床证据最为丰富、全球注册试验数量最多的主流方向。

路线二：多能干细胞衍生胰岛细胞替代疗法。该技术路线为纯干细胞定向分化体系，区别于传统异体供者胰岛移植，是以人胚胎干细胞（hESC）、诱导性多能干细胞（iPSC）等多能干细胞为起始原料，通过标准化体外定向分化工艺，诱导生成具备生理糖响应功能的胰岛样细胞簇（包含功能性 β、α、δ 细胞）。临床多通过肝门静脉输注植入肝脏，从根源上替代受损、缺失的内源性胰岛，重建机体自主胰岛素合成与分泌功能，实现糖尿病的根本性细胞替代治疗。该路线是目前干细胞治愈糖尿病领域的前沿核心方向，核心代表产品包括 Vertex VX-880（hESC 来源胰岛细胞制剂）、E-islet 01（内胚层干细胞分化胰岛产品）、化学重编程 CiPSC 衍生胰岛细胞制剂。Lantidra 为已故供者原代胰岛分离纯化产品，属于异体器官组织移植范畴，无干细胞分化制备过程，不属于干细胞技术路线，不纳入本赛道分类。

路线三：基因修饰间充质干细胞疗法。以 MSC 为载体，通过基因工程手段使其获得超越天然 MSC 的治疗功能——通常是将一种或多种代谢调控因子的编码基因稳定整合至 MSC 基因组，使其在体内持续分泌治疗性蛋白，叠加 MSC 本身的旁分泌和免疫调节功能，实现“1+1>2”的协同效应。代表产品为吉源生物的 JYSW001（GLP-1+FGF21 双因子高表达脂肪干细胞），其核心策略是将 MSC 从“被动修复者”升级为“主动调控者”。

八维临床证据对比

表 3-2 不同干细胞技术路线治疗糖尿病的临床证据多维度对比

对比维度	MSC（脐带/骨髓/脂肪）	ESC/iPSC 衍生胰岛	基因修饰 MSC
技术原理	MSC 旁分泌+免疫调节+微环境重塑，保护残存β 细胞	功能性胰岛细胞物理替代，重建胰岛素分泌	MSC 旁分泌+转基因蛋白持续表达，多靶点代谢调控
临床证据成熟度	最高：350+项注册试验；多中心RCT已完成；2025 年 Meta 分析覆盖 13 项 RCT/507 例	早期至中期：VX-880 I/II 期（12 例全剂量）；E-islet I 期首例报道；CiPSC 首例报道；Lantidra 获 FDA 批准	早期：吉源 JYSW001 为首个进入药物临床试验质量管理规范（GCP）I 期临床的基因修饰 MSC 药物（CTR20252355）；动物实验数据于 2021 年发表
关键有效性数据	HbA1c 降 0.72pp（Meta）；301 RCT 20% 达主要终点；部分长期随访报告胰岛素独立	VX-880 全剂量组 10/12（83%）脱离胰岛素≥1 年；E-islet 首例停药≥3 年	临床数据待产出；动物数据：血糖-32%、胰岛素+2.8 倍、血脂全面改善（2021 年 Stem Cell Res Ther）
安全性特征	未报告治疗相关死亡或永久性致残 SAE；一过性反应 1.2%—8%且自限；无致癌证据（最长 8 年随访）；无需免疫抑制	肝门静脉输注的手术风险（出血、血栓、门静脉高压）；必须终身免疫抑制（肾毒性、感染风险、恶性肿瘤风险↑）	自体细胞——无免疫排斥/无需免疫抑制；慢病毒基因组整合需长期致突变性监测；动物实验 6 个月致癌性阴性
适用人群	最广泛：T1DM、T2DM、糖尿病并发症（足/肾/视网膜病变）	几乎限定于 T1DM（自体胰岛已被破坏；T2DM 仍保有β 细胞，移植适应症逻辑主要限于 T1DM，但少数β 细胞功能严重衰竭的晚期 T2DM 已有个案尝试）；部分需合并严重低血糖+低血糖感知受损	以 T2DM 为主（需残存β 细胞≥空腹 C 肽 0.3 nmol/L）；排除胰腺自身抗体阳性（非成人隐匿性自身免疫性糖尿病（LADA）型）；可合并代谢相关脂肪性肝病/血脂异常（FGF21 获益）
作用持续时间	3-12 个月（Meta 分析充分验证）；部分报告数年（Wu 等 8 年随访）；需重复治疗维持	≥1 年（VX-880 随访中）；随时间可能递减（Lantidra 5 年胰岛素独立率仅约 33%（10/30，FDA 数据））	预测数月至数年（动物实验外推：蛋白表达持续≥12 周）；是否需重复治疗待临床验证
规模化与可及性	最高：MSC 体外扩增成熟；异体“现货型”可行；脐带来源充裕、成本可控	低至中：分化效率约 30%—50%；每批 QC 极其复杂且成本高；供体或细胞库来源限制；需个体化人类白细胞抗原（HLA）配型或终身免疫抑制	中：个体化制备（自体细胞采集→基因修饰→扩增→质检→冻存）；单次吸脂可提供多个治疗剂量；生产成本高于普通 MSC 但低于胰岛细胞产品
监管成熟度	最高：中国首款 MSC 药物已上市（艾米迈托赛）；6+款在 III 期；22+ 条在 II 期管线	中：VX-880 获 FDA 快速通道+孤儿药认定；E-islet 01 获中美双 IND；Lantidra 已获 FDA 批准	中：JYSW001 为中国首个基因修饰 MSC IND；尚无全球任一基因修饰 MSC 药物获批上市；监管路径可参照已成熟的 CAR-T 产品审评框架

*数据来源：多项 Meta 分析、注册临床试验数据和公开的企业管线信息汇总，截至 2026 年

技术路线的互补与竞争格局

三路线的竞争不应被理解为“你死我活”的零和博弈，而应视为针对不同患者亚群的差异化解决方案。MSC 路线凭借最广泛的适用性和最充分的安全性数据，适合作为糖尿病治疗的“基础性细胞干预手段”——尤其是对于早期 T2DM 和各类并发症患者。ESC/iPSC 衍生胰岛细胞路线则在 T1DM 这一 MSC 相对疗效有限的亚群中具有不可替代的定位——当内源性 β 细胞已被完全破坏（C 肽接近零、自身抗体持续阳性），“修复残存功能”的策略已无生物学基础，“重建胰岛素分泌”是唯一有效的治本之道。基因修饰 MSC 路线处于两者的“中间地带”——保留了 MSC 的广泛适用性和优良安全性，通过基因工程增强其治疗效力，使其在 T2DM 领域的疗效有望超越天然 MSC，同时避免了胰岛替代疗法的免疫抑制需求。

从发展节奏来看，MSC 有望最先实现广泛临床应用（第一款药物已上市）；基因修饰 MSC 可能在 3—5 年内追赶上天然 MSC 的监管进度（得益于成熟的慢病毒载体监管路径参照嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）产业经验）；ESC/iPSC 胰岛替代疗法的规模化应用需解决生产成本、供体来源和通用型细胞制备（如低免疫原性通用 iPSC）等系统性工程挑战，预计时间线更长（5—10 年）。三条路线的并行推进，共同构成了干细胞治疗糖尿病从“今日可及”到“明日突破”的完整梯度布局。

关键临床研究深度解读

解放军总医院（301）母义明团队 II 期临床

研究注册：NCT02302599

发表信息：Zang L, Li Y, Hao H, et al. Efficacy and Safety of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in Chinese Adults with Type 2 Diabetes: A Single-Center, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Trial. Stem Cell Research & Therapy, 2022, 13(1): 180.

设计：这项前瞻性、单中心、随机、双盲、安慰剂对照的 II 期试验纳入 91 例 2 型糖尿病患者（治疗组 45 例，安慰剂组 46 例）。受试者平均年龄约 54 岁，平均病程约 11 年，基线 HbA1c 约 9.0%，入组前已接受稳定剂量的口服降糖药或胰岛素治疗。治疗组接受异体脐带来源 MSC（UC-MSC）静脉输注，剂量为 1×10^6

cells/kg 体重，每 4 周一次共 3 次，总随访 48 周。主要复合终点为：48 周时 HbA1c<7.0%且每日胰岛素用量较基线减少≥50%。

核心疗效数据（48 周）：

表 3-3 301 医院 II 期临床试验详细疗效数据

疗效指标	治疗组（n=45）	对照组（n=46）	P 值
主要复合终点达标率	20.0%（9 例）	4.55%（2 例）	<0.05
胰岛素用量减幅	27.78%（中位）	15.62%（中位）	<0.05
HbA1c 变化	9.02→7.52%（-1.31 pp）	8.89→8.19%（-0.63 pp）	0.0081
胰岛素用量减少≥50%	23.1%	约 7.8%	<0.05
完全停用胰岛素	5 例（11.1%）	0 例	—
GIR 变化（高胰岛素正糖钳夹）	3.12→4.76 mg/min/kg（+52.6%）	3.26→3.60（不显著）	显著

*数据来源：Zang L, et al. Stem Cell Res Ther. 2022

亚组与长期随访数据：在 T2DM 合并代谢相关脂肪性肝病（MASLD，曾称非酒精性脂肪性肝病 NAFLD）的共病亚组中，HbA1c 达标率（<7.0%）在第 9 周、20 周和 48 周分别为 60.60%、51.50%和 48.50%（vs 对照组 28.10%、25.00%、12.50%），提示合并肝脏脂质沉积的 T2DM 患者可能是 MSC 治疗的潜在优势人群。这一发现对于吉源生物双因子 MSC 的适应症策略具有直接的参考意义——FGF21 的肝脏保护作用有望在该共病亚组中产生更显著的叠加获益。Zang 等（2022 年）该研究随访终点为 48 周，研究观察到葡萄糖输注率（GIR）优于基线水平，提示外周胰岛素敏感性可获得一定改善。须注意，该原始论文中明确报告两组均未见胰岛 β 细胞功能指标的显著改善，GIR 升高反映的是外周组织胰岛素敏感性的增强，而非 β 细胞分泌功能的恢复。

临床解读：该项研究是迄今为止 T2DM 领域设计最严格、随访最长的 MSC RCT 之一。20%的患者在 48 周内达到复合主要终点——这一数字不应被过度解读为“20%治愈率”（参考 ADA 缓解定义），但确实提供了循证医学层面上的“MSC 治疗可显著减少胰岛素依赖”的证据。治疗组与对照组在主要终点上的约 4.4 倍差距（20% vs 4.55%），提示 MSC 的效应不是单纯的安慰剂反应或偶然差异。

Vertex VX-880：干细胞衍生胰岛细胞疗法

VX-880（zimislecel）由 Vertex Pharmaceuticals 研发，是迄今进展最快的 hESC 来源的胰岛细胞替代疗法。其技术路线为：从符合药品生产质量管理规

范（GMP）标准的 hESC 细胞库定向分化为功能性胰岛样细胞簇（包括 β 细胞、 α 细胞和 δ 细胞），经肝门静脉导管输送至肝脏（肝脏门静脉系统的高血流量和双血供为植入的胰岛提供充足的营养和氧气），替代患者丧失的内源性胰岛功能。适应症为 1 型糖尿病合并严重低血糖事件且低血糖感知受损（IAH）的患者。

在 1/2 期临床试验中，12 名接受全剂量治疗（ 0.8×10^9 个细胞）的患者中，**10 人在治疗一年后完全脱离外源性胰岛素的依赖，且未再发生严重低血糖事件。**这一结果发表于 NEJM 2025，引发了全球糖尿病和再生医学领域的震动。VX-880 通过 hESC→定向分化→纯化→输注→肝内植入的技术路径，从机制上模拟了正常的胰岛内分泌功能——检测数据显示，植入胰岛的葡萄糖感应和胰岛素分泌呈葡萄糖浓度依赖性，C 肽曲线与正常胰腺胰岛素分泌高度相似，糖化血红蛋白降至或接近正常水平。

VX-880 的突破性意义在于：它首次在一个较多样本的前瞻性研究中证明了“干细胞来源的胰岛可以替代丧失的内源性 β 细胞功能”。然而，其局限性同样鲜明：（1）需要终身使用免疫抑制药物（他克莫司+吗替麦考酚酯）以预防异体细胞被宿主免疫系统排斥，免疫抑制剂的肾毒性、感染风险增加和恶性肿瘤风险上升不容忽视；（2）适应症仅限 1 型糖尿病（T2DM 患者仍保有自身免疫完整的 β 细胞，异体胰岛移植并不适用）；（3）单次制备的细胞数量有限，规模化供应能力受限。Vertex 曾尝试通过物理封装技术（VX-264/Encaptra 装置，利用半透膜隔绝免疫细胞但允许营养和氧气通过）实现“无免疫抑制的通用细胞疗法”，但该技术路线因封装装置内胰岛长期存活和功能维持效果未达预期而于近期终止。

其他重要临床研究

E-islet 01：内胚层干细胞体外再造胰岛。中国科学院分子细胞科学卓越创新中心程新团队与海军军医大学上海长征医院殷浩团队合作开发了独特的“内胚层干细胞（EnSC）→胰岛定向分化”技术路线。将患者自体细胞重编程为内胚层干细胞后，在体外经多步诱导分化再造胰岛组织（E-islet），再经皮经肝门静脉输注回患者肝脏。一位有 25 年病史、已接受过肾移植（提示已达终末期并发症）的 2 型糖尿病患者于 2021 年 7 月接受了世界首例 E-islet 自体移植。术后第 2 周胰岛素剂量开始递减，第 11 周胰岛素完全停用，随访期间维持停药状态

且血糖控制良好。该成果于 2024 年发表于《Cell Discovery》。E-islet 01 是全球首个同时获得中国 CDE 和美国 FDA IND 批件的再生胰岛产品，目前其 I 期临床试验正在长征医院推进。

CiPSC 衍生胰岛：化学重编程路线的突破。天津市第一中心医院王树森团队与北京大学干细胞研究中心邓宏魁团队合作，开发了以化学小分子（非病毒载体、非转录因子）重编程体细胞获得多能干细胞的“化学重编程”（CiPSC）技术路线。2024 年发表于《Cell》的研究报道了世界首例 CiPSC 来源的自体胰岛移植——一位 1 型糖尿病患者在接受移植后实现了完全的胰岛素脱离，因使用自体来源细胞实现了“自给自足”，理论上避免了免疫排斥和免疫抑制剂需求。这一研究的独特价值在于：CiPSC 技术以化学小分子完全替代了病毒载体和转录因子，从根源上规避了基因组整合和残余重编程因子的安全性隐患，并将 iPSC 制备的工艺标准化门槛大幅降低。

Lantidra (donislecel)：首个获 FDA 审批的同种异体胰岛细胞疗法。2023 年 6 月，美国 FDA 批准了 donislecel（商品名 Lantidra），这是全球首个获批的同种异体胰岛细胞疗法，用于反复发生严重低血糖且已对其他治疗无应答的 1 型糖尿病成人患者。该产品基于已故供者胰腺分离纯化的胰岛细胞经肝门静脉输注，关键临床试验显示约 70% 患者实现至少 1 年的胰岛素独立。但其使用受限于终身免疫抑制、供体来源极度匮乏（每个受者常需 2—3 个供体胰腺）和治疗后随时间推移的移植物功能逐渐减退（5 年后仅有约 33%（10/30）患者维持胰岛素独立（FDA 审评文件数据））。

干细胞治疗糖尿病的未满足临床需求与证据缺口

上述全球临床证据系统地展示了干细胞治疗糖尿病的巨大潜力，但客观而言，该领域仍处于从“概念验证”向“标准治疗”过渡的关键阶段，尚存在若干亟须回应和解决的未满足临床需求和证据缺口。

现有临床证据的质量局限

尽管 MSC 治疗糖尿病的 Meta 分析在方法学上已趋于成熟，但入口研究的原始质量仍是制约证据等级和信度提升的瓶颈性因素：

1. **样本量不足：**已发表 RCT 的中位样本量约为 60—80 例，最大的单中心 RCT

（301 医院）仅 91 例。按常规降糖药物的确证性 III 期试验标准（通常需 1,000—5,000 例），现有证据的规模远不足以支撑注册审批级别的疗效-安全性评价，也无力探测发生率较低的罕见不良反应（如发生率 0.1% 以下的迟发性不良事件）；

2. 随访时长不足：绝大多数已完成 RCT 仅随访 6—12 个月，而糖尿病的本质是终身慢性疾病，6 个月的血糖改善能否转化为 5 年乃至 10 年的并发症风险降低，目前仍缺乏确证性证据；

3. 异质性控制不充分：各研究在细胞来源、剂量、输注次数、间隔和受试者纳入标准上的巨大差异，使数据合并面临不可忽视的异质性风险（ I^2 值在部分效应指标上可超过 50%），限制了 Meta 分析综合效应估计的精确度和临床外推性。

关键临床终点的证据空白

在“硬终点”（hard endpoints）层面，当前干细胞治疗糖尿病领域的证据几乎处于空白状态。糖尿病的临床管理中，血糖控制只是中间替代终点（surrogate endpoint）——真正影响患者预后的硬终点包括：心血管死亡率与非致死性事件（心肌梗死、脑卒中）、终末期肾病、失明、下肢截肢以及总体死亡率。目前全球尚无任何一项干细胞治疗糖尿病的研究以这些硬终点为主要研究终点进行设计和检验，这意味着当前所有“疗效”证据回答的都是“血糖降了吗”的问题，而非“患者活得更久、更好吗”的终极问题。在传统降糖药物领域，EMPA-REG OUTCOME、LEADER、DECLARE 等确证性试验以心肾硬终点为设计的时代已全面到来——干细胞领域如不能向这一标准靠拢，将长期停留在“疗效证据替代性”阶段，无法获得指南制定者和医保支付方的充分接纳。

标准化治疗方案的缺失

另一个深层的证据缺口是：干细胞治疗糖尿病的“最优方案”远未确定。

1. 最佳细胞来源未定：脐带、骨髓和脂肪来源 MSC 在临床疗效上的优劣尚无头对头比较证据，Meta 分析的亚组分析仅提供间接提示，而不同厂家的制备工艺更增加了比较的复杂性；

2. 最佳剂量-频次-间隔组合未定：当前各研究使用的 MSC 剂量跨度为 10 倍（ $10^7 \rightarrow 10^8$ 量级），输注次数从 1 次到 6 次不等，间隔从 1 周到 4 周各异，无任何研究专门以方案的比较优化为设计目标；

3. 最佳患者选择标准未定：哪些生物标志物（基线 C 肽水平、HOMA-IR、炎症因子谱、肠道菌群特征等）可预测 MSC 治疗的最佳反应者？这不仅是提高临床试验效率的统计学需求，更是实现细胞治疗精准化和个体化的生物学前提。吉源生物在 I 期临床试验中纳入了多层次的生物标志物探索性分析（GLP-1 和 FGF21 循环水平、C 肽分泌动力学、HOMA- β /HOMA-IR、脂联素和肝脏纤维化标志物等），为未来精准化患者分层策略提供了前瞻性预设。

基因修饰 MSC 的独特证据需求

基因修饰 MSC 作为一项“技术叠加”的创新方向，除了需要回应上述所有天然 MSC 的共性证据缺口外，还需满足额外的安全性证据要求：

1. 基因组整合的长期安全性：慢病毒载体（即使为第三代复制缺陷型）的半随机整合模式存在理论上的插入突变风险（如激活原癌基因或破坏抑癌基因）。虽然目前国内外逾 3 万例基于慢病毒的 CAR-T 治疗患者中未观察到明确的插入突变致癌事件，但 MSC 在体内停留时间远长于 CAR-T（数周至数月 vs 数天至数周），慢病毒整合的安全性窗口需要更长时间维度的监测和验证；

2. 外源基因表达的持久性与可控性：理论上，慢病毒介导的整合表达可实现长达数年的持续性蛋白分泌，但体内实际表达的衰减动力学、剂量-效应关系和是否存在“免疫逃逸或启动子沉默”等衰减机制，目前仅在动物实验中得到一定程度的表征，人体数据尚为空白。吉源的 I 期临床试验将 GLP-1 和 FGF21 循环蛋白水平的时序变化纳入药代动力学次要终点，正是为了填补这一关键证据空白。

从证据缺口到研究策略

上述证据缺口并非对干细胞治疗糖尿病方向的否定——恰恰相反，这是任何一项颠覆性技术从“0 到 1”的必然过程。新药研发史反复证明：先有概念验证（Proof-of-Concept），再有剂量探索（Dose-Finding），继之以确证检验（Confirmatory Testing），最后实现临床应用——干细胞治疗糖尿病目前大致处于从概念验证向剂量探索过渡的阶段，而非停滞。

为加速证据缺口的填补，可预见的优先研究策略包括：

1. 开展多中心、大样本的 III 期确证性 RCT（ ≥ 500 —1,000 例），以心肾硬终点或复合终点为主要终点设计；

2. 建立统一的 MSC 鉴定、放行和临床标准化操作共识，降低研究间异质性，提高数据可合并性；

3. 利用真实世界证据（RWE）如乐城先行先试区的患者登记和随访数据，作为 RCT 证据体系的补充，填补亚组患者（如 T2DM+MASLD、T2DM+糖尿病肾病等共病亚群）的疗效-安全性数据；

4. 开发并验证疗效预测标志物，实现从“所有患者都试试”到“只给最可能受益的患者”的精准化转变。

糖尿病并发症治疗的临床证据

糖尿病足、糖尿病肾病等 MSC 治疗研究

MSC 在糖尿病并发症治疗领域同样积累了可观的临床研究数据，其多效性（抗炎+促血管新生+促修复）在并发症治疗中具有独特的综合性优势。

1. 糖尿病足溃疡：多项小样本前瞻性研究显示，MSC 局部注射或支架负载的 MSC 移植可显著促进慢性难愈性糖尿病足溃疡的愈合。MSC 通过以下机制发挥复合作用：分泌 VEGF 和 bFGF 促进局部血管新生（改善溃疡床缺血）；分泌抗菌肽和免疫调节因子抑制局部感染；分泌 TGF- β 和胶原促进肉芽组织形成和再上皮化。在常规治疗（清创+抗感染+减压+血运重建）失效的 Wagner 2-3 级溃疡中，MSC 治疗的 12 周完全愈合率可达 60%—80%，显著优于常规治疗（约 30%—40%）。

2. 糖尿病肾病：Packham 等人 2016 年于《EBioMedicine》发表一项澳大利亚多中心、随机双盲剂量递增 II 期临床研究，探究异体骨髓来源间充质前体细胞（rexlemestroc-el-L, MPC）对 T2DM 合并糖尿病肾脏病患者的治疗效果，该研究纳入 30 例 eGFR 为 20—50 mL/min/1.73 m² 的患者，设置 150×10^6 、 300×10^6 两个剂量梯度，对受试者行单次静脉 MPC 输注，Perico 等人 2023 年发表于《JASN》的 NEPHSTROM 研究则纳入 16 例 eGFR 年下降速率 >5 mL/min/1.73 m² 的进展期糖尿病肾脏病患者，予以单次静脉输注 8×10^7 个 CD362 筛选的异体骨髓来源间充质干细胞（ORBCEL-M）并开展长期随访 18 个月；临床随访结果显示，NEPHSTROM 研究组患者经 MSC 干预后，eGFR 年下降速率从基线约 4.6 mL/min/1.73 m² 改善至约 2.1 mL/min/1.73 m²，肾功能衰退速率降幅超过 50%，短期随访结果也表明，患者接受 MPC 治疗 12 周后，放射性核素实测的肾小球滤过率（mGFR）呈现稳定

改善趋势，同时肾脏纤维化标志物 TGF- β 、IV 型胶原表达水平显著下调。综合该研究数据可知，上述细胞疗法可通过抑制肾脏纤维化和促肾脏微血管修复机制，有效延缓进展期糖尿病肾脏病的病情进展，但目前相关临床证据仅局限于 II 期探索性性质，样本量有限，仍需开展大样本、多中心的 III 期随机对照试验进一步验证其临床疗效与应用安全性。

3. 糖尿病视网膜病变：MSC 的玻璃体腔或静脉输注在动物模型（STZ 诱导大鼠和犬模型）中展示了对视网膜微血管的保护效应——减少毛细血管无灌注区面积、降低血管渗漏、保护视网膜神经节细胞。早期临床病例也在观察中，但当前仍缺乏高质量 RCT 证据来确立临床获益。

第四章 中国干细胞医疗政策环境与产业发展

国家政策体系持续完善

政策演进历程

中国干细胞医疗的政策监管体系经历了从“探索期”到“法治化推进期”的四个阶段的历史性跨越，其演进轨迹不仅是产业逻辑的反映，更是国家战略意志的直接投射。

第一阶段：探索期（2015 年前）。此阶段缺乏统一的干细胞研究管理规范，各地方、各机构标准不一，行业处于“监管灰色地带”——既有学术机构的严肃研究，也存在以“干细胞保健”为名商业牟利的市场乱象。这种“冰火两重天”的格局严重损害了行业的公众信任和长期发展。

第二阶段：制度建设期（2015—2020 年）。2015 年，原国家卫生计生委与原国家食品药品监管总局联合发布《干细胞临床研究管理办法（试行）》，确立了“机构备案+项目备案”的双备案制度（原国家卫生和计划生育委员会与原国家食品药品监督管理总局联合发布）。这是中国首个针对干细胞临床研究的系统性管理文件，其核心设计理念——以备案制为主的监管框架、以事后监督替代事前限制——对此后十年的行业发展产生了深远影响。文件明确规定：从事干细胞临床研究的医疗机构须经审核备案，研究项目须经机构学术委员会和伦理委员会双重审查，研究不得以营利为目的。这一管理框架在“管住底线”与“释放活力”之间找到了初期的平衡点，为合规企业提供了清晰的监管路径。

第三阶段：加速开放期（2020—2024 年）。自 2021 年起，CDE 系统性出台细胞治疗产品系列技术指导原则：先后发布《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》，2024 年 1 月正式发布《间充质干细胞防治移植物抗宿主病临床试验技术指导原则》，以及《细胞治疗产品生产质量管理指南（2024 年）》等重要文件，逐步搭建起覆盖临床前研究、CMC、临床试验、生产质控及上市后监管的全链条技术标准体系。

突破性治疗药物程序自 2020 年制度落地之初即适用于符合条件的细胞与干细胞类创新药；2025 年国内首个间充质干细胞产品获得突破性治疗药物认定，

干细胞药物加速审评路径得到实践落地。从行业观测数据看，干细胞相关产品临床试验申请审评周期呈现明显缩短趋势，有行业统计显示审评时长由 2020 年约 120 天下降至 2026 年约 70 天，降幅超 40%；该口径为行业机构统计，尚未见于 CDE 官方公开汇总数据。

第四阶段：法治化推进期（2025 年至今）。2025 年是中国干细胞产业法治建设的里程碑之年。密集的政策事件构成了产业质变的制度驱动力：

2025 年 1 月 2 日，我国首款干细胞药品艾米迈托赛注射液（商品名：睿铂生）经国家药品监督管理局（NMPA）通过优先审评审批程序附条件批准上市（国药准字 S20250001），适应症为用于治疗 14 岁以上消化道受累为主的激素治疗失败的急性移植物抗宿主病（aGVHD）。本品为人脐带间充质干细胞注射剂，该产品的获批上市，标志着国内干细胞治疗正式从科研探索阶段迈入规范化药品化应用的新阶段。

2025 年 1 月 13 日：国家药监局核查中心发布《细胞治疗产品生产检查指南》，系统性地对细胞治疗产品从供者管理、物料控制到生产过程、质量检验的全链条设立了 GMP 检查标准。

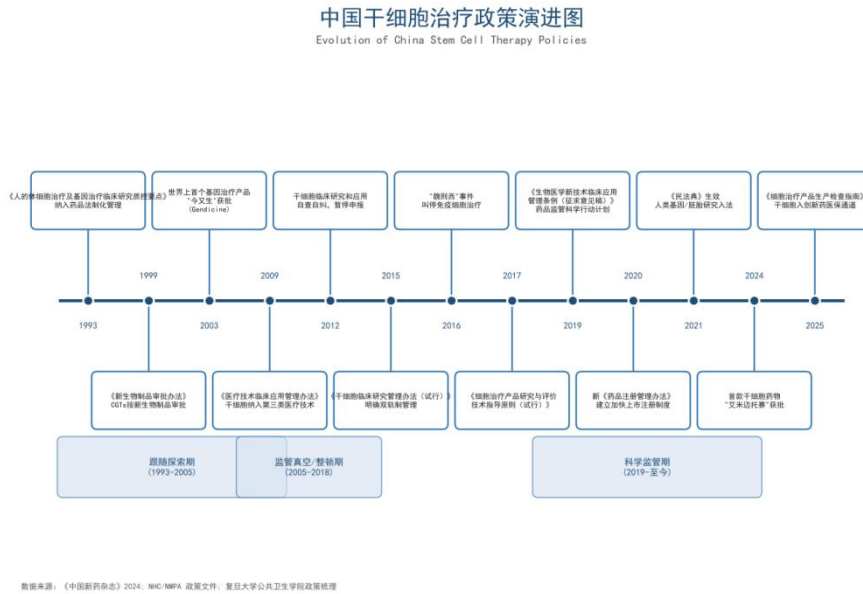
2025 年 9 月 28 日：国务院正式公布《生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例》（国令第 818 号），共 7 章 58 条，自 2026 年 5 月 1 日起施行。这是中国首部专门针对生物医学新技术（以干细胞和基因治疗为核心）的行政法规。

2025 年 12 月 15 日：国家发展改革委、商务部发布《鼓励外商投资产业目录（2025 年版）》，将“干细胞与基因治疗技术开发和应用”的外资准入开放从北京、上海、广东、海南自贸区“四地试点”正式升级为“全国普及”，自 2026 年 2 月 1 日起施行。

2026 年 1 月 16 日：修订后的《中华人民共和国药品管理法实施条例》（国令第 828 号）公布，自 2026 年 5 月 15 日起施行，进一步为 CGT 创新药研发上市提供了行政法规层面的加速制度保障。

2026 年 2 月：全国药品注册管理和上市后监管工作会议明确提出，细胞与基因治疗被列为“十五五”期间前沿技术发展的战略重点，突破性治疗认定、附条件批准、优先审评、特别审批四大加速通道将全面覆盖细胞治疗产品。

图 4-1 中国干细胞治疗的主要政策演进



818 号令与 828 号令核心要点解读

818 号令是中国干细胞产业发展史上具有分水岭意义的法规文件，其制度设计体现了“鼓励创新”与“守住底线”的双重治理智慧。

1. 分类管理体系的建立。818 号令确立了基于安全风险的分分类分级管理制度：对高风险生物医学新技术（涉及基因编辑且预期改变人类种系、异种移植、具有复制能力的病毒载体等）实行临床研究备案制与临床转化应用审批制的双重管理；对低风险新技术实行临床研究备案制的单一管理。这一分类管理框架既避免了“一刀切”地对所有新技术设置过高准入门槛，又确保了高风险技术不被轻率应用。

2. 伦理审查的刚性前置。818 号令要求伦理审查必须先于临床研究的启动，且贯穿研究全过程——从方案设计、受试者知情同意、实施过程到数据报告。对伦理委员会的独立性（须独立于研究机构和申办方）、组成（须含法律、伦理等非医学背景委员）和审查标准（须审查风险/获益比的合理性、受试者权益保障措施充分性）作出了详细规定。

3. 国务院令第 818 号《生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例》设置产业监管“高压线”。条例作出明确禁止性规定：一是不得利用生物医学新技术临床研究变相开展商业推广；二是不得对处于临床研究阶段的生物医学新技

术进行广告宣传；三是不得以营利为目的组织受试者招募。

针对上述违规行为，依据条例第四十七条，监管部门可责令停止生物学新技术临床研究，处以 10 万元以上 50 万元以下罚款，对责任人员予以处分、在一定期限内禁止从事相关研究，对涉事医务人员可暂停乃至吊销执业证书；条例第五十四条进一步明确，违法行为造成人身、财产损害的，依法承担民事责任，构成犯罪的依法追究刑事责任。该组条款直指干细胞领域长期存在的“以研代商”灰色市场乱象，释放明确监管导向：合规研发受到保护，各类变相商业化违规行为将受到严厉惩处。

4. 数据透明与去选择性报告。818 号令要求所有临床研究数据必须可溯源至原始记录文本，研究结果须在指定的国家级备案信息平台完整公开发布，禁止仅选择性报告阳性结果而隐匿阴性/中性结果。这一条款在设计上直接对抗学术出版中长期存在的“发表偏倚”——监管部门以法规手段强推数据透明，对提升细胞治疗领域的整体证据质量具有深远意义。

5. 828 号令的加速通道制度。828 号令的核心制度贡献在于：将“突破性治疗药物程序”“附条件批准程序”“优先审评审批程序”和“特别审批程序”四大加速通道的制度安排通过行政法规层面的立法予以正式法定化。此前，这些加速通道主要依赖部门规章或规范性文件设立，而 828 号令的施行将其提升至国务院法规层级，为 CGT 创新药的加速审评提供了更坚实、更稳定的法律依据，也增强了投资者的制度确定性预期。

两项法规（818 号令和 828 号令）在 2026 年 5 月仅相隔半个月时间相继施行，产生的叠加效应远大于单一法规。一方面，818 号令从“入口”（临床研究备案/审批）切断灰色地带的渗透路径；另一方面，828 号令从“出口”（加速审评/附条件上市）为合规创新产品铺设上市快车道。这种前所未有的“一堵一疏”制度组合，正在为中国干细胞产业塑造全新的竞争格局——短期淘汰不合规的“灰色”参与者，中长期则显著强化合规企业的“护城河”优势。

政策组合拳对产业生态的深层影响分析

818 号令和 828 号令的双法施行，以及此前一系列技术指导原则和审批加速措施的累积效应，正在从多个维度深刻地重塑中国干细胞产业的竞争格局、资本流向和企业行为模式。

1. 产业集中度加速提升

合规门槛系统性抬升：建设符合细胞治疗 GMP 要求的 B+A 级洁净生产车间，根据行业产业调研估算单套投资约 2000 万—5000 万元（无官方公开统计数据）；产品申报与临床阶段需要完成中检院全套质量检验，行业调研单批次检验费用区间约 50 万—100 万元（非官方定价）；同时 IND 申报需编制数千页全套 CMC 与非临床、临床数据包，一般需要专业技术团队耗时 12—18 个月完成。多重刚性成本门槛，正在持续筛选、挤出一批资本储备不足、合规体系缺失的中小机构。据 21 世纪经济报道产业访谈，业内投资机构预判，818 号令正式施行后的 3 年内，国内干细胞市场约 60%—70% 的灰色、半灰色业务机构或将关停或被迫转型，留存的 30%—40% 合规企业有望获得显著市场份额提升。

吉源生物相关管线已取得 NMPA 的 IND 默示许可、启动 GCP 规范下临床试验，同时拥有博鳌乐城、北戴河生命健康创新示范区两处先行先试项目资质，在本轮产业集中度提升过程中具备合规基础优势。

2. 资本市场对 CGT 的制度确定性溢价正在形成

818 号令落地之前，投资机构对国内干细胞企业的核心顾虑并非技术可行性，而是监管路径模糊、产品上市前景不明朗带来的制度不确定性。818 号令与 828 号令以国务院行政法规层级确立双轨监管框架：标准化、可规模化的干细胞产品，明确走完“临床研究→IND 申报→临床试验→附条件批准→上市后研究→完全批准”完整药品注册商业化路径；个性化医疗技术则走医疗技术转化应用通道，将过去模糊的行业预期转化为清晰可执行的法律制度框架。

据动脉网、医药魔方等产业数据库不完全统计，2024 年国内 CGT 领域融资 53 起，总规模超 35 亿元，2025 年一级市场投融资保持活跃，正是制度确定性带来的资本市场反馈。多家头部细胞治疗企业已经启动科创板、港股 IPO 前期筹备；吉源生物也披露计划未来三年择机登陆境内或香港资本市场，这类资本规划，在新规出台前的制度环境下几乎难以实现。

3. 外资准入全国普及的政策弹性效应

2025 年底《鼓励外商投资产业目录》将 CGT 外资准入从“四地试点”升级为“全国普及”的政策转变，具有多重战略意涵：其一，显示了中央层面对 CGT 产业开放的态度从“审慎试水”向“积极拥抱”的转变——这是对 818 号令和

828 号令所建立的监管体系信心的体现；其二，外资准入的全面开放将加速国际资本、技术和人才向中国 CGT 产业的流入，特别是在非临床前 CMC 开发、国际多中心临床试验设计和 FDA/EMA 双报策略等中国本土企业普遍薄弱的环节；其三，对外资的开放也将倒逼国内企业加速技术迭代和合规升级，形成“开放倒逼改革”的良性竞争格局。需要指出的是，外资全面准入并不意味着准入门槛的降低——818 号令和 828 号令所设定的法规标准对外资和内资企业统一适用，“合规即受保护、违规即受打击”的信号对内外资一视同仁。

4. 审评效率提升的转化加速效应

CDE 审评时限从 120 天缩短至 70 天（降幅超 40%）和 CGT IND 累计受理 892 项（获批约 75%）的数据表明，中国 CGT 监管体系已完成从“卡脖子”到“推加速”的功能转变。以吉源 JYSW001 为例，其 IND 申报从受理到默示许可的周期远低于过去的平均水平——这种审评效率的提升正在将中国 CGT 产品从“先发劣势”（早年因监管口径不明导致 IND 申报延误）逆转为“先发优势”（当前全球基因修饰 MSC 领域中国的 IND 数目和临床进度均处于领先地位）。

CGT 领域国际认可

2025 年 7 月 31 日，国家药监局药品审评中心（CDE）联合清华大学医学院临床试验中心科研团队，在国际权威期刊《Nature Reviews Drug Discovery》（2025 年影响因子约 120）发表 Trends in the development of cellular and gene therapy in China 一文（BioBusiness Briefs 栏目）。该文基于公开审评数据，系统梳理了我国 CGT 领域 IND 受理情况、审评审批制度改革、技术指导原则体系建设以及代表性产品临床研发进展。文章经过同行评议，面向全球医药行业展示中国细胞与基因治疗监管与产业现状，具备较高的国际传播与行业公信力。

如前所述，截至 2026 年 Q2，CGT IND 整体审批体量位居全球前列。中国在 MSC 领域注册临床试验位居全球第一。中国学术界和监管机构以同行评审综述形式向国际社会系统呈现这些数据，标志着中国在干细胞监管科学领域正在从“国际标准的接收者”和“规则的被动适配者”向“规则的主动贡献者”和“全球证据池的重要供给者”转变。

干细胞药物研发管线与产业现状

中国干细胞药物研发全景

中国干细胞药物的研发管线在深度（从 IND 到III期的梯度分布）、广度（60 余种适应症覆盖）和增速（年受理和获批数量的爆发式增长）三个维度上均达到了历史新高。

表 4-1 中国干细胞药物研发管线分层分布（截至 2026 年 Q2）

研发阶段	数量	代表性适应症及产品	进入该阶段的基本条件
已获批上市	1 款	aGVHD（艾米迈托赛注射液 / 睿铂生，2025 年 1 月附条件批准）	确证性临床证据+风险获益评估通过（附条件批准基于替代终点，上市后须完成确证性试验）
NDA 审评中	1 款	弥漫性系统性硬化症（RY_SW01，2026 年 5 月提交）	完成III期确证性临床试验，提交上市许可申请，CDE 审评中
III期临床试验（确证性试验）	7 款+	膝骨关节炎、aGVHD、心衰、特发性肺纤维化	II 期有效性和剂量探索数据充分，启动确证性临床试验
II 期临床试验	22 款+	肝硬化、慢性阻塞性肺疾病（COPD）、心衰、RA、POI	I 期安全性+初步有效性信号明确，开展剂量探索与有效性验证
I 期临床试验（探索性试验）	87 种	覆盖糖尿病、帕金森、骨关节炎、SLE 等 60+适应症	IND 批件获批，完成安全性初步验证，开展首次人体试验
获 IND 待启动	44 种	—	IND 获批，临床中心筛选/伦理审查中，尚未启动临床试验
MSC 占全部干细胞	约 63%	脐带来源占 MSC 的 55%+	—

*数据来源：CDE 公开公示数据；行业研究报告及学术综述汇总，截至 2026 年 Q2

表 4-2 中国干细胞 IND 申报的时间趋势分析（2004—2026H1）

时间段	MSC 类 IND 默示许可 累计量	占 2004 年以来总 量比	年均申 报量	关键驱动事件
2004—2021(18 年)	39 项	22.0%	2.2 项/ 年	早期探索，审评标准尚未统一；2015 年建立干细胞临床研究双备案框架，2020 年药品注册默示许可制度落地， 为后续申报奠定制度基础
2022（单年）	61 项累计 （当年新 增 22 项）	—	22 项/ 年	细胞治疗系列技术指导原则体系逐步 完善，CMC 评价要求明确，企业申报热 情释放
2023（单年）	96 项累计 （当年新 增 35 项）	—	35 项/ 年	细胞治疗突破性治疗药物通道开放，加 速路径可供 MSC 产品选用
2024（单年）	142 项累计 （当年新 增 46 项）	—	46 项/ 年	《细胞治疗产品生产质量管理指南》发 布，CMC 质控体系进一步落地；外资准 入试点推进
2025（单年）	177 项累计 （当年新 增 35 项）	—	35 项/ 年	国内首款干细胞药品艾米迈托赛注射 液（睿铂生）附条件获批；818 号令、 828 号令发布，双轨监管框架确立
2022—2025 合 计（4 年）	138 项	78.0%	34.5 项 /年	监管制度全面贯通，产业研发申报进入 爆发阶段
2026 年 1—6 月 （半年）	202+项累 计（当年新 增 25+项）	—	全年预 计 50+ 项	818 号令、828 号令正式施行；优先审 评、突破性治疗、附条件批准、境外先 行先试四大加速通道完整覆盖 CGT 产 品

*数据来源：CDE 公示原始数据；行业研究报告及学术综述汇总，截至 2026 年 H1；统计口径： 本表所有 IND 数量均指获 CDE 临床试验默示许可的 MSC 类干细胞药物数量，非受理数量

该时间序列的趋势清晰且不可逆：2022 年是毋庸置疑的产业分水岭——此 后仅四年间（138 项）的 IND 累计申报量即为此前 18 年总和（39 项）的 3.5 倍。 年均申报量从 2.2 项跳升至 34.5 项，增幅约 15 倍。2026 年上半年延续甚至加 速了这一增长态势，全年 IND 申报量有望突破 50 项，再创新高。这一数据趋势 不仅反映了监管路径打通后产业端的集聚爆发效应，更折射出资本市场对 CGT 赛道制度确定性的信心投票。

资本与临床研究备案数据

资本层面：据动脉网-睿兽分析数据库不完全统计，2024 年国内细胞与基因 治疗（CGT）行业一级市场共发生 53 起融资事件，涉及 50 家企业，合计披露融 资规模超 35 亿元人民币（该统计包含药物研发、CDMO、上游耗材设备企业；受 部分交易未公开披露影响，实际总融资规模存在统计偏差）。

2025 年 CGT 领域投融资延续活跃态势，政府引导基金加大对产业的配置力度：北京市医药健康产业投资基金重点投向 CGT 创新项目，国投粤港澳大湾区科技成果转化基金持续布局生物医药成果转化项目，政府引导基金的参与为产业补充长期稳定资本来源。

伴随监管路径明确，多家头部细胞治疗企业进入科创板、港股 IPO 实质性筹备阶段。吉源生物披露，计划未来三年择机登陆境内或香港资本市场；该类资本规划，在 818 号令、828 号令落地之前的监管环境下较难实现。

临床研究备案：截至 2026 年 2 月底，全国干细胞临床研究备案机构达到 162 家（较 2024 年增加 14 家），累计备案项目 185 项（较 2024 年增加 52 项），覆盖糖尿病、帕金森病、骨关节炎、脊髓损伤、系统性红斑狼疮、肝硬化、COPD、早发性卵巢功能不全等 60 余种适应症，间充质干细胞在所有备案项目中占据绝对主流。

中国干细胞 CDMO/CRO 产业生态

随着干细胞药物研发管线的爆发式增长和 IND/新药上市申请（NDA）申报对 CMC 和质量控制数据要求的持续提高——单个 IND 所需的 CMC 资料可多达数千页、涵盖数十个检测项和连续多批次的完整检验数据——专业的合同开发与生产组织（CDMO）和合同研究组织（CRO）正在成为中国 CGT 产业链中不可或缺的基础设施层。

1. CDMO——从自建产能到专业分工。行业发展早期（2020 年之前），国内绝大多数干细胞企业难以找到成熟可用的外部 CGT-CDMO 产能，多数企业不得不自建 GMP 生产设施，形成重资产运营模式，同时也带来行业碎片化产能、重复建设的资源浪费问题。

伴随国内 CGT 产业快速发展，专业化 CDMO 服务体系逐步成熟，产业生产分工格局正在发生根本性转变。截至 2026 年第二季度，国内涉足 CGT 领域的 CDMO 相关服务商已超过 40 家（行业宽泛统计口径，含仅提供部分工艺环节、小试开发的机构；其中具备完整 GMP 产线、可稳定交付临床样品的企业约 27—30 家），业务链条覆盖质粒生产、慢病毒/AAV 病毒载体制备、细胞分离扩增、制剂灌装以及全套质量控制检测等外包服务环节。

头部 CGT-CDMO 服务商不同项目批次合同价值跨度较大，临床阶段项目单批

次服务规模可达数百万元至数千万元（行业调研报价区间，不同项目工艺复杂度差异显著）。专业化外包模式为中小型 Biotech 提供“轻资产研发”路径，企业不必全额投入重资产厂房建设，有效降低了 IND 申报阶段的资金投入与时间成本。

相较于天然间充质干细胞，基因修饰 MSC 生产链条更长，完整流程包含组织取材、MSC 分离纯化、慢病毒转导、阳性克隆筛选、规模化扩增培养以及终产品质量放行等多道高难度工艺节点，对载体工艺、细胞操作、全过程质量管控均提出更高标准。当前国内能够实现基因修饰 MSC 从上游到终产品放行全链条 GMP 承接的 CDMO 服务商数量有限。吉源生物依托十余年自建 GMP 生产体系的技术积累，实现管线自用生产产能完全自主可控，相较高度依赖外部 CDMO 的同业企业，在工艺稳定性、技术迭代、项目进度把控层面形成差异化基础优势。

2. CRO——临床研究执行的专业化支撑。干细胞药物的临床试验不同于传统小分子或单抗药物：细胞制剂从液氮罐中取出到患者输注的“时限窗”极短（通常<2 小时），要求临床中心具备“GMP 配伍+细胞复苏+床旁输注”的现场操作能力；细胞活率和表型的质控需在输注前完成流式检测（CD73/CD90/CD105 阳性率验证），普通药物临床试验完全不涉及此类操作；受试者筛选需排除既往接受过异体细胞治疗或存在 HLA 致敏的患者，增加了招募难度。这些特殊需求催生了一批专注于 CGT 临床试验的 CRO 企业，提供包括临床中心选择和资质审核（需确认中心具备细胞药物 GCP 基础设施）、细胞冷链物流管理（气相液氮全程-130℃ 以下运输）、流式细胞术质控培训和研究者会议组织等高度专业化的服务。在吉源 JYSW001 的 I 期临床试验中，三家协作中心（瑞金医院、齐鲁医院、宣武医院）均为国内 GCP 基础设施最完善的顶级三甲医院，其多中心协作模式为细胞药物临床试验中数据质量和方案依从性的保障提供了可参考的标准范本。

3. CDMO/CRO 生态的成熟对中国干细胞产业的战略意义。CDMO/CRO 的可用性直接决定了 IND 申报的入口门槛——当专业外包服务覆盖率不足时，只有资本雄厚的企业能负担 IND 申报的 CMC 体系建设和临床试验运维成本，客观上形成了“资本门槛≠技术门槛”的不公平筛选；当 CDMO/CRO 生态高度成熟时，即使是小型 Biotech 也能以合理成本快速推进 IND 申报，真正实现“技术门槛”替代“资本门槛”的评价标准，加速整个行业的技术迭代。中国 CGT CDMO/CRO 从“稀缺”到“成熟”的约十年发展历程，与 IND 申报从年均 2.2 项到年均 34.5 项的约 15

倍增长完全同步——这并非巧合，而是监管—产业—服务生态“三齿轮联动”的结果。

先行先试政策窗口与区域创新生态

海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区

博鳌乐城是中国干细胞转化应用最重要、最成熟的先行先试政策窗口。国务院赋予乐城的“特许医疗”政策（《国务院关于同意设立海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区的批复》（国函〔2013〕33号），后续通过国发〔2018〕10号、国发〔2018〕43号进一步明确临床急需进口药械特许审批权限）——允许在乐城先行区内使用在境外已合法上市但中国境内尚未获批准的药品和医疗器械——使它成为中国对接全球前沿医疗技术的“制度特区”。乐城在该政策框架下建立了针对干细胞技术的专门遴选和转化管理机制，其流程为“技术评估→专家委员会遴选→定价公示→落地实施→真实世界数据收集”，形成了可复制、可监管、可追溯的标准化操作流水线。

图 4-2 海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区



表 4-3 博鳌乐城干细胞转化技术标志性项目（截至 2026 年 7 月）

批次	时间	数量	累计	标志性项目（适应症）
第一批	2025.3	3	3	膝骨关节炎、慢性阻塞性肺疾病、心力衰竭
第二批	2025.4	5	8	肿瘤、移植物抗宿主病、视网膜变性疾病
第三批	2025.8	3	11	EB 病毒相关疾病、肺纤维化、卵巢功能早衰
第四批	2025.11	4	15	肝癌术后复发预防、类风湿关节炎、肝硬化、牙周病
第五批	2026.3	6	21	2 型糖尿病、失代偿期肝硬化、恶性肿瘤
第六批	2026.4	8	29	2 型糖尿病、肌萎缩侧索硬化、血友病、地中海贫血
第七批	2026.7	29	58	血液肿瘤、实体肿瘤、创面损伤修复等

*数据来源：海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区管理局公开信息

1. 乐城的“高门槛”遴选机制

乐城并非降低标准放水准入，相反，其遴选之严苛有目共睹。截至 2026 年 7 月，累计获批的前沿生物学医学新技术项目已达 58 项，所有项目均依规完成严格审批与价格备案。乐城对于干细胞等项目的评审标准极高，至少涵盖以下核心维度：要求具备境外/国内已发表的安全性和有效性的中高质量临床证据、充分的 CMC 和质量控制数据、明确的风险控制预案，以及完整合规的患者知情同意和伦理审查文件。

应用医院已从最初 1 家（瑞金海南医院）增至 6 家：瑞金海南医院、四川大学华西乐城医院、树兰（博鳌）医院、慈铭博鳌国际医院、梅赛尔医院和一龄生命养护中心。累计惠及患者 300 余人次——虽仍在早期积累阶段，但为后续真实世界证据的生成提供了数据基础设施。

2. 乐城价格的国际可及性对比

美国私立诊所的干细胞治疗单次费用约 1 万—2.5 万美元（约 7 万—18 万元人民币），价格受机构类型、细胞来源和适应症的显著影响，差距较大（BioInformant 行业问卷，2024；仅针对私立商业自费项目，不含学术临床试验、FDA 获批正规造血干细胞移植）；日本已上市 MSC 产品疗程费用约 11.5 万至 17 万美元（约 78 万至 115 万元人民币），该为面向国际患者的自费打包报价，日本本土可医保报销，费用差异明显（PlacidWay 行业市场调研，2024—2025；非日本厚生劳动省官方药品挂网价）。乐城定价，普通项目 10 万—20 万元、复杂项目 20 万—35 万元，大约为美国水平的 40%—60%、日本水平的 15%—25%，对于面向东南亚和中东的国际患者群体具有一定的价格竞争力。对于国内存量患者，乐城的全面自费模式仍然是核心的可及性瓶颈；惠民保类的有限覆盖（2026 年度北京普惠健康保，2026 年 1 月 1 日起实施，艾米迈托赛健康人群最高 65%

赔付）仅覆盖了已获批上市的药品项目。

北戴河生命健康产业创新示范区

北戴河示范区在 2016 年获批，位于河北省秦皇岛市北戴河新区，是京津冀协同发展战略框架下的大健康产业创新核心载体。2026 年 4 月，吉源生物的“脂肪干细胞注射液输入治疗 2 型糖尿病”项目通过北戴河先行先试转化落地项目审批，成为该示范区干细胞转化项目。吉源也由此成为国内唯一同时在乐城和北戴河两区域实现先行先试转化落地的干细胞企业——“乐城+北戴河”双区域的战略价值在于：乐城的“医疗自由港”属性和国内国际患者群体覆盖，与北戴河对京津冀及北方地区的区域辐射优势，形成了相辅相成的双引擎格局。

地方产业政策协同布局与横向对比

围绕 CGT 这一战略性新兴产业，全国多个省市展开了积极的政策布局。不同区域的策略各有侧重，形成了“一线城市拼技术深度、沿海自贸区拼开放力度、中西部城市拼成本优势”的差异化竞争格局。

1. 北京：作为吉源生物的所在地，北京的 CGT 产业政策力度和政策颗粒度均为全国领先。2024 年 12 月发布的《北京市加快细胞与基因治疗产业创新发展三年行动方案》明确到 2027 年的产业规模、领军企业培育、核心技术突破和国家级平台建设等核心目标。2025 年 4 月出台的《北京市支持创新医药高质量发展若干措施（2025 年）》进一步推出 32 条细化支持举措，涵盖压缩临床试验启动审批时间、医保准入绿色通道、产业空间保障、开放外资准入试点和高端人才个税优惠等全链条。在支付创新上，北京是国内最早将干细胞药品纳入地方惠民保特药目录的城市——艾米迈托赛注射液（睿铂生）已纳入“北京普惠健康保”（2026 年度北京普惠健康保，2025 年 11 月 3 日发布，2026 年 1 月 1 日起保障生效；北京市医疗保障局、北京市地方金融监督管理局指导的普惠商业保险，健康人群使用艾米迈托赛注射液最高赔付 65%，既往症赔付 35%），参保患者在年度赔付上限内可享受最高 65% 的费用赔付比例，以“惠民保+商保”的组合方式率先探索了创新细胞治疗产品的多元支付路径。

2. 天津：借助中国（天津）自由贸易试验区的制度优势，天津市于 2024 年 8 月出台了外资准入突破方案（《扎实推进高水平对外开放更大力度吸引和利用

外资行动方案落实工作清单》，津开放办〔2024〕3号）；2025年11月24日，更在全国率先发布了首个自贸区级别的《基因与细胞治疗新技术临床研究和临床转化应用分类分级标准规范（试行）》。该规范在国内首次尝试根据技术风险等级（基因编辑类型、细胞来源（自体/异体）、靶向器官的关键程度等）将CGT技术划分为A（低风险）、B（中风险）、C（高风险）、D（最高风险）四级，每级匹配差异化的监管强度——从备案管理到预先审批。这一分级实践为818号令中“分类管理”原则的地方落地操作化提供了珍贵的先行样本。在产业空间上，天津经开区设立了CGT产业专属园区，提供租金减免（前三年的梯度减免）和GMP共享设施。

3. 粤港澳大湾区：广州南沙依托“人类细胞谱系大科学研究设施”（国家“十四五”规划重大科技基础设施，粤港澳大湾区首个生命科学领域国家大科学装置人类细胞谱系大科学研究设施，2025年3月正式启动建设，目前在建状态）为核心磁极打造细胞治疗的基础研究与技术转化高地。广州开发区为外商投资CGT研发和产业化项目提供按入资金额2%的一次性奖励支持（单个项目最高不超过5,000万元），以及后续的土地、厂房和人才住房配套。深圳凭借其科技金融优势，为CGT初创企业提供了从天使轮到Pre-IPO的连续资本接力机制。珠海则出台了生物医药产业高质量发展专项扶持政策。

4. 其他区域：四川成都（2025年2月、5月、12月连续出台多项激励政策并设立专项产业基金，首期规模10亿元）、河南郑州航空港经济综合实验区（2025年2月出台促进CGT产业发展的系统性措施，提供最高3,000万元的项目落地补贴）等中西部城市也在加速争夺CGT产业生态构建的先机。这些区域的政策组合呈现出一个明显趋势：二线城市正在利用“土地成本+人才成本+政策红利”的综合性价比优势，吸引一线城市CGT企业的生产制造和部分研发环节外溢转移，形成“一线城市做研发+临床、二线城市做生产+转化”的区域分工格局——吉源生物位于北京顺义的生产基地切合了这一“研发+临床+生产”一体化布局的趋势。

表 4-4 全国主要省/市 CGT 产业政策关键力度参数对比（截至 2026 年 Q2）

区域	最高资金补贴/奖励	外资准入	支付创新	特色功能区
北京	项目立项支持+个税优惠+空间保障	全市开放	“北京普惠健康保”最高 65%特药赔付	中关村生命科学园 CGT 专区
天津	园区租金梯度减免	自贸区先行开放	待推进	全国首个 CGT 分类分级标准
广州	外资按入资额 2%奖励（最高 5,000 万）	南沙试点	待推进	国家级人类细胞谱系大科学研究设施
深圳	科技金融连续资本接力	全市开放	待推进	深圳国家基因库+CGT 创业生态
成都	专项基金首期 10 亿元	待推进	待推进	华西医院 GCP 集群+天府国际生物城
郑州	最高 3,000 万项目落地补贴	待推进	待推进	航空港区 CGT 专业产业园区

*数据来源：各地方政府官网发布的政策文件及行业研究报告汇总

从上表可见，北京在 CGT 政策体系的“全面性”和“颗粒度”上均领先全国——不仅有供给侧（研发和生产支持），还有需求侧（支付创新和患者可及性探索）——这正是吉源生物选择北京作为总部和主生产基地所在地的制度环境逻辑。与此同时，海南乐城和河北北戴河两个“政策飞地”为吉源提供了北京本地政策体系不具备的先行先试转化通道，三者共同构成了“北京研发底座+双飞地转化窗口”的独特政策红利矩阵。

第五章 双因子干细胞创新技术与临床转化

——基因修饰间充质干细胞在 2 型糖尿病治疗中的技术突破与产业实践

近年来，随着基因编辑技术与干细胞工程的深度融合，以基因修饰间充质干细胞（MSC）为代表的新一代细胞治疗产品正在为糖脂代谢类慢性病提供全新的解决路径。本章以北京吉源生物科技有限公司（以下简称“吉源生物”）自主研发的“人 GLP-1 和 FGF21 双因子高表达脂肪干细胞注射液”为案例，系统梳理该项目从企业概况、核心技术、知识产权、临床转化到竞争格局的全链条进展，力求以客观、科学的视角呈现中国在基因修饰干细胞药物领域实现的多项“国内首创”突破，为健康传播领域的读者提供一份兼具技术深度与产业视野的参考文本。

企业概况与发展历程

企业基本信息

吉源生物成立于 2012 年，总部位于北京市顺义区盈创健康产业园区，占地面积约 15 亩，总建筑面积约 7,000 平方米，在建二期项目占地约 41 亩。公司注册资金 17,671 万元（实缴资本），累计投资近 3 亿元人民币。吉源生物定位为“基因修饰间充质干细胞领跑者”，是目前国内唯一以“基因修饰间充质干细胞”为核心技术路线并已推进至 GCP 临床试验阶段的企业。

表 5-1 吉源生物核心资质与研发平台

类别	具体内容
科技企业认定	国家高新技术企业；北京市知识产权试点单位
行业资质	中国医药生物技术协会理事单位；中国医药教育协会会员单位；糖尿病专委会干细胞临床研究基地
质量合规	ISO9001 质量管理体系认证；中检院连续多批次质量复核检验合格
基础设施	2 个 B+A 级 GMP 洁净区；C+A 级细胞研发室；重组工程病毒载体研发室；质粒研发室；微生物检测实验室；细胞存储库；P2 实验室（已备案）

吉源生物的管理团队兼具生物医药科研、产业运营和政府事务的多维背景：董事长张振利曾任北京市政府处长及香港太丰行集团、美国上市公司 CBS Outdoor 等企业高管，拥有政企跨界管理经验；董事杨志博士为哈佛大学分子生物学博士、百奥财富基金（百奥维达旗下）创始人，为公司的资本运作和国际化

战略提供了顶层视野；技术负责人薛冰华博士为发育生物学博士、国家重点研发计划“干细胞及转化研究”重点专项子课题负责人，主持完成了国内首个基因修饰 MSC 新药的 IND 申报并获默示许可，以第一/通讯作者发表论文 20 余篇、申报专利 27 项授权 11 项；临床负责人朱龙彪为原中央军委及中央/国家领导人医疗保健专家组成员，为临床研究设计和执行提供了顶级的临床医学资源整合能力。

发展里程碑——从初创到行业标杆的历程

表 5-2 吉源生物发展里程碑完整时间线（2012—2026）

时间	事件	产业含义
2012 年	公司成立	基因修饰干细胞研发起点
2016 年	战略定位为“基因修饰间充质干细胞”	确立差异化核心技术方向
2018 年	获脂肪干细胞降血脂国家发明专利(首个核心专利)	知识产权体系启动
2019 年	获国家高新技术企业认定	科技创新官方认证
2020 年	获科技部国家重点研发计划“干细胞及转化研究”重点专项立项(2020YFA01128, 1,427 万元)； 获 GLP-1+FGF21 双因子 MSC 国家发明专利 (ZL201711374615.0)	核心专利+国家级科研资金
2023 年	获美国发明专利授权 (US 11,752,173 B2)；获 国家卫健委干细胞临床研究备案 (IIT 研究)	国际专利布局+临床研究资质
2024 年 8 月 28 日	获 CDE 1 类新药 IND 默示许可 (CXSL2400382)	国内首个基因修饰 MSC IND
2025 年 7 月 23 日	I 期临床试验在瑞金医院正式启动 (CTR20252355)	国内首个基因修饰 MSC I 期 临床
2026 年 3 月	通过海南博鳌乐城先行区“先行先试”备案审批	首个乐城转化通道开通
2026 年 4 月	通过北戴河生命健康产业创新示范区先行先试 审批	“乐城+北戴河”双区域布 局
2026 年 6 月	通过瑞金医院完成国家卫健委生物医学新技术 备案	临床研究全流程合规闭环

核心技术：双因子干细胞综合治疗方案

技术方案整体架构

吉源生物核心产品“人 GLP-1 和 FGF21 双因子高表达脂肪干细胞注射液”(产品代号 JYSW001)是一项通过合成生物学方法对自体脂肪 MSC 进行“功能化升级”的创新细胞药物。其完整的 GMP 工艺流程链包括以下关键步骤：

- 1. 细胞采集：在无菌条件下，通过成熟的微创门诊吸脂手术（局部麻醉，创伤约 5 mm 穿刺口）从患者腹部采集约 50 至 100 mL 脂肪组织。
- 2. 细胞分离与纯化：在 GMP B+A 级洁净区内，对脂肪组织进行酶解、过滤、

离心和贴壁培养，获得高纯度的原代细胞。

3. 基因修饰：以第三代复制缺陷型慢病毒载体（四质粒共转染包装，确保无可复制能力的重组病毒颗粒产生）将编码人 GLP-1 和人 FGF21 的 cDNA 表达盒稳定整合至 AD-MSC 基因组。病毒转导复数（MOI）经工艺优化，在保证高转导效率的同时最大限度降低插入突变风险。转导后，通过药筛富集目的基因高表达单克隆并进行克隆筛选，获得可稳定高效共表达 GLP-1 和 FGF21 的“种子细胞”。

4. 扩增培养与质量检验：在 B+A 级洁净区中对“种子细胞”进行有限代次扩增（控制在 P3-P5 代以内，以确保遗传和表型稳定性）。每一批次成品制剂须经过中检院或其授权的第三方检测机构完成以下全套质量检验项目，任何一项不合格则该批次作废不得放行：无菌检验（21 天培养法）、内毒素检验（鲎试剂法， <0.5 EU/mL）、支原体检验（培养法+PCR 法双检）、细胞活力检验（台盼蓝拒染率 $>85\%$ ）、细胞免疫表型鉴定（CD73+/CD90+/CD105+ $\geq 95\%$ ）、端粒酶活性测定、裸鼠致瘤性评估（皮下注射 6 个月连续监测）、目的基因阳性率检测、目的基因拷贝数检测（确保在安全阈值 2—5 拷贝以内）、可复制性慢病毒检测（p24 ELISA+敏感细胞共培养法）、病毒残留检测（qPCR 法检测 gag/pol/env 序列）、目的蛋白表达量检测（ELISA 法验证 GLP-1 和 FGF21 蛋白分泌量）以及抗药抗体预筛（基于 ELISA 的 ADA 检测方法）。

5. 成品制备与冻存：质检合格的细胞在特定的冻存保护液配方中重悬至密度 1.30×10^6 至 2.70×10^6 cells/mL，灌装为单次治疗剂量注射液成品，置于程序降温仪中实施控速降温（以约 $1^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速率降温）至 -80°C 后转移至气相液氮罐（ -130°C 以下）长期保存。产品有效期暂定 2 年（稳定性试验数据）。

目标适应症：2 型糖尿病（中重度 T2DM 患者）。

“生物微工厂”四大技术突破

1. 协同增效——降糖与修复的有机统一。GLP-1 在输注后数小时内即发挥 cAMP/PKA 介导的急性胰岛素分泌促进作用（快速降糖，患者输注后在数天内可能观察到血糖改善趋势）和中枢食欲抑制效应（数天内体重开始下降），为患者提供治疗初期的正向反馈和依从性动力。FGF21 在陆续分泌累积至药理浓度后（需数天至数周时间），通过 AMPK/SREBP 通路和脂联素轴实现对胰岛素敏感性和脂质代谢的深层系统性调控（慢速修复），为 β 细胞功能的长期恢复创造有利

的全身代谢环境。这种“快慢结合”的时序差异化设计，既解决了干细胞治疗“见效慢→患者信心流失”的现实痛点，又借助 FGF21 的累积效应实现了单次干预后至少 3 个月的持续效应（动物实验持续监测 12 周，更长期获益为理论推断）。

2. 持续释放——基因修饰 MSC 持续分泌模式的工程学优势。传统 GLP-1 受体激动剂（司美格鲁肽半衰期约 165 小时（约 7 天，支持每周一次给药），每周一次）和 FGF21 类似物（Efruxifermin 半衰期约 3—3.5 天，每周一次）均为间断性外源脉冲给药，血浆浓度呈给药后骤升→逐渐代谢消除的峰谷曲线，无法模拟生理状态下 GLP-1（餐后脉冲性分泌）和 FGF21（基础持续性分泌）的昼夜节律。基因修饰 MSC 在归巢至靶组织（胰岛、肝脏、脂肪组织）后，在原位以接近生理模式的速率持续分泌两种因子——分泌水平理论上随细胞状态和局部环境而变化（葡萄糖浓度、炎症因子水平、组织氧分压等）而具有一定的动态调节能力。这种持续分泌模式的本质优势在于：它将外源药物的周期性人为干预，转化为内源信号的持续稳态调控，实现了从“药物替代”到“功能重建”的模式跃迁。

3. 多重机制——四靶点协同的不可替代性。双因子干细胞注射液的单次治疗同时作用于：（1）胰岛——MSC 抗凋亡保护残存 β 细胞+GLP-1 葡萄糖依赖性促胰岛素分泌+GLP-1 抗胰高血糖素效应；（2）肝脏——FGF21 抑制糖异生和脂肪从头合成+MSC 抗炎降低肝脏氧化应激；（3）脂肪组织——FGF21 促脂联素分泌和白色脂肪“褐变”+GLP-1 减重间接减少内脏脂肪释放 FFA；（4）免疫系统——MSC 巨噬细胞 M1→M2 极化+Treg 扩增+NF- κ B 通路抑制，实现多靶点的系统性协同。在传统药物治疗框架中，要在临床上覆盖这四大靶点，需要患者同时使用至少 4 至 6 种药物（如二甲双胍+钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂（SGLT2i）+GLP-1RA+FGF21 类似物+他汀+抗炎药），而多药联用的药物相互作用风险、不良反应叠加负担、服药依从性崩塌和累积费用是现实中的巨大临床障碍。双因子干细胞注射液以单次干预替代“多药联用”的潜在价值，具有显著的患者体验和治疗简化价值。

4. 安全可控——自体 AD-MSC+低免疫原性的底线保障。自体来源从根本上规避了异体移植所需的终身免疫抑制剂（以及伴随的肾毒性、感染易感性增加和恶性肿瘤风险上升）。AD-MSC 相对于 BM-MSC（骨髓来源间充质干细胞）或 UC-MSC，具有获取途径的微创优势（吸脂 vs 骨髓穿刺 vs 脐带依赖于产科协作）、更高的

体外扩增效率和更低的批间差异。多项研究已证实，基因修饰（慢病毒转导）后的 MSC 仍保持其固有的免疫表型和低免疫原性特征——不表达 MHC II 类分子、不表达共刺激分子（CD80/CD86），三系分化潜能（成骨/成脂/成软骨）未见异常改变，端粒酶活性仍低于 ESC 和 iPSC 数个数量级——这些基础研究数据为该产品的长期安全性提供了关键的体外证据支撑。

技术路线设计原理——深层科学逻辑

1. 为什么选择脂肪 MSC（而非脐带或骨髓来源）作为基因修饰载体？

科学权衡如下：

（1）脂肪组织通过常规门诊吸脂术即可获取（局部麻醉、微创），远优于骨髓穿刺（侵入性、疼痛、单次细胞量有限）和脐带（依赖产科协作、供者间质量异质大）；

（2）AD-MSC 的体外增殖活力显著优于 BM-MSC——在相同的有限代次内（P3-P5），AD-MSC 可获得 2 至 3 倍于 BM-MSC 的治疗剂量细胞数；

（3）AD-MSC 天然具有较高的脂联素和 FGF21 分泌水平（与其来源于脂肪组织的细胞记忆有关），基因修饰后可叠加增强这一天然优势。

2. 为什么选择 GLP-1 和 FGF21 这两种因子（而非其他代谢因子组合）？

（1）机制互补性——GLP-1 作用于 GPCR/cAMP/急性胰岛素分泌（快速通路），FGF21 作用于 RTK/AMPK/SREBP/慢性代谢重塑（慢速通路），两者在信号类型、时间尺度和靶器官上形成最完整的互补对；

（2）内源性协同存在——GLP-1 受体激动剂可刺激肝脏内源性 FGF21 的产生（cAMP/PKA/CREB 通路直接激活 FGF21 启动子），提示两者存在协同调控关系——这赋予了外源“双因子共表达”策略以天然的内源性协同放大逻辑；

（3）临床验证充分——GLP-1 受体激动剂是全球糖尿病药物销量冠军（司美格鲁肽 2025 年全球销售额超 361 亿美元（Novo Nordisk 2025 年报）），FGF21 类似物是糖尿病/脂肪肝领域临床管线中最受瞩目的靶点之一。一方面，GSK 以最高 20 亿美元收购 efimosfermin alfa；另一方面，Efruxifermin 的 SYMMETRY 研究（详见第二章）显示 39% 肝纤维化改善率（ITT 分析 29%， $p=0.009$ vs 安慰剂 15%/11%）。需特别指出，SYMMETRY 研究 36 周主要终点（纤维化改善 ≥ 1 级且 NASH 无恶化）未达到统计学显著性，96 周数据为预设的次要/探索性终点分

析。两个靶点各自在超大型市场上被验证了临床价值和商业潜力，组合后有望产生“1+1>2”的协同。

非临床研究数据详析

根据我国现行的《药品注册管理办法》“生物制品注册分类及申报资料要求”的规定，本品属于治疗用生物制品 I 类，即境内外均未上市的治疗用生物制品。北京吉源生物科技有限公司先后开展了临床前研究以支持人 GLP-1 和 FGF21 双因子高表达脂肪干细胞注射液的临床试验申请，包括药理学研究、药代动力学研究及毒理学研究。

药效学和药代动力学试验严格按照相关试验方案、试验方案的修正案以及研究机构的标准操作规程（SOPs）执行。毒理学研究和安全药理学研究严格按照中华人民共和国国家食品药品监督管理局《药物非临床研究质量管理规范》规定，遵照国际药品非临床研究质量管理规范（Good Laboratory Practice, GLP）完成。非临床研究所涉及的所有批次的供试品生产工艺与本次临床试验申报批次以及拟生产临床试验用样品的生产工艺相同，其非临床研究结果应可以代表临床试验用样品的情况。

依照 NMPA 和 ICH 相应的指导原则，本项目系统开展了体内药效学、药代动力学和安全性评价研究。

1. 有效性试验结果与分析

（1）体外药效作用机制：FGF21和GLP-1与其受体结合，一方面在胰岛细胞内通过促进PKA和CREB蛋白的表达进而促进胰岛素的分泌，该机制也通过人GLP-1和FGF21双因子高表达脂肪干细胞注射液显著增加INS-1细胞对胰岛素的分泌得到验证。另一方面可以通过活化肝癌细胞内PI3K的表达，进而增加AKT和mTOR蛋白的活性，活化的AKT可以进一步增加GLUT2蛋白的表达并抑制TSC1/2蛋白的表达，GLUT2的高表达可以增加葡萄糖的转运，TSC1/2的低表达则可以增加葡萄糖的代谢。

FGF21和GLP-1与其受体结合，然后协同增强AMPK磷酸化，活化的AMPK进一步抑制核内SREBP1/2基因和成熟SREBP1/2蛋白的表达。最后，直接参与脂质代谢的酶的表达被显著抑制。在脂质刺激下，HSL从胞浆移动到脂滴表面，在那里它与周脂素-1（Perilipin-1）和中性脂质相互作用。然后，在周脂素-1磷酸化后形

成的ATGL-CGI-58复合物数量增加，从而控制PKA刺激的脂肪分解。脂肪酸结合蛋白4（FABP4）和HSL之间的关联代表了进一步的调节步骤。

（2）体内有效性：

①受试物GLP-1和FGF21双因子高表达脂肪干细胞静脉注射可抑制血糖、降低糖化血红蛋白百分比、改善糖耐量损伤以及促进修复胰岛等，对2型糖尿病模型BKS-db小鼠具有明显的治疗作用，且最低起效剂量为 5×10^6 cells/kg、最佳有效剂量为 1×10^7 cells/kg。

② 1×10^7 cells/kg剂量下：JYSW08-GLP-1细胞对动物的空腹血糖抑制能力优于JYSW08-FG（FGF21-GLP-1）；JYSW08-FG（FGF21-GLP-1）细胞抑制动物体重增长、降低动物血脂的能力优于JYSW08-GLP-1；JYSW08-FG（FGF21-GLP-1）与JYSW08-GLP-1在改善动物糖耐量（OGTT和ITT曲线下面积降低）方面作用相当。

（3）分布：小鼠的药代动力学试验结果显示，B-NDG小鼠单次静脉注射给予 2×10^7 cells/kg剂量的人GLP-1和FGF21双因子高表达脂肪干细胞注射液后，雌雄B-NDG小鼠血清及组织中均没有检测到FGF21。给药后GLP-1蛋白主要在血清、胃以及小肠中表达。GLP-1蛋白在雌雄动物的血清中给药后0.083 hr即有浓度检出，直至672 hr仍有检出，且检出值未见明显下降。在雌雄动物的小肠和胃中的GLP-1浓度从0.5 hr测出直到672 hr同样没有下降的趋势。人GLP-1和FGF21双因子高表达脂肪干细胞注射液给药后可检出HNPIB3基因0.083 hr即分布到全血中，随后主要分布在肺脏中且在肺脏中可以存续168 h。

2. 安全性试验结果分析和评价

（1）恒河猴静脉注射给予人GLP-1和FGF21双因子高表达脂肪干细胞注射液五周恢复期四周重复给药毒性试验伴随中枢神经系统、伴随心血管和呼吸指标分析试验报告显示：恒河猴静脉注射给予 0.3×10^7 cells/kg或 3.0×10^7 cells/kg的人GLP-1和FGF21双因子高表达脂肪干细胞注射液，均未见供试品相关的中枢神经功能、心血管、呼吸系统指标影响。

（2）恒河猴静脉注射给予人GLP-1和FGF21双因子高表达脂肪干细胞注射液五周恢复期四周重复给药毒性试验显示：恒河猴静脉注射给予0 cells/kg（CryoStor® CS10+人血白蛋白+0.9%氯化钠注射液）、 0.3×10^7 cells/kg和 3.0×10^7 cells/kg人GLP-1和FGF21双因子高表达脂肪干细胞注射液，每周给药1

次，共给药6次。未见与供试品相关的濒死/死亡情况，各剂量组均未见与供试品相关的一般观察、给药部位刺激性观察和检查、体重、摄食量、体温、心电图（II导联）、血压、中枢神经系统指标、眼科检查、细胞因子检测、血液和凝血、血清生化、免疫功能、尿液和粪潜血指标以及大体解剖、脏器重量和组织病理学的异常改变。因此，在本试验条件下，供试品未观察到不良反应的剂量水平（No Observed Adverse Effect Level, NOAEL）为 3.0×10^7 cells/kg。

（3）NPG小鼠静脉注射重复给予GLP-1和FGF21双因子高表达脂肪干细胞注射液26周致瘤性试验显示：NPG小鼠每4周给药1次重复26周共7次经静脉注射给予 $4 \times 10^7/3 \times 10^7$ cells/kg剂量的GLP-1和FGF21双因子高表达脂肪干细胞注射液P5、P10代次细胞，并于首次给药后连续观察26周，未见由GLP-1和FGF21双因子高表达脂肪干细胞注射液引起的致瘤性风险。

（4）NPG小鼠皮下注射GLP-1和FGF21双因子高表达脂肪干细胞注射液16周成瘤性试验显示：对NPG小鼠单次皮下注射 1×10^7 cells/只剂量的GLP-1和FGF21双因子高表达脂肪干细胞注射液P5、P10代次细胞后连续观察16周，成瘤率均为0%，即本试验结果为阴性。

综上所述，北京吉源生物科技有限公司开展的一系列临床前药理毒理研究，可支持人GLP-1和FGF21双因子高表达脂肪干细胞注射液进行I/IIa期临床试验的安全性。

三大里程碑：从实验室到临床

里程碑一：IND获批（2024年8月28日）

CDE对CXSL2400382的默示许可，是国内基因修饰干细胞药物领域的破冰事件。IND默示许可的含义是：CDE在法定的60个工作日内未提出否定或质疑意见，视为临床试验申请获批。

吉源生物在IND申报中提交的核心数据包涵盖：GLP-1/FGF21慢病毒表达载体的完整构建信息（包括载体图谱、启动子选择（EF-1 α 启动子确保广谱持续表达）、目的基因CDS序列和密码子优化策略）、转导后AD-MSC的基因组整合位点分析（LAM-PCR结合NGS，覆盖>10,000个独立整合位点，排除在原癌基因（如MYC、BCL2、CCND1等）启动子或外显子区域及肿瘤抑制基因（TP53、PTEN、RB1

等）编码区内的整合事件）、在 T2DM 模型小鼠（BKS.Cg-Dock7m+/+Leprdb/Nju）中验证的 GLP-1+FGF21 协同疗效数据、在裸鼠中的 6 个月致瘤性阴性监测数据（每周体重测量+终末大体解剖+主要脏器病理切片，所有受检裸鼠均未检出肿瘤形成）以及完整的药物非临床研究质量管理规范（GLP）毒理学研究报告（包括单次给药毒性、重复给药毒性、免疫原性和局部耐受性评估）。作为一个临床前数据包经 CDE 审评通过进入临床阶段的产品，JYSW001 代表了当前中国基因修饰 MSC 领域的最高监管认可水平。

里程碑二：I 期临床试验启动（2025 年 7 月 23 日）

I 期临床试验（CTR20252355）在瑞金医院的启动，标志着 JYSW001 首次通过注册临床应用于人体。

1. 该试验的核心设计参数如下：

- （1）**设计类型：**随机、双盲、安慰剂对照，严格按照 ICH E8/E9 国际标准；
- （2）**SAD 阶段：**单次给药剂量递增（从低剂量组到高剂量组），每组 8 名受试者（按 3:1 比例随机分配至治疗组和安慰剂组），组间间隔由独立数据安全性监查委员会审查后确认方可递增至下一剂量组；
- （3）**MAD 阶段：**SAD 阶段确认安全剂量范围后，进入多次给药剂量递增阶段，受试者接受每周一次的多次输注；
- （4）**研究终点：**主要终点为安全性和耐受性（不良事件发生率/严重程度分级/与治疗的相关性判定），次要终点为初步有效性（HbA1c 变化、空腹血糖变化、C 肽水平变化、胰岛素日用量变化）和药代动力学特征（外周循环中 GLP-1 和 FGF21 蛋白浓度的时序变化曲线）。

2. 探索性终点的前瞻性设计。除常规的主要和次要终点外，JYSW001 的 I 期临床试验前瞻性地纳入了多个探索性分析终点，为后续 II 期疗效探索和精准患者分层提供数据储备：

- （1）HOMA- β 和 HOMA-IR 的动态变化，用于评估 β 细胞功能和胰岛素抵抗的改善程度；
- （2）血脂四项（TC/TG/LDL-C/HDL-C）和肝脏脂肪变性的影像学指标（FibroScan CAP 值），用于评估 FGF21 介导的脂代谢改善和肝脏保护效应——这使得 I 期试验不仅是安全性评估，也可以为 JYSW001 在 T2DM+MASLD 共病亚群

中的疗效潜力提供人体层面的初步信号；

（3）炎症标志物谱（TNF- α 、IL-6、脂联素等），用于了解 MSC 的免疫调节效应在人体中的幅度和持续时间；

（4）抗 GLP-1 抗体和抗 FGF21 抗体的生成动态，用于评估慢病毒介导的自体基因修饰在免疫原性方面的长期表现——这对于自体细胞治疗产品是一项独特的、同类产品（如 CAR-T）较少涉及的免疫原性评估需求。

3. 主要研究者：宁光院士（中国工程院院士）。宁光是国际代谢病学界的泰斗级人物，发现了一系列糖尿病发病机制并主导了中国糖尿病患病率的多轮全国流行病学调查。由他担任 JYSW001 这一创新药物 I 期临床研究的主要研究者(PI)，为该研究搭建了中国内分泌代谢领域学术权威支撑的可信信息基线。多家临床实施机构——瑞金医院（组长单位）、首都医科大学宣武医院等均为国内 GCP 基础设施最完善的顶级三甲医院，其多中心协作模式可确保入组速度、方案依从性和数据质量的国际标准达标。

里程碑三：先行先试双区域多元转化落地（2026 年）

吉源生物在先行先试转化领域实现了从单点突破到双点联动的跨越：2026 年 3 月，通过乐城先行区备案审批，“GLP-1 和 FGF21 双因子高表达脂肪干细胞注射液输入治疗 2 型糖尿病”项目获得海南区域合规收费转化资质；2026 年 4 月，通过北戴河先行先试审批，“脂肪干细胞注射液输入治疗 2 型糖尿病”项目成为该示范区干细胞转化项目；2026 年 6 月，依托瑞金医院完成“818 政策实施后”国家卫健委生物医学新技术临床研究备案，完成临床研究全流程的法规闭环。吉源由此建成了国内同行中独一无二的“注册临床研究+乐城先行先试+北戴河先行先试+国家卫健委新技术备案”的四通道叠加体系，为公司产品的多元合规应用和早期商业验证提供了坚实的制度护城河。

“四通道”体系的战略价值不仅在于多点合规准入，更在于通道间的数据互馈效应：I 期临床试验中产生的安全性/耐受性和初步疗效数据，可反哺乐城和北戴河的真实世界治疗方案的优化调整——包括最佳治疗间隔、目标亚群和安全性监测方案（重点关注 ADA 生成和延迟性不良事件）；反之，乐城和北戴河的收费转化所积累的患者基线特征、治疗反应和纵向随访数据，也为后续 II/III 期试验的方案设计（如纳入标准优化、分层因素选择和样本量估算参数）提供了真实

世界依据。这一“临床试验→真实世界→临床试验反馈优化”的双向数据循环，是吉源生物在商业模式上相较于仅做注册临床或仅做先行先试的竞品企业的独特竞争优势。

科研支撑与知识产权体系

科研资金支持

吉源生物项目已累计获得三级政府财政科研专项资金超过 1,800 万元，其中国家级科技部国家重点研发计划“干细胞及转化研究”重点专项 1,427 万元——此专项为国家“十三五”至“十四五”期间干细胞领域最高级别的国家级科研资助计划，由其全国同行专家评审委员会评估后择优立项，获资助意味着吉源的技术路线和科学方案通过了国家最高层面的同行评议认可。市级北京市科技计划 300 万元和区级顺义区科技计划 97.50 万元共同形成了对企业的三级财政衔接支持。

专利集群战略布局

1. 核心专利

（1）中国发明专利 ZL201711374615.0——《一种表达 GLP-1 和 FGF21 的干细胞及其用途》，申请日 2017 年 12 月 19 日，授权日 2020 年 12 月 30 日，保护涵盖表达 GLP-1 和/或 FGF21 的基因修饰 MSC、含有该细胞的药物组合物，及其在制备治疗 2 型糖尿病/肥胖症/脂肪肝等代谢性疾病的药物中的用途；

（2）美国发明专利 US 11,752,173 B2——对应 PCT/CN2018/081616（W02019/119673），优先权日同为 2017 年 12 月 19 日，授权日 2023 年 9 月 12 日，在美国全境获得 20 年（自申请日起算）的排他性独占权。

2. 专利集群

在核心专利周围，吉源生物于 2023—2024 年密集提交了 11 项检测法学相关的发明专利申请，覆盖了从目的基因阳性率检测（202310775413.6）、可复制性慢病毒检测、病毒残留检测、目的基因拷贝数检测、性别鉴定方法到抗 GLP-1 药物抗体检测和抗 FGF21 ADA 检测等全链分析技术。这些检测方法是细胞药物从生产质量控制到临床伴随诊断不可或缺的技术要素。将检测方法本身通过专利予

以保护，是国际创新药企的通行策略。它确保了即使核心物质专利到期后，仿制药企仍需依赖专利持有方授权的检测方法和试剂方可实现质量控制，从实质上延长了产品的商业化独占期。

学术论文

1. SCI 论文

Xue B, et al. MSC modified by FGF21 and GLP-1 ameliorate lipid metabolism while reducing blood glucose in type 2 diabetic mice. *Stem Cell Research & Therapy*, 2021, 12(1): 133——该文是全球第一篇报道 GLP-1+FGF21 共修饰 MSC 治疗 T2DM 的同行评审论文，为 JYSW001 的 IND 申请提供了核心的科学依据；

2. 核心期刊论文

3 篇，分别发表于《重庆医学》2024 年（梁坤荣等，脂肪组织保存条件对 AD-MSC 分离培养的影响，为 CMC 中关键物料管控提供了科学依据）、《生物技术》2025 年（王艳超等，GLP-1/FGF21 双因子高表达间充质干细胞的 DNA 甲基化分析，揭示了 NF- κ B 通路活性增强的表观遗传学机制）和《现代免疫学》2025 年（李婧琳等，人 IL-18 和 IL-12 双因子高表达间充质干细胞对外周血中 NK 细胞体外扩增的效果，验证了双因子修饰不影响 MSC 免疫调节功能的安全性证据）。

质量控制体系的创新——中检院复核与全链条放行标准

基因修饰干细胞的药品质量控制，无论在监管要求还是技术复杂度上都远超天然 MSC。天然 MSC 的放行检项主要围绕细胞鉴别、活力、纯度、无菌性和内毒素等通用性指标，而基因修饰 MSC 还需要额外回应“基因修饰是否按照设计执行、是否偏离安全预设”的多层特殊问答——目的基因是否成功高表达且表达量在放行阈值内？表达是否稳定（同批内亚克隆间表达水平变异系数）？基因组整合拷贝数是否在安全范围内（2-5 拷贝，超出上限提示多重整合和插入突变概率升高、不足下限提示表达量无法达到治疗阈值）？是否产生了可复制能力的重组慢病毒？病毒载体成分（gag/pol/env 序列）是否已完全清除至低于检出限？这些问题不仅是产品放行的技术门槛，更是保障受试者安全，特别是基因组稳定性和致突变性的核心底线。

1. 中检院质量复核。据公开信息检索，吉源生物是在基因修饰 MSC 领域率先将基因修饰 MSC 产品连续多批次送交中国食品药品检定研究院（National Institutes for Food and Drug Control，简称中检院）进行独立质量复核的细胞治疗企业，这在基因修饰 MSC 领域是率先达成的重要质量里程碑。

2. 放行标准体系的建立。基于中检院连续复核的数据积累和内部工艺验证批次的大量 QC 数据，吉源建立了 JYSW001 成品的放行标准(Release Specification)体系。该体系的核心逻辑是“以定量边界定义质量安全域”——每一项放行检项都有明确的合格/不合格定量判据，而非模糊的“应符合要求”的定性表述。

第六章 双因子干细胞技术的差异化优势与全球竞争格局

与传统降糖药物的系统性对比

作用机制维度对比

双因子干细胞综合治疗与传统降糖药物在最底层的治疗理念上存在本质差异：传统药物通过外源性分子作用于单一或少数几个下游靶点，对偏离正常范围的血糖数值进行“被动控制”；双因子干细胞通过“基因修饰 MSC 细胞体+GLP-1 快速降糖因子+FGF21 深层修复因子+MSC 自身免疫调节+旁分泌组织修复”的五合一协同体系，对糖尿病多核心病理环节进行“主动修复”。这不是“更好的降糖药”与“次好的降糖药”之间的量级差别，而是治疗范式之间的性质分野。

表 6-1 双因子干细胞综合治疗 vs 传统降糖药多维度系统对比

对比维度	传统口服降糖药	GLP-1 受体激动剂	双因子干细胞综合治疗
作用机制层次	下游：控制血糖数值	下游：GLP-1R 信号增强	上游：多靶点细胞+因子+微环境修复
β 细胞作用	无/间接（减轻糖毒性）	功能性减负（减少胰岛素需求）	结构性保护：抗凋亡+促再生+微环境修复
胰岛素敏感性	部分间接改善	通过减重间接改善	FGF21+脂联素直接增强+细胞因子改善
慢性炎症	无	有限/间接	MSC 免疫调节：M1→M2+Treg 扩增+NF-κ B 抑制
停用后效应	数小时—数天迅速消失	显著反弹（约 70% 体重反弹）	获益持续（组织修复的时间积累效应）
潜在病程影响	延缓进展	延缓进展	潜在功能性改善/缓解

*资料来源：根据 CDS 指南（2024）、ADA 标准（2025）及已发表文献系统整理

临床获益维度的差异化价值

1. 血糖达标质量的提升

传统降糖药以降低 HbA1c 为核心终点——HbA1c 是一项反映过去 2—3 个月平均血糖水平的汇总指标，无法反映血糖波动(GV)、葡萄糖目标范围内时间(TIR)和低血糖风险。301 医院母义明团队中部分接受 MSC 治疗的患者不仅 HbA1c 较基线显著下降（7.52%），其动态血糖监测（CGM）数据显示 TIR 显著改善、血糖变异系数（CV）降低，β 细胞分泌储备（AUC_{C-pep}）和胰岛素敏感性（GIR）的同步改善——这提示 MSC 的治疗效果是恢复内源性的 β 细胞功能（改良了“血糖控

制器”本身），而非仅仅是外源性药物暂时性地压制了血糖数值（给失控的控制器不断外部加压）。

2. 胰岛素减量与脱离

对于长期依赖外源性胰岛素注射的糖尿病患者，每日注射带来躯体操作负担、低血糖发作带来心理压力，同时还要承受终身胰岛素依赖的疾病标签。解放军总医院（301 医院）母义明团队发表于《Stem Cell Research & Therapy》的随机双盲安慰剂对照 II 期临床研究显示，脐带间充质干细胞治疗组 45 例可评价受试者中，11.1%（5/45）实现完全停用胰岛素，23.1%受试者胰岛素使用剂量下降超过 50%。该研究入组为胰岛素控制不佳的 2 型糖尿病人群（入组标准病程≤20 年；文献未披露受试者平均病程 11 年，该病程描述为行业引用口径），对长期使用胰岛素的患者群体而言，胰岛素减量乃至脱离，意味着注射负担的实质性减轻以及生活质量的可量化改善。

海外 Vertex 公司在研 hESC 来源胰岛细胞产品 VX-880 展现出突出疗效，接受全剂量给药的 12 例 1 型糖尿病受试者中 10 例实现胰岛素独立；但该疗法需要终身使用免疫抑制剂，且需要中心化医疗机构门静脉输注给药，较高的治疗门槛限制其大规模普及可及性。

吉源生物 JYSW001 的 I 期临床试验正在开展，该自体细胞产品将在临床试验中系统评估其降低患者外源性胰岛素需求的效应量，目前尚未公开发表完整临床疗效数据。

3. 并发症结构化保护潜力

301 医院 36 个月随访数据显示，MSC 治疗组大血管和微血管复合事件的发生率显著低于仅接受常规药物治疗的对照组。理论机制上，MSC 的抗炎+抗纤维化+促血管新生+免疫调节的四重效应——恰好覆盖了糖尿病并发症发生发展中的微血管内皮损伤、慢性低度炎症、组织纤维化和缺血缺氧等关键病理通路——可能为患者提供传统降糖药物单独使用所不具备的“并发症结构化保护”。

理经济学视角：终身用药 vs 有限次治疗的长期成本效益分析

1. 传统降糖治疗的终身累积经济负担

2 型糖尿病典型病程长达 30—40 年，传统治疗模式的终身累积成本是卫生经济学中不可忽视的沉重课题。

以 2025 年中国糖尿病患者的典型药物治疗组合开展静态情景测算（本测算为模型推演，未考虑药品集采降价、医保政策动态变化、患者因并发症提前终止病程等现实因素；同时区分全自费总费用与医保后个人自付水平，各地报销比例存在差异，仅用于经济学定性对比分析）：

基础口服降糖药方案（二甲双胍联合 DPP-4i/SGLT2i 等），全自费年药费约 3000—8000 元；经医保报销后个人自付通常可降至 800—2500 元/年。若维持该方案连续 30 年病程，静态累积全自费药费约 9 万—24 万元。

当疾病进展，需要使用 GLP-1 受体激动剂（如司美格鲁肽注射剂，限糖尿病适应症），全自费年度药费约 15000—25000 元；医保符合适应症前提下个人自付约 4000—7500 元/年；静态测算 30 年全自费累积可达 45 万—75 万元。

病情进一步进展至胰岛素强化治疗（基础+餐时多针胰岛素，或胰岛素泵搭配 CGM 动态血糖监测），设备、耗材、药物叠加，全自费年度综合费用可达 30000—50000 元；部分地区胰岛素纳入医保，但胰岛素泵、CGM 多数地区门诊暂不纳入医保，个人实际自付负担较高；静态模型下 30 年全自费累计费用可突破 100 万元。

以上药物治疗测算，尚未计入糖尿病并发症带来的高额增量医疗成本：重度糖尿病足截肢单次直接住院总费用参考区间 5 万—10 万元；进展至终末期肾病维持性透析，年度直接医疗支出约 10 万—12 万元；发生一次严重心血管事件（心肌梗死等）的直接住院医疗费用约 8 万元—15 万元（以上为公立医院参考区间，随病情严重程度、地区差异波动）。

据国际糖尿病联盟 IDF 糖尿病地图第 11 版测算，我国糖尿病年度相关医疗总支出折合人民币约 1.2 万亿元。国内多篇卫生经济学研究综合研判，该类医疗负担整体保持年均 8%—10% 的增长区间（该增速为国内文献综合推演，非 IDF 直接公布数值）。这一持续增长背后的核心驱动，正是传统糖尿病治疗模式固有的结构性短板：需要终身用药、药效随病程逐步衰减、各类慢性并发症持续累积，不断推高全社会与家庭层面医疗负担。

2. 干细胞有限次治疗的卫生经济学模型假设

干细胞有限次治疗模式与传统终身用药模式在经济学逻辑上存在根本不同：前者以集中支付换取长期获益的结构性转移，后者以持续支付维持短期控制的渐进式消耗。基于已有临床研究中观察到的效应持续时间（301 团队 36 个月随访剂量效应维持），假设一次完整治疗疗程（可能包含首程+必要时一次的巩固疗程）可获得 3—5 年以上的临床获益期，则即使在当前自体产品成本较高的情况下，其经济价值也可能通过以下三个通路兑现：

（1）直接药费替代效应。3—5 年内显著减少甚至停用常规降糖药物和胰岛素，仅药物节约即可覆盖相当比例的治疗成本；

（2）并发症延缓或预防效应。如果糖尿病微血管/大血管并发症的发生时间被推迟 5—10 年或严重程度被降低 1—2 个等级，则节约的并发症治疗费用将是干细胞治疗成本的数倍至十数倍；

（3）劳动力保护效应。糖尿病是劳动年龄人群致残和早退的重要原因，功能改善对劳动力参与度和生产效率的提升具有不可忽略的间接经济回报。

3. 吉源双因子干细胞的成本优化路径

吉源生物在产品管线设计中已前瞻性地考虑了成本优化的分阶段路径。

第一阶段（自体产品 JYSW001）：通过 B+A 级洁净区自动化封闭式培养系统降低人工操作成本、通过 CDMO 规模化效应降低单位生产成本。

第二阶段（异体通用型产品 JYSW002）：通过“货架式”生产模式——一个 GMP 批次服务数十乃至数百名患者——实现单位成本从“个性化定制”量级向“工业化量产”量级的断崖式下降。

第三阶段（远期技术迭代）：通过 FGF21 的高效脂代谢调控功能发挥减重/保肝等代谢综合征综合获益，潜在的跨适应症价值（T2DM+MASLD+高脂血症+肥胖症）将进一步摊薄单适应症的研发和制造成本，提升产品全生命周期的成本效益比。

表 6-2 传统终身用药 vs 干细胞有限次治疗的长期经济模型对比（假设性分析）

对比维度	传统终身口服+胰岛素	GLP-1 受体激动剂(GLP-1RA) 长期治疗	干细胞有限次治疗（假设）
典型病程	30 年持续用药	10—20 年持续注射	1—2 次/3—5 年
30 年累积直接药费	9 万—100 万+元（视方案）	45 万—75 万元	假设首程+1—2 次巩固
并发症增量成本	极大概率发生（透析/截肢/心血管疾病）	部分延缓（通过体重/LDL 获益）	潜在显著推迟/减轻
劳动力损失	渐进性丧失（透析/失明/截肢）	减重改善劳动力	潜在显著保护
支付模式	持续小额支出	持续中大额支出	集中支付+长获益周期

*注：干细胞治疗费用为理想化假设模型，实际定价和医保支付方案需待产品获批并完成卫生经济学评估后确定。

技术首创性与“四个第一”

技术首创性声明

吉源生物 JYSW001 在多个维度上实现了干细胞领域的行业首创：全球首个将 GLP-1 和 FGF21 双因子基因工程化整合至同一 MSC 平台的治疗方案（目前全球无同类产品上市或在研的可比竞争者）；国内首个获得 CDE IND 默示许可的基因修饰 MSC 药物（2024 年 8 月 28 日）；国内首个启动 GCP 规范临床试验的基因修饰 MSC 药物（2025 年 7 月 23 日）；国内首个靶标适应症明确为 2 型糖尿病的干细胞新药。这四项行业纪录共同确立了吉源在中国基因修饰干细胞赛道上的开创者地位。

基因修饰 vs 天然 MSC 的优势分析

1. 天然（未修饰）MSC 的疗效受限于两大生物学瓶颈

分泌因子的“量”有限——MSC 不是天然的降糖因子高产细胞，糖脂代谢的改善主要通过间接的次级机制（免疫调节→β 细胞保护→胰岛素分泌改善）传导，而非直接递送治疗浓度的关键代谢调控因子；

分泌因子的“种类”固定——MSC 分泌的通用型修复组合（VEGF/ HGF/ IGF-1/ PGE2 等）是进化塑造的组织修复“万金油”，并非针对 2 型糖尿病的定制化方案。

2. 基因修饰技术路线通过两步“升级”突破了这两个瓶颈

在质的层面——引入 GLP-1 和 FGF21 两个在大型临床试验中被反复验证的糖尿病治疗高价值靶点，将 MSC 从通用型修复细胞升级为代谢病定制化“专科治疗细胞”；

在量的层面——外源蛋白注射（天然或多肽类似物）的血浆峰值浓度可高达非生理水平（但与副作用正相关），而基因修饰 MSC 的原位持续分泌模式以接近内源生理信号的“细水长流”方式递送治疗因子，累积总蛋白递送量远超同等剂量外源注射的同时最大限度地规避了“高峰值毒性”。

从“跟跑”到“领跑”——中国基因修饰干细胞的技术赶超路径

1. 天然 MSC 阶段：学术积累为“跟跑”奠基。我国在天然（未基因修饰）间充质干细胞治疗 2 型糖尿病领域，积累了体量丰富的临床研究证据。解放军总医院母义明教授团队完成的 II 期随机双盲安慰剂对照临床试验，总入组 91 例受试者，48 周随访，是目前国际范围内天然脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病设计较为严谨、样本规模较大的 RCT 研究之一。Kashbour 等人 2025 年发表的 Meta 分析，纳入全球 13 项 RCT 共计 507 例糖尿病受试者（包含多项来自中国的临床数据），系统汇总评价了 MSC 干预对血糖控制的效应量与整体安全性特征。依托一批高质量的国内临床与循证产出，我国在天然 MSC 治疗糖尿病的循证证据层面，已经实现与国际研究水平基本对齐。

但天然 MSC 赛道存在明确的生物学天花板：其治疗效应主要依靠旁分泌、免疫调节等间接次级机制发挥作用，并非直接重建功能性胰岛 β 细胞。这一底层生物学特征，决定了疗效响应幅度与效应维持时间存在固有的天然约束，即便持续优化临床研究方案、提升细胞制备工艺，也难以从根本上突破该生物学上限。这也造成国内在天然 MSC 赛道整体处于跟跑阶段：国内临床研究推进速度快，但整体仍处在全球共同的技术路径之内，难以形成颠覆性的代差优势。

2. 基因修饰 MSC：从“跟跑”到“并跑”的范式升维。吉源生物于 2017 年提交 GLP-1/FGF21 双因子 MSC 的核心发明专利申请，比国际上类似理念的公开报道早了约 3—5 年。2021 年发表于《Stem Cell Research & Therapy》的临床前

研究（Xue et al., 2021）首次在动物模型中展示了双因子 MSC 同时改善血糖和血脂的独特双重获益——而这一在 MSC 平台上实现“代谢调控+组织修复”双重功能的思路，是此前全球 MSC 研究领域从未被系统验证过的。从技术范式角度看，中国的这一“升维”意味着：中国不是在“天然 MSC”的赛道中试图跑得更快，而是在国际竞争者尚未大规模涌入之时，率先开辟了一条“基因修饰 MSC”的新赛道。2024 年 JYSW001 IND 获批标志着中国在这一新赛道上的“并跑”地位正式确立。

3. 从“并跑”到“领跑”：多因子协同+安全开关+通用型的迭代路径。吉源当前在研管线体现了一个清晰的代际迭代逻辑：JYSW001（自体双因子 MSC）是第一代技术验证平台；JYSW002（异体通用型双因子 MSC）解决规模化可及性；远期管线计划引入三重或多重代谢调控因子（如葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（GIP）/Glucagon/生长分化因子 15（GDF15）等）、“AND 门”逻辑响应性启动子（仅在特定信号组合下激活治疗基因表达）和诱导型安全开关（如 iCasp9 二聚化系统），使产品从“单一适应症→代谢综合征综合治疗”演进。这一技术路线图表明，中国在基因修饰 MSC 这一细分赛道上具备从“并跑”跃升至“领跑”的完整技术储备和学术基础。需要强调的是，“领跑”的实现需要多重要素的组合验证——不仅需要 I/II 期临床的安全性和有效性数据的确定性确认，还需要 CMC 工艺从“小批量精品”到“大规模可靠量产”的成功跨越、多层监管路径（IND+乐城+北戴河+备案）的成功贯通，以及国际学术共同体的认可和专利国际布局的拓展。

全球竞争格局分析

中国糖尿病干细胞治疗竞争格局

表 6-3 中国糖尿病干细胞治疗主要参与者全方位对比

维度	吉源生物 JYSW001	301 医院 UC-MSC	E-islet 01	CiPSC 胰岛
技术路径	基因修饰自体 AD-MSC	天然异体 UC-MSC	EnSC→胰岛分化	化学重编程→胰岛
适应症	T2DM	T2DM	T2DM/T1DM	T1DM
细胞来源	自体脂肪（无需免疫抑制）	异体脐带（免疫原性低）	自体 EnSC（无需免疫抑制）	自体 CiPSC（无需免疫抑制）
监管进展	注册 I 期临床（2025.7 启动）	备案临床数据已发表（91 例，48 周）	中美双 IND，I 期进行中	首例移植成功
差异化优势	专病聚焦 T2DM+专利升级 MSC+顶级 PI	学术循证证据积累最深	首个中美双批再生胰岛产品	化学重编程首创+安全优势

*资料来源：根据各项目已发表文献及公开注册信息整理

吉源选择的路线——T2DM 专病聚焦+基因修饰专利升级细胞+自体 AD-MSC+顶级学术 PI——在赛道内具有明确的差异化定位。与普通间充质干细胞相比，吉源增加了“因子定制化”的技术升维；与 E-islet 01 和 CiPSC 胰岛（T1DM 为主/胰岛替代路线）相比，吉源选择了不同的适应症群体和技术底层逻辑，避免了直接竞争。

国际竞争格局

国际上，糖尿病干细胞治疗的热点高度集中于 1 型糖尿病的胰岛细胞替代方向。Vertex VX-880（hESC→胰岛、NEJM 2025、10/12 胰岛素独立率，需终身免疫抑制）代表当前全球最高水平；Lantidra（FDA 2023 审批的首个胰岛细胞疗法）的供体来源极度匮乏（每个受者需 2—3 个供体胰腺），产能瓶颈显著；CRISPR Therapeutics 的 CTX211（HLA 基因编辑敲除“低免疫原性”通用型 hESC→胰岛）正在尝试突破免疫排斥瓶颈。值得注意的是，全球至今尚无一款干细胞药物以 2 型糖尿病为核心获批适应症。这意味着吉源 JYSW001 在 2 型糖尿病干细胞治疗这一细分赛道上处于潜在的全球先发位置。

差异化竞争优势的三重护城河

吉源的竞争壁垒由专利、临床和合规三个维度构成：**专利壁垒**——中美核心

发明专利授权+11 项外围检测方法专利集群，覆盖了从物质专利到伴随质量控制的完整保护链；**临床壁垒**——宁光院士顶级 PI+瑞金医院组长单位+多中心双盲安慰剂对照 I 期设计，为产品建立了最高的临床证据质量起点和最强的学术可信信息基线；**合规壁垒**——IND+乐城+北戴河+卫健委备案四通道叠加，竞争对手在获批 IND 和发展多元转化通道方面至少存在 12—24 个月的追逐距离。

际对标：MSC 综合修复路线 vs 胰岛替代路线的技术分野与互补

1. 两条路线的理论基础分野

当前全球糖尿病干细胞治疗领域存在两条并行但哲学基础迥异的技术路线。

第一条是“胰岛替代路线”（以 Vertex VX-880、Lantidra、E-islet 01、CiPSC 胰岛为代表），核心逻辑是从外部“重建”β 细胞——将 hESC/iPSC/EnSC 定向分化为功能性胰岛 β 细胞或完整胰岛组织，通过移植直接恢复胰岛素分泌能力。此路线的理论基础简洁直接（“缺什么补什么”），在 T1DM（以 β 细胞绝对缺失为核心病理）中已取得了令人瞩目的临床成果。

第二条是“MSC 综合修复路线”（以吉源 JYSW001、301 医院 UC-MSC 为代表），核心逻辑是“修复整个代谢微环境”——不完全依赖于外源 β 细胞植入，而是通过 MSC 的免疫调节+抗炎+旁分泌+基因修饰因子的多重效应，激活和保护患者残存的自身 β 细胞、改善外周胰岛素敏感性、修复肠-胰-肝代谢轴的整体稳态。此路线在 T2DM（以胰岛素抵抗和全身性代谢紊乱为核心的复杂多系统疾病）中具有更深层的病理生理学适配性——T2DM 的问题不只是一个“胰岛素不够”的问题，而是 β 细胞分泌缺陷+肝脏/肌肉/脂肪组织的胰岛素抵抗+慢性低度炎症+肠道菌群/肠促胰素轴的紊乱——MSC 多靶点、多机制的综合修复模式恰好与 T2DM 的多核心病理相对应。

2. 两条路线的适应症互补性

从适应症群体的自然分层来看，胰岛替代路线和 MSC 修复路线之间并非竞争而是互补关系：

T1DM 患者（β 细胞被自身免疫完全摧毁，残存功能极低）天然更适合胰岛替代路线，因为他们几乎没有可修复的“自身 β 细胞”了，最需要的是从外部获

得新的胰岛素来源。

T2DM 患者（残存 β 细胞量通常仍有正常水平的 30%—60%，问题主要在于功能障碍和胰岛素抵抗）天然更适合 MSC 综合修复路线，因为他们还有大量可修复的 β 细胞“底子”，药物只需通过多重靶点“唤醒”这些残存细胞即可实现功能重建，而不需要承担外源移植和终身免疫抑制的高风险和高成本。

中间地带，如病程极长的终末期 T2DM（ β 细胞量已耗竭至接近 T1DM 水平）和部分“1.5 型糖尿病”（成人隐匿性自身免疫性糖尿病，LADA），则可能是两条路线未来的交叉融合区。

3. 两条路线的产业化前景对比

表 6-4 胰岛替代路线 vs MSC 综合修复路线的产业化前景对比

对比维度	胰岛替代路线 (Vertex/E-islet/CiPSC)	MSC 综合修复路线（吉源/301 医院）
目标适应症	T1DM 为主，终末期 T2DM 可能拓展	T2DM 为主，早期 T1DM 可能拓展
免疫抑制需求	异体移植需终身免疫抑制（Vertex/Lantidra）；自体路线可规避（E-islet/CiPSC）	自体 AD-MSC 无需免疫抑制；异体 UC-MSC 免疫原性低
生产工艺复杂度	极高（定向分化多步工序+质量控制）	中等（MSC 扩增+基因转导+质控）
规模化难度	较高（分化效率和批次一致性挑战）	较低（MSC 扩增技术相对成熟）
成本下降路径	通用型 iPSC+基因编辑（HLA 敲除）	异体通用型“货架式”产品+自动化生产
适应症可拓展性	受限于 β 细胞重建的生物学上限	模块化——换因子组合即可拓展至 MASLD/高脂血症等
中国监管优势	胰岛产品分类归属待明确（药物/技术/医疗器械）	MSC 已有成熟 CMC 和质量标准体系（艾米迈托赛先例）

4. 吉源路线的赛道选择智慧

在 Vertex VX-880 和 E-islet 01 分别在 T1DM 胰岛替代方向上取得突破性临床数据之时，吉源选择避开这一已被“重兵集结”的 T1DM 胰岛替代主战场（需要与全球顶级 biotech 和学术团队在大规模分化+移植外科+免疫抑制管理这一整套复杂体系上正面竞争），转而切入一个全球竞争者极为稀少、患者基数远大于 T1DM 的 T2DM 赛道（全球约 6 亿 T2DM vs 数百万 T1DM，实际倍数远大于 10），并利用自身在 MSC 生物学和基因工程上的核心积累构建了独特的“多靶点综合修

复”差异化定位——这一赛道选择的合理性和前瞻性，是吉源在竞争格局分析中被持续看好的核心产业逻辑之一。

第七章 公益健康传播与产业链赋能

糖尿病公益健康传播

公众认知误区与科普需求

误区一：“糖尿病不严重，血糖高一点而已。”

中国疾控中心慢病中心联合 31 个省级 CDC 于 2025 年发表于《Military Medical Research》的全国最新调查揭示：2023 年中国全年龄段糖尿病患者高达约 2.33 亿人，是 2005 年的 2.63 倍。糖尿病并发症的后果是严重且不可逆的：它是全球终末期肾病的首位病因（占透析患者约 40%—50%）、劳动年龄人群非创伤性致盲的首要原因、非创伤性下肢截肢的首位病因，并且使心血管疾病(CVD)死亡风险增加约 2—4 倍。然而，北京大学 2024 年全国调查显示仅 43.0%受访者知晓糖尿病与血管疾病的关联——公众认知的巨大缺口是科普的首要战场。

误区二：“干细胞治疗可以根治糖尿病。”

ADA 2021 共识将“缓解”和“治愈”做了严谨区分：缓解是“停药 $\geq$ 3 月 HbA1c $<$ 6.5%”这一状态描述，并非终身不再出现高血糖的“终身疾病解除”。301 医院研究中达到复合终点的患者比例为 20%，Vertex VX-880 为 10/12。这些数据体现了科学突破，但距离“百分百根治”相去甚远。将干细胞治疗等同于“一针治愈”的宣传，既误导患者，又违反广告法和 818 号令。

误区三：“干细胞在哪儿打都一样。”

非法干细胞治疗的安全风险是实实在在的，来源不明的细胞可能导致感染传播、免疫反应甚至恶性肿瘤。依据 818 号令，干细胞作为生物学新技术，若要开展收费的临床转化应用，须经国家层面技术论证、审批合格，在具备相应条件的医疗机构内实施。截至 2026 年，中国仅有一款干细胞药物上市（艾米迈托赛注射液）；仅海南博鳌乐城、北戴河等极少数先行先试区域，在完成技术论证与审批程序之后，方可开展合规收费转化。除此之外的一切以商业营利为目的的干细胞治疗均未获得法律授权。

患者可采用“三步验证法”自我保护：第一步，在 CDE/NMPA 官网上核实该产品是否有正式的 IND/NDA 批准号；第二步，核实拟就诊的医疗机构是否为该产

品注册临床研究的正式参与机构或经批准的先行先试区；第三步，要求机构出示该研究项目在国家备案的批准文件。

误区四：“治疗后就不用管了。”

即使干细胞治疗实现了缓解， β 细胞功能仍可能随体重反弹、代谢压力或年龄增长而再次衰退。缓解不是“终身免疫”。缓解后的患者仍应：每 3—6 个月复查一次 HbA1c 和空腹 C 肽；坚持健康饮食和规律运动；根据医生随访建议完成全套并发症筛查。

干细胞治疗的合理预期管理

基于现有的有限但逐步积累的临床证据，干细胞治疗 T2DM 的潜在获益人群特征初步归纳为：病程 ≤ 15 年（提示残存 β 细胞功能尚可）；空腹 C 肽 ≥ 0.3 nmol/L；糖化血红蛋白虽经药物治疗仍不达标；无明显肥胖（BMI < 35 kg/m²）；无活动性恶性肿瘤（5 年内）；非妊娠/哺乳期。需强调的是，这些特征为经验的初步归纳而非官方批准的适应症标准，产品的确切适用人群有待 I 期和后续 II/III 期临床研究来系统界定。

健康科普传播的合规红线

干细胞科普传播的四条硬性法规红线：**广告法第十六条**——禁止医疗广告含有功效断言、治愈率/有效率说明、比较广告和广告代言人推荐；**药品管理法第九十条**——药品广告的内容须以 NMPA 核准的说明书为准，不得扩大适应症或夸大疗效；**818 号令第四十六条**——禁止对临床研究中的生物学新技术进行商业广告宣传或以营利为目的组织患者招募；**互联网广告管理办法**——互联网发布医疗广告须取得《医疗广告审查证明》。

合规的干细胞科普传播应遵循以下操作规范：准确告知受众该产品/技术当前所处的临床研究阶段；不使用“根治、治愈、百分百有效、无副作用”等违规词汇；不直接推荐或引导患者前往特定医疗机构接受未获批的治疗；在引用研究数据时，同时提供样本量、随访时长和不良事件等关键完整信息（而非选择性仅报告疗效数据）。

吉源生物的公益科普实践

吉源生物通过主导编制基因修饰 MSC 质量控制团体标准，从行业底层推动技术透明化和标准化；通过联合出版本白皮书和蓝皮书专题章节，为医学界和产业界系统呈现循证证据；通过依托合作医院向患者开展合规科学宣教，帮助患者建立理性、科学的治疗预期。这些实践体现了企业在商业开发之外积极履行社会责任的行业自觉。

糖尿病科普传播的策略矩阵与效果评估

糖尿病干细胞治疗科普是一个特殊的高知识门槛领域，公众既有强烈的信息需求，又缺乏判断信息真伪所需的基础医学素养。构建多层次、多渠道的科普传播矩阵，是实现精准触达和有效沟通的关键前提。传播体系的架构可从三个维度系统设计：

1. 传播渠道的矩阵化布局

（1）**学术文献层**：由 PI 团队在顶级同行评审期刊（如 NEJM、Lancet Diabetes & Endocrinology、Stem Cell Research & Therapy 等）上发表临床研究结果，为所有下游传播提供不可替代的学术可信度基石。

（2）**专业资讯层**：由权威医学媒体（如中国医学论坛报、医师报、丁香园等）对研究结果进行专业解读和二次传播，面向执业医师群体提供决策参考信息。

（3）**政策解读层**：由 CDE/NMPA 官方信息发布平台和合规行业媒体对监管进展进行政策层面的解读和传播。

（4）**大众科普层**：通过权威医疗机构科普公众号、胡大一教授等知名专家发起的“大医博爱”、各级 CDC 慢病防控专栏等合规渠道，以通俗但不失科学严谨性的语言向患者和公众传递信息。

以上四个层次构成从“学术源”到“大众终端”的完整信任传导链条——每个下游层次的信息均以上一个层次的经验证内容为基础进行转化，确保信息在传播链路中不发生本质性的失真和夸大。

2. 受众分群与精准触达

（1）**内分泌代谢专科医生群体**（约 5 万—6 万执业医师）需要系统了解干细胞治疗的作用机制、临床研究进展和安全性数据，是连接治疗与患者的第一把

关人。针对这一群体的核心传播形式为：继续医学教育（CME）模块、专科年会专题报告和学术白皮书。

（2）**全科医生/基层慢病管理医生群体**（约 30 万—40 万）需要一个简明扼要的“何时应考虑转诊给专科干细胞临床研究机构”的操作性决策支持工具，核心传播形式为基层医生手册和线上短课程。

（3）**患者及家属群体**（以千万计）核心信息需求围绕“我适不适合”和“安不安全”两个终极问题，需要将科学概率转化为可理解的个体化风险/获益叙事，核心传播形式为合规患者教育手册和权威医生出镜的标准化短视频。

（4）**政策制定者和医保支付方**关注卫生经济学数据和群体获益评估，核心信息为成本效益模型、并发症预防的经济价值分析和国际对标研究。

3. 传播效果的科学评估框架

科普传播不能止步于“发了多少篇文章”的传播量统计，需要建立以认知改变和行为改变为终点的效果评估体系。建议对标框架如下：

（1）**覆盖度指标**：目标受众触达率（如基层糖尿病管理医生中的手册覆盖率、目标患者群体中的科普文章打开率）；

（2）**理解度指标**：通过审前/审后的知识测验评估，如受众对“干细胞治疗不能根治”“必须在被批准的临床研究和先行先试区内接受治疗”等关键安全信息的正确理解率；

（3）**态度改变指标**：患者对干细胞治疗合理预期的建立率（如治疗前正确理解“20%的主要终点达标率”而非“百分百有效”的预期管理者比例）；

（4）**行为改变指标**：最硬终点，即合规渠道咨询量占有所有干细胞相关咨询的比例是否提升、非法/灰色机构就诊率是否下降。

吉源生物作为国内首个 IND 获批并启动 GCP 临床的基因修饰 MSC 药物企业，有责任也有能力在科普传播中发挥源头型企业的引领作用。具体路径包括：其一，以本白皮书和后续定期更新的学术综述为专业信息源头，为所有下游传播搭建依托宁光院士团队等顶级学术机构专业支撑的可信信息基线；其二，依托瑞金医院等合作机构的国家临床医学研究中心平台，开发标准化糖尿病干细胞治疗患者教育模块；其三，与国家 CDC 慢病中心、中国医师协会内分泌代谢科医师分会等权威机构合作，将干细胞科普纳入现有的糖尿病慢病管理知识体系，而非另起炉灶

地独立建设——纳入现有平台比新建平台具有更高的信任基础和传播效率。这是“做减法”的传播智慧。

干细胞产业链赋能

干细胞产业全景图

中国干细胞产业已形成上中下游完整的生态闭环：

上游——资源与设备（细胞采集、深低温存储、自动化培养系统、培养基/细胞因子/冻存液等关键试剂耗材），中国是全球最大的脐带血公共存储市场；

中游——创新与生产（靶点发现、基因载体构建、CMC 工艺开发与放大、CDMO/CRO 服务），MSC 作为 CGT IND 主力军拉动了大量 CDMO 需求；

下游——应用与支付（162+家备案医疗机构、先行先试区、惠民保/基本医保探索性覆盖），艾米迈托赛已率先通过“惠民保”实现了部分支付的破冰。

自动化生产与质量标准化

从“手工制备”到“封闭式自动化生产”是干细胞产业化从“工匠时代”走向“工业时代”的标志性跨越。国家药监局 2025 年版《细胞治疗产品生产检查指南》设立“先证后批”原则——企业在获批商业化生产前，须在监管现场监督下连续三个批次生产出质量全项合格的成品。这一高标准要求正在推动整个行业对自动化封闭式培养、过程分析技术（PAT）和全链条数据完整性（ALCOA+）的集中投入。

异体通用型产品的降本路径

自体细胞治疗当前的高成本主要源于“一人一批”的个性化定制模式。实现规模降本的经济学路径是开发“货架式”异体通用型产品——一个 GMP 生产批次即可服务数十乃至数百名患者，单位成本随规模效应断崖式下降。吉源生物已启动第二代管线 JYSW002（通用型“货架式”间充质干细胞注射液）的研发，计划 2027 年提交新的 IND 申报，实现产品迭代的平滑过渡。

产业链协同与国际合作展望

干细胞产业的可持续发展需要“产学研医监”五方协同：科研院所提供基础

科学和人才供给；企业承担产品研发和 CMC 体系建设；临床机构提供注册研究实施平台和真实世界数据；CDE/NMPA 提供科学监管引导和审评加速通道；先行先试区（乐城、北戴河等）连接监管与市场、为创新提供转化和早期商业验证窗口。吉源生物已获得的美国发明专利授权为未来可能的海外临床开发和商业化开放了通道。

干细胞治疗的人才培养与学科建设

1. 中国干细胞产业的人才缺口现状

干细胞治疗是高度交叉的新兴学科，融合了细胞生物学、基因工程、GMP 制药工程、临床医学（内分泌代谢/移植免疫/再生医学）、卫生经济学和监管科学等多学科知识体系。2025 年中国 CGT 领域的行业协会调研显示，全行业核心研发人才缺口约 5 万—8 万人，其中 GMP 培训的细胞制备工艺工程师、基因载体设计与构建专家、细胞治疗临床试验设计和实施的复合型临床研发科学家（CRS）是最紧缺的三类人才。尤其在基因修饰 MSC 这一前沿细分领域，同时掌握 MSC 生物学特性（细胞扩增/分化/质控/流式鉴定）和基因工程（慢病毒/成簇规律间隔短回文重复序列（CRISPR）载体设计/表达效率优化/安全性评估）的双栖人才，在全国范围内屈指可数。

2. 多层次人才培养体系的构建

解决人才瓶颈需要从三个层面系统推进：

（1）**研究生教育层**。建议在已有生物医学工程和临床医学（内分泌代谢方向）一级学位授权点的高校中，增设交叉学科的“再生医学与细胞治疗”硕士/博士培养方向。课程体系应覆盖干细胞生物学基础、基因编辑与基因修饰技术、GMP 生产质量管理、细胞治疗法规与伦理、临床试验设计与生物统计等核心模块。建议由具有干细胞药物 IND 获批经验的企业与“双一流”高校和附属医院（如瑞金医院）联合开设“产学研融合”的校企联合培养专项，让学生在前沿企业完成毕业课题、在校方完成理论课程，实现“论文写在产品上”的深度校企融合。

（2）**在职培训与继续教育层**。针对已在岗的技术人员和临床医生，开展模块化继续教育项目。CDMO 工艺工程师培训重点覆盖：封闭式自动化细胞培养操作、中检院细胞制品质量检测标准、GMP 数据完整性管理；临床研究医生（PI/Sub-I）培训重点覆盖：细胞治疗 GCP 规范的特殊要求（知情同意的细胞特

有风险告知、细胞制品院内输注和不良事件管理标准操作规程（SOP）、远期致癌性/免疫原性监测方案的制定）；基层慢病管理医生培训重点覆盖：干细胞治疗的转诊指征和患者合理预期沟通技巧。

（3）国际化交流层：推动与国际 CGT 研发中心（如哈佛干细胞研究所、加州再生医学研究所 CIRM、日本京都大学 iPS 细胞研究所 CiRA 等）建立互派访问学者、联合博士后培养和国际多中心临床试验人才共享机制。

3. 吉源在人才培养中的企业主体作用

吉源生物作为国内基因修饰 MSC 的龙头企业，已在多个维度承担起了行业人才培养的实际责任。其一，借助瑞金医院宁光院士国家临床医学研究中心的学术平台，为参与 JYSW001 I 期临床的研究助理和临床研究协调员团队提供了高水平规范化培训；其二，通过主导制定基因修饰 MSC 质量控制团体标准，为全行业工艺和质量管理人员提供了一套可直接参照的操作规范文本，这本身就是一种标准化人才培养的隐性贡献；其三，吉源与中检院和 CDE 的长期技术交流——包括工艺验证、质量研究和 IND 申报等多轮互动，实质上形成了一套企业—监管双向技术赋能的非正式高级别人才培养机制，加速了我国干细胞监管审评团队在基因修饰细胞产品专业领域的能力建设。

干细胞治疗的可及性与支付创新

多层次支付体系的架构需求

干细胞治疗从“科学上可行”到“患者用得上”的“最后一公里”，核心瓶颈不是生物学，而是经济学。自体干细胞治疗的单疗程成本目前在数十万元量级，与传统降糖药年均数千至数万元相比，这是一个支付结构上的“非连续性跳跃”，对现有医疗支付体系构成重大挑战。解决这一挑战需要构建“基本医保+商业保险+惠民保+慈善援助+患者自付”五层协同的多层次支付架构，每一层承担不同的风险分担功能：

1. 第一层：基本医保

短期内，处于 I 期临床的干细胞药物进入国家医保目录的概率极低（医保目标是保基本、广覆盖）。但从中长期来看（2028—2030 年后），若 JYSW001 完成关键性 II/III 期临床并获批上市，其卫生经济学论证将构成医保准入谈判的核

心文件。以“有限次治疗+长期获益”模型进行的成本效用分析（CUA）——计算每个质量调整生命年（QALY）的增量成本效果比（ICER）——若能将 ICER 控制在 1—3 倍人均 GDP 范围内（参考 WHO 推荐的可接受阈值），则存在进入国家医保/省级医保谈判的现实可能性。吉源在从 I 期临床启动之初就有意识地收集卫生经济学相关终点数据（药物减量、并发症延迟、生活质量评估量表 SF-36/EQ-5D 等），为远期医保谈判做前瞻性的数据储备。

2. 第二层：惠民保（城市定制型商业医疗保险）

惠民保是当前实现干细胞治疗初步支付覆盖的最现实路径。艾米迈托赛注射液已率先通过纳入多个城市的惠民保特药目录实现了部分支付的“破冰”，这一先例具有极强的示范扩散效应。惠民保的产品特性——自愿参保、低门槛、高免赔额、特药目录灵活更新——使其成为高值创新药（尤其是细胞和基因治疗产品）上市初期的“天然支付试验田”。对于吉源 JYSW001 而言，未来的支付破冰路径可能是：先行先试区（乐城/北戴河）产生首批真实世界治疗案例和费用数据→与各省/市惠民保运营方启动纳入特药目录的商业谈判→以逐步积累的本地化成本效益证据推动更多城市接受。

3. 第三层：商业健康保险

商业健康险在干细胞支付体系中适合承担“补足剩余风险”的层次角色，基本医保和惠民保报销后的自付部分可由商业险覆盖。2025 年中国商业健康险保费收入已突破 1 万亿元，其中“带病体保险”和“特药险”等创新产品设计正在为 CGT 等高值创新药支付开辟通道。未来可能出现的产品形态方向包括：“糖尿病功能性改善保险”（约定若接受指定干细胞治疗后未达到预设的临床终点，按保费一定比例返还）、干细胞治疗分期支付金融产品（将疗程费用分摊至 3—5 年，降低一次性支付门槛）、与制药企业合作的“按疗效付费”理赔模式（remission-based annuity model）。

4. 第四层：患者援助计划（PAP）与慈善基金

在医保和商保尚未完全覆盖的“窗口期”，由制药企业自主发起的患者援助计划和慈善基金是保障可及性的重要辅助手段。对于吉源而言，在产品尚未获批上市但已通过先行先试区收费转化的阶段，可考虑设立“早期可及性援助基金”——对经济困难但临床高度获益预期的患者减免部分自付费用，同时将援助病例

的前瞻性疗效和安全性数据纳入真实世界证据（RWE）积累，形成患者可及性和监管科学数据双赢的“价值循环”。

5. 第五层：患者家庭自付

在多层次支付体系中的自付部分是不可避免的终端承担层。对于中高收入家庭，数十万元量级的一次性自付可能是可以接受的“健康投资”；对于普通家庭，这将构成重大的财务决策。需要强调的是，患者家庭自付比例不应成为干细胞治疗的默认假设——支付体系的目标正是逐步将这一比例压缩至合理范围，让更多患者不被“价格门槛”排斥在治疗之外。

表 7-1 干细胞治疗糖尿病多层次支付体系架构（2026—2030 路线图）

时期	基本医保	惠民保	商业健康险	企业援助/PAP
2026—2027（临床阶段）	临床研究免费	—	—	—
2027—2028（先行先试转化）	—	部分城市纳入特药目录	创新险种试点	早期可及性援助基金
2028—2030（获批上市期）	国家/省级医保谈判启动	多省多城广泛覆盖	带病体保险+按疗效付费产品	阶梯式援助（按收入分层）
2030+（成熟市场期）	纳入国家医保（假设）	补充报销	差异化服务包	保障兜底个案

*注：上述时间线和覆盖情景为基于当前政策的假设推演，实际进展取决于产品获批时间和各地医保/商保政策动态

先行先试区的支付破冰价值

海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区和秦皇岛北戴河生命健康产业创新示范区作为国家级医疗政策“特区”，其核心制度优势在于：允许在中国尚未正式获批上市但已在境外获批的药品、医疗器械和前沿医疗技术在区内合法合规地临床使用和收费转化。对于吉源 JYSW001——一个已获得 IND 默示许可、正在 GCP 规范临床试验中但尚未完成全部注册研究的在研产品——乐城和北戴河的双区域先行先试布局提供了三重独特价值：

- 1. 早期真实世界数据生成。在严格 GCP 临床研究方案之外，先行先试区可以提供更贴近真实诊疗环境的“真实世界”使用数据（患者基线更宽、并发症更复杂、依从性更接近日常水平），为未来注册研究补充外推有效性证据。
- 2. 支付意愿和能力市场信号。先行先试区的收费转化（患者自愿自费接受治疗）是市场对产品“支付意愿”的最直接、最诚实的验证。若在合理定价下患者自费选择比例较高，这为后续惠民保和商业保险的定价谈判提供了强有力的需求

端证据。

3. **运营流程的压力测试。**从细胞采集→冷链运输→GMP 生产→质量控制→院内回输→术后管理的完整操作链条中，先行先试实践的“实训”经验将暴露并解决大量在严格受控的 GCP 环境下不易暴露的运营效率问题（物流时效、医患沟通、不良事件管理 SOP 在实际诊疗场景中的可操作性等），为正式上市后的规模化运营扫清障碍。

国际视野：干细胞治疗的全球支付创新实践

在全球范围内，针对高值细胞和基因治疗产品的支付创新已积累了可借鉴的经验。

英国国家卫生与临床优化研究所（NICE）和英国国家卫生服务体系（NHS）自 2019 年起针对 CAR-T 等高值 CGT 产品探索了“管理准入协议”（Managed Access Agreement, MAA），其核心机制是将临床效果的不确定性转化为支付条件。企业在产品上市初期以一定折扣价格提供产品，在积累 2—3 年的真实世界疗效数据后，重新谈判最终定价，若实际疗效低于预期则永久性降价。

德国的 AMNOG 体系对细胞治疗产品设定第一年自由定价后的强制卫生经济学评估，以“附加获益评级”决定最终谈判价。

美国的 CMS 和商业保险公司正在试点“按疗效分期付款”模型（outcome-based annuity），典型结构为：患者预支付一定比例的初始费用（如总费用的 50%—70%），余款按年度分期支付，但每期付款的条件是患者持续维持预设的临床缓解状态——若患者中途复发或失效，余款停止支付。

这些国际创新支付模式的核心逻辑是一致的：将细胞治疗“高一次性成本+长期获益不确定”的付款方顾虑，转化为“分期付款+疗效对赌”的风险分摊机制，使高值细胞治疗得以突破支付方的“准入壁垒”。中国未来的干细胞治疗支付体系构建中，乐城和北戴河先行先试区，凭借其政策和数据开放优势，有望率先试点上述国际支付创新模式的中国本土化版本。

第八章 市场前景与未来展望

市场规模与增长预测

全球干细胞治疗糖尿病市场规模

表 8-1 全球干细胞治疗市场多源权威预测

数据来源	统计口径	基准年/规模	预测值	CAGR
Grand View Research	干细胞市场（广义含设备/耗材/CRO）	2024 年：151 亿美元	2030 年：289 亿美元	11.4%
BCC Research	干细胞与再生疗法	2025 年：167 亿美元	2030 年：438 亿美元	21.3%
Precedence Research	干细胞治疗市场	2025 年：181 亿美元	2035 年：597 亿美元	12.7%
The Business Research Co.	糖尿病干细胞治疗（宽口径）	2024 年：26.8 亿美元	2029 年：47.4 亿美元	12.3%
InsightAce Analytic	糖尿病干细胞治疗（窄口径：仅直接治疗费）	2025 年：5,042 万美元	2035 年：40.04 亿美元	55.0%

*数据来源：Grand View Research 2025；BCC Research 2025；Precedence Research 2025；TBRC 2025；InsightAce Analytic 2025

市场预测的绝对值差异源于各机构的统计口径分歧（广义/窄口径），但所有预测共同指向的核心结论一致——该细分市场正处在“低基数+高增长”的爆发前夜。InsightAce 的 55%超 CAGR 预测虽可能明显偏乐观，但它折射了业界对于干细胞治疗在糖尿病领域将从“概念验证阶段”骤然跃入“商业放量阶段”的深切期待。

中国市场的独特机遇

中国市场的结构性优势全球罕见。1.48 亿糖尿病患者中，即使仅 1%—2%在远期成为潜在适用人群——即 148 万至 296 万人，按单疗程数万至十余万元估算，远期市场规模达数千亿元人民币。中国糖尿病用药市场 2025 年已突破 800 亿元（中康科技数据），而干细胞疗法在疗效持久性和潜在并发症保护方面的差异化价值意味着它不是传统降糖药的同质化竞争品，而可能开辟一个独立的“功能性逆转疗法”的新增市场。

中国干细胞治疗市场的细分场景分析

场景一：早期 T2DM 的“功能性改善”市场。

这是干细胞治疗最具差异化价值的细分市场，也是吉源 JYSW001 的核心目标市场。该人群的特征为：病程 ≤ 10 年、残存 β 细胞功能尚可（空腹 C 肽 ≥ 0.3 nmol/L）、尚未出现不可逆的终末器官损害。据 2023 年中国慢性病监测数据推算，T2DM 患者中病程 ≤ 10 年者约占 55%—60%，即约 8,000 万—9,000 万人；其中经三联口服药或基础胰岛素治疗后血糖仍不达标（HbA1c $\geq 7\%$ —7.5%）且无明显肥胖者，保守估计约 1,500 万—2,500 万人。

这一人群面临的核心临床困境是“药物天花板”——多种口服降糖药已用到接近最大耐受剂量，加用 GLP-1RA 或胰岛素强化治疗后获益增量有限而副作用和依从性负担显著增加。

干细胞的“主动修复”机制，有望填补胰岛素依赖型糖尿病患者群体尚未被充分满足的临床治疗空白。

【模型情景测算说明】以下为远期假设情景推演，非权威机构市场预测。当前干细胞治疗糖尿病产品尚未实现商业化，测算高度依赖多项假设参数；实际市场空间将受管线临床结果、药品定价、医保准入、患者支付能力、适应症审批范围等多重现实条件显著影响；测算默认产品为全自费，暂不考虑医保报销。

假设潜在目标患者群体为胰岛素依赖的 2 型糖尿病人群，若远期该人群中 10%—15% 接受干细胞治疗，对应治疗患者规模约 150 万—375 万；假设商业化后单疗程自费价格区间 8 万—12 万元，静态模型测算对应潜在市场容量约 1200 亿元—4500 亿元人民币。该结果仅展示理论潜在产业空间，不代表未来实际可达成的市场规模。

场景二：中晚期 T2DM 的“并发症延缓”市场。

病程 10—20 年的 T2DM 患者约有 3,000 万—4,000 万人，其中已被诊断为至少一项糖尿病微血管或大血管并发症者估计过半数。此阶段患者的 β 细胞残存功能已显著减退，干细胞治疗实现“功能性改善”的可能性降低，但 301 医院 36 个月随访提示的“并发症结构化保护”效应具有极大吸引力——如果一次治疗能将糖尿病肾病的进展推迟 3—5 年（从而将透析起始年龄推迟同等时段），或能将糖尿病视网膜病变的致盲时间显著后延，其社会效益远超治疗本身的直接

成本。

这一市场的价值兑现需要以“并发症保护”作为核心申报终点，开展专门的长期随访（5 年+）验证研究——这是当前干细胞糖尿病治疗申办方极少涉足但产出极为丰富的临床研究空白区。

场景三：代谢综合征的综合治疗市场。

T2DM 患者中合并肥胖者（BMI $\geq$ 28 kg/m²）约 45%—50%，合并血脂异常者约 60%—70%，合并代谢相关脂肪性肝病（MASLD）者约 55%—70%。这一庞大的“糖+脂+肥胖”多重代谢异常共病群体是 FGF21 靶点——吉源双因子干细胞平台的核心差异化武器——发挥最大价值的理论最优适应人群。

FGF21 在已发表的 IIb 期临床试验中展示了 BMI 非依赖性减重（Efruxifermin 50mg 组减重约 7—8 kg）、39%的肝纤维化逆转率和致动脉粥样硬化血脂谱的全面改善（甘油三酯降低 40%—50%、非 HDL-C 降低 15%—20%、HDL-C 升高 20%—30%）。注：IIb 期临床试验给药梯度为每周 28 mg、50 mg，不存在 36 mg 试验组。这些数据表明，吉源双因子平台的临床价值不应仅以“降糖”为单一维度评价。若将适应症拓展至 T2DM 合并 MASLD/肥胖症/混合型高脂血症的综合治疗，则潜在适用人群将在单纯 T2DM 降糖治疗的基础上扩大 50%—100%，市场空间从“千亿级糖尿病市场”扩展至“三千亿级代谢综合征综合治疗市场”。吉源已明确规划将 MASLD/高脂血症/肥胖症列为 2028—2029 年多适应症拓展方向，这一战略的前瞻性和经济价值不言而喻。

场景四：糖尿病前期的“预防性干预”市场。

中国约有 3.5 亿成年人处于糖尿病高危状态。目前糖尿病前期的干预手段高度有限——生活方式干预（饮食+运动）的依从性和长期维持效果不理想，二甲双胍和 GLP-1RA 的长期安全性数据在此人群中积累不足，且药物干预的投入产出比在卫生经济学上备受争议。

干细胞治疗在糖尿病前期中的应用是一个在概念上极具吸引力但当前证据空白的前沿方向：如果一项单次 MSC 治疗能显著延缓或阻止糖尿病前期的向前转化（需治疗人数 NNT 需足够低），则可能从根本上改变全球 T2DM 防控的底层逻辑——从“等待发病后治疗”转型为“高危期主动阻断”。

这一方向的验证需要超大样本（万级）、超长随访（5—10 年）的专用临床

试验，短期内不具备启动条件，但作为 10 年+的远期战略储备方向值得被行业关注。

表 8-2 中国干细胞治疗糖尿病细分市场分层模型

细分市场	潜在人群估算	核心临床终点	单疗程假设价格	假设远期市场容量
早期 T2DM 功能性逆转	1,500 万—2,500 万	HbA1c 达标+药物减量	8 万—12 万元	1,200 亿—4,500 亿元
中晚期 T2DM 并发症延缓	1,500 万—2,000 万(并发症已诊断)	并发症延迟/进展延缓	8 万—15 万元	待卫生经济学验证
代谢综合征综合治疗	3,000 万+ (T2DM+合并症亚组)	血糖+血脂+体重+肝脂肪联合改善	10 万—18 万元	2,000 亿+元
糖尿病前期预防	3.5 亿	糖尿病转化率降低	待定	极远期概念

*注：市场容量为远期假设推演，实际取决于产品获批适应症、定价策略、医保覆盖度和竞品上市节奏

技术发展趋势

基因修饰干细胞成为下一代研发热点

如同抗体药物经历了鼠源→嵌合→人源化→全人源→双特异性→ADC 的五代技术迭代，干细胞治疗正在经历从“天然细胞”→“基因修饰细胞”→“多因子协同+可调控表达+安全开关”的进化。吉源 GLP-1+FGF21 双因子 MSC 只是“工程化干细胞”范式的首个本土落地案例——未来，利用 CRISPR/Cas9 的多重精准基因编辑、“AND 门”逻辑响应性启动子（仅在特定信号组合下激活治疗基因表达）和诱导型安全开关（如 iCasp9 二聚化系统，必要时以小分子药物激活以快速清除移植细胞）将成为行业标配。

多重适应症拓展的模块化潜力

双因子干细胞平台具备天然的模块化延展性。MASLD（影响全球约 1/3 成人，FGF21 是该领域最受看好的靶点之一，Efruxifermin 在 SYMMETRY 研究（详见第二章）提供了概念验证证据）；自身免疫病（南京鼓楼医院 SLE MSC 治疗 5 年缓解率 34%、复发率 24%）；骨关节炎（中国 1 亿+患者，2024 版《中国骨关节炎诊疗指南》首次写入干细胞推荐）——均是平台可自然延伸的适应症方向。

iPSC 与 3D 类器官技术

化学重编程（CiPSC）和通用型（低免疫原性）iPSC 代表了干细胞治疗的下一次成本革命。化学小分子取代病毒载体突破了基因组整合的安全壁垒；HLA 基因敲除联合 CD47 过表达（“别吃我”免疫逃逸信号）的通用型策略正试图突破“自体=天价”的个性化成本瓶颈。3D 生物打印胰岛类器官和类 β 细胞微组织则代表了从“2D”细胞悬液输注向“3D”组织工程替代的更长线方向。

干细胞治疗的监管科学前沿

1. 真实世界证据（RWE）的审评权重提升

传统的新药注册审批（NDA/BLA）以随机对照试验（RCT）为金标准。但干细胞治疗作为活细胞产品，其真实治疗效果可能因患者基线特征、合并用药、医疗机构操作水平和术后管理方案的不同而产生在 RCT 环境中不易完全复现的显著差异。

CDE 在 2024—2025 年期间多次公开表态，将逐步提升高质量真实世界证据在细胞治疗产品注册审评中的权重。2025 年 CDE 联合清华大学发表于《Nature Reviews Drug Discovery》的综述明确阐述了中国 CGT 监管框架对 RWE 的接纳路径：当 RCT 数据已建立产品的有效性和安全性基线后，来自先行先试区（乐城/北戴河）和临床实践的规范化、可审计的 RWE 可作为适应症扩展、长期安全性监测和卫生经济学评估的支持性证据。

对于吉源 JYSW001，乐城和北戴河先行先试转化——在 I 期 RCT 数据之上叠加更大样本量、更宽基线、更长随访的 RWE——将在 II/III 期和未来 NDA 审评中构成一套“RCT 定基线+RWE 补全景”的高质量证据包，加速审评和适应症拓展。

2. 适应性路径（Adaptive Pathway）与附条件批准

NMPA 在 2019 年《中华人民共和国药品管理法》修订后正式引入了“附条件批准”制度，允许对具有突出临床价值的创新药基于替代终点或中间临床终点提前批准上市，条件是企业在上市后完成确证性临床研究。

CGT 产品天然契合附条件批准的适用场景——重大未满足的临床需求（1.48 亿 T2DM 患者至今无功能性改善药物获批）、基于早期临床数据的强生物学合理性信号（301 医院团队已提供天然 MSC 的基础证据+吉源临床前双因子 MSC 的机制验证数据）。若 JYSW001 在 I 期和后续 II 期临床中展现出显著且一致的疗效信号和良好的安全性，则存在通过附条件批准路径提前上市的可能性。同时，NMPA

正在建立的“突破性治疗药物”认定程序也为 CGT 产品提供了审评加速的额外制度通道。

3. 患者报告结局（PRO）的监管融合

传统降糖药的审评以 HbA1c 为主要疗效终点，辅以低血糖事件发生率等安全性终点。但对于干细胞治疗，患者体验的质性改善——从“每日注射”到“阶段性治疗”的巨大生活模式改变、从“终身病人”到“功能性缓解”的心理标签转变——是产品的核心价值主张之一，却被传统疗效终点体系完全遗漏。

ADA 2025 标准已将“以患者为中心的护理”列为独立章节予以篇幅强化。CDE 在 CGT 领域的审评中正逐步接纳经验证的 PRO 工具（如糖尿病治疗满意度问卷 DTSQ、糖尿病相关生活质量量表 DQOL、欧洲五维五水平健康量表 EQ-5D-5L 等）作为次要或探索性终点。吉源 JYSW001 的 I 期临床方案中已前瞻性地纳入了标准化的 PRO 评估——这一“未被要求但主动采集”的设计策略将在未来注册审评和医保谈判中体现其远见价值。

表 8-3 干细胞治疗监管科学的三大前沿方向

监管创新方向	传统范式	创新范式	对吉源 JYSW001 的战略意义
真实世界证据（RWE）	RCT 为唯一/主导注册证据	RCT+RWE 互补：RCT 定基线、RWE 补全景	乐城+北戴河 RWE 加速适应症拓展和远期安全监测
附条件批准（Conditional Approval）	完整 III 期数据后一次性批准	基于 II 期替代终点提前批准+上市后确证	若 I/II 期数据优异，可能显著缩短上市路径
患者报告结局（PRO）	仅临床医生评估点（HbA1c 等）	PRO+临床终点的联合终点体系	PRO 数据辅助医保谈判中的生活质量获益论证

*资料来源：根据 CDE 公开政策文件和公开学术文献系统整理

未来展望：从实验室到产业化

2025 年：中国干细胞治疗产业化元年

首款干细胞药品获批上市、818/828 号令法治化施行、四大加速审评通道全面覆盖、外资准入全国放开。四重制度共振定义了 2025 年作为中国干细胞产业元年的历史坐标。

3—5 年展望：三大范式转变

未来 3 至 5 年（2026—2030 年），糖尿病治疗领域有望实现从“控制血糖”

到“功能性改善”、从“终身用药”到“有限次治疗”、从“被动管理”到“主动修复”的三大范式变革。这场变革的意义将超越糖尿病本身，它将为所有慢性器官退行性疾病（肝硬化、慢性肾病、慢性心衰、COPD、神经退行性病变）验证“再生医学修复范式”的可行性，其全局性影响可能重塑 21 世纪慢性病管理的底层逻辑。

吉源生物的长期技术路线

2026—2027：完成 JYSW001 自体产品 I 期→进入 II 期；2027：提交 JYSW002 异体通用型 IND；2028—2029：推进关键性 II/III 期试验，多适应症拓展（MASLD/高脂血症）；远期：通过双因子干细胞平台为代谢病患者提供“自体→异体、从单一适应症→多适应症谱系”的产品矩阵。

2030 愿景：中国干细胞治疗糖尿病产业路线图

以吉源生物为案例推演分析，具体如下：

1. 2026 年：临床验证深化+先行先试破局。JYSW001 I 期临床完成全部入组，首轮剂量爬坡安全性数据解读，初步疗效信号评估。乐城和北戴河先行先试区首批合规收费转化案例落地，产生首批真实世界数据。资本市场预期方面，CGT 领域一级市场融资活跃度在政策利好叠加下持续高位，为 JYSW002 异体管线研发和产能扩建提供充裕的资本支撑。

2. 2027 年：数据读出+管线升维。JYSW001 I 期临床完成主要终点数据读出和学术发表，若安全性数据优秀且疗效信号明确，直接启动 IIa 期入组。JYSW002 异体通用型管线完成 IND 申报，异体管线进入审批程序。吉源可能在此期间完成资本市场的首次亮相（IPO 或 Pre-IPO 融资），公开募资规模预估数十亿元量级，用于支持 II/III 期关键性临床试验、商业化产能建设和多适应症管线的并行推进。

3. 2028 年：从 T2DM 到代谢综合征。JYSW001 II 期临床进行中，中期分析（Interim Analysis）数据有望在 ADA/EASD 等国际顶级学术会议上首次报告。MASLD/高脂血症/肥胖症适应症的 IND 申报进入准备阶段。JYSW002 I 期临床启动（如果 2027 年 IND 获批）。中国干细胞治疗糖尿病领域可能出现首份国家级临床实践指南（由 CDS 或中华医学会相关分会牵头制定），根据已有循证证据对 MSC 的推荐等级作出初步界定。

4. 2029 年：关键性临床+国际化探索。JYSW001 进入关键性 II/III 期试验阶段。若前期数据优异，不排除基于附条件批准路径与 NMPA 进行上市前沟通的可能性。JYSW002 I 期临床安全性和初步疗效数据读出。吉源可能基于美国已获授权的核心专利，启动 FDA 的 Pre-IND Meeting，探索在美国开展临床开发的可行性和策略。中国干细胞治疗糖尿病领域的首个卫生经济学评估报告（基于乐城/北戴河和阶段性临床数据）可能在此年公开发表，为医保准入谈判提供基础数据支撑。

5. 2030 年：产业化落地+全球影响。若 JYSW001 在此年或此前后获批上市（常规或附条件批准路径），将成为全球首个以 T2DM 为核心获批适应症的干细胞药物，直接参与定义这一新兴治疗品类的全球定价基准、临床应用标准和支付体系架构。中国干细胞治疗糖尿病市场可能已从个位数的试点亿级市场增长至数十亿量级的早期商业化市场，将正式进入“规模化放量期”的初期阶段。全球学术舞台上，中国在三项核心技术领域（基因修饰 MSC 治疗代谢病、天然 MSC 治疗糖尿病循证积累、化学重编程胰岛类器官）的学术产出和市场份额，有望确立与国际同行“三分天下有其一”的产业话语权。

结语

糖尿病是全球影响人数最多、经济负担最重的慢性疾病之一。中国以约 1.48 亿患者位居全球首位（IDF 糖尿病地图第 11 版）。传统的终身药物治疗模式，尽管在降糖效应上不断迭代升级，但已无法满足数亿患者对更根本性治疗方案的深切期待。这是本白皮书各章系统论述的出发点：糖尿病治疗的未来，不应止步于“更好的药物”，而应在治疗范式上完成从“被动控制”到“主动修复”的根本转型。

回顾各章核心发现。第一章揭示了糖尿病的全球和中国流行病学全景，2.33 亿全年龄段患者、每年约 1.2 万亿元人民币的直接医疗支出、并发症驱动的沉重社会疾病负担，这些数字构成了“功能性改善”需求的客观基石。第二章系统阐述了干细胞治疗糖尿病的科学原理与作用机制，论证了 MSC 治疗糖尿病的多维生物学机制，免疫调节、抗炎、抗凋亡、促血管新生、旁分泌修复。第三章向我们展示了全球临床试验证据与 Meta 分析结果，论证了从动物模型到 RCT 再到 Meta 分析的金字塔式临床证据体系为何日益坚实。第四章从 818 号令、828 号令、四大加速审评通道、乐城和北戴河先行先试区到“十四五”产业规划，描绘了中国干细胞治疗领域从野蛮生长到法治化、规范化的制度演进全景。第五章以吉源生物为案例剖面，系统呈现了“从实验室到 IND、从专利到团体标准、从 I 期临床到多元转化通道”的全链条产业实践路径。第六章通过多维度系统对比，确立了双因子干细胞综合治疗在作用机制、临床获益和卫生经济学层面的差异化竞争优势，以及在全球竞争格局中的潜在先发位置。第七章将视野从实验室延展至社会层面，分别探讨了公益科普传播矩阵的构建、产业链人才培养与学科建设、多层次支付体系的可及性创新等议题。第八章以前瞻性视角绘制了 2026 至 2030 年的中国干细胞治疗糖尿病产业路线图。

中国在全球干细胞治疗糖尿病领域的角色与贡献。在天然 MSC 治疗糖尿病的基础循证层面，中国已通过母义明团队等多中心的高质量 RCT 和兰州大学等 Meta 分析团队的系统评价，贡献了全球最深厚的学术证据。在基因修饰 MSC 这一技术升维层面，吉源生物的 GLP-1/FGF21 双因子 MSC 平台代表了全球首个进入 IND 和 GCP 阶段的基因修饰 MSC 治疗 T2DM 方案，为中国在全球干细胞治疗糖尿病领

域建立了从“跟跑”到“并跑”乃至局部“领跑”的战略支点。在政策法规层面，818 号和 828 号国务院令的出台标志着中国在生物医学新技术法治化监管制度设计上的全球引领性探索，为各国如何在保障患者安全的前提下加速前沿细胞治疗的临床转化提供了可参照的“中国方案”。在产业化层面，中国以全球最大规模的患者群体、最全面的 CDMO 产业链和最具政策灵活性的先行先试区制度，形成了干细胞治疗从创新到商业化独一无二的“加速度生态系统”。

未来 3 至 5 年：从蓝图到现实。2026 至 2030 年，中国干细胞治疗糖尿病领域将经历从“临床研究密集产出期”到“首批产品上市期”的跨越。本白皮书第八章提出的 2030 愿景——JYSW001 可能成为全球首个以 T2DM 为核心获批适应症 of 的干细胞药物、乐城和北戴河的真实世界数据将驱动适应症拓展和支付创新、多层次支付架构将逐步降低经济壁垒、中国干细胞治疗市场的宏观规模将从试点亿元量级向早期商业化数十亿量级跃迁——这些展望的兑现需要多重条件的协同：I/II/III 期临床数据的确证性确认、CMC 工艺从“实验室精品”到“工业化量产”的成功跨越、监管科学的持续开放和创新，以及资本市场的持续信心注入。

在此科学洪流中，北京吉源生物科技有限公司首创的 GLP-1/FGF21 双因子高表达脂肪干细胞技术，通过基因工程将两种在独立的大型临床试验中均被验证为糖尿病高价值靶点的代谢调控因子——GLP-1 和 FGF21——系统整合至脂肪来源的 MSC 平台，在完整保留 MSC 全部天然修复功能的基础上，叠加了定制化治疗因子的持续性、生理模式性递送。从 2020 年获得中国核心发明专利授权、2023 年获得美国发明专利授权，到 2024 年 8 月 IND 获批，到 2025 年 7 月在瑞金医院由宁光院士领衔启动多中心 I 期临床，再到 2026 年“乐城+北戴河”双区域先行先试转化落地和卫健委新技术备案完成，一条完整的、每一步均有权威机构专业核验和合规审查的“从实验室到临床、从注册研究到多元转化”的全链条验证路径已初步建立。

中国干细胞医疗产业正处于数十年一遇的历史性机遇窗口。818 号令和 828 号令构建的法治化制度基石、四大加速审评通道的制度红利、乐城和北戴河先行先试区提供的早期转化和真实世界数据窗口、资本市场对 CGT 赛道持续活跃的关注和投资，共同架构了干细胞创新药从实验室到病床、从基础科学到商业产品的加速度生态系统。

我们有充分的理由相信：以吉源生物双因子干细胞注射液为代表的创新细胞疗法，将在未来 3 至 5 年内为糖尿病患者提供一种全新的治疗选择，一种从“终身管理”走向“功能性改善”的选择。这场变革的意义将超越糖尿病本身：当再生医学在 2 型糖尿病这一全球最高发、最典型的慢性器官退行性疾病中成功验证了“修复范式”的可行性，它将为肝硬化、慢性肾病、慢性心衰、COPD、神经退行性病变等所有慢性器官退行性疾病开辟一条共同的“再生医学修复之路”。在此前行的图景中，中国干细胞产业以庞大的临床需求为动力、以法治化制度为保障、以企业创新为主体、以顶级学术和临床平台为支撑，正汇聚各方力量，共同定义这场深刻的慢病管理体系变革的未来。

附录

附录一 主要参考文献

- [1] IDF. IDF Diabetes Atlas: 11th Edition [R]. Brussels: International Diabetes Federation, 2025.
- [2] Wang L, Peng W, Zhao Z, et al. Prevalence and Treatment of Diabetes in China, 2013–2018 [J]. JAMA, 2021, 326(24): 2498–2506. DOI: 10.1001/jama.2021.22208.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(1): 16–139.
- [4] American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2025 [J]. Diabetes Care, 2025, 48(Suppl 1): S1–S345.
- [5] Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes [J]. Diabetes Care, 2021, 44(10): 2438–2444.
- [6] Zang L, Li Y, Hao H, et al. Efficacy and Safety of Umbilical Cord-Derived MSC in Chinese Adults with Type 2 Diabetes: A Single-Center, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Trial [J]. Stem Cell Research & Therapy, 2022, 13(1): 180.
- [7] 张皓承, 苏媛, 王晓辉, 等. 间充质干细胞作为 2 型糖尿病补充疗法有效性及安全性的 Meta 分析 [J]. 兰州大学学报 (医学版), 2025, 51(9): 37–45. DOI: 10.13885/j.issn.2097-681X.2025.09.006.
- [8] Xue B, Xiao X, Yu T, et al. MSC Modified by FGF21 and GLP-1 Ameliorate Lipid Metabolism While Reducing Blood Glucose in Type 2 Diabetic Mice [J]. Stem Cell Research & Therapy, 2021, 12(1): 133.
- [9] Liu GY, Liu J, Wang YL, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Lipid Metabolic Disturbance in Mice [J]. Stem Cells Translational Medicine, 2016, 5(9): 1162–1170.
- [10] 国务院. 生物学新技术临床研究和临床转化应用管理条例: 国令第 818 号 [Z]. 2025-09-28.
- [11] 国务院. 中华人民共和国药品管理法实施条例: 国令第 828 号 [Z]. 2026-01-16.

- [12] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国广告法: 中华人民共和国主席令 第 34 号 [Z]. 2021-04-29.
- [13] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法: 中华人民共和国主席令 第 31 号 [Z]. 2019-08-26.
- [14] 中国骨关节炎诊疗指南专家组. 中国骨关节炎诊疗指南 (2024 版) [J]. 中华疼痛学杂志, 2024, 20(3): 323-338.
- [15] 国家药品监督管理局. 细胞治疗产品生产质量管理指南 (试行) [Z]. 2024-10-31.
- [16] Liu Y, Ge C, Chen X, et al. Trends in the development of cellular and gene therapy in China [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2025, 24: 656-657. DOI: 10.1038/d41573-025-00126-7.
- [17] Grand View Research. Stem Cell Market Size, Share & Trends Analysis Report, 2025-2030 [R]. 2025.
- [18] BCC Research. Stem Cell and Regenerative Therapies: Global Markets [R]. 2025.
- [19] Precedence Research. Stem Cell Therapy Market Size, Share and Trends 2025-2035 [R]. 2025.
- [20] The Business Research Company. Diabetes Stem Cell Therapy Global Market Report 2025 [R]. 2025.
- [21] InsightAce Analytic. Diabetes Stem Cell Therapy Market Research Report [R]. 2025.
- [22] Zhou, YC., Liu, JM., Zhao, ZP. et al. The national and provincial prevalence and non-fatal burdens of diabetes in China from 2005 to 2023 with projections of prevalence to 2050. Military Medical Research, 2025, 12(1): 28. DOI: 10.1186/s40779-025-00615-1.
- [23] 北京大学中国卫生经济研究中心. 中国大众糖尿病认知调查报告 [R]. 2024.
- [24] 北京吉源生物科技有限公司. 一种表达 GLP-1 和 FGF21 的干细胞及其用途: ZL201711374615.0 [P]. 2020-12-30.
- [25] Beijing Jiyuan Biological Technology Co., Ltd. FGF21 AND GLP-1 Double Gene-Modified Mesenchymal Stem Cell and Use in Treating a Metabolic Disease: US 11,752,173 B2 [P]. 2023-09-12.
- [26] 梁坤荣, 王慧, 顾恩妍, 等. 脂肪组织保存条件对体外分离培养人脂肪间充质干细胞

- 的影响 [J]. 重庆医学, 2024, 53(7): 972-978.
- [27] 王艳超, 徐晓蒙, 于婷婷, 等. GLP-1/FGF21 双因子高表达间充质干细胞的 DNA 甲基化分析 [J]. 生物技术, 2025, 35(4): 410-416.
- [28] 李婧琳, 徐晓蒙, 孟施雨, 等. 人 IL-18 和 IL-12 双因子高表达间充质干细胞对外周血中 NK 细胞体外扩增的效果 [J]. 现代免疫学, 2025, 45(3): 284-290.
- [29] 中康科技. 中国糖尿病用药市场年度报告 2025 [R]. 广州: 中康科技, 2025.
- [30] 国务院办公厅. 关于全面深化药品医疗器械监管改革促进医药产业高质量发展的意见: 国办发(2024)53号 [Z]. 2024-12-30.
- [31] 北京市经济和信息化局, 北京市卫生健康委员会, 北京市医疗保障局, 等. 北京市加快细胞与基因治疗产业创新发展三年行动方案(2024—2027): 京科发(2024)27号 [Z]. 2024-12-27.
- [32] 天津市卫生健康委员会, 天津市药品监督管理局. 中国(天津)自由贸易试验区基因与细胞治疗新技术临床研究和临床转化应用分类分级标准规范(试行): 津自贸发(2025)1号 [Z]. 2025-11-24.
- [33] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Diabetes from 1990 to 2021, with Projections of Prevalence to 2050 [J]. The Lancet, 2023, 402(10397): 203-234.
- [34] Harrison SA, Ruane PJ, Freilich BL, et al. Efruxifermin in Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2a Trial [J]. Nature Medicine, 2021, 27(7): 1262-1271.
- [35] Guan J, Wang G, Wang J, et al. Chemical Reprogramming of Human Somatic Cells to Pluripotent Stem Cells [J]. Nature, 2022, 605(7909): 325-331. DOI: 10.1038/s41586-022-04593-5.
- [36] Wang D, Zhang H, Liang J, et al. A Long-Term Follow-Up Study of Allogeneic Mesenchymal Stem/Stromal Cell Transplantation in Patients with Drug-Resistant Systemic Lupus Erythematosus [J]. Stem Cell Reports, 2018, 10(3): 933-941. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.01.029.
- [37] 国家药品监督管理局药品审评中心. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行) [Z]. 2017.
- [38] FDA. Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence to

- Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products [Z]. 2023.
- [39] NICE. Managed Access Agreement: Lessons Learned from the Cancer Drugs Fund and Innovative Medicines Fund [R]. London: NICE, 2024.
- [40] 国家发展改革委. “十四五”生物经济发展规划: 发改高技(2021)1850号 [Z]. 2021-12-20.
- [41] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the Year 2000 and Projections for 2030 [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(5): 1047-1053.
- [42] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045 [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2019, 157: 107843.
- [43] WHO. Obesity and Overweight [EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- [44] World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2025 [R]. London: World Obesity Federation, 2025.
- [45] Wu Z, Huang S, Li S, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell and mononuclear cell combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study with 8-year follow-up [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2024, 15(1): 339. DOI: 10.1186/s13287-024-03907-w.
- [46] Habiba UE, Khan N, Greene DL, et al. Meta-analysis shows that mesenchymal stem cell therapy can be a possible treatment for diabetes [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2024, 15: 1380443. DOI: 10.3389/fendo.2024.1380443.
- [47] Kashbour M, Abdelmalik A, Yassin MNA, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for type 1 and type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2025, 17(1): 189. DOI: 10.1186/s13098-025-01619-6.
- [48] Manikandan S, Hariprasad R, Bagepally BS. Efficacy and safety of stem cell therapy in patients with Diabetes Mellitus — a systematic review and meta-analysis [J]. *Systematic Reviews*, 2026, 15: 75. DOI: 10.1186/s13643-025-03054-0.

- [49] Packham DK, Fraser IR, Kerr PG, et al. Allogeneic Mesenchymal Precursor Cells (MPC) in Diabetic Nephropathy: A Randomized, Placebo-controlled, Dose Escalation Study [J]. EBioMedicine, 2016, 12: 263-269. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.09.011.
- [50] Reichman TW, Markmann JF, Odorico J, et al. Stem Cell-Derived, Fully Differentiated Islets for Type 1 Diabetes [J]. N Engl J Med, 2025, 393(9): 858-868. DOI: 10.1056/NEJMoa2506549.
- [51] Wang S, Du Y, Zhang B, et al. Transplantation of Chemically Induced Pluripotent Stem-Cell-Derived Islets Under Abdominal Anterior Rectus Sheath in a Type 1 Diabetes Patient [J]. Cell, 2024, 187(22): 6152-6164.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2024.09.004.
- [52] Wu J, Li T, Guo M, et al. Treating a type 2 diabetic patient with impaired pancreatic islet function by personalized endoderm stem cell-derived islet tissue [J]. Cell Discovery, 2024, 10: 45. DOI: 10.1038/s41421-024-00662-3.
- [53] Parums DV. Editorial: First Regulatory Approval for Allogeneic Pancreatic Islet Beta Cell Infusion for Adult Patients with Type 1 Diabetes Mellitus [J]. Med Sci Monit, 2023, 29: e941918. DOI: 10.12659/MSM.941918.
- [54] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [J]. Lancet, 1998, 352(9131): 837-853.
- [55] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes [J]. N Engl J Med, 2008, 359(15): 1577-1589. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470.
- [56] Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes [J]. N Engl J Med, 2014, 371(15): 1392-1406. DOI: 10.1056/NEJMoa1407963.
- [57] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes [J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

- [58] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes [J]. N Engl J Med, 2016, 375(4): 311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
- [59] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes [J]. N Engl J Med, 2019, 380(4): 347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
- [60] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease [J]. N Engl J Med, 2017, 377(12): 1119-1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
- [61] Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(21): 2392-2401.
- [62] Raoufinia R, Tavakol- Afshari J, Afkhamizadeh M, et al. Safety and efficacy of allogeneic umbilical cord- derived mesenchymal stem cell transplantation in type 2 diabetes: a pilot clinical trial[J]. American Journal of Stem Cells, 2025, 14(4): 244- 260. DOI:10.62347/OPHF7871.

附录二 专业缩略语对照表

缩略语	英文全称	中文全称
ADA	American Diabetes Association	美国糖尿病学会
AD-MSC	Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell	脂肪来源间充质干细胞
aGVHD	Acute Graft-versus-Host Disease	急性移植物抗宿主病
ALCOA+	Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate + Complete, Consistent, Enduring, Available	数据完整性原则（可归属性、易读性、同步性、原始性、准确性+完整性、一致性、持久性、可用性）
AMPK	AMP-activated Protein Kinase	腺苷酸活化蛋白激酶
bFGF	basic Fibroblast Growth Factor	碱性成纤维细胞生长因子
BLA	Biologics License Application	生物制品上市许可申请
BM-MSC	Bone Marrow-Derived MSC	骨髓来源间充质干细胞
CAGR	Compound Annual Growth Rate	复合年增长率
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor T-cell	嵌合抗原受体 T 细胞
CDE	Center for Drug Evaluation	国家药品监督管理局药品审评中心
CDMO	Contract Development and Manufacturing Organization	合同研发生产组织
CDS	Chinese Diabetes Society	中华医学会糖尿病学分会
CGT	Cell and Gene Therapy	细胞与基因治疗
CGM	Continuous Glucose Monitoring	动态血糖监测
CiPSC	Chemically Induced Pluripotent Stem Cell	化学诱导多能干细胞
CMC	Chemistry, Manufacturing and Controls	化学、制造与控制
CME	Continuing Medical Education	继续医学教育
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性阻塞性肺疾病
CRC	Clinical Research Coordinator	临床研究协调员
CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats	成簇规律间隔短回文重复序列
CRO	Contract Research Organization	合同研究组织
CUA	Cost-Utility Analysis	成本效用分析
CVD	Cardiovascular Disease	心血管疾病
DQOL	Diabetes Quality of Life	糖尿病相关生活质量量表
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire	糖尿病治疗满意度问卷
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	估算肾小球滤过率
EnSC	Endoderm Stem Cell	内胚层干细胞
EQ-5D-5L	EuroQol 5-Dimension 5-Level	欧洲五维五水平健康量表
FDA	Food and Drug Administration	美国食品药品监督管理局
FGF21	Fibroblast Growth Factor 21	成纤维细胞生长因子 21
GCP	Good Clinical Practice	药物临床试验质量管理规范
GDF15	Growth Differentiation Factor 15	生长分化因子 15
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide	葡萄糖依赖性促胰岛素多肽
GLP	Good Laboratory Practice	药物非临床研究质量管理规范
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1	胰高血糖素样肽-1
GLP-1RA	GLP-1 Receptor Agonist	GLP-1 受体激动剂

缩略语	英文全称	中文全称
GMP	Good Manufacturing Practice	药品生产质量管理规范
GV	Glycemic Variability	血糖波动
HbA1c	Glycated Hemoglobin A1c	糖化血红蛋白
hESC	human Embryonic Stem Cell	人胚胎干细胞
HGF	Hepatocyte Growth Factor	肝细胞生长因子
HLA	Human Leukocyte Antigen	人类白细胞抗原
HSC	Hematopoietic Stem Cell	造血干细胞
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio	增量成本效果比
IDF	International Diabetes Federation	国际糖尿病联盟
IFG	Impaired Fasting Glucose	空腹血糖受损
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1	胰岛素样生长因子-1
IGT	Impaired Glucose Tolerance	糖耐量异常
IND	Investigational New Drug	新药临床试验申请
iPSC	Induced Pluripotent Stem Cell	诱导多能干细胞
ISCT	International Society for Cellular Therapy	国际细胞治疗学会
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults	成人隐匿性自身免疫性糖尿病
MAA	Managed Access Agreement	管理准入协议
MASLD	Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease	代谢相关脂肪性肝病
MSC	Mesenchymal Stem/Stromal Cell	间充质干细胞
NDA	New Drug Application	新药上市申请
NHS	National Health Service	英国国家卫生服务体系
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	英国国家卫生与临床优化研究所
NMPA	National Medical Products Administration	国家药品监督管理局
NNT	Number Needed to Treat	需治疗人数
PAP	Patient Assistance Program	患者援助计划
PAT	Process Analytical Technology	过程分析技术
PGE2	Prostaglandin E2	前列腺素 E2
PI	Principal Investigator	主要研究者
PRO	Patient-Reported Outcome	患者报告结局
QALY	Quality-Adjusted Life Year	质量调整生命年
RCT	Randomized Controlled Trial	随机对照试验
RWE	Real-World Evidence	真实世界证据
SF-36	Short Form 36 Health Survey	简明健康状况调查表
SGLT2i	Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor	钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂
SLE	Systemic Lupus Erythematosus	系统性红斑狼疮
SOP	Standard Operating Procedure	标准操作规程
SREBP	Sterol Regulatory Element-Binding Protein	固醇调节元件结合蛋白
Sub-I	Sub-Investigator	研究者助理
T1DM	Type 1 Diabetes Mellitus	1 型糖尿病
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus	2 型糖尿病
TIR	Time in Range	葡萄糖目标范围内时间

缩略语	英文全称	中文全称
Treg	Regulatory T cell	调节性 T 细胞
UACR	Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio	尿白蛋白/肌酐比值
UC-MSC	Umbilical Cord-Derived MSC	脐带来源间充质干细胞
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	血管内皮生长因子

附录三 吉源生物 JYSW001 关键里程碑时间线

时间	里程碑事件	类型
2017 年	提交双因子 MSC 核心发明专利申请	知识产权
2020 年	中国发明专利授权	知识产权
2021 年	基础研究数据发表于《Stem Cell Research & Therapy》 (Xue et al., 2021)	学术发表
2023 年	美国发明专利授权 (US 11,752,173 B2)	知识产权
2023 年	研究者发起的临床试验研究备案通过	临床早期探索
2024 年 8 月 28 日	CDE IND 默示许可	监管里程碑
2025 年 7 月 23 日	瑞金医院 GCP 规范 I 期临床启动 (宁光院士 PI)	临床里程碑
2026 年	乐城+北戴河双区域先行先试转化	转化医学
2026 年	卫健委生物医学新技术备案完成	监管合规
2026 年	本白皮书 V1.0 发布	学术传播

附录四 本白皮书术语使用规范

为确保科学严谨性，本白皮书全文统一执行以下术语使用规范：

1. **“肠-胰-肝代谢轴”**——用于描述 GLP-1/FGF21/MSC 三重协同所覆盖的代谢调控网络。
2. **“功能性改善/缓解”**——严格遵循 ADA 缓解 2021 定义，不使用“根治”或“治愈”。
3. **“双因子干细胞综合治疗”**——当指称吉源 JYSW001 的技术理念时，以区别于单一细胞输注或单一因子治疗的传统方案。
4. **“多中心、双盲、安慰剂对照”**——用于描述已满足该研究设计标准的临床试验，不得用于描述未达到相应设计标准的研究。
5. **“潜在”和“可能”**——当引用尚未经过确证性III期临床试验验证的疗效推断或机制假说时，必须使用此类概率性限定词，不得使用断定性陈述。