DOI:10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.021

· 综述 ·

体外红细胞生成研究进展

罗乐乐[1,2],董弈[1,2],肖思衡[1,2],宋昊泽[1,2],高程杰[1,2*],石莉红[1,2*]
[1]中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),血液与健康全国重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,细胞生态海河实验室,天津 300020
[2]天津医学健康研究院,天津 301600

摘要:在全球血液供应短缺、储存损伤与输血安全等问题日益突出的背景下,体外红细胞生成被视为极具前景的解决方案。传统方法依赖造血干/祖细胞的红系定向分化,但其有限增殖能力制约了规模化应用。人多能干细胞(包括胚胎干细胞和诱导多能干细胞)因其无限自我更新能力与易获得性,为红细胞大规模生成提供了更优的起始细胞来源。此外,基因编辑与生物反应器系统的发展,也为实现高效、规模化的红细胞体外生产提供了关键支持。系统总结不同技术路径的研究进展,着重探讨其在推动红细胞终末成熟、提升脱核率及实现规模化生产方面面临的挑战与策略,旨在为构建安全、充足、可控的未来血液供应体系提供参考。

关键词:体外红细胞生成;诱导多能干细胞;造血干/祖细胞;基因编辑;生物反应器
中图分类号:R555

Research advances on erythropoiesis *in vitro*

LUO Lele[1,2], DONG Yi[1,2], XIAO Siheng[1,2], SONG Haoze[1,2], GAO Chengjie[1,2*], SHI Lihong[1,2*]
[1]State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China
[2]Tianjin Institutes of Health Science, Tianjin 301600, China

Abstract: To address the increasing global challenges such as blood supply shortages, storage related damage, and transfusion safety, *in vitro* generation of red blood cells (RBCs) is regarded as a highly promising solution. Traditional strategies using hematopoietic stem and progenitor cells (HSPC) for erythroid differentiation are constrained in scale due to their restricted proliferative capacity. Human pluripotent stem cells (hPSC), including human embryonic stem cells (hESC) and induced pluripotent stem cells (iPSC), have emerged as attractive differentiation sources for large-scale RBC production due to the robust expansion potential and abundant availability. Moreover, advances in genetic editing and bioreactor systems provide critical support for achieving scalable *in vitro* RBC production. In this review, we summarize different methodologies to generate erythrocytes *in vitro* and address the challenges in achieving terminal maturation, improving enucleation efficiency, and advancing toward scalable manufacturing, with the goal of providing a reference for building a safe, sufficient, and controllable blood supply system.

Key words: Erythropoiesis *in vitro*; Induced pluripotent stem cells; Hematopoietic stem and progenitor cells; Gene editing; Bioreactor

基金项目:国家重点研发计划(2024YFC2510500);国家自然科学基金项目(82300141, 82500165, 82400148);天津市科技计划项目(24ZXRKSY00010, 25ZXZSSS00360);医科院医学与健康科技创新工程项目(2025-I2M-XHXX-136, 2025-I2M-XHXX-129)

*通信作者

利益冲突:作者均声明无利益冲突
伦理批件:不需要
知情同意:不需要
引用本文:罗乐乐, 董弈, 肖思衡, 等. 体外红细胞生成研究进展[J]. 再生医学研究, 2026, 1(1): 72-80. doi: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.021.

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2024YFC2510500); National Natural Science Foundation of China (82300141, 82500165, 82400148); Tianjin Science and Technology Plan Project (24ZXRKSY00010, 25ZXZSSS00360); Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Project for Medical Sciences and Health Technology (2025-I2M-XHXX-136, 2025-I2M-XHXX-129)

* **Corresponding author**

Conflicts of interest: Authors all declare no conflicts of interest.
Ethical approval: not required.
Informed consent: not required.
Cite this article: Luo LL, Dong Y, Xiao SH, *et al*. Research advances on erythropoiesis *in vitro*[J]. Zaisheng Yixue Yanjiu, 2026, 1(1): 72-80. doi: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.021.

临床用血短缺是当前全球医疗系统普遍面临的严峻挑战，超过 60% 的国家没有足够的血液供应[1]。2024 年我国献血率仅为 11.4‰[2]，临床用血供需显著失衡。此种失衡状态在面临自然灾害、突发公共卫生事件、人口老龄化时会进一步加剧，未来临床用血的供需缺口可能持续扩大。临床用血供需失衡不仅体现在数量上的短缺，还延伸至储存血液产品的质量局限与安全风险。在质量控制方面，长期低温储存会导致红细胞代谢紊乱与氧化损伤[3]，限制输血疗效。在安全控制方面，尽管多数国家已建立严格的血液筛查体系，然而新发传染病初期仍缺乏筛查方法[4]，且同种异体免疫反应也进一步加剧了输血治疗的临床复杂性[5]。为应对这些问题，研究者探索采用血液替代品以弥补血液短缺，其中全氟化碳乳剂[6]与无细胞血红蛋白氧载体作为红细胞替代品的研究较为深入[7]。但后续研究[8]表明其无法精准模拟天然红细胞的氧结合、释放、长期循环稳定性等复杂功能，特别是组织毒性问题使相关研究陷入瓶颈。因此，能够模拟天然红细胞结构与功能的体外红细胞生成，被视为更具潜力的理想解决方案。

为应对传统输血在供应、安全与储存方面的多重挑战，体外生成红细胞已成为输血医学的研究热点。当前该领域主要聚焦三大技术路径：一是不同细胞来源的体外扩增与定向分化方案的演进；二是结合基因编辑与工程化手段进行细胞功能改造与分化调控；三是利用生物反应器系统实现培养工艺的优化与规模化扩增。本文将从上述 3 个维度系统梳理研究进展，并展望整合动态培养、工程调控与临床转化策略（图 1），为未来血液供应体系的发展提供参考。

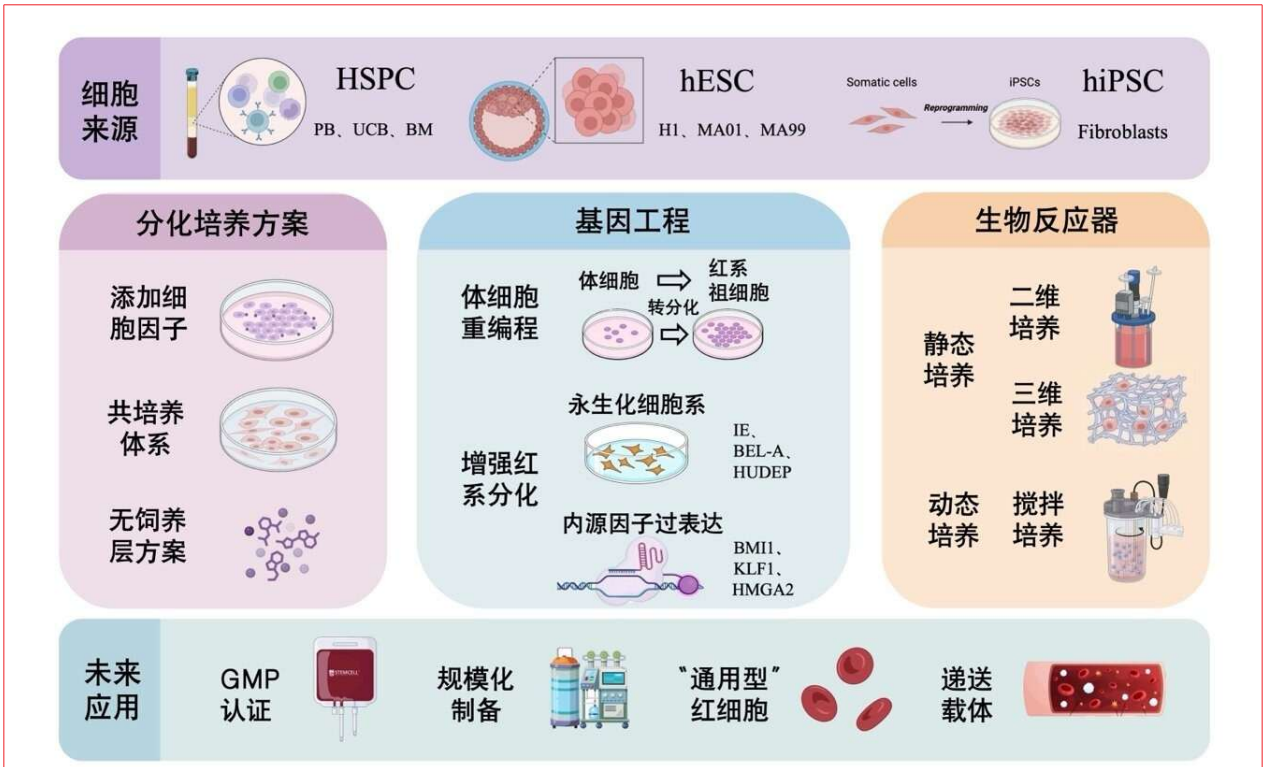


图 1　体外红细胞生成：主要技术路径与未来应用。HSPC：造血干/祖细胞；PB：外周血；UCB：脐带血；BM：骨髓；hESC：人胚胎干细胞；H1、MA01、MA99：人胚胎干细胞系；hiPSC：人诱导多能干细胞；Fibroblasts：纤维母细胞；IE、BEL-A、HUDEP：永生化细胞系；BMI1：B 细胞特异性莫洛尼鼠白血病病毒整合位点 1；KLF1：Krüppel 样因子 1；HMGA2：高迁移率族蛋白 A2。

Figure 1　*In vitro* erythropoiesis: key technological pathways and future directions. HSPC: hematopoietic stem and progenitor cell; PB: peripheral blood; UCB: umbilical cord blood; BM: bone marrow; hESC: human embryonic stem cell; H1, MA01, MA99: human embryonic stem cell lines; hiPSC: human induced pluripotent stem cell; IE: immortalized erythroblast; BEL-A: bristol erythroid line-adult; HUDEP: human derivated erythroid progenitor; BMI1: B-cell-specific moloney murine leukemia virus integration site 1; KLF1: Kruppel-like factor 1; HGMA2: high mobility group AT-hook 2.

1 体外生成红细胞培养方案的演进:优势与局限

体外红细胞生成涵盖了从造血干/祖细胞(hematopoietic stem and progenitor cell,HSPC)、人胚胎干细胞(human embryonic stem cells,hESC)到诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells,iPSC)等多种细胞来源。鉴于不同来源细胞的生物学特性差异,下文将进一步详细阐述传统体外生成红细胞培养方案的演进,大致经历从依赖外源因子添加,到模拟体内造血微环境,最终过渡至化学成分明确的无饲养层工艺的演进过程。

1.1 添加外源细胞因子定向分化方案

早期研究主要通过分阶段添加细胞因子方案来诱导红系分化。针对 HSPC,研究者主要采用分阶段添加细胞因子的策略来诱导其定向分化。利用 fam 样酪氨酸激酶受体 3 配体(fam like tyrosine kinase receptor 3-ligand,Flt3-L)、干细胞因子(stem cell factor,SCF)、红系生成素(erythropoietin,EPO)等细胞因子组合[9]、进一步添加类固醇激素[10]等,均证实通过特定细胞因子的组合能够有效实现 HSPC 的红系定向分化,但常面临终末成熟度不足的固有瓶颈,加之规模化生产能力受限及高昂成本,严重阻碍了临床转化进程。

1.2 模拟造血微环境的共培养体系

为进一步突破终末成熟与脱核效率低的瓶颈,研究策略转向模拟体内造血微环境。将 HSPC 与鼠 MS-5 基质细胞系、人间充质干细胞或巨噬细胞等进行共培养,有效提升了红细胞的产量和脱核率,展现出共培养体系在提升成熟度方面的优势[11-13]。对于具有理论上无限增殖能力的人多能干细胞(human pluripotent stem cells,hPSC)而言,早期研究为启动 hESC 的造血分化,依赖于小鼠骨髓细胞 S17[14]、OP9、MS-5[15]、人胎肝细胞 FH-B-hTERT 体系[16]等共培养体系,验证了 hESC 向红系分化的可行性,并能促进成人血红蛋白表达。类似地,iPSC 早期研究采用共培养体系使用 OP9、MS-5 或 MSC 等基质细胞模拟体内造血微环境[17],在促进红系定向分化和提升细胞产量方面展现出潜力。

然而,尽管共培养体系在促进红系发育方面效果显著,但其本质上不可避免地引入了异种或异源细胞成分,从而带来潜在的病原体传播风险、免疫原性问题及显著的批次间变异性,制约其临床转化前景。

1.3 无饲养层培养工艺及小分子化合物调控体系

为克服共培养体系成分的复杂性与安全性隐患,研究重点逐渐转向三维培养的无饲养层体系。通过进一步优化细胞因子组合及添加特定化学小分子,在无需基质细胞支持的情况下实现红系高效扩增,并同步促进其终末成熟与脱核。Miharada[18]及 Giarratana[19]等团队成功建立无饲养层方案,并进行了首次人体内输注的功能验证。后续 Katiyar 团队[20]优化无血清培养体系,并结合流式细胞术解析红系生成的动态免疫表型,为红细胞的规模化量产提供了关键参考。此外,芳香烃受体抑制剂 SR1[21]、Poloxamer188[22]等化学小分子可维持干细胞自我更新能力、改善细胞膜稳定性,为红系分化提供了精细化、多样化的调控工具,与上述培养策略共同推动了体外红细胞生成体系向着高效、可控、成分明确、适于临床转化的方向不断发展,见表 1[9-13,18,21-26]和表 2[11,19,23,27-30]。

表 1 HSPC-CB 体外红细胞生成

Table 1 HSPC-CB *in vitro* erythropoiesis

细胞来源	饲养层/化合物/生物反应器	培养周期(d)	细胞产量	脱核率	参考文献
CB	无血清培养基	17	2×10^5倍	4%体外,99%体内	[9]
CB	无血清培养基	21	6.36×10^5倍		[23]
CB	添加类固醇激素	60	$10^8\sim10^9$倍		[10]
CB	添加米非司酮	20	5.8×10^5倍	77.5%	[18]
CB	添加 P188	21	2.93×10^4倍	95%	[22]
CB	添加小分子 SR1	35	1.71×10^4倍		[21]
CB	添加皮质素 α-MSH	17		88.9%	[24]
CB	饲养细胞共培养	21	1.95×10^6倍	90%~100%体外	[11]
CB	间充质干细胞共培养	21	8×10^3倍	64%体外	[12]
CB	巨噬细胞共培养	38	4.35×10^6倍	99.4%	[13]
CB	2L 生物反应器	33	2.25×10^8倍	90%	[25]
CB	转瓶培养系统	21	2.53×10^8倍	50%	[26]

MSH:促黑素细胞激素

MSH:alpha-melanocyte-stimulating hormone

表 2 HSPC-PB 体外红细胞生成

Table 2 HSPC-PB *in vitro* erythropoiesis

细胞来源	饲养层/化合物/生物反应器	培养周期(d)	细胞产量	脱核率	参考文献
PB	EDM 培养基	18	6.15×10 4倍	81%体外	[19]
PB	无血清培养基	21	8.32×10 4倍		[23]
PB	EDM-TM 培养基	32	2.2×10 4倍	>90%	[27]
PB	COM 培养基	8	10^6倍	95%	[28]
PB	饲养细胞共培养	21	1.22×10^5倍	90%~100%体外	[11]
PB	G-Rex 生物反应器	25	3×10^7倍	90%	[29]
PB	2L 玻璃搅拌器	24	10^4倍	55%~95%	[30]

针对 hPSC 而言，初期 Lu 团队[15]在无基质条件下通过拟胚体形成方案展现出巨大的增殖潜力。同样地，Olivier 与 Lapillonne 等人[31-32]确立了基于拟胚体形成与多阶段细胞因子联合诱导的经典培养体系，成功实现了 iPSC 向红系的定向分化。而后 Bernecker 团队[17]构建“造血细胞形成复合体”、Varga 团队[33]利用微载体动态培养造血类器官，逐步实现了红系细胞的高倍数扩增与稳定的脱核率，为规模化制备奠定了重要基础。此外，小分子化合物的应用为红系分化提供了更精细的调控工具。加入 GSK3β 抑制剂[31]、UM171 等小分子化合物被证明可有效增强造血祖细胞的扩增效率[34]；开发合成天然基质如重组人层黏连蛋白-511、合成的肽-丙烯酸酯表面支持替代动物源饲养层以规避免疫原性反应[35-36]，旨在构建无外源风险的 hESC 分化环境。

总的来说，体外红细胞生成技术的发展首先依赖于细胞来源的选择，不同细胞来源的红细胞生成路径各具特点。HSPC 虽来源相对丰富、分化路径直接，但其体外扩增能力有限，难以满足大规模临床需求。hESC 具有无限增殖潜能，但因其获取涉及胚胎破坏而存在伦理争议，限制其应用。iPSC 通过体细胞重编程获得，有效规避了伦理问题，并为实现个体化输血提供了可能，然而其分化流程复杂、效率较低且成本高昂。其次，体外红细胞生成的培养工艺系统优化亦是推动该领域演进的核心驱动力。其演进历程体现了从添加细胞因子向造血微环境模拟，最终向分子精确调控的技术转向。初期方案主要依赖外源细胞因子的分阶段添加，虽能驱动谱系定向，但面临终末脱核效率低下的局限；随后的共培养体系模拟体内造血微环境，虽提升了成熟质量，却因异源成分带来的安全性风险与批次不稳定性限制了临床转化；后续研究则聚焦于成分明确的无饲养层工艺，通过辅以小分子化合物干预，推动体系向标准化、规模化的方向演进。

综上所述，尽管 HSPC、hESC 和 iPSC 等不同来源在体外生成红细胞方面各具特点（表 3），但仍面临分化效率低、功能成熟困难以及同种异体免疫反应等核心挑战。为突破这些瓶颈，未来研究不仅需要聚焦于开发更高效、成分明确的无基质培养体系，更应探索规避现有缺陷的新兴细胞来源或改造细胞功能来拓展细胞来源，从而推动该领域走向规模化应用。

表 3　不同来源体外生成红细胞的综合特性与转化潜力

Table 3　Comprehensive characteristics and transformation potential of red blood cells generated from different sources *in vitro*

细胞来源	获取与伦理	扩增潜能	脱核与成熟	免疫原性与安全性	临床转化障碍
PB-HSPC	获取简便，无复杂伦理限制	有限（通常<10^5 倍）	极高（>90%）；以成人血红蛋白为主	同种异体免疫排斥；安全性高	扩增有限
UCB-HSPC	依赖公共血库，获取相对受限	较强（可达 10^5～10^6 倍）	较高；以胎儿血红蛋白为主	同种异体免疫排斥；安全性高	终末成熟障碍
hESCs	来源受限，较大伦理争议	理论上无限扩增	较低；以胚胎/胎儿血红蛋白为主	存在异体免疫排斥；致畸胎瘤风险高	伦理争议、致瘤风险、终末成熟障碍
iPSC	来源广泛，有效规避伦理	理论上无限扩增	较低；依赖特定条件	排斥风险较低；潜在致瘤风险高	工艺复杂、成本高昂
永生化细胞系	基因工程引入外源因子构建	极高（指数级扩增）	较高；依赖特定条件	极高致瘤风险	潜在致瘤风险

2　遗传学赋能：基因工程提升产量与减少排斥

研究者利用遗传学技术对细胞本身进行功能性改造，主要遵循两种研究策略：一是基于体细胞重编程获得诱导多能干细胞或红系祖细胞，继而进行红系定向分化；二是通过遗传修饰直接增强红系祖细胞本身的增殖与分化能力。利用体细胞重编程技术，以成熟体细胞为细胞来源，打破传统细胞来源的局限，促进向红系分化。研究者尝试利用病毒递送异位表达 OCT4[37]、GATA1[38]等转录因子，通过直接编程策略将人皮肤成纤维细胞转化为红系祖细胞，扩大细胞来源和规避同种异体免疫排斥问题的同时，也建立了更低成本的培养体系，但其转化效率太低，难以实现大规模的临床应用。

相较于体细胞重编程技术丰富体外造血细胞来源，红系祖细胞直接增强路径则规避了复杂的重编程与早期分化过程，突破了红系祖细胞扩增能力有限的核心瓶颈。该方案包含两种途径：其一是永生化策略，通过引入外源基因建立可长期增殖的永生化细胞系；其二是关键内源因子过表达，增强内源性调控因子的功能以大幅提升扩增能力。早期研究者主要通过引入抗凋亡和多能性因子构建了

多种具有持续增殖能力的永生化红系细胞系。利用 c-Myc、BCL-XL、SOX2 等因子构建人 imERYPC 细胞系[39]、IE 细胞系[40]，以及基于 HPV16-E6/E7 永生化 $CD34^+$ 细胞构建的 HiDEP、HUDEP[41]、BEL-A细胞系[42]等均实现了红系细胞的指数级扩增，标志着在解决红系前体细胞增殖受限问题上取得了重要突破。在此基础上，研究进一步聚焦于工艺优化，包括开发成分明确的无血清培养基，添加氨基酸补充剂等，并在生物反应器中验证了规模化扩增的可行性[43]。然而永生化细胞系在赋予细胞持续增殖能力的同时，也不可避免地携带潜在的致瘤风险，这一安全瓶颈严重制约了其向临床应用的大规模转化。

出于对安全性的更高追求，后续研究逐步从“外源性因子诱导永生化”转向“内源性因子过表达”，即通过调控内源基因以增强红系前体细胞的增殖能力。早期通过在 hESC 和 iPSC 中利用病毒载体过表达 SCL/TAL1[44]、RUNX1[45]，以及在外周血单核细胞中过表达 BMI1[46]突破扩增瓶颈，但仍面临基因表达不稳定、随机整合等问题。而基因编辑技术的引入则实现了对关键因子更精准、更稳定的调控。利用锌指核酸酶、规律成簇间隔短回文重复序列（clustered regularly interspaced short palindromic repeats，CRISPR）以及 CRISPR 相关蛋白 9（CRISPR-associated protein 9，Cas9）等基因编辑技术，诱导激活 KLF1、HMGA2 过表达可大幅增强红系细胞体外生成能力[47-48]。后续研究发现敲除 *SH2B3* 使红系扩增增加[49]，而条件性敲除 *ATF4* 则会导致分化障碍[50]，均为优化分化体系提供了关键靶点。但其潜在的脱靶效应和长期遗传不确定性构成显著生物安全风险，以及精细严格的工艺要求更限制了其大规模临床使用的可及性。

综上所述，基因工程技术为突破体外红细胞生成来源限制提供了新的思路，为实现高效定向红系分化与个性化治疗提供了更具可行性的方案。体细胞重编程策略理论上能够提供无限且无免疫排斥的细胞来源，但较低的转化效率限制其规模化应用；而对红系祖细胞进行改造虽可突破其固有的扩增能力局限，但却面临潜在的致瘤风险与生产工艺中的安全性挑战[41-42]。总体而言，尽管遗传学策略为体外造血开辟了新路径，但其实际临床应用仍取决于转化效率、长期安全性及规模化生产的进一步突破。

3 工程化突破：生物反应器规模化应用

基因编辑技术带来了巨大潜力，但其应用伴生的生物安全性问题不容忽视，同样无法解决规模化生产的问题。在此背景下，生物反应器的引入是迈向规模化生产的关键一步，旨在解决传统培养方法产量低、脱核率不高以及难以模拟骨髓微环境等难题。生物反应器技术的发展经历了从二维到三维、从静态培养到动态生物反应器的演变，其核心目标是通过模拟体内骨髓的三维结构和灌注动力学来应对产量、成熟度和脱核效率等核心问题。

生物反应器的演进始于简单、可控的二维培养系统。最初体现在静态多孔板培养系统实现了从造血干细胞到完全成熟红细胞的 10^6 倍的量级扩增，为后续自动化生物反应器的研究提供了参考，但受限于二维培养的物理局限，其扩增倍数仍低于临床输血规模[11]。因此后续研究转向静态三维培养系统，通过胶原蛋白支架[51]、多孔聚氨酯支架[52-53]、多孔微载体[54]等材料模拟骨髓微环境的物理结构以支持红系分化，提升产量并减少核发育异常，但仍未能解决脱核率较低且难以持续扩增的问题。为突破静态系统的扩增瓶颈，动态灌注系统通过力学调控与营养优化实现更高效的细胞规模化生产。Timmins 团队[25]设计先静态扩增后搅拌低氧培养的方案、Housler 等[55]开发中空纤维毛细管膜生物反应器增强营养和氧气交换，均实现高密度扩增，但系统复杂性和操作成本较高限制了广泛应用。后续引入了搅拌悬浮培养[56]、层黏连蛋白包被微载体[57]等技术，部分降低了工艺复杂性与生产成本，但动态培养带来的流体剪切力影响红系分化的问题成为规模化生产的主要障碍。因此后续开发 3D 封装技术和生物材料支架的培养体系，将人造血干细胞封装于藻酸盐水凝胶中形成 3D 聚集体以减少机械损伤[58]、构建丝蛋白支架系统模拟骨髓生态位和形成类红细胞岛结构，实现了在动态灌注环境下收集功能性红细胞[59]，这标志着生物反应器

在结构模拟与功能实现双重方向上的重要进展。

总之，生物反应器技术的演变体现了从简单到复杂、从静态到动态的递进过程，在产量、脱核率和功能成熟方面取得了实质性进展，但仍面临剪切应力敏感性、支架生物相容性、系统复杂性和操作成本高等挑战。未来研发或需整合 3D 可灌注支架与动态参数调控，推动体外红细胞生成向临床级应用迈进，最终为输血医学提供可持续解决方案。

4　小结与展望

为应对传统输血模式面临的全球血液短缺、红细胞储存质量衰减以及疾病传播与免疫反应风险等固有挑战，体外红细胞生成技术已逐步构建起一套从拓展细胞来源、遗传调控扩增潜能到生产工艺工程化的发展脉络，通过探索 HSPC、hESC 及 iPSC 等多元化细胞来源，并辅以基因工程改造与生物反应器工程化培养，已在定向分化与规模化制备方面取得显著进展，但仍普遍面临终末成熟障碍与大规模扩增有限两大核心瓶颈。

终末成熟障碍主要体现在血红蛋白类型转换障碍与脱核率低下两方面。一方面，正常红细胞的珠蛋白表达具有发育阶段特异性，精准适配机体不同生理周期的氧需求。胎儿期 γ-珠蛋白侧重高效摄氧，成年期 β-珠蛋白则优化了氧在组织中的卸载与运输效能。目前从 hPSC 体外分化成熟的红细胞普遍存在成人型 β-珠蛋白表达缺陷，大多停滞于胚胎或胎儿造血阶段[60]。而脱核率低下主要源于体外培养系统难以精确模拟体内骨髓微环境的复杂信号网络以及生理条件下的血流剪切力等物理刺激，因此引入巨噬细胞共培养[13]或构建模拟骨髓三维结构的 3D 支架系统[51-52]可有效逆转这一缺陷。但除了微环境的限制，细胞固有的表观遗传状态同样决定了其成熟潜能。Nishizawa 等[61]证实 iPSC 等多能干细胞向成熟血细胞的转化能力与 DNA 甲基化的程度及模式相关，靶向 TRIM58 等关键基因的表观遗传异常或许可提升脱核率，但表观遗传修饰如何精确调控红系终末发育仍是未来需要探讨的问题。另一方面，体外扩增能力受限主要源于细胞增殖与分化命运的潜在冲突。例如，红系分化伴随的 CDK 抑制蛋白 p27 蓄积，会强制前体细胞退出细胞周期，从而阻断持续扩增[62]。为实现规模化的临床扩增，已有研究[21]尝试通过芳香烃受体抑制剂 SR1 拮抗 $CD34^+$细胞 AhR 信号转导通路，从而增强扩增能力，但相关生物学机制仍有待进一步揭示。

目前，该技术已经进入以临床需求为导向的集成研发与工艺优化阶段，致力于建立安全可控、可规模化的红细胞制造体系。展望未来，该领域的研究将聚焦以下关键方向：借助单细胞多组学等前沿工具，深入解析红系发育，特别是终末成熟与脱核的分子机制，攻克功能成熟瓶颈；建立标准化、全流程的质量控制与效能评价体系，涵盖从细胞形态、血红蛋白功能到体内存活与安全性的多维指标，支撑临床应用转化；开发“通用型”红细胞解决配型问题、利用患者特异性 iPSC 制备个体化红细胞、将红细胞开发为智能药物递送载体等多种应用维度，推动输血医学从资源依赖向技术驱动的根本转变。

参考文献

1　Roberts N, James S, Delaney M, *et al*. The global need and availability of blood products: a modelling study[J]. Lancet Haematol, 2019, 6(12): e606-e615. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30200-5.

2　Planning, Development and Informatization Department of the National Health Commission of the People's Republic of China. Statistical bulletin on the development of health care in China in 2024[EB/OL]. (2025-12)[2026-05-02]. https://www.nhc.gov.cn/guihuaxxs/c100133/202512/f1c3a3c617484a27a1a26a468afbaeee.shtml.

3　Orlov D, Karkouti K. The pathophysiology and consequences of red blood cell storage[J]. Anaesthesia, 2015, 70(Suppl 1): 29-37, e9-e12. doi: 10.1111/anae.12891.

4　Sakai H, Kobayashi N, Kure T, *et al*. Translational research of hemoglobin vesicles as a transfusion alternative[J]. Curr Med Chem, 2022, 29(3): 591-606. doi: 10.2174/0929867328666210412130035.

5　Goel R, Tobian AAR, Shaz BH. Noninfectious transfusion-associated adverse events and their mitigation strategies[J]. Blood, 2019, 133(17): 1831-1839. doi: 10.1182/blood-2018-10-833988.

6 Castro CI, Briceno JC. Perfluorocarbon-based oxygen carriers: review of products and trials[J]. Artif Organs, 2010, 34(8): 622-634. doi: 10.1111/j.1525-1594.2009.00944.x.

7 Jahr JS, Akha AS, Holtby RJ. Crosslinked, polymerized, and PEG-conjugated hemoglobin-based oxygen carriers: clinical safety and efficacy of recent and current products[J]. Curr Drug Discov Technol, 2012, 9(3): 158-165. doi: 10.2174/157016312802650742.

8 Mozzarelli A, Ronda L, Faggiano S, *et al.* Haemoglobin-based oxygen carriers: research and reality towards an alternative to blood transfusions[J]. Blood Transfus, 2010, 8(Suppl 3): s59-s68. doi: 10.2450/2010.010S.

9 Neildez-Nguyen TMA, Wajcman H, Marden MC, *et al.* Human erythroid cells produced ex vivo at large scale differentiate into red blood cells *in vivo*[J]. Nat Biotechnol, 2002, 20(5): 467-472. doi: 10.1038/nbt0502-467.

10 Leberbauer C, Boulmé F, Unfried G, *et al.* Different steroids co-regulate long-term expansion versus terminal differentiation in primary human erythroid progenitors[J]. Blood, 2005, 105(1): 85-94. doi: 10.1182/blood-2004-03-1002.

11 Giarratana MC, Kobari L, Lapillonne H, *et al.* *Ex vivo* generation of fully mature human red blood cells from hematopoietic stem cells[J]. Nat Biotechnol, 2005, 23(1): 69-74. doi: 10.1038/nbt1047.

12 Baek EJ, Kim H, Kim S, *et al.* *In vitro* clinical - grade generation of red blood cells from human umbilical cord blood $CD34^+$ cells[J]. Transfusion, 2008, 48(10): 2235-2245. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01828.x.

13 Fujimi A, Matsunaga T, Kobune M, *et al.* *Ex vivo* large-scale generation of human red blood cells from cord blood $CD34^+$ cells by co-culturing with macrophages[J]. Int J Hematol, 2008, 87(4): 339-350. doi: 10.1007/s12185-008-0062-y.

14 Kaufman DS, Hanson ET, Lewis RL, *et al.* Hematopoietic colony-forming cells derived from human embryonic stem cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(19): 10716-10721. doi: 10.1073/pnas.191362598.

15 Lu SJ, Feng Q, Park JS, *et al.* Biologic properties and enucleation of red blood cells from human embryonic stem cells[J]. Blood, 2008, 112(12): 4475-4484. doi: 10.1182/blood-2008-05-157198.

16 Olivier EN, Qiu C, Velho M, *et al.* Large-scale production of embryonic red blood cells from human embryonic stem cells[J]. Exp Hematol, 2006, 34(12): 1635-1642. doi: 10.1016/j.exphem.2006.07.003.

17 Bernecker C, Ackermann M, Lachmann N, *et al.* Enhanced *ex vivo* generation of erythroid cells from human induced pluripotent stem cells in a simplified cell culture system with low cytokine support[J]. Stem Cells Dev, 2019, 28(23): 1540-1551. doi: 10.1089/scd.2019.0132.

18 Miharada K, Hiroyama T, Sudo K, *et al.* Efficient enucleation of erythroblasts differentiated *in vitro* from hematopoietic stem and progenitor cells[J]. Nat Biotechnol, 2006, 24(10): 1255-1256. doi: 10.1038/nbt1245.

19 Giarratana MC, Rouard H, Dumont A, *et al.* Proof of principle for transfusion of *in vitro* - generated red blood cells[J]. Blood, 2011, 118(19): 5071-5079. doi: 10.1182/blood-2011-06-362038.

20 Katiyar S, Shah A, Rahman K, *et al.* Analysis of immunophenotypic changes during *ex vivo* human erythropoiesis and its application in the study of normal and defective erythropoiesis[J]. Cells, 2023, 12(9): 1303. doi: 10.3390/cells12091303.

21 Boitano AE, Wang J, Romeo R, *et al.* Aryl hydrocarbon receptor antagonists promote the expansion of human hematopoietic stem cells[J]. Science, 2010, 329(5997): 1345-1348. doi: 10.1126/science.1191536.

22 Baek EJ, Kim H, Kim J, *et al.* Stroma - free mass production of clinical - grade red blood cells (RBCs) by using poloxamer 188 as an RBC survival enhancer[J]. Transfusion, 2009, 49(11): 2285-2295. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02303.x.

23 Jin H, Kim HS, Kim S, *et al.* Erythropoietic potential of $CD34^+$ hematopoietic stem cells from human cord blood and G-CSF-mobilized peripheral blood[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 1-9. doi: 10.1155/2014/435215.

24 Simamura E, Arikawa T, Ikeda T, *et al.* Melanocortins contribute to sequential differentiation and enucleation of human erythroblasts via melanocortin receptors 1, 2 and 5[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0123232. doi: 10.1371/journal.pone.0123232.

25 Timmins NE, Athanasas S, Günther M, et al. Ultra-high-yield manufacture of red blood cells from hematopoietic

stem cells[J]. Tissue Eng Part C Methods,2011,17(11):1131-1137. doi:10.1089/ten.tec.2011.0207.

26 Zhang Y,Wang C,Wang L,*et al.* Large-scale *ex vivo* generation of human red blood cells from cord blood $CD34^+$ cells[J]. Stem Cells Transl Med,2017,6(8):1698-1709. doi:10.1002/sctm.17-0057.

27 Boccacci Y,Dumont N,Doyon Y,*et al.* Accessory-cell-free differentiation of hematopoietic stem and progenitor cells into mature red blood cells[J]. Cytotherapy,2023,25(11):1242-1248. doi:10.1016/j.jcyt.2023.07.007.

28 Wang E,Liu S,Zhang X,*et al.* An optimized human erythroblast differentiation system reveals cholesterol-dependency of robust production of cultured red blood cells *ex vivo*[J]. Adv Sci (Weinh),2024,11(22):2303471. doi:10.1002/advs.202303471.

29 Heshusius S,Heideveld E,Burger P,*et al.* Large-scale *in vitro* production of red blood cells from human peripheral blood mononuclear cells[J]. Blood Adv,2019,3(21):3337-3350. doi:10.1182/bloodadvances.2019000689.

30 Griffiths RE,Kupzig S,Cogan N,*et al.* Maturing reticulocytes internalize plasma membrane in glycophorin A-containing vesicles that fuse with autophagosomes before exocytosis[J]. Blood,2012,119(26):6296-6306. doi:10.1182/blood-2011-09-376475.

31 Olivier EN,Marenah L,McCahill A,*et al.* High-efficiency serum-free feeder-free erythroid differentiation of human pluripotent stem cells using small molecules[J]. Stem Cells Transl Med,2016,5(10):1394-1405. doi:10.5966/sctm.2015-0371.

32 Lapillonne H,Kobari L,Mazurier C,*et al.* Red blood cell generation from human induced pluripotent stem cells:perspectives for transfusion medicine[J]. Haematologica,2010,95(10):1651-1659. doi:10.3324/haematol.2010.023556.

33 Varga E,Brandsma E,Juarez-Garza BE,*et al.* Large-scale production of transfusion-ready red blood cells from induced pluripotent stem cells[J]. Adv Sci (Weinh),2025,12(38):e04725. doi:10.1002/advs.202504725.

34 Li X,Xia C,Wang T,*et al.* Pyrimidoindole derivative UM171 enhances derivation of hematopoietic progenitor cells from human pluripotent stem cells[J]. Stem Cell Res,2017,21:32-39. doi:10.1016/j.scr.2017.03.014.

35 Melkoumian Z,Weber JL,Weber DM,*et al.* Synthetic peptide-acrylate surfaces for long-term self-renewal and cardiomyocyte differentiation of human embryonic stem cells[J]. Nat Biotechnol,2010,28(6):606-610. doi:10.1038/nbt.1629.

36 Villa-Diaz LG,Nandivada H,Ding J,*et al.* Synthetic polymer coatings for long-term growth of human embryonic stem cells[J]. Nat Biotechnol,2010,28(6):581-583. doi:10.1038/nbt.1631.

37 Szabo E,Rampalli S,Risueno RM,*et al.* Direct conversion of human fibroblasts to multilineage blood progenitors[J]. Nature,2010,468(7323):521-526. doi:10.1038/nature09591.

38 Capellera-Garcia S,Pulecio J,Dhulipala K,*et al.* Defining the minimal factors required for erythropoiesis through direct lineage conversion[J]. Cell Rep,2016,15(11):2550-2562. doi:10.1016/j.celrep.2016.05.027.

39 Hirose S,Takayama N,Nakamura S,*et al.* Immortalization of erythroblasts by c-MYC and BCL-XL enables large-scale erythrocyte production from human pluripotent stem cells[J]. Stem Cell Rep,2013,1(6):499-508. doi:10.1016/j.stemcr.2013.10.010.

40 Huang X,Shah S,Wang J,*et al.* Extensive *ex vivo* expansion of functional human erythroid precursors established from umbilical cord blood cells by defined factors[J]. Mol Ther,2014,22(2):451-463. doi:10.1038/mt.2013.201.

41 Kurita R,Suda N,Sudo K,*et al.* Establishment of immortalized human erythroid progenitor cell lines able to produce enucleated red blood cells[J]. PLoS One,2013,8(3):e59890. doi:10.1371/journal.pone.0059890.

42 Trakarnsanga K,Griffiths RE,Wilson MC,*et al.* An immortalized adult human erythroid line facilitates sustainable and scalable generation of functional red cells[J]. Nat Commun,2017,8(1):14750. doi:10.1038/ncomms14750.

43 Lee E,Lim ZR,Chen H,*et al.* Defined serum-free medium for bioreactor culture of an immortalized human erythroblast cell line[J]. Biotechnol J,2018,13(4):1700567. doi:10.1002/biot.201700567.

44 Real PJ,Ligero G,Ayllon V,*et al.* SCL/TAL1 regulates hematopoietic specification from human embryonic stem cells[J]. Mol Ther,2012,20(7):1443-1453. doi:10.

1038/mt.2012.49.

45 Ran D, Shia WJ, Lo MC, *et al.* RUNX1a enhances hematopoietic lineage commitment from human embryonic stem cells and inducible pluripotent stem cells[J]. Blood, 2013, 121(15): 2882–2890. doi:10.1182/blood-2012-08-451641.

46 Liu S, Wu M, Lancelot M, *et al.* BMI1 enables extensive expansion of functional erythroblasts from human peripheral blood mononuclear cells[J]. Mol Ther, 2021, 29(5): 1918–1932. doi:10.1016/j.ymthe.2021.01.022.

47 Yang CT, Ma R, Axton RA, *et al.* Activation of KLF1 enhances the differentiation and maturation of red blood cells from human pluripotent stem cells[J]. Stem Cells, 2017, 35(4): 886–897. doi:10.1002/stem.2562.

48 Cui T, Wang X, Zang R, *et al.* 3′ UTR-truncated HMGA2 promotes erythroblasts production from human embryonic stem cells[J]. Stem Cells Transl Med, 2025, 14(1): szaf001. doi:10.1093/stcltm/szaf001.

49 Giani FC, Fiorini C, Wakabayashi A, *et al.* Targeted application of human genetic variation can improve red blood cell production from stem cells[J]. Cell Stem Cell, 2016, 18(1): 73–78. doi:10.1016/j.stem.2015.09.015.

50 Zheng Z, Yang S, Gou F, *et al.* The ATF4-RPS19BP1 axis modulates ribosome biogenesis to promote erythropoiesis[J]. Blood, 2024, 144(7): 742–756. doi:10.1182/blood.2023021901.

51 Leisten I, Kramann R, Ventura Ferreira MS, *et al.* 3D co-culture of hematopoietic stem and progenitor cells and mesenchymal stem cells in collagen scaffolds as a model of the hematopoietic niche[J]. Biomaterials, 2012, 33(6): 1736–1747. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.11.034.

52 Severn CE, Macedo H, Eagle MJ, *et al.* Polyurethane scaffolds seeded with CD34$^+$ cells maintain early stem cells whilst also facilitating prolonged egress of haematopoietic progenitors.[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 32149. doi:10.1038/srep32149.

53 Mortera-Blanco T, Rende M, Macedo H, *et al.* *Ex vivo* mimicry of normal and abnormal human hematopoiesis[J]. J Vis Exp, 2012(62): 3654. doi:10.3791/3654.

54 Lee E, Han SY, Choi HS, *et al.* Red blood cell generation by three-dimensional aggregate cultivation of late erythroblasts[J]. Tissue Eng Part A, 2015, 21(3-4): 817–828. doi:10.1089/ten.tea.2014.0325.

55 Housler GJ, Miki T, Schmelzer E, *et al.* Compartmental hollow fiber capillary membrane-based bioreactor technology for *in vitro* studies on red blood cell lineage direction of hematopoietic stem cells[J]. Tissue Eng Part C Methods, 2012, 18(2): 133–142. doi:10.1089/ten.tec.2011.0305.

56 Lam ATL, Chen AKL, Ting SQP, *et al.* Integrated processes for expansion and differentiation of human pluripotent stem cells in suspended microcarriers cultures[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(3): 764–768. doi:10.1016/j.bbrc.2015.09.079.

57 Sivalingam J, Chen HY, Yang BX, *et al.* Improved erythroid differentiation of multiple human pluripotent stem cell lines in microcarrier culture by modulation of Wnt/β-Catenin signaling[J]. Haematologica, 2018, 103(7): e279–e283. doi:10.3324/haematol.2017.180919.

58 Liu B, Jin M, Wang DA. *In vitro* expansion of hematopoietic stem cells in a porous hydrogel-based 3D culture system[J]. Acta Biomaterialia, 2023, 161: 67–79. doi:10.1016/j.actbio.2023.01.057.

59 Di Buduo CA, Careddu F, Metti S, *et al.* *In vitro* studies of human erythropoiesis using a 3D silk-based bone marrow model that generates erythroblastic islands[J]. Blood Adv, 2025, 9(9): 2192–2206. doi:10.1182/bloodadvances.2024014905.

60 Chang KH, Nelson AM, Cao H, *et al.* Definitive-like erythroid cells derived from human embryonic stem cells coexpress high levels of embryonic and fetal globins with little or no adult globin[J]. Blood, 2006, 108(5): 1515–1523. doi:10.1182/blood-2005-11-011874.

61 Nishizawa M, Chonabayashi K, Nomura M, *et al.* Epigenetic variation between human induced pluripotent stem cell lines is an indicator of differentiation capacity[J]. Cell Stem Cell, 2016, 19(3): 341–354. doi:10.1016/j.stem.2016.06.019.

62 Pegka F, Ben-Califa N, Neumann D, et al. EpoR activation stimulates erythroid precursor proliferation by inducing phosphorylation of tyrosine-88 of the CDK-inhibitor p27Kip1[J]. Cells, 2023, 12(13): 1704. doi:10.3390/cells12131704.

（责任编辑：张跃）