

文章编号: 1004-0374(2012)11-1308-10

干细胞研究伦理

丘祥兴^{1,3*}, 沈铭贤^{2,3}, 胡庆澧^{1,3}

(1 上海交通大学医学院, 上海 200025; 2 上海社会科学院, 上海 200235; 3 国家人类基因组南方研究中心, 上海 201203)

摘要: 干细胞具有“分化”和“脱分化”的特点和潜能, 干细胞研究有着良好的医学前景, 许多人类严重疾病的治疗有了新的希望。伴随着干细胞研究的开展和深入, 出现了诸多伦理问题的争论。拟就干细胞研究的希望和现实、伦理争论的主要观点及干细胞研究伦理准则的构建, 作一简要介绍, 并就加强干细胞管理提出建议。

关键词: 干细胞; 伦理; 伦理争论; 伦理准则

中图分类号: B82-05; R-052

文献标志码: A

Ethics on stem cell research

QIU Xiang-Xing^{1,3*}, SHEN Ming-Xian^{2,3}, HU Qing-Li^{1,3}

(1 School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China; 2 Shanghai Academy Of Social Sciences, Shanghai 200235, China; 3 Chinese National Human Genome Center at Shanghai, Shanghai 201203, China)

Abstract: Stem cell makes it possible to treat various human diseases owing to the multiple differentiation and dedifferentiation potential. Stem cell research has potential medical application. However, with the development of stem cell research, a great number of ethical controversy has arisen. This article will give a brief introduction of stem cells research' potentiality and actuality, the main ethical controversy, as well as the construction of ethics criterions. Moreover, put forward a proposal for tightening up the management of stem cells research.

Key words: stem cells; ethics; ethical controversy; codes of ethics

干细胞研究是当今生命医学科学中最活跃的前沿领域之一, 自从美国科学家汤普森 (James Thomson) 于 1998 年首次从治疗不育症而剩余并自愿捐献的囊胚中成功分离和培养人类胚胎干细胞 (embryonic stem cell, ESC) 以来, 全球干细胞研究不断掀起高潮, 真正是长盛不衰, 创新不断。2012 年, 诱导多能干细胞 (iPS) 首创者山中伸弥荣获诺贝尔生理学或医学奖, 将进一步推动医学科学的发展。与此同时, 也出现了一系列伦理方面的争论, 乃至尖锐的冲突。为了我国干细胞研究事业健康快速发展, 正确分析和对待争论中各种观点, 加强干细胞研究的伦理规范和管理规制的建设, 是当前应该引起各方足够重视的问题。

1 干细胞研究的希望和现实

1.1 我国干细胞研究成果显著

进入 21 世纪以来, 我国政府通过“863”计划

和发育与生殖重大研究计划等途径大力支持干细胞和相关课题研究, 科技部、卫生部出台了《人胚胎干细胞研究的伦理指导原则》等相关指导性文件以加强监管, 2011 年还成立了“干细胞研究国家指导协调委员会”, 强化国家在干细胞研究方面的战略目标, 建设若干个国家级干细胞研究重点基地, 重视干细胞研究的人才培养, 这些措施对我国干细胞研究的快速发展起了非常积极的作用, 取得了显著的效果, 涌现了一批非常优秀的干细胞研究专家和一批创新性成果, 成功拓展了诱导多能干细胞功能, 培养出世界第一例 iPS 小鼠, 建立了世界最大的造血干细胞和脐带血间充质细胞库, 干细胞的临床试验也逐步开展, 我国专家发表在国内正式学术刊物上的干细胞研究和相关研究论文数量和质量上都

收稿日期: 2012-07-05

*通信作者: E-mail: qiuxx_2006@126.com

不断提升, 根据 Web of Knowledge 数据库及国内核心期刊 CNKI 数据库的初步搜索, 仅近三年(2009~2011) 论文发表数为 3 420 篇。我国干细胞研究正跻身于国际先进行列之中。

1.2 干细胞研究正在促进医疗技术革命

干细胞研究不断深入之际, 医学应用更为人们所期待, 人类疾病中还有许多严重疾病没有找到根治的办法, 人们期待着新一轮的医疗技术革命。基于干细胞有“分化”和“脱分化”的特点, 可以利用作为器官修复再生的新途径, 甚至有望成为继药物治疗、手术治疗后的第三种治疗途径, 前景广阔^[1]。从临床医学的角度看干细胞治疗研究正从以下几方面深入探索之中。

1.2.1 体细胞基因治疗的新动向

临床医疗中以改变一个个体内已分化细胞 DNA 为靶的(不含生殖细胞)的治疗, 又称为体细胞基因治疗(somatic cell gene therapy)^[2], 如骨髓造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)移植治疗血液系统疾病已有 50 多年历史, 临床上已有规范管理办法。目前关注的重点: 一是利用 HSC 临床应用的经验发展 HSC 的体外扩增技术, 进一步探索临床应用的范围, 以惠及更多患者; 二是利用间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)。MSC 广泛存在于骨髓、脂肪、肌肉结缔组织等处, 不仅可以分化为多种组织, 还具有一定的免疫调节功能。近年来发现, 原来作为临床医疗废弃物的脐带和脐带血富含 MSC, 如果取得供者的同意, 用于人类疾病治疗, 将大大造福于人民。据报道, 美国国立卫生研究院截至 2012 年 3 月已正式登记注册的干细胞临床试验项目达 3 985 个, 其中神经干细胞临床试验 838 项, 间充质干细胞 228 项, 胚胎干细胞 18 项, 而骨髓造血干细胞移植 2 608 项占总数的 72%^[3]。

1.2.2 再生医学发展的新动力

再生医学是研究机体正常结构与功能、创伤修复与再生的学科。干细胞研究的突破增强了再生医学发展的动力。由于多能干细胞能定向分化为神经、心肌、软骨和血液等不同类型的细胞, 即干细胞的“脱分化”机制, 为寻找有效的生物治疗, 促进机体自我修复和再生提供了新的途径, 中国医药生物技术协会于 2010 年成立了再生医学学会, 以加强学科的交流、协调和管理。国际上利用成体干细胞多能性特点探索损伤器官的修复尝试已有很多报导, 最近一则报导特别引人注目。据英国《星期日

电讯报》(2012.2.12) 报道, 剑桥大学格登研究所里克·利夫西博士团队已经成功利用人的皮肤细胞重编程培养出人脑细胞, 并且证明皮肤细胞可培养出大脑皮层两种重要神经元, 与胚胎干细胞定向分化培育的神经元一致。这一成果已经刊登在 *Nature Neuroscience* 上, 如果进一步研究, 最终能用于神经退行性病变和脑损伤患者的治疗, 将是再生医学一大重要突破。

1.2.3 克服免疫排斥的新方法

临床医学在同种异体间进行细胞治疗和器官移植治疗时, 免疫排斥是个很大的难题, 利用免疫抑制可以有所缓解, 但难于根本排除免疫排斥。现在引入克隆技术, 采用体细胞克隆制备的胚胎干细胞, 供体与受体同为一入, 由于供受体遗传信息及抗原性一致, 可免除临床免疫排斥。当前, 随着 iPS 细胞研究的发展, 科学家们正在进一步研究, 直接用患者的体细胞制备 iPS 细胞, 然后用“同源基因重组”技术修复其有缺陷的基因, 定向制成所需要的细胞, 回植患者进行治疗。

1.3 干细胞临床应用研究的难题

虽然干细胞临床治疗前景看好, 但从全球干细胞研究的现状分析, 目前干细胞研究还处于临床前研究和临床试验的阶段, 离临床转化应用为时尚早, 许多难题尚待解决。

首先, 如何确保干细胞及其最终衍生物的安全性、纯度、稳定性和有效性(assure the safety, purity, stability and portency of the final product); 干细胞的自我更新和分化难以控制, 如何解决实验过程中出现的不均一性(with unavoidable heterogeneity in results)。

其二, 如何准确预测干细胞临床治疗中的毒性反应, 而动物实验又常常不能有效预测人体对移植细胞的免疫反应及其他生物反应。

其三, 如何做好临床前的安全检验, 务必控制不产生异位组织和肿瘤, 干细胞及其衍生物进入人体可以作用于不同靶点, 可以产生有益和有害作用, 应全面评估, 趋利避害。

其四, 如何吸取早期基因治疗的经验和教训, 慎重选择和全面评估适应症, 干细胞移植到患者体内, 可存活数年或不可逆, 应注意远期疗效, 坚持长期监测及随访。

总之, 干细胞研究从希望到现实之间, 从临床前研究和临床试验到真正实现临床转化还有一段艰辛的路要走。生命伦理学的根本目的是保护受试者和患者的健康和权益。为了患者的安全和健康, 我

们一定要走好这一段艰辛的路,而不能匆忙应用于临床。

2 干细胞研究中的伦理争论

干细胞研究作为新兴科学技术,受到世界各国的重视,它所涉及的胚胎实验、治疗性克隆、临床试验及临床转化等问题的伦理争论也具有全球性的特点。

2.1 人类胚胎道德地位之争

要进行人类胚胎干细胞研究,首先就会遇到胚胎可否实验,不论以何种胚胎为来源取得胚胎干细胞,都要损坏和毁灭胚胎,这就触动了非常敏感的“胚胎道德地位”问题。

1998年美国发表了汤普森、吉尔哈特等有关人类胚胎干细胞的研究成果,震动了美国朝野,时任美国总统的克林顿在成果发表后的第三天(1998.11.14)即致函国家生命伦理委员会(NBAC)主席沙匹洛(Shapiro),要求提出咨询。当时美国广大公众支持和反对的声音都非常强烈,由此在美国乃至全球掀起了以“胚胎道德地位”为主题的第一波伦理争论。

2.1.1 反对人类胚胎干细胞研究的主要观点

对人类胚胎干细胞的研究会损坏和毁灭胚胎,这有违人的尊严和基本人权。持这种态度的人,特别是西方国家一些宗教人士和反对堕胎团体人士认为,从受精卵起就是“人”的生命开始,作为胚胎形态的“人”,一开始就“具有人的潜质”和“具有完全的位格(Person)”。“只要是人”,其生命就是神圣不可侵犯,就必须得到全社会的尊重和保护,所以,坚决反对人类胚胎干细胞的研究,坚持认为破坏人类胚胎就是毁灭生命,就是不道德的行为,甚至认为“无异于杀人”。美国总统小布什在2002年曾一再反对人类胚胎干细胞研究,说“这是为拯救生命而毁灭生命的行为”。

2.1.2 支持人类胚胎干细胞研究的主要观点

早期胚胎不能说是“具潜质的人”,或者说是具有位格的位格人,只能说是具有可能发展为人的潜能^[4]。从组织胚胎学上看早期胚胎就是指受精卵到完成植入的11~12天中胚泡总称。早期胚胎植入子宫受孕的成功率为20%~30%,(人工受精20%,正常受精为30%),未能植入的胚泡流失。如果从受精卵起就是“人”,那么我们怎么来保卫这些未能植入而流失的胚泡呢?所以,人类胚胎有一个启动和发育的过程,生长发育到哪个阶段才具有人格

地位,宗教界、科学家和哲学界有各种说法。比较有代表性的一种观点是,英国哲学家玛丽·安·瓦诺克(Mary-Anne Warren)主张胚胎有无位格的界定要看生物性状和理性本质,也就是结构和功能二方面都要看,原胚出现,神经系统开始发育可作为胚胎发育的里程碑,主张胚胎发育第14天起神经系统出现可视为“人”。各国科学家特别东方各国如中国、日本、新加坡等国基本上同意英国瓦诺克委员会(Warnock Committee)的建议:即胚胎实验不能超过胚胎发育14天。

治病救人是医学最高伦理准则,为医学进步而开展规范的胚胎研究是合乎伦理道德的。当今医学科学快速发展,人类大多数常见病特别是感染性疾病都能治疗和得到有效控制,唯有一些慢性疾病、遗传性疾病如帕金森氏症、硬化病、亨廷顿舞蹈症、癌症等仍缺乏根本治疗的办法,全球有成千上万的患者仍在痛苦中受煎熬。现在科学家们正在探索干细胞基因疗法,有望找到根治慢性遗传疾病的新途径。利用辅助生殖剩余而自愿捐献的胚胎,在严格管控条件下开展干细胞研究,伦理上是可以“两害相权取其轻”的原则予以支持。

这场“胚胎道德地位”的争论因为关系到社会文化宗教背景不同,争论远未结束,东西方的基本观点一时也难以取得统一。

2.2 干细胞治疗之争

干细胞治疗即治疗性克隆,国际上对治疗性克隆研究有不少反对的声音,WHO有专家提出建议把“治疗性克隆”改为“研究性胚胎”,或干脆称“干细胞治疗”。

干细胞用于疾病治疗研究存在两大难题:一是胚胎干细胞的来源问题,二是同种异体免疫排斥问题。如用人的体细胞采用核移植技术(somatic cell nuclear transfer, SCNT)创造出克隆胚胎,从中提取胚胎干细胞用于治疗疾病研究,虽不能回避毁灭研究性胚胎,至少可以绕开损毁人的正常胚胎的伦理问题,更重要的是为临床治疗中解决免疫排斥创造条件。

2.2.1 国际上对治疗性克隆有二种声音

我国干细胞研究起步较早,某些方面还是先行者。2003年8月13日,我国《细胞研究》杂志发表了上海第二医科大学盛慧珍教授领衔的课题组就运用体细核移植技术,把人皮肤细胞核移入兔的去核卵细胞,成功培育出实验性囊胚,取得开创性突破,比2008年4月2日英国《泰晤士报》报道的

纽卡斯尔大学的同类试验早了5年。

2005年2月18日第59届联合国大会, 由于各国对是否同意治疗性克隆仍有严重分歧, 大会只得放弃了对具有法律约束力的“禁止克隆人公约”的表决, 转而寻求一种不具法律约束力的“政治宣言”。克隆人体胚胎可以出于两种目的: 即生殖性克隆和治疗性克隆。各国对于禁止人的生殖性克隆已达成了共识, 对治疗性克隆的立场则明显存在着差异。2005年2月18日, 赞成和反对治疗性克隆的国家把各自阵营支持的宣言提案付诸表决, 法律委员会最终以71票赞成、35票反对、43票弃权的结果, 通过了这项由洪都拉斯提交的议案。同年3月23日, 联合国大会以84票通过了这项《政治宣言》。美国、德国、荷兰、巴西等国投了赞成票, 比利时、中国、英国、瑞典、日本和新加坡等赞成治疗性克隆的国家投了反对票。中国代表团发言人说, 中国代表团之所以投反对票是因为这项《宣言》的表述含混不清。“禁止任何形式人的克隆”, 可能会被误解为涵盖治疗性克隆研究, 这是中方所不能接受的。

2.2.2 治疗性克隆必然要滑向生殖性克隆吗?

治疗性克隆必然会滑向生殖性克隆, 这是反对治疗性克隆研究的一个重要观点, 因为坚持这种观点者认为治疗性克隆和生殖性克隆采用的是同一技术路线, 都要运用体细胞核移植术来制备克隆胚胎, 两种克隆之间只有一步之遥, 非常容易就滑向生殖性克隆, 所以采了一刀切的办法, 把治疗性克隆和生殖性克隆一律禁止。确实, 治疗性克隆和生殖性克隆在前期技术路线相同, 如果没有严格的规范和有效的措施, 治疗性克隆滑向生殖性克隆的可能性是存在的, 联大在“关于人的克隆宣言”指出, “注意到人的克隆可能对所涉及的人产生医学、身体、心理和社会方面的严重危险, 也认识到必须防止对妇女的剥削”, “必须紧急防止人的克隆可能对人类尊严造成危险”, 这些提示值得我们深思和重视。

同时, 治疗性克隆与生殖性克隆的技术路线, 在后期是完全不同的, 治疗性克隆研究在克隆胚胎中取得胚胎干细胞后, 予以销毁不植入子宫, 而生殖性克隆是把克隆胚胎植入子宫让胚胎继续生长发育。它们的目的也迥异。治疗性克隆是为充分利用和开发胚胎干细胞多向分化的功能, 通过组织器官的移植和修复研究严重疾病的治疗。而生殖性克隆是为了生育, 把克隆胚胎植入子宫孕育成为遗传特征一致的克隆人。两种克隆的目的不同, 后期的技

术路线不同, 只要思想上重视, 政策法规有严控措施, 治疗性克隆滑向生殖性克隆是可防和可控的。

自从1997年克隆羊“多莉”问世以后, 关于“克隆人”问题的争论已经经历十多年, 我国早在1997年就声明反对克隆人的试验, 科技部、卫生部已制订了相应的政策法规和伦理指导原则, 我国的科技工作者有着强烈的社会责任心, 我们坚信在我国治疗性克隆的研究不会滑向生殖性克隆。

2.3 临床转化之争

成体干细胞临床应用的前景虽然看好, 但尚处于临床前研究和规范的临床试验阶段, 要真正进入临床转化(应用), 目前技术上还未成熟。近几年出现了不规范的干细胞临床试验, 甚至扩大干细胞临床应用的乱象, 形成了一场新的伦理争论。

这场争论与全球干细胞研究的竞争态势不无关联。我们注意到: 前些年一些世界著名的干细胞专家如克隆“多莉”羊的威尔穆特, 首位成功分离培养人胚干细胞的汤普森等纷纷加入成体干细胞研究, 使成体干细胞研究高歌猛进; 在美国干细胞研究的政策作了重大调整, 奥巴马在2009年1月就任美国总统后, 同年3月就宣布取消联邦经费不能支持干细胞研究的禁令, NIH放宽了ES细胞研究范围, 美国FDA还批准了若干项胚胎干细胞临床试验项目, 使美国干细胞研究和应用进入了全方位的发展时期; 在欧洲, 尤其在英国(干细胞研究一直走在前面的国家), 2008年宣布首例骨髓干细胞气管移植成功, 名声大燥; 在亚洲, 日本在取得iPS成功之后, 宣称要实行“举国体制”来巩固其干细胞研究的优势; 全球从事干细胞产业的公司已达300多家^[5]。

在干细胞研究严峻的竞争中, 伦理问题的忽视和研究规范的缺失是出现“从事未经证明干细胞治疗中心”遍及全球的主要原因(表1)。

表1 事先未经证明的干细胞治疗中心^[6]

名称	诊所地点
Beike Biotechnology	中国
Nutech Mediworld	印度
Medra	多米尼加
Stemedica	未提供地点
Regencell	泰国、墨西哥
Repair Stem Cell Institute	中国、多米尼克、德国、以色列、拉丁美洲、葡萄牙、泰国
Theravita	泰国

我国早在2007年已经注意到这一情况。2007年9月《新民周刊》(第38期)发表了“干细胞真相调查”长篇报道:披露了有些地方医院与某科技公司合作,建立了干细胞康复中心,用该公司提供“beikecell干细胞”进行干细胞治疗,据透露已治疗脑瘫、脑梗、自瘫、肌萎缩侧索硬化症等10多种病种,治疗人数已达上千人,据说疗效已达到90%,还吸引了不少国外来的患者。

2009年2月18日,权威的英国*Nature*杂志发表题为“集体责任”的社论。2009年第27卷第9期*Nature Biotechnology*发表“利用希望”的长篇报道都提到,中国一些公司和医疗机构利用患者的希望,对已多达5000名患者进行未经证明的干细胞治疗。报道还列举了除中国之外,还有印度、泰国、多米尼加、墨西哥、德国、以色列、葡萄牙和美国的佛罗里达等,均有从事未经证明的干细胞治疗中心,它们都是利用了国际上关于干细胞研究监管的真空。

2010年1月14日,英国《经济学家》月刊发表题为“是狂乱的东方,还是科学的盛宴?”的文章,批评了我国的干细胞研究和应用。文中写道:“中国的诊所已经开始仓促提供很多外国科学家视之为不礼貌的治疗。世界各地的患者飞往中国治疗各种疾病,从孤独症到脊柱受伤。这些治疗被认为以合格的科学成果为基础,往往是赤裸裸的欺骗”。

我国卫生部为规范和整顿干细胞研究和应用问题,于2009年3月2日以卫医政发(2009)18号文形式颁布了《医疗技术临床应用管理办法》。“办法”规定了“医疗技术实行分类分级管理,医疗技术分为三类:第一类医疗技术是指安全性、有效性确切;第二类医疗技术是指安全性、有效性确切,涉及一定伦理问题或风险较高;第三类医疗技术是指下列情况之一的,即涉及重大伦理问题,需要利用稀缺资源及其他需要特殊管理的医疗技术,”就明确包括了成体干细胞,其中异基因干细胞移植技术……等,并且规定第三类医疗技术的临床应用管理由卫生部负责。《办法》从2009年5月1日起施行,凡在本《办法》发布前已经在临床应用第三类医疗技术的医疗机构应一律停止。但对干细胞临床应用的混乱现象没有起到应有的遏制作用,在网上稍加搜索就有成千上万条“干细胞治疗”信息,有的机构还公然标榜自己是面对世界范围患者、国际友人来得最多、开展时间最久、治疗病例最多等等。

为了整顿干细胞治疗的乱象,卫生部在2012

年初发出了《关于开展干细胞研究和应用自查自纠工作的通知》(2012.1),现已经到了强行禁止干细胞临床治疗的时刻,但在高额利润的驱动下,不少单位仍在顶风作案。据2012年4月11日*Nature*网站发布了派出调查人员戴维·西伦斯基的报告“China's stem-cell rules go unheeded”,认为不少医疗单位继续非法进行干细胞治疗活动。世界再次在注视中国干细胞治疗,现在游走在灰色地带的干细胞临床应用市场还在进一步整顿当中^[8]。这一乱象对我国干细胞研究声誉的负面影响是明显的,有的科学家还深深担忧,干细胞研究是否将因此受到损害。

2.4 干细胞研究伦理争论的根源

干细胞研究进程中的伦理争论不断,有着深刻的社会文化根源和科学理念的根源,还受到经济利益的驱动等多方面的原因。

其一,社会文化背景的不同。胚胎干细胞研究产生了严重的伦理冲突,社会的文化因子起了决定性影响,说明东方与西方、宗教与世俗在生命观、道德观上,因所处社会文化背景不同,各自坚持自己的观点,如胚胎实验、胚胎干细胞研究、治疗性克隆研究等问题东西方仍存歧义。据说,美国国立卫生研究院收到1.3万封关于胚胎干细胞研究的公众来信中,只有300封表示支持。而我们和台湾地区的林秀娟教授有过胚胎干细胞研究的同类调查,支持率都在50%以上,结果相似(表2)。

胚胎干细胞的争论挑战人类智慧,也挑战了人类道德观。国际著名生命伦理学家恩格尔哈特(H. Engelhardt)教授在评论胚胎干细胞激烈伦理争议时用“文化战争”来描述,说明生命伦理学是关注人的健康与疾病,生命与死亡最为敏感的问题。这样生命科学就与文化道德注定要纠缠在一起。生命伦理学就是科学与人文相互交叉渗透的领域,它的发展体现了当今文化发展的趋势和文明进步潮流,如何在科学文化发展中,既维护科学利益,保护和促进科学的健康发展,又维护人的权利和尊严,使科学更好地为人类造福,真正做到行善、自主、不伤害和公正这四项原则,实现科学与人文之间的合理平衡,通过科学家、法学家、伦理学家合作和广大公众参与,一定能在多元价值的社会里找到交织的支点或共识。

其二,科学理念根源不同。生命科学和生命伦理之间不是对立的二极,二者的共同目标就是为人类的健康事业服务。科学研究中出现的伦理问题是

表2 中国大陆和台湾地区若干伦理观点比较(%)^[7]

项目	持以下观点	中国大陆 (表250份)	中国台湾地区 (表61份)	χ^2 值
1. 囊胚是人生命形态, 毁坏囊胚是谋杀行为	不同意	60.4	52.5	0.97
2. 胚胎不是人, 不必考虑其生死问题	不同意	50.8	78.7	14.39
3. 干细胞来源	人工流产胎儿	同意	75.2	1.50
	辅助生殖多余胚胎	同意	68.8	0.01
	体细核移植术	同意	71.6	0.19

第2项 χ^2 值为14.39, $P < 0.01$, 极显著差异。

自生的, 不是外部强加的。有的科学家不重视伦理问题, 还认为科学是客观的, 伦理是主观的, 以主观来指导客观是毫无道理。殊不知现代科学尤其是生命科学已经越来越关系人的尊严、平等、权益这些敏感的价值领域, 自觉不自觉地与伦理纠结在一起, 科学上不可靠必然不符合伦理, 违背伦理必然受到科学界和广大公众抵制^[5]。

其三, 高额利润的驱动。干细胞治疗的乱象当然有多种因素: 患者期望值过高, 只知“有疗效”, 不知“有风险”; 临床上渴求进一步探索突破, 采取了不规范的临床试验等; 但最主要的原因还在于技术尚未成熟、市场已经过热, 在高额利润的驱动下, 以抢占国内市场为借口扩大临床应用, 为“产业化”而产业化。据报道, 异体脐带血由专门公司组织培养、制备, 到某家医院治疗脑瘫、高位截瘫和糖尿病等, 每个疗程收费几万到几十万元, 每个环节都实现了盈利^[8]。在高额利润的驱动下, 干细胞治疗为“产业化”而产业化就愈演愈烈。

3 干细胞研究伦理准则的构建

3.1 文献检索, 了解国际组织和各国干细胞研究监管政策状况

我们一直关注国际组织和主要发达国家有关干细胞研究伦理指导原则和监管政策的变化动向, 为我们拟订有关伦理标准和政策法规提供借鉴。

2009年奥巴马就任总统后, 美国发布总统令取消了长期困扰干细胞研究的人胚干细胞研究禁令, 美国卫生研究院(NIH)立即根据总统令修订并发布了新版《人类胚胎干细胞研究指南》(2009), 放宽了人胚干细胞研究的范围。但对体细胞移植创建研究性胚胎等仍有所限制。美国对干细胞临床试验、干细胞产品的生产、销售等环节全部由美国食品药品监督管理局(FDA)负责, 在生物制品的管理中, 详细规定了对干细胞疗法及产品的登记、评估(含细胞类型、纯度、效力)等监管细则^[9-11]。

欧盟医药局(European Medicines Agency, EMA)在发布《干细胞医疗产品指南》(2008.9)的基础上, 还于2010年3月发布《干细胞医疗产品监管建议》(2010), 对干细胞产品的生产过程、临床试验及应用的安全性和规范性等提出了政策建议^[12-13]。

英国《人类受精与胚胎法案》早在1990年制定发布, 是全球第一部涉及人类胚胎相关监管法案。2008年进行重新修订, 再次放宽了胚胎研究范围。引起我们特别注意的新版法案允许物种间核转移实验, 允许人类和动物“细胞融合”以创新“混合胚胎”的实验^[14-15]。

日本文部省2001年发布了《获取和使用人类胚胎干细胞指南》, 2007年和2009年第二次进行修订, 明确统一由文部省监管的规定, 2010年5月20日发布了最终修订版本^[17-18]。

国际干细胞协会(ISSCCR)注意到, 全球有不计其数的诊所正在利用危重患者期盼康复的心理, 向他(她)们许以各种新的有效的干细胞治疗, 纯粹是以赚钱为目的, 并没有考虑充分的科学依据, 没有透明度, 也不具备监督和对患者的保护, 他们对这种状况表示忧虑。经13个国家的干细胞研究人员、临床医生、伦理学家和政府管理人员组成的多学科团队研究完成, 提出了《干细胞临床转化指南》^[19]及《干细胞治疗的患者手册》。“指南”主要针对干细胞临床转化研究的三大重点, 即细胞处理和加工、临床前研究、临床研究三方面而详细展开, “指南”强调“干细胞在临床前研究、临床试验研究及可靠地转化到恰当的、治疗患者的临床应用是一个非常艰难的过程, 应该十分关注科学、临床、管理、伦理和社会等方面的问题”。“指南”对我国出台规范干细胞研究和应用的相关条例有借鉴和参考作用。

3.2 调查访问, 了解公众和专家对干细胞研究的认知和态度

为了较深入地了解公众对干细胞的认知和态

度, 2001年以来国家人类基因组南方研究中心伦理学部曾在上海、西安为针对人类胚胎干细胞研究、治疗性克隆和成体干细胞的研究及应用的伦理问题等进行过三次问卷调查, 并进行了一些实地考察和访谈。

3.2.1 对待胚胎和胚胎实验的基本观点

几次调查结果基本相同, 支持胚胎干细胞研究的人数有上升的趋势(表3), 在宗教界人士座谈会上, 多数人认为, “上帝创造的世界是完美的, 人们应当忠实守护, 不可为研究疾病治疗而剥夺另一个生命——胚胎”, 但也有另一种声音“从上帝仁慈救赎众生”的角度看, “也可以考虑用辅助生殖多余的捐献的胚胎研究治病救人的新技术”。

3.2.2 对胚胎干细胞来源的看法

73%的人对治疗不育症夫妇剩余的自愿捐献受精胚胎用于研究表示支持, 有79%的人对选择性流产的人胚组织用于研究表示支持, 55%的人对人与异种间核移植形成的重构卵或胚胎表示反对, 但支持者还有40%(表4)。

3.2.3 对胚胎实验技术规范的看法

我们曾于2009年拟订人类胚胎实验的9项具体技术规范, 受咨询者在调查表中表示支持的均在50%以上(表4), 在专业人士座谈会时大多表示赞同, 但宗教界人士座谈时, 对“实验人胚14天后不能继续发育”表示疑义。

3.3 取得共识, 明确制订伦理准则的指导思想

根据干细胞研究发展的趋势重新设计, 并听取了专家的意见和建议, 形成了以下的思路和共识, 作为修订和拟订干细胞研究与应用伦理准则的指导思想。

(1) 支持与规范统一。我们要大力支持干细胞研究, 但支持的是科学和规范研究, 拟订干细胞研究和应用的伦理准则, 不是设置科学发展的障碍, 而是为促进干细胞研究规范、健康和快速地发展。

(2) 世界性与民族性统一。在修订和制订我国关于干细胞研究和应用的伦理准则时, 采取“和而不同”^[22]的策略, 要充分参考国际上现有规定, 并参照我国现有政策法规, 如: 国际干细胞研究协会2009制订的《干细胞临床转化指南》, 我国的《人胚干细胞研究伦理指导原则》、《临床技术临床应用管理办法》等。

(3) 干细胞临床研究要严格区分临床前研究、临床试验研究(即人体实验)和临床应用三个阶段, 每个阶段有严格要求, 不可随意超越。我们认为在干细胞研究中: 基础研究环境要宽松; 临床试验要规范; 临床应用要有严格审批和监管。

(4) 干细胞临床医疗既是一项医疗技术, 也属于一种以人类细胞因子为基础的生物制品, 人类干细胞及其衍生物如进入医疗市场供第三方使用, 应由国家食品药品监督管理局管理, 严格审批, 以维护受

表3 对待胚胎和胚胎实验的基本观点(%)^[7, 20-21]

问卷内容	观点	问卷时间		
		2001年	2004年	2008年
“人的生命始于受精卵, 毁灭胚胎等于杀人, 胚胎干细胞研究应禁止”	不同意	60.0	46.0	74.6
“自愿捐献的囊胚, 生长在14天内, 可以实验研究”	同意	58.4	64.0	68.3

表4 胚胎干细胞研究技术规范的看法^[21]

内容	A同意(%)	B不同意(%)	C不知道(%)	D未填(%)	(A)(B)对比	χ^2 值	结果
允许为进行不孕症的研究而进行胚胎实验	462(83.7)	43(7.9)	38(6.9)	9(1.6)	225.81	**	
允许为提高对先天性疾病的认识而进行胚胎实验	476(86.2)	37(6.7)	30(5.4)	9(9.1)	244.13	**	
允许为开展避孕技术而进行胚胎实验	334(60.5)	150(27.1)	54(9.9)	14(2.5)	44.53	**	
允许为开展基因或染色体检测而进行胚胎实验	421(76.2)	74(13.4)	45(8.1)	12(2.2)	156.20	**	
禁止实验人胚在14天后继续发育	345(62.5)	113(20.4)	81(14.6)	13(2.3)	73.75	**	
禁止人胚植入动物子宫	339(72.3)	100(18.1)	42(7.6)	11(2.0)	115.35	**	
禁止动物受精卵放入妇女子宫	469(85.0)	42(7.6)	32(5.8)	9(1.16)	231.46	**	
禁止核移植或单性克隆所得囊胚继续发育	326(59.1)	136(24.6)	79(14.3)	11(2.0)	49.12	**	
禁止改变人类胚胎干细胞内的任何基因结构	279(50.5)	171(31.0)	91(16.5)	11(2.0)	16.13	**	

(A)(B)项目对显著性差异进行检验, 当 χ^2 值 ≥ 3.84 时, $P < 0.05$ 差异显著以“*”表示; 当 χ^2 值 ≥ 6.64 时, $P < 0.01$ 差异极显著以“**”表示; $\chi^2 \leq 3.64$ 时, 差异无意义。

试者和患者的安全和权益。

(5) 伦理学家与科学家密切合作。课题组本身就由伦理学家、临床医师、干细胞专家共同组成, 密切联系, 共同切磋。

3.4 研究和起草《人类胚胎干细胞研究伦理准则》(建议稿)

国家人类基因组南方研究中心于2001年成立“人类胚胎干细胞研究伦理准则”课题组, 起草了《人类胚胎干细胞研究的伦理准则》(建议稿), 共三章二十条。这个建议稿要点: (1) 支持人类胚胎干细胞研究, 支持治疗性克隆研究, 反对生殖性克隆研究; (2) 从不孕症夫妇自愿捐献的多余囊胚中获取胚胎干细胞作医学研究是道德的, 但实验囊胚体外培养不能超过14天, 实验后囊胚不得再植入子宫; (3) 自愿捐献的流产胚胎进行胚胎生殖细胞实验是道德的, 它等同于器官捐献; (4) 在严格评审和监控下, 允许“人与动物细胞融合”研究, 但只能用于基础研究, 明确不能用于临床治疗等; (5) 胚胎干细胞研究一定要贯彻知情同意原则, 并应接受伦理评审和伦理监督。这个建议稿发表在《医学与哲学》2003年2月刊。国家人类基因组南方研究中心伦理委员会制订的《人类胚胎干细胞研究准则》(建议稿) 曾经得到上海市科学技术委员会的肯定, 还引起国内外学术界关注。美、英、法、德等国媒体纷纷前来采访; 英国 *Nature* 杂志2002年10月25日在盛赞中国干细胞研究的长篇新闻特写中肯定了我们的“伦理探索”; 2004年3月, 国际伦理学权威刊物美国《肯尼迪伦理学研究所杂志》(*Kennedy Institute of Ethics Journal*) 全文发表了我国国家人类基因组南方研究中心这一“伦理准则”的英文稿。

2003年12月, 我国科技部、卫生部采纳了国家人类基因组北方研究中心(北京)和南方研究中心(上海)分别提出的两个建议稿, 拟定和颁布了《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》(2003.12.31), 指导原则共十二条, 主要内容如下。

(1) 禁止进行生殖性克隆的任何研究。

(2) 用于研究的人胚胎干细胞只能通过体外受精时多余的配子或囊胚、自然或自愿选择流产的胎儿细胞、体细胞核移植技术所获得的囊胚或单性分裂囊胚, 及自愿捐献的生殖细胞等方式获得。

(3) 人胚胎干细胞研究须遵守如下行为规范, 利用体外受精、体细核移植技术、单性复制技术或遗传修饰获得的囊胚, 其体外培养期限自受精或核移植开始不得超过14天, 不得将前款中获得的已

用于研究的人囊胚植入人或其他任何动物的生殖系统, 不得将人的生殖细胞与其他物种的生殖细胞结合。

(4) 禁止买卖人类配子、受精卵胚胎和胎儿组织。

(5) 进行人胚胎干细胞研究必须认真贯彻知情同意与知情选择原则, 签署知情同意书, 保护受试者隐私。

(6) 从事人胚干细胞研究的单位应成立包括生物学、医学、法律或社会学等有关方面的研究和管理人员组成的伦理委员会, 其职责是对人胚胎干细胞研究的伦理及科学性进行综合审查、咨询和监督等。《伦理指导原则》具有重要意义, 我国在这一敏感研究领域有了一个统一而又权威的行为规范, 对我国人类胚胎干细胞研究健康快速的发展起了很大的促进作用。

3.5 研究和起草《成体干细胞研究与应用伦理准则》(建议稿)

我国卫生部为了加强干细胞研究和临床试验的管理, 于2009年年初委托国家人类基因组南方研究中心伦理学部立项研究《成体干细胞研究和应用的伦理准则》, 要求2009年年底完成“建议稿”。国家人类基因组南方研究中心伦理学部组织了“卫生部成体干细胞研究与应用伦理准则课题组”, 经过文献检索、信息分析、问卷调查、实地考察、专家讨论等环节, 2009年12月完成《成体干细胞研究与应用伦理准则》(建议稿)。建议稿经2010年卫生部医学伦理专家委员会认可验收后已报送卫生部。建议稿有总则、伦理原则、行为规范、监管等四章26条。主要内容如下。

(1) 在成体干细胞研究的伦理原则中, 我们提出了不伤害有益、知情同意、公益非商业化以及科学原则。强调了科学性原则, 是针对当前干细胞研究存在的问题, 2002年医学科学组织理事会(CIOMS)和世界卫生组织(WHO)共同发布的《涉及人的生物医学研究的国际伦理准则》第一条就强调了“科学上不可靠的研究必然也是不符合伦理的”。指出在非商业化原则中, 成体干细胞临床试验是规范化研究的一部分, 其经费应向相关部门和基金会寻求资助, 不得向受试者收取。

(2) 成体干细胞及其衍生物对于一些严重疾病和严重损伤如肿瘤、脑退化症(Alzheimer's Disease)、帕金森病、脑瘫、截瘫等患者的治疗有良好的前景, 应支持开展研究, 但对成体干细胞应用于临床治疗

的安全性、有效性尚无充足的证明,应按科学原则和伦理原则进行临床前研究和规范的临床试验,未经卫生部严格审查批准,不允许将成体干细胞作为常规治疗应用于临床。对不在体外进行特殊技术处理的人类原代细胞或组织如造血干细胞、软骨细胞移植治疗血液系统疾病、角膜和软骨损伤,在临床已作常规治疗,有成熟的管理办法,不包括在本办法之内。

(3) 成体干细胞的研究与应用中应严格区分临床前研究、临床试验研究和临床应用,不得超越。在临床前研究取得安全、有效、充分的证据后,经过科学评审和伦理评审,批准后方可进入临床试验,临床前研究和临床试验都属研究范畴,临床应用则须经有关部门的行政审批。

(4) 成体干细胞的临床试验,是临床应用(转化)的必要条件。临床试验方案应经省市级伦理委员会进行严格的科学评审和伦理评审。“建议稿”对干细胞临床试验伦理审查提出具体要求。

(5) 成体干细胞作为创新性临床试验(干预),根据《赫尔辛基宣言》(2008修订版)第35条规定:“在治疗患者的过程中,当不存在经过证明的干预措施或这些干预措施无效时,如果医生的判断,一项未经证明干预措施有挽救生命,恢复健康或减轻痛苦的希望”,“可以使用这种未经证明的干预”。据此我们提出了关于干细胞临床干预的对象、书面计划及科学根据、知情同意和总结等四项具体条件,供单位严格审查参考。

3.6 对加强干细胞研究监管提几点建议

我国干细胞治疗领域的乱象,饱受国际国内多方面的批评,目前卫生部已采取积极措施,禁止未被批准的干细胞治疗应用,努力引导干细胞研究回归科学发展之路。为加强干细胞研究的管理,提以下几点具体建议。

(1) 进一步明确管理部门的职责,加强对干细胞研究和试验的监管,实行统一注册、统一监管、不能政出多门,更不能留有“灰色地带”。在美国,干细胞的临床试验、干细胞产品的登记和质量评估(包括类型、质量、效力)均统一由食品药品监督管理局(FDA)负责,我国可以参照发达国家的经验,由卫生部和国家食品药品监督管理局(SFDA)统一管起来。

(2) 区分干细胞临床技术和干细胞产品的审批权限,当前在临床治疗技术中的自体干细胞治疗和供受为一对一的异体干细胞治疗,建议仍可作为“第

三类临床医疗技术”由卫生部审批,对供体来源于异体的如脐带血和脂肪的间充质细胞,作为干细胞产品供第三方以外使用,则由SFDA按新药审批,必须按I、II、III的临床试验,并对干细胞产品的质量、疗效及安全性作出全面评估,未经SFDA批准,严禁作为医疗产品进入临床。

(3) 建立干细胞临床研究的准入制度,对开展人类胚胎干细胞研究、克隆胚胎研究、干细胞临床试验及干细胞基因治疗等研究的单位,应建立严格的准入制度,考虑生命医学某些领域伦理上敏感,建议从三级甲等医院选定基地。

(4) 完善生命医学专项技术的伦理准则研究^[23]。

伦理与法律存在着密切的关系,不符合法律规定的,当然不符合伦理,但不符合伦理未必就是法律禁止的,所以伦理是从道德层面对当事人的行为起规范作用,以明白哪些事可做,哪些不可做的界线,不能超过红色警戒线。

生命医学专项技术与伦理准则应由伦理学家、科学家、社会学家或法学家共同研讨,对于人们在生命医学科学研究中分清伦理界线,增强社会责任心是有益的,反之,伦理界线不分明,立法也就非常困难。联合国之所以放弃《禁止人的克隆生殖国际公约》起草,全球在治疗性克隆的伦理界线不分明就是真正的原因所在。

(5) 加强生命医学科学的规制建设,发展生命法学。

改革开放以来,我国生命医学科学发展很快,基因组测序、试管婴儿、基因诊治、克隆技术、干细胞研究等成果令世人瞩目,和发达国家基本上处于同一起跑线,但我国在生命科学管理规制建设比较滞后,希望生命立法尽快摆上议程。

为了我国生命科学高新技术发展得更好、更顺利、更健康,我们曾建议成立国家级生命伦理委员会,还建议由国家立法部门建立协调和对话机制,组织跨学科跨部门大协作,推动我国生命科学研究管理规制建设和生命法学建设,以适应我国生命医学科学迅速发展的需要。

[参 考 文 献]

- [1] 中国科学院人口健康领域战略研究组. 中国至2050年人口健康科技发展路线图[M]. 北京: 科技出版社, 2009
- [2] 胡庆澧, 陈仁彪, 张春美. 基因伦理学[M]. 上海: 上海科技出版社, 2009
- [3] 韩忠朝. 世界在注视中国干细胞治疗[N]. 中国科学报, 2012-02-14

- [4] 张春美. DNA的伦理地位[M]. 上海: 上海书店出版社, 2006
- [5] 胡庆澧, 丘祥兴, 沈铭贤. 干细胞研究与应用中的伦理思考. 中国医学伦理学, 2010, 23(3): 5-9
- [6] Qiu J. Jane Qiu investigates the thriving business of selling stem cell transplants as cure-alls for debilitating diseases. *Nat Biotechnol*, 2009, 27: 790-2
- [7] 丘祥兴, 高志炎, 王德彦, 等. 人类胚胎干细胞研究伦理问题的调查和讨论. *医学与哲学*, 2004, 25(1): 8-11
- [8] 刘丹. 卫生部整顿干细胞产业乱局[N]. *中国科学报*, 2012-02-14
- [9] National Institutes of Health Guidelines on Human Stem Cell Research.
- [10] TITLE 21-FOOD AND DRUGS CHAPTER I-FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, SUBCHAPTER F-BIOLOGICS, PART 610 GENERAL BIOLOGICAL PRODUCTS STANDARDS.
- [11] TITLE 21-FOOD AND DRUGS CHAPTER I-FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, SUBCHAPTER L-REGULATIONS UNDER CERTAIN OTHER ACTS ADMINISTERED BY THE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, PART 1271 HUMAN CELLS, TISSUES, AND CELLULAR AND TISSUE-BASED PRODUCTS.
- [12] Guideline on Human Cell-based Medicinal Products.
- [13] Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products [EB/OL]. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500016936.pdf
- [14] Human Tissue Act 2004 [EB/OL]. <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2004/30/contents>
- [15] The Human Tissue (Quality and Safety for Human Application) Regulations 2007 [EB/OL]. <http://www.legislation.gov.uk/uksi/2007/1523/contents/made>
- [16] Human Fertilisation and Embryology Act 2008 [EB/OL]. <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2008/22/contents>
- [17] ヒトES細胞の樹立及び分配に関する指針(平成22年5月20日改正) [EB/OL]. http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n_00.pdf
- [18] ヒトES細胞の使用に関する指針(平成22年5月20日改正) [EB/OL]. http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n_01.pdf
- [19] 国际干细胞研究学会(ISSCR). 干细胞临床转化指南. *生命科学*, 2009, 21(5): 747-56
- [20] 丘祥兴, 张春美, 高志炎, 等. 治疗性克隆及人类胚胎管理伦理问题的调查和讨论. *中国医学伦理学*, 2005, 18(6): 4-8
- [21] 丘祥兴, 胡庆澧, 沈铭贤, 等. 干细胞研究与应用中伦理问题的再调查: 结果与建议. *医学与哲学(人文社会医学版)*, 2010, 31(2): 19-22
- [22] 陈竺. 和而不同: 生命伦理学的世界性与民族性. *中国医学伦理学*, 2006, 22(4):3-4
- [23] 陈元芳, 邱仁宗. 生物医学研究伦理学[M]. 北京: 北京协和医科大学出版社, 2003

· 专刊特约顾问 ·

胡庆澧 男，1932年生，浙江杭州人。上海瑞金医院终身教授。1956年毕业于上海第一医学院，毕业后就职于上海第二医学院瑞金医院任儿科医师。1978年起担任世界卫生组织 (WHO) 西太平洋地区办事处妇幼卫生地区顾问及 WHO 驻马尼拉代表，1988年调任日内瓦担任 WHO 助理总干事及副总干事。

1999年回国后，任上海交通大学医学院附属瑞金医院儿科终身教授，并担任上海市关心下一代研究中心主任，国家人类基因组南方研究中心伦理、法律与社会问题研究部顾问组组长，上海医药临床研究中心独立伦理委员会主任，上海市卫生局医学伦理专家委员会主任，北京卫生部生命伦理专家委员会委员，国际妇产科联盟人类生殖和妇女卫生伦理委员会委员，及联合国教科文组织 (巴黎) 国际生命伦理委员会委员等职。

· 专刊特约编辑 ·

沈铭贤 男，1938年生，福建永定县人。1960年毕业于上海社会科学院。现任上海社会科学院哲学研究所研究员、博士生导师，国家人类基因组南方研究中心伦理学部主任，上海市医学伦理专家委员会副主任。

著有《新科学观》、《科学哲学与生命伦理》等书。曾获国家社科基金优秀著作奖，上海市哲学社会科学优秀著作奖、优秀论文奖等。