

• 政策研讨 •

我国干细胞研究的伦理学问题及对策探讨

李佳璐 赵庆辉 汤红明 刘中民

同济大学附属东方医院干细胞转化医学产业基地 国家干细胞转化资源库 上海干细胞临床转化研究院 上海市干细胞临床诊疗工程研究中心 200123

通信作者:汤红明, Email: thmlzrmht@163.com, 电话: 021-20334629

【摘要】 目的 探讨我国干细胞研究产生的伦理学问题,提出规范干细胞研究的对策。**方法** 分析干细胞在监管体系、来源渠道、生产过程、存储行业、临床研究等方面产生的伦理学问题。**结果** 结合当前干细胞研究伦理现状及笔者单位实践探索,从形成科学有效的干细胞伦理监管体制、构建公开透明的干细胞溯源机制、打造符合 GMP 标准的干细胞生产平台、选择合法合规的干细胞存储机构、开展符合伦理规范的干细胞临床研究等 5 个方面提出应对干细胞研究伦理学问题的对策。**结论** 加强干细胞研究的伦理建设,规范干细胞转化研究,对推动干细胞产业健康发展具有重大现实意义。

【关键词】 干细胞研究; 伦理学; 对策探讨**基金项目:**上海高校 IV 类高峰学科建设资助;上海市卫生健康委员会科研项目(202150023)

DOI: 10.3760/cma.j.cn113565-20220624-00115

Ethical issues and countermeasures of stem cell research in China

Li Jialu, Zhao Qinghui, Tang Hongming, Liu Zhongmin

Translational Medical Center for Stem Cell Therapy & Institute for Regenerative Medicine, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine; National Stem Cell Translational Resource Center, Shanghai Institute of Stem Cell Research and Clinical Translation, Shanghai Engineering Research Center for Stem Cell Clinical Treatment, Shanghai 200123, China

Corresponding author: Tang Hongming, Email: thmlzrmht@163.com, Tel: 0086-21-20334629

【Abstract】 Objective To explore the ethical issues arising from stem cell research in China and propose countermeasures to regulate stem cell research. **Methods** This article analyzed the ethical issues arising from stem cells in terms of regulatory systems, source channels, production processes, storage industries, and translational applications. **Results** Combining the current ethical situation of stem cell research and the practical exploration of the authors' unit, we proposed countermeasures to address the ethical issues of stem cell research in five aspects, including forming a scientific and effective stem cell ethical regulatory system, building an open and transparent stem cell traceability mechanism, creating a GMP-compliant stem cell production platform, selecting a legal and compliant stem cell storage institution, and conducting ethical stem cell clinical research. **Conclusions** It is of great practical significance to strengthen the ethical construction of stem cell research and regulate stem cell transformation research to promote the healthy development of the stem cell industry.

【Key words】 Stem cell research; Ethics; Countermeasure exploration**Fund program:** Peak Disciplines (Type IV) of Institutions of Higher Learning in Shanghai; Project of Shanghai Municipal Health Commission (202150023)

DOI: 10.3760/cma.j.cn113565-20220624-00115

干细胞是一类尚未完全分化、具有自我复制能力的多潜能细胞,其增殖增生能力强,可再生为人体各种组织和器官。根据干细胞的发育阶段分类,可分为胚胎干细胞和成体干细胞。在我国,干细胞按照药品、技术实行“双轨制”监管政策,由国家卫生健康委员会(以下简称“卫健委”)统筹国家食品药品监督管理总局(以下简称“食药监总局”)监管^[1]。

伦理学是对人类行为的规范性研究^[2]。干细胞作为一种活性物质,具有一定的复杂性和特殊性。随着科学的飞速发展,干细胞正从传统的二维培养

向当下的三维培养成嵌合体或类器官转变,将衍生出更多的伦理争议,要寻求干细胞发展与人文关怀之间的平衡并非易事。以下笔者将就干细胞研究过程中产生的伦理学问题及对策进行初步探讨,旨在实现干细胞研究的伦理价值,使干细胞技术更好地服务于社会。

1 干细胞研究面临的伦理问题**1.1 干细胞研究的监管体系尚待完善**

近年来,生物医学技术迅猛发展,引发了一系列复杂棘手的伦理难题,我国相继出台了一系列法律

法规来规范生物医学研究行为。

早在 2003 年,国家食药监总局就颁布了《药物临床试验质量管理规范》,赋予了伦理委员会伦理审查及批准的重要职能。同年,国家制定《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》,明确表明我国对人胚胎干细胞(Human Embryonic Stem Cell, HES)治疗性研究持支持态度。2015 年,干细胞研究进入高速增长期,国家发布《干细胞临床研究管理办法(试行)》和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》,规定干细胞研究必须遵循伦理原则。此后,国家发布《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》和《涉及人的临床研究伦理审查委员会建设指南(2019 版)》,着重强调干细胞研究应经过严格且独立的伦理审查。2021 年 4 月,《中华人民共和国生物安全法》正式实施,明确从事生物技术研究、开发与应用活动应当符合伦理原则。2022 年 3 月,国家根据科技创新发展的现实需要,印发《关于加强科技伦理治理的意见》,填补了我国科技伦理治理的制度空白。

然而,以上文件形式主要为法律、办法、规范、指导原则、指南、意见,发布机构以部、厅、委、局、学会居多,涉及干细胞伦理的内容较少。处罚方式主要为整改、警告、罚款、处分,处罚力度相对较弱,不足以起到真正的震慑作用,我国涉及干细胞伦理问题的法律法规力度仍十分有限。

1.2 干细胞产品来源渠道风险尚存

2018 年 4 月,耶路撒冷希伯来大学的研究者们利用基因编辑技术和人胚胎干细胞 HES 技术绘制了一幅人类基因组蓝图,阐明了基因在健康和疾病中的作用^[3]。然而,不可否认的是 HES 的供体、受体的伦理风险普遍高于其他类型的干细胞,风险核心在于 HES 的来源^[4]。HES 主要来源于选择性流产的胚胎组织及治疗不孕症后的剩余胚胎,伦理争议涉及众多道德及法律问题。例如,在 HES 的来源中,生殖细胞或围产组织是否为供体自愿捐献,是否通过诱导或强迫女性流产后取得^[5-6],是否从非正规渠道购买等。

目前,参与干细胞临床研究的受试者多采用异体干细胞移植,其中存在研究人员未经同意私自保存相关样本等事件^[7],严重违背伦理,还可能导致遗传性疾病的传播和传染性疾病的扩散,不仅损害了供体的权益,而且严重威胁到受体的生命安全,进而对干细胞研究进程造成一定的阻碍。

1.3 干细胞生产过程暗藏危机

干细胞制剂的质量管理是一个永无止境的动态过程,关系到干细胞研究的安全性和有效性,其生产过程也涉及诸多伦理问题。诱导多能干细胞(induced Pluripotent Stem Cell, iPSC)以改变 DNA 的方式达到治疗人类疾病的目标^[8]。然而,DNA 的变化可能导致不可预测的影响,一是 iPSC 在制备过程中会加入许多人为的因素,导致伦理问题的产生^[9];二是 iPSC 的自我更新能力使其能够无限扩增,可能会导致人工改造后的 iPSC 细胞系被无数人无限期使用,与最初供体签署的知情同意相背离;三是 iPSC 具有全能分化性,若将其制备成生殖细胞,将会引发伦理担忧^[10]。

当前,全球医疗机构正如火如荼地开展干细胞研究,质检流程尤为关键。若质检人员未经过规范培训,法律意识和质量观念淡薄,对质检环节把关不严、管理脱节,放行不合格的细胞制剂,将会极大威胁到受体的健康。

1.4 干细胞存储行业乱象丛生

用于科学研究的干细胞通常需要长期冻存,干细胞存储是干细胞研究不可或缺的一部分。近年来,造血干细胞(Hematopoietic Stem Cell, HSC)移植技术在部分白血病、再生障碍性贫血的治疗中成效显著^[11],市场需求催生科研创新,进一步导致干细胞存储需求激增。干细胞存储“未熟先热”,也带来了一系列伦理问题。我国明令禁止除 HSC 外的其他类型干细胞进行临床治疗。然而,一些存储机构为满足自身效益,忽视法律法规的要求,称可将存储的干细胞进行培养后输到体内治疗疾病,夸大其疗效,弱化其可能存在的致畸、致癌等风险,存在严重误导之嫌。有些机构通过非法手段进驻到医院产科推销干细胞存储业务,甚至以“开展科研项目”为由非法采集脐带血,除了侵害产妇的自身权益外,通过非法途径取得的干细胞还可能存在诸多风险。此外,一些干细胞存储公司可能存在无法长期经营、存储条件不达标、存储流程不规范等问题,从而引发干细胞难以溯源或被另作他用等违背伦理的恶性事件,应引起重视。

1.5 干细胞转化应用亟待规范

医学伦理学的首要原则是患者利益第一。在干细胞临床研究中,从知情同意、输注细胞到随访等环节均涉及伦理问题。

据调查显示,临床研究开始前,有超过 1/3 的研

究人员夸大干细胞的功效,误导受试者参与研究^[12]。在细胞输注过程中,过敏反应频有发生^[13],因疏忽或抢救措施不完备导致不良事件甚至严重不良事件发生更是严重侵害了受试者的生命安全。若受试者因个人原因中途脱落或退出访视后,个别医生对受试者消极治疗或是拒绝出诊的态度,会严重损害受试者权益。

2 干细胞研究伦理学问题的对策探讨

针对干细胞监管体系、来源渠道、存储行业、制备质检、转化应用等 5 个方面存在的问题,笔者提出以下几点思考。

2.1 形成科学有效的干细胞伦理监管体制

国家对干细胞伦理的监管应发挥威慑和警示作用,主要体现在监管内容、监管力度、监管机制 3 个方面。

在监管内容上,启动我国干细胞在法律位阶中的立法工作。我国立法者可从重新定义干细胞相关术语、规定相应违反伦理法律及责任等方面入手,以法律制裁的刚性力度减少违反干细胞伦理学的事件发生。在监管力度方面,细化干细胞伦理法规归责处罚措施。过于粗放的制度无法切实约束违规行为,但是对于干细胞这一新兴技术,过于详细的条款可能会制约其发展,这需要监管部门时刻关注干细胞的发展趋势,及时更新完善各项条规,对游走于伦理边缘的干细胞研究严惩不贷。在监管机制方面,形成“国家—地方—机构”三级联动干细胞伦理监管机制。加强干细胞的伦理风险评级建设,实施分级、分类差异化管理,加强事前事中事后全链条监管,形成完整的监管闭环,以科学有效的监管推动干细胞发展。

2.2 构建公开透明的干细胞溯源机制

针对干细胞来源的风险因素,应建立一套透明公开的机制来规避伦理争议。一是规定研究人员不能直接参与干细胞的采集环节,避免研究者与供体产生利益关系。二是通过建立干细胞来源登记相关制度,完善对干细胞采集人员的培训及考核机制,保障干细胞采集的规范性。三是通过创建干细胞溯源管理系统,以信息化方式记录干细胞的批次、代次、供体资料、存放时间等信息,建立可视化体系,通过智能化标识的形式实现每一株细胞均可精准溯源。

2.3 打造安全可靠的干细胞生产平台

2022 年 10 月,国家药监局核查中心正式发布了《细胞治疗产品生产质量管理指南(试行)》,旨在

指导药品上市许可持有人规范开展细胞治疗产品的生产,保证产品质量。

针对 iPSC 可无限扩增的特殊性,供者捐献时签订的知情同意应注明使用期限^[14]。除此之外,干细胞制剂制备机构应具备一定的资质,建立符合生产质量管理规范(Good Manufacturing Practices, GMP)要求的质量管理体系,并设立独立的质控管理部门。制备质检人员应持证上岗,并定期接受相关培训,干细胞制剂在放行前做必要的质量检测,对干细胞制备质检过程的质量控制至关重要。

笔者单位依托内设的干细胞基地 GMP 实验室,获上海市科学技术委员会批准,建立上海市干细胞制备与质检技术服务平台,并配备取得相关资质的专业型制备、质检、质控人员,及独立的干细胞制剂质量授权人。平台制备的脐带间充质干细胞、人脂肪间充质干细胞以及人诱导多能干细胞 3 种干细胞制剂通过中国食品药品检定研究院质量复核检验,支撑国内众多干细胞相关研究的开展。

2.4 选择合法合规的干细胞存储机构

从长远来看,干细胞存储具有一定的前瞻性,但在鱼龙混杂干细胞存储市场中,如何甄别具有正规资质的干细胞存储机构是个不小的考验。在我国,国家卫健委仅批准设立 7 家合法脐带血造血干细胞库,主要存储新生儿或志愿者的 HSC,并可用作临床研究或治疗。

若需要存储其他类型的干细胞,应着重关注存储机构是否具备人类遗传资源保藏或采集许可,是否与通过国家备案的干细胞临床研究机构开展合作,是否拥有规模化生产的 GMP 实验室等^[15],避免选择存在质量问题及运营风险的机构。

2.5 开展符合 GMP 标准的干细胞临床研究

干细胞的研发需要经过一段严谨且漫长的临床研究过程,项目需经专门的学术委员会、伦理委员会批准后方可开展^[16]。此外,干细胞临床研究不能发布任何广告^[17],这在很大程度上能够避免患者面临夸大其词的疗效诱惑。

干细胞临床研究须合法合规、合情合理。合法合规在于遵守国家法律及规章制度,合情合理在于保护受试者的安全并遵循自然规律。在干细胞临床研究开始前,研究人员应保护受试者的自主性,不能诱导或强迫患者参与,更不能冒名签署知情同意书。在受试者接受干细胞临床研究的过程中,医护人员应保护受试者的安全性,时刻关注受试者的生命体

征,加强对发热、过敏等干细胞回输过程中不良事件的预防与处理的准备,以便及时应对突发情况。在对受试者进行随访的过程中,研究人员应保护受试者的自主性,除关注干细胞研究的临床转归、免疫调节外,更应重视干细胞潜在的致畸性及致瘤性^[18],若受试者因自身原因退出研究,研究人员不得有任何歧视性行为。

规范干细胞的临床研究,除了提升研究人员的业务能力外,还应注重培养研究人员的伦理意识。研究人员应时刻敬畏生命,积极参加相关培训,避免产生伦理纠纷。

3 展望

干细胞作为一种新兴的科学研究领域,有着重要的应用价值,但其研究过程中不可避免地衍生各类伦理问题,可能阻滞其发展进程。因此,干细胞研究者与伦理学研究者应进一步加强对话与合作,在充分保障人权的基础上,积极探讨相应对策解决干细胞研究的伦理问题,共同促进干细胞研究,为保障人民健康发挥更加积极的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李佳潞:实施研究、起草文章;赵庆辉、汤红明、刘中民:对文章的知识性内容作批评性审阅、指导、经费支持

参 考 文 献

[1] 何斌,赵庆辉,蒋尔鹏,等.双备案制度下干细胞临床研究角色职责的转变及应对策略[J].中华医学科研管理杂志,2021,34(3):172-175. DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20200705-00222.

[2] 谢卓君,龚学德.我国医院伦理委员会运行机制研究综述[J].中国医学伦理学,2021,34(4):433-439. DOI:10.12026/j.issn.1001-8565.2021.04.05.

[3] Yilmaz A, Peretz M, Aharony A, et al. Defining essential genes for human pluripotent stem cells by CRISPR-Cas9 screening in haploid cells[J]. Nature Cell Biology, 2018. DOI:10.1038/s41556-018-0088-1.

[4] 陆东哲,李欣,吴朝晖,等.干细胞生物材料来源及其伦理风险的系统性综述[J].医学与哲学,2022,43(8):20-23. DOI:10.12014/j.issn.1002-0772.2022.08.05.

[5] 李少婷,黄永增,蔡晓珍,等.胚胎干细胞临床试验中的伦理学

问题及对策分析[J].中国医学伦理学,2018,31(9):1162-1165. DOI:10.12026/j.issn.1001-8565.2018.09.15.

[6] 陈睿.中国科学家对人类胚胎干细胞研究伦理规范的认知和态度--基于访谈的研究[J].自然辩证法通讯,2020,42(7):108-115. DOI:10.15994/j.1000-0763.2020.07.014.

[7] 杜玲,韩瑛,文莉.脐血干细胞移植临床应用研究护理中的医学伦理学思考与对策[J].中国医学伦理学,2012,25(5):605-607. DOI:10.3969/j.issn.1001-8565.2012.05.021.

[8] 李东伟,陈捷凯,裴端卿.诱导重编程的表观遗传调控研究进展[J].生命科学,2017,29(10):1000-1006. DOI:10.13376/j.cbls/2017133.

[9] 刘爽,段恩奎.诱导产生多能性干细胞(iPS细胞)的研究进展[J].科学通报,2008,53(4):9. DOI:10.3321/j.issn:0023-074X.2008.04.001.

[10] 孟凡芹,曲鑫建,朱泓.诱导多能干细胞技术的生命伦理分析[J].医学与哲学(A),2013,34(8):48-50. DOI:10.12014/j.issn.1002-0772.2013.08.03.

[11] 王昱,黄晓军.造血干细胞移植在血液疾病中的应用进展[J].中华血液学杂志,2019,40(8):704-708. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.020.

[12] 马晨光,雷颖,白莉华,等.我国公立医院人员对干细胞临床研究知情同意的认知调查[J].医学与哲学,2019,40(19):3. DOI:10.12014/j.issn.1002-0772.2019.19.11.

[13] 苏力,冀冰心,董会卿,等.自体外周造血干细胞移植治疗继发性进展型多发性硬化的疗效与安全性[J].药物不良反应杂志,2010,12(3):153-156. DOI:10.3969/j.issn.1008-5734.2010.03.001.

[14] 蔡晨依,孟飞龙,饶琳,等.诱导多能干细胞技术及其在疾病研究中的应用[J].遗传,2020,42(11):1042-1061. DOI:10.16288/j.ycz.20-235.

[15] 张可华,纳涛,韩晓燕,等.干细胞临床研究质量复核中发现的问题及初步分析[J].中国新药杂志,2021,30(19):1746-1751. DOI:10.3969/j.issn.1003-3734.2021.19.003.

[16] 国家卫生健康委医学伦理专家委员会办公室,中国医院协会.涉及人的临床研究伦理审查委员会建设指南(2019版)[Z].2019.

[17] 国家卫生计生委,食品药品监管总局.干细胞临床研究管理办法(试行)[Z].2015.

[18] 吴志宏,张树良,黄辉.骨骼疾病的干细胞临床试验安全性及伦理问题分析[J].中华骨与关节外科杂志,2021,14(5):371-375. DOI:10.3969/j.issn.2095-9958.2021.05.11.

(收稿日期:2022-06-24)