

干细胞临床研究和治疗的伦理、道德及法律问题探讨

周 琪 朱宛宛

(中国科学院动物研究所)

摘要:干细胞的临床研究和应用给人类多种重大疾病的治疗带来了希望,干细胞和再生医学已成为当今最受瞩目的生命科学研究领域,但同时干细胞技术的蓬勃发展也受到了伦理、道德和法律方面的冲击。本文重点分析了干细胞和再生医学领域的研究现状与发展趋势,尤其是干细胞技术与产品带来的伦理争议,深入探讨我国应如何制定相关的政策、法规和管理办法,并关注其它需要重视或亟待解决的问题,希望有助于推动我国干细胞临床研究和治疗的健康发展。

关键词:干细胞,再生医学,干细胞治疗,伦理问题,干细胞伦理



周琪研究员

一、干细胞与再生医学研究领域的现状与发展趋势

干细胞(Stem cell)与再生医学是当今生命科学研究中最受瞩目的研究领域,2012年的诺贝尔生理学或医学奖授予了英国科学家约翰·格登(John B·Gurdon)和日本科学家山中伸弥(Shinya Yamanaka),以表彰他们在体细胞核移

作者简介:周琪,中国科学院动物研究所研究员。研究方向为细胞重编程机制和命运调控、干细胞多能性获得与维持、动物模型及治疗性克隆、干细胞及再生医学。

植和诱导性多能性干细胞方面的杰出贡献,再一次突显了干细胞研究领域的重要性。

1. 干细胞的定义及研究价值

干细胞是一类原始而未特化的细胞,具有自我更新和多向分化潜能特性,一方面可以通过自我更新来获得更多的干细胞,另一方面可以在一定的条件下分化为某种特化细胞,因此干细胞是一种重要的细胞资源,具有巨大的研究价值和临床应用前景。干细胞及其衍生组织、器官可以应用于临床,形成一种全新的治疗手段或“药物”,推动再生医学的发展和产业化,对提高人类的生活质量具有重大意义。

2. 干细胞与再生医学研究的意义和研究现状

长期以来,临床上很多疾病如糖尿病、心血管疾病和神经退行性疾病等,没有明确的治愈方法。但这类疾病发病率的不断增加,使现有的以药物和手术为主体的医疗手段正面临着巨大挑战,再生医学的发展已成为大势所趋。而干细胞技术是再生医学的核心,以干细胞治疗为主体的医疗手段创新、药物研发和临床试验迫在眉睫。干细胞研究将呈现基础研究、临床应用和产业化三方面全面迅速的发展态势。

根据干细胞的发育阶段和细胞来源,可以将干细胞分为胚胎干细胞和成体干细胞两类。(1)胚胎干细胞(Embryonic stem cell, ESC):取自囊胚内细胞团,是一类高度未分化的原始细胞,在一定的诱导条件下可以分化成内中外三个胚层的各种细胞;(2)成体干细胞(Adult stem cell):存在于成年动物的多种组织和器官中,在特定的条件下能产生新的干细胞或按一定的程序分化形成新的功能细胞,从而使组织和器官保持生长和衰退的动态平衡。

胚胎干细胞一直被认为是最具临床应用价值的“万能细胞”,目前已有一些研究证明人 ESC 分化获得的多种细胞能够在动物体内改善疾病症状:将人 ESC 分化获得的少突胶质细胞移植到脊髓损伤的小鼠模型中,能明显改善其运动能力^[1];将分化获得的多巴胺能神经细胞移植到灵长类帕金森氏病模型的特定脑区,可以减轻相应的症状^[2];将分化获得的视网膜祖细胞移植到白化型成年兔的视网膜下腔后,细胞能迁移至损伤部位修复视网膜

损伤^[3];将分化获得的视网膜色素上皮细胞移植到视网膜黄斑变性病人的眼部,可以明显提高视力^[4]。

治疗性克隆是指利用人体细胞核移植技术,将人成体细胞核移植到去核卵母细胞中,从而建立病人特异的胚胎干细胞系,再将分化的细胞用于细胞移植治疗,进而达到治疗疾病的目的。但是由于体外获得人卵母细胞的途径具有很大的局限性,以及灵长类克隆技术的瓶颈,治疗性克隆的发展受到了极大的限制。而2006年诱导多能性干细胞(Induced pluripotent stem cells, iPSc)技术的出现使人们再一次看到了病人特异的多能性干细胞临床应用的希望^[5]。iPSc可以将病人特异的成体细胞在外源因子的作用下转变成具有多向分化潜能的多能性干细胞,它在形态及功能上均与正常的ESC细胞类似,并且成功的规避了传统的伦理道德制约,因此近几年对iPSc的研究已成为干细胞研究中最热门的研究领域。但随着对iPSc研究的不断深入,人们也逐渐意识到iPSc技术还存在很多缺陷,如使用了病毒载体、外源基因*c-Myc*是致癌基因等等^[6],iPSc诱导方法的改革将决定它最终应用到临床的速度。

成体干细胞是另外一类极具临床应用价值的干细胞类型。从上世纪70年代开始,造血干细胞移植技术逐渐成为根治白血病等多种恶性血液系统疾病的主要手段,为世界成千上万的患者重燃了生命的希望。此外,间充质干细胞(Mesenchymal stem cell, MSC)的基础研究与临床应用研究越发广泛和深入。MSC可以从骨髓、脂肪或脐带中分离获得,在体内或体外特定的诱导条件下可以分化为多种细胞类型,是一种理想的可以用于衰老或病变引起的组织器官损伤修复的种子细胞。已有研究表明,MSC在移植物抗宿主病(GVHD)、系统性红斑狼疮、心血管疾病、肝损伤、I型糖尿病、骨损伤等多种疾病的治疗上表现出巨大潜力^[7,8];并且已经有一些MSC的临床实验在进行中,如用MSC治疗I型糖尿病已进入I期、II期临床试验^[9]。

3. 干细胞治疗的发展趋势

干细胞治疗是指利用不同来源的干细胞修复、替代或重建人的细胞、组织和器官,并恢复其正常功能的过程,它势必对多种基础学科及临床专科产生重要影响^[10]。近几年国内外已经在积极开展多种类型的干细胞临床试验,主要用于干细胞治疗的干细胞类型包括:成体干细胞,占75%;胚胎干

细胞,占13%;胎儿干细胞,占2%;脐带干细胞,占10%^[11]。截至2012年12月,在ClinicalTrials.gov网站上登记的非造血干细胞类型的干细胞临床试验研究共460例,其中间充质干细胞相关临床试验258例,胚胎干细胞相关临床试验20例,诱导性多能干细胞相关临床试验19例,其他163例(见表1)。同时,世界上多个从事干细胞研究的国家已批复了一些应用于特定症状的干细胞产品的临床前研究和临床试验,如2010年美国食品药品监督管理局(FDA)批准了首例利用人胚胎干细胞来源的少突胶质细胞治疗脊髓损伤的临床试验;2012年5月位于美国哥伦比亚的奥西里斯治疗公司(Osiris Therapeutic, Inc.)宣布获得加拿大卫生部对其干细胞疗法药物Prochymal的上市批准,用于治疗儿童移植物抗宿主病(GVHD),成为世界上首个获批上市的人造干细胞药物。这些干细胞产品和临床试验的开展推进了干细胞临床应用和再生医学的发展。

表1 各种干细胞进行临床试验的情况

		0期 临床	1期 临床	1/2期 临床	2期 临床	2/3期 临床	3期 临床	4期 临床	其他
胚胎干细胞		0	3	8	1	0	1	2	5
诱导多能性干细胞		0	0	0	2	0	0	0	17
间充质 干细胞	骨髓间充质干细胞	2	26	40	26	4	2	0	14
	脐带间充质干细胞	0	7	32	8	0	2	0	2
	其他	1	16	31	24	3	3	0	15
其他		0	23	22	23	5	11	17	59

注:检索关键词=stem cell, embryonic stem cell, induced pluripotent stem cell, mesenchymal stem cell (www.ClinicalTrials.gov,2008年至2012年12月)

虽然干细胞治疗具有巨大的应用前景,但我们也应清楚地认识到干细胞临床治疗仍存在许多无法避免的危险因素。首先,干细胞及其衍生物的安全性、纯度、稳定性和有效性难以保证;其次,干细胞的自我更新和非目的性分化无法控制,极易形成畸胎瘤或肿瘤;第三,干细胞及其衍生物进入人体后如何控制使其不产生异位组织和部位迁移同样非常重要。因此,干细胞治疗从临床前研究和临床试验到真正大规模临床转化还有很长的路要走。与此同时,干细胞的应用也带来了相关的伦理、道德挑战,制定干细胞研究和临床治疗相关的伦理、道德和法律规范,使干细胞研究和应用规范化势在必行。

二、干细胞研究和治疗涉及的伦理和道德争议

干细胞研究和治疗受到世界各国的广泛关注,但它所涉及的胚胎使用、治疗性克隆、人体组织细胞的使用、临床试验与临床转化以及干细胞新技术等问题的伦理和道德争议同样备受重视。

1. 涉及人类胚胎的相关问题

要进行人类胚胎干细胞的研究,首先遇到的问题就是胚胎来源。1998年人类胚胎干细胞的诞生不仅在干细胞研究历史上具有划时代的意义,同时也拉开了胚胎干细胞伦理争议的序幕。反对人类胚胎干细胞研究的主要观点认为对人类胚胎干细胞的研究会破坏或毁灭胚胎,是反伦理、不道德的行为;而支持者认为人类胚胎有一个动态发展变化的过程,比较公认的一种观点是将胚胎发育的第14天起神经系统开始发育作为胚胎发育为“人”的标志,世界上各国科学家基本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的第14天。因此,目前普遍认为,利用行辅助生殖手术的患者自愿捐献的剩余胚胎,在严格的管控条件下开展干细胞研究,在伦理上是可以接受的^[12]。

然而,利用体外受精方式(IVF)获得的胚胎干细胞还面临着同种异体移植的免疫排斥问题。而利用人体细胞和移植技术(Somatic cell nuclear transfer, SCNT)获得的克隆胚胎干细胞可以避免因破坏人类胚胎而造成的伦理问题,并能通过病人自体移植解决免疫排斥问题。因此,治疗性克隆一度掀起了干细胞研究的新热潮。但这种通过克隆方式获得的人体胚胎同样引出了新的争议,因为治疗性克隆和生殖性克隆的技术体系如出一辙,治疗性克隆很可能在实行过程中转变成生殖性克隆。目前,世界各国已明确禁止生殖性克隆,但对治疗性克隆世界上大多数国家持支持态度,认为只要有严格的规范和有效的法规措施,治疗性克隆是完全可以控制的。

2. 干细胞临床试验和临床转化带来的伦理和道德冲击

近几年世界各国成体干细胞的研究和临床试验发展迅猛,一些不规范的成体干细胞治疗在一定程度上造成了干细胞临床应用的乱象,并带来了

新的伦理和法律问题。在成体干细胞体外和体内功能、分化能力、作用机制、移植的安全性和有效性等问题尚不明确的情况下,即把成体干细胞应用于临床治疗,不仅对患者不负责任,同时也有悖伦理和道德规范。究其原因主要有以下两方面:一方面,过热的干细胞研究热潮使世界各国的科学家将现阶段无法治愈的疾病都寄希望于干细胞治疗,目前全球从事干细胞产业的公司已达300余家;另一方面,巨大的经济利益驱使造成了成体干细胞临床应用的乱象,中国、印度、泰国、墨西哥、德国、以色列、葡萄牙和美国的佛罗里达等地方均利用国际上的干细胞研究监管缺失建立了大量的无资质证明的干细胞治疗中心^[13]。

3. 使用人体组织细胞带来的新问题

随着干细胞研究的不断深入,多种干细胞分离培养的技术方法得到不断提升,从人体分离多种干细胞变得简单,虽然为研究工作提供了方便,但对人民的正常生活存在潜在的危害。未经本人许可私自收集的体细胞或成体干细胞可能被用作干细胞治疗制剂,被不法分子利用,成为黑市交易的商品。因此,临床上获取个人的组织、细胞应事先签署知情同意书来避免伦理和道德争议,并且个人体细胞的保护亟待立法。

4. 干细胞新技术带来的伦理和道德冲击

据2013年1月22日英国《每日邮报》报道,哈佛大学医学院遗传学教授乔治·切齐(George Church)领导的研究小组已完成对尼安德特人的遗传代码的破译工作,利用克隆技术将有望复活早在3.3万年前就已灭绝的古人类。日本科学家首次获得了由ES和iPSc细胞来源的“人造”精子和卵子,并能产下健康小鼠,这些研究成果入选“2012年度世界十大科技进展”。借此新技术,人们可以在体外通过干细胞源源不断的获得精子或卵子,可能为不孕不育患者带来新的解决方案,但同时还面临安全性和伦理道德等诸多挑战。目前,高等动物单配子通过印记基因修饰直接获得精子或卵子的研究正在进行中,这种单性生殖的方式也许能使同性恋生育属于自己的后代,但是其中隐含的伦理冲击同样是不可忽视的。

随着科学技术的发展,理论上可行的干细胞新技术带来的伦理道德挑战同样是亟待引起重视的问题,关注科学技术发展的同时也必须顺应道德

文化的发展,合乎法律法规的要求。

三、中国干细胞治疗的现状及相应的政策、管理和规范

1. 我国干细胞治疗现状

我国的干细胞研究虽然起步较晚,但随着我国政府对科研经费投入力度的不断加大,近几年我国的干细胞研究发展很快,每年的论文发表数量和论文被引用频次不断攀升,我国的干细胞研究已处于国际重要地位。然而,干细胞研究快速发展带来的负面效应是干细胞临床治疗的乱象。在巨大的经济效益驱使和相关法律法规不健全的环境下,我国出现了多家干细胞治疗中心在没有任何国家认证的情况下大肆开展干细胞治疗的医疗服务。早在2007年9月《新民周刊》(第38期)就发表了“干细胞真相调查”的长篇报道,揭露了某些地方医院与科技公司合作,利用干细胞治疗脑瘫、脑梗、肌萎缩性侧索硬化症等十余种疾病类型,治疗人数达上千人,还吸引了不少外国患者专程来中国进行干细胞治疗。

这种现象使得外国科学家既羡慕我国相对宽松的干细胞研究和应用环境,又批评我国的干细胞治疗局面混乱。2008年12月3日,国际干细胞研究学会(ISSCR)发表了《干细胞临床应用指导原则》,其中未指名地谴责了利用未经证明的干细胞及其衍生物对临床病人进行大规模治疗的现象。2009年2月18日,英国《自然》杂志发表题为“集体责任”的社论,表面批评我国干细胞学术团体的现状,实则批评干细胞临床应用的混乱。2009年第27卷第9期《自然生物技术》杂志发表了“利用希望”的长篇报道,对中国一些医疗机构利用病人的希望进行未经安全性证明的干细胞治疗进行了批判。2010年1月14日,英国《经济学家》月刊发表了题为“是狂乱的东方,还是科学的盛宴?”的文章,再一次尖锐地批判了我国的干细胞研究和应用。面对这些伦理道德方面的批评,我们首先应当正视与重视,并且尽快建立、健全我国相关的伦理和法规规范^[14]。

2. 我国相应的政策、法规和管理规范

我国在大力发展干细胞研究的过程中,同样一直重视干细胞伦理和法

规方面的建设。早在2003年,科技部和卫生部就联合下发了12条《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》,其中明确了人胚胎干细胞的来源、定义、获取方式和研究行为规范等内容,并明确申明中国禁止进行生殖性克隆人的任何研究,禁止买卖人类卵子、受精卵、胚胎或胎儿组织。

我国的干细胞研究和应用也一直力求符合国际标准。2009年,中国科学院动物研究所组织了第八届国际干细胞组织会议(ISCF),并承办了“国际干细胞组织伦理学研讨会”,40余位国内外知名干细胞研究机构的专家共同就人类干细胞领域的政策制定、管理调控、干细胞研究涉及的伦理问题和障碍、干细胞最新研究进展和未来发展趋势等问题进行了探讨和学术交流。会后国际干细胞研究学会发布了《干细胞临床转化指南》^[15,16],概括并讨论了将干细胞的基础研究恰当而负责任的应用到临床上治疗患者时所需要科学的科学标准、临床准则、管理规则、伦理和社会问题。此后,为进一步促进干细胞研究和应用的规范化,我国于2011年8月成立了干细胞与再生医学产业技术创新战略联盟,2011年10月成立了干细胞研究指导协调委员会。

针对我国干细胞治疗的现状,相关政策、法规也在逐步的规范中。2009年3月2日卫生部颁布了《医疗技术临床应用管理办法》,将干细胞治疗技术归于第三类医疗技术,但对干细胞应用的规范还有待进一步细化。2011年12月16日卫生部发布了《关于开展干细胞研究和应用自查自纠工作的通知》,干细胞临床研究和治疗开始彻底整顿,要求各省级卫生行政部门对正在开展的干细胞临床研究和应用项目进行认真清理,停止未经卫生部和国家食品药品监督管理局批准的干细胞临床研究和应用项目。

目前,由相关部门起草的《干细胞临床指导原则(讨论稿)》、《干细胞临床研究基地管理办法(讨论稿)》和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(讨论稿)》已于2012年9月底上报国家卫生部干细胞临床研究领导小组,之后将择机公布,我国的干细胞治疗正在逐步规范化。

四、需要引起重视和亟待解决的问题

1. 国家政策与科技发展之间的关系

科技在不经意间已经提高了人们认知世界的水平,而且改变了人们看

世界的方式和角度,科学技术水平已经成为一个国家总体经济实力和政治实力的体现。而国家的科技政策对科技发展起到至关重要的作用,能决定国家科技的走向、进程,也是科技发展的重要动力。因此,国家的相关的政策应用来指导和规范科学技术的发展,为科技的繁荣发展保驾护航。当前,针对干细胞临床研究与应用国家政策主要关注以下几点:第一,加强卫生行政部门的领导和监管;第二,有利于医学科技的发展;第三,严格遵循伦理、安全和有效规则。目的在于保证干细胞临床试验研究过程规范,结果科学可靠,保护受试者的权益并保障期安全,提高临床医疗水平服务。

2. 道德与法律问题的混淆

道德是人类通过一定的约定,经过历史发展不断演化而来的东西,没有强制性,而法律是由国家根据道德规范而制定并强制执行的。目前干细胞研究中的乱象有些是道德问题,有些则触犯法律,需要区别对待。如一些滥用医疗资源进行科研工作的现象,仅属于道德问题;而一些买卖器官、细胞进行商业目的道德医疗行为,则属法律问题。国家应健全法律法规制度,规范管理干细胞研究与治疗,对违法者一律严惩,对有违道德的行为进行规范化处理。

3. 科学家的个人发展与社会责任

科学家在进行科学研究之前,首先应明确自身的社会价值和社会责任。进行的干细胞研究和治疗必须以安全性为首要参考指标,有利于人类的健康发展,必须符合伦理、道德规范,尽可能避免社会文化道德、法律法规等方面的冲击。

4. 科学伦理与道德文化建设

科学伦理和道德文化建设两者是分不开的。我国的科学伦理起步较晚,但在逐步的发展过程中,我们必须清楚的意识到科学伦理是科学研究的一个重要组成部分。只有建立、健全国家相关的政策法规,才能对科研工作者进一步开展宣讲、教育和培训,使我国的科研工作受到重视,更合乎道德文化的规范。

五、结论与展望

干细胞临床研究和治疗是生命科学和医学领域发展的必然趋势,应把基础研究和转化医学研究并重,使基础研究按部就班地转化到临床应用,并逐步促进产业化条件的成熟。在美国,无论将干细胞作为药物还是新技术,均由食品药品监督管理局(FDA)负责监管,我国同样迫切需要卫生部和国家药监局在干细胞治疗领域明确管理职责,尽快建立干细胞临床治疗标准和医学伦理审查制度。总之,科学伦理、道德文化、法律法规的制定和普及,将进一步促进干细胞研究和临床应用的健康发展。

参考文献

- [1]Volarevic V, Erceg S, Bhattacharya S. S, et al. Stem cell based therapy for spinal cord injury. *Cell Transplant*, 2012, 3:42-53.
- [2]Doi D, Morizane A, Kikuchi T, et al. Prolonged maturation culture favors a reduction in the tumorigenicity and the dopaminergic function of human ESC-derived neural cells in a primate model of Parkinson's disease. *Stem Cells*, 2012, 5(30):935-945.
- [3]Amirpour N, Karamali F, Rabiee F, et al. Differentiation of human embryonic stem cell-derived retinal progenitors into retinal cells by Sonic hedgehog and/or retinal pigmented epithelium and transplantation into the subretinal space of sodium iodate-injected rabbits. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(1):42-53.
- [4]Schwartz S. D, Hubschman J. P, Heilwell G, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration; a preliminary report. *Lancet*, 2012, 379(9817):713-720.
- [5]Takahashi K and Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006, 126(4):663-676.
- [6]Tong M, Lv Z, Liu L, et al. Mice generated from tetraploid complementation competent iPS cells show similar developmental features as those from ES cells but are prone to tumorigenesis. *Cell Res*, 2011, 21(11):1634-1637.
- [7]Wang S, Qu X, Zhao RC. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *J Hematol Oncol*. 2012, 30;5:19.
- [8]Ren G, Chen X, Dong F, et al. Concise review: mesenchymal stem cells and transla-

- tional medicine; emerging issues. *Stem Cells Transl Med.* 2012, 1(1):51–58.
- [9] Fiorina P, Voltarelli J, Zavazava N. Immunological applications of stem cells in type 1 diabetes. *Endocr Rev.* 2011, 32(6):725–754.
- [10] Maged M, Shahin M. Mesenchymal stem cell-based therapy for the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2012, 7(3):179–190.
- [11] Mason C, Manzotti E. Regen: the industry responsible for cell-based therapies. *Regen Med.* 2009, 4(6):783–785.
- [12] Ahrlund-Richter L, De Luca M, Marshak DR, et al. Isolation and production of cells suitable for human therapy: challenges ahead. *Cell Stem Cell.* 2009, 4(1):20–26.
- [13] 丘祥兴, 沈铭贤, 胡庆澧. 干细胞研究伦理. *生命科学*, 2012, 24(11):1308–1317.
- [14] 胡庆澧, 丘祥兴, 沈铭贤. 干细胞研究与应用的伦理思考. *中国医学伦理学*, 2010, 23(3):5–9.
- [15] International Stem Cell Banking Initiative. Consensus guidance for banking and supply of human embryonic stem cell lines for research purposes. *Stem Cell Rev.* 2009, 5(4):301–314.
- [16] 王太平, 徐国彤, 周琪等. 国际干细胞研究学会《干细胞临床转化指南》. *生命科学*, 2009, 21(5):747–756.

Ethical, Moral and Legal Issues of Stem Cell Research and Clinical Application

ZHOU Qi ZHU Wanwan

(Institute of Zoology, CAS)

Abstract: Stem cell research and its clinical application raise hopes for the treatment of a variety of serious human diseases. Stem cells and regenerative medicine have become the most popular topic in present life science research. However, the flourishing development of stem cell technology also brings ethical, moral and legal impacts. In this paper, we focus on the progress and development trend of stem cells and regenerative medicine research, especially the ethical controversy of stem cell technology and products. We also explore the approaches of formulating related policies, regulations and managements, as well as other urgent problems. We believe this discussion will promote the healthy development of stem cell research and its clinical application in China.

Key words: Stem cells, Regenerative medicine, Stem cell therapy, Ethical issue, Stem cell research ethics

(责任编辑 肖利)