



规范和完善我国干细胞研究与临床应用的伦理审查和过程监管机制势在必行^{*}

文 / 赵心刚¹ 徐 萍² 马维骏³ 沈 毅¹ 王丽萍¹

1 中国科学院生命科学与生物技术局 北京 100864

2 中国科学院上海生命科学信息中心 上海 200031

3 中国科学院上海生命科学研究院健康科学研究所 上海 200025

【摘 要】 干细胞研究涉及伦理问题,在将相关研究成果转化为临床应用的过程中,还会使患者面临一系列的风险。为规范干细胞研究和应用,世界各国的相应机构推出了一系列的伦理审查规范和监管法规,对相关行为进行严格的控制,从而在不影响干细胞研究和应用发展的前提下,最大限度地保护各方权益。本文旨在为规范和完善我国干细胞研究和临床应用的伦理审查和监管体系提供参考。在对主要国家的干细胞的伦理审查和监管情况进行调研的基础上,重点选取美国和英国的干细胞监管体系进行深入剖析,总结这两个国家在干细胞监管体系中的做法,并对我国干细胞研究和应用的监管情况进行分析,针对存在的问题提出建议。

【关键词】 干细胞研究,伦理审查,过程监管

DOI : 10.3969/j.issn.1000-3045.2012.04.005

干细胞存在于早期胚胎、骨髓、脐带、胎盘和部分成体组织中,具有再分化成多种类型细胞和组织的潜力。利用干细胞分化成特定功能性细胞进行移植,可以替代体内不可逆丧失功能细胞,从而在那些由于细胞功能丧失造成的且目前尚无有效治疗手段的疾病如血液病、心肌梗死、帕金森氏病、脊髓损伤等的治疗方面,具有广阔的临床应用

前景。以干细胞为核心的再生医学是当今生物医学最炙手可热的研究领域。我国是世界第一人口大国,由创伤、疾病、遗传和衰老造成的组织、器官缺损、衰竭或功能障碍人数也位居世界之首。温家宝总理在《让科技引领中国可持续发展》的报告中明确指出:干细胞研究促进了再生医学的发展,这是继药物治疗、手术治疗之后的又一场医疗革命。目前世界主要发达国家的干细胞研究发展

^{*} 修改稿收到日期 2012年6月25日

势头强劲。我们要力争在干细胞研究的更多领域取得领先地位。

1 对干细胞研究与应用进行伦理审查和过程监管的必要性

1998年,美国科学家成功地从人类胚胎组织中分离出了胚胎干细胞,带动了全世界的干细胞研究热潮,同时也引发了对于人类胚胎操作与干细胞获取途径、生殖性克隆、人兽嵌合胚胎等伦理问题的大讨论。2006年新年伊始,韩国首尔大学调查委员会公布了对于黄禹锡研究组2004年和2005年发表于美国《科学》杂志上的两篇关于胚胎干细胞的研究论文的调查结果,认为数据系伪造,其核心技术无法重复,《科学》杂志随后对这两篇论文进行撤稿。而揭开这一学术造假事件的起因乃是韩国的生命伦理学家对于实验材料获得的伦理质疑,即卵子捐献者的知情同意权。黄禹锡事件充分体现了伦理规范在科学研究中的影响力,彰显了伦理审查在涉及人的生物医学研究中的重要作用。

干细胞移植是一项崭新的医疗技术。造血干细胞移植通过几十年的临床实践,已被证明是治疗血液系统疾病的安全有效手段,为发展此项技术做出了重要贡献的美国医学家Edward Donnall Thomas因而获得了1990年度的诺贝尔生理学 and 医学奖。胚胎干细胞移植由于其安全性和分化可控性等问题,目前只有少数国家批准开展临床实验。美国食品药品监督管理局(FDA)于2010年批准了全球首例人类胚胎干细胞临床试验,用于脊髓损伤的治疗,而该试验也由于各种原因于2011年底终止;随后获批的全球第二例胚胎干细胞临床试验,即利用胚胎干细胞分化的视网膜色素上皮细胞治疗黄斑变性疾病,获得初步成功,相关报告发表在

2012年1月《柳叶刀》杂志上^[1]。虽然诱导性多能干细胞(iPS)技术的建立解决了干细胞来源的伦理问题,但由于技术本身的安全性等问题限制了该技术在临床上的广泛应用,目前仅停留在实验室研究阶段。

由此可见,干细胞的临床应用还远未达到成熟阶段。但是由于临床监管的缺失,目前世界上有许多医疗机构声称能为患者提供有效的干细胞疗法,特别是由此形成了以寻找干细胞治疗手段为目的的跨国“干细胞旅游”,严重损害了医疗机构所在国的国际形象和患者的利益,已引起世界范围的广泛重视。

2 发达国家干细胞研究与伦理审查和过程监管体系特点分析

在干细胞研究和临床应用的伦理审查和监管领域,美国和英国是两个比较典型的国家。美国由于宗教信仰原因,对人类干细胞相关领域采取了严格的限制性政策,而英国则是采取宽松型政策国家的典型代表。尽管存在不同的监管策略,但这两个国家在干细胞研究与应用领域均实现了很好的发展。

2.1 美国

美国在干细胞与再生医学研究领域处于世界领先地位。但作为一个基督教传统国家,美国政府在干细胞和再生医学研究领域,尤其是与胚胎干细胞相关的研究领域,面临艰难的选择,一方面是来自教会和右翼保守人士强烈的反对声音,一方面又担心美国在干细胞研究激烈的国际竞争中落后。1994年,美国国立卫生研究院(NIH)的一个咨询小组依据复兴法案,建议对利用体外受精的剩余胚胎提取人类胚胎干细胞的研究给予资助。1998年,在人类胚胎干细胞首次获得成功分离后,克林顿总统便着手建立



中国科学院

了一个国家生物伦理咨询委员会。1999年,该委员会建议联邦政府对人类胚胎干细胞的提取及使用相关研究进行资助,并勾勒出一个用于审查和监督人类胚胎干细胞研究的国家级系统。2005年4月26日,美国国家科学院发布了有关人体胚胎干细胞研究的伦理指南,强调用作干细胞研究的胚胎必须是在14天内的人体胚胎,同时,限制使用人体干细胞进行有关人兽混种动物试验。NIH于2009年制定了《人类胚胎干细胞研究指南》,该指南制定的目的是为NIH对人类胚胎干细胞以及诱导多能干细胞研究的资助提供政策依据,强调在胚胎的捐赠过程中必须遵循自由、自愿和知情原则。

美国的干细胞研究要由机构伦理审查委员会(IRB)实施伦理审查,接下来项目的资助机构还需要依据各自的监管条例开展进一步的审查。IRB由人类研究保护办公室(OHRP)和FDA两个机构负责管理。OHRP依据联邦法律对IRB注册等进行管理,而FDA则依据联邦法律对涉及临床研究的IRB审查工作进行监管。此外,OHRP和FDA均制定了一系列指南文件,帮助相关机构和个人履行相关程序。在资助机构审查方面,美国监管的焦点是人类胚胎干细胞,其中,获得联邦政府资助的项目由NIH依据2009年发布的《人类胚胎干细胞研究指南》进行审核;由各州或私人机构资助的项目,则纳入到各机构相应的监管范围内。

美国的干细胞临床试验、干细胞疗法的应用,以及干细胞产品的生产、销售等环节全部由FDA下属的生物制品评估与研究中心(CBER)负责监管。在FDA已有的产品监管框架中,多种监管措施均适用于干细胞产品,其中以生物制品和人体细胞、组织和基于细胞和组织的产品监管框架最为适用。在这些监管条例之下,CBER还制定了一系列具体的实施细则和指南。

2.2 英国

英国是世界上开展干细胞相关研究最早的国家之一。1978年,英国诞生了世界首个试管婴儿

儿,而有试管婴儿之父之称的Robert G.Edward于2010年获诺贝尔生理学 and 医学奖;1996年诞生于英国罗斯林研究所的克隆羊Dolly更是名扬全球。英国对于干细胞研究的态度相对宽松,从上述成果的取得也可见一斑。然而,宽松并不代表着英国对相关领域的监管有所松懈,英国是世界上第一个对人类胚胎相关研究立法的国家,其中便包括对胚胎干细胞的研究。从这个角度来看,英国的宽松只是针对可开展研究的范围,而在监管方面并不宽松。2004年,英国人类受精和胚胎管理局(HFEA)向纽卡斯尔大学一个研究小组颁发了世界上第一份克隆人类胚胎研究的合法许可,这项实验是该小组研究治疗糖尿病的一部分,批准的是治疗性克隆,而非生殖性克隆。

英国拥有一个相对完整的伦理监管体系。在英国范围内开展的或由英国资助的干细胞研究都受到英国政府机构的伦理监管。首先,研究机构必须就涉及人类应用的研究项目向人类组织管理局(HTA)提交申请,HTA依据《人体组织法案2004》和《人体组织(人类应用的质量、安全)监管条例2007》进行审查。其中涉及人类胚胎干细胞的研究还需要受到HFEA的监管。同时,有人类受试者参与的干细胞研究还需要获得研究伦理委员会(REC)的批准。在通过所有相关机构的审查后,还要将所获得的干细胞系提交给英国干细胞库以供保存分享。

英国对于干细胞疗法及产品的临床试验和上市的监管和审批,均由药品和卫生护理产品监管局(MHRA)负责。其适用监管条例为第1394/2007号先进治疗医药产品监管条例。在该监管条例下,MHRA也制定了一系列针对不同对象的指南文件。

2.3 美国和英国干细胞研究与应用监管特点

(1)立法和细则:美国和英国对干细胞的监管已经上升到了法律层面,无论对伦理监管还是对干细胞相关疗法及产品的监管都有完备的法律规章,而且这些法律规章都具有详细的可操作细则。

(2)伦理委员会的设立和监管:设置伦理审查委员会是各个国家进行干细胞伦理监管的主要手段和办法。美国通过IRB开展干细胞相关的伦理审查工作,英国干细胞研究也需要通过REC的审查。两个国家对伦理委员会的设立、监管和职责都制定了明确的监管法规和操作细则,并设有明确的上级监管机构,遵循一定的法规对伦理委员会进行监管。

(3)对人类胚胎干细胞的监管:美国和英国对于人类胚胎干细胞的伦理监管,除了要求其符合干细胞的监管法规,并通过伦理委员会的审查外,还通过特定机构,制定特定的法律规章对人类胚胎干细胞的研究进行监管;此外,这两个国家都建立了人类胚胎干细胞的注册体系。

(4)干细胞疗法及产品监管体系:具有详细、严密的法规体系,虽然美国和英国没有特定针对干细胞产品和疗法的监管条例,但是,依赖原有的详细的、严格的法规体系,仍然对干细胞产品和疗法进行了很好的监管;具有明确的监管机构和明晰的职责,对于干细胞疗法及产品的监管,美国和英国均有明确且唯一的监管机构,美国为FDA,英国为MHRA。

3 我国目前干细胞研究与应用的伦理审查和过程监管体系及存在的问题

3.1 体系建设

我国干细胞伦理监管机构主要是卫生部和科技部,以及各医疗机构的伦理委员会。卫生部和科技部从宏观角度,出台干细胞研究相关的政策法规,实施宏观监管职能。设在各机构的伦理委员会则依据中央或地方的监管法规进行具体审查。对于伦理委员会的监管工作由各级卫生行政部门负责。

2003年,卫生部和科技部联合发布了《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》,规定了在开展人胚胎干细胞研究中所应遵循的基本原则,包括研究活动范围、允许和禁止开展的胚胎干细胞研究内容和知情同意等。卫生部于2007年发布了《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》,规定了开展伦理审查的程序和监管要求等内容,对伦理委员会的构建、职责及监管工作进行了规范。

干细胞疗法及产品监管方面,国家食品药品监督管理局(SFDA)和卫生部都有权进行审批。SFDA于2003年发布了《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》,其中规定了人体细胞治疗技术和制剂的临床试验向SFDA申报时所需的资料。卫生部于2009年发布了《医疗技术临床应用管理办法》,建立了医疗技术准入和管理制度,将脐带血造血干细胞治疗和细胞(非干细胞)移植治疗等17项治疗技术纳入第三类医疗技术。

3.2 存在问题

目前,我国生物技术和医药研究的伦理和产品监管体系整体上还不够完善和规范,相应地也体现在干细胞临床应用的监管上,而干细胞的特殊性需要更完备的监管体系。在干细胞监管体系中我国还存在以下问题:

(1)监管法规方面:目前我国针对干细胞伦理和干细胞产品的监管出台的文件,都是指南、原则、办法等,还没有上升到法律法规层面,而这些文件相互之间的衔接的连续性和紧密性不强,尚无详尽的可操作细则。

(2)伦理委员会的监管方面:无明确的法规可循,伦理委员会组成规范不够明确,上级监管主体对伦理委员的监管无明确细则。我国对各级伦理委员会的监管职能部门是各区域的卫生监管部门,但监管职责的



中国科学院

具体细则并不明确。从国家层面,没有特定的机构对国内所有的伦理委员会实施统一的监管,卫生部仅从宏观角度对机构伦理委员会进行监管。

(3)人类胚胎干细胞监管方面:无特定的监管机构,伦理方面由伦理委员会监管。国家级干细胞库的统一标准和统一监管机制尚在探索之中。

(4)干细胞疗法及产品监管方面:监管法规缺乏可操作的细则,《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》和《医疗技术临床应用管理办法》中没有很明确的细则和具体的操作流程。监管机构不明确。我国对于药品的监管归属于SFDA,而涉及新技术的监管则属于卫生部的监管范畴,从而使干细胞无法很准确地划分入其中任何一个范畴。对医疗机构的多头管理体制也是造成我国干细胞监管较为混乱的原因之一。

为促进干细胞治疗技术科学、有序地发展,规范干细胞临床研究和应用行为,整顿干细胞治疗工作,2012年1月6日,卫生部发布《关于开展干细胞临床研究和应用自查自纠工作的通知》,开展为期一年的干细胞临床研究和应用规范整顿工作,要求按照《药物临床试验质量管理规范》和《医疗技术临床应用管理办法》要求,开展干细胞临床研究和应用项目自查自纠工作。在7月1日前,暂不受理任何申报项目。之后,卫生部和SFDA联合成立的干细胞临床研究和应用规范整顿工作领导小组办公室负责干细胞临床研究项目的申报受理相关工作,拟按药品申报的项目申请注明。

4 干细胞与再生医学研究 战略性先导科技专项涉及伦理问题的解决方案

在我国尚未健全干细胞监管法规之前,为保证干细胞与再生医学研究 战略性先导科技专项中相关研究和应用遵守国家有关规定、尊重国际公认的生命伦理准则,并促进干细胞研究的健康发展,该专项组制订了《干细胞与再生医学研究 战略性先导科技专项干细胞研究和应用的伦理管理规定(征求意见稿)》,对有关事宜确立伦理管理

审查准则:

(1)学习理解并遵守科学技术部和卫生部联合制定的《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》。尊重和遵守国际公认的生命伦理准则和国际交往中对方国家的相关规定。保护生命和人类的尊严,保护相关细胞和组织的捐赠者或干细胞试验治疗受试者的权益。

(2)加强干细胞研究活动中的生命伦理意识和保证生物医学领域干细胞的研究符合规范的自觉性,在干细胞研究涉及伦理问题的关键环节和重要工作流程中认真落实伦理规范和审查管理。

(3)以国家规定允许的方式获得正当来源的干细胞,拒绝买卖人类配子、受精卵、胚胎或胎儿组织。

(4)严格遵守干细胞研究行为规范,利用体外受精、体细胞核移植、单性复制技术或遗传等各种修饰获得的囊胚,其体外培养期限自受精或核移植开始不得超过14天;不得将其植入人或任何其他动物的生殖系统;不得将人的生殖细胞与其他物种的生殖细胞结合;禁止进行生殖性克隆人的任何研究。

(5)保证干细胞来源合法、来源可追溯,落实来源登记制度。不得谋取不正当利益。用于干细胞移植临床治疗的细胞来源应符合政府部门关于人体细胞治疗研究、人体器官移植供体和血液制品来源的相关管理规定和技术规范。

(6)必须认真贯彻知情同意与知情选择原则,对供采集、建系所用细胞或组织的捐赠者,必须向其说明采集目的、可能造成的危害、预防和处理措施、采集的益处以及医学和伦理学方面的问题与事项,包括其有权拒绝任何歧视性条款。在充分向其披露信息的前提下由其自愿签署知情同意书,保护捐赠者的隐私。

(7)干细胞试验治疗临床应用要贯彻对病人有利和不伤害原则、平等尊重原则与知情同意原则。保证受试者享有充分的知情权,应向其和家属告知试验性研究目的、试验性治疗风险、注意事

项、可能发生的并发症及预防措施等,并签署知情同意书。保护受试者的隐私。

(8)采取有效措施进行临床研究的质量控制和风险管理,保护受试者权益与安全。各方面各环节的相关方应保持及时沟通与交流,应根据研究项目制订内部质量控制计划,按监督计划进行项目核查,确保试验过程符合预定方案,发现问题应督促有关人员及时解决,预先对风险要素进行评估,并制订风险控制计划,试验过程中应采取相应的风险控制措施,及时收集和分析试验研究的新发现或新信息,必要时应修改试验方案、暂停或终止临床试验,以及通过监督和稽查保障风险控制措施有效执行等。

(9)根据中华人民共和国卫生部《涉及人体的生物医学研究伦理审查办法》、《人体器官移植技术临床应用管理暂行规定》和国家食品药品监督管理局(SFDA)《药物临床试验质量管理规范》、《医疗器械监督管理条例》和《医疗器械临床试验规定》对涉及人体试验的有关规定,参照国际和平公约《工业指导 E6 规范的临床试验统一规定(ICH GCP guideline E6)》和《赫尔辛基宣言》的规定,由相关研究单位的伦理委员会对干细胞相关研究的有关伦理事宜进行综合审查、咨询与监督,保护研究中涉及的受试对象的安全、权利和福祉。

(10)伦理委员会应审查监督对受试者权益与安全的保护,必须关注:试验方案设计和知情同意书的内容,研究团队的人员组成、资质、经验,受试者的来源、招募方式,实施过程中不良事件处置、试验用品和仪器设备管理状况、场所和设施管理完善、数据和试验报告及文档管理的真实完整、试验质量控制与风险管理等。

(11)伦理委员会应审查风险控制措施,并监督其实施;审查临床试验的暂停和终

止,保障受试者权益;可要求有关研究人员提供临床试验的不良事件相关信息、处置方式及结果,并有权暂停或终止临床试验。

(12)研究项目应建立完整的试验治疗临床应用不良反应(事件)处理预案和紧急上报程序,并严格遵照执行。试验研究实施中,有关人员应保持与受试者良好沟通,及时发现不良事件。一旦发生严重不良反应或者不良事件,应及时上报。

(13)当项目的实施程序或者条件发生变化时,应根据实际情况修改试验研究方案和知情同意书。修改后的方案及知情同意书必须重新经伦理委员会审批或备案,并再次获得受试者的知情同意。

(14)干细胞获得或纳入细胞库前必须审查其与有关伦理规范的符合状况。有关细胞状况的关键表格中必须设立相关伦理栏目,实事求是地提供材料和信息,以确认是否经伦理委员会审查批准过,受试(捐赠)者对研究计划、自身权益、承担风险和防范保护措施、现实及潜在的应用、收益等是否充分知情,自愿签署的知情同意书是否达到有关要求。

(15)干细胞使用或对外提供前必须审查申请使用干细胞的研究工作的目的、内容和技术方案是否超越伦理规范。细胞使用的申请表格应专设相关栏目,要求使用方实事求是地提供有关信息并做出承诺,申明遵守国家有关规定和干细胞研究的伦理管理规章。

5 建议

(1)规范和健全干细胞监管法规,尽快出台干细胞监管细则。鉴于干细胞的研究及治疗领域涉及大量的伦理问题,并涉及巨大的风险,各机构应就各自监管的领域尽快规范和健全相关监管法规文件,明确干细胞



中国科学院

研究机构、临床机构和产品生产企业必须遵守的伦理原则、操作规范和流程,并争取上升到法律层面。

在建立法规体系的基础上,应针对其中涉及的各项要求出台具体的操作细则。使相关机构不仅有法可依,同时也能够在研究和临床应用的每一个阶段,都能够明确所应遵循的具体操作步骤。

(2)明确监管机构及职责。监管机构的缺失以及监管机构权责不清晰的现状,是造成我国干细胞领域缺乏监管的主要原因之一。国家各级卫生监管机构及药品监察机构应尽快明确权责,建立起一个从中央到地方的系统监管体系,消除监管空白区域。

(3)在完善监管体系的同时,必须坚持发展原

则。避免出现不管则乱,一管就死的不利局面。

(4)加强教育和培训。应加强各级监管机构内相关人员,如伦理委员会成员的培训工作,加强其对各项法规政策的理解,在工作中实现更加公正客观的监管。同时,也应加强对科研人员、企业研发人员及医院医护工作者的教育和培训,使其充分理解并严格遵守相关规章制度。推动对民众的普及教育,使之充分认识临床研究的探索性与风险性,了解受试者权益与隐私保护,从而使对临床研究的阳光监督具有广泛的民众基础。

主要参考文献

- 1 Steven D Schwartz, Jean-Pierre Hubschman, Gad Heilwell et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. 2012, Lancet, 379 (9 817):713-720.

Standardizing and Improving the Ethical Review and Supervision Mechanism in Research and Clinical Applications of Stem Cells Should be Imperative

Zhao Xingang¹ Xu Ping² Ma Weijun³ Shen Yi¹ Wang Liping¹

(1 Bureau of Life Sciences and Biotechnology, CAS 100864 Beijing

2 Shanghai Information Center for Life Sciences, CAS 200031 Shanghai

3 Institute of Health Sciences, Shanghai Institute for Biological Sciences, CAS 200025 Shanghai)

Abstract Ethical issues are involved in stem cell research. The clinical applications of stem cells also make patients face a series of risks. A number of ethical review standards and supervision regulations have been launched by the appropriate agencies of the countries around the world to strictly limit on the relevant events in order to maximize the protection of interests for all under the premise to benefit people's health from the application and research of stem cells. This paper aims to provide a reference to standardize and improve ethical review and supervision system for stem cells research and its clinical applications. Based on the investigations on the stem cells ethical review and regulatory measures carried out by the major countries, we thoroughly analyze stem cells regulatory system of U.S. and the UK, summarize the practices implemented by these two countries in the stem cells regulatory system, and provide recommendations on current regulatory status of stem cells research and application in our country.

Keywords stem cell, ethical review, supervision

赵心刚 中科院生命科学与生物技术局助理研究员。2008年毕业于清华大学生物科学与技术系获理学博士学位。目前主要从事生物医学相关的科研管理工作。E-mail:xgzhaoc@cashq.ac.cn