

• 临床伦理 •

我国干细胞临床研究现状与伦理问题分析*

张秋菊¹, 周吉银², 蒋 辉³

(1 空军军医大学基础医学院, 陕西 西安 710032, 719806407@qq.com;

2 陆军军医大学第二附属医院国家药物临床试验机构, 重庆 400037;

3 福建医科大学附属漳州市医院教科, 福建 漳州 363000)

〔摘要〕在干细胞临床研究中如何趋利避害, 发挥技术的优势造福人类, 是值得深思的。通过对干细胞临床研究现状分析, 包括技术及相关管理办法; 提出进行干细胞研究存在的主要问题, 诸如技术不确定带来的风险、研究与治疗的模糊、过度治疗还是技术创新等; 进而探讨中国干细胞临床研究的伦理、法律风险, 主要涉及法律法规建设滞后、行政主管部门的监管挑战大、研究者的伦理意识有待进一步提升、没有关照到公平公正原则、医疗机构的研究平台建设不到位及受试者保护体系不完善、伦理委员会组织建设和审查能力仍有一定欠缺等。

〔关键词〕干细胞; 临床研究; 伦理原则; 伦理与法律

〔中图分类号〕R-052

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕1001-8565(2022)03-0259-04

DOI: 10.12026/j.issn.1001-8565.2022.03.04

Analysis on Current Situation and Ethical Problems of Stem Cell Clinical Research in China

ZHANG Qiuju¹, ZHOU Jiyin², JIANG Hui³

(1 School of Basic Medical, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China,

E-mail: 719806407@qq.com; 2 National Drug Clinical Trial Institution,

the Second Affiliated Hospital of Army Medical College, Chongqing 400037, China;

3 Scientific and Education Section, Zhangzhou Hospital Affiliated
of Fujian Medical University, Zhangzhou 363000, China)

Abstract: It is worth pondering how to seek advantages and avoid disadvantages in stem cell clinical research and give full play to the advantages of technology for the benefit of mankind. Through the analysis of the status of stem cell clinical research, including technology and related management methods, proposed the main problems existing in stem cell research, such as the risks of technological uncertainty, ambiguity between research and treatment, over-treatment and technological innovation. Then this paper discussed the ethical and legal risks of stem cell clinical research in China, mainly related to the problems that the construction of laws and regulations is lagging behind, the regulatory challenges of administrative departments are large, the ethical awareness of researchers needs to be further improved, the principle of fairness and justice is not taken into account, the research platform construction of medical institutions is not in place and the protection system of subjects is imperfect, and the organization construction and review capacity of the ethics committee is still lacking.

Keywords: Stem Cells; Clinical Research; Ethical Principles; Ethics and Law

* 基金项目: 空军军事理论课题“人工智能军事应用的伦理与法律规制研究”(21KJ3G1-0095R)

干细胞是一类具有自我复制能力的多潜能细胞,具有增殖和分化的特性,干细胞作为“种子”细胞可参与细胞替代和组织再生,为许多重大疾病的有效治疗提供新的思路 and 工具^[1]。但技术的可能性越大、不确定性越大,随之而来的伦理问题也越发引人深思。

为解决干细胞发现和应用的新兴领域以及不断呈现的伦理、社会和政策挑战,2021年5月国际干细胞研究学会(International Society for Stem Cell Research, ISSCR)更新2016年版《干细胞研究和临床转化指南》,2021年版《干细胞研究和临床转化指南》融入了该领域最新进展,包括基于干细胞的胚胎模型、人类胚胎研究、嵌合体、类器官和基因组编辑。为监督给研究者和公众带来特殊的科学及伦理问题的研究提供了实用的建议,增强了研究者、临床医生和公众的信心,使他们相信干细胞科学能够以负责任的、合乎伦理的方式进行,并时刻维护公众和患者的利益^[2]。

1 干细胞临床研究现状

干细胞临床研究作为生命科学研究的前沿领域一直备受关注,研究活动也开展得如火如荼,造血干细胞和间充质干细胞研究数量最多。全球干细胞临床研究大多只完成Ⅰ期、Ⅱ期研究,目前已有14款干细胞药物上市^[3]。全球超过700家公司正在开展干细胞及转化医学相关的研究^[4],预计未来5~10年还会有多个治疗疑难疾病的干细胞产品上市^[5]。随着可以用于干细胞衍生干预治疗的试验和疾病数量的增加,对全面、独立伦理审查的需求可能会成为一个更大的问题。如果监管机构要求对直接针对患者的临床干预措施实施正式的伦理审查和监管,伦理委员会需要审查的项目数量可能会急剧增加^[6]。

随着干细胞临床研究巨大潜力的迸发,乱象也时有发生,为了未来更好推动研究有序开展,我国出台了相关法规、政策。2015年7月发布《干细胞临床研究管理办法(试行)》^[7],到目前为止,我国共有108家干细胞研究临床备案机构,覆盖26个省(市);共有87个干细胞临床研究项目完成备案,涉及55家机构,覆盖21个省。目前,医疗机构开展的干细胞临床研究是国家卫生健康委员会和国家药品监督管理局协同共管^[3]。

为全面贯彻落实《国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》(国办发〔2021〕16号)要求,国家药品监督管理局在全面总结中国药品监管科学行动计划首批项目实施情况的基础上,为规范我国细胞治疗产品的研发和注册申报,更好指导相关科研机构和企业研发细胞治疗产品,2021年6月28日确定并发布了第二批10个重点项目,包括干细胞和基因治疗产品评价体系及方法研究。

2 干细胞临床研究存在的主要问题

干细胞技术是一把双刃剑,一方面表现在它强大的潜力和未来的应用前景;另一方面是它存在的风险,诸如不稳定、致癌性等。

2.1 技术不确定带来的风险

尽管多能干细胞的应用有可能达到治疗疾病的目的,并具有诱人的细胞治疗前景,但围绕多能干细胞仍存在问题。诸如不能提供明确的作用机制或合理的理由,并且缺乏有效性、概念证明和安全性的临床前证据的疗法不应该开展临床研究。在临床研究批准或登记之前,需要考虑免疫抑制的风险。在大多数情况下,干预包括异基因细胞,因此可能需要免疫抑制来防止排斥反应,或者在造血细胞移植的情况下,移植物中的免疫细胞攻击宿主组织,如移植物抗宿主病。移植后的细胞在适当的位置保持正常的生长发育,在体内发挥正常的功能是非常重要的。如果将分化细胞移植到体内,会导致细胞增殖失控,并在植入部位产生肿瘤。因此,必须严格评估任何基于干细胞产品的致癌性风险,尤其是在培养、转基因或多能干细胞的情况下进行广泛操作。

2.2 研究与治疗

干细胞临床研究与治疗是有区别的,当用于临床治疗时则可以按照医疗收费标准进行收费;但如果还是临床研究阶段就不应该收取研究费用。目前干细胞疗法应用中最大的乱象是有的医疗机构混淆研究与治疗的界限。只有成熟、稳定的干细胞治疗性研究成果才能应用于临床,作为临床治疗方法服务于患者。

2.3 过度治疗还是技术创新

很多肿瘤患者目前在没有有效治疗药物及方法的情况下处于弱势地位,只要有一线生机患者就

可能铤而走险,这就给临床的过度治疗提供了可能。一些学者称,如果没有对新药物、新疗法的大胆尝试如何推动医学科学发展,如何取得疑难病症治疗的重大突破。那么究竟是技术创新还是过度治疗,就应该有一个评价标准,重要的标准就是安全、有效、经济。不安全、没有疗效、价格昂贵,患者健康权益受损,不满意、投诉;医师在这个过程中多少劳动和付出被肯定和理解,这些都是值得我们深思的。

3 我国干细胞临床研究的伦理、法律风险

3.1 法律法规建设滞后

由于干细胞技术的快速发展,相比之下有关技术监管和引导的法律法规显得滞后,包括在某些领域还存在一定的立法覆盖面不全、执法依据不够、违法处罚追责不严等问题。我国目前已有干细胞管理的政策法规,除造血干细胞移植被允许按限制类技术在临床应用之外,其他相应临床干细胞活动仍处于研究阶段,均按临床研究管理,需遵循《干细胞临床研究管理办法(试行)》,但是部分不法分子唯利是图,将处于研究阶段、受益与风险尚未明确的干细胞技术用于谋利的情况时有发生。《涉及人的临床研究伦理委员会建设指南(2020版)》附则六“干细胞临床研究伦理审查”,为干细胞临床研究伦理审查的规范开展提供重要依据。但政策法规出台后如何真正在临床研究实践中落实,需要研究者领悟政策精神,尊重受试者权益,落实医学伦理规范,也需要客观评估实施机构的具体情况,充分防范风险。尽管法规中有明文规定处罚措施和法律责任,但在经济利益的引诱下,医疗机构和研究者需要经过严格伦理审查及行政管理部门监管,才可能在具体研究中既保证研究项目顺利开展,又保护好受试者的合法权益。

3.2 行政主管部门的监管挑战大

新兴技术的出现和迅猛发展往往出人意料,卫生行政和科技、教育等行政机关可能在干细胞临床研究监管上很难识别企业的市场化行为所导致的种种利弊与长期影响,也难以从研究机构立场给予专业性的指导建议。尽管行政主管部门可以就某些专业问题抽调专家或组建专家组,但在发展初期可能会由于项目少、相关经验少,难以作出全面评估和及时判断。而且,有的基层干部还存在官僚主

义和形式主义思维,企图以行政化思维替代专业化管理。这也是不同地区行政监管中不可回避的问题。在干细胞临床研究机构散、项目少的发展阶段,行政主管部门可能存在干细胞技术有关专业人士较少、相关经验不足的难题,应考虑充分依托专业协会及有关专家的力量,委托组建干细胞临床研究学术委员会和伦理委员会进行科学性和伦理审查,应遵循在得到科学性论证后再在研究机构完成伦理审查、项目实施充分评估和控制风险、遵循受试者知情同意等原则。

3.3 研究者的伦理意识有待进一步提升

当前很多干细胞临床研究的问题集中体现在研究者普遍缺乏对研究科学性和伦理规范性的认识。比如开展临床研究的依据不足,在没有临床前疗效、安全的确凿证据或明确的科学依据,在临床研究前没有获得明确循证证据甚至有时在没有足够的科学依据来支持的情况下,有的研究者希望迅速将一些干细胞衍生的干预措施转移到临床,包括越来越多的直接面向患者的、未经完全测试的,甚至未经测试的“细胞疗法”。部分研究者在风险获益比不确定时还试图开展研究,在已经有比较理想的疗法或手段时还试图冒险采取存在安全风险的干细胞新技术。在知情同意书中对受试者承担的风险故意隐瞒或告知不充分,缺乏发生风险时的补救措施及办法等。

3.4 没有关照到公平公正原则

国家每年投入大量资金用于干细胞临床研究,公正的分配才能更好地推进研究顺利开展。当前经费和精力投入应该集中在临床迫切需要解决的、多数人群需要的项目上,避免对一些受众面小、获益不明显的项目投入过多。2016年国际干细胞研究学会(ISSCR)指南,鼓励干细胞药物开发商在新产品定价中追求社会公正和公平,医疗保健系统和医疗费用不应阻止患者因威胁生命或严重衰弱的医疗条件而获得干细胞干预。鼓励开发商参与旨在评估比较有效性的研究,这也是一些国家法律规定的。

3.5 医疗机构的研究平台建设不到位及受试者保护体系不完善

《涉及人的临床研究伦理委员会建设指南(2020版)》附则六规定“国家批准的干细胞研究备

案机构必须建立专门的干细胞研究学术委员会和干细胞研究伦理委员会”。在已获得备案的医疗机构中,往往是在诊疗服务的基础之上根据规范要求搭建专项研究平台。但一些医疗机构自身能力有限与相应研究企业合作,研究成果的归属又与第三方企业有着联系。研究设计的科学依据、实施的可行性、预期成果和风险评估、知识产权的归属等,医疗机构欠缺这方面的经验和专业人士,研究平台建设的系统性和服务性以及成果转化应用目前尚不尽人意。与此同时,在受试者保护体系的建设方面也存在着诸多不足,机构伦理委员会往往难以独立运作并切实保护受试者权益,在机构的利益诉求和发展导向下,很多机构伦理委员会是对机构的意愿负责,而并不是真正站到受试者这一方。加之,国内也没有受试者权益保护组织,缺少社会监督的机制,一旦发生受试者权益受损的事件,只能寄希望于政府监管部门或法律诉讼给予最终的解决。此外,研究者和审查者前期参与该类项目较少、经验不足时,研究者有疑问、伦理委员会专家很难给出良好的、可行的咨询意见和建议。现实的尴尬境遇使研究平台建设力量不足,影响工作如期开展、制约干细胞临床研究的推进。

3.6 伦理委员会组织建设和审查能力仍有一定欠缺

参与干细胞临床研究审查的成员须包括有能力评估干细胞临床前研究的专家;参加审查的成员中应包含有能力评估临床研究设计的专家,包括统计学分析专家和与疾病相关的特殊问题的临床专家;参加审查的委员应当至少包含一名从事过干细胞相关基础、产品研发或临床研究三年以上经历的研究人员。但在临床研究中,很少有医疗机构能达到这样的要求。现实的情况是很多委员缺乏干细胞相关专业背景,在具体项目审查中审查效率不高,表现在委员很难在提问和讨论中聚焦问题,也往往不能给出中肯的审查意见或提供建议与咨询,更无从发现研究方案设计的不足与对受试者的潜在伤害,进而削弱伦理委员会对干细胞临床研究的咨询、指导和监督作用。更多的是依托现有伦理审查机构实施干细胞研究伦理审查。根据目前我国干细胞临床研究审查现状及问题,比较有效的推进办法是一方面积极组织培训,加强机构伦理委员会

审查能力;另一方面探索建立委托审查机制,这不仅有利于节约资源也有利于当前情况下加快审查进程、提高审查效率。未来还需要进一步深入探索。

4 小结

干细胞临床研究的开展,要建立在科学家对干细胞技术的正确认识以及干细胞临床研究方案的科学设计,而伦理审查是推进这项工作的重要监督保障。我们要深刻认识当前研究中存在的问题,并有着积极查找问题、解决疏漏的态度和作为。研究者要有风险意识,领会研究有风险、科学有禁忌。

〔参考文献〕

- [1] Mao K Y, Fan Y L, Wang Y, et al. Development status and trend analysis of mesenchymal stem cells therapeutic products[J]. China Biotechnol, 2017, 37(10):126-135.
- [2] The International Society for Stem Cell Research. Guidelines for the Field of Stem Cell Research and Regenerative Medicine[EB/OL]. (2021-05-01)[2021-09-06]. <https://www.isscr.org/policy/guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation>.
- [3] 程洪艳,昌晓红,刘彩霞,等. 干细胞临床研究及管理的现状与未来[J]. 药物评价研究, 2021, 44(2):243-249.
- [4] 何萍,程涛,郝莎. 干细胞临床研究的现状及展望[J]. 中国医药生物技术, 2020, 15(3):290-294.
- [5] 卢加琪,刘伯宁,罗建辉. 基于干细胞的再生医学产品研究进展与监管现状[J]. 中国科学:生命科学, 2019, 49(1):18-27.
- [6] Barker R A, Carpenter M K, Forbes S, et al. The Challenges of First-in-Human Stem Cell Clinical Trials: What Does This Mean for Ethics and Institutional Review Boards? [J]. Stem Cell Reports, 2018, 10(5):1429-1431.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会,国家食品药品监督管理总局. 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)[Z]. 2015.

收稿日期:2021-09-14

修回日期:2021-12-14

(编辑 曹欢欢)