

干细胞生物材料来源及其伦理风险的系统性综述^{*}

陆东哲^① 李 欣^① 吴朝晖^② 李 昂^②
张懿中^① 周 萍^① 王晓熙^② 薛 迪^①

摘要:对干细胞生物材料来源及其伦理风险进行系统性综述。干细胞生物材料来源主要有骨髓、脂肪、胚胎、脐带等组织。本次纳入的 178 篇有关不同来源的干细胞伦理风险文献中,近 60% 篇次是特指间充质干细胞、胚胎干细胞和造血干细胞的伦理风险,且对生物材料供者和干细胞受者以及社会伦理风险关注最多的是胚胎干细胞相关风险。此外,供者的伦理风险主要在招募、知情同意、公平性等方面。作者建议干细胞来源的生物材料供者应该得到充分的知情同意,干细胞生物材料的获取需要有严格的伦理管控,以使干细胞研究更符合伦理规范,保护供者的权益。

关键词:干细胞, 供者, 伦理, 风险, 系统性综述

中图分类号:R-05 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-0772(2022)08-0020-04

DOI:10.12014/j.issn.1002-0772.2022.08.05

Systematic Review of Sources of Biomaterials for Stem Cells and Their Ethical Risks LU Dong-zhe, LI Xin, WU Zhao-hui, et al. School of Public Health, Fudan University, Key Lab of Health Technology Assessment, Shanghai 200032, China

Abstract: This systematic review was conducted to analyze the sources of biomaterials for stem cells and their ethical risks. The study found that stem cell can be derived from bone marrow, adipose, tissue, embryos, umbilical cord, etc. Among 178 literatures related to ethical risks of different sources of stem cells, nearly 60% of the total paper-times were specifically related to mesenchymal stem cell, embryo stem cell and hematopoietic stem cell, and the most ethical concerns for biomaterial providers, stem cell receivers and the society were related to embryo stem cell. In addition, the ethical risks for the providers were mainly in the aspects of recruitment, informed consent, fairness and others. According to the study findings, authors suggested that fully informed consent should be obtained from biomaterial providers and acquisition of biomaterials needs to be strictly controlled in order to make stem cell research meet ethical regulations better and protect the welfare and rights of biomaterial providers.

Key Words: stem cell, provider, ethics, risk, systematic review

干细胞(stem cell)是一类具有自我更新、无限增殖和多向分化潜能的原始细胞,在一定条件下可分化成不同类型、具有特异分子标志和特殊功能的成熟细胞^[1]。鉴于干细胞研究与应用中存在一系列伦理挑战,本文旨在依据医学伦理的基本原则,系统性综述与分析干细胞生物材料来源及其伦理风险,以促进干细胞来源符合伦

理规范,更好地保护供者的权益。

1 资料来源

1.1 文献纳入与排除标准

本次系统性综述的文献纳入标准:(1)文献主要内容与干细胞捐献和(或)供者伦理风险紧密相关,可涉及干细胞永生化或扩增的文献;(2)文献可为原始研究论文、综述、评述;(3)文献发表时间为 2010 年 1 月至 2020 年 7 月;(4)文献以中文或英文发表。

文献的排除标准:(1)病例报告和文摘类的文献;(2)无法获取全文的文献;(3)研究对象非人类;(4)重复发表的文献(保留最全最新的文献)。

1.2 检索策略

在 PubMed、Ovid-EMBASE、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国知网和万方 6 大主要文献检索库,采用数据库检索与手动检索相结合的方式,收集相关文献。中文检索词有:“干细胞”“伦理”“风险/安

^{*} 基金项目:2020 年中国医药生物技术协会资助项目(2020002); 2016 年国家重点研发计划“干细胞转化研究”重点专项(2016YFA0101300)

^① 复旦大学公共卫生学院/国家卫生健康委员会卫生技术评估重点实验室(复旦大学) 上海 200032

^② 中国医药生物技术协会 北京 100022

作者简介:陆东哲(1997-),男,硕士研究生,研究方向:卫生技术评估与医院管理。

通信作者:薛迪(1960-),女,博士,教授,研究方向:卫生技术评估与医院管理。E-mail:xuedi@shmu.edu.cn

全性/不良事件/不良反应/副作用/评估/永生/扩增”;英文检索词有:“stem cell”“ethic/bioethic”“risk/safety/adverse event/adverse reaction/side effect/assess/immortal/immortality/immortalization/amplification/amplify/amplifying”。

1.3 文献筛选和资料提取

由 2 位研究者独立按照纳入与排除标准筛选文献、提取资料,并进行交叉核对。如有争议则讨论或交由第三者评判。提取内容包括:(1)文献的基本状况,如文献题目、发表杂志、发表日期、作者、作者所在机构和国家、文献性质(原始研究论文、系统性综述、学位论文、评述或一般综述);(2)涉及的干细胞类型;(3)干细胞来源;(4)干细胞生物材料来源的供者风险;(5)针对疾病、状况;(6)干细胞临床使用风险;(7)干细胞使用有效性;(8)招募或知情同意中的伦理问题;(9)公平性的问题;(10)其他,如干细胞制备的伦理风险以及伦理规范要求等。

根据文献检索策略,本次共检索出 4 116 篇文献,去重后共获得 3 654 篇文献。根据文献纳入和排除标准,最终纳入文献总计 195 篇。见图 1。

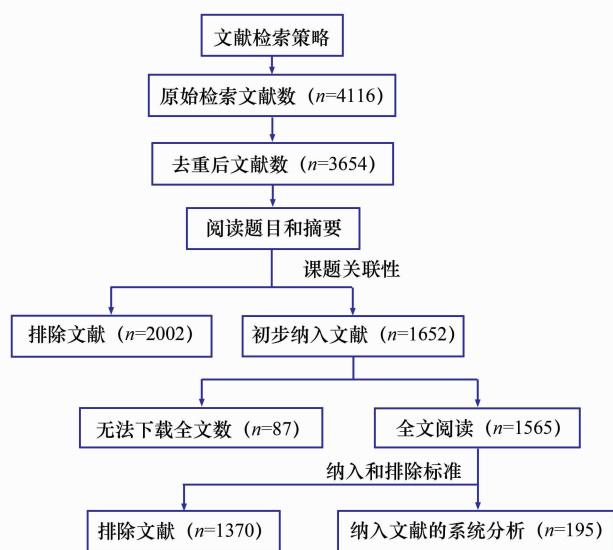


图 1 文献筛选流程图

2 结果

2.1 干细胞来源分析

系统性综述显示,间充质干细胞的来源一般可分为两类:成熟组织来源的间充质干细胞和围产期组织来源的间充质干细胞,前者包括骨髓、脂肪组织、骨骼肌、皮肤等,后者包括脐带、胎盘、羊水等;脐带间充质干细胞的来源主要有沃顿胶(Wharton's jelly, WJ)、脐血管周围、脐血、脐静脉血管内皮下;胚胎干细胞主要来源于胚胎,常见的来源有自然或人工流产的胚胎、辅助生殖过程中产生的胚胎、体细胞核移植术获得的胚胎,还可取

自捐献配子人工授精创造的胚胎和嵌合体形成的胚胎;造血干细胞主要来源于骨髓、外周血(通过动员)和脐带血;神经干细胞是神经外胚层细胞系的多能干细胞,可来源于流产组织或流产胚胎、试管婴儿胚胎、尸体、脑组织和体细胞等。

此外,取自人体生殖系统的细胞进行体外培养可生成生殖系统干细胞;从妊娠早期的蜕膜组织、月经血、诊断性刮宫获取的子宫内膜组织、患者全切的子宫可获得子宫内膜干细胞;从骨髓和脂肪还可分别获得骨髓干细胞和脂肪干细胞。见表 1。

表 1 干细胞来源分析

干细胞类型	干细胞来源
间充质干细胞	骨髓(髂嵴部位、骨折部位、骨髓基质)、经动员的外周血、脂肪组织(自体脂肪、实验动物的脂肪、人抽脂术后废弃的脂肪组织、脂肪组织内的血管基质、肾周脂肪)、胚胎/围产期组织[胚胎、胎儿(如流产胎儿)、脐带(如脐带 WJ、脐带血、脐血管)、胎盘、羊水、羊膜、蜕膜、子宫内膜组织]、肌肉肌腱(骨骼肌)、牙髓、皮肤、表皮、肠上皮组织、肝脏、角膜缘组织、滑液、滑膜、心脏、脾
胚胎干细胞	胚胎(经人工或自然流产获得、辅助生殖过程中被舍弃而获得、体细胞核转移术获得)、自愿捐献的生殖细胞、实验室体外培养
造血干细胞	骨髓、外周血、脐带血
神经干细胞	流产组织和流产胚胎、早期胚胎(包括试管婴儿胚胎)、胎儿脑组织、患者体内分离(如成人脑组织)、尸体、体细胞、人工培养
生殖系统干细胞	取自人体生殖系统并体外培养扩增
子宫内膜干细胞	妊娠早期的蜕膜组织、月经血、诊断性刮宫获取的子宫内膜组织、患者全切的子宫
骨髓干细胞	骨髓
脂肪干细胞	脂肪
未特指的干细胞	骨髓、脊髓、牙髓、外周血、胚胎/围产期的组织(胚胎、胎盘、脐带、脐带 WJ、脐带血、羊水、分娩后产物)、脂肪组织、肌肉、皮肤、毛囊、骨骼肌、肺、肝肠组织、脾脏组织、胰腺组织、来源于人类畸胎瘤的永生化干细胞系、流产胎儿脑组织、肠绒毛隐窝

2.2 涉及不同来源干细胞伦理风险的文献分析

系统性综述显示,不同来源的干细胞伦理风险可分为供者、受者和(或)社会风险。涉及上述风险的 178 篇文献中,特指间充质干细胞、胚胎干细胞和造血干细胞风险的文献篇次较多,分别占 31.96%、20.09%和 7.76%;在涉及供者风险的 59 篇文献中,特指胚胎干细胞、间充质干细胞和造血干细胞风险的文献篇次分别占 29.69%、28.13%和 15.63%;在涉及受者风险的 153 篇文献中,特指间充质干细胞、胚胎干细胞和造血干细胞风险的文献篇次分别占 34.57%、18.09%和 4.79%;在涉及社会风险的 20 篇文献中,特指胚胎干细胞和间充质干细胞风险的文献篇次数分别占 57.14%和 14.29%。见表 2。

表 2 不同来源干细胞的主要伦理风险

干细胞类型	供者风险		受者风险		社会风险		供者、受者和/或社会风险	
	篇次数	百分比/%	篇次数	百分比/%	篇次数	百分比/%	篇次数	百分比/%
间充质干细胞	18	28.13	65	34.57	3	14.29	70	31.96
胚胎干细胞	19	29.69	34	18.09	12	57.14	44	20.09
造血干细胞	10	15.63	9	4.79	1	4.76	17	7.76
神经干细胞	2	3.13	9	4.79	0	0.00	9	4.11
诱导多功能干细胞	0	0.00	7	3.72	0	0.00	7	3.20
骨髓干细胞	1	1.56	6	3.19	0	0.00	6	2.74
生殖干细胞	2	3.13	2	1.06	0	0.00	3	1.37
脂肪来源干细胞	1	1.56	3	1.60	0	0.00	3	1.37
永生化人脐带间充质干细胞	1	1.56	1	0.53	1	4.76	2	0.91
羊水干细胞	1	1.56	1	0.53	0	0.00	1	0.46
子宫内膜干细胞	1	1.56	1	0.53	0	0.00	1	0.46
心肌干细胞	1	1.56	0	0.00	0	0.00	1	0.46
皮肤干细胞	0	0.00	1	0.53	0	0.00	1	0.46
未特指干细胞	7	10.94	49	26.06	4	19.05	54	24.66
合计	64	100.00	188	100.00	21	100.00	219	100.00

注：供者或受者的伦理风险包括健康风险、招募风险、知情同意风险以及供者或受者选择的公平性风险；社会伦理风险包括对家庭、后代、社会等造成的伦理风险

2.3 生物材料供者的伦理风险分析

经分析,干细胞供者在捐献时所面临的伦理风险可分为招募中的伦理风险、知情同意中的伦理风险、公平性的伦理风险。

干细胞来源的生物材料供者的招募伦理风险主要是:(1)误导性的描述。如主流媒体炒作、传播虚假信息,试验主办方模糊疗效、隐藏风险,从而掩盖干细胞试验中具有敏感性和争议性的内容,诱使更多的人放下戒备成为干细胞供者。(2)欺骗性的市场营销。如网站提供的信息通常包括患者和医生叙述的自体干细胞疗法的“戏剧性”效果,夸大了益处而低估了风险;持乐观态度,应用大量患者的博文和影像来宣传成功疗效;伪造或捏造数据,以留下好印象。这些做法夸大了供者参与试验的价值,干扰了人们的自我判断,使之更具有参与试验的倾向。(3)科学研究对伦理的考量不够。部分研究淡化了“人的要素”,只关注分子、组织层面的结果,追求统计数据上的显著疗效,对干细胞的来源和采集、供者的招募和保护鲜有描述,其伦理性和合法性存疑。如有研究在不足 15 岁的儿童患者的骨折部位提取干细胞进行研究^[2],其伦理性值得深思。

干细胞来源的生物材料供者的知情同意告知存在很大缺陷。如有文献作者认为知情同意流于形式;在知情同意过程的设计中,捐献者参与度低^[3];未披露潜在的经济利益;不履行告知义务或告知内容不完整、避重就轻,回避试验可能造成的损失和风险,隐瞒所采集干细胞的未来研究与应用方向(尤其是涉及在伦理上比较敏感的研究方向),造成受试者对试验风险、试验益处、试验结果认识的局限和思考的误差。

干细胞来源的生物材料供者还会遭受公平性问题的困扰。如有研究者的学生或雇员因不能表达个人意愿而成为弱势群体,碍于情面或迫于压力参与了试验;不负责任的试验人员对因社会或经济地位弱势而参与试验的供者进行情感剥削;供者因为尴尬或担心遭到报复,通常不愿寻求法律赔偿。

2.4 社会伦理风险

干细胞来源的社会伦理风险讨论最多的是胚胎干细胞。对胚胎干细胞社会伦理风险主要关注的是为获得胚胎而流产所致的堕胎泛化或商业化、卵子的商品化、人一动物混合体所涉及的动物权力、人类尊严、人畜共患疾病风险、治疗性克隆滑向生殖性克隆的风险、克隆人或人兽混种产生的风险等。

3 讨论

3.1 干细胞生物材料的来源正在拓宽

典型的间充质干细胞来自骨髓^[4],但由于供者年龄可显著影响其采集数量和增殖分化潜能,科学家已开拓了其他途径。如人体脂肪组织,可通过脂肪抽吸术在各种整形手术中取得,此来源更加广泛易得;曾经的“医疗废物”如胎盘、脐带血、脐带(尤其是 WJ),正逐步成为间充质干细胞的常见来源。攻克难治性神经系统疾病的迫切需要推动了神经干细胞领域的发展,目前临床研究中,首选使用的神经干细胞是从胎儿脑组织中分离出来的^[5]。牙髓^[6]和皮肤^[7]来源的干细胞已成为某些创新性疗法的候选自体细胞。

不断拓宽的干细胞来源不仅丰富了干细胞领域的研究内容,也照亮了未来新的研究方向,但新兴来源的干细胞其安全性和有效性往往不够明晰,蕴藏了潜在的

伦理风险,增加了监管难度。

3.2 干细胞来源的生物材料供者应得到充分知情同意

医学伦理要求,知情同意过程中提供的信息必须准确、充分、易于理解,知情同意者应有自愿选择权且不受威胁、胁迫或不当影响。文献分析发现,干细胞来源的生物材料供者在招募与知情同意中,存在提供误导性或欺骗性描述、告知信息不充分(如风险、未来研究与应用方向)、未披露潜在经济利益等现象;学生、雇员、社会或经济地位弱势者也受到不当影响与情感剥削,无法真正表达意愿。干细胞由于具有多能性,因此干细胞来源的生物材料供者的招募应有充分的知情同意,这对于保护干细胞捐献者的安全有益性、自主性具有重要意义。除了一般知情同意的要求外,如果供者的生物材料用于制成多功能干细胞,那么将来是否可能会建立一个永生细胞系,该干细胞系是否可能会与其他研究者共享,用于目前无法完全预测的其他研究等等。这些内容对于供者自身的利益极为重要,均需充分告知供者,获得他们真正的知情同意。此外,需要保护生物材料供者的权益,避免弱势群体被利用。

3.3 干细胞生物材料的获取需要有严格的伦理管控

干细胞生物材料的获取存在很多的伦理隐忧,对此需要有严格的伦理管控以保护生物材料供者的权益,预防严重损害社会伦理道德事件的发生。例如,间充质干细胞取自脐带时,供者的脐带虽是废弃物,但属于私人财物,属于遗传资源,受到法律保护,随意使用或丢弃均属于对供者权益的漠视。也有文献讨论在“自愿”的伪装下,可能会出现卵子商品化的趋势,堕胎泛化或商业化^[8],对生物材料者产生伤害。还有一些文献关注人—动物混合体所涉及的动物权力、人类尊严、治疗性克隆滑向生殖性克隆的风险、克隆人或人兽混种产生的风险、人畜共患疾病风险等^[9-10]。2021 年 4 月 15 日在《细胞》杂志上由中国、美国和西班牙科学家共同发表的首个由人类扩展多功能干细胞(human extended pluripotent stem cell, hEPSC)与猴子胚胎(monkey embryos)体外产生嵌合体的研究报道^[11],再次引发人—兽混合体的伦理思考。同期刊发的预评提出:“生物医学科学越来越多地面临两难。为了避免对人类进行有违伦理的试验,我们需要有更好的模型以了解人类的生物和疾病(human biology and disease)。但是,当我们研制新生物(new living)模型以更好地近似人体(approximate humans)时,我们面临同样想回避的伦理问题。”该评论

指出:hEPSC 与猴子胚胎体外产生嵌合体的研究有重要的科学发现,同样也面临两难的伦理问题;其中的一个问题是:论文没有讨论诱导的人类扩展多功能干细胞(iPS1-hEPSC)最初的生物材料来源,而有些伦理学者认为提供用于特别具有争议的研究的生物材料供者应该针对这些研究的特别的知情同意^[12]。为了严防不良事件发生,严控社会伦理风险,保护公众对科学研究的信任,干细胞来源的生物材料获取需要有严格的伦理监控,以引导、规范和警示干细胞领域的研究。

参 考 文 献

- [1] 张荣环,赵 菊,杨华强. 干细胞临床研究现状及展望[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(29):3300-3304.
- [2] DILOGO I H, MUJADID F, NURHAYATI R W, et al. Evaluation of bone marrow-derived mesenchymal stem cell quality from patients with congenital pseudoarthrosis of the tibia[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 266.
- [3] HEYDER C, HANSEN S L, WIESEMANN C. Ethical Aspects of Translating Research with Human Pluripotent Stem Cell Products into Clinical Practice: A Stakeholder Approach[J]. New Bioeth, 2020, 26(1): 3-16.
- [4] 娄 典,周新伏. 体外扩增临床应用骨髓间充质干细胞的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(10): 1748-1751.
- [5] RAMOS-ZÚÑIGA R, GONZÁLEZ-PÉREZ O, MACÍAS-ORNELAS A, et al. Ethical Implications in the Use of Embryonic and Adult Neural Stem Cells[J/OL]. Stem Cells International, 2012, 2012: 470949 [2022-02-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22997522/>.
- [6] MOCHIZUKI M, NAKAHARA T. Establishment of xenogeneic serum-free culture methods for handling human dental pulp stem cells using clinically oriented in-vitro and in-vivo conditions[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 25.
- [7] CHOI S H, YUN J, KWON S M. Study of functional cosmetics based on stem cell technology[J]. Tissue Eng Regen Med, 2015, 12(Suppl 2): 78-83.
- [8] 任晓明,黄闪闪,高 炜. 干细胞移植引发的伦理思考暨解决之道[J]. 重庆理工大学学报:社会科学, 2012, 26(7): 71-75.
- [9] 陈海丹. 伦理争论与科技治理:以英国胚胎和干细胞研究为例[J]. 自然辩证法通讯, 2019, 41(12): 40-46.
- [10] 马晨光,薛 迪. 干细胞研究与伦理问题、伦理规范与伦理实证研究[J]. 中国医学伦理学, 2019, 32(1): 26-29.
- [11] TAN T, WU J, SI C, et al. Chimeric contribution of human extended pluripotent stem cells to monkey embryos ex vivo[J]. Cell, 2021, 184(8): 2020-2032.
- [12] GREELY H T, FARAHANY N A. Advancing the ethical dialogue about monkey/human chimeric embryos[J]. Cell, 2021, 184(8): 1962-1963.

收稿日期:2021-05-16

修回日期:2022-03-07

(本文编辑:于 磊)