

译者按:2016 年国际干细胞研究会发布了新的《干细胞研究和临床转化准则》,对我国修订和更新相关法规具有重要意义。来自各国的 23 位科学家、医学家、生命伦理学家联合发表文章对这一准则进行了评论。译者将其重要内容和论点加以整理以飨读者。

干细胞研究和临床转化的全球性标准

——国际干细胞研究会《干细胞研究和临床转化准则》

寇楠楠^① 邱仁宗^② 译述

中图分类号:R-052 文献标识码:A 文章编号:1002-0772(2017)10-0091-04

DOI:10.12014/j.issn.1002-0772.2017.10a.26

国际干细胞研究学会(International Society for Stem Cell Research, ISSCR)于 2006 年和 2008 年分别发布了《人类胚胎干细胞研究指导方针》和《干细胞研究临床转化准则》。随着科学技术的发展,干细胞研究取得了显著的进展,但同时也出现了许多新的伦理、社会和政策方面的挑战。2016 年 5 月 12 日,国际干细胞研究学会准则工作组发布了《干细胞研究和临床转化准则》(以下简称《准则》)^[1],对 2006 年和 2008 年的“准则”进行了更新与扩展,旨在促进在干细胞科学的基本知识和临床应用方面迅速而负责地进展。《准则》由 14 个国家的科学家、伦理学家和法律专家共同起草^[2]。

1 2016 年《准则》的结构

2016 年《准则》分 5 个部分,每个部分有若干建议。第一部分是基本伦理原则;第二部分是以实验室为基础的人体胚胎干细胞研究、胚胎研究以及相关的研究活动,包括:审查程序,生物材料的获得,人多潜能干细胞系的衍生、入库和分配以及执行机制;第三部分是干细胞的临床转化,包括细胞加工和制造,临床前研究(安全性研究、有效性研究、研究结果的透明和发表),临床研究(监管、临床研究行为标准、早期试验特有的问题、晚期试验特有的问题、受试者的随访和研究的监测、研究结果的透明和发表),以干细胞为基础的创新治疗,临床应用(管理和批准、可及和经济);第四部分为交流;第五部分为干细胞研究中的标准。

专门有一部分就交流提出建议是因为干细胞从决策者、媒体以及公众受到极大的关注。然而在报道中往往夸大受益,缩小风险和挑战,不准确和不完全的信息影响到

一般公众、病人共同体、医生的期望,影响到卫生和科学政策的制定,也被公司利用来营销未经证明的干细胞治疗。

2 基本伦理原则

《准则》开篇第一章阐明了指导基础干细胞研究和临床干细胞研究的五个核心伦理原则,包括研究事业的诚信、病人利益为先、尊重研究受试者、透明原则和社会公正。

2.1 研究事业的诚信

干细胞研究的首要目标是增进科学理解并提供证据,以解决未满足的医疗和公共健康需要。

强调在每个研究阶段有独立的同行评议和监督、可重复,以及具有负责性,确保所获信息的可信性、可靠性、可及性,以及对科学不确定性和优先健康需要及时做出回应。

2.2 病人利益为先

临床医生与研究者和病人和/或研究受试者负有主要责任。

在正式临床试验情境之外干细胞医疗干预应以证据为基础,接受独立的专家评议,服务于病人的最大利益。将干细胞干预推向市场并提供给大量病人人群而未经对安全性和有效性进行严格而独立的审查是违反专业医学伦理学的。

2.3 尊重研究受试者

无论是在干细胞研究或是治疗情况下,对于具有充分的决定能力的人类研究参与者(人类受试者),研究人员、临床医生和临床机构应该赋予他们有效的知情同意权。如果参与者缺少上述能力,则应该获得代理人同意。

人类受试者应该受到严格保护,使其不会接受涉及显著大于最低程度风险的非治疗性程序。

2.4 透明原则

参与干细胞研究的研究人员和临床医生应立即公布试验和临床前研究的结果,不管结果是阳性的、阴性的,还是不确定的,以加强与其他利益攸关方进行及时、

①首都医科大学卫生管理与教育学院医学人文学系 北京 100069

②中国社会科学院哲学研究所 北京 100732

作者简介:寇楠楠(1987—),女,博士,讲师,研究方向:生命伦理学。E-mail:kounan1987@aliyun.com

准确的科学信息交流。

研究人员应努力促进各种相应思路、方法、数据和材料的开放和快速共享,以一种平衡的方式向公众和其他科学家传达他们的信息。

2.5 社会公正

应该公平广泛地分配临床转化研究的受益,着重解决尚未满足的医疗和公众健康需要。

一般情况下,要证明干细胞干预措施的安全性与有效性,其费用不应由已经因上涨的医疗费用承受过度负担的医疗系统、政府、医疗保险提供者和病人来承担。

在将干细胞干预措施引入临床应用时,应该有可靠的证据。

3 人胚胎研究的特殊监管和伦理审查

2016 年《准则》保留了 ISSCR 2006 年和 2008 年“准则”中一个要求:伦理上敏感的干细胞研究计划应该接受一个特殊的监管程序。在 2006 年《人类胚胎干细胞研究指导方针》和 2008 年《干细胞研究临床转化准则》中,这个监管程序包括对干细胞专业知识和涉及人类胚胎研究的独特且敏感问题的伦理审查。这次新的《准则》保留了需要接受监管程序的三类研究:类型 1 是常规研究,可在行政审批精简过程中进行,如用现有人类胚胎干细胞或人类胚胎干细胞系进行的研究;类型 2 是需要特殊审查的研究计划,如从新的人类胚胎干细胞系衍生的干细胞产物;类型 3 指不允许进行的研究,如生殖性克隆和人类胚胎体外培养超过 14 天,或在原条出现后继续进行研究。还保留了对某些人-动物实验要求审查,那时嵌合体已发育有高度的中央神经系统或生殖腺。2016 年《准则》也保留了临床前证据的严格标准,希望理解在临床试验前干细胞干预的作用机制。更新的《准则》再次声明强烈谴责现在广泛营销和提供未经证明的细胞治疗,剥削病人及其家属。

2016 年《准则》开拓了若干新的领域,包括更为广阔的研究和临床工作,断然说出了管理方面的争议问题,以及再生医学产物的代价。《准则》最显著的变化是规定需要特殊审查的研究范围。《准则》在有关监管的建议第一条就要求“(a)涉及人发育的植入前阶段、人胚胎或从胚胎衍生的细胞或(b)当人的配子接受受精测试或用来产生胚胎时要求体外产生人的配子的所有研究,应接受特殊的人胚胎研究监管程序(embryo research oversight,EMRO)的审查、批准以及持续的检测。通过遗传的或化学的重编程方法[如诱导多潜能干细胞(induced pluripotent stem cells,iPSCs)]从体细胞衍生多潜能干细胞,要求涉及人的受试者研究接受伦理审查,但不要求特殊的 EMRO,只要研究并不产生人胚胎或不具有研究使用人的全潜能或多潜能干细胞的敏感方面。鉴于人的诱导多潜能干细胞不具有与重新建立的人类胚胎干细胞(human embryonic stem cell,

hESC)系衍生物一样的敏感性,《准则》将人 iPSCs 衍生物从特殊审查中排除,取而代之的是呼吁由委员会来监督受试者以审查供体细胞的获得。然而,使用人 iPSCs 实现中枢神经系统的人-动物的嵌合或 iPSCs 与人胚胎融合的研究方案,仍需要进行特殊的审查。2016 年《准则》拓宽了干细胞研究监管(stem cell research oversight,SCRO)功能之外的特殊审查范围,以涵盖所有人类胚胎研究。该准则规定的 EMRO 程序既包括胚胎干细胞研究,也包括与干细胞或干细胞系并无明显相关的任何胚胎研究,基因组修饰以及胚胎嵌合体。现在有关 EMRO 审查的准则所包含的原则,是要求对应用于人胚胎研究的新兴技术进行监管,并且与 2016 年《准则》在若干领域的胚胎研究政策声明相一致,并与美国、欧洲以及英国的胚胎研究政策相一致。

4 基础研究以及其他方面的规定

2016 年《准则》中有三点值得关注。

(1)2016 年《准则》与英、美最近的考虑保持一致,阐明了评价胚胎线粒体替代的基础研究和临床应用研究的原则,线粒体替代是为了防止线粒体基因组突变引起的疾病遗传给下一代。此外,2016 年《准则》允许对胚胎的核基因组进行编辑的基础研究,但需接受严格的 EMRO。然而,鉴于目前关于核基因组编辑安全性的不确定性,以及对是否允许任何形式的核基因组编辑缺乏社会共识,2016 年《准则》不允许现时将核基因组修饰后的人类胚胎进行子宫转移。目前,人们对这些技术引起的潜在受益与伤害的理解仍然很差,需要更多的科学研究和伦理探究为政策的制定提供建议。

(2)允许对提供卵母细胞的妇女提供补偿。基于 ISSCR 伦理和公共政策委员会的一份白皮书^[3],新的建议反映了一个与时俱进的共识,即这种补偿在伦理学上是可允许的。2016 年《准则》规定要进行审查,以判定对卵母细胞提供者非经济负担进行合适的补偿,只要这种补偿不构成不正当的经济引诱。

(3)研究人员正在研发探索人的发育的方法,包括形成复杂的类器官(organoid)和拥有自我组织潜力的类胚胎结构。组织集合物显示人原条标记的实验或培养的人胚胎以及揭示植入后发育阶段的实验向久享盛名的人胚胎培养的限制提出了挑战,即“14 天规则”,该规则首先出现在英国 1984 年华纳克委员会(Warnock Commission)报告之中。“14 天规则”排除了在原条形成后或 14 天后培养完整的植入前人胚胎。鉴于类器官生物学、合成生物学、嵌合体研究、组织工程学的进展以及近来一些延伸胚胎培养的实验,人们最近要求对“14 天规则”进行重新评估。更具挑战性的是,工作组已经提出了对一些实验进行审查的原则,在其中人的细胞可自我组织为类胚胎的结构,拥有成为活的机体的潜力。工作组的结论是,人类胚胎结构在任何发育阶段如果超过了研究所需时间的

最低限度时限后都不应该维持在培养中,而这些实验的科学价值需在严格的 EMRO 程序中加以评价。这里 ISSCR 准则阐明了一个需要由当地的伦理审查加以诠释的原则,接受当地的习俗、道德风尚和法律的限制。对此有关人类发育的新研究领域,必须与时俱进地根据科学的进展和持续的审议来重新评价伦理审查的具体要素以及可允许实验与不可允许实验之间的区别。

5 临床前研究与临床转化和实践方面的新规定

尽管我们对干细胞分化、移植和组织整合机制方面的认识还尚不成熟,但干细胞应用的临床试验进行迅速,按工作组判断许多情况不够成熟,贸然从事。《准则》反对放宽细胞产品自体使用的标准,强调了细胞加工和制造的高标准。美国一家药房制备的药物真菌污染导致了感染和数十人死亡的事件提醒人们,注射进入人体的物质,无论化学或细胞物质,无论其在体外处理的程度如何,都有可能带来灾难性的并发症。2016 年《准则》对细胞疗法的制备方面坚持最佳制造实践(good manufacturing practice, GMP)的高标准。

2016 年《准则》指出改进从事和报告干细胞临床前研究有许多机会,建议在人体上进行研究唯有其安全性和有效性在得到充分支持的临床前研究中获得严格的证明之后方可进行,临床试验研究方案必须接受严格的同行审查,并需对临床前证据的份量进行仔细审查,且根据试验阶段情况对风险与机会进行权衡。此外,2016 年《准则》还进一步设法解决研究的不可重复问题,阐明了临床前设计、研究报告的高标准,以及要求发表阴性和阳性的研究结果。

2016 年《准则》对那些涉及行为能力下降受试者的临床试验提供了指南,也探讨了使用安慰剂和假手术对照问题,这在过去的研究中一直受到批评,如通过手术植入细胞移植物治疗帕金森病。病人资助临床试验和病人直接支付其所参与临床试验费用是一种趋势,这虽然使一些研究成为可能,但也引起了对研究事业的诚信、客观性和病人福利的关注。2016 年《准则》指出,这是一种非常有限的情况,病人可以为他们参加的临床试验提供资金支持。新的建议规定,对涉及病人资助研究方案的科学根据、优先等级和研究设计要进行独立的审查,并对此类研究进行独立的监管。

6 商业利益与社会公正

2016 年《准则》鼓励以干细胞为基础的医药研发者,在给新产品定价时追求社会公正和公平,规定新的疗法要给病人、付费者和医疗系统提供经济价值,应该避免因费用太高而使有生命危险或严重衰弱的病人不能获得干细胞干预。

随着干细胞医学商业利益的提升,有些国家采取精简管理的措施,使得在早期试验仅仅确定一个安全性底线和有效性有些希望后就批准干细胞产品进入市场。

工作组认真讨论了改变上市产品要求的安全性和有效性标准管理的优点和风险,强调必须确保病人福利、病人的安全性、公平性和医疗系统在财务上的可持续性。进入早期临床试验的 10 个药物,不到 1 个获得管理当局批准,从 I 期进入 II 期、III 期临床试验的药物中大约 2/3 最后因不安全或无效而失败了。在促进病人可获得新疗法与对新疗法进行严格评价之间进行权衡,对药物管理仍然是一个挑战。根据早期临床试验的结果来批准再生医学产品是不可取的,当进行更为广泛和严格的测试时,可证明这些产品是不安全的和无效的。根据试用的临床数据就批准此干预进入临床实践(如高剂量化疗和自体骨髓移植以治疗晚期乳腺癌等),而这些数据不能在随机对照试验中得到验证,这种匆忙批准干预入市的做法,是将未经证明的干预方法引入临床实践,这耽误了正式临床试验的严格评价,使人们对干细胞领域的科学标准失去信任。而且,让病人、保险者和医疗系统去负担可能不安全和无效疗法的费用,使业已不堪高涨费用重担的医疗系统和病人雪上加霜。

7 创新治疗

ISSCR 谴责使用未经证明的干细胞干预措施,尤其谴责将其作为商业活动来进行。科学家和临床医生不应该参与这些活动,这是违反专业伦理的。对于目前营销的用于治疗绝大多数病情的所谓“干细胞疗法”而言,用作常规治疗或商业性治疗,其安全性和有效性证据很不充分。已有许多报告提到这种治疗后发生严重的副作用,而大多数干细胞干预的长期安全性也悬而未决。将未经证明的干细胞治疗匆忙商业化不仅危害病人,而且也是对干细胞研究共同体最为严重的威胁,因为它损害干细胞领域的声誉,并对其科学和临床的发展造成混乱。政府当局和专业组织应制定并严格履行将干细胞的医疗干预引入商业使用的相关治理条例。然而,不管是在疫病大流行(如艾滋病、埃博拉等)等特定情况下,还是在临床实践中遇到一些特定案例,按照一定的条件使用未经证明的疗法,作为创新疗法(即试验性疗法)是可以得到伦理学辩护的。

《准则》为此提出的建议是:“临床医生/科学家可在正式的临床试验的情境之外,只能向非常少数的病人提供未经证明的干细胞干预措施,并且应该按本节概述的受高度限制的条款进行。”这些条款包括如下内容。

(1)有书面的治疗计划,包括:①说明为什么这种干预有合理成功希望的科学根据和辩护,包括证明有效和安全的临床前(实验室的或动物研究的)证据;②说明为什么建议应该用干细胞干预措施以资与现有的治疗进行比较;③充分表述供移植用细胞的类型及其特征;④描述这些细胞将如何给予,包括辅助剂、药剂和手术;⑤临床随访和数据收集计划以评估干细胞治疗的有效性和不良作用。

(下转封三)

人员而且是全部医疗卫生工作人员的可用数据。

10 改进员工数据的收集工作

应该促进在收集与护理人员相关的数据的组织之间的合作,“联盟”可以利用其强大的品牌和伙伴关系,帮助改进护理人员数据的收集工作。

(1)“联盟”应发挥召集、支持和促进各组织和协会之间合作的作用,考虑它们如何创建更强大的数据集、如何组织各种数据集,以及如何向研究人员、政策制定者和规划者提供这些数据集。

(2)联邦政府和各州应扩大现有的数据收集活动,更好地测量和监测注册护士和高级实践注册护士的作用。这种扩展活动应包括收集美国社区调查处(属美国人口调查局)现有和先前的执照持有者的数据,以及国家流动医疗调查处中执业护士和医师助理为自己和医生诊室外的病人提供服务的样本。

(3)卫生资源及服务管理局应结合全国注册护士抽样调查和全国执业护士抽样调查,这样可进行比每 4 年一次更为频繁的调查。这项工作应包括国家和州护理组织的参与。卫生资源及服务管理局应继续促进最小数据集的使用,协助并支持其贯彻执行。

11 结论

《护理工作的未来:引领变化,推进健康》包括一系列的建议,旨在确保代表医疗卫生专业中最大部分的护

士能准备好在发生迅速和根本变化的服务系统中满足优质医疗卫生的需要。伴随《病人保护和平价医疗法令》的出台是建立新的医疗模型,以服务以前健康保险不可及的大量人群。这些模型集中于团队工作、医疗协调和预防,护士在这种模型中能够贡献其知识和技能。

评估实施 IOM 建议进展委员会认为,在某些特定领域,要想取得进一步的进展需要给予更多的关注和付出更多的努力。需要持续的努力来消除执业范围的障碍;需要加强通向高等教育的途径,特别是增加多样性;需要加强继续服务能力的培养;需要有关范围广泛的所获成果的数据——从护理教育和护士人员组成到护士提供的服务及其引领的方式。对于护士共同体(包括护理工作联盟)来说,主要和首要的需要是建立和加强同护理学界以外的利益攸关者的联盟。护士的执业需要合作;继续培养领导和创新方面的技能和能力;与其他专业人员一起工作,因为没有一个人能单独满足未来医疗卫生未来的复杂需要。委员会希望这个建议将有助于护理工作联盟和其他组织展开工作,以使所有人获得优质的医疗卫生服务。

(本文翻译过程中得到邱仁宗教授的悉心指导,谨表谢忱!)

收稿日期:2017-08-10

修回日期:2017-08-21

(责任编辑:杨阳)

(上接第 93 页)

(2)书面计划需经同行评议程序批准,同行评议由与所建议治疗无利益关系的专家组成进行。

(3)病人没有合格的条件参加现有的干细胞临床试验,因没有适应症。

(4)医院的临床和行政领导支持试用创新治疗的决定,并且该医院对此创新治疗负有责任。

(5)参与试验性治疗的所有医务人员都具有合适的资质,该医院拥有合适的设备,同行评议的程序,以及临床质量控制的监测能力。

(6)病人提供自愿的知情同意,他们理解该项干预是未经证明的,并且表明他们理解治疗的风险和可能的受益。

(7)对不良事件有行动计划,包括及时地、充分地施行医疗以及必要的心理支持服务。

(8)对于干预措施引起的任何并发症,有医疗保险或其他经济或医疗资源提供给病人。

(9)临床医生/科学家有义务利用他们处理个体病人的经验为普遍化的知识做出贡献,包括:①系统地 and 客观地确定治疗的结局;②对治疗结局(包括阴性结局和不良事件)有与科学共同体进行交流的计划,以便接受批判性审查(如在专业会议做报告或发表在有同行评议的杂志上);③在一些病人身上取得经验后及时转入

正式的临床试验。

不遵循这些标准就可能是剥削、利用绝望病人的希望,破坏公众对于细胞的信任,并且不必要地延迟严格的临床试验[创新治疗或试验性治疗(实验性治疗)并不是医生自己用认为可能有效的方法对病人进行治疗,而是指正在研究中的药物,不管这种药物是在动物实验之中还是在临床试验之中,这是在临床情境下进行创新治疗的规范性要求。如果病人或其家属在临床情境之外用不在研究之中的药物进行试验,如果是医生则可能会追究其“治疗不当”(或非法治疗, malpractice);如果不是医生,则会被追究“非法行医”]。

参考文献

- [1] International Society for Stem Cell Research. 2016 Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation[EB/OL]. (2015-05-12)[2017-08-02]. <http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation.pdf?sfvrsn=2>.
- [2] DALEY G Q, HYUN I, APPERLEY J F, et al. Setting Global Standards for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2016 ISSCR Guidelines[J]. Stem Cell Reports, 2016, 6(6): 787-797.
- [3] HAIMES E, SKENE L, BALLANTYNE A J, et al. Position statement on the provision and procurement of human eggs for stem cell research[J]. Cell Stem Cell, 2013, 12(3): 285-291.

收稿日期:2017-08-10

修回日期:2017-08-21

(责任编辑:杨阳)