

系统性综述干细胞来源的生物材料采集的供者健康风险*

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



薛迪

摘要:通过检索国内外 6 个文献数据库以获取发表于 2010 年 1 月~2020 年 7 月研究相关的文献,并对干细胞来源的生物材料采集的供者健康风险进行了系统性综述。50 篇相关文献分析显示,在许多情况下,生物材料采集可使供者承受健康风险,包括麻醉、粒细胞集落刺激因子或促排卵药物使用、中心静脉导管放置、穿刺等带来的风险。此外,生物材料采集还可影响供者的心理健康。根据上述发现,建议干细胞来源的生物材料采集需要严格的伦理管控,以保障生物材料供者的健康权益。

关键词:干细胞, 生物材料, 供者, 健康

中图分类号:R-05 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-0772(2022)10-0007-03

DOI:10.12014/j.issn.1002-0772.2022.10.02

Systematic Review of the Donors' Health Risks of Biomaterial Collection to Stem Cell Providers LU Dong-zhe, LI Xin, WU Zhao-hui, et al. School of Public Health, Fudan University/Key Lab of Health Technology Assessment, National Health Commission (Fudan University), Shanghai 200032, China

Abstract: Six literature databases in China and abroad were searched to obtain relevant literatures published from January 2010 to July 2020, and a systematic review was conducted to analyze the health risks of biomaterial collection to the persons who provided biomaterial as source of stem cells. After analyzing 50 literatures on the health risks of biomaterial providers, the study found biomaterial collection may leave the biomaterial providers potential health risks in many cases. Potential risks were caused by anaesthesia, granulocyte colony stimulating factor, ovulation induction drugs, placement of central venous catheter, bone marrow aspirations and others. In addition, biomaterial collection may also affect mental health of the providers. According to the study findings, the authors suggested that biomaterial collection as sources of stem cells should be strictly and ethically controlled to ensure the health right of biomaterial providers.

Key Words: stem cell, biomaterial, provider, health

干细胞是一类具有高度自我更新和多向分化潜能的细胞,在体外适宜条件下可以分化为多种功能细胞及

组织器官^[1],是细胞治疗和再生医学领域的研究焦点。但是,目前对干细胞来源的生物材料供者健康风险研究不多。本文旨在分析干细胞来源的生物材料供者在生物材料采集时面临的健康风险,以更好地保护供者的健康权益,促进干细胞研究的科学良性发展。

1 资料与方法

本研究通过 PubMed、Ovid-EMBASE、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国知网和万方 6 个国内外主要文献数据库的检索,获取 2010 年 1 月~2020 年 7 月发表的干细胞来源的生物材料供者健康风险的相关文献。

* 基金项目:2020 年中国医药生物技术协会项目(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、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、医院管理。E-mail:xuedi@shmu.edu.cn

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)文献为原始研究论文、综述、评述;(3)文献发表时间为 2010 年 1 月~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)。

2 结果

2.1 供者健康风险的文献分析

50 篇描述了干细胞来源的生物材料供者健康风险的文献中,发表文献较多的年份为 2015 年(占 26.00%)、2013 年(占 18.00%)和 2014 年(占 14.00%),见表 1;第一作者所在国家较多的为中国(占 70.00%),见表 2;文献类型主要是评述或一般综述(占 72.00%)和学位论文(占 18.00%),见表 3。

表 1 干细胞来源的生物材料供者健康风险的文献发表年份

文献发表年份	文献数	百分比/%
2010 年	3	6.00
2011 年	5	10.00
2012 年	3	6.00
2013 年	9	18.00
2014 年	7	14.00
2015 年	13	26.00
2016 年	2	4.00
2017 年	2	4.00
2018 年	4	8.00
2020 年	2	4.00
合计	50	100.00

表 2 干细胞来源的生物材料供者健康风险的文献作者国别

第一作者所在国家	文献数	百分比/%
中国	35	70.00
美国	2	4.00
西班牙	2	4.00
其他	11	22.00
合计	50	100.00

表 3 干细胞来源的生物材料供者健康风险的文献类型

文献类型	文献数	百分比/%
原始研究	3	6.00
系统性综述	2	4.00
学位论文	9	18.00
评述或一般综述	36	72.00
合计	50	100.00

2.2 胚胎采集的健康风险

人体胚胎干细胞主要来自人的胚胎,也可通过实验技术而获得。自然流产获得胚胎干细胞对胚胎供者的

健康无额外损害,但来源有限;人工流产获得胚胎干细胞对妇女健康存在损害风险;辅助生殖过程中被舍弃而获得的胚胎对供者的健康无额外损害,但需要防止因利益冲突而没有保障辅助生殖治疗患者的治疗需要;通过体细胞核转移术等获得胚胎干细胞,因体细胞的来源不同,对供者产生的损害风险可能不同,需要控制研究人员、投资者和管理者的利益冲突。

2.3 骨髓采集的健康风险

人的干细胞(如间充质干细胞、造血干细胞)可来源于骨髓。总体而言,骨髓采集具有创伤性,一般骨髓供者可产生轻微或短暂的不良事件,很少有长期的不良事件,1.1%~1.3%的供者会出现严重并发症,供者死亡率为万分之一;越年轻采集量越高,供者面临的健康风险越大;此外,如果外科医生缺乏经验或患者肥胖(体质指数超过 30kg/m²),发生并发症的风险更大^[2-3]。骨髓采集的主要健康风险如下。

2.3.1 麻醉风险

骨髓供者可能发生麻醉导致的心肺骤停、肺栓塞、镰状细胞危象和中风引起死亡(罕见)、深静脉血栓形成、腹部血栓形成、麻醉部位的疼痛^[4]。

2.3.2 粒细胞集落刺激因子使用有关的风险

骨髓供者中常见因使用粒细胞集落刺激因子而引起的副作用包括:骨骼/肌肉痛、头痛、疲劳、恶心、腰痛、行走困难和睡眠障碍^[5]。还可出现儿童流感样症状、低烧、寒战和失眠,以及脾痛、脾破裂(但儿童未见脾破裂)^[6]。

2.3.3 中心静脉导管放置或骨髓穿刺的风险

骨髓供者可能因放置中心静脉导管或骨髓穿刺而发生采集部位血肿、马尾血肿、严重出血,因失血导致的血小板减少、贫血,需要异体输血或补充铁质;低血压、伤口感染、采集部位疼痛或慢性疼痛;神经损伤(如臀上神经、坐骨神经麻痹)、骨骼损伤(如骨折、骶髂关节损伤)、内脏损伤(如气胸、腹腔感染)、股骨外侧皮肤损伤、软组织损伤、血管损伤(如髂外动脉或臀上/下动脉损伤),其中血管损伤可能导致血肿扩大^[7]。

2.3.4 其他风险

骨髓供者因异体输血而有感染风险,包括细菌、病毒、寄生虫和朊病毒感染;可能会发生自身免疫性疾病、心理疾病(焦虑相关的非心源性胸痛)。

2.4 外周血采集的健康风险

采集外周血干细胞比采集骨髓更安全,一般外周血供者的大部分风险与插入大静脉导管有关,约 1%的外周血捐献出现并发症,严重不良事件(如脾痛、脾破裂)并不常见(仅为 0.6%)^[8]。外周血采集的主要健康风险如下。

2.4.1 麻醉风险

外周血供者可能发生麻醉部位疼痛或慢性疼痛、骨

骼/肌肉痛、疲劳、恶心、头痛、喉咙痛、腰痛,以及行走困难和睡眠障碍^[4]。

2.4.2 粒细胞集落刺激因子使用有关的风险

外周血供者可因使用粒细胞集落刺激因子而出现疲劳、轻度头痛、一过性肌肉痛和关节痛(儿童的疼痛和关节痛随年龄增加而增加);同胞外周血供者的白血病发生过(仍需进一步证实)^[8];骨痛,但儿童的疼痛似乎较少;短期内疲倦、腰痛、睡眠障碍、头晕和行走困难,恢复时间比骨髓捐献者短;脾痛、脾破裂(儿童未见脾破裂)^[6]。

2.4.3 中心静脉导管放置的风险

外周血供者可能因放置中心静脉导管而发生感染、采集部位血肿、失血导致血小板减少(5%)、严重出血者或体重小于 20kg 者需要输血。

2.4.4 其他风险

外周血供者因异体输血而有感染风险,包括细菌、病毒、寄生虫和朊病毒感染;外周血供者的同胞更有可能承受短期的社会心理负担,愤怒情绪、负罪感在移植失败的兄弟姐妹中很常见,捐献 6 个月后受赠者死亡的供者比受赠者存活的供者抑郁程度要高得多;外周血供者可发生弥漫性血管内凝血和出血。

2.5 脂肪组织采集的健康风险

脂肪组织采集对供者健康的损害风险包括:供区局部畸形(吸脂量少则皮肤上凹陷的情况不常见)、供区血肿、不能忍受肾上腺素给药、焦虑,必须权衡采集与出血/瘀伤/术后疼痛等风险的发生^[3]。

2.6 脐带、脐带血和胎盘采集的健康风险

脐带、脐带血和胎盘属于医疗废弃物,对供者健康无额外的损害,除非因需要采集脐带和脐带血而调整了分娩方式。但脐带、脐带血和胎盘属于私人财物且为遗传资源,受法律保护^[9]。

2.7 卵子采集的健康风险

卵子采集时需要使用促排卵药物,这可导致卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的产生。OHSS 以卵巢增大、血管通透性增加、第三体腔积液及相关的病理生理过程为主要特征,临床表现为腹痛、腹胀、体重增加、少尿,严重者可出现低容量性休克、成人呼吸窘迫综合征(adult respiratory distress syndrome, ARDS)、肝肾衰竭、血栓栓塞、多器官功能衰竭而危及生命^[10-11]。此外,这种卵子诱导的长期作用未知,不管是为研究还是为辅助生殖,妇女激素诱导的卵子刺激周期应该被限制。这些限制应该根据最新的、可获得的有关健康风险的科学证据而确定。

2.8 其他生物材料采集的健康风险

其他生物材料的采集对供者健康损害的风险取决于生物材料来源的组织或器官、采集的方式和采集的量、是否具有创伤性和侵入性、是否存在为获得胎儿组

织而诱导怀孕和堕胎等。

3 讨论

3.1 重视干细胞来源的生物材料供者的健康损害

干细胞来源的生物材料采集时,大多会使供者承受一定的健康风险。如通过骨髓和外周血干细胞,会产生麻醉风险,粒细胞集落刺激因子使用带来的风险,中心静脉导管放置或骨髓穿刺导致的风险,因出血而进行异体输血导致的感染风险,还可能产生心理负担和心理疾病。如果在生物材料采集前没有做好供者的知情同意,没有采取风险控制措施,一旦发生健康损害,尤其是严重不良事件、威胁供者生命(如肺栓塞、脾破裂、休克、严重失血等),将严重损害干细胞来源的生物材料供者的权益。因此,干细胞来源的生物材料采集方案需高度重视供者健康损害的风险。

3.2 生殖系统来源的生物材料供者应得到特殊保护

干细胞来源于配子、胚胎或胎儿等生殖系统生物材料时,要对这些供者提供特殊保护。因为这类供者大多为育龄妇女、孕产妇,她们的健康不仅影响其个人,还可能影响她们现在或未来的家庭,并且她们也容易因所属关系、依赖状况或其他自主能力受限情形(如受教育程度低、社会经济地位低)而受到不当诱导或影响,使她们的权益受到损害。对于生殖系统来源的生物材料供者,一方面要保护她们免受金钱诱导、压力胁迫、杜绝“黄禹锡事件”^[9]的再次发生;另一方面,由于育龄妇女、孕产妇在提供生殖系统来源的生物材料时承受更多的负担,应该公平、恰当、合理地对这些妇女供者予以补偿。此外,不得对供者应有的权益进行损害和盘剥。例如,杜绝过度取卵取胚,不应随意使用和丢弃属于私人物品和遗传资源的脐带、胎盘。

3.3 干细胞来源的生物材料采集需严格的伦理管控

干细胞来源的生物材料类型不同,采集时对供者的健康风险也不相同。若干细胞通过自然流产获得,则对胚胎供者的健康无额外损害;若通过人工流产获得,则对妇女健康存在损害风险。干细胞来源于脐带、脐带血时,对供者健康无额外损害,但因需要采集脐带、脐带血而调整分娩方式时^[9],则会给供者带来风险。干细胞来源于骨髓时,越年轻采集量越高,供者面临的健康风险越大;供者体质量指数越高,发生并发症的风险越大^[3]。因此,干细胞来源的生物材料采集方案需经过严格的伦理审查,严格管控生物材料采集对供者健康所带来的风险,确保生物材料采集方案有供者健康风险控制措施。此外,对干细胞来源的生物材料供者的补偿不能成为供者提供生物材料及其信息的诱因,补偿一般考虑的是交通费补偿、时间消耗补偿、生物材料采集自费部分的补偿等。只有对干细胞来源的生物材料采集方案、采集过程等进行严格的伦理管控,才能保障供者的权益。

(下转第 28 页)

2005,34(3):307-318.

[23] O'CONNELL O, MEANEY S, O'DONOGHUE K. Anencephaly: The maternal experience of continuing with the pregnancy; Incompatible with life but not with love[J]. Midwifery, 2019, 71: 12-18.

[24] CLARKE T, CONNOLLY M. Parent's Lived Experience of Memory Making with Their Child at or Near End of Life[J/OL]. Am J Hosp Pallia Care(2021-09-16)[2022-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9210117/>.

[25] CARLSSON T, STARKE V, MATSSON E. The emotional process from diagnosis to birth following a prenatal diagnosis of fetal anomaly: A qualitative study of messages in online discussion boards[J]. Midwifery, 2017, 48: 53-59.

[26] RUSALEN F, CAVICCHIOLO M E, LAGO P, et al. Perinatal palliative care: A dedicated care pathway[J]. BMJ Support Palliat Care, 2021, 11(3): 329-334.

[27] SEWELL E K, KEENE S. Perinatal Care of Infants with Congenital Birth Defects[J]. Clin Perinatol, 2018, 45(2): 213-230.

[28] CORTEZZO D E, SANDERS M R, BROWNELL E A, et al. End-of-life Care in the Neonatal Intensive Care Unit: Experiences of Staff and Parents[J]. Am J Perinatol, 2015, 32(8): 713-723.

[29] 邱芳, 尹媛媛, 张婷婷, 等. ICU 患者临终记忆制作的研究进展[J]. 护理学杂志, 2022, 37(1): 106-109.

[30] MARTÍN-ANCEL A, PÉREZ-MUÑUZURI A, GONZÁLEZ-PACHECO N, et al. Perinatal palliative care[J]. An Pediatr (Engl Ed), 2022, 96(1): 60. e1-60. e7.

[31] WALDEN M, CHARLEY ELLIOTT E, GHAYEB A, et al. And the beat goes on: Heartbeat recordings through music therapy for

parents of children with progressive neurodegenerative illnesses[J]. J Palliat Med, 2021, 24(7): 1023-1029.

[32] ANDREWS E, HAYES A, CERULLI L, et al. Legacy building in pediatric end-of-life care through innovative use of a digital stethoscope[J]. Palliat Med Rep, 2020, 1(1): 149-155.

[33] THORNTON R, NICHOLSON P, HARMS L. Scoping Review of Memory Making in Bereavement Care for Parents after the Death of a Newborn[J]. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 2019, 48(3): 351-360.

[34] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动: 2019-2030 年: 总体要求、重大行动及主要指标[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(9): 846-858.

[35] CHEN D, CUI S, LIU C, et al. Stillbirth in China[J]. Lancet, 2016, 387(10032): 1995-1996.

[36] BOAN PION A, BAENZIGER J, FAUCHÈRE J C, et al. National Divergences in Perinatal Palliative Care Guidelines and Training in Tertiary NICUs[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 673545.

[37] 蔡小兰, 李毅, 陆慕贞, 等. 胎儿异常孕妇的围产期护理[J]. 海南医学, 2001, 12(11): 97.

[38] 孔祥永, 黄俊谨, 陈颖, 等. 2010 年至 2012 年新生儿监护病房胎龄小于 32 周极早产儿的病死率及并发症[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(20): 1566-1570.

[39] LAGO P, CAVICCHIOLO M E, RUSALEN F, et al. Summary of the key concepts on how to develop a perinatal palliative care program[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 596744.

收稿日期: 2022-01-23

修回日期: 2022-04-22

(本文编辑: 刘利丹)

(上接第 9 页)

参 考 文 献

[1] PERA M F, TAM P P L. Extrinsic regulation of pluripotent stem cells[J]. Nature, 2010, 465(7299): 713-720.

[2] BITAN M, VAN WALRAVEN S M, WOREL N, et al. Determination of Eligibility in Related Pediatric Hematopoietic Cell Donors; Ethical and Clinical Considerations; Recommendations from a Working Group of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Association[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(1): 96-103.

[3] BOWEN J E. Technical Issues in Harvesting and Concentrating Stem Cells; Bone Marrow and Adipose[J]. PM R, 2015, 7(4 Suppl): S8-S18.

[4] RIEZZO I, PASCALE N, LA RUSSA R, et al. Donor Selection for Allogeneic Hemopoietic Stem Cell Transplantation: Clinical and Ethical Considerations[EB/OL]. (2017-06-07)[2021-12-11] <https://doi.org/10.1155/2017/5250790>.

[5] PAHNKE S, FISCHERNIELSEN A, HAASTRUP E, et al. Differences in Side Effects, Sick Leave and the Will to Donate Again: The

Nordic Register of Haematopoietic Stem Cell Donors[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(Suppl 1): S328-S329.

[6] MOALIC-ALLAIN V. Medical and ethical considerations on hematopoietic stem cells mobilization for healthy donors[J]. Transfus Clin Biol, 2018, 25(2): 136-143.

[7] BOSI A, BARTOLOZZI B. Safety of bone marrow stem cell donation: A review[J]. Transplant Proc, 2010, 42(6): 2192-2194.

[8] BENDORF A, KERRIDGE I H. Ethical issues in bone marrow transplantation in children[J]. J Paediatr Child Health, 2011, 47(9): 614-619.

[9] 李建会. 从黄禹锡事件看伦理学对科学的重要性[J]. 医学与哲学: 人文社会医学版, 2006, 27(2): 14-18.

[10] 高敏芝, 汪玉宝. 卵巢过度刺激综合征的研究进展[J]. 生殖与避孕, 2005, 25(1): 41-45.

[11] 胡琳莉, 黄国宁, 孙海翔, 等. 促排卵药物使用规范: 2016[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(4): 302-307.

收稿日期: 2021-12-11

修回日期: 2022-04-18

(本文编辑: 于磊)