



西南政法大学刑事侦查学院公安学学术文库

人类干细胞研究的法律规制与医学实践

[The Legal Regulation and Medical Practice
of the Human Stem Cell Research]

■ 向 静 著



群众出版社

重庆高校物证技术创新团队项目 (KJTD201301)



西南政法大学刑事侦查学院公安学学术文库

人类干细胞研究的法律规制 与医学实践

向 静 著

群众出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

人类干细胞研究的法律规制与医学实践/向静著. —北京: 群众出版社, 2016. 8

ISBN 978-7-5014-5561-4

I. ①人… II. ①向… III. ①人体细胞学—干细胞—研究
IV. ①R329.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 190238 号

人类干细胞研究的法律规制与医学实践

向 静 著

出版发行: 群众出版社

地 址: 北京市西城区木樨地南里

邮政编码: 100038

经 销: 新华书店

印 刷: 北京普瑞德印刷厂

版 次: 2016 年 8 月第 1 版

印 次: 2016 年 8 月第 1 次

印 张: 21.5

开 本: 787 毫米×1092 毫米—1/16

字 数: 341 千字

书 号: ISBN 978-7-5014-5561-4

定 价: 72.00 元

网 址: www.qzCBS.com

电子邮箱: qzCBS@sohu.com

营销中心电话: 010-83903254

读者服务部电话 (门市): 010-83903257

警官读者俱乐部电话 (网购、邮购): 010-83903253

公安综合分社电话: 010-83901870

本社图书出现印装质量问题, 由本社负责退换
版权所有 侵权必究

谨以此书献给
我深爱的父亲母亲！

自序

笔者毕业于中国人民解放军第三军医大学，有11年在第三军医大学附属医院神经内科从事临床、科研、教学的工作经历。在硕士研究生期间，研究方向为人类干细胞对神经系统疾病的治疗作用，在三年的研究生生涯中通过一系列实验证实了人类干细胞在修复神经细胞、提高神经疾病模型的认知能力方面有一定的疗效。在博士研究生期间，笔者也一直致力于老年人认知功能的研究。这些事无巨细而纷繁复杂的医学实验和临床研究成了笔者主要的医学研究背景。2012年11月，笔者到西南政法大学任职，研究方向也转向了需要医学和法学交叉背景的领域。

干细胞研究是过去十年生物医学研究中最热门的领域之一。人们对于干细胞关注和激烈争论的内容也已远远超出科学研究本身。究其原因，是以干细胞和干细胞技术为主要内容之一的再生医学研究为人类战胜难治疾病、健康长寿地生活带来了巨大的希望。尽管近几十年的社会经济发展和医学进步使人们的平均预期寿命不断延长，但许多疾病仍不能被治愈，且严重影响着人们的健康和生活质量。对这些疾病所涉及的组织和器官的老化及损伤，目前临床实践中尚无有效的治疗方法。而干细胞具有多分化特性，可分化为组成人体的各种细胞，干细胞的这种特性给予了研究者无限的空间去发现治疗疾病的新方法，为老年痴呆症、脊髓损伤、帕金森病、肝硬化、白血病、心脏病、糖尿病等难愈疾病的治疗带来了希望。

然而近年来，我国干细胞治疗的开展似乎一直处于两个极端：一边广受热捧，另一边饱受非议。不断有媒体爆料称，大量医疗机构正是利用患者的期待，在并无干细胞治疗资质的情

况下进行虚假宣传，号称“包治百病”，不但费用高昂，损害了患者的经济利益，而且使患者延误治疗，甚至付出生命的代价。可以说，这些干细胞治疗还不具备充分的科学依据，缺乏透明度，也没有监督机制。

在开展得最多的使用干细胞移植方法治疗糖尿病和神经系统疾病的热潮中，中华医学会糖尿病学分会在2010年年底发表了一项声明：干细胞治疗糖尿病尚处在临床应用前的研究阶段，不建议将干细胞移植技术应用于常规的临床实践，且在进行临床试验时，不得向参加实验的糖尿病患者收取费用。

相比之下，将干细胞应用于神经系统疾病的治疗距离临床应用更加遥远。神经细胞和其他细胞不一样，如胰岛细胞，其生长起来就可以分泌胰岛素了。神经细胞不仅要在身体里生长起来，还要建立正确的神经网络系统，才能发挥正常的功能，因此更有难度。

目前干细胞治疗的研究仍只限于临床前研究。人类对干细胞的了解还远远不够，除了已知的排异反应和可能的致癌性外，干细胞疗法的很多不良反应还不为人知，这也是笔者及整个课题组基于安全性、有效性、稳定性的考虑，将人类干细胞的研究仅限于动物实验的原因。

我国具有比西方国家开展干细胞研究更好的文化和法律环境。但由于科学研究和技术发展等相关方面的政策法规不一致，从整体上来讲，好的环境难以被充分利用起来以促进干细胞研究的发展。虽然我国政府在资金投入、干细胞研究推动方面已经作出了相当大的努力，但我国的投入远低于其他干细胞研究的重要国家。目前，我国在干细胞研究或技术改进方面取得一些成绩的实验室，研究工作所使用的仪器设备、耗品和试剂乃至细胞系与动物，仍有大部分是从国外进口的，并且在关键技术的攻关和创新上离创新国家的要求还有很大差距。

另外，对我国来说，发展生命科学和生物技术，同世界先

进国家竞争，应综合考虑干细胞研究过程中出现的伦理、法律等问题，制定出符合我国国情的人类干细胞研究的法律规范，完善针对干细胞研究的违法犯罪行为的立法。

本书分为两编，第一编为人类干细胞研究的法律规制，介绍人类干细胞研究的进展及涉及的相关伦理、道德、法律问题。美国和英国的人类干细胞研究处于世界领先水平，通过对这两个国家相关政策及法律规范的解析，有助于了解其主流政策和法律管制模式，进而为我国干细胞研究提供参考，并有助于检视我国现行法律是否有效地平衡了科学发展、伦理道德与社会进步之间的关系。另外，第一编还探讨了人类干细胞研究相关违法犯罪行为及立法规制。

第二编为人类干细胞研究的医学实践，结合笔者和课题组成员一起在“人类干细胞治疗神经系统疾病”领域所做的实验研究，证实了人类干细胞经各种方式移植入脑模型体后，可以定向分化和迁移，表达神经细胞的标志物，改善认知功能。

基础医学研究可为临床诊断、治疗提供科学的理论依据，对临床医学的发展极为重要。基础医学研究工作是一项极其复杂、难度较高的脑力劳动，具有继承性、创造性、探索性等基本特点，只有靠整个团队的长期共同努力，才能取得一点新的学术成果。在此衷心感谢课题组成员朱洁、王昌铭、周毅为本医学实验研究付出的心血！并向我的研究生导师王景周教授致以深深的敬意！

干细胞始于生命之初，在这里特别要感谢我的父亲母亲！家母善良乐观、心灵手巧，家父沉稳大气、睿智博学，他们给予我的深爱、鼓励与支持一直是我前行的动力，唯愿他们健康、平安、幸福！

向 静

2016年7月于渝北

目 录

第一编 人类干细胞研究的法律规制

第一章 干细胞的类型与应用	(3)
第一节 干细胞的概念及类型	(3)
第二节 人类干细胞的获取途径	(7)
第三节 人类干细胞的应用	(10)
第二章 人类干细胞研究进展及相关问题	(13)
第一节 人类胚胎干细胞研究进展及相关问题	(13)
第二节 人类成体干细胞研究进展及相关问题	(22)
第三节 人类克隆技术研究进展及相关问题	(33)
第四节 人类干细胞临床治疗研究进展及相关问题	(42)
第三章 人类干细胞研究的相关政策及法律规制	(46)
第一节 美国人类干细胞研究的相关政策及法律规制	(46)
第二节 英国人类干细胞研究的相关政策及法律规制	(52)
第三节 我国人类干细胞研究的相关政策及法律规制	(60)
第四章 人类干细胞研究相关违法犯罪行为及立法	(75)
第一节 人类干细胞研究相关违法犯罪行为的原因	(75)
第二节 人类干细胞研究不同阶段的违法犯罪行为表现	(78)
第三节 非法获取人类干细胞行为及相关立法	(82)
第四节 非法干细胞人体试验行为及相关立法	(87)
第五节 非法干细胞研究商业化行为及相关立法	(92)

第二编 人类干细胞研究的医学实践

第一章 人骨髓间充质干细胞促进脑损伤修复的研究	(99)
第一节 概 述	(102)
第二节 人骨髓间充质干细胞经静脉注射移植后向大鼠 缺血性脑损伤区的迁移	(106)
第三节 大鼠脑缺血后 SDF-1 和 fractalkine 表达的变化 ...	(121)
第四节 人骨髓间充质干细胞趋化因子受体 CXCR4 和 CX3CR1 的表达	(132)
第五节 干扰 CXCR4 和 CX3CR1 基因表达对移植人骨髓间 充质干细胞向缺血性脑损伤区迁移的影响	(143)
第二章 人脐带血干细胞颈内动脉输注治疗血管性 痴呆大鼠的实验研究	(159)
第一节 概 述	(162)
第二节 人脐带血单个核细胞透过 VD 大鼠血脑屏障的 实验研究	(168)
第三节 人脐带血单个核细胞在 VD 大鼠脑内的迁移 及分化	(179)
第四节 人脐带血单个核细胞颈内动脉输注对 VD 大鼠 治疗作用的研究	(190)
第三章 人脐带血干细胞海马移植治疗血管性痴呆 大鼠的实验研究	(212)
第一节 概 述	(214)
第二节 人脐带血单核细胞体外培养和诱导后 NSC 标志物 mRNA 的表达	(218)
第三节 人脐带血干细胞海马移植的实验研究	(227)
第四节 人脐带血干细胞海马移植对 VD 大鼠的治疗作用	(233)

第四章 人脐带血干细胞静脉移植治疗血管性痴呆	
大鼠的实验研究	(242)
第一节 概 述	(244)
第二节 人脐带血干细胞静脉输注治疗血管性痴呆	
大鼠的实验研究	(248)
第三节 人脐带血干细胞在神经系统疾病中的应用进展 ...	(272)
第四节 成体神经干细胞的应用研究进展	(277)

附 录

附录一 人胚胎干细胞研究伦理指导原则	(285)
附录二 人类辅助生殖技术规范	(287)
附录三 人类辅助生殖技术和人类精子库伦理原则	(296)
附录四 干细胞临床试验研究管理办法 (试行)	(301)
附录五 干细胞临床试验研究基地管理办法 (试行)	(310)
附录六 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则 (试行)	(313)
参考文献	(325)

第一编 人类干细胞研究的 法律规制

第一章 干细胞类型与应用

第一节 干细胞的概念及类型

一、干细胞的概念

干细胞的“干”是从英文“stera”翻译而来的，意为“树”、“干”和“起源”。正如树的干可以长出许许多多的枝叶，干细胞可以分化出各种不同类型的细胞。干细胞在形态上具有共性，通常呈圆形或椭圆形，细胞体积小，核相对较大，细胞核多为常染色质，并具有较高的端粒酶活性。干细胞又叫起源细胞，是一类具有自我更新、无限增殖和多分化潜能的细胞。干细胞技术是一种再造组织器官的新医疗技术，它将使任何人都能用自己（或者他人）的干细胞和干细胞衍生的新组织器官来替代病变或衰老的组织器官，从而广泛应用于传统医学方法难以医治的多种顽症的治疗。因此，干细胞又被医学界称为“万用细胞”。

二、干细胞的类型

根据干细胞的分化潜能，它可以分为全能干细胞、多能干细胞和专能干细胞；根据干细胞所处的发育阶段，它又可以分为胚胎干细胞和成体干细胞。

干细胞具有经培养不定期地分化并产生特化细胞的能力。在正常的人体发育环境中，干细胞得到了最好的诠释。人类的生命起源于受精卵，一个精子进入卵子与之结合形成受精卵之后，一个细胞变成两个细胞，两个变成四个，四个变成八个……受精卵经过数天的发育，形成囊胚，分化成内层和外层。按照遗传信息的指令，其外层将演变为胎盘以

及胎儿在子宫内发育所需的其他支持组织，其内层（内细胞群）将发育为人体内的各种组织和器官。若没有外层的支持，囊胚无法从母体得到滋养，不能形成胎儿，因此，内层的细胞团不是全能干细胞，而是多能干细胞。分化到八个细胞阶段的全能胚胎干细胞就有可能发展成一个人，分化到八个细胞以后的多能胚胎干细胞会发展成人体的不同组织。在继续发育的过程中内细胞群又分化为内、中、外三个胚层，外胚层将分化形成皮肤、眼睛和神经系统等，中胚层将分化形成骨骼、血液和肌肉等，内胚层将分化形成肝、肺和肠等。在此过程中，多能干细胞转化成各种具有特殊功能的干细胞，这类干细胞只能向一种类型或者与之密切相关的细胞分化，因此称为专能干细胞。例如，造血干细胞在不断地向人体补充血细胞——红细胞、白细胞和血小板的过程中起着很关键的作用。近年来的研究发现，在一定的条件下专能干细胞也可能转化为其他类型的干细胞。当一个完整的人形成后，组成人体的绝大部分细胞不再具有分化的能力。干细胞的分类不同，面对的伦理困境也有所不同，下文将详述。

（一）胚胎干细胞

胚胎干细胞（Embryonic Stem Cells, ESCs 细胞）是来自胚泡，即4~5天的胚胎（blastocyst）内层细胞团（inner cell mass）的一组细胞，具有全能性、高度未分化性的特点。从胚泡分离后，这些细胞可培养成胚胎干细胞。有学者根据其生物学特性提出了界定 ESCs 细胞的标准：来源于囊胚内细胞团（胚泡）上的胚层；能无限增殖并保持未分化状态（保持完整的、正常的染色体核型）；可分化为来源于三个胚层的各种细胞；可与发育期中各种胚胎组织整合（形成嵌合体动物）；单一的 ESCs 细胞可产生具有相同遗传特性的细胞（克隆）；可分化为卵子和精子；表达转录因子 Oct-4 以保持其增殖未分化状态；可被诱导继续增殖或分化；细胞周期中缺少 G1 限制点（checkpoint），大部分时间处于 S 期；不存在 X 染色体失活。

胚胎干细胞在一定条件下可以诱导分化为包括生殖细胞在内的三个胚层的所有细胞类型。胚胎干细胞可以分化为原始生殖细胞、精子、卵子，精子和卵子结合后，其胚胎又可分离为原始生殖细胞和胚胎干细胞。胚胎干细胞具有全能性，可以自我更新并具有分化为体内所有组织的能力。早在 1970 年，Martin Evans 就已从小鼠中分离出胚胎干细胞并

在体外进行培养。而人体的胚胎干细胞的体外培养直到最近才获得成功。进一步说, ESCs 是一种高度未分化细胞, 它具有发育的全功能性, 能分化出成体动物的所有组织和器官, 包括生殖细胞。研究和利用 ESCs 细胞是当前生物工程领域的核心问题之一。ESCs 的研究可追溯到 20 世纪 50 年代, 由畸胎瘤干细胞的发现开始了 ESCs 细胞的生物学研究历程。

人类胚胎干细胞是一种取自人体囊胚内细胞团且具有形成所有三个胚层细胞能力的全能细胞, 取自体外培养的人囊胚内细胞团具有发育全能性, 能在体外长期增殖且保持不分化状态和发育潜能。

(二) 成体干细胞

成体干细胞作为一个不断发展的概念, 长期以来一直没有一个明确的定义。传统的观念认为, 成体干细胞是存在于成体组织的, 是具有不断增殖、自我更新和组织特异性定向分化潜能的一类特殊的细胞群体。例如, 造血干细胞在体内能定向分化成多种血细胞, 但后来许多实验证明成体干细胞并不像人们想象的那样“安分守己”。现在一般认为, 成体干细胞即处于干细胞状态的成体细胞, 它不仅来源于成年动物, 还包括未成年动物的组织干细胞。成体干细胞是存在于胎儿和成体不同组织内的多潜能干细胞, 在自然条件下倾向于分化成所在组织的各种细胞, 用于维持机体的新陈代谢。但在特定的外界条件诱导下, 一种组织的成体干细胞可以“横向分化”成其他组织的功能细胞, 参与组织的损伤修复。当机体需要的时候, 细胞的命运是可被改变的。成体干细胞横向分化潜能的发现不仅从理论上改写了“组织特异性干细胞只能定向分化”的经典概念, 而且为许多疾病的细胞学治疗提供了新的思路 and 前景。

成体干细胞具有自我复制能力, 并能产生不同种类的具有特定表型和功能的成熟细胞, 能够维持机体功能的稳定, 发挥更新生理性细胞和修复组织损伤的作用。成体干细胞的优点: 获取相对容易; 源于患者自身的成体干细胞在应用时不存在组织相容性的问题, 避免了移植排斥反应和使用免疫抑制剂; 理论上, 成体干细胞致癌风险很低, 而且所受伦理学争议较少; 成体干细胞还具有多向分化潜能。如今已从骨髓、脐带血、脑、骨骼肌、脂肪组织、肝脏和外周血中提取到干细胞, 并将其诱导分化为心肌、神经、骨、软骨、脂肪、胰岛、肝脏等组织细胞。因此, 人们对成体干细胞在临床治疗中的应用寄予了很高的期望。下面着

重介绍用得最多的两类成体干细胞。

1. 脐带血干细胞

在现阶段，脐带血之所以能够应用于临床，治疗多种疾病，与其含有丰富的造血干细胞直接相关。脐带血干细胞主要含间充质干细胞和造血干细胞，其他如内皮细胞和非限制性体细胞等含量较少，所以在此只介绍间充质干细胞和造血干细胞。

(1) 间充质干细胞。间充质干细胞是中胚层发育的早期细胞，具备干细胞的基本特性。不同物种甚至不同实验室来源的间充质干细胞特性都不尽相同，主要从形态学、表面标记、功能特点等多方面对其定义，至今还没有可以鉴定间充质干细胞特异的表面标记。所以如何定义间充质干细胞，仍是学术界争论的焦点。目前已经在很多组织（包括骨髓、脐带血等）中分离得到了间充质干细胞。

来源于脐带血的间充质干细胞不但可以分化为骨、软骨、脂肪，还可以转变成带有神经、骨骼肌、肝脏特异标记的细胞，并且具有应用到组织损伤修复、基因治疗载体和造血干细胞移植等方面的潜力，但由于单份脐带血样本中可分离得到的间充质干细胞的数量较少，所以需要体外扩增至一定数量才能满足移植需要。

(2) 造血干细胞。造血干细胞具有两个基本特性：一个是高度的自我更新能力或自我复制能力，可以保持干细胞数量恒定；另一个是进一步分化为各系祖细胞及成熟血细胞的能力，这是造血干细胞生命意义的体现。造血干细胞常以 CD34 为标记区分为 CD34⁺细胞群和 CD34⁻细胞群，其中，CD34⁺细胞群占 95% 以上，而 CD34⁻细胞群只有不到 5%，通常所说的造血干细胞指的就是 CD34⁺细胞群。在数量上，CD34⁺细胞所占比例与骨髓相似，高于外周血，占到核细胞的 1%~3%。但在质量上，体外长期培养中的 CD34⁺CD45⁻细胞明显高于骨髓，CD34⁺CD38⁻和 CD34⁺CD33⁻细胞的比例也显著高于骨髓，且 CD34⁺CD38⁻细胞的增殖分化能力高于骨髓。此外，脐带血中造血干细胞的含量高于骨髓中造血干细胞的含量。这可能就是少量脐带血（50~200ml）可以替代大量骨髓来满足临床移植需要的原因。很多实验室已经利用 DNA 芯片、基因表达序列分析、消减杂交技术等方法对造血干细胞基因表达谱进行了研究，这些研究有助于鉴定这些干细胞中哪些功能已知基因表达，哪些功能未知基因表达。造血干细胞蛋白质组学的研究是对其基因组研究的有益补

充,很多实验室正通过高表达或低表达的方法对鉴定出来的基因和蛋白进行研究,但到目前为止由于不能很好地区分开 CD34+细胞中的各细胞亚群,这些研究还只停留在实验室阶段,与临床应用还有一定距离。

2. 骨髓干细胞

干细胞研究取得了诸多突破性进展,其中,骨髓干细胞在体内外多向分化潜能的发现及在临床疾病治疗中的应用显示出重大的科学价值和实用价值。骨髓干细胞的材料来源方便、含量丰富,已在分离纯化、扩增培养、诱导分化以及临床应用方面取得了较大进展。骨髓组织中至少存在造血干细胞和间充质干细胞两种不同特性的干细胞,最近在骨髓组织中发现有分化潜能更强的胚胎干细胞样多潜能成体祖细胞,此外,还可能存在其他类型的干细胞。这些表型特征、分化潜能及功能不同的干细胞之间的内在联系及是否来源于骨髓组织中更早期的同一类型干细胞尚不清楚,但其可塑性已得到证实,它们的可塑性在疾病治疗中具有重大意义。在适宜刺激下,骨髓干细胞能在体内外分化为脂肪、软骨、骨、肌腱、肝、肾、神经、皮肤、肌肉等十余种成熟细胞,可用于心脏病、肝病、皮肤病、糖尿病、肺脏疾病、肾脏疾病、神经系统疾病等多器官系统疾病的治疗。

第二节 人类干细胞的获取途径

一、胚胎干细胞的来源

(一) 应用体细胞核移植技术取得

应用体细胞核移植技术产生干细胞,即通过体细胞核移植取得干细胞,就是将一个卵子的细胞核除去,再将一个成人体细胞的细胞核植入该去核的卵子,制造早期胚胎,再从这些胚胎中取得干细胞。

因供体核的来源不同,胚胎干细胞移植可分为胚细胞核移植与体细胞核移植两种。胚细胞核移植技术,就是将供体细胞核移入去核的卵母细胞中,使后者不经过精子穿透等有性过程(无性繁殖)即可被激活、分裂并发育成新个体,使核供体的基因得到完全复制。体细胞核移植又称体细胞克隆,是动物细胞工程技术的常用技术手段,即把体细胞核移入去核卵母细胞中,使其重组并发育为新的胚胎,最终发育为动物个