

名排序不当(按照学术发表惯例或期刊要求,体现作者对论文贡献程度,不是由论文作者共同确定署名顺序;反对在同行评议后、论文发表前,任意修改署名顺序)、第一作者或通讯作者数量过多(应依据作者的实质性贡献进行署名,避免第一作者或通讯作者数量过多)和冒用作者署名(在学者不知情的情况下,冒用其姓名作为署名作者)等。2018年5月,中共中央办公厅、国务院办公厅印发了《关于进一步加强科研诚信建设的若干意见》。2019年6月,中共中央办公厅、国务院办公厅印发了《关于进一步弘扬科学家精神加强作风和学风建设的意见》。国家

对于科研诚信违规事件的处理也越来越重视。2019年10月,科研诚信建设联席会议审议通过了《科研诚信案件调查处理规则(试行)》。

总的来说,与学术剽窃、造假等学术不端行为相比,论文署名问题更隐蔽,容易被忽视。但是,论文署名问题不仅关乎学术尊严,也与科研工作者的学术声誉息息相关。因此,广大作者一定要珍惜自己的声誉,维护好自己的学术尊严,切不可因为一时的利益而短视,到处在他人的研究成果上“挂名”或者将自己的研究成果转赠他们(给他人“挂名”)。否则,一旦被查出,将身败名裂,最终得不偿失。

人类和动物胚胎杂交研究应该被禁止吗?

余坚

Bayer Health Care LLC

近几年,《细胞》杂志上发表了一系列观察人类干细胞在动物胚胎发育研究报告。2017年4月,《细胞》杂志介绍了一项由国际科学家联合参与的早期研究。在这个研究中,研究人员制造了人类-小鼠嵌合体的胚胎细胞,而且研究发现小鼠多能干细胞(EPS, Extended pluripotent stem cells)在单细胞水平上对人类细胞显示出强大的嵌合能力。2019年7月西班牙报纸《埃尔佩斯》(El País)报道这个研究小组开始从事人猴嵌合胚胎(human-monkey chimeras)方面的研究(图1)。今年4月15日,《细胞》杂志发表了包括中国昆明科技大学在内的国际联合研究小组的研究工作进展。在这项研究中,研究人员从食蟹猴(*Macaca fascicularis*)提取受精卵,并使其在培

养皿中分裂并生长。六天后,研究人员向132个胚胎注入了人类EPS细胞,然后观察人类细胞在胚胎内发育生长。由于发育出来人猴细胞组合的胚胎迅速退化,胚胎再受精后11 d和17 d分别有91个和12个存活。到了第19 d只存活了3个。尽管如此,这是科学家们首次制造出了由人类细胞和猴细胞嵌合而成的胚胎^[1]。

一、为什么从事人类和灵长类动物细胞混合胚胎研究?

尽管人体由数百种不同类型细胞构成,但是所有细胞都源自单一受精卵细胞。研究人员通过将人类EPS细胞引入其他动物的胚胎中,产生人类与动物的杂交体或被称之为“嵌合体(chimaeras)”的胚胎

DOI: 10.14218/MRP.2021.014SS
通讯作者: 余坚 Email: Jianyu39@gmail.com

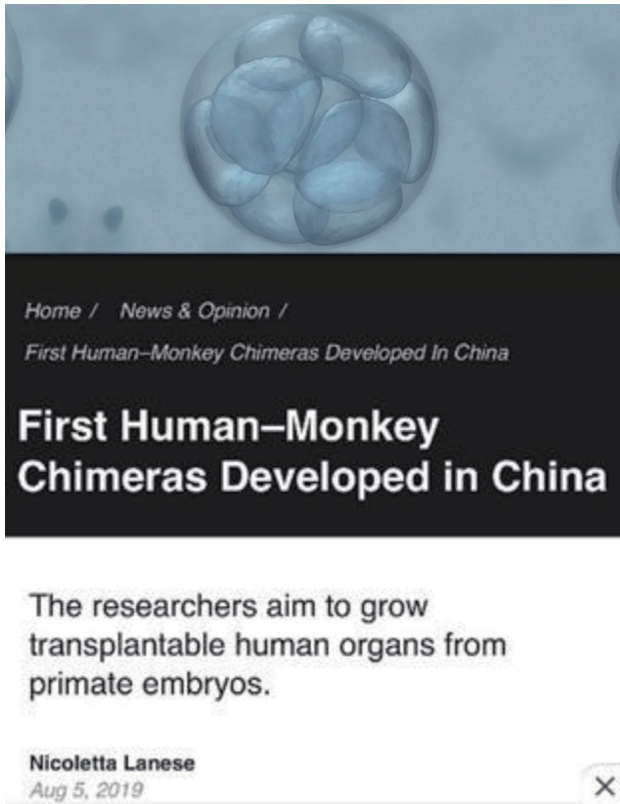


图1 中国率先培育人猴嵌合体胚胎细胞。(https://www.the-scientist.com/news-opinion/first-humanmonkey-chimeras-developed-in-china—66231).

细胞,通过跟踪人类细胞在嵌合体上的发育成长,观察细胞在胚胎发育过程中分化为各种不同类型细胞和人类细胞对动物胚胎细胞的影响能力。从理论上讲,这些 EPS 细胞可以被诱导产生不同的组织或器官,科学家们希望将诱导生成的组织移植给细胞捐赠人,用于治疗某种疾病。比如,将新生的神经组织移植给脑损伤患者替代帕金森氏病或中风受损的脑组织,或将新的肾脏移植给患有不可治疗的肾脏疾病患者以替代萎缩或衰竭的肾脏。由于这些组织或器官来自患者自己的基因组,因此患者不需要药物来抑制免疫排斥,或者即便这种诱导 EPS 细胞产生的器官混有人类和非人类细胞,科学家们也可以通过基因编辑为相关器官“剔除”非人类基因而解决这一问题。

目前已经有研究报道人类细胞生长的猪胚胎,人类细胞生长的牛胚胎和小鼠细胞生长的大鼠胚胎^[2]。但是,使用猪、羊或牛胚胎的类似实验面临着技术挑战,很可能是因为这些动物与人类遗传本质

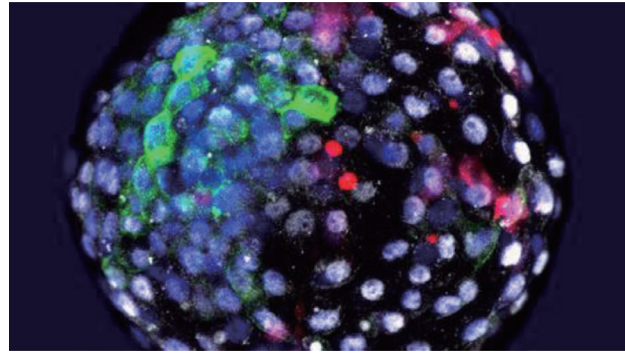


图2 荧光标定红色的人类细胞嵌合在猴胚胎细胞上。(https://www.sciencemag.org/news/2021/04/lab-grown-embryos-mix-human-and-monkey-cells-first-time).

相差甚远。每十万个猪细胞中才有一个人类细胞,说明人类细胞不太容易被激发和控制,同时它们对胚胎的发育影响也很小,这可能是由于遗传信息相差甚远的细胞各自通过自己的信号交流,导致人猪或人牛胚胎嵌合不理想。但是东京大学干细胞研究部的 T. Kobayashi 博士及其同事将大鼠干细胞引入了无法形成胰腺的小鼠胚胎中,大小鼠嵌合体却发育成大鼠胰腺^[3]。这个研究证明了利用异种环境生成供体干细胞衍生的器官体内生成的可能性,但是物种差异不能太大。

《细胞》杂志发表的这个“人猴嵌合体”的研究意义深远(图2)。它可以确定与人类更密切相关的灵长类宿主是否能使人类细胞更好地发育生存,以及更好地了解它们可以变成某种细胞类型的方法。也许在不久的将来,这种潜在的方法可以解决移植的人体器官的短缺问题,同时能为将来提供更好的动物模型来研究疾病的病因和发展,并寻找有效的治疗方法。尽管从物种差异角度看,人猴嵌合体比人猪或人牛嵌合体更接近一些,然而该研究结果显示到目前为止人猴嵌合体最多也活了 19 d。

二、从事基因编辑和干细胞研究需要严格监控和更加严谨的风险评估

从事任何研究都可以找到一些相关的理论基础,包括中国南方科技大学生物系副教授贺建奎及其团

队于 2018 年使用 CRISPR 基因编辑技术,对婴儿胚胎细胞的 CCR5 基因进行改造,创造了世界首例基因编辑的婴儿,试图使婴儿获得对部分艾滋病的免疫力。令人担忧的是修改基因可能引发产生不可预测的突变,也许并不会使婴儿产生对艾滋病毒的免疫力,相反会带来未知的恶果^[4]。贺建奎和他的团队没有进行严谨的风险评估,而直接将人类胚胎细胞进行基因修改并诞生一对婴儿。这个的研究受到了包括中国法律学者和医学专家在内的全世界科学家的指责^[5]。

在人类普遍反对任何编辑人类胚胎基因研究的同时,各国对人类干细胞和动物的“嵌合体”的研究保持非常谨慎的态度。人们认为这种研究中科学家扮演类似“上帝”的角色,人们更担心人体细胞可能会偏离目标器官而失去控制。动物实验也证实了这个担心,研究人员将人类星状胶质干细胞(hGPC)移植到小鼠中,不到一年,植入小鼠前脑的星状胶质干细胞几乎全是人类的,生成了具有人源化神经胶质祖细胞的小鼠^[6]。因此,我们在从事人类胚胎细胞研究必须确定其安全,把风险降低到最低点。

由于人类和动物的“嵌合体”研究存在很多不确定性,因此该研究工作在世界范围内被禁止或失去资金支持。日本制定法律要求日本科学家培养“嵌合体”不得超过 14 d,直到 2019 年 3 月才放宽了这些法律。美国没有禁止干细胞研究的联邦法律,但是美国国立卫生研究院(NIH, National Institutes of Health)自 2015 年以来拒绝资助任何涉及将人类干细胞移植在早期动物胚胎中的研究工作,直到 2021 年 4 月,美国政府才取消了 NIH 关于这类研究的禁令^[7],恢复因为联邦限制性政策而停滞的、利用选择性流产而获得的胚胎组织从事的研究工作。中国科技部在 2003 年 12 月发布《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》(简称《原则》,(2003)460 号),《原则》第六条规定:(1) 体外培养期限自受精或核移植开始不得超过 14 d,(2) 不得将前款中获得的已用于研究的人囊胚植入人或任何其他动物的生殖系统,(3) 不得将人的生殖细胞与其他物种的生殖细胞结合。2019 年 7 月 1 日,中国国务院颁布实施《中华人民共和国人类

遗传资源管理条例》(国务院令 第 717 号),条例规范了在中国从事遗传基因研究工作的监督和法律职责。在规范基因和干细胞研究的法律或条例不断健全下,我们需要一个严格的监控。

三、干细胞嵌合体研究是否符合道德和伦理标准?

干细胞嵌合体研究面临的一个挑战就是:是否有违道德?尽管人猴嵌合体得到部分生物伦理学家的支持,但是人们对通过干细胞嵌合体从根本上将实验动物的生物学人性化是否符合道德尚无公认。首先,其他生物是否也被赋予生命权或有未经同意不得干预其生命或自由生活的权利?其次,人类是否有权利改变其他生物,并让其生成人类嵌合体为自己服务?第三,即便人类主宰其他生物,可是人类应该如何对待其他生命形式?这些问题并不是很好回答。

假设动物拥有或享有权利,那么使用动物进行任何研究都是有违伦理的。动物福利法的坚定捍卫者、哲学家 J Bentham 在他的道德理论中要求给予动物同等考虑,他认为即便杀害和使用动物,也需要避免毫无意义的残忍。保护动物福利者也常常引用他的《道德与立法原则导论》一书中提出著名的质问“问题并不是他们是否有思想,也不是他们是否能够表达自己的感受,而应该是他们是否会感受到痛苦,法律为什么不能对动物给予保护?”(原文:“The question is not, can they reason? nor can they talk? But can they suffer? Why should the law refuse its protection to any sensitive being”。Jeremy Bentham 《An Introduction to the Principles of Morals and Legislation》1789)。可是,“权利”(如人权等)是人类为了协调人和社会而创造的,体现出人类特有的理性和反思能力。也只有人类才具备这种智慧规范了人类的基本权利和人们为维护这些权利而应尽的义务,也因此产生“正确”(如遵循道德)和“错误”(如彰显罪恶)的观念。

人类拥有完全自主的思想和支配行为的能力,享

有别的物种没有的权利。但是权利伴随着责任。而动物不能理性地讨论和签订任何协议,更不能理解需要履行的职责,然而签订协议使动物获得权利,履行职责才能够赋予他们的保护。所以,对比人类,其他物种似乎不被认为享有和人类一样的权利。

一些哲学家认为物种之间不存在清晰的道德界限。如果可能建立跨越物种的“道德”,那么物种之间的生物特性(例如染色体,食肉食草生活特性等)并不重要,而是一个物种在选择一种行为之前知道该行为的“对与错”,从而避免选择执行错的或者不道德的行为能力。然而动物并没有对自己的行为分辨对错和承担道义责任的能力。比如当猫杀死一只老鼠,猫不会被指责“谋杀”了那个老鼠。因此物种之间不存在人类定义的“道德”概念。即便在人类也是如此,由于严重的精神错乱无法分辨出对错,或智力能力下降而导致不道德行为并且犯罪(例如谋杀)的人可以“因精神错乱”而辩护无罪,哪怕他(她)有可能继续对社会构成威胁。

干细胞嵌合体研究是将人类和非人类细胞混合在一起,这类研究是否有违道德?由于技术不断成熟,嵌合体研究也有可能修饰大脑从而改变动物的认知。实验显示嵌合小鼠发展出增加的记忆力和学习能力^[6]。那么有没有可能人猪嵌合体的猪具有激发的认知能力?在疯狂地想象中,非人类嵌合体发展人类的思想,或具有人类未知的独特能力?如果如此,我们是否仔细而深入地想过对于人猴嵌合体研究,甚至人类干细胞在黑猩猩受精卵胚胎的研究会对人类产生什么样的冲击?多大的冲击?

食蟹猴和黑猩猩与人类一样有着许多认知能力,他们的“道德”也许比我们意识到的更接近我们,当然这仅仅是个猜测,然而这种可能性使我们与动物之间的关系普遍受到质疑。也许解决人类和灵长类之间跨物种的道德问题并确定一种检测手段评估跨物种的道德规范,将彻底导致我们改变对非人类动物的待遇?

到目前为止,人猴嵌合体的研究仅仅涉及产生和破坏无意识的胚胎,似乎没有挑战道德。该研究项目



图3 电影《人猿星球》2010,版权归网络广告。

的负责人 Izipisua Belmonte 博士表示他们的研究永远不会在猴子宿主中创造一种活的嵌合体^[8]。但是如果一些科学家在将来制造出活的“人-猴”或“人-猩”嵌合体,人类将如何面对一个具备人类智慧的猴子?它们的智慧是否会带给人类冲击?因此,我们应该对活体嵌合体研究应该进行全面的危险评估,至少确保剔除那些可能引发人脑发育的细胞,以确保人类的认知能力和其他人类的潜力没有在灵长类动物表现出来,避免动物的智力被莫名其妙地提高(图3)。

四、结束语

既然人类社会对嵌合体研究表示如此关注,并且越来越关注。为了防止这类研究或技术被毫无约束地运用,我们是否应该对人类干细胞移植灵长类动物保持谨慎的态度,毕竟嵌合体研究有可能让世界物种产生结构性失衡。即便从推动医学研究和科学进步的角度想,在密切注意其广泛的运用发展和道德影响,我们应该谨慎地、广泛地、全面地讨论这类研究,对“应该做”或“不应该做”,“怎么做”和在什么情况下必须“终止研究”等方面建立共识,从而推动科学研究朝着无伤害的方向发展。

声明：本文为作者个人看法，不代表拜耳的立场和观点。

参考文献

- [1] Tan T, Wu J, Si C, Dai S, Zhang Y, Sun N, *et al.* Chimeric contribution of human extended pluripotent stem cells to monkey embryos *ex vivo*. *Cell*. 2021;184(8):2020–2032.e14.
- [2] Wu J, Platero-Luengo A, Sakurai M, Sugawara A, Gil MA, Yamauchi T, *et al.* Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells. *Cell*. 2017;168(3):473–486.e15.
- [3] Kobayashi T, Yamaguchi T, Hamanaka S, Kato-Itoh M, Yamazaki Y, Iyata M, *et al.* Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells. *Cell*. 2010;142(5):787–799.
- [4] <https://phys.org/news/2019-12-china-gene-edited-baby-ready-human.html>.
- [5] <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00001-y>.
- [6] Windrem MS, Schanz SJ, Morrow C, Munir J, Chandler-Militello D, Wang S, *et al.* A competitive advantage by neonatally engrafted human glial progenitors yields mice whose brains are chimeric for human glia. *J Neurosci*. 2014;34(48):16153–16161.
- [7] Servick K. NIH lifts restrictions on fetal tissue research. *Science*. 2021;372(6540):329.
- [8] <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01001-2>.

医学伦理审查在临床科研中的实践

范恩芳

上海市浦东新区泥城社区卫生服务中心科教科

近年来，临床科研能力已成为许多医务人员顺利评职称和晋升关键考核点，想要顺利完成一项临床研究，发表一篇高质量的论文，就难以避开受试者，只要是涉及人体受试者的研究，就必须接受伦理审查，从而保证受试者的尊严和权益不受侵犯，这也是对研究者的一种约束，增强对研究方案的执行力和依从性，保证临床科研的科学性和伦理性。

一、医学伦理审查的内容

常规伦理审查根据管理原则，一般分为初始审查、重点审查、跟踪审查和结题审查。

(1) 初始审查。要求提供科研项目的文字档案材料，包括申请表、知情同意书、项目申报书、伦理审核意见及伦理批件等。拟定会议时间，确认会议出席人数，需超过 IRB 总人数的 1/2，至少涵盖 1 名法律专家、1 名机构外人员及 1 名非医药相关专业人员参加。

(2) 跟踪审查。研究启动后方案或知情同意书的任何修改；1 年内完成研究项目的结题报告；研究时间超过 1 年的项目需进行年度审查；严重不良事件期间，以上任何内容有变更或新的要求，要及时上报伦理委员会进行审批。

(3) 重点审查。重点审查需要关注一些临床意义不大，受试者又不能从研究中获得真正的受益，甚至还增加受试者经济负担的临床研究，最终目的就是要让受试者获益而不受任何伤害。

(4) 结题审查。凡涉及人体实验标本或人体试验的科研项目结题之后，成果权属的认定，专利的转化和论文的发表，都要求通过伦理委员会的审查，明确利益和冲突，并提供伦理委员会的证明。

二、我国医学科研伦理审查现状

(1) 部分医疗机构或科研单位未成立伦理审查机构。在二、三级医院中，有 85.8% 已成立伦理审查机构，而在社区卫生服务中心、高校、科研院所、

DOI: 10.14218/MRP.2021.021SS

通讯作者：范恩芳 Email: fef19821231@163.com