

肠道微生物样本库:伦理考量和管理规范

马永慧¹, 王军²

1. 厦门大学医学院生命伦理研究中心, 厦门 361102
2. 中国科学院微生物研究所, 北京 100101

摘要 人体微生物组与健康及疾病的关系是重要的科学问题。而人体微生物样本库的建立是人体微生物组研究的重要基础, 这个新兴领域迫切要求对已建立的价值体系和伦理规范进行调整和变革。本文讨论人体微生物样本库建设中的知情同意、样本和数据的所有权、隐私和风险等; 并以粪菌库和粪菌移植为典型案例, 分析选择“最佳”、“健康”供体所面临的医学和伦理困难; 提出了人体微生物样本库监管的政策建议。

关键词 微生物组; 微生物样本库; 伦理; 管理规范

在近几年的生命科学领域, 蓬勃发展的宏基因组测序技术及 16S rRNA 测序使得对人体微生物组(或称人体微生态)的研究成为可能, 这一领域迅速成为生命科学研究的热点, 特别是肠道菌群为代表的人体微生物组与健康及疾病关系的研究已经成为国际学术前沿的重大科学问题。人体微生物与机体在长期进化过程中逐渐发展为一种相互适应、互利共生的关系。人体的微生态平衡与人的健康状况密切相关, 例如, 肠道菌群不仅影响人体的消化过程, 还与人的肥胖、代谢性疾病(如糖尿病)、结肠直肠肿瘤及肝癌、炎症性肠病、免疫系统疾病(如哮喘)、神经系统疾病(如阿尔茨海默病)、心血管疾病等存在直接或间接的关系。人体微生态研究的目的是揭示人体内菌群结构的变化对人类健康和疾病的影响, 以及试图通过干预人体微生物、调节菌群的平衡改善人类健康状态(如益生菌和益生元制品)或对疾病进行治疗(如粪菌移植技术)。

2008年, 美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)正式启动为期5年的“人类微生物组计划(Human Microbiome Project, HMP)”, 共投入经费1.15亿美元。该计划目标是通过绘制人体不同器官中微生物元基因组图谱, 解析微生物菌群结构变化对人类健康的影响。该计划研究了300名健康美国成年人的微生物组的结构功能和多样性, 以及饮食年龄和微生物组成不同之间的关系。值得注意的是, 该项目的一个子课题就是“人体微生物组研究的伦理、法律、社会问题”。同年, 欧盟也建立的胃肠道元基因组计划(MetaHIT), 耗资2770万美元, 该计划的目标是研究肠道菌群

基因与人类健康和疾病的关系。较小规模的人体微生态研究更是在全世界许多国家蓬勃开展(如英国, 澳大利亚, 加拿大等)。2016年5月, 美国白宫科学和技术政策办公室(OSTP)与联邦机构、私营基金管理机构等共同宣布启动1项旨在推进微生物组研究及相关技术创新的“国家微生物组计划”, 这项计划有望共投入5.21亿美元启动一系列微生态学领域新的研究项目。研究关注的主要方向包括: 鼓励学科交叉, 解决不同生态系统微生物的基本问题; 开发平台技术以增加对微生物组的认识和知识的积累, 并提高微生物数据访问; 通过公民科学、公众参与, 扩大微生物研究的影响力。近期, 又有德国、美国和中国的科学家联合在《Nature》杂志上撰文提议启动“国际微生物组计划”, 以协调、整合、比较、规范各国的微生物组研究, 更好地揭示微生物对人类和地球的影响(如在气候变暖中的作用等)。2016年12月, 以“中国微生物组研究计划”为主题的第582次香山科学会议上, 形成了“国家需求导向, 科学假说驱动, 技术创新支撑”的共识, 为中国微生物组计划的组织和实施奠定了基本原则。2017年5月, 中国科学院微生物研究所又举行了中国“微生物组计划讨论会”, 联合微生物组研究领域的主要学术带头人, 进一步推动了该计划的研讨和立项。

人体微生物组研究大致可分为两个领域^[1]: 一是建立人体微生物样本库(Biobank)及开展基础或临床研究; 二是临床应用和治疗(微生物干预)。其中, 微生物样本库的建立是人体微生态研究的核心和基础。目前的人体微生态研究至少有3种研究路径, 其研究目的、科学价值、所涉及的风险和负

收稿日期: 2017-08-20; 修回日期: 2017-10-19

基金项目: 国家社会科学基金项目(16CZX064)

作者简介: 马永慧, 讲师, 研究方向为生命伦理学, 电子邮箱: yhma@xmu.edu.cn; 王军(通信作者), 研究员, 研究方向为微生物组学、生物信息和计算, 电子邮箱: junwang@in.ac.cn

引用格式: 马永慧, 王军. 肠道微生物样本库: 伦理考量和管理规范[J]. 科技导报, 2017, 35(21): 37-42; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.21.004

担也各有不同。第一种研究基于人体微生物样本库,即从大样本的健康人群身上采样,以研究一些普遍性的问题,如是否存在不同地区、不同环境、不同种族的人共有的核心菌群,受试者主要是健康人群。第二种研究对照某一特定菌群对于某种疾病发生发展的作用,研究菌群与疾病的关联性。这需要对于某一特定患者群体进行取样,受试者是特定的患者。第三种研究常常是通过临床试验的方式,调查益生菌、益生元等微生物制剂或其他微生态干预手段(建立肠道微生物样本库如粪菌库,进行肠微生态移植)在治疗或缓解疾病方面的潜在作用,以研发更有效的微生物干预疗法。

1 人体(肠道)微生物样本库

研究人体微生态是了解健康与疾病机制的关键,而人体微生物样本库的建立是人体微生态研究的重要基础^[2]。生物样本库作为医学研究的重要资源,是转化医学研究的基石。生物样本库的概念目前在国际上还没有统一的定义,一些生物样本库仅指样本保存而不包括相关的数据信息,一些则兼有;在文字表述中也各有侧重,在法国表述为 collection,爱沙尼亚称为 gene bank,而美国和英国倾向于使用 biobank,同时也用 repository, biolibraries 等文字^[3]。邱仁宗建议将 biobank 译为生物信息库,以体现数据和样本兼有的特征,并反对译为“生物银行”(“银行”一词易误导民众的获益期待)。

目前较为普遍的定义为:生物样本库主要是指标准化收集、处理、储存健康的或疾病生物体的生物分子、细胞、组织和器官等样本(包括人体器官组织、全血、血清、DNA、RNA 蛋白等),以及与这些生物样本相关的临床资料,集生物材料和相关信息于一体,还包括整个工作流程的质量控制、信息管理和数据分享应用等^[4]。中国尚缺少统一的法规对生物样本库的建设、管理和应用进行规范管理。

人体微生物样本库需在人群中采集与人体共生的微生物,采集来源来自口腔、肠道、皮肤、泌尿生殖道、肠道微生物(粪便)等,这些人体微生物与宿主(人体)互利共生但并非人体组织。通过采集健康人群和疾病人群的粪便样本,运用多组学技术对肠道菌群基因进行检测,建立人类肠道微生物样本库和数据库。与单纯的微生物样本库相区别的一个重要特点是,由于采集来源的特点,人体微生物样本库中也不可避免地储存有人的细胞或者组织,因此,在一定程度上,人体微生物样本库储存及研究的对象是人体与共生微生物构成的微生态环境。

人体微生物组研究和样本库的建立带来生命科学领域新的认识手段和干预手段,在改善人类健康和福利方面有着巨大潜力,但也会严重冲击传统文化、伦理价值、宗教观念、法律规范和社会生活的各个领域。这些挑战注定会改变我们对“健康”、“疾病”、甚至什么是“人”的认识,还会带来生活方式和理念的革新。例如,对于大部分微生物(除外一些病原菌)来说,人对他们的态度应该从过去的“赶尽杀绝”转变

为“和平共处”;“健康”的涵义是否还应该包括微生物(或肠道菌群)的健康?可否通过检测菌群标志物来预测疾病?此外,人体微生物组研究的知识积累将会提供个性化的营养和饮食建议,微生物组研究进展还可以成为法医学的工具,甚至人类种族的溯源等。总之,人体微生物组研究和样本库的开展迫切要求对已建立的价值体系和伦理规范进行调整和变革。本文侧重从知情同意、样本和数据的所有权、隐私和风险等方面进行讨论,并以粪菌库作为典型案例进行分析,最后提出人体微生物样本库监管层面的政策建议。

2 人体微生物样本库的伦理思考

2.1 知情同意

生物样本库涉及到样本采集(知情同意过程)和对样本的实际研究的分离,未来的研究在取样时不可预见也无法确定。而传统的知情同意模式要求在取样时即需告知参与者一项具体研究的相关信息和要素,如研究的目的、性质、风险、持续时间、以及拒绝参与研究的权利等。这导致了知情同意程序完整性与研究受试者权益保护、以及受试者无法获取自主决策所需信息的困难^[5-7]。人体微生物样本库使得知情同意问题更为复杂,因研究常常需要跨国、跨地区、跨种族、民族的大样本采集,而不同地区有关知情同意的伦理规范均存在差异。McGuire 等^[8]指出人体微生态研究在知情同意、数据共享和隐私保护、所有权、参与的公正性方面带来的新问题迫切需要我们对于现有生物样本库相关的伦理规范进行修订。

有学者陆续提出一些知情同意模式的解决方案^[9-10],如广同意(broad consent)或一揽子同意(blanket consent)、推定同意(presumed consent)、分层同意(tiered consent)^[11]、程序同意(process consent)^[12-13]。从根本上来说,这些方案本身并无优劣之分,都是在研究的科学价值、受试者自主权、管理层面的可操作性方面的平衡,实践中可以依据样本库的性质及涉及的风险来进行选择。

美国生命伦理学者 Rosamond Rhodes^[14-15]就以上问题进一步阐述,指出目前生物医学研究的伦理规范大多建立在以尊重和保护受试者自主性和个人权利基础上,如《纽伦堡法典》《赫尔辛基宣言》《贝尔盟公告》《涉及人的生物医学研究国际伦理指南》,以及美国的《Common Rule》,这类研究伦理规范更适用于临床研究的情境,因可能会给个体受试者权益带来较大伤害。这种基于保护个人权利的研究伦理传统忽视了公民参与研究的责任和社会的团结共济,不利于当今的生物样本库和微生态研究的发展。个体化医学和微生态研究常常需要采集大规模人类样本才有研究价值,而相应的风险和负担又相对较小(如口腔、鼻腔拭子,粪便),这与临床试验的情境显著不同,风险受益应该用新的视角评估,伦理的讨论应该从个人的权利保护转向到是否有义务为医学发展这一“公共福利”做贡献上来。

2.2 对人体微生物的所有权和财产问题

建立人体微生物样本库需在大规模人群中采集与人体共生的微生物,采集来源来自口腔、肠道、皮肤、泌尿生殖道、粪便等,这些人体微生物与宿主(人体)互利共生但并非人体组织。采集一些部位的菌群(如阴道)不仅会带来侵犯隐私及与某些宗教信仰或文化传统的冲突难题,还引发人体微生物(如来源于粪便)是谁的财产的问题,特别是微生物组研究的取样来源于传统的“废弃物”,如死皮、粪便,而这其中的共生菌与宿主本体的“特异性”关系模糊或不确切,归属问题争议性更大。例如,供体对粪便和其中的菌群是否拥有所有权?当供体捐赠给生物样本库或者粪菌库的时候,所有权是否完全让渡给了库的所有者?一方面,微生物基因组显然不是人体基因组的一部分,因而也不应该被纳入为人类“自体”的组成部分;另一方面,人体基因组与共生的细菌基因组协同演进、互利共生,维持着人体健康,在这个意义上每一个人都有着与其自身对应的微生物群系^[16]。对所有权的界定将极大影响到粪菌产生商业利益的分配公正和受益公正问题。Hawkins等^[7]从人类尊严和经济利益角度重点讨论了人是否对源自体内的微生物(或粪便)拥有所有权及回报公正的问题,他认为目前应将人体共生菌群视作人体的组织一样,归属于来源的个体,并且适用于目前对于人体组织的保护规范。但是,由于人体微生物极易受到饮食、药物、生活方式和环境的影响,其稳定性、可靠性、与宿主的相关性也处于动态变化中,这为所有权的鉴定和考证增加了难度。

专利问题与所有权密切相关。涉及产品销售及市场拓展,专利带来的经济利益回报及伴随效应等问题常常引人关注并富有争议。专利权的获得是一个生物技术公司在某一领域取得排他性权利的先决条件,无数的生物技术公司都在抢先将研究成果申请专利。一份“优秀”的肠道菌群的基因信息可否申请专利?或者是一种“最佳”的选择供体的检测方式可否专利化?抑或是某种特殊的移植途径可否专利化?参考美国2012年驳回Myriad Genetics公司和Utah大学研究基金会的一项专利诉讼案申诉,人类基因和自然产物不能申请专利,但是制备肠道菌群的工艺,以及基于人体粪菌标本特征开发出工业化人工合成菌群(非天然产物),原则上可以申请专利。

2.3 隐私和保密

侵犯个人隐私或违反保密原则会对个人或某一群体造成心理伤害,可能会使个体在社会关系中难堪,对工作、社会地位产生不利影响。微生物指纹与人的特异性关联的研究为人的身份识别开启了新的维度,尽管目前在稳定性、可靠性方面仍有争议。Gligorov等^[12]阐述生理隐私、区域隐私、信息隐私是隐私概念的重要方面,指出人体微生态的研究揭示微生物与个体的特异性关系,与信息隐私密切相关。

有研究发现每个人都拥有独特的微生物指纹(microbiome fingerprint),而且大部分人的微生物指纹,特别是肠道微生物在为期1年的调查期间保持稳定^[17]。在一定程度上,微

生物信息不仅会泄露人的身份,还会揭示其生活方式、性取向、旅行地等更多的信息。例如,在某个体的肠道、粪便、或鞋底发现了某菌群(只在某特定区域存在),即表明此人曾经去过这个地区。而安全部门可能对这一信息非常重视。另一项法医调查领域新的研究表明^[18],用阴毛上附着的细菌指证强奸犯可能是一个更好的方法,可以弥补犯罪现场中找到的毛发一般都缺乏毛根,因而不能从中采集足够DNA信息的缺憾。如果将微生物DNA信息和人的DNA信息结合起来,可以预料将会揭示一个更高数量级层次的关于某人医疗信息和生活信息。

这引发令人担忧的隐私和数据获取资质问题,比如微生物指纹信息可否作为法医鉴定遗传学的证据,微生物样本库可否允许安全部门访问。随着粪便银行和粪菌库在许多国家逐步建立,供体的粪便样本和信息数据将会越来越大,在采集、管理、储备、共享、匿名化、访问资质方面,隐私问题亟需重视。

对人类微生物研究的数据解读和宣传与基因检测领域一样,不同的实验室和研究机构对数据的解读可能会得出不一致,甚至不准确、误导或偏差的信息。目前中国已有多起和基因歧视有关的法律诉讼,携带缺陷基因的人在就业、保险、就医方面屡遭不公平对待。微生态研究若是涉及到与精神疾病、民族或种族、宗教信仰、社会经济背景等方面的,相关领域的研究者应该格外谨慎,确保隐私,遵守保密原则,避免对患者或一类人群带来新形式的“微生物歧视”、贴标签^[19]。

3 典型案例:粪菌库及粪菌移植

3.1 粪菌库的概念和功能

粪菌库(stool bank/fecal microbiota bank)又称为肠道微生物样本库,其主要功能有两个:一是为开展粪菌移植的医院提供健康人的粪菌样本(新鲜或冷冻);二是为粪菌移植相关研究提供支持。近期也有粪菌库和相关实验室为社会提供“私人订制”的肠道菌群存储、宏基因组测序服务,并联合医疗机构为患者提供健康菌群移植的临床研究和应用服务。粪菌库的建立与粪菌移植临床应用紧密相关,粪菌移植(Fecal microbiota transplantation, FMT)是从健康人粪便中分离功能菌群,然后移植到患者的消化道,通过重建患者肠道菌群功能而实现对疾病的治疗。尽管机制不明,但全世界已有越来越多的临床试验试图揭示它对多种胃肠道及胃肠道以外疾病的潜在治疗前景,被美国《Time》杂志评为2013年10大医学突破之一。

为保证稳定的粪菌获取,帮助医生摆脱接触粪便的困扰,促进粪菌供应更加标准化、可及化,质量控制并减少混杂因素,全世界有越来越多的医疗机构或者社会组织开始建立粪菌库。国际上最早的粪菌库,也是迄今规模最大的样本库是位于美国马萨诸塞州的Openbiome,这是一家专门为医院提供粪便样本的非营利性组织,自2013年运营以来一直致力于收集、检测粪便样本,已经成为美国多家医院粪菌移植治

疗的样本提供者,样本也同时用于科学研究。此后,英国朴茨茅斯和伯明翰也分别在2013年和2015年建立了粪菌库,荷兰莱顿大学医学中心在2015年也建立了粪菌库(NDFB),中国香港于2016年建立了亚洲微生物样本库(Asia Microbiota Bank),西班牙马德里医院也在2016年建立了粪菌库^[20]。2015年,由南京医科大学二附院与第四军医大学西京消化病医院及重庆、福建、广东等5家大型三级甲等医院共同发起中华粪菌库紧急救援计划,建立起了公益救急平台。

中国一项针对100名胃肠病医生对粪菌移植FMT和粪菌库的态度调查报告^[21],超过80%的医生认为建立粪菌库是促进FMT标准化的重要基础,医生认为知情同意(64%)、隐私保护(63%)、样本所有权(27%)、样本和数据的监管(33%)、样本未来用途(21%)是粪菌库建设需要考虑的相关问题。同时,64%的医生认为样本捐献者应该参与利益分配。

3.2 如何选择“最佳”、“健康”供体?

在实践中,粪菌库的建立和运营面临许多困难,除了实验室要求、粪菌液制备、质量控制、供体的选择标准仍无共识以外,一个首要的困难是获取稳定的来自健康捐献者的粪菌来源,面对临床上日趋普及的粪菌移植应用,如何定义、筛选和获取健康供体是粪菌库管理者和临床医生共同面对的首要困难^[22]。“合适的健康供体”概念包括两个层面^[23]:“理想(最佳)”供体和“健康”供体。从理论上说,由于目前的供体选择主要基于“排除法”,从根本上我们仍然缺乏对肠道和粪便微生物的认识,对于“合适的健康供体”无法定义,因为并不知道“最佳”或“合适”的供体的粪菌组成和结构应该是怎样。不需要做供受体之间的免疫配型,招募“健康”供体似乎很简单,然而在实践中符合严格筛选条件的健康供体非常缺乏。以澳大利亚为例,被招募者首先经历临床评估其是否适合作为供体,其次需要进行血液(HIV,甲肝、乙肝、肝功能等)和粪便(寄生虫、病原体等)的筛查,筛查通过后还需要进行访谈了解既往病史、体格检查、家族史、精神心理状态等。Paramsothy等表明^[24],116个招募者中有74人未通过临床评估,这其中有47人拒绝了成为供体的要求,13人有合并疾病,6人有Creutzfeldt-Jakob病高危风险,8人由于其他原因退出。在剩下的38个完成了血和便检查的招募者中,1人未通过血液检查,15人未通过粪便检查。最后有18人接受了访谈,6人由于高BMI、药物滥用、焦虑症等被排除。最后仅有12人(2%)成为合格的供体。

国际上已有一些FMT的供体选择标准程序发布,如FMT工作组计划(FMT Working Group)^[24],FMT供体筛查和粪便检查专家共识指南(Joint Society Letter to FDA—Current Consensus Guidance on Donor Screening and Stool Testing for FMT)^[25],以及阿姆斯特丹FMT标准(Amsterdam FMT Protocol)^[26]。潜在供体的选择和筛查对于防止病原菌传播、降低受体感染风险、保证粪菌质量非常重要,也是FMT成功的关键。然而,就这些国际方案之间仍在一些方面缺乏一致意见,比如对于某项检查的要求,以及检测的时机和频率等。

4 人体(肠道)微生物样本库的管理和政策建议

人体微生态及微生物样本库研究属于新兴交叉领域,如同人类基因组研究一样,会极大拓展伦理、社会、法律层面的讨论广度和深度。人体微生态研究伦理对公众健康具有重要意义,通过建构伦理和管理规范可帮助提高微生物组研究人员的伦理意识和实践智慧,同时促进民众对生物科学研究的知情权与参与能力,保护公众和个体的利益不被侵犯。获得公众的信任、促进参与和捐献,是样本库研究的发展之本。

中国于2016年12月1日开始实施新的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》。但是人体微生物组研究在一定程度上区别于传统的涉及人的生物医学研究,有其特殊性和复杂性,本文拟提出以下针对人体微生态研究和样本库建设的伦理和管理建议,作为对《办法》的补充,以期更好地覆盖微生态研究领域中引发的新问题和新的挑战。

1) 当人体微生物组研究仅涉及极微小甚至忽略不计的风险时(如取样自粪便),或常规病理检验之后剩下的样本一般被丢弃。可以不需要书面的知情同意,可参考广同意或者“opt-out”模式(知情后明确选择不参加)。同时,对于已经采集并入库的样本,未来的研究可以不需要进行二次同意。

2) 若在脆弱人群(如婴幼儿、认知障碍的老年人、智力低下者等)身上取样开展微生物组研究,需要得到代理人的同意,代理同意应被视为是充分有效的,对代理同意的限制和要求可依据微生物研究取样的风险程度适当放松。

3) 微生态研究如涉及与精神疾病、民族种族、宗教信仰、社会经济背景等相关方面时,在数据解读和发布方面,可能会带来对病人或一类人群贴标签、导致“微生物歧视”的问题。可参考当前已有的有关反对基因歧视的法案和规章,如美国将2008年颁布的遗传信息非歧视法(GINA)法案扩增应用到微生态研究中。

4) 在与微生态相关的临床治疗、医学教育和临床试验中,有关患者的“微生物指纹”等隐私信息应依据现有的保密规定严格执行。只有在有合理论证和依据的基础上才可以泄密。微生态研究产生的个人的微生物信息应得到法律的保护,不得在医疗保险、就业、就医等方面被区别对待,也不应成为犯罪调查或移民调查的证据。

5) 一些微生物制剂或微生态干预的临床试验,比如益生元、噬菌体试验,可能涉及一些未知的风险和安全性问题。随着其作用机理越来越清晰,微生物制品的风险受益比也必然发生改变,其临床效果和潜在风险需要新的研究证实,研究者也需要告知受试者这方面进展。当下对此类研究的伦理审查可以参照药物临床试验的相应管理规定,但由于其与药物在性质上的显著不同以及对人体微生态的潜在影响,未来需要制定和出台专门针对益生元、益生菌、合生元、噬菌体等微生态干预产品的管理制度。

6) 研究常需要在大规模人群中采集微生物样本,其采集方式往往是无创和低于最小风险的,如来自粪便、棉签擦拭。伦理委员会在审查此类项目时,应考虑到传统的为人体

研究制定的标准侧重于关注风险和安全性,最好重新评估微生物生态领域中的风险和受益,给予获取医学知识和为人群造福的研究目标更多权重考虑。

7) 微生物样本库的访问权限应有严格管理规定,按照国际惯例如犯罪调查部门、安全部门不应有权访问。

8) 社会大众对人体微生态研究的成果的认知与参与,要求科研人员用通俗、简洁、清晰的语言发布他们的研究成果。公众咨询和参与应该整合到微生物样本库的建立、组织、管理和实践的全过程中。

9) 随着对健康和微生物关系的认识不断深化,管理好共生微生物的健康会成为我们对自己和周围人必须负担的义务。由于个体的微生物状态可能会对和我们密切接触的人群产生负面的影响(如感染),个人对于维持其微生态的健康负有责任。

10) 需要关注并平衡微生态研究中公共利益和研究结果/产品私有化或专利垄断带来的商业利益之间的关系。政策制定的基调应视人体微生态研究为全社会的集体公共健康事业,由于大部分微生态研究的参与常常仅涉及轻微的风险和不适,全社会公民都应被鼓励参与研究(可获适当补偿),互助共济,以促进新知识产生和科学进展来造福整个人类。同时,也允许研究者转化研究成果为知识产权专利,以激励研究者在微生态领域的钻研和创新。

参考文献(References)

- [1] 马永慧,杨云生. 人体微生态研究伦理:生命伦理学的新领域[J]. 中国医学伦理学, 2017, 30(7): 814-822.
Ma Yonghui, Yang Yunsheng. Ethics of human microbiome research: New field for bioethics[J]. Chinese Medical Ethics Journal, 2017, 30(7): 814-822.
- [2] Lederberg J. The microbe's contribution to biology—50 years after[J]. International Microbiology: The Official Journal of the Spanish Society for Microbiology, 2006, 9(3): 155-156.
- [3] Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E, Knoppers B M. Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks[J]. The European Respiratory Journal, 2007, 30(2): 373-382.
- [4] 董尔丹,胡海,俞文华. 生物样本库是生物医学研究的重要基础[J]. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 359-370.
Dong Erdan, Hu Hai, Yu Wenhua. Biobank is important foundation for biomedical research[J]. China Science: Life Science, 2015, 45: 359-370.
- [5] 朱伟. 知情同意:定义、模式和挑战[J]. 生命科学 2012, 24(11): 1243-1249.
Zhu Wei. Informed Consent: definition, paradigm, and challenges[J]. Life Science, 2012, 24(11): 1243-1249.
- [6] 刘闵,翟晓梅,邱仁宗. 生物信息库的知情同意问题[J]. 中国医学伦理学, 2009, 22(2): 31-33.
Liu Min, Zhai Xiaomei, Qiu Renzong. Informed consent issues in biobank [J]. Chinese Medical Ethics Journal, 2009, 22(2): 31-33.
- [7] Hawkins A K, O'Doherty K C. "Who owns your poop": Insights regarding the intersection of human microbiome research and the ELSI aspects of biobanking and related studies[J]. BMC Medical Genomics, 2011, 4: 72.
- [8] McGuire A L, Colgrove J, Whitney S N, et al. Ethical, legal, and social considerations in conducting the Human Microbiome Project[J]. Genome Research, 2008, 18(12): 1861-1864.
- [9] Hallinan D, Friedewald M. Open consent, biobanking and data protection law: Can open consent be 'informed' under the forthcoming data protection regulation[J]. Life Sciences, Society and Policy, 2015, 11: 1.
- [10] Steinsbekk K S, Kare Myskja B, Solberg B. Broad consent versus dynamic consent in biobank research: Is passive participation an ethical problem[J]. European Journal of Human Genetics, 2013, 21(9): 897-902.
- [11] Mello M M, Wolf L E. The Havasupai Indian tribe case—lessons for research involving stored biologic samples[J]. New England Journal of Medicine, 2010, 363(3): 204-207.
- [12] Gligorov N, Frank L, Schwab A P, et al. Privacy, confidentiality, and new ways of knowing more in the human microbiome: Ethical, legal and social concerns[M]. New York: Oxford University Press, 2013: 109-111.
- [13] Schwab A P, Brenner B, Goldfarb J, et al. Biobanks and the human microbiome in the human microbiome: ethical, legal and social concerns[M]. New York: Oxford University Press 2013, 183-184.
- [14] Rhodes R, Gligorov N, Schwab A P. The human microbiome: Ethical, legal and social concerns[M]. New York: Oxford University Press 2013: 9-11.
- [15] Rhodes R. Ethical issues in microbiome research and medicine[J]. BMC Medicine, 2016, 14(1): 156.
- [16] 曾令烽,刘军,潘建科,等. 人体微生物研究和样本库建设中的伦理问题及对策[J]. 中国医学伦理学, 2015, 28(2): 162-166.
Zeng Lingfeng, Liu Jun, Pan Jianke, et al. Ethical issues and resolutions in human microbiome research and biobank[J]. Chinese Medical Ethics Journal, 2015, 28(2): 162-166.
- [17] Franzosa E A, Huang K, Meadow J F, et al. Identifying personal microbiomes using metagenomic codes[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015, 112(22): 2930-2938.
- [18] Tridico S R, Murray D C, Addison J, et al. Metagenomic analyses of bacteria on human hairs: A qualitative assessment for applications in forensic science[J]. Investigative Genetics, 2014, 5(1): 1-13.
- [19] 马永慧,许鸿志,肖传兴,等. 粪菌移植的伦理、社会问题探讨[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(12): 861-863.
Ma Yonghui, Xu Hongzhi, Xiao Chuanxing, et al. Ethical and social issues in fecal microbiota transplantation[J]. Chinese Digestive Journal, 2016, 36(12): 861-863.
- [20] Terveer E M, van Beurden Y H, Goorhuis A, et al. How to establish and run a stool bank[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2017, doi: emi.2017.05.015.
- [21] Ma Y, Yang J, Cui B, et al. How Chinese clinicians face ethical and social challenges in fecal microbiota transplantation: A questionnaire study[J]. BMC Medical Ethics, 2017, 18(1): 1-11.
- [22] Paramsothy S, Borody T J, Lin E, et al. Donor recruitment for fecal microbiota transplantation[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2015, 21(7): 1600-1606.
- [23] Ma Y, Liu J, Rhodes C, et al. Ethical issues in fecal microbiota transplantation in practice[J]. The American Journal of Bioethics, 2017, 17(5): 34-45.
- [24] Bakken J S, Borody T, Brandt L J, et al. Fecal microbiota transplantation workgroup: Treating clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation[J]. Clinical Gastroenterology & Hepatology,

2011, 9(12): 1044–1049.

[25] Relman D, Rustgi A K, Vender R J, et al. Joint society letter to FDA—current consensus guidance on donor screening and stool testing for FMT. 2013. http://www.gastro.org/research/Joint_society-FMT_guidance.

pdf.

[26] Smits L P, Bouter K E, de Vos W M, et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5): 946–953.

Biobanking for human gut microbiome: Ethical and regulatory considerations

MA Yonghui¹, WANG Jun²

1. Centre for Bioethics, Medical College, Xiamen University, Xiamen 361102, China

2. Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Abstract Human microbiome research and its relationship with health and disease have increasingly become a hot area in biomedical science. Biobanking human microbiome is fundamental for the development of human microbiome research. However, human microbiome research and biobank are facing many serious ethical, social and regulatory challenges that must be addressed. In this article, we examine three core ethical and social issues, i.e., informed consent, ownership, privacy and risks. Next, we employ fecal microbiota bank and fecal microbiota transplantation as a case study to discuss how to determine a suitable healthy donor. We conclude the article by providing some regulatory and governance suggestions for policy makers to develop successful policy response.

Keywords human microbiome; biobank; bioethics; regulation

(责任编辑 祝叶华)