

人源类器官的应用前景、伦理风险与治理建议

罗会宇¹, 马永慧^{2*}

1. 新乡医学院马克思主义学院, 新乡 453003

2. 厦门大学医学院生命伦理学研究中心, 厦门 361102

摘要 人源类器官能够突破传统疾病研究模型的瓶颈, 可结合基因编辑、器官芯片等新兴技术, 为转化医学提供全新平台, 在构建疾病模型、筛选药物、器官移植、基因治疗和精准医疗方面具有广阔应用前景。然而, 人源类器官在大幅缩短整个生物医学研究创新周期的同时, 也模糊了主体与客体、公共与私人、研究与治疗等传统边界, 将引发诸多伦理风险。结合人源类器官的研究进展和应用前景, 分析了类器官道德地位、知情同意、商业化和利益共享等主要伦理问题, 并探索了多维治理策略。

关键词 人源类器官; 伦理风险; 道德地位

抗生素和疫苗发现以前, 传染性疾病曾肆虐全球, 是人类健康的头号杀手。如今非传染性疾病已成为健康问题的主要影响因素, 如肿瘤、神经系统疾病、代谢性疾病等。随着人类生命科学研究的不断深入, 由于患者作为研究对象的不可操控性、实验动物与人的巨大差异等因素, 针对上述疾病建立的传统研究模型的局限性日益凸显, 从基础到临床的转化效率极低。人源类器官(human organoid)是指利用源自于人体的体细胞、成体干细胞(包括祖细胞)或多能干细胞的小型三维组织, 可分化和自组织形成具有人体相应天然器官的部分特定结构

和功能^[1-2]。人源类器官因其人源性, 能够高度模拟原位组织的生理结构和功能, 且经长期传代保持遗传信息的稳定, 因而成为一种新型的、优于传统的体外研究模型。根据其来源组织或细胞的不同, 人源类器官可分为正常成体组织类器官、胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESC)和诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)类器官以及肿瘤组织类器官3种类型^[3]。

类器官研究的历史由来已久, 哺乳动物类器官的研究始于20世纪60年代^[2]。但直至2009年, 荷兰Hubrecht研究所Hans Clevers博士证实了肠干

收稿日期: 2022-01-03; 修回日期: 2022-03-16

基金项目: 国家社会科学基金重大项目(19ZDA039)

作者简介: 罗会宇, 副教授, 研究方向为生命伦理学, 电子信箱: lhyimi@qq.com; 马永慧(通信作者), 副教授, 研究方向为生命伦理学, 电子信箱: yhma@xmu.edu.cn

引用格式: 罗会宇, 马永慧. 人源类器官的应用前景、伦理风险与治理建议[J]. 科技导报, 2022, 40(8): 6-13; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2022.08.001

细胞能够形成类器官,类器官研究由此进入高速发展时期。类器官技术被《The Scientist》评为2013年度十大科研突破之一^[4],被《Nature Methods》评为2017年度科学方法^[5]。2019年6月7日,《Science》推出类器官特刊,类器官被作为封面图片。2009年起,PubMed上收录的全球相关文献数量呈井喷式增长,仅2021年就有1424篇。目前,人源类器官被公认为生物医学研究的重要工具,相关研究已经开始在许多国家蓬勃开展。全球有100多个实验室正在使用类器官研究癌症和其他疾病,已经培养出大脑、视网膜、肠道、肾脏、胰腺、肝脏和内耳等多种类型人源类器官,且建立了一些小型类器官样本库,未来有望引起全球更大范围的研究热潮^[6]。

2009年,中国学者开始关注类器官研究。近年来,国家自然科学基金委资助相关项目315项,资助经费近1亿元人民币。2021年,类器官研究已被列入中国“十四五”重点研发计划专项。在国家大力支持下,中国在该领域的研究虽起步较晚但发展迅猛,2021年文献发表量占全球当年总量18.2%,仅次于美国,位列第2。

1 人源类器官的应用前景

类器官(本文特指人源类器官)能够高度模拟原位组织的生理结构、功能以及发育和维护过程^[2],有着巨大的发展潜力,可广泛用于药物开发^[7]、疾病建模(包括癌症研究)、发育生物学、疾病病理学、细胞生物学、再生机制、精准医疗和器官移植等^[3,8]。

1.1 避免药物测试动物模型的缺陷

一直以来,动物实验是将药物应用于人体前的必经阶段。由于动物与人在生物学上的巨大差异,很多经动物模型测试安全、有效的药物,却对人体无效甚至可能带来严重的副作用;而一些对实验动物不安全或无效的药物,则有可能对人体是安全甚至有效的。因此,药物开发往往周期长、成本高、效率低。人源类器官则因其人源性,能够有效避免上述情况,大大提高药物测试效率、大幅缩短药物开发周期。如将人源类器官用于精准医疗中的药物测试^[9],即可在第I期人类临床药物试验之前,就将

安全性和有效性进行融合测试,受试者将免于承担无效药物的副作用和风险,药物开发成本和研发周期都将得到缩减,个体或特定群体也将获得更优治疗方案。截至目前,人源类器官已用于结肠癌、囊性纤维化(CF)等疾病的药物筛选^[10]。此外,人源类器官药物测试模型还有以下2个优势:一是研究人员可以通过CRISPR/Cas9等工具对类器官进行基因修饰^[10],使得类器官模型具有更大的实验灵活性和访问可及性^[7];二是能够确保数量充足^[10],且研发成本较低^[7]。人源类器官药物测试模型虽不能完全替代动物模型,但能够发挥至关重要的补充功能^[7,11]。

1.2 填补疾病建模的部分空白

人源类器官能够在器官水平上模仿人类病理,弥补适当动物疾病模型缺乏,促进一些慢性病、传染性或复杂疾病的机制研究。比如针对囊性纤维化^[12]、多囊肾疾病^[13]等遗传疾病和新冠肺炎病毒(COVID-19)感染^[14]等传染性疾病的类器官可以有效破除疾病建模障碍,进而帮助开发相应疾病的先进疗法^[7]。

1.3 推进神经科学领域的研究

由于人们无法直接使用人脑进行研究,动物模型也不能满足研究需求,人脑研究领域一直深陷困境。人脑类器官能够前所未有地为研究者提供即时观察人脑内神经活动的机会,从而为人脑研究领域带来了革命性的突破。截至目前,研究人员已将人类大脑类器官用于神经科学领域研究,以了解精神分裂症与自闭症的成因^[15]、寨卡病毒(Zika)导致婴儿大脑小头畸形的原因以及阿尔茨海默病等脑部退化疾病的机制等^[16]。

1.4 提供器官移植的可能来源

免疫排斥反应一直是困扰器官移植的技术瓶颈。如果用源自患者本人的干细胞培养类器官用于自体移植,则消除了免疫能力和排斥反应的忧患。有研究者成功从小鼠和人类的多能干细胞中重建了三维肾小管和肾小球,这为肾脏类器官移植提供了重要的探索。另外,类器官的移植应用还可以与基因组编辑技术相结合,可能提供“健康的”自体类器官。例如,在类器官中使用CRISPR/Cas9系

统纠正导致囊性纤维化的基因突变^[7]。

2 人源类器官研究引发的伦理问题

日新月异的类器官研究在大大缩短整个生物医学创新周期的同时,也将引发诸多新的伦理问题,具体来看,包括类器官道德地位、知情同意商业化和利益共享等方面的伦理问题。

2.1 道德地位问题

人源类器官的道德地位直接决定人们对待类器官的态度和行为方式,影响商业化水平的伦理评估。道德地位指一个存在物获得道德关怀的资格^[7]。学界关于道德地位的分布特征存在两种理解。其一是非0即1的观点,“0”指没有道德地位,“1”指拥有完全的道德地位——大致等同于“人格”,即人所拥有的道德地位。也就是说,一个存在物没有达到某个阈值,则该存在物不具有相应的道德地位,无法获得人类的道德关怀;一个存在物达到了某个阈值,则不论它超出这个阈值有多远,都具有相同的道德地位,即可获得人类的道德关怀^[8]。这种意义上,道德关怀非无即全,没有程度的区分。其二是连续性分布的观点,一个存在物的道德地位具有程度区分。如果将人所拥有的道德地位设定为“1”,将完全没有道德地位设定为“0”,那么人们可以在0和1之间对存在物的道德地位进行赋值。

那么,如何来判断道德地位呢?关于道德地位评定的标准,学界则看法不一,主要有以下4种确定方法。其一是理性观。在康德看来,根据存在物是否拥有理性来确定其道德地位。按照这种理解,婴幼儿、胎儿、植物人则没有道德地位^[7]。其二是主客体二分观,即主体因其内在价值获得道德关怀的资格,进而拥有道德地位;客体则因其缺乏内在价值无法获得道德关怀的资格,因而没有道德地位^[8]。其三是意识观,认为存在物的意识决定其利益诉求^[9],因而根据存在物是否拥有意识来评估其道德地位^[20]。其四是能力观,通过评估感受力^[21]、学习力等能力来确定其道德地位。值得注意的是,

这里的感受力和学习力,仅用来区分人与非人的道德地位,而非据以在人与人之间区分道德地位的高下。本研究认为只要是人,不论其完整性与个体感受力、学习力等能力如何,都应该获得同等的、至高无上的道德地位。

因此,要确定人源类器官的道德地位,首先需要确定道德地位的分布特征。本研究认为,将道德地位设置为非“0”即“1”的二元对立,固然简单且操作方便,但这种区分方法对于人源类器官来说,要么可能赋予其过高的道德地位,要么可能抹杀其应有的道德地位。因此,将人源类器官的道德地位设定为从0到1连续分布的、具有程度区分的值更为恰当。就像此前确定胚胎、胎儿的道德地位一样,赋予它们处于中间的、不完全的道德地位,既不给予它们以人的道德地位,也不像对待物品一样漠不关心,而是赋予它们一定的道德地位,给予足够的尊重,只有在理由充分的情况之下,才能牺牲它们的福祉以成全其他。那么,如何确定人源类器官道德地位的划分标准呢?单纯地根据理性来进行道德地位的划分,可能会降低某些类型人源类器官的道德地位(如人脑类器官等),致使它们得不到应有的尊重和保护;绝对地将存在物划分为主体和客体,则会使人源类器官无从归属;片面地依靠意识或能力确定人源类器官的道德地位,又会有失偏颇。本研究认为,应该根据人源类器官是否具有道德上应该考虑的意识、与供者/受者身体完整性的关联度、与供者身份和价值观的密切度、与供者隐私关系的可隐匿度(可隐匿度是指隐匿类器官所携带捐赠者隐私信息的可能性程度)和对供者及其后代的影响度进行综合评估^[22]。

人脑类器官是人源类器官研究中最敏感和极具争议的话题,确定它的道德地位尤为重要、但更为复杂。科学家们已经创造出人脑类器官,一旦“它”获得意识,将从客体属性主导跨越到主体属性主导,“它”可能在某种意义上成为道德主体的“他”。也就是说,对“他”进行研究应该征得“他”的同意。这里会产生一个脑类器官研究悖论,即越类似人类大脑越能成为好的模型,其研究价值越高;

然而,越类似人类大脑就越像“人”,从而可能变为“涉及人的研究”而带来更复杂的伦理问题。评估脑类器官道德地位的关键在于甄别具有道德意义的意识^[19],并设置赋予它们相应道德地位的门槛阈值。学界普遍认为,自我意识(self-consciousness)、现象意识(phenomenal consciousness)和通道意识(access consciousness)可能承载道德意义^[23]。截至目前,培养的人脑类器官既不具备成熟的神经网络,也没有“适当的”感觉输入和运动输出,因此,现有的脑器官有意识的概率非常低^[24]。但随着体外培养条件的继续发展,可能会培养出近似大脑在人体内神经活动模式的脑类器官,即具有类似人类感知能力的脑类器官^[19]。因此,亟需提前考量是否允许培养具有体感、视觉和疼痛等感知能力的人脑类器官。

脑类器官的人兽神经嵌合体(human-animal neural chimera)是人神经系统疾病研究的常见模型,即把人脑类器官移植给动物,从而产生可能具有类人脑功能的非人动物。Mansour等^[25]于2018年报告了将全脑类器官移植到成年小鼠大脑的巨大成功,并显示了解剖和功能整合的证据。接受全脑类器官移植的人兽嵌合体显示出“渐进的神经元分化和成熟、胶质细胞生成、小胶质细胞整合以及轴突向宿主脑多个区域的生长。”Mansour等声称,人类神经类器官和动物大脑中的体内生理环境的结合可能有助于在生理条件下进行疾病建模。在这种情况下,接受移植的动物可能获得类似人类的意识。那么,是否允许通过移植人脑类器官来创造具有自我意识的动物?如果允许,应该赋予因移植而获得类似人类意识的动物以何种道德地位?这里的伦理担忧主要源自3个方面:于人而言,主要涉及人类尊严问题;于动物而言,主要考虑动物福利问题,若人兽嵌合体拥有显著提升的认知功能(拥有感觉、思维、情感、甚至自我意识)等,但被禁锢在低级动物身体中,还被用来做实验,可能产生更多心灵和精神的痛苦体验;于技术而言,制造嵌合体的风险较大,且难以评估。因此,现阶段宁可高估人兽神经嵌合体的道德地位而谨慎操作,相关的研究也需要事先进行严格的伦理审查。

2.2 知情同意问题

生物技术从小规模的人体组织研究项目向大规模的、纵向的、复杂的基础设施转变,这些基础设施将人体数据和组织结合起来,以各种不可预见的方式使用类器官样本。类器官样本库为有效药物鉴别提供了宝贵的资源和手段,能够给目标人群带来极大健康福祉^[7]。Hans Clever在HUB最早建立了类器官生物样本库,旨在搜集世界范围内来自健康人体和患者的类器官^[11]。传统的“同意和匿名”方法不足以用于类器官样本库的管理。亟需探讨更加适切的知情同意模式。而精准把握类器官样本库的特殊性,是首先要做的工作。类器官样本库与一般生物样本库相比,有着自己的特殊性。首先,类器官样本库属于生物“活库”,其样本生理活性良好、甚至可以永生,即当供者已经离世时,其类器官依然可以无限迭代繁衍。其次,一般生物样本库所存储的生物资源仅用于生物医学研究,其主要目标是生成科学知识。类器官样本库则服务于研究和临床双重目的,当用于临床时,则应秉持患者利益优先,且需要明确的道德监管。再次,类器官样本的完全匿名,既不可取、也不可能。不可取在于隐去类器官样本的个性化信息,将大大降低其研究和应用价值,使得原本能从研究中受益的个体患者失去了获得试验性治疗的机会。不可能在于,在当今在这个大数据研究和高通量基因组测序的时代,个人信息和数据比以往任何时候都更容易被识别^[26]。最后,类器官来源组织的供者可能对类器官本身及其价值感兴趣,这将包括并超越隐私利益。因此,类器官样本库中的知情同意、隐私保护、公众参与、回报公正等问题,都应该得到重新思考和伦理审视。

有学者提出一种新的知情同意模式——“同意治理”(consent for governance)模式。这种模式提出了2种转移,一是将同意程序的重点从内容(content)转移到未来使用的情境(context),二是将伦理重点从最初的同意转移到持续的治理方式^[26]。团队此前对生物样本活库的知情同意等伦理问题进行了一些前期的探讨,但针对类器官生物样本库的治理,仍需进一步拓深落细,提出更加有针对性和

可操作性的治理建议^[27]。

2.3 商业化和利益分享问题

类器官研究具有潜在的革命性,将成为有效连接临床前试验和临床试验之间的桥梁,充当药物测试和个性化精准药物研发的理想介质。该研究虽然仍处于初级阶段,但已有进入临床转化和商业应用的趋势。2012年,国际范围内的机构开始关注类器官商业化问题,此后被关注度持续升温。截至2019年,世界共有19家公司瞄准类器官的商业化,其中欧洲9家、北美洲8家、亚洲和澳大利亚州各1家^[28]。目前这19家公司重点关注大脑、肠、心脏、肾脏器官以及从病人身上开发的类器官(如肿瘤类器官)的制造及其商业化。总体而言,大多数类器官开发公司的主要目标客户目前仍局限于研究人员和制药公司,只有少数公司致力于规模化的商业制造,将类器官作为产品进行商业化供应^[1]。但提前对人源类器官是否应该允许商业化进行伦理的评估和判断,以期做到未雨绸缪远比在出现越界行为之后再被动补救要好。

究竟人源类器官应不应该商业化?一般而言,将实体分为主体(subject)和客体(object)。主体指具有内在价值的实体,包括人和人体。客体则指不具有内在价值、仅具有工具价值的实体,包括动物、物品等^[22]。主体因其内在价值和道德地位,不能被拥有或买卖,只允许在信托关系之中予以转让,如出于利他的目的委托医院、医生将自己的一个肾脏移植给另外一个人^[29];客体若有交换价值,则允许被拥有或买卖。严格区分主客体的主要原因之一则是有效防止人或人体被视为商品加以买卖。然而,人体组织脱离人体以后就会进入一个灰色地带,究竟属于主体还是客体,就变得模棱两可^[22]。

人源类器官以通过技术的方式将人、物、身体、自然和商品等类属性关联起来,这种混合的属性(hybrid)是当前任何其他存在物所不能比拟的,本身兼具内在价值、工具价值和商业价值,如果一定要将实体划分为主体和客体的情况下,人源类器官则可能游离于二者之间,既可能具有主体的属性,也可能具有客体的属性。首先,类器官由源自供者的干细胞等人体材料培养而成,它关乎供者的遗传

信息、完整性、个人身份、身体体验、价值观、隐私及健康福祉,因此具有“类主体”(subject-like)的内在价值^[30]。另一方面,类器官产生于科学、技术、伦理和社会相互“共生”的过程,是生物技术的产物,是实现科学、临床或商业目的的工具^[26],从而具有“类客体”(object-like)的工具和商业价值^[22]。因此,本研究认为,人源类器官具有主体和客体双重身份。它的道德地位应该据其是否具有道德上应该考虑的意识、与供者/受者身体完整性的关联度、与供者身份和价值观的密切度、与供者隐私关系的可隐匿度和对供者及其他病人健康的影响度进行评估^[22]。具有较高道德地位的类器官因其“类主体”价值而不能被拥有和买卖,如人类胚状体、具有感知觉的大脑类器官等;具有较低道德地位的类器官,只要具有交换价值,则允许被拥有或买卖^[22],如视网膜、肠道、肾脏、胰腺、肝脏和内耳等类型的类器官。

允许商业化的类器官所带来的研究价值和商业利润均应在供者(包括捐赠者和提供干细胞的患者)、研究机构、科研人员和相关公众之间进行研究成果和经济等利益的共享。那么,在类器官有关各方如何进行利益分配才是道德上可接受的、如何在保护捐赠者的权利和尊严的前提下利用专利权引导最大程度的技术创新等问题,还有赖于对相关各方的态度、认知等的实证研究及深入的伦理探究和论证,才可能得到科学有效的解决。

2.4 临床转化引发的伦理问题

类器官在临床转化中主要应用于精准医疗和类器官移植。精准医疗(precision medicine)是融合基因组测序技术和生物信息大数据的个性化医疗模式^[31]。在精准医疗中,采用源自患者ASCs或iPSCs建立的类器官进行药物测试,有助于为特定患者确定更为理想的治疗方案^[10]。但与此同时,也会引发新的伦理问题。一是可能模糊“研究”和“治疗”的界限。将类器官用于精准医疗中会经历2个阶段。第一阶段,从源自患者的干细胞中培育出相关类器官,然后在类器官中对某种干预进行测试,筛选出对该患者安全有效的干预办法,这个阶段属于“研究”范畴。第二阶段,将筛选出的安全有效的干预措施应用于该患者的临床治疗,这个阶段则属

于“治疗”范畴。二是可能带来临床试验伦理审查的挑战^[8]。这种为患者量身定制治疗方案的试验成本较高、受益面较窄,在临床试验伦理审查时很难通过成本效益分析。事实上,很多医药公司对于这种个性化药物的开发兴趣并不浓厚^[9],原因也在于此。三是可能引发 $n=1$ 新型证据的承认问题。目前,普遍认可的是基于大规模临床试验的安全性和有效性证据,而类器官的个性化药物测试则是一种基于单个患者或特定小群体的有效性数据,是属于 $n=1$ 的新型证据^[8]。是否应该承认 $n=1$ 的新型证据,学界尚未对此达成共识,仍需进一步深入探讨。

类器官临床转化的另一重要路径就是类器官移植。目前器官移植技术相对成熟,被广泛用于临床治疗。但免疫排斥反应及器官来源的短缺问题仍是巨大瓶颈。人源类器官能够有效解决免疫排斥、来源不足等问题,可为器官移植技术的发展带来新机。但就目前而言,类器官的临床移植也面临传统移植所存在的诸多伦理问题。首先,可能给接受移植者带来情绪、人格和行为改变,从而引发同一性伦理障碍。其次,从技术安全性上来说,类器官移植难以通过动物模型预测效果,几乎没有(前期)临床知识,涉及多项侵入性手术,尚且缺乏预测人类风险和受益所需的证据,干细胞不受控制和指导的发育可能带来极大风险。鉴于安全性考虑,本研究认为应谨慎开展类器官移植人类临床试验。

3 人源类器官研究的治理建议

类器官被誉为“打开未来生命科学大门的金钥匙”。尽管中国类器官成果转化市场应用进程缓慢,但在政策利好、企业积极布局、科技赋能的驱动下,中国类器官技术水平将不断提升,人源类器官市场的巨大潜力将进一步发掘,市场化程度随之加深。日新月异的类器官研究在大大推进生物医药发展的同时,也跨越了几个常规对立的边界,如主体与客体、公共与私人、研究与治疗,将使传统伦理问题变得更加尖锐,并将引发许多新的伦理问题。认真研判人源类器官研究和应用潜在的伦理问题、制定相应伦理规范和治理对策,既是引导科技健康

发展、保障人民生活福祉的时代之需,也是破解“科林格里奇困境”(Collingridge's Dilemma,是英国技术哲学家大卫·科林格里奇提出的,意指人们在一项技术的生命早期难以预料其社会后果,当发现不良后果时,技术往往已经成为整个经济和社会结构的一部分,控制起来十分困难)、参与全球科技治理的实践之要。

3.1 治理伦理框架

国际干细胞研究学会(International Society for Stem Cell Research, ISSCR)先后发布《人类胚胎干细胞研究指导方针》(2006年)、《干细胞研究临床转化准则》(2008年)和《干细胞研究和临床转化准则》(以下简称“《准则》”,2016年发布,2021年修订)。其中《准则》提出了指导干细胞基础和临床研究的5个核心伦理原则,即诚信、病人利益为先、尊重、透明和公正原则。中国于2015年7月实行《干细胞临床研究管理办法(试行)》,于2016年12月开始实施新的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》。但是人源类器官研究有其特殊性、复杂性和敏感性,因此,笔者建议以反思平衡方法为理论指导,以风险受益评估为辅助手段,构建人源类器官研究的伦理框架,既承认伦理原则对于具体案例的指导,同时又强调经过考虑的伦理判断对于伦理原则的补充和修正。该伦理框架具体包含以下6个伦理原则:人的福祉(human wellbeing)、尊重(respect for person)、负责(responsibility)、透明(transparency)、公众参与(public participation)和利益共享(benefit sharing)。那么,如何确保这些原则之间的平衡与适度,是亟需进一步探讨的问题。

3.2 具体治理建议

本研究提出以下针对人源类器官研究和样本库建设的伦理治理建议,以期平衡和优化其临床、科学和社会的价值,更好地应对所引发的伦理新问题和新的挑战,为人类的健康福祉带来最大惠益^[8]。

1) 参考“同意治理”模式。人源类器官研究的“同意治理”模式既不同于针对明确研究的特定同意(specific consent),也不同于适用广泛生物医学研究的宽泛同意(broad consent)。它是指对用于受特定治理条件约束的基础设施研究的同意,这些

治理条件包括数据和样本的管理、产权和商业利益、与供者的持续沟通以及伦理监督。

2) 隐私保护措施。在整个样本和数据基础设施中应采取隐私保护措施,以确保在默认情况下只处理每一特定用途所需的最低限度个人资料,包括收集个人数据的数量、处理这些数据的范围、存储这些数据的期限和可访问性。

3) 公众参与。应确保供者和公众实质性地参与类器官生物样本库的管理,尤其在下列情况更需要提高他们的参与度:生产的类器官类型有潜在的争议(如人脑类器官);类器官生物样本库可能为参与者带来临床益处;类器官被用于有争议的目的(如嵌合体研究或商业应用)。

4) 利益分享。应考虑在供者、社会等利益相关者之间公正地分享经济和非经济利益,以负责任的方式塑造公-私伙伴关系(public-private partnerships),如将研究结果负责任地反馈给供者^[8]。

5) 伦理监督。由研究伦理委员会对提交类器官生物样本库的研究方案进行严格审查,包括对类器官或数据的获取请求、隐私保护、参与者参与度、利益分享和伦理监督,将提高类器官研究的伦理和科学质量^[8]。

人源类器官研究的治理是一个系统工程。首先,从治理对象来看,人源类器官研究所引发的伦理问题并非彼此独立、互不干扰,而是彼此交融、相互影响。如果通过逐个击破的方式来解决这些伦理问题,可能会造成此消彼长的局面。其次,从治理主体来看,人源类器官研究的治理不仅需要伦理学界的深入探究,还需要政府行政、法律部门、专业学会的啮合联动,以及国际社会的共同推动,积极探索伦理、专业、行政、法律和国际5个维度的多元治理策略,才能获得更好的治理实效。

参考文献(References)

- [1] Li M, Izpisua Belmonte J C. Organoids—preclinical models of human disease[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2019, 380(6): 569–579.
- [2] Bredenoord A L, Clevers H, Knoblich J A. Human tissues in a dish: The research and ethical implications of organoid technology[J]. *Science*, 2017, 355(6322): eaaf9414.
- [3] 董研博, 王健, 郑梦竹, 等. 类器官研究进展及应用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(2): 152–160.
- [4] Grens K. 2013's big advances in science[J/OL]. (2013-12-26) [2022-01-12]. <https://www.the-scientist.com/research-round-up/2013s-big-advances-in-science-38220>.
- [5] Method of the year 2017: Organoids[J]. *Nature Methods*, 2018, 15(1): 1.
- [6] Hostiu C, Rusu M C, Negoiu I, et al. The moral status of cerebral organoids[J]. *Regenerative Therapy*, 2019, 10: 118–122.
- [7] Mollaki V. Ethical challenges in organoid use[J]. *BioTech*, 2021, 10(3): 12.
- [8] Boers S N, van Delden J J, Clevers H, et al. Organoid biobanking: Identifying the ethics: Organoids revive old and raise new ethical challenges for basic research and therapeutic use[J]. *EMBO Reports*, 2016, 17(7): 938–941.
- [9] Schork N J. Personalized medicine: Time for one-person trials[J]. *Nature*, 2015, 520(7549): 609–611.
- [10] Bartfeld S, Clevers H. Stem cell-derived organoids and their application for medical research and patient treatment[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2017, 95(7): 729–738.
- [11] Choudhury D, Ashok A, Naing M W. Commercialization of organoids[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2020, 26(3): 245–249.
- [12] Dekkers J F, Wiegerinck C L, de Jonge H R, et al. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(7): 939–945.
- [13] Xia Y, Nivet E, Sancho-Martinez I, et al. Directed differentiation of human pluripotent cells to ureteric bud kidney progenitor-like cells[J]. *Nature Cell Biology*, 2013, 15(12): 1507–1515.
- [14] Geurts M H, van der Vaart J, Beumer J, et al. The organoid platform: Promises and challenges as tools in the fight against COVID-19[J]. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(3): 412–418.
- [15] Birey F, Andersen J, Makinson C D, et al. Assembly of functionally integrated human forebrain spheroids[J]. *Nature*, 2017, 545(7652): 54–59.
- [16] Wang H S. Modeling neurological diseases with human brain organoids[J]. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*,

- 2018, 10: 15.
- [17] 甘绍平, 余涌. 应用伦理学教程[M]. 2版. 北京: 企业管理出版社, 2017: 217.
- [18] Wasserman D, Adrienne A, Jeffrey B, et al. Cognitive disability and moral status[J/OL]. (2017-08-11)[2022-01-13]. <https://plato.stanford.edu/entries/cognitive-disability/>.
- [19] Sawai T, Sakaguchi H, Thomas E, et al. The ethics of cerebral organoid research: Being conscious of consciousness[J]. *Stem Cell Reports*, 2019, 13(3): 440-447.
- [20] Lavazza A, Massimini M. Cerebral organoids: Ethical issues and consciousness assessment[J]. *Journal of Medical Ethics*, 2018, 44(9): 606-610.
- [21] Shepherd J. Ethical (and epistemological) issues regarding consciousness in cerebral organoids[J]. *Journal of Medical Ethics*, 2018, 44(9): 611-612.
- [22] Boers S N, van Delden J J M, Bredenoord A L. Organoids as hybrids: Ethical implications for the exchange of human tissues[J]. *Journal of Medical Ethics*, 2019, 45(2): 131-139.
- [23] Tooley M. Abortion and infanticide[J]. *Philosophy & Public Affairs*, 1972, 2(1): 37-65.
- [24] Munsie M, Hyun I, Sugarman J. Ethical issues in human organoid and gastruloid research[J]. *Development*, 2017, 144(6): 942-945.
- [25] Mansour A A, Gonçalves J T, Bloyd C W, et al. An in vivo model of functional and vascularized human brain organoids[J]. *Nature Biotechnology*, 2018, 36(5): 432-441.
- [26] Boers S N, Bredenoord A L. Consent for governance in the ethical use of organoids[J]. *Nature Cell Biology*, 2018, 20(6): 642-645.
- [27] 乐晶晶, 周学迅, 姚海嵩, 等. 生物样本活库发展现状及伦理问题探讨[J]. *中国科学: 生命科学*, 2020, 50(12): 1464-1474.
- [28] Chakradhar S. New company aims to broaden researchers' access to organoids[J]. *Nature Medicine*, 2016, 22(4): 338.
- [29] 雷瑞鹏, 邱仁宗. 身体概念的生命伦理学分析[J]. *医学与哲学*, 2020, 41(18): 1-6.
- [30] Svenaeus F. The lived body and personal identity: The ontology of exiled body parts[M]//Malmqvist E, Zeiler K. Bodily exchanges, bioethics and border crossing. London and New York: Routledge, 2015.
- [31] 马琛婧, 杨媛, 张冰琳, 等. 类器官的研究现状及应用前景[J]. *昆明医科大学学报*, 2019, 40(6): 1-5.

Application prospect and ethical risk of human organoids research

LUO Huiyu¹, MA Yonghui^{2*}

1. School of Marxism, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China

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

Abstract The use of human organoids is a breakthrough with respect to the animal models in biomedical research and is a new alternative platform for the translational medicine by combining the emerging technologies such as the gene editing and the organ chip. Human organoids have broad application prospects in establishing disease models, screening drugs, organ transplantation, gene therapy and precision medicine. However, while the whole innovation cycle of the biomedical research is greatly shortened, the use of human organoids also blurs the traditional boundaries between subject and object, public and private, research and treatment, which will cause many ethical and legal challenges. This paper reviews the research progress and the application prospect of human organoids, including a systematic discussion of the main ethical issues such as the moral status of organoids, the informed consent, the commercialization and the benefit sharing. It is concluded that a multi-dimensional governance strategy is needed to guide a healthy and sustainable development of studies of organoids.

Keywords human organoids; ethical risk; moral status ●



(责任编辑 刘志远)