

应当重视人胚胎干细胞的研究

Great Importance Should Be Attached to the Research on the Human Embryonic Stem Cell

谢蜀生

(北京医科大学, 教授 北京 100083)

生物体个体发生的调控, 也即单个受精卵细胞如何可以如此精确地分化为各种完全不同的细胞、组织和器官, 并最终发育成为一个完整的生物体, 一直是生命科学中的难解之谜, 它被认为是与生命起源、意识产生(即中枢神经系统的信息加工)并列的生命科学的3大难题之一。很显然, 这3大问题是生物学中“上帝”存在论的最后防线, 因而对它们的研究, 在自然科学中具有特殊的重要意义。发育生物学的研究表明, 受精卵在分裂期的早期, 尚未植入子宫之前形成一个称为囊胚(blastocyte)的结构, 它由大约140个左右的细胞组成。囊胚的“外壳”为单层细胞组成的“滋养层”(trophoblast), 与以后囊胚植入子宫及胎盘形成有关; 囊胚内部的一端, 有一个“内细胞群”(inner cell mass), 这是一群具有全部分化能力的细胞, 他们在胚胎发育过程中, 可以进一步分化为内胚层、中胚层和外胚层, 并最终分化为不同的组织、器官, 成为一个完整的人体。将这种内细胞群取出, 做成细胞悬液, 在体外进行培养, 就成为“胚胎干细胞”(embryonic stem cell, ES细胞)。小鼠的ES细胞的研究表明, 它们在体外可以在一些生长因子的诱导下分化, 发育成为不同的细胞和组织; 经过处理, 可以使其在小鼠子宫内发育成一个完整的小鼠。很显然, 如果可以获得人的ES细胞, 就可以通过改变体外培养条件(如生长因子的成分和含量)来探索ES细胞向不同组织细胞分化的规律, 对揭开人体的个体发育之谜, 具有极其重要的理论意义。此外, 如果能够源源不断地获得人ES细胞, 就可以在体外诱导产生不同的组织细胞, 甚至器官, 供临床移植用, 因而在临床实践上也具有广阔的应用前景。

一、冲击禁区的研究取得重大突破

长久以来, 医学生物学家都想进入人胚胎干细胞的研究, 但对人胚胎的任何研究在不同制度和不同文化背景下的国家都是被禁止的。这一方面涉及

到对胚胎生命的理解, 一方面也由于担心这类研究可能产生一类非完整人的残缺生命体, 以及其它意想不到的严重后果。从70年代起, 美国国会就制定了一系列禁止对人胚胎研究的法令, 用美国联邦政府的资金进行人的胚胎干细胞研究被认为是非法的。但是法令并没有禁止私人资金资助的人胚胎研究。长期以来在美国主要由加州的吉隆(Geron)生物技术公司资助人胚胎干细胞的研究。它的资助对象是3个实力强大的研究小组, 他们是威斯康星大学的汤姆森(Thomson)小组; 约翰霍普金斯大学的吉尔哈特(Gearhart)小组; 加州大学旧金山分校(UCSF)的彼得逊(Pederson)小组。1998年11月6日美国《科学》(Science)杂志发表了汤姆森研究小组的一篇题为“从人囊胚获得的胚胎干细胞系”的论文, 报告他们用人工授精获得的14个囊胚中, 建立了5株人ES细胞系。这些ES细胞系具有以下特点。(1)它们在小鼠纤维母细胞“喂养层”上培养, 在某些“抑制因子”的作用下, 可以持续地保持未分化状态。将它们注入免疫功能严重缺损的scid小鼠, 可以分化为3个胚层, 并最终能形成人的肌肉、神经、骨及肠上皮组织, 说明这些人ES细胞在功能上是全能性的(Totipotent)。(2)更重要的是它们具有表达高水平的端粒酶, 因此可以在体外不断地生长、增殖, 是永生化的(immortal)。这些人ES细胞系在生物学上的巨大价值显而易见: 第一, 它为探索人体发育的规律提供了一个独特的研究系统, 在发育生物学的研究上具有重要意义; 第二, 由于它可以无限扩增, 从而为人的ES细胞提供了不断的来源。利用核转移技术及诱导分化技术, 就可以通过体外培养而获得带有不同受者组织相容性抗原(HLA)的各种细胞、组织和器官, 它们移植给相应的病人就不会发生移植排斥。此外, 这些人ES细胞系在医学上的应用还具有广阔的想象空间, 如把这些ES细胞注入家养动物的胚胎内, 让其发育成为一个带有人器官的人—动物嵌合体(chimera), 以取其人器官部分供临床器官移植用, 等等。因此汤姆森等人的工作一公布,

立即被认为是人胚胎研究中的一项重大突破,是一个具有“里程碑式的革命”。由于汤姆森等人的研究涉及伦理、道德、宗教和法律上等一系列问题,作为美国科学进步协会(AAAS)的会方杂志《科学》在发表此文的同时,专门配发了一篇编辑部文章,题为“发表有争议的研究”。文章在简要地介绍了汤姆森小组的工作后,自问自答道:“我们发表这篇文章有什么害处吗?杂志难道应当凭籍一些不确定的道德规范来限制自己的行动吗?《科学》对这些问题的回答是:不”。并旗帜鲜明地表示:“我们只发表那些通过同行评议的、带有确定结果的论文,而不能屈从于赫尔辛基条约中有关人权的协议,以及其他什么安全保护法。”因为“限制发表这类道德上有争议的研究论文,并不符合公众的最大利益”。在这期《科学》杂志上,还发表了两篇评述性的文章,其中一篇的作者是另一个研究人胚胎干细胞的吉尔哈特。在文章中,他赞扬了汤姆森小组的工作,并宣布,它的研究小组用另一种方法,用流产的胎儿,也建立了同样具有多向分化能力的胚系干细胞系(Germ stem cell, GS 细胞)。

二、有关伦理与法律问题的争论

人胚胎干细胞研究的重大突破打开了生命科学研究中的又一个潘多拉魔盒。汤姆森小组的论文发表不到1个月,1998年12月2日美国国会就召开了听证会,对联邦资金是否应当资助人胚胎干细胞的研究进行了讨论,在听证会上吉尔哈特出示了他们的GS细胞在体外被诱导分化为神经细胞(Neurons)的照片,并指出,在未来的10~20年内,就可以用这些培养获得的健康神经细胞治疗帕金森氏病这类神经系统疾病。参加听证会的参议院“健康与人类服务拨款委员会”的主席斯佩克特(Specter)承认,人ES细胞的研究“具有巨大的实践应用性”,但是他认为,要正式通过用政府的资金资助人ES细胞的研究“将会有许多争论”,因此“我不认为有对此做出匆忙决定的可能”。美国国立卫生研究院(NIH)院长法莫斯(Varmus)支持对人ES细胞的研究,但他同时也谨慎地表示:“目前动用政府基金资助人ES细胞的研究还不适宜”,但对汤姆森等已建立的ES细胞系进行的后续研究,认为应当可以获得政府资金的资助。与此同时,法莫斯要求NIH的“健康与人类服务部”(DHHS)评估人ES细胞研究的法律问题。美国总统克林顿也责令美国国家生物技术顾问委员会(NSAC),要以1997年对克隆人的调查标准,对人ES细胞研究的道德、法律和医学问题全面的调查和评估。DHHS的结论很快就出来了,他们经过全面认真的研究后认为,人ES细胞的研究与国会关于禁止对人胚胎的研究并不

矛盾;因为ES细胞本身是细胞,而不是胚胎;由于缺乏滋养层,因此ES细胞本身并没有形成完整人体的能力;至于GS细胞,由于是取自流产的死胎儿,因此只能属于人胚胎组织的研究,而对死亡了的人胚胎组织的研究是不在禁止之列的。1999年9月13日,NSAC的调查也完成了,它在给克林顿总统的一份报告中,建议取消原国会对人胚胎研究的某些禁令,并认为在“适当的情况下”用尸体胚胎组织和用体外受精的方法获得的ES细胞系进行的研究应该获准联邦资金的资助。对DHHS的结论,社会反应不一。根据“纽约时报”1999年1月20日发表的调查报告,有73个科学家(其中67人为诺贝尔奖获得者)都支持DHHS的观点;一些科学团体,如美国生殖医学会、细胞生物学会、发育生物学会等都对DHHS的结论表示欢迎。但反对的态度也同样强烈,1999年2月16日,70个众议员联名要求废除DHHS的调查结论,表示不能允许用政府基金从事任何人ES细胞的研究。另外,美国人权委员会生物组的负责人布朗也表示,人ES细胞是“潜在的人”,应当受到保护。至于用已获得的人ES细胞系进行研究,则被认为是“用私人的钱来摧毁胚胎,而用政府的钱来进行后续的研究”,因而是虚伪的。1999年9月24日,美国NSAC的主席,普林斯顿大学校长夏皮隆以《科学》杂志编辑部的名义写了一篇题为“道德的两难境地与干细胞研究”的署名文章,对NSAC给总统的报告作了解释,对人ES细胞的研究作了若干限定并建议成立一个专门委员会,来最终确定对人ES细胞的研究资助与否。

三、少一些争论,多做些实事

今年以来,有关人ES细胞研究的问题成为美国科学界讨论的一个热点,有关的争论文章不断地见诸于各类报刊杂志,仅“科学”杂志就已发表了10多篇有关美国、英国、德国等西方国家对人ES细胞研究的反应。也许是经历过1997年的那场“克隆风暴”,人们对生命研究禁区的冲击已经有了承受力,因此尽管上层对此争论进行得沸沸扬扬,但公众的反映并不强烈。其实这场争论的本质问题并不是能不能进行人ES细胞研究,而是由谁来进行资助研究的问题。美国国会禁止人胚胎研究的一系列法令,只是禁止用联邦资金进行胚胎研究,而并不禁止用非政府的资金进行这方面研究,因此这种以伦理、道德和人权的形式表现出来的争论,并不能真正禁止对人胚胎的研究,因而并不会影响美国在这个重要研究领域的始终领先地位。当其它国家还被一些道德、法律、宗教上的禁忌所束缚的时候,美国在这方面的研究已经远远跑到前面去了,那些以法

(下转第36页)

政府在促进科技成果向现实生产力转化的行为上,要定位在如何缩短科技成果供给与需求单位的时空差距上,以激发微观单位的动力、形成外在压力、保持相互之间的衔接。此外,经济、科技、社会、政治相互结合形成了社会的经济形态、科技形态和政治形态,因而,关于科技成果转化问题的研究,不能仅仅从科技成果的形成和科技成果的应用、扩散着手,还需要从经济、科技、社会、政治构成的整体系统出发,并以整体系统目标优化为总目标进行研究。因此,政策的制定需要从科技成果转化系统出发,形成体系,避免“头痛医头,脚痛医脚”、“捉襟见肘”,形不成合力。政府要有明确的职能部门协调各个部门的政策制定工作,“改变科技工作多头管理、力量分散的状况”,以保证政策体系化。

促进科技成果向现实生产力转化的政策体系框架,需要从促进科技成果供给、促进科技成果需要、促进科技成果转化和促进整个国家科技转化系统的转化过程优化与一体化四大方面构筑。(1) 促进科技成果供给方面:科技投入政策,科技计划政策,科技创新政策,技术进出口政策;(2) 促进科技成果转化转移方面:关税政策,金融信贷政策,税收政策,工资政策,知识产权政策,技术转移、扩散政策,中小企业技术支持政策;(3) 促进科技成果需求方面:产业政策,投资政策,政府购买政策,企业科技进步政策;(4) 促进科技成果转化过程的整体优化与一体化方面:科研单位改革、改制政策,劳动人事政策,科技资产管理政策,科技服务政策,技术市场政策,风险转移与分散政策,人口户籍管理政策,科技法律、法规建设,培育创新的文化。

(上接第 25 页)

律的形式出现的禁令,一旦需要随时都可以被“修正”或“废除”。实际上,由吉隆公司资助的人胚胎干细胞研究已进行多年,一直波澜不兴;而为什么汤姆森等人的工作发表后,就突然热闹起来了呢?这显然是因为胚胎干细胞的研究已取得了突破性的进展,其实际应用前景已实实在在地表现了出来,已是政府应该介入的时候了。法莫斯院长的一番忧虑,无意中道出了真情。他说,对人 ES 细胞这样重大的研究领域,如果只允许生物技术公司作风险投资进行研究,就有可能(对国家的利益)造成真正的损害。因为这些公司可以不顾政府的评估和监督而自行其是,这就有可能在结果未得到充分肯定的情况下,将研究成果以产品的形式推向市场,大量的利润就会流入私人公司。据《科学》杂志报道,就在汤姆森研究论文发表的当日,基隆公司的股票价格就狂升了近 6 倍。市场对高技术的前景的反应确实是相当敏感的。

美国 DHHS 对人胚胎干细胞的研究结论,以及 NSAC 给克林顿总统的建议报告都表明,美国已经

五、加强以科技需求为导向的政府行为

回顾十几年来我国科技体制改革,在科技与经济的关系上,总的情况是科学技术面向经济建设的局面已经基本形成,而经济建设依靠科学技术的机制还没有建立。我国经济现在正处于转型时期,有利于科技成果顺利转化的体制与机制的建立与完善,但与之相关的问题很多,还需要一定时间,短时间内也不可能都解决。在这样一种情况下,政府可以从一两个重要问题的解决着手,带动其它问题的解决。目前,政府可通过加强以科技需求为导向的行为,促进经济建设依靠科技进步机制的形成和企业技术创新主体地位的建立。具体措施如:(1) 制定大型政府购买计划,类似于美国的“星球大战计划”;(2) 政府购买业务和各种旨在鼓励科技进步的政策,要与企业、科研单位近几年的科技行为挂钩,尤其是将科技投入行为作为企业享受各种优惠政策的一个重要指标,从而刺激整个经济界对科技的需求,促使企业自主地提高科技投入、重视科技进步、改善短期行为。

参考文献

- [1] 邹力行. 社会主义市场经济中的科技体制. 青岛: 青岛出版社, 1995
- [2] 刘洪, 夏晖等. 促进科技成果向现实生产力转化的对策研究. 合肥工业大学学报(社科版), 1999, (1): 12-16
- [3] 沈林, 刘洪. 促进科技成果转化的政策体系. 系统辩证学学报, 2000(待发表) (责任编辑 孙立明)

准备用政府的资金资助人胚胎干细胞的研究。今年 9 月 24 日出版的《科学》杂志又发表了两篇综述和评论文章,向胚胎期的胎儿进行基因治疗这一禁区提出了挑战。看来在美国对人胚胎的研究禁区有可能在有限制的前提下,获得突破。面对这种情况,我国的生物医学界对此应有所反应。目前正在进行“十五”期间国家重大项目的立项论证。笔者认为,应当重视对人胚胎干细胞及其它人胚胎的相关研究,以使我国在此具有重要理论和实践研究价值的领域,逐步进入世界先进行列。

参考文献

- [1] Marshall, E: Use of stem cells still legally murky, but hearing offers. Science 282: 1962, 1998
- [2] Marshall, E: Ruling may free NIH to fund stem cell studies. Science 283: 465, 1999
- [3] Thapiro, H. T: Ethical dilemmas and stem cell research. Science 285: 2065, 1999
- [4] Zanjani, E. D et al: Prospects for in utero human gene therapy. Science 285: 2084, 1999
(删去 4 篇英文文献)

(责任编辑 肖庆山)