

·科技工作大家谈·

文/黄清华

发展再生医学应了解欧盟“母指令”

欧盟人体组织细胞母指令即 2004/23/EC 指令(简称“母指令”),是欧盟为捐赠、获得、测试、加工、保鲜、储存和分配人体组织和细胞制定的质量和安全标准,属于欧盟在该领域的基本法。了解其背景与适用范围、主要特点和科学原理,对于我国发展以干细胞治疗为主的再生医学,具有积极意义。

1 背景与适用范围

母指令认为,人体组织和细胞移植,是一个正在强烈扩张的医学领域,为多种疑难病症的治疗提供了极好的发展前景。为了尽量减少移植疗法可能产生的感染风险,制定人体组织和细胞质量标准以确保有关物质的质量和安全,是必不可少的。因此,该指令旨在为用于治疗用途的源于人体的组织和细胞建立高标准的质量和安全的标准。《建立欧洲共同体条约》(The Treaty Establishing the European Community)第 152 条规定了欧盟为源自人类的血液、器官和其他物质的使用建立高品质和安全的标准,这是母指令的合法性根据。该指令适用于供人类使用的人体组织和细胞的捐赠、采集、检测、保鲜、储存和分布。这也涉及拟供人类使用的由人体组织和细胞所产生的产品。对于组织和细胞的产业化生产,指令仅适用于其捐赠、采集和测试。血液和血液成分、器官、组织和细胞在同一手术程序的自体移植(autologous graft)和自体细胞(autologous cells)的药品生产被排除在指令范围之外。

2 主要特点

欧盟为人体组织和细胞的利用行为制定安全和质量标准,主要是出于公共卫生目的,即(在各个成员国之间)预防和控制可能带来的质量安全风险和传播疾病风险。基于这一立法目的,以母指令为代表的 3 个细胞指令(另 2 个为执行母指令的技术指令)具有如下特点:

1) 为了保障公共卫生,欧盟以指令这种强行法律的形式要求成员国政府在各国内部采取立法、组织、标准化管理和处罚措施,全面落实 3 个细胞指令,确保在所有成员国中具有同等的质量和安全基本制度。

2) (干)细胞的研究与人体应用,涉及到人体组织和细胞的捐赠、获得、测试、加工、保鲜、储存和分配问题,以及进出口问题,这些问题不仅可能发生在(干)细胞研究阶段(包括基础研究、转化和临床试验研究),也可能发生在(干)细胞治疗阶段,即组织和细胞技术产业化阶段。因此,对(干)细胞研究与人体应用的监管可能涉及多个职能部门,这既需要在各成员国建立基本一致的监管框架,又需要各国根据国情作出合理安排。

3) 对纯粹的伦理问题不干预,而是交由各成员国自行评定。这是因为生物科技伦理问题与一国的基本法律制度、科技政策、宗教信仰和文化遗产紧密相关,只能任由各国自行处理或解决。但是,对那些既是伦理又是法律的问题,如人体组织细胞采集知情同意的要求和程序,则在母指令和技术指令中作出相应安排。

4) 母指令要求成员国通过国内法律、法规任命人体组织细胞主管机关,负责相关组织机构的认可、指定、授权,落实许可证制度和其他相关基本制度。至于各成员国对主管机关采取何种管理和运作机制,则不干预,而是交由成员国国内法律处理。由于

20 世纪 90 年代以来,(公共)治理理论在西方发达国家的兴起,公共领域追求善治(good governance)成为一种普适价值,像英国人体组织管理局(HTA)一样由公共治理型监管取代传统的行政监管,社会参与监管的治理(governance)代替政府监管执法的统治(government),成为必然趋势。

3 原理分析

母指令集中解决人体组织和细胞在人体应用中的安全和质量问题,为源自人类的血液、器官和其他组织、细胞的使用建立高品质和安全的标准,有其科学根据。以干细胞为例进行说明。

第一,干细胞组织来源多样,提供者的既往病史、家族史、性别、年龄、血型、组织相容性抗原等遗传背景复杂,体外分离、纯化、扩增和细胞制品制备过程漫长,且要引入抗生素、生长因子、抗体、胶原酶、蛋白酶、动物血清等多种外来成分,还可能污染细菌、支原体、病毒等外源因子,特别是新鲜制备细胞,一般要求 24 小时内回输,由此带来不可忽视的急性毒性、异常毒性和病原体感染的风险,严重者甚至可导致感染危及生命。

第二,体外操作过程可能会带来干细胞的生物学功能、端粒酶、核型、组织相容性抗原、原癌抑癌基因、增殖能力、分化潜能等发生改变,由此带来免疫毒性和致癌风险;在保存、运输、复苏、配制过程中,细胞制品的存活率、生物学功能、均一性无时不在变化,只有制定和遵循人体应用中的安全和质量标准,才能保证(间充质等类型)干细胞临床应用的安全、有效。

第三,干细胞移植患者体内,可引发病人急性死亡、生长肿瘤或感染疾病,直接原因可能是不良的干细胞制品造成脉管阻塞、热原反应、急性感染、败血症、急性毒性、并发症、内出血、变态反应等。制定相关的安全质量标准,有利于提供干细胞疗法的医疗机构减少个体化治疗在人员技能、场所和时间等方面的误差,从而降低误差累积酿成灾祸的风险。

第四,适用于人体所有组织和细胞的可追溯性制度等基本制度之所以必要,是因为这是确保组织细胞安全卫生地应用于人体的最有效的制度。人类对干细胞的认知尚处初级阶段,还存在细胞疗法作用靶点和机理不清、干细胞植入体内后命运不明、移植后持续不良反应无法终止、植入后的长期效果不确定等问题。因此,确保所有组织和细胞的可追溯性,有利于保障包括干细胞治疗研究在内的组织细胞在人体应用中的安全性。

总之,从细胞科学的角度看母指令,细胞捐赠、获得、采集、建库、制备、保存、检测、评价、传输、回输需要社会专业化分工完成;干细胞制品开发需要通过系统化、科学化的质量研究,并与动物实验、临床实验有机结合。这些都需要进行全方位、全过程质量控制。在这种情况下,如果科学合理的法规和技术标准缺位,就难以避免干细胞疗法滥用可能带来的不良后果。

作者简介 黄清华,综合开发研究院(中国·深圳)特聘研究员。

本栏目专门刊登广大读者就促进科学技术发展提出的意见和建议,欢迎国内外科技工作者投稿。

(责任编辑 李娜)