



# 生物样本活库发展现状及伦理问题探讨

乐晶晶<sup>1</sup>, 周学迅<sup>2</sup>, 姚海嵩<sup>3</sup>, 刘世建<sup>4</sup>, 马永慧<sup>1\*</sup>

1. 厦门大学医学院, 生命伦理中心, 厦门 361100;
2. 上海冰奥生物科技有限公司, 上海 201400;
3. 上海市天华律师事务所, 上海 201112;
4. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200127

\* 联系人, E-mail: [yhma@xmu.edu.cn](mailto:yhma@xmu.edu.cn)

收稿日期: 2020-04-14; 接受日期: 2020-06-07; 网络版发表日期: 2020-09-21

国家社会科学基金重大项目“大数据时代生物样本库的哲学研究”(批准号: 19ZDA039)子课题四“人体微生物样本库的科学特征、哲学反思和伦理问题”资助

生物样本活库(living biobank)(以下简称活库)是在样本存储条件不断改善、生物医学研究持续深入的背景下逐渐形成的一类活样本存储体系。相比于传统样本库, 活库样本资源对生物医学研究有更大的价值, 特别是在模型建立、药物疗效与毒理测试、组织器官再生等需要生理活性的基础研究或临床试验上更胜一筹。然而活库之“活”也使其面临许多管理和应用的新问题, 比如, 长久存活的样本如何保障捐赠者对未来研究的知情权? 活样本能重新培养再生, 供体的捐赠行为并无身体组织的缺损, 是否可以允许人的活体组织商业化? 供体是否可以对所捐组织及其衍生物享有所有权? 商业化带来的利益又如何分配? 活库可产出大量人体组织再生品, 且当用于替代治疗, 导致身体结构被人工制造时, 如何应对人类尊严遭受侵犯的治疗行为? 活组织能够体外生长发育, 延续许多代, 若发生自身进化该如何归类, 怎么对待? 这些问题关系到活库参与者的权益保障、活库样本的使用规范、研究应用的风险防控等措施、原则的制定。因此, 活库当前面临的规范性问题亟待道德层面的反思, 这将便于其管理应用的有规可循。而活库存储样本的独特性使得传

统样本库的伦理及管理规范并不完全适用。从活库特性出发, 反思其可能面临的伦理问题, 对活库的良性发展至关重要。

本文首先对活库作了简单定义, 明确所谈的活样本范围, 并介绍了活库的主要特点及其发展现状; 基于对活库的了解, 接着梳理出活库领域较为突出的伦理问题, 并以脑类器官(brain organoid)为例详细分析了该特殊活样本存在的伦理担忧。系列伦理反思暴露出活库建设及运营的新问题, 对相应规范的制定具有重要的参考价值。

## 1 生物样本活库的定义及特点

### 1.1 生物样本活库的定义

生物样本活库, 是通过低温生物技术保留细胞、组织的生物活性并能被复苏, 可于体外培养再生的人类样本资源, 包括“湿库”(即实体库, 是细胞组织等生物样本)和“干库”(即信息库, 是捐献者的个人信息和样本检查信息, 包括基因组学信息等)<sup>[1]</sup>。本文所谈的活库伦理问题聚焦在人源活体细胞组织样

引用格式: 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. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 1464–1474  
Le J J, Zhou X X, Yao H S, et al. Living biobank: current development and ethical considerations (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2020, 50: 1464–1474, doi: 10.1360/SSV-2020-0011

本在研究应用中的伦理问题. 辅助生殖用途的精子库、卵子库、临床治疗用途的干细胞库以及动植物、微生物样本库相关的伦理问题不在本文讨论范围之内.

## 1.2 生物样本活库的特点

传统生物样本库, 储存的多是无活性的临床病例样本资源, 例如体液、残余组织等, 这些样本在采集后经石蜡包埋、直接冷冻等方式固定, 丧失了继续生长的能力<sup>[2]</sup>. 相比之下, 活库所存样本生理活性良好, 体外培养可再生, 且再生出相应的人源组织或器官可用于药物测试、各类组学研究、病理机制和发育机制的探索, 其研究结果能为药物的人体试验、疾病的诊治提供参考, 在生物医学研究中发挥出更大价值<sup>[3]</sup>.

活库样本之“活”的特性使得其在实际应用中面临以下特殊困境: (i) 样本储存时间之久甚至会超过捐赠者正常生命周期, 未来研究内容无法预知, 伴随的风险亦无法估量, 且活组织及其衍生物与捐赠者有着基因上的密切联系, 这些使得在对捐赠者知情权、隐私权等权益保障方面面临比以往更复杂的情形; (ii) 活库样本体外再生用于构建研究模型时, 对于特殊模型, 如脑、胚胎可能形成感知或意识, 相关实验研究会面临道德制约; (iii) 人源组织与动物体的嵌合会引发对动物福利与人类尊严的担忧; (iv) 当用于组织器官再造助力移植治疗时, 侵入式干预伴随的生长分化的不确定性使风险评估更加困难; (v) 活库样本研究可能带给捐赠者直接利益(如利用捐赠者来源的肿瘤样本筛选药物), 让研究和治疗的界限变得模糊; (vi) 活组织能被无限次培养使用, 比传统样本有更充足的来源, 供体能否受益会直接影响活库的可持续运营. 本文正是围绕活库所表现出的这些独特之处而展开伦理探讨.

## 2 生物样本活库概况

### 2.1 活库现状及技术局限

细胞组织培养、组织保藏等技术条件改善有效推动了活库发展. 随着干细胞分化培养、器官组织3D培养、低温生物技术(cryobiology)<sup>[4]</sup>、条件性重编程(conditional reprogramming)等不断发展, 出现多种活库形式, 如各类干细胞库、类器官库(organoid bio-bank), 及多种活库样本类型, 如癌症患者个性化癌症

模型(patient-derived cancer models)<sup>[5]</sup>、人源肿瘤异种移植模型<sup>[6]</sup>、可增殖的各类细胞系, 还有固体肿瘤活组织、尸体供体皮肤和骨髓、新生儿组织、血管等<sup>[7]</sup>. 低温保存技术为维持活库样本生理活性提供支持, 该技术现已成功冻存10余种哺乳动物(包括人)的卵子或胚胎(能发育成动物<sup>[8]</sup>); 特别是骨髓的低温保存为癌症治疗提供了重要途径. 目前, 低温生物技术能较好地保存精子、卵母细胞与胚胎, 促进哺乳动物胚胎工程和人类辅助生殖的发展<sup>[9]</sup>. 总之, 生物样本资源的“活化”能极大方便研究的开展, 甚至能转化到临床; 低温冻存技术的完善, 又能为生物样本库中活细胞组织等样本资源的保存提供重要支持.

活库受到国内外政府和研究机构的广泛重视, 已有初步应用. 美国政府重视低温生物技术对活库发展的重要意义<sup>[10]</sup>, 大力资助活体组织的低温保存技术的研发<sup>[11]</sup>, 从而有利于活库规模的扩大及应用领域的拓宽. 目前, 日本、德国、美国的科研人员陆续利用干细胞体外培养获得肝芽、迷你肾和迷你大脑等“类器官”<sup>[12-14]</sup>, 这些“类器官”是研究发育机制、疾病发生的理想模型, 是个性化药物测试和新药筛选的好工具, 一定程度上打破了动物实验结果无法运用于人类的障碍. 德国科学家构建了目前已知数量最大的胃癌类器官生物样本库<sup>[15]</sup>, 香港大学的研究者建立的原发性胃癌的类器官生物库有利于胃癌精准治疗<sup>[16]</sup>.

作为活库的一种, 类器官库是近10年研究较热的领域. 类器官是人体多能干细胞(pluripotent stem cells)或成体干细胞(adult stem cells)经体外三维培养形成的能模拟体内器官显微结构及生理功能的人源性器官模型, 因其人源性而较好地避免了动物实验数据不适用于人体试验的情况<sup>[13]</sup>. 目前已培养出胃、肾脏、肝脏、肠道、大脑等多种类器官, 通过在人体器官的相应类器官上进行系列实验, 能够更有效地探索疾病机制, 进行新药试验和毒理测试等<sup>[17]</sup>. 然而培养出像类器官这样的活组织仍面临许多技术挑战, 比如: (i) 无法模拟体内细胞组织间的生物机械力, 总体形态结构不稳定, 缺乏特定的主体器官典型结构; (ii) 现有的许多培养方案无法再现生物体内的血管网络, 直接影响氧气和营养物质供应, 营养代谢障碍限制了类器官的形态大小; (iii) 缺乏支配大多数器官的外周神经系统; (iv) 缺乏免疫细胞, 无法进行免疫应答; (v) 缺乏天然的体内环境, 无法研究干细胞与其周身微环

境、免疫细胞等之间的互作; (vi) 无法模拟体内基质中的生长因子/信号梯度; (vii) 体外培养所用的细胞外基质成分会限制药物的渗透, 对药物筛选方面构成障碍; (viii) 有些组织其微环境中的系列生物因子尚不明确, 无法实现相应组织的类器官培养; (ix) 即使在相同培养条件下, 类器官在活力、大小和形状上都是异质的, 加大了表型筛选难度; (x) 体外培养环境仍然使用鼠源肉瘤基质成分, 对于移植人体存在种间难以预料的感染和免疫/宿主排斥反应; (xi) 肿瘤模型构建中, 不同癌症类型的肿瘤类器官, 所需的营养物质、生长因子和组织培养技术等确切条件差异较大<sup>[18,19]</sup>。随着研究条件的改善, 这些局限终将被打破, 更有利于各类活组织衍生物标准化生长。比如, 血管系统、神经系统正通过共培养策略予以破解; 微流控技术能操控体系物质浓度; 组织微环境成分将进一步明确; 细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)的组成、孔隙度和刚度等物理属性可通过优化设计而适应培养要求; 筛选关键信号通路中的小分子调控因子和特定激素调节剂可作为特定类器官培养可能的必要成分; 类器官的鉴别筛选可以借助实时成像或延时成像单独追踪; 目前正在开发更多的支持类器官生长的细胞外基质, 皆以能植入人体为标准<sup>[13]</sup>。

活库的建设及管理与传统生物样本库有相似的收集、存储、处理、转化应用等流程, 但在细节上又有独具特色之处, 特别是这些环节中存在一些新的伦理问题。

## 2.2 活库的科学价值和相关规范

活库的科研价值比传统样本库更大, 上文中略有提及, 具体体现在活库样本可体外再生构建模型, 为各种生物医学基础研究提供充足的、有生理活性的人源样本资源, 并且在未来有望替代人体受损组织器官发挥正常生理功能。活库收集的是健康或疾病生物体的活细胞、活组织, 同时保留其相关的临床、病理、治疗、随访、知情同意等资料并对其进行质量控制、信息管理, 融活样本实体、生物信息、样本表型数据、样本研究信息为一体<sup>[2]</sup>。其转化应用情况、共享合作体系也和传统生物样本库一样, 力求涵盖样本、生物学信息、临床信息, 总体向标准化、专业化、信息化、共享化方向发展<sup>[1,20,21]</sup>。

目前尚无针对活库发展的指导性文件, 但系列文

件也表明政府对相关基础研究平台建设的重视。《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020年)》中在科技投入与科技基础条件平台建设方面提到要建立科技基础条件平台的共享机制<sup>[22]</sup>, 而活库为基础研究提供样本资源、提倡共享, 有利于资源高效利用。

《“十二五”国家自主创新能力建设规划》中明确提到要加强自然资源库建设, 包括人类遗传资源库、临床样本和疾病信息资源库<sup>[23]</sup>, 《“十三五”生物产业发展规划》中提到在现有基因库基础上, 建设生物资源样本库、生物信息数据库和生物资源信息一体化体系<sup>[24]</sup>。这些都表明, 样本库建设是生物医学方面自主创新的根本保证。2019年8月30号, 《生物样本库质量和能力通用要求》作为我国第一个生物样本库国家标准正式发布, 自此形成了关于生物样本采集、处理和保藏的系列标准, 这表明我国样本库体系逐渐标准化, 有利于扩大规模实现高效利用和更大范围的共享。2019年7月1日起施行《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》<sup>[25]</sup>, 其中第6条表明“国家支持合理利用人类遗传资源开展科学研究”; 第13条提出“加快标准化、规范化的人类遗传资源保藏基础平台和人类遗传资源大数据建设”; 第17条指出“加强创新体系建设, 促进生物科技和产业创新、协调发展”。这些条例预示着人体组织样本资源越来越受到重视, 其价值被高度认可, 相关科技创新体系将会越来越完善。根据科技部(现科学技术部)、财政部2019年发布的国家科技资源共享服务平台优化调整名单, 目前已经建成20个国家数据中心、30个国家科技资源库<sup>[26]</sup>, 而随着新兴研究的不断涌现, 样本资源共享平台只会越来越多、越来越“活”。

## 3 活库的伦理问题

活库面临的诸多伦理问题都与其存储“活”样本的特性有关, 活库样本可再生, 能长期使用, 未来的使用可能侵犯捐赠者某些权益, 且某些活组织自身特性特殊, 任其生长会出现更复杂的变化, 伦理争论也更复杂。总体来讲, 活库伦理争议表现在: 参与者最初无法充分知情样本的未来研究用途而难以有充分的知情同意; 关联个人基因及生活习性的活样本如何保存、如何销毁以及相关研究数据的公开共享关系到隐私保护问题; 活组织培养, 比如脑类器官由于可能产生意识进而带来道德地位的争议、人-动物嵌合体问题、类器

官移植问题等, 使得临床研究的风险受益评估更加困难; 赋予动物“人性”的人-非人动物神经嵌合(human-animal neurological chimera)实验研究很难获得伦理上的辩护; 机械式生产出的人体组织衍生品的道德合理性及其研究成果的利益分享等系列问题<sup>[27,28]</sup>.

表1是活库与传统生物样本库的主要伦理问题比较.

本文将从以下5方面探讨活库的伦理问题: (i) 知情同意; (ii) 个人信息保护; (iii) 风险/受益评估; (iv) 利益共享; (v) 特殊活样本——脑类器官伦理.

### 3.1 知情同意

生物样本活库的建立依赖大量受试者在充分知情下自愿捐赠其生物样本, 但因活库样本生命力持久, 无法预知未来将用于何种研究, 因此引发了信息告知的局限和知情同意的有效性问题.

(1) 一般情况下的供体知情困境. 活库的知情同意问题涉及人体活组织细胞捐赠者、样本研究受试者、接受活组织衍生物治疗的患者, 一般在采集生物样本之初就要获得参与者的知情同意<sup>[29]</sup>, 若后续研究内容有变化, 根据《涉及人的生物医学伦理审查办法》第38条规定“研究者应当再次获取受试者签署的知情同意书”. 但对活库而言, 这既增加管理者工作量, 又使得组织供体因为感觉麻烦而放弃参与, 且执行每一次医学研究的再同意并不现实. 在第39条中, 提到能被伦理委员会批准免除知情同意书的签署的情形: “(一) 利用

可识别身份信息的人体材料或者数据进行研究, 已无法找到该受试者, 且研究项目不涉及个人隐私和商业利益的; (二) 生物样本捐献者已经签署了知情同意书, 同意所捐献样本及相关信息可用于所有医学研究的.”因此, 传统生物样本库有采取广泛知情同意(broad informed consent)原则的情况<sup>[30]</sup>, 即在匿名化处理及严格隐私规则监管等隐私保护的基础上, 针对长久保存且暂无明确研究目的的样本资源, 要求捐献者在捐赠之初便同意自己的生物样本可用于任何研究, 并且后续的研究不需要本人再次同意. 但对于活库资源, 其活性持久, 甚至有些样本会继续生长变化, 比如脑类器官随着发展可能产生意识, 甚至可能恢复记忆<sup>[31]</sup>. 因而, 广泛知情同意下, 无法保障捐赠者的基本权益. 对此类能明显表现出个性特征的样本资源, 即使采用匿名化手段也难以消减对捐献者的隐私侵犯<sup>[32,33]</sup>. 此外, 个性化治疗中患者自身既是供体也是受试者, 为了治疗的安全有效, 对患者样本资源的处理与利用都应当详细告知, 并告知风险帮助患者谨慎选择. 最后, 基础研究中的匿名化处理也未必利大于弊, 像干细胞、类器官等新兴领域在研究治疗途径的探索上尚无可靠数据, 还需要大量积累, 并且与供体密切程度较大, 相关数据的分析仍需有效结合个体因素加以考虑<sup>[34]</sup>.

(2) 供体死亡之特殊情况下的知情困境. 在供体死亡的特殊情况下, 其活库中的样本活性完好, 那如何看待其生前的知情同意书的法律效力呢? 随着新技术、新研究层出不穷, 对于其生物材料的使用权是否因死

表1 活库与传统样本库伦理方面议题比较

Table 1 Comparison of ethical issues in traditional biobank and living biobank

伦理问题	传统生物样本库	生物样本活库
知情同意	可知晓研究内容; 可首次泛知情同意; 可征求再次同意	研究内容大多不可知; 样本会变化泛知情难保障权益; 供体若死亡样本难再次同意; 脑类器官可能成为知情同意主体
信息保护	有限次研究, 匿名或去标识有效保护隐私信息	匿名或去标识不利于系统研究; 治疗用途供体即受体本人
风险受益	为一般基础研究; 风险较小; 多获得可普遍化认识	涉及药物筛查、嵌合、移植; 风险较大; 可使受试者获得医疗救治
利益分配	临床诊疗留下的样本; 组织来源者难以获益	公众有意识参与活库建设; 强调所有参与者的利益共享
样本道德地位	体液、血液、残余组织等; 不存在道德地位问题	脑类器官、神经类器官嵌合体; 需考虑道德地位
治疗和研究 伦理争议	界限清晰 较少	界限模糊, 如n=1的研究(如肝类器官移植), 往往也是治疗 较多

后失去联系无法取得知情同意而终止? 或者是, 人死后便不必担心其权益受到任何侵犯而能够解除所有的使用限制? 国际上对这个问题尚无统一解决方案, 许多国际性指导未涉及参与库建设的供体死亡的情况, 美国、加拿大也未作区别。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)认为, 死亡并不代表对材料或信息承担的道德责任的终结<sup>[35]</sup>。但应该明确的是, 样本库管理者的道德责任并非随着捐赠者的死亡而消失, 这是因为死者样本含有的私密信息一旦被公开则可能对亲属产生影响, 而且死者亲属有代理同意权, 亲属对原有知情同意书的有效性有一定话语权。总之, 死者是否愿意自己的样本被用于未来种种试验我们不得而知, 但应当从充分尊重死者的角度考虑样本的使用。首先应当依据其生前的同意, 若生前同意的内容与新研究完全不相干, 再参考当时捐赠者的意愿、偏好和价值观来判断新研究是否会为其接受, 或者是生前签署知情同意书时就提出希望其材料在本人死亡后受到的处理方式以及期望的储存期限<sup>[35]</sup>。

综上, 生物样本活库的样本捐献, 不可能对个人信息完全匿名, 但可以依据隐私泄露的危险程度、与捐献主体的利益相关程度, 对个人信息分类, 凡是与主体利益密切相关的样本信息, 必须征得知情同意才能处理其样本<sup>[33]</sup>。

### 3.2 个人信息保护

活的细胞、组织或器官都源于捐献者, 包含捐献者的遗传信息, 其遗传数据包含大量隐私、科研机密, 特别是族群或种群的基因数据有特殊性, 不正当的共享和使用甚至威胁国家和民族安全。基因隐私信息一旦泄露则个人的就业、生活等会面临许多问题, 如基因歧视可能导致失业、被拒绝医疗保险<sup>[32]</sup>。在相关隐私信息保护方面, 参考《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》<sup>[25]</sup>第2条、第3条、第9条, 如果使用含有人的基因组、基因等遗传物质的活库样本资源, 活库样本的使用和由此产生的数据信息都会受到保护, 即为临床诊疗等活动需要, 采集、保藏、利用、对外提供活库样本资源时应尊重捐赠者隐私权, 事先取得其知情同意, 并保护其合法权益; 符合伦理原则, 按照国家有关规定做伦理审查; 遵守国务院科学技术行政部门制定的技术规范。另外值得提到的是, 隐私权属于法律概念, 在上述关于人类遗传资源管理条例中使

用的是隐私权概念, 而在新的民法典人格权编草案二审稿中提到个人信息保护的概念<sup>[36]</sup>, 隐私权保护和个人信息保护两个概念有逐步分离的趋势, 活库样本涉及的捐赠者个人信息, 包含了遗传信息、生活习惯等, 在此引用个人信息保护的概念, 更适应法律法规的发展, 更好地保护生物样本活库捐赠者。

然而需要注意的是, 活库样本的持久活性, 甚至会超过捐赠者的寿命, 其后续利用可能会侵犯捐赠者权益。并且, 样本采集机构通常告知捐赠者以匿名化方式收集其活组织样本, 但事实上, 在现有的信息技术下, 完全匿名并不可能, 且匿名不利于个性化治疗的跟踪检查, 也不利于结合个体情况对疾病做系统的研究。匿名化, 一定程度上看起来是出于对个人信息的保护, 实际上却维护了研究者、公司等第三方的利益, 毕竟在样本捐出后供体对后续研究的知情权、获益权、异议权、退出权都无从保证, 一定程度上侵害了供体利益, 而研究机构或公司却能源源不断地从供体样本资源中获取利益。此外, 匿名化是否切实保障个人信息也存在争议。在大数据、高通量基因组测序蓬勃发展的背景下, 样本“匿名化”处理也只是徒有其名, 通过基因技术仍能挖掘到很多样本源的隐私信息<sup>[34]</sup>。

### 3.3 风险与受益评估

对于活的细胞、组织、器官等, 目前尚缺乏必要的证据证明其体外发生发展过程中的生理病理性质是否变化, 其模型研究的科学性准确性有待验证。甚至对于今后的复杂移植试验, 风险和不确定性的评估更加重要。其中, 类器官疾病模型用于临床药物筛选等, 虽与原始器官的功能障碍非常相似, 但它并不代表整个个体, 也不代表病人的整体机体环境。治疗疾病上, 类器官有别于传统药物。这体现在: (i) 目前关于类器官的基础研究和临床应用知识较少; (ii) 对于人源干细胞、类器官的疗效, 动物模型不再是一种合适的疗效预测模型; (iii) 相比于传统药物试验, 类器官移植是一种有创性操作, 伴随许多不可预测的风险; (iv) 类器官属于组织器官再生范畴, 其再生概念是全新的, 移植可能发生意外的事件<sup>[18]</sup>。

特别注意的是, 在类器官样本临床应用上, 有时以嵌合方式在动物体培养人源类器官, 这种手段有望缓解可移植器官短缺现状, 但却会给人类、动物甚至生态整体带来影响。对于人类而言, 嵌合体的创造是作

为工具以生产器官,但后续将嵌合体中的人源器官植入人类,替代缺损器官会面临跨物种感染风险.有学者认为,动物身上存在隐性病毒,像是人类的“生物梦魇”<sup>[37]</sup>.历史上的黑死病,到如今的新冠肺炎,皆是病毒经动物传至人类,病毒突变力强,极易攻击人类免疫系统.动物体内的隐性病毒对其本身不表现感染力,当转移到人体,一旦感染性显现将危及宿主生命.此外,对于移植时的免疫排斥的担忧也非常重要:人与非人细胞的混合生长,有可能诞生新的融合细胞,使情况更加复杂,且注入动物体的人类细胞的生长范围也难以掌控,由此造成的物种生态上的问题尚无明确解决思路.感染病毒引起传播或是新细胞一旦形成,都有较大风险,相关研究是否值得继续进行,需要根据技术进展情况和相关伦理风险谨慎判定.

此外,数据存储与信息链接要根据患者需要量身定做同时兼顾个人信息保护,避免重要个人信息泄露给捐献者带来不利.此外,基于活库样本的研究发现对供体既有隐私侵犯的风险又可能关乎供体重大生命健康利益时,则需要对研究结果的道德价值合理评估.总之,活库资源的使用及研究结果的反馈均具有挑战性,必须谨慎对待.

### 3.4 利益分享

活库中的组织样本属于人工培养的生物技术产品,随着产品商业化,人体材料也逐渐成了“商业制造生物机器”,作为工具实现科学上、临床上、商业上的目标.关于活组织样本的占有和使用也需考虑利益分配问题<sup>[38]</sup>,其利益分享涉及捐赠者所捐组织细胞的分享以及研究者获得的知识技术的分享.利益分享内容包括类器官交易中金钱和非金钱的利益在供体、患者、社会的分配<sup>[39,40]</sup>,包括研究中产生的数据、技术、知识和产品.例如,肿瘤类器官作为疾病模型或新药研发平台惠及科学研究、临床治疗及制药产业<sup>[41,42]</sup>,而直肠活检材料转化为肠类器官的技术可以被授予专利,进一步实现合法化销售<sup>[43]</sup>.这些基础研究向临床、市场转化应用的过程中,会面临不公正的利益分配情况,比如药物研发领域可能会出现价格虚高;专利的盲目授予容易刺激技术垄断局面形成;类器官与其供体有遗传、生理功能的相关性,当切断所有联系,捐赠者可能就无足够手段确保组织的使用符合他们的价值观,特别是以形成嵌合体等敏感的方式

使用时.总之,这些问题均需要慎重考虑.

从法律角度看,活库样本含有人类遗传资源,而含有人类遗传资源的人体组织器官,即使脱离人体,也不是一般的物,具有限制流通性<sup>[44]</sup>.之前对于生物样本库的商业化,就有人担心生物样本库的商业化会逐渐导致人的商品化,相关研究成果的商业化使捐赠者与研究机构只剩下利益关系,样本产权问题突出,捐赠者权益不能得到保护<sup>[45]</sup>.而事实上,干细胞、血液等,都是人体组织,含有遗传信息和生活习惯等数据,不仅是医学研究的基础材料,更有临床治疗的作用,具有社会价值、商业价值,惠及科研机构、医疗机构、样本库管理机构、患者等多方主体.此外,有人通过将人体组织产品的工具价值和商业价值从它们与人和身体的联系中分离出来而证明其商业化的合法性<sup>[46]</sup>.

活库的利益分享会涉及人体组织的收集方式、对其所做的研究及后续的处理、私下交易、各方责任和义务、利益分配、样本研究成果专利化、捐赠者的充分知情权益及个人信息保护等多项内容<sup>[45]</sup>.活库样本资源的利益分享有以下几点困境:(i)活库样本可培养、来源充足、活性持久,能够无穷尽地生产、交换,一定程度上避免了样本资源不足带来的困扰.此外,活库样本多是源于人体而生长于体外,增殖过程中捐赠者没有身体伤害,不同于人体器官买卖,应当鼓励公众的参与和支持,建立合作共赢的关系<sup>[28,44,47]</sup>.(ii)活库样本收集之后,存储时间长久,后续研究往往捐赠者无从获知,研究过程可能的交易及研究成果的商业化,可能更加难以保护捐赠者的个人信息.应当尽快开发适当的同意程序.(iii)活库样本资源的后续利用往往不是直接使用源自捐献者身体的组织器官,而是在活库中经过自主生长、成熟后,再被研究机构或医疗单位利用,那么在人体组织样本包含捐赠者人格权利问题的看待上,这种活体样本应当有别于直接源自人体的组织器官,在利益分享上因其获取方式不会直接影响捐赠者身体组织结构的完整性,从而其工具价值会得到更大发挥;又因为类器官有人源性,不是一般的物<sup>[44]</sup>,即使占有、售卖也要防止人体的商品化.基于这些特点,在发挥活库样本工具价值的同时其道德价值很容易被忽视.(iv)活库样本资源没有明确的本体或道德地位,其价值、意义具有可变性.有人认为,活库样本资源的价值不局限于作为共享资源,既包含主体方面的价值又包含客体方面的价值.它源自捐赠者,与

其身体、身份、隐私等有着必然联系, 同时也是一项技术、工具<sup>[46]</sup>。因此, 是否可以考虑协调活库资源的双重价值, 在利益分配上明确供体利益。把握好有偿分享与无偿赠予两种模式的平衡将会有利于活库的持续发展。(v) 相关基础或临床研究甚至是临床应用需依赖样本的生理活性, 质量要求高, 在考虑公平公正的前提下, 除了注重利益普惠, 更要重视安全性、风险的合理分担。尤其是涉及神经组织、脑类器官等, 研究数据的科学性需要严谨地验证, 要避免移植后出现感染性疾病, 甚至人格、性情上的异化状况(动物体内生产类器官用于移植会有各种风险), 因此, 类器官研究对受试者、患者的利害分配原则有待明确。(vi) 一些特殊的活体资源, 如嵌合体、脑类器官等, 争议较大。面对较大的医疗价值, 就要设置较高的活库样本捐献及使用门槛<sup>[17]</sup>, 避免治疗乱象。(vii) 生物样本活库的建设运营周期长、工程量大, 样本的收集、储存、各种技术设备、人力资源等多方面都需要大量资金, 必须有公共财政的长期支持, 政府应当发挥重要作用, 同时也鼓励私人和非政府机构积极参与保障资金来源。

总之, 利益分享需尽快建立健全法律法规体系, 使得活库运营有法可依, 有规可循; 同时畅通各机构交流互通, 确立一致的标准, 提高活库资源共享共用效率, 从而有利于研究者的研究需要, 进而满足患者的健康需要。

### 3.5 特殊活样本——脑类器官(brain organoid)伦理问题

(1) 脑类器官简介。目前脑类器官的培养, 是用成体细胞经诱导形成诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC), 运用3D培养技术分化出需要的细胞类型, 经自组装形成, 尚无法形成与真实人脑完全相同的结构和生理特性<sup>[48]</sup>。脑类器官是在体外模拟正常和病态的人脑, 用以研究脑生物学和探索脑损伤疾病机制的良好模型, 现已实现不同脑区的三维模型的体外培养<sup>[12]</sup>, 能够形成成熟神经元、胶质细胞、有思考语言的皮质区, 甚至实现人鼠脑组织功能融合。目前创造的微型脑发育接近几个月大的胎儿的脑, 形态大小在毫米级, 有结构和功能分化<sup>[49]</sup>。但活库中的脑类器官会不断生长成熟, 可能产生意识、感觉、认知等神经功能, 一旦形成完全成熟的人类大脑, 它将具备所有与人类道德相关的特征, 这意味着脑类器官将

进入道德考量范围内, 不能作为一般的人体组织来对待<sup>[50,51]</sup>, 特别是当脑类器官与动物研究结合后, 伦理问题更加复杂<sup>[31,52]</sup>。

(2) 脑类器官道德地位。虽然目前技术条件下, 脑类器官尚未发展出复杂完整的意识, 但意识的出现和发展是动态、多阶段、延续性的, 基于脑类器官长久的动态活性, 对脑类器官意识形成的担忧并不多余。脑类器官具有与人胚胎相似的神经分化特征, 其发育成熟的程度影响着对其道德地位的判定, 在此可以借鉴人类胚胎道德地位判定标准而赋予人造脑类器官以相应的道德地位。一旦拥有道德地位, 脑类器官在实验研究中就必须遵循一定实验原则, 就像人胚胎实验“14天”原则一样(认为人胚胎发育第14天之后会出现神经分化, 代表胚胎具有感知痛苦的能力, 此时不可对其进行实验操作), 确保实验研究不损害已出现神经分化的人类胚胎<sup>[53]</sup>。

而根据人胚胎实验的“14天”原则, 有人总结出人类胚胎道德地位的判定依据: 人源性、感知能力(此处主要指感知疼痛的能力)、有发育成个体的潜能等三个判定标准<sup>[50]</sup>, 在此用以借鉴讨论脑类器官的道德地位。因为脑类器官是人体细胞的衍生物, 所以人源性无可厚非, 但仅凭借这一特性认为其有拥有道德地位说服力不足。同样源于人体, 脑类器官并非像人的血液、血细胞那样简单, 不存在道德地位的考虑, 因此结合脑类器官的感知能力以增强其拥有道德地位的说服力。而具有发育成个体的潜能则与脑类器官无关, 但仍然要注意到, 虽然脑类器官不会发育成独立个体, 但能够形成与道德能力相关的特征就能被看成道德行为(moral agent), 对此可引用还原论观点解释。还原论观点认为, 人脑是人之为人的重要标志性器官, 代表个体身份, 就像那些失去手臂、腿、失聪失明的残疾人, 他们不会因为肢体结构不完整而不被当作为道德行为, 而脑部严重损伤者, 如植物人, 则缺乏道德行为能力。在这种认识下, 简单一个复制的人脑就可以被考虑为有道德行为能力<sup>[54,55]</sup>。

然而, 凭脑类器官的感知能力授予其道德地位也受到质疑, 因为技术上可以创造出无痛觉感受器的脑类器官, 并且感知痛苦能力并非人类独有, 据感知能力确立道德地位仍值得商榷。也有人指出, 可借助医学上对脑损伤病人的意识检测手段, 根据意识的有无判定脑类器官是否可以享有道德地位<sup>[56]</sup>。也有观点认为, 可

依据学习能力评判道德地位。认知、学习能力可以通过技术量化,人的认知、学习能力明显高于动物,因此凭认知、学习能力可以辅助判定相应的道德地位。

本文认为,脑类器官有生理活性,且继承供体遗传特征,未来技术条件会不断完善使其接近真实人脑生理功能,无论是从感知能力还是意识形成再或是认知学习角度,都应当肯定其具有一定道德地位。有了道德地位,则实验研究中要避免受到伤害,因此设定可遵循的原则尤为必要。此处可以参考人胚胎实验的“14天”原则,“14天”原则对指导脑类器官研究而言,重要的是脑类器官发育阶段,而不是已经经历的天数。即大脑类器官的发育也会经历这样一个神经分化的临界,对于脑类器官神经分化未必恰是相同的14天,只要出现神经细胞分化就认定脑类器官具有道德地位而不可随意操控。另外,研究道德判断的神经元相关性的影像学研究表明,道德判断激活了大脑中的特定区域,如内侧额叶皮质。这表明涉及道德判断可能只是部分脑区,那么对道德意识形成、道德地位的判断就不需要建立在一个完整大脑的基础上<sup>[50]</sup>。那么根据以上两点,若未来技术条件满足,时间上不超越这个神经分化界限或者通过技术限制道德判断相关部位的发育,或许能避免关于脑类器官道德地位的争议,更加开放地用于科学研究<sup>[57]</sup>。

(3) 涉及脑类器官研究的道德可辩护性。创造有知觉的实体究竟能否获得道德上的许可?让具备潜在感知能力的脑类器官暴露于疼痛和有害刺激是否是道德可辩护的?是否存在临界点,超越临界点就意味着不能把脑类器官作为一般研究对象,而要当成(部分的)“人”?构建出脑类器官神经疾病模型在道德上合理吗?许多围绕应该如何看待和应对脑类器官的争议都溯源于其应有的道德地位,关于道德地位的判定争论各有其依据,目前尚无统一定论。而脑类器官具有一定道德地位是毋庸置疑的,关于具体的应用原则还需要结合实践而定,目前在基础研究中,必须谨慎对待其相应道德地位,一旦有感知觉就构成道德主体,有类人的价值,应该纳入道德考量的范围。至于在未来用以临床试验或移植,则更应该严格考量其科学可靠性,并在适用规则上做严格限制,但目前实现这些还比较遥远。

(4) 脑类器官的知情同意。涉及脑类器官研究的知情同意主体有两种情况,第一种即普遍意义上的捐献

脑组织的供体(健康人或患者,在前文已经讨论过此类知情同意问题),但随着脑类器官的发展,特别是知觉和意识的获得,使得第二种逐渐变为可能,即脑类器官本身成为知情同意主体。而也恰是第二种情况让研究变得极富争议。

“缸中之脑”(brain in vats, BIVs)的假想在普特南(Hilary Putnam)的《理性,真理与历史》一书中有过阐述<sup>[58]</sup>,即通过把人的脑神经末梢和计算机相连,记录白天的活动,晚上取出大脑置于营养液中,通过计算机把白天的活动传送给BIVs,而BIVs所经历的都是幻觉,非实际的活动。缸中脑感知到的是虚拟世界,但与颅中脑感知内容相同,故同一颗脑并不能区分出它本身是在颅中还是缸中。然而未来一旦形成有意识的BIVs,那么这种为研究而创造的有独立意识的脑是否应作为有道德和法律地位的主体?有了意识,特别是能感知到对其所作的研究实验,在有途径得知BIVs自身参与研究的意愿下,是否可以尊重其意愿而继续对其进行研究?有了知情,又如何将BIVs的意愿准确传达给研究者?另外,脑类器官的意识和道德地位会影响对它自身知情权的赋予,且随着研究的推进,脑类器官自身就有可能产生决策、道德判断等心理过程,如果给脑类器官输入关于研究的描述性信息,其能否凭接受到的信息做出知情同意决策?

另外,脑类器官疾病模型的构建在知情同意问题上也饱受争议。联系神经疾病患者的实际状况,一些患者伴有严重的情感/认知困扰,这可能导致这些患者作出有效知情同意的能力受损,使得其知情同意不具有完全的法律效力,而这种心理决策与特定类型的神经元活动相关<sup>[57,59]</sup>,且特定神经疾病模型的脑类器官源自某种神经疾病患者,而大脑为决策之生理基础,其健康状况会影响知情同意的判断。而实验室3D培养模拟出的神经疾病患者的脑结构,也可能同样面临神经疾病患者本人面临的决策困境。那么对决策能力有一定缺陷的意识独立体进行实验操作,在知情上该怎样落实?且人为创造出意识或认知残缺的结构体,其道德正当性有待考虑。而拥有残缺意识的“缸中之脑”的出现,其决策能力该怎样评判也没有定论。自然主义完全依赖于经验性标准,认为孤立的大脑可作为决策的前提。经验标准本身仍然是纯粹的描述性标准,因此并不意味着任何规范和价值,相反,它们是由规范性的概念标准提供的。以神经疾病患者特定脑组织为模板,培养

出的脑类器官同样也有相应的神经系统疾病, 当面对知情同意环节的决策时, 有神经疾病的脑类器官需要被治疗(可以是体外接受药物或基因编辑等手段)才能保证理性决策, 而知情同意环节的知情过程在对这种治疗的批准上必不可少。问题在于, 为治疗自身而决策的脑类器官必须未经任何同意而进行治疗, 然而未经有效知情同意的治疗在道德上是不可接受的(在危及生命的情况下除外)。总之, 不同于先同意后治疗, 疾病脑类器官做出有效知情同意需要以治疗为前提<sup>[57]</sup>。

(5) 围绕脑类器官的人-非人动物神经嵌合体研究。伦理担忧产生的来源主要有三个方面影响, 即对人、动物以及技术本身。目前, 人脑类器官以嵌合方式能够生长在小鼠、大鼠体内, 并且人们发现, 人脑类器官能从大鼠的神经元发射并接收信号, 鼠在认知、记忆上变得更加聪明<sup>[12]</sup>。从人类尊严角度来说, 涉及人类神经系统的人兽嵌合体若能像人类一样思考, 但缺乏人类表达能力, 那么其高级思维就会缺乏高级语言、肢体等表达载体, 而是被禁锢在低级的动物身体中, 加之对人性化动物进行实验, 这些皆有损人类尊严。如果人源性生物材料有可能融入动物生殖系统, 就必须采取措施确保这些嵌合体动物不育<sup>[60]</sup>。从动物福利角度来说, 高级能力的拥有对于动物来说未必总是有利的<sup>[50]</sup>, 人脑类器官植入动物体如果使动物的认知、情感等能力有所增强, 那它们很可能因拥有更高级的情绪而产生更多心灵和精神上的痛苦体验。如果制造出神经嵌合体, 同时又以对待一般动物的方式对待这些人性化高级造物, 会给动物带来更大的心灵痛苦, 而这是动物福利方面的重大问题。因此, 该如何看待这种嵌合体的道德地位, 怎样合乎伦理地使用还需谨慎考虑。从技术本身来说, 制造嵌合体的风险较大, 且难以评估, 因此, 现阶段宁可高估神经嵌合体的道德地位而谨慎操作。比如, 世界首例“猪猴嵌合体”的诞生, 但嵌合体仔猪体内目标器官嵌合率太低, 并且都死亡, 结果并不乐观, 相关原因还有待进一步研究<sup>[61]</sup>。

有学者认为, 现阶段的脑类器官的神经嵌合体研究利大于弊; 一些学者认为, 鼠脑即使拥有了人脑细胞也不能像人一样思考, 因此对于动物更具“人性”或者更能感受痛苦的担忧是杞人忧天。神经嵌合体的研究仍需要密切监测以确定某种程度人的生理和行为变化不会发生在宿主动物身上<sup>[62]</sup>, 同时在嵌合体研究中, 禁止使用非人灵长类动物, 避免非人灵长类动物的组织与人源组织发生嵌合<sup>[63]</sup>。

## 4 总结

本文探讨了生物样本活库的核心伦理问题——知情同意、个人信息保护、研究或治疗的风险/受益评估、活库资源的利益共享等普遍性伦理问题在活库应用中的表现, 并以脑类器官这种特殊的活体样本为例, 着重讨论了其道德地位、知情同意、神经嵌合体研究等方面展现出的特殊的伦理争议。本文也指出生物样本活库是精准医学和再生医学发展进步的重要战略资源, 相比于传统生物样本库, 呈现出持久生命力, 提供了新的研究模型和疾病干预手段, 具有更高的研究利用价值。虽然尚处于起步阶段, 但其样本资源的独特之处使得其发展势头不可阻挡, 然而其独特的属性也极大地挑战了传统生物样本库的伦理规范。基于以上讨论, 应当保持审慎的态度对待生物样本活库的发展和应用, 加强伦理工作者的全程参与和密切监督, 以前瞻性视角合理预见其发展趋势及道德后果, 且相关临床研究和治疗必须经过伦理委员会的严格审查, 让活库创造价值的能力在伦理监管下科学化、有序化。另外, 我国也亟须加大对活库平台建设的稳定投入, 尽快建立起活库管理使用的标准, 加强国家地区合作, 用研究成果更好地推动精准医疗与再生医学的发展, 造福全人类。在此, 希望更多业界人士参与其中, 持续关注相关伦理问题, 提出伦理规范的制定意见, 使活库领域较快进入规范化、标准化发展阶段。

## 参考文献

- 1 Chen S J, Wu M F, Li P J. Construction and development of biobank (in Chinese). *Biol Chem Eng*, 2019, 5: 164–166 [陈思静, 吴茂锋, 李佩娟. 生物样本库的建设与发展. *生物化工*, 2019, 5: 164–166]
- 2 Dong E D, Hu H, Yu W H. A fundamental role of biobank in biomedical research (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2015, 45: 359–370 [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. *中国科学: 生命科学*, 2015, 45: 359–370]
- 3 Vaught J. Biobanking comes of age: The transition to biospecimen science. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2016, 56: 211–228

- 4 Liang W, Wang M X, Liu B L. The effect of cryopreservation on biospecimens and biomacromolecules (in Chinese). *Chin J Biomed Eng*, 2017, 36: 615–621 [梁玮, 王美霞, 刘宝林. 低温保存对生物样本及其生物大分子的影响. *中国生物医学工程学报*, 2017, 36: 615–621]
- 5 Palechor-Ceron N, Krawczyk E, Dakic A, et al. Conditional reprogramming for patient-derived cancer models and next-generation living biobanks. *Cells*, 2019, 8: 1327
- 6 Yang Y, Jing Z T. The progress of xenotransplantation of humanized tumor specimens (in Chinese). *Prog Anatom Sci*, 2019, 25: 480–483 [杨义, 景治涛. 人源化肿瘤组织异种移植的进展. *解剖科学进展*, 2019, 25: 480–483]
- 7 Agarwal S, Rimm D L. Making every cell like HeLa. *Am J Pathol*, 2012, 180: 443–445
- 8 Wang Y, Shi H L, Xu L, et al. Development trends and suggestions of regenerative medicine (in Chinese). *Chin Bull Life Sci*, 2019, 7: 644–650 [王玥, 施慧琳, 许丽, 等. 再生医学发展态势及发展建议. *生命科学*, 2019, 7: 644–650]
- 9 Li S M, Hu J W. Research progress on cryopreservation of laboratory animal resources (in Chinese). *Mod J Anim Husbandry Vet Med*, 2017, 5: 25–30 [李树梅, 胡建武. 超低温冷冻保存实验动物资源研究. *进展现代畜牧兽医*, 2017, 5: 25–30]
- 10 Giwa S, Lewis J K, Alvarez L, et al. The promise of organ and tissue preservation to transform medicine. *Nat Biotechnol*, 2017, 35: 530–542
- 11 Lewis J K, Bischof J C, Braslavsky I, et al. The grand challenges of organ banking: Proceedings from the first global summit on complex tissue cryopreservation. *Cryobiology*, 2016, 72: 169–182
- 12 Wang H. Modeling neurological diseases with human brain organoids. *Front Synaptic Neurosci*, 2018, 10: 15
- 13 Fatehullah A, Tan S H, Barker N. Organoids as an *in vitro* model of human development and disease. *Nat Cell Biol*, 2016, 18: 246–254
- 14 Dong J, Wang S. Research progress of organoid culture in three-dimensional condition (in Chinese). *Guangxi Med J*, 2017, 39: 700–702+707 [董娇, 王帅. 三维条件下类器官培养的研究进展. *广西医学*, 2017, 39: 700–702+707]
- 15 Seidlitz T, Merker S R, Rothe A, et al. Human gastric cancer modelling using organoids. *Gut*, 2019, 68: 207–217
- 16 Boers S N, Bredenoord A L. Consent for governance in the ethical use of organoids. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 642–645
- 17 Clevers H. Modeling development and disease with organoids. *Cell*, 2016, 165: 1586–1597
- 18 Bredenoord A L, Clevers H, Knoblich J A. Human tissues in a dish: The research and ethical implications of organoid technology. *Science*, 2017, 355: eaaf9414
- 19 Gjorevski N, Ranga A, Lutolf M P. Bioengineering approaches to guide stem cell-based organogenesis. *Development*, 2014, 141: 1794–1804
- 20 Gottweis H, Yao Z J, Cong Y L. Good biobank governance: how to avoid failure (in Chinese). *Med Philos*, 2009, 30: 8–13+70 [Gottweis H, 姚振军, 丛亚丽. 生物库管理: 如何避免失败. *医学与哲学(人文社会医学版)*, 2009, 30: 8–13+70]
- 21 Gao H J. China's biobanks is moving towards standardization (in Chinese). *Pract J Organ Transplant (Electron Ver)*, 2017, 5: 453 [郜恒骏. 中国生物样本库向标准化迈进. *实用器官移植电子杂志*, 2017, 5: 453]
- 22 The State Council. Outline of the National Medium and Long Term Plan for Science and Technology Development (in Chinese). 2006 [国务院. 国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020年). 2006]
- 23 The State Council. National Independent Innovation Capacity Building Plan for The 12th Five Year Plan (in Chinese). 2013 [国务院. “十二五”国家自主创新能力建设规划. 2013]
- 24 National Development and Reform Commission. “13th Five Year Plan” Biological Industry Development Plan (in Chinese). 2016 [国家发展和改革委员会. “十三五”生物产业发展规划. 2016]
- 25 The State Council. Regulations of the People's Republic of China on the Administration of Human Genetic Resources (in Chinese). 2019 [国务院. 中华人民共和国人类遗传资源管理条例. 2019]
- 26 Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China, Ministry of Finance of the People's Republic of China. List of Optimization and Adjustment of National Science and Technology Resource Sharing Service Platform (in Chinese). 2019 [科技部, 财政部. 科技部 财政部关于发布国家科技资源共享服务平台优化调整名单的通知. 2019]
- 27 Zhang Q J, Jiang H. Ethics struggle of protection and sharing in the construction of biobank (in Chinese). *Chin Med Ethics*, 2019, 32: 335–339 [张秋菊, 蒋辉. 生物样本库建设中保护与共享的伦理纠结. *中国医学伦理学*, 2019, 32: 335–339]
- 28 Doering O, Ye W P, Li H W. Biobanks and ethics: Introductory remarks on an emerging field (in Chinese). *Med Philos*, 2009, 30: 5–7 [Doering O, 叶伟平, 李红文. 生物库与伦理: 一个新兴领域的介绍性评论. *医学与哲学(人文社会医学版)*, 2009, 30: 5–7]
- 29 Model of informed consent for general sample collection in biological sample bank of medical and health institutions (in Chinese). *Chin Med Biotechnol*, 2019, 14: 477–480 [医疗卫生机构生物样本库通用样本采集知情同意书示范范本. *中国医药生物技术*, 2019, 14: 477–480]
- 30 Zhao L Y, Liu R S. Study on the broad informed consent template for biobank (in Chinese). *Chin Med Ethics*, 2019, 32: 554–558 [赵励彦, 刘瑞爽. 生物样本库研究泛化知情同意模板的探讨. *中国医学伦理学*, 2019, 32: 554–558]
- 31 Cheshire W P. Miniature human brains: An ethical analysis. *Ethics Med*, 2014, 30: 7–12

- 32 Cai L, Li W H, Shi Y Y, et al. Discussion on the safety and ethical issues of medical big data (in Chinese). *Chin Med Ethics*, 2019, 32: 1004–1009 [蔡雷, 李炜桓, 师咏勇, 等. 医学大数据使用安全及伦理问题探讨. *中国医学伦理学*, 2019, 32: 1004–1009]
- 33 Dai Z B. On the evolution of “informed consent” system in the era of big data (in Chinese). *Legal Syst Soc*, 2019, 8: 10–12 [戴中璧. 论“知情同意”制度在大数据时代的嬗变. *法制与社会*, 2019, 8: 10–12]
- 34 Broutier L, Mastrogiovanni G, Versteegen M M, et al. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening. *Nat Med*, 2017, 23: 1424–1435
- 35 Ursin L, Stuijbergen M. Ethics of dead participants: policy recommendations for biobank research. *J Med Ethics*, 2018, 44: 695–699
- 36 Shen C H. Personal information protection from the perspective of civil code compilation (in Chinese). *Legal Vis*, 2019, 34: 129–130 [申昌昊. 民法典编纂视野下的个人信息保护. *法制博览*, 2019, 34: 129–130]
- 37 Dixon D P. Could new genes destroy us. *News World*, 2007, 3
- 38 Boers S N, van Delden J J, Clevers H, et al. Organoid biobanking: identifying the ethics. *EMBO Rep*, 2016, 17: 938–941
- 39 Mostert M, Bredenoord A L, Biesart M C I H, et al. Big data in medical research and EU data protection law: challenges to the consent or anonymise approach. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24: 956–960
- 40 Dauda B, Dierickx K. Benefit sharing: an exploration on the contextual discourse of a changing concept. *BMC Med Ethics*, 2013, 14: 36
- 41 Bartfeld S, Clevers H. Stem cell-derived organoids and their application for medical research and patient treatment. *J Mol Med*, 2017, 95: 729–738
- 42 Parry B, Gere C. Contested bodies: property models and the commodification of human biological artefacts. *Sci Cult*, 2006, 15: 139–158
- 43 Parry B. Entangled exchange: Reconceptualising the characterisation and practice of bodily commodification. *Geoforum*, 2008, 39: 1133–1144
- 44 Wang D. Commercial use of legal restrictions in human organs (in Chinese). Dissertation for Master’s Degree. Chongqing: Southwest University of Political Science and Law, 2013 [王多. 人体器官商业化利用的法律限制. 硕士学位论文. 重庆: 西南政法大学, 2013]
- 45 Chen J. The criticism of commercialization of biobank-in the view of marxism (in Chinese). Dissertation for Master’s Degree. Shanghai: Fudan University, 2014 [陈剑. 生物样本库商业化问题批判. 硕士学位论文. 上海: 复旦大学, 2014]
- 46 Boers S N, van Delden J J M, Bredenoord A L. Organoids as hybrids: ethical implications for the exchange of human tissues. *J Med Ethics*, 2019, 45: 131–139
- 47 Feng J Y, Lei R P. Ethical reflection on the development strategy of biological sample bank in the era of big data (in Chinese). *Sci Soc*, 2019, 9: 110–123 [冯君妍, 雷瑞鹏. 大数据时代生物样本库发展战略的伦理反思. *科学与社会*, 2019, 9: 110–123]
- 48 Lancaster M A, Renner M, Martin C A, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature*, 2013, 501: 373–379
- 49 Farahany N A, Greely H T, Hyman S, et al. The ethics of experimenting with human brain tissue. *Nature*, 2018, 556: 429–432
- 50 Hostiuc S, Rusu M C, Negoii I, et al. The moral status of cerebral organoids. *Regen Ther*, 2019, 10: 118–122
- 51 Bourret R, Martinez E, Violla F, et al. Human-animal chimeras: ethical issues about farming chimeric animals bearing human organs. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7: 87
- 52 Pera M F, de Wert G, Dondorp W, et al. What if stem cells turn into embryos in a dish? *Nat Methods*, 2015, 12: 917–919
- 53 Munsie M, Hyun I, Sugarman J. Ethical issues in human organoid and gastruloid research. *Development*, 2017, 144: 942–945
- 54 Starck C. Moral status of the embryo. *Rev Derecho Genoma Hum*, 2001, 15: 139–149
- 55 Knoppers B M, Bordet S, Isasi R. The human embryo: Ethical and legal aspects. *Methods Mol Biol*, 2009, 550: 281–305
- 56 Casali A G, Gosseries O, Rosanova M, et al. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Sci Transl Med*, 2013, 5: 71–80
- 57 Northoff G. Neuroscience of decision making and informed consent: an investigation in neuroethics. *J Med Ethics*, 2006, 32: 70–73
- 58 Putnam H. *Reason, Truth and History*. Cambridge: Cambridge University Press, 1981
- 59 Northoff G. What is neuroethics? Empirical and theoretical neuroethics. *Curr Opin Psychiatry*, 2009, 22: 565–569
- 60 Zhang N. Ethical Considerations of human-nonhuman chimeras involving human nervous system (in Chinese). *J Dialect Nat*, 2018, 40: 15–20 [张娜. 涉及人类神经系统的人兽嵌合体的伦理思考. *自然辩证法通讯*, 2018, 40: 15–20]
- 61 Fu R, Yu D, Ren J, et al. Domesticated cynomolgus monkey embryonic stem cells allow the generation of neonatal interspecies chimeric pigs. *Protein Cell*, 2019, 11: 97–107
- 62 Hyun I. Illusory fears must not stifle chimaera research. *Nature*, 2016, 537: 281
- 63 Karpowicz P, Cohen C B, Van der Kooy D J. Developing human-nonhuman chimeras in human stem cell research: ethical issues and boundaries. *Kennedy Inst Ethics J*, 2005, 15: 107–134