

• 伦理前沿 •

人脑替代模型研究的伦理和治理建议

马永慧^{1*}, 徐雅洁², 吕建伟³

(1. 厦门大学医学院生命伦理中心, 福建 厦门 361102; 2. 厦门大学医学院, 福建 厦门 361102;

3. 厦门大学生命科学学院, 福建 厦门 361102)

摘要: [背景] 人脑组织无疑是分析人脑发育和疾病机制的最佳资源, 但人脑的研究长期面临样本获取困难及人类胚胎研究受限于“14 天原则”的困境。近年来神经科学家们开发了新型人脑模型, 为预防、治疗导致人类痛苦的神经系统疾病和精神疾病带来了希望。该领域迅猛发展的同时, 也面临着自身固有的道德两难, 即在摆脱“不像人脑”困难的同时, 因逐渐“太像人脑”而陷入更危险的伦理困境, 这也是影响神经科学发展的关键伦理难题之一。[进展] 本文首先介绍了脑科学进展和 5 种人脑替代模型, 即基因编辑非人动物、人-非人动物神经嵌合体、人脑类器官、鲜活离体脑组织和类脑人工智能。然后从生命伦理视角出发, 系统论述了其所引发的道德地位、死亡判定、知情同意、隐私保护, 以及人-非人动物神经嵌合体的福利和利益 5 个方面的伦理学问题。最后提出 6 条涉及人脑模型研究的伦理指导原则作为治理框架。[展望] 坚持伦理先行风险前瞻, 可扭转伦理作为科技活动之外的“旁观者”角色和侧重“事后”反思批判的范式, 对推动我国伦理治理体系从被动应对型向主动预防型转变有重要意义, 也为参与全球新兴科技伦理治理提供中国方案。

关键词: 人脑替代模型; 生命伦理; 道德地位; 知情同意; 伦理治理

中图分类号: B 82

文献标志码: A

文章编号: 0438-0479(2024)05-0983-10

Ethics and governance suggestion of human brain surrogate model research

MA Yonghui¹, XU Yajie², LÜ Jianwei³

(1. Centre for Bioethics, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361102, China; 2. School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361102, China; 3. School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: [Background] Human brain tissue is undoubtedly the best resource for analyzing human brain development and disease mechanism, but research in this area has long been hindered by difficulties in obtaining brain samples and the limitations imposed by the "14-days rule" on human embryo research. In recent years, neuroscientists have developed new human brain surrogate models, offering hope for the prevention and treatment of neurological and mental illnesses that cause human suffering. This field has developed rapidly but faces an inherent ethical dilemma, that is, while overcoming the difficulty of being "not like the human brain", it has gradually fallen into a more dangerous ethical dilemma of being "too much like the human brain", which is also one of the key ethical issues affecting the development of neuroscience. These models should receive a certain level of ethical and legal protection, which might in turn restrict research on brain models. The moral status of brain organoids is particularly sensitive. Brain model research introduces new methods for understanding and intervention in the field of neuroscience, presenting immense scientific potential while also significantly impacting traditional cultural, ethical values, legal norms, and various aspects of social life. This emerging and extensive scientific research is bound to bring about medical transformations and therapeutic innovations, altering our

收稿日期: 2024-07-01 录用日期: 2024-08-01

基金项目: 国家社会科学基金重大项目(19ZDA039); 福建省社会科学规划项目(FJ2022B146); 厦门大学校长基金(20720230067)

* 通信作者: yhma@xmu.edu.cn

引文格式: 马永慧, 徐雅洁, 吕建伟. 人脑替代模型研究的伦理和治理建议[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2024, 63(5): 983-992.

Citation: MA Y H, XU Y J, LÜ J W. Ethics and governance suggestion of human brain surrogate model research[J]. J Xiamen Univ Nat Sci, 2024, 63(5): 983-992. (in Chinese)



understanding of concepts like "human", "animal", "consciousness", and "death". It will compel us to adjust and reform our established value systems and ethical norms. How should we define the maturity boundaries for brain surrogate models allowed to be cultivated? Should "conscious" surrogate models be granted special treatment or rights that other human tissues do not possess? Do brain models have moral status? How should they be disposed of after cultivation is terminated? Is it possible to create consciousness created from scratch? How should we treat animals that might possess advanced cognitive abilities due to the transplantation of human brain organoids (i. e. human-animal neural chimeras)? What impact does the "humanization" of non-human animals have on animal welfare? The significant cross-disciplinary and multi-disciplinary nature of neuroethics makes its research system and academic development more challenging. Currently, the academic community lacks systematic research on these issues. **[Progress]** This article first introduces advancements in brain science and five types of brain surrogate models: genetically edited non-human animals, human-animal neural chimeras, human brain organoids, living *ex-vivo* human brain tissue, and brain-like intelligence technology. It then systematically discusses the philosophical and ethical issues arising from these models from a bioethical perspective, including moral status, death criteria and determination, research ethics, and welfare and benefits. Finally, the article proposes six ethical guidelines related to research on human brain surrogate models as a governance framework: 1) Evaluation of the safety of the technology and assessment of specific attributes related to consciousness, autonomy, and interests. 2) Protection of the privacy and confidentiality of neurodata. 3) Attention to the medical applications of neuroscientific tools and technologies, caution against their use in non-medical fields to prevent abuse. 4) Routine ethical reviews for general risks, and expert review mechanisms for high risks, given the characteristics of brain model research and applications. 5) Timely identification and addressing of public concerns related to brain models and encouragement of public education and dialogue to enhance information transparency and trust. 6) Acting fairly and sharing the benefits of neuroscientific research and technology and conducting in-depth interdisciplinary dialogue among different stakeholders. **[Perspective]** Only by adhering to the principles of ethics first and proactive risk assessment, and by establishing a scientific, dynamic, effective, and sensitive ethical governance system, can we promote responsible research and innovation. Brain models are invaluable for studying human brain development and related diseases *in vitro*, and for conducting drug screening, with irreplaceable significance. Actively constructing an ethical governance system for brain model research around the concept of "technology for good" can shift the role of ethics from being a "bystander" in technological activities, focused on "reactive" reflection and criticism, to a proactive and preventative approach. This has significant implications for transitioning our country's ethical governance system from passive response to active prevention and also provides a Chinese approach to participating in global emerging technology ethical governance.

Keywords: human brain surrogate model; bioethics; moral status; informed consent; ethical governance

人脑替代模型作为研究人脑发育和疾病机制的重要工具,如今正逐渐摆脱“不像人脑”的困难而陷入“太像人脑”的更危险的伦理困境,这是当前影响神经科学发展的重大伦理难题之一.人脑作为神经系统最高组成部分,主管我们的思维方式和行为,仅有约 1 400 g 的大脑由上百亿个神经元和数以万计的神经连接构成,堪称环宇之中最为精妙复杂的系统.针对人脑认知、发育和疾病机制的研究是药物研发和精准治疗的基础.人脑组织无疑是分析人脑发育和疾病机制的最佳资源,但人脑的研究长期面临三大困境:一是具有活性的人脑组织样本获取困难,研究人员只能退而求其次,依靠人类尸体大脑和流产胎儿大脑来进行研究^[1];二是利用人类胚胎来研究人脑受限于“14 天原则”(即体外胚胎研究不能超过 14 天)而无法深入^[2];三是动物(主要是灵长目动物)模型作为替代,但受到与人类生物学差异的限制,以及来自动物福利的质疑^[3].

因此,近年来神经科学家们开发了 5 种人脑替代

模型^[4],即经过基因编辑的非人动物(genetically edited non-human animals)、人-非人动物神经嵌合体(human/non-human animal neural chimeras)、人脑类器官(human brain organoids,也称为“迷你大脑”)、鲜活离体脑组织(living *ex-vivo* human brain tissues)以及类脑人工智能(brain-like intelligence technology).这些新模型为更好地理解人脑功能提供了希望.这类研究的前景是预防、治疗导致人类痛苦的神经系统疾病和精神疾病.人脑替代模型研究带来神经科学领域新的认识手段和干预手段,有着极大科研前景的同时,还会严重冲击传统文化、伦理价值、法律规范和社会生活的各个领域.这一新兴的科学研究领域势必带来医学的变革和治疗的创新,会改变人们对“人”“动物”“意识”“死亡”等概念的认识,并促使人们对已建立的价值体系和伦理规范进行调整和变革.本文重点探讨 5 个重要伦理问题,即道德地位问题、死亡判定问题、知情同意问题、隐私保护问题,以及人-非人动物神经嵌合体的福利和利益问题.这些问题有些是 5 种

人脑替代模型共有的,有些是个别模型独有的。毋庸置疑,人脑模型研究显著的前沿性、跨领域、多学科特点使得其不仅加剧了传统的伦理问题,让问题变得更加复杂、尖锐、迫切,还会引发新的伦理问题。目前学界尚缺乏对这些问题的系统性研究。本文首先介绍人脑替代模型研究的进展和应用,然后逐一论述这5个领域中最突出的问题,进而探讨相关规范和治理建议。

1 脑科学和人脑替代模型研究进展

人类脑计划(Human Brain Project, HBP)主要涵盖神经科学和信息学的相关研究,是继人类基因组计划之后的又一国际性科研宏伟蓝图。1997年美国率先启动,之后欧盟(2013年)、日本(2014年)接续启动^[5]。关于人类脑科学的伦理方面也逐渐受到关注,近年来文献数量逐渐增加。此外,美国、日本、中国等国家脑计划的主导机构,联合国国际联盟、科学基金会等机构,于2017年组建了国际脑科学计划(International Brain Initiative, IBI)组织,在2020年设立的神经伦理学工作组每年召开全球神经伦理峰会(Global Neuroethics Summit, GNS),旨在通过合作与知识共享来推进神经科学研究符合伦理要求。神经伦理学将成为脑科学与类脑研究国际科技竞争软实力的重要支撑。国际组织和各国主要从IBI角度加强脑科学技术的伦理安全讨论与监管,包括脑科学与人工智能交叉的类脑人工智能领域、脑机接口技术等^[6],而对人脑模型的讨论较少。

2015年中国开始筹备脑科学与类脑科学研究计划(China Brain Science and Brain-like Intelligence Technology Project, 简称“脑计划”),2021年正式启动。我国脑计划以脑认知原理为主体,以类脑计算与脑机智能、脑重大疾病诊治为两翼,旨在搭建关键技术平台,抢占脑科学前沿研究的制高点^[6]。人脑认知、发育和疾病机制的研究是实现HBP的关键环节,而神经伦理学逐渐成为脑科学与类脑研究在广度、深度上持续发展的重要支撑力量。经过20余年发展,我国脑科学研究已经初具规模,也逐渐形成自己的发展路径。随着神经科学和神经退行性疾病研究的进展,人脑替代模型作为重要的工具,近年来也得到快速发展。

1.1 经过基因编辑的非人动物

通过编辑非人类动物(特别是灵长类)的基因,可以帮助我们理解人类的大脑功能或构建疾病动物模型。目前在啮齿类动物和非人灵长类动物上都进行了

研究,将基因的人类版本(human versions of genes)赋予非人动物,并敲除该动物对应于人类的基因。特别是病毒介导的基因编辑技术能快速高效地在灵长类动物身上对相关基因进行敲除和编辑,进而模拟脑疾病的临床症状,为建立快速成模的猴疾病模型奠定了坚实的基础^[7]。通过对非人灵长类基因修饰而更好理解人类大脑的技术的研究价值逐渐被认可。长期以来,小鼠被赋予与阿尔茨海默病相关的基因,产生的动物症状明显类似于患有该病的人类^[8]。

1.2 人-非人动物神经嵌合体

人-非人动物神经嵌合体是近5年蓬勃发展的领域,即移植人类神经元到鼠脑以了解人的神经系统疾病,包括自闭症、精神分裂症和其他发育障碍的生物学基础和行为方式。把人脑与鼠脑嵌合,也可以更好地研究大脑多种疾病的病理并获得有效的治疗方式^[8-9]。2022年7月,罗格斯大学研究团队通过利用含有小胶质细胞的人干细胞大脑类器官和人/鼠细胞嵌合脑模型,新开发了嵌合小鼠大脑模型,能够通过不同阶段提取的样本观察和分析一种很大程度上难以捉摸的细胞脑攻击;在攻击过程中,参与干扰素信号的基因被激活,这为研究人类小胶质细胞在大脑中的作用,以及阿尔茨海默病和唐氏综合征中的认知损伤提供了一个前所未有的机会^[10]。

1.3 人脑类器官

人脑类器官是由细胞组成、解剖结构类似人脑,且能体现人脑发育进程及生理、病理和药理等特征的微型三维细胞培养物和体外脑模型,其再现了大脑发育的“人类特性”,是三维的,也被称为“迷你大脑”^[9,11]。人脑类器官提供了在最相关的遗传背景下研究人类大脑独特发育特征的机会,由诱导多能干细胞衍生而来,无需利用人类胚胎干细胞进行研究,因而可以完全规避利用人类胚胎的伦理风险。特别是器官芯片模型的出现,对生物医药领域产生了重大影响^[12]。

1.4 鲜活离体脑组织

近年来大体积人脑组织长时间离体培养已成为现实,替代了动物试验,也免除了在活人身上进行脑部试验的风险和伦理争议。2019年,耶鲁大学研究人员通过一套恢复离体哺乳动物大脑微循环的装置(BrainEx),让已经被解剖离体4h的猪脑恢复了脑循环和部分细胞功能,并对一些外界刺激产生相应反应,实现了一定程度的“死而复生”^[13]。2021年,丹麦哥本哈根大学科学家们成功从一名患者的大脑皮层

中提取了长度 1 cm 的脑组织,培养在人造脑脊液中,在提供充足血氧条件下切片组织可健康存活长达 12 h^[14].

1.5 类脑人工智能

类脑人工智能又称类脑智能,是指借鉴脑神经运行机制和脑感知认知行为机制,构建相关算法和系统,并通过软硬件协同、脑机融合实现的机器智能^[15].它是新一代人工智能的重要方向之一,因该领域涉及人工智能,与另外 4 种模型有显著不同,本文不专门讨论.

接下来本文从道德地位问题、死亡判定问题、知情同意问题、隐私保护问题,以及人-非人动物神经嵌合体的福利和利益问题 5 个方面分别论述脑模型研究引发的问题,重点讨论核心伦理问题.

2 伦理问题

2.1 道德地位问题

人脑替代模型的研究中,人脑类器官的研究进展带来了复杂和极具挑战的伦理争议.人脑类器官是由人多能干细胞、胚胎干细胞或诱导的多功能干细胞分化形成的,细胞组成与结构功能类似人脑的三维细胞培养物,可为探究人脑认知、发育和疾病机制提供理想的微型体外脑模型^[16],已成为人类脑计划项目的重要分支和实现脑计划目标的关键介质.2009 年,Sato 等^[17]使用来自小鼠肠道的成体干细胞培育出首个肠道类器官,开创了类器官研究的时代.2013 年,Lancaster 等^[9]首次利用人多能干细胞培养出结构特征类似人脑的三维培养物,并将其命名为“人脑类器官”,人脑类器官研究由此拉开了序幕.2024 年,Hendriks 等^[18]的最新研究直接从人类胎儿大脑组织开发出体外自组织的人脑类器官——FeBO (fetal brain organoids).这种实验室培养的一类器官开辟了一种研究大脑发育的全新模式,为研究大脑发育相关疾病,包括脑肿瘤的发展和治理提供了有价值的新手段.随着类器官组装等科学技术的进步,融合类器官可能发展出躯体、视觉、感知痛苦等感觉通道^[19],如融合大脑—丘脑—脊髓背侧和周围神经可能产生躯体感觉体验,融合皮质—脊柱—肌肉类器官将构建完整的视觉通路^[20].上述研究凸显了这些人脑类器官与人类大脑的密切相似性.

随着研究的不断推进,我们需要警惕人脑类器官在逐渐克服“不像人脑”的科学瓶颈的同时,可能因

“太像人脑”而陷入更危险的伦理困境.人脑替代模型研究面临固有的道德两难:该模型做得越好、越像人脑则研究价值越高;但越像人脑就越接近甚至成为“人”,超越客体、进入主体范畴(如获得感知力,甚至意识),可能演变为“涉及人的研究”.其本身就应该在某种程度上得到伦理和法律方面的保护,而这种保护反过来又可能限制对人脑替代模型的研究.因此,人脑类器官的道德地位问题尤为敏感.此外还有一系列相关伦理问题需要考虑,如:应该如何对待拥有痛感乃至意识的人脑类器官?是否应该将人脑类器官植入非人动物或人工智能系统?如果允许,何种程度的宿主动物道德人化(moral humanization of host animals)可接受?人脑类器官滥用是否可能引发“人猿星球”(Planet of the Apes)的担忧?当然,截至目前,最先进的人脑类器官尚不具备人脑的大小、结构和连接性,缺乏重要的细胞类型,也没有血管来保证器官的营养供给和健康维护,还很不成熟.然而,日益复杂的人脑类器官可能在未来发展出意识和感知能力,这将引发伦理担忧,未来研究人员可能在不知不觉中接近甚至跨越伦理边界^[4].基于伦理先行和科技向善原则,我们需要前瞻性地研判道德风险,做到未雨绸缪,以免在技术失控风险外溢的情况下仓促应对.

道德地位是人脑模型研究需要应对的一个关键伦理议题,也是决定涉及人脑类器官的所有权、商业化、专利等问题的核心,指一个实体因其固有属性而非工具价值^[21](如对人类的贡献)所获得的道德关怀资格.在伦理上应当如何界定人脑类器官的道德地位,不仅是科学研究的问题,也深刻触及伦理学的根本问题.作者团队已就此问题发表文章专门讨论,核心观点如下:对于人脑类器官的道德地位,应从内在属性、与自然人脑在结构和功能上的相似度及意识水平 3 个方面予以评估^[22].

首先,人脑类器官不应仅因共享人类遗传物质就获得与人类等同的道德地位,但同时也不应否认它们具有一定的道德地位.关注人脑类器官是否能达到与人类相当的道德地位是必要的,但同样重要的是考察它们是否具备与某些实验动物(如小鼠或灵长类动物)相似的道德地位.这种比较不仅有助于明确人脑类器官在道德体系中的地位,还能促进人们对于道德地位分层的深入理解.其次,人脑类器官如果在结构和功能上与自然人脑高度相似,它们可能会展现出类似于人脑的某些关键特性,如感知、情感或认知能力的初步形式.由这种高度的相似性提出了一个重要的

伦理问题,即这些人脑类器官是否应该享有与自然人脑相近的道德考量。再者,意识是赋予人脑类器官道德地位的非必要条件,即人脑类器官的自主能力、情感复杂度等因素也可能影响它们被赋予的道德地位。但意识是赋予人脑类器官道德地位的充分条件,意识水平越高则其道德地位越高。最后,作者团队建议设置3个观测点^[22]:1) 当人脑类器官拥有感知疼痛、口渴、缺氧等基本现象意识时,应赋予其类比相应现象意识水平动物的道德地位;2) 当人脑类器官展现出通达意识(如能处理复杂的情感和认知任务)时,应赋予其类比特长目动物的道德地位,适用道德地位非替代性原则(moral status precautionary principle, MSPP)和道德地位预防原则(moral status non alternative principle, MSNAP);3) 当人脑类器官发展到具备类人自我意识,即具有自我意识并能够进行自我反思时,其道德地位应提升至最高。

2.2 死亡判定问题

另一个重要问题有关“死而复生”,涉及死亡的概念、标准和认知。人不仅是生物意义上的人,更是社会意义上的人,社会属性才是人的本质属性。死亡不仅是一个简单的事实判断,因其涉及医学、道德、法律、社会等多维度,还是一个意义非常重要的价值判断。几千年来,人类一直在争论生死的概念和标准,生与死的界限仍然是一个持续讨论的话题。生命维持技术和器官移植引发的深刻变化不断挑战人们对生命和死亡的认知。心肺标准是一种古老的死亡判断方法,能确保社会接受而无需任何争论。公众也习惯于依赖体征标准来判断死亡,如身体变凉、呼吸停止、失去意识、尸僵、腐败等。1968年哈佛大学医学院死亡审查委员会制定了一套永久性非功能性大脑标准,称为不可逆昏迷,即脑死亡^[23],逐步得到医学界的普遍认可。世界医学协会(World Medical Association, WMA)发布了被称为“悉尼宣言”的死亡判定指南^[24]。这两个重要的创新改变了人们对死亡的研究观念。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)在2014年通过了最低的死亡判定标准^[25]。这些标准在全球范围内可应用于医学实践,以达成对临床标准的国际共识,维护公众信任,促进尊重个人基本权利的伦理实践,并尽量减少关于人类死亡的哲学和生物医学争论^[26]。美国神经病学学会(American Academy of Neurology, AAN)在2019年认可脑死亡为整个大脑所有功能的不可逆丧失,并将其等同于循环死亡^[27]。2023年美国内科医生学会的立场文件指出,在生与死的问题上,保持诚实、透明、尊重和正直对于患者与医生之间的

信任以及对医学职业的信任至关重要,特别是将死亡判定问题与器官移植分开,重申死者捐赠规则的重要性和作用^[28]。可以说,从传统的心肺标准到脑死亡标准是一次重大的范式转换,这种转换不仅是认知的转变,也需要观念、情感、法律上的系列转变。

对鲜活离体大脑的研究促使人们重新考虑“死亡”及“脑死亡”的定义和规范。耶鲁大学科学家Vrselja等^[13]通过一套恢复离体哺乳动物大脑微循环的装置(BrainEx),让已经被解剖离体4h的猪脑恢复了脑循环和部分细胞功能,媒体报道该实验实现了一定程度的“死而复生”^[29]。诚然,在进行任何人类转化研究前还有很长的路要走,但这种研究的性质提出了根本性的伦理问题。如果大脑的细胞活动被恢复,可以认为这个大脑作为一个器官是活着的吗?这是否意味着有机体是“活着的”或“恢复”了意识?如果按照脑死亡标准,某个体已经“死亡”,但其离体培养的脑类器官依然“活着”或“恢复了意识”,那么这个人“死”是“活”?

学界对于意识的评估和检测标准问题尚未达成共识,如对于意识的最小神经阈值没有统一的评估标准,难以通过现有的检测手段精准、科学地检测高级认知能力乃至意识的出现。2013年,Casali等^[30]提出了一种独立于感觉处理和行为的测量意识的理论方法,这里的意识是基于皮层区域之间的相互作用来测量的。因此,该研究认为意识依赖于不同脑区之间的协同作用。而实际上Vrselja等^[13]的研究中死亡的猪脑并未显示出任何水平的意识。也有学者提出“活着”和“死亡”不是二元状态,在这两个状态之间存在一个灰色地带——“部分活动”的状态,即生命到死亡是一个光谱而不是非此即彼^[31]。Vrselja等^[13]的研究表明细胞死亡是一个逐步进行的过程,其中一些步骤可能会被延迟、维持甚至逆转;但实验中猪脑没有出现与意识、认知或其他更高阶的脑功能相关的全脑电活动,即这些猪脑并没有恢复意识。这项研究无疑推动了有关死亡标准、脑死亡甚至器官移植等话题在医学、文化、社会层面的进一步讨论,但“死而复生”与“复活人脑”的担忧还为时尚早。

2.3 知情同意问题

首先是同意问题,包括人脑组织供者的同意和人脑替代模型潜在的“同意”两方面。前者的困境在于人脑替代模型中人体组织来源于供体,而它不仅包含供体的人体生物学信息,还可能承载其认知能力甚至精神特质和记忆,其与供体的特殊联系决定了传统知情同意已无法满足需求。后者则更具挑战性,且和人脑

替代模型道德地位、意识、感知能力的讨论密切相关,即当人脑替代模型获得“意识”或道德地位而成为“主体”,针对“它”的研究可能演变为需要考虑如何获取“他/她”的“同意”的研究,而是否及如何获取其同意很大程度上依赖于对其感知和意识能力的检测和判断。

另外,对于人脑类器官样本库,还存在以下问题,如:供体死亡的特殊情况下的知情困境,如何看待其生前知情同意书的法律效力?随着新技术、新研究层出不穷,对于捐献者生物材料的使用权是否因死后失去联系无法取得知情同意而终止?或人死后便不必担心其权益受到侵犯而能够解除所有的使用限制?^[32]然而,目前国际上现有的伦理规范文件未涉及样本库供体死亡的情况。WHO的一份报告认为:死亡并不意味着对捐献者人体材料或信息承担的道德责任的终结,由于样本承载着隐私信息,一旦被公开可能对死者亲属产生影响;在脑组织样本使用方面,从尊重人的原则出发,首先应考虑死者生前的同意范围,参考其意愿、偏好和价值观来推测新研究是否会为其所接受,或可考虑生前签署知情同意书时就增加若捐献者死亡希望样本如何处理及储存期限的条款^[33]。

对于一般生物样本库,人们通常采用以下 5 种知情同意方法:不受任何限制的“一揽子”同意(blanket consent),部分限制的宽泛同意(broad consent),针对某些领域或特定疾病的分级同意(tiered consent),需要对新用途重新征求的持续同意(continuous consent)或动态同意(dynamic consent)。不同种模式各有其优缺点。针对人脑类器官样本库,有西方学者创造性提出治理同意模式(consent for governance)^[34],该模式强调人脑类器官研究参与者对人脑类器官治理模式的知情并自由地表达同意,是一种有价值的尝试。治理同意模式将同意的焦点从具体研究项目的目标和内容转移到对研究监管和样本治理的机制上来。参与者将知情同意权授予治理机构以确保类器官得到恰当使用。相较于经典的具体同意模式(specific consent)和流行的宽泛同意模式,治理同意模式既能囊括无法预见的未来研究用途,又避免了具体同意的过重负担,只要治理机制得当、治理机构规范操作,就能确保参与者的权益得到保障,因而该模式更适用于人脑类器官样本的相关治理^[15]。

2.4 隐私保护问题

隐私保护问题也是人脑替代模型研究的关键伦理问题之一。基于人脑组织的特殊性,其可能承载超越人格意义上自主权和隐私权的利益和价值,而这些数据往往比较敏感,需要得到强有力的保护。这与当

前讨论较多的“读心术”引发的伦理问题相关,Illes^[35]指出神经影像技术已经让人性、精神世界和个人身份祛魅,研究人员有保护隐私责任。Jones 等^[36]指出读心术在测谎、记忆识别、疼痛和意识检测等方面的应用,并提出数据可靠性和宪法权利的问题。Rainey 等^[37]认为读心术还会带来认知自由、自我观念和自由表达等重要道德问题。与需要从大脑中提取信息的脑机接口装置类似,人脑类器官技术对于脑组织捐献者隐私的潜在侵犯可能表现在两个方面:一是未经许可即可知晓、收集、处理神经信息;二是存在脑隐私泄露的风险,而这些信息关涉个人内在情感和思想世界。脑隐私构成个人核心私密信息,一旦泄露可能会造成无法预见的负面影响。脑隐私包括从大脑观测中获得的一个人的记忆、思想、大脑的健康状况及其他相关的信息;脑隐私保护兼具脆弱性、秘密性和程序性,可划入高度敏感信息范畴^[38]。除隐私泄露带来的巨大风险外,还有两个方面的伦理担忧:首先是隐私获取的不对等,这将是心灵深处的不平等,是基于对隐私掌控的最深重的不平等,因为一旦人脑中的隐私被掌握技术优势的人所侵蚀,失去隐私的人就会沦为完全服从他人的奴隶^[39];其次是基于“读心”的隐私窃取,最终可能进一步发展为“控脑”即控心的技术,这种技术可以“直接控制你的认知体验,进而让你改变你的看法。将来只要有几个工程师研发出一种技术,人类对这个世界的体验就会瞬间重塑”^[40]。

关于人脑替代模型涉及的脑隐私保护,可参照法学家为脑机接口技术提出的隐私保护建议,即坚持目的限定与用户控制、透明度和信息最小化 3 项原则^[38]。目的限定与用户控制是指神经技术应用中必须首先明确技术的使用目的,就大脑信息采集利用而言,在多大程度上“合理使用”脑隐私而不至于侵犯个体合法权利;透明度是指神经技术应用全流程中涉及的信息、数据,以及解析结果和后续储存等均应在相关主体之间做到公开透明;信息最小化是指在神经技术产生的脑隐私与数据效能之间采用动态平衡。

2.5 人-非人动物神经嵌合体的福利和利益问题

动物模型在生物医学研究中已经被广泛使用了几十年。在进行人体试验之前,必须在动物模型中测试药物和化合物的毒性和有效性^[41]。动物模型还提供了血管化和功能性的人脑类器官体内嵌合体模型,因为体外的人脑类器官不能准确代表神经元发育的所有方面。正如 Le Bras^[42]指出:“一种基于将人类细胞异种移植到小鼠大脑中的嵌合体模型为人类神经元

发育提供了新见解,并为研究人类神经元功能和疾病开辟了新途径”。Mansour 等^[43]将整个人脑类器官移植到成年小鼠大脑中,取得了巨大成功,并提供了解剖学和功能整合的证据。人脑类器官移植显示“逐渐的神经元分化和成熟、胶质发生、小胶质细胞的整合以及向宿主大脑多个区域的轴突生长”。体内环境中血管化无疑促进了人脑类器官的生长,这可能会带来更有前景的人类神经发育和神经系统疾病模型^[44]。

人脑类器官可移植给非人动物产生嵌合体(chimerism);也可将人脑类器官与人工智能、机器人等非生物实体连接产生杂合体(hybrids)。以人-非人动物神经嵌合体为例,于人而言则主要涉及人类尊严问题,于动物而言则主要考虑动物福利问题。2011年,英国的一项针对1 046人的调查中,约50%支持将人类细胞或DNA插入活体动物的实验,其中对于使用大脑、眼睛和生殖细胞的实验最受关注^[45]。对于人-非人动物嵌合体的担忧可能最为突出,因为它们被假定具有类似人类的能力,如自我意识、高级认知能力和复杂情感。若人-动物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),则可能产生类人属性和特征,但被禁锢在低级动物身体中且被用来做实验,可能产生更多心灵和精神的痛苦体验。然而基于种属差异,如何判断和鉴别动物是否被“增强”也绝非仅是科学问题,非人动物的“人化”无疑会对动物福利产生影响。

无论是神学视角下人类是按照上帝形象创造的有灵魂的个体,还是生物学视角下人类是通过受精卵发育拥有类人基因的个体,亦或是哲学人类学视角下拥有意识、偏好、欲望、感觉和自我意识等属性簇的人类群体,均对人-非人动物神经嵌合体,特别是神经嵌合体,有着人类尊严方面的担忧。这种担忧包括3层含义:1)对个体人-非人动物神经嵌合体的伦理关注以及因此而必须承诺的伦理责任。当一个具有某种程度人性的存在被囚禁于一个动物体内,不能体验人类物种所独特享有的认知、情感和道德权利,人类尊严就处于风险之中。作为嵌合体的人脑鼠若拥有一定程度的认知、决策和行动等人类的理性能力,但其却因为外在的身体局限或人类目的性的设计而无法体验和享受人类独有的情感和权利,获得应有的道德关注,其作为人的尊严就遭到了亵渎^[46]。2)对人类群体特征因为人-非人动物神经嵌合体的创造而面临的模糊性、不确定性的关注。嵌合体研究需要将人类干细胞、基因信息等作为研究材料与动物进行混合,一些

文化中这些人体材料本身就被认为承载着特殊的固有价值,这样做无疑将人部分“工具化”。3)人-非人动物神经嵌合体、人-机杂合体均可能因技术失控导致超能力,威胁“人”的主体地位,甚至带来对人的对抗和暴力行为。当然,也有一些伦理学家分析认为人类尊严的论点本身是个无用的概念^[47],加上人类尊严在概念界定上的模糊性,其反对人-非人动物神经嵌合体的伦理辩论的合理性、客观性和充分性值得怀疑。

人-非人动物神经嵌合体研究还可能引发动物福利和权利问题。自1959年Russell和Burch发表《人道主义实验技术原理》,提出了著名的“3R”原则,即替代(replacement)、减少(reduction)和优化(refinement),之后该原则成为实验动物伦理的核心理论在世界范围内推行^[48]。Beauchamp和DeGrazia最新提出了动物研究伦理的6项原则,即无替代方法(no alternative method)、预期净收益(expected net benefit)、为伤害辩护的充分价值(sufficient value justify harm)、非必要伤害(no unnecessary harm)、伤害上限(upper limits to harm)和基本需求(basic needs)原则^[49]。按照前述原则,如果人-非人动物神经嵌合体获得某种程度的认知或能力提高,那么人们应满足宿主动物的心理和社会基本需求(如营养食物、安全住所、陪伴、刺激和锻炼机会)。与其他医学伦理困境类似,任何生物体的人格状态必须逐案评估,如何定义人类身份并将人格应用于任何生物体,凸显了生命伦理学和社会正义的核心原则——尊重生命的质量和生命价值。Chen等^[50]认为,与其讨论嵌合体的“人性化”程度,不如考虑这些嵌合体中特定大脑功能的增强,这是一个更实际的框架,因为目前在人-非人动物神经嵌合体中增强大脑功能尚不可行;然而,他们也建议“审慎考虑大脑功能增强所带来的问题是明智的,如确定什么构成增强以及定义合理的关注阈值”。

3 人脑替代模型研究的伦理治理建议

人脑替代模型研究和应用中的伦理问题彼此联系、相互交叉,应置于广阔的社会、文化、法律和伦理视野下通盘考虑、系统研究。2018年,美国国立卫生研究院(National Institutes of Health,NIH)在开启脑计划(BRAIN Initiative)的第二年就资助了一个研究项目“生物工程大脑建模研究的神经伦理学”来专门研究神经类器官的伦理问题^[4]。2020年,在美国NIH的资助下,美国海斯廷斯中心(Hastings Center)启动了涵盖大脑嵌合体的人-非人动物神经嵌合体伦理项目,

且美国国家科学、工程和医学科学院专门成立委员会,就“与神经嵌合体和类器官相关的伦理、法律和监管问题”进行了专题报告^[51]。

近年来,我国逐步加强对科技的伦理治理工作,包括组建国家科技伦理委员会,并陆续出台了一系列文件和举措。2023 年 2 月,我国国家卫生健康委员会、教育部、科技部和国家中医药局联合发布《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》^[52];2023 年 10 月,科技部会同教育部、工业和信息化部等 10 个部门印发《科技伦理审查办法(试行)》^[53],并发布了高风险研究清单,其中两条都与干细胞及胚胎研究有关,包括将人干细胞导入动物胚胎或胎儿并进一步在动物子宫中孕育成个体的相关研究,改变人类生殖细胞、受精卵和着床前胚胎细胞核遗传物质或遗传规律的基础研究。人脑类器官属于干细胞衍生物,国际干细胞学会(International Society for Stem Cell Research, ISSCR)制定的《干细胞研究和临床转化准则》(2021 年版)^[54]准则中涉及类器官的伦理要求适用。此外,还有我国国家卫生健康委员会办公室与中国医院协会制定公布的《涉及人的临床研究伦理审查委员会建设指南(2023 版)》^[55]以及中国医药生物技术协会发布的《干细胞来源伦理评估指南》^[56],2024 年初的国家科技伦理委员会生命科学伦理分委员会研究编制的《人-非人动物嵌合体研究伦理指引》^[57],均可为人脑类器官伦理治理提供理论参考。

习近平总书记指出:“科技是发展的利器,也可能成为风险的源头。要前瞻研判科技发展带来的规则冲突、社会风险和伦理挑战,完善相关的法律法规、伦理审查规则以及监管框架”^[58]。立足生命伦理学的视角,本文提出建构 6 条人脑替代模型研究伦理指导原则作为治理建议:1) 技术的安全性评估尽可能充分,提前预判与意识、自主能力、利益相关的特定属性;2) 保护神经数据的隐私性和保密性;3) 关注神经科学工具和神经技术的医学应用,警惕用于非医学领域,避免滥用;4) 针对脑模型的研究和应用特点,一般风险可纳入常规伦理审查,高风险可申请专家复审机制;5) 及时发现和处理公众对于脑模型相关问题的担忧,鼓励公众教育与对话以提升信息透明度与公众信任度;6) 公正行事并共享神经科学研究和神经技术的裨益,深入开展共同体成员的跨学科对话。

4 展 望

只有遵循伦理先行、风险前瞻的原则,建立科学、

动态、有效和灵敏的伦理治理体系,才能促进负责任研究与创新。人脑模型是体外研究人脑发育与相关疾病并开展药物筛选的优质模型,具有不可替代的重要价值。全面深入地研究理解脑科学的科学基础及社会价值,预测伦理风险和划定法律底线,针对性地建构伦理治理框架和具体规范是当下非常紧迫的任务。其中,脑隐私保护、合理使用大脑信息和增强透明度问题是诸多神经科学技术发展需要应对的重要问题。期待未来针对这一具体领域的深入研究探索出符合我国国情的治理框架与对策。

围绕“科技向善”积极建构人脑替代模型研究的伦理治理体系,可扭转伦理作为科技活动之外的“旁观者”角色和侧重“事后”反思批判的范式,对推动我国伦理治理体系从被动应对型向主动预防型转变有重要意义,也为参与全球新兴科技伦理治理提供中国方案。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] HYUN I, WILKERSON A, JOHNSTON J. Embryology policy: revisit the 14-day rule [J]. *Nature*, 2016, 533 (7602): 169-171.
- [3] FRANCO R, CEDAZO-MINGUEZ A. Successful therapies for Alzheimer's disease: why so many in animal models and none in humans? [J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 146.
- [4] GREELY H T. Human brain surrogates research: the onrushing ethical dilemma [J]. *Am J Bioeth*, 2021, 21 (1): 34-45.
- [5] SIVA N. What happened to the human brain project? [J]. *The Lancet*, 2023, 402 (10411): 1408-1409.
- [6] POO M M, DU J L, IP N Y, et al. China brain project: basic neuroscience, brain diseases, and brain-inspired computing [J]. *Neuron*, 2016, 92 (3): 591-596.
- [7] 陈红玉, 刘真, 孙强. 基于基因编辑技术的非人灵长类动物模型构建 [J]. *生命科学*, 2022, 34 (10): 1240-1249.
- [8] FENG G P, JENSEN F E, GREELY H T, et al. Opportunities and limitations of genetically modified nonhuman primate models for neuroscience research [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117 (39): 24022-24031.
- [9] LANCASTER M, RENNER M, MARTIN C A, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly [J]. *Nature*, 2013, 501 (7467): 373-379.
- [10] JIN M M, XU R J, WANG L, et al. Type-I-interferon

- signaling drives microglial dysfunction and senescence in human iPSC models of Down syndrome and Alzheimer's disease[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(7): 1135-1153.
- [11] FARAHANY N A, GREELY H T, HYMAN S, et al. The ethics of experimenting with human brain tissue [J]. *Nature*, 2018, 556(7702): 429-432.
- [12] LEUNG C M, DE HAAN P, RONALDSON-BOUCHARD K, et al. A guide to the organ-on-a-chip [J]. *Nat Rev Methods Primers*, 2022, 2: 33.
- [13] VRSELJA Z, DANIELE S G, SILBEREIS J, et al. Restoration of brain circulation and cellular functions hours post-mortem [J]. *Nature*, 2019, 568(7752): 336-343.
- [14] LOUTH E L, JØRGENSEN R L, KORSHOEJ A R, et al. Dopaminergic neuromodulation of spike timing dependent plasticity in mature adult rodent and human cortical neurons [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 668980.
- [15] 张旭. 智能时代的脑科学与类脑智能研究 [J]. *中国科学院院刊*, 2024, 39(5): 840-850.
- [16] 罗会宇, 马永慧. 人脑类器官的道德地位问题 [J]. *自然辩证法研究*, 2023, 39(5): 75-80.
- [17] SATO T, VRIES R G, SNIPPERT H J, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche [J]. *Nature*, 2009, 459 (7244): 262-265.
- [18] HENDRIKS D, PAGLIARO A, ANDREATTA F, et al. Human fetal brain self-organizes into long-term expanding organoids [J]. *Cell*, 2024, 187(3): 712-732.
- [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] SAWAI T, HAYASHI Y, NIKAWA T, et al. Mapping the ethical issues of brain organoid research and application [J]. *AJOB Neurosci*, 2022, 13(2): 81-94.
- [21] AGNIESZKA J, TANNENBAUM J. The grounds of moral status in the Stanford encyclopedia of philosophy [EB/OL]. [2023-01-21]. <https://plato.stanford.edu/archives/spr2023/entries/grounds-moral-status/>.
- [22] 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.
- [23] BEECHER H. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death [J]. *JAMA*, 1968, 205(6): 337-340.
- [24] MACHADO C, KOREIN J, FERRER Y, et al. The declaration of Sydney on human death [J]. *J Med Ethics*, 2007, 33(12): 699-703.
- [25] SHEMIE S D, HORNBY L, BAKER A, et al. International guideline development for the determination of death [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(6): 788-797.
- [26] CLARK P. Bioethical issues in healthcare [EB/OL]. [2024-07-01]. <https://dx.doi.org/10.5772/intechopen.95187>.
- [27] RUSSELL J A, EPSTEIN L G, GREER D M, et al. Brain death, the determination of brain death, and member guidance for brain death accommodation requests: AAN position statement [J]. *Neurology*, 2019, 92: 228-232.
- [28] DECAMP M, PRAGER K, American College of Physicians Ethics, Professionalism and Human Rights Committee. Standards and ethics issues in the determination of death: a position paper from the American College of Physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(9): 1245-1250.
- [29] CHRISTOF K. Is death reversible? [EB/OL]. [2024-07-01]. <https://www.scientificamerican.com/article/is-death-reversible/>.
- [30] CASALI A G, GOSSERIES O, ROSANOVA M, et al. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(198): 198ra105.
- [31] Shared Crossing Research Initiative. The spectrum of end-of-life experiences: a tool for advancing death education [J]. *Omega*, 2024, 88(4): 1314-1334.
- [32] 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.
- [33] URSIN L, STUIFBERGEN M. Ethics of dead participants: policy recommendations for biobank research [J]. *J Med Ethics*, 2018, 44(10): 695-699.
- [34] BOERS S N, BREDENOORD A L. Consent for governance in the ethical use of organoids [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(6): 642-645.
- [35] ILLES J. Empowering brain science with neuroethics [J]. *The Lancet*, 2010, 376: 1294-1295.
- [36] JONES O D, MAROIS R, FARAH M J, et al. Law and neuroscience [J]. *J Neurosci*, 2013, 33 (45): 17624-17630.
- [37] RAINEY S, MARTIN S, CHRISTEN A, et al. Brain recording, mind-reading, and neurotechnology: ethical issues from consumer devices to brain-based speech decoding [J]. *Sci Eng Ethics*, 2020, 26(4): 2295-2311.
- [38] 张曼. 脑隐私法律保护的制度建构 [J]. *东方法学*, 2023 (5): 128-139.
- [39] LAVAZZA A. Freedom of thought and mental integrity: the moral requirements for any neural prosthesis [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 82.

- [40] 肖峰. 脑机接口技术的伦理难题与应循原则[J]. 中州学刊, 2022, 7: 95-102.
- [41] FRANCO N H. Animal experiments in biomedical research: a historical perspective[J]. *Animals*, 2013, 3(1): 238-273.
- [42] LE BRAS A. A new chimeric model to study human brain development and disease[J]. *Lab Anim*, 2020, 49: 46.
- [43] MANSOUR A A, GONÇALVES J T, BLOYD C W, et al. An *in vivo* model of functional and vascularized human brain organoids[J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(5): 432-441.
- [44] CHEN H I, SONG H J, MING G L. Applications of human brain organoids to clinical problems [J]. *Dev Dyn*, 2019, 248(1): 53-64.
- [45] ABBOTT A. Regulations proposed for animal-human chimerae[J]. *Nature*, 2011, 475(7357): 438.
- [46] 滕菲, 李建军. 人兽嵌合体创造和应用研究中的伦理问题[J]. 自然辩证法研究, 2011, 27(3): 77-81.
- [47] MACKLIN R. Dignity is a useless concept[J]. *The BMJ*, 2003, 327(7429): 1419-1420.
- [48] RUSSELL W M S, BURCH R L. The principles of humane experimental technique [M]. London: Methuen & Co, 1959.
- [49] BEAUCHAMP T L, DEGRAZIA D. Principles of animal research ethics [M]. New York: Oxford University Press, 2020.
- [50] CHEN H I, WOLF J A, BLUE R, et al. Transplantation of human brain organoids: revisiting the science and ethics of brain chimeras[J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 25(4): 462-472.
- [51] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The emerging field of human neural organoids, transplants, and chimeras: science, ethics, and governance [M]. Washington DC: The National Academies Press, 2021.
- [52] 国家卫生健康委 教育部 科技部 国家中医药局. 关于印发《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》的通知: 国卫科教发〔2023〕4 号 [EB/OL]. [2024-07-01]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-02/28/content_5743658.htm.
- [53] 科技部 教育部 工业和信息化部 农业农村部 国家卫生健康委 中国科学院 中国社科院 中国工程院 中国科协 中央军委科技委. 关于印发《科技伦理审查办法(试行)》的通知: 国科发监〔2023〕167 号 [EB/OL]. [2024-07-01]. https://www.gov.cn/gongbao/2023/issue_10826/202311/content_6915814.html.
- [54] International Society for Stem Cell Research. ISSCR guidelines for stem cell research and clinical translation [EB/OL]. [2024-07-01]. <https://www.isscr.org/guidelines>.
- [55] 国家卫生健康委员会办公室, 中国医院协会. 涉及人的临床研究伦理审查委员会建设指南(2023 版) [EB/OL]. [2024-07-01]. <https://www.cha.org.cn/site/content/393b419e529469ef3f4c0ddaddb347ca.html>.
- [56] 中国医药生物技术协会. 干细胞来源伦理评估指南 [EB/OL]. [2024-07-01]. <https://www.ttbz.org.cn/OrganManage/Detail/8377>.
- [57] 国家科技伦理委员会生命科学伦理分委员会. 人-非人动物嵌合体研究伦理指引 [EB/OL]. [2024-07-01]. https://www.gov.cn/lianbo/bumen/202402/content_6930611.htm.
- [58] 王志刚. 完善科技伦理治理体系, 保障科技创新健康发展 [EB/OL]. [2024-07-01]. https://www.most.gov.cn/mtjj/mtzf/202210/t20221018_183073.html.

(责任编辑: 徐婷婷)