

异种移植临床研究指导意见（2018建议版）

中华医学会器官移植学分会异种移植学组

【摘要】 为推进异种移植临床研究的安全、顺利开展，规范异种移植临床研究行为，根据相关法律和规范，中华医学会器官移植学分会异种移植学组从总则、项目申请与审查、技术标准、伦理要求、生物安全、项目管理、供体要求、受者选择、项目实施、追踪随访等方面，制定了异种移植临床研究指导意见（2018建议版）。

【关键词】 异种移植；临床研究；医学伦理；巨细胞病毒；猪内源性逆转录病毒；生物安全；基因改造猪
【中图分类号】 R617, R136.4, R-052 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 06-0001-04

第一章 总 则

（一）为推进异种移植临床研究的安全、顺利开展，规范异种移植临床研究行为，根据我国《执业医师法》、《涉及人的生物医学研究伦理审查办法（国家卫生和计划生育委员会2016年11号令）》、《医疗机构管理条例》以及美国食品和药品监督管理局《异种移植行业指南2016》和《公众健康服务指南》等法律和规范^[1-3]，制定了本指导意见。

（二）异种移植（xenotransplantation）是指将动物源性的活细胞、组织、器官，以及经体外异种材料培养的人源性细胞、组织、器官，以移植、接种或注射的方式植入人体内的过程。

（三）本意见适用的异种移植生物产品包括：（1）细胞和组织；（2）器官和器官簇；（3）生物组织和人造材料的合成产品。

（四）异种移植临床研究应通过省级以上卫生行政主管部门组织的专家评审，实施机构应建立完整的医疗记录数据库，并接受相应的监督和管理；在法律法规允许的范围内，相关公共卫生部门有权查阅受者的医疗信息。

第二章 项目申请与审查

（一）项目申请机构必须具备器官移植资质，

有完善的临床研究技术规范和管理制度，设立有临床研究伦理委员会。同时，应拥有异种移植临床前研究经验、有相配套的执业医师和其他专业技术人员，有完善的异种移植相关场地、设备和设施。

（二）申请须证明待移植受者除进行异种移植外，目前没有其它更好的治疗方案，阐明移植相关程序及其研究目的，提供受者从该项治疗中可获得的所有潜在利益、以及有效抗免疫排斥反应治疗方案的证据（申请者前期非人类灵长类动物模型的工作基础及相关参考文献）。申请书中至少应包括以下内容：（1）项目的科学性、安全性、合法性和可行性论证报告；（2）研究人员的基本情况，如专业技术职务、工作经历、已取得的研究成果、相关社会评价等；（3）该领域内非人灵长类动物研究进展情况，如有效性、不良反应等；（4）异种移植相关的标准操作程序（standard operating procedure, SOP）和质量控制（quality control, QC）标准；（5）配套基础设施、设备和时间保障；（6）预期研究成果，包括阶段性成果和最终成果；（7）项目资金来源，有无影响医患判断的经济因素；（8）受者的相关保护措施、追踪监测方案及意外伤害后的赔偿安排。

（三）项目审查要点：（1）技术标准；

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.06.001

基金项目：国家“973”计划基金资助项目（2015CB554100）；国家重点研发计划资助项目（2017YFC1103703）；国家“863”计划基金资助项目（2012AA021005）；国家自然科学基金资助项目（81670593、81470873、81671838、81870446）；陕西省自然科学基金基础研究计划资助项目（2017JM8014）

执笔作者单位：710032 西安，空军军医大学西京医院肝胆外科 全军器官移植研究所（窦科峰、陶开山、李霄、张玄）

通讯作者：窦科峰，男，1956年生，主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向为肝癌、肝移植、异种肝移植，Email: doukef@fmmu.edu.cn

(2) 伦理要求; (3) 生物安全; (4) 配套设施; (5) 管理办法。

第三章 技术标准

(一) 开展机构须具备器官移植资质, 具备在本单位内或通过协作方式培养和鉴定病毒病原体的能力, 并有安全、充足和相对固定的移植所需血液制品来源。

(二) 项目需有前期临床前实验结果(需要达到一定数量), 包括在非人灵长类动物疾病模型研究中验证其有效性, 同时观察其不良反应等。证明材料内容包括: 供体动物种属; 拟移植异种细胞、组织或器官的解剖和生理与人类同系物的相似性; 异种细胞、组织或器官所分泌生物活性分子的跨物种相容性及功能测定结果; 临床前研究动物疾病模型与人类相似性; 用药方案及使用药物的药理学活性、代谢方式和不良反应; 异种移植产品使用方法及途径(体内或体外使用、植入或注射的部位); 免疫抑制治疗方案及效果; 免疫指标监测结果; 供体源性微生物感染情况和病原学鉴定结果; 动物死亡报告及尸检结果; 异种供体细胞迁移、成瘤、分化和转归结果。

(三) 制定有严格的供、受体纳入标准和排除标准, 受试者监测计划, 说明拟使用药物品种、剂量和可能采取的伴随治疗, 以及为受试者提供的风险咨询等。

(四) 人员要求: (1) 详细介绍每阶段参与人员的资质、工作经历、成果发表等; (2) 临床科室人员必须具有执业医师执照, 且需有高级职称人员参与; (3) 临床细胞移植团队必需配备动态药品生产管理规范(current good manufacturing practice, cGMP) 标准的细胞中心, 并有细胞生物学背景和研究经历的人员参与。

第四章 伦理要求

(一) 实施机构是伦理审查工作的管理责任主体, 应按照国家卫生健康委员会标准, 设有伦理委员会, 并能保障伦理审查工作独立开展。委员组成应包含移植医学、伦理学、病原微生物学、动物传染病学、法学、社会学等领域的专家和非本机构社会人士, 人数不得少于7人, 应兼顾不同性别和民族委员, 并具有良好的业务素质 and 职业道德, 有担任过相关学科国家级评审的经历。

(二) 审查工作分为初始审查、跟踪审查和复

审等。审查细节除了遵守《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(国家卫生和计划生育委员会2016年11号令)》中的内容, 还应包含: (1) 接触人群(护理人员、家属、朋友和整个社区)的潜在感染风险; (2) 供体动物的饲养和鉴定(筛查程序和动物检疫、隔离); (3) 关于解决人畜共患病问题的建议(涉及病毒学、实验诊断学、传染病学和风险评估分析)。

第五章 生物安全

(一) 风险和收益评估。需同时兼顾个体和公众健康安全, 说明可能和不确定事件后果, 包括: (1) 微生物传播可能导致全身性疾病(如感染和肿瘤形成)和移植失败; (2) 传染性病原传播可能爆发人畜共患病, 潜伏病毒的隐形传播以及新的病原体出现; (3) 免疫排斥反应。

(二) 传染性病原体筛查。传染性病原体包括细菌、真菌、支原体、病毒和传染性海绵状脑病相关病原体, 实施机构需具有先进的病毒学和微生物实验室, 拥有罕见病原体分离和鉴定相关知识和经验的实验员, 对特定病原体和动物源性潜在病原体进行检测, 能区分传染性病原体是来自供体动物或是受者本身, 如猪源巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV) 和人源CMV的区分。

(三) 病原体感染监测。移植后的最初几个月感染风险最大, 也和免疫抑制程度相关。很难预测免疫抑制受者发生感染的症状和体征。培养可以检测到血清学检测漏掉的感染情况(接受免疫抑制治疗的移植受者对病原体的免疫反应较弱)。在怀疑有异种感染的情况下, 如果非异种的感染病原体不易被识别, 或潜在异种感染病原体已被鉴定清楚, 均应立即上报上级监管机构。当受者出现症状, 除进行常规诊断检查外, 还需建立持续筛查程序, 医疗机构需说明并确保筛查程序的实施, 列明来源动物种属、使用的细胞、组织或器官类型等。采用被动筛查和主动筛查程序, 通过建立常规样本采集以及无症状受者样本采集计划来实现被动筛查程序。样本采集频次和时间点: (1) 移植前(2个样本, 间隔一个月); (2) 移植时; (3) 移植后早期; (4) 移植后1个月和6个月; (5) 移植后第1年和第2年各采集1次; (6) 移植以后间隔5年采集1次。对于一些特殊的病例, 样本采集的频次可能需要增加。主动筛查过程包括了样本采集后的即刻送检, 以及后续一系列的针对被动筛查所采集标本

的特殊实验室检测。此外,应对常规收集的临床数据进行集中分析,探查可能出现的新兴疾病。在已知异种移植物含有传染性病原体的情况下,必需实施主动筛查过程,如猪内源性逆转录病毒(porcine endogenous retrovirus, PERV)感染检测。

(四)病原体感染处理。需特别注意异种逆转录病毒的传播风险,如PERV感染问题。需制定相应方案以解决受者PERV(或其它类似异种病原体)检测可能出现阳性的问题,包括:(1)鉴别假阳性,如果证实病毒来源于被感染的人类细胞,则应继续对病毒进行分离;(2)对感染的病原体进行鉴定,必要时对病原体进行额外说明;(3)制定计划上报上级监管部门、相关的医疗卫生机构和伦理审查委员会;(4)制定临时计划修改临床研究方案(包括暂停或终止项目);(5)在研究中对受者提供应急和后续医疗护理和咨询;(6)采取相应措施保护受者和密切接触人员,以及公共健康安全。

(五)样本采集归档。包括:(1)对项目参与人员应在留取术前血样,分离血浆和白细胞后保存;(2)对受者建立常规样本采集以及无症状受者样本采集计划(同上);(3)对死亡受者需行尸检,包括组织病理学检查和病原体培养;(4)受者样本采集部位包括移植产品本身或和产品相关的、直至导致受者死亡的主要器官;(5)需制定标准操作流程,建议采集使用生物安全等级二的装置,流程遵守生物安全等级三;(6)所有样本保存在-70℃或以下的冰箱或液氮罐中,需保存50年以上,不能随意使用。

第六章 项目管理

(一)项目由所在地省级以上卫生行政部门负责监督和管理,监管机构应组织专家对项目进行定期和不定期检查。

(二)实施单位必须及时上报研究项目的相关信息,包括临床数据和所采集标本,并积极配合上级监管部门的检查工作。

(三)实施单位须设立完善的临床医疗记录数据库并妥善保存移植相关标本、纸质文件和电子文档等信息,并确保信息完整,如手术经过、异种移植产品说明和异种移植产品相关的不良反应等。

(四)记录基本信息,包括:(1)场地,包括动物饲养场地、异种移植产品制造场地和临床移植中心;(2)受者,包括信息编号或设密,使其和追踪系统里的信息相匹配,便于查询;(3)手术记录,

包括受者标识码、手术日期、移植单位机构名称、术者或研究者相关信息、异种移植的临床指征、手术时的用药和治疗方案、异种移植产品说明、来源动物的鉴定等。

(五)建立完善的随访系统,定期收集受者临床状态相关信息,包括随访检查的时间和地点、体内异种移植产品的功能状态、新的重大疾病、最近一次临床随访检查以来的住院治疗情况等。

(六)不良事件处理。及时上报,并对事件留存记录。特别对于生物安全事件,应建立完整的不良事件处理预案和紧急上报程序。上级主管部门应派专家组进行调研,并将结果上报给国家卫生健康委员会。

(七)动物饲养地需记录的信息。包括安全环境屏障有否破坏情况、疾病爆发情况、突发无法解释的意外死亡等,并将相关信息上报给实施机构,实施机构最后将信息录入受者的追踪系统上报给上级监管部门。

(八)实施机构必须在每个研究流程执行阶段以及在不同地点转运动物或组织均必须采取相关生物安全措施。

(九)实施机构应保留受者的死亡报告,信息包括受者的身份信息、死亡日期、死亡原因等。如可能,还应留存受者的死亡证明和尸检信息。将所有信息上报给上级监管部门。

(十)研究机构应对所有记录和样本(包括死亡样本)保存做出相关规定,并在规定的时间内予以保留,一般要求相关记录保存50年以上。

第七章 供体要求

(一)供体动物种类仅限于无特定病原体(specific pathogen free, SPF)的猪,包括野生型和基因改造猪。

(二)禁止使用非人灵长类动物作为异种移植供体来源。

(三)供体动物须来源于专业饲养场地,该场地要求经过省级以上有生物安全鉴定资质的权威机构认证。

(四)医用级供体动物的所有信息,包括种属、产地、健康状况等,均须经过国家级权威部门认证,同时数据建档,采集样本放置在-70℃或以下的冰箱或液氮罐中保存50年以上。

第八章 受者选择

(一)具有严重或危及生命疾病的受者,且该

类受者没有安全有效的替代治疗方案，生命安全得不到保障。

(二) 受者具有完全民事行为能力，能遵守公共卫生安全行为规范和接受长期监督，并排除心理疾病障碍（必要时出具心理科医师证明）。

第九章 项目实施

(一) 须严格遵守《执业医师法》、《医疗机构管理条例》等法律、法规，并严格按照申请项目所批准的内容进行。

(二) 建立明确的异种移植临床医疗安全和管理制度，以及相关的技术档案，并定期进行项目检查和评估工作。同时，应设立异种移植临床研究论证制度，所有临床异种移植项目必须经过讨论且同意后方可实施。

(三) 受者及家属有知情权，尽可能向受者提供最新的医学信息，这些信息包括风险、益处，以及和受者临床过程相关的新治疗方案等。应提出异种移植相关的特殊问题：(1) 受者和与其有亲密接触的人群（与受者有体液接触、以及有皮肤或黏膜接触的护工和实验人员等）同为风险人群，均可能面临人畜共患感染、机会性感染及异种感染的风险，受者须同意将风险告知此类人群；(2) 受者与此类人群接触需采取防护措施，防止传染性病原体的传播；(3) 风险人群应延迟涉及体液或其它身体组分的捐献；(4) 受者需要接受终身被监控以及定期进行临床和实验室检查和样本采集；(5) 受者应被告知采集和归档的样本可能将来被抽查检测，以评估疾病和病原体感染状态；(6) 受者有责任向监管部门上报其住址和电话的变更情况，以便进行终生监控；(7) 受者应同意其医疗信息可被相关公共卫生部门查询，并在法律法规允许的范围内对其信息保密；(8) 当事人或代理人必须签字同意医疗机构进行活组织检查的要求。

(四) 受者本人应签署知情同意书，内容包括：(1) 手术相关的特定已知风险，和供体种属有关的已知或未知动物源性感染，感染、传播以及肿瘤形成的不确定性，在不良反应出现前的隐性感染状态，可能需要的预防性抗菌治疗、抗病毒治疗、化学药物治疗和免疫治疗，及与之相关的风险；(2) 尽可能详细说明关于特殊饮食、旅行及其它预防措施的注意事项，受者可能需要接受拘禁，保

护性隔离及其它专业医疗监管，包括这类监禁的估计持续时间；(3) 说明已知疾病发展和传播风险的时间过程，以及具有较长潜伏期的传染病类型；(4) PERV 感染及致病风险；(5) 明确说明该移植是作为一种一线、二线或是因受者个人情况而建议的抢救治疗手段，该治疗特定的预期益处，如生存期的有限延长，特定器官功能的改善，以及为同种移植提供暂时的“桥接”治疗，或者单纯的实验研究（可能的益处未知）等，详细说明在异种移植物失去功能时还有哪些预期的治疗方案可供受者选择；(6) 尽可能解释受者接受移植后可能面临的后果，包括移植物失去功能或发生不可逆的排斥反应，同时清晰地说明这时候再选择进行同种移植是不可能的；(7) 受者必须同意移植相关的所有数据，包括收集的随访数据可供医疗监管机构查阅；(8) 受者或其监护人在不影响受者生命安全的情况下，有权在术前退出，同意书范本要向所在地省级以上卫生行政主管部门临床研究审批管理委员会提交。

第十章 追踪随访

(一) 实施机构应建立异种移植临床医疗质量管理方法和移植受者的长期追踪和随访计划。计划中除需列明受者的一般临床状态外，还需列明样本采集和保存的具体时间表，随访周期和频次等。随访周期一般为受者的生存期，随访的频次根据术后时间逐级递减，也可根据受者具体情况增加。

(二) 随访计划需提交给上级监管部门，以备调查使用。

执笔作者：窦科峰 陶开山 李霄 张玄

参考文献：

- [1] 全国人大常委会. 中华人民共和国执业医师法 [EB/OL]. (1998-06-26)[2018-10-21]. http://code.fabao365.com/law_11947.html.
- [2] 国家卫生和计划生育委员会. 涉及人的生物医学研究伦理审查办法 [EB/OL]. (2016-10-12)[2018-10-21]. <http://www.nhfp.gov.cn/fzs/s3576/201610/84b33b81d8e747eaaf048f68b174f829.shtml>.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 医疗机构管理条例实施细则 [EB/OL]. (1994-08-29)[2018-10-21]. <http://www.moh.gov.cn/mohzcfgs/pgz/200804/18303.shtml>.

(收稿日期：2018-10-21)

(本文编辑：邬加佳 吴秋玲)