

• 专家述评 •

《生物医学新技术临床研究与临床转化应用管理条例》执行挑战与难点

关键

北京协和医学院 & 中国医学科学院 北京协和医院 国家人口健康科学数据中心(临床医学)

通信作者:关键, Email: gjpumch@126. com, 电话: 010-69155717

【摘要】 生物医学的迅猛发展为基因组学、细胞疗法及基因疗法的临床研究与转化应用创造了有利条件。国务院颁布《生物医学新技术临床研究与临床转化应用管理条例》，旨在推动这些前沿生物医学技术的临床应用。本文探讨该法规的重要意义，阐释其规范的“新技术”的含义和范围，并阐明机构在实施该法规时需考量的伦理挑战。进而，针对干细胞等既可作为潜在新技术又可作为“新药”进行临床转化应用的成果，提出相应的策略建议。

【关键词】 生物医学技术； 临床研究； 临床转化； 伦理； 干细胞； 基因编辑

DOI:10. 3760/cma. j. cn113565-20260209-00048

Challenges and difficulties in implementing the Regulation on the Clinical Research and Clinical Translation Practice of New Biomedical Technologies

Guan Jian

National Population and Health Scientific Data Centre (Clinical center), Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) and Peking Union Medical College (PUMC), Beijing 100730, China

Corresponding author: Guan Jian, Email: gjpumch@126. com, Tel: 0086-10-69155717

【Abstract】 The rapid advancement of biomedicine has made the time ripe for clinical research and translation of genomics, cell therapy, and gene therapy. The State Council issued the *Regulation on the Clinical Research and Clinical Translation Practice of Biomedical New technologies* to advance clinical biomedical diagnosis and therapy. In this paper, we discuss the significance of this regulation, interpret the implication and scope of the "new technologies" they standardize, and clarify the ethical challenges should be considered for these biomedical new technologies that institutions encounter when implementing this regulation. Then, we propose the strategy of those achievements, which can be taken as new techniques and new drugs for clinical translation application, such as stem cells.

【Key words】 Biomedical technology; Clinical research; Clinical translation; Ethics; Stem cells; Gene editing

DOI:10. 3760/cma. j. cn113565-20260209-00048

2025 年 9 月 28 日国务院令发布《生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例》(简称《“条例”》), 也称“818 号令”。该条例将于 2026 年 5 月 1 日施行, 目的是规范生物医学新技术临床研究和临床转化应用, 促进医学科学技术进步和创新, 保障医疗质量安全, 维护人的尊严和健康。《条例》不仅助力临床生物诊疗技术发展, 也将有力提升我国生物科技和经济的国际竞争力。该条例将规范促进前沿生物技术成为临床解决方案, 但具体实施也需考虑一些具体问题, 特别是伦理挑战。

1 《条例》施行的战略意义和制定基础

生物技术在国家未来发展规划位列战略位置。2016 年, 中共中央、国务院印发《国家创新驱动发展战略纲要》, 战略部署发展引领产业变革的颠覆性技

术, 提出重视基因组、干细胞、合成生物、再生医学等技术对生命科学、生物育种、工业生物领域的深刻影响。生命科学基础前沿研究持续活跃, 生物技术革命浪潮席卷全球并加速融入经济社会发展。2021 年 12 月 20 日, 国家发展和改革委员会印发《“十四五”生物经济发展规划》, 提出生物经济以生命科学和生物技术的发展进步为动力, 以保护开发利用生物资源为基础, 以广泛深度融合医药、健康等产业为特征。该规划明确了生物经济 4 大重点发展领域。其中, 第一个就是顺应“以治病为中心”转向“以健康为中心”的新趋势, 发展面向人民生命健康的生物医药。这彰显了生物技术在医药健康领域发展的突出位置。

《条例》适应医学科技发展趋势, 为促进生物医

学诊疗实践提供了监管原则和规范要求,体现了将在规范和严格监管的前提下促进生物诊疗技术造福患者的初衷。《条例》规定“开展生物医学新技术临床研究和临床转化应用应当具有科学依据,遵守法律、行政法规和国家有关规定,加强全过程安全管理,不得危害人体健康,不得违反伦理原则,不得损害公共利益和国家安全。”和“开展生物医学新技术临床研究应当尊重受试者意愿,维护受试者尊严,保护受试者合法权益。”的总体原则性要求。《条例》(第八条)明确了生物医学新技术临床研究是指进行生物医学新技术试验,以判断其安全性、有效性,明确其适用范围、操作流程、技术要点等的活动。为临床医学和健康产业提供巨大机遇,也为开展生物医学新技术研究和转化设置了必要门槛,为监管提供了依据。

国家在推动技术发展的同时,对于生物医学新技术的管理规范也在不断探索完善。《条例》是在干细胞临床研究管理十年探索实践,以及在海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区等医疗特区的实践进行系统总结的基础上凝练制定。2015 年 7 月 20 日,原国家卫生计生委和食品药品监管总局印发《干细胞临床研究管理办法(试行)》。2019 年 3 月,为满足临床需求,规范和促进体细胞治疗临床研究及转化应用,依照《中华人民共和国药品管理法》和《医疗机构管理条例》等法律法规,制定了《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法(试行)》(征求意见稿),要求生物医药新技术的临床应用和体细胞治疗研究和转化应用需要通过伦理委员会的伦理审查才能开展或进行;并加强对一些高风险的生物医药新技术的临床研究开展的管控,如涉及基因编辑的临床研究需要经过国家卫生健康委员会的批准等。

2 “生物医学新技术”及其优势

生物新兴技术为人类应对生命健康等重大挑战提供了崭新的解决方案,对于现有缺乏有效治疗方法的疾病的意义尤为重大。《条例》中明确生物医学新技术是指“以对健康状态作出判断或者预防治疗疾病,促进健康为目的,运用生物学原理,作用于人体细胞、分子水平,在我国境内尚未应用于临床的医学专业手段和措施”。从《条例》第八条对于其临床研究采用的具体方式提示生物新技术主要指基于生命科学,特别是基因测序,单克隆抗体, RNA 干扰(RNA interference, RNAi)、基因剪接(Gene splicing)、基因编辑(Gene editing),细胞工程和组织工

程等现代生物医学技术,以及针对细胞、分子水平的侵入式脑机接口技术,这些技术共同开创了个性化健康和新一代“未来”医疗。

近年来,随着生命科学和数据科学的发展,生物新兴技术及其在医学领域的应用不断促进医学诊疗技术的提升,使生物诊疗技术成为最具变革力且发展迅猛的领域之一,有望彻底革新疾病预防、诊断的与治疗策略和方法^[1-2]。生物医学技术为人类应对生命健康等重大挑战提供了潜在有效的解决方案,生物诊疗技术能通过早期诊断、风险评估,促进疾病预防。此外,有望彻底改变临床诊疗策略和/或方法,为传统诊治方法失效或效果欠佳患者群体的特异性药物提供了机遇。

生物技术临床转化应用根据目的可分为两大类,临床生物诊断技术和临床生物治疗技术。随着生物信息学特别是大数据、人工智能的研究不断深入,我们认识到所有的疾病都有一定的遗传基础,疾病遗传检测不再限于罕见病等单基因遗传疾病,已逐渐扩展到其他疾病遗传检测,如肿瘤、精神疾病和慢性肾脏疾病和肝炎^[2,4]。潜在生物治疗方面也获得空前进展。例如,得益于微小 RNA(如 microRNA)谱分析、高通量新型测序技术以及机器学习方法的应用,通过无创液体活检获取的分子生物标志物能实现基因及其表达的精准诊断和疾病分期检测^[3]。通过表观遗传学机制、免疫细胞调控及靶向治疗能有效克服药物耐药性。可利用原发患者活检组织培养的疾病(如癌症)细胞三维类器官模型来检测药物疗效。治疗方面,CRISPR/Cas(regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR associated)系统基因编辑技术和 RNAi 基因敲除技术,有望在疾病治疗中发挥重要作用。高通量筛选技术结合计算方法与人工智能(如机器学习),可实时追踪药物的吸收、分布、代谢、排泄及毒性反应,及时反应治疗效果等。

近年来,生物医学新兴技术的进展趋势包括组学检测单细胞化,基因干预技术和基因工程精准化,三维成像从细胞到分子等。同时生物诊疗研发和应用的成本不断降低,越来越多的基因治疗方法开展临床试验^[4-5]。此外,生物治疗与人工智能的融合也成为未来生物医学新技术的一个重要前沿领域。

3 《条例》施行实践中应加强伦理审查的规范与保障

生物诊疗的核心是利用生物知识和技术了解疾

病、治疗或协助治疗。生物医学研究致力于探索生命过程与疾病机制的科学领域,其终极目标是通过开发预防性干预措施和有效治疗手段来改善健康。要实现这一目标,除了需要提出正确的问题、开展科学规划的实验、进行数据分析与评估之外,只有通过临床研究验证安全性和有效性,才能最终用于临床。但利用生物技术为人类造福,与人类的伦理、道德、法律之间,不可避免地发生着冲突。生物诊疗技术始终在冲突中规范和发展。

生物新技术的临床应用从伦理的角度考虑涉及两个层面,即针对群体和个体两个方面的伦理考量。

针对群体的伦理问题,重点在于引导生物技术应用发展符合人类福祉的目的和目标,避免生物技术给人类带来灾难,促进公平受益。另一方面是生物诊疗技术应用时不同群体获益的机会应公平和平等的问题,如果创新技术费用设定过高将使一些患者无法从中获益。相应地,在生物医学新技术进入临床应用阶段的收费问题应考虑公民大众的普遍收入兼顾创新成本。考虑公民普遍收入是为了符合群体伦理受益原则,兼顾创新成本是为了鼓励创新的可持续性。

针对个体的伦理作用是规范保证生物医学新技术符合伦理的前提下改善人体和治愈疾病,但其初衷和重点在于研究中通过风险和收益的评估、知情同意、自主和自愿原则等遵循和践行保护研究参与者。临床应用中遵循临床伦理和患者偏好,并为患者提供可替代的临床诊疗方法。生物医学新技术临床研究的伦理审查范围不超出涉及人的临床研究的伦理审查范围。不同的是审查包括风险和收益等重点内容时涉及的技术和方法不同。

生物医学新技术通过明确疾病遗传因素和细化分型诊断、预后实现针对疾病分子水平的“缺陷”进行替代和干预,但仅从技术角度也并非完美无瑕疵。现有的实践证明,即使相对成熟的细胞治疗也会产生副作用(包括危及生命)。例如,接受嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric Antigen Receptor, CAT-T)细胞疗法的患者面临因免疫功能受损、淋巴细胞耗竭性化疗、住院治疗及治疗相关并发症(如细胞因子释放综合征[Cytokine Release Syndrome, CRS]和免疫效应细胞相关神经毒性综合征)且面临更高的感染风险^[6]。基因治疗除了对明确基因突变等导致的罕见病,通过直接纠正致病机制、神经保护、神经修复及症状控制等多种途径为数百万神经退行性疾病

患者带来治疗获益^[7]。转基因技术和基因治疗同样带来潜在风险,无论是基于病毒性载体还是非病毒性载体^[8-11]。国内外均发生受试者死亡的事件。生物医学研究致力于探索生命过程与疾病机制的科学领域,其终极目标是通过开发预防性干预措施和有效治疗手段来改善健康。要实现这一目标,除了需要提出正确的问题、开展科学规划的实验、进行数据分析与评估之外,只有通过临床研究验证安全性和有效性,才能最终用于临床。

不同个体的代谢和生理机能也存在差异,要成功运用个体化医疗,个人需要改变其实践模式和管理策略。此外,细胞、人体只是不同水平的“系统”,在细胞水平和人体整体水平的调控机制下对外来因素应对自我调节和平衡,这是产生耐药性的机制,理论上个体差异和自身调控均可能导致生物治疗无效和/或产生耐药性。

与其他领域的技术不同的是,一些生物技术不仅影响了人类及其生活,而且具有改变人类本性(Human nature)的潜力。不仅生物技术的失败会产生问题,生物技术的成功也可能产生问题。人类在过去发展的技术更多的是无生命的产品,生物技术有能力生产真正具有生命力的产品,这也增加了人类对长期后果缺乏控制能力的可能性。生物医学新技术为一些疾病提供了潜在有效治疗的新方法的期待,但现有成效有限,因作用于人体细胞、分子水平可能产生潜在不可控技术风险。特别是“对人的生殖细胞、合子、胚胎进行操作,后植入人体使其发育”等研究需要通过阶段性指引进一步明确限制和细化要求,避免滥用引起较大的伦理问题。因缺乏相应的成熟的评估方法和手段,现代生物医学技术的群体和个体聚焦的共同伦理问题在于其中中长期危害还难以评估,有些技术挑战的不仅是传统伦理道德观念,还包括人类的本性和未来。

4 作为药品和新技术申报的评估判定是难点

基因治疗和细胞或免疫治疗融合发展趋势明显,如针对恶性肿瘤细胞,基因组编辑被用来对患者的免疫细胞进行编程。这些融合使生物医学新的成果既可以是技术主导,也可以形成细胞产品。基因治疗,既可以利用基因编辑技术直接用于治疗,也可以在体外基因改良形成稳定的基因替代产品。干细胞相关研发成果在《条例》实施后面临申报策略的选择在《条例》出台前,根据《干细胞临床研究管理办法》,参照药品研发管理,干细胞临床研究机构的基本要求是具有

与所开展干细胞临床研究相应的诊疗科目的三级甲等医院,要求依法获得相关专业的药物临床试验机构资格。《条例》(第十一条)规定要求三级甲等医疗机构和有与拟开展的生物医学新技术临床研究相适应的资质、场所、设施、设备、管理机构、专业技术人员和研究能力等。《条例》附则第五十五条规定,为研制药品、医疗器械开展临床试验的,依照《中华人民共和国药品管理法》《医疗器械监督管理条例》等法律、行政法规规定执行。因此,《条例》施行后,使临床诊疗研究研发的管理规范药品、器械和技术实现三足鼎立,从生物新技术的转化应用提供规范管理完成补充完善,使一些潜在有效的生物新技术不再限于试验性治疗。生物抗体和干细胞等融合基因工程的生物医学新技术成果既可转化为临床转化应用的新技术,也可以基因工程产生的细胞产品作为新药申请研究和转化。这种情况下,机构应根据研发和转化的关键创新点和成果的形式制定临床转化应用策略及其临床研究方案。创新和临床应用核心为技术的是本《条例》直接规范的研发转化对象。基于基因工程、细胞工程新技术但长期筛选可以产生稳定的产品的,以及申请新药已获许可的,研发机构应结合临床应用需求、成本和转化申报和审批流程等制定申报策略。对于临床需要迫切的尚未申报的成果,可以采用先行生物医学新技术的申请,在验证成熟后申报新药,在新药获得批准后放弃生物医学新技术。这类似于专利申请中,实用新型和发明专利的取舍。对于获得新药许可拟扩大适应症的,可以采取类似策略。相关部门在制定《条例》的实施细则和/或指引时也应考虑促进推进生物医学新技术临床研究和临床转化应用的可选择性和转化效率。

《条例》提出国务院卫生健康部门会同国务院药品监督管理部门根据科学技术的发展,制定、调整生物医学新技术与药品、医疗器械的界定指导原则。这些指导原则将是生物医学新技术相关成果进行药品和生物新技术的评估判定的依据,也是相关施行机构对生物医学新技术的研发成果制定临床研究和转化应用的策略基础。

综上,落实执行《条例》推进生物医学新技术的临床研究与转化过程中,相关部门就临床研究范围(第八条)等具体问题将通过细则、指引和/或指南的方式进行细化规范与指导,机构应关注生物医学新技术临床研究与转化的潜在伦理挑战并加强伦理审

查,机构和人员应结合国家卫生健康委员会组织和委托相关团体制定相关指引,在严格的伦理审视和法律框架下制定转化策略及其研究方案,充分利用《条例》的红利和自身优势制定机构内部管理和发展策略。

参 考 文 献

- [1] Crooke ST, Witztum JL, Bennett CF, et al. RNA-Targeted Therapeutics[J]. Cell Metab, 2018, 27(4): 714-739. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.03.004.
- [2] Mandelker D, Zhang L, Kemel Y, et al. Mutation Detection in Patients With Advanced Cancer by Universal Sequencing of Cancer-Related Genes in Tumor and Normal DNA vs Guide-line-Based Germline Testing[J]. JAMA, 2017, 318(9): 825-835. DOI: 10.1001/jama.2017.11137. Erratum in: JAMA, 2018, 320(22):2381. DOI:10.1001/jama.2018.17511.
- [3] Sobti RC, Rai J, Prakash A. Introduction to Emerging Technologies in Biomedical Sciences[M]. In: Sobti, R., Sobti, A. (eds) Biomedical Translational Research. Springer, Singapore.
- [4] Gane E, Lim YS, Kim JB, et al. Evaluation of RNAi therapeutics VIR-2218 and ALN-HBV for chronic hepatitis B: Results from randomized clinical trials[J]. J Hepatol, 2023, 79(4):924-932. DOI:10.1016/j.jhep.2023.05.023.
- [5] Wang H, Chen Y, Lv J, et al. Bilateral gene therapy in children with autosomal recessive deafness 9: single-arm trial results [J]. Nat Med, 2024, 30(7): 1898-1904. DOI: 10.1038/s41591-024-03023-5.
- [6] García-Poutón N, Peyrony O, Chumbita M, et al. Post-CART-TCell Infection: Etiology, pathogenesis, and therapeutic approaches[J]. 2023, 36(1): 52-53. DOI: 10.37201/req/s01.12.2023.
- [7] Sudhakar V, Richardson RM. Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases[J]. Neurotherapeutics, 2019, 16(1): 166-175. DOI:10.1007/s13311-018-00694-0.
- [8] Athanasopoulos T, Munye MM, Yáñez-Muñoz RJ. Nonintegrating Gene Therapy Vectors[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2017, 31(5): 753-770. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.06.007.
- [9] Keller A, Linko V. Challenges and Perspectives of DNA Nanostructures in Biomedicine[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2020, 59(37): 15818-15833. DOI: 10.1002/anie.201916390.
- [10] Zu H, Gao D. Non-viral Vectors in Gene Therapy: Recent Development, Challenges, and Prospects[J]. AAPS J, 2021, 23(4): 78. DOI: 10.1208/s12248-021-00608-7.
- [11] Guan J, Liu M, Li X, et al. Antitumor and off-target effects of cholesterol-conjugated let-7a mimics in an orthotopic hepatocellular carcinoma xenograft nude mouse model[J]. J BioX Res, 2022, 5(4): 181-196. DOI: 10.1097/JBR.000000000000103.

(收稿日期: 2025-12-10)