

加强伦理委员会建设,促进临床试验健康发展

张浩¹,黄瑾²,杨放¹(1. 第二军医大学人文社科部,上海 200433; 2. 第二军医大学第一附属医院药材科,上海 200433)

摘要 随着现代医疗水平的发展,越来越多的高新技术和设备应用到医学领域中,尤其是层出不穷的新技术、新药物,在推动医学研究的同时,给受试者也带来了许多意想不到的风险。在日渐突出的人体研究和伦理冲突中,如何最大限度地保护患者和临床研究受试者的权益,减少医患冲突,规范医务人员的职业操守,促进临床研究的发展,伦理委员会的作用逐步突显出来。

关键词 伦理委员会;临床试验;受试者保护

中图分类号: R95 **文献标识码**: A **文章编号**: 1006 - 0111(2009)02 - 0137 - 03

临床试验中受试者保护是目前生物医学研究领域面临的重要的问题。新的诊疗器械、诊疗手段、诊疗药物层出不穷,对受试者心理及身体的危害风险极高。伦理委员会在受试者保护中的地位和作用非常重要,具有对试验方案的审查批准的职能,对受试者风险的评估职能,咨询和培训职能。对于当前存在的薄弱环节的改进和建立完整的受试者保护体系将是伦理委员会是否能够履行职责,迎接日益国际化临床试验带来的伦理新挑战的重要条件。

1 现代医学临床研究中涉及的伦理困惑

1.1 受试者日益增多,伦理保护任务加重 当今,人类健康研究的不断深入和广泛,需要人类受试者参与的研究日益增多,尤其是在亚洲。亚洲受试者的招募优势对跨国制药公司构成巨大诱惑,中国为百时美施贵宝公司的乙肝治疗药物恩替卡韦片的上市贡献了相当于全球三分之一的数据,而恩替卡韦片在中国的上市后临床研究还将在 20 个省入组 4 400 名病人。这么大规模的药物上市后临床研究不仅在中国是罕见的,即使在全球范围内也是少见的大规模研究。随着临床试验环境的改善,将有更多的临床试验在中国展开。据 2006 年国家食品药品监督管理局公布的数字显示,全国每年批准进行的新药临床试验涉及受试者人数达 500 000 人^[1]。自 2000 年 1 月至 2007 年 12 月在美国国立卫生院 (the U. S. national institute of health, NIH) 在线系统 (clinicaltrials.gov) 注册的临床试验项目及在亚洲各

主要国家和地区的受试者总数见图 1,中国大陆受试者人数达 861 220 人^[2]。

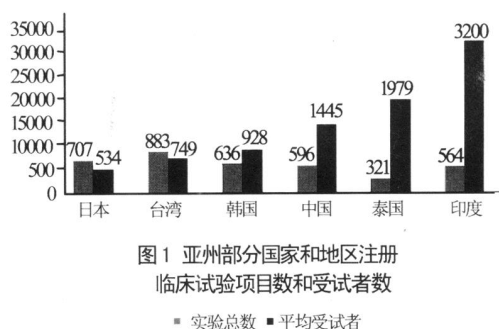


图 1 亚洲部分国家和地区注册
临床试验项目数和受试者数
■ 实验总数 ■ 平均受试者

跨国药企和研究机构为什么选择亚洲,选择中国?一方面,他们看重中国完善的医疗网络,看中中国 140 万名高素质的医生和超过 100 万的护士和技师,看中他们低廉的薪酬,还看中他们对临床试验的高度的承诺;另一方面,还因为在发达国家进行新药临床试验风险极高,发生药害事件赔偿金额也非常高,志愿者难于招募。2000 年美国受试者招募的开支为 3.75 亿美元,2005 年这项开支已经超过 10 亿美元^[3]。在我国临床试验数量激增的今天,如何控制如此庞大的受试者人群面临的风险?这是包括基础和临床科学和社会科学领域共同面临的重要问题。显然,我们一直沿用的在小规模单一机构实施临床试验时制定的保护人类受试者的机制已变得不够完善。

1.2 科学不端行为危害社会进步,科学面临伦理拷问 科技的发展使人们对疾病机理的研究日益透彻,众多新药陆续进入市场,为人类健康造福。但与此同时,也有许多高新医疗技术在未经科学的临床验证以及社会学和伦理学对其安全性与适宜性做出

作者简介:张浩 (1981-),男,硕士研究生. E-mail: zhanghao98989@vip.sina.com.

通讯作者:杨放. Tel: (021) 81870135, E-mail: yangfang70135@yahoo.com.cn.

合理评价的情况下就大量应用,这在技术应用的质量、效益和社会影响方面带来了许多新的问题。生物医学发展史上,违反伦理学原则造成的人类灾难并不鲜见。美国臭名昭著的所谓“塔斯克基试验”历经 40 年之久,399 名受试者中有近一半因参加试验死亡或受严重伤害^[4],这是对受试者权益的严重蔑视和对人权的践踏。2005 年,震惊世界的韩国“黄禹锡丑闻”是发展生物技术方面的唯科学主义和民族主义的直接后果,生物技术研究伦理学领域的滑坡对韩国造成致命一击^[5]。正是由于研究者唯科学主义思想作祟,蔑视受试者知情同意权,忽视他们的安全监护,这些“尖端的科学研究”给受试者和整个社会造成巨大的伤害。

2 伦理困惑呼唤专业组织,构建正式体制下的伦理委员会

随着临床试验区域的转移,并伴随着转移途中的科学不端行为的出现,我国医疗救助领域正出现一种显示时代的伦理困惑。特别是亚洲地区,更加需要规范临床试验和医疗救助中的专业组织建设,这对现今凸显的伦理问题具有重要的现实意义与可持续发展价值。李本富等人抽样调查结果显示,伦理委员会组成存在缺陷,51%无社区代表,39%无统一格式的知情同意书。在目前的临床普遍试验区,只有少数人了解受试者的知情权利,绝大部分人还是处于对伦理保护的无知与麻木中,这其中不排除一些受试者已感知自身伦理权利受到侵害但却不知道可以维权。

随着临床试验区域的转移,伦理委员会的建设与审查向国际准则逐渐接轨也成为重要趋势。近年来,国内外,针对伦理委员会建设和提高伦理审查质量的机构纷纷成立并出台了一系列指导原则(见表 1)。

表 1 伦理审查组织和颁布的指导原则

颁布年份	组织机构	指导原则
2000.01	亚洲和西太平洋地区伦理委员会论坛(FERCAP)成立	
2002.08	国际医学科学组织委员会	《人体生物医学研究国际道德指南》
2002.02	WHO/TDR	《生物医学研究审查伦理委员会操作指南》及补充指导原则
2003.08	FERCAP	WHO/SDCER 认证
2006.05	国家食品药品监督管理局	《伦理委员会药物临床试验伦理审查工作指导原则》征求意见稿
2007.01	国家卫生部	《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》

针对医疗临床试验中的规范操作与保护受试者知情同意权等伦理权利的需要,建立并不断完善伦理委员会是符合现代医疗救助过程与临床试验过程更加人性化的可靠保障。当前,医院伦理委员会的建立,适应我国医疗卫生体制改革的需要,促进医院管理与世界接轨,使传统的经验型管理逐渐向文化型管理转变,从全新的角度加强和督促医德医风的建设。医院伦理委员会通常由医学专家、医院行政管理人员以及社会、心理、伦理和法律等方面的专家组成,能从各个不同的角度来分析协调临床实践中出现的各类伦理冲突、医疗纠纷以及医德难题;能在医学伦理学原则指导下,向医务工作者、病人及家属,甚至医院管理决策人员提供有关医学伦理方面的咨询服务或提出建议和意见。在伦理委员会彰显的众多优势中,调整医患关系是最现实也最富有人性关怀的标志点。社会进步促进了个人权利意识的觉醒,反映到医疗领域中,患者要求平等地参与治疗决策,实现医疗关系民主化。患者要求在医疗过程中实现个人的自主医疗权利,而医学高新技术的应用在很大程度上赋予了医生以诊治的特权和垄断权。这与患者自主选择医疗方案,建立平等医患关系的要求形成了一定程度的对立,从而成为医患之间矛盾的基础。照此逻辑,目前医学伦理困惑在于医学高新技术发展赋予医生的职业优势与技术垄断同病人权利意识的觉醒形成的冲突密切相关。同时,在长期生物医学模式下形成的传统医患关系模式,也造成了医患沟通恶化的困境,出现大量由于误解、服务态度以及沟通障碍导致的医患矛盾甚至纠纷。这些冲突绝大多数属于伦理范畴,既不能都诉诸法律,又不能完全依靠双方自己的力量解决,最好的方法就是通过医院伦理委员会进行伦理咨询与调解。由于医院伦理委员会由各方代表组成,通过开展对话和进行伦理分析,既可以有效地维护患者的利益,也能实事求是的代表医务人员和医院的利益,从而为防止和解决医疗活动中的医患伦理冲突,协调医患关系,发挥积极的作用。

3 维护临床试验中受试者权利,加强伦理委员机制建设

人体受试者研究的发展趋势表明,今后研究所面临的困难不是来自于技术方面,而是伦理问题。一是因为未来人体试验涉及人类安危愈来愈尖锐和突出;二是由于随着人权意识的增长,人们自我保护的意识将会越来越强烈。随着近些年我国在器官移植、生殖、干细胞研究等领域的伦理问题受到普遍关注,受试者保护制度和法规也不断健全。但是

我国对医学科研和临床试验受试者风险管理能力仍较薄弱,受试者的权利不能得到充分保护,这势必影响我国临床试验的水平 and 与国际医药科技进步接轨的进程^[6,7]。涉及人体的药物临床研究面临新的困难,如何利用和转化这对矛盾成为医学工作者值得思考的问题。

3.1 研究者尊重和保护受试者知情同意权仍需强化 受试者充分知情后自愿同意是招募他们进入试验的最基本的伦理学要求,也是纽伦堡法典、赫尔辛基宣言、国际指南和国家法规的共同要求。知情同意原则将会成为临床试验成功与否的前提。它不仅是一纸文书,更重要的是一个尊重和取得受试者理解后同意的过程,其优劣将直接影响受试者对所参加试验的风险/受益的理解和判断。受试者知情同意是研究者与受试者对试验进行沟通,全面理解,风险评估的有效手段^[8]。研究者通过与受试者充分地沟通,充分地告知有关试验的信息;受试者通过知情同意获得和理解信息,并对是否参加试验做出自己的判断。哈佛大学基因研究事件,韩国人参丸事件都表明尊重受试者知情权是人体研究的第一步。

临床试验中研究者的治疗特权、知情同意及法律意识淡漠、试验双方地位或信息不对称、患者放弃权利、医患关系紧张、医务人员信任危机等都从主观和客观上增加了潜在风险的管理难度。如研究者保护受试者权利的法律意识不强,甚至都不了解相关的法律法规。一项对从事社会科学、临床和基础科学的受访者进行的研究表明,他们中只有 22%认为受试者需要理解知情同意书,而 78%的受访者认为受试者理解知情同意书是不必要的^[9]。有些知情同意书流于形式,从而难以保证知情同意书的真正可靠性和法律的权威性^[10]。再比如对于研究者履行告知义务的方式、程序、时限和方法等缺乏明确的规定,缺乏可操作性。受试者的自我保护法律意识欠缺病人知情同意权保护意识的缺乏,也是知情同意难以在我国实行的主要阻力。

3.2 伦理委员会对安全评估的标准和措施仍需细化 安全性评估作为临床研究中与疗效评价同样重要的一个方面应引起重视。随着我国药物临床试验与国际接轨,有必要提高我国安全性监管的规范化和现代化水平。缺少必要的标准操作规程,存在利益冲突,忽视伦理审查全程性,监查的文件记录、归档、保存不全,以及委员会成员和研究者医学科研伦理相关培训不足等是国内伦理委员会存在的普遍问题^[11]。而评估、监督、检查和反馈机制的缺乏也是

伦理审查落实的重要影响因素。实践中,往往由于管理者和医务人员对伦理原则的认识偏差,使之成为“两头落空”的东西。这里暴露出一个重要问题:没有相应的操作和评价机制,使其只能停留在教条的、理性的、空洞的状态,难以在临床实践中发挥应有的指导作用。所以这就需要设置相关的医学科研软课题,组织人员联合攻关,从宏观上加强对伦理原则的研究,将伦理原则进一步细化,使之同操作规范和技术要求更紧密地挂起钩来,变成可以直接操作、检查评估、有效监督,及时反馈的事物,使之真正发挥受试者保护和安全性监管作用。

我国医学伦理委员会成立较晚,尚有大量的工作要做,要使其正常运转,发挥职能,必须健全规章制度,加强立法,赋予其法律地位。目前医学伦理委员会的建设中,行政色彩过于浓厚,通常一纸行政文件决定医学伦理委员会的成立与工作开展。所以,我们必须正确认识医学伦理委员会的作用,应淡化其政治和行政色彩,强调科学因素,让医务人员相信,医学伦理委员会的宗旨是帮助他们协调医患关系,解决医患矛盾,使医院的伦理委员会工作朝着制度化,规范化的方向健康发展。

参考文献:

- [1] 蔡菁菁,黄志军,袁洪. 关于药物临床试验伦理问题的思考[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版). 2007, 28(5): 71.
- [2] Categorize All Studies: Locations By Region http://clinicaltrials.gov/ct2/search/browse?browse=locn_cat_ES [2007-12-30], [2007-12-30].
- [3] 栾雪梅. 临床试验:向新兴国家进发[J]. 中国处方药. 2007, 62: 23.
- [4] 孙新元,许岩丽. 高新技术临床应用中不合理诊疗行为的思考[J]. 医学与哲学(人文社会医学版). 2006; 27(11): 33.
- [5] 宋尚勇著,滕月译. 干细胞研究的伦理学——韩国黄禹锡丑闻的教训[J]. 中国医学伦理学, 2007, 20(2): 11.
- [6] 奚益群,樊民胜,朱抗美. 提高医院伦理委员会审查质量[J]. 中国医学伦理学 2007, 20(2): 66.
- [7] 黄宇虹,王保和,邹澍宣,等. 临床试验的风险管理[J]. 中国临床药理学与治疗学. 2005, 10(11): 1318.
- [8] Alpert JE, Biggs MM, Davis L, et al. Enrolling research subjects from clinical practice: ethical and procedural issues in the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial[J]. Psychiatry Research 2006, 141(2): 193.
- [9] 吕媛. 谈谈中国临床试验研究中受试者权益保障问题[J]. 医学与哲学, 2001, 22(12): 16.
- [10] 郑兴东,姜北,陆伟,等. 医学科研伦理审查监管问题的思考[J]. 第二军医大学学报. 2007, 28(7): 667.
- [11] 郭照江,刘秦,赵登臣. 诊疗最优化原则的伦理学探析[J]. 医学与哲学, 2005, 26(7): 20.