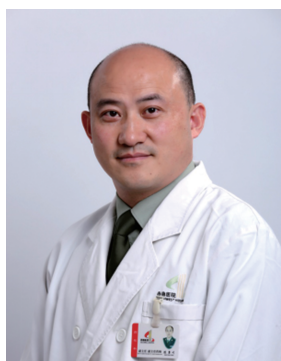


• 专家述评 •

从目前我国临床科研工作开展的现状浅议
如何开展负责任的临床研究

陈勇川

(陆军军医大学第一附属医院, 重庆 400038)



陈勇川

陆军军医大学第一附属医院药物临床试验机构办公室主任、I 期临床试验研究室主任

长期从事药物临床试验及临床研究伦理的科研及教学工作, 将医院临床研究规范化管理、临床研究质量和水平的国际接轨作为工作目标, 致力于医院机构建设及伦理审查委员会审查能力的规范化建设。完成 I 期药代动力学、生物利用度在内的新药临床研究 60 余项。主持国家自然科学基金项目 1 项, 国家重大新药创制专项 1 项, 重庆市课题 5 项。获军队科技进步二、三等奖各 1 项、重庆市科技进步二等奖 1 项。发表论文 140 余篇。以第一完成人获国家发明专利 5 项。

学术任职: 中华医学会医学伦理学分会常务委员、重庆药学会药物临床试验专业委员会主任委员、国家卫生健康委员会医学伦理专家委员会委员、重庆药学会医院药专业委员会常务委员、重庆市医学会临床药专业委员会委员、全军临床药专业委员会委员、全军药物临床试验专业委员会常务委员、重庆市医学会医学伦理专业委员会首任主任委员。

[摘要] 通过梳理和分析以《关于加强科技伦理治理的意见》为核心的一系列文件出台的政策背景, 深入分析当今我国临床研究工作开展的现状和存在的问题。在此基础上, 提出在未来规范开展临床研究所面临的实际困难及初步的解决方案。“科技向善, 伦理先行”的核心要义要求开展负责任的临床研究, 如何负责地开展临床研究和如何践行“以患者为中心”的临床研究是此问题的两个方面。进一步健全完善涉及人的生命科学和医学研究伦理审查监督管理体系建设, 有效防控科技伦理风险, 推动生命科学和医学研究更多、更好地造福人民群众健康, 是主动防范化解风险、提高国家治理体系和治理能力现代化水平、提升国家创新体系整体效能的要求。

[关键词] 科技向善; 伦理先行; 临床研究; 责任伦理

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.17.001

中图法分类号: R-052

文章编号: 1009-5519(2023)17-2881-04

文献标识码: A

How to carry out responsible clinical research from the current
situation of clinical research in China

CHEN Yongchuan

(The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] By combing and analyzing the policy background of a series of documents with the core of Opinions on *Strengthening the Ethical Governance of Science and Technology*, this paper deeply analyzes the present situation and existing problems of clinical research in China. On this basis, the practical difficulties and preliminary solutions to standardize clinical research in the future are put forward. The core essence of “technology for social good, and ethics upfront” requires responsible clinical research. How to carry out clinical research responsibly and how to practice “patient-centered” clinical research are two aspects of this problem. Further improving and perfecting the construction of ethical review supervision and management system of life sciences and medical research involving people, effectively preventing and controlling ethical risks of science and technology, and promoting life sciences and medical research to benefit people's health more and better are the requirements for actively preventing and resolving risks, improving the modernization level of national governance system and governance capacity, and enhancing the overall efficiency of national innovation system.

[Key words] Technology for social good; Ethics upfront; Clinical research; Responsibility ethics

1 政策背景

2022 年 3 月 20 日,中共中央办公厅、国务院办公厅联合印发了《关于加强科技伦理治理的意见》(下称《意见》),《意见》中明确强调了科技伦理是开展科学研究、技术开发等科技活动需要遵循的价值理念和行为规范,是促进科技事业健康发展的重要保障。当前,我国科技创新快速发展,面临的科技伦理挑战日益增多,但科技伦理治理仍存在体制机制不健全、制度不完善、领域发展不均衡等问题,已难以适应科技创新发展的现实需要。为进一步完善科技伦理体系,提升科技伦理治理能力,有效防控科技伦理风险,不断推动科技向善、造福人类,实现高水平科技自立自强,特别就加强科技伦理治理提出此意见^[1]。通览整个文件,《意见》对科技伦理治理的意见可高度概括为 8 个字,即“科技向善,伦理先行”。在此大的政策背景下,国家各部委所属机构围绕此《意见》纷纷行动起来,根据各自的工作实践分步骤地对《意见》中所涉及的问题进行相关制度的设计和修订。继国家卫生健康委员会于 2022 年发布的《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法(试行)》和《国家卫生健康委办公厅关于开展医疗卫生机构临床研究规范管理试点工作的通知》以来,国内已分 2 批在 15 个省、自治区、直辖市进行了该管理办法的试点工作。2023 年 2 月 17 日,国家卫生健康委员会、教育部、科学技术部、国家中医药管理局又联合下发了《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》^[2],进一步在更广的范围强调和要求在科学研究特别是在涉及人的生命科学和医学研究工作中必须坚持“人民至上、生命至上”的理念,切实保护人的生命和健康,维护人格尊严,尊重和保护研究参与者的合法权益,促进生命科学和医学研究健康发展,进一步规范涉及人的生命科学和医学研究伦理审查工作。

2 目前我国临床研究工作的现状

各级医疗卫生机构在临床诊疗工作中面对的是广大患者,而一旦患者参与到由研究者发起的临床研究中后,普通患者的身份将变为“受试者”,该身份的转变将带来其接受“干预措施”的目的是“治病”还是获得“科学知识”的不同,这其中蕴含了重大的医学研究伦理问题和临床研究“范式”的规范化问题。这也是《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》中的具体工作由国家卫生健康委员会牵头的重要原因。

由于众所周知的原因,相对于注册药物临床试验而言,由研究者发起的临床研究整体上仍然存在诸多的问题,包括方案设计先天的不科学、不规范,实施过程无统一的标准操作规程,无规范的质量控制,忽视患者的知情同意权等。究其原因,涉及科研立项把关时多关注其科学的前瞻性和临床推广意义而忽略了科学性审查的“实质”审查要求,其后遗症就可能面临

研究过程违规、遇到文章发表、报奖、产品注册时面临“补”手续的“尴尬”。这也从另外一个方面反映了当前国内各级医疗卫生机构在临床科研课题科学性和伦理审查工作中的“橡皮图章”现象仍然比较普遍,其原因主要有以下两个方面:一是科研课题的伦理审查在思想认识上并没有引起足够的重视。这种伦理意识的缺乏存在于所有利益相关者之中,包括研究者、审查者,甚至是受试者自身。二是临床研究的全流程监管体系还未完全落地,导致实际工作中临床研究项目从立项、科学性审查、伦理审查、实施、质量控制、结题等具体操作环节层面上的管理仍是一片空白^[3]。基于此,《意见》中明确提出了科技伦理治理要求的基本原则之一就是依法依规原则,即坚持依法依规开展科技伦理治理工作,加快推进科技伦理治理法律制度建设。这就要求广大临床研究者应该牢固树立起程序正义与过程规范的底线思维,合规合法地开展临床研究。归根结底,程序正义与过程规范本身也是科学精神的内在要求。

3 规范开展临床研究所面临的实际困难

诚然,在临床研究实践中真正去践行程序正义与过程规范的要求并不容易,合法合规开展临床研究在实际操作层面将面对很多的困难,包括受试者知情同意问题、患者配合度、依从性和随访问题、如何取得临床诊疗团队支持问题、有限经费条件下如何开展研究问题、多方利益冲突问题、人类遗传资源管理问题等,都需要在新的制度管理框架下去逐步梳理、完善和实施。

以普遍认为天然风险很小的以患者的各种生物样本为研究对象的临床研究为例,其中所贯穿的程序正义与过程规范的具体要求如下。首先,广大患者在常规诊疗过程中所留下的生物样本对严格的法律意义上而言,其所有权属于患者而非医疗机构,若需要使用必须履行适当的程序,研究设计不同,知情同意的要求亦不同。一般而言,针对回顾性研究可申请免除知情同意,研究者做出隐私保护的承诺;而对于前瞻性研究,原则上应该经患者书面知情同意后才能使用其生物样本。我国《人类遗传资源管理条例》第十二条明确规定:采集我国人类遗传资源,应当事先告知人类遗传资源提供者采集目的、采集用途、对健康可能产生的影响、个人隐私保护措施及其享有的自愿参与和随时无条件退出的权利,征得人类遗传资源提供者书面同意^[4]。《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》第三十九条明确规定了可以免除签署知情同意书的条件:(1)利用可识别身份信息的人体材料或数据进行研究,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;(2)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^[5]。由此可以看出,在今后的临床

研究中已经不存在所谓的“利用检验科常规检验后废弃的样本做科研”的“模糊地带”了,研究者们必须清醒地认识到高质量学术产出首先需要保证其研究所用样本来源的合法性与合规性。

同样,患者在医疗机构留存的诊疗信息和数据也属于人类遗传资源,利用这些信息和数据仍然需要履行相应的程序,保证研究所用信息和数据来源的合法性与合规性。特别是近几年我国陆续出台了《数据安全法》^[6]、《个人信息保护法》^[7]、《民法典》^[8]等法规中关于个人信息、隐私的保护条款均涉及了数据的权属问题。部分地区如深圳,已经率先出台的《数据条例》和《上海市数据条例》中也有针对数据权属的条款。这无疑对今后如何合规使用患者医疗数据进行科学研究提出了更高的要求。

近几年真实世界研究中同样存在很多实施操作层面的伦理难题,以知情同意为例,真实世界的“知情同意”并不容易。举例:利用肺癌患者的诊疗信息(包括或不包括生物样本)进行“病因”“诊断”等目的研究。对于肺癌患者,考虑肿瘤疾病的特殊性,为了不影响患者的正常诊疗及尽可能照顾到患者和家属的情绪,决定是否纳入研究及取得他们知情同意的方式方法尤为重要。首先,应通过查看病历尝试联系家属,不能联系的直接放弃。联系上家属后询问患者的知情情况,有患者对自己病情不知情或情绪不稳定的应该放弃。家属表示患者对自己病情知情并有可能参与研究的,联系患者告知研究内容等信息,放弃不同意参加研究的患者。同意参加的患者纳入研究,并与患者约定好时间、地点,携知情同意书现场充分告知患者本研究的意义、风险等内容,并让其签署知情同意书。有已经离院且短期内不会来院等客观情况无法亲自签署知情同意书的,可以以电话的方式取得受试者知情同意并将通话录音以音频文件形式留存。从此过程中可以看出,真实世界研究绝不等同于常规诊疗工作,其中涉及了大量超出常规诊疗工作范畴的伦理风险和程序正义的要求。

4 如何开展负责任的临床研究

1979 年发布的“贝尔蒙特报告:保护人体研究对象的伦理学原则和指南”首次提出了医学研究伦理审查的基本原则,即尊重(respect)、不伤害/有益(non-maleficence/beneficence)、公正(justice)^[9],其核心要义在中华源远流长的文化中也可以找到其相应的文化印迹,如尊重:“仁者,必敬人”(荀子);“天地之性,人为贵”(《孝经·圣治》);“唯人,万物之灵”(《尚书·泰誓》)。不伤害/有益:“无伤,仁术也”(孟子);“己所不欲,勿施于人”(孔子)。公正:“大道之行也,天下为公”(《礼记·礼运》);“九宫之格,公居其中”(《谷梁传·宣公十五年》)等。但在现实临床科研工作中广大科技工作者真正将此基本原则“内化于心”还有漫长的路

要走。为此,《意见》中明确指出,科技人员要主动学习科技伦理知识,增强科技伦理意识,自觉践行科技伦理原则,坚守科技伦理底线,发现违背科技伦理要求的行为要主动报告,坚决抵制。科技项目(课题)负责人要严格按照科技伦理审查批准的范围开展研究,加强对团队成员和项目(课题)研究实施全过程的伦理管理,发布、传播和应用涉及科技伦理敏感问题的研究成果应当遵守有关规定、严谨审慎。这就为那些为了研究而研究、为了论文而研究,实施过程中毫无伦理底线的行为敲响了警钟。同时,这又给广大临床研究科研人员提出了需要思考的另一个问题,即如何负责地开展临床研究和如何践行“以患者为中心”的临床研究。

临床研究的目的是获得“知识”而非给患者提供直接的“治疗”,但研究的最终目标仍然是希望获得新的治疗手段和方法,因此临床研究的“初心”必然绕不开“以患者为中心”的使命。现实中,限于目前我国对医务人员的职称考评制度的不完善、临床研究科研经费投入不足、国家医疗保障政策的特殊性、地区之间经济、文化背景的差异等客观因素的制约,研究者发起的临床研究项目对于参与研究的患者(综合考虑患者所投入的时间成本、物质成本、机会成本)在多数情况下并无多大的治疗益处,导致存在相当数量的“冗余的”,甚至对患者“有害”的临床研究大行其道,且这种情况可能还将延续相当长的时间。从这一点上看,我们无法回避的一个严肃的伦理悖论是:创新生物医学研究需要时间来验证新的治疗手段和方法,而“生命”等待的时间往往过于短暂(特别是针对终末期无药可治的患者群体),从某种程度而言,本质上受试者确实是“小白鼠”。因此,必须强调的是,如何尽可能保证研究设计的科学性,调整好同情治疗与临床研究的关系,增加研究“能够”获得有价值的结果应该是伦理和科学共同追求的方向。对于管理者而言,把关好无科学价值的文章“泛滥”也是一种崇高的伦理担当。这一点恰是《意见》中“科技向善”在临床研究实践中的本意所在。

同时,在临床研究实施过程中,如何厘清方案设计与方案实施的关系也是未来临床研究中需要关注的问题。方案设计是写出来的过程,方案实施是严格照着方案做的过程,这涉及知行合一、言行一致的科精神,也是开展负责临床研究的应有之义。

“隐形的”利益冲突在未来负责任的临床研究中也将面临巨大的挑战,这其中包括双重角色之间的冲突,即研究者基于科学的兴趣可能忽略对临床诊疗常规中受试者所面临风险的处理(如为了尽可能全面地获得数据而有意延误严重不良反应的治疗和处理)。主要研究者、试验报告作者的个人名声与抱负,甚至对知识的渴望,也可能是利益冲突的来源。另外,还

包括研究机构潜在的利益冲突,如机构拥有研究相关所有权、名誉权时如何评估和平衡受试者的风险与受益均面临挑战。不可回避的现实是,在创新生物医药研发的大背景下,面对巨大的商业诱惑,研究者的科研热情、终末期患者的期盼、突发公共卫生事件期间无形中的压力都可能增加受试者即将面临的“研究风险”,如何把握好临床研究的科学意义与研究风险的分寸是考验“医学的温度,医者仁心”临床研究初心的“试金石”。

5 结 语

科技伦理是开展生命科学和医学研究须严格遵循的价值理念和行为规范,是促进生命科学和医学研究健康发展的重要保障。进一步健全完善涉及人的生命科学和医学研究伦理审查监督管理体系建设,有效防控科技伦理风险,推动生命科学和医学研究更多、更好地造福人民群众健康,符合党的二十大关于守正创新、主动防范化解风险、提高国家治理体系和治理能力现代化水平、提升国家创新体系整体效能的要求,与党中央、国务院的创新驱动发展战略、健康中国战略和科教兴国战略要求高度一致。近年来,我国强化科技创新,推动生命科学和医学研究领域快速发展,寄希望能取得重大创新突破,更有必要建立全行业、全链条的生命科学和医学研究全流程、全要素的规范体系。在此过程中,严格遵循法律法规及相关政策规定,严格贯彻“人民至上、生命至上”原则,强化对涉及人的生命科学和医学研究的研究参与者的保护与伦理监管,建立健全医学科技伦理审查制度规范,提高伦理审查质量和效率,促进生物医药和大健康产业的创新动力和创新效率,贯彻“以人为本”和“科技向善”的基本伦理理念,才能更有利于保障患者等脆弱人群的权益,守护生命安全,维护社会稳定。同时,《意见》实施符合国家科技治理和卫生健康高质量发展要求,有利于加强医学科技的国际交流,对提升我国负责任开展研究的国际形象具有正面影响。我们有理由相信,广大科技工作者在临床科研工作中认真践行“科技向善,伦理先行”的理念,在各方的共同重视和努力下,我国创新生物医药研发的临床研究将逐步规范,临床科研的质量也必将逐步提高。

参考文献

[1] 中共中央办公厅,国务院办公厅. 关于加强科技伦理治理的意见[EB/OL]. 2022-03-20[2023-06-19]. <http://www.gov.cn/zhengce/2022-03/>

20/content_5680105.htm.

- [2] 国家卫生健康委员会,教育部,科学技术部,国家中医药管理局. 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[EB/OL]. 2023-02-18[2023-06-19]. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s7946/202302/c3374c180dc5489d85f95df5b46afaf5.shtml>.
- [3] 陈勇川,杨竞. 临床科研课题申报和实施中的伦理审查[J]. 医学与哲学(A), 2016, 37(11): 26-28.
- [4] 中华人民共和国国务院. 中华人民共和国人类遗传资源管理条例[Z/OL]. 2019-06-10[2023-06-19]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-06/10/content_5398829.htm.
- [5] 中华人民共和国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[Z/OL]. 2016-12-01[2023-06-19]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201610/84b33b81d8e747eaf048f68b174f829.shtml>.
- [6] 中华人民共和国全国人民代表大会. 中华人民共和国数据安全法[Z/OL]. 2021-06-10[2023-06-19]. https://www.miit.gov.cn/zwgk/zcwj/flfg/art/2022/art_284b390b84484f10b0e43eeafaad0f6d.html.
- [7] 中华人民共和国全国人民代表大会. 中华人民共和国个人信息保护法[Z/OL]. 2021-08-20[2023-06-19]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/202108/a8c4e3672c74491a80b53a172bb753fe.shtml>.
- [8] 中华人民共和国全国人民代表大会. 中华人民共和国民法典[Z/OL]. 2021-01-01[2023-06-19]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/202006/75ba6483b8344591abd07917e1d25cc8.shtml>.
- [9] United States, National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, RYAN K J, CHAIRMAN M D. The belmont report: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects in research[M]. Government Printing Office: Washington, DC, USA, 1978: 3 v.

(收稿日期: 2023-08-03 修回日期: 2023-08-25)