

人类胚胎干细胞临床试验责任伦理探究*

唐寰瑶^① 张洪江^{①△}

摘要:目前,人类胚胎干细胞的研究已经进入临床试验阶段,对医疗事业的发展有着不可替代的重要意义。但不可避免地引发了一系列伦理问题,包括对胚胎和受试者的尊重性问题,临床试验的安全性问题以及克隆问题。究其主要原因,是与试验相关的责任主体的责任感以及责任认识缺失有关。责任伦理作为科技时代的伦理观,为解决上述伦理问题提供了新的维度和伦理指导,因此有必要站在责任伦理的视角,明确各方主体的责任,通过自律和他律落实主体责任,为人类胚胎干细胞的研究和相关法律完善提供借鉴。

关键词:人类胚胎干细胞, 责任伦理, 临床试验

中图分类号:R-052 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-0772(2015)03-0029-04

Exploration on Ethics of Responsibility of Clinical Trials in Human Embryonic Stem Cells TANG Huan-yao, ZHANG Hong-jiang. School of Marxism, Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, China

Abstract: With the development of science and technology, research of human embryonic stem cells has conducted in clinical trials, which has an irreplaceable significance for the development of medicine. However, a series of ethical issues are inevitably aroused, including respect to the embryos, safety of the subjects, and the issues of cloning. The main reason is the lack of the cognition of responsibilities of the researchers. Ethics of responsibility provides a new dimension and ethical guidance for addressing such ethical issues in this technological era. Therefore, it is necessary to stand on the perspective of ethics of responsibility to clear the main responsibilities of the parties and fulfill the responsibilities through self-discipline and external control. Meanwhile, it will provide some reference and related laws for the research of embryonic stem cells.

Key Words: human embryonic stem cells, ethics of responsibility, clinical trials

1 人类胚胎干细胞临床试验阶段的概况

人类胚胎干细胞临床试验是指在临床前研究基础上,将从囊胚或者 14 天以内的人胚胎中提取的干细胞经体外操作后回输(或植入)人体,用于疾病预防和治疗的临床试验研究。人类胚胎干细胞临床试验分为 I 期、II 期、III 期,每年递交进度报告以接受审核^[1]。《科学》杂志曾评点人类胚胎干细胞研究项目为 2013 年十大科学突破之一,认为其对医学进步和科学发展有不可替代的重要意义及广阔的应用前景。

近年来,国内外已积极开展各种类型的人类胚胎干细胞临床试验,尽管治疗的疾病几乎涵盖了所有难治性疾病,却未见相应数量的符合基本标准的前瞻性对照试验的报告。公众对人类胚胎干细胞临床试验既有很高的期望也有强大的反对力量,这种环境在一定程度上不利于试验过程的透明,因此,关于其临床试验的信息细节极其有限。2009 年,美国杰龙生物医药公司(以下简称“Geron 公司”)因为实验动物注射部位发生囊肿而紧急停止该实验,直到 2010 年 8 月 1 日重新设计,并提供

了 2 万多页的材料,才被美国食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)批准进行人体试验,这是全球开展的第一例人类胚胎干细胞人体临床试验。人类胚胎干细胞治疗的两种视网膜变性疾病,当前均处于评估安全性和耐受性的 I 期、II 期临床试验阶段,2014 年 10 月 20 日,研究人员在英国《柳叶刀》杂志上报告了一项临床试验成果,18 位严重眼疾成人患者在接受人类胚胎干细胞移植后,平均 2 年内没有出现明显并发症,多数患者视力得到改善,试验结果带来了希望^[2]。目前,我国的人类胚胎干细胞研究也处于早期临床试验阶段,包括对糖尿病、心肌梗塞、脑瘫、肝硬化、视网膜变性等疾病的治疗都处于 I 期~II 期临床试验阶段,需要持续观察人类胚胎干细胞的存活情况,其确切疗效和安全性都有待验证,尚不能在临床上广泛应用。

2 人类胚胎干细胞临床试验的伦理问题

责任伦理一词是马克思·韦伯在 1919 年“以政治为业”的演讲中提出的,他将责任伦理从信念伦理中划分出来,唤起了“责任”概念的道德内涵,强调“尽己之责”。20 世纪五六十年代,西方学界对于责任伦理的研究逐步发展起来。后由汉斯·约纳斯在“责任原理:技术文明时代的伦理学探索”中正式提出,约纳斯提倡的是一种全球的责任伦理学,这是在科技时代的历史背景下建立的一种关注全球环境和遥远未来直至整个人类

* 基金项目:辽宁省教育厅人文社会科学一般项目“辅助生殖技术应用中的伦理问题研究”,项目编号:w2012089

① 辽宁医学院马克思主义学院 辽宁锦州 121001

△ 通讯作者, E-mail: hongjiang_zhang@126.com

种族的伦理学,凸显了责任伦理学的现实指导意义。当代的责任伦理主张站在人类的立场,关注未来的发展方向和其他物种的生存空间,充分发挥责任意识,开启了对人、自然及未来负责的新的模式。而这种新模式也对当代人提出了新的要求:一是正确的责任态度,态度是行动的先导,只有责任者明确自身的职责所在,并从个人内在良知出发,才能积极主动地承担责任;二是完整的责任关系,无论是横向上同一时期涉及的人同个人、集体、动植物、自然界的联系,还是纵向上不同时期的人同历史、未来的联系,都能够形成一种相互制约、相互合作、平等互惠的完整关系。基于以上分析,人类胚胎干细胞临床试验还存在一些问题。

2.1 人类胚胎干细胞临床试验中胚胎的道德地位问题

在人类胚胎干细胞的临床试验中,涉及到多个责任客体,包括受试者、胚胎、当代社会和未来社会等。临床试验需要将人类胚胎干细胞注入患者体内,而胚胎干细胞是从人类胚胎中提取出来的,因此,胚胎是责任客体的重要组成部分,责任主体与受试者、胚胎等构成了责任伦理的横向延伸关系。但是,人胚胎的道德地位问题争议很大,部分人认为胚胎具有人的地位,反对拿来作临床试验,导致这条责任伦理关系并不是那么明晰。那么,胚胎的道德地位是什么?胚胎是否应同人一样具有生命权、人权等不可超越的权利?人类对其道德身份是否有道德义务并且需要用仁慈的关怀方式对待它们,这些问题需要及时解决。人类胚胎干细胞是取自人类受精卵发育不超过 14 天的胚胎,至关重要的“原胚条”尚未出现,还没有思维意识,无法实现社会价值。可见,胚胎还不是人格意义上完整的人,还不具有人权。但是,胚胎是具有发展成为人类潜能的生物体,道德地位高于其他生物,生命权利应被给予尊重和保护。目前在胚胎道德地位的确定和对其保护处理方式仍处于法律空白阶段,Geron 公司进行的人类胚胎干细胞临床试验遇到了不少反对声音,反对者认为这是在“扼杀生命”,为了避免被骚扰,公司拒绝对试验细节和地点公开。可见,人类胚胎的道德地位悬而未决,不利于形成责任伦理的完整关系,也易扩大文化间的冲突,影响试验进展。

2.2 人类胚胎干细胞临床试验易滑向生殖性克隆的问题

人类胚胎干细胞的临床试验中,对未来社会的责任构成了责任关系的纵向延伸,这就需要最大限度地避免对子孙后代的不良影响。而人类胚胎干细胞技术与克隆技术的紧密联系也引起了人们对未来的担忧。由于用于临床试验的人类胚胎干细胞源自同种异体,它存在免疫学排斥的隐患,这就需要通过克隆技术将患者本人的细胞核发育成人类胚胎干细胞,这本身应归为治疗性克隆。但是,它与生殖性克隆的技术路线是一致的,两者相差甚微,如果个别研究者由于自身无良或无知,无视伦理和法律,将克隆出的人类胚胎干细胞植入女性子

宫内,并任其继续发育成完整胎儿。那么克隆人出世,将出现侵犯人权、挑战尊严、扰乱社会家庭等伦理问题,导致传统家庭伦理观和未来社会伦理秩序受到前所未有的冲击。虽然至今暂无类似报道,但并不代表未来没有这种可能。因此,根据责任伦理的关系要求,必须对治疗性克隆项目进行严格管控,并及时纳入到责任伦理关系的构建中去,妥善处理与未来社会的联系。

2.3 人类胚胎干细胞临床试验的安全性问题

责任伦理要求责任者明确自身在临床试验中的责任,主动负责整个临床试验的安全,保证试验的科学性和可靠性,并且应意识到这项试验可能带来的最坏后果,让受试者的风险和损伤最小化。尤其是人类胚胎干细胞临床试验,属于第三类医疗技术,在人类胚胎干细胞培养过程中的变化以及这种变化引起的安全性问题是需要谨慎对待的。由于还有一些重要的问题没有解决,所以目前进行人类胚胎干细胞临床试验是不成熟的,包括试验的模式、目标,控制试验质量的能力、纯度、干细胞的复制等,每一个都会给参与者带来严重的伤害^[3]。这些伤害可以演变成真正的灾难,2009 年 2 月,以色列一名患有罕见的致命性遗传疾病“共济失调毛细血管扩张”的 9 岁男孩,参加了高风险的婴儿胚胎干细胞注射试验,结果显示,注射导致男孩的大脑和脊髓中都出现了肿瘤^[4]。因此,特定的安全性测试和动物实验是必不可缺的。但是,试验机构急于求成,则缺乏必要的临床前期安全性和有效性研究。3 个北美公司在 2008 年底向 FDA 提出关于进行人类胚胎干细胞临床试验的申请,均以缺乏特定的安全性测试和动物实验被拒绝^[4]。2009 年初,奥巴马上任后批准了人类胚胎干细胞临床试验,Geron 公司的申请项目被批准。而在 2009 年 8 月对动物进行的实验中,受试动物的受试部位出现了囊肿,这项人体试验被紧急叫停^[5]。实际上,如果需保证临床试验的安全性,必须有基于多种动物实验的科学证据,并且其中的一种应该是中等规模或者大型的动物。但 Geron 公司的研究只用了一种啮齿类动物,这并不是一个对人类脊柱损伤适合的动物模型^[3]。这种缺乏安全性的临床试验对受试者是极不负责任的,试验方、管理机构等缺乏对受试者绝对安全的考虑,他们站在了经济社会、竞争社会的角度来考虑这项试验,缺乏应有的负责态度,使整个试验的风险加重,带来了严重的安全性问题。

2.4 人类胚胎干细胞临床试验中受试者权益保护问题

人类胚胎干细胞临床试验的直接对象是受试者,受试者风险最小化是必不可缺的先决条件。责任主体必须明确自身在整个试验中的职责,对受试者的权益、安全和健康的考虑高于科学和社会利益,并以正确、客观的责任态度去面对受试者,充分保护受试者的知情权、选择权和安全权等。但在实际中,存在模糊治疗效果、

隐藏试验风险,侵害受试者权利的现象。作为第一个进行人类胚胎干细胞临床试验的 Geron 公司,在临床试验前,有关试验安全及功效的研究报告公布甚少^[6],这就在一定程度上误导了大量前来登记参与试验的志愿者。同时美国学者 Chapman 等^[3]指出,参加临床试验的受试者通常高估了收益,低估了风险,把研究和普通治疗混淆,尤其是参加人类胚胎干细胞临床试验的受试者都经受过脊柱创伤,这些参与者更脆弱,加之对人类胚胎干细胞不恰当的赞誉,使他们不能很好地理解和衡量这个复杂的、具有潜在风险的技术的风险和收益,更倾向于该试验可改善其健康。Geron 公司也没有对这些误解做出明确的澄清,他们在声明中暗示,受试者即使在试验的第一个阶段经过一系列治疗也会有改善的可能,这给了受试者不切实际的希望,加深了受试者的误解。虽然 Geron 公司做了回应,表示不确定它是否对治病有直接的临床收益,但这个强调明显不够强烈,Geron 公司的保护措施不足以应对这种风险^[8]。而这种模棱两可的态度再加上受试者自身的敏感性,导致他们在缺乏充分知情的情况下,自主选择被误导或扭曲。此时的试验方缺乏对受试者必要的尊重和保护,没有对受试者的知情权、选择权、安全权等个人权益给予充分的保障,显然缺乏应有的责任态度。

3 人类胚胎干细胞临床试验伦理问题产生的原因

人类胚胎干细胞临床试验中的伦理问题的悬置一直备受关注。其中客观原因包括科学技术发展的不可控性超出了人类的控制极限。为了掌握更好的技术、更广泛的知识,一定的风险与不确定性必然伴随而至,其中很多都是全球性的,对这些捉摸不定的部分,基本上不能用过去的经验来解释。但这不能掩盖人类的责任。因为试验是人实施的,通过试验直接或间接地作用于客体,其中任何一个环节对于整个试验都有至关重要的作用。现代社会的活动不仅是一种职业活动,更是一种集体活动,由于行为个体具有复杂性和多样性的特点,以及监管失察、观念淡漠等社会问题,使得责任主体悬置,造成谁都有责任,谁都不负责任的可哀局面。

3.1 研究者在人类胚胎干细胞临床试验中缺乏知行统一的责任态度

通常情况下,研究者不但要按照试验设计完成临床试验的任务,也要负责受试者的医疗和安全。试验前,研究者要对试验进行整体规划、统筹和安排,并在实验室和动物实验中评估其潜在的毒性和致癌性,以确保对受试者无害。试验期间,研究者不仅要注意受试者的身体机能,还要全面了解受试者的病史,向受试者履行告知义务。试验结束后,应对受试者进行仔细监测和长期随访。研究者决不能无节制地滥用人类胚胎干细胞,关于克隆技术的雷池更是不能越过半步。但是,有个别研究者实践转化意识缺失,认为“知情同意是个人主义、自

由主义原则,不适合我们”;“向不识字的农民解释我们的研究计划太花时间了”;“国际伦理准则是西方的,不适合中国”,这最终导致他们责任感不足,不遵守法律规范,不完全或不正确履行告知义务,例如,模糊概念、回避副作用、临时终止试验等,这直接侵害了受试者的知情权和自主权,也会使试验结果难以客观准确,甚至危害受试者的身体健康和生命安全。

3.2 伦理审查委员会在自身建设和审查工作中的失职缺位

2006 年披露了震惊世界的“黄禹锡造假事件”,充分彰显了伦理审查在科学研究中的必要性。实际上伦理审查委员会在临床试验中对于受试者和整个试验的保护和监管作用不可替代。需要审查试验方案有无科学性及是否遵守伦理原则,能否充分保障受试人群的合法权益,有无补偿措施和赔偿措施等。试验实施中期,要及时监督审查试验进程,并处理接到的投诉和不良事件,确保受试者可以随时退出试验。后期的跟踪观察中,至少应有 1/5 的受试者由伦理审查委员会进行后续查问。而我国的伦理审查委员还存在一定的缺陷,一方面,伦理审查委员会没有明确认定自身的职责。发展仍处于摸着石头过河的状态,无明确的法规可循,对伦理审查时机存在困惑,委员的选举与换届制度、审查与持续审查的开展、培训等都还缺少统一的程序。另一方面,伦理审查委员会在审查过程中,对收益风险的评估始终难以在社会收益、社会风险、个人收益、个人风险、未来收益、未来风险之间找到平衡;缺乏试验结束后有效地持续审查和监督,这些都直接造成了伦理审查委员会在其位,不谋其政的失职现象。

3.3 临床研究机构提升自身能力的责任缺失

临床试验机构的任务是多方面,除了需要对临床试验的医疗与研究条件进行全方位的系统管理、对临床试验项目进行管控,还需对项目进行考核,并接受监督检查,对监督的质量进行评估^[7]。近年来,虽然临床研究机构监督和管理水平有所提升,但同国外相比尚有一定差距。各单位的水准参差不齐,尤其是安全性监控方面;另外,部分机构的人类胚胎干细胞制品和制备场地没有达到药品生产质量管理规范(good manufacturing practice, GMP)的标准,临床研究与应用混淆^[1]。可见,临床试验机构的自身能力亟待提高,而能力源于责任,提高能力的关键是靠学习、创新和标准提升,通过学习国外先进管理方法、研究设计理念,吸收专业创新人才,提升临床试验质量标准是临床试验机构强化能力的重要举措。

3.4 政府对人类胚胎干细胞临床试验的责任缺位

政府应承担对医疗卫生事业发展的法律规范和行政管理责任。在人类胚胎干细胞的研究阶段直到临床试验阶段,一直没有出台一部具有强制性的法律^[6],虽然原卫生部已颁发了《干细胞临床试验研究管理办法

(试行)》、《关于开展干细胞临床研究和应用自查自纠工作的通知》、《干细胞临床试验研究基地管理办法(试行)》等,但缺乏各部门的明确分工、评审程序和监管权限,仍难以满足现实管制的需求,并因其没有上升到立法层面而缺乏约束性和警示作用。另外,政府没有特定的机构对国内所有的伦理委员会实施统一的监管,卫生行政部门仅从宏观角度对机构伦理委员会进行监管^[8];缺乏建立机构、人员、技术的准入机制和执法监督的举措;缺乏对临床试验的资金投入和对外交流的政策支持。

从责任伦理主体看,任何科研成果的诞生不可能是某一人或某一团体单枪匹马创造的结果,多个团体或整个社会也是责任的主体。除了以上主体的典型责任外,还有一些非典型的责任,包括媒体没有做到客观、如实报道;保险公司的不及时按约赔偿责任;民众的缺乏理性、产生不切实际的期望等,都同样值得关注。

4 责任伦理下人类胚胎干细胞临床试验伦理问题的对策分析

在科技飞速发展的现代,人类胚胎干细胞的临床阶段看似只是一项医学手段即将步入治疗阶段的前期准备,但实际上这项技术的发展并非是一个“一往无前”的过程,而是存在一个自我限制的问题。要想真正解决临床试验伦理根源问题,实现治病救人,需要通过思想层面、制度层面确立责任内涵,明确各方责任,才可谓一条切实可行的途径。

责任主体树立责任意识,端正伦理态度,变被动为主动,形成自律。一方面,注重对责任主体的责任伦理教育,促进其形成坚定的责任伦理价值观,除了提高医学专业技能外,还要注意人格的形成与发展,定期进行教育,通过善恶对比的实例、法律宣讲、伦理教育等,提升主体的羞耻心和荣辱感,并认识到自己肩负的对患者、医疗界、自然界、当下甚至未来的巨大责任,树立全心全意为患者的思想。另一方面,强化责任主体的道德自主性,发挥责任主体的主动精神,在履行道德义务的过程中要常自省自新、自我监督、自我完善。做到知、情、意、信个人意识的统一。并最终将道德责任感内化为良心,形成较高的责任感,弥补理性之不足,“医乃仁术”,虚怀若谷,慈悲之心是医生及相关从业者一刻也不能缺少的德性,也应将这种心境变成一种习惯,指导自己的言行。若出现违反责任伦理的行为或者造成不良后果伤害了别人,内心会出现愧疚和耻辱,将深刻的道德责任感变为动力和方向,从理念层面增强责任观念。

完善相关法律法规,确立法律关系,实现依法监督,形成他律。他律是依靠除本体外的个体或群体对本体的直接约束和控制。一方面,是加快与责任相关的法制建设,推进依法治国进程。依靠国家强制力,将临床试验机构、试验者和伦理审查委员会等各方职责关系明确化、制度化、规范化,以法律条文的形式形成具有尺度和

标准的责任内涵。加强立法可操作性,尤其是对于受试者权益的保障方面,建立完善的赔偿机制和补偿机制,建立追责机制,严惩不道德行为,必要时追究刑事责任,增大不道德者的机会成本。另一方面,建立外部引导监督体系,监督职能是多方位的,这需要各部门相互协调,坚持和谐发展原则。政府引导监督是通过制定与现代社会相适应的制度,建立专门的、独立的伦理监督机构,以及同卫生部门、国家食品药品监督管理局共同对制度执行进行监督;试验机构的引导监督可以通过试验前期开展责任教育或岗前培训等形式,建立内部测评制度。同时,社会舆论和人民群众的力量也不可忽视,利用传播媒介传播快、范围广的特点强化舆论引导,受试者也可通过向举报中心举报和向司法机关控告形成有力地监督作用,以规范责任主体的执业行为。

综上,人类胚胎干细胞临床试验的伦理问题,并非仅是一项医疗试验,它涉及很多更深层次的内容,企图仅依靠科学技术的进一步发展来化解风险,恐非治本之道,往往会带来更大的风险。因此,解决临床试验的伦理问题应贵在自律,转换人们的思维方式,反思自身在责任面前的问题;更应注重他律,通过法律加强监督和约束,两者相互影响、相辅相成,形成有效地实施路径。

参考文献

- [1] 国家卫生和计划生育委员会.《干细胞临床试验研究管理办法(试行)》(征求意见稿)解读[J]. 转化医学杂志,2013,2(6):322-323.
- [2] Schwartz S D, Regillo C D, Lam B L, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies[EB/OL]. (2014-10-15) [2015-01-14]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PMID%3A+25458728>.
- [3] Chapman A R, Scala C C. Evaluating the first-in-human clinical trial of a human embryonic stem cell-based therapy[J]. Kennedy Inst Ethics J, 2012, 22(3): 243-261.
- [4] Aznar J, Sánchez J L. Embryonic stem cells: are useful in clinic treatments?[J]. J Physiol Biochem, 2011, 67(1): 141-144.
- [5] 陈一鸣. 美国启动胚胎干细胞临床试验[EB/OL]. (2010-10-13) [2015-01-14]. <http://finance.people.com.cn/GB/12935634.html>.
- [6] Hess P G. Risk of tumorigenesis in first-in-human trials of embryonic stem cell neural derivatives: ethics in the face of long-term uncertainty[J]. Account Res, 2009, 16(4): 175-198.
- [7] 曹 彩, 熊宁宁. 药物临床试验机构的管理[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(12): 992-996.
- [8] 赵心刚, 徐 萍, 马维骏, 等. 规范和完善我国干细胞研究与临床应用的伦理审查和过程监管机制势在必行[J]. 中国科学院院刊, 2012, 27(4): 432-438.

作者简介:唐寰瑶(1989—),女,吉林珲春人,硕士研究生,研究方向:生命伦理学。

通讯作者:张洪江(1970—),男,辽宁北镇人,博士,教授,研究方向:医学哲学、生命伦理学。

收稿日期:2014-09-22

修回日期:2015-01-14

(责任编辑:姜 莹)