

下肢严重缺血的干细胞移植治疗*

吴峰阶¹, 王巧云²

Stem cell therapy for critical limb ischemia

Wu Feng-jie¹, Wang Qiao-yun²

Abstract

¹Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256603, Shandong Province, China; ²Basic Medical Department of Binzhou Medical College, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Wu Feng-jie★,
Master, Attending physician,
Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256603, Shandong Province, China
wfjgood.happy@163.com

Received: 2011-02-14
Accepted: 2011-04-28

BACKGROUND: Recently, stem cell therapy focuses on augmenting neovascularisation and ameliorating collateral circulation. And it will be a new limbsaving option for critical limb ischemia patients. However, there are few reviews on research progress and development direction.

OBJECTIVE: To present a survey of recent publication concerning about stem cell therapy in patients with critical limb ischemia.

METHODS: PubMed database and CNKI database were retrieved for publications of critical limb ischemia and stem cell therapy published from 2010-10 to 2011-01. The keywords were "limb ischemia, stem cells transplantation, neovascularization" in Chinese and "peripheral arterial disease, stem cells transplantation, neovascularization" in English. Repetitive studies were excluded. A total of 68 literatures were primarily obtained, while 24 were selected for summarization according to inclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: Critical limb ischemia is the end stage of peripheral arterial disease, with a deep impact on patient's quality of life. In some patients, there are no revascularizing treatment options. Stem cell therapy focusing on augmenting neovascularisation and ameliorating collateral circulation has raised much interest in the past decade. It is a new limbsaving option for critical limb ischemia patients. However, the underlying mechanisms of neovascularization are still incompletely understood. Both fundamental research as well as large randomized trials are needed for further optimisation of this treatment option, and will hopefully lead to much more benefits for more critical limb ischemia patients in the near future.

Wu FJ, Wang QY. Stem cell therapy for critical limb ischemia .Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(32):6060-6063. [http://www.criter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 近年来研究发现干细胞移植疗法由于能增加新血管生成，促进侧支循环的建立，故有望成为严重下肢缺血的有效治疗措施，但少有文献就此方面进行综述和概括。

目的: 综述近年关于干细胞移植治疗下肢严重缺血的最新进展。

方法: 应用计算机检索 2010-10/2011-01 CNKI、PubMed 数据库相关文章，检索词“肢体缺血，干细胞移植，血管新生，peripheral arterial disease, stem cells transplantation, neovascularization”。共检索到文献 68 篇，最终纳入符合标准的文献 24 篇。

结果与结论: 严重下肢缺血是外周动脉疾病的终末期，对患者的生活质量产生很大影响，其中一部分患者已经失去血管重建的机会。干细胞移植疗法由于能增加新血管生成，促进侧支循环建立，从而成为严重下肢缺血患者保肢的新选择而备受关注。但其潜在的新血管生成机制尚需通过基础研究和临床大宗随机对照研究来进一步完善，以期使更多的下肢严重缺血患者受益。

关键词: 肢体缺血；血管新生；干细胞移植；干细胞治疗；综述文献

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.32.039

¹滨州医学院附属医院胃肠外科, 山东省滨州市 256603; ²滨州医学院基础学院, 山东省滨州市 256603

吴峰阶★，男，1970 年生，山东省滨州市人，汉族，1994 年滨州医学院毕业，硕士，主治医师，主要从事周围血管性疾病诊断和治疗的研究。
wfjgood.happy@163.com

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号: 1673-8225
(2011)32-06060-04

收稿日期: 2011-02-14
修回日期: 2011-04-28
(2011)3214003WL·W)

吴峰阶, 王巧云. 下肢严重缺血的干细胞移植治疗[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(32):6060-6063.
[http://www.criter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

随着人们生活水平的提高、饮食习惯的改变和人口的老龄化，外周动脉疾病的发病率越来越高，在一般人群中的发病率为 3%~10%^[1]，且随着糖尿病、肥胖病等危险因素发病率的升高而不断增高^[2]。外周动脉疾病主要是由动脉粥样硬化、血栓闭塞性脉管炎和糖尿病引起，表现为肢体缺血，跛行，甚至可以发展成严重肢体缺血(critical limb ischemia, CLI)，出现静息痛、溃疡、坏疽、肢体缺失。目前，对于 CLI 的治疗临幊上多采用外科手术或血管腔内方法

以增加患肢血流，但大截肢及死亡仍然是其主要并发症^[3]。

在西方国家，尽管 CLI 每年发生率只有 0.05%~0.10%^[4]，但对于西方医疗保健来说，它却是经济和医疗方面很重的负担。CLI 常常预示着手术治疗，长期住院，较差的生活质量。这些患者的生活质量评分甚至比癌症患者、慢性心脏病患者的评分还低^[4]。

CLI 患者的预后很差，5 年生存率为 50% 甚至更低^[5-6]。对于一部分患者，早期截肢虽然是最好的选择^[7]，但术后只有 25%~50% 的患者行动能力得以恢复，围手术期死亡率有 5%~20%，最终约有 30% 的患者需要二次截肢。

对于大部分 CLI 患者来讲, 治疗的主要目标是保全肢体。尽管外科手术和腔内治疗在飞速发展, 但仍有 40% 左右 CLI 患者因远端肢体无流出道或伴有严重的全身其他系统疾病, 不能行手术或介入治疗^[8], 同时又缺乏有效的治疗药物^[9], 因此寻找一种可行有效的治疗方法显得异常重要。干细胞移植血管再生技术在过去的 10 年里受到了国内外学者的广泛关注, 现讨论这一新兴的治疗方法。

1 资料和方法

1.1 资料来源 文章由第一作者于 2010-10/2011-01 进行检索。中文以“肢体缺血, 干细胞移植, 血管新生”为检索词, 检索 CNKI 数据库。英文以“peripheral arterial disease, stem cells transplantation, neovascularization”为检索词, 检索 PubMed 数据库。共检索到文献 68 篇。

1.2 入选标准

纳入标准: ①文章所述内容与肢体缺血、干细胞移植治疗及血管新生密切相关。②同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。

排除标准: 与本文内容无关及重复性研究。

1.3 资料提取 计算机初检得到 68 篇文献, 阅读标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与本文无关及内容重复的研究 44 篇, 共保留其中 24 篇归纳总结。

1.4 质量评估 符合纳入标准的 24 篇文献中, 有 5 篇是国内的, 其余都是国外的相关研究报道。其中 9 篇为讨论严重肢体缺血的发病率以及治疗现状^[1-9], 2 篇涉及到干细胞移植的基础理论与研究^[10-11], 5 篇为干细胞移植的临床研究^[12-16], 5 篇涉及干细胞移植目前面临的问题^[17-21], 3 篇涉及干细胞移植治疗 CLI 在临床应用中的展望^[22-24]。

2 结果

2.1 干细胞移植的基础理论与研究 干细胞是具有自我复制及高度分化能力的细胞群。一方面可以通过细胞分裂产生表型与基因型完全相同的子细胞以维持自身细胞群的大小。另一方面又进一步分化产生至少一种类型的高度分化的子细胞。干细胞是进行自我复制还是分化成为功能细胞, 这取决于细胞本身的状态和微环境。干细胞分为胚胎干细胞和组织干细胞。由于各国对胚胎干细胞伦理道德的争论而限制了其研究和应用, 目前研究主要集中在组织干细胞。而异体干细胞的免疫排斥问题无法得到很好解决, 自体干细胞或免疫原性较弱的脐带血干细胞成为研究的重点。

组织干细胞主要包括造血干细胞、骨髓间充质干

细胞、神经干细胞、肝脏干细胞、肌肉卫星干细胞、皮肤表皮干细胞、肠上皮干细胞、视网膜干细胞等。骨髓中还存在内皮祖细胞, 能够在血管损伤部位分化形成新生血管。目前研究认为, 骨髓单个核细胞中的 CD34⁺(为造血干细胞及内皮细胞表面标记物)细胞是内皮祖细胞的主要来源, 其在末梢血中只有骨髓的 0.2%。

自体干细胞移植治疗下肢缺血的机制尚未完全明确。其可能机制是: 骨髓单个核细胞中的 CD34⁺ 细胞分化成内皮祖细胞, 内皮祖细胞增殖, 再进一步分化成血管内皮细胞, 然后演变为毛细血管^[10], 再逐渐塑形为小的侧支血管。2001 年, Shintani 等^[11]在家兔单侧下肢缺血模型进行了自体骨髓单个核细胞移植腓肠肌的实验, 2 周后发现移植的骨髓单个核细胞存在于骨骼肌的新生内皮细胞毛细血管网, 毛细血管密度较对照组增加, 提示自体骨髓单个核细胞局部移植可增加缺血下肢的新生血管和侧支血管形成。此后国内外又有许多学者利用下肢缺血的动物模型进行骨髓干细胞移植, 均证实动物模型下肢缺血的症状得到改善。

2.2 干细胞移植的临床研究 临幊上第一次利用自体骨髓干细胞治疗下肢缺血是在 2002 年, 由日本 Kansai 医科大学的医生 Tateishi-Yuyama 等^[12]完成的。他们用自体骨髓单个核细胞移植(直接腓肠肌内注射)治疗了 45 条下肢缺血性疾病, 取得了可喜的结果, 全部 45 条缺血肢体中的 39 条得到改善, 其中 30 条踝肱指数(ABI)的增加幅度超过了 0.1, DSA 显示有明显的侧支血管生成。更为重要的是, 该实验未出现任何相关的并发症, 临幊安全性和有效性都得到了初步肯定。他们认为取得疗效的原因可能是骨髓具有提供内皮祖细胞和分泌各种血管新生因子与细胞因子的自然能力。此后国内外使用此方法治疗 CLI^[13-16], 均证实造血干细胞移植治疗后患者的静息痛得到缓解, 下肢破溃得到一定程度上的愈合, 患肢的皮温、颜色、侧支循环的建立均较对比组明显改善。新生细小血管明显增多, 可以增加患肢侧支循环的建立, 改善患肢的供血, 降低部分患者的截肢平面甚至可以免除截肢, 提示干细胞移植是治疗下肢动脉缺血可行有效的新方法。

2.3 干细胞移植目前面临的问题

2.3.1 干细胞治疗 CLI 的系统研究 目前关于干细胞治疗 CLI 的研究大多数是单中心, 小样本病例总结式的报告, 虽然有的研究临幊设计很好, 但毕竟是单中心的, 缺乏大样本, 双盲、随机、空白对照试验, 科学性、说服力不够。现在全球范围内有 8 个随机、空白对照试验正在进行中, 但尚无结果报道, 见表 1^[17]。

2.3.2 尚需进一步的基础与临床研究以回答干细胞移植尚未解决的问题——实施干细胞移植的最佳量、实施途径、患者的选择标准^[18]。

表 1 目前全球范围内正在进行的 8 个研究干细胞治疗 CLI 的随机、空白对照试验

开始年份	试验名称	患者数(n)	国家	实施方式
2006	JUVENTAS 试验	110~160	荷兰	动脉腔内注射骨髓单个核细胞
2007	BONMOT 试验	90	德国	肌肉注射骨髓单个核细胞
2007	RESTORE-CLI 试验	150	美国	肌肉注射“Astrom 公司的组织修复细胞”含有的骨髓细胞
2007	Harvest Technologies	48	美国	肌肉注射骨髓抽吸浓缩液
2007	ABC 试验	108	荷兰	肌肉注射骨髓单个核细胞
2007	ACT34-CLI 试验	75	荷兰	肌肉注射 CD34 ⁺ 细胞
2008	MESENDO 试验	30	美国	肌肉注射干细胞混合物
2009	BALI 试验	110	法国	“植入”骨髓单个核细胞

干细胞移植数量与疗效的关系: 目前已报道的临床治疗所使用的干细胞移植数量存在明显不同, 但均取得了较好的临床效果。Saigawa 等^[18]应用骨髓单个核细胞移植治疗 8 例动脉硬化闭塞患者, 取得了较好的临床疗效, 并揭示移植的 CD34⁺ 细胞数量多少反映了临床疗效的改善程度。但仍缺乏一个“干细胞数量——逐渐增加”的研究来明确干细胞数量与疗效的关系。在国内评价移植疗效多采用首都医科大学宣武医院分级指标, 移植的干细胞数量须大于 1×10^8 个/条下肢时^[19], 其疗效是肯定的。国内已经应用此项治疗下肢缺血性疾病患者多例^[20-21], 并取得了明显疗效, 使一些患者免除了截肢致残的后果。但国际上统一的移植干细胞的最佳量仍处于进一步探讨过程中。

尚缺乏干细胞移植的具体类型选择的对比研究: 一般来说, 目前认为是不同的细胞群协同作用来完成血管的新生。它们之间的协调作用还有待进一步明确。

最佳给药途径的确定: 目前临幊上肌肉内注射, 动脉腔内注射干细胞或联合使用都有报道, 且都证明有效。但关于不同注射途径的临床疗效对比研究尚未见报道。可以预知, 此类研究将对选择干细胞治疗最有效的途径是有益的。

影响干细胞移植疗效的因素: ①患者的年龄。②疾病的严重程度。③高血压、糖尿病、吸烟行为等危险因素。④干细胞功能障碍的程度, 这些因素对疗效的作用程度还不是很清楚。

2.3.3 干细胞移植的安全性问题不容回避 对干细胞移植安全性的忧虑主要是免疫排斥和肿瘤生长的问题。采用自体干细胞移植将不存在免疫排斥的问题; 但由于干细胞是未分化细胞, 移植的干细胞是否会在移植部位分化为其他组织如骨组织或出现肿瘤样生长? 就目前的短期临幊观察来看, 应当说干细胞移植还是安全可靠的, 但缺乏大宗的长期随访患者预后结果, 因此长期的临床安全性有待继续观察。

3 展望

目前, 干细胞移植治疗 CLI 在临幊上已经取得了一定疗效, 但仍存在许多问题需要靠基础研究来回答和解决。除了上述面临的问题外, 关于内皮祖细胞促进血管新生分子水平的机制还不明了, 具体是哪一类型的细胞直接影响到干细胞治疗 CLI 的疗效, 哪些细胞因子参与了血管新生等。有报道通过重组蛋白或基因编码的形式为缺血组织提供生长因子, 如血管内皮生长因子、纤维母细胞生长因子、血小板衍化生长因子等促进血管新生来治疗 CLI, 起初的非对照试验结果是令人鼓舞的, 但随后的大宗随机对照研究却显示成功率很低^[22-23]。现在有人主张干细胞与生长因子联合治疗 CLI 可能会有更大的前景。

到目前为止, 干细胞移植血管再生技术主要用于“无治疗选择”(不能行外科手术或腔内治疗)的 CLI 患者。前面已经提到引起 CLI 的原因主要是动脉粥样硬化, 这些患者一般会伴随着冠状动脉危险因素, Vasa 等^[24]报道这些冠脉危险因素会破坏移植的干细胞和祖细胞的功能, 从而会对干细胞移植的疗效产生负面影响。这些患者的干细胞功能受限使得他们并不是研究这项新技术的最适合人选, 临床效果也相对较差, 也许对于尚未达到下肢缺血终末期的患者, 干细胞移植的疗效会更佳。随着这项新技术的日趋成熟, 相关作用机制的进一步明确, 预期治疗的适应证将会逐渐放宽, 会有越来越多的患者受益。

4 参考文献

- [1] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33(Suppl 1):S1-75.
- [2] Hankey GJ. Vascular disease of the heart, brain and limbs: new insights into a looming epidemic. Lancet. 2005;366(9499):1753-1754.
- [3] Lawall H, Bramlage P, Amann B. Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal. Thromb Haemost. 2010;103(4):696-709.
- [4] Murphy TP. Medical outcomes studies in peripheral vascular disease. Vasc Interv Radiol. 1998;9(6):879-889.
- [5] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; Trans-Atlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. Circulation. 2006;113(11):e463-654.
- [6] Landry GJ. Functional outcome of critical limb ischemia. J Vasc Surg. 2007;45(Suppl A):A141-148.
- [7] Sprengers RW, Lips DJ, Bemelman M, et al. Lower leg amputation due to critical limb ischaemia: morbidity, mortality and rehabilitation potential. Ned Tijdschr Geneeskd. 2007;151(40):2185-2191.
- [8] Valentine RJ, Myers SI, Inman MH, et al. Late outcome of amputees with premature atherosclerosis. Surgery. 1996;119(5):487-493.

- [9] Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med.* 2001;344(21):1608-1621.
- [10] Di Stefano R, Limbruno U, Barone D. Therapeutic angiogenesis of critical lower limb ischemia. Review of the literature and prospects of research on stem cells. *Ital Heart J Suppl.* 2004; 5(1):1-13.
- [11] Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al. Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation. *Circulation.* 2001;103(6):897-903.
- [12] Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells:a pilot study and a randomized controlled trial. *Lancet.* 2002;360(10):427-435.
- [13] 吴雁翔, 杨晓风, 王红梅, 等. 干细胞治疗下肢缺血性疾病疗效观察[J]. 中国修复重建外科杂志, 2005, 19(12):1019-1021.
- [14] Eriko TY, Hiroaki M, Toyoaki M, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomized controlled trial. *Lancet.* 2002;360(10):427-435.
- [15] 谷涌泉, 郭连瑞, 张建, 等. 自体骨髓干细胞移植治疗严重下肢缺血1例 [J]. 中国实用外科杂志, 2003, 23(11):670-670.
- [16] Sprengers RW, Molla FL, Verhaar MC. Stem Cell Therapy in PAD. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39 Suppl 1:S38-43.
- [17] Sprengers RW, Lips DJ, Moll FL, et al. Progenitor cell therapy in patients with critical limb ischemia without surgical options. *Ann Surg.* 2008;247(3):411-420.
- [18] Saigawa T, Kato K, Ozawa T, et al. Clinical application of bone marrow implantation in patients with arteriosclerosis obliterans, and the association between efficacy and the number of implanted bone marrow cells. *Circ J.* 2004;68(12):1189-1193.
- [19] 谷涌泉, 张建, 齐立行, 等. 不同移植浓度自体骨髓干细胞治疗下肢缺血临床疗效的影响[J]. 中国修复重建外科杂志, 2006, 20(5):504-506.
- [20] 罗涛, 武欣, 董宗俊, 等. 自体骨髓干细胞移植治疗下肢严重缺血:32例报告[J]. 中国临床康复, 2004, 8(35):7970-7972.
- [21] 杨晓风, 吴雁翔, 王红梅, 等. 自体外周血干细胞移植治疗62例缺血性下肢血管病的临床研究[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(2):95-98.
- [22] Rajagopalan S, Mohler ER 3rd, Lederman RJ, et al. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation.* 2003;108(16):1933-1938.
- [23] Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication(the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9323):2053-2058.
- [24] Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res.* 2001;89(1):E1-7.



ISSN 1673-8225 CN 21-1539/R 2011 年版权归《中国组织工程研究与临床康复》杂志社所有

如何向 SCI 收录的优秀期刊投稿: 解析《赫尔辛基宣言》2008 年修正案及其意义^②(本刊发展部)

○ 加强对弱势群体的特殊保护。涉及贫困人群或其他弱势群体的医学研究, 必须是对这些人群的健康需求和优先事项作出的反应, 并且有合理的理由相信这些人群能从研究结果中受益, 只有符合上述条件的研究才被认为是正当的。受试者为无(或限制)行为能力人, 如果其具有同意表示能力, 医师除必须获得其法定代理人同意外, 还应征得其本人同意。如果无(或限制)行为能力的受试者不同意的, 该不同意的表示应当受到尊重。同时, 宣言还对无(或限制)行为能力人参加的研究本身进行限制, 要求研究只具有最低风险及最小负担。另外, 宣言还指出, 应当使医学研究中未被充分代表的人群, 如儿童、怀孕妇女等, 有适当机会参与研究。

1.4 增加其他新内容

除了上述内容外, 宣言还指出, “本宣言应当作为一个整体, 它的每个段落的适用都应考虑其他相关段落”。另外, 对研究方案的内容进行了补充, 研究方案应包含对因参与研究而造成损害的受试者的治疗和(或)赔偿条款, 以及研究后的安排说明。宣言首次对使用人体组织及数据时的知情同意问题作出规定, “为医学研究而使用可辨识的人体组织(包括血液、器官组织和DNA)或人体数据, 医师通常应获得收集、分析、储存和(或)重新使用的同意”, 第32条对安慰剂(placebos)的使用情形作了更具体的规定, 安慰剂只能在极有限的情况下使用, 即接受安慰剂的患者不会遭受任何严重的或不能挽回的损害。这些新内容都是针对目前医学研究中出现的新问题和新形势作出的反应。

2 《赫尔辛基宣言》修正的意义及对我国的影响

2.1 意义

经过一年多的起草及广泛讨论, 世界医学大会顶住来自医药产业及政府管理机构的压力, 再一次在宣言中重申了其立场, 即反对为剥削研究受试者(特别是发展中国家的受试者)大开方便之门的行为。正如Eva Bagenholm博士说的, “尽管修正草案只对宣言的多处进行了较小的修改, 但却是重大的改变, 特别是加强了受试者的保护及利益, 规定了临床试验数据注册和使用人体组织时的同意等新问题。” 宣言进一步规范了以人为对象的医学研究, 完善了与人体医学研究相关的各项制度的具体内容。同时通过受试者个人利益优先原则、临床试验注册制度和弱势群体的特殊保护制度, 加强了医学研究中受试者的权利保护, 它对医学研究的实施提出了更高的伦理要求。宣言既是一部伦理规则, 又是人体试验的人权保护指南, 它的修正必将带动世界人体医学研究伦理规则的发展, 推动人体医学研究的制度化和规范化, 还将促进人类医学研究的进步发展, 有利地保障参与研究的受试者的权利。

2.2 宣言修正对我国的影响

《赫尔辛基宣言》, 就其性质而言, 并非一个在国际法上有法律拘束力的文件。然而, 宣言(或宣言中的伦理原则)被无数的关于人体研究的国际和国内文件、伦理指南、法律法规等吸收或列为附件。世界卫生组织《药品试验质量管理指导原则》、国际医学科学组织委员会

(CIOMS)《人体生物医学研究国际伦理指南》、我国《药物临床试验质量管理规范》中都将宣言作为附件。宣言已成为世界各国普遍接受的, 从事人体医学研究应遵守的基本伦理规范。我国国家食品药品监督管理局于2003年发布《药物临床试验质量管理规范》(以下简称GCP), 第4条明确规定“所有以人为对象的研究必须符合《世界医学大会赫尔辛基宣言》(附录1), 即公正、尊重人格、力求使受试者最大程度受益和尽可能避免伤害。”尽管宣言在国际法上没有法律拘束力, 但是在我国, 宣言的所有内容被作为附录直接纳入部门规章, 因此, 笔者认为, 宣言被赋予了与GCP 相同的法律拘束力。除了遵循宣言的伦理规则外, 我国还应当建立以下制度:

(1) 临床试验注册制度, 即对临床试验进行注册登记, 将试验研究进展和管理信息等内容向公众开放, 实现临床试验设计和实施的透明化, 从而对临床试验的质量加以控制, 并保障受试者的知情权, 还有利于公众监督并参与研究过程。

(2) 受试者保护制度。近年来医学研究出现了国际化趋势, 发展中国家承担了越来越多的人体医学试验, 随之也出现了一些侵犯受试者权利的问题, 如我国的“人参丸事件”和“上海东方医院人造心脏事件”。受试者权利保障问题应当得到政府及社会的广泛关注。首先, 制定专门的受试者权利保护法, 美国早在上世纪90年代就制定了受试者保护法(2005 年修正), 其中的伦理审查、知情同意及特殊群体保护等制度值得借鉴。其次, 设立受试者保护机构, 专门负责临床试验中受试者的权利保护问题, 监督伦理委员会审查工作, 对临床试验进行全程监督。

资料来源: GOOGLE。