

体细胞基因治疗中的伦理问题探讨

张新庆

(中国协和医科大学 生命伦理学研究中心,北京 10005)

摘要:体细胞基因治疗在伦理上的可接受性并不等于伦理问题就消失了。Gelsinger 事件表明:严重不良事件的背后有着深刻的非技术根源,尤其是知情同意问题和利益冲突的存在。在体细胞基因治疗临床试验中,要规避严重不良事件的发生就必须满足基本的伦理要求:尊重、不伤害、有利和公正。

关键词:体细胞基因治疗;不良事件;伦理

中图分类号:R-052

文献标识码:A

文章编号:1001-7348(2004)01-0086-03

0 前言

在与遗传病的千年抗争史中,人类已经积累了相当丰富的经验。但传统医学也留有缺憾。例如,需要定期补充血友病患者所缺乏的凝血因子给以治疗,但这种补充一般是终生性的。传统疗法的实质是症状治疗(Symptomatic Therapy)即缓解症状,有没有治“本”的医疗方法呢?目前,基因治疗(gene therapy)就是被广大绝症患者寄以厚望的一种新型的标本兼治的疗法。基因治疗是一种基于修饰活细胞遗传物质而进行的医学干预,这种遗传学操纵的目的可能会预防、治疗、治愈、诊断或缓解人类疾病。体细胞基因治疗是一种将“治疗基因”转移到体细胞内使之表达基因产物,以达到治疗目的的临床疗法。人类第一例体细胞基因治疗方案于1990年进入临床。近年来,体细胞基因治疗的对象从罕见的单基因遗传病扩大到常见的多基因遗传病(如,恶性肿瘤)和艾滋病。到1999年9月1日,已有387个基因治疗或标记方案进入临床试验,病例数为3278个。正是由于这项干预人类基因技术与传统的症状疗法的本质不同,自20世纪60年代以来,各界就开始对该不该操纵人的体细胞基因进行了伦理上的反思和公开辩论。“医学

史上还没有任何一项其他疗法遭受如此苛刻的控制”。

1 一个历史性的结论:伦理问题的终结?

1959年,Muller提出“人类遗传负载(Human Genetic load)”概念。他认为,由于人为操作遗传物质势必会导致有害的基因突变的增加,而这些有害的突变又都汇集到人类基因库,从而使人类的遗传负荷增加。1962年11月,一次在伦敦以“人类和它的未来”为基调的人类遗传干预的学术会议上,与会者归纳出了有关改变人类遗传物质的4点战略考虑:①自愿接受供体精子来进行人工受精,以提高遗传质量;②直接干预人类生殖细胞以产生可遗传的变化;③对体细胞的基因修饰以便在个体层次上产生所预期的效果;④生殖性克隆。与会的学者们认为在分子水平上②要比③困难。同时,实验室的研究工作也有了一定的突破。1967年,分子生物学家Goulian人工合成了一个简单的病毒基因组。1969年Shapiro从E.coli细菌中分离出一些重要的基因。1967年,美国首次开展了有关基因治疗的公开辩论。8月国立心脏研究所的Nirenberg在Science上发表一篇名为“社会准备好了吗?”的评论文

章。他写道“在人类能够适当地评估基因改变的长期后果和解决其中的伦理问题之前,人类应限制它。人类是否要应用它的决定权在于社会,只有一个开明的社会才能做出明智的抉择。”数月后,斯坦福大学的Lederberg做出回应:无论是有意还是无意,Nirenberg的文章会误导公众,政府不成熟的干预或过度的监管会打击科学家的首创精神。

而有关基因治疗的伦理讨论由零散走向国际化的标志是在20世纪70年代末。1979年世界教会理事会(World Council of Churches)主张:出于治疗疾病目的体细胞基因治疗在伦理上可以接受;而出于预防或治疗疾病或增强人类能力的生殖细胞基因干预在伦理上难以成立。1980年,罗马天主教会,犹太教和新教的领袖们联合向当时的美国总统卡特写了一封表达了宗教界对遗传工程滥用而担忧的公开信。同年,媒体对基因治疗的首次关注是《洛杉矶时报》对Martin Cline失败方案的报道。1982年2月,欧洲议会率先发表政策声明,赞同体细胞基因治疗,但反对“践踏”人类共同遗传遗产(genetic heritage)的生殖细胞基因治疗。同年11月,美国总统生命伦理委员会在一份名为“Splicing Life”的报告中重申了体细胞基因治疗同其它已被广泛接受的常规治疗方法

收稿日期:2003-07-17

基金项目:国家科技部软科学研究项目(2002DG000018)

作者简介:张新庆(1970-),男,中国协和医科大学生命伦理学研究中心讲师,博士生。

(如放射治疗)没有实质的差别,以借此来打消公众对基因治疗的种种忧虑。1983年,罗马教皇保罗二世承认用于治病的体细胞基因治疗在伦理上是可接受的。1984年12月,美国技术评估办公室(OTA)发布的文件指出,公众缺乏对这项技术的理性评价,而是认为违背了人性或在“扮演上帝”。假若摒弃了这些个人主观的情感因素,基因治疗可以被视为一种治疗疾病的简单工具。

围绕着 Martin Cline 基因治疗方案中的问题,1985年,美国国立卫生研究院(NIH)重组 DNA 咨询委员会(RAC)发布了针对体细胞基因治疗的指导准则:“几点考虑”(Points to Consider)。准则规定,任何待申请的体细胞基因治疗方案都要回答下列问题:为何某种遗传病适合基因治疗,有无知情同意,该方案的收益是否远大于伤害,有无替代的疗法,如何确保基因插入的位点适合又可稳定表达等问题”。1990年又发行了修订本。世界各国也对美国政府的表态做出了及时的反应。丹麦(1984年)、瑞典(1984年)和西德(1985年)分别发表了支持体细胞基因治疗的政策声明,出台了有关的准则和管理举措。

到20世纪90年代,尽管有争论,但体细胞基因治疗还是进入了临床。1990年9月份,Blaise 和 Anderson 的方案得到 NIH 和 FDA 的正式批准而进入到临床试验。1992年在意大利的米兰,第一例欧洲大陆的基因治疗试验出现了(同样是为治疗 ADA 缺陷)。到1994年初,已49个方案为 RAC 批准进入临床。科学家1980~1989年间所作的储备,在此刻几乎倾巢而出,其中为数不少的未成熟或没有任何临床疗效的方案也过早地进入了临床试验。给公众的印象是:基因治疗即将成为临床治疗的一种成熟的方法。

历史回顾很容易得出一个有趣的结论:有关体细胞基因治疗的伦理问题探讨已经被充分讨论和解决了,可以告一段落了。事实并非如此简单。

2 严重不良事件的教训

1996年,刘德培和梁植权两位院士就指出:“即便体细胞基因治疗从伦理学争论进入到常规的医学伦理问题。但这并不意味着伦理问题的结束。常规问题不一定不重要或易于解决”。可见,恰恰是分子遗传学家本身对所谓的“伦理争论的终结”这一提法产生

了怀疑。笔者认为其中的缘由在于:

其一,就技术本身而言,体细胞基因治疗尚有诸多技术瓶颈,这就意味着受试者要承担较大的风险,且疗效尚不确定。关键技术不解决,基因治疗方案在临床应用中势必会受阻。基因治疗的复杂性大大超过了人们的最初设想,而体细胞基因治疗临床试验所取得的成就又远低于公众对所寄予的厚望。在此背景下,1995年美国 NIH 开始对处于狂热期(1990~1994年)的基因治疗临床试验进行了评估,其结果却令人震惊,在所有经审批的方案中确有疗效的仅有几例。NIH 院长 Harold Varmus 在1995年国会上说,NIH 每年用于基因治疗项目的经费高达2亿美元,对数百名患者进行了基因治疗,但令人满意的方案没有几例,甚至动物实验也是如此。研究者是否到了重返实验室的时候了。因此,在有关基因治疗的政策制定、执行和监督评价过程中,“风险-收益”分析、知情选择和公平地挑选受试者等广泛地涉及到伦理学的因素是无法回避的。

其二,一系列严重不良事件(如,2002年9月法国一名接受基因治疗的幼儿患了白血病)的屡屡发生揭示其背后的诸多非技术根源,尤其是伦理学问题。1999年9月,美国18岁少年 Gelsinger 不幸成为第一例直接因基因治疗而死亡的临床受试者。尽管由 F. Anderson 领导的一个 FDA 调查小组认为,发生超常的免疫排斥反应是 Gelsinger 之死的直接诱因。但相当多的事实表明,利益冲突的存在、知情同意原则遭冒犯和监督管理的乏效。事实上,早在20世纪80年代,有高度社会责任感的科学家(如,基因治疗先驱 Friedman 和 Anderson) 就认为基因治疗不同寻常,任何新的尝试都要有必要的动物实验,充分考虑到对人体的安全性和有效性,不可因滥用而使道德沦丧。

体细胞基因治疗在伦理上的可接受性并不等于伦理问题就消失了。基因治疗有高风险性,但高风险并不一定导致严重不良事件的必然发生。对美国 NIH1995年的报告和 Gelsinger 事件的反思,使人们认识到不良事件的频频发生背后还有其他非技术的诱因。我们不可排除部分科学家急功近利的心态、公司欲提高其股值、公众过高的企盼以及媒体炒作之嫌。而正是这些往往被轻视的非技术因素不仅使得大量的不成熟方案进入临

床,也不可避免地诱发了大量不良事件的发生,尽管当时“不良事件”问题尚没有引起管理机构足够的重视(多数都没有被公开),但不良事件却大量存在。下面文以 Gelsinger 事件为例,进一步剖析不良事件背后的非技术因素。

2.1 知情同意问题

知情同意是研究伦理的基本要求之一。纽伦堡法典(1945年)、《贝尔蒙报告》(1976年)和《赫尔辛基宣言》(2000年)对“知情同意”都有具体的条款。这就构成了基因治疗临床试验“知情同意”原则的基本框架。一般说来,在基因治疗中的知情同意有4个要素:信息的告知、信息的理解、同意的能力和自由表示的同意。对于基因治疗这样前瞻性、试探性和高风险的高技术,告知并使受试者理解信息是不容易的。研究者要尽可能以受试者理解的方式了解“基因转移”、“腺病毒”和“靶细胞”这样晦涩的专业术语,以及各种可能的治疗方案的利弊。这样,有同意能力的受试者就可以在充分知情的情况下自主选择。自由表达的同意要求只有在确定受试者已充分理解有关的事实和参加的后果,而且有足够的机会考虑是否参加,并在没有威胁利诱的压力下做出决定之后,才能获得。如其无行为能力,则要由其监护人依法做出允诺。在各种情况下都应由伦理审查委员会考虑和批准。

那么,对 Gelsinger 做到了知情同意了吗?作为一名有充分同意能力的18岁青年,他事先并没有被告知动物实验有过严重风险(包括实验用的猴子的死亡)。他受一个网站不正当的影响而错误地相信这次人体试验是有益于自己的。他并不知道研究者已经给自己加大了试剂的剂量。研究者部分地剥夺了他被告知的权利和自主选择的权利。研究者根据自己的判断来决定 Gelsinger 是否应该加大剂量参加试验。表面看来,研究者承担那些 Gelsinger 在重大选择时的恐惧、焦虑、和犹豫不决,但实际的后果却是害了他。

2.2 选择受试者的伦理要求

受试者是指病人或健康志愿者。适当选择受试者可避免伤害和增进受益。Gelsinger 的死因之一在于他的血氨偏高,不宜被选为受试对象。那么,符合什么条件的受试者才是“适当”的呢?不少人把绝症患者视为最理想的,甚至是理所当然的“试验品”!以癌症晚

期患者为例,传统疗法的治愈率极低,复发率和死亡率高,治疗预后差,这就使得这些人容易成为基因治疗的“试验品”。这里或许还有一个公开的秘密:即使病人死亡,也可堂而皇之地说,这是疾病导致的自然死亡,而非基因治疗之过。例如,在针对癌症的基因治疗中,死亡事件时有发生,但声称是基因治疗之过的还没有公开报道。因此,在选择受试者时要做到:①知情同意;②对受试者的准人和排除标准要有严格的界定,程序公平,并接受审查和监督;③要预先进行风险-受益分析,若危害过大、风险太高或风险完全不知,则有理由怀疑方案的目的和动机;④坚持“慎重”原则,当无任何其他替代的常规疗法,或常规疗法无效或低效时,才可考虑基因治疗方案。那些无同意能力的严重的濒危病人、婴儿甚至胎儿是否可作为受试者呢?许多研究者出于操作上的考虑而无一例外地排除了这一部分弱势群体。但事实上,这些人并不应必然被排除在基因治疗的大门之外。如,第一位接受基因治疗的就是一个仅仅4岁的女婴。英国的基因治疗咨询委员会(GTAC)1995年指出在选择受试者时要公平合理;对儿童和孕妇进行治疗时要格外谨慎,在基因治疗前最好向独立的儿科医生进行咨询,但它没有绝对将之排除在外。

2.3 利益冲突的伦理反思

庞大的病人队伍和昂贵的治疗费用使得大医药公司关注基因治疗。基因治疗被重重地烙上了商业的印记。Gelsinger事件首次将商业化引起的隐患—利益冲突—公开化了。对Gelsinger进行基因治疗的首席科学家Wilson不仅拥有一项与腺病毒载体转移基因有关的专利,还持有资助该研究的Genovo公司的股份。不难猜测,临床试验一旦成功,Wilson和Genovo公司将获可观的经济回报。当一流的分子遗传学家或自己拥有公司,或与之合作,基因治疗就有可能不再公正无私,从而失去了自我审视的能力,不少欠火候的方案可能被轻率地推到临床,而那些无利可图但理论价值极大的方案却被束之高阁。利益的冲突使得不良事件也就难以避免了。如何应对基因治疗中的利益冲突呢?1999年Gelsinger事件后,NIH制定的管理准则规定:允许个人拥有公司不得高于5%的股份,但作为技术顾问可获得适当的报酬。从2000年5月起,美国卫生和人类服

务部明文规定:凡明目张胆地冒犯基因治疗管理规则的研究者将被处以25万美元以下的罚款,有连带责任的研究机构将被处以100万美元以下的罚款。2000年6月,美国基因治疗协会(ASGT)表决通过一项决议:涉及基因治疗的试验者应客观、无偏见,摆脱由于商业资助而引发的利益冲突。正如ASGT的主席SavioWoo所说,这为保护志愿受试者迈出了关键的一步。但由于ASGT是一个非赢利性的和非官方的组织,其伦理准则只是建立在自愿之上的。

3 临床试验中的若干伦理要求

(1)尊重(Respect)。尊重人是对每个人及其生命内在价值的认同。尊重病人或受试者和他人的知情权、自主选择权、保护隐私、保守保密,以及维护生命的尊严。在体细胞基因治疗中,它具体体现在:严重不良事件信息要向公众公开。病人/受试者在知情的前提下进行自主选择,自由表示同意,试验者不得进行不正当的引诱。对病人/受试者的病情等个人信息要保密,而不得无意或因外部的压力而泄漏秘密。研究者和资助单位不可假借“商业机密”的幌子隐瞒严重不良事件。保护隐私,培养和建立研究者和病人/受试者间相互尊重、相互信任的关系。

(2)不伤害(Nonmaleficence)。在体细胞基因治疗的临床试验中,技术操作疏忽会对病人/受试者造成伤害。因此,在临床试验前,研究者必须确保方案的科学性、安全性。不伤害是第一位的。而有意的伤害行为要追究其法律责任。在目前的发展阶段体细胞基因治疗具有高风险性,客观的风险/受益评价或伤害/受益的分析评价是避免伤害的有效手段。当风险或伤害大于受益时,该方案在伦理上得不到辩护。

(3)有利(Beneficence)。预防或解除病人病痛是任一基因治疗方案的直接的目的和归宿。当受试者无法从中受益,或虽研究价值极高(如对社会、下一代)但风险极大时,病人/受试者没有义务继续参加试验研究。只有当目前所有的常规疗法都无效或收效甚微时,病人/受试者才得以考虑基因治疗。除非基因疗法与常规疗法并用更有利于病人/受试者。按照效用原则,在治疗前,试验者必须对方案作充分的估计,预期的可能疗效必须远远大于潜在的危险性。

(4)公正(Justice)。“公正”包括“程序公正”、“回报公正”和“分配公正”。在基因治疗临床试验中,“公正”原则体现在:各级伦理委员会在审查申请方案时要按照既定程序一视同仁,不得有例外;受试者由于参加研究而受到伤害、丧失能力或身体残疾时,有权获得经济上或其他形式的相应补偿。赔偿权不得放弃;在对生物医学资源进行宏观分配时,国家应该对基因治疗方面的R&D投入以公平地分配。如果不能资助所有的基因治疗研究和临床试验,要确定哪些疾病应该优先得到资源分配的原则;在基因治疗中应区别基本的医疗保健需要和非基本的医疗需要。非基本的医疗需要可以根据个人的支付能力来分配。

参考文献:

- [1]Fletcher, J.C. Evolution of ethical debate about human gene therapy. *Human Gene Therapy*. 55-68.
- [2]Marshall Nirenberg. "Will Society Be Prepared?" *Science* 157(3789):633;11 August 1967
- [3]Joshua Lederberg. "Dangers of Reprogramming Cells," *Science* 158(3799):313 ;20 October 1967.
- [4]Abrecht, Paul, ed. 1980. *Faith and Science in an Unjust World: Report of the World Council of Churches Conference on Faith, Science and the Future*. 2 vols. Philadelphia, Pa: Fortress Press.
- [5]Regulatory issues, The Revised' Points to Consider Document, For Design and Submission of Human Somatic Cell Gene Therapy Protocols'. RAC, NIH, U.S.A. *Human Gene Therapy*, 1:93-103, 1990.