



中药上市后再评价研究设计的伦理学问题

汪秀琴¹, 谢雁鸣^{2*}

(1. 南京中医药大学附属医院GCP中心, 江苏南京210029;
2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京100700)

[摘要] 任何一项涉及人的研究都必须从科学性和伦理合理性2个方面来进行伦理考量,为此,伦理审查有一些共同的考量要素。但是,不同的研究设计会产生不同的伦理学问题,该文对中医药临床研究常见的几种研究设计方法(观察性研究、病历记录研究、调查问卷和访谈研究、流行病学研究、病例对照研究)中的主要伦理学问题进行阐述,以便对不同的研究设计进行有针对性的伦理学考虑,将受试者保护真正落到实处。

[关键词] 研究设计;临床研究;伦理审查;伦理委员会

为了更好地评价中医药的疗效和安全性,中医药临床研究正越来越多地采用多种研究设计方法,如随机对照试验、序贯试验设计、自适应试验设计、队列研究(回顾性、前瞻性、双向性)、病例对照研究、横断面研究、真实世界研究、富集设计。不同的研究设计会产生不同的伦理学问题。本文对常见的几种研究设计方法中的主要伦理学问题进行阐述。

1 观察性研究^[1]

行为学研究常常对人们在公共场所的信息进行观察(如观察人们的购物行为或用餐习惯),如果被观察对象是成年人,这样的研究一般不产生伦理学问题,可以无需伦理委员会审查。但是,以下情况则是例外:①如果研究者采集了可识别受试者的身份信息(如电话号码、汽车牌照),并且所采集的信息可能对受试者的经济和社会地位或名誉产生损害,或者可能给受试者造成刑事或民事责任的风险(如吸毒),这样的研究就可能产生隐私保密、心理伤害和社会伤害的风险,就应该提交伦理委员会审查;②针对公共场所信息的观察性研究如果涉及儿童、认知障碍等弱势群体,也应该提交伦理委员会审查。对于这些研究的伦理审查,主要任务在于采取相应的隐私保护和数据保密措施,以及相应的弱势群体附加保护措施。

另外一些观察性研究不属于纯粹意义上的观察性研究,在观察的同时涉及干预措施或涉及操纵受试者的环境,这样

的研究也需要提交伦理委员会审查。例如,调查人们对紧急事件的反应,研究者可能需要在公共场所制造“紧急事件”(如假装在地铁上发作心脏病,或在公园遭受歹徒抢劫)以观察人们的反应。这种研究可能导致被观察者产生巨大的精神压力,甚至引发被观察者心脏病发作等医疗急症的风险。

此外,生物医学研究领域的观察性研究涉及疾病诊断和治疗等非公共信息,并且有可能涉及创伤性检测手段以采集研究数据,因此,这些研究也需要提交伦理委员会审查。

2 病历记录研究^[1]

2.1 知情同意 涉及人体受试者的研究,知情同意是必备的要求,然而,病历记录研究由于涉及病例数多,且有些患者因为年代久远难以联系,如果符合下述要求,伦理委员会可以批准免除知情同意:①研究对受试者的风险不大于最小风险;②免除知情同意不会对受试者的权利和健康产生不利的影响;③受试者的隐私和机密或匿名得到保证;④研究目的是重要的;⑤如果规定必须获得知情同意,将使研究不可行。这里需要指出的是,受试者拒绝参加或不同意参加研究,不是“研究不可行”的理由。此外,这样的研究,不得使用那些以前已明确表示拒绝利用病历记录的患者的信息,这些患者的病历资料只有在公共卫生的紧急需要时才可以被利用。针对这样的研究,最好的做法是,在患者入院时即告知患者,他们的病历记录将来有可能被用于研究,让他们自主选择是否同意将来的研究使用。

2.2 隐私保密 病历记录是患者的私人信息,非公共信息。出于诊断和治疗疾病的目的,患者将自己的医疗信息提供给医生,医生和医院有责任保护患者的医疗信息,不能随意公开。然而,有些研究意义重大,需要查阅大量医疗记录,如果因保护隐私而不允许开展,势必给医学进步甚至人类健康带来损失。例如,有些流行病学研究,研究者试图确定某些工业或环境污染与出生缺陷是否有关,他们需要查阅很多医院成千上万份医疗记录,来确定哪些婴儿有出生缺陷,并据此

[稿件编号] 20110806042

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-030);中国中医科学院自主选题研究项目(Z0133)

[通信作者] *谢雁鸣,研究员,博士生导师,研究方向为中医临床评价方法研究,Tel:(010)64014411-3302,E-mail:zhinanb2010@yahoo.com.cn

[作者简介] 汪秀琴,博士,主要从事临床试验伦理学研究以及中医消化病研究,Tel:(025)86560515,E-mail:xiuqinwang@ymail.com



开展调查研究。为此,需要开展相关研究,但同时一定要保护好患者隐私和研究数据的机密性。

隐私保护和数据机密性保护措施:①最大限度地涉及个人隐私,避免收集对研究不必要的涉及患者个人隐私的资料,避免过多地侵害受试者的隐私;②对研究人员进行隐私保密的培训,签署保密协议;③制定数据安全计划(data security management plan)。对研究数据的采集、录入、编码、储存、备份、使用分析、传输等过程制定标准操作规程,确保规范使用,保证数据机密性;明确数据安全责任人;限制接触研究数据人员,特别是含有身份识别码(identification)的数据;妥善保管电子文件和纸质文件,对电子文档要进行加密,纸质文件要上锁,专人保管;使用编码管理受试者个人信息,最好的方法是匿名,在无法匿名的情况下,可以采用去识别码(de-identification)的方法,即删除完整数据中的部分字段,让数据再也无法联系到患者个人。

2.3 心理伤害 此类研究有时候需要联系受试者或其家庭成员以采集更多的信息,比如上述案例可能需要调查其家人患肺癌的情况。此时,如何联系受试者或其家庭成员是需要考虑的伦理问题,如果冒昧联系受试者或其家人,可能会引起反感,甚至给他们造成心理伤害。因此,建议由患者熟悉的经治医师或护理人员进行联系,获得他们同意后再开展调查。

3 调查问卷和访谈研究

3.1 知情同意 调查问卷和访谈研究通常需要在充分告知研究信息的基础上,获得受试者的自主知情同意。如果研究符合下述2种情况之一,可以免除书面知情同意:①当签署的知情同意书会对受试者的隐私构成不正当的威胁,联系受试者真实身份和研究的唯一记录是知情同意文件,并且研究的主要风险就来自于破坏机密,在这种情况下,应该遵循每一位受试者本人的意愿是否签署书面的知情同意书;②研究对受试者的风险不大于最小风险,并且如果脱离“研究”背景,相同情况下的行为不要求签署书面知情同意。

如果研究涉及到儿童/未成年人等自主决定能力受限的受试者,需要获得其父母的知情同意,并获得大龄儿童(10岁以上)和未成年人的赞同。如果研究会影响到第三方,如针对妇女调查性生活情况,就可能对其配偶产生影响,这样的研究也应该获得第三方的知情同意。

3.2 心理伤害 有时调查问卷和访谈研究的问题非常“侵入性”或非常“私人化”,如调查中学生是否有过性行为,有关家庭暴力的调查,这样的研究可能给受试者造成很大的心理压力,导致他们自责、内疚、看不起自己等,甚至参加后很长时间不能释怀,以至于造成心理抑郁,甚至更加严重的后果,有些还会导致身体伤害(如,遭致更严重的家庭暴力)。

3.3 不正当影响/劝诱 任何涉及人体受试者的研究,受试者有权选择参加或不参加,包括在研究过程中有权随时退出而不会丧失其应得的权益,调查问卷和访谈研究同样如此。

研究者应该如实告诉受试者他们可以选择不参加,以及在访谈过程中有权终止访谈,特别是一些针对敏感问题开展的研究。

3.4 弱势群体 弱势群体受试者由于相对地(或绝对地)缺乏维护自身利益的能力,因而易于受到伤害,因此如果用非弱势群体能同样回答研究问题,不应该招募弱势群体开展研究。必须招募弱势群体开展的研究,应该有附加的伦理保护措施,包括获得法定监护人的知情同意,如果研究对他们没有直接受益的可能,试验风险不大于最小风险等。

3.5 欺骗 有些研究为了获取真实的数据,需要采取一些“欺骗”手段,如假装“同性恋者”开展有关同性恋的研究,这种“欺骗”需要获得伦理委员会的审查和批准。伦理审查需要考虑“欺骗”目的正当性,以及“欺骗”带来的后果,建议在完成研究时向受试者公开研究的真实面目,以获得他们的理解。

3.6 隐私保密 研究者有责任保护研究过程中获得数据的机密性。研究过程中获得的信息不得对外公开,研究如果采集敏感的私人信息,研究者应该采取严格的保密措施,如对研究材料上锁保存,限制接触数据人员,数据采集表使用受试者识别码(而不是姓名、身份证号等),发表文章时也不得出现能识别受试者及其群体的信息(如××村庄、高加索人),除非获得受试者的书面知情同意。

4 流行病学研究

4.1 隐私与保密 流行病学研究的信息被公开,可能造成受试者本人、其家庭、甚至社区/疾病群体的压力或伤害。比如,参加HIV疫苗研究受试者的HIV抗体阳性,可能给他们带来严重的社会歧视或伤害,这种风险必须与药物和疫苗的不良反应一样认真对待,并采取相应的措施减少这些伤害的可能性和严重程度。有些国家甚至采取了法律手段来保护患者隐私和数据机密性。

医务人员对患者信息的保密。在临床医疗过程中,医务人员负责记录患者的诊疗信息,患者有权要求医务人员对其医疗信息严格保密。未经患者许可,医务人员不得向研究者或他人提供可识别患者身份的数据(法律要求的情况除外)。流行病学研究需要使用这些病历信息,需要获得受试者同意,除非获得伦理委员会免除知情同意的批准。

研究者对受试者隐私和数据的保密。研究者有责任对受试者隐私和研究数据进行保密,保密的措施包括:删去/不记录受试者的身份信息、限制接触身份信息的人员,对数据作匿名化处理。当研究不一定需要记录身份信息,就不要记录身份信息,或者匿名化处理数据,例如,用受试者去掉身份信息的匿名化处理的血样检测HIV感染,或数据提供者只提供无法联系受试者的匿名化数据或已经部分隔离的数据。如果需要记录身份信息,在数据处理的后期阶段,建议去除身份信息;当研究需要保留受试者身份信息时,研究者应该向伦理委员会说明为什么要保留这些信息,保留时间长短,及其采取的长期保密措施。有些研究可能包含一些需要高



度保密、甚至终身保密的数据(比如涉及后代的遗传学数据),这种保密甚至可能需要涉及几代人,这些研究需要制定“数据保卫”(data security)措施,研究者负责确保数据的安全,还要负责防止数据遗失、被盗等。

4.2 知情同意 除了符合“三、调查问卷和访谈研究”中关于免除书面知情同意的要求可以实施口头同意外,流行病学研究通常需要获得受试者的知情同意。流行病学研究可能在接触受试者之前就回顾病历记录开展研究,何时获得受试者知情同意?一般来说,只要有可能,应该在首次接触他们,向他们告知研究信息时征得受试者的同意,并且由受试者信任的人员(如,经治医师)接触受试者。

邀请受试者参加流行病学研究,除了常规告知研究目的、研究过程、风险、受益等以外,应该告知:收集数据的类型、有权接触资料的人员,防止资料不当泄漏的安全措施,包括研究结果的报告不会出现受试者身份信息,还需要告知资料泄漏造成的后果;并告知研究者数据保密的局限性,例如,关于传染病,国家主管部门有强制报告的要求;研究主管部门有权查看研究记录,申办者稽查人员可以要求并有权接触研究数据。另外,研究者还应该告知研究结果是否会告知受试者,哪些信息会告知他们(如可能向他们告知他们自己可能并不知道的疾病)。一般情况下,研究者没有义务向受试者亲属公开研究结果。但是,有些情况下,研究者需要向受试者直系亲属告知(如,有些遗传性疾病可能对直系亲属的诊治产生影响),应该事先告知受试者,研究方案应制定安全性措施,防止未经受试者同意将研究结果公开给其亲属。

5 病例对照研究

病例对照研究是一种常见的描述性研究,选择患有某种疾病的病例组和无此疾病的对照组进行对照,比较2组对某因素的暴露情况,以研究该疾病和该因素的关系。这种类型的研究一般包括2个阶段,一是选择病例和对照,通常通过调查病历记录等进行,二是对选择的病例和对照进行问卷调查。因此,上述“病历记录研究”和“调查问卷和访谈研究”相关的伦理学问题都有涉及,不同于“病历记录研究”的是,这样的研究不可以免除知情同意,相反需要获得受试者或者被调查对象的充分知情同意。当然,不同的病例对照研究,研究涉及的试验风险程度不一,伦理委员会应该视具体情况采取快速审查或会议审查,并要求不同程度的受试者保护措施。

6 小结

任何一项涉及人的研究都必须从科学性和伦理合理性两个方面来进行伦理考量,为此,伦理审查需要考虑:研究的科学设计与实施,风险与受益,知情同意,招募受试者,受试者的医疗和保护,隐私和保密,涉及弱势群体研究的附加保护,涉及特殊疾病患者群、特定地区人群或族群研究的其他伦理考虑。但是,不同的研究设计,伦理学考虑的侧重点又有所不同,只有有针对性的伦理学考虑才能将受试者保护真正落到实处。

[参考文献]

- [1] Institutional review board guidebook [EB/OL]. [2011-08-01]. http://www.hhs.gov/ohrp/archive/irb/irb_chapter4.htm.

Ethical consideration in several commonly used study design

WANG Xiuqin¹, XIE Yanming^{2*}

(1. *Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;*

2. *Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*)

[Abstract] Any study involving human subjects must undergo ethical review which covers scientific soundness and ethical resonance, for which, there are common elements to be considered when doing ethical review of research protocols involving human subjects. However, different study design accrue to different ethical considerations. This paper explores the main ethical considerations when reviewing study designs such as observational study, case record review; surveys, questionnaires and interviews. Ethical consideration well-targeted to study design will contribute to the human subjects protection.

[Key words] study design; clinical research; ethical review; institutional review board

doi:10.4268/cjcm20112038

[责任编辑 马超一]