

癌症基因组研究信息披露的伦理探讨

谢伦芳,李梦璐

安徽医科大学护理学院,安徽 合肥 230032

摘要:癌症基因组计划是当前研究热点,存在诸多伦理、法律及社会问题,如何有效地保障基因组研究参与者的知情同意是值得关注的內容。信息披露(disclosure)作为知情同意的第一要素具备深厚的伦理基础,然而与传统医学研究相比,癌症基因组研究由于其目的与内容的特殊性,研究中信息披露的内容和标准尚存在诸多伦理问题,需要深入探讨。

关键词:知情同意;信息披露;基因组研究;生物样本;标准

中图分类号:B829

文献标志码:A

文章编号:1671-0479(2018)05-344-005

doi:10.7655/NYDXBSS20180503

2014年,世界卫生组织公布的《世界癌症报告》显示,在未来20年内,全球癌症患者数量预计将增长57%,发展中国家的癌症病例数和死亡数分别占全球癌症的60%和70%^[1]。自20世纪90年代“人类基因组计划”启动以来,肿瘤分子生物学研究取得了重大进步,人们逐渐从分子层面探寻对缺陷基因的纠正和补偿,以达到靶向杀伤和抑制癌细胞的作用。除基因治疗外,基因组学的发展也使人们能够从全基因组序列的水平上识别和研究疾病,从中我们可以得到比单位点基因研究更多的信息,并有助于基因诊断、检测和预防技术的建立。作为生物医学研究的重要原则,知情同意是保障研究参与者权益的前提。近几年来,癌症基因组研究的快速发展对传统的知情同意提出了严峻挑战。作为知情同意第一要素的信息披露,实际是以研究者为主导的知情过程。在癌症基因组研究中,采集参与者生物样本前,做好信息披露是获得参与者知情同意的第一步,也是关键的一步。

一、信息披露的伦理基础

二战以后,德国纽伦堡法庭对纳粹战犯进行了审判,人们逐渐意识到涉及人的生物医学研究充分保障受试者权利的重要性。作为审判决议的一部分,《纽伦堡法典》确立了知情同意的原则,并为生

命伦理学的诞生奠定了基础。

20世纪70年代,随着传统医学模式的转变和道德多元主义的流行,为有效规范生物医学行为和先进技术的应用,生命伦理学应运而生并迅速发展。1979年,《贝尔蒙报告》首次确立了三大基本伦理原则,即尊重个人、行善和公正。在此基础上,比彻姆(Beauchamp)和邱卓斯(Childress)进一步将其扩展为四原则,即“尊重自主、有利(不伤害)、行善和公正”。其中,尊重自主起源于康德的自由理论,即“自由的道德行动者在对行为目标进行理性思考后作出自我决定,并能够承担相应的后果”。在生命伦理学界,这一原则被直接概括为知情同意的伦理基础及核心思想。为促进“自由之人”做出明智的决定,医师/研究者必须提供合理且足够的信息。“四原则说”作为实质性伦理原则的重要部分,可普遍适用于不同地区、文化和意识形态的人们。然而,这一共同道德原则却忽略了不同道德体之间的差异性,若医疗人员和患者/参与者之间对原则的理解存在很大不同时,则必然会产生冲突和矛盾。因此,恩格尔哈特提出了一种以“允许和行善原则”为核心的后现代化道德模型,主张“在俗世的多元化社会中,涉及别人行动的权威需取得别人的允许,没有这样的允许或同意就没有权威”^[2]。从中我们可以看出,允许原则也可被视为“同意原则”,体现

基金项目:安徽省高等学校人文社会科学研究重点项目“癌症基因组研究中生物样本采集的伦理问题研究”(SK2017A0167)

收稿日期:2018-03-20

作者简介:谢伦芳(1980—),女,安徽合肥人,副教授,研究方向为健康促进、医学伦理。

了尊重个人选择和自主性的伦理基础。

除强调告知和允许(同意)外,在其后的发展中,知情同意被进一步细化为五个要素,分别是信息披露、表意能力、充分理解、自愿和同意决定^[3]。知情同意可被定义为:医师/研究人员向具备表意能力的患者/参与者作出充分且必要的信息披露,患者/参与者在理解和充分考虑后,对某种医疗方案/研究项目作出自愿同意的过程。其中,信息披露是医师/研究者向患者/参与者进行的信息告知,是知情同意程序的基础,也是首要的环节。

二、癌症基因组研究的信息披露

基于人的生物样本所开展的癌症基因组研究,由于其研究目的和研究内容的特殊性,此类研究的知情同意过程与临床治疗以及传统医学研究的知情同意必然存在较大差异,这种差异则首先表现于信息披露。

(一)基因组研究中生物样本使用与重新同意

与传统医学研究不同,癌症基因组研究很可能是一项长期的生物医学研究,涉及长期使用和重复使用生物样本的情况,而这些可能无法预知;或是所开展的研究随着时间发生了变化;又或是研究人员在研究项目结束一段时间后希望使用原先存储的样本开展新的研究。因此,涉及到被长期利用的生物样本,其存储方法与使用目的是否需明确告知参与者。此外,当涉及到原先取得同意的研究发生变化或是需利用生物样本开展新基因研究时,是否需启动重新同意程序。这些均是基因组研究中信息披露需考虑的问题。

(二)基因组研究中生物样本所有权和利益归属

1985年,经典的穆尔诉加利福尼亚大学董事会一案引发了社会对基因专利和基因财产权的广泛争议^[4]。一名患者起诉他的医生在未完全获得其知情同意的情况下使用他的样本进行基因研究,并获得了价值数十亿美元的专利权。有些人认为,基因提供者有共享商业获益的权利,因为基于其个体DNA样本的分析使得专利应用或其他产品的开发成为可能。另一些人认为,基因研究的商业获益是研究人员的劳动成果,参与者在此过程中并未直接创造价值。此类案例不胜枚举。

(三)基因组研究存在的研究风险

1994年,美国国立卫生研究院指出:相关风险披露是获得DNA存储和未来使用知情同意的基础。因大多数依托生物样本进行的基因组研究采用离体的组织或体液,不同于直接进行的人体干

预,其对参与者更有可能造成经济、社会和心理方面的影响^[5]。在基因组研究中,目前的风险担忧多集中在遗传数据的不当处置,如基因信息的泄露可能带来保险和就业歧视,即目前尚没有某一肿瘤迹象的个体,仅仅根据其具有某种或多种易感基因型或遗传特征,而被描述为“不良的”亚型,不能参保也不被雇用,令人庆幸的是,目前已有多个国家针对“基因歧视”专门立法。例如,在2008年,美国通过了《禁止基因信息歧视法》,2009年,德国通过了《人类基因检查法》等。法律制度的健全有助于基因研究知情同意的开展,但我国尚未出台相关法律。

(四)向参与者披露研究结果

一些研究者认为,参与者参与研究是一次性决定过程,后续研究所有细节将与其无关,且重新联系参与者将会增加研究时间和成本,并引发参与者对侵犯隐私或违背信任有关的愤怒等情绪反应,甚至导致现有的同意被撤销。但这一看法引发了广泛批评和质疑,其观点在于,要求披露研究结果是参与者的一项权利,提供该信息在道德上是合乎情理的,同时也是对参与者参与试验的一项回报。不向参与者披露结果将会忽视参与者的自主权及自我决定权。这使癌症基因组研究的信息披露陷入伦理困境。

(五)研究结果的家庭披露

由于遗传信息本质上兼具了永久性和家族性的特点,不仅揭示了个人隐私,还包括其父母和其他家庭成员的信息,若某参与者被查明具有某种家庭遗传特征,导致参与者或其特定家庭成员处于罹患一种或多种疾病的高风险状态,依据预防危害的伦理原则,研究者应向参与者及其家庭成员披露这样的信息。然而,若参与者拒绝向其亲属披露这一信息,依据保密原则,研究者不得向未经授权以外的个人披露结果信息。这将使研究者陷入伦理困境。因此,传统上基于自主的知情同意模式可能并不适用于基因或基因组医学,因其所作的个人决定间接影响了他人利益。

(六)信息披露的标准

癌症基因组研究过程中的风险、受益和结果往往不可预知。在这种情形下,研究者们致力于提供更多细节性和复杂的信息已被证明会引起参与者的焦虑、抑郁和恐惧,并导致对所给信息的不完全理解,从而危害自主选择。有证据表明,不同的临床情境、地区或者不同的参与者可能需要披露的信息不同,这就需要建立披露标准^[6]。在传统医学研究

领域中,广泛使用的披露标准为专业标准和合理人标准。专业标准是指本领域内专业人士或国际通行的规则所要求的信息披露义务。合理人标准则是指一个合理的、通常的或一般谨慎的人在研究中所应当需要的信息,这一标准常常被描述为客观的和最终的法律标准,并广泛应用于司法制度中^[7]。研究者通常使用的是一项包含必需同意要素的封闭列表,其内容依专业人员或一个“合理的参与者”而定。显然,这一做法忽略了参与者之间的个体差异性,如果有理由相信不同特征的参与者需要不同水平的信息来作出决定,就应采用参与者自己的标准,即主观标准。例如,来源于某一文化背景的群体可能更关心其组织样本使用和销毁的情况。在这一点上,专业标准和合理人标准只能作为应用主观标准的起点和必要条件,而非充分条件。目前,对于癌症基因组研究应采用的信息披露标准尚无统一的意见。

综上所述,鉴于癌症基因组研究的信息披露存在的特殊性和争议性问题,我们认为有必要在知情同意和基本伦理原则的基础之上,探讨适用于癌症基因组研究信息披露的内容和标准。

三、信息披露的具体内容与标准

(一)研究内容的披露

研究内容通常包括研究背景、目的、研究方法、研究时间、研究机构、研究地点和条件、研究人员的资格、研究步骤和过程,包括所有可能的侵入性程序。涉及样本采集时应涵盖所采集样本的种类、来源和数量、符合规范的生物样本采集途径和流程、具备相应资质和要求的实施者和实验人员。

当研究内容发生了变化或涉及样本的将来使用时,参考国际协调会议—临床试验管理规范(International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice, ICH-GCP)中的规定“无论何时得到与参与者的知情同意可能相关的新的资料时,都应更新知情同意书并寻求新的同意”。我们认为当在研究过程中有新的重要信息出现或在原始同意范围之外使用参与者生物样本时,应对参与者进行二次同意或重新同意。先前研究也表明,大多数参与者在接收新信息后都准备考虑扩展他们的同意范围,且他们更希望被询问而不仅仅是告知。若参与者同意使用,则应告知样本储存的时间、地点和条件以及将来可能的使用范围。若参与者不同意样本的将来使用,还应告知样本销毁的时间和方式。

值得注意的是,知情同意需提供的信息应符合个体参与者的理解水平和决策能力,这样的信息对

参与者来说最有价值。

(二)研究获益的披露

研究风险和获益是知情同意中最被广泛关注的内容。研究获益可分为直接获益和间接获益,直接获益包括参与者所获得的疾病诊断、治疗咨询、临床结果的反馈和专业指导等,但不应包括参与者所获得的报酬及免费的检查和医疗项目。当不存在直接获益时,参与者应被清楚地告知这一点,以避免部分参与者尤其是癌症患者可能产生的治疗误解。如果研究没有直接获益,我们可以告知参与者间接获益,例如,这项研究可能带来群体层面的获益,增加对该疾病的了解和预防。此外,尽管对参与者在其离体细胞和组织上是否有财产权仍存争议,但我们认为,这一问题的根本解决点在于充分告知或明确知情基础上的同意,对于涉及基因专利或产品开发等有可能存在商业获益的研究,有必要在知情同意书中明确告知研究所得的商业获益是否涉及利益分享以及研究人员是否拥有对生物样本后续处理的决定权等,涵盖这样的条目可能会有助于减少纠纷。

不少研究者担心,若参与者不能从研究中直接获得受益,那么他们似乎缺乏足够动力参与研究。事实上,一项有关基因组项目参与者动机的实证研究表明^[8],他们参与基因组项目最有力的激励因素是“为公众利益作出贡献的机会”,参与者是利他主义为驱动,推进医学科学知识的进步,从而给个体带来精神上的满足或心灵上的温暖。

(三)隐私保护与风险的披露

如前所述,目前基因组研究中的风险担忧多集中在遗传数据的不当处置。因此,保密个人医疗信息至关重要。研究人员应在合理范围内采取预防措施,保护参与者身份和信息。基于此,ICH-GCP中规定:“研究者可对每一名受试者进行编码,以保护研究对象的身份并在报告试验有关数据时代替对象姓名。”但是,这样的去识别化也使得重新联系参与者变得困难,尤其是在检测出不利结果,或在研究过程中发现有关样本未来使用的新信息时。因此,是否应在研究开始之前询问参与者样本匿名化的意愿,或是告知参与者信息存储和编码方式让其选择,这些方法仍需要进一步讨论。应明确的一点是,尽管大多数研究者会尽力保护研究对象的隐私,但由于信息技术的快速发展、实际条件的限制甚至是无意识的行为,与生物样本及基因信息隐私相关的风险是不可预测的,研究者在研究开始之前应向参与者阐明这一点。

(四) 损害赔偿的披露

ICH-GCP中规定,当发生试验相关的损害事件时,应给予参与者相应的赔偿。赔偿的细节、适用条件以及获得赔偿的途径和联系人应在知情同意书中给予明确说明。在发生任何“不良事件”或损害时,都不存在要求参与者放弃获得赔偿的权利^[9]。然而,在癌症基因组研究中,经济、社会和心理方面的损害并不是立即发生的。当参与者意识到自己受到损害时,可能研究项目已结束相当长的时间。在这种情形下,将赔偿诉诸于法律途径是更为有效的措施。因此,在已经立法的国家开展癌症基因组研究时,应在知情同意书中注明参与者在发生损害时有提起诉讼的权利,并注明诉讼的具体流程和赔偿标准等。

(五) 参与者权利的披露

《赫尔辛基宣言》规定了涉及人的研究所需遵循的基本伦理原则,强调研究对象的权利和安全胜过科学研究所带来的社会利益。此外,多个指南或规定同时指出^[9-10],参与者有拒绝参加和随时退出的权利,且退出后不会招致报复或歧视,受益也不会因此改变。另外,潜在参与者在签署同意书之前应被给予足够的时间讨论,且有随时提出问题的权利,这使得他们更有可能成为研究项目的主动参与者。这些权利应被包含在知情同意书中,并在研究开始之前告知参与者,以确保其能够真正知晓并享有这些权利。

(六) 研究结果的披露

对于涉及人类参与者的生物医学和行为研究,美国于2017年1月颁布了修订的“共同规则”,该规则在知情同意方面提出了新要求,即“在广泛同意的情况下,临床相关的研究结果必须向参与者传达,否则应在同意书中声明结果不进行披露”。一项基于75个国家、6 944名参与者的网络调查研究发现,90%以上的公众愿意被告知研究的主要和偶然结果^[11]。据此,我们认为,研究开始以后产生的“二次发现、偶然发现、甚至是基因组变异可能带来的未知结果,都应向参与者进行披露”。尽管如此,在遗传研究过程中,若参与者在心理上并未做好接收结果的准备,或检测到的癌症突变基因目前缺乏有效的临床预防措施和控制手段,参与者应有选择不知晓结果的权利。建议研究者以书面形式询问参与者对研究过程中的二次发现、偶然发现或其他未知意义的变异结果的接受意愿。

关于研究结果的家庭披露,当确定参与者具有某种家庭遗传突变时,研究人员应强烈鼓励个人与其他处于风险中的亲属分享结果,尤其是在具有降

低风险的措施时。因此,在那些可能存在不利结果的研究中,研究人员可预先评估参与者对家庭披露的愿望。对于那些没有家庭披露愿望的参与者,可针对他们详细说明家庭披露的重要性。然而,研究者应在同意书中注明的一点是,是否选择家庭披露是参与者的权利,研究者应尊重参与者所作出的选择。

(七) 信息披露的标准

对于癌症基因组研究中信息披露的标准,我们主张主观标准,即采用参与者自己的标准,这看起来似乎有些理想化,但应成为研究者努力实现的目标。研究人员如何才能得知与潜在参与者相关的信息?建议研究者在采集生物样本之前,简单地询问并评估参与者,鼓励参与者提出自己的问题,这样的评估可有效了解参与者的心理状态和家庭披露意愿,并对此做出进一步的信息告知和风险披露。在此过程中,研究者同参与者之间的关系应是平等的,而不是将参与者视为研究工具和手段^[12]。除此之外,开展实证研究可有助于探讨某特定群体的主观标准。例如,针对某一群体实施公众知情同意信息需求调查,或是探索影响知情同意信息披露的社会人口学因素。主观标准并非是对研究者提出的要求,也并非意味着研究人员有义务对所有可能的相关信息来源进行广泛地搜寻,它应被视为一种道德理想,使研究者能够尽力去了解参与者的主观意愿。

参考文献

- [1] 世界卫生组织. 2014年世界卫生组织癌症报告[J]. 中国卫生政策研究, 2014, 7(2): 16
- [2] 恩格尔哈特. 生命伦理学基础[M]. 范瑞平, 译. 2版, 北京: 北京大学出版社, 2006: 123
- [3] 赵西巨. 知情同意: 要素构成与过程优化[J]. 中国医学伦理学, 2005, 18(3): 13-17
- [4] 田野, 焦美娇. 论基因自我决定权[J]. 北京航空航天大学学报(社会科学版), 2016, 29(4): 45-53
- [5] Reilly PR, Boshar MF, Holtzman SH. Ethical issues in genetic research: Disclosure and informed consent [J]. Nat Genet, 1997, 15(1): 16-20
- [6] Dranseika V, Piasecki J, Waligora M. Relevant information and informed consent in research: in defense of the subjective standard of disclosure [J]. Sci Eng Ethics, 2017, 23(1): 215-225
- [7] Odwazny LM, Berkman BE. The “reasonable person” standard for research informed consent [J]. Am J Bioeth, 2017, 17(7): 49-51
- [8] Dixon-Woods M, Kocman D, Brewster L, et al. A qual-

- itative study of participants' views on re-consent in a longitudinal biobank[J]. *BMC Med Ethics*, 2017, 18(1):22
- [9] 卜擎燕,熊宁宁,吴静.人体生物医学研究国际道德指南[J].*中国临床药理学与治疗学*,2003,8(1):107-110
- [10] 唐伟华,王国骞.试析英美等国保护受试者立法中“知情同意”的构成要素——以科学基金法律制度为视角[J].*中国基础科学*,2014,16(3):22-26
- [11] Middleton A, Morley KI, Bragin E, et al. Attitudes of nearly 7000 health professionals, genomic researchers and publics toward the return of incidental results from sequencing research [J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(1):21-29
- [12] 王延光. 中国遗传伦理的争鸣与探索[M]. 北京:科学出版社,2006:139-141

Ethical discussion on information disclosure in cancer genomic research

Xie Lunfang, Li Menglu

School of Nursing, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

Abstract: Cancer genomic research has become a hotspot at present, which has many ethical, legal and social issues. How to guarantee the informed consent right of the participants effectively is worthy of more attention. As the first element of informed consent, information disclosure has profound theoretical foundation in ethic. Compared with traditional medical research, cancer genomic research has special purposes and contents. As a result of that, many ethical issues those exist in the contents and standards of information disclosure deserve further discussion.

Key words: informed consent; information disclosure; genomic research; biological samples; standard