

# 药物流行病学研究中的伦理问题

周呈瑞 吕振华 余爱荣

(中国人民解放军中部战区总医院临床药学科 武汉 430070)

**摘要** 开展药物流行病学研究必须关注其所涉及的伦理问题,尤其在隐私保护和知情同意等方面。本文在国内外药物流行病学研究的伦理发展基础上,结合我国《药物流行病学研究方法学指南》的相关要求,对我国药物流行病学研究中存在的伦理问题进行分析,以促进药物流行病学的健康发展,保护受试者及公众的权益。

**关键词** 药物流行病学;研究方法;伦理;隐私保护;知情同意

中图分类号:R181.3<sup>+</sup>5 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2021)11-0719-04

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.11.001

## Ethical Issues in Pharmacoepidemiology Study

Zhou Chengrui, Lv Zhenhua, Yu Airong

Department of Pharmacology, General Hospital of Central Theater Command of PLA, Wuhan 430070, China

**ABSTRACT** There are many ethical issues involved in pharmacoepidemiology study in our country, especially in terms of privacy protection and informed consent. Based on the ethical development of pharmacoepidemiology study at home and abroad, this review will analyze the ethical problems existing in pharmacoepidemiology study in our country in conjunction with the relevant requirements of *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology*, so as to promote the healthy development of drug epidemiology and protect the rights and interests of subjects and the public.

**KEY WORDS** Pharmacoepidemiology; Research method; Ethics; Privacy protection; Informed consent

药物流行病学是研究药物在人群中使用情况和效果,在为临床实践与药事管理提供合理用药方案及管理依据中发挥着重要作用。为了促进药物流行病学的规范化,为政府监管部门、研究机构、药物生产企业等开展药物流行病学研究提供指导和参考,中国药学会药物流行病学专业委员会组织编写了《中国药物流行病学研究方法学指南》<sup>[1]</sup>(以下简称“指南”)。指南的有关章节阐述了开展药物流行病学的伦理要求及伦理相关问题,强调药物流行病学研究必须关注其所涉及的伦理问题,以促进药物流行病学的健康发展和保护受试者及公众的权益<sup>[2]</sup>。本文在国内外涉及药物流行病学研究的伦理发展基础上,结合《指南》中的伦理要求,对我国药物流行病学研究中存在的伦理问题进行分析,为从事药物流行病学相关领域的研究者提供参考。

## 1 涉及药物流行病学研究的伦理规范

### 1.1 国际医学伦理法规、指南与规范

第二次世界大战以来,国际范围内关于规范医

学生物研究和保障受试者权益的意识在不断增强,相关伦理准则和法律规范也在不断建立和完善。目前国际上已经出台了一系列的法规和指南。

1946年,为审判严重违背医学人道主义基本原则的德国纳粹,纽伦堡军事法庭制定并颁布了人类社会历史上第一部规范人体试验的伦理法典《纽伦堡法典》,它规定了人体试验必须遵循的原则与规范,为促进人体试验规范化、保护人类受试者权益奠定了基础<sup>[2,3]</sup>。而后于1975年正式通过的《赫尔辛基宣言》用更详尽而精确的文字对《纽伦堡法典》进行了补充解释,进一步规范了人体医学研究的道德行为<sup>[2]</sup>。1972年,美国开展了约40年的塔斯基吉梅毒试验被公之于众后引起轩然大波,人们才深刻意识到观察性临床研究中同样也存在着尖锐的矛盾。而后美国在1978年发布了《贝尔蒙报告》,提出了著名的三个涉及人体科学研究的伦理原则,即尊重、不伤害/有利和公正原则<sup>[4]</sup>。随着生物医学研究投入的不断增加以及经验的不断积累,《涉及人的生物医学研究的各项国际伦理指南》于2002年

完成了最新版本的修订;指南对涉及人类受试者的生物医学研究作了更为明确的规定,明确要求涉及人的生物医学研究的科学性和伦理性论证,强调对所有涉及人的生物医学研究,研究者都必须合法获得受试者的知情同意,特别指出对弱势群体进行特殊的保护和对待。2008年,国际医学组织理事会(CIOMS)与世界卫生组织制订了《流行病学研究的国际伦理准则》,对受试者的权利、弱势群体的权益保障、隐私保护、知情同意及豁免知情同意、风险和利益的公正分配、储存的生物样本和数据的合理使用等问题进行了讨论。

## 1.2 我国药物流行病学的伦理现状与反思

近年来,随着我国临床医学、基因组、生殖健康等涉及人的生物医学研究的广泛开展,以及药物流行病学研究中所使用的各类研究方法,如病例对照研究、队列研究等均涉及到伦理问题,故而药物流行病学研究中的伦理问题已经成为国际学术界和媒体关注的焦点。

目前我国已建立了一系列与伦理学相关的规范与办法。国家药品监督管理局于1999年制定颁布的《药物临床试验质量管理规范》,后经多次修订,于2020年颁布并执行最新版本<sup>[5]</sup>;2007年由原卫生部制定颁布的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》,国家卫生和计划生育委员会于2016年修订并颁布了《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》<sup>[6]</sup>,两个办法均明确阐述了“(涉及人的)研究项目未获得伦理委员会审查批准的,不得开展项目研究工作”,并且2016年修订的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》在试行版基础上,更进一步地明确了涉及人的生物医学研究的范围。

尽管如此,仍有多项调查研究<sup>[7-9]</sup>表明,不论是医学期刊的社会调查稿件还是涉及人群的生物医学研究论著,其中声明“通过伦理委员会批准”和“获得知情同意”的比例仍处于较低水平。例如其中一项研究对我国医学期刊社会调查稿件伦理审查状况进行分析,收集了15种预防医学与卫生学中文核心期刊中刊登的,涉及社会调查的医学研究论文3350篇,其中获得伦理委员会批准的论文共466篇,占比13.91%;获得伦理审批号的论文163篇,占比4.87%;获得知情同意书的论文共911篇,占比27.19%<sup>[7]</sup>。究其根本,研究人员对药物流行病学研究中的伦理学问题始终存在一定的误区,对伦理审查范围模糊不清、审查意识薄弱,如认为回顾性研究、对人体标本的研究或采用调查问卷方式获取数

据的研究不需要伦理审查。但实际上,凡采用流行病学、社会学、心理学等方法收集、记录、使用、报告或者储存有关人的样本、医疗记录、行为等科学研究资料的活动等均称为“涉及人的生物医学研究”,开展该范围内的研究工作前,均需通过伦理委员会审查批准;且在学术期刊发表涉及人的生物医学研究成果的项目研究者,应当出具该研究项目经过伦理审查批准的证明文件<sup>[6]</sup>。

## 2 我国药物流行病学研究中的伦理问题

不同于设计干预因素的临床研究,针对药物流行病学研究如描述性研究或分析性研究等,对其伦理要求侧重点也有所不同。本文结合药物流行病学特点,着重对以下3个方面进行讨论。

### 2.1 伦理审查的科学性

坚持生命伦理的社会价值、研究方案科学、公平选择受试者、合理的风险与受益比例、知情同意书规范、尊重受试者权力和遵守科研诚信规范是当下我国各机构各单位伦理委员会审查研究项目的基本标准<sup>[6]</sup>。但在实际操作中,仍存在个别研究人员科学性意识缺乏,忽视研究的科学性和伦理性,甚至为谋取个人利益肆意伪造、篡改、剔除研究文件和数据等情况,这些都会对受试者造成不必要的风险<sup>[2]</sup>;如2019年发生的震惊中国各界乃至全球学界和公众的“基因编辑婴儿事件”,该事件的研究人员即通过“伪造”伦理审查批件,私自组织有关人员实施国家明令禁止的以生殖为目的的人类胚胎基因编辑活动<sup>[10]</sup>;研究严重违背伦理道德和科研诚信,忽视了生命伦理的价值,对可能出现的脱靶风险等避而不谈<sup>[11]</sup>,凡此种种均违背了伦理审查的基本标准。由此可见,科学且独立的伦理审查对于科学研究的健康发展是至关重要的。

相较于一般临床研究,伦理委员会在审查药物流行病学相关研究项目时,应在权衡参加研究受试者风险收益比的同时,对受试者的生命健康权、知情同意权和隐私权等权益给予更多的关注<sup>[12]</sup>,对知情同意与保密、公正与公益、有利于不伤害以及尊重生命等伦理学原则进行重点审查,并通过跟踪审查等方式对研究进行有效监管。

### 2.2 获取数据和隐私保护

1932~1972年,美国公共卫生署为了获取梅毒患者生前死后的医学科学数据,以约400名非裔男子为受试对象,在其不知情的情况下开展梅毒试验,甚至在1947年证实青霉素可有效治疗梅毒后,仍未

告知受试者相关信息或对受试者进行干预性治疗,使大批受试者及其家属付出了健康乃至生命的代价。这项观察性研究被曝光后引发了激烈争议,美国政府通过这种违反伦理和人权的手段来获取医学科学数据的做法为后世敲响了伦理学的警钟。但时至今日,如何合规地获取研究所需的医学科学数据以及保证数据的真实性和透明性仍然是科学研究中经久不衰的话题。2020年新冠疫情发生后,一篇多国科学家开展的关于使用氯喹或羟氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的临床研究论著就因原始数据缺乏透明性等原因,在刊登不久后撤稿<sup>[13]</sup>。

与获取医学科学数据密切相关的,还有对参与研究受试者隐私权的保护。不同于其他类型的科学研究,受试者在药物流行病学研究中承担的主要风险不是通常意义上的健康风险,而是侵犯其隐私权。药物流行病学研究不仅涉及到个人的一般可识别的信息,如既往病史、现病史、家族史等,还可能涉及更为敏感的信息,如药物依赖性等。敏感信息和隐私的泄露(包括但不限于涉及暴力、强奸、艾滋病患者的调查和访谈,涉及性工作者或吸毒者的社会和行为学研究等<sup>[14]</sup>)给受试者带来的社会伤害和心理伤害甚至在某种程度上要大于其所导致的健康风险。如2019年新加坡发生的艾滋病患者隐私信息泄露事件,约1.4万余名艾滋病患者的个人信息被泄露到互联网上,造成极为恶劣的社会影响。因此,切实保护参与药物流行病学研究受试者的个人隐私是一项极其重要的伦理原则<sup>[15]</sup>。

但如何平衡获取准确的医学科学数据和切实保护受试者隐私呢?这就涉及到研究人员对研究数据和受试者个人资料等信息的保密义务以及信息的保密措施。“保护患者隐私不得泄露”对医务人员而言是最基本的执业原则<sup>[16,17]</sup>之一,如因未经患者同意公开其病历资料而造成其损害,相关人员应当承担相应的法律责任<sup>[18]</sup>。在药物流行病学研究中,尤其是受试者的个人可识别信息,在使用或分享前采取相应的保密措施,如通过匿名化等手段将其转化为非个人可识别信息,解除数据的可识别性。但是随着网络技术的不断完善,非个人可识别信息和个人可识别信息之间也存在着可相互转化的风险<sup>[19]</sup>,原则上并不存在绝对的匿名化<sup>[20]</sup>,如何规避此类风险仍然有待社会和科技的长期发展。

### 2.3 知情同意

知情同意是研究人员与可能的受试者及代理人之间交流沟通的重要过程,而不仅仅是一种形式。

药物流行病学研究与药物临床试验、常规医疗诊治活动中的知情同意无本质区别,研究人员均应遵守“完全告知、充分理解、自主选择”的原则,用通俗易懂的语言主动向可能参与研究的患者或其代理人告知研究相关的信息,充分告知受试者其拥有的权利、潜在的风险以及可能造成的损害等;对患者提出的疑问进行合理解答,保证患者对研究的充分理解;给予每位患者充足的时间来做出决定,充分尊重患者的人性尊严和自主选择权。避免类似“韩国人参丸事件<sup>[21]</sup>”这类由于研究信息告知不完全,患者及家属对研究内容理解不充分所致惨案的再度发生。除此之外,在药物流行病学研究中进行社区干预或群体性调查时,也要尤其考虑并尊重每个个体,如学校学生、公司员工等,其知情同意权的完整性和独立性。

在通常情况下,开展药物流行病学研究时应当获得每个受试者的知情同意,而随着医疗大数据的快速发展,应运出现了各类研究方法,如通过收集分析患者医疗数据进而获得药物有效性及潜在风险收益的临床证据的真实世界研究等,但其在现有知情同意制度下面临了较大的挑战。《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》,对豁免知情同意的情况进行了详细阐述,指出当利用可识别身份信息的人体材料或者数据进行研究,已无法找到该受试者,且研究项目不涉及个人隐私和商业利益时,以及生物样本捐献者已经签署了知情同意书,同意所捐献样本及相关信息可用于所有医学研究的情况下可豁免知情同意<sup>[6]</sup>。后由中国医院协会2019年发布的《涉及人的生物临床研究伦理审查委员会建议指南》<sup>[22]</sup>也对该部分内容进行了补充修订,指明当受试者可能遭受的风险不超过最低限度的,以及豁免征得受试者的知情同意并不会对受试者的权益产生负面影响时,同样也可以免除知情同意,但应在研究方案中作相应的说明<sup>[23]</sup>。

同样,补充修订的内容也存在一些争议性的问题:如何确定研究风险不超过最低限度,免除知情同意是否对受试者的权利有不利影响?结合上文中对受试者隐私权的讨论可知,受试者在药物流行病学研究中承担的主要风险在于对其隐私权的侵犯,认为未经患者允许获取其医疗记录等都侵犯了其隐私权,导致研究风险要大于最小风险,应严格遵循伦理法则;但尊崇自主性原则的情况也具有一定的灵活性,需要研究人员在大多数人愿意提供的信息中做出判断。

### 3 结语

在我国,药物流行病学的研究尚处于起步阶段<sup>[1]</sup>,对伦理的关注集中在要求伦理审查委员会评估和受试者知情同意上。目前研究者对开展临床试验要进行伦理审查有了较充分的认识,但对于开展药物流行病学研究也要注重伦理审查的认识尚不到位。药物流行病学研究涉及的人群更广泛,更具有社会性,所遇到的问题有专业知识、社会和文化的复杂关系,这要求研究人员要有扎实的专业知识和伦理学知识,尊重患者的知情同意权和隐私权。只有尊重、保护患者的合法权益,得到患者的配合,才能保证所收集信息的准确可靠,切实有效地促进药物流行病学的健康快速发展。

### 参 考 文 献

- 胥洋,丁呈怡,詹思延. 中国药物流行病学研究方法学指南[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(1):7-11
- 曾繁典,郑荣远,詹思延,等. 药物流行病学[M]. 第2版. 中国医药科技出版社, 2016:191-197
- 王德国. 浅论《纽伦堡法典》制定实施的重要意义[J]. 中国医学伦理学, 2005, 18(5):18-20
- 王丽,张新庆,邱仁宗. 我国流行病学研究中若干伦理问题探讨[J]. 中国医学伦理学, 2011, 24(3):344-346
- 国家药品监督管理局,国家卫生健康委. 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告[EB/OL]. (2020-04-29) [2020-01-22] <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202004/1d5d7ea301f04adba4c4e47d2e92eb96.shtml>
- 原国家卫生和计划生育委员会. 涉及人的生物医学研究伦理审查办法[EB/OL]. (2016-10-21) [2021-01-22] [http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content\\_5227817.htm](http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5227817.htm)
- 万映利,田杰. 我国医学期刊社会调查稿件的伦理审查状况分析—以预防医学与卫生学期刊为例[J]. 医学与哲学, 2018, 39(11A):29-31
- 孟若谷,翟炎冰,陈森,等. 流行病学论文的医学伦理意识现状调查与启示[J]. 中国医学伦理学, 2012, 25(6):826-829
- 董琳. 《中国计划生物学杂志》论文中医学伦理意识的调查与思考[J]. 中国计划生育学杂志, 2010, 18(8):454-457
- 肖思思,李雄鹰. 广东逐步查明“基因编辑婴儿事件”[N]. 人民日报, 2019-01-22(12)
- 章成斌. 人类基因编辑研究伦理审查工作对策探讨——基因编辑婴儿诞生在中国后的思考[J]. 温州医科大学学报, 2019, 49(6):461-465
- 绍蓉,张玥,魏巍. 对我国药物临床研究受试者权益保护的法学思考[J]. 中国药事, 2011, 25(11):1065-1067
- Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [J]. Lancet, 2020, 395(10240):1820
- 赵蓉,何萍. 医疗大数据应用中的个人隐私保护体系研究[J]. 中国卫生信息管理杂志, 2016, 13(2):191-196
- 张晓方. 流行病学研究中常见的伦理学问题[J]. 中国医学伦理学, 2006, 19(5):108-109
- 中华人民共和国执业医师法[S]. 1998
- 中华人民共和国国务院. 护士条例[S]. 2008
- 中华人民共和国侵权责任法[S]. 2009
- Schwartz PM, Solove DJ. The PII problem; Privacy and a new concept of personally identifiable information [J]. New York University Law Review, 2011, 86(6):1814
- 范为. 大数据时代个人信息定义的再审视[J]. 通信保密, 2016(10):70-80
- 王岳. 从“韩国人参丸事件”反思我国药物临床试验中的法律问题[J]. 中国药房, 2005, 16(10):724-727
- 中国医院协会. 涉及人的生物临床研究伦理审查委员会建议指南(2020版)[EB/OL]. (2020-10-26) [2021-01-21] <http://cha.org.cn/plus/view.php?aid=16175>
- 丁呈怡,蔡婷,詹思延. 新版《规范药物流行病学研究指南》解读[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(5):265-269  
(2021-01-29 收稿 2021-02-25 修回)