

# 临床研究中保护人类受试者

## -- 历史与美国现状

Yi-Shun Lin, MD,  
Temple University Health System  
Philadelphia, PA 19140  
U. S. A.

Email: [yishunlinusa@yahoo.com](mailto:yishunlinusa@yahoo.com)

# 临床研究中保护人类受试者

——历史与美国现状

## 一、几个基本概念

1. **人类受试者 (Human Subjects)**指已经或将成为研究对象的个体。此个体可能直接受到测验，也可能只是对照体。人类受试者包括健康者和病患者[21 CFR 56.102(e)]<sup>注①</sup>。

2. **临床研究 (Clinic Research)**指以扩展和丰富有普遍意义的知识为目的，有系统的调查，比如收集和分析资料[45 CFR 46.102(d)]，并将分析结果以某种形式公之于众。

临床研究的方法主要分两大类：介入(Intervention)与交流(Interaction)。介入指直接侵入人体或改变人体内外环境，例如给药、注射、抽液、手术等。交流指研究人员与受试者之间通过语言和其他方式交换资讯，例如心理学调查、采访病史等。

临床研究有别于临床实践。临床实践的目的在于完全为了改善病人的健康或者预防疾病。比如对一新疗法的测验，该疗法有治疗作用，但又含有许多未知因素。假如该测验经过设计，有系统地收集和分析资料，并有计划发表结果，这就是研究。既然是研究，就必须经过事先审查。

3. **最小危害 (Minimal Risks)**指研究中所预见的危害或不适不超过日常生活中遭遇的或者通常进行的体检或心理测试时遭遇的危害和不适。其包含两层意思：危害的可能性和危害的程度[21 CFR 56.102(i)]。研究人员必须事先考虑到所进行的研究对受试者是否可能造成危害，以及怎样和多大的危害。这种危害的可能性和程度常常比受试者参加研究之前感受的不适来得严重。

## 二、历史回顾与重要文件

### 1. 纽伦堡准则 (Nuremberg Code, 1947) [1][10]

第二次世界大战结束后，于 1945 年至 1949 年间在德国纽伦堡进行着 12 个大审判案，审判纳粹战犯和纳粹医生。去旁听纽伦堡审判案的人们，以为他们将要见到的是一些面目狰狞、凶神恶煞的罪犯。可是这些旁听者失望了，因为这些被告和我们长得没什么两样。他们也许是个好父亲。他们也许爱动物。这些医生对有残疾的德国人和纳粹集中营的囚犯进行人体试验。那些纳粹医生中有些甚至没有合格的医学执照。在一项试验中，他们将集中营的囚犯浸泡在冰水里长达 3 小时，然后再把受害者拖出来，施以温热，他们还把囚犯赤身裸体抛在冰天雪地，许多人被害至死。这些纳粹医生是在为德国空军做试验。在这个著名的“审判医生案”中，23 位纳粹医生被告。他们所做的试验包括高原反应、疟疾、绝育等。审判案从 1946 年 12 月 9 日持续至 1947 年 8 月 20 日。结果 16 个被告被判有罪(其中 7 个被处死刑)，7 个被判无罪。[5]

医务工作者的神圣职责是救死扶伤，治病救人，但这 16 个纳粹医生却被判为杀人犯。这是何等残酷的罪行。纽伦堡审判案中，法庭针对人体试验写下纽伦堡准则。纽伦堡准则包括 [1]：①事先必须得到受试者完全的知情同意；②研究人员必须能预计所进行的试验将获得有用的结果；③在人体试验之前要有非人体的试验；

④避免身体和精神的损伤；⑤没有可预见的死亡或伤残；⑥研究的好处大大超过危险；⑦保护受试者免受伤害；⑧只允许合格的研究人员进行研究；⑨受试者可以退出试验；⑩研究人员也应随时能终止受试者的参与。

## 2. 赫尔辛基宣言 (Declaration of Helsinki) [2]

纽伦堡准则这样十分重要的医学伦理文件，产生了多少影响呢？遗憾的是，在美国及世界各地，其对医学研究的影响微乎其微。人们认为纽伦堡准则是法庭写的文件，法庭以此作为审判的依据，而不是事先存在的伦理文件，因此对医学研究意义不大。还有，纽伦堡准则指明，事先得到受试者的知情同意是最必要的。可是，如果受试者没有能力为自己作决定呢？儿童、精神/智力障碍和老年性痴呆症患者没有能力为自己作正确的决定，那该怎么办？难道就不能在这些人群中进行研究？因此，纽伦堡准则发表后，危害受试者的事还时有发生。

1964 年，世界医学会发表了赫尔辛基宣言[2]。赫尔辛基宣言实际上是对纽伦堡准则的重新解释。赫尔辛基宣言是医学会自己写的，因此受到医务工作者的重视。赫尔辛基宣言之后，许多医学杂志要求作者在投稿时，如果涉及人类受试者，在试验方法部分声明该研究符合赫尔辛基宣言。1966 年美国卫生部规定受卫生部资助的研究项目，必须事先经过审查，以保证受试者的利益得到保护，得到受试者的知情同意，权衡研究项目的利与害。因此，这个时期，至少从医学伦理意义上看，是一个非常重要的时期。因为，从此不但医学研究人员有章可循，而且公众和媒体也可以衡量医学研究中伦理表现。

这个时期中被揭露的许多案子中很著名的一个叫做梅毒研究(又称 Tuskegee Study)[6][7][8][9]。美国联邦政府和当地医生合作，在阿拉巴马州农村一个比较贫穷的地方，观察梅毒自然病程：1932 年，399 黑人梅毒男患被选人，没有知情同意。次年，201 对照被加入。1943 年，青霉素被证明是有效的治疗，先在军队使用。此时第二次世界大战正在进行，但为了不让这些梅毒患者得到治疗，以需要观察梅毒的自然病程为理由，他们被禁止入伍。1947 年，纽伦堡准则公布，本研究照样进行。1951 年，青霉素广泛使用，仍不给治疗。1966 年，各地伦理委员会已经工作，本研究照样进行而不经审查。结果，1972 年当这个梅毒研究被暴露时，28 个男患死于梅毒，100 例梅毒引起的并发症，至少 40 个妻子受感染并且后代也染上先天性梅毒。现在我们回顾这个研究，发现存在这些问题：①不尊重个人，没有知情同意的过程，甚至欺骗隐瞒，许诺不存在的治疗，并带有胁迫的意味。②当有效治疗已经存在时，不提供有效治疗；对研究活动没有定期的审查。③被选的受试对象是农村中文化水平低，经济地位差的穷黑人。

这个梅毒研究被暴露出来后不久，美国于 1974 年通过国家研究法案，并由此建立了生物科学和行为科学中保护人类受试者的国家委员会[3]。这个委员会探讨并确认研究中的伦理准则，提出怎样应用这些准则。联邦政府规定，所有涉及人类受试者的研究，都必须经过伦理委员会 (Institutional Review Board IRB) 审查。

## 3. 贝尔曼特报告 (Belmont Report) [3]

贝尔曼特报告是一极重要文件。对于以人类为对象的研究，贝尔曼特报告列举美国联邦政府赖以制定法规的三大伦理原则：

(1)尊重个人 (Respect for Persons)：个体应被作为有自主权的个体对待。自主能力有限的个体也应受到保护，比如儿童、孕妇、囚犯。

(2)善行(Beneficence): 为了有伦理地对待个体,不但要尊重他们的决定,保护他们免受伤害,还要做出努力保证他们的健康福利。

(3)公正合理(Justice): 问题是谁该从研究中获得利益同时承受负担。我们应力争达到受试者选择的合理性,使每个受试者在研究中的获得与承担,与他的个人需要、个人努力、在社会上的分布特点等相对称,达到合理化。例如,仅仅在成年人中进行某一种药物的试验,但所测试的该药物适应症,在儿童中也很多见。这时把儿童排除在该试验之外便不合理,反之亦然。

### 三、美国现状

#### 1. 评审制度

目前在美国,上有美国卫生部人类研究办公室(Office for Human Research Protection, OHRP, <http://www.hhs.gov/ohrp/about/>),下有各地的机构内评审委员会(IRB)及他们审查的知情同意书。人类研究办公室的责任是起领导作用,提出执行联邦政府关于保护人类受试者的法令的具体措施。

该办公室为下列工作订立标准:

①各机构合乎保护人类受试者的条件与否;②解释及指导;③研究并开发有关的教育培训材料;④推动保护人类受试者的新方法的制定。

机构内评审委员会(IRB)的工作包括[45 CFR 46]:

①批准、要求修改或不批准所有的研究活动;②初审及定期复审所有研究活动;③确保研究中使用合法的知情同意书并保留记录;④决定合适的措施对弱势群体提供更多的保护。

IRB 在审查一项研究项目时,必须对自己提出如下问题:

①该项目是否根本就不该进行?②利益是否远大过危险,这方面的情况是否在知情同意书上清楚地表达了?③在该研究过程,受试者将怎样得到保护?④应多经常地复审该研究项目?

#### 2. 知情同意书

一份知情同意书必须含有下列几项内容[45 CFR 46.116]:

①研究目的和对项目的描述;②任何可预见的对受试者的危险和不适;③描述利益(不包括经济利益);④替代措施(例如被测试的药物的不良反应难以忍受时,什么是可替代的药物);⑤如何对受试者个人资料保密;⑥对受试者经济上的补偿有否及数量;⑦受试者有问题时,可同机构内何人联系,提供电话号码。

有些知情同意书还包括下列内容:

①一旦受试者受伤害,如何处理,谁负责;②谁有权终止受试者的参与,后果如何;③参加的费用;④退出试验的可能性和可能后果;⑤若有可能影响受试者参与的新发现,是否告知受试者;⑥受试者人数。

知情同意书不只是一纸文书,它是一个发生在研究人员和潜在受试者之间的教育过程。应该鼓励受试者使用充分的时间,仔细地考虑,完全自主自愿地决定参加与否。不应该仓促,不应该施以任何压力。

#### 3. 保密原则

2003年4月14日生效的美国联邦政府的一项新法律,称为HIPAA(Health Insurance Portability and Accountability Act Privacy Regulations) [45 CFR 160 and 164],使得侵犯病人隐私权的行为成为可能受到联邦法制裁的罪过。归根到底,

问题是谁是病人健康资料的主人，当然不是医务工作者或医疗机构，也不是病人的亲友，更不是外人，而是病人自己。

这项法规明确了哪些团体和机构可以使用受保护的个人信息健康资料。这些受HIPAA 涵盖的团体和机构，在使用受保护的个人信息健康资料前(包括用于研究)，必须事先得到病人的书面许可。HIPAA 并具体规定了病人授权书的必含内容。

#### **4.教育与培训**

美国卫生部人类研究办公室，对于医学和行为学研究中复杂的伦理及规则问题，为各地伦理委员会的成员和工作人员以及科学家们乃至研究管理人员提供指导。该办公室同其它联邦政府部门和有关组织合作，开展全国性的教育课程。该办公室还对接受卫生部资助的研究机构提供现场指导。此外，该办公室还帮助研究机构评估并改善保护人类受试者的体系。

#### **四、新发展与展望**

2004 年 9 月，Merck 主动将抗关节炎药 Vioxx 从市场撤出，因为 Vioxx 上市后发现用药的病人中，心脏病和中风发生率是不用这个药的二倍[11]。事件并未就此平息，风波继续扩大。许多美英科学家认为应重新检查一系列与(Vioxx)类似的抗关节炎药。美国联邦药检局(FDA)在这件事上也受到质疑[12]。

近来，国际医学杂志编辑委员会提出研究人员有责任发表阴性结果。该委员会并强调如实报告临床研究结果包括阴性结果的重要性。遗憾的是有些研究机构只是选择性地发表结果，因此影响决策。

国际医学杂志编辑委员会中来自 12 个不同杂志的编辑合署了一篇文章，发表于 2004 年 9 月新英格兰医学杂志上[13]，呼吁建立一个公开的数据库。所有在 2005 年 7 月 1 日后开始的临床研究在开始录用受试者当时或之前，将研究项目登录在公开的数据库(如 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))。在这之前开展的临床研究，也应于 2005 年 9 月 13 日之前登录。

---

注①:[21 CFR 56.102] 表示美国联邦法规 CFR, 第 21 款 Title 21, 第 56 部分 Part 56, 第 102 段 Section 102。此类法规由美国政府出版局 (The U.S. Government Printing Office)出版。这种引用格式在本 文贯穿使用。

## 参考文献

- [1 ] Nuremberg Military Tribunal, The Nuremberg Code [Z] – Trials of War Criminals Before the Nuremberg Military Tribunal Under Control Council Law No.10, Vol. 2, Nuremberg, October 1946-April 1949, Washington, DC: US Government Printing Office, 1949, pp 181-182
- [2 ] World Medical Association (WMA), The Declaration of Helsinki [Z] – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 18<sup>th</sup> WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended in 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, ([www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf](http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf))
- [3 ] The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, The Belmont Report -- Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, April 18, 1979, National Institute of Health, Bethesda, Maryland 20892, USA
- [4 ] Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects [M], WHO, Geneva, Switzerland, CIMS, 2002, ISBN 92-9036-075-5
- [5 ] The transcriptions of documents come from the official trial record: Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10. Nuremberg, October 1946 - April 1949. Washington D.C.: U.S. G.P.O, 1949-1953. Testimony excerpts come from National Archives Record Group 238, M887
- [6 ] Allan M. Brandt, Racism and Research: The Case of the Tuskegee Syphilis Study, Hastings Center Report 8, no.6 (1978):21-29
- [7 ] Fred D. Gray, The Tuskegee Syphilis Study, Montgomery, AL: Black Belt Press, 1998
- [8 ] Ann W. Fourtner, et al., Bad Blood - A Case Study of the Tuskegee Syphilis, Journal of College Science Teaching, March/April 1994, pp 277-285
- [9 ] D.H. Rockwell et al., The Tuskegee Study of Untreated Syphilis: the 30th year of observation, Arch. Intern. Med., 144, pp 792-798, 1964
- [10 ] G. Annas and M. Grodin, The Nazi Doctors and the Nuremberg Code, New York: Oxford University Press, 1992
- [11 ] Gina Kolata, MERCK AND VIOXX: THE OVERVIEW; A Widely Used Arthritis Drug Is Withdrawn, New York Times, October 1, 2004

- [12 ] Gardiner Harris, F.D.A. Official Admits 'Lapses' on Vioxx, New York Times, March 2, 2005
  
- [13 ] Editorials, Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors, N Engl J Med 2004;351(12):1250-1, Sep 16, 2004