人体试验:不以规矩 何成方圆

■本报记者 胡珉琦 见习记者 赵广立

“韩国体育大学教授和研究生为了发论文,非法提取人体肌肉和脂肪组织做活体实验长达10年之久。”9月中旬,韩国体育大学这件科研丑闻一经曝光,举国为之震惊。

自1946年在德国纽伦堡军事法庭上诞生的世界上第一部规范人体试验的法典《纽伦堡法典》颁布以来,生命伦理一直被视为是临床试验的一根道德准绳。尽管人类也不时地在科学进步和保护受试者之间徘徊,最终的选择必定且必须是不在人体身上进行可能会有任何伤害的实验,无论实验的意义如何重大。

违反知情同意原则

据韩国媒体报道,从2000年开始至今,韩国体育大学6名教授和34名研究生共实施了21次非法活体实验活动,共有218人被动员参加实验,其中一半以上是韩国体育大学的学生。

他们为了研究运动对人体的影响等课题,活体提取人体肌肉和脂肪组织来进行实验活动。Newstapa网站还公开了其中一位教授领导“活体组织穿刺针”在2名实验者身上抽取脂肪的视频。

报道还披露,该名教授是以成绩为诱饵引诱学生们参加自己的研究实验。其中1名学生在接受肌肉活检试验后产生了严重的副作用,并因此不得不放弃进入国家队的梦想。

北京体育大学运动与康复系主任、运动医学教授王安利在接受《中国科学报》记者采访时表示,只要程序合法,人体肌肉活检试验是允许的。他解释,肌肉活检的主要目的是通过辨别肌纤维类型进行运动员选材,同时指导训练,使肌纤维向更适合运动的方向转变。

不过,他也指出,脂肪活检在当下并没有太大的价值,因为脂肪评估已有许多非侵入性的手段,比如生物电阻抗、空气置换法甚至是核磁共振等。

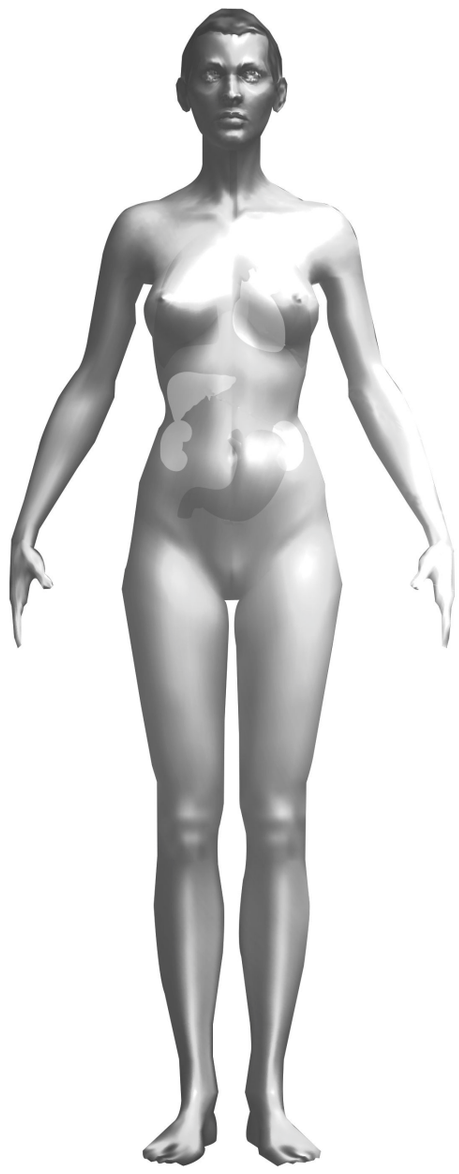
在王安利看来,韩国体育大学的非法行为主要违背了人体试验“知情同意”的伦理原则。其中,实验对象应该在没有被强迫和不正当影响的情况下,自由自愿地作出实验与否的决定,并签署书面知情同意书。至于试验中出现的负作用,应该是实验本身的方法设计出了问题。

动物实验的局限性

众所周知,人体试验的核心焦点之一是安全性,然而,安全性终究是相对的。为了减少人体试验的风险,在早期探索性研究中,动物实验成为必经途径。模式动物的代谢类型、生理病理也能尽量与人类接近。动物实验从很大程度上帮助人类受试大大降低了风险,但不得不承认,动物实验和临床应用还是有很大差距的,动物实验的局限性无法通过自身去弥补。

小白鼠是迄今最成功、运用最广泛的模式动物之一。然而,小白鼠的局限性也很明显。中国科学院遗传与发育研究所生物学研究中心高级工程师姜韬在接受《中国科学报》记者采访时就表示,作为实验动物的小白鼠毕竟不是灵长类而是啮齿目动物,代谢类型和生理病理在很多方面与人类差异甚大。

比如,小鼠自己可以合成维生素C,而人类不行;小鼠的糖尿病就与人类的非常不同,因此,以糖尿病小白鼠作为研究对象,用于治疗人类糖尿病的药物就不奏效;此外,小白鼠是每胎多子,用于研究人类的生殖生物学就很不理想;更重要的是,在遗传上小鼠与人类的基因组差别太大。



当然,假如使用非人类的灵长类动物作为研究对象,其与人类的相似度则是大大提升了的。例如,日本科学家培育成功的南美绒猴就克服了小鼠的不足,代谢类型、生理病理以及基因组,甚至细胞相似性非常接近人类了。

即便如此,其他灵长类动物实验依然无法替代人体试验。有资料显示,由于对动物实验和临床试验的差距认识不足,曾发生过严重地危害受试者安全的案例。

2006年3月13日,8名健康志愿者在一家合同研究组织(CRO)的安排下在伦敦Northwick Park医院接受一种拟应用于类风湿性关节炎和多发性硬化等自身免疫性疾病及白血病治疗药物的Ⅰ期临床试验。

结果,受试在接受药物注射24小时内,出现了意想不到的淋巴细胞和单核细胞耗竭。经抢救,反应最严重的病例在ICU住院治疗3个多月后,因药物不良反应导致脚趾和手指缺血坏死而接受全部足趾切除术和3个手指部分切除术。

经调查发现,造成该后果的原因就在于,一直被置于无菌环境下饲养的猕猴与人体的免疫系统有差异。

试想,如果直接将此动物实验的研究结果移植到人类身上,后果将不堪设想。

人体试验的伦理考验

有人说,没有人体试验,就没有科学的发展。然而,人体试验是以最为宝贵的人作为实验对象,它所导致的生命伦理问题也比动物实验复杂得多。就研究而言,需要在发展科学与不伤害受试者之间作出最佳的平衡,但实际问题中,这样的平衡并不容易取得,人体试验也常常面临伦理矛盾。

有一个案例曾被伦理学家广泛提到。“氧立得”是一种治疗心血管疾病的新药。一位70岁的患者在药物治疗20分钟后,发生了休克,经及时抢救才脱离了危险。患者所用的其他药物都是安全性已经被证实的传统药物,只有氧立得是个新药。如今,新药四期临床试验的目的之一就是通过扩大样本量来发现一些罕见的严重不良反应。因此,医生们非常希望知道,患者的休克反应是否是由氧立得引起。于是,他们决定在患者病情稳定后,停止使用其他药物,再次给他单独使用了氧立得,结果患者又发生休克。医生们由此得出结论:氧立得确实可能引发休克反应。这项研究结果对临床治疗具有重要的警示作用,论文也得以发表。

北京协和医学院人文学院副教授张新庆指出,该案例中存在严重的医学伦理问题。

如果医生要在该患者身上进行二次用药试验,就必须制定完整的有关实验的目的、方法、预期风险及效益的报告,经由伦理委员会对实验的对象、实验者的动机、实验的方法和实验的结果的综合评价,审批通过,才可能付诸实施。

明知患者很可能再次面临休克的风险,仍然使用该药物进行试验,在通过伦理委员会的关卡时就可能直接被拒绝。

即便方案可能提供了针对该问题的合理解决办法,表示风险可控,且试验带来的益处可能远远大于受试的风险,并因此获得伦理委员会的允许,涉及人类受试者的研究还必须遵循伦理操作基本原则,即尊重个人、受益、公正。

医生必须在该病人完全清醒的状态下,告知试验的“来龙去脉”。除非病人在得知前一次休克很可能是由该药物引起的情况下,也依然自愿再次试用,否则,再重大的医学作用也不可能让试验得以实施。

“程序合乎规范,操作公开、公正、透明,才可能最大限度地保护受试。”张新庆认为,尤其是在受试对象为脆弱群体,比如儿童、孕妇时,还要充分考虑不可替代性和代理同意。

在科学迅速发展的今天,在一些热门的、前沿的研究领域,要想进入临床试验阶段,也面临着更为严苛的伦理考验。

神经科学的重要研究对象是人类大脑,而大脑是人体中最为复杂的器官。

“干预脑神经不仅仅是改变器官这么简单,与它相关的生理机能可能受到不可逆的影响,它还涉及人类的思维层面,可能改变的是人类的自我认知。如果‘我’不再是‘我’,受试所面临的伤害是完全无法弥补的。”张新庆指出。

此外,由于受试可能是神经受损的患者,并不具备完全行为能力,因此,在知情同意方面,非自愿的因素也会变得更为复杂。

华东师范大学认知神经研究所研究员王惠敏告诉《中国科学报》记者,在神经科学的基础研究领域,受试者为人体的比例较少,而且人体试验也主要采取非侵入性的手段,比如脑电、核磁,而最新的经颅磁刺激方法也被要求只允许在成年人身上使用。即便如此,试验过程的监控也非常严格,只要受试觉得有任何不适,试验必须立即停止。

但她也坦言,正因如此,许多在实验动物大脑中发现的各种机制要想印证到人类身上也就变得极其困难。

同样艰难的是治疗性神经药物的应用。在完成药效、药动、毒理实验后,确实可行,才能进入临床试验阶段,而该阶段的伦理审查异常严格。

王惠敏提到,首先是受试的筛选,需要监护人的代理同意,同时要保证绝对公正,不能基于任何便利和关系而成为受试。而在保证安全性上,不仅要明确各种可能的风险,还必须详细说明相应的解决措施。伦理委员会在审核这些临床试验时会特别注意有可能超过最低风险方面的问题。

让创新的风险纳入规范

尤其在医学研究中,涉及人体试验的设计要有最好的质量保证和最严格的控制,包括严格的伦理学标准,否则会导致大规模无序而有风险的临床试验。为此,花费再多的时间也不为过。

与神经科学一样,干细胞也是科学界热门的研究领域,但与其相关的市场乱象却始终受到舆论的质疑。

资料显示,截至2012年7月,卫生部干细胞整顿工作办公室的调查结果是——干细胞治疗已经在我国300家左右的医院、机构开展。而国家干细胞工程技术研究中心主任、中国医学科学院血液学研究所研究员韩忠朝认为,300家医疗机构是个保守的数字,“这是卫生部开展的一个自查,自己报上的有300家,还有没有报上去的呢?实际肯定不止300家做”。

事实上,除了造血干细胞治疗血液疾病以外,卫生部没有批准任何一家医疗机构用干细胞临床治疗任何一种疾病,全球的绝大多数干细胞研究都在动物实验或临床阶段,只有加拿大在2012年5月份批准了美国一家公司生产的干细胞药物用于治疗移植物抗宿主病、日本iPS细胞实验自去年来得到政府支持。

韩忠朝认为,干细胞治疗的其他领域还尚未彻底证明治疗效果及安全性,其中重要的原因就是目前尚未有主导部门明确规范干细胞治疗的临床试验。这也导致目前许多研究机构或者医院各自为政,没有太好的共识性的成果。

他表示,当前干细胞临床“应用”,只能按照医师法(中华人民共和国执业医师法)的相关规定,作为一种探索性治疗手段,在患者或家属知情同意、医院同意(伦理委员会或者专家会诊后同意)的情况下,开展相应治疗尝试。

张新庆也表示,干细胞的临床研究有别于新药、疫苗的临床试验,它更接近于革新性疗法,受试对象个体化,每个实验设计、监控方法也都有差异。伦理上并非不允许这种试验,但确实不易规范和监督。

可以肯定的是,如果不是正规的医疗机构,肯定不能进行这类试验,更不能直接用于治疗。凡是没有经过院方伦理委员会的审核,一般是不合乎规范的。

然而,“合乎规范”也颇值得琢磨。韩忠朝表示,“有的是法律,有的是行政管理,有的是行业认可的标准,比如针对临床治疗的一些共识等。现在的问题是,没有一个统一的规范,也就很难定义违不违规了”。

对此,张新庆认为,首先是要完善干细胞治疗的基础研究,踏踏实实完成从动物实验到临床试验的过程,不可急功近利。同时,正如韩忠朝所说,技术需要创新和尝试,由此带来的风险要靠严格的规范去控制,但不能因为害怕承担可能的风险,使规则的制定都停滞不前。

延伸阅读

人体试验可能被替代吗?

“伤害一个人是错误的,尽管这样做可能有利于其他人。”因此,“有利于他人”不能作为伦理学的辩护理由。既然生命伦理始终是临床试验中的棘手问题,医学试验的未来是否会落在人体试验的替代技术上?

根据中国科学院计算机网络信息中心副主任、北京超级云计算中心主任迟学斌的介绍,至少在周期冗长、过程复杂的新药研发领域,我们可以借助高性能计算的帮忙。

传统的药物筛选需要做一系列的实验和求证,中间会产生大量的时间成本、经济成本、人力成本。而借助超级计算机,通过计算机模拟,可以替代一部分实验,从而缩短药物研发周期。

迟学斌说,尽管一些计算机数字模拟出来的结果可能还需要进一步实验验证,但它已经把范围大大缩小了,这就提高了接下去的实验效率。“但是,药效的测算仍然需要依赖临床试验。”

与之类似的,在神经科学领域,计算神经科学分支是使用数学分析和计算机模拟的方法在不同水平上对神经系统进行模拟和研究的。

科学家可以了解从神经元的真实生物物理模型,它们的动态交互关系以及神经网络的学习,到脑的组织和神经类型计算的量化理论等,并从计算角度理解脑,研究非程序的、适应性的、大脑风格的信息处理的本质和能力,探索新型的信息处理机理和途径。也就是说,借助这种方法,未来科学家可以对大脑进行结构和功能的模拟。

但是,华东师范大学认知神经研究所研究员王惠敏表示,计算神经科学中的模型并不是凭空创造的,它们依然是基于实验,从中得到数据才可以构建的。而最终测试模型是否成立,依然需要回归到实验中去检验。因此,她也坦言,人体试验不可取代。 **(胡珉琦 赵广立)**

粒子物理、加速器和“副产品”

■曹庆宏

物理学最神奇的地方就在于自然规律本身的奥妙无穷,而更不可思议的是,我们居然可以在纷繁芜杂的现象之中发现这些规律。作为基础物理学前沿学科,粒子物理(或高能物理)研究自然界的基本规律。基本规律在不同历史时期有着不同的含义。17世纪科学家研究行星的轨道,引力是当时的基本作用力。到了19世纪,电磁力成为人们想要理解的基本力。20世纪初,现代物理的两大支柱——量子力学和相对论——被建立起来的。它们精妙异常,更加吸引人,也更为复杂。

伴随量子力学的发展,人们对于世界基本组分的认识也逐渐深入。人们认识到原子的存在,发现物质是由非常小的粒子组成。世间万物是由原子组成,原子是由质子、电子和中子组成,质子和中子又是由夸克组成。那么,自然界是否还有更小的组分呢?如果有,我们又如何探测呢?海森堡的测不准原理告诉我们,使用高能量才能够探测微小距离的物理,也即用更高能量的加速器去观察更小距离的物理。粒子物理学家使用的加速器可以被想象成一个巨型的“显微镜”,它帮助我们“观测”微小距离尺度上的物理。

大型强子对撞机(LHC)是人类制造的最大显微镜。LHC的建立过程是非常困难的。它于1994年立项,2007年在欧洲核子中心建成,历时十余年之久。这台超级对撞机是国际科研合作的成功典范。它成功地培养了大量的青年人才,发展了许多和国计民生息息相关的技术。20世纪下半叶,量子力学和相对论结合在量子场论的理论框架中,随即粒子物理的标准模型也应运而生。标准模型获得了巨大成功,它完美地描述了所有的实验现象,各种精确检测的实验结果都和理论预言出色地一致。2012年希格斯粒子在大型强子对撞机上被发现。这项发现从量子层面支持了我们对于质量来源的看法。这是一项无与伦比的成就,为20世纪的基础物理学研究写下一个完美的句号。

希格斯粒子的发现既是理论物理的极大成功,也是实验物理的里程碑。整个实验过程中发生的碰撞难以计数。实验学家每秒钟从1600万个碰撞事例中挑选出500个好事例。虽然已经筛选掉海量的数据,但数据记录仍然需要可观的存储空间。每个事例的压缩信息仍然需要半兆字节的存储单元,实验学家们需要记录和处理几百亿兆字节的数据。为了能够及时将数据传递到分布全球各地的科研单位,实验学家开发了网格计算技术——世界领先的计算存储技术。实验学家们可以在家里、咖啡店或机场等地远程提交计算任务,而这个计算工作实际上将会在遍布35个国家的150个计算中心的25万台电脑上运行。这种网格计算技术将会极大地影响和改变其他的科学研究领域。

在试图探索自然界奥秘的过程中,粒子物理学家不断地发展新实验技术和方法。这些技术和方法可以广泛应用于国计民生的各个领域。首先,高能物理一直是计算技术强有力的推动者,在互联网、WEB技术及网格的发展中都作出了积极的贡献。我们都知道万维网(World Wide Web)彻底地改变了全世界,但大家或许不知道万维网起源于欧洲核子中心,Tim Berners-Lee发明万维网的动机是为粒子物理学家提供有效的沟通工具。

其次,在医疗成像方面,LHC使用的光子探测器可用于医院的正电子发射计算机断层显像扫描中,显示人体身体内部结构的影像。LHC采用的像素探测器可以实现精确定位和能量精确测量。这种技术,学名为电脑轴切面断层影像技术,可以使用少量辐射就扫描到非常多的信息,甚至可以拍摄视频记录病人体内病灶的变化情况。提升LHC的探测器性能也会大幅度地提高未来医疗成像技术,拍摄出更清晰的照片以供医疗诊断。

标准模型还存在许多不足之处,它不会是最终的理论,探索能更好反映自然界的超出标准模型的新物理是粒子物理研究的主要方向。随着对宇宙的了解逐渐深入,我们了解到标准模型所能描述的正常物质仅仅是宇宙总能量的5%而已,而对于其他部分我们还知之甚少。我们的研究还有95%的空白,我们探索宇宙规律的道路还是非常漫长。在逐步揭开宇宙神秘面纱的同时,我们遇到愈来愈多的难题。例如,标准模型背后的更深层次的物理机制是什么?如何将引力和粒子物理结合起来?暗物质和暗能量的本质是什么?正反物质为何不对称?宇宙大爆炸究竟是什么?什么导致基本粒子质量远远小于引力能量标度?探索宇宙的规律是人类千载不变的追求,自屈原的天问到今日的基础物理学,这些问题千百年来困惑着人类。

回答这些问题需要我们建造更大分辨率的显微镜。现有的LHC类似于黑暗中的一盏明灯,可以帮助我们发现新物理的蛛丝马迹,但它并不足以帮助我们完全认识新物理粒子的特性。在LHC成功运行后,人类还需要建造下一代正负电子对撞机和超高能质子对撞机,通过两种对撞机上探测结果的互补来发现和确认新基本粒子及其性质,从而进一步揭示新物理定律。2012年我国高能物理学家提出了在中国建造“环形Higgs工厂”及后续的“超级质子对撞机”的科学目标。这是我国高能物理界的一个梦想,若能实现,会使中国高能物理实验研究跨越发展。中国高能物理将由此打开一个全新的局面,站到世界最前列。我们对未来充满期待,超级对撞机项目的前景辽阔。

(作者系北京大学物理学院教授)