

基因治疗临床研究及其伦理问题

张新庆

北京协和医学院社会科学系, 北京 100005

从 1990 年人类首例基因治疗临床方案在美国开展至今已有 20 个年头,不断出现的伦理挑战,迫使决策者、科研人员在造福人类和遵循伦理规范之间动态地寻找平衡点。

1 基因治疗临床研究曲折 20 年

现代医学的一个显著特点是对症下药、救死扶伤。但症状医学的最大缺陷是治标不治本。20 世纪 50 年代以来,人类开始从纷繁复杂的症状背后寻找致病的分子机理。20 世纪 80 年代,科学家发现了不少疾病相关基因,建立了一些动物疾病模型,找到了一些恰当的病毒载体,为临床上干预人类基因开辟了道路。

基因治疗指借助载体的帮助,将外源的功能基因定向地导入靶细胞(如骨髓细胞),以达到预防、治疗、治愈、诊断或缓解人类疾病之目的^[1]。显而易见,最初的基因治疗研究病种为单基因疾病(如血友病、亨廷顿舞蹈症等)。进入 21 世纪,基因治疗的目标、范围和领域大为拓宽,基因治疗对象也从罕见的遗传病扩大到复杂性疾病(如艾滋病、癌症)。事实上,当前在临床上开展最多的是肿瘤基因治疗。

纵观历史,关于“基因治疗”的讨论始于 20 世纪 70 年代。1970 年,Vasken Aposhian 等明确提出了 gene therapy (基因治疗)概念^[2]。1972 年,Theodore Friedmann 等倡议“用基因治疗来治疗人类遗传疾病”^[3]。但鉴于基因治疗人体试验远不可及,因而未得到科学界的认可。J. Wolff 等在“基因转移和治疗的早期历史”中,论及“基因治疗”在 20 世纪 70 年代受冷落的处境^[4]。1980 年 7 月,美国加州大学洛杉矶分校的 Martin Cline 对 2 例病人进行了基因治疗,但该研究既没有上报美国国立卫生研究院(NIH),也没有告知受试者在参与试验,1 年后他被校方解聘^[5]。

1989 年,美国南加州大学科学家 W. F. Anderson 等的“严重联合免疫缺陷症(ADA-SCID)”临床方案得到批准,1990 年 9 月,4 岁女童埃文斯成为首例人类基因治疗受试者。2 年后埃文斯血液内 T 细胞的数量接近正常水平,且 ADA 基因表达良好^[6]。1991 年,中国复旦大学的薛京伦率先在亚洲开展对血友病基因治疗临床试验。1992 年,意大利开展了欧洲首例 ADA 基因治疗方案。2003 年,人类针对神经系统疾病(帕金森病)的基因治疗临床研究在纽约开展。2009 年 9 月,美国研究人员成功进行了猿猴基因治疗实验,为人类色盲患者带来福音。在人类开展基因治疗的前 10 年间,共有 387 个方案进入临床试验;至 2009 年 3 月,全球共开展 1537 项基因治疗临床试验^[7]。值得一提的是,2003 年人类首例商业化基因治疗产品“重组 Ad-p53 腺病毒注射液”在中国深圳诞生,2005 年基于基因治疗的药品 H-101 在中国成功上市^[8]。当前,中国初步形成了北京、上海两大研究基地,在遗传病、肿瘤、神经系统疾病及细胞因子基因治疗的临床前研究取得了一定成绩,成功开发了 20 多种基因工程药物和疫苗。

2009 年,基因治疗迎来了一个新的科学突破,即针对 X-连锁型肾上腺脑白质营养不良症(X-ALD)的基因治疗初见成效。X-ALD 是一种严重的遗传性疾病,包裹患者脑中神经纤维的保护层(即髓鞘)不断丧失,神经逐渐失去其功能,导致患者身体和精神能力日益丧失。X-连锁的 ALD 是该类疾病中最常见的形

式,它在男孩 6~8 岁时开始对其造成伤害,并通常使患者进入青春期之前死亡。骨髓移植通常能够减缓该病的进程,但寻找到匹配的骨髓捐赠者非常困难且手术风险较大。一项由法国巴黎第五大学领衔的基因治疗研究另辟蹊径,让顽固的 HIV 病毒失去活性并将其改造成“听话”的载体。在此载体转的帮助下,外缘的功能基因到达了 X-ALD 患者的血液干细胞,并表达患者所需的 ALD 蛋白。2 年后,在这 2 位患者血细胞中仍可检测到 ALD 蛋白,且其神经学症状得到改善。2009 年 12 月,Science 将此科研成果评为年度十大科学发现之一^[9]。基因治疗的效果似乎优于骨髓移植疗法,但该项研究仍需更大样本数据来确证。不过,正如 Science 评论指出:在饱受科学界质疑以及制药业遗忘多年后,近几年基因治疗在应对严重遗传疾病方面取得了重大突破^[10]。

基因治疗被寄予厚望,是各科技强国竞争的制高点之一,但临床研究并非一帆风顺。1999 年,美国 18 岁青年 Gelsinger 在一次基因治疗临床试验中不幸死亡,震惊了科技界。随后,各国对基因治疗临床试验的资助大幅减少,临床试验数量增长的势头也受到较大遏制。2002 年,法国 2 个患病女孩在复合性免疫缺陷症(SCID)基因治疗临床试验中,被怀疑得了白血病。这些严重不良事件重创了人们对基因治疗的信心,此后基因治疗研究进入一个低谷。2007 年,36 岁的美国人 Jolee Mohr 在芝加哥大学医学中心接受基因治疗时又意外死亡。尽管目前基因治疗临床试验结果远低于人们的预期,但这并不意味着失败,而是反映了人类认识是螺旋上升的。近年来,在各国政府和生物技术公司的推动下,基因治疗临床试验又恢复了昔日之活跃。

2 基因治疗临床试验中的伦理问题

2.1 权衡“风险/受益”比的困难

基因治疗在治疗严重威胁人类健康和生命的疾病方面,具有传统疗法所不具备的优势,不少国家支持并鼓励此类研究。20 世纪 90 年代初,一些不成熟的基因治疗方案进入临床试验阶段。1995 年,美国 NIH 对已开展的数十项方案评估的结论是:在所有经 NIH 审批的方案中确证有疗效的仅有几例^[11]。这种状况反映了当时“部分科学家急功近利的心态”、“公众过高的企盼”和“媒体的不恰当报道”,对新兴的基因疗法来说是可以理解的。1999 年 Gelsinger 死亡事件发生后,社会各界对基因治疗的狂热大大降温,由此进入一种理性反思期。基因治疗临床试验中的风险表现在:① 基因导入系统尚不成熟,载体结构不稳定,治疗基因难以到达靶细胞;② 常见复杂性疾病是由多基因突变引起的,此类患者难以从基因治疗中获得一劳永逸的疗效;③ 外缘基因在靶细胞表达的可控性差,有可能激活致癌基因的潜在危害。除技术自身的不确定性外,基因治疗临床研究还存在诸多非技术性风险^[12]。

在开展基因治疗临床试验中,“风险/受益”比是可接受的,当且仅当受试者获得的治疗利益和人类所获得的科学知识远大于对受试者的风险,且风险最低化。研究者尽可能以受试者可接受的方式告知各种潜在的风险和受益,并提供估计“风险/受益”比的方法。既要慎重对待各种潜在的风险,但又不可因噎废食,要在

“不伤害”和“有利”之间找到平衡点。试验者须考虑导入的基因是否稳定高效表达、载体的毒性等。但仅仅做到“不伤害”并非基因治疗的本意,它须对病人有预防、治愈、缓解、减轻疾病的功效,对整个人类的健康有利。

2.2 知情选择时的“治疗性误解”

基因治疗临床 I 期重在检测制品剂量的大小和安全性,而鲜有疗效。临床 II 期重在确定特定剂量水平上的可能疗效及安全剂量的标准。临床 III 期重在收集更多的数据以判断安全有效性,它允许与标准治疗或安慰剂对照。临床试验的阶段不同,风险(或伤害)的性质和程度也不同,因而风险最低化的要求也不同。那么,当前基因治疗研究的发展状况如何呢?1990 年至 2009 年 3 月,全球所有的基因治疗临床方案中,六成的方案处于临床 I 期,35.2%的方案处于临床 I/II 期或 II 期。

“研究”是要获得新知识(如有价值的数据和资料)，“治疗”是要借助有明确疗效的方法来治病救人。显然,基因治疗仅仅是一种临床研究,并非成熟的治疗方案。不少研究者在实践中存在用“临床治疗”代替“临床试验”的问题。由于广大患者对不同临床阶段基因治疗的目的、安全有效性不一定熟悉,受试者难免会认为将从中获得直接的治疗利益。当混淆了“治疗”与“研究”时,在知情同意过程中的“治疗性误解”就难以幸免。由于基因治疗引发了严重的歧义和误导,美国国立卫生研究院(NIH)用“人类基因转移研究”代替“基因治疗”这个模糊提法,并反映在该机构修订的 NIH 研究指南附录 M-B“基因转移知情同意指南”部分。

2.3 研发资源分配的公正性

中国科技发展的基本原则是“有所为,有所不为”。基因治疗是一个大的研究课题,环节多、周期长。国际上的基因治疗试验大多由多家单位合作完成。“有所为”要求建立创新性的关键平台,不单纯重复他人技术或成功性小的临床试验;加强基础研究,促进技术创新;政府要加大研发投入,加强与鼓励国内外协作与集成,积极参与国际分工与合作,合理配置本国研究资源。因此,基因治疗研究应采取整体跟随的策略,在若干方案上重点突破,实现局部领先。

在微观的病种选择和受试病人的选择上也存在公正问题。在全球范围内,复杂性疾病癌症基因治疗临床研究居首位,而较少集中在容易探明病理的单基因疾病上。为此,在基因治疗临床试验中选择受试者时,要贯彻“公平的机会平等”原则。既不能把晚期癌症患者视为必然的“牺牲品”或为社会尽义务,也不能把他们排除在基因治疗的大门之外,客观公正的伦理审查尤为重要。

2.4 基因治疗伦理审查的体制化

截至 2002 年底,全球 81%的临床试验在美国开展,16%在欧洲,仅有 3 个方案在中国大陆开展。“重组 Ad-p53 腺病毒注射液”的问世在国际社会引发了不小的震动。为何它诞生在基因治疗临床方案数寥寥无几的中国,而不是拥有绝大多数方案的美国或欧盟?当国内大众媒体为之欢呼雀跃时,科学界却意见不一。伦敦知识产权研究所所长 Ian Harvey 撰文给予了正面的积极评价^[13]。基因治疗公司 AnGes MG 的负责人 Hitoshi Kotani 直言不讳地指出:“这项被中国 SFDA 批准的新药仅仅建立在 120 位病人参与的临床试验之上,而在美国已有几百病人接受了类似的临床试验,但 FDA 尚未批准商业化基因治疗制品的上市,可见中国的管理程序比其他国家宽松。”但该课题负责人认为,在正式上市前的 5 年间,共有 400 多例各类实体瘤病人参加了临床试验,包括单独静脉注射或联合化疗^[14]。

一些国外同行认为,中国没有经历严重不良事件失败案例,来自媒体舆论的负面报道和压力较小,管理机构更容易以积极的心态对待这项新技术。笔者也赞同这一看法。尽管在 Gelsinger 事件后,中国科技决策层和科学家在北京召开了香山科学会议,

但在媒体和患者群体中对基因治疗临床试验风险和失败案例缺乏应有的认知。伦理审查制度在中国是一项新鲜事物,有关生物医学研究的伦理审查制度仍处于建设中。这种情形同欧美国家有较大的差距。在欧美国家,基因治疗临床方案的申请、执行、应用等环节的伦理审查均较为严格。

美国基因治疗临床研究伦理审查已制度化。美国 FDA 生物制品评估和研究中心(CBER)负责对基因治疗、细胞治疗的安全性和有效性的评价。NIH 下设的生物技术活动办公室(OBA)执行对基因治疗研究的监管。人体研究保护办公室侧重于对受试者的保护,而所有涉及人类受试者的临床试验都要接受地方伦理委员会审查。在英国,与基因治疗监管和审查相关的政府部门包括:医学和医疗产品管理局(MHPRA)、转基因作物(GMOs)科学咨询委员会、基因治疗咨询委员会(GTAC)、地方伦理委员会。欧共体各国依据的法律不同,而且审查的体制和机制也各有特色。欧盟没有一个类似美国 RAC 那样的权威的专职审查机构。

3 结论

基因治疗临床试验总体尚不令人满意,关键的技术难题有待克服,在严重不良事件背后有着复杂的非技术根源,严格的伦理审查和监督是必要的。应建立健全伦理审查和监控机构,伦理审查制度要考虑到国情和文化的差异。在伦理审查中要严格遵循知情同意原则,保护受试者权益。为更好落实公众参与的机制,应重视基因治疗的社会表述、专家影响、专家与公众之间的互动。

参考文献 (References)

- [1] 张新庆. 基因治疗的含义、特点及影响 [J]. 自然杂志, 2003, 25(3): 153-156.
- [2] Vasken Aposhian. The use of DNA for gene therapy – The need, experimental approach, and implications[J]. *Perspectives in Biology and Medicine*, 1970, 67(1): 37-40.
- [3] Theodore Friedmann, Richard Roblin. Gene therapy for human genetic disease[J]. *Science*, 1972, 175(4025): 949-955.
- [4] Wolff J, Lederberg J. An early history of gene transfer and therapy[J]. *Hum Gene Ther*, 1994, 5(4): 490-498.
- [5] Sun M. Cline loses two NIH grants [J]. *Science*, 1981, 214(4526): 1220.
- [6] Blaese M R. Lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: Initial trial results after 4 years[J]. *Science New Series*, 1995, 270: 291-297.
- [7] Gene therapy clinical trials worldwide [N]. 2009-09-29. <http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/>.
- [8] Shi J, Zheng D. An update on gene therapy in China [J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2009, 11(5): 547-553.
- [9] Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae C C, et al. Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy [J]. *Science*, 2009, 326(5954): 818-823.
- [10] Naldini L. A comeback for gene therapy[J]. *Science*, 2009, 326(5954): 805-806.
- [11] Orkin S H, Motulsky A G. Report and recommendations of the panel to assess the NIH investment in research on gene therapy [R]. Bethesda: National Institutes of Health, 1995.
- [12] 张新庆. 基因治疗风险中的非技术因素分析 [J]. 基础医学与临床, 2005(5): 392-396.
- [13] 伊恩·哈维. 西方必须关注中国在全球专利竞赛中的崛起 [N]. 参考消息, 2005-10-05(8).
- [14] Sue Pearson, Hepeng Jia, Keiko Kandachi. China approves first gene therapy[J]. *Nature Biotechnology*, 2004, 22: 3-4.

(责任编辑 陈广仁)