

V 人类基因疗法相关评论

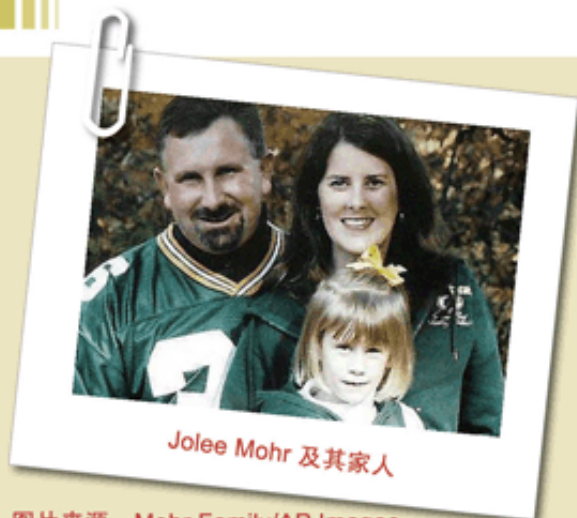
基因转移试验中的不利事件以及来年展望

本文报道了发生在两个不同基因转移试验中的严重不良事件 (serious adverse events, SAEs)。

最近一次被报道的SAE是由来自伦敦大学学院儿童健康研究所 (UCL Institute for Child Health) 的Adrian Thrasher等人所进行的研究。该项研究中, 受试者为X1型重症联合免疫缺陷 (SCID-X1) 患者。受试者接受了经逆转录病毒转导的自体造血干细胞治疗。该试验共有10名受试者, 其中编号第八的受试者在接受上述治疗后, 于近日被诊断出患上了T细胞性白血病。这一不幸的SAE与先前发生于法国, 由Alain Fischer和Marina Cavazzana-Calvo教授负责的一项研究十分相似。在法国开展的这项研究中, 八名受试者同样是SCID-X1患者。这八名患者已经证实从基因转导治疗中获益, 但是, 其中四名患者最终也被诊断患上了T细胞性白血病。相关分子水平研究表明, 上述法国研究组内发生的四例白血病中, 有三例是由于研究人员将病毒载体整合入LMO2基因或该基因的邻近片段时意外激活原癌基因LMO2而导致的。之前的一些研究显示, 发生在英国研究组内的一例白血病具有与上述相似的分子致病机制。

英国的相关研究者在进行该项试验时, 希望借助更换了的载体以及改变进行干细胞转导时的环境, 从而避免白血病的发生, 但是, 结果证明, 这些举措并没有达到预期效果。

本文将要涉及的第二个新近的SAE, 发生于由生物技术公司Targeted Genetics (Seattle, WA) 资助的一项II期基因转移研究。在该研究中, 研究者将表达肿瘤坏死因子 α (TNF α) 拮抗因子的II型腺相关病毒 (AAV) 载体注射到局部性关节炎的患者关节处。参与此项研究的一名女性类风湿性关节炎患者Jolee Mohr, 36岁, 她在接受了第二次病毒载体的注射后, 出现严重发热, 并于三周后死亡。NIH重组DNA咨询委员会 (RAC) 于2007年9月17日对此案例进行了一个初



Jolee Mohr 及其家人

图片来源: Mohr Family/AP Images

步的回顾, 相关概要可登陆欧洲基因与细胞治疗协会 (European Society of Gene and Cell Therapy) 的网站 (www.esgct.com) 浏览。

在2007年12月3日至5日召开的会议上, 与会者把SAE作为一个论题进行了进一步的回顾和评述, 并对正式提出的相关建议进行了讨论。委员会得出结论, 该案例中受试者死亡的原因是播散性组织胞浆菌病 (disseminated histoplasmosis) 及腹膜后出血。委员会希望能确定导入患者体内的载体是否会导致SAE以及悲剧的发生。委员会相关人员指出, 该致病菌的感染很可能由患者自身免疫抑制引起。该患者在接受治疗过程中, 不断摄入TNF拮抗蛋白, 这种蛋白与经病毒载体进入体内的转基因产物非常相似; 但研究人员不确定腹膜后出血的原因。尽管还没有试验可以明确分辨治疗性的蛋白质与转基因产物的区别, 但委员会已经有力地排除了转基因产物造成抑制免疫系统活性的可能性。RAC无法给出明确回答的是, 机体的免疫系统对病毒载体的应答, 比如说病毒外壳激活了T细胞, 是否有可能成为导致该案例严重后果的原因。事实上, 在临床试验中诸如此例的一个单独事件中, 想要排除这种可能性是很困难的; 另外, 也没有细胞可供有关人员用以研究T细胞对载体的应答过程。FDA也基本同意RAC关于此项SAE作出的初步病因学分析, 并加紧了相关临床试验的限制。

在12月进行的RAC会议上, 关于与会人员提出的相关建议所做的讨论, 较少的集中于由此项研究而引发的科学角度的论述, 而是更多地聚焦于有关试验进



图: bombzht

行的过程中所引发的伦理道德方面的争议。其中包括现行的知情同意文件或这一系统过程中所存在的不足、研究人员对受试者所作出的承诺本身含有争议性或相互冲突的条款、研究人员同时也是受试者的医生以及受雇于研究者的相关机构在对试验中参与者的监督过程中所扮演的角色问题等。有一点十分重要，那就是试验的发起方和主要研究人员还没有被指控违背了有关条款，或做出越界的事情。但是，由受试者家属以及伦理学家提出的知情同意及承诺书中相互冲突的问题应该引起所有人的重视。8年多以前，曾有一名患有鸟氨酸转氨甲酰酶缺陷的受试者在试验中死亡，当时引起轩然大

波。导致那个悲惨结局的很大一部分原因就是当时的美国在研究和试验中还缺少对于知情同意以及承诺书中争议性条款的重视。这么多年以来，尽管研究人员在这个方面已经取得了长足的进步，但是很显然所做出的努力还不够。

一些研究人员也提出，参与Targeted Genetics公司试验的受试者所引发的伦理学方面的忧虑与关注，并不仅仅局限于基因治疗领域，所有类型的临床研究都存在着相应的问题。事实上，基因治疗的确需要研究人员更加谨慎地监控。要解决这一难题，需要这个领域的所有人共同努力。也正是本着这个精神，研究人员联系了一些试验的赞助方，对有关Targeted Genetics试验中所引发的问题进行相应的评论。

希望在新的一年里，专业性的基因治疗协会以及各种相关组织，可以携手并肩，共同对临床试验的实行进行关键性的监督。从各篇评论中，您也将会发现各种不同的难题、争议或偏颇之词，这些都是难以避免的。但是，研究人员最应该做的事情是尽量确保那些勇敢接受试验的受试者对所参与的治疗需要承担的风险和获得的受益能够有一个全面而正确的理解。

原文检索: HUMAN GENE THERAPY 19:1-2 (January 2008). Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/hum.2008.0104

LO
筱玥/编译

基因治疗——

治疗X-连锁严重联合免疫缺陷病的一把双刃剑

不久前，伦敦大学学院儿童健康研究所的Adrian Thrasher教授等人尝试采用基因治疗的方法对SCID-X1进行治疗，并初步取得了令人满意的结果——所有接受治疗的10位患者缺陷的免疫功能都得以恢复。但是在随后的观察中发现其中1人不幸患上白血病^[1]，这使人怀疑可能是基因治疗导致了白血病的发生。其实，这样的结果并不十分出乎意料，因为更早之前在巴黎由Alain Fischer和Marina Cavazzana-Calvo教授开展的基因治疗试验中，8名患者中有4名在接受基因治疗后都被检查出患上了白血病^[2-3]。令人感到一丝欣慰的是，在接受了化疗之后，那位英国的白血病患者及4位法国白血病患者中有3位患者的病情都在不断好转。

虽然在法国和英国进行的SCID-X1基因治疗中都应用了经过一种γ逆转录病毒载体（gamma retroviral vector）——改造的造血祖细胞或干细胞，但是在方法上并不完全相同，例如两组试验人员所采用的细胞感染条件及用于运输病毒载体颗粒的包膜蛋白都有所不同。由于在英国的SCID-X1基因治疗历史中从没有发现过接受治疗的患者中会有人患上白血病，所以人们推测可能是试验方法上的差异增加了法国基因治疗接受者罹患白血病的风险。但是目前英国的这例白血病患者告诉我们，之前的推测本质上是错误的。由于针对



SCID-X1的基因治疗通常都要使用带有功能正常的逆转录启动子或增强子的鼠类白血病病毒(murine leukaemia virus, MLV)载体,这说明SCID-X1基因治疗方法本身存在着白血病高致病性的隐患。

伦敦的研究人员对白血病患者进行了初步的分子致病机制研究后,发现原癌基因LMO2在患者体内大量表达,并且在该基因附近还发现存在着一个病毒载体整合位点。巴黎的3位因基因治疗而罹患白血病的患者^[4]的发病机制很可能也是相同的,因为研究人员在他们体内的病变细胞中同样发现原癌基因LMO2表达失控。由于对SCID-X1进行基因治疗的风险/效益比大大高于预期,英国和法国的试验都已结束或中止,不再对新的病人进行治疗。但是,为了对这种基因治疗方法进行系统的风险评估,我们还必须注意的是,在意大利米兰和伦敦有20位患者接受了该种方法的治疗,无论是腺苷脱氨酶(ADA)缺陷导致的SCID(ADA-SCID),还是SCID-X1患者,至今为止都还没有出现任何与白血病相关的病症。由于对SCID-X1和ADA-SCID采用的都是同样的治疗方法及回访方式,所以我们有理由推断基因治疗的风险很大程度上取决于一些疾病和转基因特异性的因子。

目前有几个研究小组正在研发更加安全的MLV和HIV来源的病毒载体。新病毒载体基因的长末端重复序列区域中不含有逆转录病毒启动子或增强子,因此这种载体被称为自我失活型(self-inactivating,

SIN)载体,新载体的出现让人们重新看到了SCID-X1基因治疗的希望。由于SIN载体的启动子位于目的基因内部,因此它完全不会或仅轻微地激活邻近的基因。不断有临床前的研究结果表明,使用这种不含有强增强子结构的SIN载体会大大降低邻近基因由于插入突变而发生表达失控或激活的机率^[5,6],从而也应该会大大降低诱发白血病的风险。治疗SCID-X1的传统方法是进行造血干细胞移植,但这种方法的不足之处在于造血干细胞的捐献者与接受者的白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)通常不相同,故此法会带来极高的死亡率(>30%)^[3],但是我们能够因此就认为安全的基因治疗一定比传统的造血干细胞移植治疗更优越吗?显然还不能如此轻率地下结论,我们还需要更多的试验来佐证。除了逆转录病毒,慢病毒也已经开始被用于针对肾上腺脑白质营养不良(adrenoleukodystrophy, ALD)和β-地中海贫血等疾病的基因治疗。但是,我们还是需要更多的临床试验来证实这两种SIN病毒载体的有效性和安全性,对病人长期坚持回访将会对试验的顺利进展起到举足轻重的作用。

原文检索: HUMAN GENE THERAPY 19:3-4 (January 2008). Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/hum.2007.1221



参考文献

1. THRASHER, A., and GASPAR, B. (2007). Press release dated December 18, 2007; available at [http://www.esgct.org/upload/ESGCT%20Commentary-UK-SCID-Leukaemia-18DEC2007%20\(GDFINAL\).pdf](http://www.esgct.org/upload/ESGCT%20Commentary-UK-SCID-Leukaemia-18DEC2007%20(GDFINAL).pdf) (accessed December 2007).
2. HACEIN-BEY-ABINA, S., VON KALLE, C., SCHMIDT, M., MCCORMACK, M.P., WULFFRAAT, N., LEBOLUCH, P., LIM, A., OSBORNE, C.S., PAWLIUK, R., MORILLON, E., SORESENSEN, R., FORSTER, A., FRASER, P., COHEN, J.I., DE SAINT BASILE, G., ALEXANDER, I., WINTERGERST, U., FREBOURG, T., AURIAS, A., STOPPA-LYONNET, D., ROMANA, S., RADFORD-WEISS, I., GROSS, F., VALENSI, F., DELABESSE, E., MACINTYRE, E., SIGAUX, F., SOULIER, J., LEIVA, L.E., WISSLER, M., PRINZ, C., RABBITTS, T.H., LE DEIST, F., FISCHER, A., and CAVAZZANACALVO, M. (2003). LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 302, 415-419.
3. CAVAZZANA-CALVO, M., and FISCHER, A. (2007). Gene therapy for severe combined immunodeficiency: Are we there yet? *J. Clin. Invest.* 117, 1456-1465.
4. CAVAZZANA-CALVO, M. (2007). Gene therapy for SCID-X1. *Hum. Gene Ther.* 18, 944.
5. MONTINI, E., CESANA, D., SCHMIDT, M., SANVITO, F., PONZONI, M., BARTHOLOMAE, C., SERGI SERGI, L., BENEDICENTI, F., AMBROSI, A., DI SERIO, C., DOGLIONI, C., VON KALLE, C., and NALDINI, L. (2006). Hematopoietic stem cell gene transfer in a tumor-prone mouse model uncovers low genotoxicity of lentiviral vector integration. *Nat. Biotechnol.* 24, 687-696.
6. SCHAMBACH, A., ZYCHLINSKI, D., MODLICH, U., MAETZIG, T., MEYER, J., KNOESS, S., and BAUM, C. (2007). Correlation of enhancer interactions and insertional biosafety of retroviral vectors. *Hum. Gene Ther.* 18, 972.

基因治疗的授权许可及初步临床实验研究。

一年前，在Targeted Genetics公司的领导下，研究人员开始对一名叫Jolee Mohr的患有关节炎的妇女实施基因治疗。然而她仅在治疗开始的三周后便逝世，该名患者的去世使整个基因治疗领域士气大减。人们开始怀疑基因疗法的风险性。这次事件同时也让人们关注起发生于1999年的一桩类似事件。当时美国一个名叫Jesse Gelsinger的18岁青年死于采用缺陷型腺病毒载体的基因治疗临床试验。他是世界上首位由基因治疗导致丧生的患者。Jesse Gelsinger罹患一种名为先天性鸟氨酸甲酰氨基转移酶（OTC）缺乏症的X连锁性遗传病。此次事件的发生与宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania）在基因治疗中急于上临床、忽视试验规则有很大关系，该事件不但对基因治疗产生了一些负面影响，而且引起了科学界与公众的一片哗然，促使政府对人体实验保护法进行了最高级别的修改^[1]。这两起死亡事件对基因治疗研究无疑是一个沉重打击。教训是深刻的，特别对那些基因治疗坚定的拥护者和研究人员来说，今后在选择患者、药物剂量上必须更加谨慎行事。

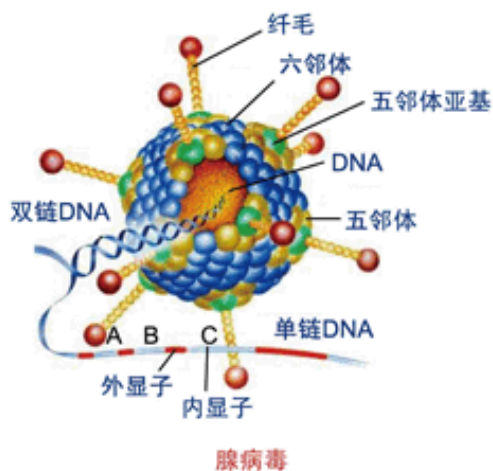
这两起事件都是人们本不愿意看到的，但它让人们意识到充足的实验设计的必要性，同时实验所用载体的安全性也受到人们关注，此外，早期的动物实验以及实验室的相关研究也很重要。Mohr的死也给一些人以启发：将基因治疗的存活率作为对抗疾病和残疾的治疗指标之一^[2]。

美国国立卫生研究院重组DNA咨询委员会多次召开会议就Mohr所接受的治疗环境以及她的死因展开讨论。委员会的专家们经商讨后初步认定Mohr的死亡主要由细菌感染造成。因为她的免疫系统没能抵御住一种叫组织胞浆菌的细菌侵袭，而其免疫系统是被一种叫做阿达木单抗（Humira）的治疗关节炎药物破坏的，该药物能够激活一种名为肿瘤坏死因子 α （TNF α ）的分子。但委员会也还不能排除这是由于治疗用的腺病毒载体在病人体内引起强烈的免疫应答所造成的结果。

一些基因治疗技术的支持者们则不认为Mohr的死是因治疗用的腺病毒载体引起的。他们通过媒体和学术杂志向公众解释目前还无足够的证据表明基因治疗是这两起医疗事故的元凶，而且基因治疗的研究也绝不应该因为这两起事件而中止^[3]。他们的想法或许没有错，但这两起事件已经毫无疑问地令基因治疗的研究亮起了黄灯，同时临床研究机构的研究者们不能忽视的事实是：Mohr并没有真正同意接受基因治疗。

她的丈夫Robb表示她根本不了解她所接受的基因治疗的危险性，他要求召开一次公开发布会，并强调如果她太太事先知道基因治疗的危险性则绝对不会答应接受治疗^[4]。

伊利诺斯州斯普林菲尔德关节炎中心的Robert Trapp是邀请Mohr参加治疗的医生，他表示Mohr在治疗前曾签署了一份长达15页的同意书。他同时还强调自己已经回答了Mohr



就治疗有关的所有问题^[5]。这项研究以及这份同意书已经过该研究的赞助商Targeted Genetics (Seattle, WA) 公司的一批经验丰富的专家反复审核和授权。

Mohr丈夫的申诉和Jesse Gelsinger的父亲在他儿子死后提出的申诉类似。在这两起事件中，病人均签署了类似由机构审查委员会(IRBs)批准的长而细致的同意书，但在事后这些同意书上的信息被认为是不完整的。

是Mohr没有仔细阅读同意书？是这份同意书太过复杂且缺少某些细节？或是Mohr阅读后但却不能理解同意书的内容？还是她没有让医生知道自己还存在疑问？除以上问题外，更加值得人们思考的是，时隔Jesse Gelsinger事件8年之久，围绕基因治疗I期研究同意书的争论仍在继续，那么今后我们还需采取何种手段来确保志愿者在接受治疗研究之前能够得到确切的信息以了解自己所受治疗的风险性，从而可以选择是否接受治疗。

事实上，尽管现在有许多人站出来呼吁要加强保护医疗实验研究中的志愿者的权益，但至少在近十年来，这方面的问题仍未得到明显改善。

大多数情况下，让患者在同意书上签字的那个人是他的临床医师。但如果这个人能通过招募志愿者并从中收取利益，那么不仅会产生医疗纠纷，而且患者可能还无法得知让他们签署同意书的那个人是否同时也是他们的主治医生。

许多基因治疗的研究人员还是对那种长而细琐的患者同意书深信不疑。这在一定程度上满足了IRBs和那些赞助商的律师们的要求，显然，他们和患者之间还缺乏某种合适的交流模式。大量来自于病患对同意书的主观理解的证据表明，这些病患并没有真正理解同意书上的细则，他们对同意书的主观理解使得他们低估了治疗的风险，从而同意作为志愿者并接受治疗^[6]。

对于基因治疗的研究机构来说，它们仍有很长的路要走。医疗机构需要有专门的与治疗没有利益挂钩的人员来负责为病患解答各种问题^[7]。无论这个人当地的医生也好，护士也好，他都应该随时随地的为病人答疑解惑，保



证病人不会对治疗产生误解，一个纯粹的实验性研究应该是有益于病人的，不能混淆主治医师和研究者的身份。

同时，医疗机构不应把一份同意书作为自己逃避责任的借口，或是只把责任推给患者。为什么不利用一些视觉和图像技术或是现代先进的通信技术来弥补传统的纸质同意书的不足呢^[8]？更为重要的是，既然目前一些基于电脑的检测完全可以为患者提供更多问题的解答，并且能够确保实验研究的设计、目的、资金以及风险性都处在一个适当的状况，那么为什么不利用一下这些现有的资源呢^[9]？

解决目前基因治疗所面临问题的方法并不局限于上述这些。同时上面提到的对同意书的改进方法对许多其它类型的研究也具有一定的启发性。在基因治疗这一领域，它可以指引科研人员进行早期临床实验。

虽然发生的悲剧已无可挽回，但对于基因治疗研究来说，尚有很长的一段路要走，许多的措施可以而且应该用于确保不再有类似的悲剧发生。

原文检索：HUMAN GENE THERAPY 19:5-6 (January 2008). Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/hum.2007.1010



归尘/编译

参考文献

1. SHALALA, D. (2000). Protecting research subjects—what must be done. *N. Engl. J. Med.* 343, 808–811.
2. DARNOVSKY, M. (2007). Gene therapy death raises ethical issues. *San Francisco Chronicle*, September 13, p. B-7. Available at <http://www.sfgate.com/cgi-bin/article.cgi?file=/c/a/2007/09/13/ED1QS4UGS.DTL> (accessed January 2008).
3. CAPLAN, A.L. (2007). Giving up on gene therapy is wrong reaction: Death of Jolee Mohr should lead to new patient protections [Internet]. *Msnbc.com*, September 17. Available at: <http://www.msnbc.msn.com/id/20820827/> (accessed January 2008).
4. WEISS, R. (2007). Role of gene therapy in death called unclear. *Washington Post*, September 18, p. A-4. Available at <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2007/09/17/AR2007091701588.html> (accessed January 2008).
5. JOHNSON, C.K., and TANNER, L. (2007). Woman's death calls gene therapy into question [Internet]. *Msnbc.com*, September 16. Available at <http://www.msnbc.msn.com/id/20730647/> (accessed January 2008).
6. SIMINOFF, L.A. (2003). Toward improving the informed consent process in research with humans. *IRB Suppl.* 25, S1-S3.
7. EMANUEL, E.J., CROUCH, R.A., ARRAS, J.A., MORENO, J.D., and GRADY, C. eds. (2003). *Ethical and Regulatory Aspects of Clinical Research*. (Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD).
8. AGRE, P., and RAPKIN, B. (2003). Improving informed consent. *IRB* 25, 1–7.
9. MOSELEY, T.H., WIGGINS, M.N., and O' SULLIVAN, P. (2006). Effects of presentation method on the understanding of informed consent. *Br. J. Ophthalmol.* 90, 990–993.

LO

征稿启事

《生命奥秘》是一份免费的生命科学刊物，目的在于介绍当今不断发展的基因组学、蛋白组学、生物信息学及其应用。目前本刊处于起步阶段，要办好这份刊物，有赖于广大读者的支持与帮助，衷心希望大家多提意见和建议，踊跃赐稿，在正式刊物发表前的文章也欢迎。

文稿要求

● 专题译述：对基因组学、蛋白组学以及生物信息学某一领域的新研究进展进行翻译及深入评述。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。如《人类基因组的新发现挑战现有理论》。

● 技术方法：内容包括基因组学、蛋白组学以及生物信息学领域某一研究方法或某项改良实验技术，可以以自身研究为背景。如《蛋白芯片在肿瘤诊断中的应用》。

● 专题译述不少于6000字，技术方法不少于3000字。

● 文稿应包括题目、作者、正文、参考文献或文章出处；其余格式请参照专业学术期刊。

来稿注意事项

● 来稿请发电子邮件至 editor@lifeomics.com，本刊只接受电子邮件投稿，来稿一经采用，将在一个月内通知作者。

● 对所提供的文章，作者必须保证其原创性，由此引起的任何版权纠纷，本刊不承担连带责任。

● 稿件一经录用，《生命奥秘》即拥有该文版权，可以通过纸质《生命奥秘》和生命奥秘网站等其它方式发表。来稿发表后，将付稿酬。

● 《生命奥秘》也在此诚向学界聘请本刊各期专题栏目的特约编辑（兼职）。特约编辑每期一名，负责策划当期专题的选题，并围绕该选题组织3-5篇优秀稿件。有意者请发电子邮件至 editor@lifeomics.com。

存在于人类基因转移临床试验中的知情同意问题

知情同意是长期以来对研究工作中的受试者进行保护的一道基石。早在20世纪80年代,研究政策普及以来,就已经写入美国的联邦条款,旨在保护受试者。为了对引起公众关注的滥用个体受试者进行科学研究的丑闻的关注,1979年国立生物医学及行为学研究受试者保护委员会撰写 Belmont Report^[1],精辟阐述科学研究中受试者的知情同意权的伦理学基础。文章主要聚焦于对个人尊重的原则、个人对于是否参与科学试验独立做出决定的权利,以及在试验中所承担的风险及收益是否能够接受等方面。如上所述便是人类基因转移研究发生的时代背景。如今,即便已经过去了20年,科学研究中的知情同意仍然还是临床研究领域一个崭新而又需要长期努力的领域。

随着人类基因转移(HGT)研究的发展,那些参加试验的受试者的知情同意权受到关注,人们不禁要问,如何来保证HGT研究合乎伦理道德的要求。笔者对这



图: bombzht

一问题倒有一个简洁的回答:由于知情同意对于HGT来说有时是个难题,那么,可以接受的知情同意可以通过对于以下罗列出的内容给予长期的特别关注来达成。所有这些难题都并不仅限于HGT,因此以下的分析以及从中衍生出的建议可以更广泛地应用于与HGT具有共同点的临床研究中。

科研综述 研究前沿 热点话题
技术方法 专题译述 生命百态
会议展览 教学视频



人类基因转移试验中面临的有关知情同意方面的难题

在任何牵涉到患病受试者的临床研究中，知情同意总是一个难题。HGT研究与其它将患者作为受试者的早期临床研究一样，都具有这样的特点：受试者在患病状态下做出决定；一个非健康的患病受试群体所接受的治疗是之前没有成功的治疗手段，或治愈疾病的可能性相当渺茫；受试者在获得直接医疗收益的希望很小的情况下，参与到极早阶段的研究中。此外，HGT需要面对的挑战还包括：由于HGT技术的新颖性和未经证明的特点，因此具有极高的不确定性所带来的风险。

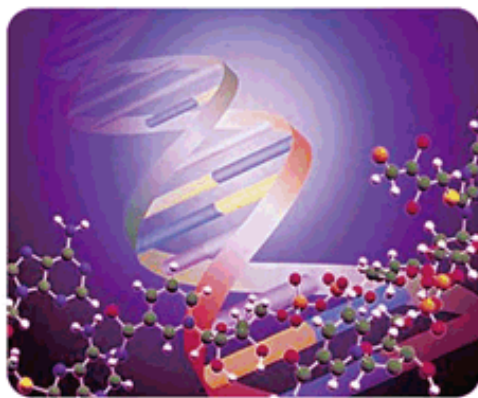
知情同意的标准化是否可以带来满意结果？

目前，有关组成充分的知情同意所需要的信息构成的标准分析，Faden和Beauchamp归纳了三个要求：（1）动机，（2）理解，（3）非控制^[1]。上述三个条件在早期临床研究的条件下，任何一个都是很难达到的。一个研究受试者的动机会受到多个因素的影响，但是其中影响力最大的当属受试者的健康状况。一个人的判断很容易受到疾病以及相应治疗的影响。在主要以威胁生命的疾病为研究对象的HGT研究中，受试者的判断力可以因各种影响其判断能力的因素而降低^[1]。在

HGT研究中，因为HGT试验中所涉及的技术的复杂性，以及有关试验风险和收益的信息相当有限，在早期试验中尤其如此，对于研究工作的充分理解大概是最难以达到的一个要求。至于最后一个要求，尽管受试者因受到威胁而参加试验的可能性很小，但是，患者可能由于求治心切，很容易成为被研究人员说服甚至被其操纵的对象——而在此过程中，研究人员往往会认为自己是在追求科学研究的进展，而忽略了与此同时可能已经对受试者构成了误导。

语言、术语、治疗性误解以及受试者的招募

在HGT研究中，对于研究的充分理解之所以十分困难，其中部分原因是由于使用了误导性术语或不恰当地使用那些标准临床试验用语。从这一点来讲，“基因治疗”这个词可谓是罪魁祸首，只会在人类基因转移研究中使潜在的受试者形成误解。整个HGT研究领域长期以来都被冠以基因治疗研究的名头，这种叫法在字面上就已经让人们产生疑惑——到底是治疗还是研究呢？已有多名学者撰文针对这一情况进行阐述，研究机构也被要求务必确保那些参与研究的受试者能够明白，他们所参与的研究与临床环境有所不同。研究中涉及到未经证实的技术、具有不确定性风险，要用不同于临床研究环境的视角来看待；在研究中，治愈疾病对治疗者和患者实施试验的驱动作用是相同的。在两类研究中所使用的术语也有一些细微差别——参与科学研究的人被称为受试者，有时是患病的受试者，进行研究的专业人员叫做研究者。在临床环境中，接受



治疗的是患者，给予治疗的专业人员叫做医生、护士。引起混淆的根源之一是，有些情况下，所谓受试者就是患者，研究者同时也就是医生。特别是在HGT研究中，这一情况十分常见。这种角色重叠所造成的理解上的困难，即使在不提及“基因治疗”这个词的情况下，也足够让人们迷惑的了。

另外，由于HGT中的所谓“first in human”试验往往是将传统的I期和II期试验目的与内容结合在一起的，因此在知情同意程序中所使用的此类术语便会引起受试者的混淆并误导他们。作为首次以人为受试对象的HGT研究的一部分，也就是毒性与安全性试验（传统I期试验）和疗效试验（传统II期试验），参与试验的患者怀有疗效要比预期的好这样一个想法也是可以理解的。上述两个问题都是导致对治疗疗效产生误解的原因，这个问题也已经在医学及生物伦理学方面的文章中做过广泛的讨论了[4,5]。综上所述，对治疗疗效的误解以及研究者的角色重叠问题，共同导致了在HGT试验受试者招募方面的潜在冲突。毫无疑问的是，研究人员必须且一定坚信他们研究工作的重要性，以及证实HGT这项科学研究的必要性。但是，他们同时也是对招募受试者的客观性的“真正的坚信者”，这对于他们而言实际上是很困难的。研究者们对于科学的承诺是毋庸置疑的，但是他们往往也会被不断取得的研究进展所淹没。因此，在招募受试者方面需要更加谨慎，在知情同意程序上也需要进一步提高。

LO

在HGT试验中是否可能实现真正的知情同意

知情同意的关键在于良好和明确的信息，显而易见的是，基因转移试验中的信息，无论是内容，还是表述方法上，都有待提高。患病的受试者只能理解那些在这样复杂、不确定的临床试验中，提供给他们的信息，而那些没有提供给他们的信息，他们是没有机会去知道和了解的。正如King等人，在他们有关HGT试验中的知情同意书的研究中指出的那样，“大部分担任受试者的患者，都没有获得有关潜在收益清晰确凿的陈述。我们对于知情同意书的分析结果表明，含糊其辞、前后矛盾以及夸大事实，都会误导受试者对于接受试验干预后，可能获

得的结果的期望”^[5]。

误传信息或者省略信息，都是与要让受试者理解所要接受的试验这一目的相违背的，因此也就不符合知情同意的标准。我们并不认为无法实现真正的知情同意，而是认为需要在HGT的知情同意进程方面倾注更多的注意力，实现真正的知情同意。

本篇评论中所罗列的知情同意方面的问题都是真实存在的。想要克服知情同意方面存在的问题，需要我们给予其与基因转移科学及医学方面相同的重视。只有当我们解决了这一问题，我们才有权利宣布，参与HGT研究的受试者都是真正受到保护的。

原文检索：

HUMAN GENE THERAPY 19:7-8 (January 2008).Mary Ann Liebert,Inc.DOI: 10.1089/hum.2007.1228



筱玥/编译

参考文献

1. NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH.(1979). The Belmont Report. (U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.).
2. FADEN, R., and BEAUCHAMP, T.L. (1986). A History and Theory of Informed Consent. (Oxford University Press, New York).
3. DETTWEILER, U., and SIMON, P. (2001). Points to consider for ethics committees in human gene therapy trials. *Bioethics* 15, 491-500.
4. APPELBAUM, P., ROTH, L., and LIDZ, C. (1982). The therapeutic misconception: Informed consent in psychiatric research. *Int. J. Law Psychiatry* 5, 319-329.
5. KING, N., HENDERSON, G., CHURCHILL, L., DAVIS, A.M., HULL, S.C., NELSON, D.K., PARHAM-VETTER, P.C., ROTHSCHILD, B.B., EASTER, M.M., and WILFOND, B.S. (2005). Consent forms and the therapeutic misconception: The example of gene transfer research. *IRB* 27, 1-8.

从一个病人的角度

来谈对接受基因治疗的志愿者的保护措施

法学博士Suzanne R. Pattee是胆囊纤维化基金会公共政策与病人事务副院长。她从一个病人的角度发表了自己对接受基因治疗的志愿者的保护措施的看法。

基因治疗在这个夏天又再次接受了一次洗礼。Jolee Mohr在接受关节炎药物的基因治疗过程中不幸逝世再次唤起人们关于1999年Jesse Gelsinger的同类医疗事件的记忆。这两起医疗事故让人们开始对基因治疗的安全性以及医院对接受基因治疗的患者的保护措施的健康性都提出了质疑。

这令我回想起十年前我因患有囊肿性纤维化（CF），被要求接受基因治疗实验时的情况。CF是一种危及生命的遗传病，这种病对病人的肺部、胰腺以及呼吸和消化系统都有影响。在美国大约有3000名CF病患者，而全世界则大概有70000名患者。我6个月大时被诊断出罹患了这个病，当时我严重营养失调和发育不良，医生告诉我父母我活到5岁的几率不超过50%，随后我接受了临床实验治疗研究，并幸运地活了下来。

由于得的是这样一种病，我迫切期盼医疗技术的进步，可以治愈自己及其他同样的患者。我在很小的时候就开始接受临床实验治疗，从那以后，我逐渐变成一个主动且自信的志愿者。我当时对于自己是否应接受基因治疗考虑了很久，但研究人员慢慢地打消了我的疑虑，才使治疗得以顺利进行。

事实上，目前每天都有数以千计的临床研究治疗，但相应的医疗事故却鲜有发生。联邦政府采取了一系列的调控措施以使临床实验的风险降至最低。不过即便如此，我们仍需好好审视这起最新的因基因治疗而造成的死亡事件，从而确保未来参与到临床实验研究的患者的安全。

针对Jolee Mohr和Jesse Gelsinger的死，媒体和他们的家人都对目前临床研究的知情同意的程序大加批判。知情同意包括一份研究人员或研究协调员对实验的讨论书，同时需要患者同意参加临床实验研究的签名书。签署了这份同意书就意味着患者确认自己已经了解自己所要参加的临床实验的情况，并同意参加该实验。

毫无疑问，无论接受临床实验的患者何时死亡，人们都将对该名患者是否真正了解自己所接受的实验的风险表示质疑。这些患者是否真正清楚I期实验所检测的新药物对他们而言是没有任何直接好处的呢？他们知道接受治疗可能会带给自己死亡的结果吗？有关Mohr的报道表明她的同意书包括了上述信息，同时她的临床医生已在事前解答了她的所有问题。不过批评家却无法查出患者如何加入这样一类临床研究中，同样他们也无法相信患者所



图：bombzht

签署的同意书以及医生给予患者的解答是充分的。

要解除目前人们对于临床实验的忧虑，一种方法是增加作为助手的临床研究参与者的人数，同时应完善知情同意材料书的内容。因为随着参与临床实验的人数增多，整个研究过程也会变得愈加透明化，从而会增加公众对整个实验系统的信心。

有人可能要问，基因治疗实验与其它类型的临床实验有区别吗？一般来说，相对于其它临床实验，NIH对基因治疗设立的标准要更高，为此还专门成立了监督机构——重组DNA咨询委员会（RAC）。同时FDA也专门针对基因治疗设立了严格的监控程序。在Jesse Gelsinger的事件后，FDA中止了所有正在进行中的基因治疗，这项禁令直到FDA对其它接受基因治疗的志愿者的安全性进行确认后才取消。RAC和FDA都对Jolee Mohr的死进行了调查，他们的调查结果将

对未来基因治疗研究产生很大的影响。因此，基因治疗在某种程度上确实与其它临床治疗研究有所不同，然而，基因治疗与其它临床实验所需遵守的规范是大体相同的。

那么I期临床研究究竟有何特殊之处呢？I期实验阶段表示的是一种新药物首次用于人身上，它的目的是检测该药物的安全性，以及这种药物的最大使用剂量。我知道I期实验仅仅是检测基因治疗的安全性，对我个人的治疗而言并无多大帮助。但我同时也清楚I期测试是对我的整个治疗过程是不可或缺的。I期实验中的所有药物最终都要经由FDA审批通过才行，同时这个阶段对于评价药物的毒性和安全性也是非常重要的。因此这个阶段对于所有上市药物而言都是不可缺少的阶段。

如果接受基因治疗的患者在治疗前都能充分了解基因治疗I期风险和同意书涉及的内容，那么整个治疗实验系统将会更加完备。同时，如能增加一些受过培训、对治疗过程十分了解的实验助手也会有助于整个治疗过程。

此外，检查目前的调控体系也将有助于减少患者的治疗风险以及增加他们对治疗过程的信心。对于改善目前临床研究志愿者的安全问题，我有以下几点建议：

- ❏ 为公众提供临床实验研究的相关培训，以消除大众目前对于临床研究的某些疑虑。
- ❏ 让更多的人作为助手参与到临床实验中来。伦理审查委员会（Institutional Review Board, IRB）已经吸收了一些普通人士来对临床实验进行监督，但这些人首先必须是相关方面的专家。
- ❏ 设立集中的IRB并包括相关疾病的专家。就像国家癌症研究所集中IRB的癌症专家一样。一个包括稀有病专家的IRB将为临床实验增加另一种专业等级，并为患者提供保护。
- ❏ 为确保安全性，鼓励在I期实验中使用更多的中央数据和设立安全监控委员会（DSMBs）。这将会进一步确保患者的安全。评价医疗事故的报告，根据药物检测的结果来决定是哪一个报告存在问题，而不是加重患者的病情或是其它相关问题。

目前接受过临床实验的人毕竟还是少数。包括我在内的这些人每天都在与病魔相抗争，但我们并不甘心屈服于病魔，相反我们选择了我们所能选择的最好方法——接受临床实验治疗。即使这种实验治疗并不能给我们带来直接的治疗效果，我们依旧希望这项实验能够获得成功并带给我们患有类似疾病的患者以希望。接受临床实验也是我们回报社会的一种方式，我们希望能通

过这种方式帮助社会上更多的患者。毕竟，如果在我之前没有其他人接受过临床实验，就不会有今天完全痊愈的我，感谢在我之前的志愿者，他们对我而言有再生之恩。

我算是一个幸运儿，在接受治疗前我接受了详尽的培训，同时我并不羞于询问各种与治疗相关的问题。近年来，随着患者自身主动性的提高，相关药物的研究工作也得到飞速发展，临床研

究工作也因此受益不菲。包括我在内的积极主动的临床实验的志愿者们现在已经可以确确实实的从这些实验研究中受益了。

Jolee Mohr的死给临床治疗的研究机构上了深刻的一课。临床实验研究的志愿者们是我们开发新药物过程中最为宝贵的资源，因此无论何时我们都应该把患者的利益放在第一位，真正做到为患者谋福利。

原文检索：HUMAN GENE THERAPY 19:9-10 (January 2008).
Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/hum.2007.1214

 归尘/编译

基因治疗的许可与临床研究现状：

研究项目拥护者登上研究舞台？

在世纪之初，许多引人深思的议案也提上了议事日程，像如何保护研究受试者的权益^[1]、普遍推广基因治疗^[2]等，其中尤为热门的是胎儿的转基因治疗^[3]。这些议案在基因治疗领域的形势发生了变更后提出，同时也继承了该领域自诞生以来的牵涉道德问题的传统，这些基因治疗的大事记都有相关记载^[4-6]。许多文章就相关问题进行了探讨，在此略举一二，如胎儿基因治疗的道德问题^[8]、相关社会经济问题的圆桌讨论^[5]、关于管理调节的争论^[4, 6]、关于指引文件的术语和伦理冲击的介绍管理^[7]等。



图：bombzht

这些问题以及各种新出现的问题在接下来的几年中持续成为讨论的热点^[9, 10, 11]。有文章为以人为受试对象的基因治疗研究方案和临床试验设计提出了很好的指导意见^[9, 11]，也有人撰文探讨了临床基因治疗试验的管理问题^[10]，还有人研究了一些特定的问题，如受试者入选决策、私人动机、治疗的思想误区等^[12]。这些作者们都认可了在基因治疗这一伦理新前沿的各个领域所付出的各种努力，并十分关注保护临床研究的受试者，同时也指出了我们可能忽视了某个环节。

尽管具有实现的可能性，但想要在完全符合传统伦理观念的范畴内进行临床研究仍然困难重重，比如参与I期临床试验的病人，他们很可能会走进“治疗观念的误区”，而如何

处理这一问题值得深思。经常有一些看似合理的理论设想在实际操作中却不可行，例如提议在试验期间招收初级护理人员来护理受试者，因为在一些专门的领域和罕见病例中，唯一有资格看护病人的医师就是他们的临床医师。从这些实例中我们可以得到一些启发：很显然，决不能脱离实际情况简单地批准某些治疗方案的临床试验，在转基因研究这样的尖端领域，产生种种误解和“灾难性大滑坡”的可能性无处不在。那么我们又能为做些什么呢？

一个与众不同的提议很值得我们考虑，那就是让更多研究项目拥护者（research subject advocate, RSA）参与到转基因治疗研究的试验中，这样也许能够更好地保护临床

研究的参与者。

那么，什么样的人RSA呢？他们主要来源于哪些人群？他们的职能是什么？RSA的中心任务是监督项目的各个参与者，这一职位首次正式出现在2001年NIH国家研究资源中心（National Center for Research Resources, NCRR）的临床研究总计划中（General Clinical Research Program, GCRP），现在已经以不同的形式融入到临床与转化科学基金（Clinical Translational Science Award, CTSA）的各个相关项目中。

说明RSA不承担怎样的职责比具体界定RSA到底是怎样一个职位要简单一些。RSA既不是“伦理警察”或研究项目的敌对方，也不是管理官员或研究助理，有人曾将其描述为“保护研究项目参与人员的新

卫士”^[13]、“保护受试人的新增力量”^[14]、“可以灵活地做出决策从而保护研究参与人员的利益”^[15]、“在严格执行监督的同时给研究项目带来了更多的专业培训与技术支持”^[16]、是“小群体临床试验中心的支持者”^[17]、是儿科研究项目不可分割的组成部分^[18]、甚至在“实验数据安全维护工作与监控项目进行中扮演着重要角色”^[19]。事实上，RSA所扮演的角色还在不停地发展与反复变化^[20]，同时在一些重要问题上需要更清晰的界定，如RSA到底忠于哪一机构，他们的职能具有怎样的法律含义。

在实际操作中，RSA确实是受到管理约束最少的职位，任职者可以凭借自身的才能与经验并依据临床试验总计划（GCRP）的要求，选择多种多样的方式执行他们的职能。这听起来像是无政府主义的自由散漫，但通过参与研究项目支持者协会（Society of Research Subject Advocates）每年的讨论会，听取他们工作汇报并参与其间的讨论，我们自然会发现事实并非如此。另外，当我们接触到RSA的日常事务时，像是与不满的病人或忧心忡忡的研究者进行交流、参与IRB及研究小组会议的讨论等，任何人都会意识到这一职位确实需要专业化知识和娴熟的技巧。因此，担任RSA的人员都是来自于各个领域的专业人士也不足为奇，从研究人员到管理人员，护士到医师，哲学家、伦理学家到各类学者，汇集了各路精英。除去职业背景的不同，以及性别、年龄、学术权威等各异的因素外，所有的RSA都有着共通之处，那就是他们对专项研究背景的熟知以及脱离研究小组的独立地位，以他们特有的视角保障受试者的安全、关注研究项目的伦理道德问题并实时同步监控研究的进行。

如果对RSA在转基因治疗研究领域将如何发挥其职能感兴趣，也可以参考一下在其它情况复杂的、同样倍受伦理道德困扰的领域中，RSA是如何行使其职能的实例。曾有文献讨论了在儿科外伤性脑损伤的临床试验中面临的各种挑战及可能的应对措施，作者认为其中RSA的工作做出了极大的贡献^[21]。



上述文章的作者其实是赞成在转基因治疗研究小组中增加RSA的职位。他认为，对研究受试人的保护是基于三个层次的调节，这通常能保证研究的受试人得到令人满意的保护，但不排除偶然在某些状况下会出现难以实现保障的状况。

第一层次：基于研究者个人完善的伦理道德认知，最好的典范是恪守Belmont Report所罗列的各条准则。

第二层次：通过IRB做出的伦理评估加以保障，并保证研究项目符合现行的管理条例。

第三层次：在获得病人知情同意的过程中，要重视使每一位参与研究试验的病人都自发、独立自主地做出各自的选择。

收编RSA作为研究项目的参与者可以视为第四层次的保障措施，他会成为独立于研究小组以外的项目专业拥护者，从另外的机构领取薪金，直接对研究学会会长负责。

RSA能够在上文提到的前三个层次中做出其应有的贡献，发挥其监控、咨询的职能，从而很好地将整支研究队伍整合起来。比如，可以协助研究者克服试验流程设计中遇到的伦理问题，可以与IRB一同就研究项目、修改方案及遇到的不利情况进行讨论，可以确保病患同意书的语言表述形式清楚无误，还可以在必要的情况下见证病患知情同意的获取过程，推动其进程。

毫无疑问，一直以来转基因治疗研究已经努力不懈地克服了许多伦理纷争。但是，作为一个兼具当局者与旁观者双重身份的角色，RSA可以为我们提供一个必需的特别视角，起到协同整合的职能，与研究基金会一道对研究项目参与人员加以保护，且RSA的这一职能已经在其它研究领域得到了有效的验证。

结语:

转基因治疗研究项目负责人及相关机构, 如IRB、学术协会机构、研究管理机构等, 应该对研究项目拥护者计划 (research subject advocate programs) 多加认识了解, 并认真考虑采用这一方案。RSA可以通过各种途径增强对转基因治疗研究参与者的保护, 其中包括向研究小组提议消除参与者的疑虑, 落实数据安全监控计划 (Data Safety Monitoring Plan) 的执行, 在不利情况下进行调控, 最重要的是直接与参与临床试验家庭进行交流, 确保整个研究过程的顺利进行, 同时保持RSA独立于研究者之外的工作关系。

原文检索: HUMAN GENE THERAPY 19:11–13 (January 2008). Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/hum.2007.1217



参考文献

1. SHALALA, D. (2000). Protecting research subjects: What must be done. *N. Engl. J. Med.* 343, 808–810.
2. NEVIN, N.C., and SPINK, J.; GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE OF THE DEPARTMENT OF HEALTH OF THE UNITED KINGDOM. (2000). Long-term monitoring of patients participating in gene therapy. *Hum. Gene Ther.* 11, 1253–1255.
3. RECOMBINANT DNA ADVISORY COMMITTEE, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. (2000). Prenatal gene transfer: Scientific, medical, and ethical issues. A report of the Recombinant DNA Advisory Committee. *Hum. Gene Ther.* 11, 1211–1294.
4. MILLER, H.I. (1995). Overregulation is an unnecessary hindrance to human gene therapy. *Hum. Gene Ther.* 6, 1361–1362.
5. HILLMAN, A.L., BRENNER, M.K., CAPLAN, A.L., CAREY, J., CHAMPEY, Y., CULVER, K.W., DRUMMOND, M.F., FREUND, D.A., HOLMES, E.W., KELLEY, W.N., KOLATA, G., LEVINE, M.N., LEVY, E., SCHONDELMAYER, S.W., VELU, T., and WILSON, J.M. (1996). Gene therapy: Socioeconomic and ethical issues. A roundtable discussion. *Hum. Gene Ther.* 7, 1139–1144.
6. ZALLEN, D.T. (1996). Public oversight is necessary if human gene therapy is to progress. *Hum. Gene Ther.* 7, 795–797.
7. KING, N.M. (1999). Rewriting the “points to consider”: The ethical impact of guidance document language. *Hum. Gene Ther.* 10, 133–139.
8. BURGER, I.M., and WILFOND, B.S. (2000). Limitations of informed consent for in utero gene transfer research: Implications for investigators and institutional review boards. *Hum. Gene Ther.* 11, 1057–1063.
9. GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, DEPARTMENT OF HEALTH [UNITED KINGDOM]. (2001). Guidance on making pro-proposals to conduct gene therapy research on human subjects. *Hum. Gene Ther.* 12, 711–720.
10. CORNETTA, K., and SMITH, F.O. (2002). Regulatory issues for clinical gene therapy trials. *Hum. Gene Ther.* 13, 1143–1149.
11. SCHARSCHMIDT, T., and LO, B. (2006). Clinical trial design issues raised during Recombinant DNA Advisory Committee review of gene transfer protocols. *Hum. Gene Ther.* 17, 448–454.
12. ARKIN, L.M., SONDEHI, D., WORGALL, S., SUH, L.H., HACKETT, N.R., KAMINSKY, S.M., HOSAIN, S.A., SOUWEIDANE, M.M., KAPLITT, M.G., DYKE, J.P., HEIER, L.A., BALLON, D.J., SHUNGU, D.C., WISNIEWSKI, K.E., GREENWALD, B.M., HOLLMANN, C., and CRYSTAL, R.G. (2005). Confronting the issues of therapeutic misconception, enrollment decisions, and personal motives in genetic medicine-based clinical research studies for fatal disorders. *Hum. Gene Ther.* 16, 1028–1036.
13. NEILL, K.M. (2003). Research subject advocate: A new protector of research participants. *Account Res.* 10, 159–174.
14. EASA, D., KIM, K., KATO, K., HO, T., BALARAM, V., MEDINA, L., HAMMAT, Z., and SHOMAKER, T.S. (2006). The research subject advocate at the University of Hawaii Clinical Research Center: An added resource for protection of human subjects. *Hawaii Med. J.* 65, 50–52.
15. STROUP, S., and APPELBAUM, P. (2003). The subject advocate: Protecting the interests of participants with fluctuating decision-making capacity. *IRB* 25, 9–11.
16. O’ LONERGAN, T. (2003). Creative solutions: Research subject advocates: Increase in reports of human subject protection deficiencies bring scrutiny as well as more efforts at education and support. *Prot. Hum. Subj.* 8, 10.
17. EASA, D., NORRIS, K., HAMMAT, Z., KIM, K., HERNANDEZ, E., KATO, K., BALARAMAN, V., HO, T., and SHOMAKER, S. (2005). The research subject advocate at minority clinical research centers: An added resource for protection of human subjects. *Ethn. Dis.* 15(Suppl. 5):S5-107-10.
18. SILBER, T.J. (2005). A research subject advocacy program at a children’s hospital presentation from the podium]. *First National Meeting on Pediatric Ethics*, Cleveland, Ohio. September 2005.
19. MARTINEZ, R.A. (2004). Role of research subject advocates in the development of data safety and monitoring plans. *J. Investig. Med.* 52, 464–469.
20. MORREIM, H. (2004). By any other name: The many iterations of “patient advocate” in clinical research. *IRB Ethics Hum. Res.* 26, 1–8. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/496529> (accessed December 2007).
21. NATALE, J.E., JOSEPH, J.G., PRETZLAFF, R.K., SILBER, T.J., and GUERGUERIAN, A.M. (2006). Clinical trials in pediatric traumatic brain injury: Unique challenges and potential responses. *Dev. Neurosci.* 28, 276–290.

想了解更多有关基因疗法的知识, 请登录:

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/genesandgenetherapy.html#cat27>