基因编辑·大家谈

以信息透明促进负责任的医学创新

高璐



高璐

近期，国外媒体接连披露两起儿童在基因编辑临床研究中死亡的事件，引发了对安全监督、伦理审查和信息披露的讨论。如何认识这些批评，客观评价相关制度建设成效，并进一步将规则转化为有效的治理能力，既关系前沿生物技术与医学研究的发展，又关乎广大患者的切身利益。

两起事件的共同问题与不同风险

两起事件涉及不同疾病、编辑技术和给药方式，因此风险获益判断及审查重点并不相同。新华医院案例涉及的神经发育障碍通常不直接危及生命，因此实验性治疗需更为严格地权衡潜在获益与治疗。核心问题是给药前已经出现的动物毒理不利信号是否得到充分评估，原有批准是否据此重新审查。辉大基因案例涉及严重影响寿命的 DMD，探索新疗法具有迫切的医学需求，但提高剂量仍须有充分的安全依据，相关决策需要独立复核并留下可追溯的记录。

两起事件也反映出相近的治理问题。两个病例均采用 AAV 载体，涉及儿童受试者，并通过研究者发起的临床研究（IIT）路径开展。相关报道也提出了独立安全监督不足、重大信息披露滞后等共同问题。这些问题集中指向研究实施过程中的持续监督：获准启动后，研究仍需根据新增证据更新风险判断，及时调整或暂停，并使重要安全信息得到有效传递。

制度建设需要持续的能力支撑

STAT 调查报道及 CASRAI（科研管理标准推进联盟）随后基于该报道发表的评论将问题与中国 IIT 管理联系起来。其主要批评是，这类研究在开展时不经过与药品注册试验相同的国家药监前置审评程序，安全判断较多依赖医疗机构内部审查。这些批评提出了需要认真回应的问题，但如果将中国 IIT 概括为“仅凭医院伦理批准即可绕过监管”，便忽略了我国已有的管理要求和近年来的制度进展。

我国已经逐步建立针对 IIT 和高风险生物医学研究的管理框架。2022 年，中共中央办公厅、国务院办公厅印发《关于加强科技伦理治理的意见》，提出伦理先行，要求伦理治理贯穿科研全过程，并加强高风险科技活动的动态跟踪和监督。2024 年出台的《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法》，明确医疗机构主体责任，要求干预性研究接受科学性审查、伦理审查和机构立项审核，建立登记、过程管理和不良事件处置机制。

IIT 具有独立的制度功能，承担疾病研究、诊疗方法比较和医学知识积累等任务。但当企业深度参与的首次人体基因治疗通过这一路径开展时，需要进一步明确研究与产品开发的边界，使监管要求与实际风险相适应。

今年 5 月 1 日起施行的《生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例》，即国务院第 818 号令，进一步明确了机构资质、审查备案、专业评估和临床转化要求。条例规定，实施机构须为三级甲等医疗机构，研究通过学术和伦理审查后，应在 5 个工作日内向国务院卫生健康部门备案，并接受后续评估和监督。

制度能否有效运行，还取决于具体的审查和监督能力。对于涉及儿童的首次人体研究，审查者需要获得完整的非临床资料，对疾病负担、预期获益、载体毒性和长期风险作综合评价；剂量递增前需要复核累积安全数据；发现新风险后，需要有人能够及时暂停或调整研究。关键判断还应留下完整记录，为后续复核提供依据。

这些能力需要通过培训、资源投入和实践积累逐步形成。评价治理成效，应考察审查意见是否改变了研究方案、安全信号是否及时引发处置，以及调查结论能否用于改进后续研究。制度进展与实践不足都需要得到充分认识，才能确定下一步工作的重点。

透明机制与科研共同体的学习

两起事件都存在严重安全信息长期未进入公共视野的问题。辉大基因表示，事件已通过医院伦理和研究监督程序报告。履行机构报告程序后，相关信息还需要通过适当渠道传递给其他研究团队、审查人员和患者。

医学研究依赖知识积累。一项研究出现的毒性信号，可能影响其他项目的剂量选择、受试者筛选和停止标准。及时共享安全信息，能够帮助科研共同体修正判断，减少重复承担风险，并使知情同意建立在更新的证据之上。失败研究和严重不良事件具有重要的知识价值，这类信息长期缺失，容易使人高估疗效、低估风险。

我国已将公开透明纳入治理要求。2022 年《关于加强科技伦理治理的意见》将公开透明列为基本原则，要求建立重大、敏感伦理问题的披露机制。2024 年 IIT 管理办法要求有关研究信息向社会公开，结项报告上传系统并向同行公开，为社会监督和学术交流提供了依据。818 号令第十七条要求公布已备案研究及相关机构信息，并规定组织专业机构开展评估；第二十五条要求发生严重不良反应后暂停研究，经伦理委员会评估决定后续处置，并在规定期限内报告。备案公开、持续报告与风险处置相互衔接，有助于提高研究的可监督性。

实际运行中，还需细化重大安全信息的披露范围、时限和责任。监管部门需要完整材料开展调查，同行需要可靠数据调整研究，患者需要清楚的风险说明。不同对象的信息需求各有侧重。完整因果调查可能需要时间，但已经确认的安全事实及处置措施可以及时传递，同时保护患者隐私，并明确区分已经确认的事实与仍在调查的问题。

公开失败的长期价值

2022 年美国一项个体化治疗的失败，为安全信息公开提供了参照。27 岁的 DMD 患者 Terry Horgan 接受了采用 AAV 载体递送的 CRISPR 转录激活治疗，随后出现急性呼吸窘迫综合征，最终死亡。这一病例与辉大基因事件均涉及高剂量 AAV 全身给药和严重呼吸系统损伤，但患者年龄、疾病阶段和具体治疗方案存在明显差异。

事件发生后，项目发起方 Cure Rare Disease 向患者社群公开死亡消息，说明多个团队正在调查，完整分析仍需时间，并承诺后续将向科研共同体分享结果。2023 年，研究团队在《新英格兰医学杂志》发表详细分析，讨论高剂量 AAV 引发的先天免疫反应，以及患者疾病阶段、生理储备等因素可能产生的影响。研究团队将已经确认的事实与仍需研究的问题分别说明，使这次失败留下了可以被同行检验和使用的安全资料。

这一案例值得借鉴的是研究机构如何面对失败。及时公开事实，持续调查原因，通过同行评议分享结果，使一次研究的经验能够进入更广泛的知识积累。对于采用相近载体或治疗策略的团队，这些资料有助于重新评估剂量、患者选择和监测方案，也为伦理审查提供了新的依据。

前沿医学探索具有极强的不确定性，失败可能暴露此前未被充分认识的风险。对失败的尊重，要求认真对待患者付出的代价，保存完整资料，分析不利结果，并使所得认识用于后续研究。责任调查与科学分析需要同时推进：查明违规和失职，能够改进管理；研究失败的机制，能够深化风险认识。

失败研究的价值往往需要经过较长时间才能体现。安全知识不断积累，有助于减少重复试错，提高研究设计的可靠性，让后来的患者获得更充分的保护。中国在推进前沿医学创新时，也需要完善失败研究的公开、分析和共享机制，使不利结果得到应有的学术重视，为医学创新的长期发展提供更扎实的依据。

（下转第 8 版）