

美国医学领域利益冲突管理浅析

赵树璠, 姚为克

(中国科学技术部, 北京 100862)

摘要:以美国得克萨斯大学给予 M.D. 安德森癌症中心院长利益冲突政策有限豁免一事为例, 阐述了美国医学研究领域利益冲突是指当事人身负的委托利益有可能受到其自身利益不当影响的一种境况或行为。通过分析产生这类利益冲突的背景, 探讨了美国联邦政府、行业协会、研究机构等 3 个不同层次的管理规定, 以期为我国相关领域管理提供参考借鉴。

关键词: 美国; M.D. 安德森癌症中心; 医学研究; 利益冲突

中图分类号: R197.1 (712) **文献标识码:** A **DOI:** 10.3772/j.issn.1009-8623.2013.03.010

2012 年 10 月 24 日, 美国《休斯敦纪事报》头版头条对得克萨斯大学 (University of Texas) M.D. 安德森癌症中心 (M.D. Anderson Cancer Center, 以下简称“M.D. 安德森中心”) 院长罗纳德·狄平侯提出“利益冲突”免责申请后, 被允许继续与其关联紧密的 3 家制药公司保持关系一事进行了报道^[1]。由于 M.D. 安德森中心是多年被评为“美国最佳癌症治疗医院”的世界一流研究机构, 其现任院长是国际知名的癌症和遗传学科学家, 此事报道后引发了新一轮对于医学研究领域“利益冲突”问题的关注和争论。本文拟以此事件为例, 介评和分析美国医学科研领域利益冲突的概念、历史背景和管理规定, 以期为我国相关领域管理提供参考借鉴。

1 M.D. 安德森中心院长申请“利益冲突”政策豁免事件始末

M.D. 安德森中心隶属得州大学系统, 是获得美国国家癌症研究院资助最多的机构, 开展被视为世界上专攻癌症研究产出率最高的项目, 并能快速将实验室获得的重要科学知识转化到临床应用中去。在致力于研究开发及成果转化过程中, 该中心

出台了利益冲突政策规定, 要求无论何种身份的雇员, 都不得有在本质上与其适当履行职责发生重大冲突的境况或行为, 包括经济利益和其他利益在内的直接或间接利益、从事某项商业交易或专业活动或造成任何相关责任。M.D. 安德森中心的教授、决策者及研究人员等还要遵守与他们身份相适应的具体利益冲突政策规定, 按照相关程序报告利益冲突事项或申请豁免^[2]。

2011 年 9 月, 美国科学院院士、哈佛大学医学院医学与遗传学教授狄平侯就任 M.D. 安德森中心院长。到中心前, 狄平侯教授已是著名的转化医学专家, 与他人联合创立了 Aveo、Karyopharm 和 Metamark 等多家从事癌症治疗药物与诊断试剂的生物技术公司。2012 年 4 月, 狄教授就与其有股权、知识产权、过去或将来可能获得酬劳等财务关联的 10 家营利公司及 2 家非营利机构, 向得州大学董事会提出利益冲突政策豁免申请。在这 10 家公司中, 包括狄教授拥有权益最多的 Aveo、Karyopharm 和 Metamark 3 家公司 (狄教授在 Aveo 拥有的股票价值约 490 万美元), 而这 3 家公司也是最有可能在 M.D. 安德森进行测试的公司。Aveo 公司就曾于 2012 年 5 月份宣布, 在 M.D. 安德森

第一作者简介: 赵树璠 (1973—), 女, 副调研员, 东北财经大学国际经贸学院博士生, 主要研究方向为世界经济、科技政策。
收稿日期: 2013-03-15

中心及其他几个中心进行测试。

2012年10月，得州大学校董会决定给予狄教授有限豁免，即狄平候可继续留在Aveo公司董事会，但需把其在Aveo、Karyopharm和Metamark 3家公司持有的股权交给盲目信托（blind trust），并需与其他公司及机构脱离关系。得州大学主管卫生事务的副校长解释说，考虑多方面因素，尤其是狄平候在建立新联系帮助病人、通过创建公司以及设计流程将研究结果运用到临床方面具有独特的经验，校董会决定给予狄教授利益冲突政策有限豁免。“如果有充分的监督，却不让病人从狄教授开展的临床试验或这些公司的代理人那里受益，就不是真正为病人考虑”。“与此同时，对某种特殊关系给予豁免必须限制在极少的情形下，尤其是考虑到对每次临床试验都要进行缜密的监督，只有在特殊情况下才给予豁免”。作为一种监督手段，M.D. 安德森中心任何涉及与狄平候关联公司有关的研究都将设立“细致、详细”的规定，所有与这些公司有关的临床测试都将通过知情同意书方式把其中关系告知参与测试的病人。

得州大学校董会的这项决定，受到联邦参议员Chuck Grassley的批评。他说，得州大学系统有责任解释清楚目前这种安排如何能彻底保护病人利益，并维护医学研究的公正性。“即使狄平侯博士的股权交给盲目信托，M.D. 安德森中心研究人员对其上司与人共有的公司所存的偏袒，也会玷污他们的研究”。经常撰写利益冲突问题著述的Tufts大学教授Sheldon Krimsky说，“盲目信托使得州大学系统在正确道路上迈进了一步，但这并不是理想的解决办法”。他认为，“狄教授不应在股权或董事会身份上与得州大学任何其他活动有丝毫冲突”，“最好的办法是杜绝任何关联，盲目信托是次选项”。

2 美国医学研究领域“利益冲突”概念及背景

像许多概念一样，“利益冲突”有很多解释，不同部门、不同机构、不同学科、不同学者给出的定义不尽一致。一般来说，“利益冲突”指当事人身负的委托利益有可能受到其自身利益不当影响的一种境况或行为。在科学活动领域，科学家、

科研管理人员或科研机构自身在研究过程中和将研究成果转让及商业化中，受到个人利益或某些利益主体的影响而做出或可能做出倾向性结论或判断，使科学研究的客观性、准确性以及科学活动的公正性受到影响，使委托方利益受损，均属于利益冲突范畴。美国学术健康中心联合会（Association of Academic Health Center）早在1964年就说明了可能产生利益冲突的境况：（1）从事的研究倾向于私人企业的需要；（2）从获得个人利益的公司购买仪器和其它材料；（3）为个人目的将政府资助的研究结果进行不适当的转移；（4）不适当使用特权信息；（5）影响与政府资助研究有关的合同和协议；（6）在政府资助的研究合同方面，接受与大学进行商业活动的公司的赠物。该会在其1990年报告中给出的定义是，“当法律义务或广泛承认的职业标准可能被个人利益，特别是那些不公开的利益危及时，潜在或实际的利益冲突产生”^[3]。美国医学院联合会（Association of American Medical Colleges）把研究活动中的利益冲突定义为，“在研究过程中或公布研究成果时，所出现的经济利益或其它利益可能影响研究者的专业判断，或具有危及做出判断的现象这样一些境况”^[4]。

300多年前，英国皇家学会的学者们只是出于好奇心和兴趣驱使而从事科学研究，个人经济收益极少成为科研动机，故谈不到利益冲突问题。但近年来，随着科研日益职业化，科技成果从产生到应用的距离越来越短，科研活动成为可能产生巨大利润的源泉，科研工作也成为一种可能获得更高荣耀、权力、地位和福利的职业。为此，许多商业性机构加大资助或介入科学研究与开发的强度，大学、科研机构和科学家们更加关注研究成果的知识产权归属和商业化前景。美国大学和科研机构众多，科学研究和管理活动非常活跃，尤其是自20世纪80年代颁布史蒂文森-怀德勒法、贝都法等一系列技术转移法令之后，产学研合作空前密切，科学家以自己的发现或发明创立公司的做法盛行，与之相伴的是不时传出一些科学家和企业主因过度追求商业利益而侵蚀科学研究客观性、败坏科学形象或损害公众利益的负面事件。

医学领域的临床试验和治疗直接关系到受试者乃至公众的安全与健康，而药品、疗法研发及产业

化与工业界关系密切，越来越多的医学研究由药厂或生物技术公司出资，或是研究人员身兼投资人或经营者的角色，研究内容就是针对自身的产品，他们会希望研究的结果发表出来能对自己的产品有利，伴之而来的利益冲突问题表现尤甚。

颇具代表性的如 20 世纪 80 年代著名的“治疗干眼药膏”案。当时一位名为 Scheffer Tseng 的博士在美进修期间，对于用维生素 A 治疗眼睛干涸发生了兴趣。他在一系列联邦政府资助的研究中，以兔子为实验对象研究维生素 A 的此类治疗效果，好像取得了一定成功，于是他着手人体试验，先后在约翰·霍普金斯大学和麻省眼科医院测试。在测试活动中，Tseng 博士擅自扩大试验范围，并违背“知情同意”原则，欺骗性地在数百名病人身上试用，从中有针对性地挑选病例，并撰写、发表了两篇有利于维生素 A 治疗眼干的研究报告。Tseng 博士随后与其导师成立了一家名为 Spectra 的制药公司，生产所谓“治疗眼睛干涸的维生素 A 药膏”，并对外发行股票，Tseng 博士及其导师是公司最大股东。后来，未在该公司持股的其他研究人员所做的研究表明，此药膏不仅对治疗眼睛干涸毫无疗效，长期使用还会产生不良反应。Tseng 博士得知这一情况后迅速抛售了所持公司全部股票。此事曝光后激起公愤，Tseng 博士及其所在医院院长均被迫辞职^[5]。类似事件频发，使医学研究领域中的利益冲突问题备受社会各界关注。为此，美国与医学研究相关的政府部门、协会和研究机构纷纷制定政策，加强利益冲突管理。

3 美国医学领域利益冲突管理规定

美国与医学研究领域相关的利益冲突管理规定可分为 3 个层次：一是联邦层次，主要通过联邦组成机构政策的形式加以约束；二是协会层次，通过非营利机构组织发布指南的形式进行引导；三是机构层次，通过大学、研究院所、医学期刊出版机构等根据本单位实际情况制定的利益冲突政策进行规范。

3.1 联邦层次的管理规定

主要包括由公共卫生署（PHS）、食品药品监督管理局（FDA）和健康与人类服务部（HHS）等部门制定的政策。

早在 1995 年，PHS 为保证资助项目成果的可靠性，要求承担其资助项目的研究机构要从 5 个方面管理、减轻或消除利益冲突：一是制定强制执行、成文的利益冲突政策；二是指派专门的机构管理者收集并审查申请资助项目的研究人员所报告的经济利益信息；三是要求研究者向机构指定人员公开他们所知道的与他们（包括其配偶和未成年子女）相关的重大经济利益；四是对所有的经济公开资料和研究机构采取的所有措施进行记录，相关的文档自研究人员上交之日起至少保留三年；五是规定相应的制裁措施，建立强有力的政策执行机制等。PHS 设置报告范围的底线是，12 个月中的薪水、知识产权使用费和其他收入总值超过 10 000 美元，股权价值超过 10 000 美元或公司股权的 5%。

1998 年，为减少临床试验受经济利益影响而产生的偏见，FDA 颁布规定，凡向 FDA 提出市场开发的临床试验申请者，必须准确全面地呈报参与该临床研究的所有研究人员的经济利益信息，否则将拒绝批准申请。FDA 将根据申请者提交的资料，评估经济利益对研究的可靠性可能产生的影响，并采取措施保证数据的可靠性。FDA 设置报告范围的底线是，除试验费用外，研究人员从申请临床试验者那里得到的超过 25 000 美元的收入；研究人员在申请临床试验者公司拥有任何非公开交易的股权收益，或者价值超过 50 000 美元公开交易的股权收益。

由于 PHS 和 FDA 所制定的利益冲突政策主要是为了保证研究结果的客观性，而没有充分考虑到临床研究中受试者的健康、安全等权利的保护，且主要考虑的是研究者的经济利益冲突而忽略了机构的经济利益冲突；另外，两者设置不一致的报告底线等为研究机构执行政策造成了困难。为此，HHS 制定了新的政策，并于 2004 年颁布《经济关系和涉及人类受试者的研究利益：人类受试者保护指南》，明确指出，经济利益冲突可能会影响到研究中受试者的福祉和权利，并针对机构审查委员会、研究机构和研究人員提出了具体建议。2011 年 8 月，HHS 颁布了新的法令^[6]，对 1995 年 PHS 的规定进行修订，新规定比原来更严格，要求研究人员必须申报披露的范围更大，公开披露的

内容更广，所受到的限制更多。以申报门槛为例，原规定底线为 10 000 美元，新规定则降为 5 000 美元。

3.2 协会层次的管理规定

美国医学院协会（Association of American Medical Colleges, AAMC）和美国大学联合会（Association of American Universities, AAU）等协会，通过发布指南或框架报告等方式，推动着医学研究领域制定并实施利益冲突政策。

AAMC 在 1990 年就如何处理研究中利益冲突和责任冲突问题发布指南，分析了研究中的利益冲突问题，确定了研究人员和研究机构在处理利益冲突时的相关责任，建议研究机构成立专门委员会对可能的经济利益冲突进行审查。2000 年，AAMC 组织了一个“临床研究中的经济利益冲突任务小组”，对 1990 年发布的《指南》进行了大幅修改，并在随后两年中推出了《保护受试者，维护信任，推动进步》的报告。该报告由两部分组成，第一部分是《监管人体受试者研究中个人经济利益冲突的政策和指南》^[7]，第二部分是《监管临床研究中机构经济利益冲突的原则和建议》^[8]。其中，第一部分主要针对临床研究中研究人员经济利益冲突提出政策建议，明确了受试者福祉至上的原则，提出了一个“可辩驳的假设”，即在临床研究领域，研究机构应该预设所有重大经济利益冲突都可能存在着问题，在受试者研究中拥有重大经济利益的研究者不得参与研究，只有在特殊情况下，该研究者能够提供更充足的理由（比如，具有特殊的经验和技能，该试验或研究离开其参与就无法进行），该研究者才能参与研究，在此情况下，即使批准了该研究者参与研究，也要对其研究进行严格、有效的独立监督。第二部分主要针对研究机构的经济利益冲突，提出了评估临床研究中机构利益冲突的框架，设计了报告和审查机构经济利益冲突的程序，并提出了许多具体建议。

AAU 在 1993 年提出了一个处理研究人员经济利益冲突的框架文件，并于 2001 年发布《个人和机构经济利益冲突报告》，对研究者个人经济利益冲突和研究机构的利益冲突分别进行分析，提出一些操作指南，呼吁各大学完善本校的研究人员经济利益冲突政策，并制定相应的机构经济利益冲突

政策^[9]。

2008 年，由 AAMC 和 AAU 组成的联合顾问委员会在历经两年调研之后，发布了《保护患者，维护诚信，提升健康水平：加快实施人体研究中的利益冲突政策》报告，前述提及的 AAMC 和 AAU 分别在 2001 及 2002 年颁布的两份国际知名的利益冲突问题报告中的基本原则和相关指南进一步得到完善和强化^[10]。

3.3 机构层次的管理规定

在政府部门要求和相关协会推动下，美国的医学研究机构和相关学术期刊普遍制定了利益冲突政策。一些大学及研究机构为了维护学术声誉及研究公信力，制定的自律规范甚至比政府规定更为严格。以哈佛大学医学院规定为例，该院教授不得参与自己或家人担任顾问或拥有股票等财务利益的技术的临床试验，除非其股票等利益的总额小于 30 000 美元（担任顾问则其所得须小于 20 000 美元），而且实施该技术的公司必须是公开发行且公开交易股票的公司，才可能通过公开披露或审查批准程序后参与该临床试验。该院的“产学研合作研究注意事项”还规定，如果该院或该院教授与准备转移其技术的企业间有财务上的利益关系时，则“独家授权”必须经过特别严谨的审核程序，且必须举证“非独家授权”会比较无效率、“独家授权”较符合公共利益。

4 启示

不难看出，为了应对医学研究领域尤其是与工业界密切合作中出现的利益冲突问题，美国经过多年探索构建了一个比较完整的政策体系，其中，联邦政府相关部门作出顶层设计，协会发布可操作性指南、提出可行性建议，医疗科研机构在遵守联邦规定、尊重协会指南建议基础上，结合本单位实际情况普遍制定了内部管理规范。从历史沿革看，这些政策措施日趋严格；从实施效果看，这些政策措施对解决医学研究领域频现的利益冲突问题起到有效的约束作用。但如前文所述，对于在规定之外给予诸如 M.D. 安德森中心院长有限豁免，使其可以继续保持相关制药公司的利益关系，究竟如何才能对之进行有效监督，社会上仍存在争议。结合我国实际情况，医学研究领域事关经济发展和社

生,同时也是科技成果转化、产学研结合的重点领域,医学研究机构及其研究人员与医药企业之间具有密切、复杂的关系,为滋生利益冲突问题提供了温床。建议我国相关部门在推动医学领域产学研合作过程中,注意借鉴美国制定利益冲突政策方面的经验,构建一套完整的制度体系,严格付诸实施并加以监督,有效维护医学研究成果的客观性和可靠性,切实确保民众安全与健康。■

参考文献:

- [1] Ackerman T, Berger E. DePinho Keeps Ties to Drugmakers [N]. Houston Chronicle, 2012-10-24(1).
- [2] MD Anderson Cancer Center. Conflict of Interest Policy[R/OL]. (2009-08-14). <http://www.mdanderson.org/about-us/certifications-and-standards/compliance-program/conflicts-of-interest-policy---adm0255.pdf>.
- [3] 魏屹东. 科学活动中的利益冲突及其控制[J]. 中国软科学, 2006(1): 90-91.
- [4] AAMC. Guidelines for Dealing with Faculty Conflicts of Committee and Conflict of Interest in Research[J]. Washington DC: AAMC Ad Hoc Committee on Misconduct and Conflict of Interest in Research, 1990.
- [5] Elliott D. Research Ethics[R]. Hanover: University Press of New England, 1997.
- [6] NIH. Issuance of the Final Rule - Responsibility of Applicants for Promoting Objectivity in Research for Which Public Health Service Funding is Sought and Responsible Prospective Contractors[EB/OL]. (2011-08-22). <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not-od-11-109.html>.
- [7] Task Force on Financial Interest in Clinical Research. Protecting Subjects, Preserving Trust, Promoting Progress: Policy and Guidelines for the Oversight of Individual Financial Interests in Human Subjects Research[D]. Washington DC: Association of American Medical Colleges, 2001.
- [8] Task Force on Financial Interest in Clinical Research. Protecting Subjects, Preserving Trust, Promoting Progress: Principles and Recommendations for Oversight of an Institution's Financial Interests in Human Subjects Research[D]. Washington DC: Association of American Medical Colleges, 2002.
- [9] AAU Task Force on Research Accountability. Report on Individual and Institutional Financial Conflict of Interest [D]. Washington DC: Association of American Universities, 2001.
- [10] AAMC-AAU Advisory Committee. Protecting Patients, Preserving Integrity, Advancing Health: Accelerating the Implementation of COI Policies in Human Subjects Research[D]. Washington DC: Association of American Medical Colleges and Association of American Medical Colleges, 2008.

Analysis on Conflict of Interest Management in U.S. Medical Sectors

ZHAO Shu-fan, YAO Wei-ke

(The Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China, Beijing 100862)

Abstract: Seeing that the case that University of Texas gave the president of M.D. Anderson Cancer Center the limited exemption of conflict of interest with relevant pharmaceutical companies, this paper introduces the concept and background of conflict of interest, which is defined as a set of circumstances that creates a risk that professional judgment or actions regarding a primary interest will be unduly influenced by a secondary interest, in the U.S. medical sectors, and analyses the policies and rules constituted by U.S. federal agencies, associations and research institutions, hoping to provide some references for making relevant policies regarding conflict of interest management in China.

Key words: the U.S.; M.D. Anderson Cancer Center; medical research; conflict of interest