

· 专家共识 ·

骨质疏松研究医学伦理专家共识(2021)

张萌萌¹ 程海涛² 张秀珍³ 赵国阳⁴ 张智海⁵ 张岩⁶ 张东伟⁷ 马倩倩² 毛未贤² 高远² 周惠琼⁸
邹军⁹ 王永福¹⁰ 李英华¹¹ 葛继荣¹² 邓伟民¹³ 黄宏兴¹⁴ 吴涤¹⁵ 李毅中¹⁶ 胡玲¹⁷ 史晓林¹⁸ 郑洪新¹⁹

- 1.《中国骨质疏松杂志》社,北京 100102
2. 吉林省一汽总医院,吉林 长春 130011
3. 同济大学附属同济医院,上海 200065
4. 江苏大学附属医院,江苏 镇江 212000
5. 中国医科大学航空总医院,北京 100012
6. 上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032
7. 北京中医药大学糖尿病研究中心,北京 100029
8. 中国人民解放军总医院第四医学中心,北京 100037
9. 上海体育学院,上海 200438
10. 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院,内蒙古 包头 014010
11. 上海市第五人民医院,上海 200240
12. 福建省中医药科学院,福建 福州 350003
13. 中国人民解放军南部战区总医院,广东 广州 510010
14. 广州中医药大学第三附属医院,广东 广州 510240
15. 内蒙古科技大学包头医学院,内蒙古 包头 014040
16. 福建医科大学附属第二医院,福建 泉州 362000
17. 南昌大学第三附属医院,江西 南昌 330000
18. 浙江中医药大学附属第二医院,浙江 杭州 310005
19. 辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110000

中图分类号: R052 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 04-0469-06

摘要: 伦理是指在处理人与人、人与社会相互关系时应遵循的道理和准则。骨质疏松研究医学伦理是指在骨质疏松研究中必须遵循的人道主义、自主尊重、有利、不伤害及公正的伦理原则,有利于规范、约束、指导、监督医学行为,保护患者权益。涉及研究中研究对象的筛选、药物的使用和禁用、评价指标的选择、研究的中止、研究中不良事件的处理等。

关键词: 伦理;医学伦理;伦理原则;骨质疏松研究

Medical ethics expert consensus on osteoporosis research (2021)

ZHANG Mengmeng^{1*}, CHENG Haitao², ZHANG Xiuzhen³, ZHAO Guoyang⁴, ZHANG Zhihai⁵, ZHANG Yan⁶, ZHANG Dongwei⁷, MA Qianqian², MAO Weixian², GAO Yuan², ZHOU Huiqiong⁸, ZOU Jun⁹, WANG Yongfu¹⁰, LI Yinghua¹¹, GE Jirong¹², DENG Weimin¹³, HUANG Hongxing¹⁴, WU Di¹⁵, LI Yizhong¹⁶, HU Ling¹⁷, SHI Xiaolin¹⁸, ZHENG Hongxin¹⁹

1. Chinese Journal of Osteoporosis, Beijing 100102, China
2. FAW General Hospital of Jilin Province, Changchun 130011, China
3. Tongji Hospital Affiliated Tongji University, Shanghai 200065, China
4. Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212000, China
5. Aviation General Hospital of China Medical University, Beijing 100012, China
6. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China
7. Diabetes Research Center, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

* 通信作者: 张萌萌, Email: zhmm5866@163.com

8. The Fourth Medical Center, General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing 100037, China
 9. Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China
 10. The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China
 11. The Fifth People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200240, China
 12. Fujian Academy of Chinese Medical Sciences, Fuzhou 350003, China
 13. General Hospital of PLA Southern Theater of the COMMAND, Guangzhou 510010, China
 14. The Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510240, China
 15. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014040, China
 16. The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China
 17. The Third Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, China
 18. The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310005, China
 19. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110000, China
- * Corresponding author: ZHANG Mengmeng, Email: zhmm5866@163.com

Abstract: Ethics refers to the principles and principles that should be followed when dealing with the relationship between people and society. Medical ethics of osteoporosis research refers to the ethical principles of humanitarianism, self-respect, benefit, no harm and justice that must be followed in osteoporosis research, which is conducive to regulating, restricting, guiding and supervising medical behaviors, and protecting the rights and interests of patients. It involves the screening of research objects, the use and prohibition of drugs, the selection of evaluation indicators, the termination of the study, and the treatment of adverse events in the study.

Key words: Ethics; Medical ethics; Ethical principles; Osteoporosis research

伦理是指在处理人与人、人与社会相互关系时应遵循的道理和准则。是一系列指导行为的观念,是从概念上对道德现象的哲学思考。包含人与人、人与社会和人与自然之间关系处理的行为规范,包括人的情感、意志、人生观和价值观,以及人际之间符合道德标准的行为准则。

1 医学伦理概述

医学伦理是涉及生物学、医学、环境学、教育、科学研究、经济学、人类学等众多学科的一项伦理研究。

1.1 医学伦理的发展

涉及人类受试者的医学研究,必须符合普遍认可的科学原则。国际上,为了规范人体实验研究,防止不道德的实验和滥用人体的实验研究,1946 年,诞生了人体实验的第一份正式国际性文件《纽伦堡法典》。

1964 年,世界医学会(WMA)制定的《赫尔辛基宣言》,是作为对涉及人体受试者的医学研究伦理原则的一项声明,此研究还包括对可识别身份的人体材料和数据进行的研究。

《赫尔辛基宣言》的意义在于肯定了人体实验在医学中的必要性和重要地位。强调人体实验的开

展必须以普遍的科学原理和动物实验为前提,为实验对象利益而强调在人体实验中的自主原则、无伤害原则以及知情同意原则,同时赋予了医生从事医学研究的责任与道德使命^[1]。

我国医学伦理工作始于 1987 年。1989 年中华医学会医学伦理学会伦理法规委员会,委托“天津市医德法规起草组”起草了《医院伦理委员会组织规则》(草案),1990 年由委员会第二次会议推广。

1995 年,中华医学会医学伦理学会对《医院伦理委员会组织规则》(草案)作出修订,改称《医院伦理委员会组织规程》^[2]。

2000 年,我国成立了“卫生部医学伦理专家委员会”,承担全国性“行业科技发展有关伦理问题的咨询和审查”工作。

2007 年,我国颁布的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》^[3]明确提出:医学研究的伦理审查,是为规范医学科学研究以及相关诊疗技术的应用,尊重和保护相关人群的合法权益,维护人类尊严,保护人的生命和健康。实现对伦理审查的规范化管理,提高伦理审查质量,充分保障患者在新技术、新疗法的应用以及临床医学研究中的健康权益。

1.2 医学伦理工作的目的、意义

医学伦理是为社会的医学需求、为医学发展的

导向、为符合道德的医学行为辩护。医学伦理对规范、约束、指导、监督医学行为,保护患者权益,调节医患关系具有重要的作用。

1.3 医学伦理的原则^[4-7]

1.3.1 人道主义原则:人道主义是一种以人为中心的哲学或伦理原则,是一种对人类行为善与恶的判断标准。其核心的内容包括重视人的价值,注重每个人的自由、平等,“己所不欲,勿施于人”。

1.3.2 自主与尊重原则:以保护受试者权益,取得知情同意为人体实验研究的前提条件,同时确保受试者的任何信息严格保密。

1.3.3 有利原则:力求对受试者有利、诊断准确、治疗有效。综合权衡利与害:寿命延长、痛苦减轻、提高生命质量、尽快诊治、减少费用等。对病人相关者有利:社会保障能力,家庭的承受能力,社会公共利益,人类长远利益等。

1.3.4 不伤害原则:不伤害原则包括适当地平衡伤害与可能利益的风险,把伤害降低到最小。

1.3.5 公正原则:包括公平地选取研究对象与研究人群,为研究做出贡献的人群带来有益的研究结果。

1.4 医学伦理委员会的构成

根据国家卫生计生委《涉及人体的生物医学研究伦理审查办法》^[1]规定,伦理委员会委员从生物医学、管理学、伦理学、法学、社会学等领域的专家中推举,人数不得少于 5 人。

伦理委员会(Ethics Committee)是由医学专业人员(具有副高以上技术职称的医学、药学、护理专业人员)、法律专家及非医务人员(代表公众利益)组成的独立组织。

医学伦理委员会名单提交医疗行政机构办公会讨论,当选委员的同意票数应超过法定到会人数的半数;当选委员以医疗机构正式文件的方式任命;接受任命的伦理委员会委员应同意参加有关部门生物医学研究的伦理道德和科学方面的初始培训和继续教育;接受任命的伦理委员会委员应同意并签署委员申明、保密协议、利益冲突声明。

伦理委员会每届任期两年,为保证工作的连续性,委员可以连任,如换届新的委员应有一定比例。

伦理委员会的职责为核查临床试验方案及附件是否合乎道德,确保受试者的安全、健康和权益。该委员会的组成和一切活动不应受临床试验组织和实施者的干扰。

伦理委员会对于临床伦理学问题,应从医学指征、生命质量、病人的要求和相关背景等因素进行

论证。

伦理委员会对研究方案进行考量、评估、指导和批准。委员会必须透明运作,必须独立于研究者与申办方之外,考虑到本国及国际研究项目的法律、法规,以及适用的国际规范和标准。

1.5 医学伦理审查

伦理审查所需材料:试验方案、知情同意书、XXXX 医院涉及人的生物医学研究伦理审查申请书、申报机构主要研究者简历、资质证明文件复印件、研究项目工作报告(PPT)等,送至伦理委员会进行伦理审查。

1.5.1 试验方案:人体研究方案设计应遵守一下伦理原则:社会和临床价值、科学有效性、受试者公平选择、最佳风险获益比、独立伦理审查、知情同意和尊重潜在受试者。

1.5.2 知情同意书:知情同意书要求受试者能够理解研究目的、方法、风险、受益以及可替代的方法。见图 1。

XXXXXXXX 医院临床科研知情同意书

- 一、研究项目简介: (说明本项目是一个科学研究项目并说明研究目的)
 - 二、参与试验的内容和过程: (患者参与哪些试验项目、参与时间、操作步骤等)
 - 三、目前此种疾病的其他诊治方法: (简介每种方法的优、缺点)
 - 四、参与本项目的有益之处:
 - 五、参加本项目的风险及补偿措施: (可能出现的不良反应及其程度、补偿措施: 治疗 费用、赔付等)
 - 六、您的权力:

您参与试验是完全自愿的,您可以随时退出试验而无需理由,绝不会影响您和医务人员的关系及今后的诊治;您的所有个人资料和观察记录均属保密,仅供本研究使用;试验期间,您可随时了解有关的信息资料,如在试验中发生问题或需要咨询有关问题时,可与主管医师联系。

作为一名患者,我在了解了本项试验的目的、方法、可能获得的治疗利益和可能发生的不良反应后,愿意参加此项研究,并与医生充分配合
- 受试者签名: _____ 日期: _____ 年 _____ 月 _____ 日
 法定代理人: _____ 与受试者关系: _____
 研究者签名: _____ 日期: _____ 年 _____ 月 _____ 日

图 1 临床科研知情同意书

2 骨质疏松研究重要提示

2.1 选择研究对象

2.1.1 对于骨质疏松相关的科研项目及药物研究项目,要根据研究日的选择研究对象,制定研究对象入组标准和排除标准。

2.1.2 明确研究对象年龄、性别、民族、身高、体重、饮食、运动、生活方式、个人嗜好、居住地、职业、联系方式、既往病史等信息。

2.1.3 明确骨质疏松相关危险因素。

2.1.4 设对照组与观察组,随机研究、队列研究,应

有研究方案。

2.1.5 明确观察指标和技术路线。

2.1.6 老年骨质疏松为 70 岁以上,见中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》定义与分类部分^[8]。

2.1.7 绝经后定义为绝经>2 年,也可以是>2 年的自发性闭经,药物继发性闭经或双侧卵巢切除术后>2 年。

2.1.8 保护受试者隐私。

2.1.9 受试者签署知情同意书,理解研究的性质、目的和试验程序并且在研究中愿意遵守研究的要求。

2.2 研究对象的筛选

在骨质疏松药物临床试验与科学研究伦理审查时,对研究对象具有严格的筛选标准与排除标准,研究项目不同,研究目的不同,入选和排除标准都有可能存在差异。骨质疏松药物临床试验与科学研究时,具有下列情况之一者,通常不作为入选病例:

(1)有严重心脏病史或体检、影像学、实验室检查显示有严重心脏疾病;

(2)骨代谢疾病:各种代谢性骨病,例如骨软化症、畸形性骨炎(Paget 骨病)、成骨不全、库兴综合征、高催乳素血症等;

(3)当前存在甲状腺疾病,甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退。促甲状腺素(TSH)水平低于正常范围,TSH 水平升高($> 5.5 \mu\text{IU/mL}$ 但 $\leq 10.0 \mu\text{IU/mL}$)且血清 T_4 超出正常范围,TSH 水平大于 $10.0 \mu\text{IU/mL}$,受试者不能参加研究。

(4)继发性骨质疏松症及其他严重合并症者:如类风湿性关节炎、痛风、多发性骨髓瘤、乳腺癌、前列腺癌,或晚期畸形、残废、丧失劳动力者;

(5)恶性肿瘤:近 5 年内恶性肿瘤患者;

(6)近 3 个月内发生过骨质疏松性骨折的患者,有多于 2 处以上椎骨骨折患者;

(7)腰椎融合或严重退行性变妨碍正常骨密度测定;

(8)可供 DXA 测量评估的连续完整腰椎 < 2 个;

(9)身高、体重或围长可能妨碍 DXA 的准确测量;

(10)糖尿病患者有严重的急、慢性并发症或血糖不稳定者;

(11)长期使用糖皮质激素者;

(12)1~3 个月内参加其他药物临床研究者;

(13)吸收障碍综合征:吸收障碍综合征或与吸收障碍相关的各种胃肠道疾病,例如,克罗恩病和慢性胰腺炎等;

(14)既往有痛风史,血尿酸不稳定的患者;

(15)肾脏疾病:肾功能不全(血清肌酐高于各研究中心正常值上限),严重的肾功能损伤(肌酐清除率 $\text{Ccr} < 30 \text{ mL/min}$);

(16)肝脏疾病:①严重的肝功能不全:血清天冬氨酸转氨酶(AST) $\geq 2.0 \times$ 正常值上限(ULN);血清丙氨酸转氨酶(ALT) $\geq 2.0 \times$ ULN;碱性磷酸酶和胆红素 $\geq 1.5 \times$ ULN(允许间接胆红素 $\geq 1.5 \times$ ULN,只要胆红素做了分类且直接胆红素 $< 35\%$);②肝硬化;③不稳定的肝病(定义为有腹水、脑病、凝血障碍、低白蛋白血症、食管或胃底静脉曲张,或持续黄疸),已知且经研究者判断有临床意义的胆道异常(除外 Gilbert 综合征或无症状的胆结石);④病毒性肝炎:乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性,且 HBV-DNA ≥ 1000 拷贝(cps)/mL 或高于正常检测值上限者不可入组;丙肝病毒(HCV)抗体阳性,且 HCV RNA 检测拷贝数超过正常上限的不可入组;

(17)过敏体质者:如已知对哺乳类细胞来源的产品过敏,对钙剂或维生素 D 过敏者,对研究药物有临床意义的过敏;

(18)合并有心血管、脑血管和造血系统等严重原发性疾病者;

(19)生物学异常:①患有影响受试者签署知情同意书或遵守研究步骤的能力的各种疾病,由研究者判断是否适合参加试验;②各种躯体或精神疾病,研究者可作阻止受试者完成研究或干扰研究结果的解释;③已知人免疫缺陷病毒(HIV)阳性;④梅毒抗体阳性患者;

(20)口腔、牙疾病:以往或当前有下颌骨髓炎或骨坏死的证据,急性牙或下颌疾病,需要口腔手术,计划行有创牙科手术,牙科或口腔手术未愈;

(21)滥用药物或酗酒(酗酒是指每周饮用 14 个单位的酒精,1 单位酒精=啤酒 285 mL、或烈酒 25 mL、或葡萄酒 100 mL),最近 12 个月内有酗酒或滥用药物的证据,研究者认为会干扰受试者对研究的理解或完成研究;

(22)近 3 年有不良嗜好如吸毒等;

(23)各种实验室检查异常,研究者可作会妨碍受试者完成研究或干扰研究结果的解释;

(24)血钙异常:当前低钙血症或高钙血症。在抽血用于血清钙筛查检测前 8 h 内,受试者不得应

用钙补充剂;

(25) 维生素 D 缺乏, 即 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 小于 20 ng/mL , 结合研究方案决定;

(26) 合并用药情况: 签署知情同意书前几周内使用影响骨代谢的药物, 应考虑是否为排除标准, 如以下药物: ①使用静脉双膦酸盐治疗骨质疏松症; ②口服双膦酸盐治疗骨质疏松症; ③地舒单抗; ④糖皮质激素 (相当于 $>5 \text{ mg/d}$ 强的松 >10); ⑤全身激素替代治疗; ⑥选择性雌激素受体调节剂 (SERM), 例如雷洛昔芬; ⑦甲状旁腺素 (PTH) 或 PTH 衍生物, 例如特立帕肽; ⑧降钙素; ⑨骨化三醇或维生素 D 衍生物; ⑩替勃龙; 促同化激素类; 睾酮; ⑪氟化物或锶剂治疗骨质疏松症; ⑫其他骨活性药物包括抗惊厥药物 (除外苯二氮卓类) 和肝素; ⑬长期全身使用酮康唑、雄激素、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、西那卡塞、铝、锂、蛋白酶抑制剂、甲氨蝶呤、促性腺激素释放激素激动剂; ⑭其他影响骨代谢的药物者, 如甲氨蝶呤、肝素, 抗惊厥药;

(27) 研究者认为其他不适合参加本研究者。

2.3 研究过程中禁用的药物

在研究过程中, 除研究用药外, 禁止使用已知或可能影响骨代谢的药物。禁用的药物因临床试验与科学研究对象而不同。

2.3.1 治疗骨质疏松症的药物 主要为双膦酸盐类、甲状旁腺素 (或衍生物)、氟化物、降钙素、地舒单抗、钙剂、维生素 D 及其活性类似物 (骨化三醇、阿法骨化醇)、雌激素、雌激素受体调节剂 (如: 雷洛昔芬)、雄激素或其硫酸盐、替勃龙、锶盐、促性腺激素释放激素受体激动剂、中成药 (如仙灵骨葆胶囊/片, 金天格胶囊, 骨疏康胶囊/颗粒, 强骨胶囊等中成药及中药提取物)。

2.3.2 其他影响骨代谢的药物 各种类固醇激素, 如糖皮质激素、盐皮质激素等; 抗凝剂, 如肝素、双香豆素等; 抗癫痫和惊厥药, 如苯妥英钠、卡马西平等; 免疫抑制剂, 如环孢菌素; 芳香化酶抑制剂; 促肾上腺皮质激素; 甲氨蝶呤; 西那卡塞; 化疗药; 合成类固醇; 蛋白酶抑制剂; 铝; 锂; 任何其他研究用药。

患有其他疾病需合并用药时, 在试验期间应保持用药的种类和剂量不变, 同时研究者应详细记录药品名称、用药原因及用药时间。

试验期间患者使用的其他任何治疗, 均应将治疗的名称、使用的原因、使用次数及用量、使用时间记录于病例报告表。

2.4 可供选择的评价指标

2.4.1 有效性评价指标: ①腰背四肢骨痛积分; ②疼痛 VAS 评分; ③骨代谢标志物检查: I 型原胶原 C-端前肽 (PICP)、I 型原胶原 N-端前肽 (PINP)、I 型胶原羧基端肽 B 特殊序列 (B-CTX)、血碱性磷酸酶 (ALP)、血清骨钙素 (OC)、血清骨特异性碱性磷酸酶 (BALP)、血清抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRACP)、尿吡啶啉 (Pyr)、尿脱氧吡啶啉 (D-Pyr)、尿 I 型胶原 C-末端肽交联 (U-CTX)、尿 I 型胶原 N-末端肽交联 (U-NTX)、25-羟维生素 D_3 、血磷、血钙等; ④骨密度检测: 腰椎 $\text{L}_1\text{-L}_4$ 、股骨颈; ⑤骨质疏松性骨折发生率; ⑥原有骨折愈合情况。

2.4.2 安全性评价指标: ①体格检查: 身高、体重、体温、呼吸、心率、心律、血压等; ②血、尿常规、血生化、电解质、凝血功能检查; ③肝功能检查: ALT、AST、ALP、TBIL、 $\gamma\text{-GT}$; ④肾功能 (Bun、Cr); ⑤肾脏 B 超检查; ⑥心电图; ⑦性激素检查: 雌二醇、促黄体生成素、促卵泡刺激素; ⑧胸椎、腰椎 ($\text{T}_4\text{-L}_4$) X 线检查, 检查时取正、侧位; ⑨研究期间已有的骨折和新发的骨折或骨骼疼痛或疼痛明显加剧部位应及时做相应部位 X 线的检查, 如果诊断为骨折, 应采取适当治疗措施, 直至骨折部位愈合; ⑩子宫 B 超检查; ⑪乳腺 B 超检查。

2.5 中止研究标准

出于受试者的最大利益和合理的医学或者道德因素判断, 研究者可以在任何时间提前终止研究。受试者也有权中途退出研究。在终止研究的过程中, 研究者应充分地考虑保护受试者利益。退出的受试者将被要求参加提前退出研究的相关检查, 包括体格检查、口腔检查、生命体征、12 导联 ECG、DXA 检查、实验室检查 (血常规、血生化、尿常规、电解质、凝血功能等), 根据研究药物的半衰期, 必要时, 适当延长停药后的随访时间, 以确保受试者的安全。

2.5.1 提前退出或中止研究标准: ①受试者发生骨质疏松相关的骨折 (如粉碎性椎骨骨折、髌骨骨折); ②受试者骨密度 (BMD) 出现明显降低, 经研究者判断需要立即采用其他药物治疗; ③实验室检查出现明显异常; ④新发恶性肿瘤; ⑤研究者从受试者最大利益出发判定应中止研究; ⑥受试者严重违背研究方案, 或依从性差。

2.5.2 受试者脱落标准: ①受试者自行退出; ②失访; ③受试者出现严重的合并症或并发症, 严重不良事件; ④虽然完成试验, 但受试者用药量不在应服量的 $80\% \sim 120\%$ 范围内。

2.6 与研究相关的不良事件

2.6.1 不良事件:①不良事件的定义:患者或临床研究受试者接受一种药品或一种治疗方法后出现的不良医学事件,但不一定与治疗有因果关系。骨质疏松临床研究中常见的不良事件包括过敏反应、骨骼肌肉疼痛、低血钙或高血钙、骨代谢抑制、下颌骨坏死、非典型骨折和新发恶性肿瘤等。②研究期间应如实记录不良事件:记录不良事件应追踪至解决。有关不良事件的医学文件均应记录在原始文件中,包括实验室检查的通知单(如:X线检查、心电图等)和检查结果报告单。如受试者因试验结束或受试者出院等而无法继续接受研究者的治疗,研究者应将受试者的病例摘要(包括治疗安排和不良事件是否需要继续随访的说明等)交给负责继续治疗他们的医生。这些信息也要记录在原始文件中。③不良反应严重程度判断标准:在填写不良事件表时,研究者将使用轻度、中度、重度来描述不良事件的程度。为统一标准,事件强度的分级如下:轻度:不影响受试者的正常功能;中度:一定程度上影响到受试者的正常功能;重度:明显影响受试者的正常功能。④不良事件与研究药物关系的判断标准:研究者必须依据临床经验判断每起不良事件/严重不良事件与所研究药物之间的关系。按与药物肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关 5 级来评定不良事件与试验药物之间的关系。肯定有关:用药及不良反应发生时间顺序合理;停药不良反应停止,或迅速减轻或好转;再次使用,不良反应再现;同时有文献资料佐证;并已排除原患疾病等其他混杂因素的影响。很可能有关:无重复用药史,其余同“肯定”或虽然有合并用药,但基本可排除合并用药导致反应发生的可能。可能有关:用药与不良反应发生时间关系密切,同时有文献资料佐证;但引发不良反应的药品不止一种,或原患疾病病情进展因素不能除外。可能无关:不良反应与用药时间关系不密切,反应表现与已知该药的不良反应不相吻合,原患疾病发展同样可能有类似临床表现。无关:不良反应与用药时间之间没有关系。不良反应是指肯定有关、很可能有关和可能有关之和。⑤不良事件的处理:发生不良事件时,无论这一事件与研究药物是否存在因果关系,均应做出积极处理。其种类、程度、出现时间、持续时间、处理措施、处理经过详细记录,在综合考虑合并症、合并用药的基础上,评价其与研究药物的相关性。发现不良事件,研究者可根据病

情决定是否中止研究,并进行安全访视。

2.6.2 严重不良事件:①严重不良事件的定义:临床研究过程中发生需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件,无论该事件是否与研究用药品有关。②严重不良事件的处理与记录报告:如遇发生严重过敏者,应立即停药,及时给予抗过敏治疗 and 对症处理。受试者使用研究药物后,如出现严重不良事件,除应积极治疗或抢救外,应在获知严重不良事件 24 h 内通知临床研究负责人。同时研究者必须认真填写《严重不良事件报告表》,记录严重不良事件的发生时间、严重程度、持续时间、采取的措施和转归等。尽快送达临床研究负责人手中。如发生与治疗相关的死亡事件,应立即停止临床研究,尽快上报临床研究机构伦理委员会,并详细记录和妥善保存有关资料。所有不良事件都应当追踪,直到得到妥善解决或病情稳定。③临床检验结果异常和其他异常指标作为不良事件或严重不良事件:某些异常的实验室检查结果(如临床生化、血液学、尿液分析)或其他异常指标(如心电图、生命体征等)经研究者判定具有临床意义,如果它们符合不良事件的定义、或严重不良事件定义,则必须将其记录为不良事件或严重不良事件。在用药后发现的,或者在基线评估时存在并在研究开始后加重的有临床意义的实验室检查结果异常及其他异常所见,则也应作为不良事件或严重不良事件。但是,与所研究疾病有关的有临床意义的异常实验室检查结果或其他异常所见,除非研究者判定超出所预期的病情,否则不包括在不良事件或严重不良事件中。在研究开始时存在或被发现但未加重的异常实验室检查结果或其他异常所见,也不包括在不良事件和严重不良事件中。

3 结语

涉及人类受试者的医学研究,在坚持人道主义原则、自主与尊重原则、有利原则、不伤害原则、公正原则的同时,更注重研究的科学性、先进性,在研究中探索正常与疾病之间的联系和规律,揭示生命外在表象和机体内环境的演变,验证研究意义和理论学说,提出新的科学依据、新技术、新方法、新成果。

本共识不涉及动物研究。

《骨质疏松研究医学伦理专家共识(2021)》写作组成员:张萌萌、程海涛、马倩倩、毛未贤、高远。

(下转第 480 页)

- Rheumatol, 2004, 16: 419-427.
- [11] Gravallese EM, Harada Y, Wang JT, et al. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis [J]. Am J Pathol, 1998, 152: 943-951.
- [12] Solomon Daniel H, Finkelstein Joel S, Shadick Nancy, et al. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60: 1624-1631.
- [13] Başkan Bedriye Mermerci, Sivas Filiz, Alemdaroğlu Ebru, et al. Association of bone mineral density and vertebral deformity in patients with rheumatoid arthritis [J]. Rheumatol Int, 2007, 27: 579-584.
- [14] Forsblad D'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis [J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62: 617-623.
- [15] Forslind Kristina, Keller Catharina, Svensson Björn, et al. Reduced bone mineral density in early rheumatoid arthritis is associated with radiological joint damage at baseline and after 2 years in women [J]. J Rheumatol, 2003, 30: 2590-2596.
- [16] Lødder Mariette C, Haugeberg Glenn, Lems Willem F, et al. Radiographic damage associated with low bone mineral density and vertebral deformities in rheumatoid arthritis: the Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study [J]. Arthritis Rheum, 2003, 49: 209-215.
- [17] Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [J]. Osteoporos Int, 2008, 19: 399-428.
- [18] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK [J]. Osteoporos Int, 2008, 19: 1395-1408.
- [19] Guler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YPM, et al. Bone mineral density in patients with recently diagnosed, active rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66: 1508-1512.
- [20] Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review [J]. Br J Rheumatol, 1996, 35: 309-322.
- [21] Gough AK, Lilley J, Eyre S, et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 1994, 344: 23-27.
- [22] Engelke K, Adams IE, Armbricht G, et al. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions [J]. J Clin Densitom, 2008, 11(1): 123-162.
- [23] Lees B, Garland SW, Walton C, et al. Evaluation of the European Spine Phantom in a multi-centre clinical trial [J]. Osteoporos Int, 1997, 7(6): 570-574.
- [24] 王燕, 张伟, 程晓光. 定量计算机断层扫描技术在成人骨质疏松管理中的临床应用: 2015 年国际临床骨密度学会官方共识 (第三部分) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(10): 1261-1266, 1288.
- [25] 王俊, 赵兰芳, 王雪君, 等. 中老年骨质疏松调查及不同部位骨密度比较分析 [J]. 中国预防医学杂志, 2017, 18(5): 346-350.
- [26] Deal CL. Using bone densitometry to monitor therapy in treating osteoporosis: pros and cons [J]. Curr Rheumatol Rep, 2001, 3(3): 233-239.
- [27] NIH. Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy (2001) osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy [J]. JAMA 285:785795.
- [28] Szulc P. The role of bone turnover markers in monitoring treatment in postmenopausal osteoporosis [J]. Clin Biochem, 2012, 45(12): 907-919.

(收稿日期: 2020-06-03; 修回日期: 2020-09-29)

(上接第 474 页)

【参 考 文 献】

- [1] 世界医学会. 赫尔辛基宣言 (2013 年修订版) [S].
- [2] 中华医学会医学伦理学会. 医院伦理委员会组织规则 (1995 年修订) [S].
- [3] 国家卫生计生委. 涉及人的生物医学研究伦理审查办法 (2016 年) [S].
- [4] 国际医学科学组织理事会. 涉及人的健康相关研究国际伦理准则 (2016 年版) [S].
- [5] 李本富, 李曦. 医学伦理学十五讲 [M]. 北京: 北京大学出版社, 2007.
- [6] 章海山, 张建如. 伦理学引论 [M]. 北京: 高等教育出版社, 1999.
- [7] 施卫星. 生物医学伦理学 [M]. 杭州: 浙江教育出版社, 2006.
- [8] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017). 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(3): 281-309.

(收稿日期: 2021-03-04; 修回日期: 2021-03-08)