

谈谈加强临床血液病专业研究生的医学伦理教育

杨高晖

广西医科大学第一附属医院血液内科, 广西 南宁 530021

摘要: 医学科学技术发展日新月异, 血液疾病的治疗也取得长足进步, 基因治疗、异基因造血干细胞移植、细胞免疫治疗等使得不论是恶性血液病还是非恶性血液病的疗效都得到极大的提高。这些新技术的应用产生了许多新的伦理学问题, 如何利用这些现代医学科技更好地为血液病患者的健康服务而又不违背伦理准则, 是摆在每一个血液病学医务人员面前的新课题。血液病学研究生毕业后将是血液病学工作的主力军, 所以加强他们的医学伦理教育, 具有十分重要的意义。

关键词: 血液病学; 医学伦理; 研究生教育

医学伦理学是一般伦理学原理在医疗卫生实践中的具体应用, 是运用伦理学的道德原则来解决医疗卫生实践和医学科学发展中人与人之间、医学团体与社会之间关系而形成的一门科学^[1]。2022年3月1日正式实施的《中华人民共和国医师法(修订草案)》中提出, 要加强医学伦理教育培训, 提高医师伦理道德素养和职业操守。

血液病是指各类原发于造血系统和免疫系统的疾病, 包括白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、等恶性血液病, 及缺铁性贫血、地中海贫血、再生障碍性贫血、免疫性血小板减少症、血友病等非恶性血液疾病。近年来, 随着医学技术的不断发展, 血液病的诊断治疗方法也在不断进步, 我国在血液病诊疗方面已取得系列重要成果, 在造血干细胞移植、靶向治疗等领域处于国际先进水平, 在精准诊断、细胞治疗、基因治疗等新兴领域也得到快速发展, 这些治疗方法为许多患者带来了曙光。然而, 这些成果背后也伴随着一系列伦理问题的出现。医学研究生作为未来医疗行业的骨干力量, 其伦理素养的培养至关重要。

1 医学伦理学教育在研究生中的必要性

医学伦理学是医学的一个重要组成部分, 融于日常临床医学实践中, 是临床诊疗护理工作的重要组成部分, 可以帮助临床医护人员应对日常医疗实践中经常出现的临床伦理问题, 更好地开展以患者为中心的医疗服务^[2]。自上世纪80年代以来, 我国医学院校陆续开设医学伦理学课程。如今, 医学伦理教育已成为医学教育的组成部分, 但医学人文类课程占比相对较低, 医学伦理学课时普遍在18~36学时之间^[3]。因为课时短, 使得教学内容上存在局限性, 大多数理论知识讲解多, 教学内容与现实需求有所脱节^[4]。这导致了医学生在实践中缺乏对医学伦理问题的敏感度

和伦理决策能力。

医学研究生是高层次的医学人才, 是临床储备军, 直接接触患者频率高, 其临床医学专业理论知识丰富, 但实践经验不足, 易出现伦理原则适用偏差, 伦理决策能力偏低, 导致临床工作开展困难。现有国内医疗环境下医患关系紧张, 而医患关系本质是一种伦理关系^[5]。医学伦理教育能够培养血液病学研究生的道德敏感度和决策能力, 使其在面对复杂的医疗情境时, 能做出公正、公平且符合伦理的决策。随着血液病治疗技术的快速发展, 伦理教育有助于引导研究生正确理解和应用新的医疗技术, 确保科技进步的应用符合社会伦理价值。

2 血液病诊疗的医学伦理问题

血液病的诊断, 需完善多项血液学检查, 大多数疾病还需要行骨髓穿刺有创检查, 完善免疫、细胞遗传性及分子生物检查; 考虑淋巴瘤患者可能还需行淋巴结或肝脾穿刺等有创检查, 明确诊断需花费一定的时间及金钱; 在治疗方面, 血液恶性肿瘤可能需接受化疗、放疗、造血干细胞移植、靶向治疗及输血等支持治疗; 一些良性血液病、遗传性疾病如地中海贫血, 可能需要长期予药物、输血、免疫治疗等, 并面临生育决策问题。在血液病的诊断治疗过程中, 医生需要向患者提供关于疾病、诊断治疗方案、风险及预后、费用等方面的全面信息。这是患者做出自主决策的基础。然而, 由于血液病的特殊性及其诊治的复杂性, 患者往往难以全面理解相关信息, 难以对疾病、治疗方案做出全面、准确的判断。这就需要医生以通俗易懂的方式解释治疗方案, 确保患者的知情同意权得到尊重。同时, 医生应尊重患者的决策自主, 避免强加治疗方案或过度治疗。血液病治疗涉及的医疗资源相对稀缺, 医疗资源的有

限性与患者需求之间存在矛盾,这可能导致部分地区和患者无法获得及时、有效的治疗。因社会经济地位差异、信息来源差异、知识水平差异等可能导致的医疗资源分配不公问题,血源紧张情况下如何合理规范输血,如何合理分配这些资源是一个重要的伦理问题。在资源分配过程中,医疗工作者在实践中应坚持公平原则,确保所有患者都有平等接受治疗的权力。异基因造血干细胞移植、基因治疗、细胞免疫治疗等高新技术领域,更容易出现有争议的伦理问题。整个医疗过程中贯穿了医学伦理的原则,也是现代医疗环境对医疗实践的要求。这就要求医务工作者有正确的医学伦理意识,有一定的伦理决策力。

近年来,随着医学技术的不断发展,血液病的治疗方法也在不断进步,包括造血干细胞移植、基因治疗、细胞免疫治疗等。这些治疗方法为许多患者带来了新希望,但同时也伴随着一系列伦理问题的出现。

3 异基因造血干细胞移植治疗的医学伦理问题

造血干细胞移植(HSCT),包括异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)和自体造血干细胞移植(auto-HSCT),仍然是化疗敏感和免疫治疗敏感的恶性肿瘤和非肿瘤血液病患者一个重要的治愈手段。异基因造血干细胞移植是采用健康供者的造血干细胞来治疗和/或治愈疾病的方法,可治疗多种血液系统良、恶性疾病。从广义上来讲,allo-HSCT本质上属于异体器官移植,涉及较多的医学伦理问题,主要涉及造血干细胞移植供受者^[6]。

无关供者是指 allo-HSCT 供者与受者之间无血缘关系;亲缘相关供者是指 allo-HSCT 供者与受者存在亲缘关系,如同胞兄弟姐妹、父母、子女。伦理学主要涉及供者自愿原则、安全及知情同意原则,无关供者(包括无亲缘脐带血供者)还涉及保密原则^[7]。供者进行抽血检查、HLA 配型检测、干细胞动员捐献均为自愿行为,是在充分了解干细胞捐献过程、风险及捐献干细胞的重要意义后,无任何压力和勉强的情况下做出的自主决定,并有随时反悔的权利,需让供者充分知晓自己的权利与义务^[8]。在干细胞动员、采集过程中均以保证供者的健康、生命安全为重,充分保障供者安全。若亲缘供者为儿童,需与儿童家庭共同做好知情沟通,比如采用绘本沟通法,将复杂医疗过程转化为儿童认知符号,最大程度提升儿童供者对医疗行为的理解力;同时可通过儿童心理评估量表监测焦虑指数等,调整治疗策略,保证儿童供者的身心健康。移植医生在工作中会接触到部分无关供者的个人资料,医务人员对供者的来源、身份等相关信息需要保密,根据保密原则,

无论何种情况下均不能泄露供者资料,避免给供者带来不利影响、干扰供者生活。

受者是指接受异基因造血干细胞移植治疗的患者,异基因造血干细胞移植是血液恶性疾病及一些良性疾病的根治方法,但也存在治疗相关风险及并发症,且费用高。对受者主要涉及到有利原则和知情同意原则。有利原则是指医疗行为的动机和结果均应有利于患者,选用的诊疗手段在当时的医学科学发展水平上及患者可及的治疗手段看是最佳的手段;知情同意原则是任何医疗行为都必须遵循的伦理原则。患者或其法定监护人有权在充分了解包括移植及其他可供选择的医疗方案的利弊基础上做出是否接受移植治疗的决定,移植医生必须尊重其决定而不得歧视^[6]。随着社会进步、医学技术的发展及医学模式的转换,异基因造血干细胞移植涉及的医学伦理学越来越需要引起临床医生的重视,对于血液学研究生的相关伦理学培训也越来越重要。

4 基因及细胞治疗的医学伦理问题

基因治疗为技术革新的先进疗法,是指将功能基因递送到患者体内,以替换或纠正功能障碍,从而达到治疗目的的一种生物治疗方法。由于基因治疗需要将相应的基因片段导入到人体靶细胞中,因此进行基因治疗需要基因递送技术,即载体系统。目前基因治疗过程中用到的载体系统主要分为两类:病毒类载体和非病毒类载体,其中病毒载体是基因疗法最常用的载体系统^[9]。基因编辑技术是在靶基因目标位点引起双链断裂,激活细胞的修复机制,进而实现特定的基因编辑目的。基因编辑技术则离不开基因编辑工具,其中成簇的规律间隔短回文序列重复(clustered regulatory interspaced short palindromic repeat,CRISPR)—CRISPR 相关蛋白(Cas)(CRISPR-Cas9)可以精确地切割并修复特定基因,从而纠正基因突变或删除有害基因。CRISPR 技术应用广泛,已被用于多种疾病的基因治疗研究。

目前血液系统遗传性疾病(如血友病、地中海贫血、镰状细胞性贫血)和获得性疾病(如白血病、淋巴瘤、骨髓瘤)均已通过基因疗法获得疗效。血友病、地中海贫血、镰状细胞性贫血是遗传性基因缺陷性疾病,传统的治疗依赖于长期输注血制品,治疗相关并发症、血制品紧张、费用等问题影响了疾病的治疗及患者的寿命和生存质量。基因治疗,针对血友病,通过腺相关病毒(adeno-associated virus,AAV)将功能性凝血因子基因导入患者体内,可以减少或消除患者的出血症状。Spark Therapeutics 开发的基

因疗法已经在临床试验中展示了良好的疗效^[10]。地中海贫血和镰状细胞性贫血,则采用慢病毒载体将正确的 β 珠蛋白基因导入患者造血干细胞,并回输给患者,达到提升 β 珠蛋白表达,促使Hb A生成的目标;或通过CRISPR-cas9编辑技术基因编辑抑制 γ 珠蛋白基因簇的调控因子BCL11A或 γ 珠蛋白编辑靶点,以提升 γ 珠蛋白基因表达,提升血红蛋白,减轻或消除疾病症状^[11]。针对血友病、地中海贫血症及镰状细胞性贫血的基因疗法在临床中取得了令人振奋的治疗效果,为疾病的治疗提供了新的选择。而CAR-T细胞免疫治疗,是通过基因修饰的嵌合抗原受体(CAR-T)表达靶向肿瘤细胞的抗原达到杀死肿瘤细胞的作用进行肿瘤治疗^[12]。显现出巨大的研究潜力和临床价值,CAR-T疗法作为血液肿瘤领域一项具有划时代意义的突破性技术,是目前治疗肿瘤最新、最有前景的方法之一^[13]。难治/复发的白血病、淋巴瘤、骨髓瘤通过CAR-T治疗显著改善了疾病的预后和生存。

然而,基因治疗在给患者带来生命希望的同时,也带来了安全、伦理问题。2018年,贺建奎团队宣布世界上首例“免疫艾滋病病毒基因编辑婴儿”在中国诞生,迅速在世界范围内引起轰动,让世人震惊,引发了对基因治疗伦理问题的高度关注^[14]。安全性是疾病诊治过程中首先应该关注的问题,如前所述目前病毒载体是临床基因疗法中最常用的载体系统,而病毒自身的特性不可避免地带来了相应问题,比如:可能随机整合或激活原癌基因导致异常或不受控制的细胞增殖,病毒载体自身的免疫原性会引起机体免疫反应,如1999年在宾夕法尼亚大学开展的一项腺病毒基因治疗临床试验中,1例受试者由于腺病毒诱发的致命性免疫反应而致死;而采用基因编辑策略的基因治疗脱靶效应也不容忽视,一旦脱靶效应发生在重要功能基因上会造成不必要的安全风险^[15]。尽管目前基于CAR-T的细胞免疫疗法在血液肿瘤的治疗中具有巨大的潜力,但其面临的一个重大问题就是细胞因子风暴。当这些工程化的T细胞靶向清除癌细胞的同时,大量产生的细胞因子也会对宿主的其他组织器官进行攻击,导致患者出现高烧、低压、休克甚至死亡风险^[16]。因此基因治疗要遵循有利原则。目前基因治疗取得的成果,媒体的宣传,可能导致人类对于该技术产生过分相信而忽略了安全性问题,将治愈疾病的希望寄托于基因治疗。更为甚者,会导致技术的滥用。事实上,目前临床上在很多情况下传统的方法都可以有效地解决问题,盲目使用基因治疗技术只会适得其反^[17]。如上文所述的1999年宾夕法尼亚大学开展

的临床试验基因治疗良性鸟氨酸转移酶缺陷症,出现1例受试者死亡事件,而这种疾病本可以通过营养和药物得以控制,不需要在安全性没有保证情况下开展基因治疗。应充分考虑评估患者基础疾病情况、现有治疗手段、既往治疗方案及疗效等,评估基因干预的潜在利弊,与患者充分沟通包括基因治疗在内的各种治疗方案利弊,让患者自主决定。从社会资源公平分配的层面来看,目前的基因治疗常需花费大量的人力和物力对某一不治或是难治的少数群体进行治疗。这种高昂的投入给国家公正分配有限的卫生资源提出了难题^[17]。患者就诊医院所处地区、等级等,也影响患者接受基因治疗的机会。需按照社会公正的原则享受公平分配的有限资源。总而言之,在临床实践上,进行基因治疗,要考虑到技术的安全性,基因治疗的潜在利弊,该研究的参与者参与机会的公正性,研究参与者知情同意的真实性以及参与者的隐私和医学信息保密等等^[18]。

5 血液学研究生医学伦理学教育方式

对血液病学研究生,在注重医学专业知识教育的同时,要重视医学伦理学教育,并注重教学方法:开展多种医学伦理学教学模式,更加贴合临床实践的需要。如采用讨论式教学方式,就经典医学伦理学案例(如血源紧张时如何分配血制品、患者隐私保护等案例)进行讨论分析,加大研究生的思考力度。在临床诊疗实践中,让学生对具体病例就一些医学伦理问题进行讨论并做出处置决策,设身处地地为学生着想,使学生更加深刻地理解医学伦理学的内涵。加强带教老师言传身教:老师与上级医师的言传身教的医学伦理教育成效最好。因此,应当重视带教老师在医学伦理学教育中的重要地位,督促带教老师在日常临床实践中用自己的一言一行向学生灌输医学伦理学知识,将枯燥的知识灵活化、实践化。重视医学伦理意识考核改变:原先仅有的书面考试模式,更多考查血液病学研究生的医学伦理学医德知识。考核形式可以采用模拟情景进行考核,如设置血液病治疗中遇到的伦理困境场景,让学生进行决策和处理,并对其表现进行评价。考核分数以一定的比例纳入出科考试总成绩,以此来增强学生重视提高医学伦理学意识。

6 小结

血液病患者往往面临着长期的治疗和巨大的身心压力,需要医生具备更高的道德敏感度和责任感,为患者提供人性化、关怀的医疗服务。医学伦理教育能够培养血液病学研究生的道德敏感度和决策能力,使其在面对复杂的医疗情境时,能做出公正、公平且符合伦理的决策。随着

血液病治疗技术的快速发展,医学伦理教育有助于引导研究生正确理解和应用新的医疗技术,确保科技进步的应用符合社会伦理价值。加强医学伦理学的教育,是大势所趋,也是时代需要。

参考文献:

- [1]赵菁,刘章锁,杨鹏跃,等.新医学模式下医学伦理教育研究[J].中国高等医学教育,2017 (4):5-6.
- [2]梁立智.论加强临床医学伦理教育的实用性[J].中国医学伦理学,2023,36(10):1149-1154.
- [3]杨建兵,雷红,彭松,等.比较视阈的中美医学伦理学教学——以武汉大学与芝加哥大学为例[J].医学与哲学,2014,35(8A):80-83.
- [4]胡曲.医学伦理学教学现状分析[J].浙江中医学院学报,2001,25(5):70-70.
- [5]李丽鹏,邓弈辉,曾光.关于医学伦理学和培养医学生医学伦理思维的思考[J].教育教学论坛.教育教学论坛.2019,(25):232-233.
- [6]肖剑文,温贤浩,于洁,马琚,异基因造血干细胞移植医学伦理学的培训思考[J],现代医药卫生.2016,32(10):1576-1578
- [7]Lown RN, Shaw BE. Beating the odds: factors implicated in the speed and availability of unrelated haematopoietic cell donor provision[J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(2): 210-219.
- [8]卫生部办公厅.卫生部办公厅关于修订《非血缘造血干细胞采集技术管理规范》的通知[Z].2009-05-20.
- [9]张燕媚,赵晓东,周长慧,李华.腺相关病毒载体基因治疗产品临床死亡案例死因回顾性分析[J].中国新药杂志.2024,33(24):2568-2574.
- [10]HIGH K A, GEORGE L A, EYSTER M E, et al. A phase 1/2 trial of investigational Spk-8011 in hemophilia a demonstrates durable expression and prevention of bleeds [J]. Blood, 2018, 132(Supplement 1):487
- [11]Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β thalassemia[J]. N Engl J Med, 2021, 384(3): 2522-60.
- [12]JUNE C H, O' CONNOR R S, KAWALEKAR O U, et al. CAR-T cell immunotherapy for human cancer [J]. Science, 2018, 359(6382):1361-5.
- [13]Huang R, Li X, He Y, et al. Recent advances in CAR-T cell engineering[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1):86.
- [14]ZHAI X M, LEI R P, ZHU W, et al. Chinese bioethicists respond to the case of He Jiankui[Z]. The Hastings Center, 2019.
- [15]张岩松,陈丽娇,张婷,马跃,李善刚.基因治疗的研究进展[J].中国细胞生物学学报,2020,42(10):1858-1869.
- [16]陈曦,陈亮,李大力,等.基因治疗在临床应用中的研究进展[J].生物工程学报,2019, 35(12): 2295-2307.
- [17]安娜,王忠彦.基因治疗的伦理问题及对策探讨[J].医学与哲学,2012,33(10):23-24.
- [18]王延光.基因治疗的伦理:问题与争议[J].哲学动态. 2005,(01):18-22.

作者简介: 杨高晖, 出生年月: 1984 年 12 月, 性别: 女; 民族: 汉族; 籍贯: 湖南永州; 博士研究生; 红细胞疾病、造血干细胞移植及基因治疗。