

非经济利益冲突及其研究现状



宋霄杨^{1#}, 高玉婷^{1#}, 周奇¹, 王小琴^{2,3,4}, 王琪^{2,3,4}, 陈耀龙⁵, 商洪才⁵

1. 兰州大学第一临床医学院(兰州 730000)
2. 兰州大学循证医学中心, 兰州大学基础医学院(兰州 730000)
3. 甘肃省循证医学与临床转化重点实验室(兰州 730000)
4. GRADE中国中心(兰州 730000)
5. 北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部重点实验室(北京 100700)

【摘要】 经济利益冲突现已得到研究的广泛关注,而非经济利益冲突现仍面临着定义不明确、分类不清晰等问题。本文以指南为例,基于非经济利益冲突的研究现状,对非经济利益冲突的产生、分类和影响进行了介绍。

【关键词】 利益冲突; 临床实践指南; 循证医学

The Current situation of nonfinancial conflict of interests

SONG Xiaoyang^{1#}, GAO Yuting^{1#}, ZHOU Qi¹, WANG Xiaoqin^{2,3,4}, WANG Qi^{2,3,4}, CHEN Yaolong⁵, SHANG Hongcai⁵

1. First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China
2. Evidence-based Medicine Center, School of Basic Medical Science, Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China
3. Key Laboratory of Evidence-based Medicine and Knowledge Translation of Gansu Province, Lanzhou, 730000, P.R.China
4. Chinese GRADE Center, Lanzhou, 730000, P.R.China
5. Key Laboratory of Chinese Internal Medicine, Ministry of Education, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700, P.R.China

Corresponding author: CHEN Yaolong, Email: chenyulong21@163.com ;

SHANG Hongcai, Email: shanghongcai@126.com

【Abstract】 The financial conflict of interests is drawing a wide attention, while several problems such as the unclarity of definition and blurred boundary of classification exist when it comes to the nonfinancial conflict of interests. Taking clinical practice guidelines as the example, we aimed to introduce how nonfinancial conflict of interests happen, their classifications and impact based on present situation of relevant studies.

【Key words】 Conflict of interests; Clinical practice guideline; Evidence-based medicine

1 背景

利益冲突 (Conflict of interests) 是一系列可能影响小组成员决策或其客观性和公平性的个人、职业或经济因素^[1]。考虑到其可能对研究的独立性、透明性造成威胁,包括世界卫生组织^[2]、The Cochrane Library^[3]、美国国家医学院^[4]和美国胸科学会^[5]在内的许多机构都要求对利益冲突进行声明与管理。

利益冲突可分为经济利益冲突 (Financial conflict of interests, FCOI) 和非经济利益冲突

(Nonfinancial conflict of interests, NFCOI)。在医学领域,有关 FCOI 的声明与管理等问题的研究已相对成熟^[6],且已有机构制订 FCOI 的报告指南^[7],NFCOI 的研究也正获得学术界的关注^[6],但其研究仍面临着困难^[8],例如存在定义不够明确^[9]、涵盖范围不够清晰等问题,使得其在具体研究过程中不易识别^[10]、难以管理。此外,不同研究中对非经济利益冲突的名称尚无统一说法,容易产生混淆(表1)。因此 NFCOI 的研究还需在实践中不断深入和完善。

本文所探讨的 NFCOI 涵盖利益冲突中不直接涉及财务等经济问题的部分,这包括了专业、学术利益冲突等方面的利益冲突。有研究称 NFCOI 可能广泛存在于医学研究者中^[10],对于临床实践指南而言,其可能对指南制订造成偏倚,影响指南的客

DOI 10.7507/1672-2531.201612027

81503459

Email chenyulong21@163.com

Email: shanghongcai@126.com

#

观性^[2]。本文旨在以临床指南为例,介绍医学研究中的 NFCOI 以及其产生原因、现状、影响和可能的解决方案,为临床实践指南 NFCOI 的研究和管理提供参考。

2 非经济利益冲突的产生、分类及其影响

早在 1992 年就有文献讨论过非经济利益冲突^[18],2014 年美国贝鲁特大学、加拿大麦克马斯特大学等机构的研究者^[13]对美国胸科医师协会制订的第九版抗血栓指南进行了全面探讨,涉及指南制订过程中专业利益冲突的成因、分类、影响等问题,而在 Hakoum 等^[6]2016 年进行的系统评价中,非经济利益冲突得到了更深入的研究。近年来该话题在卫生领域,特别是在临床实践指南领域越来越重要^[5,11,12]。

在指南制订的过程中,问题形成、方法选择以及决策投票等过程均需要参与者进行判断,在以上环节中,若主要利益有被非经济的次要利益干扰的可能,便应考虑 NFCOI 的存在。在研究者个人层面,如指南所纳入研究的作者为指南制订小组成

员,或者参与指南制订过程中的升职、名誉需求、对某一研究的强烈支持乃至宗教信仰等因素影响了个人决策,就会造成 NFCOI^[19];此外,相关研究者的社会关系(如亲属)对研究者的判断(如对于某一干预的态度)造成影响,NFCOI 亦会产生^[8]。而对于学术机构,制订指南时可能因机构间学术竞争等原因,促使其对指南制订有关成员以及相应环节进行干预,从而达到尽早产生结果、期求阳性结果或隐藏阴性结果等目的,机构相关的 NFCOI 由此产生^[5,8,14]。

由于缺乏明确定义,且非经济利益冲突所涵盖的范围很广,目前尚不存在关于 NFCOI 分类的统一标准。在关于利益冲突的研究中部分涉及了 NFCOI 的分类,而世界卫生组织^[2]等组织以及 Viswanathan 等^[20]则在其研究中对于 NFCOI 的分类进行了详细描述,但不同研究中分类所涵盖的范围以及所用措辞不尽相同,故我们将各个研究中的分类归类为个人类和机构类,又将个人类分为个人信念、个人利益和社会关系(表 2)。

表 1 NFCOI 在不同文献或研究中的名称

NFCOI 术语	术语中文翻译	来源
Intellectual COI	专业利益冲突	Bion 2009 ^[11] Guyatt 2010 ^[12] Akl 2014 ^[13]
Institutional COI	机构利益冲突	Farmer 2011 ^[14]
Academic COI	学术利益冲突	Lipton 2005 ^[15]
Intrinsic COI	固有利益冲突	Sollitto 2002 ^[16]
Non-financial COI	非经济利益冲突	WHO 2014 ^[2] Hakoum 2016 ^[6] Abdoul 2012 ^[17]

表 2 NFCOI 分类的归类

来源	个人类 NFCOI			机构类 NFCOI	其它
	个人信念	个人利益	社会关系		
WHO 2014 ^[2]	√	√			
Hakoum 2016 ^[6]	√	√		√	√
Viswanathan 2014 ^[8]	√	√	√	√	
Bion 2009 ^[11]	√	√	√	√	
Akl 2014 ^[13]					√
Abdoul 2012 ^[17]	√	√	√	√	
Viswanathan 2013 ^[20]	√	√	√	√	
Rowan-Legg 2009 ^[21]	√		√		
Gray 2007 ^[22]	√	√			
Norris 2011 ^[23]		√	√	√	
Peh 2010 ^[24]	√	√	√	√	
Gasparyan 2013 ^[25]	√	√	√	√	
Gallo 2016 ^[26]				√	√
Kesselheim 2010 ^[27]	√	√	√		
Deangelis 2011 ^[28]	√	√		√	
Alpert 2004 ^[29]	√	√			
Schünemann 2015 ^[30]	√	√			

NFCOI 将影响研究结果的客观性、公正性, 并由此产生偏倚^[8]。Abdoul 等^[17]指出研究者们相信非经济利益冲突比经济利益冲突的影响更大。Panagiotou 等^[31]发现, 若原始研究被纳入 Meta 分析, 其作者相比方法学家会更倾向于支持阳性结果; 而在指南领域, 制订成员如果持有特别观点, 并过度影响个人对特定推荐意见的判断, 也会带来一系列的影响。例如, 有研究称^[32]专业利益冲突可使指南存在偏倚风险, 从而降低指南的质量。Norris 等^[33]发现指南制订者的 NFCOI 可能会影响他们对于乳房 X 光筛查的推荐意见。在指南中, NFCOI 是主要利益 (如患者健康) 受到非经济性次要利益干扰的结果, 其存在会对指南推荐意见的客观性造成影响, 还会动摇公众的信心, 甚至可使患者的生命健康受到威胁^[8, 13]。

3 非经济利益冲突的解决方案

对于 NFCOI 的解决, 许多研究都给出了自身的方案, 例如 WHO 制订的《WHO 指南制定手册》中声明, 对待利益冲突, 其基本原则为: “在确定参与指南之前收集并评价声明, 任何变动都需要向秘书处报告, 每位参与者都应该在会议上口头报告潜在的利益冲突。每位成员的利益声明的任何变动都应写入会议记录”^[2]。而第九版美国胸科医师学会抗血栓形成指南^[13]的管理模式也为处理 NFCOI 问题提供了经验。Viswanathan 等^[8]在其研究中也提出了 NFCOI 的解决方案, 此外, 其它研究中对于利益冲突的处理方式也可应用于 NFCOI 中, 共有 6 篇研究^[2, 8, 13, 20, 30, 34]详细描述了管理策略, 所涉及的方面可见表 3。虽然各研究针对利益冲突提出的解决方案不尽相同, 但其共同特征在于: ① 成员应对其利益冲突进行报告; ② 对存在利益冲突的成员进行限制; ③ 排除利益冲突过大的成员。总之, 在研究中应尽量防止 NFCOI 的出现, 一旦产生, 则应采取合理的方式进行平衡, 同时也应将研究过程透明化, 使其影响最小化。

4 非经济利益冲突的现存问题

关于指南制订中的 NFCOI 及其研究, 尚存在以下问题。

① 缺乏统一的术语以及相应的定义、范围和分类: 经济利益冲突更容易量化、评估, 相比之下, 目前 NFCOI 尚无权威定义, 也没有较明确的界定范围和分类, 甚至术语也未统一^[11]。例如在一些研究中, 和经济利益冲突相对应的即是“学术利益冲突 (Academic COI)”、“专业利益冲突 (Intellectual COI)”等等, 同时这些概念在一些研究中仍涉及了直接经济利益, 例如 Hakoum 等^[6]在探讨个人专业利益冲突时就涵盖了同行评审筹资的问题, Gray 等^[22]在其对固有利益冲突 (Intrinsic COI) 的探讨中就包含了为获资助而竞争的问题。因此, 有学者认为^[8, 10], 经济利益冲突和 NFCOI 并不能完全区分开, 两者是紧密相关的。例如, 对于一名迫切想要升迁的研究者, 升职之后的直接获益之一就是工资或科研经费的提升。

② NFCOI 研究的数量不足: 2011 年, Norris 等^[23]进行的系统评价评估了利益冲突的发生率及其对临床实践指南推荐意见的影响。其研究纳入了 12 篇符合条件的经济利益冲突研究, 但是未找到有关专业利益冲突的性质、程度和效果的研究。一方面, 研究的参与者对 NFCOI 认识不够而缺乏报告的意识^[8]; 另一方面, NFCOI 难以识别、收集的问题, 导致研究难以进行, 例如在 Hakoum 等^[6]对于 NFCOI 的研究中, 由于报告了个人职业利益冲突和学术 NFCOI 的研究太少, 导致其无法进行这两方面的回归分析。

③ 缺乏公认可行的管理办法: 对于指南 NFCOI, 很多机构的利益声明都依赖于试验参与者自己报告, 这种方法就不可避免地导致结果带有主观性, 专家可能因为个人意识不足而低估其利益冲突^[13]。且 NFCOI 不易进行量化、评估^[10], 因而所报告的利益冲突不够准确, 此外未得到报告的利益冲

表 3 不同研究主要策略的所涉方面

来源	声明与公开利益冲突	限制参与者	排除参与者
WHO 2014 ^[2]	√		
Viswanathan 2014 ^[8]	√	√	√
Akl 2014 ^[13]	√	√	
Viswanathan 2013 ^[20]	√	√	√
Schünemann 2015 ^[30]	√	√	√
U.S. PSTF 2015 ^[34]	√	√	√

突尚无有效的收集办法等,都是利益冲突管理中所存在的问题。

④ 伦理问题: 在管理 NFCOI 时,一个重要步骤是将研究者的个人信息进行公开,这可能会侵犯个人隐私,研究者自身也可能因为其私人问题而受歧视,这些信息被公之于众,甚至还可能被不法分子利用^[8,10]。

5 小结

指南制订过程中 NFCOI 将会长期存在,将其从根本上消除可能性不大,更可行的方案是对其进行合理管理,降低其对指南制订的影响,从而降低指南制订中可能的偏倚^[34]。在管理过程中,根本的原则是试验研究应该更加公开透明^[8,19,34]。有研究还提出将利益冲突的理念融入医学生教育,培养其作为医学学者对于试验研究的独立客观精神,从源头降低利益冲突产生的风险^[34]。对于指南的制订,研究者指出应该让指南制订参与者更加多元化,让不同的观点相互掣肘,降低个人对于结果的影响^[30,34]。另外,类似于患者偏好与价值观,考虑研究者偏好与价值观也许有助于管理 NFCOI^[10]。

综上所述,在利益冲突问题凸显的今日,NFCOI 还无权威定义,同时也缺乏合理的研究方法,故学术界对 NFCOI 的研究还亟待深入,推动其发展,其管理亦将因此而有据可循。

参考文献

- GPAC. GPAC handbook-clinical practice guidelines and protocols by the guidelines and protocols advisory committee. Vancouver: British Columbia. 2012, 20-22.
- World Health Organization. WHO handbook for guideline development. World Health Organization, 2014.
- Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5. 1. 0. The Cochrane Collaboration, 2011. Available at: www.handbook.cochrane.org.
- Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
- Schünemann HJ, Osborne M, Moss J, *et al.* An official American Thoracic Society Policy statement: managing conflict of interest in professional societies. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(6): 564-580.
- Hakoum MB, Anouti S, Al-Gibbawi M, *et al.* Reporting of financial and non-financial conflicts of interest by authors of systematic reviews: a methodological survey. *BMJ open*, 2016, 6(8): e011997.
- Rochon PA, Hoey J, Chan AW, *et al.* Financial Conflicts of Interest Checklist 2010 for clinical research studies. *Open Med*, 2010, 4(1): e69-e91.
- Viswanathan M, Carey TS, Belinson SE, *et al.* A proposed approach May help systematic reviews retain needed expertise while minimizing bias from nonfinancial conflicts of interest. *J Clin Epidemiol*, 2014, 67(11): 1229-1241.
- Poole D. When does a point of view become an intellectual conflict of interest?. *Crit Care Med*, 2008, 36(5): 1688-1689.
- Bero L. What is in a Name? Nonfinancial influences on the outcomes of systematic reviews and guidelines. *J Clin Epidemiol*, 2014, 67(11): 1239-1241.
- Bion J. Financial and intellectual conflicts of interest: confusion and clarity. *Curr Opin Crit Care*, 2009, 15(6): 583-590.
- Guyatt G, Akl EA, Hirsh J, *et al.* The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution. *Ann Intern Med*, 2010, 152(11): 738-741.
- Akl EA, El-Hachem P, Abou-Haidar H, *et al.* Considering intellectual, in addition to financial, conflicts of interest proved important in a clinical practice guideline: a descriptive study. *J Clin Epidemiol*, 2014, 67(11): 1222-1228.
- Farmer BM, Nelson LS. Conflicts of interest on pharmacy and therapeutics committees at academic medical centers. *J Med Toxicol*, 2011, 7(2): 175-176.
- Lipton S, Boyd EA, Bero LA. Conflicts of interest in academic research: policies, processes, and attitudes. *Account Res*, 2005, 11(2): 83-102.
- Sollitto S. Nonfinancial conflicts of interest in research. *N Engl J Med*, 2002, 347(26): 2173.
- Abdoul H, Perrey C, Tubach F, *et al.* Non-financial conflicts of interest in academic grant evaluation: a qualitative study of multiple stakeholders in France. *Plos One*, 2012, 7(4): e35247.
- Marshall E. When does intellectual Passion become conflict of interest?. *Science*, 1992, 257(570): 620-623.
- Greenberg RD. Conflicts of Interest: can a physician serve two masters?. *Clinics in Dermatology*, 2012, 30(2): 160-173.
- Viswanathan M, Carey TS, Belinson SE, *et al.* Identifying and Managing Nonfinancial Conflicts of Interest for Systematic Reviews. 2013. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- Rowan-Legg A, Weijer C, Gao J, *et al.* A comparison of journal instructions regarding institutional review board approval and conflict-of-interest disclosure between 1995 and 2005. *J Med Ethics*, 2009, 35(1): 74-78.
- Gray SW, Hlubocky FJ, Ratain MJ, *et al.* Attitudes toward research participation and investigator conflicts of interest among advanced cancer patients participating in early phase clinical trials. *J Clin Oncol*, 2007, 25(23): 3488-3494.
- Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, *et al.* Conflict of interest in clinical practice guideline development: a systematic review. *Plos One*, 2011, 6(10): e25153.
- Peh WC, Ng KH. Conflict-of-interest, copyright and other declarations. *Singapore Med J*, 2010, 51(11): 844-846.
- Gasparyan AY, Ayzvazyan L, Akazhanov NA, *et al.* Conflicts of interest in biomedical publications: considerations for authors, peer reviewers, and editors. *Croat Med J*, 2013, 54(6): 600-608.
- Gallo SA, Lemaster M, Glisson SR. Frequency and type of conflicts of interest in the peer review of basic biomedical research funding applications: Self-Reporting versus manual detection. *Sci Eng Ethics*, 2016, 22(1): 189-197.
- Kesselheim AS, Maisel WH. Managing financial and nonfinancial

- conflicts of interest in healthcare delivery. *Am J Ther*, 2010, 17(4): 440-443.
- 28 Deangelis C. Facts and frictions: conflicts of interest in medical research. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2011, 7(4): 24-27.
- 29 Alpert JS, Shine KI, Adams RJ, *et al*. Task force 1: The ACCF and AHA codes of conduct in human subjects research. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(8): 1724-1728.
- 30 Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, *et al*. Guidelines international network: principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines. *Ann Intern Med*, 2015, 163(7): 548-553.
- 31 Panagiotou OA, Ioannidis JP. Primary study authors of significant studies are more likely to believe that a strong association exists in a heterogeneous meta-analysis compared with methodologists. *J Clin Epidemiol*, 2012, 65(7): 740-747.
- 32 Cosgrove L, Bursztajn HJ, Erlich DR, *et al*. Conflicts of interest and the quality of recommendations in clinical guidelines. *J Eval Clin Pract*, 2013, 19(4): 674-681.
- 33 Norris SL, Burda BU, Holmer HK, *et al*. Author's specialty and conflicts of interest contribute to conflicting guidelines for screening mammography. *J Clin Epidemiol*, 2012, 65(7): 725-733.
- 34 Lo B. Commentary: conflict of interest policies: an opportunity for the medical profession to take the Lead. *Acad Med*, 2010, 85(1): 9-11.

收稿日期: 2016-12-08 修回日期: 2017-04-10

本文编辑: 熊鹰、张永刚