

失智症伦理课题文献综述

普拉曼·舒米施, 卡明·奈恩, 加内什·图尔格, 哈布森·萨赫

Organization of Senior Patient Disease, 13 Yunyarinyi Terrace, Ghan Springs SA 0926, Australia

摘要: 失智症引发了许多伦理课题。本综述注意到失智症的各个阶段引发了不同的伦理问题, 重点关注与失智症进展阶段相关的三个问题: (1) 失智症的临床前和无症状但有风险属性的出现, 如何造成复杂的预防措施、风险披露以及免受耻辱和歧视保护的问题; (2) 如何在尽管非常努力预防失智症, 重要的研究仍继续调查可减轻临床痴呆症状的方法, 并呼吁有更多的人权保护已保痴呆症患者有更好的录取率; (3) 尽管进行了研究和预防工作, 人们仍需要学习如何与失智症以更和谐的方式共存。这篇评论突出了两个重要课题: 首先是如何扩大阿尔茨海默病等失智症的范围, 为无症状但有风险的人提出新的伦理问题。解决这些问题的有望途径是对失智症伦理采取综合方法, 其中可以包括将伦理相关的数据收集纳入痴呆症研究本身的设计中。其次是与痴呆症相关的伦理问题的跨学科性质, 从关于长期护理的保险承保范围的健康政策问题, 到有关投票、驾驶和其它公民权利和特权的政治问题, 再到平衡雇主的安全和安全权利的经济问题, 以及员工避免生产性劳动力基于失智风险的歧视。本文强调了上述有关失智症的课题与其衍生的其它新伦理问题。

关键词: 阿尔茨海默病; 失智; 伦理; 医疗法律问题; 耻辱

A review of ethical issues in dementia

Praman Schumisch, Karmin Nein, Gharnesh Turgh, Harbson Sach

Organization of Senior Patient Disease, 13 Yunyarinyi Terrace, Ghan Springs SA 0926, Australia

Abstract: Dementia raises many ethical issues. The present review, taking note of the fact that the stages of dementia raise distinct ethical issues, focuses on three issues associated with stages of dementia's progression: (1) how the emergence of preclinical and asymptomatic but at-risk categories for dementia creates complex questions about preventive measures, risk disclosure, and protection from stigma and discrimination; (2) how despite efforts at dementia prevention, important research continues to investigate ways to alleviate clinical dementia's symptoms, and requires additional human subjects protections to ethically enrol persons with dementia; and (3) how in spite of research and prevention efforts, persons continue to need to live with dementia. This review highlights two major themes. First is how expanding the boundaries of dementias such as Alzheimer's to include asymptomatic but at-risk persons generate new ethical questions. One promising way to address these questions is to take an integrated approach to dementia ethics, which can include incorporating ethics related data collection into the design of a dementia research study itself. Second is the interdisciplinary nature of ethical questions related to dementia, from health policy questions about insurance coverage for long-term care to political questions about voting, driving, and other civic rights and privileges to economic questions about balancing an employer's right to a safe and productive workforce with an employee's rights to avoid discrimination on the basis of their dementia risk. The review highlights these themes and emerging ethical issues in dementia.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, ethics, medical-legal issues, stigma

引言:

痴呆症通过损害一个人为自己做出决定的能力, 引发了伦理问题, 这些问题随着疾病从基于生物标志物的风险状态发展到早期临床症状到更严重的阶段而不同。

牢记这一点, 本综述分析了每个阶段的伦理问题。

我们从预防这个话题开始: 科学发展增加了我们对早期痴呆风险因素的理解, 如何引发与预防试验、风险状态披露以及免受污名和歧视有关的伦理问题? 随着研

究试验旨在早期干预痴呆症的病程，这些问题变得越来越突出。虽然本文的第一部分侧重于与预防有关的问题，但本文的第二部分是因为这些预防工作虽然有希望，但仍处于早期阶段。因此，研究不仅继续招募有痴呆风险的认知完整的人，而且还招募威胁到他们能力的认知障碍的人同意。因此，本文的第二部分侧重于对决策能力可能受到损害的痴呆症患者的治疗和研究保护，以及平衡获得治疗和研究选择的好处与个人能力受损带来的挑战的适当方法为自己选择这些选项。最后，第三部分承认，尽管努力预防痴呆并治疗症状和临床过程，但仍有许多痴呆症患者，这引发了与痴呆症及其相关损害相关的伦理战。

审查重点关注这些问题有两个原因。首先，痴呆症进展的不同阶段引发了不同的伦理问题：伴随痴呆症临床前阶段的问题与伴随其严重临床表现的问题不同。其次，虽然痴呆症的伦理分析通常侧重于痴呆症患者参与临床护理或研究，但人们大部分时间都在从事这些医疗环境之外的活动。因此，关于痴呆症对这些日常非医疗活动的影响存在重要的伦理问题，范围从如何保护有痴呆症风险的人免受不公正的就业歧视到保护投票权。本综述着重于这两个目标，分析了现有文献并强调了新出现的伦理问题。

“临床前”痴呆：风险伦理

与阿尔茨海默病（AD）和其他神经退行性疾病的病理生理学相关的生物标志物的发现已经开始改变研究人员和临床医生定义这些疾病的方式。反过来，这些转变开始重塑临床医生和患者面临的伦理挑战的轮廓。

对于痴呆症最常见的原因阿尔茨海默氏症，大量证据支持病理生理过程早在一个人成为具有可观察体征和症状的患者之前就开始了（Sperling et al., 2011）。2011年，美国国家老龄化和阿尔茨海默病协会的一个工作组总结了这项研究，以便为称为“临床前阿尔茨海默病”的AD新阶段提出指导方针。工作组强烈强调该框架“并非旨在用作临床目的的诊断标准”，这一举措“目前是没有根据的，因为许多满足拟议研究标准的人可能在其一生中不会发展出AD的临床特征”（斯珀林 et al., 2011）。一个主要由欧洲研究人员组成的独立工作组提出了一个名为“有阿尔茨海默病风险的无症状”的类别，他们就生物标志物在定义这一阶段的作用以及该类别目前的“仅研究”状态提出了类似的论点（Dubois et al., 2014）。然而，基于脑、血液、遗传和脑脊液的生物标志物的存在引发了有趣的伦理问题，即关于将AD的边

界从痴呆患者身边转移到了了解其生物标志物结果的人的桌面。随着阿尔茨海默氏症开始符合这种“桌面医学”疾病模型（Karlavish, 2010）——疾病由损伤的维度风险而非分类病理学定义——出现了三个伦理问题。

首先，研究试验的重点从测试有症状的阿尔茨海默氏症患者的干预措施转变为对具有基于生物标志物风险的临床无症状患者的干预措施有哪些伦理影响？其次，如何保护痴呆症高危人群免受大多数形式的不可逆认知衰退所带来的耻辱和歧视？第三，如果阿尔茨海默氏症和其他痴呆症的有效治疗仍然难以捉摸，那么了解一个人的风险状态有什么临床和社会效用？

阿尔茨海默病预防试验中的风险收益比

最近，研究人员在阿尔茨海默氏症和其他痴呆症的“二级预防”方面进行了几项重大努力：旨在防止已经开始表现出痴呆症过程的遗传或基于大脑迹象的人的认知能力下降的试验（Peters et al., 2013; Sperling et al., 2013; 2014）。这些试验是因为测试对有症状的痴呆症患者的干预措施的临床试验——例如，针对 β -淀粉样蛋白的化合物——未能影响病情的进展。这些结果促使人们呼吁在尚未表现出可观察到的记忆丧失症状但确实表现出基于生物标志物的风险因素的患者中测试化合物。逻辑是，在神经退行性变之前进行干预将证明比在人们已经遭受大量神经元损失时进行干预更有效。

预防试验提出了三组伦理问题。首先，可以说是最重要的的一点是，在一些试验中，参与者将了解他们的痴呆症风险状况，以了解他们为什么有资格参加以及试验可能提供的好处（Sperling et al., 2013）。正如我们在下面讨论的那样，这一伦理挑战意味着预防试验需要制定谨慎的程序，以尽量减少风险信息披露带来的危害。其次，预防试验中的某些参与者可能从未从使他们有资格参加试验的生物标志物阳性状态发展到试验干预旨在预防的临床症状。因此，干预措施对这部分永远不会发展为临床痴呆的生物标志物阳性人群构成的风险应包括在试验的一般风险/收益比中。最后，预防试验的伦理益处在于招募具有足够认知能力的人来权衡试验的风险和益处（Sperling et al., 2013）。这意味着参与者自己可以权衡预防试验中的伦理问题——生物标志物状态的披露；评估早期干预的利弊——在他做出入学决定时。

污名和歧视

人们可能从预防试验或其他来源了解他们的风险状况这一事实引发了关于学习风险结果的后果的问题。与AD和其他痴呆症相关的障碍通常会引起耻辱感，这在

很大程度上表现为与进行性认知障碍者之间的“社交距离”(Werner, 2006)。处于痴呆“临床前”阶段、被“标记”为潜在诊断但缺乏诊断的认知和行为症状的人是否会受到与疾病标签伴有可观察到的疾病症状的人相似程度的耻辱和社会疏远?换一种说法,人们是否会对阿尔茨海默病本身的疾病标签产生负面的刻板印象、情绪和行为,或者他们是否对该标签中嵌入的各种假设做出反应——例如关于一个人肯定会下降到严重认知状态的想法无能?这个问题的研究表明,引起污名的不是广告标签本身,而是标签与对未来某些衰退的预期的关联(Johnson et al., 2014)。这些发现表明,最大程度地减少潜在耻辱感的一种方法是强调被诊断患有临床前AD的人将经历一系列临床轨迹,这些轨迹不会一致地集中在严重的阿尔茨海默氏症上。

除了社会关系中的耻辱和疏远之外,有患AD和其他痴呆症风险的人——特别是如果在退休前被诊断出这种疾病——也可能害怕雇主和各种类型的保险提供者的歧视(Prince & Berkman, 2012; Arias & Karlawish, 2014)。我们之前讨论的预防试验可能会导致一个人的淀粉样蛋白风险状态记录在他或她的医疗记录中(Arias & Karlawish, 2014)。旨在保护人们免受保险和就业歧视的现有立法并不能充分保护可能通过神经影像学和其他非基因测试显示其AD风险状态的人。例如,尽管2008年的遗传信息非歧视法案(GINA)禁止雇主和健康保险公司在疾病出现之前歧视有患病风险的人,但阳性生物标志物测试结果可能被视为疾病表现(Kostiuk, 2012; 普林斯和伯克曼, 2012; 阿里亚斯和卡拉维什, 2014)。这将使人们不受基于其风险状况的保险歧视的保护,因为目前尚不清楚生物标志物指示的AD风险是否算作《平价医疗法案》(ACA)阻止保险公司收取更高费用的预先存在的条件。此外,GINA不适用于残疾、人寿和长期保险,可以说是痴呆症风险较高的人想要的保险类型(Prince & Berkman, 2012; Arias & Karlawish, 2014)。同样,目前尚不清楚处于痴呆风险中是否符合美国残疾人法案(ADA)保护的免受就业歧视的残疾(Arias & Karlawish, 2014)。ADA已扩大到包括以系统破坏性生理损伤而不是可观察到的身体或精神损伤为特征的HIV感染等残疾。根据这种推理,ADrisk应该符合条件,因为阳性生物标志物测试结果表明一个人的神经系统受损,但判例法尚未肯定地建立这种保护(Arias & Karlawish, 2014)。

从患有痴呆症风险的人的角度来看,这种缺乏保护是令人担忧的,因为它增加了他们被拒绝保险或更高保

险费的机会。然而,担心逆向选择的财务后果的保险公司——例如,担心痴呆症风险高的人更有可能寻求保险的长期护理保险公司,使得保险的承保范围在那些愿意的人之间不太平衡。而那些最终不会使用长期护理的人——对保护患者风险信息保密的保护措施更为挑剔。事实上,有证据表明,那些得知自己患阿尔茨海默病的遗传风险较高的人报告说,他们对长期护理保险的兴趣增加了,这表明保险公司的逆向选择恐惧可能是有充分根据的(Taylor et al., 2010)。

保险和就业歧视领域的未定法律导致处于AD或其他痴呆风险的人可能拥有的不同目标之间的紧张关系。出于对痴呆症的普遍认识或预防痴呆症发病前景的贡献,他们可能希望参与测试降低风险疗法的试验。然而,他们参与试验的记录可能会导致负面的保险和就业后果。改进对这一人群的法律保护,结合深思熟虑的研究设计,更好地掩盖一个人的风险状况,可以缓解这种权衡(Arias & Karlawish, 2014)。此外,长期护理保险市场的改革应侧重于平衡保险公司对财务上可持续的保险范围的需求与患者保持有资格获得负担得起的保险的利益,无论其风险状况如何。

风险信息的作用和缺点

上一节强调了了解一个人的痴呆风险状态的一个潜在缺点:耻辱和歧视。了解一个人的风险状态还有哪些其他好处和坏处,尤其是在没有有效的预防或治疗措施的情况下?虽然需要进一步研究,但迄今为止的一个重要发现是,人们对风险信息的好处和坏处的看法在接受风险评估后往往会发生变化。在临床前AD的情况下,临床医生应该担心某些患者可能会因“生物标志物阳性”的信息而受到心理伤害。然而,临床医生必须权衡伤害风险和披露可能带来的好处,其中包括一个人为自己的未来做计划的能力,以及决定是否参加招募AD或其他痴呆症风险较高的人的预防试验。

阿尔茨海默病风险评估和教育(REVEAL)研究的结果表明,可以减少心理伤害的经历。与接受年龄、家族史和基于性别的信息的参与者相比,接受基因型特异性风险的REVEAL参与者没有更多的焦虑、抑郁或测试相关的痛苦(Green et al., 2009)。然而,该研究排除了临床上显着抑郁、焦虑和自杀筛查呈阳性的人,并且在收到表明遗传风险的载脂蛋白E(ApoE)结果之前,符合条件的参与者接受了教育和咨询的“预测试”模型。将这一经验转化为生物标志物的披露,为临床医生提供了一种向成人安全披露生物标志物结果的模型。

值得注意的是, 尽管生物标志物数据可能是客观的, 但接收该数据的人可以说是非常主观和独特的方式使用它。在 REVEAL 中, 对基于基因型的风险信息利弊的看法在进行测试后确实发生了变化。在他们收到基于基因型的风险信息后, 参与者不太可能相信测试对于寻找有关预防措施和潜在治疗的信息是有用的, 增加了对就业歧视的恐惧, 并且更加认识到测试没有给他们一个明确的答案 关于他们是否会得 AD (Christensen et al., 2011)。

FDA 2012 年批准了淀粉样蛋白成像化合物 Florbetapir, 将关于临床风险披露的讨论从关于披露基于基因型的风险的讨论转变为关于披露基于成像疾病病理生理学的风险的讨论。随着对基于大脑的生物标志物的分析从研究转移到临床护理, 临床医生必须培养如何以最小化危害和最大化利益的方式向患者传达和解释这些信息的技能。至于谁应该了解他们的风险状况, 临床医生似乎认为, 与认知正常的人相比, 对于轻度认知障碍的人来说, 披露信息具有更好的利害比。对参与阿尔茨海默病神经影像学计划 (ADNI) 的临床医生和研究人员进行的一项调查发现, 广泛支持向轻度认知障碍患者披露淀粉样蛋白结果, 其中 73% 支持披露, 但对于向认知正常的人披露淀粉样蛋白结果的看法则更为复杂, 58% 支持披露 (Shulman et al., 2013)。

ADNI 样本中的研究人员可能比普通临床医生更了解基于大脑的生物标志物信息。然而, 即使是这些专业人士也呼吁如何披露淀粉样蛋白结果提供更多指导, 并披露如何影响患者福祉进行更多研究 (Shulman et al., 2013)。新的预防试验, 如无症状阿尔茨海默病的抗淀粉样蛋白治疗 (A4 研究) 正在适当地开发标准化流程, 用于披露风险信息并衡量披露对各种心理和认知结果的影响 (Sperling et al., 2014)。这种关于披露后果的经验数据对于披露是否可取的伦理问题非常重要。

关于 AD 风险披露的挑战具有独特的特点。曾经, 医生在很大程度上控制着患者对风险信息的访问。现在, 消费者在没有经过培训的医生和咨询师的情况下进行风险评估的能力增强了。截至 2011 年的审查, 九家公司直接向消费者提供阿尔茨海默氏症遗传风险评估; 一家公司直接向消费者提供血管性痴呆测试 (Dvoskin & Kaufman et al., 2011)。此外, 一些专业知识有问题的公司已经开始将神经影像直接推销给健康消费者, 以“诊断”自闭症等疾病 (Nuffield Council on Bioethics, 2010; O'Connell et al., 2011)。扩大到包括阿尔茨海默氏症的

风险。因此, 医生可能会越来越多地遇到自行进行风险评估并寻求医生帮助来解释结果或确定治疗计划的患者。

痴呆症研究: 认知障碍和同意研究的能力

虽然有关风险伦理的问题集中在认知正常或症状轻微的人痴呆症的后果上, 但这些人中的一些人会患上痴呆症, 导致相当大的认知障碍。这种损害引发了伦理问题, 即如何平衡研究的承诺, 以改善该人群的结果与由于其脆弱性而受到的保护。从 1950 年代到 1990 年代, 若干国家和国际法规——赫尔辛基宣言、贝尔蒙特报告、“共同规则”等——制定了研究监管指南, 包括其独立审查、风险收益概况对于潜在的参与者, 公平的主题选择, 使弱势群体不会成为风险研究的目标, 以及研究的科学和社会价值目标 (Emanuel et al., 2000)。该指南侧重于美国研究实践中使用最广泛的通用规则, 要求为“弱势受试者”实施“额外保障措施”, 但未能准确说明这些保障措施应包含哪些内容。在本节中, 我们将重点关注两个可以提供更高特异性的问题。首先, 假设尊重人意味着允许人们自己决定参与研究, 那么痴呆症患者的参与研究的能力和意愿是如何定义和评估的? 其次, 如果痴呆症患者被认为没有能力同意研究参与, 谁可以同意他们以及什么类型的研究? 这些问题仍然很重要, 因为在“临床前”痴呆部分讨论的预防工作中, 研究继续招募认知障碍引起关于同意的难题的症状性痴呆患者。

以人为本的痴呆症护理

作为对某些治疗环境和护理关系的去人格化倾向的纠正 (参见 Kitwood, 1990, 1997 和 Marshall, 2001 对痴呆症护理实践的主要范式的批评), Kitwood (1997) 拥护以人为本护理的原则, 这涉及使痴呆症患者能够行使选择权、使用他们的能力、表达他们的感受以及发展和维持关系。在心理层面上, 痴呆症护理的最终目标应该是“个人工作”, Kitwood 和 Bredin (1992) 将其描述为抵消自我的碎片化, 这种方法在痴呆症护理实践中变得越来越重要。以人为本的痴呆症护理方法源自许多精神科咨询和心理治疗的传统。以人为本的痴呆症护理的社会心理起源与中心前提相关联, 即无论认知状态如何, 获得幸福状态 (等同于维持人格) 取决于满足各种心理需求——一种认同感、依恋、心理安慰、职业和融入团体 (Kitwood, 1997, 第 81-84 页)。与痴呆症相关的残疾往往使这些需求更难满足, 因此基特伍德以人为本的护理理念的目标可以被视为弥补这一缺陷的一种尝试。

尽管感觉治疗活动确实扩展了与严重认知障碍者在语言和非语言水平上的交流, 但我认为, 因为这些活

动的前提是对自我的理解与其他以人为中心的方法的核心相同关心，他们受到同样的批评。在 Snoezelen 的案例中，身体动作和手势被视为一种替代品，尽管是基本的，用于表达思想和相应的行动（Achterberg 等，1997，p.121）。换句话说，本来可以通过思想和相应行动的表达来获得自我，现在可以通过身体的媒介来获得。将身体完全视为自我的媒介，有效地否认了身体任何与认知分离的意向或能动性；身体只被赋予了工具的地位。然而，正如我在别处所论证的那样，身体是一个积极的、交流的主体，充满了它自己的智慧、意向性和目的性，与认知分离和不同（Kontos，2003b，2004a，2004b）。我进一步认为，这种能动性为自我提供了一个基础结构，因此身体本身必须被理解为自我的基本来源，它的能动性不是来自认知（Kontos，2004b）。这表明对感官刺激的微妙反应是有意义的，因为它们是自我的身体表现，即使有严重的认知障碍也会持续存在。在下一节中，我将详细阐述具身自我的概念，我认为如果痴呆症护理要真正以人为本，护理提供者必须承认这一点。

如何与决策受损的参与者进行研究

当发现患者缺乏同意研究的能力时，研究人员应该怎么做？这个问题争议很大。一个极端的立场是，研究应该排除所有缺乏同意能力的人，这一立场在两个道德方面失败了。首先，有一些研究子集为参与者提供了一些受益前景；排除缺乏同意能力的人可能会妨碍这些人在改善临床结果方面的合法利益。其次，伦理研究的一个方面是研究的科学有效性：研究不仅要保护潜在参与者免受过度风险或剥削，研究还应该具有科学和社会价值（Emanuel et al.，2000）。如果痴呆症研究仅包括保留同意能力的患者子集，则该研究的样本可能不代表更广泛的痴呆症人群，这一事实破坏了研究的外部有效性（Kim，2011）。因此，这种极端立场在伦理上是站不住脚的。

另一种立场承认四种方法可以证明招募缺乏同意研究能力的人是合理的：尊重同意/反对意见、寻求代理人的知情同意、遵循研究预先指令中的指示以及遵循机构审查委员会（IRB）的限制。关于可以招募无法给予同意的人的研究类型。

同意/反对

尊重同意或异议的概念起源于对儿童的研究，研究人员已将这些概念应用于痴呆症研究。寻求招募缺乏同意能力的成年参与者的研究人员可以让这些参与者有机会表示同意或反对。Black 在痴呆症研究的背景下提出了

同意/反对的定义，以解决痴呆症患者的特殊挑战——例如，与痴呆症相关并导致对护理产生抵抗的激动（Black et al.，2010）。同意可以定义为在研究开始时和整个研究过程中以口头表达的肯定同意参与或愿意与研究程序合作的非语言表示（Black et al.，2010）。异议可以定义为不愿意参与研究程序的口头或非口头表示，并且该人不需要给出他们反对的理由；此外，一个人可以同意某些特定程序并反对其他程序（Black et al.，2010）。但是，仅尊重同意/反对意见被视为对缺乏同意能力的人的薄弱保护。通常，它与寻求代理人的知情同意相结合。

代理决策

美国保护人类研究对象的共同规则允许代理同意，授予“合法授权代表”为有认知障碍或其他脆弱性的人提供研究同意的权力。尽管法律通常很少就谁可以担任代表或允许代理的条件提供明确的指导（Appelbaum，2002；Saks et al.，2008），但在某些情况下，一个人可以决定另一个人可以是在研究中具有实质性的道德依据。允许代理决策的伦理论据依赖于类比和经验数据。类似地，我们允许家庭代表不称职的患者做出许多临床决定，甚至是涉及重大风险的临床决定。根据经验，大多数面临决策障碍的人信任与他们亲近的人会做出与研究相关的良好决策（Wendler et al.，2002；Karlawish et al.，2009；Kim et al.，2009），痴呆症患者可能保留任命即使他们失去了做出研究决策的能力（Kim et al.，2011）。

代理人同意中更具争议的问题之一是，在决定是否让该人接受他们的照顾时，应该有哪些证据指导代理人遵循的标准？一项指导方针——替代判断标准——断言，如果患者有能力做出决定，代理人应该做出患者本应做出的决定（Karlawish，2003）。然而，在现实生活中，研究代理人通常使用“最佳利益”标准，根据他们认为对患者最有利的方式来制定决策，而不是患者必然同意他或她自己的方式（Sugarman et al.，2001）。此外，老年人普遍支持他们的代理人可以对老年人的研究预先指示行使余地（Karlawish et al.，2009）。这个余地的概念是指允许代理人自由选择他或她认为最好的东西，而不是遵循研究预先指令中的说明。

对研究类型的限制

即使大多数人愿意给予代理人同意风险大于最小风险且没有直接受益前景的研究的余地，也应采取保护措施来限制痴呆症患者可以同意的研究类型。

创建更窄类别研究的一种方法是基于风险。Karlawish（2003）基于国家生物伦理咨询委员会的建议，

提出了 IRB 可以对涉及认知障碍成人的研究进行风险评估的两步模型：首先，评估每个研究组成部分相对于潜在在益处的风险 那个组件。其次，对于不提供任何好处的组件，确保该组件的风险不超过最低限度，并且这些风险通过要获得的重要知识来平衡。

缩小研究类型的其他方法包括“必要性”要求——如果此类人群对研究是必要的，则仅招募缺乏同意能力的人——以及“受试者条件”要求——仅招募认知障碍者参与符合条件的研究 认知障碍的原因。然而，“必要性”和“受试者的状况”要求可能会产生违反直觉的后果——例如，它们可以阻止患有癌症等合并症的痴呆症患者参加对他们的合并症有益但对他们的痴呆症没有好处的研究。这表明风险/收益阈值可能更有希望为痴呆症患者的研究提供保障。

研究进展指令或患者偏好预测器

即使限制允许招募痴呆症患者的研究类型，仍然会有一系列痴呆症患者有资格参加的研究，但对于该患者来说，是否是一个好的决定仍存在疑问。当代理人面对这些决定时，研究预先指示可以帮助他们做出决定。患者在认知障碍之前，会指定他同意或反对的研究类别、他可以容忍的利益和风险的平衡，以及如果该人表现出痛苦或异议，研究人员应该做什么 (Wendler et al., 2002)。然而，与医疗预先指示一样，文件的理论支持（一项研究中 89% 的参与者表示支持研究预先指示）与实际填写一份之间的差距——只有 16% 的参与者填写了研究预先指示一年后的指令——仍然很大 (Wendler et al., 2002)。虽然有些人假设痴呆症的临床发展——例如，其患病率的上升以及基于遗传和生物标志物数据及早发现风险的能力——可能会促进研究预先指示的接受 (Pierce, 2010)，但自行进行痴呆症研究的研究人员重申获得代理决策者对研究项目的投入的价值 (Jongsma & Vathorst, 2015)。他们的理由是，通常很难预测痴呆症患者的研究选择范围，而且即使患者有研究预先指示，研究人员仍然觉得有代理决策者对入组的投入会更舒服 (Jongsma & Vathorst, 2015)。

调查这种低的预先指示吸收率，并注意代理报告在为无行为能力的患者做出决定时遇到困难和痛苦，一些人提出了一种用于缺乏能力的患者的“患者偏好预测器”工具 (Rid & Wendler, 2014)。该工具将获取患者的特征（例如性别；宗教信仰），并估计关于两组决策（治疗和研究）的行动方案，无行为能力的患者可能会认可。在为无行为能力的患者做出决定时，代理人 and 临床医生

可以使用这些估计作为强有力的指导。

针对这一提议的工具，一些人主张代理决策者的持续相关性。这些评论员声称，人们在做出决定时给予他们的代理人相当大的回旋余地，并不是因为他们认为这些代理人会高度准确地预测他们会选择什么。相反，这是因为患者相信他的代理人能够在患者自己难以预料并且他可能没有稳定、良好的偏好的情况下辨别什么对患者有益 (John, 2014; Kim, 2014)。如果我们认真对待委托人对代理人的信任，并且如果 IRB 限制了对无行为能力的患者进行研究程序的风险，那么研究预先指示的稀有性和难以预测一个人在缺乏能力时的确切愿望并不一定被认为是重大的道德问题。

其中许多方法是互补的，例如：IRB 可以调节涉及痴呆症患者的任何研究的风险，而痴呆症患者可以指定可信赖的代理决策者。道德保障的结合有助于在有益地允许对痴呆症的有价值研究与尊重痴呆症患者的自主权之间取得适当的平衡。

患有痴呆症：临床治疗、护理支持以及公民权利和特权

尽管努力预防痴呆症并进行减轻其损害的研究，但仍无法治愈 AD 和其他痴呆症，但我们将不得不学会忍受临床医生、患者和家庭因致残认知障碍而面临的许多伦理问题。在本节中，我们将讨论痴呆症及其相关的认知和行为障碍带来的三个常见伦理挑战：治疗决定、护理以及是否行使各种公民特权（如驾驶）和投票等权利的决定。虽然我们最初关注与痴呆症医疗相关的伦理问题，但后两部分表明，痴呆症引发了超越医学领域的重要问题，涉及痴呆症如何影响人际关系、就业以及公民权利和特权。

阿尔茨海默病的临床前阶段

国家老龄化和阿尔茨海默病协会 (NIA-AA) (2011) 介绍了在 MCI 和 AD 晚期出现之前出现的“临床前 AD”的概念。临床前 AD 的最新定义是在 2015 年 NIA-AA 和国际工作组 (IWG) 的联席会议上提出的 (Dubois et al., 2016)，是最简单的：临床前 AD 始于病理性 AD 病变出现的那一天无任何临床症状。NIA-AA 指南 (2011) 将 AD 的进展分为不同的阶段，同时考虑到 AD 的病理生物学和临床症状：临床前、无症状的痴呆前期；症状性痴呆前期 (MCI)；和 AD 引起的痴呆 (McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011)。在此之前，临床前 AD 生物标志物被分类为第 1 阶段：通过 PET 和 CSF A β 42 分析的淀粉样变性，第 2 阶段：通过 PET 和 CSF tau 分析

的神经变性 (Jack et al., 2010)。临床前阶段也可以分为 IGW-2014 建议的“症状前”和“无症状风险”(Dubois et al., 2014)。症状前临床前AD是指患有家族性AD且将来会发展为AD的个体。具有症状前临床前AD的个体没有表现出临床症状,但在家族性AD基因(APP、PSEN1、PSEN2)中至少有一个突变。无症状风险是指临床前AD个体没有临床症状,但AD生物标志物阳性(A β 42水平降低,脑脊液中tau p-tau水平升高)或A β -PET阳性(Dubois et al., 2014)。根据NIA-AA(2011)进行性临床前AD病理轨迹可分为三个可区分的阶段:第一阶段,有证据表明A β 异常,此阶段的个体A β 呈阳性,无痴呆或神经变性。第二阶段包括A β 阳性,加上更高的CSF tau(神经变性)。在第三阶段,个体开始表现出记忆问题的证据以及CSF生物标志物和神经影像学的异常,但所有记忆问题的证据都少于MCI病例(Sperling et al., 2011)。

一些人认为,尊重痴呆症患者意味着尊重他们在疾病发作之前表达的价值观及其对能力的破坏影响(Dworkin, 1993)。因此,对于上述第一种情况,我们应该继续提供积极的治疗,因为这样做符合他仍然清楚地了解自己的价值观、目标和兴趣时所表达的价值观。对于上述第二种情况,由于该人自主表达了在某个疾病阶段停止治疗的兴趣,因此应该遵循这些意愿。

其他人则持相反的观点:注意痴呆症患者不再认可的过去价值观对这个人没有好处。因此,您应该注意痴呆症患者的当前价值观(Dresser, 1986)。最终,承认痴呆症患者如何融合他们当时和现在的自我的中间立场可能更可取:护理人员和临床医生应该承认痴呆症患者可能具有值得尊重的新价值观;当这些新的价值观与这个人曾经持有的价值观发生冲突时,也许应该优先考虑这个人的舒适和幸福。同样,对于关于维持生命治疗的过去和现在的自我偏好的决定,可以在承认个人对临终关怀积极性的明确愿望和承认一个人不应该过早结束生命之间取得平衡。痴呆症患者继续在他或她的日常经历中找到极大的乐趣(Menzel & Chandler-Cramer, 2014)。

讨论

首先,我们专注于在研究环境中使用预先指示,其中陷阱和困难与护理环境中的不同。这项研究建立在其他发现(Karlawish等人,2007年,2009年;Wendler等人,2002年)的基础上,这些发现发现老年人愿意让他们的代理人有回旋余地来否决他们的决定。最后,这项研究通过根据研究人员描述ARD的使用来增加文献,并

描述这些指令可能具有的实际价值。本研究存在局限性:这是一项与荷兰研究人员进行的定性研究,来自不同地理位置或不同政策的研究人员可能会提供不同的观点。此外,为了更广泛地了解有关使用预先研究指令的论点和意见,应研究代理人和患者对使用ARD的意见。

综上所述,我们发现从事痴呆症研究的临床研究人员重视知情同意的前提条件,代理同意受到高度重视,并且ARD不能替代知情同意。对预先指示的一些担忧也是对在其他领域使用预先指示的有效担忧。由于解释这些指令的困难和不确定书面偏好是否仍然适用于不称职的患者,他们经常因疾病而发生明显的变化,研究人员对急性呼吸道疾病的评价并不高。患有急性呼吸道疾病的研究人员主要担心的是,痴呆症患者在变得无能后会改变参与的想法。我们无法知道痴呆症患者真正想要什么的认识论难题,也是哲学辩论中公认的话题。然而,这也是一个与当前研究实践相关的问题。研究开始后不会重复或测试对研究的同意(Butterworth, 2005; Dewing, 2008; Warner & Nomani, 2008),而患有痴呆症的参与者也可能改变主意,并在纳入后面临变得无能的风险增加在研究中。

我们认识到对这一人群脆弱性的担忧,但从道德的角度来看,我们认为应该更多地关注这些患者的(先例)自主权。我们认为这些患者在未来的研究决策中几乎没有什么可说的,这是一个失去的机会。可以为未来的自己做出许多其他决定,我们认为,特别是对于研究决策,自主决策是重要的基石。

公民特权和权利: 驾驶和投票

以人为本的痴呆症护理侧重于将痴呆症患者视为不仅仅是临床患者;它强调从痴呆症患者在社区中扮演的角色以及他们与他人的日常互动的角度来看待他们。在本节中,我们将讨论痴呆症对使人们能够维持这些社区角色和互动的两项重要权利和特权的影响:驾驶和投票。

驾驶

驾驶是痴呆症患者非临床生活的一个方面,对许多人来说,驾驶是移动性和独立性的代名词。失去驾驶特权被认为会给照顾者带来巨大负担,并可能导致社会孤立和临床抑郁症(Ragland et al., 2005)。然而,驾驶是一项国家授予的特权,如果一个人构成足够的风险,就必须失去该特权,这引发了一个问题,即痴呆症患者的医生和护理人员应如何防止不称职的司机带来的风险,同时保护保留能力的痴呆症患者的利益驾车。

如果允许驾驶,处于中度至重度痴呆阶段的人会

出现记录在案的安全问题 (Lucas-Blaustein et al., 1988)。然而, 对于处于非常轻度至轻度痴呆阶段的人, 驾驶能力是可变的, 应根据具体情况进行评估 (Drachman & Swearer, 1993; Dubinsky et al., 2000)。不幸的是, 治疗痴呆症患者的医生缺乏可以评估患者是否能够以与道路驾驶员评估相同的精度驾驶的临床测量方法: MMSE 的分数通常不能很好地预测哪些患有轻度痴呆症的人保持驾驶能力; 评估视觉空间技能和执行功能的神经心理学测试, 尤其是道路和模拟驾驶测试, 是更好的测量方法 (Brown & Ott, 2004)。对于不愿在驾驶评估上花费时间和金钱的患者和家属, 临床医生可以强调, 正如定期评估汽车的机械安全性很重要——事实上, 许多政府要求定期检查汽车——也应该定期评估驾驶员的能力一个重要的角色。

即使医生能够确定患有痴呆症的人可能会构成驾驶风险, 医生也面临着一些经常令人困惑的州法律, 即他们是否应该向机动车辆部门报告患者的状况: 一些法律规定医生有义务报告 驾驶受损, 而其他法律则将此报告设为可选; 如果医生报告患者, 一些法律会保护医生免于承担违反保密规定的法律责任, 而其他法律则不提供此类保护, 而其他法律可以要求不报告潜在危险驾驶员的医生对事故负责 (Bacon et al., 2007)。随着 AD 的标签进入更温和甚至临床前的阶段, 将需要重新审视强制性报告法, 以解决它们是否过于严格。

投票

虽然痴呆症文献大量关注驾驶的公民特权, 但痴呆症与公民投票权之间的关系最近才受到严格审查 (Karlawish et al., 2004)。虽然驾驶是一项特权, 当安全受到潜在威胁时, 各州可能会在撤销这一特权方面犯错, 但投票是一项权利, 各州应该在保护这项权利方面犯错。需要取得进展以确保痴呆症患者的这项权利得到维护, 同时确保投票系统的完整性: 法院需要对能力进行标准化、特定于投票的评估, 并就如何实施这些评估提供明确的立法指导 (Karlawish et al., 2004), 移动投票的做法应该得到更广泛的采用。

最近, 研究人员根据 2001 年联邦地区法院的一项裁决解决了如何评估投票能力的问题, 该裁决规定, 只有当一个人“缺乏理解投票的性质和影响, 使他们无法做出个人选择” (Doe, 2001)。研究人员创建了一份 3-4 分钟的问卷——投票能力评估工具 (CAT-V)——将这些标准付诸实施, 测试一个人对投票性质的理解以及他们选择候选人的能力 (Applebaum et al., 2005)。为了在道

德上实施, 这种形式的特定投票能力评估需要通过几个发展来补充: 与能源部标准一致的州法律, 指定谁可以进行这些评估的公平程序 (例如, 有法律取消权利的州的法官) 投票权), 以及公众教育关于全面、基于诊断的排除投票权的危险 (Karlawish et al., 2004)。

投票的能力对于维护一个可信的投票系统并不是必不可少的。美国的一些国家和州, 例如加拿大和佛蒙特州, 没有一个人有资格投票的标准。相反, 他们专注于为残疾选民提供参与投票的机会, 并为完成投票提供适当的帮助。在长期护理机构中, 大多数选民使用所谓的“缺席选票”而不是前往投票站, 并且大多数人需要帮助才能完成选票 (Karlawish et al., 2008b)。将选举官员带到长期护理机构的投票系统 (一种称为移动投票的做法) 可确保选民获得最大程度地减少欺诈和不当影响的援助 (Bovbjerg & Jenkins, 2009)。与活动主任等长期护理人员提供的投票协助相比, 移动投票已被证明可以提高患者尊严、减少员工焦虑并最大限度地减少对选民欺诈的担忧 (Karlawish et al., 2011)。

结论

使失智症在临床上令人困扰的相同认知障碍会导致困难的伦理问题, 例如应如何保护有痴呆症风险的人免受保险歧视, 以及哪些类型的研究招募痴呆症患者在伦理上是可接受的 (Strech et al., 2013)。本次审查侧重于这些不同领域中的两个主题。

首先, 将阿尔茨海默病等痴呆症的范围扩大到包括无症状但有风险的人会产生新的伦理问题。例如, 人们应该被告知他们的风险是什么? 在这一人群中的研究如何平衡早期干预的潜在好处与耻辱和歧视的潜在危害? 回答这些问题需要有关诸如风险信息披露对心理健康的影响或反歧视法如何适用于具有异常生物标志物但日常功能正常的人等主题的经验数据。解决这些问题的一个有望的方向是采用综合方法来分析痴呆症研究进展的伦理、法律和社会影响, 其中包括将伦理相关的数据收集纳入痴呆症研究本身的设计。例如, 一项针对认知正常的老年人的临床试验将检查告知参与者他们的淀粉样蛋白 PET 结果对心理和认知的影响, 此外其主要目标是测试研究性治疗对记忆丧失进展的影响。这种整合可以帮助伦理分析跟上研究进展的步伐。

其次, 我们强调了痴呆症如何引发一系列比医学研究和医疗保健决策更广泛的伦理问题。有一系列影响痴呆症患者的问题, 临床医生、生物伦理学家和相关领域的研究人员应该讨论: 关于长期护理保险范围的健康政

策问题 (Levitsky, 2010); 关于投票、驾驶和其他公民权利和特权的政治问题; 关于平衡雇主获得安全和生产性劳动力的权利与雇员避免因痴呆症风险而受到歧视的权利的经济问题。这些问题需要一系列非医学学科的专业知识, 从法律到经济学, 从卫生服务研究到政治理论。

参考文献:

[1]Cohen-Mansfield, J. and Werner, P. (1998). The effects of an enhanced environment on nursing home residents who pace. *The Gerontologist*, 38, 199 - 208.

[2]Dubois, B. et al. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*, 13, 614 - 629.

[3]Edvardsson, D, Winblad, B. and Sandman, P. (2008). Person-centred care of people with severe Alzheimer's disease: current status and ways forward. *The Lancet Neurology*, 7, 362 - 367.

[4]Jongsma, K. and Vathorst, S. (2015). Advance directives in dementia research: The opinions and arguments of clinical researchers - an empirical study. *Research Ethics*, 11, 4 - 14.

[5]Karlawish, J., Kim, S. Y. H., Knopman, D., Dyck, C. and James, B. D. (2008a). Interpreting the Clinical Significance of Capacity Scores for Informed Consent in Alzheimer Disease Clinical Trials. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16,

568 - 574.

[6]Kim, S. Y. H. (2010). *Evaluation of Capacity to Consent to Treatment and Research*. New York, NY: Oxford University Press.

[7]Kontos, P. C. (2005). Embodied selfhood in Alzheimer's disease Rethinking person-centred care. *Dementia*, 4, 553 - 570.

[8]O'Connell, G. et al. (2011). The brain, the science and the media. *EMBO Reports*, 12, 630 - 636.

[9]Sperling, R. A. et al. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 280 - 292.

[10]Strech, D., Mertz, M., Knüppel, H., Neitzke, G. and Schmidhuber, M. (2013). The full spectrum of ethical issues in dementia care: systematic qualitative review. *The British Journal of Psychiatry*, 202, 400 - 406.

[11]Treloar, A. et al. (2010). Ethical dilemmas: should antipsychotics ever be prescribed for people with dementia? *The British Journal of Psychiatry*, 197, 88 - 90.

[12]Wendler, D. and Prasad, K. (2001). Core safeguards for clinical research with adults who are unable to consent. *Annals of Internal Medicine*, 135, 514 - 523.