

Th17/Treg 细胞比及 IL-23/IL-17 轴在早期肠内营养调节脓毒症患者 免疫功能中的作用

知情同意书

尊敬的患者：

为了研究 Th17/Treg 细胞比及 IL-23/IL-17 轴在早期肠内营养调节脓毒症患者免疫功能中的作用，我们真诚的邀请您参加一项临床研究，本研究计划入组 60 例患者。本知情同意书提供给您一些信息以帮助您决定是否参加此项临床研究。请您仔细阅读，如有任何疑问请向负责该项研究的研究者提出。您参加本项研究是自愿的。本研究方案已通过南京市第一医院伦理委员会审查。

如果您愿意，请仔细阅读以下内容。

方案名称：Th17/Treg 细胞比及 IL-23/IL-17 轴在早期肠内营养调节脓毒症患者免疫功能中的作用

方案版本号：02 日期：2017-09-21

知情同意书版本号：02 日期：2017-09-21

研究中心：南京市第一医院

主要研究者：王翔，孙加奎，穆心苇

一、研究目的

脓毒症是机体对感染的失控反应所导致的致命性脏器功能不全，病情重，预后差，死亡率高达 30%-50%，已成为危重症患者的主要死因之一。美国每年有超过 25 万人死于脓毒症，并且呈逐年上升趋势，因此，脓毒症已成为目前严重威胁人类健康的疾病之一。近年来的研究表明，免疫失衡在脓毒症的起病、进展过程中发挥了关键作用，而如何干预这种免疫失衡已成为当前治疗脓毒症的热点与难点之一。Th17 细胞是新近发现的一种可选择性分泌 IL-17 的 CD4⁺T 细胞亚群，与炎症、肿瘤和自身免疫性疾病等的发生密切相关，成熟的 Th17 细胞可分泌 IL-17、IL-21、IL-22、IL-6 等促炎因子，介导炎症反应。而初始 CD4⁺T 细胞在 TGF- β 单独刺激下可分化为 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞，Treg 细胞可分泌 TGF- β 、IL-10 等多种抑制性细胞因子，发挥抗炎作用，并维持自身免疫耐受。Th17 细胞与 Treg 细胞表面的大部分趋化受体均相同，两种 T 细胞的分化也呈现出一种动态平衡的关系，而 Th17/Treg 细胞的失衡已被证实与多种慢性炎症性疾病及自身免疫性疾病有关。IL-23 是 2000 年新发现的一种细胞因子，具有特异性的受体亚单位 IL-23R，IL-23R 仅表达于记忆或/和激活的 T 细胞，TGF- β 、IL-6 等细胞因子可刺激诱导 Th17 细胞表达 IL-23R，进而启动 Th17 细胞对 IL-23 的应答，促进和维持 Th17 细胞的成熟分化与表型稳定，而 IL-23 又进一步作用于成熟的 Th17

细胞, 促进 IL-17 的分泌, 形成 IL-23/IL-17 免疫轴介导的正反馈环路, 在感染、肿瘤和炎症肠病等疾病中发挥重要作用。IL-17 是由 Th17 细胞分泌的一种强促炎因子, 可促进中性粒细胞迁移、募集和活化作用, 是 T 细胞诱导的炎症反应的早期启动因素, 可以通过增强促炎因子释放来放大炎症反应。有研究发现, 脓毒症患者外周血中的 IL-23、IL-17 水平与预后呈显著相关性。提示 IL-23/IL-17 轴在脓毒症的起病与进展过程中发挥了重要作用, 但具体机制尚不清楚。

肠内营养作为治疗脓毒症的重要措施之一, 已被多数学者和临床医师所广泛接受。与全肠外营养相比, 肠内营养具有直接经肠吸收利用、符合生理、给药方便、费用低廉等优点, 并能维护肠粘膜结构和屏障功能完整性, 调节炎症反应, 减少肠源性感染。我们的前期研究也发现, 早期给予肠内营养可改善重症胰腺炎所致脓毒症的免疫失衡, 但相关机制不明。有研究证实脓毒症往往合并肠道菌群紊乱, 而肠内营养液可提供常驻细菌所需的各种营养素, 恢复和促进常驻菌数量的增长, 形成肠道内正常菌群屏障, 能一定程度上抑制致病菌的粘附, 防御致病菌的生长, 通过与致病菌竞争肠上皮微绒毛上的脂质和蛋白质上的相同复合糖受体来阻止致病菌的定植, 减轻肠上皮细胞的损伤; 同时, 肠内营养液还可刺激肠粘膜细胞的生长, 减轻肠道炎症, 抑制上皮细胞凋亡, 加强上皮细胞紧密连接蛋白的磷酸化水平, 维持上皮细胞及肠粘膜结构的完整性。早期给予肠内营养, 提供了食物抗原, 恢复了肠道内微生物, 从而可能刺激 Th17 细胞的激活与分化, 通过调整 Th17/Treg 细胞平衡, 来维持促炎和抗炎的免疫平衡, 最终可能改善脓毒症患者的预后。本临床研究基于这一假设, 希望寻求更为有效的早期调节肠道及全身的炎症免疫反应措施, 以纠正脓毒症早期的免疫过激状态, 改善患者预后, 降低住院费用等。

本实验的基本思路是: 通过给予早期或延期肠内营养, 在特定时间点监测一些血液学(炎症、免疫)指标及肠内营养耐受情况, 同时收集临床严重度及预后相关指标, 研究不同时期肠内营养对脓毒症患者免疫功能的具体影响。

二、研究过程

如果您同意参与这项研究, 我们将对每位受试者进行编号, 建立病历档案。

选择符合入选标准的脓毒症急性期(发病<3 天)患者, 并按排除标准剔除不符合要求的病例, 签署知情同意, 常规登记患者的人口统计学指标: 性别, 年龄, 病因等。将患者完全随机分入早期肠内营养(EEN)与延期肠内营养(DEN)组, EEN 组在入 ICU 24h 内放置鼻胃/肠管, 并在 24h 内开始行肠内营养; DEN 组在入 ICU 第 3 天放置鼻胃/肠管, 第 5 天开始行肠内营养。

两组患者均在行肠内营养后每日记录营养是否耐受的临床表现与频率, 其他脓毒症的治疗措施相同。两组患者均在入 ICU 第一、三、七、十天抽取静脉血, 检测血清炎症指标(Th17、Treg 细胞比; IL-23, IL-17; IL-6、IL-10 等)水平并记录。

三、风险与不适

在研究过程中, 需要对患者进行的操作的主要是: 长期留置鼻空肠管进行肠内营养。长期的临床研究表明: 行肠内营养早期可能会出现一些相关不良反应, 包括长期留置鼻肠管所

引起的鼻炎、喉炎、胃肠道不适、误吸等，亦可能出现恶心呕吐，腹胀腹泻等肠内营养耐受不良的症状，一般经对症处理均可耐受，且很少出现长期或慢性并发症。

此外，我们需在相应时间点抽取血标本，对于您来说，所有的信息将是保密的，您的样本采集将严格按照无菌要求操作，标本的采集可能会有一些非常小的风险，包括短暂的疼痛、局部青紫，少数人会有轻度头晕，或极为罕见的针头感染。

在治疗和随访期间如需要咨询医生有关情况，或病情出现变化，请告诉您的医生，您将会得到妥善的医疗救助。

有关费用：参加研究期间，您无需交纳额外费用。为了了解您的病情和观察治疗效果，医生将在您入ICU后的第1、3、7和10天抽取必要的血标本检测，并每日评估胃肠道耐受情况。上述各项检查在现行的脓毒症临床诊治中，大部分均属常规项目，非常规项目（ELISA、流式细胞检测）的费用由课题组负责，因此您不会因为参加本研究而增加检查和治疗费用。

四、受益

通过对您的标本进行检测将有助于对疾病作出诊断，为您的治疗提供必要的建议，或为疾病的研究提供有益的信息。

五、责任

作为受试者，您有以下职责：提供有关自身病史和当前身体状况的真实情况；告诉研究医生自己在本次研究期间所出现的任何不适；不得服用受限制的药物、食物等；告诉研究医生自己在最近是否曾参与其他研究，或目前正参与其他研究。

六、隐私问题

如果您决定参加本研究，您参加试验及在试验中的个人资料均属保密。您的血标本将以研究编号数字而非您的姓名加以标识。可以识别您身份的信息将不会透露给研究小组以外的成员，除非获得您的许可。所有的研究人员和研究申办方都被要求对您的身份保密。您的档案将保存在有锁的档案柜中，仅供研究人员查阅。为确保研究按照规定进行，必要时，政府管理部门或伦理审查委员会的成员按规定可以在研究单位查阅您的个人资料。这项研究结果发表时，将不会披露您个人的任何资料。

除本研究以外，有可能在今后的其他研究中会再次利用您的医疗记录、血标本等。您现在也可以声明拒绝除本研究外的其他研究利用您的医疗记录和病理标本。

七、权利

如果您因参与这项研究而受到伤害：如发生与该项临床研究相关的损害时，您可以获得免费治疗和/或相应的补偿。

您可以选择不参加本研究，或者在任何时候通知研究者要求退出研究，您的数据将不纳入研究结果，您的任何医疗待遇与权益不会因此而受到影响。

如果您需要其它治疗，或者您没有遵守研究计划，或者发生了与研究相关的损伤或者有任何其它原因，研究医师可以终止您继续参与本研究。

您可随时了解与本研究有关的信息资料和研究进展,如果您有与本研究有关的问题,或您在研究过程中发生了任何不适与损伤,或有关于本项研究参加者权益方面的问题您可以随时与研究者的联系。

知情同意书版本号及日期: 02 版 2017-09-21

知情同意书

我已经阅读了本知情同意书。

我有机会提问而且所有问题均已得到解答。

我理解参加本项研究是自愿的。

我可以选择不参加本项研究,或者在任何时候通知研究者后退出而不会遭到歧视或报复,我的任何医疗待遇与权益不会因此而受到影响。

如果我需要其它治疗,或者我没有遵守研究计划,或者发生了与研究相关的损伤或者有任何其它原因,研究医师可以终止我继续参与本项研究。

我将收到一份签过字的知情同意书副本。

最后,我决定同意参加本项研究。

受试者签名: 签名日期: 2017 年 10 月 21 日

受试者联系电话:

或委托人签名:

委托人联系电话:

签名日期: 2017 年 10 月 21 日

我已准确地将这份文件告知受试者,他/她准确地阅读了这份知情同意书,并证明该受试者有机会提出问题。我证明他/她是自愿同意的。

研究者签名:

研究者联系电话:

签名日期: 2017 年 10 月 21 日