

知情同意书

尊敬的 [] 女士 / 先生:

我们正考虑邀请您参与一项 “内镜治疗+ β 受体阻滞剂与 TIPS 预防肝硬化食管胃静脉曲张中危患者再出血” 的研究。在同意参与该项研究之前, 您应了解此研究的具体内容, 这十分重要。请认真阅读本文件, 并提出问题。本项研究已通过医学伦理委员会审批, 是否参加本项研究完全取决于您的个人意愿。该试验的申办方是张峰, 主要研究者是张峰。该试验为多中心研究, 其余机构为: 南方医院、北京友谊医院。

本份知情同意书将向您介绍该试验的目的、步骤、给您带来的益处、您要承担的风险、不便或不适和试验主要事项, 以及您有在任何时候退出研究的权利。请您仔细阅读 后慎重做出是否参加研究的决定。本份知情同意书可能包含一些您不理解的词语或信息, 请一定咨询您的研究医生, 您将得到回答直到您满意。做决定前, 您可以将未签字的知情同意书带回家考虑或与您的家人、朋友或任何您选择的对象商量。如果您决定参加本研究, 请您在这份知情同意书上签名和签署日期。您的签名不会使您丧失任何合法权益, 签字后的知情同意书原件将保留在研究者处, 另一份副本由您自己留存。

1、研究目的

本研究是为了比较内镜治疗联合 NSBBs 类药物与 TIPS 对肝硬化出血中危患者再出血的影响、肝性脑病发生率的影响。以便未来给同类患者制定更加优良的治疗方案提供理论依据, 更为疾病的治疗积累新的知识。

2、研究背景

门静脉高压 (PH) 是肝硬化最常见、最严重的不良后果之一, 其并发症包括食管胃底静脉曲张出血 (EGVB)、顽固性腹水、肝肾综合征等已成为肝硬化患者死亡的主要原因。在肝硬化代偿期患者中, 静脉曲张发生率为 30%-40%, 而在肝硬化失代偿期患者中, 静脉曲张发生率高达 85%, 静脉曲张以每年 7%-8% 的速度进展, 每年的出血率高达 10%-15%, 6 周死亡率为 15%-25%, 在首次出血后的 1-2 年内, 约 60% 的未经治疗的患者发生静脉曲张再出血, 死亡率约为 30%。

近年来, 国内外指南均推荐, 在无有效风险分层措施的情况下, 使用内镜下套扎术 (EVL) 联合非选择性 β 受体阻滞剂 (NSBBs) 作为肝硬化食管胃静脉曲张出血预防再出血的首选治疗 (标准治疗), 而对于标准治疗失败者 (发生再出血) 则采用经颈静脉肝

内门体分流术 (TIPS)。尽管 TIPS 对再出血的预防作用明显优于标准治疗, 但其并发症也相对较多, 尤其是通过 TIPS 有效实现的门静脉血流分流导致了由肝灌注不足和肝功能衰竭引起的肝性脑病 (HE)。更重要的是, 既往研究并未发现在 TIPS 能够改善患者的生存。有两项 RCT 比较了 TIPS 与 EVL 对 VB 的二级预防, 得出的结论是 TIPS 显著降低了再出血的发生, 而对 2 年生存率没有任何显著差异。这可能是由于没有对患者进行风险分层所导致的偏倚。

门静脉压力的高低与患者的预后密切相关, 大量研究表明肝静脉压力梯度 (HVPG) 可反映门静脉高压的严重程度, 目前仍是诊断门静脉高压的“金标准”。HVPG 已被证明是门静脉高压症的最佳风险分层工具。近来也受到越来越多的关注, 开展也越来越广泛。尽管越来越多的无创方法可被用于日常临床实践, 但在失代偿期肝硬化患者中, 无创操作仍不能替代 HVPG。HVPG ≥ 10 mmHg 被定义为临床显性门静脉低血压 (CSPH), HVPG ≥ 12 mmHg 时容易发生静脉曲张出血; 在 HVPG ≥ 16 mmHg 的患者中, 急性静脉曲张出血的死亡率升高; HVPG ≥ 20 mmHg 已成为临床上有效的早期再出血预测指标。最近的专家共识表明, HVPG 分层下的治疗是一种合理的临床策略。2015 年的一项国内研究得出结论: 基于 HVPG 风险分层有助于肝硬化食管胃底静脉曲张出血的二级预防治疗策略的决定。但 HVPG 在风险分层中的截止点尚未得到明确证明。基于 HVPG 的数值, 可将目标患者区分为高危 (HVPG > 20 mmHg)、中危 ($16 \text{ mmHg} \leq \text{HVPG} \leq 20 \text{ mmHg}$)、低危 (HVPG $< 16 \text{ mmHg}$)。既往研究已经明确, HVPG > 20 mmHg 是再出血和频繁死亡的独立预测因子, 因此, 高危患者采取 TIPS 作为预防再出血的首选方法得到广泛认可。而对于 $16 \text{ mmHg} \leq \text{HVPG} \leq 20 \text{ mmHg}$ 的中危患者, 是否同高危患者一样选择 TIPS 治疗尚无定论。在一项针对 49 名患者的小型研究中, 基线 HVPG 低于 16 mmHg 的患者的生存概率显著高于 HVPG 高于 16 mmHg 的患者。此外, Candiv 等人指出, HVPG $> 16 \text{ mmHg}$ 是食管胃底静脉曲张出血急性出血期治疗失败的预测因素之一。但目前尚无研究表明 TIPS 对于中危患者能够改善患者预后。

3、病例选择

纳入标准:

- ① 确诊为肝硬化 (根据临床、实验室检查、影像学, 或肝活检), 且病因为病毒性肝炎肝硬化或酒精性肝硬化。
- ② 通过肝静脉压力梯度 (HVPG) 测定, 确定为中危患者: $16 \text{ mmHg} \leq \text{HVPG} \leq 20 \text{ mmHg}$;
- ③ 胃镜证实中重度食管胃静脉曲张 (EV 及 GOV1 型) 且至少有一次 EGVB 史;
- ④ 年龄 18-80 岁且肝功能 CTP 分级为 B 级或 C 级 < 14 分;

⑤ 签署知情同意书者；

预计生存时间长于 1 年；

排除标准：

- ① 非病毒性肝炎或酒精性肝炎相关的肝硬化患者
- ② 过去 6 周内服用 NSBBs 或其他药物治疗门静脉高压；
- ③ 有 NSBBs 使用禁忌症，如支气管哮喘、心源性休克、心脏传导阻滞（II-III 度房室传导阻滞）、重度或急性心力衰竭和窦性心动过缓；
- ④ 同时服用影响 NSBBs 在体内代谢、吸收的药物；
- ⑤ 因分流道失功行 TIPS 再通治疗；
- ⑥ 血清总胆红素 $>85.5 \mu\text{mol/L}$ ；
- ⑦ 术前评估发现合并肝癌或肝外肿瘤、严重的重要脏器功能不全及其他影响预期生存的疾病；
- ⑧ 顽固性腹水或者肝肾综合症；
- ⑨ 合并门静脉海绵样变性或严重门静脉系统血栓；
- ⑩ 计划怀孕或已怀孕或哺乳的妇女。

4、受试者的大致数量与参与研究的预计持续时间

本研究为多中心研究，预计约有 86 例受试者参与这项研究。南京鼓楼医院研究中心计划纳入 58 例。本次研究的总时间估计为 4 年。

观察内容主要包括：

临床症状：新增失代偿事件如出血、腹水、肝性脑病、肝肾综合征、感染等；

实验室检查：血常规、凝血功能、生化全套、血氨、甲胎蛋白；

影像学检查：肝脾及腹部血管、腹水彩超，肝脾硬度；均为目前临床常规检查。

5、是否一定要参加并完成此项试验？

您是否参加此项试验完全出于您的自愿，假如您决定参加，您将被要求签署知情同意书并且会获得此知情同意书的副本。如果您参加了此项研究，您仍可以随时要求退出，若您退出不会影响您的标准治疗。

6、研究过程

本研究将通过在筛选期收集您在常规临床诊疗中产生的医疗信息数据资料、实验室及影像学指标、术前是否存在 HE 或轻微型 HE 来评估您是否符合本研究纳入标准，在您行

TIPS 术前, 我们会根据您的意愿决定您的治疗方式, 根据您的治疗方式进入内镜治疗+NSBBs 组或TIPS 组, 并根据分组情况进行治疗。您将由相同的几率被分到两个组。

完善术前常规检查: 包括血常规、尿常规、大便常规、凝血功能、血氨、肝功能、肾功能、电解质、心超、心电图、肝脾及腹部血管彩超、腹水 B 超、肝脾硬度、胃镜【电子胃镜: 用于评级食管胃底静脉曲张 (EGV) 程度, 记录静脉曲张的等级、类型; EGV 分级标准参照 2003 年中华医学会消化内镜分会制定的食管胃静脉曲张内镜下诊断和治疗规范】

内镜治疗+NSBBs 组: 入院后予卡维地洛 6.25mg qd p.o. 降门脉压。无不良反应一周后加量至 12.5mg qd, 长期维持, 加量及后期使用过程中, 密切监测血压、脉搏 (早晚监测), 维持收缩压>90mmHg、心率>55bpm, 否则需要减量甚至停药。内镜治疗包括内镜下食管胃底静脉曲张套扎术、内镜下食管胃底静脉曲张硬化剂注射术, 采用序贯治疗, 间隔四周, 直至静脉曲张变为轻度或消失。

TIPS 组: 所有 TIPS 操作均由专业肝病介入治疗团队完成。常规经右颈内静脉途径将 Rups100 导管鞘送入下腔静脉并超选入肝静脉, 测定右心房压 RAP 及下腔静脉压 IVCP。右股动脉插管后经肠系膜上动脉途径行间接门静脉造影, 显示门静脉主干及左右支情况。从肝静脉穿刺肝内门静脉分支, 沿导丝将 Rups100 导管鞘送至门静脉主干, 测定门静脉压力并行直接门静脉造影。对于合并门静脉血栓或门静脉海绵样变性的患者, 穿刺门静脉困难时则行 B 超引导下的经皮经肝穿刺和球囊辅助下的 TIPS。沿导丝置入覆膜金属支架 (8mm) 至肝内合适位置: 在肝静脉端, 覆膜支架深入下腔静脉 1-2cm; 门静脉端重叠一个裸支架, 使裸区在门静脉内长出约 2cm。球囊扩张支架, 再次行门静脉造影并复测门静脉压力、RAP、IVCP。术中根据造影情况, 如有曲张侧支静脉 (胃左、胃短和胃后静脉), 则行曲张侧支静脉弹簧圈和/或组织胶栓塞治疗。术后留置脾静脉或肠系膜上静脉导管, 术后第 3 天经留置导管造影评估支架通畅性, 若通畅则复测门静脉压力并拔管; 若狭窄或闭塞则根据情况行局部溶栓、球囊扩张或支架再置入等再通治疗。

术后随访常规检查: 包括血常规、尿常规、大便常规、凝血功能、血氨、肝功能、肾功能、电解质、心超、心电图、肝脾及腹部血管彩超、腹水 B 超、肝脾硬度

治疗期, 即住院期间我们将收集治疗前后的门静脉血流动力学变化, 术后随访期将在为期 2 年内随访是否发生再出血、HE 及生存情况。

(具体随访计划如下:

术后 1 月：复查血常规、生化全套、凝血 5 项、血氨，（TIPS 术后支架 B 超），腹水 B 超，肠系膜上静脉、门静脉、脾静脉 B 超；

术后 3 月：复查血常规、生化全套、凝血 5 项、血氨，（TIPS 术后支架 B 超）腹水 B 超，肠系膜上静脉、门静脉、脾静脉 B 超；

术后 6 月：复查血常规、生化全套、凝血 5 项、血氨，（TIPS 术后支架 B 超），腹水 B 超，肠系膜上静脉、门静脉、脾静脉 B 超；

术后 1 年：复查血常规、生化全套、凝血 5 项、血氨，（TIPS 术后支架 B 超），腹水 B 超，肠系膜上静脉、门静脉、脾静脉 B 超、心电图、胃镜；

术后 1 年半：复查血常规、生化全套、凝血 5 项、血氨，（TIPS 术后支架 B 超），腹水 B 超，肠系膜上静脉、门静脉、脾静脉 B 超；

术后 2 年：复查血常规、生化全套、凝血 5 项、血氨，（TIPS 术后支架 B 超），腹水 B 超，肠系膜上静脉、门静脉、脾静脉 B 超）

我们通过收集的数据来分析和比较内镜治疗+NSBBs 和 TIPS 治疗肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血的临床疗效。同时比较内镜治疗+NSBBs 和 TIPS 治疗对于再出血和肝性脑病发病率和严重程度的影响。

在您了解整个研究的内容，您的问题都得到了满意的答复之后，如果您希望参加本次研究，您需签署这份知情同意书。研究者就开始安排进行相关的检查和研究操作。这些检查和研究操作将有助于确定您是否适合参加本次研究。这个阶段为“研究前阶段”。如果研究者判定您未达到入组标准，就不会允许您参加本次研究。研究者将会建议您按其他常规诊疗方案。

7. 参加研究，需要您配合完成的事

提供准确的既往病史和当前病情信息。告诉研究负责医生您在研究期间出现的任何健康问题。告诉研究负责医生您在研究期间服用的任何新药、药物、维生素或草药。除非经过研究负责医生许可，否则不应服用任何药物或治疗，包括处方药和在药店柜台购买的药品（包括维生素和草药）。不要参加其它临床试验。遵循研究人员和研究医生的指导。有任何不清楚的地方您可以随时询问。

8. 如果不参加此项试验，其他可备选的治疗方案

您可以选择不参加本项研究，这对您获得常规治疗不会带来任何不良影响。目前针对您的健康情况，常规的治疗方法有：可选择药物治疗、食管静脉曲张内镜下治疗、常规 TIPS 治疗、外科分流治疗。

9. 参加试验可能出现的副作用、风险以及不适

您的研究医生将会监控TIPS支架的副作用、监测 NSBBs 不良反应, 监测有无排胶溃疡等不良反应。若试验期间, 您发生任何副作用或不适, 请您立刻向研究医生报告, 这是至关重要的。研究医生可能会给您其他的药物来控制副作用。如果您或您的研究医生认为您无法耐受这些副作用, 研究药物可能会完全停用, 您可能会退出本研究。

其他风险: 还可能存在一些目前无法预知的风险、不适或不良反应。

关于血液采集: 此次研究不采用血液标本。

具有生育潜能的女性: 如果您正在哺乳、妊娠, 或认为自己可能妊娠或备孕, TIPS 手术对哺乳或未生产的婴儿有未知的风险, 您不能参加本试验。在您参加此次试验之前, 需要进行一次妊娠试验以确定您未怀孕。为参加本研究, 您必须避孕。如果您有性生活, 您应使用被您、研究医生和申办者都可接受的避孕方法。您必须持续避孕至 TIPS 术后 1 年。如果在研究期间的任何时间您妊娠或怀疑可能妊娠, 应立即告诉研究医生, 这是至关重要的。如果您妊娠, 您将被中止研究, 研究医生会与您讨论您应做什么。研究医生

会提供给您他的联系方式, 直至研究结束后您也可能被询问妊娠和婴儿方面的问题。有

生育能力女性的伴侣: 接受TIPS 支架手术治疗时, 没有生育后代的限制, 但是, 如果您的另一半怀孕了, 请告知您的研究医生。该信息将成为研究记录的一部分, 并将与申办方共同分享, 有了此信息, 申办方可能能够确定研究方案是否对未出生的孩子有任何影响。

其他风险: 还可能存在一些目前无法预知的风险、不适、药物相互作用或不良反应。

10. 参加试验可能的获益

我们将通过电话和网络为您提供免费且专业的术后随访和指导, 您可以及时在微信群中上传您的检查报告及不适反应, 为您进行网络接诊。在本次研究中, 如有新的发现, 您将被告知该研究中任何可能改变您决定的信息。

11. 研究/试验进行期间的信息

在研究项目进行期间, 有可能会出现关于研究药物的新信息。如果出现了新信息, 您的研究医生将会及时告知您, 并就您是否还愿意继续参与本试验与您进行讨论。如果您决定中止参与此项研究, 您的研究医生将为您安排后续的治疗。如果您决定继续参与研究, 您可能被要求签署一份新的知情同意书。或者您的研究医生认为您退出此项研究对您最有益处, 他/她会向您解释原因并为您安排后续的治疗。

12. 您的权利

是否参加研究完全取决于您的自愿。您可以在任何时候撤回知情同意而无需给出理由。

无论您做出参与或不参与的决定，都不会导致对您的偏见或影响对您的医疗护理。如果您不参加本研究，或中途退出研究，还有很多其它可替代的治疗药物，您不必为了治疗您的疾病而必须选择参加本研究。如果您需要退出研究，为了您的安全和客观评价药物的作用，请您能配合研究医生完成研究结束后的相关评价和实验室检查。研究过程中如有任何疑问，您可以随时向您的研究医生咨询。

13. 参加本研究/试验的费用及发生试验相关伤害时的处理

您需要承担的费用包括 治疗费用，入院后的各项检查费用。随访时的检查费用。研究方将承担受试者随访期间的交通费用及医疗咨询费用。（咨询费用 300 元/次，直接免除。往返交通费（异地）200 元/次，术后常规随访 6 次，共 1200 元（本地）100 元/次，术后常规随访 6 次，共 600 元，现金支付）。试验相关伤害为放置 1 周内支架失功，如在手术 1 周内发生上述问题我们将免费为您实施再通治疗。若内镜治疗 1 月内发生治疗相关再出血（脱环再出血、排胶溃疡出血），我们将免费为您实施内镜下止血治疗。口服NSBBs 类药物期间予血压、心率监测，若发生药物副反应及时调整药物治疗方案，我们将免费为您实施药物治疗指导。

14. 隐私保密

在试验过程中获得的关于您个人的任何信息和数据都将被严格保密。您的血液/尿液标本将以研究编号/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。所有的研究成员和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资料柜中，仅供研究人员查阅。为确保研究按照规定进行，必要时，政府管理门、申办方授权的监查员或伦理委员会成员按规定可以在研究单位查阅您参加试验的相关信息，但他们将保证不向其他方泄露您的信息。虽然研究结果可能会被发表，但不会在这些发表物中泄露您的身份。本研究资料将保存在南京大学医学院附属鼓楼医院。

签署了这份书面知情同意书，即表明您已同意研究医生收集和处理您在本研究中的个人信息（“研究数据”），包括：您的生日、性别、种族、生理和心理健康状况的个人数据，除非撤回知情同意，否则意味着您的研究数据将一直可被采用。如果您撤回知情同意，研究医生和申办方将不再利用您个人数据，但在撤回知情同意之前已经分享的个人数据，仍可使用。研究医生将使用研究数据进行临床研究。您拥有索取保存在研究医生和申办方的个人数据的权利，您同样拥有要求更正您个人数据中不准确之处的权利； 您有随时撤回知情同意的权利，如您有上述要求，请和研究医生联系。研究数据不会传到中国以外的其他国家和地区。

15. 研究结束之后的治疗

研究结束后, 南京鼓楼医院将不再继续向您提供随访咨询。您的医生将与您讨论您以后的治疗方案。

16. 联系人信息

◆ 如果发生了研究相关的伤害, 或当您对于研究和研究药物有任何疑问时, 请联系:

医生姓名: 张峰

地址: 南京市鼓楼区中山路 321 号

联系电话: 02568182318

◆ 如果您有与受试者自身权益相关的问题, 请联系南京大学医学院附属鼓楼医院医学伦理委员会, 电话: 025-68182923

受试者签字(印刷体):

联系电话:

受试者签字(手写体):

日期:

监护人签字(印刷体, 请注明和受试者直接的关系):

联系电话:

监护人签字(手写体):

日期:

执行知情同意的研究者声明:

我或我的研究团队已向该受试者充分解释和说明了本临床试验的目的、程序、步骤、风险及获益情况, 给予他/她足够的时间阅读知情同意书, 并解答其有关研究的疑问。我已告知该受试者或该受试者的监护人, 他/她可以在研究期间的任何时候无条件退出本研究。

研究者签字(印刷体):

联系电话:

研究者签字(手写体):

日期:

知情同意书签字页

受试者知情同意声明:

• 我已经阅读了这份知情同意书, 已经获得关于此试验的背景、目的、试验步骤、风险及获益情况, 针对该临床试验的相关问题我有足够的时间和机会进行提问, 并已得到满意的解答。

- 我理解参加这项试验是自愿的。
- 我允许按知情同意书中所述使用和共享我的医疗信息。
- 我知道自己可以随时退出本试验而不会遭受利益损失或其他不利后果。
- 我愿意配合研究人员做相关的检查或者治疗。
- 我知道参加此项研究个人身份和隐私将被严格保密。
- 我也被告知, 当我有问题或想进一步获得信息应当与谁联系。
- 我将获得一份已签字并注明日期的此知情同意书的副本。

受试者签字 (印刷体):

联系电话:

受试者签字 (手写体):

日期: 2013.5.16

监护人签字 (印刷体, 请注明和受试者直接的关系):

联系电话:

监护人签字 (手写体):

日期: 2013.5.16

执行知情同意的研究者声明:

我或我的研究团队已向该受试者充分解释和说明了本临床试验的背景、目的、试验步骤、风险及获益情况, 给予他/她足够的时间阅读知情同意书、与他人讨论, 并解答了其有关研究的问题; 我已告知该受试者当遇到问题时的联系方式; 我已告知该受试者 (或监护人) 他/她可以在研究期间的任何时候无需任何理由退出本研究。

研究者签字 (印刷体):

张峰

联系电话: 15996289206

研究者签字 (手写体):

日期: 2013.5.16

知情同意书签字页

受试者知情同意声明:

• 我已经阅读了这份知情同意书, 已经获得关于此试验的背景、目的、试验步骤、风险及获益情况, 针对该临床试验的相关问题我有足够的时间和机会进行提问, 并已得到满意的解答。

- 我理解参加这项试验是自愿的。
- 我允许按知情同意书中所述使用和共享我的医疗信息。
- 我知道自己可以随时退出本试验而不会遭受利益损失或其他不利后果。
- 我愿意配合研究人员做相关的检查或者治疗。
- 我知道参加此项研究个人身份和隐私将被严格保密。
- 我也被告知, 当我有问题或想进一步获得信息应当与谁联系。
- 我将获得一份已签字并注明日期的此知情同意书的副本。

受试者签字 (印刷体): 李峰 联系电话: 18948716666
受试者签字 (手写体): _____ 日期: 2013.5.16

监护人签字 (印刷体, 请注明和受试者直接的关系): 李峰
联系电话: _____
监护人签字 (手写体): 李峰 日期: 2013.5.16

执行知情同意的研究者声明:

我或我的研究团队已向该受试者充分解释和说明了本临床试验的背景、目的、试验步骤、风险及获益情况, 给予他/她足够的时间阅读知情同意书、与他人讨论, 并解答了其有关研究的问题; 我已告知该受试者当遇到问题时的联系方式; 我已告知该受试者 (或监护人) 他/她可以在研究期间的任何时候无需任何理由退出本研究。

研究者签字 (印刷体): 张峰 联系电话: 15996289206
研究者签字 (手写体): 张峰 日期: 2013.5.16