

葛根芩连汤在减少结直肠癌患者术后胰岛素抵抗中的作用及临床观察

知情同意书

尊敬的先生/女士：

我们诚邀您参加“葛根芩连汤在减少结直肠癌患者术后胰岛素抵抗中的作用及临床观察”，本项研究由河北医科大学第四医院牵头。研究方案已经得到组长单位河北医科大学第四医院伦理委员会审核，认为是遵从赫尔基宣言，符合医学伦理道德的，同意进行临床研究。

研究之前，请尽可能仔细阅读以下内容。它可以帮助您了解该项研究以及为何要进行这项研究，研究的程序和期限，参加研究后可能给您带来的益处、风险和不适。如果您愿意，您也可以和您的亲属、朋友一起讨论，或者请医生给予解释，帮助您做出决定。

一、研究背景和研究目的

结直肠癌（colorectal cancer, CRC）是最常见的恶性肿瘤之一，其发病率在全球恶性肿瘤中占前三位。2018 年仅美国就新发结直肠癌约 145,600 例，并且有 51,020 例死于这一疾病。随着我国经济、社会的发展以及生活方式的改变，结直肠癌的发病率也正在呈快速上升趋势，且向年轻化发展。目前，手术仍是结直肠癌最重要的治疗手段。

近年来，随着医学技术、观念和器械的不断进步，加速康复外科（enhanced recovery after surgery, ERAS）也应运而生。ERAS 是指在术前、术中及术后应用各种已证实有效的方法减少手术应激及并发症，加速病人术后康复。它的核心是减少手术的创伤和应激从而加速患者康复，缩短患者住院时间。这一理念已经被广泛接受，有关机构也制定了相应的共识。但在结直肠外科快速康复流程中，胰岛素抵抗仍是需要跨越的一个“障碍”。胰岛素抵抗可增加菌血症、感染等，这些术后并发症的发生率和相关死亡率已经成为决定术后住院时间长短的独立影响因子。目前治疗胰岛素抵抗主要靠胰岛素增敏剂，但长期服用副作用大、费用昂贵，疗效也并不理想。因此，寻找一种能够有效地减轻胰岛素抵抗且毒副作用低的治疗方法显得尤为迫切。资料表明，癌症患者尤其是结直肠癌患者本身就伴随着炎症反应、肠粘膜屏障破坏、肠神经系统紊乱，以及胰岛素抵抗，而手术应激更会加重胰岛素抵抗，后者反过来加重炎症反应，进而影响患者康复。如何进一步减少胰岛素抵抗，成为该领域的一个“新热点”。

长期以来，中医中药作为重要的辅助治疗手段，在减轻放化疗毒副作用、促进术后康复等方面发挥了巨大作用。随着中西医结合医学的发展，中医中药在围手术期的应用逐渐凸显其独特的优势所在。祖国医学认为癌症患者多为本虚表实，中医中药治疗关键在于祛邪扶正。手术治疗结

直肠癌，是重要的“祛邪”手段。而围手术期的主要任务则是如何“扶正”，进而更有效地促进患者术后快速康复。周康等研究发现，中药加味厚朴三物汤能促进患者术后胃肠功能的恢复、缩短患者住院时间。中药葛根芩连汤是一种复方制剂，来源于东汉末年张仲景所著《伤寒论》，由葛根、黄芩、黄连、甘草 4 味药组成。本方剂具有清热燥湿、健脾止泻的功效。长期以来，葛根芩连汤是治疗糖尿病和并发症的常用药物，对 II 型糖尿病、糖尿病周围神经病变、糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变以及 II 型糖尿病患者胰岛素抵抗等有很明显改善作用，被广泛应用于临床中，安全性也得到了广泛验证。葛根素可以提高机体对胰岛素的敏感性、减少糖基化终产物沉积、抑制蛋白质非酶糖基化，改善机体的血流状况。这些研究均提示，葛根芩连汤可能通过改善肠道菌群、肠粘膜屏障及抑制炎症反应等进而减轻胰岛素抵抗，有可能促进结直肠癌患者术后的康复，但迄今尚未见到相关报道。

本临床研究采用前瞻性随机研究，通过在结直肠癌快速康复流程中加用葛根芩连汤，探讨葛根芩连汤是否通过减轻胰岛素抵抗促进结直肠癌快速康复外科进程，以及其对肠道微环境的影响。

二、 参加研究的适合人群和不适合的人群

本期临床试验将首次确诊结肠癌或直肠癌，且符合手术指征可直接手术的患者作为研究对象；年龄在 18-80 岁；预计生存 3 个月以上。经过医生诊断您符合该研究的入选、排除条件可以参加本研究。但如果您正在参加其他临床研究等情况请如实告知医生，以免影响医生对您的治疗。

三、 如果参加研究将需要做什么？

在参加本研究前，医生将询问您的病史、健康状况等，并进行体检和实验室检查（血常规、血生化检查、胸腹 CT 等），以确定您是否适合参加本研究。

如果您符合入选条件，您将被分入到研究组或对照组。研究组在常规术前准备中加用研究药物，对照组不会影响您目前的治疗。如您被分到研究组，在您术前常规治疗期间同时服用葛根芩连汤（由本院煎药室熬制为汤剂），服用方法为每次 250ml，每日 2 次。您需要在访视期间如实向医生反映病情变化，医生将收集病史、体检结果，进行相应检查。在研究期间您不能使用与研究药物功能和组成相似的中药及中成药，如您需要进行其它治疗，请事先与您的医生取得联系。如果您有任何不适或反应，请及时通知医生，以便及时得到处理。

您还需要在研究过程中配合医生完成相关实验室检查，如您被分到研究组，用药前及用药后需要抽取您的外周血，并前往我们合作单位：河北省人民医院进行相关检查，我们将保证检测结果的准确性，所有原始化验单将由医疗机构保存。具体检查项目见表 1。

表 1 随访检查时间及检测项目

随访时间	检查项目
筛选入组期 (试验前 7 天内)	血常规 (白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、血红蛋白)
	血生化 (前白蛋白、白蛋白、空腹血糖、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶)
	C 反应蛋白
	十二导联心电图
	影像学及病理学检查; 肿瘤标记物检查
	日常排便次数、粪便性状、腹部症状情况
观察期 (用药期间及手术后)	每日排便次数、粪便性状、腹部症状、腹部体征变化情况
	术后首次排气、排便时间、开始下床活动时间、不良反应、出院时间、并发症、再入院率情况
检测期 1 (用药前和用药后)	外周血: 血常规 (白细胞计数、中性粒细胞计数)、生化全项 (前白蛋白、白蛋白、空腹血糖)、C 反应蛋白; 空腹胰岛素水平
	外周血: 流式细胞学 (CD4+T、CD8+T、NK、Treg)
	血清: ELISA (IL-2、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 、5-HT)
	血清: 肠粘膜屏障检测仪 (D-乳酸、二胺氧化酶、细菌内毒素)
	粪便: 16SrDNA (肠道菌群)
检测期 2 (手术后)	肿瘤标本: 免疫组织化学法 (IL-2、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 、5-HT)
	术后第 1、2、3、5 天分别收集外周血: 血常规 (白细胞计数、中性粒细胞计数)、生化全项 (前白蛋白、白蛋白、空腹血糖)、C 反应蛋白; 空腹胰岛素水平

在研究期间需要您配合用药, 治疗结束后, 择期安排手术。术后, 我们将定期观察您的临床指标并记录; 另外, 我们需从手术切除的标本中取部分组织进行检测, 评估疗效。

请您认真填写相关表格, 这对于本项研究非常重要, 因为医生将判断您所接受的治疗是否真正起到作用。

四、 参加研究可能的受益

本研究涉及的治疗、化验及检查均属于住院期间的常规内容, 在住院报销范畴内。临床研究期间, 将获得负责医生对您所患疾病的医疗指导和定期检查, 您可随时与负责医生取得联系, 将第一时间为您解答。

五、 参加研究可能的不良反应、风险

研究过程中您可能会出现不良反应。我们会监测研究中所有病人的任何不良反应。如果您在研究期间出现任何不良反应, 请及时给您的研究医生电话咨询。

您需告诉您的家人或与您亲近的朋友您正在参加一项临床研究, 他们可以注意上面描述的事件。如果他们对您参加研究有疑问, 您可以告诉他们怎样联系您的研究医生。

其他风险：

心电图检查时，在监测设备接触处可能会出现皮肤发痒。

抽取血样时，您可能会感觉乏力或者轻微的疼痛、或者抽取部位瘀青、刺激或发红。也可能发生感染，但较罕见。

也许还有其他未知的不良反应出现。比如，所有的药物在某些患者中都可能引起过敏反应。某些问题如不及时治疗会比较危险；如果您有以下症状，请致电您的医生：

如果发生严重问题（比如过敏反应、浮肿、呼吸困难、严重皮疹、肝肾损伤或心律改变），可能会要求您回到医院进行进一步的检查，包括更多的血液学检查。如有需要您的医生将向您解释这些检查。与您的医生沟通后也许您需要停用研究药物。

如果您的医生得知一些关于研究药物的新信息，这些信息可能影响您继续参加研究的决定，医生会告知您这些信息。

如果您同时服用研究药物和常规治疗药物或辅助药物将改变药物的作用方式。研究期间请告诉医生您正在服用哪些药物非常重要。

医生将尽全力预防由于本研究可能出现的药物不良反应。

六、 个人信息是保密的吗？

您的医疗记录（研究病历/CRF、化验单等）将完整地保存在您所就诊的医院。医生会将化验检查结果记录在您的病历上。研究者、伦理委员会和药品监督管理部门将被允许查阅您的医疗记录。任何有关本项研究结果的公开报告将不会披露您的个人身份。我们将在法律允许的范围内，尽一切努力保护您个人医疗资料的隐私。

七、 怎样获得更多的信息？

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题，并得到相应的解答。医生将给您留下医院和自己的联系方式以便能回答您的问题。您也需要留下自己的联系方式，在研究过程中有任何重要的新信息，可能影响您继续参加研究的意愿时，您的医生将会及时通知您。

八、 可以自愿选择参加研究和中途退出研究

是否参加本项研究完全取决于您的自愿。您可以拒绝参加此项研究，或在研究过程中的任何时间退出研究，这都不会影响您和医生的关系，都不会影响对您的医疗或有其他方面利益的损失。

医生出于对您的最大利益考虑，可能会随时中止您参加本项研究。

如果您因为任何原因从研究中退出，您可能被询问有关使用试验药物情况。如果医生认为需要，您也可能被要求进行实验室检查和体格检查。

如果您选择参加本项研究，我们希望您能够坚持完成全部研究过程。

九、 现在该做什么？

是否参加本项研究由您自己决定。您可以和您家人或者亲友讨论后再做出决定。在您做出参加研究的决定前，请尽可能向医生询问有关问题，直至您对本项研究完全理解。感谢您阅读以上材料。如果您决定参加本项研究，请告知，我们会为您安排一切有关研究的事务。

请您保留这份资料。

知情同意书签字页

项目名称：葛根芩连汤在减少结直肠癌患者术后胰岛素抵抗中的作用及临床观察

项目方案编号：2019082

河北医科大学第四医院伦理办公室电话：0311-86095794

同意声明

1. 我已阅读了上述有关本研究的介绍，并且有机会就此研究与医生讨论并提出问题。我提出的所有问题都得到了满意的答复。

2. 我知道参加本研究的受益和风险。我知道参加研究是自愿的，我确认已有充足的时间对此进行考虑，而且明白：

(1) 我可以随时向医生咨询更多的信息；

(2) 我可以随时退出本研究，医疗待遇与权益不会受到影响；

(3) 我同样清楚，如果我中途退出研究，特别是由于药物的原因使我退出研究时，我若将病情变化告诉医生，完成相应的体检和理化检查，这将对我和整个研究十分有利；

(4) 如果因病情变化需要采取任何其他的治疗，我会在事先征求医生的意见，或在事后如实告诉医生；

(5) 我同意伦理委员会及课题组人员查阅我的研究资料；

(6) 我已获得一份签署过的知情同意书副本。

最后，我决定同意参加本项研究，并保证尽量遵从医嘱。

受试者（或）家属签名：_____

与受试者关系_____

联系电话：_____

签署日期：_____年____月____日

我确认已向受试者解释了本研究的详细情况，包括其权利以及可能的受益和风险，并给其一份签署过的知情同意书副本。

医生签名：_____

联系电话：_____

签署日期：_____年____月____日