

长链非编码 RNA 构建胃癌预后模型并评估预后价值 研究方案知情同意书

版本号：1.0

版本日期：2021.04.01

项目负责人：曾会会

亲爱的患者：

医生已经确诊您为胃腺癌。我们将邀请您参加一项长链非编码 RNA 构建胃癌预后模型并评估预后价值研究方案。本研究方案已经得到（伦理委员会名称：蚌埠医学院第一附属医院临床医学研究伦理委员会）伦理委员会审核，同意进行临床研究。

在您决定是否参加这项研究之前，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

1.1 研究背景

胃癌是严重威胁人类健康的常见消化道恶性肿瘤之一，2020 年新增病例超过 100 万，死亡人数估计为 76.9 万人(相当于全球每 13 例死亡中就有一例)，发病率居全球第五位，死亡率居全球第四位。我国胃癌发病率已趋于平稳，但总发病数还将随人口老龄化的加剧而增加。由于发病隐匿，早期症状不明显，就诊时大多属晚期，5 年总生存率（overall survival, OS）仅为 28.3%，其主要原因在于胃癌的复发和转移。然而影响胃癌发生、发展及预后的因素尚不明确。

胃癌的发生是环境因素和遗传因素共同作用的结果。环境危险因素主要包括饮食因素、职业暴露、幽门螺杆菌感染及吸烟饮酒等。遗传因素在胃癌发生、发展中起着重要作用，这些研究主要集中在关键蛋白编码基因上，即关键基因的突变导致其编码的蛋白发生改变而引起生物学功能的异常。基因和信号通路的异常参与胃癌的发生发展。

随着下一代基因测序技术的出现，胃腺癌可以被归类为具有共同突变的亚型。2014 年，癌症基因组图谱 (TCGA) 研究网络报道了 295 例原发性胃腺癌的基因组分析结果。该系统建立了 4 种基因组亚型，包括微卫星不稳定性 (MSI+) (22%)、EB 病毒感染 (EBV+) (9%)、基因组稳定性低非整倍体性 (GS) (20%) 和染色体不稳定性高非整倍体性 (CIN) (50%)。2015 年，亚洲癌症研究集团 (ACRG) 提出了一种基因组分类系统，该系统部分与 TCGA 的分类系统重叠，还包括四种亚型。这些肿瘤包括微卫星

不稳定(MSI) (23%)、微卫星稳定和 TP53 突变阴性(MSS/TP53-) (36%)、微卫星稳定和 TP53 突变阳性(MSS/TP53+) (26%)、微卫星稳定的肿瘤, 表现为上皮细胞向间质转化(MSS/EMT) (15%)。这些分类系统代表了胃癌分类的不断发展, 仍然需要大规模的验证。

根据基因组谱的分析, 在整个基因组中仅有 1.5%~2%的 DNA 具有编码蛋白质的能力, 其余超过 90% 的转录子不具备编码蛋白质的功能, 这些 RNA 被称为非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA) 。已经证实 ncRNA 不但在正常的生理过程中发挥着重要的作用, 而且在疾病的发生和发展中也起着重要的调节作用。长链非编码 RNA (long non-codingRNA, lncRNA) 是一类长度大于 200nt, 缺乏蛋白编码能力的非编码 RNA, 是现今 ncRNA 的研究热点。近年来, 越来越多的研究显示, lncRNA 含有高度保守的近端启动子序列、外显子、内含子及二级结构, 是一类重要基因表达调控元件, 以 RNA 的形式在表观遗传学水平、转录水平和转录后水平等多个层面调控基因的表达。lncRNA 是一类对肿瘤的发生和发展具有重要调控作用的分子, 通过多种机制参与了肿瘤的侵袭和转移。

通过 lncRNA 微阵列芯片及 RT-PCR 等方法检测分析胃癌组织, 发现多种 lncRNAs 表达异常。我们发现 lncRNA HOX 转录反义基因 RNA (HOTAIR)通过在胃癌中吸收 miR-331-3p, 可以调控靶向治疗药物的靶点人表皮生长因子受体 2 (HER2)的表达。同样, lncRNA H19 可以通过隔离 let-7c 在胃癌细胞中调控 HER2 的表达, lncRNA 的潜能可能调节靶向治疗的敏感性。几种致癌 lncRNA, 如前列腺癌相关转录本 1 (PCAT-1), SNHG5, BCAR4, GHET1, HOTAIR, 浆细胞瘤变异易位 1 (PVT1), 转移相关肺腺癌转录本 1 (MALAT1), 尿路上皮癌相关转录本 1 (UCA1)和核旁斑组装转录本 1 (NEAT1), 以及一些肿瘤抑制基因 lncRNA, 已经被证明参与胃癌的化疗耐药。深入研究与胃癌侵袭和转移相关的 lncRNA , 突变基因以及其作用机制, 将有利于找到更好的胃癌早期转移相关分子, 并进行相关的靶向治疗, 为胃癌的治疗方法提供新的思路。

1.2 本研究目的

本研究以 lncRNA 为切入点, 探讨 lncRNA 构建胃癌预后模型并评估其预后价值, 在

胃癌发生发展中的生物学功能、筛选出特异的 lncRNA ， 胃癌突变基因调控胃癌细胞生物学行为机制中的关键分子，并探讨该 lncRNA 介导该分子的可能调控通路，为临床胃癌的诊断、治疗及预后提供有力的理论和实验依据。

1.3 研究参加单位和预计纳入参试者例数

研究参加单位：1. 蚌埠医学院第一附属肿瘤内科 2. 暨南大学附属第一医院肿瘤科

预计纳入研究例数：术后标本 20 例，石蜡标本 60 例。

二、研究过程

1. 本研究纳入胃癌术后标本 20 例，石蜡切片 60 例参与研究。

2. 研究步骤：

如果你同意本研究，请签署这份同意书。在您入选研究前，医生会询问记录您的病史，并符合入组条件进行筛选。确定入选研究后，我们按期给予电话随访。

3. 这项研究按期随访你的生存状况。

4. 研究过程中会收集你的信息及术后胃癌标本、石蜡标本放置我院中心实验室，术后胃癌标本放置在-80 度冰箱中；实验结束会销毁。

三、哪些人不宜参加研究

根据研究目的不符合入院标准的患者，另外还有研究人员认为其他原因不适合试验者。

四、如果参加研究将需要做什么？

1. 在您入选研究前，医生将询问、记录您的病史，并检查。

您是合格的纳入者，您可自愿参加研究，签署知情同意书。

如您不愿参加研究，我们将按您的意愿施治。

2. 若您自愿参加研究，将按以下步骤进行：

简单叙述患者本研究的目的，患者随访的时间、次数、注意事项。

3. 需要您配合的其他事项

您必须按医生和您约定的随访时间带着（一般为病历、个人治疗日记卡等）来医院就诊（随访阶段，医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况）。您的随访非常重要，因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用，并及时指导您。

五、参加研究可能的受益

本研究筛选出特异的 lncRNA，胃癌突变基因调控胃癌细胞生物学行为机制中的关键分子，并探讨该 lncRNA 介导该分子的可能调控通路，为临床胃癌的诊断、治疗及预后提供有力的理论和实验依据。

六、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

如果在研究期间您出现任何不适，或病情发生新的变化，或任何意外情况，不管是否与研究有关，均应及时通知您的医生，他/她将对此作出判断并给与适当的医疗处理。本研究存在一定风险，使用的胃癌术后标本及石蜡片，可能会影响你的石蜡切片量。您在研究期间需要按时到医院随访，做一些检查，这些占用您的一些时间，也可能给您造成麻烦或带来不方便。

七、有关费用

本研究只对你的标本进行研究，未对患者本身进行干预和治疗，不产生任何费用。对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查，将不在免费的范围之内。

八、个人信息的保密

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。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、伦理委员会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。按照医学研究伦理，除了个人隐私信息外，试验数据将可供公众查询和共享，查询和共享将只限于基于网络的电子数据库，保证不会泄漏任何个人隐私信息。

九、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。

如果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。

十、现在该做什么？

是否参加本项研究由您自己（和您的家人）决定。

在您做出参加研究的决定前，请尽可能向你的医生询问有关问题。

感谢您阅读以上材料。如果您决定参加本项研究，请告诉您的医生，他/她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. 同意签字页

研究项目名称: 长链非编码 RNA 构建胃癌预后模型并评估预后价值

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究介绍, 而且有机会就此项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。

我知道参加本研究可能产生的风险和受益。我知晓参加研究是自愿的, 我确认已有充足时间对此进行考虑, 而且明白:

- 我可以随时向医生咨询更多的信息。
- 我可以随时退出本研究, 而不会受到歧视或报复, 医疗待遇与权益不会受到影响。

我同意监督管理部门伦理委员会或申办者代表查阅我的研究资料。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后, 我决定同意参加本项研究, 并保证尽量遵从医嘱。

患者签名: [REDACTED] 2021 年 4 月 20 日

联系电话: [REDACTED]

我确认已向患者解释了本试验的详细情况, 包括其权力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 [REDACTED] 2021 年 4 月 20 日

医生的工作电话: [REDACTED]