

知情同意书·知情告知页

亲爱的患者：

医生已经确诊您为 重症急性胰腺炎。我们将邀请您参加一项研究,本研究为 乌司他丁治疗重症急性胰腺炎:一项单中心随机对照试验 项目,课题编号: 2018-YXLL-097。本研究方案已经得到 解放军联勤保障部队第 904 医院医学 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 疾病负担和治疗现状

严重急性胰腺炎(AP)是最常见的胃肠道疾病之一,是因胃肠道疾病住院的主要原因,并带来了重大的经济负担 1-3。全球 AP 的发病率约为每年每 10 万人 34 人,并且还在继续上升,医疗保健系统每年的费用高达数十亿美元。最近,据报道,在美国,每年大约有 30 万住院病人,每年支付 26.4 亿美元的医疗费用 3。尽管在大多数 AP 患者中,它通常被认为是一种预后良好的轻度疾病,但 15%至 20%的 AP 患者发展为严重的疾病,发病率和死亡率高,并伴有全身和局部并发症 5 6。不适当的治疗会加重胰腺炎,这是导致超过 25%的重症 AP 相关死亡的原因。虽然手术治疗目前是临床实践的主流,但最近的一项荟萃分析显示,手术治疗与多种并发症、术后身体疼痛和术后恢复延迟有关 9。越来越多的研究人员呼吁使用药物进行保守治疗,特别是对于不愿意接受手术的严重 AP 患者,这可能是一个很好的尝试 1 5 7 10 11。

AP 的病理机制包括免疫系统介导和炎症激活的复杂级联反应。严重的应激反应可促进全身炎症反应,过度炎症可引起凝血功能障碍,使患者变得脆弱。系统性炎症反应综合征(SIRS)和代偿性抗炎反应综合征(CARS)的不平衡和高强度引发疾病进展和多器官功能障碍综合征(MODS),并最终影响患者的长期预后 13。如何有效控制重症 AP 后的过度炎症,如何预防和缓解 MODS 在早期治疗中起着非常重要的作用。

乌司他汀(UTI)是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,分子量为 67000,从人类尿液中纯化而来。该化合物的主要药理活性为抗炎、免疫调节和器官保护 14-16。药物作为抗炎和抗凋亡药物治疗急性炎症性疾病,如败血症和缺血-再灌注损伤 17。他等人通过包括 15 个随机对照试验在内的荟萃分析报道,心脏外科手术患者可能通过抑制术后炎症过程和提供肺部保护而受益于 UTI。我们最近的动物研究也发现 UTI 可以通过抑制氧化应激和细胞凋亡来减轻创伤性脑损伤 15,通过 ROS/MAPK/Nrf2 信号通路抑制氧化应激和神经炎症来改善脑出血后早期脑损伤 19,缓解脑缺血-再灌注损伤 20。UTIs 在中国已广泛用于治疗炎症性疾病、术后器官保护和休克患者 21。近期一项研究表明,须必净联合 UTI 治疗

创伤性脓毒症疗效较好，还能显著改善患者病情，减轻炎症，改善免疫功能，促进肝功能恢复²²。一项纳入 130 名 SAP 患者的回顾性研究显示，UTI 可以改善 SAP 患者的临床结局，但疗效因剂量而异¹。另一项回顾性研究纳入 78 例 SAP 患者，结果显示 UTI 联合谷氨酰胺可有效治疗严重胰腺炎，有效促进免疫、代谢和肝功能的恢复⁵。Yang⁷ 还报道了一项回顾性研究，纳入了 100 例重症 AP 患者，结果显示生长抑素联合 UTI 是治疗重症 AP 患者的可行替代方案。一项随机对照试验的荟萃分析也表明，UTI 似乎对 ARDS 患者的治疗有有益的效果，但缺乏更大的随机对照试验样本量²³。

然而，由于这些研究样本量小，且没有大样本量的循证医学研究，严重 AP 后 UTI 的疗效尚不清楚。因此，本研究旨在验证 UTI 治疗将改善重症 AP 后预后并缓解过度炎症的假设。

参考文献：

1. He HW, Zhang H. The efficacy of different doses of ulinastatin in the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Palliat Med* 2020;9(3):730-37. doi: 10.21037/apm.2020.04.19 [published Online First: 2020/04/22]
2. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2019;14:27. doi: 10.1186/s13017-019-0247-0 [published Online First: 2019/06/19]
3. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology* 2019;156(1):254-72.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.063 [published Online First: 2018/10/14]
4. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2016;1(1):45-55. doi: 10.1016/s2468-1253(16)30004-8 [published Online First: 2017/04/14]
5. Zhao L, Ma Y, Li Q, et al. Ulinastatin combined with glutamine improves liver function and inflammatory response in patients with severe acute pancreatitis. *Am J Transl Res* 2022;14(2):918-26. [published Online First: 2022/03/12]
6. van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut* 2017;66(11):2024-32. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313595 [published Online First: 2017/08/26]
7. Yang L, Zhao Z. Somatostatin plus Ulinastatin in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis and Its Effect on Serum Cytokine Levels. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* 2022;2022:7223632. doi: 10.1155/2022/7223632 [published Online First: 2022/06/21]
8. Jabłońska B, Mrowiec S. Nutritional Support in Patients with Severe Acute Pancreatitis-Current Standards. *Nutrients* 2021;13(5) doi: 10.3390/nu13051498 [published Online First: 2021/05/01]
9. Dutta AK, Goel A, Kirubakaran R, et al. Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020;3(3):Cd010582. doi: 10.1002/14651858.CD010582.pub2 [published Online First: 2020/03/28]
10. Hadi A, Werge M, Kristiansen KT, et al. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al] 2020;20(4):665-67. doi: 10.1016/j.pan.2020.04.021 [published Online First: 2020/05/11]

11. Zhu Q, Zou F, Lin J, et al. Effect of continuous renal replacement therapy adjuvant to broad-spectrum enzyme inhibitors on the efficacy and inflammatory cytokines in patients with severe acute pancreatitis. *American journal of translational research* 2021;13(7):8067-75. [published Online First: 2021/08/12]
12. Shamoon M, Deng Y, Chen YQ, et al. Therapeutic implications of innate immune system in acute pancreatitis. *Expert opinion on therapeutic targets* 2016;20(1):73-87. doi: 10.1517/14728222.2015.1077227 [published Online First: 2015/11/14]
13. Greve F, Aulbach I, Mair O, et al. The Clinical Impact of Platelets on Post-Injury Serum Creatinine Concentration in Multiple Trauma Patients: A Retrospective Cohort Study. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2022;58(7) doi: 10.3390/medicina58070901 [published Online First: 2022/07/28]
14. Nakanishi K, Takeda S, Sakamoto A, et al. Effects of ulinastatin treatment on the cardiopulmonary bypass-induced hemodynamic instability and pulmonary dysfunction. *Crit Care Med* 2006;34(5):1351-7. doi: 10.1097/01.Ccm.0000215110.55899.Ae [published Online First: 2006/03/17]
15. Feng X, Ma W, Chen J, et al. Ulinastatin alleviates early brain injury after traumatic brain injury by inhibiting oxidative stress and apoptosis. *Acta chirurgica brasileira* 2022;37(1):e370108. doi: 10.1590/acb370108 [published Online First: 2022/04/28]
16. Karnad DR, Bhadade R, Verma PK, et al. Intravenous administration of ulinastatin (human urinary trypsin inhibitor) in severe sepsis: a multicenter randomized controlled study. *Intensive Care Med* 2014;40(6):830-8. doi: 10.1007/s00134-014-3278-8 [published Online First: 2014/04/17]
17. Ji J, Hong X, Su L, et al. Proteomic identification of hippocalcin and its protective role in heatstroke-induced hypothalamic injury in mice. *J Cell Physiol* 2019;234(4):3775-89. doi: 10.1002/jcp.27143 [published Online First: 2018/09/27]
18. He QL, Zhong F, Ye F, et al. Does intraoperative ulinastatin improve postoperative clinical outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2014;2014:630835. doi: 10.1155/2014/630835 [published Online First: 2014/04/16]
19. Wu X, Jiao W, Chen J, et al. Ulinastatin alleviates early brain injury after intracerebral hemorrhage by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation via ROS/MAPK/Nrf2 signaling pathway. *Acta chirurgica brasileira* 2022;37(6):e370606. doi: 10.1590/acb370606 [published Online First: 2022/09/09]
20. Cui L, Cao W, Xia Y, et al. Ulinastatin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by activating the Nrf-2/HO-1 signaling pathway. *Ann Transl Med* 2020;8(18):1136. doi: 10.21037/atm-20-5115 [published Online First: 2020/11/27]
21. Wan X, Xie X, Gendoo Y, et al. Ulinastatin administration is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a propensity score matched study. *Critical care (London, England)* 2016;20:42. doi: 10.1186/s13054-016-1207-7 [published Online First: 2016/02/18]
22. Su Y, Zhang Y, Yuan H, et al. Efficacy of Xuebijing Combined with Ulinastatin in the Treatment of Traumatic Sepsis and Effects on Inflammatory Factors and Immune Function in Patients. *Frontiers in surgery* 2022;9:899753. doi: 10.3389/fsurg.2022.899753 [published Online First: 2022/05/21]
23. Zhang X, Zhu Z, Jiao W, et al. Ulinastatin treatment for acute respiratory distress syndrome in China: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC pulmonary medicine* 2019;19(1):196. doi: 10.1186/s12890-019-0968-6 [published Online First: 2019/11/07]

1.2 本研究目的

本研究拟在探讨乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效。

1.3 研究参加单位和预计纳入参试者例数

解放军联勤保障不对第 904 医院。预计纳入参试者 180 例。

二、哪些人不宜参加研究

根据不同研究目的和研究药物规定的人群，

另外还有 1) 正参加其它临床试验的患者；2) 研究人员认为其他原因不适合临床试验者。

三、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，并进行 认知功能 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：

简单叙述患者分配流程、各治疗方案（药物：剂量、疗程、使用说明和注意事项、药物生产厂家和批号；采用的治疗和诊断仪器：生产厂家、生产企业许可证、注册证号等）

患者到医院进行检查和随访的时间、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。

您必须按医生指导用药，并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装，并将正在服用的其它药物带来，包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能使用治疗 精神病及其他同类疗效药物 的其它药物。如您需要进行其它治疗，请事先与您的医生取得联系。

四、参加研究可能的受益

写明患者可能的受益

尽管已经有证据提示 乌司他丁治疗重症急性胰腺炎 有满意的疗效，但这并不能保证对您肯定有效。本研究所采用的 前瞻性研究 也不是治疗 重症胰腺炎 的唯一的方法。如 对您的病情无效，您可以向医生询问有可能获得的替代治疗方法。

五、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

告知参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便，并明确表明对其的处理方案和可能的补偿方案。

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。

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。

六、有关费用

告知患者诊断和治疗过程中哪些费用可免，哪些需要自己负担；

告知患者出现不良反应时，研究者是否负担处理不良反应的费用和患者可能获得的赔偿。如（医生将尽全力预防和治疗由于本研究可能带来的伤害。如果在临床试验中出现不良事件，医学专家委员会将会鉴定其是否与针刺或基础治疗药物有关。申办者将按照我国《药物临床试验质量管理规范》的规定对与试验相关的损害提供治疗的费用及相应的经济补偿）。

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。

七、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。

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。

八、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。

九、可以自愿选择参加研究和中途退出研究

是否参加研究完全取决于您的意愿。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本研究，这都不会影响您和医生间的关系，都不会影响对您的医疗或有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑，医生或研究者可能会在研究过程中随时中止您继续参加本研究。

如果您因为任何原因从研究中退出，您可能被询问有关您使用试验药物的情况。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。

十、现在该做什么？

是否参加本研究由您自己（和您的家人）决定。

在您做出参加研究的决定前，请尽可能向您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

临床研究项目名称：乌司他丁治疗重症急性胰腺炎：一项单中心随机对照试验

课题承担单位：解放军联勤保障部队第 904 医院

课题协作单位：解放军联勤保障部队第 904 医院。

课题任务书编号: CWXH-IPR-2018015

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍, 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, 我若将我的病情变化告诉医生, 完成相应的体格检查和理化检查, 这将对整个研究十分有利。

如果因病情变化我需要采取任何其他的药物治疗, 我会在事先征求医生的意见, 或在事后如实告诉医生。

我同意药品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: _____ 年 ____ 月 ____ 日

联系电话: _____

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: Feng Yu _____ 年 ____ 月 ____ 日

医生的工作电话: _____