

中国医科大学附属第一医院医学科学研究伦理委员会
伦理审查批件

科伦审[2016]2016-34-2 号

项目名称	DNA 修复基因 XPC 启动子区 TagSNP 及 SNP-SNP 交互作用与肝癌发病风险关联的分子机制研究		
申办单位/项目来源	国家自然科学基金委		
CRO	无		
组长单位	中国医科大学附属第一医院		
承担科室	肝胆外科暨器官移植科	主要研究者	王本刚
审查类别	复审	审查方式	快速审查
审查材料清单			
■ 伦理审查申请表（复审） ■ 知情同意书：V2.0			
1. 伦理委员会对项目的审查决定如下（在□内划×） <input checked="" type="checkbox"/> 同意 <input type="checkbox"/> 修正后同意 <input type="checkbox"/> 修正后重审 <input type="checkbox"/> 不同意			
2. 经伦理委员会审查，认为项目符合伦理要求，同意在本中心开展此项目。			
3. 该伦理审查批件不作为报送国家食品药品监督管理局药品/器械注册的依据。			
主任(副主任)委员签名： 伦理委员会公章 日期：2016.2.25 医学科学研究 伦理委员会			
在项目实施的过程中，请申请人严格遵守以下条款： 1、伦理委员会决定对该项目的跟踪审查频率为 12 个月，请按审查频率提前 1 个月提交年度、跟踪审查报告； 2、研究过程中若变更主要研究者，及时向伦理委员会提交书面说明； 3、对临床研究方案、知情同意书、招募材料等的任何修改，提交研究方案、知情同意书等修正审查申请； 4、发生严重不良事件，及时提交严重不良事件报告；紧急报告之后，请尽快提交详细的严重不良事件随访报告； 5、当出现任何可能显著影响试验进行、或增加受试者危险的情况时，立即向伦理委员会提交书面报告； 6、没有遵从方案开展研究，可能对受试者的权益/健康、以及研究的科学性造成不良影响，提交违背方案审查报告； 7、暂停或提前终止临床研究，及时提交项目暂停、终止研究审查报告； 8、完成临床研究，提交结题审查报告； 9、本伦理审查批件有效期为 1 年。在有效期内未实施开展的，需重新提交伦理委员会审查后再开展研究； 10、伦理委员会通讯地址：辽宁省沈阳市和平区南京北街 155 号，邮编：110001，办公电话：024-83282837。			

免除知情同意的申请

本研究项目“lncRNA 基因多态与肝癌发病风险的关系及机制研究”为回顾性研究，通过 2016 年已收集在我院肝胆外科住院及手术收集病人的血清血块及肝脏组织，研究 lncRNA 基因多态与肝癌发病风险的关系，属于对标本数据信息的二次利用。本研究对于探讨与肝癌相关 SNP 的致病机制，为寻找肝癌的病因及早诊提供实验依据，具有重要参考价值。由于本研究纳入受试者已于 2016 年收集之初获得知情同意，且已声明“对于剩余的血液或者标本的处理。以后将会被用于其他的科学研究”（见后附，该字体已加粗）。并且本研究不会给患者的权利和利益带来任何风险，且能够保证患者的隐私。特此申请免除知情同意。（附 2016 年的研究方案及知情同意书）

中国医科大学附属第一医院肝胆外科

申请人：王本刚

知情同意书

尊敬的 先生/女士：

我们邀请您参加由国家自然科学基金委批准开展的一项项目名称为“DNA修复基因XPC启动子区TagSNP及SNP-SNP交互作用与肝癌发病风险关联的分子机制研究”的课题研究。本研究将在中国医科大学附属第一医院开展，预计将有2000名受试者自愿参加。该研究项目已通过中国医科大学附属第一医院医学科学研究伦理委员会的审查。请您在决定是否参加之前，仔细阅读以下内容，以便帮助您了解该项目。如果您有任何疑问请及时提出，您的医生会为您解答。如果您愿意，您也可以和您的亲属、朋友一起讨论，帮助您做出决定。以下是本项目研究的介绍：

一、 研究背景

我们的前期研究发现，XPC 基因多态与肝癌的发病风险有关，其可能作为肝癌发生及早期诊断的预警标志物。本研究项目拟进一步扩大病例验证该研究结果，并探讨其可能的致病机制，以对肝癌发生的认识提供更多的实验基础。

二、 研究目的

探讨 XPC 基因多态与肝癌发病风险以及与吸烟、饮酒、病毒感染等环境因素的交互作用之间的关系，并探讨其对靶标 miRNA 的调控以进一步探讨其可能的致病机制。

三、 研究内容和步骤

本研究包括肝癌受试者 1000 例，纳入标准：1) 术前诊断为原发性肝癌，术后病理证实为肝细胞癌；2) 术前未进行过放疗化疗；排除标准：1) 术后病理为非肝细胞癌者，包括胆管细胞癌、肉瘤样肝癌等；2) 早期肝癌或癌灶较小仅够病理诊断。

本研究包括病例组与对照组，病例组为肝胆外科住院患者，术前诊断为原发性肝癌，术后病理证实为肝细胞癌，术后可获得定期随访，每年至少一次。随访内容包括：腹部有无不适；饮食情况如何；服用药物情况；是否完善血清肝功及肿瘤系列检验；是否完善肝脏超声或肝脏增强 CT 检查。随访无补助。对照组为标本库内已有标本的二次利用，为健康体检人群。

四、 研究中需要您哪些方面的配合

- ① 血液：针对本项目进行采血，仅于手术后采集 1 次空腹促凝静脉血 3ml，以便分离出血清和血凝块。

- ② 组织病理标本：正常医疗行为病理诊断剩余的标本, 研究需要肝癌癌灶部位及正常断端对照标本，在不影响病理诊断的前提下，在病理诊断剩余的标本中于癌灶部位和正常断端各取 1cm³ 的新鲜组织仅 1 次。

对于剩余的血液或者标本的处理：以后将会被用于其他的科学研究。

五、 参加研究可能的风险、不适及处理方法

本研究是非干预、观察性研究，因此您参加研究后不会影响医生给您的任何诊断和治疗。您所接受的是常规的医疗行为，所以参加此项研究不会给您带来任何常规医疗以外的风险。

六、 参加研究可能的受益与补偿

1) 研究对受试者本人的受益

术后可获得定期随访，至少每年一次；可随时获得病情咨询服务。

2) 研究对社会群体的受益

研究结果可能为今后更多的患者的诊断与治疗及推动医疗发展具有重要意义。

3) 补偿

无。本研究对受试者不会产生任何不良反应。

七、 自愿参加/退出研究

参加本研究以自愿为原则。您可以拒绝参加或随时退出研究，您不会因此而受到歧视、不公正对待或报复，您的医疗待遇与权益不会受到任何影响。

八、 个人信息的保密

在研究期间收集到的所有信息都将是保密的，并由研究者保管。研究人员、伦理委员会成员及相关管理部门在法律允许的范围内，有权审阅您的信息记录。在任何有关本项目的研究报告和出版物中，您的个人信息不会被独立公开。

九、 联系方式

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题。您可以与您的医生取得联系，联系人：王本刚，联系电话：024-83283308。如果您对参加项目有任何的抱怨，请联系伦理委员会（联系电话：024-83282837）。

同 意 声 明

1. 我已认真阅读了上述有关本研究的介绍，而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) 我可以随时退出研究，而不受到歧视和报复，医疗待遇与权益不会受到影响；

最后，我决定同意参加本项研究，并愿意按研究方案要求，与医生配合完成本研究。

受试者签字： 日期： 电话：

监护人签字： 日期： 电话：

我已向该受试者充分解释和说明了本项研究的目的、操作过程以及受试者参加该项目可能存在的风险和利益，并满意地回答了受试者的所有有关问题。

研究者签名： 日期： 电话：

DNA 修复基因 XPC 启动子区 TagSNP 及 SNP-SNP 交互作用与肝癌发病风险关联的分子机制研究

立体依据

我们前期对核苷酸切除修复通路(NER 通路)的 8 个基因 38 个多态进行了与肝癌发病风险关系的筛选研究,发现 XPC 多态变异基因型对肝癌的发病风险具有保护作用。进一步研究该多态对组织表达水平的影响,发现 XPC 多态变异基因型携带者的 XPC mRNA 表达明显下调。该多态位于 XPC 的启动子区,其变异可以导致其与转录因子结合发生变化。我们提出一个假说,该多态可能是通过对 XPC 蛋白的调控以及转录因子结合能力而参与了肝癌的发生发展的。

研究内容

1. XPC 基因多态与肝癌发病风险的关系

(1).扩大病例验证:肝癌 1000 例,对照组 1000 例,进行 XPC SNP 与肝癌发病风险关系的验证;

(2). XPC 多态与基因与环境的交互作用与肝癌发病风险的关系:XPC 多态、吸烟、饮酒、甲肝乙肝丙肝病毒感染等

2. 具有不同多态表型的 XPC 基因对其 mRNA 表达的影响

1). 体内水平:

mRNA 水平:

以 Real-time PCR 方法,分析 XPC 蛋白及 mRNA 具有相关性

2).体外水平:

细胞导入不同多态表型的 XPC 基因,观察靶标 miRNA 表达的变化及细胞生物学效应的变化,增值凋亡浸润转移。

3. 具有不同多态表型的 XPC 基因受转录因子调控的机制研究:

1).构建含有 XPC 启动子区的荧光素酶报告基因质粒;

2).转染上述质粒,加/不加提取细胞 mRNA 和蛋白,检测不同基因型过表达的细胞。

