

知情同意书·知情告知页

亲爱的患者：

医生已经确诊您为 脑肿瘤。我们将邀请您参加一项研究,本研究为 乌司他丁治疗在脑肿瘤术后预防深静脉血栓形成中的作用:一项单中心随机对照试验 项目, 课题编号: 2019-YXLL-091。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

静脉血栓栓塞(Venous thromboembolism, VTE)是脑肿瘤切除术后常见的神经外科并发症, 其预防已被广泛研究¹, 其发病率、死亡率高, 住院率高, 医疗费用高²。既往文献报道, 恶性胶质瘤患者的静脉血栓栓塞发生率从 3%到高达 60%³。据报道, 开颅手术患者发生深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE)的风险分别为 31%和 5%, 4-6。脑肿瘤切除术后发生 DVT 的因素有很多, 如术后相对较长的卧床时间、组织损伤导致凝血级联的直接激活、肿瘤特异性促凝作用、长期昏迷、年龄较大、肿瘤大、围术期使用类固醇等。机械和/或药物预防被用来预防静脉血栓栓塞患者接受开颅手术。中枢神经系统(CNS)肿瘤患者接受抗凝治疗已显示出预防静脉血栓栓塞的成功结果, 而抗凝治疗可能增加颅内出血的风险, 包括未分离肝素(UFH)和低分子量肝素⁷⁻⁹。根据我们的数据, 目前缺乏有效的药物来预防深静脉血栓形成, 并且不会增加颅内出血的风险。

乌司他丁(UTI)是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂, 分子量为 67000, 从人尿中纯化而来。该化合物的主要药理活性是抗炎、免疫调节和器官保护¹⁰⁻¹²。在脓毒症和缺血再灌注损伤等急性炎症性疾病的治疗中, 药物可作为抗炎和抗凋亡药物¹³。他等人通过一项包括 15 项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。我们最近的动物实验也发现 UTI 可以通过抑制氧化应激和细胞凋亡减轻创伤性脑损伤¹¹, 通过 ROS/MAPK/Nrf2 信号通路抑制氧化应激和神经炎症改善脑出血后早期脑损伤¹⁵, 减轻脑缺血再灌注损伤¹⁶。尿路感染在中国已被广泛应用于炎症性疾病、术后器官保护和休克患者的治疗¹⁷。Lyu¹⁸报道, 大剂量乌司他丁可减少术后出血, 促进血小板恢复, 且不增加明显的医疗费用。在腹部手术中, 6000 UI/kg uti 可抑制凝血和纤维蛋白溶解¹⁹。

然而, 由于脑肿瘤患者的独特性和缺乏大样本量的循证医学研究, 尿路感染的疗效尚不清楚。因此, 本研究旨在验证使用 UTI 可以改善脑肿瘤手术后 VTE 的假设。

参考文献:

1. Wong JM, Panchmatia JR, Ziewacz JE, et al. Patterns in neurosurgical adverse events: intracranial neoplasm surgery. *Neurosurgical focus*. Nov 2012;33(5):E16. doi:10.3171/2012.7.Focus12183
2. Khorana AA, Vadhan-Raj S, Kuderer NM, et al. Rivaroxaban for Preventing Venous Thromboembolism in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer: Rationale and Design of the CASSINI Trial. *Rationale and Design of the CASSINI Trial. Thromb Haemost*. Nov 1 2017;117(11):2135-2145. doi:10.1160/th17-03-0171
3. Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer*. Aug 1 2000;89(3):640-6. doi:10.1002/1097-0142(20000801)89:3<640::aid-cnrcr20>3.0.co;2-e
4. Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, Gupta SK. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery*. Nov 1998;43(5):1074-81. doi:10.1097/00006123-199811000-00039
5. Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M, Park JK, Black PM. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest*. Dec 2002;122(6):1933-7. doi:10.1378/chest.122.6.1933
6. Alshehri N, Cote DJ, Hulou MM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in brain tumor patients undergoing craniotomy: a meta-analysis. *Journal of neuro-oncology*. Dec 2016;130(3):561-570. doi:10.1007/s11060-016-2259-x
7. Simanek R, Vormittag R, Hassler M, et al. Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma. *Neuro-oncology*. Apr 2007;9(2):89-95. doi:10.1215/15228517-2006-035
8. Jenkins EO, Schiff D, Mackman N, Key NS. Venous thromboembolism in malignant gliomas. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. Feb 2010;8(2):221-7. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03690.x
9. Jeraq M, Cote DJ, Smith TR. Venous Thromboembolism in Brain Tumor Patients. *Adv Exp Med Biol*. 2017;906:215-228. doi:10.1007/5584_2016_117
10. Nakanishi K, Takeda S, Sakamoto A, Kitamura A. Effects of ulinastatin treatment on the cardiopulmonary bypass-induced hemodynamic instability and pulmonary dysfunction. *Crit Care Med*. May 2006;34(5):1351-7. doi:10.1097/01.Ccm.0000215110.55899.Ae
11. Feng X, Ma W, Chen J, Jiao W, Wang Y. Ulinastatin alleviates early brain injury after traumatic brain injury by inhibiting oxidative stress and apoptosis. *Acta cirurgica brasileira*. 2022;37(1):e370108. doi:10.1590/acb370108
12. 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*. Jun 2014;40(6):830-8. doi:10.1007/s00134-014-3278-8
13. Ji J, Hong X, Su L, Liu Z. Proteomic identification of hippocalcin and its protective role in heatstroke-induced hypothalamic injury in mice. *J Cell Physiol*. Apr 2019;234(4):3775-3789. doi:10.1002/jcp.27143
14. 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
15. Wu X, Jiao W, Chen J, Tao Y, Zhang J, Wang Y. Ulinastatin alleviates early brain injury after intracerebral hemorrhage by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation via ROS/MAPK/Nrf2 signaling pathway. *Acta cirurgica brasileira*. 2022;37(6):e370606. doi:10.1590/acb370606
16. Cui L, Cao W, Xia Y, Li X. Ulinastatin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by activating the Nrf-2/HO-1 signaling pathway. *Ann Transl Med*. Sep 2020;8(18):1136.

doi:10.21037/atm-20-5115

17. Wan X, Xie X, Gendoo Y, Chen X, Ji X, Cao C. Ulinastatin administration is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a propensity score matched study. Critical care (London, England). Feb 17 2016;20:42. doi:10.1186/s13054-016-1207-7

18. Lyu Y, Cao M, Wei C, Fang H, Lu XJ. Jocp, therapeutics. High-dose ulinastatin reduces postoperative bleeding and provides platelet-protective effects in patients undergoing heart valve replacement surgery. 2022;60(11):463-468. doi:10.5414/cp204219

19. Nishiyama T, Yokoyama T, Yamashita KJ. Joa. Effects of a protease inhibitor, ulinastatin, on coagulation and fibrinolysis in abdominal surgery. 2006;20(3):179-82. doi:10.1007/s00540-006-0396-7

1.2 本研究目的

本研究拟在探讨乌司他丁治疗脑肿瘤后深静脉血栓的疗效。

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 361 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 乌司他丁治疗脑肿瘤后深静脉血栓 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脑肿瘤后深静脉血栓的唯一的办法。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。

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

临床研究项目名称：乌司他丁治疗在脑肿瘤术后预防深静脉血栓形成中的作用：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：2019-YXLL-091

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：Yunna Tao _____ 年 ____ 月 ____ 日

医生的工作电话：_____