

知情同意书

项目名称	中医药辨证论治阻断逆转慢乙肝肝纤维化二级防治方案的临床疗效评价研究（研究 B 和研究 C）
课题参与单位	北京大学第一医院
主要研究者	陆海英
项目资金来源	艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项
课题编号	2018ZX10725506-001
研究方案编号	V1.0 20180910
知情同意书编号	V2.0 20180930
知情同意书版本号	2.0
知情同意书版本日期	20180930

我们诚邀您参加一项正“中医药辨证论治阻断逆转慢乙肝肝纤维化二级防治方案的临床疗效评价研究”，您参加这项研究完全是自愿的，您可以选择不参加。如果您决定不参加，这不会影响您和医生之间的关系。为了便于您决定是否参加这项研究，详细了解进行这项研究的内容是很重要的。请仔细阅读以下信息，也可以和您的家人、朋友以及医生进行讨论。如果您有任何不理解的或您想了解更多关于这项研究的信息，请随时询问医生。

1、研究背景

“十二·五”期间，我们以中医辨证和肝组织活检为标准，纳入 1000 例慢乙肝肝纤维化患者，经多中心、双盲、随机对照研究，双盲治疗 72 周，病理结果证实中医辨证论治复方鳖甲软肝片（RGP）联合恩替卡韦片（ETV）逆转肝纤维化达 59.6%，显著高于 ETV 治疗组（46.4%， $p=0.0147$ ），尤其是对于晚期肝纤维化患者 RGP+ETV 逆转肝纤维化疗效明显高于 ETV（54.7% vs. 42.4%； $p=0.0182$ ），并有改善肝细胞老化新发现。

本课题是依据卫计委“关于组织‘艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治’科技重大专项 2018 年度课题申报工作的通知”要求进行申报。

2、研究目的

（1）评估中医药辨证论治以疏肝健脾化湿通络联合 ETV 治疗对逆转慢乙肝肝纤维化的疗效和安全性；

（2）评估中医药辨证论治以疏肝健脾化湿通络联合 ETV 治疗对慢乙肝肝纤维化患者出现失代偿肝硬化和肝癌的发生率；

（3）建立多维无创阶梯式慢乙肝肝纤维化确诊筛查模型，实现无创动态监测中医辨证论治阻断逆转慢乙肝肝纤维化疗效。

3、试验药物

本课题中应用的中药成方复方鳖甲软肝片最初起源于中国北方农村用于治疗“癥瘕痞症和肝腹水”的民间验方，由穿山甲、犀牛角粉、莪术、三七、黄芪、板蓝根、连翘七味中药组成。1967 年，其有效性被一组中国肝病学家意外发现，并经 20 年临床实践调理于 1977 年形成由鳖甲、赤芍、三七、当归等十一味中药组成的方剂命名为“复方鳖甲软肝片”。1997 年，入组 420 名慢性乙肝患者的一项随机、双盲临床试验证实经长期软肝片治疗后 40.4% 患者的肝纤维化或肝硬化发生组织学逆转。基于这些数据，1999 年中国食品药品监督管理局（CFDA）批准复方鳖甲软肝片作为治疗各种慢性肝病引起的肝纤维化、肝硬化的中药。迄今为止，软肝片已经在中国应用近 20 年，治疗超过百万慢性肝病患者；曾多次获得国家自然科学基金，“十一·五”重大新药创制的中药大品种技术改造，“十二·五”重大专项的中医药防治乙肝肝炎肝纤维化临床疗效评价研究等多个专项的支持，进行了系统而深入的研究，其作用机理清晰，临床疗效确切，可以有效支持到本项目的继续开展。

在本课题中还依据临床诊疗指南使用恩替卡韦片（ETV）进行干预。

本研究中的药物均为免费。

4、基本研究内容

（1）受试者的纳入排除标准

适合参与本项研究的人群需要符合如下条件：（1）年龄 18～65 岁，性别不限；（2）HBsAg 阳性至少 6 个月以上，HBVDNA 阳性；（3）临床诊断为代偿期肝硬化（既往无腹水、上消化道出血和肝性脑病等病史）；（4）肝弹性检测在 ALT 水平正常时>9kpa 或 ALT 水平升高但小于 5×ULN 时> 12kpa；（5）腹部超声检查确诊肝硬化或内镜检查有食道或胃底静脉曲张或腹部 CT 或 MRI 检查有间位结肠，肝裂增宽，食道或胃底静脉曲张；（6）外周血小板≥ 80×10⁹/L；（7）肝组织活检肝纤维化分期（Ishak 评分，S）S≥5 是必须条件；（8）中医证型：瘀血阻络、气血亏虚兼热毒未尽；（9）一年内未服用过核苷类抗病毒药物，6 个月内未进行过抗肝纤维化药物治疗；（10）签署知情同意书者。

符合下列情况的患者则不适合参加本项研究：（1）合并其它慢性重型肝炎、失代偿期肝硬化、肝癌等严重或终末期肝病者；（2）伴有不可控制的心、肾、肺、内分泌、血液、代谢及胃肠道严重原发病者；或精神病患者；（3）孕妇或哺乳期妇女；（4）过敏体质或对所用中药过敏的患者；（5）不能按规定用药，依从性差，资料不全影响疗效和安全性判断者；（6）研究者认为不宜入选本试验者。

如果您同意参与本项研究，在您完成本知情同意书签署后，我们将对您进行进一步的合格性筛查，如果您满足所有入选条件您将参加这项研究。

（2）受试者数量和干预周期

这项研究在国内 13 家医院同时进行，总共 480 例患者参加本研究。北京大学第一医院作为课题参与单位开展具体研究，参与研究的周期为 192 周。

（3）干预措施

本次研究中，分为两个阶段开展研究，其不同阶段的干预措施如下：

周期	干预措施
0-96 周	入组的受试者随机分为 2 组，其干预措施为： （1）恩替卡韦片和鳖甲软肝片；（2）恩替卡韦片和鳖甲软肝片模拟剂。
97-192 周	完成 96 周观察的受试者将会依据肝纤维化病理结果和实验室检查结果分为三组，分别使用的药物治疗方案如下： （1）停药观察组；（2）鳖甲软肝片和恩替卡韦片；（3）恩替卡韦片

为了保证研究结果的准确有效，需要确保您和您的医生都不能知晓分组（0-96 周）的情况，因此在研究药物中还使用了鳖甲软肝片的模拟剂。模拟剂主要使用食用淀粉，模拟鳖甲软肝片的外观制作而成，但不含任何有效成分。

（4）研究流程

本研究持续时间大致为 192 周。整个研究期间，除了入组期间的筛查和基线检查以外，您还需要在每 12 周来医院访视 1 次。具体安排见下表。

研究日程表

阶段	筛选期	访视期（双盲治疗 0-96 周，访视窗为±1 周）								访视期（开放治疗 97-192 周，访视窗为±1 周）							
访视次数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
访视时间点（周）	2-0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192
采集基本病史																	
签署知情同意	√																
审核入组（分队列）排除标准	√									√							
随机分组/划分队列	√									√							
填写人口学资料	√																
既往病史/合并疾病/治疗史	√																
疗效性观察																	
肝组织活检	√								√								√
cccDNA（共价闭合环状 DNA）									√								（√）
电子胃镜	√								√								√
增强 CT	√								√								√
乙肝五项	√		√		√		√		√		√		√		√		√
HBVDNA（荧光定量法）	√		√		√		√		√	（√）	√	（√）	√	（√）	√	（√）	√
甲胎蛋白	√		√		√		√		√	（√）	√	（√）	√	（√）	√	（√）	√
肝脏硬度（FibroScan）	√	√	√	√	√	√	√	√	√	（√）	√	（√）	√	（√）	√	（√）	√
肝功能	√	√	√	√	√	√	√	√	√	（√）	√	（√）	√	（√）	√	（√）	√
血常规	√		√		√		√		√		√		√		√		√

中医药辨证论治阻断逆转慢乙肝肝纤维化二级防治方案的临床疗效评价研究（随机对照）知情同意书

版本号 2.0 版本日期：20180930

阶段	筛选期	访视期（双盲治疗 0-96 周，访视窗为±1 周）								访视期（开放治疗 97-192 周，访视窗为±1 周）							
访视次数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
访视时间点（周）	2-0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192
凝血四项	√		√		√		√		√		√		√		√		√
肝、脾 B 超	√		√		√		√		√	(√)	√	(√)	√	(√)	√	(√)	√
SF-36 (生活质量量表)	√		√		√		√		√		√		√		√		√
中医症状量化分级	√		√		√		√		√		√		√		√		√
安全性观察																	
体检（心率、心律、血压、体重）	√								√								√
心电图	√								√								√
心肌酶	√								√								√
尿常规	√								√								√
肾功能	√		√		√		√		√		√		√		√		√
便常规+潜血	√	√	√	√	√	√	√	√	√	(√)	√	(√)	√	(√)	√	(√)	√
其他工作																	
记录不良事件		√	√	√	√	√	√	√	√	(√)	√	(√)	√	(√)	√	(√)	√
记录合并用药	√	√	√	√	√	√	√	√	√	(√)	√	(√)	√	(√)	√	(√)	√
发放试验药物	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
回收试验药物		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
留取血样标本	√	√	√	√	√	√	√	√	√	(√)	√	(√)	√	(√)	√	(√)	√
注：（1）停药观察组受试者, 每 12 周检测一次 HBVDNA 和 DNA；（2）对于停药观察组, 若 HBVDNA 反弹为阳性, 2 周后再次检测 HBVDNA 若仍为阳性, 确定为停用 ETV 抗病毒药物后 HBVDNA 反弹；需加检 HBVDNA 测序明确耐药位点。（3）开放治疗期高危患者（a. 有肝癌家族史；b. 肝内发现增生不良结节, 或 B 超发现肝内结节大于 1cm 的人群；c. 肝功正常情况下出现甲胎球蛋白水平增高）每 12 周访视 1 次, 非高危受试者每 24 周访视 1 次。（4）连续抗病毒治疗满 96 周, 且肝纤维化分期下降为 S2（含 S2）者, 第 96 周时应检测 cccDNA (共价闭合环状 DNA)。																	

（5）需要开展的实验室检查

研究期间您将进行免费体格检查、肝肾功能、乙肝病毒学检查、血尿便常规、凝血检查、心电图、B超、增强CT、胃镜、肝脏硬度、肝脏穿刺等检查。本研究共随访17次，每次随访均需做肝脏硬度、肝功能及便常规+潜血检查；首次及每24周随访需做肾功能、乙肝五项、HBV DNA、血尿常规、凝血检查、甲胎蛋白、肝脾B超检查，同时还要进行中医症状量化分级和生活质量评分；首次及每96周随访需做体检、心电图、心肌酶、尿常规、电子胃镜、增强CT及肝组织活检检查（具体见研究日程表）。每次抽血约10-15ml。

5、可能的风险和不适

一般来说，所有的治疗药物通常会有副作用，不管您采取哪种治疗，都会伴随有其他风险。如果您有任何不适，请及时告诉您的医生。

本研究中的药物复方鳖甲软肝片，其不良反应偶见轻度消化道反应。在国外进行的研究中，恩替卡韦片最常见的不良反应有：头痛、疲劳、眩晕、恶心。每次随访时我们会密切监测各项指标，并对药物治疗的有效性和安全性进行及时地判断。所有受试者均要求在研究期间避孕，并建议受试者在治疗结束后6个月内也坚持避孕。

请您务必告知医生您目前正在服用和研究期间服用的任何其它药物，包括非处方药，研究期间您原来服用的药物改变也要告诉您的医生，另外是否需要增加其他药物，请先咨询负责医生。

本次试验中涉及到的肝组织活检检查，是肝穿刺活体组织检查术的简称，是一种简便的微创检查手段。患者通常要局部麻醉，运用负压吸引一秒钟穿刺技术，在超声引导下穿刺。穿刺获取肝脏标本一般约10-25毫克。此方法对肝病患者确诊病情，了解病情进展等有着其他检查方式不可替代的作用，是确定肝纤维化严重程度的“金标准”。但此检查方法也存在一定的并发症。与肝穿刺使用不同的操作方法、不同的操作者和患者不同的疾病状态有关，从0~5%不等。并发症主要包括疼痛、出血、气胸、胆汁性腹膜炎和血管性迷走神经损伤、感染等。我们将严格按照肝穿刺的适应症和禁忌症选择受试者，术前术后作好充分的准备与护理。出现任何意外情况，主管医师都会采取相应的治疗措施，给予您积极救治。

在参加研究期间您可能会出现不良反应及风险包括但不限于上列各项，任何研究药物都有可能会出现其他不可预见的甚至是严重的不良反应。如果期间有发现新的不良反应信息，研究医生也将会及时告知您。同时，研究医生会密切观察您的病情并确定您是否出现了不良反应，必要时将会使用其他药物给您进行治疗以减轻不良反应或不适。若出现与试验药物和操作有关的不良反应和不良医学事件，按照相关规定由课题参与单位北京大学第一医院给予相应赔偿，相应赔偿从课题经费支出。

6、可能的受益

签署这份知情同意书不会使您丧失任何合法利益。是否参加本研究将由您自己决定，而且您可以随时退出研究，而不会使您的医疗待遇或合法权益受到影响。

参加本次研究您可以得到有关慢性乙型肝炎肝纤维化、肝硬化疾病相关信息以及医生对您更为密切的关注，对于治疗过程中可能出现的问题医生将会及时进行解决。您的医生均为具有医师资格、经验丰富的专科医生。本次研究所需要的检查和治疗都是您常规治疗所需要的，均为免费。

您是否参加本临床研究完全是自愿的，这意味着您可以自由决定参加或不参加本研究。同时，在研究期间您也可以在任何时候退出本研究，不需要任何理由。不论您的决定是什么，都不会影响您的正常治疗或您与医务人员的关系。如果您自己决定退出本研究，请务必通知研究医生。出于对您安全的考虑，研究医生需要做最后一次随访并进行评估。

研究过程中，如果您出现任何不良事件或由研究药物引起的不良反应，主管医师都会采取相应的治疗措施，给予您积极治疗。若出现任何其他特殊情况，按照相关规定给予一定程度赔偿。

如果我们获知了一些关于本研究的最新信息也将及时通知您，让您决定是否继续参加本研究。

7、伦理道德

本研究严格遵守了《赫尔辛基宣言》（The Declaration of Helsinki）人体医学研究的伦理准则，本研究方案和《知情同意书》已经通过北京大学第一医院生物医学研究伦理委员会审核批准。

8、隐私和保密

您的相关资料，如研究记录、个人基本健康状况的信息、您对治疗的反应、您可能发生的副作用、您参加研究期间任何检查的结果都会由医生收集。研究期间或研究结束后的任何时间，只有研究相关人员（包括监查员、稽查员和本地机构审查委员会/伦理委员会的代表）被准予直接接触您的医学记录，目的是为证实研究中收集数据的准确性并确保研究正常进行。

您可以在任何时候退出研究，在此之前收集的您的信息仍将保留。研究结果可能会在医学会议上报告或发表在科技杂志上。如果研究结果被发表，您的身份仍将保密，所以不会出现您的姓名、地址、电话号码或者其它直接个人识别信息。我们将在法律容许的范围内，一定保护您医疗资料的隐私。。

9、受试者在参与研究前、研究后和研究过程中的注意事项

同时，为了保证研究结果可靠，在参与研究期间，针对抗乙肝病毒和肝纤维化的治疗，除了研究药物以外，您不能合并使用其他方案中未提到的抗乙肝病毒和肝纤维化的治疗。其他药物请您在医师指导下使用。

作为本研究的参加者，您也有一些相应的责任，如按时到医院访视、接受检查。同时，您还有责任向医生报告在研究过程中您身体和精神方面的任何改变，无论这种改变是否与本研究有关。请您务必告知您的医生您目前正在使用以及在研究期间使用的任何其它药物。

从您的利益出发，研究医生有权在研究过程中任何时候单方面中止您继续参加本研究。如果您不能按时按量使用研究药物，或不遵守研究方案，研究医生有权中止您继续参加本研究。研究医生也可能因为以下情况请您退出本研究：继续参加研究对您有害；您需接受本研究禁用的治疗；您怀孕了。

当您在研究全程中遇到问题，应及时向您的主管医生进行沟通以解决疑问。在研究过程中，请您按照医生要求服用研究药物，并按照医生约定的时间进行回访和接受检查，以便医生能够针对您的病情变化开展研究。

10、您的权益

如果研究期间有任何关于研究药物的重要新信息，并可能影响您继续参加研究的意愿时，我们将会通知您，并与您讨论是否应该继续研究。若您决定退出，医生会为您安排后续治疗。

您可以在任何时候因为任何原因要求退出本研究，为保证您的安全，请完成最后一次访视，以便医生能完成最后一次检查要求的所有检查项目及发现可能出现的不良反应。无论您参加或拒绝参加本研究，或中途退出研究的决定均不会影响到您应有的任何权益。

如研究过程中更新知情同意书，您将需要再次签署新版本知情同意书。

11、妊娠（如涉及）

如果您是育龄男性或女性，并有意向在近 6 个月内生育，那么您将不能参加本研究。如果您有意向参加，那么您必须采取相应避孕措施。

12、联系信息

如果您对研究有任何顾虑或任何疑问，或发生任何紧急情况时，请及时联系您的医生。请保存好这些信息。

医生姓名（正楷）：_____

联系电话（座机）：_____

联系电话（手机）：_____

中医药辨证论治阻断逆转慢乙肝肝纤维化二级防治方案的临床疗效评价研究（随机对照）知情同意书
版本号 2.0 版本日期：20180930

如果您有与受试者自身权益相关的问题，可与北京大学第一医院生物医学研究伦理委员会联系，联系电话：010-66119025。

同意声明

我已阅读了上述内容并理解该项研究的性质、目的，及该药物可能出现的不良反应，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。

我同意在研究中按时就诊随访，并接受与本研究有关的相应检查。我将遵守受试者须知要求，并与研究人员充分合作，如实、客观地向研究人员提供参加本研究前、研究期间和各随访期的健康状况及相关情况。

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退出研究，而我此后的治疗并不会因此受到不利影响，我理解医师有权根据我的情况随时中止研究。

我在此表明同意参加这项临床研究，我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

受试者姓名（正楷）：_____ 联系电话：_____

受试者签名：_____ 日期：_____年____月____日

独立见证人姓名（正楷）：_____ 联系电话_____

签 名：_____ 日期：_____年____月____日

（备注：独立见证人，独立于临床试验不受与试验有关人员的不当影响，如果受试者或受试者的法定代理人不能阅读，独立见证人将参与知情同意过程，并向受试者或其法定代理人阅读提供给她们的知情同意书和其他书面资料。（ICH-GCP，1996）

我已对上述参加研究的受试者解释了该项研究的有关细节，并且为受试者提供一份签署过的知情同意书。

研究者姓名（正楷）：_____ 联系电话：_____

研究者签名：_____ 日期：_____年____月____日