

基于胆道微生态异常的肝移植术后胆道损伤的机制研究

知情同意书

方案名称：基于胆道微生态异常的肝移植术后胆道损伤的机制研究

主要研究者：孙丽莹

申办者：首都医科大学附属北京友谊医院

尊敬的受试者：

您被邀请参加基于胆道微生态异常的肝移植术后胆道损伤的机制研究。请仔细阅读本知情同意书并慎重做出是否参加本项研究的决定。当您的研究医生或者研究人员和您讨论知情同意书的时候，您可以让他/她给您解释您看不明白的地方。我们鼓励您在做出参与此项研究的决定之前，和您的家人及朋友进行充分讨论。若您正在参加别的研究，请告知您的研究医生或者研究人员。本研究的目的、背景、研究过程及其他重要信息如下：

一. 研究背景

各种因素导致的胆道损伤是肝移植术后的主要并发症，严重影响了患者和移植物的生存，也是导致再次肝移植的最主要的因素。20 世纪末随着外科技术和器官保存技术的进步，以及新型免疫抑制剂的应用已使肝移植受体的预后得到了显著的提高。外科并发症已不再是影响移植受体存活率的主要因素，而感染、各种因素诱发的胆道损伤所致的胆道并发症和原发病复发等成为了当前影响移植受体预后的主要原因。胆道损伤是肝移植术后的主要并发症之一，一旦发生会明显增加移植植物衰竭和患者死亡的风险，同时明显增加患者的医疗费用，也是再次肝脏移植手术的最主要的原因。肝移植术后出现胆道损伤后临床表现出肝功能异常（黄疸、胆红素升高、肝脏酶学升高），影像学表现出胆道狭窄、胆道梗阻等，需要进行药物、内镜、介入等治疗，若治疗无效最终导致移植肝衰竭乃至患者死亡。肝移植患者移植肝胆道损伤所致的胆道并发症发生率可高达 20-30%，在反复进行过内镜、介入等治疗手段无效的情况下只能等待再次肝移植，因此深入的探索肝移植术后引起移植肝胆道损伤的一些未知的病因和发病机制将会提高移植植物和患者的生存，在目前器官稀缺的背景下，也使得宝贵的器官资源得到最大限度的利用。

在免疫抑制状态下，感染是影响肝移植术后患者生存的最重要因素，也是胆道



损伤的主要因素在器官移植受体中，由于免疫抑制剂的应用，各种类型感染的发生率明显增高，且是导致患者术后死亡的最重要的因素。因此，无论是病毒、细菌或是真菌的感染是肝移植术后胆道损伤所致并发症的重要因素，但很多细菌或病毒应用目前的临床培养技术等手段很难检测到，就细菌而言，自然界中 90%以上的细菌不能通过常规的培养而获得，从而无法获得病原学证据，因此研究肝移植患者胆道微生态的情况和致病微生物的种类和作用机制对胆道损伤所致的并发症的诊治具有非常重要的意义。

微生态与人类的健康和疾病密切相关，宏基因组测序技术的进步，使得我们进行肝移植患者胆道微生物的全面研究成为可能。微生态与人类的健康和疾病密切相关，随着高通量 DNA 测序技术的突破，使人类在基因测序基础上的生物学和医学领域的研究实现了突飞猛进的进步，同时伴随着测序成本的降低及生物信息学的不断进步，宏基因组学 (metagenomic) 技术也随之迅速发展并应用于微生物研究领域，使得微生态的研究进入了一个全新的阶段。微生态对人体的影响并不局限于肠道，肠道微生态紊乱与很多疾病相关，同时也与肝脏密切相关，通过胆汁、激素、炎症介质以及消化和吸收的产物使相互之间进行着双向调节，并影响肝脏疾病的进展，如非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、酒精性脂肪性肝病 (AFLD)、肝硬化等。细菌代谢产物可能会产生许多具有肝毒性的物质，包括氨、乙醇、乙醛、酚等，所有这些都必须经由肝脏代谢。但是关于胆道微生物寄居感染后的微生态情况未见相关报道。

国内外目前对于肝移植受者的微生态研究尚属空白，我们前期的工作对肝移植患者进行了肠道微生态的研究。在本研究中，我们以肝移植术后人群中存在胆道损伤的病人为研究对象，将全面揭示肝移植胆道损伤患者中胆道内寄居致病的微生物种类、特异基因及其作用机制，为临床此类患者的诊治提供新的思路和依据，填补国内外空白。

二. 研究目的

本研究的目的是通过宏基因组测序技术研究肝移植胆道损伤患者胆道微生物物种分类，物种组成及丰度信息。通过基因注释研究致病微生物的代谢通路，研究其作用机制以及胆道微生物的特征对移植物功能的影响。

三. 研究过程

1. 多少人将参与这项研究?

大约 30 人会在首都医科大学附属北京友谊医院参与本研究。

2. 研究步骤

如果您同意参加本研究，请您签署这份知情同意书。确定您可以参加本研究后您将在常规无菌消毒后，采取经皮肝穿刺胆道引流（percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD），在治疗的同时留取胆汁。在整个研究期间计划采集胆汁_1_次，总量约为 100 ml。用于提取 DNA 后行高通量测序，研究肝移植术后胆道病发患者的胆道微特点及代谢通路。

3. 这项研究会持续多久?

该研究持续一天，您可以在任何时间选择退出研究而不受到任何惩罚，也不会丧失您本应获得的任何利益。然而，如果在研究途中您决定退出本研究，我们鼓励您先和您的医生商议。考虑到您的安全性问题，有可能在退出后，会进行一次相关检查。

四. 风险与受益

1. 参加本研究的风险或不良反应是什么?

留取胆汁的过程中我们会严格按照无菌操作的原则，不会带来不良反应和风险。

2. 参加研究有什么受益?

如果您同意参加本研究，您可能没有直接的医疗受益。我们希望从您参与的本研究中得到的信息在将来能够使与您病情相同的病人获益。

五. 我的信息会得以保密吗?

在您和其他受试者的理解和协助下，通过本项目研究的结果可能会在医学杂志上发表。但是我们会按照法律的要求为您的研究记录保密。研究受试者的个人信息将受到严格保密。除非应相关法律要求，您个人信息不会被泄露。必要时，政府管理部门和医院伦理委员会及其它相关研究人员可以按规定查阅您的资料。

七. 关于研究费用及相关补偿

1. 研究所用的药物及相关检查费用

本研究相关检查费用由受试者承担,样品提取和基因测序的费用由研究者承担。

2. 发生损伤后的补偿

如果发生与该项研究相关的损伤,您可以获得由研究单位提供的必要的医疗护理,经相关单位按中国有关法律进行认定后依照相关法律法规进行补偿/赔偿。

八. 受试者权利

在参加研究的整个过程中,您都是自愿的。如果您决定不参加本研究,也不会影响您应该得到的其他治疗。如果您决定参加,会要求您在这份书面知情同意书上签字。您有权在试验的任何阶段随时退出试验而不会遭到歧视或受到不公平的待遇,您相应医疗待遇与权益不受影响。

如果您出现严重的不良反应,或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益,他/她会决定让您退出研究。无需征得您的同意,资助方或者监管机构也可能在研究期间任意时刻终止研究。

九. 受试者责任

作为受试者,您需要提供有关自身病史和当前身体状况的真实情况;告诉研究医生自己在本次研究期间所发现的任何不适;不得服用医生已告知的受限制药物、食物等;告诉研究医生自己最近是否参与其他研究,或目前正参与其他研究。

十. 如果我有问题或困难,该与谁联系?

如果您有与本研究相关的任何问题,请在工作日联系孙丽莹,电话01063138350,在下班时间、周末或者节假日请通过18612596060联系孙丽莹。

如果您有与自身权利/权益相关的任何问题,或者您想反映参与本研究过程中遭遇的困难、不满和忧虑,或者想提供与本研究有关的意见和建议,请联系首都医科大学附属北京友谊医院医学伦理审查委员会,联系电话:010-63139017

研究者告知声明

“我已告知该受试者基于胆道微生态异常的肝移植术后胆道损伤的机制研究的研究背景、目的、步骤、风险及获益情况，给予他/她足够的时间阅读知情同意书、与他人讨论，并解答了其有关研究的问题；我已告知该受试者当遇到与研究相关的问题时可随时与孙丽莹医生联系，遇到与自身权利/权益相关问题时随时与友谊医院医学伦理委员会联系，并提供了准确的联系方式；我已告知该受试者他/她可以退出本研究；我已告知该受试者他/她将得到这份知情同意书的副本，上面包含我和他/她的签名。”

获得知情同意的研究人员签名_____ 日期_____

受试者知情同意声明

“我已被告知基于胆道微生态异常的肝移植术后胆道损伤的机制研究的研究的背景、目的、步骤、风险及获益情况。我有足够的时间和机会进行提问，问题的答复我很满意。我也被告知，当我有问题、想反映困难、顾虑、对研究的建议，或想进一步获得信息，或为研究提供帮助时，应当与谁联系。我已经阅读这份知情同意书，并且同意参加本研究。我知道我可以在研究期间的任何时候无需任何理由退出本研究。我被告知我将得到这份知情同意书的副本，上面包含我和研究者的签名。”

受试者签名_____ 日期_____

受试者联系电话_____

(当受试者知情同意能力欠缺或不足时，增加或替换以下方式:)

法定代表人签字_____ 日期_____