

肠道菌群对酒精性肝病临床转归的影响及可能的治疗价值 知情同意书

研究申办单位：北京市卫生健康委员会(2020-2022)

研究负责单位：首都医科大学附属北京地坛医院

研究中心地址：北京市朝阳区京顺东街 8 号北京地坛医院

主要研究者：邢卉春教授

知情同意书告知页

尊敬的患者：

我们邀请您参加北京市卫生健康委员会首都卫生发展科研专项项目开展、首都医科大学附属北京地坛医院发起的**肠道菌群对酒精性肝病临床转归的影响及可能的治疗价值**课题研究。本研究将在首都医科大学附属北京地坛医院、首都医科大学附属北京天坛医院、首都医科大学附属北京佑安医院开展，估计将有96名受试者自愿参加。本研究已经得到首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会的审查和批准。

本文涵盖的部分内容由法规要求而定，并且为了保护参加研究的患者的权益，本文经伦理委员会审核并同意。

为什么要开展本研究？

研究背景：酒精性肝病（现称酒精相关性肝病，ALD）严重危害人类健康，有效控制酒精相关性肝病的进展将对改善人民健康、降低医疗费用支出产生积极的效应。本课题拟从临床实际出发，探索酒精相关性肝病（包括代偿期酒精性肝硬化及重症酒精性肝炎）患者肠道菌群特征，分析这种菌群特征与酒精相关性肝病严重程度的相关性，并建立通过肠道微生态失调参数评价酒精相关性肝病严重程度的微生态失调模型；进一步在动物身上验证重症酒精性肝炎患者失调的肠道菌群对肝损伤发生、发展的影响及针对酒精相关性肝病的粪菌移植的潜在治疗价值。为探索诊治酒精相关性肝病的新思路、新策略奠定基础。

研究的目的：本课题拟从临床实际出发，探索酒精相关性肝病（包括代偿期酒精性肝硬化及重症酒精性肝炎）患者肠道菌群特征，分析这种菌群特征与酒精相关性肝病严重程度的相关性，并建立通过肠道微生态失调参数评价酒精相关性肝病严重程度的微生态失调模型；进一步在动物身上验证重症酒精性肝炎患者失调的肠道菌群对肝损伤发生、发展的影响及针对酒精相关性肝病的粪菌移植的潜在治疗价值。为探索诊治酒精相关性肝病的新思路、新策略奠定基础。

试验范围：全国范围内，于北京地坛医院、北京天坛医院、北京佑安医院住院或门诊确诊的酒精性肝硬化患者。

该研究是怎样进行的？

本实验包括两个部分，第一部分根据酒精相关性肝病（包括酒精性肝硬化及重症酒精性肝炎）患者肠道微生态特征建立针对酒精相关性肝病的肠道微生态失调模型，并判断其对肝病严重程度的评价效能；第二部分是研究重症酒精性肝炎肠道菌群对肝损伤的影响及粪菌移植的治疗效应。而您只需要协助完成样本采集工作，一次性采集您的新鲜粪便标本及血标本，检测肠道菌群，我们将用生物信息学技术分析肠道菌群丰度、菌谱特征，及与患者肝病严重程度（Child-pugh评分、MDF评分、TBIL值、PTA值等）的相关性。同时分析血液生化指标、免疫指标包括肝功能、肾功能、D-乳酸、内毒素水平、细胞因子如IL-2、IL-6、TNF- α 等相关性，评价肠道菌群与肠黏膜屏障功能的关系及对机体免疫功能等影响。根据患者的菌群特征，建立针对酒精相关性肝病的肝硬化生态失调模型（aMDR），分析其对肝病严重程度的评价效能。

本研究是否涉及血液等标本的采集？

本研究涉及血液、粪便样本的采集，试验结束后，医院可能会保存您剩余的标本（但保护受试者身份），留作未来研究之用。这些血样可能会用于相关的基础研究，但不会用于人类基因研究。（仅限于本研究）

参加本研究的条件？

第一部分：

入选标准：

A 酒精性肝硬化患者（代偿期）

①实验组选择于我院住院确诊的酒精性肝硬化患者，诊断符合2018年我国《酒精相关性肝病诊疗指南》诊断标准：有长期饮酒史（一般超过 5 年，折合乙醇量男性 $\geq 40\text{g/d}$ ，女性 $\geq 20\text{g/d}$ ）；影像学有肝硬化等征象（如表面不光滑、肝体积缩小、脾大）；瞬时弹性成像值大于 12.5kpa ）。

②肝功能代偿期（Child-pugh评分为A级或B级）

③患者能理解并签署书面知情同意，自愿加入本研究。

④年龄 18-70 周岁。

B 重症酒精性肝炎

①诊断符合2018年我国《酒精相关性肝病诊疗指南》诊断标准：有长期饮酒史（一般超过 5 年，折合乙醇量男性 $\geq 40\text{g/d}$ ，女性 $\geq 20\text{g/d}$ ）；有酒精性肝炎的基础（黄疸突然发作或恶化，血清胆红素水平超过正常上限3倍；谷草转氨酶/谷丙转氨酶（AST/ALT）比值 $>1.5:1$ ， γ -谷氨酰基转肽酶（ γ -glutamyl transferase, GGT）水平明显升高。

②酒精性肝炎患者出现肝功能衰竭的表现，如黄疸迅速加深、凝血机制障碍、肝性脑病、上消化道出血等。或Maddrey判别函数（Maddrey discriminant function, MDF）（凝血酶原时间（prothrombin time, PT）和血清总胆红素水平）评分 ≥ 32 分。

C 健康对照组

同时选择年龄、性别、BMI等因素相匹配的健康人作为对照。健康对照组入组标准：符合世界卫生组织对健康的定义（即在身体、精神和社会等方面均处于良好状态的），肝功能检测无异常，无饮酒史。

排除标准：（所有入组对象均需排除以下情况）

- ①合并除乙肝、丙肝、药物、自身免疫等其他原因导致的肝硬化患者；
- ②原发性肝癌患者；
- ③ 1月内应用抗真菌、抗细菌药物或口服肠道微生态制剂患者；
- ④ 1月内合并细菌、真菌等感染患者；
- ⑤合并感染人类免疫缺陷病毒感染患者；
- ⑥其他可能影响肠道微生态的消化道疾病患者；
- ⑦未被控制的肾脏、心脏、肺脏、血管性、神经性、消化性（胰腺炎或胰腺癌）、代谢性疾病（糖尿病、甲状腺疾病和肾上腺疾病）、免疫缺陷疾病或癌症者；
- ⑧药物滥用或曾有药物滥用史患者；
- ⑨ 孕妇、哺乳期女性患者；
- ⑩ 研究者判断无法依从研究要求的患者。

第二部分：**入选标准：**

（1）实验用小鼠：参考文献（Markus M. J Immunol 2006; 177:8785-8795）选取 8W 龄的无病原体（Specific Pathogen Free, SPF）级的雄性 C57BL/6 小鼠，在无菌笼内用广谱抗生素包括含氨苄西林加舒巴坦（ 1g/l ）、万古霉素（ 500mg/l ）、环丙沙星（ 200mg/l ）、亚胺培南（ 250mg/l ）和甲硝唑（ 1g/l ）溶液代替水让小鼠自由饮用，2-8 周后耗竭肠道菌群而获得限菌小鼠（genobiotic mouse, GM，肠道中几乎无菌），并用培养和 16S rRNA 分子检测确认粪便样本中无细菌存在。实验前三天，用无菌水（自由饮用）代替抗生素混合

物，以洗脱残留的抗生素。整个实验过程中，所有饲料及饮水均需无菌化。

(2) 重症酒精性肝炎患者：用于提供粪菌，入排标准同第一部分。

(3) 健康粪菌供者：为健康人，除满足第一部分健康人的入排标准外，尚需满足文献 (Fecal Microbiota Transplantation: An Update on Clinical Practice Clin Endosc 2019;52:137-143) 中对粪菌供者的要求：排除年龄<18 岁或>65 岁、BMI >30 kg/m²、代谢综合征、中重度营养不良、最近 6 月内用过抗菌药、最近 3-6 月内有腹泻、曾有过艰难梭菌结肠炎、免疫紊乱或用过免疫抑制剂、静脉吸毒或有 HIV 感染风险、近 3 月内去过热带旅游、慢性胃肠炎、或其他胃肠疾病、自身免疫性疾病、慢性疼痛综合征、慢性疲劳综合征或神经精神问题等。

排除标准：（粪菌供者均需排除以下情况）

- ①合并除乙肝、丙肝、药物、自身免疫等其他原因导致的肝硬化患者；
- ②原发性肝癌患者；
- ③ 1月内应用抗真菌、抗细菌药物或口服肠道微生态制剂患者；
- ④ 1月内合并细菌、真菌等感染患者；
- ⑤合并感染人类免疫缺陷病毒感染患者；
- ⑥其他可能影响肠道微生态的消化道疾病患者；
- ⑦未被控制的肾脏、心脏、肺脏、血管性、神经性、消化性(胰腺炎或胰腺癌)、代谢性疾病(糖尿病、甲状腺疾病和肾上腺疾病)、免疫缺陷疾病或癌症者；
- ⑧药物滥用或曾有药物滥用史患者；
- ⑨ 孕妇、哺乳期女性患者；
- ⑩ 研究者判断无法依从研究要求的患者

研究中我该做什么？

入组后请您提供真实的既往病史以及目前的身体状况、近期的饮食情况、用药情况等信息。

为了研究的顺利进行，您应该全面配合您的医生，并严格遵照医生的指导。如果您有任何不适或意外情况，应及时告诉您的医生。

我是否有其他的治疗选择？

参加本研究后我们只采集一次标本，您仍可以选择：

- 不参加本研究。
- 参加别的研究。
- 不接受任何治疗。

请与您的医生协商您的决定。

参加该研究将如何影响我的生活？

您可能会觉得入组后的检查会带来不便，并且需要特殊的安排。此外，一些检查还会使您感觉到不舒服。如果您有关于研究中检查和步骤的任何疑问可以向研究医生咨询。

研究期间，您不允许使用**抗真菌、抗细菌药物、质子泵抑制剂或口服肠道微生态制剂等影响肠道菌群的相关药物**。您的研究医生会告知您在研究期间哪些药物能服用，哪些药物不能服用。在服用任何新的处方药物前请咨询您的研究医生。

如果您于参加研究前服用了研究禁止的药物，您需停用药物2周后才能参加我们的研究。如果您需要停用药物，为确保您的安全，您需咨询研究医生怎样停用药物。

如果您是有生育能力的妇女，需要在研究前确定您是否怀孕，如果怀孕，将不适合参加

本研究。

在整个研究期间您不能再参加其他任何有关药物或者医疗器械的临床研究。

我参加此研究会有什么风险和不良反应？

研究过程中您不会出现明显不良反应，而且不会干预您的治疗过程，仅需您提供粪便标本并留取血标本 10ml，采血时可能会因为针刺带来轻微痛的感觉，不会对您造成更多伤害。

从此研究中我能得到什么利益？

参加本研究可能会、也可能不会使您的健康状况好转。

本研究将为您免费提供粪便肠道微生态特征检测及肝功能、肾功能、超声等相关指标的检测。另外您将纳入本研究队列中，我们会对您进行免费系统的诊疗指导。

参加本研究会给予我什么报酬？

您不会因参加本研究而获得任何酬劳。为了补偿您参加本研究可能给您带来的不便，本研究将支付您参加本项研究所做的相关检查费用，您将得到专家组的热心诊疗指导。

如果我在参加研究期间受到损害会怎样？

我们的研究不会对您造成伤害，同时在研究过程中会采用系统措施保障您的隐私不被泄露。

我的个人信息是保密的吗？

您的医疗记录将保存在医院，研究者、研究主管部门、伦理委员会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。

关于您的个人和医疗信息将对外保密，且被保管在安全可靠的地方。在任何时候，您可以要求查阅您的个人信息（比如您的姓名和地址），如有需要可以修改这些信息。

当您签署了这份知情同意书，代表您同意您的个人和医疗信息被用于上述所描述的场景。

我必须参加研究吗？

参加本研究是完全自愿的，您可以拒绝参加研究，或者研究过程中的任何时候选择退出研究，不需任何理由。该决定不会影响您未来的治疗。

如果您决定退出本研究，请提前通知您的研究医生。为了保障您的安全，您可能被要求进行相关检查，这对保护您的健康是有利的。

相关联系方式

如果您有与本研究相关的任何问题，您应当联系您的医生，电话 [REDACTED] 。

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，请联系北京地坛医院伦理委员会（电话：[REDACTED]）。

知情同意书签字页

受试者同意声明

同意参加肠道菌群对酒精性肝病临床转归的影响及可能的治疗价值的临床研究

在此签字，意味着：

1. 我已读过本知情同意书，且研究人员已经向我解释了该研究。
2. 我已经讨论并询问了有关本研究的相关问题，这些问题的解答令我满意。
3. 我有充足的时间作出决定。
4. 我是自愿同意参加本文所介绍的临床研究。
5. 我已经获知在研究中我该咨询的研究人员名单。
6. 如本知情同意书所介绍，我同意课题研究人员和其他相关人员能够接触到我的医疗和个人信息。
7. 我同意研究医生可以告诉我的医生我正在参加一项研究。

签 名：

姓名正楷：

日 期：2021.5.17

联系电话：

法定代表人签名（如有）：

法定代表人姓名正楷：

日 期：

联系电话：

见证人签名（如有）：

见证人姓名正楷：

日 期：

联系电话：

研究者签名：

研究者姓名正

日 期：

联系电话：