

版本号：1.0 日期：2020 年 7 月 21 日

知情同意书

尊敬的病友：

您现在所患疾病是“乙型肝炎慢加急性肝衰竭”，我们邀请您参加一项临床研究名为：人工肝“双重血浆分子吸附系统联合半量血浆置换”治疗“乙肝慢加急性肝衰竭”的多中心、随机对照临床研究。参加这项研究完全是您自主的选择。本知情同意书将提供给您一些信息，请您仔细阅读，并慎重做出是否参加本项研究的决定。如有任何关于本项研究的疑问，您可以请您的医生或研究人员给予解释。您可以和家人及朋友讨论，以帮助您决定是否自愿参加此项临床研究。您有权拒绝参加本研究，也可随时退出研究，且不会受到处罚，也不会失去您应有的权利。

如果您同意参加，我们将需要您签署本知情同意书并注明日期。您将获得一份已签字并注明日期的副本，供您保存。

您参加本次研究是自愿的，本项研究已通过本院医学伦理委员会审查。

【研究名称】人工肝“双重血浆分子吸附系统联合半量血浆置换”治疗“乙肝慢加急性肝衰竭”的多中心、随机对照临床研究

【牵头研究单位及其主要研究者】中山大学附属第三医院 彭亮主任医师

【参与研究单位及其主要研究者】广州市第八人民医院 高洪波主任医师

南方医科大学南方医院 陈金军主任医师

深圳市第三人民医院 袁静主任医师

中南大学湘雅医院 欧阳奕主任医师

安徽医科大学第一附属医院 郜玉峰主任医师

【研究资助者】研究者发起

【为什么要进行该项研究？】

我国是乙肝大国，由乙肝病毒（HBV）感染引起的慢性肝炎、肝硬化、肝衰

版本号: 1.0 日期: 2020 年 7 月 21 日

竭以及肝脏肿瘤,严重危害国民身体健康和安全。乙型肝炎慢加急肝衰竭是我国终末期肝病最主要的死亡病因。虽然,目前国内外对于乙型肝炎衰竭的相关发病机制研究取得了重要进展,但是在临床上依旧缺少特异的有效治疗方法。肝移植是目前最有效的治疗,但因供肝缺乏、手术费用高、移植后排斥反应等限制其应用。故乙型肝炎衰竭现有的主要治疗手段以内科治疗为主,同时以非生物型人工肝辅助治疗。

血浆置换(Plasma exchange, PE)是临床最常用的人工肝治疗模式,可清除肝衰竭毒素和某些致病因子,补充肝衰竭所缺乏的凝血因子等必须物质,针对性地纠正肝衰竭导致的代谢紊乱。PE 需要大量血浆(每次>2000ml),受血浆供应量限制。双重血浆分子吸附系统(double plasma molecular adsorption system, DPMAS)是珠海健帆生物科技股份有限公司首创的专利技术,属非生物型人工肝技术之一,在血浆胆红素吸附治疗的基础上增加了一个可吸附中大分子毒素的广谱吸附剂,不仅能够吸附胆红素,还能够清除炎症介质,不耗费血浆。但由于 DPMAS 治疗过程中对凝血因子的消耗和抗凝剂的使用,影响患者凝血功能,增加出血风险。两种治疗模式的组合,可以优势互补。

尽管非生物型人工肝支持系统作为治疗肝衰竭的重要内科手段在临床上已应用多年,但鉴于肝衰竭的复杂性及现有人工肝模式的局限性等原因,至今尚缺乏高级别的循证医学证据,其疗效尚存在一定争议。我们希望通过本研究,探索 DPMAS+半量 PE 这种人工肝组合模式的优势,减少单纯 PE 对大量血浆的依赖,评价该组合模式在乙型肝炎慢加急性肝衰竭的安全性和有效性,为广大乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者提供治疗福音。

【本研究如何进行?】

本研究为多中心研究,共 200 例受试者参加本研究,研究持续时间为 48 周。受试者将按顺序抽取装有随机数字的信封,并按照随机数字进入内科治疗组(对照组,100 例受试者)和 DPMAS+半量 PE 组(试验组,100 例受试者)其中一组。两组受试者均接受内科综合治疗(如抗乙肝病毒、一般处理、支持治疗、对症治疗、防治并发症等)。DPMAS+半量 PE 组患者在接受内科综合治疗的基础上,接受 3 次 DPMAS+半量 PE 治疗,每 2~3 天 1 次,吸附柱选择为珠海健帆公司 BS 胆红素吸附柱和 HA330-II 树脂吸附柱,DPMAS 每分钟血浆处理量为 25~30ml,每次血浆

版本号: 1.0 日期: 2020 年 7 月 21 日

处理总量为 5000~6000ml, 血浆置换治疗每分钟置换血浆量为 25-30ml, 每次血浆总置换量为 1000ml。

需要您根据医生的病情观察安排定期回来随访。随访期间研究人员将使用相关的临床观察表格, 收集您所有需要观察的数据。在您入组基线、三次人工肝前后、治疗第 4、8、12、24、36、48 周共十三个时间点进行随访并收集您所有症状及生化检查数据, 具体包括: A 自觉症状: 观察乏力、腹胀、食欲、恶心、呕吐、黄疸、意识状态等临床症状体征的改善情况; B 客观指标: ① 血常规: WBC、Neut、RBC、HGB、PLT; ② 肝功能: ALT、AST、ALB、GLB、TBil、DBil; ③ 凝血功能: PT、PTA、INR; ④ 肾功能: BUN、CREAT; ⑤ MELD 评分; C 有效性评价: 好转出院率、不良结局(死亡、放弃治疗、肝移植)发生率(4 周、8 周、12 周、24 周、36 周、48 周); D 安全性评价: 不良反应的种类和发生率。最后汇总数据并进行统计分析。

【参加研究的条件】

本研究计划招募 200 名研究对象。

1. 入选标准为: ①年龄 18-65 岁之间; ②HBsAg 或 HBV DNA 持续阳性>半年; ③TBIL>10 倍 ULN; ④ $20\% \leq \text{PTA} < 40\%$ 或 $1.5 < \text{INR} \leq 2.6$; ⑤ $\text{PLT} > 50 \times 10^9/\text{L}$; ⑥理解并自愿签署经伦理委员会批准的知情同意书。

2. 排除标准为: ①合并其他原因引起肝脏疾病者, 如其它嗜肝病毒感染、酒精性肝病、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病等; ②肝恶性肿瘤以及合并其他肿瘤患者; ③妊娠或者哺乳期妇女; ④合并 HIV 感染或者其他免疫缺陷性疾病者; ⑤合并糖尿病、自身免疫性疾病、心脑血管意外所致梗死非稳定期者、器官移植史及其他脏器功能障碍或衰竭者; ⑥合并其它严重并发症(如严重感染、消化道出血、弥漫性血管内凝血、肝性脑病、肝肾综合征)的患者; ⑦不能遵从本研究安排并签署知情同意书者; ⑧不能按研究计划定期返院复诊和随访者; ⑨研究者判断不适合入组的其他情况。

3. 中途退出标准为: ①受试者本人要求退出本研究, 撤回知情同意书; ②研究过程中发生的不良反应, 使研究观察不能继续进行等; ③依从性差, 未能按方案规定接受治疗而影响疗效者; ④共 13 个时间点随访, 随访时间为 48 周, 若不能按计划随访者退出本研究项目; ⑤其他各种不可预见情况导致研究无法进行。

【我参加本研究的时间将有多长?】

您参加本研究的时间将持续 48 周, 在此期间, 您须在您入组基线、三次人工肝治疗前后、治疗第 4、8、12、24、36、48 天共十三个时间点到科室进行 13

版本号: 1.0 日期: 2020 年 7 月 21 日

次访视。

【我有哪些责任？】

如果您决定参加本研究，您必须按医生和您约定的随访时间来医院就诊。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和治疗，并请您及时、客观地填写您的治疗记录。并将正在服用的其他药物带来，包括您有其他合并疾病须继续服用的药物。

您必须提供有关自身疾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出现的任何不适；不得服用受限制的药物、食物等；告诉研究医生自己在最近是否曾参加其他研究，或目前正参与其他研究。

【每次研究访视将会做什么？】

询问您的健康史，包括用药情况；了解记录您上次访视后的健康情况及精神状态；在您入组基线、三次人工肝前后、治疗第 4、8、12、24、36、48 周共十三个时间点进行随访并收集您所有症状及生化检查数据，具体包括：A 自觉症状：观察乏力、腹胀、食欲、恶心、呕吐、黄疸、意识状态等临床症状体征的改善情况；B 客观指标：① 血常规：WBC、Neut、RBC、HGB、PLT；② 肝功能：ALT、AST、ALB、GLB、TBil、DBil；③ 凝血功能：PT、PTA、INR；④ 肾功能：BUN、CREAT；⑤ MELD 评分；C 有效性评价：好转出院率、不良结局（死亡、放弃治疗、肝移植）发生率（4 周、8 周、12 周、24 周、36 周、48 周）；D 安全性评价：不良反应的种类和发生率。最后汇总数据并进行统计分析。

【我参加本研究可能有哪些风险？】

对于人工肝治疗过程中可能出现的不良反应，如发热、过敏、低血压、出血、血栓形成等，研究者会依照“研究方案”和“人工肝治疗专家共识”及时处理，必要时终止人工肝治疗，并采取相应的处理。

本研究严格遵守国内外重要的“肝衰竭诊治指南”进行综合治疗，并由有经验的专科医生进行观察、随访。对于肝衰竭疾病自身出现的病情变化以及常规用药出现的不良反应等，研究者会依照相关“临床诊治指南和专家共识”进行对症等处理。

【参与本研究可能获得什么益处？】

经过治疗，您的病情有可能有所改善，但也有可能病情得不到控制。我们希

版本号: 1.0 日期: 2020 年 7 月 21 日

望研究结果对改善未来病人的治疗有所帮助。

本研究进行的检查项目均为肝衰竭临床诊治过程中的常规检查项目, 未增加您的经济负担。如果该项研究结果促进了新药物和新医疗产品的产生, 您没有权利分享商业利润。

【如果不参加研究我有哪些治疗选择?】

您可以根据自己意愿选择不接受任何治疗, 或者选择其他治疗手段如内科综合治疗、其它类型非生物型人工肝治疗、肝脏移植手术等, 而不进入本研究。

【我需要支付什么费用?】

本研究中使用的药物、检查项目、人工肝治疗用的耗材等是目前临床诊疗过程中常实施的项目, 因此, 这些项目的费用将由您支付(如是医保支付范围可由医保支付)。对于您同时合并的其他疾病所需的治疗、检查和耗材, 也将由您自行支付。

本研究中受试者将获得一定程度的经济补偿: 对照组患者在入组第 4、8、12 周免费检测血常规、生化全套和凝血四项; 试验组患者在行第三次人工肝治疗时免费使用珠海健帆 BS330 吸附柱和 HA330-II 吸附柱各一个; 但不包括治疗过程中所使用的药物、其它材料、检查费和治疗费, 并且您也不会因参加本研究而获得其他酬劳。

【研究相关伤害的医疗和赔偿】

如果发生与本研究相关的损害, 经国家法律法规规定的权威机构认定需要承担相应责任的, 项目组将为您提供免费的治疗, 按照国家法律法规进行赔偿, 具体如下:

- 只有在您接受人工肝治疗期间, 因为产品质量原因而发生严重的损害后果, 由产品生产单位承担相应赔偿责任;
- 只有在您接受人工肝治疗期间, 因为治疗医师未遵循研究方案程序而导致严重损害后果, 由项目试验医院承担相应赔偿责任;
- 如果您在人工肝治疗以外的其它时间, 因为病情严重而导致严重不良后果, 由患者本人承担责任, 产品生产单位及研究单位都不予任何补偿。
- 本项目的最高赔偿金额不超过 10 万元人民币。
- 如非本研究导致的伤害, 不在赔偿的范围内。

【如果我不想参加本研究或者中途退出研究, 会怎样?】

版本号: 1.0 日期: 2020 年 7 月 21 日

您可以选择不参加本项研究,或者在任何时候通知研究者要求退出研究,您的数据将不纳入研究结果,您的任何医疗待遇与权益不会因此而受到影响。

【我的个人信息会如何处理?】

如果您决定参加本项研究,您参加研究及在研究中的个人资料均属保密。您的样本将以研究编号数字而非您的姓名加以标识。可以识别您身份的信息将不会透露给研究小组以外的成员,除非获得您的许可。您的档案仅供研究人员查阅。为确保研究按照规定进行,必要时,政府管理部门或伦理审查委员会的成员按规定可以在研究单位查阅您的个人资料。这项研究结果发表时,将不会披露您个人的任何资料。

【我可以联系哪些人员,以便详细了解本研究?】

如果您在研究过程中,需要进一步了解有关研究资料信息,或您在任何时候觉得自己的任何症状给您造成问题,或如果您遭受研究相关损伤,请联系您的研究医生/研究人员 许文雄主治医师/彭亮主任医师, 电话: 13760783281 / 13533978874。

【我可以联系哪些人员,了解我作为研究受试者享有的权利?】

本知情同意书以及本研究已获得中山大学附属第三医院医学伦理委员会(EC)的批准。EC 是一个有科研人士和非科研人士组成的团体,监督涉及人类受试者的研究。他们遵循国家食品药品监督管理局(CFDA)的相关指南和规则。如果您对自己作为研究受试者所享有的权利存有任何疑问,请联系:中山大学附属第三医院医学伦理委员会(020-85252131)。

【同意声明】

我已阅读了本知情同意书。

我有机会提问而且所有问题均已得到解答。

我理解参加本项研究是自愿的。

我可以选择不参加本项研究,或者在任何时候通知研究者后退出而不会遭到歧视或报复,我的任何医疗待遇与权益不会因此而受到影响。

版本号：1.0 日期：2020 年 7 月 21 日

如果我需要其它治疗，或者我没有遵守研究计划，或者发生了与研究相关的损伤或者有任何其它原因，研究医师可以终止我继续参与本项研究。

我同意参加本项临床研究并收到一份签过字的“知情同意书”副本。

患者（受试者）姓名（正楷）：

联系电话：

患者（受试者）签名：

日期： 年 月 日

患者（受试者）法定代理人姓名（正楷）：

患者（受试者）法定代理人签名：

日期： 年 月 日

与患者（受试者）的关系：

患者（受试者）法定代理人联系电话：

研究者姓名（正楷）：

研究者签名：

日期： 年 月 日

（注：如果受试者不识字时尚需见证人签名，如果受试者无行为能力时则需代理人签名）