

知情同意书

受试者须知页

方案名称：尿液 NGAL、KIM-1、TFF3 联合检测对肝硬化患者急性肾小管坏死的诊断价值的研究

主要研究者：江勇 龚艳清 贾艳会

申办者：天津医科大学第二医院 天津市第三中心医院

尊敬的受试者：

您被邀请参加尿液 NGAL、KIM-1、TFF3 联合检测对肝硬化患者急性肾小管坏死的诊断价值的研究，该项研究由天津医科大学第二医院及天津市第三中心医院提供支持。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。参加这项研究完全是您自主的选择。作为受试者，您必须在加入临床研究前给出您的书面同意书。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。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。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。本研究的背景、目的、研究过程及其他重要信息如下：

一、 研究背景

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)在住院的肝硬化患者发病率可达 19-20%，与患者预后不良相关，死亡率极高，主要分为肾前性氮质血症(prerenal azotemia, PRA)、肝肾综合征急性肾损伤型(hepatorenal syndrome-AKI, HRS-AKI)和急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)三种类型，对于不同类型 AKI 的鉴别尤其对于结构性肾损伤 ATN 的鉴别仍是选择有效治疗方式及改善预后的重要因素，也是临床亟待解决的问题，因为 ATN 预后最差，严重的 ATN 需肾脏代替治疗，若在疾病早期错误的判断为 PRA 及 HRS-AKI，可能错误的选择大量扩容或血管收缩剂的治疗，对 ATN 无效，容易错过治疗时机，造成不可逆的肾功能损伤，增加医疗负担提升死亡率，因此，早期鉴别 ATN 对于选择正确的治疗时机和措施十分重要。然而，目前尚无鉴别肝硬化患者 ATN 的无创诊断方法，现有的无创手段是基于一些尿液生物标志物，包括尿钠浓度、尿白蛋白 (Albumin) 或尿钠排泄分数(FeNa)[3]等，准确性较低。在国际腹水俱乐部 2015 年指南(revised consensus recommendations of the International Club of Ascites, ICA2015)中，AKI 仍然是根据血清肌酐的变化来诊断的。然而，血清肌酐受非肾脏因素的影响，更不能确定肝硬化 AKI 的病因，ICA2015 指南提出有望探索一些新的生物标记物来解决上述问题。先前的实验研究证实，尿液中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)在鉴别 ATN 与其他类型 AKI 中起重要作用，肾损伤因子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)和三叶因子 3 (trefoil factor 3, TFF3)已被美国食品和药物管理局和欧洲药品管理局

定为高度敏感和特异性的尿液生物标志物，在临床前研究和临床试验中监测药物性肾损伤，既往研究表明尿 KIM-1 和 TFF3 在肝硬化合并 AKI 患者中 ATN 的识别中起重要作用，但报道较少。本研究旨在探讨尿液中 NGAL、KIM-1、TFF3 在肝硬化合并急性肾损伤患者急性肾小管坏死中的鉴别诊断价值。

以前对肝硬化 AKI 患者的这些生物标志物的研究只关注单一标志物的价值。但单一指标的敏感性和特异性较低，暂时无法进入临床应用。许多研究表明，两项或两项以上指标的联合检测可以提高诊断的敏感性和特异性。然而，指标联合对肝硬化患者 ATN 的诊断价值研究较少。本研究旨在探讨两种生物标志物的结合在 ATN 与其他类型 AKI 的鉴别诊断中的价值。

二、研究目的

分析尿NGAL、尿KIM-1、尿TFF3及两两指标间联合检测在肝硬化合并AKI患者中对于ATN的鉴别诊断价值，同时对尿NGAL等指标对于ATN鉴别诊断的临界值行进一步研究。

三、研究过程

1. 多少人将参与这项研究？

大约 (320) 人将参与在(天津市第三中心医院及天津医科大学第二医院)医疗机构开展的本项研究。

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。在整个研究期间计划留取尿 (2-3) 次，每次 5ml，总量约为 10ml。

1. 在您入选研究前，医生将询问、记录您的病史，并进行肝肾功能筛选检查。

确定您可以参加本研究后，您将在首次诊断为 AKI 后的第 1 天和第 3 天，非 AKI 组患者在入院后的第 1 天和第 3 天，均取晨起中段尿 5 mL 标本获得后在半小时内离心，离心 10 min(1000 rpm)，吸取上清液储存于-80 °C 冰箱。尿 NGAL 利用乳胶增强免疫透射比浊法在天津市第三中心医院及天津医科大学第二医院检验科生化室于 8200 全自动生化分析仪上进行测定，采用 ELISA 法 (R&D Systems, Minneapolis, USA) 在天津医科大学第二医院临床检验科免疫科检测尿液中的 KIM-1 和 TFF3。

3. 这项研究会持续多久？

住院期间，2-3 次留取尿液，为入院当天及入院后第 3 天，部分患者发生 AKI 后第 3 天再次留尿，并记录其他指标。您可以在任何时间选择退出研究而不会失去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。如果您出现严重的不良事件，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。申办者或者监管机构也可能在研究期间终止研究。但您的退出不会影响您的正常医疗待遇与权益不受影响。

如果您因为任何原因从研究中退出，您可能被询问有关您参加研究的情况。如果医生认为需要，您可能被要求进行实验室检查和体格检查。

4. 研究中收集的信息和生物标本

四、风险与受益

1. 参加本研究的风险是什么？

您在研究期间需要按时到医院随访，做一些检查，这将会占用您的一些时间，也可能给您造成麻烦或带来不方便。

2. 参加研究有什么受益？

直接受益：如果您同意参加本研究，我们将免费为您安排 2 次电解质、肾功能、肝功能、尿 NGAL、尿 KIM-1 及尿 TFF3 检查。

潜在受益：我们希望从您参与的本研究中得到的信息在将来能够使您或与您病情相同的病人获益。

五、备选的治疗方案

按病情原计划进行治疗。请您和您的医生讨论一下这些及其他可能的选择。

六、研究结果的使用和个人信息的保密

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/器械及相关检查费用

研究期间，对于您同时合并的其他疾病所需的常规治疗和检查，将不在免费的范围之内。

2. 参加研究的补偿

为参与本研究所花费的开支（如您的交通费），您将得到壹佰元人民币的补偿。

3. 发生损伤后的补偿/赔偿

如果发生与该项研究相关的损伤，您可以获得由天津市第三中心医院及天津医科大学第二医院提供的免费治疗，并按中国有关法律进行补偿/赔偿。

八、受试者的权利和相关注意事项

1. 您的权利

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。

2. 注意事项

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。

九、获知信息的相关联系方式

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。如果您对自己的研究数据，或研究结束后您希望知道本研究的发现。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，请通过电话 13512053596 与 龚艳清 联系。

伦理委员会已经审查通过该研究，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，请联系天津医科大学第二医院医院伦理委员会，联系电话：022-8832818。

受试者签字页

知情同意声明：

我已被告知此项研究的目的、背景、过程、风险及获益等情况。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。

我知道我可以选择不参加此项研究，或在研究期间的任何时候无需任何理由退出本研究。

我已知道如果我的状况更差了，或者我出现严重的不良事件，或者我的研究医生觉得继续参加研究不符合我的最佳利益，他/她会决定让我退出研究。无需征得我的同意，资助方或者监管机构也可能在研究期间终止研究。如果发生该情况，医生将及时通知我，研究医生也会与我讨论我的其他选择。

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： _____

（注：如果受试者无行为能力/限制行为能力时，则需法定代理人签名和签署日期）

受试者联系方式： _____

法定代理人签字： _____ 日期： _____

（注：如果受试者不能阅读该知情同意书时，则需一名独立见证人证明研究者已将知情同意书的所有内容告知了受试者，独立见证人需签名和签署日期）

法定代理人联系方式： _____

独立见证人签字： _____ 日期： _____

独立见证人联系方式： _____

研究者签名： _____ 日期： _____

研究者联系方式： _____