知情同意书

（版本号:V2.0，版本日期：2026 年 3 月 17 日）

尊敬的受试者：

我们将邀请您参加一项“基于气道炎症-重塑核心靶点的慢阻肺病病机演变及辨证治疗的临床队列构建与验证”的临床研究。在您决定是否参加这项研究之前，请尽可能仔细阅读以下内容。它可以帮助您了解该项研究以及为何要进行这项研究，研究的程序和期限，参加研究后可能给您带来的益处、风险和不便。

一、 研究背景、研究目的和基本研究内容

1. 研究背景：慢阻肺病是常见的慢性气道炎症性疾病，发病率与死亡率高，严重制约我国人民群众健康。传统中医药因其独特的整体观念和多靶点调节作用，在慢阻肺病防治中展现出良好的应用前景。然而，基于中医证候分期的微生物-免疫-结构细胞互作机制尚未系统阐明。

2. 研究目标：本研究旨在比较在标准化西医治疗基础上，加用不同中药干预方案后，对慢阻肺病患者气道炎症相关指标、肺功能、影像学参数及症状评分等的影响，并探索其可能的作用机制。

3. 研究意义：在科学价值方面，通过解析“肺微生物组-免疫-结构细胞”互作网络，揭示中医证候的分子机制，为“同病异治”理论提供科学依据，推动中医证候向客观化、定量化发展，同时填补了基于证候分期的中西医结合机制研究空白；临床价值方面，筛选验证 5 组分期中药组合，建立针对稳定期与急性加重期的精准辨证干预体系，为临床提供个体化方案，通过前瞻性研究验证中药对气道炎症-重塑的调控效果，助力中医药纳入标准化治疗；技术与创新价值体现在构建多组学与 AI 整合技术体系，开发可复用的靶点发现平台，并通过网络药理学、器官芯片等技术促进中医药现代化转化；社会效益方面，能降低慢阻肺病急性加重频次和医疗成本，缓解疾病防控压力，同时整合多学科团队培养复合型人才，为中医药创新发展储备力量。

4. 前期研究基础：本研究团队依托浙江省重点学科（中西医结合呼吸病学）、国家呼吸医学中心、国家中医临床研究（慢阻肺）基地等多个国家级、省级科研平台，前期在中西医结合治疗慢阻肺病，以及慢阻肺病微生态-免疫-结构细胞互

作在慢阻肺病机演变中的作用开展系统研究，拥有多个慢阻肺病中医创新方剂，具有发明专利 2 项，多个方剂获得临床试验批件及转化等。

5.基本研究内容：本课题作为项目子课题 4，研究定位为基础研究导向的临床相关性与机制一致性验证研究。本研究所涉及的中药来源于已在临床长期应用的经典方或指南推荐方剂，通过课题 1—3 的多组学分析、网络药理学筛选及实验模型研究后，筛选出与气道炎症及结构重塑相关的小复方进行研究。研究中不涉及任何中药创新药物的研发，亦不属于新药临床试验。

本课题的主要目的在于，观察上述经典方相关成分与慢阻肺病气道炎症及结构重塑相关指标之间的关联变化特征，并结合多组学与机制检测，分析其对“结构细胞－免疫细胞核心互作”的调节特征，从而验证前期基础研究提出的科学假设。本研究在现行慢阻肺病诊疗指南框架下开展，不额外干预或改变患者常规诊疗路径，研究所涉及的方药均具有明确的临床应用背景，整体风险可控，符合基础研究与临床相关性研究的伦理要求。

二、 具体程序和流程、方法

1.1 慢阻肺稳定期

（1）纳入标准

①符合慢阻肺诊断标准：基线肺功能（支气管扩张剂后）FEV_1/FVC <70%；

②年龄≥40 周岁，性别不限；

③自愿参加本研究，能够理解研究内容并签署书面知情同意书；

④能配合完成临床评估、样本采集及随访安排；

⑤参照中华中医药学会肺系病专业委员会发布的《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准（2011 版）》，中医辨证明确为以下证候之一：肺气虚证、肺脾气虚证、肺肾气虚证、肺肾气阴两虚证；

（2）排除标准

①正处于急性加重期，或 4 周内曾发生过慢阻肺急性加重；

②入组前 2 周内使用过**全身抗生素**；

③入组前 2 周内使用过**系统性糖皮质激素**；或存在**长期系统性糖皮质激素维持治疗**（如连续≥2 周或研究者判定为长期维持者）；

④合并活动性肺结核、肺栓塞、肺部肿瘤等其他明确诊断的呼吸系统疾病；

⑤接受过肺部重大手术（如肺减容术、肺移植术）；

⑥合并严重的心、肝、肾、造血系统等原发性疾病，或精神疾病无法配合者；

⑦4 周内接受过输血，或当前正在参加双盲药物临床试验；

⑧根据研究者判断有酗酒或药物滥用史；

⑨妊娠期、哺乳期或近期有计划妊娠的女性；

⑩研究者认为不适合入组的情况，将不入组。

1.2 慢阻肺急性加重期

（1）纳入标准

①符合慢阻肺诊断标准：基线肺功能（支气管扩张剂后）FEV_1/FVC <70%；

②年龄≥40 周岁，性别不限；

③自愿参加本研究，能够理解研究内容并签署书面知情同意书；

④能配合完成临床评估、样本采集及随访安排；

⑤发生急性加重 5 天内，抗生素使用不超过 48h；

⑥参照中华中医药学会肺系病专业委员会发布的《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准（2011 版）》，中医辨证明确为以下证候之一：痰热壅肺证、痰浊阻肺证。

（2）排除标准

①非 COPD 急性加重导致的病情恶化（如主要诊断为心衰、肺栓塞），以及特殊菌（如结核、真菌）导致的肺部感染；

②入院前 2 周内使用过全身抗生素；

③入院前 2 周内使用过系统性糖皮质激素；或存在长期系统性糖皮质激素维持治疗；

④合并活动性肺结核、肺栓塞、肺部肿瘤等其他明确诊断的呼吸系统疾病；

⑤接受过肺部重大手术（如肺减容术、肺移植术）；

⑥合并严重的心、肝、肾、造血系统等原发性疾病，或精神疾病无法配合者；

⑦4 周内接受过输血，或当前正在参加双盲药物临床试验；

⑧根据研究者判断有酗酒或药物滥用史；

⑨妊娠期、哺乳期或近期有计划妊娠的女性；

⑩研究者认为不适合入组的情况，将不入组。

1.3 终止研究标准

（1）受试者出现与研究相关的严重不良事件，经医生判断不宜继续进行研究；

（2）受试者在研究过程中病情出现重度急性加重，需要入住 ICU 或行有创机械通气，根据临床需要改变治疗方案；

（3）受试者依从性差（如连续漏服药物超过 2 周，或自行加用方案外关键治疗药物），影响疗效和安全性判断；

（4）受试者主动撤回知情同意书，要求退出研究；

（5）受试者失访。

2. 分组设计：

研究一：靶点相关中药干预研究，基于核心互作靶点表达特征分组

（A）稳定期：拟纳入 100 例以上符合慢阻肺病稳定期诊断，且中医辨证为肺气虚证、肺脾气虚证、肺肾气虚证、肺肾气阴两虚证（四种证候）的患者。按 1:1 比例随机分为两组：无干预对照组：与研究一稳定期对照组干预一致（常规健康教育+基础西医治疗）；靶点中药干预组：常规健康教育+基础西医治疗+靶点相关中药（针对核心互作靶点筛选的小复方，明确组成、剂量、疗程等）。

（B）急性加重期：拟纳入 50 例以上符合慢阻肺病急性加重期诊断、且中医辨证为痰热壅肺证、痰浊阻肺证（两证候）的患者。按 1:1 比例随机分为两组：单纯西医治疗组：与研究一急性加重期西医组方案一致（标准化西医治疗）；西医+靶点中药联合治疗组：标准化西医治疗+靶点相关中药（针对核心互作靶点筛选的小复方，明确组成、剂量、疗程等）。

研究二：分期干预中药组合研究，基于中医证候分组

（A）稳定期：拟纳入 100 例以上符合慢阻肺病稳定期诊断、且中医辨证为肺气虚证、肺脾气虚证、肺肾气虚证、肺肾气阴两虚证（四证候）的患者；每个证候患者按 1:1 比例随机分为两组：无干预对照组：仅接受常规健康教育+基础西医治疗；分期中药干预组：常规健康教育+基础西医治疗+分期干预中药组合（明确组成、剂量、疗程等）。

（B）急性加重期：拟纳入 50 例以上符合慢阻肺病急性加重期诊断、且中医辨证为痰热壅肺证、痰浊阻肺证（两证候）的患者。每个证候患者按 1:1 比例随机分为两组：单纯西医治疗组：按 GOLD 指南给予标准化西医治疗（如支气管扩张剂、糖皮质激素、抗感染等）；中西医结合治疗组：标准化西医治疗+分期干

预中药组合（明确组成、剂量、疗程等）。

3. 治疗与随访

3.1 治疗：

针对稳定期与急性加重期患者，分别采用不同中医证候的分期辨证中药组合进行治疗。

3.2 随访：

基线数据采集后，稳定期干预 24 周，随访至 48 周；急性加重期干预 2 周，随访至 48 周。随访期间收集临床数据、生物样本（外周血、诱导痰、粪便等）及 HRCT、肺功能等数据。

4. 研究时间与时间节点

4.1 研究时间：项目实施周期为 48 个月，从 2026 年 4 月至 2030 年 4 月。

4.2 时间节点：

（1）阶段 1：方案准备与注册

完善研究方案，通过伦理审查，在国际临床试验注册平台完成注册。

（2）阶段 2：受试者筛选与入组

在全国 3-5 家三甲医院呼吸科同时开展。对就诊的慢阻肺病患者进行筛查，符合入选标准者，签署知情同意书。收集基线期人口学、临床资料、生物样本（血液、呼吸道分泌物，粪便）及 HRCT 影像数据。

（3）阶段 3：随机分组与干预

研究一：按 1:1 比例随机分为无干预对照组和靶点中药干预组（稳定期）；单纯西医治疗组和西医+靶点中药联合治疗组（急性加重期）。

研究二：按 1:1 比例随机分为无干预对照组和分期中药干预组（稳定期）；单纯西医治疗组和中西医结合治疗组（急性加重期）。

（4）阶段 4：数据整合与机制解析

稳定期患者于干预后第 12 周、24 周、36 周、48 周进行随访，记录临床结局、合并用药、不良事件，采集生物样本。

急性加重期患者于治疗后 72 小时、治疗 2 周、出院后第 12 周、24 周、48 周进行随访。所有患者于干预 24 周后复查 HRCT 和肺功能。

（5）阶段 5：总结与验证

完成所有样本的组学检测和机制验证实验。整合临床、多组学、影像数据，构建多维度数据库。运用统计学和生物信息学方法分析疗效差异、识别核心节点、验证中介效应。

（6）阶段 6：总结与报告

完成统计分析，撰写研究报告，发表学术论文，形成临床推广应用方案。

5. 研究方法

本研究采用前瞻性多中心随机对照设计，建立两个独立临床研究。研究一（靶点相关中药干预，优化方剂研究）基于核心互作靶点表达特征分组，研究二（分期干预中药组合，创新方剂研究）基于中医证候分组。所有受试者在基线及随访期采集临床资料、生物样本（外周血、诱导痰、支气管肺泡灌洗液、粪便）及影像数据（HRCT、肺功能）。通过多组学技术（转录组学、蛋白质组学、代谢组学、16S rRNA 测序、单细胞 RNA 测序、CyTOF 质谱流式）系统评估气道炎症和结构重塑的改变。通过体外分离培养结构细胞（气道上皮细胞、成纤维细胞）和免疫细胞（巨噬细胞、CD4+T 细胞），采用 RT-PCR、Western blot、流式细胞术、ELISA、Luminex 等技术检测核心互作标志物、细胞因子及信号通路分子的表达变化。最终，利用多元回归与机器学习算法，构建疗效预测模型，验证生物标志物的预测效能，从而系统形成“中药干预-调控核心互作-改善临床表型”的完整证据链。

6. 研究对象人数

研究一稳定期 100 例（每证候 25 例），研究二稳定期 100 例（每证候 25 例）；急性加重期各研究 50 例（每证候 25 例），即总样本数为 300 例。

本研究为多中心前瞻性研究，各参与中心根据实际入组进度采用竞争性入组方式开展招募。各中心具体入组例数不做预先固定分配，当总体样本量达到预设目标后停止入组。各中心入组情况将由牵头单位统一监控与协调，以保证研究质量与数据完整性。

7. 涉及血样量/组织大小及数量

血样量：每次采集全血约 10-20ml，用于血清、PBMC 分离及后续多组学检测。

呼吸道分泌物：采集痰液样本，用于呼吸道宏基因组测序、局部免疫因子检测及宿主转录组分析。

粪便样本：采集粪便约 5-10g，用于肠道宏基因组测序和粪便代谢组学分析。

肺泡灌洗液（BALF）样本：采集肺泡灌洗液约 10-20ml， BALF 能直接反映肺部微环境，可用于蛋白质组学和代谢组学进行气道炎症评估，是多组学研究的重要部分；以及进行细胞因子和信号通路分析是验证中药调节结构细胞-免疫细胞核心互作机制的关键。BALF 采集需通过支气管镜进行，可能引发低氧血症、咽喉损伤、感染，罕见但严重的并发症包括气胸或出血，这一操作将由经验丰富的呼吸内镜医生在局部麻醉条件下操作，术后观察 2 小时，监测血氧饱和度、咳嗽及出血情况，必要时给予吸氧或止血处理。

组织样本：在特定研究环节（如肺类器官模型构建）中，需要采集少量肺组织样本。因为肺组织是解析“肺微生物组-免疫-结构细胞互作”这一机制研究的核心，是构建肺器官芯片以模拟体内微环境从而验证中药对“炎症-重塑”核心靶点的调控效应的基础，同时基于肺组织样本的宏基因组、转录组及蛋白组分析能有效减少外周血、痰液的“间接推断”误差。但是肺组织采集需通过支气管镜活检或外科手术，可能引发气胸、出血、感染等并发症，对于肺功能差的慢阻肺病患者，风险更高。为了最大程度减少对患者的损害，我们已排除严重凝血功能障碍、严重呼吸衰竭（FEV_1%pred <30%）等高风险患者，并且会在术前评估肺功能及出血风险，最后这一有创操作将由经验丰富的呼吸介入医生执行，采用超声或 CT 引导下精准活检，减少对正常肺组织的损伤；术后进行 24 小时密切监测，以及时处理气胸、出血等并发症。

需要特别说明的是，支气管镜检查、肺泡灌洗液采集及肺组织活检均属于**有创操作**。是否接受上述操作**完全由您自愿决定**。

您可以选择拒绝其中任何一项有创操作，而**不影响您继续参与本研究的其他部分，也不会影响您接受常规医疗服务或其他治疗**。

三、 研究者基本信息及研究机构资质

项目负责人

姓名：曹超

身份证号：340823198209102511

工作单位：宁波大学附属第一医院

联系方式：

电话：0574-87089878

手机：18258796161

电子邮箱：mailto:caocdoctor@163.com

通信地址：浙江省宁波市柳汀街 59 号

宁波大学附属第一医院中西医结合呼吸病学为浙江省重点学科，是浙江省“小而强”临床创新团队，以及浙江省老年心肺疾病诊治中医药传承创新培育团队。团队长期从事慢性气道疾病基础及临床研究，团队成果先后被慢阻肺病中国专家共识（2023）、全球慢阻肺防治倡议（2024、2025）等引用。

四、 如果参加研究您需要做什么？

请您提供有关自身病史和当前身体状况的真实情况；及时向研究者告知您在本次研究期间所出现的任何不适，以便研究者对此作出判断并给予适当的医疗处理或建议，来保障您的安全；不服用受限制的药物、食物等；向研究者告知您在最近是否曾参与其他研究，或目前正参与其他研究；向研究者告知您在孕期或者哺乳期等特殊时期；凡可能涉及或影响本研究的其他事项，应及时向研究者告知。

五、 参加本研究可能给您带来的受益

参加本次研究，您的病情可能因此而获得改善，也可能未得到改善或者不能直接获益，但是这项研究所获得的信息会在将来对与您相同或者类似疾病困扰的其他患者提供帮助，对人类医学知识的更新有帮助，在此感谢您所做的贡献。

六、 参加研究可能的不良反应、风险以及对您的保护措施

1. 参加本研究药物可能给您带来的风险和不适如下：本研究可能带来中药制剂相关的风险，临床试验期间，最常见不良反应为胃肠道不适（恶心、腹泻）、过敏反应（皮疹）、肝功能异常等。这些反应多为轻度或中度。目前尚无法完全排除发生严重不良事件的可能性，研究团队将通过严格的安全监测和规范化管理措施，尽量降低研究相关风险。

其他风险、不适及保护措施（与研究药物无关，但可能与参加研究有关）：血液样本采集是常规医疗操作，属于轻微侵入性。最常见的不良反应是穿刺点短暂疼痛、局部轻微出血、淤青（瘀斑）或血肿形成。少数情况下，可能出现晕针或晕血反应（如头晕、恶心、出汗、甚至短暂意识丧失）。极低概率的风险包括局部

感染或静脉炎（静脉发炎）。痰诱导过程可能诱发短暂的气道痉挛或不适。支气管镜检查及黏膜活检可能引起咽喉不适、少量出血、气胸等（发生率低）。

本研究中涉及的支气管镜检查、肺泡灌洗液采集及肺组织活检属于有创操作。**是否接受上述操作完全由您自愿决定。您可以选择拒绝其中任何一项有创操作，而不影响您继续参与本研究的其他部分，也不会影响您接受标准医疗服务或其他治疗。**

2. 不良事件的监测：在本研究中，将严格监测和记录所有可能的不良事件，以确保受试者的安全和研究结果的可靠性。所有不良事件将通过标准化的不良事件报告表进行详细记录，包括事件的性质、严重程度、发生时间、持续时间、处理措施及结果。

3. 不良事件的处理：对于轻微的不良事件，如轻度腹痛、腹泻、头痛等，研究团队将给予适当的对症处理，并持续观察其变化情况。对于严重不良事件，如严重的胃肠道不适、肝肾功能衰竭等，将立即停止研究操作并采取紧急医疗措施。为保障采血、痰诱导、支气管镜检查的安全与舒适，本研究将由经过专业培训的医师或护士执行操作；严格遵循无菌技术规范；操作人员会密切关注您的状态，配备应急处理晕厥、气道痉挛、呼吸道出血及气胸的设备和预案；采集血、活检及肺泡灌洗液量严格控制在伦理批准的安全范围内（通常每次不超过常规检查范围）。

4. 不良事件的报告：所有严重不良事件应在发生后 24 小时内报告给研究负责人和伦理委员会。研究团队将定期总结不良事件的发生情况，并提交给伦理委员会进行审核。

5. 不良事件的记录：所有不良事件将详细记录在研究数据库中，以确保数据的完整性和准确性。研究团队将对不良事件的发生频率、类型和严重程度进行统计分析，评估研究过程中的风险因素。

七、有关费用说明

参与本研究您可以免费接受为期 24 周的中药制剂治疗，由于研究需要开展的检查也将免费（如肝功能，肺功能，诱导痰细胞学分类，血常规，HRCT 等）。如果您同时合并其他疾病所需的治疗和检查，以及因治疗无效而改用其他治疗的费用，将不在免费的范围之内。我们将通过定期检查血液功能等，观察药物治疗

可能引起的副作用/不良反应，并采取措施加以防治，如果出现与研究药物相关的严重不良反应，将提供与此严重不良事件相关的治疗。

八、参与研究的补偿

如果在研究过程中您出现任何不适，或任何意外情况，应及时通知研究负责的医生，他将对此做出判断和医疗处理。如果您的损害被证实是由研究试验导致的，申办方将根据中华人民共和国有关法律承担治疗的合理费用以及相应的经济赔偿或补偿

九、发生研究相关损伤的赔偿

如果在研究中您出现任何不适，或任何意外情况，无论是否与本研究相关，都应及时通知研究负责的医生，他将对此做出判断和医疗处理。如果您的损害被证实是由研究试验导致的，申办方将根据中华人民共和国有关法律承担治疗的合理费用及相应的经济赔偿或补偿。

十、可能的替代治疗及其主要的受益和风险

如果您不参加该研究，临床医生会根据您的病情选择其他替代治疗方法，包括抗感染药物、支气管扩张剂和/或糖皮质激素治疗。

十一、您个人信息的保密

您的医疗记录（研究病历/CRF、化验单等）将完整地保存在您所就诊的医院。医生会将化验检查结果记录在您的病历上。不违反保密原则和相关法规的情况下，研究者、监查员、稽查员、伦理委员会和药品监督管理部门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。

研究结束后生物样本和信息的处理：您提供的部分生物样本将用于科研检测（如基因测序、代谢物分析等），这些检测非临床常规检查，但所有检测结果仅用于研究目的，不会对您的临床诊疗产生影响。剩余样本将按照相关规定销毁或保存。

本研究涉及数据和研究参与者个人资料仅用于本研究，不对外提供，不进行产品开发、共享和二次利用。

本研究结果不会直接反馈研究参与者，研究结果可能会发表在医学杂志上，过程中不会泄露您的身份，所有能识别您身份的信息将会保密。

十二、可以自愿选择参加研究和中途退出研究

是否参加研究完全取决于您的意愿。您可以拒绝参加此项研究，或在研究过程中的任何时间退出本研究，这都不会影响您和医生间的关系，都不会影响对您的医疗或造成其他方面的损失。

出于对您的最大利益考虑，医生或研究者或伦理委员会可能会在研究过程中的任何一个阶段终止您继续参加本项研究。

新信息的告知：如果您参加研究后出现可能影响您参加本次研究决定的新信息，我们会及时告知您这些重要的新信息，您可以重新考虑决定是否继续参加本次研究或者退出研究。

十三、如果您有疑问，与谁联系？

如果发生了研究相关的损伤，或当您对本研究有任何疑问时，请联系研究医生：_____；联系电话：_____；此外，本研究已得到宁波大学附属第一医院医学伦理委员会审核，并获得了批准。有关伦理和权益事宜可联系宁波大学附属第一医院医学伦理委员会办公室人员，电话：0574-87085233。

十四、现在该做什么？

是否参加本项研究由您自己（和您的监护人）决定。

在您做出参加研究的决定前，请尽可能向您的医生询问有关问题。感谢您阅读以上材料。如果您决定参加本项研究，请告诉您的医生，他/她会为您安排一切有关研究的事务。请您保留这份资料。

————————————————————————————————————

我确认已阅读并理解了本研究的知情同意书，我有机会提问且所有问题均已得到解答，我知晓参加研究是自愿，选择不参加或任何时候退出都不会影响或损害我的权益，我自愿参加本研究包括接受本研究中的治疗方法，并同意将我的医疗数据用于本研究的发表。我已收到签署过的知情同意书副本。

研究参与者签名：_____ 联系方式：_____日期：____年 月 日 时 分____

监护人签名：（如需要）_____；与研究参与者关系_____

联系方式 _____日期：____年 月 日 时 分；

研究参与者或者其监护人均无阅读能力时，见证人声明：我确认知情同意书中的信息均已向研究参与者和/或其监护人进行了告知及解释，并且研究参与者

和/或其监护人明白理解了这些信息，自愿同意参加本研究。

公正见证人：（如需要）：_____联系方式：_____日期：___年___月___日___时___分

我确认已向患者解释了本研究的详细情况，包括其权利以及可能的受益和风险，并给其一份签署过的知情同意书副本。

研究者签名：_____日期：日期：___年___月___日___时___分

联系方式：（手机）_____

宁波大学附属第一医院科研管理平台