

肠道菌群移植干预老年 HFpEF 患者的 随机对照临床研究知情同意书

组长单位：空军军医大学第一附属医院

项目负责人：苏慧/周盛华

研究年限：2026 年 01 月 01 日- 2028 年 12 月 31 日

版本号：V2.0

版本日期：2025 年 04 月 15 日

知情同意书—知情告知页

尊敬的患者:

医生已经确诊您为射血分数保留型心力衰竭(简称 HFpEF),我们将邀请您参加一项关于肠道菌群移植干预老年 HFpEF 患者的随机对照临床研究,本研究将纳入 50 例受试者,拟通过采用标准疗法联合肠道菌群移植治疗或安慰剂治疗,对比分析治疗后老年 HFpEF 患者的生活质量、心功能、心脏结构以及营养状况等相关指标的改善情况,探索肠道菌群对老年 HFpEF 患者的作用及其机制,从而为老年 HFpEF 的防治提供新的思路。本研究方案已经得到空军军医大学第一附属医院(西京医院)伦理委员会审核,同意进行临床研究。

在您决定是否参加该项临床研究之前,请仔细阅读以下内容,它可以帮助您充分了解为何要进行该项研究、研究的程序和期限、参加研究后可能给您带来的益处、风险和不适。您可以和您的亲属、朋友一起讨论,询问负责研究的医生,他/她将为您解释您对于此研究的任何疑问,帮助您做出最终决定。

一、研究背景

HFpEF 是一种常见的心脏疾病,患者的心脏虽然能正常收缩(射血分数正常),但无法有效舒张,导致血液回流受阻。这种疾病多见于老年人,常伴随肥胖、糖尿病、高血压等问题,目前缺乏特效药,现有治疗方法主要是控制相关疾病,但无法改善患者预后。近年研究发现,肠道菌群失衡可能加重心脏问题。我们的前期研究表明,调整肠道菌群(如补充益生菌)可能改善 HFpEF 患者的心脏功能和日常生活能力。肠道菌群移植是一种将健康捐赠者的肠道菌群移植到患者体内的治疗方法,已在肥胖、糖尿病等疾病中显示出潜力。基础研究发现,肠道菌群移植可能通过调节肠道菌群,减少炎症,改善心脏功能。

基于目前研究证据和 HFpEF 治疗现状,我们考虑在抗心衰药物治疗基础上加用肠道菌群移植干预 HFpEF,观察其治疗效果。如果本研究结果有临床意义,这可能为 HFpEF 患者提供一种新的治疗选择,使更多 HFpEF 患者受益。

二、研究目的

探索肠道菌群对老年 HFpEF 患者的作用及其机制,为老年 HFpEF 的防治提供线索。

三、研究设计

1. 在入选研究前,您可自愿签署知情同意书。随后,医生将询问、记录您的病史、既往药物治疗情况及辅助检查资料,如心脏超声检查、血生化指标等,若您符合纳排标准,您可自愿参加研究。

如您不愿参加研究,我们将尊重您的意愿。

2. 若您自愿参加研究,将按以下步骤进行:

(1) 在试验开始前 1-2 周时间,我们将对您询问、记录病史,体格检查,做血常规、肝功、肾功等常规实验室检查,和心衰指标、炎症指标等相关实验室检查,做 12 导联心电图、超声心动图等辅助检查,以及对衰弱、肌少症、人体成分分析、营养、活动能力、生活质量等方面进行评估。并留取大便及血液标本做肠道菌群分析、肠道菌群代谢产物检测、肠道屏障功能检测等。

(2) 经过评估后,研究员将免费对您进行 FMT 或安慰剂干预(由淀粉制备而成,外观性状和肠道菌群胶囊相同,无任何活菌活性成分),在移植前需服用聚乙二醇或乳果糖清肠,然后在早、午餐后 1 小时内口服服用肠菌胶囊或安慰剂,

一次 4 粒, 连续 6 天。在您口服药物的第 4、20 周末, 您需至我院门诊复诊, 并对您进行全面评估, 内容同与首次评估相同。

3. 需要您配合的其他事项

- (1) 您必须按规定的用法用量规范服药, 这对研究结果的真实性很重要;
- (2) 您必须按真实情况向收集数据的临床医生汇报您的相关临床数据, 这非常重要, 因为医生将根据此来分析治疗效果;
- (3) 您必须按要求进行随访, 这对于医生评价您的治疗效果及指导后续治疗非常重要。

四、入选标准和排除标准

1. 入选标准:

- (1) 年龄 ≥ 60 岁;
- (2) 符合 HFpEF 诊断标准: 1) 具有 HFpEF 患者的流行病学和人群特征; 2) 存在心力衰竭症状和(或)体征; 3) 心脏影像学检查提示 LVEF $\geq 50\%$; 4) 窦性心律 BNP $\geq 35\text{pg/ml}$ 和(或)NT-proBNP $\geq 125\text{pg/ml}$, 房颤 BNP $\geq 105\text{pg/ml}$ 和(或)NT-proBNP $\geq 365\text{pg/ml}$; 5) 下列条件至少满足其中一个: ① LVMI $\geq 115\text{ g/m}^2$ (男) 或 95 g/m^2 (女); ② LAVI $> 34\text{ ml/m}^2$; ③ 相对室壁厚度 > 0.42 ; 或左室游离壁厚度 $> 12\text{mm}$; ④ 室间隔 $e' < 7\text{cm/s}$, 或侧壁 $e' < 10\text{cm/s}$, 或平均 $E/e' \geq 14$; ⑤ 三尖瓣反流速度 $> 2.8\text{m/s}$, 或肺动脉收缩压 $> 35\text{mmHg}$;
- (3) 心功能 NYHA 分级 II 至 III 级;
- (4) 合并有高血压、糖尿病、肥胖等代谢性疾病;
- (5) 伴随有胃肠道症状;
- (6) 当前抗心衰治疗方案对患者耐受良好, 且至少稳定执行 1 月;
- (7) 目前心衰病情稳定, 没有急性加重;
- (8) 认知功能基本正常, 可理解评估量表内容;
- (9) 可进行日常活动;
- (10) 理解临床试验的目的, 自愿参加并签署知情同意书。

2. 排除标准:

- (1) 患者症状由非心脏疾病所致
- (2) 存在以下 FMT 禁忌症者: 1) 各种原因导致伴有脓毒症、消化道活动性大出血、穿孔等肠道屏障严重受损的患者。2) 当前诊断为暴发性结肠炎或中毒性巨结肠者。3) 因存在严重腹泻、显著纤维性肠腔狭窄、严重消化道出血、高流量肠瘘等原因无法耐受 50% 热卡需求的肠内营养者。4) 先天或获得性免疫缺陷病患者。5) 近期接受高风险免疫抑制或细胞毒性药物治疗者: 例如利妥昔单抗、阿霉素或中高剂量类固醇激素 (20 mg/d 泼尼松或更高剂量) 持续应用 4 周以上。6) 严重免疫抑制者: 中性粒细胞 $< 1\ 500/\text{mm}^3$ 。
- (3) 在入组前 6 个月内发生过心肌梗死, 行冠脉搭桥手术或发生任何可能降低 LVEF 的事件(除非已确认 LVEF $\geq 50\%$);
- (4) 在入组前 6 个月内行瓣膜置换手术;
- (5) 血压控制不佳 (SBP $\geq 180\text{mmHg}$ 或 DBP $\geq 100\text{ mmHg}$);
- (6) 目前急性失代偿性心衰需要治疗;
- (7) 静息心率超过 120 次/分, 或并发恶性心律失常;
- (8) 显著冠状动脉病变需 PCI 再血管化治疗;
- (9) 严重肾功能不全 (血肌酐 $> 442\text{ }\mu\text{mol/L}$) 或接受透析治疗;
- (10) 患有溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠易激综合征、慢性腹泻等消化道疾病;

- (11) 当前患有恶性肿瘤需要治疗的;
- (12) 当前并发急性病或慢性疾病急性加重。
- (13) 3 个月内参与过其他干预性研究或口服益生菌制剂者。

五、研究过程

本研究为一项随机、双盲、对照研究,在按照纳排标准进行筛选后,若您符合这个研究,研究者将会按照分组要求将您安排到对应的组别,随后会向您收集试验需要的一些信息,并向您免费为您发放 FMT 胶囊或安慰剂胶囊;您需要口服聚乙二醇或乳果糖通便清肠一次,然后在常规服用抗心衰药物的基础上,加服 FMT 胶囊或安慰剂胶囊,(服用方法为:在早、午餐后 1 小时内口服,一次 4 粒,连续 6 天)。在接受治疗前以及接受治疗的第 4、20 周,我们需要对您进行全面评估,研究者将会向您收集研究相关的信息(包括病史、体格检查,血常规、凝血功能、肝功、肾功等常规实验室检查,心衰指标、炎症指标等相关实验室检查,大便标本,12 导联心电图、超声心动图等辅助检查,以及对活动能力、生活质量等方面的评估),并留取您的大便及血液标本做肠道菌群分析、肠道菌群代谢产物检测、肠道屏障功能检测等。

如果您对这项研究存有任何疑虑,请与您的研究者联系。

六、风险与不适

本课题是在常规药物抗心衰治疗基础上,增加 FMT 胶囊或安慰剂胶囊辅助治疗,安慰剂胶囊由食用淀粉制成,与益生菌在外观、颜色、气味等方面相同,但无任何活性成分,无任何不良反应。FMT 胶囊从瘤胃球菌属含量较高的供体收集,确保供体健康,无传染病及遗传疾病,从而减少您感染和不良反应的风险。FMT 主要的不良反应为消化道症状如恶心呕吐、腹痛腹胀、腹泻,消化道外症状主要为发热,极少部分由于误吸造成肺部感染等。移植操作将由经验丰富的专业人员执行,采用标准化流程,确保操作的规范性和安全性。在移植后,我们将对您进行密切监测,及时发现并处理可能出现的不良反应,保障您的健康和安全。

如果在研究期间您出现任何不适,或病情发生新的变化,或任何意外情况,不管是否与研究有关,均应及时通知您的研究医生,医生将对此作出判断并可能会给予您适当的医疗指导建议。

七、试验治疗过程中出现紧急情况的处理

如在试验治疗过程中出现与本研究干预措施相关的不良反应或紧急情况,以及与本研究干预措施无关而因您本身疾病发展所导致的严重不良事件等紧急情况,若您在我院,我们将立即全力救治,若您在家中,请立即就近就医并与研究者取得联系,如果条件允许请直接来我院救治。不管是否与试验药物有关,均应及时通知研究者,研究者将对此作出判断和医疗处理,并上报医院伦理委员会,保障您的健康和权益。

八、参加研究可能的受益

1. 直接受益:您的心衰症状可能会减轻,心功能和生活质量可能得到改善。在研究过程中可以告知与您相关的研究结果,有助于您对自身疾病的全面了解,有助于您对 HFpEF 发展结局的早期预测。

2. 间接受益:①研究对受试者本人的益处:早期预测 HFpEF 发展结局,可能减轻您所承受的疾病诊疗负担,提高您的生活质量,并且您将在研究期间获得良好的医疗服务。②研究对社会群体的益处:可能为寻找肠道菌群对老年 HFpEF 患者的作用及其机制提供帮助,为老年 HFpEF 的防治提供线索。将有益于今后与您同类型疾病的患者今后可以获得更为科学精准的诊疗方法。并可能增加患者对

治疗的依存性。

九、研究的费用

血常规、肝肾功、血脂、血糖、NT-proBNP、心脏超声、心电图检查为 HFpEF 患者常规治疗所需, 费用需您自行承担, 余 FMT 费用、炎症指标、肠道菌群分析、肠道菌群代谢产物检测、肠道屏障功能检测、6 分钟步行试验、衰弱、肌少症、人体成分分析、营养、活动能力、生活质量等综合评估等由我们承担。除此之外, 参加本研究不会获得额外补助或报酬。

十、研究的补偿和赔偿

若发生与本研究相关的损害, 我们会提供必要的医疗措施, 并根据国家相关法律法规提供治疗的费用及相关的补偿或赔偿。

十一、个人信息保密

本研究中收集到的信息将作为机密保存在医院。为了保护您的身份, 在研究文件中任何关于您的信息都将使用统一格式的编号, 而不是使用您的姓名。所收集和合并的所有受试者信息中, 任何可以帮助识别您的身份的信息都将被去除, 保证有关信息不能链接到一个特定的研究受试者。

伦理委员会和管理当局在不违反适用法律和法规所准许的范围内, 在不侵犯受试者隐私的情况下, 直接查阅受试者的原始医疗记录以便核查临床试验程序和/或数据(申办方不可以查阅), 您或您合法代理人在签署知情同意书时即授权这种查阅。在适用法律和/或法规准许范围内, 有关识别您的记录将保密并且不会公开, 本研究的结果可能在医学杂志中发表或出于科学目的进行分享或由申办者用于产品研究或改进, 但您的身份和个人信息在任何时候都不会被披露。

十二、退出研究

研究过程中研究医生会考虑您利益最大化, 您参加本次研究完全自愿, 您有权选择不参加本次研究, 也有权随时退出而不会因此受到处罚或利益损失, 您的后续治疗不会受到任何影响。如果您准备退出研究, 请及时告诉您的研究医生, 为了您的安全, 他将对您进行一次全面检查和处理。研究者得到可能影响您继续参加试验的信息, 会及时通报您或您的监护人。

十三、联系人及联系方式

您可随时了解与本研究有关的信息资料和研究进展, 若发生与本研究相关的安全性新信息, 我们也会及时通知您。如果您有与本研究有关的问题, 或您在研究过程中发生了任何不适与损伤, 或有关于本项研究参加者权益方面的问题您可以通过(电话号码: _____)与(研究者: _____)联系。

十四、伦理委员会联系方式

该试验方案经医院伦理委员会批准实施, 试验过程中有任何违反研究方案的情况, 受试者可以直接向西京医院伦理委员会投诉。联系电话 029-84771794。

知情同意书签字页

临床研究项目名称: 肠道菌群移植干预老年 HFpEF 患者的随机对照临床研究
伦理审查批件号:

1. 受试者同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍, 并且有机会就此项研究与医生讨论并提出问题。我提出的所有问题都得到了满意的答复。

我知道参加本研究可能产生的风险和受益。我知晓参加研究是自愿的, 我确认已有充足时间对此进行考虑, 而且明白:

我可以随时向医生咨询更多的信息。

我可以随时退出本研究, 而不会受到歧视或报复, 医疗待遇与权益不会受到影响。

我同样清楚, 如果我中途退出研究特别是由于药物的原因使我退出研究时, 我若将病情变化告诉医生, 完成相应的体格检查和理化检查, 将对我本人和整个研究十分有利。

如果因病情变化我需要采取任何其他药物治疗, 我会在事先征求医生的意见, 或在事后如实告诉医生。

我同意药品监督管理部门、伦理委员会或申办者代表查阅我的研究资料。

最后, 我决定同意参加本项研究, 并尽量遵从医嘱。

受试者签名: _____ 日期: ____年____月____日

受试者监护人签名: _____ 日期: ____年____月____日

受试者联系电话: _____

2. 医生声明

我确认已向患者解释了本试验的详细情况, 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: _ _ _ _年_ _ 月_ _ 日

研究者联系电话: