

伏诺拉生联合高剂量阿莫西林二联方案根除幽门螺杆菌的疗效观察

方案版本号：第 1 版

日期：2020 年 12 月 9 日

主要研究单位：兰州大学第二医院

参加单位：

兰州大学第二医院

甘肃省第二医院

解放军联勤保障部 940 医院

兰州大学第一医院

甘肃省人民医院

申办单位：兰州大学第二医院

目 录

方案摘要.....	5
1 研究背景.....	6
2 研究目的.....	10
2.1. 主要目的	10
2.2 次要目的	10
3 研究设计.....	10
3.1 研究设计概述	10
3.2 筛选与评估	10
3.3 分组与治疗	10
3.4 随访与评估	10
3.4.1 治疗期间随访.....	10
3.4.2 治疗后随访.....	11
3.5 终止研究治疗.....	11
3.6 脱落病例的处理.....	11
4 研究人群	12
4.1 纳入标准	12
4.2 排除标准	12
5 研究治疗	12
5.1 药物名称及规格.....	12
5.2 治疗方案及用法.....	13
5.3 受试者教育.....	13

6 既往治疗和合并药	13
6.1 既往治疗	13
6.2 合并用药	13
7 研究过程与操作步骤	
骤	14
7.1 筛选与评估	14
7.1.1 知情同意书和筛选记录	14
7.1.2 基线资料	14
7.1.3 治疗前症状评估	14
7.2 分组与治疗	14
7.2.1 随机分组	14
7.2.2 治疗	14
7.3 随访与评估	15
7.3.1 治疗期间随访	15
7.3.2 治疗后随访	15
8 有效性评价	15
8.1 主要观察指标	15
8.2 次要观察指标	15
8.3 评定标准	15
9 安全性评价	16
9.1 不良事件定义	16
9.2 试验用药预期不良反应	16
9.3 不良事件的评判说明	16

9.4 不良事件严重程度的评判	18
9.5 不良事件与试验方案关系的判断	18
9.6 不良事件的处理	19
9.6.1 不良事件的收集、记录和报告.....	19
9.6.2 医疗处理.....	20
9.6.3 严重不良事件报告制度.....	20
9.7 不良反应发生率.....	20
10 统计分析.....	21
10.1 随机法.....	21
10.2 统计分析数据的选择.....	21
10.3 统计分析计划.....	21
10.4 样本量计算.....	21
11 试验的质量保证	21
11.1 临床试验前培训	21
11.2 提高受试者依从性的措施	22
11.3 质量控制和质量保证系统	22
11.4 数据管理	22
12 伦理原则.....	22
12.1 伦理标准	22
12.2 伦理审查	22
12.3 受益与风险	22
12.4 知情同意的过程	23

12.5 受试者的医疗和保护	23
13 资料保存	23
13.1 研究者保存的资料	23
13.2 申办者保存的资料	23
13.3 保存要求.....	23

附录

1.....	24
--------	----

附录

2.....	24
--------	----

附录

3.....	25
--------	----

方案摘要

研究题目：伏诺拉生联合高剂量阿莫西林二联方案根除幽门螺杆菌的疗效观察

试验目的：提高伏诺拉生联合阿莫西林二联方案中阿莫西林的给药剂量和频率并与克拉霉素三联方案比较，证明采用高剂量阿莫西林疗法，可以提高二联方案的根除率，为根除幽门螺杆菌提供更合理的治疗方案。

试验设计：多中心、随机对照临床试验

申办单位：兰州大学第二医院

参加单位：兰州大学第二医院、甘肃省第二医院、解放军联勤保障部 940 医院、兰州大学第一医院、甘肃省人民医院

试验用药及给药方式：

- a. 改良二联方案：伏诺拉生 20 mg 2/日+阿莫西林 750 mg 4/日，持续 7 天，
- b. 标准二联方案：伏诺拉生 20mg 2/日+阿莫西林 500mg 4/日，持续 7 天，
- c. 三联方案：伏诺拉生 20mg+阿莫西林 750mg+克拉霉素 500mg，每天两次，持续 7 天。

受试人群：幽门螺杆菌阳性、既往未接受过治疗的患者

研究周期：4~6 周

- 治疗周期：为期 1 周的对照研究治疗
- 随访期：4~6 周

观察、随访记录：用药前，用药第 1 周、用药第 2 周及停药后 4~6 周

主要疗效指标：观察各组 *H. pylori* 根除率

次要疗效指标：

- 患者依从性
- 患者治疗前后消化道症状评定

- 患者肠道菌群变化
- 成本-效益比
- 不良反应发生率

样本量：230 例（各研究中心竞争入组）

研究时间：约 12 个月

1. 研究背景

幽门螺杆菌，仅在中国就包括大约 7 亿人感染，幽门螺杆菌可感染胃粘膜并引起慢性炎症，导致包括胃癌在内的各种疾病。建议在所有感染的受试者中根除幽门螺杆菌。而标准三联疗法（PPI+两种抗生素）幽门螺杆菌的根除率近来下降明显，从全球的 95% 下降到 80%，在中国从 89% 下降到 78%。目前我国第五次 *H. pylori* 感染处理共识推荐含铋剂四联方案作为一线治疗方案，可达到 80% 以上的根除率，但仍存在局限性，包括副作用的增加，主要与铋的使用有关，副作用与药物使用的依从性差，对克拉霉素和甲硝唑的耐药率高，四环素和呋喃唑酮在中国的很多地区中难以获得而限制了其应用，药物成本高等，并且也面临着使用多种抗生素产生耐药性的考验。因此，需要新的方案来实现最小限度抗生素应用和更短的疗程，在达到足够的根除率同时防止抗生素耐药性。

目前阿莫西林在大多数国家耐药率极低，平均在 3% 左右，仅印度、巴基斯坦及非洲等地区耐药率高达 10% 以上，但由于阿莫西林的血浆半衰期短，有实验表明即使使用更高剂量的 PPI 和阿莫西林疗法（雷贝拉唑 20 mg bid 和阿莫西林 1,000 mg bid），也无法获得足够的根除率。因此，提高阿莫西林的给药剂量和使用频率是合理的。目前 PPI 联合阿莫西林的二联疗法受到广泛关注，是幽门螺杆菌治疗的最简单方案，已有研究表明，改良二联方案（埃索美拉唑 20mg 4/日+阿莫西林 750mg 4/日）与含铋的四联疗法组相比，根除率相似，但具有安全、成本低等优点。

在根除治疗期间，保持胃中的 pH 值接近中性对于成功实施双重治疗非常重要，Hp 的活性与胃内 pH 环境关系密切。胃内 pH 位于 6~8 时，Hp 将进入繁殖状态，抗菌药物才能发挥作用。伏诺拉生作为一种钾竞争性酸阻滞剂，比质子泵抑制剂产生更强的抑酸作用，以药物原型发挥作用，因而起效迅速。其与质子泵的亲和力高，解离慢，抑酸效应持久显著并可呈现剂量依赖性。疗程持续 7 日时(20 mg, 2 次/日)，抑酸效应可进一步增强、已有多项研究表明，与雷贝拉唑、兰索拉唑、埃索美拉唑等质子泵抑制剂比较，伏诺拉生可显著提高包含阿莫西林、克拉霉素的 7 日三联疗法的根

除率。而对于行 Hp 根除治疗失败的患者，伏诺拉生也可作为补救治疗药物中的选择。并且阿莫西林是一种 pH 依赖性，在与阿莫西林双重治疗幽门螺杆菌的二联方案中使用，伏诺拉生有望比其他 PPI 更有效，并且 PPI 的代谢涉及细胞色素 P450 (CYP) 2C19，并且 PPI 的作用受 CYP2C19 药物遗传多态性的影响，但是伏诺拉生不受 CYP2C19 的影响，因此在所有受试者中均可充分抑制胃酸分泌。考虑到抗菌素耐药性不断增长，伏诺拉生联合阿莫西林二联方案是一种潜在的新的第一线幽门螺杆菌疗法。

日本的相关研究表明基于伏诺拉生的二联方案伏诺拉生 20 mg bid 和阿莫西林 500 mg tid 持续 1 周，幽门螺杆菌根除率不逊于包含克拉霉素的三重疗法。尚无研究表明在伏诺拉生二联方案中增加阿莫西林剂量和给药频率对根除率的影响。且国内目前还没有标准的伏诺拉生联合阿莫西林二联方案，亦没有针对国内人群的标准治疗方案，本研究将进行这些方面的研究。

提高伏诺拉生联合阿莫西林二联方案中阿莫西林的给药剂量和频率并与克拉霉素三联方案比较，证明采用高剂量阿莫西林疗法，可以提高二联方案的根除率，为根除幽门螺杆菌提供更合理的治疗方案。

参考文献:

- [1]Shu, Kiyotoki, Jun, Nishikawa, Isao, Sakaida. Efficacy of Vonoprazan for *Helicobacter pylori* Eradication. [J]. Internal medicine (Tokyo, Japan), 2020, 59 (2) :153-161.
- [2]Sho, Suzuki, Takuji, Gotoda, Chika, Kusano, Hisatomo, Ikehara, Ryoji, Ichijima, Motoki, Ohyauchi, Hirota, Ito, Masashi, Kawamura, Yohei, Ogata, Masahiko, Ohtaka, Moriyasu, Nakahara, Koichi, Kawabe. Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line *Helicobacter pylori* treatment: a multicentre randomised trial in Japan. [J]. Gut, 2020, 69 (6) :1019-1026.
- [3]Ryusuke, Horie, Osamu, Handa, Takashi, Ando, Takuya, Ose, Takaaki, Murakami, Norihisa, Suzuki, Rei, Sando, Eiko, Imamoto, Yoshito, Itoh. *Helicobacter pylori* eradication therapy outcome according to clarithromycin susceptibility testing in Japan. [J]. Helicobacter, 2020, 25 (4) :e12698.
- [4]Ashida K, Honda Y, Sanada K, Takemura Y, Sakamoto S. The safety and effectiveness of vonoprazan-based *Helicobacter pylori* eradication therapy; a

prospective post-marketing surveillance. *Expert Opin Drug Saf.*

2019;18(12):1255-1261. doi:10.1080/14740338.2019.1676722

[5]Yang, Xiaoxiao et al. “Vonoprazan: A Novel and Potent Alternative in the Treatment of Acid-Related Diseases.” *Digestive diseases and sciences* vol. 63,2 (2018): 302-311. doi:10.1007/s10620-017-4866-6

[6]Graham DY, Lu H, Shiotani A. Vonoprazan-containing Helicobacter pylori triple therapies contribution to global antimicrobial resistance [published online ahead of print, 2020 Sep 12]. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;10.1111/jgh.15252. doi:10.1111/jgh.15252

[7] Okubo H, Akiyama J, Kobayakawa M, et al. Vonoprazan-based triple therapy is effective for Helicobacter pylori eradication irrespective of clarithromycin susceptibility. *J Gastroenterol.* 2020;55(11):1054-1061. doi:10.1007/s00535-020-01723-6

[8]Miftahussurur M, Pratama Putra B, Yamaoka Y. The Potential Benefits of Vonoprazan as *Helicobacter pylori* Infection Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(10):276. Published 2020 Sep 28. doi:10.3390/ph13100276

[9]陆慧, 陈祥峰. 胃酸相关疾病治疗新药富马酸沃诺拉赞[J]. 药学与临床研究, 2016, 24(5):395-398.

[10]王威, 李金平, 赵宗禹. 沃诺拉赞在治疗幽门螺杆菌感染中的应用现状[J]. 国际消化病杂志, 2017, 37(5):297-299, 333.

2. 研究目的

2.1 主要目的

提高伏诺拉生联合阿莫西林二联方案中阿莫西林的给药剂量和频率并与克拉霉素三联方案比较, 证明采用高剂量阿莫西林疗法, 可以提高二联方案的根除率, 为根除幽门螺杆菌提供更合理的治疗方案。

2.2 次要目的

- 患者依从性
- 患者治疗前后消化道症状评定
- 患者肠道菌群变化
- 成本-效益比
- 不良反应发生率

3. 研究设计

3.1 研究设计概述

本试验采用开放、多中心、随机平行对照临床研究方法。目的是在大约 230 例幽门螺杆菌感染的初治患者中，通过提高伏诺拉生联合阿莫西林二联方案中阿莫西林的给药剂量和频率并与克拉霉素三联方案比较，综合评估高剂量阿莫西林二联方案的疗效、不良反应、依从性、症状缓解率以及药物成本。

3.2 筛选与评估

同意参加本研究的患者在进行筛选程序之前签署知情同意书。研究者对照纳入、排除标准，结合患者检查结果、基线资料及临床资料评估患者入组资格，完成基线资料的记录和症状评估。

3.3 分组与治疗

在完成筛选活动后，对符合入组条件的患者按照 1:1:1 的比例随机分配到试验组（A 组）和对照组（B、C 组），接受以下根除方案的治疗：

a.改良二联方案：伏诺拉生 20 mg 2/日+阿莫西林 750 mg 4/日，持续 7 天，

b.标准二联方案：伏诺拉生 20mg 2/日+阿莫西林 500mg 4/日，持续 7 天，

c. 三联方案：伏诺拉生 20mg+阿莫西林 750mg+克拉霉素 500mg，每天两次，持续 7 天。

3.4 随访与评估

3.4.1 治疗期间随访

治疗期间，研究员每周对受试者进行电话随访，评估患者依从性、有无不良事件发生以及有无合并用药等情况，所有不良事件，按照章节 8.7 所述采集其信息。

3.4.2 治疗后随访

治疗结束后 4-6 周，患者来院复查尿素呼气试验，并再次完善症状评估，每组选取 10 例患者检查肠道菌群改变情况，以评估三种疗法的疗效、不良反应、依从性、症状改善情况以及药物成本。

3.5 终止研究治疗

患者有权在任何时候、因任何原因自愿退出研究或终止研究治疗。此外，研究者有权在任何时候要求患者退出研究治疗。对于终止研究治疗的患者，应尽全力获取信息，终止治疗的主要原因应记录在病例报告表中。

患者终止研究的原因包括但不限于：

- 不能合作者，未按试验要求服用试验药物及完成随访者，依从性<80%
- 试验期间使用其它药物，如皮质类固醇、非甾体抗炎药、抗凝药等
- 存在研究者确定如果继续接受研究治疗则可能会危害其安全性的任何医学情况
- 患者要求主动退出
- 失访

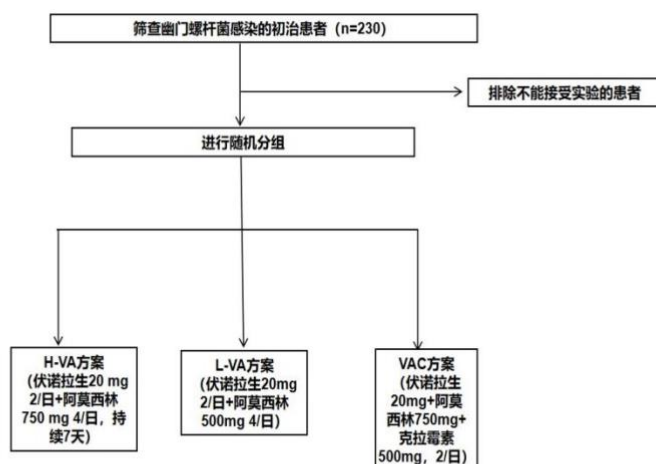
患者必须终止研究治疗的原因包括但不限于：

- 治疗期间病情恶化或出现其它影响试验观察的病征
- 治疗期间出现严重不良事件，病人无法耐受
- 使用方案之外的其他根除 *H. pylori* 治疗
- 妊娠

3.6 脱落病例的处理

对脱落的受试者，研究者应采取预约随访、电话、邮件等方式，尽可能与受试者联系，询问理由、记录最后一次服药时间、完成所能完成的评估项目，记录在病理报告表中。对于因过敏或其他不良反应、治疗无效而退出试验的病例，研究者应根据受试者的实际情况，采取相应的治疗措施。研究者应妥善保存脱落病例的有关试验资料，既作留档，也是进行全分析集统计所需。

以下是研究图示：



详细研究过程及操作步骤见章节 7 和附录 1

4. 研究人群

4.1 纳入标准

- (1) 年龄18-70岁；
- (2) 慢性胃炎患者，有或没有已经愈合的十二指肠溃疡或胃溃疡
- (3) 通过C13或C14吹气试验诊断为幽门螺杆菌阳性
- (4) 未经根除幽门螺杆菌治疗的患者

4.2 排除标准

- (1) 对本临床试验中使用的药物过敏；
- (2) 在开始研究治疗前4周使用PPI，组胺H2受体拮抗剂，抗生素，铋或益生菌；
- (3) 使用肾上腺皮质类固醇，非类固醇抗炎药和抗凝剂；
- (4) 酗酒；

(5) 是否存在可能会干扰研究治疗评估的疾病或临床状况，例如胃或十二指肠溃疡、肝脏疾病，心血管疾病，肺疾病，肾脏疾病，新陈代谢疾病，精神疾病或恶性肿瘤；

(6) 计划怀孕的女性患者以及怀孕和哺乳患者；

(7) 先前的食道或胃外科手术程序；

(8) 参加本临床研究前3个月内参加其他临床研究；

(9) 随访不完全或未遵守研究治疗药物。

(10) 不能签署知情同意书的患者。

5. 研究治疗

5.1 药物名称及规格

阿莫西林（联邦制药；国药准字H44021351）

富马酸伏诺拉生（日本武田药品工业株式会社；国药准字J20200011）

克拉霉素（江苏恒瑞医药；国药准字H20031041）

5.2 治疗方案及用法

a.改良二联方案：伏诺拉生 20 mg 2/日+阿莫西林 750 mg 4/日，持续 7 天，

b.标准二联方案：伏诺拉生 20mg 2/日+阿莫西林 500mg 4/日，持续 7 天，

c. 三联方案：伏诺拉生 20mg+阿莫西林 750mg+克拉霉素 500mg，每天两次，持续 7 天。

5.3 受试者教育

研究者治疗开始前对患者进行健康教育，告知所患疾病的病因、临床表现及疾病的发展等，告诫受试者遵从医嘱的重要性，以增加受试者的依从性。详细告知服药剂量、服药时间、可能出现的不良事件以及不良事件的报告方法。要求受试者分餐或使用公筷，治

疗期间禁烟、禁酒，低盐清淡饮食，不要同时服用H2受体拮抗剂及其它抗生素。所有治疗药物必须从医院或正规药店购买。

6. 既往治疗和合并用药

6.1 既往治疗

纳入、排除标准说明了患者既往不得接受过*H. pylori*根除治疗；治疗前四周不得使用PPI、抗生素、H2受体拮抗剂、铋剂、益生菌制剂等药物。

6.2 合并用药

- (1) 除试验用药外，试验期间禁止使用其它治疗*H. pylori*的中药和西药；
- (2) 试验期间禁止使用皮质类固醇、非甾体抗炎药、抗凝药等。
- (3) 医生应要求受试者在随访时必须将正在服用的所有药物带来，以检查受试者的合并用药。合并疾病所必须继续服用的药物，或其它治疗措施必须在病例报告表上记录药名（或其它疗法名）、用量、使用次数和时间等，以便总结时加以分析和报告。

7. 研究过程与操作步骤

临床试验流程图请见附录1。每例受试者的所有评估都应进行并记录在其病例报告表（CRF）中。

7.1 筛选与评估

同意参加的患者将在进行任何筛选程序之前签署知情同意书，研究者根据筛选标准（见章节4）评估患者入选资格。研究者对入组受试者进行基线资料的记录以及治疗前症状评估。

7.1.1 知情同意书和筛选记录

研究者需向拟筛选的患者说明本研究的目的意义、过程方法、可能的受益及影响等，回答患者提出的疑问，尽可能使患者完全理解知情同意书的内容。自愿参加本研究的患者在知情同意书签字页签字。研究者根据筛选标准对患者进行评估，确认患者符合所有合格标准后才能入组。所有入组和筛选失败未入组的患者的知情同意书及筛选记录都将在研究中心保存。

7.1.2 基线资料

- 人口统计学数据将包括年龄、性别、身高、体重等

- 个人史将包括饮酒史、吸烟史等
- 家族史将包括直系亲属有无*H. pylori*感染、有无胃癌家族史等
- 临床资料包括此次尿素呼气试验结果数值、胃镜检查结果、青霉素类及克拉霉素用药史以及合并用药情况

7.1.3 治疗前症状评估

- 研究人员根据主要消化道症状评分表（见附录2），对受试者进行积分评定，评估其消化道症状。

7.2 分组与治疗

7.2.1 随机分组

研究员依照随机表，将成功入组的受试者随机分配到试验组（A组）或对照组（B组、C组），予以相应的治疗方案。

7.2.2 治疗

具体治疗方案及用法见章节5.2。所有受试者在随机后的3日内开始服药治疗，研究员记录首次用药日期。

7.3 随访与评估

7.3.1 治疗期间随访

受试者接受治疗期间，需在发放的用药日记卡上记录每日服药情况。研究员每周对受试者进行电话随访，了解受试者的用药情况和不良事件发生情况：有无漏服和错服药物，有无使用其他药物，有无发生不良事件以及程度、是否需要停止用药或医疗处理等。研究员做好随访情况记录。

7.3.2 治疗后随访

治疗结束后4~6周，患者来院复查尿素呼气试验，并再次完善症状评估，每组选取10例患者检查肠道菌群改变情况，以评估三种疗法的疗效、不良反应、依从性、症状改善情况以及药物成本。

所有不良事件（AE），包括严重不良事件（SAE），将按章节9.6所述采集其信息。

8. 有效性评价

8.1 主要观察指标

治疗结束后4~6周*H. pylori*根除率

8.2 次要观察指标

- 患者依从性
- 患者治疗前后消化道症状评定
- 患者肠道菌群变化
- 成本-效益比
- 不良反应发生率

8.3 评定标准

(1) *H. pylori*根除标准：尿素呼气试验呈阴性者判断为*H. pylori*根除，阳性者判断为*H. pylori*未根除。

(2) 患者的依从性：服用药物 $\geq 80\%$ 的药物总剂量，认定为依从性好；服用药物 $< 80\%$ 的药物总剂量，认定为依从性差。

(3) 患者治疗前后消化道主要症状评定：采用消化道主要症状评分表（附录2）积分评定，对比治疗前后消化症状改善情况

(4) 患者治疗前后肠道菌群变化：采集患者粪便样本比较治疗前后菌落数量变化

(5) 成本-效益比： $(C/E) = \text{成本} (C, \text{药物成本}) / \text{效益} (E, \text{根除率})$ 。成本主要包括：挂号费、检查费、治疗费。三组方案的受试者均为门诊患者，就诊流程和所接受的检查相同，区别在于药物成本。

9. 安全性评价

本研究中将通过监测所有不良事件来评估安全性，研究者负责监测和记录符合本方案所述的 AE 或 SAE 标准和定义的事件。

9.1 不良事件定义

不良事件（AE）定义为病人或临床试验受试者接受研究方案治疗后出现的不良医学事件，但并不一定与治疗有因果关系，包括在临床研究观察期间出现的影响患者健康的任何症状、综合征或疾病，也包括了实验室或其他诊断过程中发现的与临床相关的情况，如需要计划外诊治措施，或导致从研究中退出，或有临床意义的实验室检查项目异常等。

不良事件可能是：新的疾病；治疗状态症状或体征的恶化，或伴随疾病的恶化；对照药物的作用；与参加该试验无关；一个或多个因素的组合。所以，“不良事件”这一术语并不意味着与试验药物有因果关系。

严重不良事件（SAE）是指临床试验过程中发生需住院治疗、延长住院事件、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。

9.2 试验用药预期不良反应

本研究用药均为已上市的成熟药品，常见不良反应为腹泻、头痛、恶心、呕吐、腹痛、食欲不振、胃肠胀气及便秘等。偶见血清氨基转移酶（ALT、AST）增高、皮疹、排尿困难、眩晕、嗜睡、失眠等。这些不良反应通常是轻微的，可耐受，停药后可自行缓解。长期治疗未见严重的不良反应。

9.3 不良事件的评判说明

通常可能出现不利的结果：

- 提示新的诊断或者既往疾病的非预期恶化（既存疾病引起的间发性事件不应视为 AE）；
- 必须进行治疗干预；
- 需要侵入性诊断程序；
- 需要中止或改变研究药物或伴随用药的剂量；
- 研究者因任何原因将其视为不利的结果；
- 研究程序所引起的症状。
- 研究疾病相关的体征或症状：
- 由研究疾病导致的症状或体征不记录为 AE。

实验室检查结果：

- 实验室检查结果只有被判定为异常有临床意义时（即，如果需要采取某些措施或干预，或如果研究者断定变化超出正常生理波动范围），才记录为 AE。实验室复测/或对异常值进行持续检测不视为干预。此外，用于验证、评价或监测一项异常而进行的重复或额外的无创性检查不视为干预。
- 如果异常的实验室检查值仅是某病理学总体诊断的某一项结果（例如：肾衰竭中肌酐升高），则只需将该病理学总体诊断记录为 AE，而不需要再将单项的异常值记录为 AE。

伴随疾病：

- 除非与研究操作相关，否则受试者的伴随病症不记录为 AE。但是，如果此类伴随病症发生恶化或出现并发症，则应该将恶化或并发症记录为 AE（恶化或并发症发生于研究方案开始给药后）。研究者应确保记录的事件术语可以反映该病症的变化（例如“…的恶化”）。

- 如果受试者有既存的间发性疾病（例如：哮喘、癫痫），只有发作变得更频繁、更严重时，才应该将发作的事件记录为 AE，也就是说，研究者应保持记录的 AE 术语可以描述病症相对于基线的变化（例如“…的恶化”）。
- 如果受试者有退行性伴随病症（例如白内障、类风湿性关节炎），只有病情的恶化程度超出预期时，才应将病症恶化的事件记录为 AE。此外，研究者应保证记录的 AE 术语可以描述病症相对于基线的变化（例如“…的恶化”）。

AE 的恶化：

- 如果开始研究方案给药后受试者发生 AE 的恶化或并发症，则恶化或并发症应记录为新的 AE。研究者应保持记录的 AE 术语描述了病情的变化（例如“…的恶化”）。
- AE 严重程度的变化：
- 如果受试者的 AE 出现了严重程度的变化，则应以其出现的最大严重程度的一次进行记录。

预先计划的操作（手术或治疗）：

- 签署知情同意前预先计划的操作（手术或治疗）不记录为 AE。但是，如果因既存病情的恶化而导致预先计划的操作提前进行（例如作为急症），则病情的恶化事件应记录为 AE。因手术或治疗导致的并发症应记录为 AE。

择期操作（手术或治疗）：

- 受试者病情无变化的情况下进行的择期操作不记录为 AE，但需将相关具体情况记录在受试者的源文件中。因手术或治疗导致的并发症应记录为 AE。
- 临床反应不足（缺乏有效性）：
- 不充分的临床反应、有效性或药理作用不记录为 AE。主要研究者必须区分既存疾病的恶化和缺乏治疗有效性之间的区别。

9.4 不良事件严重程度的评判

研究者在 CRF 中填写不良事件时，应采用统一的标准对不良事件的严重程度进行描述，可以参考常见不良事件评价标准（CTCAE）V5.0 进行评判。不良事件的严重程度分为 5 级：

- 1 级：轻度；无症状或轻度症状；仅临床或诊断发现；无需治疗
- 2 级：中度；最小的、局部的非侵入性治疗指征；年龄相关工具性日常生活活动受限（指做饭、购买杂货或衣服、使用电话、理财等）
- 3 级：重度或重要医学意义，但不会立即危及生命；住院治疗或延长住院时间指征；致残；自理性日常生活活动受限（指洗澡、穿衣和脱衣、进食、如厕、服用药物，而不是卧床不起）

- 4 级：危及生命，需紧急治疗
- 5 级：死亡

9.5 不良事件与试验方案关系的判断

研究者应对不良事件与试验方案药物之间可能存在的关联做出评估。根据药物与不良事件因果关系判断标准，将不良事件与受试药物应用的相关性分为五级，即肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关。并将肯定有关、很可能有关、可能有关均列为药物不良反应。具体判断标准如下：

- 肯定有关：有明确证据表明有因果关系：有合理的时序关系；去激发结果为阳性；再激发结果为阳性；发生不良事件的原因可能是研究治疗的药理学作用。
- 很可能有关：研究者认为与治疗研究有高度可能性相关的不良事件：有合理的时序关系；通过患者的病史、并存疾病、患者其它体征或症状无法解释不良事件的发生；去激发结果为阳性；再激发结果为阳性。
- 可能有关：有一定证据表明有因果关系。例如，AE 是在研究药物给药后一个合理的时间范围内发生的，但是其它因素也可能促发了 AE，如患者的临床情况或其它伴随疾病。
- 可能无关：几乎没有证据表明有因果关系。AE 有其他合理解释。
- 肯定无关：如符合以下任何一条情况，AE 将被评价为与研究药物“肯定无关”。
 - ✧ 研究药物给药与发生不良事件之间没有合理的时序关系（例如，事件发生在前，或从研究药物给药到发生事件这段时间太长）；
 - ✧ 研究药物与不良事件之间的因果关系看起来是极不可能的（例如，在交通意外中死亡）；
 - ✧ 存在其它更为合理的解释（例如，伴随药物的典型不良反应）。

9.6 不良事件的处理

9.6.1 不良事件的收集、记录和报告

（1）收集期：AE 收集将从受试者首次接受研究药物时开始。常规 AE 收集持续至研究结束期或提前终止。

（2）起始日期：AE 的起始日期是受试者和/或医生首次观察到体征/症状的日期。

（3）结束日期：AE 的结束日期为事件恢复正常或稳定或治疗前水平或事件消退但有后遗症或受试者失访、死亡的日期。

(4) 频率：在一段时间内间断复发的 AE（例如：头痛、呕吐），应分别记录。在一段时间内一直存在的 AE，只需记录一次并记录最初的发生时间和严重程度，但是在 AE 加重时，需重新记录。

(5) 对研究药物的影响：

- 无影响 – 特定 AE 对研究药物的使用无影响
- 剂量减低 – 因特定 AE 而减低研究药物的使用剂量
- 剂量中断 – 因特定 AE 而暂时中断（暂停）（包括受试者主动中断用药）研究药物的使用，之后恢复用药
- 停药 – 因为特定 AE 而导致研究药物被停用
- 不适用 – 因为特定 AE 以外的原因而停用研究药物，例如：研究被终止，受试者死亡，研究药物在 AE 发生前已停用或在 AE 发生前，已按方案要求完成给药

(6) 结局：

- 恢复/消退 – 就 AE 而言，受试者恢复到首次评估时的状态
- 好转/改善 – 程度降低 1 级以上：诊断或体征/症状几乎完全消失；异常的实验室检查值改善，但尚未恢复到正常范围或者基线；受试者死于特定 AE 以外的原因并且此时状况保持“好转/改善”
- 仍存在/未消退 – 诊断、体征或症状没有改变；在观测的研究期最后一日，诊断、体征或症状或实验室检查值的程度较开始时恶化；为不可逆的先天性异常；受试者死于其他原因，同时特定 AE 的状况保持“未愈/未消退”
- 消退但有后遗症 – 受试者的急性 AE 已治愈，但留下了永久性/严重损害（例如：心血管意外已治愈但留下某些永久性轻瘫）
- 致死 – AE 被视为是导致患者死亡的原因
- 未知 – 受试者在研究结束时因为转院等原因而无法对 AE 的病程进行随访

(7) 报告：所有受试者发生的 AE，无论是否与研究方案药物使用相关，必须监测至症状消退或实验室检查值得任何临床相关变化已恢复至基线，或对观察到的变化做出满意解释。对于所有经实验室再次检验验证的临床显著实验室检查异常，将进行随访直至这些异常恢复至可接受的水平或者得到了令人满意的解释。所有 AE 均将记录在 CRF 的不良事件记录表中（见附录 4），无论研究者断定事件与试验方案是否相关，都需记录下列信息：

- 不良事件名称
- 起始和结束日期
- 严重程度

- 对研究药物的影响
- 处理措施
- 不良事件结局
- 与研究药物的关系
- 是否因此退出试验

9.6.2 医疗处理

发现不良事件时，研究者应根据病情决定诊治措施，并决定是否中止观察。出现严重不良事件，承担临床研究的单位须立即采取必要处理措施，保护受试者安全。

9.6.3 严重不良事件报告制度

一旦研究者确定 AE 达到了方案定义的 SAE 标准，不论其是否与该药有关，都应在首次发作后或研究者获悉后 24 小时内向所在研究中心的伦理委员会进行报告，并在获悉后 24 小时内向组长单位、申办单位报告。SAE 报告应尽可能填写完整，记录所有已获知的事件细节。对于 SAE，应当及时处理，密切追踪，直至妥善解决。

9.6.4 特殊不良事件处置预案

（1）阿莫西林致皮疹处置预案

1) 研究者一旦得知患者服药后出现皮疹，应立即告知患者停止服药，适量增加饮用水摄入，并了解患者服药期间有无服药过量、有无其他合并用药以及饮食情况；

2) 可让患者适量口服维生素 C、扑尔敏或氯雷他定等抗过敏药物，观察皮疹有无消退；

3) 若患者皮疹持续存在，甚至有蔓延趋势，应令患者立即来院进行诊治；

4) 医务人员根据患者病情予以对症治疗，严密观察患者呼吸状况，谨防过敏性休克的发生，必要时予以氧疗、激素治疗等；

5) 及时准确记录该不良事件发生的相关信息，按要求在时间节点内完成上报。

（2）铋性脑病处置预案

1) 若患者服用枸橼酸铋钾后出现乏力、反应慢、失眠、头痛等，考虑可能出现铋性脑病，研究者应立即告知患者停止服药，询问患者服药情况。若患者口服过量药物，应立即来院进行洗胃、催吐、导泻等紧急处理；

2) 若患者停药后不适症状仍未缓解, 甚至出现语言失调、肌震颤、行走困难、惊厥等症状, 应立即来院进行诊治;

3) 医务人员可予以营养神经、改善脑循环、皮质激素、氧疗等对症治疗;

4) 及时准确记录该不良事件发生的相关信息, 按要求在时间节点内完成上报。

9.7 不良反应发生率

研究者通过评估分析试验期间记录的不良事件发生情况, 将研究药物所致的药物不良反应病例数总和作为分子, 全部可供不良反应评价的入选病例作为分母, 计算不良反应发生率。

10. 统计分析

10.1 随机法

本研究分为试验组A与对照组B、C, 设定总人数230人, 分3组, 并编号设定区间, 按电脑生成的1-230随机数字大小来分组。每入组一名患者后重新设定总人数及分组, 按照电脑生成的随机数字大小分组。各研究中心采取竞争入组的方式纳入受试者, 随机化表将由一名独立的研究助手保管。

10.2 统计分析数据的选择

- ITT 分析 (意向性分析, Intention-to-treat): 对所有经随机化分组, 并至少用药一次的全部病例进行分析。ITT 分析针对疗效和不良事件。对于未能观察到全部治疗过程的病例资料, 用最后一次观察数据结转至试验最终结果。
- PP 分析 (符合方案集分析, Per-Protocol): 所有符合试验方案、依从性好、试验期间未服禁用食品和药品、完成 CRF 规定填写内容的病例, 对其疗效进行统计分析。

10.3 统计分析计划

通过ITT和PP分析计算了各方案的主要结果。通过卡方检验比较根除率的差异。分别使用f检验和H检验来检验来自正态分布或非正态分布的定量数据。卡方检验或Fisher精确检验用于比较不同方案之间的分类数据。所有统计分析均使用SPSS (25.0版) 进行。P < 0.05被认为是具有统计学意义的差异。

10.4 样本量计算

PASS (版本15.0.5)用于确定本次调查的样本量。根据功效($1-\beta$)、 α (显著性水平)、效应大小和自由度(分别为0.80、0.05、0.22和2)，在随机临床试点研究中至少需要230名患者。本研究的最终样本量确定为230名患者，假设随访损失率为15%。

11. 试验质量保证

11.1 临床试验前培训

申办方负责在临床试验开始前对研究者进行试验方案的培训，就方案、病例报告表的完成和研究程序予以说明。

11.2 提高受试者依从性的措施

研究者应认真执行知情同意，使受试者充分理解试验要求，配合试验。治疗的同时，对患者进行健康教育，告知所患疾病的病因、临床表现及疾病的发展等，告诫患者遵从医嘱的重要性。

11.3 质量控制和质量保证系统

申办者及研究者均应履行各自职责，并严格遵循临床试验方案，采用标准操作规程，以保证临床试验的质量控制和质量保证系统的实施。申办者定期拜访研究中心，对研究院进行现场监查访问，并通过邮件、电话等方式与研究中心工作人员保持联系，以保证研究方案中所有内容都得到严格遵守和研究资料填写正确，保障参加临床试验受试者的权益。

11.4 数据管理

本研究将使用纸质研究报告，研究者应如实、详细、认真记录 CRF 中各项内容，对临床试验中所有观察结果和发现都应加以核实，保证数据的可靠性。做任何有证据的更正时只能划线，旁注改后的数据，并注明更正人姓名缩写及更正日期，不得擦涂、覆盖原始记录。申办方可能会定期在研究中心根据源文件记录对患者数据进行抽查，检查并评价CRF数据，对数据库质量进行审查。

患者提供的纸质记录都会被作为原始文件来使用，每个中心对这些数据予以标识并记录于研究档案中。由患者提供的纸质记录包括用药日记卡、不良事件记录等。

12. 伦理原则

12.1 伦理标准

本研究的执行必须严格遵循我国药物临床试验质量管理规范和赫尔辛基宣言的规则，以对患者个人保护力度最大者为准。

12.2 伦理审查

临床试验方案由主要研究者与申办者共同商定，在试验开始之前，试验方案应由临床研究负责单位的伦理委员会批准后方可实施。若本方案在临床试验实施过程中进行了修订，需再次报请伦理委员会批准后实施。如发现涉及试验用药的重要新资料则必须将知情同意书作书面修改送伦理委员会批准后，再次取得受试者同意。

12.3 受益与风险

本试验药物临床应用尚无严重不良反应的报告。对治疗可能出现的副作用已经制订了医疗对策，包括研究者有权根据自己的判断中止该病例的临床试验。受试者将在研究期间获得良好的医疗服务。

12.4 知情同意的过程

研究者必须向受试者说明有关临床试验的详细情况，包括试验目的、试验程序、可能的受益和风险、受试者的权利和义务等，使受试者充分理解并有充分的时间考虑、所提问题均得到满意答复后表示同意，并签署“知情同意书”后方可开始临床试验。每一例病人签署知情同意书时医生要将自己的联系电话留给病人，以便病人在出现病情变化时能够随时找到医生。知情同意书应作为临床试验文档保留备查。

12.5 受试者的医疗和保护

研究者负责受试者的医疗，做出与临床试验相关的医疗决定，保证受试者在试验期间出现不良事件时得到适当的治疗。研究者迅速研究所发生的严重不良事件，采取必要的措施以保证受试者的安全和权益，并及时向药品监督管理部门报告，同时向涉及同一药品的临床试验的其他研究者通报不良事件。

13. 资料保存

13.1 研究者保存的资料

试验方案及其修正案（已签名）、伦理委员会批件、伦理委员会成员表、病例报告表（已填写、签名、注明日期）、知情同意书、由患者提供的纸质记录、研究者致申办者的严重不良事件报告的原件。

13.2 申办者保存的资料

临床试验申请书、研究者履历、总随机表、病例报告表（已填写、签名、注明日期）的原件副本、申办者致药品监督管理局及伦理委员会的未预期的严重不良反应报告的原件。

13.3 保存要求

相关文件由研究机构及申办者归档保存，保存至试验结束后5年。

附录1

临床试验流程图

评估	治疗前	用药第 1 周	用药第 2 周	停药 4-6 周
	访视 1	电话随访 1	电话随访 2	访视 2
签署知情同意书	√			
基线资料记录	√			
^{13/14} C 尿素呼气试验	√			√
入选/排除标准	√			
主要症状评定	√			√
发放患者用药日记卡	√			
随机分组	√			
合并用药记录	√	√	√	√

服药依从性记录		√	√	
不良事件记录		√	√	√
回收患者用药日记卡				√

附录2

消化道主要症状评分表

主要症状及评分：（不超过 3 个症状，若无症状，则不填）			
症状	1 分：轻度，不影响日常工作或生活	2 分：中度，影响日常工作或生活	3 分：重度，严重影响，需要处理

附录3

不良事件记录表

不良事件名称			
开始时间	____年____月____日	____年____月____日	____年____月____日
结束时间 (如有, 请填写)	____年____月____日	____年____月____日	____年____月____日
严重程度	☐ 1 级 ☐ 2 级 ☐ 3 级 ☐ 4 级 ☐ 5 级	☐ 1 级 ☐ 2 级 ☐ 3 级 ☐ 4 级 ☐ 5 级	☐ 1 级 ☐ 2 级 ☐ 3 级 ☐ 4 级 ☐ 5 级
对研究药物的影响	☐ 无影响 ☐ 减量 ☐ 中断 ☐ 停药 ☐ 不适用	☐ 无影响 ☐ 减量 ☐ 中断 ☐ 停药 ☐ 不适用	☐ 无影响 ☐ 减量 ☐ 中断 ☐ 停药 ☐ 不适用
处理措施	☐ 无 ☐ 有, 请描述:	☐ 无 ☐ 有, 请描述:	☐ 无 ☐ 有, 请描述:
不良事件的结局	☐ 恢复 ☐ 改善 ☐ 后遗效应 ☐ 仍存在 ☐ 致死 ☐ 未知	☐ 恢复 ☐ 改善 ☐ 后遗效应 ☐ 仍存在 ☐ 致死 ☐ 未知	☐ 恢复 ☐ 改善 ☐ 后遗效应 ☐ 仍存在 ☐ 致死 ☐ 未知
与研究药物关系	☐ 肯定有关 ☐ 很可能有关 ☐ 可能有关 ☐ 可能无关 ☐ 肯定无关	☐ 肯定有关 ☐ 很可能有关 ☐ 可能有关 ☐ 可能无关 ☐ 肯定无关	☐ 肯定有关 ☐ 很可能有关 ☐ 可能有关 ☐ 可能无关 ☐ 肯定无关
是否因此退出试验	☐ 否 ☐ 是	☐ 否 ☐ 是	☐ 否 ☐ 是

附录4

患者知情同意书

研究名称：伏诺拉生联合高剂量阿莫西林二联方案根除幽门螺杆菌的疗效观察

方案版本号：方案版本 Version 1.0

研究总 PI： 张德奎

研究中心： 兰州大学第二医院

简介：

我们诚恳地邀请您参与此项伏诺拉生联合高剂量阿莫西林二联方案根除幽门螺杆菌的疗效观察的研究。您被邀请参加本项研究，因为您被诊断为幽门螺杆菌感染。在参与这项研究前，您可以阅读并了解这份患者知情同意书的内容，本知情同意书说明了本研究的目的、过程、可能的收益和风险，以及您作为参与者的权利。您需要仔细阅读本知情同意书，能够完全理解其中的内容。在读完本知情同意书后，请与您的主诊医生讨论。如果您决定参加本研究，您需要在本知情同意书上签名，您将获得一份签过字的知情同意书副本。

研究目的：

本研究的目的及意义在于：提高伏诺拉生联合阿莫西林二联方案中阿莫西林的给药剂量和频率并与标准三联方案比较，证明采用高剂量阿莫西林疗法，可以提高二联方案的根除率，为根除幽门螺杆菌提供更合理的治疗方案。

参与本研究的条件：

- 1) 签署知情同意书；
- 2) 患者被诊断为幽门螺杆菌感染；
- 3) 为本地区常驻居民或计划在本院长期复诊的患者。

有下列情况不能参加本研究：

(1) 对本临床试验中使用的药物过敏； (2) 在开始研究治疗前 4 周使用 PPI，组胺 H2 受体拮抗剂，抗生素，铋或益生菌； (3) 使用肾上腺皮质类固醇，非类固醇抗炎药和抗凝剂； (4) 酗酒； (5) 是否存在可能会干扰研究治疗评估的疾病或临床状况，例如肝脏疾病，心血管疾病，肺疾病，肾脏疾病，新陈代谢疾病，精神疾病或恶性肿瘤； (6) 计划怀孕的女性患者以及怀孕和哺乳患者； (7) 先前的食道或胃外科手术程序； (8) 参加本临床研究前 3 个月内参加其他临床研究。

我一定要参加这项研究吗？

不是的。参与本研究完全是自愿的。您可以同意或拒绝参加本研究，或在研究中的任何时间退出。您的决定不影响您今后的治疗。

本研究如何进行？

您参与研究的时间长度大约为 5-8 周

本实验为前瞻性随机临床试验。您将被随机分配到治疗组和对照组，治疗组将接受伏诺拉生 20 mg 2/日+阿莫西林 750 mg 4/日，持续 7 天的双重疗法；对照组将进行标准二联方案伏诺拉生 20mg 2/日+阿莫西林 500mg 4/日，持续 7 天或三联方案伏诺拉生 20mg+阿莫西林 750mg+克拉霉素 500mg，2/日，持续 7 天的疗法。

治疗期间，您的研究者会每周对您进行电话随访，询问您的服药情况及有无不

不良反应、合并用药等。为了探究治疗对肠道菌群的影响，可能需要您留取粪便样本进行培养和检查。服药治疗结束后 4-6 周，您需要来院复查，观察治疗效果，并再次评估您的症状。

本研究具体随访时间根据您的实际治疗需要而定。本研究将收集患者的如下信息：年龄、性别、种族、全身疾病史、胃镜及 C13、C14 检查结果、治疗措施、不良反应、病情变化等。如果您不同意提供以上信息，您将不会被纳入本研究。

研究期间需要您配合的事项：

1. 请您依照指示使用研究药物；2. 研究人员会发给您用药记录卡，在治疗期间，请您每日及时、客观地记录服药剂量及可能出现的不适症状。待来院复查时请携带记录卡并交于研究人员；3. 治疗期间若出现不良反应、或是因病需服用其他药物、或您已经使用的药物的剂量发生变化，请一定及时联系您的研究医生并做好记录；4. 请您按照研究人员与您约定的回访时间来院复查。您的回访非常重要，因研究人员将判断您接受治疗的真正效果；5. 复查当日需禁食，以免影响复查结果。6. 整个研究期间禁止使用皮质类固醇、非甾体抗炎药、抗凝药；7. 研究期间禁止使用其它治疗 HP 的中药或西药；8. 请不要参与其他任何医学调查研究；9. 如果您的地址、电话号码或者其他信息发生了变化，请及时告知您的研究医生。

参加这项研究有潜在风险吗：

任何治疗本身都有风险，您的主诊医生会和您沟通治疗可能带来的风险。
参加本研究不存在正常治疗以外的风险。

研究药物可能的副作用：

1. 阿莫西林常见的不良反应有：皮疹、腹泻、恶心、呕吐、上腹部不适、舌黑毛、头痛、外阴阴道炎。严重不良反应有：多形红斑、史蒂文斯-约翰逊综合征、中毒性表皮坏死松解、艰难梭菌腹泻、过敏反应、过敏性休克、肾功能衰竭、结晶尿、间质性肾炎、出血性膀胱炎、血小板减少、中性粒细胞减少、粒细胞缺乏症
2. 克拉霉素常见的不良反应有：腹痛、腹泻、味觉障碍、消化不良、恶心、呕吐、头痛。严重不良反应有：QT 间期延长、史蒂文斯-约翰逊综合征、中毒性表皮坏死松解、艰难梭菌腹泻、肝炎、肝衰竭、过敏症、伴嗜酸粒细胞增多和全身症状的药物反应。
3. 伏诺拉生常见的不良反应有：腹泻、恶心、皮疹、消化不良、药疹。

本研究所用药物均为已上市的成熟药品，常见的不良反应通常是轻微的，可耐受，停药后可自行缓解，长期治疗未见严重的不良反应。但任何临床研究都有一定的风险，请务必如实、详细地告知研究医生您的用药史及药物过敏史。一旦发生严重的不良反应，我们将采取积极的治疗措施。整个研究过程接受伦理委员会的监督，如遇到任何疑问可向您的研究医生咨询。如在治疗过程中出现任何不适，或病情发生新的变化，或任何意外情况，不管是否与该项研究有关，均应及时通知您的研究医生，他/她将对此做出判断并给与适当的医疗处理。

参加本研究有何益处：

参加本研究可以方便您的规律就诊，有利于及时掌握您的病情变化情况，这对疾病的控制和良性转归是至关重要的。同时，因您的参与可能会对进一步疾病本质的探究有所帮助，从而肯定会巨大地推动医学的发展。最终使您在疾病治疗康复方面取得进展，同时也受益于您家庭中有可能遗传了这种疾病的其它人。

我参加此研究是有偿的吗？

您参加本研究是无偿的。但您也不必为参与本研究而承担任何额外费用。

我的信息会被保密吗？

您的个人信息将被保密，并被保存在一个不对外开放的数据库中。相关政府监管机构的审核者或伦理委员会的人员可能被授权查看您的数据以确保研究流程的规范和数据准确性。

您的数据将同其他参与研究的患者数据整合在一起用于科学研究，如您签署这份文件，就意味着您允许我们（从事这项研究或别的工作人员）使用您的数据用作研究。对于此项研究的授权没有终止日期。

今后联系谁？

如果您对此研究有任何疑问，或在治疗过程中出现不适，请与主诊医生联系。

这项试验通过了伦理委员会的审阅和批准。

伦理委员会联系方式：0931-8942234。

知情同意及授权声明

研究名称：伏诺拉生联合高剂量阿莫西林二联方案根除幽门螺杆菌的疗效观察

我已阅读并理解了这份知情同意书的内容，就关于这项研究和我参与的问题已得到清楚的解释。通过签署这份声明，我自愿同意参加该项科学研究，并同意研究人员为此研究而按该知情同意书使用我的诊疗数据并将这些数据用于科学研究。

仅供患者或患者的代理人填写。

正楷姓名 联系电话

签 名 日期

与患者的关系（代理人）

正楷姓名 联系电话

签 名 日期

进行知情同意人员的确认申明

本人已经向上述患者解释了本研究。患者已经完全了解这些信息，并同意参加本研究。

研究医生

正楷姓名

签 名

日期

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/atm-22-4133>