

## **SRY 阴性的 46,XX 睾丸型/卵睾型性别分化异常患儿的临床和遗传学特征：基于全球多中心的一项研究**

### **知情同意书（监护人版）**

尊敬的家长或法定监护人：

您和您的孩子将被邀请参加一项研究：**SRY 阴性的 46,XX 睾丸型/卵睾型性别分化异常患儿的临床和遗传学特征：基于全球多中心的一项研究**。您和您的孩子是否参加这项研究完全出于自愿。本知情同意书将向您提供关于该研究的重要信息，在决定是否参加研究之前，请您仔细阅读。如有任何疑问或不明白的地方，请问该研究项目的研究医生，研究团队将会回答您所提出的所有问题。

本项研究由浙江大学医学院附属儿院医院申办，由傅君芬及其团队在浙江大学医学院附属儿院医院滨江院区开展。

#### **1. 本项研究的研究背景和研究目的是什么？**

性别分化异常（DSD, disorders of sex development）指的是染色体性别、性腺性别或外生殖器表型不一致的一类疾病。SRY 阴性 46,XX 睾丸型或卵睾型性别分化异常（SRY(-) 46,XX T/OT DSD）指的是染色体核型为 46,XX 且没有 SRY 基因，但性腺为睾丸或者卵睾的 DSD 病人。研究 SRY(-) 46,XX T/OT DSD 中睾丸发育的病因和机制，有助于我们对性别分化过程中睾丸通路及卵巢通路更全面的理解，有助于我们对 DSD 病人的分子遗传学的精确诊断、临床管理及遗传咨询的顺利进行，甚至有助于理解物种演变的过程。在人类中，具有双向分化潜能的性腺可以分化为睾丸或卵巢，胚胎 6 周末，XY 胚胎 SRY 基因的激活会启动睾丸发育，XX 胚胎则没有 SRY 基因而启动卵巢发育。46,XX T/OT DSD 属于 46,XX DSD 的一种特殊类型，大约 20% 的 46,XX T/OT DSD 是由于 SRY 基因易位到 X 或常染色体上引起，这部分称为 46,XX SRY(+) T/OT DSD，然而剩下大部分的 46,XX T/OT DSD SRY 为阴性，在没有 SRY 基因的情况下，DSD 病人出现了睾丸组织的发育，这颠覆了人们对传统的性别分化的认识。随着二代测序技术的发展，对 46,XX SRY(-) T/OT DSD 的遗传学研究已经发现了部分病因。发病率低、无生育能力导致无家族聚集、完全性反转的患儿按照男性进行抚养而无其他异常表现，这些都限制了大规模研究的进展。对单个或小样本的 NGS 研究已经发现了部分 46,XX SRY(-) T/OT DSD 的病因。包括 SOX9/SOX3/SOX10/FGF9 男性睾丸发育通路基因的重复、RSPO1/WNT4 女性卵巢发育通路基因的缺失、以及 NR5A1/NR2F2/WT1 可能同时影响睾丸和卵巢发育通路基因的异常，这些基因的发现都进一步通过动物模型得到验证，这极大地丰富了性别决定基因通路的完整性，有助于我们对人类性别分化过程的理解，虽然近年来 NGS 技术应用越来越广泛，但仍有超过 80%-90% 的 SRY(-) 46,XX T/OT DSD 的遗传学病因不明，性别决定的通路（尤其是女性性别决定通路）的研究仍然不足。

利用这些患者及其家属作为一个起点，我们希望能够追踪到 SRY(-) 46,XX T/OT DSD 这种性别分化异常及其他类型性别分化异常的遗传过程，直至找出原因。识别这些利害攸关的基因和机制，可使我们能够精确地找到准确的诊断方法，发展基因检测，并为这种疾病患者提供更好的治疗方法。如果我们暂时不能治愈性别分化异常患者，那么在孩子生命早期做出诊断，也可使我们能够预测他们在生命后期将如何发展，并提出相应的治疗策略。

#### **2. 参加研究之前需要做什么？**

如果您和您的孩子决定参加本研究，我们会在进行研究相关活动之前，先要求您签署本知情同意书。如果研究过程中，有新版知情同意书生成，还需要您再次签署。

#### **3. 如果参加研究，将会发生什么？**

研究将在浙江大学医学院附属儿童医院 1 家单位进行招募，拟招募 21 例患儿。您和您的孩子在入院当天即可参加并完成本研究。分析的数据将于国际多中心患儿的数据一起进行分析。

签署本知情同意书之后，首先进行筛选，通过询问病史及体格检查，筛选的目的是为了查明您的孩子是否符合参加本研究的各项要求。结束后，研究医生将会确定您和您的孩子是否适合继续参加研究。如果您或您的孩子不能参加研究，研究医生也会向您解释原因。

**4. 参加本项研究，将完成以下事情：**

- 1) 收集患儿病历资料，包括患儿出生性别、首次就诊的日期 主诉及社会性别、家族史、相关的综合征或伴随的其他疾病、临床外生殖器体格检查结果、性腺及其附属器官的影像学资料、生化激素检查日期及结果、性腺活检日期及病理结果、外科生殖器矫正和性腺切除的手术资料（无则不收集）、已完成的遗传学检查及其结果等资料；
- 2) 核查性腺病理切片及遗传学检查数据/结果；
- 3) 采集患儿及其兄弟姐妹、父母（爷爷奶奶外公外婆需要时也会采集）的新鲜血液标本送检家系外周血全基因组测序和患儿外周血转录组测序；
- 4) 由于本实验为病因研究，无需多余的检查和随访，不参加研究也是常规如此，另外本次会为愿意参加的患儿提供一次免费的 DSD 多学科专家会诊的机会，届时可完成一次常规多学科、多系统评估、随访，必要时会安排一些临床资费检测；
- 5) 因 DSD 有一定的遗传风险，涉及遗传学测序的结果，如有阳性发现，可免费提供给受试者家长，家长无需支付任何测序及检查费用（但无法提供正式检测报告）。

**5. 本项研究中可能存在的不适和风险有哪些？有没有相应的保护措施？**

您的孩子只需要采集 4 ml 外周血，家系其他家庭成员（父母和患儿的兄弟姐妹）只需要采集 2 ml 外周血。受试者参加本试验可能存在抽血部位出血、感染的操作风险。将会由临床经验丰富的门诊护士进行抽血。

**6. 参加此项研究可能有哪些益处？**

受试者家庭能从本项研究中获得多项收益，包括：（1）获得一次免费的 DSD 多学科专家免费会诊机会；（2）获得免费的家系遗传检测机会（trio-WGS、RNA-seq）并有可能获得致病基因的详细结果（但不会提供正式检测报告）；（3）获得长期的对疾病了解和咨询的线上机会。并且研究的相关信息将有助于获得关于性别分化异常的重要信息，给未来遭受同样痛苦的患者带来益处。

**7. 除了参加本研究外，是否还有其他的操作方案可用？**

给受试者选择的权利，即：不参加本研究。

**8. 如果因参加本次研究而受到损害，则可能会面临什么？**

您的孩子或其他家庭成员在参加研究期间发生伤害或相关不良事件，请与您的研究医生联系，您的孩子或其他家庭成员将得到及时治疗；任何与本研究存在因果关系的伤害，浙江大学医学院附属儿童医院将承担医疗费用并按国家有关法律、法规规定给您相应的经济补偿。

即使您已签署这份知情同意书，您仍然保留您所有的法定权益。

**9. 本项研究是必须要参加的吗？**

不是的，参加本项研究是自愿的。您可以拒绝让您的孩子参加，也可以在研究过程中的任何時候退出研究。同意您的孩子参加研究，但是您本人及其他家庭成员不参加研究将不会导致本项研究的终止，我们对所有家庭成员的研究是为了获得最高的遗传诊断率。退出研究也不会遭到罚款、歧视或报复，并且也不会影响到您孩子以后的医疗待遇和权益。

如果您本人想要退出研究，或您想要您的孩子退出研究，应该告知我们。我们将确保你、他/她能够以最安全的方法结束本研究。

如果发生以下几种情况，无需征得您的同意，研究医生或申办方就可以决定让您或您的孩子退出研究：

- 您或您的孩子没有遵循项目团队的指导；
- 该研究被研究申办方、伦理委员会（审查研究以保护您的权益的组织）或某一监管机构停止；

#### 10. 如果有新信息出现时会怎样？

研究期间，任何与您孩子健康有关的有意义的新进展或新医疗信息，我们将及时联系您，如建议您孩子进行这些检查来确定这些新信息等。

依据这些新信息，您的研究医生也可能会建议您退出研究。研究医生将会向您解释原因。

#### 11. 如果我的孩子参加了本项研究，我需要支付哪些费用？

参与本项研究不增加额外费用(包括参加我们为您组织的 DSD 多学科会诊、抽血费用和耗材、研究用的血液检测/测序费用均无需患方支付)。

但是如果多学科会诊中额外的检查医生觉得是必须要进行随访的，比如生化激素、影像学、心理学评估等，那包括这些以及开检查所需要的一个便民门诊的挂号费是需要您自费的。

#### 12. 参加本项研究，我会获得一定的补助吗？

参加本研究没有额外增加自费的检查随访，没有额外的补助。

#### 13. 如果我和我的孩子参加此项研究，我们的隐私将受到怎样的保护？

我们将在法律允许的范围内，尽一切努力保护您和您孩子的个人隐私。任何有关本项研究结果的公开报告不会披露您和您孩子任何的个人信息。本研究的病例资料可能被研究者、浙江大学医学院附属儿童医院、浙江大学医学院附属儿童医院医学伦理委员会、政府机构或监督本研究执行的机构查阅。

您和您孩子的所有研究相关的文件将使用代码来区分，因此本研究的所有报告和论文都不会以任何方式标识出您和您孩子的身份。

所有数据与您和您孩子隐私信息的关联编码由研究者所在单位（部门）的安全地方保管，保存地点为浙江大学医学院附属儿童医院，研究数据将会保留 10 年。

#### 14. 关于我和我孩子的权利方面，或者是如果我有疑问，我应该联系谁？

您可以在任何时候就您所不明白的任何方面提出问题，项目团队将会回答您在研究之前、研究期间和研究之后的所有问题。如果您认为您的问题回答不全面，或者是对回答的内容不明白，可以继续询问，直到您满意为止，联系方式为：医生：杨浩，联系电话：15990016055。

如果您对您和您孩子作为研究参与者的权利存在疑问，或者是您想要获取信息或提供信息，或者是您希望与不直接参与研究的某人对话，您可以联系：

伦理委员会名称：浙江大学医学院附属儿童医院医学伦理委员会

地址：浙江省杭州市滨江区滨盛路 3333 号

电话：0571-86670076

### 知情同意签字页

我已阅读并理解本知情同意书中的信息。我已有机会提出问题，并且对所有问题的答复感到满意。我已被给予足够的时间和机会询问关于研究的细节内容并考虑是否参加研究。我自愿让我的孩子参加本项研究。签署本知情同意书不代表我会放弃我的任何法定权利。

我已被告知，我将会收到一份已签署的本文件副本。

受试者姓名：\_\_\_\_\_

父母亲/法定监护人签名：\_\_\_\_\_ 签字时间：\_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 \_\_\_\_\_ 时 \_\_\_\_\_ 分

联系电话：\_\_\_\_\_

#### 研究者声明：

我确认已向受试者监护人解释本项研究的详细情况，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。

研究者姓名：\_\_\_\_\_

研究者签名：\_\_\_\_\_ 签字时间：\_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 \_\_\_\_\_ 时 \_\_\_\_\_ 分

联系电话：\_\_\_\_\_

### 不识字的父母亲/法定监护人的同意书

受试者的父母/法定监护人已表明他/她不识字，则由项目团队的一位成员或多位成员向研究参与者的父母/法定监护人阅读本知情同意书，并与研究参与者的父母/法定监护人进行讨论，同时给予受试者的父母/法定监护人提问的机会。

中立见证人姓名：  
\_\_\_\_\_

中立见证人签名：\_\_\_\_\_ 签字时间：\_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 \_\_\_\_\_ 时 \_\_\_\_\_ 分

联系电话：  
\_\_\_\_\_

- 不适用（如不需要中立见证人的签名，请勾选此复选框。如果受试者或受试者的法定监护人不识字，则需要中立见证人的签名。）

中立见证人：与本研究无关，且不受研究相关人员的不当影响，如果受试者或受试者的法定监护人不识字，其会参与知情同意书签署过程，宣读知情同意书或受试者应该了解的其他书面信息。