

ICS 11.020

CCS C 05



T

团体标准

T/CI 569—2024

先天畸形产前诊断分子标志物鉴定与应用 技术规范

Technical specifications for identification and application of molecular markers for
prenatal diagnosis of congenital malformations

2024 - 11 - 04 发布

2024 - 11 - 04 实施

中国国际科技促进会

发布

目 次

前言.....	II
1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语和定义.....	1
4 缩略语.....	2
5 分子标志物的鉴定.....	2
5.1 鉴定工作的流程及准备.....	2
5.2 血液样本采集及处理.....	4
5.3 血液样本的储存及运输.....	4
5.4 分子标志物检测分析.....	5
5.5 分子标志物的性能确认.....	5
6 分子标志物的应用.....	6
6.1 目标疾病.....	6
6.2 适宜检测时间.....	6
6.3 适用人群.....	6
6.4 不适用人群.....	6
6.5 临床服务步骤.....	6
附录 A（资料性） 知情同意书.....	8

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国国际科技促进会提出并归口。

本文件起草单位：中国医科大学附属盛京医院、复旦大学附属儿科医院、山东大学附属生殖医院、北京大学、上海市生物医药技术研究院。

本文件主要起草人：袁正伟、黄国英、刘博洋、盛伟、李智文、马巍、魏晓伟、贾杉杉、丁东雪、顾卉、罗文婷、刘丹、曹嵩颖、严卫丽、吕军、王达辉、靳蕾、苗茂华、袁伟。

先天畸形产前诊断分子标志物鉴定与应用技术规范

1 范围

本文件规定了先天畸形产前诊断分子标志物鉴定流程和分子标志物的应用要求,描述了对应的试验流程及方法。

本文件适用于临床实验室对先天畸形产前诊断分子标志物的鉴定及临床应用,也适用于临床实验室、生物样本库或其他组织及个人采集、处理、运输和储存用于产前诊断分子标志物鉴定的血液样本。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

先天畸形 congenital malformation

胚胎发育紊乱引起的形态结构异常。

注:最常见的先天畸形包括先天性心脏病、神经管缺陷、唇腭裂等。

3.2

产前诊断 prenatal diagnosis

宫内诊断

对胚胎或胎儿在出生前是否患有某种遗传病或先天性畸形而进行的诊断。

注:产前诊断的目的在于早期发现可能影响胎儿健康的各种问题,以便提供相应的医疗建议和干预措施,确保母婴健康。

3.3

分子标志物 biomarker

生物过程的指示物,可以指示判断生物过程、发病过程以及治疗过程中药理反应的分子。

3.4

样本 sample

在某特定时间从受检者或捐献者采集到的组织、血液等标本。

3.5

捐赠者 donor

按照法定的医学标准、程序和个人隐私法规确定后提供标本的人或尸体。

注:有的国家用“受试者”或“个体”来表示捐赠者,尤其是在涉及到人体标本的时候。

3.6

知情同意 informed consent

医生必须为患者提供足够的相关信息,以便患者做出是否接受治疗、参与试验或医学研究活动的自主决策。

3.7

知情同意书 informed consent form

受试者、捐赠者或其法定监护人表示自愿捐赠个体生物样本、接受特定治疗或提供临床信息而签署的文件。

3.8

生物安全柜 biosafety cabinet

具备气流控制及高效空气过滤装置的操作柜。

注:能有效降低实验过程中产生的有害气溶胶对操作者和环境的危害。

3.9

标签 label

印在或贴在样本容器或包装上的手写、印刷的文字，图形，符号，以及一切说明物。

3.10

先天性心脏病 congenital heart disease

在胚胎发育时期由于心脏及大血管的形成障碍或发育异常而引起的解剖结构异常，或出生后应自动关闭的通道未能闭合（在胎儿期属正常）的情形。

注：根据血液动力学结合病理生理变化，先天性心脏病分为发绀型或者非发绀型，也根据有无分流分为三类：无分流类（如肺动脉狭窄、主动脉缩窄）、左至右分流类（如房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭）和右至左分流（如法洛氏四联症、大血管错位）类。

3.11

神经管缺陷 neural tube defects

由神经管发生和分化紊乱导致的畸形。

注：在胚胎发育的第15日~第17日，神经系统开始发育，22日左右，神经褶的两侧开始互相靠拢，形成1个管道，称为神经管，它的前端称为神经管前孔，尾端称为神经管后孔，在胚胎发育的第24日~第26日，前孔及后孔相继关闭。如果神经管前孔或后孔未能正确关闭，则会导致神经管缺陷。胎儿神经管缺陷主要表现为无脑儿、脑膨出、脑脊髓膜膨出、脊柱裂（显性脊柱裂、隐性脊柱裂）等。

3.12

唇腭裂 cleft lip and palate

表现为单独唇裂、单独腭裂或唇裂合并腭裂的口腔颌面部先天性畸形。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

DNA: 脱氧核糖核酸 (Deoxyribonucleic Acid)

EDTA: 乙二胺四乙酸 (Ethylene Diamine Tetraacetic Acid)

ELISA: 酶联免疫吸附分析 (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)

GC-MS: 气相色谱质谱联用技术 (Gas Chromatography - Mass Spectrometry)

ICA: 免疫层析分析 (Immunochromatographic Assay)

LAMP: 环介导等温扩增技术 (Loop-mediated Isothermal Amplification)

LC-MS: 液相色谱质谱联用技术 (Liquid Chromatography - Mass Spectrometry)

MSD: 多因子电化学发光分析 (Meso Scale Discovery)

NMPA: 国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration)

NMR: 核磁共振波谱法 (Nuclear Magnetic Resonance)

PBS: 磷酸缓冲盐溶液 (Phosphate Buffer Saline)

PCR: 聚合酶链反应 (Polymerase Chain Reaction)

RNA: 核糖核酸 (Ribonucleic Acid)

SAT: 实时荧光核酸恒温扩增检测技术 (Simultaneous Amplification and Testing)

SIMOA: 单分子免疫阵列分析 (Single Molecule Array)

SOPs: 标准作业程序 (Standard Operating Procedure)

5 分子标志物的鉴定

5.1 鉴定工作的流程及准备

5.1.1 鉴定工作流程制定

鉴定工作流程的制定，应明确所鉴定的分子标志物的应用场景，包括受众人群、针对的先天缺陷疾病类型、适用孕周、孕产妇年龄等信息，以此确定血液样本采集的人群，采集时间，并结合统计学的分析方法确定检测及验证所需样本数量。为排除单中心小样本带来的结果偏倚，应在3家以上（含3家）中心获取的标本中进行检测。图1为鉴定工作的基本流程图。

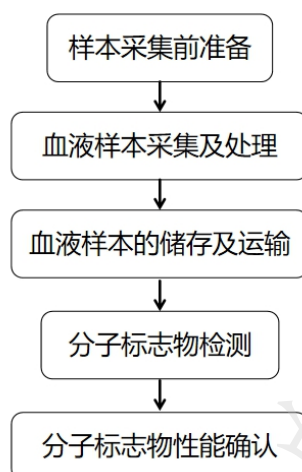


图1 分子标志物鉴定基本流程图

5.1.2 伦理审查及知情同意

用于分子标志物筛选鉴定的血液样本，在采集前需进行科学性和伦理审查。整个样本采集过程应接受伦理委员会的监督审查。采集的样本如需进行医学诊断，应先满足捐赠者在医学诊断上的需求，剩余的部分才能用于科学研究。应提前准备可供患者手写或者在线版的知情同意书，样本采集应遵循“知情同意、自愿”的原则。工作人员（包括医生、样本操作技术人员等）应根据知情同意书的内容与捐赠者沟通，详细讲解项目背景、意义，采集的流程、时间、样本量、用途、潜在风险以及捐赠的权利、义务等，获得捐赠者的知情同意。知情同意书参考附录A。

5.1.3 实验室人员

实验室应具有可满足开展产前诊断分子标志物检测要求的医学和生物学等专业人员，包括实验室负责人或技术负责人、“湿实验”的操作人员、“干实验”的生物信息学分析人员、报告解读人员和信息系统相关人员等。报告签发人员应为医学检验/临床医学专业，具备医学分子生物学知识背景，了解先天畸形相关发生机制及临床试验分子标志物检测的最新进展。

5.1.4 实验环境

实验室根据拟开展的检测项目数量、检测技术流程、测序平台和工作量的大小来制定实验室分区设计方案，以防止污染。在实验运行及实验室维护过程中，应注意实验室环境中的通风、洁净度、温湿度、震动和光照要求，以保证仪器设备的正常运行和实验过程的稳定性。

5.1.5 实验室仪器

实验室应配备满足先天畸形分子标志物检测验证项目需求的仪器设备，包括但不限于超净台、生物安全柜、纯水仪、pH计、离心机、移液器、冰箱、PCR仪、毛细管电泳仪、超声打断仪、生物分析仪、高通量基因测序仪、荧光定量PCR仪、数字PCR仪、生物信息分析设备及数据存储服务器等。实验室应建立仪器使用、维护和校准程序，以保证仪器设备正常运行，确保样本能及时处理和正常储存。

5.1.6 实验试剂及耗材

样本采集前应先准备所需的仪器、试剂和耗材，设计并打印合适数量的标签。在知情同意书、采血管等需要粘贴标签的地方贴上标签。实验室应选择NMPA批准的试剂，在使用前应进行性能验证，并保存相关原始记录。

5.1.7 样本信息及实验数据管理

在开展样本收集工作之前，实验室及样本库需建立一套完善的信息收集、样本运送及数据管理SOPs：

a) 样本信息管理应确保完整记录捐赠者基本信息、诊疗记录以及样本操作记录；

- b) 样本运送 SOPs 应明确样本取用登记内容, 包装运送流程等, 以确保样本运送过程中的安全性和过程的可控性;
- c) 实验数据管理规范应明确不同阶段数据的管理方式, 包括保存格式 (如 CSV、XML、PDF、JPEG 等), 保存位置及备份时间等, 以确保原始数据的安全性和患者隐私得到妥善保护。

5.2 血液样本采集及处理

5.2.1 血液样本采集操作

5.2.1.1 安全防护: 采集的生物样本都应认为是具有潜在感染性的。采样过程中, 相关工作人员应做好采样时的安全防护措施, 保证捐赠者、工作人员安全和样本不受污染。

5.2.1.2 采样流程: 选择采血管时宜充分考虑其抗凝剂对样本及后续分析物 (包括核酸、蛋白和代谢物) 的影响。仔细核对捐赠者信息, 将标签粘贴至采血管上; 用碘酒消毒穿刺部位, 采集抗凝血 5mL~10mL。轻柔颠倒混匀 10 次。

5.2.1.3 血液暂存: 采集的血液应尽快进行处理。目标分析物为 RNA、蛋白质及代谢物的样本应立即处理分离; 目标分析物为 DNA 的样本, 如不能立即进行后续处理, 应放入 4℃冰箱暂存, 暂存时间不超过 6 h, 且应在 12 h 内完成处理。如无冰箱, 可选择放在有冰袋或碎冰制冷的泡沫箱内。

5.2.2 血液样本处理

5.2.2.1 全血离心: 离心机参数设置为温度 4℃, 转速 1600 g, 离心时间为 10 min。离心后用移液器分别吸取血浆、白细胞层、红细胞至不同的冻存管中, 贴上标签。若目标检测成分为 DNA, 也可在室温条件下完成离心操作。

5.2.2.2 血浆的处理及应用: 为去除血浆中残余的细胞碎片, 应将血浆进行二次离心, 离心条件为 4℃, 16000 g, 10 min。离心后根据后续的实验要求进行分装, 每管样本量为单次实验所需的量为宜, 如 300 μL/管~500 μL/管, 至少分为 2 管, 以备份储存。根据研究目的不同, 血浆组分可进行游离核酸、蛋白及代谢物方向的应用, 具体如下:

- a) 游离核酸: 应尽量在 4℃下操作, 并在 8 h 内尽快进行分离处理, 以防止白细胞裂解释放的核酸影响目标分析物的分离提取, 并根据实验需求进行分装;
- b) 总蛋白: 按上述要求离心, 根据实验需求进行分装;
- c) 外泌体蛋白: 采用超高速离心的方法分离血浆外泌体。分离方法如下: 10000 g 离心 1h, 4℃, 上清液移至新的超高速离心管后, 按照 100000 g 离心 4 h, 4℃。弃上清, 用 100 μL 冷的 PBS 重悬外泌体。采用 3 种标准方法 (透射电镜、粒径分析和外泌体表面标志蛋白) 鉴定分离得到的外泌体颗粒;
- d) 代谢物: 按上述要求离心, 根据实验需求进行分装。

5.2.2.3 血细胞层的处理及应用: 将分离的白细胞层轻微吹打混匀后, 根据后续实验需求分装至若干个冻存管中, 每管为单次实验所需的量。如暂不确定研究需求, 至少分装 2 管以备份储存。根据研究目的不同, 白细胞层可进行 DNA 方向的应用或 RNA 方向的应用。具体如下:

- a) DNA 方向应用需保证白细胞层中 DNA 的完整;
- b) RNA 方向应用需保存白细胞层中 RNA: 利用红细胞裂解液裂解白细胞层中混杂的红细胞; 4℃条件下 10000 g 离心 10 min, 分离白细胞团; 向白细胞团中加入缓冲液清洗细胞团, 4℃条件下 10000 g 离心 10 min, 得到纯化的白细胞团; 向白细胞团中加入细胞裂解液及 RNA 保存液, 吹打混合均匀; 将含 RNA 的溶液按照研究需求进行分装, 至少分为 2 管, 以备份储存。

5.3 血液样本的储存及运输

5.3.1 血液样本的储存

血液以储存处理后的血液成分样本为宜。储存样本应分装多管进行备份, 储存于不同的储存设备中, 以避免污染、反复冻融及意外情况发生后损毁所有样本。血液成分样本如储存期限不超过 5 年, 可储存在 -80℃ 以下。如需长期储存 (超过 5 年), 应储存在 -132℃ 以下, 如液氮中。储存设备应安装温度监控系统, 实时监测内部温度, 保证样本质量。

5.3.2 血液样本的运输

5.3.2.1 样品包装：由于待测样本可能来自于多家中心，涉及长途运输的样本应做好包装。血液样本及血液组分样本均建议采用三层包装，内层容器、第二层包装以及第三层包装。内层容器外面要包裹吸收性材料，避免容器破裂造成泄漏和污染；第二层和第三层之间放置足够量的冷冻剂以保证样本的温度，防止目标分析物降解。

5.3.2.2 运输操作：样本的运输应由样本库的工作人员或有资质的生物物流公司来承担。全血样本应采用冷藏运输，使用胶体冰袋或其他制冷剂保持 $2^{\circ}\text{C}\sim 8^{\circ}\text{C}$ ，以避免后期处理时的反复冻融。血液成分样本应采用冷冻运输，使用足量制冷温度在 -20°C 以下的制冷剂如干冰、液氮，使运输箱内保持 -20°C 以下，保证样本的生物学活性及细胞的完整性。

5.4 分子标志物检测分析

5.4.1 检测前样本质检

5.4.1.1 对于目标分析物为 DNA/蛋白的样本，应根据后续研究需求，提取 DNA/蛋白并评估其完整性（降解程度）、纯度和浓度。

5.4.1.2 对于目标分析物为 RNA 的样本，应根据后续研究需求，提取 RNA 并评估其完整性（RIN 值、电泳图、28S/18S 比值）、浓度和纯度。

注1：RIN：RNA分子完整性指数。根据RNA毛细管电泳的结果计算得出的值，从10到1代表RNA从完整到不同程度的降解，反应了RNA的完整/降解程度。

注2：28S / 18S：真核生物rRNA中28S rRNA与18S rRNA的比值，反映真核生物中提取的RNA的完整性。28S、18S代表组成rRNA的两个亚单位，其在单位离心力场中移动速率为28S和18S，其中S表示沉降系数，即颗粒在单位离心力场中粒子移动的速度。10 s ~13 s称为一个Svedberg单位，简写S。

5.4.2 选择检测平台

5.4.2.1 蛋白类生物标志物的检测平台：对于游离态蛋白类生物标志物检测平台有 ELISA、MSD、SIMOA、Luminex、Ella 等；对于非游离态类生物标志物，检测平台有流式细胞术、荧光显微镜和激光共聚焦显微镜等。

5.4.2.2 代谢物类生物标志物的检测平台：对于脂类、多糖、氨基酸、脂肪酸和维生素等内源性代谢物的检测平台主要有 NMR、LC-MS、GC-MS 等检测平台。

5.4.2.3 核酸类生物标志物的检测平台：核酸类的生物标志物检测技术手段有 PCR、LAMP、SAT、ICA、测序等。目前，核酸类检测最常用的就是 PCR 检测平台。

5.4.3 检测操作

5.4.3.1 质控样品设置：为了保证检测体系的稳定性和重复性应设置质控样品。实验室可根据检测项目和检测平台制定相应的可接受的质控标准。如果质控样品的检测与预期相符合，检测报告可发出；如果质控样品的结果和预期不相符，则需要进行分析，并保存相应记录，在找不到合理解释的情况下，需要重新对样本进行检测。

5.4.3.2 设置实验组与对照组：包括样本分组、阴性对照、阳性对照和校准品等。

5.4.3.3 执行实验步骤：按照标准化操作程序（SOPs）进行样本加样、反应混合、孵育、洗涤等步骤。

5.4.3.4 重复实验：进行必要的重复实验，以验证结果的重复性。

5.4.4 检测结果分析

检测数据经过清洗、标准化、去除噪声后，需由2名及以上的专业人员进行双盲统计分析及可视化，相关结果应结合生物学知识，进行解释，并通过实验验证。

5.5 分子标志物的性能确认

实验室应根据多家中心样本检测的结果对先天畸形产前诊断分子标志物进行性能确认，性能确认包括但不限于以下内容。

a) 精密度：指同一样本在多次检测中结果的一致程度，包括重复性和再现性两个方面。其中重复性指在同一条件下（相同环境、相同操作人员、相同检测流程、相同仪器）多次测量同一

分子标志物，测定结果的一致程度；再现性指由不同操作人员、不同仪器（相同型号）和不同批试剂进行同一分子标志物测量结果的一致性程度。

- b) 准确性：所检测的分子标志物预测的胎儿畸形情况与实际情况的一致性程度。对准确性的评价可通过检测队列样本进行验证，包括孕有先天畸形胎儿的孕妇血液样本及正常胎儿孕妇血液样本，评价范围应包括具有明确临床意义的分子标志物（AFP等）。
- c) 特异性：确认标志物与特定疾病状态相关，而不是与其他疾病或正常状态混淆。
- d) 灵敏度：评估标志物检测疾病状态的能力，即所有病例中被正确识别的比例。
- e) 阳性预测值（PPV）：在标志物阳性的情况下，实际患有疾病的概率。
- f) 阴性预测值（NPV）：在标志物阴性的情况下，实际未患有疾病的概率。
- g) 可报告范围：检测方法能够准确、可靠地报告这些分子标志物浓度的范围等。

6 分子标志物的应用

6.1 目标疾病

依据现在技术发展水平和先天畸形疾病的发病率，孕妇外周血产前筛查先天畸形胎儿，包括但不限于：先天性心脏病、唇腭裂、神经管畸形、消化道畸形、骨骼畸形等。

6.2 适宜检测时间

孕妇外周血先天畸形产前诊断分子标志物筛查应在产前超声检查明确胎儿畸形前进行，适宜孕周为8⁺周~20⁺周。

6.3 适用人群

有下列情形时，孕妇或其家属在充分知情同意情况下，可选择孕妇外周血分子标志物筛查胎儿先天畸形的风险。包含：

- a) 早、中孕期产前筛查高风险；
- b) 预产期年龄≥35岁；
- c) 重度肥胖（体重指数>40 kg/m²）；
- d) 经过体外受精—胚胎移植方法受孕；
- e) 双胞胎及多胎妊娠；
- f) 有先天畸形相关疾病家族史；
- g) 有介入性产前诊疗禁忌证者（如先兆流产、发烧、出血倾向、慢性病原体感染活动期、孕妇Rh阴性血型等）。

6.4 不适用人群

有下列情形孕妇进行检测时，可能严重影响结果正确性。包含：

- a) 孕周<8⁺周；
- b) 1年内接受过异体输血、移植手术、异体细胞诊疗等；
- c) 有基因遗传病家族史或提示胎儿罹患基因病高风险；
- d) 孕期合并恶性肿瘤；
- e) 医师认为有显著影响结果正确性的其他情形。

6.5 临床服务步骤

6.5.1 检测前咨询及知情同意

对符合适用人群情形并自愿进行检测，或符合慎用人群情形但在充分知情前提下仍自愿要求进行检测孕妇，医师应充分告知孕妇本人及其家属该检测的目的、意义、局限性、准确性、风险等，以及其他筛查和诊疗方案，和孕妇本人或其家属签署知情同意书并填写申请单。知情同意书应包含以下关键点：

- a) 告知本技术目标疾病；
- b) 告知本技术检出率、假阳性和假阴性率，强调该检测结果不是产前诊疗结果，高风险结果应进一步检查以确诊，以及检测费用与步骤等；

- c) 告知本技术有因检测失败重新采血可能；
- d) 告知影响该检测正确性相关原因；
- e) 医师对病例个案认为需要说明的相关问题。

6.5.2 检测信息采集

医师应仔细问询孕妇基础情况、孕产史、此次妊娠情况、既往史和家族史等，如实、正确、具体填写检测申请单。检测申请单第一联由产前诊疗机构留存，第二联由检测机构留存。

6.5.3 待检血液采集

采血机构应该对采血管进行唯一编号。该编号应和知情同意书、检测申请单和临床汇报单编号一致。根据无菌操作要求，采取孕妇外周静脉血。样本采集和处理均应根据标准操作步骤和产品说明书要求进行。

6.5.4 血液样本检测

血液样本检测过程中涉及到的组分分离、转运、检测流程及要求应按照 5.2~5.4 的相关规范执行，以确保检测结果的准确性和可靠性。

6.5.5 临床报告出具发放

自采血至发放临床报告时间不超出15个工作日，其中发出因检测失败应重新采血通知时间不超出10个工作日。临床报告应由副高以上职称并有产前诊疗资质的临床医师出具发放。临床报告应以开展相关技术产前诊疗机构名义出具，以书面汇报形式通知受检者。临床报告应包含以下信息：

- a) 送检单位和送检医师姓名；
- b) 孕妇基础信息，包含姓名、年龄、末次月经时间、孕周等；
- c) 标本信息，包含标本编号、标本状态、采血日期等；
- d) 检测项目和检测方法；
- e) 目标疾病检测值、参考范围、低风险或高风险结果；
- f) 结果描述和提议；
- g) 检测单位、检测时间、检测人员及审核人员署名；
- h) 临床报告审核发放时间、审核医师署名。

6.5.6 检测后咨询及处理

对检测结果为低风险的孕妇，采血机构应提议其定期进行常规产前检验；假如同时存在胎儿影像学检验异常，应对其进行后续咨询及对应产前诊疗。对检测结果为高风险孕妇，产前诊疗机构应立即通知其到本机构进行后续咨询及对应产前诊疗。咨询率应达成100%，产前诊疗率应达成95%以上。

对于目标疾病以外其他异常高风险结果，产前诊疗机构应通知孕妇本人或其家属进行深入咨询和诊疗。

6.5.7 妊娠结局随访

采血机构应负责对孕妇妊娠结局进行追踪随访。对检测结果为高风险孕妇，妊娠结局随访率应达成100%；对检测结果为低风险孕妇，妊娠结局随访率应达成90%以上。随访应最少至分娩后12周，有条件可随访至分娩后1年。

随访内容应包含：后期流产、引产、早产或足月产、死产、死胎等妊娠结局，是否为先天畸形患儿，有条件可将后期流产、死胎遗传学诊疗纳入妊娠结局随访内容。对随访内容应进行规范化记录。

6.5.8 标本和资料信息保留

采血机构负责保留知情同意书，产前诊疗机构负责保留检测申请单第一联。检测机构负责保留检测申请单第二联、实验室检测关键数据信息和剩余标本。标本、信息和资料保留期限应不少于3年。

第二部分 知情同意签名

告知声明

“我已告知该受试者×××××项目的研究背景、目的、步骤、风险及获益情况，给予他/她足够的时间阅读知情同意书、与他人讨论，并解答了其有关研究的问题；我已告知该受试者当遇到与自身权利/权益相关问题时随时与×××××伦理委员会办公室联系，并提供了准确的联系方式；我已告知该受试者可以在任何时候、无需任何理由退出本研究；我已告知该受试者将得到这份知情同意书的副本，上面包含我和他/她的签名。”

获得知情同意的研究人员签名

联系电话

日期

知情同意声明

我已详细阅读了知情同意书，样本采集人员已向我作了详尽的说明，我完全了解参加本次样本采集的目的、我的权益和风险等，并确保个人信息是保密的。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、不满、忧虑，或想进一步获得信息时，应当与谁联系。我已经阅读这份知情同意书，同意参与这项研究，并配合取样人员的操作。我知道我可以在任何时候、无需任何理由退出本研究。我被告知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。本知情同意书共两页，我将得到签名后的知情同意书复印件。

受试者签字

联系电话

日期

【当受试者为未成年人或在受试者不能签字时被允许以下方式：】

监护人与受试者的关系： _____

监护人签字

联系电话

日期

图 A.2 知情同意签名（模板）