

不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

知情同意书·知情告知页

亲爱的患者:

医生已经确诊您为 2 型糖尿病。我们将邀请您参加一项 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究 研究, 本研究项目编号为 PKUSZH-SC-T2DM-001。本研究方案已经得到 北京大学深圳医院医学伦理委员会 伦理委员会审核, 同意进行临床研究。

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、风险和不适。如果您愿意, 您也可以和您的亲属、朋友一起讨论, 或者请医生给予解释, 帮助您做出决定。

一、研究背景和研究目的

1.1 研究背景

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。T2DM 是最主要的 DM 类型, 约占 DM 病患 90% 以上。T2DM 基本特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷 (胰岛素分泌不足), 导致血液中的葡萄糖累积、血糖控制障碍, 进一步引起代谢障碍相关的一系列微血管、大血管并发症等, 如 DM 视网膜病变、DM 肾病、DM 神经病变等, 是 DM 致死的重要因素, 严重危害人类健康。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的最新数据表明, 2015 年全球 DM 患病人数达 4.15 亿, 平均每 11 个成人中就有 1 名 DM 患者, 约 500 万人因 DM 死亡。目前每年 DM 全球医疗花费占医疗总支出的 12%, 但 DM 患病率却逐年上升, 预计 2040 年全球 DM 患者数将增至 6.42 亿。中国是全球糖尿病患者人数最多的国家, 2013 年我国糖尿病患者人数已达 1.2 亿, 糖尿病前期人数达 4 亿, 居全球之首, 是名副其实的“糖尿病大国”, 而且中国 T2DM 患者的血糖达标率严重不足。

目前, 临床上已有 40 多种不同种类的药物用于治疗和控制糖尿病, 包括胰岛素类、磺酰脲类、双胍类、胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1) 激动剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂以及各种中药等, 在降糖、控糖方面各具特色, 但仍不能完全针对 DM 病因, 改善 DM 并发症, 阻止疾病进程, 并且具有一定的副作用。胰腺移植、胰岛细胞移植、胚胎干细胞 (ESCs) 诱导分化或体细胞转分化为具有胰岛素分泌功能的 β 细胞移植等新型细胞与组织工程疗法 十分具有吸引力, 但是这些生物疗法的临床应用也面临着巨大困难, 主要是 受捐器官短缺, 胰腺、胰岛细胞的供应源/需求存在矛盾; 移植后出现免疫排斥反应风险; ESCs 获取需面临伦理问题; β 细胞诱导分化、转分化效率低, 无法规模化生产目标细胞; 重编程不均一的诱导细胞具有致畸胎瘤和恶性肿瘤潜在风险等; 因此限制了这些新型治疗方法广泛的临床应用。

过去二十年来, 随着细胞生物学和组织工程领域的巨大发展, 间充质干细胞治疗作为一种新型的医疗技术走进人们的视野。其中脐带间充质干细胞因其来源丰富, 增殖潜能高, 免疫原性低, 取材方便等特性, 便于临床应用, 越来越受到重视。

间充质干细胞是来源于中胚层的一类多能干细胞,具有多向分化潜能,并能够产生上百种细胞因子,通过旁分泌方式和/或细胞之间相互“交流”而发挥造血支持、免疫调节、细胞信号调控等作用,发挥治疗 2 型糖尿病的作用。国内外研究结果显示,脐带间充质干细胞能改善胰岛素抵抗、调节 B 细胞存活和胰岛素分泌,改善 2 型糖尿病患者的糖代谢水平,降低降糖药物的需求。

本研究使用的脐带间充质干细胞注射液,由深圳北科生物技术有限公司提供。本品原料取自合格的足月胎儿脐带,经过系列检测和严格的过程控制,产品标准符合我国《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、GMP 等法规要求。评估脐带间充质干细胞注射液对 2 型糖尿病患者的影响,确定其疗效和安全性。

1.2 本研究目的

主要研究目的:评价 hUCMSCs 静脉全身输注、胰背动脉局部输注或联合输注治疗 T2DM 患者的可行性、的安全性、有效性;次要研究目的:探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的最佳输注途径;探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的作用机制。

二、研究人群

根据研究目的,本研究设置了入选和排除标准,如您具备以下条件:

- 确诊 T2DM;
- 初筛期 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$; 筛选期稳定至 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$;
- 18 岁 $\leq$ 年龄 < 70 岁;
- 分组前总胰岛素用量 $\leq 100\text{IU/d}$;
- 基础 C 肽 $\geq 0.3 \text{ ng/ml}$;
- 理解并签署知情同意书。

且不满足以下条件:

- 谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 阳性;
- 三个月内噻唑烷二酮 (TZDs) 治疗;
- 严重的药物过敏病史或过敏体质者;
- 较严重的脑损伤,造成严重神经功能缺陷者;
- 较严重的呼吸科疾病;
- 较严重的心血管疾病:包括血压 $\text{SBP} \geq 180\text{mmHg}$ 和/或 $\text{DBP} \geq 110\text{mmHg}$ 或难治性高血压;心功能 NYHA 分级 III、IV 级;
- 较严重的肝功能异常:肝功能 Child-Pugh 评分 B、C 级;
- 较严重的肾功能异常:肾功能 CKD 4、5 期;
- 伴其它严重或不可控的糖尿病并发症:例如糖尿病视网膜病变 V、VI 期;
- 血糖持续增高或严重波动,危及生命;
- 伴糖尿病除外的其它较严重内分泌疾病;

- 严重的血液系统疾病;
- 较严重或未受控制的感染;
- 已知或可疑的恶性肿瘤;
- HIV 抗体阳性;
- 较严重的精神科疾病;
- 妊娠、计划妊娠或有妊娠可能及哺乳期的女性;
- 一个月内使用过或正在使用影响糖代谢的药物, 如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、口服避孕药、三环类抗抑郁药等;
- 酗酒和药物滥用者;
- 三个月内参加过任何其它临床试验者;
- 根据研究者判断, 可能危害受试者安全或者方案依从性的任何疾病或状态。

则您符合我们的研究要求。

三、研究内容

本研究是一项单中心、随机、对照、平行的干细胞临床试验, 入组总例数为 76 例。

本研究分为两阶段: 第一阶段: 常规治疗阶段: 主要筛选适合入组治疗的受试者; 予糖尿病教育管理+常规治疗方案; 连续 14 周; 第二阶段: 细胞治疗阶段: 采用区组随机化方法, 受试者按照 1:1:1:1 比例随机分为 4 组, A 组: 标准对照组: 常规治疗+无细胞悬液静脉输注, 连续 3 次, 间隔 1 周; B 组: 静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周; C 组: 胰背动脉局部输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 治疗 1 次; D 组: 胰背动脉局部联合静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周, 首次经胰背动脉输注, 后两次经静脉输注。

受试者接受 hUCMSCs 治疗及访视, 每次 hUCMSCs 治疗后 2hr、24hr、72hr, 首次治疗后 4w、12w、24w、36w、48w 进行访视观察; 8w、16w、20w、28w、32w、40w、44w 进行电话随访。本研究周期预计 64 周, 其中常规治疗 (SMT) 阶段 14 周, 干细胞治疗阶段 48 周。研究结束后会有 3 年的延长随访时间, 主要以电话随访为主。

筛选合格后随机至 C、D 两组的受试者若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 允许额外转入 B 组进行静脉治疗, 而不影响原随机至 B 组的受试者分配。但 C、D 组转入 B 组的受试者总例数受限, 不超过 19 例。

再此研究过程中, 您可能被随机分到 ABCD 中的任意一组 (有或无干细胞治疗), 您有 75% 的几率使用本研究药物。

四、参加研究您需要做什么?

如果您同意参加本研究, 并签署知情同意后, 根据方案您将接受试验相关检查和流程以确认是否适合参加本研究; 如确定您适合参加本研究, 您将被随机分配到上述四组中的任意一组。

如您筛选合格后随机分配至 C、D 两组, 若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 您将额外转入 B 组进行静脉治疗。当研究结束前由 C、D 两组转移至 B 组人数超过 19 例, 则停止 C 组和 D 组招募。在参加此研究过程中, 您需要:

1. 在您入选研究前, 医生将询问、记录您的病史, 并安排您进行 体格检查、实验室 (HBA1C、生化: 肌酐、肝功、淀粉酶、脂肪酶、血常规、空腹血糖、C 肽、血脂、凝血试验、尿常规、OGTT 试验) 等检查。

您是合格的纳入者, 您可自愿参加研究, 签署知情同意书。

如您不愿参加研究, 我们将按您的意愿施治。

2. 若您自愿参加研究, 将按以下步骤进行:

您将被充分告知分配流程、各治疗方案(药物: 剂量、疗程、使用说明和注意事项、药物生产厂家; 采用的治疗和诊断仪器: 生产厂家、生产企业许可证、注册证号等)

患者到医院进行检查和随访的时间、次数、注意事项。

3. 需要您配合的其他事项

您必须按医生和您约定的随访时间带着 (一般为病历、个人治疗日记卡等) 来医院就诊(随访阶段, 医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况)。您的随访非常重要, 因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用, 并及时指导您。

您必须按医生指导用药, 并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装, 并将正在服用的其它药物带来, 包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能自行使用治疗 2 型糖尿病 的其它药物。如您需要进行其它治疗, 请事先与您的医生取得联系。

五、参加研究可能的受益

参加本临床研究, 您将至少获得一次全面的 2 型糖尿病评估, 包括: 体格检查、血常规、尿常规、血生化(肝肾功能、血脂)、血糖、C 肽、OGTT 试验等。如果您入选本临床研究, 您还可能获得 3 次脐带间充质干细胞注射液的治疗机会, 及为期 62 周的全面治疗评估。

尽管已经有证据提示 脐带间充质干细胞在治疗 2 型糖尿病方面 有满意的疗效, 但这并不能保证对您肯定有效。本研究所采用的 脐带间充质干细胞注射液 也不是治疗 2 型糖尿病 的唯一的方法。如 脐带间充质干细胞注射液 对您的病情无效, 您可以向医生询问有可能获得的替代治疗方法。

六、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

近年来国内外关于间充质干细胞治疗的临床研究报道表明, 间充质干细胞在临床应用中不良反应率较低, 且程度轻微。另, 根据本品提供方的数据库也显示, 本品不良事件发生率为 1.05%, 主要包括发热、头痛、呕吐、兴奋、过敏等。对于该研究可能出现的不良反应如下:

1. 已知干细胞注射常见不良反应, 包括发热、头晕、嗜睡、兴奋、呕吐、腹泻、过敏、致癌性等;
2. 干细胞免疫调节的风险: 干细胞输注初期对机体产生免疫抑制, 可能会增加受试者发生感染或已有感染加重的风险。
3. 静脉注射的风险: 发热反应, 过敏反应, 穿刺部位红肿、疼痛、渗出, 导管相关感染, 静脉炎, 循环复合过重(急性肺水肿), 空气栓塞等输液反应或并发症;
4. 动脉输注的风险: 对于 C 组和 D 组中介入给药途径首选胰背动脉局部 动脉输注, 皮下穿刺经股动脉至胰背动脉输注脐带间充质干细胞。可能出现 并发症如下:
 - 4.1 血管入路相关并发症: 1) 穿刺点出血: 正常情况下, 导管鞘拔出后, 局部压迫 15 分钟左右一般都可止血。若压迫方法、部位准确无误, 30 分钟 后穿刺点仍出血不止, 应分析出血原因, 采取相应措施。2) 穿刺部位血肿: 经股动脉穿刺局部血肿发生率为 0.26%, 小的血肿表现为局部皮下淤血, 较大者血肿向下可分布至大腿中上部内侧, 向上至髂前上棘内侧, 患者可有胀痛不适, 有时可影响行走; 比较严重的血肿是盆腔腹膜后巨大血肿, 开始不易发现, 逐渐增大后可引起髂静脉、膀胱或股神经的压迫症状, 出血多时可 出现休克, 危及生命。3) 穿刺点假性动脉瘤等。
 - 4.2 操作相关并发症: 1) 血管痉挛: 血管痉挛是比较常见的并发症。一旦血管痉挛, 进而影响动脉插管和治疗, 严

重者使得手术中止或失败。血管痉挛时,造影表现为局部血管变细、成串珠状或细丝状,血流变慢或中断。如痉挛长时间不能恢复,可能引起相应部位的局部疼痛、血栓形成。2) 血管内膜剥离:由于血管退行性改变、扭曲或纤维化、导管太硬、导丝或导管进入血管内膜下,暴力操作,导管导丝进入血管速度太快;导管头紧贴血管内膜处;用力抽吸导管;造影时高压注射器压力过大等,可导致血管内膜掀起,对比剂进入血管内膜下。3) 血管栓塞:手术过程中液态栓塞剂或微小固态栓塞剂导致血管意外栓塞。

4.3 全身性并发症,如发热反应、空气栓塞、感染。

4.4 造影剂相关并发症,如造影剂性肾病、过敏反应。(修改,原文为:血管入路相关并发症(穿刺点出血、穿刺部位血肿、穿刺点假性动脉瘤)、操作相关并发症(血管痉挛、血管内膜剥离、血管栓塞)、全身性并发症(发热反应、空气栓塞、感染)、造影剂相关并发症(造影剂性肾病、过敏反应)

)

5. T2DM 疾病本身的风险:糖尿病急性并发症(酮症酸中毒、非酮症性高渗昏迷、乳酸性酸中毒以及低血糖昏迷等)、糖尿病慢性并发症(微血管病变、大血管病变、神经病等)、伤口愈合缓慢的风险、发生血管栓塞性疾病的风险

6. 其他可能发生与本研究相关的不良事件或严重不良事件。

可能存在尚未发现的或未能预知的不良事件,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,均应及时通知您的医生,他/她将对此作出判断并给与适当的医疗处理。

安全起见,您必须在研究开始前告诉研究医生或者护士您正在服用的所有处方药、中药制品、非处方药、维生素和天然补品等保健品。在研究过程中需要服用这些药物之前也请务必告诉您的研究医生或护士。

您在研究期间需要按时到医院随访,做一些检查,这些占用您的一些时间,也可能给您造成麻烦或带来不方便。

七、可选的其他医疗方案

如果不参加本研究,您可在原有治疗方案的基础上,我院接诊医生会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素直至血糖控制达标。

八、有关费用

如您参加本临床研究,研究过程中涉及的方案规定的相关检查,住院,药物等均由研究者免费提供。

如您在研究过程中出现任何不良反应,研究者将及时对您进行适当的救治,并承担处理不良反应的费用。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查,将不在免费的范围之内。

九、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。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、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。

按照医学研究伦理,除了个人隐私信息外,试验数据将可供公众查询和共享,查询和共享将只限于基于网络的电子数据库,保证不会泄漏任何个人隐私信息。

十、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题,并得到相应的解答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息,可能影响您继续参加研究的意愿时,您的医生将会及时通知您。

十一、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有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑,如果您出现严重的不良反应,或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益,他/她会决定让您退出研究。如果发生该情况,我们将及时通知您,您的研究医生也会与您讨论您拥有的其他选择。如果医生认为突然中断试验会影响您的健康,可能会要求您在停止试验之前来医院进行一次检查。

如果您因为任何原因从研究中退出,研究者会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素治疗方案。

您可能被询问有关您使用试验药物的情况。如果医生认为需要,您也可能被要求进行实验室检查和体格检查。

医生在退出试验时,对研究期间收集的研究数据及因不良反应退出的数据向您做出细致说明。在退出试验后如您不愿意,我们将不收集与其有关的新数据,如您愿意,我们会安排固定医生对您退出试验后 1 年内时间里进行电话随访并协助跟试验相关问题。

十二、相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题,请联系研究者及联系电话。如果您有与自身权益相关的任何问题,或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑,请联系北京大学深圳医院伦理办公室,联系电话: 0755-83923333-6418。

十三、现在该做什么?

是否参加本项研究由您自己(和您的家人)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。

知情同意书. 同意签字页

临床研究项目名称: 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

项目编号: PKUSZH-SC-T2DM-001

试验单位: 北京大学深圳医院

项目主要负责人: 张帆

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍,而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,我若将我的病情变化告诉医生,完

成相应的体格检查和理化检查, 这将对整个研究十分有利。

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。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后, 我决定同意参加本项研究, 并保证尽量遵从医嘱。

患者签名:

[Redacted Signature]

2019 年 12 月 25 日

联系电话:

我确认已向患者解释了本试验的详细情况, 包括其权力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。

医生签名:

[Redacted Signature]

2019 年 12 月 25 日

医生的工作电话:

[Redacted Phone Number]

科室联系电话:

[Redacted Phone Number]

不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

知情同意书·知情告知页

亲爱的患者:

医生已经确诊您为 2 型糖尿病。我们将邀请您参加一项 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究 研究, 本研究项目编号为 PKUSZH-SC-T2DM-001。本研究方案已经得到 北京大学深圳医院医学伦理委员会 伦理委员会审核, 同意进行临床研究。

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、风险和不适。如果您愿意, 您也可以和您的亲属、朋友一起讨论, 或者请医生给予解释, 帮助您做出决定。

一、研究背景和研究目的

1.1 研究背景

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。T2DM 是最主要的 DM 类型, 约占 DM 病患 90% 以上。T2DM 基本特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷 (胰岛素分泌不足), 导致血液中的葡萄糖累积、血糖控制障碍, 进一步引起代谢障碍相关的一系列微血管、大血管并发症等, 如 DM 视网膜病变、DM 肾病、DM 神经病变等, 是 DM 致死的重要因素, 严重危害人类健康。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的最新数据表明, 2015 年全球 DM 患病人数达 4.15 亿, 平均每 11 个成人中就有 1 名 DM 患者, 约 500 万人因 DM 死亡。目前每年 DM 全球医疗花费占医疗总支出的 12%, 但 DM 患病率却逐年上升, 预计 2040 年全球 DM 患者数将增至 6.42 亿。中国是全球糖尿病患者人数最多的国家, 2013 年我国糖尿病患者人数已达 1.2 亿, 糖尿病前期人数达 4 亿, 居全球之首, 是名副其实的“糖尿病大国”, 而且中国 T2DM 患者的血糖达标率严重不足。

目前, 临床上已有 40 多种不同种类的药物用于治疗和控制糖尿病, 包括胰岛素类、磺酰脲类、双胍类、胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1) 激动剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂以及各种中药等, 在降糖、控糖方面各具特色, 但仍不能完全针对 DM 病因, 改善 DM 并发症, 阻止疾病进程, 并且具有一定的副作用。胰腺移植、胰岛细胞移植、胚胎干细胞 (ESCs) 诱导分化或体细胞转分化为具有胰岛素分泌功能的 β 细胞移植等新型细胞与组织工程疗法 十分具有吸引力, 但是这些生物疗法的临床应用也面临着巨大困难, 主要是 受捐器官短缺, 胰腺、胰岛细胞的供应源/需求存在矛盾; 移植后出现免疫排斥反应风险; ESCs 获取需面临伦理问题; β 细胞诱导分化、转分化效率低, 无法规模化生产目标细胞; 重编程不均一的诱导细胞具有致畸胎瘤和恶性肿瘤潜在风险等; 因此限制了这些新型治疗方法广泛的临床应用。

过去二十年来, 随着细胞生物学和组织工程领域的巨大发展, 间充质干细胞治疗作为一种新型的医疗技术走进人们的视野。其中脐带间充质干细胞因其来源丰富, 增殖潜能高, 免疫原性低, 取材方便等特性, 便于临床应用, 越来越受到重视。

间充质干细胞是来源于中胚层的一类多能干细胞,具有多向分化潜能,并能够产生上百种细胞因子,通过旁分泌方式和/或细胞之间相互“交流”而发挥造血支持、免疫调节、细胞信号调控等作用,发挥治疗 2 型糖尿病的作用。国内外研究结果显示,脐带间充质干细胞能改善胰岛素抵抗、调节 B 细胞存活和胰岛素分泌,改善 2 型糖尿病患者的糖代谢水平,降低降糖药物的需求。

本研究使用的脐带间充质干细胞注射液,由深圳北科生物技术有限公司提供。本品原料取自合格的足月胎儿脐带,经过系列检测和严格的过程控制,产品标准符合我国《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、GMP 等法规要求。评估脐带间充质干细胞注射液对 2 型糖尿病患者的影响,确定其疗效和安全性。

1.2 本研究目的

主要研究目的:评价 hUCMSCs 静脉全身输注、胰背动脉局部输注或联合输注治疗 T2DM 患者的可行性、的安全性、有效性;次要研究目的:探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的最佳输注途径;探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的作用机制。

二、研究人群

根据研究目的,本研究设置了入选和排除标准,如您具备以下条件:

- 确诊 T2DM;
- 初筛期 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$; 筛选期稳定至 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$;
- 18 岁 $\leq$ 年龄 < 70 岁;
- 分组前总胰岛素用量 $\leq 100\text{IU/d}$;
- 基础 C 肽 $\geq 0.3 \text{ ng/ml}$;
- 理解并签署知情同意书。

且不满足以下条件:

- 谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 阳性;
- 三个月内噻唑烷二酮 (TZDs) 治疗;
- 严重的药物过敏病史或过敏体质者;
- 较严重的脑损伤,造成严重神经功能缺陷者;
- 较严重的呼吸科疾病;
- 较严重的心血管疾病:包括血压 $\text{SBP} \geq 180\text{mmHg}$ 和/或 $\text{DBP} \geq 110\text{mmHg}$ 或难治性高血压;心功能 NYHA 分级 III、IV 级;
- 较严重的肝功能异常:肝功能 Child-Pugh 评分 B、C 级;
- 较严重的肾功能异常:肾功能 CKD 4、5 期;
- 伴其它严重或不可控的糖尿病并发症:例如糖尿病视网膜病变 V、VI 期;
- 血糖持续增高或严重波动,危及生命;
- 伴糖尿病除外的其它较严重内分泌疾病;

- 严重的血液系统疾病;
- 较严重或未受控制的感染;
- 已知或可疑的恶性肿瘤;
- HIV 抗体阳性;
- 较严重的精神科疾病;
- 妊娠、计划妊娠或有妊娠可能及哺乳期的女性;
- 一个月内使用过或正在使用影响糖代谢的药物, 如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、口服避孕药、三环类抗抑郁药等;
- 酗酒和药物滥用者;
- 三个月内参加过任何其它临床试验者;
- 根据研究者判断, 可能危害受试者安全或者方案依从性的任何疾病或状态。

则您符合我们的研究要求。

三、研究内容

本研究是一项单中心、随机、对照、平行的干细胞临床试验, 入组总例数为 76 例。

本研究分为两阶段: 第一阶段: 常规治疗阶段: 主要筛选适合入组治疗的受试者; 予糖尿病教育管理+常规治疗方案; 连续 14 周; 第二阶段: 细胞治疗阶段: 采用区组随机化方法, 受试者按照 1:1:1:1 比例随机分为 4 组, A 组: 标准对照组: 常规治疗+无细胞悬液静脉输注, 连续 3 次, 间隔 1 周; B 组: 静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周; C 组: 胰背动脉局部输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 治疗 1 次; D 组: 胰背动脉局部联合静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周, 首次经胰背动脉输注, 后两次经静脉输注。

受试者接受 hUCMSCs 治疗及访视, 每次 hUCMSCs 治疗后 2hr、24hr、72hr, 首次治疗后 4w、12w、24w、36w、48w 进行访视观察; 8w、16w、20w、28w、32w、40w、44w 进行电话随访。本研究周期预计 64 周, 其中常规治疗 (SMT) 阶段 14 周, 干细胞治疗阶段 48 周。研究结束后会有 3 年的延长随访时间, 主要以电话随访为主。

筛选合格后随机至 C、D 两组的受试者若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 允许额外转入 B 组进行静脉治疗, 而不影响原随机至 B 组的受试者分配。但 C、D 组转入 B 组的受试者总例数受限, 不超过 19 例。

再此研究过程中, 您可能被随机分到 ABCD 中的任意一组 (有或无干细胞治疗), 您有 75% 的几率使用本研究药物。

四、参加研究您需要做什么?

如果您同意参加本研究, 并签署知情同意后, 根据方案您将接受试验相关检查和流程以确认是否适合参加本研究; 如确定您适合参加本研究, 您将被随机分配到上述四组中的任意一组。

如您筛选合格后随机分配至 C、D 两组, 若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 您将额外转入 B 组进行静脉治疗。当研究结束前由 C、D 两组转移至 B 组人数超过 19 例, 则停止 C 组和 D 组招募。在参加此研究过程中, 您需要:

1. 在您入选研究前, 医生将询问、记录您的病史, 并安排您进行 体格检查、实验室 (HbA1C、生化: 肌酐、肝功、淀粉酶、脂肪酶、血常规、空腹血糖、C 肽、血脂、凝血试验、尿常规、OGTT 试验) 等检查。

您是合格的纳入者, 您可自愿参加研究, 签署知情同意书。

如您不愿参加研究, 我们将按您的意愿施治。

2. 若您自愿参加研究, 将按以下步骤进行:

您将被充分告知分配流程、各治疗方案(药物: 剂量、疗程、使用说明和注意事项、药物生产厂家; 采用的治疗和诊断仪器: 生产厂家、生产企业许可证、注册证号等)

患者到医院进行检查和随访的时间、次数、注意事项。

3. 需要您配合的其他事项

您必须按医生和您约定的随访时间带着 (一般为病历、个人治疗日记卡等) 来医院就诊(随访阶段, 医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况)。您的随访非常重要, 因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用, 并及时指导您。

您必须按医生指导用药, 并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装, 并将正在服用的其它药物带来, 包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能自行使用治疗 2 型糖尿病 的其它药物。如您需要进行其它治疗, 请事先与您的医生取得联系。

五、参加研究可能的受益

参加本临床研究, 您将至少获得一次全面的 2 型糖尿病评估, 包括: 体格检查、血常规、尿常规、血生化(肝肾功能、血脂)、血糖、C 肽、OGTT 试验等。如果您入选本临床研究, 您还可能获得 3 次脐带间充质干细胞注射液的治疗机会, 及为期 62 周的全面治疗评估。

尽管已经有证据提示 脐带间充质干细胞在治疗 2 型糖尿病方面 有满意的疗效, 但这并不能保证对您肯定有效。本研究所采用的 脐带间充质干细胞注射液 也不是治疗 2 型糖尿病 的唯一的方法。如 脐带间充质干细胞注射液 对您的病情无效, 您可以向医生询问有可能获得的替代治疗方法。

六、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

近年来国内外关于间充质干细胞治疗的临床研究报道表明, 间充质干细胞在临床应用中不良反应率较低, 且程度轻微。另, 根据本品提供方的数据库也显示, 本品不良事件发生率为 1.05%, 主要包括发热、头痛、呕吐、兴奋、过敏等。对于该研究可能出现的不良反应如下:

1. 已知干细胞注射常见不良反应, 包括发热、头晕、嗜睡、兴奋、呕吐、腹泻、过敏、致癌性等;
2. 干细胞免疫调节的风险: 干细胞输注初期对机体产生免疫抑制, 可能会增加受试者发生感染或已有感染加重的风险。
3. 静脉注射的风险: 发热反应, 过敏反应, 穿刺部位红肿、疼痛、渗出, 导管相关感染, 静脉炎, 循环复合过重(急性肺水肿), 空气栓塞等输液反应或并发症;
4. 动脉输注的风险: 对于 C 组和 D 组中介入给药途径首选胰背动脉局部 动脉输注, 皮下穿刺经股动脉至胰背动脉输注脐带间充质干细胞。可能出现 并发症如下:
 - 4.1 血管入路相关并发症: 1) 穿刺点出血: 正常情况下, 导管鞘拔出后, 局部压迫 15 分钟左右一般都可止血。若压迫方法、部位准确无误, 30 分钟 后穿刺点仍出血不止, 应分析出血原因, 采取相应措施。2) 穿刺部位血肿: 经股动脉穿刺局部血肿发生率为 0.26%, 小的血肿表现为局部皮下淤血, 较大者血肿向下可分布至大腿中上部内侧, 向上至髂前上棘内侧, 患者可有胀痛不适, 有时可影响行走; 比较严重的血肿是盆腔腹膜后巨大血肿, 开始不易发现, 逐渐增大后可引起髂静脉、膀胱或股神经的压迫症状, 出血多时可 出现休克, 危及生命。3) 穿刺点假性动脉瘤等。
 - 4.2 操作相关并发症: 1) 血管痉挛: 血管痉挛是比较常见的并发症。一旦血管痉挛, 进而影响动脉插管和治疗, 严

重者使得手术中止或失败。血管痉挛时,造影表现为局部血管变细、成串珠状或细丝状,血流变慢或中断。如痉挛长时间不能恢复,可能引起相应部位的局部疼痛、血栓形成。2) 血管内膜剥离:由于血管退行性改变、扭曲或纤维化、导管太硬、导丝或导管进入血管内膜下,暴力操作,导管导丝进入血管速度太快;导管头紧贴血管内膜处;用力抽吸导管;造影时高压注射器压力过大等,可导致血管内膜掀起,对比剂进入血管内膜下。3) 血管栓塞:手术过程中液态栓塞剂或微小固态栓塞剂导致血管意外栓塞。

4.3 全身性并发症,如发热反应、空气栓塞、感染。

4.4 造影剂相关并发症,如造影剂性肾病、过敏反应。(修改。原文为:血管入路相关并发症(穿刺点出血、穿刺部位血肿、穿刺点假性动脉瘤)、操作相关并发症(血管痉挛、血管内膜剥离、血管栓塞)、全身性并发症(发热反应、空气栓塞、感染)、造影剂相关并发症(造影剂性肾病、过敏反应)

)

5. T2DM 疾病本身的风险:糖尿病急性并发症(酮症酸中毒、非酮症性高渗昏迷、乳酸性酸中毒以及低血糖昏迷等)、糖尿病慢性并发症(微血管病变、大血管病变、神经病等)、伤口愈合缓慢的风险、发生血管栓塞性疾病的风险

6. 其他可能发生与本研究相关的不良事件或严重不良事件。

可能存在尚未发现的或未能预知的不良事件,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,均应及时通知您的医生,他/她将对此作出判断并给与适当的医疗处理。

安全起见,您必须在研究开始前告诉研究医生或者护士您正在服用的所有处方药、中药制品、非处方药、维生素和天然补品等保健品。在研究过程中需要服用这些药物之前也请务必告诉您的研究医生或护士。

您在研究期间需要按时到医院随访,做一些检查,这些占用您的一些时间,也可能给您造成麻烦或带来不方便。

七、可选的其他医疗方案

如果不参加本研究,您可在原有治疗方案的基础上,我院接诊医生会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素直至血糖控制达标。

八、有关费用

如您参加本临床研究,研究过程中涉及的方案规定的相关检查,住院,药物等均由研究者免费提供。

如您在研究过程中出现任何不良反应,研究者将及时对您进行适当的救治,并承担处理不良反应的费用。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查,将不在免费的范围之内。

九、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。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、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。

按照医学研究伦理,除了个人隐私信息外,试验数据将可供公众查询和共享,查询和共享将只限于基于网络的电子数据库,保证不会泄漏任何个人隐私信息。

十、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题,并得到相应的解答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息,可能影响您继续参加研究的意愿时,您的医生将会及时通知您。

十一、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有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑,如果您出现严重的不良反应,或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益,他/她会决定让您退出研究。如果发生该情况,我们将及时通知您,您的研究医生也会与您讨论您拥有的其他选择。如果医生认为突然中断试验会影响您的健康,可能会要求您在停止试验之前来医院进行一次检查。

如果您因为任何原因从研究中退出,研究者会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素治疗方案。

您可能被询问有关您使用试验药物的情况。如果医生认为需要,您也可能被要求进行实验室检查和体格检查。

医生在退出试验时,对研究期间收集的研究数据及因不良反应退出的数据向您做出细致说明。在退出试验后如您不愿意,我们将不收集与其有关的新数据,如您愿意,我们会安排固定医生对您退出试验后 1 年内时间里进行电话随访并协助跟试验相关问题。

十二、相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题,请联系研究者及联系电话。如果您有与自身权益相关的任何问题,或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑,请联系北京大学深圳医院伦理办公室,联系电话: 0755-83923333-6418。

十三、现在该做什么?

是否参加本项研究由您自己(和您的家人)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。

知情同意书. 同意签字页

临床研究项目名称: 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

项目编号: PKUSZH-SC-T2DM-001

试验单位: 北京大学深圳医院

项目主要负责人: 张帆

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍,而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,我若将我的病情变化告诉医生,完

成相应的体格检查和理化检查, 这将对整个研究十分有利。

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。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后, 我决定同意参加本研究, 并保证尽量遵从医嘱。

患者签名:

2019 年 12 月 25 日

联系电话:

我确认已向患者解释了本试验的详细情况, 包括其权力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。

医生签名:

2019 年 12 月 25 日

医生的工作电话:

科室联系电话:

不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究
知情同意书·知情告知页

亲爱的患者:

医生已经确诊您为 2 型糖尿病。我们将邀请您参加一项 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究 研究, 本研究项目编号为 PKUSZH-SC-T2DM-001。本研究方案已经得到 北京大学深圳医院医学伦理委员会 伦理委员会审核, 同意进行临床研究。

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、风险和不适。如果您愿意, 您也可以和您的亲属、朋友一起讨论, 或者请医生给予解释, 帮助您做出决定。

一、研究背景和研究目的

1.1 研究背景

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。T2DM 是最主要的 DM 类型, 约占 DM 病患 90% 以上。T2DM 基本特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷 (胰岛素分泌不足), 导致血液中的葡萄糖累积、血糖控制障碍, 进一步引起代谢障碍相关的一系列微血管、大血管并发症等, 如 DM 视网膜病变、DM 肾病、DM 神经病变等, 是 DM 致死的重要因素, 严重危害人类健康。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的最新数据表明, 2015 年全球 DM 患病人数达 4.15 亿, 平均每 11 个成人中就有 1 名 DM 患者, 约 500 万人因 DM 死亡。目前每年 DM 全球医疗花费占医疗总支出的 12%, 但 DM 患病率却逐年上升, 预计 2040 年全球 DM 患者数将增至 6.42 亿。中国是全球糖尿病患者人数最多的国家, 2013 年我国糖尿病患者人数已达 1.2 亿, 糖尿病前期人数达 4 亿, 居全球之首, 是名副其实的“糖尿病大国”, 而且中国 T2DM 患者的血糖达标率严重不足。

目前, 临床上已有 40 多种不同种类的药物用于治疗和控制糖尿病, 包括胰岛素类、磺酰脲类、双胍类、胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1) 激动剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂以及各种中药等, 在降糖、控糖方面各具特色, 但仍不能完全针对 DM 病因, 改善 DM 并发症, 阻止疾病进程, 并且具有一定的副作用。胰腺移植、胰岛细胞移植、胚胎干细胞 (ESCs) 诱导分化或体细胞转分化为具有胰岛素分泌功能的 β 细胞移植等新型细胞与组织工程疗法十分具有吸引力, 但是这些生物疗法的临床应用也面临着巨大困难, 主要是受捐器官短缺, 胰腺、胰岛细胞的供应源/需求存在矛盾; 移植后出现免疫排斥反应风险; ESCs 获取需面临伦理问题; β 细胞诱导分化、转分化效率低, 无法规模化生产目标细胞; 重编程不均一的诱导细胞具有致畸胎瘤和恶性肿瘤潜在风险等; 因此限制了这些新型治疗方法广泛的临床应用。

过去二十年来, 随着细胞生物学和组织工程领域的巨大发展, 间充质干细胞治疗作为一种新型的医疗技术走进人们的视野。其中脐带间充质干细胞因其来源丰富, 增殖潜能高, 免疫原性低, 取材方便等特性, 便于临床应用, 越来越受到重视。

间充质干细胞是来源于中胚层的一类多能干细胞,具有多向分化潜能,并能够产生上百种细胞因子,通过旁分泌方式和/或细胞之间相互“交流”而发挥造血支持、免疫调节、细胞信号调控等作用,发挥治疗 2 型糖尿病的作用。国内外研究结果显示,脐带间充质干细胞能改善胰岛素抵抗、调节 B 细胞存活和胰岛素分泌,改善 2 型糖尿病患者的糖代谢水平,降低降糖药物的需求。

本研究使用的脐带间充质干细胞注射液,由深圳北科生物技术有限公司提供。本品原料取自合格的足月胎儿脐带,经过系列检测和严格的过程控制,产品标准符合我国《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、GMP 等法规要求。评估脐带间充质干细胞注射液对 2 型糖尿病患者的影响,确定其疗效和安全性。

1.2 本研究目的

主要研究目的:评价 hUCMSCs 静脉全身输注、胰背动脉局部输注或联合输注治疗 T2DM 患者的可行性、的安全性、有效性;次要研究目的:探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的最佳输注途径;探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的作用机制。

二、研究人群

根据研究目的,本研究设置了入选和排除标准,如您具备以下条件:

- 确诊 T2DM;
- 初筛期 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$; 筛选期稳定至 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$;
- 18 岁 $\leq$ 年龄 < 70 岁;
- 分组前总胰岛素用量 $\leq 100\text{IU/d}$;
- 基础 C 肽 $\geq 0.3 \text{ ng/ml}$;
- 理解并签署知情同意书。

且不满足以下条件:

- 谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 阳性;
- 三个月内噻唑烷二酮 (TZDs) 治疗;
- 严重的药物过敏病史或过敏体质者;
- 较严重的脑损伤,造成严重神经功能缺陷者;
- 较严重的呼吸科疾病;
- 较严重的心血管疾病:包括血压 $\text{SBP} \geq 180\text{mmHg}$ 和/或 $\text{DBP} \geq 110\text{mmHg}$ 或难治性高血压;心功能 NYHA 分级 III、IV 级;
- 较严重的肝功能异常:肝功能 Child-Pugh 评分 B、C 级;
- 较严重的肾功能异常:肾功能 CKD 4、5 期;
- 伴其它严重或不可控的糖尿病并发症:例如糖尿病视网膜病变 V、VI 期;
- 血糖持续增高或严重波动,危及生命;
- 伴糖尿病除外的其它较严重内分泌疾病;

- 严重的血液系统疾病;
- 较严重或未受控制的感染;
- 已知或可疑的恶性肿瘤;
- HIV 抗体阳性;
- 较严重的精神科疾病;
- 妊娠、计划妊娠或有妊娠可能及哺乳期的女性;
- 一个月内使用过或正在使用影响糖代谢的药物, 如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、口服避孕药、三环类抗抑郁药等;
- 酗酒和药物滥用者;
- 三个月内参加过任何其它临床试验者;
- 根据研究者判断, 可能危害受试者安全或者方案依从性的任何疾病或状态。

则您符合我们的研究要求。

三、研究内容

本研究是一项单中心、随机、对照、平行的干细胞临床试验, 入组总例数为 76 例。

本研究分为两阶段: 第一阶段: 常规治疗阶段: 主要筛选适合入组治疗的受试者; 予糖尿病教育管理+常规治疗方案; 连续 14 周; 第二阶段: 细胞治疗阶段: 采用区组随机化方法, 受试者按照 1:1:1:1 比例随机分为 4 组, A 组: 标准对照组: 常规治疗+无细胞悬液静脉输注, 连续 3 次, 间隔 1 周; B 组: 静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周; C 组: 胰背动脉局部输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 治疗 1 次; D 组: 胰背动脉局部联合静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周, 首次经胰背动脉输注, 后两次经静脉输注。

受试者接受 hUCMSCs 治疗及访视, 每次 hUCMSCs 治疗后 2hr、24hr、72hr, 首次治疗后 4w、12w、24w、36w、48w 进行访视观察; 8w、16w、20w、28w、32w、40w、44w 进行电话随访。本研究周期预计 64 周, 其中常规治疗 (SMT) 阶段 14 周, 干细胞治疗阶段 48 周。研究结束后会有 3 年的延长随访时间, 主要以电话随访为主。

筛选合格后随机至 C、D 两组的受试者若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 允许额外转入 B 组进行静脉治疗, 而不影响原随机至 B 组的受试者分配。但 C、D 组转入 B 组的受试者总例数受限, 不超过 19 例。

再此研究过程中, 您可能被随机分到 ABCD 中的任意一组 (有或无干细胞治疗), 您有 75% 的几率使用本研究药物。

四、参加研究您需要做什么?

如果您同意参加本研究, 并签署知情同意后, 根据方案您将接受试验相关检查和流程以确认是否适合参加本研究; 如确定您适合参加本研究, 您将被随机分配到上述四组中的任意一组。

如您筛选合格后随机分配至 C、D 两组, 若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 您将额外转入 B 组进行静脉治疗。当研究结束前由 C、D 两组转移至 B 组人数超过 19 例, 则停止 C 组和 D 组招募。在参加此研究过程中, 您需要:

1. 在您入选研究前, 医生将询问、记录您的病史, 并安排您进行 体格检查、实验室 (HbA1C、生化: 肌酐、肝功、淀粉酶、脂肪酶、血常规、空腹血糖、C 肽、血脂、凝血试验、尿常规、OGTT 试验) 等检查。

您是合格的纳入者, 您可自愿参加研究, 签署知情同意书。

如您不愿参加研究, 我们将按您的意愿施治。

2. 若您自愿参加研究, 将按以下步骤进行:

您将被充分告知分配流程、各治疗方案(药物: 剂量、疗程、使用说明和注意事项、药物生产厂家; 采用的治疗和诊断仪器: 生产厂家、生产企业许可证、注册证号等)

患者到医院进行检查和随访的时间、次数、注意事项。

3. 需要您配合的其他事项

您必须按医生和您约定的随访时间带着 (一般为病历、个人治疗日记卡等) 来医院就诊(随访阶段, 医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况)。您的随访非常重要, 因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用, 并及时指导您。

您必须按医生指导用药, 并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装, 并将正在服用的其它药物带来, 包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能自行使用治疗 2 型糖尿病 的其它药物。如您需要进行其它治疗, 请事先与您的医生取得联系。

五、参加研究可能的受益

参加本临床研究, 您将至少获得一次全面的 2 型糖尿病评估, 包括: 体格检查、血常规、尿常规、血生化(肝肾功能、血脂)、血糖、C 肽、OGTT 试验等。如果您入选本临床研究, 您还可能获得 3 次脐带间充质干细胞注射液的治疗机会, 及为期 62 周的全面治疗评估。

尽管已经有证据提示 脐带间充质干细胞在治疗 2 型糖尿病方面 有满意的疗效, 但这并不能保证对您肯定有效。本研究所采用的 脐带间充质干细胞注射液 也不是治疗 2 型糖尿病 的唯一的方法。如 脐带间充质干细胞注射液 对您的病情无效, 您可以向医生询问有可能获得的替代治疗方法。

六、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

近年来国内外关于间充质干细胞治疗的临床研究报道表明, 间充质干细胞在临床应用中不良反应率较低, 且程度轻微。另, 根据本品提供方的数据库也显示, 本品不良事件发生率为 1.05%, 主要包括发热、头痛、呕吐、兴奋、过敏等。对于该研究可能出现的不良反应如下:

1. 已知干细胞注射常见不良反应, 包括发热、头晕、嗜睡、兴奋、呕吐、腹泻、过敏、致癌性等;
2. 干细胞免疫调节的风险: 干细胞输注初期对机体产生免疫抑制, 可能会增加受试者发生感染或已有感染加重的风险。
3. 静脉注射的风险: 发热反应, 过敏反应, 穿刺部位红肿、疼痛、渗出, 导管相关感染, 静脉炎, 循环复合过重(急性肺水肿), 空气栓塞等输液反应或并发症;
4. 动脉输注的风险: 对于 C 组和 D 组中介入给药途径首选胰背动脉局部 动脉输注, 皮下穿刺经股动脉至胰背动脉输注脐带间充质干细胞。可能出现 并发症如下:
 - 4.1 血管入路相关并发症: 1) 穿刺点出血: 正常情况下, 导管鞘拔出后, 局部压迫 15 分钟左右一般都可止血。若压迫方法、部位准确无误, 30 分钟 后穿刺点仍出血不止, 应分析出血原因, 采取相应措施。2) 穿刺部位血肿: 经股动脉穿刺局部血肿发生率为 0.26%, 小的血肿表现为局部皮下淤血, 较大者血肿向下可分布至大腿中上部内侧, 向上至髂前上棘内侧, 患者可有胀痛不适, 有时可影响行走; 比较严重的血肿是盆腔腹膜后巨大血肿, 开始不易发现, 逐渐增大后可引起髂静脉、膀胱或股神经的压迫症状, 出血多时可 出现休克, 危及生命。3) 穿刺点假性动脉瘤等。
 - 4.2 操作相关并发症: 1) 血管痉挛: 血管痉挛是比较常见的并发症。一旦血管痉挛, 进而影响动脉插管和治疗, 严

重者使得手术中止或失败。血管痉挛时,造影表现为局部血管变细、成串珠状或细丝状,血流变慢或中断。如痉挛长时间不能恢复,可能引起相应部位的局部疼痛、血栓形成。2) 血管内膜剥离:由于血管退行性改变、扭曲或纤维化、导管太硬、导丝或导管进入血管内膜下,暴力操作,导管导丝进入血管速度太快;导管头紧贴血管内膜处;用力抽吸导管;造影时高压注射器压力过大等,可导致血管内膜掀起,对比剂进入血管内膜下。3) 血管栓塞:手术过程中液态栓塞剂或微小固态栓塞剂导致血管意外栓塞。

4.3 全身性并发症,如发热反应、空气栓塞、感染。

4.4 造影剂相关并发症,如造影剂性肾病、过敏反应。(修改。原文为:血管入路相关并发症(穿刺点出血、穿刺部位血肿、穿刺点假性动脉瘤)、操作相关并发症(血管痉挛、血管内膜剥离、血管栓塞)、全身性并发症(发热反应、空气栓塞、感染)、造影剂相关并发症(造影剂性肾病、过敏反应)

)

5. T2DM 疾病本身的风险:糖尿病急性并发症(酮症酸中毒、非酮症性高渗昏迷、乳酸性酸中毒以及低血糖昏迷等)、糖尿病慢性并发症(微血管病变、大血管病变、神经病等)、伤口愈合缓慢的风险、发生血管栓塞性疾病的风险

6. 其他可能发生与本研究相关的不良事件或严重不良事件。

可能存在尚未发现的或未能预知的不良事件,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,均应及时通知您的医生,他/她将对此作出判断并给与适当的医疗处理。

安全起见,您必须在研究开始前告诉研究医生或者护士您正在服用的所有处方药、中药制品、非处方药、维生素和天然补品等保健品。在研究过程中需要服用这些药物之前也请务必告诉您的研究医生或护士。

您在研究期间需要按时到医院随访,做一些检查,这些占用您的一些时间,也可能给您造成麻烦或带来不方便。

七、可选的其他医疗方案

如果不参加本研究,您可在原有治疗方案的基础上,我院接诊医生会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素直至血糖控制达标。

八、有关费用

如您参加本临床研究,研究过程中涉及的方案规定的相关检查,住院,药物等均由研究者免费提供。

如您在研究过程中出现任何不良反应,研究者将及时对您进行适当的救治,并承担处理不良反应的费用。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查,将不在免费的范围之内。

九、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。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、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。

按照医学研究伦理,除了个人隐私信息外,试验数据将可供公众查询和共享,查询和共享将只限于基于网络的电子数据库,保证不会泄漏任何个人隐私信息。

十、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题,并得到相应的解答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息,可能影响您继续参加研究的意愿时,您的医生将会及时通知您。

十一、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有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑,如果您出现严重的不良反应,或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益,他/她会决定让您退出研究。如果发生该情况,我们将及时通知您,您的研究医生也会与您讨论您拥有的其他选择。如果医生认为突然中断试验会影响您的健康,可能会要求您在停止试验之前来医院进行一次检查。

如果您因为任何原因从研究中退出,研究者会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素治疗方案。

您可能被询问有关您使用试验药物的情况。如果医生认为需要,您也可能被要求进行实验室检查和体格检查。

医生在退出试验时,对研究期间收集的研究数据及因不良反应退出的数据向您做出细致说明。在退出试验后如您不愿意,我们将不收集与其有关的新数据,如您愿意,我们会安排固定医生对您退出试验后 1 年内时间里进行电话随访并协助跟试验相关问题。

十二、相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题,请联系研究者及联系电话。如果您有与自身权益相关的任何问题,或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑,请联系北京大学深圳医院伦理办公室,联系电话: 0755-83923333-6418。

十三、现在该做什么?

是否参加本项研究由您自己(和您的家人)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。

知情同意书. 同意签字页

临床研究项目名称: 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

项目编号: PKUSZH-SC-T2DM-001

试验单位: 北京大学深圳医院

项目主要负责人: 张帆

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍,而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,我若将我的病情变化告诉医生,完

成相应的体格检查和理化检查, 这将对整个研究十分有利。

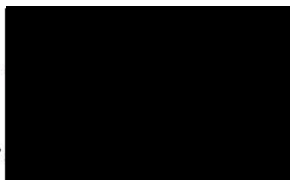
如果因病情变化我需要采取任何其他的药物治疗, 我会在事先征求医生的意见, 或在事后如实告诉医生。

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。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后, 我决定同意参加本项研究, 并保证尽量遵从医嘱。

患者签名

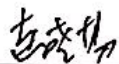


2020 年 11 月 23 日

联系电话

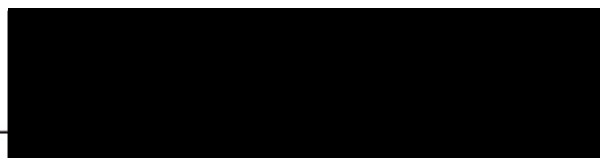
我确认已向患者解释了本试验的详细情况, 包括其权力以及可能的受益和风险, 并给其一份签署过的知情同意书副本。

医生签名:



2020 年 11 月 23 日

医生的工作电话:



科室联系电话:

不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

知情同意书·知情告知页

亲爱的患者:

医生已经确诊您为 2 型糖尿病。我们将邀请您参加一项 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究 研究, 本研究项目编号为 PKUSZH-SC-T2DM-001。本研究方案已经得到 北京大学深圳医院医学伦理委员会 伦理委员会审核, 同意进行临床研究。

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、风险和不适。如果您愿意, 您也可以和您的亲属、朋友一起讨论, 或者请医生给予解释, 帮助您做出决定。

一、研究背景和研究目的

1.1 研究背景

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。T2DM 是最主要的 DM 类型, 约占 DM 病患 90% 以上。T2DM 基本特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷 (胰岛素分泌不足), 导致血液中的葡萄糖累积、血糖控制障碍, 进一步引起代谢障碍相关的一系列微血管、大血管并发症等, 如 DM 视网膜病变、DM 肾病、DM 神经病变等, 是 DM 致死的重要因素, 严重危害人类健康。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的最新数据表明, 2015 年全球 DM 患病人数达 4.15 亿, 平均每 11 个成人中就有 1 名 DM 患者, 约 500 万人因 DM 死亡。目前每年 DM 全球医疗花费占医疗总支出的 12%, 但 DM 患病率却逐年上升, 预计 2040 年全球 DM 患者数将增至 6.42 亿。中国是全球糖尿病患者人数最多的国家, 2013 年我国糖尿病患者人数已达 1.2 亿, 糖尿病前期人数达 4 亿, 居全球之首, 是名副其实的“糖尿病大国”, 而且中国 T2DM 患者的血糖达标率严重不足。

目前, 临床上已有 40 多种不同种类的药物用于治疗和控制糖尿病, 包括胰岛素类、磺酰脲类、双胍类、胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1) 激动剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂以及各种中药等, 在降糖、控糖方面各具特色, 但仍不能完全针对 DM 病因, 改善 DM 并发症, 阻止疾病进程, 并且具有一定的副作用。胰腺移植、胰岛细胞移植、胚胎干细胞 (ESCs) 诱导分化或体细胞转分化为具有胰岛素分泌功能的 β 细胞移植等新型细胞与组织工程疗法 十分具有吸引力, 但是这些生物疗法的临床应用也面临着巨大困难, 主要是 受捐器官短缺, 胰腺、胰岛细胞的供应源/需求存在矛盾; 移植后出现免疫排斥反应风险; ESCs 获取需面临伦理问题; β 细胞诱导分化、转分化效率低, 无法规模化生产目标细胞; 重编程不均一的诱导细胞具有致畸胎瘤和恶性肿瘤潜在风险等; 因此限制了这些新型治疗方法广泛的临床应用。

过去二十年来, 随着细胞生物学和组织工程领域的巨大发展, 间充质干细胞治疗作为一种新型的医疗技术走进人们的视野。其中脐带间充质干细胞因其来源丰富, 增殖潜能高, 免疫原性低, 取材方便等特性, 便于临床应用, 越来越受到重视。

间充质干细胞是来源于中胚层的一类多能干细胞,具有多向分化潜能,并能够产生上百种细胞因子,通过旁分泌方式和/或细胞之间相互“交流”而发挥造血支持、免疫调节、细胞信号调控等作用,发挥治疗 2 型糖尿病的作用。国内外研究结果显示,脐带间充质干细胞能改善胰岛素抵抗、调节 B 细胞存活和胰岛素分泌,改善 2 型糖尿病患者的糖代谢水平,降低降糖药物的需求。

本研究使用的脐带间充质干细胞注射液,由深圳北科生物技术有限公司提供。本品原料取自合格的足月胎儿脐带,经过系列检测和严格的过程控制,产品标准符合我国《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、GMP 等法规要求。评估脐带间充质干细胞注射液对 2 型糖尿病患者的影响,确定其疗效和安全性。

1.2 本研究目的

主要研究目的:评价 hUCMSCs 静脉全身输注、胰背动脉局部输注或联合输注治疗 T2DM 患者的可行性、的安全性、有效性;次要研究目的:探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的最佳输注途径;探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的作用机制。

二、研究人群

根据研究目的,本研究设置了入选和排除标准,如您具备以下条件:

- 确诊 T2DM;
- 初筛期 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$; 筛选期稳定至 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$;
- 18 岁 $\leq$ 年龄 < 70 岁;
- 分组前总胰岛素用量 $\leq 100\text{IU/d}$;
- 基础 C 肽 $\geq 0.3 \text{ ng/ml}$;
- 理解并签署知情同意书。

且不满足以下条件:

- 谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 阳性;
- 三个月内噻唑烷二酮 (TZDs) 治疗;
- 严重的药物过敏病史或过敏体质者;
- 较严重的脑损伤,造成严重神经功能缺陷者;
- 较严重的呼吸科疾病;
- 较严重的心血管疾病:包括血压 $\text{SBP} \geq 180\text{mmHg}$ 和/或 $\text{DBP} \geq 110\text{mmHg}$ 或难治性高血压;心功能 NYHA 分级 III、IV 级;
- 较严重的肝功能异常:肝功能 Child-Pugh 评分 B、C 级;
- 较严重的肾功能异常:肾功能 CKD 4、5 期;
- 伴其它严重或不可控的糖尿病并发症:例如糖尿病视网膜病变 V、VI 期;
- 血糖持续增高或严重波动,危及生命;
- 伴糖尿病除外的其它较严重内分泌疾病;

- 严重的血液系统疾病;
- 较严重或未受控制的感染;
- 已知或可疑的恶性肿瘤;
- HIV 抗体阳性;
- 较严重的精神科疾病;
- 妊娠、计划妊娠或有妊娠可能及哺乳期的女性;
- 一个月内使用过或正在使用影响糖代谢的药物, 如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、口服避孕药、三环类抗抑郁药等;
- 酗酒和药物滥用者;
- 三个月内参加过任何其它临床试验者;
- 根据研究者判断, 可能危害受试者安全或者方案依从性的任何疾病或状态。

则您符合我们的研究要求。

三、研究内容

本研究是一项单中心、随机、对照、平行的干细胞临床试验, 入组总例数为 76 例。

本研究分为两阶段: 第一阶段: 常规治疗阶段: 主要筛选适合入组治疗的受试者; 予糖尿病教育管理+常规治疗方案; 连续 14 周; 第二阶段: 细胞治疗阶段: 采用区组随机化方法, 受试者按照 1:1:1:1 比例随机分为 4 组, A 组: 标准对照组: 常规治疗+无细胞悬液静脉输注, 连续 3 次, 间隔 1 周; B 组: 静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周; C 组: 胰背动脉局部输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 治疗 1 次; D 组: 胰背动脉局部联合静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周, 首次经胰背动脉输注, 后两次经静脉输注。

受试者接受 hUCMSCs 治疗及访视, 每次 hUCMSCs 治疗后 2hr、24hr、72hr, 首次治疗后 4w、12w、24w、36w、48w 进行访视观察; 8w、16w、20w、28w、32w、40w、44w 进行电话随访。本研究周期预计 64 周, 其中常规治疗 (SMT) 阶段 14 周, 干细胞治疗阶段 48 周。研究结束后会有 3 年的延长随访时间, 主要以电话随访为主。

筛选合格后随机至 C、D 两组的受试者若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 允许额外转入 B 组进行静脉治疗, 而不影响原随机至 B 组的受试者分配。但 C、D 组转入 B 组的受试者总例数受限, 不超过 19 例。

再此研究过程中, 您可能被随机分到 ABCD 中的任意一组 (有或无干细胞治疗), 您有 75% 的几率使用本研究药物。

四、参加研究您需要做什么?

如果您同意参加本研究, 并签署知情同意后, 根据方案您将接受试验相关检查和流程以确认是否适合参加本研究; 如确定您适合参加本研究, 您将被随机分配到上述四组中的任意一组。

如您筛选合格后随机分配至 C、D 两组, 若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 您将额外转入 B 组进行静脉治疗。当研究结束前由 C、D 两组转移至 B 组人数超过 19 例, 则停止 C 组和 D 组招募。在参加此研究过程中, 您需要:

1. 在您入选研究前, 医生将询问、记录您的病史, 并安排您进行 体格检查、实验室 (HBA1C、生化: 肌酐、肝功、淀粉酶、脂肪酶、血常规、空腹血糖、C 肽、血脂、凝血试验、尿常规、OGTT 试验) 等检查。

您是合格的纳入者, 您可自愿参加研究, 签署知情同意书。

如您不愿参加研究, 我们将按您的意愿施治。

2. 若您自愿参加研究, 将按以下步骤进行:

您将被充分告知分配流程、各治疗方案(药物: 剂量、疗程、使用说明和注意事项、药物生产厂家; 采用的治疗和诊断仪器: 生产厂家、生产企业许可证、注册证号等)

患者到医院进行检查和随访的时间、次数、注意事项。

3. 需要您配合的其他事项

您必须按医生和您约定的随访时间带着 (一般为病历、个人治疗日记卡等) 来医院就诊(随访阶段, 医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况)。您的随访非常重要, 因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用, 并及时指导您。

您必须按医生指导用药, 并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装, 并将正在服用的其它药物带来, 包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能自行使用治疗 2 型糖尿病 的其它药物。如您需要进行其它治疗, 请事先与您的医生取得联系。

五、参加研究可能的受益

参加本临床研究, 您将至少获得一次全面的 2 型糖尿病评估, 包括: 体格检查、血常规、尿常规、血生化(肝肾功能、血脂)、血糖、C 肽、OGTT 试验等。如果您入选本临床研究, 您还可能获得 3 次脐带间充质干细胞注射液的治疗机会, 及为期 62 周的全面治疗评估。

尽管已经有证据提示 脐带间充质干细胞在治疗 2 型糖尿病方面 有满意的疗效, 但这并不能保证对您肯定有效。本研究所采用的 脐带间充质干细胞注射液 也不是治疗 2 型糖尿病 的唯一的办法。如 脐带间充质干细胞注射液 对您的病情无效, 您可以向医生询问有可能获得的替代治疗方法。

六、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

近年来国内外关于间充质干细胞治疗的临床研究报道表明, 间充质干细胞在临床应用中不良反应率较低, 且程度轻微。另, 根据本品提供方的数据库也显示, 本品不良事件发生率为 1.05%, 主要包括发热、头痛、呕吐、兴奋、过敏等。对于该研究可能出现的不良反应如下:

1. 已知干细胞注射常见不良反应, 包括发热、头晕、嗜睡、兴奋、呕吐、腹泻、过敏、致癌性等;
2. 干细胞免疫调节的风险: 干细胞输注初期对机体产生免疫抑制, 可能会增加受试者发生感染或已有感染加重的风险。
3. 静脉注射的风险: 发热反应, 过敏反应, 穿刺部位红肿、疼痛、渗出, 导管相关感染, 静脉炎, 循环复合过重(急性肺水肿), 空气栓塞等输液反应或并发症;
4. 动脉输注的风险: 对于 C 组和 D 组中介入给药途径首选胰背动脉局部 动脉输注, 皮下穿刺经股动脉至胰背动脉输注脐带间充质干细胞。可能出现 并发症如下:
 - 4.1 血管入路相关并发症: 1) 穿刺点出血: 正常情况下, 导管鞘拔出后, 局部压迫 15 分钟左右一般都可止血。若压迫方法、部位准确无误, 30 分钟 后穿刺点仍出血不止, 应分析出血原因, 采取相应措施。2) 穿刺部位血肿: 经股动脉穿刺局部血肿发生率为 0.26%, 小的血肿表现为局部皮下淤血, 较大者血肿向下可分布至大腿中上部内侧, 向上至髂前上棘内侧, 患者可有胀痛不适, 有时可影响行走; 比较严重的血肿是盆腔腹膜后巨大血肿, 开始不易发现, 逐渐增大后可引起髂静脉、膀胱或股神经的压迫症状, 出血多时可 出现休克, 危及生命。3) 穿刺点假性动脉瘤等。
 - 4.2 操作相关并发症: 1) 血管痉挛: 血管痉挛是比较常见的并发症。一旦血管痉挛, 进而影响动脉插管和治疗, 严

重者使得手术中止或失败。血管痉挛时, 造影表现为局部血管变细、成串珠状或细丝状, 血流变慢或中断。如痉挛长时间不能恢复, 可能引起相应部位的局部疼痛、血栓形成。2) 血管内膜剥离: 由于血管退行性改变、扭曲或纤维化、导管太硬、导丝或导管进入血管内膜下, 暴力操作, 导管导丝进入血管速度太快; 导管头紧贴血管内膜处; 用力抽吸导管; 造影时高压注射器压力过大等, 可导致血管内膜掀起, 对比剂进入血管内膜下。3) 血管栓塞: 手术过程中液态栓塞剂或微小 固态栓塞剂导致血管意外栓塞。

4.3 全身性并发症, 如发热反应、空气栓塞、感染。

4.4 造影剂相关并发症, 如造影剂性肾病、过敏反应。(修改。原文为: 血管入路相关并发症(穿刺点出血、穿刺部位血肿、穿刺点假性动脉瘤)、操作相关并发症(血管痉挛、血管内膜剥离、血管栓塞)、全身性并发症(发热反应、空气栓塞、感染)、造影剂相关并发症(造影剂性肾病、过敏反应)

)

5. T2DM 疾病本身的风险: 糖尿病急性并发症(酮症酸中毒、非酮症性高渗昏迷、乳酸性酸中毒以及低血糖昏迷等)、糖尿病慢性并发症(微血管病变、大血管病变、神经病等)、伤口愈合缓慢的风险、发生血管栓塞性疾病的风险

6. 其他可能发生与本研究相关的不良事件或严重不良事件。

可能存在尚未发现的或未能预知的不良事件, 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, 均应及时通知您的医生, 他/她将对此作出判断并给与适当的医疗处理。

安全起见, 您必须在研究开始前告诉研究医生或者护士您正在服用的所有处方药、中药制品、非处方药、维生素和天然补品等保健品。在研究过程中需要服用这些药物之前也请务必告诉您的研究医生或护士。

您在研究期间需要按时到医院随访, 做一些检查, 这些占用您的一些时间, 也可能给您造成麻烦或带来不方便。

七、可选的其他医疗方案

如果不参加本研究, 您可在原有治疗方案的基础上, 我院接诊医生会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素直至血糖控制达标。

八、有关费用

如您参加本临床研究, 研究过程中涉及的方案规定的相关检查, 住院, 药物等均由研究者免费提供。

如您在研究过程中出现任何不良反应, 研究者将及时对您进行适当的救治, 并承担处理不良反应的费用。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查, 将不在免费的范围之内。

九、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。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、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。

按照医学研究伦理, 除了个人隐私信息外, 试验数据将可供公众查询和共享, 查询和共享将只限于基于网络的电子数据库, 保证不会泄漏任何个人隐私信息。

十、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题, 并得到相应的解答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息, 可能影响您继续参加研究的意愿时, 您的医生将会及时通知您。

十一、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有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑,如果您出现严重的不良反应,或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益,他/她会决定让您退出研究。如果发生该情况,我们将及时通知您,您的研究医生也会与您讨论您拥有的其他选择。如果医生认为突然中断试验会影响您的健康,可能会要求您在停止试验之前来医院进行一次检查。

如果您因为任何原因从研究中退出,研究者会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素治疗方案。

您可能被询问有关您使用试验药物的情况。如果医生认为需要,您可能被要求进行实验室检查和体格检查。

医生在退出试验时,对研究期间收集的研究数据及因不良反应退出的数据向您做出细致说明。在退出试验后如您不愿意,我们将不收集与其有关的新数据,如您愿意,我们会安排固定医生对您退出试验后 1 年内时间里进行电话随访并协助跟试验相关问题。

十二、相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题,请联系研究者及联系电话。如果您有与自身权益相关的任何问题,或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑,请联系北京大学深圳医院伦理办公室,联系电话: 0755-83923333-6418。

十三、现在该做什么?

是否参加本研究由您自己(和您的家人)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。

知情同意书. 同意签字页

临床研究项目名称: 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

项目编号: PKUSZH-SC-T2DM-001

试验单位: 北京大学深圳医院

项目主要负责人: 张帆

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍,而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,我若将我的病情变化告诉医生,完

成相应的体格检查和理化检查,这将对整个研究十分有利。

如果因病情变化我需要采取任何其他的药物治疗,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。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后,我决定同意参加本项研究,并保证尽量遵从医嘱。

患者签名:

2021 年 2 月 18 日

联系电话:

我确认已向患者解释了本试验的详细情况,包括其权力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。

医生签名:

张华

2021 年 2 月 18 日

医生的工作电话:

科室联系电话:

不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

知情同意书·知情告知页

亲爱的患者:

医生已经确诊您为 2 型糖尿病。我们将邀请您参加一项 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究 研究, 本研究项目编号为 PKUSZH-SC-T2DM-001。本研究方案已经得到 北京大学深圳医院医学伦理委员会 伦理委员会审核, 同意进行临床研究。

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、风险和不适。如果您愿意, 您也可以和您的亲属、朋友一起讨论, 或者请医生给予解释, 帮助您做出决定。

一、研究背景和研究目的

1.1 研究背景

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。T2DM 是最主要的 DM 类型, 约占 DM 病患 90% 以上。T2DM 基本特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷 (胰岛素分泌不足), 导致血液中的葡萄糖累积、血糖控制障碍, 进一步引起代谢障碍相关的一系列微血管、大血管并发症等, 如 DM 视网膜病变、DM 肾病、DM 神经病变等, 是 DM 致死的重要因素, 严重危害人类健康。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的最新数据表明, 2015 年全球 DM 患病人数达 4.15 亿, 平均每 11 个成人中就有 1 名 DM 患者, 约 500 万人因 DM 死亡。目前每年 DM 全球医疗花费占医疗总支出的 12%, 但 DM 患病率却逐年上升, 预计 2040 年全球 DM 患者数将增至 6.42 亿。中国是全球糖尿病患者人数最多的国家, 2013 年我国糖尿病患者人数已达 1.2 亿, 糖尿病前期人数达 4 亿, 居全球之首, 是名副其实的“糖尿病大国”, 而且中国 T2DM 患者的血糖达标率严重不足。

目前, 临床上已有 40 多种不同种类的药物用于治疗和控制糖尿病, 包括胰岛素类、磺酰脲类、双胍类、胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1) 激动剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂以及各种中药等, 在降糖、控糖方面各具特色, 但仍不能完全针对 DM 病因, 改善 DM 并发症, 阻止疾病进程, 并且具有一定的副作用。胰腺移植、胰岛细胞移植、胚胎干细胞 (ESCs) 诱导分化或体细胞转分化为具有胰岛素分泌功能的 β 细胞移植等新型细胞与组织工程疗法 十分具有吸引力, 但是这些生物疗法的临床应用也面临着巨大困难, 主要是 受捐器官短缺, 胰腺、胰岛细胞的供应源/需求存在矛盾; 移植后出现免疫排斥反应风险; ESCs 获取需面临伦理问题; β 细胞诱导分化、转分化效率低, 无法规模化生产目标细胞; 重编程不均一的诱导细胞具有致畸胎瘤和恶性肿瘤潜在风险等; 因此限制了这些新型治疗方法广泛的临床应用。

过去二十年来, 随着细胞生物学和组织工程领域的巨大发展, 间充质干细胞治疗作为一种新型的医疗技术走进人们的视野。其中脐带间充质干细胞因其来源丰富, 增殖潜能高, 免疫原性低, 取材方便等特性, 便于临床应用, 越来越受到重视。

间充质干细胞是来源于中胚层的一类多能干细胞,具有多向分化潜能,并能够产生上百种细胞因子,通过旁分泌方式和/或细胞之间相互“交流”而发挥造血支持、免疫调节、细胞信号调控等作用,发挥治疗 2 型糖尿病的作用。国内外研究结果显示,脐带间充质干细胞能改善胰岛素抵抗、调节 B 细胞存活和胰岛素分泌,改善 2 型糖尿病患者的糖代谢水平,降低降糖药物的需求。

本研究使用的脐带间充质干细胞注射液,由深圳北科生物技术有限公司提供。本品原料取自合格的足月胎儿脐带,经过系列检测和严格的过程控制,产品标准符合我国《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、GMP 等法规要求。评估脐带间充质干细胞注射液对 2 型糖尿病患者的影响,确定其疗效和安全性。

1.2 本研究目的

主要研究目的:评价 hUCMSCs 静脉全身输注、胰背动脉局部输注或联合输注治疗 T2DM 患者的可行性、的安全性、有效性;次要研究目的:探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的最佳输注途径;探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的作用机制。

二、研究人群

根据研究目的,本研究设置了入选和排除标准,如您具备以下条件:

- 确诊 T2DM;
- 初筛期 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$; 筛选期稳定至 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$;
- 18 岁 $\leq$ 年龄 < 70 岁;
- 分组前总胰岛素用量 $\leq 100\text{IU/d}$;
- 基础 C 肽 $\geq 0.3 \text{ ng/ml}$;
- 理解并签署知情同意书。

且不满足以下条件:

- 谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 阳性;
- 三个月内噻唑烷二酮 (TZDs) 治疗;
- 严重的药物过敏病史或过敏体质者;
- 较严重的脑损伤,造成严重神经功能缺陷者;
- 较严重的呼吸科疾病;
- 较严重的心血管疾病:包括血压 $\text{SBP} \geq 180\text{mmHg}$ 和/或 $\text{DBP} \geq 110\text{mmHg}$ 或难治性高血压;心功能 NYHA 分级 III、IV 级;
- 较严重的肝功能异常:肝功能 Child-Pugh 评分 B、C 级;
- 较严重的肾功能异常:肾功能 CKD 4、5 期;
- 伴其它严重或不可控的糖尿病并发症:例如糖尿病视网膜病变 V、VI 期;
- 血糖持续增高或严重波动,危及生命;
- 伴糖尿病除外的其它较严重内分泌疾病;

- 严重的血液系统疾病;
- 较严重或未受控制的感染;
- 已知或可疑的恶性肿瘤;
- HIV 抗体阳性;
- 较严重的精神科疾病;
- 妊娠、计划妊娠或有妊娠可能及哺乳期的女性;
- 一个月内使用过或正在使用影响糖代谢的药物, 如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、口服避孕药、三环类抗抑郁药等;
- 酗酒和药物滥用者;
- 三个月内参加过任何其它临床试验者;
- 根据研究者判断, 可能危害受试者安全或者方案依从性的任何疾病或状态。

则您符合我们的研究要求。

三、研究内容

本研究是一项单中心、随机、对照、平行的干细胞临床试验, 入组总例数为 76 例。

本研究分为两阶段: 第一阶段: 常规治疗阶段: 主要筛选适合入组治疗的受试者; 予糖尿病教育管理+常规治疗方案; 连续 14 周; 第二阶段: 细胞治疗阶段: 采用区组随机化方法, 受试者按照 1:1:1:1 比例随机分为 4 组, A 组: 标准对照组: 常规治疗+无细胞悬液静脉输注, 连续 3 次, 间隔 1 周; B 组: 静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周; C 组: 胰背动脉局部输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 治疗 1 次; D 组: 胰背动脉局部联合静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周, 首次经胰背动脉输注, 后两次经静脉输注。

受试者接受 hUCMSCs 治疗及访视, 每次 hUCMSCs 治疗后 2hr、24hr、72hr, 首次治疗后 4w、12w、24w、36w、48w 进行访视观察; 8w、16w、20w、28w、32w、40w、44w 进行电话随访。本研究周期预计 64 周, 其中常规治疗 (SMT) 阶段 14 周, 干细胞治疗阶段 48 周。研究结束后会有 3 年的延长随访时间, 主要以电话随访为主。

筛选合格后随机至 C、D 两组的受试者若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 允许额外转入 B 组进行静脉治疗, 而不影响原随机至 B 组的受试者分配。但 C、D 组转入 B 组的受试者总例数受限, 不超过 19 例。

再此研究过程中, 您可能被随机分到 ABCD 中的任意一组 (有或无干细胞治疗), 您有 75% 的几率使用本研究药物。

四、参加研究您需要做什么?

如果您同意参加本研究, 并签署知情同意后, 根据方案您将接受试验相关检查和流程以确认是否适合参加本研究; 如确定您适合参加本研究, 您将被随机分配到上述四组中的任意一组。

如您筛选合格后随机分配至 C、D 两组, 若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 您将额外转入 B 组进行静脉治疗。当研究结束前由 C、D 两组转移至 B 组人数超过 19 例, 则停止 C 组和 D 组招募。在参加此研究过程中, 您需要:

1. 在您入选研究前, 医生将询问、记录您的病史, 并安排您进行 体格检查、实验室 (HBA1C、生化: 肌酐、肝功、淀粉酶、脂肪酶、血常规、空腹血糖、C 肽、血脂、凝血试验、尿常规、OGTT 试验) 等检查。

您是合格的纳入者, 您可自愿参加研究, 签署知情同意书。

如您不愿参加研究, 我们将按您的意愿施治。

2. 若您自愿参加研究, 将按以下步骤进行:

您将被充分告知分配流程、各治疗方案(药物: 剂量、疗程、使用说明和注意事项、药物生产厂家; 采用的治疗和诊断仪器: 生产厂家、生产企业许可证、注册证号等)

患者到医院进行检查和随访的时间、次数、注意事项。

3. 需要您配合的其他事项

您必须按医生和您约定的随访时间带着 (一般为病历、个人治疗日记卡等) 来医院就诊(随访阶段, 医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况)。您的随访非常重要, 因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用, 并及时指导您。

您必须按医生指导用药, 并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装, 并将正在服用的其它药物带来, 包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能自行使用治疗 2 型糖尿病 的其它药物。如您需要进行其它治疗, 请事先与您的医生取得联系。

五、参加研究可能的受益

参加本临床研究, 您将至少获得一次全面的 2 型糖尿病评估, 包括: 体格检查、血常规、尿常规、血生化(肝肾功能、血脂)、血糖、C 肽、OGTT 试验等。如果您入选本临床研究, 您还可能获得 3 次脐带间充质干细胞注射液的治疗机会, 及为期 62 周的全面治疗评估。

尽管已经有证据提示 脐带间充质干细胞在治疗 2 型糖尿病方面 有满意的疗效, 但这并不能保证对您肯定有效。本研究所采用的 脐带间充质干细胞注射液 也不是治疗 2 型糖尿病 的唯一的办法。如 脐带间充质干细胞注射液 对您的病情无效, 您可以向医生询问有可能获得的替代治疗方法。

六、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

近年来国内外关于间充质干细胞治疗的临床研究报道表明, 间充质干细胞在临床应用中不良反应率较低, 且程度轻微。另, 根据本品提供方的数据库也显示, 本品不良事件发生率为 1.05%, 主要包括发热、头痛、呕吐、兴奋、过敏等。对于该研究可能出现的不良反应如下:

1. 已知干细胞注射常见不良反应, 包括发热、头晕、嗜睡、兴奋、呕吐、腹泻、过敏、致癌性等;
2. 干细胞免疫调节的风险: 干细胞输注初期对机体产生免疫抑制, 可能会增加受试者发生感染或已有感染加重的风险。
3. 静脉注射的风险: 发热反应, 过敏反应, 穿刺部位红肿、疼痛、渗出, 导管相关感染, 静脉炎, 循环复合过重(急性肺水肿), 空气栓塞等输液反应或并发症;
4. 动脉输注的风险: 对于 C 组和 D 组中介入给药途径首选胰背动脉局部 动脉输注, 皮下穿刺经股动脉至胰背动脉输注脐带间充质干细胞。可能出现 并发症如下:
 - 4.1 血管入路相关并发症: 1) 穿刺点出血: 正常情况下, 导管鞘拔出后, 局部压迫 15 分钟左右一般都可止血。若压迫方法、部位准确无误, 30 分钟 后穿刺点仍出血不止, 应分析出血原因, 采取相应措施。2) 穿刺部位血肿: 经股动脉穿刺局部血肿发生率为 0.26%, 小的血肿表现为局部皮下淤血, 较大者血肿向下可分布至大腿中上部内侧, 向上至髂前上棘内侧, 患者可有胀痛不适, 有时可影响行走; 比较严重的血肿是盆腔腹膜后巨大血肿, 开始不易发现, 逐渐增大后可引起髂静脉、膀胱或股神经的压迫症状, 出血多时可 出现休克, 危及生命。3) 穿刺点假性动脉瘤等。
 - 4.2 操作相关并发症: 1) 血管痉挛: 血管痉挛是比较常见的并发症。一旦血管痉挛, 进而影响动脉插管和治疗, 严

重者使得手术中止或失败。血管痉挛时,造影表现为局部血管变细、成串珠状或细丝状,血流变慢或中断。如痉挛长时间不能恢复,可能引起相应部位的局部疼痛、血栓形成。2) 血管内膜剥离:由于血管退行性改变、扭曲或纤维化、导管太硬、导丝或导管进入血管内膜下,暴力操作,导管导丝进入血管速度太快;导管头紧贴血管内膜处;用力抽吸导管;造影时高压注射器压力过大等,可导致血管内膜掀起,对比剂进入血管内膜下。3) 血管栓塞:手术过程中液态栓塞剂或微小固态栓塞剂导致血管意外栓塞。

4.3 全身性并发症,如发热反应、空气栓塞、感染。

4.4 造影剂相关并发症,如造影剂性肾病、过敏反应。(修改。原文为:血管入路相关并发症(穿刺点出血、穿刺部位血肿、穿刺点假性动脉瘤)、操作相关并发症(血管痉挛、血管内膜剥离、血管栓塞)、全身性并发症(发热反应、空气栓塞、感染)、造影剂相关并发症(造影剂性肾病、过敏反应)

)

5. T2DM 疾病本身的风险:糖尿病急性并发症(酮症酸中毒、非酮症性高渗昏迷、乳酸性酸中毒以及低血糖昏迷等)、糖尿病慢性并发症(微血管病变、大血管病变、神经病等)、伤口愈合缓慢的风险、发生血管栓塞性疾病的风险

6. 其他可能发生与本研究相关的不良事件或严重不良事件。

可能存在尚未发现的或未能预知的不良事件,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,均应及时通知您的医生,他/她将对此作出判断并给与适当的医疗处理。

安全起见,您必须在研究开始前告诉研究医生或者护士您正在服用的所有处方药、中药制品、非处方药、维生素和天然补品等保健品。在研究过程中需要服用这些药物之前也请务必告诉您的研究医生或护士。

您在研究期间需要按时到医院随访,做一些检查,这些占用您的一些时间,也可能给您造成麻烦或带来不方便。

七、可选的其他医疗方案

如果不参加本研究,您可在原有治疗方案的基础上,我院接诊医生会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素直至血糖控制达标。

八、有关费用

如您参加本临床研究,研究过程中涉及的方案规定的相关检查,住院,药物等均由研究者免费提供。

如您在研究过程中出现任何不良反应,研究者将及时对您进行适当的救治,并承担处理不良反应的费用。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查,将不在免费的范围之内。

九、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。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、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。

按照医学研究伦理,除了个人隐私信息外,试验数据将可供公众查询和共享,查询和共享将只限于基于网络的电子数据库,保证不会泄漏任何个人隐私信息。

十、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题,并得到相应的解答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息,可能影响您继续参加研究的意愿时,您的医生将会及时通知您。

十一、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有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑,如果您出现严重的不良反应,或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益,他/她会决定让您退出研究。如果发生该情况,我们将及时通知您,您的研究医生也会与您讨论您拥有的其他选择。如果医生认为突然中断试验会影响您的健康,可能会要求您在停止试验之前来医院进行一次检查。

如果您因为任何原因从研究中退出,研究者会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素治疗方案。

您可能被询问有关您使用试验药物的情况。如果医生认为需要,您也可能被要求进行实验室检查和体格检查。

医生在退出试验时,对研究期间收集的研究数据及因不良反应退出的数据向您做出细致说明。在退出试验后如您不愿意,我们将不收集与其有关的新数据,如您愿意,我们会安排固定医生对您退出试验后 1 年内时间里进行电话随访并协助跟试验相关问题。

十二、相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题,请联系研究者及联系电话。如果您有与自身权益相关的任何问题,或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑,请联系北京大学深圳医院伦理办公室,联系电话: 0755-83923333-6418。

十三、现在该做什么?

是否参加本研究由您自己(和您的家人)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。

知情同意书. 同意签字页

临床研究项目名称: 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

项目编号: PKUSZH-SC-T2DM-001

试验单位: 北京大学深圳医院

项目主要负责人: 张帆

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍,而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,我若将我的病情变化告诉医生,完

成相应的体格检查和理化检查,这将对整个研究十分有利。

如果因病情变化我需要采取任何其他的药物治疗,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。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后,我决定同意参加本项研究,并保证尽量遵从医嘱。

患者签名:

2021年2月18日

因担心动脉穿刺的副作用
拒绝进入C组及D组. 要求进入
B组. 作静脉输注.

联系电话:

我确认已向患者解释了本试验的详细情况,包括其权力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。

医生签名:

赵山

2021年2月18日

医生的工作电话:

科室联系电话:

不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

知情同意书·知情告知页

亲爱的患者:

医生已经确诊您为 2 型糖尿病。我们将邀请您参加一项 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究 研究, 本研究项目编号为 PKUSZH-SC-T2DM-001。本研究方案已经得到 北京大学深圳医院医学伦理委员会 伦理委员会审核, 同意进行临床研究。

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、风险和不适。如果您愿意, 您也可以和您的亲属、朋友一起讨论, 或者请医生给予解释, 帮助您做出决定。

一、研究背景和研究目的

1.1 研究背景

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。T2DM 是最主要的 DM 类型, 约占 DM 病患 90% 以上。T2DM 基本特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷 (胰岛素分泌不足), 导致血液中的葡萄糖累积、血糖控制障碍, 进一步引起代谢障碍相关的一系列微血管、大血管并发症等, 如 DM 视网膜病变、DM 肾病、DM 神经病变等, 是 DM 致死的重要因素, 严重危害人类健康。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的最新数据表明, 2015 年全球 DM 患病人数达 4.15 亿, 平均每 11 个成人中就有 1 名 DM 患者, 约 500 万人因 DM 死亡。目前每年 DM 全球医疗花费占医疗总支出的 12%, 但 DM 患病率却逐年上升, 预计 2040 年全球 DM 患者数将增至 6.42 亿。中国是全球糖尿病患者人数最多的国家, 2013 年我国糖尿病患者人数已达 1.2 亿, 糖尿病前期人数达 4 亿, 居全球之首, 是名副其实的“糖尿病大国”, 而且中国 T2DM 患者的血糖达标率严重不足。

目前, 临床上已有 40 多种不同种类的药物用于治疗和控制糖尿病, 包括胰岛素类、磺酰脲类、双胍类、胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1) 激动剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂以及各种中药等, 在降糖、控糖方面各具特色, 但仍不能完全针对 DM 病因, 改善 DM 并发症, 阻止疾病进程, 并且具有一定的副作用。胰腺移植、胰岛细胞移植、胚胎干细胞 (ESCs) 诱导分化或体细胞转分化为具有胰岛素分泌功能的 β 细胞移植等新型细胞与组织工程疗法 十分具有吸引力, 但是这些生物疗法的临床应用也面临着巨大困难, 主要是 受捐器官短缺, 胰腺、胰岛细胞的供应源/需求存在矛盾; 移植后出现免疫排斥反应风险; ESCs 获取需面临伦理问题; β 细胞诱导分化、转分化效率低, 无法规模化生产目标细胞; 重编程不均一的诱导细胞具有致畸胎瘤和恶性肿瘤潜在风险等; 因此限制了这些新型治疗方法广泛的临床应用。

过去二十年来, 随着细胞生物学和组织工程领域的巨大发展, 间充质干细胞治疗作为一种新型的医疗技术走进人们的视野。其中脐带间充质干细胞因其来源丰富, 增殖潜能高, 免疫原性低, 取材方便等特性, 便于临床应用, 越来越受到重视。

间充质干细胞是来源于中胚层的一类多能干细胞,具有多向分化潜能,并能够产生上百种细胞因子,通过旁分泌方式和/或细胞之间相互“交流”而发挥造血支持、免疫调节、细胞信号调控等作用,发挥治疗 2 型糖尿病的作用。国内外研究结果显示,脐带间充质干细胞能改善胰岛素抵抗、调节 B 细胞存活和胰岛素分泌,改善 2 型糖尿病患者的糖代谢水平,降低降糖药物的需求。

本研究使用的脐带间充质干细胞注射液,由深圳北科生物技术有限公司提供。本品原料取自合格的足月胎儿脐带,经过系列检测和严格的过程控制,产品标准符合我国《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、GMP 等法规要求。评估脐带间充质干细胞注射液对 2 型糖尿病患者的影响,确定其疗效和安全性。

1.2 本研究目的

主要研究目的:评价 hUCMSCs 静脉全身输注、胰背动脉局部输注或联合输注治疗 T2DM 患者的可行性、的安全性、有效性;次要研究目的:探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的最佳输注途径;探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的作用机制。

二、研究人群

根据研究目的,本研究设置了入选和排除标准,如您具备以下条件:

- 确诊 T2DM;
- 初筛期 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$; 筛选期稳定至 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$;
- 18 岁 $\leq$ 年龄 < 70 岁;
- 分组前总胰岛素用量 $\leq 100\text{IU/d}$;
- 基础 C 肽 $\geq 0.3 \text{ ng/ml}$;
- 理解并签署知情同意书。

且不满足以下条件:

- 谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 阳性;
- 三个月内噻唑烷二酮 (TZDs) 治疗;
- 严重的药物过敏病史或过敏体质者;
- 较严重的脑损伤,造成严重神经功能缺陷者;
- 较严重的呼吸科疾病;
- 较严重的心血管疾病:包括血压 $\text{SBP} \geq 180\text{mmHg}$ 和/或 $\text{DBP} \geq 110\text{mmHg}$ 或难治性高血压;心功能 NYHA 分级 III、IV 级;
- 较严重的肝功能异常:肝功能 Child-Pugh 评分 B、C 级;
- 较严重的肾功能异常:肾功能 CKD 4、5 期;
- 伴其它严重或不可控的糖尿病并发症:例如糖尿病视网膜病变 V、VI 期;
- 血糖持续增高或严重波动,危及生命;
- 伴糖尿病除外的其它较严重内分泌疾病;

- 严重的血液系统疾病;
- 较严重或未受控制的感染;
- 已知或可疑的恶性肿瘤;
- HIV 抗体阳性;
- 较严重的精神科疾病;
- 妊娠、计划妊娠或有妊娠可能及哺乳期的女性;
- 一个月内使用过或正在使用影响糖代谢的药物, 如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、口服避孕药、三环类抗抑郁药等;
- 酗酒和药物滥用者;
- 三个月内参加过任何其它临床试验者;
- 根据研究者判断, 可能危害受试者安全或者方案依从性的任何疾病或状态。

则您符合我们的研究要求。

三、研究内容

本研究是一项单中心、随机、对照、平行的干细胞临床试验, 入组总例数为 76 例。

本研究分为两阶段: 第一阶段: 常规治疗阶段: 主要筛选适合入组治疗的受试者; 予糖尿病教育管理+常规治疗方案; 连续 14 周; 第二阶段: 细胞治疗阶段: 采用区组随机化方法, 受试者按照 1:1:1:1 比例随机分为 4 组, A 组: 标准对照组: 常规治疗+无细胞悬液静脉输注, 连续 3 次, 间隔 1 周; B 组: 静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周; C 组: 胰背动脉局部输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 治疗 1 次; D 组: 胰背动脉局部联合静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周, 首次经胰背动脉输注, 后两次经静脉输注。

受试者接受 hUCMSCs 治疗及访视, 每次 hUCMSCs 治疗后 2hr、24hr、72hr, 首次治疗后 4w、12w、24w、36w、48w 进行访视观察; 8w、16w、20w、28w、32w、40w、44w 进行电话随访。本研究周期预计 64 周, 其中常规治疗 (SMT) 阶段 14 周, 干细胞治疗阶段 48 周。研究结束后会有 3 年的延长随访时间, 主要以电话随访为主。

筛选合格后随机至 C、D 两组的受试者若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 允许额外转入 B 组进行静脉治疗, 而不影响原随机至 B 组的受试者分配。但 C、D 组转入 B 组的受试者总例数受限, 不超过 19 例。

再此研究过程中, 您可能被随机分到 ABCD 中的任意一组 (有或无干细胞治疗), 您有 75% 的几率使用本研究药物。

四、参加研究您需要做什么?

如果您同意参加本研究, 并签署知情同意后, 根据方案您将接受试验相关检查和流程以确认是否适合参加本研究; 如确定您适合参加本研究, 您将被随机分配到上述四组中的任意一组。

如您筛选合格后随机分配至 C、D 两组, 若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 您将额外转入 B 组进行静脉治疗。当研究结束前由 C、D 两组转移至 B 组人数超过 19 例, 则停止 C 组和 D 组招募。在参加此研究过程中, 您需要:

1. 在您入选研究前, 医生将询问、记录您的病史, 并安排您进行 体格检查、实验室 (HBA1C、生化: 肌酐、肝功、淀粉酶、脂肪酶、血常规、空腹血糖、C 肽、血脂、凝血试验、尿常规、OGTT 试验) 等检查。

您是合格的纳入者, 您可自愿参加研究, 签署知情同意书。

如您不愿参加研究, 我们将按您的意愿施治。

2. 若您自愿参加研究, 将按以下步骤进行:

您将被充分告知分配流程、各治疗方案(药物: 剂量、疗程、使用说明和注意事项、药物生产厂家; 采用的治疗和诊断仪器: 生产厂家、生产企业许可证、注册证号等)

患者到医院进行检查和随访的时间、次数、注意事项。

3. 需要您配合的其他事项

您必须按医生和您约定的随访时间带着 (一般为病历、个人治疗日记卡等) 来医院就诊(随访阶段, 医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况)。您的随访非常重要, 因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用, 并及时指导您。

您必须按医生指导用药, 并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装, 并将正在服用的其它药物带来, 包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能自行使用治疗 2 型糖尿病 的其它药物。如您需要进行其它治疗, 请事先与您的医生取得联系。

五、参加研究可能的受益

参加本临床研究, 您将至少获得一次全面的 2 型糖尿病评估, 包括: 体格检查、血常规、尿常规、血生化(肝肾功能、血脂)、血糖、C 肽、OGTT 试验等。如果您入选本临床研究, 您还可能获得 3 次脐带间充质干细胞注射液的治疗机会, 及为期 62 周的全面治疗评估。

尽管已经有证据提示 脐带间充质干细胞在治疗 2 型糖尿病方面 有满意的疗效, 但这并不能保证对您肯定有效。本研究所采用的 脐带间充质干细胞注射液 也不是治疗 2 型糖尿病 的唯一的方法。如 脐带间充质干细胞注射液 对您的病情无效, 您可以向医生询问有可能获得的替代治疗方法。

六、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

近年来国内外关于间充质干细胞治疗的临床研究报道表明, 间充质干细胞在临床应用中不良反应率较低, 且程度轻微。另, 根据本品提供方的数据库也显示, 本品不良事件发生率为 1.05%, 主要包括发热、头痛、呕吐、兴奋、过敏等。对于该研究可能出现的不良反应如下:

1. 已知干细胞注射常见不良反应, 包括发热、头晕、嗜睡、兴奋、呕吐、腹泻、过敏、致癌性等;
2. 干细胞免疫调节的风险: 干细胞输注初期对机体产生免疫抑制, 可能会增加受试者发生感染或已有感染加重的风险。
3. 静脉注射的风险: 发热反应, 过敏反应, 穿刺部位红肿、疼痛、渗出, 导管相关感染, 静脉炎, 循环复合过重(急性肺水肿), 空气栓塞等输液反应或并发症;
4. 动脉输注的风险: 对于 C 组和 D 组中介入给药途径首选胰背动脉局部 动脉输注, 皮下穿刺经股动脉至胰背动脉输注脐带间充质干细胞。可能出现 并发症如下:
 - 4.1 血管入路相关并发症: 1) 穿刺点出血: 正常情况下, 导管鞘拔出后, 局部压迫 15 分钟左右一般都可止血。若压迫方法、部位准确无误, 30 分钟 后穿刺点仍出血不止, 应分析出血原因, 采取相应措施。2) 穿刺部位血肿: 经股动脉穿刺局部血肿发生率为 0.26%, 小的血肿表现为局部皮下淤血, 较大者血肿向下可分布至大腿中上部内侧, 向上至髂前上棘内侧, 患者可有胀痛不适, 有时可影响行走; 比较严重的血肿是盆腔腹膜后巨大血肿, 开始不易发现, 逐渐增大后可引起髂静脉、膀胱或股神经的压迫症状, 出血多时可 出现休克, 危及生命。3) 穿刺点假性动脉瘤等。
 - 4.2 操作相关并发症: 1) 血管痉挛: 血管痉挛是比较常见的并发症。一旦血管痉挛, 进而影响动脉插管和治疗, 严

重者使得手术中止或失败。血管痉挛时,造影表现为局部血管变细、成串珠状或细丝状,血流变慢或中断。如痉挛长时间不能恢复,可能引起相应部位的局部疼痛、血栓形成。2) 血管内膜剥离:由于血管退行性改变、扭曲或纤维化、导管太硬、导丝或导管进入血管内膜下,暴力操作,导管导丝进入血管速度太快;导管头紧贴血管内膜处;用力抽吸导管;造影时高压注射器压力过大等,可导致血管内膜掀起,对比剂进入血管内膜下。3) 血管栓塞:手术过程中液态栓塞剂或微小固态栓塞剂导致血管意外栓塞。

4.3 全身性并发症,如发热反应、空气栓塞、感染。

4.4 造影剂相关并发症,如造影剂性肾病、过敏反应。(修改。原文为:血管入路相关并发症(穿刺点出血、穿刺部位血肿、穿刺点假性动脉瘤)、操作相关并发症(血管痉挛、血管内膜剥离、血管栓塞)、全身性并发症(发热反应、空气栓塞、感染)、造影剂相关并发症(造影剂性肾病、过敏反应)

)

5. T2DM 疾病本身的风险:糖尿病急性并发症(酮症酸中毒、非酮症性高渗昏迷、乳酸性酸中毒以及低血糖昏迷等)、糖尿病慢性并发症(微血管病变、大血管病变、神经病等)、伤口愈合缓慢的风险、发生血管栓塞性疾病的风险

6. 其他可能发生与本研究相关的不良事件或严重不良事件。

可能存在尚未发现的或未能预知的不良事件,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,均应及时通知您的医生,他/她将对此作出判断并给与适当的医疗处理。

安全起见,您必须在研究开始前告诉研究医生或者护士您正在服用的所有处方药、中药制品、非处方药、维生素和天然补品等保健品。在研究过程中需要服用这些药物之前也请务必告诉您的研究医生或护士。

您在研究期间需要按时到医院随访,做一些检查,这些占用您的一些时间,也可能给您造成麻烦或带来不方便。

七、可选的其他医疗方案

如果不参加本研究,您可在原有治疗方案的基础上,我院接诊医生会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素直至血糖控制达标。

八、有关费用

如您参加本临床研究,研究过程中涉及的方案规定的相关检查,住院,药物等均由研究者免费提供。

如您在研究过程中出现任何不良反应,研究者将及时对您进行适当的救治,并承担处理不良反应的费用。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查,将不在免费的范围之内。

九、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。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、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。

按照医学研究伦理,除了个人隐私信息外,试验数据将可供公众查询和共享,查询和共享将只限于基于网络的电子数据库,保证不会泄漏任何个人隐私信息。

十、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题,并得到相应的解答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息,可能影响您继续参加研究的意愿时,您的医生将会及时通知您。

十一、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有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑,如果您出现严重的不良反应,或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益,他/她会决定让您退出研究。如果发生该情况,我们将及时通知您,您的研究医生也会与您讨论您拥有的其他选择。如果医生认为突然中断试验会影响您的健康,可能会要求您在停止试验之前来医院进行一次检查。

如果您因为任何原因从研究中退出,研究者会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素治疗方案。

您可能被询问有关您使用试验药物的情况。如果医生认为需要,您也可能被要求进行实验室检查和体格检查。

医生在退出试验时,对研究期间收集的研究数据及因不良反应退出的数据向您做出细致说明。在退出试验后如您不愿意,我们将不收集与其有关的新数据,如您愿意,我们会安排固定医生对您退出试验后 1 年内时间里进行电话随访并协助跟试验相关问题。

十二、相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题,请联系研究者及联系电话。如果您有与自身权益相关的任何问题,或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑,请联系北京大学深圳医院伦理办公室,联系电话: 0755-83923333-6418。

十三、现在该做什么?

是否参加本研究由您自己(和您的家人)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。

知情同意书. 同意签字页

临床研究项目名称: 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

项目编号: PKUSZH-SC-T2DM-001

试验单位: 北京大学深圳医院

项目主要负责人: 张帆

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍,而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,我若将我的病情变化告诉医生,完

成相应的体格检查和理化检查, 这将对整个研究十分有利。

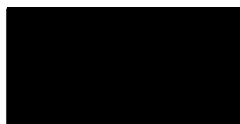
如果因病情变化我需要采取任何其他的药物治疗, 我会在事先征求医生的意见, 或在事后如实告诉医生。

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。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后, 我决定同意参加本项研究, 并保证尽量遵从医嘱。

患者签名:

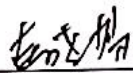


2021 年 3 月 14 日

联系电话: _____

我确认已向患者解释了本试验的详细情况, 包括其权力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。

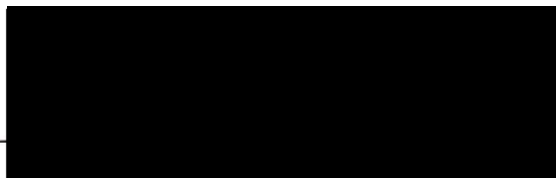
医生签名:



2021 年 3 月 14 日

医生的工作电话:

科室联系电话: _____



不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

知情同意书·知情告知页

亲爱的患者:

医生已经确诊您为 2 型糖尿病。我们将邀请您参加一项 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究 研究, 本研究项目编号为 PKUSZH-SC-T2DM-001。本研究方案已经得到 北京大学深圳医院医学伦理委员会 伦理委员会审核, 同意进行临床研究。

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、风险和不适。如果您愿意, 您也可以和您的亲属、朋友一起讨论, 或者请医生给予解释, 帮助您做出决定。

一、研究背景和研究目的

1.1 研究背景

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。T2DM 是最主要的 DM 类型, 约占 DM 病患 90% 以上。T2DM 基本特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷 (胰岛素分泌不足), 导致血液中的葡萄糖累积、血糖控制障碍, 进一步引起代谢障碍相关的一系列微血管、大血管并发症等, 如 DM 视网膜病变、DM 肾病、DM 神经病变等, 是 DM 致死的重要因素, 严重危害人类健康。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的最新数据表明, 2015 年全球 DM 患病人数达 4.15 亿, 平均每 11 个成人中就有 1 名 DM 患者, 约 500 万人因 DM 死亡。目前每年 DM 全球医疗花费占医疗总支出的 12%, 但 DM 患病率却逐年上升, 预计 2040 年全球 DM 患者数将增至 6.42 亿。中国是全球糖尿病患者人数最多的国家, 2013 年我国糖尿病患者人数已达 1.2 亿, 糖尿病前期人数达 4 亿, 居全球之首, 是名副其实的“糖尿病大国”, 而且中国 T2DM 患者的血糖达标率严重不足。

目前, 临床上已有 40 多种不同种类的药物用于治疗和控制糖尿病, 包括胰岛素类、磺酰脲类、双胍类、胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1) 激动剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂以及各种中药等, 在降糖、控糖方面各具特色, 但仍不能完全针对 DM 病因, 改善 DM 并发症, 阻止疾病进程, 并且具有一定的副作用。胰腺移植、胰岛细胞移植、胚胎干细胞 (ESCs) 诱导分化或体细胞转分化为具有胰岛素分泌功能的 β 细胞移植等新型细胞与组织工程疗法 十分具有吸引力, 但是这些生物疗法的临床应用也面临着巨大困难, 主要是 受捐器官短缺, 胰腺、胰岛细胞的供应源/需求存在矛盾; 移植后出现免疫排斥反应风险; ESCs 获取需面临伦理问题; β 细胞诱导分化、转分化效率低, 无法规模化生产目标细胞; 重编程不均一的诱导细胞具有致畸胎瘤和恶性肿瘤潜在风险等; 因此限制了这些新型治疗方法广泛的临床应用。

过去二十年来, 随着细胞生物学和组织工程领域的巨大发展, 间充质干细胞治疗作为一种新型的医疗技术走进人们的视野。其中脐带间充质干细胞因其来源丰富, 增殖潜能高, 免疫原性低, 取材方便等特性, 便于临床应用, 越来越受到重视。

间充质干细胞是来源于中胚层的一类多能干细胞,具有多向分化潜能,并能够产生上百种细胞因子,通过旁分泌方式和/或细胞之间相互“交流”而发挥造血支持、免疫调节、细胞信号调控等作用,发挥治疗 2 型糖尿病的作用。国内外研究结果显示,脐带间充质干细胞能改善胰岛素抵抗、调节 B 细胞存活和胰岛素分泌,改善 2 型糖尿病患者的糖代谢水平,降低降糖药物的需求。

本研究使用的脐带间充质干细胞注射液,由深圳北科生物技术有限公司提供。本品原料取自合格的足月胎儿脐带,经过系列检测和严格的过程控制,产品标准符合我国《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、GMP 等法规要求。评估脐带间充质干细胞注射液对 2 型糖尿病患者的影响,确定其疗效和安全性。

1.2 本研究目的

主要研究目的:评价 hUCMSCs 静脉全身输注、胰背动脉局部输注或联合输注治疗 T2DM 患者的可行性、的安全性、有效性;次要研究目的:探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的最佳输注途径;探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的作用机制。

二、研究人群

根据研究目的,本研究设置了入选和排除标准,如您具备以下条件:

- 确诊 T2DM;
- 初筛期 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$; 筛选期稳定至 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$;
- 18 岁 $\leq$ 年龄 < 70 岁;
- 分组前总胰岛素用量 $\leq 100\text{IU/d}$;
- 基础 C 肽 $\geq 0.3 \text{ ng/ml}$;
- 理解并签署知情同意书。

且不满足以下条件:

- 谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 阳性;
- 三个月内噻唑烷二酮 (TZDs) 治疗;
- 严重的药物过敏病史或过敏体质者;
- 较严重的脑损伤,造成严重神经功能缺陷者;
- 较严重的呼吸科疾病;
- 较严重的心血管疾病:包括血压 $\text{SBP} \geq 180\text{mmHg}$ 和/或 $\text{DBP} \geq 110\text{mmHg}$ 或难治性高血压;心功能 NYHA 分级 III、IV 级;
- 较严重的肝功能异常:肝功能 Child-Pugh 评分 B、C 级;
- 较严重的肾功能异常:肾功能 CKD 4、5 期;
- 伴其它严重或不可控的糖尿病并发症:例如糖尿病视网膜病变 V、VI 期;
- 血糖持续增高或严重波动,危及生命;
- 伴糖尿病除外的其它较严重内分泌疾病;

- 严重的血液系统疾病;
- 较严重或未受控制的感染;
- 已知或可疑的恶性肿瘤;
- HIV 抗体阳性;
- 较严重的精神科疾病;
- 妊娠、计划妊娠或有妊娠可能及哺乳期的女性;
- 一个月内使用过或正在使用影响糖代谢的药物, 如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、口服避孕药、三环类抗抑郁药等;
- 酗酒和药物滥用者;
- 三个月内参加过任何其它临床试验者;
- 根据研究者判断, 可能危害受试者安全或者方案依从性的任何疾病或状态。

则您符合我们的研究要求。

三、研究内容

本研究是一项单中心、随机、对照、平行的干细胞临床试验, 入组总例数为 76 例。

本研究分为两阶段: 第一阶段: 常规治疗阶段: 主要筛选适合入组治疗的受试者; 予糖尿病教育管理+常规治疗方案; 连续 14 周; 第二阶段: 细胞治疗阶段: 采用区组随机化方法, 受试者按照 1:1:1:1 比例随机分为 4 组, A 组: 标准对照组: 常规治疗+无细胞悬液静脉输注, 连续 3 次, 间隔 1 周; B 组: 静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周; C 组: 胰背动脉局部输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 治疗 1 次; D 组: 胰背动脉局部联合静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周, 首次经胰背动脉输注, 后两次经静脉输注。

受试者接受 hUCMSCs 治疗及访视, 每次 hUCMSCs 治疗后 2hr、24hr、72hr, 首次治疗后 4w、12w、24w、36w、48w 进行访视观察; 8w、16w、20w、28w、32w、40w、44w 进行电话随访。本研究周期预计 64 周, 其中常规治疗 (SMT) 阶段 14 周, 干细胞治疗阶段 48 周。研究结束后会有 3 年的延长随访时间, 主要以电话随访为主。

筛选合格后随机至 C、D 两组的受试者若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 允许额外转入 B 组进行静脉治疗, 而不影响原随机至 B 组的受试者分配。但 C、D 组转入 B 组的受试者总例数受限, 不超过 19 例。

再此研究过程中, 您可能被随机分到 ABCD 中的任意一组 (有或无干细胞治疗), 您有 75% 的几率使用本研究药物。

四、参加研究您需要做什么?

如果您同意参加本研究, 并签署知情同意后, 根据方案您将接受试验相关检查和流程以确认是否适合参加本研究; 如确定您适合参加本研究, 您将被随机分配到上述四组中的任意一组。

如您筛选合格后随机分配至 C、D 两组, 若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 您将额外转入 B 组进行静脉治疗。当研究结束前由 C、D 两组转移至 B 组人数超过 19 例, 则停止 C 组和 D 组招募。在参加此研究过程中, 您需要:

1. 在您入选研究前, 医生将询问、记录您的病史, 并安排您进行 体格检查、实验室 (HBA1C、生化: 肌酐、肝功、淀粉酶、脂肪酶、血常规、空腹血糖、C 肽、血脂、凝血试验、尿常规、OGTT 试验) 等检查。

您是合格的纳入者, 您可自愿参加研究, 签署知情同意书。

如您不愿参加研究, 我们将按您的意愿施治。

2. 若您自愿参加研究, 将按以下步骤进行:

您将被充分告知分配流程、各治疗方案(药物: 剂量、疗程、使用说明和注意事项、药物生产厂家; 采用的治疗和诊断仪器: 生产厂家、生产企业许可证、注册证号等)

患者到医院进行检查和随访的时间、次数、注意事项。

3. 需要您配合的其他事项

您必须按医生和您约定的随访时间带着 (一般为病历、个人治疗日记卡等) 来医院就诊(随访阶段, 医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况)。您的随访非常重要, 因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用, 并及时指导您。

您必须按医生指导用药, 并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装, 并将正在服用的其它药物带来, 包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能自行使用治疗 2 型糖尿病 的其它药物。如您需要进行其它治疗, 请事先与您的医生取得联系。

五、参加研究可能的受益

参加本临床研究, 您将至少获得一次全面的 2 型糖尿病评估, 包括: 体格检查、血常规、尿常规、血生化(肝肾功能、血脂)、血糖、C 肽、OGTT 试验等。如果您入选本临床研究, 您还可能获得 3 次脐带间充质干细胞注射液的治疗机会, 及为期 62 周的全面治疗评估。

尽管已经有证据提示 脐带间充质干细胞在治疗 2 型糖尿病方面 有满意的疗效, 但这并不能保证对您肯定有效。本研究所采用的 脐带间充质干细胞注射液 也不是治疗 2 型糖尿病 的唯一的方法。如 脐带间充质干细胞注射液 对您的病情无效, 您可以向医生询问有可能获得的替代治疗方法。

六、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

近年来国内外关于间充质干细胞治疗的临床研究报道表明, 间充质干细胞在临床应用中不良反应率较低, 且程度轻微。另, 根据本品提供方的数据库也显示, 本品不良事件发生率为 1.05%, 主要包括发热、头痛、呕吐、兴奋、过敏等。对于该研究可能出现的不良反应如下:

1. 已知干细胞注射常见不良反应, 包括发热、头晕、嗜睡、兴奋、呕吐、腹泻、过敏、致癌性等;
2. 干细胞免疫调节的风险: 干细胞输注初期对机体产生免疫抑制, 可能会增加受试者发生感染或已有感染加重的风险。
3. 静脉注射的风险: 发热反应, 过敏反应, 穿刺部位红肿、疼痛、渗出, 导管相关感染, 静脉炎, 循环复合过重(急性肺水肿), 空气栓塞等输液反应或并发症;
4. 动脉输注的风险: 对于 C 组和 D 组中介入给药途径首选胰背动脉局部 动脉输注, 皮下穿刺经股动脉至胰背动脉输注脐带间充质干细胞。可能出现 并发症如下:
 - 4.1 血管入路相关并发症: 1) 穿刺点出血: 正常情况下, 导管鞘拔出后, 局部压迫 15 分钟左右一般都可止血。若压迫方法、部位准确无误, 30 分钟 后穿刺点仍出血不止, 应分析出血原因, 采取相应措施。2) 穿刺部位血肿: 经股动脉穿刺局部血肿发生率为 0.26%, 小的血肿表现为局部皮下淤血, 较大者血肿向下可分布至大腿中上部内侧, 向上至髂前上棘内侧, 患者可有胀痛不适, 有时可影响行走; 比较严重的血肿是盆腔腹膜后巨大血肿, 开始不易发现, 逐渐增大后可引起髂静脉、膀胱或股神经的压迫症状, 出血多时可 出现休克, 危及生命。3) 穿刺点假性动脉瘤等。
 - 4.2 操作相关并发症: 1) 血管痉挛: 血管痉挛是比较常见的并发症。一旦血管痉挛, 进而影响动脉插管和治疗, 严

重者使得手术中止或失败。血管痉挛时,造影表现为局部血管变细、成串珠状或细丝状,血流变慢或中断。如痉挛长时间不能恢复,可能引起相应部位的局部疼痛、血栓形成。2) 血管内膜剥离:由于血管退行性改变、扭曲或纤维化、导管太硬、导丝或导管进入血管内膜下,暴力操作,导管导丝进入血管速度太快;导管头紧贴血管内膜处;用力抽吸导管;造影时高压注射器压力过大等,可导致血管内膜掀起,对比剂进入血管内膜下。3) 血管栓塞:手术过程中液态栓塞剂或微小固态栓塞剂导致血管意外栓塞。

4.3 全身性并发症,如发热反应、空气栓塞、感染。

4.4 造影剂相关并发症,如造影剂性肾病、过敏反应。(修改。原文为:血管入路相关并发症(穿刺点出血、穿刺部位血肿、穿刺点假性动脉瘤)、操作相关并发症(血管痉挛、血管内膜剥离、血管栓塞)、全身性并发症(发热反应、空气栓塞、感染)、造影剂相关并发症(造影剂性肾病、过敏反应)

)

5. T2DM 疾病本身的风险:糖尿病急性并发症(酮症酸中毒、非酮症性高渗昏迷、乳酸性酸中毒以及低血糖昏迷等)、糖尿病慢性并发症(微血管病变、大血管病变、神经病等)、伤口愈合缓慢的风险、发生血管栓塞性疾病的风险

6. 其他可能发生与本研究相关的不良事件或严重不良事件。

可能存在尚未发现的或未能预知的不良事件,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,均应及时通知您的医生,他/她将对此作出判断并给与适当的医疗处理。

安全起见,您必须在研究开始前告诉研究医生或者护士您正在服用的所有处方药、中药制品、非处方药、维生素和天然补品等保健品。在研究过程中需要服用这些药物之前也请务必告诉您的研究医生或护士。

您在研究期间需要按时到医院随访,做一些检查,这些占用您的一些时间,也可能给您造成麻烦或带来不方便。

七、可选的其他医疗方案

如果不参加本研究,您可在原有治疗方案的基础上,我院接诊医生会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素直至血糖控制达标。

八、有关费用

如您参加本临床研究,研究过程中涉及的方案规定的相关检查,住院,药物等均由研究者免费提供。

如您在研究过程中出现任何不良反应,研究者将及时对您进行适当的救治,并承担处理不良反应的费用。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查,将不在免费的范围之内。

九、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。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、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。

按照医学研究伦理,除了个人隐私信息外,试验数据将可供公众查询和共享,查询和共享将只限于基于网络的电子数据库,保证不会泄漏任何个人隐私信息。

十、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题,并得到相应的解答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息,可能影响您继续参加研究的意愿时,您的医生将会及时通知您。

十一、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有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑，如果您出现严重的不良反应，或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益，他/她会决定让您退出研究。如果发生该情况，我们将及时通知您，您的研究医生也会与您讨论您拥有的其他选择。如果医生认为突然中断试验会影响您的健康，可能会要求您在停止试验之前来医院进行一次检查。

如果您因为任何原因从研究中退出，研究者会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素治疗方案。

您可能被询问有关您使用试验药物的情况。如果医生认为需要，您可能被要求进行实验室检查和体格检查。

医生在退出试验时，对研究期间收集的研究数据及因不良反应退出的数据向您做出细致说明。在退出试验后如您不愿意，我们将不收集与其有关的新数据，如您愿意，我们会安排固定医生对您退出试验后 1 年内时间里进行电话随访并协助跟试验相关问题。

十二、相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题，请联系研究者及联系电话。如果您有与自身权益相关的任何问题，或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑，请联系北京大学深圳医院伦理办公室，联系电话：0755-83923333-6418。

十三、现在该做什么？

是否参加本项研究由您自己（和您的家人）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。

知情同意书. 同意签字页

临床研究项目名称：不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

项目编号：PKUSZH-SC-T2DM-001

试验单位：北京大学深圳医院

项目主要负责人：张帆

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍，而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，我若将我的病情变化告诉医生，完

成相应的体格检查和理化检查, 这将对整个研究十分有利。

如果因病情变化我需要采取任何其他的药物治疗, 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。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后, 我决定同意参加本项研究, 并保证尽量遵从医嘱。

患者签名:

2021 年 3 月 16 日

联系电话:

因担心介入治疗对身体
有危害拒绝介入治疗。
要求进入静脉输注
治疗。 赵书英

我确认已向患者解释了本试验的详细情况, 包括其权力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。

医生签名:

赵书英

2021 年 03 月 16 日

医生的工作电话:

科室联系电话:

不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

知情同意书·知情告知页

亲爱的患者:

医生已经确诊您为 2 型糖尿病。我们将邀请您参加一项 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究 研究, 本研究项目编号为 PKUSZH-SC-T2DM-001。本研究方案已经得到 北京大学深圳医院医学伦理委员会 伦理委员会审核, 同意进行临床研究。

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、风险和不适。如果您愿意, 您也可以和您的亲属、朋友一起讨论, 或者请医生给予解释, 帮助您做出决定。

一、研究背景和研究目的

1.1 研究背景

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。T2DM 是最主要的 DM 类型, 约占 DM 病患 90% 以上。T2DM 基本特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷 (胰岛素分泌不足), 导致血液中的葡萄糖累积、血糖控制障碍, 进一步引起代谢障碍相关的一系列微血管、大血管并发症等, 如 DM 视网膜病变、DM 肾病、DM 神经病变等, 是 DM 致死的重要因素, 严重危害人类健康。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的最新数据表明, 2015 年全球 DM 患病人数达 4.15 亿, 平均每 11 个成人中就有 1 名 DM 患者, 约 500 万人因 DM 死亡。目前每年 DM 全球医疗花费占医疗总支出的 12%, 但 DM 患病率却逐年上升, 预计 2040 年全球 DM 患者数将增至 6.42 亿。中国是全球糖尿病患者人数最多的国家, 2013 年我国糖尿病患者人数已达 1.2 亿, 糖尿病前期人数达 4 亿, 居全球之首, 是名副其实的“糖尿病大国”, 而且中国 T2DM 患者的血糖达标率严重不足。

目前, 临床上已有 40 多种不同种类的药物用于治疗和控制糖尿病, 包括胰岛素类、磺酰脲类、双胍类、胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1) 激动剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂以及各种中药等, 在降糖、控糖方面各具特色, 但仍不能完全针对 DM 病因, 改善 DM 并发症, 阻止疾病进程, 并且具有一定的副作用。胰腺移植、胰岛细胞移植、胚胎干细胞 (ESCs) 诱导分化或体细胞转分化为具有胰岛素分泌功能的 β 细胞移植等新型细胞与组织工程疗法十分具有吸引力, 但是这些生物疗法的临床应用也面临着巨大困难, 主要是受捐器官短缺, 胰腺、胰岛细胞的供应源/需求存在矛盾; 移植后出现免疫排斥反应风险; ESCs 获取需面临伦理问题; β 细胞诱导分化、转分化效率低, 无法规模化生产目标细胞; 重编程不均一的诱导细胞具有致畸胎瘤和恶性肿瘤潜在风险等; 因此限制了这些新型治疗方法广泛的临床应用。

过去二十年来, 随着细胞生物学和组织工程领域的巨大发展, 间充质干细胞治疗作为一种新型的医疗技术走进人们的视野。其中脐带间充质干细胞因其来源丰富, 增殖潜能高, 免疫原性低, 取材方便等特性, 便于临床应用, 越来越受到重视。

间充质干细胞是来源于中胚层的一类多能干细胞,具有多向分化潜能,并能够产生上百种细胞因子,通过旁分泌方式和/或细胞之间相互“交流”而发挥造血支持、免疫调节、细胞信号调控等作用,发挥治疗 2 型糖尿病的作用。国内外研究结果显示,脐带间充质干细胞能改善胰岛素抵抗、调节 B 细胞存活和胰岛素分泌,改善 2 型糖尿病患者的糖代谢水平,降低降糖药物的需求。

本研究使用的脐带间充质干细胞注射液,由深圳北科生物技术有限公司提供。本品原料取自合格的足月胎儿脐带,经过系列检测和严格的过程控制,产品标准符合我国《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、GMP 等法规要求。评估脐带间充质干细胞注射液对 2 型糖尿病患者的影响,确定其疗效和安全性。

1.2 本研究目的

主要研究目的:评价 hUCMSCs 静脉全身输注、胰背动脉局部输注或联合输注治疗 T2DM 患者的可行性、的安全性、有效性;次要研究目的:探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的最佳输注途径;探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的作用机制。

二、研究人群

根据研究目的,本研究设置了入选和排除标准,如您具备以下条件:

- 确诊 T2DM;
- 初筛期 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$; 筛选期稳定至 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$;
- 18 岁 $\leq$ 年龄 < 70 岁;
- 分组前总胰岛素用量 $\leq 100\text{IU/d}$;
- 基础 C 肽 $\geq 0.3 \text{ ng/ml}$;
- 理解并签署知情同意书。

且不满足以下条件:

- 谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 阳性;
- 三个月内噻唑烷二酮 (TZDs) 治疗;
- 严重的药物过敏病史或过敏体质者;
- 较严重的脑损伤,造成严重神经功能缺陷者;
- 较严重的呼吸科疾病;
- 较严重的心血管疾病:包括血压 $\text{SBP} \geq 180\text{mmHg}$ 和/或 $\text{DBP} \geq 110\text{mmHg}$ 或难治性高血压;心功能 NYHA 分级 III、IV 级;
- 较严重的肝功能异常:肝功能 Child-Pugh 评分 B、C 级;
- 较严重的肾功能异常:肾功能 CKD 4、5 期;
- 伴其它严重或不可控的糖尿病并发症:例如糖尿病视网膜病变 V、VI 期;
- 血糖持续增高或严重波动,危及生命;
- 伴糖尿病除外的其它较严重内分泌疾病;

- 严重的血液系统疾病;
- 较严重或未受控制的感染;
- 已知或可疑的恶性肿瘤;
- HIV 抗体阳性;
- 较严重的精神科疾病;
- 妊娠、计划妊娠或有妊娠可能及哺乳期的女性;
- 一个月内使用过或正在使用影响糖代谢的药物, 如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、口服避孕药、三环类抗抑郁药等;
- 酗酒和药物滥用者;
- 三个月内参加过任何其它临床试验者;
- 根据研究者判断, 可能危害受试者安全或者方案依从性的任何疾病或状态。

则您符合我们的研究要求。

三、研究内容

本研究是一项单中心、随机、对照、平行的干细胞临床试验, 入组总例数为 76 例。

本研究分为两阶段: 第一阶段: 常规治疗阶段: 主要筛选适合入组治疗的受试者; 予糖尿病教育管理+常规治疗方案; 连续 14 周; 第二阶段: 细胞治疗阶段: 采用区组随机化方法, 受试者按照 1:1:1:1 比例随机分为 4 组, A 组: 标准对照组: 常规治疗+ 无细胞悬液静脉输注, 连续 3 次, 间隔 1 周; B 组: 静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 1×10^6 /kg/次, 连续 3 次, 间隔 1 周; C 组: 胰背动脉局部输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注, 细胞剂量 1×10^6 /kg/次, 治疗 1 次; D 组: 胰背动脉局部联合静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 1×10^6 /kg/次, 连续 3 次, 间隔 1 周, 首次经胰背动脉输注, 后两次经静脉输注。

受试者接受 hUCMSCs 治疗及访视, 每次 hUCMSCs 治疗后 2hr、24hr、72hr, 首次治疗后 4w、12w、24w、36w、48w 进行访视观察; 8w、16w、20w、28w、32w、40w、44w 进行电话随访。本研究周期预计 64 周, 其中常规治疗 (SMT) 阶段 14 周, 干细胞治疗阶段 48 周。研究结束后会有 3 年的延长随访时间, 主要以电话随访为主。

筛选合格后随机至 C、D 两组的受试者若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 允许额外转入 B 组进行静脉治疗, 而不影响原随机至 B 组的受试者分配。但 C、D 组转入 B 组的受试者总例数受限, 不超过 19 例。

再此研究过程中, 您有可能被随机分到 ABCD 中的任意一组 (有或无干细胞治疗), 您有 75% 的几率使用本研究药物。

四、参加研究您需要做什么?

如果您同意参加本研究, 并签署知情同意书后, 根据方案您将接受试验相关检查和流程以确认是否适合参加本研究; 如确定您适合参加本研究, 您将被随机分配到上述四组中的任意一组。

如您筛选合格后随机分配至 C、D 两组, 若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 您将额外转入 B 组进行静脉治疗。当研究结束前由 C、D 两组转移至 B 组人数超过 19 例, 则停止 C 组和 D 组招募。在参加此研究过程中, 您需要:

1. 在您入选研究前, 医生将询问、记录您的病史, 并安排您进行 体格检查、实验室 (HbA1C、生化: 肌酐、肝功、淀粉酶、脂肪酶、血常规、空腹血糖、C 肽、血脂、凝血试验、尿常规、OGTT 试验) 等 检查。

您是合格的纳入者, 您可自愿参加研究, 签署知情同意书。

如您不愿参加研究, 我们将按您的意愿施治。

2. 若您自愿参加研究, 将按以下步骤进行:

您将被充分告知分配流程、各治疗方案(药物: 剂量、疗程、使用说明和注意事项、药物生产厂家; 采用的治疗和诊断仪器: 生产厂家、生产企业许可证、注册证号等)

患者到医院进行检查和随访的时间、次数、注意事项。

3. 需要您配合的其他事项

您必须按医生和您约定的随访时间带着 (一般为病历、个人治疗日记卡等) 来医院就诊(随访阶段, 医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况)。您的随访非常重要, 因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用, 并及时指导您。

您必须按医生指导用药, 并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装, 并将正在服用的其它药物带来, 包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能自行使用治疗 2 型糖尿病 的其它药物。如您需要进行其它治疗, 请事先与您的医生取得联系。

五、参加研究可能的受益

参加本临床研究, 您将至少获得一次全面的 2 型糖尿病评估, 包括: 体格检查、血常规、尿常规、血生化(肝肾功能、血脂)、血糖、C 肽、OGTT 试验等。如果您入选本临床研究, 您还可能获得 3 次脐带间充质干细胞注射液的治疗机会, 及为期 62 周的全面治疗评估。

尽管已经有证据提示 脐带间充质干细胞在治疗 2 型糖尿病方面 有满意的疗效, 但这并不能保证对您肯定有效。本研究所采用的 脐带间充质干细胞注射液 也不是治疗 2 型糖尿病 的唯一的方法。如 脐带间充质干细胞注射液 对您的病情无效, 您可以向医生询问有可能获得的替代治疗方法。

六、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

近年来国内外关于间充质干细胞治疗的临床研究报道表明, 间充质干细胞在临床应用中不良反应率较低, 且程度轻微。另, 根据本品提供方的数据库也显示, 本品不良事件发生率为 1.05%, 主要包括发热、头痛、呕吐、兴奋、过敏等。对于该研究可能出现的不良反应如下:

1. 已知干细胞注射常见不良反应, 包括发热、头晕、嗜睡、兴奋、呕吐、腹泻、过敏、致癌性等;
2. 干细胞免疫调节的风险: 干细胞输注初期对机体产生免疫抑制, 可能会增加受试者发生感染或已有感染加重的风险。
3. 静脉注射的风险: 发热反应, 过敏反应, 穿刺部位红肿、疼痛、渗出, 导管相关感染, 静脉炎, 循环复合过重(急性肺水肿), 空气栓塞等输液反应或并发症;
4. 动脉输注的风险: 对于 C 组和 D 组中介入给药途径首选胰背动脉局部 动脉输注, 皮下穿刺经股动脉至胰背动脉输注脐带间充质干细胞。可能出现 并发症如下:
 - 4.1 血管入路相关并发症: 1) 穿刺点出血: 正常情况下, 导管鞘拔出后, 局部压迫 15 分钟左右一般都可止血。若压迫方法、部位准确无误, 30 分钟 后穿刺点仍出血不止, 应分析出血原因, 采取相应措施。2) 穿刺部位血肿: 经股动脉穿刺局部血肿发生率为 0.26%, 小的血肿表现为局部皮下淤血, 较大者血肿向下可分布至大腿中上部内侧, 向上至髂前上棘内侧, 患者可有胀痛不适, 有时可影响行走; 比较严重的血肿是盆腔腹膜后巨大血肿, 开始不易发现, 逐渐增大后可引起髂静脉、膀胱或股神经的压迫症状, 出血多时可 出现休克, 危及生命。3) 穿刺点假性动脉瘤等。
 - 4.2 操作相关并发症: 1) 血管痉挛: 血管痉挛是比较常见的并发症。一旦血管痉挛, 进而影响动脉插管和治疗, 严

重者使得手术中止或失败。血管 痉挛时, 造影表现为局部血管变细、成串珠状或细丝状, 血流变慢或中断。如痉挛长时间不能恢复, 可能引起相应部位的局部疼痛、血栓形成。2) 血管内膜剥离: 由于血管退行性改变、扭曲或纤维化、导管太硬、导丝或导管 进入血管内膜下, 暴力操作, 导管导丝进入血管速度太快; 导管头紧贴血管 内膜处; 用力抽吸导管; 造影时高压注射器压力过大等, 可导致血管内膜掀起, 对比剂进入血管内膜下。3) 血管栓塞: 手术过程中液态栓塞剂或微小 固态栓塞剂导致血管意外栓塞。

4.3 全身性并发症, 如发热反应、空气栓塞、感染。

4.4 造影剂相关并发症, 如造影剂性肾病、过敏反应。(修改, 原文为: 血管入路相关并发症(穿刺点出血、穿刺部位血肿、穿刺点假性动脉瘤)、操作相关并发症(血管痉挛、血管内膜剥离、血管栓塞)、全身性并发症(发热反应、空气栓塞、感染)、造影剂相关并发症(造影剂性肾病、过敏反应)

)

5. T2DM 疾病本身的风险: 糖尿病急性并发症(酮症酸中毒、非酮症性高渗昏迷、乳酸性酸中毒以及低血糖昏迷等)、糖尿病慢性并发症(微血管病变、大血管病变、神经病等)、伤口愈合缓慢的风险、发生血管栓塞性疾病的风险

6. 其他可能发生与本研究相关的不良事件或严重不良事件。

可能存在尚未发现的或未能预知的不良事件, 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, 均应及时通知您的医生, 他/她将对作出判断并给与适当的医疗处理。

安全起见, 您必须在研究开始前告诉研究医生或者护士您正在服用的所有处方药、中药制品、非处方药、维生素和天然补品等保健品。在研究过程中需要服用这些药物之前也请务必告诉您的研究医生或护士。

您在研究期间需要按时到医院随访, 做一些检查, 这些占用您的一些时间, 也可能给您造成麻烦或带来不方便。

七、可选的其他医疗方案

如果不参加本研究, 您可在原有治疗方案的基础上, 我院接诊医生会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素直至血糖控制达标。

八、有关费用

如您参加本临床研究, 研究过程中涉及的方案规定的相关检查, 住院, 药物等均由研究者免费提供。

如您在研究过程中出现任何不良反应, 研究者将及时对您进行适当的救治, 并承担处理不良反应的费用。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查, 将不在免费的范围之内。

九、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。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、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。

按照医学研究伦理, 除了个人隐私信息外, 试验数据将可供公众查询和共享, 查询和共享将只限于基于网络的电子数据库, 保证不会泄漏任何个人隐私信息。

十、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题, 并得到相应的解答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息, 可能影响您继续参加研究的意愿时, 您的医生将会及时通知您。

十一、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有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑,如果您出现严重的不良反应,或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益,他/她会决定让您退出研究。如果发生该情况,我们将及时通知您,您的研究医生也会与您讨论您拥有的其他选择。如果医生认为突然中断试验会影响您的健康,可能会要求您在停止试验之前来医院进行一次检查。

如果您因为任何原因从研究中退出,研究者会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素治疗方案。

您可能被询问有关您使用试验药物的情况。如果医生认为需要,您也可能被要求进行实验室检查和体格检查。

医生在退出试验时,对研究期间收集的研究数据及因不良反应退出的数据向您做出细致说明。在退出试验后如您不愿意,我们将不收集与其有关的新数据,如您愿意,我们会安排固定医生对您退出试验后 1 年内时间里进行电话随访并协助跟试验相关问题。

十二、相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题,请联系研究者及联系电话。如果您有与自身权益相关的任何问题,或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑,请联系北京大学深圳医院伦理办公室,联系电话: 0755-83923333-6418。

十三、现在该做什么?

是否参加本项研究由您自己(和您的家人)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。

知情同意书. 同意签字页

临床研究项目名称: 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

项目编号: PKUSZH-SC-T2DM-001

试验单位: 北京大学深圳医院

项目主要负责人: 张帆

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍,而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,我若将我的病情变化告诉医生,完

成相应的体格检查和理化检查,这将对整个研究十分有利。

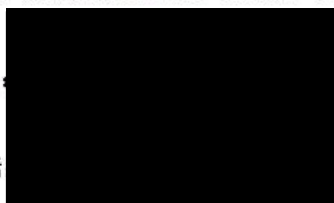
如果因病情变化我需要采取任何其他的药物治疗,我会在事先征求医生的意见,或在事后如实告诉医生。

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。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后,我决定同意参加本项研究,并保证尽量遵从医嘱。

患者签名:

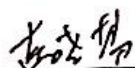


2021年3月23日

联系电话

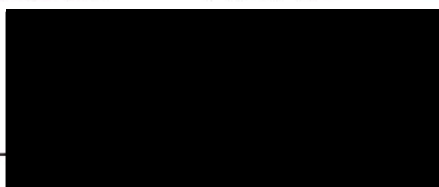
我确认已向患者解释了本试验的详细情况,包括其权力以及可能的受益和风险,并给其一份签署过的知情同意书副本。

医生签名:



2021年3月23日

医生的工作电话:



科室联系电话:

不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

知情同意书·知情告知页

亲爱的患者:

医生已经确诊您为 2 型糖尿病。我们将邀请您参加一项 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究 研究, 本研究项目编号为 PKUSZH-SC-T2DM-001。本研究方案已经得到 北京大学深圳医院医学伦理委员会 伦理委员会审核, 同意进行临床研究。

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、风险和不适。如果您愿意, 您也可以和您的亲属、朋友一起讨论, 或者请医生给予解释, 帮助您做出决定。

一、研究背景和研究目的

1.1 研究背景

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。T2DM 是最主要的 DM 类型, 约占 DM 病患 90% 以上。T2DM 基本特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷 (胰岛素分泌不足), 导致血液中的葡萄糖累积、血糖控制障碍, 进一步引起代谢障碍相关的一系列微血管、大血管并发症等, 如 DM 视网膜病变、DM 肾病、DM 神经病变等, 是 DM 致死的重要因素, 严重危害人类健康。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的最新数据表明, 2015 年全球 DM 患病人数达 4.15 亿, 平均每 11 个成人中就有 1 名 DM 患者, 约 500 万人因 DM 死亡。目前每年 DM 全球医疗花费占医疗总支出的 12%, 但 DM 患病率却逐年上升, 预计 2040 年全球 DM 患者数将增至 6.42 亿。中国是全球糖尿病患者人数最多的国家, 2013 年我国糖尿病患者人数已达 1.2 亿, 糖尿病前期人数达 4 亿, 居全球之首, 是名副其实的“糖尿病大国”, 而且中国 T2DM 患者的血糖达标率严重不足。

目前, 临床上已有 40 多种不同种类的药物用于治疗和控制糖尿病, 包括胰岛素类、磺酰脲类、双胍类、胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1) 激动剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂以及各种中药等, 在降糖、控糖方面各具特色, 但仍不能完全针对 DM 病因, 改善 DM 并发症, 阻止疾病进程, 并且具有一定的副作用。胰腺移植、胰岛细胞移植、胚胎干细胞 (ESCs) 诱导分化或体细胞转分化为具有胰岛素分泌功能的 β 细胞移植等新型细胞与组织工程疗法 十分具有吸引力, 但是这些生物疗法的临床应用也面临着巨大困难, 主要是 受捐器官短缺, 胰腺、胰岛细胞的供应源/需求存在矛盾; 移植后出现免疫排斥反应风险; ESCs 获取需面临伦理问题; β 细胞诱导分化、转分化效率低, 无法规模化生产目标细胞; 重编程不均一的诱导细胞具有致畸胎瘤和恶性肿瘤潜在风险等; 因此限制了这些新型治疗方法广泛的临床应用。

过去二十年来, 随着细胞生物学和组织工程领域的巨大发展, 间充质干细胞治疗作为一种新型的医疗技术走进人们的视野。其中脐带间充质干细胞因其来源丰富, 增殖潜能高, 免疫原性低, 取材方便等特性, 便于临床应用, 越来越受到重视。

间充质干细胞是来源于中胚层的一类多能干细胞,具有多向分化潜能,并能够产生上百种细胞因子,通过旁分泌方式和/或细胞之间相互“交流”而发挥造血支持、免疫调节、细胞信号调控等作用,发挥治疗 2 型糖尿病的作用。国内外研究结果显示,脐带间充质干细胞能改善胰岛素抵抗、调节 B 细胞存活和胰岛素分泌,改善 2 型糖尿病患者的糖代谢水平,降低降糖药物的需求。

本研究使用的脐带间充质干细胞注射液,由深圳北科生物技术有限公司提供。本品原料取自合格的足月胎儿脐带,经过系列检测和严格的过程控制,产品标准符合我国《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、GMP 等法规要求。评估脐带间充质干细胞注射液对 2 型糖尿病患者的影响,确定其疗效和安全性。

1.2 本研究目的

主要研究目的:评价 hUCMSCs 静脉全身输注、胰背动脉局部输注或联合输注治疗 T2DM 患者的可行性、的安全性、有效性;次要研究目的:探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的最佳输注途径;探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的作用机制。

二、研究人群

根据研究目的,本研究设置了入选和排除标准,如您具备以下条件:

- 确诊 T2DM;
- 初筛期 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$; 筛选期稳定至 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$;
- 18 岁 $\leq$ 年龄 < 70 岁;
- 分组前总胰岛素用量 $\leq 100\text{IU/d}$;
- 基础 C 肽 $\geq 0.3 \text{ ng/ml}$;
- 理解并签署知情同意书。

且不满足以下条件:

- 谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 阳性;
- 三个月内噻唑烷二酮 (TZDs) 治疗;
- 严重的药物过敏病史或过敏体质者;
- 较严重的脑损伤,造成严重神经功能缺陷者;
- 较严重的呼吸科疾病;
- 较严重的心血管疾病:包括血压 $\text{SBP} \geq 180\text{mmHg}$ 和/或 $\text{DBP} \geq 110\text{mmHg}$ 或难治性高血压;心功能 NYHA 分级 III、IV 级;
- 较严重的肝功能异常:肝功能 Child-Pugh 评分 B、C 级;
- 较严重的肾功能异常:肾功能 CKD 4、5 期;
- 伴其它严重或不可控的糖尿病并发症:例如糖尿病视网膜病变 V、VI 期;
- 血糖持续增高或严重波动,危及生命;
- 伴糖尿病除外的其它较严重内分泌疾病;

- 严重的血液系统疾病;
- 较严重或未受控制的感染;
- 已知或可疑的恶性肿瘤;
- HIV 抗体阳性;
- 较严重的精神科疾病;
- 妊娠、计划妊娠或有妊娠可能及哺乳期的女性;
- 一个月内使用过或正在使用影响糖代谢的药物, 如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、口服避孕药、三环类抗抑郁药等;
- 酗酒和药物滥用者;
- 三个月内参加过任何其它临床试验者;
- 根据研究者判断, 可能危害受试者安全或者方案依从性的任何疾病或状态。

则您符合我们的研究要求。

三、研究内容

本研究是一项单中心、随机、对照、平行的干细胞临床试验, 入组总例数为 76 例。

本研究分为两阶段: 第一阶段: 常规治疗阶段: 主要筛选适合入组治疗的受试者; 予糖尿病教育管理+常规治疗方案; 连续 14 周; 第二阶段: 细胞治疗阶段: 采用区组随机化方法, 受试者按照 1:1:1:1 比例随机分为 4 组, A 组: 标准对照组: 常规治疗+无细胞悬液静脉输注, 连续 3 次, 间隔 1 周; B 组: 静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周; C 组: 胰背动脉局部输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 治疗 1 次; D 组: 胰背动脉局部联合静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周, 首次经胰背动脉输注, 后两次经静脉输注。

受试者接受 hUCMSCs 治疗及访视, 每次 hUCMSCs 治疗后 2hr、24hr、72hr, 首次治疗后 4w、12w、24w、36w、48w 进行访视观察; 8w、16w、20w、28w、32w、40w、44w 进行电话随访。本研究周期预计 64 周, 其中常规治疗 (SMT) 阶段 14 周, 干细胞治疗阶段 48 周。研究结束后会有 3 年的延长随访时间, 主要以电话随访为主。

筛选合格后随机至 C、D 两组的受试者若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 允许额外转入 B 组进行静脉治疗, 而不影响原随机至 B 组的受试者分配。但 C、D 组转入 B 组的受试者总例数受限, 不超过 19 例。

再此研究过程中, 您可能被随机分到 ABCD 中的任意一组 (有或无干细胞治疗), 您有 75% 的几率使用本研究药物。

四、参加研究您需要做什么?

如果您同意参加本研究, 并签署知情同意后, 根据方案您将接受试验相关检查和流程以确认是否适合参加本研究; 如确定您适合参加本研究, 您将被随机分配到上述四组中的任意一组。

如您筛选合格后随机分配至 C、D 两组, 若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 您将额外转入 B 组进行静脉治疗。当研究结束前由 C、D 两组转移至 B 组人数超过 19 例, 则停止 C 组和 D 组招募。在参加此研究过程中, 您需要:

1. 在您入选研究前, 医生将询问、记录您的病史, 并安排您进行 体格检查、实验室 (HbA1C、生化: 肌酐、肝功、淀粉酶、脂肪酶、血常规、空腹血糖、C 肽、血脂、凝血试验、尿常规、OGTT 试验) 等检查。

您是合格的纳入者, 您可自愿参加研究, 签署知情同意书。

如您不愿参加研究, 我们将按您的意愿施治。

2. 若您自愿参加研究, 将按以下步骤进行:

您将被充分告知分配流程、各治疗方案(药物: 剂量、疗程、使用说明和注意事项、药物生产厂家; 采用的治疗和诊断仪器: 生产厂家、生产企业许可证、注册证号等)

患者到医院进行检查和随访的时间、次数、注意事项。

3. 需要您配合的其他事项

您必须按医生和您约定的随访时间带着 (一般为病历、个人治疗日记卡等) 来医院就诊(随访阶段, 医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况)。您的随访非常重要, 因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用, 并及时指导您。

您必须按医生指导用药, 并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装, 并将正在服用的其它药物带来, 包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能自行使用治疗 2 型糖尿病 的其它药物。如您需要进行其它治疗, 请事先与您的医生取得联系。

五、参加研究可能的受益

参加本临床研究, 您将至少获得一次全面的 2 型糖尿病评估, 包括: 体格检查、血常规、尿常规、血生化(肝肾功能、血脂)、血糖、C 肽、OGTT 试验等。如果您入选本临床研究, 您还可能获得 3 次脐带间充质干细胞注射液的治疗机会, 及为期 62 周的全面治疗评估。

尽管已经有证据提示 脐带间充质干细胞在治疗 2 型糖尿病方面 有满意的疗效, 但这并不能保证对您肯定有效。本研究所采用的 脐带间充质干细胞注射液 也不是治疗 2 型糖尿病 的唯一的方法。如 脐带间充质干细胞注射液 对您的病情无效, 您可以向医生询问有可能获得的替代治疗方法。

六、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

近年来国内外关于间充质干细胞治疗的临床研究报道表明, 间充质干细胞在临床应用中不良反应率较低, 且程度轻微。另, 根据本品提供方的数据库也显示, 本品不良事件发生率为 1.05%, 主要包括发热、头痛、呕吐、兴奋、过敏等。对于该研究可能出现的不良反应如下:

1. 已知干细胞注射常见不良反应, 包括发热、头晕、嗜睡、兴奋、呕吐、腹泻、过敏、致癌性等;
2. 干细胞免疫调节的风险: 干细胞输注初期对机体产生免疫抑制, 可能会增加受试者发生感染或已有感染加重的风险。
3. 静脉注射的风险: 发热反应, 过敏反应, 穿刺部位红肿、疼痛、渗出, 导管相关感染, 静脉炎, 循环复合过重(急性肺水肿), 空气栓塞等输液反应或并发症;
4. 动脉输注的风险: 对于 C 组和 D 组中介入给药途径首选胰背动脉局部 动脉输注, 皮下穿刺经股动脉至胰背动脉输注脐带间充质干细胞。可能出现 并发症如下:
 - 4.1 血管入路相关并发症: 1) 穿刺点出血: 正常情况下, 导管鞘拔出后, 局部压迫 15 分钟左右一般都可止血。若压迫方法、部位准确无误, 30 分钟 后穿刺点仍出血不止, 应分析出血原因, 采取相应措施。2) 穿刺部位血肿: 经股动脉穿刺局部血肿发生率为 0.26%, 小的血肿表现为局部皮下淤血, 较大者血肿向下可分布至大腿中上部内侧, 向上至髂前上棘内侧, 患者可有胀痛不适, 有时可影响行走; 比较严重的血肿是盆腔腹膜后巨大血肿, 开始不易发现, 逐渐增大后可引起髂静脉、膀胱或股神经的压迫症状, 出血多时可 出现休克, 危及生命。3) 穿刺点假性动脉瘤等。
 - 4.2 操作相关并发症: 1) 血管痉挛: 血管痉挛是比较常见的并发症。一旦血管痉挛, 进而影响动脉插管和治疗, 严

重者使得手术中止或失败。血管痉挛时,造影表现为局部血管变细、成串珠状或细丝状,血流变慢或中断。如痉挛长时间不能恢复,可能引起相应部位的局部疼痛、血栓形成。2) 血管内膜剥离:由于血管退行性改变、扭曲或纤维化、导管太硬、导丝或导管进入血管内膜下,暴力操作,导管导丝进入血管速度太快;导管头紧贴血管内膜处;用力抽吸导管;造影时高压注射器压力过大等,可导致血管内膜掀起,对比剂进入血管内膜下。3) 血管栓塞:手术过程中液态栓塞剂或微小固态栓塞剂导致血管意外栓塞。

4.3 全身性并发症,如发热反应、空气栓塞、感染。

4.4 造影剂相关并发症,如造影剂性肾病、过敏反应。(修改。原文为:血管入路相关并发症(穿刺点出血、穿刺部位血肿、穿刺点假性动脉瘤)、操作相关并发症(血管痉挛、血管内膜剥离、血管栓塞)、全身性并发症(发热反应、空气栓塞、感染)、造影剂相关并发症(造影剂性肾病、过敏反应)

)

5. T2DM 疾病本身的风险:糖尿病急性并发症(酮症酸中毒、非酮症性高渗昏迷、乳酸性酸中毒以及低血糖昏迷等)、糖尿病慢性并发症(微血管病变、大血管病变、神经病等)、伤口愈合缓慢的风险、发生血管栓塞性疾病的风险

6. 其他可能发生与本研究相关的不良事件或严重不良事件。

可能存在尚未发现的或未能预知的不良事件,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,均应及时通知您的医生,他/她将对此作出判断并给与适当的医疗处理。

安全起见,您必须在研究开始前告诉研究医生或者护士您正在服用的所有处方药、中药制品、非处方药、维生素和天然补品等保健品。在研究过程中需要服用这些药物之前也请务必告诉您的研究医生或护士。

您在研究期间需要按时到医院随访,做一些检查,这些占用您的一些时间,也可能给您造成麻烦或带来不方便。

七、可选的其他医疗方案

如果不参加本研究,您可在原有治疗方案的基础上,我院接诊医生会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素直至血糖控制达标。

八、有关费用

如您参加本临床研究,研究过程中涉及的方案规定的相关检查,住院,药物等均由研究者免费提供。

如您在研究过程中出现任何不良反应,研究者将及时对您进行适当的救治,并承担处理不良反应的费用。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查,将不在免费的范围之内。

九、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。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、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。

按照医学研究伦理,除了个人隐私信息外,试验数据将可供公众查询和共享,查询和共享将只限于基于网络的电子数据库,保证不会泄漏任何个人隐私信息。

十、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题,并得到相应的解答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息,可能影响您继续参加研究的意愿时,您的医生将会及时通知您。

十一、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有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑,如果您出现严重的不良反应,或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益,他/她会决定让您退出研究。如果发生该情况,我们将及时通知您,您的研究医生也会与您讨论您拥有的其他选择。如果医生认为突然中断试验会影响您的健康,可能会要求您在停止试验之前来医院进行一次检查。

如果您因为任何原因从研究中退出,研究者会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素治疗方案。

您可能被询问有关您使用试验药物的情况。如果医生认为需要,您也可能被要求进行实验室检查和体格检查。

医生在退出试验时,对研究期间收集的研究数据及因不良反应退出的数据向您做出细致说明。在退出试验后如您不愿意,我们将不收集与其有关的新数据,如您愿意,我们会安排固定医生对您退出试验后 1 年内时间里进行电话随访并协助跟试验相关问题。

十二、相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题,请联系研究者及联系电话。如果您有与自身权益相关的任何问题,或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑,请联系北京大学深圳医院伦理办公室,联系电话: 0755-83923333-6418。

十三、现在该做什么?

是否参加本研究由您自己(和您的家人)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。

知情同意书. 同意签字页

临床研究项目名称: 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

项目编号: PKUSZH-SC-T2DM-001

试验单位: 北京大学深圳医院

项目主要负责人: 张帆

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍,而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,我若将我的病情变化告诉医生,完

成相应的体格检查和理化检查,这将对整个研究十分有利。

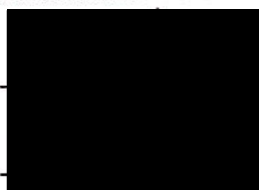
如果因病情变化我需要采取任何其他的药物治疗,我会在事先征求医生的意见,或在事后如实告诉医生。

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。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后,我决定同意参加本项研究,并保证尽量遵从医嘱。

患者签名:



2021年3月20日

联系电话:

我确认已向患者解释了本试验的详细情况,包括其权力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。

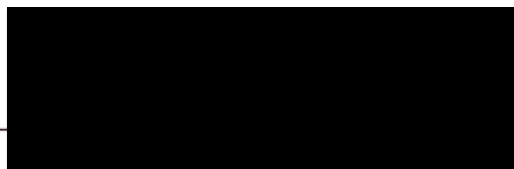
医生签名:

赵晓峰

2021年3月20日

医生的工作电话:

科室联系电话:



不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

知情同意书·知情告知页

亲爱的患者:

医生已经确诊您为 2 型糖尿病。我们将邀请您参加一项 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究 研究, 本研究项目编号为 PKUSZH-SC-T2DM-001。本研究方案已经得到 北京大学深圳医院医学伦理委员会 伦理委员会审核, 同意进行临床研究。

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、风险和不适。如果您愿意, 您也可以和您的亲属、朋友一起讨论, 或者请医生给予解释, 帮助您做出决定。

一、研究背景和研究目的

1.1 研究背景

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。T2DM 是最主要的 DM 类型, 约占 DM 病患 90% 以上。T2DM 基本特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷 (胰岛素分泌不足), 导致血液中的葡萄糖累积、血糖控制障碍, 进一步引起代谢障碍相关的一系列微血管、大血管并发症等, 如 DM 视网膜病变、DM 肾病、DM 神经病变等, 是 DM 致死的重要因素, 严重危害人类健康。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的最新数据表明, 2015 年全球 DM 患病人数达 4.15 亿, 平均每 11 个成人中就有 1 名 DM 患者, 约 500 万人因 DM 死亡。目前每年 DM 全球医疗花费占医疗总支出的 12%, 但 DM 患病率却逐年上升, 预计 2040 年全球 DM 患者数将增至 6.42 亿。中国是全球糖尿病患者人数最多的国家, 2013 年我国糖尿病患者人数已达 1.2 亿, 糖尿病前期人数达 4 亿, 居全球之首, 是名副其实的“糖尿病大国”, 而且中国 T2DM 患者的血糖达标率严重不足。

目前, 临床上已有 40 多种不同种类的药物用于治疗和控制糖尿病, 包括胰岛素类、磺酰脲类、双胍类、胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1) 激动剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂以及各种中药等, 在降糖、控糖方面各具特色, 但仍不能完全针对 DM 病因, 改善 DM 并发症, 阻止疾病进程, 并且具有一定的副作用。胰腺移植、胰岛细胞移植、胚胎干细胞 (ESCs) 诱导分化或体细胞转分化为具有胰岛素分泌功能的 β 细胞移植等新型细胞与组织工程疗法 十分具有吸引力, 但是这些生物疗法的临床应用也面临着巨大困难, 主要是 受捐器官短缺, 胰腺、胰岛细胞的供应源/需求存在矛盾; 移植后出现免疫排斥反应风险; ESCs 获取需面临伦理问题; β 细胞诱导分化、转分化效率低, 无法规模化生产目标细胞; 重编程不均一的诱导细胞具有致畸胎瘤和恶性肿瘤潜在风险等; 因此限制了这些新型治疗方法广泛的临床应用。

过去二十年来, 随着细胞生物学和组织工程领域的巨大发展, 间充质干细胞治疗作为一种新型的医疗技术走进人们的视野。其中脐带间充质干细胞因其来源丰富, 增殖潜能高, 免疫原性低, 取材方便等特性, 便于临床应用, 越来越受到重视。

间充质干细胞是来源于中胚层的一类多能干细胞,具有多向分化潜能,并能够产生上百种细胞因子,通过旁分泌方式和/或细胞之间相互“交流”而发挥造血支持、免疫调节、细胞信号调控等作用,发挥治疗 2 型糖尿病的作用。国内外研究结果显示,脐带间充质干细胞能改善胰岛素抵抗、调节 B 细胞存活和胰岛素分泌,改善 2 型糖尿病患者的糖代谢水平,降低降糖药物的需求。

本研究使用的脐带间充质干细胞注射液,由深圳北科生物技术有限公司提供。本品原料取自合格的足月胎儿脐带,经过系列检测和严格的过程控制,产品标准符合我国《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、GMP 等法规要求。评估脐带间充质干细胞注射液对 2 型糖尿病患者的影响,确定其疗效和安全性。

1.2 本研究目的

主要研究目的:评价 hUCMSCs 静脉全身输注、胰背动脉局部输注或联合输注治疗 T2DM 患者的可行性、的安全性、有效性;次要研究目的:探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的最佳输注途径;探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的作用机制。

二、研究人群

根据研究目的,本研究设置了入选和排除标准,如您具备以下条件:

- 确诊 T2DM;
- 初筛期 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$; 筛选期稳定至 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$;
- 18 岁 $\leq$ 年龄 < 70 岁;
- 分组前总胰岛素用量 $\leq 100\text{IU/d}$;
- 基础 C 肽 $\geq 0.3 \text{ ng/ml}$;
- 理解并签署知情同意书。

且不满足以下条件:

- 谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 阳性;
- 三个月内噻唑烷二酮 (TZDs) 治疗;
- 严重的药物过敏病史或过敏体质者;
- 较严重的脑损伤,造成严重神经功能缺陷者;
- 较严重的呼吸科疾病;
- 较严重的心血管疾病:包括血压 $\text{SBP} \geq 180\text{mmHg}$ 和/或 $\text{DBP} \geq 110\text{mmHg}$ 或难治性高血压;心功能 NYHA 分级 III、IV 级;
- 较严重的肝功能异常:肝功能 Child-Pugh 评分 B、C 级;
- 较严重的肾功能异常:肾功能 CKD 4、5 期;
- 伴其它严重或不可控的糖尿病并发症:例如糖尿病视网膜病变 V、VI 期;
- 血糖持续增高或严重波动,危及生命;
- 伴糖尿病除外的其它较严重内分泌疾病;

- 严重的血液系统疾病;
- 较严重或未受控制的感染;
- 已知或可疑的恶性肿瘤;
- HIV 抗体阳性;
- 较严重的精神科疾病;
- 妊娠、计划妊娠或有妊娠可能及哺乳期的女性;
- 一个月内使用过或正在使用影响糖代谢的药物, 如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、口服避孕药、三环类抗抑郁药等;
- 酗酒和药物滥用者;
- 三个月内参加过任何其它临床试验者;
- 根据研究者判断, 可能危害受试者安全或者方案依从性的任何疾病或状态。

则您符合我们的研究要求。

三、研究内容

本研究是一项单中心、随机、对照、平行的干细胞临床试验, 入组总例数为 76 例。

本研究分为两阶段: 第一阶段: 常规治疗阶段: 主要筛选适合入组治疗的受试者; 予糖尿病教育管理+常规治疗方案; 连续 14 周; 第二阶段: 细胞治疗阶段: 采用区组随机化方法, 受试者按照 1:1:1:1 比例随机分为 4 组, A 组: 标准对照组: 常规治疗+无细胞悬液静脉输注, 连续 3 次, 间隔 1 周; B 组: 静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周; C 组: 胰背动脉局部输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 治疗 1 次; D 组: 胰背动脉局部联合静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周, 首次经胰背动脉输注, 后两次经静脉输注。

受试者接受 hUCMSCs 治疗及访视, 每次 hUCMSCs 治疗后 2hr、24hr、72hr, 首次治疗后 4w、12w、24w、36w、48w 进行访视观察; 8w、16w、20w、28w、32w、40w、44w 进行电话随访。本研究周期预计 64 周, 其中常规治疗 (SMT) 阶段 14 周, 干细胞治疗阶段 48 周。研究结束后会有 3 年的延长随访时间, 主要以电话随访为主。

筛选合格后随机至 C、D 两组的受试者若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 允许额外转入 B 组进行静脉治疗, 而不影响原随机至 B 组的受试者分配。但 C、D 组转入 B 组的受试者总例数受限, 不超过 19 例。

再此研究过程中, 您可能被随机分到 ABCD 中的任意一组 (有或无干细胞治疗), 您有 75% 的几率使用本研究药物。

四、参加研究您需要做什么?

如果您同意参加本研究, 并签署知情同意后, 根据方案您将接受试验相关检查和流程以确认是否适合参加本研究; 如确定您适合参加本研究, 您将被随机分配到上述四组中的任意一组。

如您筛选合格后随机分配至 C、D 两组, 若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 您将额外转入 B 组进行静脉治疗。当研究结束前由 C、D 两组转移至 B 组人数超过 19 例, 则停止 C 组和 D 组招募。在参加此研究过程中, 您需要:

1. 在您入选研究前, 医生将询问、记录您的病史, 并安排您进行 体格检查、实验室 (HBA1C、生化: 肌酐、肝功、淀粉酶、脂肪酶、血常规、空腹血糖、C 肽、血脂、凝血试验、尿常规、OGTT 试验) 等检查。

您是合格的纳入者, 您可自愿参加研究, 签署知情同意书。

如您不愿参加研究, 我们将按您的意愿施治。

2. 若您自愿参加研究, 将按以下步骤进行:

您将被充分告知分配流程、各治疗方案(药物: 剂量、疗程、使用说明和注意事项、药物生产厂家; 采用的治疗和诊断仪器: 生产厂家、生产企业许可证、注册证号等)

患者到医院进行检查和随访的时间、次数、注意事项。

3. 需要您配合的其他事项

您必须按医生和您约定的随访时间带着 (一般为病历、个人治疗日记卡等) 来医院就诊(随访阶段, 医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况)。您的随访非常重要, 因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用, 并及时指导您。

您必须按医生指导用药, 并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装, 并将正在服用的其它药物带来, 包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能自行使用治疗 2 型糖尿病 的其它药物。如您需要进行其它治疗, 请事先与您的医生取得联系。

五、参加研究可能的受益

参加本临床研究, 您将至少获得一次全面的 2 型糖尿病评估, 包括: 体格检查、血常规、尿常规、血生化(肝肾功能、血脂)、血糖、C 肽、OGTT 试验等。如果您入选本临床研究, 您还可能获得 3 次脐带间充质干细胞注射液的治疗机会, 及为期 62 周的全面治疗评估。

尽管已经有证据提示 脐带间充质干细胞在治疗 2 型糖尿病方面 有满意的疗效, 但这并不能保证对您肯定有效。本研究所采用的 脐带间充质干细胞注射液 也不是治疗 2 型糖尿病 的唯一的方法。如 脐带间充质干细胞注射液 对您的病情无效, 您可以向医生询问有可能获得的替代治疗方法。

六、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

近年来国内外关于间充质干细胞治疗的临床研究报道表明, 间充质干细胞在临床应用中不良反应率较低, 且程度轻微。另, 根据本品提供方的数据库也显示, 本品不良事件发生率为 1.05%, 主要包括发热、头痛、呕吐、兴奋、过敏等。对于该研究可能出现的不良反应如下:

1. 已知干细胞注射常见不良反应, 包括发热、头晕、嗜睡、兴奋、呕吐、腹泻、过敏、致癌性等;
2. 干细胞免疫调节的风险: 干细胞输注初期对机体产生免疫抑制, 可能会增加受试者发生感染或已有感染加重的风险。
3. 静脉注射的风险: 发热反应, 过敏反应, 穿刺部位红肿、疼痛、渗出, 导管相关感染, 静脉炎, 循环复合过重(急性肺水肿), 空气栓塞等输液反应或并发症;
4. 动脉输注的风险: 对于 C 组和 D 组中介入给药途径首选胰背动脉局部 动脉输注, 皮下穿刺经股动脉至胰背动脉输注脐带间充质干细胞。可能出现 并发症如下:
 - 4.1 血管入路相关并发症: 1) 穿刺点出血: 正常情况下, 导管鞘拔出后, 局部压迫 15 分钟左右一般都可止血。若压迫方法、部位准确无误, 30 分钟 后穿刺点仍出血不止, 应分析出血原因, 采取相应措施。2) 穿刺部位血肿: 经股动脉穿刺局部血肿发生率为 0.26%, 小的血肿表现为局部皮下淤血, 较大者血肿向下可分布至大腿中上部内侧, 向上至髂前上棘内侧, 患者可有胀痛不适, 有时可影响行走; 比较严重的血肿是盆腔腹膜后巨大血肿, 开始不易发现, 逐渐增大后可引起髂静脉、膀胱或股神经的压迫症状, 出血多时可 出现休克, 危及生命。3) 穿刺点假性动脉瘤等。
 - 4.2 操作相关并发症: 1) 血管痉挛: 血管痉挛是比较常见的并发症。一旦血管痉挛, 进而影响动脉插管和治疗, 严

重者使得手术中止或失败。血管痉挛时,造影表现为局部血管变细、成串珠状或细丝状,血流变慢或中断。如痉挛长时间不能恢复,可能引起相应部位的局部疼痛、血栓形成。2) 血管内膜剥离:由于血管退行性改变、扭曲或纤维化、导管太硬、导丝或导管进入血管内膜下,暴力操作,导管导丝进入血管速度太快;导管头紧贴血管内膜处;用力抽吸导管;造影时高压注射器压力过大等,可导致血管内膜掀起,对比剂进入血管内膜下。3) 血管栓塞:手术过程中液态栓塞剂或微小固态栓塞剂导致血管意外栓塞。

4.3 全身性并发症,如发热反应、空气栓塞、感染。

4.4 造影剂相关并发症,如造影剂性肾病、过敏反应。(修改。原文为:血管入路相关并发症(穿刺点出血、穿刺部位血肿、穿刺点假性动脉瘤)、操作相关并发症(血管痉挛、血管内膜剥离、血管栓塞)、全身性并发症(发热反应、空气栓塞、感染)、造影剂相关并发症(造影剂性肾病、过敏反应)

)

5. T2DM 疾病本身的风险:糖尿病急性并发症(酮症酸中毒、非酮症性高渗昏迷、乳酸性酸中毒以及低血糖昏迷等)、糖尿病慢性并发症(微血管病变、大血管病变、神经病等)、伤口愈合缓慢的风险、发生血管栓塞性疾病的风险

6. 其他可能发生与本研究相关的不良事件或严重不良事件。

可能存在尚未发现的或未能预知的不良事件,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,均应及时通知您的医生,他/她将对此作出判断并给与适当的医疗处理。

安全起见,您必须在研究开始前告诉研究医生或者护士您正在服用的所有处方药、中药制品、非处方药、维生素和天然补品等保健品。在研究过程中需要服用这些药物之前也请务必告诉您的研究医生或护士。

您在研究期间需要按时到医院随访,做一些检查,这些占用您的一些时间,也可能给您造成麻烦或带来不方便。

七、可选的其他医疗方案

如果不参加本研究,您可在原有治疗方案的基础上,我院接诊医生会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素直至血糖控制达标。

八、有关费用

如您参加本临床研究,研究过程中涉及的方案规定的相关检查,住院,药物等均由研究者免费提供。

如您在研究过程中出现任何不良反应,研究者将及时对您进行适当的救治,并承担处理不良反应的费用。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查,将不在免费的范围之内。

九、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。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、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。

按照医学研究伦理,除了个人隐私信息外,试验数据将可供公众查询和共享,查询和共享将只限于基于网络的电子数据库,保证不会泄漏任何个人隐私信息。

十、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题,并得到相应的解答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息,可能影响您继续参加研究的意愿时,您的医生将会及时通知您。

十一、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有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑,如果您出现严重的不良反应,或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益,他/她会决定让您退出研究。如果发生该情况,我们将及时通知您,您的研究医生也会与您讨论您拥有的其他选择。如果医生认为突然中断试验会影响您的健康,可能会要求您在停止试验之前来医院进行一次检查。

如果您因为任何原因从研究中退出,研究者会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素治疗方案。

您可能被询问有关您使用试验药物的情况。如果医生认为需要,您也可能被要求进行实验室检查和体格检查。

医生在退出试验时,对研究期间收集的研究数据及因不良反应退出的数据向您做出细致说明。在退出试验后如您不愿意,我们将不收集与其有关的新数据,如您愿意,我们会安排固定医生对您退出试验后 1 年内时间里进行电话随访并协助跟试验相关问题。

十二、相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题,请联系研究者及联系电话。如果您有与自身权益相关的任何问题,或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑,请联系北京大学深圳医院伦理办公室,联系电话: 0755-83923333-6418。

十三、现在该做什么?

是否参加本研究由您自己(和您的家人)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。

知情同意书. 同意签字页

临床研究项目名称: 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

项目编号: PKUSZH-SC-T2DM-001

试验单位: 北京大学深圳医院

项目主要负责人: 张帆

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍,而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,我若将我的病情变化告诉医生,完

成相应的体格检查和理化检查, 这将对整个研究十分有利。

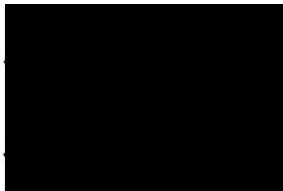
如果因病情变化我需要采取任何其他的药物治疗, 我会在事先征求医生的意见, 或在事后如实告诉医生。

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。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后, 我决定同意参加本项研究, 并保证尽量遵从医嘱。

患者签名:



2021 年 5 月 20 日

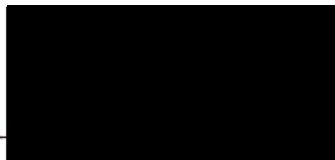
联系电话:

我确认已向患者解释了本试验的详细情况, 包括其权力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。

医生签名:

2021 年 5 月 20 日

医生的工作电话:



科室联系电话:

不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

知情同意书·知情告知页

亲爱的患者:

医生已经确诊您为 2 型糖尿病。我们将邀请您参加一项 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究 研究, 本研究项目编号为 PKUSZH-SC-T2DM-001。本研究方案已经得到 北京大学深圳医院医学伦理委员会 伦理委员会审核, 同意进行临床研究。

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、风险和不适。如果您愿意, 您也可以和您的亲属、朋友一起讨论, 或者请医生给予解释, 帮助您做出决定。

一、研究背景和研究目的

1.1 研究背景

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。T2DM 是最主要的 DM 类型, 约占 DM 病患 90% 以上。T2DM 基本特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷 (胰岛素分泌不足), 导致血液中的葡萄糖累积、血糖控制障碍, 进一步引起代谢障碍相关的一系列微血管、大血管并发症等, 如 DM 视网膜病变、DM 肾病、DM 神经病变等, 是 DM 致死的重要因素, 严重危害人类健康。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的最新数据表明, 2015 年全球 DM 患病人数达 4.15 亿, 平均每 11 个成人中就有 1 名 DM 患者, 约 500 万人因 DM 死亡。目前每年 DM 全球医疗花费占医疗总支出的 12%, 但 DM 患病率却逐年上升, 预计 2040 年全球 DM 患者数将增至 6.42 亿。中国是全球糖尿病患者人数最多的国家, 2013 年我国糖尿病患者人数已达 1.2 亿, 糖尿病前期人数达 4 亿, 居全球之首, 是名副其实的“糖尿病大国”, 而且中国 T2DM 患者的血糖达标率严重不足。

目前, 临床上已有 40 多种不同种类的药物用于治疗和控制糖尿病, 包括胰岛素类、磺酰脲类、双胍类、胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1) 激动剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂以及各种中药等, 在降糖、控糖方面各具特色, 但仍不能完全针对 DM 病因, 改善 DM 并发症, 阻止疾病进程, 并且具有一定的副作用。胰腺移植、胰岛细胞移植、胚胎干细胞 (ESCs) 诱导分化或体细胞转分化为具有胰岛素分泌功能的 β 细胞移植等新型细胞与组织工程疗法 十分具有吸引力, 但是这些生物疗法的临床应用也面临着巨大困难, 主要是 受捐器官短缺, 胰腺、胰岛细胞的供应源/需求存在矛盾; 移植后出现免疫排斥反应风险; ESCs 获取需面临伦理问题; β 细胞诱导分化、转分化效率低, 无法规模化生产目标细胞; 重编程不均一的诱导细胞具有致畸胎瘤和恶性肿瘤潜在风险等; 因此限制了这些新型治疗方法广泛的临床应用。

过去二十年来, 随着细胞生物学和组织工程领域的巨大发展, 间充质干细胞治疗作为一种新型的医疗技术走进人们的视野。其中脐带间充质干细胞因其来源丰富, 增殖潜能高, 免疫原性低, 取材方便等特性, 便于临床应用, 越来越受到重视。

间充质干细胞是来源于中胚层的一类多能干细胞,具有多向分化潜能,并能够产生上百种细胞因子,通过旁分泌方式和/或细胞之间相互“交流”而发挥造血支持、免疫调节、细胞信号调控等作用,发挥治疗 2 型糖尿病的作用。国内外研究结果显示,脐带间充质干细胞能改善胰岛素抵抗、调节 B 细胞存活和胰岛素分泌,改善 2 型糖尿病患者的糖代谢水平,降低降糖药物的需求。

本研究使用的脐带间充质干细胞注射液,由深圳北科生物技术有限公司提供。本品原料取自合格的足月胎儿脐带,经过系列检测和严格的过程控制,产品标准符合我国《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、GMP 等法规要求。评估脐带间充质干细胞注射液对 2 型糖尿病患者的影响,确定其疗效和安全性。

1.2 本研究目的

主要研究目的:评价 hUCMSCs 静脉全身输注、胰背动脉局部输注或联合输注治疗 T2DM 患者的可行性、的安全性、有效性;次要研究目的:探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的最佳输注途径;探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的作用机制。

二、研究人群

根据研究目的,本研究设置了入选和排除标准,如您具备以下条件:

- 确诊 T2DM;
- 初筛期 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$; 筛选期稳定至 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$;
- 18 岁 $\leq$ 年龄 < 70 岁;
- 分组前总胰岛素用量 $\leq 100\text{IU/d}$;
- 基础 C 肽 $\geq 0.3 \text{ ng/ml}$;
- 理解并签署知情同意书。

且不满足以下条件:

- 谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 阳性;
- 三个月内噻唑烷二酮 (TZDs) 治疗;
- 严重的药物过敏病史或过敏体质者;
- 较严重的脑损伤,造成严重神经功能缺陷者;
- 较严重的呼吸科疾病;
- 较严重的心血管疾病:包括血压 $\text{SBP} \geq 180\text{mmHg}$ 和/或 $\text{DBP} \geq 110\text{mmHg}$ 或难治性高血压;心功能 NYHA 分级 III、IV 级;
- 较严重的肝功能异常:肝功能 Child-Pugh 评分 B、C 级;
- 较严重的肾功能异常:肾功能 CKD 4、5 期;
- 伴其它严重或不可控的糖尿病并发症:例如糖尿病视网膜病变 V、VI 期;
- 血糖持续增高或严重波动,危及生命;
- 伴糖尿病除外的其它较严重内分泌疾病;

- 严重的血液系统疾病;
- 较严重或未受控制的感染;
- 已知或可疑的恶性肿瘤;
- HIV 抗体阳性;
- 较严重的精神科疾病;
- 妊娠、计划妊娠或有妊娠可能及哺乳期的女性;
- 一个月内使用过或正在使用影响糖代谢的药物, 如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、口服避孕药、三环类抗抑郁药等;
- 酗酒和药物滥用者;
- 三个月内参加过任何其它临床试验者;
- 根据研究者判断, 可能危害受试者安全或者方案依从性的任何疾病或状态。

则您符合我们的研究要求。

三、研究内容

本研究是一项单中心、随机、对照、平行的干细胞临床试验, 入组总例数为 76 例。

本研究分为两阶段: 第一阶段: 常规治疗阶段: 主要筛选适合入组治疗的受试者; 予糖尿病教育管理+常规治疗方案; 连续 14 周; 第二阶段: 细胞治疗阶段: 采用区组随机化方法, 受试者按照 1:1:1:1 比例随机分为 4 组, A 组: 标准对照组: 常规治疗+ 无细胞悬液静脉输注, 连续 3 次, 间隔 1 周; B 组: 静脉全身输注组: 常规治疗+ hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周; C 组: 胰背动脉局部输注组: 常规治疗+ hUCMSCs 注射液胰背动脉输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 治疗 1 次; D 组: 胰背动脉局部联合静脉全身输注组: 常规治疗+ hUCMSCs 注射液胰背动脉输注+ hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周, 首次经胰背动脉输注, 后两次经静脉输注。

受试者接受 hUCMSCs 治疗及访视, 每次 hUCMSCs 治疗后 2hr、24hr、72hr, 首次治疗后 4w、12w、24w、36w、48w 进行访视观察; 8w、16w、20w、28w、32w、40w、44w 进行电话随访。本研究周期预计 64 周, 其中常规治疗 (SMT) 阶段 14 周, 干细胞治疗阶段 48 周。研究结束后会有 3 年的延长随访时间, 主要以电话随访为主。

筛选合格后随机至 C、D 两组的受试者若因为无动脉介入指证而不能进行局部输注治疗, 允许额外转入 B 组进行静脉治疗, 而不影响原随机至 B 组的受试者分配。但 C、D 组转入 B 组的受试者总例数受限, 不超过 19 例。

再此研究过程中, 您有可能被随机分到 ABCD 中的任意一组 (有或无干细胞治疗), 您有 75% 的几率使用本研究药物。

四、参加研究您需要做什么?

如果您同意参加本研究, 并签署知情同意书后, 根据方案您将接受试验相关检查和流程以确认是否适合参加本研究; 如确定您适合参加本研究, 您将被随机分配到上述四组中的任意一组。

如您筛选合格后随机分配至 C、D 两组, 若因为无动脉介入指证而不能进行局部输注治疗, 您将额外转入 B 组进行静脉治疗。当研究结束前由 C、D 两组转移至 B 组人数超过 19 例, 则停止 C 组和 D 组招募。在参加此研究过程中, 您需要:

1. 在您入选研究前, 医生将询问、记录您的病史, 并安排您进行 体格检查、实验室 (HbA1C、生化: 肌酐、肝功、淀粉酶、脂肪酶、血常规、空腹血糖、C 肽、血脂、凝血试验、尿常规、OGTT 试验) 等检查。

您是合格的纳入者, 您可自愿参加研究, 签署知情同意书。

如您不愿参加研究, 我们将按您的意愿施治。

2. 若您自愿参加研究, 将按以下步骤进行:

您将被充分告知分配流程、各治疗方案(药物: 剂量、疗程、使用说明和注意事项、药物生产厂家; 采用的治疗和诊断仪器: 生产厂家、生产企业许可证、注册证号等)

患者到医院进行检查和随访的时间、次数、注意事项。

3. 需要您配合的其他事项

您必须按医生和您约定的随访时间带着 (一般为病历、个人治疗日记卡等) 来医院就诊(随访阶段, 医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况)。您的随访非常重要, 因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用, 并及时指导您。

您必须按医生指导用药, 并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装, 并将正在服用的其它药物带来, 包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能自行使用治疗 2 型糖尿病 的其它药物。如您需要进行其它治疗, 请事先与您的医生取得联系。

五、参加研究可能的受益

参加本临床研究, 您将至少获得一次全面的 2 型糖尿病评估, 包括: 体格检查、血常规、尿常规、血生化(肝肾功能、血脂)、血糖、C 肽、OGTT 试验等。如果您入选本临床研究, 您还可能获得 3 次脐带间充质干细胞注射液的治疗机会, 及为期 62 周的全面治疗评估。

尽管已经有证据提示 脐带间充质干细胞在治疗 2 型糖尿病方面 有满意的疗效, 但这并不能保证对您肯定有效。本研究所采用的 脐带间充质干细胞注射液 也不是治疗 2 型糖尿病 的唯一的方法。如 脐带间充质干细胞注射液 对您的病情无效, 您可以向医生询问有可能获得的替代治疗方法。

六、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

近年来国内外关于间充质干细胞治疗的临床研究报道表明, 间充质干细胞在临床应用中不良反应率较低, 且程度轻微。另, 根据本品提供方的数据库也显示, 本品不良事件发生率为 1.05%, 主要包括发热、头痛、呕吐、兴奋、过敏等。对于该研究可能出现的不良反应如下:

1. 已知干细胞注射常见不良反应, 包括发热、头晕、嗜睡、兴奋、呕吐、腹泻、过敏、致癌性等;
2. 干细胞免疫调节的风险: 干细胞输注初期对机体产生免疫抑制, 可能会增加受试者发生感染或已有感染加重的风险。
3. 静脉注射的风险: 发热反应, 过敏反应, 穿刺部位红肿、疼痛、渗出, 导管相关感染, 静脉炎, 循环复合过重(急性肺水肿), 空气栓塞等输液反应或并发症;
4. 动脉输注的风险: 对于 C 组和 D 组中介入给药途径首选胰背动脉局部 动脉输注, 皮下穿刺经股动脉至胰背动脉输注脐带间充质干细胞。可能出现 并发症如下:
 - 4.1 血管入路相关并发症: 1) 穿刺点出血: 正常情况下, 导管鞘拔出后, 局部压迫 15 分钟左右一般都可止血。若压迫方法、部位准确无误, 30 分钟 后穿刺点仍出血不止, 应分析出血原因, 采取相应措施。2) 穿刺部位血肿: 经股动脉穿刺局部血肿发生率为 0.26%, 小的血肿表现为局部皮下淤血, 较大者血肿向下可分布至大腿中上部内侧, 向上至髂前上棘内侧, 患者可有胀痛不适, 有时可影响行走; 比较严重的血肿是盆腔腹膜后巨大血肿, 开始不易发现, 逐渐增大后可引起髂静脉、膀胱或股神经的压迫症状, 出血多时可 出现休克, 危及生命。3) 穿刺点假性动脉瘤等。
 - 4.2 操作相关并发症: 1) 血管痉挛: 血管痉挛是比较常见的并发症。一旦血管痉挛, 进而影响动脉插管和治疗, 严

重者使得手术中止或失败。血管痉挛时, 造影表现为局部血管变细、成串珠状或细丝状, 血流变慢或中断。如痉挛长时间不能恢复, 可能引起相应部位的局部疼痛、血栓形成。2) 血管内膜剥离: 由于血管退行性改变、扭曲或纤维化、导管太硬、导丝或导管进入血管内膜下, 暴力操作, 导管导丝进入血管速度太快; 导管头紧贴血管内膜处; 用力抽吸导管; 造影时高压注射器压力过大等, 可导致血管内膜掀起, 对比剂进入血管内膜下。3) 血管栓塞: 手术过程中液态栓塞剂或微小 固态栓塞剂导致血管意外栓塞。

4.3 全身性并发症, 如发热反应、空气栓塞、感染。

4.4 造影剂相关并发症, 如造影剂性肾病、过敏反应。(修改。原文为: 血管入路相关并发症(穿刺点出血、穿刺部位血肿、穿刺点假性动脉瘤)、操作相关并发症(血管痉挛、血管内膜剥离、血管栓塞)、全身性并发症(发热反应、空气栓塞、感染)、造影剂相关并发症(造影剂性肾病、过敏反应)

)

5. T2DM 疾病本身的风险: 糖尿病急性并发症(酮症酸中毒、非酮症性高渗昏迷、乳酸性酸中毒以及低血糖昏迷等)、糖尿病慢性并发症(微血管病变、大血管病变、神经病等)、伤口愈合缓慢的风险、发生血管栓塞性疾病的风险

6. 其他可能发生与本研究相关的不良事件或严重不良事件。

可能存在尚未发现的或未能预知的不良事件, 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, 均应及时通知您的医生, 他/她将对此作出判断并给与适当的医疗处理。

安全起见, 您必须在研究开始前告诉研究医生或者护士您正在服用的所有处方药、中药制品、非处方药、维生素和天然补品等保健品。在研究过程中需要服用这些药物之前也请务必告诉您的研究医生或护士。

您在研究期间需要按时到医院随访, 做一些检查, 这些占用您的一些时间, 也可能给您造成麻烦或带来不方便。

七、可选的其他医疗方案

如果不参加本研究, 您可在原有治疗方案的基础上, 我院接诊医生会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素直至血糖控制达标。

八、有关费用

如您参加本临床研究, 研究过程中涉及的方案规定的相关检查, 住院, 药物等均由研究者免费提供。

如您在研究过程中出现任何不良反应, 研究者将及时对您进行适当的救治, 并承担处理不良反应的费用。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查, 将不在免费的范围之内。

九、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。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、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。

按照医学研究伦理, 除了个人隐私信息外, 试验数据将可供公众查询和共享, 查询和共享将只限于基于网络的电子数据库, 保证不会泄漏任何个人隐私信息。

十、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题, 并得到相应的解答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息, 可能影响您继续参加研究的意愿时, 您的医生将会及时通知您。

十一、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有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑,如果您出现严重的不良反应,或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益,他/她会决定让您退出研究。如果发生该情况,我们将及时通知您,您的研究医生也会与您讨论您拥有的其他选择。如果医生认为突然中断试验会影响您的健康,可能会要求您在停止试验之前来医院进行一次检查。

如果您因为任何原因从研究中退出,研究者会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素治疗方案。

您可能被询问有关您使用试验药物的情况。如果医生认为需要,您可能被要求进行实验室检查和体格检查。

医生在退出试验时,对研究期间收集的研究数据及因不良反应退出的数据向您做出细致说明。在退出试验后如您不愿意,我们将不收集与其有关的新数据,如您愿意,我们会安排固定医生对您退出试验后 1 年内时间里进行电话随访并协助跟试验相关问题。

十二、相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题,请联系研究者及联系电话。如果您有与自身权益相关的任何问题,或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑,请联系北京大学深圳医院伦理办公室,联系电话: 0755-83923333-6418。

十三、现在该做什么?

是否参加本研究由您自己(和您的家人)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。

知情同意书. 同意签字页

临床研究项目名称: 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

项目编号: PKUSZH-SC-T2DM-001

试验单位: 北京大学深圳医院

项目主要负责人: 张帆

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍,而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,我若将我的病情变化告诉医生,完

成相应的体格检查和理化检查, 这将对整个研究十分有利。

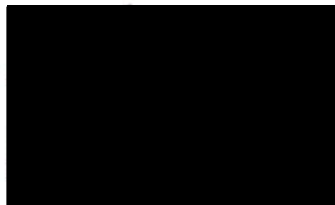
如果因病情变化我需要采取任何其他的治疗, 我会在事先征求医生的意见, 或在事后如实告诉医生。

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。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后, 我决定同意参加本项研究, 并保证尽量遵从医嘱。

患者签名:



2019 年 05 月 20 日

联系电话:

我确认已向患者解释了本试验的详细情况, 包括其权力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。

医生签名:

赵晓梅

2019 年 05 月 20 日

医生的工作电话:

科室联系电话:

不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

知情同意书·知情告知页

亲爱的患者:

医生已经确诊您为 2 型糖尿病。我们将邀请您参加一项 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究 研究, 本研究项目编号为 PKUSZH-SC-T2DM-001。本研究方案已经得到 北京大学深圳医院医学伦理委员会 伦理委员会审核, 同意进行临床研究。

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、风险和不适。如果您愿意, 您也可以和您的亲属、朋友一起讨论, 或者请医生给予解释, 帮助您做出决定。

一、研究背景和研究目的

1.1 研究背景

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。T2DM 是最主要的 DM 类型, 约占 DM 病患 90% 以上。T2DM 基本特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷 (胰岛素分泌不足), 导致血液中的葡萄糖累积、血糖控制障碍, 进一步引起代谢障碍相关的一系列微血管、大血管并发症等, 如 DM 视网膜病变、DM 肾病、DM 神经病变等, 是 DM 致死的重要因素, 严重危害人类健康。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的最新数据表明, 2015 年全球 DM 患病人数达 4.15 亿, 平均每 11 个成人中就有 1 名 DM 患者, 约 500 万人因 DM 死亡。目前每年 DM 全球医疗花费占医疗总支出的 12%, 但 DM 患病率却逐年上升, 预计 2040 年全球 DM 患者数将增至 6.42 亿。中国是全球糖尿病患者人数最多的国家, 2013 年我国糖尿病患者人数已达 1.2 亿, 糖尿病前期人数达 4 亿, 居全球之首, 是名副其实的“糖尿病大国”, 而且中国 T2DM 患者的血糖达标率严重不足。

目前, 临床上已有 40 多种不同种类的药物用于治疗和控制糖尿病, 包括胰岛素类、磺酰脲类、双胍类、胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1) 激动剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂以及各种中药等, 在降糖、控糖方面各具特色, 但仍不能完全针对 DM 病因, 改善 DM 并发症, 阻止疾病进程, 并且具有一定的副作用。胰腺移植、胰岛细胞移植、胚胎干细胞 (ESCs) 诱导分化或体细胞转分化为具有胰岛素分泌功能的 β 细胞移植等新型细胞与组织工程疗法 十分具有吸引力, 但是这些生物疗法的临床应用也面临着巨大困难, 主要是 受捐器官短缺, 胰腺、胰岛细胞的供应源/需求存在矛盾; 移植后出现免疫排斥反应风险; ESCs 获取需面临伦理问题; β 细胞诱导分化、转分化效率低, 无法规模化生产目标细胞; 重编程不均一的诱导细胞具有致畸胎瘤和恶性肿瘤潜在风险等; 因此限制了这些新型治疗方法广泛的临床应用。

过去二十年来, 随着细胞生物学和组织工程领域的巨大发展, 间充质干细胞治疗作为一种新型的医疗技术走进人们的视野。其中脐带间充质干细胞因其来源丰富, 增殖潜能高, 免疫原性低, 取材方便等特性, 便于临床应用, 越来越受到重视。

间充质干细胞是来源于中胚层的一类多能干细胞,具有多向分化潜能,并能够产生上百种细胞因子,通过旁分泌方式和/或细胞之间相互“交流”而发挥造血支持、免疫调节、细胞信号调控等作用,发挥治疗 2 型糖尿病的作用。国内外研究结果显示,脐带间充质干细胞能改善胰岛素抵抗、调节 B 细胞存活和胰岛素分泌,改善 2 型糖尿病患者的糖代谢水平,降低降糖药物的需求。

本研究使用的脐带间充质干细胞注射液,由深圳北科生物技术有限公司提供。本品原料取自合格的足月胎儿脐带,经过系列检测和严格的过程控制,产品标准符合我国《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、GMP 等法规要求。评估脐带间充质干细胞注射液对 2 型糖尿病患者的影响,确定其疗效和安全性。

1.2 本研究目的

主要研究目的:评价 hUCMSCs 静脉全身输注、胰背动脉局部输注或联合输注治疗 T2DM 患者的可行性、的安全性、有效性;次要研究目的:探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的最佳输注途径;探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的作用机制。

二、研究人群

根据研究目的,本研究设置了入选和排除标准,如您具备以下条件:

- 确诊 T2DM;
- 初筛期 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$; 筛选期稳定至 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$;
- 18 岁 $\leq$ 年龄 < 70 岁;
- 分组前总胰岛素用量 $\leq 100\text{IU/d}$;
- 基础 C 肽 $\geq 0.3 \text{ ng/ml}$;
- 理解并签署知情同意书。

且不满足以下条件:

- 谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 阳性;
- 三个月内噻唑烷二酮 (TZDs) 治疗;
- 严重的药物过敏病史或过敏体质者;
- 较严重的脑损伤,造成严重神经功能缺陷者;
- 较严重的呼吸科疾病;
- 较严重的心血管疾病:包括血压 $\text{SBP} \geq 180\text{mmHg}$ 和/或 $\text{DBP} \geq 110\text{mmHg}$ 或难治性高血压;心功能 NYHA 分级 III、IV 级;
- 较严重的肝功能异常:肝功能 Child-Pugh 评分 B、C 级;
- 较严重的肾功能异常:肾功能 CKD 4、5 期;
- 伴其它严重或不可控的糖尿病并发症:例如糖尿病视网膜病变 V、VI 期;
- 血糖持续增高或严重波动,危及生命;
- 伴糖尿病除外的其它较严重内分泌疾病;

- 严重的血液系统疾病;
- 较严重或未受控制的感染;
- 已知或可疑的恶性肿瘤;
- HIV 抗体阳性;
- 较严重的精神科疾病;
- 妊娠、计划妊娠或有妊娠可能及哺乳期的女性;
- 一个月内使用过或正在使用影响糖代谢的药物, 如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、口服避孕药、三环类抗抑郁药等;
- 酗酒和药物滥用者;
- 三个月内参加过任何其它临床试验者;
- 根据研究者判断, 可能危害受试者安全或者方案依从性的任何疾病或状态。

则您符合我们的研究要求。

三、研究内容

本研究是一项单中心、随机、对照、平行的干细胞临床试验, 入组总例数为 76 例。

本研究分为两阶段: 第一阶段: 常规治疗阶段: 主要筛选适合入组治疗的受试者; 予糖尿病教育管理+常规治疗方案; 连续 14 周; 第二阶段: 细胞治疗阶段: 采用区组随机化方法, 受试者按照 1:1:1:1 比例随机分为 4 组, A 组: 标准对照组: 常规治疗+无细胞悬液静脉输注, 连续 3 次, 间隔 1 周; B 组: 静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周; C 组: 胰背动脉局部输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 治疗 1 次; D 组: 胰背动脉局部联合静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周, 首次经胰背动脉输注, 后两次经静脉输注。

受试者接受 hUCMSCs 治疗及访视, 每次 hUCMSCs 治疗后 2hr、24hr、72hr, 首次治疗后 4w、12w、24w、36w、48w 进行访视观察; 8w、16w、20w、28w、32w、40w、44w 进行电话随访。本研究周期预计 64 周, 其中常规治疗 (SMT) 阶段 14 周, 干细胞治疗阶段 48 周。研究结束后会有 3 年的延长随访时间, 主要以电话随访为主。

筛选合格后随机至 C、D 两组的受试者若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 允许额外转入 B 组进行静脉治疗, 而不影响原随机至 B 组的受试者分配。但 C、D 组转入 B 组的受试者总例数受限, 不超过 19 例。

再此研究过程中, 您可能被随机分到 ABCD 中的任意一组 (有或无干细胞治疗), 您有 75% 的几率使用本研究药物。

四、参加研究您需要做什么?

如果您同意参加本研究, 并签署知情同意后, 根据方案您将接受试验相关检查和流程以确认是否适合参加本研究; 如确定您适合参加本研究, 您将被随机分配到上述四组中的任意一组。

如您筛选合格后随机分配至 C、D 两组, 若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 您将额外转入 B 组进行静脉治疗。当研究结束前由 C、D 两组转移至 B 组人数超过 19 例, 则停止 C 组和 D 组招募。在参加此研究过程中, 您需要:

1. 在您入选研究前, 医生将询问、记录您的病史, 并安排您进行 体格检查、实验室 (HBA1C、生化: 肌酐、肝功、淀粉酶、脂肪酶、血常规、空腹血糖、C 肽、血脂、凝血试验、尿常规、OGTT 试验) 等检查。

您是合格的纳入者, 您可自愿参加研究, 签署知情同意书。

如您不愿参加研究, 我们将按您的意愿施治。

2. 若您自愿参加研究, 将按以下步骤进行:

您将被充分告知分配流程、各治疗方案(药物: 剂量、疗程、使用说明和注意事项、药物生产厂家; 采用的治疗和诊断仪器: 生产厂家、生产企业许可证、注册证号等)

患者到医院进行检查和随访的时间、次数、注意事项。

3. 需要您配合的其他事项

您必须按医生和您约定的随访时间带着 (一般为病历、个人治疗日记卡等) 来医院就诊(随访阶段, 医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况)。您的随访非常重要, 因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用, 并及时指导您。

您必须按医生指导用药, 并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装, 并将正在服用的其它药物带来, 包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能自行使用治疗 2 型糖尿病 的其它药物。如您需要进行其它治疗, 请事先与您的医生取得联系。

五、参加研究可能的受益

参加本临床研究, 您将至少获得一次全面的 2 型糖尿病评估, 包括: 体格检查、血常规、尿常规、血生化(肝肾功能、血脂)、血糖、C 肽、OGTT 试验等。如果您入选本临床研究, 您还可能获得 3 次脐带间充质干细胞注射液的治疗机会, 及为期 62 周的全面治疗评估。

尽管已经有证据提示 脐带间充质干细胞在治疗 2 型糖尿病方面 有满意的疗效, 但这并不能保证对您肯定有效。本研究所采用的 脐带间充质干细胞注射液 也不是治疗 2 型糖尿病 的唯一的方法。如 脐带间充质干细胞注射液 对您的病情无效, 您可以向医生询问有可能获得的替代治疗方法。

六、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

近年来国内外关于间充质干细胞治疗的临床研究报道表明, 间充质干细胞在临床应用中不良反应率较低, 且程度轻微。另, 根据本品提供方的数据库也显示, 本品不良事件发生率为 1.05%, 主要包括发热、头痛、呕吐、兴奋、过敏等。对于该研究可能出现的不良反应如下:

1. 已知干细胞注射常见不良反应, 包括发热、头晕、嗜睡、兴奋、呕吐、腹泻、过敏、致癌性等;
2. 干细胞免疫调节的风险: 干细胞输注初期对机体产生免疫抑制, 可能会增加受试者发生感染或已有感染加重的风险。
3. 静脉注射的风险: 发热反应, 过敏反应, 穿刺部位红肿、疼痛、渗出, 导管相关感染, 静脉炎, 循环复合过重(急性肺水肿), 空气栓塞等输液反应或并发症;
4. 动脉输注的风险: 对于 C 组和 D 组中介入给药途径首选胰背动脉局部 动脉输注, 皮下穿刺经股动脉至胰背动脉输注脐带间充质干细胞。可能出现 并发症如下:
 - 4.1 血管入路相关并发症: 1) 穿刺点出血: 正常情况下, 导管鞘拔出后, 局部压迫 15 分钟左右一般都可止血。若压迫方法、部位准确无误, 30 分钟 后穿刺点仍出血不止, 应分析出血原因, 采取相应措施。2) 穿刺部位血肿: 经股动脉穿刺局部血肿发生率为 0.26%, 小的血肿表现为局部皮下淤血, 较大者血肿向下可分布至大腿中上部内侧, 向上至髂前上棘内侧, 患者可有胀痛不适, 有时可影响行走; 比较严重的血肿是盆腔腹膜后巨大血肿, 开始不易发现, 逐渐增大后可引起髂静脉、膀胱或股神经的压迫症状, 出血多时可 出现休克, 危及生命。3) 穿刺点假性动脉瘤等。
 - 4.2 操作相关并发症: 1) 血管痉挛: 血管痉挛是比较常见的并发症。一旦血管痉挛, 进而影响动脉插管和治疗, 严

重者使得手术中止或失败。血管痉挛时,造影表现为局部血管变细、成串珠状或细丝状,血流变慢或中断。如痉挛长时间不能恢复,可能引起相应部位的局部疼痛、血栓形成。2) 血管内膜剥离:由于血管退行性改变、扭曲或纤维化、导管太硬、导丝或导管进入血管内膜下,暴力操作,导管导丝进入血管速度太快;导管头紧贴血管内膜处;用力抽吸导管;造影时高压注射器压力过大等,可导致血管内膜掀起,对比剂进入血管内膜下。3) 血管栓塞:手术过程中液态栓塞剂或微小固态栓塞剂导致血管意外栓塞。

4.3 全身性并发症,如发热反应、空气栓塞、感染。

4.4 造影剂相关并发症,如造影剂性肾病、过敏反应。(修改。原文为:血管入路相关并发症(穿刺点出血、穿刺部位血肿、穿刺点假性动脉瘤)、操作相关并发症(血管痉挛、血管内膜剥离、血管栓塞)、全身性并发症(发热反应、空气栓塞、感染)、造影剂相关并发症(造影剂性肾病、过敏反应)

)

5. T2DM 疾病本身的风险:糖尿病急性并发症(酮症酸中毒、非酮症性高渗昏迷、乳酸性酸中毒以及低血糖昏迷等)、糖尿病慢性并发症(微血管病变、大血管病变、神经病等)、伤口愈合缓慢的风险、发生血管栓塞性疾病的风险

6. 其他可能发生与本研究相关的不良事件或严重不良事件。

可能存在尚未发现的或未能预知的不良事件,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,均应及时通知您的医生,他/她将对此作出判断并给与适当的医疗处理。

安全起见,您必须在研究开始前告诉研究医生或者护士您正在服用的所有处方药、中药制品、非处方药、维生素和天然补品等保健品。在研究过程中需要服用这些药物之前也请务必告诉您的研究医生或护士。

您在研究期间需要按时到医院随访,做一些检查,这些占用您的一些时间,也可能给您造成麻烦或带来不方便。

七、可选的其他医疗方案

如果不参加本研究,您可在原有治疗方案的基础上,我院接诊医生会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素直至血糖控制达标。

八、有关费用

如您参加本临床研究,研究过程中涉及的方案规定的相关检查,住院,药物等均由研究者免费提供。

如您在研究过程中出现任何不良反应,研究者将及时对您进行适当的救治,并承担处理不良反应的费用。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查,将不在免费的范围之内。

九、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。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、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。

按照医学研究伦理,除了个人隐私信息外,试验数据将可供公众查询和共享,查询和共享将只限于基于网络的电子数据库,保证不会泄漏任何个人隐私信息。

十、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题,并得到相应的解答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息,可能影响您继续参加研究的意愿时,您的医生将会及时通知您。

十一、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有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑,如果您出现严重的不良反应,或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益,他/她会决定让您退出研究。如果发生该情况,我们将及时通知您,您的研究医生也会与您讨论您拥有的其他选择。如果医生认为突然中断试验会影响您的健康,可能会要求您在停止试验之前来医院进行一次检查。

如果您因为任何原因从研究中退出,研究者会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素治疗方案。

您可能被询问有关您使用试验药物的情况。如果医生认为需要,您也可能被要求进行实验室检查和体格检查。

医生在退出试验时,对研究期间收集的研究数据及因不良反应退出的数据向您做出细致说明。在退出试验后如您不愿意,我们将不收集与其有关的新数据,如您愿意,我们会安排固定医生对您退出试验后 1 年内时间里进行电话随访并协助跟试验相关问题。

十二、相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题,请联系研究者及联系电话。如果您有与自身权益相关的任何问题,或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑,请联系北京大学深圳医院伦理办公室,联系电话: 0755-83923333-6418。

十三、现在该做什么?

是否参加本研究由您自己(和您的家人)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。

知情同意书. 同意签字页

临床研究项目名称: 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

项目编号: PKUSZH-SC-T2DM-001

试验单位: 北京大学深圳医院

项目主要负责人: 张帆

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍,而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,我若将我的病情变化告诉医生,完

成相应的体格检查和理化检查, 这将对整个研究十分有利。

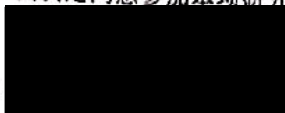
如果因病情变化我需要采取任何其他的药物治疗, 我会在事先征求医生的意见, 或在事后如实告诉医生。

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。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后, 我决定同意参加本项研究, 并保证尽量遵从医嘱。

患者签名:



20 21 年 06 月 26 日

联系电话: _____

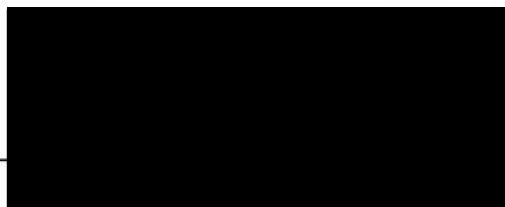
我确认已向患者解释了本试验的详细情况, 包括其权力以及可能的受益和风险, 并给其一份签署过的知情同意书副本。

医生签名:



20 21 年 06 月 26 日

医生的工作电话:



科室联系电话: _____

不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

知情同意书·知情告知页

亲爱的患者:

医生已经确诊您为 2 型糖尿病。我们将邀请您参加一项 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究 研究, 本研究项目编号为 PKUSZH-SC-T2DM-001。本研究方案已经得到 北京大学深圳医院医学伦理委员会 伦理委员会审核, 同意进行临床研究。

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、风险和不适。如果您愿意, 您也可以和您的亲属、朋友一起讨论, 或者请医生给予解释, 帮助您做出决定。

一、研究背景和研究目的

1.1 研究背景

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。T2DM 是最主要的 DM 类型, 约占 DM 病患 90% 以上。T2DM 基本特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷 (胰岛素分泌不足), 导致血液中的葡萄糖累积、血糖控制障碍, 进一步引起代谢障碍相关的一系列微血管、大血管并发症等, 如 DM 视网膜病变、DM 肾病、DM 神经病变等, 是 DM 致死的重要因素, 严重危害人类健康。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的最新数据表明, 2015 年全球 DM 患病人数达 4.15 亿, 平均每 11 个成人中就有 1 名 DM 患者, 约 500 万人因 DM 死亡。目前每年 DM 全球医疗花费占医疗总支出的 12%, 但 DM 患病率却逐年上升, 预计 2040 年全球 DM 患者数将增至 6.42 亿。中国是全球糖尿病患者人数最多的国家, 2013 年我国糖尿病患者人数已达 1.2 亿, 糖尿病前期人数达 4 亿, 居全球之首, 是名副其实的“糖尿病大国”, 而且中国 T2DM 患者的血糖达标率严重不足。

目前, 临床上已有 40 多种不同种类的药物用于治疗和控制糖尿病, 包括胰岛素类、磺酰脲类、双胍类、胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1) 激动剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂以及各种中药等, 在降糖、控糖方面各具特色, 但仍不能完全针对 DM 病因, 改善 DM 并发症, 阻止疾病进程, 并且具有一定的副作用。胰腺移植、胰岛细胞移植、胚胎干细胞 (ESCs) 诱导分化或体细胞转分化为具有胰岛素分泌功能的 β 细胞移植等新型细胞与组织工程疗法 十分具有吸引力, 但是这些生物疗法的临床应用也面临着巨大困难, 主要是 受捐器官短缺, 胰腺、胰岛细胞的供应源/需求存在矛盾; 移植后出现免疫排斥反应风险; ESCs 获取需面临伦理问题; β 细胞诱导分化、转分化效率低, 无法规模化生产目标细胞; 重编程不均一的诱导细胞具有致畸胎瘤和恶性肿瘤潜在风险等; 因此限制了这些新型治疗方法广泛的临床应用。

过去二十年来, 随着细胞生物学和组织工程领域的巨大发展, 间充质干细胞治疗作为一种新型的医疗技术走进人们的视野。其中脐带间充质干细胞因其来源丰富, 增殖潜能高, 免疫原性低, 取材方便等特性, 便于临床应用, 越来越受到重视。

间充质干细胞是来源于中胚层的一类多能干细胞,具有多向分化潜能,并能够产生上百种细胞因子,通过旁分泌方式和/或细胞之间相互“交流”而发挥造血支持、免疫调节、细胞信号调控等作用,发挥治疗 2 型糖尿病的作用。国内外研究结果显示,脐带间充质干细胞能改善胰岛素抵抗、调节 B 细胞存活和胰岛素分泌,改善 2 型糖尿病患者的糖代谢水平,降低降糖药物的需求。

本研究使用的脐带间充质干细胞注射液,由深圳北科生物技术有限公司提供。本品原料取自合格的足月胎儿脐带,经过系列检测和严格的过程控制,产品标准符合我国《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、GMP 等法规要求。评估脐带间充质干细胞注射液对 2 型糖尿病患者的影响,确定其疗效和安全性。

1.2 本研究目的

主要研究目的:评价 hUCMSCs 静脉全身输注、胰背动脉局部输注或联合输注治疗 T2DM 患者的可行性、的安全性、有效性;次要研究目的:探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的最佳输注途径;探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的作用机制。

二、研究人群

根据研究目的,本研究设置了入选和排除标准,如您具备以下条件:

- 确诊 T2DM;
- 初筛期 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$; 筛选期稳定至 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$;
- 18 岁 $\leq$ 年龄 < 70 岁;
- 分组前总胰岛素用量 $\leq 100\text{IU/d}$;
- 基础 C 肽 $\geq 0.3 \text{ ng/ml}$;
- 理解并签署知情同意书。

且不满足以下条件:

- 谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 阳性;
- 三个月内噻唑烷二酮 (TZDs) 治疗;
- 严重的药物过敏病史或过敏体质者;
- 较严重的脑损伤,造成严重神经功能缺陷者;
- 较严重的呼吸科疾病;
- 较严重的心血管疾病:包括血压 $\text{SBP} \geq 180\text{mmHg}$ 和/或 $\text{DBP} \geq 110\text{mmHg}$ 或难治性高血压;心功能 NYHA 分级 III、IV 级;
- 较严重的肝功能异常:肝功能 Child-Pugh 评分 B、C 级;
- 较严重的肾功能异常:肾功能 CKD 4、5 期;
- 伴其它严重或不可控的糖尿病并发症:例如糖尿病视网膜病变 V、VI 期;
- 血糖持续增高或严重波动,危及生命;
- 伴糖尿病除外的其它较严重内分泌疾病;

- 严重的血液系统疾病;
- 较严重或未受控制的感染;
- 已知或可疑的恶性肿瘤;
- HIV 抗体阳性;
- 较严重的精神科疾病;
- 妊娠、计划妊娠或有妊娠可能及哺乳期的女性;
- 一个月内使用过或正在使用影响糖代谢的药物, 如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、口服避孕药、三环类抗抑郁药等;
- 酗酒和药物滥用者;
- 三个月内参加过任何其它临床试验者;
- 根据研究者判断, 可能危害受试者安全或者方案依从性的任何疾病或状态。

则您符合我们的研究要求。

三、研究内容

本研究是一项单中心、随机、对照、平行的干细胞临床试验, 入组总例数为 76 例。

本研究分为两阶段: 第一阶段: 常规治疗阶段: 主要筛选适合入组治疗的受试者; 予糖尿病教育管理+常规治疗方案; 连续 14 周; 第二阶段: 细胞治疗阶段: 采用区组随机化方法, 受试者按照 1:1:1:1 比例随机分为 4 组, A 组: 标准对照组: 常规治疗+无细胞悬液静脉输注, 连续 3 次, 间隔 1 周; B 组: 静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周; C 组: 胰背动脉局部输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 治疗 1 次; D 组: 胰背动脉局部联合静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周, 首次经胰背动脉输注, 后两次经静脉输注。

受试者接受 hUCMSCs 治疗及访视, 每次 hUCMSCs 治疗后 2hr、24hr、72hr, 首次治疗后 4w、12w、24w、36w、48w 进行访视观察; 8w、16w、20w、28w、32w、40w、44w 进行电话随访。本研究周期预计 64 周, 其中常规治疗 (SMT) 阶段 14 周, 干细胞治疗阶段 48 周。研究结束后会有 3 年的延长随访时间, 主要以电话随访为主。

筛选合格后随机至 C、D 两组的受试者若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 允许额外转入 B 组进行静脉治疗, 而不影响原随机至 B 组的受试者分配。但 C、D 组转入 B 组的受试者总例数受限, 不超过 19 例。

再此研究过程中, 您可能被随机分到 ABCD 中的任意一组 (有或无干细胞治疗), 您有 75% 的几率使用本研究药物。

四、参加研究您需要做什么?

如果您同意参加本研究, 并签署知情同意后, 根据方案您将接受试验相关检查和流程以确认是否适合参加本研究; 如确定您适合参加本研究, 您将被随机分配到上述四组中的任意一组。

如您筛选合格后随机分配至 C、D 两组, 若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 您将额外转入 B 组进行静脉治疗。当研究结束前由 C、D 两组转移至 B 组人数超过 19 例, 则停止 C 组和 D 组招募。在参加此研究过程中, 您需要:

1. 在您入选研究前, 医生将询问、记录您的病史, 并安排您进行 体格检查、实验室 (HbA1C、生化: 肌酐、肝功、淀粉酶、脂肪酶、血常规、空腹血糖、C 肽、血脂、凝血试验、尿常规、OGTT 试验) 等检查。

您是合格的纳入者, 您可自愿参加研究, 签署知情同意书。

如您不愿参加研究, 我们将按您的意愿施治。

2. 若您自愿参加研究, 将按以下步骤进行:

您将被充分告知分配流程、各治疗方案(药物: 剂量、疗程、使用说明和注意事项、药物生产厂家; 采用的治疗和诊断仪器: 生产厂家、生产企业许可证、注册证号等)

患者到医院进行检查和随访的时间、次数、注意事项。

3. 需要您配合的其他事项

您必须按医生和您约定的随访时间带着 (一般为病历、个人治疗日记卡等) 来医院就诊(随访阶段, 医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况)。您的随访非常重要, 因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用, 并及时指导您。

您必须按医生指导用药, 并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装, 并将正在服用的其它药物带来, 包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能自行使用治疗 2 型糖尿病 的其它药物。如您需要进行其它治疗, 请事先与您的医生取得联系。

五、参加研究可能的受益

参加本临床研究, 您将至少获得一次全面的 2 型糖尿病评估, 包括: 体格检查、血常规、尿常规、血生化(肝肾功能、血脂)、血糖、C 肽、OGTT 试验等。如果您入选本临床研究, 您还可能获得 3 次脐带间充质干细胞注射液的治疗机会, 及为期 62 周的全面治疗评估。

尽管已经有证据提示 脐带间充质干细胞在治疗 2 型糖尿病方面 有满意的疗效, 但这并不能保证对您肯定有效。本研究所采用的 脐带间充质干细胞注射液 也不是治疗 2 型糖尿病 的唯一的方法。如 脐带间充质干细胞注射液 对您的病情无效, 您可以向医生询问有可能获得的替代治疗方法。

六、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

近年来国内外关于间充质干细胞治疗的临床研究报道表明, 间充质干细胞在临床应用中不良反应率较低, 且程度轻微。另, 根据本品提供方的数据库也显示, 本品不良事件发生率为 1.05%, 主要包括发热、头痛、呕吐、兴奋、过敏等。对于该研究可能出现的不良反应如下:

1. 已知干细胞注射常见不良反应, 包括发热、头晕、嗜睡、兴奋、呕吐、腹泻、过敏、致癌性等;
2. 干细胞免疫调节的风险: 干细胞输注初期对机体产生免疫抑制, 可能会增加受试者发生感染或已有感染加重的风险。
3. 静脉注射的风险: 发热反应, 过敏反应, 穿刺部位红肿、疼痛、渗出, 导管相关感染, 静脉炎, 循环复合过重(急性肺水肿), 空气栓塞等输液反应或并发症;
4. 动脉输注的风险: 对于 C 组和 D 组中介入给药途径首选胰背动脉局部 动脉输注, 皮下穿刺经股动脉至胰背动脉输注脐带间充质干细胞。可能出现 并发症如下:
 - 4.1 血管入路相关并发症: 1) 穿刺点出血: 正常情况下, 导管鞘拔出后, 局部压迫 15 分钟左右一般都可止血。若压迫方法、部位准确无误, 30 分钟 后穿刺点仍出血不止, 应分析出血原因, 采取相应措施。2) 穿刺部位血肿: 经股动脉穿刺局部血肿发生率为 0.26%, 小的血肿表现为局部皮下淤血, 较大者血肿向下可分布至大腿中上部内侧, 向上至髂前上棘内侧, 患者可有胀痛不适, 有时可影响行走; 比较严重的血肿是盆腔腹膜后巨大血肿, 开始不易发现, 逐渐增大后可引起髂静脉、膀胱或股神经的压迫症状, 出血多时可 出现休克, 危及生命。3) 穿刺点假性动脉瘤等。
 - 4.2 操作相关并发症: 1) 血管痉挛: 血管痉挛是比较常见的并发症。一旦血管痉挛, 进而影响动脉插管和治疗, 严

重者使得手术中止或失败。血管 痉挛时, 造影表现为局部血管变细、成串珠状或细丝状, 血流变慢或中断。如痉挛长时间不能恢复, 可能引起相应部位的局部疼痛、血栓形成。2) 血管内膜剥离: 由于血管退行性改变、扭曲或纤维化、导管太硬、导丝或导管 进入血管内膜下, 暴力操作, 导管导丝进入血管速度太快; 导管头紧贴血管 内膜处; 用力抽吸导管; 造影时高压注射器压力过大等, 可导致血管内膜掀起, 对比剂进入血管内膜下。3) 血管栓塞: 手术过程中液态栓塞剂或微小 固态栓塞剂导致血管意外栓塞。

4.3 全身性并发症, 如发热反应、空气栓塞、感染。

4.4 造影剂相关并发症, 如造影剂性肾病、过敏反应。(修改, 原文为: 血管入路相关并发症(穿刺点出血、穿刺部位血肿、穿刺点假性动脉瘤)、操作相关并发症(血管痉挛、血管内膜剥离、血管栓塞)、全身性并发症(发热反应、空气栓塞、感染)、造影剂相关并发症(造影剂性肾病、过敏反应)

)

5. T2DM 疾病本身的风险: 糖尿病急性并发症(酮症酸中毒、非酮症性高渗昏迷、乳酸性酸中毒以及低血糖昏迷等)、糖尿病慢性并发症(微血管病变、大血管病变、神经病等)、伤口愈合缓慢的风险、发生血管栓塞性疾病的风险

6. 其他可能发生与本研究相关的不良事件或严重不良事件。

可能存在尚未发现的或未能预知的不良事件, 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, 均应及时通知您的医生, 他/她将对作出判断并给与适当的医疗处理。

安全起见, 您必须在研究开始前告诉研究医生或者护士您正在服用的所有处方药、中药制品、非处方药、维生素和天然补品等保健品。在研究过程中需要服用这些药物之前也请务必告诉您的研究医生或护士。

您在研究期间需要按时到医院随访, 做一些检查, 这些占用您的一些时间, 也可能给您造成麻烦或带来不方便。

七、可选的其他医疗方案

如果不参加本研究, 您可在原有治疗方案的基础上, 我院接诊医生会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素直至血糖控制达标。

八、有关费用

如您参加本临床研究, 研究过程中涉及的方案规定的相关检查, 住院, 药物等均由研究者免费提供。

如您研究过程中出现任何不良反应, 研究者将及时对您进行适当的救治, 并承担处理不良反应的费用。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查, 将不在免费的范围之内。

九、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。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、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。

按照医学研究伦理, 除了个人隐私信息外, 试验数据将可供公众查询和共享, 查询和共享将只限于基于网络的电子数据库, 保证不会泄漏任何个人隐私信息。

十、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题, 并得到相应的解答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息, 可能影响您继续参加研究的意愿时, 您的医生将会及时通知您。

十一、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有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑,如果您出现严重的不良反应,或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益,他/她会决定让您退出研究。如果发生该情况,我们将及时通知您,您的研究医生也会与您讨论您拥有的其他选择。如果医生认为突然中断试验会影响您的健康,可能会要求您在停止试验之前来医院进行一次检查。

如果您因为任何原因从研究中退出,研究者会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素治疗方案。

您可能被询问有关您使用试验药物的情况。如果医生认为需要,您也可能被要求进行实验室检查和体格检查。

医生在退出试验时,对研究期间收集的研究数据及因不良反应退出的数据向您做出细致说明。在退出试验后如您不愿意,我们将不收集与其有关的新数据,如您愿意,我们会安排固定医生对您退出试验后 1 年内时间里进行电话随访并协助跟试验相关问题。

十二、相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题,请联系研究者及联系电话。如果您有与自身权益相关的任何问题,或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑,请联系北京大学深圳医院伦理办公室,联系电话: 0755-83923333-6418。

十三、现在该做什么?

是否参加本研究由您自己(和您的家人)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。

知情同意书. 同意签字页

临床研究项目名称: 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

项目编号: PKUSZH-SC-T2DM-001

试验单位: 北京大学深圳医院

项目主要负责人: 张帆

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍,而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,我若将我的病情变化告诉医生,完

成相应的体格检查和理化检查, 这将对整个研究十分有利。

如果因病情变化我需要采取任何其他的药物治疗, 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。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后, 我决定同意参加本研究, 并保证尽量遵从医嘱。

患者签名:

[Redacted Signature]

20 21 年 06 月 27 日

联系电话: _____

我确认已向患者解释了本试验的详细情况, 包括其权力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。

医生签名:

[Handwritten Signature]

20 21 年 06 月 27 日

医生的工作电话:

科室联系电话: _____

[Redacted Phone Numbers]

不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

知情同意书·知情告知页

亲爱的患者:

医生已经确诊您为 2 型糖尿病。我们将邀请您参加一项 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究 研究, 本研究项目编号为 PKUSZH-SC-T2DM-001。本研究方案已经得到 北京大学深圳医院医学伦理委员会 伦理委员会审核, 同意进行临床研究。

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、风险和不适。如果您愿意, 您也可以和您的亲属、朋友一起讨论, 或者请医生给予解释, 帮助您做出决定。

一、研究背景和研究目的

1.1 研究背景

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。T2DM 是最主要的 DM 类型, 约占 DM 病患 90% 以上。T2DM 基本特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷 (胰岛素分泌不足), 导致血液中的葡萄糖累积、血糖控制障碍, 进一步引起代谢障碍相关的一系列微血管、大血管并发症等, 如 DM 视网膜病变、DM 肾病、DM 神经病变等, 是 DM 致死的重要因素, 严重危害人类健康。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的最新数据表明, 2015 年全球 DM 患病人数达 4.15 亿, 平均每 11 个成人中就有 1 名 DM 患者, 约 500 万人因 DM 死亡。目前每年 DM 全球医疗花费占医疗总支出的 12%, 但 DM 患病率却逐年上升, 预计 2040 年全球 DM 患者数将增至 6.42 亿。中国是全球糖尿病患者人数最多的国家, 2013 年我国糖尿病患者人数已达 1.2 亿, 糖尿病前期人数达 4 亿, 居全球之首, 是名副其实的“糖尿病大国”, 而且中国 T2DM 患者的血糖达标率严重不足。

目前, 临床上已有 40 多种不同种类的药物用于治疗和控制糖尿病, 包括胰岛素类、磺酰脲类、双胍类、胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1) 激动剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂以及各种中药等, 在降糖、控糖方面各具特色, 但仍不能完全针对 DM 病因, 改善 DM 并发症, 阻止疾病进程, 并且具有一定的副作用。胰腺移植、胰岛细胞移植、胚胎干细胞 (ESCs) 诱导分化或体细胞转分化为具有胰岛素分泌功能的 β 细胞移植等新型细胞与组织工程疗法 十分具有吸引力, 但是这些生物疗法的临床应用也面临着巨大困难, 主要是 受捐器官短缺, 胰腺、胰岛细胞的供应源/需求存在矛盾; 移植后出现免疫排斥反应风险; ESCs 获取需面临伦理问题; β 细胞诱导分化、转分化效率低, 无法规模化生产目标细胞; 重编程不均一的诱导细胞具有致畸胎瘤和恶性肿瘤潜在风险等; 因此限制了这些新型治疗方法广泛的临床应用。

过去二十年来, 随着细胞生物学和组织工程领域的巨大发展, 间充质干细胞治疗作为一种新型的医疗技术走进人们的视野。其中脐带间充质干细胞因其来源丰富, 增殖潜能高, 免疫原性低, 取材方便等特性, 便于临床应用, 越来越受到重视。

间充质干细胞是来源于中胚层的一类多能干细胞,具有多向分化潜能,并能够产生上百种细胞因子,通过旁分泌方式和/或细胞之间相互“交流”而发挥造血支持、免疫调节、细胞信号调控等作用,发挥治疗 2 型糖尿病的作用。国内外研究结果显示,脐带间充质干细胞能改善胰岛素抵抗、调节 B 细胞存活和胰岛素分泌,改善 2 型糖尿病患者的糖代谢水平,降低降糖药物的需求。

本研究使用的脐带间充质干细胞注射液,由深圳北科生物技术有限公司提供。本品原料取自合格的足月胎儿脐带,经过系列检测和严格的过程控制,产品标准符合我国《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、GMP 等法规要求。评估脐带间充质干细胞注射液对 2 型糖尿病患者的影响,确定其疗效和安全性。

1.2 本研究目的

主要研究目的:评价 hUCMSCs 静脉全身输注、胰背动脉局部输注或联合输注治疗 T2DM 患者的可行性、的安全性、有效性;次要研究目的:探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的最佳输注途径;探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的作用机制。

二、研究人群

根据研究目的,本研究设置了入选和排除标准,如您具备以下条件:

- 确诊 T2DM;
- 初筛期 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$; 筛选期稳定至 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$;
- 18 岁 $\leq$ 年龄 < 70 岁;
- 分组前总胰岛素用量 $\leq 100\text{IU/d}$;
- 基础 C 肽 $\geq 0.3 \text{ ng/ml}$;
- 理解并签署知情同意书。

且不满足以下条件:

- 谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 阳性;
- 三个月内噻唑烷二酮 (TZDs) 治疗;
- 严重的药物过敏病史或过敏体质者;
- 较严重的脑损伤,造成严重神经功能缺陷者;
- 较严重的呼吸科疾病;
- 较严重的心血管疾病:包括血压 $\text{SBP} \geq 180\text{mmHg}$ 和/或 $\text{DBP} \geq 110\text{mmHg}$ 或难治性高血压;心功能 NYHA 分级 III、IV 级;
- 较严重的肝功能异常:肝功能 Child-Pugh 评分 B、C 级;
- 较严重的肾功能异常:肾功能 CKD 4、5 期;
- 伴其它严重或不可控的糖尿病并发症:例如糖尿病视网膜病变 V、VI 期;
- 血糖持续增高或严重波动,危及生命;
- 伴糖尿病除外的其它较严重内分泌疾病;

- 严重的血液系统疾病;
- 较严重或未受控制的感染;
- 已知或可疑的恶性肿瘤;
- HIV 抗体阳性;
- 较严重的精神科疾病;
- 妊娠、计划妊娠或有妊娠可能及哺乳期的女性;
- 一个月内使用过或正在使用影响糖代谢的药物, 如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、口服避孕药、三环类抗抑郁药等;
- 酗酒和药物滥用者;
- 三个月内参加过任何其它临床试验者;
- 根据研究者判断, 可能危害受试者安全或者方案依从性的任何疾病或状态。

则您符合我们的研究要求。

三、研究内容

本研究是一项单中心、随机、对照、平行的干细胞临床试验, 入组总例数为 76 例。

本研究分为两阶段: 第一阶段: 常规治疗阶段: 主要筛选适合入组治疗的受试者; 予糖尿病教育管理+常规治疗方案; 连续 14 周; 第二阶段: 细胞治疗阶段: 采用区组随机化方法, 受试者按照 1:1:1:1 比例随机分为 4 组, A 组: 标准对照组: 常规治疗+无细胞悬液静脉输注, 连续 3 次, 间隔 1 周; B 组: 静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周; C 组: 胰背动脉局部输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 治疗 1 次; D 组: 胰背动脉局部联合静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周, 首次经胰背动脉输注, 后两次经静脉输注。

受试者接受 hUCMSCs 治疗及访视, 每次 hUCMSCs 治疗后 2hr、24hr、72hr, 首次治疗后 4w、12w、24w、36w、48w 进行访视观察; 8w、16w、20w、28w、32w、40w、44w 进行电话随访。本研究周期预计 64 周, 其中常规治疗 (SMT) 阶段 14 周, 干细胞治疗阶段 48 周。研究结束后会有 3 年的延长随访时间, 主要以电话随访为主。

筛选合格后随机至 C、D 两组的受试者若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 允许额外转入 B 组进行静脉治疗, 而不影响原随机至 B 组的受试者分配。但 C、D 组转入 B 组的受试者总例数受限, 不超过 19 例。

再此研究过程中, 您可能被随机分到 ABCD 中的任意一组 (有或无干细胞治疗), 您有 75% 的几率使用本研究药物。

四、参加研究您需要做什么?

如果您同意参加本研究, 并签署知情同意后, 根据方案您将接受试验相关检查和流程以确认是否适合参加本研究; 如确定您适合参加本研究, 您将被随机分配到上述四组中的任意一组。

如您筛选合格后随机分配至 C、D 两组, 若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 您将额外转入 B 组进行静脉治疗。当研究结束前由 C、D 两组转移至 B 组人数超过 19 例, 则停止 C 组和 D 组招募。在参加此研究过程中, 您需要:

1. 在您入选研究前, 医生将询问、记录您的病史, 并安排您进行 体格检查、实验室 (HbA1C、生化: 肌酐、肝功、淀粉酶、脂肪酶、血常规、空腹血糖、C 肽、血脂、凝血试验、尿常规、OGTT 试验) 等检查。

您是合格的纳入者, 您可自愿参加研究, 签署知情同意书。

如您不愿参加研究, 我们将按您的意愿施治。

2. 若您自愿参加研究, 将按以下步骤进行:

您将被充分告知分配流程、各治疗方案(药物: 剂量、疗程、使用说明和注意事项、药物生产厂家; 采用的治疗和诊断仪器: 生产厂家、生产企业许可证、注册证号等)

患者到医院进行检查和随访的时间、次数、注意事项。

3. 需要您配合的其他事项

您必须按医生和您约定的随访时间带着 (一般为病历、个人治疗日记卡等) 来医院就诊(随访阶段, 医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况)。您的随访非常重要, 因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用, 并及时指导您。

您必须按医生指导用药, 并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装, 并将正在服用的其它药物带来, 包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能自行使用治疗 2 型糖尿病 的其它药物。如您需要进行其它治疗, 请事先与您的医生取得联系。

五、参加研究可能的受益

参加本临床研究, 您将至少获得一次全面的 2 型糖尿病评估, 包括: 体格检查、血常规、尿常规、血生化(肝肾功能、血脂)、血糖、C 肽、OGTT 试验等。如果您入选本临床研究, 您还可能获得 3 次脐带间充质干细胞注射液的治疗机会, 及为期 62 周的全面治疗评估。

尽管已经有证据提示 脐带间充质干细胞在治疗 2 型糖尿病方面 有满意的疗效, 但这并不能保证对您肯定有效。本研究所采用的 脐带间充质干细胞注射液 也不是治疗 2 型糖尿病 的唯一的方法。如 脐带间充质干细胞注射液 对您的病情无效, 您可以向医生询问有可能获得的替代治疗方法。

六、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

近年来国内外关于间充质干细胞治疗的临床研究报道表明, 间充质干细胞在临床应用中不良反应率较低, 且程度轻微。另, 根据本品提供方的数据库也显示, 本品不良事件发生率为 1.05%, 主要包括发热、头痛、呕吐、兴奋、过敏等。对于该研究可能出现的不良反应如下:

1. 已知干细胞注射常见不良反应, 包括发热、头晕、嗜睡、兴奋、呕吐、腹泻、过敏、致癌性等;
2. 干细胞免疫调节的风险: 干细胞输注初期对机体产生免疫抑制, 可能会增加受试者发生感染或已有感染加重的风险。
3. 静脉注射的风险: 发热反应, 过敏反应, 穿刺部位红肿、疼痛、渗出, 导管相关感染, 静脉炎, 循环复合过重(急性肺水肿), 空气栓塞等输液反应或并发症;
4. 动脉输注的风险: 对于 C 组和 D 组中介入给药途径首选胰背动脉局部 动脉输注, 皮下穿刺经股动脉至胰背动脉输注脐带间充质干细胞。可能出现 并发症如下:
 - 4.1 血管入路相关并发症: 1) 穿刺点出血: 正常情况下, 导管鞘拔出后, 局部压迫 15 分钟左右一般都可止血。若压迫方法、部位准确无误, 30 分钟 后穿刺点仍出血不止, 应分析出血原因, 采取相应措施。2) 穿刺部位血肿: 经股动脉穿刺局部血肿发生率为 0.26%, 小的血肿表现为局部皮下淤血, 较大者血肿向下可分布至大腿中上部内侧, 向上至髂前上棘内侧, 患者可有胀痛不适, 有时可影响行走; 比较严重的血肿是盆腔腹膜后巨大血肿, 开始不易发现, 逐渐增大后可引起髂静脉、膀胱或股神经的压迫症状, 出血多时可 出现休克, 危及生命。3) 穿刺点假性动脉瘤等。
 - 4.2 操作相关并发症: 1) 血管痉挛: 血管痉挛是比较常见的并发症。一旦血管痉挛, 进而影响动脉插管和治疗, 严

重者使得手术中止或失败。血管痉挛时,造影表现为局部血管变细、成串珠状或细丝状,血流变慢或中断。如痉挛长时间不能恢复,可能引起相应部位的局部疼痛、血栓形成。2) 血管内膜剥离:由于血管退行性改变、扭曲或纤维化、导管太硬、导丝或导管进入血管内膜下,暴力操作,导管导丝进入血管速度太快;导管头紧贴血管内膜处;用力抽吸导管;造影时高压注射器压力过大等,可导致血管内膜掀起,对比剂进入血管内膜下。3) 血管栓塞:手术过程中液态栓塞剂或微小固态栓塞剂导致血管意外栓塞。

4.3 全身性并发症,如发热反应、空气栓塞、感染。

4.4 造影剂相关并发症,如造影剂性肾病、过敏反应。(修改。原文为:血管入路相关并发症(穿刺点出血、穿刺部位血肿、穿刺点假性动脉瘤)、操作相关并发症(血管痉挛、血管内膜剥离、血管栓塞)、全身性并发症(发热反应、空气栓塞、感染)、造影剂相关并发症(造影剂性肾病、过敏反应)

)

5. T2DM 疾病本身的风险:糖尿病急性并发症(酮症酸中毒、非酮症性高渗昏迷、乳酸性酸中毒以及低血糖昏迷等)、糖尿病慢性并发症(微血管病变、大血管病变、神经病等)、伤口愈合缓慢的风险、发生血管栓塞性疾病的风险

6. 其他可能发生与本研究相关的不良事件或严重不良事件。

可能存在尚未发现的或未能预知的不良事件,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,均应及时通知您的医生,他/她将对此作出判断并给与适当的医疗处理。

安全起见,您必须在研究开始前告诉研究医生或者护士您正在服用的所有处方药、中药制品、非处方药、维生素和天然补品等保健品。在研究过程中需要服用这些药物之前也请务必告诉您的研究医生或护士。

您在研究期间需要按时到医院随访,做一些检查,这些占用您的一些时间,也可能给您造成麻烦或带来不方便。

七、可选的其他医疗方案

如果不参加本研究,您可在原有治疗方案的基础上,我院接诊医生会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素直至血糖控制达标。

八、有关费用

如您参加本临床研究,研究过程中涉及的方案规定的相关检查,住院,药物等均由研究者免费提供。

如您在研究过程中出现任何不良反应,研究者将及时对您进行适当的救治,并承担处理不良反应的费用。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查,将不在免费的范围之内。

九、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。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、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。

按照医学研究伦理,除了个人隐私信息外,试验数据将可供公众查询和共享,查询和共享将只限于基于网络的电子数据库,保证不会泄漏任何个人隐私信息。

十、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题,并得到相应的解答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息,可能影响您继续参加研究的意愿时,您的医生将会及时通知您。

十一、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有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑,如果您出现严重的不良反应,或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益,他/她会决定让您退出研究。如果发生该情况,我们将及时通知您,您的研究医生也会与您讨论您拥有的其他选择。如果医生认为突然中断试验会影响您的健康,可能会要求您在停止试验之前来医院进行一次检查。

如果您因为任何原因从研究中退出,研究者会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素治疗方案。

您可能被询问有关您使用试验药物的情况。如果医生认为需要,您也可能被要求进行实验室检查和体格检查。

医生在退出试验时,对研究期间收集的研究数据及因不良反应退出的数据向您做出细致说明。在退出试验后如您不愿意,我们将不收集与其有关的新数据,如您愿意,我们会安排固定医生对您退出试验后 1 年内时间里进行电话随访并协助跟试验相关问题。

十二、相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题,请联系研究者及联系电话。如果您有与自身权益相关的任何问题,或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑,请联系北京大学深圳医院伦理办公室,联系电话: 0755-83923333-6418。

十三、现在该做什么?

是否参加本研究由您自己(和您的家人)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。

知情同意书. 同意签字页

临床研究项目名称: 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

项目编号: PKUSZH-SC-T2DM-001

试验单位: 北京大学深圳医院

项目主要负责人: 张帆

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍,而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,我若将我的病情变化告诉医生,完

成相应的体格检查和理化检查, 这将对整个研究十分有利。

如果因病情变化我需要采取任何其他的药物治疗, 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。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后, 我决定同意参加本项研究, 并保证尽量遵从医嘱。

患者签名

2021 年 8 月 26 日

联系电话

我确认已向患者解释了本试验的详细情况, 包括其权力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。

医生签名:

李晓明

2021 年 8 月 26 日

医生的工作电话:

科室联系电话:

因担心动脉输注干细胞对人身体的影响,
拒绝动脉输注要求静脉输注。

不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

知情同意书·知情告知页

亲爱的患者:

医生已经确诊您为 2 型糖尿病。我们将邀请您参加一项 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究 研究, 本研究项目编号为 PKUSZH-SC-T2DM-001。本研究方案已经得到 北京大学深圳医院医学伦理委员会 伦理委员会审核, 同意进行临床研究。

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、风险和不适。如果您愿意, 您也可以和您的亲属、朋友一起讨论, 或者请医生给予解释, 帮助您做出决定。

一、研究背景和研究目的

1.1 研究背景

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。T2DM 是最主要的 DM 类型, 约占 DM 病患 90% 以上。T2DM 基本特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷 (胰岛素分泌不足), 导致血液中的葡萄糖累积、血糖控制障碍, 进一步引起代谢障碍相关的一系列微血管、大血管并发症等, 如 DM 视网膜病变、DM 肾病、DM 神经病变等, 是 DM 致死的重要因素, 严重危害人类健康。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的最新数据表明, 2015 年全球 DM 患病人数达 4.15 亿, 平均每 11 个成人中就有 1 名 DM 患者, 约 500 万人因 DM 死亡。目前每年 DM 全球医疗花费占医疗总支出的 12%, 但 DM 患病率却逐年上升, 预计 2040 年全球 DM 患者数将增至 6.42 亿。中国是全球糖尿病患者人数最多的国家, 2013 年我国糖尿病患者人数已达 1.2 亿, 糖尿病前期人数达 4 亿, 居全球之首, 是名副其实的“糖尿病大国”, 而且中国 T2DM 患者的血糖达标率严重不足。

目前, 临床上已有 40 多种不同种类的药物用于治疗和控制糖尿病, 包括胰岛素类、磺酰脲类、双胍类、胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1) 激动剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂以及各种中药等, 在降糖、控糖方面各具特色, 但仍不能完全针对 DM 病因, 改善 DM 并发症, 阻止疾病进程, 并且具有一定的副作用。胰腺移植、胰岛细胞移植、胚胎干细胞 (ESCs) 诱导分化或体细胞转分化为具有胰岛素分泌功能的 β 细胞移植等新型细胞与组织工程疗法 十分具有吸引力, 但是这些生物疗法的临床应用也面临着巨大困难, 主要是 受捐器官短缺, 胰腺、胰岛细胞的供应源/需求存在矛盾; 移植后出现免疫排斥反应风险; ESCs 获取需面临伦理问题; β 细胞诱导分化、转分化效率低, 无法规模化生产目标细胞; 重编程不均一的诱导细胞具有致畸胎瘤和恶性肿瘤潜在风险等; 因此限制了这些新型治疗方法广泛的临床应用。

过去二十年来, 随着细胞生物学和组织工程领域的巨大发展, 间充质干细胞治疗作为一种新型的医疗技术走进人们的视野。其中脐带间充质干细胞因其来源丰富, 增殖潜能高, 免疫原性低, 取材方便等特性, 便于临床应用, 越来越受到重视。

间充质干细胞是来源于中胚层的一类多能干细胞,具有多向分化潜能,并能够产生上百种细胞因子,通过旁分泌方式和/或细胞之间相互“交流”而发挥造血支持、免疫调节、细胞信号调控等作用,发挥治疗 2 型糖尿病的作用。国内外研究结果显示,脐带间充质干细胞能改善胰岛素抵抗、调节 B 细胞存活和胰岛素分泌,改善 2 型糖尿病患者的糖代谢水平,降低降糖药物的需求。

本研究使用的脐带间充质干细胞注射液,由深圳北科生物技术有限公司提供。本品原料取自合格的足月胎儿脐带,经过系列检测和严格的过程控制,产品标准符合我国《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、GMP 等法规要求。评估脐带间充质干细胞注射液对 2 型糖尿病患者的影响,确定其疗效和安全性。

1.2 本研究目的

主要研究目的:评价 hUCMSCs 静脉全身输注、胰背动脉局部输注或联合输注治疗 T2DM 患者的可行性、的安全性、有效性;次要研究目的:探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的最佳输注途径;探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的作用机制。

二、研究人群

根据研究目的,本研究设置了入选和排除标准,如您具备以下条件:

- 确诊 T2DM;
- 初筛期 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$; 筛选期稳定至 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$;
- 18 岁 $\leq$ 年龄 < 70 岁;
- 分组前总胰岛素用量 $\leq 100\text{IU/d}$;
- 基础 C 肽 $\geq 0.3 \text{ ng/ml}$;
- 理解并签署知情同意书。

且不满足以下条件:

- 谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 阳性;
- 三个月内噻唑烷二酮 (TZDs) 治疗;
- 严重的药物过敏病史或过敏体质者;
- 较严重的脑损伤,造成严重神经功能缺陷者;
- 较严重的呼吸科疾病;
- 较严重的心血管疾病:包括血压 $\text{SBP} \geq 180\text{mmHg}$ 和/或 $\text{DBP} \geq 110\text{mmHg}$ 或难治性高血压;心功能 NYHA 分级 III、IV 级;
- 较严重的肝功能异常:肝功能 Child-Pugh 评分 B、C 级;
- 较严重的肾功能异常:肾功能 CKD 4、5 期;
- 伴其它严重或不可控的糖尿病并发症:例如糖尿病视网膜病变 V、VI 期;
- 血糖持续增高或严重波动,危及生命;
- 伴糖尿病除外的其它较严重内分泌疾病;

- 严重的血液系统疾病;
- 较严重或未受控制的感染;
- 已知或可疑的恶性肿瘤;
- HIV 抗体阳性;
- 较严重的精神科疾病;
- 妊娠、计划妊娠或有妊娠可能及哺乳期的女性;
- 一个月内使用过或正在使用影响糖代谢的药物, 如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、口服避孕药、三环类抗抑郁药等;
- 酗酒和药物滥用者;
- 三个月内参加过任何其它临床试验者;
- 根据研究者判断, 可能危害受试者安全或者方案依从性的任何疾病或状态。

则您符合我们的研究要求。

三、研究内容

本研究是一项单中心、随机、对照、平行的干细胞临床试验, 入组总例数为 76 例。

本研究分为两阶段: 第一阶段: 常规治疗阶段: 主要筛选适合入组治疗的受试者; 予糖尿病教育管理+常规治疗方案; 连续 14 周; 第二阶段: 细胞治疗阶段: 采用区组随机化方法, 受试者按照 1:1:1:1 比例随机分为 4 组, A 组: 标准对照组: 常规治疗+无细胞悬液静脉输注, 连续 3 次, 间隔 1 周; B 组: 静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周; C 组: 胰背动脉局部输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 治疗 1 次; D 组: 胰背动脉局部联合静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周, 首次经胰背动脉输注, 后两次经静脉输注。

受试者接受 hUCMSCs 治疗及访视, 每次 hUCMSCs 治疗后 2hr、24hr、72hr, 首次治疗后 4w、12w、24w、36w、48w 进行访视观察; 8w、16w、20w、28w、32w、40w、44w 进行电话随访。本研究周期预计 64 周, 其中常规治疗 (SMT) 阶段 14 周, 干细胞治疗阶段 48 周。研究结束后会有 3 年的延长随访时间, 主要以电话随访为主。

筛选合格后随机至 C、D 两组的受试者若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 允许额外转入 B 组进行静脉治疗, 而不影响原随机至 B 组的受试者分配。但 C、D 组转入 B 组的受试者总例数受限, 不超过 19 例。

再此研究过程中, 您可能被随机分到 ABCD 中的任意一组 (有或无干细胞治疗), 您有 75% 的几率使用本研究药物。

四、参加研究您需要做什么?

如果您同意参加本研究, 并签署知情同意后, 根据方案您将接受试验相关检查和流程以确认是否适合参加本研究; 如确定您适合参加本研究, 您将被随机分配到上述四组中的任意一组。

如您筛选合格后随机分配至 C、D 两组, 若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 您将额外转入 B 组进行静脉治疗。当研究结束前由 C、D 两组转移至 B 组人数超过 19 例, 则停止 C 组和 D 组招募。在参加此研究过程中, 您需要:

1. 在您入选研究前, 医生将询问、记录您的病史, 并安排您进行 体格检查、实验室 (HbA1C、生化: 肌酐、肝功、淀粉酶、脂肪酶、血常规、空腹血糖、C 肽、血脂、凝血试验、尿常规、OGTT 试验) 等检查。

您是合格的纳入者, 您可自愿参加研究, 签署知情同意书。

如您不愿参加研究, 我们将按您的意愿施治。

2. 若您自愿参加研究, 将按以下步骤进行:

您将被充分告知分配流程、各治疗方案(药物: 剂量、疗程、使用说明和注意事项、药物生产厂家; 采用的治疗和诊断仪器: 生产厂家、生产企业许可证、注册证号等)

患者到医院进行检查和随访的时间、次数、注意事项。

3. 需要您配合的其他事项

您必须按医生和您约定的随访时间带着 (一般为病历、个人治疗日记卡等) 来医院就诊(随访阶段, 医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况)。您的随访非常重要, 因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用, 并及时指导您。

您必须按医生指导用药, 并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装, 并将正在服用的其它药物带来, 包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能自行使用治疗 2 型糖尿病 的其它药物。如您需要进行其它治疗, 请事先与您的医生取得联系。

五、参加研究可能的受益

参加本临床研究, 您将至少获得一次全面的 2 型糖尿病评估, 包括: 体格检查、血常规、尿常规、血生化(肝肾功能、血脂)、血糖、C 肽、OGTT 试验等。如果您入选本临床研究, 您还可能获得 3 次脐带间充质干细胞注射液的治疗机会, 及为期 62 周的全面治疗评估。

尽管已经有证据提示 脐带间充质干细胞在治疗 2 型糖尿病方面 有满意的疗效, 但这并不能保证对您肯定有效。本研究所采用的 脐带间充质干细胞注射液 也不是治疗 2 型糖尿病 的唯一的方法。如 脐带间充质干细胞注射液 对您的病情无效, 您可以向医生询问有可能获得的替代治疗方法。

六、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

近年来国内外关于间充质干细胞治疗的临床研究报道表明, 间充质干细胞在临床应用中不良反应率较低, 且程度轻微。另, 根据本品提供方的数据库也显示, 本品不良事件发生率为 1.05%, 主要包括发热、头痛、呕吐、兴奋、过敏等。对于该研究可能出现的不良反应如下:

1. 已知干细胞注射常见不良反应, 包括发热、头晕、嗜睡、兴奋、呕吐、腹泻、过敏、致癌性等;
2. 干细胞免疫调节的风险: 干细胞输注初期对机体产生免疫抑制, 可能会增加受试者发生感染或已有感染加重的风险。
3. 静脉注射的风险: 发热反应, 过敏反应, 穿刺部位红肿、疼痛、渗出, 导管相关感染, 静脉炎, 循环复合过重(急性肺水肿), 空气栓塞等输液反应或并发症;
4. 动脉输注的风险: 对于 C 组和 D 组中介入给药途径首选胰背动脉局部 动脉输注, 皮下穿刺经股动脉至胰背动脉输注脐带间充质干细胞。可能出现 并发症如下:
 - 4.1 血管入路相关并发症: 1) 穿刺点出血: 正常情况下, 导管鞘拔出后, 局部压迫 15 分钟左右一般都可止血。若压迫方法、部位准确无误, 30 分钟 后穿刺点仍出血不止, 应分析出血原因, 采取相应措施。2) 穿刺部位血肿: 经股动脉穿刺局部血肿发生率为 0.26%, 小的血肿表现为局部皮下淤血, 较大者血肿向下可分布至大腿中上部内侧, 向上至髂前上棘内侧, 患者可有胀痛不适, 有时可影响行走; 比较严重的血肿是盆腔腹膜后巨大血肿, 开始不易发现, 逐渐增大后可引起髂静脉、膀胱或股神经的压迫症状, 出血多时可 出现休克, 危及生命。3) 穿刺点假性动脉瘤等。
 - 4.2 操作相关并发症: 1) 血管痉挛: 血管痉挛是比较常见的并发症。一旦血管痉挛, 进而影响动脉插管和治疗, 严

重者使得手术中止或失败。血管痉挛时, 造影表现为局部血管变细、成串珠状或细丝状, 血流变慢或中断。如痉挛长时间不能恢复, 可能引起相应部位的局部疼痛、血栓形成。2) 血管内膜剥离: 由于血管退行性改变、扭曲或纤维化、导管太硬、导丝或导管进入血管内膜下, 暴力操作, 导管导丝进入血管速度太快; 导管头紧贴血管内膜处; 用力抽吸导管; 造影时高压注射器压力过大等, 可导致血管内膜掀起, 对比剂进入血管内膜下。3) 血管栓塞: 手术过程中液态栓塞剂或微小 固态栓塞剂导致血管意外栓塞。

4.3 全身性并发症, 如发热反应、空气栓塞、感染。

4.4 造影剂相关并发症, 如造影剂性肾病、过敏反应。(修改。原文为: 血管入路相关并发症(穿刺点出血、穿刺部位血肿、穿刺点假性动脉瘤)、操作相关并发症(血管痉挛、血管内膜剥离、血管栓塞)、全身性并发症(发热反应、空气栓塞、感染)、造影剂相关并发症(造影剂性肾病、过敏反应)

)

5. T2DM 疾病本身的风险: 糖尿病急性并发症(酮症酸中毒、非酮症性高渗昏迷、乳酸性酸中毒以及低血糖昏迷等)、糖尿病慢性并发症(微血管病变、大血管病变、神经病等)、伤口愈合缓慢的风险、发生血管栓塞性疾病的风险

6. 其他可能发生与本研究相关的不良事件或严重不良事件。

可能存在尚未发现的或未能预知的不良事件, 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, 均应及时通知您的医生, 他/她将对此作出判断并给与适当的医疗处理。

安全起见, 您必须在研究开始前告诉研究医生或者护士您正在服用的所有处方药、中药制品、非处方药、维生素和天然补品等保健品。在研究过程中需要服用这些药物之前也请务必告诉您的研究医生或护士。

您在研究期间需要按时到医院随访, 做一些检查, 这些占用您的一些时间, 也可能给您造成麻烦或带来不方便。

七、可选的其他医疗方案

如果不参加本研究, 您可在原有治疗方案的基础上, 我院接诊医生会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素直至血糖控制达标。

八、有关费用

如您参加本临床研究, 研究过程中涉及的方案规定的相关检查, 住院, 药物等均由研究者免费提供。

如您在研究过程中出现任何不良反应, 研究者将及时对您进行适当的救治, 并承担处理不良反应的费用。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查, 将不在免费的范围之内。

九、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。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、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。

按照医学研究伦理, 除了个人隐私信息外, 试验数据将可供公众查询和共享, 查询和共享将只限于基于网络的电子数据库, 保证不会泄漏任何个人隐私信息。

十、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题, 并得到相应的解答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息, 可能影响您继续参加研究的意愿时, 您的医生将会及时通知您。

十一、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有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑,如果您出现严重的不良反应,或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益,他/她会决定让您退出研究。如果发生该情况,我们将及时通知您,您的研究医生也会与您讨论您拥有的其他选择。如果医生认为突然中断试验会影响您的健康,可能会要求您在停止试验之前来医院进行一次检查。

如果您因为任何原因从研究中退出,研究者会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素治疗方案。

您可能被询问有关您使用试验药物的情况。如果医生认为需要,您也可能被要求进行实验室检查和体格检查。

医生在退出试验时,对研究期间收集的研究数据及因不良反应退出的数据向您做出细致说明。在退出试验后如您不愿意,我们将不收集与其有关的新数据,如您愿意,我们会安排固定医生对您退出试验后 1 年内时间里进行电话随访并协助跟试验相关问题。

十二、相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题,请联系研究者及联系电话。如果您有与自身权益相关的任何问题,或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑,请联系北京大学深圳医院伦理办公室,联系电话: 0755-83923333-6418。

十三、现在该做什么?

是否参加本项研究由您自己(和您的家人)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。

知情同意书. 同意签字页

临床研究项目名称: 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

项目编号: PKUSZH-SC-T2DM-001

试验单位: 北京大学深圳医院

项目主要负责人: 张帆

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍,而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,我若将我的病情变化告诉医生,完

方案编号: PKUSZH-SC-T2DM-001

版本号: 3.0

版本日期: 2019年06月20日

成相应的体格检查和理化检查,这将对整个研究十分有利。

如果因病情变化我需要采取任何其他的药物治疗,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。

我将 [REDACTED] 的知情同意书副本。

最后, [REDACTED] 并保证尽量遵从医嘱。

患者签名:

2021年9月1日

联系电话: [REDACTED]

我确认已向患者解释了本试验的详细情况,包括其权力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。

医生签名:

王晓芳

2021年9月1日

医生的工作电话:

科室联系电话: [REDACTED]

不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

知情同意书·知情告知页

亲爱的患者:

医生已经确诊您为 2 型糖尿病。我们将邀请您参加一项 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究 研究, 本研究项目编号为 PKUSZH-SC-T2DM-001。本研究方案已经得到 北京大学深圳医院医学伦理委员会 伦理委员会审核, 同意进行临床研究。

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、风险和不适。如果您愿意, 您也可以和您的亲属、朋友一起讨论, 或者请医生给予解释, 帮助您做出决定。

一、研究背景和研究目的

1.1 研究背景

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。T2DM 是最主要的 DM 类型, 约占 DM 病患 90% 以上。T2DM 基本特征是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷 (胰岛素分泌不足), 导致血液中的葡萄糖累积、血糖控制障碍, 进一步引起代谢障碍相关的一系列微血管、大血管并发症等, 如 DM 视网膜病变、DM 肾病、DM 神经病变等, 是 DM 致死的重要因素, 严重危害人类健康。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的最新数据表明, 2015 年全球 DM 患病人数达 4.15 亿, 平均每 11 个成人中就有 1 名 DM 患者, 约 500 万人因 DM 死亡。目前每年 DM 全球医疗花费占医疗总支出的 12%, 但 DM 患病率却逐年上升, 预计 2040 年全球 DM 患者数将增至 6.42 亿。中国是全球糖尿病患者人数最多的国家, 2013 年我国糖尿病患者人数已达 1.2 亿, 糖尿病前期人数达 4 亿, 居全球之首, 是名副其实的“糖尿病大国”, 而且中国 T2DM 患者的血糖达标率严重不足。

目前, 临床上已有 40 多种不同种类的药物用于治疗和控制糖尿病, 包括胰岛素类、磺酰脲类、双胍类、胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1) 激动剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂以及各种中药等, 在降糖、控糖方面各具特色, 但仍不能完全针对 DM 病因, 改善 DM 并发症, 阻止疾病进程, 并且具有一定的副作用。胰腺移植、胰岛细胞移植、胚胎干细胞 (ESCs) 诱导分化或体细胞转分化为具有胰岛素分泌功能的 β 细胞移植等新型细胞与组织工程疗法 十分具有吸引力, 但是这些生物疗法的临床应用也面临着巨大困难, 主要是 受捐器官短缺, 胰腺、胰岛细胞的供应源/需求存在矛盾; 移植后出现免疫排斥反应风险; ESCs 获取需面临伦理问题; β 细胞诱导分化、转分化效率低, 无法规模化生产目标细胞; 重编程不均一的诱导细胞具有致畸胎瘤和恶性肿瘤潜在风险等; 因此限制了这些新型治疗方法广泛的临床应用。

过去二十年来, 随着细胞生物学和组织工程领域的巨大发展, 间充质干细胞治疗作为一种新型的医疗技术走进人们的视野。其中脐带间充质干细胞因其来源丰富, 增殖潜能高, 免疫原性低, 取材方便等特性, 便于临床应用, 越来越受到重视。

间充质干细胞是来源于中胚层的一类多能干细胞,具有多向分化潜能,并能够产生上百种细胞因子,通过旁分泌方式和/或细胞之间相互“交流”而发挥造血支持、免疫调节、细胞信号调控等作用,发挥治疗 2 型糖尿病的作用。国内外研究结果显示,脐带间充质干细胞能改善胰岛素抵抗、调节 B 细胞存活和胰岛素分泌,改善 2 型糖尿病患者的糖代谢水平,降低降糖药物的需求。

本研究使用的脐带间充质干细胞注射液,由深圳北科生物技术有限公司提供。本品原料取自合格的足月胎儿脐带,经过系列检测和严格的过程控制,产品标准符合我国《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、GMP 等法规要求。评估脐带间充质干细胞注射液对 2 型糖尿病患者的影响,确定其疗效和安全性。

1.2 本研究目的

主要研究目的:评价 hUCMSCs 静脉全身输注、胰背动脉局部输注或联合输注治疗 T2DM 患者的可行性、的安全性、有效性;次要研究目的:探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的最佳输注途径;探索 hUCMSCs 治疗 T2DM 患者的作用机制。

二、研究人群

根据研究目的,本研究设置了入选和排除标准,如您具备以下条件:

- 确诊 T2DM;
- 初筛期 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$; 筛选期稳定至 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.5\%$;
- 18 岁 $\leq$ 年龄 < 70 岁;
- 分组前总胰岛素用量 $\leq 100\text{IU/d}$;
- 基础 C 肽 $\geq 0.3 \text{ ng/ml}$;
- 理解并签署知情同意书。

且不满足以下条件:

- 谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 阳性;
- 三个月内噻唑烷二酮 (TZDs) 治疗;
- 严重的药物过敏病史或过敏体质者;
- 较严重的脑损伤,造成严重神经功能缺陷者;
- 较严重的呼吸科疾病;
- 较严重的心血管疾病:包括血压 $\text{SBP} \geq 180\text{mmHg}$ 和/或 $\text{DBP} \geq 110\text{mmHg}$ 或难治性高血压;心功能 NYHA 分级 III、IV 级;
- 较严重的肝功能异常:肝功能 Child-Pugh 评分 B、C 级;
- 较严重的肾功能异常:肾功能 CKD 4、5 期;
- 伴其它严重或不可控的糖尿病并发症:例如糖尿病视网膜病变 V、VI 期;
- 血糖持续增高或严重波动,危及生命;
- 伴糖尿病除外的其它较严重内分泌疾病;

- 严重的血液系统疾病;
- 较严重或未受控制的感染;
- 已知或可疑的恶性肿瘤;
- HIV 抗体阳性;
- 较严重的精神科疾病;
- 妊娠、计划妊娠或有妊娠可能及哺乳期的女性;
- 一个月内使用过或正在使用影响糖代谢的药物, 如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、口服避孕药、三环类抗抑郁药等;
- 酗酒和药物滥用者;
- 三个月内参加过任何其它临床试验者;
- 根据研究者判断, 可能危害受试者安全或者方案依从性的任何疾病或状态。

则您符合我们的研究要求。

三、研究内容

本研究是一项单中心、随机、对照、平行的干细胞临床试验, 入组总例数为 76 例。

本研究分为两阶段: 第一阶段: 常规治疗阶段: 主要筛选适合入组治疗的受试者; 予糖尿病教育管理+常规治疗方案; 连续 14 周; 第二阶段: 细胞治疗阶段: 采用区组随机化方法, 受试者按照 1:1:1:1 比例随机分为 4 组, A 组: 标准对照组: 常规治疗+ 无细胞悬液静脉输注, 连续 3 次, 间隔 1 周; B 组: 静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周; C 组: 胰背动脉局部输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 治疗 1 次; D 组: 胰背动脉局部联合静脉全身输注组: 常规治疗+hUCMSCs 注射液胰背动脉输注+hUCMSCs 注射液静脉全身输注, 细胞剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}/\text{次}$, 连续 3 次, 间隔 1 周, 首次经胰背动脉输注, 后两次经静脉输注。

受试者接受 hUCMSCs 治疗及访视, 每次 hUCMSCs 治疗后 2hr、24hr、72hr, 首次治疗后 4w、12w、24w、36w、48w 进行访视观察; 8w、16w、20w、28w、32w、40w、44w 进行电话随访。本研究周期预计 64 周, 其中常规治疗 (SMT) 阶段 14 周, 干细胞治疗阶段 48 周。研究结束后会有 3 年的延长随访时间, 主要以电话随访为主。

筛选合格后随机至 C、D 两组的受试者若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 允许额外转入 B 组进行静脉治疗, 而不影响原随机至 B 组的受试者分配。但 C、D 组转入 B 组的受试者总例数受限, 不超过 19 例。

再此研究过程中, 您有可能被随机分到 ABCD 中的任意一组 (有或无干细胞治疗), 您有 75% 的几率使用本研究药物。

四、参加研究您需要做什么?

如果您同意参加本研究, 并签署知情同意后, 根据方案您将接受试验相关检查和流程以确认是否适合参加本研究; 如确定您适合参加本研究, 您将被随机分配到上述四组中的任意一组。

如您筛选合格后随机分配至 C、D 两组, 若因为无动脉介入指征而不能进行局部输注治疗, 您将额外转入 B 组进行静脉治疗。当研究结束前由 C、D 两组转移至 B 组人数超过 19 例, 则停止 C 组和 D 组招募。在参加此研究过程中, 您需要:

1. 在您入选研究前, 医生将询问、记录您的病史, 并安排您进行 体格检查、实验室 (HbA1C、生化: 肌酐、肝功、淀粉酶、脂肪酶、血常规、空腹血糖、C 肽、血脂、凝血试验、尿常规、OGTT 试验) 等检查。

您是合格的纳入者, 您可自愿参加研究, 签署知情同意书。

如您不愿参加研究, 我们将按您的意愿施治。

2. 若您自愿参加研究, 将按以下步骤进行:

您将被充分告知分配流程、各治疗方案(药物: 剂量、疗程、使用说明和注意事项、药物生产厂家; 采用的治疗和诊断仪器: 生产厂家、生产企业许可证、注册证号等)

患者到医院进行检查和随访的时间、次数、注意事项。

3. 需要您配合的其他事项

您必须按医生和您约定的随访时间带着 (一般为病历、个人治疗日记卡等) 来医院就诊(随访阶段, 医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况)。您的随访非常重要, 因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用, 并及时指导您。

您必须按医生指导用药, 并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装, 并将正在服用的其它药物带来, 包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能自行使用治疗 2 型糖尿病 的其它药物。如您需要进行其它治疗, 请事先与您的医生取得联系。

五、参加研究可能的受益

参加本临床研究, 您将至少获得一次全面的 2 型糖尿病评估, 包括: 体格检查、血常规、尿常规、血生化(肝肾功能、血脂)、血糖、C 肽、OGTT 试验等。如果您入选本临床研究, 您还可能获得 3 次脐带间充质干细胞注射液的治疗机会, 及为期 62 周的全面治疗评估。

尽管已经有证据提示 脐带间充质干细胞在治疗 2 型糖尿病方面 有满意的疗效, 但这并不能保证对您肯定有效。本研究所采用的 脐带间充质干细胞注射液 也不是治疗 2 型糖尿病 的唯一的方法。如 脐带间充质干细胞注射液 对您的病情无效, 您可以向医生询问有可能获得的替代治疗方法。

六、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

近年来国内外关于间充质干细胞治疗的临床研究报道表明, 间充质干细胞在临床应用中不良反应率较低, 且程度轻微。另, 根据本品提供方的数据库也显示, 本品不良事件发生率为 1.05%, 主要包括发热、头痛、呕吐、兴奋、过敏等。对于该研究可能出现的不良反应如下:

1. 已知干细胞注射常见不良反应, 包括发热、头晕、嗜睡、兴奋、呕吐、腹泻、过敏、致癌性等;
2. 干细胞免疫调节的风险: 干细胞输注初期对机体产生免疫抑制, 可能会增加受试者发生感染或已有感染加重的风险。
3. 静脉注射的风险: 发热反应, 过敏反应, 穿刺部位红肿、疼痛、渗出, 导管相关感染, 静脉炎, 循环复合过重(急性肺水肿), 空气栓塞等输液反应或并发症;
4. 动脉输注的风险: 对于 C 组和 D 组中介入给药途径首选胰背动脉局部 动脉输注, 皮下穿刺经股动脉至胰背动脉输注脐带间充质干细胞。可能出现 并发症如下:
 - 4.1 血管入路相关并发症: 1) 穿刺点出血: 正常情况下, 导管鞘拔出后, 局部压迫 15 分钟左右一般都可止血。若压迫方法、部位准确无误, 30 分钟 后穿刺点仍出血不止, 应分析出血原因, 采取相应措施。2) 穿刺部位血肿: 经股动脉穿刺局部血肿发生率为 0.26%, 小的血肿表现为局部皮下淤血, 较大者血肿向下可分布至大腿中上部内侧, 向上至髂前上棘内侧, 患者可有胀痛不适, 有时可影响行走; 比较严重的血肿是盆腔腹膜后巨大血肿, 开始不易发现, 逐渐增大后可引起髂静脉、膀胱或股神经的压迫症状, 出血多时可 出现休克, 危及生命。3) 穿刺点假性动脉瘤等。
 - 4.2 操作相关并发症: 1) 血管痉挛: 血管痉挛是比较常见的并发症。一旦血管痉挛, 进而影响动脉插管和治疗, 严

重者使得手术中止或失败。血管痉挛时,造影表现为局部血管变细、成串珠状或细丝状,血流变慢或中断。如痉挛长时间不能恢复,可能引起相应部位的局部疼痛、血栓形成。2) 血管内膜剥离: 由于血管退行性改变、扭曲或纤维化、导管太硬、导丝或导管进入血管内膜下,暴力操作,导管导丝进入血管速度太快;导管头紧贴血管内膜处;用力抽吸导管;造影时高压注射器压力过大等,可导致血管内膜掀起,对比剂进入血管内膜下。3) 血管栓塞: 手术过程中液态栓塞剂或微小固态栓塞剂导致血管意外栓塞。

4.3 全身性并发症,如发热反应、空气栓塞、感染。

4.4 造影剂相关并发症,如造影剂性肾病、过敏反应。(修改,原文为:血管入路相关并发症(穿刺点出血、穿刺部位血肿、穿刺点假性动脉瘤)、操作相关并发症(血管痉挛、血管内膜剥离、血管栓塞)、全身性并发症(发热反应、空气栓塞、感染)、造影剂相关并发症(造影剂性肾病、过敏反应)

)

5. T2DM 疾病本身的风险: 糖尿病急性并发症(酮症酸中毒、非酮症性高渗昏迷、乳酸性酸中毒以及低血糖昏迷等)、糖尿病慢性并发症(微血管病变、大血管病变、神经病等)、伤口愈合缓慢的风险、发生血管栓塞性疾病的风险

6. 其他可能发生与本研究相关的不良事件或严重不良事件。

可能存在尚未发现的或未能预知的不良事件,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,均应及时通知您的医生,他/她将对作出判断并给与适当的医疗处理。

安全起见,您必须在研究开始前告诉研究医生或者护士您正在服用的所有处方药、中药制品、非处方药、维生素和天然补品等保健品。在研究过程中需要服用这些药物之前也请务必告诉您的研究医生或护士。

您在研究期间需要按时到医院随访,做一些检查,这些占用您的一些时间,也可能给您造成麻烦或带来不方便。

七、可选的其他医疗方案

如果不参加本研究,您可在原有治疗方案的基础上,我院接诊医生会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素直至血糖控制达标。

八、有关费用

如您参加本临床研究,研究过程中涉及的方案规定的相关检查,住院,药物等均由研究者免费提供。

如您在研究过程中出现任何不良反应,研究者将及时对您进行适当的救治,并承担处理不良反应的费用。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查,将不在免费的范围之内。

九、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。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、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。

按照医学研究伦理,除了个人隐私信息外,试验数据将可供公众查询和共享,查询和共享将只限于基于网络的电子数据库,保证不会泄漏任何个人隐私信息。

十、怎样获得更多的信息?

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题,并得到相应的解答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息,可能影响您继续参加研究的意愿时,您的医生将会及时通知您。

十一、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有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑,如果您出现严重的不良反应,或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益,他/她会决定让您退出研究。如果发生该情况,我们将及时通知您,您的研究医生也会与您讨论您拥有的其他选择。如果医生认为突然中断试验会影响您的健康,可能会要求您在停止试验之前来医院进行一次检查。

如果您因为任何原因从研究中退出,研究者会结合您的病情及患者意愿调整口服降糖药物或胰岛素治疗方案。

您可能被询问有关您使用试验药物的情况。如果医生认为需要,您也可能被要求进行实验室检查和体格检查。

医生在退出试验时,对研究期间收集的研究数据及因不良反应退出的数据向您做出细致说明。在退出试验后如您不愿意,我们将不收集与其有关的新数据,如您愿意,我们会安排固定医生对您退出试验后 1 年内时间里进行电话随访并协助跟试验相关问题。

十二、相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题,请联系研究者及联系电话。如果您有与自身权益相关的任何问题,或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑,请联系北京大学深圳医院伦理办公室,联系电话: 0755-83923333-6418。

十三、现在该做什么?

是否参加本研究由您自己(和您的家人)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。

知情同意书. 同意签字页

临床研究项目名称: 不同移植途径下人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的随机、平行、对照的安全性和有效性的临床研究

项目编号: PKUSZH-SC-T2DM-001

试验单位: 北京大学深圳医院

项目主要负责人: 张帆

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍,而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,我若将我的病情变化告诉医生,完

成相应的体格检查和理化检查,这将对整个研究十分有利。

如果因病情变化我需要采取任何其他的治疗,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。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后,我决定同意参加本项研究,并保证尽量遵从医嘱。

患者签名:

2021年10月10日

联系电话:

我确认已向患者解释了本试验的详细情况,包括其权力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。

医生签名:

高路

2021年10月10日

医生的工作电话:

科室联系电话: