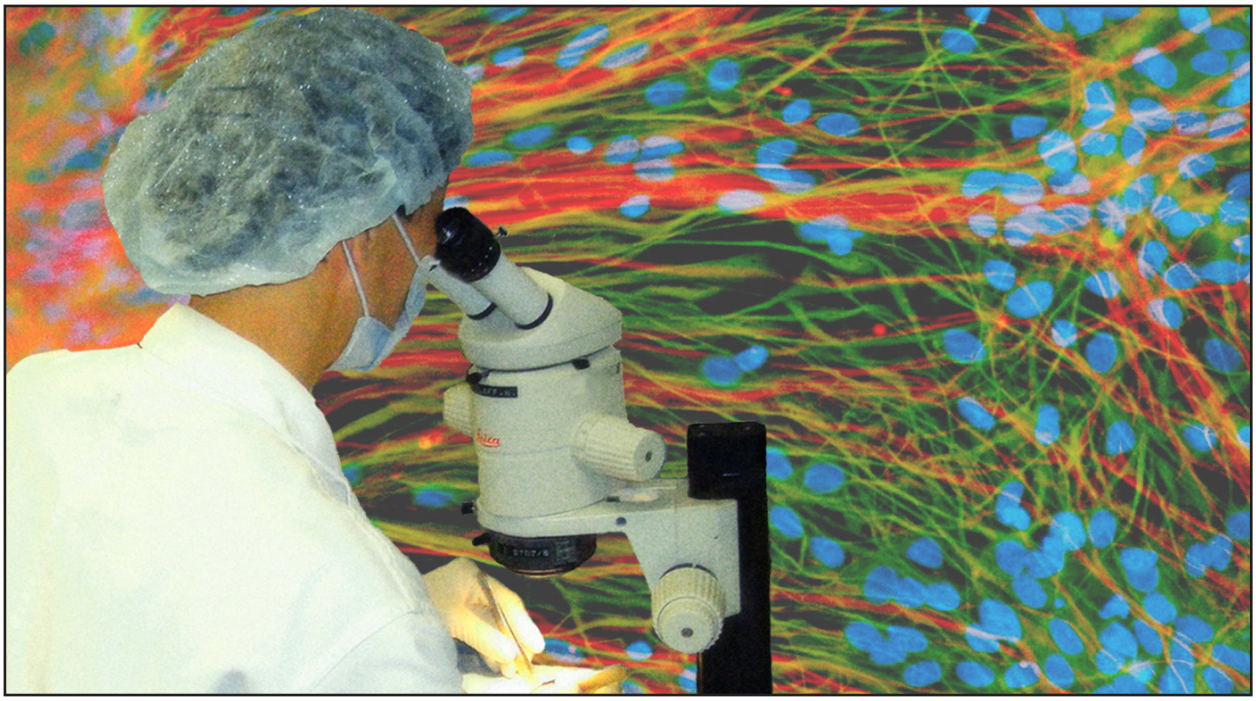
脊髓损伤的试验性治疗：



假如你想参加临床试验，你应该知道些什么？
这是一份供脊髓损伤者及其家属，朋友和看护者使用的指南

由治疗脊髓损伤所致瘫痪国际运动（International Campaign for Cures of spinal cord injury Paralysis, 简称ICCP)提供.

ICCP

International Campaign for Cures of spinal cord injury Paralysis

封面:一幅在脊髓组织的三色显微照片的背景上显示一位科学研究人员的照片

版权属治疗脊髓损伤所致瘫痪国际运动 (The International Campaign for Cures of spinal cord injury Paralysis, ICCP)
2007年2月.

© International Campaign for Cures of spinal cord Injury Paralysis (ICCP) February 2007

(保持原文以便联系 This part is not translated in order to facilitate contact)

Authors

John D Steeves[a]
James W Fawcett[b]
Mark H Tuszynski[c]
Daniel Lammertse[d]
Armin EP Curt[a]
John F Ditunno[e]
Peter H Ellaway[f]
Michael G Fehlings[g]
James D Guest[h]
Naomi Kleitman[i]
Perry F Bartlett[j]
Andrew R Blight[k]
Volker Dietz[l]
Bruce H Dobkin[m]
Leif A Havton[m]
Robert Grossman[n]
Deborah J Short[o]
Masaya Nakamura[p]
Hiroyuki Katoh[p]
William P Coleman[q]
Manuel Gaviria[r]
Alain Privat[r]
Michael W Kalichman[s]
Cynthia Rask[t]

a. ICORD, University of British Columbia & Vancouver Coastal Health Research Inst., 2469-6270 University Blvd. Vancouver, BC, V6T1Z4, Canada
b. Cambridge University Centre for Brain Repair, Robinson Way, Cambridge CB2 2PY, UK
c. Center for Neural Repair, University of California at San Diego, La Jolla, CA 92093, USA
d. Craig Hospital, 3425 South Clarkson Street, Englewood, CO 80113-2811, USA
e. Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, 132 South 10th Street, Philadelphia, PA 19107 USA
f. Department of Movement & Balance, Div. of Neuroscience & Mental Health, Imperial College London, Charing Cross Campus, St Dunstan's Road, London W6 8RP, UK
g. University of Toronto, Krembil Neuroscience Center, Head Spine and Spinal Cord Injury Program, Toronto Western Hospital, 399 Bathurst St. Toronto Ontario M5T 2S8, Canada
h. Department of Neurological Surgery and the Miami Project to Cure Paralysis, Lois Pope LIFE Center, 1095 NW 14th, Miami, FL, 33136, USA
i. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH, 6001 Executive Blvd, Bethesda MD 20892-9525, USA.
j. Queensland Brain Institute, Ritchie Bldg 64A, Univ of Queensland, St Lucia QLD 4072, Australia
k. Acorda Therapeutics, 15 Skyline Drive, Hawthorne, NY 10532, USA
l. Spinal Cord Injury Center, Balgrist University Hospital, Forchstrasse 340, CH-8008 Zurich, Switzerland
m. Department of Neurology, University of California Los Angeles, Geffen School of Medicine, Neurologic Rehabilitation and Research Program, 710 Westwood Plaza, Los Angeles, CA 90095-1769, USA
n. Baylor College of Medicine, Department of Neurosurgery, One Baylor Plaza , Houston TX 77030, USA
o. Midlands Centre for Spinal Injuries, Robert Jones & Agnes Hunt Orthopaedic and District Hospital NHS Trust, Oswestry, Shropshire SY10 7AG, UK
p. Keio University, School of Medicine, Dept Orthopaedic Surgery, 35 Shinanomachi Shinjuku-Ku, Tokyo 160-8582, Japan
q. WPCMath 703 West Ferry St., C-20, Buffalo, NY, 14222, USA
r. Institut des Neurosciences - CHU St Eloi, INSERM U-583, 80 rue Augustin Fliche, 4295 Montpellier cedex 05, France
s. Research Ethics Program and Dept. of Pathology, University of California - San Diego, La Jolla, California, USA
t. Institute for OneWorld Health, San Francisco, California, USA

Address for correspondence:
Dr. John Steeves, ICORD at UBC and VCH, 2469-6270 University Boulevard, Vancouver, BC, V6T 1Z4, Canada

ICCP 由以下会员组织组成（保持原文以便联系 This part is not translated in order to facilitate contact):

The ICCP is comprised of the following member organizations:

Christopher and Dana Reeve Foundation (USA) • Institut pour la Recherche sur la Moëlle épinière et l'Encéphale (France) • International Spinal Research Trust (UK) • Fondation internationale pour la recherche en paraplégie (Switzerland) • Japan Spinal Cord Foundation • Miami Project to Cure Paralysis (USA) • Neil Sachse Foundation (Australia) • Paralyzed Veterans of America (USA) • Rick Hansen Foundation (Canada) • Neil Sachse Foundation (Australia) • Wings for Life (Austria)

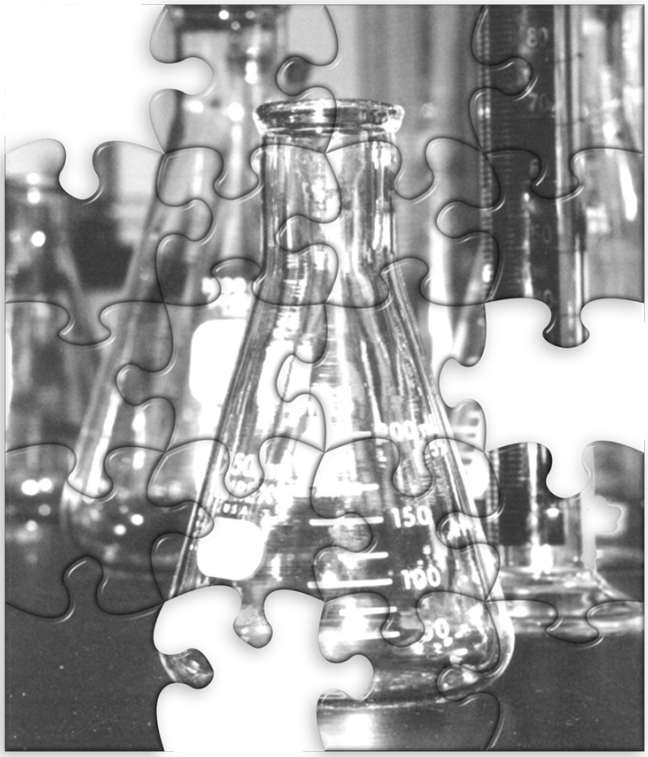
目录

章节号	内容	页数
	提要	7
1	引言: 我们为什么撰写这一手册?	11
2	脊髓损伤后, 如不用药物或细胞移植, 你能见到一些功能恢复的机会如何?	13
	• 美国脊柱脊髓损伤学会(以下简称 A • SIA) 脊髓损伤分级	13
3	应用未经临床试验验证或未经合格管理机构批准的治疗会有什么危害?	15
4	什么是临床试验和开展一项对脊髓损伤治疗的临床前准备工作?	16
	• 临床试验的各阶段	16
	• 试验的设计	18
	• 临床前准备工作	19
5	在临床中, 什么是符合医德, 什么是不符合医德的行为, 以及什么是知情同意书?	22
	• 知情同意书	24
	• 危害	25
6	什么情况可以危及对临床试验的结果的准确判断, 采取什么措施能防止这种情况发生?	25
	• 偏见	25
	• 对照组	26
	• 盲性评估	26
7	脊髓损伤试验性治疗后的功能改善如何评估?	27
	用 ASIA 分级来测定功能变化	28
	• 测定神经功能变化的其它工具	29
	• 功能试验	30
8	如果你参加一项临床试验, 这将如何影响你今后再参加脊髓损伤临床试验?	31
9	目前已推出哪些试验性治疗来治疗脊髓损伤和它们正处于效果验证的什么阶段?	32
	• 脊髓损伤试验性治疗的一些方法	34
10	在同意参加一项临床试验以前, 你需要问一些什么问题? 你参与前应问的问题清单.	38
	• 答案应该是什么?	39
11	名词解释	42
12	参考文献	51

注释: 本指南是根据截止 2006 年已发表的科学论文和作者们的专家意见汇编而成. 出现新的知识后, 这些建议将于修正. 本文内容只是对你现行临床治疗的补充而无意作为替代. 应用本指南者应定期复习本材料, 以保证本指南中提取的建议同以下两点保持一致: 1. 同现行的合理临床治理是一致的, 和 2. 同任何正在进行的, 旨在改善脊髓损伤后功能的试验性治疗的规程是一致的.

提要

脊髓损伤的试验性治疗: 假如你在考虑参加一项临床试验, 你应该知道些什么.



脊髓损伤后, 病人往往被告之没有什么治疗可以修复损伤. 这依然是正确的. 这么说的目的是劝说病人不要希望有奇迹般的治愈, 而应致力于康复. 然而, 脊髓修复的科学已有了很大的进展, 能改善脊髓损伤者功能的治疗方法正在涌现, 虽然完全治愈依然是不现实的 (本指南在全文中向你提供了一份现在正在检验中的一些可能有效的方法的清单).

由于这些新方法是从实验室进入临床, 它们需要经过临床试验. 本手册为你考虑是否参加试验提供咨询.

为什么需要临床试验?

要证明一种治疗是否安全和有效是十分艰难的. 病人往往相信用了一种新的治疗方法以后他们的情况就改善了. 但是, 这些改善不一定来自治疗. 这里有两个主要问题:

自然恢复. 脊髓损伤后当时, 病人往往是完全瘫痪的. 大多数人不需治疗也会有一定程度的恢复. 少数幸运者可以有显著的恢复, 几乎达到正常的程度. 恢复的进度以最初三个月为最快. 但是一年, 或更久, 恢复仍在继续. 很难确定一个病人的恢复是由于自然恢复, 还是治疗的结果. 如果治疗是在伤后不久就进行的, 那就更难判断. (见第 2 节)

安慰剂效应. 脊髓损伤者迫切希望情况好转. 当接受了一种治疗后, 他们的信念和希望往往使他们报告有显见的好转. 在临床试验中, 接受一种假治疗或安慰剂治

疗的病人往往报告他们的情况有显著好转. 这种好转甚至可能同接受了试验治疗 (又称有效治疗) 的病人所报告的好转一样显著. (见第 5, 6 节)

存在一种真正的危险, 即未经认真的临床试验, 一些不是真正有效, 甚至有害的治疗可能变成了标准的医疗措施, (见第 6 节)

为什么你在参加一项临床试验以前应该要三思?

脊髓损伤者渴望能有好转, 这是可以理解的. 科学家们非常积极地开发新的治疗方法, 并很想尽快地看到他们的治疗方法能对脊髓损伤者有帮助. 这种急切的愿望会使双方都急功近利. 大多数临床试验是周密计划和认真执行的. 但是, 有少数临床试验可能是应该避免的. 本手册以及所附的大量的 ICCP 文件应该能帮助你找到好的临床试验. (见第 5 节).

*一项好的临床试验*是用来测试一种经过广泛动物试验显示有明显的和可重复的效果的治疗. 应认真设计临床试验来比较一组接受试验治疗的病人和其它不接受治疗或接受安慰剂治疗的病人.

提供一项未完成临床试验实验治疗. 医生通常会提供一些他们极为相信是有效的可能治疗方法给病人. 但是如果缺乏一个临床试验以比较服用安慰剂的对照组病人的治疗效果, 那几乎不可能决定这种治疗是否真正有效.

为了物质利益而提供治疗. 遗憾的是, 当病人渴望治愈时, 就有一些不太认真的组织为能支付治疗费的病人提供未经证实有效的治疗. 你不应该支付同临床试验有关的任何措施, 可是你, 或是你的医疗保险系统可能要支付现行的标准的医疗.

为脊髓损伤者创造新的治疗方法大概是医学从未面临过的难题. 一项治疗方法在没有完成周密设计的临床试验以前就过早使用, 其成功的机会是很小的. 很可能这种方法是无效的或是有害的. 我们强烈推荐你应该只参加认真设计和执行的治疗方法的临床试验. 这种方法应经动物试验无可争辩地证明有效.

临床试验是怎么安排的?

临床试验通过三个*步骤*或*阶段*来检验一种用于人体的治疗方法(见第 4 节)

*第一阶段*是检验方法是否安全. 给较少数病人, 约 20 至 80 名以治疗, 一般从小剂量开始, 以观察有无副作用.

*第二阶段*是通过接受治疗的病人同对照组比较, 以检验效果.

如第二阶段证明该治疗方法有效后, 临床试验就进入到*第三阶段*. 此时需要大量病人参加试验, 这往往由多个中心组成. 病人接受有效的治疗方法或对照的治疗方法. 如果试验治疗显示明显效果并无严重并发症, 这往往要通过两项第三阶段试验来检验, 那么这一试验治疗方法就能通过国家管理机构的批准而投入临床应用.

临床试验的设计: 临床试验的关键在于将接受有效(试验性)治疗的病人组同对照组比较. 对照组或是不接受治疗的病人, 或是接受无效的安慰剂的病人. 唯一不属于这种情况的是, 病人的情况已很稳定(这意味着病人发生脊髓损伤已达一年或更久). 这样, 他们自己就是一个对照组. 给这些病人以治疗后观察他们的情况是否比以往有所改进. 当将试验组病人的治疗效果同对照组比较时, 应该采取步骤保证进行评价者不知道所面临的病人是属于接受有效治疗的还是模拟治疗(这称之为盲性试验). 有许多试验连病人也是盲选的. 他们也不知道自己是属于哪一组的. 因为脊髓损伤的治疗需要做手术, 所以要做到这样的盲选有时较难(见第 4 节).

参加临床试验对你会产生什么影响? 任何人在参加临床试验以前, 他们必须在知情书上签字同意. 如果一项治疗需要在脊髓损伤后不久就应用, 有些病人不是完全清醒的, 这样, 家属就代为签字. 不是所有病人都适合做临床试验, 因为大多数临床试验选择具有特定类型损伤的一组特定的病人. 所有临床试验都具有一定的条件, 因为不这样做, 病人的情况差别太大, 就很难确定一种治疗是否有效. 一但被选中参加临床试验, 病人就要随机地被分配到治疗组或对照组. 在治疗中和治疗后, 会进行多次随诊检查, 病人须来医院接受检查. 这些检查可能包括全身体检, 查血, 和完成各种日常生活动作以检测脊髓功能. 你不必为这些检查支付就诊费.

如果你被分配到了对照组, 怎么办? 显然, 多数病人愿意接受有效治疗. 然而, 如上所述, 除非有对照组病人进行比较, 确定一种治疗是否有效是不可能的. 如果, 不幸这种治疗有一种不良副作用, 那么参加对照组倒是有利了. 参加临床试验的病人都应享受现行的最佳治疗. 临床试验研究人员应该规定在试验结束时向对照组人员提供什么补偿. 有时, 一种可能是, 很快参加第二次临床试验, 如接受某种验证有效的治疗. 如果, 这一切都不明确, 你可能需要进行讯问(见第 4 节).

参加了临床试验后, 你应该期望什么? 在结束临床试验后, 你不太可能被完全治愈. 这时, 你能参加另一项临床试验的治疗吗? 参加某些临床试验的条件可能

会除外那些已经接受了一些类型的临床试验治疗的病人. 那些进行临床试验的研究人员会有一项政策告之病人在试验结束时能提供他们什么. 在下面正式的文件中, 会有更多的关于这一问题的信息. 你也能与那些进行临床试验的研究人员讨论这一问题(见第 8 节).

假设你被邀请参加一项临床试验, 你怎么做决定呢?

在进入临床试验以前, 你或是你的亲属必须在知情同意书上签字(见第 5 节). 这里有一些你应该感到满意的事.

实验证明该项治疗有效. 任何治疗在进入临床试验以前应该在脊髓损伤的动物上进行试验, 并应产生明显的改进而无有害副作用. 重要的是, 这一改进效果已经公开发表, 并且经其它科学家审查过, 以及在多所实验室的不同的实验性脊髓损伤动物中证明多次重复有效. 如果你要求, 你应该得到一份有关此项治疗的详尽报告(见第 4 节).

实验证明该项治疗是安全的. 在应用于病人以前, 任何一项治疗应经过一系列安全试验. 安全性可能已在第一或第二阶段临床试验中检验过了.

临床试验的设计. 你应该知道你是选中参加第一, 第二或第三阶段的临床试验. 此项临床试验应该是向政府有关管理机构注册过的. 组织良好的第二或第三阶段的临床试验, 应该有一个治疗组和一个对照组, 病人随机地被分配参加其中之一. 应该采取步骤使评定人员不知道你是属于那一组的, 即盲性评定. 在一段时间内, 往往是在治疗后一年之内, 你需要到指定的医院进行多次随诊检查. 你不必为这些检查支付就诊费. 应该明确规定在试验结束时向治疗组和对照组人员提供什么补偿.

你可以从那里得到指导?

你可以有以下一些选择.

- 有一些很好的由不同脊髓损伤组织经办的网站, 它们是 ICCP 的成员(见第 39 页).你可以同这些基金会直接联系寻求指导. 这些组织中, 有许多员工本身就是受过脊髓损伤的. 有些政府研究机构的网站也有有用的信息(如美国国家卫生研究院).

- 如果你讯问从事脊髓损伤的研究人员, 他们一般都乐于提供指导. 通过电子邮件联系是最佳方式. 你可以从那些基金会得到联系人的姓名.

- 大多数病人有一位固定的医师, 他/她会给你指导或介绍你同最合适的人接洽.

- 坚持阅读下文: 本文件的其它部分涉及更多小结中提及的内容的细节. 我们从纵观一下 ASIA 分级和自然恢复开始, 然后再看未经批准的治疗的危害. 我们对临床试验从第一至第四阶段, 以及对试验设计和临床前试验都进行深入的剖析. 我们讨论临床试验的医德标准, 偏见, 对照和知情同意书的重要性. 我们纵观一些测定功能改善的指标, 列出一些在已经参加了一次临床试验后再参加一次的可能性的有关考虑. 我们向你介绍一些目前还在进行的有关脊髓损伤的实验研究. 最后, 我们向你提供一张当一名研究人员邀请你参加人体临床试验时你可以提的问题的清单. 这张清单有助于你决定是否参加一项临床试验.

1. 我们为何要编写这一手册?

本手册主要为脊髓损伤者和他们的亲友所编写. 它也有助于卫生工作者和科学家讨论试验性治疗之用.

我们的目的在于回答你有关试验治疗和脊髓损伤临床试验*程序的有关问题, 但是最重要的是, 我们愿意向你提供一组在你同意参加试验治疗或参加一项临床试验以前, 你应该得到满意答复的问题(见第 10 节).

本手册是以发表于有权威性的, 经过专家审定的科学和医学文献为依据的. 它同时也是全世界专家组的意见. 这专家组包括对脊髓损伤有丰富科学和临床经验的教授和医师组成. 其中, 许多进行过脊髓损伤临床试验, 以及熟悉医德和临床试验管理的专家. 这一脊髓损伤临床试验指南专家组草拟了一组如何进行合格的脊髓损伤临床试验的条例. 这些条例经专家审定后发表于*脊髓SPINAL CORD*杂志上.[1,2,3,4]

全世界的脊髓损伤(双肢瘫和四肢瘫)的年发生率因地而异, 它从每百万人 20 以下至 50 以上不等. 然而, 有于医疗条件的不断改善以及脊髓损伤生存者的寿命延长, 目前全球脊髓损伤生存者人数达到了二百万以上.

---

* 在名词解释中能见到的内容, 在第一次出现时是底下划红线的.

全世界的科学家和医师都在寻求治疗脊髓损伤和改善功能以及生活质量的新方法. 在临床前动物模型中, 出现了大量实验性介入, 治疗和辅助装置. 比较重要的是, 如果这些潜在有效治疗要被承认为对脊髓损伤者合格的有效疗法, 那么, 它们需要在近期内进行临床试验. 近来, 有些早期临床试验已经开始, 有更多的还处于临床前动物实验的后期.

然而, 令人忧虑的是有些试验性治疗, 如细胞脊髓内移植, 在没有完成临床试验的程序以前就已经用于临床了.本文件的目的之一就是解释这种做法和用正确的研究设计方法进行认真的临床试验的区别.

ICCP 属于"非赢利"组织. 它的目的是推动将有效的脊髓损伤治疗从动物模型试验转入临床试验以建立良好的临床工作. 你可以在本手册第 4 页找到会员组织的名单.

ICCP 的临床试验指南专家组是被选来汇编第一组用于指导如何进行临床试验的条例. 这些条例适用于日益增加的, 用于急性和慢性期保护或修复脊髓的各种试验性细胞治疗和药物治疗. 所以要这么做是针对这些有较大危害和潜在好处的治疗, 以及有的治疗没有完成临床试验, 或将要进行临床试验, 就已经开始应用了. 这一专家组的姓名均可在名单中见到. 两年之中(2004-2006), 他/她们志愿为此项目奉献了他/她们的时间和精力. 这一专家组的旅差和住宿费均由 ICCP 赞助, 以温哥华为基地的 ICORD 进行了后勤工作.

这本手册包括了讨论在设计脊髓损伤的临床试验时应考虑的许多因素, 及病人是否应该同意参加一项临床试验或接受一项没有经过正规临床试验确认有效的治疗. 遵循符合逻辑的临床试验指南, 我们相信能够建立一个正确的途径以确认有效的治疗来改善脊髓损伤患者的功能和生活质量.

2. 脊髓损伤后, 如果没有药物治疗或细胞移植, 你能见到功能改善的机会如何?

脊髓损伤后, 根据损伤程度和范围的不同, 可以指望有一定程度的自然或自发的功能恢复. 医师用来对脊髓损伤程度分级的最常用的临床评定工具是 ASIA 功能损伤分级 (图 1). 这一分级由美国脊柱脊髓学会 American Spinal Injury Association (ASIA) 所创. ASIA 分级的内容已被用来评定少数已完成的临床试验的"结果".

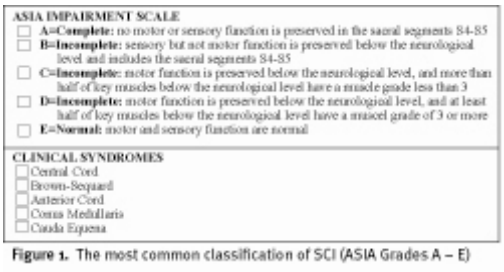


图 1. 最常用的脊髓损伤分级 (ASIA A-E 级)

ASIA分级是用来对脊髓损伤的神经水平和严重程度进行分级的一种方法.[6] 它建立在将认真评定的结果和将任何残存感觉和肌肉或"运动"功能绘制成图的基础上 (图 2). ASIA 分级的一大优点是, 很少或不需要仪器就能完成评定.

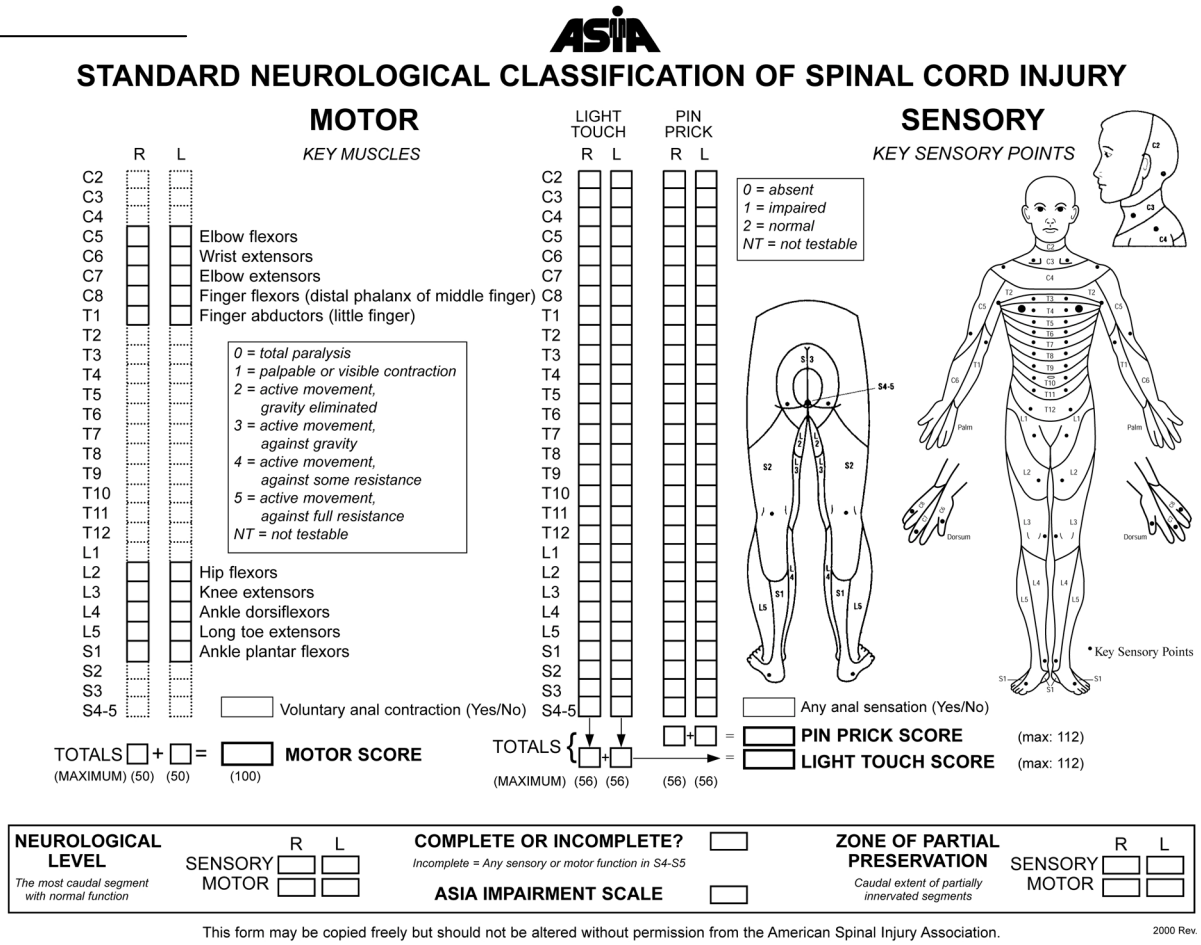


图 2. 沿脊髓全长的各主要肌组和感觉检查. 每一代表肌肉的收缩力分为 0-5 分点, 而触觉和痛觉则分成较少的级数, 即 0-2 分点. 注释:上颈段(颈部) 或胸段(胸部)脊髓的运动功能无可靠测试方法.

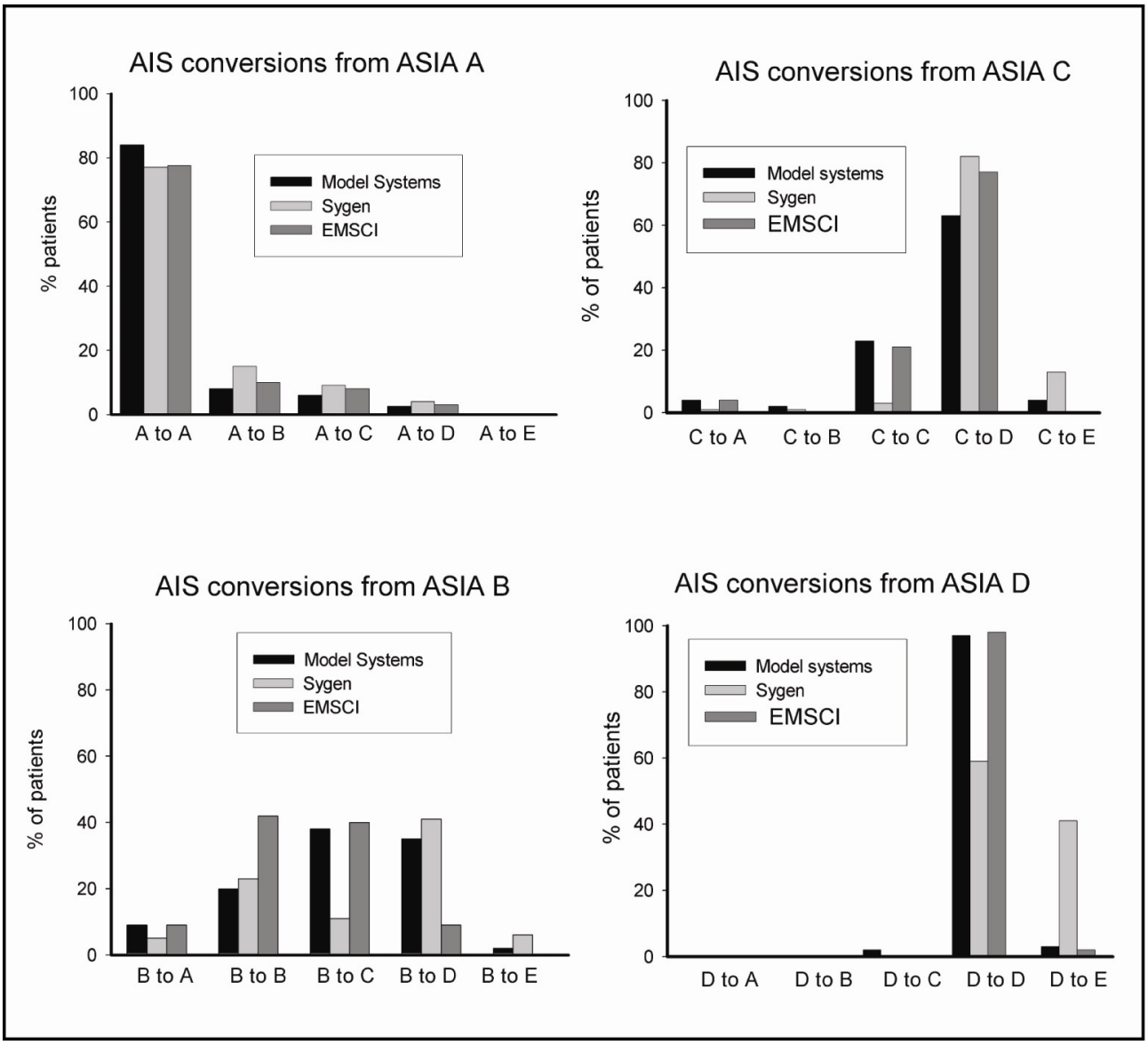


图 3. 根据从一开始的 AIS (或 ASIA 功能减退分级)算出脊髓损伤各级人群的百分比. 最早的分级往往在伤后最初 3 天到 4 周内确定. 在此图中, 于伤后一周年对 ASIA 分级再次评定, 然后将分级变化绘制成图. 例如, 大约 80% 一开始时是 ASIA A 级的, 在伤后一周年依然是 A 级.

这是根据美国标准模式系统数据库, Sygen 临床数据库和 EMSCI European Multicenter Spinal Cord Injury) 数据库资料绘制而成的. 虽然美国标准模式系统数据库同 EMSCI 数据库的有些资料相距 20 多年, 在这两组中, 脊髓损伤后自发恢复的程度仍较一致. 随着急救, 急性期治疗和康复的改善, 今后的这些资料将会显示恢复率的增加.

然而, ASIA 分级的评分, 它所属的感觉和运动的评分, 仍然是有一定主观性的. 这就需要对正确的检查和对结果的判断进行强化训练. 由于这方法简单并已在全球广泛应用, ASIA 评分已被用来做为一项随访脊髓损伤神经功能变化的工具. 无论是自发恢复或是治疗性介入均可使用此分级. 图 1 和图 2 展示了不同 ASIA 分级, 从 ASIA A 至 E 的功能差异.

脊髓损伤后最初分类为完全损伤者, 在受伤水平以下失去感觉和运动功能, 他们属于 ASIA A 级(图 1 和图 2). 这些病人的在脊髓损伤后恢复功能的希望是最有限的. 一些研究提示, 他们之中, 大约 80% 依然处于 ASIA A 级(图 3). 有些脊髓损伤者最初有一些感觉功能, 包括低到肛门括约肌的感觉, 但是损伤水平以下没有运动功能, 这些病人分类为 ASIA B 级. 多达 40% 的此组病人能转入 ASIA C 级, 但是他们的运动功能不一定能完全恢复 (图 3). 一项更为乐观的信息是, 多达 40% 的最初分类为 ASIA B 级的脊髓损伤者, 能转入 ASIA D 级, 即大部分肌肉显示有效的功能. 最后, 大部分(60% - 80%) 最初患有 ASIA C 级的功能者, 能恢复到 ASIA D 级 (图 1 和图 3). 许多 ASIA D 级的脊髓损伤者能独立行走.

可见, 即使最初只有感觉功能的保留 (ASIA B级), 脊髓损伤者仍可以有相当程度的功能改善. 总起来看, 那些最初保留有很少运动功能者(ASIA常C级), 其功能改善往往是显著的. 近期的资料证明, 不完全的脊髓损伤者(ASIA B – D), 他们能通过大力的和积极的物理康复继续改善功能.[7]

对一位不完全的脊髓损伤者来说, 难于定夺的是, 如何权衡侵入性试验性治疗, 如将细胞直接植入脊髓或将某种药物注入人体, 的利和害. 这些脊髓损伤者会有功能改善呢, 还是将会失去已经有所恢复的功能呢? 做这种艰难的决定, 要求根据现有的临床前和临床资料, 对利和害进行冷静的和客观的评估.

3. 采用一种没有经过正规管理机构批准的治疗有什么危害?

采用一种没有经过正规管理机构, 例如美国的食品和药物管理署 (FDA), 验证和批准的治疗是有潜在危害的. 卫生管理机构的任务是, 保证某项治疗在被批准为安全和有效以前, 它是经过一项正规的临床试验确认, 它的害和利的平衡达到了起码的标准. 接受未经批准的治疗的个人, 大概很难直接从该项治疗中获益, 然而却要冒未知的和潜在的危害.

临床试验的总原则已为大多数国家所采纳并有所发展. 它们的存在是为保护公众免受一种无根据和未经批准的治疗之害. 就脊髓损伤来说, 这包括:

1. 增加长期痛苦.
2. 进一步丧失功能
3. 加重残疾
4. 导致其它医学障碍, 和/或

5. 死亡

此外, 如果由于一项未经批准的治疗而产生了医学并发症, 以后的医疗费用和/或残疾补贴可能会丧失. 由于接受了这样的治疗, 你参加以后的脊髓损伤临床试验可能受到限制或不准参加 (见第 8 节).

许多脊髓损伤的生存者, 以及他们的亲属认为, 发达国家内提供医疗卫生服务者采用新疗法的步伐较慢, 而发展中国家却已应用这些疗法了. 实际情况是, 脊髓损伤的科学家, 临床学家和机构 (发达国家) 渴望提供新的疗法, 但是这疗法必须按认真制订的标准, 经过客观的和没有偏见的方法验证是安全和有利于病人的..

4. 什么是临床试验和开展一项对脊髓损伤治疗的临床前准备工作?

临床试验是一项在人体上进行, 用以确定一种新疗法或新药物的效果的研究. 临床试验分四个阶段(或水平). 一项临床试验的各个阶段往往都需要有相应的管理机构批准这种疗法的临床应用, 并且每一阶段还可能涉及一些进一步的或是平行的试验.

第一阶段临床试验是在一小组人中(20-80 名)首次检测一种新的生物医学介入方法的安全性(确定安全剂量范围, 发现副作用等).

第二阶段临床试验是在一大组人中(数百名) 检测疗效和进一步评定安全性.

第三阶段临床试验是在一大组人群中(数百乃至数千名)检测疗效, 比较这种介入方法同其它标准的和动物实验中用的介入方法, 同时也要观察不良反应.

第四阶段临床试验是在这种介入已经进入市场以后进行的. 这些研究在于观察已批准的介入在广大人群中的疗效, 并收集有关广泛应用后的不良反应.

第一阶段试验 – 安全性试探: 第一阶段 (或"试探") 试验从第一次在人体上采取一项介入治疗(例如: 试验药物, 细胞移植, 康复计划, 或辅助装置) 开始. 第一阶段试验检验有关安全和该项疗法同被试者之间相互作用的各有关方面. 此阶段往往只需少数被试者. 第一阶段试验 (见第 15 页) 往往建立在广泛的临床前安全评估的基础上, 并且设计本身就考虑到了动物试验和/或早期人体治疗中, 最大剂量和疗程长度之间的安全范围. 安全性的评定对临床试验所有各阶段都是重要的, 但是在第一阶段它是主要结果, 要求在这阶段内暴露任何介入的最常见的不良反应 (副作用或并发症).

第一阶段药物研究的另一个重要方面是测定一项治疗的药物动力学, 如可能也将测定药效动力学. 药物动力学研究机体对药物的作用, 重点在于吸收时间, 各种组织之间分布情况和代谢的方式和程度, 或分解和排出的方法. 药效动力学是研究药物对机体的作用. 其重点在于药物的生理效应, 以及作用机制和药物浓度同疗效之间的关系. 在用细胞治疗的情况下, 有关植入细胞或组织的转归的相应研究很重要, 但是可能难以实现.

第一阶段临床试验可能包括对照个体, 但是往往并不这样做, 而是按 ”非盲性”, 或是明标的方式进行. 此时参加者和研究者均知道测试的是什么药和剂量是多少. 非侵入性或微侵入性的治疗(即不需手术) 往往在健康志愿者身上进行. 相应之下, 许多可能用于脊髓损伤的治疗大概是侵入性的; 因此可以预期, 大多第一阶段临床试验的受试者都患有脊髓损伤. 这样, 就有机会在人体上第一次试用这种治疗时就可以初步鉴定这种试验治疗是否可能有效. 在这种情况下, 这种研究应称为第一/第二中间 (1/2a) 阶段临床试验. 应该注意, 任何来自第一/第二中间 (1/2a) 阶段试验效果 (临床效益) 都不证明该疗法有效, 其主要原因是样本小和缺乏盲测.

第二阶段 – 开发治疗: 第二阶段临床试验的主要目的转移到通过同一个不用药的或用安慰剂的小组比较来开发潜在的疗效. 这也就是用最合适的效果测定法来找到一种潜在的疗效的一个临床试验阶段. 所以, 第二临床试验阶段旨在显示一项介入的”活性”: 即要显示这种介入同有关的良性效果变量有关联. 这阶段的统计学要求不如第三阶段严格. 第二阶段临床试验有一些规定, 但是所有这一阶段的临床试验都应有对照个体和某种盲性测定. 也就是说, 接受这种效果测定的和/或评定有关效果的数据的人都不知道自己是分配到了治疗组还是对照组. 优选的第二阶段设计是随机对照试验, 即参加者是前瞻性(即事先)招募来的, 然后随机地分配到试验组或对照组. 研究人员. 如果可能, 参加者也应该是盲试的, 即不知道被分配到哪一个研究组.

第二阶段的另一个常见特征是, 用比较局限的入选条件以保证研究的一致性. 这样就可以减少随机变异和效果. 例如: 在第二阶段可能不适宜同时将运动完全损伤 (ASIA A 和 B) 和运动不完全损伤 (ASIA C 和 D) 的个体相比较. 为避免将苹果和桔子比较, 许多第二阶段试验分成不同的研究组 (有时称之为”延伸”或”分群”试验). 它们明显地互不相同而应分别评定.

尽管大多数第二阶段试验有一个明确的主要临床终点和效阈. 它们仍应评定其它一些临床终点 (次要效果), 为选择以后用于第三阶段试验的主要疗效指标提供依据. 进行一次以上的第二阶段试验并不少见, 其目的是开发也可能因此疗法而获益的其它人群.

第三阶段 – 疗效: 一般来说, 第三阶段临床试验是决定性或"关键"性的阶段. 试验是以典型的随机对照方式进行的. 其目的是在一大组人群中,确定在第二阶段获得的有关试验治疗的初步结果是否有统计学的显著性. 这往往需要多中心参与. 这阶段的试验也将提供最重要的安全数据, 因为这种试验至少有数百人参加, 并且向接受治疗的人群, 以及一部分接受安慰剂治疗的人群提供信息. 在此阶段, 研究人员可对各类不良反应的发生率, 以及大量其它严密观察的临床措施进行公正的比较, 同时发现意外的和不良的变化.

我们已知第二阶段的试验是在一组特定的脊髓损伤病人中进行的, 第三阶段可以包括较为广泛的病人. 最好将第三阶段设计得尽可能接近以前的第二阶段. 这样结果比较容易预测. 基于同样原因, 只有掌握了已有的, 来源于一项类似的, 用类似人群进行的试验所提供的数据, 才可能准确地估计需要多少受试者才能达到统计学有显著差异.

如果第三阶段的结论证明一项治疗的临床效果具有统计学显著性, 并且其安全性是可接受的, 此时往往就可以向正规的管理机构申报, 批准此项治疗进入市场. 按照有些法规, 如美国, 要求在批准以前, 最好对第三阶段再完成一项第二次验证. 但是有许多因素会影响这一要求, 这包括现行各种治疗的相对疗效. 申报批准牵涉到大量有关临床前和临床试验的有关文件, 以及每一个受试者的医疗文档. 这样管理机构才能对这种新的疗的安全性和疗效进行他们自己的独立的分析.

第四阶段- 应用于治疗: 第四阶段从批准进入市场, 制定商标和介绍某种疗法对某种疾病的临床应用开始, 此阶段也包括正在进行的, 有关治疗的安全性的监控, 犹如各药物之间的交叉反应和禁忌症, 进一步完善剂量和投药方式, 此外还包括进一步阐明此疗法的危害, 效益和最佳使用方法.

设计临床试验有许多方法. 试验可以设计成"明标的", "单盲的" 或"双盲的".

临床试验法规的形成和研究设计: 设计临床试验有许多方法. 各有利弊. 各种临床试验的一个重要关注是偏见, 虽然并非故意, 它可以影响临床疗效的判断. 有许多不同程度的盲试用来控制偏见, 如不让人知道接受的是什么疗法. 第一次临床试验时, 对研究者和参加者来说, 疗法往往是公开标明的. 一般说来, 这方法局限于第一阶段来检测安全性. 公开标明的方法用于脊髓损伤的药物和手术的第一阶段的临床试验. [8.9.10.11.12]

下一水平是单盲试验. 在这种试验中, 临床研究者或受试者之一不知道试验内容, 而不是两者都不知道试验内容. 在脊髓损伤的试验中, 如果手术是试验的内容之一, 那么外科医师可能需要知道给受试者做的是什么手术. 优选的方法是试验组和对照组的病人都不知道所接受的治疗, 但是这不是在所有情况下都可能做到的. 但是, 重要的是, 评定效果者不知道谁接受了什么治疗. 这种情况下, 可能需要对受试者监控, 以保证受试者不将他们被分配到哪一组的信息透露给评定者.

当牵涉到用假手术时, 医德和法律困难可能会影响用盲法.然而, 近年来假手术临床试验曾用于神经系疾病并证明对理解和判断结果起关键作用,[13,14] 所以在脊髓损伤治疗的临床试验中也应考虑应用假手术. 再次指出, 疗效的评定应该是盲性的,如当独立检查者进行评定时, 皮肤表面应用相同的方法包扎. 近来, 在一些第二阶段的随机对照临床试验中, 初步疗效的单盲测定是用病人自己的白血球(称之为自家巨细胞)作为脊髓损伤的治疗.[12]

最后, 双盲试验是优选的. 在这种试验中, 无论是参加试验的受试者,研究人员, 研究单位或是赞助公司均不知道在试验过程中每一位受试者接受什么治疗. 理想的盲试应该保证, 任何受试者, 研究者, 研究辅助人员, 或临床人员, 无论从主观经验, 外观, 时间或提供治疗的方式,均不知道用的是什么治疗. 在进行试验的整个过程中, 从资格审查到效果评定, 都要保持这一准则. 双盲设计曾用于一些脊髓损伤的药物治疗中, 如急性脊髓损伤时用的甲基强的松龙和神经节苷脂GM-1. [15,16,17,18,19] 和脊髓损伤后期应用的 4-氨基嘌[20,21] 以及巴金森氏病手术的临床试验.[10]

对等分组是关键性的第三阶段临床试验最常用的一种设计. 受试者随机地(人数往往相等) 分配到一个或更多的分组中去, 每一组测试另一种疗法或几种疗法的结合. 这些疗法可能包括一种或几种剂量的检测产品, 一种或几种情况, 如一种无效安慰剂. [16,22] 或是一种用于比较的药物.[15,23] 在有效分组和对照分组中可能同时应有一种现行治疗,标如在GM-1 多中心测试中用甲基强的松龙.[19]平行组的结果推测不像其它组那么复杂, 但是较准确.

交叉设计将受试者按随机次序应用两种或两种以上治疗 (例如安慰剂对照或试验治疗). 所以, 受试者在不同时间接受治疗和安慰剂, 这本身就成了治疗的自身对照. 这一方法曾用于脊髓损伤后期评定 4-氨基嘌琳.[20] 当受试者本身成为对照时, 受试者在接受试验治疗以前的功能状况应该是稳定(无变化) 的. 因为急性或亚急性脊髓损伤的功能状况在短短的一段时间内可以变化很大, 一般说来, 这种设计的应用只局限于脊髓损伤后期, 因为此时功能状况已比较稳定.

治疗的各相关效应该在治疗期内完全表现出来, 而在停止治疗后均得到恢复. 这是有关交叉设计的一项重要的考虑, 试验治疗和安慰剂均可能有后遗(惰性)作用, 这可能影响受试者交叉到另一治疗分组中去以后的结果. 各治疗分组的“清除”时间应该足够的长, 这样才能使任何治疗作用都完全消除了. 交叉设计的一个优点是, 它可以减少达到特定统计功效所需的受试者人数和测试数.

开发一种脊髓损伤疗法的临床前过程: 大多脊髓损伤成活者想了解, 一项科学发现是如何成为一种有效治疗的. 下列为这一过程的一些基本步骤. 请注意, 没有政府规定来约束科学家一定要用本文作者提出的要用动物模型进行临床前研究. 相反, 科学家受到合法的科学或医学杂志出于健康的考虑和往往是吹毛求疵

的专家审校的限制. 出于种种原因, 有的科学家往往没有做到科学界大多数人希望看到的, 在一项新发现的治疗投入人体治疗以前, 动物实验的各项内容均已完成, 幸运的是, 在大多数发达国家, 在将一项处于研究阶段的治疗用于人体以前, 为使正规的管理机构满意, 有一些必须通过的安全屏障.

临床前过程包括:

研究人员有关于一种新疗法的想法.

在动物模型中进行研究, 这些研究包括也能用于人体的功能测定方法.

研究是经过专家审查和独立验证过的.

已通报管理机构

设计一项临床试验, 这包括确定药物效益学和药物动力学, 以及临床前的安全性.

这里列举一些临床前新发现的验证过程. 最基本点应是初期的结果应该由一组或几组科学家, 通过独立的研究来验证. 验证原始结果可能包括完全重复最初所发表的实验. 但是也可能有以下选择:

1. 用略为不同类型或变型的方法对脊髓损伤试验治疗经行验证, 这些方法应能***显示强有力***的依据. 简言之, 在治疗目标初步确定后, 可以用一些不同的科学方法来处置. 这些附加的, 但是是不同的方法, 应该部分地或全部地提供类似的结果.

2. 用不同种类的动物以***显示***治疗目标和/或介入方法的***根本特性***. 关于在临床试验以前, 是否必须用灵长类动物 (如猴) 模型这一点上, 意见分歧. 然而, 大多数科学家支持, 在临床试验以前应该用一种以上的脊髓损伤动物 (即不同类的动物) 模型这一观点. 为评价一种新疗法的安全性, 一般要求有两种动物的研究.

3. 用最合适的脊髓损伤临床类型来模拟人体情况, 这能***显示***新发现的疗法是否也可能***适用***于人类. 越来越多的研究者相信, 临床前效果应该在一种接近人类临床情况的动物模型中得到验证. 在人体上, 最常见的脊髓损伤类型是挫伤和压迫. 所以, 如果初期结果是在用一种裂伤模型 (如切割脊髓或用只有很小的脊髓损伤的模型)上获得的, 那么最好再用挫伤模型做一系列实验来检验这种试验治疗的效果.

临床前研究的另一个重要方面是应该包括一项类似人体临床试验中用的那种"功能"效果的测定. 换言之, 神经元修复的解剖学证据听来动人但是是不够的. 如果, 一项临床试验不能显示临床效益, 那么很重要的是, 要区别这是因为临床检测用了一种不能测出微细变化的方法, 还是因为这种方法根本在人体上无效. 如果在临床前和临床上两个水平用了比较性的和验证过的检测结果的方法, 那么才能说这种试验治疗是公正地测试过了, 但是结果表明在人体上无效, 而在动物上有效.

当然, 你可以根据罗辑争辩说: “为什么在进入临床试验以前, 临床前的结果不必都经过独立的重复实验来验证?” 这有许多解释. 包括:

1. 很少有人有兴趣去重复另一个人的发现, 因为:
   - 第二名的研究者很少会有什么功劳可言.
   - 首创的作者往往将不能重复出最初的结果归结为方法不同.

2. 任何政府的管理机构没有胃口去验证或管理临床前期的发现 (例如,美国 FDA 的任务是保护人而不是验证科学). 所以, 临床前期的发现无人管理, 因而不太可能有国际协调合作.

3. 在由工商业赞助的研究中, 所研究的治疗手段往往不能随便地为其它研究者所用. 由于临床研制项目, 一旦失败费用是很高的, 商业企业往往对重复研究十分谨慎. 然而, 他们很不愿意失去他们对研究的控制, 特别是因为这可能导致有关知识产权(如专利) 的丧失.

没有专利保护, 许多可能有效的治疗很少有机会发展成临床研制. 研制和验证一项药物的临床应用的费用可超过 5 亿美元!

其它疗法, 特别是手术, 不是很严格管理的. 这些手术在”热心者”手中很可能就进入临床应用了, 因为他们没有耐心进行许多动物实验.

为便于讨论, 让我们假定临床前期的科学发现已经独立地重复过了. 那么, 现在应该做什么? 有一些重要的细节需要明确. 一些比较明显的例子如下:

1. 应该通报相关管理机构 (如美国的 FDA) 以了解进入人体试验的各种要求.

2. 需要确定向病人提供这种治疗的途径(有效的投药和注入细胞的方式). 例如, 是否包括直接往脊髓内注入细胞, 脊髓表面或是注入血管. 这种试验性药物是否需要滴入脊髓, 脊髓表面, 静脉或口服. 提供方式越带侵入性, 对病人的危险 (如感染) 也越大.

3. 试验治疗的时间 (有效“机会窗”) 需要确定. 能否随时提供这种治疗, 或者需要在脊髓损伤后一定的时间窗内提供.

4. 需要建立一个安全的, 能不断生产成份准确的试验性药物或细胞的设施. 对这样的设施有很详细的规定, 名为优质生产标准**(Good Manufacturing Practices GMP)**. 这些规定由管理机构编汇. 它们的一个基本特点是, 用于试验的每一个成份, 过程, 程序和设备都要经过严格评定, 存档, 未经同等水平的试验, 评定和存档, 不得修改.

5. 必须根据连续的动物实验, 确定该药的效益学和动力学, 这包括剂量反应的相关性和为用于人体而必要地提高估计有效剂量.

6. 必须独立鉴定非啮齿动物治疗的临床前期的安全性 (希望还有些附加效应). 这往往由一个合同研究机构 (contract research organisation, CRO) 用另一套严格的评定和归档方法来指导研究. 这种方法称之为优质实验标准 (Good Laboratory Practices GLP). 这些研究应包括通过一系列筛选来确定这种试验治疗在预定剂量和疗程内, 不致引起不良副作用. 这往往通过更大的剂量和更长的治疗期来考验耐受性.

现在, 你大概想这是一项十分投入的和要求很高的开发过程. 是的, 它应该是这样的. 我们考虑应用的各种治疗, 如果不是经过严格的鉴定, 可能对人体有不良后果,

5. 临床试验中, 什么是符合医德和什么是不符合医德的行为, 以及什么是知情同意书?

医德义务: 任何时候研究, 包括脊髓损伤研究在内, 它们的价值部分地取决于医德设计和研究的行为道德. 一项对人体可能带来危害的研究, 如果从科学角度是站不住脚的, 那么, 这些研究从医德角度是站不住脚的. 我们大家都关注研究的医德, 包括我们有义务保护个人的权利和减少伤害, 并且尽量扩大效益. 一项临床试验的医德是每一个人都关心的事, 这需要对研究结果提出质疑. 不符合医德和设计不善的研究可能耗费大量时间和金钱. 但是最重要的是受试者可能受损或丧失机会. 基于以上原因, 世界的大多数研究人员遵循已确认的人体研究的医德标准.

十分重要的是, 进行临床试验应符合医德标准:

- 研究者不应为试验治疗而收费.不应要求受试者因参加试验而支付费用.
- 试验应设计能得出有效结论.
- 可能存在的效应不应夸大.

任何人体临床试验必须最低地限度地遵循赫尔辛基宣言所规定的国际标准,[24] 和研究所在国规定的标准, 如美国的Belmont 报告.[25] 如果各标准之间有冲突, 研究人员有责任同审查委员会和管理机构协同来确定下一步如何进行, 如果准备继续研究的话.

有一项医德问题有时被忽略. 这就是领导一项临床试验的主要研究者是不允许对试验治疗和参加试验者收费的. 这一规定是限止研究者对临床结果带有偏见, 以寻求实际不存在的治疗效益. 如果一位临

床学家或外科医师对一项尚待验证和批准的试验治疗受费, 学术界会认为这不是一项符合医德的临床试验. 按定义, 临床试验的之所以需要是因为我们还不知道试验治疗是否有效和安全. 只是因为有人愿意接受参加这种人体试验可能有危险而对这样的人收费是不符合医德的.

好的临床试验的设计应该避免或减少由于种种原因而可能发生的误解, 否则这种治疗的效果会显得不明确. 一项临床试验必须以某种能使之产生可理解的和有用的信息以说明这项治疗是否安全和有效的 方式进行. 从总体上看, 不能提供有价值的结论的临床试验对脊髓损伤者和科学界来说, 代价是昂贵的.

对被招募来进行临床试验的受试者来说, 很重要的是, 他们是同意参加一项纯试验性措施, 它的效益尚不知晓, 它甚至可能产生严重的不良反应, 包括神经功能恶化和死亡.

临床试验的潜在效益不应夸大. 一项临床试验的全部参加者将接受现行的标准治疗, 但是以后的临床试验阶段, 只有部分受试者接受正在鉴定的试验治疗. 为了保证那怕是一点微小的进步也能被查出, 大多数临床试验必须将现行治疗的效果同现行治疗加试验治疗的综合效果进行比较. 变通的试验治疗往往被称为”对照”组. 此组受试者不能直接享受任何好处, 他们也没有遭受任何同试验治疗有关的不可预料的问题.

也必须牢记, 当一项临床试验的受试者知道他们参加的是一项试验治疗并且期望或希望有疗效, 那是比较容易获得良好反应的. 这是”安慰剂”效应的一个例子.

甚至研究人员也难免于有偏见, 因为他们希望发现一些有效的东西. 为了减少对一项临床试验结果的偏见,符合医德并有效的临床试验往往将受试者随机地分配到研究项目的治疗组或对照组. 理想的方法是, 无论研究者或是受试者, 都不应该知道受试者被分配到那一组, 直至研究结束并经过分析. 简言之, 每一个人都不知道什么人接受的是什么治疗.

评定一名受试者的任何变化也必须是盲性的. 这往往由一名受过高级培训的临床评定者(这往往是主要研究者)来执行, 这名研究者不知道, 也不准问受试者接受的是试验治疗还是安慰剂对照治疗. 这些是可信的临床试验的主要规则. 这是为了排除受试者和研究者的偏见所必需的. 这种试验称之为随机对照试验 (randomised control trial RCT). 这是后期临床试验 (即第二或第三阶段) 的设计方法, 最常用于确定一项试验治疗是否有功能效益.

当一项临床试验是用来测定一种牵涉到手术的试验治疗, 最好将结果同接受安慰剂或假手术的受试者比较. 这样做是为了除外功效不单是手术的结果. 如果

由于医学, 医德和法律原因而不能采用假手术, 那么对照组受试者在受检时应该使检查者看不出这位受试者是属于试验组的还是对照组的, 可能需要用一些犹如皮肤表面用相同包扎的方法. 当然, 对照组的受试者是知道他们不属于治疗组的, 但是他们不准向检查者泄漏这一点, 否则这可能使判断试验疗效果带有偏见而不准确.

研究只有在其设计充分考虑到能对试验治疗提供可判断的客观效益的信息时, 才能进行. 所以, 这种临床试验应该包括一定的对照组, 准确和敏感的疗效测定法, 客观数据的采集和分析, 盲性分析(如果可能的话) 和以便能做出明确结论的足够长远的随诊评定.

任何以及所有临床试验的一般行为准则已经形成. 我们鼓励读者去熟悉这些知识, 特别是在国际技术要求和药物人体应用协调大会International conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use上制订的条例.[26] 美国食品药物管理署的网站上有它的规定, 其中也有ICH的规定.[27]

知情同意书: 有些病人面临着脊髓损伤所造成的残疾, 可能愿意接受一项试验性治疗, 或参加一项临床试验, 他们这样做不是因为他们权衡了潜在的危险和获得效益的很小的机会, 而是因为他们的绝望使他们不顾一切只考虑可能有效益这一面. 这情况对临床研究者提出了很高的医德责任, 向潜在的受试者解释所有可能发生的结果.

在参加一项临床试验以前, 你必须了解试验治疗的全部潜在危险. 这就是所谓的 ”知情同意书”.

你需要有足够的信息来决定是否参加一项临床试验. 这包括: 你可能被分配到对照组 (换言之, 你不接受新的治疗), 或者你被分配到试验治疗组, 而研究者却对安全性和/或潜在的效益不太明确. 这是任何研究所应做到的最低要求. 但是, 如果该项目牵涉到在中枢神经 (Central Nervous System CNS) 上进行假手术的话, 知情同意书的标准必须高于一般情况 .

许多方面是考虑参加一项临床试验的个人应该知道的. 对每一名潜在的受试者而言, 这些方面包括以下内容, 但是不限于以下内容:

1. 一项试验性介入是一种研究而不是一种治疗. 进行这种研究的原因是确定这种治疗是否安全和/或有效.

2. 无论受试者决定参加研究与否, 现行的标准治疗仍应继续; 和

3. 参加试验是自愿的, 受试者可以在任何时候, 以任何原因退出.

在这过程中, 重要的一部分是要明确地将大概和可能的害处告之同意参加研究的受试者. 以下为一些在脊髓损伤临床试验知情同意书中, 应该解释的一些有关风险的例子:

- **疼痛的危险**: 旨在改善损伤了的脊髓的神经连接的治疗, 也可能激起损伤了的痛觉纤维生长或未受损伤的传导束发芽, 结果疼痛加重. 这种加重可能是永久性的或对治疗反应差.
- **痉挛的危险**, 反射异常: 旨在改善损伤了的脊髓的神经连接的治疗, 也可能激起脊髓内任何类型的纤维生长, 结果产生某种副作用, 这包括痉挛加重或自主神经反射异常加重, 后者是一种血压增高综合症, 它可能达到危险甚至致死的程度(如不于治疗的话).

- **功能丧失的危险:** 试验治疗可能改善功能, 无变化, 或有轻微的和严重的功能丧失, 这可能包括那些目前未受影响的脊髓节段.

- **不肯定会发生什么不良反应**: 因为这是一项试验性措施, 也许会发生目前还不可预见的不良反应. 你将被告之关于此项试验的新发现的潜在不良反应.

- **感染的危险**: 任何侵入性操作都带有潜在的危险, 特别是事先没有完全消毒的植入的细胞. 细胞治疗可能要求注入免疫抑制剂, 这使得受试者对肺炎或泌尿系感染等感染的抵抗力降低.

- **受试者的麻烦**: 虽然试验往往不对你的健康造成直接危害, 你仍应考虑到试验的各种要求, 例如在试验期间, 你肯能要为各种必要的检查花费时间. 这样, 你就能决定麻烦太多而不想参加了, 或不能参加全部检查直至试验结束.

6. 什么因素可能影响对一项临床试验的结果的准确判断, 以及我们可以做什么来预防它们的发生?

简短的回答是, 偏见可以误导一项临床试验的途经几乎是无限的. 比较长的回答是, 偏见通过以下方式误导一项临床试验的途经几乎也是无限的:

1. 一名知道受试者接受了什么治疗方法的研究者, 可以有意无意地对检查结果带有偏见. 使之有利于支持某种想看到的结果. 这种情况特别容易发生在没有恰当的对照受试者时. 临床研究员是人, 当事情牵涉到我们的要害时, 我们都会有偏见.

2. 同样, 脊髓损伤幸存者, 为一种治疗付出了金钱或心血, 他们大概希望看到和报告一种效益, 即使是在没有客观的和可测定的数据来支持这种效益时, 他们也会这样做的 (安慰剂效应). 在一些更为极端的情况下, 当一种试验治疗牵涉到几万美元的费用, 以及整个社会为此支付了费用, 这些脊髓损伤幸存者有一种自然倾向报告治疗有效, 以使每一个人都感到他们的支持是值得的.

3. 寻求一种疗效本身就能导至对疗效的乐观估计. 即使这种疗效并非来自此疗法, 这常称之为假阳性效果.

所有这些情况都是一种偏见. 这就是临床试验为什么要设计得能避免这种误导 (见第 4 节).

由于有些脊髓损伤的幸存者不需治疗也能好转或恶化(图 3), 如果一项临床试验不包括必要的对照受试者, 那么我们永远不会准确地做出结论, 确定这种试验治疗究竟是有效还是有害. 依靠历史性的对照数据是不够的, 因为随着时间的推移情况也在变化, 以前试验中的受试者, 他们的诊断, 治疗和评定可能都不同于现在的病人. 没有必要的对照我们只能学习到很少东西. 如果没有对照, 我们就不能有一项结论性的试验, 这种治疗也难以被政府管理机构批准为一种有效临床治疗,

对照者应该尽可能同受试者在许多方面很接近. 这里再举一些误导因素的例子. 对这些因素, 如年龄, 性别, 其它用药或其它器官的损害, 脊髓损伤的程度, 脊柱损伤的水平, 手术史和康复史等. 都应该是随机选择和对等分佈的.

所以大家同意, 要获得关于一种潜在治疗的价值的最明确最可靠的信息, 这就要求分析某种对照组结果, 而受试者不知道他们所属的治疗组, 在相当长一段时间内 (对脊髓损伤来说, 这往往意味着一年) 由一名盲性评定者来检测, 以保证任何变化是持久的. 例如, 一种简单的手术本身, 即使没有注入试验性物质或植入细胞, 也可以使脊髓损伤好转. 这可能是解除了脊髓的压力或张力, 改善了血液和脑脊液的循环, 或其它因素, 包括受试者的潜力, 和研究者希望看到的结果和效益.

有了一个对等的对照组和有进行双盲分析的能力, 对脊髓损伤来说并不一定都是一件轻而易举的事. 例如, 当所用物质是一种口服药, 它的不良作用是在比较安全的范围内的, 此时要有一个对照组是不难的.

当研究需要做开放手术, 做假手术来对照可能使病人面临假手术本身带来的不良后果. 脊髓损伤病人可能处于医学不稳定状态, 近期有过感染, 或者他们是有可能产生肺炎或其它感染等术后并发症的高危病人.假手术也能导致自主神经反射异常. 这都不是微不足道的危险. 在脊髓损伤急性期这些危险尤为明显.

然而, 因为这些风险使临床试验具有科学和医学的价值, 它们能提供从统计学角度可以判断的结果. 这样它们就变得可以接受了.[19] 在这种情况下, 一项脊髓损伤的试验可以对社会有好处, 尽管受试者本人并不受益. 应该记住, 那些接受试验治疗的受试者, 他们可能经历更大的风险而得不到功能改善的好处. 医学文献中的有关讨论, 一般都支持包括对照组, 即使这些对照措施对受试者的健康可能带来一定风险.

为减少临床试验中可能发生的偏见, 试验应该有一个对照组. 受试者不应该知道他们被分配到了那个治疗组, 结果应由一名盲性测试者经过一段时间来评定.

当然, 允许没有足够的对照组对人类的不良后果就是, 带来无数不必要的手术和有关风险. 这已在其它一些疾病中显现.[2] 无效手术包括乳房内动脉搭桥治疗心肌缺血, 和颅外－ 颅内动脉搭桥治疗脑缺血.[31,32]对脊髓损伤来说, 由于缺乏一种可以明确判断结果的临床试验, 如果一种没有真正效果的手术一旦被广泛接受和应用, 其危险是实际存在的. 在这种情况下, 千万名脊髓损伤病人, 就可能遭受不必要的手术. 其中一部分可能导致医学并发症, 残疾加重的可能, 甚至死亡.

即使研究人员和医德审查委员会可能做结论, 认为这种研究是可以接受的, 最终必须有各别受试者来决定, 权衡他们所承担的风险和对社会的潜在好处, 接受这种试验是否值得. 研究者的责任是保证, 只有当可能参加试验者在清楚地了解和接受疗效是不肯定的, 参加受试组可能带来的危害, 和被分配到对照组可能性等各点以后, 才能被招募. 这是对任何研究的最低要求, 但是对一项牵涉到对中枢神经系统进行直接介入的项目来说, 知情同意书的要求要比一般的高 (见第 5 节).

7. 如何评定一项脊髓损伤的试验治疗的功能效益?

敏感的和准确的评定结果的方法是设计有效的脊髓损伤的临床试验, 和客观地肯定或否定一项可能有疗效的治疗的关键. 不同的临床目标, 如触觉, 运动, 自主神经功能, 个人生活能力和表现, 或参与社会的能力, 都要求有明确的和恰当的方法来测定效果(往往称之为检测工具). 不同的临床试验阶段也需要有不同的目标, 所以要求有不同的测定效果的方法. 简言之, 第一阶段重点是安全性. 第二阶段是功能活动. 第三阶段是决定性和关键性的. 第三阶段必须显示临床功能效益.[2] 评定一项脊髓损伤试验的临床终效的检测方法有三大类.

1. 一些检测方法旨在说明通向脊髓和脊髓内部的神经连接, 而不管病人是否能用这些连接来完成日常活动. ASIA 分级是这种检测方法的一个例子. 此法也包括检测能说明神经功能力度和中枢神经活动或解剖, 如电生理记录或影像检查

等方法. 当这些检测工具显示它们能准确地预测某种治疗的介入的长远的功能效益 (或临床终效) 时, 它们也就可以替代终效. 一旦被证实, 这些替代终效就可以在第二阶段中用来评估某种试验治疗活动的早期象征.

2. 测定脊髓损伤病人的日常生活活动能力的方法. 这些方法的例子有功能独立测定 (Functional Independence Measure FIM) 和脊髓独立测定 (Spinal Cord Independence Measure SCIM). 这些方法能比较直接地测定一名受试者的有临床意义的功能变化, 但是这些功能效果的改变不一定都表示脊髓神经的活动或接通的变化. 相反, 脊髓损伤后任何个人的功能改变可能是一种或有或无中枢神经系统参于的适应和代偿, 这包括环境改造和/或其它措施.

试验治疗的疗效可根据神经功能的改善, 功能度量和生活质量来测定.

3. 测定一个人参于社会活动的能力, 或称之为"生活质量". 生活质量是病人根据他们个人的价值和社会的价值, 文化, 对他们在生活中的地位和情况的感受. 并将这些感受同他们个人关心的问题, 生活水准和目标联系起来考虑. 一种 12 项或 36 项的有关医学效果的健康调查(所谓的 SF-12 和 SF-36) 是生活质量调查的一个例子. 这是一种不同于专门对年龄, 疾病或治疗组进行调查的通用调查.

用 ASIA 分级来测定神经功能变化的一些考虑

可用 ASIA 分级, 电活动记录和功能测试来评定效果.

关于急性脊髓损伤后多久ASIA检查能提供最终神经功能减退的预测这一点是存在争论的. 有人认为, 24 小时以内的ASIA评定不能提供准确的预后估计, 而 72 小时提供的结果比较可靠, 因为那时病人的医学情况已较稳定.[31,32] 较晚期 (脊髓损伤后超过 12 个月) 的ASIA 评定可能不能完全提示最重要的功能变化. 因为它不是用来评定日常生活功能的. 功能测试 (见后) 对慢性研究可能是比较有用的测定效益的工具.

且不考虑这些, 很重要的是 ASIA 检查要标准化并提高准确性. 对所有考虑参加临床试验的病人来说, 就在被随机地分配到治疗组或对照组以前, 临床试验中心必须进行一次独立的盲性 ASIA 评定. 以后也应该在恢复过程中, 按试验的规定的各相应的时点 (最初数周, 几个月, 然后在整个研究过程中按固定的间隔) 进行 ASIA 评定. 这种评定也应该是盲性的, 最好由同一名检查者进行. 在没有更敏感的和更准确的效果测定方法时, 至少 ASIA 评定能让我们对将进行的治疗的最初的恶化和好转进行随诊.

如同现行的ASIA 功能减退分级对诊断脊髓损伤的严重度和水平那样, 虽然它是很有价值的, 但是每一种测试法的灵敏度和准确性均有一定限度. 由于ASIA 分级只分 5 级 (A – E), 用它来发现小的和微细的疗效可能不够准确. 只有一项有很大效果的试验治疗才能用这样的测定方法和临床终点来证明它有效. 一项效果可能较小的介入可能需要一种更为敏感的效果测定法, 如具有统计学显著性的ASIA 运动评分法 (一种ASIA 细评分法, 见图 2)[2]. 它用百分点来评分. 此法在躯体每一侧测定十组不同的肌肉, 每一组代表脊髓不同水平的运动功能状态, 每一块肌肉的收缩力用 5 分点来测定一个人的有关肌组的随意运动.

总体来看, 要确定一个功能上有意义的ASIA运动评分阈来记录一种治疗性介入的效益, 这取决于脊髓损伤的水平和严重程度. 也取决于运动评分的自发变化 (在试验的整个过程中). 比如, 以前的研究显示, 低颈段 ASIA A 级损伤的病人, 在伤后第一年中, 他们大概会有 10 个ASIA运动点的自发改善. 所以, 同一组合适的对照人群作比较时, 要显示一种治疗性介入的效果, 如同最初检查结果比较对治疗的反应增加了 10 个ASIA运动分点 (现在有效阈变成了 20 分点). 那么可以考虑这是一项有统计学显著性的有效阈.[1]

每一水平和不同严重程度的脊髓损伤都应有一项特定的有效阈. 比如, 以往的报告表明, 颈段 ASIA B 级损伤, 在脊髓损伤后一年内可增加大约 30 (以 100 分计) 个分点. 所以,可能要求附加 20 个分点的改善. 才能显示一种功能疗效. 应该注意, 一个试验组同一个合适的对照组之间的 ASIA 运动分点的绝对数差别, 不如这两组之间的统计学显著性以及这种差别是否表明脊髓损伤者确有功能改善更为重要.

最后, 一些研究报告指出, ASIA C 和 D 分级的脊髓损伤者, 在伤后第一年, 在原已较高的 ASIA 运动分点的基础上, 又有很大改进 (增加 25-50 点). 这产生了一种 ”封顶效应”. 这使得脊髓损伤的参加者在试验组和对照组的之间, 难以找到统计学差异. 简言之, 就是看不到疗效. 所以, 一种功能测定 (见下) 可能更适合于 ASIA C 和 D 级的脊髓损伤临床试验的参加者的一种主要效果测定工具.

从统计学角度, ASIA 运动分点, 作为一种主要临床终点,可能对 ASIA A 和 B 级的参加试验的脊髓损伤病人最为有用. 这一提议的明显缺点在于, ASIA A 和 B 级的受试者有完全性脊髓损伤, 可能难以在他们身上产生或表现有临床意义的 ASIA 运动分点的进一步改进. 如果 ASIA 分级对评定一项治疗是否有显著效益, 在敏感性和准确性上有一定局限性, 那么还有什么其它效果测定工具可用呢?

脊髓损伤试验治疗后, 测定神经功能变化的其它工具

电活动记录, 如躯体感觉诱发电位 (SSEP), 肌电图 (EMG)和躯体运动诱发电位(MEP)可提供客观数据, 如神经信号传导的速度和强度, 用以测定脊髓神经通路

的保存和恢复. 这些量化的信号可以由一名盲性研究者来分析. 此外, 电生理记录的优点还在于能在昏迷或是无反应的受试者身上应用. 无论是作为随意的动作, 或是与对周边神经 (反射) 或运动皮层电刺激或磁刺激 (如运动诱发电位) 同时应用, 肌电图记录在测定功能上是有用的. 这些技术是对ASIA 神经功能测定的补充. 躯体感觉诱发电位, 肌电图和/或躯体运动诱发电位的测定能提供其它临床方法不能提供的有关脊髓功能的信息, 从而可能在预测功能后果时有额外的价值.[33,34]

非侵入性的影像检查, 如磁共振已成为脊髓损伤定位的基石 (一定程度上也提示损伤程度). 它同样也能发现脊髓损伤慢性期可能存在的并发症. 磁共振同计算机断层和X线检查合用, 是有用的诊断工具, 对筛选录用或排除一项临床试验的参加者也有潜在的用途. 磁共振已对确定脊髓压迫的程度, 脊髓损伤后和近期的出血和水肿的范围有用, 它还可能监测脊髓传导束的退化和进化.[35,36,37,38] 磁共振技术的进一步发展可能会提供有价值的早期测定工具, 用来准确预测脊髓损伤应用试验性介入后的长期功能效益.

功能测试

实现一项有意义的功能, 行为或日常生活活动时必须有可测量的好转, 才能公认一项治疗性介入是有效益的. 准确和敏感的功能测试, 对脊髓损伤临床试验来说是至关重要的. 对第三阶段的试验来说, 尤为如此.

人们认为, 功能独立测定表是一种对一般性残疾的定量法, 它不是专用于脊髓损伤的. 所以, 不是最适用于评定脊髓损伤后的功能变化. 近来发展起来的脊髓功能独立测定表, 可能是一种比较特异的和准确的测定脊髓损伤临床终点的工具.[39,40,41] 继续发展和验证这些能对十分相关的行为, 如走或手功能进行定量的测试方法, 是极为重要的. 这种工具同较为笼统的残疾分级相比, 可能对记录一项试验治疗的微细效益有较大的用处,

对有意义的功能, 行为或日常生活活动的改善可以测定, 这对任何治疗介入能被公认为是有效益的来说. 是绝对需要的.

对于运动不完全的脊髓损伤 (ASIA C 和D) 者的临床试验, 已经有几种经过验证的平衡和行走测试法. 这包括: 脊髓损伤行走指数 (WISCI) 和一些定时的行走试验.[42,43] 脊髓损伤行走指数是一项 21 级的行走量表. 它建立在需要辅助和用支具和器械的基础上. 其范围从 0 级 (不能行走) 到 20 级 (不需辅助能至少行走 10 米). 这是一个敏感的, 对不完全脊髓损伤者的一项特定功能活动定级的例子. 脊髓损伤行走指数是一项已经验证的, 用来指导不完全脊髓损伤者改善行走的测定法.[42] 将脊髓损伤行走指数同一些定时的行走试验结合应用可能更为准确.

颈髓损伤成活者近几十年来数量激增. 他们现在占全部脊髓损伤者的 50%. 所以, 验证一种能测试脊髓损伤后臂和手的功能工具就成了首要任务. 目前对于什么是脊髓损伤后测定臂和手功能的最有用的方法, 意见尚不一致. 许多分级法被认为是太不敏感, 因而不能抓握住微小但是有意义的功能改善. 大部分测试法都来源于卒中或手外科. 而描述脊髓损伤后手功能改善和恢复过程的却较少. 现在, 在加拿大, 美国和欧洲, 正在研究一种测试手的内在功能的方法, 用来作为一种有效的脊髓损伤临床试验的测试工具.

表现在日常生活中的功能改善是最有意义和最有价值的结果. 然而, 迄今为止, 用于脊髓损伤后早期药物治疗的临床试验 (第一和第二阶段) 都集中于测定神经的传导性以提供 "证明原则" 的方法. 这些方法大概还会继续用作结果测定. 除非对脊髓损伤者的治疗能使他们改善参与社会的日常生活功能, 否则任何试验治疗都不能认为是有效的.能准确和敏感地显示这样效益的测定结果的工具应该融入更为决定和肯定的第三阶段临床试验.

8. 如果你参加一项临床试验, 这将会如何影响你今后参加脊髓损伤的临床试验?

对这一重要问题的回答取决于连续的试验中每一个试验的作用机制的重叠, 以及试验之间的时间差别. 简言之, 如果两个不同的试验研究的是类似的试验性药物并对细胞有类似的作用, 很可能你将被排除在第二次试验以外, 而不论你在第一次试验时是否得到了功能效应. 其原因是, 第一次试验的药物可能还有一些很轻微的或残留的作用, 它们未被上一次试验中所用的结果测定法发现. 它们可以增强或抵消第二次试验中试验药物的作用. 简言之, 药物的相互作用在准确判断第二次试验的结果时, 是一种否定因素. 所以, 研究人员可能会不允许已经参加过一项类似临床试验的受试者再参加.

类似的道理也适用于将细胞移植到受损的脊髓中去. 目前还没有公认的方法可以被用来追踪移植细胞. 移植细胞能否成活? 它们会不会游走到脊髓的其它部位去? 它们会不会繁殖? 移植以后, 它们会变成什么? 它们会不会停留在不成熟状态, 或变成一个神经元, 一个胶质细胞. 或甚至成为一个癌细胞.? 由于目前我们还没有可靠的技术来追踪移植细胞的命运. 这就使任何研究者难以排除前一次的移植的细胞和手术后果对第二次移植或药物试验的结果带来影响; 这样就有足够的理由来排除一个人参加第二次试验.

根据正在评定中的是什么药物, 你如参加过一次临床试验, 那么有可能你没有资格在参加下一次的试验.

将来可能会有方法能清楚地表明, 前一次的试验不会否定或影响第二次试验的结果. 然而, 最终结果总会受到两次

试验的治疗过程有相似之处的影响.

另一个影响前一次试验是否会排除某人进行第二次试验的因素是, 前一次试验距今的时间. 试验之间的间隔越长, 这种顾虑就可能越小. 这特别适用于以前的药物治疗中所用的药效不会持久的情况下 (见第四节药效学讨论).

参加一项临床试验的受试者们事后发现他们被分配到了对照组, 他们可能顾虑这会不会使他们失去资格参加第二次试验或以后接受一种经过批准的药物. 回答是, 他们很可能符合参加的条件. 事情本应如此, 除非脊髓损伤后进行治疗有时间限止, 而这时限已过. 最后, 应该记住, 任何治疗在一项试验中已经验证, 并被批准在临床上用于同他们所患的是类似的脊髓损伤, 那么他们大概可以接受这种治疗而不管他们以前是否参加过一次试验.

9. 当前有那些试验性治疗推荐用于脊髓损伤, 以及它们正处于验证效益的什么阶段?

讨论到目前为止, 什么是当前的脊髓损伤试验治疗? 脊髓损伤后的治疗性介入都属于以下的一类或几类:

- 神经保护
- 修复/再生
- 提好可塑性
- 代替/功能辅助

越来越被验证为有效的介入: 回顾历史, 在脊髓损伤的治理中, 很少有什么手术或治疗计划被验证有效. 世界上越来越多的人认为, 对受压迫或挫伤的脊髓进行早期手术减压是必要的, 也是受推崇的. 这些方法可归属两大类:

第一, 脊柱的序列不正造成过度脊髓压迫, 一般可以用某种方式的牵引使脊柱的序列改善. 治疗性脊柱牵引是沿脊柱长轴用一种力量 (往往用重量), 人力或机械力, 牵拉和活动脊柱.

第二, 大多数临床工作者同意, 脊柱骨折应该通过置入支持棍和镙钉固定脊柱来恢复正常序列, 或融合邻近椎骨加固脊柱, 促进骨生长并减少今后脊髓损伤的机会.

关于脊髓损伤后隔多久才应该进行外科手术这一问题, 在北美正在进行一项急性脊髓损伤外科治疗的研究 (Surgical Treatment of Acute Spinal Cord Injury

Study STASCIS). 在这项研究完成以前, 如果医学情况能耐受手术, 以及有明显的解剖学和神经学征象说明脊髓受压, 和/或脊柱受损并不稳定. 脊髓损伤病人就应接受手术治疗.

人们也开始同意, 脊髓损伤后进行*积极的*康复对保留人体的任何残留功能, 以及对脊髓损伤后加强功能恢复, 都是重要和有效的. 所谓积极的康复, 是指在完成动作时个人有主动的参与. 被动的康复包括按摩, 将病人的肢体活动到完全正常的活动范围. 被动活动是任何治疗方案的基本内容, 但是并不足以使脊髓损伤后的功能恢复到最大限度. 至今尚无特异的积极康复治疗能被完全验证为, 对各不同类型的脊髓损伤后的功能恢复都是根本的或有效的.

再一次强调, 如果一个病人的医学状况是稳定的, 并且不会因物理康复活动而产生不良后果, 那么脊髓损伤后的康复训练可以及早开始.

大多数脊髓损伤是不完全的和往往是不对称的. 这意味着在脊髓损伤水平以下总有一部分残留功能, 而这些功能在人体两侧不是对等的. 这种残存功能往往表现为某种感觉的保留 (如针刺觉) 或肢体一部分的活动 (提肩, 动指或趾). 为使脊髓损伤后的功能恢复达到最大限度,一系列措施被采用来增强和扩大残留功能, 这包括重复自主运动训练, 肌力训练, 以及强制训练 (如用功能较好的上肢去强迫较弱的一侧肢体活动). 有些肌肉活动, 如手功能或膈肌收缩 (呼吸力量来源) 可通过对一些特定的神经和肌肉进行功能电刺激 (FES) 来增强力量.

现有大量的各种功能电刺激器. 本手册不能充分介绍与如何最恰当地应用这些技术有关的许多问题; 有些新近的文献综述[47,48] 会对这方面的问题提供较深入的信息.

积极康复(物理的, 作业的, 或心理社会的) 是, 也应该永远是, 脊髓损伤后改善最终效果的治疗的一部分. 读者可参考脊髓损伤康复循证(Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence, SCIRE) 去搜索详细讨论有关脊髓损伤以发表的资证. 脊髓损伤康复资证可免费从 ICORD 网站 www.icord.org 下载

有待验证的治疗介入

在以往二十年中, 进行了和完成了少数主要的脊髓损伤临床试验, 这里有甲基强的松龙 (Methylprednisolone),[16,17,44,46] 神经节苷脂 (GM-1, Sygen),[18,19] 促甲状腺素释放激素(Gacyclidine, GK-11)[46]. 这些试验的验证标准很高, 值得推荐. 这些试验的数据对现行的和今后的临床试验的设计都很有价值. 遗憾的是, 这些治疗性介入中, 没有一种有足够的统计学资料来证明有效, 以致管理机构能批准它们用于临床, 也没有一种在世界范围内广泛地用于临床.

在以下几页的附表中*选择了一些脊髓损伤治疗的试验方法*. 它们正处于临床前后期或早期临床试验阶段, 它们或已被验证或将被验证. 这*不是一份完全的近年来提出的试验治疗清单*, 但是它让读者了解一下, 科学家正在从事那些研究. 这些治疗性介入是根据它们的主要治疗方法来分类的. 此表中的内容随时会改变(也一定会改变).

一些脊髓损伤治疗的试验方法

治疗作用机制	治疗名称	经多项研究获得的临床前资证(脊髓损伤动物模型)	临床验证并批准销售	临床试验状态	脊髓损伤的临床应用
神经保护作用(参照修复/再生)	甲基强的松龙琥珀酸钠,一种抗炎症皮质酮	效果好,在脊髓损伤动物模型中只有少数结果不一致	未经验证和批准,因除巧合的统计支持外,无统计学显著性	已完成[34]	有些国家,而非所有国家都用
	神经节苷脂,一种在神经细胞膜中发现的神经节苷脂 (Sygen),[18,19]	有限	未经验证和批准,因无统计学显著性	已完成[35]	少用
	甲状腺素释放激素	效果好,但在脊髓损伤动物模型中有些结果不一致	没有	只有一项小试验完成了,但尚无重复试验	
	促甲状腺素释放激素(Gacyclidine, GK-11) 是一种谷氨酸盐 (兴奋性),氨基酸拮抗剂	效果好,但主要表现在细胞培养研究中;在有限的脊髓损伤动物模型中	未经验证和批准,因除巧合的统计支持外,无统计学显著性	第二阶段已完成[36]	无
	米诺霉素 (Minocycline, Minocin) 一种四环素和抗炎药	效果好,但在脊髓损伤动物模型中有些结果不一致	已有几个管理机构批准用于其它疾病(如痤疮)	第二阶段正在加拿大进行	无
	红细胞生成素不相识(EPO)是肾脏的一种激素,它能增加红血球,有抗炎作用	有限,但在动物模型中有些结果不一致	已被构批准用于一些血液病(如贫血)	只有临床前试验,(迄今)尚无临床试验	无
	移植能分泌生长(生存)因子的细胞	有限,不断增加的材料提示它对失去了神经元的中枢神经变性疾病有效益	尚无	已进行第一阶段对 Alzheimer 早老性痴呆的研究	无
修复/再生(也可能促进神经保护和/或可塑性	自体(病人自己的)巨细胞移植	有限,关于移植激活的巨细胞究竟是有利还是有害尚有争论	尚无	第一阶段已完成;第二阶段部分完成(由于资金缺乏而暂停)	无
	骨髓干细胞移植	有限,关于细胞的转归尚有争议	尚无	第二阶段试验正在巴西进行	无

治疗作用机制	治疗名称	经多项研究获得的临床前资证(脊髓损伤动物模型)	临床验证并批准销售	临床试验状态	脊髓损伤的临床应用
修复/再生(也可能促进神经保护和/或可塑性(续)	肌苷,核苷,肌嘌呤核苷	效果好	尚无	多发硬化的第二阶段试验正在进行,但无脊髓损伤的临床试验	无
	重组蛋白(Rho 拮抗剂;细胞内信号转导)	效果好,在脊髓损伤动物模型中有些结果不一致	尚无	第一阶段已完成(但无毒性报告)	无
	Rolipram 磷酸二酯酶 4 的抑制剂是一种抑郁症药物,它与 c-AMP (3',5'-环磷酸腺嘌呤核苷)信号转导起相互作用	效果好	在日本和欧洲某些国家被批准用于抑郁症	有一些用于其它疾病的第一和第二阶段的试验,迄今没有脊髓损伤的临床试验	无
	ATI-355(Nogo)神经突再生抑制因子,是阻止中枢神经系统髓鞘抑制作用的抗体	效果好,有力证明中枢神经系统髓鞘抑制轴突生长	尚无	第一阶段试验正在欧洲进行	无
	软骨素裂解酶,细菌酶,降解星形胶质细胞的上的糖胺聚糖	效果好,有力证明星形细胞在中枢神经系统受伤后抑制其修复	尚无	临床前试验;(迄今)尚无脊髓损伤的临床试验	无
	胚胎嗅皮层细胞移植	有限,关于细胞的转归以及是否有效尚有争议	尚无	(迄今)尚无合格的脊髓损伤的临床试验,如随机对照试验	无,但是在中国病人可以付费而获得治疗
	鼻腔嗅鞘细胞移植	有限,关于是否有效尚有争议	尚无	第一阶段已在葡萄牙完成;第二阶段正在澳大利亚进行	无,但是在葡萄牙病人为治疗付费
	神经鞘 Schwann 氏细胞移植	效果好	尚无	无	无
	人体干细胞或祖细胞移植(来源于胚胎或成熟细胞,包括脐带,神经组织等)(请见上)	有限,但临床前研究十分活跃,许多关键科学细节尚不清楚(如优选细胞种类,成活,分化,增生,功能控制)	尚无	(迄今)尚无有关合适的脊髓损伤的临床试验文章发表,如随机对照试验	无,但是在俄国和中国病人为治疗付费

治疗作用机制	治疗名称	经多项研究获得的临床前资证(脊髓损伤动物模型)	临床验证并批准销售	临床试验状态	脊髓损伤的临床应用
修复/再生(也可能促进神经保护和/或可塑性(续)	周未神经移植搭桥	效果好,但主要限于一些轴突的解剖学再生,几乎没有功能恢复	无	尚无合适的脊髓损伤的临床试验.多数科学家同意,单是脊髓同周围神经搭桥难以生效	无,但是在台湾和南美病人为治疗付费
提高中枢神经系统可塑性 (参考修复/再生)	积极康复	有很好的资料证明积极的或有目的的训练能促进中枢神经系统形成新的局部的联接	管理机构很少验证非侵入性的康复措施	有大量用于其它神经疾病(如卒中)的临床试验	有,特别用于不完全性脊髓损伤
	减重平板步行训练	有很好的资料证明这种有目的的康复训练方式能改进脊髓损伤后的最终效果	尚无	多中心第二阶段临床试验未发现其统计学效益优于其它积极康复的方法;其它研究还在进行	有,特别用于不完全性脊髓损伤
替代或辅助功能(请注意:也可能促进可塑性)	功能性电刺激(FES)有一些有助于功能改善的用途.有许多种特制仪器或者已制成或还在研制	已发表的有关应用这些仪器的资料不属本文范畴.有一些综述文献可供参考[47,48]			
	膈神经功能性电刺激(辅助呼吸)	效果良好	有,但是用途往往很有限	完成了几项小规模试验	有,在少数高位颈髓损伤但膈神经完好的病人身上应用
	骶神经根功能性电刺激(促进膀胱和肠道功能)	效果良好	有	完成了许多小规模试验	有,在少数病人中应用
	肢体肌肉功能性电刺激(促进上肢和手功能,以及站立和行走)	效果良好	有,但是用途往往有限	完成了几项小规模试验	有,一些特异的病况能受益于此技术
	Fampridine(aminopyrideine,尚无中译名?)改善损伤的(脱髓鞘)轴突纤维的传导速度	效果良好,两项慢性脊髓损伤动物模型有电活动证明	无	许多试验,包括一项随机对照试验.各临床终点的结果不一.现正发展到用于多发硬化症	未批准,但有个别应用

治疗作用机制	治疗名称	经多项研究获得的临床前资证(脊髓损伤动物模型)	临床验证并批准销售	临床试验状态	脊髓损伤的临床应用
减轻疼痛	Gabapentin 加巴喷丁	效果良好	不专用于脊髓损伤时的疼痛	有减轻慢性完备全性脊髓损伤的神经性疼痛的临床试验, 包括一项随机对照研究	未批准, 但有个别应用

10. 在你同意参加一项临床试验以前, 你应该问一些什么? (你参加须知问题清单)

这里是在你被邀请参加一项人体试验时, 你应该向研究人员提的一些问题. 这清单会帮助你决定是否参加.

(一) 安全性	是	否	其它的详细信息
1. 这项试验性治疗有没有危及安全的风险?			
2. 在这项试验性治疗之后,我的情况或健康有可能恶化吗?			
3. 如果有恶化的可能,你能描述一下有关这项试验性治疗的可能的风险吗?			
(二) 可能产生的效益			
1. 你能描述一下这项试验性治疗可能产生的具体效益吗?			
2. 你能描述一下在这项治疗之后我可能达到什么样的最高程度恢复?			
3. 你能描述一下可能出现的好转是如何测定的?			
4. 这种工具用来测定效果是否准确而灵敏?			
(三) 经过临床前试验获得的证据			
1. 你能描述一下哪些临床前试验证据说明了这项试验治疗是有效益的 (例如在脊髓损伤的动物身上)?			
2. 这些结果有没有独立重复性?			

3. 如果是有重复性的,科学家们是不是一致同意这项治疗的目标是 改进我的功能结果?			
4. 有没有不同的意见, 这些争论有没有一些依据不支持进行这项治疗?			
(四) 临床试验规程			
1. 这项人体试验是否已向相应的合格管理机构登记为临床试验?			
2. 请你描述一下这项人体试验处于哪个临床试验阶段 (阶段 1,2 或 3)			
3. 这项研究有没有对照组?			
4. 我可能被随机分到对照组吗?			
5. 你能告诉我要经过多长时间将对我测定我的情况有没有变化.			
6. 我是不是不知道我属于试验组还是对照组?			
7. 研究人员和测试人员是不是不知道我得到的是哪一种治疗?			
(五) 参加其他试验			
1. 我参加了这项临床试验会不会限制我参加其他的脊髓损伤临床试验?			
2. 如果我被分到对照组,而这项试验治疗在后来证明对我的脊髓损伤类 型是一种有效的治疗,我能不能在此后得到这项治疗?			
(六) 费用			
1. 我要为这项治疗付钱吗?			
2. 参加这项研究要付其他有关费用吗?			
3. 我为了参加这项研究所付的费用 (例如来到中心和来复查的交通费用) 能不能报销?			
(七) 一项治疗的独立评价和研究者			
1. 你能不能向我提供几位 (不参加这项研究的) 科学家和临床医师的姓名, 以便我能从他们那里得到有关此项治疗和你们的信誉的独立意见?			

应该如何回答?

我们 (作者) 认为, 对以上问题应做什么样的一般性回答? 请见下,.但是不管我们的意见如何, 每个脊髓损伤病人在做个人决定时必须权衡可能产生的效益和可能出现的风险.

(一) 安全性

1. 这项试验性治疗有没有危及安全的风险?
答:: 回答应该是**有**. 没有人能保证绝对安全. 但是可以提供从临床前试验或早期临床试验得到的一些有关可能产生的风险的信息.

2. 在这项试验性治疗之后,我的情况或健康有可能恶化吗?
答: 回答应该是**有.** 如果有人说风险很小或没有风险, 那你就应该谨慎.

3. 如果有恶化的可能, 你能描述一下有关这项试验性治疗的可能的风险吗?
答: 研究人员应能详尽讨论有关这项人体试验的可能风险.

(二) 可能的效益

1. 你能描述一下这项试验性治疗可能产生的具体效益吗?
答: 研究人员应描述一组可能的效益, 从微小的到中度的功能该善.

2. 你能描述一下在这项治疗之后我可能达到什么样的最高程度恢复吗?
答: 如果任何人告诉你你将会有极显著的恢复, 几乎所有的功能都可恢复, 那么你就应该不接受它.因为目前还没有根据能证明有哪一种治疗能产生如此惊人的效果.

3. 你能描述一下可能出现的好转是如何测定的?
答: 研究人员应能描述一些不同的方法用来评价你在治疗后的进步.

4. 这种工具用来测定效果是否准确而灵敏?
答: 研究人员应能描述这些评价方法的能力和限度. 再强调一次, 没有什么东西是完美无缺的.

(三) 经过临床前试验获得的证据

1. 你能描述一下哪些临床前试验证据说明了这项试验治疗是有效益的 (例如在脊髓损伤的动物身上)? .

答: 研究人员应能概略地说出证据,包括这项治疗方法的效力和有限度.

2. 这些结果有没有独立重复性?
答: 这可能有两种回答(有或没有),但是应该是有一些证据说明其他科学家在研究这种治疗目标或方法时已获得了类似的效果.

3. 如果是有重复性的,科学家们是不是一致同意这项治疗的目标是 改进我的功能结果?
答: 可能有两种回答, 但是应该有一些已出版的讨论(例如评论)建议你考虑要接受的试验治疗能够改变或影响某个正确目标,从而改进脊髓损伤病人的功能结果

4. 有没有不同的意见, 这些争论有没有一些依据不支持进行这项治疗?
答: 研究人员应向你提供赞成和反对这项治疗的概括意见. 如果不能, 那么你要对任何申称有无限效果的治疗抱谨慎态度. 科学家们往往是互相批评的. 你可用计算机联网来查阅最近的出版物中提出的治疗方法(最好从 www.pubmed.gov 开始). 如果你遇到你不懂的生物学或医学术语, 你的保健医师应能帮助你.

(四) 临床试验规程

1. 这项人体试验是否已向相应的合格管理机构登记为临床试验?
答: 应回答 **是** .研究人员应能够立即向你提供详尽资料. 如果对这个问题的回答是含糊的, 那你应该谨慎.

2. 请你描述一下这项人体试验处于哪个临床试验阶段 (第一, 第二或第三阶段).
答: 应立即回答, 并应按你的要求尽量详细.

3. 这项研究有没有对照组?
答: 回答应该是**有**. 如果没有, 那么这应属于第一阶段'明标'研究(只是研究安全性). 如果没有对照组, 那么这项人体试验不象是一项临床试验, 你应该谨慎.

4. 我可能被随机地被分到对照组吗?
答: 在第三阶段, 回答应该是, **有可能**. 如果回答是否定的, 那么这可能不是一项合格的临床试验.

5. 你能告诉我要经过多长时间再测定我的情况有没有变化?

答: 应该是在治疗后至少六个月到一年之内. 有可能开始时有几个星期你要住在医院里. 此后, 将会请你在以后的几个月内的规定时间回来对你进行评价. 一旦你同意参加, 你应该愿意完成整个试验调查, 即使你并不觉得有效益. 参加者如果半途退出, 那么这项试验在观察时间方面就是不够完整的.

6. 我是不是不知道我属于试验组还是对照组?
答: 如果条件允许, 回答应该是 **是的**. 如果不是, 那就是第一阶段试验. 第一阶段试验, 那么你要谨慎. 这可能不是一项合格的临床试验. 有时你无奈地知道了你是分在哪一组, 但是应有人告诉你在试验数据全部分析完之前不要告诉测试人你是在试验组还是在对照组.

7. 研究人员和测试人员是不是不知道我得到的是哪一种治疗?
答: 回答应是: **是的,** 除非是第一阶段试验. 如果不是, 那么这不是一项合格的临床试验, 你应该谨慎.

(五) 参加其他试验

1. 我参加了这项临床试验会不会限制我参加其他的脊髓损伤临床试验?
答: 回答应该是 **是的.** 这是一种可能性. 研究人员应能说出你可能将被排除出哪些类型试验.

2. 如果我被分到对照组,草而这项试验治疗在后来证明对我的脊髓损伤类型是一种有效的治疗, 我能不能在此后得到这项治疗?
答: 回答应是 **是的.** 除非你的脊髓损伤情况改变了, 或者是脊髓损伤后的可治疗时间已超过了.一般地说, 一项试验治疗一旦经管理机构批准可用于临床后, 你将能得到这种治疗的.

(六) 费用

1. 我要为这项治疗付钱吗?
答: 回答应是 **不**. 如果回答要付钱, 那么这是一项不合格的临床试验, 你要谨慎.

2. 参加这项研究要付其他有关费用吗?
答: 你不需要付有关临床试验项目的具体步骤的费用. 但是你, 或者你的医疗保险提供者, 可能要付现行的标准医疗费用.

3. 我为了参加这项研究所付的费用 (例如来到中心和来复查的交通费用) 能不能报销?

答: 应回答 **能**.

(七) 这项治疗的独立评价和研究者

1. 你能不能向我提供几位(不参加这项研究的)科学家和临床医师的姓名,以便我能从他们得到有关这项治疗和你们的信誉的独立意见?

答: 应回答 **能.** 你还能通过联网很容易地核实这项研究的可靠性和研究人员的凭证.

11. 部分术语解释汇编

(标明页码数的术语是根据其在本文件中第一次出现的页数先后, 按顺序排列; 而在最后有一些没有标明页码数的术语通常是用于试验治疗的讨论中供你参考)

临床试验: 用人体做研究对象来测定某种新治疗或新药的功效. 见第 4 节. [11 页]
同行审阅: 对一份学术性文章, 如一篇论文或一份基金申请书由同一领域里的专家阅读并评价, 以保证该作者达到了科学标准. [11 页]

截瘫: 这个术语是指上肢水平以下的功能丧失. 它可涉及躯体和/或下肢的的运动和/或感觉功能丧失. 这提示脊髓颈 8 水平以下的损伤, 也可包括圆锥和马尾 (即椎管内的神经组织) 的损伤. [11 页]

四肢瘫痪: 是指由于脊髓损伤所致的运动和/或感觉功能丧失并涉及到上肢以及躯体,下肢和盆腔器官. 这表明脊髓损伤是在胸 1 水平或以上. [11 页]

临床前: 这个术语是用来描述在人体临床试验之前的科学试验, 可包括某一疾病 (如脊髓损伤) 的动物模型的体内研究或用体外培养来研究特定的靶细胞. [12 页]

辅助, 适应,支持和保护器具: 各种器具和设备用于帮助个人完成工作或活动. [12 页]

ASIA 损伤分级 (ASIA Impairment Scale, AIS): 描写脊髓损伤的完全程度或严重性. 可以从 ASIA 得到一本小册子和培训手册, 它概括地描述 AIS 分级和临床测定调查表(www.asia-spinalinjury.org/publications/index.html). [13 页]

ASIA A：在 S_4 –S_5 骶节水平没有运动和感觉功能, 也称作 AIS A.
AISA B：在神经水平(包括 S_4 –5)以下有一些感觉功能, 但没有运动功能. 也称作 AIS B.

AISA C: 在神经水平以下有一些运动功能, 但是一半以上的关键肌肉的肌力低于 3 级, 这在分级时属于无功能的 (图 1). 也称作 AIS C.
AISA D: 在神经水平以下有运动功能, 但一半以上的关键肌肉的肌力在 3 级或以上, 这在分级时属于有功能的(图 1). 也称作 AIS D.
AISA E: 正常运动和感觉功能. 也称作 AIS E.

ASIA 测定表是脊髓损伤的神经和功能分类的国际标准 (ASIA 国际标准) 的基础. 进行测定时病人仰卧, 对病人身体两侧的 28 个皮节用触诊和针刺来对感觉反应进行定性分级, 并对身体两侧的 10 个代表性 (关键) 肌节的收缩力进行定性分级, 主要确定具体的脊髓水平, 身体两侧各有 5 个肌节测定上肢 (C_5-T_1), 5 个测定下肢(L_2–S_1).

美国脊髓损伤学会: 是一组治疗脊髓损伤的医师和其他医学专业人员. 如要得到更多的信息, 请看 ASIA 网站:www.asia-spinalinjury.org. [13 页]

脊髓损伤的神经水平: 一般是指身体两侧具有正常感觉和运动功能的最低脊段. 然而,具有正常功能的脊髓水平往往在身体两侧是不同的, 保留的感觉和运动功能也是这样. 因此, 在确定神经水平时两侧的差别可达四段, 要分别地记录这些不同的段而不用单一水平来描述. 注: 脊柱损伤的水平可以与脊髓损伤的神经水平不相关. [13 页]

ASIA 运动评分: 计算是按由某个具体脊髓水平神经支配的一组肌群来进行的. 评分由 0 分 (未测出收缩) 到 5 分(有主动活动并有抗阻力的各方向活动). 测定 C_5 到 T_1 和 L 2 到 S_1, 这样身体两侧各测出 10 个数, 可能的最高分是 100. 运动评分分两个小组, 一组是下肢运动评分 (LEMS), 最高分为 50, 测定的是腿和脚的代表性肌肉. 另一组是上肢运动评分 (UEMS), 最高分是 50, 测定的是臂和手的代表性肌肉.

运动水平的定义是: 关键肌的肌力定为 3 级或 3 级以上的最尾端 (最低)脊髓节段, 而上一节段的关键肌的肌力为正常(=5). [13/29 页]

ASIA 感觉评分: 根据在脊髓水平的每一皮节上, 从颈 2 至骶 4-5 节的轻触觉和痛觉测得的结果进行计算. 每一点的分数定为由 0 (丧失), 通过 1 (异常) 到 2 (正常). 这样, 每一侧的可能最大总分为 56, 而轻触觉和痛觉合计的总分为 112. 感觉水平的定义是: 轻触觉和痛觉均为正常的满 2 分的最尾端 (低) 脊髓节段. [13 页]

皮节: 是由感觉神经纤维支配的某一皮肤区域. 这些神经纤维 沿某单一脊神经加入已知脊髓水平 (节或段) 的脊髓. 已有绘制成的人体皮节分布图 (见图 2) 用来评定身体各部分的感觉保留程度. [13 页]

完全和不完全脊髓损伤: 此术语用来描述脊髓损伤总的严重程度. 从技术上来说, 完全性脊髓损伤是在骶段 (在最尾段) 没有保留的运动或感觉功能. 而不完全性脊髓损伤是在最低骶段 (S4/5) 保留一些运动或感觉功能. 在不完全性脊髓损伤后功能保留的程度可以有很多不同类型. [15 页]

不完全脊髓损伤: 见本页的"完全性和不完全性脊髓损伤". [15 页]

药物动力学: 研究药物在身体内的命运, 着重于吸收所需的时间, 在身体组织内的分布, 代谢方式和范围, 或分解和排出方法. [16 页]

药效学: 研究药物的生化和生理作用, 以及药物作用的机制和药物的浓度同效果之间的关系. [16 页]

对照: 这是临床试验中的一个对比组, 该组病人得不到试验治疗所研究的治疗. 对照组病人可得到安慰剂或另一种治疗, 或者得不到除了脊髓损伤现有的标准治疗以外的其它治疗. 将试验治疗组病人的结果与对照组的结果进行比较. 用对照组可以帮助研究人员对新的试验治疗对脊髓损伤是否提供临床(功能)效果做统计学判断. [17 页]

明标: 研究人员和参加临床试验者都知道参加者接受的是什么治疗. 也请参看"盲试". [17 页]

盲试: 对于某一临床试验对象进行评估时, 评估人并不知道也. 不问试验对象是在试验组还是在对照组. 盲试对于减少分析某项试验治疗效果时的偏见很重要. 有两种不同的盲试: [17 页]

单盲研究: 临床试验研究者和研究对象两人中有一人不知道, 而不是两人都不知道. [18 页]

双盲研究: 参加研究的研究对象, 研究人员, 研究所职工或赞助公司都不知道每个研究对象在试验时期得到的是什么治疗. 理想的盲研究应保证所给的治疗不能被任何研究对象, 研究人员或临床职工根据主观经验, 外观, 时间性或投药方法来认出是什么治疗. [19 页]

也请看"明标". [17 页]

安慰剂: 一种无活性的物质或治疗, 看起来与试验治疗相同, 但是对所研究的疾病并不提供生理(功能)效益. 安慰剂效果是在进行试验治疗后出现的身体的或情绪的变化, 这并不是该治疗的生理作用的结果. 这变化可能有短期效益, 并更准确地反应了参加者的预期效果和/或提供该治疗的研究者的预期效果(也请看偏见). 安慰剂或假手术能帮助区别试验治疗的心理效果还是生理效果. [17 页]

随机对照试验 RCT：这种临床试验是将招募的受试者随机地分到试验治疗组或对照(安慰剂)研究组. 在关键的临床试验阶段(例如第三阶段试验)最好采用这种临床试验. [17 页]

前瞻性研究：就临床试验来说, 这是对一项试验治疗效果的向前观察, 它与回顾性研究相反, 后者是对一组病人的结果进行历史性的回顾. 进行前瞻性研究时, 在研究开始之前在调查书里已具体写出了数据收集和分析的方法. 然后接纳病人并把他们随机地分在接受试验治疗组或对照治疗组, 在此后收集结果. 也请看对照者, 安慰剂, 随机对照试验. [17 页]

临床终点：某一临床试验的规定或预定结果, 它是基于对病人(研究对象)的感觉, 功能或存活 的评价. 为评价临床试验的结果, 一般是评价两组之间的统计学有效差别, 也就是将参加试验治疗组里达到预定临床终点的人数与对照组里达到同样临床终点的人数相比. [17 页]

偏见：有关某一项临床试验的设计, 管理, 分析和解释效果的任何因素倾向于使治疗效果(治疗效益)不同于它的真实价值(例如声称有效益但却并没有合法证据). [17 页]

假手术：对病人进行手术但病人并不得到试验措施. [18 页]

优质生产标准(GMP): 这是一套用于制造药材(也称作制药活性成分)和药品 (在欧洲称为医用产品), 医用器具, 体内和体外诊断用产品, 以及食品的规定, 规则和准则. 在美国称 GMP 为 "cGMPs" '通用优质生产标准'. 优质生产标准是世界公认的对制药产品进行控制和管理以及质量控制检查的专门名词. [21 页]

赫尔辛基宣言：赫尔辛基宣言是由世界医学学会创始的, 它是为医学界制定的有关人体试验的道德原则. 在 1964 年 6 月开始采用, 此后修订了许多次. 有关对参加医学研究的医师的指导建议可查 www.wma.net/e/policy/b3.htm(也可看"贝尔蒙报告"). [22 页]

贝尔蒙报告(Belmont Report): 此报告是由前美国保健, 教育和福利部 (后改名为保健和人类服务部)所写的. 题为 "保护被研究人的道德原则和准则". 该报告正文可在 www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/belmont.htm 看到 (也可阅读赫尔辛基宣言). [22 页]

协调用于人类的药物注册的技术要求的国际大会(ICH): 该会议聚集了欧洲, 日本和北美的管理权力机构以及制药工业的专家一起讨论产品注册的科学和技术方面. 它的目的是提出一些方法来使关于制药产品注册的技术准则和要求的解释和应用更加协调. 这种协调的目的是要对人类, 动物和物质资源的使用更加经济和

合乎道德, 同时既要消除不必要地延迟新药的全球性发展和应用,又要保证质量, 安全性和效力以及符合规定, 以保护公共健康. www.ich.org. [24 页]

中枢神经系统: 脑和脊髓. 到达和离开中枢神经系统的信息是沿周围神经系统传导的. [24 页]

疼痛: 见 38 页的“神经性疼痛”. [25 页]

痉挛: 发生在脑或脊髓损伤之后的肌张力不自主地增高, 使肌肉对抗被动活动. 其特征可包括深腱反射亢进,被动伸展有阻力, 折刀现象和阵挛 (肢体活动表现为肌肉收缩和松弛快速交替). 阵挛常见于脊髓损伤后已有痉挛的病人. 对痉挛更科学的定义应是对被动肌肉伸展有随速度而增加的阻力. 换言之, 当一块痉挛的肌肉被伸展时, 它比正常肌肉难以活动, 而且, 肌肉被伸展得越快, 肌肉越难活动. [25 页]

自主反射异常: 自主反射可对疼痛或不适产生反应性地突然血压严重升高, 这疼痛或不适往往来自瘫痪水平以下. 自主反射异常是脊髓损伤病人发生的一种进行性併发症, 最常见于脊髓第 6 胸椎水平或以上的损伤, 常出现在受伤后 4 – 6 个月以后.四肢瘫痪的病人更容易发生这种併发症, 因为他们的自主神经系统不能反抗这反射. 这通常是由于膀胱或肠道过分涨满引起的, 它表现为大量出汗, 潮红和/或剧烈头痛. 这是一种急诊, 如果不经治疗,可导致死亡. [25 页]

电生理检查: 这是检查身体功能对电现象的关系, 如电刺激对周围神经或中枢神经系统的作用, 器官和组织产生的电流, 以及用电流来治疗. [27 页]

辅助终点: 测定某一药物的生物学作用, 用来代替临床(功能) 终点, 可预测病人的最后临床结果. 辅助标记 (评分法) 可指明某一药物是否有效而不必依赖较长时间才达到的临床功能终点. 确定一项准确的辅助终点指标可以缩短某一临床试验显示可能效果所需要的时间. 辅助终点可以并已用于第二阶段临床试验. [28 页]

功能独立测定 (FIM): 记录残疾人在发生残疾后的残疾严重度. 这 18 个**功能独立测定**项目测定了两种统计学上和临床上不同的指征. 13 项测定运动功能残疾. 5 项测定认识功能残疾. FIM 不是专为某一种残疾情况 (如脊髓损伤) 设计的. [28 页]

脊髓独立测定 SCIM: 这是为测定日常生活功能和活动, 看来它对评定脊髓损伤比功能独立测定 (FIM) 更加敏感和准确. 这项测定已经多次研讨, 目前正在多国研究中进一步优化. 这项测定是用残疾度 100 分制, 它是专为脊髓损伤设计的, 着重于 18 种活动. 这些活动涉及以下方面:

1. 自己照料 (进食, 洗澡, 穿衣, 修饰) 最高为 20 分.

2. 呼吸和括约肌料理 (呼吸, 膀胱, 肠道, 使用厕所) 最高为 40 分.
3. 活动性 (床上, 转移, 户内和户外, 轮椅, 步行) 最高为 40 分. [28 页]

日常生活活动 ADL: 活动包括自我照料, 交流和活动, 如穿衣, 进食和其他独立生活所需的技能. [28 页]

诊断: 这是一个标记, 它包含一组症状,症侯群或类别. 它也是诊断过程的结果, 病人的检查结果评定后归纳成组别, 症侯群或类别. [28 页]

诱发电位: 记录病人的脑 (通过头皮上的表面电极) 或某一周围神经对无痛的电或磁刺激的反应的电信号. 例如, 躯体感觉诱发电位(SEP 或 SSEP)是记录当刺激某一周围神经 (例如某一腿神经) 时出现的反应, 记录的信号来自盖在脑感觉皮层上的头皮表面, 并测定中枢神经系统的感觉传导束的功能活动性. 躯体运动诱发电位 (MEP) 是记录给运动皮层 (通过头皮表面) 无痛的电或磁刺激时周围神经或肌肉出现的反应信号, 并测定中枢神经系统的运动传导束的功能活动性. [29 页]

躯体感觉诱发电位(SEP 或 SSEP): 见“诱发电位”. [29 页]

肌电图 (EMG): 记录有关某一肌肉活动 (例如收缩) 的电信号[29 页]

躯体运动诱发电位(MEP): 见“诱发电位”. [29 页]

水肿: 液体聚积, 常发生在创伤后炎症过程的部分反应. [30 页]

平衡: 一个个人能够维持身体平衡的能力, 包括静态时和动态时(如行走时). [30 页]

行走: 走路时用或不用 辅助器, 如步行器或拐棍. [30 页]

神经元: 构成脑,脊髓和周围神经的任何传导冲动的细胞 (也称作神经细胞). 感觉神经元将来自感觉器官 (例如在皮肤和肌肉内) 的信息传到中枢神经系统, 运动神经元将中枢神经系统的冲动传到肌肉和腺体, 中间神经元传导中枢神经系统(脑和脊髓) 内感觉神经元和运动神经元之间的冲动.一个典型的神经元含有树突(接收刺激并将刺激向内传导的神经纤维), 一个细胞体 (一个有核体, 它接收从树突输入的刺激), 和一根轴突 (一根将神经冲动从细胞体传出到轴突末端的神经纤维). 轴突和树突都可称作神经纤维. 由轴突末端释放的神经传导化学物质将冲动转送经过突触 (神经元之间的连接点或一个神经元和一个效应细胞如肌肉细胞之间的连接点) 大的轴突由神经胶质细胞形成的髓鞘所绝缘(见神经胶质). [31 页]

神经胶质: 通常指中枢神经系统内不传导冲动的细胞. 胶质细胞的主要功能是支撑神经元的物质. 其它的功能是调节脑的内环境, 特别是神经元和神经突周围的

液体, 并为神经细胞提供营养. 胶质细胞在发育过程中起重要的作用, 在早期发育时导引神经元的移动, 并产生改变轴突和树突生长的分子. 这些功能可能对脊髓或脑损伤后的修复有重要性. 中枢神经系统内有三种主要类型的胶质细胞: 星形细胞, 小胶质细胞 和少突胶质细胞. 星形细胞在脊髓损伤后能变成有炎性 (反应性), 这可能是为了防止进一步损害, 但星形细胞的这一反应也可能阻碍修复. 在中枢神经系统内小胶质细胞的功能与血流内的巨噬细胞的功能相似; 它们防止外来物质和细胞损害脑和脊髓并将死亡的细胞移出中枢神经系统. 少突胶质细胞形成包绕 (复盖) 轴突的髓鞘. 髓鞘能加快冲动沿轴突的传导. 但是它也可能限止成年期轴突的自发生长 (一般说来, 这是一件好事) 在脊髓损伤后髓鞘的存在可能干扰功能修复. 包绕周围运动和感觉轴突的髓鞘是由神经鞘细胞 (许旺 Schwann 氏细胞) 形成的,它们不抑止损伤后的轴突的修复. [31 页]

髓鞘: 见本页的“神经胶质”. [31 页]

小胶质细胞: 见本页的“神经胶质”. [31 页]

少突胶质细胞: 见本页的“神经胶质”.. [31 页]

动作范围: 描写一个人能够移动他的臂和腿的一个关节或一组关节的空间, 距离和角度. [33 页]

功能恢复: 完成某一动作, 活动或任务的能力以典型的, 预期的或有用的方式得到改善. [33 页]

功能电刺激 (FES): 对从脊髓发出的周围神经用电治疗.有一种 FES 方法是对某一特定的周围神经进行功能电刺激, 使弱的或瘫痪的肌肉有功能进步和有目的的进步. (例如对膈神经进行功能电刺激来改进呼吸). [33 页]

星形细胞: 见 31 页的“神经胶质”. [36 页]

许旺氏(Schwann’s)细胞: 见 31 页的“神经胶质”. [36 页]

可塑性: 这是指中枢神经系统结构内发生的变化. 例如, 在中枢神经系统损伤后出现的神经元和神经胶质的结构和连接 (即神经通路) 的变化, 或者是, 由于学习和训练的结果, 中枢神经系统的控制具体功能的区域出现变化. 中枢神经系统的可塑性的一个常见的惊人结果是, 由于创伤后的反复训练脑内某一功能的部位能从一个部位“移”到另一个部位. 可塑性这个概念可应用于分子和功能的现象. 这本身是复杂的, 它涉及许多层次的结构, 包括通过新出现的神经通路表现出的适应性或变通策略. 主要的是,成人的中枢神经系统不是 “硬线方式” 的固定的不可改变的神经联系. 我们根本不知道哪些情况能改善完整的或损伤的脑和脊髓的神经

可塑性. 有证据表明, 在成人的脑和脊髓里出现神经发生, 形成新的神经细胞, 而且这种变化可继续到老年. [37 页]

神经源性疼痛: 通常是一种不变的烧灼疼和/或发麻和/或电休克的感觉.出现这种感觉的原因是, "通常的" 疼痛只刺激疼痛神经, 而神经源性疼痛往往是由于冲动来自同一区域内的疼痛和非疼痛 (触, 温, 冷) 感觉神经, 它们所产生的信号不是脊髓和脑正常情况下准备接受的. 在脊髓损伤后, 神经源性疼痛可出现在脊髓损伤水平以上保留感觉区域 (水平上疼痛), 也可出现在脊髓损伤水平 (水平疼痛), 也可产生于一根神经根或脊髓, 或可出现 "水平下" 疼痛, 也称作中枢性疼痛, 因为这来自脊髓或脑内部. 神经源性疼痛的特点是疼痛的感觉是对一种正常的无害刺激 (如轻触) 出现的反应; 这称为超敏疼痛. [38 页]

部分保留区(ZPP): 只用于完全性脊髓损伤, 是指损伤的神经水平以下的节段还保留了一些受损的运动或感觉功能 (往往是, 但不总是在神经水平以下的少数节段以内).

步态: 指个人的步行样式, 主要是指节奏, 步频, 步长, 步数和步速.

辅助制剂: 是非药物物质, 为提纯的或提出的物质, 是口服的, 提供的混合物旨在促进健康. 这种物质在销售之前后往往是未经政府保健机构管理或批准的. 辅助制剂可以是食物的某一成分, 例如奥米伽-3 鱼油可从鲑鱼和其它冷水鱼提出.

马尾综合症: 是一种神经性综合症, 它的症状是腰痛, 大便和小便失禁, 还可能有神经功能减退, 这是由于软组织和硬组织增生引起, 往往与腰骶椎或椎间盘损伤有关 (也请看本页"圆锥").

牵引: 将重叠的椎节拉开.

脱位: 脊柱的椎骨的正常关系紊乱或失调.

微伏特, 毫伏特: 一个微伏特是百万分之一伏特; 一个毫伏特是千分之一伏特

运动学: 它是有关人体的一部分或全部的可能动作. 对动作的运动学分析是一项高科技评价, 应用计算机创造的图象可以使它完成得更容易和更快.

圆锥: 圆锥是脊髓的终端, 它的位置接近第一腰椎(L1). 在脊髓终了后, 腰和骶的脊神经继续悬挂在椎管内, 这些脊神经称作马尾.

椎间盘: 见本页"椎间盘突出".

椎间盘突出: 椎骨之间的椎间盘突出而进入脊柱的孔穴, 从而压迫进入和出来的神经根, 它能导致麻木, 疼痛或肌力减退.

12. 考文献

1 Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, Coleman WP, Tuszynski MH, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. Spinal Cord advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102007

2 Steeves JD, Lammertse D, Curt A, Fawcett JW, Tuszynski MH, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Clinical trial outcome measures. Spinal Cord advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102008

3 Tuszynski MH, Steeves JD, Fawcett JW, Lammertse D, Kalichman M. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Clinical trial inclusion/exclusion criteria and ethics. Spinal Cord advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102009

4 Lammertse D, Tuszynski MH, Steeves JD, Curt A, Fawcett JW, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Clinical trial design. Spinal Cord advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102010

5 for examples, see www.campaignforcure.org/globalsum.htm

6 Marino R, Barros T, Bioering-Sorensen F, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (6th ed). Journal of Spinal Cord Medicine 2003 26 (Suppl 1): S49-S56.

7 Dobkin B, Apple D, Barbeau H, Basso M, Behrman A, Deforge D, Ditunno J, Dudley G, Elashoff R, Fugate L, Harkema S, Saulino M, Scott M. Spinal Cord Injury Locomotor Trial Group. Weight-supported treadmill vs over-ground training for walking after acute incomplete SCI. Neurology. 2006 Feb 28;66(4):484-93.

8 Segal JL, Hayes KC, Brunnemann SR, Hsieh JT, Potter PJ, Pathak MS, Tierney DS, Mason D. Absorption characteristics of sustained-release 4-aminopyridine (fampridine SR) in patients with chronic spinal cord injury. The Journal of Clinical Pharmacology 2000; 40:402-9.

9 Halter JA, Blight AR, Donovan WH, Calvillo O. Intrathecal administration of 4-aminopyridine in chronic spinal injured patients. Spinal Cord 2000; 38:728-32.

10 Shapiro S, Borgens R, Pascuzzi R, Roos K, et al. Oscillating field stimulation for complete spinal cord injury in humans: a Phase 1 trial. Journal of Neurosurgery: Spine 2005; 2:3-10.

11 Clifton GL, Donovan WH, Dimitrijevic MM, Allen SJ, et al. Omental transposition in chronic spinal cord injury. Spinal Cord 1996; 34:193-203.

12 Knoller N, Auerbach G, Fulga V, Zelig G, et al. Clinical experience using incubated macrophages as a treatment for complete spinal cord injury: Phase I study results. Journal of Neurosurgery: Spine 2005; 3:173-181.

13 Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. New England Journal of Medicine 2001; 344:710-719.

14 Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. Annals of Neurology 2003; 54:403-414.

15 Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. Journal of the American Medical Association 1984; 251:45-52.

16 Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury: results of the second national acute spinal cord injury study. New England Journal of Medicine 1990; 322:1405-1411.

17 Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury: results of the third national acute spinal injury randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 1997; 277:1597-1604.

18 Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal cord injury: a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. New England Journal of Medicine 1991; 324:1829-1838.

19 Geisler FH, Coleman WP, Grieco G, Poonian D. The Sygen multicenter acute spinal cord injury study. Spine 2001; 26: S87-S98.

20 Potter, P.J., K.C. Hayes, J.L. Segal, et al., Randomized double-blind crossover trial of Fampridine-SR (sustained release 4-aminopyridine) in patients with incomplete spinal cord injury. Journal of Neurotrauma 1998. 10: 837-849.

21 Cardenas DD, Ditunno J, Graziani V, Jackson AB, Lammertse D, Potter P, Sipski M, Cohen R, Blight A. Phase 2 trial of sustained-release Fampridine in chronic spinal cord injury. Spinal Cord, 2006 in press.

22 for example, the NASCIS 2 trial (see 16, above)

23 for example, the comparison of high and low dose methylprednisolone in the first NASCIS trial (see 15, above)

24 www.wma.net/e/policy/b3.htm

25 www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm

26 www.ich.org

27 www.fda.gov/cder/guidance/index.htm

28 Freeman TB, Vawter DE, Leaverton PE, Godbold JH, Hauser RA, Goetz CG, Olanow CW. Use of placebo surgery in controlled trials of a cellular-based therapy for Parkinson's disease. New England Journal of Medicine 1999. 341: 988-992.

29 Rascol, O., Assessing the risk of a necessary harm: placebo surgery in Parkinson disease. Neurology 2005. 65: 982-983.

30 The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. New England Journal of Medicine 1985. 313: 1191-200.

31 Blaustein DM, Zafonte RD, Thomas D, Herbison GJ, Ditunno JF, Jr. 1991. Predicting recovery of motor complete quadriplegic patients: twenty-four-hour versus 72-hour motor index scores. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation 72: 786.

32 Burns AS, Lee BS, Ditunno JF Jr, Tessler A. Patient Selection for Clinical Trials: The reliability of the early spinal cord injury examination. Journal of Neurotrauma 2003 20: 477-482

33 Curt A, and Dietz V. Electrophysiological recordings in

patients with spinal cord injury: significance for predicting outcome. Spinal Cord 1999 37: 157-165.

34 Metz GA, Curt A, van de Meent H, Klusman I, Schwab ME, Dietz V. Validation of the weight-drop contusion model in rats: a comparative study of human spinal cord injury. Journal of Neurotrauma 2000 17: 1-17.

35 Fehlings MG, Rao SC, Tator CH, Skaf G, Arnold P, Benzel E, Dickman C, Cuddy B, Green B, Hitchon P, Northrup B, Sonntag V, Wagner F, Wilberger J. The optimal radiologic method for assessing spinal canal compromise and cord compression in patients with cervical spinal cord injury. Part II: Results of a multicenter study. Spine 1999 24: 605-613

36 Bono CM, Vaccaro AR, Fehlings M, Fisher C, Dvorak M, Ludwig S, Harrop J. Measurement techniques for lower cervical spine injuries: consensus statement of the Spine Trauma Study Group. Spine 2006 31: 603-9.

37 Miyanji F, Furlan JC, Aarabi B, Arnold PM, Fehlings MG. Correlation of MRI findings with neurological outcome in patients with acute cervical traumatic spinal cord injury: A prospective study in 100 consecutive patients. Radiology 2006 (in press).

38 Schwartz ED, Duda J, Shumsky JS, Cooper ET, Gee J. Spinal cord diffusion tensor imaging and fiber tracking can identify white matter tract disruption and glial scar orientation following lateral funiculotomy. Journal of Neurotrauma 2005 22:1388-1398.

39 Catz A, Itzkovich M, Agranov E, Ring H, Tamir A. SCIM—spinal cord injury independence measure: a new disability scale for patients with spinal cord lesions. Spinal Cord 1997;35:850-856.

40 Catz A, Itzkovich M, Tesio L, Biering-Sorensen F, Weeks C, et al. A multi-center international study on the spinal cord independence measure, version III: Rasch psychometric validation. Spinal Cord 2006 44 (in press).

41 Itzkovich M, Tamir A, Philo O, Steinberg F, Ronen J, Spasser R, Gepstein R, Ring H, Catz A. 2003. Reliability of the Catz-Itzkovich Spinal Cord Independence Measure assessment by interview and comparison with observation. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation 2003 82: 267-272.

42 Morganti B, Scivoletto G, Ditunno P, Ditunno JF, and Molinari M. Walking Index for spinal cord injury (WISCI): criterion validation. Spinal Cord 2005 43: 43-71.

43 van Hedel HJ, Wirz M, Dietz V. Assessing walking ability in subjects with spinal cord injury: validity and reliability of 3 walking tests. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation 2005 86: 190-196.

44 Bracken MB et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second national acute spinal cord injury study. Journal of Neurosurgery 1992; 76: 23–31.

45 Bracken MB et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow-up. Results of the third national acute spinal cord injury randomized controlled trial. Journal of Neurosurgery 1998; 89: 699–706.

46 Tadié M et al. Early care and treatment with a neuroprotective drug, gacyclidine, in patients with acute spinal cord injury. Rachis 2003; 15: 363–376.

47 Kirshblum, S. New rehabilitation interventions in spinal cord injury. 2004. J Spinal Cord Med. 27:342-50

48 Gaunt RA, Prochazka A. 2006. Control of urinary bladder function with devices: successes and failures. Prog Brain Res. 152:163-94

ICCP 会员组织网站:

Christopher Reeve Foundation: www.christopherreeve.org
Institut pour la Recherche sur la Moëlle épinière et l'Encéphale: www.irme.org
International Spinal Research Trust: www.spinal-research.org
Fondation internationale pour la recherche en paraplégie: www.irp.ch
Japan Spinal Cord Foundation: www.jscf.org
Miami Project to Cure Paralysis: www.themiamiproject.org
Neil Sachse Foundation: www.nsf.org.au
Paralyzed Veterans of America: www.pva.org
Rick Hansen Foundation: www.rickhansen.com
Spinal Cure Australia: www.spinalcure.org.au
Wings for Life: www.wingsforlife.com

致谢：作者们对ICCP会员组织的代表们以他们的真知灼见对本文各草本进行评论表示感谢．本文由加拿大温哥华脊髓修复新发现国际合作组 ICORD (International Collaboration On Repair Discoveries) 协调编写而发表于www.icord.org 网站上的．
版面设计和打字排版：Cheryl Niamath.

ICCP

International Campaign for Cures of spinal cord injury Paralysis

Christopher and Dana Reeve Foundation (USA)

Institut pour la Recherche sur la Moëlle épinière et l'Encéphale (France)

International Spinal Research Trust (UK)

Fondation internationale pour la recherche en paraplégie (Switzerland)

Japan Spinal Cord Foundation

Miami Project to Cure Paralysis (USA)

Neil Sachse Foundation (Australia)

Paralyzed Veterans of America (USA)

Rick Hansen Foundation (Canada)

Spinal Cure Australia (Australia)

Wings for Life (Austria)