

脊髓损伤临床试验的设计

李建军, 张新

[摘要] 循证医学要求实施前瞻、随机、双盲、设立对照的临床试验。促进脊髓损伤临床试验科学标准化的设计和实施, 是确保安全有效、结论可靠, 同时保障受试者利益的基本途径。本文对脊髓损伤临床试验相关方法学进行总结。

[关键词] 脊髓损伤; 临床试验; 设计

How to Design a Clinical Trial for Spinal Cord Injury LI Jian-jun, ZHANG Xin. Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, Beijing Charity Hospital, China Rehabilitation Research Centre, Beijing 100068, China

Abstract: The most rigorous and valid spinal cord injury (SCI) clinical trials would be a prospective, double-blind, randomly, control one. The design and conduct of SCI clinical trials should meet appropriate standards to make it of efficacy and safety, trustworthy, and in the best interests of subjects.

Key words: spinal cord injury; clinical trial; design

[中图分类号] R651.2 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2007)11-1001-04

[本文著录格式] 李建军, 张新. 脊髓损伤临床试验的设计[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(11): 1001-1004.

据估计, 世界范围内脊髓损伤(SCI)年发病率为 15 万~20 万, 目前约有 250 万慢性脊髓损伤患者^[1]。这迫切要求我们利用有限的资源进行科学的临床试验。几十年来, 脊髓损伤的实验研究取得了显著的进展, 神经保护药物临床试验总结了丰富的经验, 即将陆续开展的脊髓内细胞移植、药物注射等崭新的临床试验既富有前景, 同时也将面临着巨大的挑战。由于脊髓损伤独有的特性及其临床试验在多数情况下不允许做到前瞻、双盲、随机对照设计, 这就要求探索更加科学严谨、标准完善的临床试验设计方案, 才能在确保结论可靠的同时又保障患者的利益。

目前正在进行或即将开展的脊髓损伤临床试验主要包括神经保护、轴突再生、促进神经重塑代偿及其联合机制策略。当前认为, 神经功能很可能在紧邻损伤平面远端的脊髓节段开始恢复, 对这种恢复机制有关的自然恢复的程度、距离等特征规律的认识对于脊髓损伤临床试验的研究至关重要。根据“人用医药注册技术要求国际协调会”(ICH)指南, 脊髓损伤试验设计应包括设定可靠的终点目标、评价指标、纳入标准、排除标准、标准化的实施过程及详尽的统计学分析等。其实施进程中要有独立的数据质量控制体系, 评价指标要力求客观、敏感、精确。

临床试验顺次分为 3 期: I 期试验主要用于对干预措施安全性、毒副作用进行研究, 一般为小样本开放性设计。当前针对脊髓损伤试验部分为有创性的脊髓细胞移植或药物注射试验, 所以 I 期试验不允许纳入健康受试者作为对照。中央综合征和马尾综合征两类脊髓损伤有相对较高的自发恢复能力, 增加试验结果的变异性, 其功能恢复机制也可能和预期机制不同, 因此不建议与其他类型脊髓损伤纳入同一试验, 尤其在 I

期或 II 期试验。I 期试验选择胸段 ASIA 残损分级(AIS) A 级受试者会相对安全一些。然而胸段 AIS A 只占脊髓损伤中很少一部分, 另外对于胸段运动功能的评价尚无恰当的方法。II 期试验为探索干预方法的有效性, 也为 III 期疗效确证试验筛选出最适的评价标准。有时在 I 期试验由于不能纳入健康受试者或某些疾病的受试者时, I 期、II 期试验可联合设计为 I / II 试验, 可同时提供安全性和效应性的证据。脊髓损伤的临床试验常常以这种方式设计。但是 I / II 试验的结果必须能够提供预期终点目标的依据。II 期试验尽可能以随机对照(RCT)方式设计, 设定预期终点目标即可缩短试验周期, 又可减少样本量。III 期试验是在 II 期试验中得到统计学意义疗效的基础上, 严格以 RCT 方式设计的多中心疗效验证试验。

1 纳入标准

1.1 受试者脊髓损伤时间 需要参考治疗方法的可能机制而入选不同时期的受试者: 如神经保护治疗需要选择脊髓损伤后数小时至数天的受试者; 防止继发性损伤的试验应该选择脊髓损伤后数分钟到数周; 神经修复或可塑性的试验可以选择脊髓损伤的各个时期, 包括急性期、亚急性期或慢性期。所有这些信息一般来源于前期的动物实验研究结果。

1.2 受试者脊髓损伤程度 对于脊髓损伤自然史的观察发现, 完全性和不完全性脊髓损伤神经功能恢复的程度显著不同^[2]。一般伤后 3 个月内神经功能恢复达到峰值, 此后, 随着时间的推移, 预测神经功能恢复的潜力更加精确。伤后 72 h 进行 AIS 评价, 大约 20% 的 AIS A 患者 1 年后有恢复, 而多于 50% 的 AIS B 或 AIS C 患者有恢复(50% AIS A 和 AIS B 提高超过 1 级, 50%~75% AIS C 可提高到 AIS D)^[2]。因此在伤后 72 h 进行干预的试验如果纳入不完全性脊髓损伤受试者就需要更大的样本量才有可能得出统计学上的阳性结果; 如仅纳入 AIS A 的受试者就需要较少的样本量。另一方面, 如进行促进神经可塑性的研究如果选择完全性脊髓损伤受试者将很难得到阳性结果。所以, 临床试验的原则是尽量减少不必要的风险, 最大限度地提高阳性结果可能性。

作者单位: 首都医科大学康复医学院, 中国康复研究中心北京博爱医院, 北京市 100068。作者简介: 李建军(1962-), 男, 山东威海市人, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要研究方向: 脊髓损伤基础与临床研究、康复管理。

在亚急性脊髓损伤患者中,大约 10% AIS A 在 1 年后会有恢复,40%~50% 的 AIS B 和 AIS C 会有恢复^[2]。故入选亚急性期的对照组相对于急性期的对照组要稳定,尤其在限定纳入受试者为完全性脊髓损伤时。也就是说,亚急性期试验比急性期试验需要较少的样本量。如果试验纳入所有 3 期的患者,就很有必要进行分层设计。

1.3 受试者脊髓损伤水平 根据试验的需要,有时限定脊髓损伤的水平显得尤其重要。判断给予药物或移植细胞的作用机制、干预途径、治疗的潜在风险等因素都需要考虑脊髓损伤的水平。如移植的细胞只能在很短距离内促进神经元再生或髓鞘修复的能力,为了提高试验效果的可观察性,就应该入选颈段、腰段或下腰段的受试者。相应的,入选颈段和腰段的脊髓损伤患者也最容易增加试验的风险。所以试验设计时要权衡入选脊髓损伤水平所带来的受益和风险。有时为了安全起见,在 I 期试验先入选胸段患者得出安全可靠的证据后再入选颈或腰段的脊髓损伤受试者。

1.4 入选年龄 选择入选年龄要考虑受试者的生理和伦理因素。一般认为,年轻的患者相对于年长的患者倾向于较强的神经重塑代偿功能,2 岁内中枢神经系统有最强的神经可塑功能,有的可能要晚一些,65 到 70 岁时可能变得最弱或停止;随着年龄增长所伴随的医疗状况,如糖尿病、高血压、肌肉骨骼问题、医疗干预或康复等都可能成为影响神经重塑代偿功能的因素;另外,随着年龄的增长,脊髓损伤的病理生理状况会有不同,如年轻人多为脊柱骨折脱位性损伤机制,而脊柱退变性损伤机制在年长脊髓损伤患者中占一定的比例(如椎间盘突出、椎管狭窄、神经根病变等)。入选年龄过小或过大会增加变异因素,在试验设计时应予考虑。

1.5 脊髓损伤病理表现 随着医学影像学技术的发展,矢状和轴位 MRI 可以较清晰显示脊髓损伤的部位、范围、水肿和出血范围及脊髓实质残存程度等。有时也可根据 MRI 影像学标准设计分层,使试验组和对照组更好地匹配。脊髓损伤后, MRI 显示损伤多数局限在 1~2 个脊柱节段,少部分损伤范围超过 2 个脊柱节段或多节段损伤时有必要进行排除。枪击伤、水平横断性脊髓损伤与常见骨折脱位性脊髓损伤有着不同的损伤机制和病理变化。其他非创伤性致病原因,如横贯性脊髓炎、多发性硬化、肿瘤、脓肿及血管性脊髓损伤有着截然不同的病理生理过程,这些都需要在试验设计时加以考虑。

1.6 康复治疗 康复治疗可能是脊髓损伤后神经功能恢复的一个独立因素。积极的康复治疗可以促进神经可塑性的发挥而改善功能。慢性脊髓损伤患者在进行试验前经过积极康复治疗的可能使试验结果产生较大变异。在某种程度上,实验设计需要对康复治疗进行标准化或分层。

1.7 脊髓损伤后常规治疗 脊髓损伤后手术治疗的时间和办法目前尚无统一标准。脊髓减压时间、减压范围和程度、瘢痕松解与否等都可能成为影响试验结果的因素。急性期神经保护剂的使用、血压控制、抗生素的使用、体温变化、合并感染等因素都可能是混杂因素。实际上,由于众多潜在的未确定的干扰因素的存在,很难对其进行控制,只有在样本量足够大的试验中进行随机化分组才有可能均衡这些混杂因素。原则上应该对可能的混杂因素进行分层处理。

1.8 其他 对于可能干扰试验结果的合并性疾病应不予纳入,

如定向力障碍、痴呆、自身免疫性疾病及脱髓鞘性疾病等。由于雌激素倾向于影响脊髓损伤神经功能恢复,但目前尚无定论,故在确定纳入标准时,性别可不予以限制。

2 排除标准

2.1 医疗状态 试验实施过程中伴随的药物使用(如类固醇类、四环素类抗生素、神经节苷脂、抗炎、抗痉挛、激素类、肉毒素等)可能会干扰试验结果,应严格记录,并对结果进行相关统计学处理。之前曾参与其他试验者可能存在后遗效应,肌腱转移等功能重建治疗、膀胱刺激器植入、背根切断等都是潜在的干扰因素。在试验设计时应给予适当处理。

2.2 疾病状态 合并某些疾病,尤其是影响神经系统的疾病需要排除。如脱髓鞘性疾病、既往有脊髓损伤病史、颅脑创伤病史等。糖尿病、高血压病、自身免疫性疾病及精神心理性等慢性疾病都可能干扰试验的结果。这些排除标准需要根据具体试验的治疗作用机制来制定。

2.3 解剖因素 脊髓空洞症、椎管狭窄、周围神经病变、圆锥损伤、脊髓炎、脱髓鞘性病变、缺血性损伤、多发性脊髓损伤、严重脊髓变性病理改变、持续的脊髓压迫等都可能干扰试验结果的判定,一般应予以排除。脊髓完全离断性损伤也不应该纳入那些依赖于残存纤维发挥治疗作用的试验。

2.4 影响评价的疾病 如合并颅脑创伤、语言障碍、气管插管状态、肢体骨折处于固定状态、关节活动度受限等都需要排除。某些心理精神性疾病、酗酒、药物依赖等亦可使受试者的依从性下降。

3 伦理要求

一项临床试验的保障措施设计不科学,那么它即是不符合伦理要求的。

3.1 假手术对照组 个人的、文化的、统计学上的、制度上的伦理考虑等都可能成为影响受试者入选及进入对照组的影响因素。一般来说,具有较明确治疗价值的试验需要设立对照组,并用双盲法进行评价。此外,单纯的脊髓损伤后减压手术可能不同程度地改善神经功能,归结于外科减压、粘连松解、脑脊液动力学改善等原因,而不依赖于药物或细胞移植的注射等措施。脊髓损伤临床试验选择适当的匹配对照组进行双盲试验经常很难做到。因为,当某些试验需要设立单纯手术对照组时就会给受试者带来各种手术并发症等风险。当然,有充足的预防措施可以在一定程度上降低这些风险而得到更可靠的证据。事实上,如果没有严格对照研究的证据而盲目实施各种侵入性有创治疗同样是不科学、不人道的,结果可能导致成百上千的脊髓损伤患者进行毫无价值的有创治疗,也有可能造成医疗资源浪费、增加医疗并发症、加重病情、甚至死亡等风险。历史上两宗前瞻、随机、多中心、安慰剂对照的胎儿细胞移植治疗帕金森病的试验研究表明,单纯颅骨钻孔假手术对照组与细胞移植试验组的结果无显著性差异^[3-4]。设立假手术对照组应该在征得伦理委员会批准和受试者知情同意的条件下,本着平行对照、盲法评价、干预措施标准化、微创、风险最小化等原则进行设计。

3.2 知情同意书 受试者应该被告知试验研究不同于临床治疗,它包含不确定的试验效果与潜在的风险(如疼痛、痉挛、反射消失、神经功能丢失、感染及不可预知风险等),自愿参加试验,随机进入受试组或对照组,纳入后亦可自动退出等条款规

则。

4 脊髓损伤临床试验的评价方法与标准

基于对脊髓损伤自然史的认识,选择既精确又敏感的评价指标,预期终点目标是非常重要的。主要包括 3 大类:①针对脊髓连续性的解剖学或功能学的评价:其中 AISA 评价标准已经被广泛推广使用;电生理学和影像学评价方法可能更客观、精确。目前认为,单纯神经学评价可以用于 I、II 期临床试验安全性和有效性的评估。②针对受试者日常生活能力的评价:如功能独立性评分(FIM)、脊髓独立功能评分(SCIM)。这些功能上的评价对于受试者来说虽然具有实际意义,但在某些情况下这种改变并不能代表或完全代表脊髓神经功能或解剖学连接性上的变化。换言之,某些能力的恢复可能是不依赖于神经系统可塑性的一种自身适应性机制,康复的结果,包括对环境的适应性和(或)选择性代偿机制。③针对受试者社会生活质量的评价:其中生活质量问卷测评(QOL)是个人及社会地位的自我体验,包括依赖个人关注面、标准和目标的个人和社会价值、文化等。QOL 对于 III 期试验评价有较大的价值。

4.1 AIS AIS 目前被广泛推广和使用,它更适合运动感觉完全损伤的 AIS A 和运动完全感觉不全损伤的 AIS B。一般认为,脊髓损伤急性期 24 h 内行 AIS 评价是无价值的,72 h 后进入相对稳定状态,评价可能更有意义。慢性期(12 个月) AIS 评价又不能捕捉住脊髓功能变化的特征。以 AIS 标准进行分层仍是有价值的。建议 AIS 评价采取盲法进行,评价间隔一般在试验前、试验开始后数周、数月,最后固定为数月,最好选用同一评价者。既往的研究者认为,用 AIS 提高 1 或 2 级做为预期终点目标对于评价疗效尚不够敏感,而且需要足够大的样本量。用 ASIA 运动评分做为预期终点目标可能会既敏感又不需要如此大的样本量。

4.2 ASIA 运动评分 目前建议 ASIA 运动评分采取上下肢分别记录的方法,这对于颈段或腰段损伤更清晰直观,也可以避免单个或少数几块肌肉肌力大幅度的提高对疗效机制分析时造成的混杂。一般而言,设定一个功能上有意义的 ASIA 运动评分提高阈值取决于损伤水平和程度,同时还应考虑脊髓损伤常规治疗下自发恢复的程度^[2]。

下颈段 AIS A 级的受试者在损伤 1 年内的 ASIA 运动分值平均提高 10 分,统计学估算提高 20 分可以做为预期终点目标。然而颈段 AIS B 级 1 年内运动分值平均要提高 30 分,那么终点目标至少要达到 50 分在临床上才会有意义。 $T_2 \sim L_1$ 节段的运动功能评价只有通过电生理学方法才能达到。然而值得一提的是,这个数值上绝对的差异并不代表统计学上的显著差异,也不代表临床上有意义的功能差异。AIS C 和 AIS D 在伤后 1 年内平均要恢复 25~50 分。这就很难去分析试验数据统计学上的差异,也很难得出试验结论。因此对 AIS C 和 AIS D 用功能行为学评价的方法更有价值。

由于脊髓损伤水平、程度及自发恢复能力的差异,ASIA 运动评分经常不呈正态分布,直接用分值进行统计检验结果会出现偏差。使用运动分值增加的百分比进行统计检验也会使得具有不同恢复能力的轻度脊髓损伤和重度脊髓损伤产生失衡,可比性不强。试验前对受试者按 AIS 标准先进行分层,对运动分值差做统计检验可能是比较适合的解决方案。总之,脊髓损伤的特性决定了其在试验设计、数据统计分析、得出结论等方

面的复杂性。

4.3 部分保留带(ZPP) 在完全性脊髓损伤平面以下,一些皮节和肌节保留有部分神经支配,这些节段称 ZPP。目前在 ZPP 范围内的神经功能恢复机制不清。毫无疑问,ZPP 的恢复对脊髓损伤患者来说是有意义的,尤其对于颈段损伤患者。然而对于 ZPP 的恢复机制判断上应该慎重。

4.4 ASIA 感觉评分 ASIA 感觉评分有着较强主观性,且其只包括 3 个等级,随不同检查时间、不同检查者有着较高的变异性。尤其是轻触觉检查一般不建议用作临床试验评价。

4.5 感觉定量评分(QST) QST 评价是用可定量控制的冷、热、机械和振动觉刺激并经过心理学效应矫正的方法对脊髓丘脑束和后索感觉纤维分别进行评价^[5-6]。QST 与躯体感觉诱发电位(SSEP)及 ASIA 感觉评分具有相关性。QST 比 ASIA 感觉评分要敏感,但评价起来复杂、费时。近年来开发出电刺激感觉阈值(EPT)检查法,它是一种既简单又精确的感觉评价方法^[7]。

4.6 电生理学评价 电生理学评价包括针对脊髓传导功能的体感诱发电位(SSEP)、运动诱发电位(MEP)和肌电图(EMG)。EMG 既可检测主动肌肉收缩能力,又可联合周围和中枢神经磁、电刺激的检测。它们既客观又是真正意义上的定量评价,优于非线性分级的 ASIA 评分^[8]。它被强烈推荐与其他方法联合应用于脊髓损伤的评价,这在分析疗效机制方面是有帮助的。

4.7 胸段脊髓运动功能的评价 经颅磁刺激诱发椎旁肌、肋间肌、腹部肌肉的动作电位,通过对阈值、潜伏期的定量测量可以用于胸段脊髓运动功能的评价。由于这些躯干肌肉由多节段胸神经支配,故评价出的运动平面误差在 2~3 个脊髓水平。

4.8 自主神经功能评价 脊髓损伤除躯体运动感觉功能障碍外,常常伴随着自主神经功能的反射调节障碍,如心血管反射、大小便控制等。其中尿动力学检查是目前用于评价脊髓损伤后神经源性膀胱功能的最佳方法。交感神经皮肤反射(SSR)^[6,9]可以用来评价交感神经损伤水平,但在疗效机制分析时要慎重,需结合其他评价结果。

4.9 影像学评价 MRI 是评价脊髓损伤最常用和有价值的影像学方法,可以观察到损伤的部位、严重程度、压迫、出血、水肿、合并征(脊髓空洞征)等。它可做为试验前后形态学的评价方法,如脊髓细胞移植后弥散张力成像(DTI)可以观察脊髓损伤处的胶质瘢痕、终断和残留的轴突传导纤维图像^[10]。随着影像学技术的发展(磁共振波谱技术、功能磁共振技术),MR 技术可能提供更早期敏感的试验终点标准及更精确的预后评价方法。

4.10 功能行为学评价 功能行为学评价一般用于脊髓损伤 1 年以上的患者,对于运动不完全性脊髓损伤,无论在急性、亚急性和慢性期,脊髓损伤步行指数(WISCI)和一些步行时间测试都是有价值的。其中 WISCI 包括 21 个等级,是目前较精确、敏感步行能力评价方法^[11]。四肢瘫功能指数(QIF)通过对 10 个自我料理与活动方面进行分级评价,与 FIM 相比,对于上肢功能变化更敏感^[12]。

4.11 全面功能行为学评价 FIM 包括一系列的日常生活能力测试评价,用于多种残疾状态,但用于脊髓损伤评价特异性不强。脊髓独立功能评价(SCIM)是一种更精确、敏感的方法^[13],

包括 3 部分 18 种功能活动能力评价,共 100 分,包括自理(进食、洗澡、更衣、梳理)共 20 分,呼吸及括约肌功能管理(呼吸、膀胱、直肠、如厕)共 40 分,活动能力(床上、转移、室内室外移动、轮椅、行走)共 40 分。

4.12 QOL 问卷测评 QOL^[14]是基于器官水平的身体结构功能与损伤、个体水平的活动与活动受限、社会水平的参与与参与局限的评价,包括评价调查者外部行为和患者自身内部感受方面的评价内容。QOL 问卷测评中的变化能精确反映被测试者生活质量的变化,但是却不一定与客观的神经功能变化相关;同样,小部分神经功能的显著提高不一定能在 QOL 问卷中反映出来。故建议结合神经学评价。

4.13 痉挛的评价 速度依赖的,伴随腱反射亢进的肌张力异常增加状态被定义为痉挛。脊髓损伤后痉挛水平一般随时间变化而变化。常用的评价方法为改良 Ashworth 分级法(MAS)^[15]。该法通过被动活动肢体感受抵抗强度决定分级,但是却忽略了抵抗强度与牵张速度的依赖关系,可能会依检查者的操作不同而造成很大的变异。建议与 H 反射等电生理学检测联合评价。

4.14 疼痛 大约 50% 的脊髓损伤患者有慢性神经源性疼痛的经历。一些可能刺激神经轴突生长或中枢痛觉传导可塑性的试验研究需要对疼痛进行评价。视觉模拟评分(VAS)和神经性疼痛分级是目前可用的评价方法^[16-17],但是它们不够客观精确,尤其易受个人情感和社会因素的干扰。由于在脊髓损伤的急性期和亚急性期,神经源性疼痛很难定位及鉴别中枢神经系统源性疼痛的困难,建议评价要慎重。建议联合 QST 和(或)EPT 进行评价。

5 统计学方案

试验样本量的设计应满足试验组和对照组的差异有统计学意义,试验目标决定入选受试者,样本量的估算方法应该在试验方案中给予阐述。依照惯例,发生 I 类错误的概率设为 5%,发生 II 类错误的概率设为 10%~20%。试验数据的预期统计方案及应对可能出现的数据脱落、违反方案的统计方案都要预先设定。在 III 期试验中通常要对全部数据和依从数据分别统计处理,当它们得出相同结论时即表示该结论有较高的可信度。

[参考文献]

- [1] Lammertse D, Tuszynski MH, Steeves JD, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: clinical trial design[J]. Spinal Cord, 2007, 45(3): 232 - 242.
- [2] Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP Panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials[J/OL]. Spinal Cord, 2007, 45(3): 190 - 205.
- [3] Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease[J]. Ann Neurol, 2003, 54: 403 - 414.
- [4] Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease[J]. N Engl Med, 2001, 344: 710 - 719.
- [5] Hayes KC, Wolfe DL, Hsieh JT, et al. Clinical and electrophysiological correlates of quantitative sensory testing in patients with incomplete spinal cord injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2002, 83: 16 - 12.
- [6] Ellaway PH, Anand P, Bergstrom EM, et al. Towards improved clinical and physiological assessments of recovery in spinal cord injury: a clinical initiative[J]. Spinal Cord, 2004, 42: 325 - 337.
- [7] Davey NJ, Nowicky AV, Zaman R. Somatopy of perceptual threshold to cutaneous electrical stimulation in man[J]. Exp Physiol, 2001, 86: 127 - 130.
- [8] Davey NJ, Smith HC, Savic G, et al. Comparison of input-output patterns in the corticospinal system of normal subjects and incomplete spinal cord injured patients[J]. Exp Brain Res, 1999, 127: 382 - 390.
- [9] Cariga P, Catley M, Mathias CJ, et al. Organisation of the sympathetic skin response in spinal cord injury[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 72: 356 - 360.
- [10] Schwartz ED, Duda J, Shumsky JS, et al. Spinal cord diffusion tensor imaging and fiber tracking can identify white matter tract disruption and glial scar orientation following lateral funiculotomy[J]. J Neurotrauma, 2005, 22: 1388 - 1398.
- [11] Yavuz N, Tezyurek M, Akyuz M. A comparison of two functional tests in quadriplegia: The quadriplegia index of function and the functional independence measure[J]. Spinal Cord, 1998, 36: 832 - 837.
- [12] Van Hedel HJ, Wirz M, Dietz V. Assessing walking ability in subjects with spinal cord injury: validity and reliability of 3 walking tests[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2005, 86: 190 - 196.
- [13] Catz A, Itzkovich M, Agranov E, et al. SCI-M-spinal cord independence measure: a new disability scale for patients with spinal cord lesions[J]. Spinal Cord, 1997, 35: 850 - 856.
- [14] Dijkers MP. Individualization in quality of life measurement: instruments and approaches[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2003, 84(Suppl 1): S3 - S14.
- [15] Jensen MP, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults[M]// Turk DC, Melzack R. Handbook of Pain Assessment. New York, NY: Guilford Press, 1992: 152 - 168.
- [16] Bradley S, Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the neuropathic pain scale[J]. Rehabil Med, 1997, 48: 332 - 337.
- [17] Pandyan AD, Johnson GR, Price CI, et al. A review of the properties and limitations of the Ashworth and Modified Ashworth Scales as measures of spasticity[J]. Clin Rehabil, 1999, 13: 373 - 383.

(收稿日期: 2007-08-15)