



循证

脊柱外科学

编著 朱悦

 人民卫生出版社

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

循证脊柱外科学

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

中国医学科学院图书馆(CMIL)馆藏

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

循证脊柱外科学/朱悦编著. —北京:人民卫生出版社,
2008.9

ISBN 978-7-117-10495-1

I. 循… II. 朱… III. 脊椎病-外科学 IV. R681.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 119373 号

循证脊柱外科学

编 著: 朱 悦

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 705×1000 1/16 印张: 11.75

字 数: 220 千字

版 次: 2008 年 9 月第 1 版 2008 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10495-1/R · 10496

定 价: 24.00 元

版权所有,侵权必究,打击盗版举报电话:010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

前 言



循证医学是一门对临床工作具有重要指导作用的学科,具有很强的实用性。近年来不断被临床医生所认同,通过循证医学的实践以解决临床各医学专业的问题已成为一种趋势。随着近 20 年来脊柱外科的飞速发展,新的诊断、治疗方法不断涌现,同时具有争议性的、尚难定论的问题也日益增多。目前一些问题在最佳证据的支持下已有定论,但有的尚无结论,需进一步研究。编者就是想通过编撰《循证脊柱外科学》一书,给脊柱外科医生提供临床有关问题的最佳证据,以此为参考依据,指导临床实践,提高疾病的诊治水平。

编者借助于 PubMed 和 Cochrane 图书馆,检索了脊柱外科领域内的随机对照试验和系统评价(Meta 分析),对这些最佳证据进行了分类整理,分若干个章节分别加以论述,并对个别内容进行了简要的评论。在章尾附上了所有参考文献,以便读者查询。此外,还附加了编者针对脊柱外科领域某些关键问题所做的最新系统评价。总之,本书力求给脊柱外科医生展示较完整、系统的循证脊柱外科学内容。为了使读者更好地理解 and 运用本书所提供的信息,第一章专门介绍了循证医学的基本内容。

应该指出的是在应用最佳证据指导临床时,应遵循伦理学原则,结合患者的具体情况,并考虑医疗环境,做到具体问题具体分析,这样患者才能真正受益。同时随着对某些问题研究的不断深入,最佳证据被充实和完善。因此,今日的“最佳”不等于永远的“最佳”。以发展的眼光去审视最佳证据才是正确之举。

本书编写过程中,得到了中国医科大学附属第一医院流行病学教研室时景璞教授的鼓励和支持,我的研究生们在文献整理方面也做了一定的工作,在此一并表示衷心的感谢。

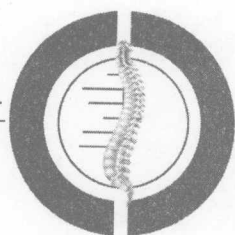
限于编者水平,加之经验不足,书中难免有不足之处,恳请读者不吝赐教。

朱 悦

中国医科大学附属第一医院骨科

2008 年 5 月

目 录



第一章 循证医学概述.....	1
第二章 脊髓损伤.....	5
第三章 挥鞭样损伤	22
第四章 颈、胸腰椎骨折.....	31
第五章 骨质疏松性脊椎骨折	38
第六章 颈椎间盘突出	72
第七章 腰椎间盘突出症	76
第八章 腰椎管狭窄症	84
第九章 椎间盘源性腰痛	94
第十章 峡部型腰椎滑脱.....	100
第十一章 脊柱侧凸.....	103
第十二章 脊柱炎症.....	111
第十三章 强直性脊柱炎.....	114
第十四章 脊柱肿瘤.....	126
第十五章 脊柱融合.....	130
第十六章 腰椎手术的镇痛.....	157
第十七章 腰椎手术硬膜外瘢痕.....	171
第十八章 脊柱的注射疗法.....	175



第一章

循证医学概述

循证医学(evidence based medicine,EBM)是 20 世纪 90 年代兴起的一门新兴学科,它不同于传统经验医学。循证医学现已较广泛地应用于临床实践中,它对提高临床医疗质量、促进临床医学的发展产生了重要作用。

一、循证医学的概念

循证医学是遵循证据的医学,是指临床医生在获得了患者准确的临床依据的前提下,根据自己的临床经验和知识技能,分析找出患者的主要临床问题,应用最佳、最新的科学证据作出对患者的诊治决策。这种决策是建立在科学证据基础上的,同时取得患者的合作,接受这种诊治决策,从而尽可能地取得最好的临床效果。此种临床的医疗实践,被称为循证医学。

患者、医生和最佳证据是循证医学实践的三个组成部分。三者的有机结合是作出正确的诊治决策从而获得最佳临床效果的保证。

二、循证医学的产生背景

循证的思维方式早在千年前古希腊希波克拉底和阿拉伯 Avicenna 的著述中有所体现。在中国第一次提到的对照试验见于 1601 年的《本草图经》中对人参效果的评价。在清代编著了《考证》一书。18 世纪循证医学的理念得以进一步发展。例如坏血病治疗、放血疗法和白喉治疗的对照研究。1948 年在英国医学研究会领导下开展了世界上第一个临床随机对照试验(randomized controlled trial,RCT),肯定了链霉素治疗肺结核的疗效。在溃疡性结肠炎、十二指肠溃疡治疗方面也出现了 RCT 研究。RCT 的出现是临床医学研究的里程碑,也是循证医学的主要来源。1976 年英国心理学家 Glass 首次提出了 Meta 分析的统计学方法。Chalmers 等提出了累积 Meta 分析的概念。

临床流行病学在循证医学的发展中起了重要作用。20 世纪 80 年代初期,以加拿大 McMaster 大学 Sackett 为首的临床流行病学专家在该医学中心对住院医师举办了“如何阅读医学文献的学习班”,联系患者的临床实际问题,检索与评价医

学文献,将最新证据应用于自己的临床实践。从1992年起相继在JAMA等杂志发表了系列的循证医学实践的总结性文章,受到临床医学界的关注。1995年Sackett受聘于英国牛津大学,成立了循证医学中心,相继出版了循证医学专著和杂志。

英国Cochrane于1979年提出和开展的系统评价(systematic review, SR)促进了循证医学的发展。他提出了应用RCT结果进行SR,及时为临床实践提供可靠的依据。1993年国际上成立了Cochrane协作网,广泛收集RCT研究结果,在严格质量评价的基础上,进行SR以及Meta分析,将研究结果推荐给临床医生,服务于临床实践。

我国于1996年成立了Cochrane中心,并于1999年更名为中国循证医学中心,开展了培训和广泛的国际国内合作交流,推动了我国循证医学的发展。

三、循证医学实践的方法

1. 确定一个需要回答的问题 这是实施循证医学的第一步。问题可涉及病因、临床表现、诊断、治疗、预后及预防等多方面,应是关系到患者健康的关键问题。

2. 收集回答问题的证据 根据提出的问题,确定关键词,应用电子检索系统和期刊检索系统,检索相关文献。

3. 严格评价证据质量 Sackett等提出了根据证据可靠性进行分级的评价法。可靠性主要根据证据的类型、研究设计、方案实施的严谨性和统计学结果来衡量。不同临床问题证据可靠性的评估有不同的标准。关于治疗研究的证据按质量及可靠程度可简要分为五级(可靠性依次降低)。一级:所有RCT的SR/Meta分析;二级:单个的样本量足够的RCT;三级:设有对照组但未用随机方法分组的研究;四级:无对照的系列病例观察;五级:专家意见。国际公认RCT的SR或RCT的结果是证明某种疗法有效性和安全性的最佳证据(金标准)。在没有这些金标准的情况下,可依次使用其他证据,但其可靠性降低。

4. 应用最佳证据指导临床决策 将最佳证据服务于临床。在应用时应遵循个体化原则。此外,还应考虑到患者的价值取向和具体的医疗环境。可靠性差而结果尚难定论的问题可进一步研究。

5. 总结和评价 通过对患者的循证医学实践,总结成功或失败的经验和教训,进行具体的分析和评价,以便从中受益,达到促进学术水平和提高医疗质量的目的。

四、循证医学的证据来源

证据的来源可分为一级来源证据和二级来源证据,也分别被称为原始研究

证据和二次研究证据。

(一) 一级来源证据

其中包括美国的“医学索引在线”(index medicus online, MEDLINE)、欧洲的 EMBASE 数据库(embase database)、中国的“中国生物医学文献数据库”(Chinese biomedical literature database, CBM)和“中国期刊全文数据库”。这些综合性医学文献库的特点是收录文献范围广泛、数量巨大、质量参差不齐。

1. 医学索引在线 MEDLINE 是美国国立医学图书馆建立的文献库。MEDLINE 数据库收录了 1966 年以来世界上 70 多个国家和地区出版的生物学及相关期刊 4000 种,涉及几十个语种,其中 90% 左右为英文刊物,78% 有英文摘要。内容涉及多种医学专业。PubMed 是美国国家生物技术信息中心开发的 MEDLINE 网站。

2. EMBASE 数据库 它与 MEDLINE 收录的杂志有一定的重叠。该数据库的重点收录的学科是药物和药学。它收录以欧洲为主的世界各国文献,收录的时间始于 1974 年。

3. 中国生物医学文献数据库 该数据库是由中国医学科学院信息所开发研制的,收录了自 1983 年以来 1000 多种中国期刊。收录学科涉及基础医学、临床医学、预防医学、药学、中医学、医院管理及中药学等生物医学的各个领域。

4. 中国期刊全文数据库 收录了自 1994 年以来 700 多种医药类专业期刊的全文文献,及其他非医药类期刊所提供的文献。

(二) 二级来源证据

其中包括 Cochrane 图书馆、最佳证据、循证医学评价等。二级来源证据与循证医学直接相关。

1. Cochrane 图书馆 该图书馆由英国 Cochrane 中心委托建立,是一个提供高质量证据的文献库,主要包括《Cochrane 系统评价全文库》、《Cochrane 有效评价文摘库》、《Cochrane 临床试验中心登记库》、《Cochrane 评价方法学文献库》、《卫生技术数据库》等。

2. 最佳证据 该数据库收集了《美国内科医师学会杂志俱乐部》和《循证医学》杂志的全部内容。

3. 循证医学评价 将 Cochrane 图书馆中的系统评价全文库、有效评价文摘库和最佳证据 3 个数据库集为一起,并与 MEDLINE 和 Ovid 收录的杂志全文链接,该特点可方便地同时获得二级和一级来源证据。

4. 指南数据库 由美国、英国制作的两个指南数据库是循证临床实践指南数据库,拥有很高可信度的循证医学临床证据。

5. 国家研究注册目录 除了收录英国 NHS 资助的正在进行和最新完成的研究项目,还收录了英国医学研究资助局登记的临床试验和国家医疗卫生证据

回顾和传播中心注册的评价。

五、最佳证据——RCT 和 SR(Meta 分析)

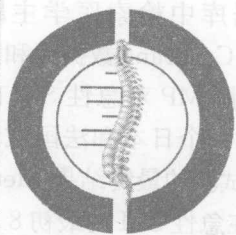
RCT 是防治性研究的最佳方案,证据的论证强度和科学性最佳。RCT 在某些特殊情况下,也适用于病因学的前瞻性研究。

SR 是一种严格的评价文献的方法,它针对某一个具体的临床问题,采用临床流行病学减少偏倚和随机误差的原则和方法,系统、全面地收集全世界所有已发表或未发表的临床研究结果,筛选出符合质量标准的文献,进行定性分析或定量合成,获得较为可靠的结论。定性分析是采用描述的方法,将每个原始研究的特征按设计方法、研究对象、干预措施、研究结果和研究质量等进行总结并列成表格,了解纳入研究的情况和研究方法的严格性,对比不同研究之间的差异,解释结果,判断是否可以对原始研究进行定量合成。定量分析包括同质性检验、Meta 分析和敏感性分析。传统的叙述性文献综述与其相比,主要缺点是主观性强,容易产生偏倚和误差。

Meta 分析广义上也称为 SR。Meta 分析是用统计分析的方法将多个独立的、可以合成的临床研究结果综合起来进行定量合成,又称为荟萃分析。SR 并不意味着一定要对相关研究结果进行定量合成,它可以是定性系统评价,也可以是定量系统评价即包含 Meta 分析。Meta 分析的结论不是一成不变的,随着新研究证据的出现,其结论也会更新。

参 考 文 献

1. 王家良. 循证医学. 北京:人民卫生出版社,2005
2. 王吉耀. 循证医学与临床实践. 北京:科学出版社,2002
3. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, et al. Evidence-based Medicine. 2nd edition. Edinburgh:Churchill Livingstone,2000



第二章

脊髓损伤

外伤性脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是骨科常见病。该病治疗疗效差,并发症多,严重影响了伤者的生活质量。目前有关 SCI 循证研究主要集中于相关药物治疗、手术时机及康复等方面。

一、SCI 的相关药物治疗

(一) 甲泼尼龙(methylprednisolone, MP)

1. 支持治疗有效的证据 Bracken 等^[1]采用多中心、随机、双盲、对照的方法对 162 名 SCI 的患者进行了 MP 治疗,剂量为 30mg/kg,然后 5.4mg/(kg·h),连续 23 小时静脉滴注。损伤后 6 周和 6 个月分别评价运动和感觉的改善情况。损伤后 8 小时以内治疗的患者 6 个月后运动和感觉功能明显恢复,超过 8 小时治疗者无效。在同时研究中纳洛酮应用于 154 名患者,剂量为 5.4mg/kg,然后 4.0mg/(kg·h),连续 23 小时静脉滴注,治疗显示无效。

在随后的研究中比较了 24 小时和 48 小时应用 MP 的疗效^[2]。北美 16 个脊髓损伤中心参与了研究。损伤后 8 小时以内治疗的患者 499 名。损伤后 3~8 小时治疗的 48 小时组患者在 6 周和 6 个月时有明显的疗效,6 个月更可能恢复一个神经学等级。但与 24 个小时组相比存在严重的败血症和肺炎,其他并发症和死亡率相似。作者建议伤后 3 小时内治疗的患者可持续 24 小时,3~8 小时治疗的患者应保持 48 小时 MP 的使用。

Bracken^[3]系统评价了急性脊髓损伤的药物干预,主要结果是脊髓损伤后 8 小时内首先按 30mg/kg 计算,15 分钟内一次输入,以后每小时 5.4mg/kg 静滴 23 小时的给药方案治疗,MP 可以改善 1 年后的神经恢复情况。而且该分析还表明,MP 治疗可以明显改善运动功能。最近的一个试验特别观察了损伤 3 到 8 小时后才开始的治疗,该试验表明再附加 24 小时 MP 治疗(共 48 小时),可以观察到进一步运动神经功能和功能状态的改善。因此他们得出结论,脊髓损伤 8 小时内注射大剂量甲泼尼龙甾类激素是在三期随机试验中唯一显示有效的药物治疗方法,而且已被很多国家作为标准治疗方法所接受。

该学者在 MEDLINE、CINAHL 和其他专业数据库中检索医学主题词“methylprednisolone and acute spinal cord injury”。对 Cochrane 数据库和系统综述也进行了检索。共有 5 个随机对照试验评估大剂量 MP 对急性 SCI 的治疗。三个美国国家急性 SCI 试验具有方法学的高效性,一个日本和法国试验具有中等到低等的方法学效应。24 小时 MP 治疗的三个试验的最终结果 Meta 分析指出,MP 治疗患者平均单方面运动得分提高 4.1。在急性 SCI 的最初 8 小时内给予大剂量 MP 是有效安全的。而且可使某些患者获得重要的临床康复^[4]。

2. 不支持治疗有效的证据 Hurlbert^[5]对美国国家急性 SCI 第二次和第三次试验最初研究设计进行了综述,包括最初结果与此后结果的比较。数据从表格形式恢复到未经处理的形式,可以直接观察治疗组的变化。调整了操作标准后对结果进行深入分析。结果证明,急性 SCI 患者应用 MP 治疗并不是一个标准的治疗方法,也不是一个值得推荐的方法。药物疗效证据不足,只是代表了随机事件。从严格的意义来讲,24 小时的 MP 治疗被认为是一种临床 SCI 的试验性治疗。48 小时治疗不应被推荐。

Short^[6]等对大剂量 MP 治疗急性 SCI 进行了系统评价,也认为急性损伤后 8 小时内应用大剂量 MP 作为标准治疗的证据不足。

由 Hugenholtz 等^[7]组成的包括从事临床实践工作多年的神经外科、脊柱矫形外科专家、急诊医生和理疗师的委员会在电子数据库中查找从 1966 年 1 月 1 日到 2001 年 4 月有关急性 SCI 和类固醇的文章。此外,还通过以下方法加以研究:人工查找文献索引,寻找未发表的文献,翻译外文文献, Cochrane 系统综述作者和制药公司的研究方法。经集体决定将这些数据进行分析并提出建议。共检索到 157 篇专门研究急性 SCI 和 MP 的引文,其中 64 篇综述。提出的建议基于一个 Cochrane 系统综述,6 个 1 级临床研究和 7 个 2 级临床研究,这些文章描述了 MP 治疗的神经学功能变化和并发症。没有充分的证据证实急性闭合性 SCI 8 小时内应用 MP 是一项治疗标准或治疗指导方案。大剂量 MP 治疗仅适用于临床证据较差的病例,没有足够的证据支持大剂量的 MP 使用时间超过 23 小时。

3. 关于并发症的研究 Matsumoto 等^[8]对颈髓损伤后应用大剂量 MP 引发的早期并发症进行了前瞻、随机、对照性研究。研究包括 46 名患者,平均年龄 60.6 岁,最小 18 岁,最大 84 岁。23 例接受治疗,23 例接受安慰剂对照治疗。治疗组有 13 例(56.5%)患者发生并发症,对照组只有 8 例(34.8%)。两组结果不同,但无统计学意义。治疗组有 8 例(34.8%)存在肺部并发症,对照组有 1 例(4.34%)。治疗组有 4 例(17.4%)胃肠道并发症,对照组无。肺部并发症更易发生在 60 岁以上患者中。

4. 评论 MP 8 小时内应用是否对 SCI 治疗有效尚无定论,48 小时治疗更

难确定。如在临床应用应注意并发症的发生,并按照所建议的方法用药。

(二) 神经节苷脂(monosialic ganglioside, GM-1, sygen)

1. 支持治疗有效的证据

(1) 20世纪90年代:Geisler等^[9]采用前瞻、随机、对照和双盲的方法评价GM-1的疗效。共34例SCI患者,其中23例为颈髓损伤,11例为胸髓损伤。伤后72小时内应用GM-1,每天100mg,18~32次。1年后,采用Frankel分级和美国脊髓损伤学会运动评分评价疗效。结果表明GM-1可促进神经学功能的恢复。

在Walker等^[10]的随机双盲交叉研究中慢性SCI患者分别接受GM-1或安慰剂2个月。研究表明,无论在使用安慰剂2个月前或后,每天100mg GM-1静滴,一周6天,都能显著改善运动评分,而且在运动评分上没有安慰剂效应。在接受安慰剂前使用GM-1,其依然可以在安慰剂期起作用,维持运动改善。无论在接受安慰剂前或后,使用GM-1能使患者借助支具,以较快速度行走更长的距离。

(2) 2000年至今:Geisler等^[11]做了两种不同剂量sygen与安慰剂对照的随机双盲多中心试验,结果表明,在第8周给药结束时,sygen对改善所有患者的主要结局指标都有显著作用。首次达到明显恢复时,sygen也对所有患者有明显作用。对照组因样本量过小而受限,它没有得出最初有效性分析的显著差异,而只是得出了一种趋势。对非手术患者在26周内不同时间点,其主要疗效参数也一致地显示出显著作用。sygen也在美国脊髓损伤学会运动、轻触觉、针刺觉评分上显示出一致的改善趋势。同样,sygen可以改善肠道功能、膀胱功能、骶骨感觉、肛门收缩。对于那些损伤不是太严重的患者,sygen药效更好。

2. 不支持治疗有效的证据 2000年至今,Chinnock等^[12]的Cochrane系统评价却得出结论,GM-1治疗不会减少SCI患者的死亡率,而且也没有证据支持其可以有助于幸存者的恢复和改善生活质量。

3. 评论 GM-1(sygen)能否促进慢性SCI患者神经功能的恢复尚难定论,还需进一步研究证实。

(三) 促甲状腺素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)

Pitts等^[13]评价了TRH治疗20例SCI患者的疗效,TRH剂量为每千克体重0.2mg/kg,而后0.2mg/(kg·h),持续6小时。伤后24小时,72小时,1周,1个月,4个月和1年连续评价。对于不完全损伤患者TRH治疗可获得较高的运动、感觉、Sunnybrook评分。

(四) 4-氨基吡啶(4-aminopyridine, 4-AP)

1. 支持治疗有效的证据

(1) 20世纪90年代:Segal等^[14]采用随机、开放、对照、盲法评价长期应用

钾通道阻滞剂 4-AP 对 SCI 的疗效和安全性。21 名病程 2 年或 2 年以上的 SCI 患者参与了研究,16 名每日接受 4-AP 30mg(高剂量);5 名受试对象每日接受 4-AP 6mg(低剂量)。3 个月时运动与感觉复合分数显著提高。接受高剂量治疗的患者最大呼气压、最大吸气压、FVC、FEV/1 秒均具有临床意义上的提高和(或)统计学意义上的提高。这些受试者强直状态程度也有所下降(modified ashworth scale)。连续的生化指标和脑电图均未改变基线水平,未发生具有临床意义的药物毒副作用。长期口服快速释放型 4-AP 对运动和感觉功能具有一定的改善作用,可增加肺功能,减轻长期的痉挛状态。长期口服似乎具有安全性和相对的无毒性。

(2) 2000 年至今:Halter 等^[15]评价了蛛网膜下腔内应用 4-AP 的疗效和安全性。将蛛网膜下腔导管的尖端尽量放置在每名研究对象的损伤平面位置上。4~5 小时内注入 4-AP 5mg。记录生命体征,感觉运动状态,并进行 24 小时疼痛情况的询问。结果没有出现全身的不良反应。1 名患者表现出一过性的感觉功能改善;2 名患者强直状态出现暂时性的改善;3 名患者皮肤反射暂时增强,2 名患者的意识性运动控制小幅度增强。在第 4 小时,1 名患者脑脊液中 4-AP 的浓度峰值达到 163ng/ml,在第 5 小时,其他患者的峰值达到 122ng/ml。此种药物入路可使局部脑脊液药物浓度达到全身用药 1000 倍剂量才能达到的浓度。蛛网膜下腔用药可集中进行损伤部位的治疗并减少全身不良反应的出现。

25 名受试对象应用 4-AP,检测运动诱发电位(motor evoked potentials, MEPs)。在所有的肌肉测验中,发现 4-AP 降低了刺激阈值,增加了 MEPs 的振幅,缩短了潜伏期;但对周围神经系统没有改变。该结果提示小剂量 4-AP(快速释放型)可以改善一些不完全性 SCI 患者的中枢运动传导,但也会增加皮质层的兴奋性^[16]。

Grijalva 等^[17]证明口服 4-AP 12 周,运动感觉功能和自主运动改善明显。14 名患者(56%)共出现 26 项副作用,其中一个中等的副作用是胫骨后动脉痉挛;还有 25 个轻微的副作用,如口干、眩晕、恶心、胃炎、口部和四周感觉异常等。6 名患者(24%)出现酶水平的暂时改变和血小板减少。

2. 不支持治疗有效的证据 2000 年至今:Donovan 等^[18]评价了静脉滴注 4-AP 的疗效。用药过程中和用药后对患者进行连续监测。监测疼痛、感觉运动功能,应用肌电图监测肌肉张力和运动控制能力。在相似的时间间隔里对血液和脑脊液样本进行分析。尽管 4-AP 进入脑脊液中,但临床和肌电图参数上均未表现出有意义的改变。在注射 4-AP 的过程中患者常常有不适的症状。

Van der Bruggen 等^[19]采用双盲、随机、交叉对照的研究方法证明 4-AP 对患者功能状态无明显改善作用。平均说来,接受 4-AP 治疗的患者震动感觉阈值没有接受安慰剂治疗的患者改善的程度大。接受 4-AP 治疗的患者,正常

行走速度与最大行走速度均无显著改变。

DeForge 等^[20]测量下肢等张肌力和生物机械步态,证明 4-AP 改善 SCI 患者步态的作用不明显。

3. 心脏功能的影响 Isoda 等^[21]采用随机对照、剂量水平盲法研究 4-AP 对 SCI 患者心脏复极、PR 间期、心率的影响。结果表明在用 4-AP 一个月期间,心率和 PR、QT、QTc 间期均未发生变化,与文献的对照值比较在正常范围。长期以 30mg/d 的剂量口服,4-AP 不会对心跳周期和心率造成影响,也不会导致潜在的致命性的室性心律失常,特别是持续接受 4-AP 长达一个月的 SCI 患者,也不会对心脏复极产生影响。

4. 评论 4-AP 的疗效尚难肯定,但应用时有一定的安全性。

(五) 抗痉挛药物

Coffe 等^[22]针对 93 例 SCI 或多发性硬化或其他脊髓病(3 例)导致的顽固性痉挛状态进行了随机双盲安慰剂对照隐藏方案的鞘内注射氯苯氨丁酸研究。88 例患者分别接受 50mg, 75mg, 100mg 的剂量, 75 名患者接受植入程控注射泵进行治疗。强直 Ashworth 评分由术前的 3.9 减少到 1.7。肌肉痉挛由术前平均 3.1 减少到术后平均 1.0。研究表明鞘内注射氯苯氨丁酸对于 SCI 或多发性硬化引起的顽固性痉挛的长期治疗是安全有效的。

Taricco 等^[23]评价了氯苯氨丁酸、硝苯呋海因、盐酸替龙尼定和其他治疗 SCI 患者长期痉挛状态药物的效果和安全性。同时也评价了氯苯氨丁酸不同给药途径的效果和安全性。作者检索了到 1998 年损伤研究组的专门登记、Cochrane 对照试验登记, MEDLINE、EMBASE 和 CINHALL 的资料。还调查了该领域的药品公司和相关专家。涉及具有严重痉挛状态的 SCI 患者的所有平行和交叉随机临床试验为选择标准。两名研究者独立评价试验的方法学质量(随机分组、盲法、患者的特性、纳入和排除标准、干预、结果、失访)。53 个试验中有 9 个符合纳入标准。其中包括 8 个交叉试验, 1 个平行试验。两个试验(14 名 SCI 患者)表明,和安慰剂对照组相比,鞘内注射氯苯氨丁酸可明显减轻痉挛状态(Ashworth 评分和 ADL 成绩),并无任何副作用。盐酸替龙尼定能显著提高患者的 Ashworth 评分,但不能提高 ADL 成绩,存在显著的不良反应发生率(困倦,口干)。研究不能提供其他药物(加巴喷丁、可乐定、地西泮、异戊巴比妥和口服氯苯氨丁酸)具有临床效果的证据。

(六) 抗菌药物

1. 20 世纪 90 年代 Whitby 等^[24]采用单中心、前瞻、随机、双盲的研究方法,评价氟罗沙星和环丙沙星对 SCI 合并泌尿系统感染患者的疗效。患者被随机分成 2 组,一组患者每日 1 次氟罗沙星 400mg 口服;另一组患者每日 1 次环丙沙星 500mg 口服,持续 10 天。治疗后 5~9 天评价临床治疗效果。氟罗沙星

组的细菌学根除率为 88%，环丙沙星组为 86%。6 周后，分别为 69%，65%。两组副反应事件发生率都很低(19%，20%)，主要是恶心。每日 1 次的氟罗沙星和每日 2 次的环丙沙星疗效和安全性相当，都对 SCI 伴泌尿系统感染的患者有效。

2. 2000 年至今 Morton 等^[25]评估了抗生素预防治疗脊髓功能障碍导致神经性膀胱患者尿道感染的益处和损害。在 MEDLINE、EMBASE 和 CINAHL 数据库中应用检索词：尿道、尿道感染、菌尿症、截瘫、四肢瘫、脊髓损伤等进行检索。选择的标准包含那些由于脊髓功能障碍造成神经性膀胱的成年人和青春期少年，该研究以抗生素预防尿道感染为对象并以菌尿症或尿道感染为观察结果。两名评估者单独提供数据，不同意见由集体协商解决。研究由一名方案调查人根据 Jadad 和 Schulz 质量标准进行分级。符合选择标准的 15 个试验中抗生素对每周感染率影响效果的数据通过随机效应模型进行集中汇合。抗生素应用并没有显著减低症状性感染。预防用药与减少急性患者的无症状性菌尿症有关。平均每个患者需用 3.7 周的治疗来阻止一例无症状性感染的发生。对于非急性患者接近于统计学意义水平。预防用药导致近两倍的耐药细菌的增长。因此，常规预防应用抗生素不应提倡，然而临床的重要效应也不应被排除。

Dow 等^[26]采用随机双盲安慰剂对照试验比较环丙沙星 250mg，每日 2 次，3 天和 14 天的不同疗程治疗脊髓损伤所致的急性尿道感染的疗效。患有肾盂肾炎、肾结石、肾积水及长期留置导尿的患者排除在外。结果表明，在长期随访中 14 天的疗程效果显著好于 3 天的疗程。3 天疗程治疗组无论是微生物学还是症状学上复发频率均较高。他们得出治疗 SCI 所致的急性尿道感染，14 天疗程同短期治疗相比，能改善临床和微生物学的结果。

Waites 等^[27]通过随机对照试验比较 3 种膀胱冲洗方法治疗神经源性膀胱障碍所致的菌尿。89 名菌尿患者随机分成 3 组：分别用 30ml 无菌盐水、醋酸、新霉素多黏菌素溶液每日 2 次膀胱冲洗，连续 8 周。尿液分析、尿培养、抗生素敏感性试验分别在试验开始时，第 2 周、4 周、8 周进行，以评价何种溶液影响细菌的数量和类型、尿液 pH 值、尿液粒细胞含量和耐药菌的生长。他们得出结论，膀胱冲洗通常可以应用 8 周。应用醋酸、新霉素多黏菌素溶液与盐水比较在减少细菌量和感染上没有任何优势。不推荐应用膀胱冲洗治疗神经源性膀胱障碍所致的菌尿。

3. 评论 氟罗沙星、环丙沙星对 SCI 后的泌尿系统感染治疗有效，疗程 2 周左右效果会更好。对于 SCI 患者不提倡常规应用抗生素以预防尿道感染。不推荐应用膀胱冲洗治疗 SCI 后的菌尿。

(七) 万艾可(枸橼酸西地那非)

1. 随机对照研究 Hultling 等^[28]通过多中心、随机双盲、安慰剂对照、可变量两段交叉试验评价万艾可治疗 SCI 所致勃起障碍对生活质量的影响。他

们通过 15 项勃起功能国际评分表中的问题 13 和 14 来直接评价 178 名 SCI 所致勃起障碍患者的生活质量。5 项问卷也用来评价这些患者勃起障碍对生活质量的影 响。还应用了一些心理学量表评价生活质量,如 MOS(medical outcomes survey)Short Form-12, Psychological General Well-Being Index 和 MOS Family Survey。结果表明在性生活(IIEF Q13)和性伴侣关系(IIEF Q14)及勃起功能上有显著改善。生活质量参数如精神健康,身体健康,抑郁与焦虑在评分上也 都得以改善。他们认为,万艾可对 SCI 所致勃起障碍,可以显著改善患者主要 生活质量参数。

Ethans 等^[29]采用随机、双盲、对照交叉试验方法评估了万艾可对 T₆ 及其 以上水平完全性 SCI 患者的心血管影响。23 名 SCI 患者被随机给予安慰剂、万 艾可 50mg、万艾可 100mg。给药之前及给药后 4 小时内每小时需测量:仰卧位 及坐位的血压和心率;坐起后看到视觉模拟表时感受到的眩晕程度。应用 4 项 重复测量变异分析法进行分析。胸髓损伤患者的收缩压变化很小,但颈髓损伤 患者收缩压显著下降。所有患者舒张压都降低。1 小时后,胸髓损伤患者心率 升高,但颈髓损伤患者心率无变化。给予万艾可 100mg 后,胸髓损伤患者眩晕 感增加了。颈髓损伤患者给予万艾可 50mg 后眩晕感增加。结果表明万艾可 可明显降低血压,其对颈髓损伤患者的影响大于胸髓损伤患者,并且在这两个人 群中均可引发眩晕。

2. 系统评价 Derry 等^[30]借助 2 个随机对照研究和 4 个前瞻性病例研究 评估万艾可治疗 SCI 勃起障碍的安全性和有效性。对于总有效性,提高勃起和 性交能力高达 94%,而且高达 72%的性交尝试是成功的。与安慰剂相比,6 项 研究中有 5 项显示有显著增加勃起的能力。不完全性 SCI 的勃起反应率高于完 全性 SCI,上运动神经元损伤高于下运动神经元。一定比例的完全性损伤患者 从服用万艾可中获益。其副作用的发生率和类型与以前的报道相似。在任何报 道中均未提到自主神经功能失调的症状。存在的证据表明口服万艾可治疗 SCI 的勃起障碍是相当有效和安全的。

Deforge 等^[31]的系统评价结果表明万艾可治疗勃起障碍成功率为 79%,与 阴茎注射的治疗结果无显著差异。

3. 评论 万艾可明显改善 SCI 患者的勃起功能,甚至对于完全性损伤患 者,并具有一定的安全性。但对于血压降低的不良反应要给予必要的关注。

(八) 肌酸

Jacobs 等^[32]采用随机、双盲、对照交叉设计的方法评估短期补充肌酸对颈 髓损伤患者上肢活动能力的作用。16 名完全颈髓损伤患者参与了研究。治疗 组每日接受 20g 肌酸,使用 2 分钟工作期和 1 分钟恢复期进行增大峰测力法测 试,在每一个治疗期前后立即实施。主要测量最大出力、疲劳时间、心率和新陈

代谢测量,包括摄氧量、每分通气量、潮气量和呼吸频率。在补充肌酸后摄氧量、摄二氧化碳量、潮气量的峰值水平明显增加。研究表明补充肌酸可加强完全性颈髓损伤患者的运动能力,提高运动训练的益处。

(九) 肝素

Lohmann 等^[33]采用前瞻、随机、开放的方法评价了标准肝素和低分子肝素在 166 名脊柱骨折合并 SCI 患者中的应用。86 名患者使用标准肝素,80 名患者使用低分子肝素。每日进行床边检查。有临床血栓栓塞症状的患者进行确定性静脉造影或肺扫描。在标准肝素组有 12 位(14.0%)患者有深静脉血栓形成,在低分子肝素组有 6 位(7.5%)。肺栓塞在标准肝素组检测到 2 次(2.33%),而在低分子肝素组仅 1 次(1.25%),并没有显现出明显的差异。

专门研究者^[34]采用随机多中心研究比较低分子肝素加间歇肺内加压与依诺肝素预防急性 SCI 患者静脉血栓形成。他们把急性 SCI 患者随机分成每 8 小时 5000U 肝素加间歇肺内加压组(UFH-IPC)和每 12 小时 30mg 依诺肝素组。评价用药 2 周后深静脉血栓、肺栓塞、大出血的发生。结果 107 名患者中,深静脉血栓发生率 UFH-IPC 组 63.3%,而依诺肝素组 65.5%($P=0.81$);肺栓塞发生率 UFH-IPC 组 5.3%,而依诺肝素组 2.6%($P=0.14$)。他们得出结论,低分子肝素加间歇肺内加压和依诺肝素预防 SCI 患者急性期静脉血栓形成,在安全性和有效性上是相似的。

Chiou-Tan 等^[35]比较了达肝素与依诺肝素预防 SCI 患者深静脉血栓形成的效果。100 名 SCI 患者随机分组,45 名接受达肝素,55 名接受依诺肝素。主要观察深静脉血栓,出血,并发症,健康状态调查 Short Form-12,满意度,卫生/劳动消费。患者随机接受皮下每 12 小时 30mg 依诺肝素或每天皮下 5000U 达肝素。运动功能完全的患者连续接受 3 个月预防用药,不完全的连续接受 2 个月预防用药。结果深静脉血栓发生率达肝素组 4%,而依诺肝素组 6%。出血发生率达肝素组 4%,而依诺肝素组 2%。并发症、健康状态、满意度调查上均无差异。

评论:不同的肝素类型对于预防深静脉血栓、肺栓塞的效果是相近的。低分子肝素加间歇性肺内加压也未显示出突出的效果。

(十) 坦洛新

Abrams 等^[36]评价了坦洛新治疗由骶骨上 SCI 造成的神经源性下尿道功能障碍的安全性和有效性。263 名患者被随机分组,进行 4 周的坦洛新治疗(0.4mg 或 0.8mg,每日 1 次),其中 244 名患者完成了随机对照研究,186 名继续了长期的坦洛新治疗,134 名完成了一半的治疗。原始有效参数是最大尿流压力。坦洛新治疗后 4 周与安慰剂相比没有统计学上显著差别,但最大尿流压力均下降,而且坦洛新降低更明显。两者在长期的研究中有统计学差别,同时坦