

【编者按】我们提倡“百家争鸣”,对学术问题只有进行学术讨论,通过摆事实、讲道理,阐述各自不同的学术观点,才能达到明辨是非,才能使我们对外观事物的认识更深化、更科学和更接近真理。同时我们也赞同自古以来的书文规则,即“文责自负”。

对《中国的细胞移植:对最大的人类慢性脊髓损伤 临床试验的观察研究》一文的质疑

黄红云

(北京市石景山区西山神经再生和功能重建研究所 西山医院暨北京康复中心神经外科 100041)

中图分类号:R683.2,R651.2 文献标识码:C 文章编号:1004-406X(2007)-01-0005-04

贵刊 2006 年 8 月第 8 期刊出了 Dobkin 等的《中国的细胞移植:对最大的人类慢性脊髓损伤临床试验的观察研究》一文^[1](以下简称为 Dobkin 文)的中文译文,但该译文存在原始资料、数据与事实不符之处。

1 互相矛盾的两篇论文

在 Dobkin 文发表的同时,文中第三作者 Guest 等用我们的病例资料在 Nature 出版集团属下的《Spinal Cord》上以他们的名义报告了 1 例 18 岁日本脊髓损伤患者嗅鞘细胞移植后获得神经功能改善的文章^[2](以下简称为 Guest 文)。

在 Guest 文中这样描述:“患者麻醉清醒后立即拔除气管内插管,术后第 4 小时,查体未发现新的神经功能损害。术后 8d 内,每天查体并记录。术后第 1 天感觉平面下降,过程持续至随后的 48h,之后变化缓慢。术后第 1 天可检测到右侧腕背伸肌力 1 级,术后第 4 天可发现全关节范围的主动运动(2 级肌力)。左侧肘屈肌力从 2 级增至 3 级,随后增加至 4 级。左腕可触及微弱的伸肌收缩运动,无关节运动。骶段无感觉和运动功能变化。患者的神经功能评分从 C3 ASIA A 级感觉和运动完全四肢瘫变化为 C5 运动和 C4 感觉 ASIA A 级完全四肢瘫。”但在 Dobkin 文中其结果就成了:“未发现临床上有价值的运动感觉功能、残疾状况或者自主神经功能的改善”。

在 Guest 文中说:“在移植术后第 5 天、2 个月和 10 个月通过患者曾在北京使用过的翻译随访患者,其右腕和左肱二头肌继续保持功能改善,但上肢其它部位无进一步特别的运动功能恢复,感觉平面未继续改变。”但在 Dobkin 文中说:“采访过黄医生的西方医生、科学家和记者无法检查患者手术后除前几天外之后的状况,因此无法确定偶尔描述的手术后微小恢复。”实际上,Guest 文中报道的这例患者在术后 1 年 10 个月时我们进行了随访,其神经功能仍继续改善,ASIA 评价运动总分、轻触觉总分、痛觉总分术前分别为 6、10、10 分,术后 2 周为 11、10、10 分;术后 1 年 10 个月为 15、12、13 分。

Dobkin 和 Guest 这两篇文章不是明显的相互矛盾吗?虽然我们有些患者细胞移植后脊髓神经功能只有轻微改善,但正如胥少汀和郭世绂教授^[3]指出的,功能上的任何进步对截瘫患者都是有用的。目前我们的治疗方法只是改变了神经损害不可修复和重建的临床传统观念,在实际临床工作中,只能改善患者的部分神经功能。就像我们在学术论文和会议上反复陈述以及 Guest 所报告的那样,这种方法尚不能达到完全治愈这些传统观念认为无法治疗的疾病。然而该项工作的意义在于,它改变了这一领域传统神经科学的临床观念,实现了 0 到 1 的突破,开启了治疗这些疾病的大门。

2 资料和数据真实性

根据 Dobkin 文中 7 例患者的信息,反复检索我们的患者病案库,最终仅能核对出 2 例我们治疗过的患者与 Dobkin 等有接触 (其他皆因基本数据不准确而无从查找)。那么这 2 例患者的事实真相是什么呢?这是其中一位患者 Matt 妈妈的一封信:“我声明 Dobkin 医生在我们到中国之前并没有见过 Matt,当然也就没有给 Matt 做过术前检查,只是在术后做了评估,所以我不能说他的评论是准确的,因为他没有手术前后的对比资料。就在上个月 Matt 在一家提供非治疗性训练的康复中心的站立支架上已经能够分开或合拢自己的双腿了。我们确实没有看到非常显著的运动功能恢复,因为 Matt 的运动传导束比他的感觉束损伤要严重。但他的呼吸改善了,神经性疼痛消失了并摆脱了止痛药的使用,右侧二头肌力量明显增强。我们也与 Dobkin 医生谈过,可他似乎不相信这些提高有神经学上的价值。对我们来说,自在北京治疗后, Matt 的生活质量得到了很大的提高, OEG 治疗简直是个奇迹。无论如何,人们不可能忽视呼吸顺畅、摆脱止痛药物和强壮到可以再去上学这些显著变化,不是吗?” Matt 的 ASIA 评价运动总分、轻触觉总分、痛觉总分术前分别为 0、12、12 分;术后 3 周为 14、18、16 分。

另一位患者 Derek 的妈妈 Jenet Langjahr 在信中写道:“术后醒来腓肠肌就有新的感觉,几天后脚尖就能出汗了。15 个月过去了,我想与所有人分享他的进步。他从受伤起就被加利福尼亚 Northridge 医院的临床专家和另外一位神经学家做录像追踪,我们确保提供给大家的信息真实。近 5 个月来,他可以自己控制排尿,不再需要间断定时导尿,术前需用膝踝支具,现在膝关节能够锁住,只用踝支具就可借助四脚拐杖行走,伴有严重痉挛放射到臀部的严重背部神经痛大部分消失,继而他可以行走更远的距离,不再需要任何药物来缓解疼痛和痉挛……这个手术确实很大程度上提高了我儿子的生活质量。我对 Dobkin 医生完全否认嗅鞘细胞移植治疗所取得的进步、不尊重事实的作法感到遗憾。” Derek 的 ASIA 评价运动总分、轻触觉总分、痛觉总分术前分别为 60、84、89 分;术后 3 周 60、89、89 分;术后 1 年 5 个月 62、89、89 分。

对于患者 Matt, Dobkin 等没有做术前的功能评价;对 Derek, 他们则否定患者手术前后的功能评分变化;对 Guest 文报告的日本患者则不愿意在 Dobkin 文中提及。显然在原始资料和数据收集上, Dobkin 等存在偏见,在 Dobkin 文中的数据不真实。

且不说 Dobkin 文中 7 例患者的原始资料和数据上的真实性,就算这 7 例患者的原始资料和数据是真的,难道就能以此表明几百例患者的治疗全都无效吗?如果像 Guest 文和 Dobkin 文自认为的那样,他们所撰写的是科学论文,那么他们应该遵循的基本规则是以真实的原始资料和数据报告他们自己的研究成果或评价他人的研究成果。无意的数据错误可能是学术不严谨造成,若有意数据错误则是对学术界和公众的欺骗。

3 神经组织及神经细胞移植现状

神经组织和细胞移植已有一百多年的历史,在 20 世纪 80 年代得到了迅速发展,尤其是在神经组织细胞移植治疗帕金森病、脑发育不全、脑外伤后遗症、脑血管病后遗症、小脑萎缩、脊髓损伤、癫痫及垂体功能障碍等的基础与临床方面进行了深入的研究,并取得了令人欣喜的进展与成果。1990 年 9 月,世界医学会第 41 届大会批准了胎儿组织移植的报告,认为在今后 10~15 年内,胎儿组织移植是治疗许多变性疾病的重要方法之一。中国广泛开展了此项工作,截止到 1994 年底全国已有 56 个单位进行了 1910 例脑组织移植^[4-6]。目前全世界包括美国、欧洲和中国等国家和地区共有 4000 多例帕金森病患者接受了胚胎脑细胞移植。1996 年美国 FDA 批准 24 例异种神经细胞移植治疗神经系统变性疾病。1998 年 10 月美国匹兹堡大学采用脑细胞移植治疗脑卒中。至今已有美国、英国、加拿大、意大利、西班牙、日本、俄罗斯、印度、中国和中国台湾等国家或地区的许多神经科学家先后采用不同性质的胚胎组织或细胞移植治疗各种中枢神经系统疾病。

从目前的研究趋势与成果看,多数学者对神经组织细胞移植的作用趋于肯定,神经组织细胞移植引起了越来越多的学者的兴趣。仅在一个网址即可查出 40 多万篇关于中枢神经系统组织、细胞移植的论文^[6,7]。目前全世界脊髓损伤神经细胞移植的临床治疗研究机构分布在葡萄牙、澳大利亚、俄罗斯、瑞典、美国、以色列、韩国、墨西哥和中国及中国台湾等国家或地区。

嗅鞘细胞是一种具有特殊功能的脑细胞^[8-10],脑嗅鞘细胞移植是众多脑神经组织或细胞移植的一种。我国卫生部在 1991 年(卫科计发 91-006)对脑移植工作做了明确规定^[11],即胚胎的功能性移植按临床常规进行。北京市卫生局、物价局对脑移植手术也做了相应的物价规定。

4 我们的工作概述

根据中国卫生部 91-006 文件及相关规定,北京海军总医院、首都医科大学附属北京朝阳医院和北京市西山医院伦理委员会先后批准了这一研究治疗方案。在动物实验的基础上^[12],我们开展了尝试性治疗,结果证实了胚胎嗅鞘细胞移植对晚期脊髓损伤和肌萎缩侧索硬化症患者的安全性和有效性^[13-17]。其有效性也被其他单位临床研究报告^[18]和 Dobkin 文中第三作者 Guest 以他的名义报告的我们治疗的临床病例所证实^[2]。现在我们还在不断改良手术方法,手术本身造成的不良反应进一步减少(结果待发表)。最近的研究又证实了其长期(38 个月)的安全性^[19]。

5 医学伦理学问题

对那些患了“不治之症”,已经“病入膏肓”的患者,医生本着救死扶伤的精神,不是消极地对待疾病,而是千方百计与疾病抗争。只要这种疗法有一定的科学根据,同时具有逻辑上的合理性,作为特殊情况下的非常措施,并且是对患者负责和有利于医学科学发展的做法,不能认为是对患者的强迫和欺骗;同时让所有志愿者或其父母(未成年人)了解这一临床试验性治疗的特性和可能结果,我们这样做是合乎道德的^[20]。反之,排斥和放弃对患者有效的治疗是完全违背医学伦理的。

6 临床研究设计的有关问题

随机双盲对照临床试验是临床研究的金标准。但进行开放的或非盲临床研究在一些情况下可能是必须的。例如,对一个外科手术设盲是很困难的,受试者或接受手术或不接受;另外,对于许多外科手术干预,设计一个合适的安慰剂是不可能的,或在伦理上是不被接受的。目前,国内外几乎所有外科医生都认为随机双盲临床试验对外科是不能接受和违反伦理道德的^[21]。

关于假手术(sham surgery)是否可以作为对照问题,胡良平^[22]认为假手术可能违背伦理道德,假手术仅相当于空白对照,不宜作为临床研究中的对照。因为手术本身是有创的治疗手段,患者接受手术治疗本身就冒着很大的风险,仅为对照而进行假手术是不符合赫尔辛基宣言相关精神的^[23]。在此我再次重申:我们反对让患者冒着很大风险,甚至危及生命而进行无任何治疗价值的对照性假手术。

自身对照在医学科学研究中一直就是一种重要的研究方法,我们的临床研究采用的就是自身对照方法。其理论依据是:基于持续千年的传统临床观念,完全性脊髓损伤晚期不可能再有机会改善神经功能^[24]。但有些人一方面强烈坚持完全性脊髓损伤晚期神经功能不可能恢复这一传统观念;另一方面,面对患者呈现的神经功能恢复,又想尽办法诋毁,甚至把这种神经功能恢复归为心理作用。

7 脑膜炎的正确概念与脊髓手术后的反应

脑膜炎(meningitis)是一种综合症状群,它可由细菌、真菌、病毒、寄生虫、螺旋体等各种微生物病原体的直接侵入所引起。其中最常见的是细菌所致的脑膜炎,其诊断依据包括发热、头痛、脑膜刺激征,脑脊液中以多形核白细胞增多为主(中性粒细胞占 80%~90%)的炎症变化,但需与血性脑脊液引起的神经症状相鉴别^[25]。

神经外科医生共知,开颅和脊髓手术后,一般均存在血性脑脊液(蛛网膜下腔混血),可继发发热、头痛及脑膜刺激征,腰椎穿刺脑脊液呈血性可证实诊断^[26]。Dobkin 等仅仅根据患者头痛、发热等情况就认为是脑膜炎,是不负责任的。常规脑和脊髓术后,一般在 1 周内都有吸收热^[27]。嗅鞘细胞脊髓移植手术过程与常规脊髓手术基本操作相同,所以术后与手术本身有关的并发症发生与常规脊髓手术相仿,同时,又由于髓内操作简单,整个手术耗时仅为 2~3h,故整体风险低于常规手术。所以,在我的论文中主要研究和阐述的是细胞移植本身可能造成的并发症和不良反应。

8 关于细胞鉴定

Guest 及其同事不能证实我们提供的细胞是嗅鞘细胞,这是他们不完善的免疫组化染色技术和最基本的学术诚信问题,而不是细胞的问题。通过 GFAP 和 p75(LNGFR)(OEG-特异标记物)抗体检测^[28],OEGs 完全可以被鉴定(图 1)。但 Dobkin 等引用 Guest 文指出,对固定的细胞没有作 p75 免疫组化染色。从逻辑上讲,下一步他们应该是对固定细胞样本进行恰当处理后再作免疫组化染色或请求技术帮助或请求给予新的细胞标本。然而,Guest 及其同事没有这样去做。这种最应该做的基本工作都不做,就武断发表:“这些可能是,也可能不是嗅鞘细胞”的言论;而在 Dobkin 文中就又变成了“很明显,这些细胞不是嗅鞘细胞”。不知道他们依据什么下此结论。另外在 Dobkin 文中竟然能将在 Guest 文中说明已在北京固定的死细胞说成“细胞是存活的”。

9 参考文献

1. Dobkin BH, Curt A, Guest J. Cellular transplants in China:observational study from the largest human experiment in chronic spinal cord injury[J].*Neurorehabil Neural Repair*,2006,20(1):5-13.
2. Guest J,Herrera LP,Qian T.Case report:rapid recovery of segmental neurological function in a tetraplegic patient following transplantation of fetal olfactory bulb-derived cells[J].*Spinal Cord*,2006,44(3):135-142.
3. 胥少汀,郭世绂.脊髓损伤基础与临床[M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,2002.2.
4. 中华器官移植杂志编辑委员会器官移植登记处.1994 年底前全国脑组织移植的统计[J].*中华器官移植杂志*,1995,16(3):141.
5. 周良辅.现代神经外科学[M].上海:复旦大学出版社上海医科大学出版社,2001.1216-1222.
6. 吴承远,刘玉光.临床神经外科学[M].北京:人民卫生出版社,2001.972-977.
7. 刘宗惠.实用立体定向及功能性神经外科学[M].北京:人民军医出版社,2006.613-627.
8. Franklin RJ,Gilson JM,Franceschini IA,et al.Schwann cell-like myelination following transplantation of an olfactory bulb-ensheathing cell line into areas of demyelination in the adult CNS[J].*Glia*,1996,17(3):217-224.
9. Li Y, Field PM, Raisman G. Repair of adult rat corticospinal tract by transplants of olfactory ensheathing cells[J].*Science*,1997,277(5334):2000-2002.
10. Ramon-Cueto A,Cordero MI,Santos-Benito FF, et al. Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia[J].*Neuron*,2000,25(2):425-435.
11. 中华人民共和国卫生部科技司.中华人民共和国卫生部关于人流产胎儿制剂的研制和临床观察的意见(卫科计发 91-006).1991.
12. 黄红云,刘凯,黄文成,等.嗅鞘细胞促使脊髓挫裂伤后神经再生和功能恢复的研究[J].*海军总医院学报*,2001,14(2):65-67.
13. 黄红云,王洪美,修波,等.嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤临床试验的初步报告[J].*海军总医院学报*,2002,15(1):18-21.
14. Huang HY,Chen L,Wang HM,et al. Influence of patients' age on functional recovery after transplantation of olfactory ensheathing cells into injured spinal cord injury[J].*Chin Med J*,2003,116(10):1488-1491.
15. Huang HY,Wang HM,Chen L,et al. Influence factors for functional improvement after olfactory ensheathing cell transplantation for chronic spinal cord injury [J].*中国修复重建外科杂志*,2006,20(4):434-438.
16. 黄红云,王洪美,顾征,等.嗅鞘细胞移植治疗运动神经元病/肌萎缩侧索硬化的初步报告[J].*中国临床康复*,2004,8(13):2440-2441.
17. 陈琳,黄红云,刘彦铨,等.嗅鞘细胞移植治疗肌萎缩侧索硬化症中期安全性评价[J].*中国临床康复*,2006,10(25):24-26.
18. 郑遵成,刘超,张振兴,等.嗅鞘细胞移植治疗陈旧性脊髓损伤 48 例[J].*中国临床康复*,2006,10(9):178-180.
19. 黄红云,陈琳,王洪美,等.嗅鞘细胞移植治疗晚期脊髓损伤安全性评价 38 个月磁共振随访结果[J].*中国修复重建外科杂志*,2006,20(4):439-443.
20. 丘祥兴.医学伦理学[M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,2005.158-170.
21. 卜擎燕译.临床试验中对照选择的国际伦理要求[J].*中国临床药理学与治疗学*,2003,8(2):215-218.
22. 廖杰,碧石.临床研究要有前瞻性:访生物医学统计学专家胡良平教授[N].*中国医学论坛报*,2005.12.15.
23. 丘祥兴.医学伦理学[M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,2005.247-249.
24. 胥少汀,郭世绂.脊髓损伤基础与临床[M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,2002.778-829.
25. 史玉泉,周孝达.实用神经病学[M].第 3 版.上海:上海科学出版社,2005.497-505.
26. 王忠诚.神经外科学[M].武汉:湖北科学技术出版社,1998.152.
27. 沈阳医学院编.实用手术学·神经外科胸外科分册[M].沈阳:辽宁人民出版社,1975.82-84.
28. Ramon-Cueto A,Avila J.Olfactory ensheathing glia:properties and function[J].*Brain Res Bull*,1998,46(3):175-187.

(收稿日期:2006-08-31 修回日期:2006-11-30)

(本文编辑 卢庆霞)