

团 体 标 准

T/GDPHA 001—2023

蛛网膜下腔移植人间充质干细胞治疗 创伤性脊髓损伤的临床技术规范

Clinical Practice Guidelines for Subarachnoid Transplantation of Human
Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Traumatic Spinal Cord Injury

2023 – 10 – 19 发布

2023 – 10 – 19 实施

广东省医院协会 发布

目 次

前 言	II
引 言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 基本要求	4
5 风险预案	4
6 实施方案的制定	4
7 实施方案的临床操作	4
8 不良事件(AE)的处理	7
9 严重不良事件 (SAE)、报告及随访	8
10 受试者随访	8
参 考 文 献	9

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由中山大学附属第三医院提出。

本文件由广东省医院协会组织编制并归口。

本文件起草单位：中山大学附属第三医院、中山大学、广东省药品检验所、四川大学华西医院、同济大学附属东方医院。

本文件共分10章，主要技术内容包括：范围，规范性引用文件，术语和定义，基本要求，风险预案，实施方案的制定，实施方案的临床操作，不良事件（AE）的处理，严重不良事件（SAE）的报告，受试者随访。

本文件主要起草人：戎利民、项鹏、庞卯、杨阳、梁蔚阳、刘斌、张良明、杜聪、孙健、黄小慧、莫健、阳莉、刘浩、李立钧、戎鑫、黄康康、刘仲宇、陈子豪、武文斌。

引 言

近年来，各种类型的干细胞移植治疗创伤性脊髓损伤相关临床研究/试验逐步开展，但目前关于蛛网膜下腔移植人间充质干细胞的临床技术规范仍属空白。为更好的适应细胞治疗领域的发展需要，加强人间充质干细胞治疗临床操作技术的质量控制和安全性管理，规范人间充质干细胞治疗的临床操作技术流程与风险控制，保证受试者的合法权益和安全，同时促进国际、国内同行业间的交流，制定蛛网膜下腔移植人间充质干细胞治疗创伤性脊髓损伤的临床技术规范具有重要意义。



蛛网膜下腔移植人间充质干细胞治疗创伤性脊髓损伤的 临床技术规范

1 范围

本文件规定了相关术语与定义、基本要求、风险预案、实施方案的制定、实施方案的临床操作、不良反应的处理、受试者随访等内容。

本文件适用于实施蛛网膜下腔移植人间充质干细胞治疗脊髓损伤的医疗机构与细胞制备机构。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

国卫科教发〔2015〕48号《干细胞临床研究管理办法（试行）》

国卫办科教发〔2015〕46号《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）》

国家药监局药审中心(2021年第63号)《药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则》

国家食品药品监督管理总局（2017年第216号《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》

《干细胞通用要求》T/CSCB 0001-2020

《涉及人的临床研究伦理审查委员会建设指南（2019版）》

国家药品监督管理局，国家卫生健康委员会（2020年第57号《药物临床试验质量管理规范》

国家药品监督管理局药品审评中心《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》（2023年第37号）

国卫科教发〔2023〕4号《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》

中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令（第11号）《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》

3 术语和定义

3.1 药品生产质量管理规范 Good Manufacture Practice of Medical Products (GMP)

医药产品生产和质量管理的基本准则，适用于医药产品生产的全过程和原料生产中影响成品质量的关键工序；大力推行 GMP 可最大限度地避免医药产品生产过程中的污染、降低各种差错的发生，是提高医药产品生产质量的重要措施。

3.2 细胞制备机构 Cell Preparation Institution

具备细胞制备专业人员、GMP 资质细胞培养室、专业设施及设备条件和资质的企业、机构或实验室。

3.3 医疗机构 Medical Institution

具备细胞治疗所需人员、场地、设施及设备条件并符合国家资质的医院或科室。

3.4 脊髓损伤 Spinal Cord Injury (SCI)

指由外界直接或间接因素所引起中枢神经系统—脊髓的结构与功能受损，导致损伤节段以下感觉、运动及自主神经功能障碍的临床疾病，其主要病因是暴力性因素，如交通事故、高处坠落伤以及重物砸击伤。

3.5 美国脊柱脊髓损伤协会分级 American Spinal Injury Association Impairment Scale (AIS)

脊髓损伤程度按由重到轻可分为：**A级**，完全性损害；在脊髓损伤平面以下，包括骶段（S4-S5）无任何感觉和运动的功能保留。**B级**，不完全性损害；在损伤神经平面以下包括骶段（S4-S5）存在感觉功能，但无运动功能。**C级**，不完全性损害；在损伤神经平面以下存在感觉和运动功能，但至少一半以上关键肌的肌力在3级以下。**D级**，不完全性损害；损伤平面以下存在感觉和运动功能，且至少一半关键肌的肌力等于或大于3级。**E级**，肢体所有感觉和运动功能均正常。

3.6 美国脊柱脊髓损伤协会评分 American Spinal Injury Association Impairment Scale Score (AIS Score)

在ASIA分级的基础上制定量化的ASIA评分，包括运动评分（双侧肢体各10组关键肌肌力分级，满分合计为100分）和感觉评分（双侧各28个皮节针刺觉和轻触觉分级，满分合计为224分）。

3.7 人间充质干细胞 Human Mesenchymal Stem Cell (hMSC)

一类贴壁培养后呈成纤维细胞样形态（纺锤形和梭形）、可在体外自我更新并具有成骨、成脂、成软骨等分化能力的干细胞。人间充质干细胞可由多种人体组织（如骨髓、脐带、胎盘、脂肪、脐带血等）分离得到，也可以通过分化或转分化等方式获得，不同来源的人间充质干细胞在基因表达和分化能力方面存在差异。

3.8 国际神经修复协会-脊髓损伤功能量表（Spinal Cord Injury Functional Rating Scale of the International Association of Neurorestoratology, INAR-SCIFRS）评分

由国际神经修复协会制定，被广泛应用于脊髓损伤临床研究与临床实践中。该量表通过对肌力、感觉和括约肌功能进行评估，能够较为准确地判断脊髓损伤患者的神经功能损伤程度。该量表包括9个类别，共16个项目，最高得分为48分，最低得分为0分。48分：所有类别的功能正常，35-47分：轻度功能障碍（大部分情况下可以独立生活），18-34分：中度功能障碍（生活依赖别人帮助），0-17分：重度功能障碍（对日常生活有严重影响）。

3.9 脊髓损伤后残余自主神经功能国际标准（International Standards to document remaining Autonomic Function after Spinal Cord Injury, ISAFSCI）评分

由美国脊柱脊髓损伤协会和国际脊髓损伤协会联合制定，目的是评估脊髓损伤对自主神经功能的影响，包括泌汗、血压、自主呼吸、大小便、性功能等多方面，可作为美国脊柱脊髓损伤协会分级及评分的辅助评价手段。

3.10 Penn 评分

是评估脊髓损伤后肢体肌肉痉挛频率和严重程度的指标，Penn评分由2个部分组成：第1部分是评价受试者在过去7天内的肢体肌肉痉挛频率，从0级（无痉挛）到4级（每小时痉挛超过10次），如果受试

者在第1部分评估中没有发现肢体肌肉痉挛、则不进入第2部分评估；第2部分是评价受试者肢体肌肉痉挛严重程度的3级量表。

3.11 改良 Ashworth 评分

用于量化评估肢体被动运动过程中的肌张力大小,对于判断脊髓损伤后肌张力异常具有重要意义。改良Ashworth评分分为4个评分等级:0分是指肌张力正常的,1分是指肌张力轻度增加,2分是指肌张力明显增加、但肢体被动活动仍然较容易,3分是指肌张力显著增加、肢体被动活动困难,4分是指肢体出现僵直、不能活动。

3.12 Geffner 评分

用于评估脊髓损伤后膀胱功能的量化评分系统,可分为6个评分等级:0分是指膀胱无任何感觉或功能,1分是指膀胱造口关闭的患者可通过尿道不自觉地进行排尿,2分是指有膀胱感觉或自主神经症状但无法自主排尿,3分是指有膀胱感觉或自主神经症状、可被动排尿(自发排尿),3.5分是指开放性膀胱造口患者有膀胱感觉或自主神经症状,可被动通过尿道排尿,4分是指有膀胱感觉、但排尿不完全(需要导尿),5分是指有膀胱感觉,可主动排尿但排尿时无法自控,6分是指正常自主排尿。

3.13 神经源性直肠功能障碍 (Neurogenic Bowel Dysfunction, NBD) 评分

用于量化评估脊髓损伤患者结直肠功能障碍的严重程度,该评分总共由10个问题组成,得分在0分至47分之间,其中0分至6分代表结直肠功能障碍程度“非常轻微”,7分至9分代表直肠功能障碍程度“轻度”,10分至13分代表直肠功能障碍程度“中等”,14分及以上代表直肠功能障碍程度“严重”。

3.14 脊髓独立性评定量表 (Spinal Cord Independence Measure, SCIM)

是一种全面的脊髓损伤所致功能残疾评定量表,包含3大部分:自理部分包括进食、洗澡、穿衣和梳洗;呼吸和括约肌控制部分包括呼吸、膀胱功能和直肠功能以及厕所使用;移动性部分包括卧室和厕所内的转移以及室内和室外活动2个方面。总分值为0分至100分,分数越高、表明受损脊髓功能恢复程度越好。

3.15 知情同意 Informed Consent

具有完全民事行为能力的自然人在重复获取信息并准确理解其内容后,做出同意捐献健康脐带或移植细胞制剂的决定,此决定不受恐吓、利诱或其它不当行为的影响。

3.16 不良事件 Adverse Event (AE)

指受试者接受研究/试验用干细胞后出现的所有不良医学事件,可以表现为症状体征、疾病或者实验室检查异常,但不一定与试验用干细胞有因果关系。

3.17 严重不良事件 Serious Adverse Event (SAE)

指受试者接受研究/试验用干细胞后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间等不良医学事件。

3.18 学术审查委员会 Academic Review Committee

负责对科学研究及细胞制剂治疗过程中所涉及的学术问题进行评估和审查的专门机构。

3.19 伦理审查委员会 Ethical Review Committee

负责对科学研究及细胞制剂治疗过程中所涉及的伦理道德问题进行评估和审查的专门机构。

4 基本要求

4.1 人员要求

4.1.1 医疗机构（以下简称机构）应配备与其规模相适应的医护人员团队。医师团队应包括医师至少三名以上、其中至少一名医师具备高级职称资质（副高级及以上）；护理团队应包括护士至少四名以上、其中至少一名护士具备中级及以上资质。

4.1.2 机构应设有干细胞治疗应急处理专家团队，团队成员应至少包括心血管内科、呼吸与危重症医学科、血液内科、神经内科、神经外科、重症监护病房、麻醉科的专家并具备高级职称资质（副高级及以上），并具有多学科应急处理的预警机制。

4.2 机构资质与项目许可情况

实施人间充质干细胞临床研究/试验的机构应具备三级甲等或与其相当的医院资质，并且是通过国家卫生健康委员会和国家药品监督管理局备案的干细胞临床研究机构。机构应具备干细胞学术委员会、伦理委员会。机构开展的干细胞治疗创伤性脊髓损伤项目应通过国家卫生健康委员会和国家药品监督管理局备案，或获得国家药品监督管理局的临床试验默示许可，或获得国家药品监督管理局药品或者生物制剂上市批文。

4.3 机构场地、设施、设备

机构应具备符合人间充质干细胞治疗要求的场地与设施条件，包括病房及设施、医疗单元及设施、护理单元及设施等。机构应具备应急处理的设备条件，包括吸氧设备、吸痰设备、心电监护设备、辅助呼吸设备等。机构应具备危重症抢救所需的场地、设施与设备。

5 风险预案

机构应对蛛网膜下腔移植人间充质干细胞治疗创伤性脊髓损伤的实施制定相应的风险预案。风险预案中的处理措施应在全面考虑蛛网膜下腔移植技术、人间充质干细胞在应用全过程中可能出现的各种风险基础上制定，以确保实施全过程中受试者的安全。

6 实施方案的制定

机构应对拟实施的蛛网膜下腔移植人间充质干细胞治疗创伤性脊髓损伤制定相应的实施方案，以确保上述治疗的临床安全性及有效性。实施方案的制定应同时考虑到人间充质干细胞的生物学特性，并遵从《干细胞临床研究管理办法（试行）》、《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）》、《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则》（征求意见稿）、《药物临床试验质量管理规范》（2020年修订版）等相关法规和指导原则。

7 实施方案的临床操作

7.1 受试者纳入标准与排除标准的制定

7.1.1 纳入标准：

- a) 年龄18-65岁（含界值），性别不限；
- b) 外伤所致的脊髓损伤；

- c) 美国脊髓损伤协会（ASIA）损伤分级A-D级；
- d) 原发性损伤发生14天后；
- e) 自愿参加临床研究，理解并签署知情同意书。

7.1.2 排除标准：

- a) 原发性脊髓损伤合并严重颅脑损伤无法配合神经功能检查者；
- b) 高颈段（颈1椎体-颈3椎体）脊髓损伤导致的呼吸循环系统不稳定者；
- c) 合并其他系统严重损伤造成多器官功能不全危及生命者；
- d) 合并有其他脊柱脊髓疾病如强直性脊柱炎、脊柱畸形、原发或转移性脊髓（脊柱）肿瘤、脊髓血管畸形、脊髓空洞症等；
- e) 合并神经退行性疾病和（或）精神类疾病；
- f) 任何影响受试者进行运动和感觉功能评价的中枢或外周神经系统疾病，如脑出血、脑梗死、糖尿病周围神经病变者等；
- g) 恶性肿瘤患者；
- h) 重症肌无力患者；
- i) 有免疫缺陷病史，包括：HIV阳性，或其他获得性、先天性免疫缺陷疾病者；
- j) 活动性或逐渐加重的感染性疾病；
- k) 妊娠或哺乳；
- l) 依从性差，或者不能正确理解配合以致不能完成随访者；
- m) 曾接受其他干细胞移植治疗脊髓损伤患者；
- n) 正参加其他创伤性脊髓损伤相关研究的受试对象；
- o) 研究者认为不适合入选的其他情况。

7.1.3 中止标准

- a) 发生严重安全性问题；
- b) 国家卫生健康委员会或国家药品监督管理局要求中止。

7.2 人间充质干细胞制剂的制备、质量控制、运输与移植

7.2.1 制备

人间充质干细胞制剂的制备需在符合GMP要求的细胞制备条件下完成，关键质量属性包括但不限于：

- a) 细胞来源：健康产妇脐带；
- b) 细胞代次：P4-6代；
- c) 细胞形态：细胞贴壁培养时呈纺锤形和梭形的成纤维细胞态，形态均一；
- d) 染色体核型：正常核型应为46, XX或46, XY；
- e) 细胞存活率：细胞存活率 $\geq 90\%$ ；
- f) 细胞表面标志物：CD105、CD73、CD90 阳性率均 $\geq 95\%$ ；CD11b、CD19、CD31、CD34、CD45、HLA-DR 阳性率均 $\leq 2\%$ ；
- g) 三系分化：具有成骨、成脂、成软骨的分化潜能；
- h) 成瘤性：免疫缺陷动物(如小鼠)体内成瘤试验结果为阴性；
- i) 微生物检测：真菌、细菌、支原体、HIV、HBV、HCV、HTLV、EBV、HCMV、TP 应为阴性；
- j) 人间充质干细胞制剂应根据制备工艺进行相关残留物检测。

人间充质干细胞终末制剂应使用经批准的重悬液配方，其制备过程均需严格遵循《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》等规范或指导原则执行。

7.2.2 质量控制

7.2.2.1 人间充质干细胞主细胞库、工作细胞库、终末制剂的质控指标包括但不限于：

- a) 细胞形态：细胞形态均一，纺锤形或长梭形，呈放射状排列，贴壁生长；
- b) 细胞存活率：细胞存活率 $\geq 90\%$ ；
- c) 细胞表面标志物：CD73、CD90、CD105表达率均 $\geq 95.0\%$ ；CD11b、CD19、CD34、CD45、HLA-DR表达率均 $\leq 2\%$ ；
- d) 微生物检查：细菌、真菌、支原体、HIV、HBV、HCV、HTLV、EBV、HCMV、TP 应为阴性；
- e) 免疫学反应检测：间充质干细胞与外周血单个核细胞共培养后，可抑制外周血淋巴细胞的生长，抑制Th1细胞的增殖，抑制Th17细胞的增殖，促进Treg细胞的增殖，同时抑制细胞因子TNF- α 的分泌；
- f) 诱导分化能力检测：具有分化成骨、成脂和成软骨的能力；
- g) 成瘤性检查：免疫缺陷动物(如小鼠)体内成瘤试验结果为阴性；
- h) 染色体核型检查：正常核型应为46, XX或46, XY；
- i) 人间充质干细胞制剂应根据制备工艺进行有害残留物检测。

7.2.2.2 每一批次人间充质干细胞制剂均需经严格的放行检验（干细胞制备机构出库检验、干细胞治疗机构入库检验）；

人间充质干细胞制剂的放行应至少符合以下要求：

- a) 在批准放行前，应对每批人间充质干细胞制剂进行质量检验；
- b) 人间充质干细胞制剂的质量检验应有明确的合格结论；
- c) 每批人间充质干细胞制剂应由质量授权人签名批准放行；

人间充质干细胞制剂放行前需满足以下放行标准：

- a) 制剂无菌检测结果为阴性，支原体检测结果为阴性；
- b) 细胞数量符合制剂目标剂量（ $\pm 10\%$ ），细胞存活率 $\geq 90\%$ ；
- c) 制剂内毒素检测结果为阴性。

应留取每批次细胞制剂样本冻存于液氮中供追溯，每份制剂均进行两份留样，每份留样可完成一次全面的产品安全检测。

7.2.3 运输

7.2.3.1 人间充质干细胞制剂终产品需采用新鲜干细胞制剂或液氮冻存干细胞制剂两种方式。

7.2.3.2 人间充质干细胞制剂的转运应采取以下方式：

- a) 新鲜干细胞制剂应在2℃-8℃环境中转运至病房，转运过程中需用温度数据记录器进行连续监测，以避免温度偏离推荐范围，从转运到移植治疗不超过6小时。
- b) 液氮冻存干细胞制剂应采用液氮罐转运以避免液氮溢出或冻存袋破裂污染等风险，如转运方式和长期存储方式一致，可不限制转运时间。

7.2.3.3 在人间充质干细胞制剂转运前，应检查运输箱是否损坏，确保运输箱外贴有下列完整标签：

- a) “人间充质干细胞”；
- b) “干细胞制备机构地址”；
- c) “干细胞治疗机构地址”；
- d) “人间充质干细胞剂量”；
- e) “人间充质干细胞制备日期”；
- f) “避免射线辐射”；

g) “低温保存”;

h) “生物危险”。

7.2.3.4 核实所运输的人间充质干细胞制剂数量及状态，避免干细胞制剂在运输前已出现破损、污染、毁坏等情况，随后关闭运输箱、贴上封条，并注明干细胞制剂起运时间（精确至分钟）、干细胞制备机构授权人员签字、干细胞运输人员签字。在干细胞制剂转运过程中，如出现制剂包装破损、污染、毁坏等情况，应立即停止运输，并电话告知干细胞制备机构及干细胞治疗机构。

7.2.3.5 干细胞制剂交接

a) 人间充质干细胞转运到病房后，需由专职医护人员与干细胞运输人员共同对细胞制剂进行核对、检查与交接，并签字确认。

b) 核对事项包括但不限于：干细胞包装袋（瓶）标识所示受试者姓名、性别、住院号、干细胞批号、剂量、生产日期、干细胞制备机构出库检验结果、检验人员签字等信息。检查事项包括但不限于：检查温度是否符合要求，干细胞包装袋（瓶）是否有破损、漏气、漏液，封口是否严密、标签是否污损，以及内容物是否有异常。

c) 发现任何问题应立即联系干细胞制备机构再次核查；存在任何不确定因素时应立即退回干细胞制备机构并废弃处理。

d) 多个受试者的人间充质干细胞制剂进行交接时，需特别注意避免混淆。

e) 新鲜人间充质干细胞制剂从交接完成到回输治疗的时间段内应置于4℃暂存，室温放置时间应不超过30分钟；冻存人间充质干细胞制剂从交接完成到蛛网膜下腔移植的时间段内应置于液氮中保持冻存状态，使用前37℃复苏，细胞复融后室温放置时间应不超过30分钟。

7.2.4 干细胞移植

7.2.4.1 在干细胞制剂移植前，所有受试者应书面签署知情同意书，并且这些知情同意书在使用前已经获得伦理审查委员会批准。

7.2.4.2 在本临床技术规范中，每一位受试者将接受四次蛛网膜下腔移植人间充质干细胞，移植剂量定义为 $1 \times 10^6/\text{kg}$ ，细胞悬液体积为10ml，每月接受一次移植，移植间隔时间为一个月。

7.2.4.3 在实施第一次蛛网膜下腔移植人间充质干细胞时，受试者侧卧、保持弯腰屈膝位，定位腰2/3节段至腰5/骶1节段椎间隙，插入穿刺针后流出约10ml清亮脑脊液，缓慢将人间充质干细胞悬液注射至蛛网膜下腔中，在此过程中，注射速度需尽量慢以防止出现蛛网膜下腔注射相关的不良反应，如头痛、头晕、恶心、呕吐等。由于人间充质干细胞具有低免疫原性，围移植期一般不使用免疫抑制剂。

7.2.4.4 一个月后，受试者将接受第二次蛛网膜下腔移植人间充质干细胞。依照此模式，受试者将接受第三次及第四次蛛网膜下腔移植人间充质干细胞。在上述四个月的干细胞移植时期中，所有受试者将接受常规标准的临床护理。

8 不良事件(AE)的处理

蛛网膜下腔移植人间充质干细胞治疗创伤性脊髓损伤过程中可能出现发热、头痛、头晕、双下肢痛、腰背痛等不良反应。根据相应预案，具体处理如下：

8.1 发热：治疗措施包括物理降温、退热药物、适当加强补液。

8.2 头痛、头晕：治疗措施包括消炎镇痛，适当加强补液。

8.3 双下肢痛、腰背痛：治疗措施为消炎镇痛。

8.4 恶心呕吐：治疗措施为止呕，适当加强补液。

8.5 其他：包括尿潴留、肌痉挛、胸闷、血压波动等，对症治疗即可。

9 严重不良事件（SAE）、报告及随访

临床研究过程中若发生严重不良事件，研究者应当于24小时之内报告机构管理部门、机构学术和伦理专家委员会，并由机构报告国家、省级卫生健康行政部门和药品监管部门。研究者填写《严重不良事件报告表》，研究者应在原始病历中记录受试者的症状、体征、实验室检查，损害出现的时间、持续时间、程度、与干细胞制剂的相关性、处理措施和经过等。

临床试验过程中若发生严重不良事件，研究者必须立即填写《药物临床试验严重不良事件（SAE）报告表》，签名及注明日期，研究者在获知SAE后，立即通知临床监查员，报告至申办者、伦理委员会。对于信息暂时不完整不确定的严重不良事件，也应按照GCP的原则及时报告，待后续获得更多信息后再以随访报告的形式补充报告。

研究者应对所有受试者损害进行随访，根据病情决定随访时间，在随访过程中给予必要的处理和治理措施，直到妥善解决或病情稳定。若化验异常应追踪至恢复正常，以确保将受试者损害降至最低，充分保证受试者安全，并详细记录随访经过和处理过程。

10 受试者随访

在蛛网膜下腔移植人间充质干细胞阶段结束后，所有受试者将接受四次定时的临床随访，这些随访将在末次蛛网膜下腔注射人间充质干细胞的第一个月、第三个月、第六个月、第十二个月进行，同时进行长期安全性评估。随访评价指标包括：

10.1 安全性评价指标：生命体征、血常规、尿常规、大便常规+潜血、血生化、凝血功能、肿瘤指标、胸片、心电图等。

10.2 有效性评价指标：美国脊柱脊髓损伤协会(ASIA)评分、国际神经修复协会-脊髓损伤功能量表（Spinal Cord Injury Functional Rating Scale of the International Association of Neurorestoratology, INAR-SCIFRS）评分、脊髓损伤后残余自主神经功能国际标准（International Standards to document remaining Autonomic Function after Spinal Cord Injury, ISAFSCI）评分、Penn评分、改良Ashworth评分、Geffner评分、神经源性直肠功能障碍（Neurogenic Bowel Dysfunction, NBD）评分、脊髓独立性评定量表（Spinal Cord Independence Measure, SCIM）、膀胱残余尿量、损伤部位核磁共振影像、电生理（感觉诱发电位、运动诱发电位、肌电图）等。

参 考 文 献

- [1] 干细胞临床研究管理办法（试行），2015，国家卫生计生委、国家食品药品监管总局
- [2] 药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则，2016，国家食品药品监管总局
- [3] 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行），2017，国家食品药品监管总局
- [4] 干细胞通用要求，2020，中国细胞生物学学会干细胞生物学会
- [5] 人间充质干细胞，2021，中国细胞生物学学会干细胞生物学会
- [6] 涉及人的临床研究伦理审查委员会建设指南，2019，国家卫生健康委医学伦理专家委员会办公室、中国医院协会
- [7] 药物临床试验质量管理规范，2020，国家药品监督管理局、国家卫生健康委
- [8] 人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行），2023，国家药品监督管理局药品审评中心生物制品临床部
- [9] 涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法，2023，国家卫生健康委、教育部、科技部、国家中医药局
- [10] Miles S, Ellenby, Ken Tegtmeyer, Susanna Lai, Dana A.V. Braner. Lumbar Puncture. *N Engl J Med* 2006;355:e12 (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMvcm054952>).
- [11] Shengying Li, Yuxia Wang, Liping Guan, Mingli Ji. Characteristics of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells During Ex Vivo Expansion. *Mol Med Rep* 2015;12(3):4320-4325.
- [12] Yang Y, Pang M, Chen Y, Zhang L, Liu H, Tan J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells to treat spinal cord injury in the early chronic phase: study protocol for a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blinded clinical trial. *Neural Regen Res* 2020;15(8):1532-1538.
- [13] Burns S, Biering-Sørensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, Johansen M, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury, revised 2011. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2012;18(1):85-99.
- [14] Derakhshanrad N, Saberi H, Yekaninejad MS, Joghataei MT. Subcutaneous granulocyte colony-stimulating factor administration for subacute traumatic spinal cord injuries, report of neurological and functional outcomes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Neurosurg Spine* 2018;30(1):19-30.
- [15] Round AM, Park SE, Walden K, Noonan VK, Townson AF, Krassioukov AV. An evaluation of the International Standards to Document Remaining Autonomic Function after Spinal Cord Injury: input from the international community. *Spinal Cord* 2017;55(2):198-203.
- [16] Penn RD, Savoy SM, Corcos D, Latash M, Gottlieb G, Parke B, et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med* 1989;320(23):1517-1521.
- [17] Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987;67(2):206-207.
- [18] Geffner LF, Santacruz P, Izurieta M, Flor L, Maldonado B, Auad AH, et al. Administration of autologous bone marrow stem cells into spinal cord injury patients via multiple routes is safe and improves their quality of life: comprehensive case studies. *Cell Transplant* 2008;17(12):1277-1293.
- [19] Krogh K, Christensen P, Sabroe S, Laurberg S. Neurogenic bowel dysfunction score. *Spinal Cord* 2006;44(10):625-631.
- [20] Yang Y, Pang M, Du C, Liu Z, Chen Z, Wang N, et al. Repeated subarachnoid administrations of allogeneic human umbilical cord mesenchymal stem cells for spinal cord injury: a phase 1/2 pilot study. *Cytotherapy* 2021;23(1):57-64.