

# MS 聚焦

第十七期 • 二零一一

● 研究综述



multiple sclerosis  
international federation

## 编辑委员会

### 多发性硬化症国际联合会 (MSIF)

我们领导和推进全球的 MS 治疗活动，鼓励深入了解多发性硬化症 (MS) 及其各种疗法的研究，致力于改善 MS 症候人群的生活质量。我们同国家 MS 协会、医疗专家和国际科学共同体等开展紧密而独特的合作，从而肩负起这一重要使命。

我们的目标是：

- 支持国家 MS 协会的有效发展
- 传播有关 MS 的知识、经验和信息
- 在全球范围内宣传和支持国际 MS 患者群体
- 激励和促进各类国际合作，加强对理解、治疗和治愈 MS 的科学研究。

请浏览我们网站 [www.msif.org](http://www.msif.org)。

#### 设计和制作：

Cambridge Publishers Ltd  
275 Newmarket Road  
Cambridge  
CB5 8JE  
UK  
+44 (0)1223 477411  
[info@cpl.biz](mailto:info@cpl.biz)  
[www.cpl.biz](http://www.cpl.biz)

ISSN1478467x

© MSIF

#### 编辑和项目领导人

Michele Messmer Uccelli, MA、MSCS, 意大利多发性硬化症协会社会和健康研究部, 意大利热那亚

#### 总编辑

出版经理 Lucy Summers, BA、MRRP, 国际多发性硬化症联合会

#### 编辑助理

Silvia Traversa, MA, 项目协调人, 意大利多发性硬化症协会社会和健康服务部, 意大利热那亚

#### 编委会成员

Francois Bethoux 医学博士, 克利夫兰医院梅伦 MS 治疗和研究中心, 美国俄亥俄州克利夫兰

Guy De Vos, MS 病友国际委员会执行委员, 比利时 MS 协会 *MS Link* 编辑委员会成员

Martha King, 美国国家多发性硬化症协会期刊出版副总裁。

Elizabeth McDonald, MBBS、FAFRM、RACP, MS 澳大利亚医学总监

Dorothea Cassidy Pfohl, RN、BS、MSCN、MS 护士, 临床协调人, 宾夕法尼亚大学医疗系统神经学系 MS 综合中心, 美国

Pablo Villoslada, 神经病学家, 多发性硬化症中心, 神经病学系, 巴塞罗那医院诊疗所, 西班牙

Nicki Ward-Abel, MS 讲师和执业医师, 伯明翰城市大学, 英国伯明翰

Pavel Zlobin, 全俄罗斯 MS 协会国际事务副总裁, 俄罗斯

## 编者寄语



许多 MS 患者、医疗专业人士和研究人员仍然记得以前 MS 疾病治疗的情况：当时唯一能提供的就是对症治疗。过去 20-25 年里，MS 研究已经取得巨大的进展。今天，MS 医疗界获得了更好的诊断工具和疾病监控能力，对疾病发生过程也有了更为完备的了解；并且，对康复治疗总结出更为精确细致的方法；尤其对 MS 患者来说，一些进展极为令人振奋：现已开发出能够延缓疾病进程，显著降低病症恶化次数的药物。所有这些进展都扩大了我们对于 MS 疾病的认识，正是科学研究才帮助我们做到这一点。

在 21 世纪，全球大部分地区的 MS 患者都能从互联网获得无比巨量的研究资讯。可以说，互联网作为一种资源，有着无与伦比的潜力。同时，从众多网络资讯中分辨出来源可靠的说法和不那么可靠的说法并非那么容易。为了评估各种研究成果，必须要正确理解科学研究是如何设计进行的，必须了解研究者是如何产生一个想法或者做出一个假设的，直至是如何为 MS 患者提供临床实践疗法的。

本期《MS 聚焦》旨在为读者提供一个全面的介绍，深入了解真正的科学研究是如何成型并得以开展进行的。我们试图在本期回答诸如下面的各类问题：为什么在量化研究中需要这么多受试者参与实验？为什么那些没有涉及人体的实验在开发新疗法中这么重要？那些应用定性方法的其它研究类型怎样帮助我们探索 MS 疾病的全幅图景？感谢来自世界各地科学家的供稿，帮助我们解答这些问题及各种疑问。希望本期杂志能为您提供富有信息含量的资讯，并且您能从中得到所需要的答案，进一步了解各种 MS 研究的问题。

我们期待收到您的建议和意见。

编辑 **Michele Messmer Uccelli**

## 目录

MS 研究简介	4
针对 MS 的基础科学研究： 主要分支学科简述	6
定性研究	11
MS 康复研究	13
MS 诊断和监测研究	16
理解研究成果	18
问题解答	21
MS 调查研究	22
为大脑建立脑库，进行科学探索	23
MSIF 研究项目	25
Paola Zaratin 博士访谈	26
书评	27

《MS 聚焦》下一期将讨论 MS 的药物治疗方法。请将问题和信函寄至 [michele@aism.it](mailto:michele@aism.it)，或寄给 Messmer Uccelli，地址：the Italian MS Society, Via Operai 40, Genoa, Italy 16149

## 编辑声明

《MS 聚焦》的内容基于专业知识和经验撰写而成。编辑和作者努力提供最新的相关信息。所述的观点和看法可能并非 MSIF 的观点和看法。通过《MS 聚焦》提供的信息并不试图取代医师或其他医疗专业人士给出的建议、药方或意见。对于特定的个人信息，请咨询您的医疗护理机构。MSIF 不批准、认可或建议特定的产品或服务，只是提供信息，协助人们自己做出决定。

# MS 研究简介

Mark Freedman, MS Unit 主任, 渥太华大学, 加拿大

科学方法一直以来都用于组织研究项目, 这一点早已广为认可。首先从观察开始, 或者让好奇心指引, 接着就出现了几个看似很有道理的解释 (正确或者错误)。研究者必须从中选择一个, 或者最少排在前面的三个。然后就开始建构框架, 探讨如何证实或者证伪这些带有疑问的解释是否正确。这就是称之为概述假设的过程。通常, 问题会以否定的形式提出来, 因为证明什么“不是”比证明什么“是”要容易些。因此, 如果有人认为某一物比另一物较大、较好或者较强, 他就会做出假设二者是相同的。如果证明二者不同, 那么假设就不成立。这就是为什么科学方法要包括校验和平衡的原因, 从而确保一个假设的否定是出自正确的原因。

## MS 研究

那么, 这一研究方法如何应用到 MS 治疗或者 MS 发病原因的探讨上呢? 一位科学家如何证实其间的前因后果呢? 这需要几大重要步骤, 因为考虑几率问题, 许多事情也许同 MS 有联

系, 但同致病原因并无关联。举个例子, 如果 MS 患者中有雀斑的很多, 而现在已知 MS 疾病主要出现在白种人中, 而且白种人中有雀斑的可能性很高。那么这就是否意味雀斑会导致 MS 疾病? 只有在确认有明确关联的情况下, 并且有疑点说明该关联性的确有可能造成损伤, 我们才具备了医疗伦理基础, 可以开始考虑采取干预措施, 纠正这种“异常”。很难想象, 因为雀斑同 MS 有某种关联, 就可以决定去除雀斑。很难理解雀斑是如何同 MS 疾病相挂钩的。看起来我们可以这样强行解释: 皮肤的色素细胞本来就同脑细胞有密切联系, 很有可能出现某种因素刺激色素细胞, 导致雀斑形成, 同时也刺激了免疫系统去攻击髓鞘组织。

## 临床试验的各个阶段

针对 MS 疾病提出的新疗法或新药物必须通过各个阶段的检测。在第一期 (Phase I), 受检测的新疗法或新药物首先会给未患有 MS 疾病的受试者服用, 以确定服用剂量的安全耐受程度和得到相对较轻的副作用效果。一旦安全剂量或程序通过检测, 在让几千人服用之前, 必须做出一定的建议表明该受测药物或疗法将会对 MS 疾病起到一定作用。这就是第二期 (Phase II)。例如, 目前所有可以减少这类针对神经元攻击的治疗, 无一例外都降低了 MRI 扫描检测出的疾病活动。出于这个原因, 科学家常常在基本结果显示没有攻击的环境下, 先开展一些小型的研究。这一点需要时间和大量 MS 患者来证实, 同时也需要 MRI 检测结果来验证。如果有显示表明受测药物或疗法可以造成 MRI 活动降低, 那么很有可能说明神经元受到的攻击也会因此降低。

在临床试验的第三期 (Phase III), 一组将得到治疗, 另一组则进行“简陋”的治疗或者作为安慰组起对照作用。关键是两组受试者都不知道他们



将得到何种治疗，受试者是随机选入两组的。两组测试严格仔细，确保试验的“盲性”得以体现。因为调查者常常可以知道谁服了药物（由于非正常的血检，或者听到副作用产生的效果等），所以做出结论（是否存在攻击）的研究者应当对个体的其它情况完全没有了解。随之研究继续进行，直到有足够的攻击来分辨治疗是否有效。

当大家称之为试验的“力量”真正出现了的时候，治疗效果就能够显现出来。如果受试者太少，或者人数很多但几乎没有出现攻击的现象。像这样的研究就被称之为“力量不足”，因此否决假设（没有出现差别）的可能性不高，即使这里本有可能存在治疗效果。通常研究者根据预期会达到的治疗效果来决定人数多少；或者接受治疗的受试组如何更好地同对照组相关联等。典型情况下，如果认为治疗改善程度可以达到50%，那么试验必须能有80%以上的可能性证明这个不同。换句话讲，如果有足够的受试者和攻击数，那么发现最低50%差异的可能性，假定的确存在，将比发现80%差异的可能性要大。

研究的最后阶段即为第四期(Phase IV)，其中涉及的研究主要是有关药品治疗的批准，发布以及药物在医生那里的临床应用。本阶段要确信在临床治疗中没有任何意外。有些要收集安全数据，而其它的研究则要收集有关用药信息，即哪些个体对某种特定药物的反应要强于其它受试者。

### 有关伦理道德方面的问题

在整个调查过程中最为重要的一环就是临床医学测试必须维护受试者的尊严。得到良好执行的研究大多会获得重要的测试结果，同时仍然保证个体得到另外的治疗，并且将副作用或并发症降低到最低程度。伦理道德委员会必须评审协议内容，并在“同等”情况下批准开展研究。此举意味那些参与研究的人并没有为了得到些许好处而完全暴露在风险之下，他们评阅知情同意过程，并确保本研究解释清晰明确，没有过度夸大任何

潜在的疗效益处。但是最为重要的是，任何面对的潜在风险都得以明确清楚的陈述。

如今全球大多数地方，除了伦理道德委员会起到的作用外，参与临床研究的医疗研究者和员工都会接受良好的临床实践训练。这也确保了所有参与方都具备所需知识和条件来保护受试群体，并且都有能力处理研究过程中出现的任何不利情况。

### MS 研究的进展

MS 研究领域在过去几十年里得到蓬勃发展。由于研究过程界定明确，新疗法能很快得到测试。对 MRI 技术的深入了解已经促使其迈出研究领域：如今在日常 MS 诊断中，MRI 技术已经得到广泛的应用，从而实现 MS 的早期确诊。还有其它的调查工具都在临床测试中得到应用，预计很快就能投入临床实践。例如，光学相干断层扫描仪(OCT)的侵犯性较小，可以通过观察眼睛和进入视觉神经的纤维来评测 CNS 内发生的神经损伤数量。高级成像技术，还有病理对照研究等，已向我们表明我们对炎症的看法也许不正确；炎症并非简单地消失或者随着疾病的发展而消散，它只不过产生了变化并变得更为分散，免疫反应出现的类型也变得不同。这说明针对在疾病早期消除炎症的措施必须有所改变，进而正确处理进展型疾病的炎症情况。

我们以前认为 MS 是一种“白物质”（髓鞘化轴突），但随着发现灰物质（神经细胞体和胶质细胞）在其中牵扯颇深，并很有可能是导致伤残的最重要因素。下一个重大进展将会是“生物标记”，从此我们可以通过创建一个简单的测试来告诉我们疾病是否得到改善或者恶化，并且还可以帮助直接疗法的开展。

本期《MS 聚焦》的文章探讨了目前 MS 研究出现进展的主要领域、定性研究的重要性、对诊断和监测的研究、康复研究方面的最新进展、还有如何理解研究成果等各个方面。

# 针对 MS 的基础科学研究： 主要分支学科简述

Amit Bar-Or 医学博士，FRCPC，加拿大蒙特利尔神经学研究所

MS 的基础科学研究涉及多个主要分支学科，包括基因学，环境科学，和神经免疫学和神经生物学。这些研究领域的最终目标是了解如何中止和逆转 MS 患者的损伤，并展开预防工作，从一开始就消除目标人群罹患 MS 的风险。

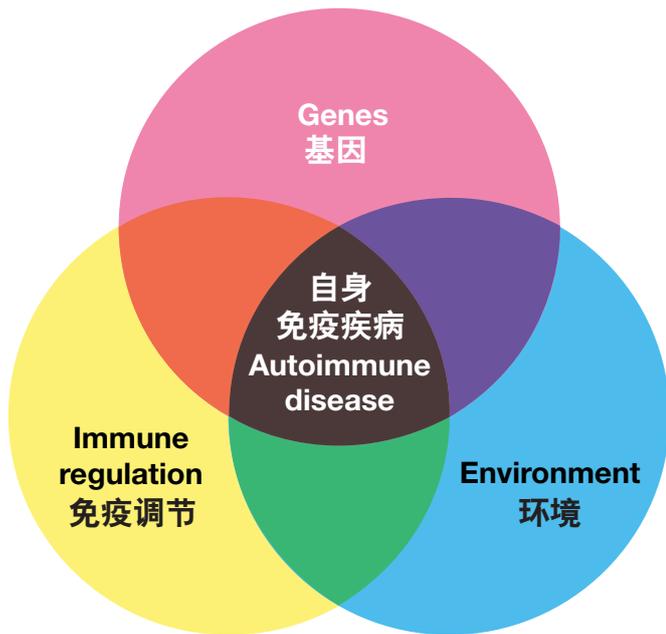
我们有能力达到这些重要目标，为 MS 病症的方方面面提供更多全新的、有效的治疗方式。但前提是我们必须确定罹患 MS 风险中的各种相关因素，理解导致 MS 患者中枢神经系统 (CNS) 损伤的过程，同样还需阐明与 CNS 相关的保护和修复机制。只有达到上述目标，才能确保和开发我们治疗 MS 疾病的能力。

## 遗传学

尽管 MS 致病原因尚未完全理解，但有许多证

据表明基因和环境是两大重要因素。有种非常简单的办法来确定某种患病情形是否同遗传有关：就是利用所谓的一致率来审视家庭成员在该疾病上的表现。从根本上看，如果已有某个家庭成员患有某种疾病或症状，那么该疾病或症状的一致率就代表该家庭另一位特定成员被确诊为该疾病或症状的机率大小。

纯粹的遗传疾病中，同卵双胞胎的一致率是 100%。因为本质上他们的基因是一样的。在 MS 疾病中，同卵双胞胎的一致率是 30%。这意味尽管基因本质上一样的，如果同卵双胞胎中的一个患有 MS，另一个患上 MS 的风险仅有 30%。这种一致率还是要远高于兄弟姐妹间（非同卵双胞胎情形）发生 MS 疾病的风险（通常约为 3%）。这说明，遗传对发生 MS 疾病有直接作用，但遗传却不能构成全部的促发因素。这其中一定还有其它的后生表现遗传因素（指的是基因功能出现可遗传的修正，但 DNA 序列并没有变化的过程）发挥作用，和 / 或那些也会对 MS 疾病发生产生作用的环境因素。



遗传和环境因素都会增加 MS 病症发展的风险



首先让我们思考 MS 致病原因中哪些由基因因素构成。最近的遗传学研究进展包括了人类“全基因组图谱”的绘制成功，至少在基因材料的序列或结构，个人的完全基因图谱可以确定下来了。但研究者对所有这些基因的实际功能所知甚少——部分是因为每个基因也许会有多种功能，并且某个特别基因的功能也许极不相同，这取决于基因是何时或如何激活的。即使没有完全了解基因的内在功能，但通过比较许多患有该疾病的人群和众多没有患上该疾病的人群，我们仍有可能辨认出某种疾病的某些基因。这些研究被称之为基因关联研究。

由于国际合作的开展，最近几项大型研究取得了很好的研究成果。科学家发现，某些基因可能是 MS 生物学机理形成的原因。从这些 MS 基因的发现中，我们总结了好几项有趣的经验：首先这些基因中的单个类型对 MS 总体患病风险的诱发作用非常低。这意味我们需要发现更多的基因种类，数量也许会有 100 到 200 种，而每一种都会增加稍许 MS 患病风险。更为复杂的情况是，很可能还有其它种类的基因会保护身体免于 MS 的侵害。那么，对于某个特定的个体来说，MS 风险基因和 MS 保护基因之间的平衡过程将最终确定基因的整体作用。这意味即使具备多重风险基因也并不意味着此人在遗传上完全罹患 MS 的可能，因为此人同样还会拥有多重保护基因来对冲风险基因。这还意味着在任意两位 MS 患者之间，这种特定基因组合包含的风险和保护成分并不一定会相同。还有，基因调节的方式微妙难解却又显得非常重要，因此同样的基因也许在不同人身上会表现得大不相同（该领域的研究有时被称为“表观遗传学”）。用一个简单的基因模式来解释构成 MS 发病的所有基因风险非常富有挑战性，而个体间诸多差异也可以说明为何这一挑战如此艰难。同时，这也可以解释为什么 MS 患者间的病症表现会如此不同。

另一个来自这些 MS 基因研究的有趣经验是，大家发现，鉴别出的绝大多数涉及到 MS 致病风险的基因，同时也会参与免疫反应。这一发现似乎支持这样的观点，即不正常的免疫反应是 MS 疾病发展的重要推动因素。举例来说，人们认为与 MS 有关的数种基因涉及到免疫细胞如何被激活，而其它基因则涉及免疫系统试图自我调节的方式。我们将在下文看到，免疫活性太高或免疫调节不足的问题，都可能是 MS 病情发展和 MS 持续活动的重要原因。

### 环境科学

造成 MS 病症发展的风险中，有哪些环境因素？很可能与遗传学一样，多种环境因素会造成 MS 的风险，也可能使人们免于患上 MS，并且 MS 患者个体不同，环境因素的影响也不同。尽管尚不知道涉及 MS 风险的确切环境因素，但一些因素已经反复出现在研究过程中，比如早年生活中的特定感染历史、缺乏维生素 D 和吸烟。

举例来说，流行病学研究（群体研究）显示，与未患 MS 的人相比，MS 患者更有可能感染过 Epstein Barr 病毒 (EBV)；维生素 D 水平偏低也会意味罹患 MS 的风险增大。根据上述情形汇总的结论认为，世界上某些地区比其它地区更常出现 MS。值得指出的一点是，一旦某人已经诊断出患有 MS，那么增加 MS 病症发展的风险因素并不一定也会促进 MS 活动的程度。比如某些特定的病毒（如 EBV）可能增加 MS 病症发展的风险，但一旦诊断出患有 MS，则更多地接触 EBV（或防止这类接触）均不会对已经形成的 MS 生物学水平产生影响。

迄今为止，在 MS 遗传学和环境科学领域的研究帮助人们可以识别一些（而非全部）可能增大 MS 风险的因素。研究仍在持续进行中。有趣的是，如同上文所述的关联基因，目前所有识别出的 MS 环境风险因素（EBV 感染、维生



维生素 D 水平低的原因可能是缺乏日照。

素 D 水平偏低和吸烟等)，也会影响免疫系统反应的活性和调节能力，以及它们与 CNS 的相互关系。这解释了神经免疫学的科研兴趣所在。详见下文。

### MS 神经免疫学

长期以来，MS 一直被视为这样一种病症：即未受调节的免疫反应是导致中枢神经系统 (CNS) 损伤的重要因素。即便人们并未完全了解 MS 的初始触发因素，有几种证据强烈地证明这样的观点：免疫异常在 MS 活动过程中很重要，尤其是在复发阶段。从对 MS 损伤的首批描述开始，科学家确认了 CNS 中出现的免疫细胞异常集聚现象。在损伤处血管周围发现了这些渗透过来的免疫细胞，损伤包括神经纤维周围起保护作用的髓鞘隔层缺失（脱髓鞘化），以及构成髓鞘（少突胶质细胞）的细胞受损。在这些相同的损伤部位，也称为病变损害，神经细胞或神经元的纤维也可能受到极大的损伤。免疫细胞围绕血管的渗透方式，被称为血管周边炎症，并表明来自循环系统的免疫细胞有可能穿过血管进入 CNS，从而就此推测这会造成少突胶质细胞、轴突和神经元损伤。

也许支持 MS 生物学之神经 - 免疫观点的最强大证据，来自于那些获得批准进行的 MS 疗法

临床试验。所有批准的疗法，包括  $\beta$  干扰素、醋酸格拉替雷、米托蒽醌和单克隆抗体，都是在它们改良免疫反应的能力上开发出来的，并且还表明可减少 MS 的复发。这些疗法要么降低了免疫细胞从循环系统侵入 CNS 的能力，要么改变了免疫细胞的反应方式，致使它们即便进入 CNS 也不能造成损伤。这些疗法当然没有提供全部答案，但它们成功地减少 MS 复发。这一成绩已经极大地说明了免疫细胞从周边穿过血管进入 CNS 的能力，就是促使 MS 复发病症再次形成的生物学机理之重要组成部分。

有必要指出，免疫细胞穿过血管进入组织的能力（这一过程被称为转运），本身并不是异常现象。免疫科学家已经指明，转运是正常免疫系统的一项重要职能，我们确实需要免疫细胞通过不同的组织进行转运，以检查不应该出现在组织内的东西（如病毒或细菌），且在必要时做出反应。正常情况下，这个转运过程受到良好的调节，细胞只能在正确的位置被激活到适当的水平，并在不需要时立即离开该位置。对于 MS，人们认为免疫活动和转运中涉及的不同步骤并没有受到良好的控制，导致到达 CNS 的免疫细胞过于活跃，从而造成损伤。

近来，人们对存在的免疫细胞亚型的了解越来越多，对它们如何互相关联和影响以及这些复杂的关联如何推进正常和异常的免疫反应也了解更多。复杂的免疫系统有很大挑战性，但也为科学家提供了机会，能够为新疗法鉴别更多额外目标；科学家也一直希望这些临床测试能够得以积极应用，在 MS 和其他免疫介导病症的治疗上大力推广。由于免疫学领域的研究不断发展，人们开发出了大量的 MS 免疫药物，比如芬戈莫德 (fingolimod)，是对现有注射药剂的良好补充，也预示着更多新免疫疗法即将问世。我们希望它们能彻底防止 MS 复发，并且药性安全，耐受性好。

## MS 神经生物学

众所周知，MS 神经生物学研究存在数个极大的困难，但也蕴含着数个最富有希望的机会。防止复发仍然是重要的目标，但很明显还不足够，因为很多 MS 患者遭到的问题就是神经性病症持续性加剧，即使没有明显复发病时也是如此。我们需要了解是什么因素导致了 MS 患者的进展型疾病，以及我们如何能够保护并最终修复不同类型的细胞及其与 CNS 的联系；在探讨这些问题时，MS 的神经生物学研究显得尤为重要。

目前获得批准进行的免疫疗法能够对中枢神经系统 (CNS) 之外的免疫反应产生疗效，从而降低复发的次数；但对于许多 MS 患者遭受的持续性的、进展型的病症恶化，这类疗法似乎并不能一直起到阻止的作用。这意味着在确诊的 MS 患者中，除了导致病症复发的 CNS 外免疫异常现象之外，一定还存在着其它一些导致 CNS 受损的生物学过程和机制。MS 神经生物学领域专注探索 CNS 内部发生的奥秘。

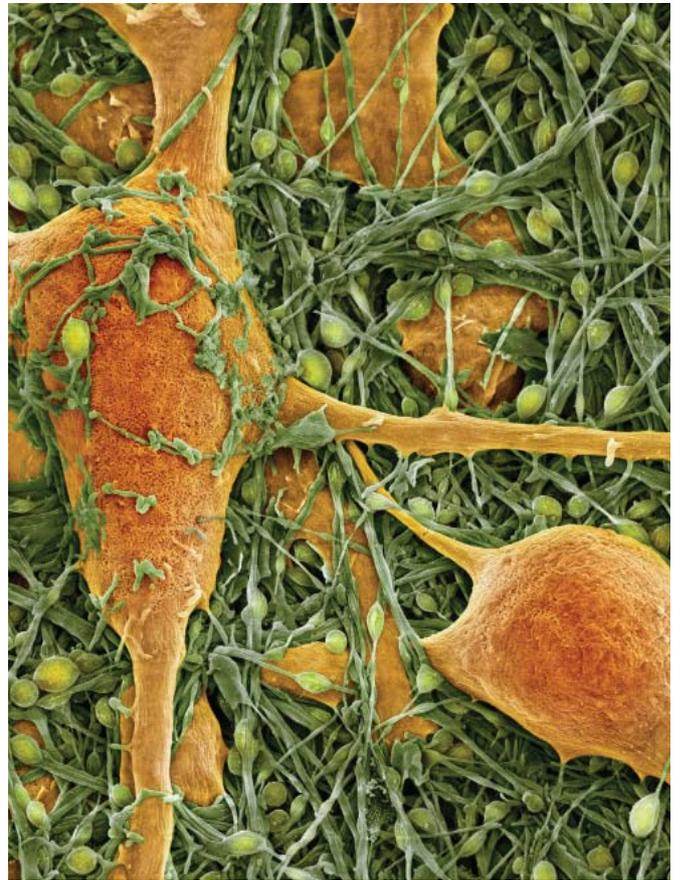
与 MS 神经免疫学领域类似，MS 神经生物学领域的科学家对了解 CNS 的正常和异常状态都有研究兴趣。比如说，了解 CNS 的不同细胞如何正常发展，神经元及其轴突如何彼此连接和互动，从而在神经系统中正常传输信息；少突胶质细胞如何制造包裹轴突的髓鞘，以更有效地进行传输等等——这些都提供了必要的背景信息，从而帮助我们更好地理解，MS 患者神经中枢系统 (CNS) 中这些基本功能中哪些功能丧失了，或者无法发挥适当的作用。

除少突胶质细胞外，其他支持细胞（被称为神经胶质细胞），也有助于维持 CNS 的正常状态。神经胶质细胞包括星形胶质细胞和小胶质细胞。星形胶质细胞为神经元及其连接提供营养和保护，小胶质细胞有特别的能力，能够监测 CNS 环境的状况，并具备有趣的免疫特性，

在处理 CNS 细胞和侵入的免疫细胞之间的互动关系时尤其关系密切。除了研究 CNS 的神经元和不同的小胶质细胞如何正常发展和互动外，MS 领域的神经生物学家还研究这些因素如何对不同类型的损伤做出反应，比如免疫介导损伤。

MS 领域的神经生物学家面临一个重要问题就是，最初的 CNS 细胞免疫介导损伤是否随后导致了 CNS 细胞的持续退化过程，即便没有连续的免疫损伤也是如此。如果答案是肯定的，即可藉此深入了解 MS 进展型疾病的生物学特征，并能解释为什么获得批准的免疫疗法似乎并不能改善 MS 患者的进展型病症情况（患者持续遭受 CNS 损伤）。

MS 领域的神经生物学家研究包括两个方面：正常的 CNS 过程和对损伤的反应；采用的研究方法有很多，涉及了多个层面的问题。这些



CNS 神经细胞（绿色）和胶质细胞（橙色）

研究包括：个体细胞及其内部功能，例如，利用分子技术和细胞生物学来进行探索；不同类型 CNS 细胞之间的互动；神经信号的传导（神经生理学）；研究不同的动物实验模型中的完整 CNS 组织；以及研究整体机能（包括行走和协调，认知功能，例如在动物实验模型中的学习能力迷津测验），或评估 MS 患者高等认知功能的神经心理学研究。

由于使用新一代显微镜和先进的核磁共振成像 (MRI) 技术，成像工具变得日益精密，这让我们能够观察动物实验模型和人体的各种生物学进程：从单个细胞层面直至整个大脑机能的研究都能得以开展。使用这些辅助方式和新式研究工具，MS 领域的神经生物学家正努力探索导致 MS 患者进展型病症出现的生物学机理。了解这些机理有助于我们设计出保护少突胶质细胞、神经元和轴突的方法，并最终让它们不再受损。

也许 MS 领域神经免疫学家和神经生物学家的最终目标都是找到如何修复 CNS 已受损部位的办法，以逆转神经伤残并恢复功能。这提出了几个重要的问题：如何让受损的轴突生长？如何从新生（祖源）的少突胶质细胞产生新髓

鞘，以实现髓鞘再生？这一修复过程如何得到协调，以恢复适当的连接？这些问题格外具有挑战性，但最近的几项重大发现的确相当令人鼓舞：其中就有数种新生长因子的确认，这些生长因子可支持特定脑细胞以及多种干细胞和祖细胞（理论上讲它们能帮助修复受损或缺失的细胞）的存活和发挥功能。

MS 领域当前进行的基础研究有许多的学科分支，各学科从不同的视角关注 MS 研究各方面的重要问题。挑战切实存在，但取得进展的机会也很多，最终还是有可能找到中止和逆转 MS 患者损伤的治疗方法，甚至有一天能防范 MS 高发群体的罹患风险。值得指出的一点是，MS 研究可以如上述一样划分为几个分支，科学家和临床医师越来越认可协调工作的重要性。人们更多地参加科学会议和研究座谈会，旨在将 MS 遗传学、流行病学、神经免疫学和神经生物学领域的专家和参加培训的科研人员聚集到一起。不断发展这类互动活动并分享知识、观点和技术，毫无疑问是增强科学研究的不二法门。我们希望借此取得更大的成绩，更快推进研究发展，从而达到改善 MS 患者及其家人生活的目的。

# 定性研究

Deborah Payne 博士，BA、MA、RN，  
产科和女性健康研究中心主任，奥克兰  
理工大学健康和环境科学院，新西兰  
奥克兰

## 什么是定性研究？

定性研究指试图获得人们对于特定的现象或事件（如 MS）给出的含义、诠释和说明的研究。定性研究提供对于 MS 体验的第一手观点，因而可以收集和获得有价值的深度观点和意见。

当某一主题的现有知识很少时，定性研究会发挥很大作用。研究员可搜集产生新知识的信息，进而有助于形成理论。定性研究还可用于检验定量发现或补充定量研究项目，并让定量研究的发现更具深度。它可将医疗系统中隐藏的声音和湮没的话题呈现到大家面前，为与 MS 一起生活的患者及其家人提供信息。

## 定性定量对比

很多研究作者都指出，定性研究的定义常常基于它与定量分析的对比。这类对比的一个例子，就是定量研究在所收集的资料类型以及资料分析中，通过数据同参与者或受试者保持距离，维持客观的观察。定性研究认可人们的经验和洞察的丰富性。他们的描述、回忆或看法都是资料。他们的话语不会转换成数字或比例，而是作为研究成果的一部分呈现。

定量研究旨在检验和建立变量之间的因果关系，以使这种知识可用于预测和控制现象。定性研究更多与产生有关现象的新知识关联。它的目标不是预测和指导，而是去理解。定量研究员对参与者提出一种理论或涵义。举例来说，研究员将有关 MS 和疲劳的理论转化为一

组方法和 / 或结构化的调查问卷（带有预先确定的答案），可让参与者回答问卷。然后使用统计资料分析方法和回答，以确定或否定理论。

通过对比可以这么说，定性研究是要回答问题，如对罹患 MS 的病友来说，疲劳意味着什么？而定性研究员可使用多种收集资料方式，如参与者观察，或搜集不同形式的文件。最常见的一种资料收集形式就是面对面的访谈。访谈采用半结构化的方式进行，尽管问题是开放式的，并且谈话主题非常明确，但还是具备了一定的灵活空间，让受访者可以谈论所能想到的经历和体会。参与者有机会用自己的语言，与研究员交流他们自己的信念、价值观、观点、经历和体会。通过这种方式，参与者可以不用局限在定量研究的范围，不再只是勾选答案框或在 1-5 的评分表中圈选一个数字。

随后对访谈进行分析。最常用的一种资料分析方式是确认参与者阐述过的共同主题。研究员还可使用特定的方法，比如现象学方法、话语分析、叙述或实地理论（参见第 12 页文字框），以对他们的发现进行更深入、更有内涵的解释。研究员选择哪个理论，由他们希望哪些问题得到回答决定。因此现象学家会问疲劳的含义是什么，或者疲劳的具体生活体验是什么？话语分析师可能问哪些话语（通过语言交流想法）与疲劳有关。

另一个对比是定性研究员并不意图进行归纳，以让他们的发现应用于更大的群体。这是基于一个假设，即知识和行为都是与周围环境有关，互相之间是有联系的。但通过在研究流程的记录中做到正确描述和公开透明，并展示访谈节录等，定性研究员为大家提供了很好的机会来确定其发现成果的适用程度。



焦点小组是收集定性资料的重要方式。

### 流程

定量研究员必须确保研究有效且可靠，定性研究员也一样，必须确保在研究流程中实施严格的标准。他们遵循指导方针和原则，以确认研究发现成果的可信和可靠。

定性研究方法很广泛，让我们能够从多种角度和层面进行 MS 研究。它可检验医疗专业人士之间或医疗专业人士和 MS 患者间的社会关系，可探讨某些对话如何影响了与 MS 有关的政策和实践。也可能是研究员希望调查 MS 对于成年 MS 患者的子女意味着什么。

### 结论

定性研究能够增加大家的 MS 知识：对于 MS 患者及其家人、朋友、同事，以及对他们提供支持的医疗专业人士和社区组织。它还可增加一般民众和政策制定者们对 MS 的了解，进而强化 MS 患者及其家人能获得的护理和辅助的质量。

### 定性方法：

**案例研究**基于对单个患者或群体的深入调查。

**话语分析**分析书面、口语和 / 或手语的使用。

**实地理论**通过资料收集来构想理论，而不是从一种理论开始，然后收集证据支持或否定该理论。

**诠释说明主题分析**是一种资料处理方法，涉及创建和应用用于资料的“代码”。

**叙述**是由受试者讲述的故事，以说、写、或其他创意方式叙述事件或事件结果。

**现象学**研究是由受试者或第一目击者体验到的有意识经历。

### 定性资料收集方式：

**半结构化访谈**有需要探讨的主题框架，但很灵活，可在访谈过程中根据受访者说的话，提出新问题。

**开放式问题**的设计宗旨在于鼓励受访者使用自己的知识和 / 或感想，给出全面和有意义的回答。

**焦点小组**的讨论形式涉及鼓励受邀请的参与者小组分享他们对特定主题的观点、感想、态度和创意。

# MS 的康复研究

Fary Khan 医学博士，首席研究员，  
墨尔本大学医学系和皇家墨尔本医院，  
澳大利亚

## 康复研究的挑战

康复是一种复杂的干预，会为传统的研究设计带来多项挑战。康复与简单的药理学干预不同，可能包括多种不同的因素，如多种独立的治疗法，涉及到变化的人群和环境，使人很难用直接的方式衡量其影响。康复治疗是多方面和多层次的，涉及组织重组和个人干预。另外还有道德方面的考虑。

## 定性资料可捕获有关人们如何反应和行动的证据。

在可行的情况下，随机对照试验 (RCT) 能够被接受，并能提供最高等级的证据。受试者被随机分配，接受或不接受试验、疗法、预防或诊断程序，并受到跟踪以确定效果。但可靠的康复 RCT 中的方法要求可能颇具挑战性。举例来说，在对照部分，受试者退出或未能完成研究的比例常常很高，且如果治疗停止，可能引发道德问题。有时也很难确保受试者“单盲”，因为康复需要 MS 患者的积极参与。这一设计有时候在康复中可能不可行，需要由定性或定量方法进行补充，以捕捉到真实生活中完整范围的经验。

定性研究（参见第 11-12 页）可能更适合回答有关人员互动以及人们如何解释互动的问题。定性资料尤其可能获得关于人们如何反应以及行动和他们的经验、态度和行为带来何总意味的证据。定量方法旨在获得可靠性（重复试验的一致性）的结果，标准工具经常得以使用。

## MS 康复研究可能包括：

**随机对照试验** 比如检验多学科康复对一组 MS 患者的效果，与一组等待康复治疗的患者进行比较。

**系统审核** 比如，审核多学科康复是否在不同的设置中都有效。

**运用定性研究技巧建立特定背景的干预模式** 比如，检查 MS 患者的伤残情况，或 MS 对护理人的影响。

**用于确认患者个人角度的症状结果研究** 比如，使用国际机能、伤残和健康分类表来为 MS 设立核心病症类型。

**比较组或公开研究以检验干预协议** 比如，使用目标完成表格，MS 患者及其医疗专业人士据此达成一致的康复目标。

**结果评估，用于产生数据以确定效应规模；** 比如，检查膀胱康复的影响，以确定与对照组相比，接受治疗的一组是否有病情改善。

## 搜集证据的其它方法

来自不同群体的 MS 患者的临床表现各有不同和伤残程度也处于不同的等级，因此需要个性化的康复治疗方法。英国医学研究委员会已针对复杂干预评估框架制定了有关指导方针，但采用 RCT 方法也无法回答全部需要回答的问题。另一种搜集证据的方式，是使用临床实践试验，获得前瞻性的和回顾性的数据，同时不干扰正常的治疗过程。

这种常规资料收集方式，提供了更多的信息，这些信息涉及所提供服务性质、康复护理的结果，还有临床实践产生的推论等。它还可列为下列问题提供答案：哪种护理工作模式最适合哪类 MS 疾病，需要的护理强度以及护理管理流程的评估。近年来，这种方式被用于 MS 患者群体，以量化住院康复计划中需要的康复强度，并确定 MS 患者治疗中的复杂程度和需求。

### MS 患者获得个性化的康复方式。

因为 MS 患者的差异很大，临床医师不会总是彼此意见一致，或将个人观点融入护理方案。

意大利 MS 协会



临床决策流程可能是主观和有偏见的。此外，如果只使用标准工具评估身体功能状态，可会出现偏差。处理这个问题的一个方式是将目标表格作为个性化的、以患者为中心的结果衡量方法。这种方式已被用于证明随着 MS 患者康复进程而发生的变化，并表明可为标准化的测量方式提供额外的价值，从而得到评估对患者及其家庭很有意义的结果。

### 针对特定研究设计问题的潜在解决方案

复杂干预的研究设计问题在所有的 RCT 中都会出现。它们应对内在效度（研究和对照干预的差异在多大程度上是真实的，而不是偏见的结果）或外部效度（试验结果在多大程度上可进行归纳）。康复研究应通过多个关键方法问题应对这两个问题：

- 应使用随机方式消除选择受试者方面的偏见。应隐藏受试者选择结果，在试验设计之前，就应确认可能导致试验小组分配不均并进而造成结果混淆的问题。研究方面的基准数据不存在差异，应通过适当的随机水平显示出来。试验应可比较，参与者的特征应充分接近。
- 治疗受试者和评估结果的治疗师“单盲”，可消除来自个人或提供商结果预期的偏见。
- 结果应检验试验的主要假设，如康复对 MS 患者的效力。只能少量使用次要结果和中间方式。
- 应当对全部参与者进行资料分析，在 RCT 的双方时间点的完整资料进行分析。

### 从组织医疗服务的角度

作为一种干预，实施康复疗法其实也就是为患者提供医疗护理服务。这种方法还需要在更广泛的背景中进行考虑。下表详细解释了一种看法，认为医疗服务研究中复杂干预方式的确立包括三个层面，用于处理医疗服务组织的问题，从而达到最佳护理效果。尽管这一方法本身不是一种模式，但三个层面的内容与 MS 研究的部署有相关性。

**结论**

MS 康复研究应促进证据融入实践中，进而改善 MS 患者的治疗效果，并由此减少知识缺口。需

要评估重要临床问题的研究，并转换成可以应用于当地的知识，还应综合使用研究证据、个人研究和报告以及理论和方法创新。

在三个层面定义健康服务研究的复杂干预方式：为 MS 患者提供康复服务的案例（改编自 Bradley 等，1999）

定义干预的层面			
主要问题	层面 1 理论和证据	层面 2 必要的任务和流程	层面 3 人员和背景
1. 目标人群	专注于 MS 患者	识别已确诊的 MS 患者的 伤残程度  招募受试者参加干预治疗	针对 MS 相关伤残程度， 受试者评估使用三级护理标准
2. 提供服务	缺乏协调的多学科 MS 康复  为 MS 患者提供次级预防护理的缺口	为 MS 患者提供有组织的康复计划	当地对 MS 相关伤残提供的有限度护理
3. 改变行为	自我效验  指导方针开发	提供个性化的自我管理计划  为护士和全科执业医师提供指导，患者个人同样也会得到一份	当地专家组织识别 MS 护理的关键领域

# MS 诊断和监测研究

Georgina Arrambide 医学博士和 Xavier Montalban 医学博士，加泰罗尼亚多发性硬化症中心神经免疫部，Vall d'Hebron 大学医院，西班牙巴塞罗那

MS 是一种慢性疾病，通常会对年轻人产生影响，可能逐渐导致不同程度的残疾。尽管仍然存在争议，但通常人们倾向于提前开始进行疾病改良的介入治疗，主要依据是患病头几年的临床和放射疗法会对病情长期发展造成影响。为开始提前治疗，就要获得准确的诊断。

出于这个原因，众多研究将注意放在那些出现临床孤立症状 (CIS) 的患者身上，这一般是在 MS 疾病里发现的脱髓鞘化类型中观察到的首批病症发作情况，从而寻找诊断和预后过程中的潜在生物标记。生物标记有着很好的替代作用，能够作为正常生物流程、病理流程或治疗反应的指标进行客观测量。迄今为止，在针对 MS 预后的更小范围内，最可靠的诊断标记是磁共振成像 (MRI)。另一具备诊断价值并得以验证的替代手段是采取观察脑脊髓液 (CSF) 中寡克隆区带 (OCB) 出现的情况。

## 磁共振成像

过去 20 年来，MRI 一直是最活跃的 MS 研究领域之一，也许已经改变了我们对疾病本身的观点。MS 诊断的最重要变化就是麦克唐纳标准 (McDonald Criteria) 的出现，与之前的标准相比，它不需要等待第二次临床发作才能确诊 MS。第二次发作可能要等待数年时间才出现。把 MRI 参数包含在内，就可以允许提前进行诊断。因此如果 MRI 证明有空间扩散 (DIS) 和时

间扩散 (DIT) 特征的损伤，就能为 CIS 的 MS 患者进行确诊。为证明 DIS，脑部 MRI 必须在中枢神经系统 (CNS) 的不同部位具有多处病变损伤。与基准 MRI 或第二次 MRI 中无症状的钆强化损伤（在 MRI 中表现活跃的损伤病变，但明显没有造成任何特定症状）相比，DIT 需要证明出现了新病变。通过比较发现损伤加重时，意味着将 CNS 从身体其它部位隔离的屏障已经被打破，免疫成分就此能够渗入 CNS，因此这是一种炎症和疾病活动性测定方式。

另外也有几种 MRI 标准被提出来。为证明 DIT，还需要两种不同的 MRI 扫描，最近有研究组提出了能够显示 DIS 的单一脑部 MRI 检测方法，还有可以体现 DIT 同时发生的强化和非强化损伤的观察手段，这种方法对于预测 CIS 患

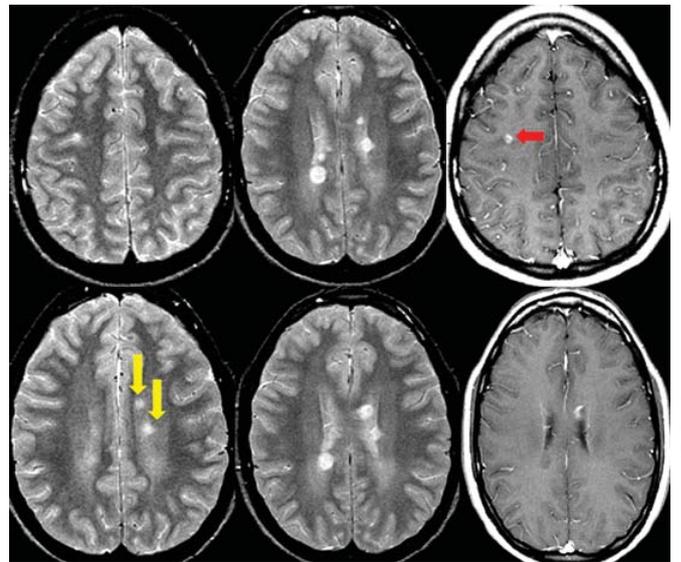


Image courtesy of Dr. Alex Rovira

脑部 MRI 显示了以时空为轴线的损伤扩散情况。基准 MRI (顶行) 显示脑部深处和表面区域的损伤，后续的扫描 (底行) 显示出现的新损伤 (黄色箭头)。红色箭头显示了钆基介质强化的损伤。

者向 MS 患者的转变具有明确的特定效果。尤其是在某些特定的人群中（如儿童），的确存在着在这一阶段误诊的可能性。因此，使用 MRI 对 CIS 患者进行 MS 诊断的新提议，仍然需要进一步的评估。

MRI 也曾被用于评估治疗反应。近期的一项研究表明，将临床疾病活动性和 MRI 种新出现的活性损伤结合起来，可能对于确定似乎对治疗没有反应的那些患者有用。

损伤的位置与残疾也有关系。如果脑干、小脑和脊髓出现损伤，而且经 MRI 初步确认，会有助于发现可能面临出现残疾状况的高风险患者。

也存在非传统的 MRI 研究，它们使用任何地方都不具备的特殊技术，但已被证明对测量与疾病活动性和治疗反应有关的萎缩症有用。这类研究已经表明，可能已经在 CIS 患者中发现了不可逆的组织损坏。此外，出现 CIS 和更多损伤的患者可能更容易出现长期的残疾状况。

### 寡克隆区带

MS 涉及到的免疫机制之一，就是在炎症过程中，出现了由少数细胞系产生的抗体。每个细胞系产生某一特定种类的免疫球蛋白，当进行测量时，每个细胞系都被证明是不同的区带，因此获得了寡克隆区带 (OCB) 这个名称。它们表示 CNS 中产生抗体，并且这一机制也被收纳在麦克唐纳标准中。

对 CIS 患者罹患 MS，OCB 的出现是一个独立因素。此外，通过 MRI 观察可以发现至少两

种损伤的组合，这也同 MS 症状情况相符；而且，通过观察 OCB 的出现，我们可以找到一种替代性的方式来根据当前诊断标准证明 DIS 的存在。一个研究组还研究了 OCB 的免疫球蛋白子型，被称作 IgM，观察到在第一次临床发作后一年内，这种子型的 CIS 患者转为 MS 患者的可能性非常高。他们还观察到，这与 MRI 损伤数量有关。这些观察结果仍然有待进一步研究论证。

### 其它生物标记

尽管有这些发现，MS 仍然是一种无法预知的疾病。这就是为什么现在人们还在研究指向 MS 转化、残疾状况发展和治疗反应的新生物标记的原因。这类研究的目的是发现更可靠、不那么昂贵并且比当前方式更易获得的标记。随着新技术的出现，很多能在血清或 CSF 中测量的不同蛋白质都得以深入研究。需要指出的一点是，到目前为止，没有一种蛋白质被证明优于 MRI 和 OCB，它们在临床环境中的效力仍然有待阐明。

### 结论

为诊断和监测 MS 而进行的新生物标记研究，是一个不断蓬勃发展的，很有前景的领域。迄今为止，MRI 和 OCB 仍然是神经科医师在评估带有 CIS 症状的患者时用的主要标记。MRI 在监测治疗反应时也有作用。要记住的重要一点是涉及的病理流程在 CIS 或 MS 患者中表现并不一致，因此导致 MS 在临床过程中的异质性以及对不同疗法反应的异质性。最后，要根据现有的证据和在逐个案中能够应用的治疗内容，由 MS 患者和神经科医师共同确定流程。

# 理解研究结果

Maria Pia Sormani, DISSAL 健康科学系, 意大利热那亚

现代医学是实证医学, 意味着对治疗的风险和收益的评估以及诊断测试, 都必须以最佳可用的证据为基础, 而获得证据的途径必须源于科学的方式。药物开发的科学实验是临床试验, 即根据预先规定好的协议进行的人体研究。

## 随机对照试验

研究员在实验室研究后, 开发出一个临床试验计划; 这表明有希望产生新药物或新的治疗方法。设计最好的试验是对照试验, 一组患者用新药物干预法治疗, 然后与“对照”组 (即使用对该种疾病的标准治疗方式进行治疗的一组患者) 进行比较。患者是分配至临床试验组还是对照组, 通过随机的方式确定。随机是以偶然方式, 而不是以选择方式, 分配患者参与实验组或对照组试验的流程。随机旨在同

一般参与者特征方面形成可比较的参考组, 并避免选择偏见, 同时避免受到治疗的预后或反应影响, 造成两组之间的系统性差异。在确定何种医学干预最有效方面, 最可靠和最公正的方式就是随机对照试验 (RCT), 这是医学实验研究的核心。

## 首要终结点

临床试验的结果是比较两个随机组的病情发展 (实验组和对照组)。研究的首要终结点是研究结束时测量到的变量, 即可以量化病情的演变。

规划研究时, 可根据试验的科学和临床目标, 选择不同的终结点。比如在 MS 中, 研究的首要终结点可能是 MRI 所记录的、MS 患者随着研究的进程而逐渐出现的损伤总数。在这种情况下, 研究的主要结果将是比较两个治疗组的 MRI 损伤平均数, 以评估是否实验治疗能够降低损伤数量。其它情况下, 首要终结点可以是研究过程中记录的复发数量; 研究的主要目的将转变为两种治疗组的复发率比较, 以检查实验组的复发率是否更低。最后是有伤残终结点的试验, 比如比较两个治疗组中伤残情况加剧的患者数量。

终结点就是研究的目标, 与临床研究的阶段密切相关。正如在本期《MS 聚焦》的介绍文章 (见第 3 页) 中提到的, 第一阶段研究的目标是评估新药的安全性和耐受性。他们可能是没有对照、非盲研究, 也可能是小型对照研究。通常以低剂量开始, 对少数的受试者同期组群进行实验疗法。受试者可以是健康的志愿者、



没有其它（或有限）治疗方案选择的疾病的患者（比如在 MS 中，可以是原发性进展型 MS 患者）或患相近疾病的人，比如其他自身免疫疾病。随后会增加同期组或一个独立受试者组患者的用药剂量，直到达到特定的终结点或观察到负面情况。在进行了单独和多剂量研究以了解药物的代谢之后，经常要进行药物动力学研究（药理学分支，研究药物被身体吸收、在身体内运动和消失的方式）。

第二阶段研究也被称为概念研究证据，因为它们的目的是评估新药是否有任何活性。所以这些研究的首要终结点将是能给出第一个药物活性指标的工具或实验室标记。第三阶段研究评估新药的效力，旨在了解治疗能否改善患者的生活质量或延长寿命（对致命性疾病而言）。对 MS 来说，第三阶段研究的终结点将与受试者的生活质量相关，主要是复发量和伤残加剧的危险。

### 治疗效果的测量

一旦达到并确定终结点，必须决定测量治疗效果的方法，以量化治疗的作用如何。对治疗效果的预计可归为两个主要门类：绝对测量和相对测量。要了解它们的含义，将五种重要的 MS 安慰剂对照临床试验作为例子会很有帮助。如下表所示，这些试验产生了单克隆抗体、 $\beta$ -1a 干扰素（肌肉和皮下注射）、醋酸格拉替雷和  $\beta$ -1b 干扰素（见第 20 页）。

绝对风险降低 (ARR) 是一种测量治疗效果的绝对方式，代表对照组的复发率和治疗组的复发率的差异。ARR 测量治疗优势的优势在于易于计算和解释，能清晰地反映不进行治疗的风险以及与药物治疗有关的风险减缓。这种方式的主要局限是预测治疗效果很大程度上取决于参照组的值。如果参照组的复发率或病情加剧率低，则 ARR 也会低。

需治疗数量 (NNT) 是测量治疗效果的第二种绝对方式，它是以数字形式定义的、与 ARR 相互作用的方式，可表述为需要使用药物而非对照治疗的患者数量，目的是防止 1 个负面事件（如复发或病情加剧）。举例来说，在单克隆抗体（第一列）中，用单克隆抗体治疗两年后，年化的风险降低程度为 0.50 复发/人/年；因此 NNT 是  $1/0.50 = 2$ 。这表明平均看来，在接受单克隆抗体治疗的患者中，每两年中就有一半的人预防了复发。

相对方式（相对风险和相对风险降低）是最广泛使用的量化治疗效果的方式。复发的相对风险被表述为治疗组和对照组复发率的比率。相对风险降低与之类似，用数字 1 减去相对风险进行计算。相对风险和相对风险降低程度易于计算和解释，可以用标准统计软件涵括进来。这些相对方式也与安慰剂组测量终结点的事件率关系不大；与 ARR 不同，提供的都是对治疗效果的单一预测。而根据不同的基准风险，该治疗效果可以在 MS 人群中保持稳定。

必须要记住，比较不同临床试验的结果非常困难。根据比较的表述方式，比较可导致不同的结论。举例来说，如果考虑到绝对差异，即  $\beta$ -1a 干扰素（高剂量）的复发率绝对降低是 0.5，而单克隆抗体绝对降低为 0.43，则单独使用单克隆抗体和  $\beta$ -1a 干扰素的受试者的差异看似并不大。从另一方面看，考虑到相对降低程度，单克隆抗体的效果则是  $\beta$ -1a 干扰素的两倍（复发率降低 68%，而  $\beta$ -1a 干扰素为 34%）。

### 结论

要全面了解临床试验的结果，很重要的一点是了解相对和绝对方式的差异；试验结果的比较可能带来风险，且必须探索表述治疗效果的所有可能方式。

为期两年间，在五种重要的安慰剂对照临床试验中测量的年化的复发率，以及不同的治疗效果测量方式

试验	单克隆抗体	$\beta$ -1a 干扰素 ( 30 微克 )	醋酸格拉替雷	$\beta$ -1b 干扰素 ( 22 微克 )	$\beta$ -1a 干扰素 ( 44 微克 )	$\beta$ -1b 干扰素 ( 250 微克 )
频率	无	每周一次	每天一次	每周三次	每周三次	每天一次
两年内的年化复发率 - 安慰剂	0.73	0.90	0.84	1.28	1.28	1.27
两年内的年化复发率 - 疾病改良药物	0.23	0.61	0.59	0.91	0.87	0.84
绝对风险降低	0.50	0.29	0.25	0.37	0.41	0.43
需要治疗的数量	2	4	4	3	3	3
风险降低	0.32	0.68	0.70	0.71	0.68	0.66
相对风险降低	0.68	0.32	0.30	0.29	0.32	0.34
参考	Polman, O'Connor et al. 2006	Jacobs, Cookfair et al. 1996	Johnson, Brooks et al. 1995	"The PRISMS Study Group" 1998	"The PRISMS Study Group" 1998	"The IFNB Multiple Sclerosis Study Group" 1993

# 问 题 解 答

作者：Pablo Villoslada，巴塞罗那医院神经科医师，西班牙

**问：**我希望参加任何新治疗方式的临床试验。如何能找到高质量的试验参加？

**答：**如果属于专业 MS 中心或诊所的神经科医师在追踪您的 MS 病情，第一个选择就是接触您的 MS 中心医师和临床协调人。很多 MS 中心都会参加测试 MS 新疗法的研究，他们可通知您最适合您的选择。

如果您没有参加 MS 中心或诊所，您的首要医疗专业人士可帮您找到有关您症状的 MS 信息。其他情况下，您的 MS 协会可提供您需的信息。

您还可访问其他 MS 组织的网站，包括 MSIF (<http://www.msif.org/en/research/index.html>) 或美国国家多发性硬化症协会 (<http://www.nationalmssociety.org/research/clinical-trials/index.aspx>)，它们提供了有关正在测试的新疗法信息。后者提供对所有开发中的新疗法的更新名单。

所有种类的临床试验的官方网站是 <http://www.clinicaltrials.gov/>。美国政府为这个网站提供资源，并且任何临床试验必须在这个网站上进行登记。在这个网站，您能通过搜索特定的药物或中心等找到研究。也可联系协调人，询问您的国家里是否有医疗中心参加您所感兴趣的研究。要查看这一网站，见第 27 页。

**问：**我总会去阅读最新的研究成果，但找到的有关原发性进展型 MS 的资讯很少。可我得到的就是这种 MS，为什么会这样呢？

**答：**最近几年，有关 MS 炎症方面的知识有了大量增加，促使人们开发了多种旨在防止

炎症的新疗法。但人们对 MS 进展型阶段的生物学基础仍然了解很少，因此为这个患者群体制定新疗法的机会也很少，包括原发性进展型 MS 患者。另一个困难是证明新药抑制 MS 复发的效力很复杂，但可使用两年内跟踪几百名患者的方式实现，并使用 MRI 检测药效。MS 的进展型阶段非常缓慢和不均匀，也没有很好的 MRI 标记测量它如何随着时间而发展。即使两年追踪仍是一个较短的时期。这一限制也妨碍了对原发性进展型 MS 新药的测试。最后一点正通过开发可能的生物标记进行研究，即所谓的新血检或新 MRI 技术，使医师能够检测疾病过程和患者对疗法的反应。最后，虽然存在这些困难，人们仍对开发原发性进展型 MS 新药很有兴趣，希望将来很快就能有所收获。

**问：**希望治愈 MS 疾病，这种愿望现不现实？

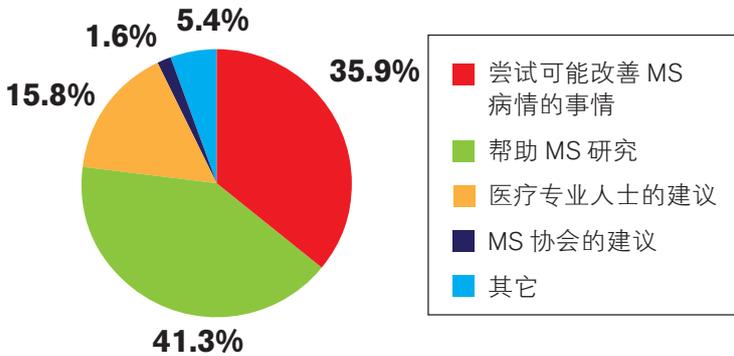
**答：**治愈 MS 需要彻底了解这种疾病的生物学基础，然后确认哪个或哪些诱发性因素可进行改良。这需要时间，但人们正朝这个方向进行研究。相对于治愈 MS，更现实的一个选择是抑制 MS。如今很多复杂的疾病，如癌症、艾滋病和风湿性关节炎，都无法治愈但可以得到了很有效的控制，它们造成的伤残累积症状也停止了。随着 MS 新药的出现，很大比例的患者病情会长期保持稳定。更进一步的说，降低疾病是否会继续发展的不确定性，也会对 MS 患者的生活质量产生巨大影响。

# MS 调查研究

1180 多名患者参加了 MSIF 的在线 MS 研究调查。当被询问他们是否参加过临床试验时，大部分回答没有 (82%)，14% 参加过试验，4% 则参加过康复试验。

在参加过试验的患者中，41% 说主要动机是帮助 MS 研究。三分之一患者参加的原因是希望尝试可能有助于改善他们的 MS 病情。

图 1：参加临床试验的主要动机



大部分 (85%) 认为在签署同意书之前，他们获得了有关研究要求的充分信息，但超过半数 (52%) 参加试验的患者称，研究员没有和他们分享研究结果。

当问到参加试验是否改善了 MS 症状时，53% 回答是而 47% 回答否。回答是的患者，被进一步询问如何改善的。一些说试验改善了症状，降低了复发的严重程度。其它有趣的答案包括：

“它给了我关于我的患病过程的更多信息，以及应对压力的方式。”

“让我承认和接受锻炼的重要性。”

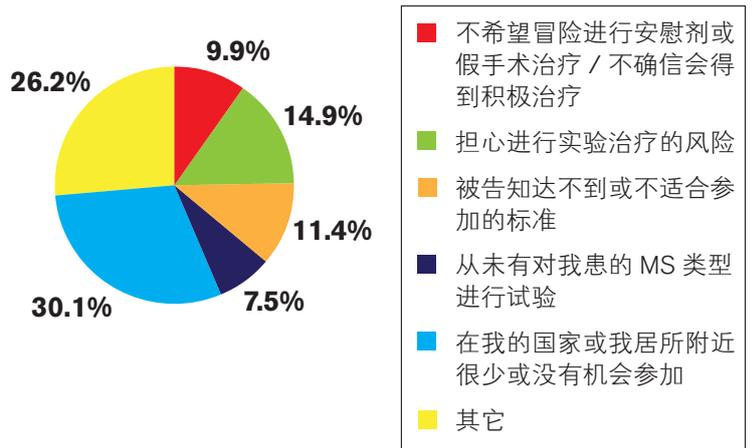
“让我不再感觉孤单。”

“我更加了解 MS 对认知的影响。”

没有参加临床或康复试验的患者给出的主要原

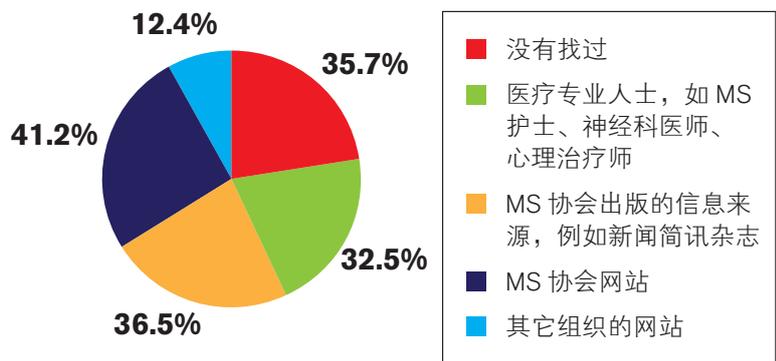
因是“害怕、我的国家没有参加机会或参加地点离我不够近” (30%)。图 2 概述了其它原因。

图 2：研究参与者未参加临床试验的原因



问研究参与者是否认为很容易找到参加临床试验的信息，26% 答是，39% 答否，而 35% 则从未找过。问在哪里寻找信息时，41% 说是他们 MS 协会的网站，但其它来源也同样有用 (如下面图 3 显示)。

图 3 - 参加者从哪里寻找临床试验信息



## 研究优先事项

让参加者选择 MS 研究的三个优先事项。得票最高的三个事项是找到治愈方法 (72%)、新药治疗或疗法 (60%) 以及研究 MS 的病因 (58%)。

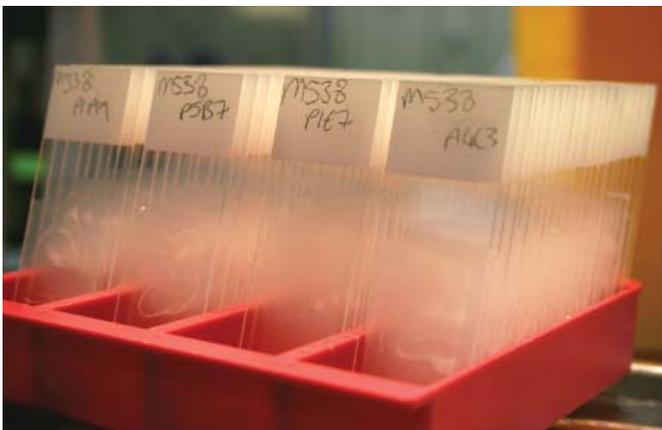
# 为大脑建立脑库，进行科学探索

Djordje Gveric 博士和  
Richard Reynolds 博士，MS 协会组织  
脑库 (Tissue Bank)，伦敦帝国理工  
学院神经科学中心，英国

## 为什么需要建立脑库？

大脑是人体内最复杂的器官，它的每一部分都对我们的正常机能和福祉至关重要。尽管可使用多种成像技术对活体大脑进行研究，如核磁共振 (MRI)，科学家很少有机会研究实际的脑组织。外科手术程序和大脑切片检查法仅能获得少量组织，主要用于诊断的目的。

在过去二十年中，我们看到了对认识特定大脑区域的日益增长的需求，希冀在这些造成患者致病的神经学病症中，揭示出不同疾病的发病机制。这进而促使人们收集并保存死者的大脑，现代大脑脑库由此诞生。在帮助理解神经变性功能紊乱的病理（如老年痴呆症和帕金森症）以及开发新疗法方面，死者脑组织已经发挥了很重要的作用。对于 MS，这一方法实现了一些最新疗法的开发，比如单克隆抗体，并



**建立大脑脑库需要系统化地收集和保存死者大脑，以用于科学研究。**

帮助解答了一些问题，如为什么 MS 损伤总是以随机方式发生，以及 MS 大脑损伤位置与 MS 患者体验到的伤残程度的关系如何等。

## 研究的资源

多年来，科学家使用不同的实验方式推进了 MS 知识的增长，从查看孤立的蛋白质和细胞到建立 MS 动物模型不等。不管通过什么方式得出结论，科学家都必须在某一点将发现结果与人体组织挂钩，确保他们的方法正确，思路正确。这种方法被称为验证和转化，代表现代科学中最重要的流程，并能加快科学解决方案从实验室转向个人治疗的交付过程。

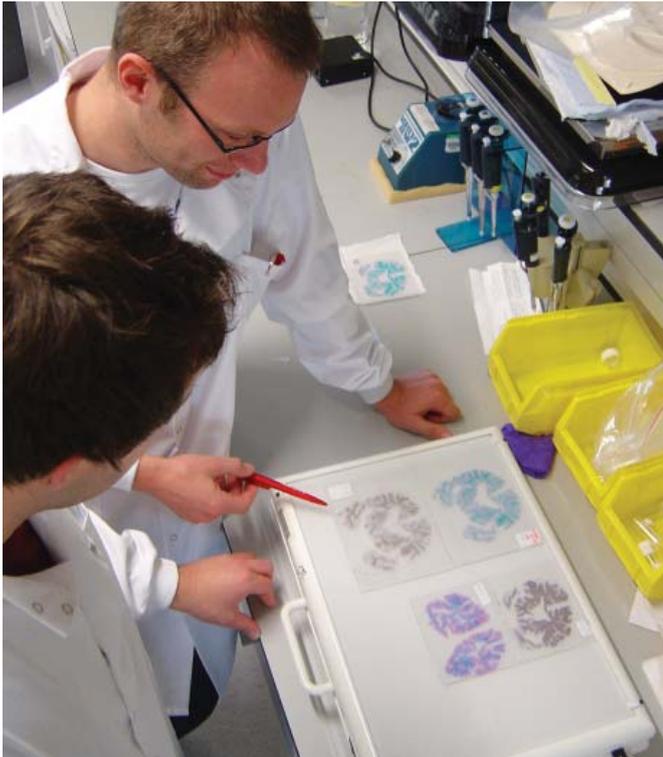
## MS 协会组织脑库

这个全球性的大脑和脊髓组织资源，是专门支持科学研究，用以寻求治愈 MS 或更好疗法的少数几个大脑脑库之一。自 1998 年起，组织脑库就是伦敦帝国理工学院的一部分，它的一个重要目的就是让调查分析 MS 各个方面的研究团队，能够得到高质量的大脑和脊髓组织。

总的来看，组织脑库是作为组织捐赠者、科学群体、医疗专业人士和支持 MS 研究的慈善组织之间的协调机构。组织脑库的所有活动均受非常严格的道德指导和法律的监管，如《人体组织法》(Human Tissue Act)。到目前为止，已经收集了超过 500 个人的大脑和脊髓，每个人大约可以制造 250 个样本。大部分样本已经供给了 200 多种研究使用，它们的实验工作改变了我们对 MS 的看法，并开启了新的治疗空间。

## 捐赠组织对 MS 研究意义重大

为科学研究而捐赠组织是留给了我们一份永久的遗产：正是由于同意捐赠组织的人士的远见卓识和慷慨大方，组织脑库才得以存在。MS 协



会组织脑库在全英国运营一个捐赠者计划，目前已有超过 5000 名患有或未患有 MS 的潜在捐赠者加入了计划。整个计划基于社区开展，密切的反映了现实情况，让组织脑库能收集到不同 MS 类型案例的足够数量。

为了在捐赠者死后，在最短时间内取回并保存组织，最好是在 12-24 小时内，组织脑库采用了与器官捐赠机构相似的组织方式，脑库协调人全年全天无休，随时可以电话联络。对收集的组织，会进行全面的神经病理学检查，并调查捐赠者的临床病史，然后对每个案例撰写完整的报告，由此确保组织的质量。研究员可获得报告以及临床资料，向研究项目供应组织样本时，也会随附报告和资料。

由于科学家正在开发新技术，并不断找到新方法研究 MS 的致病因素，对脑组织的需求量越来越大。不止科学实验消耗掉更多的脑组织，近期遗传学领域的进步也需要研究大量的不同样本。

大脑是一个大型结构组织，但病变常常局限在大脑的特定部位，尺寸可能很小。此外，从 MS 患者处取得的大脑损伤数量有限，每个案例的损伤尺寸和分布情况也不一样。我们需要不断有组织补充组织脑库。当然，需要补充组织脑库的原因远不止上述几个理由。

组织脑库的开放准入政策，确保不会拒绝任何研究团队获得组织。由 MS 科学家、神经病理学家和 MS 患者组成的独立机构，严格遵循针对人体组织利用而制定的各项道德、法律和科学原则，审慎地审核每项请求。无论请求是来自学院或行业，无论是著名研究项目的组成部分还是一个小型试点研究，我们均会公平对待它们的申请。

建立脑库是科学基础设施的重要部分；这一举措将迅速成为一门新的科学专业，其宗旨在于希望找到保存人类大脑组织的全新方式和为收集的脑组织开发出新的研究用途。维护组织和数据的档案式收集管理，能够帮助未来的科学家对环境、生活方式或日益增加的药物种类（包括 MS 临床和病理学两方面）等导致影响进行追溯性研究。最重要的一点是，建立脑库可以向科学家提供质量保证，并鼓励在研究中使用人体组织，探讨脑部病症的成因和治疗。有了这种多方努力协调的工作方式，MS 难题可能最终会被攻克。

对脑库及其工作感兴趣的所有人，都应联系各自的国家 MS 协会、神经科医师或 MS 护士，查看他们所在的地区或国家是否存在脑库。

# MSIF 研究项目

## 国际儿科 MS 研究团队

MSIF 通过多个重要的国际项目，鼓励并促进科学研究的国际合作与协作。

MS 儿童患者仅占 MS 患者数量的 2-5%。由于数量少，对儿童患者的研究和治疗方式均未得到系统化的测试或确认。MSIF 在促进国际儿科多发性硬化症研究团队 (IPMSSG [www.ipmssg.org](http://www.ipmssg.org)) 的工作中发挥了重要作用。这是一支由 150 名儿科神经病学家、科学家和医疗专业人士组成的团队，旨在优化对 MS 儿童患者的全球护理、教育和研究工作。

IPMSSG 已经确认了两个旗舰研究项目：在确立的最小数据集基础上建立临床数据库，以及开展以环境接触和儿童 MS 为主题的多国研究项目。这项研究将在两年内于多个国家展开，追踪首次出现脱髓鞘症状的 800 名儿童，检查环境风险因素（比如缺乏维生素 D、对微生物感染和污染的宿主反应）和 MS 致病风险间的关系。

随着几种 MS 新药逐步面世，以及缺乏足够的 MS 儿童患者参加所有的研究，为了确保研究的安全和效力，必须进行谨慎的科研规划；同时还要避免新药批准的延迟，因为这些新药将给 MS 儿童和青少年带来巨大的益处。2010 年 9 月，MSIF 促成了一次会议，由 IPMSSG 制定一份全球共识声明，内容是关于当前儿科 MS 治疗的知识以及对未来研究和临床试验的建议。这份声明将为医师、制药公司和监管机构提供信息和指导，比如美国食品和药品监管局以及欧洲药物局。

## 研究合作

2009 年，MSIF 召集了一次研究合作会议，让全球 MS 医疗和科学共同体的重要人物汇聚一堂，审核全球 MS 研究费用、设定全球研究的优先目标，并预见和准备应对未来的挑战、趋势和机会。团队确认了九项当前的优先研究领域，并对未来的另外六项优先目标达成了一致意见。

当前：

- 神经保护和修复
- 干细胞疗法
- 遗传学
- MS 免疫病理学
- 环境因素
- 患者登记
- 临床试验
- 儿科 MS
- 症状缓解、康复和缓和护理

未来：

- 环境因素（包括维生素 D）
- 病理学 – 神经胶质增生（修复）、轴突损伤 / 涉及灰质的研究
- 生物标记 – MRI、CSF 和血液
- 新疗法（包括干细胞疗法）
- 对 MS 致病风险组的纵向研究 – 审视风险因素和环境诱因
- 进展 – 风险因素和机制

## 研究津贴和奖学金

MSIF 的 McDonald 奖学金 ([www.msif.org/mcdonald](http://www.msif.org/mcdonald)) 为来自新兴国家的年轻又有才华的研究员提供机会，在某个 MS 卓越中心开展为期两年的研究。我们还提供 Du Pré 补助 ([www.msif.org/dupre](http://www.msif.org/dupre))，帮助研究员在声誉卓著的 MS 研究中心进行短期访问学习。

# Paola Zaratin 博士访谈

意大利 MS 协会科研主管，意大利热那亚



## 意大利 MS 协会的研究优先目标是什么？

我们要实现两个主要目标 – 没有 MS 的未来世界以及不惧 MS 的当今世界。实现这些重要的目标，要依靠 MS 科学家的努力。至于 MS 患者中病症严重的病友，以及生活质量饱受症状困扰的患者，就

需要把希望寄托在当前科研水平上，希求最大限度地把现在的生活过好。

## MS 协会如何决定向不同领域分配资金？

目前，通过年度提案召集的方法来分配外部资金（向并未直接参与 MS 协会的研究员发放的资金）。提案要经过严格的同行评审流程，然后由 MS 协会的科学委员会进行评估。过去三年中，同行评审流程会为基因组学、神经免疫学和干细胞研究领域的优先研究项目提供资金。尽管 MS 协会的外部研究组合涵盖主要的研究领域，我们的 2011-2013 战略计划旨在通过特别项目和的特定主题的提案召集，增强将基础研究转化为医疗和综合护理改善的工作。

## MS 协会投入资金的研究有哪些不同阶段？

MS 协会通过年度提案召集，促进和资助外部的卓越研究项目。此外，为促使基础研究转化成 MS 患者真正受益的项目，MS 协会呼吁在下列领域的特别项目：

- 临床前研究，用以评估新候选的神经保护分子（即 Fast Forward Programme）

- 可转化的研究，以改善疾病诊断（如 MRI 研究中心）
- 临床研究，以验证疾病改良和症状疗法（如干细胞研究、神经学实验疗法中心 – CENTERS 项目）
- 临床研究，以验证新出现的治疗假设

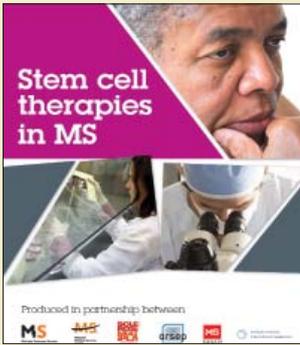
此外，还通过我们的康复研究部进行内部康复研究，这是一家卓越的 MS 康复和社会健康研究部，是我们社会和健康服务部的一部分。

过去 20 年来，MS 协会在 MS 研究方面投入达 2700 万欧元。2009 年资助了 36 个研究项目、8 个奖学金计划和 5 个特别项目。过去三年中，MS 协会推广的研究项目，促成了 233 篇原创论文的诞生，这些论文均发表在同行评审类国际期刊上。

## 哪些是 MS 协会当前研究的重点？

- 与其他组织合作进行的干细胞研究特别项目。
- 通过非盈利临床试验或批准用于其它疾病的治疗方法，相对较快地和具备成本效益地确认新疗法。
- 通过资助对照临床试验，并通过流行病学研究评估，研究 MS 慢性脑静脉功能不全假设的准确性，以评估它在 MS 和其它神经变性疾病中的发病率。
- 为美国国家多发性硬化症协会创立的 Fast Forward 项目作出贡献。该项目专注于加快药物开发流程，在富有希望的发现成果和商业专长之间填补空缺并为它们提供资助以期快速发展。

# 书评



## MS 的干细胞疗法

可从 [www.msif.org/stemcells](http://www.msif.org/stemcells) 免费下载

这本手册是国际合作的产物，由干细胞专家、MS 患者和 MS 组织通力合作而成。

干细胞科学给 MS 带来了很大希望，媒体报道和科学主张经常给我们带来不安和惊喜，道德的争论也引发人们的种种情绪。我们已经在进行很好的研究，但围绕治疗方式仍存在很多疑点，所以要让 MS 患者增加对科学理解，明确又深入的信息很重要。干细胞旅游已经成为世界各地困扰人的话题，因而这本书出版得非常及时。

《MS 的干细胞疗法》提供基本信息，也清晰地阐明了每一类治疗方式的当前科研状态。它对不同的治疗和研究分支都进行了实际评估，不建议干细胞治疗作为治愈这种使人身体衰弱疾病的办法。

这本手册解释了各种干细胞，从胚胎干细胞到工程诱导的多能干细胞。手册联系应用背景来阐述科学知识，能让读者更好地了解关于干细胞的争论。

作为与 MS 一起生活的人，我对干细胞兴趣浓厚，并发现这本手册把复杂的科学知识讲得通俗易懂。问答部分尤其有用。

围绕干细胞进行的争论十分热闹，有时候会出现误传的信息，但从全球角度出发，我们必须鼓励有更多的研究可以得到资助和项目得以完

成。更精确的信息是发展进步的必要部分，这本手册结合了科学和消费者的观点，对科学进步做出了重要贡献。

Robert Pask 评阅，澳大利亚。

## 评论 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

对于 MS 这种疾病，科研尤为重要，因为病因尚不为人所知，且无治愈方法。如果您是 MS 患者，就会希望研究员找到治愈方法。支持这种研究的一种方式就是参加临床试验。可等到您的医院邀请您参加这类试验，或者可自己主动参加一个试验。网站 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) 上有一个数据库，包含全球诸多临床试验的详细信息，如果它们需要参与者，也会在网站发布通知。它为患者、患者家人、医疗专业人士和公众提供了轻松获得临床试验信息的途径，可了解关于多种疾病和症状的信息。

网站创办于美国，但也有来自世界其它国家和地区很多试验。目前，数据库中有 96,000 项试验。

网站会为每项临床研究提供研究目的摘要、招募状态、参与标准、试验地点以及详细联系信息。其他可能帮助人们决定是否考虑参加试验的有用信息包括研究设计、试验阶段、研究的疾病或症状以及药物或疗法。

网站通俗易懂，导航方便，拥有大量试验信息。另有关于临床试验的性质以及不同研究阶段的背景信息。作为 MS 患者，您在访问本网站后，就可以医生自居了。

网站专注于信息，而非版式和视觉效果，比如网站上没有图片。网站设计朴素本分，就是一个临床试验的数据库。它不太吸引人，但信息丰富。

Reni de Boer 评阅，荷兰

# MS 聚焦



multiple sclerosis  
international federation

Skyline House  
200 Union Street  
London  
SE1 0LX  
UK

电话 : +44 (0) 20 7620 1911  
传真 : +44 (0) 20 7620 1922  
www.msif.org  
info@msif.org

MSIF 是一家慈善机构和担保有限公司，在英格兰和威尔士注册。  
公司注册号：5088553。  
注册慈善机构号：1105321。

## 订阅

多发性硬化症国际联合会每年出版两期《MS 聚焦》。《MS 聚焦》编辑委员会汇聚国际视野，跨越文化差异，通过浅显易懂的文字和提供免费订阅，为世界各地的 MS 患者及其家人朋友提供前沿资讯。请浏览 [www.msif.org/subscribe](http://www.msif.org/subscribe) 订阅本刊物。

## 以下各期有印刷版本，或可从我们网站下载：

- 第 1 期 疲劳
- 第 2 期 膀胱问题
- 第 3 期 家庭
- 第 4 期 情感和认知
- 第 5 期 健康生活
- 第 6 期 亲密关系和性生活
- 第 7 期 康复
- 第 8 期 遗传学和 MS 的遗传因素
- 第 9 期 护理工作和 MS
- 第 10 期 疼痛和 MS
- 第 11 期 MS 的干细胞和髓鞘再生疗法
- 第 12 期 MS 的强直状态
- 第 13 期 MS 的震颤和运动失调
- 第 14 期 MS 的患病过程
- 第 15 期 MS 的补充和另类疗法
- 第 16 期 就业和 MS

## 鸣谢

MSIF 衷心感谢 Merck Serono 慷慨大方、毫无保留地提供资助，使我们得以制作《MS 聚焦》。



## 更多信息请关注：

多发性硬化视神经脊髓炎病友会  
[www.msnmo.org](http://www.msnmo.org)。