# Secretoneurin 治療腦中風

徐偉成 (中國醫藥大學神經精神醫學中心主任)

2009 年李悌愷教授優秀論文獎

Shyu WC, Lin SZ, Chiang MF, et al. Secretoneurin promotes neuroprotection and plasticity by activating Jak2-Stat3 pathway in stroke rats. *J Clin Invest*. 2008;118:133-48.

Secretoneurin(SN) 爲分泌粒蛋白 II (secretogranin II) 所衍生的神經胜肽（neuopeptide），廣泛存在於內分泌器官及神經系統，已被證實能活化大腦中未成熟的顆粒細胞，促進神經突觸的增生。有文獻指出，SN 同時能促進神經組織之增生及修復功能，但其詳細的調控機制還有待發掘。在本次實驗中我們利用大白鼠爲動物實驗平台，以中大腦動脈結紮模擬人類腦中風以及腦組織缺血之情形。由實驗結果得知，SN 能有效活化腦部之神經及內皮細胞；而在初代培養的內皮細胞中發現，SN 能減緩細胞對於氧氣以及葡萄糖缺乏時所造成的傷害，達到神經保護的功能；同時能透過 Jak/Stat3 訊息傳遞路徑，促進細胞大量產生 Bcl-2 及 Bcl-xL 等抗凋亡蛋白（anti-apoptotic proteins），以抑制由 caspase-3 所活化之細胞凋亡路徑。再者，將右側中大腦動脈阻塞之大白鼠以靜脈注射 SN 後，發現能減少大腦梗塞區域，促進大白鼠在腦中風後的行動能力以及增加腦細胞之代謝能力。由實驗證實，將腦中風模式之大白鼠注射 SN，能促進幹細胞附著在腦部受損區域，並藉由腦部血管的活化新生，刺激原本缺血的大腦皮質血流增加。統整動物模式（in vivo）以及細胞實驗（in vitro）結果得知，SN 能直接作用於缺血及缺氧後的腦神經細胞，藉由活化 Jak/Stat3 訊息傳遞路徑，增加細胞存活的能力，不僅能提升神經細胞的保護機制，更能進一步促進腦神經的細胞增生以及血管新生作用，達到有效治療腦中風的功能。

# 頸動脈狹窄病患接受支架治療前後的動態性腦血流自動控制能力變化

湯頌君 (台大醫院腦中風中心及神經部主治醫師)

第十一屆杜世彬博士紀念論文獎

Tang SC, Huang YW, Shieh JS, et al. Dynamic cerebral autoregulation in carotid stenosis before and after carotid stenting. *J Vasc Surg*. 2008;48:88-92.

正常的生理情況下，腦血流自動調節功能可以在一定範圍的腦灌流壓，維持腦血流的恆定。但一些病態的情況，例如嚴重頭部外傷、中風或是長期高血壓的患者，這個功能可能會改變或喪失，使得腦部容易出現缺血或者過度灌流的傷害。研究腦血流自動調節功能可分成靜態性與動態性兩種方式：靜態性指的是使用藥物調節血壓，並同時監測腦血流的變化來描繪出腦血流自動調節曲線。動態性則是應用血壓與腦血流在正常生理情況下會有慢性波動的特性，計算這兩種連續性生理訊號的相關性。由於動態性腦血流自動調節功能有不需要使用藥物來調整血壓的好處，因此較適合用來研究對於血壓升降可能引起臨床變化的疾病，如頸動脈狹窄等。過去的研究證實腦血流自動調節功能的損害程度可以有效預測頸動脈嚴重狹窄的病患是否會在短期內發生中風。相較於頸動脈嚴重狹窄，雖然有症狀的頸動脈中度狹窄目前同樣是支架放置或手術治療的適應症，但討論頸動脈中度狹窄的腦血流自動調節功能，尤其是比較支架放置前後變化的文獻相當少。因此，本研究測量頸動脈狹窄（嚴重及中度）個案接受支架放置前後的腦血流自動調節能力，並與各項臨床指標做相關性的分析。

病患分成三組，第一組爲單側頸動脈>50%狹窄接受支架放置之病患，第二組爲兩側頸動脈>50%狹窄且接受單側支架放置之病患，第三組爲兩側頸動脈>50%狹窄且同時接受兩側支架放置之病患。病患於接受支架放置前後二十四小時內測量腦血流自動調節能力。測量的方法如下：利用穿顱超音波監測中大腦動脈，並同步測量病患橈動脈的動脈血壓，再將兩者的訊號經由擷取卡存入電腦。腦血流速及血壓的訊號每三秒各做一次平均，之後將一分鐘所得到的二十個腦血流速及血壓的平均值做線性相關性的分析。每位個案平均接受十二分鐘的測量時間，將測量期間所得到的相關係數平均後即爲此個案的腦血流自動調節指數。一般而言，正常情形指數應該接近零，指數越接近1表示腦血流自動調節功能的損傷程度越大。

本研究總共收錄二十一位病患，其中第一組有八位病患，第二組有九位，第三組有四位。比較各組病患接受支架術前後的腦血流自動調節功能的變化得知：(1) 和第一組沒有頸動脈狹窄（<50%）側相較，不管是單側或者雙側的頸動脈狹窄（>50%），大部分腦血流自動調節能力都有明顯的損傷。(2)支架術能夠有效的改善頸動脈狹窄病患同側但非對側的腦血流自動調節能力。另外針對21位病患的42條頸動脈，將頸動脈狹窄的程度分成<50%，50-69%, 70-99%

及完全阻塞四組，可以發現腦血流自動調節功能指數隨著阻塞程度的增加而有顯著的增加。而且支架術對於頸動脈嚴重或者中度狹窄兩組都可以改善腦血流自動調節功能。進一步多變項分析影響術後的腦血流自動調節功能指數的變因，發現支架術本身以及術前的頸動脈狹窄程度兩者是獨立且顯著的決定因子。

本研究是一個小型的觀察性研究，受限於樣本數較少以及缺乏正常對照組等問題，免不了有個案偏差的限制。但是本研究驗證了「動態性腦血流自動調節功能」這個研究方法在頸動脈狹窄病患的適用性，並且發現中度狹窄的頸動脈同樣會有同側腦血流自動調節功能下降的情形。本研究更進一步發現支架術可以改善頸動脈中度狹窄同側的腦血流自動調節功能。這樣的結果支持未來進行更大規模的針對頸動脈狹窄與腦血流自動調節功能的研究計畫，尤其對於頸動脈中度狹窄的病患，包括病患的長期預後，腦血流自動調節功能與支架術等因子作更進一步的分析研究。

# 又見到「阿基米德」

曾美君（國立中山大學企管系教授）

2007 年 10 月間在國內舉辦的一場國際研討會裡，有個訊息引起我很大的興趣：American Cancer Society (ACS)負責癌症篩檢的主任 Dr Robert A. Smith 在演講中提到，ACS，American Diabetes Association (ADA)以及 American Heart Association (AHA) 三個團體正在合作研究，邀請「阿基米德」一起來分析多重疾病之理想防治對策。我關注這個訊息的理由有二，一是專業學會之間的合作似乎不常見，但或許應該被大力提倡。此次 ADA/AHA/ACS 攜手合作，無論是否爲空前創舉，總是令人期待。其次，阿基米德是實證醫學祖師爺 Dr David Eddy 的「小孩」（年紀約 25 歲），再次粉墨登場，我好奇將上演什麼新戲。

先來介紹 Dr Eddy 的傳聞。出身四代行醫的家庭，Dr Eddy 在 Stanford Medical Center 接受住院醫師訓練，選擇當時最有前景的心臟外科爲專科。然而，每天面對許多醫療處置，他開始感到困惑：究竟這些醫療照護措施有沒有意義？醫療證據在哪？（我猜想在 1970 年代，有這種疑惑的醫師極可能被視爲「怪咖」。）一心想探究醫學證據的 Dr Eddy，這個時候（才）開始接觸數學。傳聞他在幾天裡，自學啃完一本大學微積分教科書。顯然地，數學不僅令他著迷，更是日後用來探索醫學證據的利器。

後來 Dr Eddy 取得 Stanford 大學 Department of Engineering-Economic Systems（相當國內的應用數學系）的博士學位。他在 1980 年發表《癌症篩檢》（Screening for cancer: theory, analysis, and design）一書，透過數學分析指出每年胸部 X 光篩檢以及每年對低風險群婦女進行子宮頸抹片檢查是浪費醫療資源。這本書不僅對臨床醫學有貢獻（ACS 據此修訂相關臨床指引），也讓管理學界驚豔。Dr Eddy 因此被美國管理科學學會（INFORMS）選爲 1980 年 Lanchaster Prize 得主。

Dr Eddy 在 Stanford 大學擔任教授一陣子後，轉赴 Duke 大學掌理 Center for the Study of Health and Clinical Policy。他彷彿「國王的新衣」童話故事裡的小孩，一再透過嚴謹的研究指出哪些醫療措施其實對病人沒有幫助，甚至有害。當前醫界的流行用語 EBM (evidence-based medicine)一詞，就是由他在 1980 年代初期率先使用。值得一提的是，約在稍早幾年（1972 年），英國 Dr Archie Cochrane 發表《效益與效率》（Effectiveness & Efficiency）一書，指出評估醫療處置之必要性。二人英雄所見略同，同是實證醫學的重要推手。

Dr Eddy 生活多采多姿，不僅發表醫學期刊論文，開發軟體程式，還寫散文。我讀了他在 JAMA 上的 30 餘篇「軟性」文章結集的書之後(1)，心生感觸：他若選擇文學這條路，必然也能走出一片天地來。有趣的是，喜愛登山的他的確走出一條自己的路：美國 Grand Teton 國家公園裡有一條路徑是他與登山友人共同「開闢」，因此以他們的名字命名留念。

依照《阿基米德寶典：失落的羊皮書》（天下出版）的說法，Archimedes 這個名字本身由兩部分組成（希臘人的名字經常如此），「archi」意爲原理、規矩，「medes」意爲心智、智慧。愛上數學的 Dr Eddy，將他的研究結晶取名爲阿基米德，似乎不足爲奇。簡單地講，阿基米德是應用微分方程（differential equations），結合物件導向程式設計（object-oriented programming）發展而成的數學軟體。該程式除了幫 ACS 搞定多項癌症的篩檢策略外，ADA 網站上的 Diabetes PHD 是其應用之一（www.diabetes.org/diabetesphd/default.jsp）。由於其數學抽象程度甚高，對模擬情境的刻劃極爲細微，令一般數學底子不夠深厚的讀者（譬如，我）心嚮往之，但徒呼負負。個人以爲 Dr Eddy「一身轉戰三千里，一劍曾當百萬師」，醫療模型建構（modelling）上，恐怕少有人能出其右。

Dr Eddy 在 1985 年離開學術界，創辦公司（Archimedes, Inc.）。除專業學會（如 ADA、AHA、ACS 等）持續挹注資源協助發展阿基米德外，美國富有盛名的 Robert Wood Johnson Foundation (RWJF) 在 2007 年宣布捐助五年總計$15.6 百萬美元的經費給該公司。Business Week 雜誌也曾以阿基米德爲封面故事（2006/05/29），深入報導。去年夏天，Diabetes Care 與 Circulation 期刊同時刊登前文所提的 ADA/AHA/ACS 合作研究成果(2,3)。

吾人由於無法充分理解複雜的數學運算，往往視透明度不夠的模型爲黑箱作業，萌生質疑，也有一些人全然否定模型建構這個研究方法。針對這些疑慮， Dr Eddy 很有耐心地提醒我們(4)：CT scans 與 MRI 這些儀器都是靠（高深的）物理與數學產生影像，儘管臨床醫師普遍「不知其所以然」，可是醫界都認同它們的「大用」，不是嗎？讓我們期待阿基米德繼續在醫界茁壯！

參考文獻：


1. Eddy DM. *Clinical decision making: from theory to practice: a collection of essays from the Journal of the American Medical Association*. Jones & Bartlett Publishers, 1996.
2. Kahn R, Robertson RM, Smith R, Eddy D. The impact of prevention on reducing the burden of cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2008;31:1686-96.
3. Kahn R, Robertson RM, Smith R, Eddy D. The impact of prevention on reducing the burden of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;118:576-85.
4. Eddy DM. Accuracy versus transparency in pharmacoeconomic modelling: finding the right balance. *Pharmacoeconomics*. 2006;24:837-44.

# 睡眠與腦中風

陳建中 (嘉義天主教聖馬爾定醫院神經內科主任)

睡眠是一種複雜且變化多端的生理現象，由大腦各種不同的機制所控制。大腦功能的異常會改變清醒與睡眠的周期，也會造成各式各樣的睡眠障礙。這些睡眠障礙的表現當然跟中樞神經系統的病變位置有關。幾乎任何一種神經疾病都會合併有睡眠障礙，這當然包括了腦中風。就一般臨床經驗，腦梗塞經常發生在清晨睡覺中；而打鼾也已經被認爲是腦梗塞的危險因子之一。嚴重的打鼾通常表示患有阻塞性呼吸中止症候群(Obstructive sleep apnea, OSA)。OSA 常合併心血管疾病，包括高血壓、缺血性心臟病、中風、心衰竭、心房振顫、心因性猝死等。根據一項研究指出，幾乎三分之二的中風病患有 OSA。至於 OSA 會增加心(腦)血管疾病的致病機轉，可能是缺氧會改變血小板和血栓纖維溶解機制，導致動脈粥狀硬化。另一項研究顯示，OSA 病人的血小板凝聚能力會增加；而經過正壓呼吸器(CPAP)治療後，血小板凝聚能力會降低。這表示血小板功能的改變乃肇因於 OSA。因此正確的診斷與治療 OSA，除了改善生活品質之外，也可以降低中風的發生率。

從另一方面來講，腦中風也會造成睡眠呼吸暫停，例如腦幹(延腦)的中風。這是因爲延腦的網狀組織含有掌管呼吸的神經元，它們跟上呼吸道的運動功能息息相關。急性中風若合併咽喉肌肉功能失調時，會於中風初期造成嚴重的 OSA；但過了急性期之後，OSA 程度會慢慢減輕，此反映了咽喉肌肉功能的恢復。至於 OSA 對於中風的預後有何影響，目前的證據顯示嚴重的 OSA 會增加中風病人的死亡率，會加重其失能的程度。而適當的使用 CPAP 可以增加病患的舒適感，降低夜間血壓，甚至改善其預後。不過這些證據大多來自一些小規模的研究。

大概有 20-40%的中風病人會有所謂的睡眠/清醒障礙(sleep/wake disorders, SWD)，大部分是以失眠、日間過度嗜睡、疲倦、或睡眠時間過長做爲表現。而這所謂的 SWD 可能跟憂鬱症、焦慮、睡眠呼吸障礙、中風併發症、或藥物有關。當然腦部的病變(如視丘或腦幹部位)也會導致持續性的 SWD。下視丘後部的病變會造成嗜睡，而下視丘前部病變的患者則變的過度警戒。在個別的狀況下，可考慮使用安眠藥物、多巴胺類藥物，或中樞神經刺激藥物給予適當的治療。

參考文獻：

1. Clarenbach P, Wessendorf T. Sleep and stroke. *Rev Neurol.* 2001;157:46-52.
2. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S, et al. Platelet activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology.* 1998;51:188-95.
3.Eisensehr I, Noachtar S, von Schlippenbach C, et al. Hypersomnia associated with bilateral

posterior hypothalamic lesion: a polysomnographic case study. *Eur Neurol.* 2003;49:169-72.

4. Neau JP, Paquereau J, Meurice JC, et al. Stroke and sleep apnoea: cause or consequence? *Sleep Med Rev.* 2002;6:457-70.

# 下午五點零二分　我中風了

邱顯學（高雄長庚醫院中醫針傷科神經學組主治醫師）

我努力保持清醒，記下這個時間。民國九十八年二月二十五日星期三，這天覺得特別疲倦，早上已喝過咖啡。下午四點再喝一杯，但重倦感卻無以附加。五點整我準時離開科系辦公室，欲前往腦中風中心的月會會議地點，在步出辦公室時只覺得似有睡意，無異於疲倦的常人。我看著地板走路並一路與科系秘書及研究助理對話時，後腦勺頭皮突然發麻，極快擴散至我的雙眼視野周圍，只覺似有荊棘很快地包圍過來，並往我的視線中心靠近。我停住腳步不走，瞬地抬頭看走廊，仍是此景。

我低頭凝視地面，覺得有疲倦地想躺下的念頭。但接著剛剛的一陣麻之後，我的右半邊身體感覺減弱，我想跨右腳走路時發現，腳踩地面時沒有反作用力的踏實感，只見右腳一直在劃動，如馬前腿抬起在空氣中劃圈般。我嘴裡一直嚷嚷：「爲什麼我踩不到地板，我踩不到地板…」。科系秘書轉頭看我說：「邱醫師，你臉很紅，要不要請總醫師來幫忙…」。我右手很自然地要掏出腰袋上的手機，卻連蓋子也掀不開。我知道情況不對了，近乎結巴地對秘書說，請她幫我連絡尚在辦公室的總醫師來協助，我在這裡等（事實上是無法移動了）。然後我跟研究助理說不礙事，請她替我去腦中風會議簽到並請假。在腦袋昏脹中我目送她們兩位走在長廊盡頭，她倆還不時回頭看我的狀況。

那是在兒童醫院三樓接近急診第三觀察室外的走廊，只差幾步，我的腳卻到不了。依稀有幾位醫師從身旁走過，我不想引起騷動，畢竟還有一些病人家屬在走廊穿梭，而我自己身上還穿著白長袍。我將身體右靠在牆上維持左腳單腳站立，右腳仍嘗試要踩地面卻一直得不到反作用力。頭腦有脹滿感，我思索了一下，說服自己臆測是中風了，但現在只有左手還能動，我該怎辦？腦中閃過一個念頭，「我不能倒…」。倏地想起左邊胸口口袋有針灸用針，就這樣單手拿針拔插梢，往自己發麻的後腦勺正中線一個位置插下去（督脈）。說也奇怪，麻的感覺竟如平靜水面掉入一個石頭般的起漣漪擴散開，腦筋的昏脹有點舒緩。針留在頭上，我動了動腳，仍無踏實感；但右手稍恢復氣力並掏出手機，交由左手打電話給總醫師。接通電話後他告訴我秘書已來電，他快抵達現場了。我這時順道看了一眼時間爲下午五點零五分。

估計從症狀開始到我自己針刺約三分鐘時間，總醫師抵達將我攙扶至急診約花十分鐘，檢傷約花五分鐘，趁躺推床我又抽了支針補扎在右小腿脛前肌處（足三里穴 ST36）。急診科醫師完成記錄約五分鐘，神經內科同事到場與完成評估約十五分鐘。神內同事評估爲 NIHSS scores 6 分，安排顱內影像攝影，爲求慎重，他們直接幫我安插頭部 MRI，但完成檢查時也約莫過了一小時。檢查報告是 left corona radiata 接近 splenium 處有急性小梗塞形成。同事問我要不要打 r-tPA，我拒絕了，但要求吃三顆 100mg Aspirin。我的理由是：一、發生中風後有部份緩解進步；二、3 個月以後的預後 NIHSS scores 最好可進步 6 分以上（1）；三、萬一

打 r-tPA 出血呢？在權衡之後，我只願意吃 Aspirin，自認為沒必要過度消費健保。

中醫總醫師一直陪我，直到晚上七點才離開，他擱下家庭協助我，相當感謝。這中間中醫同仁長官聞訊都前來關心，內人接小孩下課也帶著小孩一起過來。住進 NICU 後，一群在神經科的同事結伴前來探望，一度還開玩笑說是不是吃中藥補過頭了云云，我苦笑，但想必臉歪了。在 NICU 的夜晚，精神仍不住地亢奮著，疲累但無睡意。這期間我再電話聯絡中醫同事，將我平日配方給中風病人吃的便利包中藥，緊急從中藥局調來服用。偶爾也用右手動針針刺小腿的足三里穴。我也無法安份地靜躺在床上，右手不停地做出力的動作，只覺右上臂和右大腿不太受控制，無力而搖晃。後來斷斷續續地醒睡，不知是否因中風而緊張無法入睡，還是因頭悶脹無法安眠。醒睡之間，自覺吸不到足夠的空氣而胸悶，似乎擔心一覺不醒或醒來右邊更無力，於是請求 NICU 的護理人員讓我戴上氧氣套管 2 L/min。

隔天中午轉至病房，血壓在成人標準值邊緣，頭仍悶脹，但右手力氣漸復。 這時藥物為一天一顆 Aspirin。和神經科同事討論後，我仍堅持幫自己針灸及吃中藥。中風後第二天物理治療師出現，教我如何做床上的運動，我這時才體會到，難怪來做中風針灸的病人，常抱怨做復健運動有多麼的困難與令人沮喪。中風後第三天，我嘗試做床邊站立，右腳雖有觸地感了，卻偶爾會腿軟一下，但至少可以扶著移動去解大便，因為右上臂已能控制力量。中風後第四天，我自主練習地在病房內來回走動，試圖不讓左腦的暈眩感與右腿無力聯結，但大多時候總覺得左後腦勺似有一條線牽扯著右下肢，行走時右下肢牽動這無形的線條，左腦產生陣陣暈眩伴隨墜落感時，右腳就會軟腿。住院前後剛好一週，雖無聲張這消息，但好友奔相走告，前後卻也來了醫護友人近四十人次探望。雖然應接疲累，一日睡五六次，但也覺得倍極溫馨。

預後比我想像中好，中風一週後出院時，右下肢大腿力氣已能支撐走路。偶爾仍會發生走路時右大腿無法自然朝前方擺動的情況，得刻意不斷自我提醒右大腿要施力，方能將右腳控制好方向。對正常人來說，原本平淡無奇的走路，對一個中風的人，卻要「步步為營」。中風後兩週，我恢復看門診幫病人針灸，偶爾也對自己抽痛的左後腦勺針灸。近乎三個月時間，我偶發左後腦墜落感的陰霾一掃而空，也就是說無論走路節奏快慢，身體疲累與否，我的右腿都不再出現所謂「頭重腳輕」現象，並開始放心運動打籃球。

也許在我的醫學生涯中，這不會是唯一的磨難。我很榮幸接受編輯部的邀請，用自己親身經歷與各位醫界菁英分享，因為我在治療腦中風的病人身上，包括我自己，已找到自己的路。目前雖然證據薄弱，但我期待逐步驗證我自身的治療方式，畢竟腦中風在中國二千多年來的古醫書中已有諸多陳述，相當值得玩味。

參考文獻

1. Aslanyan S, Weir CJ, Johnston SC, et al. Poststroke neurological improvement within 7 days is associated with subsequent deterioration. *Stroke*. 2004:35:2165-70.

# 經驗分享-協助缺血性腦中風第三期人體試驗之進行

李修榕 (高雄長庚醫院神經內科 張谷州醫師研究助理)

我是一個專職的第三期人體試驗研究護士；之前擔任醫學中心加護病房專職護理師數年，並經歷過數個研究性較不強的小型台灣人體研究，因緣際會，我參加了跨國大型的人體試驗執行。

談到人體試驗，這是一個聽起來陌生又帶些可怕的名詞！民眾聽了，好像把人當成試驗品，是不是又像那個科學委員會主導的把人當成老鼠來殺的研究，或是有錢的大公司主導的邪惡研究？醫療人員聽了，好像在醫學期刊看過，但是和台灣的醫療境界不同、耗錢的研究。專科醫師們一聽到人體試驗，會聯想這是高級科學期刊的題目，跟台灣醫學應該有不小的距離。

邊學邊做之後，我才發現，任何現代的藥物都必須經過第三期人體試驗的嚴厲驗證。為了預期達到更好的治療效果，通常只敢預期與標準治療相比好個絕對值 5%；為了這 5%必須收案邀請超過一萬位受試者，又要經過一定時間，才能符合各國衛生主管機關的核准而能上市發行。

為了避免以上的負面顧慮，為了保障民眾的安全，更為了台灣的民眾不受到任何的傷害，台灣衛生主管機關、各醫院醫學倫理委員會、及出資執行研究的藥物開發廠商，嚴格規範第三期跨國人體試驗的執行，超乎想像地重視過程的安全。第三期人體試驗中，任何非預期的不良事件，只要達到需要住院或有注意必要的事件，必須在 24 小時內通報研究中心，15 天內通報到衛生署主管單位，及回報醫院人體試驗主管單位。

從第一位開始加入研究的病友，目前已持續追蹤超過三年，這期間依照研究計畫規定，在衛生署及醫院人體試驗委員會監督下，保持與受試者 24 小時可聯絡的狀態。

病友們的若干迷思，如門診結束或例假日就都找不到可回答疑問的相關醫護人員；這是正常且合理的現象，因一般常規治療，有其可預期性，值班的醫師就有足夠的能力能處理。又如台灣的看病流程得由病人自己決定要看什麼科別，因此有可能拖長就醫的過程，但一般疾病有其可預期性及處理常規，以目前台灣醫療現況，這是非常合理、合適、且能保護民眾的處置狀況。只是大多數的病友在面臨突發的意外狀況時，還是會不知如何因應。例如：騎車散步時不小心被追撞受傷，或騎車跌倒頭部外傷，於最短的時間聯絡，由研究主持人判斷此現象是否有可能因為病友頭暈，或突然手腳無力或控制不良而導致步態不穩，以致病友行進時偏離，導致後方車輛的困擾而產生擦撞？而這個”不小心受傷”或”騎車跌倒”的產生，是不是因為研究藥物的不良反應？雖然，此些第三期研究藥物已經有第二期人體試驗安全性資料證明安全可被接受，但，第三期研究仍須密切觀察有無研究設計時未預期的不良事件發生。

研究執行中突發狀況五花八門，小到引導病友到院進行各項檢查、協助家人到院領取連續處方簽、幫病友掛號和電話提醒各項檢查時間，大到需遠征到偏遠山區病友家中進行關懷、發放研究用藥，甚至於連病友的”主要照顧者甚至陪伴的家屬”最後也都變成我們照護的範圍。因爲長期的照護病友，身心其實也很疲累，有時候只是單純的傾聽，都是讓病友家人紓發壓力的方法。

在這一連串歷程中，讓我體會到病友們若不是因爲參加研究，當有緊急狀況發生時就無法有人立即爲他們提供一對一的服務，更因爲我們會定期的追蹤肝腎功能、血糖和血壓值，一旦發現異常數值除了會立即做進一步處理外，研究主持的醫師更會立即判斷是否與研究用藥相關，來決定是否停藥，並視爲嚴重不良反應事件於 24 小時內通報給行政院衛生署、研究中心以及長庚人體試驗倫理委員會。

看到台灣政府於 98 年 10 月起積極推廣 H1N1(新型流行感冒)的疫苗研發，於 98 年 11 月疫苗上市前進行了至少兩個月的人體試驗，所有行政首長都認爲成爲人體試驗的受試者是個對國家社會及個人有好處的正向發展。我們非常認同這個難得的正向思考。H1N1 每年危害台灣百人，造成十數人的死亡；但，腦中風每年危害萬人，造成數千人死亡；腦中風對國人的威脅遠超過 H1N1。H1N1 疫苗發展需要數百人的研究，幾個月的時間；但，腦中風預防藥物發展需要數萬人，幾年的時間；腦中風預防藥物發展的嚴謹度遠超過 H1N1。我們體認腦中風預防藥物發展的困難及需要更多的國人支持。

一開始收案時多數病友都擔心加入研究就是當白老鼠，我們也很明確的告知病友確實是，但是是當尊爵級的白老鼠，病友所有的資料都受到研究團隊很精密的保護，並審慎的使用。經由時間的驗證，我們一步一腳印，接收病友們各種嚴峻的考驗，漸漸地我感受到多數病友懷抱著感恩的心來向我們道謝。這三年多來，九成的病友狀況都恢復良好，並持續接受我們的門診追蹤治療，由此可證我們的臨床研究用藥安全考量無虞。因此更加期許自己未來能將自己的專業貢獻在最需要的地方，並兼顧到教育病友的工作，因爲我們不單單期望能維持病友的健康狀況，更希望能做到全家的照護，防止下一代危險因子的產生，來減少缺血性腦中風再發的機率。

感謝這 75 位病友提供我們一個服務的機會，到研究結束之前仍需要各種資源與人力的投注，因此希望這個研究其中的成效與影響都可視爲預防缺血性腦中風未來治療發展的一個重要契機，讓我們一起朝著未未來缺血性腦中風病友謀福祉的目標前進。

再次感謝所有受試者，他們的支持與鼓勵是讓我們繼續堅持學術研究(人體試驗)最大的動力。

# 再談不劣性試驗（Non-Inferiority Trials）

呂瑾立（奇美醫學中心 醫研部統計諮詢專員）

在前期的會訊中，我們介紹了不劣性試驗假設檢定的邏輯、目的以及試驗效果臨界值的設定。文末，指出了三個有別於優越性試驗思考模式的事項，提醒讀者留意，包括：樣本數估計、病患遵從度、以及資料分析策略的選擇。這次，我們再接再厲，把話說清楚！

## 樣本數估計

除了假設檢定的思維模式不同，不劣性試驗所需要的樣本數大小，也與一般常見的優越性試驗不同。

在上一篇文章中，我們提到，研究者在不劣性試驗進行前需預設新舊藥療效差異的臨界值（margin），如果這個差異值落在臨界值範圍內，可以歸類爲沒有臨床意義的差異；反之，則爲有意義的差異。不劣性試驗的樣本數，是以偵測「新舊藥效差值與臨界值比的差距」來反推的；而優越性試驗的樣本數，則僅需偵測「新舊藥效差異值」。所以，如果將優越性試驗的樣本數估算方式，套在不劣性試驗的題材上，樣本數的估算上會有錯估的情形。一般而言，如果試驗結果的新舊藥效差值達臨界值的一半以上，那麼以優越性試驗的想法去推估樣本數，會低估進行不劣性試驗所需要的樣本數；但如果新舊藥效差值很小，甚至不到臨界值的一半，誤用優越性試驗的算法得到的樣本數，反而會高估不劣性試驗的需要。

不過，比起當初建立舊藥有效性所做的優越性試驗（以推論「舊藥比安慰劑有效」爲目的），新舊藥之間的不劣性試驗，會需要更大的樣本數。

## 留意病患的遵從度（compliance）

因爲不劣性試驗的目的，是希望能在嚴謹的檢測之後，宣稱新藥藥效不比舊藥差，任何可能使得新舊藥差異被低估的風險，都要被特別注意。受試者對計畫書的遵從度不佳，即是常見的情形，需要小心維護及評估。遵從度不佳的情形，如：提早退出試驗、中斷服藥、不定時服藥、自行減少服藥劑量或頻率等，將導致真正的藥效因爲未能確實服藥而被低估，使得試驗結果傾向新舊藥效沒有明顯差異之假象。

## 資料分析策略的選擇

在優越性試驗中，資料分析採「立意治療分析」（Intention-to-treat, ITT）的策略，是比較保守嚴謹的作法，但這個做法在不劣性試驗中的效果卻剛好相反。

採行 ITT 策略時，不論試驗對象是否遵從服藥原則、是否中途退出試驗，仍然忠於當初隨機分派的名單來分析試驗效果。這樣的「錯分」（misclassification）可能使得藥效差異被低估，比較不容易做出新藥與舊藥之間有顯著差異的推論。在優越性試驗中，這樣的保守作法將可減少「錯將沒有效益的藥物宣稱爲有顯著療效」的機率，被視爲是嚴謹的分析策略。

然而，不劣性試驗的假說與優越性試驗剛好相反，在同樣保守、嚴謹的精神下，分析策略應該傾向「藥效有顯著差異（新藥比舊藥差）」的方向。在不劣性試驗中，ITT 模糊了兩組的療效，使得舊藥與新藥療效間可能存在的差距被低估，此時反而犯下「將不夠有效的新藥宣稱爲與舊藥一樣好」的錯誤。

爲了避免上述問題，通常會同時考量「符合方案分析法」（per protocol analysis, PP）：排除未能遵從試驗計劃書、中途退出者，僅納入符合試驗計劃書執行方式的受試者進行資料分析。這種作法無可避免地破壞了當初隨機分派的平衡狀態，可能導入選樣偏差（selection bias）。因此在優越性試驗中，常以 ITT 爲主要的分析策略，但在不劣性試驗中，一般認爲應該兼採 PP 與 ITT 策略，當兩種分析策略的推論結果，都指向同樣的結論時，研究結果才是比較可靠的。

## 結語

我們在文獻中，常常可以看到不劣性或等同性（equivalence）試驗的字眼被誤用的情形。從我們前後這兩次的文章中可以看到，不劣性試驗與一般常見的優越性試驗，在研究目的與假說檢定的邏輯上、樣本數估計及資料分析的策略選擇，都有不同著眼點。回想上期文章起頭時提到的 warfarin 大挑戰，當藥廠意圖證明某個新藥的抗凝血功能不輸給 warfarin，卻能有更少的出血性不良事件時，就是不劣性試驗研究法則上場的時候了！

# 行萬里路更要讀萬卷書

吳秀娟（林口長庚醫院神經內科主治醫師）

筆者於今年二月底抵達倫敦，重拾書本，當起清貧的老留學生。至今只有幾個月的時間，要談所學似乎太早。倒是這幾個月適應環境的時間中對英國高等教育養成的方式有不少體認，也更加堅定了我在這個離家七千多英哩又不甚方便的國家”打拼”的信念。在此分享菜鳥研究生在踏出國門前後的若干想法，也希望藉此鼓勵更多有心出國進修的年輕醫師勇敢地邁出第一步。

## 外國的月亮比較圓嗎？

從開始當住院醫師時我就下定決心將來一定要出國進修，除了家中醫界長輩們的鼓勵外，另一方面也是個人對基礎神經科學很有興趣。當然當時年紀輕輕對於”出國”這兩個字有無限的憧憬，但幾年的工作經驗下來，出國進修的信念沒有改變，倒是找到了更適當的動機。主要是臨床神經學的研究常常與基礎神經科學分不開，在閱讀文獻時屢屢陷於基礎科學的艱深名詞中而不瞭解箇中涵義；另外遇到有趣的病例想做進一步研究時，也苦於不知適當且有效率的研究方法。國內當然也有許多優秀的研究機構及老師，但在幾次出國開會後覺得，國外的研究風氣及環境還是值得我暫時放下漸漸上軌道的工作及熟悉的生活，離鄉背井來接受國際級的挑戰。

位於 Queen Square 的 Institute of Neurology 在神經科學的地位不需我再贅述，其實它就是一棟破破的十一層樓建築，隔壁的 National Hospital for Neurology and Neurosurgery 更舊，有 150 年的歷史。圍著 Queen Square 這個花園一整圈都是醫院以及 Institute of Neurology 的相關研究機構，Wellcome Trust (英國最大的私人研究基金會)出版的英國醫學歷史的書就稱這一區爲英國的 Medical headquarter。正因如此，Institute of Neurology 吸引了許多各國的頂尖人才來做研究，所以所內並不全是英國當地人，在這裡短短幾個月所受到的文化衝擊也讓我這來自小小島國的人學習到千萬不可劃地自限。外國的月亮不一定比較圓，但這個國際級天空確實提供了許多襯托月亮的星星——一個絕佳的研究環境及氣氛。

## 做研究不比當年念醫學院輕鬆

英國的 PhD 學習是一開始就直接進實驗室上工，來之前若沒有任何實驗室經驗或修習過相關課程會比較辛苦一點。我的 primary supervisor 因爲很年輕，自己也還在做實驗，所以很幸運地可以一起跟著邊做邊學。我的實驗主要是培養細胞以及細胞特性的分析，都是屬於較耗時的實驗，在實驗室耗到很晚再加上周末繼續打拼是家常便飯。不過誠如我的 supervisor 告訴我，PhD 學生不是來當技術員的，趕快把這些實驗技巧練習上手，才有更多的時間閱讀及思考。除了做實驗外，其實學校很注重大量且批判性的閱讀，甚至有專門的課程教你如何讀文

章、作筆記等等；觀察同實驗室的 PhD 學生也發現他們花在讀 paper 的時間幾乎跟做實驗一樣多。我每周至少有三個 meeting，一個是我單獨與 supervisor 的 lab meeting，把每周的實驗結果給她看並討論實驗方向；一個是我的 supervisor 所帶的所有 post-doc 及 PhD 學生的 group meting，大家輪流報告自己的實驗進度及想法，以及輪流主持兩周一次的 journal reading。另一個會議是我所屬的 Department of Molecular Neuroscience 的部門 lab seminar，也是讓所有部門內 post-doc 及 PhD 學生輪流報告實驗計畫、定期更新實驗結果的機會。部門內的老人家們會踴躍提出建議，這是表現自己並且接受大師級指導的好機會之一，所以真的是要把皮繃緊，才得以不在一次又一次的報告中出糗。另外隔壁的 National Hospital for Neurology and Neurosurgery 也有大大小小的臨床 lecture 及 seminar，不至於完全與臨床脫節。

出國進修並不是單純”燙金”而已，如果只是想要拿到學位，我個人覺得有點可惜。Institute of Neurology 於 1997 年成爲 University College London 的一部分，所以每年要到校本部修得至少二十個與 PhD 相關的技能訓練學分，除了新生訓練之外，還包括資料找尋及整理、分析、閱讀及寫作技巧、簡報技巧、如何與他人合作、自我發展及情緒管理等等。University College London 目前在世界排名第四，所以這些課程都相當有水準，另外來上課的學生也都是各路菁英，對於不善表達的我是練習跟陌生人講話的好機會。這些技能訓練的課程有許多在台灣醫師養成的過程中並沒有傳授或受到重視，但修了這些課程令我豁然開朗，個人認爲這些技巧是臨床工作與研究之間的重要橋梁；雖然與研究的計畫不相干，卻可以讓研究生活順利許多。

**研究是孤獨的，你是否能忍受孤獨、戰勝孤獨、並且享受孤獨？**

PhD 學生雖然也稱爲學生，但是與大學生是截然不同的學習方式。自己的研究目標只有自己懂，你就是這方面的專家，supervisor 都不一定懂，只能給你建議並幫你導回正途，所以若能順利取得學位，代表獨立研究的能力受到肯定。但是這並不表示就要自己埋頭做實驗，完全不需要跟別人接觸。相反的，因爲只有自己懂，就要更努力地解釋給不懂的人聽。基礎研究的方法是相通的，研究題材不同，但別人可以提供研究方法上寶貴的建議或是告訴你這個問題可以找誰談，再獨力解決問題。這個環境就如同智庫一般，因爲知道有強大的支援，更可以放心大膽地嘗試。

當然千里迢迢來到英國不用把自己搞到這麼苦悶，我很感謝許多已經取得學位或正在打拼的前輩們提供的經驗談，其中最重要的一點就是前半年大概都會因爲文化衝擊加上實驗遇到的挫折而備感壓力，所以先做好情緒管理是很重要的。我現在都利用實驗中某些需要等待的片段時間到附近的 Russell Square Garden 慢跑個半小時再回去做實驗，既可紓壓又可以維持體力。周末如果很幸運有一天不用進實驗室就與家人開車四處逛逛。英國的食物及醫療制度雖然不太有可取之處，但確實是個賞心悅目的美麗國家。能夠到這麼理想的進修環境充電，當然我最要感謝的是長庚醫院以及家人的支持，我也期許自己可以學得一身好功夫，將來回國對於台灣的醫學研究能有微薄貢獻。