

母方案设计用于冠心病中医药防治方案循证优化的思路和实施方法



胡嘉元¹, 张晓雨¹, 赵晨², 孙杨¹, 陈诗琪¹, 李承羽¹, 刘硕¹,
邱瑞瑾¹, 田贵华¹, 商洪才¹

1. 北京中医药大学东直门医院(北京 100700)
2. 香港浸会大学中医药学院(中国 999077)

【摘要】 母方案(master protocol)的提出与实施是临床试验的一次重大变革,因其完善的试验网络、合理的试验设计和创新的统计分析方法,成为使用更少的临床资源获得更多医学信息的高效率临床试验新模式,其已在临床肿瘤研究中取得不错的成绩。本文结合辨证论治的特点,探讨将母方案试验设计应用于中医药临床研究,以“冠心病、心绞痛-心肌梗死-心力衰竭”的临床试验设计为例,为中医临床研究的同证候系疾病的母方案设计提供新方法和新思路。

【关键词】 母方案; 临床研究; 冠心病; 中医; 同证候系疾病

Master protocol applied to the prevention and treatment of Traditional Chinese Medicine for coronary heart disease: idea and methods of evidence-based optimization

HU Jiayuan¹, ZHANG Xiaoyu¹, ZHAO Chen², SUN Yang¹, CHEN Shiqi¹, LI Chengyu¹, LIU Shuo¹, QIU Ruijin¹, TIAN Guihua¹, SHANG Hongcai¹

1. Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700, P.R.China
2. School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University, Hong Kong, 999077, P.R.China

Corresponding author: TIAN Guihua, Email: rosetgh@163.com; SHANG Hongcai, Email: shanghongcai@foxmail.com

【Abstract】 Master protocol is a great transformation of clinical trials with complete research network, reasonable design and innovative statistical analysis methods. It is a high-efficiency new model of clinical trials which could get more medical information with less clinical resources. Clinical researches in the field of oncology using master protocol have already made delightful achievements. This paper introduces the design of clinical trials about angina pectoris of coronary heart disease, myocardial infarction and heart failure for instance and discusses the application of master protocol to clinical researches of Traditional Chinese Medicine combined with the differentiation of syndromes and treatments. We expect to provide new ideas and methods for the design of master protocol about diseases with the same syndrome pattern series of Traditional Chinese Medicine.

【Key words】 Master Protocol; Clinical research; Coronary heart disease; Traditional Chinese Medicine; Diseases with same syndrome pattern series

母方案(master protocol)临床试验是基于临床肿瘤学研究的需要提出和实施的。虽然随机对照试验(RCT)一直是最佳临床研究证据来源和“金标准”^[1],但随着肿瘤患者突变基因测序等相关技术的快速发展和应用,采用RCT评价靶向治疗药

物疗效的医疗成本过高、耗时长、效率低且招募特定基因型患者存在很大困难^[2],故研究者开始探索新的适用于肿瘤学研究的临床试验方法,并应用方法学的创新及相互协作模式开发出在相对较小患者群体中能够有效测试多种药物的新型试验平台。随着靶向治疗时代的来临,母方案的设计理念愈加被重视并得到研究者的青睐^[1-3]。

广义的母方案包含三种独立的试验设计,分别是竹篮式研究、伞式研究和平台试验。竹篮式研究

DOI: 10.7507/1672-2531.201804099

基金项目: 国家重点研发计划项目(编号: 2017YFC1700402);
国家自然科学基金项目(编号: 81725024)

通信作者: 田贵华, Email: rosetgh@163.com; 商洪才, Email: shanghongcai@foxmail.com

是一种特异性治疗方案针对一个确定的分子靶标而不拘泥于其疾病类型的设计,例如将抑制肿瘤突变激酶的干预应用到多种类型癌症治疗中。竹篮式研究以美国国家癌症研究所(NCI)的治疗选择分子分析研究(MATCH)^[4]和癌症治疗的分子分析研究(MPACT)^[5]最为出名。

伞式研究是评估多种靶向治疗针对单一类型疾病疗效的设计,典型的伞式研究有影像和分子分析预测治疗效果系列研究2(I-SPY2)^[6]、晚期结直肠癌 FOCUS4 研究^[7]、综合生物标志物靶向治疗肺癌研究(BATTLE)^[8]和 BATTLE-2^[9]。

平台试验是对一种疾病进行连续、动态多种治疗研究的试验,其开放性的平台可终止治疗和(或)加入新治疗,可直接对各种干预方式进行比较,亦可进行整体评价,典型平台试验是 Lung-MAP^[10-12]。

概括来说,母方案是在一项临床研究中评价多种干预方式治疗1种及1种以上疾病的试验设计模式^[13-15],旨在利用更少的医疗资源回答更多的医学问题^[2]。

1 母方案试验举例

本文以 Lung-MAP 为例介绍母方案的试验设计和实施流程。Lung-MAP 是一项针对肺鳞癌特定

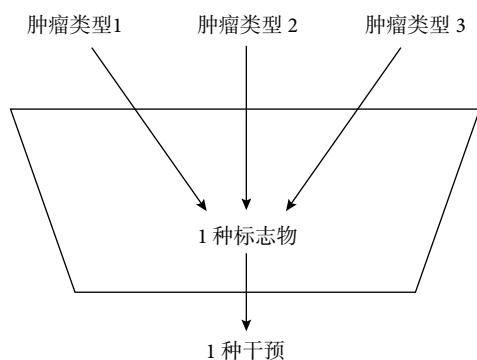


图1 竹篮式研究示意图

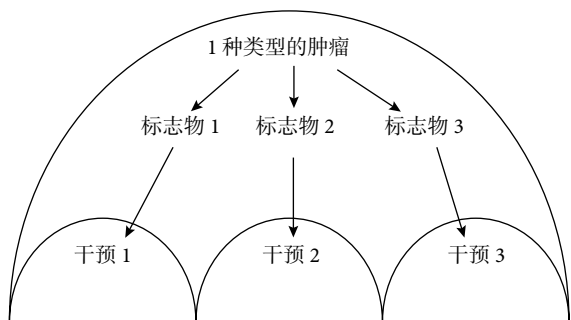


图2 伞式研究示意图

生物标志物的 II / III 期临床试验^[11]。癌症基因组图谱(TCGA)及相关研究发现肺鳞癌(SCCA)患者具有体细胞基因突变,而突变频率较罕见(5~20%),在每一种药物治疗前筛选入组患者是否具有特定生物标志物的成功率很低,而 Lung-MAP 的试验很好地解决了这一问题^[9]。其试验设计由两部分组成:① 筛查,以 NCI 的 TCGA 为基础,利用分子生物标志物识别目标人群并进行系统性筛选,建立基于基因筛选的、临床定义良好的肺鳞癌患者入组队列,为后续的疗效研究奠定了坚实的基础;② 治疗,将筛选好的患者进行随机分组,采用针对特定生物标志物的靶向治疗或标准治疗,试验药物动态进入治疗研究的平台,以无病生存期和总生存期作为结局指标。

Lung-MAP 的设计不仅提高了病例入组筛选的成功率,降低了筛选的时间和经济成本;试验平台还在疗效研究方面能够同时测试多种试验药物,动态设计加快了有效药物进入 III 期临床试验的进程,缩短了申请新药审批的时间。

2 母方案临床研究设计要素与创新性

2.1 母方案研究设计关键要素

母方案为各种类型肿瘤及其他疾病的临床研究建立了新模式,其设计理念是对传统 RCT 的创新,提高了临床研究的效率。从设计的本质上看,它比标准的临床试验更为复杂,优化试验设计、构建研究平台是研究能否成功开展的关键因素。

母方案设计需由临床专家、方法学和统计学专家、研究质控团队、赞助商及其他相关研究者一同对试验方案进行预审和讨论,充分考虑试验的时间和资源成本、资助来源、试验流程、统计模型、信息共享、数据分析与研究目标的一致性,以确保试验顺利开展、试验数据合理应用、试验结果发表等。需要强调的是,复杂的设计必然会带来信息更新的延迟,故在整个试验过程中研究者的实时沟通和试验进展的透明度至关重要。

2.2 母方案研究的创新性

2.2.1 试验网络的应用 ① 试验网络中的筛选平台是母方案的核心元素^[2],高效率地整合病例资源是临床疗效研究基石,一体化筛选平台是临床试验数据质量的根源保证;② 多中心形成的试验网络采用集中和共享的管理模式,确保了试验中多个相对独立的子研究在母方案平台上依照整体试验设计进行,避免子研究间出现较大异质性;③ 采用母方案进行整体试验预算,降低了项目预算工作

量,且多项子研究通过共享试验网络和筛选平台共同承担试验成本,减少了经费支出。

2.2.2 统计方法的创新 ①对一体化试验进行统计建模,更有效地完成数据整理和分析;②母方案设计贵在其动态性,试验设计可随市场需求及最新研究成果进展进行重新设计和调整,唯有创新统计方法能够完成试验数据的实时分析和新旧疗法及时、有效地更替;③创新的统计模型可适用于同种类型的试验设计,完成一次统计建模或多项研究的数据分析工作,实现共赢。

综上,采用母方案的试验设计、实施一体化试验网络及采用创新统计方法能够满足不同的试验目标,从研究中获取最大信息,提供高质量研究数据。母方案试验已在肿瘤临床研究领域取得了一定成功。如何将其引进进入中医药临床研究,值得探讨。

3 中医临床研究母方案设计思路及实施方法

“辨证论治”是中医诊疗的基本原则,“证”是“论治”的起点和核心,是治疗关键所在^[16]。中医临床实践中存在“同病异治、异病同治”,因为中医诊疗的着眼点除疾病本身外,更关注的是

“证”,而“同病异治”的临床实践方式与母方案中的伞式研究以及“异病同治”之于竹篮式研究都具有一定的相似性,这里的“证”亦可类比为肿瘤母方案中生物标志,或可这样理解,每一位中医临床医师的基于辨证论治的诊疗过程即为一个小型的非系统的伞式或竹篮式研究试验。且对中医临床诊疗中的同证候系疾病群而言,可针对同一(类)证候对多个疾病同时进行临床干预,母方案设计呈现的是真实世界复杂中医疾病状况和中医诊疗的历程,其试验证据比单一 RCT 具有更高的外推价值^[17]。基于此,我们以“冠心病、心绞痛-心肌梗死-心力衰竭”这一临床上接续发展的疾病体为例,探讨如何将母方案研究模式应用于中医临床试验设计中,以期提供一个真实评价中医疗效、提高研究证据质量的中医临床试验方法学思路。

目前我国约有 1 100 万冠心病患者,发病率和死亡率均呈逐年上升趋势^[18],冠心病和心绞痛进一步发展可发生急性心肌梗死 (Acute myocardial infarction, AMI), AMI 是全球致死和致残的主要疾病之一^[19],是心血管急危重症,临床应尽早发现、尽早治疗。37.6% 的 AMI 住院患者会并发心力衰竭,在院 AMI 伴发心衰患者的死亡率及心血管不

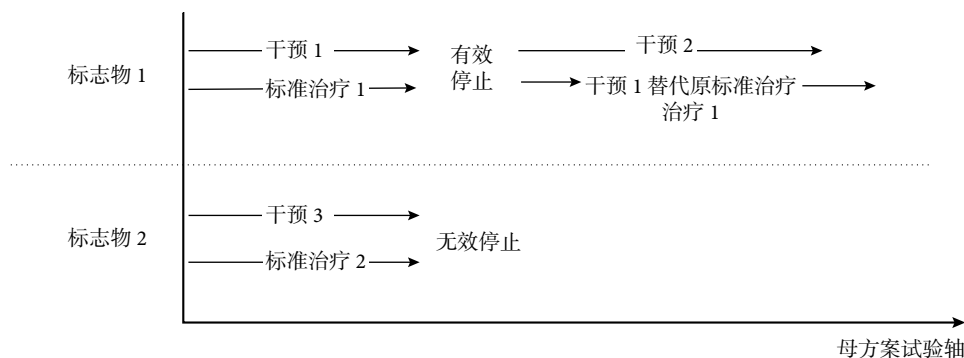


图3 平台试验示意图

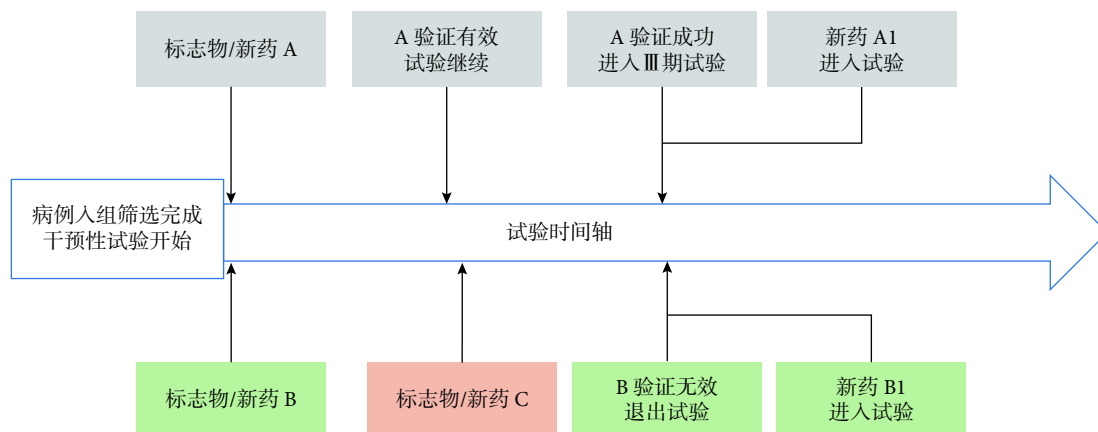


图4 Lung-MAP 设计示意图

良事件发生率均高于非心衰者^[20]。

临床实践表明冠心病治疗中及早应用中医药能够有效改善症状,延缓疾病进一步发展,对预后具有积极意义。冠心病和心绞痛属中医“胸痹心痛”范畴,病机关键是“正虚为本、邪实为标”、“痰瘀相关”^[21],其最常见证型为气阴两虚兼血瘀(35.05%)^[22]。心绞痛进一步发展可发生AMI,以严重、持续胸痛为主症,中医以“真心痛”立名,“真心痛”的证候要素以“瘀”为主,临床广泛开展的经皮冠状动脉支架术(PCI)即属于中医“活血破瘀”法,直达病所,开通闭塞血管^[23]。PCI围手术期的中医基本病机亦为本虚标实,本虚以气虚为主,标实以瘀血、痰浊多见^[24],而PCI术的“破瘀”作用耗伤正气,使得术后“本虚”加重^[23]。“气虚则血瘀”,其基本证候要素为心气(阳)虚、血瘀及水停。

冠心病心绞痛(胸痹心痛)、心肌梗死(真心痛)、心力衰竭(心衰病)是一类接续发展性疾病,具有相似的病证发展规律,即“气阴两虚、痰瘀互结—瘀血阻滞、心气损伤—心气虚衰、血瘀水停”,根据其同证候系演变的特点,设计母方案的一体化临床试验,围绕心气虚、血瘀、痰浊三大证候要素,分别选用对证的中药方剂、中成药或中药注射剂进行干预治疗,与常规冠心病基础治疗进行平行对照,观察疾病的进展及预后情况,这一设计的优点在于纳入该疾病体中同一证候系的患者,随病情的发展动态观察治疗的疗效,一方面充分利用病例资源,减少临床纳入患者的工作量,另一方面系统地观察疾病进展中的动态证候演变规律及相应中药的疗效,同时疾病接续性发展过程中虚、痰、瘀三种证候要素又有一定的演变和消长,一体化的研究设计能够发现其规律,长时程观察、评价有利于把握其变化规律并根据规律制订对应的中医治疗方案,为临床实践提供系统和准确指导。母方案设计实现了针对核心证候群辨证的多种疗法治疗接续

发展的三个疾病,彰显中医药发挥协同作用治疗冠心病的特色。

需要注意的是,如前所述,母方案研究开展需要一体化试验平台构建,故应有完善的试验方案,充分考虑试验流程、病例纳排、病例分组、治疗及对照选择、干预时间、结局指标设计和判定、数据收集、整理、建模及分析等;试验设计需由临床专家,包括西医、中医、中西医结合医师、循证方法学专家、统计专家以及卫生经济学家的共同参与;同时该试验设计涉及三种接续性疾病,既需要考察中医防治方案针对其中一种疾病的结局影响,又需要关注中药防治方案对接续发展疾病的预后影响。在临床研究过程中需恰当把握时间节点,确立更有针对性的指标及对心血管终点事件的判读。

4 展望

美国FDA专员Margaret认为母方案“是一个令人兴奋的进展,它极大地增加了发现更多更好治疗措施的几率,真正对患者有益且有利于新药物产业化”^[25]。母方案的试验模式一经确立就带动了肿瘤临床研究的变革。母方案完善的试验网络、合理的试验设计和创新的统计方法,使其成为应用更少临床资源获得更多医学信息的高效临床试验新模式。

结合中医辨证论治的诊疗特点,母方案的试验设计为整合同证候系不同疾病的中医临床试验的开展提供了方法学支持,本文以“冠心病、心绞痛-心肌梗死-心力衰竭”这一类接续性发展的同证候系疾病为例,探讨了中医临床试验可能的母方案设计思路。需要注意的是,母方案试验设计与中医核心证候群有机结合需要临床研究者和方法学专家的努力,才能优化试验设计,达到试验预期。我们期待未来合理设计的母方案试验能够改善目前中医药临床研究现状,提供高质量中医药临床证据。

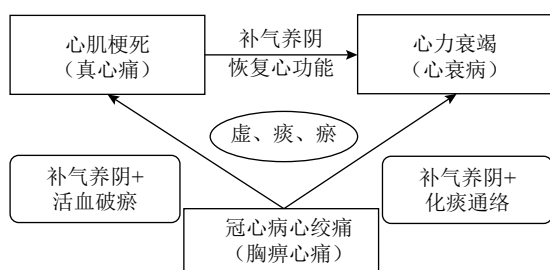


图5 中医药治疗冠心病心绞痛-心肌梗死-心力衰竭母方案试验设计思路

参考文献

- 1 Redman MW, Allegra CJ. The master protocol concept. *Semin Oncol*, 2015, 42(5): 724-730.
- 2 Woodcock J, LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. *N Engl J Med*, 2017, 377(1): 62-70.
- 3 Herbst R, Rubin E, LaVange L, et al. Issue brief: conference on clinical cancer research. Available at: <http://www.focr.org/sites/default/files/CCCR12 Master Protocol.pdf>.
- 4 Conley BA, Doroshow JH. Molecular analysis for therapy choice: NCI MATCH. *Semin Oncol*, 2014, 41(3): 297-299.

- 5 Kummar S, Williams PM, Lih CJ, *et al.* Application of molecular profiling in clinical trials for advanced metastatic cancers. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(4): djv003.
- 6 Barker AD, Sigman CC, Kelloff GJ, *et al.* I-SPY2: an adaptive breast cancer trial design in the setting of neoadjuvant chemotherapy. *Clin Pharm Ther*, 2009, 86(1): 97-100.
- 7 Kaplan R, Maughan T, Crook A, *et al.* Evaluating many treatments and biomarkers in oncology: a new design. *J Clin Oncol*, 2013, 31(36): 4562-4568.
- 8 Kim ES, Herbst RS, Wistuba II, *et al.* The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer. *Cancer Discov*, 2011, 1(1): 44-53.
- 9 Sleijfer S, Bogaerts J, Siu LL. Designing transformative clinical trials in the cancer genome era. *J Clin Oncol*, 2013, 31(15): 1834-1841.
- 10 Herbst R, Rubin E, LaVange L, *et al.* Design of a disease-specific master protocol. Presented at the Friends of Cancer Research/Brookings Conference on Clinical Cancer Research, Washington, DC, November 14, 2012.
- 11 Herbst RS, Gandara DR, Hirsch FR, *et al.* Lung master protocol (Lung-MAP)-a biomarker-driven protocol for accelerating development of therapies for squamous cell lung cancer: SWOG S1400. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(7): 1514-1524.
- 12 Steuer CE, Papadimitrakopoulou V, Herbst RS, *et al.* Innovative clinical trials: the LUNG-MAP study. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(5): 488-491.
- 13 Clinical trial designs for studying targeted therapies. Available at: <https://am.asco.org/clinical-trial-designs-studying-targeted-therapies>.
- 14 Berry DA. The brave new world of clinical cancer research: adaptive biomarker-driven trials integrating clinical practice with clinical research. *Mol Oncol*, 2015, 9(5): 951-959.
- 15 Redig AJ, Jänne PA. Basket trials and the evolution of clinical trial design in an era of genomic medicine. *J Clin Oncol*, 2015, 33(9): 975-977.
- 16 姜辉, 吕肖芳, 张丽, 等. 代谢组学在中医药现代化研究中的应用. *中华中医药杂志*, 2013, 28(3): 588-590.
- 17 赵晨, 张晓雨, 胡嘉元, 等. 中医同证候系疾病临床研究母方案设计方法. *中医杂志*, 2018, 59(2): 111-115.
- 18 中国心血管病报告编写组. 《中国心血管病报告 2016》概要. *中国循环杂志*, 2017, 32(6): 521-530.
- 19 Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007, 28(20): 2525-2538.
- 20 邓伏雪, 王小娟, 胡云凤, 等. 急性心肌梗死并发首次心力衰竭患者在院死亡率及临床预后分析. *西安交通大学学报(医学版)*, 2015, 36(1): 135-140.
- 21 杨利. 邓铁涛教授“冠心三论”. *湖南中医药导报*, 2004, 10(6): 8-10.
- 22 王东海, 董波. 冠心病心绞痛证型分布的回顾性分析. *世界中西医结合杂志*, 2015, 10(3): 387-389.
- 23 张敏州, 王磊. 邓铁涛教授论治冠心病介入术后病证的学术思想探析. *中医药管理杂志*, 2006, 14(1): 32-33.
- 24 霍根红, 李娟. 中医药防治 PCI 术后支架内血栓研究述评. *中医学报*, 2016, 31(3): 426-429.
- 25 Fox JL. Master protocol for squamous cell lung cancer readies for launch. *J Nat Biotechnol*, 2014, 32(2): 116-118.

收稿日期: 2018-04-18 修回日期: 2018-08-09

本文编辑: 张永刚