

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.04.010

方法学与临床评价

富集设计方法与中医临床研究

闫世艳¹, 王彬², 马利², 何丽云¹, 刘保延^{*k}

(1. 中国中医科学院, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 湖北中医药大学信息工程学院)

摘要 富集设计是动态设计的一种, 是指通过找到治疗措施更为有效的靶人群, 并以这个亚人群为研究对象进行后续的随机对照试验等验证性临床研究的方法。该方法可以提高临床研究的效率, 同时也为后期更加准确地用药提供指导。在中医临床研究中, 可以借鉴富集设计的思路和方法, 提高中医临床研究的有效率, 凸显中医的疗效优势和特点。在对富集设计的相关方法和类型进行详细介绍的基础上, 结合中医辨证论治的特点, 对中医临床研究中富集设计的应用方向和前景进行阐述, 以期能为中医临床研究提供新的思路和方法。

关键词 中医临床研究; 动态设计; 富集设计; 随机对照试验

与化学药品疗效的点对点模式不同, 中医药的疗效体现往往是多元化、个体化的, 这就要求我们在确定治疗方案对应的有效人群时考虑的更多。但现实的中医临床研究则往往缺乏坚实的临床研究基础, 无法提供治疗方案所对应的具体的有效人群特征的证据。在实际研究过程中, 常根据治疗方案中的药物组成特点和中医理论推导出可能的有效人群, 或直接将其有效人群定位为某个证候的人群。这样确定的有效人群往往较为宽泛, 针对性差, 会稀释治疗效应, 降低临床研究有效率。

近年来, 临床试验中的动态设计受到越来越多的研究者关注。动态设计指临床试验过程中, 在不破坏试验有效性、科学性和完整性的前提下, 根据已积累的信息, 动态调整试验规则和/或统计规则, 使研究获益最大化的一种试验设计^[1]。动态设计中, 常见的修改或调整包括纳入标准、排除标准、剂量调整、治疗周期、研究终点、样本量、研究假设以及统计分析计划等。与传统药物临床试验的固定设计相比, 动态设计更为灵活, 被越来越多的研究者和机构重视。富集设计属于动态设计的一种, 2012 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 发布了《人类药物和生物制品研发临床试验中的富集策略》^[2], 对“富集”给

出了明确定义, 即根据受试者的某些特征来选择疗效评价的研究对象, 而不是将不经筛选的受试者直接纳入。人口学、病理生理学、基因或蛋白组学、临床方面和心理学方面的特征等均可作为富集的特征。此外, 富集也可以是指某个大范围人群中的一个亚群或子集, 即研究人群可以包括具备富集特征和不具备富集特征的研究对象, 但重点是分析具备富集特征的病例, 这样可以使治疗方法的疗效更易显现, 并能提供更多的有效受试者的信息。对于具备富集特征的受试对象, 我们称其为“靶人群”, 即治疗方法真正起效的人群。与其他动态设计相比, 富集设计未涉及到研究设计和统计学分析原则的较大变动, 在执行和结果可靠性上更为稳妥, 更易于实施和被接受, 可用于解决中医治疗方案适用人群宽泛的问题。目前我国方法学介绍与实际研究实例均未见富集设计的报道。本文旨在介绍富集设计的基本原则和方法及其在中医药临床研究中的应用前景, 以期能为研究者提供新的临床研究思路和方法。

1 富集设计的提出

最早采用富集设计方法的研究可追溯到 1975 年, 为避免患者长期暴露于安慰剂治疗带来的伦理学问题, Amery W 和 Dony J^[3] 将随机对照双盲临床试验分为两个阶段, 第一阶段为开放试验, 受试者按照研究方案接受规定的治疗, 然后根据期中分析

基金项目: 国家自然科学基金(81303149); 中央级公益性科研院所基本科研业务费(ZZ070818)

* 通讯作者: liuby5505@139.com

结果选择对治疗反应好的受试者进入第二阶段的双盲临床试验,进一步验证第一阶段发现的效果。1994 年, Temple RJ^[4] 提出受试者早期撤药、富集以及在无效患者中开展研究的设计方法,其中的富集即是通过事先筛选对治疗措施反应好的受试者来提高治疗有效率,减低治疗的相对风险。

富集设计一般分信息富集和结果验证两个阶段。信息富集阶段通过一定的设计来发现对治疗方案、治疗药物或药物的某个剂量敏感的受试者人群,即靶人群。结果验证阶段一般通过严格的随机安慰剂对照试验,进一步验证治疗对富集阶段所筛选的靶人群的有效性。在新药临床研究中,该设计有利于早期发现对试验药物反映敏感的靶人群。图 1 为临床研究中富集设计基本思路。

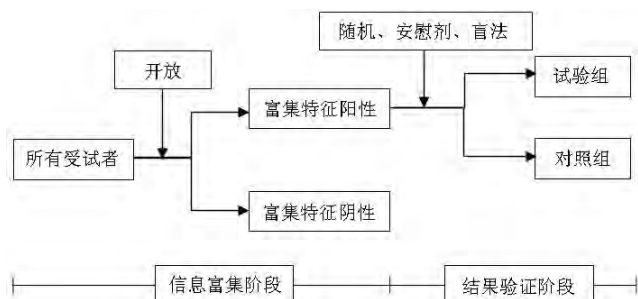


图 1 临床研究富集设计基本思路示意图

2 富集设计的分类

在 FDA 发布的《人类药物和生物制品研发临床试验中的富集策略》^[5] 中,将富集方法分为以下 3 大类。

2.1 减少异质性的富集设计

该类型的富集设计通过减少患者异质性,降低与药物无关因素的变异,从而实现入组人群富集并提高检验效能。目前普遍采用的策略有: 1) 严格定义入组标准,保证入组人群具有药物治疗的疾病,并培训研究者在试验过程中严格遵守方案规定的入组标准。2) 尽可能选择依从性好的患者,减少药物暴露不同导致的变异。3) 在随机化前设立安慰剂导入期,排除在此期间病情自行改善或安慰剂效应较明显的患者。4) 纳入基线指标稳定的患者,降低由患者本身不确定因素带来的风险。5) 排除服用药理活性与研究药物相似,或者服用与研究药物会发生相互作用药物的患者。6) 排除药物耐受性差的患者。7) 排除易因非医学原因脱落的患者(如距离研究中心远)。

2.2 预后型富集设计

通过识别和选择具有影响治疗结局/疗效预后

因素的患者,即高危患者,进行人群富集。常被用来进行受试者富集的预后指标主要有实验室指标、临床指标、病史、基因或蛋白检测结果。选择具有某个或某些特定指标的患者入组,可以提高治疗效果,使治疗效果在试验过程中更易显现。在肿瘤和心血管病的研究中,这种富集设计使用较多。例如,针对肿瘤辅助治疗药物他莫西芬,通过 13 000 例 Gail 模型筛选出的高危人群,进行了 4 年的随访后,证明其可以降低 44% 的患乳腺癌的相对风险^[6]。若采用低风险人群,如患病风险为 25% 的人群,则需要 20 000 例才能观察到相同的效应。该富集设计方法适合于小样本的初期试验研究,得到理想的试验结果后,可将研究人群扩展到低危患者并进行大样本试验。

2.3 预测型富集设计

根据患者的病理生理学特征或与研究药物作用机制相关的疾病特征(病史、基因、蛋白等)选择患者,有多种常用策略。病理生理特征富集策略是基于患者生理学指标或病理生理学指标来进行预测,可基于以下特征: 1) 研究药物的代谢物: 对于通过活性代谢物起效的药物来说,有些患者可能不能形成活性代谢物或目前的剂量反应强度不够。2) 肿瘤代谢物: 通过评估肿瘤代谢物来选择患者。3) 蛋白质组学标记物以及与蛋白质组学标记物关联的基因组学标记物: 越来越多的肿瘤药物研发定位于肿瘤细胞表面受体,基因组特征富集策略目前多应用于肿瘤临床研究,针对能预测研究结局的特定基因组学(如靶基因突变,全基因组谱研究等)的肿瘤研究越来越常见。当总的分析结果无意义时,可以考虑采用这种策略,但前提是研究过程中采集了受试者的基因组方面的数据。经验富集策略是基于筛选期对治疗的反应或该治疗药物或同类药物的前期经验,具体操作策略有: 1) 富集后随机开放试验: 即当治疗药物起效较快时,可以先给予所有受试者治疗药物,然后将有效病例进行随机,开展安慰剂对照试验,随机前为富集阶段是开放的。该方法是最经典的富集设计,适用于药物有效率较低时。2) 根据患者对同类药物的反应情况进行富集: 对药理作用相同的同类药物的反应情况,可用于预测其他同类药物的反应情况。3) 基于前期研究结果的富集特征: 前期研究结果有时会发现总人群中的某个子人群的效果更显著,可为后续深入研究该子人群等提供研究基础。随机撤药设计是将开放富集阶段对研究药物有明显效果或随机

对照试验中有明显效果的试验组患者，随机分配到试验组或安慰剂组继续进行观察。这种设计通常只包括对治疗有效果的人群。该设计可以减少患者暴露于安慰剂以及无效治疗的时间，更符合伦理，目前被使用的较多。对其他治疗方案无效或耐受性差的患者开展研究，研究药物可能与现有药物的作用机理不同，可选择对现有药物无效或不耐受的患者进行研究。

预测性富集设计可以提高研究效率或可行性。相对于全人群，对富集到的具有某些特征的患者进行临床评价将会大大提高研究的效能，并减少样本量。另外，与全人群相比，富集后的靶人群效益-风险比更高，减少了不敏感或不耐受患者的药物暴露。

3 富集设计应用中需要注意的问题

考虑使用富集设计时，要考虑所选择的富集策略是否可行，是否可以达到富集的目的。用于识别具有富集特征的检测方法的准确性至关重要，区分有效和无效患者的富集标准的灵敏度和特异度也是富集设计的关键问题。这些问题应该在研究开展之前进行明确，并事先记录在研究方案中。

富集试验中，当同时纳入具有和不具有富集特征的患者时（即按照是否有富集特征分层），研究除观察富集特征人群的疗效外，还要考虑整体疗效，这就涉及到 I 型错误的问题^[4]。在研究方案中，需要事先设计好 α 分配方案，以避免 I 型错误增大。此外，如何在控制 I 型错误的情况下，进行合理的样本量估算也是目前面临的一个挑战。由于富集特征的准确性取决于富集标准的灵敏度和特异度，容易造成人群的错误分类，进而影响研究结果的稳定性，因此，有人认为常规的统计分析方法的可靠性难以保证，建议采用 Bootstrap 的方法或 Bayesian 方法^[5]，但这两种方法的计算量巨大，实际应用中也有采用常规统计检验方法的情况^[6]。

尽管富集设计看起来非常诱人，但是要实施需要大量的基础性工作，其可行性取决于是否确实有部分患者对治疗的受益要大于其他人，这需要前期研究基础。而对于起效较慢或需要较长时间才能观测到结局的临床研究来说，富集设计不一定适用。此外，富集设计还需要注意内部一致性和外部一致性的平衡，当我们通过富集得到靶人群时，获得了高度的内部一致性，但这时还需要考察这个人群的外推性，即外部一致性的问题。

4 富集设计与中医临床研究

目前富集设计在肿瘤药物和心血管药物的临床

研究中应用较多。西医临床研究中的富集设计一般基于明确的生物标记物，如基因检测结果或实验室指标，这与化学药物有明确的作用靶点有关。而对中医临床研究来说，由于中医药的特点往往难以找到明确的靶点，也难以实现通过某个基因或实验室可以准确测量的生理病理指标等来进行人群富集，但这并不意味着中医无法进行富集设计。中医的辨证论治、个体化治疗即为典型的富集过程，表现为治疗过程中根据不同的证型表现给予不同的治疗方案，这其实就是人群富集。例如《伤寒论》中太阳腑证太阳蓄水证证治中，五苓散方用于太阳病蓄水证时，“若脉浮，小便不利，微热，消渴者，五苓散主之，……多饮暖水，汗出愈”，此处的“脉浮，小便不利，微热，消渴者”即为该方的靶人群。但由于证候中存在一定的辨证者的主观因素，难以更好地客观化、定量化、标准化，因此，仅将证候作为富集特征是不够的，若能找到类似五苓散方的以人群症状体征为特征的靶人群，则可以克服这个问题。

另外，针对目前中医药临床试验难以反映中医实际疗效问题，我们也可以借鉴富集设计的方法，采用多阶段富集设计进行临床研究。如第一阶段首先寻找有效靶人群的特征，然后针对该靶人群进行随机对照试验，进而提高临床研究的有效率。上述富集设计及其具体的富集策略可行性很强，均可以借鉴，并可以根据中医特点进行调整。我们认为，可以在中医药治疗肿瘤、艾滋病等疾病的临床研究中尝试采用该方法。

目前本课题组正在针对中医临床研究中如何进行靶人群富集，可能存在的靶人群富集特征以及富集方法进行深入的研究。此外，这些富集特征的定量测量方法、灵敏度、特异度以及稳定性等，均是重要的研究内容。而且在中医药研究中是否也存在类似于蛋白质大分子或者基因组学的特异的富集特征，也需要进一步的深入研究。现代医学认为，如果能找到与疾病和疗效有关的基因等生物标记物，就真正实现了个体化治疗，同样，中医的个体化治疗也可以通过富集设计的方法实现，只是由于基本原理的不同，中医的富集特征可能不一定仅表现为生物标记物。综上所述，富集设计及其富集策略对于中医药临床研究有着非常有意义的借鉴作用，值得推广、学习、借鉴。

参考文献

[1] CHOW SC, CHANG M. Adaptive design methods in clini-

- cal trials. Second edition [J]. Orphanet J Rare Dis, 2008, 3:11. doi: 10.1186/1750-1172-3-11.
- [2] U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. FDA Guidance for Industry: Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Approval of Human Drugs and Biological Products [S/OL]. (2012-12) [2015-08-30]. <http://www.fda.gov/Drugs/Guidance/Compliance/Regulatory/Information/Guidances/default.htm>.
- [3] AMERY W, DONY J. A clinical trial design avoiding undue placebo treatment [J]. J Clin Pharmacol, 1975, 15(10): 674-679.
- [4] TEMPLE RJ. Special study designs early escape, enrichment, studies in non-responders [J]. Commun Stat Theory and Methods, 1994, 23(2): 499-531.
- [5] FISHER B, CONSTANTINO JP, WICKERHAM DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study [J]. J Natl Cancer Inst, 1998, 91(2): 643-644.
- [6] CHOW SC. Adaptive clinical trial design [J]. Ann Rev Med, 2014, 65: 405-415. doi: 10.1146/annurev-med-092012-112310 PMID: 24422576.
- [7] NOVOTNA A, MARES J, RATCLIFFE S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex (R)), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis [J]. Eur J Neurol, 2011, 18(9): 1122-1131.

Enrichment Design Method and Chinese Medicine Clinical Research

YAN Shiyan¹, WANG Bin², MA Li², HE Liyun¹, LIU Baoyan¹

(1. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700; 2. School of Information Engineering, Hubei University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Enrichment design, a kind of dynamic design, is a method that by finding the target population on whom the therapeutic measures are more effective, taking this sub-population as the subject, subsequent confirmatory clinical studies, such as randomized controlled trials, are carried out. This method could improve the effect of clinical research and provide guidance for late more accurate medication. In Chinese medicine clinical research, the thinking and methodology of enrichment design could be used for reference. The efficiency of Chinese medicine clinical research might be improved, and the therapeutic advantages and characteristics of Chinese medicine might be highlighted. Based on detailed introduction of related methods and types of enrichment design, combined with the characteristics of Chinese medicine syndrome differentiation and treatment, the authors explain the application direction and prospect of enrichment design in Chinese medicine clinical research to provide new idea and method.

Keywords Chinese medicine clinical research; dynamic design; enrichment design; randomized controlled trial

(收稿日期: 2016-04-29; 修回日期: 2016-09-26)

编辑: 焦爽

欢迎邮购《中医杂志》过刊

2000 年合订本 85 元, 2001 年合订本 95 元, 2002 年合订本 105 元, 2003 年合订本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007—2010 年合订本每年 140 元。2011(缺 5、6 期)—2013 年每册 9.80 元, 2014(缺 21 期)—2015 年每册 15 元。2011—2013 年合订本(每年 4 本), 每年 280 元, 2014、2015 年合订本(每年 4 本), 每年 400 元; 2016 年上半年合订本(2 本), 每本 100 元。《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号中医杂志

社读者服务部, 或关注《中医杂志》官方微信购买。邮编: 100700, 电话: (010) 64089195, 微信号: zyzzgzh。

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951—1986 年(4 张光盘) 480 元; 1987—1994 年(1 张光盘) 260 元; 1995—2004 年(1 张光盘) 280 元; 2005—2013 年(1 张光盘) 300 元。

光盘合订本为计算机用数据光盘, 收入了同期出版的全部《中医杂志》内容, 可对所有文章进行任意字检索, 方便实用。汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社北京医海林音像书店, 邮政编码: 100700; 电话: (010) 64035632; 网址: <http://www.jtem.net.cn>