

主方案伞式设计在中医药临床研究中的应用

张成¹ 王玉光² 闫世艳¹

(1. 北京中医药大学针灸推拿学院, 北京 100029; 2. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010)

【摘要】主方案伞式设计是对同一疾病的不同干预措施进行评价的创新临床研究设计方法。该文旨在介绍主方案伞式设计的定义、设计思路、在中医药领域中应用的考虑事项和示例, 为提高中医药临床研究的效率提供新思路。作为一种高效的创新设计方法, 主方案伞式设计适用于以病证结合为诊疗特点的中医药临床研究, 通过相同的主体研究方案和组织管理机制, 可以高效评估不同证候人群的多种干预措施, 凸显中医药疗效的独特优势。但在应用时需全面衡量主方案伞式设计的优点和缺点, 并在研究的设计、实施和统计分析环节制定完备的计划, 以应对可能出现的挑战。

【关键词】主方案设计; 伞式试验; 中医药临床研究; 同病异治

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2023.05.006

中医学是一门具有鲜明实践特征的科学, 其特有的整体观理论体系和辨证论治诊疗模式与现代医学有所不同。建立在现代医学理论体系基础上的临床流行病学与循证医学方法强调研究人群的同质性与干预措施的标准化设计, 难以切实反映中医药临床实践的复杂干预与个性化特征^[1]。尽管随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 被奉为临床疗效评价的“金标准”, 但单个 RCT 通常只能评价单个研究人群中某一项干预措施的疗效, 无法回答中医药在真实诊疗环境中不同干预措施的疗效评价问题。对某一疾病不同证候的多个干预措施进行疗效评价, 需要开展多个独立的临床研究, 采用常规 RCT 等固定研究设计方法, 研究周期长、经费高、风险大、研究效率低。近年, 在精准医学模式下逐渐兴起一种创新临床研究设计方法-主方案 (master protocol) 设计^[2], 是指解决多个临床问题的整体性试验方案, 主要包括篮式设计 (basket trial)、伞式设计 (umbrella trial) 和平台设计 (platform trial)^[3]。其中, 主方案伞式设计可在共同的主体研究方案下, 针对同一疾病, 同时开展多个子试验以评价多种干预措施的疗效^[3]。其设计理念与中医的“同病异治”理论异曲同工, 可用来解决中医药临床研究中多种干预措施的评价问题, 兼顾中医药临床诊疗的个性化特征与研究设计标准化问题, 以提

高中医药临床研究的效率和干预措施的有效性。该文旨在介绍主方案伞式设计的定义、设计思路、在中医药领域中应用的考虑事项和示例, 为中医药临床研究设计提供新的思路与方法。

1 主方案伞式设计概述

主方案伞式设计随着肿瘤精准医学的发展逐渐兴起并日趋成熟。伞式试验的应用最早可追溯至 2005 年针对罕见病的 CRiALS 试验 (NCT00136500), 最初仅被用于生物标志物的筛选, 以实现对其病人群的精准分类, 且未明确提及是否共享了主体研究方案^[4-5]。伞式试验也被称为“分子分配研究”^[6]或“雨伞试验”, 与传统的 RCT 相比, 其最大的变革是使研究对象更为精准, 即根据受试者的生物标志物特征筛选出不同亚人群, 再分别给予相应的治疗方案。主方案伞式设计则是将主方案设计与伞式试验结合, 在主方案的平台上开展伞式试验。2017 年, 美国 Janet Woodcock 于新英格兰医学杂志上发表了关于主方案设计的述评, 首次在主方案设计的广泛定义之下, 提出伞式试验的概念与设计模式, 并沿用至今^[2]。目前主方案伞式设计在国外仍处于初步探索阶段, 尚无配套的主方案伞式设计及实施的指南。

主方案伞式设计的特点^[3]可概括为: 在同一套研究方案和同一套研究组织管理机制下, 对同

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81973713, 82174234)

作者简介:张成, 女, 27 岁, 博士研究生。研究方向: 中医药临床研究设计方法。

通信作者:闫世艳, E-mail: ysy20200927@163.com

引用格式:张成, 王玉光, 闫世艳. 主方案伞式设计在中医药临床研究中的应用[J]. 北京中医药, 2023, 42(5): 487-490.

一类疾病人群（亚人群或疾病全人群）平行进行多个治疗方案的疗效评价。研究设计思路见图 1。

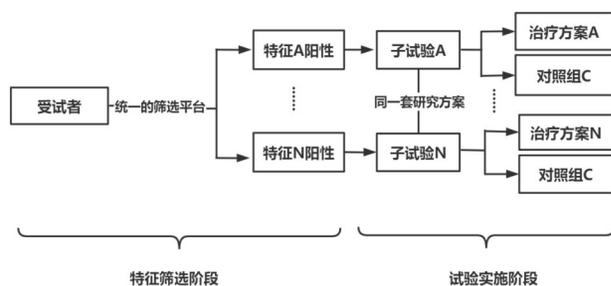


图 1 主方案伞式设计总体思路示意图

主方案伞式设计通常需要先建立一个试验网络，跨机构共享试验的通用基础设施。在相同的主体研究方案下，通过相同的筛选策略和统一的受试者筛选平台，初步筛选出符合主方案入选标准（疾病诊断标准、纳入标准）和对应子人群入选标准（具有某特征）的受试者，通过协同筛选过程能高效地利用患者病例资源，以降低受试者筛选的失败概率，并缩短招募时间^[2]。再根据特征将筛选出的亚人群分配至对应的子试验中，可以平行开展，也可以在研究过程中随时增加新的子试验，但所有的子试验均遵循相同的主体研究方案^[7]。主方案伞式设计多用于肿瘤领域，针对具有不同分子特征的亚人群，以评价不同药物的疗效^[8-10]，在非肿瘤领域如传染病和慢病领域中的应用也在逐渐增加^[11-12]。主方案伞式设计在中国仍处于起步阶段，在中医药领域中的应用比较少见，现有文献仅报道郭晓慧等^[13]采用主方案伞式和篮式设计，来评价藿香正气口服液治疗肠易激综合征及湿疹/特应性皮炎上市后的有效性和安全性。

2 主方案伞式设计在中医药领域中的应用

2.1 应用的可行性

中医药学的整体观和辨证论治内涵与精准医学的个性化诊疗理念类似。中医药的临床干预强调“病证结合，方证相应”，针对同一疾病由于不同病机演变所导致的不同证候，中医药学以同病异治为主要治则，采用不同的治法和方药进行干预。如《伤寒论》云：“观其脉证，知犯何逆，随证治之”，同一疾病会随着病机演变出现不同的证候。与证候相对的干预措施也在空间、时间等多个维度呈现动态调整的特点^[14]。中医药干预措施动态调整和个性化诊疗的特点与主方案伞式设计的理念高度契合，主方案伞式设计是以受试者的特征、疾病分期、生

物标志物等对人群进行分类，中医药临床研究可借鉴该思路，以证候为纲，从症状、体征、生物标志物等多个维度富集靶人群特征，将主观指标与客观指标结合，宏观特征与微观特征连接，同步开展“以病统证”的多个临床试验。以证候为人群分类依据，可精准地筛选出中医药干预措施的有效靶人群，从而提高试验的成功率，并根据病机和证候的演变灵活增加、剔除或调整治疗方案，类似于患者在真实诊疗环境的辨证论治和复杂干预过程，所获得的有效性研究证据更能反映中医药的真实疗效。

2.2 应用的考虑事项

主方案伞式设计属复杂临床试验设计范畴，在考虑是否应用主方案伞式设计时，应综合权衡其与传统试验设计各自的优势和不足。其优势和挑战^[3, 7, 15-16]大致可概括为：具有提高临床试验的灵活性和效率、降低试验后勤成本、精准筛选并评价最大化获益的亚人群，提高试验成功率等优势，但存在统筹协调的复杂性、需要专业的快速响应的后勤团队来满足动态随机化以及期中分析等动态调整关键环节的实现等挑战，对统计学等方法学也有较高水平的要求。中医药的临床实践更为复杂，这决定了在中医药临床试验中应用主方案伞式设计需从整体上考虑诸多因素，特别是其适用性、合理性和可行性^[17-19]。首先应从整体上考虑，所研究的领域或问题是否有必要开展长期持续的平台试验设计，以及是否具备开展伞式设计的基础；其次，结合中医药临床研究特点，考量伞式设计分层的依据（如证型）是否合理。由于中西医的差别，中医药临床研究往往难以找到明确的精准的生物标志物。因此，确定合理的伞式设计分层依据非常重要。不合理的伞式设计分层依据容易造成试验的失败，反而更增加了资源的浪费。伞式设计分层依据应有相应的证据支持，如所依据的生物标志物有既往研究证据，或基于临床实践基础或经过验证的理论基础等。最后，还需要考虑试验的可行性：如是否具备专业的设计和统计方法学团队，是否有快速响应的试验后勤支持团队和系统，是否有充足的经费和其他必要支持等。总之，尽管主方案伞式设计具有灵活、高效等优势，但需要前期做好全面的规划与协调，结合研究目的，从适用性、合理性、可行性等多个角度综合考量。

2.3 应用示例

2.3.1 研究背景：课题组开展的国家自然科学基金项目（81303149）“基于临床实际数据确定中医临床评价靶人群和疗效指标的富集方法研究”已于 2017 年顺利结题。该项目对富集设计方法进行了深入研究，并将其应用于发现与中医治疗方案更为精准对应的有效靶人群和疗效指标。在此研究基础上，课题组进一步延伸与拓展，目前正在以进展性肺纤维化（progressive pulmonary fibrosis, PPF）为范例，对主方案伞式设计的方法展开研究。

PPF 临床研究病例罕见、治疗复杂多变、缺乏明确有效对照的特点，决定了其现阶段不适合传统的固定设计的临床研究模式；中医辨证论治 PPF 对于改善患者症状、提高生活质量等有较好的优势，但目前尚无成熟的治疗方案被提出。中医辨证论治中，证型可看作是疾病人群之下的更为精准的亚人群分类。因此，可采用相同主方案下开展基于证候的不同治疗方案疗效评价的伞式设计来评价或筛选 PPF 的有效治疗方案。同时，考虑到目前的 PPF 中医药治疗方案尚处于探索性阶段，为提高研究效率和降低受试者暴露于无效治疗的风险，快速高效筛选出有效治疗方案，可结合贝叶斯理论采用基于疗效的响应动态随机化，以及基于贝叶斯方法的提前中止的动态伞式设计，形成贝叶斯动态主方案伞式设计方法。

2.3.2 设计思路：课题组基于前期开展的临床病例注册登记研究，选择 PPF 肾精亏虚证和痰瘀阻肺证，采用主方案伞式设计，在相同的 PPF 主体研究方案下，针对这两种证型分别设计不同的子试验。子试验 1 针对肾精亏虚证，由于该证的治疗方药熟地锁阳方有较好的临床应用基础，故采用随机、双盲、安慰剂对照的设计来评价熟地锁阳方治疗 PPF 肾精亏虚证患者的有效性。子试验 2 针对痰瘀阻肺证，考虑到痰瘀阻肺证对应的宣散通络开痹方临床应用成熟度较差，故子试验 2 采用随机、开放标签、两阶段动态设计。基于伦理学考虑，采用了贝叶斯响应动态随机化法将受试者分配到疗效更好的治疗组；并设计为两阶段研究，开展期中分析，由独立的数据监察委员会根据结果判定是否继续进行试验或调整治疗方案。根据试验设计，治疗有效的受试者继续第一阶段的治疗方案，治疗无效的受试者，由临床医生根据患者的临床实际情况进行治疗，并如实记录治疗方案。

该试验平台可以看作是 PPF 中医药临床疗效评价的一个技术平台，不同的中医药治疗方案均可在该主方案伞式设计平台上进行评价，也可在研究进展过程中增加不同证型的子试验。

3 讨论

主方案伞式设计为高效、精准筛选和评价中医药辨证论治方案提供了创新的思路与方法。基于相同的主体研究方案和组织实施方式，对不同证型的证治方案进行评价，有助于提高研究效率，并凸显中医药辨证论治的疗效优势。考虑中医学有其自身发展特点，在将主方案伞式设计应用于中医药领域时，不能直接套用西医的研究模式，而是要结合中医的证治特色制定出符合中医发展规律的设计方法。将主方案伞式设计应用于中医药临床研究还存在以下不足与挑战：

(1) 设计层面。疾病和证候诊断标准是主方案的关键内容，与西医比较明确的人群分类方式不同，中医是通过辨证论治对人群进行分类，根据患者的不同证候表现给予相应的证治方案，但中医辨证过程存在较强的主观性，难以制定规范、统一、定量、客观的标准，容易导致辨证的结果失真或不够精准，削弱了有效靶人群的准确性。加强中医证候的定量观测方法、客观辨证工具的研制、辨证工具（如证候诊断量表等）的灵敏度和特异度等研究有助于解决上述问题。

(2) 实施层面。主方案伞式设计的成功实施依赖于前期完善的规划，以及人员配备合理的组织管理机制，需要与各利益相关方进行协调，并且对试验基础设施建设也有较高的要求，而目前中医药领域在实施新型临床研究设计的组织和统筹协调方面仍然经验不足；也缺乏足够的中医临床、统计、管理等多学科交叉的人才储备。在一体化的试验管理架构之下分别建立不同证候子试验的组织管理框架也面临操作上的挑战。此外，如果在主方案伞式设计中应用响应动态随机化法，要求主要结局指标的获得速度必须相对快速于受试者入组速度，否则无法更新随机化概率^[20]。对于以证候相关指标为主要结局，且干预周期较长的试验，应提前对证候类结局的获取速度进行评估，提前做好充足的预案，避免随机实施的延误。

(3) 目前存在的关键问题是，国际上尚无公认的关于主方案伞式设计与实施的技术规范，文献报道的主方案伞式试验设计思路难以提供全面

的科学指导, 中医药领域如何开展主方案伞式试验亦缺少成功的范例。需中医临床医生、方法学专家、数据工程师等相关专业人员进行深入合作, 在不断的实践中, 逐渐探索出符合中医自身发展特点的主方案伞式设计的研究模式。

综上所述, 主方案伞式设计对于高效、精准获得中医药有效治疗方案评价的疗效证据有重要的学习和借鉴意义, 能够提高中医药临床研究的效率, 值得进一步研究、应用和推广。但需制定完备的设计、实施和统计分析计划, 以应对可能出现的挑战。

参考文献

- [1] 中华医学会临床流行病学和循证医学分会中医学组, 胡镜清. 新时代中医药临床研究方法论专家共识[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(5): 783-788.
- [2] WOODCOCK J, LAVANGE LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1): 62-70.
- [3] FDA. Master Protocols: Efficient clinical trial design strategies to expedite development of oncology drugs and biologics [EB/OL]. (2022-03) [2022-06-30]. <https://www.fda.gov/media/120721/download>.
- [4] ClinicalTrials.gov. Clinical research in ALS study (CRiALS) [EB/OL]. (2005-08) [2022-11-07]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00136500>.
- [5] MENIS J, HASAN B, BESSE B. New clinical research strategies in thoracic oncology: clinical trial design, adaptive, basket and umbrella trials, new end-points and new evaluations of response[J]. *Eur Respir Rev*, 2014, 23(133): 367-378.
- [6] BERRY DA. The Brave New World of clinical cancer research: Adaptive biomarker-driven trials integrating clinical practice with clinical research[J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(5): 951-959.
- [7] OUMA LO, WASON JMS, ZHENG H, et al. Design and analysis of umbrella trials: Where do we stand?[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 1037439.
- [8] MIDDLETON G, CRACK LR, POPAT S, et al. The National Lung Matrix Trial: translating the biology of stratification in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12): 2464-2469.
- [9] MULLARD A. NCI-MATCH trial pushes cancer umbrella trial paradigm[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(8): 513-515.
- [10] NCI-MATCH Sets "Benchmark of Actionability"[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(1): 6-7.
- [11] DODD LE, PROSCHAN MA, NEUHAUS J, et al. Design of a randomized controlled-trial for Ebola virus disease medical countermeasures: PREVAIL II, the Ebola MCM study[J]. *J Infect Dis*, 2016, 213(12): jiw061.
- [12] BATEMAN RJ, BENZINGE R TL, BERRYS, et al. The DIANTU Next Generation Alzheimer's prevention trial: adaptive design and disease progression model[J]. *Alzheimer's Dementia*, 2017, 13(1): 8-19.
- [13] 郭晓慧, 黄任, 谢雁鸣, 等. 伞式设计与篮式设计在中医药循证评价中的应用[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(8): 2010-2015.
- [14] 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[J]. *中医杂志*, 2018, 59(2): 111-115.
- [15] MEYER EL, MESENBRINK P, DUNGER-BALDAUF C, et al. The evolution of master protocol clinical trial designs: a systematic literature review[J]. *Clin Ther*, 2020, 42(7): 1330-1360.
- [16] RAVI R, KESARI HV. Novel study designs in precision medicine - basket, umbrella and platform trials[J]. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*, 2022, 17(2): 114-121.
- [17] FDA. Adaptive Designs for clinical trials of drugs and biologics guidance for industry [EB/OL]. (2019-11-29) [2022-9-11]. <https://shorturl.at/CEJNT>.
- [18] HMA. Recommendation paper on the initiation and conduct of complex clinical trials[EB/OL]. (2019-02-12) [2022-11-08]. https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2019_02_CTFG_Recommendation_paper_on_Complex_Clinical_Trials.pdf.
- [19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验适应性设计指导原则(试行) [EB/OL]. (2021-01-29) [2022-8-10]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=4409e51a403a911757af6caf3ecef129>.
- [20] 金秋百, 张颖, 姜枫, 等. 反应适应性随机的实施要点及其在中医药临床研究中的应用前景[J]. *中医杂志*, 2021, 62(17): 1478-1483.

Application of umbrella design of main scheme in clinical research of traditional Chinese medicine

ZHANG Cheng, WANG Yu-guang, YAN Shi-yan

(收稿日期: 2023-02-13)