

CHANCE 发表闰年: 中国研究者践行之旅

▲ 特约记者 潘跃龙 医师报记者 许奉彦 实习记者 孙瑜森

研究背景

16年潜心坚持 终得圆满

2007年《柳叶刀》杂志曾刊发社论预言: “在不久的将来, 中国有可能不仅在研究数量上, 而且在研究质量上领先于世界”。当时很多人对此嗤之以鼻, 甚至觉得是“天方夜谭”。而今, 预言终成真! 通过16年的探索, CHANCE研究在国际上引起了巨大反响, 改写了国际和中国卒中二级预防指南; 之后改写了全球脑血管病临床指南, 脑血管病治疗进入联合抗血小板时期。CHANCE结果公布4年中, 截止日前, 在国际上共发表研究近120篇, 累积影响因子超过600多分, 论文被SCI引用1099次, 单篇被引最高140次。研究成果还被作为重要治疗策略写入中国和美国的权威教科书。可以说, CHANCE研究引领了该领域的国际化进程。值得一提的是, CHANCE相关成果已在全国31个省市自治区的1613家各级医疗机构推广



王拥军 教授



王伊龙 教授

应用, 包括全部的国家神经内科重点专科医院, 累计培训业务骨干近5万人。累积减少脑血管病复发74万例, 降低医疗花费150亿人民币。一项研究持续8年, 卧薪尝胆16年。研究时间之久、研究结果之丰硕, 堪称业界翘楚。它也是该领域, 甚至国内医学研究领域重要循证之路的典范。究竟是怎样的一批研究者激情地坚守着这样一个宏大的体系、也许在开题之初, 他们也没有想到今日的成果, 就像研究的题目一样“CHANCE”, 冒险、可能、机遇……

5月16日, 由首都医科大学附属北京天坛医院王拥军教授、王伊龙教授研究团队所领衔的CHANCE研究的亚组研究发表在《神经病学》(Neurology)杂志。该研究为临床上轻型卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)患者早期更加精准、合理地使用双联抗血小板药物和未来进一步开展研究提供了重要参考。事实上, 王拥军教授研究团队开始这一研究已达10余年之久。从2001年开始, 领衔者即开始研究设计、通过精准的构思以及严谨的实施, 终于2013年2月, CHANCE研究结果首次登陆美国国际卒中大会。2013年6月, CHANCE试验(“氯吡格雷治疗急性非致残性脑血管事件高危人群的疗效研究”)正式发表于《新英格兰医学杂志》。再之后, 其亚组文章相继发表在《美国医学会杂志》(JAMA)、《循环》(Circulation)、《神经病学》和《卒中》(Stroke)等国际知名杂志。

研究者说

成功无捷径 “专注” 才是答案

“专注一项研究, 沿着一个故事线去探索疾病的奥秘, 是从事医学研究工作者应该遵循的基本规律。”这是王拥军教授对于用几年时间专注于同一医学领域研究的心得。用十几年的时间专注做同一件事, 王拥军团队并没有用更多的语言来表达, 而是用行动一步步稳扎稳打地做到了。

王拥军团队在高危非致残缺血性脑血管病这个简单的故事线中一直耕耘了10余年, 其中CHANCE研究是最重要的标志性产出。

首先, 团队建立了多维度高危预警体系, 明确提出“高危非致残性脑血管病”概念; 其次, 针对高危患者, 在国际上首创了突破联合抗血小板治疗禁区的“CHANCE方案”; 最后, 建立基于脑血管病药物基因组学、蛋白组学和影像学的个体化诊疗新技术, 实现了高危患者的精准治疗。

过去几年中, 中国脑血管病研究的国际地位达到了前所未有的高度。一个重要的标志是《新英格兰医学杂志》2016年发表了5篇脑血管病领域的研究论著, 其中3篇是由中国学者作为共同作者发表。在中国国际地位日趋重要的历程中, CHANCE研究是一道亮丽的风景。

CHANCE研究, 让国际脑血管病权威教材和案头书、美国血管神经病学专科医师备考书都用大篇幅介绍了这一改变了临床实践的中国研究。沿着这条王拥军教授引导的“故事线”, 还将一路向前, 再攀高峰! 扎扎实实的数据告诉我们, “专注学术, 向着标杆前行, 这一切

是有可能的。”王拥军教授在回忆起研究陆续发表的四年时说, 每4年是1个闰年(leap year), 2017年是CHANCE研究的闰年, 闰(leap)有跳跃的含义, 而CHANCE是中国脑血管病临床研究的一次巨大的跳跃。

值得一提的是, 《神经病学》杂志对于研究的发表给予高度的赞赏。近日, 杂志特邀请CHANCE研究的研究者王伊龙教授进行了电话专访。王伊龙教授畅谈了CHANCE研究的初衷、取得的意义和研究细节等背后的故事。

王伊龙教授用流利的英语解答着《神经病学》记者的提问, 他讲述了在CHANCE研究立项之初的研究构思和研究设想, 即如何通过回顾国际上的MATCH、FASTER等抗血小板研究的突破口, 进一步优化研究人群和用药方案, 并最终确定CHANCE方案的心路历程。

王伊龙教授还就CHANCE研究的诸多最新研究成果, 如用药时间等方案细节、两联抗血小板治疗短期内的获益主要集中在前两周等, 以及临床中如何结合实际, 个体化应用抗血小板疗法的CHANCE方案等内容进行了详细阐述。

值得一提的是, 本次采访录音在《神经病学》杂志官网上刊出。



扫一扫, 听王伊龙教授采访录音

Risks and benefits of clopidogrel-aspirin in minor stroke or TIA

Time course analysis of CHANCE

Yuyang Fan, MD*
 Jing Jing, MD, PhD*
 Wang Chen, MD
 Xu Meng, MD, PhD
 Hao Li, PhD
 Xiangjun Zhao, MD, PhD
 Liqing Liu, MD, PhD
 David Wang, DK
 S. Chakraborty, Johnson, MD, PhD
 Yuyang Wang, MD, PhD
 Yongqiang Wang, MD
 On behalf of the CHANCE investigators

Correspondence to: Dr Yuyang Wang, wangyuyang@ccf.com.cn or Dr Yuyang Wang, wangyuyang@163.com

ABSTRACT
Objective: To investigate the short-term time course risks and benefits of clopidogrel with aspirin in minor ischemic stroke or TIA.
Methods: Data were derived from the Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Non disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) trial. The primary outcome was new ischemic stroke. Safety outcomes included any bleeding and moderate to severe bleeding. Time course analyses were performed for the outcomes of both stroke and bleeding.
Results: A total of 145 (71.1%), 13 (6.4%), and 12 (6.9%) of 204 new ischemic strokes in the clopidogrel-aspirin group vs 223 (74.6%), 19 (6.4%), and 12 (7.7%) of 295 in the aspirin alone group occurred at the first, second, and third week, respectively. A total of 23 (38.9%), 15 (25.0%), and 9 (15.0%) of 60 bleeding cases in the clopidogrel-aspirin group vs 15 (56.6%), 9 (33.3%), and 3 (11.1%) of 41 in the aspirin alone group occurred at the first, second, and third week, respectively. Clopidogrel-aspirin treatment numerically reduced the risk of ischemic stroke within the first 2 weeks. From the 10th day, the number of any bleeding cases caused by dual antiplatelets outweighed that of new stroke reduced by dual antiplatelets.
Conclusion: Clopidogrel-aspirin treatment may have a benefit of reducing stroke risk outweighing the potential risk of increased bleeding especially within the first 2 weeks compared with aspirin alone in patients with minor stroke or TIA.
Classification of evidence: This study provides Class II evidence that for patients with minor stroke or TIA, the reduction of stroke risk from clopidogrel plus aspirin within the first 2 weeks outweighs the risk of bleeding compared with aspirin alone. *Neurology*® 2017;88:1906-1911

GLOSSARY



世界卒中组织 (WSO) 主席
 澳大利亚墨尔本皇家医院
 脑科主任主任
 Stephen Davis教授



Stroke杂志主编
 哈佛大学医学院
 卒中与脑血管病医学中心
 Marc Fisher教授

“CHANCE研究作为预防高危非致残性脑血管病最有效的治疗策略开启了本领域研究热潮”

“The CHANCE trial has become rallying cry to focus on the early time window for stroke prevention as the most useful strategy in the ongoing battle against ischemic stroke and TIA”

研究解读

轻型卒中与TIA双抗治疗获益最佳疗程

很多指南指出, 阿司匹林联合其他抗血小板药物不增加疗效, 却增加严重出血事件26%-42%, 俨然已成为国际治疗指南禁区。2011年美国指南明文提出, 阿司匹林联合其他抗血小板治疗可增加出血风险, 故临床不推荐使用, 并注明A级证据。在此环境下, 王拥军团队对约9万例研究病例进行大数据分析, 结果证实, 在24h内对高危非致残、高复发、出血风险最低的人群, 用小剂量阿司

匹林75mg, 联合氯吡格雷首剂300mg, 启动强化抗栓治疗, 短期21d, 患者可以获益, 并在此基础上设计了CHANCE方案。已发表的CHANCE系列研究显示, 在轻型卒中和TIA发病后, 早期联合氯吡格雷和阿司匹林治疗可以减少早期新发卒中风险, 同时不增加出血风险。结果提示, 氯吡格雷-阿司匹林双联抗血小板治疗在前2周可以减少新发缺血性卒中风险, 但在第

3周新发缺血性卒中事件有所增加。而在出血方面, 双抗治疗在最初的4周任意出血风险高于阿司匹林单抗治疗。在双抗组, 最初1月内共有4例中度到重度出血, 1例发生在第1周, 2例在第2周, 1例在第3周。阿司匹林组最初1月无中度到重度出血事件。双抗治疗减少的新发缺血性卒中事件和增加的出血事件数的差别随着双抗治疗时间的延长逐渐减小, 曲线在第10d的时候交叉。关于临床净获益的敏感性

分析显示, 如果出血相较于新发缺血性卒中权重为0.8或更低, 则双抗治疗在头2周具有正向的净获益。研究分析了CHANCE试验(试验组: 0~21d为氯吡格雷联合阿司匹林双抗治疗, 22~90d为单用氯吡格雷治疗; 对照组: 0~90d为单用阿司匹林治疗)轻型卒中及TIA患者氯吡格雷联合阿司匹林联合治疗3周内的减少新发缺血性卒中的获益和增加出血的风险情况的时间进程。