

目 录

第一章 心血管疾病的诊断和治疗策略概述	(1)
第一节 心血管疾病诊断试验和治疗的评估方法	(1)
一、诊断试验的评价	(1)
二、临床试验	(2)
三、临床试验的解读	(8)
四、荟萃分析	(10)
五、成本/效果分析	(12)
第二节 心血管药物的药理学原理	(16)
一、影像药代动力学的因素	(17)
二、口服药物的生物利用度	(17)
三、药物的分布容积	(18)
四、药物的蛋白结合力	(18)
五、药物的清除与半衰期	(19)
六、影响药效学的因素	(19)
七、药物的剂量	(20)
八、药物的相互作用	(20)
九、遗传药理学	(21)
第三节 心血管疾病的基因治疗和干细胞治疗	(22)
一、心血管疾病的基因治疗	(22)
二、心血管疾病的干细胞治疗	(31)
第四节 心血管装置的管理	(43)
一、装置管理模式	(44)
二、风险、获益和产品寿命周期	(47)
三、中国与欧美心血管装置管理的比较	(49)
四、总结	(50)
第二章 缺血性心脏病	(51)
第一节 缺血性疾病的药物治疗	(51)
一、硝酸盐类	(51)
二、钙通道阻滞剂	(57)
三、 β 受体阻滞剂	(64)
四、血栓形成和缺血性心血管疾病	(72)
第二节 经皮冠状动脉介入术	(84)
一、引言	(84)
二、经皮冠状动脉介入术	(84)
三、血管内超声及其他技术	(91)

四、总结	(93)
第三节 药物洗脱支架	(94)
一、药物洗脱支架系统	(94)
二、不同人群和临床亚组使用 DES 的情况	(96)
三、药物治疗	(99)
四、药物涂层支架目前存在的问题	(101)
五、未来的方向	(104)
第四节 缺血性心脏病的一级预防	(106)
一、冠心病危险度评价	(106)
二、血脂紊乱	(107)
三、高血压	(113)
四、吸烟	(117)
五、致动脉粥样硬化饮食	(119)
六、体力活动	(121)
七、肥胖	(121)
八、代谢综合征	(121)
九、糖尿病	(123)
十、饮酒	(125)
十一、心血管疾病新的危险因素	(125)
十二、一级预防中的药物干预	(133)
十三、预防心血管疾病的措施	(135)
第五节 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征	(139)
一、急诊对胸痛患者的诊断和处理流程	(140)
二、早期危险分层	(141)
三、缓解缺血症状	(141)
四、抗血小板治疗	(142)
五、抗凝药物	(146)
六、早期介入治疗和保守治疗的选择	(147)
七、出院后长期治疗	(148)
八、特殊类型的 USTE - ACS	(149)
第六节 急性 ST 段抬高型心肌梗死	(152)
一、院前救治	(153)
二、急诊科处理	(153)
三、常规治疗措施	(154)
四、再灌注治疗	(155)
五、院内治疗	(158)
六、恢复期预后评价及治疗	(164)
七、急性心肌梗死后二级预防	(165)

第七节 慢性稳定型心绞痛	(167)
一、流行病学	(168)
二、自然史	(168)
三、危险分层	(168)
四、综合治疗	(171)
五、将来治疗方向	(180)
第三章 心力衰竭	(182)
第一节 心力衰竭的预防	(182)
一、心力衰竭高危因素的评估	(182)
二、心力衰竭患者生活方式的改变	(190)
三、小结	(192)
第二节 慢性心力衰竭的药物治疗	(193)
一、心力衰竭的病理生理和分期	(193)
二、药物治疗	(195)
第三节 心力衰竭的装置植入治疗	(221)
一、心力衰竭的病理生理	(221)
二、装置植入适应证	(222)
三、植入装置的发展历史	(223)
四、CRT 和 ICD 的植入技术	(224)
五、临床试验	(225)
六、典型病例	(230)
七、2008 年 ACC/AHA/HRS 植入性心脏装置指南中关于 CRT 和 CRT-D 植入适应证	(231)
八、小结	(231)
第四节 心力衰竭的外科治疗	(233)
一、冠状动脉血运重建术	(233)
二、二尖瓣关闭不全外科治疗	(236)
三、心室几何重建术	(237)
四、用于心力衰竭的新型生物医疗装置	(239)
五、结论	(240)
第五节 失代偿性心力衰竭的治疗策略	(241)
一、流行病学	(242)
二、病理生理	(242)
三、常见诱因	(243)
四、常规治疗	(244)
五、体液疗法	(249)
六、血管活性药物治疗	(250)
七、口服药物	(254)

八、其他治疗·····	(255)
九、展望·····	(256)
第六节 心脏移植和循环辅助装置·····	(258)
一、心脏移植的适应证和手术技术·····	(258)
二、心脏辅助装置的临床应用·····	(269)
第四章 心律失常·····	(278)
第一节 抗心律失常药物的临床药理学·····	(278)
一、奎尼丁·····	(280)
二、普鲁卡因酰胺·····	(281)
三、丙吡胺·····	(282)
四、利多卡因·····	(283)
五、美西律·····	(284)
六、普罗帕酮·····	(284)
七、氟卡胺·····	(285)
八、索他洛尔·····	(286)
九、胺碘酮·····	(287)
十、伊布利特·····	(288)
十一、多非利特·····	(289)
十二、腺苷·····	(290)
第二节 心动过速的导管射频消融治疗·····	(291)
一、导管射频消融的基本概念·····	(292)
二、房室结折返性心动过速 (AVNRT) 的射频消融·····	(293)
三、房室旁路介导的房室折返性心动过速 (AVRT) 射频消融·····	(295)
四、房性心动过速的射频消融·····	(298)
五、心房颤动的射频消融·····	(301)
六、室性心动过速的射频消融·····	(305)
七、心律失常导管射频消融治疗的并发症·····	(310)
第三节 埋藏式心律转复除颤器在心源性猝死一级预防和二级预防中的作用·····	(314)
一、心源性猝死：存在问题概述·····	(314)
二、ICD 制造工艺和植入技术的进展·····	(315)
三、ICD 在 SCD 二级预防中的作用·····	(316)
四、ICD 在 SCD 一级预防中的作用·····	(317)
五、其他疾病发生猝死的一级预防·····	(323)
六、ICD 的成本-效果分析·····	(324)
七、并发症、随访以及注意事项·····	(324)
八、目前的 ICD 治疗指南·····	(325)
九、儿科患者以及先天性心脏病患者植入 ICD 的建议·····	(327)
第四节 心律失常的外科治疗·····	(330)

一、室上性心动过速	(330)
二、室性心动过速	(331)
三、心房颤动	(331)
第五节 室上性心动过速的临时和长期药物治疗	(335)
一、窦房结折返性心动过速 (sinoatrial reentrant tachycardia, SNRT)	(335)
二、不适当的窦性心动过速 (inappropriate sinus tachycardia)	(336)
三、房室结折返性心动过速 (atrioventricular nodal reentrant tachycardia, AVNRT)	(336)
四、交界性异位心动过速	(338)
五、房室折返性心动过速 (atrioventricular reentrant tachycardia, AVRT)	(338)
六、房性心动过速 (atrial tachycardia)	(339)
七、心房扑动	(340)
第六节 心房颤动	(343)
一、分类	(343)
二、控制心室率 (频率控制)	(343)
三、窦性心律的维持 (节律控制)	(345)
四、抗凝治疗	(351)
五、心脏手术后的房颤	(354)
第七节 遗传性心律失常	(358)
一、长 QT 综合征 (long QT syndrome, LQTS)	(360)
二、Brugada 综合征 (brugada syndrome, BrS)	(367)
三、短 QT 综合征 (short QT syndrome, SQTS)	(371)
四、儿茶酚胺能多形性室性心动过速 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT)	(373)
五、家族性心房颤动	(375)
六、进行性心脏传导缺陷 (progressive cardiac conduction defect, PCCD)	(376)
七、病态窦房结综合征 (sick sinus syndrome, SSS)	(376)
第五章 脂质代谢异常/动脉粥样硬化	(382)
第一节 高甘油三酯血症和低 HDL 的药物治疗	(382)
一、烟酸	(382)
二、纤维素	(384)
三、Omega-3 脂肪酸	(385)
四、托赛特比 (torcetrapib)	(385)
五、非他汀类药物多效性的临床意义	(386)
六、降脂药物的联合治疗	(386)
第二节 高 LDL-胆固醇的药物治疗	(389)
一、HMGCoA-还原酶抑制剂	(389)
二、他汀类药物的多效性及安全性	(391)

三、冠心病事件高危亚组患者的他汀类药物治疗·····	(392)
四、胆汁酸螯合剂·····	(393)
五、植物固醇·····	(394)
第三节 生活方式与心血管疾病的关系·····	(395)
一、饮食脂肪与血脂·····	(395)
二、肥胖·····	(399)
三、运动·····	(402)
四、饮食和生活方式的共同作用·····	(402)
第四节 严重高胆固醇血症除饮食控制和药物治疗外的其他措施·····	(404)
一、体外治疗·····	(405)
二、外科治疗·····	(408)
第六章 高血压·····	(413)
第一节 高血压患者的初步评估和诊断思路·····	(413)
一、概述·····	(413)
二、高血压病人的评估·····	(415)
三、高血压病的治疗策略·····	(420)
四、高血压治疗中改善生活方式的作用·····	(422)
第二节 高血压的药物治疗·····	(425)
一、高血压指南·····	(426)
二、几个相关问题·····	(427)
三、降压目标和J形曲线·····	(429)
四、药物的选择·····	(430)
五、各类抗高血压药物的临床应用·····	(433)
六、特殊人群的高血压处理·····	(450)
七、减缓治疗·····	(451)
第三节 继发性高血压——内分泌源性疾病·····	(452)
一、嗜铬细胞瘤·····	(453)
二、原发性醛固酮增多症·····	(458)
三、其他类型的盐皮质激素过多·····	(462)
四、库欣综合征·····	(463)
五、甲状腺和甲状旁腺疾病·····	(464)
六、肢端肥大症·····	(464)
第四节 继发性高血压——肾血管性高血压·····	(468)
一、发病率·····	(468)
二、病理生理·····	(469)
三、病因及发病过程·····	(469)
四、临床综合征·····	(470)
五、实验室检查·····	(472)

六、诊断·····	(474)
七、治疗·····	(474)
第五节 心血管病伴高血压的治疗·····	(478)
一、概述·····	(478)
二、收缩压、单纯收缩期高血压、脉压与心血管病风险·····	(479)
三、舒张压和心血管疾病风险·····	(482)
四、生物节律与冠心病·····	(485)
五、冠心病：慢性稳定性心绞痛及无症状性心肌缺血·····	(485)
六、冠心病：急性心肌梗死·····	(488)
七、心力衰竭·····	(490)
八、高血压和脑血管疾病·····	(491)
九、高血压和外周动脉疾病·····	(492)
十、高血压和房颤·····	(493)
第六节 肾脏疾病伴高血压的治疗·····	(499)
一、概述·····	(499)
二、非糖尿病性肾实质性疾病·····	(499)
三、糖尿病与慢性肾病·····	(500)
四、高血压合并肾病治疗·····	(500)
第七节 顽固性高血压·····	(508)
一、定义·····	(508)
二、流行病学·····	(509)
三、预后·····	(510)
四、人群特征·····	(510)
五、遗传学·····	(510)
六、病因·····	(511)
七、病史及体格检查·····	(515)
八、治疗·····	(516)
九、高血压的专科治疗·····	(518)
第八节 高血压危象·····	(521)
一、概述·····	(521)
二、定义·····	(521)
三、流行病学与病因学·····	(522)
四、病理生理学·····	(522)
五、高血压危象的评估·····	(523)
六、高血压危象的治疗·····	(523)
七、结论·····	(528)
第九节 代谢综合征·····	(529)
一、肥胖·····	(529)

二、代谢综合征	(532)
三、肥胖与代谢综合征的治疗与预防	(534)
第十节 儿童和青少年高血压的诊治策略	(539)
一、前言	(539)
二、儿童高血压的定义	(539)
三、青少年血压的测量	(544)
四、青少年高血压的病因	(544)
五、儿童和青少年高血压的评估	(546)
六、儿童和青少年高血压的管理	(548)
七、儿童和青少年高血压的抗高血压治疗	(549)
八、总结	(555)
第十一节 妊娠合并高血压	(558)
一、妊娠期间血压的测量和标准	(559)
二、妊娠高血压风险和评估管理建议	(559)
三、妊娠期间血流动力学特点	(560)
四、妊娠期高血压的诊断和分级	(560)
五、妊娠期高血压的评估和处理	(563)
六、分娩前的抗高血压治疗	(565)
第七章 其他心血管疾病	(571)
第一节 妊娠伴心血管疾病的药物治疗	(571)
一、高血压	(571)
二、水肿	(572)
三、瓣膜性心脏病	(573)
四、妊娠伴血栓栓塞性疾病	(574)
五、妊娠期间的抗凝治疗	(575)
六、溶栓治疗	(577)
七、缺血性心脏病	(578)
八、脂质异常	(578)
九、心力衰竭	(579)
十、心律失常	(580)
十一、马凡综合征	(581)
十二、肺动脉高压	(581)
十三、心内膜炎的预防	(582)
第二节 成人先天性心脏病的治疗	(584)
一、各种先天性心脏病治疗的一般原则	(585)
二、成人先天性心脏病治疗中的特殊问题	(588)
第三节 严重原发性肺动脉高压的治疗	(594)
一、诊断标准、流行病学、病理	(594)

二、iPAH 诊断和危险分层	(597)
三、iPAH 治疗	(599)
四、严重 iPAH 患者妊娠及避孕	(602)
第四节 心内膜炎的预防和治疗	(604)
一、概述/诊断	(604)
二、超声的作用	(605)
三、抗生素的使用	(606)
四、并发症的处理	(609)
五、外科治疗	(610)
六、装置相关的感染	(611)
七、预后	(611)
八、预防	(612)
第五节 心包疾病的治疗	(614)
一、急性心包炎	(615)
二、复发性心包炎	(616)
三、心包积液和心包填塞	(617)
四、缩窄性心包炎	(619)
五、特殊原因所致心包炎的治疗	(620)
第六节 单纯瓣膜性心脏病的适时外科和介入治疗	(630)
一、概述	(630)
二、主动脉瓣狭窄	(630)
三、二尖瓣狭窄	(633)
四、主动脉瓣关闭不全	(637)
五、二尖瓣关闭不全	(642)
六、右心系统瓣膜疾病	(644)
第七节 瓣膜性心脏病的外科治疗	(646)
一、概述	(646)
二、主动脉瓣外科手术	(647)
三、二尖瓣外科手术	(648)
四、三尖瓣外科手术	(651)
五、特殊情况——多叶瓣、心内膜炎、再手术等	(652)
索引	(654)

第一章 心血管疾病的诊断和治疗策略概述

第一节 心血管疾病诊断试验和治疗的评估方法

在心血管疾病的诊疗过程中，临床医生应仔细询问疾病相关病史，认真进行体格检查，正确选用各项诊断试验，并能科学合理地解释诊断试验的各种结果，从而提高诊断水平，作出合理的治疗决策^[1]。本章节旨在对一些用于评价诊断试验、评估临床试验和选择治疗方案的定量评估方法进行系统的阐述。

一、诊断试验的评价

评价一项新的诊断试验首先必须确立某一疾病的标准诊断方法（金标准），依此建立一个标准的 2×2 四格表来描述此项诊断试验结果，即“有病-病例组”与“无病-对照组”^[2]。在选用诊断试验之前，临床医生应事先根据患者的临床特征推断其所患疾病，并通过此病已知的人群患病率来评估该诊断试验的验前比，这样有助于作出正确的诊断。由于没有一项诊断试验是绝对完美的，因此，临床医生应通过运用各种评价指标来评估该项诊断试验的临床价值（表 1-1-1）。灵敏度是指由标准诊断法确诊有病的病例组中经诊断试验查出阳性结果人数的比例 $[a/(a+c)]$ ；特异度是指由标准诊断法确诊无病的对照组中经诊断试验查出阴性结果人数的比例 $[d/(b+d)]$ 。假阴性率又称漏诊率，灵敏度和假阴性率是互补的，即灵敏度 = $1 - \text{假阴性率}$ ；假阳性率又称误诊率，特异度和假阳性率互补，即特异度 = $1 - \text{假阳性率}$ 。其他常用的指标有阳性预测值，是指试验阳性结果中真患病的比例 $[a/(a+b)]$ ；阴性预测值是指试验阴性结果中真正未患病的比例 $[d/(c+d)]$ 。诊断准确研究报告标准（standards for reporting diagnostic accuracy, STARD）为评估诊断试验提供了详细的可遵照标准^[3]。

评价诊断试验时仅描述其灵敏度和特异度远不能反映诊断试验的全貌，因此，引入似然比来表示有病者得出某一试验结果的概率与无病者得出这一概率可能性的比值，可以避免将试验结果简单地划分为正常和异常，从而更科学地描述诊断试验以及全面反映诊断试验的诊断价值。其中，阳性似然比为真阳性率和假阳性率之比；阴性似然比系假阴性率和真阴性率的比值（表 1-1-1）。验后比系验前比乘以似然比，这样，临床医生可通过此值决定患者是否需要相应处理。举例来说，一位急诊胸痛的患者，12 导联心电图（诊断试验）提示胸导联 ST 段广泛抬高，这个试验结果不仅增加了诊断急性心肌梗死的可能性，同时在不进行其他诊断试验的情况下，使治疗决策走向再灌注治疗。但是，同样这个胸痛患者，心电图诊断试验为阴性结果，心肌梗死的验后比未得到改变，那么，就需要进行下一步的诊断试验（如心肌酶谱试验）来确立心肌梗死的诊断。

表 1-1-1 评价诊断试验的四格表

		标准诊断方法（金标准）		合计
		病例组	对照组	
诊断试验	+	a 真阳性	b 假阳性	a+b
	-	c 假阴性	d 真阴性	c+d
合计		a+c	b+d	N

注：a：真阳性，为病例组内试验阳性的例数；b：假阳性，为对照组内试验阳性的例数；c：假阴性，为病例组内试验阴性的例数；d：真阴性，为对照组内试验阴性的例数；N：总人数。

各项评价指标的计算公式：

$$\text{灵敏度} = a/(a+c)$$

$$\text{特异度} = d/(b+d)$$

$$\text{假阴性率} = c/(a+c)$$

$$\text{假阳性率} = b/(b+d)$$

$$\text{阳性预测值} = a/(a+b)$$

$$\text{阴性预测值} = d/(c+d)$$

$$\text{阳性似然比} = [a/(a+c)]/[b/(b+d)]$$

$$\text{阴性似然比} = [c/(a+c)]/[d/(b+d)]$$

一个理想的诊断试验，从理论上讲应当是灵敏度和特异度都是 100% 的，但实际上这是不太可能的。多数心血管疾病的诊断试验结果呈连续性数据（如血脂和血压等），区分正常和异常（即阳性和阴性）的临界点划在哪里，将直接影响此诊断试验的灵敏度和特异度。如图 1-1-1 所示^[4]，A 截点处该诊断试验灵敏度很高，它能鉴别出大多数的患病者（真阳性结果），但是这是以特异度下降为代价的，即未患此病的受试者亦得出阳性结果（假阳性结果）的比例升高。受试者工作特性曲线（receiver operator characteristic curve, ROC 曲线）是用真阳性率和假阳性率（1-特异度）所得出的曲线（图 1-1-1），它可表示灵敏度和特异度之间的相互关系。ROC 曲线一方面可以用来决定一项诊断试验的最佳临界点，如患病率接近 50% 左右时，最接近左上角那一点可被视为最佳临界点；同时，ROC 曲线可通过曲线下面积来比较两种和两种以上诊断试验的试验价值。一般来讲，曲线下面积越大，诊断试验准确性越高，价值越大。因此，好的诊断试验 ROC 曲线更接近左上角。这样，通过 ROC 曲线可以帮助临床医生选择最佳的疾病诊断试验。

二、临床试验

（一）临床试验分期

本书中讨论的各种心血管疾病的各项治疗推荐建议都是经过严格的临床观察后形成的。无对照的人群观察性研究可以洞察疾病的病理生理变化，同时，还可以为一些特殊干预措施潜在的价值提出重要的假设。青霉素治疗肺炎链球菌性肺炎的高疗效使其仅靠流行病学数据就被临床广泛接受，但是，类似这样高效的药物治疗并不常见。而且，考虑到心血管疾病自

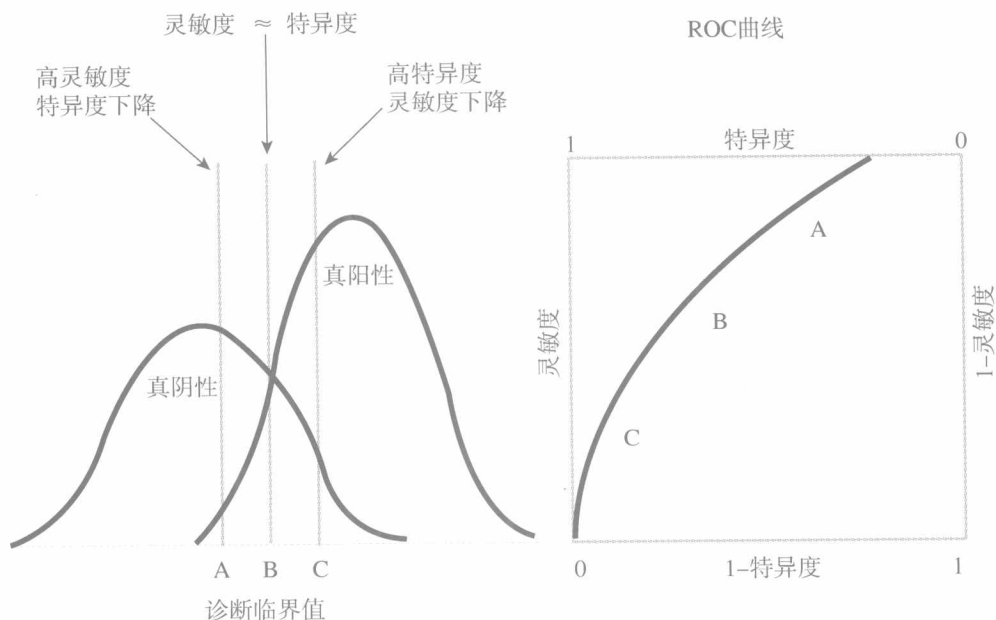


图 1-1-1 诊断试验临界点划分

注：左图，受试对象从无病（真阴性）到患病（真阳性）的分布。一项诊断试验三种不同的截断水平（A~C），临界点 A 具有高灵敏度（能诊断出大部分真阳性患者），但是它降低了特异度（即一部分真阴性的受试者被诊断为患病）；在另一端，临界点 C 具有高特异度（很少有真阴性的受试者被诊断为患病），但它降低了灵敏度（一部分真阳性的患者被视为无病）。右图，以典型的 ROC 曲线，反映临界点水平（A~C）时灵敏度与特异度的关系。

然病史千变万化，以及患者对治疗的个体反应并不一致，医疗卫生部门和临床医生已逐渐认识到，在一项新疗法广泛用于临床之前，与常规疗法对照比较，进行一个严格执行的临床试验非常重要。对一项新药或疗法的评估可分为四期，见表 1-1-2。

表 1-1-2 新药临床试验的分期

分期	特征	目的
I 期	初步的临床药理学及人体安全性评价试验	观察人体对于新药的耐受程度和药物代谢动力学，为制订给药方案提供依据
II 期	随机盲法对照临床试验	对新药有效性和安全性作出初步评价，推荐临床给药剂量
III 期	扩大的多中心临床试验	应遵循随机对照原则，进一步评价有效性和安全性
IV 期	新药上市后监测	新药上市后的监测，在更广泛、更长期的实际应用中继续考察使用率、疗效和不良反应（注意罕见不良反应）

（二）临床试验设计

1. 随机对照试验

随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）是心血管疾病临床试验中应用最广

泛的一种，它将符合要求的研究对象采用随机分配的方法分别分配到试验组或对照组，然后采用相应的试验措施，在一致的条件或环境下，同步进行试验和观察试验效应，并用客观的效应指标，对试验结果进行测量和评价，详见图 1-1-2。

RCT 的优点在于：①可比性好：由于采用随机分组和同期对照，保证试验组和对照组除处理因素外，其他非处理因素相对一致，有良好的可比性。②可防止人为有意识或无意识的选择性偏倚。③研究对象诊断明确。④应用盲法和分析方法：利用临床和统计学分析，试验结果比较客观真实。但是，RCT 亦有它的缺陷：①对照组不能使用药物或疗法，只能使用安慰剂，可能有不符合伦理的情况发生。②一般 RCT 随访时间较长，研究对象容易流失，从而影响结果的真实性。

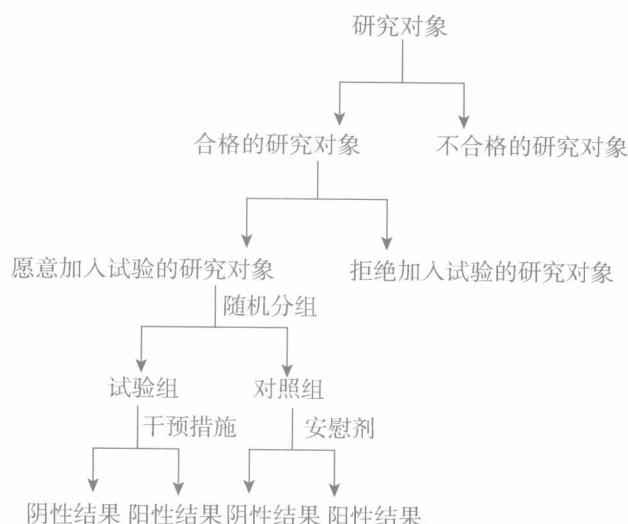


图 1-1-2 随机对照试验的流程及原理

2. 非随机同期对照试验

非随机同期对照试验 (non-randomized concurrent control trial) 是临床传统采用的一种设计方法。研究对象接受何种治疗由研究机构的医生决定，或根据患者或患者家属是否愿意接受某种治疗分为试验组或对照组，并进行同期对照试验。此研究设计的优点在于设计简单方便，容易被医生和患者所接受，依从性好。缺点是难以保证各组间治疗前的可比性，易产生选择偏倚和测量偏倚。但是，在尚无随机对照试验结果或不能获得随机对照试验结果的时候，这种方法仍有重要的价值，只是在分析和评估研究结果的意义和价值时，应持审慎的科学态度。

3. 历史性对照试验

历史性对照试验 (historical control trial) 是比较现时给予试验药物治疗的一组病人结果与既往治疗的一组患同种疾病但未给予该药治疗的病人结果，以评价该药的疗效。此项试验设计潜在的资源有已发表的试验结果、精确统计的医学文献以及临床患者的数据库，这样可以节省资源，缩小样本量。其最大的缺点是特别容易产生偏倚，不能保证两组病人的病情

和所考核的药物以外的治疗是否具有可比性，亦不能排除目前所治疗病例结果的改善实际上是由于其他因素的作用而造成的。

但是，临床医生必须注意，相比 RCT 的对照组，历史性对照试验中前瞻性记录的注册数据更有临床代表性。心血管疾病临床试验中，代表性的例子有美国的 NRMI (national registry of myocardial infarction) 研究和国际知名的 GRACE (global registry of acute coronary events) 研究。这些注册机构的研究报告对临床试验有效结果运用到临床常规实践有非常大的实际意义^[5]。

4. 交叉设计

交叉设计 (cross-over trial) 是一个特殊的 RCT 研究，它是将组间比较与自身比较相结合的一种设计方法，参加试验的每个对象随机分配到两个或多个顺序组中，每个对象都接受所有的处理，只是在每个阶段接受的处理不同，而在每个阶段接受何种处理的顺序是随机的。最简单的是 2×2 交叉设计，即将受试对象随机分配到 AB 组和 BA 组，其中 AB 组在第一阶段接受处理 A，第二阶段接受处理 B；BA 组的处理顺序与 AB 组相反。

交叉设计最重要的一点是避免药物的延迟效应或残留效应，即前一阶段的药物对后一阶段药物的残余影响。因此，交叉设计适用于一些慢性稳定的疾病研究，在心血管疾病中，评估慢性稳定型心绞痛新药治疗可采用此项试验设计方法^[6]。

5. 析因设计

析因设计 (factorial trial) 是通过处理的不同组合，对两个或多个药物同时进行评价。最简单的是设计 2×2 析因设计。设有 A 和 B 两种药物，为评价 A 和 B 两药的联合效应，可设计 4 个组：第一组不用 A 也不用 B；第二组用 A 不用 B；第三组用 B 不用 A；第四组同时用 A 和 B。这种设计可以同时分析 A 和 B 是否比单独使用 A 或 B 疗效更好。因此，析因设计可用于评价联合治疗方案。临床试验析因设计实例如下。

应用析因设计评价药物相互作用

总计入选患者 10 000 例

	使用药物 A (5000)	使用安慰剂 A (5000)
使用药物 B (5000)	药物 A+药物 B (2500)	安慰剂 A+药物 B (2500)
使用安慰剂 B (5000)	药物 A+安慰剂 B (2500)	安慰剂 A+安慰剂 B (2500)

评价单用药物 A 和药物 A 联合药物 B:

药物 A/安慰剂 B vs 安慰剂 A/安慰剂 B=差异 1

药物 A/药物 B vs 安慰剂 A/药物 B=差异 2

单用药物 A 不合并药物 B 的治疗效应=差异 1

联合使用药物 A 和药物 B 的治疗效应=差异 2

药物 B 在药物 A 治疗基础上的作用=差异 2-差异 1

由于心肌梗死、心力衰竭、动脉粥样硬化的二级预防等都需要多种药物治疗，因此，析因设计在心血管疾病的临床试验中具有重要的地位，它比仅有一项干预措施的随机临床试验

更有临床实践价值。临床医生须搞清联合治疗相比单一治疗究竟有没有增长临床疗效；若增长，其价值有多大。

6. 撤药研究 (withdrawal study)

在撤药研究中，慢性心血管疾病的患者被停止使用某项治疗或减少剂量，其目的是为了观察患者对中断治疗或减少治疗密度所产生的反应。

下面有一项心血管疾病的撤药试验可以说明此项设计的诸多特征。尽管洋地黄类药物应用已有 200 多年的历史，但是它对治疗充血性心力衰竭，尤其是窦性心律的患者的疗效仍有争论。为了评估撤用地高辛的结果，RADIANCE^[7] (randomized assessment of digoxin on inhibitors of the angiotensin - converting enzyme) 研究者将 178 位纽约心功能分级 II ~ III 级病情稳定的已接受转化酶抑制剂治疗的充血性心力衰竭患者，以双盲的方式分成继续使用地高辛和改地高辛为安慰剂治疗两组。因心力衰竭加重而停止试验的患者中，安慰剂对照组有 23 名，继续使用地高辛组仅 4 人 ($P < 0.001$)。RADIANCE 试验结果提示，撤用地高辛与心脏收缩功能不全引起的轻到中度的充血性心力衰竭症状加重有关；但是，试验中还使用了利尿剂和转化酶抑制剂，因此试验无法提供地高辛对死亡率潜在影响的信息^[8]。DIG (digitalis investigation group) 试验显示^[9]，地高辛治疗对死亡率无益，但是，它能明显改善失代偿性充血性心力衰竭的症状和住院率。

7. 试验疗法的等效性假设试验

临床试验，包括心血管疾病的临床试验中经常需要回答这样一类问题：某试验疗法是否与常规疗法或标准疗法相同，从而判断是否可用试验疗法替代标准疗法。这些试验称为等效性假设试验 (equivalence trial)。

等效在临床上应有一个范围，比如，新疗法与标准疗法相比，最低不能低于多少以及最高不能高于多少才可以被认为是“等效”。临床上，一般用 $-\delta$ 表示劣侧界值，以 δ 表示优侧界值； δ 应不超过临床上所能接受的最大差别范围，并且应当小于阳性对照组所观察到的效应差值 Δ ，通常取 Δ 的 20% ~ 30%。举例来说，某一心血管药物临床试验欲显示一种新药血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 与标准药物血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 对于治疗轻中度高血压是否等效，需要在试验前确定 δ 。该试验的主要终点指标是仰卧位舒张压 (SDBP)，以药物 ACEI 为阳性对照。既往的 ACEI 与安慰剂对照试验显示，与安慰剂相比 SDBP 平均下降的最小药物效应值 Δ 为 20mmHg。基于临床和统计学的考虑，可以用 $\delta = 6\text{mmHg}$ (此值为 Δ 的 30%) 作为界值。因此，如果 ARB 的平均降压和 ACEI 的平均降压相差不超过 6mmHg，就可以认为 ARB 与 ACEI 等效。

等效性假设试验的检验方法可见图 1-1-3。

设试验药物的效应为 T，标准药物的效应为 S，等效性检验实际上就是检验：

$$H_0: |T-S| \geq \delta \quad H_1: |T-S| < \delta$$

这可以用两个传统的单侧检验来替代：

$$\begin{aligned} H_{0(1)}: T-S \geq \delta & \quad H_{1(1)}: T-S < \delta \text{ 和} \\ H_{0(2)}: T-S \leq -\delta & \quad H_{1(2)}: T-S > -\delta \end{aligned}$$

检验水准为 α 。当两个单侧检验均拒绝 H_0 时，即 $P_1 \leq \alpha/2$ 和 $P_2 \geq \alpha/2$ 同时成立，可认为试验药物与标准药物等效。

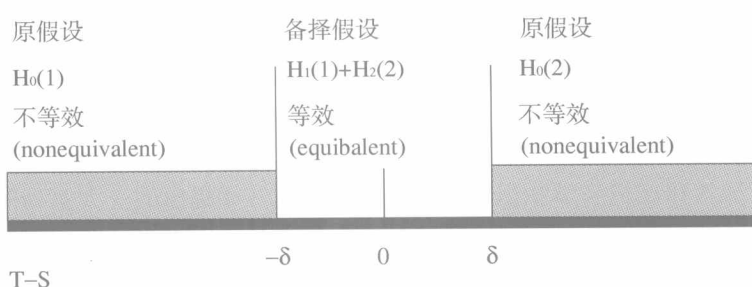


图 1-1-3 等效性试验的原假设和备择假设

临床上还用非劣效性检验试验 (non-inferiority trial) 来回答试验疗法是否比标准疗法差，从而判断试验疗法是否可取代标准疗法。非劣性假设检验实际上就是检验 $T-S \geq -\delta$ ，使用单侧检验 $H_0: T-S \leq -\delta$, $H_1: T-S > -\delta$ ；检验水准为 α 。当单侧检验拒绝 H_0 时，可认为试验药物不比标准药物差。

传统假设检验差别无显著性 ($P > \alpha$) 与等效性/非劣效性试验的等效 ($P \leq \alpha$) 是两种不同的概念，前者表示现有数据因例数少、误差大或参数本身相近等原因尚不能作出两组差别有统计学意义的结论，后者表示根据临床专业上的界值标准及统计学上的 α 水准，可作出两组等效且有统计学意义的结论。从理论及实际分析看，两组差别无统计学意义 ($P > \alpha$)，不一定存在等效性/非劣效性；两组差别有统计学意义 ($P \leq \alpha$)，也可能是等效/非劣效性的，因此，一般假设检验意义下的结论决不可代替等效性/非劣效性检验。等效性/非劣效性假设检验用可信区间表示更简洁明了。

8. 试验终点的选择

设计临床试验时一项重要的决策就是如何选择试验终点。在比较两项治疗的心血管疾病的临床试验中，结果的测量（试验终点）往往是一特征性的临床事件。一个理想的初级试验终点应具有以下特征：易于诊断，避免测量误差，观察时不依赖于疗法的分配，与临床相关，同时应该先于临床试验收集数据之前。考虑到这些重要的特征，试验硬终点，即死亡（包括心血管因素和非心血管因素）和非致命性事件如心肌梗死被视为一种新疗法明确的评估终点^[10]。

心血管疾病治疗的进展大大降低了患者死亡率，因此，观察临床试验对照组中较低的事件发生率需要扩大样本量。由于开展大型临床试验需要耗费巨额的费用，鉴于此，现已形成了两种主要的方法来选择新疗法的试验终点。第一种方法是使用复合终点，即用死亡联合一项或多项非致命性结果，比如心肌梗死、卒中、缺血再发、心力衰竭住院率等^[11-14]。理论上这些研究的复合终点都受试验疗法的影响，而研究的试验疗法又可以改善心肌梗死和心力衰竭的治疗，具有临床价值。但是，当试验复合终点中的一些指标向相反方向发展时（比如死亡率下降但非致命性心肌梗死增加），解释复合终点又成为一大难题。

另一方法就是使用替代终点。替代终点是指具有可以替代临床终点的意向性的生物标记

物。有效的替代终点不仅能预测临床结果，同时还能反映疗法对疾病的疗效。对于替代终点，以前提出的在Ⅲ期临床试验中使用的替代终点的验证标准包括了真正的临床结果与其获取完整临床干预效果的能力的相关性，尽管很多潜在的替代终点与临床结果相互关联，但迄今为止，很少能够在临床结果中反映完整的治疗效果。

三、临床试验的解读

为了准确地解读临床试验报告以及将它运用于临床实践，临床医生必须具备用于描述试验结果的相关统计学和流行病学知识。通过回答表 1-1-3 提出的三大系列问题，以及总结图 1-1-4 中的试验结果^[2]，临床医生可以综合各项有关描述临床试验的文献中的信息，指导自己的临床实践。

表 1-1-3 解读临床试验结果时必须回答的问题

试验结果是否真实有效？
首要原则
1. 研究对象是否随机分配到治疗组和对照组？
2. 进入试验的患者对结论都有贡献吗？
1) 随访完成情况？
2) 不依从者仍在原来的组中被分析吗？
次要原则
1. 试验是否对患者、医生、研究人员都采用了“盲法”原则？
2. 试验开始时组间可比吗？
3. 除了试验干预措施，对各组的处理相同吗？
试验结果如何？
疗效大小？
疗效精确度如何？
试验结果对治疗患者有帮助吗？
1. 患者是否符合试验入选标准？若不符合，距入选标准的差距有多大？
2. 患者是否符合试验中某个亚组的特征？若符合，亚组分析结果是否真实可靠？
3. 所有重要的临床结果是否都被慎重考虑？
4. 治疗收益相对潜在的风险和费用是否值得？

解读临床试验报告时，首先应当明确研究是否充足有效地提供了试验结果，然后提炼出必要的试验数据，制作成 2×2 四格表。如图 1-1-4 所示，共有 10 000 名患者符合入选标准，按 1:1 随机分成两组。这样，5000 名患者接受治疗 A，5000 名患者接受治疗 B。A 治疗组仅有 600 名患者发生临床事件（发生率 12%），而 B 治疗组有 750 名患者发生临床事件（发生率 15%），看起来治疗 A 疗效优于治疗 B。那么，这个差异是否有统计学意义，以及它的临床意义如何？将数据整理在一个 2×2 四格表内，随后我们就可以用 X^2 或 Fisher 检验去验证这个差异的统计学意义。