

Modern Evidence-based Cardiology

现代循证 心脏病学

黄 峻 编著

江苏科学技术出版社



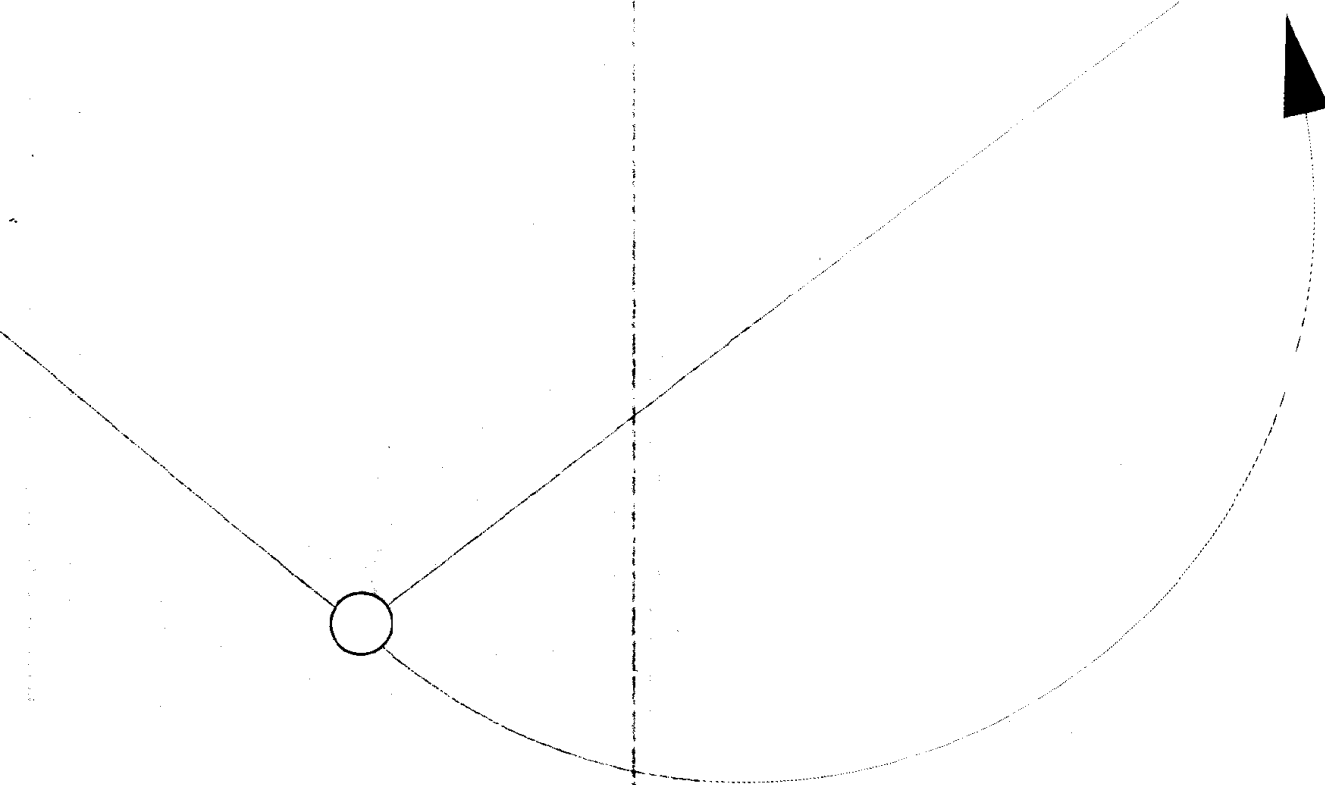
Modern Evidence-based Cardiology

现代循证

心脏病学

黄峻 编著

江苏科学技术出版社



图书在版编目(CIP)数据

现代循证心脏病学 / 黄峻编著. —南京: 江苏科学技术出版社, 2002. 10

ISBN 7-5345-3514-X

I. 现... II. 黄... III. 心脏病—诊疗 IV. R541

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 008132 号

现代循证心脏病学

编 著 黄 峻
特约编辑 张人镜
责任编辑 徐 欣

出版发行 江苏科学技术出版社
(南京市湖南路 47 号, 邮编: 210009)

经 销 江苏省新华书店
照 排 南京印刷制版厂
印 刷 丹阳教育印刷厂

开 本 787mm×1092mm 1/16
印 张 51.5
插 页 4
字 数 1200000
版 次 2002 年 10 月第 1 版
印 次 2002 年 10 月第 1 次印刷
印 数 1—4000 册

标准书号 ISBN 7—5345—3514—X/R·606
定 价 110.00 元(精装)

图书如有印装质量问题, 可随时向我社出版科调换。

前言

“临床医师为什么需要了解循证医学？多数医师从离开培训教育体系那天起，其知识就开始停滞不前，技能也开始过时。”“今天的临床医师应该保持知识的不断充实与更新，才能接受医学模式转变的挑战和适应现代医学的发展。”

—David Sackett

国

际著名临床流行病学家，也是循证医学的主要奠基人之一——David Sackett 教授关于循证医学的这一段话寓意深刻，值得我们认真理解和体会。

循证医学以不可阻挡之势闯进了神圣的医学殿堂，这是 20 世纪末叶医学尤其临床医学发展的最重大事件之一。循证医学的问世标志着以经验和推论为基础的、传统的经验医学，历经数百年之久，已开始转变为主要以大型临床试验提供的证据为基础的循证医学。医学模式的转变使临床医学各个领域都发生了极其深刻的变革，也为新世纪临床医学的发展展示了广阔的前景。

David Sackett 教授给循证医学下了这样的定义：“慎重、准确和明智地应用目前可获取的最佳研究证据，同时结合临床医师个人的专业技能和长期临床经验，考虑患者的价值观和意愿，完美地将三者结合在一起，制定出具体的治疗方案。”根据这一定义可以清楚地了解到，循证医学包含了三个基本要素，即寻找和应用最佳的临床证据、掌握熟练的临床经验和技能以及结合患者的实际状况。必

须将这三个要素有机地结合起来,才能制定出最佳的诊治方案,达到最佳治疗效果和使患者获得最佳预后。

循证医学现已广泛应用于医疗卫生的各个领域,亦即均以研究所获得的科学证据为决策的基础,从而产生了循证内科学、循证外科学、循证护理学、循证诊断学、循证决策等。其中循证心脏病学是循证医学宝库中一颗璀璨的明珠。

20世纪80年代以来,已完成的大型临床试验中,与心血管疾病相关的占了很大的比例。粗略统计表明,截止于2000年年底,心脑血管疾病的大型临床试验已颁布结果(或初步结果)的逾800项。正是这些大型临床试验,从根本上改变了对一些心脑血管疾病的认识和沿用的治疗方法,对心脏病学的发展产生了极其深刻的影响。以这些临床证据为基础,世界各国制定了一系列心脏病防治指南,推动和促进了心脏病学进入现代诊断和防治的新阶段,即循证心脏病学阶段。所谓循证心脏病学就是要根据循证医学的三要素来处理心血管疾病,使患者得到最佳的治疗和最理想的预后。

近几年来,我一直关注着心血管病大型临床试验和循证心脏病学的发展,认真学习和阅读有关的文献,跟踪一些热点问题的演变。我深深地惊叹其信息量之巨大,观点之新颖以及提供的临床证据之实用。我感到,作为一名心脏科医师必须顺应临床医学模式的转变,努力掌握循证心脏病学,并以此为武器,恰当地解决和处理日常工作中遇到的种种问题。于是,我将收集的资料、阅读的笔记、临床的经验等整理归并,历数年时间编写成《现代循证心

脏病学》这本书,希望能为心内科医师、内科医师、医学生和研究生,以及从事心血管基础和临床研究工作的年轻人,提供一些素材,一本循证心脏病学的入门读物,为他们今后深入学习循证心脏病学奠定一个良好的基础。也希望这本书能够帮助心内科医师解决一些紧迫的临床问题,或提供解决问题的线索。

本书中涉及和采用的资料主要来自以下文献和书籍:

(1) Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, *et al.* Evidence based cardiology (1998)

(2) Hennekens CH. Clinical trials in cardiovascular disease. A companion to Braunwald's Heart Disease (1999)

(3) Sharis PJ. and Cannon CP. Evidence - based cardiology (2000)

(4) Pitt B, Julian D and Pocock S. Clinical trials in cardiology (1997)

(5) 黄 峻,王 文. 心脑血管疾病大型临床试验 (1998)

(6) Nash IS and Fuster V. Efficacy of myocardial infarction therapy. an evaluation of clinical evidence (1999)

本书和一般的心脏病学教科书不同。有关心血管疾病的病因、发病机制和病理解剖、临床表现、实验室检查、诊断和鉴别诊断,以及常用的治疗方法等均略而不谈,或仅简单说明。本书着重于临床试验的证据。这些证据主要来自随机对照试验,尤其大样本的研究;来自对大量临床试验的系统性评价和荟萃分析的结果。根据这些证据,评价各种心血管疾病治疗药物、治疗方法等的疗效、适用

范围和局限性。

本书各章中设有病例讨论一节,选择典型的病例,依据循证医学的原理和方法,分析临床处理的利弊得失,旨在使读者能举一反三,活学活用。这些病例多数为我院的住院或门诊患者,少数选自国外资料,力求包含临床上常见的类型。

本书的另一个特点是选择性地介绍了一些经典的大型临床试验,并对部分试验作了较为详细的剖析。这些试验多已得到国际心血管病学界的较高评价,介绍这些试验旨在使读者不仅了解研究的结果和提供的临床证据,而且可以学习和揣摩临床研究的设计和实施方式。

我要感谢我的两位老师马文珠教授和王敬良教授,感谢马文珠教授对本书作了认真细致的评阅,提出了中肯的意见;感谢王敬良教授对本书的编写一直给予热情的鼓励和支持。

我要感谢我的几位已毕业或在读的博士生为本书所作的贡献。王连生、李春坚、周蕾、陈忠和汤成春医师参与本书附录中所列的“美国 ACC/AHA 心血管病袖珍指南”的摘编;王连生医师和李春坚医师撰写了部分病例讨论中的病史内容;杨春梅医师撰写了“致心律失常右心室心肌病”,李春坚医师撰写了“葡激酶的研究”。

循证心脏病学涉及的内容极其丰富,国内尚少见类似的参考书籍,本人能力和经验有限,尽管作了努力,仍可能有疏漏和差错,请同道们和广大读者不吝批评指正。

黄峻

2002年9月19日

于南京医科大学第一附属医院

目 录

第一章 总 论	1
循证医学的定义	1
循证医学的历史和发展	1
循证医学的基本特征	4
循证心脏病学的基本概念	10
中国循证医学的发展前景和未来之路	11
第二章 寻找和评估符合循证医学的临床证据	14
第一节 寻找临床证据的必要性	14
第二节 寻找临床证据的方法和途径	15
第三节 关于病因学的证据	21
第四节 关于诊断的证据	23
第三章 心血管疾病的预防	27
第一节 冠心病危险因素和预防	27
第二节 心力衰竭的预防	61
第三节 脑卒中的预防	72
第四节 风湿热的预防	87
第四章 心力衰竭	94
第一节 心力衰竭的循证医学	94
第二节 心力衰竭的主要临床试验	134
第三节 心力衰竭的病例讨论	150
第五章 急性心肌梗死	153
第一节 急性心肌梗死的循证医学	153
第二节 急性心肌梗死的溶栓治疗	167
第三节 急性心肌梗死的辅助性治疗	190

第四节	急性心肌梗死后的抗血栓治疗	199
第五节	急性心肌梗死的机械性再灌注治疗	207
第六节	急性心肌梗死的并发症及其处理	218
第七节	急性心肌梗死的主要临床试验	239
第八节	急性心肌梗死的病例讨论	285
第六章	心绞痛	293
第一节	慢性冠状动脉疾病的治疗	293
第二节	冠状动脉疾病的介入治疗	316
第三节	不稳定型心绞痛的基本认识	344
第四节	不稳定型心绞痛的综合治疗	351
第五节	慢性稳定型冠心病的介入治疗	363
第六节	抗心肌缺血的药物治疗	371
第七节	不稳定型心绞痛的抗血栓药物治疗	378
第八节	心绞痛的主要临床试验	391
第九节	心绞痛的病例讨论	403
第七章	高血压	411
第一节	高血压的循证医学	411
第二节	高血压的主要临床试验	435
第三节	高血压的病例讨论	446
第八章	心脏瓣膜疾病	452
第一节	经皮腔内球囊二尖瓣成形术	452
第二节	经皮腔内球囊主动脉瓣成形术	457
第三节	瓣膜修补术和瓣膜置换术的选择	467
第四节	二尖瓣病变的外科手术指征	471

第五节	主动脉瓣病变的外科手术指征	477
第六节	心瓣膜置换术后的抗血栓治疗	491
第七节	心瓣膜疾病的病例讨论	495
第九章	心肌炎和心肌病	497
第一节	急性心肌炎	497
第二节	扩张型心肌病	506
第三节	肥厚型心肌病	513
第四节	致心律失常性右室心肌病	525
第五节	心肌炎和心肌病的临床试验	539
第六节	心肌病的病例讨论	542
第十章	心律失常	549
第一节	室上性心动过速的药物治疗和消融术	549
第二节	室性心律失常的药物治疗	554
第三节	威胁生命的室性心律失常非药物治疗	561
第四节	心脏起搏	568
第五节	心房颤动的非药物治疗	581
第六节	心房颤动的循证医学	587
第七节	心房颤动的抗血栓治疗	605
第八节	心律失常的主要临床试验	612
第九节	心律失常的病例讨论	624
第十一章	感染性心内膜炎	636
第一节	感染性心内膜炎的循证医学	636
第二节	感染性心内膜炎的病例讨论	648
第十二章	心包疾病	650

第一节 概述	650
第二节 心包疾病的循证医学	652
第十三章 其他疾病	665
第一节 晕厥	665
第二节 静脉血栓栓塞性疾病	675
第十四章 心血管病常用药物应用	684
第一节 β 受体阻滞剂在心血管疾病中的应用	684
第二节 血管紧张素转换酶抑制剂在心肌梗死中的应用	703
第三节 钙通道阻滞剂在心血管疾病中的应用	711
第四节 葡激酶的研究	721
第五节 他汀类药物临床应用的安全性评价	724
附录 美国 ACC/AHA 心血管病袖珍指南	730
A. 急性心肌梗死治疗指南	730
B. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死治疗指南	746
C. 慢性稳定型心绞痛治疗指南	755
D. 瓣膜性心脏病治疗指南	767
E. 心脏起搏治疗指南	782
大型临床试验名称中英文对照	792
中文索引	807

第一章 总 论

循证医学的定义

循证医学(evidence based medicine)是现代临床医学实践和研究的新模式,也是国际临床医学发展的新方向。循证医学的问世使临床医学发生了深刻的变革,彻底改变了临床医学的基本概念。

循证医学的主要创始人、国际著名临床流行病学家 David Sackett 曾将循证医学定义为:“慎重、准确和明智地应用所能获得的最好研究证据来确定患者治疗措施”。根据这一定义,循证医学要求临床医师认真、明确和合理应用现有最好的证据来决定具体病人的医疗处理,作出准确的诊断,选择最佳的治疗方法,争取最好的效果和预后。

晚近,Sackett 教授本人修正了循证医学的定义,使之更为全面,更令人信服。循证医学的最新定义为:“慎重、准确和明智地应用目前可获取的最佳研究证据,同时结合临床医师个人的专业技能和长期临床经验,考虑患者的价值观和意愿,完美地将三者结合在一起,制定出具体的治疗方案”。显然,现代循证医学要求临床医师既要努力寻找和获取最佳的研究证据,又要结合个人的专业知识包括疾病发生和演变的病理生理学理论以及个人的临床工作经验,结合他人(包括专家)的意见和研究结果;既要遵循医疗实践的规律和需要,又要根据“病人至上”的原则,尊重患者的个人意愿和实际可能性,尔后再作出诊断和治疗上的决策。循证医学的核心思想是在医疗决策中将临床证据、个人经验与患者的实际状况和意愿三者相结合。

临床证据主要来自大样本的随机对照临床试验(randomized controlled trial,RCT)和系统性评价(systematic review)或荟萃分析(meta-analysis)。

循证医学的历史和发展

循证医学一般认为起源于 20 世纪 90 年代初,但实际上循证医学的某些观点和方法早在数百年前已经开始萌芽。法国革命后期的欧洲,盛行静脉放血疗法治疗伤寒和其他一些疾病,Louis 医师对这一做法提出异议,其主要根据来自于对伤寒患者系统和细致的观察性研究。我国中医历来提倡的,而到清朝已蔚然成风的“求证”古代医学典籍的做法,也是一种循证医学的实践。

循证医学的起源与随机对照试验的问世和发展密切相关。早在 17 世纪,荷兰 Halmant 医师为了将其提出的新疗法与当时盛行的放血疗法作比较,设计了下列方法:“挑选 200~500 名发热或胸膜炎患者,用抽签方法分为 2 组,分别接受新疗法或放血疗法,分别计算每组死亡者的数

目”。这一设计符合随机对照试验的基本特点如患者的类型、样本量大小、随机的方法、研究分组,并以病死数作为评价疗效的观察终点。这可能是科学地描述随机对照试验的最早的文献记录。

又过了一个多世纪,英国 Lind 医生对维生素 C 缺乏症(即坏血病)病因和治疗方法的研究亦采用了相类似的随机对照试验。当时,长期航行于海上的水手常可发生维生素 C 缺乏症,严重者可因此而致死。他的研究方法如下:在航海期间将罹患维生素 C 缺乏症患者分为 6 组,每组 2 人,共 12 例。其中 1 组患者每天给予水果如橘子和柠檬,其余各组给予苹果酒或醋或海水。结果水果组患者迅速恢复,症状缓解或消失;其他各组患者病情未见改善。

1950 年英国著名统计学家 Hill 评估了链霉素治疗肺结核的疗效。107 例患者被分为 2 组,1 组应用链霉素作为治疗组,另 1 组仅予卧床休息作为对照组。半年后死亡率链霉素组(7%)较对照组(27%)降低 74%。这一研究的设计简单、客观,且以预后指标——死亡率作为观察的终点;采用了双盲(医师和患者)对照方法,还考虑到可能涉及的医学伦理问题。该研究不仅是世界上首次令人信服地证实了链霉素治疗肺结核的卓越疗效,而且也可能是世界上首次进行的形态俱全的临床随机对照试验。

尔后的 30 多年时间中随机对照试验的研究设计和统计方法日臻完善,且日渐较为广泛地应用在临床医学各个领域的研究中。遗憾的是,由于样本量太小,许多临床试验的结果彼此矛盾,或出现假阳性,令人困惑不解,而被一些学者认为是怪事。这是因为作为研究对象的绝大多数慢性疾病包括肿瘤和心血管病,其治疗所获得的降低病死率的有益作用仅为“适度”,例如降低 15%~25%,不可能有如链霉素治疗肺结核那样获得“神效”,病死率降低高达 74%。样本量小,随机误差就大,在适度疗效情况下易导致假阴性,研究结果就欠精确。

20 世纪 80 年代心脏病学的重要进展之一是大型临床试验的问世和迅速发展。大型临床试验主要特点之一是样本量大,从而克服了过去小样本随机对照试验的弊端,获得了一系列令人瞩目的成就,例如肯定了链激酶治疗急性心肌梗死的疗效,而链激酶在此之前已处于濒临淘汰的境地;还肯定了阿司匹林对急性心肌梗死的有益作用,在著名的大型临床试验 GISSI-1 试验和 ISIS-1 试验之后,临床上已广泛地应用该药作为心肌梗死的基本治疗方法之一(表 1-1)。这一时期进行的许多大型临床试验均采用随机对照和双盲设计的方法,结果证实一些传统上或理论上有效的治疗方法实际上并无效果或弊大于利,反之,一些看似无效的治疗方法其疗效却被证实和肯定。一些新技术、新方法、新药物亦通过大型临床试验得到恰当的评价,促进了临床治疗学的发展。

表 1-1 ISIS-2 发表前后急性心肌梗死治疗状况比较

治疗药物	常 规 使 用 比 例(%)	
	1987 年	1989 年
阿司匹林	9	84
链激酶	2	68

此表资料来自英国的调查。

至此,随机对照试验的基本方法和标准,得到了医学界普遍的承认和肯定。大样本的随机对照试验和系统性评价以及荟萃分析,被认为是证实一种治疗方法的有效性、安全性和优越性的“金标准”。

正是大样本随机对照试验的发展,提供了大量极其有价值的证据,改变了许多传统的认识和概念,使临床医学模式潜移默化,悄然发生了深刻的变化,从以经验和推论为基础(experience-based)的经验医学,即旧的医学模式,转变为以大型临床试验、系统性评价和荟萃分析提供的证据为基础的新的医学模式,即循证医学。

1992年循证医学工作组(evidence-based medicine working group)在《美国医学会杂志》(JAMA)上发表的论文:“循证医学——医学实践教育的新途径”(“Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine”),全面阐述了循证医学的原理、方法、内容和基本特征,可以认为是循证医学登上现代临床医学世界舞台的宣言书。同年, Sackett教授在McMaster大学创办了《美国内科医师学院杂志俱乐部》(ACP Journal Club),为内科临床医师提供了一个学习和了解循证医学的专用场地。1995年美国医学会和英国医学杂志联合创办了《循证医学杂志》。这两种杂志的问世具有里程碑意义。刊登的文章仅一页大小篇幅,从世界一流杂志中精心选择,沙里淘金,对已发表的论文进行综述和介绍。这些论文必须符合两个基本标准:“与前沿临床医学相关和合乎方法学的要求”。据调查,这两种杂志的读者大大超过了其他杂志,包括一些历史悠久的世界著名杂志,反映了广大的临床医师实际上已逐渐认识和接受了循证医学,并自觉和不自觉地参与到这一临床医学的巨大变革之中,对这一新的事物表现出极其浓厚的兴趣。与循证医学相关的论文呈几何级数飞速增加,仅1998年就超过1 000篇。有影响的循证医学的杂志和期刊增至6种,译成6种文字,发行量高达17万册以上。

1992年成立于英国牛津大学的循证医学中心以著名的英国流行病学家 Archie Cochrane 名字命名,称为Cochrane中心。Cochrane教授1979年在其专著《疗效和效益:医疗保健中的随机对照试验》中建议,医疗保健须重视和做到既有疗效,又有效益,还建议各临床专业均应系统地整理和评价相关的随机对照试验,并不断汇集新的试验结果以更新这些评价,以便为临床医师的实际应用提供可靠的证据。这些建议对临床医学的发展和循证医学理论体系的建立和完善起了积极的推动作用。正是由于他对循证医学和现代临床医学的杰出贡献,不但循证医学中心,而且该中心的协作网和资料库均以其名字命名,称为Cochrane协作网和Cochrane资料库。

1993年循证医学召开的第一次年会,有9个国家的77名代表参加。Cochrane网正是在这次会议上决定建立的。1996年在澳大利亚召开的第4次年会,有9个国家412名代表参加。

我国的循证医学起步稍迟。中国Cochrane中心由华西医科大学附属第一医院于1996年8月开始筹建,次年7月经卫生部正式批准成立,12月被国际Cochrane协作网正式批准注册,成为世界上第15个Cochrane中心。中国Cochrane中心建立以后开展了极其活跃的工作,在国内积极宣传和推广循证医学,积极开展和国际Cochrane中心的合作,以及与其他各国Cochrane中心的学术交流和人员往来,成为国际Cochrane协作网中一个生机勃勃的成员。还建立了中国循证医学/Cochrane中心数据库。截止到2000年9月,该库已有各专业随机对照试验690条,半随机对照试验188条,诊断试验54条;已向国际Cochrane协作网提供手检随机对照试验和半随机对照试验757条,向国际同道们提供了中国临床医学研究的资料,展示了中国学者在这一领域的工作成果。

目前,国际Cochrane协作网已建立近50个专业协作组,已经包括了替代医学/补充医学(中医药和针灸等),覆盖了几乎所有的临床医学各个领域,主要工作是进行系统性评价。以位于英国爱丁堡大学神经内科的脑卒中协作组(Cochrane Stroke Group)为例,其成员包括20个国家的90名协作者,其中有1名中国学者。已发表关于脑卒中防治的系统性评价28个,成为欧洲脑卒中指南制定的主要依据,也使脑卒中的循证医学得以建立。迄今,各个协作组已进行200多项系

统性评价工作,指导了对于肿瘤、心脑血管疾病等的防治工作。

进入 20 世纪 90 年代中期,循证医学以其强劲的科学理念,不仅影响临床医学的实践和模式,也影响了医学科研、医学教育,甚至影响到一个国家的卫生决策。国际著名医学杂志和期刊,例如《英国医学杂志》、《美国医学会杂志》、《柳叶刀》等纷纷发表关于循证医学的评论、综述和介绍文章。我国的一些有影响的全国性杂志也开辟了有关循证医学的专栏、专题笔谈,或组织召开全国性的专题研讨会;中国循证医学/Cochrane 中心已先后举办 4 期培训班,取得圆满成功。

近年来,国外一些开展循证医学较早的国家如英国、美国、澳大利亚等,还陆续建立了循证医疗(evidence-based health care)、循证诊断(evidence-based diagnosis)、循证决策(evidence-based decision-making)、循证医疗卫生服务购买(evidence-based purchasing);在临床各科则有循证心脏病学(evidence-based cardiology)、循证外科学(evidence-based surgery)、循证内科学(evidence-based internal medicine)、循证妇产科学(evidence-based gynecology and obstetrics)、循证儿科学(evidence-based pediatrics)以及循证护理学(evidence-based nursing)等中心,使循证医学广泛应用于医疗卫生的各个领域,也使循证医学的发展进入了一个崭新的阶段。

循证医学的基本特征

1. 将最佳临床证据、熟练的临床经验和患者的具体情况这三大要素紧密结合在一起

寻找和收集最佳临床证据旨在得到更敏感和更可靠的诊断方法,更有效和更安全的治疗方案,力争使患者获得最佳治疗结果。掌握熟练的临床经验旨在能够识别和采用那些最好的证据,能够迅速对患者状况作出准确和恰当的分析与评价。考虑到患者的具体情况,要求根据患者对疾病的担心程度、对治疗方法的期望程度,设身处地地为患者着想,并真诚地尊重患者自己的选择。只有将这三大要素密切结合,临床医师和患者才能在医疗上取得共识,相互理解,互相信任,从而达到最佳的治疗效果。

2. 重视确凿的临床证据

这是和传统医学截然不同的。传统医学主要根据个人的临床经验,遵从上级或高年资医师的意见,参考来自教科书和医学刊物的资料等为患者制定治疗方案。显然,传统医学处理患者的最主要的依据是个人或他人的实践经验。

传统医学并非不重视证据,更不是反对寻找证据。实际上传统医学十分强调临床实践的重要性,强调在实践中善于寻找证据,善于分析证据和善于根据这些证据解决临床实际问题。但传统医学强调的证据和循证医学所依据的证据并非一回事。在传统医学的模式下医师详细询问病史、系统作体检,进行各种实验室检查,力求从中找到有用的证据——阳性发现;医师试验性地应用治疗药物,观察病情的变化,药物的各种反应,从而获取评价治疗方法是否有效,是否可行的证据。利用这些证据,临床医师可以评估自己的处理是否恰当。如果效果不理想,则不断修正自己的处理方案。在实践中临床医师从正反两方面的经历中逐渐积累起临床经验,掌握了临床处理各种状况的方法和能力。这种实践仍然应该受到鼓励,这种个人的经验仍然值得重视,但此种实践存在局限性,不可能满足现在的临床活动的需求,因为它所反映的往往只是个人或少数人的临床活动,容易造成偏差,以偏概全。一些新的药物或治疗方法由于不为临床医师所了解而得不到应用;一些无效或有害的治疗方法,由于长期应用已成习惯,或从理论上、动物实验结果推断可能

有效而继续被采用。例如二氢吡啶类钙通道阻滞剂仍在一些基层医疗单位中用来治疗慢性充血性心力衰竭,因为在理论上该药扩张动脉和静脉的作用,有助于减轻心脏的前后负荷,改善血流动力学状况;临床实践和动物实验也证实,此种作用的确可以产生有益的短期效应。但长期临床研究表明,这类药物会增加病死率,不宜作为慢性心力衰竭的基本治疗。

理论上可能有效或动物实验中提示有效的治疗方法并不必定也会在临床上产生有益的治疗效果。同样是上面提到的二氢吡啶类钙通道阻滞剂用于治疗急性心肌梗死患者,不但理论上是恰当的,因为此类药可扩张冠状动脉,改善心肌的灌注状态,对缺血或损伤的心肌有益;而且动物实验中也证实实验性心肌梗死动物的状况可获改善,甚至可减少死亡率。但在临床试验中已充分证实,急性心肌梗死后应用这类药物反而增加病死率。因此,一种治疗方法的实际疗效,必须经过随机对照临床试验的验证,仅仅根据个人或少数人的临床经验和证据,是不够的。

循证医学所要求的临床证据有 3 个主要来源:① 大样本的随机对照临床试验;② 系统性评价;③ 荟萃分析,或称为汇总分析。

循证医学提供的多种证据,其临床应用的价值并非都是相同的,因而需要对这些证据作评价和分级。Howden 等将证据分为 4 个等级,其中Ⅰ级和Ⅱ级为最佳证据,均来自大样本的随机对照临床试验,或对这些随机对照临床试验所作的系统性评价和荟萃分析。这类证据可认为是评价临床治疗效果的金标准,也是借以作出临床决策的可靠依据。

本书中采用 Yusuf 等在《循证心脏病学》一书中的分级方法并作改良。其中列为 A 级的证据大致和上述Ⅰ级和Ⅱ级证据相当,属于最佳证据。现将这一分级方法说明如下。

A 级

按照证据的来源和临床价值又有以下类型。

(1) 证据来自大型随机对照试验,或来自系统性评价和荟萃分析。作为系统性评价和荟萃分析研究对象的临床试验所包含的资料,至少应相当于一项设计良好的大型随机对照临床试验。

(2) 证据来自至少一项“全或无”的高质量队列研究。在这一研究中采用常规治疗方法,“全”部患者死亡或治疗失败,而采用新的治疗方法则一些患者存活或治疗有效,例如应用抗生素治疗结核病、脑膜炎,或应用除颤复律方法治疗心室颤动。或者在这一研究中用常规方法,许多患者死亡或治疗失败,而采用新的治疗方法,“无”一例死亡或治疗失败,例如应用青霉素治疗肺炎链球菌感染。

(3) 证据来自至少一项中等大小样本量的随机对照试验;或者来自对一些小样本试验(汇集的病例数应达到中等数量)所作的荟萃分析。

(4) 证据来自至少一项随机对照试验。

B 级

(1) 证据来自至少一项高质量的非随机性队列研究。这一队列须接受和未接受新的治疗方法。

(2) 证据来自至少一项高质量的病例对照研究。

(3) 证据来自至少一项高质量的病例系列报告。

C 级

主要来自专家的意见。

有时,证据并不能完全适用于上述分类。例如,并无随机对照临床试验证实,稳定型心绞痛患者应用 β 受体阻滞剂可降低病死率。但却已有令人信服的证据表明,心肌梗死后应用 β 受体阻滞剂,病死率显著降低。在此情况下,理所当然地会建议心绞痛患者应用 β 受体阻滞剂,期望

心肌梗死患者获得的有益疗效可以外推至心绞痛患者。此种情况可列为 A/C 级。

3. 以满意终点作为评价治疗方法的目标

经验医学指导下的临床研究多以不满意终点为主要观察终点,如评价降压药物的疗效,以用药前后患者血压的改变为标准;评价降脂药物的效果,其标准为用药前后血脂水平的变化等。也包括观察治疗方法产生的不良反应、患者的耐受性等。以抗心律失常药物评价为例,如用药后患者原来的室性早搏数量显著减少,短阵性室性心动过速完全消失,就可认为该药有效;如副作用少,漏服率低,肝肾功能和其他实验室检查未见异常,就可认为该药是安全的。至于这一药物长期应用是否能够改善患者的生存状况,则并不在考虑之列。

循证医学以病死率或心脑血管等重要脏器损害并发症发生率等影响预后的指标作为观察的主要终点,评价药物对长期预后的影响。这些指标有总死亡率、重大事件(脑卒中、猝死、呼吸衰竭、急性心肌梗死)发生率、有效寿命、生活质量以及卫生经济学指标如成本-效益比等。

Ic 类抗心律失常药物氟卡尼、恩卡尼和莫雷西嗪在预初试验(CAPT 试验)中表现了良好的抑制室性心律失常作用和极佳的顺从性。但 CAST 试验却证实,可显著增加心肌梗死患者的猝死和死亡危险。血管紧张素转换酶抑制剂对急性心肌梗死患者的早期(3 天以内)应用原有争议,但经 ISIS-4、GISSI-3、CCS-1 等大型临床试验的评估,得出了十分肯定的结果,现在该药已在急性心肌梗死后的早期患者中得到广泛应用,并列入国内外急性心肌梗死治疗的指南之中。

4. 采用大样本、多中心和随机双盲的研究方法

(1) 样本量大

经验医学指导下的临床研究,一般由一个或少数几个单位实施,入选的病例数也很有限,少至几十例,多则数百例。

循证医学模式下的临床研究,主要为大型临床试验,其基本特点见表 1-2。临床试验的目的是评价治疗方法降低死亡率的效果。死亡率是一个计数指标,发生频率相对较低,所需的观察时间较长。一种治疗方法对慢性病死亡率的影响只是“适度”,即有效率仅 10%~25%,这就必须严格控制各种研究偏倚,减少随机误差;必须采用严格规范的随机对照设计,尽可能消除系统偏倚。要有效减少和控制随机误差,增加样本量,采用大样本,进行大型临床试验是惟一可行的方法。否则研究结果难以精确,极易导致假阴性。假定一项急性心肌梗死的临床试验,入选 2 000 例,治疗组和对照组各 1 000 例。急性心肌梗死的正常病死率为 10%,治疗的理论疗效为 20%。在随机误差为 0 时,治疗组和对照组死亡数分别为 80 例和 100 例,即死亡率降低 20%。但作统计分析表明,两组差异无显著性($P=0.1$)。须知这是一项多达 2 000 例的研究,结果尚且如此,一般的临床研究要达到这一程度几乎是不可能。据陈铮鸣等资料,至 1985 年 β 受体阻滞剂治疗急性心肌梗死的临床研究共 24 项,综合分析的疗效为 24%。逐项分析表明,仅 3 项统计学上达到显著水平,6 项治疗组死亡率还略高于对照组。假阴性率高达 88%。主要问题还是样本量少,平均入组患者仅 800 多人。从表 1-3 看出,在死亡率为 10%,临床疗效为 25%情况下,临床研究的样本量应为 6 000 例才较为合理。而要获得这样大的样本量,显然不是一个或少数几个医院能够承担的,需要进行多中心,甚至国际的多中心合作研究。国际上规模最大的临床试验之一为 ISIS-4 试验,入选和随机 58 000 例,有 30 个欧美国家共 1 080 家医院参加。