

中医药治疗急性心肌梗死随机对照试验结局指标的现状分析

李慧敏¹, 熊兴江², 胡瑞学¹, 于丹丹¹, 赵晖³, 廖星^{1✉}, 杨伟¹, 商洪才⁴

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 中国中医科学院广安门医院; 3. 中国中医科学院; 4. 北京中医药大学东直门医院

[摘要] **目的** 评价目前中医药治疗急性心肌梗死 (AMI) 随机对照试验 (RCT) 中结局指标的选择现状。**方法** 检索 4 个中文数据库 (中国知网、重庆维普中文科技期刊数据库、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献服务系统)、3 个英文数据库 (Cochrane Library, Embase, Medline), 按照预先制定的遴选标准筛选出中医药治疗 AMI 的 RCT, 根据 Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入研究进行质量评价, 并且按照结局指标分类方法进行频次统计。**结果** 初步检索出 11 277 篇相关文献, 最终纳入 39 篇文献。纳入的 39 篇 RCT 均报告了有效性结局指标和安全性结局指标。围绕偏倚风险评估工具评价: 1) 随机序列的生成: 17 篇低偏倚风险、18 篇偏倚风险不确定、4 篇高偏倚风险; 2) 分配隐藏: 3 篇低偏倚风险、36 篇偏倚风险不确定; 3) 对患者、试验人员实施盲法: 3 篇低偏倚风险、36 篇偏倚风险不确定; 4) 对结局评估者实施盲法: 4 篇低偏倚风险、35 篇偏倚风险不确定; 5) 结局数据不完整: 39 篇低偏倚风险; 6) 选择报告偏倚: 39 篇偏倚风险不确定; 7) 其他偏倚 (包括利益冲突和样本量计算): 39 篇偏倚风险不确定。39 篇 RCT 的结局指标主要概括为 8 类, 心脏指标出现的频次为 107 次, 其次为血生化指标 60 次, 临床重要结局指标 57 次、安全性指标 13 次、心电图疗效指标 10 次、生活质量量表 5 次、心绞痛疗效指标 4 次、其他项指标 16 次。纳入的 RCT 采用的结局指标共计 118 个, 单篇 RCT 结局指标数量最少为 1 个, 最多达 14 个, 平均为 6 个。**结论** 中医药治疗 AMI 的 RCT 总体偏倚风险不明确, 结局指标遴选存在结局指标主次轻重不分, 重视替代指标、轻视终点结局指标, 指标数量差异性大等问题。

[关键词] 中医药疗法; 急性心肌梗死; 随机对照试验; 结局指标; 核心指标集

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是因冠状动脉急性闭塞导致心肌严重缺血、发生坏死而引起的一系列临床综合征^[1]。《中国心血管病报告 2018》^[2] 显示, 心血管疾病已成为中国城乡居民死亡的首位原因。AMI 是心血管疾病相关的主要死亡原因^[3], 数据分析显示, 2002—2016 年我国 AMI 死亡率总体呈上升趋势^[4]。AMI 后患者死亡原因通常为恶性心律失常、心力衰竭、再次心肌梗死等, 目前《急性心肌梗死中西医结合诊疗指南》^[5] 推荐的对于不同类型心肌梗死的防治策略是根据患者症状、体征、心电图变化和心肌损伤标志物选择合适的药物治疗。AMI 属于中医学

“心痹”范畴, 临床上常选用活血化瘀、行气开郁的中药进行治疗, 疗效肯定且不良反应较少^[6]。随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 是临床实践指南推荐内容中系统评价分析的重要内容^[7]。RCT 是临床疗效评价的“金标准”, 也是目前医学研究领域中最真实、最确定的因果关系的研究设计, 中医药治疗 AMI 的 RCT 亦是评价治疗、干预措施疗效和安全性最常见、最多用的设计类型^[8]。临床结局指标是指能够反映患者的主观感觉、生理功能变化的特征性指标, 以及与生存状态相关的疾病临床终点^[9], 选择合适的“有效性试验核心结局指标” (COMET) 可以增加研究的一致性、减少选择性报告偏倚、提高指标的可行性及研究的价值。

基金项目: 国家重点研发计划 (2017YFC1700406-2)

✉ 通讯作者: okfrom2008@hotmail.com, 17611715836

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

以评价中医药干预的临床疗效为研究目的 RCT 试验, 且不受语种限制; 研究对象为 AMI 患者; 干预措施为任何中医药类治疗方法, 如中药、针灸、推拿、刮痧、拔罐、气功、艾灸及基于中医学理论的其他干预措施; 无论单用或联合西医治疗的研究报告中所有的结局指标。

1.2 文献排除标准

标题中明确说明研究中医药治疗 AMI 等人体某一系统或生化指标的作用机制为目的 RCT; 文献篇幅一页以内或非 2019 年中文核心期刊或中国科技核心期刊文献。

1.3 检索策略

电子检索英文数据库: Medline, Embase, Cochrane Library。中文数据库: 中国知网 (CNKI)、中国生物医学文献服务系统 (CBM)、重庆维普中文科技期刊数据库 (VIP) 和万方数据知识服务平台 (WanFang)。检索时限为各数据库建库时间到 2019 年 9 月。中文库采用题名、关键词、主题词相结合的方式检索, 检索词为“心肌梗死”“心肌梗塞”“胸痹”“心痛”“中医”“中药”“针灸”“针刺”“推拿”“艾灸”“刮痧”“气功”。英文库采用主题词结合自由词的方式进行检索, 检索词为“Medicine, Chinese Traditional” [医学主题词表] “Myocardial Infarction” [医学主题词表], “cardiac infarct” [生命科学词典], “heart attack” [生命科学词典]。通过 NoteExpress V3.2.0.7276 文献管理软件进行文献整理和分类, 阅读下载的题录信息进行初筛, 排除与研究主题明显不相关的文献, 对可能符合的文献进一步全文阅读复筛, 以确定是否纳入。

1.4 资料提取

使用 Excel 2019 表提取资料, 提取内容包括: 文献来源、样本量、人口学基线特征 (包括年龄、性别等)、干预措施 (包括剂量、疗程等)、所有结局指标、是否随访等。

1.5 偏倚风险评价

采用 Cochrane 偏倚风险评估工具^[10]进行评价, 包括随机序列的产生、分配隐藏、盲法、数据的完整性、选择性报告偏倚 (包括利益冲突和样本量计算) 等进行质量评价, 对上述每个条目做出“低偏倚风险”“高偏倚风险”“偏倚风险不确定”的判断。

1.6 结局指标分类频次及疗效判断标准

描述 7 大数据库自建库至 2019 年中医药治疗 AMI 的 RCT 的结局指标的分类情况、各类结局指标所占比例以及相关的疗效判断标准。

1.7 中医证候疗效评价标准和结局评价情况

分析中医证候评价标准和结局评价的趋势和应用特点。

1.8 中医药治疗 AMI 的指标域情况

以指标的功能属性为依据, 将收集到的结局指标参考 COMET 工作组制定的相关术语^[11]分为死亡 (死亡率和生存率)、生理和临床指标、生活影响指标、资源利用、安全性指标 5 个域。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索出 11277 条文献, 将其导入文献管理软件 NoteExpress V3.2.0.7276, 结合软件自动查重功能和人工查重后, 剩余 9418 篇, 通过阅读标题和摘要后, 初步筛选出 630 篇文献进行全文评估, 进一步阅读全文, 最终纳入 39 篇文献^[13-51], 包括 6 篇英文。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的 39 篇 RCT 均报告了有效性结局指标和安全性结局指标。文章的干预措施为中成药 24 篇^[13-18, 20, 22-23, 25, 29-30, 32-35, 37-42, 45, 47], 中药复方汤剂 5 篇^[19, 24, 31, 44, 48], 单用中药注射剂 5 篇^[21, 26-28, 36], 单用针刺 1 篇^[43], 中药注射剂加汤剂 3 篇^[46, 49-50]; 太极拳 1 篇^[51]。

2.3 纳入 RCT 的偏倚风险评估结果

本研究共纳入 39 篇, 围绕 Cochrane 偏倚风险评估工具的 7 个评价条目进行评价: 1) 随机序列的生成: 17 篇为低偏倚风险^[13, 15, 18-20, 22, 26, 29, 32-36, 38-40, 42]、18 篇偏倚风险不确定^[14, 16-17, 21, 23-24, 27, 30-31, 37, 41, 43, 44-46, 48, 50-51]、4 篇为高偏倚风险^[25, 28, 47, 49]; 2) 分配隐藏: 3 篇为低偏倚风险^[29, 35, 39]、36 篇偏倚风险不确定^[13-28, 30-34, 36-38, 40-51]; 3) 对患者、试验人员实施盲法: 7 篇为低偏倚风险^[13, 22, 28-29, 33-35]、1 篇为高偏倚风险^[51], 31 篇偏倚风险不确定^[14-21, 23-27, 30-32, 36-50]; 4) 对结局评估者实施盲法: 4 篇为低偏倚风险^[28-29, 35, 51]、35 篇偏倚风险不确定^[13-27, 30-34, 36, 50]; 5) 结局数据不完整: 39 篇^[13-51]均为低偏倚风险; 6) 选择报告偏倚: 39 篇^[13-51]均为偏倚风险不确定; 7) 其他偏倚 (包括利益冲突和样本量计算): 39 篇^[13-51]均为偏倚风险不确定。

续表 1 中医药治疗急性心肌梗死随机对照试验文献中结局指标分类情况

指标类别	指标名称	次数	指标类别	指标名称	次数
心血流动力学	后部内膜弧长 (PSL) [26]	1	反应蛋白	C 反应蛋白 (CRP) [42,48]	2
	左心室末径 [38]	1		超敏 C 反应蛋白 hs-CRP [15]	1
	左房内径 (LAD) [34]	1	血管生化指标	血管内皮细胞数 (CEC) [26-27]	2
	主动脉根部内径 (AOD) [34]	1		血管内皮生长因子 (VEGF) [24,37]	2
	舒张末期室间隔厚度 (IVsTD) [34]	1		血管性假血友病因子 (vWF) [41]	1
	舒张末期左室后壁厚度 (LVPWTD) [34]	1		血管紧张素 II (Ang II) [34]	1
	相对室壁厚度 (RWT) [34]	1	其他	氨基末端脑钠肽前体 (NT-ProBNP) [15,18,20]	3
	左室质量 (LVM) [34]	1		血浆 B 型尿钠肽 (BNP) [13,48]	2
	左室重量指数 (LV-MI) [23,34]	2		血清丙二醛 (MDA) [26,36]	2
	每搏输出量 (SV) [13,15,20-21,31,34,39]	7		血肌酐 (SCr) [38]	1
心肌梗死面积 (MIA) [17,40]	心输出量 (CO) [13,20,30-31,34,39]	6		血钾水平 [38]	1
	射血分数 (EF) [13,30-31,34,39]	5		尿素氮 (BUN) [38]	1
心电图疗效指标 [14-15,18,35,38,40-44]	心脏指数 (CI) [20,39]	5		血浆组织因子 (TF) [41]	1
心绞痛疗效指标 [14,39,45,46]	全身血管阻力 (SVR) [39]	1		血一氧化碳 (NO) [45]	1
血生化指标				内皮素 (ET) [45]	1
				内皮素 1 (ET-1) [34]	1
血液流变学	高切变率全血黏度 [40]	1	血浆脂质过氧化 (LPO) [27]		1
	低切变率全血黏度 [40]	1	临床重要结局指标	死亡 [13,15,17-19,28,35,43-46,48-50]	14
	红细胞压积 [40]	1		再次心肌梗死 [13,15,17-19,28,29,43]	8
	血小板聚集率 [40]	1		心律失常 [17-18,29,43,46,48-50]	8
血脂	总胆固醇 (TC) [47]	1		心力衰竭 [17,29,35,43,46,48-50]	8
	甘油三酯 (TG) [47]	1		再次血运重建 [15,18,28,35,48]	5
	低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) [47]	1		心绞痛 [15,17,19,48]	4
	高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) [47]	1		休克 [29,46,49,50]	4
炎症因子	白细胞介素 6 (IL-6) [15,36,47]	3		支架再狭窄 [13,48]	2
	肿瘤坏死因子 α (TNF- α) [15,36,47]	3		卒中 [13]	1
	白细胞介素 8 (IL-8) [47]	1		脑出血 [35]	1
T 细胞亚群	CD3 ⁺ [47]	1		心包填塞 [35]	1
	CD4 ⁺ [47]	1		房室传导阻滞 [17]	1
	CD8 ⁺ [47]	1	安全性指标	不良反应和不良事件 [13-14,16-20,26,32,35,38,41,49]	13
酶类	超氧化物歧化酶 (SOD) [26-27,36,45]	4	其他指标	西雅图心绞痛调查量表 (QRS) [27,40]	2
	肌酸激酶同工酶 (CK-MB) [28,38,48]	3		6 分钟步行距离 [13,17]	2
	肌酸激酶 (CK) [38,48]	2		静脉溶栓再通率 [26]	1
	丙氨酸氨基转移酶 (ALT) [38]	1		血管再通率 [49]	1
	门冬氨酸氨基转移酶 (AST) [38,48]	2		心肌声学造影 [16,32]	2
	脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) [18]	1		峰值耗氧量 (VO ₂) [51]	1
前列腺素指标	血栓素 A2 (TXA2) [42]	1		TIMI 血流分级 [19,21]	2
	6 酮前列腺素 F1 α (6ketoPGF1 α) [42]	1		分钟通气/二氧化碳产生斜率 (VE/VCO ₂ 斜率) [51]	1
钙蛋白	肌钙蛋白 (Tn) [38]	1		收缩压 [51]	1
	肌钙蛋白 I (Tn I) [48]	1		舒张压 [51]	1
	心肌钙蛋白 T (CTnT) [28]	1		NAYH 心功能评级 [13]	1
				R 呼吸交换率 [51]	1

多, 根据出现的频次依次为: 心脏功能指标 (55 次); 心血流动力学 (24 次); 心脏结构指标 (26) 次; 心肌梗死面积 (2 次)。血生化指标共计 60 次, 根据依次出现的频次为: 酶类 (13 次);

炎症因子 (7 次); 血管生化指标 (6 次); 血液流变学 (4 次); 血脂 (4 次); T 细胞亚群 (3 次); 钙蛋白 (3 次); 反应蛋白 (3 次); 前列腺素指标 (2 次); 其他 (15 次)。临床重要结局指标共计

57 次, 根据出现的频次依次为: 死亡 (14 次); 再次心肌梗死 (8 次); 心律失常 (8 次); 心力衰竭 (8 次); 再次血运重建 (5 次); 心绞痛 (4 次); 休克 (4 次); 支架再狭窄 (2 次); 卒中 (1 次); 脑出血 (1 次); 心包填塞 (1 次); 房室传导阻滞 (1 次)。

安全性指标包括不良反应和不良事件 (13 次)。心电图疗效指标 (10 次)。生活质量量表 (5 次) 分别为: 明尼苏达生活质量量表 (1 次); SAQ (3 次); ST-36 简易健康评分表 (1 次)。心绞痛疗效指标 (4 次)。其他指标 (16 次) 分别为: QRS 记分 (2 次); 6 分钟步行距离 (2 次); 静脉溶栓再通率 (1 次); 血管再通率 (1 次); 心肌声学造影 (2 次); 峰值耗氧量 (VO_2 , 1 次); TIMI 血流分级 (2 次); 分钟通气/二氧化碳产生斜率 (VE/VCO_2 斜率) (1 次); 收缩压 (1 次); 舒张压 (1 次); NAYH 心功能评级 (1 次); R 呼吸交换率 (1 次)。

2.5 中医药治疗 AMI 的指标域

纳入的 RCT 采用的结局指标共计 118 个, 梳理相关文献的提取表, 文章中单篇 RCT 中结局指标最少为 1 个, 最多达 14 个, 平均为 6 个。中医药治疗 AMI 的指标域情况见图 2。

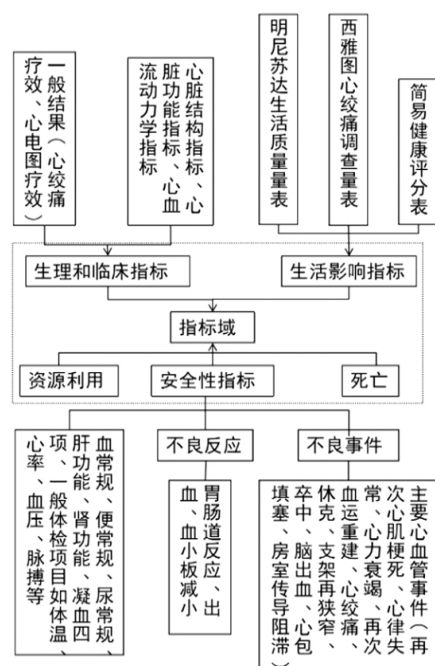


图 2 中医药治疗急性心肌梗死随机对照试验结局指标的指标域

3 讨论

本研究基于国内外七大数据库所收纳的中医药

治疗 AMI 的 RCT, 针对其结局指标的应用现状进行分析。同时借鉴 Cochrane 系统综述中结局指标的选择作为参考, 补充检索 Cochrane 图书馆发表的中医药治疗心肌梗死的系统综述 1 篇^[52]。本研究纳入的 39 篇 RCT 中 15 项^[13, 15, 17-19, 28-29, 35, 43-46, 48-50]研究采用了临床重要结局指标。本研究首先对纳入的 39 篇 RCT 进行了偏倚风险评估, 偏倚风险评价条目中选择性报告偏倚明显, 如缺乏研究计划书; 信息不全, 无法确定利益冲突和样本量计算的过程; 对于研究结果的报告存在发表偏倚的情况, 结果数据缺乏连续性不利于二次分析研究^[53]。研究结果是临床研究的核心, 可信的结果才有可利用的价值^[12]。临床问题是临床研究的前提, 临床问题的提出需遵循 PICO 原则, 其中的“O”为结局^[54]。结局指标的选择是衡量干预措施价值和疗效的基础, 好的结局指标才能更好地体现一项干预措施的实际价值。本研究发现, 目前中医药在治疗 AMI 的 RCT 中针对结局指标的选择存在较多问题。

3.1 中医药治疗 AMI 的 RCT 疗效评价结局指标遴选存在的问题

3.1.1 结局指标主次轻重不分 RCT 的测量与评价涉及结局指标的选择。在临床疗效评价研究中, 选择一个指标作为主要的结局指标, 并作为反映疗效的最终指标以反映主要研究问题, 其他指标作为次要结局指标, 辅助主要结局指标阐释研究的疗效, 在指标测量中也应该优先测量主要结局指标^[55]。本研究发现, 大部分 RCT 结局评价中, 有的主要指标涉及多个, 有的主次不分, 多个指标罗列。确定单一的主要结局指标可以避免解释多重假设检验产生的问题。

3.1.2 重视“替代指标”, 轻视“终点结局指标”

本研究发现, 中医药治疗 AMI 的 RCT 中的结局指标多为“替代指标”, 对中医药治疗 AMI 的效果常用理化指标作为疗效评价指标, 如 LVEF 等替代指标。另外, 只有 1/3 研究采用临床重要结局指标, 如死亡等。硬指标或终点结局指标是指死亡、心力衰竭、休克、卒中等可以直接反映患者的感受、功能或身体状况的指标^[54]。合格的替代指标能可靠而敏感地预测干预措施对疾病临床终点的总体效果, 并可以完全解释由干预引起的临床结局变化的净效应^[56]。根据终点结局来设计临床试验, 选择合适的样本量和随访时间才能更好地评估防治效果^[57]。本研究纳入的 RCT 用于疗效评价的替代

指标多数不合格^[58]。使用替代指标很容易制约临床试验有用信息的采集^[56]。

3.1.3 忽视主观结局指标测量时的盲法测量 本研究 39 篇 RCT 中, 有 7 篇研究提及使用盲法, 其中仅有 4 篇研究提及对结局测评者设置盲法。盲法可以在 RCT 的多个阶段控制偏倚, 从而将风险偏倚降到最低。当结局指标采用客观评价指标时, 则不会对结果产生影响; 若采用主观评价指标, 则很可能对结果产生安慰剂效应或霍桑效应。为了减少来自与实验有关的各种人员在知晓实验分组情况下产生的偏倚, 在临床条件允许的情况下实施盲法以提高研究结果的可信性^[59]。

3.1.4 重视疗效指标, 轻视不良结局指标 本研究所纳入的 RCT 结局指标涉及不良结局指标的文献 19 篇 (48.72%), 且提及的不良反应或事件信息均较简单, 不符合当前 RCT 中有关干预措施不良结局的报告要点^[60]。本研究发现, 中医药临床研究者对不良反应结局指标的 settings 和报告重视程度远远不够, 报告不良结局是正确指导用药的前提, 也是疗效结局指标参考的重要组成部分之一^[61]。

3.1.5 结局指标的统计学表达有待改进 39 篇文献使用 *P* 值有 38 篇 (97.43%)。在 RCT 中进行统计学检验, 提供相应的 *P* 值、点估计值及可信区间是临床试验中检测随机误差的方法之一。本研究所纳入的 RCT 中对于统计学的显著性检验绝大部分采用 *P* 值表示, 而未提供可信区间。可信区间不仅可以给出更多的参考信息, 还能够判断统计学检验的稳定性^[62]。另外, 还应该鼓励使用相对效应指标和绝对效应指标, 相对效应指标是临床试验的重要部分, 绝对效应指标是决策参考的重要部分, 绝对效应指标和相对效应指标相互补充^[12]。

3.1.6 指标数量差异性大 纳入的 RCT 研究共采用 118 个结局指标, 单个研究指标数量最少为 1 个, 最多达 14 个, 平均每个研究结局指标的数量为 6 个。结局指标数量的选择缺少可靠参考标准, 过少不能说明干预疗效, 过多则产生错误指导, 选择合适的参考标准, 建立可提供参考的核心指标集是临床研究成功的风向标^[63]。

3.1.7 偏倚风险评价与结局指标 RCT 是评价干预措施是否有效, 是否利大于弊的金标准, 原始研究的二次综合分析评价, 其质量受纳入原始研究质量、评价的方法、评价者的知识水平及观点的影响。若纳入的原始研究质量低, 且未对原始研究方法学质量进行正确评价, 则可能导致综合分析的结

果有误, 也会对临床实践造成误导^[10]。偏倚风险评价结果越好, 研究的偏倚风险越低, 研究的方法学质量相对较高, 研究的可重复性也就越好, 其所证明的结局指标的效应值也越可靠。

3.2 建议

3.2.1 研究前期做好充分的准备 倡议在开展研究之前, 可以参考和借鉴国内外高质量的临床实践指南、系统评价和 RCT 中所选取的疾病指标^[64]。一项临床研究需要疾病诊疗专业人员的参与和指导, 包括研究计划的制定、结局指标的调研及研究过程中结局指标的测量和评价等, 方能更好地掌控结局指标的选择及实施^[65]。

3.2.2 积极开展中医药治疗 AMI 的核心指标集研究 建立属于中医药治疗 AMI 的核心指标集, 并结合中医药理论和体现中医药特色来选择结局指标及测量工具, 为中医药治疗 AMI 的结局指标选择一个最佳的测量工具, 将结局指标集及其测量工具推广到整个临床研究中, 不断提高临床研究的水平和价值, 为相关研究的开展提供参考, 临床研究资源也能更好地被共享和利用^[66-67]。因此, 我们建议结合中医药的特点和临床研究的现状, 建立适合中医药治疗 AMI 临床研究的核心结局指标集 (COS-TCM-MI, 可以按照国际公认的规范程序开展^[68]。

3.3 本研究的局限性

本研究限定了时间检索, 且有较为严格的纳入和排除标准, 缺乏可供对比的同类其他研究文献, 没有对不同类型的研究中所选指标进行对比分析, 仅针对了 RCT, 故研究的结果及对结果的解释与推断存在一定局限性。本研究没有对纳入研究中的结局指标进行相应的纵向和横向对比, 无法展示中医药治疗 AMI 的临床研究结局指标在不同时期研究者的选择变化以及与同时期西医临床研究中结局指标的选择现状的对比情况, 期望下一步开展这方面的深入研究和分析。

参考文献

- [1] KRISTIAN T, JOSEPH SA, ALLAN SJ, et al. Third universal definition of myocardial infarction [J]. Eur Heart J, 2012, 33(20): 2551-2567.
- [2] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [3] SABYASACHI S, JUAN M, JARROD D, et al. Autologous transplantation of endothelial progenitor cells genetically modified by adeno-associated viral vector delivering

- insulin-like growth factor-1 gene after myocardial infarction [J]. Hum Gene Ther, 2010, 21(10): 1327-1334.
- [4] 俞奇,王斌,王焱,等. 我国 2002-2016 年间急性心肌梗死死亡趋势分析 [J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(1): 5-9, 28.
- [5] 中国医师协会中西医结合医师分会,中国中西医结合学会心血管病专业委员会,中国中西医结合学会重症医学专业委员会,等. 急性心肌梗死中西医结合诊疗指南 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(3): 272-284.
- [6] 沈卫峰. 《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》要点介绍 [J]. 心脑血管病防治, 2015, 15(3): 173-176.
- [7] 刘建平. 临床试验随机化的概念与方法 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(4): 244-246.
- [8] 杨小英,张雅静,冯硕,等. 中药随机对照试验作为证据利用的影响因素及改进策略 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(8): 1002-1005.
- [9] 曾于珍,陈世耀. 临床研究结局指标选择与样本量估计 [J]. 协和医学杂志, 2018, 9(1): 87-92.
- [10] CUMPTON M, LI T, PAGE MJ, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 10: ED000142. doi: 10.1002/14651858.ED000142.
- [11] DODD S, CLARKE M, BECKER L, et al. A taxonomy has been developed for outcomes in medical research to help improve knowledge discovery [J]. J Clin Epidemiol, 2018; 84-92. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.12.020.
- [12] 唐金陵, GLASZIOU P. 循证医学基础 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2016: 53-153.
- [13] 周袁孔, 孔勇杰, 魏丹丹, 等. 新通冠颗粒(芪麦通冠协定方)对急性心肌梗死后心力衰竭患者心功能影响的随机双盲对照研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(2): 151-156.
- [14] 靳宏光, 郭家娟. 四妙丹颗粒治疗非 ST 段抬高型心肌梗死的临床疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(8): 1861-1862.
- [15] 田昭涛, 李慧丽, 李坤. 通心络胶囊干预急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术后 30 例 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 196-200.
- [16] 王永刚, 齐婧, 郑刚, 等. 双参通冠胶囊治疗急性心肌梗死直接 PCI 术后患者的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(12): 1602-1606.
- [17] 李旭丰, 刘福, 姜亭立, 等. 复方丹参滴丸治疗急性早期心肌梗死 42 例 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(18): 1699-1702.
- [18] 李俊龙, 金政, 皮健彬, 等. 益心活血丸对气阴两虚证急性 ST 段抬高型心肌梗死经皮冠状动脉介入术后患者临床疗效及心功能的影响 [J]. 中医杂志, 2019, 60(11): 949-953.
- [19] 冯小智, 刁杰, 方婷, 等. 中医辨证治疗对行介入疗法的急性心肌梗死患者心肌再灌注和心功能的改善作用 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(11): 2760-2763.
- [20] 谢东霞, 毛秉豫. 芪参益气滴丸对心肌梗死后气虚血瘀证患者心室重构及心功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(1): 192-195.
- [21] 肖惠珍, 陈仁山, 程康林, 等. 中医对行介入治疗的心梗患者心肌再灌注和心功能的改善作用 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(9): 2319-2320.
- [22] 李永强, 金枚, 仇盛蕾, 等. 益气养阴活血中药对急性心肌梗死患者血运重建后心室壁运动的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(4): 300-304.
- [23] 陈伯钧, 苏学旭, 孟丽琴, 等. 通冠胶囊对气虚血瘀型急性心肌梗死患者 PCI 术后心功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(9): 1935-1937.
- [24] 张宗荣, 邢之华, 唐涛, 等. 保心汤对心肌梗死 PTCA 患者血清 VEGF 的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(4): 277-280.
- [25] 尤士杰, 陈可冀, 杨跃进, 等. 通心络胶囊干预急性心肌梗死早期血运重建后自发性改善的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(7): 604-607.
- [26] 张金国, 高东升, 魏广和, 等. 黄芪注射液对急性心肌梗死早期患者左室重塑及心功能的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(5): 346-348.
- [27] 刘素云, 李拥军, 齐华阁, 等. 葛根素注射液对急性心肌梗死患者梗死面积及心功能的影响 [J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(7): 13-15.
- [28] QI Y, JING W, WEI D, et al. Protective effect of Dan-hong injection in patients with acute myocardial infarction at a high risk of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention [J]. J Geriatr Cardiol, 2019, 16(5): 406-413.
- [29] SHUAI M, LEI W, WENWEI O, et al. Traditional Chinese medicine, Danlou tablets alleviate adverse left ventricular remodeling after myocardial infarction: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, pilot study [J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16(1): 447.
- [30] 郑晓明, 刘雪梅, 李晓青, 等. 正心泰对急性心肌梗死患者左心室功能及心室晚电位的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(6): 356-358.
- [31] 王珣燕. 中西医结合治疗对急性心肌梗死患者心功能的影响 [J]. 中西医结合实用临床急救, 1998, 5(12): 3-5.
- [32] 仇盛蕾, 金枚, 易京红, 等. 急性心肌梗死直接经皮冠状

- 动脉介入术后应用益气养阴活血法治疗的效果: 随机对照试验 [J]. 中西医结合学报, 2009, 7(7): 616-621.
- [33] LI YQ, JIN M, QIU L, et al. Effect of Chinese drugs for supplementing Qi, nourishing Yin and activating blood circulation on myocardial perfusion in patients with acute myocardial infarction after revascularization [J]. Chin J Integr Med, 2009, 15(1): 19-25.
- [34] 陈伟, 孙鑫, 王文健, 等. 通心络干预心肌梗死后心室重构的临床多中心研究 [J]. 中华医学杂志, 2008, 88(32): 2271-2273.
- [35] ZHANG HT, JIA ZH, ZHANG J, et al. No-reflow protection and long-term efficacy for acute myocardial infarction with Tongxinluo: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical trial (ENLEAT Trial) [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(20): 2858-2864.
- [36] 耿庆信, 朱兴雷, 张兴华, 等. 参麦注射液及复方丹参注射液合用对急性心肌梗死患者介入治疗后灌注损伤的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(6): 496-499.
- [37] 丘瑞香, 冯君, 孟君. 心脉通胶囊对急性心肌梗塞患者存活心肌保护作用的临床观察 [J]. 中医杂志, 2003, 44(8): 598-600.
- [38] 鲍文菁, 吴洪斌, 方静. 复方龙血竭胶囊辅助西药治疗急性心肌梗死患者 40 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2015, 56(2): 140-142.
- [39] ZHANG YC, CHEN RM, LU BJ, et al. Influence of shengmai capsule on recovery of living capacity in patients after myocardial infarction [J]. Chin J Integr Med, 2009, 15(5): 333-336.
- [40] 孙元莹, 郭茂松, 田军彪, 等. 心塞通口服液治疗急性心肌梗塞疗效观察 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(7): 1430-1432.
- [41] 卢健棋, 何贵新, 潘朝铎, 等. 安心颗粒联合替罗非班对急性心肌梗死 PCI 术后患者临床疗效的研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(5): 920-924.
- [42] 曲丽霞, 曲勇. 通络胶囊治疗急性冠状动脉综合征心肌梗死疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(2): 108-110.
- [43] 王维庭. 刺激腰阳关穴对急性心肌梗塞后患者的心脏保护作用观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(11): 685-686.
- [44] 华明珍, 戚宏. 生脉散加味治疗老年急性心肌梗塞 65 例疗效观察 [J]. 中西医结合实用临床急救, 1996, 3(6): 21-22.
- [45] 王令淳, 李七一. 冠心平对急性心肌梗死患者血管内皮细胞功能的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(2): 102-104.
- [46] 李振萍, 梁爽霖. 中西医结合治疗急性心肌梗塞 36 例疗效观察 [J]. 中西医结合实用临床急救, 1995, 2(4): 868-869.
- [47] 陈宏, 魏冬梅, 于丽, 等. 复方丹参滴丸对老年急性心肌梗死患者 PCI 术后血清炎症因子及 T 细胞亚群的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11): 2586-2588.
- [48] 康凤河, 吕福全, 刘伟. 健脾益气化痰方对急性心肌梗死 PCI 术后患者心肌酶谱及脑钠素、C-反应蛋白的影响 [J]. 现代预防医学, 2015, 42(11): 2098-2100.
- [49] 李国勤, 刘文升. 溶栓结合中药治疗急性心肌梗塞 51 例临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(8): 3-5.
- [50] 寇文谔, 陈在嘉, 陶寿淇, 等. 益气活血途径随机分组治疗急性心肌梗塞 268 例疗效观察 [J]. 中西医结合杂志, 1983, 3(3): 146-148.
- [51] NERY RM, ZANINI M, DE LIMA JB, et al. Tai Chi Chuan improves functional capacity after myocardial infarction: a randomized clinical trial [J]. Am Heart J, 2015, 169(6): 854-860.
- [52] WU T, NI J, WU J. Danshen (Chinese medicinal herb) preparations for acute myocardial infarction [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, (2): CD004465. doi: 10.1002/14651858.CD004465.pub2.
- [53] 张明妍, 张俊华, 张伯礼. 2015 年中药治疗稳定性心绞痛临床结局指标文献研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 191-197.
- [54] 李幼平, 杨克虎. 循证医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 5-30.
- [55] STEPHEN B, STEVEN R, WARREN S. 临床研究设计 [M]. 4 版. 彭晓霞, 唐迅, 译. 北京: 北京大学医学出版社, 2017: 75-230.
- [56] 郭新峰, 朱泉, 赖世隆. 替代指标和中间指标及其在中医药疗效评价研究中应用价值的思考 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(7): 585-590.
- [57] 王思成, 刘建平, 唐雪春, 等. 循证中医临床路径构建的理论基础及应用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(4): 343-347.
- [58] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [59] 曾宪涛, 熊期, 沈可. Meta 分析系列之十三: 盲法的评价 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(4): 331-333.
- [60] IOANNIDIS JP, EVANS SJ, GOTZSCHE PC, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement [J]. Ann Intern Med,

- 2004, 141(10): 781-788.
- [61] 商洪才, 张伯礼, 李幼平. 中医药临床疗效评价实践中的思路与方法 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(3): 266-268.
- [62] 朱泉, 郭新峰, 赖世隆. 临床试验效应值的分析和解释 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(8): 677-681.
- [63] 张明妍, 张俊华, 张伯礼. 2015 年中成药治疗稳定性心绞痛临床试验结局指标文献研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 191-197.
- [64] 戴亮, 郑颂华, 田然, 等. 规范中医药临床研究方案内容 2018 声明: 建议、说明与详述 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(6): 739-749.
- [65] 郑颂华, 吴泰相, 商洪才, 等. 中药复方临床随机对照试验报告规范 2017: CONSORT 声明的扩展、说明与详述 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(1): 1-14.
- [66] 于长禾, 孙亚男, 何丽云, 等. 建立中医药临床研究核心结局指标集 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2526-2529.
- [67] 韩如雪, 李庚, 陈贤坤, 等. 中医临床研究中“核心结局指标集”测量工具的选择 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(6): 745-749.
- [68] 邢冬梅, 张俊华, 张伯礼. 中医临床研究核心结局指标集成路径 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5): 1352-1355.

Analysis of Outcomes Used in Randomized Controlled Trials on Traditional Chinese Medicine for Treatment of Acute Myocardial Infarction

LI Huimin¹, XIONG Xingjiang², HU Ruixue¹, YU Dandan¹, ZHAO Hui³, LIAO Xing¹, YANG Wei¹, SHANG Hongcai⁴

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700; 2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. China Academy of Chinese Medical Sciences; 4. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To evaluate the outcomes selected in the randomized controlled trials (RCTs) on traditional Chinese medicine (TCM) for acute myocardial infarction (AMI). **Methods** Four Chinese databases (CNKI, VIP, Wanfang, and Sinomed) and three English databases (Cochrane Library, Embase and Medline) were searched for RCTs on TCM for treatment of AMI. The predefined inclusion and exclusion criteria were followed for literature screening and selection. Cochrane risk of bias tool was used for methodological evaluation. The outcomes in RCTs were categorized and calculated for frequency. **Results** Thirty-nine out of 11, 277 papers were included. All the papers reported on both effectiveness and safety outcomes. The low/unclear/high risk ratio of each bias item was as follows: random sequence generation (17/18/4), allocation concealment (3/36/0), blinding of patients and personnel (3/36/0), blinding of outcome assessors (4/35/0), incomplete outcome data (39/0/0), selective reporting (0/39/0), and other bias (including interest conflict and sample size calculation) (0/39/0). The outcomes in 39 RCTs were mainly categorized into 8 groups, with highest frequency of cardiac indexes (107 times), followed by comprehensive metabolic panel indicators (60 times), clinically important outcomes (57 times), safety outcomes (13 times), electrocardiogram measurements (10 times), quality of life (5 times), and angina indicators (4 times), and others (16 times). A total of 118 outcomes were reported, and the average number was six per RCT, ranging from 1 to 14. **Conclusion** The overall risk of bias is unclear for RCTs on TCM in the treatment of AMI. And there are problems in setting outcomes, including unclear definition of primary and secondary outcomes, overuse of surrogate outcomes, lack of endpoint outcomes, and unbalanced allocation of different outcomes, all of which need to be solved in future researches.

Keywords traditional Chinese medicine therapy; acute myocardial infarction; randomized controlled trials; outcome measures; core outcome set

(收稿日期: 2019-11-28; 修回日期: 2020-09-11)

[编辑: 柴倩云]