

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.07.002

基于 ISCHEMIA 研究探讨中医药治疗稳定性冠心病的优势与研究设计的优化

于林童¹, 马晓娟², 段文慧², 陶诗怡¹, 林谦³, 史大卓^{2✉}

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中国中医科学院西苑医院; 3. 北京中医药大学东直门医院

[摘要] 对稳定性冠心病患者采用最佳药物治疗基础上的侵入性治疗策略能否进一步降低心血管事件发生率仍是目前研究的热点。ISCHEMIA 研究显示, 在服用药物和改变生活方式的基础上进行侵入性治疗并不能进一步改善稳定性冠心病患者的预后; 而对有胸痛的患者, 侵入性治疗可以改善其症状, 但症状较轻者获益不明显。该结论在指导现代医学临床决策的同时也为中医药治疗稳定性冠心病带来启示, 即中医药具有改善症状及提高患者生活质量的优势, 且有望降低患者心血管残余风险并解决其血运重建后的临床相关问题; 同时 ISCHEMIA 研究设计方法及思路对于中医药临床试验的研究设计及规范报告也具有一定的借鉴意义。在今后的中医药临床试验中应进一步探索中医药对中-重度稳定性冠心病患者的干预效果, 同时依据提前设计的方案, 加强治疗期间患者的高危风险的监测与评估, 还应严格遵循循证医学的试验设计原则和报告标准, 提高中医药临床试验的报告质量。

[关键词] 稳定性冠心病; ISCHEMIA 研究; 侵入性治疗; 血运重建; 心血管事件

稳定性冠心病 (stable coronary artery disease, SCAD) 包括慢性稳定型劳力性心绞痛、缺血性心肌病和急性冠状动脉综合征之后稳定的病程阶段^[1]。SCAD 相关临床试验的证据支持改善生活方式和药物干预来抑制动脉粥样硬化的进展、减少主要不良心脏事件的风险、改善症状并提高生存质量^[2-3]; 除使用最佳药物方案进行二级预防外, SCAD 患者还可接受冠状动脉造影及血运重建作为进一步管理和治疗的方案。目前经皮冠状动脉介入 (PCI) 治疗已成为冠心病治疗的重要手段, 多项研究^[4-6]证实急性冠状动脉综合征患者中, PCI 可降低主要心血管事件的发生率。然而在 SCAD 患者中, 最佳药物治疗基础上的侵入性治疗策略能否进一步降低心血管事件发生率仍是研究关注的热点^[7], 而由此开展的一系列研究中, 以 ISCHEMIA 研究 (international study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches) 的影响

最为广泛。本文通过分析 ISCHEMIA 研究结果, 探讨中医药治疗 SCAD 的优势与相关研究设计的优化。

1 ISCHEMIA 研究概述

1.1 研究背景

2007 年发表了首个聚焦于侵入性治疗策略能否进一步降低心血管事件风险的大型多中心临床试验 (COURAGE 研究)^[8], 其结果表明, 在最佳药物治疗的基础上加用 PCI 未能进一步减少 SCAD 患者的死亡、心肌梗死或其他心血管事件发生的风险, 在生活质量的改善方面两种治疗方案比较差异也无统计学意义。随后的研究关注于冠心病和 2 型糖尿病并存时的治疗策略 (BARI-2D 研究), 结果发现药物治疗组和血运重建组间五年生存率差异无统计学意义^[9]; 首个采用假手术随机对照的研究 (ORBITA 研究) 则表明, 随访 6 周时 PCI 组运动耐量和心绞痛缓解程度与假手术组相似^[10]。

有研究者质疑以上研究结果, 认为 COURAGE 和 BARI-2D 研究开展时期的 PCI 治疗以裸支架为主, 药物洗脱支架的使用占比仅为 3.1% 和 34.7%; 同时二者均采用随机前的冠状动脉造影对

基金项目: 国家自然科学基金 (81774141); 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目 (ZYJCXTD-C-202007)

✉ 通讯作者: shidzcm@163.com

患者进行筛选,且并未对患者的缺血程度进行限制,存在入选较多低危患者的可能,因此无法体现血运重建治疗的优势^[11]。此外,ORBITA研究主要纳入单支病变和简单病变,仅有200例的小样本和6周的随访时间,主要结局运动耐量的主观性强,难以判断心血管事件的远期预后^[12]。

1.2 研究方案及结果

基于上述问题,一项ISCHEMIA研究^[13]有针对性地聚焦于比较中-重度SCAD患者中最佳药物治疗与侵入性治疗策略的疗效,采用随机、开放的研究设计,纳入37个国家320个中心的5179例经冠状动脉CT血管造影、心脏磁共振成像、超声或心电图负荷试验提示为中-重度心肌缺血的SCAD患者,随机进行最佳药物治疗基础上的侵入性治疗(2588例)或单纯采用最佳药物治疗(2591例),随访5年,主要结局指标为心血管死亡、心肌梗死及因不稳定型心绞痛、心脏复苏或心力衰竭住院等复合终点事件,以西雅图心绞痛量表(SAQ)评估生存质量。结果显示,主要结局指标在侵入性治疗组与药物治疗组间风险比为0.93(95%CI: 0.80, 1.08; $P=0.34$),死亡例数分别为145例和144例(HR=1.05, 95%CI: 0.83, 1.32);主要结局指标在第6个月时的累积发生率分别为5.3%和3.4%,第5年时分别为16.4%和18.2%;生存质量方面,SAQ评分结果支持在3个月、1年和3年时,侵入性治疗可使患者获益^[14]。该试验结果提示,在服用最佳药物和改变生活方式的基础上增加侵入性治疗策略并不能进一步改善患者预后;而对有胸痛的患者,侵入性治疗可以改善症状,其中症状较轻的患者获益不明显。

有关SCAD患者血运重建与药物治疗策略的探讨一直是心血管病领域关注的热点^[13]。ISCHEMIA研究在试验人群方面,拥有较大的样本量,纳入中-重度缺血、冠状动脉病变更复杂的患者人群;在干预措施方面,使用指南推荐的二级预防药物作为最佳药物治疗方案,在侵入性治疗中参考血流储备分数(FFR)选择目标血管,并采用药物洗脱支架进行PCI治疗。与以往同类试验相比,ISCHEMIA研究设计针对既往研究的不足进行了改善,合理的方案设计与充足的样本量使其覆盖人群较广、治疗方案具有代表性,因此得出的结论更为可信。同时,这一方案也为中医药治疗SCAD的优势及临床研究设计带来诸多启示。

2 中医药治疗SCAD的优势及切入点

2.1 改善症状及提高生活质量

ISCHEMIA研究显示,PCI或冠状动脉旁路移植术(CABG)的血运重建治疗可以提高SCAD患者的生存质量;同时对于心绞痛症状严重的患者,侵入性治疗在心绞痛的控制和生活质量方面有更显著的获益。血运重建策略为SCAD患者带来的对症状的控制和对生活质量的改善也恰恰是中西医结合治疗的优势。结合国内最新发表的共纳入97个中心2674例SCAD患者的研究结果(在随访第18个月时中药组在心绞痛稳定性和发作频率方面的改善均显著优于安慰剂组)^[15],表明在标准治疗的基础上联用中药,能够显著减少患者心绞痛的发作频次并提高患者生活质量。

2.2 有望降低心血管事件残余风险

ISCHEMIA研究中,患者被严格要求规范应用二级预防药物,在随访期间95%以上的患者服用阿司匹林、94%的患者服用他汀类药物、66%的患者服用强效他汀类药物、24%的患者服用依折麦布,并且所有患者的中位低密度脂蛋白胆固醇、血压、血糖水平均控制在正常范围内。尽管如此,侵入性治疗组与药物治疗组患者的五年心血管事件发生率仍分别达到16.4%和18.2%,仍迫切需要新的治疗手段继续降低残余的心血管风险并作为不能耐受最佳药物治疗患者的替代方案。中医药具有多靶点、多层次的整体调节作用^[16],包括扩张血管^[17]、抑制血小板功能^[18]、促进血管新生及缺血预适应^[19-20]、改善内皮功能^[21]、抑制心室重构等^[22],可针对SCAD的多个病理环节进行调整,有望在标准治疗的基础上降低心血管残余风险并改善长期预后,值得进一步探索和研究。

2.3 降低侵入性治疗相关风险

值得关注的是,ISCHEMIA研究中侵入性治疗组的早期事件发生率高于药物治疗组,而后期风险则低于药物治疗组。有研究认为,PCI在一定程度上等同于“人为性斑块破裂”,可进一步导致局部和全身性炎症反应,并可能促进非罪犯血管的进一步病变^[11]。因此,围手术期相关的问题,包括冠状动脉无复流、慢血流、术后再狭窄、血栓形成等,可能为早期事件风险增加的主要原因^[23]。已有临床研究显示,在规范围手术期治疗基础上加用中药可降低侵入性治疗后不良事件的发生风险:一项纳入335例心绞痛和/或心肌缺血或急性心肌梗

死 PCI 术后患者的多中心随机双盲安慰剂对照研究结果显示, 与安慰剂相比活血化瘀类中药可以降低 PCI 术后再狭窄的发生率, 并减少复合终点事件的发生^[24]; 另一项纳入 219 例接受 PCI 治疗的 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者的研究则显示, 与安慰剂相比, 中药干预可明显降低再灌注 24h 后心肌无复流的发生率, 为降低 SCAD 患者侵入性治疗后围手术期事件风险、改善长期预后提供了有效的治疗途径^[25]。

3 中医药治疗 SCAD 临床试验设计的优化

3.1 纳入一定比例的中-重度患者

出于伦理规范的要求, 中医药的研究往往在患者使用目前最佳治疗的基础上开展, 而由于天花板效应, 需要更大的样本量和更长的随访时间才能获得足够的检验效能和更理想的结果。ISCHEMIA 研究的样本量尤其是中-重度患者的样本量较大, 且同样是在最佳治疗的基础上探索 SCAD 患者的预后, 弥补了 COURAGE 研究中纳入中-重度患者较少的不足。与急性冠状动脉综合征相比, SCAD 的不良事件发生率相对较低, 在此基础上开展疗效研究势必对样本量和随访时间的要求更为严格, 而 ISCHEMIA 研究在符合伦理规范的前提下聚焦于中-重度患者, 在一定程度上解决了基础事件发生率低的问题。

既往中医药治疗 SCAD 的研究多出于对单纯药物治疗重症患者疗效的不确定、顾虑患者的安全性及伦理的要求, 通过限制纳入标准而尽可能纳入病情较轻的患者。ISCHEMIA 研究结果恰恰证明, 对于中-重度患者, 最佳药物治疗也能达到与侵入性治疗相仿的治疗效果。因此, 中医药治疗 SCAD 的研究可在目前最佳治疗方案的基础上, 进一步探索中医药对中-重度缺血患者的干预效果, 同时依据提前设计的方案, 加强治疗期间患者的高危风险的监测与评估, 从而在保证安全性且不违背伦理原则的前提下, 增加研究中心血管事件发生率并减少所需样本量、缩短所需随访时间, 或能获得更好的研究效率。

3.2 提高临床随机对照试验的报告质量

未能严格遵循循证医学的试验设计原则和报告标准也是目前部分中医药临床试验未能获得广泛国际认同的原因之一^[26]。尽管大量研究声称在使用指南推荐的最佳药物治疗的基础上联合中药治疗, 却鲜有研究对患者随访期间详细用药情况进行具体

报告, 因此极大地降低了研究结果的可信性。同时, 对优质研究报告规范认识的不充分, 顶层设计不够细化, 导致对纳入与排除标准的制定、随机方法的描述、盲法的实施、样本量的计算、干预措施具体细节等研究要素未充分进行报告, 如二级预防药物的覆盖率以及对高血压、高血脂、高血糖等危险因素的控制程度等。ISCHEMIA 研究中对随访中患者应用各类药物的比例进行了统计, 同时对于客观的治疗效果, 即治疗各项相关指标的控制情况, 也进行了详细的汇报, 两方面佐证患者在试验过程中切实应用了最佳药物治疗。鉴于此, 中医临床研究在方案设计及实施过程中应加强对规范报告的重视, 详细报告实施细节及标准, 积极借鉴优质研究的报告规范, 从而提高研究的严谨性与结果的可靠性。

4 小结

ISCHEMIA 研究设计针对既往研究的不足进行了优化, 合理的方案设计与充足的样本量使其覆盖人群较广、治疗方案具有代表性, 结论更为可信。综合一系列研究结果可以发现, SCAD 患者在最佳药物治疗基础上进行血运重建治疗对远期预后未显示额外益处。这一结论也应积极应用于临床并指导临床决策, 即积极应用最佳药物治疗方案控制危险因素, 减少 SCAD 患者不必要的血运重建治疗, 落实循证研究证据并充分评估风险, 使患者的获益达到最大; 同时, 以 PCI 为代表的血运重建治疗对症状的控制和对生活质量的改善也正是中医药治疗的优势所在。此外, ISCHEMIA 研究设计方法及思路对于开展中医药治疗 SCAD 并改善远期预后的临床研究具有一定的借鉴意义, 在规范的研究设计中探索中西医结合治疗能否进一步降低心血管残余风险并解决血运重建后的临床相关问题, 值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] KNUUTI J, WIJNS W, SARASTE A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. Eur Heart J, 2020, 41 (3): 407-477.
- [2] FIHN SD, GARDIN JM, ABRAMS J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on

- practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons [J]. *Circulation*, 2012, 126 (25) : e354-471.
- [3] STERGIOPOULOS K, BROWN DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(4) : 312-319.
- [4] MEHTA SR, CANNON CP, FOX KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials [J]. *JAMA*, 2005, 293(23) : 2908-2917.
- [5] KEELEY EC, BOURA JA, GRINES CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials [J]. *Lancet*, 2003, 361(9351) : 13-20.
- [6] CANNON CP, WEINTRAUB WS, DEMOPOULOS LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein II b/III a inhibitor tirofiban [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(25) : 1879-1887.
- [7] MARON DJ, HOCHMAN JS, O'BRIEN SM, et al. International study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches (ISCHEMIA) trial: rationale and design [J]. *Am Heart J*, 2018, 201 : 124-135. doi: 10.1016/j.ahj.2018.07.023
- [8] BODEN WE, O'ROURKE RA, TEO KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(15) : 1503-1516.
- [9] BARI 2D Study Group, FRYE RL, AUGUST P, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(24) : 2503-2515.
- [10] AL-LAMEE R, THOMPSON D, DEHBI HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10115) : 31-40.
- [11] 张运. ISCHEMIA 试验带给我们的思考 [J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(2) : 105-107.
- [12] PHILIPPE D, FABIEN P, OLIVIER V. Percutaneous coronary intervention for stable angina in ORBITA [J]. *Lancet*, 2018, 392(10141) : 25-26.
- [13] MARON DJ, HOCHMAN JS, REYNOLDS HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(15) : 1395-1407.
- [14] SPERTUS JA, JONES PG, MARON DJ, et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(15) : 1408-1419.
- [15] GE JB, FAN WH, ZHOU JM, et al. Efficacy and safety of Shexiang Baoxin pill (MUSKARDIA) in patients with stable coronary artery disease: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase IV randomized clinical trial [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 134(2) : 185-192.
- [16] 于林童, 徐浩, 段文慧, 等. 基于无尺度网络研究陈可冀院士治疗慢性心力衰竭用药配伍规律 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(9) : 1045-1048.
- [17] LAM FF, YEUNG JH, CHAN KM, et al. Mechanisms of the dilator action of cryptotanshinone on rat coronary artery [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 578(2/3) : 253-260.
- [18] 王欢, 唐于平, 郭建明, 等. 当归-川芎药对不同配比组方对家兔血小板聚集和凝血功能的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(2) : 73-77.
- [19] 李格, 史载祥, 贾海忠, 等. 大蒜素防治犬心肌缺血再灌注损伤生物化学机制的实验研究 [J]. *中药药理与临床*, 2002, 18(2) : 11-13.
- [20] 沈伟, 范维琥, 施海明, 等. 麝香保心丸对动脉粥样硬化斑块和缺血心肌中血管新生影响的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(12) : 1284-1287.
- [21] 孔庆福, 王元业, 张令刚, 等. 葛根素注射液对急性冠脉综合征患者血管内皮及炎症免疫功能的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18(4) : 209-212.
- [22] SHEN S, JIANG H, BEI Y, et al. Qiliqiangxin attenuates adverse cardiac remodeling after myocardial infarction in ovariectomized mice via activation of PPAR γ [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(3) : 876-888.
- [23] 史大卓. 陈可冀院士冠心病病证结合治疗方法学的创新和发展 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(8) : 1017-1020.
- [24] CHEN KJ, SHI DZ, XU H, et al. XS0601 reduces the incidence of restenosis: a prospective study of 335 patients undergoing percutaneous coronary intervention in China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2006, 119(1) : 6-13.
- [25] 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.
- [26] 徐浩, 陈可冀. 中西医结合防治冠心病研究的难点与对策 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(7) : 647-649.