



医心评论[®]

CHeart Review

临床医学科研方法学及 临床研究的发布

怎样开始和设立一个蓬勃发展的临床研究
项目：基本要素及更多内容

中国临床实践指南制定的现状与建议



心血管领域全新媒体平台

关注**医心**微信
思辨源自学术

了解每日行业精粹
沟通创造价值



添加医心为微信好友：
扫描左侧二维码
或搜索微信帐号：

ccheart2013

CHeart **4**
REVIEW. 2013
EDITOR'S WORDS 医心寄语

循证医学：“正确”的相加

自1992年知名流行病学专家 Gordon Guyatt 和 David Sackett 首次提出循证医学 (evidence-based medicine, EBM) 理念以来, 历经20多年的发展, EBM 的理念逐渐完善, 已被广大医疗工作者接受并应用。EBM 强调将医生个人经验、临床知识以及从文献资料中获得的外部证据相结合, 明确、公正地利用当前最佳证据对患者的治疗做出决策, 这种理念打破了传统医学思维模式。

目前心血管疾病诊疗方法和技术的革新日新月异, 其重要的原因之一就是心血管领域大规模随机对照临床试验数量众多, 不断更新着心血管疾病的诊治原则, 促进了最佳疾病管理方法和技术的进步。介入心脏病学30多年的发展, 无论是器械的迭代革新, 还是治疗方法的创新与演进, 一次次里程碑式的飞跃, 离不开大量的实践探索、临床经验总结与研究证据积累。医学研究的终极目的是服务临床、促进健康, 通过研究, 让患者得到更好的治疗, 最大程度地拉近证据与实践之间的距离, 同时, 医生能够在更短的时间内, 将从临床试验中得到验证的安全性与有效性结论融入新疗法的临床实践中。

本期《医心评论》组织了临床医学科研方法学专题, 侧重从方法学、研究设计、论文撰写等角度, 交流方法、讨论思路乃至斟酌临床指南的不足之处。心血管疾病患者病情多危重, 了解正确的 EBM 理论, 培养良好的临床思维习惯是促进心血管领域学科发展的重要途径。正如圣约瑟医院的 Deborah J. Cook 所说: “我们应该经常问自己, 是否是正确的医疗工作者、在正确的时间里、采用正确的方案、使用正确的资源、对正确的患者进行正确的治疗?” (We should always ask whether the right provider is doing the right thing for the right patient at the right time in the right setting with the right resources.)

刘瑞琦

Planners 策划 刘瑞琦 徐波 (特邀)
Publisher 出版者 北京怡兴智策咨询有限公司
Editors 编辑 池晓宇 胡利红 刘瑞琦 郑建洁 周荣卫
Executive Editor in Chief 执行主编 刘瑞琦
Art Director 美术设计 刘琼
医心网 www.ccheart.com.cn
Printing 印刷 北京文海彩艺印刷有限公司
Beijing Office 中国大陆联络处 北京市东城区东直门南大街9号华普花园A座802室 (邮编: 100007)
Telephone 电话 010-84094350
Email 电子邮件 review@ccheart.com.cn
ISSN 国际刊号 ISSN 2225-0379
Price 港澳及海外零售价 港币30元/册 (港澳) 美元6元/册 (海外)



CCRF
专业更因信任成就伙伴
Expertise Trust Partnership



CCRF专注于心血管领域，其核心业务为临床研究管理服务（CRO），并同时提供媒体、会务、信息系统服务。CCRF作为CRF（美国心血管研究基金会）在中国的战略合作伙伴，将不断提高其在临床研究管理服务、媒体服务、信息系统技术上的专业优势，致力于提供更高效、更高品质的专业化服务，与行业专家、行业伙伴建立紧密的合作伙伴关系，共谋发展。

目录

06 医心资讯

临床医学科研方法学专题

09 临床医学科研方法学及临床研究的发布
曹丰 孙冬冬

12 怎样开始和设立一个蓬勃发展的临床研究项目：基本要素及更多内容
池晓宇 整理 本刊编辑部

16 浅谈meta分析的选题和写作注意事项
何奔

19 医学统计学的逻辑基础与报道准则
向晋涛

24 meta分析的统计学问题
王波

28 谈临床试验中的非劣效试验
王杨

30 中国临床实践指南制定的现状与建议
胡晶 詹思延

34 医疗器械临床试验设计中的统计学挑战
李卫

冠心病介入

37 起源异常冠状动脉的解剖特点及导管操作技巧
窦克非 张冬

40 冠脉微循环阻力指数的概念及临床应用
杨峻青

临床医学科研方法学 及临床研究的发布

医学统计学的逻辑 基础与报道准则

中国临床实践指南制定的 现状与建议

导管消融是否可作为 阵发性房颤一线治疗?

Page 09



Page 19



Page 30



Page 64



CONTENTS

42 冠状动脉不同类型病变的判读
王守力 刘莉 赵蓓 时全星

45 急性心肌梗死合并多血管床病变的介入治疗策略
马依彤

心脏起搏与电生理

48 经皮左心耳封堵术及应用前景
朱鲜阳 陈火元

50 心电图运动负荷试验的阳性标准
刘德平

55 房颤的细胞水平电重构
李洪

58 与心房颤动相关的心电图现象
曲秀芬

64 导管消融是否可作为阵发性房颤一线治疗?
邓文宁 董建增

心力衰竭

67 缺血性心力衰竭介入治疗策略
李为民 李俭强

介入药理学

69 面向中国人群, 探寻循证依据: 全球最大规模研究再度证明威视派克的临床安全性
徐亚伟

新浪认证 医心网 V + 加关注

在米兰举行的 ESH 年会上公布的, 具有里程碑式意义的高血压临床管理指南即《2013 ESH/ESC 动脉高血压管理指南》在降压靶目标值上进行了调整。无论是高危还是低危的高血压患者, 收缩压的目标值全部是 < 140mmHg; 除糖尿病患者舒张压靶目标值调整到 85mmHg 外, 其他患者的舒张压靶目标值均为 < 90mmHg。

#BLOCK HF 研究 # 一项随访期为 37 个月, 入选 918 例患者的对照研究表明, 在左心室收缩功能障碍合并房室传导阻滞的患者中, 使用双心室起搏器比右心室起搏器预后效果好。此研究的主要终点事件在右心室组中发生率为 55.6%, 而在双心室组中为 45.8%。

Ken Harada 等研究人员的研究结果显示, 在急性冠脉综合征 (ACS) 患者中心外膜脂肪体积 (EFV) 有所增加。在此研究中 ACS 组入选 80 例 ACS 患者, 对照组入选 90 例疑似 ACS 患者。研究人员通过 64 层螺旋 CT 对入选患者进行 EFV 测定, 认为大量的心外膜脂肪可能是 ACS 的一个危险因素。

根据一项在线发表于 *Journal Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology* 上的研究称, 检测血液中的 DNA 片段可能是判断患者胸痛是否是由于冠状动脉疾病所致的快速方法。如果此方法被证明是有效的, 其能够更早地识别并治疗高危患者, 主要研究者 Julian Borissoff 说。

爱丁堡大学的 Nicholas Mills 及其同事纳入 35 项研究数据的综述对气态空气污染物 (一氧化碳、二氧化硫、二氧化氮和臭氧) 或颗粒物 (PM2.5 或 PM10) 增加对因心力衰竭入院风险的影响进行分析, 称短期暴露于以上大多数主要空气污染物会增加因心力衰竭住院的风险, 并增加死亡率。此综述发表在《柳叶刀》上。

《2013 ESH/ESC 动脉高血压管理指南》一项新重点是强调家庭血压监测以及重视动态血压监测 (ABPM)。家庭血压监测的主要优点是提供大量医疗环境以外的测量数据, 更容易发现终末器官损害和心血管事件。虽然院内血压仍是高血压诊断的金标准, 但在 2013 年的指南风险分层模型中, 首先考虑的应是家庭血压监测。

一项纳入美国 16 个研究中心 5145 例患者的短期研究发现, 对合并超重或者肥胖的 2 型糖尿病患者进行强化生活方式干预 [通过减少卡路里摄入和增加体育锻炼 (干预组) 或者通过接受糖尿病支持和教育 (对照组) 促进体重减轻], 不会减少超重或肥胖的 2 型糖尿病成人患者的心血管事件发生率。

美国糖尿病学会 (ADA) 2013 会议上公布了由法国国际预防研究所 Peter Boyle 医生主导的荟萃分析 DIABAMON 研究, 此项观察降糖药物安全性的研究显示, 二甲双胍与心血管事件风险降低有关, 而罗格列酮反而会增加该风险, 包括心衰和 MI 风险。

芬兰赫尔辛基大学的 Kimmo Herttua 博士和同事进行的一项大型研究显示, 不使用处方降压药物的高血压患者可能承受致命或非致命的卒中风险。该分析包括自 1995 年至 2007 年芬兰全国登记点 73527 例 30 岁以上患者的处方、住院和死亡的数据。这些高血压患者需要持续抗高血压治疗, 其基线状态均无卒中及心血管疾病。

荷兰鹿特丹 Erasmus MC 大学医学中心的 I. Lisanne Holster 博士及同事研究称, 与接受常规治疗患者相比, 接受新型口服抗凝剂治疗的患者胃肠道出血比例高出 55%。此项包含 17 个随机对照试验的荟萃分析刊登在 *Gastroenterology* 上。研究者指出, 此 meta 分析的优点在于重点关注胃肠道出血。

压力感受器敏感性或能帮助锁定肾交感神经消融有感者

据一项研究数据显示, 人体保持血压机制之一的心脏压力感受器敏感性 (BRS) 评估或许可以帮助预测哪些顽固性高血压患者将对肾动脉交感神经消融 (RDN) 治疗无感。Axel Bauer 博士及其同事对 50 例行经导管 RDN 术前进行 BRS 检测的顽固性高血压患者进行前瞻性研究。所有患者年龄 60.3 ± 13.8 岁, 服用 3 个或以上的降压药物后, 工作时间的收缩压为 160 mmHg 或更高, 动态血压为 130mmHg 或更高。患者 RDN 术后 6 个月, 根据平均收缩压及动态血压术后 6 个月至少减少 10 mmHg 分为消融有感者和无感者。消融有感者的 BRS 值较无感者更低 (0.16 ± 0.75 ms/mmHg vs. 1.54 ± 1.73 ms/mmHg, $P < 0.001$)。此外, BRS 与 6 个月时平均血压的降低高度相关。据接收器操作特征曲线分析显示, 相较于基线平均收缩压 (AUC 77.1%; $P < 0.001$) 或 BMI (AUC 73.4%; $P < 0.001$), BRS 与消融感应更加高度相关。此外, 多变量分析显示, 在 BMI 和收缩压测量基础上增加 BRS 评估可提高消融感应的可预测性 (C-统计量从 78.9% 到 89.5%, $P < 0.001$)。研究人员认为, BRS 评估可以帮助识别可能从 RDN 术中获益的患者。(译自: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=119898>)

TRILOGY ACS 亚组 : 血管造影术后普拉格雷使不良事件的风险降到最低

一项 TRILOGY ACS 亚组试验表明, 血管造影诊断的出现对需要采取药物治疗的急性冠脉综合征 (ACS) 患者发挥了关键性作用。与治疗前未行血管造影的患者相比, 治疗前进行血管造影可促进患者的长期结果得到更好改善。研究结果显示, 对接受血管造影的患者给予普拉格雷和氯吡格雷治疗, 其不良事件发生率更低。来自波士顿的 Stephen D. Wiviott 博士及同事对分流到药物治疗组中采用血管造影 ($n = 3,085$) 和未采用血管造影 ($n = 4,158$) 的共 7243 例小于 75 岁患者的预后结果给予分析。约一半的患者给予氯吡格雷治疗, 另一半患者给予普拉格雷治疗。30 个月时, 随机分组前接受血管造影的患者有较低的主要终点事件发生率 (心血管死亡, MI, 卒中) 以及心血管死亡、全因死亡和心肌梗死发生率。两组在卒中、GUSTO 和 TIMI 出血发生率上无差异。此外, 在血管造影的患者中, 接受普拉格雷治疗的患者较氯吡格雷的患者在主要终点、心肌梗死和卒中方面发生率更低, 但不包括心血管死亡。TIMI 大出血和 GUSTO 严重出血方面普拉格雷较高。另据 Deepak L. Bhatt 博士指出, 就目前而言, 他并不认为该研究支持普拉格雷用于 ACS 患者的药物治疗, 而就当前用药——氯吡格雷和替格瑞洛的选择则依患者的风险分层和可负担的经济能力而定。(译自: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=119878>)

稳定型 CAD 患者 PCI 术前抗心绞痛药物治疗策略使用率低且不均衡

据一项研究结果显示, 对冠状动脉疾病 (CAD) 行微创治疗前适当选用标准提倡的 2 种或更多的抗心绞痛药物具有十分重要的意义。美国 William B. Borden 博士及其同事对 National Cardiovascular Data Registry CathPCI 注册研究中的 300 772 例 PCI 术前抗心绞痛治疗的稳定型 CAD 患者进行了分析, 使用达特茅斯医疗卫生地图集 (Dartmouth Atlas) 数据评估其区域差异。以上 PCI 手术在 2009 年 1 月至 2011 年 3 月间的 1164 家医院实施。有近三分之一 (32.8%) 的患者在 PCI 术前 2 周末尝试任何抗心绞痛药物, 同期有 18.9% 的患者接受 2 种或更多同类抗心绞痛药物。相较于乡村医院, 城市医院能够在 PCI 术前提供 2 种或更多的抗心绞痛药物的平均率更高 (18.0% 对 12.8%, $P < 0.0001$), 该情况在拥有继续医学教育项目和没有继续医学教育项目的医院间类似 (17.9% 与 14.3%, $P < 0.0001$)。将 HRRs 进行比较后发现, 主要变量发生在使用 2 种或以上的抗心绞痛药物中, 变化范围为 0% ~ 42.0%, 四分位范围为 0.3% ~ 36.0%, PCI 术前 2 周合理用药率与区域开展 PCI 率无关 ($P = 0.64$)。此外, 研究人员认为 HRRs 之间的主要变量提示区域实践模式或影响医疗治疗策略的使用。(译自: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=119876>)



手术是主动脉瓣狭窄患儿长期管理的最佳策略

一项单中心回顾性分析研究结果显示,相较于球囊瓣膜成形术,外科手术对先天性主动脉瓣狭窄的新生儿及婴儿的长期预后更好。外科手术可延缓狭窄并且更有可能延迟或避免再次干预。来自澳大利亚 Yves d' Udekem 博士为首的研究人员就 1977 年至 2009 年间接受所在医院诊治的 67 例和 56 例患有先天性主动脉瓣狭窄的新生儿和婴儿的相关数据进行了回顾分析。其中 37 例患儿的初始手术为球囊扩张术,86 例患儿初始手术采用了外科手术,治疗组预设梯度峰值相似。最终随访显示,再次干预中位线时间在球囊瓣膜成形术组为 11 个月,手术组为 5 年。患儿接受球囊瓣膜成形术和外科手术后的主动脉瓣膜梯度均显著降低。在随访期中位线 8.7 年时,24% 球囊瓣膜成形术患者和 45% 的外科手术患者无需再次干预,且这些患者的中重度关闭不全和狭窄发生率也更少。(译自: JACC (2013) doi:10.1016/j.jacc.2013.07.052)



CABG 前远端预处理不仅可降低心肌损伤,且减少死亡率

一项随机对照试验表明,选择性冠状动脉旁路移植 (CABG) 术前接受远端缺血预处理的患者不仅可获得心肌保护,且有较好的长期预后。来自德国埃森医学院的 Gerd Heusch 博士和他的同事纳入于 2008 年 4 月~2013 年 10 月间西德国心脏中心的 329 例患者。所有患者在冷晶体停搏液和体外循环下首次接受选择性 CABG。患者随机分为远端缺血预处理组 (n=162; 在麻醉状态下,给予左上臂 3 个周期的收缩压和舒张压测量,每周期血压袖带反复测量 5min) 和不干预组 (n=167)。两组间基线特征类似,没有产生与远端缺血预处理相关的安全因素。结果显示,与对照组 266 ng/mL (95% CI 237-298 ng/mL) 相比,预处理患者在围术期的心肌损伤【主要终点: >72h 的心肌肌钙蛋白 I 的浓度曲线的平均面积为 321 ng/mL (95% CI 287-360 ng/mL)】减少,估计值为 0.83(95% CI 0.70-0.97; P=0.022)。主要的意向性治疗分析中显示预处理后的 5 型 MI 中 >30 ng/mL 的肌钙蛋白 I 浓度降低。1 年全因死亡率降低。MI 发生率也减少,而在心源性死亡、中风和 MACCE (术后心肌梗死和 TIA 或卒中) 方面预处理都表现出有利的趋势。然而,此研究也存在许多局限性,并具有患者群体不良事件风险低的劣势。(译自: The Lancet (2013) Vol. 382 No. 9892 pp 597-604)



荟萃分析: DES 用于 STEMI 患者较 BMS 更有效且安全

一项荟萃分析研究结果显示,相较于金属裸支架 (BMS),药物洗脱支架 (DES) 可减少 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI) 患者的靶血管血运重建 (TVR) 率且不增加支架内血栓风险。该项研究数据同时指出,在现有可用的 DES 中,依维莫司洗脱支架 (EES) 拥有最低的 TVR 率且最具安全性。以纽约 Sripal Bangalore 博士为首的研究人员分析了 28 项随机对照临床研究的数据,其中包括 14 740 例 STEMI 患者,随访人年 (数) 累计达 34 068 人年。所有临床试验结果均在 2003 年至 2012 年间发布,其涉及了 5 款美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的 DES (SES, PES, EES, ZES, and ZES-Resolute [ZES-R]) 之间的比较,或是与 BMS 的比较。其结果显示,相较于 BMS, SES、PES 和 EES 的 TVR 率 (TVR 率分别为 53%, 31% 和 57%) 有所减少。此外,相较于 BMS,以上类型的 DES 中,没有任何一款 DES 与心肌梗死发生率的增加相关。而在所有的支架内血栓发生率中,EES 与 58% 的支架内血栓减少相关,相较于 SES 和 PES, EES 的支架内血栓减少率分别为 62% 和 61%。EES 与其他 DES 有可比性。然而,研究人员指出他们仅对该临床研究的分层数据进行了评估,因此尚无法对辅助疗法的组间差别进行解释。(译自: Circ Cardiovasc Interv. 在线发表, 2013.8.6)

编者按:循证医学作为一种新兴的方法学,是以最新、最佳的科研成果为依据的临床科研方法学,它重视证据反科学思维,有别于已运用了数千年的以经验为主的临床思维方法。从早期的以经验为主体过渡到以临床证据为依据的循证医学,得益于大量成功的临床研究开展,作为医学研究和卫生研究的重要组成部分,临床研究旨在探索疾病机理、疾病防治,促进人类健康。熟悉临床医学科研方法学,将之应用到临床实践中,科学合理的设计、开展和发布临床研究,可大大促进科研人员的基础研究成果向临床应用的转化。

临床医学科研方法学及临床研究的发布

文 / 曹丰 孙冬冬 第四军医大学第一附属医院

临床研究是医学研究和卫生研究的重要组成部分,其目的在于建立关于人类疾病机理、疾病防治和促进健康的基础理论。临床研究涉及对医患交互和诊断性临床资料、数据或患者群体资料的研究,包括:疾病发生机制、转化性研究、疾病预防、行为学研究、卫生保健服务研究等多个方面。历经几个世纪的沉淀,临床研究科研方法已日趋完善,本文将对临床医学科研方法学及如何发布临床研究做一简单介绍。

一、临床研究的伦理原则

任何临床试验的开展都应当遵循临床研究的伦理原则。临床研究的主要伦理压力在于为了使他人或社会受益,少数个体作为受试者需要承担一定的责任和风险。临床研究的结果可能使受试者受益,也可使其他患有类似病症或处于患病风险的人群受益。因此,制定适当可行的设计,选择有效的临床研究终点,是保证临床研究结论有效的关键因素。在开展临床研究时,应当给受试者提供充分的信息使其自愿参与临床研究,保护受试者权益,尽



曹丰 第四军医大学第一附属医院,心血管内科副主任、教授、主任医师、博士研究生导师。担任中华医学会心血管分会学组委员,中国生物物理学会分子影像专委会常委,全军心血管青年委员会副主任委员,国家自然科学基金重点、面上、海外项目评审委员,22家SCI杂志特约审稿人。

量减少风险并增加受益，同时设置独立的监察机构对整个试验过程进行严密的监督，遵循科学合理、受损和风险最小化、利益最大化的原则。临床研究开展前，研究方案需在 [http:// clinicaltrials.gov/](http://clinicaltrials.gov/) 网站上进行注册，如无特殊原因，临床试验实施过程应严格遵照预定的研究设计。

二、成立研究团队

临床试验的开展需要优化的研究团队协作实施，无论研究规模大小，研究团队的所有成员都应当通过临床研究培训，了解和掌握临床试验实施的注意事项、相关法规等。研究团队包括：主要研究者、合作研究者、研究协调员、临床试验护士、数据管理员、统计人员、研究参与者等。

三、完善研究设计

科学的研究设计是决定临床研究意义及是否能够发表的最关键因素，不合理的研究设计不仅不能使受试者获益，还可能损害受试者利益，其研究结论也不能作为临床实践的指导。

1. 根据研究目的确立严格的纳入排除标准，哪些患者可以纳入？哪些患者必须排除？纳入排除标准与临床试验结论的确立密切相关。

2. 明确患者的随机化方法、数据的采集、记录、管理程序、统计学分析方法。

3. 计算预计纳入的样本量

4. 设计严密的分组、给药、干预、随访流程。

5. 参照研究方法设计病例报告表（Case report form, CRF）的数据域，确保 CRF 中提出的问题和需要填写的域是明确没有歧义的。研究过程中需要实施的检查、检查结果、干预情况、合并用药情况、不良事件报告、对疗效终

点的评价等都应当包含在 CRF 表格中。

6. 设计知情同意书。解释研究目的和受试者参加研究的预期时间、研究流程的具体内容以及所有试验性的步骤。介绍可能出现的风险和不适，其他可能使受试者获益的治疗方法。声明参加试验是自愿的，拒绝参加试验或在任何时候退出都不会导致受试者权益上的损失等。

7. 准备详尽的伦理学报告，接受伦理委员会的审查。

8. 设立监察委员会，明确不良事件的报告和监察流程。

9. 明确停止试验的标准。

四、数据监查

数据监查是保证临床研究顺利实施的关键。在整个研究过程中，主办者应当定期到研究基地做常规监查访问，监查试验进度和数据管理过程。监查员监督受试者是否符合纳入排除标准、是否签署知情同意书、是否遵循研究规定的干预措施以及是否及时接受评价等。监查 CRF 表是否填写完整，记录是否准确，并对照病历核实数据。发现问题后应督促研究基地人员及时修正，记录修改日期并签名。数据监查还应检查药物问责清单，确认药物发放数据是否准确，药品是否符合纳入标准并签署知情同意书的受试者领取等。

五、研究随访

研究随访是临床试验开展后最重要的工作，有效的临床随访是保证数据完整、结论有效的关键。严格按照随访时间点召回患者履行研究方案中需完成的检查，准确记录随访结果并保存好原始资料。记录所有不良事件，即使认为该不良事件与研究干预无关。及时记录终点事件的类型

和具体时间，尽可能降低失访率，确保研究结果的科学性。

六、临床研究论文撰写

1. 根据研究样本量、是否为随机对照研究、是否采用盲法及研究意义等选择目标杂志；

2. 仔细阅读目标杂志的投稿须知；

3. 严格按照投稿须知的要求撰写论文摘要，摘要是研究论文的灵魂，好的摘要可以起到画龙点睛的作用，吸引编辑和审稿人的注意；

4. 参照投稿须知准备图表，可使用 SPSS、Microsoft office、Excel 等软件绘制图表，建议使用专业作图软件，如 Origin, Axum, Sigmaplot, STATISTICA, Prism 等，这些软件都提供了强大的数据分析、管理和绘图功能，可极大改善研究数据的呈现质量；

5. 参考文献应采用专业的管理软件插入到正文中，可大大节省整理参考文献的时间，并根据投稿杂志方便切换参考文献格式；

6. 细节决定成败！关注投稿须知的每一个细节，采用什么样的符号表示统计学差异、图表的分辨率、大小等等，都应严格遵守，给编辑和审稿人留下好印象；

7. 文章修回后应针对审稿人的每一个意见进行回复，承认自身研究的缺陷与不足，即使审稿人的意见有错误，也不应当正面反驳，尽量引用已发表的权威文献来佐证自己的观点。

目前，根据临床研究改善临床治疗策略的循证医学以其科学性和有效性，得到了广大医学工作者的广泛认可。以经验为主体的医疗决策早已被以科学证据为依据的循证医学所取代，这些都得益于大量成功的临床研究开展。因此，熟悉临床医学科研方法学，将之应用到临床实践中，科学合理的设计、开展和发布临床研究，可大大促进科研人员的基础研究成果向临床应用的转化，获得有助于改善医疗保健或公共卫生的知识，优化疾病治疗方法，使更多的患者从临床研究中获益。

编者按:21世纪是循证医学的“天下”，大量有价值 and 成功的临床研究正不断推动着医学的发展与进步，而与此同时，即便是极具影响力和临床指导意义的试验有时也难免存在一些欠缺，甚至是失败的结果。2012年公布的FAME 2研究结果为FFR在临床中的推广使用提供了进一步的循证依据，但其在肯定FFR指导下的PCI治疗策略优于单纯药物治疗这一结果的同时，也因未采取双盲试验方式，以及FFR指导下PCI组明显优于对照组等研究设计和伦理上的争议而提前终止，致使试验结果存在诸如随访期过短等欠缺。那么，如何有意识地确保一项临床研究平稳启动，并使其始终蓬勃向前，运行在正确的轨道上，直至最终获取“理想”中的结果，这些元素在回归到“以患者为本，以临床为导向”的临床试验中时，或许是循证医学领域发展尤为重要的组成部分。纽约西奈山医学院的Roxana Mehran博士在今年CIT大会的第五届临床研究专题研讨峰会上，特别分享了题为“怎样开始和设立一个蓬勃发展的临床研究项目：基本要素及更多内容”的演讲，令人印象深刻。万事开头难，这句中国的“老话”用在循证医学中同样适用，Mehran博士所强调的要在临床研究的伊始就充分、全面地考虑到该研究将要面临的种种问题，从而设计、制定出一整套规范化的程序，并严格按照流程履行职责，将有助于达到事半功倍的效果。而在一项以严谨科研为基础的临床研究中，Mehran博士同时不忘强调“人为因素”。作为一项临床研究的施动者，所有参与人员如何保持热情、公开、分享、沟通与合作等人格魅力及做事风格则可以成为研究增加动力，这听来同样令人备受鼓舞，下文中就回顾与分享其中的一些细节。

怎样开始和设立一个蓬勃发展的临床研究项目：基本要素及更多内容

整理 / 池晓宇 本刊编辑部

第一步：首要目标——为什么想做临床研究？

Mehran博士强调，开启一项临床研究前，首先须要建立一个目标。而目标设立的“高度”将决定结果的质量，预想建立一个“世界一流”的临床研究小组，将有助于促进开启一个高标准、严要求的临床试验。质量关乎临床研究的一切，为此，研究人员应将打造“世界一流”的临床研究团队作为首要目标，并通过一系列的重要步骤达成这一目标。一支优秀的临床研究团队不仅是确保研究质量的前提，同时也更容易促进增加同行评审

出版物学术成果，以及增加心脏介入领域中引领地区、国家乃至世界的临床研究项目等目标得以实现。

在目标开始实施前，还应做足心理准备。临床研究不只是“照顾”患者这么简单，其涉及许多繁杂的工作，一旦开始一项临床研究，需清楚地了解将要承担的责任，包括从患者那里收集详细的信息，将其列入分析，并最终提供最高质量的研究数据，从而进一步实现为心脏病学的进步做出贡献、在学术参与中完成个人实践、抢先接触尖端技术、从同行中脱颖而出等目标，而有些责任甚至是为完成一些创新技术发展的必要步骤，例如在

美国，TAVR的开展就必须纳入临床注册。

此外，促进与心脏学领域先锋人物的沟通、出版学术文章，邀请客座演讲等十分细致的工作都是参与一项临床研究的相关人员所需分担的工作职责。而对实现自我价值的强烈向往，也是其中最为重要的责任之一，其意味着这些人员是否能够持续担当并出色地完成一项重要的临床试验。

第二步：必要准备——临床试验开启前需要做什么？

确立目标并明确责任后，还需进

行一些准备工作，这些工作中有些看似简单，但却十分必要，包括：任命一名医疗总监及一名临床研究经理；了解如何与临床委员会成员相处，如何协助做好诸如规划、签约、实地考察等定期监察时所需事宜；团队中应招募训练有素、有热情、有能力去做这一工作的临床研究协调者（Clinical Research Coordinator, CRC）以帮助协调、管理研究项目，这一角色的发挥将成为连接临床研究者、申办者与受试者之间的桥梁。除此之外，参加临床试验的中心还应有足够的空间来有序地储存文档，以备监察人员到访时能够快速、有效并有序地查阅相关资料，并且，研究组所有大宗购进的物品应得到同事和医院的同意，其应知晓研究组所做的任何决定。

临床研究的基本要素

遵循规则

“始终遵循规则，切忌走捷径，”Mehran博士在讲到临床研究的基本要素时，首先强调了恪守规则在临床研究中的重要性。“尽管这样做看似繁琐，但其却是通往成功的最佳路径。”在一项临床研究中，临床试验方案通常最能体现出研究的具体特性，因此，研究人员应“量身定制”专属的临床研究方案，并坚持按照方案行事，视其为一个程序的规则手册，随之按



Roxana Mehran 博士纽约西奈山医学院

照规则去执行，将有助于达成目标。

入选患者

此外，成功的临床研究不应以入选大样本量的患者作为仅有的目标，而更应将开展高质优秀的临床研究作为目标。

入选患者时，对方案中的入选标准与排除标准进行严格把控尤为重要，具体应掌握以下几点：通过深入

了解研究方案，预判何种类型的患者为本研究的适应证患者（充分考虑患者危险分层、症状程度等）；确定入选患者（非临时度假者）将能够完成整个研究和随访；不应通过过度吹嘘与激励机制入选患者。

不仅如此，入选患者过程中的清单核查也十分重要，如果可以，最好由两名相关人员共同对此项工作的清单进行核查，因为其涉及到入选患者

时的另一重要因素，即知情同意。

知情同意

知情同意书签署是临床研究中入选患者最为重要的步骤，其对研究者、患者及监管机构意义重大。知情同意书签署的首要原则即是，必须使用患者所能理解的话语告知并向患者解释其有可能将要参加的临床研究的所有程序，确定患者完全理解这些程序的全部内容。其次，知情同意书的签署还包含以下一些要素：患者最好在家属和朋友的陪伴下出席；最好由两名研究人员对知情同意书进行确认；研究人员与患者在临床检查表上签名并由前者保留原始文件，后者保留备份件，就法规而言，签名非常重要；建议最好对知情同意书进行“再次确认”；在面对文盲或不具备完成知情同意签署能力的一些患者时，研究人员需格外注意。

研究程序

如前所述，遵循临床研究方案的规则是临床试验中十分重要的一项基本要素，而如何更好、更具体地完成研究程序同样极为重要，这其中亦有原则和方法可依。首先，研究人员应时刻遵循研究规则并时常对规则和程序进行核查，以便及时发现和纠正违规事件；此外，不要掩盖错误。发现错误时，应及时采取行动去弥补和修

正，并将其记录在案。有时，在一项临床研究中，与研究方案出现偏差的事件难免发生，此时研究人员应尽快向项目总监及监察机构汇报并采取一系列行动，例如及时向伦理委员会报告不良事件，妥善保存所有病例报告表，召开定期研究小组会议等，以便这些难以复制的原始信息及文档能及时制定修正方案或为其他必要需求提供重要依据。除此之外，研究人员还应明确的是，患者入选仅仅是一项临床研究工作的开始，研究人员应确保与患者在住院期有足够的相处时间，以共同完成所有研究程序，并定期核查程序和规则，确保没有任何工作被遗漏。

主要责任

一项临床研究需要团队中的人员分担不同的责任，其中主要研究者应承担主要责任。因此，一旦被任命为主要研究者，其应明确自身将要承担的所有职责和责任。主要研究者应对肩负的责任亲力亲为，责无旁贷。其应具备协调各方事宜的能力，带领团队，使研究顺利进行，对研究方案以及团队了如指掌，定期与临床研究监察人员和协调员会面，就项目进展进行讨论，并且尽一切可能推广该项研究。

与监察员和申办者为友

正确处理研究者、监察员和申办者之间的关系有助于顺利完成一项临

床试验。临床监察员和申办者是研究人员的朋友，前两者可以为后者保驾护航，因此，研究人员应做好以下几点来配合其工作：一、时刻为成功的监察访问和定期探视做好充分准备，不对监察人员和申办人隐藏任何信息包括错误，以便监察人员及申办者能够帮助研究者做好诸如国家食品药品监督管理局（SFDA）进行审查探访前的准备工作，或是在 SFDA 造访前，帮助其解决和修正一些可能出现的问题；二、主要研究者、医学总监和 / 或临床研究经理应出席每一次的监察访问；研究人员应及时回顾往来信件，对监察中提出的问题进行处理和答复。

当一项临床研究涉及到审计检查时，研究人员应做好以下准备：首先，最好的准备当然是在日常就将临床研究的每一个步骤做好，并及时处理和修正过程中出现的问题；此外，应及时通知申办人与监察员有关将要进行审计的消息，在审计工作开始前获取必要的帮助；审计工作应安排在所有团队成员，包括主要研究者、医学总监、临床研究经理、主要 RC 等均能到场并已做好充分准备的情况下进行。

如何成就大样本量的患者入选

前面讲到，大样本量的患者入选并不等同于高质量的临床研究，但其为何仍是许多临床研究人员所想要达到的一个目标。其中一个重要原因在

于大样本量的患者入选可以为所做研究提供相对大量的循证依据。要达到这一目标，并非简单地筛选适应证患者即可，研究人员首先需要明确其所要开展的临床试验是真正以“患者为本”的试验，而参加试验的医生也应自愿收治符合该试验的适应证患者，否则，很可能收效甚微。因此，在入选患者时，研究人员应以热情和积极主动的态度来完成这项工作，应注重团队合作，分享成功经验。此外，还应反复进行宣传与患者教育，并精心筛选病例且不放过择期病例，以此入选更多符合标准的患者。

其他要素

多学科交叉融合是目前医学发展的一个特点，循证医学的发展也不例外。一项临床研究中，除需要导管室全职医生的支持外，还需要跨学科的合作。例如目前的热点技术 RDN、TAVR 等手术，就需要外周医生、心脏外科等医生的共同合作。

合作过程的沟通同样尤为重要。研究小组应尽量每周开展病例研讨会，对进展中的研究进行深入讨论，理清上一周已完成的工作，以及持续的遗留工作。研究人员还应与患者进行广泛沟通，与患者从入选、受试到随访进行尽可能的交流互动，直至完成试验。

流程的重要性在此也有必要重

申，因为其贯穿于每一天的工作细节中，如前所述其涉及到一项新的临床研究的开启、职责分工、筛选患者、知情同意优先等，甚至需要去平衡学术与经济的利益。因此，有必要建立一套适合自己研究中心的流程，并通过培训使每一为研究人员熟悉工作流程，确保他们将严格执行规则与程序，永远不要试图走捷径，这些将有助于提升工作效率与质量，使研究有条不紊地进行。

法规培训也是临床研究中不可或缺的要害之一。任何临床试验都应遵守当地法律法规，所有参与临床研究的人员应接受相关法规，包括《药品临床试验质量管理规范》等内容的培训，所有研究人员（其中也包括 SFDA 相关人员）需熟知并且坚决执行法规内容，其是临床研究规划中的固有要素。

除此之外，项目财务规划、数据管理系统、出版部门等都是临床研究中所需涉及到的举重若轻的要素。

演讲结束前，Mehran 博士简练地总结并重申了以上的一些要点，在此与您共勉：谨慎地开启一项临床试验；为荣誉而进行最高质量的临床研究；总以患者为本；充分沟通；成为出色的团队工作者；确保研究人员能够获得应有的激励，可以持续地付出；分享成功经验。最后，如果你致力于一项临床研究，那么请保持热情全力以赴，因为它将值得你付出。

编者按：meta分析即荟萃分析，是目前广泛应用的一种对文献进行量化综述的数据处理方式。临床meta分析的核心要素归纳为两点：一是设置研究目的，明确通过meta分析解决什么问题；二是质量控制，即确保按照规范完成meta分析，使结果可信可用。其选题包括选题和对初选课题进行可行性分析两方面的工作。选题是meta分析论文写作过程中最为关键的一个步骤，选题的好坏决定着论文的可行性和研究意义。选题完成后还需要论证题目的可行性。论证针对相关问题的研究数据是否足够进行meta分析及针对某一问题的meta分析文章是否已经发表。meta分析的根本目的在于合并针对同一问题的独立研究中相同的统计值。这种合并有两大前提：一是用于合并的独立研究在设计 and 施行上必须规范可信；二是统计量的同质。完成meta分析文章包括撰写Cochrane meta分析论文和自由撰写两种形式。在下文中，何奔教授将针对meta分析的选题和写作注意事项与广大读者进行分享。

浅谈 meta 分析的选题和写作注意事项

文 / 何奔 上海交通大学医学院附属仁济医院



何奔 上海交通大学医学院附属仁济医院；心血管内科主任 医学博士，主任医师 教授，博士研究生导师。上海交通大学心血管病研究所副所长，中国医师协会心血管专业委员会全国常委，中华医学会上海市心血管病专委会委员兼青年学组组长，美国心脏造影与介入学会委员（FSCAI），亚太心脏介入学会委员（FAPSIC），三大最具影响力的国际介入心脏病学大会（美国TCT 欧洲PCR 日本OCT）的国际主席团成员。《国际心血管病杂志》、《国际循环杂志》、《内科理论与实践杂志》等多本杂志编委；在冠心病 高血压、心律失常、先天性心脏病、心力衰竭等领域有丰富的诊治经验，尤其在急性心肌梗死急诊PTCA方面有较深的造诣。

meta分析，或称为荟萃分析，是目前广泛应用的一种对文献进行量化综述的数据处理方式。meta一词源于希腊文，意为更广泛、更全面。1955年，Beecher最先提出了meta分析的最初概念。1976年英国心理学家G.V Glass对此进行了明确定义：他将以综合现有发现为目的，对收集到的多个同类研究进行数据提取、效应量合并和综合统计分析的一系列统计原则称为meta分析。时至今日，meta分析经常会和系统综述（systematic review）的概念相混淆，后者形成于1992年，是指对具有共同目标问题的多个独立研究进行质量和结果分析的文献评价方法。目前通常将meta分析等同于包含了meta定量分析结果的系统综述，但必须指出，系统综述可以不包含meta数据分析而只进行定性的文献评价。

meta分析自二十世纪八十年代中期开始被引入到对随机对照和观察性临床研究的归纳评价中，其在医学应用中的主要目的在于：

- 1) 提取多个临床研究的数据，从而将单独临床研究中有限的病例数整合为较大的样本量，提高统计效能。
- 2) meta分析对数据的提取并不是等权重的，而是根据研究类型、质量和样本量大小对独立研究的统计结果进行加权，汇总后的合并统计量可以较为科学和客观地分析存在分歧甚至矛盾结果的独立临床研究，得到明确的总体结论。
- 3) 整合分散的独立研究的病例数据，通过统计学的方法得到与昂贵的“大样本”临床试验相仿的研究效果，从而为临床指南或者公共卫生策略的制定提供可靠而经济的依据。
- 4) 对相关临床问题的研究现状进行定量分析，为后续研究提供思路和方向。

基于这些目标，临床meta分析的核心要素可以归纳为两点：一是设置研究目的，明确通过meta分析解决什么问题；二是质量控制，即确保按照规范完成meta分析，使结果可信可用。

meta分析的立题包含两方面的工作：选题和对初选课题进行可行性分析。选题是meta分析论文写作过程中最为关键的一个步骤。选题的好坏直接决定着论文的可行性和研究意义。meta分析论文的质量，既在于所解决课题的创新性，更在于结论的实际意义。因而，所选题目最好是临床上存在争议或未有定论却急需解决的课题。“最好的问题来源于临床实践”，事实上，只有做到对所在专业临床现状和研究进展非常了解，才可能在选题中兼顾创新和深度。从这个角度讲，meta分析论文的立题应该更多由资深医生完成。而目前普遍存在的现象是许多低年资医生或研究生纯粹为了完成meta分析论文而闭门造车，只重视选题的“创新性”，一味追求冷、偏题目而忽视临床实际问题，是产生众多低质量meta分析论文的重要原因。作为青年医生或者医学生应当在临床实践中积极观察和提出问题，作为备选的meta分析题目进行积累，然后通过文献阅读和与导师的讨论确定各种题目的临床意义，这样的选题方式不但确保了论文的价值，也使meta分析的写作过程与青年医师临床能力培训紧密结合，而临床实际问题的导向也是激励作者高质量完成论文的最好驱动力。选题完成后还需要论证题目的可行性。可行性也包含两部分含义：1) 针对相关问题的研究数据是否足够进行meta分析；2) 针对某一问题的meta分析文章是否已经发表。通过电子数据库的检索，完成题目的可行性分析并不困难。需要注意的是，在一开始就要确定基本的研究入选和排除标准。理论上，高质量的meta分析要求只纳入随机临床试验，但是对于一些特殊的领域或非常有价值的临床问题，也可以纳入高质量的对照研究。研究的数量和数据的可提取性也是需要考虑的问题，统计量的合并对数据点数量有最低要求（可以参考相关说明），尽管在文章检索时设定语言限制可能带来选择性偏倚，但从数据提取角度考虑，一定数量的英语和中文文献是确保meta分析可行的重要条件。另一方面，已经发表的同类meta分析论文并非选题绝对的“拦路虎”。需要谨记，meta分析具有很强的时效性，如果出现新的临床研究或者

已发表的论文纳入的研究不够全面都可以重新撰写新的 meta 分析论文。

meta 分析质量控制的精髓在于规则预立、严格入选标准和严谨的统计方法。如前所述, meta 分析的根本目的在于合并针对同一问题的独立研究中相同的统计值。这种合并有两大前提: 第一, 用于合并的独立研究在设计 and 施行上必须规范可信。meta 分析最终结果的科学性和纳入研究的质量直接相关。因而, 必须预先制定纳入或排除独立研究的规则, 即明确可以纳入 meta 分析的独立研究的目的、设计类型和偏倚控制标准(如盲法、中心数量、人种选择等), 从而在保证入选研究科学性和可信度的基础上, 尽量减少各研究中除样本量以外的差异。合并的第二个前提是统计量的同质。一个通俗的说法是“香蕉和苹果不能相加, 过期的牛奶和新鲜的牛奶也不能相加”。在进行数据提取前, 必须明确拟进行合并的统计量定义和限制条件(如统计目的、干预或随访的时限等), 防止出现错误的合并。需要指出, 在预先设立各种标准以后, 有时会发生符合条件的研究或者某一统计指标过少的情况。对于前者, 应当仔细检查纳入和排除标准, 如果没有明显缺陷, 应该考虑等待进一步的临床研究公布, 随意降低独立研究的入选标准将严重影响 meta 论文的质量。而对于后者, 不应强求统计量的合并, 可以直接描述独立研究的统计结果作为代替。

完成 meta 分析文章可以有两种形式: 一是撰写 Cochrane meta 分析论文, 二是自由撰写。Cochrane 是 1992 年在英国牛津成立的系统综述全球协作组织。撰写 Cochrane meta 分析是指按照 Cochrane 协作网统一工作手册规定的方法和原则, 在相应 Cochrane 专业编辑小组指导和帮助下完成 meta 分析写作, 符合标准的论文将发表在 Cochrane 图书馆内(SCI 收录)。完成 Cochrane 论文的步骤较为繁杂, 首先必须由编辑小组判定选题合理且无重复时才可以获得注册。Cochrane meta 分析只纳入随机对照临床实验, 文献检索和数据提取需要多位作者进行集体讨论, meta 分析的每一步骤都需要按照指导手册的要求进行并受到编辑小组的监督和指导, 此外对论文的节点进度、格式也都有严格的限制。进行 Cochrane 注册论文写作的益处在于需要强制性遵守规范流程, 完成的论文质量上乘, 对初学者也是非常好的培训过程。作者当然也可以选择自由撰写的方式完成 meta 分析, 其优点在于选题较为灵活(可以重复已有或相似的题目), 可以加入一些新的统计方法(Cochrane 统计方法较少)以及拥有更多的投稿选择。但作者同样应当遵循上述质量控制的原则。

meta 分析的写作中还有种种技巧, 在各类文献中已有专门讨论, 本文不做一一赘述。文章立于形而传于神, 只要牢牢把握立题的新颖和深度, 严格控制入选研究的质量, 正确选择进行合并的统计指标, 就能为一篇成功的 meta 分析论文构建良好的基础。

责编 / 郑建洁 (Tel: 010-84094350
Email: @ccheart.com.cn)

编者按: 医学科学研究中必须采用的两种方法包括专业方法与统计方法。通常, 课题研究的创新性有赖于前者, 而研究的科学性则有赖于统计方法, 后者也是所有医学研究的共同方法, 因此理清其内在逻辑, 不仅有助于提高研究报告文献的写作质量, 同时有助于内容知识被快速接纳以及传播。下文中有有关医学统计学的逻辑基础概述或可抛砖引玉, 有助理清逻辑。首先, 医学统计学逻辑基础统计学核心问题是研究总体与样本之间的关系, 而鉴于总体的无限性和巨大的特征, 因此对使用不完全归纳法得来的科学“抽样”样本的研究, 可获取对总体的推断。其次, 生物统计学对照原则与“求因果五法”的差异法、重复原则、随机化原则可以实现样本含量的科学归纳, 例如其分别可对处理因素和非处理因素的差异进行科学对比; 可以探求现象间的内在因果关系; 保证研究过程中研究对象或次数的量; 以及保证研究过程中质的规定性。另外, 概率是统计归纳推理中最基本的概念, 其是事物发生的度量, 是统计归纳的必备工具。除此之外, 贯穿着反证法 (Reduction ad absurdum) 的假设检验逻辑推理过程“建立假设——验证假设——作出结论”则是推断总体的有效途径之一。更多有关统计学数学表达与辩证逻辑以及医学统计学的报道准则的相关内容, 下文也将一一呈现。

医学统计学的逻辑基础与报道准则

文 / 向晋涛 武汉大学人民医院

从本质上看, 一般进行医学科学研究必须采用两种方法, 其一是专业方法, 其二是统计方法。前者保证课题研究的创新性, 后者保证研究的科学性。医学统计方法是所有从事医学研究的共同方法。弄清其内在逻辑含义, 则有助于我们正确使用与报道。这对稿件的快速被接纳及知识传播无疑具有重大意义。

一、医学统计学的逻辑基础

1. 由样本到总体与不完全归纳

统计学的核心问题是研究总体与样本之间的关系。

总体 (Population) 是我们研究的全部对象。总体又分为无限总体和有限总体。例如, 我们要研究新生儿体重, 因为新生儿是无止境的, 所以这一总体可以设想是无限的。如果要调查一所学校今年新生的身高, 这一总体则是有限的。生物统计学所遇到的总体多数都是无限总体。构成总体的

每个成员称为个体。由于总体的无限性或总体很大, 为了达到对总体的认识, 又无法穷尽总体的所有个体, 为此采取了科学“抽样”得到样本, 通过对样本的研究推断其总体。其实质是采用的不完全归纳法。

样本是总体的部分。样本内个体数目称为样本含量。如何确定样本的含量属于科学归纳问题。

2. 生物统计学的三大原则与科学归纳

2.1 对照原则与“求因果五法”的差异法

生物学实验涉及三个基本要素: 处理因素、受试对象和实验效应。科学探求三者的内在联系是实验的最终目的。影响医学实验效应的因素错综复杂, 往往处理因素与非处理因素引起的效应交织在一起。对照 (Control) 的意义在于它可以使处理因素和非处理因素的差异有一个科学的对比。实验设计的目的是使处理因素 T 能得到相应的实验效应 e, 即 e 是 T 相应的结果: $T \rightarrow e$; 众多夹杂的非处理因素的总

和以 S 表示, S 的影响结果以 s 表示, 则整个实验的因素与效果可以写成 $T+S=e+s$ 。实验效应 e 是与 s 混在一起的, 实验设计的主要任务是如何使 e 能单独显示出来。实验对照, 使实验中两组的 S 均衡, 即 $S_1=S_2$, 这样实验组 T 的效应 e 就可显不出来。用公式表示:

$$\begin{array}{l} T+S_1 \rightarrow e+s_1 \\ O+S_2 \rightarrow s_2 \\ \hline T \rightarrow e \end{array}$$

差异法是这样来探求现象间的因果关系的: 如果被研究现象 (实验效应) 出现的场合与被研究现象 (实验效应)

不出现的场合只有一个情况 (处理因素) 是不同的, 其他的情况 (非处理因素) 完全相同, 而两场合唯一不同的这个情况 (处理因素) 在被研究现象 (实验效应) 出现的场合中是存在的, 在被研究现象 (实验效应) 不出现的场合中是不存在的, 那么这个唯一不同的情况 (处理因素) 就是被研究现象的原因 (或结果) (括号内文字为笔者所加, 目的是便于比较分析)。用公式表示为:

场合	先行 (或后行) 情况	被研究现象
(1)	A, B, C	a
(2)	-, B, C	-

所以, A 情况是 a 现象的原因 (或结果)

从以上可以看出: 生物实验是从处理因素→处理因素引起的效应; 差异法是从效应 (现象) →引起效应的因素 (情况), 它们的思维方式和操作的出发点相反, 但它们都是寻求原因效果的一一对应关系。从公式可以得出两者的本质是一样的。可以说对照是求因果关系五法的差异法在医学实验中的具体应用。它是一种探求事物内在联系的科学方法。

2.2 重复原则与研究量的保证

重复 (Replication) 就是将一基本实验重做一次或几次。例如, 测定不同年龄组正常人的血红蛋白含量的实验, 在每一年龄组内测定一人, 即为一基本实验, 若将这一基本实验重做 5 次, 即每一年龄组抽取 5 人测血红蛋白含量, 则称该实验有 5 次重复。重复有三个重要意义: (1) 因为只有重复, 才能得到实验误差的估计。根据误差的估计值, 才能判断处理之间的差异是否存在统计学上的显著性。(2) 设置重复, 可以更精确地估计处理效应。例如, 比较两种不同药物的疗效, 每一种药物只由一人服用。服用 A 药的人 10 天痊愈, 服用 B 药的人 12 天痊愈。这时我们无法正确判断药效有无差异。两种药物之间的差异可能是药效不同, 也可能是由于实验误差造成的。若以上结果是 n 次重复的平

均值, 由于平均数的方差只是样本方差的 $1/n(sx^2=s^2/n)$, 当 n 足够大时, A 和 B 之间的差异, 就有理由认为是不同药物的效应。(3) 重复是扩大一个实验的推断范围的方法。我们不能根据一个或几个人的某项检测值而推断总体人群这项值的范围。只有通过选择适宜的变动相当多的 n 个人检测值, 即重复 n 次实验后, 才能从样本达到对总体的推断。因此, 重复是对归纳事物研究量的保证, 即所归纳的事物要达到一定的数量。达不到一定数量的事物的归纳是不可靠的归纳。重复保证了研究过程中研究对象或次数的量。

2.3 随机化原则与研究质的保证

随机化 (Randomization) 是指实验材料的配置和处理的顺序都是随机确定的。(1) 对实验材料的随机化保证了实验材料 (样本) 与总体材料在质上的统一, 即样本能够代表总体, 亦即样本具有代表性。(2) 对处理的顺序随机化就是保证每一个实验材料受到的处理在质上是统一的, 即每种处理有同等的机遇被分配到任何一个实验材料上去, 不论对它有利或不利。随机化提供了机会均等的方法, Cochrane 和 Cox 说过: “随机化多少有点像保险, 它是一种对付也许会也许不会发生的扰乱的防患未然的措施, 这种扰乱即使发生, 也是可能严重可能并不严重”。对实验做适当的随机化从效应上讲还可以平均掉可能存在的外来因素的影响。如在前面药效实验中, 假设药效受年龄影响。若服 A 药的都较年轻, 服 B 药的都较年老, 这时药效与年龄效应混杂, 降低了实验结果的可靠性。经过随机化, 每一药物组中均有不同年龄的个体, 这样就可以防止不同处理之间比较时可能产生的偏倚。总之, 随机化原则保证了研究过程中质的规定性。

3. 概率与统计归纳推理

概率 (Probability) 是事物发生的度量。事件如属常有, 它的发生概率是大的; 事件如属不常有, 它的发生概率是小的。大多数人都以一种或另一种方式使用过整个范围的

概率。如果有人说: “这次火警可能是粗心大意之故”, 他对于原因何在根本还没有确定; 如果他说: “这次火警几乎肯定是粗心大意之故”, 他对于原因的感觉就很强烈了。统计学中把此类形容性的但不确定的诸如 “可能、几乎肯定” 等字眼代以处在 0~1 之间的数字; 精确地指示出一桩事件可能到怎样或者不可能到怎样。统计学方法被用来从局部推断整体, 即从样本推断总体。显然在资料不完全的情况下, 我们不能期望每一推断都是正确的, 机遇起了一部分的作用, 那些因果关系很明确的定律并不适用。在这种情况下, 我们就必须借助概率这个概念来描述对某一推断程度的量度或者借助概率和假设检验达到统计推断的目的。从某种意义上说概率是统计归纳推理最基本的概念, 离开了概率, 统计归纳推理就失去度量的工具。

4. 假设检验与反证法

我们根据统计的原理, 利用一般数学方法获取了关于样本的数据后, 如何通过样本去推断总体呢? 由样本推断总体是以各种样本统计量的抽样分布为基础的。对总体的推断可以通过两条途径进行。其一是统计假设检验 (Statistical test of hypothesis); 其二是总体参量估计 (Estimation of population parameter)。这里主要讨论假设检验与统计推断。

如试验某种减肥药是否有效, 可通过样本中用药前、后体重的差值作出推断, 并对该药是否可推广作出决策。在作假设检验时, 首先要有个假设 H_0 : 该药无减肥作用, 其对立假设 H_1 则是该药有减肥作用; 然后用配对计量资料 t 检验 (或其他方法) 来验证假设; 最后再作出拒绝或不拒绝 H_0 的结论。这里的 “建立假设——验证假设——作出结论” 贯穿着反证法 (Reduction ad absurdum) 的逻辑推理过程。

4.1 建立假设

(1) 假设是对于总体特征的表述。上例推论的总体是假想的, 包括所有使用该药的受试者用药前后的体重差值, 其均数为 μ , 因而可写成 $H_0: \mu = 0, H_1: \mu > 0$ 。(2) H_0 是从反证



向晋涛 武汉大学人民医院, 医学学士, 科技哲学硕士, 研究方向为电生理学、科技编辑和医学科学研究方法。《中国心脏起搏与心电生理杂志》编辑部主任, 编审, 中国生物医学工程学会心律分会委员, 中国心电学会委员。发表有影响的心血管学术论文20余篇。组织心律失常专题会议近20次。

法的思想提出的。本例最初的问题是“该药是否能减轻肥胖者的体重？”而这里提出的 H_0 是“该药无减肥作用”，称无效假设，意图是提出根据以否定它，即回答：“是的，该药能减轻体重。”故 H_0 亦称解消假设。 H_1 是和 H_0 相联系而对立的。(3) H_0 与 H_1 不是平列的。 H_0 是验证的主题，只有在 H_0 被拒绝的情况下才接受 H_1 ，故 H_0 称为备择假设。(4) H_0 和 H_1 的具体表述随资料性质、分析目的和检验方法而异。

4.2 验证假设

(1) 由样本推断总体都是以统计量的分布为推理依据的(如 t 检验中的 t)。(2) 在计算统计量时必须用到有关 H_0 。如上例，

$$t = \frac{x - 0}{s / \sqrt{n}}$$

式中 x 为样本体重差值的均数， s 为差值的标准差， n 为样本含量， 0 来自 $H_0: \mu = 0$ 。因此，上述 t 的抽样分布可视为在 H_0 成立条件下统计量 t 的概率。如果这里不用 H_0 ，那也就无法获得 t 的分布。(3) 推理的基本思想是反证法。意思是如果在某一统计量的概率分布中，抽得现有样本统计量的概率 P 很小，我们就怀疑样本数据与所设 H_0 有矛盾，而这种矛盾不宜用抽样误差来解释，故拒绝 H_0 ；相反，若抽得现有样本统计量的概率 P 并不小，也就是样本数据与所设 H_0 虽不一致，但仍可用抽样误差来解释，故我们就没有理由拒绝这个 H_0 。(4) 确定 P 值的大小应该事先规定一个标准，这个标准称为检验的含量，即检验水准或显著水准 α 。

4.3 作出结论

(1) 若 $P \leq \alpha$ ，则拒绝 H_0 ，这就是“有显著性”的同义语。按反证法的逻辑推理必须导致接受 H_1 。如上例可以认为该药减肥有效，可以推广。(2) 若 $P > \alpha$ ，则不拒绝 H_0 ，就是“无显著性”的同义语。按反证法的逻辑推理，不拒绝 H_0 ，却未必蕴藏着 H_0 的真实性。而从决策论的观点看，只好接受 H_0 ，或者说暂时接受它。如上例，可认为该药无效，

不予推广。这点类似临床上常说的：“根据现有检验，未发现阳性结果，只好作无病处理。”；或者说：“阴性待诊”。(3) 上述两种结论不是绝对的肯定或否定，都有发生错误的可能性，因而是概率性的。

在医学科学研究中经常用到假设检验，正确理解其基本涵义和逻辑推理将有助于正确应用。

5. 统计学数学表达与辩证逻辑

统计学方法的整体与部分、集中与离散、正态与偏态、直线与曲线、比较与分类、演绎与归纳等辩证法已有学者论述。世界是辩证的，因此研究世界的方法也应该是辩证的。统计学是数学的方法，其成为现代科学研究的重要手段的另一重要原因就是它把丰富的辩证法赋于了数学表达、推导和计算。例如：

$\bar{x} \pm s$ (均数 \pm 标准差)： \bar{x} 表达了研究对象数量的集中趋势，而 s 则表示其数量的离散程度，因此 $x \pm s$ 是集中与离散的统一。

% (百分数)：%表示相对数，其实质是由分数即分子/分母组成，分子表示部分，而分母表示整体，%体现了部分与整体的关系。

$\mu \pm 1.96 \sigma \bar{x}$ (总体均数 ± 1.96 总体标准误)：是在 μ 与 σ 已知的总体中，随机抽取样本含量为 n 的许多样本，这些样本均数服从正态分布，而在 100 个样本中，理论上 95 个在 $\mu \pm 1.96 \sigma \bar{x}$ 的范围内。这是从共性到个性，在思维方法上属于演绎推理形式。

$\bar{x} \pm t^{0.05, v} s^x$ [样本均数 $\pm (\alpha = 0.05, v = n - 1$ 时的 t 界值) \times 标准差]：是在 μ 与 σ 未知的情况下，估计总体均数可能在什么范围内，称为 95% 可信区间。理论上作 100 次估计，求得 100 个区间，其中有 95 个区间将包含总体均数在内。这是从个性到共性，在思维方法上属归纳推理形式。

总之，统计方法是充满辩证法的数学方法，对其辩证

表达、推理与运算的理解，无疑会有助于正确运用。

二、医学统计学的报道准则

与一般科学研究必须采用的两种方法(专业、统计方法)相对应，科技论文中始终贯穿着两条主线：专业主线与统计主线。既然科技论文是为读者服务的，那么医学统计学的报道就必须贯彻一条宗旨：使普通的、具有一般素养的读者(而不是研究特殊课题的专家)在初次阅读时就能够看懂。这样关于医学统计学的报道就必须遵循一定的报道准则。

1. 描述具有足够细节的统计学方法，从而使有素养的读者能够通过原始资料核实报道的结果。

2. 若可能，用定量所见及其表述给出测量误差或不确定性(诸如可信限)的适当指标。

3. 避免单独地依赖统计学假设检验，如使用 P 值，这样不能表达出重要的数量信息。

4. 适宜地选择实验对象。

5. 给出其随机化的细节。

6. 对任何盲法的观察，应描述其实验方法及成功之处。

7. 报告治疗的并发症。

8. 给出观察的例数。

9. 报告观察中的丢失(如临床试验中的丢失)。

10. 研究设计和统计学方法所引用的参考文献必须是标准的出版物(给出所在的页数)，如有可能，最好引用报道该设计和方法的原始论文。

11. 指明所用的任何通用计算机程序。

12. 在方法部分对所用统计学方法进行综合描述，在结果部分总结数据时应详细说明分析资料所采用的统计学方法。

13. 图表仅限于用以说明文章的论据并提供支持。在许多项目中使用曲线代替表格，不要使图与表的资料重复。

14. 在统计中避免非专业性地使用专门术语，如“随机化”(它是指随机化的设计)，“正常”，“显著”，“相关”以及“样本”。

15. 规定统计术语、缩写及常用符号。

(参考文献略)

责编 / 池晓宇 (Tel: 010-84094350
Email: xychi@ccheart.com.cn)

编者按：meta分析是指对关注同一科学问题的不同研究的结果进行定量综合的统计方法。通过合并多项研究、增大样本量能够增加效应估计精确度和统计效能，克服了单个小样本研究精确度低的缺陷，使其在统计学上更容易获得确定的结论。临床研究是否适合开展meta分析，主要取决于对异质性（heterogeneity）即纳入系统综述中的原始研究之间的差异的评价。对于纳入的合格研究，首先应评价是否存在严重的临床异质性，如果存在则应根据临床异质性的来源进行亚组meta分析或叙述性合并；如不存在严重的临床异质性，则可通过异质性检验定量评价异质性，并根据统计学检验的显著性选择固定效应模型或随机效应模型进行meta分析。在其实施过程中，常见的结局数据包括连续数据和分类数据两种类型。对于不同的类型，结局指标也有所不同。通常meta分析的结果以森林图、漏斗图和敏感性分析为主。鉴于meta分析在国内外医学文献中的应用日益增多，本刊特邀请中国医学科学院北京协和医学院的王波博士就“meta分析的统计学问题”为我们一一详细介绍。

meta 分析的统计学问题

文 / 王波 中国医学科学院健康科普研究中心



王波 中国医学科学院北京协和医学院；副研究员、博士。2009年毕业于北京大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系，获得博士学位，研究方向为循证医学与流行病学。2007年受政府公派至澳大利亚进行博士联合培养。参与过慢病流行病学、临床流行病学、传染病流行病学、药物流行病学等领域的多项科研课题，已发表SCI文章4篇、国内核心期刊12篇、参编学术著作3部。

一、meta 分析的基本原理

“meta”来源于希腊语，意为“之后的，更综合的，二次的”。meta分析是指对关注同一科学问题的不同研究的结果进行定量综合的统计方法。

通常，研究的样本量大小直接影响效应估计的精确度。而效应估计的精确度高低，则直接反映为其可信区间的宽窄。因而，样本量越小的研究，其效应估计的精确度越低，相应的可信区间越宽，就越可能出现统计学上不确定的结果；样本量越大的研究，其效应估计的精确度越高，相应的可信区间就越窄，越容易出现统计学上显著的结果。例如，2项关注降压药效果的、以血压为结局的研究分别获得了-4 mmHg (-7, 3) 和 -4 mmHg (-7, -2) 的研究结果。前者的可信区间较宽，其效果在统计学上是不确定的（既可能使血压降低最多7mmHg，又可能使高血压升高最多3 mmHg，还可能对血压没有任何效果）；后者则发现了统计学上显著的降压效果。

meta分析通过合并多项研究、增大样本量能够增加效应估计的精确度和统计效能，克服了单个小样本研究精确度低的缺陷，因而更容易获得统计学上确定

的结论。meta分析的基本原理为在赋予每项研究不同权重的基础上，对来自原始研究的效应估计进行加权合并，获得一个加权平均的效应值（式子1）。每项研究所获得的权重大小，则根据效应估计的方差（标准误的平方）的倒数来确定（式子2）。通常，样本量愈大的研究，其效应估计的方差愈小（方差的倒数愈大），获得的权重也愈大。从某种意义上说，meta分析大致与关注同一问题的大规模、多中心临床试验相当。

$$\text{weighted average} = \frac{\text{sum of (estimate} \times \text{weight)}}{\text{sum of weights}} = \frac{\sum T_i W_i}{\sum W_i}$$

式子1

$$\text{generic inverse variance weighted average} = \frac{\sum (T_i / S_i^2)}{\sum (1/S_i^2)}$$

式子2

二、meta 分析的适用情形

meta分析是否适用，与异质性的密切程度密切相关。通俗地说，异质性（heterogeneity）就纳入系统综述中的原始研究之间的差异。根据其来源的不同，可分为临床异质性、方法学异质性和统计学异质性。临床异质性是指原始研究在研究对象、干预措施、对照或结局等临床特征上的差异，方法学异质性是指原始研究在研究设计、研究质量上的差异，由临床异质性和（或）方法学异质性所导致的原始研究效应估计上的差异，称为统计学异质性。

异质性检验可用于检查原始研究的结果是否具有一致性或可合并性。由于meta分析的样本量是纳入研究的数量，在纳入研究数量较少时把握度较低，因而判断异质性检验显著性的P界值通常为0.10（不是一般统计学检验的0.05）。当P ≤ 0.10时，则认为原始研究的结果存在统计学

上显著的差异，即存在异质性。另外，也可以通过异质性检验提供的I²对异质性的进行定量判断（例如当I² > 50%时，可认为存在统计学上显著的异质性）。一般情况下，如果存在严重的异质性（特别是临床异质性），则不适合直接使用meta分析进行结果合并。

meta分析具有2种模型，即固定效应模型和随机效应模型。在固定效应模型里，所有研究估计的是同一个干预效应，研究结果之间的差异完全来源于机会，即没有统计学异质性。在随机效应模型里，所有研究估计的不同的、但服从某个对称分布的多个干预效应。对称分布的中心反映了这些效应的平均值。研究结果之间的差异不仅来源于机会，也来源于干预效应的不同。

当meta分析不适用时，可以通过叙述性合并（narrative synthesis）对原始研究的结果进行定性合并，即通过表格对合格研究的研究特征（如研究设计、研究对象、研究结局、研究质量等）与研究结果进行结构化的比较和总结，定性评价研究结果在不同研究特征上是否相似（即研究结果是否与某些研究特征有关）。

因此，是否适合开展meta分析，主要取决于对异质性的评价（图1）。对于纳入的合格研究，首先应评价是否存在

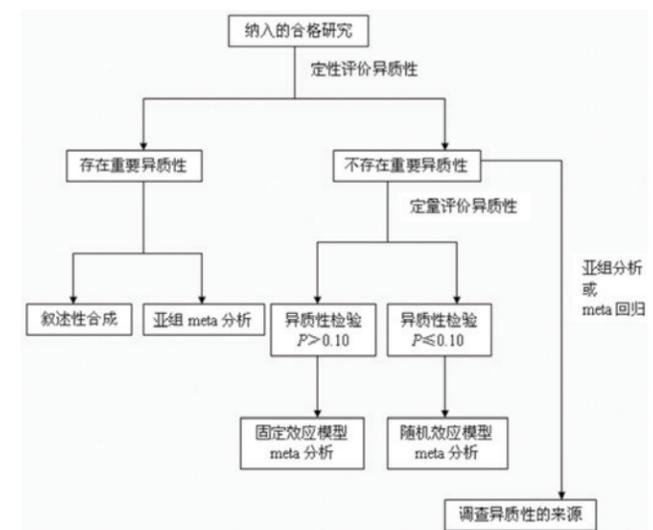
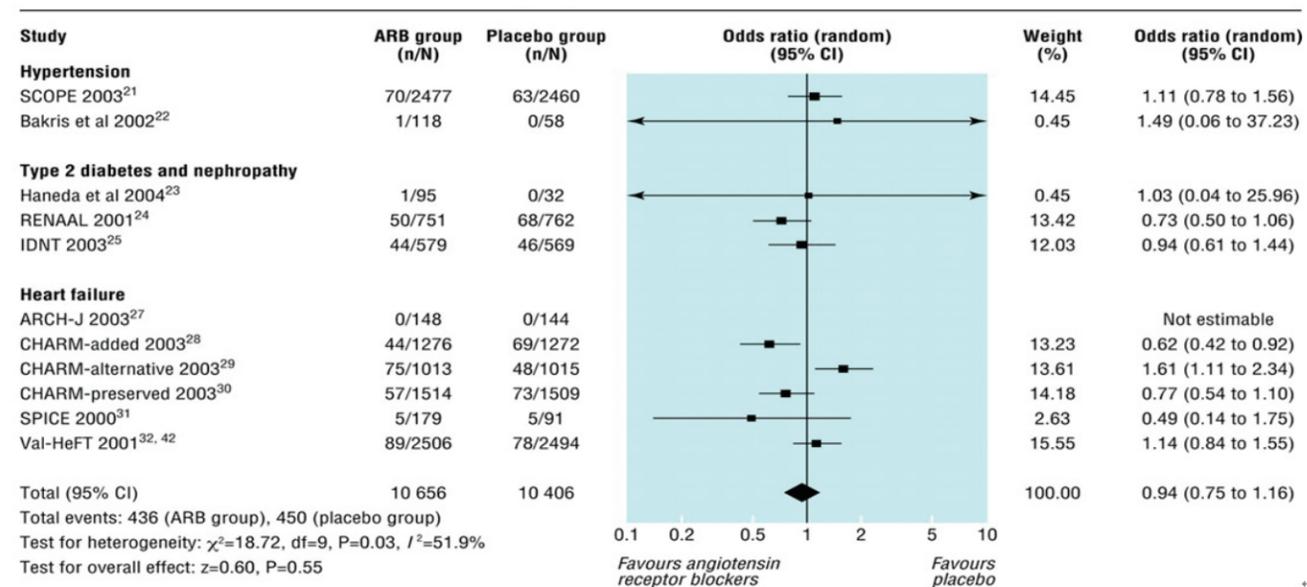


图1. 通过异质性评价选择meta分析方法

图2. 血管紧张素受体拮抗剂对心梗发生的危险 (与安慰剂比较)



在严重的临床异质性，如果存在则应根据临床异质性的来源进行亚组 meta 分析或叙述性合并；如不存在严重的临床异质性，则可通过异质性检验定量评价异质性，并根据统计学检验的显著性选择固定效应模型或随机效应模型进行 meta 分析。另外，不论是否存在统计学上显著的异质性，都鼓励通过亚组分析或 meta 回归对异质性的来源进行探索，从而有利于获得对临床决策具有重要意义的线索（例如治疗在某些特征的患者中有效，而其他患者中无效）。

三、meta 分析的实施

常见的结局数据包括连续数据和分类数据两种类型。对于连续数据，原始研究通常使用均数差 (mean difference, MD) 作为结局指标，在 meta 分析中则通常使用均差 (mean difference, MD) 或标准化均差 (standardized mean difference, SMD)，后者主要适用于对同一结局指标采用不同的测量单位的情形（如不同量表）。对于分类数据，原始研究通常使用相对危险度 (relative risk, RR) 或比值比 (odds ratio,

OR)。具体分析过程可以使用 Revman、meta-Analyst、meta-Test 等软件进行（以 Revman 使用较为广泛）。

四、meta 分析的结果

1. 森林图 (forest plot)

meta 分析的结果主要以森林图的形式呈现。以 McDonald MA 等 2005 年在 *BMJ* 杂志发表的系统综述中的森林图为例，来说明如何阅读 meta 分析的结果（图 2）。该系统综述通过 meta 分析关注血管紧张素受体拮抗剂对心梗发生的危险。每一行代表一项原始研究的信息，包括作者与发表时间、治疗组发生心梗的例数与总例数、安慰剂组发生心梗的例数与总例数、原始研究的效应估计与 95% 可信区间以及 meta 分析中赋予该项研究的权重。线段的两端分别代表 95% 可信区间的上、下限，正方形的中心代表效应估计值，其面积大小代表研究被赋予的权重多少。通过 meta 分析产生的结果用菱形（钻石形）表示，其跨越无效线，则提示未发现治疗组与安慰剂组之间的显著差异。图

表1. 血红蛋白浓度加权均差的亚组分析结果

分组变量	分析比较的数目	效应估计 (95% 可信区间)	P	异质性检验 (P)
基线血红蛋白浓度				
< 120.00g/L	5	8.02 (10.64, 25.40)	< 0.001	86.75 (< 0.001)
≥ 120.00g/L	3	2.53 (1.01, 4.04)	0.001	1.36 (0.510)
干预剂量				
< 10.00mg/d	5	5.92 (-0.65, 12.48)	0.080	108.98 (< 0.001)
≥ 10.00mg/d	3	23.79 (10.79, 36.79)	< 0.001	60.80 (< 0.001)

形的下部提供了异质性检验的结果， $P=0.03$ 提示存在统计学异质性，应采用随机效应模型进行 meta 分析。

2. 漏斗图 (funnel plot)

除森林图外，还应关注发表偏倚是否存在。发表偏倚是指具有统计学显著性意义或阳性的研究结果较无显著性意义或无效的结果被报告和发表的可能性更大。大量研究提示，医学研究领域发表偏倚的问题相当严重。当存在发表偏倚时，可能会夸大疗效，甚至得到一个虚假的疗效。对发表偏倚可以使用漏斗图进行检验。漏斗图以原始研究效应估计值为横坐标、以研究精确度或样本量为纵坐标绘制的散点图。样本量小或精确度低的研究结果通常分散在图形底部很宽的范围，而随着样本量增大，精确度提高，研究结果则集中在图形上部一个较窄的范围内，从而形成一个对称的倒漏斗形状。因此，通过检查漏斗图的对称性，可以检验是否存在发表偏倚。如果图形呈现明显的不对称，表明偏倚可能存在。

3. 敏感性分析 (sensitivity analysis)

有时，meta 分析会进行敏感性分析，即采用两种或多

种不同方法进行 meta 分析，比较这两个或多个结果是否相同的过程，其目的检查结果的稳定性。例如由于信息缺失无法判断某项研究是否应纳入，此时可将该项研究在纳入和不纳入的情况下分别进行 meta 分析并比较结果是否相同。此外，敏感性分析还可用于检查低质量研究、非英文文献、对原始研究进行的调整分析或估算是否影响了结果的稳定性。

五、异质性来源的调查

通过对异质性来源的调查，有助于获得可能具有重要的临床意义的发现，以及为新的研究提供线索。常用的调查异质性来源的方法包括亚组分析和 meta 回归。在选择特征变量（分组变量）时应有其他生物学证据的支持，并在分析前就确定要调查的特征变量，事后分析容易出现假阳性。表 1 提供了一个亚组分析的实例。在该项 meta 分析中，我们关注了 EDTA 螯合铁改善铁缺乏人群血红蛋白的效果。并选择基线血红蛋白浓度和干预剂量 2 个特征变量进行了亚组分析，结果发现基线血红蛋白浓度越低，治疗效应越大。 责编/周荣卫 (Tel: 010-84094350 Email: rwzhou@ccheart.com.cn)

编者按：非劣效试验仅需要证明试验产品不差于对照产品。临床试验中想获得非劣效结论具有特定的方法及流程，如果想证明一个新治疗方法与对照方法同样有效，需要先明确两治疗方法间能够被接受的具有临床意义的非劣效界值。非劣效界值是非劣效试验中最关键的概念。同时，非劣效试验中还存在着很多研究者必须注意的问题，需要临床专家与统计师通力合作，以便为临床试验的成功提供保证。

文 / 王杨 国家心血管病中心 阜外医院

谈临床试验中的非劣效试验

王杨 国家心血管病中心阜外医院高级统计师，国家心血管病中心、医学研究统计中心统计总监。比利时鲁文大学、美国杜克大学访问学者。SFDA药物及器械审评特聘统计专家，参与并起草SFDA多项产品临床试验指南。具有临床研究及生物统计领域10年工作经验，主要致力于试验设计及临床试验相关的统计方法学研究。在同行评议期刊上发表方法学文章6篇（第一作者）。

非劣效设计在临床试验中变得越来越普遍，与传统的差异性检验（优效设计）相比，在非劣效试验中仅需要证明试验产品不差于对照产品即可（这里产品可以指药物或医疗器械）。非劣效试验不断增加的原因在于，随着医学研究的快速发展，目前对于很多疾病而言，已存在明确有效的治疗方法，在已经明确有效的治疗方法基础上，再进一步的显著提高疗效变得非常困难。另一方面，安慰剂对照试验虽然能够更明确地验证新产品的效果，但是出于伦理学考量，安慰剂对照往往不可行。所以，以阳性治疗方法作为对照组的非劣效试验逐渐增多。

从概念上看，非劣效试验中仅需要证明试验产品的安全性和有效性与对照产品相当。临床试验中想获得非劣效结论有特定的方法，ICH 指导原则指出：通过组间检验 P

值大于 0.05 而做出试验组非劣效于对照组的结论是错误的（这一点往往被国内的研究者所忽略）！如果想证明一个新的治疗方法与对照方法同样有效，需要先明确两治疗方法间能够被接受的最大差异水平。这个差异水平被叫做“非劣效界值”，非劣效界值必须具有临床意义。例如，对照组的有效率为 90%（有效率越高越好），如果试验组产品的有效率仅为 80%，那么从临床角度判断，是否还能认为两组的疗效相当？如果对于特定的疾病和治疗方法，临床医生认为试验组与对照组相比，有效率相差只要不超过 10%（比对照组低），仍可认为试验产品不比对照差，那么就可以将非劣效界值确定为 10%。实际上，非劣效界值有着实际的意义，如果在非劣效界值为 10% 的前提下，证明了新的治疗方法非劣效于对照方法，那么今后临床医生在采用

该新方法对患者进行治疗时，每治疗 100 个患者，将有可能比使用传统方法治疗，多增加 10 例的无效患者。如果从这一实际意义的角度考虑，超出的无效患者比例不能被接受，反过来则说明所制定的非劣效界值过宽，将不合理的界值进行修正的方法就是缩小非劣效界值（减小组间能够被接受的最大差异水平）。

一般非劣效试验的流程为：1) 在研究方案中预先指明非劣效界值；2) 估计试验组和对照组间分别的疗效水平；3) 统计学显著性水平一般取双侧 5%，把握度最低取 80%；4) 在研究完成对数据进行分析时，需要给出试验组和对照组间差异的 95% 置信区间，如果置信区间的上限小于非劣效界值，则可得出非劣效结论（低优指标是这一判断标准，低优指标指终点结果的数值越小越好，例如死亡率；而本文之前例子中给出的有效率则为高优指标，高优指标判定非劣效结论是否成立时，需要关注组间差异 95% 置信区间的下限是否大于非劣效界值）。如果组间差异的 95% 置信区间将非劣效界值包括在中间，此时则不能得出非劣效结论，说明两比较组之间可能出现的最大疗效差异，超过了临床上能够接受的最大幅度。

非劣效试验虽然仅需证明试验组不差于对照组（不需证明比对照好），但不代表非劣效试验中需要的样本量小于优效试验。决定非劣效试验样本量大小的因素包括：非劣效界值、试验组与对照组的预期疗效、统计学显著性水平及把握度，其中最为关键的就是前文讨论的非劣效界值。通常，非劣效界值越小（越严格），试验所需要的样本量越大，非劣效界值越宽（能够接受的组间差异越大），试验所需要的样本量则越小。

非劣效试验中还存在着很多研究者必须注意的问题，例如，确定界值时需要结合既往安慰剂对照试验（当前非劣效试验中的对照组与安慰剂进行的试验）的结果，在获得非劣效结果后是否可以进一步进行优效性推断，全分析人群和符合方案人群的结果在非劣效试验中哪个更合理，以及非劣效试验中的退化问题等。总之，非劣效检验不同于传统的差异性检验，在设计 and 结果解读时都有其相应的特定方法，非劣效试验中最为关键的概念就是非劣效界值，其关系到研究的样本量规模以及最终是否能够得到非劣效的结论。在整个过程中，需要临床专家与统计师通力合作，以便为临床试验的成功提供保证。

编者按: 临床实践指南即通过系统综述生成的证据以及对各种备选干预方式进行利弊评价之后提出的最优指导意见。科学制定的临床指南对于规范医疗行为、提高服务质量、科学配置医药资源和保障患者权益等起着重要作用, 而使用低质量指南的推荐意见可能对患者造成伤害。随着我国指南制定在数量上迅速增加, 如何提高临床指南质量变得尤为重要。本文作者从制定“指南的指南”、加强循证指南的制定、重视指南改编、减少利益冲突、重视多学科成员的参与、实时更新指南六个方面提出建议。

中国临床实践指南制定的现状与建议

文 / 胡晶 詹思延 北京大学循证医学中心

1990年, 美国医学研究所 (Institute of Medicine, IOM) 提出了临床实践指南的定义: 即针对特定的临床情况, 系统制定出帮助临床医生和患者做出恰当处理的指导性意见 (推荐意见)。2011年 IOM 对临床指南给出了一个新定义: 即通过系统综述生成的证据以及对各种备选干预方式进行利弊评价之后提出的最优指导意见。此定义强调了制定循证指南的重要性, 即强调在复习和评价现有临床证据的基础上制定指南, 在没有证据的情况下通过严格共识达成一致推荐意见。

科学制定的临床指南对于规范医疗行为、提高服务质量、科学配置医药资源和保障患者权益等起着重要作用, 而使用低质量指南的推荐意见可能对患者造成伤害, 因此, 制定出高质量指南供医生使用尤为重要。目前制订临床指南已经成为国际热点, 各国的医学团体、政府机构及其它组织都在积极制订各种疾病诊治指南, 通过提供必要而适当的建议以指导临床实践, 从而使治疗更加充分有效, 也使医疗费用的支出更有价值。近年来, 临床指南的制定在

我国也得到广泛关注, 尽管国内指南的数量日益增多, 但指南制定的方法学质量却受到广泛争议。我们结合目前国内临床指南制定的现状进行分析并提出建议, 以期提高国内指南制定的方法学质量。

1. 中国临床指南制定的现状

为了解我国临床指南制定的现状, 我们分析了2006年至2010年由中国大陆组织制定、并在中国大陆境内发表和收录的临床指南, 共计327个。2006年至2010年制定的指南数量分别为31、57、54、68、117个, 表明近五年来我国指南制定在数量上增加迅速。327个指南涉及多种疾病, 消化系统疾病 (17.1%) 的指南数量最多, 其次为循环系统疾病 (16.8%) 和肿瘤 (11.0%)。17% 的指南为更新版本, 更新距离上次制定时间的中位数为4年, 其中最短的间隔时间为1年, 最长的为10年。

327个指南中有57个 (17%) 未对如何制定指南进行

任何描述, 所以无法获知指南的制定流程。我们对剩余270个指南采用指南研究与评价工具 (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, AGREE) 进行质量评价。结果显示有77个 (28.5%) 指南被推荐使用, 但其中只有1个被强烈推荐, 其它经修改后被推荐。

270个指南中只有6个 (2.2%) 为循证指南 (我们对循证指南的判定依据包括三个方面: 报告了至少一个数据库的检索策略、对证据质量进行评价以及对推荐意见进行分级)。6% 的指南报告了如何检索证据 (其中一半报告了检索策略), 33% 的指南对证据等级进行了评价, 不到20% 的指南对推荐意见强度进行了分级。259个 (95.9%) 指南未声明指南制定小组成员的利益冲突。29个指南报道接受药企的资金支持, 但其中只有两个声明赞助单位的观点和意见没有影响到指南的最后制定。很少有指南的制定小组成员包括方法学专家以及在制定过程中考虑患者的价值和意愿。

国内临床指南网站中收录量最大的是中国临床指南文库 (China Guideline Clearinghouse, CGC) (<http://cgc.bjmu.edu.cn:820/>), 是由中国医师协会循证医学专业委员会和中华医学杂志社于2011年共同发起建设的, 旨在收录中国医学期刊近5年内发表的临床实践指南, 该文库目前每两月更新一次。为临床工作者、管理机构和社会大众提供查询及免费下载临床指南的平台。

2. 提高临床指南质量的建议

2.1 制定“指南的指南”

目前国际上许多专业机构, 例如美国 IOM², 英国 NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), 苏格兰

SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) 等等, 都对指南制定进行了专门的方法学研究, 并出台了相应的指南制定规范手册。但到目前为止, 我国尚缺乏相应的规范和



詹思延 北京大学循证医学中心副主任, 公共卫生学院流行病学与卫生统计学系副主任, 中国医师协会循证医学专业委员会主任委员, 中华预防医学会流行病学分会常委、中华预防医学会循证预防医学专业委员会副主任委员、中国药学会药物流行病学分会委员。《中华流行病学杂志》、《药物流行病学杂志》副主编, 多家杂志的编委。主编《循证医学与循证保健》, 主译《循证医学教学与实践》、《药物流行病学教程》, 担任卫生部规划教材公共卫生专业《流行病学》第六版副主编和第七版主编, 八年制教材《循证医学》和《临床流行病学》的副主编。主要研究方向为药物流行病学、循证医学。

标准。因此，制定出切合中国实际的指南制定规范、应用规范对中国的指南制定者进行方法学培训是当前急需的。另外，指南质量低也许不是因为指南本身而是由于指南的报告质量低，可能是发表时编写者没有对指南制定方法学进行阐述。指南标准化会议（The Conference on Guideline Standardization, COGS）以制定了 COGS 声明而著称，该声明的目的是规定一个报告指南的标准，从而规范临床指南的报告。我们建议中国医学期刊编辑采用 COGS 声明来提高中国指南的报告质量，正如 CONSORT 声明针对随机对照试验或者 PRISMA 针对系统评价一样。

2.2 加强循证指南的制定

循证指南最关键的三个要素是系统全面地收集现有研究证据，对收集到的证据进行质量评价并根据质量评价结果对推荐意见进行分级。为了尽可能地反映最新的研究进展和减少偏倚，需要进行全面广泛的证据检索，建议在训练有素的专业图书馆人员的帮助下进行检索，并结合手工检索相关期刊进行补充。接下来需要采用明确的标准对检索到的证据进行质量评价，根据评价结果并综合考虑其它相关影响因素（例如经济因素、患者价值意愿等）得出综合推荐意见。在多个证据评价和推荐强度分级标准中，GRADE（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation）分级目前受到国内外学者的最广泛的认可，它突破了单从研究设计角度考虑证据质量的局限性，在对推荐建议分级时将证据质量和其它因素（例如患者选择、资源可利用性等）综合进行考虑。建议今后中国临床指南的制定者在制定指南时采用 GRADE 方法来进行证据分级和推荐意见形成。另外，需要指出的是目前中国原始研究的质量普遍较低，这也引起了国内外研究者的广泛关注。这

样造成的问题是，中国临床指南在制定时需要引用国外的高质量证据，但由于人种、文化或者立法的差异，可能会增加不恰当医疗服务的风险。因此，如果想制定出真正的循证指南，提高中国原始研究的质量非常重要。

2.3 重视指南改编

改编国际上高质量的指南应用于本地是一种避免重复工作以及提高应用性的方法，对于资源、经费、经验和时间有限的国家或地区（例如中国）比较适用。由于不同国家或地区间文化、组织的差异，即使是基于相同的证据也可能导致推荐意见的差异。因此指南改编的关键是要充分考虑到当地健康问题、政策和资源、治疗以及其它卫生服务水平、人群文化差异和价值观、人群特征、以及疾病流行等因素，确保制定出适合当地的指南。与指南制定一样，指南改编也需要严格的方法来进行，以确保改编指南的质量及适用性。目前关于指南改编的方法学中，ADAPTE 方法发展得比较成熟和完善，在其网站上（<http://www.adapte.org>）可下载获得详细的 ADAPTE 手册，我们也曾对 ADAPTE 方法进行过详细的介绍。

2.4 减少利益冲突

利益冲突是一个非常重要并且广泛存在的问题，是指南制定过程中最常见的偏倚来源。有研究调查了 192 位参与 44 个指南制定的专家，其中 87% 与药企有关系，58% 接受企业资助开展研究，38% 作为药企的雇员或咨询顾问，59% 与生产写入指南的药物的企业有关系，更有 7% 认为他们自己与企业的关系会影响推荐建议。因此为了保证指南制定的透明化，制定小组成员必须明确声明是否存在潜在的利益冲突。在过去十几年时间里，许多国外的指南制定机构

都制定了相应的利益冲突披露政策，一些组织做的更好，例如英国 NICE 在制定指南时排除了可能存在利益冲突的编写人员。但是到现在为止，中国几乎没有任何指南制定组织有利益冲突政策。我们建议中国医学杂志的编辑要求指南制定者在投递指南时将所有参与编写成员的利益冲突声明作为附件一起提供，以提高指南编写过程的透明度。但是仅仅是公开利益冲突可能不足以消除潜在的偏倚，最重要的是制定出无偏倚的指南以指导临床实践，接受企业资助的成员不应该参加指南最后的决策制定过程。另外，与其他大多数国家不同的是，中国临床指南大多由行业协会制定，而这些指南大多都有厂家资助，因此由国家层面出台建立公共基金制定指南以减少厂家资助可能是一种有效的途径。

2.5 重视多学科成员的参与

指南的制定是一项复杂的工作，需要多学科人员的参与。制定小组不仅要包括临床专家，还要纳入方法学专家、流行病学家、卫生经济学专家等，同时要考虑患者的利益和偏好。而我国目前所进行的制定指南大多数仅仅包括临床医生，忽视方法学家的作用，此外，甚少指南能够考虑到患者意愿。因此，建议今后国内在制定指南时应重视多学科成员的纳入。

2.6 实时更新指南

如果指南传递的是过时的信息，那它将不再对临床实践具有指导作用。Shekelle 等的研究表明指南在发布之后的平均 3.6 年信息就已经过时，并建议指南制定出来后需要定期更新，一般来说，每 2~3 年需要对指南的推荐意见重新进行评价。因此建议今后的指南在制定时就要明确更新计划，在何时或者何种情况下需要更新以及如何更新。另外，在指南发布后应定期追踪文献，当有重要的新证据出现时，应对原有指南进行合理的重新审议和修订，使其能充分利用前沿的科研成果，顺应不断进步的医疗水平的需求。（参考文献略）

编者按：医疗器械的临床试验在其范围、复杂程度方面应不亚于药物临床试验，医疗器械所涵盖的产品类别远远多于药品，比较常见的就有治疗类、支持类和替代类等，不同类别的产品其临床试验和验证要求截然不同，如何将试验偏倚降到最低、制定适合医疗器械特征的临床试验指导原则，是我们应该在医疗器械临床试验设计阶段仔细考量的问题。

文 / 李卫 国家心血管病中心医学研究统计中心

医疗器械临床试验设计中的统计学挑战



李卫 国家心血管病中心医学研究统计中心主任、研究员、博士研究生导师，国家食品药品监督管理局及北京市食品药品监督管理局药物/医疗器械临床试验审评专家；北京市科委审评专家；美国统计学会及药物信息学会会员、美国临床试验学会会员、中国临床试验生物统计学组成员、中国卫生统计学学会统计理论与方法专业委员会常务委员。

众所周知，在临床研究中，医学证据级别是呈现金字塔式的（图1），位于塔底部分的往往是一些动物实验、评论及个案研究等，单个研究最高级别的是随机对照试验（Randomized Controlled Trial, RCT）。塔尖部分则是由多个设计良好的随机对照研究组成的荟萃分析（Meta-Analysis）。

良好设计的随机对照试验是临床研究的金标准。因此，这种试验设计方法在药物临床中得到了非常广泛的运用。但是器械临床试验的设计能够沿用药物临床试验的设计吗？要回答这个问题，我们首先来了解一下器械与药物的区别有哪些：

1. 作用机理不同：药物通过消化系统，进入血液循环系统，从而作用于人体的全身，但是器械一般只是作用于人体的局部。此外，药物主要通过生化机制作用于人体，而器械则主要是通过物理机制作用于人体。
2. 用途不同：药物主要用作治疗手段，很少有药物用作诊断。而器械既可用于治疗，也可用于诊断。
3. 作用时间不同：药物一般是一过性，其作用时间与其代谢时间有关。但器械可以植入很长时间，有的甚至是终身的。
4. 研发机制不同：对于药物，我们需要的是筛选，发



图1. 医学证据金字塔

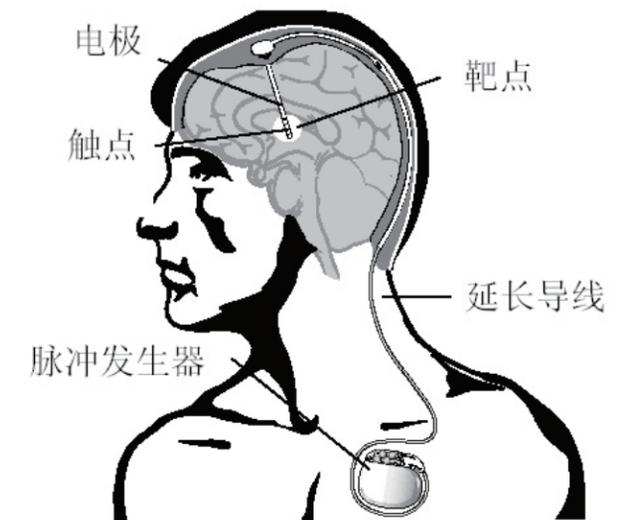


图2 治疗帕金森综合征的神经刺激器系统设计简图

现有有效成份，我们不能创造有效成分。而对于器械，我们可以根据需要进行设计，研制，并不断改进。

5. 上市的生命周期不同：药物可以上市数十年，但器械上市的生命周期要比药物短得多，通常只有1~2年。
6. 法规要求不同：药物需要进行I-IV期的多个临床试验，对于器械，只需要一个确证性研究。

从上可知，器械与药物在诸多方面存在着不同，也正是因为器械临床试验的自身特性、伦理学考虑以及真实临床实践的复杂性所决定了器械临床试验的设计不能完全照搬药物临床试验的设计方法。下面举几个器械临床试验的例子予以说明。

1. 神经刺激器系统用于治疗多种药物治疗无效的帕金森综合征（图2）

帕金森综合征是中老年人最常见的一种中枢神经系统变性疾病，迄今为止对本病的治疗均为对症治疗，但尚无根治方法可以使变性的神经细胞恢复。图2展示了一种用于多种药物治疗无效的帕金森综合征的神经刺激器系统。由于这是一种植入系统，要进行对照试验，在操作上不可行，因为目前国内还没有类似的器械或有效的药物；在伦理上

也不可行，因为植入后疗效立即显现，且与不治疗相比疗效差距巨大，因此也无法实施盲法。因此，传统的随机对照试验对此行不通。这时，我们就要考虑单组目标值法这种试验设计方法了。但问题是，目标值该如何选取？这是我们需要考虑的首要问题，这对统计学家、临床专家及法规部门都是一个挑战。

2. 颈动脉支架与颈动脉手术比较

由于患者的病情不同，适应证不同，使得既不能做随机、也不能做盲法，此时，就会带来一系列的潜在偏倚，如：研究者偏倚、患者的选择偏倚等。如何控制这些偏倚？这也是我们需要面对的挑战。

3. X射线机的诊断效果比较

对于诊断试验，通常会设计自身对照试验。即一个患者先后用两种诊断方法进行检查，然后比较诊断效果。但是如果评价X射线机和MRI机的诊断效果，我们就需要同一个患者经历两次辐射。一次被试X射线机、一次对照X射线机。由于辐射对人体有很大的伤害，这样设计的试验，肯定会带来伦理问题。

因此，医疗器械临床试验将给经典的统计学设计带来巨大的挑战。比如：

- 不同术式试验，术者偏倚如何控制？
- 非随机对照试验，研究者偏倚及患者的选择偏倚如何控制？
- 非盲法试验，疗效的评价偏倚如何控制？
- 无对照时，如何进行疗效评价？
- 单组目标值试验时，目标值的确定依据是什么？
- 罕见病例，样本量应满足哪些统计学要求？

如何应对挑战、将诸多偏倚降到最低、制定适合医疗器械特征的临床试验指导原则，是我们在医疗器械临床试验设计阶段仔细考量的问题。鉴于欧美发达国家法规部门的经验，应该针对不同医疗器械产品的特性，分别制定产品临床试验的指导原则，以解决生产企业在产品注册过程中所遇到的统计学设计问题。只有当研发产品在安全的前提下，其有效性既具有临床意义，又具有统计学意义时，所研发的产品性能才具有人群的意义，能够用于真实临床实践中具有相同适应证患者的治疗。

责编 / 刘瑞琦 (Tel: 010-84094350
Email: rqliu@ccheart.com.cn)

编者按：冠状动脉造影和介入治疗已发展为冠心病诊疗的主要手段。在冠状动脉造影及介入治疗过程中特别是急诊状态下，冠状动脉起源位置常常会影响造影的质量及介入治疗成功与否。因此掌握开口和起源异常解剖特点及导管操作方式具有重要意义。下文就起源异常冠状动脉解剖特点及导管操作技巧做一分析与分享。

起源异常冠状动脉的解剖特点及导管操作技巧

文 / 窦克非 张冬 国家心血管病中心 阜外医院

一、正常的冠状动脉开口位置

冠状动脉是供给心脏血液的动脉，起于主动脉根部，分左右两支，行于心脏表面。当心脏的室间隔置于矢状方向时，主动脉三个瓦氏窦的左、右瓦氏窦位于前，并分别发出左右冠状动脉，故又称左、右冠窦；后瓦氏窦不发出冠状动脉，故又称为无冠窦。92%的左冠状动脉开口于左冠窦内，94%的右冠状动脉开口于右冠窦内。若将左右冠窦纵分为左、中、右三等分，左冠状动脉开口于左冠窦中1/3者占88%；右冠状动脉开口于右冠窦中1/3者占90%。总之冠状动脉的开口位置，绝大多数是在相应冠窦内中1/3区。但在临床工作中，也可见到几种开口移位或畸形。

二、起源异常的冠状动脉解剖

阜外医院既往研究发现：冠状动脉起源异常发生率占1.12%，以右冠状动脉起源于左冠窦最常见，占0.48%，右冠状动脉开口过高占0.3%。冠状动脉异常起源可根据病理形态分为两大类：(1)冠状动脉在主动脉开口位置异常；(2)冠状动脉异位开口于肺动脉。



窦克非 国家心血管病中心阜外医院；医学博士，副主任医师，硕士研究生导师。阜外医院23病区副主任。青岛阜外医院心脏中心副主任。

冠状动脉在主动脉开口位置异常又可以进一步分为以下几类：

1. 冠状动脉高位开口，即冠状动脉开口于冠状窦与主动脉分开的嵴以上，常见的有右冠状动脉开口于右冠窦上方、右冠状动脉开口于无冠窦上方和左主干高位开口。此类冠状动脉从主动脉发出后，可向上、向下或向前、向后沿主动脉壁呈45度左右的锐角伸出，其开口多狭长。激烈运动后，主动脉扩张和心排出量增加时，可进一步导致其开口闭塞，影响心脏血液供应。在一些未找到其他原因的猝死病例中，这种微小的冠状动脉畸形常成为被推测的死因。

2. 冠状动脉在相应的冠状窦内多开口，如左前降支、左回旋支分别开口于左冠状动脉窦，易使冠状动脉造影时产生误判。

3. 冠状动脉起源于另一个冠状窦或心室，可以单开口或多开口，包括右冠状动脉开口于左冠状动脉窦、右冠状动脉开口于无冠状动脉窦、右冠状动脉开口于左右半月板联合的附近、左回旋支开口于右冠状动脉窦、左前降支开口于右冠窦内等。其中左回旋支开口于右冠窦最为常见。此型中左回旋支既可单开口于右冠窦，也可与右冠状动脉共开口。左回旋支发出后，绕过主动脉根部的后面走向左房室沟，一经到达左房室沟其走行便同于正常左回旋支走行。

起源于左冠窦的右冠状动脉可因走行于右室圆锥与主动脉之间而引起心肌缺血。这类患者中左冠状动脉起源于右冠窦，既可走行于肺动脉前，也可走行于主动脉后。因病例较少，其血流动力学意义不完全清楚。

4. 单支冠状动脉，此型中R-II^B型与心肌灌注明确相关，其他类型与心肌灌注关系不明确，可能有潜在危险性，按单支左、右冠状动脉及其异常冠状动脉走行分类如下：

(1) R-I型：单支右冠状动脉，右冠状动脉与其分出的后降支及左室后支均正常。其后降支并不像通常那样终止于左室膈面，而是沿房室沟向上走行，分出钝缘支，再沿心脏上前壁到达前室间沟，并分出前降支和终端分支。

(2) L-I型：与R-I型相反，只有单支左冠状动脉。前

降支与左回旋支及其分支均正常。然而左回旋支在心脏后十字交叉继续向上走行至通常由右冠状动脉的供血的右房室沟内，分出锐缘支并终止于右房室沟的上部。

(3) R-II^A型：单支右冠状动脉。右冠状动脉与其后降支及左室后支均正常。左冠状动脉开口于右冠状动脉的近端，经前穿过右室圆锥，与前室间沟交叉时分出前降支，然后继续向下走行至左房室间沟内形成左回旋支。

(4) L-II^A型：与R-II^A型相反，只有单支左冠状动脉。右冠状动脉开口于左冠状动脉分叉部或前降支处，经前到达右室圆锥部，再进一步到达右房室沟，沿房室沟像正常右冠状动脉一样走行。

(5) R-II^B型：左冠状动脉直接开口于右冠窦的右冠状动脉开口处或开口于右冠状动脉近端。左冠状动脉发出后，随即向左转，走行于右室圆锥部与主动脉之间。在主动脉后穿出时，血管如常人一样分出回旋支和前降支。有报告在33例此类患者中，有9例(27%)发生不明原因死亡。死亡多发生在年轻人剧烈运动后。其死亡原因推测为左冠状动脉的急性闭塞。据其解剖特点，其闭塞部位可能在：①左冠状动脉急左转处；②肺动脉圆锥与主动脉之间。狭窄无论发生在何处，剧烈运动都会使其加重。无论其确切机制如何，此类患者的高危性都要求进行外科搭桥手术。

单支冠状动脉还可按照单支左、右冠状动脉及其走行分为L-II^B、R-II^B、L-II^C、R-III等类型。因其少见并且在介入诊疗操作中与上述类型单支冠状动脉并没有本质差别，在此不再赘述。

冠状动脉异位开口于肺动脉的病例中，大部分为左冠状动脉起源于肺动脉，少部分为左前降支、左回旋支或右冠状动脉起源于肺动脉，也有极少数全部冠状动脉均起源于肺动脉。绝大多数此类患者在婴儿期即有症状和心肌缺血迹象，多数死于2岁以内。对于此类患者选择性冠脉造影并非必须，非选择性主动脉瓣上造影即可诊断。左冠状动脉起源于肺动脉的病例影像为：左冠状动脉起源消失，右冠状动脉粗大，可见从右冠状动脉向左冠状动脉的回旋支

和前降支发出的侧支循环，随后造影剂回流到肺动脉使异常开口的左冠状动脉显影。

三、起源异常的冠状动脉导管操作要点及技巧

1. 心中牢记常见的异常冠状动脉开口位置。右冠最常见开口于左冠或高位偏升主动脉前壁，左冠最常见开口高位偏升主动脉后侧。

2. 一般操作不能找到冠状动脉开口时，应在不同的窦做非选择造影。必要时使用猪尾导管进行高压注射升主动脉造影，以明确冠状动脉开口的大概位置。对于部分无法通过升主动脉造影确认开口的冠状动脉（如开口于肺动脉的左主干，从口部闭塞的右冠，先天性右冠缺如等）可以考虑行冠状动脉CT。

3. 造影或者指引导管的选择一般遵循以下原则：根据升主动脉宽度选大小，根据开口位置选形态。也就是说右冠开口于左冠可以用左冠导管，左冠开口于右冠可以用右冠导管。在桡动脉盛行的今天，使用公用管即可解决大部分的异常开口冠脉造影。但是对于开口过低的冠脉开口可以选用ALMP导管。需要注意的是AL导管并不是对于异常开口的万能导管，盲目使用会导致不必要的损伤。

4. 明确异常开口位置后，若想顺利进入冠脉。术者务必明确自己操作的导管在什么位置，通过操作导管会向哪里移动。一般而言，LAO45°时，先使导管指向左冠并展开至最大投影面积。此时顺时针旋转导管则导管转向升主动脉前壁，而逆时针旋转，导管指向升主动脉后壁。

5. 导管旋转要缓慢，接近异常开口处时要推注造影剂。如果冠脉显影逐渐变清楚说明导管正在接近异常开口，反之则要改变旋转的方向。切忌快速旋转和旋转数圈导管，这样将无法判断导管曾经过哪些位置，导致错过冠状动脉开口。

6. 由于开口异常位置不同于常规，导管常常不能完全进入。此时常常需要深吸屏气或深呼气屏气等动作改变升主动脉形态帮助导管进入。利用造影导丝的硬度调整导管头端的位置也常常会有效。

总之，开口异常冠状动脉造影及介入治疗是每一个介入医生必需掌握的技术。只要具备良好的解剖认知能力、基本操作功底和稳定的心理状态，同时借助多种影像手段，一定能够顺利完成。

编者按：相较于目前已被广泛接受的被称为冠脉狭窄功能学“金标准”的冠脉血流储备分数（FFR）而言，微循环阻力指数（IMR）的概念及临床应用还尚未被人们广泛熟知，但根据其具有的“可仅反映微循环阻力，不受心外膜血管影响”等特点，IMR 在临床应用和研究上有其特有的作用。临床上，其可作为预测预后的指标，例如“心梗后直接 PCI 的患者，IMR 居高不下提示微循环灌注无显著改善，存活心肌较少，术后心电、心功能的恢复较差”。而根据 IMR 较临床终点指标敏感的特点，其还可以作为一些研究的中间指标。随着冠脉功能学研究的发展，微循环功能也不断被重视和发掘，但就目前而言，IMR 指向的微循环病变干预手段相对于 FFR 尚十分有限，加之尚不清楚其病变机制，因此，就改变临床治疗决策而言，现阶段 IMR 的价值仍不如 FFR。下文中，广东省人民医院杨峻青教授将与您分享更多有关 IMR 概念及临床应用的价值及尚存局限的相关内容。

冠脉微循环阻力指数的概念及临床应用

文 / 杨峻青 广东省人民医院

冠脉血流储备分数（FFR）作为冠脉狭窄的功能学“金标准”已被广泛接受。冠脉临床生理学的研究逐步深入。相对于心外膜冠脉的 FFR 评估，微循环阻力指数（IMR）可用来评估冠脉微循环的状态。

一般来讲，毛细血管之前，直径 100um 以下的血管称微动脉（Arteriole），直径 100um~500um 之间的称前微动脉，500um 以上的为传导性动脉。微动脉和前微动脉的容量占冠脉系统的 95% 以上。三段血管的生理特性各不相同。生理情况下，传导血管的阻力很小，血液流经传导血管压力下降可以忽略不计——这是 FFR 简化公式（用压力比代表流量比）成立的前提。前微动脉和微动脉阻力依次增大，压力下降依次增大。前微动脉随着流量和压力变化舒缩的能力最强，主要功能是控制到达微动脉的血流和血压。微动脉特征性功能为代谢产物依赖的血管舒张，以保证血流量与心肌的耗氧量相匹配。静息情况下，通过体外反搏提高冠脉灌注压，由于心脏做功不增加，故冠脉系统阻力与反搏压同步增高，以保持冠脉血流不变。但是，当受试者作踏车运动，尽管灌注压无升高，由于心脏做功、耗氧增加的需求，冠脉表现为适应性阻力下降，血流量增加，心肌灌注增加。

既往导管室评估心肌灌注的影像学手段有 TIMI 血流分级、TIMI 帧数、心肌 BLUSH 评分等，为半定量指标；心肌血流储备（CFR）是基于压力或多普勒血流测定的功能学定量指标。然而这些指标反映的是心外膜动脉和微循环共同作用的结果。任何部位原因造成的血流缓慢均可表现为上述指标值降低。IMR 与上述指标不同，只反映微循环阻力，不受心外膜血管影响。

IMR 是反映微循环阻力高低“指数”，IMR 值不是阻力值。微循环阻力可以用微循环两端的压力差与微循环血流之比表示；当下列条件成立时可以简化为微循环入口处（心外膜冠脉远端）压力和心外膜血流的比：1）静脉端压力很低，可以近似认为零，在没有右心衰等情况时一般成立；2）微循环血流等于心外膜冠脉血流，在没有分流或侧支供血情况下成立。心外膜血流速率与流经固定距离的耗时成正比，即微循环阻力与心外膜冠脉远端压力和上述耗时的乘积成正比。该乘积可作为反映微循环阻力高低的指数，即微循环阻力指数。（图 1）

目前临床主要使用的压力导丝离末端 3cm 处有压力感受器和温敏感受器，在导丝体部有另一温敏感受器。导丝送达心外膜冠脉远端，记录压力感受器读数（Pd）。通过指

引导管注射室温生理盐水，根据热稀释曲线记录液体两温敏感受器之间的时间（T）。Pd 与 T 的乘积即 IMR。

理论上，心外膜血管的狭窄不影响 IMR。但是心外膜狭窄引起侧支开放供应其下游微循环的话，增高 IMR 测值，高估微循环阻力（假阳性）。通过球囊阻闭冠脉测量的心外膜血管远端压力（楔压）可校正 IMR 测值。Aarnoudse 等以 30 例冠脉支架术后患者为对象，对每例患者通过球囊阻塞造成轻、中、重三种程度的冠脉狭窄。随着心外膜血管狭窄加重（平均 FFR 0.84、0.69、0.52），平均表现 IMR 依次升高（24、27、37）；采用楔压校正的 IMR 则稳定不变（22、23、23）。Layland 等研究也证实，PCI 不改变 IMR。尽管术前狭窄心外膜冠脉支配区域的表现 IMR 较高，校正后的 IMR 则与正常对照血管支配区域相似，校正的 IMR 在狭窄血管 PCI 后没有改变。这些证据支持 IMR 反映的微循环功能状态独立于心外膜血管的功能。

IMR 代表心肌微循环状态的能力得到多种传统检查的验证。核磁共振（MRI）显示梗死心肌的 IMR 显著升高；支配区域 IMR 较高的血管造影所见 TIMI 血流级别较低。

IMR 在临床上可作为预测预后的指标。心梗后直接 PCI 的患者，IMR 居高不下提示微循环灌注无显著改善，存活心肌较少，术后心电、心功能的恢复较差。治疗后 IMR 较低

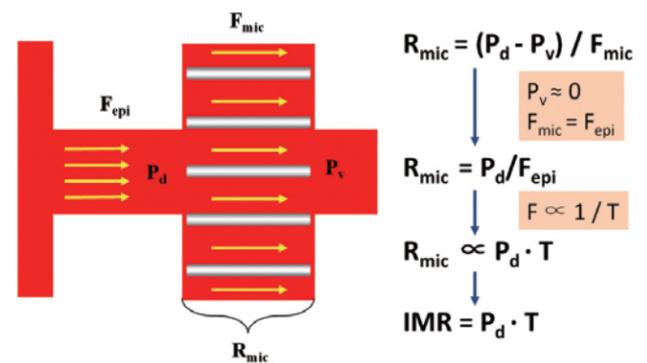


图1. 冠脉微循环阻力指数推导模型 F_{epi}=心外膜冠脉血流；F_{mic}=微循环血流；IMR=微循环阻力指数；P_d=心外膜冠脉远端压力；P_v=冠状静脉压力；R_{mic}=微循环阻力；T=冠脉内液体流经固定距离的耗时



杨峻青 广东省人民医院；硕士，副主任医师，广东省人民医院心三区副主任。主要方向冠脉和外周血管介入，介入生理和影像学。

的患者生存率较高，不良事件率较低。而且 IMR 的预后价值是独立于反映心外膜血管功能的 FFR 的；甚至有研究显示 IMR 的预后价值超过 FFR。然而，目前对 FFR 指向的心外膜动脉病变有成熟的干预手段，治疗效果显著；IMR 指向的微循环仍是“黑匣子”，病变机制知之不详，治疗手段有限。因此，就改变临床治疗决策而言，现阶段 IMR 的价值尚不如 FFR。

然而，IMR 可以作为一些研究的中间指标，较临床终点指标敏感。如：关于 PCI 术式的研究发现，直接支架术与预扩张后支架术相比，术后 IMR 较低，这与预扩张增加循环栓塞的假说一致，而这种影响不易为以临床结果为终点的研究所发现。又如，干细胞移植和心脏移植后，患者心脏 IMR 降低，都提示治疗的效果。

总之，随着冠脉功能学研究的发展，微循环功能受到了比以往更多的重视。IMR 是一项容易获得的反应微循环功能状态的可靠的指标。IMR 潜在的临床价值会在未来真正体现，只要对微循环的了解和干预技术有了实质性进步。

责编 / 池晓宇 (Tel: 010-84094350 Email: xychi@ccheart.com.cn)

编者按：随着 PCI 技术的发展，影像学已成为手术成功及观察预后的重要辅助手段之一。冠状动脉造影可为术者提供诸多冠脉病变的信息，使冠心病的诊断和治疗得以优化。本文将就冠脉病变的不同类型进行冠脉造影的判读解析，旨在指导医生如何根据不同病变的部位、程度、形态等的评价，以及冠脉畸形程度例如开口与走形有无变异、肌桥等和冠状动脉血流评价等提供更加适合个体的个性化治疗策略，例如，分叉病变如何根据分支大小决定置入 2 枚支架还是 1 枚支架。更多有关慢性完全闭塞（CTO）病变、钙化病变、偏心性病变、夹层病变、临界病变的相关判读将在下文一一呈现。

冠状动脉不同类型病变的判读

文 / 王守力 刘莉 赵蓓 时全星 解放军306医院



王守力 解放军306医院：心内科主任医师，教授，硕士研究生导师。亚太心脏介入协会会员，中国老年学学会心脑血管病专业委员会委员、全军心血管内科专业委员会委员。先后以第一作者发表国家级杂志论文10余篇，参编专著4部。获军队医疗成果三等奖3项（第一完成人）、军队医疗成果一等奖1项（第三完成人）、辽宁省科技进步一等奖1项（第二完成人）。以第一申请人获辽宁省自然科学基金资助1项并结题。2005年入选军区高层次人才工程。荣立三等功2次。

冠状动脉造影是冠心病诊断和治疗的重要手段，它可以提供给我们很多冠脉病变的信息。首先是冠心病的诊断，了解冠状动脉有无固定狭窄，确诊冠心病；其次是对病变的评价：病变部位、程度、形态、范围，是否扭曲成角、钙化，有无夹层、溃疡、血栓等。此外是冠状动脉畸形及特殊影像：开口与走形有无变异、肌桥、血管瘤、瘘、气体栓塞；再有即是以此指导手术治疗，并对冠状动脉血流进行评价：TIMI 血流分级，决定是否血运重建并评价风险，进行病变评分等；最后是血运重建随访，了解有无再狭窄等。因 PCI 手术有时会引起严重并发症的发生，甚至死亡，所以读懂冠脉病变是保障 PCI 手术成功的基础。

冠脉斑块分类多样，如果按形态学分类可分局限性病变、弥漫性病变、偏心性病变、闭塞病变、不规则病变等，如根据冠脉斑块的组织学分类，又可分为软斑块病变、钙化病变、溃疡病变、瘤样病变、夹层病变、血栓病变、肌桥病变等。不同的病变有其不同的特点，术前一定要仔细阅读片，并对其进行血运重建风险评价。下面我们分别就常见的冠脉病变进行判读。

分叉病变：是指冠状动脉狭窄毗邻和/或累及重要分支血管开口。冠状动脉分叉处因血液湍流和高剪切力而容易形成动脉粥样硬化斑块，分叉病变占经皮冠状动脉介入治疗总量的 15%~20%。一个真正的冠状动脉分叉病变是指主支血管 (MV, main vessel) 和分

支血管 (SB, side branch) 形成倒“Y”型并且狭窄直径大于 50%。分叉病变的介入治疗具有较低的手术成功率、较高的手术费用和较高的临床及造影再狭窄率的特点。因此，冠状动脉分叉病变是介入心脏病学中一个具有挑战性的领域。分叉病变不仅在解剖形态上（如：斑块的位置、大小，分叉夹角大小，分叉的部位，分支的大小等）是各种各样的，而且在治疗中解剖形态也是有动态变化的（如出现夹层和斑块隆突移位）。所以，绝对没有两个相同的分叉病变，而每个分叉病变也没有单一策略。冠状动脉分叉病变先前已经依据 MV 和 SB 夹角和斑块位置被分类。根据 SB 夹角的程度，分叉病变被分为 (1)“Y”型：当夹角 < 70°，SB 通过性通常不是很难，但是斑块会明显移位，口部的支架精确定位更困难。(2)“T”型：SB 夹角 > 70°，SB 通过性通常更困难，但是斑块移位常较少，口部的支架精确定位更直接简单。现常用分类有 Duke、Lefevre、Medina、Movahed 分类。其中 Medina 这种方法因简单易记被多数人采用。其依据主支近、远侧及分支顺序，按有 (1) 无 (0) 病变显示，如 1, 0, 1 即为支主近侧和分支有病变，主支远侧无病变。

分叉病变的介入治疗策略要使用单支架（在 MV 中）或双支架（一个在 MV 中和另一个在 SB 中）作为分叉病变的治疗策略已经被争论有很长的一段时间。一些较早的研究显示用双支架策略具有较高的支架血栓形成的趋

势，但是也有随机化研究显示在两种技术策略之间支架血栓形成发生率没有差别。单支架策略靶血管重建率与双支架相当。但在双支架中具有较低的造影再狭窄率的倾向。对分叉病变治疗总的趋势是 1 个支架技术，但这种策略仍有一些限制（如维持对 SB 的通路，SB 口闭塞，或导丝重新进入 SB 很困难），因此，深入理解双支架的策略对任何一个术者希望成功地治疗冠状动脉分叉病变是必要的。重要的首要问题是当决定是用 2 个支架还是 1 个支架时，要看 SB 是否大到 (> 2.75mm) 足够支架置入。如果 SB 较小 (< 1.5mm) 并且支配一个较小的心肌区域，就用一个支架跨过 SB 口置入到 MV，可以忽略 SB。在中等大小 SB (2.0 mm~2.75mm)，可使其保持通畅的策略，可用非顺应性球囊（或切割球囊）预扩，如果释放支架时 SB 口可能会严重受压则提前预留导丝到 SB。在大 SB (> 2.75mm)，双支架策略优先考虑，尤其如果 SB 夹角 (> 50°)、口外有长的病变、预扩后如果有严重夹层时。冠状动脉分叉病变治疗时常需要 2 个球囊或 2 枚支架插入同时对吻，因此，一个合适大小的指引导管应该被选择。用一个大腔 6F 指引导管，其腔内径大于 0.07 英寸 (1.75mm)，在腔内插入 2 个目前可用的小外径球囊是可能的。如果需要两个支架，只能是先插入一枚，再插入另外一枚，不能同时进入。Crush 或同时对吻支架 (SKS, simultaneous kissing stents) 技术

至少需要 7F 或 8F 指引导管，其内径至少 0.081 英寸 (2.06mm)。因此，除非被外周动脉入路所限制或冠脉口有病变，否则建议常规使用 7F 指引导管。

冠状动脉慢性完全闭塞 (CTO) 病变：成功开通 CTO 病变可缓解患者心绞痛症状，改善左室功能，稳定心肌的电活动。CTO 病变约占全部冠脉造影的 1/3，约占全部 PCI 病例的 10%~20%。RCA 闭塞更为常见，其次为 LAD。目前尚无具体的分型，但其难度进行了分级。欧洲心脏学会分为：简单 CTO，复杂 CTO；日本学者建议根据闭塞时间、形态分为：1 级~4 级。对于大于 3 个月至数年的病变，手术约有 40% 失败率。原因是病变纤维化、钙化、新生微孔道、负性血管重塑等；绝对性 CTO 成功率 < 成功性 CTO 成功率，因绝对 CTO 钙化严重。对于桥侧支，有报道无桥侧支 CTO 成功率为 85%，有桥侧支 CTO 成功率仅为 18%。大量桥侧支者 PCI 几乎不能成功。原因是桥侧支常逆向血管壁滋养血管的新生孔道，导致导丝穿壁；少量桥侧支 CTO 成功率较高。桥侧支 CTO 要严格选择适应证：桥侧支少、病变短、直、真腔内微量造影剂显影，亲水、软或中硬导丝 (Fielder、Pilot150-200、PT2MS 等) 或尖端超细导丝 (Conquest)；可用微导管，尽量避免球囊辅助；操作特别轻柔、微调；有阻力及时撤回导丝、换另一通路进导丝或更换导丝；一定确认导丝入真腔后再加球囊。根据闭塞段形态，截然闭塞 (刀切状) 成功率

低 (59%) ; 渐细状闭塞 (鼠尾状) 成功率增加 (88%)。刀切状应对策略首选锥形硬导丝如 Conquest 系列; 术前仔细阅读片, 结合对侧影像判断 CTO 病变入口; 如导丝反复进入分支可用分支球囊技术促使其进入主支病变, 可用 MUS 辅助判断 CTO 病变近端的准确位置。如 CTO 病变距离冠脉开口过近、外周动脉严重迂曲, 则可能影响指引导管支持力而增加失败率。可改行股动脉, 若股动脉迂曲, 首选长鞘。若 CTO 离开口的位置较近, 指引导管支撑力差, 可更换支撑力强的指引导管、子母导管或采用锚定技术等。总之 CTO 病变如何处理取决于术者对病变的理解和经验。因手术风险大, 更加注重围手术期心肾脑等重要脏器的保护。

钙化病变: 指在冠状动脉粥样硬化斑块中或管壁内的钙盐沉着, 显示为密度不均的高密度影像。在 40~49 岁人群中的发生率为 50%, 60~69 岁人群中的发生率为 80%。冠状动脉钙化病变是临床治疗的难点, 由于钙化病变往往对血管扩张剂治疗反应差, 经 PCI 或 CAGB 都成为可能的选择。钙化病变介入治疗时往往血管成角、扭曲严重, 使介入器械难以通过, 增加了支架脱落的可能性; 另外, 钙化病变坚硬, 采用球囊扩张后可能存在扩张不充分, 或者血管夹层; 加之, 钙化病变属高扩张阻力病变, 易导致支架扩张不全。严重钙化病变, 单凭高压力置入支架, 并发症高, 再狭

窄率高。支架释放后, 应用高压球囊后扩张技术可使支架达到理想扩张, 机会显著增加, 从而降低支架内再狭窄发生率。极严重的钙化斑块应先以旋磨术祛除钙化斑块后再行球囊扩张或支架置入。如果病变不能用球囊完全充分扩张, 支架置入应当视为禁忌。旋磨术并不降低钙化和非钙化病变的再狭窄率。而钙化病变经旋磨术后再置入支架可降低再狭窄率。旋磨术显示出了对选择性钙化病变切除的有效性, 高频旋磨术切除了硬斑块, 增加了病变血管的顺应性, 从而使病变血管更易于球囊扩张, 但是也同时增加了斑块碎片阻塞、血小板集聚、血管痉挛引起的微循环损伤的风险。尽管钙化病变是介入治疗的难点之一, 随着影像学、介入器械和技术的极大发展, 对钙化病变介入治疗的认识也不断深入和全面, 介入治疗将变得更为安全和有效。

偏心性病变: 对于偏心性病变, 冠状动脉粥样硬化斑块往往以管腔中心线为中心, 不均匀向中心缩窄, 或在中心线一侧缩窄。IVUS 是诊断偏心性病变的金标准, 可较为准确地测量偏心指数 (EI)。因二维平面往往受投射角度影响大, 单一投射角度所带来的血管三维立体结构重叠遮挡、信息丢失等原因, 故不同投照角度狭窄程度不同, 有的病变常规体位看似正常, 但在特殊体位就暴露出病变, 在造影中应多次调整投照角度, 以最重狭窄方向为准。

夹层病变: 是在冠状动脉动脉壁存在或不存在自身病变的基础上, 并在一系列可能外因 (如 PCI 术等) 的作用下导致冠状动脉内膜撕裂, 血液由内膜撕裂口进入冠状动脉壁中层, 造成冠状动脉中层沿长轴分离, 从而使冠状动脉管腔呈现真假两腔的一种病理状态。主要分为自发性冠状动脉夹层 (SCAD), 较罕见, 好发于妊娠、产褥、服避孕药的中青年女性。继发性冠状动脉夹层是继发于心脏介入手术、心外科手术、胸部创伤。目前在手术中夹层的分型主要按 NH LBI 标准, 但 CAG 并不能全面而准确的反映病变的性质、程度和范围, 也不能满足指导 PCI 的需要。MUS 对夹层的检出率显著高于 CAG, 对于夹层破口的定位, 在真假腔的鉴别具有明显优势。

临界病变: 即冠状动脉造影狭窄程度在 50%~70% 之间, 也称为中等程度狭窄。临界病变也能导致严重的心血管事件, 临界病变的评估需从两个方面入手, 一是看病变是否可导致心肌缺血, 二是看病变是否为易损斑块。处理临界病变是一个复杂的问题, 关键取决于介入术者的经验和技能。所以术前认真全面地分析造影是非常重要的。

总之, 冠脉病变多种多样, 我们准确的诊断是为了更好地治疗, 切勿盲目手术, 我们所要处理的是病, 是症状, 而不仅仅是血管。责编/池晓宇 (Tel: 010-84094350 Email: xychi@ccheart.com.cn)

编者按: 随着我国经皮冠状动脉介入治疗 (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) 技术的深入开展, 急诊 PCI 成为 STEMI 患者最有效的再灌注疗法。在 2013 年第十八届全军心血管内科学术会议暨第十届心脏影像及心脏干预大会上, 来自新疆医科大学第一附属医院的马依彤教授谈到, 再灌注治疗策略的选择, 治疗时机的选择是关键。毋庸置疑, 对于合并糖尿病的 AMI 患者, 早期介入治疗均比溶栓治疗能更有效地降低该类患者的死亡率。随着介入治疗技术的快速进展及新型抗血小板药物的应用, 多支血管病变的 AMI 患者行 PCI 的安全性和长期预后也得到了进一步的验证。但对于非“罪犯”血管, 大量研究表明, 最好不要在行急诊 PCI 时处理。那么, 如何评价并合理选择 PCI 使 STEMI 患者最大限度获益? 下文将一一为您详细讲解。



急性心肌梗死合并多血管床病变的介入治疗策略

文 / 马依彤 新疆医科大学第一附属医院

马依彤 新疆医科大学第一附属医院: 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 享受国家政府特殊津贴专家。现任新医大一附院心脏中心主任, 新疆心血管病研究所所长, 新疆心脏起搏介入诊治中心主任, 新医大临床医学院内科教研室主任。中华医学会心血管病分会委员, 中华医学会心电生理和起搏分会常务委员, 中国生物医学工程学会心律分会常委, 中华医学会内科学分会委员, 中华医学会心血管介入治疗培训中心学术委员, 中华医学会新疆内科学分会主任委员。

急性心肌梗死 (Acute Myocardial Infarction, AMI) 是在冠状动脉病变的基础上斑块发生急性破裂, 导致冠状动脉血供急剧减少或中断, 以致相应心肌发生严重的缺血, 引起心肌缺血性坏死。AMI 根据心电图 ST 段的变化分为 STEMI (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) 和非 ST 段抬高型心肌梗死 (non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI), 对于 STEMI 患者行急诊经皮冠状动脉介入治疗 (Primary Percutaneous Coronary Intervention, PCI) 是最有效的再灌注疗法, 在 PCI 治疗基本普及的现今, 如何评价并合理选择 PCI 使 STEMI 患者最大限度获益, 是我们不懈努力的目标。

再灌注治疗策略的选择, 治疗时机的选择是关键。2011 年 ACCF/AHA/SCAI PCI 指南推荐对于症状发生 12 小时内的患者均应行急诊 PCI, 在能承担急诊 PCI 的医院中, 患者症状发作到开始再灌注治疗的时间应控制在 90 分钟之内, 如果患者就诊于无急诊 PCI 资质的医院, 加上转运时间至有 PCI 资质医院, 从症状发作到开始再灌注治疗的时间应控制在 120 分钟之内, 如果达不到上述标准, 应给予溶栓治疗。

STEMI 患者发病至入院时间 < 12h 可采用直接 PCI 治疗, 对于直接 PCI 在再灌注治疗策略中的地位亦已毫无疑问, GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) 研究显示: 1999 年~2004 年, 全球 9 101 例 STEMI 患者,

直接 PCI 率为 53.7%，溶栓率为 30.89%，在治疗时间窗内进行直接 PCI 的患者获益最大。众多比较 PCI 与溶栓治疗的随机对照研究显示，急诊 PCI 较溶栓治疗有更高的血管开通率，TIMI 血流级数更高，更低的缺血发生率，低再梗死率，及较低的病死率。早期的急诊 PCI 能降低 STEMI 并发症，改善生活质量，这种优势在高危患者中更加明显。而对于已行溶栓治疗失败但合并大面积梗死且发病时间小于 12 小时的患者可行补救 PCI 治疗策略。已有更多的证据表明，补救 PCI 对 STEMI 患者的益处，尤其对于早期有休克、心力衰竭或恶性心律失常患者获益更为显著。尽管有研究提示，补救 PCI 有较高的血栓和出血的风险，这些研究大多只入选高危患者，事件发生率本身较高，但如能更准确评价 PCI 开通 IRA 的益处，补救 PCI 总体上的获益仍较为显著。

在带有合并症的 AMI 患者中，AMI 合并糖尿病的患者，其冠状动脉病变多表现为弥漫性、多支、复杂性病变，且远端闭塞、钙化发生率较非糖尿病患者重。荷兰的 Timmer JR 等研究指出，不管患者是否合并糖尿病，早期介入治疗均比溶栓治疗能更有效地降低心梗患者的死亡率，其中糖尿病组获益更优于非糖尿病，提示在合并糖尿病的伴 ST 段抬高的心梗患者中，早期介入治疗应作为有指征的患者的首选方法，即发生急性心梗的糖尿病患者，更应积极采用介入治疗。但据此引申出一个问题：是不是所有的病变血管（包括梗死血管和非“罪犯”血管）都需治疗，以达到完全血运重建 (Complete revascularization, CR)？冠状动脉造影发现，AMI 的临床病例中，有 40% ~ 65% 的患者存在多支血管病变 (Multivessel disease, MVD)，MVD 患者的病死率较单支血管病变 (Single vessel disease, SVD) 者显著增高，多支冠脉病变病史较长，并发症较多，远期预后较差，往往都带有糖尿病等合并症，是 AMI 治疗的难题之一。多支

血管病变的 AMI 患者行 PCI 是否与单支病变患者一样能改善左心功能、减少心脏事件，一直受到关注。由于潜在增加并发症的危险性，2011 年 ACCF/AHA/SCAI PCI 指南明确指出，在急诊 PCI 当时干预非梗死病变血管是有害的，除非患者血流动力学不稳定，同时非梗死动脉下游缺血面积较大影响血流动力学才会干预非梗死相关血管。

至于急诊 PCI 后住院期间内对非“罪犯”血管施行 PCI 治疗及应用药物洗脱支架 (DES) 的安全性及临床疗效还有争议，然而，随着介入治疗技术的快速进展及新型抗血小板药物的应用，多支血管 PCI 的安全性和长期预后也得到了进一步的验证。Nath 等报道 AMI (5±4) d 后对多支冠脉病变的 AMI 患者行 PCI 是安全、可行的。Chen 等一项回顾性分析表明，急诊 PCI 后 7d 内治疗 AMI 患者非“罪犯”病变血管并不增加死亡、AMI 及靶血管重建的风险。王守力等发现多支冠脉病变的 AMI 患者在急诊 PCI 后 10d 内，对非“罪犯”病变血管采取积极的介入治疗策略及应用 DES 是安全、可行的。Kong 等根据 2000 年至 2001 年美国纽约州的注册资料，排除既往心肌梗死、既往血管成形术、CABG 或心源性休克患者，对急诊 PCI 时只治疗“罪犯”血管的患者 1350 例和多支血管均行 PCI 的患者 632 例进行了对比结果发现，与只治疗“罪犯”血管患者相比，多支血管 PCI 组院内病死率明显降低 (0.8% vs. 2.3%, $P=0.018$)，主要心脏不良事件 (Major Adverse Cardiac Events, MACEs) 发生率显著下降 (1.6% vs. 3.5%, $P=0.020$)，而缺血并发症、肾衰竭发生率和住院时间并没有明显差异，表明多支血管 PCI 是患者死亡和心脏事件保护因素，可明显改善院内临床结果，使患者最大获益。CR 增加了非梗死区心脏功能，预防其再次心肌缺血，维持电生理稳定性，从而有效减少持续性心律失常的发生率及持续时间，同时，AMI 时非“罪犯”血管的斑块处于高危状态，CR 预防了其完全闭塞的可能，从而

有效改善临床效果，提高存活率。

尽管多项研究表明，行多支 PCI 达到 CR 能够使患者获益，但是 ACC/AHA 指南将发病 12h 内的 STEMI 列为 PCI IA 类指征，急诊 PCI 不应干预其余非梗死的病变血管。而且也有研究表明 STEMI 患者行急诊 PCI 时不支持行非“罪犯”血管的治疗。APEX-AMI 试验表明，急诊 PCI 时干预非“罪犯”血管的患者 90d 的病死率、慢性心力衰竭及休克发生率显著高于单纯行急诊 PCI 患者 (12.5% vs. 5.6%, $P < 0.001$)。Corpus 等研究也表明行多支 PCI 达到 CR 是术后 1 年 MACEs 事件发生的独立预测因素。这些研究均认为急诊 PCI 不应处理非“罪犯”血管，否则对患者不仅无益甚至有害，其原因可能为 AMI 急性期“罪犯”血管完全闭塞，而此时非“罪犯”血管是维持患者血流动力学的基础，行非“罪犯”血管治疗有可能破坏机体自身代偿，另外，MVD 患者与 SVD 患者相比年龄较大，并发糖尿病及入院时休克的概率较高，而且大部分 MVD 患者伴有冠状动脉钙化及再灌注障碍，这些因素都会严重影响预后。

那么对于多支病变在 AMI 到底需不需要处理呢？根据目前大量研究，对于血流动力学稳定的 AMI 合并 MVD 患者，最好不要在行急诊 PCI 时处理非“罪犯”血管，否则对患者是有害无益的；根据我们多年来行 PCI 术的经验，当 MVD 的 AMI 患者行 PCI 术前，需结合术前相关检查尤其是心电图以及术中冠脉造影的结果进行综合评估，对于心电图明确提示某壁心肌梗死，相邻导联也有 ST 段改变患者，如果冠脉造影提示除“罪犯”血管外，非“罪犯”血管的斑块不稳定，有破溃的可能的前提下，并且血流动力学（血压、腔内压）不稳定，应权衡后行 CR，倘若 ECG 定位明确，血流动力学稳定，非“罪犯”血管的斑块目前尚稳定，那么对于此类病变不应该干预非梗死动脉，以控制危险因素和药物维持治疗为主。无论 AMI 是否伴有 MVD，术前必须做好充分的抗凝、抗血小板，另外多支病变中非“罪犯”血管往往为狭窄重、钙化病变，血管机械性再通可能难度较高，术中风险极大，有效地控制血糖、抗血小板和稳定斑块治疗对实施 PCI 的患者是更为重要的，其可使患者最大程度受益。（参考文献略）

编者按:近年来,房颤患者呈明显上升趋势。由于其可引起脑卒中或其他血栓事件,加之药物治疗策略中华法林耐受性、依从性差等原因,左心耳封堵术成为目前极具吸引力的抗凝治疗策略,尤其适用于抗凝治疗禁忌或不能耐受长期抗凝治疗且具有栓塞高危因素的患者。那么,经皮左心耳封堵术目前的治疗现状及前景如何?满怀探索的欲望,让我们去分享来自沈阳军区总医院朱鲜阳教授的“经皮左心耳封堵术及应用前景”一文。

经皮左心耳封堵术及应用前景

文 / 朱鲜阳 陈火元 沈阳军区总医院



朱鲜阳 沈阳军区总医院,主任医师,教授,博士研究生导师,现任沈阳军区总医院全军心血管病研究所副所长、先心病内科主任。享受国务院政府特殊津贴。曾赴美国和欧洲研修,担任亚太心盟结构性心脏病委员会主任委员,中国医师协会心血管内科分会结构性心脏病工作委员会主任委员,中华医学会心血管分会结构性心脏病学组副组长等。发表学术论文100余篇,参与撰写专著21本,获军内外医疗成果奖和科技进步奖20余项,承担国家十二科研子课题1项。

心房颤动是一种临床上最为常见的心律失常之一,人群总发病率约0.5%~1%,其发病率随年龄增高,70岁以上上升至10%,房颤患者卒中风险增加5倍。2008年中国房颤流行病学研究的结果表明我国30岁以上人群房颤患病率为0.65%,总数约420万,且有明显的上升趋势。房颤除可诱发和加重心力衰竭外,还可以引起脑卒中及其他血栓事件,缺血性脑卒中的患者中有20%与房颤相关,房颤脑卒中的患者致死率达20%,致残率达60%。因此如何预防或减少因房颤而引发的脑卒中具有重要意义。华法林一直是房颤抗凝治疗的基石,多个大规模临床试验证实华法林抗凝治疗可将房颤脑卒中的发生率降低2/3,病死率降低1/3。然而由于华法林服药期间需频繁的监测凝血酶原时间(PT)和国际标准化比值(INR),调整剂量,治疗窗口(INR 2.0~3.0)较窄,其药理作用容易受如药物、食物等许多因素的影响,因此患者口服华法林的耐受性、

依从性差。左心耳封堵术是近年发展起来的新技术,是目前极具吸引力的房颤抗凝治疗策略,适用于抗凝治疗禁忌或不能耐受长期抗凝治疗且具有栓塞高危因素患者的一种有效治疗手段。左心耳是心源性血栓的好发部位,60%的瓣膜性心脏病房颤患者的血栓来自左心耳,而非瓣膜性房颤患者中超过90%的血栓来自左心耳死腔样结构。即使恢复窦性心律后由于左心耳收缩顿抑,仍有可能再形成血栓,因此人们通过经导管左心耳封堵术、外科结扎或切除左心耳等关闭死腔有助于预防房颤患者栓塞并发症的发生。

经皮左心耳封堵术的现状

通过外科手术闭塞左心耳创伤性较大,因此不易被接受。经皮左心耳封堵治疗通过使用特制的封堵器使左心耳闭塞,从而达到预防血栓栓塞的目的,因其创伤小,操作简单,耗时较少且成功率高而成为介入心脏病

学研究的热点。已在临床中应用的有PLAATO封堵系统、Watchman封堵系统及Amplatzer封堵系统。

1. PLAATO 封堵系统

经皮左心耳封堵术应用于人体最早开始于2001年8月,2002年Sieve等使用PLAATO封堵器封堵不适合长期抗凝治疗并有脑卒中高危风险的慢性房颤患者15例,年龄59~78岁,成功率达到了100%,术后口服阿司匹林300mg/d及氯吡格雷75mg/d。TEE随访证实封堵器无移位、破损,其心房面光滑,无血栓形成。其中1例患者术中因心包填塞行心包穿刺引流,并于4周后成功置入PLAATO,该研究提示,经导管置入左心耳封堵器可以减少血栓形成的一种方式。2005年Ostermayer等对111例具有缺血性脑卒中高危因素而无法长期使用抗凝剂的非风湿性房颤患者施行左心耳封堵术,成功108例(97.3%)。其中7例发生严重的手术相关性并发症,但无1例并发症与该装置相关。手术即刻、术后1个月、6个月左心耳闭塞率分别为97.7%、100%和98%。术后6个月经TEE随访,未发现活动性血栓、二尖瓣损坏或肺动脉栓塞,无置入物移位或脱出。在平均9.8个月的随访中,5例患者出现7种严重的并发症,包括脑卒中和心源性或脑源性死亡。试验期间共6例患者死亡,无1例与置入装置或手术操作相关。据2005年报道,全球共计210例患者接受PLAATO置入术,205例置入成功,手术成功率97.6%,平均随访14.7个月,5例术后出现脑卒中事件,与预期的年脑

卒中发生率相比,术后卒中风险率相比下降了61%。其中9例患者死于与手术或置入物无关的其他因素。2009年Burstein等报道了PLAATO术后随访5年的一组病例,证实了PLAATO预防房颤患者脑卒中的长期安全性和有效性。

2. Watchman 封堵系统

2005年2月由美国Mayo医学中心牵头,包括美国和欧洲的59个研究中心进行的一项使用Watchman封堵左心耳与长期口服华法林预防非瓣膜病房颤患者脑卒中的前瞻性多中心对照研究(PROTECT AF Trial),该研究前期共纳入欧美707例患者,分为Watchman器械组(n=463),持续华法林治疗组(n=244)。后期继续纳入注册460例,Watchman封堵患者共计542例,该研究显示,Watchman器械治疗组全因卒中和死亡率方面优于华法林组,一些早期安全事件,如心包积液,这类事件随经验积累发生率下降。采用Watchman进行左心耳封堵减少了出血性脑卒中的风险,在降低全因脑卒中和全因死亡率方面优于华法林组。在其后2~3年随访中,亦显示左心耳封堵治疗效果好于华法林抗凝。另外,由41个美国医疗中心,共入选407例房颤患者的PREVAIL临床试验,即在非瓣膜性心脏病患者置入Watchman左心耳封堵器预防中风和体循环血栓试验,该试验初步研究数据显示,封堵器的安全性较之前的PROTECT-AF明显提高。该试验安全性终点及有效性终点达到了试验的预想结果。采用Watchman左心耳封堵术

是可行的。

3. Amplatzer 封堵系统

2003年6月Meier等提出将Amplatzer房间隔缺损封堵器应用于左心耳堵闭手术中,并对16例58~83岁房颤患者采用Amplatzer封堵器进行左心耳封堵,1例因封堵器脱落行外科手术,其余均获成功。在随访的5个月中,所有患者的左心耳全部完全闭塞,超声心动图未见封堵器的心房面有血栓形成。Amplatzer左心耳封堵器在欧洲10个中心注册研究中共入选了143例患者,封堵器大小的选择较左心耳最窄直径大10%~20%,置入成功率为96.4%,术后TEE检查无封堵器移位,左心耳封闭完全,封堵器表面无血栓形成,心包积液的发生率较低,与其他封堵装置相比,Amplatzer左心耳封堵器适合于各种形态的左心耳堵闭,手术操作简便,可重新定位,成功率高。

经皮左心耳封堵术的前景

近年国内深圳先健科技公司、上海长海医院和南京医科大学等都在进行自主研发的左心耳封堵器临床研究。经皮左心耳封堵术通过不断改进封堵装置、严格技术培训、提高操作技术以及降低介入疗法的早期并发症,将明显显现出其有效的治疗作用。封堵治疗成功的患者可以停用华法林。因此,左心耳封堵技术可为不适于接受华法林治疗的非瓣膜性房颤患者提供一种安全有效的治疗选择。 责编 / 周荣卫 (Tel: 010-84094350 Email: rwzhou@ccheart.com.cn)

编者按：心电图运动试验有助于诊断心肌供血不足的概念历经 60 余年的改进发展，以及临床验证的评价，目前其已被公认为是一种简便、实用和相对安全的有价值的检查方法。本文将对心电图运动试验在冠心病诊断中的价值展开相关讨论。目前，运动试验主要用于疑似冠心病患者的诊断，鉴于测试者疾病的不确定性，目前有关检测结果敏感性与特异性的标准尚不能达到绝对准确，尽管如此，心电图运动试验仍有其特定的相关指征、标准用以突出其检测价值。首先，运动试验有其特有的禁忌症，诸如急性心肌梗死(2d 内)等视为绝对禁忌症。其次，临床中运动终止指征同样值得关注，例如运动负荷增加而血压压低达到低于基础血压 10mmHg，或运动中收缩压 ≥ 220 mmHg 或舒张压 ≥ 120 mmHg 等指征下应终止测试。此外，运动试验阳性标准可包括运动中或运动后 ST 段水平(J 点后 0.08s)或下斜型压低 ≥ 1.0 mm、ST 段抬高及典型心绞痛等特征。而诸如心律失常、ST/HRmax、心率恢复环(HRRL)等其他可能提示心肌缺血的指标则可为敏感性和特异性检测提供更多依据。不仅如此，通过患者年龄、性别及有无典型心绞痛等情况，可估测运动试验前患冠心病的可能性(P(CAD))，而 P(CAD)对运动试验结果的影响提示，运动试验主要适用于 P(CAD)居中者。更多细节下文将一一详析。

心电图运动负荷试验的阳性标准

文 / 刘德平 北京医院



刘德平 北京医院；医学博士，主任医师，教授，博士研究生导师，心内科副主任。中华医学会老年医学分会心血管专业学组成员，中国医药生物技术协会心电学技术分会委员。《中国心血管杂志》副总编，《中华老年医学杂志》《中华全科医师杂志》等杂志的常务编委或编委。主持国家科技支撑计划、国家自然科学基金、北京市自然科学基金、卫生部保健基金等多项课题。已发表学术论文 100 余篇。主编或参编专著 20 余部。

自从 1932 年 Goldberger 等提出心电图运动试验有助于诊断心肌供血不足的概念以来，历经 60 余年的改进发展，同时接受了临床验证评价，其目前已被公认为是一种简便、实用和相对安全的有价值的检查方法。由于其无创性及可重复性，已广泛应用于对冠心病的诊断和预后的评价。1940 年，Master 提出了较为规范的二级梯运动试验。由于采用定额运动负荷量，没有考虑受试者的心肌供血的储备能力的差别，因此，诊断的敏感性较低。1950 年，Wood 提出了增加运动负荷量的方法以提高其敏感性。1971 年，Bruce 等进行了极量运动试验的研究，采用逐级增加负荷并以达到个体的目标心率(即极量运动时所达到的心率或其 85%~90%的亚极量心率)为负荷运动量的标准。这不仅使运动试验更为科学合理，也大大提高了试验的敏感性、特异性。70 年代，由于冠状动脉造影术的广泛开展，不少学者进行了造影与运动试验的对比研究，对运动试验的认识有所更新。80 年代后临床应用更为广泛。下面主要讨论运动试验在冠心病诊断中的价值。

一、运动试验的适应证及禁忌症

(一) 运动试验的适应证

在急诊医学中，运动试验主要用于疑似冠心病患者的诊断。

(二) 运动试验的禁忌症

可分为绝对禁忌症与相对禁忌症。

1. 绝对禁忌症：
 - (1) 急性心肌梗死(2d 内)
 - (2) 不稳定型心绞痛未能用药物治疗使之稳定以前
 - (3) 有症状或有血流动力学影响的，尚未得到控制的心律失常
 - (4) 有症状的严重主动脉瓣狭窄
 - (5) 未控制的临床心功能不全
 - (6) 急性肺栓塞或肺梗死
 - (7) 急性心肌炎或心包炎
 - (8) 急性主动脉夹层

二、终止运动的指征

如果没有中止运动的指征，一般患者宜完成预定的运动负荷即达到亚极量或极量心率。

中止运动的指征：

1. 运动负荷增加而血压压低达到低于基础血压 10mmHg，或运动中收缩压 ≥ 220 mmHg 或舒张压 ≥ 120 mmHg。
2. 中度至重度心绞痛
3. 进行性神经系统症状(如共济失调、眩晕、晕厥前兆)
4. 周围血液灌注不足的表现(如青紫、苍白)
5. 技术性故障不能监测 ECG 或血压
6. 患者主观要求停止

7. 持续性室性心动过速；新发心房颤或室上性心动过速；二度或三度房室阻滞。

8. 梗死 Q 波导联(除外 V1 及 aVR)出现 ST 段抬高 >1.0 mm，严重的 ST 段改变如 ST 段压低 ≥ 2.5 mm

三、运动试验阳性标准

计算机处理后的资料仅作为分析的参考，诊断仍应以原始 ECG 资料为准。

1. 运动中或运动后 ST 段水平(J 点后 0.08s)或下斜型压低 ≥ 1.0 mm

运动中或运动后 ST 段水平压低(J 点后 0.08s)或下斜型压低 ≥ 1 mm，被普遍接受为心肌缺血的阳性指标。运动中或运动后即刻，ST 段压低越多，出现时间越早(低运动量出现)，持续时间越长(运动后 ST 段压低持续时间长)，出现 ST 段压低导联越多，说明心肌缺血的程度和范围越大。下斜型 ST 段压低较水平型 ST 段压低缺血更重。休息 ECG 有 ST-T 非特异性改变，运动试验阳性标准是在原有 ST 段压低基础上，ST 段水平型或下斜型再压低 ≥ 1.0 mm。ST 段压低最常出现于 V5 导联。如果 ST 段压低仅见于下壁导联且在这些导联无病理性 Q 波，大多为心房复极产生的假阳性反应。

2. ST 段抬高

运动 ECG 出现 ST 段上升 ≥ 1.0 mm，提示透壁性心肌缺血，是更加严重的心肌缺血指标。但如见于有病理性 Q 波导联的 ST 段上升，为室壁运动障碍所致，非缺血性改变。这些患者多数有室壁瘤，梗死部位以前壁占大多数，病变冠脉以前降支占多数(90%)。休息 ECG 有 ST 段抬高，运动试验阳性标准是在原有 ST 段抬高基础上，ST 段再抬高 ≥ 1.0 mm。

运动试验引起的 ST 段抬高（在非 Q 波导联）和 ST 段压低均代表心肌缺血，但二者的意义不同。ST 段抬高是心肌有透壁性心肌缺血，并易产生心律失常，检出率仅 1%，并能对冠状动脉病变（痉挛或严重狭窄）进行定位。ST 段压低代表弥漫性心内膜下心肌缺血，不易产生心律失常，检出率 5%-50%。几乎与冠状动脉痉挛无关，不能对相应的冠状动脉进行定位。

3. 典型心绞痛

运动中出现典型心绞痛是冠心病的表现，大多同时伴有缺血性 ST 段改变，也有少数心绞痛不伴有 ST 段改变者。仅有 ST 段缺血性改变而不伴有心绞痛者亦不罕见，此种现象如见于诊断肯定的冠心病患者，认为是无症状性心肌缺血。运动中出现的心绞痛，其部位、放射、性质、对硝酸甘油的反应和一般心绞痛相同。

四、其它可能提示心肌缺血的指标

1. 心律失常

运动中出现频繁室早、成对室早、多源室早、短阵室速是否作为阳性指标，尚无一致看法。由于正常人在运动中亦可出现各种心律失常，故多数作者不把心律失常作为心肌缺血的特异性指标，但如见于冠心患者，或同时有 ST 段压低，则认为是冠心病的预后不良指标。

2. ST/HRmax

自从计算机技术引入运动试验后，曾有学者提出以心率先来校正 ST 段压低的程度，即以运动时 ST 段压低最大幅度除以当时的最大心率（ST/HRmax）（图 1），其目的是希望提高诊断缺血的准确率。经研究证实，心肌耗氧量与心率（HR）之间存在良好的相关性，运动中 ST 段压低与心肌缺血程度密切相关，理论上讲 ST/HRmax 应是诊断冠心病的敏感

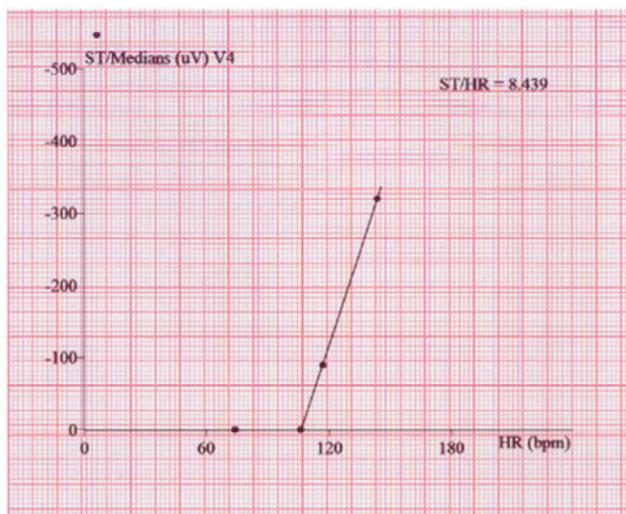


图1 ST/HRmax

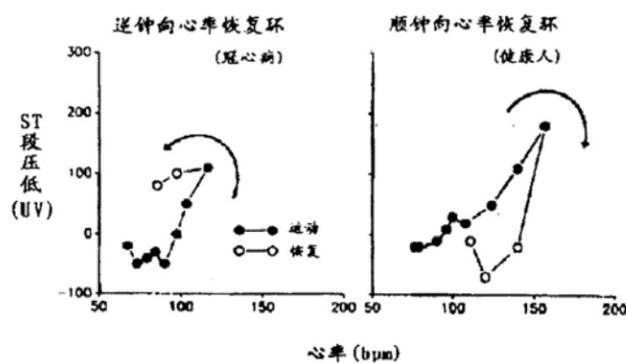


图2 心率恢复环

指标。Elamin 首先报道了 ST/HRmax 对冠心病的诊断价值。

3. 心率恢复环（HRRL）

Okin 等首先提出了 HRRL 的概念。他们对 100 例临床上无心血管疾病的健康者进行平板运动试验，其中 95 例的 HRRL 呈顺钟向转位，5 例为逆顺钟向转位。另 143 例患者进行心导管检查者，124 例确诊为冠心病，17 例为非冠心病，以逆顺钟向转位 HRRL 作为冠心病的标准，其敏感性为 93%，特异性为 71%，单支血管病变的敏感性为 91%，双支血管病变为 88%，三支血管病变为 93%。应该说，HRRL 的绘制并不复杂，但尚有不少患者，其 HRRL 为中间型，为

临床应用带来了困难。

五、试验前患冠心病的可能性高低对运动试验结果的影响

可以根据患者年龄、性别及有无典型心绞痛等情况，估测运动试验前患冠心病的可能性（P(CAD)），具体见表 2。

表2 根据年龄、性别及胸痛估测运动试验前患冠心病的可能性(P(CAD))

年龄（岁）	性别	典型心绞痛	不典型心绞痛	胸痛	无症状
30 ~ 39	男	居中	居中	低	很低
	女	居中	很低	很低	很低
40 ~ 49	男	高	居中	居中	低
	女	居中	低	很低	很低
50 ~ 59	男	高	高	居中	低
	女	居中	居中	低	很低
60 ~ 69	男	高	居中	居中	低
	女	高	居中	居中	很低

高：指 P(CAD) > 90%。 居中：指 P(CAD) 为 10 ~ 90%。 低：指 P(CAD) < 10%。 很低：指 P(CAD) < 5%。

$$\text{运动试验阳性患冠心病的可能性} = \frac{\text{敏感性} \times P(\text{CAD})}{\text{敏感性} \times P(\text{CAD}) + [(1 - \text{敏感性}) \times (1 - P(\text{CAD}))]}$$

$$\text{运动试验阴性无冠心病的可能性} = \frac{(1 - P(\text{CAD})) \times \text{特异性}}{(1 - P(\text{CAD})) \times \text{特异性} + P(\text{CAD}) \times (1 - \text{敏感性})}$$

如果我们知道运动试验的敏感性、特异性及 P(CAD)，那么我们可以根据 Bayes 原理计算运动试验阳性者有冠心病的可能性及运动试验阴性者无冠心病的可能性。

如果敏感性 = 80%，特异性 = 90%，当 P(CAD) 不同时，运动试验结果与运动后患冠心病可能性的关系见表 2。

表3 P(CAD)对运动试验结果的影响

结果	P _(CAD)		
	1%	50%	90%
阳性患冠心病的可能性	7%	88%	97%
阴性无冠心病的可能性	100%	82%	33%

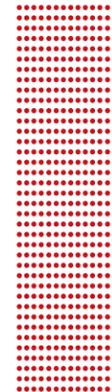
从上表可以看出,当 P(CAD) 过低或过高时,运动试验的临床价值不大,当 P(CAD) 很低时,即使运动试验阳性,其患冠心病的可能性亦很低。当 P(CAD) 很高时,即使运动试验阴性,其患冠心病的可能性仍很高(67%)。当 P(CAD) 居中时,运动试验阳性,则患者患冠心病的可能性明显提高,而运动试验阴性时,无冠心病的可能性亦明显提高。故就诊断价值而言,运动试验主要适用于 P(CAD) 居中者。

六、运动试验的敏感性和特异性

所谓敏感性是指患病的群体中试验为阳性者所占的百分比,而特异性是指没有患病的群体中试验阴性者所占的百分比。在使用任何临床试验以前首先要确定一个最佳界定值用以区别正常人和患者。问题是所有的临床诊断试验在选定某一个界定值时总是在患者与健康人中有相当的参差重叠,运动试验判断心肌缺血也不例外。目前所选用的 ST 段下垂或水平型压低 1.0mm 被认为是最佳的选择,但仍有假阳性和假阴性。如果将这一界定值提高到 2.0mm,则将大大降低敏感性而相对提高特异性;相反如将界定值降低为 0.5mm,则将明显提高敏感性而使特异性大大压低。当恰当的界定值确定后,其检测的敏感性与特异性则直接受检查的人群构成的影响。如果检测对象倾向于高发患者群,则试验的结果将出现高敏感性。例如在老年人群及有 3 支冠状动脉病变者,运动试验敏感性肯定高于在较年轻的及有单支病变者。在易于出现假阳性的人群中,例如有瓣膜病、左室肥大,用洋地黄等药物者,其试验结果的特异性明显降低。一项荟萃分析 147 个研究共 24 047 例患者,总敏感性为 68%,特异性为 77%。

责编 / 池晓宇 (Tel: 010-84094350
Email: xychi@ccheart.com.cn)

编者按:心肌细胞离子流是心肌电生理的基础,心房电重构本质是离子流的改变。 I_{CaL} 是动作电位平台期的支撑电流,其在调节心房频率自适应性和有效不应期中有重要作用。其降低机制包括细胞内钙离子与 CaM 的结合和 Ca^{2+}/CaM 可激活 CaMKII 使 Cav1.2 的合成降低两个方面。 I_{K1} 是心肌细胞膜静息电位的主要离子流。在慢性房颤患者和房颤模型中瞬时外向钾电流的降低主要源于通道的激活减少和关闭态失活的增加。超速延迟整流钾通道 (I_{Kur}) 是另一个主要在心房肌细胞上表达的通道电流。其在房颤患者心房肌细胞中密度降低。小电导钙激活钾通道 (SK) 既往被认为主要在血管平滑肌上表达,近年发现其在人心房肌细胞分布也有分布。在房颤犬模型中发现钠离子通道电流亚单位 mRNA 表达降低。而起搏电流 (I_f) 对心脏节律的形成和维持起着至关重要的作用。瞬时受体电位通道 (TRPM) 是目前心脏成纤维细胞上发现的唯一一种钙通透性阳离子通道,通过介导成纤维细胞钙内流而导致心房肌细胞纤维化。



房颤的细胞水平电重构

文 / 李洪 解放军总医院

李洪 解放军总医院老年心血管病研究所; 华中科技大学博士后, 解放军总医院老年心血管病研究所副所长, 研究员, 博士研究生导师, 2008~2009年意大利帕维亚大学高级访问学者。主要从事心血管基础电生理研究。为国家自然科学基金委员和总后进口仪器评审专家, 担任 *Journal of Geriatric Cardiology*、《中华老年多器官疾病》、《中国心脏起搏与电生理杂志》等5个杂志的编委。承担国家自然科学基金重点项目1项、面上2项, 军队“十二五”面上2项、“十一五”专项1项, 科技部重点攻关项目1项。获军队科技进步二等奖1项, 三等奖3项, 湖北省和武汉市科技进步二等奖各1项; 国家专利1项。主编出版《离子通道学》和《离子通道与膜片钳技术》; 发表论文215篇, 以第一或通讯作者发表SCI论文21篇。

由于房颤及其并发症造成了巨大的社会经济负担,全球学者对房颤的病因、发病机制等进行了深入的研究。其中心房电重构作为房颤发生和维持最主要的机制受到广泛的关注。房颤电重构是由 Wijffels 于 1995 年提出的。其主要表现在动作电位时程 (action potential duration, APD) 和心房有效不应期 (atrial effective refractory period, AERP) 缩短、不应期离散度增加和频率自适应性降低, 动作电位传导速度减慢, 导致房颤发作频率增加、发作持续时间延长, 最终演变为慢性房颤。众所周知, 心肌细胞的离子流是心肌电生理的基础, 心房电重构其本质是离子流的改变, 故本文对房颤时离子流重构及可能的调控进行讨论, 以揭示房颤时心房电重构的本质。

1. 钙离子流

I_{CaL} 是动作电位平台期的支撑电流, 其在调节心房频率自适应性和有效不应期中有重要作用, 该电流减少可使 APD 和 AERP 缩短, 房内易形成多源折返环, 诱发房颤的发生。大约有 60%~70% 的房颤患者存在 I_{CaL} 密度降低, 犬快速心房起搏后 I_{CaL} 显著降低, 我们对门控机制的研究发现, 其电流降低主要是稳态激活曲线正移, 减慢了通道的开放。进一步 I_{CaL} 通道 Cav1.2 基因、 α_{1c} 和 β_1 亚单位的 mRNA 表达水平和蛋白合成均下调。

I_{CaL} 降低的机制可能来自二个方面, 其一是细胞内钙

离子与 CaM 结合, 激活 CaN, 使 T 细胞激活的核转录因子 (Nuclear factor of activated T cells, NFAT) 取磷酸化, 后者转移至核内, 直接降低 Cav1.2 的表达, 进而使其蛋白合成降低, 导致离子流密度减少。另一方面, 结合的 Ca^{2+}/CaM 可以激活 CaMKII, 后者经过 CREB 降低 Cav1.2 的合成, 同样达到降低离子流的目的。新近研究显示, miR-328 可直接调控 CACNA1 和 CACNB 表达, 进而影响离子流在房颤过程中的重构。

2. 钾离子流

内向整流钾电流 (I_{K1}) 是心肌细胞膜静息电位的主要离子流, 在动作电位 3 相复极末期起重要作用。在房颤患者及动物实验均证明, 该电流幅值和密度明显升高, 慢性 AF 患者 I_{K1} 的密度是窦性心律患者的 2 倍, 且 Kir2.1 mRNA 也相应增加, 从而引起静息电位下移, APD 特别是 APD₉₀ 显著缩短, 引起折返波的产生, 诱发房颤。J 波综合征患者 KCNJ8 基因 S422L 位点错义突变可使患者早期复极和房颤易感性增加。心房肌细胞内, Kir2.1 通道受 NFAT 的调控, 使其在细胞核内 KCNJ2 mRNA 的表达量上调, 从而 Kir2.1 的蛋白合成增加, 直接导致离子流升高。Luo 等发现在房颤患者中存在 miR-26 下调, 使 I_{K1} 异常增高。而 Schotten 则认为在房颤发生中, miR-1 可以通过调控 KCNJ2 来控制该电流的重构。

既往研究显示在慢性房颤患者和房颤模型中可检测出瞬时外向钾电流 (transient outward potassium current I_{to}) 降低, 我们的实验显示, 这种降低主要源于通道的激活减少和关闭态失活的增加。该电流减少可提高心肌动作电位平台期起始电位高度, 降低心房肌 ERP 缩短程度, 可能是一种代偿机制。但同时由于左右房 I_{to} 降低存在异质性, 即在左房较右房降低更加明显。这可能是形成多折返的基础。房颤患者编码 I_{to} 的 KChIP2 基因和 KCND3 基因明显下调, 是导致 I_{to} 降低的分子学基础。

迄今, 在通常房颤和模型动物实验中, 均发现 I_{kr} 和 I_{ks} 的基因和蛋白表达变化较小。但在家族性房颤患者中, 已发现 11 种钾通道基因突变, 这些突变可使编码 I_k 基因上调, 增加复极 2、3 相 I_k 电流, 使心房肌动作电位和有效不应期缩短, 从而形成房颤发生的电生理基质。其中研究较多的是 I_{ks} 电流。如发现新疆地区哈萨克族房颤的发生与 KCNE1-G38S 基因多态性相关。Kharche 等发现编码 $I_{ks\alpha}$ 亚基的 KCNQ1 位点突变 S140G 和 V141M 可阻碍 I_{ks} 通道失活, 导致家族性房颤患者心肌 I_{ks} 通道的持续开放, ERP 缩短和心房传导速率异常, 促进房颤折返活动发生。

乙酰胆碱敏感性钾电流 (K_{ACh}) 主要存在于心房肌细胞膜上, 其具有弱内向整流性的钾电流。在持续性房颤患者中, K_{ACh} 的电流密度减小约 50%, 同时 K_{ACh} 通道编码基因 Kir 3.4 mRNA 表达也下调。 K_{ACh} 对房颤的作用具有双重性, 一方面慢性房颤患者心房肌 K_{ACh} 亚基 mRNA 和蛋白表达水平平均下降, 从而对乙酰胆碱应答减弱, 导致受乙酰胆碱激活的 M 受体介导 K_{ACh} 电流减少, APD 延长, 对抗房颤 APD 缩短。另一方面, K_{ACh} 密度减少会导致心房肌兴奋异质性增加, 则有利于房颤折返和触发活动的发生。也有报道该电流除受 M 受体调控外, 同时还受 PKC 的调控, 当细胞内 PKC 的活性增加时, 使得 K_{ACh} 通道磷酸化, 从而使电流增加, 从而贡献于 APD 的缩短及折返的形成。

超速延迟整流钾通道 (I_{Kur}) 是另一个主要在心房肌细胞上表达的通道电流。房颤患者心房肌细胞 I_{Kur} 密度降低。慢性 AF 患者左右心耳心肌 I_{Kur} 分别较对照组降低 57% 和 51%, 同时伴有编码基因 Kv1.5 的基因 (KCNA5) 表达的下调 Christophersen 等在 307 例孤立房颤患者中发现了编码 KV1.5 通道的 KCNA5 和 KCNAB2 基因存在 6 个突变位点, 这些基因突变会导致患者房颤易感性增加。近年发现, 一些选择性 I_{Kur} 阻滞剂如 XEN-DO101、AVE0118 可降低房颤发生率, 有望作为治疗房颤的新药。

小电导钙激活钾通道 (SK) 既往被认为主要在血管平滑肌上表达, 近年发现其在人心房肌细胞分布也有分布, 且

以 SK2 和 SK3 型为主, 其开放引起的 K^+ 外流在心肌细胞复极过程中具有重要作用。SK2 对细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 浓度敏感, 并和 L 型钙通道功能相互影响。房颤时 SK2 对 $[Ca^{2+}]_i$ 敏感性增强, 并参与心房肌电重构。房颤时 SK3 明显降低, 其主要机制为 miR-499 增加, 导致编码 SK3 的基因 KCNN3 表达下调。

酸敏感的背景钾通道: 该通道为双孔钾通道, 对 pH 值变化敏感, 也称为漏电流, 在控制静息膜电位和动作电位平台期中起一定作用。其亚型 TASK-1 电流缺失与术后房颤复发密切相关。TASK-1 基因敲除可致小鼠心房肌细胞 APD 延长。

3. 钠离子流

电压依赖性钠通道主要决定着 AERP。在房颤犬模型中发现钠离子通道电流亚单位 mRNA 表达降低。快速起搏犬的心房 7 d 和 42 d 后发现, 钠离子通道电流分别下降了 28% 和 52%, 同时传导速度也明显降低, 但除活动力减慢外, 离子通道其他特性无改变。新近发现, 房颤时 $I_{Na,peak}$ 电流密度降低伴 Nav1.5 表达降低, 而 $I_{Na,late}$ 电流增加。在房颤治疗方面, 钠通道阻滞剂雷诺嗪、维纳卡兰和胺碘酮能同时抑制 $I_{Na,peak}$ 和 $I_{Na,late}$, 且在低浓度时可选择性作用于 $I_{Na,late}$, 这些均提示抑制 $I_{Na,late}$ 可能是治疗房颤药物新的作用靶点。

4. 起搏电流

起搏电流 (I_f) 对心脏节律的形成和维持起着至关重要的作用, 主要存在于心肌自律细胞上, 在普通心肌细胞中也有分布, 正常情况下不发挥起搏作用, 而在心脏病理状态下, I_f 通道的异常活动是心肌细胞异位节律增高的离子基础。我们的研究发现, 快速起搏的房颤犬其肺静脉肌袖细

胞上, I_f 电流异常增大, 并且在交感神经兴奋时, 该电流增加更加明显, 从而导致静脉肌袖细胞自律性增高, 形成以为节律, 进一步研究发现, 构成 I_f 的 HCN4 的 HCN2 基因和蛋白均增加, 且以 HCN4 增加为主。应用 I_f 特异性阻断剂伊伐布雷定后, 肺静脉肌袖细胞的自律性降低, 房颤发生率显著减少。

5. 瞬时受体电位电流

瞬时受体电位通道 (TRPM) 是目前心脏成纤维细胞上发现的唯一一种钙通透性阳离子通道, 通过介导成纤维细胞钙内流而导致心房肌细胞纤维化。Zhang 等报道在房颤时 TRPM 亚组 TRPM7 和 TRPM4 基因表达均上调, 且以 TRPM7 蛋白表达上调显著。另外, TRPC1 不仅介导非选择性阳离子通道, 也介导钙池操纵的钙进入通道 (store-operated Ca^{2+} entry channels, SOCE), 在心房肌细胞上其可被内皮因子 -1 和血管紧张素 II 的激活, 进而参与房颤的形成。

房颤是一种复杂的心律失常, 其发生发展有多种机制共同参与, 如电重构、结构重构、炎症反应及基因变异等。心房电重构在房颤的发生和维持中起着重要作用, 同时应该清楚, 心房的电重构不是孤立的, 而结构重构、炎症反应及基因变异均可影响和制约着电生理的改变, 反之, 心房电重构也影响着组织重构和炎症反应。同时必须指出的是, 房颤发生时并非仅一个离子流重构, 往往是数个离子流共同作用的结果, 且各离子流之间存在相互作用、相互影响, 协同调节着心房的电活动。因此, 今后的房颤细胞电重构的研究将集中在三个方面展开: ①明确房颤离子流重构的调控机制; ②探讨心房细胞离子流之间相互作用对房颤发生发展的影响; ③研发针对心房电重构的药物将更好地治疗房颤提供了新的途径。(参考文献) 责编/郑建洁

(Tel: 010-84094350 Email: jizheng@ccheart.com.cn)

编者按:心房颤动是最常见的心律失常之一,其发生率仅次于窦性心律失常、早搏、房性心动过速,是心房扑动的15~20倍,与心房扑动、房性心动过速构成快速房性心律失常。最常规的确诊手段既是心电图检查。在本文中,曲秀芬教授着重介绍几种特殊心电图现象包括心律由紊乱突然规则、短长周期交替出现、房颤出现异常搏动、房颤出现短阵快速的宽QRS波、心房颤动中房室阻滞如何对其进行心电图诊断,并对房颤与窦房结功能和f波振幅对持续房颤的临床意义进行阐述。



曲秀芬 哈医大一院心血管病医院; 心内科医学博士、博士后, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 哈医大一院心血管病医院副院长、心内科二病房主任、哈尔滨医科大学附属第一医院心律失常介入诊疗培训基地负责人。中华医学会心电生理和起搏学会委员, 中国生物医学工程学会心电生理与起搏学会委员, 中国医药生物技术学会心电学会常务委员, 中国心力衰竭协会心电专业委员会委员, 中国心电学会委员, 黑龙江省心脏起搏与电生理学会主任委员, 卫生部心律失常介入培训基地负责人, 《中华心律失常学杂志》编委, 《中国心脏起搏与心电生理杂志》编委, 《临床心电学杂志》编委。从事心血管内科专业30余年, 主要从事心律失常、冠心病等发病机制和治疗预防的研究。在国内和国际权威杂志发表共表论文300余篇, SCI收录12篇。

文 / 曲秀芬 哈尔滨医科大学附属第一医院

与心房颤动相关的心电图现象

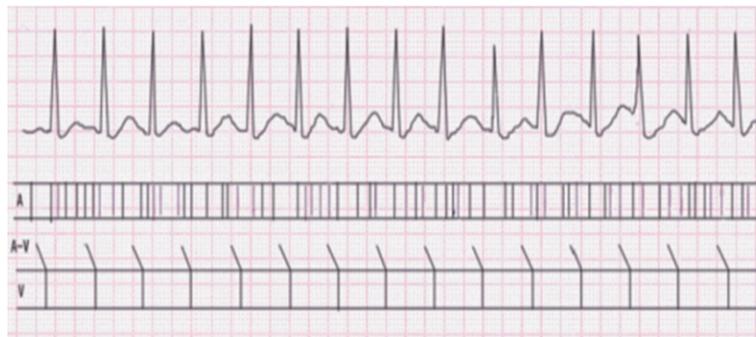
房颤经常需住院治疗, 应用各种药物。在观察病情, 判断药物疗效时, 经常要监测心电图。本文将介绍几种特殊心电图现象如何进行心电图诊断, 以提供及时正确的处理思路。

一、心律由紊乱突然规则, 是恢复窦性心律?

永久性房颤虽经积极治疗, 也很难恢复窦性心律, 在观察患者时, 其突然出现心律规则, 最大可能是结性心动过速(非阵发性), 多数是洋地黄中毒所致。

洋地黄一面完全阻滞房室传导, 同时又兴奋房室交界区, 使其频

图示 A代表心房 V代表心室 A-V代表房室



率加快, 形成心率范围在60~130次/分, 是频率规则的非阵发性结性心动过速。

二、短长周期交替出现

在上述基础上, 结性心律常合并外出阻滞, 房颤患者心电图呈现为短长周期交替出现, 短周期相等, 长



图示3-4>4-5>5-6 7-8>8-9 1-2=10-11 2-3=9-10

周期相等, 即结性心动过速出现3:2文氏外出阻滞。

有时可出现6:5, 4:3等传导, 可见RR间期逐渐缩短, 其之后出现的短周期仍然相等。

三、长短周期现象

文献报告约40%~50%的阵发性房颤与长短周期现象相关。心房肌每个心动周期的不应期值与前一心



上图: 房早后抑制的抗房颤程序示意图; 下图: 房早后反应的抗房颤程序示意图

动周期的长短成正变规律，心房不应期延长时可能出现以下情况：

1. 心房不同部位的不应期的延长程度不平衡，导致离散度增大，易形成折返诱发房颤；
2. 不应期延长易出现传导延缓和单向阻滞，增加房颤机会。

长短周期现象的临床意义：长短周期现象造成的反复发生的阵发性房颤可经心房起搏预防。较快的心房起搏频率可以消除这种过长的周期，因而可以预防心房颤动的发生。

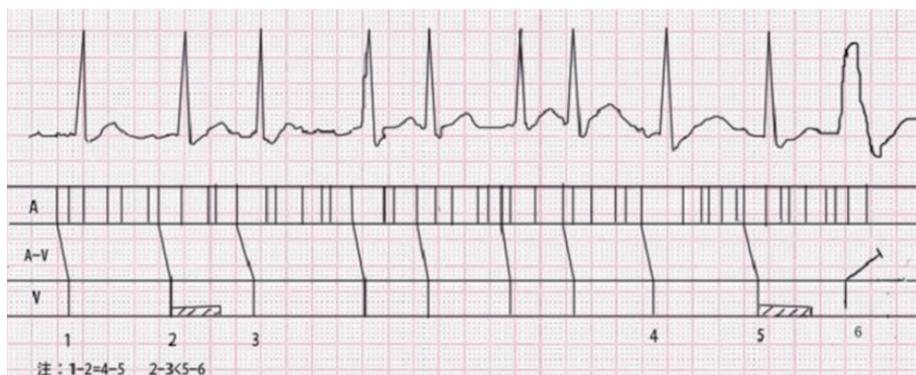
四、房颤出现异常搏动是差传还是室性搏动？

房颤心室率在某种情况下可能会加速，如 RR 过短，会出现异常搏动，要考虑为差异传导，但既然是异常搏动，难道不可能是室性搏动？

首先，一个以心房下传的室性搏动，其不应期的长短决定于前一周期的长短，上一周期长，此搏动的不应期长，上一周期短，其不应期短。



图示差传 条形块代表不应



图示室早

其次，①选择与此异常搏动之前有相等长度的一组心电图；②观察到异常搏动与其前一搏动的间期相等的被选择的一组心电图；③如被选择的心电图并无异常，即证明其已脱离不应期；④因异常搏动与前一搏动间期与被选择的一组心电图的配对间期相等，认为此异常搏动也已脱离前搏动的不应期，不是差传而肯定是室性异常搏动，这是心电图的反证法，应绝对可靠。

五、房颤出现短阵快速的宽 QRS 波，是室速？

房颤在一次长周期后可出现差异传导，常见为右束支阻滞型，此差异传导可能会出现蝉联现象。而连续出现宽大畸形的 QRS 波，暂时会误认为是一次短阵室速，如再次出现在长周期后短阵的宽大 QRS 波，可判定为蝉联现象。



图示预激伴房颤—室颤 A为入院时心电图 B为意识丧失时心电图

六、预激伴房颤

心电图特点：房颤多呈阵发性；反复发作（无器质性心脏病）；室率呈极快速型：180~250bpm（A_p全或无的传导）；QRS 波宽大畸形：①宽 QRS 初始与预激向量相同；②宽 QRS 易变；窦律呈典型预激。

七、心房颤动中房室阻滞的分析

房颤时房室阻滞的诊断是困难的，体表心电图上长的 RR 间期，只反映了房室交界区隐匿传导对房室传导的影响，并不代表房室传导功能的病变程度，因此根据房颤时的长 RR 间期，诊断二度房室传导阻滞是不可信的；强调房颤时心室率或 RR 间期对临床更有意义；房颤时只有三度房室传导阻滞的诊断是可信的，诊断主要依据是心室率是否足够慢及是否匀齐。如何识别需要警惕和治疗的高度和三度房室阻滞呢？

无论是病理性还是药物所致的高度或三度 AVB，均可由于室率过缓而产生临床症状，严重时可引起晕厥，需及时调整治疗药物或安置心脏起搏器。但目前对此尚无统一诊断标准。下列几点仅供分析参考：

(1) 三度房室阻滞 心室全部为缓慢室性或交界性逸搏心律



高度AVB A.示3.54s长RR间期；B.平均心室率53bpm；C.最快83bpm

(2) 高度房室阻滞

①缓慢的室性或交界性逸搏数 \geq 心搏总数 50%；

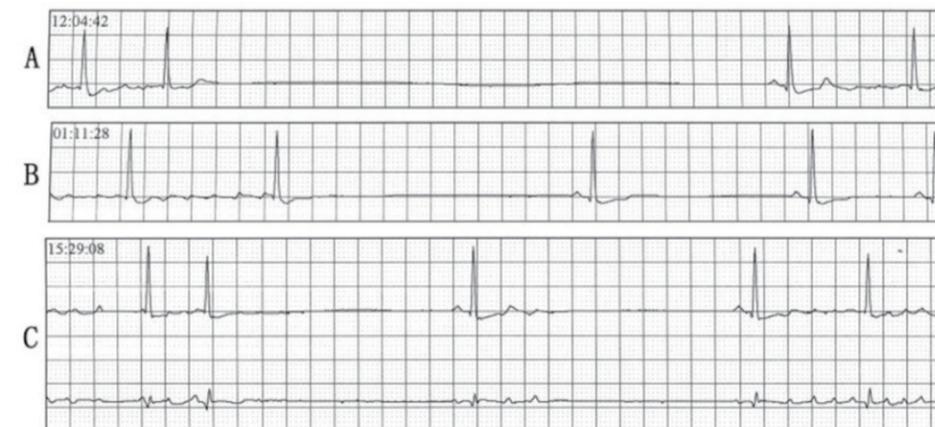
②平均心室率 \leq 50bpm；

③平均心室率 $<$ 60bpm，伴 \geq 1.5s 长 RR 间期或室性（交界性）逸搏多次，伴有黑朦，晕厥者（对无症状者应标注长 RR 间期）。

房室阻滞分析中应注意的问题：长 RR 间期分析，在房颤中出现考虑与房室传导有关，房颤终止出现考虑与窦房结有关，注意警惕高度 AVB（结合平均室率、临床症状）。

(3) 治疗中出现缓慢匀齐 RR 间期分析

在慢性房颤并心衰治疗中出现常见：洋地黄过量致三度或高度 AVB；高钾致弥漫性完全性心房肌传导阻滞；一过性转为窦性心律。



图示快-慢综合征 A.阵发房颤终止后出现实性停搏，患者出现晕厥 B.房颤终止后实性停搏、窦性心动过缓

八、房颤与窦房结功能

房颤引起心房的电重构和解剖重构易影响窦房结。房颤持续 1 年可有 20% 出现窦房结功能低下，持续 2 年可高达 55%。近年来对阵发性房颤对窦房结功能的影响正在引起临床关注。

法国学者 Hocini 等和我国学者杨延宗等分别报道一组阵发性房颤伴有“快慢综合征”（tachycardia-bradycardia syndrome）的病例。其有别于“慢快综合征”，应引起临床重视。临床特点：阵发 AF 反复发作，终止时出现 \geq 3s 窦性停搏；患者出现头晕或晕厥前症状；对抗心律失常药物敏感（低剂量——窦缓或停搏加重）；消融治疗房颤不再发（80%）、窦停和症状多不再出现。心电图（动态心电图）表现：AF 为阵发或短阵反复发作；窦律时常有频发房早、短阵房速、房扑等；窦性停搏均发生在快速房性心律失常终止时；平时无窦停或窦房阻滞，窦房结变时功能正常。

九、f 波振幅对持续房颤的临床意义

法国 Haïssaguerre 课题组研究发现持续房颤患者如果 V1 和 II 导联 f 波振幅大于 0.1mv，有利于房颤消融术中复律和远期窦律维持。

总之，心电图是心脏病分析、诊断的重要辅助工具，但要正确发挥心电图的作用，必须密切结合患者的临床实际情况。

责编 / 郑建洁 (Tel: 010-84094350
Email: jzheng@ccheart.com.cn)

编者按：心房颤动是临床上最为常见的持续性心律失常，其治疗策略包括节律控制（Rhythm Control）、室率控制（Rate Control）及抗凝（Anticoagulation）三个方面。而在真实世界中，节律控制在改善预后方面优于室率控制，但可能由于AAD的不良反应使得其获益抵消。因此，房颤导管消融能否作为一种疗效更确切、相对微创且安全性有保证的房颤根治方法一直备受医界同仁关注。经大量研究表明，导管消融在其安全性、有效性及改善房颤患者预后方面均得到认可。同时，基于较多的循证医学的证据，导管消融在《房颤指南》修订中其地位也一直在不断提高。相信随着该技术的推广，手术的安全性亦越来越高。那么，我们可否将导管消融作为阵发性房颤的一线治疗措施？带着这一疑问，本刊特邀来自首都医科大学附属北京安贞医院的董建增教授，在下文中为我们一一详细剖析。

文 / 邓文宁 董建增 首都医科大学附属北京安贞医院

导管消融是否可作为阵发性房颤一线治疗？

心房颤动（房颤）的治疗策略主要包括三个方面：节律控制（Rhythm Control）、室率控制（Rate Control）及抗凝（Anticoagulation）。其中节律控制是指将房颤转复并维持为窦性心律（窦律）；室率控制则是放弃转复房颤为窦律，而以控制心室率为主要目标。二者均可缓解症状、提高生活质量及避免心动过速型心肌病的发生。理论上讲，节律控制策略在预防体循环栓塞及减缓心房重构，进而改善患者生存率等方面应优于室率控制策略。然而，现实似乎并非如此。

关于房颤节律控制是否优于室率控制的争论从未停止。2002年，Wyse等发表于《新英格兰医学杂志》上的多中心随机对照AFFIRM试验即指出：房颤节律控制较室率控制并不能改善患者生存率；相反，室率控制组出现药物不良反应率更低。2005年，Hagens等完成的RACE研究亦得出室率控制不劣于节律控制策略的结论。然而，2012年，Lonesculltu等发表的一项基于加拿大医疗数据库的大样本



董建增 首都医科大学附属北京安贞医院；主任医师、教授，博士研究生导师。中国生物医学工程学会心律学会委员、中华医学会心血管病分会青年委员、《中华心律失常学杂志》第3届编委会委员、《中国介入心脏病学杂志》编委，并担任《介入心脏病学》第一版、《冠心病介入治疗-技术与策略》第二版、《心律失常射频消融图谱》第二版和《心房颤动-临床实践与治疗进展》等著作副主编。共发表SCI论文30余篇，承担和主要参与的国家自然科学基金3项。

（26130例）回顾性分析却显示，虽然前4年节律控制组与室率控制组患者死亡率相仿；但到第5年和8年时，节律控制组降低房颤死亡率的优势逐渐凸显出来（第5年Hazard Ratio 0.89; 95% CI, 0.81-0.96; 第8年Hazard Ratio 0.77; 95% CI, 0.62-0.95）。Saksena等对AFFIRM研究亚组行分析后也指出，抗心律失常药物（AAD）维持窦律可降低53%的死亡率，但同时却带来49%的药物相关死亡率。现阶段，房颤抗心律失常药物主要为I类及III类。业已证实，III类AAD可增加AF患者死亡率和住院率。但在美国，胺碘酮和索他洛尔占有房颤患者AAD处方量的70%以上。事实上，节律控制在改善预后方面本应优于室率控制，只是其获益可能被AAD的不良反应抵消。

为了实现节律控制，房颤导管消融能否作为一种疗效更确切、又相对微创且安全性有保证的房颤根治方法一直倍受关注并被寄予厚望。Wilber等在2010年即发表了比较阵发性房颤药物治疗和导管消融治疗效果的前瞻性、多中心、随机、非盲研究——ThermoCool试验。该研究入选19家医院167例阵发性房颤患者（6个月内至少有3次房颤发作且至少1种抗心律失常药物治疗无效），随机分为导管消融组和AAD治疗组，对比9个月随访期内的房颤疗效。结果显示，导管消融组66%的患者无房颤复发，药物组则仅为16%；而治疗相关的不良事件方面，导管消融组为4.9%，药物组则为8.8%。2011年，Parkash等通过对35个随机试验行荟萃分析后亦得出导管射频消融对阵发性房颤和持续性房颤治疗均优于AAD的结论。而Hunter等在2012年公布的一个平均随访3.1年的队列研究（导管消融队列：4212例；药物治疗队列，来自欧洲心脏研究：16848例；正常人群数据来自数据库）亦提示导管消融可降低房颤人群的卒中发生率和死亡率。

但是，上述研究入选至导管消融组的房颤患者之前几乎均服用过至少1种AAD且无效。那么，导管消融作为房颤一线治疗的效果又如何呢？为此，Wazni等进行了RAAFT II研究，并在2012年HRS年会公布了初步结果。该研究共纳

入127例初诊阵发性房颤患者，其中61例患者接受导管消融治疗，另外66例患者接受药物治疗。随访24个月，结果显示导管消融组房颤复发率明显低于药物治疗组，而药物治疗组并发症（19.7%）远高于导管消融组（7.7%）。不久，一个更大规模的多中心随机试验——MANTRA-PAF研究亦发表于《新英格兰医学杂志》。该研究共有欧洲10个临床中心参与，纳入患者共294例，其中146例接受导管消融治疗，另外148例接受药物治疗。在3、6、12、18、24个月随访时，行连续7天的动态心电监护，计算累计7天的房颤发作负荷。随访至24个月，结果显示导管消融治疗组房颤负荷较低；其房颤复发率及症状性房颤复发率亦均显著低于药物治疗组；而其12~24个月生存质量则显著优于药物治疗组。因此，正如Carlos Morillo对RAAFT-2研究所评述的那样，“尽管要宣称导管消融对AAD的胜利仍需要对随访患者进行更严格的监测，但现有的研究结果足可支持以肺静脉隔离（PVI）为终点的导管消融可作为有症状的阵发性房颤的一线治疗方法”。

应当指出的是，以上试验的随访周期仍较短。而导管消融治疗房颤的长期效果（≥5年）意义更大。国际上多家知名房颤导管消融中心对此进行了研究。其中，宾夕法尼亚大学中心（U. Penn）对2001~2003年间在其中心接受导管消融的239例房颤患者行5年随访发现，房颤年复发率为7%。2010年，德国汉堡中心也发表了161例双lasso指导下行PVI治疗阵发性房颤患者的5年随访结果：单次手术成功率为46.6%，多次手术成功率则为79.5%，其中有4名患者（2.4%）进展为持续性房颤。第二年，法国波尔多中心亦公布了100例房颤患者的长期随访数据，其中阵发性房颤63例，采取PVI+三尖瓣峡部隔离（CTI）策略；慢性房颤37例，采取Stepwise消融策略。结果显示第1、2、5年单次消融成功率为40%、37%及29%，而多次消融成功率则分别对应为87%、81%及63%。同年，克利夫兰中心也报道，对821例房颤导管射频消融术后患者（69%为阵发性房颤）随访1年，复发率为23.1%，对1年无复发的患

者继续随访 55 月, 晚期复发率为 8.9%。以上研究均表明, 房颤导管消融的长期手术效果较佳, 但可能需要多次消融才能提高手术成功率。此外, 临床上房颤合并器质性心脏病的患者并不少见。关于这部分患者的研究相对较少。其中, Wilton 等在 2010 年对 7 个观察性研究及 1 个随机试验 (共计 1 851 例患者, 483 例伴心衰, 随访 6~27 月) 行荟萃分析后发现, 心衰患者房颤多次消融后成功率接近心功能正常者 ($P=0.2$), 而两者并发症发生率无统计学差异 ($P=0.55$)。2011 年, Lakkireddy 等则对 50 例瓣膜置换术后行房颤导管消融的患者与对照组行 1:1 匹配并随访 12 个月, 结果显示两组手术成功率 ($P=0.9$) 及并发症发生率 ($P=0.1$) 均无显著性差异。以上研究均表明, 房颤合并器质性心脏病患者行导管消融是有效并安全的, 但这需要多中心、前瞻性大样本随机对照试验的进一步验证。

而随着房颤导管消融技术的发展及术者经验的积累, 房颤导管消融术的安全性正日益提高。2010 年, Cappato 等对全球房颤导管消融的第二次调查 (182 个中心, 16 309 例患者) 显示, 同 2005 年第一次调查结果相比, 房颤消融手术并发症进一步更低 (4.5% vs. 6%)。2009 年对 1995~2006 年间来自 162 个中心共计 32 569 例行房颤导管消融患者发生致命并发症情况进行统计, 死亡病例 32 例, 致命并发症发生率 0.1%。以上大规模调查均证实了房颤导管消融的安全性。

正是基于以上循证医学的证据, 导管消融在房颤治疗中的地位一直在不断提高。ESC 2010 房颤指南即指出 “对于无或伴轻微心脏病的症状性阵发性房颤患者, 考虑到导管消融的有效性和有经验医生进行导管消融相对安全, 导管消融可以是经过选择的患者的初始治疗”。2012 年, ESC 对上述房颤指南行进一步更新, 将导管消融作为一线治疗的推荐级别从 II b 提高到 II a。而 ACCF/AHA/HRS 2011 指南中虽未强调一线治疗的问题, 但亦将阵发性房颤的导管消融的推荐级别从 II a 提高到 I; 同时, 该指南较 2006 年指南在导管消融适用范围方面也有所扩展, 提出 “有症状的持续性房颤导管消融是合理的 (证据等级 A), 对合并心功能不全的阵发性房颤导管消融可能是合理的 (证据等级 A)”。

综上所述, 导管消融是实现节律控制的优选策略。选择合适的消融方法, 经过多次手术后长期随访疗效优于抗心律失常药物, 其优势在阵发性房颤患者表现得更为突出。导管消融术可改善房颤患者预后, 随着该技术的推广, 手术的安全性也越来越高。据此, 我们认为可以将导管消融作为阵发性房颤的一线治疗措施。

责编 / 周荣卫 (Tel: 010-84094350
Email: rwzhou@ccheart.com.cn)

编者按: 对于改善缺血性心力衰竭 (IHF), 血运重建治疗是其关键策略。那么, 如何优化? 在经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 与外科冠状动脉旁路移植术 (CABG) 用于 IHF 血运重建策略孰优孰劣尚无定论的当下, PCI 因其创伤小、并发症少且易被患者所接受等特点而被临床较为广泛地应用。IHF 多见于冠状动脉多支病变患者, 鉴于此特点, PCI 的具体实施亦有其相应的优化策略: 例如 1. 冠脉多支病变 PCI 血运重建策略包括完全性和不完全性两种, 而前者因可显著提高多支病变患者预后被视为是介入治疗首选策略; 2. 相较于多支病变的一次性 PCI 策略, 分次 PCI 则可减少 IHF 患者单次手术时间和造影剂用量, 降低急性左心衰、造影剂肾病和 PCI 相关并发症的发生率。除此之外, 由于经皮循环辅助装置可在 PCI 术中起到稳定的血流动力学支持, 该类装置用于辅助 PCI 治疗的作用也日渐瞩目, 然而临床中各种循环辅助装置的使用各有优劣, 还应个案对待, 以此确保 PCI 顺利进行。此外, 随着干细胞移植可促进心肌及血管再生、逆转心室重构这一新兴疗法的出现, 其或可为优化缺血性心力衰竭的治疗提供更多策略。

文 / 李为民 李俭强 哈尔滨医科大学附属第一医院

缺血性心力衰竭介入治疗策略



李为民 哈尔滨医科大学附属第一医院; 心血管病医院院长, 心血管内科主任, 主任医师, 教授, 博士生导师、博士后流动站指导教师, 哈尔滨医科大学心血管病研究所所长, 黑龙江省重点学科带头人。

缺血性心脏病是由于心肌长期供血不足, 心肌需氧与供养之间不平衡而导致的心肌损伤, 其中最常见的原因是冠状动脉粥样硬化引起的狭窄和闭塞。随着时间推移, 缺血性心脏病常导致心肌纤维化, 临床上出现心脏扩大、心律失常及左心室收缩功能障碍等, 从而演变为缺血性心力衰竭 (IHF)。研究表明, 血运重建治疗可挽救慢性缺血导致的顿抑心肌和冬眠心肌, 提高左心室射血分数, 明显改善 IHF 患者预后。目前关于 IHF 血运重建策略的选择争议较大, 经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 与外科冠状动脉旁路移植 (CABG) 手术孰优孰劣尚无定论, 但由于 PCI 具有创伤性小、并发症少、易被患者接受等优势, 临床应用较为广泛。

一、完全性血运重建与不完全性血运重建

IHF 一般多见于冠状动脉多支病变患者, 其 PCI 血运重建策略包括完全性和不完全性两种。尽管 PCI 完全性血运重建尚无统一定义, 但无论采用何种标准, 多数研究结果显示, 与不完全

性血运重建相比，完全性血运重建可显著提高多支病变患者预后，是介入治疗首选策略。近年，有学者提出“功能性完全性血运重建”的概念，即根据血流储备分数（FFR）判定影像学显示狭窄的病变是否引起心肌缺血，并仅对引起心肌缺血的病变进行PCI。因此，对伴有多支病变的IHF患者，完全性血运重建是总的趋势，通过恢复受累心肌血供，可显著降低心脏不良事件发生率，并推荐在FFR指导下完成功能性完全血运重建。

二、一次性PCI与分次PCI

多支病变PCI可一次性进行，也可分阶段完成。尽管一次性PCI可减少患者痛苦、住院次数和经济负担，但手术耗时长，造影剂和抗栓药物使用量大。对伴有多支病变的IHF患者，考虑到患者心功能较差且多合并慢性肾功能不全等特点，行一次性PCI的手术难度及风险明显增加。与一次性PCI相比，分次PCI可减少IHF患者单次手术时间和造影剂用量，降低急性左心衰、造影剂肾病和PCI相关并发症的发生率。在分次PCI间歇期，可更好地调整药物治疗，也可与外科医生探讨CABG或联合手术（Hybrid）的可能，美国最新PCI指南亦推荐内外科医师应该组成“心脏团队（heart team）”综合评估复杂冠状动脉病变，为患者制定最佳的治疗方案。此外，采用分次PCI也可对首次PCI存在支架扩张不全或贴壁不良等问题进行及时纠正。关于分次PCI的最佳时间间隔目前仍不明确，但美国心脏病学院（ACC）调查研究显示，多数介入医生选择间隔时间在两周以上。

三、经皮循环辅助装置及心脏再同步化治疗（CRT）的应用

IHF患者常伴血流动力学障碍，随着IHF介入治疗的广泛开展，循环支持的地位日渐突出，PCI联合应用经皮循环辅助装置可提供稳定的血流动力学支持，使患者耐受更长

的手术时间，从而保证PCI的顺利进行。目前临床上最常用的循环辅助装置是主动脉内气囊反搏泵（IABP）、体外膜式氧合器（ECMO）以及新一代的经皮左心室辅助装置（如TandemHeart和Impella LP）。上述循环辅助装置各有优劣，临床上应根据患者具体情况及所在医院条件合理选择。IABP由于创伤小、操作简便及价格相对便宜等优点，已成为心导管室常规设备。ECMO需连接膜氧合器，对血液损害大，主要用于心肺功能衰竭或心脏骤停的患者。TandemHeart和Impella LP等经皮左心室辅助装置能在短时间内提供最佳的循环支持，是未来循环辅助装置发展方向。此外，IHF患者多伴有室内传导阻滞，导致心室非同步收缩，加速心力衰竭进程。心脏再同步化治疗（CRT）能纠正心脏电-机械不同步导致的心功能不全，逆转左心室重构，与PCI联合应用有助于提高IHF患者生存率。

四、干细胞移植

干细胞移植可促进心肌及血管再生、逆转心室重构，作为心力衰竭的新兴疗法倍受关注。干细胞包括胚胎干细胞和成体干细胞，其中胚胎干细胞因伦理及免疫排斥等问题应用较少，而成体干细胞中的骨髓来源干细胞由于数量丰富、获取方便，已成为干细胞移植的主要选择。研究发现，通过介入方式在冠状动脉内进行干细胞移植显著提高IHF患者射血分数，缩小左心室舒张末期容积，患者预后明显改善。尽管干细胞移植治疗IHF的研究已初见端倪，但仍有诸多问题亟待解决，例如，何种干细胞疗效最好、何为最佳剂量、移植时机、移植途径、评价手段以及干细胞发挥作用的具体机制等。随着基础研究的深入和更大规模临床研究的开展，干细胞移植在IHF的应用前景值得期待。

综上所述，IHF患者介入治疗应综合考虑患者的临床状况、病变特点及医疗条件，根据实际情况选择最佳的介入治疗策略。 撰稿 / 池晓宇 (Tel: 010-84094350 Email: xychi@ccheart.com.cn)

编者按：近年来，对比剂肾病（CIN）随着PCI新技术的快速发展逐渐引起广泛重视，由此，有关CIN的“始作俑者”——对比剂的相关研究也不断出现。威视派克作为一种新型非离子、等渗双体含碘造影剂，其安全性在国外开展的多项双盲、随机、与其他造影剂对比的研究中已经被证实。该新型对比剂于2009年纳入我国国家医保目录，有望在未来临床得到更广泛应用。鉴于对比剂的安全性界值与安全性特征要求高，因此在国内开展一项大样本、非选择性的上市后监测使用患者群的试验显得尤为重要，为此，我国启动了“中国患者使用威视派克的前瞻性研究”，旨在收集中国人群使用该产品的上市后安全性数据，指导医师进行临床实践。共95个研究中心的20185例患者入组该研究，其成为迄今为止规模最大，入组人数最多的对比剂研究。下文中，本项研究的协同组织人之一来自上海同济大学附属第十医院的徐亚伟教授将详细解读相关研究细节。

文 / 徐亚伟 上海同济大学附属第十医院

面向中国人群 探寻循证依据

全球最大规模研究再度证明威视派克的临床安全性



徐亚伟 上海同济大学附属第十人民医院；主任医师、教授、博士研究生导师；中国医师协会心血管内科分会常务委员、副总干事、卫生部单病种质量控制专家、中国老年学学会心脑血管病专业委员会副主任委员、中国老年保健协会心血管专业委员会副主任委员、国家科技部国际重点合作交流项目评审专家、《中华心律失常杂志》编委、《中国起搏与电生理杂志》编委，上海市内科学会委员等。

随着血管造影和PCI新技术的快速发展，对比剂肾病（CIN）受到了越来越广泛的关注。其“主角”——对比剂，发展至今经历了80余年的历程：1928年苯酸钠盐应用于静脉肾盂造影；50年代，离子型碘对比剂出现；60年代末，非离子型单体对比剂问世；70年代中期至80年代，第二代非离子型单体低渗对比剂广泛应用于介入诊疗。经过一代又一代的发展，新型对比剂表现出肾毒性低、性能稳定、副反应少等优势。其后，GE公司推出了非离子型等渗二聚体对比剂——威视派克（碘克沙醇）。威视派克是一种新型的非离子型、等渗的双体含碘造影剂，各种应用浓度溶液在加入电解质后均与血液等渗，对血流动力学和电生理的影响较小，注入血液后不会引起血浆渗透压的改变，使局部细胞内外和血管内外发生液体转移的可能性小，从而减小细胞形态改变和血管舒缩改变，减轻了患者的不适和不良反应。

威视派克，已于2009年被纳入到我国国家医保目录，预期将来会更广泛地使用。因此，有必要进行一个大规模的上市后监测（PMS）研究，收集中国人群使用该产品的上市后安全性数据，指导医师进行临床实践，这就

是——“中国患者使用威视派克的前瞻性研究”，该研究在 95 个研究中心共入组了 20 185 例患者，是对比剂研究领域，迄今为止规模最大，入组人数最多的研究。

在此之前，国际上关于心血管介入患者 CIN 发生率及对比剂种类的相关研究已经开展较多，主要集中于非离子型低渗对比剂与非离子型等渗对比剂两者之间的比较，但每组例数相对有限。NEPHRIC 研究，入选 129 例患者；2007 年 6 月公布的 CARE 研究，入选 414 例患者；ACC2008 公布的 CONTRAST 研究，入选 324 例患者；而之前最大规模的临床试验是德国一项入组 9515 例患者的研究。国外的多项双盲、随机、与其他造影剂对比的研究已经评估了威视派克的安全性，证实使用威视派克出现的中度至重度不适感明显低于碘海醇、碘克酸、碘普罗胺和碘帕醇。

对比剂的安全性界值与安全性特征要求高，因而，大样本、非选择性的上市后监测使用患者群，全面获得威视派克在临床应用中的安全性资料显得尤为重要。为此，我国启动了“中国患者使用威视派克的前瞻性研究”，该临床研究由上海同济大学附属第十医院的徐亚伟教授和国家心血管病中心阜外医院的吕滨教授协同组织，在 95 个研究中心共入组了 20 185 例患者使用研究药物威视派克，观察其临床安全性，研究过程失访患者比例少，仅为 0.08%。

在该项研究中，威视派克的不良

反应总体发生率为 1.52%，其中急性不良反应发生率为 0.58%，最常见的为胃肠系统疾病，其次为皮肤及皮下组织类疾病；延迟不良反应为 0.97%，最常见于皮肤及皮下组织类疾病，再次为全身性疾病及给药部位各种反应；5 例患者均出现急性和延迟不良反应。8 例重度不良反应的患者经治疗后或未经治疗均出现病情缓解，不属于严重不良反应。本研究中仅 2 例（0.01%）严重不良反应报道。无与威视派克相关的死亡病例报道。

在该研究风险因素的分析中，既往发生过对比剂反应的患者以及低年龄组的患者不良反应发生率较高，这与国外的风险因素相关分析一致。但在该研究中，有高血压的患者，其不良反应发生率低于无此风险因素的患者，但国外的研究中未提示这一结果。

在进行冠脉 CT 血管造影/CT 增强检查中不良反应发生率明显高于其它检查类型。静脉穿刺状态“差”的患者不良反应发生率也高于“适中”的患者，研究中虽出现穿刺状态“好”的患者不良反应发生率高于“适中”的患者，但两组发生率之间比较无差异。静脉穿刺患者的不良反应总发生率明显高于动脉穿刺患者的不良反应总发生率。同时研究结果还显示不同给药剂量组间不良反应发生率均无明显差异。

研究结果也显示，威视派克进行预热的患者不良反应发生率高于未预热的患者。碘类造影剂使用前进行预热至体温水平（37℃）能降低造影剂的

粘度，而且在静脉注射使用中能减少不良事件的发生率和加快造影剂输入静脉的速度。一项行 CT 检查的造影剂研究结果显示，在静脉内注射碘帕醇 300 的患者中，当注射流速 < 6ml/秒时，造影剂是否预热（加热至 37℃）与不良事件的发生率无明显相关性；在静脉内注射较为粘性的碘帕醇 370 患者中，未预热组出现了高于预热组近三倍的渗出液情况，以及较多的不良事件。

亚组分析：1）动/静脉穿刺状态为“好”的患者，静脉穿刺患者不良反应的发生率明显高于动脉穿刺患者；2）进行自动高压注射威视派克的患者不良反应发生率也显著高于手工注射的患者；3）多数患者使用威视派克后无疼痛和热、冷的不适感，且具有不适感的患者均以轻度为主，这可能与威视派克的等渗特点有关。动/静脉穿刺状态与疼痛感、热感、冷感和整体不适感的发生率有明显的相关性，研究显示穿刺状态“好”的患者发生率最低，穿刺状态“差”的患者发生率最高，这与国外已报道的造影剂研究结果相似。研究药物威视派克在使用前进行预热的患者中，除注射部位冷感外，疼痛感、热感和整体不适感的发生率均高于未预热的患者。本研究中，进行自动高压注射威视派克的患者较多，结果显示手动注射威视派克的患者疼痛感和冷感的发生率均高于自动高压注射威视派克的患者，而热感则相反。责编/池晓宇（Tel: 010-84094350

Email: xychi@ccheart.com.cn）

安捷思系统官方网站：<http://angiosys.ccheart.com.cn> 咨询电话：Tel: 010-84059198-8610

国内第一款冠状动脉造影和介入治疗现代化管理系统

安捷思 AngioSYS⁰⁴

最完善的报告系统

最便捷的回顾性分析

最强大的检索、统计查询功能

最高效稳定的数据库管理



Medtronic

Intuition

ADVANCED WORKHORSE GUIDEWIRE

精确操控 意动行随



ACCU-Core®