

## · 临床试验方法学 ·

关于中西医结合心血管病临床试验  
若干问题的意见

中国中西医结合学会心血管病专业委员会

**编者按** 发展中的医学应当具有两个重要的特点:创新性和可实践性。在我国中医和西医两种治疗途径并存的情况下,如何结合中医和西医各自的优势,做到真正提高现实世界中疾病的防治效果,最能体现这两个特点。创新,是指要解决两者联用中不可避免地要遇到的许多新问题;可实践,是指这种结合最终必须有助于解决临床实践中最需要解决的问题。临床试验是验证这些问题是否得到解决的金标准。临床试验进入我国的时间并不长,但已经逐渐为我国临床医师所认识和接受,也受到中西医结合临床工作者的极大关注,近年来已有不少临床试验的结果得到发表,有些研究也得到国际学界的认可。本期发表的《关于中西医结合心血管病临床试验若干问题的意见》在回顾既往经验和教训的基础上,对我国中西医结合心血管病临床试验的目的、设计、实施和应用等方面提出建议,不仅强调临床试验的科学性要求,而且强调从临床需求出发立题,从一开始就考虑到试验结果的可实践性。这是因为中西医结合临床试验不是简单的单一药物疗效考核,而是旨在探索已经用于临床的两种治疗途径的最佳结合方式,或是确定最佳的中西医结合治疗方案。因此,本文不仅对心血管专业,而且对其他专业的中西医结合临床试验也有一定的参考价值。

心血管疾病是当前影响人类生命和健康的主要疾病,虽然近年在防治上有很大进展,但仍然是社会的巨大健康负担。一方面,许多心血管病患者的生活质量和工作能力受到严重影响;另一方面,心血管病严重影响患者生存、增加住院和对各种介入与手术治疗的需求和费用。目前我国急需发展更多有效的防治手段。

与西方国家不同,长期以来,我国的心血管病防治有中医和西医两种方法,两者都是在人类与疾病作斗争的过程中发展起来的。在西医引入我国之后,各种现代医学防治手段逐渐为临床医师所接受,大大提高了心血管病的防治效果,成为我国临床实践指南的重要依据。中医中药在几千年的发展过程中积累了丰富的实践经验,形成了多种理论体系,以辨证论治,在心血管疾病的防治中发挥了重要的作用。调查显示,目前我国心血管病防治的临床实践中,中医中药占有相当比例。合理地结合中西两法,可以做到优势互补,提高心血管病的防治效果。这几年来,我国的心血管病工作者从临床实践的需求出发,正在积极探索中西医结合防治心血管病的有效途径,为建立具有我国特色的心血管病防治的新医学而努力。

2010年7月23日,中国中西医结合学会心血管病专业委员会组织有关专家在上海举行了“中西医结合心血管病临床试验高峰论坛”,就这一领域的工作经验进行了回顾、交流和讨论,达成以下共识。

## 1 中西医结合心血管病临床试验的必要性和目的

临床试验属于实验性研究,之所以在一定的样本人群中进行这种实验性的研究,是为了更多患者得益,避免一种真正有效的治疗迟迟未被临床实践所接受和规范应用,或是一种看似有效而实际无益甚至有害的治疗被滥用于临床而贻误病情或增加患者的负担。

采取临床试验的方法对中西医结合治疗心血管病的疗效和安全性进行考核是十分必要的。首先,虽然长期以来中医中药已经广泛用于临床实践,但采用病证结合的原则用于西医诊断疾病的防治,其疗效和适应症需要从更多方面进行评定。其次,在西医常规治疗的基础上合用中药,涉及到中西药物相互作用的许多未知问题,如疗效、安全性等问题。中西药物的相互作用是在临床实践中大量中西药物合用的情况下产生的新问题:一方面,急需进行相关的药效学和毒理学研究;另一方面,必须对已经上市用于临床的中药在临床试验中有目的地进行监测。此外,当前中医中药在心血管病防治中的进一步发展已经超出原有中药的剂型和用量、用法的范畴。即使在注册临床试验中获得批准上市的中药品种,亦存在病种和证候单纯、病例数较少、疗程较短、随访不充分、以改善症状和证候为主要疗效指标、对不良反应(尤其是实验室指标)监测不足等局限性,需要在上市后的临床研究中进一步验证。

如前所述,中西医结合心血管病临床试验的立题应当以解决临床最需解决的问题为目的,这些问题包括:改善患者的症状和活动耐力、提高生活质量、抑制

动脉粥样硬化的发生发展、保护心脑血管等靶器官、减少心肌梗死和脑卒中、减少心血管死亡和全因死亡、提高已有治疗的疗效和安全性、减少耐药性等。在着手进行临床研究之前,首先要查清哪些问题是当前对患者影响最大而急需解决的,已经解决到什么程度,现有的最佳治疗手段有哪些,根据已有的中医中药治疗经验和病机研究,采用中西医结合治疗解决问题的可能性有多大,将临床试验结果用于临床实践的可能性如何。因此,中西医结合心血管病临床试验的立题应当有治疗心血管病的中医、西医和中西医结合临床医师的参与。

从实施临床试验的具体动机考虑,还必须在设计试验时就明确该研究是优效试验抑或非劣效试验,这一点对中西医结合心血管病临床试验尤其重要。根据临床需求和所要评价的中西医结合治疗的特点,考核其得益是否超过对照组(安慰剂或已知有效的其他同类中西医结合治疗),是优效试验,研究者需要预设主要疗效指标的优效界限(即超过多少);非劣效试验则是要考核上述中西医结合治疗使患者得益是否不少于对照组(如已知有效的其他同类中西医结合治疗),同样,研究者也必须预设主要疗效的非劣效界限(即不少于多少)。

有些临床试验的目的在于研究中西医结合治疗心血管病的作用机制,并不以患者的任何得益作为评价指标。这类临床研究的干预手段应当有合理的中医理论指导,并且需要有足够的中医临床经验和基础研究的支持。如果尚无可靠的临床疗效证据,作为探索性的临床研究,则需要适当限制病例数和检测指标,分步进行。

## 2 临床试验的科学性和伦理性

对中西医结合心血管病临床试验结果的质疑之一来自研究所用中药的质量控制。因此,上述临床试验必须使用经过国家药品监督管理部门批准上市、标明批号和经过药检的合格药品(更多相关问题非本文讨论范围之内)。如果是未上市中药制剂的探索性研究,也必须在获得合法的临床试验许可的基础上,有足够的药品质控证据,并取得伦理委员会的批准,在小范围内进行。

《药物临床试验质量管理规范》(GCP)是临床试验科学性和伦理性的指导原则,旨在保证临床试验过程规范、结果科学可靠,保护受试者的权益并保障其安全,应当严格遵守。但是,目前对于循证医学能否适用于中西医结合治疗的临床评价的顾虑尚未消除。实际上,传统中医治病,对每例患者都遵循辨证论治的原

则,根据治疗后患者的反应不断调整用药的品种和剂量,直至达到最佳的结果。这种十分个体化的疗效和安全性评价方法类似“单病例临床试验”。近年来,公开发表的中西医结合心血管病临床试验很多,说明通过临床试验对这种治疗手段进行评价是可行的。但在科学性方面,大多数目前已发表的此类临床试验还存在着不足之处(如缺乏真正的随机化和随机化隐藏等),导致研究结果的可信度下降。本次论坛回顾了近年来我国中西医结合心血管病临床试验的历程,交流和肯定了已有的研究成果,一致认为,在今后的工作中应当加强宣传,支持、鼓励和指导规范的心血管临床试验,学会将在这方面组织专题讨论。

## 3 研究设计和内容

中西医结合临床试验根据研究的具体目的和实施条件,可以采用各种类型的设计,包括随机试验或非随机对照研究、平行或交叉对照试验、序贯试验,开放或不同角色、不同程度的盲法(双盲、单盲或盲法评定终点),其中以随机双盲对照试验的结果最为真实可靠,应当首先考虑采用。在难以进行随机分组的情况下,也可以采用非随机对照研究,但在试验结束后要对各组间影响疗效指标的因素是否可比进行分析,进行必要的事后分层分析或校正(包括多因素分析),以提高结论的可信度。相应的中西医结合治疗指南在制订临床治疗的推荐意见时,应将此类试验证据列为次级(如B级)证据水平。我国目前的现状是,大量中成药已经被批准上市用于治疗心血管病,其中多数缺乏严格的临床疗效考核,因此上市后的疗效和安全性考核是十分繁重的任务,其中除了进行临床对照试验外,还必须十分强调应用人群的广泛监测,包括回顾性分析、横断面调查和长期的队列研究,以充分了解中西医结合治疗心血管病在我国的有效性、安全性和长期作用。

中西医结合心血管病临床试验,可以在西医对疾病诊断的基础上,在给予患者以目前公认的最佳治疗(包括改变生活方式和药物、介入、器械和手术治疗)的背景下,考核合适的中医中药加载治疗能否进一步改善患者的生活质量和预后,达到中西两法优势互补的目的。也可以根据中医中药的特长采用以中医为主的治疗,辅以西医疗疗,与西医疗疗相比较(尤其是改善慢性心血管病的症状、提高患者的生活质量,或是对西医疗疗耐受性不佳的患者),其结果,应该在普遍意义上对心血管病的防治具有指导作用。

根据中西医结合治疗心血管病的特点,决定是否应当设计一些临床试验,如考核在西医标准治疗的基础上加用中医辨证论治的作用,对同一疾病不同证型

患者加载相应的证型治疗是否提高了疗效(此时考核的是一套辨证论治方案,而不是某一种中药治疗),以及不同中西医结合方案(包括针对同一疾病不同证型亚组的相应对证治疗、不同给药时机和剂量等)有无差别等。

在评价治疗对慢性心血管病患者远期预后的作用(如治疗高血压以减少心血管事件、治疗血脂异常以减少冠心病事件、治疗心功能不全以减少心脏性死亡和住院需求)时,由于要评价的终点事件发生率甚低,为保证足够的统计学把握度以发现治疗组与对照组之间的差别,常常需要较大的样本量和较长的研究周期。但是,近年来,国外进行的此类大规模临床试验的结果导致了心血管病防治观念的转变,证实心血管病一级和二级预防是有效而可行的,大大改变了临床医师的医疗行为和心血管病的防治效果,已经列入各种心血管病诊疗指南或专家共识。由于心血管病的发生发展涉及众多因素和环节,而中医治疗具有多靶点、多环节和整体调节的特点,因此在心血管的二级预防中具有很大的潜力。近年来,我国进行的一些以事件为终点的大规模中西医结合心血管病临床试验得到了很好的结果,证实中西医结合治疗优于或不劣于单纯西药治疗。已经发表的《中国冠心病二级预防试验》(CCSPS)的结果显示,在西医常规治疗的基础上加用中药血脂康能进一步改善心肌梗死后患者的远期预后,这一结果得到国内外心血管病界的认可;而正在进行的其他临床试验将进一步增加这方面的证据。值得注意的是,长期使用中西医结合治疗能否改善远期预后,是一种新的探索。实施以事件为终点的大样本临床试验需要很高的成本,必须有足够的研究基础支持。这类试验的质控十分重要,只有高质量的试验才能提供有价值的结论。由于需要保证足够的把握度来发现治疗组和对照组的差别,多数此类研究会选择高危的心血管病患者作为研究对象,因此在试验过程中,应该给予每例患者以足够的、该疾病已被证实的有效治疗(标准治疗),这既是伦理的需要,也是科学性的要求。

#### 4 研究对象的选择

中西医结合心血管病临床试验以各种心血管病作为防治目标,因此,对于该试验所要研究的疾病应当有明确的西医诊断标准,再根据临床试验的具体目的,制订出该试验受试者的入选标准和排除标准。由于是对中西医结合治疗方法进行评价,因此中医诊断也必须明确可行的诊断标准。

例如,冠脉造影显示至少一支冠状动脉显著狭窄(如 $>50\%$ )、曾接受 PCI 或 CABG 史以及心肌梗死病

史作为冠心病的诊断依据(必须提供可靠的证据)最可靠,以负荷试验阳性作为冠心病的诊断依据仅限于 40 岁以上的男性;慢性心力衰竭必须有典型的临床表现(症状与体征)或病史(既往曾有心衰临床表现),并有心脏结构或功能(如超声心动图显示 LVEF  $<40\%$  或舒张功能障碍)异常的证据。诊断标准越严格,临床试验的结论也越可靠,不严谨、模糊的诊断和入选标准将造成非适应症病例进入临床试验,导致临床治疗错误,损害患者的利益。如果临床试验的目的是评价患者接受中西医结合治疗后某些重要指标的变化(如血脂、血压、心律),那么在制订入选和排除标准时,还要考虑研究对象病情的自然变化,包括筛选期某些准备性措施的作用(例如筛选期饮食控制后血脂、血压恢复正常,不再符合入选标准等)。在这些情况下,受试者在筛选期必须至少相隔 2 周测定两次相应的指标,最后确定能否入组临床试验的标准应当是看筛选期末时这些指标是否符合入选标准。同样的原则也适用于自身变异度较大的中医证型入选标准(如气郁证)等。

5 对照组的设立 应当根据不同的研究目的设立相应的对照组。

5.1 空白对照 如果研究目的是评价中药在标准治疗基础上加载治疗的作用,可以采用空白对照。空白对照较安慰剂或阳性对照试验的可操作性更强,但研究结果可能受到来自受试者和研究者主观因素的影响,在应用此类临床试验结果时应当注意。有些临床试验无法采用安慰剂对照或阳性对照,但可以设法减少主观性偏倚的产生,如增加客观指标(如运动试验、超声心动图、血脑钠肽测定等)和由第三方盲法评定终点等,并在试验结束后分析比较两组的合并治疗是否均衡可比。

5.2 安慰剂对照 由于消除了安慰剂效应,采用安慰剂对照的临床试验对疗效和不良反应的评价较其他对照方法更为客观,结果更为可靠。此类临床试验评价的是中西医结合治疗的纯效应或绝对效应,因此是疗效或安全性评价的金标准。由于众所周知的原因,目前用于治疗心血管病的中成药多数未经严格的临床试验评价,而经过严格的安慰剂对照试验证实具有显著临床疗效的则更少。安慰剂对照并非取消患者接受已知有效治疗的权利,而是在标准治疗的基础上随机分组,分配到安慰剂对照组的患者在标准治疗之外给予安慰剂,分配到中西医结合治疗组的患者则在标准治疗之外加用中药治疗。以安慰剂为对照的临床试验采用优效设计,应对主要疗效指标预设优效界限,

并由此计算出所需的足够病例数。

与西药临床试验一样,中药的安慰剂对照试验有不少实施的难点。中药安慰剂在外形、色泽和气味方面的特异性都使其在不同程度上更容易被受试者识别,影响试验结果,即增大疗效的假阳性可能,在下结论和应用时要加以考虑。

**5.3 阳性对照** 采用已知有效的同类药物作为对照,旨在评价新治疗的相对得益。如果新治疗的效果不比对照组差,或优于对照组,则应当作为有效的治疗而被临床接受;如果疗效比对照组差,则不应被临床接受。在这里,所谓“已知有效的同类药物”含义是“经过考核已被临床接受的有效治疗”。目前发表的中西医结合心血管病临床试验中,所采用的中成药对照在上市时多未经严格的安慰剂随机对照试验,而采用的西药对照,除了主要疗效指标之外,在其他方面也有许多难以类比之处。因此在对这类试验的结果做出解释和进一步用于临床时应当加以考虑。虽然它们往往得出了“不劣于”或“优于”阳性对照组的结论,但可靠性和临床意义仍然受到质疑。此外,在进行以心血管死亡等事件为终点的长期、大样本的临床试验时,从保护受试者的权益出发,已经证实对患者有益而被指南列为 I 类推荐的标准治疗一般不宜作为对照组治疗,而应当包括在所有各组患者的标准治疗之中。

## 6 标准治疗与合并用药

如前所述,从伦理的角度看,在临床试验中按现行常规、接受到位的标准治疗是每一位受试者的权利。因此,除经治医师外,研究者也应该关注基础治疗是否达标的问题。

标准治疗在世界各国都不相同,各地都根据已有的最佳医学证据结合本地具体情况加以制订,但在中西医结合心血管病临床试验中必须据此规定一条必须共同遵守的底线,以便各组间进行合理的比较。标准治疗的水平不一样,会导致在此基础上加载治疗的结果有很大差别,直接影响到试验结果及其临床应用。

许多已发表的中西医结合心血管病临床试验均未提及对治疗组和对照组患者的标准治疗做了何种规定,也未提及试验结束时各组患者的合并用药的具体百分比和剂量。即使在试验开始时做了规定,如果是开放性的试验,或者盲法被破坏(如中药安慰剂),各组患者接受的合并治疗仍然可能会有差别,从而影响所评价的中西医结合治疗效果的真实性。在以终点事件为疗效指标的多中心、大样本心血管病临床试验中,对标准治疗与合并用药的规定、记录与评估尤其重要,因为这些试验的目的是在心血管病的高危人群中评价

在现有的标准治疗的基础上加上中药是否能进一步减少死亡、心梗等心血管事件,除了需要评价中药的作用外,这些终点事件的发生在数年随访期间还将受到患者其他治疗的影响,而这些标准治疗和合并治疗在两组间的不均衡的影响可能会超过中药的治疗作用。随机化分组和增大样本可以大大减少这种机会,但仍然有可能发生。

## 7 疗效评价指标

应当根据所防治的具体心血管疾病和临床试验的目的而设定主要和次要疗效评价指标。首先考虑指标的临床意义,在此基础上结合统计学意义进行评价。

根据我国人群心血管病患病现状,冠心病、高血压、心律失常、心力衰竭是常见的心血管疾病。已有的大量医疗实践经验和临床研究提示,中西医结合治疗对改善这些疾病患者日常生活和工作中的慢性心血管病症状、提高运动耐量和生活质量具有独特的优势。因此,考核中西医结合治疗对这些指标的作用应该首先考虑。具体的考核指标应兼有主观和客观两类,采用经过验证的分级系统(如 NYHA 分级和 CCS 分级)和量表(如西雅图量表),结合客观指标(如负荷试验、24 h 动态心电图、左室射血分数等)可以提高评定结果的可靠性。主观和客观指标的评定结果不一致时,应结合指标的临床意义进行分析,不宜立即作出肯定或否定的结论。

心血管病临床试验更多采用各种间接指标或替代指标来评价疗效,这些指标或是已经不同程度地证明与心血管事件或不良的远期预后(如高血压和血脂异常,血 BNP 增高)有关,或是代表着心血管系统的损害(如 LVMI、LVEF、颈动脉 IMT),因此具有重要的病理学意义,但并非治疗的最终目标(最终目标是减少临床心血管事件和心血管死亡)。近年来中西医结合临床试验在对慢性稳定性心血管病患者进行冠心病二级预防研究时也用到这些间接指标。根据中医中药的整体性治疗观念和多靶点作用证据,中医中药治疗有可能在同时预防多个靶器官损害而最终减少心血管事件中发挥其固有的优势。因此,结合西医治疗针对单一靶器官损害的优势,有选择地合用中药,可能在西医治疗的基础上进一步提高疗效,减少心血管事件。但是,在现阶段,除了高血压和血脂异常之外,这些间接指标一般不宜设置为主要疗效指标,因为目前尚无干预性的证据表明中间指标的改善一定会导致患者远期预后的改善。

具有明显临床意义的直接疗效指标包括各种心血管及其并发症(包括心血管死亡)的预防,根据临床试

验的目的具体设置。为了节省临床试验的病例数,许多以事件为终点的大样本心血管病临床试验设置联合终点为主要疗效评价指标。为获得试验结论的一致性,联合终点的组分之间应当具有可互换性,即各组分在临床同等重要,具有相似的发生率,对所评价的治疗有相似的敏感性,在选择时必须重视。

#### 8 安全性的考虑

中西医结合治疗的安全性问题,也是临床试验的重要内容。用于治疗心血管病的中药并非绝对安全,有其已知的禁忌证,也有其未知的不良反应。临床试验不同于日常临床实践,中药在给予患者之前必须经过足够的药理学和毒理学研究证实其安全性,并且在临床试验中继续严密监测不良事件(不管是否与试验药物有关,包括临床和实验室检查指标的异常);对可能发生的严重不良事件,应当事先制订处理预案。心血管病患者的基础治疗往往已经包括多种西药,加用中药后,药物的相互作用更应该关注。此外,中成药的长期使用或静脉途径给药也已经超越传统中医用药方法的范畴,其安全性也应当在中西医结合临床试验(尤其是以心血管事件为终点的试验和治疗重症患者的试验)中作为评价的重点。

#### 9 临床试验结果的解读和应用

中西医结合心血管病临床试验的最终目的是为了有效地防治心血管疾病。因此,对试验得出的结果不仅要看看其统计学意义,更需要重视其临床意义和临床定位。统计学意义是对临床试验结果抽样误差大小可

能性的估计,如果在临床试验开始之前已经明确了优效或非劣效界限,据此计算的样本数应该能够保证研究结果的临床意义。无论优效试验抑或非劣效试验,都需要根据试验结果进一步明确该中西医治疗方法的临床定位和临床应用的前景。

总之,在规范的临床试验证据的基础上,科学地评价中西医结合防治心血管病的作用,并且据此逐步形成中国中西医结合治疗心血管病的指南,最终有助于有效地防治心血管疾病,造福于广大的心血管病患者,这是我们临床工作者当前的重要任务之一。

指导 陈可冀 陈凯先 戴瑞鸿 张伯礼

吴以岭 陆宗良

执笔 范维琥 李 勇 戚玮琳

专家组(按汉语拼音排列)

安冬青(新疆) 蔡迺绳(上海) 陈晓虎(南京)  
 陈 德(上海) 陈 伟(上海) 雷 燕(北京)  
 罗海明(上海) 毛静远(天津) 鲁卫星(北京)  
 罗心平(上海) 贾振华(河北) 蒋梅先(上海)  
 史大卓(北京) 施海明(上海) 商洪才(天津)  
 孙兰军(天津) 王大英(上海) 王硕仁(北京)  
 王文健(上海) 吴宗贵(上海) 张敏州(广州)  
 张文高(山东) 赵耐青(上海) 周京敏(上海)  
 朱明军(河南) 祝光礼(浙江)

(收稿:2010-08-20)