

临床研究的设计与解读

雷翀 申洁 熊利泽

在实践中遇到问题和困惑时查阅文献寻找答案已经成为临床医师的必会技能。但具备从众多文献中提取真正有价值的信息,最终帮助指导临床决策的能力却是区分有科研思维的优秀临床医师与普通临床医师的重要特质。而这一能力也需要在不断的实践中反复锤炼。在这一过程中会遇到不同的文献对同一问题的研究结论不一致甚至相悖,如何在繁杂的信息中去粗取精、去伪存真、由此及彼、由表及里获得真实的信息,需要学会对临床研究文章进行解读。

2016 年王东信教授领衔的团队发现预防性使用低剂量的右美托咪定可显著降低非心脏手术老年患者术后谵妄的发生率^[1]。而 2017 年纽约 Stacie Deiner 医师领衔的团队在相似的研究中却发现术中使用时右美托咪定不能减少接受择期非心脏手术老年患者术后谵妄的发生率^[2]。仅从摘要和结论看两项研究的设计非常类似,但却获得了不同的结论,如果不具备正确解读临床研究文献的技能,阅读这两篇文献不但不能给我们提供这一问题的答案,反而会使我们更加困惑。因此,解读任何一篇临床研究文献仅仅阅读摘要和结论是远远不够的,需要我们学会分析研究和文章提供的所有证据,如试验的观察对象、试验设计、首要观察指标、次要观察指标、干预的有效性和安全性,试验的实施等方面。对一项临床研究的解读可以按照以下步骤进行^[3,4]。

如何正确理解 P 值

一项随机临床试验的结果是阳性还是阴性通常是根据首要观察指标的 P 值是否小于 0.05 来确定的。虽然这是一项公认的标准,但实际上非常不合理,因为这一标准把问题过于简单化了。P 值应该被看做是一个连续的变量,P 值越小,试验的阳性结果越接近真实治疗效应的证据强度越强^[5,6]。如在 PARADIGM-HIF 试验^[7]中纳入心衰患者比较沙库必曲-缬沙坦和依那普利,结果发现沙库必曲-缬沙坦在降低复合首要结局事件心血管死亡和因心衰住院方面有显著优势($P < 0.000 01$),这一研究为沙库必曲-缬沙坦药物批准临床使用提供了强有力的证据。 $P = 0.05$ 时有 5% 假阳性结果的风险,P 值作为一个工具来确定推翻原假设的证据强度,P 值越小,假阳性结果(I 类错误)的可能性越低。因此若 P 值接近 0.05,对该研究的解读需非常谨慎。如:在

SAINT I 试验^[8]中比较 NYX-059 和安慰剂对治疗急性缺血性脑卒中的效果,首要观察指标残疾率的 $P = 0.038$,这不是一个非常强的证据。需要在大样本的试验中进一步验证,果然在 SAINT II 试验^[9]中发现 NYX-059 没有明显的疗效($P = 0.33$)。相反地,在 TORCH 试验^[10]中比较了沙美特罗复合丙酸氟替卡松与安慰剂治疗 COPD 的效果,首要观察指标全因死亡率的 $P = 0.052$,但所有其他的结局事件都显示试验组有明显的疗效。因此不能简单地认为该试验结果是阴性的,需要更加谨慎地解读。

检验效能是否足够,是否有临床意义

若研究没有纳入足够的研究对象则增加了没有观察到存在的处理效应风险。此时处理效应实际是存在的,研究发生了 II 类错误,产生了假阴性结果。CIBIS 研究^[11]纳入 621 例心脏衰竭患者比较比索洛尔和安慰剂的效应,首要观察指标全因死亡率的风险比为 0.8 (95% CI: 0.56~1.15, $P = 0.22$),因纳入患者数量太少检验效能不足。后续的 CIBIS II 研究^[12]通过纳入 2 647 例患者证实,接受比索洛尔治疗的患者死亡率显著低于安慰剂组患者(风险比 0.66, 95% CI: 0.54~0.81, $P < 0.000 1$)。小样本的研究也可能出现假阳性结果,一项对比 N-乙酰半胱氨酸和安慰剂治疗造影剂肾病研究^[13]中,41 例 N-乙酰半胱氨酸组患者中仅 1 例出现首要结局事件,而 42 例安慰剂组患者中 9 例出现了首要结局事件,N-乙酰半胱氨酸的相对风险为 0.1 (95% CI: 0.02~0.9, $P = 0.01$),但本研究纳入患者的样本量太小,贸然得出“N-乙酰半胱氨酸能有效防治肾脏损伤”的结论显然是不恰当的。要获得足够的检验效能,需要有足够多的首要结局事件发生,可通过纳入更多患者、纳入高风险患者、延长随访时间、选择发生率更高的观察指标(复合结局事件)等实现。

一项临床研究除了获得统计学的显著性,还需要具有足够的临床意义。需要从相对值(相对风险和风险比)和绝对值(随访中事件的发生率或需要治疗的数量)两个方面进行分析。如 IMPROVE-IT 试验^[14],比较依泽替米贝和安慰剂对正接受辛伐他丁急性冠状动脉综合征患者的疗效,复合首要结局事件(心血管源性死亡、心肌梗死、不稳定心绞痛、再血管化、卒中)的风险比为 0.94 (95% CI: 0.89~0.98, $P = 0.016$),而随访中 7 年首要结局事件依泽替米贝组发生率为 32.7%,安慰剂组为 34.7%。虽然研究获得了“阳性”结果,但考虑到药物花费和潜在的并发症,仅仅 2% 结局事件发生率的改善是否具备足够的临床意义来推广依泽替米贝的应用?

DOI:10.12089/jca.2018.01.002

基金项目:国家自然科学基金(81370011)

作者单位:710032 西安市,第四军医大学第一附属医院麻醉与围术期医学科

通信作者:熊利泽,Email:mzkxlz@126.com

选择的首要观察指标是否合适

在临床研究的设计过程中,首要观察指标的选择至关重要,最后试验结果是阳性还是阴性的界定取决于首要观察指标是否具有统计学意义。在 LIDO 试验^[15]中,接受左西孟旦的急性心力衰竭患者血流动力学的改善(首要观察指标)优于接受多巴酚丁胺患者。但在随后的 SURVIVE 研究^[16]中,左西孟旦与多巴酚丁胺相比并未显示出对首要观察指标(180 d 死亡率, $P=0.4$)的优势。使用复合结局事件作为首要观察指标可以增加首要事件的发生率但是并不一定提升检验效能,应该仔细分析是复合事件中的哪些事件驱动了整体研究结果。PROactive 试验^[17]纳入 2 型糖尿病患者,对比吡格列酮和安慰剂的效应,选择复合结局事件死亡、心肌梗死、脑卒中、急性冠状动脉综合征、血管手术、截肢作为首要观察指标时,两组差异无统计学意义($P=0.08$)。若选择复合结局事件死亡、心肌梗死、脑卒中作为首要观察指标时,吡格列酮有显著的临床优势($P=0.03$)。因此若复合结局事件选择不适当会稀释治疗效应,导致假阴性结果的产生。在 EXPEDITION 研究^[18]中,对比 Cariporide 和安慰剂对高风险冠状动脉搭桥手术患者影响,首要观察指标为死亡率和心肌梗死的复合结局事件,研究获得了阳性结果($P=0.0002$)。但这一阳性结果来源于心肌梗死发生率的降低($P=0.000005$),而死亡率实际上在 Cariporide 组反而更高($P=0.02$)。因此,没有批准将 Cariporide 用于此类患者。

研究设计阶段对结局事件的定义和判定方法将影响试验能否成功。如 CHAMPION PLATFORM 试验将依伐布雷定和氯吡格雷用于接受经皮冠状动脉介入术(PCI)患者^[19],由于依伐布雷定未显现出对首要结局事件(死亡、心肌梗死或 48 h 缺血导致的再血管化)的优势,研究提前终止。在此研究中对围术期心肌梗死的定义不能有效判定生化标志物阳性的急性冠状动脉综合征患者 PCI 后发生的心肌梗死,若能寻找到对 PCI 后心肌梗死更精确的定义,试验可能会有阳性结果^[20]。果然,在后续的 CHAMPION PHONENIX 试验^[21]中证实,与氯吡格雷相比,依伐布雷定能显著降低首要结局事件(死亡、心肌梗死、支架血栓或 48 h 缺血导致的再血管化)的发生率($P=0.005$)。

亚组间结果是否一致

干预可能在不同的患者中可产生不一样的治疗效应。有些干预在所有患者中治疗效应可能是一致的,但在高风险患者中获益更大;也存在干预的治疗效应在不同亚组患者不一致甚至相反的情况。SYNTAX 研究^[22]纳入 3 支血管和左主干病变患者,比较冠状动脉搭桥术 PCI 和冠状动脉搭桥术(CABG)的治疗效应,总体效应 CABG 优于 PCI。但亚组分析左主干病变(进一步剔除血管解剖结构高度复杂)患者,PCI 可作为 CABG 的替代治疗,其效果甚至优于 CABG。PLATO 试验^[23]纳入急性冠状动脉综合征患者,替卡格雷组患者首要结局事件(心血管源性死亡、心肌梗死和脑卒中)的

发生风险较氯吡格雷组降低 16%。但将纳入患者根据使用阿司匹林剂量分成高剂量和低剂量两个亚组,发现高阿司匹林亚组患者使用替卡格雷首要结局事件的发生风险较氯吡格雷高 45%,而低阿司匹林亚组患者使用替卡格雷首要结局事件的发生风险较氯吡格雷低 21%。因此在干预对不同亚组患者产生不一致效应时,临床实践中要特别谨慎对待和保护干预治疗无效甚至有害的那部分亚组患者。

次要观察指标的结果是否一致

次要观察指标与首要观察指标结果一致可增加研究结论的可信度,若两者不一致则需要仔细解读。如 SAINT I 试验^[8]中,两个关键的次要观察指标-NIHSS 评分和 Barthel 指数都为阴性结果,支持对首要指标“阳性”的怀疑,这一疑虑在 SAINT II 试验^[9]中得到了证实。在 MATRIX 试验^[24]中,接受 PCI 的急性冠状动脉综合征患者随机分成用比伐卢定或普通肝素抗凝。首要复合结局事件(死亡、心肌梗死和脑卒中)差异无统计学意义,但比伐卢定组大出血和全因死亡率显著降低,比伐卢定对此类患者全因死亡率降低的效应需要在检验效能足够的研究中进一步证实。因为研究设计的样本量是根据选择的首要观察指标确定的,对次要指标的检验效能不足。

纳入的患者人群是否适当

机制研究和临床前研究选择适当的患者人群是研究成功的重要条件之一。如纳入稳定冠状动脉疾病患者未发现伊伐布雷定的临床优势,但是将纳入对象改成慢性心力衰竭患者^[25],伊伐布雷定将首要结局事件(心血管源性死亡和慢性心力衰竭入院)发生率降低了 26%。临床研究的结果适用于纳入的观察对象,将研究结论外推时需要非常谨慎。如 SPRINT 试验^[26]在纳入患者时排除了年龄 < 50 岁、患有糖尿病或有脑卒中病史的患者,余下进入试验的受试者仅能代表临床遇见的 20% 高血压患者,如此该试验是否具有普适价值就值得商榷。患者的种族、基因、解剖、环境、饮食、医疗实践的差异使研究结论在不同国家间的推广受到限制。国际多中心研究因为患者人口学特征的差异造成纳入患者的异质性。同样的,单中心研究由于每个机构都有其独特的医疗实践系统和环境,而单中心研究往往缺乏质量控制措施,因此即使研究样本量足够大,单中心研究结果的推广受到很大的限制,也很少写入指南作为改变医疗实践的证据。新的治疗方法的临床优势具有患者特异性,是否值得推广取决于该治疗方法对于患者个体而言是利大于弊还是弊大于利。建立统计学模型^[27]权衡某治疗方法对个体患者的利弊帮助作出临床决策应该是将来医学发展的方向。

设计是否合理

在承认干预措施确实存在临床益处之前,必须排除 I 类和 II 类错误存在的可能性。除此之外,还需确保试验设计无偏倚存在。如在利用肾脏去神经疗法治疗难治性高血压的

SYMPPLICITY HTN-2 研究^[28]显示治疗组患者入组 6 月后血压显著低于对照组(平均差异 31 mm Hg, $P < 0.000 1$), 但是非双盲设计的研究存在很大的问题(如安慰剂和 Hawthorne 效应, 显见的偏倚等)。在后续的 SYMPPLICITY HTN-3 研究^[29]中设立了假手术对照组, 肾脏去神经疗法就无临床作用了, 进一步说明非双盲设计的不可靠性。很多新疗法在动物实验和临床前研究中效果非常好, 但是进入临床试验却发现疗效并不显著。对于药物研究而言正确剂量的选择至关重要。如 TARGET^[30]试验中替罗非班在经皮冠状动脉血运重建中预防缺血性事件无效的原因在于选择的药物剂量太低。因此为了避免药物剂量选择不当导致临床试验失败, 有时会在一个试验中设计 2 个不同的药物剂量。

研究实施和数据分析过程是否存在问题

若不遵守研究方案, 治疗的实际效果可能被稀释甚至完全消失。TOPCAT 试验^[31]是一项纳入心力衰竭但左室射血功能保留患者, 对比安体舒通和安慰剂的国际多中心研究。结果显示安体舒通组有降低复合结局事件(心血管源性死亡、心脏骤停、心力衰竭入院)发生率的趋势, 但无明显统计学意义($P = 0.14$)。进一步分析发现俄国和格鲁吉亚两个中心首要结局事件的发生率非常低, 说明在试验实施中存在问题或者纳入了非典型患者。剔除这两个中心的数据之后, 安体舒通与安慰剂对照相比具有显著的临床优势($P = 0.026$)。试验的完整性和获得数据的质量也影响最终试验结论的真实性。不是所有的患者都能按照研究方案完成试验, 有些患者也可能在随访过程中失访, 因此在研究中最终需要分析违反方案和失访是否影响试验的质量。如 ATLAS AC2-TIMI 51 试验^[32]纳入急性冠状动脉综合征患者比较利伐沙班和安慰剂的效应, 结果发现有明显组间差异, 低剂量的利伐沙班复合首要结局事件(心血管源性死亡、心肌梗死和脑卒中)和单纯心血管源性死亡都明显优于安慰剂对照, 但 27.6% 患者过早停止了治疗, 7.2% 患者的重要生命体征数据缺失, 增加了试验的不确定性。因此美国 FDA 没有批准利伐沙班的这一临床应用。

若中期分析显示有力的治疗优势证据, 临床试验会提前终止。但这可能夸大治疗效果, 因为随着试验的进行, 预测的治疗效果随着实际的治疗效应随机变化, 在变化过程中若预测的治疗效应高于实际治疗效应可能超过提前设定的统计学终止边界, 并且让数据和安全监测委员会相信存在治疗有效的证据, 从而提前终止试验。过早地终止试验也会截断重要的次要结局事件和安全性的证据。在 SPRINT 试验^[26]观察加强和标准血压控制对患者预后的影响, 复合首要结局事件为心肌梗死、急性冠状动脉综合征、脑卒中、心力衰竭和心血管源性死亡。研究设计的随访时间为 5 年, 但在中位随访 3.26 年时提前终止, 加强血压控制组首要结局事件的风险比为 0.75(95%CI: 0.64~0.89, $P < 0.001$)。研究提前终止 4 周后研究者就将数据整理成文投出。中期数据库数据的质量和完整性都不完美, 还有首要(或其他)结局事件尚待

裁定, 而试验终止时可能存在夸大实际治疗效应的可能。因此有序谨慎地终止试验需要花费数月时间, 所有的证据也需要仔细深入解读。数据分析整理过程中出现的问题也极大地影响试验的可信度。

有效性和安全性的平衡

一个新的疗法证实临床有效后还需考虑是否存在安全性问题, 安全因素是否会影响其临床疗效。如上述 SPRINT 试验^[26], 在 3.26 年的中位随访时间内加强血压控制组的首要复合心血管结局和死亡率分别比标准血压控制组低 1.6% 和 1.2%; 但其临床优势受到其他不良事件的影响, 如加强血压控制组低血压、晕厥和急性肾损伤的发生率分别比标准血压控制组高 1.4%、1.1% 和 1.8%。因此评估一个疗法的临床应用一定要反复权衡其安全性和有效性。另一种情况是虽然新的疗法与对照疗法比较未显示其临床优势, 但若新疗法有其他优势如创伤性更小, 不良反应更少, 则在试验设计时可以做非劣效性假设。在 VALIANT 试验^[33]中复杂心梗患者接受缬沙坦、卡托普利或者两者联合用药, 首要观察指标为全因死亡率, 结果显示缬沙坦无临床优势, 风险比为 1(95%CI: 0.9~1.11, $P = 0.98$)。研究设计确定的非劣效边界值为 1.13, 因此可做出缬沙坦非劣效于卡托普利的结论。临床上使用卡托普利患者若发生不能耐受的不良反应, 如干咳、味觉受影响或皮疹时, 可用缬沙坦替代。

应用实例

以上要点不仅在解读临床研究时非常有帮助, 同时也是临床研究设计中的关键点。我们回到文初提及右美托咪定研究^[2], 以此为例初步对其分析和解读。

分析 (1) 研究背景: 术后谵妄和认知功能障碍是外科手术后的常见并发症, 根据手术方式的不同, 其发生率在 11%~51%, 老年患者发生率更高。目前尚未确定有效预防后谵妄发生的药物疗法。已有研究发现与使用咪达唑仑或丙泊酚等方法镇静的 ICU 患者比较, 使用右美托咪定的 ICU 患者术后谵妄的发生率更低。但还存在许多问题尚未解决: 这一效应是右美托咪定的直接作用, 还仅仅因为与其他镇静药物相比右美托咪定没有致谵妄作用? 使用右美托咪定的最佳时机为何时? 其保护效应是否存在? 研究结果是否能够在不同人群中重复?

(2) 研究设计与结果: 由纽约 Mount Sinai 医院牵头, 克利夫兰医学中心、约翰霍普金斯医学院、梅奥诊所等多家医院参与的多中心研究^[2], 观察了择期非心脏手术老年患者术中使用右美托咪定对术后谵妄和术后认知功能障碍(POCD)的影响, 其结果发表在《JAMA Surgery》上。研究纳入年龄 > 68 岁的老年患者, 患者入手术室开始泵入剂量为 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 右美托咪定, 持续至术后 2 h。结果发现这一方案不能减少术后谵妄和 POCD 的发生, 因为无效研究在未达到预计纳入的患者数量提前终止。

(3) 困惑: 这一研究与去年 Su 等^[1]的研究都是针对非心

脏手术的老年患者,首要观察指标均为使用右美托咪定与安慰剂对照相比术后谵妄发生率的影响。为何两者却得出了截然不同的结论?

解读 (1)纳入患者人群:研究纳入的患者术后拔管不进入 ICU,研究排除了术前 MMSE 评分低于 20 分患者,术中麻醉药物避免使用苯二氮 类。以上因素使纳入患者术后发生谵妄的风险大大降低,因此在研究中术后谵妄的发生率为 11.8%,低于其他研究报道此类人群术后谵妄的发生率,此研究选择相对低风险的人群,谵妄发生率低。首要观察指标发生率低下,检验效能不足。研究设计计算样本量时,按照对照组 15% 的发生率计算出的样本量,而研究实际对照组谵妄的发生率仅为 11.4%。因此该样本量没有足够的检验效能发现治疗效应,即右美托咪定确实有降低谵妄发生率的效应,但由于太低的发生率,其效应并不能体现出来。存在发生 II 类错误的风险。

(2)药物应用方案:研究中以 $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 的速率持续泵注右美托咪定,从手术室开始持续至术后 2 h。手术平均时间为 3 h,因此平均给药时间为 5 h。在 Su 等^[1] 研究中,以 $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 速率持续泵注右美托咪定,从 ICU 开始持续次日早上 8:00 用药时间在 12 h 以上^[1]。研究中对给药时间进行分层分析,发现随着用药时间的延长,谵妄发生率降低,两者呈负相关,若给药时间 < 12.25 h,右美托咪定组与对照组谵妄的发生率无明显差别。两项研究比较,右美托咪定使用的总剂量可能差别不大,可能用药持续时间这一因素起更关键的作用。

(3)研究周期:本研究拟纳入老年患者界定为 > 70 岁患者,大部分对老年患者的研究界定的标准年龄 > 65 岁,该研究做此界定的原因并未在文中体现。研究中途因为纳入患者速度太慢将年龄限制放宽至 > 68 岁,但即便如此,研究仍花费了 6 年多时间纳入患者,直到研究提前终止。若要按照计算样本量完成患者纳入,花费的时间将更长。太长的研究周期,可能导致纳入患者的异质性增加。

(4)首要观察指标诊断标准:研究用 CAM 量表确定术后谵妄的发生,但 CAM-ICU 量表主要针对的是 ICU 插管患者,对在恢复室已经拔管的患者引用此量表是否合适值得商榷。此外研究未对谵妄发生的时间、持续时间和谵妄分型(躁动型、抑郁型和混合型)进行评估和分析。对术后谵妄发生的界定如何区分苏醒期谵妄和术后谵妄文中并未进行交代。此外在对谵妄进行评价的时候未考虑患者的镇静状态,应该联合 RASS 评分进行谵妄评估。

在解读该临床研究的结果时,应该考虑到以上因素对研究的影响,而不应该简单根据研究结果武断地得出结论。综合大量的基础和临床研究结果,右美托咪定在预防术后谵妄发生方面有一定的临床应用前景,但是在大规模投入临床使用前还有大量的研究工作需要进行。应该确定应用右美托咪定的患者人群(术后谵妄发生的高风险人群);临床右美托咪定应用方案(给药时间、给药剂量、药物持续时间等);临床应用的有效性和安全性有待进一步确定(是否增加心动过缓

和低血压的发生,是否确实有效能够降低术后谵妄的发生)。以上都需要在设计良好的大规模、多中心、前瞻性随机对照研究中实现。

我们一直强调在阅读临床研究文献时,不能简单地根据“阴性”或“阳性”结果武断地做出结论。做出干预措施确实有效还是需要进一步研究的认定,需要综合考虑权衡所获得的所有证据。研究确认干预的有效性和安全性结局后,应评估整个研究的质量和内部的真实性,明确研究结果在真实世界的医疗实践中转化成患者获益。作为临床医师承担有正确解读临床试验结果的责任,并且整合现有的医学知识和指南推荐,最终为每位患者做出最适当的医疗决策。

参 考 文 献

- [1] Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2016, 388(10054):1893-1902.
- [2] Deiner S, Luo X, Lin HM, et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing major elective noncardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*, 2017, 152(8):e171505.
- [3] Pocock SJ, Stone GW. The Primary Outcome Fails-What Next? *N Engl J Med*, 2016, 375(9):861-870.
- [4] Pocock SJ, Stone GW. The primary outcome is positive-is that good enough? *N Engl J Med*, 2016, 375(10):971-979.
- [5] Pocock SJ, Ware JH. Translating statistical findings into plain English. *Lancet*, 2009, 373: 1926-1928.
- [6] Pocock SJ, McMurray JJ, Collier TJ. Making sense of statistics in clinical trial reports: part 1 of a 4-part series on statistics for clinical trials. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(22): 2536-2549.
- [7] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993-1004.
- [8] Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, et al. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2006, 354(6): 588-600.
- [9] Shuaib A, Lees KR, Lyden P, et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2007, 357(6): 562-571.
- [10] Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2007, 356(8): 775-789.
- [11] A randomized trial of β -blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation*, 1994, 90(4): 1765-1773.
- [12] The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 1999, 353(9146): 9-13.
- [13] Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med*, 2000, 343(3):

- 180-184.
- [14] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387-2397.
- [15] Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*, 2002, 360(9328): 196-202.
- [16] Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA*, 2007, 297(17): 1883-1891.
- [17] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366(9493): 1279-1289.
- [18] Mentzer RM Jr, Bartels C, Bolli R, et al. Sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide to reduce the risk of ischemic cardiac events in patients undergoing coronary artery bypass grafting: results of the EXPEDITION study. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85(4): 1261-1270.
- [19] Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*, 2009, 361(24): 2330-2341.
- [20] Leonardi S, Truffa AA, Neely ML, et al. A novel approach to systematically implement the universal definition of myocardial infarction: insights from the CHAMPION PLAT-FORM trial. *Heart*, 2013, 99(17): 1282-1287.
- [21] Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*, 2013, 368(14): 1303-1313.
- [22] Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*, 2013, 381(9867): 629-638.
- [23] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045-1057.
- [24] Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 373(11): 997-1009.
- [25] Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010, 376 (9744): 875-885.
- [26] The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2103-2116.
- [27] Pocock SJ, Stone GW, Mehran R, et al. Individualizing treatment choices using quantitative methods. *Am Heart J*, 2014, 168(5): 607-610.
- [28] Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010, 376 (9756): 1903-1909.
- [29] Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1393-1401.
- [30] Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*, 2001, 344(25): 1888-1894.
- [31] Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1383-1392.
- [32] Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012, 366(1): 9-19.
- [33] Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, 2003, 349(20): 1893-1906.

(收稿日期:2017-11-12)