

中医药干预冠心病临床实践指南构建与真实世界证据应用分析

王科雯¹, 罗文晔¹, 张菁¹, 郝秀炜¹, 孔德昭^{1,2*}

1. 辽宁中医药大学第一临床学院, 沈阳 110000

2. 北京大学第一医院, 北京 100034

摘要 运用 AGREE II 与 RIGHT 报告规范评价了中医药干预冠心病的临床指南质量, 并对其诊疗意见进行汇总。评估了真实世界研究在中医药干预冠心病指南中发挥的作用, 并对真实世界中中医药干预冠心病研究的质量进行了评价。结果显示, 纳入的 10 篇指南中, 8 篇评价为 B 级, 2 篇评价为 C 级。经过汇总诊疗意见发现, 冠心病在不同指南中被分为不同证型, 分类标准尚未统一, 其中心血瘀阻证、气阴两虚证、气虚血瘀证、气滞血瘀证出现概率较高, 均有 5 篇或 5 篇以上指南推荐。推荐的中药药物 GRADE 等级为 B、C、D 级。指南基于的原始研究分别为随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)、系统综述、专家共识, 无真实世界研究作为证据来源, 中医药特色的循证证据体现不足。提出了中医药类冠心病指南的制订建议: 未来在制订中医药类冠心病指南时, 应着重构建符合中医药特性的指南评价工具、规范指南或共识的制定过程, 开展高级别、高质量的前瞻性研究, 考虑控制偏倚、混杂因素、不确定性、局限性等对真实世界研究质量的影响, 以获得质量更好、证据级别更高、疗效更确切可靠的高质量真实世界研究证据; 关注高质量的真实世界证据应用, 同时着重推广, 以更好地改善冠心病患者临床结局, 提高临床疗效, 推动中医药事业的长足发展。

关键词 中医药; 冠心病; 临床实践指南; 真实世界研究; 推荐意见

世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 数据显示, 截至 2019 年, 全球患有心血管疾病 (car-

diovascular diseases, CVDs) 的人数增加到 5.23 亿, 在全球非传染疾病死亡原因中排名第一^[1-2]。在中

收稿日期: 2024-06-20; 修回日期: 2024-11-07

基金项目: 中国博士后科学基金面上项目 (2021M703618); 中华中医药学会青年人才托举工程项目 (2022-QNRC2-B05); 国家重点基础研究发展计划项目 (2013CB531704); 沈阳市科技局中青年科技创新人才计划项目 (RC200104); 国家自然科学基金青年基金项目 (81803978); 辽宁省科学技术厅博士科研启动基金计划项目 (2021-BS-174)

作者简介: 王科雯, 硕士研究生, 研究方向为心血管系统疾病的防治, 电子信箱: 2928679474@qq.com; 罗文晔 (共同第一作者), 硕士研究生, 研究方向为心血管系统疾病的防治, 电子信箱: 1142270442@qq.com; 孔德昭 (通信作者), 副主任医师, 研究方向为中西医结合循证医学, 中西医结合心血管疾病防治, 电子信箱: dezhaok2007@163.com

引用格式: 王科雯, 罗文晔, 张菁, 等. 中医药干预冠心病临床实践指南构建与真实世界证据应用分析[J]. 科技导报, 2024, 42(21): 20-38; doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2024.05.00465

国,心血管疾病的患病率同样也在上升,2020年心血管疾病住院人次达1289.94万,心血管疾病住院费总额达到1652.22亿元。冠心病(coronary heart disease, CHD)作为心血管系统中的常见疾病,死亡率在国内持续上升。冠心病死亡率自2012年以来不断上升,且农村地区上升明显,在2016年赶超城市水平^[3]。

近年来,根据发病特点和治疗原则不同,学术界将冠心病分为2大类:(1)慢性冠脉疾病(chronic coronary artery disease, CAD),也称慢性心肌缺血综合征(chronic ischemic syndrome, CIS);(2)急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)。前者包括稳定型心绞痛、缺血性心肌病和隐匿性冠心病等;后者包括不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)、非ST段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)和ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI),也有将冠心病猝死包括在内^[4]。

西医临床治疗冠心病主要应用改善缺血、减轻症状、预防心肌梗死、改善预后的药物,手术包括经皮冠状动脉球囊扩张术、经皮冠状动脉支架植入术、冠状动脉旁路移植术等。还有认知行为疗法、增强型体外反搏疗法、经皮电神经刺激或脊髓电刺激、星状神经节阻滞术等辅助疗法可能有助缓解患者症状^[5]。但其无法满足个体化需求,部分药物的不良反应和禁忌症,使得患者依从性下降,影响了临床用药的选择范围,并且部分患者术后生活质量并未得到有效改善。

冠心病在中医中属胸痹心痛范畴,治疗手段除中药和中成药外,还包括针刺治疗、太极拳、穴位贴敷、五禽戏、艾灸、情志相胜疗法、拔罐、推拿、中药熏洗等^[6]。国内研究者采用多中心、大规模临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)验证了中医药在冠心病治疗中的作用^[7]。然而,中医治疗在临床实践过程中,需满足个体化的治疗需求,同时临床工作者面临着大量指南或书籍文献,如何选择最符合患者的规范化治疗方案成为关键问题。高质量的中医药冠心病指南可以提供更规范和科学的治疗推荐,提升疗效,改善冠心病结局。

指南的指导作用受限于指南质量。目前,中医药冠心病领域指南的质量评价研究通常仅采用单一的AGREE II工具或RIGHT(reporting items for practice guidelines in health care)报告规范^[8-11],尚不充分全面。AGREE II本质上是方法学质量评价的工具,可以更好地把握指南的方法学质量^[12];RIGHT则是报告规范工具,对指南报告的规范程度进行系统评价,使读者看得更清晰准确^[13]。两者联合应用可更加准确地评估指南的质量。因此,本研究采用AGREE II工具联合RIGHT指南报告规范,对近10年来已发表的中医药干预冠心病临床指南/专家共识进行质量评价及分析,对中医临床诊断和治疗冠心病的方案进行汇总推荐,为未来中医药干预冠心病临床指南的制订提出建议。

AGREE II和RIGHT主要评价了指南的制定流程和报告内容是否规范、完整,对于制订指南所依据的原始研究证据并未进行分析与评价^[14-15]。指南的质量及其临床实践指导作用同样受限于原始研究的证据级别和质量。基于高质量临床随机对照试验的meta分析以及临床证据被公认为是较高级别的循证证据^[16]。

近年来,真实世界研究热度不断攀升,《The New England Journal of Medicine》称“真实世界证据来自于真实的医疗环境、社区、家庭等场景,与临床试验证据的根本区别并不在于研究方法和试验设计,而在于获取数据的环境,临床试验证据来自严格限制的科研场所”^[17]。真实世界研究中的实效性临床随机对照试验和队列研究可以在较大样本量、较广泛人群(覆盖具有代表性的更广大受试者)的基础上,随机或者根据患者的实际病情和意愿非随机地选择干预措施,并开展长期评价,重点关注有意义的结局指标,以进一步评价干预措施的外部有效性和安全性^[18]。因此,真实世界研究证据被看作是理想条件研究证据的重要补充^[19]。然而,目前真实世界研究在中医药冠心病相关指南制定过程中发挥的作用尚不清楚。因此,本研究对真实世界研究在中医药干预冠心病的临床实践指南制定过程中发挥的作用进行梳理,并对中医药干预冠心病的真实世界研究质量进行评价。

1 中医药干预冠心病的指南/专家共识的质量评价结果和诊疗意见

1.1 研究方法

1.1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合美国国家医学院1990年^[20]或2011年^[21]定义的指南,即指南是根据特定的临床情况,系统制订出的帮助临床医生和患者做出恰当处理的推荐意见。或指南是针对临床问题,基于系统评价的证据,在比较不同干预措施利弊的基础上形成的,旨在为患者提供最佳医疗服务的推荐意见。(2)诊疗疾病符合冠心病疾病定义。(3)发表时间为近10年,即2014年1月1日至2024年1月1日。(4)文献语种为中文或英文。

排除标准:(1)关于指南解读、评价或方法学构建等文章;(2)重复发表的指南;(3)仅提供摘要的指南。(4)针对某一药物治疗冠心病或针对冠心病某一证型的诊疗指南。(5)由同一组织发布的已修订或更新的指南,排除旧版本。

1.1.2 文献检索策略

计算机检索维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)、中国知网数据库(CNKI)、PubMed、中华中医药学会标准化委员会网站(<http://www.cacm.org.cn/category/zyzn/bzh/>)和中国中西医结合学会网站(<http://www.caim.org.cn>),搜集国内外发表的冠心病中医药诊疗指南,检索时限均为2014年1月1日至2024年1月1日。

检索将主题词与自由词相结合,中文检索:中医、中成药、中药、中草药、指南、共识、标准、专家建议、冠状动脉粥样硬化性心脏病、冠心病、心肌梗死、冠脉综合征、心绞痛、经皮冠状动脉支架植入、血管成形术、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)、胸痹等;英文检索:traditional Chinese medicine、patent medicine、Chinese herbal medicine、guidelines、consensus、recommendations、cardiovascular disease、coronary atherosclerotic heart disease、coronary heart disease、coronary artery disease、myocardial infarction、ischemic heart diseases、coronary syndrome、ACS、angina pectoris、percutaneous coronary intervention、PCI(表1)。

表1 文件检索策略

序号	检索步骤
#1	主题 =“中医”OR“中成药”OR“中药”OR“中草药”
#2	主题 =“指南”OR“共识”OR“标准”OR“专家建议”
#3	主题 =“冠状动脉粥样硬化性心脏病”OR“冠心病”OR“心肌梗死”OR“冠脉综合征”OR“心绞痛”OR“经皮冠状动脉支架植入”OR“血管成形术”OR“PCI”OR“胸痹”
#4	#1 AND #2 AND #3

1.1.3 文献筛选

由4位经过专业培训的研究人员独立筛选文献、提取资料并交叉核对,如遇分歧,则咨询第三方协助判断。文献筛选时首先阅读文题和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入。

1.1.4 方法学质量评价

根据AGREE II工具^[22](英国AGREE II国际协作组织2017版)的指南评价方法,4名研究人员采用该工具对纳入指南进行方法学质量评价。AGREE II包含6个领域(范围和目的、参与人员、

严谨性、清晰性、应用性和独立性)23个条目,每个条目按1~7分进行评价(1=很不同意,7=很同意)。每个领域得分等于该领域中每一个条目分数的总和,并标准化为该领域可能的最高分数的百分比。得分越高,说明指南质量越好。评价结束后,根据指南各领域的标准化百分比将指南分为3类。A级:6个领域均≥60%,推荐;B级:3个领域≥30%,有领域得分<60%,可修改后推荐;C级:3个以上领域得分<30%,因指南制订方法或证据质量低暂不推荐。标准化百分比计算方法:[(实际得分-可得最低分)/(可得最高分-可得最低分)]×100%。

同时使用目前国际统一的卫生保健领域实践指南报告规范 RIGHT 声明^[23]对纳入指南进行报告质量评价,由 4 名研究人员独立使用 RIGHT 指南报告规范评价纳入指南/共识的报告质量。RIGHT 标准包括 7 大领域 22 个条目分别对指南的基本信息、背景、证据、推荐意见、评审和质量保证、资金资助与利益冲突声明和管理、其他等方面进行评价。4 名研究人员首先进行 RIGHT 标准的学习和理解,然后针对各个条目进行“是”或“否”的回答,独立进行指南报告质量的评价后进行核对协商。

1.1.5 统计分析

采用 SPSS 22.0 软件计算组内相关系数 (*ICC*),对 4 名研究人员的 AGREE II 评价一致性进行检

验。选择双向随机模型,绝对一致计算类型。当 $ICC < 0.4$ 时,一致性较差; $0.4 \leq ICC \leq 0.75$ 时,一致性一般; $ICC > 0.75$ 时,一致性较高^[24]。

1.1.6 数据提取、指南诊疗意见汇总

筛选出指南评价等级较高的指南,提取高质量指南中现有的冠心病诊断意见,对其按照西医诊断、中医诊断(包括疾病诊断和症候分型及诊断)进行汇总,并将中医治疗冠心病的草药用药推荐、中成药用药推荐进行整理汇总。

1.2 质量评价结果及分析

经过上述筛选,最终纳入文章 10 篇(7 篇指南,3 篇专家共识),具体见表 2。

表 2 纳入文章

纳入文章	下文简称
《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识》 ^[25]	指南 1
《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南》 ^[26]	指南 2
《冠心病合理用药指南(第 2 版)》 ^[5]	指南 3
《稳定性冠心病中西医结合康复治疗专家共识》 ^[6]	指南 4
《中成药治疗冠心病临床应用指南(2020 年)》 ^[27]	指南 5
《稳定性冠心病基层合理用药指南》 ^[28]	指南 6
《Clinical practice guideline of integrative Chinese and Western medicine for acute myocardial infarction》 ^[29]	指南 7
《急性心肌梗死中医临床诊疗指南》 ^[30]	指南 8
《不稳定型心绞痛中医诊疗专家共识》 ^[31]	指南 9
《冠心病及急性心肌梗死中医临床辨证标准及防治指南》 ^[32]	指南 10

经过 AGREE II 评分后显示,6 个领域中得分最高的是范围和目的,为 76.90%,其次为表达的明晰性,为 76.67%,仅有这 2 个领域的得分超过 70%。得分最低的领域为应用性,仅有 20.34%。最终 10 篇文献的推荐级别中 8 篇为 B 级(修改后推荐,推荐意见需慎重考虑),2 篇为 C 级(其推荐意见需要慎重考虑)。根据评价结果对各个领域依次进行分析:领域 1 范围和目的中,除部分指南未指出研究背景、目的,仅指出相关推荐意见外,指南主要缺陷在于未指出干预人群特征、排除条件等,未结合疾病流行病学背景进行详细描述。领域 2 参与人员中,主要缺陷为未考虑到目标人群(患者)的观点和选择;未明确阐述参与人员在指南制订过程中的职务;未纳入所有相关专业人员,例如其他医学领域专家、循证专家、医学编辑等。领域 3 范围制订的严

谨性中,主要缺陷为未清楚描述证据群优势与不足,形成推荐意见时对健康的效益、副作用以及风险考虑不足,未提供指南更新的过程等。领域 4 表达清晰性中,主要缺陷为未明确列出针对某一情况或卫生问题不同的选择。领域 5 应用性中,主要缺陷因素为未描述应用过程中的促进和阻碍因素,尤其是阻碍因素的说明较少,未提供用于实践的建议或配套工具;未考虑推荐建议的资源投入问题,监控审计标准提供较少。领域 6 编辑独立性中,主要缺陷为内容未报告或报告不全。4 位研究人员的 *ICC* 值均 > 0.05 , $P < 0.05$,表明评价的一致性较好。

使用 RIGHT 指南报告规范对 10 篇纳入文献进行评价,对 7 大领域、22 个条目,共 35 个具体标准是否报告进行“是”或“否”回答。结果显示纳入指南在“基本信息”领域的标题/副标题、通信作者条

目,“背景”领域的指南制订工作组条目上报告较佳,而“证据”“推荐意见”“评审和质量保证”“资金资助及利益冲突声明和管理”和“其他”领域条目的

信息,绝大多数纳入指南均未报告或报告信息不完整。

AGREE II与RIGHT评价详情见表3、表4。

表3 AGREE II评分结果

临床指南/%	范围和目的	参与人员	制定的严谨性	表达的明晰性	应用性	编辑独立性	推荐级别	ICC
指南1	69.44	29.17	19.27	76.39	4.17	0.00	C	0.845
指南2	63.89	75.00	51.04	75.00	12.50	0.00	B	0.843
指南3	80.56	44.44	50.00	72.22	10.42	0.00	B	0.902
指南4	83.33	33.33	34.38	76.39	14.58	0.00	B	0.836
指南5	83.33	63.89	71.35	80.56	22.92	79.17	B	0.933
指南6	58.33	45.83	17.71	69.44	9.38	25.00	C	0.771
指南7	84.52	71.43	52.68	72.62	45.54	73.21	B	0.854
指南8	77.38	64.29	71.88	80.95	36.61	78.57	B	0.932
指南9	82.14	70.24	51.79	88.09	34.82	55.36	B	0.926
指南10	86.11	45.83	59.90	75.00	12.50	22.92	B	0.962
平均分	76.90	54.35	48.00	76.67	20.34	33.42	—	—

1.3 现有指南冠心病诊断意见汇总

1.3.1 西医诊断

现有各个指南及共识对急性冠脉综合征(包含STEMI、NSTEMI和UA)和慢性冠脉疾病(包含稳定型心绞痛、缺血性心肌病和隐匿性冠心病)的诊断标准较为一致,主要汇总如下。

1) STEMI:临床存在心肌损伤生物标志物(首选cTnI)升高,至少有1次数值超过参考值上限的99百分位值,并有以下至少一项心肌缺血的证据,可诊断为心肌梗死。(1) 心肌缺血症状;(2) 心电图新出现的ST-T改变或新出现的LBBB;(3) 心电图出现病理性Q波;(4) 影像学显示有新的存活心肌丧失或新的区域性室壁运动异常;(5) 冠脉造影或尸检证实冠脉内有血栓。

2) NSTEMI:不伴有急性ST段抬高的心肌梗死(表现为心脏标志物升高,肌钙蛋白I或T或肌酸激酶升高);心电图可表现为ST段压低、T波倒置或二者兼有;超声心动图显示节段性室壁活动异常;冠状动脉造影异常。

3) UA:缺血性胸痛;心电图可出现2个或更多的相邻导联ST段下移 ≥ 0.1 mV和(或)对称性T波倒置。变异型心绞痛ST段常呈一过性抬高。

4) 稳定型心绞痛:根据典型的发作特点和体征,休息或含用硝酸甘油后缓解,结合年龄和存在

的冠心病危险因素,除外其他疾病所致的心绞痛,即可诊断。发作不典型者,诊断要依靠观察硝酸甘油的疗效和发作时心电图(ECG)的变化。ECG未记录到症状发作者,可行ECG负荷试验或动态ECG监测,如负荷试验出现ECG阳性变化或诱发心绞痛时亦有助于诊断。若存在负荷试验禁忌证或功能试验尚不能确定诊断或确定危险程度的患者,可选择冠状动脉计算机断层扫描血管造影(CCTA)检查。经上述检查仍无法下结论的患者,可进一步进行选择性的冠状动脉造影检查。

纳入指南均没有缺血性心肌病和隐匿性冠心病的西医诊断标准,只提供了这2种疾病的定义,如下。(1) 缺血性心肌病:ICM属于冠心病的一种特殊类型或晚期阶段,是指由于长期心肌缺血导致心肌局限性或弥漫性纤维化,从而产生心脏收缩和(或)舒张功能受损,引起心脏扩大或僵硬、充血性心力衰竭、心律失常等一系列临床表现的综合征,其临床表现与特发性扩张型心肌病相似。(2) 隐匿性冠心病:隐匿型冠心病是无临床症状,但有心肌缺血客观证据(心电活动、心肌血流灌注及心肌代谢等异常)的冠心病,亦称无症状性冠心病。其心肌缺血的心电图表现可见于静息时,或在增加心肌负荷时才出现,常为动态心电图记录所发现,又被称为无症状性心肌缺血(silent myo-

表4 RIGHT评价结果(续)

领域	主题	No.	条目	指南1	指南2	指南3	指南4	指南5	指南6	指南7	指南8	指南9	指南10	
背景	指南制订工作组	9b	应列出参与指南制订的所有个人,提供其职称、职务、工作单位等信息	否	否	否	否	是	是	是	否	是	否	
		10a	应描述指南推荐意见所基于的关键问题,建议以PICO(人群、干预、对照和结局)格式呈现	否	否	否	否	是	否	否	否	否	否	
	卫生保健	10b	应描述结局遴选和分类的方法	否	是	否	否	是	否	否	否	是	否	是
		11a	应描述该指南基于的系统评价是专门新制作的,还是应用已发表的	否	是	否	否	是	否	否	是	是	是	是
证据	系统评价	11b	如果指南制订者使用现有已发表的系统评价,请给出参考文献并描述是如何检索和评价的(提供检索策略、筛选标准以及对系统评价的偏倚风险评估),同时报告是否对其进行了更新	否	是	否	否	是	否	是	是	否	是	
		12	应描述对证据体的质量评价方法或标准	否	是	否	否	是	否	否	是	是	是	是
推荐意见	形成推荐意见的解释说明	13a	应提供清晰、准确且可实施的推荐意见。拟推荐的用户应具有可操作性	否	是	否	是	是	否	是	是	是	是	
		13b	如果证据显示在重要的亚组人群中,某些影响推荐意见的因素存在重大差异,特别是亚组之间的利弊平衡,则应单独提供针对这些人群的推荐意见	否	否	否	否	否	否	否	是	否	否	否
		13c	应描述推荐意见的强度以及支持该推荐的证据质量	否	是	否	否	是	否	否	是	是	是	是
推荐意见	形成推荐意见的解释说明	14a	应描述在形成推荐意见时,是否考虑了目标人群的价值观和偏好。如果考虑,请描述确定和收集这些患者价值观和偏好的方法。如果未考虑,请给出原因	否	是	否	否	否	否	是	否	否	否	
		14b	应描述在形成推荐意见时,是否考虑了成本和资源利用。如果考虑,请描述具体的方法(如成本效果分析)并总结结果;如果未考虑,请给出原因	否	是	否	否	否	否	是	否	否	否	否

表4 RIGHT评价结果(续)

领域	主题	No.	条目	指南1	指南2	指南3	指南4	指南5	指南6	指南7	指南8	指南9	指南10
推荐意见	形成推荐意见的原理解释说明	14c	应描述在形成推荐意见时,是否还考虑了公平性、可行性和可接受性等其他因素	否	否	否	否	否	否	是	否	否	否
	从证据到决策	15	应描述指南制订工作组的决策过程和方法,特别是形成推荐意见的方法(例如如何确定和达成共识,是否进行投票等)	否	是	否	否	是	否	是	是	否	是
	外部评审	16	应描述指南制订后是否对其进行独立评审,如果是,请描述具体的评审过程以及评审意见的考虑和处理过程	否	是	否	否	是	否	否	否	是	否
质量保证	质量保证	17	应描述指南是否通过了质量保证程序,如果是,则描述其过程	否	是	否	否	是	否	否	否	否	是
	资金来源及作用	18a	应描述指南制订各个阶段的资金来源情况	否	否	否	否	否	否	否	否	否	否
资金资助及利益冲突声明和管理	资金资助及作用	18b	应描述资助者在指南制订不同阶段中的作用,如适用,也应描述后期在推荐意见的传播和实施过程中的作用	否	否	否	否	否	否	否	否	否	否
	利益冲突的声明和管理	19a	应描述指南制订相关的利益冲突的类型(如经济利益冲突和非经济利益冲突)	否	否	否	否	是	否	是	是	是	否
其他方面	可及性	19b	应描述对利益冲突的评价和管理方法以及指南用户如何获取这些声明	否	否	否	否	是	否	是	否	否	否
	对未来研究的建议	20	应描述在哪里可获取到指南、相应附件及其他相关文件	否	否	否	否	否	否	否	否	否	是
	指南的局限性	21	应描述当前实践与证据之间的差异,和(或)提供对未来研究的建议	否	否	否	否	否	否	否	否	否	是
		22	应描述指南制订过程中所有局限性(比如制订小组不是多学科团队,或未考虑患者的价值和偏好)及其对推荐意见有效性可能产生的影响	否	否	否	否	是	否	否	否	否	否

cardial ischemia, SMI)。这些患者经冠状动脉造影或尸检,几乎均证实冠状动脉有明显狭窄病变。

1.3.2 中医诊断

其中,AGREE II评价等级为C的指南《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识》《稳定性冠心病基层合理用药指南》质量评价结果较差,相关内容不做参考。其他8篇指南均未给出胸痹心痛的中医学诊断标准。《冠心病及急性心肌梗死中医临床辨证标准及防治指南》中仅给出了评价冠心病血瘀证的诊断标准草案,标准尚未制订完全,内容不完全规范,故相关内容不做参考。本研究对其他7篇指南的冠心病证候分型及诊断标准进行了归纳整理,将不同指南症状和体征的定义进行汇总,相同证候的症状和体征进行合并汇总,不同证候的症状和体

征进行补充,具体诊断意见见表5。

在《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南》中,给出了具体症状打分的方法来诊断证型^[31]。将不同证型中的不同症状分别赋分。例如,心肾阴虚:(1)胸隐痛(3分);(2)五心烦热(3分);(3)舌红苔少(3分);(4)盗汗(3分);(5)目干(2分);(6)失眠(2分);(7)脉细(2分);(8)口干不欲饮(2分)。证候要素总得分 ≥ 8 分即可诊断。

1.4 治疗汇总

1.4.1 中草药用药推荐

本研究在纳入的文献共有7篇指南和专家共识中进行了中草药用药推荐,其中AGREE II评价等级为C的指南质量评价结果较差,用药推荐不做参考。对其他6篇研究进行分析,发现其中2篇《冠

表5 纳入指南中中医证候诊断标准

证候	症状或体征
心血瘀阻证 ^[5-6,26,29-30] /血瘀证 ^[31]	胸闷胸痛、痛有定处、入夜尤甚,心悸气短,面色晦暗,唇舌紫暗或舌有瘀斑,苔薄,舌下络脉青紫,脉涩或结代
血瘀痰凝证 ^[29-30]	胸部刺痛或闷痛,心悸气短,痰多,头身困重,面色晦暗,唇舌紫暗或舌有瘀斑,苔白腻,舌下络脉青紫,脉弦或涩
气阴两虚证 ^[5-6,26,28-30]	胸闷胸痛,神疲乏力,咽干口燥,倦怠懒言,心悸气短,汗出,舌红苔薄少津或舌红少苔,脉细或脉弱
心肾阳虚证 ^[5-6,29-30]	胸闷胸痛、时发时止,畏寒肢冷,心悸气短,神疲乏力,小便清长,舌淡胖、边有齿痕,苔白,脉沉细,或脉细弱,或脉沉迟
气虚血瘀证 ^[5-6,26,28-30]	胸痛胸闷、疼痛如刺、痛处不移、时重时轻、遇劳即发,神疲乏力,心悸气短,面色淡而晦暗,舌淡紫,或舌淡暗,或舌有紫斑,脉沉涩
痰瘀互结证 ^[26,28-30] /痰瘀痹阻证 ^[6]	胸痛剧烈,胸闷伴窒息感,可伴头昏脑胀,身体困重,形体偏胖,气短痰多,腹胀纳呆,恶心呕吐,大便黏腻不爽,舌淡胖色暗、舌质紫暗或暗红,可有瘀斑,舌下瘀筋,苔白厚腻,脉滑或涩
气滞血瘀证 ^[5-6,26,29-30]	心胸满闷,刺痛阵发,痛有定处,常欲叹息,情志不遂时易诱发或加重,舌质紫暗,可见紫点或紫斑,舌底静脉曲张,舌苔薄,脉弦涩
寒凝心脉证 ^[29-30] /寒凝血瘀证 ^[5]	胸痛彻背,得热则痛减,遇寒则痛剧,可因气候骤冷诱发或加重,胸闷气短,心悸,面色苍白,四肢冰冷,舌质淡黯,苔白腻,脉沉无力,迟缓,或结代
正虚阳脱证 ^[29-30]	心悸不安,胸痛隐隐,胸闷或有窒息感,呼吸喘促,面色苍白,冷汗淋漓,精神烦躁或淡漠,重则神识昏迷,四肢厥冷,口开目合,手撒尿遗,脉数无根,或脉微欲绝
痰浊内阻证 ^[5]	胸闷如室而痛,或痛引肩背,气短喘促,痰多,肢体沉重,形体肥胖,舌质暗,舌苔浊腻,脉弦滑。胸闷痛,痰多体胖,头晕多寐,身体困重,倦怠乏力,大便黏腻不爽。舌苔厚腻,脉滑
瘀热互结证 ^[5]	胸部缩窄样疼痛,胸闷,心悸,或伴口干苦,便结,舌暗红或有紫气,苔薄黄,脉弦数
心肾阴虚证 ^[5]	心痛憋闷,心悸盗汗,虚烦不寐,腰膝酸软,头晕耳鸣,口干便秘,舌红少津,苔薄或剥,脉细数或促代
阳气虚衰证 ^[5]	胸闷气喘,心悸,咳嗽,咳稀白痰,肢冷、畏寒,尿少浮肿,自汗,汗出湿冷,舌质暗淡或绛紫,苔白腻,脉沉细或涩、结代

心病合理用药指南(第2版)》《稳定性冠心病中西医结合康复治疗专家共识》未找到相关的支撑证据,不做推荐。最后参考了《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南》《Clinical practice guideline of integrative Chinese and Western medicine for acute myocardial infarction》《急性心肌梗死中医临床诊疗指南》《不稳定型心绞痛中医诊疗专家共识中的中药用药意见》。其中被指南评价为GRADE等级C级且弱推荐以及D级的中药证据等级较低,除了被指南评价为强推荐的方药,其他在此不做推荐(GRADE分级系统^[34-35]),临床实践中应慎重考虑应用。

本研究纳入的指南中,无GRADE等级为A的中药方药,有些GRADE等级为B的方药被指南评价为有条件推荐,有些证据GRADE为C的方药被指南评价为强推荐,故对其进行汇总。按照指南中所标注的证据等级和推荐强度建议考虑临床应用以下方药(仅包含推荐强度为强的方药)(表6)。

表6 中药方药推荐

中医辨证	GRADE 证据等级	方药
心血瘀阻	B	冠心2号方
	B	桃红四物汤
气滞血瘀	B	柴胡疏肝散合失笑散
	C	血府逐瘀汤
痰浊闭阻	C	瓜蒌薤白半夏汤
寒凝心脉	B	当归四逆汤
	B	保元汤合血府逐瘀汤
	C	升陷汤
气虚血瘀	C	推荐使用瓜蒌薤白半夏汤(兼有痰浊)
	C	推荐使用小陷胸汤(兼有痰热)
气阴两虚	B	加用冠心2号方(兼有血瘀)
	C	生脉散合人参养荣汤
心肾阴虚	B	加用冠心2号方(兼有血瘀)
心肾阳虚	B	加用冠心2号方(兼见血瘀)
	C	瓜蒌薤白半夏汤(兼有痰浊)
痰瘀互结	C	栝蒌薤白半夏汤合桃红四物汤
正虚阳脱	C	参附龙牡汤合四逆加人参汤

值得注意的是,有2种方药在指南的不同证型中均被推荐。其中,冠心2号方(川芎15g,赤芍15g,红花15g,降香15g,丹参30g)^[36]在兼有血瘀的气阴两虚、心肾阴虚和心肾阳虚这3种证型和心血瘀阻证型中均推荐使用,冠心2号方在治疗血瘀方面证据等级较高,相关指南质量评价为GRADE等级B级,因此推荐临床应用。瓜蒌薤白半夏汤在兼有痰浊的气虚血瘀和心肾阴虚2种证型和痰浊闭阻证型中均推荐使用,瓜蒌薤白半夏汤在治疗痰浊方面证据等级较高,相关指南质量评价为GRADE等级B级,因此推荐临床应用。

1.4.2 中成药用药推荐

本研究纳入的文献共有8篇指南和专家共识进行了中成药用药推荐,其中AGREE II评价等级为C的指南质量评价结果较差,用药推荐不做参考。对其他7篇研究进行分析,发现其中2篇(《稳定性冠心病中西医结合康复治疗专家共识》《冠心病合理用药指南(第2版)》)未发现相关的支撑证据,不做推荐。最后参考了5篇指南《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南》《中成药治疗冠心病临床应用指南(2020年)》《Clinical practice guideline of integrative Chinese and Western medicine for acute myocardial infarction》《急性心肌梗死中医临床诊疗指南》《不稳定型心绞痛中医诊疗专家共识》进行汇总,其中被指南评价为GRADE等级C级且弱推荐和D级的中成药,证据等级较低,除了被指南评价为强推荐的方药,其他在此不做推荐,临床实践中应慎重考虑应用。

本研究纳入的指南中,无GRADE等级为A的中成药,有些GRADE等级为B的方药被指南评价为有条件推荐,有些GRADE等级为C的方药被指南评价为强推荐。有3种中成药在不同的指南中推荐意见和(或)证据等级不同,存在争议。

按照证据等级和推荐强度考虑临床应用以下中成药(仅包含推荐强度为强推荐的中成药)(表7)。

麝香保心丸既能用于气滞血瘀证,又能作为发作时用药。气虚血瘀证中脑心通胶囊在2篇指南中有不同的证据等级,在《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南》中证据等级为GRADE等级B级,推荐强度为有条件推荐;在《中成药治疗冠心病临床应

表7 中成药推荐汇总

中医辨证	GRADE 证据等级	中成药
心血瘀阻	B	注射用红花黄色素、冠心宁注射液、丹红注射液、丹参酮IIA磺酸钠注射液、舒血宁注射液、血府逐瘀胶囊
气滞血瘀	B	血府逐瘀胶囊、银丹心脑通软胶囊、复方丹参滴丸、麝香保心丸
寒凝心脉	B	冠心苏合丸
气虚血瘀	B	麝香通心滴丸
	B/C	通心络胶囊
气阴两虚	B	参松养心胶囊(兼见心悸怔忡)、灯盏生脉胶囊
肾阴虚	B	心元胶囊
肾阳虚	B	参附注射液
心肌梗死后 稳定性心绞痛 患者的 二级预防	C	芪参益气滴丸
发作时用药	B	速效救心丸、复方丹参滴丸、麝香保心丸

用指南(2020年)》中证据等级为GRADE等级C级,推荐强度为强推荐,临床可以酌情考虑应用。中成药较中草药方剂增添了心肌梗死后稳定性心绞痛患者的二级预防和发作时用药。

通过以上指南的综合评价与总结分析,发现纳入的指南中均未参考真实世界研究证据,可见当前真实世界研究在中医药冠心病领域指南制定中尚未发挥应有的作用。为了给今后的指南制定提供参考,对真实世界中中医药干预冠心病的临床疗效评价研究进行质量评价和结果汇总,并为未来真实世界中治疗冠心病的研究提供建议和参考。

2 真实世界中中医药干预冠心病的临床疗效评价研究分析

2.1 研究方法

2.1.1 纳入排除标准

纳入标准:(1) 诊疗疾病符合冠心病疾病定

义;(2) 符合中医药干预冠心病的真实世界研究文章;(3) 文献语种为中文或英文。

排除标准:(1) 重复发表的文章;(2) 仅提供摘要的文章;(3) 中西医结合干预冠心病的文章。

2.1.2 文献检索策略

检索VIP, Wanfang Data, CNKI, PudMed。检索时限为不限。检索采用主题词与自由词相结合的方式,检索词为冠状动脉粥样硬化性心脏病、冠心病、真实世界研究;以CNKI为例,检索式见表8。

表8 文件检索策略表

序号	检索步骤
#1	主题 =“冠状动脉粥样硬化性心脏病”OR“冠心病”
#2	主题 =“真实世界研究”
#3	#1 AND #2

2.2 质量评价方法

使用真实世界观察性研究评估工具(ArRoWS)(表9)对公开发表的真实世界中中医药干预冠心病的观察性研究进行质量评价^[37-38]。ArRoWS适用于评价队列研究、病例-对照研究、比较效益研究和电子数据库研究,可以评价不同纳入研究的质量,减少使用不同工具带来的偏差和繁琐。

2.3 研究结果

2.3.1 文献概况

根据制定的检索策略在知网检索出24篇文章,万方检索出38篇文章,维普检索出28篇文章,PubMed检索出3篇文章。按照纳排标准进行剔除,最终纳入15篇符合要求的中医药干预冠心病真实世界研究文章。其研究目的主要有临床疗效评价、用药特征、预后影响3方面。检索到的真实世界中中医药干预冠心病的研究大部分是基于医院信息系统(HIS)的电子数据库研究,小部分是队列研究。电子数据库研究是基于HIS系统,如电子健康记录(electronic health records, EHR)等数据库开展的真实世界观察性研究^[39]。

结果显示,通过真实世界研究,较为客观真实地反映了中医药干预冠心病的实际情况,真实世界研究纳入人群遍布全国各地,符合临床真实情况。并且研究的样本量较大,对于发病率低的疾病也可

表9 ArRoWS质量评价工具条目

序号	条目内容	评级标准
1	研究问题或目的是否明确	好/中等/差/不清楚
2	该研究样本是否能代表目标人群	好/中等/差/不清楚
3	是否提供样本量、检验效能计算或不确定度的测量方法(例如,是否提供了置信区间或标准误差)	是/否
4	暴露措施是否明确且合适	好/中等/差/不清楚
5	结果是否明确且合适	好/中等/差/不清楚
6	混杂因素是否清晰明确且合适	好/中等/差/不清楚
7	统计分析是否清晰明确且合适	好/中等/差/不清楚
8	该研究的局限性是否明确且合适	好/中等/差/不清楚
9	作者是否从他们的研究结果中得出了适当的结论	好/中等/差/不清楚
10	随访方法是否合适	好/中等/差/不清楚
11	随访的时间是否足够长以确定结果	好/中等/差/不清楚
12	如果作者正在测量治疗效果,那么该分析方式(例如匹配,倾向性评分,工具变量)是否合适	好/中等/差/不清楚
13	作者是否解释了他们对病例和对照的选择	好/中等/差/不清楚
14	如果是一个匹配的病例-对照研究,作者是否描述了匹配标准	好/中等/差/不清楚
15	如果是一个匹配的病例-对照研究,在分析中是否考虑了匹配	好/中等/差/不清楚
16	作者是否列出/引用的(从先前的文献中)代码集(ICD代码,读取代码)相关测试、程序、治疗和临床事件	好/中等/差/不清楚

以进行研究,可以获得较长随访的数据等,可为临床辨病、辨证、药物加减提供良好参考。但由于其数据中存在缺失数据、错误数据、重复数据等情况,且基于 HIS 数据库的研究多为回顾性研究,数据质量相对不高,其分析结果不能直接使用,还需要进一步结合临床或开展有效性与安全性分析以指导临床。对检索到的真实世界干预中医药研究信息进行汇总,具体信息见表 10。

2.3.2 质量评价结果

对检索到的真实世界研究进行质量评价,12 篇研究质量总评级为差,2 篇研究质量总评级为好,1 篇研究质量评为中等。经过分析发现,影响研究治疗总评级的关键条目如下:混杂因素是否清晰明确且合适;该研究的局限性是否明确且合适;是否提供样本量、检验效能计算或不确定度的测量方法(例如,是否提供了置信区间或标准误差)。对于电子数据库研究,作者在列出/引用的(从先前的文献中)代码集(ICD 代码,读取代码)相关测试、程序、治疗和临床事件方面描述较差,具体评价结果见表 11。

2.3.3 真实世界中医药干预冠心病研究结果

对检索到的真实世界中医药干预冠心病研究质量总评级为中等和好的研究结果进行汇总:(1) 在赖润民等^[43]研究中,经校正的 Cox 回归分析结果显示,与对照组比较,活血解毒中药组的患者发生主要复合终点事件(心源性死亡、卒中、非致死性心肌梗死和血运重建)和硬终点事件(心源性死亡、卒中和非致死性心肌梗死)的风险分别降低了 69% ($P < 0.01$) 和 58% ($P < 0.05$);活血解毒处方组的患者发生主要复合终点事件的风险降低了 42% ($P < 0.01$),而硬终点事件的发生风险差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。(2) 在邵淑玲等^[44]研究中,单因素 Logistic 回归表明灯盏花素组和对照组治疗结果(研究将治愈、好转重新编码为有效,其他、无效、死亡编码为无效,以重新编码后的治疗结局作为两组间比较的结局变量)差异有统计学意义 ($r = -1.1766, P < 0.001$);使用 GBM 倾向评分对 2 组个体进行加权处理后,进行 Logistic 回归分析,表明 2 组治疗结果差异有统计学意义 ($r = -0.8398, P < 0.001$);将对处理分配影响程度不同的各协变量纳入到模型中,进

表10 真实世界中中医药干预冠心病研究信息

研究ID	研究类型	研究类别	干预措施	研究目的
耿洪娇等 ^[40]	电子数据库研究	用药特征	刺五加注射液为治疗组,常规治疗为对照组	分析临床使用刺五加注射液治疗的脑血管病患者的疾病特征以及合并用药的使用情况等,为药物的临床使用和深入分析提供参考
孙燕希等 ^[41]	电子数据库研究	用药特征	丹参川芎嗪注射液为治疗组,常规治疗为对照组	分析丹参川芎嗪注射液应用规范性、联合用药等情况
黎元等 ^[42]	电子数据库研究	用药特征	灯盏细辛注射液为治疗组,常规治疗为对照组	对灯盏细辛注射液剂量、疗程进行描述性分析,并对其合并用药进行分析
赖润民等 ^[43]	电子数据库研究	预后影响	将应用活血、解毒功效中药的患者归为活血解毒中药组,应用活血中药和解毒中药配伍的患者归为活血解毒处方组,其余患者归为对照组	探索中药处方中应用活血解毒中药对稳定性冠心病再发心血管事件的影响
邵淑玲等 ^[44]	电子数据库研究	临床疗效评价	灯盏花素组纳入使用过注射用灯盏花素的患者;对照组纳入未使用过注射用灯盏花素的患者	探讨真实世界中注射用灯盏花素使用与否对冠心病患者的疗效差异
孙燕希等 ^[45]	电子数据库研究	用药特征	灯盏花素注射液为治疗组,常规治疗为对照组	对应用灯盏花素治疗CHD的患者临床特征进行描述,旨在探索CHD人群的医疗负担、有代表性的治疗模式等
王连心等 ^[46]	电子数据库研究	用药特征	使用参麦注射液联合西医常规治疗	了解参麦注射液在真实世界的临床应用特征
杨薇等 ^[47]	电子数据库研究	用药特征	使用灯盏细辛注射液联合西医常规治疗	了解灯盏细辛注射液临床用药特点
孙春全等 ^[48]	电子数据库研究	用药特征	使用生脉注射液联合西医常规治疗	研究真实世界中生脉注射液治疗冠心病心绞痛临床特征及联合用药规律,为生脉注射液进行前瞻性临床试验研究提供一定的参考
成冯镜茗等 ^[49]	电子数据库研究	用药特征	使用刺五加注射液联合西医常规治疗	对刺五加注射液所治疗的疾病、用法用量、疗程等情况特征进行描述,并对联合用药进行关联规则分析,以了解真实世界中刺五加注射液治疗冠心病患者的临床特征,为临床合理用药提供循证证据
王明霞等 ^[50]	电子数据库研究	临床疗效评价	使用参麦注射液联合西医常规治疗	分析参麦注射液的临床使用情况和安全性
张丹丹等 ^[51]	队列研究	临床疗效评价	干预组服用通络化痰胶囊。合并用药患者联合应用西药,停止使用其他活血通络、息风化痰类中药	观察真实世界通络化痰胶囊治疗脑梗死恢复期瘀阻络证的疗效及影响因素
毕颖斐等 ^[52]	电子数据库研究	用药特征	西医治疗:抗血小板聚集、调脂等。中医治疗:进行辨证及加减用药,同时需避免应用其他任何中药制剂	基于真实世界探讨中医药辨治稳定性冠心病患者的病-疗效-用药、证-疗效-用药、症-疗效-用药规律
蒋燕君等 ^[53]	队列研究	临床疗效评价	在西医常规治疗基础上,口服活血化痰类中成药	评价长期服用活血化痰类中成药治疗稳定性冠心病的临床疗效,为临床医生对此类药物使用及研究提供一定的思路及指导
张蕾等 ^[54]	电子数据库研究	用药特征	使用注射用灯盏花素联合西药常规治疗	基于真实世界数据,探究注射用灯盏花素治疗冠心病疗效与剂量的相关关系,为该药的临床使用提供参考

表 11 真实世界中中医药干预冠心病研究评价

研究 ID	条目 1	条目 2	条目 3	条目 4	条目 5	条目 6	条目 7	条目 8	条目 9
耿洪娇等 ^[40]	好	好	是	好	好	不清楚	好	好	好
孙粼希等 ^[41]	好	好	是	好	好	不清楚	好	好	好
黎元元等 ^[42]	好	好	是	好	好	不清楚	好	好	好
赖润民等 ^[43]	好	好	是	好	好	中等	好	好	好
邵淑玲等 ^[44]	好	好	是	好	好	好	好	好	好
孙粼希等 ^[45]	好	好	否	好	好	不清楚	好	好	好
王连心等 ^[46]	好	好	是	好	好	不清楚	好	不清楚	好
杨薇等 ^[47]	好	好	是	好	好	不清楚	好	不清楚	好
孙春全等 ^[48]	好	好	是	好	好	不清楚	好	好	好
成冯镜茗等 ^[49]	好	好	是	好	好	不清楚	好	好	好
王明霞等 ^[50]	好	好	否	好	好	不清楚	好	不清楚	好
张丹丹等 ^[51]	好	好	是	好	好	不清楚	好	好	好
毕颖斐等 ^[52]	好	好	是	好	好	不清楚	好	不清楚	好
蒋燕君 ^[53]	好	好	是	好	好	好	好	好	好
张蕾等 ^[54]	好	好	否	好	好	不清楚	好	好	好
研究 ID	条目 10	条目 11	条目 12	条目 13	条目 14	条目 15	条目 16	质量总评级	
耿洪娇等 ^[40]	—	—	—	—	—	—	差	差	
孙粼希等 ^[41]	—	—	—	—	—	—	差	差	
黎元元等 ^[42]	—	—	—	—	—	—	差	差	
赖润民等 ^[43]	—	—	—	—	—	—	差	中等	
邵淑玲等 ^[44]	—	—	—	—	—	—	中等	好	
孙粼希等 ^[45]	—	—	—	—	—	—	中等	差	
王连心等 ^[46]	—	—	—	—	—	—	差	差	
杨薇等 ^[47]	—	—	—	—	—	—	差	差	
孙春全等 ^[48]	—	—	—	—	—	—	差	差	
成冯镜茗等 ^[49]	—	—	—	—	—	—	差	差	
王明霞等 ^[50]	—	—	—	—	—	—	差	差	
张丹丹等 ^[51]	好	好	差	—	—	—	—	差	
毕颖斐等 ^[52]	—	—	—	—	—	—	差	差	
蒋燕君 ^[53]	好	好	好	—	—	—	—	好	
张蕾等 ^[54]	—	—	—	—	—	—	差	差	

行倾向评分加权后再次进行 Logistic 回归分析,提示 2 组治疗结果差异有统计学意义($r=-1.0833, P<0.001$)。(3) 在蒋燕君^[53]研究中,中成药组复合心血管病事件的发生率较非中成药组低,但其结果不具有统计学差异($P>0.05$)。通过倾向性评分匹配法,成功匹配中成药组($n=204$)、非中成药组($n=204$) 2

组新的患者数据,再次进行主要结局指标分析,中成药组复合心血管病事件的发生率较非中成药组低,差异无统计学意义($P>0.05$),与未进行倾向性评分匹配前结果具有一致性。根据不同中成药的种类进行亚组分析,对病例数较多的 4 种中成药(包括冠脉宁胶囊、复方川芎片、益心舒颗粒、复方丹参滴

九)进行结局指标的分析,其结果显示中成药组和非中成药组的复合心血管事件的发生率无统计学差异($P>0.05$)。从次要观察指标心绞痛症状积分和中医证候积分的结果来看,无论是纳入全部SCAD患者的分析还是亚组分析均显示中成药组低于非中成药组,差异具有统计学差异($P<0.05$)。

3 讨论

3.1 中医药干预冠心病临床实践指南的当前现状分析

共纳入 10 篇指南,经过 AGREE II 工具评价后,整体方法学质量相对一般。大多数领域得分普遍较低,如应用性领域,究其原因大多数指南/共识对其应用过程中的促进和阻碍因素描述较少,对潜在的资源投入问题和应用时所需要的工具提及也较少。此外,有 6 篇指南/共识在编辑独立性领域得分较低($<50\%$),主要原因是未提及或公布赞助单位及指南/共识制定小组成员对指南/共识内容的影响,缺少对利益声明的陈述。纳入的指南大部分未提及或公布赞助单位对指南的影响,并且缺少利益声明。绝大部分指南对于目标人群(患者、公众等)的观点和选择考虑较少。同时参与人员类型不全,缺少基层中医药工作者、循证专家及相关学科的专家参与,缺乏患者及卫生政策制订者等的反馈意见。指南普遍缺乏对更新过程的描述,仅有《中成药治疗冠心病临床应用指南(2020年)》和《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南》给出了比较清晰的更新过程。

RIGHT 指南报告规范分析显示,现阶段指南还存在以下问题:纳入的指南都没有描述各个阶段资金来源情况和资助者在指南制订不同阶段中的作用。指南在“评审和质量保证”领域和其他方面均未报告或报告信息不完整。大部分指南缺乏独立评审过程的记录,以及是否通过质量保证程序,无法保证指南质量的高低。指南对未来研究的建议和指南的局限性描述也较少。有些指南细节上缺少目标人群、指南的使用者和应用环境、指南制定工作组、卫生保健的描述。此外,指南推荐意

见所基于的关键问题,绝大部分指南没有给出规范的汇报。

中医药治疗措施方面,推荐的方药和中成药种类繁多,但等级较低或作为有条件推荐的药物较多,无 GRADE 等级为 A 的方药和中成药。推荐等级较高的方药不仅包括中医经典组方(瓜蒌薤白半夏汤、桃红四物汤、柴胡疏肝散、失笑散、血府逐瘀汤、当归四逆汤、保元汤、升陷汤、小陷胸汤、生脉散、人参养荣汤、参附龙牡汤、四逆加人参汤),还包括北京中医研究院西苑研制的组方冠心 2 号方。血瘀痰凝证无高质量证据及强推荐支持,这可能是因为相关的报道与研究不足,缺少高质量的临床研究证据。中医药尤其是中成药的推荐意见可能因不同地区的用药习惯不同^[55]和难以避免的利益冲突^[56]而对中成药的推荐意见产生影响。其他证型虽有中等级别证据支持,在临床选用时,建议由临床工作者根据临床经验,结合患者状态,以推荐方药为基础,调整药物组成及用量,辨证施治。目前有研究提出将“价值”作为中医药优势评价的核心指标,分为疗效、成本、患者体验和依从性,论述了价值医疗视角下中医药优势评价的多维性,填补了在应用现代评价手段来科学、系统地评价中医药优势方面的空白^[57]。

目前,虽然有关冠心病的中医药治疗临床指南/专家共识颇多,但是中医独有的辨证论治及方剂、中成药等多种干预措施的特点,在现有的 AGREE II 和 RIGHT 的某些条目上无法完全体现。目前中医药类冠心病领域指南的质量评价结果相对偏低,虽在临床应用性方面有一定效果,但尚未突出中医药的疗效与特色。已有学者在对 AGREE II 的相关条目进行中医药改良工作^[58],相信随着指南质量评价工具的改良,中医药特色优势会更明显体现。随着中医药的推广应用及中医药循证医学的不断发展,中医药相关指南的制订质量必将随之不断提高。同时,面临着中医药的现代化与国际化,机遇与挑战并存的大环境,如何围绕中医药特色,充分利用真实世界研究方法、现代技术、大数据等实现数字化转型及深度的学科交叉开展临床研究,加强复合型人才队伍建设,是未来中医

药现代化的必由之路。顺应新形势下中医药研究的新型模式构建和完善,如何选用科学的方法进行指南制定,并通过严格的评价流程以便指南更具临床实用性,完善体现中医药独有特色的“证据体系”,仍亟待各界人士共同努力。

3.2 中医药干预冠心病的真实世界研究现况分析

目前公开发表的真实世界中中医药治疗冠心病的研究较少,研究质量参差不齐。虽然真实世界研究获取数据来源真实环境,保证了结果的外推性,但也正因其研究方法的开放性,结论不确定的因素较多,导致目前的真实世界中中医药研究质量较低,研究数量较少,在中医指南的制定中没有发挥到它应有的价值。

真实世界数据^[59-60]中隐藏的选择偏倚、混杂因素和人群异质性等复杂特征结构是数据分析的极大阻碍^[61]。混杂因素可能会导致干预措施和结局之间出现假关联,应该通过统计方法进行控制^[62]。建议研究者在如何确定混杂因素上进行更详细的描述,并且给出混杂因素对结果的影响。可以参考一些混杂因素分析较完善的研究,通过倾向性评分法较好地混杂因素进行分析和控制^[42,51],使得该研究的结论更加可信。

真实世界证据研究本身还存在一定程度的偏倚,应予以充分的考虑^[36]。目前的真实世界研究忽略了偏倚的存在或者不能较好地控制偏倚,比如没有控制组间基线水平的差异。真实世界研究也有一定的局限性:数据是否能够收集完整,事后分析和数据挖掘本身的难度^[62]。因此建议研究者需考虑到如何减小偏倚,并解释真实世界证据研究的局限性及其对研究结果的影响。

在真实世界证据研究中,存在着一定程度的不确定性^[36]。因此,量化统计参数的不确定性很重要。目前的大部分真实世界研究都能够提供置信区间或标准误差,有小部分研究未提供,可能是计算后未在文章中体现。建议研究者计算检验效能来推断研究是否有统计学差异,并给出计算结果。

对于电子数据库研究,研究者应该充分提供所使用代码的细节,提高研究的可重复性。代码应该预先确定,并且建议研究者提出所使用代码的敏感

性和特异性^[36]。

未来应该进一步开展高级别、高质量的前瞻性研究,控制混杂因素,以获得质量更好、证据级别更高、疗效更确切可靠的证据。真实世界的研究在中医药研究领域具有其独特优势,借助真实医疗环境中产生的数据,开展非随机化观察性研究,以探讨中医药临床疗效,并可在后续的研究中形成真实世界下中医药研究范式,开展更广泛的研究,继续健全中医真实世界诊疗数据系统,进行数字化转型,以现代信息科学和智能技术为主导,建立中医知识和智慧快速创生的体系^[63]。减少或控制潜在偏倚,保证数据质量使之更能真实反映中医治疗特色,从而推进其在指南制订中发挥外部真实性,增强指南临床实用性。

3.3 真实世界研究当前发挥的作用和地位

真实世界研究的优势很多,比如纳入的人群贴近临床实际;开展研究的成本较低;易于获得长期随访;结合实际情况干预,符合中医的“辨证论治”等。目前,大部分中医药冠心病指南的证据来源是临床随机对照实验研究、系统综述、专家共识等。真实世界研究还没有作为证据来源,原因是真实世界中中医药干预冠心病的研究数量少,质量较差,而研究较少的原因可能是中医辨证论治混杂因素较多,研究的复杂性较高。但目前行业中并没有形成完整的真实世界中中医药干预冠心病研究的模式范本,不能规范化地进行研究,以形成高质量的证据来源。建议国内加快对真实世界中中医药干预冠心病研究范本完善的进程,开展旨在阶梯递进提炼高质量临床证据的示范研究,逐步推动中医药特色真实世界研究模式的构建^[64],以期出现更多高质量研究,为未来高质量中医药干预冠心病指南的制定提供高等级的证据补充。

4 结论

中医药干预冠心病临床指南制订过程中,应以临床实践为导向,进一步完善细节。注重方法学质量并规范报道格式,多关注目标人群意愿,在考虑环境与资源利用等实际问题的基础上,注重中医药

特色优势,辅以真实世界研究,在实践中发现不足,不断地对指南进行修订、完善,制订出更加科学规范且适合中国国情的中医药循证临床实践指南,以推动中医药事业的长足发展,最终改善冠心病患者临床结局。

参考文献(References)

- [1] World Health Organization. World health statistics 2021: Monitoring health for the SDGs, sustainable development Goals[EB/OL]. (2021-05-20)[2024-02-06]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027053>.
- [2] Roth G A, Mensah G A, Johnson C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019 update from the GBD 2019 study[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2020, 76(25): 2982-3021.
- [3] 王增武, 胡盛寿. 《中国心血管健康与疾病报告 2019》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(5): 401-410.
- [4] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 218-219.
- [5] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(6): 1-130.
- [6] Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Committee of Integrative Medicine, Chinese Association for Research and Advancement of Chinese Medicine. 稳定性冠心病中西医结合康复治疗专家共识[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(3): 321-329.
- [7] 李金根, 徐浩, 史大卓. 冠心病中西医结合随机对照临床研究: 进展与展望[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(5): 517-521.
- [8] 徐香梅, 陈旋, 孔艺璇, 等. 基于 AGREE II 工具评价冠心病中西医临床实践指南的质量[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(8): 1233-1237.
- [9] 李承羽, 陈耀龙, 胡嘉元, 等. 冠心病中西医结合临床实践指南研制现状及思考[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(12): 2101-2108.
- [10] 杨颖, 毕颖斐, 王贤良, 等. 基于 AGREE II 的中医药治疗心血管病指南/共识质量评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(7): 1030-1038.
- [11] 李逸雯, 刘艳飞, 崔京, 等. 冠心病中医药诊疗指南的方法学质量评价[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(6): 696-702.
- [12] 韦当, 王聪尧, 肖晓娟, 等. 指南研究与评价(AGREE II)工具实例解读[J]. 中国循证儿科杂志, 2013, 8(4): 316-319.
- [13] 陈耀龙, 胡嘉元, 李承羽, 等. 中国临床实践指南的发展与变革[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(8): 787-792.
- [14] 朱政, 胡雁, 周英凤, 等. 推动证据向临床转化(五)证据临床转化研究中的文献质量评价[J]. 护士进修杂志, 2020, 35(11): 996-1000.
- [15] 夏韵. 基于 RIGHT 声明的中医药指南报告规范研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [16] 陈薇, 方赛男, 刘建平, 等. 国际循证医学证据分级体系的发展与现状[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(12): 1413-1419.
- [17] Sherman R E, Anderson S A, Dal Pan G J, et al. Real-world evidence-what is it and what can it tell us?[J]. The New England Journal of Medicine, 2016, 375(23): 2293-2297.
- [18] Knottnerus J A, Tugwell P. Real world research[J]. Journal of Clinical Epidemiology, 2010, 63(10): 1051-1052.
- [19] 刘少芳, 黄国东, 陈峰, 等. 真实世界研究应用于中医药领域近况[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(24): 200-202.
- [20] Field M J, Lohr K N. Clinical practice guidelines: directions for a new program[M]. Washington, D C: National Academy Press, 1990.
- [21] Graham R. Clinical practice guidelines we can trust[M]. Washington, D C: National Academies Press, 2011.
- [22] 周芬, 郝玉芳, 丛雪, 等. 指南研究与评价工具 AGREE II 及各领域分值的补充解释及思考[J]. 护理学报, 2018, 25(18): 56-58.
- [23] Chen Y L, Yang K H, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: The RIGHT statement[J]. Annals of Internal Medicine, 2017, 166(2): 128-132.
- [24] 《药学与临床研究》编辑部. 如何正确运用组内相关系数进行一致性检验: 药物研究中的统计学(一)[J]. 药学与临床研究, 2018, 26(1): 7-8.
- [25] 王阶, 陈光. 冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志, 2018, 59(5): 447-450.
- [26] China Association of Chinese Medicine Cardiovascular Disease Branch. 冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南[J]. 中医杂志, 2019, 60(21): 1880-1890.
- [27] 毛静远, 吴永健, 史大卓. 中成药治疗冠心病临床应用指南(2020年)[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(9): 1409-1435.
- [28] 中华医学会, 中华医学会临床药学会, 中华医学会杂志社, 等. 稳定性冠心病基层合理用药指南[J]. 中华全

- 科医师杂志, 2021, 20(4): 423-434.
- [29] Liao P D, Chen K J, Ge J B, et al. Clinical practice guideline of integrative Chinese and western medicine for acute myocardial infarction[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2020, 26(7): 539-551.
- [30] 张敏州, 丁邦晗, 林谦. 急性心肌梗死中医临床诊疗指南[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 4119-4127.
- [31] 张瑞芬, 苏和, 黄新生, 等. 不稳定型心绞痛中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志, 2022, 63(7): 695-700.
- [32] 陈可冀, 史大卓. 冠心病及急性心肌梗死中医临床辨证标准及防治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 29-50.
- [33] 王阶, 邢雁伟. 冠心病心绞痛证候要素诊断标准[J]. 中医杂志, 2018, 59(6): 539-540.
- [34] Guyatt G, Oxman A D, Akl E A, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. Journal of Clinical Epidemiology, 2011, 64(4): 383-394.
- [35] Guyatt G H, Ebrahim S, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines 17: Assessing the risk of bias associated with missing participant outcome data in a body of evidence [J]. Journal of Clinical Epidemiology, 2017, 87: 14-22.
- [36] 刘振飞, 刘爽, 张世亮. 基于网络药理学及分子对接探讨冠心2号方治疗冠心病的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(11): 1929-1939.
- [37] 曹雪, 孟祥然, 王馨, 等. 真实世界观察性研究的质量评价工具 ArRoWS 解读[J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(2): 227-232.
- [38] Coles B, Tyrer F, Hussein H, et al. Development, content validation, and reliability of the Assessment of Real-World Observational Studies (ArRoWS) critical appraisal tool[J]. Annals of Epidemiology, 2021, 55: 57-63.
- [39] 国家药品监督管理局. 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)[EB/OL]. (2021-04-13)[2024-02-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21c539>.
- [40] 耿洪娇, 刘垲, 谢雁鸣, 等. 刺五加注射液治疗4680例脑血管病的真实世界应用特征及联合用药分析[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(6): 156-159.
- [41] 孙粼希, 高阳, 谢雁鸣, 等. 丹参川芎嗪注射液治疗冠心病合并高血压的临床用药特征: 一项真实世界研究[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(17): 1320-1326.
- [42] 黎元元, 程豪, 谢雁鸣. 灯盏细辛注射液治疗脑梗死合并用药的真实世界研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(18): 3551-3554.
- [43] 赖润民, 林骞, 张贺, 等. 活血解毒中药对稳定性冠心病再发心血管事件影响的真实世界研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(9): 1069-1074.
- [44] 邵淑玲, 谢雁鸣, 黎元元, 等. 基于倾向评分法探讨真实世界注射用灯盏花素治疗冠心病的临床实效研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2022, 46(3): 300-308.
- [45] 孙粼希, 谢雁鸣, 黎元元, 等. 基于真实世界分析注射用灯盏花素治疗冠心病的临床用药特征[J]. 新中医, 2021, 53(19): 35-40.
- [46] 王连心, 谢雁鸣, 杨薇, 等. 基于 HIS 真实世界的参麦注射液临床实效研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2710-2713.
- [47] 杨薇, 程豪, 谢雁鸣, 等. 基于 HIS 灯盏细辛注射液“真实世界”临床用药特点分析[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2718-2722.
- [48] 孙春全, 谢雁鸣, 侯恒悦. 生脉注射液治疗冠心病心绞痛临床特征及合并用药的真实世界研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(1): 123-128.
- [49] 成冯镜茗, 谢雁鸣, 王连心, 等. 真实世界刺五加注射液治疗2046例冠心病患者的临床用药特征分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(10): 1588-1594.
- [50] 王明霞, 王淑梅, 刘明, 等. 真实世界中30 012例参麦注射液使用情况与安全性评价[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(2): 133-138.
- [51] 张丹丹, 韩振蕴, 秦绍林, 等. 真实世界中通络化痰胶囊治疗脑梗死恢复期痰瘀阻络证疗效的多因素分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(12): 2001-2006.
- [52] 毕颖斐, 王贤良, 王聪, 等. 中医药辨治稳定性冠心病的病、证、症-疗效-用药规律的真实世界研究[J]. 中医杂志, 2023, 64(7): 702-709.
- [53] 蒋燕君. 基于真实世界下活血化瘀类中成药干预稳定性冠心病的观察性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [54] 张蕾, 黎元元, 谢雁鸣, 等. 注射用灯盏花素治疗心绞痛真实世界研究[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(8): 857-861.
- [55] 陈雅馨, 梁宁, 晏利姣, 等. 中成药临床实践指南制定方法(二): 指南工作组的建立及利益冲突管理[J]. 中医杂志, 2024, 65(1): 50-54.
- [56] 柴月. 从利益冲突看医药产品推广行为之规制[J]. 北京化工大学学报(社会科学版), 2015(2): 22-28.
- [57] 郭然, 曾典, 胡裕涵, 等. 价值医疗视角下的中医药优势评价思路与方法[J]. 科技导报, 2023, 41(14): 14-21.
- [58] 刘道践, 陈俊国, 李源, 等. 一个中国化医学临床指南评价工具的研发[J]. 中国医学装备, 2012, 9(9): 11-14.
- [59] Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J. Real-world evidence and real-world data for evaluating drug safety

- and effectiveness[J]. JAMA, 2018, 320(9): 867-868.
- [60] Basch E, Schrag D. The evolving uses of "real-world" data[J]. JAMA, 2019, 321(14): 1359-1360.
- [61] 刘保延. 真实世界的中医临床科研范式[J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 451-455.
- [62] Roche N, Reddel H, Martin R, et al. Quality standards for real-world research. Focus on observational database studies of comparative effectiveness[J]. Annals of the American Thoracic Society, 2014, 11(Suppl 2): S99-S104.
- [63] 刘保延, 文天才. 从信息科学与物质科学及其范式认识中西医学体系的科学原理[J]. 科技导报, 2023, 41(14): 5-13.
- [64] 周雪忠, 王世华, 张迪, 等. 构建中医药特色真实世界临床研究新模式的实践与思考[J]. 科技导报, 2023, 41(14): 22-31.

Construction of clinical practice guidelines for TCM intervention in coronary heart disease and analysis of real world evidence application status

WANG Kewen¹, LUO Wenyue¹, ZHANG Jing¹, HAO Xiuwei¹, KONG Dezhao^{1,2*}

1. The First Clinical College of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110000, China

2. Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Abstract In order to facilitate clinicians to make faster choices from many clinical guidelines, this paper evaluates the quality of clinical guidelines on Chinese medicine interventions for coronary heart disease using AGREE II and RIGHT reporting standards, and summarises their diagnostic and therapeutic opinions. It also assesses the role played by real world studies in the guidelines for TCM intervention in coronary heart disease and evaluates the quality of real world studies on TCM intervention in coronary heart disease. The results show that of the 10 guidelines included, 8 are evaluated as grade B and 2 as grade C. After summarizing the diagnostic and therapeutic opinions it is found that coronary heart disease is classified into different types of evidence in different guidelines, and the classification criteria have not yet been unified, among which the probabilities of cardio-blood stasis and obstruction, qi and yin deficiency, cardio-kidney and yang deficiency, qi and blood stasis and qi and blood stasis are higher, and all of them are recommended in 5 or more guidelines. The recommended GRADE levels for herbal medicines are B, C and D. The former studies on which these guidelines were based were randomized controlled trials, systematic reviews, or expert consensus, and there were no real world studies as the source of evidence, and the evidence-based evidence of the characteristics of TCM was insufficiently reflected. Therefore, this study proposes the following recommendations for the development of guidelines on coronary heart disease in TCM. In the future, emphasis should be placed on constructing guideline evaluation tools that are consistent with the characteristics of TCM, standardising the process of guideline or consensus development, carrying out high-level, high-quality prospective studies, and considering controlling for the effects of bias, confounders, uncertainties, limitations and other influences on the quality of real world studies, in order to obtain high-quality real world research evidence with better quality, higher level of evidence, and more precise and reliable efficacy, focusing on the application of high-quality real world evidence, and also focusing on the promotion of its application, in order to better improve the clinical outcomes of patients with coronary heart disease, enhance clinical efficacy, and promote the long term development of Chinese medicine.

Keywords traditional Chinese medicine; coronary heart disease; clinical practice guidelines; real world study; recommendations



(责任编辑 徐丽娇)