

• 专家论坛 •

血必净注射液治疗重症社区获得性肺炎疗效的随机对照临床试验设计思路与实施过程解读

白春学¹ 姚晨² 商洪才³ 于学忠⁴ 于凯江⁵ 姚咏明⁶

¹ 复旦大学附属中山医院呼吸科, 上海 200032; ² 北京大学第一医院统计教研室 100000;

³ 北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部和北京市重点实验室 100700; ⁴ 北京协和医院急诊科 100032; ⁵ 哈尔滨医科大学附属第一医院重症医学科, 黑龙江哈尔滨 150001; ⁶ 解放军总医院野战外科研究所, 北京 100853

通信作者: 白春学, Email: bai.chunxue@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 按照国际临床试验标准开展多中心盲法随机对照临床试验(RCT), 在严格的质量控制条件下评价血必净注射液治疗重症社区获得性肺炎(SCAP)的疗效和安全性。本文通过对血必净注射液治疗 SCAP 疗效的 RCT 设计思路及实施过程重点内容进行解读, 围绕研究对象选择、研究设计、研究实施以及对研究设计与实施的思考等内容进行阐述, 与呼吸及危重病专业同道分享研究经验, 以期对危重病领域的未来临床研究提供借鉴。

【关键词】 血必净注射液; 重症社区获得性肺炎; 随机对照临床试验

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.003

Interpretation of design ideas and implementation process of randomized controlled trial of Xuebijing injection in the treatment of severe community-acquired pneumonia

Bai Chunxue¹, Yao Chen², Shang Hongcai³, Yu Xuezhong⁴, Yu Kaijiang⁵, Yao Yongming⁶

¹Department of Respiratory Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; ²Department of Medical Statistics, Peking University First Hospital, Beijing 100000, China; ³Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education and Beijing, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; ⁴Department of Emergency Medicine, Beijing Union Medical College Hospital, Beijing 100032, China; ⁵Department of Intensive Care Unit, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China; ⁶Institute of Field Surgery, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: Bai Chunxue, Email: bai.chunxue@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 A multicenter blinded randomized controlled trial (RCT) was conducted in accordance with international clinical trial standards to evaluate the efficacy and safety of Xuebijing injection in the treatment of severe community-acquired pneumonia (SCAP) under strict quality control condition. This article aims to illustrate key contents of the design ideas and implementation process of the RCT of Xuebijing injection in the treatment of SCAP, including the selection of research objects, design, implementation, and insights, etc., share experience with researchers of the respiratory and critical care, and provide reference for future studies in critical care.

【Key words】 Xuebijing injection; Severe community-acquired pneumonia; Randomized controlled trial

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.003

关于社区获得性肺炎(CAP)及重症社区获得性肺炎(SCAP)的流行病学、诊断标准、病理生理变化、中西医治疗策略、药物治疗现状与展望等内容, 已有同行专家发表文章进行了论述^[1]。本文重点围绕血必净注射液治疗 SCAP 疗效的随机对照临床试验(RCT)设计思路及实施过程的重点内容进行解读, 与呼吸及危重病专业同道分享研究经验, 为危重病领域的临床研究提供借鉴, 但对 RCT 的基本要求和实施方法不做过多涉及。

1 研究对象选择

开展多中心临床研究通常以解决重大临床问题为主要目的。因此, 正确选择研究对象至关重要。研究对象包括: 目标疾病、研究药物和受试人群。

1.1 目标疾病选择: SCAP 有发病率高、病死率高、治疗费用高的特点, 是严重威胁患者健康和生命安全

的多发病。目前 SCAP 治疗药物的临床研究鲜有突破性进展, 国内外指南推荐的治疗策略远未达到明确改善患者病情、降低病死率的目标, 是困扰临床治疗的重大问题^[1]。本研究以“着眼于重大疾病的全球负担、聚焦于治疗的‘瓶颈’与‘短板’、致力于解决临床迫切需求”为原则, 选择 SCAP 作为目标疾病, 评价研究药物干预对改善病情和预后的疗效, 争取在 SCAP 治疗策略上取得突破, 解决临床重大问题。

1.2 研究药物选择: 历史证明中医药治疗急危重病具有特殊作用。无论是临床实践经验, 还是历次呼吸系统感染疫情防治, 中医药均显示出明确的疗效优势, 并积累了循证医学证据。在现代医学治疗 SCAP 处于“瓶颈”和存在“短板”的背景下, 应以“中西医并重、中西药并用”为指导原则, 选择理论体系完善、研究基础扎实、功能主治明确、临床应用广

泛、疗效优势明显的已上市中成药作为研究药物。在严格质量控制条件下,按照国际公认的国际人用药品注册技术要求,即国际协调会临床试验管理规范(ICH GCP)的标准开展盲法 RCT,评价研究药物与常规治疗联合使用对 SCAP 的疗效价值。

中国危重病急救医学的主要奠基者王今达教授吸收借鉴中医药学理论,创造性地提出“清热解毒法治疗毒热证、活血化瘀法治疗血瘀证、扶正固本法治疗急性虚证”的危重病“三证三法”中医治则;并在现代医学“菌毒炎并治”理论指导下成功研制出由红花、赤芍、川芎、丹参、当归组方,具有拮抗内毒素、抑制炎症反应、改善免疫功能、调节凝血平衡、保护组织器官等药理作用的血必净注射液(简称血必净),填补了脓毒症(Sepsis)和多器官功能障碍综合征(MODS)治疗药物领域的空白。

血必净自2004年上市以来,围绕Sepsis和MODS的适应证开展了多项临床研究,涉及呼吸、急诊、重症医学等多个学科,丰富了临床有效性和安全性证据体系。其中,2011年开展的血必净治疗重症肺炎的多中心观察性研究结果显示,该药物在改善病情严重程度、降低病死率等方面显示出良好的疗效趋势^[2]。但既往的研究存在样本量较小、未采用盲法设计、循证医学证据等级偏低等不足。

血必净以上特点符合研究药物的选择标准,有必要在优化研究方案后组织实施血必净治疗 SCAP 疗效的 RCT 研究,在规范与严格条件下全面评价血必净治疗 SCAP 的疗效。

1.3 受试人群选择:不以增加新适应证为目标的上市后药品疗效再评价,目标疾病应符合研究药物的适应证或功能主治,否则难以通过伦理审查。由于2007年美国感染病学会/美国胸科学会(IDSA/ATS) SCAP 诊断标准^[3]中多个指标涵盖了全身炎症反应综合征(SIRS)^[4]和 MODS^[5]的诊断指标,因此部分 SCAP 也符合 Sepsis 1.0^[4]和 MODS 的诊断标准。而 Sepsis 和 MODS 与血必净的“适用于因感染诱发的 SIRS,也可配合治疗 MODS 的器官功能受损期”适应证一致。目标疾病与研究药物适应证的契合,需要通过选择受试人群予以体现。因此,本研究入选标准要求:受试者应同时满足 SCAP 和 Sepsis 1.0 诊断标准。

SCAP 合并 Sepsis 患者的病情复杂危重,通常需要在重症加强治疗病房(ICU)治疗。为保证受试者得到更规范的监测与治疗,减少普通病房的环境干扰,提高依从性,保证研究质量,因此本研究的入选标准要求受试者需入住 ICU 治疗。

RCT 研究对受试人群有高度选择性,通常需排除孕产妇、儿童、高龄、合并严重原发病和使用禁用药物等“特殊人群”。本研究入选标准将受试人群年

龄限定在 18~75 岁,而非全人群。主要原因:①未成年人是血必净的禁忌证;② SCAP 在高龄患者的发病率和病死率更高,理应是临床治疗和研究关注的人群,但血必净对于 75 岁以上人群的临床安全性证据不足。为充分保护受试者的安全,规避临床试验的风险而放弃了这部分人群。今后可考虑在临床安全性证据充分的条件下,单独开展高龄人群的研究或真实世界研究,补充这部分人群的疗效证据。

2 研究设计

2.1 研究设计的规范性:RCT 研究设计应该遵循“2013 年临床试验方案规范指南(SPIRIT 2013)声明:规范临床研究方案标准设计”内容^[6],全面考虑研究方案的科学性、合理性和可行性。同时,在研究设计的起始阶段即应该邀请统计学专家、数据管理专家和质量控制专家参与制定研究方案,在循证医学研究方法学方面给予指导。

2.2 研究方法:本研究在 SCAP 常规治疗基础上联合血必净,按照多中心、随机盲法、安慰剂平行对照方法设计。以优效试验设计测算样本量,控制脱落率 $\leq 15\%$ 。

2.3 对照药物选择:目前在 SCAP 的治疗药物中,尚无与血必净适应证相同或药理作用类似的阳性对照药物可供选择。因此,本研究选择了 0.9% 氯化钠注射液作为安慰剂对照药物。

2.4 研究药物剂量与疗程选择:血必净说明书规定的使用剂量为:SIRS 每次 50 mL,每日 2 次;MODS 每次 100 mL,每日 2 次;病情重者每日 3~4 次。说明书中对疗程无明确要求。

为确定血必净的每日用药剂量和疗程,对既往临床研究中血必净用量和疗程数据进行了分析,结果显示,每日用药剂量 < 50 mL 占 10%, $50 \sim 100$ mL(含)占 55%, $100 \sim 200$ mL(含)占 33%, > 200 mL 占 2%。SIRS 疗程为 (6.4 ± 4.4) d,中位数为 5 d;MODS 疗程为 (6.9 ± 5.9) d,中位数为 5 d。

考虑 SCAP 合并 MODS 患者病情更重,根据以上分析结果,将本研究血必净每日用药剂量确定为 200 mL,分两次使用(q12 h),安慰剂组使用与血必净组等量的液体静脉滴注。在保证血必净疗效前提下,兼顾研究的可操作性,将血必净疗程确定为 5~7 d。

2.5 主要评价指标选择:病死率是非劣效临床试验最可靠的评价结果,但至今尚未就优效试验主要评价指标达成共识。检索 Medline 数据库显示,已开展的 SCAP 或 Sepsis 临床试验中主要评价指标包括未达到临床稳定比例、治疗失败复合指标、无机械通气时间、临床治愈和住院时间等。检索 ICU 患者 RCT 文献显示,仅少数以病死率为主要评价指标的试验^[13.9% (10/72)]表明干预措施对危重病患者生存有利。

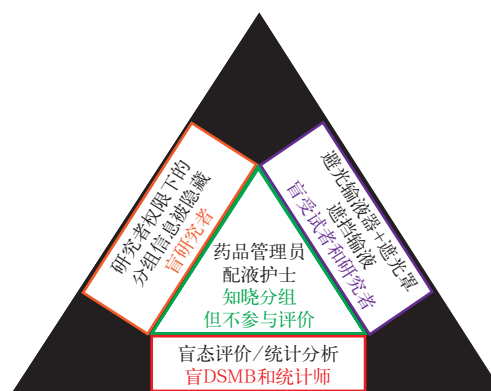
肺炎严重度指数 (PSI) 由年龄、性别、合并疾病、精神状态、生命体征和实验室指标集合而成, 因具有准确、严谨及作为辅助预测手段的有效性和安全性, 已成为公认的量化程度较高的预测 CAP 病死率的参考标准。专家组经审慎权衡后认为, 将 PSI 改善程度作为此项优效试验的主要评价指标不失为更为稳妥的策略, 同时将 28 d 病死率列为次要评价指标之一。

2.6 随机化及盲法设计: 本研究采用中央随机系统 (IWRS), 按照动态最小化竞争入组随机方法实施, 保证了研究人群基线和两组随机分配例数的整体均衡。

采用有颜色的注射剂进行盲法研究是困扰临床研究的重大难题。血必净是棕黄色澄明液体, 同样面临设盲困难。根据方法学专家的建议, 本研究充分利用了 IWRS 的技术优势, 对设盲方法进行了创新性设计, 并在研究中得以顺利实施。盲法实施具体步骤如下: ① 将研究者与药品管理员登录 IWRS 的权限分离, 两者独立操作; ② 组别信息盲底由 IWRS 隐藏, 避免研究者和统计师获取; ③ 研究者只能得到随机号, 药品管理员根据随机号登录 IWRS 可查看组别信息, 发放研究药物给研究护士配液; ④ 研究药物均采用避光输液器和遮光罩遮挡输注, 避免受试者或研究者得知组别信息; ⑤ 病例报告表 (CRF) 中不体现组别信息; ⑥ 统计师在盲态下完成数据分析, 统计报告完成后进行二次揭盲; ⑦ 了解组别信息的药品管理员和研究护士不参与数据收集和疗效评价; ⑧ 所有参研人员签署保密承诺书避免泄盲。本研究的盲法设计见图 1。

3 实施过程

3.1 研究组织机构: 多中心临床研究实施涉及到数十家协作医院和多个专业机构, 为保证研究方案科学合理可行, 按照统一的质量标准实施, 需要在研究启动前组建研究协作组, 设置各尽其责的组织机构, 保障研究协调一致顺利开展。本研究协作组的组织机构及职责分工见图 2。



注: DSMB 为数据和安全性监察委员会

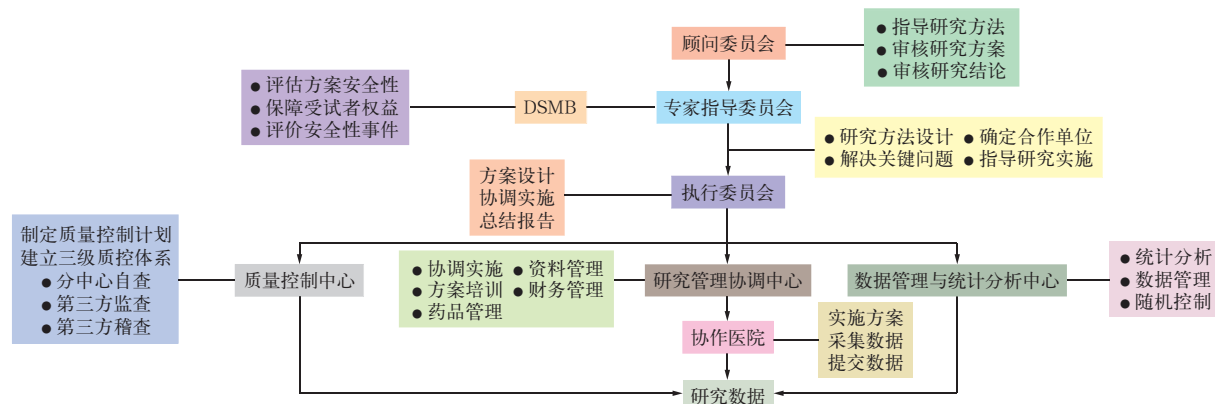
图1 血必净注射液治疗重症社区获得性肺炎疗效的随机对照临床试验盲法设计示意图

3.2 伦理批准及研究注册: 临床试验在启动前必须获得研究负责单位伦理委员会批准, 各协作医院也必须在完成本院伦理审核批准后方可启动。本研究首先通过了复旦大学附属中山医院伦理委员会批准, 之后在各协作医院依次完成了伦理批准。

研究注册应在首个病例入组之前完成, 否则将影响研究论文发表。建议在“中国临床试验注册中心 (ChiCTR)”注册并获取试验注册号, 这样更便于国内同行查阅研究相关情况。

3.3 购买临床试验保险: 危重病领域的临床研究属于高风险项目, 需要充分保障受试者权益, 应在研究启动前购买“临床试验责任保险”。这也是保护协作医院、研究科室和研究者的安全措施, 可转移因临床试验期间受试者发生意外事件或医患纠纷引发的高额理赔风险。本研究为所有受试者购买了“平安药物临床试验责任险”, 但在研究期间未出现理赔事件。

3.4 协作医院选择标准: 协作医院是多中心临床研究实施过程中的具体承担者, 也是质量控制的关键环节。协作医院选择是否得当, 直接影响研究进度和质量。因此, 应从医院级别、地域差异和科室能力 3 个维度制定选择标准。为保证危重病临床研究



注: DSMB 为数据和安全性监察委员会

图2 血必净注射液治疗重症社区获得性肺炎疗效的随机对照临床试验研究组织机构及职责分工

的效率和质量,应选择具有足够患者资源和救治能力的综合性三级甲等医院作为协作医院。因不同地域疾病流行病学有差异,在选择协作医院时还应兼顾不同地域和人口基数,以保证受试人群具有代表性,研究结果具有推广价值。承担研究任务的科室应具备:①足够的受试人群数量;②研究成员有国家药物临床试验机构(GCP)资质和临床研究经验;③研究者对诊疗规范和指南依从性良好。

本研究33家协作医院均为综合性三级甲等教学医院,分布于16个省市。承担研究任务的呼吸、急诊和重症医学等科室具有充足的患者,具备研究药物储存条件,研究成员均持有GCP培训证书和参加多中心临床研究经验。本研究协作医院分布见图3。

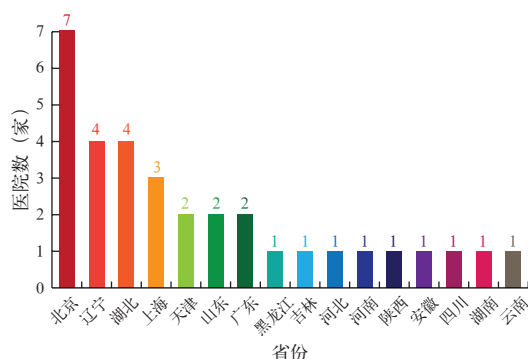


图3 血必净注射液治疗重症社区获得性肺炎疗效的随机对照临床试验协作医院分布

3.5 定期分享研究动态:为加强研究成员对研究动态的了解,本研究每月定期投送《研究通讯》供研究协作组成员参考。每6个月召开一次研究工作会议,形成定期交流机制,增强协作组的凝聚力,邀请研究人员分享研究经验,及时解决出现的问题,加强研究者依从性,提高研究效率和质量。

3.6 发表研究方案:本研究在病例入组结束前,于Trials杂志发表了研究方案^[7],目的是公开研究设计思路和实施方案,让更多同道了解并关注此项研究。同时表明研究团队有信心严格按照方案实施研究。发表研究方案也是自我监督和质量控制的举措。

4 研究设计与实施过程的思考

4.1 实现了研究设计目标:本研究立足于血必净已有的研究基础,提炼了血必净临床疗效优势,体现了研究创新性与临床价值,实现了“优先选择重大疾病、聚焦临床治疗‘瓶颈’、符合血必净适应证”的设计目标。

4.2 建立了可复制的研究模式:通过本研究构建了稳定的协作团队,建立了高质量、可复制的中药注射剂盲法随机对照多中心临床研究模式,为血必净继续获取高质量循证医学证据探索了方法,树立了标准。

4.3 在设计及实施中以下问题可视为本研究的局

限性,在今后的临床研究中应尽量避免或弥补:①受试人群排除了75岁以上患者,而非全人群;②研究药物的疗程为5~7d,更为合适的方法是选择固定疗程,而非区间疗程;③未收集到足够的血液标本集中检测,对探讨血必净作用机制造成缺憾。

4.4 对于中药注射剂循证医学研究的启示:中药注射剂再评价工作已箭在弦上,疗效评价是其中最重要、也是最具挑战性的内容。中药注射剂应该根据各自的功能主治或适应证,按照国际标准,通过现代医学评价方法,科学设计、严格实施临床研究,使自身疗效优势和临床价值得以展现,并通过同行评议专家的严格审核与认可,获取高质量循证医学证据。唯有如此,才能突破现代医学对于复杂、严重疾病的治疗“瓶颈”和难点,发挥中医药在疾病治疗和预防中的特殊作用,体现自身存在的价值;才能彻底改变中药注射剂鱼龙混杂、良莠不齐、“劣币驱逐良币”的现状,扭转专业领域和公众对中药注射剂疗效、安全性的关注与忧虑,实现中医药和西医药相互补充、协调发展的愿景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 宋元林,张洪春,刘清泉,等.重症社区获得性肺炎治疗的现状与展望[J].中华危重病急救医学,2019,31(6):665-668. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.001.
Song YL, Zhang HC, Liu QQ, et al. Current status and prospect of treatment for severe community acquired pneumonia [J]. Chin Care Crit Med, 2019, 31 (6): 665-668. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.001.
- [2] 宋元林,宋振举,蒋进军,等.血必净治疗重症肺炎的临床疗效和安全性评价[J].国际呼吸杂志,2012,32(22):1692-1695. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2012.022.002.
Song YL, Song ZJ, Jiang JJ, et al. Clinical efficacy and safety evaluation of Xuebijing on severe pneumonia [J]. Int J Respir, 2012, 32 (22): 1692-1695. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2012.022.002.
- [3] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44 Suppl 2: S27-72. DOI: 10.1086/511159.
- [4] Anon. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [J]. Crit Care Med, 1992, 20 (6): 864-874.
- [5] 北京市委重大项目“MODS中西医结合诊治/降低病死率研究”课题组.多器官功能障碍综合征诊断标准、病情严重程度评分及预后评估系统和中西医结合证型诊断[J].中华危重病急救医学,2008,20(1):1-3. DOI: 10.3321/j.issn:1003-0603.2008.01.002.
The Research Group of Key Project of Beijing Municipal Sciences and Technology Commission "the Diagnosis and Treatment of MODS: the Effect of Integrated Traditional and Western Medicine on Mortality". Diagnosis criteria, severity scoring system, and the prognosis evaluation system of integrated Chinese traditional and western medicine for multiple organ dysfunction syndrome [J]. Chin Care Crit Med, 2008, 20 (1): 1-3. DOI: 10.3321/j.issn:1003-0603.2008.01.002.
- [6] Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials [J]. Ann Intern Med, 2013, 158 (3): 200-207. DOI: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583.
- [7] Wang P, Song Y, Liu Z, et al. Xuebijing injection in the treatment of severe pneumonia: study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2016, 17 (1): 142. DOI: 10.1186/s13063-016-1282-8.

(收稿日期:2019-07-15)