

# 脓毒症临床前研究最低质量标准 (MQTiPSS): 改进脓毒症动物模型的国际专家共识倡议 (全译)

陈欢<sup>1</sup> 张华莉<sup>1</sup> 王慷慨<sup>1</sup> 姚咏明<sup>2</sup> 肖献忠<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中南大学基础医学院病理生理学系,脓毒症转化医学湖南省重点实验室,长沙 410078;

<sup>2</sup>解放军总医院第四医学中心创伤研究中心,北京 100048

通信作者:姚咏明,Email:c\_ff@sina.com;肖献忠,Email:xiaoxianzhong@csu.edu.cn

脓毒症临床前研究最低质量标准(MQTiPSS):改进脓毒症动物模型的国际专家共识倡议最初发表于 *Shock*, 2018, 50(4): 377-380. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001212.

2018 版权归休克学会所有。本文在休克学会的许可下翻译并转载,休克学会不对翻译的准确性负责。

**【摘要】** 临床前的动物研究先于大多数临床试验。虽然脓毒症的临床定义和推荐的治疗指南在定期更新,但对脓毒症的临床前模型尚无系统综述,并且缺乏明确的建模指南。为弥补这一缺陷,于2017年5月在维也纳召开了脓毒症临床前建模的韦格斯-伯纳德会议。该会议的目的是明确脓毒症临床前模型的局限性,并为提高脓毒症模型的转化价值而提出一套指南,该指南被定义为“脓毒症临床前研究最低质量标准”(MQTiPSS)。来自13个国家的31名专家参加了此次会议,并分为研究设计、人道建模、感染类型、器官衰竭/功能障碍、液体复苏和抗菌药物治疗6个专题工作组。与会人员对260篇关于脓毒症模型的高被引科研论文(2003至2012年)进行了文献综述,将其作为MQTiPSS讨论的基础。总体来说,与会专家就29个要点达成了共识,其中包括20项“推荐”建议和9项“考虑”建议。本篇执行MQTiPSS的摘要是对MQTiPSS共识的概述。我们相信,这些推荐和考虑建议将在某种程度上推进脓毒症临床前模型标准化,并最终改进脓毒症临床前研究的转化。我们建议这些指导要点应该作为脓毒症动物模型的“最佳实践”而被执行。同时,为鼓励其广泛传播,本文可在 *Shock*、*Infection*、*Intensive Care Medicine Experimental* 3本杂志免费获取。

**【关键词】** 抗菌药物治疗; 实验; 液体复苏; 指南; 人道建模; 感染类型; 器官功能障碍; 研究设计

基金项目:国家自然科学基金(81671895, 81871610, 81730057)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.003

## Minimum quality threshold in pre-clinical sepsis studies (MQTiPSS): an international expert consensus initiative for improvement of animal modeling in sepsis

Chen Huan<sup>1</sup>, Zhang Huali<sup>1</sup>, Wang Kangkai<sup>1</sup>, Yao Yongming<sup>2</sup>, Xiao Xianzhong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sepsis Translational Medicine Key Lab of Hunan Province, Department of Pathophysiology, School of Basic Medicine Science, Central South University, Changsha 410078, Hunan, China; <sup>2</sup>Trauma Research Center, Fourth Medical Center of the Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Corresponding author: Yao Yongming, Email: c\_ff@sina.com; Xiao Xianzhong, Email: xiaoxianzhong@csu.edu.cn

Originally published as: minimum quality threshold in pre-clinical sepsis studies (MQTiPSS): an international expert consensus initiative for improvement of animal modeling in sepsis. *Shock*, 2018, 50(4): 377-380. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001212.

Copyright © 2018 by the Shock Society. Translated and republished with the permission of the Shock Society. The Shock Society is not responsible for the accuracy of the translation.

**【Abstract】** Preclinical animal studies precede the majority of clinical trials. While the clinical definitions of sepsis and recommended treatments are regularly updated, a systematic review of preclinical models of sepsis has not been done and clear modeling guidelines are lacking. To address this deficit, a Wiggers-Bernard Conference on preclinical sepsis modeling was held in Vienna in May, 2017. The goal of the conference was to identify limitations of preclinical sepsis models and to propose a set of guidelines, defined as the "Minimum Quality Threshold in Pre-clinical Sepsis Studies" (MQTiPSS), to enhance translational value of these models. A total of 31 experts from 13 countries participated and were divided into six thematic Working Groups: Study Design, Humane modeling, Infection types, Organ failure/dysfunction, Fluid resuscitation, and Antimicrobial therapy endpoints. As basis for the MQTiPSS discussions, the participants conducted a literature review of the 260 most highly cited scientific articles on sepsis models (2003-2012). Overall, the participants reached consensus on 29 points; 20 at "recommendation" and nine at "consideration" strength. This Executive Summary provides a synopsis of the MQTiPSS consensus. We believe that these recommendations and considerations will serve to bring a level of standardization to preclinical models of sepsis and ultimately improve

translation of preclinical findings. These guideline points are proposed as "best practices" for animal models of sepsis that should be implemented. To encourage its wide dissemination, this article is freely accessible on the Intensive Care Medicine Experimental and Infection journal websites. In order to encourage its wide dissemination, this article is freely accessible in *Shock*, *Infection*, and *Intensive Care Medicine Experimental*.

**[Key words]** Antimicrobial therapy; Experiment; Fluid resuscitation; Guidelines; Humane modeling; Infection types; Organ dysfunction; Study design

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81671895, 81871610, 81730057)

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2019.08.003

“做模型之事,很简单,但实际上也很难。”——卡拉·迪瓦伊

### 1 必要性

以降低患者病死率/发病率为最终目标的疾病动物模型多由于转化不良而使用受限<sup>[1-2]</sup>,这通常是因为现有的模型系统保真度低<sup>[3-4]</sup>,研究设计不当<sup>[2]</sup>,以及动物数据的选择性使用等<sup>[5-6]</sup>。与其他炎症状态(如关节炎、动脉粥样硬化)相比,脓毒症的复杂性阻碍了其高保真模型的发展。然而,在理解脓毒症病理生理学最新进展和规避过去错误的基础上,我们可以尝试接受这一挑战。任何一个有希望的脓毒症模型都必须针对提出的假设进行复制,“逆向转化”到临床相关患者<sup>[7-8]</sup>,并随着新的病理生理学证据的出现而进行调整。美国食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)在其2010年的工业和FDA工作人员的指南中对此表示赞同:“FDA认为动物…(模型)…应该为模拟临床情况提供一个最佳尝试的测试系统。”(心血管设备动物研究总论; <http://www.fda.gov>)。

不幸的是,虽然脓毒症的临床定义最近正处于第3次更新<sup>[9]</sup>,与患者管理相关的“拯救脓毒症运动”指南也已经更新了3次<sup>[10]</sup>,但脓毒症的临床前研究还没有进行任何有组织的尝试,以引进最佳实践、管理指南和标准化<sup>[11]</sup>。因存在变异很大的矛盾数据,可造成巨大的质量差距和引起混淆,例如损伤严重程度、液体复苏状况、研究时长等。最近对肺纤维化<sup>[12]</sup>、脑卒中<sup>[13-14]</sup>、心力衰竭<sup>[15]</sup>和疟疾<sup>[16]</sup>等特定疾病提出了有效的动物模型和报告指南,使脓毒症临床前研究领域的空白显得更加明显。脓毒症动物模型必须继续优化,缺乏充分标准化的临床前模型将持续限制脓毒症动物研究作为改善脓毒症临床结局和治疗有用平台的效用<sup>[17-18]</sup>,并将减少识别和试验新疗法的机会。

### 2 行动

为解决这一已认识到的缺陷, AUVA 研究中心的路德维希·玻尔兹曼实验和临床创伤研究所于2017年5月在维也纳组织了一次韦格斯-伯纳德会议,其主题是“脓毒症临床前建模:交换意见并形成建议”,主要目标是为脓毒症临床前研究中应该包含的基本要素编写可发表的材料,并定义为“脓毒症临床前研究最低质量标准”(minimum quality threshold in pre-clinical sepsis studies, MQTiPSS)。韦格斯-伯纳德会议的与会者讨论了关于脓毒症动物模型中多个广泛而极其重要的概念。共有来自13个国家的31名专家参加了该倡议(包括5名脓毒症3.0定义工作组的成员),分为6个专题工作组,包括研究设计、人道终点、感染类型、器官衰竭/功能障碍、重症液体复苏和抗菌药物治疗。

该倡议由3个阶段组成:首先是筹备阶段(会议前;

大约3个月),在此期间,与会者系统综述了2003至2012年间的260篇被引次数最高(总计超过29000次)的脓毒症临床前研究论文(使用知识数据库 ISI Web,检索关键词为“脓毒症模型”,分析了374项独立实验),并确定了有待讨论的关键建模主题。其次,与会者在为期2d的韦格斯-伯纳德会议上进行了关于脓毒症临床前建模的讨论,并最终就提议的要点进行投票以达成共识(分为“推荐”或“考虑”两种强度)。最后,在会后对达成共识的要点进行了进一步完善,并确定了最终发表的要点(使用改良的德尔菲法;大约3个月)。表决遵循脓毒症3.0工作组所采用的形式<sup>[8]</sup>,即任何提议要点都需要至少2/3(超过65%)与会者的支持才能批准。

### 3 拟议结果

首先,提出并一致通过对脓毒症动物模型的定义:“脓毒症实验动物(包括哺乳动物)模型应被定义为宿主对感染的反应失调所引起的危及生命的器官功能障碍”。其次,韦格斯-伯纳德会议的与会者就29个要点达成共识,其中20项为“推荐”强度,9项为“考虑”强度(见表1~3)。所有的共识要点或达到一致通过,或不超过2票弃权<sup>[8]</sup>。“推荐”强度表明,鉴于其内容及迅速执行的需要,31名与会者实质上一致通过该要点。而“考虑”强度是指在最终“推荐”前还需要进一步讨论的问题。

表1 脓毒症临床前研究最低质量标准(MQTiPSS) 1、2号工作组的“推荐”及“考虑”共识要点

工作组	要点	推荐/考虑强度
研究设计 (工作组1)	① 生存随访应合理反映脓毒症模型的临床时间进程	R
	② 为了模拟临床,治疗干预要在脓毒症损伤后启动	
	③ 推荐尽可能使用随机法和盲法进行治疗	
	④ 为增加可重复性,须尽可能多地提供有关模型和方法学的信息(如ARRIVE指南)	
人道建模 (工作组2)	a. 考虑在存在合并症和/或其他生物变量(如年龄、性别、糖尿病、癌症、免疫抑制、遗传背景等)的模型中复制研究发现	C
	b. 除啮齿类动物(小鼠和大鼠)外,也要考虑在其他物种(哺乳动物)中建立脓毒症模型	
	c. 考虑对感染源控制的需要	
研究设计 (工作组1)	⑤ 制定并验证规范化指标,以监测脓毒症动物的康乐状况	R
	⑥ 推荐制定并验证脓毒症动物安乐死的指标(包括可能的例外)	
	⑦ 考虑到伦理要求,建议在脓毒症建模时应用镇痛药	
	d. 考虑在非手术脓毒症建模时使用镇痛药	C

注:R代表推荐强度,C代表考虑强度

**表 2 脓毒症临床前研究最低质量标准 (MQTiPSS) 3、4号工作组的“推荐”及“考虑”共识要点**

工作组	要点	推荐/考虑强度
感染类型 (工作组 3)	⑧ 我们认为脂多糖 (LPS) 攻击不是复制人类脓毒症的合适模型	R
	⑨ 推荐优先使用人体脓毒症中常见的微生物复制动物模型 e. 考虑建立腹腔以外部位 (如肺、泌尿道、脑) 发生的脓毒症综合征模型	C
器官衰竭/ 功能障碍 (工作组 4)	⑩ 器官/系统功能障碍是指基于客观证据, 该器官/系统出现了危及生命的异常改变	R
	⑪ 某个器官/系统发生功能障碍时, 并不指其所有功能活动都出现异常	
	⑫ 为确定器官/系统功能障碍严重程度的客观证据, 需要开发、验证并使用一个评分系统, 或使用现有的评分系统	
	⑬ 并非所有实验都必须测量器官功能障碍的全部指标, 但动物模型应该得到充分利用 f. 避免低血糖	C

注: R 代表推荐强度, C 代表考虑强度

**表 3 脓毒症临床前研究最低质量标准 (MQTiPSS) 5、6号工作组的“推荐”及“考虑”共识要点**

工作组	要点	推荐/考虑强度
液体复苏 (工作组 5)	⑭ 液体复苏是必不可少的, 除非它是该项研究的一部分	R
	⑮ 根据模型的具体要求进行液体复苏	
	⑯ 根据特定脓毒症模型考虑液体复苏的起点和持续时间	
	⑰ 推荐使用等渗晶体溶液进行复苏 g. 如有必要, 考虑使用预先确定的终点进行液体复苏 h. 避免液体超负荷	C
抗菌药物治疗 (工作组 6)	⑱ 为评估潜在的人体治疗, 推荐在临床前研究中使用抗菌药物	R
	⑲ 根据模型及可能/已知的病原体选择抗菌药物	
	⑳ 抗菌药物的使用应该模拟临床实践 i. 应该在建立脓毒症后使用抗菌药物	C

注: R 代表推荐强度, C 代表考虑强度

本篇执行 MQTiPSS 的摘要简要介绍了韦格斯-伯纳德会议倡议, 并提出了经汇编后的共识要点。这些推荐/考虑建议的细节将在 2019 年 1 月 *Shock* 杂志以 3 篇独立论文同时发表<sup>[19-21]</sup>。表 1~3 总结了发表于这三篇文章中的 MQTiPSS 主要共识要点: 第一部分见表 1<sup>[19]</sup>, 第二部分见表 2<sup>[20]</sup>, 及第三部分见表 3<sup>[21]</sup>。每篇论文均以 2 个相关工作组的主题为基础, 对各共识要点的注意事项及其复杂之处进行了阐述与说明。

#### 4 展 望

这些共识尚未得到专业机构的正式认可。撰写初步共识是一项战略决策。由于专家意见报告的出版周期较短, 我们试图快速介绍 MQTiPSS 的概念。韦格斯-伯纳德会议并不是一次性的会议, 而是一个最初的“战斗号召”; 会议将邀请感兴趣的各方代表对共识要点进行进一步的完善和扩展。目前进行中的扩展措施包括成立一个工作组, 为临床相关性脓毒症模型创建稳定、明确的评分参数 (在休克学会的支持下, 2017 年 6 月)。并计划于 2019 年 10 月在希腊克里

特岛召开的欧洲休克协会和国际休克学会联盟的联合会议上, 再次召开关于脓毒症动物模型的韦格斯-伯纳德会议。

总而言之, 我们认为该拟议中的 MQTiPSS 指南是朝着建立脓毒症动物模型标准化的现实框架迈出的第一步。这一框架一旦得到广泛应用, 将改善脓毒症临床前研究的质量, 并为临床医生防治脓毒症患者提供更好的工具。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Lamberg L. Researchers urged to tell public how animal studies benefit human health [J]. *JAMA*, 1999, 282 (7): 619-621. DOI: 10.1001/jama.282.7.619.
- [2] van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, et al. Can animal models of disease reliably inform human studies? [J]. *PLoS Med*, 2010, 7 (3): e1000245. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000245.
- [3] Stortz JA, Raymond SL, Mira JC, et al. Murine models of sepsis and trauma: can we bridge the gap? [J]. *ILAR J*, 2017, 58 (1): 90-105. DOI: 10.1093/ilar/ilx007.
- [4] van der Poll T. Preclinical sepsis models [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2012, 13 (5): 287-292. DOI: 10.1089/sur.2012.105.
- [5] Cohen D. Oxford vaccine study highlights pick and mix approach to preclinical research [J]. *BMJ*, 2018, 360: j5845. DOI: 10.1136/bmj.j5845.
- [6] Wieschowski S, Chin WWL, Federico C, et al. Preclinical efficacy studies in investigator brochures: do they enable risk-benefit assessment? [J]. *PLoS Biol*, 2018, 16 (4): e2004879. DOI: 10.1371/journal.pbio.2004879.
- [7] Marshall JC. From the bedside back to the bench: the role of preclinical studies in understanding clinical therapies [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38 (1): 329-330. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b9d4b4.
- [8] Efron PA, Mohr AM, Moore FA, et al. The future of murine sepsis and trauma research models [J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 98 (6): 945-952. DOI: 10.1189/jlb.5MR0315-127R.
- [9] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [10] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (3): 486-552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255.
- [11] Remick DG, Ayala A, Chaudry IH, et al. Premise for standardized sepsis models [J]. *Shock*, 2019, 51 (1): 4-9. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001164.
- [12] Jenkins RG, Moore BB, Chambers RC, et al. An official American Thoracic Society workshop report: use of animal models for the preclinical assessment of potential therapies for pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56 (5): 667-679. DOI: 10.1165/rncmb.2017-0096ST.
- [13] Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR). Recommendations for standards regarding preclinical neuro-protective and restorative drug development [J]. *Stroke*, 1999, 30 (12): 2752-2758.
- [14] Vahidy F, Schäbitz WR, Fisher M, et al. Reporting standards for preclinical studies of stroke therapy [J]. *Stroke*, 2016, 47 (10): 2435-2438. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013643.
- [15] Houser SR, Margulies KB, Murphy AM, et al. Animal models of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circ Res*, 2012, 111 (1): 131-150. DOI: 10.1161/RES.0b013e3182582523.
- [16] Craig AG, Grau GE, Janse C, et al. The role of animal models for research on severe malaria [J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8 (2): e1002401. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002401.
- [17] Osuchowski MF, Thiemermann C, Remick DG. Sepsis-3 on the block: what does it mean for preclinical sepsis modeling? [J]. *Shock*, 2017, 47 (5): 658-660. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000775.
- [18] Marshall JC, Deitch E, Moldawer LL, et al. Preclinical models of shock and sepsis: what can they tell us? [J]. *Shock*, 2005, 24 Suppl 1: 1-6. DOI: 10.1097/01.shk.0000191383.34066.4b.
- [19] Zingarelli B, Coopersmith CM, Drechsler S, et al. Part I: minimum quality threshold in preclinical sepsis studies (MQTiPSS) for study design and humane modeling endpoints [J]. *Shock*, 2019, 51 (1): 10-22. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001243.
- [20] Libert C, Ayala A, Bauer M, et al. Part II: minimum quality threshold in preclinical sepsis studies (MQTiPSS) for types of infections and organ dysfunction endpoints [J]. *Shock*, 2019, 51 (1): 23-32. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001242.
- [21] Hellman J, Bahrami S, Boros M, et al. Part III: minimum quality threshold in preclinical sepsis studies (MQTiPSS) for fluid resuscitation and antimicrobial therapy endpoints [J]. *Shock*, 2019, 51 (1): 33-43. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001209.

(收稿日期: 2019-07-17)