

脓毒症临床研究的缺陷

吴培华 赵慧颖 安友仲

100044 北京, 北京大学人民医院 ICU

通讯作者: 安友仲, Email: bjicu@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.027

【摘要】 脓毒症在重症加强治疗病房(ICU)患者中有着较高的发病率和病死率,近年来随着脓毒症研究的不断开展,此研究领域目前存在的缺陷也不断暴露。由于缺乏国际标准化的脓症患者临床随机对照试验(RCT)设计流程,使这些临床研究存在数据记录不完整的情况,进而可能会影响研究结果的判读,因此亟需一个国际标准化的脓症患者 RCT 设计流程。

【关键词】 脓毒症; 临床研究; 研究缺陷

基金项目: 中华医学会临床医学科研专项资金(11030140258)

Defects existing in sepsis clinical research Wu Peihua, Zhao Huiying, An Youzhong
Department of Critical Care Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China
Corresponding author: An Youzhong, Email: bjicu@163.com

【Abstract】 Sepsis has relatively high morbidity and mortality in patients at intensive care unit (ICU). With the study of sepsis having continued to develop in recent years, the defects existing in this research have unceasingly exposed. Because the lack of design process of international standardized clinical randomized controlled trials (RCT) for septic patients, the situation of incomplete data record exists in these clinical studies, that may further affect the interpretation of the research results, therefore it is in urgent need to have an international standardized RCT design process for septic patients.

【Key words】 Sepsis; Clinical research; Research defects

Fund program: Clinical Medical Research Special Fund of Chinese Medical Association (11030140258)

2016 年脓毒症 3.0 将脓毒症定义修订为: 感染引起宿主反应失调所导致的致命性器官功能障碍,并将序贯器官衰竭评分(SOFA)和快速 SOFA (qSOFA)作为脓毒症的诊断标准^[1-2]。目前脓毒症仍有较高的发病率和病死率,临床对脓毒症关注度逐年提高^[3]。随着该领域临床研究的不断开展,我们更需审视现有研究是否存在可改进之处。现将围绕脓毒症临床研究的缺陷展开讨论。

1 脓毒症患者的诊断特征资料存在缺陷

关于脓毒症临床研究纳入的受试人群,虽然都符合入选当时脓毒症或感染性休克的诊断标准,但对于排除原因的描述还不够全面^[4],并且关于这些患者诊断脓毒症或感染性休克的特征性指标,如心率、白细胞计数、体温、呼吸频率、意识状态、血压、是否使用血管活性药物及血管活性药物用量、血乳酸水平、SOFA 评分及其每项结果等的特征性指标记录不全面。2016 年 Pettilä 等^[5]研究指出:25% 的脓毒症临床随机对照试验(RCT)没有遵循 RCT 报告(CONSORT)指南来提供筛查患者的数量和排除原因;只有 58% 的试验提到了患者乳酸水平升高的比例;而只有 21% 的文章提供了足够数据来评估满足脓毒症 3.0 定义感染性休克患者的比例。Schortgen 等^[6]关于感染性休克患者低温治疗的研究及 Payen 等^[7]关于在感染性休克患者中早期应用多黏菌素 B 的研究,提供了足够数据来评估满足脓毒症 3.0 定义感染性休克患者的比例,其他鲜有文章的数据齐全到判断纳入对象是否满足脓毒症 3.0 定义,如汪勤等^[8]采用芒硝外敷联合血必净治疗严重脓毒症的临床疗效观察中就缺乏对血管活

性药物应用情况及患者意识的记录。

诊断脓毒症或感染性休克的特征性指标记录不完整,不仅会对研究结果的判读产生影响,还影响数据的再分析,尤其是随着脓毒症诊断标准的不断修订,这种影响越发突出。

2 对照组基线数据记录存在缺陷

RCT 纳入的重症患者都有极高的死亡风险,这些患者将会从设计的治疗方案中获得各种益处,如果治疗不良反应不能和有益作用形成完美的线性相关,将会转成治疗效果的异质性^[9],从这一方面来看,临床试验完整全面记录基线数据就显得十分重要。Pettilä 等^[5]对脓症患者大型 RCT 研究的对照组项目进行了量化,结果表明,大多数研究报告了重点感染部位(96%)、病原体(71%)和合并疾病(63%),只有 75% 的研究描述了关于对照组基线机械通气应用情况。仅有 38% 的研究描述了对对照组基线肾脏替代治疗比例。

研究者可能会不自觉地焦点放在试验组上,但忽视对照组势必影响研究结果的可靠性。对照组基线特征不完整,会对试验结果分析造成干扰,要避免这种缺陷亟需一个统一的记录标准。

3 干预措施记录存在缺陷

Pettilä 等^[5]研究显示,不足 1/3 的 RCT 记录红细胞输注情况和入院第 1 天 SOFA 评分、第 1 个 24 h 补液总量、乳酸水平及入院第 1 天的变化,极少研究记录应用去甲肾上腺素的剂量和持续时间,不足 1/2 的研究记录了强心药物的应用。增加干预措施的透明度将有助于解释个别试验的结果,详细记录治疗以及该治疗的效果可最大限度地减少潜在的测量

误差^[10],但很少有文章提到所应用的干预措施是否为指南推荐和推荐等级等。

综上,目前研究普遍存在干预措施数据记录不完整的问题,为了让研究结果更准确,应详细记录给予的干预措施。

4 观察指标的记录缺陷

血流动力学相关参数是研究脓毒症患者主要观察指标,然而由于目前没有统一的记录规范或标准,使血流动力学方面的记录存在许多问题。

Asfar 等^[11]关于感染中毒性休克患者血压方面的研究,对 8 项血流动力学相关参数如平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、尿量、乳酸、血管加压素使用时间及剂量、液体管理及平衡量有详细记录,这是目前找到的唯一一篇对 8 个血流动力学相关参数全部记录的 RCT 研究,目前大型脓毒症 RCT 研究只有少数描述了试验开始后第 1 个 24 h 的血流动力学数据,约有 1/3 的文章描述了应用去甲肾上腺素的剂量和持续时间、最初 24 h 获得的血液动力学参数如 MAP、CVP、尿量、乳酸、液体平衡,不足 1/4 的文章描述了试验开始后第 1 个 24 h 的补液总量^[5]。

此外,分析 Peake 等^[12]关于早期感染中毒性休克患者复苏目标的研究以及其他 9 项^[11,13-21]关注血流动力学的研究,将这些研究与其他不关注血流动力学管理的研究进行对比可以发现,是否以感染性休克患者血流动力学为研究重点与血流动力学数据的记录完整性并无直接关系^[5]。

综上,目前研究普遍存在血流动力学数据记录不完整的问题,且此问题与研究目的无关,为了让研究结果更准确,应详细记录血流动力学的数据及其随时间变化的趋势。

5 结局指标数据存在缺陷

病死率是重要的结局指标之一,但每个临床研究对病死率的时间定义并不统一和完善,简言之,并不是所有的临床研究都对病死率有描述,且描述的时间点也不一致。Annane 等^[17]关于感染中毒性休克患者应用去甲肾上腺素和多巴胺的 RCT 中分别记录了两组住院 28 d 和 90 d 的病死率;Annane 等^[19]发表的另一篇关于活化蛋白 C 在治疗感染性休克中的作用和 Peake 等^[12]关于早期感染性休克患者复苏目标的研究都是只记录了 90 d 病死率。应利君等^[22]关于血液滤过联合血液吸附对伴人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)低表达脓毒症患者的免疫改善作用中只记录了 28 d 病死率。

总体来说,约 1/2 的试验对病死率有描述,但只有极少数研究分别列出了入院时、1 个月、3 个月的病死率。为了更好地横向评价临床疗效,需制定统一标准规范研究中病死率的时间统计节点。

总之,目前关于脓毒症的 PCT 研究仍存在数据完整性欠缺的问题,主要体现在:试验组诊断特征资料、干预措施、观察指标和结局指标以及对照组基线数据。为了便于横向比较,现在国际上提出了临床结果测量的国际标准化^[23],可将此试验设计标准化的思路延伸到脓毒症临床研究方面,创建一个标准化的脓毒症患者 RCT 设计流程,包括研究人群、共同干预措施、试验组干预措施、血流动力学监测、衰竭器官的替代治疗和观察终点(死亡结局),一个标准化流程可以

将这些项目记录的数据完整性最大化,便于更好地分析和解释未来的研究结果,为未来试验结果提供更好的横向比较价值。

参考文献

- [1] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 775-787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289.
- [2] 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.
- [3] 安欣,章志丹,马晓春. 2016 国际脓毒症和感染性休克管理指南与日本脓毒症诊疗指南之异同[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (4): 289-293. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.001.
An X, Zhang ZD, Ma XC. Comparison between the international and the Japanese guidelines for the management of sepsis and septic shock 2016 [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (4): 289-293. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.001.
- [4] 董旭,郭洁,樊艳华,等. 疏血通注射液对脓毒性休克患者微循环的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (1): 64-67. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.015.
Dong X, Guo J, Fan YH, et al. Effect of Shuxuetong injection on microcirculation of patients with septic shock [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (1): 64-67. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.015.
- [5] Pettilä V, Hjortrup PB, Jakob SM, et al. Control groups in recent septic shock trials: a systematic review [J]. Intensive Care Med, 2016, 42 (12): 1912-1921. DOI: 10.1007/s00134-016-4444-y.
- [6] Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185 (10): 1088-1095. DOI: 10.1164/rccm.201110-18200C.
- [7] Payen DM, Guilhot J, Launey Y, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial [J]. Intensive Care Med, 2015, 41 (6): 975-984. DOI: 10.1007/s00134-015-3751-z.
- [8] 汪勤,朱羿,陈文麒,等. 芒硝外敷和新斯的明足三里穴注射联合血必净治疗严重脓毒症的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (5): 464-468. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.05.005.
Wang Q, Zhu Y, Chen WQ, et al. Clinical effect of mirabilite external application and neostigmine injection at Zusanli acupoint combined with Xuebijing intravenous injection on patients with severe sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (5): 464-468. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.05.005.
- [9] Iwashyna TJ, Burke JF, Sussman JB, et al. Implications of heterogeneity of treatment effect for reporting and analysis of randomized trials in critical care [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192 (9): 1045-1051. DOI: 10.1164/rccm.201411-2125CP.
- [10] Kavanagh BP, Nurok M. Standardized intensive care. Protocol misalignment and impact misattribution [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193 (1): 17-22. DOI: 10.1164/rccm.201502-0314CP.
- [11] Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock [J]. N Engl J Med, 2014, 370 (17): 1583-1593. DOI: 10.1056/NEJMoa1312173.
- [12] Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock [J]. N Engl J Med, 2014, 371 (16): 1496-1506. DOI: 10.1056/NEJMoa1404380.
- [13] Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock [J]. Shock, 2010, 33 (4): 375-380. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181c6ba6f.
- [14] Lu NF, Zheng RQ, Lin H, et al. Improved sepsis bundles in the treatment of septic shock: a prospective clinical study [J]. Am J Emerg Med, 2015, 33 (8): 1045-1049. DOI: 10.1016/j.

- ajem.2015.04.031.
- [15] Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2010, 303 (8): 739-746. DOI: 10.1001/jama.2010.158.
- [16] Lin SM, Huang CD, Lin HC, et al. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial [J]. Shock, 2006, 26 (6): 551-557. DOI: 10.1097/01.shk.0000232271.09440.8f.
- [17] Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial [J]. Lancet, 2007, 370 (9588): 676-684. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61344-0.
- [18] Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock [J]. N Engl J Med, 2014, 370 (18): 1683-1693. DOI: 10.1056/NEJMoa1401602.
- [19] Annane D, Timsit JF, Megarbane B, et al. Recombinant human activated protein C for adults with septic shock: a randomized controlled trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187 (10): 1091-1097. DOI: 10.1164/rccm.201211-20200C.
- [20] Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock [J]. N Engl J Med, 2015, 372 (14): 1301-1311. DOI: 10.1056/NEJMoa1500896.
- [21] Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock [J]. N Engl J Med, 2008, 358 (9): 877-887. DOI: 10.1056/NEJMoa067373.
- [22] 应利君, 吕铁, 严静. 血液滤过联合血液吸附对伴人白细胞 DR 抗原低表达脓毒症患者的免疫改善作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (9): 750-753. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.09.010.
- Ying LJ, Lyu T, Yan J. Effect of hemofiltration combined with hemoabsorption on improvement of immune function in septic patients with low expression of human leukocyte antigen DR [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (9): 750-753. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.09.010.
- [23] 吴心语, 孙家宜, 辛文瀚, 等. 2 型糖尿病肾病中医证型与西医分期的对应性研究 [J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8 (3): 171-174. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.014.
- Wu XY, Sun JY, Xin WH, et al. Correspondence analysis of Chinese medicine syndrome type and clinical stage in type 2 diabetic nephropathy [J]. Chin J Clin Pathol, 2016, 8 (3): 171-174. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.014.
- (收稿日期: 2017-05-05)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

连续性肾脏替代治疗

(continuous renal replacement therapy, CRRT)

连续性血液净化 (continuous blood purification, CBP)

颅脑损伤 (traumatic brain injury, TBI)

颅内压 (intracranial pressure, ICP)

慢性阻塞性肺疾病

(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)

酶联免疫吸附试验

(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)

聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR)

美国心脏病学会 (American College of Cardiology, ACC)

美国心脏协会 (American Heart Association, AHA)

世界卫生组织 (World Health Organization, WHO)

弥散性血管内凝血

(disseminated intravascular coagulation, DIC)

目标温度管理 (targeted temperature management, TTM)

脑灌注压 (cerebral perfusion pressure, CPP)

全身炎症反应综合征 (SIRS)

全血黏度 (whole blood viscosity, WBV)

血浆黏度 (plasma viscosity, PV)

热缩足潜伏期 (thermal withdrawal latency, TWL)

机械缩足反应阈 (mechanical withdrawal threshold, MWT)

乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)

三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)

甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH)

深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT)

收缩压 (systolic blood pressure, SBP)

舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)

受试者工作特征曲线

(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)

受试者工作特征曲线下面积 (area under ROC curve, AUC)

随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)

体质量指数 (body mass index, BMI)

突发性耳聋 (sudden deafness, SD)

下食管括约肌压力

(lower esophageal sphincter pressure, LESp)

心搏骤停 (cardiac arrest, CA)

心肺复苏 (cardiopulmonary resuscitation, CPR)

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD)

心脏破裂 (cardiac rupture, CR)

主动脉夹层 (aortic dissection, AD)

自主循环恢复 (restoration of spontaneous circulation, ROSC)

序贯器官衰竭评分

(sequential organ failure assessment, SOFA)

血细胞比容 (hematocrit, HCT)

血小板计数 (platelet count, PLT)

氧合指数 (oxygenation index, OI)

一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS)

气道峰压 (peak airway pressure, PIP)

用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)

平均最大呼气流量 (mean maximum expiratory flow, MMEF)

腹侧运动神经元 (ventral motor neurons, VMN)

支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF)

中心静脉压 (central venous pressure, CVP)

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)

重症加强治疗病房 (intensive care unit, ICU)