

·临床·

近五年中医药干预脓毒症心肌损伤 随机对照试验结局指标的分析

梁立新^{1,2}, 刘子豪¹, 龙德怀¹, 刘红旭^{1*}

(1. 首都医科大学 附属北京中医医院, 北京 100010; 2. 北京中医医院 顺义医院, 北京 101300)

[摘要] 该研究分析了近五年中医药干预脓毒症心肌损伤随机对照试验(RCT)的结局指标,为构建中医药治疗脓毒症心肌损伤的核心指标集提供依据。全面检索4个中文数据库、3个英文数据库、2个临床试验方案注册中心,收集近五年中医药治疗脓毒症心肌损伤的RCT,使用Cochrane的ROB评价表对纳入研究进行质量评价,分析结局指标。最终纳入42项研究,包括2项临床试验注册方案。研究发现,42项研究总体偏倚风险较高,所有纳入研究结局指标包括“临床有效率、中医证候积分、病情程度、炎症、心肌标志物、心脏结构及血流动力学、心电图、免疫功能、代谢及肝肾功能、安全性”等10类共86个结局指标。心肌标志物为出现频次最高的结局指标,其次为心脏结构及血流动力学指标,共8项RCTs报告了中医证候积分。进一步研究发现,中医药干预脓毒症心肌损伤的结局指标选取存在以下问题:结局指标主次不分;轻视终点结局指标,替代指标选取不合理;忽视中医特色指标;缺少对患者免疫状态的评估;对经济学及安全性指标关注不足。因此,应根据有效性试验核心结局指标(COMET)工作组的建议,构建中医药干预脓毒症心肌损伤的临床研究核心指标集,方便临床研究者选取合适的结局指标,便于同类临床研究结论的合并,促进中医药特色治疗措施的推广。

[关键词] 中医药; 脓毒症; 心肌损伤; 随机对照试验; 结局指标

Outcome indicators in randomized controlled trials on traditional Chinese medicine intervention of sepsis-induced myocardial injury in recent five years

LIANG Li-xin^{1,2}, LIU Zi-hao¹, LONG De-huai¹, LIU Hong-xu^{1*}

(1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China;

2. Shunyi Branch, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 101300, China)

[Abstract] This study aims to analyze the outcome indicators of randomized controlled trial (RCT) on traditional Chinese medicine (TCM) intervention of sepsis-induced myocardial injury (SIMI) in recent five years, which is expected to lay a basis for the construction of core outcome set (COS) for this disease treated by TCM. To be specific, RCT on the treatment of SIMI with TCM was retrieved from 4 Chinese databases, 3 English databases, and 2 clinical trial protocol registries. The quality of the included studies was evaluated with Cochrane risk-of-bias (ROB) tool, and the outcome indicators were analyzed. Finally, 42 RCTs were included, of which 2 were clinical trial registration schemes. The study found that 42 RCTs had a high risk of bias, and reported a total of 86 indicators in "clinical effective rate, disease severity, TCM syndrome score, inflammation, myocardium, cardiac structure and hemodynamics, electrocardiogram, immunology, metabolism and liver and kidney function, and safety". Outcome indicators on myocardium had the highest emergence frequency, followed by indicators on the cardiac structure and hemodynamics. A total of 8 RCTs reported TCM syndrome scores. Further analysis suggested the following problems in the selection of outcome indicators in the RCTs on TCM intervention of SIMI: no classification of primary and secondary indicators, disregard of endpoint indicators, irrational selection of alternative indi-

[收稿日期] 2022-04-17

[基金项目] 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(2019XZZX-XXG001);北京市医院管理局重点医学专业发展计划项目(ZYLX201817)

[通信作者] *刘红旭, E-mail: lhx_@263.net

[作者简介] 梁立新, E-mail: doclx@126.com

cators, neglect of TCM characteristics, no assessment of patients' immune status, and no emphasis on economic indicators and safety indicators. Therefore, according to the recommendations of the core outcome measures in effectiveness trials (COMET) working group, a COS for TCM intervention of TCM for SIMI should be developed, so as to facilitate clinical researchers to select appropriate outcome indicators, the combination of conclusions of similar clinical studies, and the promotion of TCM interventions.

[Key words] traditional Chinese medicine; sepsis; myocardial injury; randomized controlled trial; outcome indicator

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20220529.503

脓毒症是机体对感染产生的炎症反应失调,引起生理学和器官功能损害的临床综合征^[1]。近年,脓毒症治疗疗效显著,患者病死率逐年降低,但由于发病人数逐年增多,因而总死亡人数仍不断增长^[2],是危重症患者的主要死因^[3]。心脏作为脓毒症损伤的靶器官之一,在发病初期可被累及。50%的脓毒症患者合并心肌损伤,且此类患者的病死率可增加20%^[4]。脓毒症心肌损伤当属中医学“水肿”“喘证”等范畴。“正气不足、毒邪内蕴、瘀血阻络”是脓毒症心肌损伤的基本病机^[5],其治疗以“扶正、解毒、通络”为主^[6]。《2019单纯中药或联合抗生素治疗脓毒症临床实践指南》^[7]指出,中医药可以在脓毒症的不同阶段发挥作用,早期中医药联合抗生素治疗可以减少或者改变细菌的耐药性;进展期中医药可通过调理脾胃、升清降浊而减少多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的发生;发生MODS后,中医药更是可以改善休克和器官功能障碍。

合理设计的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)可有效地控制系统与随机误差,其结论科学而有说服力,可回答临床问题,是评价临床干预手段有效性和安全性的金标准^[8]。结局指标在临床研究中尤为重要,选取不同的结局指标来评价临床干预措施,可能会得到截然不同的结论^[9]。选取合适的临床结局指标,构建核心指标集,可以减少研究经费、降低选择性报告等偏倚发生的可能性,提升研究价值,便于对研究进行系统评价^[10]。本研究拟通过分析近五年中医药治疗脓毒症心肌损伤RCT的结局指标情况,分析存在的问题,为后续的临床研究者提供参考,同时为中医药治疗脓毒症心肌损伤核心指标集的构建奠定基础。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

研究对象明确诊断为因脓毒症导致的心肌损伤患者,不限制患者的性别、种族、年龄。试验组干预

措施为所有中医药类,如中药(汤剂、中成药)、针灸、耳穴压丸、艾灸、拔罐和其他基于中医学理论的治疗方法;对照组干预措施不限。文献类型为RCT;语种为中文或英文。

1.2 排除标准

无法获取全文的文献;单页纸的文献。

1.3 文献检索

计算机检索以下7个数据库:中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、维普(VIP)、中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、PubMed、EMbase和Cochrane Library,纳入研究的发表时间为2017年1月1日到2022年3月1日。通过主题词与自由词组合的方式进行检索,中文检索词为“脓毒症”“血液中毒”“脓血症”“脓毒血症”“败血病”“心肌损伤”“心肌功能障碍”“心肌抑制”“心力衰竭”“中医”“中药”“草药”“汤”“丸”“散”“膏”“丹”“片”“剂”“注射液”“针灸”“针刺”等。外文检索词为sepsis、bloodstream infection、bloodstream infections、pyemias、pyohemia、pyohemias、pyaemia、pyaemias、septicemia、septicemias、poisoning、blood poisoning、blood poisonings、myocardial injury、cardiac dysfunction、heart failure、traditional Chinese medicine。

1.4 文献筛选与资料提取

采用NoteExpress V3.2.0.7535对纳入的文献进行整理,首先去重,再通过阅读题目和摘要对文献进行初筛,排除动物实验、经验总结、个案报道、非RCT等不符合纳入标准的文献,阅读全文进行复筛。通过Excel表提取纳入文献基本信息、样本量、患者性别、年龄、干预措施、对照措施、疗程、结局指标、方法学特征(随机方法、盲法、方案隐藏、数据完整性、报告偏倚等)。

1.5 偏倚风险评价

采用Cochrane工作组研发的ROB评价表对纳入文献进行偏倚风险评价,包括随机序列产生、分配隐藏、盲法、数据完整性、选择性报告偏倚、其他偏

倚,分别对每项做出“低偏倚风险”“高偏倚风险”“偏倚风险不确定”的评价。

1.6 数据分析

汇总结局指标,分析近五年中医药干预脓毒症心肌损伤结局指标的分类、高频结局指标及指标组合使用情况;有效率指标的评价依据与参考标准;纳入研究的偏倚风险评价。

2 结果

2.1 文献筛选

初步检索获得 441 篇文献,根据纳入、排除标准,最终纳入文献 42 篇,文献筛选流程见图 1。

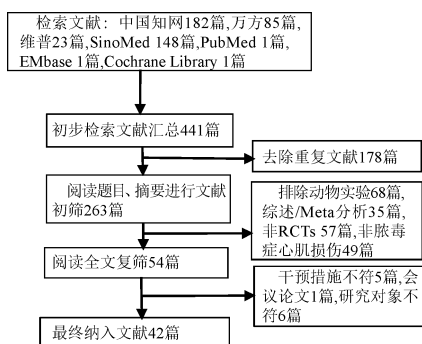


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Article screening process

2.2 纳入文献的基本特征

共纳入 40 项 RCTs^[11-50] 和 2 项临床试验注册方案^[51-52],提取标题、样本量、性别、年龄、干预措施、治疗疗程及结局指标等,见表 1。对各项研究的干预措施进行分析,其中中药汤剂 13 项^[11,13-14,20,25,27,30-31,35,37,43,51-52],中药颗粒剂 3 项^[19,40,45],中成药 1 项^[50],中药注射液 24 项^[12,15-17,21-24,26,28-29,32-34,36,38-39,41-42,44,46-49],耳穴压丸 1 项^[18]。

2.3 纳入研究偏倚风险评价

通过 Cochrane 工作组研发的 ROB 评价表对纳入的 40 项 RCTs 进行质量评价。随机序列产生方面,26 项^[14-15,17-18,20-22,24-26,30-32,36-40,43,45-51] RCTs 为低偏倚风险,13 项^[12-13,16,19,23,27-29,33-35,41,44] 为偏倚风险不确定,1 项^[41] 为高偏倚风险。分配隐藏方面,3 项^[33,36,46] RCTs 为低偏倚风险,其余 37 项^[12-32,34-35,37-45,47-51] 为偏倚风险不确定。对研究者和受试者施盲方面,4 项^[19,36,46,50] RCTs 为低偏倚风

险,其余 36 项^[12-18,20-35,37-45,47-49,51] 为偏倚风险不确定。对结局评价者施盲方面,1 项^[49] RCT 对结局评价者施盲,为低偏倚风险,其余 39 项^[12-49,51] 为偏倚风险不确定。数据完整性方面,40 项^[12-51] RCTs 结局数据完整,评为低偏倚风险。选择性报告偏倚与其他偏倚方面,40 项^[12-51] RCTs 均为偏倚风险不确定。

2.4 结局指标

2.4.1 分类 42 项研究共报告结局指标 86 种,由于结局指标差异较大,为方便分析,将其分为 10 类:心肌标志物(96 次)、心脏结构及血流动力学(78 次)、炎症(70 次)、临床有效率(47 次)、病情程度(36 次)、代谢及肝肾功能(11 次)、免疫(12 次)、中医证候积分(8 次)、心电图(6 次)、安全性(6 次),见表 2。

2.4.2 高频指标的使用 汇总全部结局指标,使用频次前 5 位的结局指标分别为心肌肌钙蛋白(cTnI)、左室射血分数(LVEF)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、急性生理和慢性健康状况评分(APACHE-II)、氨基末端钠肽前体(NT-proBNP),见表 3。使用频次最高的 2 个结局指标组合为 cTnI+LVEF;频次 ≥ 11 次的 2 个结局指标组合有 9 个。使用频次最高的 3 个结局指标组合为 cTnI+LVEF+NT-proBNP 与 cTnI+CK-MB+PCT;频次 ≥ 8 次的 3 个结局指标组合有 8 个,见表 4。

2.4.3 中医证候疗效指标的使用 42 项研究中有 8 项以中医证候积分作为结局指标,其中 4 项^[13,31,37,43] 以《中药新药临床研究指导原则》^[53] 为评分标准,3 项^[11,14,30] 以《脓毒症中西医结合诊治专家共识》^[54] 为评分标准,1 项临床试验注册方案未提及具体中医诊断标准^[52]。

2.4.4 有效率指标的使用 42 项研究中 7 项以有效率作为结局指标,其中 4 项^[11,13,37,43] 根据《中药新药临床研究指导原则》^[53] 制定中医证候积分标准,以治疗前后中医证候积分的变化制定疗效诊断标准;2 项^[34,39] 以临床症状、体征的改善作为疗效诊断标准;1 项^[16] 未说明有效率判断标准。

3 讨论

本文通过检索近五年 7 个国内外数据库以及 2 个临床试验注册中心发表的中医药干预脓毒症心肌损伤的 RCT,共纳入 40 项 RCTs 和 2 项临床试验注册方案。通过 Cochrane 协作网的 ROB 评价表对纳入的研究进行质量评价,发现纳入研究总体偏倚风

表1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic information of included articles

纳入文献	样本量 (T/C)	男/女		平均年龄/岁		干预措施		疗程 /d	结局 指标
		T	C	T	C	T	C		
龙敏 2022 ^[11]	34/34	21/13	19/15	61.58±17.37	60.64±16.85	黄连解毒汤+CG	BT	14	①②③④⑤⑥⑨
李莹莹 2022 ^[12]	30/19	21/9	14/5	73.74±12.97	69.95±11.28	参附注射液+CG	BT	5	④⑤
黄亚秀 2021 ^[13]	28/28	14/14	15/13	56.34±7.64	55.96±7.49	茯苓四逆汤+CG	BT	7	②③④⑤⑧
陈仁山 2021 ^[14]	35/30	25/10	21/9	65.43±7.62	69.20±9.53	参芎地黄汤+CG	BT	7	②④⑤⑥
林晓君 2021 ^[15]	15/15	8/7	6/9	67.4±4.1	71.2±3.0	瓜蒌皮注射液+CG	BT	7	③④⑤⑥
叶志桥 2020 ^[16]	50/50	26/24	25/25	54.18±2.63	53.95±2.75	参附注射液+CG	左卡尼汀注射液+BT	7	①②⑤⑥⑩
胡娟 2020 ^[17]	42/42	28/14	29/13	52.7±12.9	51.2±12.1	川芎嗪注射液+CG	BT	7	③④⑤⑥⑨
杨梁 2020 ^[18]	21/23	11/10	11/12	60±13	64±10	耳穴贴压+CG	BT	7	③④⑤
韩桢 2020 ^[19]	30/33	18/12	21/12	62.0±18.5	66.0±20.6	芪参活血颗粒+CG	BT	7	①④⑤⑥
彭晓洪 2020 ^[20]	40/40	24/16	25/15	58.46±10.78	59.78±10.57	温脾汤+CG	BT	8	①③④⑤
廖云海 2020 ^[21]	25/20	15/10	12/8	54.5±9.2	51.7±9.3	血必净注射液+CG	BT	5	⑤⑥
韩勇 2020 ^[22]	30/30	-	-	-	-	血必净注射液+CG	BT	7	④⑤⑨
王大力 2020 ^[23]	20/20	12/8	13/7	63.00±12.04	62.60±12.91	血必净注射液+CG	BT	7	③④⑤⑥⑨
冯艳 2020 ^[24]	30/30	16/14	18/12	49.2±9.7	48.1±10.4	血必净注射液+CG	BT	7	④⑤⑥⑩
常晓 2020 ^[25]	35/35	20/15	17/18	59.09±9.53	58.49±10.72	益气活血汤+CG	BT	10	③④⑤⑥
何聪 2019 ^[26]	16/16	11/5	12/4	61.19±8.26	59.75±8.66	参麦注射液+CG	BT	7	①⑤
韦海 2019 ^[27]	30/30	18/12	22/8	68.82±17.34	68.97±18.45	锦红汤+CG	BT	7	③④⑤
明自强 2019 ^[28]	28/25	17/11	15/10	68.19±4.35	66.87±4.87	生脉注射液+CG	左西孟旦+BT	7	③⑤⑥⑩
夏瑞 2019 ^[29]	48/48	25/23	26/22	56.93±4.07	56.94±4.03	舒血宁注射液+CG	BT	7	①③⑤
董妍 2019 ^[30]	44/44	28/16	26/18	50.58±10.37	49.24±11.65	升麻鳖甲汤合参附汤+CG	BT	7	②③④⑤⑥⑨
董妍 2019 ^[31]	30/30	16/14	18/12	63.10±3.94	61.25±4.37	温阳化痰解毒汤+CG	多巴酚丁胺+BT	7	①②③④⑤⑥
朱瑾 2019 ^[32]	23/20	17/6	13/7	81.48±6.47	75.7±12.16	心脉隆注射液+CG	BT	5	①⑤⑥
罗苑苑 2019 ^[33]	30/30	-	-	-	-	心脉隆注射液+CG	BT	7	⑤⑥⑦
李兴华 2019 ^[34]	30/30	17/13	16/14	-	-	心脉隆注射液+CG	BT	5	①④⑤⑥⑩
杨金亮 2019 ^[35]	20/20	13/7	12/8	74.7±6.9	74.7±7.4	新四逆汤+CG	BT	7	⑥
陈德珠 2019 ^[36]	30/30	17/13	16/14	56.28±2.62	58.28±2.14	血必净注射液+CG	BT	7	①④⑤⑥
郑坚 2019 ^[37]	51/49	32/19	31/18	45.28±6.19	46.88±6.20	柴胡人参汤+CG	左西孟旦+BT	14	①②③④⑥
罗苑苑 2018 ^[38]	30/30	17/13	15/15	43.35±4.31	41.20±4.34	参附注射液+CG	BT	7	⑤⑥
刘文悦 2018 ^[39]	53/53	28/25	27/26	66.73±4.80	67.04±4.75	参麦注射液+CG	BT	7	①③④⑤⑧
李勇 2018 ^[40]	43/43	21/22	23/20	55.9±11.1	51.3±13.8	芪参活血颗粒+CG	连续性血液净化治疗+BT	5	③④⑤⑥
刘文悦 2018 ^[41]	41/41	18/23	21/20	55.28±11.23	52.57±10.17	参麦注射液+CG	乌司他丁+BT	7	③④⑤⑨
卢静 2018 ^[42]	25/20	16/9	12/8	60.6±15.5	58.7±14.6	血必净注射液+CG	乌司他丁+BT	5	①③④⑤
高红雨 2018 ^[43]	40/40	21/19	23/17	56.7±11.3	55.6±12.3	自拟活血解毒汤+CG	BT	14	①③⑤
褚永果 2017 ^[44]	46/46	23/23	24/22	55.46±5.27	54.17±4.89	红花黄色素注射液+CG	BT	14	①③⑤⑥
张萌 2017 ^[45]	36/34	21/15	22/12	63.40±13.71	65.56±15.51	芪参活血颗粒+CG	BT	7	①⑤⑥⑩
齐洪娜 2017 ^[46]	43/43	21/22	20/23	64±7	66±8	舒血宁注射液+CG	BT	14	③④⑤⑩
韩斌 2017 ^[47]	32/32	-	-	-	-	心脉隆注射液+CG	BT	5	④⑤
王郁竹 2017 ^[48]	17/19	10/7	11/8	54.65±12.32	53.25±11.87	心脉隆注射液+CG	BT	5	①④⑤⑥⑨⑩
张宏伟 2017 ^[49]	30/30	18/12	14/16	71.31±9.82	70.54±9.45	血必净注射液+CG	BT	10	①④⑤
黄柏文 2017 ^[50]	53/53	26/27	27/26	60.3±8.9	57.5±10.2	参松养心胶囊+CG	艾司洛尔+BT	7	⑤⑥⑩
朱君瑶 2020 ^[51]	-	-	-	-	-	四逆汤和升陷祛瘀汤+CG	BT	-	①②③④⑤
王评 2021 ^[52]	-	-	-	-	-	茯苓四逆汤+CG	BT	-	①②③④⑤⑧

注:T. 试验组;C. 对照组;- 未报道;BT. 根据指南进行的内科基础治疗;CG. 对照组干预措施;①临床有效率指标;②中医证候积分;③病情程度;④炎症指标;⑤心肌标志物;⑥心脏结构及血流动力学;⑦心电图指标;⑧免疫功能;⑨代谢指标及肝肾功能;⑩安全性指标。

险较高。纳入的 RCT 共涉及 5 种干预措施,86 个结局指标。纳入研究从整体和局部评估中医药对脓毒症心肌损伤的治疗效果,但同时也存在一定的局限性。

3.1 纳入研究总体偏倚风险较高

通过 Cochrane 工作组研发的 ROB 评价表对所有研究进行质量评价,发现纳入研究方法学质量不高,总体偏倚风险较高。40 项 RCTs 中 65.0% 明确

表2 纳入研究结局指标的分类、明细及频次

Table 2 Classification and frequencies of outcome indicators in included articles

分类	具体指标	频次
临床有效率	有效率 ^[11,13,16,34,37,39,43]	7
	病死率 ^[13,21-22,28-29,31-32,34,36,45,48,51-52]	13
	28 d 生存率 ^[44]	1
	生存曲线 ^[12]	1
	死亡患者的存活时间 ^[20]	1
	ICU 住院时间 ^[20,26,31-32,36,42-45,48,52]	11
	总住院时间 ^[16,34,43]	3
	机械通气时间 ^[32,36,43,45,48]	5
	血管活性药物的使用时间 ^[36,45]	2
	停用升压药物例数 ^[32]	1
中医证候积分	主要心脏不良事件(MACE) ^[47,50]	2
	中医证候积分 ^[11,13-14,30-31,37,51-52]	8
病情程度	急性生理和慢性健康状况评分(APACHE-II) ^[11,13,15,17,20,23,25,28-31,37,39,41-43,46,51-52]	19
	全身感染相关器官功能衰竭评分(SOFA) ^[11,13,15,17-18,20,23,25,28,30,39,41,44-45,51]	15
	重症监护室疼痛观察工具法(CPOT) ^[18]	1
	多脏器功能障碍评分(MODS) ^[52]	1
炎症	白细胞(WBC) ^[12,22-23,36]	4
	中性粒细胞百分比(N%) ^[12]	1
	白细胞介素-1(IL-1) ^[51]	1
	白细胞介素-6(IL-6) ^[13-14,18,20,23,25,30,39,41,46,52]	11
	白细胞介素-10(IL-10) ^[13,25,52]	3
	C-反应蛋白(CRP) ^[17,22,24,28,30,34,39-40,42,49,51-52]	12
	降钙素原(PCT) ^[11-12,15,17-18,24,28,30,34,36,39,41-42,49,51-52]	16
	可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE) ^[14]	1
	血管紧张素 II (Ang-II) ^[19]	1
	血栓烷 A2(TXA2) ^[19]	1
	前列腺素 I2(PGI2) ^[19]	1
	内皮素-1(ET-1) ^[19,31]	2
	核转录因子-κB(NF-κB) ^[20]	1
	肿瘤坏死因子-α(TNF-α) ^[20,25,30,41,46,51]	6
	白三烯(LT) ^[31]	1
	高迁移率族蛋白 B-1(HMGB-1) ^[31,51]	2
	血清脂联素(APN) ^[33]	1
	可溶性 CD14 亚型(presepsin) ^[37]	1
	诱导型一氧化氮合酶(NOS) ^[37]	1
超氧化物歧化酶(SOD) ^[11,41]	2	
丙二醛(MDA) ^[41]	1	
心肌标志物	肌酸激酶同工酶(CK) ^[16,39,43-44]	4
	肌酸激酶同工酶(CK-MB) ^[11,16,18,20-22,24-28,30,36,39,41-44,49,52]	20
	心肌肌钙蛋白(cTnI) ^[11,13-18,20-31,33-34,36,38-43,45-50,52]	35
	肌钙蛋白 T(TnT) ^[19,45]	2
	B 型脑钠肽(BNP) ^[18,22,26-28,31-34,41-42,47-48]	13
	氨基末端钠肽前体(NT-proBNP) ^[11-16,19-21,23,30,36,38-40,45,52]	17
	血清和肽素(copeptin) ^[17]	1
	心型脂肪酸结合蛋白(HFABP) ^[17,44,46,52]	4
心脏结构及血流动力学	左室收缩末期内径(LVESD) ^[31,37,39,50]	4
	左室舒张末期内径(LVEDD) ^[14,25,31-32,34,37,39,50]	8
	左心室收缩末期容积指数(LVESVI) ^[15,48]	2
	左心室舒张末期容积指数(LVEDVI) ^[15,48]	2
	全心舒张末期容积指数(GEDI) ^[48]	1
	心率(HR) ^[14,33,40,48]	4

续表2

分类	具体指标	频次
心电图	动脉血压(MAP) ^[40,48]	2
	每搏输出量(SV) ^[11,14,23,28,30,35,48]	7
	心输出量(CO) ^[34]	1
	左室射血分数(LVEF) ^[11,14,16-19,21,23-24,28,30-40,44-45,47-48,50]	26
	心脏指数(CI) ^[15,21,34,40,48]	5
	二尖瓣舒张早期的血流速度与心房收缩期峰值血流速度比值(E/A) ^[11,17,30,39,45,48]	6
	二尖瓣侧壁瓣环处舒张早期峰值速度(E') ^[17,32,45]	3
	E峰减速时间 ^[48]	1
	三尖瓣环收缩期偏移幅度 ^[48]	1
	加速度指数(ACI) ^[35]	1
	速度指数(VI) ^[35]	1
	胸液成分(TFC) ^[35]	1
	外周血管阻力(SVR) ^[35,48]	2
	全部窦性心搏RR间期的标准差(SDNN) ^[33]	1
	RR间期平均值标准差(SDANN) ^[33]	1
	相邻RR间期差值的均方根(rMSSD) ^[33]	1
	窦性相邻NN间区差值>50ms的百分比(PNN50) ^[33]	1
免疫功能	低频功率(LF) ^[33]	1
	高频功率(HF) ^[33]	1
	辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg) ^[13,52]	2
	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ^[13]	1
	CD4 ⁺ ^[40,52]	2
	CD8 ⁺ ^[40,52]	2
	NK细胞 ^[39,52]	2
代谢及肝肾功能	免疫球蛋白IgG ^[52]	1
	免疫球蛋白IgM ^[52]	1
	外周血HLA-DR1 ^[52]	1
	动脉血pH ^[41]	1
	乳酸(Lac) ^[11,17,30,37,41]	5
	中心静脉-动脉血二氧化碳分压差(Gap) ^[41]	1
	乳酸清除率(LCR) ^[30]	1
安全性	谷丙转氨酶(ALT) ^[22]	1
	谷草转氨酶(AST) ^[22]	1
	血清尿素氮(BUN) ^[22]	1
	不良反应/事件 ^[16,24,28,34,45,48]	6

注:指标缩写表3~4同。

表3 使用频次大于10次的结局指标

Table 3 Outcome indicators of frequency more than 10

No.	指标名称	频次	频率/%
1	cTnI	35	83.33
2	LVEF	26	61.90
3	CK-MB	19	45.24
4	APACHE-II	20	47.62
5	NT-proBNP	17	40.48
6	PCT	16	38.09
7	SOFA	15	35.71
8	病死率	13	30.95
9	BNP	13	30.95
10	CRP	12	28.57
11	IL-6	11	26.19
12	ICU住院时间	11	26.19

了随机序列的产生方式,7.5%明确了分配隐藏,受试者的分配情况可能受研究者主观意识的影响;10.0%对受试者或研究者采用了盲法,2.5%对结局评价者实施盲法,提示研究实施及结果测量过程可能存在偏倚;所有研究均无临床试验方案注册或发表,不排除存在选择性报告的情况。非盲法的临床研究设计可能会导致测量和实施偏倚,一些中医药干预如针灸、推拿等试验方案在实践中无法对研究者或受试者施盲,此时,可以选择对结局评价者施盲,此种类型的试验方案有利于主观性的结局指标(症状好转)的客观评价^[55]。

3.2 纳入研究诊断标准不同

纳入研究中38项报告了脓毒症的诊断标准,对

表4 指标的组合使用

Table 4 Combined use of indicators

组合	指标	频次	频率/%	
2个指标	cTnI+LVEF	20	47.6	
	cTnI+CK-MB	18	42.9	
	cTnI+APACHE-II	15	35.7	
	cTnI+NT-proBNP	15	35.7	
	cTnI+PCT	14	33.3	
	cTnI+BNP	12	28.6	
	LVEF+NT-proBNP	12	28.6	
	CK-MB+PCT	11	26.2	
	cTnI+SOFA	11	26.2	
	3个指标	cTnI+LVEF+NT-proBNP	11	26.2
		cTnI+CK-MB+PCT	11	26.2
cTnI+LVEF+CK-MB		8	19.0	
cTnI+APACHE-II+SOFA		8	19.0	
cTnI+PCT+CRP		8	19.0	
cTnI+NT-proBNP+SOFA		8	19.0	
cTnI+LVEF+PCT		8	19.0	
cTnI+CK-MB+NT-proBNP		8	19.0	

前3位脓毒症诊断标准进行统计:11项^[13-14,17,20,24,32-33,38,41,44,51]以《第三次脓毒症和脓毒症性休克国际共识》^[56]作为诊断标准,10项^[12,19,24,28,30-32,38,47-48]以《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》^[57]作为诊断标准,9项^[16,19,21,25,28,39,42,45,48]以《国际脓毒症与感染性休克治疗指南(2012)》^[58]作为诊断标准。38项报告了心肌损伤的诊断标准,2项未报告脓毒症和心肌损伤的诊断标准。42项研究中仅有26.19%采用《第三次脓毒症和脓毒症性休克国际共识》^[54]作为脓毒症的诊断标准,其余诊断标准均较陈旧或不明。90.5%写明了心肌损伤的诊断标准,但差异较大。有学者认为,可以LVEF<50%作为脓毒症心肌损伤的诊断标准,结合cTnI、BNP、CK-MB等心肌标志物联合诊断^[59]。

3.3 结局指标应用的合理性

本研究发现,应用频次大于10次以上的结局指标有12项,主要涉及心肌标志物、心脏结构及血流动力学、炎症因子、病情程度以及临床有效率5类。其中cTnI、CK-MB、NT-proBNP、BNP等可以从生物标志物水平定量反映脓毒症心肌损伤的程度,LVEF可以反映心脏的功能。脓毒症发生时IL-6和CRP均可升高,PCT在脓毒症早期可迅速升高,其增长的幅度与机体炎症的范围、程度呈正相关,可以作为早期快速识别脓毒症的炎症标志物^[60]。APACHE II

评分从急性生理功能、年龄、慢性健康状态等对内科危重症患者的病情进行评估^[61]。SOFA评分能够动态连续地评估危重症患者脏器功能障碍程度^[62]。病死率和ICU住院时间可以真实地反映中医药对脓毒症心肌损伤的疗效。

3.4 结局指标的局限性

3.4.1 结局指标主次不分 纳入的42项研究,除2项临床试验注册方案外,均未说明主要和次要结局指标,同时罗列多个结局指标,主次不分。临床研究中,定义单一的主要结局指标,可以提升研究质量及检验效能,使结论更有说服力^[63]。

3.4.2 轻视终点结局指标,替代指标选取不合理 研究发现,仅有35.7%的临床研究使用了“病死率、MACE”等终点结局指标,多数结局指标为“替代指标”,如LVEF、cTnI等理化指标。临床干预后,次要指标的变化与临床结局呈相关性后才可以作为合格的替代指标^[64]。本研究采用的替代指标多不合适,可能导致同类研究结果无法合并,无法产生有效循证医学证据,造成医疗资源的浪费^[65]。中医药通过多靶点、多途径干预疾病,因此单纯的选用西医的替代指标,只能反映某一通路的作用,无法体现多通路的综合效果,未来可以通过巢式病例对照研究等构建数学模型优选中医临床研究替代指标集^[66]。

3.4.3 忽视中医特色指标 辨证论治是中医药临床实践的根本,但纳入的42项研究中仅有19.05%使用中医证候积分作为结局指标,部分中医证候评价标准结合《中药新药临床研究指导原则》^[53]自行拟定。《脓毒症中西医结合诊治专家共识》^[54]以王今达教授的“三证三法”为核心,将脓毒症分为“热、瘀、虚”3证,每证下又有具体的证候分型及临床表现,可作为未来研究的中医证候积分参考依据^[67]。

3.4.4 缺少对患者免疫状态的评估 42项研究中仅有2项以免疫功能作为结局指标,纳入研究总体缺少对患者免疫状态的评估。炎症反应亢进和免疫功能抑制是脓毒症心肌损伤的主要发病机制之一^[68]。中医药可以通过“扶正固本法”双向调整脓毒症免疫失衡情况^[69]。因此未来针对中医药治疗脓毒症心肌损伤的临床研究,可以重视免疫学指标,如单核细胞人类白细胞抗原-DR、淋巴细胞计数、辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)等^[70]。

3.4.5 经济学与安全性指标关注不足 42项研究均未报告卫生经济学指标,由于我国医保覆盖广泛、

资金总量不足,因此会从提高给付水平等方面控制医疗费用^[71],故卫生经济学指标也应作为临床研究的结局指标之一,其结果可影响政策制定者的抉择^[72]。42项研究中仅有6项描述了不良反应。CORSORT 中药复方临床报告规范指出:中药复方的安全性评估应该为结局指标之一,研究过程中所发生的不良事件细节都应该详细报告,如果无不良事件发生,应在文中表明“无任何不良事件报道”^[73]。

4 总结

本研究通过分析中医药干预脓毒症心肌损伤 RCT 的结局指标,结果发现结局指标主次不分,对终点结局指标、中医特色指标、免疫学指标、经济学指标和安全性指标缺乏关注。此外,纳入文献总体偏倚风险较高,诊断标准异质性较大,因此规范而准确地建立中医药治疗脓毒症心肌损伤的核心指标集,有助于减少临床研究的偏倚,提升临床研究价值。本研究也存在一定的局限性:纳入研究数量少,研究结果可能存在偏倚。未来需要开展补充研究,为构建中医药干预脓毒症心肌损伤的核心指标集奠定基础。

[参考文献]

[1] 曹钰,柴艳芬,邓颖,等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 临床急诊杂志,2018,19(9):567.

[2] MARTIN G S, MANNINO D M, EATON S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000[J]. N Engl J Med, 2003,348(16):1546.

[3] COHEN J, VINCENT J L, ADHIKARI N, et al. Sepsis: a roadmap for future research[J]. Lancet Infect Dis, 2015,15(5):581.

[4] LV X, WANG H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction[J]. Mil Med Res, 2016, 3(4):10.

[5] 梁立新,吴彦青,狄浩然,等. 当代医家论治脓毒症心肌抑制经验探析[J]. 北京中医药,2017,36(5):439.

[6] 刘清泉,张伟,姜良铎. 瘀毒伤络、阻络病机与脓毒症[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(17):199.

[7] ZHAO G Z, CHEN R B, LI B, et al. Clinical practice guideline on traditional Chinese medicine therapy alone or combined with antibiotics for sepsis[J]. Ann Transl Med, 2019,7(6):122.

[8] 李静. 临床试验设计:随机对照[J]. 中国循环杂志,2017,32(11):1126.

[9] 曾于珍,陈世耀. 临床研究结局指标选择与样本量估计[J]. 协和医学杂志,2018,9(1):87.

[10] 邱瑞瑾,陈诗琪,韩松洁,等. 基于 COMET 数据库的核心指标集研究现状及进展[J]. 中国循证医学杂志,2019,19(5):622.

[11] 龙敏,张玉琴,岳煜,等. 黄连解毒汤联合西药治疗脓毒症心肌损伤疗效研究[J]. 陕西中医,2022,43(3):329.

[12] 李莹莹,袁康,何明丰,等. 参附注射液治疗脓毒症心肌损伤

的临床疗效分析[J]. 中医学报,2022,50(3):72.

[13] 黄亚秀,李少萍,黄永莲,等. 基于 Th17/Treg 免疫失衡研究茯苓四逆汤对脓毒症心肌病患者的影响[J]. 深圳中西医结合杂志,2021,31(12):15.

[14] 陈仁山,刘宁,王帅,等. 益气凉血化痰法治疗脓毒症心功能障碍及对血浆炎症因子和心功能的影响[J]. 中医临床研究,2021,13(7):82.

[15] 林晓君,徐维彪,陈东升,等. 中西医结合治疗老年人脓毒症心肌损伤的效果[J]. 深圳中西医结合杂志,2021,31(23):47.

[16] 叶志桥,余青,曾萍,等. 参附注射液联合左卡尼汀对脓毒症休克合并心肌损伤(心肾阳虚型)患者的临床疗效观察[J]. 心血管病防治知识,2020,10(24):32.

[17] 胡娟,曹平,全瑶,等. 川芎嗪对脓毒症心肌损伤患者血清和肽素、心型脂肪酸结合蛋白及心脏舒缩功能的影响[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志,2020,15(11):1292.

[18] 梁爽,彭晓峰,曾剑,等. 耳穴贴压对脓毒症心肌抑制的保护作用研究[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(10):1058.

[19] 韩楨,王国兴. 芪参活血颗粒在治疗脓毒症合并心肌损伤中的作用[J]. 中国医师杂志,2020,22(1):26.

[20] 彭晓洪,黄永莲,黄亚秀,等. 温脾汤对脓毒症心肌损伤患者核转录因子-κB 的影响[J]. 中医药临床杂志,2020,32(10):1906.

[21] 廖云海,卢静,王志民,等. 血必净注射液对脓毒症心肌保护的临床研究[J]. 中国医药科学,2020,10(22):55.

[22] 韩勇,刘德红,陈伟峰,等. 血必净注射液对严重脓毒症心肌抑制的疗效及对血清生化指标的影响研究[J]. 中国实用医药,2020,15(15):16.

[23] 王大力,刘源,杨浩,等. 血必净注射液联合注射用益气复脉治疗脓毒症心功能障碍临床效果观察[J]. 临床误诊误治,2020,33(11):35.

[24] 冯艳,陈德珠,钟建,等. 血必净注射液治疗脓毒症合并心功能障碍患者的疗效和安全性[J]. 中国实用医药,2020,15(17):124.

[25] 常晓,王玲,曾子华,等. 益气活血汤联合西医常规疗法治疗脓毒症心肌损伤 35 例[J]. 中医研究,2020,33(9):15.

[26] 何聪,龙玲,杜全胜,等. 参麦注射液在脓毒症心肌损伤患者中的作用[J]. 河北医科大学学报,2019,40(7):785.

[27] 韦海,陈品建,王益旺. 锦红汤联合西药常规治疗脓毒症早期心肌损伤的临床观察[J]. 云南中医中药杂志,2019,40(11):45.

[28] 明自强,俞林明. 生脉联合左西孟旦治疗急性脓毒性心肌损伤疗效观察[J]. 心脑血管病防治,2019,19(2):145.

[29] 夏瑞. 舒血宁注射液在严重脓毒症心肌损伤治疗中的应用效果分析[J]. 北方药学,2019,16(2):124.

[30] 董妍,董旭,于盼盼,等. 温阳化痰解毒法治疗脓毒症心功能障碍的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(14):125.

[31] 董妍,董旭,于盼盼,等. 温阳化痰解毒法治疗脓毒症心肌抑制的临床研究[J]. 辽宁中医杂志,2019,46(7):1470.

[32] 朱瑾,刘绛云,倪海滨,等. 心脉隆注射液对脓毒性心肌病机械通气患者心脏功能的影响[J]. 中国新药杂志,2019,28(7):828.

[33] 罗苑苑,赵馥,陈伟焘,等. 心脉隆注射液对脓毒症心肌损伤病人血清脂联素和心率变异性的影响[J]. 中西医结合心脑血管

- 血管病杂志,2019,17(3):403.
- [34] 李兴华,程连房,李桂仙,等.心脉隆注射液治疗脓毒症性心功能障碍的疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2019,14(12):1716.
- [35] 杨金亮,刘善伟,刘玉霞.新四逆汤对脓毒症心肌顿抑患者无创血流动力学的影响[J].世界中西医结合杂志,2019,14(8):1160.
- [36] 陈德珠,钟建,冯艳,等.血必净注射液对脓毒症性心功能障碍的临床干预研究[J].哈尔滨医药,2019,39(6):549.
- [37] 郑坚,吴云龙,王梅,等.左西孟旦联合中药制剂治疗严重脓毒症心肌损伤患者的临床效果[J].中华医院感染学杂志,2019,29(1):44.
- [38] 罗苑苑,赵馥,陈伟焱,等.参附注射液对脓症患者心肌损伤的临床研究[J].中国中医急症,2018,27(11):1930.
- [39] 刘文悦,魏晓华,卢清龙,等.参麦注射液辅助脓症患者心肌抑制的疗效及对心肌标志物的影响[J].疑难病杂志,2018,17(9):873.
- [40] 李勇,宋薇.连续性血液净化联合益气活血法对脓毒症伴心功能障碍患者的临床疗效观察[J].东南国防医药,2018,20(3):225.
- [41] 刘文悦,魏晓华,杨丽丽,等.乌司他丁联合参麦注射液治疗脓毒症心肌抑制作用及其抗氧化机制研究[J].中国临床医生杂志,2018,46(12):1453.
- [42] 卢肖,肖斌,苏天生,等.血必净联合乌司他丁对脓毒症心肌损伤的保护效应[J].现代中西医结合杂志,2018,27(24):2653.
- [43] 高红雨,张岚.自拟活血解毒汤对脓毒症心力衰竭患者血清心肌钙蛋白I及心肌酶学和临床指标的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(31):3459.
- [44] 褚水果,齐洪娜,刘晓婷,等.红花黄色素治疗严重脓毒症患者的心肌损伤[J].中成药,2017,39(4):706.
- [45] 张萌,段美丽,李昂.芪参活血颗粒治疗脓毒症心肌损伤的随机对照临床研究[J].北京中医药,2017,36(9):785.
- [46] 齐洪娜,张建军,何佳起,等.舒血宁治疗严重脓毒症心肌抑制患者的效果及对心脏型脂肪酸结合蛋白和炎症因子的影响[J].中国医药,2017,12(1):36.
- [47] 韩斌,郑文香,曹新河,等.心脉隆注射液对脓毒症心肌损伤保护作用的临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(21):2798.
- [48] 王郁竹.心脉隆注射液对脓毒症心肌抑制的临床疗效观察[D].昆明:昆明医科大学,2017.
- [49] 张宏伟,魏立友,赵刚,等.血必净注射液对老年脓症患者心肌损伤的保护作用[J].中国老年学杂志,2017,37(19):4863.
- [50] 黄柏文.中药联合艾司洛尔对脓症患者心肌抑制的干预效果分析[J].蛇志,2017,29(2):146.
- [51] 朱君瑶.四逆汤合升陷祛瘀汤对脓毒症心肌抑制患者的干预作用临实验[EB/OL].(2020-09-28)[2022-04-17].<https://www.chictr.org.cn/historyversionpub.aspx?regno=ChiCTR2000035556>.
- [52] 王评.茯苓四逆汤对脓毒症心肌病免疫麻痹干预的临床研究[EB/OL].(2021-11-28)[2022-04-17].<https://www.chictr.org.cn/hvshowproject.aspx?id=114887>.
- [53] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [54] 李志军,刘清泉,沈洪,等.脓毒症中西医结合诊治专家共识[J].中华危重病急救医学,2013,25(4):194.
- [55] 张颖,贾丽燕,邵建柱,等.中医药临床研究中实施盲法的原则、问题和评价[J].北京中医药,2018,37(12):1159.
- [56] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8):775.
- [57] 中华医学会重症医学分会.中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J].中华内科杂志,2015,54(6):557.
- [58] RPHILLIP D, MITCHELL M L, ANDREW R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2):165.
- [59] 李娟珍,王莹.脓毒症心肌抑制的临床诊断[J].中国小儿急救医学,2016,23(8):556.
- [60] 慕婉晴,顾国嵘.降钙素原(PCT)在脓毒症临床诊断治疗中作用的研究进展[J].复旦学报(医学版),2019,46(1):1672.
- [61] KNAUS W A, DRAPER E A, WAGNER D P, et al. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. Crit Care Med, 1985, 13(10):818.
- [62] SHARMA Z, BALE C, KAKRANI A, et al. Sequential organ failure assessment score as prognostic marker in critically ill patients in a tertiary care intensive care unit [J]. Int J Public Health, 2013, 3(3):155.
- [63] 李慧敏,熊兴江,胡瑞学,等.中医药治疗急性心肌梗死随机对照试验结局指标的的现状分析[J].中医杂志,2021,62(5):405.
- [64] 任丽丽,戴国华,高武霖,等.中医临床疗效评价替代指标的替代机制研究思路[J].中华中医药杂志,2021,36(6):3089.
- [65] 张明妍,李凯,蔡慧姿,等.临床试验核心指标集研究发展概况及其在中医药领域的关键问题[J].中医杂志,2021,62(2):108.
- [66] 管慧,戴国华,宋超,等.中医临床疗效评价替代指标的选择思路与方法[J].中华中医药杂志,2021,36(5):2807.
- [67] 王桂倩,郑慧娟,曹迎,等.近两年中医药干预脓毒症胃肠功能障碍临床试验结局指标的分析[J].中国中药杂志,2022,47(3):819.
- [68] 许煊,王猛.脓毒症的免疫抑制[J].国际儿科学杂志,2018,45(11):817.
- [69] 张时浩,潘郭海容,冯文佳,等.基于急性虚证探讨脓毒症免疫紊乱机制[J].长春中医药大学学报,2022,38(3):341.
- [70] 吴健锋,栾樱译,柯路.脓毒症免疫抑制诊治专家共识[J].中华危重病急救医学,2020,32(11):1281.
- [71] 杨吉明.医疗费用控制与卫生经济学的基石研究[J].行政事业资产与财务,2019,18(9):1.
- [72] 宫晓,魏克竞,付国静,等.近五年中医药干预紧张型头痛随机对照试验结局指标现状分析[J].中国中药杂志,2021,46(18):4591.
- [73] 郑颂华,吴泰相,商洪才,等.中药复方临床随机对照试验报告规范2017-CONSORT声明的扩展、说明与详述[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(1):1.