



血必净对脓毒症多中心临床治疗研究

李春盛

2011. 8. 27





- 1 立题依据
- 2 研究目的
- 3 研究方法
- 4 研究结果
- 5 研究结论





1

立题依据



立题依据

1. 脓毒症 (Sepsis)——感染引起的全身性炎症反应综合征。处理不及时可发展为多器官功能障碍综合征 (MODS)。脓毒症病情凶险，且发病率持续增高，病死率达30%-70%。
2. 目前未能证实常用的西药能够改善脓毒症患者的症状和预后。
3. 目前研究发现血必净注射液对脓毒症的治疗具有积极的作用。然而既往的临床研究入选病例数偏少，用药时间和剂量不统一且多为单中心。有必要开展大样本多中心对照研究，进一步评价血必净注射液治疗脓毒症的疗效和安全性。





2

研究目的



研究目的

对入选病例按照2001年华盛顿会议脓毒症和重症脓毒症的诊断标准进行分类，设立试验组和对照组。

评价血必净注射液：

- ❖ 对脓毒症和重症脓毒症的治疗效果；
- ❖ 对治疗后28天和90天生存情况的影响；
- ❖ 对凝血功能的改善作用；
- ❖ 安全性。





3

研究方法



脓毒症入选标准

- ❖ 年龄18岁到75岁。
- ❖ 符合2001年华盛顿会议的脓毒症诊断标准：
 1. 已明确或高度疑似的感染。
 2. 并伴有下列征象：
 - 1) 体温 $>38.3^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$ ；
 - 2) 心率 >90 次/分钟；
 - 3) 呼吸频率 >30 次/分钟，或 $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ (4.3kPa)；
 - 4) 外周白细胞计数 $>12.0 \times 10^9/\text{L}$ 或 $<4.0 \times 10^9/\text{L}$ ，或未成熟粒细胞 $>10\%$ 。

符合2中的两项或两项以上。



重症脓毒症入选标准

- ❖ 符合脓毒症的诊断标准。
- ❖ 并符合以下任意一项：
 1. 收缩压 $<90\text{mmHg}$ ，平均动脉压 $<70\text{mmHg}$ ，或收缩压下降值 $>40\text{mmHg}$ ；心排指数小于 3.5 L / min/m^2 ；或皮肤苍白试验阳性。
 2. 氧合指数 $\text{PAO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ；或血清乳酸 $>3\text{mmol/L}$ 。
 3. 明显水肿或液体正平衡 $>20\text{ml/Kg}$ 超过24小时；尿量 $<0.5\text{ml/kg/h}$ 持续2个小时以上；或每日血肌酐增加 $\geq 0.5\text{mg/dl}$ 。
 4. 总胆红素 $>4\text{mg/L}$ ，或 70mmol/L 。
 5. 血小板减少 $<10 \times 10^{12} / \text{L}$ ；或 $\text{INR} > 1.5$ 或 $\text{APTT} > 60\text{S}$ 。
 6. 腹胀（肠鸣音减少）持续时间超过24小时。
 7. 意识状态为格拉斯哥（GCS）评分 <14 分。



病例排除标准

- ❖ 孕妇、哺乳期妇女和可能妊娠的妇女；
- ❖ 影响生存的严重原发性疾病；
- ❖ 对本药过敏者；
- ❖ 精神病患者；
- ❖ 医师认为不适宜作为对象的患者。



治疗方案

组别	治疗方法	用法用量	血必净给药时间
试验组	基础治疗+血必净	100ml/次, bid, iv	至症状明显好转 即可停药
对照组	基础治疗		

基础治疗：包括辅助呼吸、补充血容量和维持电解质平衡、抗感染、激素应用、静脉营养等其它治疗措施。



评价指标

用药前后分别评价以下指标：

- ❖ 医学评分：MEDS, APACHE II, SOFA, DIC)
- ❖ 凝血指标：PLT, PT, FIB, D-二聚体, INR
- ❖ 抗生素、呼吸机使用天数；
- ❖ 治疗后28天和90天的生存情况。



统计方法

定量资料采用t检验（方差不齐时，采用t' 检验）进行两组均数的比较；采用配对t检验比较组内治疗前后差异。

分类资料，采用 χ^2 检验比较两组率或构成比的差异。基线不一致时，采用logistic回归进行死亡率的分析。所有的统计检验均采用双侧检验，P值 ≤ 0.05 被认为差别有统计意义。





4

研究结果

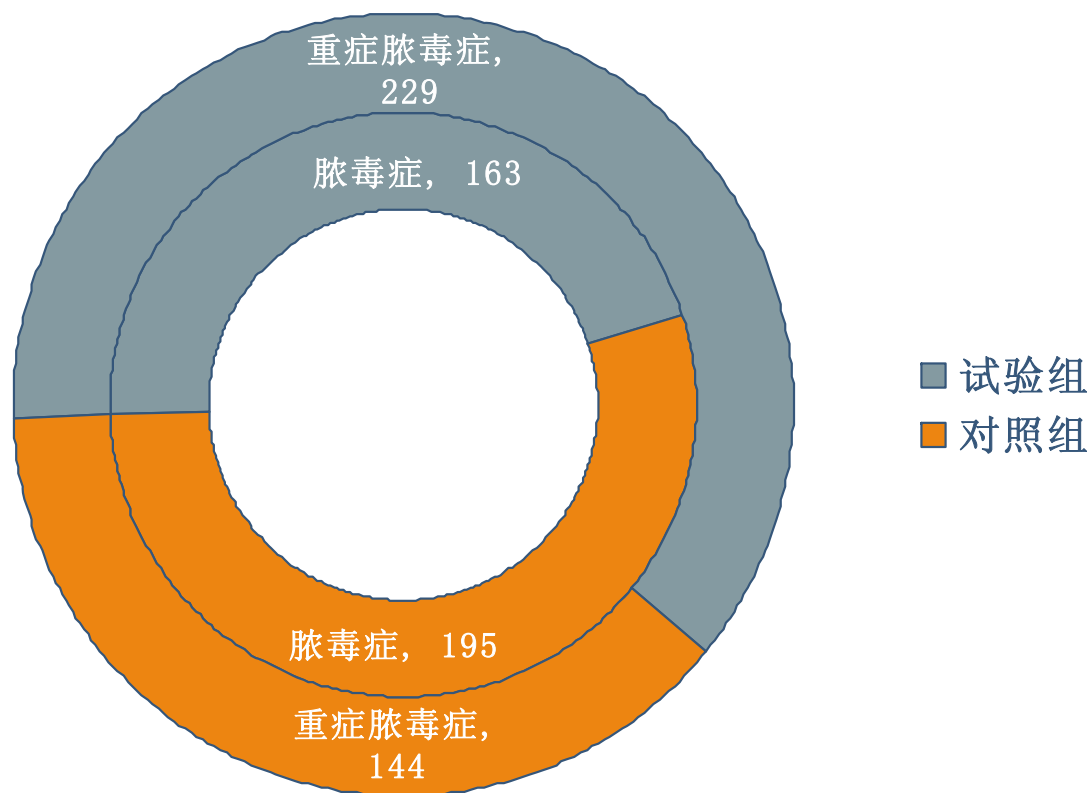


病例分组情况

共37家三级医院参与本课题研究，收集病例总数731例。

试验组392例，包括：脓毒症163例，重症脓毒症229例。

对照组339例，包括：脓毒症195例，重症脓毒症144例。



患者一般资料比较

两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

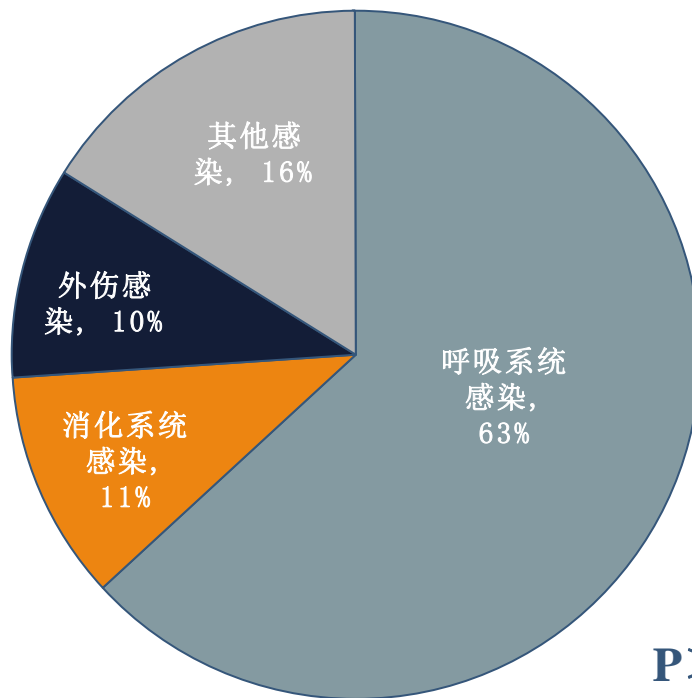
组别	例数	年龄(岁)	身高(cm)	体重(Kg)	体重指数(BMI)
试验组	392	57.11 ± 16.26	168.22 ± 7.59	65.87 ± 10.07	23.23 ± 2.88
对照组	339	57.71 ± 16.34	168.22 ± 7.34	65.15 ± 9.73	22.98 ± 2.87

利用t检验分别对两组年龄、身高、体重、体重指数(BMI)进行比较,结果表明:两组均数的差异均无统计学意义,两组患者的一般资料具有可比性。

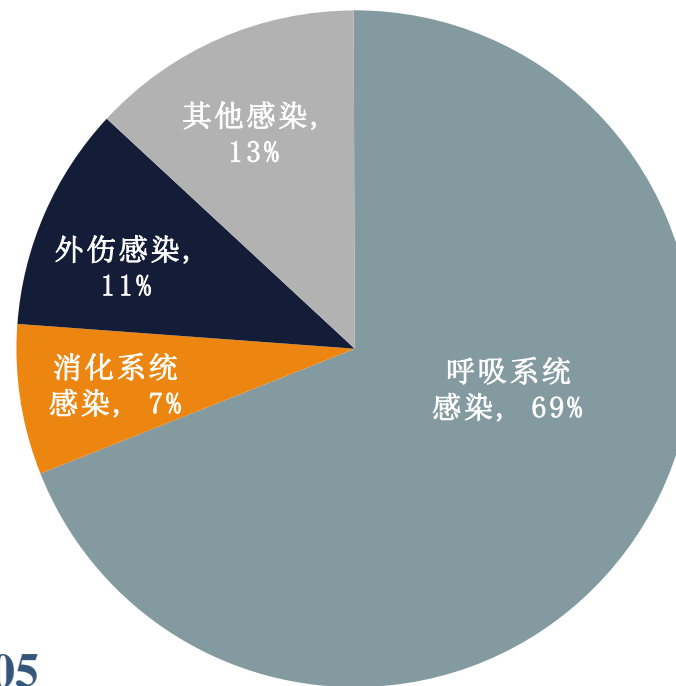


两组疾病分类构成

试验组



对照组

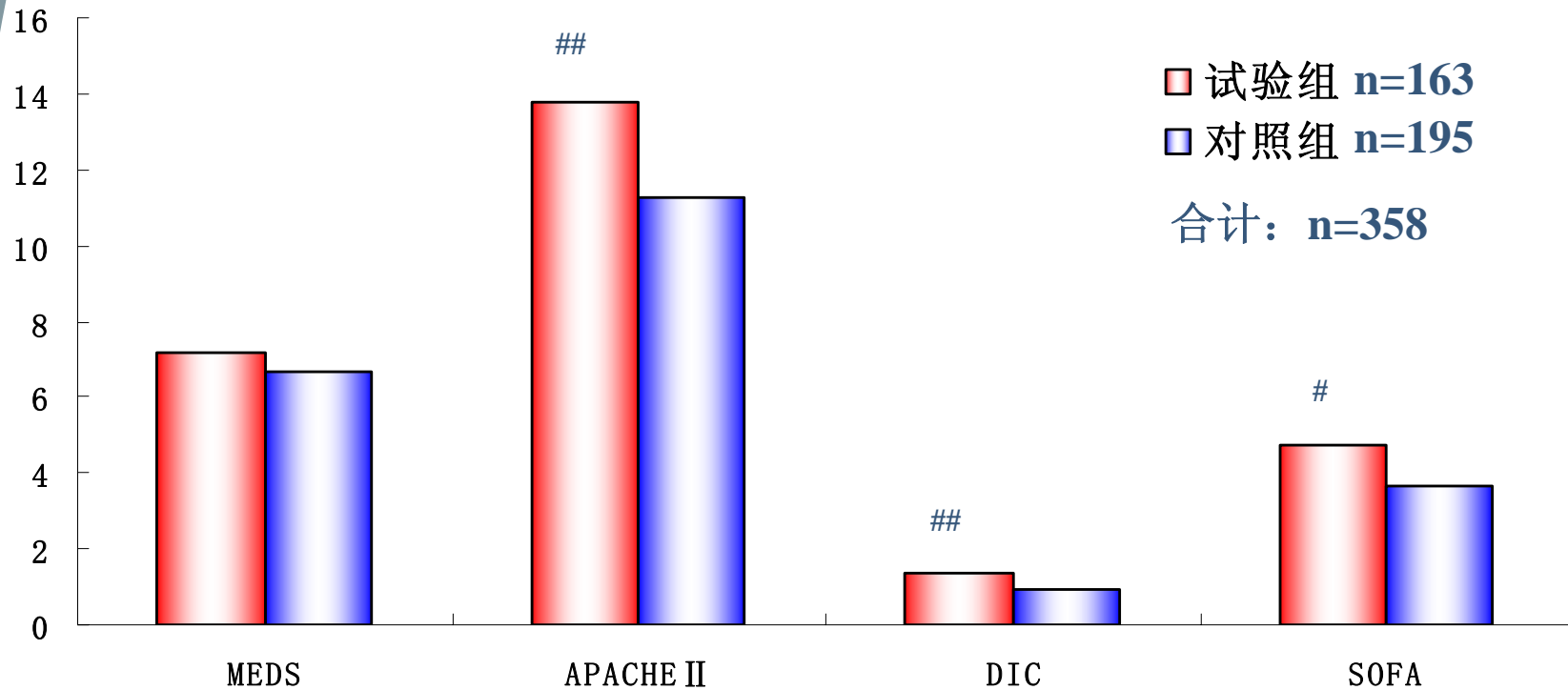


$P > 0.05$

将疾病归为呼吸系统感染、外伤感染、消化系统感染、其他感染四类。疾病的构成比在两组间无统计学差异。

脓毒症—入组时病情比较

脓毒症—各项医学评分比较



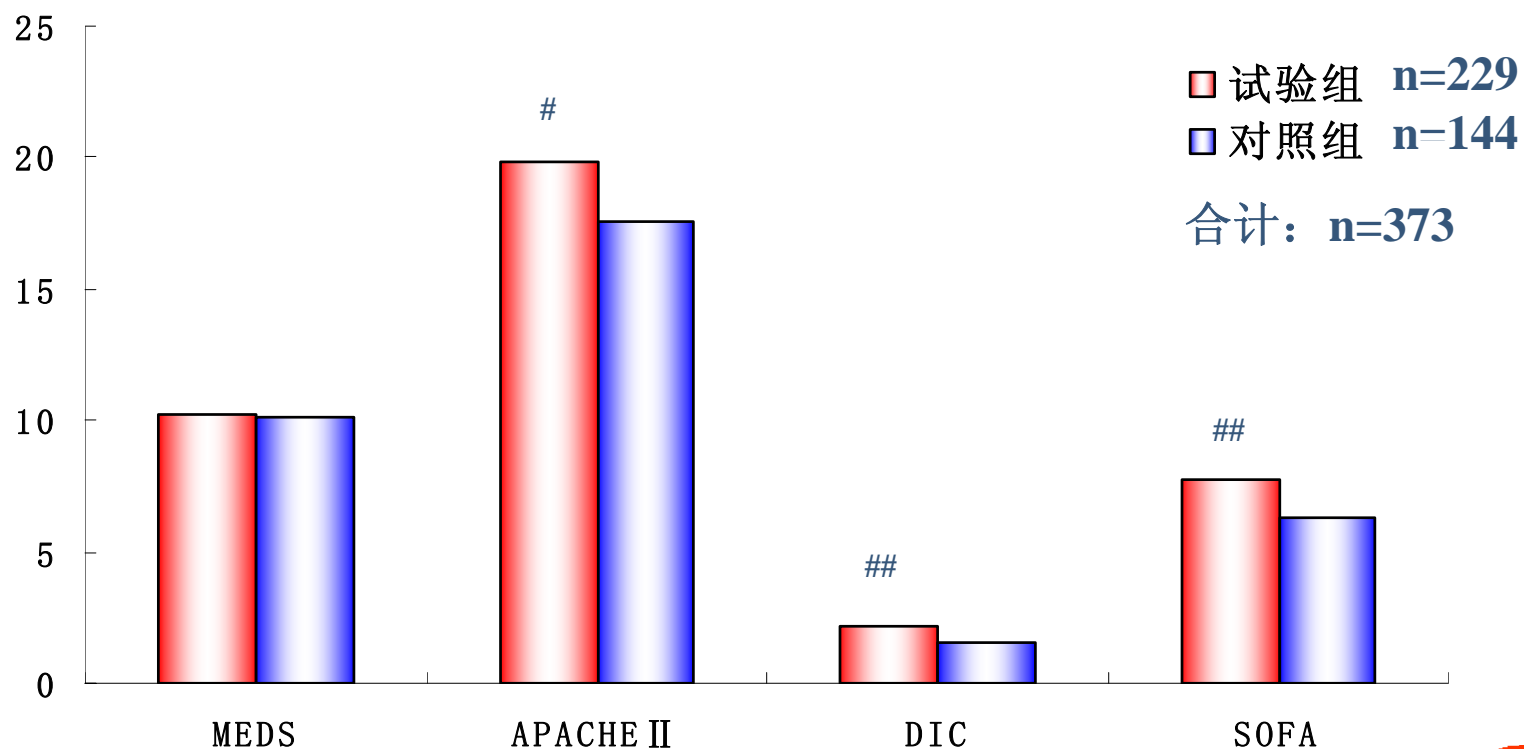
注：与对照组比较，# $p < 0.05$ ，## $p < 0.01$

除MEDS总分外，两组间其他三项医学评分的差异均有统计学意义。



严重脓毒症—入组时病情比较

严重脓毒症—各项医学评分比较



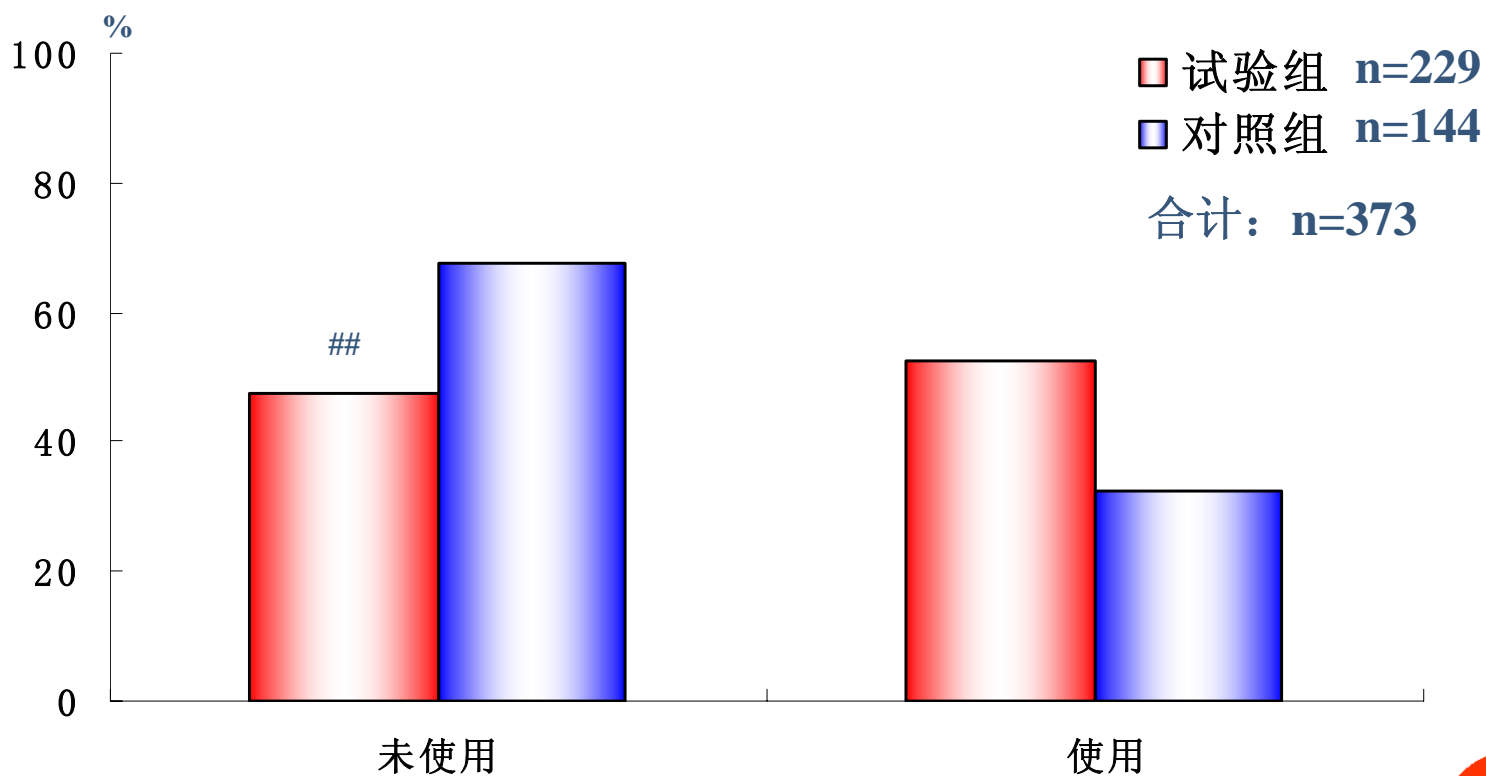
注：与对照组比较， $\#p < 0.05$ ， $\#\#p < 0.01$

除MEDS总分外，两组间其他三项医学评分的差异均有统计学意义。



严重脓毒症—入组时病情比较

严重脓毒症—机械通气使用情况

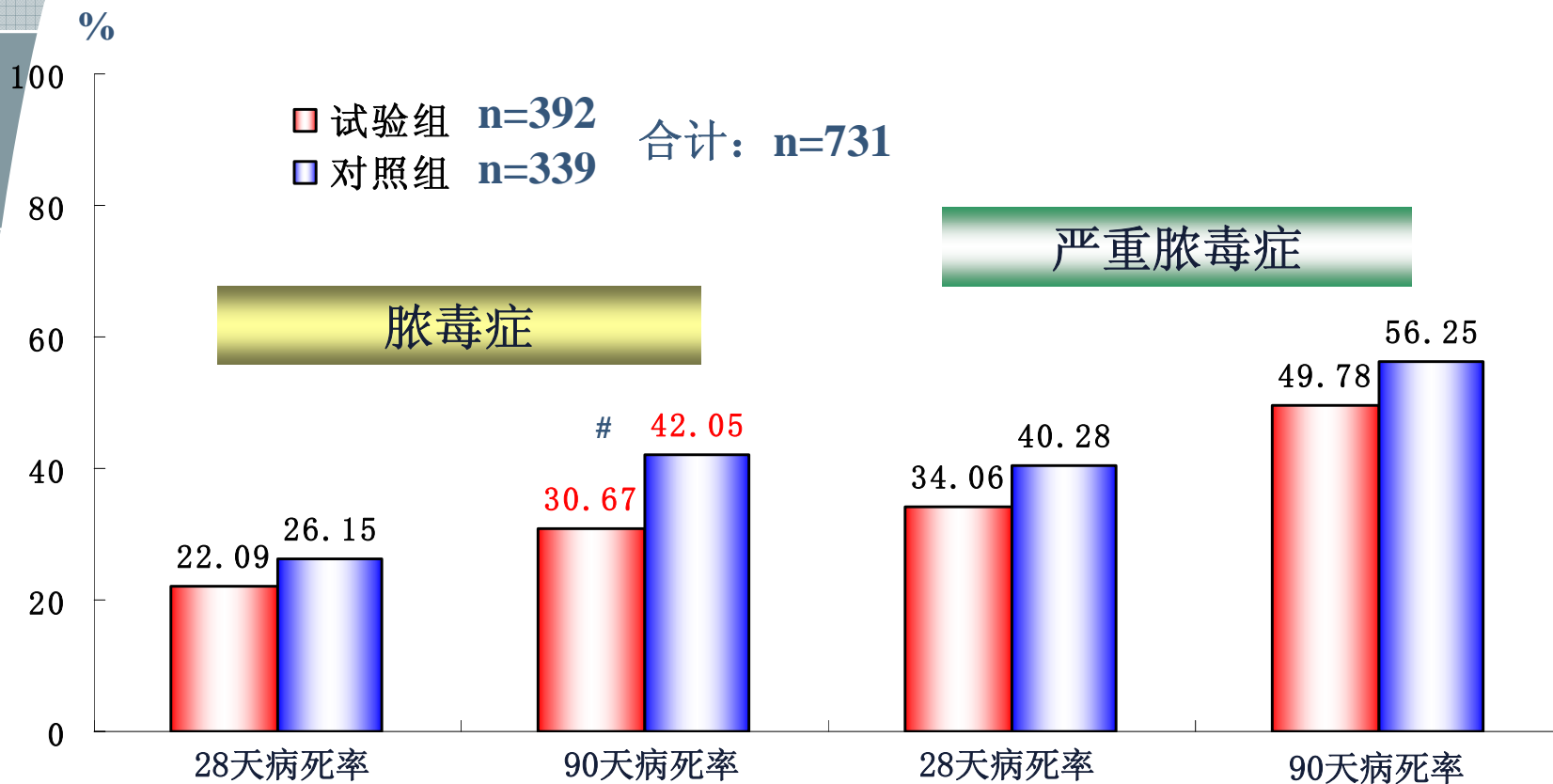


注：与对照组比较，## $p < 0.01$

两组间使用机械通气情况的差异有统计学意义。



28天及90天死亡率比较



注：与对照组比较， $\#p < 0.05$

90天时试验组死亡率（30.67%）与对照组（42.05%）相比，有统计学差异(P=0.0263)。



28天及90天死亡率差值比较

治疗后28天、90天按脓毒症分类的组间的
死亡率差值及95%可信区间

变量	死亡率差值*	95%可信区间	
		下限	上限
脓毒症			
28天	0.0407	-0.0480	0.1293
90天	0.1138	0.0147	0.2128
重症脓毒症			
28天	0.0622	-0.0388	0.1631
90天	0.0647	-0.0390	0.1684

*率差为对照组的死亡率减去试验组的死亡率。

脓毒症对照组、试验组的28天、90天死亡率差分别为4.07%与11.38%；
严重脓毒症对照组、试验组的28天、90天死亡率差分别为6.22%与6.47%。



28天及90天死亡率多因素logistic回归分析

变量	OR值及95%可信区间			卡方值	P值
	OR值	下限	上限		
28天死亡率					
组别	0.71	0.51	0.98	4.23	0.0398
脓毒症分类	1.06	1.04	1.08	38.98	0.0000
90天死亡率					
组别	0.62	0.46	0.86	8.60	0.0034
脓毒症分类	1.47	1.06	2.04	5.44	0.0197
MEDS评分	1.04	1.00	1.09	4.49	0.0340
APACHE II 评分	1.03	1.01	1.05	6.80	0.0091

分析结果表明：

28天与90天死亡率： 试验组与对照组相比，**OR=0.71和0.62**，
即**试验组的死亡率比对照组低**；



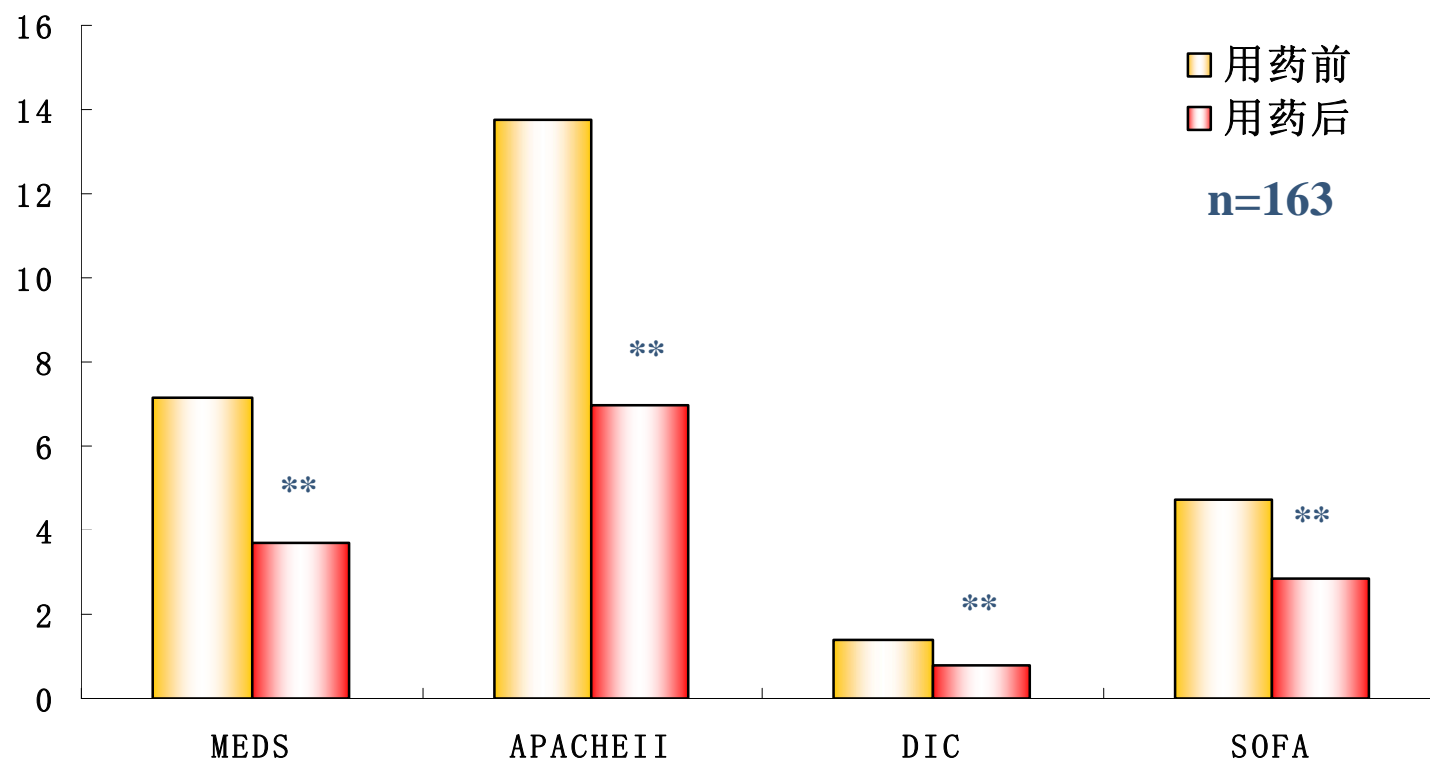
多因素logistic回归分析结果说明

- ❖ 组别、脓毒症分类是28天死亡的危险因素，在其他因素不变的情况下，试验组与对照组相比 $OR=0.71$ ，其95%可信区间为 $[0.51, 0.98]$ ，即**试验组的28天死亡率比对照组低**；重症脓毒症与脓毒症相比 $OR=1.06$ ，95%可信区间为 $[1.04, 1.08]$ ，可认为重症脓毒症的28天死亡率比脓毒症高。
- ❖ 90天死亡率：试验组与对照组相比 $OR=0.62$ ，其95%可信区间为 $[0.46, 0.86]$ ，即**试验组的90天死亡率比对照组低**；MEDS、APACHEII评分越高，其死亡率越高。



脓毒症试验组医学评分变化

试验组治疗前后各项医学评分变化情况



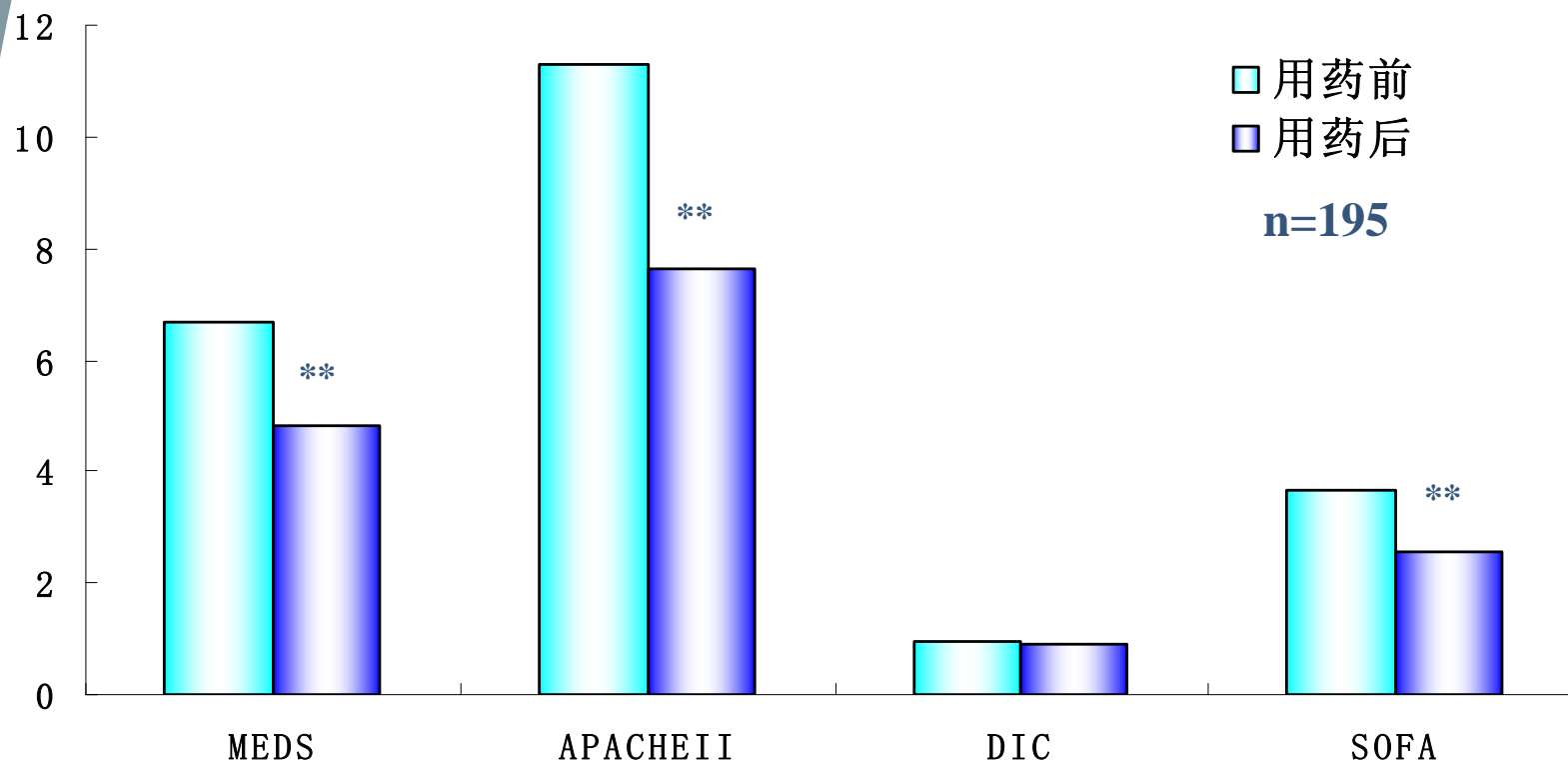
注：与本组治疗前比较，** $p < 0.01$

脓毒症试验组的四项评分自身前后差异均有统计学意义。



脓毒症对照组医学评分变化

对照组治疗前后各项医学评分变化情况



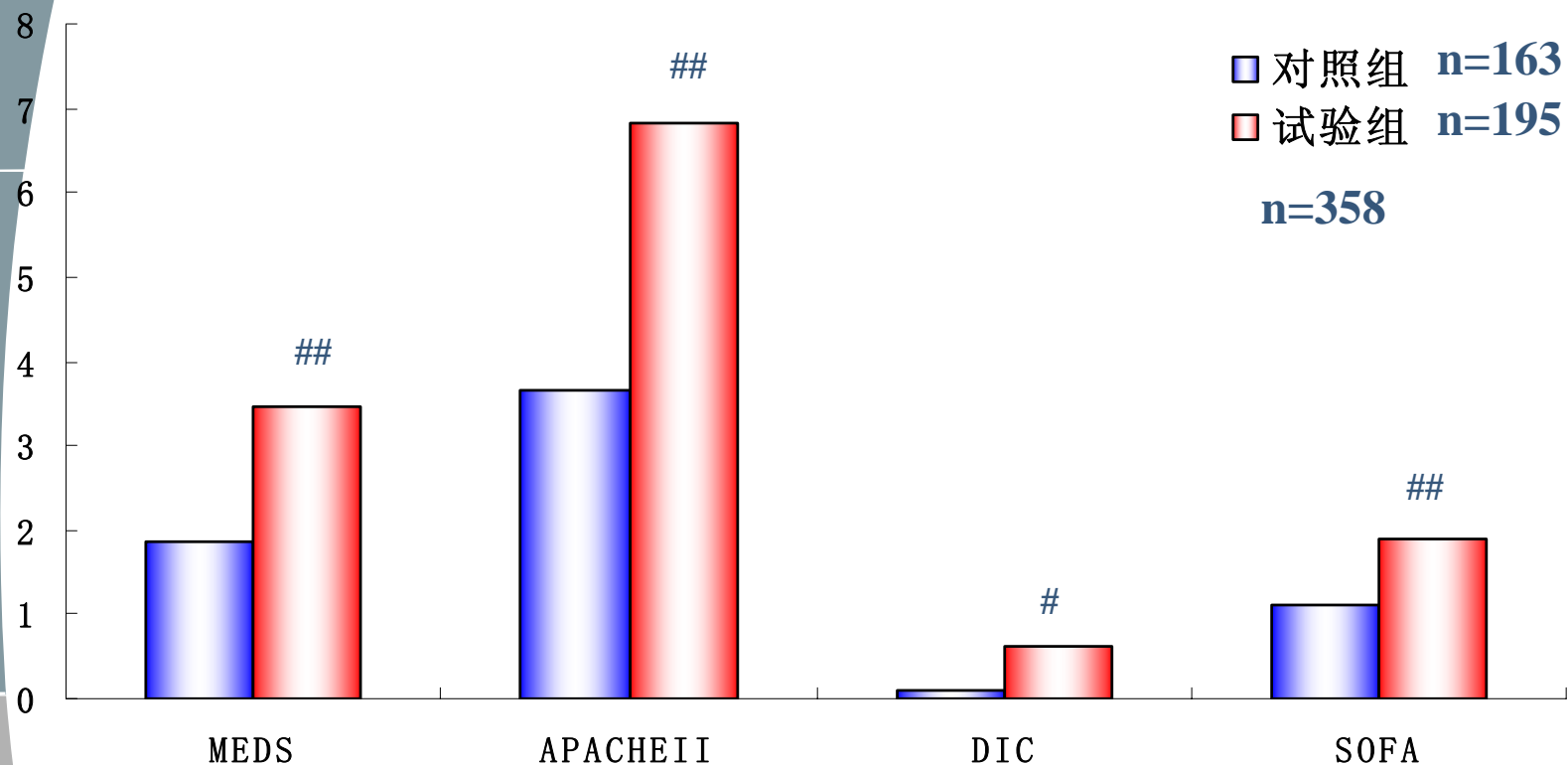
注：与本组治疗前比较，** $p < 0.01$

对照组除DIC总分外，其余三项评分自身前后差异均有统计学意义。



脓毒症两组医学评分差值比较

两组治疗前后各项医学评分差值变化情况



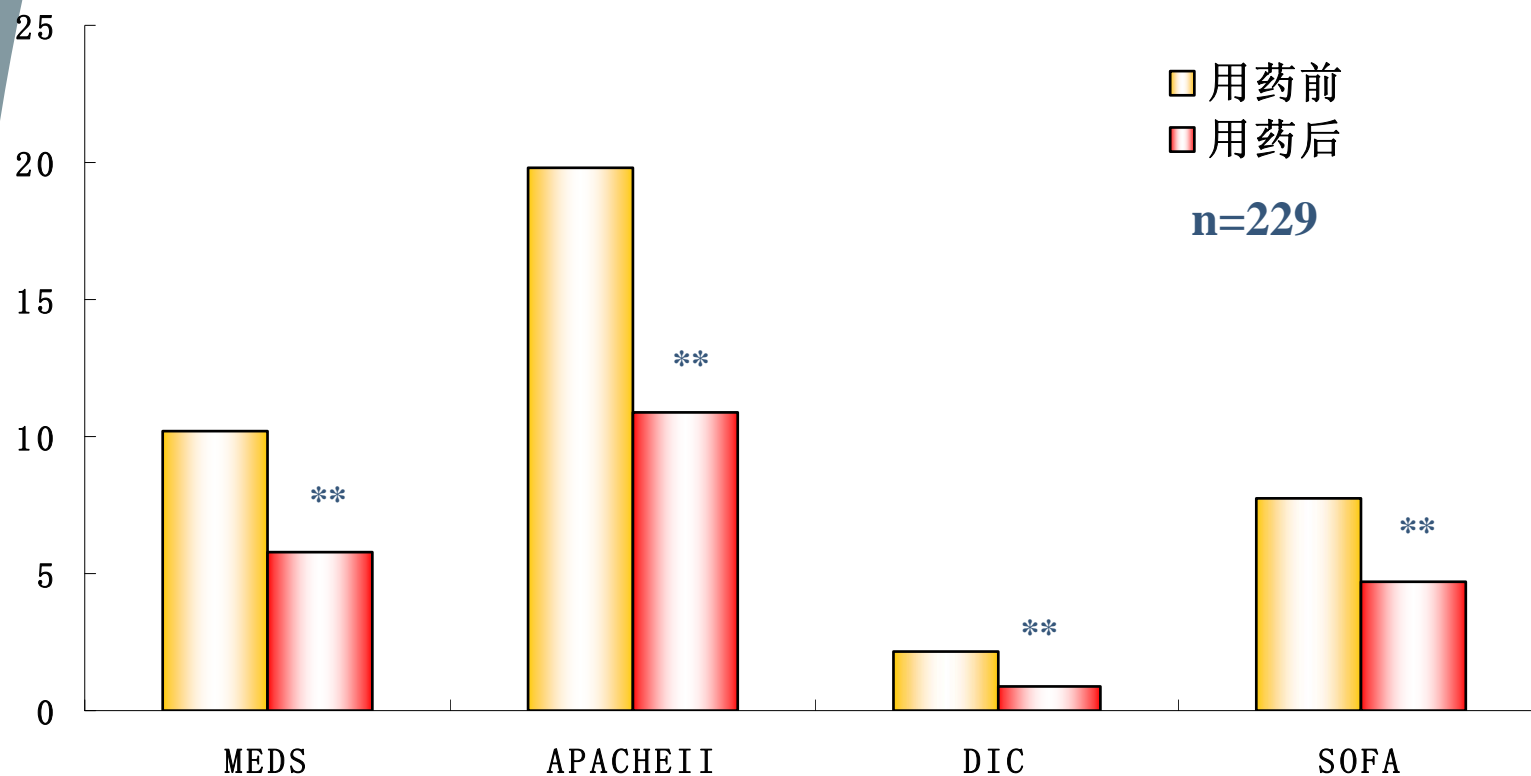
注：与对照组比较，# $p < 0.05$ ，## $p < 0.01$

对医学评分的差值（入组前评分减停药后评分）进行两组间比较，四个评分差值在两组间的差异均有统计学意义。试验组的四项评分差值均高于对照组。



严重脓毒症试验组医学评分变化

试验组治疗前后各项医学评分变化情况



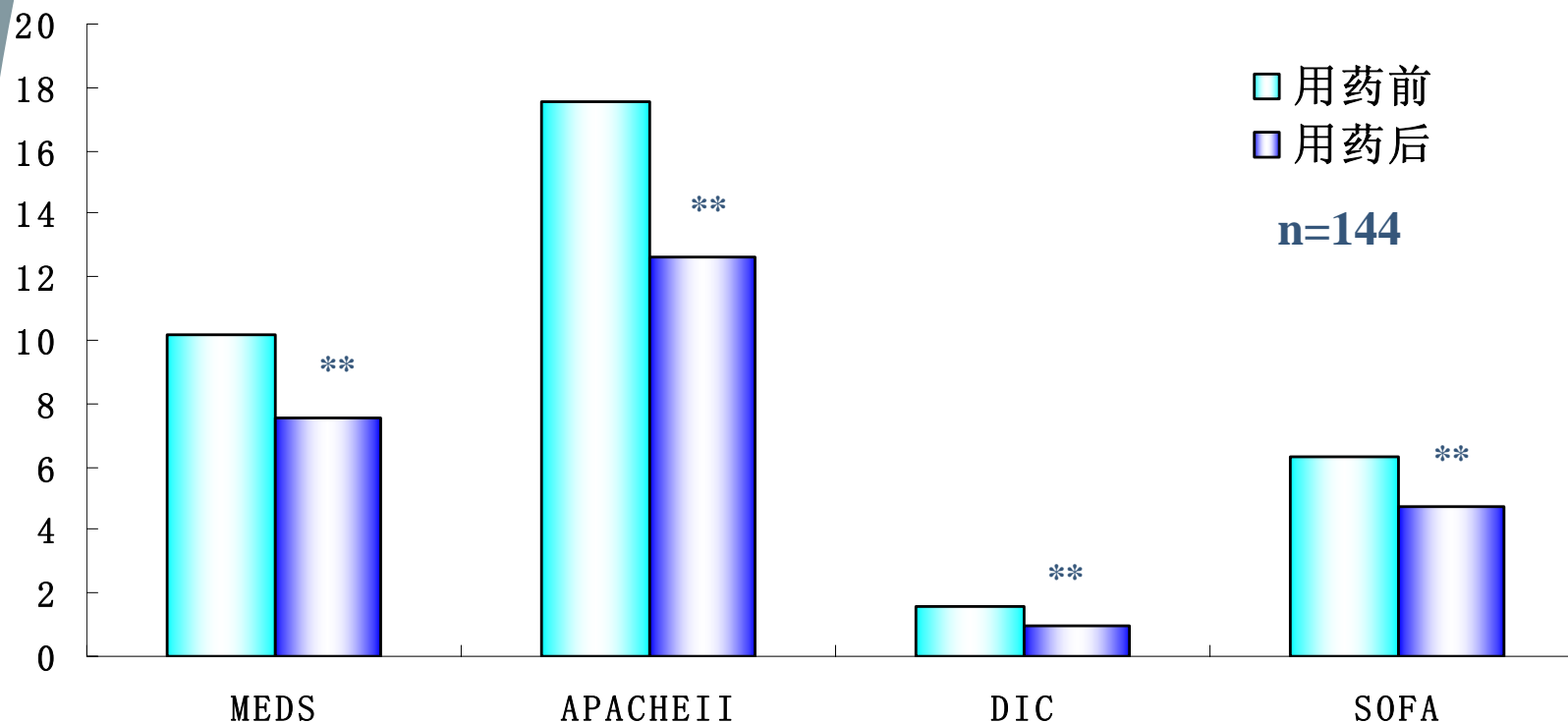
注：与本组治疗前比较，* $p < 0.05$ ，** $p < 0.01$

严重脓毒症试验组的四项评分自身前后差异均有统计学意义。



严重脓毒症对照组医学评分变化

对照组治疗前后各项医学评分变化情况



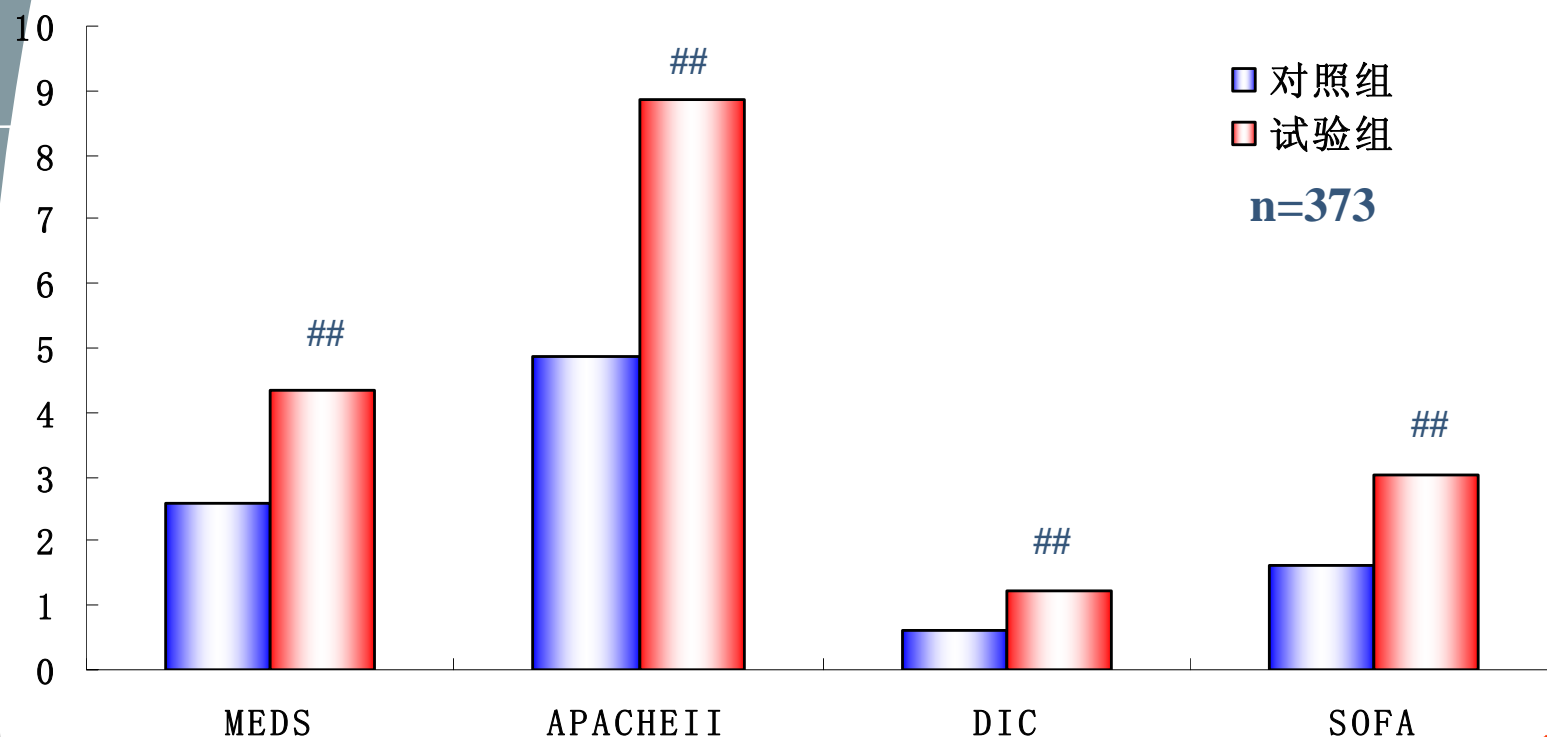
注：与本组治疗前比较，** $p < 0.01$

严重脓毒症对照组的四项评分自身前后差异均有统计学意义。



严重脓毒症两组医学评分差值比较

两组治疗前后各项医学评分差值变化情况



注：与对照组比较， $##p < 0.01$

对医学评分的差值（入组前评分减停药后评分）进行两组间比较，四个评分差值在两组间的差异均有统计学意义。试验组的四项评分差值均高于对照组。

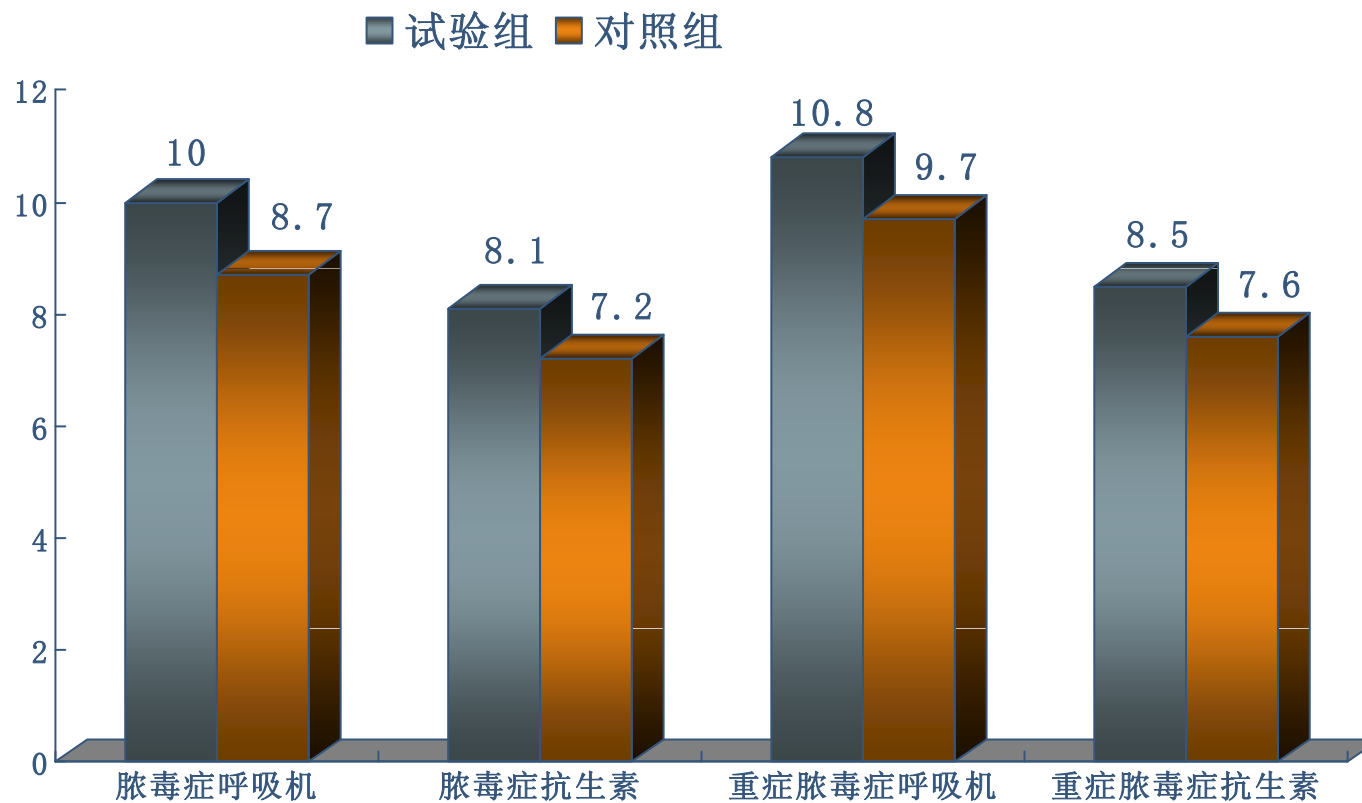


医学评分比较结果说明

- ❖ 对试验组与对照组自身用药前与用药后进行比较。脓毒症试验组的四项评分自身前后差异均有统计学意义；对照组除DIC总分外，其余三项评分自身前后差异均有统计学意义；严重脓毒症的两组医学评分自身前后差异均有统计学意义。
- ❖ 对MEDS、APACHEII、DIC、SOFA评分的差值（入组前评分减停药后评分）进行两组间的比较，无论是脓毒症、还是严重脓毒症，四个评分差值在两组间的差异均有统计学意义($P<0.05$)，试验组的四项评分差值均高于对照组。



两组呼吸机与抗生素使用天数的比较



两组呼吸机使用天数与抗生素使用天数之间的差异无统计学意义。



DIC改变情况

DIC>5分患者两组用药前后自身比较

组别	时间	脓毒症例数(%)	严重脓毒症例数(%)
试验组	用药前	0 (0.00)	15 (6.61)
	用药后	4 (2.50)	4 (1.80)**
对照组	用药前	0 (0.00)	4 (2.78)
	用药后	4 (2.06)	2 (1.45)

注：与本组用药前比较，**P<0.01

用DIC总分为评价标准，提取DIC>5分的病例，分为脓毒症和重症脓毒症两层，评价各层DIC的发生率的变化。



安全性评价

试验组发生2例，对照组发生1例轻度不良反应，不需要特殊处理可以继续给药；安全性检查无异常或者无加重。





5

研究结论



安全性评价

试验组发生2例，对照组发生1例轻度不良反应，不需要特殊处理可以继续给药；安全性检查无异常或者无加重。



研究结论

- ❖ 血必净可明显降低脓毒症患者**28天与90天病死率**，能改善脓毒症患者预后。
- ❖ 血必净可明显降低脓毒症患者**DIC发生率以及严重程度**。



研究结论

❖ 血必净可明显降低MEDS、APACHEII、DIC、SOFA评分，改善脓毒症患者病情。



研究结论

- ❖ 血必净对脓毒症患者抗生素以及呼吸机使用时间无明显作用。





特别鸣谢37家协作单位的支持

大连医科大学附属二院

大连医科大学附属一院

大连市中心医院

铁岭市中心医院

沈阳奉天医院

解放军总医院

空军总医院

河北医科大学附属二院

河北省人民医院

山西省肿瘤医院

运城市中心医院

青岛大学医学院附属医院

淄博市中心医院

合肥市第二医院

宣城市人民医院

盐城市第一人民医院

南京市立医院

乌兰察布市中心医院

包头市中心医院

上海新华医院

上海仁济医院

上海市第六人民医院

上海华东医院

上海肺科医院

上海同济医院

上海长海医院

上海长征医院

福建医科大学附属二院

福州市第二医院

闽东医院

莆田医学院附属医院

南平市立医院

西京医院

广州军区总医院

宜昌市中心医院

武汉大学中南医院

湖北省人民医院





Thank You !

