**脓毒症精准化液体治疗策略**

**研究方案**

**一、研究背景**

早期液体复苏在改善脓毒症休克患者预后中有着重要的作用，但液体的种类和剂量至今为止仍没有确切的定论【1】。最新的几项大型的临床研究均显示阴性结果【2-6】，其主要原因在于脓毒症是一类异质性很大的临床综合征，而一种统一的液体复苏策略难以满足所有患者的要求，某一种液体复苏策略对有些患者可能有益，而对另外一些患者可能有害；综合起来对整个人群来说获益跟损害相互抵消，最终得出了阴性结论。将异质性很大的人群纳入临床研究很容易得出阴性结果。因此个体化精准治疗对于脓毒症休克患者显得尤为重要。目前已经有一些研究提示通过临床指标和一些炎症因子能将脓毒症分为几个特征不同的临床亚型（subphenotype），如高热型、低热型等【7】。我们课题组早期研究也提示【8】，通过简单的电子病历指标能将脓毒症分为若干个亚型，而这些亚群对于液体量有不同的反应性。例如以休克多脏器衰竭的亚型可以适当放宽液体策略，而对于呼吸衰竭型则需要限制性液体复苏。但利用临床常用的指标（如人口学特征、病史、血常规、生化等）存在一些缺陷：1）临床指标受实验室条件限制，不同实验条件和不同疾病状态可能得出不同的值；2）临床指标只能反应临床表型，是后期深入研究病理生理机制受到了限制；3）临床指标的采集在不同单位和地区采集有较大差异，难以标准化，这样的结果直接导致了模型间的外延性不好，这也就是为什么不同研究机构报道的亚组分型系统存在很大的差异；4）临床指标缺失较多，为模型验证及使用带来了困难。

本研究从临床可解释性出发，用DTR构建脓毒症液体治疗的动态策略，从而解决以往脓毒症液体策略只局限在最初6到24小时的一小段时间窗的问题，其实液体策略需要贯穿脓毒症治疗的始终。另外本研究拟从转录组学层面对脓毒症临床表型进行验证，从转录组学水平对脓毒症分型系统进行补充，从而解决上述临床指标分型系统的不足。脓毒症内表型的研究也有利于后续进一步分子生物学功能的探讨。假设我们发现了某种内表型对于乳酸钠林格液反应良好，我们后续就可以开发出用于预测的基因标签（Gene Signature）,在补液前先进行基因测定，含有某种特定转录组学标签的患者就给与乳酸钠林格液，这样就能达到精准治疗的效果。

参考文献

【1】Brown RM, Semler MW. Fluid Management in Sepsis. J Intensive Care Med. 2019;34(5):364–373. doi:10.1177/0885066618784861

【2】ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med. 2014;370(18):1683–1693. doi:10.1056/NEJMoa1401602

【3】ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med. 2014;371(16):1496–1506. doi:10.1056/NEJMoa1404380

【4】Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med. 2015;372(14):1301–1311. doi:10.1056/NEJMoa1500896

【5】Angus DC, Barnato AE, Bell D, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. Intensive Care Med. 2015;41(9):1549–1560. doi:10.1007/s00134-015-3822-1

【6】Andrews B, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimburger DC, Bernard GR. Simplified severe sepsis protocol: a randomized controlled trial of modified early goal-directed therapy in Zambia. Crit Care Med. 2014;42(11):2315–2324. doi:10.1097/CCM.0000000000000541

【7】Bhavani SV, Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, Verhoef PA, Churpek MM. Identifying Novel Sepsis Subphenotypes Using Temperature Trajectories. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(3):327–335. doi:10.1164/rccm.201806-1197OC

【8】Zhang Z. Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis. Crit Care. 2018;22(1):347. Published 2018 Dec 18. doi:10.1186/s13054-018-2279-3

**二、研究目的**

通过临床指标确定脓毒症临床表型,通过动态诊疗策略模型构建连续时间点液体复苏的最佳方案**,**通过全基因组二代测序，明确不同临床表型之间的差异基因表达**,**基于基因标签构建动态诊疗策略模型**。**

**三、研究设计与方法（应当包含但不限于以下内容）**

1）入选标准：

①符合脓毒症诊断标准患者：确认或怀疑感染

②SOFA急性升高2分；

2）排除标准：

①肿瘤、自身免疫性疾病；

②孕妇、年龄<18岁、非计划收治ICU、慢性肝病肝硬化晚期、DNR、到急诊时脓毒症发病病程>48小时、伴有免疫缺陷、合并急性心梗或肺栓塞、拒绝参与研究。

3）退出标准：

①要求转院（非医嘱离院）

②中途退出研究；

③研究者认为不合适再继续参加研究者。

4）受试者分组：不同分型的脓毒症患者

5）简要研究流程图；

6）患者入住后收集临床指标和外周血标本（入急诊开始计算第1、3、5天），入急诊/ICU科作为第一天。外周血标本需要进行离心并-80度保存。详细临床资料收集信息见电子CRF表格。

A screen shot of a computer

Description automatically generated7）外周血标本处理（RNA-seq）；主要包括外周血血浆、血清、PAXgene全血；主要采血及流程见下图。

8）后续进行生物信息学分析，建模等。

**四、样本量计算**

根据病死率30%，采用精准化治疗策略后降低22%，统计学效能80%，I类错误概率5%，计算样本量为1000例。

**五、数据管理和保密**

①数据录入到统一的CRF表格；

②有关受试者身份的所有信息资料均予以保密，并且在相关法律和/或法规允许的范围之外相关资料不对外公开。

**六、知情同意**

每位受试者入选本研究之前，负责谈知情同意的研究者要以书面文字形式向其完整、全面地介绍本研究的目的、性质、程序以及可能的受益及风险等，应让受试者知晓他们有权随时退出本项研究。入选前，每位受试者应被充分知情，且有充分的时间考虑是否参加。受试者自愿参加并签署知情同意书之后方可入选本研究。

**七、不良事件呈报**

受试者血液标本采集将严格按照无菌要求操作，可能会有一些非常小的风险，包括短暂的疼痛、局部青紫，少数人会有轻度头晕，或极为罕见的针头感染。若发生与研究相关损害，研究团队会为受试者提供及时的救治，并按医院流程上报。