

烧伤临床研究——一个值得重视和加强的领域

贾赤字



医学研究的主要目的是改进预防、诊断和治疗的方法以及了解疾病的病因与发病机制,更好地为增进人类身心健康服务。临床研究是医学研究中一个极其重要、不可替代的关键组成部分和中心环节。

一、现代医学对临床研究的要求

临床研究指一切以人为对象(患者或健康志愿者)进行药品的系统性研究或其他干预措施,以证实或揭示试验药品或其他干预措施的作用、不良反应及(或)试验药品的吸收、分布、代谢和排泄,目的是确定试验药品或其他干预措施的疗效与安全性。由于所涉及的对象是人,就不可避免地涉及社会、心理、伦理和可行性等复杂问题。方法学在科学研究中有着极其重要的意义,只有严谨、科学地设计和实施,正确处理各种数据,其结果才具有真实性、可靠性或重复性,才能经得起实践的考验。现代医学的飞速发展,对临床研究提出了更高的要求。世界各国已共同认识到必须推行规范化的临床试验,才能保证研究工作的客观、科学和高效。规范化的临床试验,其核心问题就是既要考虑到以人为对象的特殊性与复杂性,又要保证试验研究的科学性。根据临床科研设计的要求,临床试验应遵循随机化、设立对照、盲法三大原则^[1]。此外,临床试验还必须符合伦理道德的要求。

循证医学(evidence based medicine, EBM)是近 20 年来发展迅猛的临床医学研究和实践新模式^[2]。根据 EMB 的原则,文献按论证强度分为 5 级并依次递减:1 级,指多个随机对照临床试验的系统评价(systematic review, SR);2 级,指单个、大样本的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT);3 级,指有对照但未随机的前瞻性临床试验;4 级,指回顾性病例对照研究或无对照的病例系列分析;5 级,指未经科学验证的专家观点和经验、综述、个案报道。EBM 认为,RCT 及针对特定疾病综合所有 RCT 所作出的 SR,是证明某种疗法的有效性和安全性最可

靠的依据(金标准)^[3]。RCT

是一种特殊类型的前瞻性研究,指采用正规的随机化分配方法,使每一个合格的研究对象都有同等机会分配到试验组或对照组,然后接受相应的试验措施,在一致的条件下或环境中,同步地进行研究和观察试验的效应,并用客观的效应指标对试验结果进行科学的衡量和评价。以此作为 EMB/SR 的原始资料,避免了偏倚,结论真实可靠,是目前公认的临床研究的标准设计方法,逐渐被国内外学者所采用,已成为判断临床研究质量高低的一个重要标准。

当然由于研究目的不同,并非所有的临床试验都能够或适宜采用 RCT,其他还可作为研究依据的是队列研究、病例对照研究、流行病学横断面分析及临床非随机干预试验等,但它们的论证强度不及 RCT。

二、临床试验应注意的事项

1. 选题:内容上的创新是科研选题得以成立的根本条件,应选择前人没有解决或没有完全解决的问题^[4]。

2. 研究对象的选择:必须要有准确的诊断标准。为了确保研究对象的均衡性,还应设计纳入标准及排除标准。

3. 试验观察:传统的疗效评定往往依靠简单的中间指标或近期疗效,如化验指标、仪器或影像学检查结果的改变等。EMB 认为,上述指标并不能平行反映它们对患者预后的影响,应观察预后指标,包括主要终点(primary end point)、次要终点(second end point)和生活质量(quality of life)等,而前述的中间指标或替代指标仅能作为参考。

4. 随机化:包括随机抽样和随机分组两个方面。目的是使组间的若干已知或未知的影响因素达到基本一致的水平,减少偏倚因素的干扰,增强组间的可比性。

5. 对照:设置对照是临床研究的一个重要原则。目的是抵消非试验因素的干扰和影响,避免偏倚或系统误差,使结论具有可比性。对照的类别有同期随机对照、自身对照、历史性对照、非随机同期对照、

作者单位:100037 北京,解放军总医院第一附属医院全军烧伤研究所

配对对照,其中以配对对照和同期随机对照的可靠性和科学性最强。RCT 是评价新药的最佳研究方式。

6. 盲法:目的是为了有效避免研究者或受试者的测量性偏倚和主观偏见,克服临床试验中潜在的、主观的、暗示性的或讨好性的偏倚。

7. 统计学检验:数据的统计和处理是临床研究得出结论的关键步骤之一,而应用正确的统计学方法描述临床数据,是获得正确临床科研结果的前提。

8. 结果的判定:当研究结果同时具有或同时不具有临床意义及统计学意义时,研究者可以对本研究下肯定或否定的结论;当结果只有临床意义而无统计学意义时,需要进一步扩大样本量;当结果只有统计学意义而无临床意义时,此研究结果无意义。

9. 伦理学问题:所有以人为对象的研究必须符合《赫尔辛基宣言》和国际医学科学组织委员会颁布的《人体生物医学研究国际道德指南》的道德原则,即公正、尊重人格、力求使受试者最大程度受益和尽可能避免伤害。

三、我国烧伤临床研究现状

1. 成绩很大:经过四十余年的不懈努力,我国烧伤临床研究取得了令世界瞩目的成绩,使我国烧伤治疗水平居于世界领先地位^[5]。如在烧伤后早期急救处理^[6,7]、休克^[8]及感染^[9,10]和内脏并发症的防治^[11]、创面处理^[12]、特殊原因和部位烧伤的治疗、营养与代谢支持^[13]等方面均创立、修正了许多方案,形成了具有我国特色、比较完整的一套烧伤救治措施,培养了一批具有相当临床科研能力的专业人才,也陆续在国内外专业杂志上发表了一些临床研究论文。《中华烧伤杂志》还刊登了由数名专家起草的烧伤创面外用三期临床研究原则草案^[14]。特别是几个大的烧伤研究所和中心单位,在临床研究方面更是做出了卓越的贡献。

本期相对集中了几篇临床研究性论文,目的是引起我国广大烧伤临床医护人员的重视,希望今后能有更多、更好的临床论文不断问世。林恒等^[15]报道了用自体微粒皮混合移植促进创面愈合的临床研究,认为在移植面积扩张比为 10:1 的自体微粒皮中,混合等量自体微粒皮较混合 3 倍量的自体微粒皮具有更佳的疗效。这对大面积深度烧伤后手术方案的制定有一定指导意义。李晓鲁等^[16]报道了纳米晶体银敷料治疗烧伤后残余创面的多中心临床研究,证实该敷料的综合有效率为 97.05%,疗效确切。这是我国迄今为止为数不多的多中心临床研究

报告,其方法学的影响远超出试验结果本身。朱雄翔等^[17]报道了本单位在全颜面部深度烧伤治疗方面的经验。吴艾竞等^[18]用上腹部腹直肌双肌皮瓣修复腕部深度电烧伤创面,取得较好疗效。郑霖等^[19]认为 FE 复合酶可有效控制残余肉芽创面感染,缩短植皮创面愈合时间。贾赤宇等^[20]亦从 EMB 的角度分析了《中华烧伤杂志》发表的临床论文,着重解析了目前临床论文存在的不足并针对性地提出改进措施。

2. 问题不少:(1)目前烧伤临床发展滞后于基础研究,真正具有意义的创新性临床研究论文不多,高质量的 RCT 论文更少,很难以此做出 SR,也不能为临床决策提供科学的依据。(2)不少人对临床科研在认识上还存有偏见,认为临床科研费时费力、不易创新、很难写出高质量的文章。更有不少人满足于平时的常规工作,不愿将时间和精力用于临床科研中。(3)临床科研普及不够,发展不平衡,整体水平有待提高。(4)流行病学资料不完整、不确切,在很大程度上影响了临床科研的开展。(5)跨地区、跨单位合作不够。一些需要多中心合作的临床课题较难进行,有体制上的限制,也有观念上的影响。

四、展望

医学的发展日新月异,烧伤学科也面临着严峻的挑战。只有勇于创新,才能跟上时代的步伐。

在 21 世纪,EMB 对临床科研将产生越来越大的影响^[21]。英国医学研究委员会在决定是否资助新的临床试验时,要求申请者必须提供此前有无做过 SR 的基础及其结果,还要求 SR 的作者参与评审这些申请。我们应大力提倡和积极推广高质量的 RCT 及其他临床研究,即顶级设计、质量控制、统一诊疗标准、跨地区跨单位合作的新型临床研究模式,以促进临床研究方法学的改善,提高我国烧伤临床研究水平,促进烧伤医学的发展。

参 考 文 献

- 1 王家良,主编.临床流行病学——临床科研设计、衡量与评价.第 2 版.上海:上海科学技术出版社,2001.61.
- 2 Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA, 1992,268:2420-2425.
- 3 李幼平,刘鸣.循证医学——21 世纪的临床医学.实用医学杂志,2000,16:517-520.
- 4 苏均平,主编.临床科研概论.上海:第二军医大学出版社,2001.15-17.
- 5 黎鳌.我国烧伤救治研究的过去、现在和未来.中华烧伤杂志,2001,17:5-7.
- 6 黄跃生.烧伤后早期心肌损害的分子机制及防治研究进展.中华烧伤杂志,2004,20:257-259.

7 周一平. 50 年来我国成批烧伤救治的回顾. 中华烧伤杂志, 2000, 16: 17 - 18.

8 葛绳德. 烧伤休克与早期处理. 中华烧伤杂志, 2001, 17: 261 - 262.

9 肖光夏. 防治烧伤感染还需要新理念新措施. 中华烧伤杂志, 2005, 21: 83 - 84.

10 柴家科. 重视抗生素在烧伤临床的合理应用. 中华烧伤杂志, 2003, 19(增刊): 61 - 62.

11 盛志勇. 严重烧伤后多器官功能障碍综合症的防治. 中华烧伤杂志, 2000, 16: 133 - 136.

12 陈璧, 贾赤宇. 半个世纪以来我国烧伤创面修复的进展. 中华烧伤杂志, 2000, 16: 8 - 10.

13 邓诗琳, 曹丽萍. 免疫营养基础与临床研究的进展. 中华烧伤杂志, 2005, 21: 77 - 78.

14 孙永华, 许伟石, 付小兵. 烧伤创面外用三期临床研究的原则(草案供讨论). 中华烧伤杂志, 2000, 16: 190 - 191.

15 林恒, 彭代智, 严泉, 等. 自体微粒皮混合移植的优化比例研究. 中华烧伤杂志, 2006, 22: 11 - 14.

16 李晓鲁, 黄跃生, 彭毅志, 等. 纳米晶体银敷料治疗烧伤后残余创面的多中心临床研究. 中华烧伤杂志, 2006, 22: 15 - 18.

17 朱雄翔, 胡大海, 陈璧, 等. 全颜面部深度烧伤的临床治疗. 中华烧伤杂志, 2006, 22: 19 - 22.

18 吴艾竞, 徐少骏, 沈明强, 等. 早期应用上腹部腹直肌肌瓣修复腕部电烧伤创面. 中华烧伤杂志, 2006, 22: 23 - 25.

19 郑霖, 刘旭盛, 黄跃生, 等. FE 复合酶防治烧伤后期肉芽创面感染的临床观察. 中华烧伤杂志, 2006, 22: 26 - 28.

20 贾赤宇, 王耘川, 白峰. 从循证医学角度分析《中华烧伤杂志》2000—2004 年发表的临床试验论文. 中华烧伤杂志, 2006, 22: 38 - 41.

21 魏强, 张科. 外科医师与循证医学. 中国循证医学杂志, 2004, 4: 76 - 78.

(收稿日期: 2005 - 10 - 17)
(本文编辑: 王旭)

· 警钟 ·

成批烧伤并发丙型肝炎的原因分析

蒋永能 张捷 王会军 赵炳瑜 鲁冰

丙型肝炎的主要传播途径为肠道以及血液制品。笔者单位曾救治一批烧伤患者, 住院期间大部分感染了丙型肝炎病毒(HCV), 现将其原因分析如下。

临床资料: 本组 135 例, 其中男 81 例、女 54 例。年龄 8 - 59 岁。烧伤程度: 轻度 27 例、中度 64 例、重度 35 例、特重度 9 例(有 3 例于伤后 72 h 内死亡)。其中合并轻度吸入性损伤 49 例、中度 25 例。伤后 45 d 有 1 例患者出现黄疸, 经抗 HCV 检查确诊为丙型肝炎。同时对住院的另外 131 例患者行抗 HCV、丙氨酸转氨酶(ALT)、HCV RNA 病毒检查, 结果有 105 例患者 HCV RNA 阳性, 诊断为丙型肝炎。在 132 例患者中, 有输血及输血液制品史者 92 例, 其中 86 例感染丙型肝炎; 无输血及输血液制品史者 40 例, 其中 19 例感染丙型肝炎。

讨论 该批患者为突发事件所致, 伤员多, 但因条件所限只能集中在一家医院救治, 在人力、物力的保证上压力较大。输血是 HCV 感染的重要途径^[1]。另外, 换药器械的消毒和病房的消毒隔离也是 HCV 感染的途径之一。分析该批烧伤患者感染丙型肝炎的可能原因为: (1) 本组 106 例患者烧伤后并发丙型肝炎, 其中 86 例有输全血及血浆史, 说明此次丙型肝炎爆发流行的主要原因可能是血源受到 HCV 的污染。因此, 在血源采集过程中不能忽视对献血者的严格监控, 应仔细对献血者进行抗 HCV 及 HCV RNA 的检查, 同时在血液及血液制品的加工处理过程中, 应严格执行操作规程, 避免血源污染, 以杜绝或减少丙型肝炎的发生。(2) 该批患者在换药后其器械仅使用体积分数 0.1% 的新洁尔灭浸泡消毒, 而未行高压蒸气消毒, 增加了交叉感染的机会。

成批烧伤的特点是伤员多, 伤情复杂。故应根据伤情, 合理应用全血及血液制品。输血及血液制品是用于治疗休克的常见措施。由于其并发症较多, 在使用时应慎重。应严格掌握适应证, 以减少因输血或血液制品带来的并发症。由于本组患者大多为儿童及青少年, 在早期的救治过程中放宽了输血指征, 增加了此次丙型肝炎感染的潜在危险性。对于中小面积烧伤应尽量减少或避免使用血液制品^[2], 这是防止丙型肝炎感染的有力措施。同时, 换药器械的消毒和病房的严格消毒隔离也是防止丙型肝炎感染的重要手段。有报道认为, 通过体液接触污染的血液制品均可以感染 HCV^[3,4]。本组 106 例丙型肝炎感染者中, 有 19 例无输血及输血液制品史。笔者认为, 换药器械仅用体积分数 0.1% 的新洁尔灭浸泡, 不能达到消毒目的, 此类丙型肝炎感染者有可能是通过换药器械、更换敷料等间接接触烧伤创面的渗液、渗血而致病。HCV 是否可通过烧伤创面发生感染, 目前尚不清楚。

参 考 文 献

1 赵龙凤, 郎丽娟, 张玲荣, 等. 各型病毒性肝炎、肝癌抗-HCV 检测及 HCV 感染与输血的关系. 中华流行病学杂志, 1994, 15: 354 - 356.

2 文爱克, 韩树森. 16 例重度烧伤患者并发丙型肝炎的救治体会. 中华烧伤杂志, 2003, 19: 381.

3 Brettler DB, Mannucci PM, Gringeri A, et al. The low risk of hepatitis C virus transmission among partners of hepatitis C infected hemophilic male: an international multicenter study. Blood, 1992, 80: 540 - 543.

4 Hagiwara H, Hayashi N, Miat E, et al. Detection of HCV RNA in serum of patient with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. Hepatology, 1992, 15: 37 - 41.

(收稿日期: 2005 - 03 - 14)
(本文编辑: 张红)

作者单位: 834000 新疆维吾尔自治区克拉玛依市中心医院烧伤整形科