

# 临床研究方案

临床研究方案编号：1

临床研究项目名称：体外膈肌起搏对机械通气患者脱机的影响

临床试验申办单位：中山大学孙逸仙纪念医院

版本号：2

版本日期：2019-02-16

项目负责人：何志捷

方案签字确认：

## 一、研究方案摘要

题目	体外膈肌起搏对机械通气患者脱机的影响
目的	评估体外膈肌起搏在机械通气患者中安全性和对脱机疗效。
研究设计	体外膈肌起搏的前瞻性随机对照试验
研究单位	中山大学孙逸仙纪念医院
研究方案	<p><b>1. 观察指标:</b></p> <p>(1) 主要观察指标: 脱机成功率。</p> <p>(2) 次要观察指标: 机械通气时间, 呼气末膈肌厚度, 膈肌增厚分数, ICU 住院时间。</p> <p><b>2. 纳入标准:</b></p> <p>(1) 年龄<math>\geq 18</math>岁;</p> <p>(2) 预计机械通气时间<math>\geq 3</math>天。</p> <p><b>3. 排除标准:</b></p> <p>(1) 孕妇;</p> <p>(2) 血流动力学不稳定、休克;</p> <p>(3) 颈髓损伤、神经肌肉疾病病史;</p> <p>(4) 具有膈神经麻痹病史;</p> <p>(5) <math>BMI \geq 40 \text{kg/m}^2</math>;</p> <p>(6) 存在经皮膈肌起搏禁忌症(如气胸、安装心脏起搏器);</p> <p>(7) 拒绝签字本研究知情同意书。</p> <p><b>4. 研究分组:</b></p> <p>体外膈肌起搏治疗组患者, 从纳入研究日开始治疗, 30分钟/次, 2次/天, 5天/周, 对照组不接受体外膈肌起搏治疗。</p> <p><b>5. 研究流程:</b></p> <p>(1) 纳入符合标准的患者;</p> <p>(2) 分组受试患者并给予治疗干预;</p> <p>(3) 检测观察指标;</p> <p>(4) 数据整理与分析;</p> <p>(5) 得出研究结论。</p>
统计分析	采用描述性统计分析方法, 连续变量计算例数、平均值、标准差、中位数、最小和最大值等; 分类变量计算频数和百分数。两组之间的差异: 分类变量采用 $\chi^2$ 检验或 Fisher 精确检验; 连续变量采用方差或协方差分析进行比较。如果数据分析不满足假设检验前提, 将采用非参数方法进行检验。如果没有特别说明, 统计学显著水平为 0.05。

## 二、研究背景（包括疾病的介绍、国内外的治疗现状、研究的意义等）

### 1. 呼吸机相关膈肌功能障碍

机械通气是危重症患者抢救的重要措施之一，但脱机困难导致的长时间机械通气会导致许多并发症的出现，造成社会、家庭大量的医疗资源消耗。人体中膈肌是最重要的呼吸肌，近年来越来越多的学者认识到呼吸机相关膈肌功能障碍（ventilator-induced diaphragmatic dysfunction, VIDD），是患者脱机困难重要因素之一<sup>[1]</sup>。对机械通气导致膈肌萎缩的推测可追溯到1988年，随后许多动物试验证实机械通气可导致膈肌肌肉萎缩和收缩功能障碍。2004年Vassilakopoulos和Petrof将这种现象命名为VIDD<sup>[2]</sup>。2008年通过成人脑死亡器官捐献者膈肌活检标本，发现膈肌纤维横截面积减少明显，18-69H的完全呼吸机控制通气导致膈肌纤维横截面积约50%下降，证实了VIDD也存在于人类<sup>[3]</sup>。同时研究发现ICU患者的膈肌功能障碍十分常见，在转入ICU时发病率可高达64%<sup>[4]</sup>。目前研究发现机械通气患者保留自主呼吸，降低呼吸机支持力度，减少通气时间，促进膈肌活动，可以缓解膈肌废用性萎缩、缓解膈肌功能障碍进展<sup>[5-7]</sup>。

### 2. 膈肌功能监测与治疗进展

伴随重症超声技术在重症医学应用范围地不断拓展，重症床旁超声也可以用于评估膈肌功能，与最大吸气压测量、跨膈压测量、膈神经传导、X线透视和MR等传统方法相比较，具有无需患者配合，易操作、耗时短、可重复、不额外增加放射性暴露的优点。超声可直观测量膈肌厚度，也可以动态评估膈肌收缩功能。超声评估膈肌功能主要有两个指标：膈肌活动度和膈肌增厚分数。由于膈肌活动度受呼吸机支持压力和呼气末正压（PEEP）支持水平影响，因此近期的研究不建议使用膈肌活动度评估机械通气患者膈肌收缩功能<sup>[8]</sup>。膈肌增厚分数常用作评估机械通气患者膈肌收缩力指标，膈肌增厚分数>30-36%提示机械通气患者可能拔管成功<sup>[9-11]</sup>。膈肌超声的操作简便易行，可以用于动态监测机械通气患者膈肌变化。通过床旁超声连续监测机械通气患者呼气末膈肌厚度发现，随机械通气时间延长，患者膈肌厚度呈进行性减少（平均每天约6%）<sup>[12]</sup>，最大减少幅度发生在机械通气最初72H<sup>[13]</sup>。

目前研究发现，通过神经肌肉电刺激方式使ICU患者骨骼肌被动运动，可以明显地增加肌肉收缩强度<sup>[14]</sup>，已逐渐成为ICU患者康复的新方法之一。而针对机体最重要的呼吸肌——膈肌，进行神经肌肉电刺激是否具有同样的效果，已成为近年来的研究热点。膈肌起搏是一种被动式呼吸肌锻炼方法，其原理是通过电刺激膈神经促使膈肌规律有效地被动收缩，根据

电极放置方法分为植入式膈肌起搏和体外膈肌起搏。动物实验中已观察到，机械通气联合膈肌起搏时膈肌横截面减小程度、膈肌结构损伤程度、II型肌纤维萎缩程度均较没有联合起搏时减少<sup>[15-16]</sup>。同时膈肌起搏可抵消机械通气对膈肌胰岛素样生长因子-1（insulin-like growth factor-1,IGF-1）表达的抑制，抑制机械通气对泛素连接酶（ubiquitin ligases）表达的上调，从而可能缓解膈肌纤维萎缩<sup>[17]</sup>。临床研究中也观察到，心胸外科患者术中短时间给与膈肌起搏可以增加近30%的膈肌纤维收缩力<sup>[18]</sup>，上述试验提示膈肌起搏或许是VIDD极具前景的治疗措施之一。植入式膈肌起搏在国外应用较多，主要适应症有：先天性中枢性肺换气不足综合征、颈4以上脊髓损伤、脑干损伤、特发性严重呼吸睡眠暂停综合征等需要长期呼吸机支持的患者<sup>[19]</sup>。由于植入式膈肌起搏需有创地植入体内电极，感染等风险较大，因此在国内的应用并不广泛。体外膈肌起搏，是我国自主研发的一种通过体表电极刺激膈神经进行膈肌被动收缩运动的方法。国内已有研究发现对中枢性呼吸衰竭患者，常规正压通气联合体外膈肌起搏可以增加胸腔内负压，提高跨肺压，提高肺顺应性，减少呼吸机做功，减少正压通气的副作用<sup>[20]</sup>。

### 3. 研究意义

本研究旨在探索体外膈肌起搏治疗对机械通气患者膈肌影响，以及对机械通气脱机成功率、机械通气时间、以及ICU住院时间的影响。若研究证实该治疗有效，或可以提高机械通气患者脱机成功率，显著减少机械通气的医疗费用。

## 三、研究目的（目标明确）

评价体外膈肌起搏治疗对机械通气患者脱机的疗效和安全性。

## 四、研究设计

前瞻性、随机对照试验。

## 五、研究方案及技术路线

### （一）研究方案

#### 1. 纳入标准：

- （1） 年龄 $\geq 18$ 岁；
- （2） 预计机械通气时间 $\geq 3$ 天。

#### 2. 排除标准：

- （1） 孕妇；
- （2） 血流动力学不稳定、休克；
- （3） 颈髓损伤、神经肌肉疾病病史；

- (4) 具有膈神经麻痹病史；
- (5) BMI $\geq$ 40kg/m<sup>2</sup>；
- (6) 存在经皮膈肌起搏禁忌症（如气胸、安装心脏起搏器）；
- (7) 拒绝签字本研究知情同意书。

### 3. 主要指标：

脱机成功率。

### 4. 次要指标：

机械通气时间，呼气末膈肌厚度，膈肌增厚分数，ICU 住院时间。

### 5. 研究分组：

体外膈肌起搏治疗组患者，从纳入研究日开始治疗，30 分钟/次，2 次/天，5 天/周，对照组不接受体外膈肌起搏治疗。

### 6. 研究方法：

#### (1) 患者入组：

满足纳入标准，不具备排除标准的患者，按住院时间的先后顺序进行编号，采用随机数字表法分配为治疗组和对照组。

#### (2) 呼吸机设置：

所有纳入患者均在压力辅助/控制通气模式下机械通气，调节控制压力支持水平，满足潮气量 8~10mL/Kg，SpO<sub>2</sub>>90%，PaCO<sub>2</sub> 维持在 35~45mmHg。ARDS 患者给以肺保护性通气策略，采用小潮气量（4~8mL/Kg）通气，保证低气道平台压（平台压<30cmH<sub>2</sub>O）。机械通气期间维持浅镇静状态（RASS 评分-1 ~ +1 分）。

#### (3) 体外膈肌起搏治疗：

- a. **电极定位：**根据解剖定位确定电极片位置，由于个体差异，需根据电刺激后膈肌移动度变化值，调整最佳位置，膈肌移动度最大部位为最佳位置，并给以记号笔标志，此后每次均在此位置继续治疗。
- b. **治疗强度选择：**治疗强度有 0~30 个单位，建议从低至高调节，在患者能耐受的情况下尽可能增加治疗强度，以实现更佳刺激效果，起搏次数 10 次/分钟；刺激频率 40 赫兹。
- c. **治疗疗程：**从纳入研究开始，30 分钟/次，2 次/天，5 天/周，至患者成功脱机、转出 ICU、或病情加重退出本研究为止，最长持续治疗时间为 28

天。

(4) **膈肌超声：**

a. **测量方法：**

患者仰卧位，床头抬高 30°，取右侧腋中线用线阵探头垂直置于胸壁，从第 8 至 9 肋间隙开始向上滑动至膈肌附着带（Zone of appositions），于此处测量膈肌厚度。分别测量吸气末、呼气末厚度，并计算膈肌增厚分数（吸气末膈肌厚度-呼气末膈肌厚度/呼气末膈肌厚度）%。测量膈肌移动度时，使用 M 模式，将相阵探头放置于肋骨下（或低位肋间隙）、锁骨中线与腋中线之间。

b. **测量时机：**

两组患者开始研究前，均测量膈肌超声作为基线值，随后每周治疗结束，自主呼吸试验时再次测量，两组均为同一研究者操作。

(5) **临床资料收集：**

a. 基本资料：年龄，性别，BMI，主要转入诊断，APACHE II 评分。

b. 呼吸力学指标：记录时间点为研究开始前，自主呼吸试验前。记录内容包括：呼吸机支持压力水平、呼吸机呼气末正压水平、呼吸系统静态顺应性(Cst)、最大吸气压(MIP)、气道闭合压(P<sub>0.1</sub>)、浅快呼吸指数(RSBI)。

c. 血气分析指标：记录时间点为研究开始前，自主呼吸试验前。记录内容包括：PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、动脉血氧合指数 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)、中心静脉血氧饱和度 (ScvO<sub>2</sub>)，动脉血乳酸浓度。

d. 安全性指标：记录时间点为研究开始前，自主呼吸试验前。记录内容包括：患者血浆肌酸磷酸激酶水平<sup>[21]</sup>，重症监护患者疼痛评估表（Critical-care pain observation tool, CPOT）<sup>[22]</sup>。

(6) **脱机流程：**

所有纳入患者，给予规范化脱机流程。患者的主治医生在对研究结果不知情条件下，判断患者是否耐受撤离机械通气。脱机失败定义为：48 小时内重新气管插管、或脱机过程中，主治医生判断自主呼吸试验（Spontaneous breathing trial, SBT）不通过，需重新有创/无创辅助通气（根据当地医疗习惯，患者于夜间计划性机械通气不定义为脱机失败），或死亡。脱机类型可分为：简单脱机，患者第一次 SBT 就成功并脱机拔管；

困难脱机，需要最多 3 次 SBT 尝试或第一次 SBT 后最多 7 天成功脱机；  
延长脱机，需要 3 次以上 SBT 尝试或第一次 SBT 后 7 天以上才能成功脱机。

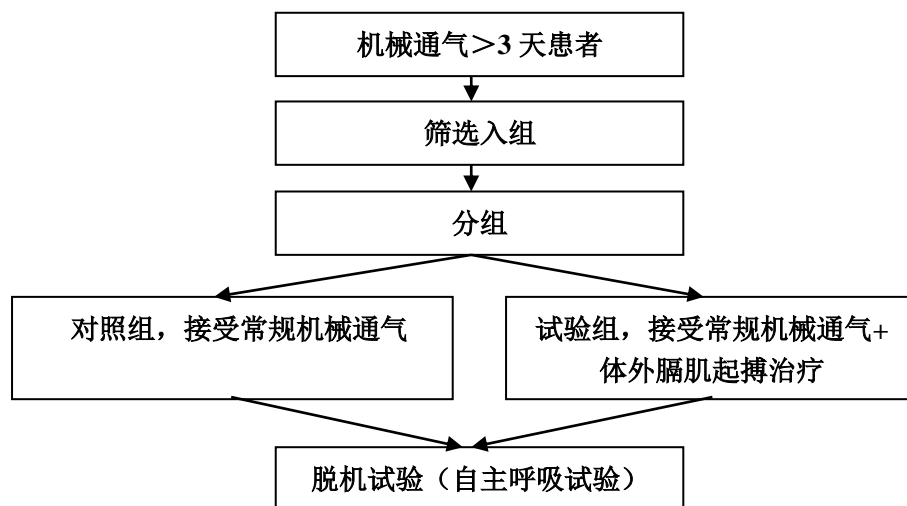
(7) **样本量计算：**

本研究样本量计算根据主要指标——脱机成功率进行计算。查阅文献发现，对照组患者脱机成功率约为 68.8%；根据前期体外膈肌起搏治疗经验总结，估计治疗组脱机成功率为 86.8%。采取两组独立样本率比较方法，令检验水准  $\alpha = 0.05$ ，检验效能  $1 - \beta = 0.80$ ，两组比例为 1: 1，经计算所需各组样本量为 80 例。

(8) **统计方法：**

收集病例报告表数据，计量资料符合正态分布，以均数±标准差表示，两独立样本均数比较用成组 t 检验，两组存在方差不齐时用 Satterthwaite 校正 t 检验；若不符合正态分布，以中位数和四分位数表示，两独立样本以秩和检验进行比较。计数资料给出各类别例数及百分比，两组率的比较用  $\chi^2$  检验，必要时用 Fisher 精确概率检验。P ≤ 0.05 认为有统计学意义。

(二) **技术路线**



## 六、安全性评价（包括不良事件、严重不良事件的定义及评估等）

### 1. 不良事件的定义

治疗过程中任何新出现的其他症状均以不良事件记录。记录内容包括症状

程度、出现时间、持续时间、处理措施经过等，并且在综合考虑合并症、合并治疗的基础上评价其与试验治疗手段的相关性。

2. 不良事件的分级评估标准
  - a) 轻度：有症状出现，但很轻微。
  - b) 中度：症状稍重，但能很好耐受。
  - c) 重度：症状严重，病人难以忍受，需要停止治疗或对症处理。
  - d) 严重：症状危及病人生命，致残或致死，需立即停止治疗或紧急处理。
3. 不良事件的处理
  - a) 发现不良事件时，医生可根据病情决定是否终止治疗，对因不良反应而停止治疗的病例应进行追踪调查，并详细记录结果。
  - b) 发现严重不良事件时，研究者应立即对受试者采取适当的保护措施，并在 24 小时内报告申办者和伦理委员会，研究者要在报告上签名并注明日期。

## 七、数据收集及管理

### 1. 数据收集

本研究采用病例报告表来评估和收集每位受试者的基线指标、结局指标和其他试验数据。每个入选病例都必须完成病例报告表地记录，病例报告表包括临床试验的所有数据记录（病例资料、试验结果、检查报告等）。

### 2. 资料管理

根据 GCP 指导原则，研究者/研究机构将保存所有研究资料，以及在 GCP 第 8 章中所要求的所有研究文件和现行法规中要求的临床研究重要文件。研究者/研究机构将采取措施以防止这些文件被意外或提前销毁。

## 八、质量管理方案

### 1. 保证受试者的入选

- a. 严格根据纳入标准、排除标准筛选受试者；
- b. 确保受试者或家属了解并签署知情同意书。

### 2. 保证研究过程的质量

- a. 完善标准体外膈肌起搏和超声操作程序，确保研究人员明确方案；
- b. 启用合格的监查团队进行监督；
- c. 需要合格及依从良好的患者。



### 3. 对研究者的要求

- a. 对临床中所有观察到的结果和异常，均应及时加以认真核实、记录以保证数据的可靠性；
- b. 临床研究中使用的各种检查项目及其仪器、设备等，均应有严格的质量标准，并确保是在正常状态下工作；
- c. 研究者应尽量减少病人的中途退出治疗，对退出的病人仍应进行分析。

## 九、项目风险获益的预评估及风险控制预案

### 1. 风险获益预评估

本研究拟采取的体外膈肌起搏治疗方法，是一种通过体外电极片经皮电刺激双侧膈神经，从而使膈肌被动收缩的治疗方案。由于采取体外无创的方式，具有治疗损伤小，患者依从性高的特点。本研究采取动态评估患者疼痛反应、肌红蛋白含量，预计可以进一步减少潜在风险。起搏电极片价格较低，且同一位患者可以反复使用，若能证实可以改善呼吸机相关膈肌功能障碍，改善机械通气患者脱机成功率，缩短机械通气时间，预计可以节省较多社会、家庭医疗费用。

### 2. 风险控制预案

研究者需认真记录研究中任何新出现不良事件，评估不良事件的分级，评价其与试验治疗手段的相关性，根据病情决定是否终止治疗，并做好追踪调查、上报申办者和伦理委员会。

## 十、参考文献

1. Powers SK, Wiggs MP, Sollanek KJ, et al. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: cause and effect. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*[J]. 2013 Sep;305(5):R464-77.
2. Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am j Respir Crit Care Med*[J]. 2004 Feb 1;169(3):336-41.
3. Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*[J]. 2008 Mar 27;358(13):1327-35.
4. Demoule A, Jung B, Prodanovic H, et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact: a prospective study. *Am j Respir Crit Care Med*[J]. 2013 Jul 15;188(2):213-9.
5. Umbrello M, Formenti P, Longhi D, et al. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care*[J]. 2015 Apr 13;19:161.
6. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in human. *Am J Respir Crit Care Med*[J]. 2011 Feb 1;183(3):364-71.
7. Lee EP, Hsia SH, Hsiao HF, et al. Evaluation of diaphragmatic function in mechanically ventilated children: An ultrasound study. *PLoS One*[J]. 2017 Aug 22;12(8):e0183560.

8. Umbrello M, Formenti P, Longhi D, et al. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care*[J]. 2015 Apr 13;19:161.
9. Ferrari G, De Filippi G, Elia F, et al. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit Ultrasound J*[J]. 2014 Jun 7;6(1):8.
10. DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, et al. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax*[J]. 2014 May;69(5):423-7.
11. Farghaly S, Hasan AA. Diaphragm ultrasound as a new method to predict extubation outcome in mechanically ventilated patients. *Aust Crit Care*[J]. 2017 Jan;30(1):37-43.
12. Grosu HB, Lee YI, Lee J, et al. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest*[J]. 2012 Dec;142(6):1455-1460.
13. Schepens T, Verbrugghe W, Dams K, et al. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. *Crit Care*[J]. 2015 Dec 7;19:422.
14. Maffiuletti NA, Roig M, Karatzanos E, et al. Neuromuscular electrical stimulation for preventing skeletal-muscle weakness and wasting in critically ill patients: a systematic review. *BMC Med*[J]. 2013 May 23;11:137.
15. Reynolds SC, Meyyappan R, Thakkar V, et al. Mitigation of ventilator-induced diaphragm atrophy by transvenous phrenic nerve stimulation. *Am J Respir Crit Care Med*[J]. 2017 Feb 1;195(3):339-348.
16. Masmoudi H, Coirault C, Demoule A, et al. Can phrenic stimulation protect the diaphragm from mechanical ventilation-induced damage? *Eur Respir J*[J]. 2013 Jul;42(1):280-3.
17. Yang M, Wang H, Han G, et al. Phrenic nerve stimulation protects against mechanical-induced diaphragm dysfunction in rats. *Muscle Nerve*[J]. 2013 Dec;48(6):958-62.
18. Ahn B, Beaver T, Martin T, et al. Phrenic nerve stimulation increases human diaphragm fiber force after cardiothoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med*[J]. 2014 Oct 1;190(7):837-9.
19. Abdunnur SV, Kim DH. Phrenic Nerve Stimulation: Technology and Clinical Applications. *Prog Neurol Surg*[J]. 2015;29:64-75.
20. 邓义军, 嵇友林, 陈兰平等. 正压机械通气与膈肌起搏联合通气对呼吸衰竭患者呼吸力学的影响. *中国危重病急救医学*[J]. 2011, 23(4):213-215.
21. Silva PE, Babault N, Mazullo JB, et al. Safety and feasibility of a neuromuscular electrical stimulation chronaxie-based protocol in critical ill patients: A prospective observational study. *J Crit Care*[J]. 2017 Feb;37:141-148.
22. Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, et al. Validation of critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care*[J]. 2006 Jul;15(4):420-7.

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/atm-22-4145>