

附件 2

密级：

辽宁省省直医院改革重点临床科室 诊疗能力建设项目任务书

项目名称：严重脓毒症/感染性休克相关凝血功能障碍规范化诊断与抗凝治疗
标准平台的建立

项目编号：

项目单位：中国医科大学附属第一医院 (公章)

项目负责人：



(签字)

项目起止日期：2015 年 1 月 4 日至 2017 年 12 月 30 日

辽宁省卫生计生委
二〇一四年 月

辽宁省省直医院改革重点临床科室诊疗能力

建设项目信息表

填表说明: 1. 组织机构代码指企事业单位国家标准代码, 无组织机构代码的单位填写"000000000";
2. 单位名称、单位公章名称及单位开户名称必须一致, 如有特殊情况, 需说明理由。

项目编号		项目名称	严重脓毒症/感染性休克相关凝血功能障碍规范化诊断与抗凝治疗标准平台的建立				
本项目预算经费		390 (万元); 其中: 省专项经费: 195 (万元), 自筹: 195 (万元)。					
起始时间		2015 年 1 月		终止时间		2017 年 12 月	
项目承担单位	单位名称	中国医科大学附属第一医院					
	单位组织机构代码	41058161-0		单位法人代表姓名		尚红	
	单位开户名称	中国医科大学附属第一医院					
	开户银行 (全称)	建行沈阳铁路支行					
	银行账号	21001460008052503344					
	单位地址	沈阳市和平区南京北街 155 号		邮政编码		110001	
	联系电话			传真电话			
	电子邮箱						
相关责任人	项目负责人	姓名	马晓春	性别	男	身份证号码	210104196103260516
		工作单位	中国医科大学附属第一医院				
		学位	(1) 1. 博士 2. 硕士 3. 学士 4. 其他				
		职称	(1) 1. 高级 2. 中级 3. 初级 4. 其他				
		电话号码	024-83282261		手机号码	13840192939	
		电子邮箱	xcma2972@sina.com		邮政编码	110000	
		通信地址	沈阳市和平区南京北街 155 号				
	项目联系人	姓名	孙旖旎		传真号码	024-83282631	
		电话号码	024-83282261		手机号码	13700017130	
		电子邮箱	sunnyini_1006@sina.com				
	财务部门负责人	姓名	李杰		身份证号码	210102195505073417	
		电话号码	024-83282039		手机号码	13700053318	
		电子邮箱	Lijie_0507@sina.com				

项目组人数	18	高级 博士	5人 3人	中级 硕士	5人 1人	初级 学士	4人 人	其他 其他	4人 人
投入人月数	为本项目投入工作时间和人数： 8 人月								
协作单位 (可添加)	序号	单位名称			组织机构代码		专项经费(万元)		
	1	中国医学科学院北京协和医院			40001291-6		3.5		
	2	四川大学华西医院			45075613-9		3.5		
	3	中山大学附属第一医院			45541602-9		3.5		
	4	武汉大学中南医院			70713712		3.5		
	5	哈尔滨医科大学附属二院			41400453-8		3.5		
	6	东南大学中大医院			46600770-6		3.5		
	7	浙江医院			47005173-4		3.5		
	8	大连医科大学附属第一医院			42243630-6		3.5		
	9	中国医科大学附属盛京医院			41058159-X		3.5		
项目类型	<input type="checkbox"/> 技术转化与集成研究 <input type="checkbox"/> 实用技术转移与推广 <input checked="" type="checkbox"/> 技术标准研究与推广 <input type="checkbox"/> 适宜技术 <input type="checkbox"/> 高新技术								
创新类型	(1) 1. 原始创新 2. 集成创新 3. 引进消化吸收再创新								
主要内容 (400字以内)	<p>第一阶段通过前期的科研表格，在全国范围内进行大样本的临床流行病学调查，统计 ICU 中严重脓毒症及脓毒症 DIC 的发生率及影响预后的相关因素，并通过国际目前推行的诊断 DIC 的 ISTH 与 JAAM 标准，总结脓毒症 DIC 的发生发展规律，利用血栓弹力图 (TEG) 及凝血与血小板分析仪 (Sonoclot) 等全血凝血检测仪器，床旁实时动态监测，结合传统的凝血与纤溶指标及新的凝血相关的生物标志物，建立实验室凝血监测分析流程，从中筛选出早期诊断 DIC 的敏感性与特异性较好的指标，制定符合我国的脓毒症 DIC 诊断标准。</p> <p>第二阶段拟在全国具有代表性的十家三甲医院 ICU 中进行普通肝素治疗严重脓毒症的前瞻性随机对照研究。结合新的实验室凝血及肝素活性的监测手段，以微循环指标为参考，确定治疗脓毒症 DIC 中普通肝素的用药时机，给药方案，安全剂量及监测手段，以及肝素治疗可能带来的副作用及应对策略。制定严重脓毒症治疗过程中肝素的适应症与禁忌证，最终形成普通肝素治疗严重脓毒症 DIC 的规范化治疗体系。</p>								
预期成果	1. 行业指南 (√) 2. 技术标准 () 3. 新技术、新产品 () 4. 论文论著 (√) 5. 研究(咨询)报告 (√) 6. 其它 ()								
预期知识产权	申请国外发明专利 项；国内发明专利 项 获得国外发明专利 项；国内发明专利 项 申请著作权 1 项；其它 项 获得著作权 1 项；其它 项								

一、目标与任务

1、项目总体任务和目标

总目标：建立严重脓毒症相关凝血功能障碍的规范化诊断标准与抗凝治疗体系

2、项目任务分解（依据项目实施方案填写，各任务单元的集成构成项目总体任务，并能够相对独立表达和评价）

分目标 1：明确脓毒症 DIC 的概念及其与其他原因导致 DIC 的本质区别。

与总目标的关系：是完成总目标的基础与前提

分目标 2：通过在全国范围重症领域的大样本的流行病学调查，得到我国脓毒症凝血功能障碍患者的基本数据同时验证国际提出的 DIC 诊断标准是否适用于我国。

与总目标的关系：是总目标中重要的组成部分；

分目标 3：利用新的凝血监测手段结合传统的凝血指标，建立实验室凝血监测平台，为 DIC 的诊断提供有力的实验室证据。

与总目标的关系：是总目标能实现的技术保障；

分目标 4：在全国范围内开展前瞻性，多中心肝素干预的临床随机对照研究，建立脓毒症 DIC 的规范化综合治疗体系，最终达到降低严重脓毒症病死率的目的。

与总目标的关系：该目标为完成 1，2，3 分目标前提下设立的最终目标

3、项目主要研究内容

（1）研究内容

第一阶段通过前期的科研表格，在全国范围内进行大样本的临床流行病学调查，统计 ICU 中严重脓毒症及脓毒症 DIC 的发生率及影响预后的相关因素，并通过国际目前推行的诊断 DIC 的 ISTH 与 JAAM 标准，总结脓毒症 DIC 的发生发展规律，利用血栓弹力图（TEG）及凝血与血小板分析仪（Sonoclot）等全血凝血检测仪器，床旁实时动态监测，结合传统的凝血与纤溶指标及新的凝血相关的生物标志物，建立实验室凝血监测分析流程，从中筛选出早期诊断 DIC 的敏感性与特异性较好的指标，制定符合我国的脓毒症 DIC 诊断标准。

第二阶段拟在全国具有代表性的几家三甲医院 ICU 中进行普通肝素治疗严重脓毒症的前瞻性随机对照研究。结合新的实验室凝血及肝素活性的监测手段，以微循环指标为参考，确定治疗脓毒症 DIC 中普通肝素的用药时机，给药方案，安全剂量及监测手段，以及肝素治疗可能带来的副作用及应对策略。制定严重脓毒症治疗过程中肝素的适应症与禁忌证，最终形成普通肝素治疗严重脓毒症 DIC 的规范化治疗体系。

（2）研究方法和路线

研究方法：

第一阶段：观察性研究

1. 全国流行病学调查

在全国东北，华北，东南，西南各个地区各级别医院的 ICU 施行大型立体横断面研究调查，通过大样本的临床流行病学研究，建立我国的严重脓症患者凝血功能监测的数据库，得到基脓毒症 DIC 的基本数据。

2. 数据库建立

设计临床监测脓毒症相关的凝血功能障碍的科研表格，要求各中心严格按照纳入与排除标准筛选入组患者。根据实验方案，记录患者的基本信息，包括入 ICU 的主要原因，发生感染的部位，及入组前的基本信息与用药情况，同时记录患者入 ICU 前，入组时（T-0h），T-6h，T-12h，T-24h，T-48h 时患者的生命指标，实验室常规指标（凝血指标包括血小板计数，D-二聚体，纤维蛋白原降解产物，纤维蛋白原，凝血时间，抗凝血酶等），进行每日的 APACHE 与 SOFA 评分，ISTH 及 JAAM 评分，并按随访表跟踪患者预后（器官功能改善情况，ICU 生存率及 28 天生存率）。

3. 实验室诊断

利用床旁凝血检测仪，包括血栓弹力图及凝血与血小板分析仪，在 T-0h，T-6h，T-12h，T-24h，T-48h 各时间点进行全血凝血功能的监测。将两种仪器得到的结果分别与同时时间点的 ISTH 与 JAAM 标准相比较，判断其对于脓毒症 DIC 诊断的特异性与敏感性，并分析反应凝血过程的各个指标与炎症反应，微循环及预后的关系。

4. 分子生物学检测

在以上各时间点按照实验方案采集患者血标本，进行适当处理后将样本标记保存，用以后期进行凝血，炎症反应及内皮细胞相关分子标记物的测量与检验。

5. 微循环监测

入组后，在 T-0h，T-6h，T-12h，T-24h，T-48h 各时间点，利用脉搏指示连续心排量检测仪（PICCO）实施血流动力学监测，利用正交极化光谱成像（OPS）技术及活体血管成像仪动态观察脓症患者舌下微循环的变化，同时检测患者的呼吸，循环及肝肾功能；

第二阶段：干预性实验

肝素治疗严重脓毒症的临床前瞻随机对照试验（RCT）在十家协作的全国 ICU 中心，严格按入选与排除标准纳入研究对象，并联网建立数据平台进行统一监控管理。所有入选患者均按照 2012 年 SSC 指南进行规范化治疗，入选患者应于诊断 24h 内接受实验干预，按随机数字法进行分组：

A. 肝素治疗组：给予肝素治疗，肝素钠注射（2ml:12500IU）

加入 50 毫升的生理盐水，24 小时持续静脉泵入，总疗程为 7 天，或直到患者死亡、转出或中断治疗；

B. 安慰剂对照组：将肝素注射液改为等量的生理盐水，疗程为 7 天，或直到患者死亡、转出或中断治疗；

数据库中应记录患者的基础数据，包括人口统计学信息，基础疾病情况（高血压，糖尿病，恶性肿瘤，血液透析及应用免疫抑制剂等），治疗前及治疗开始 D1、D2、D3、D7、D14 及转出 ICU 的器官功能状态、疾病严重程度评分及凝血指标（PT，APTT，PLT，Fib，D-D，FDP，JAAM 评分，ISTH 评分），感染情况及相关的用药史及治疗史。预后指标包括入选患者 ICU 生存率，28 天生存率，住院生存率以及住 ICU 时间（d），机械通气时间（d），应用血管活性药物时间（d）；并以 28 天为限评估患者离开 ICU 时间（d），撤离机械通气时间（d）及停用血管活性药的时间（d）（若患者未存活到 28 天则记为 0 天）。记录患者在肝素治疗过程中发生并发症的情况，包括自发性出血（皮肤黏膜和穿刺点渗血、颅内出血、胃肠道出血、呼吸道出血等）、肝素相关血小板减少、过敏反应及其他不良反应。肝素活性的监测：治疗过程中，需在使用肝素之前及之后的 1h，及以上规定的时间点，利用 ACL-TOP500 进行肝素活性与抗凝血酶的监测。

技术路线：

第一阶段

确定全国流调的范围及实施方案——通过网络建立严重脓症患者填报体

系---建立严重脓毒症 DIC 的数据库并进行统计分析

第二阶段

选定 10 家三甲医院 ICU 中心，制定实验方案，确定样本量及研究时限---各协作单位严格纳入研究对象，并进行数据收集与标本采集---过程有第三方监督与质控---通过数据整理与统计分析得到实验结论---建立符合我国的严重脓毒症 DIC 的诊断评分体系。

第三阶段

10 家单位纳入符合新的严重脓毒症 DIC 诊断标准的患者---按 RCT 实验要求进行多中心前瞻性，肝素干预的试验---得到结果，分析肝素用于治疗严重脓毒症的有效性、安全性。

(3) 要解决的主要技术难点和问题

1. 临床科研表格设计不完善或不准确。对策：通过各中心负责人召开启动会，详细讨论关于表格设计的细节，并整理意见，分析可行性后进行调整和修改；

2. 在研究过程中出现执行力度不够，如填表不及时，信息不准确等。对策：由项目负责人作为总负责，各医院负责人共同成立质量控制委员会，设计科研方案，制定详细的操作流程，指派监察员不定期监督完成情况并反馈至质控委员会，每 3 个月召开一次质控会议，听取中心质控小组报告，对普遍存在的问题共同商讨后决定。

(4) 项目创新点

目前国内外对 DIC 概念认识模糊，通过我们团队长期的临床观察和试验研究发现，目前国际通用的 DIC 的诊断标准存在明显的缺陷，该标准未能将脓毒症所致的获得性凝血病与创伤或失血所致的稀释性凝血病想区别，选取的凝血指标敏感性和特异性并不是非常好，因此我们通过多中心，大样本的临床调查研究，分析 DIC 发生过程中影响预后的主要凝血指标及其与病情严重程度的相关性，最终制定新的针对严重脓毒症所致的凝血功能障碍的诊断标准，是国际先进，国内首推的具有重要临床指导意义的科研项目。

二、预期成果及考核指标

1. 主要技术指标（如形成的新技术新产品、行业指南、技术标准、论文论著、研究报告、知识产权等数量、指标及其水平）

- [1] 本项目预期在国内建立脓毒症 DIC 的监测网与数据库；
- [2] 制定符合我国国情的行业内关于严重脓毒症/感染性休克凝血功能障碍的诊治指南，规范国内严重脓毒症 DIC 的诊断标准与抗凝治疗标准，积极推动国际上严重脓毒症 DIC 诊断体系的规范化与抗凝治疗的统一化；
- [3] 主持编撰全国 DIC 专科教材(人民卫生出版社已约稿)，并参与撰写本科与研究生教材中的重症凝血的部分；
- [4] 组织辽宁省及全国学术会议，积极推广研究成果，其中实验室凝血监测平台申请国家专利；
- [5] 发表 SCI 收录文章 6-8 篇，国内一、二类核心期刊发表文章 10-12 篇。

2. 预期获得主要经济和社会效益

- [1] 该项目是根据 ICU 中的常见疾病——严重脓毒症提出的临床难题，关于严重脓毒症 DIC 的诊断及治疗的问题，通过该项目力图将临床经验通过数据库资料的整理分析，得到循证医学证据，以期建立符合我国的脓毒症 DIC 的诊断评分体系及规范化的抗凝治疗方案，从而提高该疾病诊断的敏感性与准确性，最终改善严重脓毒症患者的器官功能并降低病死率。
- [2] 通过全国范围的调查，建立严重脓毒症患者的数据库，以更方便地掌握我国严重感染患者的第一手临床资料。
- [3] 因 ICU 患者花费巨大，给社会及家庭均带来巨大压力。因此，提高严重脓毒症早期 DIC 的诊断率有助于医生早期干预，降低 ICU 住院时间及住院费用，真正减轻患者的负担，同时提高卫生服务治疗，降低社会医疗成本。
- [4] 在治疗方面，普通肝素作为经典抗凝药价格低廉，疗效确切，便于监测，作为治疗严重脓毒症 DIC 的药物，具有重大的卫生经济学价值

3. 人才队伍建设等其他应考核的指标

通过组织全国的研究协作组和全国会议，积极推广并加强全国各级 ICU 对于脓毒症 DIC 的重新认识与诊疗标准的认识，在全省乃至全国起到辐射带动作用。

三、任务单元设置及分工情况

任务单元名称	牵头单位	任务单元负责人	研究内容	考核指标	专项经费(万元)	参与单位	研究内容及考核指标
1、多中心观察实验	中国医科大学附属第一医院	马晓春	全国流行病学调查, 10 家合作单位观察性研究	搜集流行病学资料, 形成论文 1-2 篇	60	10 家参研单位	
2、DIC 数据库建立	中国医科大学附属第一医院	马晓春	设计临床检测脓毒症相关的凝血功能障碍的科研表格	国内外大型会议上汇报推广	110	中国医科大学附属第一医院	
3、肝素干预的全国多中心 RCT 研究	中国医科大学附属第一医院	马晓春	10 家协作的全国 ICU 中心, 纳入研究对象, 随机对照研究肝素之力啊严重脓毒症的效果	建立脓毒症 DIC 诊疗指南, 主持编撰全国 DIC 专科教材, 发表 SCI 论文 6-8 篇, 中文核心期刊论文 8-10 篇	220	10 家参研单位	

四、项目实施年度计划及年度目标

年度	年度计划	年度目标
2015 年度	完成全国调研工作及第一阶段的多中心观察实验	搜集全国 ICU 数据, 形成论文 1-2 篇
2016 年度	脓毒症 DIC 数据库的建立	形成论文 3-5 篇, 初步结果在国内外大型会议上汇报推广
2017 年度	肝素干预的全国多中心 RCT 研究	建立脓毒症 DIC 诊疗指南, 及全国实验室凝血监测网, 形成中文核心期刊论文 6 篇, SCI 6-8 篇

五、主要研究人员

填表说明:		1.职称分类: A、正高级 B、副高级 C、中级 D、初级 E、其他; 2.人员分类代码: A、项目负责人 B、项目骨干 C、其他研究人员; 3.签字处需由本人签字					
序号	姓名	身份证号码	工作单位	技术职称	业务专业	人员分类	签字
1	马晓春	210104196103260516	中国医科大学附属第一医院	教授	重症医学	A	
2	章志丹	210102197402093027	中国医科大学附属第一医院	副教授	重症医学	B	
3	秦正刚	210304197609081211	中国医科大学附属第一医院	副教授	重症医学	B	
4	梁英健	210621197104070085	中国医科大学附属第一医院	副教授	重症医学	B	
5	郑振	211202197505010518	中国医科大学附属第一医院	讲师	重症医学	B	
6	朱然	210105197807021426	中国医科大学附属第一医院	讲师	重症医学	B	
7	肇冬梅	210122197812200628	中国医科大学附属第一医院	讲师	重症医学	B	
8	李旭	210122198105283043	中国医科大学附属第一医院	副教授	重症医学	B	
9	张晓娟	210102197609255329	中国医科大学附属第一医院	讲师	重症医学	B	
10	王亮	210602198301201019	中国医科大学附属第一医院	讲师	重症医学	B	
11	李志亮	210724197904120612	中国医科大学附属第一医院	助教	重症医学	C	
12	陈松	210703198407073213	中国医科大学附属第一医院	博士研究生	重症医学	C	
13	李鑫	210504198310100567	中国医科大学附属第一医院	博士研究生	重症医学	C	
14	刘一娜	210102198504185322	中国医科大学附属第一医院	博士研究生	重症医学	C	
15	陈铭铭	211282198607020027	中国医科大学附属第一医院	助教	重症医学	C	
16	孙旖旎	210102198610066028	中国医科大学附属第一医院	助教	重症医学	C	
17	朱承睿	210105198801253124	中国医科大学附属第一医院	助教	重症医学	C	
18	张芳晓	210102198810101828	中国医科大学附属第一医院	硕士研究生	重症医学	C	

签字页

项目单位（公章）



法定代表人（签字）

2014年12月2日

项目负责人（签字）

[Handwritten signature]

2014年12月1日

财务负责人（签字）

[Handwritten signature]

2014年12月2日

项目立项单位：辽宁省卫生和计划生育委员会（公章）



负责人（签章）

