

2012年1月至2025年6月脓毒症和脓毒症休克患者随机对照试验的对照组药物选择分析[△]

赵以览*, 马思楠, 杨 婷, 王佳甜, 龚黄鑫, 陈柯宇, 王 娜, 王 岩[#](西安交通大学第二附属医院药学部, 西安 710114)

中图分类号 R965.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)01-0014-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.01.002



摘要 目的:评价脓毒症和脓毒症休克患者进行随机对照试验(RCT)时对照组药物的选择合理性。方法:检索WHO ICTRP和PubMed数据库,搜索2012年1月至2025年6月脓毒症和脓毒症休克患者液体复苏或抗感染治疗的临床研究,提取注册时间、样本量、研究阶段、状态、设计、对照组和研究组药物以及研究结果等相关信息。查阅全球性的《拯救脓毒症运动指南》(以下简称“SSC指南”)不同年份版本的相关内容,对RCT中对照组所选择药物的合理性进行评价。结果:该研究共纳入58项RCT,其中16项RCT的研究状态为已完成。17项RCT公开发表了主要结果指标的数据,其中液体复苏研究13项,抗感染治疗研究4项;41项RCT未公开发表研究数据。13项公布数据的液体复苏研究中,有12项来自PubMed,1项来自研究国临床研究网站。58项RCT中存在对照组设计缺陷的有7项,其中液体复苏研究6项,抗感染治疗研究1项。3项RCT的主要结局具有统计学意义,全部为液体复苏研究。6项RCT被SSC引用,其中液体复苏研究5项,抗感染治疗研究1项。结论:在涉及液体复苏的脓毒症和脓毒症休克RCT中,对照组的药物选择需改进。现有RCT未能明确治疗药物选择与临床结果之间的相关性,且SSC指南中引用的RCT较少。未来需开展更多设计严谨的RCT,为临床治疗和循证提供支持。

关键词 重症;脓毒症;脓毒症休克;随机对照试验;拯救脓毒症运动指南

Analysis of Drug Selection for Control Group in Randomized Controlled Trials of Patients with Sepsis and Septic Shock from Jan. 2012 to Jun. 2025[△]

ZHAO Yilan, MA Sinan, YANG Ting, WANG Jiatian, GONG Huangxin, CHEN Keyu, WANG Na, WANG Yan (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710114, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the rationality of drug selection for control group in randomized controlled trials (RCT) of patients with sepsis and septic shock. **METHODS:** WHO ICTRP and PubMed databases were retrieved to collect RCTs of fluid resuscitation or antimicrobial treatment in patients with sepsis or septic shock from Jan. 2012 to Jun. 2025. Key information including registration time, sample size, study phase, study status, study design, drugs administered in the control and intervention groups, and results were extracted. Relevant sections of different versions of the global *Surviving Sepsis Campaign Guidelines* (hereinafter referred to as the “SSC Guidelines”) were systematically reviewed to assess the rationality of drug selection for control group in RCT. **RESULTS:** A total of 58 RCTs were included, among which 16 RCTs were indicated as completed in terms of study status. Seven-teen studies had publicly released data on the outcomes, categorized by intervention type into 13 fluid resuscitation studies and 4 antimicrobial treatment studies. The data from 41 RCTs were not made public. Among the 13 fluid resuscitation studies with published data, 12 were sourced from PubMed, and 1 was from the report of the clinical study website. Among the 58 RCTs, 7 exhibited flaws in their control group design, including 6 studies on fluid resuscitation and 1 on antimicrobial therapy. Of the 3 RCTs that showed statistical significance in the primary outcomes, all were in the field of fluid resuscitation. Six studies were cited by the SSC guidelines, including 5 fluid resuscitation studies and 1 antimicrobial treatment study. **CONCLUSIONS:** Overall, the selection of interventions in control group of RCT investigating fluid resuscitation in patients with sepsis or septic shock has some irrational phenomenon. Existing RCTs have not clearly elucidated the correlation between intervention selection and clinical outcomes, and the number of

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 72274153)

* 药师。研究方向:临床药学。E-mail: zhaoyilan97@163.com

通信作者:副研究员。研究方向:临床药学与药事管理。E-mail: wangyan0819@mail.xjtu.edu.cn

RCT cited in the SSC guidelines remains limited. More well-designed RCTs need to be conducted to provide support for clinical treatment and evidence-based practice.

KEYWORDS Critical ill; Sepsis; Septic shock; Randomized controlled trial; Surviving Sepsis Campaign Guidelines

脓毒症和脓毒症休克是以感染诱发、免疫失调为特征,伴随急性器官功能障碍与高死亡风险的复杂疾病^[1]。尽管该病的相关治疗取得了进展,但在全球范围内仍带来较大的疾病负担。随机对照试验(RCT)作为新药审批标准治疗方案确立的基础,应为受试者提供现有研究下的最佳可用干预^[2]。然而,现有的大量 RCT 存在设计缺陷的问题,此类方法学偏差将引起研究质量不佳,效果受损,从而导致“研究浪费”,甚至会得出误导性结论而难以指导实践^[3]。

《拯救脓毒症运动指南》(以下简称“SSC 指南”)作为全球性的共识,其 2021 年^[4]、2016 年^[5]和 2012 年^[6]的版本分别于 2021 年 11 月、2017 年 1 月和 2013 年 2 月发布,其中液体复苏与抗感染治疗被列为重点干预领域^[7]。随着现代医学的发展,开展的 RCT 数量逐渐增加,与此同时,方法学缺陷的研究亦随之涌现。肿瘤^[8]和风湿疾病^[9]方向的研究表明,在已批准上市药物的研究阶段,存在许多研究方案设计缺陷的 RCT,大多表现为对照组药物的选择不具有合理性。由于这些研究结果影响了药物的上市批准决策,美国国家癌症研究所实施了针对肿瘤治疗的临床研究质量改进计划^[10]。但对于临床表现复杂多变、病情严重的脓毒症和脓毒症休克的患者,未有对其相关临床研究进行评价的报道。本研究旨在评价脓毒症和脓毒症休克 RCT 的对照组药物选择,为今后相关研究的设计提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从世界卫生组织国际临床试验注册平台(WHO ICTRP)中提取 2012 年 1 月至 2025 年 6 月发布的重症脓毒症和脓毒症休克 RCT,包括液体复苏和抗感染治疗(抗感染治疗中包括经验性广谱治疗和基于明确感染源的病原治疗)2 个方面。使用 PubMed 进行同样的筛选,限定发布的文章类型为“Clinical Trial”“Clinical Study”和“Randomized Controlled Trial”,观察研究是否为上述日期范围内的 RCT,否则不纳入。WHO ICTRP 为跨国临床研究数据的集合库,当其收录信息与各国官方注册机构公示数据存在差异时,以该国权威注册平台发布的记录为准。按照上述标准筛选出的所有 RCT,研究组与对照组仅在所用药物上存在差异,其余研究条件均保持一致。

排除标准:(1)重复条目;(2)治疗的主要目的非液体复苏或抗感染(如免疫治疗、抗凝等);(3)纳入了未成年(<18 岁)、妊娠期患者的研究;(4)传统中药、生物制品、病因探究(如血流动力学与生物标志物)、治疗方式(如不同治疗时间、不同给药方式、限制或标准给药、阶梯与降级、个性化治疗等)和医疗设备的研究;(5)0 期、I 期研究;(6)药动学和生物等效性研究、治疗药物监测研究;(7)单臂研究、剂量依赖性研究、剂量探究研究;(8)通过比较临床研究网站和已发表文献,关键信息缺失(如没有相关伦理审批信息)的研究。

1.2 方法

提取各项研究的详细信息。本研究是对现有公开数据的

二次研究,无需伦理审批和知情同意,不涉及人体受试者、个人信息或任何样本。若出现已发表文献与临床研究注册平台所披露信息不一致的情形,以发表文献为准。如研究者进行了与已发布研究方案不同但未重新注册的二次分析,则仍以研究方案注册时的信息为准。

1.3 对照组评价

研究中的对照组包括安慰剂对照组、标准治疗/常规护理对照组(或类似同义表述)、具体的研究药物对照组。首先,检索 2012 年版、2016 年版、2021 年版 SSC 指南的内容,明确推荐的治疗方案。然后,阅读已发表的文献和方案,以确定对照组药物,并与指南推荐进行比对分析,从而进行评估。对于说明使用了活性药物的标准治疗(或类似同义表述)的研究,依据活性药物评价。对于对照组不能明确的研究,不纳入讨论。

1.4 结果与指南引用评价

阅读相关文献,无论其结果是否有统计学意义,找出研究结果的倾向性。检索 SSC 指南,查找是否有引用相关研究及其内容,明确是否被 SSC 引用。

1.5 统计学方法

所有统计分析及图表绘制均通过 Excel 软件完成。针对研究中涉及的分类型变量,采用频数(n)和百分比(%)进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 RCT 筛选结果与临床研究的一般情况

经过筛选,共纳入 58 项 RCT,见图 1。纳入的临床研究的基本特征见表 1。

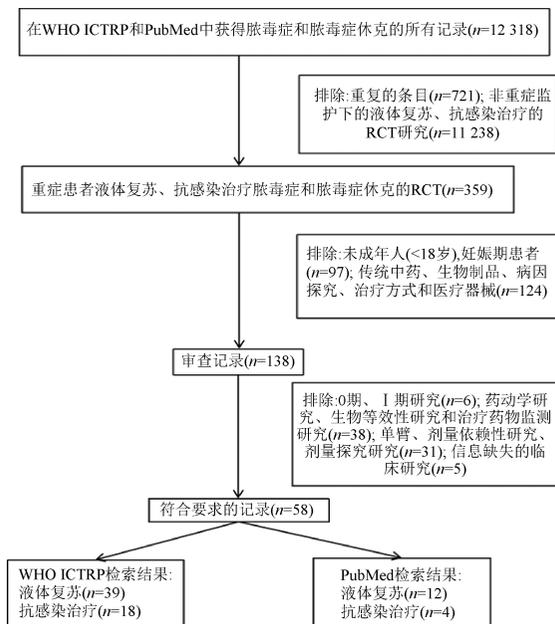


图 1 RCT 筛选流程与结果

2.2 可检索到研究结果的临床研究

液体复苏 RCT 中,13 项可检索到研究结果,27 项未报告

表 1 纳入的临床研究的基本特征

项目	特征	RCT 数量/项		合计 (n=58)
		液体复苏 RCT (n=40)	抗感染治疗 RCT(n=18)	
期别	II 期	1	1	2
	III 期	8	6	14
	IV 期	13	5	18
	II/III 期	1	2	3
	III/IV 期	1	0	1
	NA	16	4	20
	≤100	9	3	12
总入组人数	101~300	11	5	16
	301~500	11	3	14
	501~1 000	0	3	3
	>1 000	8	4	12
	未注明	1	0	1
	有确切病例数	10	1	11
	无确切病例数	30	17	47
中国/其他国家	中国	13	2	15
	其他国家	27	16	43
研究状态	完成	11	5	16
	进行中	14	6	20
	中止、停止	4	0	4
	尚未招募	5	4	9
	未知	6	3	9

注：“NA”表示数据缺失，或 RCT 中未报告该信息。

表 2 可检索到研究结果的液体复苏 RCT 的详细信息和研究评价

编号	来源	年份	临床研 究网站 的状态	对应 SSC 指南的发 布时间	对照组内容	研究组内容	对照组 评价	结果倾向	SSC 指 南引用 情况
NCT05357339	均有	2021 年(9 月)	已完成	2016 年	晶体液	人血白蛋白注射液(20%)	合理	人血白蛋白注射液(20%)*	—
NCT04540094	均有	2020 年	已完成	2016 年	平衡晶体液	人血白蛋白注射液(5%)	合理	平衡晶体液	—
NCT03685214	PubMed	2019 年	进行中	2016 年	0.9%氯化钠注射液	醋酸纳林格注射液	合理	醋酸纳林格注射液	—
NCT03869385	Clinical Trials	2019 年	中止	2016 年	晶体液	人血白蛋白注射液(20%)	合理	人血白蛋白注射液(20%)	—
NCT02721654	均有	2017 年	已完成	2016 年	晶体液+0.9% 氯化钠注射液	晶体液+平衡晶体液 (Plasma-Lyte 148)	合理	晶体液+平衡晶体液 (Plasma-Lyte 148)	2021 年版引用
NCT02875873	均有	2017 年	已完成	2016 年	0.9%氯化钠注射液	平衡晶体液(Plasma-Lyte 148)	合理	平衡晶体液(Plasma-Lyte 148)	2021 年版引用
NCT02721238	均有	2016 年(12 月)	已完成	2016 年	平衡晶体液 (Plasma-Lyte 148)	人血白蛋白注射液(20%)	合理	人血白蛋白注射液(20%)*	—
ChiCTR-IOR-16009176	均有	2016 年(8 月)	进行中	2016 年	0.9%氯化钠注射液	钠钾镁钙葡萄糖注射液、 平衡晶体液(林格氏液)	合理	钠钾镁钙葡萄糖注射液、 平衡晶体液(林格氏液)	—
NCT02547779	均有	2015 年	已完成	2012 年	0.9%氯化钠注射液	平衡晶体液	合理	平衡晶体液	2021 年版引用
NCT02444988	均有	2015 年	已完成	2012 年	0.9%氯化钠注射液	平衡晶体液	合理	平衡晶体液	2021 年版引用
NCT02462902	均有	2014 年	已完成	2012 年	0.9%氯化钠注射液	人血白蛋白注射液(5%)	合理	人血白蛋白注射液(5%)*	—
NCT01337934	均有	2013 年	已完成	2012 年	乳酸钠林格注射液	乳酸钠林格注射液+人血 白蛋白注射液(4%)	合理	乳酸钠林格注射液+人血 白蛋白注射液(4%)	2021 年版引用
NCT01722422	均有	2012 年	中止	2012 年	0.9%氯化钠注射液	3%氯化钠注射液	合理	0.9%氯化钠注射液	—

注：“均有”表示该 RCT 在 PubMed 和 Clinical Trials 数据库均存在；“*”表示已发布的结果中，对照组与研究组主要结果指标的差异有统计学意义；“—”表示未被 SSC 指南引用；表 2 列出的信息均直接来源于临床试验网站。

2.3 无研究结果的临床研究

液体复苏中，共 27 项 RCT 未发布研究结果。根据研究的年份和对应 SSC 指南的发布时间，评定为合理对照组的 RCT 有 19 项，不合理的有 6 项，详细信息和研究评价见表 4。研究 NCT06370078、NCT05148286、IRCT20111212008384N7、CTRI/2022/10/046875 的发布日期晚于 2021 年版 SSC 指南发布时间，CTRI/2021/11/037734、ChiCTR2100053514 与 2021 年版 SSC 指南同月发布，上述对照组均不符合指南所要求的平衡晶体液，因此认为所选择药物不合理。ChiCTR2300072358 未明确报告对照组的配方与厂商等信息，为避免配方潜在差异的可能对结果可比性的影响，决定不将其纳入分析。

抗感染治疗中，14 项 RCT 无研究结果，其中 13 项使用了

研究结果。2021 年版 SSC 指南提出，液体复苏时，平衡晶体液优于 0.9%氯化钠注射液^[4]；2016 年版 SSC 指南认为晶体液（既包括 0.9%氯化钠注射液，也包括平衡晶体）优于人工胶体液^[5]；2012 年版 SSC 指南虽认可晶体液在液体复苏中的应用，但未对晶体液的细分类型提出进一步明确的推荐意见^[6]。依据研究年份和对应 SSC 指南的发布时间，判定各研究的对照组选择均合理，符合其所处时间阶段的治疗推荐。3 项研究结果显示，研究组与对照组在主要结果指标方面的差异有统计学意义；5 项研究被 2021 年版 SSC 指南引用，详细信息和研究评价见表 2。

抗感染治疗 RCT 中，4 项可检索到研究结果，14 项未报告研究结果。SSC 指南针对感染源未明确的感染患者，推荐广谱经验性抗菌治疗策略，未有明确的给药建议^[4-6]。NCT01773876 是首个在该疾病状态下开展的给药研究^[11]，根据《赫尔辛基宣言》第 33 条关于无有效治疗时使用安慰剂对照的伦理准则，其安慰剂对照组的设计符合规范^[12]。共 3 项 RCT 中对照组的药物选择被评价为合理，只有 1 项 RCT 被引用在 2021 年 SSC 指南中，见表 3。在 NCT02714595 的脓毒症亚组分析中，研究组与对照组的主要终点指标未观测到差异。

活性药物治疗。研究 NL-OMON29015 的对照组未使用活性药物，因此评定为不合理；其余 12 项评定为合理；NCT06712641 未明确药物剂型，详细信息和研究评价见表 5。

2.4 时间趋势

根据 SSC 指南的发布时间，将纳入的临床研究按发布年份划分为 3 个时期：2012—2016 年、2017—2021 年、2022—2025 年。结果显示，液体复苏中，对照组药物选择合理的 RCT 总数始终占优势地位，不合理对照组设计的占比呈时间递增趋势；抗感染治疗中，总体上对照组药物选择合理的 RCT 占据主导地位，不合理对照组设计的仅出现在 2012—2016 年，见图 2。

3 讨论

本研究结果显示，在 2012 年 1 月至 2025 年 6 月重症患者

表3 可检索到研究结果的抗感染治疗 RCT 的详细信息和研究评价

编号	来源	年份	状态	对应 SSC 指南的发布时间	对照组内容	研究组内容	对照组评价	结果倾向	SSC 指南引用情况
NCT05094154	均有	2021 年	已完成	2021 年	哌拉西林他唑巴坦注射液	头孢吡肟注射液	合理	哌拉西林他唑巴坦注射液	—
NCT02714595/EUCTR2015-004703-23	均有	2015 年	已完成	2012 年	最多 3 种针对碳青霉烯类耐药革兰阴性菌的抗菌注射剂	Cefiderocol 注射液	合理	无	—
NCT01988428	均有	2014 年	已完成	2012 年	常规治疗(液体复苏和补充氧气)	头孢曲松注射液	*	*	*
NCT01773876	均有	2012 年	已完成	2012 年	安慰剂	米卡芬净注射液	合理	米卡芬净注射液	2021 年版引用

注:“均有”表示该 RCT 在 PubMed 和 Clinical Trials 数据库均存在;“—”表示未被 SSC 指南引用;“*”表示不参与评价。

表4 无研究结果的液体复苏 RCT 的详细信息和研究评价

编号	年份	对应 SSC 指南的发布时间	对照组内容	研究组内容	对照组评价
NCT06370078	2024 年	2021 年	晶体液	人血白蛋白注射液(20%)	不合理
ACTRN12624000327583	2024 年	2021 年	平衡晶体液	人血白蛋白注射液(20%)	合理
NCT06253585	2024 年	2021 年	常规护理	乳酸钠林格注射液或平衡晶体液(Plasma-Lyte 148)	—
ChiCTR2300072358	2023 年	2021 年	复方氯化钠注射液	碳酸氢钠林格注射液	—
CTRL/2023/10/058589	2023 年	2021 年	人血白蛋白注射液(5%)	人血白蛋白注射液(20%)+平衡晶体液(Plasma-lyte)	合理
NCT05148286	2022 年	2021 年	晶体液	人血白蛋白注射液(20%)+晶体液	不合理
IRCT20111212008384N7	2022 年	2021 年	0.9%氯化钠注射液	5%氯化钠注射液	不合理
CTRL/2022/10/046875	2022 年	2021 年	0.9%氯化钠注射液	平衡晶体液	不合理
NCT05208242	2021 年(12 月)	2021 年	乳酸钠林格注射液	人血白蛋白注射液(20%)	合理
CTRL/2021/11/037734	2021 年(11 月)	2021 年	0.9%氯化钠注射液	人血白蛋白注射液(20%)	不合理
ChiCTR2100053514	2021 年(11 月)	2021 年	0.9%氯化钠注射液	碳酸氢钠林格注射液	不合理
ChiCTR2100048679	2021 年(7 月)	2016 年	0.9%氯化钠注射液	碳酸氢钠林格注射液和乳酸钠林格注射液	合理
ChiCTR2100042334	2021 年(1 月)	2016 年	0.9%氯化钠注射液	碳酸氢钠林格注射液	合理
NCT04507672	2020 年	2016 年	0.9%氯化钠注射液	醋酸钠林格注射液	合理
NCT04365010	2020 年	2016 年	0.9%氯化钠注射液	碳酸氢钠林格注射液	合理
NCT04621981	2020 年	2016 年	0.9%氯化钠注射液	碳酸氢钠林格注射液	合理
NCT05441878	2020 年	2016 年	晶体液	人血白蛋白注射液(20%)	合理
NCT04449757	2020 年	2016 年	乳酸钠林格注射液	碳酸氢钠林格注射液	合理
ACTRN12621000036819	2020 年	2016 年	晶体液	人血白蛋白注射液(20%)	合理
ChiCTR2000040777	2020 年	2016 年	0.9%氯化钠注射液	碳酸氢钠林格注射液	合理
ChiCTR2000039226	2020 年	2016 年	乳酸钠林格注射液、醋酸钠林格注射液	碳酸氢钠林格注射液	合理
NCT03654001/EUCTR2018-001582-16	2019 年	2016 年	0.9%氯化钠注射液	平衡晶体液、人血白蛋白注射液(20%)+0.9%氯化钠注射液、人血白蛋白注射液(20%)+平衡晶体液	合理
NCT03366220	2018 年	2016 年	平衡晶体液	血浆+平衡晶体液	合理
CTRL/2018/03/012372	2018 年	2016 年	0.9%氯化钠注射液	乳酸钠林格注射液	合理
NCT03277677	2017 年	2016 年	0.9%氯化钠注射液	醋酸钠林格注射液	合理
NCT02715466	2016 年(4 月)	2012 年	平衡晶体液(Sterofundin ISO)	琥珀酰明胶注射液(Gelaspan)+平衡晶体液(Sterofundin ISO)	合理
NCT02449928	2015 年	2012 年	复方氯化钠注射液	醋酸钠林格注射液	合理

注:“—”表示不参与评价。

表5 无研究结果的抗感染治疗 RCT 的详细信息和研究评价

编号	年份	对应 SSC 的发布时间	对照组内容	研究组内容	对照组评价
NCT06712641	2025 年	2021 年	头孢噻肟或哌拉西林他唑巴坦	庆大霉素+青霉素、氨基西林或氯唑西林之一	合理
IRCT20240117060720N1	2024 年	2021 年	黏菌素注射液+氨基西林舒巴坦注射液	黏菌素注射液+美罗培南注射液+氨基西林舒巴坦注射液	合理
NCT04886284	2024 年	2021 年	头孢噻肟注射液	厄他培南注射液+头孢噻肟注射液	合理
NCT06184659	2024 年	2021 年	哌拉西林他唑巴坦注射液	美罗培南注射液	合理
NCT06294600	2024 年	2021 年	β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂片剂或第 3 代头孢菌素片剂或氟喹诺酮类片剂	克拉霉素片	合理
NCT05565222	2023 年	2021 年	美罗培南注射液	哌拉西林他唑巴坦注射液+替莫西林注射液	合理
CTRL/2023/07/055896	2023 年	2021 年	美罗培南注射液	美罗培南/头孢曲松舒巴坦注射液+EDTA	合理
NCT05443854	2022 年	2021 年	抗菌药物治疗	阿米卡星注射液	合理
NCT05459389	2022 年	2021 年	常规培养技术指导的抗菌药物治疗方案	以耐药基因分型为指导的针对性抗菌药物治疗	合理
NCT04724044/ EuCTR2020-004452-15	2021 年(1 月)	2016 年	安慰剂片剂+头孢曲松片或阿莫西林克拉维酸片或氨基西林舒巴坦片或哌拉西林他唑巴坦片或莫西沙星注射液	克拉霉素片+头孢曲松片或阿莫西林克拉维酸片或氨基西林舒巴坦片或哌拉西林他唑巴坦片或莫西沙星注射液	合理
NCT03068741	2020 年	2016 年	常规护理(0.9%氯化钠注射液+保守液体)	头孢曲松注射液	—
NCT04374188	2020 年	2016 年	左氧氟沙星片	环丙沙星片	合理
NCT02191475	2014 年	2012 年	糖肽类抗菌药物注射剂+碳青霉烯类抗菌药物注射剂(或噁唑烷酮类抗菌药物注射剂), 联合或不联合抗真菌治疗	替加环素注射液+哌拉西林他唑巴坦注射液, 联合或不联合抗真菌治疗	合理
NL-OMON29015	2012 年	2012 年	不使用抗菌药物	阿莫西林克拉维酸注射液	不合理

注:“—”表示不参与评价。

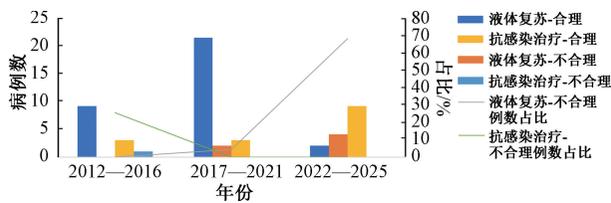


图2 2012—2025年脓毒症和脓毒症休克RCT对照组选择的时间趋势

的脓毒症和脓毒症休克RCT中,有6项液体复苏RCT的对照组选择不当,同期抗感染治疗中有1项RCT的对照组选择不当。

鉴于重症监护领域进行RCT客观存在的实施难度^[13],其样本量少于观察性研究;若进一步将分组策略限定为仅为干预的选择药物不同,则符合条件的RCT数量更为有限。检索发现,许多研究存在信息标注不全、缺失或更新滞后的问题。从伦理角度来看,部分RCT中对对照组的药物选择存在以下方法学缺陷:(1)采用安慰剂或非活性药物治疗,而未根据权威指南提供治疗。(2)使用未有明确内涵的“常规治疗”“标准护理”等术语,也未在研究方案或已发表文献中进一步描述其具体内容。此类表述隐含普适性的临床实践方法,但实际治疗标准由于患者特征、医疗资源、地域等因素而存在差异^[14]。由于上述术语的内涵缺乏正式的界定,且随着医学的发展而演变,其方法学的异质性可能导致研究的应用受限^[15]。基于科学性和严谨性,本研究未讨论涉及此方面对照组的研究。

重症监护中,脓毒症和脓毒症休克的液体复苏方案历经重要的发展变化。基于6S试验^[16]、CHEST试验^[17]等证据,人工胶体(如羟乙基淀粉、右旋糖酐等)已明确不被推荐用于此类患者。BaSICS试验^[18]和SMART试验^[19]等证实,平衡晶体液在降低主要终点事件风险方面优于0.9%氯化钠注射液。白蛋白虽可能改善肝硬化合并脓毒症患者的预后^[20],但不建议普遍使用人血白蛋白来提高脓毒症患者的生存率^[21]。在感染源未明确时,经验性广谱抗感染治疗为临床常规采取的手段^[22-23]。在这种情况下,尽管评估药物选择本身的合理性存在难度,但根据伦理原则,除去对某种疾病尚无公认的有效疗法情况外,对重症监护中丧失知情同意能力的患者使用安慰

剂对照,有悖于受试者的福祉^[24]。

本研究评估了重症监护下脓毒症和脓毒症休克RCT中对对照组设计的科学性,阐明优化研究设计对生成高质量证据的方法学意义。本研究存在一定的局限性,SSC指南虽然是全球范围内的主流共识,但其部分版本存在区域性的采纳差异。

综上所述,在脓毒症和脓毒症休克RCT中,存在对照组药物选择不合理现象。因此,建议研究者在开展临床研究特别是大样本RCT时,更应重视对照组药物的选择合理性,以确保结果的可靠性,为临床治疗决策及患者安全提供高质量的证据支持。

参考文献

- [1] CECCONI M, EVANS L, LEVY M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392(10141): 75-87.
- [2] LOGROSCINO G. Randomized clinical trial (RCT): an overview [J]. *eNeurologicalSci*, 2025, 38: 100547.
- [3] VAN CALSTER B, WYNANTS L, RILEY R D, et al. Methodology over metrics: current scientific standards are a disservice to patients and society [J]. *J Clin Epidemiol*, 2021, 138: 219-226.
- [4] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247.
- [5] RHODES A, EVANS L E, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 304-377.
- [6] DELLINGER R P, LEVY M M, RHODES A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2): 165-228.
- [7] COOPERSMITH C M, DE BACKER D, DEUTSCHMAN C S, et al. Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(9): 1400-1426.
- [8] ZHANG Y C, CHEN D Y, CHENG S Y, et al. Use of suboptimal control arms in randomized clinical trials of investigational cancer drugs in China, 2016-2021: an observational study [J]. *PLoS Med*, 2023, 20(12): e1004319.

(下转第24页)

(上接第13页)

- [153] ASCIERTO P A, LONG C V, ROBERT C, et al. Survival outcomes in patients with previously untreated *BRAF* wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(2): 187-194.
- [154] LI J J, WANG J H, DING V Y, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 inhibitor combined with nab-paclitaxel in Chinese patients with refractory melanoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(5): 1159-1169.
- [155] HACK S P, ZHU A X, WANG Y L. Augmenting anticancer immunity through combined targeting of angiogenic and PD-1/PD-L1 pathways: challenges and opportunities [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 598877.
- [156] LI S M, WU X W, YAN X Q, et al. Toripalimab plus axitinib in patients with metastatic mucosal melanoma: 3-year survival update and biomarker analysis [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2): e004036.
- [157] MAO L L, FANG M Y, CHEN Y, et al. Atezolizumab plus

bevacizumab in patients with unresectable or metastatic mucosal melanoma: a multicenter, open-label, single-arm phase II study [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(21): 4642-4648.

- [158] YAN X Q, SHENG X N, CHI Z H, et al. Randomized phase II study of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced mucosal melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(8): 881-889.
- [159] CUI C A, MAO L L, CHI Z H, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of Endostar in patients with metastatic melanoma [J]. *Mol Ther*, 2013, 21(7): 1456-1463.
- [160] 杨玥, 连斌, 王轩, 等. 抗PD-1单抗联合化疗及抗血管生成药物治疗晚期黑色素瘤的疗效和安全性 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(3): 225-229.
- [161] 郭伟, 任国欣, 孙沫逸, 等. 中国人口腔黏膜黑色素瘤临床诊治专家共识 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2021, 19(6): 481-488.

(收稿日期:2025-06-25 修回日期:2025-12-22)