

早期静脉补充氨基酸对肾功能正常的危重症患者病死率的影响：多中心、随机对照研究

The **E**ffect of early intravenou**S** amino acid  
**S**upplem**EN**tation in cri**T**ically **I**ll p**A**tients with norma**L**  
kidney function: a multicenter, randomized,  
parallel-controlled trial



# 研究者手册

组长单位：东部战区总医院重症医学科

Version 2.0 2021-10

## 目 录

英汉缩略语名词对照.....	3
研究方案.....	4
研究背景.....	4
研究方案.....	5
研究人群.....	5
主要方法与流程.....	7
结局评价.....	13
伦理审查.....	15
一般信息和通用格式.....	17
概述.....	17
网站.....	17
研究磨合阶段.....	17
通用格式.....	18
源文件/数据.....	18
数据录入的时间限制.....	18
重要时间节点.....	20
筛选期.....	20
研究入组.....	20
方案实施.....	20
干预终止时机.....	21
ICU 再入院.....	21
干预实施方案.....	22
干预方案.....	22
ESSENTIAL 微信小程序.....	22
18AA-VII 氨基酸的订购与储存.....	23
随机化流程.....	24
基本信息.....	25
纳入标准.....	25
排除标准.....	27
随机化结果.....	29
患者基本信息.....	30
入院情况.....	30
营养情况.....	31
肾功能情况.....	32
基线信息 (D0) .....	34
基本情况.....	34
实验室检查.....	35
治疗和药物使用情况.....	36
营养实施情况.....	36
每日记录 (D1-D15) .....	40
营养实施情况.....	41
肾脏相关情况.....	42
ICU 结局.....	43

28 天随访 (D28) .....	45
90 天随访 (D90) .....	46
特殊情况登记.....	48
不良事件 (AE) .....	48
严重不良事件 (SAE) .....	49
附录 1: APACHE II 评分.....	51

CCCMTC

## 英汉缩略语名词对照

ACEI	血管紧张素转化酶抑制剂
AE	不良事件
BMI	体重指数
CCCNTG	中国重症营养临床研究小组
CRF	病例报告表
CT	电子计算机断层扫描
CVVH	连续静静脉血液滤过
CVVHD	连续静静脉血液透析
CVVHDF	连续静静脉血液透析滤过
EN	肠内营养
EuroQoI	欧洲生存质量学会
FiO <sub>2</sub>	吸入氧浓度
GCP	良好临床实践
ICU	重症监护室
NSAID	非甾体类抗炎药
PaCO <sub>2</sub>	动脉血二氧化碳分压
PaO <sub>2</sub>	动脉血氧分压
PKU	苯丙酮尿症
PN	肠外营养
SAE	严重不良事件
SCr	血清肌酐
SLEDD	持续低效每日透析
间歇 HD	间歇性血液透析治疗

# 研究方案

## 研究背景

### 1 氨基酸对危重症患者的作用

危重病特有的高分解代谢状态，伴随着严重的氨基酸代谢紊乱，长期以来一直被认为是导致 ICU 获得性虚弱的重要因素 [1]。从目的上讲，应激诱导的肌肉蛋白质分解代谢被认为提供了必需的氨基酸来源，在摄入量不足的情况下，这些氨基酸可以用于糖异生的维持和急性期蛋白质的合成 [2]。随着疾病压力不断持续，肌肉分解代谢将持续存在，并可能最终导致瘦体重的严重损失 [3]。此外，随着氨基酸代谢的改变，一些非必需氨基酸已被建议改为条件性必需氨基酸 [2, 4]。

### 2 开展本研究的理论基础

2016 年美国重症监护医学协会 (American Society Of Critical Care Medicine) 关于提供营养支持的指南强调了危重症患者补充蛋白质的重要性，建议每日摄入量高达每千克实际体重 2 克 [5]。然而，由于没有随机对照试验证明这种高蛋白目标对于患者的益处，许多专家不同意这一建议，并呼吁采取更保守的做法 [6]。最近，朱等人发表了关于一项大型二期多中心临床试验的重新分析结果。结果表明，在肾功能正常的危重患者中，更高的蛋白质摄入量 (2g/kg/天) 可以显著降低 90 天死亡率，且降幅高达 8% ( $P=0.034$ ) [7]。朱等人的研究人群来自于澳大利亚和新西兰的 16 个 ICU，是目前为止比较危重症患者接受强化蛋白治疗与标准治疗的最大的人群。考虑到朱等人在分析

中展示的益处的重要性，以及缺乏 RCT 试验支持蛋白质剂量的专家建议，朱等人的结果值得在一项设计完备的大规模 RCT 研究中进行验证。

## 研究方案

### 1 研究目的与假设

根据我们之前的大规模临床试验所获得的知识，ESSENTIAL 研究的主要目的是评估早期高蛋白补充对危重病存活率的影响。研究假设是，与常规的临床实践相比，早期额外静脉补充氨基酸可以降低肾功能正常的危重患者的 90 天死亡率。鉴于 ESSENTIAL 试验比较的是额外干预治疗与常规治疗，因此其结果具有可推广性。

### 2 样本量

根据我们之前的研究，目标人群的 90 天死亡率为 21%。根据朱等人的研究结果估算 [7]，我们预计早期高蛋白补充可以使死亡率降低 6.3%。因此，在 90%效能和  $\alpha$  错误双侧 0.05 的情况下，需要招募 1746 名患者。考虑到可能的 5% 的脱落率，总共将招募 1838 名患者。

### 3 研究类型

这是一项多中心、随机、平行对照试验。研究将在中国至少 20 个内科或外科 ICU 进行。研究治疗分组将保持隐藏，但治疗时不使用盲法。

## 研究人群

### 1 患者招募

本研究计划招募 1838 名患者，来自于全国各地参与本研究的 ICU。



研究时长计划为2年。

## 2 纳排标准

### 2.1 纳入标准

- 1.患者或其近亲签署知情同意书；
- 2.年满 18 岁；
- 3.入住 ICU 48 小时内；
- 4.预计 ICU 住院超过 2 天 (例如：不希望在入选后第二天出院。)；
- 5.有可用的中心静脉通路，可以进行干预；
- 6.每天至少能耐受 1L 液体量；
- 7.APACHEII 评分 15 分或以上。

### 2.2 排除标准

- 1.正在接受选择性 COX-2 抑制剂治疗的患者；
- 2.接受姑息治疗或预计 48h 内死亡的患者；
- 3.严重急性肾损伤患者 (定义：血肌酐增加至此次发病前的 3 倍或  $Scr > 350 \mu\text{mol/L}$  且绝对值升高超过  $44 \mu\text{mol/L}$ )；此次发病前的血肌酐值如果得不到，设定为正常值上限： $90 \mu\text{mol/L}$  (女) /  $110 \mu\text{mol/L}$  (男) )；
- 4.接受放射治疗或化疗的恶性肿瘤患者；
- 5.正在或计划接受透析或肾替代治疗的患者；
- 6.肾移植术后的患者；
- 7.烧伤面积超过全身面积 20%的患者；
- 8.患者有明确的静脉注射氨基酸禁忌症；

9. 怀孕或正在哺乳的患者；

10. 严重肝病的患者（活检证实的肝硬化、门脉高压曾引起上消化道出血、肝衰竭曾引起肝性脑病/昏迷）；

11. 对 18-AA 氨基酸中的一种或多种成分过敏；

12. 有明确的氨基酸先天代谢障碍。

## 主要方法与流程

### 1 患者筛选流程

参与研究的 ICU 收治的所有患者都将由接诊医生进行评估，并根据目前的最佳临床实践立即接受医疗护理。临床医生团队将负责确定潜在可纳入研究的患者，并联系协调员或 ESSENTIAL 研究团队的成员，后者将评估患者是否符合纳入研究的纳排标准。本研究将提供筛选工具，并通过 EDC 系统保存筛查日志。

### 2 患者招募

参与研究的 ICU 收治的所有患者都将被考虑招募，并根据纳入和排除标准进行评估。如果可以，在登记参加研究之前，将获得患者或其近亲 (NOK) 的知情同意。

### 3 随机流程

#### 3.1 随机化设计

随机化序列将由一个独立的统计机构使用 SAS v9.4 生成，其中每个随机区组大小随机，以确保不会通过猜测每个区组末尾的分配序列而违反分配隐藏。时间零将是患者在网络随机化系统中被随机化的时间，每个患者的日期和时间将从该时间点开始记录。分配比例为 1:



1. 随机化将按地点分层。

### 3.2 随机化的隐藏

所有研究人员、ICU 医生和其他医疗服务提供者将无法获得随机时间表。为了隐藏将来的随机分配，采用随机区组大小的区组随机将用来生成随机化列表。

通过使用安全的、受密码保护的研究网站对知情同意的患者进行随机化，以保持分组的隐蔽。

### 3.3 随机分层

患者将根据参与中心进行随机分层。

### 3.4 盲法

由于治疗性质特殊，不适用盲法。不会给分配到对照组的患者提供安慰剂或替代液体。

分析将以研究者盲的方式进行：在分析时，做出决策和报告结果的统计员将不知道哪一组为治疗组。

## 4. 研究流程

### 4.1 营养治疗

#### #1 氨基酸组

除了常规护理外，这一组的所有参与者都将接受标准的 18AA-VII (创伤型氨基酸，海思科，中国) 的持续输注，以达到大约 2.0g/kg/天的蛋白质摄入量。最初的输液速度大约 100g/天。如果患者同时接受任何形式的肠内或肠外营养支持，18AA-VII 输液的输液速度将进行调整，以使来自所有来源 (营养和研究干预) 的总蛋白质摄

入量可达到约 2.0g/kg/天。这项研究干预将在随机化后、ICU 出院、死亡或拔除中心静脉导管后 15 天停止，以先发生者为准。

ESSENTIAL 微信工具 (微信小程序) 将根据患者目前从肠内和肠外营养中摄取的蛋白质以及患者的体重来计算 18AA-VII 的输液率。超重 (BMI>25) 患者的蛋白质摄入量将基于他们的理想体重 (理想 BMI 设置为 23) 来计算。大多数患者 18AA-VII 的初始输液速度 42ml/h，每天可提供 100g 蛋白质。如果来自 EN、PN 和 18AA-VII 的总蛋白质达到了 2.5g/kg，该方案将减少 18AA-VII 的输注量，从而使 EN、PN 和 18AA-VII 的总蛋白质摄入量维持在 2.0g/kg。

所有计算将使用 ESSENTIAL 微信工具 (微信小程序) 进行。结果应打印或写在空白表格上，以创建计算的永久记录。所在中心的研究者负责将算出的 18AA-VII 输液量有效地传达给床边医疗团队，并确保实施。

如果患者改用不同品牌的 EN 或不同类型的 PN，或者如果 EN 或 PN 开始或中止，将使用 ESSENTIAL 微信工具重新计算新 18AA-VII 的输液量。

如果患者的血尿素氮升高到 30 mmol/L 以上，应暂停氨基酸输注，直到血尿素氮降至 20 mmol/L 以下。

## #2 常规营养支持组

在随机分配到对照组的患者中，标准营养治疗包括当主治医生判断患者可以耐受喂养时，合理地尝试提供肠内或肠外营养。临床医生根据他们 ICU 的当前实践选择路线、起始速率、代谢目标和蛋白质目标。

## 4.2 常规管理

所有患者都将接受当地 ICU 治疗小组的护理，包括生命体征监测、采集必要的血液样本进行实验室测量和液体治疗等。在标准护理组，营养治疗将在每个参与的 ICU 常规实施。所有联合干预将由治疗临床团队自行决定，并记录在患者的医疗记录中。

肾脏替代治疗 (RRT) 的启动：RRT 的启动应基于 Bellomo 等人描述的标准 [8]。有急性肾损伤 (肌酐至少是已知基准值的 1.5 倍) 且符合以下至少一项标准的患者需要开始 RRT：

1. 无尿 (6 小时内尿量可忽略不计)；
2. 严重少尿 (12 小时内尿量 < 200 mL)；
3. 高钾血症 (钾浓度 > 6.5 mmol/L)；
4. 严重代谢性酸中毒 (pH < 7.2，但是动脉血二氧化碳分压正常或偏低)；
5. 容量超负荷 (尤其是对利尿剂无反应的肺水肿)；
6. 明显氮质血症 (血肌酐浓度 > 30 mmol/L 或肌酐浓度 > 300  $\mu$ mol/L)；
7. 尿毒症出现临床并发症 (例如，尿毒症性脑病、心包炎、神经病)。

停止 RRT 的时机：终止 RRT 是基于 VA/NIH 急性肾功能衰竭试验网络研究 (VA/NIH 急性肾功能衰竭试验网络，2008 年) 中使用的标准。如果 (持续肾脏替代治疗或间歇性血液透析治疗期间) 尿量 > 30 mL/h，且无其他 RRT 适应症，则通过 6 小时尿液收集计算内生肌酐清除率。如果内生肌酐清除率  $\geq$  20 mL/min，则应停止 RRT 治疗。若内生肌酐清除率  $\leq$  12 mL/min，则应继续进行 RRT。如果内生肌酐清除率 > 12 mL/min

和 $<20\text{mL}/\text{min}$ ，则继续治疗或终止治疗由治疗医生决定。RRT 的确切开始和终止日期应记录在 eCRF 中。

## 5. 干预持续时间及随访

预计的干预时间最多为随机化后 15 个研究日，或直至 ICU 出院、死亡或拔除中心静脉导管其中之一。每个随机分组的患者都将接受随访，直到随机分组后 90 天，除非患者在 90 天内死亡。出院后的死亡结果将由医院或与家属的电话/电子邮件联系决定。生活质量评估也将在随机化后 90 天用 EuroQol 五维五级问卷 (EQ5D5L) 视觉模拟量表评分量化。

预计随访脱落的患者会很少。然而，出现一些病历脱落在所难免。如果两组的脱落病人数不平衡，我们将进行敏感性分析。

## 6. 中止试验与停止干预

试验的中止与否将基于 DSMB 评估的安全问题。我们计划在 50% 的患者记录完毕后召开一次 DSMB 会议进行安全评估。

## 7. 中止试验及停止干预方案

患者可以在任何时间因任何原因退出研究，并且不会影响研究人员或临床医生未来对他们的医疗护理。调查人员应该明确退出的原因，如果患者同意，让患者返回进行第 90 天的随访 (最后一次随访)。eCRF 应记录患者退出研究的程度 (例如，中止进一步研究治疗、中止积极参与研究、中止任何进一步接触)。应在患者同意的范围内，尽可能对随机后退出的患者进行随访。

若出现以下情景之一，氨基酸治疗将立即停止



1. 任何严重不良事件 (SAE)、检验指标异常 (即血尿素氮升至超过 30 个单位) 或出现并存疾病, 且研究人员认为在该并存疾病下继续使用氨基酸治疗并不符合病人的最佳利益;

2. 患者撤回知情同意或研究人员或赞助商决定停止患者参与研究。

停止氨基酸治疗的原因和日期和/或退出研究的原因和日期必须记录在电子病例报告表 (eCRF) 中。如果氨基酸治疗因 SAE 或临床意义重大的异常实验室检测结果而停用, 评估将继续进行, 直到事件得到解决或稳定, 或确定与氨基酸或研究程序无关。具体事件或实验室检查结果必须记录在案。

## 8. 依从性

### 8.1 确保依从性的措施

为了保证试验参与同时尽可能增加患者的依从性, 本研究采取了以下措施: 1) 主研究中心的研究者负责跟踪患者的登记和 18AA-VII 输注方案的执行情况; 2) 为试验制定统一的 18AA-VII 输液方案; 3) 在每个中心开始试验之前组织会议; 4) 我们将注意 18AA-VII 的供应, 以确保在研究期内有足够的供应。

### 8.2 干预依从性

对于氨基酸组的患者, 如果有至少 80% 的研究天数接受了预计的 18AA-VII 剂量, 那么该患者将被认为依从方案。依从率低于 80% 的患者将被视为不依从, 并将被移出氨基酸组进行符合方案集分析。得出的比例将用于 Logistic 回归模型, 在敏感性分析中评估依从性对结果的影响。

## 结局评价

### 1 主要结局

本研究的主要结局为患者随机后 90 天的全因死亡率。

### 2 次要结局

#### 2.1 过程评价

ICU 住院到开始喂养所需时间；

研究登记到开始喂养所需时间；

干预组的病人补充蛋白质的天数；

平均营养支持天数（每 10 个住院日中患者接受肠内营养或肠外营养的天数）；

平均肠内营养支持天数（每 10 个住院日中患者接受肠内营养的天数）；

平均肠外营养支持天数（每 10 个住院日中患者接受肠外营养的天数）；

从未喂养的患者比例；

入 ICU 24 小时内接受喂养的患者比例；

平均能量供应（不包括额外 AA 提供的能量），单位 kcal/住院日；

平均能量供应（包括额外 AA 提供的能量），单位 kcal/住院日；

平均总蛋白供应，单位 g/kg/住院日；

每名患者入 ICU 前 7 天的平均能量供应；

每名患者入 ICU 前 7 天的平均蛋白供应。

#### 2.2 肾功能相关指标



临床明显肾功能不全发生率(两组患者分别计算)；

RRT 天数；

RRT 治疗率(两组患者分别计算)；

eGFRCreat < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的天数；

eGFRCreat < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的天数；

eGFRCreat < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的天数；

eGFRCreat < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的发生率(两组患者分别计算)；

eGFRCreat < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的发生率(两组患者分别计算)；

eGFRCreat < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的发生率(两组患者分别计算)；

研究第 90 天依旧需要 RRT 的比例(两组患者分别计算)。

## 2.3 器官功能不全相关指标

### 1. 随机后 7 天内新发器官衰竭率

1.1 新发呼吸衰竭；

1.2 新发循环衰竭；

1.3 新发肾衰竭；

1.4 呼吸衰竭天数；

1.5 循环衰竭天数；

1.6 肾衰竭天数；

### 2. 随机后 7 天内接受新的器官支持治疗率

2.1 新的机械通气(含无创)治疗

2.2 新的 RRT 治疗

2.3 新的血管活性药物治疗

2.4 前 7 天需要 CRRT 治疗的时间

2.5 前 7 天需要胰岛素治疗的时间

2.6 前 7 天需要机械通气治疗的时间

2.4 额外结局

当次住院期间死亡率；

研究第 90 天的健康相关生活质量评分 (EQ-5D-5L)；

ICU 出院前或死亡前新发感染率；

当次住院期间 ICU 住院时长。

### 3 结局定义

**新发器官衰竭：**入组时不存在，入组后 7 天内发生的器官衰竭。器官衰竭定义为序贯器官衰竭评分 (SOFA) 中的某一系统（呼吸，循环，肾脏）上升 2 分或 2 分以上。

**新的器官支持治疗：**入组时不需要，入组后 7 天内需要器官支持治疗（机械通气、RRT、血管活性药物）。

**90 天全因死亡率：**由入组后第 90 个日历日患者的生命状态（生存/死亡）确定（随机入组天数被设置为 00）。

**ICU 新发感染：**ICU 住院后至少 48h 后新发生的感染。感染的诊断通过病史、体格检查、实验室检查结果所导向的抗生素治疗确定。

## 伦理审查

### 1 本研究的主要伦理考量

1. 某些潜在的可参与人群无法提供知情同意；
2. 标准治疗组中氨基酸的输注将是常规的。

本研究的赞助者南京大学附属金陵医院已通过本院伦理委员会审核。每个参与中心在开始入组前都需要取得伦理委员会批准。

## 2 管理声明

这项研究将根据 2013 年巴西福塔莱萨现行版本的《赫尔辛基宣言》的原则以及《涉及人体的医学研究法案》进行。

## 3 潜在获益与风险

先前的多中心 II 期随机临床试验已经证实，氨基酸摄入量较高时没有明显的不良反应，因此氨基酸组患者接受相同的氨基酸补充策略应该是安全可行的。氨基酸组的参与者可以自由使用 18AA-VII。此外，两种干预措施目前在临床上都有使用；与标准治疗相比，参加这项研究的患者没有额外的风险。

## 4 患者知情

在患者参与试验之前，必须获得机构审查委员会 (IRB) 对基本方案和同意书的批准，同意书由患者本人或其近亲签署。

## 5 年度进展报告

赞助商/研究员将每年向经认可的医学研究伦理委员会 (MREC) 提交一份试验进展总结。将提供第一个受试者的纳入日期、纳入的受试者数量和已完成试验的受试者数量、意外问题和修订的信息。

## 6 公开政策

在研究结束后，所有参与研究 ICU 的主要调查者和参与者都将拥有完全访问数据的权限。但所有事后分析都需要先向写作与出版委员会提交一份正式的写作提案。只有经过批准的作者才能访问数据库。

## 一般信息和通用格式

### 概述

- 本研究者手册是对 ESSENTIAL 研究病例报告表 (CRF) 数据定义和具体实施的补充说明和指导，供各中心研究人员参考
- 关于 ESSENTIAL 研究的具体设计，请参考 ESSENTIAL 研究方案
- 若想查阅相关文件的最新版本，请登录

<https://capctg.medbit.cn/2021/01/12/193/>

### 网站

- ESSENTIAL 网站及电子数据库挂靠于南京大学健康医疗大数据国家研究院、中国重症营养临床研究小组 (CCCNTG) 官方网站
- 网站地址: <https://capctg.medbit.cn/>
- 数据库入口: <https://login.medbit.cn/>

### 研究磨合阶段

- 在研究启动会正式举办后，每个参与研究的中心都将进入研究磨合阶段
- 在研究磨合阶段，每个中心都将在组长单位和临床协调员的协助下，筛选可以入组的患者并试录入患者信息，并尝试在临床上实践 ESSENTIAL 的研究方案
- 磨合阶段的数据不录入正式数据库，而是填写在体验中心中，并将于测试结束后删除，磨合期纳入的患者不进行随机，也不视为正式纳入研究
- 磨合阶段结束后（大约 5 名患者左右），数据录入将正式开始

## 通用格式

- 录入日期时，以年-月-日格式输入，如 2021 年 1 月 26 日应记录为 20210126
- 输入时间时，以 24 小时制输入，如下午 4 点应记录为 16:00

## 源文件/数据

- 源文件是产生记录的第一个地方，即原始文件、原始数据和原始记录。例如：
  - 患者病历(电子或纸质)
  - ICU 24 小时监护单
  - 实验室检查结果
  - 救护车记录
  - 急诊记录
  - 病房记录
  - 手术室记录
  - 其他医院记录
- **纸质的 CRF 表不是源文件**
- 收集的数据均应来自于一份源文件，该源文件可由研究监管员或地方/国家监管机构验证。这是为了确保研究符合研究方案、良好临床实践 (GCP) 指南和相关地区的法规要求

## 数据录入的时间限制

CRF 表对应项目	录入时间限制
筛选日志	每月更新筛选记录
基线信息 (D0)	随机后 1 个月内
每日记录 (D1-D15)	D15 后 1 个月内
28 天随访	D28 后 1 个月内
90 天随访	D90 后 1 个月内
知情同意书	确定后 1 个月内
不良反应事件	确认后 7 天内
严重不良反应事件	确认后 48 小时内
方案违背	发生后第一时间
数据查询后分析	收到数据后 1 个月内



## 重要时间节点

### 总体说明

- 每“天”定义为每日特护单的交接时间，以便与特护单等记录的时间分界一致，方便数据记录
- 接上条，实验室检查的结果以化验单出具的时间为准，如早 5:30 所采的血样（此时依旧属于前一天），检验科早 10:00 出具化验单（此时已属于当天），则依旧应记录在当天的 CRF 表中，而不应记录于前一天

### 筛选期

- 患者需在入 ICU 48 小时以内进行筛选，以评估是否可以纳入到 ESSENTIAL 研究中
- 具体的纳排标准，请查看“随机化流程”

### 研究入组

- 患者一旦在 ESSENTIAL 网站上进行随机并产生随机号和治疗组别，即视为正式纳入到 ESSENTIAL 研究中心

### 方案实施

- 如果患者被纳随机分配到氨基酸组，则额外的 18-AA 氨基酸输注必须尽快开始（尽量在入组后一小时内）
- 额外的氨基酸输注量及输注速率通过专用的 ESSENTIAL 微信小程序计算
- 如果患者的血尿素氮升高到 30 mmol/L 以上，应暂停氨基酸输注，直到血尿素氮降至 20 mmol/L 以下

## 干预终止时机

- 氨基酸组的患者首次转出 ICU 或入组第 15 天以后 (以先发生者为准) , 额外的蛋白质补充即告终止, 后续无论患者仍在 ICU 中、转入普通病房还是出院, 都不再进行常规治疗以外的额外氨基酸输注 (除非发生 15 天内 ICU 再入院, 见下) , 仅进行常规的治疗干预与护理评估, 并收集第 28 天和第 90 天的结局指标即可。

## ICU 再入院

- 如果纳入研究的患者在转出 ICU 后又重新转入 ICU 中, 且此时仍在入组后 15 天之内, 则对于原先随机到氨基酸组的患者, 需要继续接受常规治疗以外的额外氨基酸输注。这些患者不需要再次随机和填写基本信息, 只需继续填写每日随访, 直到转出 ICU 或入组后 15 天 (以先发生者为准) 即可。
- 如果纳入研究的患者重新转入 ICU 中, 但此时已在入组后 15 天之后, 则这部分患者不适合再次随机, 也不再接受常规治疗以外的额外氨基酸输注, 只需要收集第 28 天和第 90 天的结局指标即可。
- 同一个患者不允许多次随机
- 额外的氨基酸输注量及输注速率依旧通过专用的 ESSENTIAL 微信小程序计算

## 干预实施方案

### 干预方案

- 如果患者被随机分配到干预组，患者将接受持续的 18AA-VII 氨基酸输液率，使总蛋白质摄入量达到 2.0 g/kg/d
- 初始输注将逐渐增加，开始时约为 1 g/kg/d，随后视临床情况逐渐增加，以达到 2.0 g/kg/d 的目标
- 如果患者正在接受任何形式的营养支持，18AA-VII 氨基酸的输注速率将会降低，以使所有来源（常规营养和研究干预）的总蛋白质摄入量维持在 2.0g/kg/d
- 干预将在患者转出 ICU 或入组 15 天（以先发生者为准）后中止

### ESSENTIAL 微信小程序

- ESSENTIAL 微信小程序将根据患者目前从肠内和肠外营养中摄取的蛋白质以及患者的体重来计算 18AA-VII 的输液率。超重 (BMI>25) 患者的蛋白质摄入量将基于他们的理想体重 (BMI=23 的理想情况下) 来计算
- 大多数患者 18AA-VII 的输液速度 42ml/h，每天可提供 100g 蛋白质（约等于 1g/kg/d）
- 只有当来自肠内营养 (EN)、肠外营养 (PN) 和 18AA-VII 的总蛋白质输注量达到了 2.5g/kg/d，才需要减少 18AA-VII 的输注量，以使 EN、PN 和 18AA-VII 的总蛋白质摄入量维持在 2.0g/kg 左右
- 如果病人更换了不同类型的 EN 或 PN，或者启动或停用 EN 或 PN，应重新计算 18AA-VII 的输注速率

- 如果患者的血尿素氮升高到 30 mmol/L 以上，应暂停氨基酸输注，直到血尿素氮降至 20 mmol/L 以下
- ESSENTIAL 微信小程序可以进行所有上述所需的计算。需要填写的内容即基线信息 (D0) 中的肠内营养情况和肠外营养情况。请将结果打印或写在一个空白表格上，以创建一个永久的计算记录

### 18AA-VII 氨基酸的订购与储存

- 18AA-VII 氨基酸将直接由供货商海思科公司分批送至各中心，组长单位负责确保氨基酸的订购、接受、储存和使用过程准确无误
- 各中心将在研究启动之前收到第一批氨基酸注射液，并由组长单位指导储存
- 研究开始的前 2-3 月，组长单位将协调各个中心与供货商，以确定后续批次的送货量和时间间隔
- 各研究中心需定期进行库存检查，以确保 18AA-VII 氨基酸库存足够，并且均有效可用
- 不要对研究组以外的患者输注研究用 18AA-VII 氨基酸
- 请将 18AA-VII 氨基酸储存在阴凉避光处，18AA-VII 氨基酸可在 30°C 以下的环境中常温保存 24 个月
- 18AA-VII 氨基酸对光较敏感，请不要再使用前将其从箱子中取出
- 开启后，18AA-VII 氨基酸可以在 24 小时内保持稳定，请尽快输注完毕
- 有更多关于 18AA-VII 氨基酸订购与储存方面的疑问，请与供货商海思科公司联系



## 随机化流程

### 总体说明

- 符合所有纳入标准且不符合所有排除标准的患者将被随机分组并进行随访直到第 90 天或患者死亡或患者撤回知情同意
- 随机分组将通过 ESSENTIAL 数据库网站进行
- 随机成功后，您将获得患者的随机号和对应的治疗组别。请将这些信息记录在患者的病历和研究资料中
- 随机时需要填写患者的基本信息（具体见下）。如果基本信息与之前已经随机过的患者相同，ESSENTIAL 网站将提醒您。这是为了确保同一个患者不会被随机分配两次。您将被要求确认现有患者与既往患者不同，然后才能继续
- 如果患者已经无意中被随机分组两次，请发送邮件至 [ctgchina@medbit.cn](mailto:ctgchina@medbit.cn) 通知研究小组，研究小组将协助把重复随机的第二个患者研究编号删除
- 患者一旦被随机分组，即视为正式纳入 ESSENTIAL 研究，其最终必须要纳入到数据分析中（进行意向治疗分析），因此一定要避免纳入不符合纳排标准的患者。如果对患者纳入研究的资格还存在疑问，**不要将患者随机！** 错过一个患者总比纳入一个不符合纳排标准的患者好
- 如果患者不符合纳排标准，但还是被随机了，那么请发送邮件至 [ctgchina@medbit.cn](mailto:ctgchina@medbit.cn) 通知研究小组，同时依旧按照分配到的组别进行或不进行额外氨基酸的补充，除非存在输注氨基酸的禁忌症。

例如：

- 假如患者已经被随机到氨基酸治疗组，但因为某种原因依旧需要持续接受选择性 COX-2 抑制剂治疗，则额外氨基酸补充和试验流程应继续进行，包括数据收集和后续随访
- 假如患者已经被随机到氨基酸治疗组，但在输注的过程中发现其对氨基酸注射液过敏，则应立即停止额外氨基酸的补充，但是其他试验流程仍应继续进行，包括数据收集和后续随访

### 基本信息

No.	内容	定义或解释
1.01	患者姓名缩写	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 输入患者姓名缩写的拼音首字母，例如：张三应记录为 ZS</li> <li>● 姓名长度超过四个字的，输入前四个字（以身份证上的姓名为准）的拼音首字母</li> </ul>
1.03	性别	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 以身份证上的性别为准</li> </ul>
1.02	出生日期	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 以年-月-日格式输入，如 2021 年 1 月 26 日应记录为 20210126</li> <li>● 出生日期将与患者姓名缩写、性别一起，用于确认该患者是否以纳入该研究（以避免重复随机）</li> </ul>

### 纳入标准

只有所有纳入标准都选择“是”的患者才可以进行随机



如果有任何一项选择了“否”，则该患者不能进行随机		
2.01	已签署知情同意书	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者或其授权的近亲属必须在纸质的知情同意书上签字</li> </ul>
2.02	年满 18 岁	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者在筛选时需年满 18 周岁</li> </ul>
2.03	入住 ICU 48 小时内	<ul style="list-style-type: none"> <li>以患者转入 ICU 时为开始，需在 48 小时内完成筛选</li> </ul>
2.04	预计随机后 ICU 住院超过 2 天	<ul style="list-style-type: none"> <li>即不希望患者在入组当天及第二天转出 ICU</li> </ul>
2.05	具备可以用于输注干预氨基酸的深静脉导管	<ul style="list-style-type: none"> <li>筛选时患者已有深静脉导管置入在位，或是临床医生已经计划置入深静脉导管作为该患者常规治疗的一部分</li> </ul>
2.06	每天能耐受至少 1L 液体量	<ul style="list-style-type: none"> <li>本研究可能会导致患者每天额外接受至多 1L 左右的液体输入，这些液体也可替换常规补液中的其他液体</li> <li>对于严重心衰、急性肾损伤无尿期等需要限制液体输入的患者，如果经临床医生评估，患者不能耐受 1L/天的液体输入，则该患者不能纳入本研究</li> </ul>
2.07	APACHE II 评分 $\geq 15$ 分	<ul style="list-style-type: none"> <li>APACHE II 评分的具体方法，请查看附录 1</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 此标准用于锁定 ICU 中病情更重的人群</li> </ul>
<b>排除标准</b>		
<p>只有所有纳入标准都选择“否”的患者才可以进行随机</p> <p>如果有任何一项选择了“是”，则该患者不能进行随机</p>		
3.01	准备继续接受选择性 COX-2 抑制剂治疗的患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>● “准备继续接受”指患者在 ICU 期间将继续接受选择性 COX-2 抑制剂治疗</li> <li>● 常用的选择性 COX-2 抑制剂包括：尼美舒利、美洛昔康、吡罗昔康、塞来昔布、帕瑞昔布、依托考昔等</li> </ul>
3.02	接受姑息治疗或预计 48h 内死亡的患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 如果患者濒临死亡，并且经临床医生评估，认为死亡迫在眉睫和不可避免，则该患者不应纳入该研究</li> </ul>
3.03	严重急性肾损伤患者 (定义：血肌酐增加至此次发病前的 3 倍或 $Scr > 350 \mu\text{mol/L}$ 且绝对值升高超过 $44 \mu\text{mol/L}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 此次发病前的血肌酐值如果得不到，设定为正常值上限： <math>90 \mu\text{mol/L}</math> (女) <math>110 \mu\text{mol/L}</math> (男)</li> </ul>
3.04	接受放射治疗或化疗的恶性肿瘤患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 这一类患者存在肾功能受损的危险因素，肾功能更易受到损害，为避</li> </ul>

3.05	正在或计划接受透析或肾替代治疗的患者	免产生偏倚，这些患者不应纳入本研究
3.06	肾移植术后的患者	
3.07	烧伤面积超过全身面积 20%的患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 因严重烧伤而进入 ICU 的患者需要特定的补液要求，不应纳入本研究</li> </ul>
3.08	患者有明确的静脉注射氨基酸禁忌症	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 具体包括：肝性脑病、严重肾功能不全、高氮血症、氨基酸代谢异常</li> <li>● 常见的氨基酸代谢异常包括：苯丙酮尿症 (PKU) ， 枫糖尿症。这些疾病通常会在儿童时期积极筛查</li> <li>● 其他不常见的氨基酸代谢异常包括：非典型苯丙酮尿症、遗传性酪氨酸血症、生物素酶缺乏症、甲基丙二酸尿症、戊二酸血症、甲基戊二酸血症</li> </ul>
3.09	怀孕或正在哺乳的患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 如果患者已知或怀疑已怀孕，则该患者不应纳入本研究</li> <li>● 哺乳期妇女也应排除在外</li> </ul>
3.10	严重肝病的患者（活检证实的肝硬化或门脉高压曾引起上消化道出血或肝衰竭曾引	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同 3.08，严重肝病的患者输注氨基酸有可能会诱发肝性脑病，于患者不利，不应纳入本研究</li> </ul>

	起肝性脑病/昏迷)	
3.11	对 18AA-VII 氨基酸中的一种或多种成分过敏	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 须有明确的证据证实患者对何种成分过敏</li> <li>● 具体的 18AA-VII 氨基酸配方, 请参考附录 2</li> </ul>
<b>随机化结果</b>		
4.01	患者编号	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 每名纳入研究的患者都有唯一的患者编号作为身份标识</li> <li>● 患者编号共 11 位, 前 3 位为医院编号, 中间 6 位为患者入组日期, 最后 2 位为序号</li> </ul>
4.02	随机号	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 随机号由 ESSENTIAL 网站根据随机算法自动生成, 并随之自动决定患者的治疗组别</li> <li>● 随机号、治疗组别与随机时间都将自动记录在表上</li> <li>● 请临床医生同时将其记录在患者的病历上</li> </ul>
4.03	治疗组别	
4.04	随机时间	

## 患者基本信息

### 总体说明

- 所有的基本信息必须是随机之前获得的数据，请不要使用随机分组后才获得的数据，以免影响研究结果
- 任何可靠的源文件/数据都可以作为信息来源，例如来自手术室、急诊科、其他医院、救护车、病房等的记录

### 入院情况

No.	内容	定义或解释
1.01	性别	● 根据随机时填写的信息自动生成
1.02	年龄	● 根据出生日期自动生成
1.03	入院日期	● 以年-月-日格式输入，如 2021 年 1 月 26 日应记录为 20210126
1.04	入 ICU 日期	
1.05	体重	● 以 kg 为单位，如果患者因卧床等原因无法测定体重，则应根据患者既往体重和临床医生的主观判断估计体重，并标注为估计值
1.06	身高	● 以 cm 为单位，如果患者因卧床等原因无法测定身高，则应根据患者既往体重和临床医生的主观判断估计体重，并标注为估计值
1.07	患者来源	● 单选，从急诊、内科、外科、外院 4 个选项中选择一项最符合患者病情

		的来源，前 3 者须为本院科室
1.08	入 ICU 主要原因	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 单选，先选择一项最符合患者病情的一级原因（术后范畴、非手术范畴、其他范畴），再选择相应的二级原因（遭受损伤的系统）和三级原因（具体疾病）</li> </ul>
1.09	慢性疾病状态	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 可多选，必须是患者在入院前就已经存在的慢性疾病</li> </ul>
1.10	是否为术后患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 如果患者因术后转入 ICU，则还需要填写患者手术的类型： <ul style="list-style-type: none"> <li>● 急诊手术定义为需要立即进行手术纠正威胁生命的情况</li> <li>● 择期手术定义为不需要立即手术纠正威胁生命的情况</li> </ul> </li> </ul>
<b>营养情况</b>		
2.01	入 ICU 时是否已启动肠内营养或肠外营养	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 如果患者在入 ICU 时已经启动了肠内营养或肠外营养（包括最低的滋养剂量），则应选是，并记录启动时间</li> <li>● 启动时间以年-月-日格式输入，如 2021 年 1 月 26 日应记录为 20210126</li> </ul>
2.02	NUTRIC 评分	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 详细的评分表格请查看附录 3</li> </ul>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>● NUTRIC 评分通过填写信息由网站自动计算，其中年龄、伴随疾病、入院至入 ICU 时间与 APACHE II 评分已根据之前填写的信息自动生成，只需填写 SOFA 评分（请查看附录 4）中尚未录入的信息，即可自动算出最终结果</li> </ul>
2.03	主观整体评估法 (SGA) 评定	<ul style="list-style-type: none"> <li>● SGA 通过评估皮下脂肪丢失和肌肉消耗的情况，用于评估患者基线时的营养状况。本质上是非常主观的</li> <li>● 详细的评估表格请查看附录 6</li> </ul>
<b>肾功能情况</b>		
3.01	患者是否有以下情况	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 可多选，用于评估患者过去 24 小时以及之前是否有可疑肾损伤的病史</li> </ul>
3.02	患者在过去 24 小时内是否出现少尿	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 单选，少尿定义为尿量 &lt; 100ml 持续 6 小时以上</li> </ul>
3.03	发病前的（慢性）肾功能情况	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 应记录患者发病前最近的有可靠来源的肌酐水平和 CKD 分期</li> <li>● 如果肌酐水平或 CKD 水平未明确，应根据患者描述选择是否存在慢性肾功能不全病史</li> </ul>
3.04	过去 24 小时内是否给	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 单选，具体药物可多选</li> </ul>

	<p>予肾毒性的药物</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 以下列出了一些其中几类药物临床常用的药品，以供参考：             <ul style="list-style-type: none"> <li>● 氨基糖苷类：链霉素、卡那霉素、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、依替米星、核糖霉素、奈替米星、小诺米星等等</li> <li>● NSAID（非 COX-2）：阿司匹林、对乙酰氨基酚、双氯芬酸、吲哚美辛、布洛芬、萘普生等等</li> <li>● COX-2 抑制剂：尼美舒利、美洛昔康、吡罗昔康、塞来昔布、帕瑞昔布、依托考昔等等</li> <li>● ACEI 药物：卡托普利、依那普利、贝那普利、福辛普利等等</li> </ul> </li> </ul>
<p>3.05</p>	<p>存在影像学（超声、CT）证实的尿路梗阻史</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 单选</li> </ul>

## 基线信息 (D0)

### 总体说明

- 所有的基线信息必须是随机之前获得的数据，请不要使用随机分组后才获得的数据，以免影响研究结果
- 任何可靠的源文件/数据都可以作为信息来源，例如来自手术室、急诊科、其他医院、救护车、病房等的记录
- 基线信息与基本信息所采集的时间段是相同的，进行区分是为了将其中需要在 D1-D15 长期监测的指标独立出来，方便后续信息的填写与比较

### 基本情况

如有多个则填写过去 24 小时内最差值

1.01	心率	● 请参考监护仪/护理记录填写
1.02	呼吸	
1.03	体温	
1.04	血压	
1.05	Glasgow 评分	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 已根据之前填写的信息自动生成</li> <li>● 详细的评分表格请查看附录 5</li> </ul>
1.06	SOFA 评分	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 已根据之前填写的信息自动生成</li> <li>● 详细的评分表格请查看附录 4</li> </ul>
1.07	过去 24 小时尿量	● 已根据之前填写的信息自动生成
1.08	今日总液体入量	● 以护理记录为准
1.09	中心静脉压	● 以首次测量值为准

## 实验室检查

如有多个则填写过去 24 小时内最差值

如果没有测量或没有记录，请选择“未测量”

2.01	白细胞	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 以血常规检查结果为准</li> <li>● 如果未测量血红蛋白的血常规结果，血气检查的测量结果也可以接受</li> </ul>
2.02	血红蛋白	
2.03	淋巴细胞百分比	
2.04	C 反应蛋白	
2.05	血小板	
2.06	白蛋白	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 以血生化检查结果为准</li> <li>● 如果未测量血清钾、钠、钙、镁、磷的血生化结果，血气检查的测量结果也可以接受</li> </ul>
2.07	前白蛋白	
2.08	总胆红素	
2.09	直接胆红素	
2.10	谷丙转氨酶	
2.11	谷草转氨酶	
2.12	血清钾	
2.13	血清钠	
2.14	血清钙	
2.15	血清镁	
2.16	血清磷	
2.17	血尿素氮	
2.18	血肌酐	
2.19	PaO <sub>2</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 以血气检查结果为准</li> </ul>

2.20	PaCO <sub>2</sub>	
2.21	FiO <sub>2</sub>	
2.22	乳酸	
2.23	血糖	
2.24	PH	
<b>治疗和药物使用情况</b>		
3.01	呼吸支持情况	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 可多选，如果选择有创机械通气，则应同时记录呼吸机的 PEEP 支持水平</li> </ul>
3.02	其他特殊治疗	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 可多选，其中： <ul style="list-style-type: none"> <li>● 亚低温治疗指将病人体腔或（和）血液温度降至 32°C-36°C，并持续 12 小时以上</li> <li>● 大量输血指在过去 24 小时内输注大于 10 个单位的红细胞</li> </ul> </li> </ul>
<b>营养实施情况</b>		
4.01	过去 24 小时是否进行营养治疗	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 营养治疗包括：经口饮食、肠内营养和肠外营养</li> <li>● 经口饮食不包括无热卡摄入的单纯饮水</li> <li>● 肠内营养仅包括通过鼻胃管/鼻肠管鼻饲的营养</li> </ul>



4.02	营养途径	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 可多选，需同时填写填写每种营养途径的具体情况</li> </ul>
4.03	经口饮食情况	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● “营养途径”中选择“经口饮食”时才需要填写</li> <li>● 仅需记录患者额外补充的蛋白质制剂（例如短肽粉、蛋白粉、高蛋白复合营养粉以及口服的肠内营养液等）的信息，患者正常的饮食（例如米汤、面条、鸡蛋、牛奶等）不需要记录</li> <li>● 对于口服肠内营养液的患者，也需要记录肠内营养液的蛋白含量</li> <li>● 具体的填写内容可以根据医生的临床实践进行微调，不过需要确保蛋白质浓度×医嘱量=蛋白质计划补充量（g），蛋白质浓度×实际量=蛋白质实际补充量（g）</li> </ul>		
4.04	肠内营养情况	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● “营养途径”中选择“肠内营养”时才需要填写</li> <li>● 需根据患者鼻饲的管路选择肠内营养的途径，经鼻胃管行肠内营养时选择“经胃”，经鼻肠管行肠内营养时根据管路置入位置选择“幽门后”（置于十二指肠内）或“经空肠”（置于空肠内），具体的置入位置需要通过 X 线检查确定</li> <li>● 数据库提供了目前市面上一些常用的商品化肠内营养制剂（能全力、高能能全力、百普力、能全素、康全力、康全甘、瑞素、瑞高、瑞代、瑞能、瑞先、安素、佳维体、爱伦多），请根据患者的使用情况选择，并填写医嘱 EN 量（以医嘱开具的为准）和实际输注 EN 量（以护理记录为准）</li> </ul>		

- 如果患者使用的肠内营养制剂不在上述列表中，请选择“其他”，并记录每袋容量和每袋中的葡萄糖、蛋白质、脂肪含量，同时填写医嘱 EN 量和实际输注 EN 量
- 肠内营养种类可以多选，如果患者在一日内使用多种肠内营养制剂，则应同时选择相应的选项，并分别填写每种肠内营养各自的医嘱输注量和实际输注量

#### 4.05 肠外营养情况

- “营养途径”中选择“肠外营养”时才需要填写
- 因为目前市面上常用的商品化肠外营养制剂较少，故数据库不提供选项，请填写肠外营养中的脂肪乳、葡萄糖和氨基酸的输注情况，包括每一袋的浓度与输注量，以及是否接受额外的维生素和矿物质/微量元素治疗，同时记录总的 PN 输注量
- 出于研究目的考虑，在本研究中白蛋白注射液不被认为是“蛋白质”的来源
- 例如：

##### ①对于这样的肠内营养单

50%葡萄糖 100ml，1 袋

10%葡萄糖 500ml，1 袋

5%葡萄糖 500ml，1 袋

10%氨基酸 500ml，1 瓶

中长链脂肪乳 250ml，1.5 瓶（说明书：每瓶含有 60g 脂肪）

10%氯化钾注射剂，30ml

10%氯化钠注射剂, 20ml

多种复合维生素注射剂, 10ml

水溶性维生素注射剂, 10ml

脂溶性维生素注射剂, 10ml

总计 2055ml 实际输入 1800ml

应该记录为:

葡萄糖	浓度	50%	实际输注量	100ml
葡萄糖	浓度	10%	实际输注量	500ml
葡萄糖	浓度	5%	实际输注量	500ml
脂肪乳	浓度	24%	实际输注量	100ml
氨基酸	浓度	10%	实际输注量	500ml

是否接受额外的维生素 是

是否接受额外的矿物质/微量元素 是

实际输注 PN 总量: 1800ml

## 每日记录 (D1-D15)

### 总体说明

- 每日以早 8:00 进行分界, D1 为入组时到下一个早 8:00 (D1 永远会小于 24 小时), 此后每 24h 为 1 日, 记录随机分组后每日的诊疗情况和检查结果
- 当患者出 ICU 或是在 ICU 内死亡时, 每日记录即告中止, 注意完善当天的诊疗资料 (很可能小于 24 小时)。例如: 某患者入组后, 于 D6 早 11:00 由 ICU 转入普通病房, 则每日记录应记录到 D6, 且 D6 的诊疗资料应在 8:00 到 11:00 之间, 随后 D7-D15 的信息不用再记录 (除非 15 天内发生 ICU 再入院), 仅需记录 D28 和 D90 的最终随访
- 当患者入组 15 天内发生 ICU 再入院时, 须在表中标注患者再入院的具体时间 (精确到小时), 数据库将自动计算出此时位于入组后第几天, 并允许继续填写每日记录直至再次出院或 ICU 内死亡或到达入组后第 15 天, 期间的每日记录不需要补充填写
- 当患者已经被认为处于难以逆转的濒死状态或已经死亡时, 停止记录其之后的诊疗资料, 不要将平均动脉压、心率等基本情况记录为“0”
- 每日记录中的基本情况、实验室检查、治疗和药物使用情况、营养实施情况的部分内容请查看基线信息 (D0) 中的相应内容, 肾脏相关情况中的部分内容请查看患者基本信息中的相应内容。这里只列出上文并未提及内容的填写要求

## 营养实施情况

需额外记录干预组氨基酸的输注情况以及营养不耐受的相应情况

1.01	今日研究药物复方氨基酸注射液输注	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 只有分配到氨基酸治疗组的患者可见此条目并需要填写</li> <li>● 请记录每日 18AA-VII 氨基酸的医嘱输注量和实际输注量</li> <li>● 肠外营养中常规添加的氨基酸不计入此量中</li> </ul>
1.02	肠内营养暂停的原因	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 只要当日肠内营养停止超过 3 小时，无论是因为患者已经可以完全经口进食或是需要手术等计划内的主动暂停，还是因为喂养不耐受、吸入性肺炎等计划外的被迫暂停，都应记录在数据库中</li> <li>● 喂养不耐受定义为：因患者出现腹胀、腹痛、腹内压过高、胃残余量过高、大量腹泻，无法忍受从而导致肠内营养被迫暂停，如果患者仅出现了轻微的不耐受症状，可以忍受且经临床医生评估不需要暂停肠内营养，则不认为是喂养不耐受</li> </ul>
1.03	当日最大胃残余量	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 若测定，请记录其最大值，若未测</li> </ul>



		定，请选择“未测定”
1.04	今日是否使用促胃动力药物治疗	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 促胃动力药指西沙比利、新斯的明、胃复安、红霉素、多潘立酮、纳洛酮或其他具有具有类似作用机制的、促进胃肠道蠕动改善消化功能的药物</li> <li>● 若使用，请选择相应的药物，若未使用，请选择“未使用”</li> </ul>
1.05	肠外营养暂停的原因	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同上肠内营养暂停的原因，只要当日停止超过 3 小时，均需记录原因</li> </ul>

### 肾脏相关情况

#### 需额外记录肾替代治疗等的相应情况

2.01	是否接受利尿剂	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 单选</li> <li>● 常用的利尿剂包括：噻嗪类（氢氯噻嗪等）、袢利尿剂（呋塞米、托拉塞米等）、保钾利尿剂（螺内酯等）和渗透利尿剂（甘露醇等）</li> </ul>
2.02	肾替代治疗情况	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 肾替代治疗是指任何形式的连续或间断的肾替代治疗</li> <li>● 常见的包括：间歇性血液透析治疗（间歇 HD）、连续静静脉血液滤过（CVVH）、连续静静脉血液透析</li> </ul>

		<p>(CVVHD)、连续静静脉血液透析滤过 (CVVHDF)、持续低效每日透析 (SLEDD) 等</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 肾替代治疗不包括治疗性血浆置换用于炎症因子清除和胆红素吸附</li> <li>● 如果患者当日接受肾替代治疗，需同时记录肾替代治疗的方式和当日持续时间</li> </ul>
<b>ICU 结局</b>		
<b>3.01</b>	<b>患者是否出 ICU</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 此为中止干预指标，若选择是，则无需填写后续的每日记录（后续每日记录也不会显示在数据库中），仅需填写最终的 28 天随访和 90 天随访结果（除非入组后 15 天内发生 ICU 再入院）</li> <li>● 若患者当日出 ICU（无论是出院、转入普通病房或是死亡），则选择是，否则选择否</li> <li>● 若选择是，需同时填写 3.02 与 3.03</li> </ul>
<b>3.02</b>	<b>出 ICU 原因</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 只要患者在出 ICU 时并未死亡，则选择“存活出 ICU”，否则选择“ICU 内死亡”</li> </ul>

3.03	是否发生入组后 15 天内 ICU 再入院	<ul style="list-style-type: none"><li>● 此为重新干预指标，若选择“是”，则将重新开始每日记录，并且维持患者原先的随机组别不变，直到患者再次出 ICU 或到达入组后第 15 天</li><li>● 当患者入组 15 天内发生 ICU 再入院时，需选择“是”并标注患者再入院的具体时间（精确到小时），数据库将自动计算出此时位于入组后第几天，并允许继续填写每日记录，<b>出 ICU 期间的每日记录不需要补填</b></li></ul>
------	-----------------------	---

## 28 天随访 (D28)

### 总体说明

- 所有入组患者必须进行 28 天随访
- 28 天随访需要在第 28 天结束之后再进行（不要在 28 天或 28 天前进行），研究者需在入组 28 天后的 1 个月内对患者进行随访
- 除非患者在 28 天内死亡或是 28 天是依旧在院，否则所有患者都应通过电话与其本人或是亲属/朋友取得联系，以确定其 28 天的生存状态
- 如果无法与患者或其亲属/朋友取得联系，也可以通过医疗记录等其他可靠的来源确定患者的生存状态

No.	内容	定义或解释
1.01	患者是否仍在 ICU	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 若选“是”，则填写 1.02</li> <li>● 若选“否”，则填写 1.03</li> </ul>
1.02	患者当前是否还需要透析或肾替代治疗	● 肾替代治疗的定义请查看每日记录 (D1-15) 中的 2.02
1.03	患者出 ICU 情况	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 需填写患者出 ICU 的日期和出 ICU 时的生存状态（存活/死亡）</li> <li>● 出 ICU 日期为首次出 ICU 时间</li> <li>● 若选“存活”，则填写 1.04</li> </ul>
1.04	患者是否仍在院治疗	● 若选“否”，则填写 1.05
1.05	患者出院时情况	● 需填写患者出院的日期和出院时的生存状态（存活/死亡）

## 90 天随访 (D90)

### 总体说明

- 所有 28 天存活的患者必须进行 90 天随访，28 天内死亡的患者也需在 D90 随访中留下记录
- **90 天生存状态是 ESSENTIAL 研究的主要终点**，请尽力联络每一位患者，以作跟进及了解他们的生存状态
- 同样的，90 天随访需要在第 90 天结束之后 1 个月内再进行。如果无法与患者或其亲属/朋友取得联系，也可以通过医疗记录等其他可靠的来源确定患者的生存状态

No.	内容	定义或解释
1.01	患者是否仍在 ICU	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 若选“是”，则填写 1.02 与 1.06</li> <li>● 若选“否”，则填写 1.03</li> </ul>
1.02	患者当前是否还需要透析或肾替代治疗	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 肾替代治疗的定义请查看每日记录 (D1-15) 中的 2.02</li> </ul>
1.03	患者出 ICU 情况	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 需填写患者出 ICU 的日期和出 ICU 时的生存状态 (存活/死亡)</li> <li>● 若选“存活”，则填写 1.04</li> </ul>
1.04	患者是否仍在院治疗	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 若选“是”，则填写 1.06</li> <li>● 若选“否”，则填写 1.05</li> </ul>
1.05	患者出院时情况	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 需填写患者出院的日期和出院时的生存状态 (存活/死亡)</li> <li>● 若选“存活”，则填写 1.06</li> </ul>



1.06	欧洲五维健康评分量表 EQD5L5	<ul style="list-style-type: none"><li>● EQD5L5 是 EuroQoI 开发的一种标准化工具，用于衡量长期的健康状况</li><li>● 本量表包含行动、自理能力、日常活动、疼痛/不舒服、焦虑/抑郁共 5 个部分，每个部分分为 5 种级别</li><li>● 最后，需要患者从 0 到 100 的分数中表示其当天的健康状况。100 意味着能想象到的最好的健康状况，0 意味着能想象到的最糟糕的健康状况，记录患者的评分</li><li>● 如果病人因其身体状况而丧失行为能力，不能完成问卷，可以由其亲属代为填写（如配偶、兄弟姐妹或子女），如果找不到亲属，也可以由朋友代为填写</li></ul>
------	-------------------	---

## 特殊情况登记

### 总体说明

- 特殊情况包括：不良事件、严重不良事件、提前退出研究
- 一旦发生上述特殊情况，请在数据库中做出相应的记录，并尽快与组长单位联系
- 至少要报告的信息包括：
  - 患者姓名缩写和研究号
  - 事件的过程和性质
  - 研究人员对参与研究和事件之间关系的看法(无关、可能、可能或肯定相关)
  - 是否需要治疗以及采用了什么治疗方法

### 不良事件 (AE)

- 根据美国国家癌症研究所-不良事件通用术语标准，定义为实施研究干预的患者或临床调查对象发生的任何不良医疗事件，且不一定与该治疗有因果关系
- 由于基础疾病的严重性和标准治疗的影响，住进 ICU 的患者群体将在实验室检查、体征和症状上经历一些常见的异常。除非它们需要重大干预或在研究者的临床判断中被认为是值得关注的，否则它们不一定会构成不良事件
- 在所有情况下，都应该报告症状、体征或化验值背后的情况或疾病，例如应汇报肾功能衰竭而不是高钾血症，以及汇报烦躁而不是自行拔管

## 严重不良事件 (SAE)

- SAE 的定义是：
  - 患者死亡
  - 危及生命
  - 需要住院或延长现有住院时间
  - 导致持续或严重残疾/丧失工作能力
  - 先天异常/先天缺陷
  - 是一项重要的医疗事件,可能需要干预以防止前面列出的结果之一
- 在本研究中,无论是否存在可疑的因果关系,都将报告所有 SAE

## 参考文献

1. Weijs, P. J.; Cynober, L.; DeLegge, M.; Kreyman, G.; Wernerman, J.; Wolfe, R. R. Proteins and amino acids are fundamental to optimal nutrition support in critically ill patients. *Crit Care* 2014, 18 (6), 591.
2. Stroud, M. Protein and the critically ill; do we know what to give? *Proc Nutr Soc* 2007, 66 (3), 378-83.
3. Preiser, J. C.; Ichai, C.; Orban, J. C.; Groeneveld, A. B. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth* 2014, 113 (6), 945-54.
4. Preiser, J. C.; van Zanten, A. R.; Berger, M. M.; Biolo, G.; Casaer, M. P.; Doig, G. S.; Griffiths, R. D.; Heyland, D. K.; Hiesmayr, M.; Iapichino, G.; Laviano, A.; Pichard, C.; Singer, P.; Van den Berghe, G.; Wernerman, J.; Wischmeyer, P.; Vincent, J. L. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. *Crit Care* 2015, 19, 35.
5. Taylor, B. E.; McClave, S. A.; Martindale, R. G.; Warren, M. M.; Johnson, D. R.; Braunschweig, C.; McCarthy, M. S.; Davanos, E.; Rice, T. W.; Cresci, G. A.; Gervasio, J. M.; Sacks, G. S.; Roberts, P. R.; Compher, C.; Society of Critical Care, M.; American Society of, P.; Enteral, N. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Crit Care Med* 2016, 44 (2), 390-438.
6. Rooyackers, O.; Sundstrom Rehal, M.; Liebau, F.; Norberg, A.; Wernerman, J. High protein intake without concerns? *Crit Care* 2017, 21 (1), 106.
7. Zhu, R.; Allingstrup, M. J.; Perner, A.; Doig, G. S.; Nephro-Protective Trial Investigators, G. The Effect of IV Amino Acid Supplementation on Mortality in ICU Patients May Be Dependent on Kidney Function: Post Hoc Subgroup Analyses of a Multicenter Randomized Trial. *Crit Care Med* 2018, 46 (8), 1293-1301.
8. Bellomo, R.; Kellum, J. A.; Ronco, C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012, 380 (9843), 756-66.

# 附录 1: APACHE II 评分

## A 急性生理评分

生理指标	高于正常值				0	低于正常值			
	+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4
直肠温度 (°C)	41	39 - 40.9		38.5 - 38.9	36 - 38.4	34 - 35.9	32 - 33.9	30 - 31.9	29.9
平均动脉压 (mmHg)	160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		49
心率 (心室率)	180	140 - 179	110 - 139		70 - 109		55 - 69	40 - 54	39
呼吸 (非机械通气或机械通气下)	50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		5
氧合 (mmHg)	a. 如果 FIO <sub>2</sub> > 0.5 记录 A-aD <sub>O2</sub>	>500	350 - 499	200 - 349		<200			
	b. 如果 FIO <sub>2</sub> < 0.5 记录 PaO <sub>2</sub>					>71	61 - 71	55 - 60	<55
动脉血 pH	7.7	7.6 - 7.69		7.5 - 7.59	7.33 - 7.49		7.25 - 7.32	7.15 - 7.24	<7.15
血清钠 (mmol/L)	180	160 - 179	155 - 159	150 - 154			120 - 129	111 - 119	110
血清钾 (mmol/L)	7	6 - 6.9		5.5 - 5.9	3.5 - 5.4	3 - 3.4	2.5 - 2.9		2.5
血肌酐 (μmol/L) (ARF 时按双倍计算)	300	171 - 299	121 - 170		50 - 120		<50		
血细胞比容 (%)	60		50 - 59.9	46 - 49.9	30 - 45.9		20 - 29.9		<20
白细胞计数 (total/mm <sup>3</sup> )	40		20 - 39.9	15 - 19.9	3 - 14.9		1 - 2.9		<1
Glasgow 昏迷评分 (15-GCS 评分)									

## B 年龄评分

年龄	评分
≤ 44	0
45 - 54	2
55 - 64	3
65 - 74	5
≥ 75	6

## C 慢性健康评分

存在下列严重疾病或免疫抑制状态的, 再进行评分, 若不存在, 本项目计分为 0

肝脏	活检证实肝硬化, 明确的门脉高压, 既往由门脉高压造成上消化道出血, 既往发生过肝功能衰竭、肝性脑病或肝昏迷
心血管	按照纽约心脏联盟评分, 心功能 4 级
呼吸	慢性限制性、阻塞性或血管性疾病, 导致严重的运动受限, 如不能上楼或进行家务劳动; 或明确的慢性缺氧、高碳酸血症、继发性红细胞增多症、严重的肺动脉高压 (>40mmHg), 或呼吸机依赖
肾脏	接受长期透析治疗
免疫功能抑制	免疫抑制治疗、化疗、放疗、长期或最近大剂量类固醇治疗, 或患有免疫抑制性疾病, 如白血病、淋巴瘤、AIDS

非手术或急诊手术后患者 5 分

择期手术后患者 2 分

**APACHE II 总分=A 评分+B 评分+C 评分**



## 附录 2: 18AA-VII 配方

### 【药品名称】

通用名称: 复方氨基酸注射液 (18AA-VII)

英文名称: Compound Amino Acids Injection (18AA-VII)

汉语拼音: Fufang Anjisuan Zhusheye (18AA-VII)

### 【成分】

本品为复方制剂, 其组份为:

每 200ml 中含:

异亮氨酸	1.82g
亮氨酸	2.58g
醋酸赖氨酸	2.00g
甲硫氨酸	0.88g
苯丙氨酸	1.40g
苏氨酸	1.50g
色氨酸	0.26g
缬氨酸	2.80g
丙氨酸	1.42g
精氨酸	1.80g
门冬氨酸	0.20g
谷氨酸	0.10g
组氨酸	1.00g
脯氨酸	1.00g
丝氨酸	0.34g
酪氨酸	0.08g
甘氨酸	1.40g
半胱氨酸	0.07g
亚硫酸氢钠	0.06g
冰醋酸	适量
注射用水	适量

氨基酸合计: 103.25g/L

游离氨基酸总量 (TAA): 100.35g/L

支链氨基酸量比率: 35.9%

必需氨基酸/非必需氨基酸量: 1.7

总氮量: 15.2mg/ml

电解质:  $\text{Na}^+ < 2.9\text{mEq/L}$ , 不含  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CHCOO}^-$  约 80mEq/L。

### 【性状】

本品为无色或几乎无色的澄明液体。

### 【适应症】

氨基酸类药。用于低蛋白血症、低营养状态和手术前后等状态时的氨基酸补充。

**【规格】** 200ml:20.650g (总氨基酸)

**【不良反应】**

- 1、过敏性：罕见发疹，此时应中止给药。
- 2、消化系统：偶见恶心、呕吐等。
- 3、循环系统：偶见胸部不适、心悸等症状。
- 4、大量快速给药可引起酸中毒，罕见肝功能障碍、肾功能障碍。
- 5、其他：偶见畏寒、发热、头痛、给药部位疼痛。

**【禁忌】**

肝性脑病、严重肾功能不全、高氮血症或氨基酸代谢异常患者禁用。

**【注意事项】**

- 1、严重酸中毒患者、充血性心功能不全患者、低钠血症患者慎用。
- 2、本品中含 80mEq/L 的醋酸根离子，大量给药或与电解质并用时应注意电解质的平衡。
- 3、有结晶析出时，应温热至 50-60℃ 溶解后，放冷至接近体温后再使用。
- 4、使用前应详细检查，药液不澄明或已变色时不得使用。
- 5、本品应一次用完，残液不得再次使用。

**【贮藏】** 遮光，密闭保存。避免高温。

**【包装】** 注射液用氯化丁基橡胶塞/钠钙玻璃输液瓶，200ml/瓶。

**【有效期】** 24 个月。

**【执行标准】** 执行标准 YBH02452010

**【批准文号】** 国药准字 H20103264

**【生产企业】** 辽宁海思科制药有限公司

## 附录 3: NUTRIC 评分

指标	范围	分值
年龄	<50	0
	50-<75	1
	≥ 75	2
APACHE II 评分	<15	0
	15-<20	1
	20-28	2
	≥ 28	3
SOFA 评分	<6	0
	6-<10	1
	≥ 10	2
伴随疾病	0-1 种	0
	2+种	1
入院至入 ICU 时间	0-<1 天	0
	1+天	1

分值	分类	解释
5-9	高分	常伴有较差的临床结局（死亡、机械通气等）； 这些患者最可能获益于积极的营养治疗。
0-4	低分	患者发生营养不良的风险较低。

## 附录 4: SOFA 评分

项目	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分
呼吸 $PaO_2/FiO_2$ (mmHg)	$\geq 400$	$<400$	$<300$	$<200$ 呼吸机支持	$<100$ 呼吸机支持
凝血系统 Plt ( $\times 10^9/L$ )	$\geq 150$	$<150$	$<100$	$<50$	$<20$
肝脏 TB ( $\mu mol/L$ )	$<20$	20~32	33~101	102~204	$>204$
心血管 平均动脉压 (mmHg)	$\geq 70$	$<70$	多巴胺 $\leq 5$ 或 多巴酚丁胺 (任何剂量)	多巴胺 $>5$ 或 肾上腺素 $\leq 0.1$ 或去甲肾 上腺素 $\leq 0.1$	多巴胺 $>15$ 或 肾上腺 素 $>0.1$ 或去 甲肾上腺 素 $>0.1$
中枢神经系统 GCS 评 分	15	13~14	10~12	6~9	$<6$
肾脏 Cr ( $\mu mol/L$ ) 或尿量 (ml/24h)	$<110$	110~170	171~299	300~440 $<500$	$>440$ $<200$

注: 拟肾上腺素药至少持续应用 1h (剂量单位  $ug/kg.min$ )。

## 附录 5: Glasgow 评分

	疾病状态	分数
睁眼反应	自动睁眼	4
	呼唤睁眼	3
	刺痛睁眼	2
	无反应	1
语言反应	正确回答	5
	回答错误	4
	语无伦次	3
	含混发音	2
	无反应	1
运动反应	可按指令动作	6
	能确定疼痛部位	5
	疼痛刺激有肢体退缩反应	4
	疼痛刺激肢体屈曲	3
	疼痛刺激肢体过伸	2
	疼痛刺激无反应	1

注：对气管插管或气管切开的病人，“语言反应”项评分时，应在排除医源性因素（镇静类药物、气管内导管等）影响的前提下，仅考虑中枢神经系统疾病或损伤对病人语言功能造成的影响。



## 附录 6：主观整体评估法 (SGA)

SGA 是一种通过评估皮下脂肪丢失和肌肉消耗的情况，用于评估患者基线时的营养状况。本质上是非常主观的。

### 皮下脂肪丢失

通过肱三头肌处脂肪与眼下脂肪评估。如果只在一个区域出现皮下脂肪减少的迹象，则根据减少程度，将患者分为轻度丢失或中度丢失。

- **肱三头肌处脂肪：**用拇指和食指捏住肱三头肌皮肤皱褶处的皮下脂肪
  - 如果拇指和食指完全无法接触，则认为皮下脂肪**无明显丢失**；
  - 如果拇指和食指不能轻易接触但是快要接触到了，则认为皮下脂肪**轻度丢失或中度丢失**（具体程度由测试者主观评估）；
  - 如果拇指和食指能轻易接触到，则认为皮下脂肪**严重丢失**。
- **注：**通常来说，可以通过滚动手指间的皮肤皱褶来确定皮下脂肪的数量。并且这有助于区分脂肪和肌肉。皮下脂肪直接位于皮下，肌肉则位于皮肤深处，且体积更大。
- **眼下脂肪：**观察眼袋处的脂肪垫
  - 如果脂肪垫可见轻微的隆起，则认为皮下脂肪**无明显丢失**；
  - 如果脂肪垫凹陷（甚至有时会变黑），则认为皮下脂肪**严重丢失**。
- **注：**可以通过观察眼睛和脸颊的皮肤是否松弛或下垂来辅助判断。

皮下脂肪丢失	表现
无明显丢失	两个部位都有足量的皮下脂肪储存
轻度丢失	至少有一个部位皮下脂肪轻度丢失
中度丢失	至少有一个部位皮下脂肪中度丢失
严重丢失	两个部位都有严重的皮下脂肪丢失

## 肌肉消耗

通过锁骨周围肌肉与肩部肌肉。如果只在一个区域出现肌肉消耗的迹象，则根据减少程度，将患者分为轻度丢失或中度丢失。

- **锁骨周围肌肉：**沿锁骨走形观察。肌肉消耗越多，锁骨越明显。
- **注：**肌肉无明显消耗的女性有时也可以看到锁骨，而肌肉无明显消耗的男性通常看不到锁骨。
- **肩部肌肉：**将患者手臂自然下垂。
  - 如果肩膀是呈方形而不是圆形，肩峰突出很明显，则认为肌肉**严重消耗**。
  - 如果在颈肩交界处及肩关节处肩膀正常弯曲，且肩关节处可以摸到肌肉，则认为肌肉**无明显消耗**。

肌肉消耗	表现
无明显消耗	两个部位都有足量的肌肉储存
轻度消耗	至少有一个部位肌肉轻度消耗
中度消耗	至少有一个部位肌肉中度消耗
严重消耗	两个部位都有严重的肌肉消耗