

项目来源与编号：

利用自体胸腔血液的双胸管法防治单孔 VATS 肺叶切除术后持续性漏气的临床随 机对照研究

申办单位：东南大学附属中大医院

项目负责人：李鸿雁

承担科室：胸外科

联系电话：13645188806

研究年限：2019 年 01 月— 2021 年 12 月

版本号：V2.0

版本日期：2018 年 10 月 13 日

方 案 摘 要

项目名称	利用自体胸腔血液的双胸管法防治单孔VATS肺叶切除术后持续性漏气的临床随机对照研究
研究目的	评估利用自体胸腔血液的双胸管法管理策略对接受U-VATS肺叶切除术的患者术后气漏持续时间和住院时间的影响。
研究设计	随机对照研究
病例总数	50例
病例选择	入选标准 1. 经术前检查或术中冰冻切片证实为非小细胞肺癌（NSCLC）； 2. 根据肺癌 TNM 分类第 8 版，临床分期为 I 至 IIIA 期疾病； 3. 年龄在 18 岁以上； 4. 同意参加本研究，且签署知情同意书
	排除标准 1. 术前并发症，包括肺不张、肺部感染或结核病； 2. 血胸或脓胸； 3. 二次肺叶切除术； 4. 广泛的致密胸膜粘连； 5. 肿瘤侵犯胸壁（T3）； 6. 双肺叶切除术。
治疗方案	试验组：该组采用双胸管策略用于管理术后胸腔积血。用一根 20F 的胸腔引流管（PAHSCO®；北京，中国），没有额外的孔洞，以及一根 19F 圆形柔性硅胶管，沿着管长装有凹槽（Aize®；泰州，江苏）。在双管组中，位于胸膜腔顶部前部的 20F 胸管专门用于连续排空空气，并连接到一个水封引流瓶。19F 软管放置在膈肌上方，连接到一个吸引球，以便间歇性排出术后胸腔自然产生的血

	液。 对照组：一根 28F 的胸腔引流管（PAHSCO®；北京，中国）放置在切口处，管尖位于胸膜腔顶部。沿管体制作额外的孔洞以便于同时排出空气和胸膜液，将其连接到一个水封引流瓶。 术后，两组患者都进行了持续心电监测（ECG），密切观察生命体征，并补充常规液体。护理重点是确保两组的引流管无阻塞。术后第一天早晨查房时，评估气漏情况以及引流液的量和颜色。双管组中的 19F 软管常规进行拍击，并在第二天早上重新评估其状态，检查引流液颜色是否有变化。如果出现持续的气漏和显著的皮下气肿，将胸管连接到三腔引流瓶以维持负压（低吸引压力，$<-5\text{ cm H}_2\text{O}$），从而提高引流效率。 术后第一天复查血气分析、电解质分析和床边胸部 X 光片。持续时间超过 5 天的漏气被定义为 PAL。 拔除胸管的标准包括：（1）24 小时内引流量少于 200 毫升；（2）无胸腔内出血或漏气现象，以及（3）无胸膜积液或肺不张迹象。 患者出院标准为：（1）成功拔除胸管；以及（2）无感染迹象。
疗效评定	<i>有效性评价指标 (主要疗效指标和次要疗效指标)</i> 主要结果是术后漏气持续时间和住院时长。 次要结果包括术后并发症发生率和术后疼痛。
统计方法	T 检验、卡方检验
研究期限	2019年1月 — 2021年12月

一、研究背景

术后气漏（PAL）是肺叶切除术后常见的并发症，大多数在手术后的头 24 小时内解决。然而，有 10%-20% 的病例进展为持续超过五到七天的延长性气漏。这种漏气可能会显著影响患者的结果，包括延长住院时间和增加额外术后并发症的风险，这突显了有效管理策略的必要性。

历史上，延长性 PAL 的管理主要依赖于延长胸腔引流。尽管这种方法在许多病例中取得了良好的结果，但其在处理持续性严重泄漏方面的有效性并不总是有保障。

微创技术的兴起已经彻底改变了胸部手术实践。在这些技术中，单孔视频辅助胸腔镜手术（U-VATS）肺叶切除术代表了在最小化手术创伤和优化术后恢复方面的重大进步。尽管有了这些改进，管理 U-VATS 肺叶切除术后的 PAL 仍然是一个重要的术后挑战，揭示了当前护理标准中的空白。这一差距强调了对经验策略而非基于证据的指导方针的依赖，并强调了创新、研究驱动方法的必要性。

自体血补丁胸膜固定术（ABPP），传统上用于治疗持续性气漏，特别是在气胸病例中，利用患者自己的血液有效地封闭泄漏。ABPP 的效果、安全性和经济性在不同患者群体中得到记录，为其应用于肺叶切除术后的 PAL 以外的气胸提供了有力的理由。在我们研究的基础上，引入了一种新颖的双胸管管理技术，利用 U-VATS 肺叶切除术后自然发生的胸膜血液。我们假设这种方法可以利用胸膜血液的自然愈合特性，作为气漏的生物封堵剂。

为了测试这一假设，我们进行了一个单中心、前瞻性、随机对照试验，以评估这种创新的胸管管理策略对接受 U-VATS 肺叶切除术的患者术后气漏持续时间和住院时间的影响。

二、研究目的

评估利用自体胸腔血液的双胸管法管理策略对接受 U-VATS 肺叶切除术的患者术后气漏持续时间和住院时间的影响。

三、研究设计类型、原则与试验步骤

1. 研究设计

说明研究设计的类型、随机化分组方法、设盲水平、研究中心、样本量的计算依

据和公式。适应症的合理性及确定依据。

研究设计的类型：随机、开放、对照研究

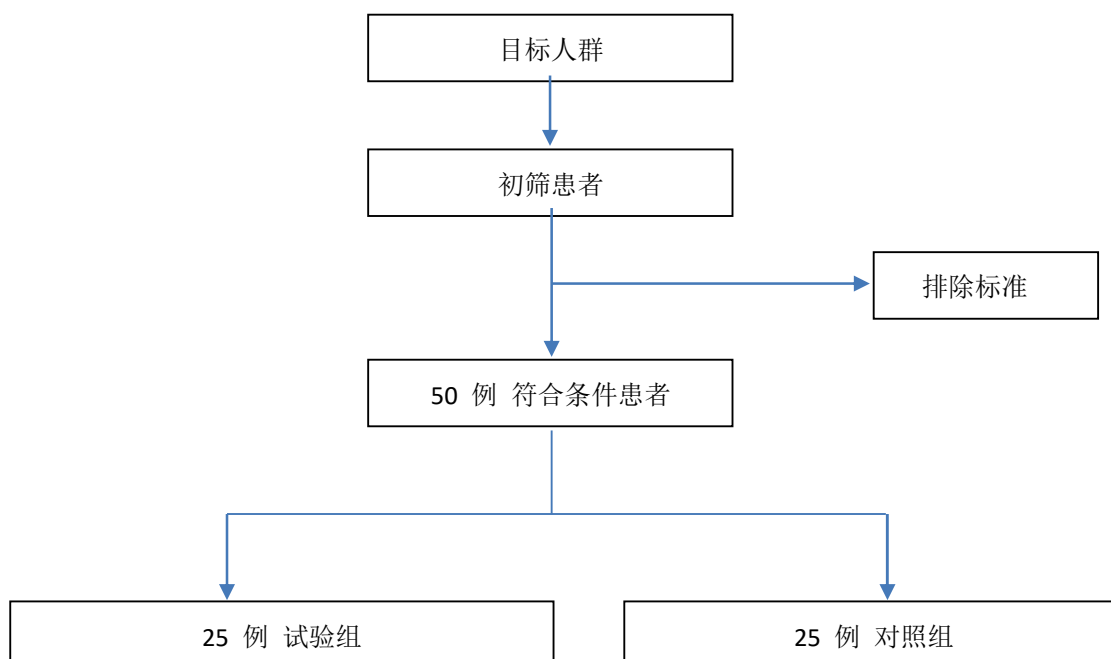
随机化分组方法：符合要求的研究对象按照入院时间先后依次预先编号(从1到50),从随机数码表中依次连续抽取 2 位数作为随机码与研究对象相对应、随机数按照从小到大顺序排列，对应随机数较小的 25 例作为观察组，其他 25 例作为对照组。

设盲水平：非盲法、开放（手术实施者和受试者均知晓所用术后胸管类型）

样本量的计算依据和公式：总 50 例。

本研究为随机对照试验，分为试验组和对照组，研究对象的术后气漏持续时间和住院时间为观测的结局指标。根据查阅文献，预计术后漏气的患病率为 30%，术后实验组预计漏气率为 10%，设双侧 $\alpha = 0.05$ ，把握度为 90%。利用 PASS 14 软件计算得到观察组和对照组的样本量各为 23 例，考虑患者术后早期失访以及拒访的情况不大会发生，最终至少需要的观察组和对照组研究对象各为 25 例，总计至少纳入 50 例研究对象。

2. 研究步骤



四、病例选择

（阐述清楚研究对象的选择及相关标准的合理性、可行性）

1. 入选标准

- 经术前检查或术中冰冻切片证实为非小细胞肺癌（NSCLC）；
- 根据肺癌 TNM 分类第 8 版，临床分期为 I 至 IIIA 期疾病；
- 年龄在 18 岁以上；
- 同意参加本研究，且签署知情同意书排除标准

凡有下列原因之一者不能入选：

- 术前并发症，包括肺不张、肺部感染或结核病；
- 血胸或脓胸；
- 二次肺叶切除术；
- 广泛的致密胸膜粘连；
- 肿瘤侵犯胸壁（T3）；
- 双肺叶切除术。
- 试验前一个月参加过其他临床试验者；
- 拒绝参加本研究，未知情同意书

3. 剔除标准

- 被误纳入者；
- 中途退出者；
- 术后发生严重不良反应等不宜继续行胸管引流术；
- 未经过治疗或治疗后无任何记录者；

4. 终止研究标准

从受试者安全方面考虑。比如受试者出现了不宜继续进行研究的情况，包括：病情加重、严重不良事件、依从性差等。

□ 1 研究期间发生与试验无关的病情变化，不能继续参加临床试验者，在其退出临床试验前的所有有效性记录 and 安全性记录都将有效，但特别注意收集和记录合并用

药的信息，但不能作为完成临床试验对象进行统计分析。

2 不良反应严重，无法继续参加临床试验者，患者不参加有效性评价，但仍进行安全性评价分析。

3 因各种原因，疗程未完成，无法继续治疗者，在其退出临床试验前的所有有效性记录 and 安全性记录都将有效，但特别注意收集和记录合并用药的信息，但不能作为完成临床试验对象进行统计分析。

□ 4 因疗效不佳而终止临床试验，将作为完成临床试验对象，参加所有的有效性分析，安全性分析和依从性分析。

5 受试病员的依从性发生疑问，或本人提出不愿再参加试验者，在其退出临床试验前的所有有效性记录 and 安全性记录都将有效，但特别注意收集和记录合并用药的信息，但不能作为完成临床试验对象进行统计分析。

6 在治疗过程中，受试病员又参加另一临床试验，在参加另一临床试验前的所有有效性记录 and 安全性记录都将有效，但不能作为完成临床试验对象进行统计分析。

五、研究方法与技术路线

1. 研究用药名称和规格（如涉及用药）

无

2. 治疗方案

1) 1 试验组：术后放置双胸管并给于相应创新管理

2) 2 软环组：术后放置单胸管并给于常规管理。

3. 合并用药

无。

六、观察项目与检测时点

围绕研究主要疗效指标设计临床观察和实验室检查项目，还需考虑安全性评估指标的观察，并说明检测时点。

主要疗效指标：术后漏气持续时间和住院时长。

次要疗效指标：包括术后并发症发生率和术后疼痛。

七、疗效评定标准

说明疗效评定参数的方法、观察时间、记录与分析。包括有效性评价、安全性评价、综合疗效评价等。

拔除胸管的标准包括：（1）24 小时内引流量少于 200 毫升；（2）无胸腔内出血或漏气现象，以及（3）无胸膜积液或肺不张迹象。

患者出院标准为：（1）成功拔除胸管；以及（2）无感染迹象。

八、不良事件的观察

说明不良事件的定义、研究预期不良事件、不良事件与药物因果关系判断、不良事件的记录、处理与报告。严重不良事件的报告方法、处理措施、随访的方式、时间。

1 不良事件定义：在临床研究中，受试者发生任何非期望发生的事件都属不良事件。

2 不良反应是指那些与器械直接有关的不良事件，有时难以判断与器械的关系，为防止遗漏，凡有不良事件出现，均应记录在病例表中，且分别说明其与操作或者药物的可能相关性。

3 不良事件与药物的相关性：

肯定有关--已知器械有此不良反应且时间上相关。

可能有关--已知器械可能有此反应，但也有不符之处，和/或时间相关。

可能无关--已知器械可能有此反应，但也有其他因素可能与之有关，时间上相关。

无法确定其相关性。

肯定与器械无关。

本研究定义：肯定有关和可能有关作为不良事件与器械有关。

4 不良反应：与器械相关的不良事件称为不良反应

5 严重不良事件

严重不良事件定义：在试验过程中出现严重的意想不到的医疗上的事件，此事件可以是新发生的，也可以为原来存在情况发生了明显的加重，其原因不一定与药物直接有关。

严重不良事件范畴：

致死的

危及生命的

导致病残的

致门诊的病例需住院或已住院的病例需延长住院时间者

研究者或研制单位认为属严重的不良事件（即使不属上述范畴）

九、研究的质量控制与质量保证（根据项目的具体情况确定是否需要此部分内容）

从实验室指标检测、执行相关 SOP、研究者培训、受试者依从性、研究的监查等方面阐述研究的质量控制与监督。

（无）

十、数据安全监查

临床研究将根据风险大小制定相应的数据安全监察计划。所有不良事件均详细记录，恰当处理并追踪直到妥善解决或病情稳定，按照规定及时向伦理委员会、主管部门、申办者和药品监督管理部门报告严重不良事件与非预期事件等；主要研究者定期对所有不良事件进行累积性回顾，必要时召开研究者会议评估研究的风险与受益；双盲试验必要时可以进行紧急揭盲，以确保受试者安全与权益；大于最小风险的研究将安排独立的数据监查员对研究数据进行监查，高风险研究将建立独立的数据安全监察委员会对累积的安全性数据以及有效性数据进行监查，以做出研究是否继续进行的建议。

1 数据管理

研究者将已审核完成的病例报告表及时交监查员，监查员应对 CRF 进行检查，核对原始记录，检查是否有漏填、错填，检查无误后，再由监查员送达主要研究者处，经审核后由监查员交数据管理员，用 EpiData 软件编制数据库，双份独立输入计算机。

2 统计分析数据集定义

1、全分析集（Full Analysis Set-FAS）：根据意向性处理（Intention-to-treat, ITT）原则，FAS 数据集定义为：对所有经随机化分组，并至少使用过一次药品并至少随访

一次的全部病例，将其中未能观察到全部治疗过程的病例资料，用最后一次观察数据结转至试验最终结果。FAS 数据集将用于脱落分析、基础指标的均衡性分析、主要疗效指标分析和安全指标分析。对于因脱落导致的缺失值，其剩余的访视点用最后一次的结果做相应结转；完成病例的中间缺失值，用之前最近一次的非缺失数据结转，如无可做结转的数据，则按缺失数据处理；如在入组后脱落，无服药后可评价的数据，不做结转，按缺失数据处理。

2、符合方案数据集（Per-Protocol population, PP）:PP 数据集定义为：所有符合试验方案、依从性好、试验期间未用禁止用药物、完成 CRF 规定填写内容的病例，并依从性符合研究计划的 CRF 观察记录资料。本研究将对 PP 数据集进行有效性统计分析。

3、安全数据集：所有入选对象并且至少服用一次药物的安全性检查记录资料和不良反应观察记录资料进行安全性分析。

十一、统计学处理

统计分析将采用 SPSS22.0 统计分析软件进行计算。

所有的差异统计检验均采用双侧检验，P 值小于或等于 0.05 将被认为所检验的差别有统计意义。

定量资料将给出均数±标准差，中位数（ ），最小值和最大值。分类变量将给出每组各个分类的频数和频率。

基线资料的均衡性分析：满足 t 检验条件的定量资料进行 t 检验比较两组的差异，不满足 t 检验条件的定量资料用秩和检验比较两组的差异。用协方差分析校正中心效应后比较两组平均水平。无序分类资料或二分类资料用 Pearson 或 Fisher 检验比较两组的差异，对有序分类资料用 CMH 进行检验，用 CMH 校正中心效应，比较两组的差异。

有效性分析：对 PP 集和 FAS 集，对有效性的总分指标，如果方差齐性并且每组资料近似正态分布，则用成组 t 检验，比较两组平均水平的差异；如果方差不齐或

资料严重偏态，则用秩和检验。对同一组的总分变化用配对 t 检验或配对符号秩检验。

对有效性的有序多分类指标用 CMH 进行检验。对总有效率用 Pearson 检验或 Fisher 检验。

脱落分析：两组总脱落率和由于不良事件而脱落率的比较将采用 Pearson 检验或 Fisher 检验。

十二、临床研究的伦理学

临床研究将遵循世界医学大会《赫尔辛基宣言》等相关规定。在研究开始之前，由伦理委员会批准该试验方案后才实施临床研究。每一位受试者入选本研究前，研究者有责任向受试者或其代理人完整、全面地介绍本研究的目的、程序和可能的风险，并签署书面知情同意书，应让受试者知道他们有权随时退出本研究，知情同意中应作为临床研究文件保留备查。研究过程中将保护受试者的个人隐私与数据机密性。

十三、研究进度

2019 年 1 月-2021 年 12 月：协调运筹，启动研究，开展随机对照研究

2022 年 1 月-2022 年 12 月：病例随访，数据统计分析，撰写论文

十四、本中心参加人员及研究分工

姓名	职称/专业	任务	GCP 培训（时间）
李鸿雁	副主任医师/胸外科	负责人，手术操作	有
蒲振业	主治医师/胸外科	研究设计，质量控制	有
刘彬	主治医师/胸外科	数据收集和分析	有

十五、参考文献

1 Filosso PL, Nigra VA, Lanza G, et al.. Digital versus traditional air leak evaluation after elective pulmonary resection: a prospective and comparative mono institutional study. J Thorac Dis 2015; 7: 1719-24.

- 2 Burt BM, Shrager JB. Prevention and management of postoperative air leaks. *Ann Cardiothorac Surg* 2014; 3: 216-8.
- 3 Gonzalo Varela, Marcelo F Jiménez, Nuria Novoa, et al.. Estimating hospital costs attributable to prolonged air leak in pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 329-33.
- 4 Anegg U, Rychlik R, Smolle-Jüttner F. Do the benefits of shorter hospital stay associated with the use of fleece bound sealing outweigh the cost of the materials? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 292-6.
- 5 Petrella F, Rizzo S, Radice D, et al.. Predicting prolonged air leak after standard pulmonary lobectomy: computed tomography assessment and risk factors stratification. *Surgeon* 2011; 9: 72-7.
- 6 Alessandro Brunelli, Marco Monteverde, Alessandro Borri, et al.. Predictors of prolonged air leak after pulmonary lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1205-10.
- 7 Khan IH, Vaughan R. A national survey of thoracic surgical practice in the UK. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 252-6.
- 8 Shields TW, LoCicero JR, Ponn RB. General thoracic surgery. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 433-57.
- 9 Gomez-Caro A, Roca MJ, Torres J, et al.. Successful use of a single chest drain post lobectomy instead of two classical drains: a randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 562-6.
- 10 K Pawelczyk, M Marciniak, G Kacprzak, J Kolodziej. One or two drains after lobectomy? A comparison of both methods in the immediate postoperative period. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55: 313-6.
- 11 Joost W M Bertholet, Joris J A Joosten, Mariël E Keemers-Gels, et al.. Chest tube management following pulmonary lobectomy: change of protocol results in fewer air leaks[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011, 12: 28-31.
- 12 Okur E, Baysungur V, Tezel C, et al.. Comparison of the single or double chest tube applications after pulmonary lobectomies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 32-36.
- 13 Kim SS, Khalpey Z, Daugherty SL, et al.. Factors in the selection and management of chest

tubes after pulmonary lobectomy: Results of a National Survey of thoracic surgeons. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 1082-8.

14 Gocyk W, Kużdżał J, Włodarczyk J, et al.. Comparison of suction versus nonsuction drainage after lung resections: a prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 1119-24.

15 Alphonso N, Tan C, Utley M, et al.. A prospective randomized controlled trial of suction versus non-suction to the under-water seal drains following lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 391-4.