

血液灌流技术在脓毒症中的应用进展

李兴磊¹, 张斌^{2*}

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²青海省人民医院急诊ICU, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月13日; 录用日期: 2023年12月7日; 发布日期: 2023年12月15日

摘要

随着吸附材料不断改进和血液净化技术的逐步成熟, 血液灌流技术得到了巨大的发展, 并已在多个临床领域得到广泛应用。基于不同吸附剂的血液灌流技术通过清除体内内毒素、炎性介质, 以达到抑制脓毒症发生过程中出现的细胞因子风暴及免疫麻痹的作用。本文就基于不同吸附柱的血液灌流技术在脓毒症中的应用进展进行综述, 以期临床脓毒症及脓毒症休克患者的治疗提供参考。

关键词

脓毒症, 血液灌流, 临床进展

The Application Progress of Blood Perfusion Technology in Sepsis

Xinglei Li¹, Bin Zhang^{2*}

¹Clinical Medical School, Qinghai University, Xining Qinghai

²Emergency ICU, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Nov. 13th, 2023; accepted: Dec. 7th, 2023; published: Dec. 15th, 2023

Abstract

With the continuous improvement of adsorption materials and the gradual maturity of blood purification technology, blood perfusion technology has made great progress and has been widely used in multiple clinical fields. Blood perfusion technology based on different adsorbents clears endotoxins and inflammatory mediators in the body, thereby inhibiting the cytokine storm and immune paralysis that occur during the process of sepsis. This article reviews the application of blood perfusion technology based on different adsorption columns in sepsis, in order to provide

*通讯作者。

reference for the treatment of clinical sepsis and septic shock patients.

Keywords

Sepsis, Blood Perfusion, Clinical Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒症是指由感染引起的全身炎性反应, 使促炎与抗炎细胞因子大量释放, 导致机体免疫功能紊乱的一种综合性疾病[1]。2017年, 全球估计有4890万例脓毒症病例, 有1100万例脓毒症相关死亡病例, 占全球总死亡人数的19.7%。从1990年到2017年, 虽然脓毒症发病率下降了37.0%, 死亡率下降了52.8% [2]。但目前脓毒症的发病率和病死率形势仍然较为严峻[3] [4], 国内的研究也得出了相似的结果, 我国ICU住院患者脓毒症发病率达37.3% [5], 死亡率高达27.8%。这预示着脓毒症仍是引起重症患者死亡的重要原因[6]。临床上传统治疗脓毒症的方式为抗生素抗感染治疗, 但对于细胞因子风暴及后续出现免疫麻痹疗效甚微, 这也是引起临床脓症患者高死亡率的重要原因[7]。随着血液净化技术的不断发展, 其在清除细菌毒素和(或)细胞因子, 抑制过度的炎性反应, 恢复机体的免疫稳态方面展现出传统方式无可比拟的优势, 被用作脓毒症的辅助治疗。但基于弥散、对流等原理的血液净化方式并不能充分去除这些病理因子。随着吸附材料和包膜技术的不断改进, 血液灌流技术的应用逐渐成为脓毒症血液净化治疗时的附加选择。现就血液灌流技术在脓毒症中的应用展开本综述。

2. 血液灌流与脓毒症

2.1. 血液灌流的原理

通过直接吸附去除不需要的血浆溶质已有悠久的历史。然而, 早期的吸附剂技术存在严重的生物不相容性问题(例如, 血小板减少症、白细胞减少症、低血糖症、低钙血症)。这阻碍了血液灌流的发展和临床应用。体外血液净化可以通过不同方式的分离过程来实现[8]。弥散, 如标准血液透析(HD), 对流(如血液滤过)或二者组合(如血液透析滤过(HDF) [9]。虽然这些技术基于膜分离, 但第三种机制, 溶质吸附, 是基于固体试剂(吸附剂)的质量分离[10]。由于目前的透析技术由于膜通透性特性而存在局限性, 因此体外血液灌流是血液净化的另一种选择。吸附剂已经研究了很多年。最初, 无机铝硅酸盐(沸石)和木炭被用于各种目的。然而, 在过去的50年里, 有机聚合物离子交换树脂和最终的合成多孔聚合物(苯乙烯或丙烯酸基)已被应用于血液净化[11]。因此, 虽然血液灌流技术最初会引起严重的不良反应, 并且在安全储存和启动方面存在问题, 但最近更多的生物相容性吸附剂材料已被安全地用于各种临床环境中的血液吸附技术。

2.2. 其他血液净化技术在脓毒症中的应用

CVVH为连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)的一种最常用治疗方式, 其以对流的方式滤过血液中的水分和溶质进行体外血液净化的技术。虽然常用于脓毒症的治疗, 但近期多份临床研究表明, 其并不能降低脓毒症患者的病死率[12] [13] [14], 故目前的临床研究并不支持CVVH用于脓毒症

的治疗。此外,高流量血液滤过(HVHF)作为 CRRT 基础上的一种改进技术,旨在以对流的方式清除血液中的免疫介质,但关于其在脓毒症治疗时的疗效并没有确切定论,有临床试验结果显示其可以降低脓毒症患者的远期死亡率[15],但也有实验则证明其对脓毒症患者的远期死亡率并无影响[16] [17]。血浆置换属于治疗脓毒症的常用血液净化技术。血浆置换指的是借助离心方法,或者依靠血浆分离器对血液进行分离处理,促使血浆能够成功从全血中被成功分离出来,并对血浆中包含的致病因子进行有效清除,之后以等量的新鲜血液对患者进行补充,或者通过其他替代品进行补充。血浆置换技术能够对血浆中包含的不同炎性介质进行非选择性清除,在此过程中也会清除掉血浆中的抗炎介质。其可能对脓症患者生存有潜在益处。但有研究称,对脓症患者采用血液置换技术进行治疗有可能会对促炎介质以及抗炎介质的平衡造成破坏[18]。加之操作难度大,成本较高,并不适宜临床大规模开展。随着血液吸附技术不断完善,其在脓毒症方面的应用日益得到人们的关注。

3. 血液灌流技术在脓毒症方面的应用

血液灌流所需的体外循环需要通过在中央静脉插入双腔导管来进行血管通路。对于抗凝和吸附剂的生物相容性的要求较高,并且其本身不属于肾脏替代技术,血液灌流在应用于脓毒症患者的治疗时,多与血液透析[19] [20]通过动静脉瘘结合使用。体外循环需要一个血液透析或连续肾脏替代治疗(CRRT)机器,或者在某些情况下,一个简单的血液泵与压力报警器。根据适应症、患者特点、治疗持续时间和所使用的技术,可以优化体外循环的抗凝。在某些患者中,可以使用局部柠檬酸盐抗凝,而在一些其他高出血风险的患者中,可以在没有抗凝的情况下进行治疗。

3.1. 多黏菌素 B (PMX-HP)

几项试验已经讨论了多粘菌素结合膜的血液灌流对脓症患者去除内毒素的可能有效性。这些研究一致使用 Toraymyxin™ 层析柱[21]。2009 年报道了第一项随机试验,涉及 64 例因腹部原因导致的脓毒性休克患者。该研究将 34 例患者随机分为多粘菌素 B 组,30 例患者分为常规治疗组[22]。该实验报告了 PMX 在血压、气体交换和血管加压药使用方面的生理优势,但对照人群没有变化。此外,PMX 死亡时间更短。第二项研究是一项多中心随机对照试验,研究了早期 PMX 血液灌流治疗腹膜炎所致脓毒性休克[23]。它将 125 名患者随机分配到 PMX 组,将 118 名患者随机分配到常规治疗组。它没有发现任何益处,并且有 PMX 死亡时间更早的趋势。因此,需要进行更多的临床研究去证实 PMX-HP 在脓毒症血液净化治疗中的价值。

3.2. 细胞因子吸附柱(CytoSorb)

细胞因子吸附柱(CytoSorb)是通过欧盟 CE 认证的非选择性全血吸附器,适用于高细胞因子水平的患者。使用 CytoSorb 吸附柱(CytoSorb, Cytosorbents® Inc, New Jersey, USA)进行血液灌流是通用抗炎策略的一种形式,已在一系列病例和小型比较研究中进行了研究[24] [25] [26] [27]。一项多中心随机试验纳入了 100 例脓毒症或脓毒性休克伴急性肺损伤或 ARDS 通气患者,比较了 Cytosorb 治疗与常规治疗[28]。主要结局是研究第 1 至第 7 天正常化白细胞介素-6 (IL-6)的变化。尽管 CytoSorb 装置的单次 IL-6 提取率在 5%到 18%之间,但 IL-6 水平没有显著差异。

3.3. HA 系列血液灌流器

使用 HA 卡式瓶系列血液灌流器(健帆生物科技)进行血液灌流已用于脓毒症,并在病例系列研究中报道[29] [30]。1 项非随机研究[31]涉及 24 例接受治疗的患者和 20 例对照组。它报告了血流动力学益处,降低了白细胞介素 8 和 6 水平,并对 ICU 住院时间产生了有益影响,但对死亡率没有显著影响(治疗患者

为 46%, 对照患者为 55%)。另一项研究将 46 名急性肺损伤和脓毒症患者随机分配至每日 HA330 健帆药筒治疗组, 持续三天, 与常规治疗组相比。HA-330 可降低 TNF 和 IL-1 水平, 改善肺损伤标志物、机械通气持续时间、CRRT 甚至 28 日死亡率(治疗组为 67%, 对照组为 28%) [32]。第 3 项随机试验纳入了 30 例患者, 结果显示, 同一卡式瓶血液灌流一日 1 次与冲击大容量血液滤过联合使用, 对细胞因子和心血管生理学有益, 但对死亡率无影响[33]。

此外, 配对血浆滤过吸附(CPFA)是一项将血浆与血细胞分离, 单纯吸附分离出的血浆中的炎症因子, 再与血细胞混合后再进行连续性的血液滤过和(或)透析的技术, 除技术本身难以操作外, 其亦不代表直接血液灌流技术, 与本综述没有严格相关。同样, 使用具有更大吸附能力的血液滤过膜(例如, oXiris 膜)不构成基于树脂的血液灌流, 也与本综述没有直接关系, 故在此不做讨论。

4. 结论

综上所述, 血液灌流是通过清除血液中内毒素和(或)炎症介质达到治疗脓毒症目的的技术, 本综述讨论了使用不同灌流器的血液灌流技术治疗脓毒症的可行性、安全性及有效性。然而, 相关的证据仍然有限, 需要更多的研究去证实其临床应用价值。联合血液灌流和其他的血液净化方式(如 CVVH、CVVHD、CVVHDF 等), 并不断改进层析柱内的吸附材料, 是未来脓毒症血液净化治疗的研究方向。

参考文献

- [1] Dellinger, R., Levy, M., Rhodes, A., *et al.* (2013) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2012. *Critical Care Medicine*, **41**, 580-637. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
- [2] Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., Shackelford, K.A., Tsoi, D., Kievlan, D.R., *et al.* (2020) Global, Regional, and National Sepsis Incidence and Mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, **395**, 200-211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- [3] Torio, C.M. and Andrews, R.M. (2006) National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD).
- [4] Rhee, C., Gohil, S. and Klompas, M. (2014) Regulatory Mandates for Sepsis Care—Reasons for Caution. *The New England Journal of Medicine*, **370**, 1673-1376. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1400276>
- [5] 杨雪, 钱素云, 祝益民, 等. 连续血液净化技术在中国儿童重症医学科应用状况的横断面调查[J]. 中国循证儿科杂志, 2017, 12(5): 347-351.
- [6] Vincent, J.L. (2012) Increasing Awareness of Sepsis: World Sepsis Day. *Critical Care*, **16**, Article No. 152. <https://doi.org/10.1186/cc11511>
- [7] Monard, C., Rimmelé, T. and Ronco, C. (2019) Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis. *Blood Purification*, **47**, 2-15. <https://doi.org/10.1159/000499520>
- [8] Ronco, C., Ricci, Z. and Husain-Syed, F. (2019) From Multiple Organ Support Therapy to Extracorporeal Organ Support in Critically Ill Patients. *Blood Purification*, **48**, 99-105. <https://doi.org/10.1159/000490694>
- [9] Ankawi, G., Neri, M., Zhang, J., Breglia, A., Ricci, Z. and Ronco, C. (2018) Extracorporeal Techniques for the Treatment of Critically Ill Patients with Sepsis beyond Conventional Blood Purification Therapy: The Promises and the Pitfalls. *Critical Care*, **22**, Article No. 262. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2181-z>
- [10] Clark, W.R., Ferrari, F., La Manna, G. and Ronco, C. (2017) Extracorporeal Sorbent Technologies: Basic Concepts and Clinical Application. In: La Manna, G. and Ronco, C., Eds., *Contributions to Nephrology*, Karger Publishers, Basel, 43-57. <https://doi.org/10.1159/000468911>
- [11] Ronco, C., Bordonni, V. and Levin, N.W. (2002) Adsorbents: From Basic Structure to Clinical Application. *Contributions to Nephrology*, **137**, 158-164.
- [12] Cole, L., Bellomo, R., Hart, G., *et al.* (2002) A Phase II Randomized, Controlled Trial of Continuous Hemofiltration in Sepsis. *Critical Care Medicine*, **30**, 100-106. <https://doi.org/10.1097/00003246-200201000-00016>
- [13] Payen, D. and Mateo, J. (2009) Impact of Continuous Venovenous Hemofiltration on Organ Failure during the Early Phase of Severe Sepsis: A Randomized Controlled Trial. *Critical Care Medicine*, **37**, 803-810.

- <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181962316>
- [14] Sun, Z.P., Ye, H., Shen, X., *et al.* (2014) Continuous Venovenous Hemofiltration versus Extended Daily Hemofiltration in Patients with Septic Acute Kidney Injury: A Retrospective Cohort Study. *Critical Care*, **18**, Article No. R70. <https://doi.org/10.1186/cc13827>
- [15] 闫婷, 李双玲, 王东信, 等. 间歇性高容量血液滤过对严重感染和感染性休克患者治疗效果的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2013, 25(1): 19-23.
- [16] 边雅荣. 在重症感染性休克急诊救治护理中早期应用血滤机进行高容量血液滤过的效果观察[J]. 微量元素与健康研究, 2023, 40(1): 92-93.
- [17] 田淼. 高容量血液滤过对重症感染性休克患者脏器功能及预后的影响[J]. 大医生, 2022, 7(24): 93-95. <https://doi.org/10.19604/j.cnki.dys.2022.24.031>
- [18] 管向东, 张晔. 连续血液净化技术在重症医学科中的地位[J]. 中华重症医学电子杂志, 2017, 3(1): 2-4.
- [19] Li, W.H., Yin, Y.M., Chen, H., Wang, X.D., Yun, H., Li, H., Luo, J. and Wang, J.W. (2017) Curative Effect of Neutral Macroporous Resin Hemoperfusion on Treating Hemodialysis Patients with Refractory Uremic Pruritus. *Medicine*, **96**, e6160. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006160>
- [20] Morachiello, P., Landini, S., Fracasso, A., Righetto, F., Scanferla, F., Toffoletto, P., Genchi, R. and Bazzato, G. (1991) Combined Hemodialysis-Hemoperfusion in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism of Uremic Patients. *Blood Purification*, **9**, 148-152. <https://doi.org/10.1159/000170011>
- [21] Cruz, D.N., Perazella, M.A., Bellomo, R., *et al.* (2007) Effectiveness of Polymyxin B-Immobilized Fiber Column in Sepsis: A Systematic Review. *Critical Care*, **11**, Article No. R47. <https://doi.org/10.1186/cc5780>
- [22] Cruz, D.N., Antonelli, M., Fumagalli, R., *et al.* (2009) Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock. *JAMA*, **301**, 2445-2452. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.856>
- [23] Payen, D., Guilbert, J., Launey, Y., *et al.* (2015) Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Patients with Septic Shock Due to Peritonitis: A Multicentre Randomized Control Trial. *Intensive Care Medicine*, **41**, 975-984. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>
- [24] Nassiri, A.A., Hakemi, M.S., Miri, M.M., Shahrami, R., Koomleh, A.A. and Sabaghian, T. (2021) Blood Purification with CytoSorb in Critically Ill COVID-19 Patients: A Case Series of 26 Patients. *Artificial Organs*, **45**, 1338-1347. <https://doi.org/10.1111/aor.14024>
- [25] Paul, R., Sathe, P., Kumar, S., Prasad, S., Aleem, M. and Sakhalvalkar, P. (2021) Multicentered Prospective Investigator Initiated Study to Evaluate the Clinical Outcomes with Extracorporeal Cytokine Adsorption Device (CytoSorb) in Patients with Sepsis and Septic Shock. *World Journal of Critical Care Medicine*, **10**, 22-34. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v10.i1.22>
- [26] Alharthy, A., Faqih, F. and Memish, Z.A. (2021) Continuous Renal Replacement Therapy with the Addition of CytoSorb Cartridge in Critically Ill Patients with COVID-19 plus Acute Kidney Injury: A Case-Series. *Artificial Organs*, **45**, E101-E112. <https://doi.org/10.1111/aor.13864>
- [27] Brouwer, W.P., Duran, S., Kuijper, M. and Ince, C. (2019) Hemoadsorption with CytoSorb Shows a Decreased Observed versus Expected 28-Day All-Cause Mortality in ICU Patients with Septic Shock: A Propensity-Score-Weighted Retrospective Study. *Critical Care*, **23**, Article No. 317. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2588-1>
- [28] Schädler, D., Pausch, C., Heise, D., *et al.* (2017) The Effect of a Novel Extracorporeal Cytokine Hemoadsorption Device on IL-6 Elimination in Septic Patients: A randomized Controlled Trial. *PLOS ONE*, **12**, e0187015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187015>
- [29] Esmaeili Vardanjani, A., Ronco, C., *et al.* (2021) Early Hemoperfusion for Cytokine Removal May Contribute to Prevention of Intubation in Patients Infected with COVID-19. *Blood Purification*, **50**, 257-260. <https://doi.org/10.1159/000509107>
- [30] Sazonov, V., Abylkassov, R., Tobylbayeva, Z., Saparov, A., Mironova, O. and Poddighe, D. (2021) Case Series: Efficacy and Safety of Hemoadsorption with HA-330 Adsorber in Septic Pediatric Patients with Cancer. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article 672260. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.672260>
- [31] Huang, Z., Wang, S., Su, W. and Liu, J.Y. (2010) Removal of Humoral Mediators and the Effect on the Survival of Septic Patients by Hemoperfusion with Neutral Microporous Resin Column. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **14**, 596-602. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2010.00825.x>
- [32] Huang, Z., Wand, S., Yang, Z. and Liu, J. (2013) Effect on Extrapulmonary Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Hemoperfusion with Neutral Microporous Resin Column. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **17**, 454-461. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2012.01083.x>
- [33] Chu, L., Li, G., Yu, Y., *et al.* (2020) Clinical Effects of Hemoperfusion Combined with Pulse High-Volume Hemofiltration on Septic Shock. *Medicine*, **99**, e19058. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019058>