

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.14.027

网络首发 <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190326.2238.013.html>(2019-03-28)

## 血液吸附技术在脓毒症中的应用进展\*

潘鹏飞,宋云林,李文哲,杜欣欣,陶如琴 综述,于湘友<sup>△</sup>审校  
(新疆医科大学第一附属医院重症医学科,乌鲁木齐 830054)

**[摘要]** 随着吸附材料的改进和血液净化技术的进步,血液(浆)灌流不断衍生出多种血液净化技术,并已经扩展到多个临床领域。基于吸附剂的血液净化技术可清除体内除内毒素、炎性介质,能抑制脓毒症时过度的炎性反应。本文就血液灌流、配对血浆滤过吸附、细胞因子吸附柱、高吸附膜等血液吸附技术在脓毒症中的应用进展进行综述,为救治脓毒症和感染性休克提供参考。

**[关键词]** 脓毒症;血液吸附;血液灌流;进展

**[中图分类号]** R515.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2019)14-2451-04

### Application of blood adsorption technologies in sepsis\*

PAN Pengfei, SONG Yunlin, LI Wenzhe, DU Xinxin, TAO Ruqin, YU Xiangyou<sup>△</sup>  
(Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang  
Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

**[Abstract]** With the improvement of adsorbent materials and the advancement of blood purification technology, a variety of blood purification technologies have been derived from blood (plasma) perfusion, and extended to many clinical fields. Adsorbent-based blood purification technologies can remove endotoxin and inflammatory mediators from the body, and inhibit excessive inflammatory reaction in sepsis. This article reviews the application of hemoperfusion, coupled plasma filtration adsorption, cytokine adsorbing columns, highly adsorptive membranes and other blood adsorption technologies in sepsis, providing a reference for the treatment of sepsis and septic shock.

**[Key words]** sepsis; adsorption; hemoperfusion; progress

脓毒症新近被定义为对感染失调的宿主反应所致的危及生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>。在脓毒症及感染性休克时,细菌毒素等病原相关分子模式分子可直接损伤细胞和(或)触发宿主中的免疫应答反应,导致细胞因子过度产生和组织损伤,而损伤的组织释放损伤相关分子模式分子(如活化的补体、高迁移率族蛋白 B<sub>1</sub> 等)进入血流,引起更多的器官损伤<sup>[2]</sup>。不同的体外血液净化技术通过清除细菌毒素和(或)细胞因子,抑制过度的炎性反应,恢复机体的免疫稳态,可以作为脓毒症的辅助治疗。基于透析(滤过)膜的净化技术主要是利用弥散和对流去除血液中的病理分子,对于体内的目标分子物质的清除往往是不充分的。随着吸附材料和包膜技术的不断改进,血液(浆)灌流及其衍生技术的应用逐渐成为脓毒症血液净化治疗时的附加选择。现就血液吸附技术在脓毒症中的应用进展作一综述。

### 1 血液吸附与脓毒症

吸附是体外血浆或血液里的多肽或者蛋白形式分子,结合到膜结构或者其他吸附材料的过程<sup>[3]</sup>。吸附材料可以是天然物质,亦可人工合成,主要有活性炭、树脂、凝胶等。用于治疗目的的吸附剂各式各样,内部的孔径也大小不一。溶质分子到达吸附剂的外表面和内部孔隙后,通过范德华力、离子作用、疏水性等机制结合到吸附材料而被清除。吸附剂可以选择性或非选择性结合细胞因子、趋化因子、超抗原及内毒素等<sup>[4]</sup>。与血液滤过不同,血液吸附清除的主要是脂溶性物质。

吸附剂用于体外血液治疗已经超过 50 年。血液灌流(hemoperfusion, HP)是最早应用于临床的血液吸附疗法,主要用于药物过量 and 毒物中毒的抢救,也常用于慢性血液透析的患者,以去除血液透析不易清除的中大分子物质。过去,吸附剂的生物相容性差,

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81160232);新疆维吾尔自治区高校科研计划自然科学基金项目(XJEDU20181011)。 作者简介:潘鹏飞(1974—),副主任医师,硕士,主要从事急危重症的救治。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:yu2796@163.com。

HP 时血液与吸附材料直接接触后常常出现严重的不良反应,如寒战、发热、皮疹、血细胞减少等。这个问题可通过以下方式解决:一是采用血浆灌流,将血浆从全血中分离出来,血浆经过吸附后再与血细胞汇合而输回患者体内,避免了血细胞与吸附剂表面直接接触而产生的生物不相容;二是改进吸附材料,在吸附颗粒表面包被具有能被血细胞良好耐受的生物层<sup>[5]</sup>。随着吸附材料的改进和血液净化技术的进步,血液(浆)灌流不断衍生出多种血液净化技术,并已经扩展应用到包括脓毒症在内的多个临床领域。

对于伴有急性肾损伤的脓毒症患者,连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)能够缓慢地去除体内多余的水分和代谢产物而受到越来越多的青睐。然而,受到溶质特征和滤过膜结构的影响,不同促炎细胞因子(如白细胞介素-1、肿瘤坏死因子等)和脂质炎性介质(如血小板活化因子等)的清除及清除率因膜通透性不足而受到限制<sup>[5]</sup>。为此提出了使用高容量血液滤过(high-volume hemofiltration, HVHF)和高截留量(high cut-off, HCO)膜。目前的证据表明,相对于标准剂量血液滤过, HVHF 并不能降低患者的病死率<sup>[6-7]</sup>。HCO 膜通过增加膜的孔径而增加细胞因子的清除,但同时也可引起清蛋白的过度丢失。此外,对于脓毒症,血浆置换显示出一些可能的生存益处,但是由于技术复杂性和高成本而不宜常规的应用。一项 Meta 分析也不支持血浆置换用于治疗脓毒症及感染性休克<sup>[8]</sup>。以吸附剂为基础的血液吸附技术逐渐受到关注,为临床救治脓毒症提供了新的方向和途径。

## 2 用于脓毒症的血液吸附技术

### 2.1 血液灌流

HP 的循环管路较血液滤过的管路简单,但由于血液直接与血细胞接触,对于抗凝和吸附剂的生物相容性的要求较高。值得注意的是 HP 并不是肾脏替代技术。

#### 2.1.1 多黏菌素 B(polymyxin-B, PMX-HP)

在多种用于脓毒症的血液吸附技术中,以对 PMX-HP 的研究最为深入。内毒素也称脂多糖,位于革兰阴性菌的外膜,在脓毒症时,它促发和介导机体的炎性反应,引起器官损伤和功能障碍。多黏菌素是一种环状阳离子多肽抗生素,具有较强地结合和中和内毒素的能力,但明显的肾和神经毒性限制了它的静脉应用。Toraymyxin 将 PMX 固定于聚苯乙烯编织纤维,在体外去除内毒素而又不会进入机体的血液循环中,适用于治疗革兰阴性菌感染所致的脓毒症和感染性休克<sup>[4]</sup>。PMX-HP 除直接结合血液里的脂多糖外,尚可吸附单核细胞、中性粒细胞等炎性细胞<sup>[9]</sup>。另外, PMX-HP 还可清除细胞因子、凋亡因子,并减轻肾小

管和肾小球细胞的凋亡,有利于纠正患者免疫麻痹状态<sup>[9-10]</sup>。

Toraymyxin 于 1994 年在日本上市,2002 年开始在欧洲使用,使用的人数已超过 15 万。CRUZ 等<sup>[11]</sup>研究的结果显示,在腹腔革兰阴性菌感染所致的严重脓毒症和感染性休克的目标人群中,PMX-HP 可以显著改善血流动力学及器官功能障碍,并降低 28 d 病死率。而在 ABDOMIX 研究中,在急诊手术后 12 h 内行 PMX-HP 未能降低腹膜炎所致的感染性休克患者器官衰竭的发生率和 90 d 病死率<sup>[12]</sup>。在备受关注的 EUPHRATES 研究中,接受静脉液体复苏的需要输注升压药物的低血压患者,若怀疑或证实存在感染,且内毒素活性测定(endotoxin activity assay, EAA)  $\geq 0.60$ ,予以 PMX-HP 2 次,每次 2 h<sup>[13]</sup>。该项研究共纳入 450 例患者,研究结果显示,PMX-HP 不能降低感染性休克和高内毒素血症患者的 28d 病死率。不过研究者对该研究进行探索性的事后分析发现,对于  $0.6 \leq EAA < 0.9$  的患者,PMX-HP 组与假治疗组相比,28 d 病死率降低 10.7% (26.1% vs. 36.8%,  $P=0.047$ )<sup>[14]</sup>。有 2 项 Meta 分析的研究结果显示, PMX-HP 可以降低脓毒症死亡的风险,然而这 2 项 Meta 分析均纳入了观察性研究<sup>[15-16]</sup>。最新的一项 Meta 分析只纳入 5 项 RCT 研究和 857 例脓毒症或感染性休克患者,研究结果显示,与单纯标准治疗相比较,使用 PMX-HP 未被证明能降低 28 d 病死率和减少器官功能障碍评分,不过也未明显增加严重不良事件的风险<sup>[17]</sup>。而日本学者发表的另外一项 Meta 分析纳入 7 项 RCT 研究和 586 例脓毒症或感染性休克患者,结果也显示,PMX-HP 不能降低脓毒症和感染性休克患者的 28 d 病死率<sup>[18]</sup>。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。

#### 2.1.2 HA330-HP

HA330 血液灌流器由我国珠海健帆生物科技股份有限公司生产,吸附剂为经独特工艺处理的中性大孔吸附树脂,通过其强大的吸附作用而清除血液中的内毒素和多种细胞因子。HA330 血液灌流器的生物相容性良好,不会增加与灌流器接触的单核细胞的坏死和凋亡<sup>[19]</sup>。一项研究显示,在脓毒症所致的急性肺损伤患者中,与对照组相比,HA330-HP 组 7 d 血流动力学及呼吸参数显著改善,28 d 病死率也显著下降<sup>[20]</sup>。

### 2.2 配对血浆滤过吸附(coupled plasma filtration adsorption, CPFA)

CPFA 也称连续性血浆滤过吸附,主要用于脓毒症的治疗,先通过血浆分离器将血浆与血细胞分离,分离出的血浆经过吸附器吸附后回到血循环,与血细胞混合后再进行连续性的血液滤过

和(或)血液透析,以清除小分子毒素及多余的水分。吸附剂多为树脂,可清除细胞因子和炎症介质。CPFA 结合了血浆分离、血浆吸附和 CRRT 等技术,不需要补充大剂量的血浆。

在 COMPACT-1 研究中,对感染性休克患者采用 CPFA 治疗 5 d,与对照组比较生存率并无改善,通过亚组分析显示,有近 50% 分到 CPEA 组的患者治疗不足,其主要原因是管路的凝血,而接受更高 CPFA 剂量( $> 0.18 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )的亚组病死率较对照组低<sup>[21]</sup>。COMPACT-2 研究(CPFA 剂量大于  $0.20 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )还在进行当中。一项 Meta 分析结果表明,CPFA 有助于改善严重脓毒症患者的生存率,但证据的总体质量差,需要有更多的研究证实<sup>[22]</sup>。

**2.3 细胞因子吸附柱** CytoSorb 是通过欧盟 CE 认证的全血吸附器,适用于高细胞因子水平的患者。CytoSorb 由许多表面覆盖聚乙烯吡咯烷酮的聚苯乙烯二乙烯苯多孔微球组成,主要吸附相对分子质量  $(10 \sim 50) \times 10^3$  的细胞因子和炎症介质,但无法吸附内毒素。CytoSorb 自 2011 年上市以来,已用于超过 4 万的患者。目前关于 CytoSorb 的临床效果的研究多为病例分析。KOGELMANN 等<sup>[23]</sup>对 26 例感染性休克且需要肾脏替代治疗的患者,在连续性静脉-静脉血液透析基础应用 CytoSorb 治疗,结果显示,CytoSorb 血液吸附有助于血流动力学的稳定和存活率的增加,尤其是早期治疗的患者( $< 24 \text{ h}$ )。迫切需要更多的研究(尤其是 RCT 研究)去证实这种技术对于脓毒症的益处。

## 2.4 高吸附膜

**2.4.1 AN69 ST** AN69 ST 是在聚丙烯睛(AN69)膜的表面根植聚乙烯亚胺,以减少表面携带的负电荷,从而稳定地结合肝素,有利于降低滤器凝血的风险。AN69 ST 为非选择性高吸附膜,但具有强大的结合高迁移率族蛋白 B1(HMGB-1)的能力。HIRASAWA 等<sup>[24]</sup>的研究结果显示,用 AN69 ST 进行连续性血液透析滤过显著地降低了脓毒症患者的 28 d 病死率。而 DOI 等<sup>[25]</sup>的研究结果也显示,用 AN69 ST 进行连续性血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH),较常规的 CVVH,能减少住院病死率和 ICU 停留时间。

**2.4.2 AN69 Oxiris** 与 AN69 ST 相比,聚乙烯亚胺层的厚度增加 2 倍(此厚度可以吸附内毒素),第 3 层肝素的浓度增加 2 倍(更加不容易凝血)<sup>[26]</sup>。AN69 Oxiris 为半选择性高吸附膜,在膜表面能吸附内毒素,而在膜内部的吸附是非选择性的。一般建议每 24 小时更换 1 次。

Oxiris 的商品名为百希瑞,2009 年在欧洲上市,

2017 年在国内上市,并由四川大学华西医院开展了我国首例 Oxiris 内毒素吸附技术用于治疗感染性休克。Oxiris 的适应证已经扩展为需要 CRRT 治疗的高内毒素血症/高炎症介质血症的患者。新近一项研究对比了 Toraymyxin、CytoSorb、Oxiris 体外对内毒素和炎症介质的吸附作用,结果显示,只有 Oxiris 能同时清除内毒素和炎症介质,Oxiris 清除内毒素与 Toraymyxin 相当,清除炎症介质与 CytoSorb 相当<sup>[27]</sup>。

综上所述,清除内毒素和(或)炎症介质是血液吸附治疗脓毒症的主要机制,血液(血浆)灌注及其衍生的不同技术显示出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。联合血液吸附和其他的血液净化方式(如 CVVH 等),并不断改进吸附膜材,是未来脓毒症血液净化治疗的研究方向。

## 参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] GRUDA M C, RUGGERBERG K G, O'SULLIVAN P A, et al. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb (R) sorbent porous polymer beads [J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0191676.
- [3] RONCO C, 张凌, 陆任华, 等. 重症肾脏替代治疗和血液净化技术的标准化术语命名 [J]. 华西医学, 2018, 33(7): 782-796.
- [4] SHUM H P, YAN W W, CHAN T M. Extracorporeal blood purification for sepsis [J]. Hong Kong Med J, 2016, 22(5): 478-485.
- [5] CLARK W R, FERRARI F, LA MANNA G, et al. Extracorporeal sorbent technologies: basic concepts and clinical application [J]. Contribu Nephrol, 2017, 190(1): 43-57.
- [6] JOANNES-BOYAU O, HONOR P M, PEREZ P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(9): 1535-1546.
- [7] BORTHWICKA E M, HILL C J, RABINDRANATH K S, et al. High-volume haemofiltration for sepsis in adults [J]. Coch Data Sys Rev, 2017(1): CD008075.
- [8] RIMMER E, HOUSTON B L, KUMAR A, et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis [J]. Critical Care, 2014, 18(6): 699.
- [9] RONCO C, KLEIN D J. Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective [J]. Critical Care, 2014, 18(3):

309.

- [10] ESTEBAN E, FERRER R, ALSINA L, et al. Immunomodulation in sepsis; the role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge [J]. *Mediators Inflamm*, 2013(6):507539.
- [11] CRUZ D N, ANTONELLI M, FUMAGALLI R A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock the EUPHAS randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2009, 301(23):2445-2452.
- [12] PAYEN D M, GUILHOT J, LAUNEY Y, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis; a multicenter randomized control trial[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(6):975-984.
- [13] DELLINGER R P, BAGSHAW S M, ANTONELLI M, et al. Effect of targeted Polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level; the EUPHRATES randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 320(14):1455-1463.
- [14] KLEIN D J, FOSTER D, WALKER P M, et al. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia; a post hoc analysis of the EUPHRATES trial [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(12):2205-2212.
- [15] CHANG T, TU YU-KANG, LEE C T, et al. Effects of polymyxin B hemoperfusion on mortality in patients with severe sepsis and septic shock; a systemic review, Meta-Analysis update, and disease severity subgroup Meta-Analysis[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(8):E858-E864.
- [16] MITAKA C, TOMITA M. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion therapy for septic shock[J]. *Shock*, 2011, 36(4):332-338.
- [17] FUJII T, GANEKO R, KATAOKA Y, et al. Polymyxin B-immobilized hemoperfusion and mortality in critically ill adult patients with sepsis/septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(2):167-178.
- [18] KURIYAMA A, KATSURA M, URUSHIDANI S, et al. Impact of polymyxin B hemoperfusion in the treatment of patients with sepsis and septic shock; a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(11):206.
- [19] MONTIN D P, ANKAWI G, LORENZIN A, et al. Bio-compatibility and cytotoxic evaluation of new sorbent cartridges for blood hemoperfusion[J]. *Blood Purif*, 2018, 46(3):187-195.
- [20] HUANG Z, WANG S R, YANG Z L, et al. Effect on extrapulmonary Sepsis-Induced acute lung injury by hemoperfusion with neutral microporous resin column[J]. *Ther Apher Dial*, 2013, 17(4):454-461.
- [21] LIVIGNI S, BERTOLINI G, ROSSI C, et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock; A multicenter randomised controlled clinical trial[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(1):e003536.
- [22] HAZZARD I, JONES S, QUINN T. Coupled plasma haemofiltration filtration in severe sepsis; systematic review and meta-analysis[J]. *J R Army Med Corps*, 2015, 161(1):17-22.
- [23] KOGELMANN K, JARCZAK D, SCHELLER M, et al. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients; a case series[J]. *Critical Care*, 2017, 21(1):74.
- [24] HIRASAWA H, ODA S, NAKAMURA M, et al. Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter for sepsis[J]. *Blood Purif*, 2012, 34(2):164-170.
- [25] DOI K, IWAGAMI M, YOSHIDA E, et al. Associations of polyethylenimine-coated AN69ST membrane in CRRT with the intensive care outcomes observations from a claims database from Japan[J]. *Blood Purif*, 2017, 44(3):184-192.
- [26] HONORE P M, JACOBS R, JOANNES-BOYAU O, et al. Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS-A pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances; a systematic structured review[J]. *ASAIO J*, 2013, 59(2):99-106.
- [27] MALARD B, LAMBERT C, KELLUM J A. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2018, 6(1):12.

(收稿日期:2019-01-18 修回日期:2019-03-06)