

基于危险因素分层的急性肾损伤早期预警模型联合血液灌流在脓毒症患者中的应用： 一项前瞻性观察性先导性研究

冯芳¹ 陈宇¹ 陈伟² 杨虎勇² 杨伟伟² 杜娟² 李敏¹

¹兰州大学第二医院重症医学科,兰州 730000; ²临夏州人民医院重症医学科,甘肃临夏 731100

通信作者:冯芳,Email:ery_fengf@lzu.edu.cn

【摘要】 目的 评价基于危险因素分层的急性肾损伤(AKI)早期预警模型联合血液灌流(HP)在脓毒症患者治疗中的有效性及安全性。方法 采用前瞻性观察性先导性研究方法,选择2019年5月至12月入住兰州大学第二医院重症医学科符合脓毒症3.0诊断标准的患者作为研究对象,通过本课题组前期自行创建的AKI早期预警模型,将AKI发生风险>30%定义为AKI高风险,纳入观察组,其余患者纳入对照组。两组患者均给予常规治疗,包括原发病灶寻找与处理、抗菌药物使用和主要器官功能支持等;观察组在常规治疗基础上联合HP治疗,每日2.5h,连续3d。记录两组患者性别、年龄、感染部位、急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、平均动脉压(MAP)及血肌酐(SCr)等基线资料;于患者入重症监护病房(ICU)时及入ICU 24h和72h检测血白细胞介素-6(IL-6)、脂多糖(LPS)、降钙素原(PCT)等炎症指标;同时记录患者ICU住院时间、ICU病死率及出血情况。结果 最终共49例脓毒症患者纳入分析,感染部位以肺部感染为主,感染病原菌以革兰阴性(G⁻)杆菌为主[61.2%(30/49)];其中30例患者AKI发生风险>30%(为观察组),其余19例患者为对照组。两组患者性别、年龄、感染部位、APACHE II评分、SOFA评分、MAP等基线资料差异均无统计学意义;但观察组SCr基线值明显高于对照组($\mu\text{mol/L}$: 112.2 ± 34.4 比 93.4 ± 13.0 , $P < 0.05$)。入ICU时,两组患者IL-6、LPS和PCT差异均无统计学意义,但随入ICU时间延长,两组患者炎症指标均呈下降趋势。入ICU 24h时,两组患者IL-6、LPS和PCT差异仍无统计学意义;入ICU 72h时,观察组IL-6较对照组明显下降(ng/L : 90.9 ± 38.1 比 119.1 ± 41.9 , $P < 0.05$),但两组LPS及PCT差异仍无统计学意义。与对照组比较,观察组患者ICU住院时间明显缩短(d : 9.77 ± 2.76 比 12.47 ± 3.85 , $P < 0.01$);观察组与对照组ICU病死率差异无统计学意义(20.0% 比 21.1%, $P > 0.05$)。49例患者无一例发生严重出血事件。结论 基于危险因素分层的AKI早期预警模型联合HP治疗脓毒症患者,无论是理论上还是临床实际工作中都是安全的,均有可操作性,且缩短了患者的ICU住院时间;但未能有效清除炎性介质,也不能降低脓毒症病死率,所以仍需大样本、多中心、随机对照研究进一步验证。

【关键词】 脓毒症; 早期预警模型; 血液灌流; 炎性介质

基金项目: 甘肃省重点人才项目和陇原青年创新创业人才(团队)项目(2019-39-4)

临床试验注册: 中国临床试验注册中心, ChiCTR1800016945

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200326-00239

Application of a risk stratification-based model for prediction of acute kidney injury combined with hemoperfusion in patients with sepsis: a prospective, observational, pilot study

Feng Fang¹, Chen Yu¹, Chen Wei², Yang Huyong², Yang Weiwei², Du Juan², Li Min¹

¹Department of Intensive Care Unit, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, Gansu, China; ²Department of Intensive Care Unit, People's Hospital of Linxia State, Linxia 731100, Gansu, China

Corresponding author: Feng Fang, Email: ery_fengf@lzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of a risk stratification-based model for prediction of acute kidney injury (AKI) combined with hemoperfusion (HP) in the treatment of patients with sepsis. **Methods** A prospective, observational, pilot trial was conducted. The patients who met the Sepsis-3 diagnostic criteria admitted to intensive care unit of Lanzhou University Second Hospital from May to December in 2019 were enrolled as the research objects. Through the AKI early warning model established by the research group in the early stage, AKI risk > 30% was defined as AKI high risk. Patients with AKI high risk were enrolled in the observation group, and the remaining patients were enrolled in the control group. All patients were given conventional treatment, including the search and treatment of original infection sites, the use of antibiotics and main organ function support. Patients in the observation group were combined with HP treatment on the basis of conventional treatment, 2.5 hours per day for 3 days. The baseline data of gender, age, infection site, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, sequential

organ failure assessment (SOFA) score, mean arterial pressure (MAP) and serum creatinine (SCr) were recorded. The inflammatory indexes such as interleukin-6 (IL-6), lipopolysaccharide (LPS) and procalcitonin (PCT) were detected at ICU admission, 24 hours and 72 hours after ICU admission, and the length of ICU stay, ICU mortality and bleeding were recorded. **Results** Among the 49 patients with sepsis enrolled in this study, the main diagnosis was pneumonia, and Gram-negative (G) bacilli were the main pathogenic bacteria [61.2% (30/49)]. Among them, 30 patients with AKI risk > 30% were in the observation group, and the remaining 19 patients were in the control group. There was no significant difference in gender, age, infection site, APACHE II score, SOFA score, MAP or other baseline data between the two groups, but the baseline value of SCr in the observation group was significantly higher than that in the control group ($\mu\text{mol/L}$: 112.2 ± 34.4 vs. 93.4 ± 13.0 , $P < 0.05$). At ICU admission, there was no significant difference in IL-6, LPS or PCT between the two groups. However, with the extension of ICU time, the inflammatory indexes of the two groups showed a downward trend. At 24 hours after ICU admission, there was no significant difference in IL-6, LPS or PCT between the two groups. At 72 hours after ICU admission, IL-6 in the experimental group decreased significantly as compared with the control group (ng/L : 90.9 ± 38.1 vs. 119.1 ± 41.9 , $P < 0.05$), but there was no significant difference in LPS or PCT between the two groups. The length of ICU stay in the experimental group was significantly shorter than that in the control group (days: 9.77 ± 2.76 vs. 12.47 ± 3.85 , $P < 0.01$), but there was no significant difference in the ICU mortality between the experimental group and control group (20.0% vs. 21.1%, $P > 0.05$). None of the 49 patients had severe bleeding events. **Conclusions** The application of a risk stratification-based model for prediction of AKI combined with HP in septic patients is feasible both in theory and in clinical practice, and shortens the length of ICU stay, but fails to effectively remove inflammatory mediators or reduce sepsis mortality. A large sample, multicenter, randomized controlled study is still needed for further verification.

【Key words】 Sepsis; Early prediction model; Hemoperfusion; Inflammatory mediator

Fund program: Gansu Provincial Key Talent Project and Longyuan Youth Innovation and Entrepreneurship Talent (Team) Project of China (2019-39-4)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR1800016945

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200326-00239

脓毒症最早的定义可追溯至希波克拉底时代, 几经变迁, 随着病理生理学的发展, 脓毒症的发病机制逐渐被揭示。脓毒症现代版定义经历了3个版本的更迭, 脓毒症3.0诊断标准将失控的炎症反应作为其发病的主要机制^[1]。然而, 尽管对脓毒症的认识已有了很大的进步, 但脓毒症的病死率仍居高不下, 为30%~70%^[2], 其中肾脏为常见的损害靶器官。急性肾损伤(AKI)是重症患者最常见的并发症之一, 尤其在脓毒症患者中极易发生。有文献提示, 脓症患者AKI的发生率高达47.9%, 一旦发生AKI, 患者28 d病死率将增加至32.7%^[3]。由于此类AKI在临床观察中越来越多地被发现, 且预后较差, 故以“脓毒症急性肾损伤”(SAKI)为其单独命名, 其发病机制与肾脏血流动力学异常、炎症损伤和适应机制等密切相关^[4]。

目前关于SAKI的发病机制存在多种假说^[5-7]; 然而, 由于对脓毒症病理生理学机制的深入研究, 尤其随着脓毒症3.0诊断标准的发布, “炎性介质假说”日益受到关注。脓毒症时, 由于感染诱发白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等大量促炎因子“瀑布式”级联释放, 虽然这些炎性因子在病原体局部清除等方面可发挥正面作用, 但同时也会对正常细胞造成损害, 加重器官功能损害, 如遇“二次打击”, 则会使原本就处于应激状态下的机体

再次释放大量促炎因子, 从而对全身多个器官造成损害, 导致多器官功能衰竭(MOF)。既往有研究提示, 脓症患者发生AKI后, 给予血液灌流(HP)可有效清除炎性介质, 从而改善预后^[8-10]。但严格来讲, 此类措施均属补救意义上的治疗。如能在脓症患者中早期识别AKI高危人群, 从而早期进行HP, 阻断炎性因子“瀑布效应”, 则可预防AKI及多器官功能障碍综合征(MODS)发生。本研究试图通过本课题组前期已完成的大型队列研究中构建的重症患者AKI早期预警模型^[11]来识别脓症患者中AKI高危人群, 从而针对此类脓症患者进行早期HP治疗, 以期减少AKI甚至MODS的发生。

1 资料与方法

1.1 研究设计: 采用前瞻性观察性先导性研究方法, 符合医学伦理学标准, 并经兰州大学第二医院伦理委员会审核批准(审批号: 2018-043), 所有检测和治疗均获得患者或家属的知情同意。

1.2 研究对象: 选择2019年5月至12月入住兰州大学第二医院重症医学科的脓症患者为研究对象。

1.2.1 纳入标准: 符合脓毒症3.0诊断标准。

1.2.2 排除标准: ①年龄<18岁; ②重症监护病房(ICU)住院时间<12 h; ③有明显出血倾向及活动性出血。

1.3 患者分组及治疗方法: 采用本课题组在前期

研究中创建的 AKI 早期预警模型“AKI 发生风险 = $1 / [1 + e^{-(-3.368 + X_1 \times 1.163 + X_2 \times 1.158 + X_3 \times 1.452 + X_4 \times 0.039 + X_5 \times 0.735)}]$ ” (X_1 为心力衰竭, X_2 为脓毒症, X_3 为慢性肾脏病, X_4 为总胆红素, X_5 为急诊手术)^[11], 对符合纳入标准的患者进行 AKI 风险筛查, 将发生风险 > 30% 定义为 AKI 高风险, 纳入观察组, 其余患者纳入对照组。两组患者均给予常规治疗, 包括原发病灶寻找与处理、抗菌药物使用和主要器官功能支持等; 观察组在常规治疗基础上联合 HP 治疗。HP 治疗使用费森连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 机, 选用珠海健帆 HA330 型灌流器, 优先选择右侧股静脉置管, 血流速 180 mL/min, 肝素注射液抗凝 [根据活化部分凝血活酶时间 (APTT) 给予首次剂量及维持量], 每日 2.5 h, 连续 3 d。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 基线资料: 记录患者的性别、年龄、感染部位等一般资料及急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)、序贯器官衰竭评分 (SOFA)、平均动脉压 (MAP) 和血肌酐 (SCr) 等基线值。

1.4.2 炎症指标: 于患者入 ICU 时及入 ICU 24 h、72 h, 分别留取血标本送检 IL-6、脂多糖 [LPS, 酶联免疫吸附试验 (ELISA)] 和降钙素原 (PCT, 夹心法 + 全自动荧光定量检测) 水平。

1.4.3 预后指标: 记录患者的 ICU 住院时间和 ICU 病死率, 以及出血情况。

1.5 统计学方法: 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学

分析。采用 Q-Q 正态概率图进行正态性检验, 计量资料若遵循正态分布, 则以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 若不遵循正态分布, 则以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示, 两组间比较采用 Spearman 非参数检验的 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数 (%) 表示, 两组间二分类资料采用 χ^2 检验, 有序多分类资料采用 Mann-Whitney *U* 检验。所有检验均为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 (表 1): 根据纳入及排除标准, 最终共纳入 49 例脓毒症患者, 其中 30 例患者 AKI 发生风险 > 30% (为观察组), 其余 19 例为对照组。两组患者性别、年龄、感染部位及 APACHE II 评分、SOFA 评分和 MAP 基线值等基线资料比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 但观察组患者的 SCr 基线值明显高于对照组 ($P < 0.05$)。49 例脓毒症患者以肺部感染为主, 感染病原菌以革兰阴性 (G^-) 杆菌居多 [61.2% (30/49)]。

2.2 炎症指标 (表 2): 入 ICU 时, 两组患者 IL-6、LPS 和 PCT 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 随入 ICU 时间延长, 两组炎症指标均呈下降趋势。入 ICU 24 h 时, 两组患者 IL-6、LPS 和 PCT 差异仍无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 入 ICU 72 h 时, 观察组 IL-6 较对照组明显下降 ($P < 0.05$), 但两组间 LPS 及 PCT 差异仍无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 1 不同治疗方案两组脓毒症患者基线资料比较

组别	例数 (例)	男性 [例(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	感染部位 [例(%)]					APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA (分, $\bar{x} \pm s$)	MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	SCr ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)
				肺部	血流	泌尿系	皮肤软组织	颅内				
对照组	19	10 (52.6)	60.3 ± 9.8	13 (68.4)	3 (15.8)	2 (10.5)	1 (5.3)	0 (0)	17.4 ± 4.5	15.3 ± 7.0	59.5 ± 6.1	93.4 ± 13.0
观察组	30	14 (46.7)	60.2 ± 11.6	21 (70.0)	5 (16.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (6.7)	14.3 ± 3.3	14.2 ± 5.0	58.6 ± 6.2	112.2 ± 34.4
χ^2/t 值		0.012	0.046			0.031			1.833	0.596	0.510	-2.275
<i>P</i> 值		0.991	0.963			0.773			0.554	0.073	0.612	0.027

注: 采用急性肾损伤 (AKI) 早期预警模型筛选 AKI 高风险患者纳入观察组, 其余患者纳入对照组; 对照组给予常规治疗, 观察组在常规治疗基础上联合血液灌流 (HP) 治疗; APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, MAP 为平均动脉压, SCr 为血肌酐; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 不同治疗方案两组脓毒症患者入 ICU 不同时间点炎症指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_L, Q_U)$)

组别	例数 (例)	IL-6 (ng/L)			LPS (kEU/L)			PCT ($\mu\text{g/L}$)		
		入 ICU 时	入 ICU 24 h	入 ICU 72 h	入 ICU 时	入 ICU 24 h	入 ICU 72 h	入 ICU 时	入 ICU 24 h	入 ICU 72 h
对照组	19	149.0 ± 40.2	133.8 ± 37.5	119.1 ± 41.9	13.8 ± 3.4	10.0 ± 3.4	9.8 ± 5.0	19.4 (10.1, 43.2)	13.5 (7.4, 40.2)	9.9 (3.1, 11.1)
观察组	30	158.0 ± 46.2	122.1 ± 44.0	90.9 ± 38.1	15.2 ± 4.5	10.6 ± 4.0	7.9 ± 2.6	19.2 (15.7, 22.9)	9.3 (2.7, 13.2)	7.7 (1.7, 12.1)
<i>t/Z</i> 值		0.486	1.119	2.425	-1.144	-0.532	1.748	-0.708	-1.683	-1.479
<i>P</i> 值		0.702	0.269	0.019	0.258	0.597	0.087	0.479	0.092	0.139

注: 采用急性肾损伤 (AKI) 早期预警模型筛选 AKI 高风险患者纳入观察组, 其余患者纳入对照组; 对照组给予常规治疗, 观察组在常规治疗基础上联合血液灌流 (HP) 治疗; ICU 为重症监护病房, IL-6 为白细胞介素 -6, LPS 为脂多糖, PCT 为降钙素原

2.3 预后指标(表3):与对照组比较,观察组患者ICU住院时间明显缩短($P < 0.01$);两组ICU病死率差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者无一例发生严重出血事件。

表3 不同治疗方案两组脓毒症患者预后指标比较

组别	例数 (例)	ICU住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	ICU病死率 [% (例)]
对照组	19	12.47 ± 3.85	21.1 (4)
观察组	30	9.77 ± 2.76	20.0 (6)
t/χ^2 值		2.865	0.008
P 值		0.006	0.929

注:采用急性肾损伤(AKI)早期预警模型筛选AKI高风险患者纳入观察组,其余患者纳入对照组;对照组给予常规治疗,观察组在常规治疗基础上联合血液灌流(HP)治疗;ICU为重症监护病房

3 讨论

目前关于脓毒症的发病机制多种多样,但随着病理生理学研究的深入及多项大型临床研究证实,特别是脓毒症3.0诊断标准的提出,“炎性介质学说”越来越受到重视。既往多项研究表明,血液净化治疗可以有效清除脓症患者体内炎性介质,减轻炎症反应,从而改善脓毒症预后^[12-15]。肾脏是脓毒症常见靶器官之一,脓症患者一旦并发急性肾衰竭,病死率急剧升高。既往多项研究中在脓症患者发生AKI后才启动连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)或CVVH联合HP治疗^[7, 12, 16-17],实为亡羊补牢之策。本课题组前期一项大样本队列研究中建立了AKI早期预警模型,本研究拟通过该预警模型对脓症患者进行早期筛查,从而早期发现AKI高危患者,早期启动CVVH或CVVH联合HP治疗,以期在脓毒症早期清除炎性介质,阻断炎性介质“瀑布效应”,降低AKI发生率,从而降低脓症患者病死率。

早在2002年,被称为“CRRT四大天王”的Ronco教授的团队即率先研究了一种杂合式(hybrid)血液净化模式^[18]。这种治疗模式被称为配对血浆滤过吸附,即患者进行CVVH时,在滤器前加上1个聚乙烯二乙烯苯大孔吸附树脂灌流器来吸附炎性因子,树脂装量为190 mL,表面积为600~800 m²/g。当时这种树脂灌流器尚未解决血液相容性的问题,所以只能再串联1个血浆分离器,仅对血浆进行吸附,从而避免对血细胞的破坏。随着灌流器膜材料的不断改进,目前HA330型树脂血液灌流器在清除炎性因子方面具有显著的优势。HA330型树脂血液灌流器的吸附材料采用苯乙烯二乙烯苯聚合物,

吸附原理是三维网状结构的分子筛作用、亲脂疏水性、树脂分子基团与被吸附物质之间的范德华力,根据目标物质的相对分子质量、亲脂疏水结构,进行有效的嵌顿、渗透、结合,表现为多重吸附作用,且吸附能力强,脱落率极低^[15, 19]。在一项纳入44例重症脓毒症或感染性休克患者为期28 d的研究中,研究者在常规用药基础上联合HP治疗,并以常规用药患者作为对照;HP治疗方案为每次2 h,每日1次,持续3 d。结果显示,与常规用药组比较,HP治疗组能显著减少血管活性药物的用量,患者有更好的血流动力学^[20]。

本研究中通过纳入49例脓症患者,应用AKI早期预警模型筛查出AKI高风险患者纳入观察组,并给予HP治疗策略,结果显示,患者的炎症指标IL-6、LPS和PCT水平较对照组均有下降趋势,但仅IL-6的下降表现出统计学意义。这可能与每种炎性介质的产生峰值及代谢半衰期不同有关。同时,观察组患者ICU住院时间较对照组明显缩短,但未能降低ICU病死率。49例患者中无一例出现严重出血事件。

本研究的局限性:本研究纳入的样本量偏少,与目前灌流器价格昂贵有一定的关系。观察组与对照组患者治疗后仅IL-6差异有统计学意义,可能与本研究仅选取入ICU时及入ICU 24 h、72 h 3个时间点有关,后续研究应继续延长时间来观察效果。同时,本研究中观察组未显示出降低ICU病死率的优势,与样本量少有直接关系。本研究为先导性研究,后续研究会继续扩大样本量,以期得出更加准确的结论。

综上所述,基于危险因素分层的AKI早期预警模型联合HP治疗脓症患者,无论是理论上还是临床实际工作中都是安全的,均有可操作性,且缩短了患者的ICU住院时间,但未能有效清除炎性介质,也不能降低脓毒症病死率,所以仍需大样本、多中心、随机对照研究进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Fortrie G, de Geus HRH, Betjes MGH. The aftermath of acute kidney injury: a narrative review of long-term mortality and renal function [J]. Crit Care, 2019, 23 (1): 24. DOI: 10.1186/s13054-019-2314-z.
- [3] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney

- injury [J]. Crit Care, 2007, 11 (2): R31. DOI: 10.1186/cc5713.
- [4] 曾世永, 林锦乐, 张文武. 脓毒症致急性肾损伤的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (7): 703-707. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.07.018.
Zeng SY, Lin JL, Zhang WW. Research progress of sepsis-induced acute kidney injury [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (7): 703-707. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.07.018.
- [5] Cole L, Bellomo R, Journois D, et al. High-volume haemofiltration in human septic shock [J]. Intensive Care Med, 2001, 27 (6): 978-986. DOI: 10.1007/s001340100963.
- [6] 刘蕾, 刘芙蓉, 资双凤, 等. 自噬在脓毒症器官功能障碍中的研究现状 [J/OL]. 中华危重症医学杂志 (电子版), 2019, 12 (3): 194-198. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2019.03.012.
Liu L, Liu FR, Zi SF, et al. Research status of autophagy in organ dysfunction of sepsis [J/OL]. Chin J Crit Care Med (Electronic Edition), 2019, 12 (3): 194-198. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2019.03.012.
- [7] 吴灵萍, 张萍, 蒋华, 等. ICU 急性肾损伤患者连续肾脏替代疗法临床分析 [J/OL]. 中华危重症医学杂志 (电子版), 2017, 10 (5): 322-327. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2017.05.006.
Wu LP, Zhang P, Jiang H, et al. Clinical analysis of continuous renal replacement therapy in patients with acute kidney injury in ICU [J/OL]. Chin J Crit Care Med (Electronic Edition), 2017, 10 (5): 322-327. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2017.05.006.
- [8] Joannes-Boyau O, Honoré PM, 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. DOI: 10.1007/s00134-013-2967-z.
- [9] Sawa N, Ubara Y, Sumida K, et al. Direct hemoperfusion with a polymyxin B column versus vasopressin for gram negative septic shock: a matched cohort study of the effect on survival [J]. Clin Nephrol, 2013, 79 (6): 463-470. DOI: 10.5414/CN107584.
- [10] Shiga H, Hirasawa H, Nishida O, et al. Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in patients with septic shock: a preliminary report [J]. Blood Purif, 2014, 38 (3-4): 211-218. DOI: 10.1159/000369377.
- [11] Chen Y, Feng F, Li M, et al. Development of a risk stratification-based model for prediction of acute kidney injury in critically ill patients [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98 (33): e16867. DOI: 10.1097/MD.00000000000016867.
- [12] Ghani RA, Zainudin S, Cikong N, et al. Serum IL-6 and IL-1-ra with sequential organ failure assessment scores in septic patients receiving high-volume haemofiltration and continuous venovenous haemofiltration [J]. Nephrology (Carlton), 2006, 11 (5): 386-393. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2006.00600.x.
- [13] 王冰, 方国恩, 满晓波, 等. 早期高容量血液滤过后多器官功能障碍综合征猪血清 IL-6 浓度及肺 IL-6 mRNA 表达的变化及意义 [J]. 第二军医大学学报, 2006, 27 (9): 961-964. DOI: 10.3321/j.issn:0258-879X.2006.09.009.
Wang B, Fang GE, Man XB, et al. Changes of serum IL-6 levels and pulmonary IL-6 mRNA expression after high-volume hemofiltration in pigs with multiple organ dysfunction syndrome [J]. Acad J Second Military Med Univ, 2006, 27 (9): 961-964. DOI: 10.3321/j.issn:0258-879X.2006.09.009.
- [14] Watanabe E, Hirasawa H, Oda S, et al. Cytokine-related genotypic differences in peak interleukin-6 blood levels of patients with SIRS and septic complications [J]. J Trauma, 2005, 59 (5): 1181-1189; discussion 1189-1190. DOI: 10.1097/00005373-200511000-00025.
- [15] Yonekawa M. Cytokine and endotoxin removal in critically ill patients [J]. Ther Apher Dial, 2005, 5 (9): A37. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2005.00324.1.x.
- [16] 杨小波. 血液灌流联合血液滤过治疗重症急性胰腺炎 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18 (1): 35-37. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.01.012.
Yang XB. Clinical therapeutic effect of hemoperfusion combined with hemofiltration in patients with severe acute pancreatitis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2011, 18 (1): 35-37. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.01.012.
- [17] 袁超, 王夜明, 李鲲, 等. 血液灌流联合血液滤过治疗脓毒症休克临床疗效观察 [J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43 (9): 44-46. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2015.09.015.
- Yuan C, Wang YM, Li K, et al. Clinical observation of hemoperfusion combined with hemofiltration in the treatment of septic shock [J]. Chin J Clinicians, 2015, 43 (9): 44-46. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2015.09.015.
- [18] Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, et al. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock [J]. Crit Care Med, 2002, 30 (6): 1250-1255. DOI: 10.1097/00003246-200206000-00015.
- [19] 姜探奇, 彭晖, 陈珠江, 等. HA 型血液灌流器治疗对血细胞成分的影响 [J]. 中国血液净化, 2002, 1 (8): 54. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2002.08.021.
Lou TQ, Peng H, Chen ZJ, et al. Effect of HA hemoperfusion on blood cell composition [J]. Chin J Blood Purif, 2002, 1 (8): 54. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2002.08.021.
- [20] Huang Z, Wang SR, Su W, et al. Removal of humoral mediators and the effect on the survival of septic patients by hemoperfusion with neutral microporous resin column [J]. Ther Apher Dial, 2010, 14 (6): 596-602. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2010.00825.x.

(收稿日期: 2020-03-26)

• 科研新闻速递 •

瑞德西韦同情用药治疗重症新型冠状病毒肺炎患者

瑞德西韦是一种核苷类似物前体药物,能够抑制病毒 RNA 聚合酶,体外实验显示其具有抗 2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)的活性。为此,有学者进行了相关研究,研究人员以同情用药的方式向住院接受治疗的新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)患者提供了瑞德西韦。患者均为 2020 年 1 月 25 日至 3 月 7 日接受瑞德西韦治疗并且至少有随后 1 d 临床数据的 2019-nCoV 感染确诊患者,他们在呼吸环境空气时的血氧饱和度 ≤ 0.94 或需要吸氧治疗。患者均接受瑞德西韦治疗 10 d,方案为第 1 天静脉给药 200 mg,在随后 9 d 中每日给药 100 mg。结果显示:共有 61 例患者接受了至少 1 次瑞德西韦治疗,其中 8 例患者的数据无法分析(7 例患者缺乏治疗后的数据,1 例患者给药错误);53 例患者的数据可供分析,其中美国 22 例,欧洲或加拿大 22 例,日本 9 例。入组时,30 例患者(57%)正在接受机械通气治疗,4 例(8%)正在接受体外膜肺氧合(ECMO)治疗。中位随访时间为 18 d,在此期间有 36 例患者(68%)的氧气支持分级有所改善;其中,接受机械通气支持的 30 例患者中,有 17 例(57%)拔除气管导管。共计 25 例患者(47%)出院,7 例患者(13%)死亡;接受有创通气患者的病死率为 18%(6/34),而未接受有创通气患者的病死率为 5%(1/19)。研究人员据此得出结论:在因重症新冠肺炎住院治疗并接受瑞德西韦同情用药的 53 例患者中,36 例(68%)观察到临床获益。具体疗效判断有待于目前正在实施的瑞德西韦随机安慰剂对照试验结果的证实。

罗红敏,编译自《N Engl J Med》,2020,382:2327-2336