

## 脉冲式高容量血液滤过治疗脓毒症疗效的 Meta 分析

黄惠斌 刘建琴 陈小莉 林建东

350000 福建福州, 福建医科大学附属第一医院重症医学科(黄惠斌、陈小莉、林建东); 350000 福建福州, 福建医科大学医学技术与工程学院(刘建琴)

通讯作者: 黄惠斌, Email: 1049684503@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.02.001

**【摘要】目的** 系统评价脉冲式高容量血液滤过(PHVHF)治疗脓毒症的疗效。**方法** 计算机检索美国国立医学图书馆(PubMed)、荷兰医学文摘 Embase、Cochrane 图书馆、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CMB)、维普数据库及万方数据库等, 纳入 PHVHF 治疗脓毒症的随机对照试验(RCT)。检索时限从建库至 2017 年 3 月 25 日。两组均维持基础生命体征稳定, 给予抗菌药物、液体复苏、血管活性药物、器官功能支持等常规治疗, PHVHF 组在常规治疗基础上应用 PHVHF, 对照组采用常规治疗或除 PHVHF 外的任何其他连续性肾脏替代治疗(CRRT)模式。纳入文献结局指标至少包括总体病死率、炎症介质清除水平、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、滤器使用寿命、置换液使用量的改变至少 1 项。由 2 位研究者独立进行文献筛选、资料提取和评价纳入研究的方法学质量, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析; 采用漏斗图分析发表偏倚。**结果** 纳入 11 篇 RCT 共 410 例患者, 其中 PHVHF 组 204 例, 对照组 206 例。对照组 5 篇采用其他 CRRT 模式, 6 篇采用常规治疗。Meta 分析显示, PHVHF 组白细胞介素-6 [IL-6, 标准均数差(SMD) = -0.80, 95% 可信区间(95%CI) = -1.56 ~ -0.06,  $P=0.04$ ]、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , SMD = -0.78, 95%CI = -1.33 ~ -0.23,  $P=0.006$ )、APACHE II 评分[均数差(MD) = -3.80, 95%CI = -5.08 ~ -2.52,  $P<0.00001$ ]均较对照组明显降低, 但两组总体病死率比较差异无统计学意义[相对危险度(RR) = 0.72, 95%CI = 0.49 ~ 1.07,  $P=0.10$ ]。亚组分析提示, 与常规治疗比较, PHVHF 组病死率(RR = 0.40, 95%CI = 0.16 ~ 0.95,  $P=0.04$ )、IL-6 (SMD = -1.87, 95%CI = -3.58 ~ -0.16,  $P=0.03$ )、TNF- $\alpha$  (SMD = -1.32, 95%CI = -2.24 ~ -0.40,  $P=0.005$ )、APACHE II 评分(MD = -4.29, 95%CI = -6.02 ~ -2.56,  $P<0.00001$ )均显著降低; 与其他 CRRT 模式比较, PHVHF 仅使 APACHE II 评分明显降低(MD = -2.95, 95%CI = -4.56 ~ -1.35,  $P=0.0003$ )。**结论** PHVHF 较常规治疗能改善脓毒症患者的预后, 可作为 CRRT 其他模式尤其是 HVHF 的有效替代疗法。但鉴于入选 RCT 的研究质量, 该结论的临床应用可行性仍需大样本、高质量的研究的进一步证明。

**【关键词】** 脉冲式高容量血液滤过; 连续性肾脏替代治疗; 脓毒症; 随机对照试验; Meta 分析

**基金项目:** 福建省中青年教师教育科研项目(JA15224)

### Therapeutic effect of pulse high volume hemofiltration for treatment of patients with sepsis: a systemic review and Meta-analysis

Huang Huibin, Liu Jianqin, Chen Xiaoli, Lin Jiandong  
Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350000, Fujian, China (Huang HB, Chen XL, Lin JD); Department of Technology and Engineering College of Fujian Medical University, Fuzhou 350000, Fujian, China (Liu JQ)

Corresponding author: Huang Huibin, Email: 1049684503@qq.com

**【Abstract】Objective** To systematically evaluate the therapeutic effect of pulse high volume hemofiltration (PHVHF) for treatment of patients with sepsis. **Methods** Databases such as PubMed in American National Medical Library, Holland medical abstract Embase, the Cochrane Library, China National Knowledge Internet (CNKI), China Biological Medical Literature Database (CBM), VIP, WanFang databases, etc. were searched by computer to retrieve randomized controlled trials (RCTs) on PHVHF for treatment of patients with sepsis, and the retrieval time ranged from the creation of database to March 25, 2017. Both groups of patients received conventional treatments, including antibiotics, fluid resuscitation, vasoactive agents as well as other organ function support treatments to maintain the basic vital signs stable. Patients in PHVHF group received PHVHF besides conventional treatment, while the patients in control group received conventional treatment or any other continuous renal replacement therapy (CRRT) mode with PHVHF excluded. The literatures accepted should at least include one of the following changes of outcome indicators, such as overall mortality, the levels of inflammatory mediators eliminated, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, service life of filter, amount of replacement fluids used. Two researchers independently screened literatures, extracted data, and assessed the methodological quality of included studies. Meta-analysis was conducted by using RevMan 5.3 software and the publication bias was evaluated by visually inspecting funnel plots. **Results** A total of 11 RCTs involving 410 patients met eligibility criteria, of which 204 patients in the PHVHF group and 206 patients in the control group. In the control group 5 RCTs used other CRRT modes, and 6 RCTs applied the conventional therapy. Meta-analyses showed that interleukin-6 [IL-6, standard mean difference (SMD) = -0.80, 95% confidence interval (95%CI) = -1.56 to -0.06,  $P=0.04$ ], tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , SMD = -0.78, 95%CI = -1.33 to -0.23,  $P=0.006$ ), APACHE II scores [mean difference (MD) = -3.80, 95%CI = -5.08 to -2.52,  $P<0.00001$ ] were obviously lower than those in control group, but no significant statistical significance in mortality was seen between the two groups [relative risk (RR) = 0.72, 95%CI = 0.49 - 1.07,  $P=0.10$ ]. Further subgroup analyses suggested that compared with conventional treatment group, in PHVHF group mortality (RR = 0.40, 95%CI = 0.16 - 0.95,  $P=0.04$ ), IL-6 (SMD =

-1.87, 95%CI = -3.58 to -0.16,  $P = 0.03$ ), TNF- $\alpha$  ( $SMD = -1.32$ , 95%CI = -2.24 to -0.40,  $P = 0.005$ ), and APACHE II score ( $MD = -4.29$ , 95%CI = -6.02 to -2.56,  $P < 0.000 01$ ) were significantly decreased; however, only a significantly decreased APACHE II score ( $MD = -2.95$ , 95%CI = -4.56 to -1.35,  $P = 0.000 3$ ) was observed in PHVHF group compared to that in subgroup of other CRRT modes. **Conclusions** Compared with using conventional therapy alone, using PHVHF combined with conventional therapy for treatment of patients with sepsis can more effectively improve their prognosis, and PHVHF can be the efficacious alternatives of other CRRT modes especially the HVHF. However, due to the limited quantity and quality of the included studies, further high-quality, multicenter, large-scale RCTs are needed to verify the above conclusion.

**【Key words】** Pulse high volume hemofiltration; Continuous renal replacement therapy; Sepsis; Randomized controlled studies; Meta-analysis

**Fund program:** Scientific Research Project Foundation of the Educational Committee of Fujian Province for Young and Middle Aged Teachers (JA15224)

脓毒症作为机体对感染的失控性炎症反应,目前仍是导致重症患者死亡的主要原因。脓毒症复杂的发病机制与各种致病因子引起的全身促炎和抗炎介质失衡有关,并继发血管内皮细胞损伤、机体免疫功能紊乱,最终导致多器官功能障碍综合征(MODS)。既往临床上针对单一炎症介质的抗体试验均宣告失败。因此,近年来临床上开始关注连续性肾脏替代治疗(CRRT)在脓毒症中的应用<sup>[1]</sup>。研究显示,CRRT可非特异性清除血浆中的炎症介质,重建机体免疫内稳态<sup>[2-3]</sup>。脉冲式高容量血液滤过(PHVHF)是近年来出现的CRRT新模式,即在每个24 h的治疗周期内,先以80~120 mL·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>的超滤率(UFR)进行6~8 h,继而使用相当于标准连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)模式的UFR 25~35 mL·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>持续进行16~18 h<sup>[4]</sup>。有研究显示,PHVHF可维持脓症患者血流动力学稳定性及改善预后。然而目前有关PHVHF在脓毒症中的应用大都局限于小样本的研究报道<sup>[5-9]</sup>。因此,拟对PHVHF治疗脓毒症患者的随机对照试验(RCT)进行系统评价和Meta分析,从而为PHVHF诊治脓毒症提供循证依据。

## 1 资料与方法

**1.1 文献纳入标准:** ①中英文发表的RCT研究,不论是否采用分配隐藏或盲法。②研究对象年龄>18岁,符合脓毒症诊断标准。鉴于脓毒症3.0诊断标准<sup>[10]</sup>刚于2016年颁布,2016年以前采用旧版脓毒症诊断标准的文献也纳入本次Meta分析。③国籍、性别、种族不限。

**1.2 文献排除标准:** ①未成年患者。②仅以摘要形式发表、重复发表、数据不完整或无法从作者处获取数据的文献。③虽有短时高容量血液滤过(HVHF),但未进行后续CVVH治疗。

**1.3 干预措施:** 两组均给予维持基础生命体征稳定和抗菌药物、液体复苏、血管活性药物、器官功能支持等常规治疗。PHVHF组在常规治疗基础上采用

PHVHF,先以80~100 mL·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> UFR进行6~8 h,继而以20~40 mL·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>的UFR持续16~18 h。对照组采用常规治疗或除PHVHF外的其他任何CRRT模式。

**1.4 结局指标:** 纳入文献包括总体病死率、炎症介质清除水平、急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分、滤器使用寿命、置换液使用量改变中的至少1项。

**1.5 检索策略:** 计算机检索美国国立医学图书馆Medline、荷兰医学文摘Embase、Cochrane图书馆、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CMB)、维普数据库及万方数据库,查找所有PHVHF治疗脓毒症的RCT,检索时限从建库至2017年3月25日。同时手工检索纳入研究的参考文献。英文检索词包括:pulse high-volume hemofiltration、sepsis、septic、critical care、intensive care;中文检索词包括:脉冲式高容量血液滤过、间歇性高容量血液滤过、脓毒症、败血症、急性胰腺炎、细胞因子、炎症介质。

**1.6 文献筛选、提取与质量评价:** 由2名研究者按照纳入与排除标准进行独立筛选文献和提取资料。提取资料内容包括:研究设计类型、作者、发表时间、研究例数、PHVHF组与对照组的治疗方案、患者年龄、疾病严重程度评分、结局指标。采用Cochrane系统评价员手册5.3推荐的RCT偏倚风险评价工具评价纳入研究的偏倚风险<sup>[11]</sup>。对同一研究发表的不同文献根据其提供的结局指标酌情纳入。评价过程遇到分歧时则通过商讨解决。

**1.7 统计学方法:** 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR)及95%可信区间(95%CI)表示,计量资料采用均数差(MD)或标准均数差(SMD)及95%CI表示。采用 $\chi^2$ 检验和 $I^2$ 检验判断异质性大小, $I^2 \leq 50\%$ 提示无明显异质性,采用固定效应模型进行Meta分析; $I^2 > 50\%$ 提示存在明显异质性,采

用随机效应模型进行 Meta 分析。同时,按对照组采用常规治疗和其他 CRRT 模式(如 CVVH、HVHF 等)对研究结果进行亚组分析。最后,绘制漏斗图评估发表偏倚。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果:**初步检出 100 篇文献,经筛选后,最终纳入 11 个研究共 12 篇文献<sup>[6-9, 12-19]</sup>,其中英文文献 1 篇<sup>[18]</sup>,中文文献 11 篇<sup>[6-9, 12-17, 19]</sup>,有 2 篇文献<sup>[17, 19]</sup>属同一研究,但报道了不同研究指标。

**2.2 纳入研究的基本特征:**11 篇 RCT 共纳入 410 例患者,其中 PHVHF 组 204 例,对照组 206 例。两组患者性别、年龄和病情等一般资料比较差异均无统计学意义,有可比性。所有入选研究均采用 1994 年脓毒症诊断标准。除 1 篇文献<sup>[15]</sup>未报告滤器膜的性质外,其余文献 PHVHF 组滤器均采用聚砜膜。5 篇文献<sup>[8, 13-14, 16, 18]</sup>报告了 PHVHF 治疗的开始时机,其中 2 篇文献<sup>[8, 13]</sup>于入院后 72 h 内开始 PHVHF 治疗,2 篇文献<sup>[14, 16]</sup>于确诊脓毒症后 24 h 内开始 PHVHF 治疗,1 篇文献<sup>[18]</sup>于随机分组后 2 h 开始 PHVHF 治疗。6 篇文献<sup>[12, 14-18]</sup>的对照组采用常规治疗,5 篇文献<sup>[6-9, 13]</sup>的对照组采用了其他 CRRT 模式,其中 3 篇文献<sup>[8-9, 13]</sup>采用 CVVH,2 篇文献<sup>[6-7]</sup>采用 HVHF。纳入文献的主要特点见表 1。

**2.3 文献质量评价:**① 4 篇文献采用随机数字表法进行随机化,判断为低风险,其余 7 篇文献仅提示随机字样,未提供具体的随机方法,因此缺乏足够信息判读高风险或低风险。② 均未描述分配方案是否隐藏,均未提及盲法,存在其他影响真实性的潜在因素,没有足够信息判读高风险或低风险。③ 无缺失数据,均不存在选择性报告结果,判读为低风险。

## 2.4 Meta 分析结果

**2.4.1 总体病死率(图 1):**9 篇文献<sup>[6-9, 13-14, 16-18]</sup>报告了患者的总体病死率,各研究间无显著统计学异质性( $I^2=0\%$ ),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,PHVHF 组病死率低于对照组〔20.0% (32/160) 比 28.0% (46/164)〕,但差异无统计学意义( $RR=0.72, 95\%CI=0.49 \sim 1.07, P=0.10$ )。根据对照组采用的治疗方式行亚组分析显示,PHVHF 组总体病死率较常规治疗组显著降低( $RR=0.40, 95\%CI=0.16 \sim 0.95, P=0.04$ ),但疗效并不优于其他 CRRT 模式( $RR=0.89, 95\%CI=0.57 \sim 1.37, P=0.59$ )。

**2.4.2 IL-6、TNF- $\alpha$  水平变化(图 2~3):**① 7 篇文献<sup>[6-7, 9, 12-13, 15, 17]</sup>报告了 PHVHF 组及对照组 IL-6 的差异,各研究间有明显统计学异质性( $I^2=89\%$ ),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,PHVHF 组 IL-6 较对照组明显降低( $SMD=-0.80, 95\%CI=-1.56 \sim -0.04, P=0.04$ )。按对照组采用的治疗方式行亚组分析显示,PHVHF 组 IL-6 水平较常规治疗组明显降低( $SMD=-1.87, 95\%CI=-3.58 \sim -0.16, P=0.03$ ),与其他 CRRT 治疗模式比较在降低 IL-6 水平上差异无统计学意义( $SMD=-0.10, 95\%CI=-0.56 \sim 0.37, P=0.69$ )。② 8 篇文献<sup>[6-7, 9, 12-13, 15, 17-18]</sup>报告了 PHVHF 组和对照组 TNF- $\alpha$  的差异,各研究间有明显统计学异质性( $I^2=82\%$ ),故采用随机效应模型,结果显示,PHVHF 组 TNF- $\alpha$  较对照组明显降低( $SMD=-0.78, 95\%CI=-1.33 \sim -0.23, P=0.006$ )。按对照组采用的治疗方式行亚组分析显示,PHVHF 组 TNF- $\alpha$  水平较常规治疗组显著降低( $SMD=-1.32, 95\%CI=-2.24 \sim -0.40, P=0.005$ ),但与其他 CRRT

表 1 纳入 RCT 的基本特征

文献	例数(例)		对照组 治疗方法	APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )		炎症介质	滤器膜	结局指标	治疗时机 报告	疗程 (d)
	PHVHF 组	对照组		PHVHF 组	对照组					
卜会驹等 <sup>[6]</sup>	21	25	HVHF	73.7 ± 25.6 <sup>a</sup>	76.5 ± 32.3 <sup>a</sup>	TNF- $\alpha$ 、IL-6	聚砜膜 HIPS15	①②③④	无	28
卜会驹等 <sup>[7]</sup>	25	24	HVHF	52.3 ± 15.5 <sup>a</sup>	50.3 ± 12.9 <sup>a</sup>	TNF- $\alpha$ 、IL-6	聚砜膜 HIPS15	①②③④	无	28
姚志军等 <sup>[8]</sup>	12	12	CVVH	29.0 ± 7.0	29.0 ± 8.0	未报道	聚砜膜 AV600S	①②⑤	有	15
袁丽萍等 <sup>[9]</sup>	20	20	CVVH	20.3 ± 4.9	19.4 ± 6.3	TNF- $\alpha$ 、IL-6	聚砜膜 AN69	①②	无	60
陈杏绮等 <sup>[12]</sup>	14	12	常规治疗	19.6 ± 2.8	18.2 ± 3.4	TNF- $\alpha$ 、IL-6	聚砜膜 AN69	②③	无	1/8
储腊萍等 <sup>[13]</sup>	18	20	CVVH	23.1 ± 5.4	22.3 ± 4.2	TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10	聚砜膜 Acute L	①②③⑤	有	28
黄涛 <sup>[14]</sup>	13	12	常规治疗	20.1 ± 5.2	19.1 ± 5.7	未报道	聚砜膜 F60	①②	有	28
潘拥军等 <sup>[15]</sup>	30	30	常规治疗	18.5 ± 3.7	19.1 ± 3.3	TNF- $\alpha$ 、IL-6	未报道	②③	无	1/8
彭俊琼等 <sup>[16]</sup>	20	20	常规治疗	20.1 ± 1.3	19.1 ± 2.0	未报道	聚砜膜 Acute M	②	有	28
邱泽亮等 <sup>[17]b</sup>	20	20	常规治疗	19.2 ± 4.6	18.6 ± 5.2	TNF- $\alpha$ 、IL-6	聚砜膜 AN69	①③⑤	无	28
Peng 等 <sup>[18]</sup>	11	11	常规治疗	18.6 ± 5.2	未报道	TNF- $\alpha$ 、IL-1	聚砜膜 AN69	①②③	有	28
张宁等 <sup>[19]b</sup>	20	20	常规治疗	19.2 ± 4.6	18.6 ± 5.2	未报道	聚砜膜 AN69	①②③	无	28

注:<sup>a</sup> 为采用 APACHE III;<sup>b</sup> 为 2 篇文献属于同一个 RCT;TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;IL-1、IL-6、IL-10 分别为白细胞介素-1、-6、-10;① 为病死率;② 为疾病严重程度评分;③ 为炎症介质清除;④ 为置换液使用量和滤器寿命;⑤ 为不良事件

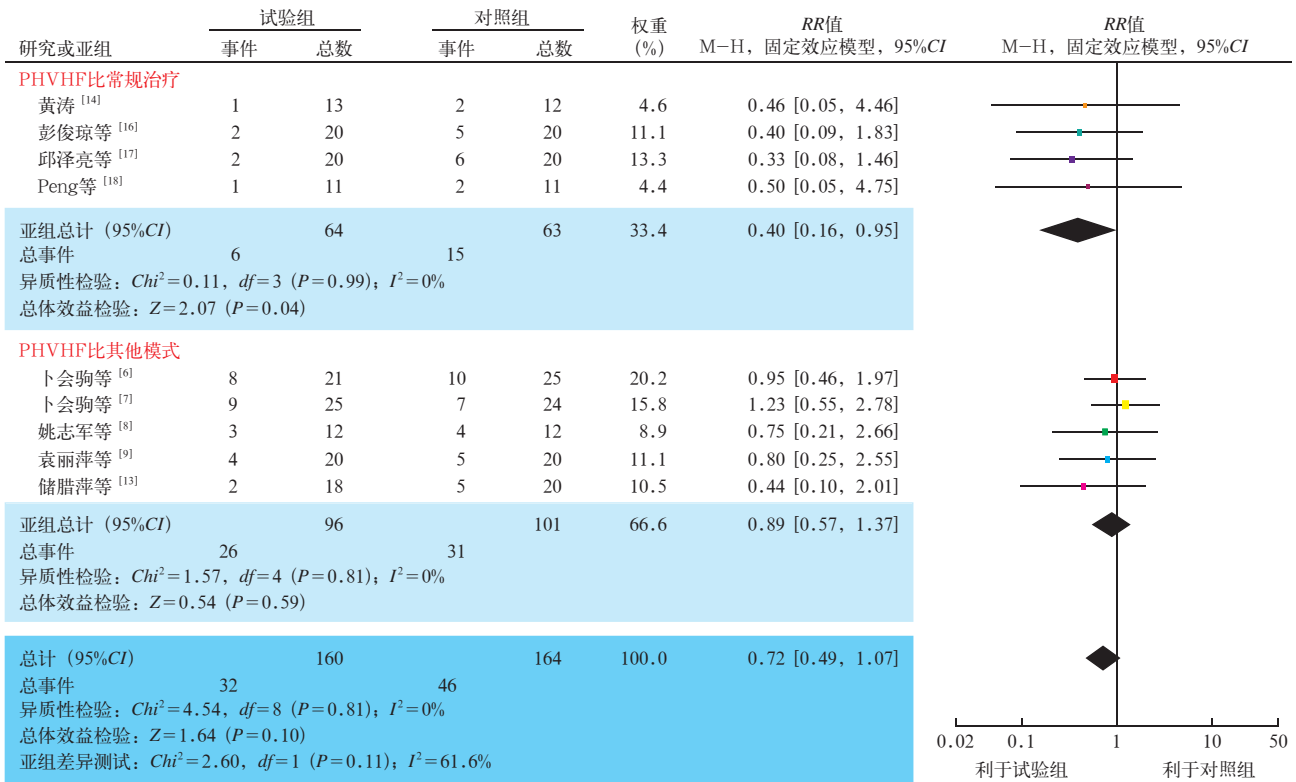


图1 PHVHF组与对照组总体病死率比较的Meta分析

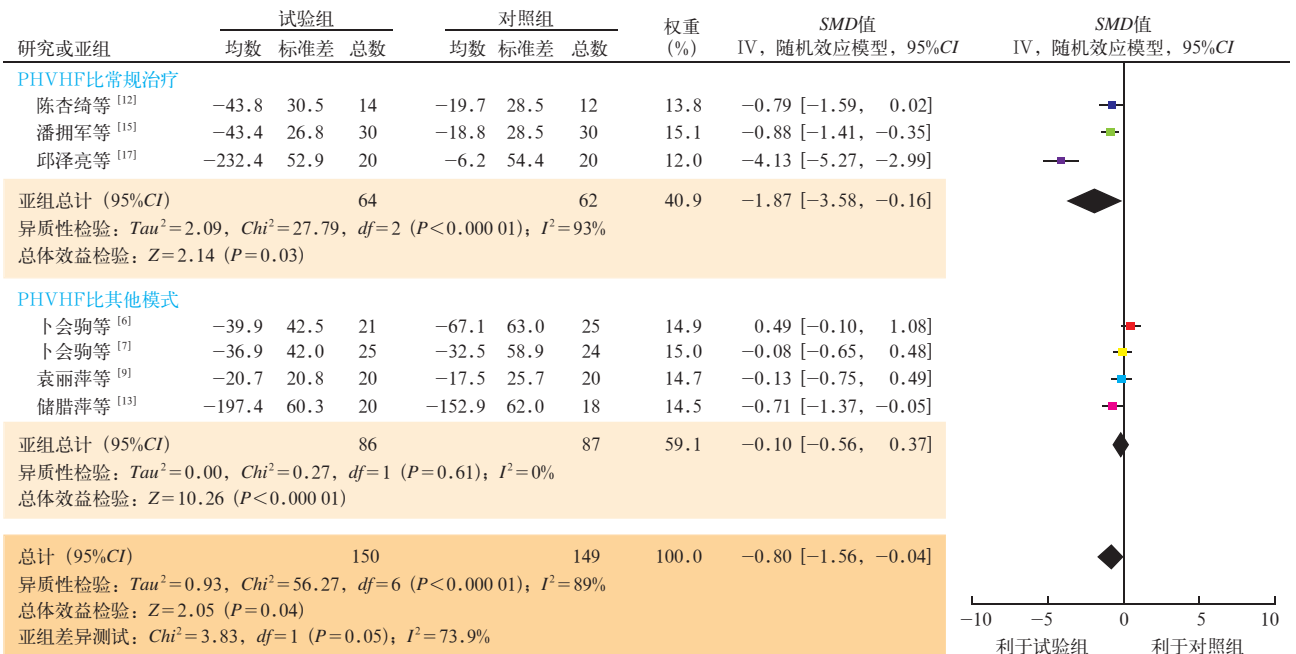


图2 PHVHF组与对照组治疗前后IL-6变化的Meta分析

模式比较在降低 TNF- $\alpha$  水平上差异无统计学意义 ( $SMD=-0.30, 95\%CI=-0.81 \sim 0.22, P=0.26$ )。

**2.4.3 APACHE II 评分(图4):**9 篇文献<sup>[8-9, 12-16, 18-19]</sup> 报告了 PHVHF 组和对照组 APACHE II 评分的差异,其中 1 篇文献<sup>[18]</sup>未提供对照组的 APACHE II 评分,其余 8 篇文献<sup>[8-9, 12-16, 19]</sup>报告了 PHVHF 组和对

照组 APACHE II 评分的差异,各研究间无明显统计学异质性( $I^2=46\%$ ),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,PHVHF 组 APACHE II 评分较对照组明显降低 ( $MD=-3.80, 95\%CI=-5.08 \sim -2.52, P<0.00001$ )。按对照组采用的治疗方式行亚组分析,结果显示,PHVHF 组 APACHE II 评分显著低于

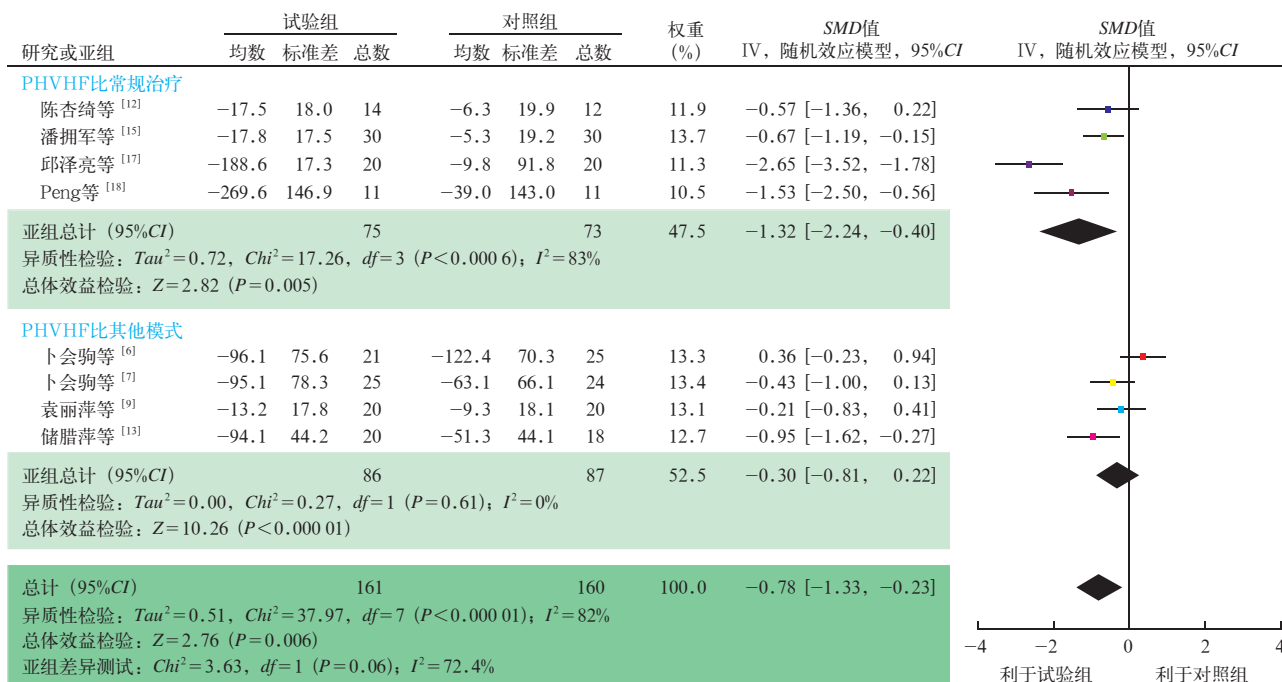


图3 PHVHF组与对照组治疗前后TNF-α变化的Meta分析

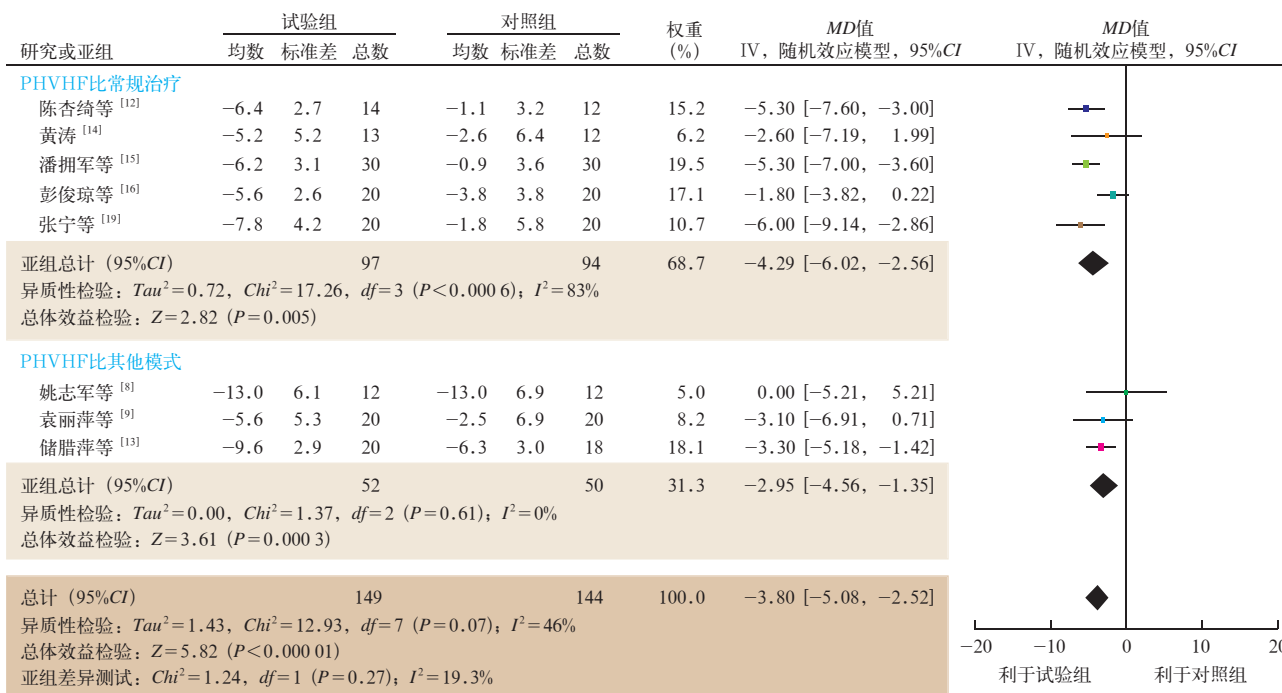


图4 PHVHF组与对照组治疗前后APACHE II评分变化的Meta分析

常规治疗组 ( $MD=-4.29$ ,  $95%CI=-6.02 \sim -2.56$ ,  $P<0.00001$ )和其他CRRT模式治疗组 ( $MD=-2.95$ ,  $95%CI=-4.56 \sim -1.35$ ,  $P=0.0003$ )。

**2.4.4 置换液体总使用量及滤器寿命:** 2篇文献<sup>[6-7]</sup>报告了置换液体总用量和滤器寿命的比较, 这两项研究的对照组采用了HVHF模式, 结果显示, PHVHF组置换液总用量较HVHF组明显降低, 滤器寿命较HVHF组延长。

**2.4.5 不良事件:** 3篇文献<sup>[6, 8, 13]</sup>报告了不良事件, 1篇文献<sup>[8]</sup>显示PHVHF组患者夜间血压明显低于对照组; 1篇文献<sup>[13]</sup>报告2例患者出现透析后发热, 3例寒战, 2例消化道出血; 此外, 1篇文献<sup>[6]</sup>报告了PHVHF组出现1例导管相关性血流感染, 2例低磷血症。

**2.5 漏斗图分析(图5):** 纳入文献分布大致呈对称的倒漏斗形, 提示文献不存在明显偏倚。

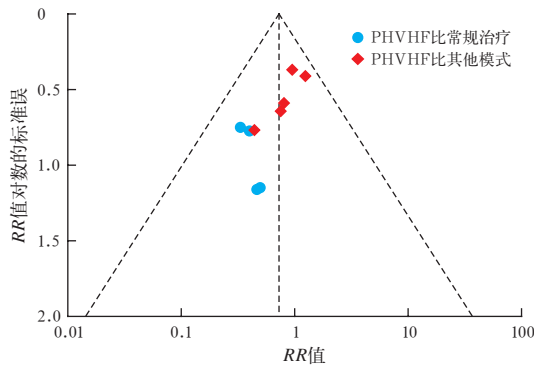


图 5 PHVHF 组与对照组总体病死率比较的漏斗图

### 3 讨论

本研究纳入了 11 项 RCT, 合并统计结果显示, 对于脓毒症患者采用 PHVHF, 与常规治疗相比, 能更有效降低患者血中炎症因子水平, 减少器官损害, 提高患者生存率, 并减少了置换液用量及滤器的消耗, 可作为其他 CRRT 模式尤其是 HVHF 的替代方法。

目前, CRRT 已经成为重症医学领域重要的器官功能支持手段, 并显示了在炎症介质清除、累积溶质清除率、营养支持、血流动力学稳定及危重患者液体平衡方面的优势。近年来, 有研究提示, CRRT 可通过非特异性清除手段, 降低体内抗炎或促炎反应的过度表达, 改善机体免疫麻痹状态或单核细胞低反应性<sup>[2, 5, 20-21]</sup>。本研究显示, 与常规治疗模式比较, PHVHF 可显著降低脓毒症患者的病死率, 改善 APACHE II 评分, 清除血中炎症介质等。

研究显示, 对于脓毒症患者, CRRT 可能需要更高的治疗剂量<sup>[22]</sup>。因此, 持续采用有别于常规“肾脏替代剂量”(UFR=25~35 mL·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>)的“脓毒症治疗剂量”(UFR=45 mL·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>), 这种较高治疗剂量的 HVHF 模式在脓毒症患者的应用, 近年来更引起人们关注。然而 HVHF 对血流量的要求较高, 置换液的设置通常在 4~6 L/h, 这需要床旁 CRRT 机器较精确的超滤控制。有报道采用 HVHF 的患者存在更高的凝血、溶血和失血等风险, 并增加了医疗费用及护理工作强度。此外, 高容量标准缺乏统一认识, 限制了其在临床的推广应用。

本次 Meta 分析显示, PHVHF 可作为 HVHF 的有效替代模式。PHVHF 通过 6~8 h 的超高治疗剂量和对流及吸附等原理, 可迅速降低循环中炎症介质的峰值浓度, 达到清除溶质的效果, 这种高流量同时加强了淋巴回流并促使其带动细胞因子、炎症介质等进入血液循环。由于滤膜吸附在几个小时

后达到饱和, 溶质动力学的状态使得继续长时间高容量治疗可能并无更多益处, 因此, 后续采用的标准 CVVH 剂量足够维持 PHVHF 疗效和预防治疗后的反弹变化<sup>[2]</sup>。本次 Meta 分析为这些理论提供了临床依据。与 HVHF 相比, PHVHF 在降低血中炎症介质、改善患者预后方面效果相当, 这与国外一些观察性研究的结论相似。此外, 本次 Meta 分析显示, PHVHF 能明显降低置换液总使用量, 延长滤器寿命, 减少了治疗费用, 也减少了护士更换置换液的工作量, 有很好的临床实用性。

本次 Meta 分析存在以下不足: ① 所纳入的研究均在国内进行且采用了 1994 年脓毒症的定义<sup>[23]</sup>; 而 2016 年后更新的脓毒症定义<sup>[10]</sup>更关注机体应对感染时所发生的复杂病理生理反应。因此 PHVHF 在新脓毒症标准下的临床疗效有待进一步证实; ② 纳入文献均为单中心、小样本研究, 因此更容易导致假阳性结果<sup>[24]</sup>; 且绝大部分文献缺乏对随机方法及分配隐藏的描述, 可能导致选择偏倚; 同时由于治疗方式的特殊性, 无法采用盲法也可能导致测量偏倚; ③ 部分文献指标存在异质性, 这可能与其选择的测量方法和试剂、滤器类型、置换液配方、PHVHF 具体的参数设置及动态调节、不同的抗凝策略等相关; 此外, 目前研究表明, 在脓毒症的疗效评价中, 治疗启动时机可能是关键点之一, 并成为研究的热点, 然而纳入的研究仅有少量报告了治疗启动时机, 且开始的时间点不尽一致<sup>[25]</sup>。因纳入文献数量较少, 本次 Meta 分析也未能进一步确认异质性的来源; ④ 在 CRRT 实施过程中, 由于机器报警及处理, 更换置换液和管路以及临床需要所导致的治疗中断极为常见, 既往有研究表明, 即使是严格设计的 RCT, 总的治疗中断时间可占到总治疗时间的 15%~30%, 由此造成实际治疗剂量会明显减少<sup>[26-27]</sup>。然而在本次 Meta 分析所有纳入文献中, 均未提及治疗中断方面的内容; ⑤ 绝大多数文献报告了炎症介质 IL-6、TNF-α 的变化, 而对于在其他观察性研究中所报告的如人白细胞 DR 抗原 (HLA-DR) 等免疫功能相关指标<sup>[21]</sup>则较少提及。因此未能在机制上进一步支持本研究的结论。

综上所述, 本次 Meta 分析显示, PHVHF 对脓毒症有较好的疗效, 可改善患者临床预后。虽然研究结论令人鼓舞, 但限于纳入研究的质量及各研究间存在的众多影响因素。未来需要采用设计良好的大样本、多中心高质量 RCT 来进一步证实本次 Meta 分析的结论。

## 参考文献

- [1] Joannidis M. Continuous renal replacement therapy in sepsis and multisystem organ failure [J]. *Semin Dial*, 2009, 22 (2): 160–164. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2008.00552.x.
- [2] 周瑞祥, 翁方中, 戴伟, 等. 严重脓毒症早期应用连续性血液净化的时机及其器官保护作用: 一项随机双盲对照研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (3): 241–245. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.010.
- Zhou RX, Weng FZ, Dai W, et al. The organ protective effects and timing of continuous blood purification in the treatment of severe sepsis: a double-blind randomized controlled trial [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (3): 241–245. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.010.
- [3] 刘安平, 杨欠, 叶鹏, 等. 不同血液净化方式治疗多器官功能障碍综合征的临床疗效比较 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (4): 415–418. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.019.
- Liu AP, Yang Q, Ye P, et al. Comparison of therapeutic effects between different blood purification therapies for treatment of patients with multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (4): 415–418. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.019.
- [4] Ratanarat R, Brendolan A, Ricci Z, et al. Pulse high-volume hemofiltration in critically ill patients: a new approach for patients with septic shock [J]. *Semin Dial*, 2006, 19 (1): 69–74. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2006.00121.
- [5] 李莉, 史伟, 刘易林, 等. 间歇性高容量血液滤过救治 ICU 病房多器官功能障碍综合征疗效分析 [J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31 (2): 344–346.
- Li L, Shi W, Liu YL, et al. Effect of pulse high volume hemofiltration for treatment of multiple organ dysfunction syndrome [J]. *J South Med Univ*, 2011, 31 (2): 344–346.
- [6] 卜会驹, 郭发良, 杭寒皎, 等. 脉冲式高容量血液滤过用于严重脓毒症的观察 [J]. *现代临床医学*, 2013, 39 (1): 5–7. DOI: 10.3969/j.issn.1673-1557.2013.01.002.
- Bu HJ, Guo FL, Hang HJ, et al. The research of different pulse high volume haemofiltration projects in severe sepsis patients [J]. *J Mod Clin Med*, 2013, 39 (1): 5–7. DOI: 10.3969/j.issn.1673-1557.2013.01.002.
- [7] 卜会驹, 林小茂, 温海洋, 等. 脉冲式高容量血液滤过在严重脓毒症患者中的应用 [J]. *中国血液净化*, 2010, 9 (1): 29–31. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2010.01.007.
- Bu HJ, Lin XM, Wen HY, et al. Application of puke high volume hemofiltration in severe sepsis patients [J]. *Chin J Blood Purif*, 2010, 9 (1): 29–31. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2010.01.007.
- [8] 姚志军, 赖剑波. 脉冲式高容量血液滤过与连续性高容量血液滤过治疗脓毒性休克的临床疗效比较 [J]. *山西医药杂志*, 2010, 39 (12): 1118–1120. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2010.12.006.
- Yao ZJ, Lai JB. A comparison of the therapeutic efficacy between impulse high volume hemofiltration and continuous high volume hemofiltration in patients with septic shock [J]. *Shanxi Med J*, 2010, 39 (12): 1118–1120. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2010.12.006.
- [9] 袁丽萍, 陈秋莲, 罗敏虹, 等. 间歇性高容量血液滤过治疗严重脓毒症急性肾损伤的疗效观察 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 22 (6): 520–522.
- Yuan LP, Chen QL, Luo MH, et al. Clinical observation on intermittent high volume hemofiltration treatment of septic acute kidney injury [J]. *CJITWN*, 2015, 22 (6): 520–522.
- [10] 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.
- [11] Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [12] 陈杏绮, 陈华德, 罗志军, 等. 间歇性高容量血液滤过治疗烧伤脓毒症的临床观察 [J]. *广东医学*, 2012, 33 (16): 2447–2449. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2012.16.033.
- Chen XQ, Chen HD, Luo ZJ, et al. The clinical observation on intermittent high volume hemofiltration treatment in sepsis of burn [J]. *Guangdong Med J*, 2012, 33 (16): 2447–2449. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2012.16.033.
- [13] 储腊萍, 俞娅芬, 周俊晶, 等. 脉冲式高容量血液滤过治疗重症急性胰腺炎的疗效分析 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19 (9): 962–965. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2010.09.015.
- Chu LP, Yu YF, Zhou JJ, et al. Analysis of the effects of pulse high-volume hemofiltration on severe acute pancreatitis [J]. *Chin J Emerg Med*, 2010, 19 (9): 962–965. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2010.09.015.
- [14] 黄涛. 间歇性高容量血液滤过治疗严重脓毒症的临床观察 [J]. *中国当代医药*, 2010, 17 (12): 33–35. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2010.12.017.
- Huang T. Clinical observation on intermittent high volume hemofiltration treatment of severe sepsis [J]. *China Mod Med*, 2010, 17 (12): 33–35. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2010.12.017.
- [15] 潘拥军, 柏世平, 张守忠, 等. 间歇性高容量血液滤过 (PHVHF) 对重症烧伤患者炎症介质的治疗效果分析 [J]. *江西医药*, 2013, 48 (7): 584–585. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2013.07.008.
- Pan YJ, Bai SP, Zhang SZ, et al. Intermittent high-volume hemofiltration treatment of inflammatory mediators in patients with severe sepsis [J]. *Jiangxi Med J*, 2013, 48 (7): 584–585. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2013.07.008.
- [16] 彭俊琼, 董文霞, 储腊萍, 等. 脉冲式高容量血液滤过对胃肠肿瘤术后腹腔感染的疗效观察 [J]. *中国血液净化*, 2014, 13 (2): 93–95. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2014.02.008.
- Peng JQ, Dong WX, Chu LP, et al. Clinical observation on pulse high volume hemofiltration treatment for abdominal infection after gastrointestinal cancer surgery [J]. *Chin J Blood Purif*, 2014, 13 (2): 93–95. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2014.02.008.
- [17] 邱泽亮, 张宁, 徐俊龙, 等. 间歇性高容量血液滤过对严重脓毒症患者 Toll 样受体表达及器官功能的影响 [J]. *中华创伤杂志*, 2013, 29 (8): 785–789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2013.08.036.
- Qiu ZL, Zhang N, Xu JL, et al. Effect of pulse high-volume hemofiltration on Toll-like receptor expression and organ function in patients with severe sepsis [J]. *Chin J Trauma*, 2013, 29 (8): 785–789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2013.08.036.
- [18] Peng Z, Pai P, Wang HM, et al. Evaluation of the effects of pulse high-volume hemofiltration in patients with severe sepsis: a preliminary study [J]. *Int J Artif Organs*, 2010, 33 (8): 505–511.
- [19] 张宁, 邱泽亮, 江佩蓉. 间歇性高容量血液滤过对严重脓毒症患者 Toll 样受体 2 表达及预后的影响 [J/CD]. *中华危重症医学杂志 (电子版)*, 2012, 5 (1): 18–24. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2012.01.004.
- Zhang N, Qiu ZL, Jiang PR. Influence of pulse high volume hemofiltration on Toll-like receptor 2 expression and prognosis in patients with severe sepsis [J/CD]. *Chin J Crit Care Med (Electronic Edition)*, 2012, 5 (1): 18–24. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2012.01.004.
- [20] 何许伟, 邱泽亮, 楼天正, 等. 间歇性高容量血液滤过对严重脓毒症患者 Toll 样受体 4 的影响 [J]. *中国医师杂志*, 2013, 15 (1): 58–60. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2013.01.019.
- He XW, Qiu ZL, Lou TZ, et al. The effect of intermittent high volume hemofiltration on Toll like receptor 4 in patients with severe sepsis [J]. *J Chin Physician*, 2013, 15 (1): 58–60. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2013.01.019.
- [21] 黄惠斌, 李莹, 陈龙, 等. 脉冲式高容量血液滤过对老年严重脓毒症患者单核细胞功能的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (4): 281–283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.018.
- Huang HB, Li Y, Chen L, et al. Effect of pulse high-volume haemofiltration on the immune function of old age severe septic patients [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (4): 281–283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.018.
- [22] Zhang Z, Xu X, Zhu H. Intensive- vs less-intensive-dose continuous renal replacement therapy for the intensive care unit-related acute kidney injury: a meta-analysis and systematic review [J]. *J Crit Care*, 2010, 25 (4): 595–600. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.05.030.
- [23] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [J]. *Chest*, 1992, 101 (6): 1644–1655.
- [24] Zhang Z, Xu X, Ni H. Small studies may overestimate the effect sizes in critical care meta-analyses: a meta-epidemiological study [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (1): R2. DOI: 10.1186/cc11919.
- [25] 黄朝晖, 彭侃夫, 李宁, 等. 重症急性胰腺炎血液净化模式和时机的选择 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20 (6): 332–336. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.06.003.
- Huang ZH, Peng KF, Li N, et al. Selection of appropriate period and mode of blood purification for treatment of patients with severe acute pancreatitis [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2013, 20 (6): 332–336. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.06.003.
- [26] Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (17): 1627–1638. DOI: 10.1056/NEJMoa0902413.
- [27] 邵小平, 王芳, 许永华. 影响 CRRT 实际治疗剂量的临床操作相关因素分析 [J]. *解放军护理杂志*, 2016, 33 (5): 64–65, 68. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2016.05.019.
- Shao XP, Wang F, Xu YH. Analysis of the clinical operation relevant influencing factors of crrt actual treatment dose [J]. *Nurs J Chin PLA*, 2016, 33 (5): 64–65, 68. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2016.05.019.