

血液净化在治疗脓毒症中的应用进展

夏邱圆¹ 刘国跃² 陈淼²

¹泸州市人民医院重症医学科,四川泸州 646000; ²贵州茅台医院重症医学科,贵州遵义 564599

通信作者:陈淼, Email: chenmiao64@163.com

【摘要】 脓毒症是机体对感染反应失调继发的器官功能障碍综合征,其发病机制复杂,炎症因子在其病程中起着重要作用。脓毒症病死率高,治疗困难,临床医师为降低其致死率在不断地探索、尝试新的治疗方法,其中血液净化是一种不断发展的辅助治疗方法。用于治疗脓毒症的血液净化治疗方式包括血浆置换、连续性肾脏替代治疗、血液灌流。不同血液净化治疗方式通过不同原理清除细胞因子和内毒素或吸附病原体,从而达到改善脓毒症患者预后的效果。本文通过总结各种血液净化方式在治疗脓毒症方面的应用进展,以期明确血液净化治疗在感染类疾病方面的效果,但具体实施时机、实施次数还需进一步探索,为后续研究奠定了基础。

【关键词】 脓毒症; 血液净化; 血液灌流; 血浆置换

基金项目: 国家自然科学基金(82160022); 贵州省科技计划项目(2020-4Y199); 四川省泸州市科技计划项目(2022-SYF-101); 贵州茅台医院科技项目(MTyk2024-27)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.06.020

Progress in the application of blood purification therapy in the treatment of sepsis

Xia Qiuyuan¹, Liu Guoyue², Chen Miao²

¹Department of Intensive Care Unit, Luzhou People's Hospital, Luzhou 646000, Sichuan, China; ²Department of Intensive Care Unit, the Kweichow Moutai Hospital, Zunyi 564599, Guizhou, China

Corresponding author: Chen Miao, Email: chenmiao64@163.com

【Abstract】 Sepsis is an organ dysfunction syndrome secondary to a host's dysfunctional response to infection. Its pathogenesis is complex, and inflammatory factors play an important role in its course. Sepsis has a high mortality and is difficult to treat. Clinicians are constantly exploring new treatment methods to reduce the fatality rate. Blood purification therapy is a developing auxiliary treatment method for sepsis. Blood purification therapies for sepsis include plasma exchange, continuous renal replacement therapy, and hemoperfusion. Though operating through different mechanisms—removing cytokines, endotoxins, or pathogens—these therapies share the goal of improving patient outcomes. This article aims to summarize the application progress of various blood purification methods in the treatment of sepsis, in order to clarify the effectiveness of blood purification therapy in infectious diseases. However, the specific implementation timing and frequency still need further exploration, laying a foundation for subsequent research.

【Key words】 Sepsis; Blood purification therapy; Hemoperfusion; Plasma exchange

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82160022); Science and Technology Project of Guizhou Province (2020-4Y199); Science and Technology Project of Luzhou City, Sichuan Province (2022-SYF-101); Science and Technology Project of Kweichow Moutai Hospital (MTyk2024-27)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.06.020

脓毒症是由人体对感染反应失调引发的一种累及多个器官、系统功能的疾病,常见于严重创伤、感染、外科手术及合并慢性疾病患者中,其发病机制复杂,病情进展迅速,若未被及时干预,可迅速进展至多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),甚至导致患者死亡。脓毒症的高发病率和病死率一直是世界范围内亟待攻克的难题,其重症监护病房(intensive care unit, ICU)病死率为 25.8%,院内病死率为 35.3%^[1],脓毒症导致急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的概率在 50% 左右,而合并 AKI 的脓毒症患者病死率则更高,可达 70% 以上^[2]。目前脓毒症的治疗主要是抗感染、抗炎、液体复苏、血管活性药物、器官功能支持等多种方式。血液净化技术是现阶段国内外常用的一种治疗方式,广泛应用于脓毒症、自身免疫性疾病、中毒、肝肾功能损害等多种疾病的治疗中。血液净化包括血液灌流(hemoperfusion, HP)、血浆置换、联合血浆滤过

吸附等,均是通过不同的原理去除血中炎症因子、内毒素等有害物质来恢复体内稳态,从而提高脓毒症患者的生存率。

1 脓毒症的发病机制

脓毒症的发病机制复杂,涉及身体多个器官功能的改变,在细胞和分子水平上,其发病机制包括了炎症-免疫反应失衡、线粒体损伤、凝血功能紊乱、内质网应激等病理生理过程,最终可能导致器官功能障碍,出现 MODS,甚至可能引起患者死亡。

其中炎症-免疫反应失衡是脓毒症发生发展的关键。当感染发生时,脂多糖、脂磷壁酸等细菌产物或成分被免疫细胞表面的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别,并激活宿主免疫应答,触发细胞因子级联反应,释放大促炎因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素(interleukins, IL-6, IL-1)等^[3]。这些炎症因子释放入血,通过多种途径影响各个器官、系统^[4],并可能引

发炎症因子风暴。炎症因子有双重效应：一方面可促进病原体清除,另一方面也可以导致细胞凋亡、微循环障碍及线粒体功能紊乱等不良后果^[5]。炎症因子也可导致各个组织器官的损害,当作用于肾脏时,可导致肾小管功能紊乱和生物学性状改变、细胞极性丧失、凋亡,并促进管状上皮细胞分化为成纤维细胞,引起肾功能受损,最终导致脓毒症相关性肾损伤(sepsis-induced acute kidney injury, SI-AKI)^[6]。当炎症介质作用于肺部时,可以使肺微血管通透性增加,进而导致肺间质和肺泡水肿、肺不张及透明膜形成等病理变化,临床上表现为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)或脓毒性急性肺损伤^[7]。其他研究里也表明,炎症因子与脓毒性心肌损伤、脓毒性肝损害密切相关^[8-9]。虽然导致脓毒症的起始因素是感染,但关键却在于失衡的炎症-免疫反应,感染后免疫反应激活引发多种炎症因子释放,进一步刺激其他细胞产生更多炎症因子,引起“炎症因子风暴”,形成恶性循环,而 IL-3、IL-6 还会进一步增强“炎症因子风暴”,加重损伤^[10]。炎症因子风暴在此过程中出现并被加剧和持续,若未被及时控制,可导致脓毒性休克和器官功能障碍的出现,最终危及患者生命。因此,及时发现“炎症因子风暴”并适当地调控炎症反应对预防脓毒症的发生有重要意义,并且是预防脓毒症的核心。而当脓毒症已经发生时,及时阻断“细胞因子风暴”对于改善患者症状和器官功能至关重要,同时也能预防进一步的器官功能恶化。

2 血液净化治疗清除细胞因子的原理

目前普遍认为血液净化治疗主要是通过清除体内炎症因子,达到减轻炎症反应、实现免疫稳态、改善预后的目的。目前有 3 种假说对于血液净化治疗清除细胞因子具有支撑作用,包括峰值浓度假说、阈值免疫调节假说和介质输送假说。峰值浓度假说在 2003 年被提出,该学说认为早期实行体外血液净化治疗可以清除过多炎症因子,降低其峰值,并中止炎症级联反应,预防 MODS 的发生,进而降低患者病死率^[11]。在其后 1 年中阈值免疫调节假说被提出,该学说认为血中的炎症因子只是一小部分,真正活跃并导致组织器官受损的是组织中的炎症因子,当血中炎症因子被清除后,组织中的炎症因子会被转移到血中再被清除,直到其浓度降低至对组织器官不再产生伤害^[12]。随后 1 年里又出现了介质输送假说,该学说认为血液净化治疗可促进淋巴液的产生和流动,使组织中的炎症因子通过淋巴液转移到血中并被清除,从而增加了炎症因子的清除量^[13]。

3 连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)

CRRT 是通过弥散、超滤、对流和吸附作用清除血浆中有害溶质和水以替代肾脏功能的一种血液净化治疗方式,对应不同的原理有不同的模式:① 通过超滤作用清除患者体内多余水分的缓慢连续超滤;② 通过对流作用清除大、中、小分子溶质的连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH);③ 主要通过弥散作用清除溶质的连续性静脉-静脉血液透析(continuous veno-

venous hemodialysis, CVVHD);④ 结合对流和弥散作用的连续性静脉-静脉血液透析滤过(continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF)。在临床上 CVVH、CVVHD、CVVHDF 模式更为常用。目前最常用的滤过膜材料是 AN69,它是由聚丙烯腈和甲基丙烯酸钠的共聚物制成的,因其存在带有负电的磺酸基团,可以消除血中细胞因子。后续在 AN69 膜基础上改进研发出的 AN69-ST 和 AN69-oXiris 更适合脓症患者使用。

CRRT 可清除血浆中的肌酐、尿素、乳酸等代谢废物及体内过多水分,对肾功能有良好的支持作用,还能调节电解质水平、酸碱平衡。对于脓症患者,更为重要的是,CRRT 可降低患者体内 IL-6、IL-8、TNF 等细胞因子水平^[14]。此外,CRRT 还有改善免疫功能的作用,可通过改善单核细胞的抗原呈递功能促进机体进行有效的免疫应答,阻断辅助性 T 细胞(helper T cell 1, Th1)向 Th2 的漂移,从而减轻细胞凋亡,提高体内 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞比例和 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值,有利于机体恢复免疫稳态^[15-16]。还有研究显示,脓症患者经持续 72 h CRRT 后,血液中增强子结合蛋白同源蛋白(enhancer-binding protein homologous protein, CHOP)、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 12(caspase-12)等内质网应激反应标志物表达量均较治疗前明显下降,表明 CRRT 可通过减轻脓毒症患者的内质网应激达到减少细胞凋亡、改善患者病情的作用^[17]。研究表明,对于 SI-AKI 患者,CRRT 比间歇性血液透析能更好地促进肾脏功能恢复,缩短 ICU 住院时间,降低心血管事件发生率^[18]。还有研究表明,在脓症患者中,接受 CRRT 的患者 28 d 生存率较常规治疗患者有所提高,机械通气时间、急性生理学及慢性健康状况评分 II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、ICU 住院时间及 MODS 发病率均较常规治疗降低^[19]。这些研究结果表明,CRRT 能通过降低细胞因子水平和减轻内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)过程来降低脓毒症导致的器官功能损害程度,改善免疫功能,进而有利于改善器官功能,降低 AKI、MODS 等并发症的发生率,缩短住院时间,提高生存率。

3.1 AN69-ST: AN69-ST 的吸附能力较 AN69 更强,除乳酸、细胞因子等物质外,还可以吸附炎症反应的上游介质,如高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)。研究表明,对于脓症患者,用 AN69-ST 进行 CRRT 可明显降低 28 d 病死率^[20],且发现用 AN69-ST 膜材进行 CVVH,较常规 CVVH,能降低脓症患者病死率,缩短 ICU 住院时间^[21]。

3.2 oXiris: oXiris 膜是在 AN69 膜上涂有一层带正电荷的聚乙烯胺,以实现同时去除血中细胞因子和内毒素的作用,较传统 CRRT 膜具有更全面的功能。在体外实验中,将脂多糖浓度为 40 kEU/L 的 500 mL 牛血清与 oXiris 膜接触,在封闭的体外循环中以 250 mL/min 的流速循环 1 h 后脂多糖浓度下降了 66%,而 AN69 血液过滤器对内毒素的去除效果不明显^[22]。小型临床研究表明, oXiris 过滤器可显著降

低患者体内内毒素及炎症因子水平及患者病死率^[23-25]。但目前缺少高质量大型随机对照研究来证实 oXiris 对于脓毒症患者的治疗效果。

4 血浆置换

血浆置换是将全血引出体外,分离出患者的血浆并弃去,然后以同等速度将新鲜血浆与分离出的细胞回输进体内的过程。研究表明,血浆置换具有降低脓毒症患者细胞因子和血乳酸水平,促进循环稳定,补充凝血因子的作用^[26]。

血浆置换改善凝血功能主要与血管性血友病因子裂解酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif 13, ADAMTS-13)相关。ADAMTS-13 是一种能分裂血管性血友病因子抗原(von Willebrand factor antigen, vWF:Ag)的蛋白酶,起着调控 vWF:Ag 大小和功能的重要作用,ADAMTS-13 缺乏和活性下降会造成超大型 vWF 多聚体的积累,导致严重血栓性微血管病,ADAMTS-13 浓度和活性降低是导致脓毒症患者死亡的独立危险因素^[27]。Stahl 等^[28]的研究发现,血浆置换可以通过提高抗凝因子[ADAMTS-13、抗血栓作用蛋白抗凝血酶Ⅲ(antithrombin-Ⅲ, AT-Ⅲ)和蛋白 C]的水平和活性,降低促凝因子(vWF:Ag)的水平来改善凝血功能。

血浆置换还具有改善免疫功能的作用。在脓毒症患者中可以观察到免疫球蛋白(immunoglobulins, IgG, IgA, IgM)浓度降低的现象,且这些免疫球蛋白的缺乏与脓毒症的严重程度相关,并可能预示着不良临床结局^[29-30]。研究显示,血浆置换可以通过提高脓毒症患者体内免疫球蛋白水平达到改善免疫功能的作用,而如果想通过输注血浆来达到同等效果,可能会导致患者出现肺水肿、容量过载等不良后果^[26]。

Keith 等^[31]开展的一项回顾性研究表明,对于脓毒性休克合并 MODS 的患者,血浆置换可以稳定血流动力学并改善器官功能,提高 28 d 生存率。Knaup 等^[32]的研究结果表明,对于脓毒性休克患者早期实施血浆置换有利于迅速改善患者的血流动力学,降低体内炎症因子水平。2019 年底,对于新型冠状病毒引起的炎症因子风暴,有研究者尝试用血浆置换进行辅助治疗,结果显示,在接受了血浆置换的危重型新型冠状病毒感染患者中可以观察到淋巴细胞和 ADAMTS-13 活性升高,血乳酸、乳酸脱氢酶、铁蛋白、D-二聚体、IL-6 和 SOFA 评分降低^[33],以及 28 d 生存率提高,细胞因子风暴结束时间和住院时间缩短^[34]。

这些研究结果表明,血浆置换可以降低细胞因子、血乳酸水平,补充凝血因子和免疫球蛋白,进而降低脓毒症患者病死率、改善预后,但目前仍缺乏大型随机对照试验来进一步证实其对于病死率的影响。

5 HP

HP 是将患者的血液引入装有不同材料吸附剂的灌流器中,通过吸附作用清除血中毒素、药物或代谢废物的一种血液净化技术。目前临床上最常用的吸附剂包括活性炭和树脂,这两种吸附剂主要用于药物中毒、有机磷农药中毒患者的救治。近年来,针对脓毒症患者研制出一些有针对

性、特异性的灌流器,包括多黏菌素 B 固定纤维(polymyxin B-immobilized fibers, PMX)吸附柱、CytoSorb 滤器、HA330 及 Seraph-100 滤器。

5.1 PMX: PMX 由聚苯乙烯纤维与多黏菌素 B 构成,具有吸附内毒素的作用^[35],且吸附效率高,在 PMX HP 开始后几分钟内即可观察到内毒素水平下降^[36]。PMX HP 的第 1 项随机对照试验纳入了 64 例脓毒性休克和腹腔内革兰阴性菌感染患者,结果显示,试验组血流动力学、呼吸功能、脓毒症相关器官衰竭评分均较对照组改善,病死率较对照组降低^[37]。第 2 项随机对照试验纳入了 243 例腹膜炎合并脓毒性休克的患者,结果显示,PMX HP 组病死率(27%)与常规组(19.5%)比较差异无统计学意义,但由于常规组病死率低,且 PMX HP 组完成干预的患者比例低,这项研究的结果未能获得广泛认可^[38]。其后,在 2017 年完成了一项大型多中心随机对照试验,该试验纳入了脓毒性休克合并高内毒素血症患者作为研究对象,但结果显示,该疗法未能降低患者内毒素水平和 28 d 病死率^[39]。目前 PMX 在治疗脓毒症中的应用仍较少,除治疗效果尚不明确和治疗费用高以外,还与多黏菌素 B 的神经毒性和肾毒性有关。

5.2 CytoSorb: CytoSorb 由聚苯乙烯二乙烯基苯和聚乙烯吡咯烷酮共聚物组成,可吸附血浆中的炎症因子,该设备既可单独使用,也可与 CRRT 联合使用。有研究表明,脓毒症患者接受 CytoSorb 后血中细胞因子水平下降^[40]。但也有研究结果显示,在接受与未接受 CytoSorb 治疗的患者中细胞因子的下降程度差异并无统计学意义^[41]。且有 4 项随机试验显示,接受 CytoSorb 治疗的患者中并未观察到病死率下降的结果^[42-45]。总之,目前有关 CytoSorb 的研究得到有益结果的较少,但如需明确 CytoSorb 的疗效,仍需开展大型随机对照试验。

5.3 HA330: HA330 血液灌流器吸附剂为中性大孔吸附树脂,可通过其强大的吸附作用清除血中内毒素和多种细胞因子。一项小型随机对照试验表明,脓毒症所致急性肺损伤患者连续 3 d 接受 2 h HA330 HP 治疗后,与常规治疗组比较,细胞因子水平下降,血流动力学稳定,呼吸参数改善,28 d 病死率也显著下降^[46]。2011 至 2013 年在我国开展的一项随机对照研究也表明,对于脓毒症患者,接受 HA330 HP 可起到清除细胞因子、改善血流动力学、降低病死率的作用^[47]。但也有研究表明,HA330 HP 对于脓毒症患者仅能降低 CRP 水平和心率,但对其他指标及预后无影响^[48]。但这些研究的样本量均较小,说服力欠佳,目前尚缺乏大样本研究来说明其治疗效果。

5.4 Seraph-100: Seraph-100 含有末端附着肝素的超高相对分子质量聚乙烯珠,可有效结合细菌和病毒,病原体黏附在吸附器中肝素包被的聚乙烯珠上,正如黏附在细胞表面的硫酸肝素上一样。利用这种仿生原理, Seraph-100 可以帮助减少体内细菌负担。研究表明,使用 Seraph-100 治疗后血培养报阳时间与治疗前相比增加^[49],说明在经过 Seraph-100 治疗后患者体内病原体数目可能较前下降,但该研究样本

量小,并未对病死率、住院时间等进行观察比较。在危重新型冠状病毒感染患者中使用 Seraph-100HP 辅助治疗后可以观察到血流动力学改善的情况^[50]。但相关研究较少, Seraph-100 HP 对脓毒症的治疗效果仍需进一步实验明确。

6 血液净化治疗的联合应用

不同的血液净化方式有不同的优点,对于危重症患者,联合使用可以结合不同治疗方式的优点,取长补短以清除多种炎症因子、稳定内环境,阻断全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的链式反应,更有利于患者恢复。

6.1 CRRT 联合血浆置换:该疗法是最常见的组合式血液净化治疗之一,在脓毒症、肝衰竭、嗜血细胞综合征等疾病中应用广泛。全军承等^[51]开展的一项随机对照试验表明,CRRT 联合血浆置换较单纯 CRRT 清除脓毒症所致 MODS 患者细胞因子的能力更强,具有更好的稳定性,能更好地调节免疫功能指标。侯六生等^[52]的研究结果显示,对于危重型脓症患者,血浆置换+CVVH 组的 ICU 转出率、康复出院率均明显高于 CVVH 组,器官功能改善程度也较 CVVH 组高。然而 2020 年一项关于儿童的回顾性研究结果却表明,接受 CRRT+ 血浆置换联合治疗患儿的生存率较仅接受血浆置换治疗的患儿明显降低^[53]。这可能与数据分析时未控制混杂因素有关,需要 CRRT+ 血浆置换治疗的患儿病情较仅需血浆置换治疗的患儿重,因此病死率也较对照组高。且该试验研究对象为儿童,儿童与成人在许多方面具有一定差异,这也可能是导致不同结论的原因。

6.2 CRRT 联合 HP:在 SI-AKI 患儿中开展的研究表明,CRRT 联合 HP 在纠正液体超负荷、维持内环境稳定的同时,还能有效控制脓毒性休克患儿体内炎症因子风暴、减轻器官损伤^[54]。还有研究表明,CRRT 联合 HP 治疗方案在清除脓症患者体内炎症介质、毒素方面的效果较单一 CRRT 效果更佳,可缩短患者 ICU 住院时间,效果显著^[55]。

目前,常用的各种血液净化治疗方式的相关研究有阴性结果,也有阳性结果。笔者认为,这是多方面因素导致的,包括脓毒症的异质性、血液净化治疗时机的选择、剂量选择、研究方法(回顾性和前瞻性)等。目前,在脓毒症治疗方面,多数血液净化治疗方式仍需大型的高质量随机对照研究来验证其疗效。

7 结语与展望

脓毒症患病率和病死率均较高,易进一步发展成为脓毒性休克、MODS,甚至导致患者死亡。对于脓毒症的治疗,尽早选用合适的抗菌药物是关键,血液净化可作为一种辅助治疗方式。对于脓毒症,血液净化治疗的关键在于清除患者体内的细胞因子、内毒素、病原体,从而阻断链式反应,从理论上来说对治疗脓毒症有着积极作用,但目前相关证据仍然有限,仍需进一步研究来证明其临床价值。血液净化治疗的联合应用以及不断改进和研发吸附、滤过材料是血液净化治疗未来的发展方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Napolitano LM. Sepsis 2018: definitions and guideline changes [J]. Surg Infect (Larchmt), 2018, 19 (2): 117-125. DOI: 10.1089/sur.2017.278.
- [2] Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2 (3): 431-439. DOI: 10.2215/CJN.03681106.
- [3] 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.
- [4] 麦丽帕特·伊力艾克拜尔,徐桂萍. 脓毒症的发病机制及个体化管理策略 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28 (4): 505-508. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.029.
- [5] Alves-Filho JC, de Freitas A, Spiller F, et al. The role of neutrophils in severe sepsis [J]. Shock, 2008, 30 Suppl 1: 3-9. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181818466.
- [6] Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyan S, et al. COVID-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms [J]. Rev Med Virol, 2021, 31 (3): e2176. DOI: 10.1002/rmv.2176.
- [7] 白雪,杨杰,杨丽婷,等. 细胞因子风暴在脓毒症急性肺损伤中的作用机制研究进展 [J]. 宁夏医学杂志, 2022, 44 (6): 570-573. DOI: 10.13621/j.1001-5949.2022.06.0570.
- [8] 田涛,李幼生. 脓毒症相关肝损害研究进展 [J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2021, 14 (2): 165-167. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2021.02.015.
- [9] 李昕原,吴彩军,郭楠,等. 脓毒症心肌病的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (3): 373-378. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.030.
- [10] 陈怡慧,董鹏,张喜洋. 促炎细胞因子在脓毒症中作用的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (2): 212-216. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220919-00846.
- [11] Ronco C, Tetta C, Mariano F, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis [J]. Artif Organs, 2003, 27 (9): 792-801. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2003.07289.x.
- [12] Honoré PM, Matson JR. Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level: the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock [J]. Crit Care Med, 2004, 32 (3): 896-897. DOI: 10.1097/01.ccm.0000115262.31804.46.
- [13] Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis [J]. Int J Artif Organs, 2005, 28 (8): 777-786. DOI: 10.1177/039139880502800803.
- [14] 吴应强,陈小燕,肖雪. 连续性血液净化对多器官功能障碍综合征患者辅助性 T 细胞及炎症因子的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (3): 306-310. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.03.012.
- [15] Yekebas EF, Eisenberger CF, Ohnesorge H, et al. Attenuation of sepsis-related immunoparalysis by continuous veno-venous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis [J]. Crit Care Med, 2001, 29 (7): 1423-1430. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00021.
- [16] 肖德. 连续性肾脏替代治疗对急性肾损伤患者临床疗效和外周血 T 淋巴细胞及炎症相关因子的影响 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19 (15): 2134-2136. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.031.
- [17] 康亚洁,赵朝. 连续性血液净化改善脓症患者病情及内质网应激的研究 [J]. 中国药物与临床, 2022, 22 (6): 527-531. DOI: 10.11655/zgywylc.2022.06.010.
- [18] 戴甜,曹书华,杨晓龙. 连续性肾脏替代治疗与间歇性血液透析对脓毒症急性肾损伤的临床疗效比较 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (3): 277-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.017.
- [19] 王黎明,柴艳芬,董佳月,等. 连续性血液净化治疗脓毒症临床疗效的 Meta 分析 [J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2014, 7 (5): 5-9. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2014.05.002.
- [20] 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. DOI: 10.1159/000342379.

- [21] Doi K, Iwagami M, Yoshida E, et al. Associations of polyethylenimine-coated AN69ST membrane in continuous renal replacement therapy with the intensive care outcomes: observations from a claims database from Japan [J]. *Blood Purif*, 2017, 44 (3): 184–192. DOI: 10.1159/000476052.
- [22] Rimmelé T, Assadi A, Cattenoz M, et al. High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (2): 421–427. DOI: 10.1093/ndt/gfn518.
- [23] Feng JQ, Zhang SY, Ai TY, et al. Effect of CRRT with oXiris filter on hemodynamic instability in surgical septic shock with AKI: a pilot randomized controlled trial [J]. *Int J Artif Organs*, 2022, 45 (10): 801–808. DOI: 10.1177/03913988221107947.
- [24] Zang SH, Chen Q, Zhang YK, et al. Comparison of the clinical effectiveness of AN69-oXiris versus AN69-ST filter in septic patients: a single-centre study [J]. *Blood Purif*, 2022, 51 (7): 617–629. DOI: 10.1159/000519166.
- [25] Broman ME, Hansson F, Vincent JL, et al. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: a randomized crossover double-blind study [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (8): e0220444. DOI: 10.1371/journal.pone.0220444.
- [26] Stahl K, Bikker R, Seeliger B, et al. Effect of therapeutic plasma exchange on immunoglobulin deficiency in early and severe septic shock [J]. *J Intensive Care Med*, 2021, 36 (12): 1491–1497. DOI: 10.1177/0885066620965169.
- [27] Levi M, Scully M, Singer M. The role of ADAMTS-13 in the coagulopathy of sepsis [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16 (4): 646–651. DOI: 10.1111/jth.13953.
- [28] Stahl K, Schmidt JJ, Seeliger B, et al. Effect of therapeutic plasma exchange on endothelial activation and coagulation-related parameters in septic shock [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 71. DOI: 10.1186/s13054-020-2799-5.
- [29] Giamarellos-Bourboulis EJ, Apostolidou E, Lada M, et al. Kinetics of circulating immunoglobulin M in sepsis: relationship with final outcome [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (5): R247. DOI: 10.1186/cc13073.
- [30] Bermejo-Martin JF, Rodriguez-Fernandez A, Herrán-Monge R, et al. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis [J]. *J Intern Med*, 2014, 276 (4): 404–412. DOI: 10.1111/joim.12265.
- [31] Keith PD, Wells AH, Hodges J, et al. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single-center experience [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 518. DOI: 10.1186/s13054-020-03241-6.
- [32] Knaup H, Stahl K, Schmidt BMW, et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 285. DOI: 10.1186/s13054-018-2220-9.
- [33] Kamran SM, Mirza ZE, Naseem A, et al. Therapeutic plasma exchange for coronavirus disease-2019 triggered cytokine release syndrome: a retrospective propensity matched control study [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (1): e0244853. DOI: 10.1371/journal.pone.0244853.
- [34] Faqih F, Alharthy A, Abdulaziz S, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with life-threatening COVID-19: a randomised controlled clinical trial [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, 57 (5): 106334. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106334.
- [35] Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review [J]. *Crit Care*, 2007, 11 (2): R47. DOI: 10.1186/cc5780.
- [36] Shimizu T, Miyake T, Tani M. History and current status of polymyxin B-immobilized fiber column for treatment of severe sepsis and septic shock [J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2017, 1 (2): 105–113. DOI: 10.1002/ags3.12015.
- [37] Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2009, 301 (23): 2445–2452. DOI: 10.1001/jama.2009.856.
- [38] Payen DM, Guillot 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. DOI: 10.1007/s00134-015-3751-z.
- [39] Dellinger RP, Bagshaw SM, 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. DOI: 10.1001/jama.2018.14618.
- [40] Harm S, Schildböck C, Hartmann J. Cytokine removal in extracorporeal blood purification: an *in vitro* study [J]. *Blood Purif*, 2020, 49 (1–2): 33–43. DOI: 10.1159/000502680.
- [41] Scharf C, Schroeder I, Paal M, et al. Can the cytokine adsorber CytoSorb® help to mitigate cytokine storm and reduce mortality in critically ill patients? A propensity score matching analysis [J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11 (1): 115. DOI: 10.1186/s13613-021-00905-6.
- [42] Schädler D, Pausch C, Heise D, et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: a randomized controlled trial [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (10): e0187015. DOI: 10.1371/journal.pone.0187015.
- [43] Diab M, Lehmann T, Bothe W, et al. Cytokine hemoadsorption during cardiac surgery versus standard surgical care for infective endocarditis (REMOVE): results from a multicenter randomized controlled trial [J]. *Circulation*, 2022, 145 (13): 959–968. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056940.
- [44] Stockmann H, Thelen P, Stroben F, et al. CytoSorb rescue for COVID-19 patients with vasoplegic shock and multiple organ failure: a prospective, open-label, randomized controlled pilot study [J]. *Crit Care Med*, 2022, 50 (6): 964–976. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005493.
- [45] Supady A, Zahn T, Kuhl M, et al. Cytokine adsorption in patients with post-cardiac arrest syndrome after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (CYTER): a single-centre, open-label, randomised, controlled trial [J]. *Resuscitation*, 2022, 173: 169–178. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2022.02.001.
- [46] Huang Z, Wang SR, Yang ZL, 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. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2012.01083.x.
- [47] 常均, 贾佳, 臧彬. 血液灌流对脓毒症患者血中白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 清除效果的分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (9): 676–678. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2014.09.014.
- [48] Kaçar CK, Uzundere O, Kandemir D, et al. Efficacy of HA330 hemoperfusion adsorbent in patients followed in the intensive care unit for septic shock and acute kidney injury and treated with continuous venovenous hemodiafiltration as renal replacement therapy [J]. *Blood Purif*, 2020, 49 (4): 448–456. DOI: 10.1159/000505565.
- [49] Eden G, Schmidt JJ, Büttner S, et al. Safety and efficacy of the Seraph® 100 Microbind® affinity blood filter to remove bacteria from the blood stream: results of the first in human study [J]. *Crit Care*, 2022, 26 (1): 181. DOI: 10.1186/s13054-022-04044-7.
- [50] Rosas M, Niaz N, Kalra A, et al. Extracorporeal blood purification in COVID-19 with seraph 100 microaffinity blood filter: a single-center case series [J]. *Chest*, 2021, 160 (4): A626–A627. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.599.
- [51] 全军承, 周人杰, 郑晖, 等. 组合式血液净化治疗脓毒症所致多脏器功能障碍综合征的临床研究 [J]. *安徽医药*, 2021, 25 (9): 1816–1821. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.09.028.
- [52] 侯六生, 梁宏开, 李建伟, 等. 血浆置换联合连续性静脉-静脉血液滤过在 ICU 血源性危重脓毒症中的应用 [J]. *岭南急诊医学杂志*, 2019, 24 (5): 427–430. DOI: 10.3969/j.issn.1671-301X.2019.05.006.
- [53] Duyu M, Turkozkan C. Therapeutic plasma exchange in the pediatric intensive care unit: a single-center 5-year experience [J]. *Transfus Apher Sci*, 2020, 59 (5): 102959. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102959.
- [54] 周永康, 杨军强, 赵瑞萍, 等. 血液灌流联合 CRRT 对脓毒症相关性急性肾损伤患儿的疗效评价 [J]. *甘肃医药*, 2023, 42 (6): 505–508.
- [55] 康阳阳. 连续性肾替代疗法联合血液灌流治疗脓毒症的临床观察 [J]. *现代诊断与治疗*, 2020, 31 (20): 3265–3266.

(收稿日期: 2024-08-16)

(责任编辑: 邸美仙)