

体外血液吸附治疗脓毒症的研究进展

丁朔 黄曼

浙江大学医学院附属第二医院综合 ICU, 杭州 310051

通信作者: 黄曼, Email: huangman@zju.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金 (81873946)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.04.024

脓毒症是由机体对感染的反应失调所致, 可导致多脏器的功能受损。一项基于高收入国家流行病学资料的研究估算, 全球范围内, 每年至少有 530 万例患者死于脓毒症及其相关并发症, 其住院病死率达 17%^[1], 是重症患者死亡的最主要原因之一, 也是当前全球医疗卫生系统面临的严峻挑战之一。随着研究的深入对其发病机制有了更进一步的认识, 临床救治手段不断完善。近年来, 体外血液吸附作为脓毒症的一种非药物治疗措施逐渐受到重视。基础和临床研究证明, 对于脓毒症特别是脓毒性休克等危重症, 体外吸附是一种积极可行的临床选择^[2-3]。本篇综述主要阐述了已有研究报道或已在临床应用的几种体外血液吸附技术及其相关研究进展。

1 体外血液吸附

体外血液吸附技术是指在体外循环中, 通过血液与不同吸附材料的接触, 选择性或非选择性地结合清除血液中的毒素或其他有害物质, 其主要原理是静电吸引、范德华力、亲脂疏水特性以及三维网状分子筛结构等。相较于常规血液透析及血液滤过, 血液吸附技术具有更强的大、中分子及脂溶性物质清除能力。理论上而言, 通过吸附治疗及时去除血液中的脓毒症相关溶质分子, 就有可能阻断一系列的炎症级联反应, 恢复促炎和抗炎细胞因子之间的生理平衡^[4], 限制疾病的进一步发展。截至目前, 已开发出多种基于不同作用机制的体外血液吸附装置, 研究结果亦不尽相同, 有待进一步深入探讨。

2 体外血液吸附治疗脓毒症的机制

2.1 病原体吸附

FcMBL 磁性颗粒及滤器 Kang 等^[5]将基因工程改良的甘露糖结合凝集素 FcMBL 包覆在磁性纳米颗粒表面, 利用甘露糖结合凝集素与 PAMPs 的结合特性, 设计出了一种新型病原微生物捕获装置。经体外研究及动物实验验证,

该吸附装置具有较好的生物相容性, 可以有效清除血液中的大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等多种病原体和毒素, 但由于 FcMBL 磁性颗粒的复杂性及高昂的成本, 限制了其临床应用。该研究团队在此基础上加以改进, 制备了 FcMBL 涂装的聚砜中空纤维滤器^[6]。改良后的装置在 5 h 内可去除体外血液中 90% 以上的病原微生物和内毒素, 在脓毒症大鼠模型中, 这一数据更是高达 99% 以上。

类似的研究还有将咪唑类离子液体等其他合成配体固定在磁性颗粒表面, 以期更高效地清除血液中的各种病原物质及毒素^[7-8], 但这些新的吸附技术目前仍处于探索阶段。

2.2 内毒素吸附

固定多黏菌素 B 吸附柱: 多黏菌素 B 固定纤维 (polymyxin B-immobilized fiber, PMX) 血液灌流是目前最常用的内毒素去除手段之一。多黏菌素 B 是一种阳离子多肽抗生素, 能够特异性地结合内毒素分子, 进而抑制内毒素活性, 但是由于较强的肾毒性和神经毒性, 其静脉应用受到了一定限制^[9]。日本东丽公司生产的 Toraymyxin 是一种在聚苯乙烯纤维上固定多黏菌素 B 的直接血液灌流柱, 可以在选择性吸附内毒素的同时, 有效避免多黏菌素 B 的肾脏及神经损害。在日本, 这种疗法被广泛应用于内毒素血症和脓毒性休克患者, 然而, 关于其改善患者临床预后等方面的有效性, 最近越来越多的临床研究给出了相反的结论^[10]。Nakata 等^[11]在一项前瞻性队列研究的事后分析中评估了 PMX 治疗与患者预后之间的关系, 结果表明, PMX 血液灌流并不能降低脓毒性休克患者的总体住院病死率, 但高龄和高疾病严重程度的群体有可能从中获益更多。由于缺乏高质量的临床证据, 在 2021 年的国际脓毒症和脓毒性休克管理指南中, 并不推荐使用多黏菌素 B 血液灌流^[12]。

此外, 人血清白蛋白、壳聚糖、组氨酸、L-丝氨酸等氨基酸及其他多肽类分子, 亦可作为配基固定于不同载体上, 通过理化及生物相互作用发挥对内毒素的吸附特性, 这些内毒素吸附技术在众多的体内外实验中均展现出了广

阔的应用前景^[13-15]。

2.3 细胞因子吸附

2.3.1 PMMA 膜 聚甲基丙烯酸甲酯 (polymethylmethacrylate, PMMA) 膜是一种非选择性高吸附膜, 可以捕获相对分子质量高达 65 000 的介质^[16], 除了细胞因子, 其对免疫球蛋白轻链以及 β 2-微球蛋白等中、高分子量物质亦具有较高的吸附能力。Stasi 等^[17]报道, PMMA 治疗还可以通过调控循环白细胞的基因表达, 发挥重要的免疫调节作用。值得注意的是, PMMA 膜高吸附血液滤过进行一段时间后, 膜上的结合位点趋于饱和, 其清除效率亦随之下降^[18]。此外, 由于 PMMA 膜对血浆蛋白的非选择性吸附, 以及因蛋白结构变化而继发的血小板黏附, 其堵塞率通常很高^[19]。

2.3.2 AN69 ST 膜 AN69 ST 膜即表面经过特殊处理的聚丙烯腈 (AN69) 膜, 其表面嫁接了一层带正电荷的聚乙烯亚胺 (PEI), 可以增加膜表面的极性并减少缓激肽的产生, 从而解决了原 AN69 膜生物相容性差的问题。与聚砜膜等传统滤膜相比, AN69 ST 膜具有更强的高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 及成纤维细胞生长因子 -23 (FGF-23) 清除能力^[20-21], 这或许可以部分解释患者临床症状及预后的改善, 但其相关性仍有待更进一步研究来证实^[22]。

2.3.3 CytoSorb 吸附柱 CytoSorb 是一种全血吸附器, 具有较高的吸附表面积, 其主要由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。作为一种非选择性吸附柱, CytoSorb 可以从血液中去除多种 5 000~60 000 范围内的分子, 包括各种促炎和抗炎细胞因子、胆红素、胆汁酸等^[23], 然而有研究报道, CytoSorb 在清除细胞因子的同时, 还有可能导致某些治疗性药物及血浆蛋白的大量丢失^[24]。

需要注意的是, 炎症级联反应是一个极其复杂的过程, 各种促炎和抗炎介质之间的动态平衡及相互作用对于维持机体正常的免疫反应、恢复生理稳态至关重要^[25]。不加选择地去除循环细胞因子反而可能不利于炎症的消退, 甚至加重炎症损伤, 因此, 未来应该更倾向于选择性细胞因子吸附装置的开发。

2.4 内毒素兼细胞因子吸附

oXiris 膜: 同 AN69 ST 膜相似, oXiris 膜也是一种增强型的聚丙烯腈膜, 其表面的 PEI 涂层浓度约为前者的三倍, 这使其能够选择性地吸附带负电荷的内毒素分子^[26]。此外, oXiris 膜表面接枝有大量肝素, 赋予其较强的局部抗凝特性, 并且可以减少全身的肝素用量, 但也正因如此, oXiris 膜并不适用于有肝素过敏史或肝素引起的血小板减少症患者^[27]。oXiris 膜是一种半选择性高吸附膜, 也是目前市面上唯一一种能够同时吸附内毒素和细胞因子的

CRRT 滤膜。Malard 等^[28] 在一项体外研究中将三种不同的体外血液吸附装置进行了比较, 结果发现, oXiris 具有与 Toraymyxin 相似的高内毒素吸附性能, 此外, 其对细胞因子及其他炎症介质的清除效果亦与 CytoSorb 相当。近些年来, oXiris 膜被越来越多地用于脓毒症 AKI 及高内毒素/炎症介质患者的肾脏替代治疗, 尤其是在一些欧洲和亚洲国家^[29]。

3 结语

血液吸附是一种有前景的辅助治疗策略, 其在脓毒症患者的救治中发挥了积极的作用。但其具体作用机制仍有待进一步探讨, 降低患者体内炎症介质负荷及调控白细胞基因表达或许并不能完全解释其治疗效应和临床转归, 此外, 具体的应用指征、停止时机和抗凝策略等也应是后续研究的焦点。未来需要学科交叉, 期待材料学新的突破并将血液吸附与其他类型的血液净化方式合理优化组合, 以求达到更为理想的治疗效果。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated Sepsis. current estimates and limitations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3): 259-272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [2] Ankawi G, Neri M, Zhang JX, et al. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 262. DOI: 10.1186/s13054-018-2181-z.
- [3] Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, et al. Hemoabsorption by CytoSorb in septic patients: a case series[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 74. DOI: 10.1186/s13054-017-1662-9.
- [4] van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(7): 407-420. DOI: 10.1038/nri.2017.36.
- [5] Kang JH, Super M, Yung CW, et al. An extracorporeal blood-cleansing device for sepsis therapy[J]. *Nat Med*, 2014, 20(10): 1211-1216. DOI: 10.1038/nm.3640.
- [6] Didar TF, Cartwright MJ, Rottman M, et al. Improved treatment of systemic blood infections using antibiotics with extracorporeal opsonin hemoabsorption[J]. *Biomaterials*, 2015, 67: 382-392. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.07.046.
- [7] Lee JJ, Jeong KJ, Hashimoto M, et al. Synthetic ligand-coated

- magnetic nanoparticles for microfluidic bacterial separation from blood[J]. *Nano Lett*, 2014, 14(1): 1-5. DOI: 10.1021/nl3047305.
- [8] Shi ZQ, Jin LQ, He C, et al. Hemocompatible magnetic particles with broad-spectrum bacteria capture capability for blood purification[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2020, 576: 1-9. DOI: 10.1016/j.jcis.2020.04.115.
- [9] Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections[J]. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(9): 589-601. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70580-1.
- [10] Payen D. Haemoperfusion with polymyxin B membrane: recent results for an old debate![J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2019, 38(1): 3-4. DOI: 10.1016/j.accpm.2018.12.010.
- [11] Nakata H, Yamakawa K, Kabata D, et al. Identifying septic shock populations benefitting from polymyxin B hemoperfusion: a prospective cohort study incorporating a restricted cubic spline regression model[J]. *Shock*, 2020, 54(5): 667-674. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001533.
- [12] 齐文旗, 张斌, 郑忠骏, 等. 拯救脓毒症运动: 2021 年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(11): 1300-1304. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.11.003
- [13] Dou WY, Wang J, Yao ZK, et al. A critical review of hemoperfusion adsorbents: materials, functionalization and matrix structure selection[J]. *Mater Adv*, 2022, 3(2): 918-930. DOI: 10.1039/D1MA00892G.
- [14] Gao JP, Huang M, Li N, et al. Efficacy of a novel endotoxin adsorber polyvinylidene fluoride fiber immobilized with L-serine ligand on septic pigs[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2011, 12(4): 264-272. DOI: 10.1631/jzus.B1000389.
- [15] Yang QB, Li YP, Tuohuti P, et al. Advances in the development of biomaterials for endotoxin adsorption in Sepsis[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 699418. DOI: 10.3389/fbioe.2021.699418.
- [16] Nakada TA, Oda S, Matsuda K, et al. Continuous hemodiafiltration with PMMA Hemofilter in the treatment of patients with septic shock[J]. *Mol Med*, 2008, 14(5/6): 257-263. DOI: 10.2119/2007-00108.Nakada.
- [17] Stasi A, Franzin R, Divella C, et al. PMMA-based continuous hemofiltration modulated complement activation and renal dysfunction in LPS-induced acute kidney injury[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 605212. DOI: 10.3389/fimmu.2021.605212.
- [18] Yamashita AC, Tomisawa N. Importance of membrane materials for blood purification devices in critical care[J]. *Transfus Apher Sci*, 2009, 40(1): 23-31. DOI: 10.1016/j.transci.2008.11.005.
- [19] Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for Sepsis[J]. *Blood Purif*, 2019, 47(Suppl 3): 1-14. DOI: 10.1159/000499520.
- [20] Minematsu Y, Yamato M, Ikemiya Y, et al. The superiority of AN69ST membrane in the adsorption of fibroblast growth factor-23[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(1/2): 219-225. DOI: 10.7754/clinlab.2015.150717.
- [21] Yumoto M, Nishida O, Moriyama K, et al. In vitro evaluation of high mobility group box 1 protein removal with various membranes for continuous hemofiltration[J]. *Ther Apher Dial*, 2011, 15(4): 385-393. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2011.00971.x.
- [22] Ge Y, Huang M, Yao YM. The effect and regulatory mechanism of high mobility group box-1 protein on immune cells in inflammatory diseases[J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1044. DOI: 10.3390/cells10051044.
- [23] Poli EC, Rimmelé T, Schneider AG. Hemoadsorption with CytoSorb®[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(2): 236-239. DOI: 10.1007/s00134-018-5464-6.
- [24] 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.
- [25] Bonavia A, Groff A, Karamchandani K, et al. Clinical utility of extracorporeal cytokine hemoadsorption therapy: a literature review[J]. *Blood Purif*, 2018, 46(4): 337-349. DOI: 10.1159/000492379.
- [26] Honore PM, 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. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3182816a75.
- [27] Zhang L, Cove M, Nguyen BG, et al. Adsorptive hemofiltration for sepsis management: expert recommendations based on the Asia Pacific experience[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(18): 2258-2260. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001671.
- [28] Malard B, Lambert C, Kellum JA. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2018, 6(1): 12. DOI: 10.1186/s40635-018-0177-2.
- [29] 钱芳, 梁琦强, 黄曼. 使用 oXiris® 强化血液净化方案治疗重症烧伤患者脓毒症相关急性肾损伤: 一项单中心研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(12): 1572-1576. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.12.012

(收稿日期: 2022-10-17)

(本文编辑: 何小军)