

- 351-359. DOI:10.1016/j.gie.2014.07.060.
- [8] Hollemans RA, Bollen TL, van Brunschot S, et al. Predicting success of catheter drainage in infected necrotizing pancreatitis[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(4): 787-792. DOI:10.1097/SLA.0000000000001203.
- [9] 孙远松, 高明. 阶梯式引流联合恒温灌注对重症急性胰腺炎并发坏死感染患者的疗效分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(4): 520-524. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.04.024.
- [10] Jain S, Padhan R, Bopanna S, et al. Percutaneous endoscopic step-up therapy is an effective minimally invasive approach for infected necrotizing pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(2): 615-622. DOI:10.1007/s10620-019-05696-2.
- [11] Liu P, Song J, Ke HJ, et al. Double-catheter lavage combined with percutaneous flexible endoscopic debridement for infected pancreatic necrosis failed to percutaneous catheter drainage[J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1): 155. DOI:10.1186/s12876-017-0717-3.
- [12] Minami K, Horibe M, Sanui M, et al. The effect of an invasive strategy for treating pancreatic necrosis on mortality: A retrospective multicenter cohort study[J]. *J Gastrointest Surg*, 2020, 24(9): 2037-2045. DOI:10.1007/s11605-019-04333-7.
- [13] Werge M, Novovic S, Schmidt PN, et al. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Pancreatol*, 2016, 16(5): 698-707. DOI:10.1016/j.pan.2016.07.004.
- [14] Hollemans RA, Bakker OJ, Boermeester MA, et al. Superiority of step-up approach vs open necrosectomy in long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4): 1016-1026. DOI:10.1053/j.gastro.2018.10.045.
- [15] Boxhoorn L, Fockens P, Besselink MG, et al. Endoscopic management of infected necrotizing pancreatitis: An evidence-based approach[J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2018, 16(3): 333-344. DOI:10.1007/s11938-018-0189-8.

(收稿日期: 2021-08-30)

(本文编辑: 姜宇婷)

不同滤器对脓毒症休克患者预后的影响: 单中心研究

乐元洁 汪卫栋

中国科学院大学宁波华美医院 EICU, 宁波 315000

通信作者: 乐元洁, Email: leyuanji83@163.com

【摘要】目的 探讨不同滤器与脓毒性休克患者预后的关系。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月 1 日至 2021 年 6 月 30 日中国科学院大学宁波华美医院 EICU 收治的符合脓毒症休克诊断标准并接受血液净化治疗的成年患者, 根据血液净化使用的滤器不同将患者分为 oXiris 滤器治疗组和普通滤器治疗组。所有患者均在 AKI 2 期开始连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 治疗, 建立股静脉或颈内静脉血管通路, 选用 PrismaFlex set100 滤器或 oXiris 滤器, 采用连续性静脉-静脉血液透析滤过后稀释治疗模式或连续性静脉-静脉血液滤过后稀释。比较两组患者的 ICU 住院时间, CRRT 持续时间, 7 d、28 d 和 90 d 病死率等指标。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析两组患者 90 d 累积生存率。**结果** 研究共纳入 59 例脓毒症休克患者, 分为 oXiris 滤器治疗组 ($n=18$) 和普通滤器治疗组 ($n=41$)。两组在年龄、性别构成、CRRT 启动前肌酐水平、急性生理学与慢性健康状况评分 II、序贯器官衰竭评分、抗凝方案等方面差异均无统计学意义。与普通滤器组比较, 使用 oXiris 滤器的患者 ICU 住院时间和 CRRT 持续时间更短 [(8.6 ± 2.9) d vs. (11.7 ± 3.9) d, (45.3 ± 19.9) d vs. (89.5 ± 35.4) d, 均 $P < 0.05$], 7 d、28 d 和 90 d 病死率均差异无统计学意义。Kaplan-Meier 生存分析提示两组 90 d 累积生存率比较差异无统计学意义 ($P=0.188$)。**结论** 使用 oXiris 滤器治疗脓毒症休克患者会减少 ICU 住院时间和 CRRT 持续时间, 但对患者的病死率无明显影响。目前的数据尚不能确定 oXiris 滤器是否能改善脓毒症休克患者的预后。

【关键词】 脓毒性休克; 滤器; 血液净化; 内毒素

基金项目: 浙江省医药卫生科技项目 (2020ky839); 宁波市重点扶植学科 (2022-F16)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.05.020

脓毒症休克是急危重症医学面临的重要临床问题,是危重患者死亡的主要原因^[1-3]。脓毒症急性肾损伤与脓毒症休克的病死率密切相关^[4]。目前连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)已成为救治脓毒症休克患者的重要治疗手段^[5],但是脓毒症休克患者的救治成功率仍不理想,西方国家已广泛应用 oXiris 滤器行 CRRT 治疗的脓毒性休克患者^[6]。oXiris 滤器同时具有 CRRT、内毒素吸附和细胞炎症因子吸附功能,能有效抑制脓毒症休克患者的炎症风暴^[7]。目前国内应用 oXiris 滤器少,对于其救治脓毒症休克患者是否有优势尚存在争论^[8]。本研究回顾性分析 EICU 中心应用 oXiris 滤器与普通滤器治疗的脓毒性休克患者临床资料,探讨 oXiris 是否能改善患者的预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 1 月 1 日至 2021 年 6 月 30 日在中国科学院大学宁波华美医院 EICU 接受 CRRT 的脓毒症休克患者的临床资料。纳入标准:(1)年龄 18~80 岁,体重 >30 kg;(2)入住 EICU 后诊断为脓毒症休克(依据 Sepsis 3.0 脓毒症诊断标准^[9]),患者 24 h 内降钙素(procalcitonin, PCT) >2 ng/mL;(3)急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)分级 2 期,AKI 诊断及分期符合 KDIGO 标准的患者,或 10% 液体负荷;(4)感染后器官序贯衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA) >3 分;(5)按照指南给予抗菌药物、液体复苏,必要时使用血管活性药物和呼吸机治疗。排除标准:(1)慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD) 4 或 CKD-5 期,或维持透析患者;(2)濒死患者或预计存活不超过 72 h 的患者;(3)妊娠或哺乳期患者;(4)急性重症胰腺炎患者;(5)由于恶性肿瘤接受免疫抑制治疗(包括糖皮质激素)或化疗的患者;(6)真菌感染患者;(7)尚未恢复心脏和(或)脑功能的心搏骤停患者;(8)数据缺失者。

本研究符合医学伦理学标准,经中国科学院大学宁波华美医院伦理委员会审批(伦理号:2019-083-01),所有治疗及检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 治疗情况

1.2.1 一般处理 项目包括容量复苏、抗生素使用、完善痰、血、分泌物等标本培养、血流动力学监测与治疗[床旁超声检查、容量评估、血管活性药物使用(去甲肾上腺素、多巴胺等)]、平均动脉压维持在 65 mmHg (1 mmHg=0.133kPa) 以上以及保护重要脏器功能等。

1.2.2 呼吸支持 所有呼吸衰竭的患者给予呼吸支持,包括机械通气、经鼻高流量氧疗、一般氧疗等,定期复查床旁胸片、胸部 CT 及重症肺部超声检查。

1.2.3 CRRT 治疗 所有患者均在 AKI 2 期开始 CRRT 治疗,建立股静脉或颈内静脉血管通路,选择 PrismaFlex 机型(NYSE:BAX 美国),选用 PrismaFlex set100 滤器(NYSE:BAX 美国)或 oXiris 滤器(NYSE:BAX 美国),采用连续性静脉-静脉血液透析滤过后稀释治疗模式或连续性静脉-静脉血液滤过前后稀释,血流速度 >100 mL/min,肝素(常州千叶生化,中国)或枸橼酸(天津金耀药业有限公司,中国)抗凝,滤器更换时间为 24 h,出现凝血时及时更换。根据血液净化使用的滤器不同将患者分为 oXiris 滤器治疗组和普通滤器治疗组。

1.3 资料收集

收集患者一般临床资料、ICU 住院时间、总住院时间、CRRT 持续时间、启动 CRRT 前的急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)、SOFA 评分、7 d、28 d 和 90 d 生存状况等指标。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用卡方或 Fisher 精确检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线评估两组患者的 90 d 累积生存率。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床资料

依照纳入排除标准,共入选 59 例行 CRRT 的脓毒症休克患者,其中 oXiris 滤器组 18 例(30.5%),普通滤器组 41 例(69.5%)。两组以男性患者居多,抗凝方案以肝素抗凝为主。两组患者在年龄、性别构成、APACHE II 评分、SOFA 评分、透析前肌酐水平、抗凝方案等方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者临床预后

oXiris 组的 ICU 住院时间、CRRT 持续时间均短于普通滤器组(均 $P < 0.05$),而两组患者在 7 d、28 d 和 90 d 生存情况差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

2.3 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果

从分组后开始随访至 90 d 结束,oXiris 组生存时间为(64.29 ± 7.96) d,普通滤器组生存时间为(49.38 ± 5.92) d,两组 90 d 累积生存率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.734$, $P = 0.188$),见图 1。

表 1 两组脓毒症休克患者的一般临床资料比较

组别	oXiris 滤器组 (n=18)	普通滤器组 (n=41)	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁) ^a	55.7 ± 15.0	58.1 ± 14.3	0.581	0.564
性别 (例)			0.475	0.637
男	13	27		
女	5	14		
APACHE II 评分 (分) ^a	19.2 ± 4.1	17.6 ± 5.1	0.927	0.358
SOFA 评分 (分) ^a	8.6 ± 1.7	7.9 ± 2.2	1.177	0.244
CRRT 启动前肌酐 水平 ($\mu\text{mol/L}$) ^a	235.5 ± 87.1	268.5 ± 83.3	1.381	0.173
抗凝方案 (例)			0.411	0.732
肝素	9	26		
无肝素	7	9		
枸橼酸	2	6		

注: APACHE II 评分为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 评分为器官序贯衰竭评分, CRRT 为连续性肾脏替代治疗; ^a 为 $\bar{x} \pm s$

表 2 两组脓毒症患者临床预后指标比较

组别	oXiris 滤器组 (n=18)	普通滤器组 (n=41)	t/χ^2 值	P 值
ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	8.6 ± 2.9	11.7 ± 3.9	2.974	0.013
CRRT 持续时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	45.3 ± 19.9	89.5 ± 35.4	4.950	0.004
7 d 病死率 (例, %)	2 (11.1)	10 (24.4)	0.682	0.415
28 d 病死率 (例, %)	4 (22.2)	18 (43.9)	1.692	0.196
90 d 病死率 (例, %)	7 (38.9)	23 (56.1)	0.886	0.350

注: CRRT 为连续性肾脏替代治疗

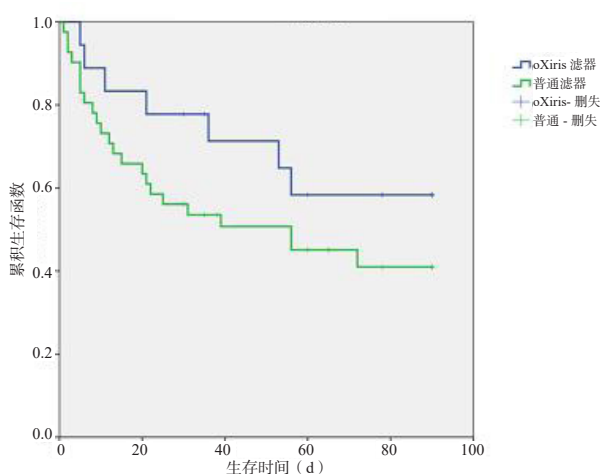


图 1 不同滤器组脓毒症休克患者 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

脓毒症的本质是人体对感染的免疫应答失调导致各个器官功能障碍进而危及生命。内毒素是革兰阴性菌细胞壁中的脂多糖成分, 当细菌自然凋亡或被抗生素破坏细胞壁后大量释放进入血液循环, 并通过激活中性粒细胞、补体

系统、巨噬细胞及凝血系统等启动级联反应。级联反应产生大量的细胞因子作用于血管壁导致微循环障碍, 最后呈现出一系列脓毒症休克临床表现^[10-11]。所以脓毒症引起多脏器功能衰竭及死亡的主要原因并不是细菌本身的致病力, 而是内毒素造成“瀑布式”的炎症免疫反应。因此, 对于脓毒症休克, 除使用足量抗生素以外, 及时清除过量的内毒素及细胞因子是必要的^[12]。

目前 CRRT 除替代肾脏功能以外, 还能有效清除炎性细胞因子和内毒素, 是目前救治脓毒症休克患者的重要治疗手段^[13]。但是血液净化模式不同、净化时机选择不同、CRRT 治疗剂量不同对于脓毒症休克患者的预后影响仍然存在争议^[14-16]。近些年来, CRRT 的肾脏外作用越来越受到重视, 特别是具有高吸附作用的滤器膜材料在脓毒症休克患者中的应用已成为治疗研究热点^[17]。oXiris 滤器除具备 CRRT 外, 同时具备吸附内毒素、炎性细胞因子功能, oXiris 膜材已在欧美及中国上市, 为脓毒症休克患者提供了一种新的治疗手段^[18]。

体外实验研究表明 oXiris 可以有效清除血液中内毒素及炎症介质^[19-20]。动物实验表明, oXiris 可增加组织灌注, 减少血管活性药剂量, 改善生存率^[21]。多项小样本临床研究表明, oXiris 可以有效降低脓毒症患者体内的内毒素水平, 改善组织灌注及器官功能, 降低 SOFA 评分^[22-23]。目前 oXiris 相关研究规模较小, 缺乏生存率临床研究, oXiris 滤器是否能够改善脓毒症休克患者的预后仍然存在争议。

本研究显示, 使用 oXiris 滤器进行 CRRT 可以缩短脓毒症休克患者的 ICU 住院时间, 同时可降低 CRRT 持续时间。但是本研究结果显示 oXiris 滤器对脓毒症休克患者 7 d、28 d 和 90 d 生存情况的影响差异无统计学意义。进一步分析 Kaplan-Meier 生存曲线, 发现两组患者 90 d 的累积生存率差异也无统计学意义。这表明目前研究结果来看, oXiris 滤器尚无法显著改善脓毒症休克患者的预后。脓毒症休克患者预后也会受到血管活性药物剂量、血乳酸最大值、容量复苏程度等多种因素的影响, CRRT 的影响程度值得进一步研究^[24-25]。

综上所述, 目前尚不能确定 oXiris 滤器能否改善脓毒症休克患者的预后。oXiris 滤器与普通滤器在救治脓毒症休克上的比较: 一方面, oXiris 滤器对比普通滤器可以更好地清除内毒素, 对脓毒症休克患者有益; 另一方面, oXiris 滤器在清除内毒素的同时, 也会清除一些细胞因子、炎症介质, 可能会过度抑制脓毒症患者的免疫应答。本研究仅为一项单中心回顾性研究, 对上述结果可能存在一定偏倚, 还需要大样本量的临床研究进一步探索。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 乐元洁:研究设计、论文撰写;汪卫栋:
数据收集及整理、统计学分析

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] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 775-787. DOI:10.1001/jama.2016.0289.
- [3] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 762-774. DOI:10.1001/jama.2016.0288.
- [4] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study[J]. JAMA, 2005, 294(7): 813-818. DOI:10.1001/jama.294.7.813.
- [5] Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. CRRT for sepsis-induced acute kidney injury[J]. Curr Opin Crit Care, 2018, 24(6): 483-492. DOI:10.1097/MCC.0000000000000544.
- [6] 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, 2008, 24(2): 421-427. DOI:10.1093/ndt/gfn518.
- [7] 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.
- [8] Iba T, Fowler L. Is polymyxin B-immobilized fiber column ineffective for septic shock? A discussion on the press release for EUPHRATES trial[J]. J Intensive Care, 2017, 5: 40. DOI:10.1186/s40560-017-0236-x.
- [9] 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.
- [10] Uhle F, Lichtenstern C, Brenner T, et al. Pathophysiology of sepsis[J]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2015, 50(2): 114-122. DOI:10.1055/s-0041-100391.
- [11] Chen AX, Simpson SQ, Pallin DJ. Sepsis Guidelines [J]. N Engl J Med, 2019, 380(14): 1369-71. DOI:10.1056/NEJMclde1815472.
- [12] Mark R, Marshall, 张凌, 王敏敏, 等. oXiris- 内毒素吸附技术的临床应用 [J]. 华西医学, 2018, 33(7): 797-800. DOI:10.7507/1002-0179.201806041.
- [13] Junhai Z, Beibei C, Jing Y, et al. Effect of high-volume hemofiltration in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 3964-3975. DOI:10.12659/msm.916767.
- [14] Feri M. "In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices": A misleading article for clinical practice? [J]. Intensive Care Med Exp, 2019, 7(1): 5. DOI:10.1186/s40635-018-0214-1.
- [15] Hoff BM, Maker JH, Dager WE, et al. Antibiotic dosing for critically ill adult patients receiving intermittent hemodialysis, prolonged intermittent renal replacement therapy, and continuous renal replacement therapy: An update[J]. Ann Pharmacother, 2020, 54(1): 43-55. DOI:10.1177/1060028019865873.
- [16] Shum HP, Chan KC. Timing for initiation of continuous renal replacement therapy in patients with septic shock and acute kidney injury[J]. Ther Apher Dial, 2013, 17(6): 643. DOI:10.1111/1744-9987.12148.
- [17] Villa G, de Rosa S, Samoni S, et al. oXirisNet registry: A prospective, national registry on the oXiris membrane[J]. Blood Purif, 2019, 47(Suppl 3): 1-8. DOI:10.1159/000499356.
- [18] Turani F, Barchetta R, Falco M, et al. Continuous renal replacement therapy with the adsorbing filter oXiris in septic patients: A case series[J]. Blood Purif, 2019, 47(Suppl 3): 1-5. DOI:10.1159/000499589.
- [19] Bateman RM, Sharpe MD, Jagger JE, et al. 36th international symposium on intensive care and emergency medicine[J]. Critical care, 2016, 20(Suppl 2): 94. DOI: 10.1186/s13054-016-1208-6.
- [20] Buttenschoen K, Radermacher P, Bracht H. Endotoxin elimination in sepsis: Physiology and therapeutic application[J]. Langenbecks Arch Surg, 2010, 395(6): 597-605. DOI:10.1007/s00423-010-0658-6.
- [21] Shum HP, Chan KC, Kwan MC, et al. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection[J]. Hong Kong Med J, 2013, 19(6): 491-497. DOI:10.12809/hkmj133910.
- [22] Li YN, Zhou LS, Yang LZ, et al. Septic shock after liver transplantation successfully treated with endotoxin and cytokine adsorption continuous renal replacement therapy: A case report and literature review[J]. J Int Med Res, 2020, 48(7): 300060520940439. DOI:10.1177/0300060520940439.
- [23] Al Shareef K, Bakouri M. Cytokine blood filtration responses in COVID-19[J]. Blood Purif, 2021, 50(2): 141-149. DOI:10.1159/000508278.
- [24] 何力, 苏连久, 张婧, 等. ICU 内脓毒性休克急性肾损伤患者肾功能恢复的影响因素分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(2): 199-203. DOI:10.3760/cma.j.cn121430-20200106-00037.
- [25] 季兵, 朱建良, 马丽梅, 等. 早期集束化治疗对脓毒症及脓毒性休克患者预后的影响 [J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(2): 170-174. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.02.008.

(收稿日期: 2021-09-28)

(本文编辑: 姜宇婷)