

综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003479

血浆炎性因子吸附在脓毒症治疗中的应用研究进展

王金戈,徐 眇,范 晶

(重庆医科大学附属第一医院重症医学科,重庆 400016)

【摘要】脓毒症和脓毒性休克是重症监护室常见病种,全球每年有超过1 800万严重脓毒症病例。国外流行病学调查显示,脓毒症的病死率已经超过心肌梗死,成为重症监护室非心脏病人的死亡主要原因。医学的进步带来越来越多治疗脓毒症的创新治疗方式,连续血液净化逐渐成为脓毒症患者早期治疗的重要手段,同时体外血液吸附在脓毒症患者中的治疗价值也逐渐受到重视。本文旨在总结近些年血浆炎性因子吸附在脓毒症治疗中应用的研究进展,对现有研究报道或已在临床应用的常见的几种体外血液吸附技术及其相关研究进展进行总结,以期为更好认识其在临床治疗中的运用价值及对预后的改善提供参考,从而为脓毒症及脓毒症休克患者治疗提供帮助。

【关键词】脓毒症;脓毒性休克;连续肾脏替代治疗;血浆吸附;重症监护室

【中图分类号】R459.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2024-01-12

Research progress of plasma inflammatory cytokine adsorption in the treatment of sepsis

Wang Jinge, Xu Fang, Fan Jing

(Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Sepsis and septic shock are common in intensive care units, with more than 18 million cases of severe sepsis worldwide each year. According to the epidemiological survey abroad, the case fatality rate of sepsis has exceeded that of myocardial infarction, so sepsis has become the main cause of death of non-cardiac patients in intensive care units. Medical advances have led to more and more innovative treatments for sepsis. Continuous blood purification is gradually emerging as a crucial early treatment modality for septic patients, while extracorporeal blood adsorption is also gaining attention for its therapeutic value in septic patients. This article aims to summarize the research progress of plasma inflammatory cytokine adsorption in the treatment of sepsis in recent years, as well as the common extracorporeal blood adsorption techniques that have been reported in existing research or applied clinically along with their research advances, thus providing a reference for better understanding its application value in clinical treatment and improving the prognosis, and offering help for the treatment of patients with sepsis and septic shock.

【Key words】sepsis; septic shock; continuous renal replacement therapy; plasma adsorption; intensive care unit

脓毒症及其并发症是重症监护病房的主要死亡原因,全球有4 890万例脓毒症病例,估计有1 100万例死亡与脓毒症有关,占全球所有死亡人数的19.7%^[1]。我国重症监护室

作者介绍:王金戈,Email:903707670@qq.com,

研究方向:血液净化在脓毒症治疗中的应用。

通信作者:范 晶,Email:286445733@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(编号:82102250)。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240418.1536.038

(2024-04-22)

(intensive care unit, ICU)脓毒症患者流行病学调查(Chinese epidemiological study of sepsis, CHESS)发现,我国ICU的患者中脓毒症发生率为20.6%,90 d病死率为35.5%^[2]。脓毒症的定义是不断发展和完善的,其按照严重程度可分为脓毒症和脓毒性休克。目前脓毒症实现从“感染引发的全身性炎症反应综合征”(Sepsis-1)到“由于宿主对感染的反应不足或失调而导致的一种严重且存在潜在的致命的器质性功能障碍”(Sepsis-3)^[3]的定义改变。新的定义源于对脓毒症病理生理学的认识提升,首次强调先天性和获得性免疫反应在临床综

合征发生发展中的关键作用。脓毒症存在炎症和抗炎免疫平衡等多种机制。促炎和抗炎途径上调会导致细胞因子、介质和致病相关分子释放,激活凝血和补体级联反应^[4]。细胞因子水平升高已被证明与脓毒症严重程度和死亡率相关。研究发现,脓毒症患者血白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平明显增高,且脓毒症的严重程度及预后与其增高幅度相关,IL-6水平持续增高者多器官功能障碍综合征的发生率和病死率明显增加,如以25 ng/L为截断值有较高的诊断价值,其灵敏度为81.1%,特异度为78.9%^[5]。目前,血液净化被认为在重症患者的救治过程中起到了越来越重要的作用,并逐渐融入重症医学的理念和特征,称为重症血液净化(critical care blood purification, CCBP)。CCBP将血液净化技术与重症医学的救治理念和监测技术有机结合起来,通过控制过高的细胞因子等炎症介质水平减轻严重炎症的破坏性临床影响,这可能是体外血液吸附治疗的合理理由。在临床诊疗过程中,常用于急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis)等疾病。体外血液净化技术大多源于肾脏替代疗法(renal replacement therapy, RRT),脓毒性休克使用RRT可部分清除炎症介质和细菌毒素,减低过度全身炎症反应,有助血流动力学稳定。血液吸附可作为连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)的补充,在国外相关研究中,Schultz P等^[6]在回顾性队列研究发现,Cytosorb细胞因子吸附治疗后患者28 d病死率较急性生理和慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health II, APACHE II)预测病死率更低(50.0% vs. 73.3%)。Kaçar CK等^[7]在1项前瞻性队列研究中发现,在常规CRRT治疗基础上使用HA330血液灌流器可使合并AKI的脓毒症患者血浆中C反应蛋白水平及心率下降。Schwindenhammer V等^[8]研究发现,脓毒症患者接受oXiris膜CRRT治疗后住院病死率较使用疾病严重程度指标—简化急性生理功能评分系统(simplified acute physiology score II, SAPS II)预测的病死率更低。虽病例报告中显示良好结果,但需更为广泛的回顾性研究、多中心随机对照试验(randomized clinical trials, RCT)等进行验证,血液吸附在脓毒症的使用中仍存争议。近几年,血浆炎性因子吸附成为脓毒症综合治疗中的1个新手段,Brouwer WP等^[9]、Broman ME等^[10]回顾性研究血浆吸附、单纯使用CRRT以及常规治疗脓毒症发现血液吸附可能会改善患者预后,降低死亡率。本文结合脓毒症特殊的免疫病理特点与分子机制,阐述血液吸附治疗研究最新进展,分析其对脓毒症的潜在意义,为脓毒症个体化治疗提供参考依据。

1 脓毒症免疫病理特点与发病机制

脓毒症免疫病理学特点包括免疫激活、过度炎症反应、炎症介质释放、免疫功能失调及发病机制多样性。脓毒症在无微生物传播条件下仍可通过炎症介质驱动全身性表现^[11]。同时,脓毒症呈一种免疫抑制状态^[12],受影响的个体容易继发感染^[13]。研究表明,脓毒症患者单核细胞在体外刺激后,人类白细胞抗原-DR(human leukocyte antigen-DR, HLA-DR)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和IL-6表达降低。脓毒症期间会出现淋巴细胞数量减少,功能降低。此时,细菌可感知入侵和增殖机会,与脓毒性休克后继发性感染相关。HLA-DR已被认为是感染性休克患者死亡率的独立预测因子^[14],低HLA-DR可为启动逆转免疫抑制的治疗提供理论依据^[14]。

研究显示,脓毒症促炎反应和抗炎反应会在疾病早期同时发生^[15]。细胞因子是1类具有功能的低分子量(大多小于40 kDa)的小蛋白介质,影响免疫反应激活和免疫细胞分化。上世纪末,脓毒症被认为与细胞因子过度释放相关联,存在“细胞因子风暴”,病程中TNF- α 、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等表达增加。另一方面,脓毒症病理生理研究显示抗炎细胞因子如:白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)等,通过对抗促炎反应参与免疫平衡的恢复^[16]。然而,TNF- α 、IL-1和IL-10等炎症标志物的基因表达却未呈现高度异质性。说明脓毒症时宿主不是最初促炎阶段和随后抗炎反应的简单应答模型,而是一个高度交互和动态的过程。1项大型回顾性研究发现,63.3%的患者死亡发生在晚期II(5~15 d)和III期(>16 d)^[13]。因而,准确识别脓毒症炎症免疫时相节点,并实施针对性干预将可成为脓毒症潜在治疗重要手段。

2 体外疗法在脓毒症治疗中的运用

CRRT是一种缓慢而平稳的连续体外血液净化,以替代受损肾功能,对脏器功能起支持作用。CRRT主要目标之一是清除由于肾小球滤过减少或缺失而保留的多余液体和血液溶质^[17]。现有几种理论可以解释血液净化在脓毒症治疗中的价值,包括“细胞因子峰值假说”^[18]、“阈值免疫调节理论”^[19]、“细胞动力学模型”^[20]和免疫细胞本身的调节^[20]等,这些研究都强调了内毒素和细胞因子失调的重要性,以及纠正

宿主炎症反应的机会。

“细胞因子风暴”是过度的、危及生命的、潜在的致命性过度炎症^[21]。血液吸附基本原理是直接从患者的血液中清除内毒素、炎性细胞因子或其他有害物质，并减轻与它们的过量存在相关的病理生理变化和临床恶化。吸附设备常集成到体外循环中与 CRRT、体外膜氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 等相结合，也可单独应用。作为与血液和血细胞直接接触的部分，吸附剂最重要的特征是生物相容性^[22]。吸附剂由合成材料或天然材料组成，血液或血浆通过包含固体吸附材料的单元(盒)循环，通过含有特定吸附剂的柱子循环，通过分子吸附(结合)到吸附剂颗粒上来实现溶质去除和血液净化。

3 血液吸附的研究进展

细胞因子水平升高已被证明与脓毒症严重程度和死亡率相关^[5,23]。治疗上除早期、针对性干预以控制感染源之外，人们对内毒素和细胞因子清除在改善其预后方面重新产生兴趣^[9-10,24]。由于内毒素会直接导致细胞损伤，血液净化清除内毒素的意义大幅上升^[25-27]。吸附是1种去除溶质或毒素的机制，它的发展是为了补充扩散和对流机制，吸附剂和血液灌流(hemoperfusion, HP)可能成为血液净化的另一种选择。血液吸附治疗原理为同等降低促炎和抗炎细胞因子升高的浓度并保持它们的比例，而不是干预复杂免疫网络中某个特定途径^[28]。其通过将促炎和抗炎介质的血浆浓度降低到“毒性阈值”以下来恢复免疫平衡^[29]。

3.1 血液吸附发展过程

1935年亚当斯和霍姆斯合成了第一个有机聚合物离子交换树脂，20世纪70年代血液灌流等血液净化技术开始在临床运用。多年来，吸附剂的生物相容性得到改善，血细胞能更好地耐受生物层覆盖颗粒，不良反应发生率低，越来越多吸附器已进入临床运用，下面将重点介绍几种常见的吸附器和膜及其临床研究进展。

3.2 常见血液吸附滤器及相关研究

3.2.1 oXiris oXiris[®]高吸附薄膜由3个不同的层组成，是一种结合了清除细胞因子、吸附内毒素、肾脏替代功能和局部抗凝特性的吸附滤器。多项研究证明，与其他吸附装置相比，oXiris[®]膜是1种“广谱”装置，可以有效清除血液中的内毒素和细胞因子^[28,30]。其主要禁忌症是有肝素过敏史或肝素诱导的血小板减少症的患者^[31]，现成为临床诊疗常用设备之一。近期多项研究表明，脓毒症或脓毒性休克患者使用oXiris[®]能减少内毒素和细胞因子(TNF- α 、IL-6、IL-8和

INF- γ 等)的浓度，有效降低乳酸水平，改善血流动力学，降低序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)^[10,30,32]。尽管从现有临床研究和实验结论中使用oXiris[®]在临床脓毒症治疗中获得了一些正性结果，但高质量研究证据的缺乏限制了临床应用。除了明确如何制定患者个性化治疗方案外，在更加明确细胞因子针对性清除特性层面期待真正的突破。

3.2.2 HA-330 和 HA-380 HA 树脂吸附器 HA-330 和 HA-380 HA 树脂吸附器是最近开发的吸附装置之一，已被证明能特异性吸收不同的介质(如胆红素和细胞因子)。与基于膜的血液净化技术相比，吸附技术(如 HA 系列血液灌流器)中与血液成分有着更大接触表面积^[22]，适用于脓毒症、胰腺炎、创伤、心脏手术等伴发严重细胞因子风暴的重症患者。HA-330是1种电中性微孔树脂，可清除脓毒症时“细胞因子风暴”，但在肝素引起的血小板减少患者禁用^[33-34]。HA-380含有与 HA-330 相同的材料，但树脂结构稳定性更强，大孔结构数量更多，因此常作为1组进行测试。几项研究显示，使用 HA-380 血液灌流器在成人体外循环中能有效减轻全身炎症反应，促进恢复^[35-37]。目前针对 HA 树脂吸附器研究甚少，现有结果显示运用 HA 行替代治疗的有效性，但数据的质量仍有欠缺。在临床运用中，需进行更多的对比研究在其开始时机选择、适应症范围、预后评估上获取更多证据。

3.2.3 CytoSorb CytoSorb 是欧盟中第1个获得欧洲共同体标记的体外细胞因子全血吸附器，其广泛适用于血浆细胞因子浓度升高的临床情况^[22]，清除相对分子质量范围广泛(约 5~60 kD)，可用于肝素引起的血小板减少的患者^[33]。该装置含生物相容的、高度多孔的聚合物珠，根据孔捕获和表面吸附从全血中去除物质，旨在捕获和吸附诸如细胞因子、胆红素、肌红蛋白、药物和一些金属等，但不能吸附内毒素^[38]。彭志勇等^[39]在脓毒症大鼠模型中，观察到其可明显降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 等关键细胞因子表达，明显改善血流动力学和短期生存。在首次报道的 CytoSorb 联合 CRRT 在感染性休克患者治疗成功的案例中显示其能够明显降低 IL-6 血浆水平并减少血管加压药的需求^[40]。Brouwer WP 等^[40]在1项回顾研究中得出如果持续应用 CytoSorb[®]治疗 56 h，感染性休克患者的死亡率明显降低。由于其特殊的物理化学性质，CytoSorb[®]的适应征范围近年来已明显扩大，但现有临床研究仍然很少，研究的均一性欠缺，且局限于报告血液动力学参数和血乳酸水平变化结果的病例研究系列^[41-42]，高质量血液吸附随机对照试验具有临床实际需求。

3.2.4 CA-330 CA-330 一次性使用细胞因子吸附柱(CA

系列)是国内第1个专用于降低脓毒症患者细胞因子水平的产品,适用于脓毒症患者炎症早期或细胞因子风暴期,采用优异的医用吸附树脂根据细胞因子分子结构和尺寸精准设计,可以更好地保护血细胞及有益成分。通过树脂的表面亲疏水作用、分子筛作用、范德华力实现对IL-6和TNF- α 等炎症因子的吸附,其总表面积可达50 000 m²,可快速清除细胞因子,恢复促炎和抗炎反应的平衡,改善血流动力学。且其对于抗凝的需求降低,具有一定临床优势。根据Clinical Trials官网信息,CA-330血液吸附装置清除败血症患者IL-6的疗效及安全性研究的RCT临床试验正在进行中,以期为脓毒症患者提供新的可选择治疗手段。

3.2.5 多黏菌素B吸附柱 多黏菌素B吸附柱由表面负载多黏菌素B的聚苯乙烯纤维织物构成的特异性内毒素吸附柱,是临床最常用的内毒素清除技术之一,主要通过离子间的交互作用和亲水性结合2种机制来吸附内毒素。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,该吸附柱没有引进中国,根据现有荟萃分析显示,多黏菌素B吸附柱明显降低了中重度脓毒性休克患者的28 d死亡率^[43]。然而,关于其改善患者临床预后等方面的有效性,北美1项多中心、随机临床试验并未证实生存益处^[44]。现多数正向结果均来源于日本经验,在未来临床实践中,仍需考虑该治疗是否存在种族及遗传基因等带来的差异。且目前的临床研究对象及方案缺乏均一性,该技术的临床应用价值还需进一步证实。

3.2.6 配对血浆滤过吸附(coupled plasma filtration adsorption, CPFA) CPFA是在上世纪末出现的用于脓毒症的治疗方法,其目的是为消除通过常规体外方法(如血液透析、血液透析滤过、血浆置换等)难以有效去除的炎症介质和细胞因子。在CPFA中,血液首先通过血浆滤过器分离出血浆,经血浆旁路完成血浆吸附后再与血细胞混合回到体内,和全血吸附相比,直接地采用血浆以更低的速度通过吸附柱,这使毒素与吸附柱接触时间更长,清除效果更高。该治疗方法常与CRRT联合使用,通过滤器完成血液滤过、血液透析或血液透析滤过等治疗,进一步清除脓毒症患者体内中小分子物质及炎症介质。CPFA的主要优势在于它无需血浆或白蛋白替代物即可治疗大量血浆,并且具有较高的血流动力学耐受性,但主要问题为治疗剂量不准确、抗凝需求高、价格昂贵等。2014年发表的COMPACT-1研究没有发现CPFA在医院死亡率或次要终点方面有任何统计学差异,但亚组分析中接受CPFA剂量>0.18 L/(kg·d)的患者死亡率较低^[45]。意大利COMPACT-2试验研究CPFA治疗脓毒性休克的结果显示,尽管住院死亡率和90 d死亡率在统计上无差异,但由于治疗

组的早期死亡率过高实验被过早中断^[46]。现如今总体证据质量差,CPMPACT 1和2的研究均没有说明CPFA对炎症介质清除的疗效说明,CPFA的效果尚不能定论。

4 应用现状、前景与展望

根据临床经验,当脓毒症患者出现细胞因子风暴以及多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)时已非最佳干预时机,而理想的干预时机是当患者体内内毒素及炎症因子水平急剧上升时,治疗目标是清除内毒素和炎症因子,恢复免疫平衡。但目前并无针对脓毒症患者何时启动炎症因子吸附治疗的“金标准”实验室指标及参考阈值,没有公认的监测体内血液中内毒素水平的方式,以及没有统一的规范及共识。现有的临床应用中,炎症因子吸附治疗的启动时机常常根据:疾病背景、感染严重程度、炎症反应强度(IL-6水平)、器官功能、初期治疗反应等指标来判断,具有主观性。这也导致目前的临床研究同质化,部分研究结果存在较大的差异。由于脓毒症的异质性强,单一指标并不能判断其启动时机,未来还需要更多的临床应用和研究来探寻脓毒症炎症因子吸附治疗更确切的启动时机。Monard C等^[31]提出脓毒症患者血液净化治疗的潜在靶点主要包括:①清除血液循环中的病原体(细菌、真菌及病毒等);②清除血液循环中的炎症细胞因子;③清除血液循环中的内毒素和其他损伤相关模式分子;④清除被异常激活的白细胞或重组白细胞。目前随着血液吸附技术的发展,现有产品可明显地清除脓毒症患者血液循环中异常的细胞因子、内毒素等炎症介质,以及部分病原体;由于免疫细胞是脓毒症发病机制的关键参与者并产生细胞因子,另一种方法包括调节活性或从血液中去除活化的白细胞,如选择性细胞分离装置,以测试白细胞捕获会改变脓毒症患者全血中细胞因子谱并可能改善继发性器官衰竭的假设。血液吸附对于去除活化的中性粒细胞和单核细胞具有选择性。这些细胞的捕获导致某些细胞因子的局部释放。这些变化能够明显改变细胞因子的产生并改变细胞间的相互作用^[47]。在治疗方式的选择上,特异性吸附清除优于非特异性清除,但目前特异性吸附治疗技术仍有限。因此,需根据患者的疾病状态和阶段及不同的治疗目的选择合适的治疗方案。

脓毒症患者常合并AKI等多器官功能障碍,伴有液体超负荷、血流动力学紊乱等问题,常需清除包括大、中、小等多种分子质量物质。血液净化联合吸附治疗为临床工作者及研究学者开辟了新的视角,并且随着技术发展改善了吸附材料的生物相容性的问题,体外血液吸附作为脓毒症的1种非

药物治疗措施逐渐受到重视。但需注意的是血液吸附技术仍有诸多问题,如材料的生物相容性问题,导致的血细胞破坏,对抗凝剂需求增加出血风险,血流动力学影响,以及非特异性吸附对有益物质的清除等。现有研究结果展现了血液吸附技术对多种炎性物质的广谱血液吸附作用,在清除脓毒症患者血浆中的“炎性介质”方面是有效的,在改善脓毒症生理参数等方面初步获得正性结果。一系列新的研究已经证明了单独使用吸附技术或与其他技术联合使用的可行性、安全性和临床益处。但由于临床研究中样本量较少,且在患者的选择及治疗方案上有很强的主观性,对于血浆炎性因子吸附的研究尚存在很多局限。目前没有大型多中心对于血液吸附技术的临床运用结果的研究指导,尚不能明确各项吸附技术的安全性、是否存在潜在的有害影响以及开始时机的选择,因此,血液吸附剂技术的使用在未来还有很大的研究空间,尚待多中心进一步研究与高质量研究证据证实。

参 考 文 献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Lancet, 2020, 395(10219) : 200–211.
- [2] Xie JF, Wang HL, Kang Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey[J]. Crit Care Med, 2020, 48(3):e209–e218.
- [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.
- [4] Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis[J]. Semin Immunopathol, 2017, 39(5):517–528.
- [5] 范臻佳, 刘禹, 许冠群, 等. 华法林抗凝治疗患者维生素 K 依赖性凝血因子、蛋白 C 及蛋白 S 活性改变的分析[J]. 诊断学理论与实践, 2022, 21(3):362–366.
- Fan ZJ, Liu Y, Xu GQ, et al. The analysis of activities of vitamin K-dependent coagulation factors, protein C and protein S in patients on warfarin therapy[J]. J Diagn Concepts Pract, 2022, 21(3):362–366.
- [6] Schultz P, Schwier E, Eickmeyer C, et al. High-dose CytoSorb hemoadsorption is associated with improved survival in patients with septic shock: a retrospective cohort study[J]. J Crit Care, 2021, 64:184–192.
- [7] 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 veno-venous hemodiafiltration as renal replacement therapy[J]. Blood Purif, 2020, 49(4):448–456.
- [8] Schwindenhammer V, Girardot T, Chaulier K, et al. oXiris® use in septic shock: experience of two French centres[J]. Blood Purif, 2019, 47(Suppl 3):1–7.
- [9] Brouwer WP, Duran S, Kuijper M, et al. Hemoadsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score-weighted retrospective study[J]. Crit Care, 2019, 23(1):317.
- [10] 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.
- [11] Bone RC. The pathogenesis of sepsis[J]. Ann Intern Med, 1991, 115(6):457–469.
- [12] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(12):862–874.
- [13] Otto GP, Sossdorff M, Claus RA, et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate[J]. Crit Care, 2011, 15(4):R183.
- [14] Monneret G, Lepape A, Voirin N, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock[J]. Intensive Care Med, 2006, 32(8):1175–1183.
- [15] Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al. The pathogenesis of sepsis[J]. Annu Rev Pathol, 2011, 6:19–48.
- [16] Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis[J]. Nature, 2002, 420(6917):885–891.
- [17] Ronco C, Ricci Z. Renal replacement therapies: physiological review[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(12):2139–2146.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Peng ZY, Singbartl K, Simon P, et al. Blood purification in sepsis: a new paradigm[J]. Contrib Nephrol, 2010, 165:322–328.
- [21] Gaestel M, Nebreda AR, Yaffe MB. Cytokine storm[J]. N Engl J Med, 2021, 384(16):e59.
- [22] Clark WR, Ferrari F, La Manna G, et al. Extracorporeal sorbent technologies: basic concepts and clinical application[J]. Contrib Nephrol, 2017, 190:43–57.
- [23] Kellum JA, Kong L, Fink MP, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(15):1655–1663.

- [24] 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.
- [25] Yamashita C, Moriyama K, Hasegawa D, et al. Evidence and perspectives on the use of polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion among critically ill patients[J]. *Contrib Nephrol*, 2018, 196: 215–222.
- [26] Pfalzgraff A, Weindl G. Intracellular lipopolysaccharide sensing as a potential therapeutic target for sepsis[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(3):187–197.
- [27] Cutuli SL, Grieco DL, de Pascale G, et al. Hemoadsorption[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2021, 34(2):113–118.
- [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.
- [29] Honore PM, Hoste E, Molnár Z, et al. Cytokine removal in human septic shock: where are we and where are we going?[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1):56.
- [30] 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.
- [31] Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis[J]. *Blood Purif*, 2019, 47(Suppl 3):1–14.
- [32] Zhai YP, Pan JY, Zhang CY. The application value of oXiris-endotoxin adsorption in sepsis[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4):3839–3844.
- [33] Krenn CG, Steltzer H. Hemoadsorption for blood purification— incomparability of clinically available procedures[J]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2021, 116(5):449–453.
- [34] 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.
- [35] He ZJ, Lu HY, Jian XH, et al. The efficacy of resin hemoperfusion cartridge on inflammatory responses during adult cardiopulmonary bypass[J]. *Blood Purif*, 2022, 51(1):31–37.
- [36] Huang Z, Wang SR, Yang ZL, et al. Effect on extrapulmonary sepsis-induced acute lung injury by hemoperfusion with neutral micro-porous resin column[J]. *Ther Apher Dial*, 2013, 17(4):454–461.
- [37] Sazonov V, Abylkassov R, Tobylbayeva Z, et al. Case series: efficacy and safety of hemoadsorption with HA-330 adsorber in septic pediatric patients with cancer[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9:672260.
- [38] Gruda MC, Ruggeberg KG, O'Sullivan P, et al. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb® sorbent porous polymer beads [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0191676.
- [39] Peng ZY, Carter MJ, Kellum JA. Effects of hemoadsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(5):1573–1577.
- [40] Hetz H, Berger R, Recknagel P, et al. Septic shock secondary to β -hemolytic streptococcus-induced necrotizing fasciitis treated with a novel cytokine adsorption therapy[J]. *Int J Artif Organs*, 2014, 37(5): 422–426.
- [41] Houshyar KS, Pyles MN, Rein S, et al. Continuous hemoadsorption with a cytokine adsorber during sepsis – a review of the literature [J]. *Int J Artif Organs*, 2017, 40(5):205–211.
- [42] Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, et al. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1):74.
- [43] 田兴国, 陈志, 贺慧为, 等. 多黏菌素 B 血液灌流对脓毒症和脓毒症休克患者预后影响的荟萃分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(1):16–21.
- Tian XG, Chen Z, He HW, et al. The effect of polymyxin B hemoperfusion on prognosis of patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis[J]. *Chin J Respir Crit Care Med*, 2020, 19(1):16–21.
- [44] 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.
- [45] Livigni S, Bertolini G, Rossi C, et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(1):23–68.
- [46] Poole D, D'Arrigo S. Coupled plasma filtration and adsorption for the treatment of septic shock[J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48 (4) : 493–495.
- [47] Davenport A, Honore PM. Continuous renal replacement therapy under special conditions like sepsis, burn, cardiac failure, neurotrauma, and liver failure[J]. *Semin Dial*, 2021, 34(6):457–471.

(责任编辑:周一青)