

· 论著 ·

内毒素吸附治疗腹腔内革兰氏阴性菌感染导致脓毒症或感染性休克的多中心随机对照研究

唐新¹ 付平¹ 韩莉² 张凌¹ 常平³ 于湘友⁴ 冯永文⁵ 王国恩⁶

(1. 四川大学华西医院肾脏内科/肾脏病研究室, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院重症医学科, 四川 成都 610041; 3. 南方医科大学珠江医院重症医学科, 广东 广州 510280; 4. 新疆医科大学第一附属医院重症医学科, 新疆 乌鲁木齐 830011; 5. 深圳市第二人民医院重症医学科, 广东 深圳 518028; 6. 西安交通大学第二附属医院重症医学科, 陕西 西安 710004)

【摘要】 目的 评估与只使用脓毒症常规治疗相比, 使用常规治疗联合内毒素吸附治疗腹腔内革兰氏阴性菌感染导致的脓毒症或感染性休克患者的安全性及有效性。方法 一项多中心随机对照研究, 纳入 2014 年 1 月~2016 年 9 月期间就诊于四川大学华西医院、新疆医科大学第一附属医院、南方医科大学珠江医院等 5 家医院的腹腔内革兰氏阴性菌感染导致的脓毒症或感染性休克患者 19 例。患者随机分为常规治疗联合内毒素吸附治疗的试验组 8 例和常规治疗的对照组 11 例。以治疗后第 3 天的序贯器官衰竭评分(SOFA)变化为主要评价指标, 同时评价治疗后第 3 天、第 7 天及第 14 天的 SOFA 评分、平均动脉压(MAP)、血管活性药物使用量的变化以及急性肾损伤(AKI)的发生率、患者 28 天死亡率及不良事件发生率。结果 观察组患者的 SOFA 评分与对照组相比降低的更明显, 观察组和对照组患者治疗后第 3 天、第 7 天、第 14 天的 SOFA 评分没有统计学差异($P>0.05$)。此外, 观察组和对照组患者 28 天死亡率没有明显差异($P>0.05$)。两组患者平均动脉压、血管活性药物使用量也没有明显差异。结论 在腹腔内革兰氏阴性菌感染导致的脓毒症或感染性休克中, 内毒素吸附治疗联合常规治疗相较于常规治疗, 有降低患者 SOFA 评分的趋势, 但没有统计学差异, 目前还需要更多的大样本研究来验证内毒素吸附治疗在脓毒症患者治疗中的作用。

【关键词】 内毒素吸附治疗; 脓毒症; 感染性休克; 疗效; 不良事件

【中图分类号】 R631⁺.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 05. 019

Endotoxin adsorption therapy in patients with sepsis or infectious shock due to gram-negative bacterial infections in abdominal cavity: a multicenter randomized controlled trial

TANG Xin¹, FU Ping¹, HAN Li², ZHANG Ling¹, CHANG Ping³, YU Xiangyou⁴, FENG Yongwen⁵, WANG Guoen⁶

(1. Department of Nephrology, China West Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2. Department of Critical Care Medicine, China West Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

3. Department of Critical Care Medicine, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, China;

4. Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China;

5. Department of Critical Care Medicine, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518028, Guangdong, China;

6. Department of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of endotoxin adsorption therapy added to conventional therapy in patients with sepsis or infectious shock due to Gram-negative bacterial infections in abdominal cavity while compared with only conventional therapy. **Methods** From 2014. 1 to 2016. 9, a multicenter, randomized controlled trial included 19 patients with sepsis or infectious shock due to Gram-negative bacterial infections in abdominal cavity from West China hospital of Sichuan university, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Zhujiang Hospital of Southern Medical University and so on. Enrolled patients randomized to either endotoxin adsorption therapy added

通信作者: 付平, 博士生导师, E-mail: zhangling_crrt@163. com

引用本文: 唐新, 付平, 韩莉, 等. 内毒素吸附治疗腹腔内革兰氏阴性菌感染导致脓毒症或感染性休克的多中心随机对照研究[J]. 西部医学, 2022, 34(5): 729-734. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 05. 019

to conventional therapy ($n=8$) or conventional therapy ($n=11$). Primary outcome mainly included the change of Sequential Organ Failure Assessment scores (SOFA) on third day after treated and the changes of SOFA scores, mean arterial pressure (MAP) and vasoactive drugs on the third, 7th, 14th day after treated, the incidence rate of acute kidney injury (AKI), 28-day mortality also were evaluated. **Results** Compared with conventional therapy only, SOFA may more obviously decrease in endotoxin adsorption therapy added to conventional therapy group. The SOFA in test group and control on the third day, 7th, 14th was (7.67 ± 1.86 vs 9.88 ± 4.73), (7.75 ± 4.57 vs 9.33 ± 6.74), and (4.67 ± 2.08 vs 11.00 ± 4.24) respectively. Due to the small sample size, statistical difference was not significant ($P > 0.05$). 28-day mortality also was no significant difference between the test group and control (35.7% VS. 39.4% , $P > 0.05$). Besides, the changes of MAP and vasoactive drugs also were no significant difference between the two groups. **Conclusion** Compared with only conventional therapy, there is a tendency to decrease SOFA for patients with sepsis or infectious shock due to Gram-negative bacterial infections in abdominal cavity treated by endotoxin adsorption therapy added to conventional therapy, however, there is no significance. More trials are needed to confirm the argument.

【Key words】 Endotoxin Adsorption Therapy; Sepsis; Infectious shock; Efficacy; Adverse events

脓毒症是机体对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍^[1-2], 每年大约有 2070 万脓毒症和 1070 万重症脓毒症患者, 其院内死亡率高达 25%~30%, 2017 年脓毒症死亡人数占全球死亡总数的 19.7%^[3]。严重脓毒症合并高乳酸血症并发低血压即感染性休克, 其院内死亡率接近 30%~60%^[4-5]。目前, 脓毒症及感染性休克的治疗以抗生素控制感染、液体管理及血管加压药等管理容量为主, 严重患者出现急性呼吸窘迫综合征需要机械通气^[6-8]。据研究报道, 脓毒症患者微生物学检测最常见的细菌是革兰氏阴性菌, 其在脓毒症微生物检测阳性患者中的比例高达 48%^[9-10]。革兰氏阴性杆菌主要致病物质是内毒素, 其可以激活宿主炎症反应, 导致脓毒症的发生^[11]。研究表明, 脓毒症患者体内高内毒素水平和多器官衰竭及死亡率有关^[12]。内毒素吸附治疗是一种以体外血液灌流吸附柱来吸附内毒素的体外血液净化吸附治疗^[13]。体外血液净化吸附柱中填充了含有聚苯乙烯衍生物(α 氯乙酰-氨基-聚苯乙烯)的纤维, 通过共价结合作用将多粘菌素 B 固定于该纤维上, 多粘菌素 B 为与内毒素具有高亲和性的抗生素物质, 可选择性的吸附除去血液中的内毒素^[14-15]。内毒素吸附治疗通过降低循环中内毒素水平以改善脓毒症或感染性休克患者的临床症状。目前, 有研究显示内毒素吸附治疗加常规治疗可以降低腹腔内革兰氏阴性菌感染引起的感染性休克患者死亡率并且显著改善患者血流动力学和器官功能障碍^[16-18]。但其他研究结果表明内毒素吸附治疗对感染性休克患者的生存率及器官功能等没有明显改善^[19-20]。本研究为一项全国的多中心随机对照研究, 以病原菌多为革兰氏阴性菌的腹腔感染导致脓毒症或感染性休克的患者作为试验对象, 进一步验证内毒素吸附治疗应用于腹腔内革兰氏阴性菌感染致脓毒症或感染性休克患

者的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入患者 本研究为一项前瞻性、多中心、开放性、随机、平行对照研究, 纳入了 2014 年 1 月~2016 年 9 月在四川大学华西医院、新疆医科大学第一附属医院、南方医科大学珠江医院、深圳市第二人民医院、西安交通大学第二附属医院 5 家医院的肠道感染(肠穿孔等)及胆道感染等腹腔内革兰氏阴性菌感染导致的脓毒症或感染性休克。脓毒症及感染性休克的定义参考《Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012》^[21]。纳入标准: ①肠道感染(肠穿孔等)及胆道感染等腹腔感染导致脓毒症或感染性休克患者, 具体为接受手术或介入治疗后的患者且 SOFA 评分 ≥ 10 , 且循环系统 SOFA 评分 ≥ 2 。②18 周岁 \leq 年龄 \leq 75 周岁。③体重 ≥ 40 kg。④签署知情同意书。排除标准: ①外伤导致的消化道穿孔的患者。②伴有颅内出血或其他无法控制的出血症状的患者。③慢性肾功能衰竭、慢性心功能衰竭等慢性器官功能衰竭的患者。④手术无法完全去除原发灶的患者。⑤伴有 III 度以上烧烫伤的患者。⑥对多粘菌素 B 或者抗凝剂有过敏史的患者。⑦白细胞低于 $0.5 \times 10^9/L$ 或血小板计数低于 $30 \times 10^9/L$ 。⑧1 年内接受过器官移植的患者。⑨妊娠试验阳性或哺乳期的女性患者或 HIV 阳性的患者或怀疑为活动性结核患者及其他传染病患者。⑩3 个月参加过其他药物/器械临床研究的患者。本研究已在中国临床试验注册中心注册(www.chictr.org.cn, 注册号: ChiCTR-IOR-14005248)并获得四川大学华西医院伦理委员会(批准号: 2013-014)、西安交通大学第二附属医院伦理委员会(批准号: 2015-011)、深圳市第二人民医院伦理委员会(批准号: 2015-006-2)、南方医科大学珠江

医院伦理委员会(批准号:2015-ZZYXK-003)、新疆医科大学第一附属医院(批准号:D20131204-01)的批准。

1.2 随机方法 符合入组/排除标准的患者在手术或介入治疗后 72 小时内由中心随机分配到试验组或对照组,随机序列由计算机生成,且随机中心 24 小时开放。本研究为开放性试验,未使用盲法。

1.3 研究方法 各中心有丰富的体外血液净化治疗的经验,患者的治疗及监测由各个中心完成。患者随机分配到试验组除了常规疗法外,联合 2 次内毒素吸附治疗。本研究的内毒素吸附柱为多粘菌素 B 吸附柱(TORAYMYXIN,东丽株式会社,东京,日本),内毒素吸附治疗需在手术或介入治疗后 72 小时内进行,每次持续时间为 2 小时,在首次治疗结束后(24±6)小时进行第二次。连续性肾脏替代治疗(Continuous renal replacement treatment,CRRT)在本研究不做特殊规定,但 CRRT 不可与内毒素吸附治疗同时使用。内毒素吸附治疗的血管通路优先选择股静脉置管,抗凝方式首选肝素抗凝。内毒素吸附柱可以与市售大部分品牌的 CRRT 装置连接(如费森尤斯、旭化成等),使用各中心现有装置即可。常规治疗参考既往研究包括但不限于:抗生素治疗、营养支持、 γ 球蛋白、血管加压素、血流动力学监测、机械通气、代谢异常的治疗、适时的肾脏替代疗法以及其他的必要治疗^[22]。每例患者的研究周期即试验期和随访期共约为 4 周。

1.4 数据收集及观察指标 根据患者住院电子病历系统收集和记录性别、年龄等人口学特征和筛选时以及治疗后第 1 天、第 3 天、第 7 天及第 14 天的体温、血压、氧合指数、尿量、SOFA 评分等临床数据。器官功能障碍或衰竭的严重程度采用 SOFA 评分(范围,0-24;分数越低,说明器官功能越好)评价^[22]。3 天的 SOFA 评分变化是本研究的主要评价指标。次要评价指标为治疗后第 7 天、第 14 天的 SOFA 评分,及治疗后第 3 天、第 7 天及第 14 天的平均动脉压(Mean arterial pressure,MAP)、血管活性药物使用量、氧合指数、28 天死亡率及急性肾损伤(Acute kidney injury,AKI)的发生率、ICU 住院时间。AKI 定义为 48 小时内肌酐升高超过 26.5 $\mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dL);7 天内肌酐升高超过基线 1.5 倍;尿 $<0.5 \text{ mL/kg/h}$ ^[23]。安全性则根据不良事件、严重不良事件及故障发生率评估。不良事件定义为在进行研究治疗的过程中,出现的不良的医学事件(包括有临床意义的实验室检查值异常),无论是否与试验器械有因果关系。严重不良事件为导致死亡、伤残、危及生命、需要住院

治疗或延长住院时间、影响工作能力或者先天畸形中任何一种结果的不良事件。确认并记录试验组有无发生试验器械质量问题导致的故障问题,评价故障发生情况。

1.5 统计学分析 采用 SAS Ver 9.4 统计软件,以全分析集为对象进行统计分析。定量指标的描述以 $(\bar{x} \pm s)$, $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。分类指标的描述用各类的例数及百分数。主要评价指标间比较采用成组 t 检验。死亡率采用 Kaplan-Meier 法分析试验组和对照组的死亡终点事件的发生率,判断为死亡的患者包括在 28 天的研究周期内死亡以及因治疗无效、家属放弃治疗最终转归为死亡的患者。所有的统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线信息 本研究对纳入的 19 例腹腔内革兰氏阴性菌感染导致的脓毒症或感染性休克患者(8 例患者接受内毒素吸附治疗联合常规治疗,11 例患者仅接受常规治疗)实施中期数据分析。但因该产品在北美的临床试验数据分析结果显示两组患者死亡率没有明显差异,出于伦理的考虑为确保不增加受试者的风险,且患者纳入困难,遂停止患者纳入。本研究的流程所示(图 1),共 19 名患者签署知情同意,并接受随机分组,其中 11 名患者随机到对照组,8 名患者随机到试验组,见表 1。患者平均年龄分别为观察组(57.33±13.18)岁,对照组(55.08±10.60)岁,其中男性 12 例(63.16%),女性 7 例(36.84%)。两组患者平均体温分别为观察组(37.65±1.37)°C、对照组(36.65±2.93)°C;平均 SOFA 评分分别为观察组(12.13±2.23)、对照组(12.82±2.75)。其中 13 例患者(68.42%)出现白细胞异常,分别为试验组 5 例(62.50%)、对照组 8 例(72.73%),两组患者各基线平衡,均无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

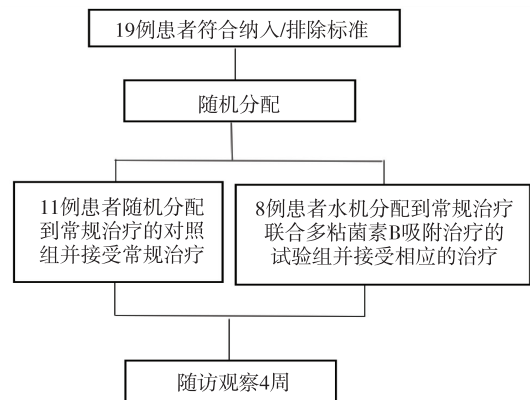


图 1 研究流程图

Figure 1 Flow chart of the study

表 1 患者基线特征 $[\bar{x} \pm s, n(\times 10^{-2}), M(P_{25}, P_{27})]$

Table 1 Baseline characteristics of all participants

变量	对照组 (n=11)	观察组 (n=8)	P
年龄/岁	55.08±10.60	57.33±13.18	0.68
性别/n			0.63
男	6 (54.55)	6 (75.00)	/
女	5 (45.45)	2 (25.00)	/
体温/℃	36.65±2.93	37.65±1.37	0.38
体重/kg	61.30±14.30	63.14±7.36	0.76
心率/(次数/分钟)	114.82±20.55	120.38±20.87	0.57
收缩压/mmHg	115.00±25.56	117.13±10.67	0.82
舒张压/mmHg	66.82±19.31	66.13±9.51	0.93
尿量/(ml/24h)	920.00 (1850.00)	1330.00 (1325.50)	0.59
白细胞异常/n	8 (72.73)	5 (62.50)	1.00
氧合指数	23.20(19.82)	16.99(19.24)	0.27
去甲肾上腺素/ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0.42±0.18	0.34±0.09	0.28
Glass 评分/分	12.30±5.12	12.88±2.64	0.86
SOFA 评分/分	12.82±2.75	12.13±2.23	0.28

2.2 疗效评价

2.2.1 主要的疗效指标评价 试验组患者的 SOFA 评分与对照组相比降低的更明显,观察组患者治疗后第 3 天的 SOFA 评分为(7.67±1.86),对照组治疗后第 3 天的 SOFA 评分为(9.88±4.73),差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2.2 次要的疗效指标评价 观察组和对照组患者治疗后第 7 天、第 14 天的 SOFA 评分分别为(7.75±4.57 vs 9.33±6.74)、(4.67±2.08 vs 11.00±4.24),观察组治疗后的 SOFA 评分在数值上明显低于对照组,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者在死亡率上没有明显差异,观察组死亡 2 例,死亡率 35.7%,对照组死亡 3 例患者,死亡率 39.4%,两组 28 天死亡率组间对比没有差异($P>0.05$),见图 2。两组患者 MAP 均在治疗开始后升高,观察组 MAP 基线为(81.53±9.97) mmHg,治疗 3 天后升高到的(92.00±7.85) mmHg、治疗 7 天后升高到(85.27±6.05) mmHg,但在治疗后 14 天下降至(79.92±16.40) mmHg,相似的结果也在对照组发现,对照组基线、第 3 天、第 7 天、第 14 天的 MAP 分别为(82.88±20.91) mmHg、(91.37±13.65) mmHg、(93.16±12.91) mmHg、(88.67±5.55) mmHg,两组不同时间的 MAP 组间对比差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者血管活性药物去甲肾上腺素的使用都随着治疗时间逐渐下降,但两组去甲肾上腺素使用量的在不同时间点对比差异无统计学意义($P>0.05$)。格拉斯评分与氧合指数结果相似,两组相应时间点的格拉斯评分和氧合指数比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。另外,两组均有患者发生 AKI,试验组为 3 例(37.50%),对照组为 2 例(18.81%)。试验组

ICU 住院时间为(13.63±9.90)天,对照组平均为(9.91±9.10)天,见表 3。

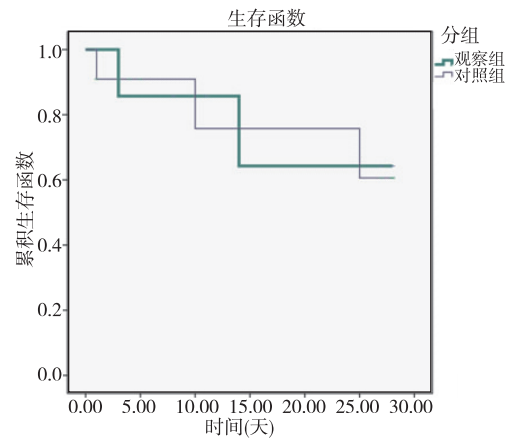


图 2 比较两组患者 28 天死亡率

Figure 2 Comparison of the 28-day mortality outcomes between two groups

2.2.3 安全性评价指标 两组均有两例患者出现严重不良事件,严重不良事件发生率分别为 18.18%、25.00%。两组患者均未出现与吸附柱相关的不良事件。所有安全指标与不良事件在两组中比较均无统计学差异($P>0.05$)。试验中未发生故障。

3 讨论

内毒素吸附治疗是一种体外血液灌流吸附治疗,通过多粘菌素 B 吸附柱吸附血液中内毒素,降低内毒素在循环血液中的累积量达到治疗脓毒症或感染性休克的作用。本研究中,与对照组相比,内毒素吸附治疗联合常规治疗组 SOFA 评分随着治疗时间的延长明显下降,但差异无统计学意义。MAP、氧合指数、血管活性药物去甲肾上腺素使用量、格拉斯评分在对照组与观察组没有明显差异。观察组患者 28 天死亡率及 AKI 发生率分别为 35.7%、37.5%,对照组分别为 39.4%、18.81%,两组患者不良事件及严重不良事件等发生率也没有明显差异。

内毒素是菌体裂解后释放出的一种毒素,是革兰氏阴性菌的细胞壁成分,化学成分为磷脂多糖-蛋白质复合物^[24]。内毒素在革兰氏阴性杆菌导致脓毒症的过程中起着重要的作用,内毒素吸附治疗相比于常规治疗,可以直接吸附循环血液中的内毒素,降低内毒素累积量,从而缓解脓毒症或感染性休克的症状,改善预后并提高患者生存率^[25]。本研究中,对于腹腔内革兰氏阴性菌感染致脓毒症或感染性休克,常规治疗联合内毒素吸附治疗仅仅可明显降低患者 SOFA 评分,改善患者器官衰竭,并未发现明显改善患者的死亡率^[26-27]。出现这一结果可能原因是因为本研究虽然是

表 2 主要的终点指标和次要终点指标结果

Table 2 Summary of the primary end point and second end point for all participants

变量	基线			3 天		
	对照组	观察组	P	对照组	观察组	P
n	11	8		8		
SOFA/分	12.82±2.75	12.13±2.23	0.57	9.88±4.73	7.67±1.86	0.30
n	11	8		9	6	
平均动脉压/mmHg	82.88±20.91	81.53±9.97	0.86	91.37±13.65	92.00±7.85	0.92
n	11	7		9	6	
去甲肾上腺素/ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0.42±0.18	0.34±0.09	0.29	0.07±0.13	0.22±0.34	0.29
n	11	8		8	6	
氧合指数	26.08±12.63	20.23±11.22	0.27	28.63±10.03	27.19±11.31	0.85
n	10	8		9	6	
Glass 评分/分	12.30±5.12	12.88±2.64	0.78	13.33±2.78	15.00±0.00	0.17

变量	7 天			14 天		
	对照组	观察组	P	对照组	观察组	P
n	6	4		2	3	
SOFA/分	9.33±6.74	7.75±4.57	0.69	11.00±4.24	4.67±2.08	0.10
n	6	5		3	4	
平均动脉压/mmHg	93.16±12.91	85.27±6.05	0.24	88.67±5.55	79.92±16.40	0.42
n	6	6		4	3	
去甲肾上腺素/ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0.03±0.04	0.05±0.08	1.00	0.00±0.00	0.03±0.06	0.39
n	6	6		3	4	
氧合指数	25.42±9.10	27.64±16.44	1.00	35.96±7.39	29.01±15.81	0.86
n	6	6		4	3	
Glass 评分/分	13.83±2.86	15.00±0.00	0.34	13.75±2.50	15.00±0.00	0.44

表 3 其他次要终点指标及不良事件

Table 3 Other second end outcomes and adverse event

变量	对照组 (n=11)	观察组 (n=8)	P
急性肾损伤	2 (18.18)	3 (37.50)	0.60
ICU 住院时间/天	9.91±9.10	13.63±9.90	0.30
不良事件	1 (9.09)	0	1.00
严重不良事件	2 (18.18)	2 (25.00)	1.00
与吸附柱相关的不良事件	0	0	—

多中心研究,但总共纳入患者 19 例,其中仅有 8 例患者接受内毒素吸附治疗联合常规治疗,我们认为有限的样本量是导致死亡率和 SOFA 评分在试验组和对照组没有统计学差异的主要原因。

目前全球已上市的内毒素吸附治疗的吸附柱主要有多粘菌素 B 吸附柱和 oXiris 2 种,本研究采用的内毒素吸附柱为多粘菌素 B 吸附柱,所以主要与多粘菌素 B 吸附柱为主的内毒素吸附治疗脓毒症的研究比较。一项来自法国的多中心随机研究比较了 243 例急诊手术后的腹膜炎和感染性休克患者使用多粘菌素 B 血液灌流治疗和常规治疗结果发现,多粘菌素 B 血液灌流组患者 28 天死亡率与常规治疗无显著差异,患者治疗后 90 天死亡率和治疗一周后器官功能障碍变化等也无显著差异^[19]。除此之外,美国的一篇多中心随机对照,纳入 450 例脓毒症休克和高内毒素活性患者,结果显示使用多粘菌素 B 吸附柱的内毒素吸附治疗加常规药物治疗与假手术加常规药物治疗

相比,并不能降低患者 28 天的死亡率^[26]。但是,对试验中 $0.6 \leq$ 内毒素活性测定 < 0.9 、多器官功能衰竭 > 9 ($n=194$) 的患者进行进一步分析后,内毒素吸附治疗组 28 天死亡率为 26% ($n=88$)、安慰剂对照组 37% ($n=106$),两组具有统计学差异 ($P < 0.05$)。日本的一项回顾性研究显示,使用多粘菌素 B 吸附柱的内毒素吸附治疗对总体研究人群或任何研究亚组的腹部感染性休克患者没有生存益处^[18]。上述三个研究结果均与本研究结果一致。另一方面,一项意大利的多中心研究,随机比较 64 例术后脓毒症或感染性休克患者早期使用多粘菌素 B 吸附柱的内毒素吸附治疗与常规治疗相比,内毒素吸附治疗可在术后 72 小时内降低患者 SOFA 评分,增加平均动脉压,降低血管加压素使用量,并改善器官功能障碍,在调整 SOFA 评分后,内毒素吸附治疗也可提高患者 28 天生存率^[16]。该研究在 SOFA 评分的结果上与本研究一致,但死亡率与 MAP 的变化与本研究不同。但该研究有几个值得注意的地方:①该研究没有报道患者纳入标准。②该研究的观察终点指标仅为 MAP 和血管加压素指数,且这项研究并没有显示死亡率的降低,仅在调整 SOFA 评分后观察到 28 天死亡率的降低。③纳入的患者人数较少 ($n=64$),对照组的死亡率较高 (53%)。

本研究是亚洲唯一的一个关于内毒素吸附治疗应用于腹腔内革兰氏阴性菌感染致脓毒症或感染性

休克患者的多中心随机对照研究。但也存在一定的局限性,包括:①因研究中断,本研究纳入患者仅仅 19 例,接受内毒素吸附治疗的患者只有 8 例,样本量较少。但有限的样本量已显示出内毒素吸附治疗在脓毒症中降低患者 SOFA 评分的趋势。②纳入患者未检测循环血液中内毒素的含量,因此无法评估治疗前后脓毒症或感染性休克患者循环中内毒素变化情况。③本研究的对照组为常规治疗,忽略了内毒素吸附治疗因插管、抗凝等因素对患者预后的影响。

4 结论

在腹腔内革兰氏阴性菌感染致脓毒症或感染性休克患者中,内毒素吸附治疗相对于常规治疗,有降低患者 SOFA 评分的趋势,但差异无统计学意义,同时不能有效降低患者死亡率,目前需要进一步的研究来验证内毒素吸附治疗在脓毒症或感染性休克患者中的作用。

【参考文献】

- [1] HUANG M, CAI S, SU J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5376.
- [2] NAPOLITANO L M. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2018, 19(2): 117-125.
- [3] FLEISCHMANN C, SCHERAG A, ADHIKARI N K, *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.
- [4] RUDD K E, JOHNSON S C, AGESA K M, *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: a analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211.
- [5] CECCONI M, EVANS L, LEVY M, *et al.* Sepsis and septic shock[J]. *Lancet*, 2018, 392(10141): 75-87.
- [6] FONT M D, THYAGARAJAN B, KHANNA A K. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making[J]. *The Medical clinics of North America*, 2020, 104(4): 573-585.
- [7] HOWELL M D, DAVIS A M. Management of Sepsis and Septic Shock[J]. *Jama*, 2017, 317(8): 847-848.
- [8] 安东. 脓毒症的治疗进展[J]. *继续医学教育*, 2021, 35(05): 80-82.
- [9] HANBERGER H, ANTONELLI M, HOLMBOM M, *et al.* Infections, antibiotic treatment and mortality in patients admitted to ICUs in countries considered to have high levels of antibiotic resistance compared to those with low levels[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 513.
- [10] 徐萍. ICU 老年脓症患者肺部感染病原菌分布及耐药性分析[J]. *当代医学*, 2021, 27(22): 176-177.
- [11] 刘海冰, 张悦, 陈建国, 等. PCT、CRP 及内毒素对血流感染致病菌类型鉴别能力的研究[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(14): 1985-1988.
- [12] 彭婷婷, 刘云红, 轩凯. 脓症患者炎症因子与内毒素变化和细菌类型及病情的关系研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(4): 487-491. 11.
- [13] 姜建明, 李设桥, 梁达星. 血液净化内毒素吸附剂的研究进展[J]. *广东化工*, 2020, 47(17): 86-87, 84.
- [14] 李永桂, 杨正根, 胡家亮, 等. 血液净化用内毒素亲和吸附剂的制备研究[J]. *广东化工*, 2017, 44(12): 96-98.
- [15] 韩莉, 唐雪, 汤曦, 等. 多粘菌素 B 吸附柱治疗脓毒症休克 1 例[J]. *临床急诊杂志*, 2015, 16(08): 643-645.
- [16] CRUZ D N, 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.
- [17] 王娟, 卫润润, 张丽萍, 等. OXiris-内毒素吸附技术治疗脓毒症/脓毒性休克患者疗效观察[J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(2): 224-225.
- [18] IWAGAMI M, YASUNAGA H, DOI K, *et al.* Postoperative polymyxin B hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock: a propensity-matched analysis[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(5): 1187-1193.
- [19] PAYEN D M, GUILHOT 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.
- [20] DELLINGER R P, BAGSHAW S M, 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.
- [21] DELLINGER R P, LEVY M M, RHODES A, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2012[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2): 580-637.
- [22] VINCENT J L, MORENO R, TAKALA J, *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine[J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22(7): 707-710.
- [23] DISEASE K. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group[J]. *Kidney Int*, 2012, 2: 1-138.
- [24] HURLEY J C. The Role of Endotoxin in Septic Shock[J]. *JAMA*, 2019, 321(9): 902-903.
- [25] 李秋霞. 血清 PCT、内毒素动态变化与感染型脓症患者病情严重程度的相关性[J]. *辽宁医学杂志*, 2020, 34(2): 9-11.
- [26] SAITO N, SUGIYAMA K, OHNUMA T, *et al.* Efficacy of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion for patients with septic shock caused by Gram-negative bacillus infection[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173633.
- [27] 冉晓, 李树生. 内毒素吸附治疗脓毒症的研究进展[J]. *中国血液净化*, 2019, 18(2): 134-136.

(收稿日期: 2021-06-29; 修回日期: 2022-01-15; 编辑: 张翰林)