

· 综述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.03.12

血液吸附治疗在体外循环中的应用

王 钊, 宝 玉

[摘要]: 血液吸附(HA)是一项安全有效的血液治疗技术,具有吸附炎症因子,改善患者各项代谢指标的功能,近年来被多个国家应用于体外循环技术当中。本文就目前国内外的研究报道进行综述,探讨 HA 对心脏手术患者炎症因子水平、血流动力学以及预后的影响。

[关键词]: 血液吸附;体外循环;炎症因子;血流动力学

The application of hemoadsorption in cardiopulmonary bypass

Wang Zhao, Bao Yu

Department of Central Laboratory, Yan'an Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Kunming 650051, China

[Abstract]: Hemoadsorption (HA) is a safety and effective blood therapy technology, which can adsorb inflammatory factors and improve metabolic indexes of patients. In recent years, it has been used in cardiopulmonary bypass (CPB) at different countries. In this review, we summarized domestic and foreign research to explore the effect of HA on the levels of inflammatory factors, hemodynamics and postoperative prognosis of patients after cardiac surgery.

[Key words]: Hemoadsorption; Cardiopulmonary bypass; Inflammatory factor; Hemodynamics

心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)技术常引起心脏术后患者全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome SIRS), Mac Callum 等对 2 764 名接受心脏手术患者的调查显示,术后 24 h 内 SIRS 发生率高达 96.2%^[1],近年来随着外科技术提高和材料的改进,该比例有所下降,在不同研究机构中报道 SIRS 的发生率约为 20%~40%^[2-3]。严重的 SIRS 可导致脓毒血症与术后各器官并发症密切相关,包括血管麻痹综合征(vasoplegia syndrome, VS)、急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)、亚临床心肌损伤和肝功能异常等^[4]。

CPB 术后发生 SIRS 与其他炎症反应过程一样,可以通过激活纤溶系统、补体系统和血小板等释放大量的炎症因子而引起一系列炎症级联反应。同时 CPB 术中还存在内毒血症、缺血再灌注损伤、血管内皮通透性增高等其他因素,使得机体难以维持自身免疫平衡状态,持续增高的炎症因子加剧了上述损伤,对 CPB 术后患者预后造成不良影响。因此只有针对多种炎症途径的有效干预措施才能为临床预

后带来益处^[5]。

血液吸附(hemoadsorption, HA)是一项安全可行的血液治疗技术,能在免疫炎症失衡状态的疾病中取得良好的疗效。目前,文献报道常用于心脏手术中的 HA 装置包括 CytoSorb、HA380。CytoSorb 由表面覆盖聚乙烯吡咯烷酮涂层的苯乙烯-二乙烯基苯多孔微球组成,能清除 5~60 kDa 的中分子量范围内的物质。自 2011 年起在欧洲获得批准上市,目前已被应用于脓毒血症、肾脏衰竭、危急重症、心脏手术等多个领域^[6-8]。HA380 是国内专为患有心脏病的危重患者进行体外血液净化治疗而设计的,该装置采用苯乙烯-二乙烯苯树脂作为吸附材料,可吸附分子量为 10~60 kDa 的物质,具有吸附速率快、容量大的特点^[9]。CytoSorb 与 HA380 具有良好的生物相容性和安全性,在心脏术中和术后使用时与不良事件发生率增加无关,没有导致机械性溶血,对血小板无影响,同时也没有发生需要治疗的凝血功能障碍^[10-12],因此 HA 治疗装置在临床应用中是安全可行的。目前已有的文献报道中建议 HA 治疗应在炎症产生时尽早使用,可对患者产生最大的治疗效益^[13]。

作者单位:650051 昆明,昆明医科大学附属延安医院心脏大血管外科

1 血液吸附治疗的作用

HA 装置在心脏术中可连接在 CPB 旁路,术后可单独或与连续肾脏替代(continuous renal replacement therapy, CRRT)治疗连用^[13]。文献报道 HA 在心脏手术中主要作用如下:①对炎性因子的清除作用;②对减少血管活性药物使用和稳定血流动力学的作用;③其他:对血浆游离血红蛋白(plasma-free hemoglobin, pfHb)的清除及对血清乳酸的影响作用。

1.1 对炎性因子的清除作用 促炎性细胞因子水平升高通常与心脏手术后的负性结局相关,广泛的研究报道 CPB 术后升高的炎性因子主要为白细胞介素(interleukin, IL)-1 IL-6, IL-8, IL-10、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、TNF- β ,其他常见的炎性介质包括 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等。在一系列对感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)患者的观察性研究中显示术中 HA 治疗能使 IL-6、IL-8 在术后 24 h 内下降,并维持在一个较低范围内^[14-15]。而在术中和术后连续使用 HA 可以使感染程度更重的 IE 患者在 ICU 期间炎性因子平稳降低,可改善 CPB 术后合并 AKI 患者的预后^[16]。对于非 IE 瓣膜手术的患者,HA 治疗也有良好的疗效,在 HA 治疗组中 IL-6, IL-8, IL-10 显著降低,通过广义估计方程(generalized estimating equation, GEE)模型观察发现 IL-6, IL-10 在 HA 治疗组和对照组间具有显著差异性^[17],HA 对减低炎性因子水平有效果^[14-17]。但是,HA 治疗在 CPB 中对炎症参数的影响研究结果并不一致。两项单中心随机对照研究报道在术中使用 Cytosorb 进行 HA 治疗与对照组相比,IL-6、IL-8、CRP、PCT 等各项结果均无统计学差异,认为 HA 治疗对降低 CPB 术后炎性因子水平并无实际效用。因此,不建议在常规心脏手术中使用 HA 治疗^[18,10]。另外两项病例对照研究中显示在 HA 治疗组中 CRP、PCT 炎症参数有更快恢复的趋势,认为 HA 治疗可能对改善 CPB 术后炎症状态有益处,但这些炎症参数在 HA 治疗组和对照组间并无差异^[19-20]。综合各篇报道,分析结果差异的原因可能有如下几点:①HA 作用具有炎性因子浓度负荷,Bernardi 等^[18]的研究中 IL 水平在术前和术后都处于较低范围,监测到的最高 IL-6 水平小于 200 ng/L,而在 Trager^[15]研究中 IE 患者基线 IL-6 和 IL-8 水平分别在 500~10 000 ng/L 之间和 50~

1 000 ng/L 之间。②CPB 引起的细胞因子激活是不均匀的,不同手术类型的患者具有个体差异性,在 IE、风湿性瓣膜疾病,合并有肾损伤、肝损伤的心脏病患者中 HA 似乎能取得更佳效果;③目前各篇报道的病例数都较少,需要进行更大范围的随机对照研究,来明确 HA 对炎性因子的清除作用。

1.2 对减少血管活性药物和稳定血流动力学的作用 CPB 术后血流动力学不稳定是多种因素共同作用的结果,在心功能逐渐恢复的情况下,仍然有部分患者出现血管扩张,血压持续降低的症状,此时通常需要大量的血管活性药物的支持,通过监测全身血管阻力(systemic vascular resistance, SVR)、心指数、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)等指标,可诊断 VS。目前研究表明,VS 在 CPB 术中和术后均可发生,其机制与 CPB 导致的 SIRS 密切相关^[21]。与炎性因子的清除不同,HA 治疗在大多数文献报道中都呈现出一个良好的结果,即能够稳定术后患者血流动力学参数,减少血管活性药物的使用。Haidari 等^[20]评估了二尖瓣受累 IE 患者术后 24 h 内的 SVR,与对照组相比 HA 治疗组中 SVR 术后升高更加明显;去甲肾上腺素和肾上腺素的用量也相应的减少,组间差异均具有统计学意义。He 等^[17]研究显示 HA 治疗组的 MAP 值在术后 6 h,24 h 恢复更高,通过 GEE 模型比对两组间的 MAP 变化存在显著差异,认为 HA 治疗有利于 CPB 术后患者恢复稳定的血压。另外在 IE 的各项报道中,一致认为 HA 治疗能够减少 IE 术后患者在 ICU 中儿茶酚胺(catecholamines, CA)的使用剂量以及时间。Trager 的报道中在停止使用 CA 药物后,患者的血流动力学能持续稳定,没有出现低血压复发的病例。作者认为,细胞因子水平的降低与术中和术后血流动力学参数的稳定平行、CA 药物支持的减少和 MAP 的增加表明 HA 治疗有利于稳定 IE 术后患者的血流动力学状况^[14-15]。

1.3 其他作用

1.3.1 对 pfHb 的清除作用 在 CPB 期间,负压抽吸、血液稀释不足以及血液通过人工血液回路引起的剪切应力都可导致红细胞损伤和溶血,致使循环 pfHb 水平升高。当 pfHb 水平超过自身清除能力就可引起补体系统和炎症系统激活,通过直接毒性作用和间接作用导致 CPB 术后患者多个器官功能损伤^[22]。Gleason 等^[23]在择期心脏手术患者中使用两个并行的 CytoSorb 装置,证实 HA 治疗能够降低 pfHb 浓度。尤其是在接受联合瓣膜置换或二次瓣

膜手术的患者中,随着 CPB 时间的延长,pHb 在治疗组中下降明显低于对照组,组间具有统计学差异。

1.3.2 对血清乳酸的影响 血清乳酸是监测体内代谢的重要指标,与心脏术后患者的预后密切相关^[24]。乳酸清除率能够反映血清乳酸生成与分解的动态变化,临床上常与其他指标联用评估危重症患者的预后。一项前瞻性研究中报道 HA 治疗能显著提高难治性脓毒症休克患者的乳酸清除率。该研究中使用了 CytoSorb 联合 CRRT 作为 HA 治疗方式,由于血清乳酸是小分子水溶性阴离子,CytoSorb 本身对其影响极小,因此 HA 是否通过改善机体自身的乳酸代谢途径来降低血清乳酸水平还需进一步探究^[25]。但目前,心脏手术的相关报道中尚未观察到血清乳酸在 HA 治疗和对照组间的差异性。

2 HA 治疗对 CPB 术后患者预后的影响

感染是心脏手术后常见的并发症,严重的 SIRS 常使患者机械通气时间延长,增加 ICU 住院天数,最终与患者术后死亡率相关^[26]。有研究比较了术中单独使用 HA 治疗与术中加术后连用 HA 治疗两组 IE 患者的预后,尽管第二组的患者感染程度更重,ICU 住院时间较长,但第二组与第一组患者相比 ICU 以及 90 天存活率相同。作者认为,HA 在术后持续治疗能改善 IE 合并 AKI 患者的预后^[16]。另外,在针对二尖瓣受累 IE 患者进行病例对照分析发现,术中接受 HA 治疗的患者,仅有 5 例在术后发生脓毒症且经治疗后全部存活,而对照组共有 11 例发生脓毒症,其中 5 例死亡。研究指出心脏术中使用 HA 治疗可降低该人群术后脓毒症发病率及脓毒症相关死亡率^[20]。除 IE 患者外,心脏移植的研究中也表明 HA 治疗可使移植术后患者行 CRRT 的频率降低,缩短了机械通气和 ICU 住院的时间^[19]。与上述研究一致,国内报道 HA 治疗组的机械通气时间和 ICU 停留时间相对较短,并且与对照组相比,HA 治疗组降低了术后肝酶指标(谷丙转氨酶、谷草转氨酶)以及血清肌酐,表明 HA 治疗对改善术后肝肾功能有益^[17]。然而,在 Bernardi 和 Poli 的两篇小样本随机对照研究中指出 HA 治疗对患者的预后没有影响,其评价指标包括机械通气持续时间、ICU 住院时间、AKI 发生率以及 30 天死亡率,这些方面在治疗组和对照组中均无统计差异^[10,18]。因此,HA 治疗对 CPB 术后的影响是需要被进一步研究讨论的,Redant 等^[27]建议在术前就有 SIRS 高风险的患者中使用 HA 治疗,也许能够取得良好的效果,如 IE 患者、败血症或手术时间较长的

复杂心脏手术。

3 展望

为了验证 HA 联合 CPB 技术是否能真正地减少 CPB 术后 SIRS 的发生率,改善患者的预后。不同国家的临床中心正在从 HA 的几个重要作用方面开展随机对照试验,包括心脏手术期间使用 CytoSorb 对术后 AKI、住院时间和死亡率的影响^[28]。同时针对 IE 患者,通过评估其术后炎性介质、血浆游离 DNA、序灌器官衰竭评分及 30 d 内死亡率,观察 CytoSorb 在 IE 术后人群中的疗效^[29]。另外,考虑到深低温停循环能加剧术后炎症并对手术结果产生负面影响,我国学者对急性 A 型主动脉夹层使用 HA380,观察对比炎性因子、凝血参数、血液制品用量、住院时间、术后并发症和全因死亡率等在 HA 治疗组和对照组之间的差异^[30],以期证实 HA 用于心脏手术的实际效用。

目前仅有极少数研究报道 CPB 联合 HA 能带来不良的预后^[31],大多数研究中心认为常用的两种 CPB 联合 HA 装置(CytoSorb、HA380)都具有良好的生物相容性和安全性,但仍需注意到 HA 对标准治疗下各类药物(肝素、抗生素、抗凝药物)的影响参考^[32-34]。迄今为止,CPB 期间使用白细胞过滤、内毒素吸附、超滤等方法清除炎性因子,但在改善临床结果方面未显示出显著效果^[4],CPB 联合 HA 治疗是一种新的技术手段,其在心脏手术中的应用价值仍需被进一步的研究。

参考文献:

- [1] MacCallum NS, Finney SJ, Gordon SE, *et al*. Modified criteria for the systemic inflammatory response syndrome improves their utility following cardiac surgery[J]. *Chest*, 2014, 145(6): 1197-1203.
- [2] Squicciarro E, Labriola C, Malvindi PG, *et al*. Prevalence and clinical impact of systemic inflammatory reaction after cardiac surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(6): 1682-1690.
- [3] Boehne M, Sasse M, Karch M, *et al*. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: incidence, risk factors, and clinical outcome [J]. *J Card Surg*, 2017, 32(2): 116-125.
- [4] Giacinto O, Satriano U, Nenna A, *et al*. Inflammatory response and endothelial dysfunction following cardiopulmonary bypass: pathophysiology and pharmacological targets [J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2019, 13(2): 158-173.
- [5] Evora PR, Bottura C, Arcencio L, *et al*. Key points for curbing cardiopulmonary bypass inflammation[J]. *Acta Circa Bra*, 2016, 31 Suppl 1: 45-52.
- [6] Poli EC, Rimmele T, Schneider AG. Hemoadsorption with Cy-

- toSorb[®][J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(2): 236-239.
- [7] Akil A, Ziegeler S, Reichelt J, *et al*. Combined use of CytoSorb and ECMO in patients with severe pneumogenic sepsis[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 69(3): 246-251.
- [8] 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): 317-325.
- [9] Montin DP, Ankawi G, Lorenzin A, *et al*. Biocompatibility and cytotoxic evaluation of new sorbent cartridges for blood hemoperfusion[J]. *Blood Purif*, 2018, 46(3): 187-195.
- [10] Poli EC, Alberio L, Bauer-Doerries A, *et al*. Cytokine clearance with CytoSorb[®] during cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 108-119.
- [11] Bernardi MH, Rinoesl H, Ristl R, *et al*. Hemoadsorption does not have influence on hemolysis during cardiopulmonary bypass[J]. *ASAIO J*, 2019, 65(7): 738-743.
- [12] Wang YT, Fu JJ, Li XL, *et al*. Effects of hemodialysis and hemoperfusion on inflammatory factors and nuclear transcription factors in peripheral blood cell of multiple organ dysfunction syndrome[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(4): 745-750.
- [13] 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.
- [14] Trager K, Fritzier D, Fischer G, *et al*. Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoadsorption: a case series[J]. *Int J Artif Organs*, 2016, 39(3): 141-146.
- [15] Trager K, Skrabal C, Fischer G, *et al*. Hemoadsorption treatment of patients with acute infective endocarditis during surgery with cardiopulmonary bypass—a case series[J]. *Int J Artif Organs*, 2017, 40(5): 240-249.
- [16] Kuhne LU, Binczyk R, Rieß FC. Comparison of intraoperative versus intraoperative plus postoperative hemoadsorption therapy in cardiac surgery patients with endocarditis[J]. *Int J Artif Organs*, 2019, 42(4): 194-200.
- [17] He Z, Lu H, Jian X, *et al*. The efficacy of resin hemoperfusion cartridge on inflammatory responses during adult cardiopulmonary bypass[J]. *Blood Purif*, 2021, 9(1): 1-7.
- [18] Bernardi MH, Rinoesl H, Dragosits K, *et al*. Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery—a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent[J]. *Crit Care*, 2016, 20: 96-109.
- [19] Nemeth E, Kovacs E, Racz K, *et al*. Impact of intraoperative cytokine adsorption on outcome of patients undergoing orthotopic heart transplantation—an observational study[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(4): e13211.
- [20] Haidari Z, Wendt D, Thielmann M, *et al*. Intraoperative hemoadsorption in patients with native mitral valve infective endocarditis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 110(3): 890-896.
- [21] Ortoleva J, Shapeton A, Vanneman M, *et al*. Vasoplegia during cardiopulmonary bypass: current literature and rescue therapy options[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, 34(10): 2766-2775.
- [22] Vermeulen Windsant IC, Hanssen SJ, Buurman WA, *et al*. Cardiovascular surgery and organ damage: time to reconsider the role of hemolysis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142(1): 1-11.
- [23] Gleason G, Argenziano M, Bavaria JE, *et al*. Hemoadsorption to reduce plasma-free hemoglobin during cardiac surgery: results of REFRESH I pilot study[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Winter*, 2019, 31(4): 783-793.
- [24] 章晓华,熊卫萍,庄建. 血浆乳酸水平与成人心脏手术预后关系[J]. *中国体外循环杂志*, 2018, 16(6): 351-356.
- [25] Friesecke S, Stecher SS, Gross S, *et al*. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study[J]. *J Artif Organs*, 2017, 20(3): 252-259.
- [26] Kats S, Schonberger JP, Brands R, *et al*. Endotoxin release in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: pathophysiology and possible therapeutic strategies. An update[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39(4): 451-458.
- [27] Redant S, Legrand M, Langman Y, *et al*. Hemoadsorption efficacy for uncomplicated high-risk cardiac surgery[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 343-344.
- [28] 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.
- [29] Diab M, Platzer S, Guenther A, *et al*. Assessing efficacy of CytoSorb haemoadsorber for prevention of organ dysfunction in cardiac surgery patients with infective endocarditis: REMOVE-protocol for randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(3): e031912.
- [30] Yang J, Ji D, Zhu YQ, *et al*. Hemoperfusion with HA380 in acute type A aortic dissection patients undergoing aortic arch operation (HPAO): a randomized, controlled, double-blind clinical trial[J]. *Trials*, 2020, 21(1): 954-963.
- [31] Santer D, Miazza J, Koechlin L, *et al*. Hemoadsorption during cardiopulmonary bypass in patients with endocarditis undergoing valve surgery: a retrospective single-center study [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 564-575.
- [32] Godi I, Lorenzin A, Rosa SD, *et al*. Vancomycin adsorption during in vitro model of hemoperfusion with HA380 cartridge[J]. *Nephron*, 2021, 145(2): 157-163.
- [33] Hassan K, Kannmacher J, Wohlmuth P, *et al*. Cytosorb adsorption during emergency cardiac operations in patients at high risk of bleeding[J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 108(1): 45-51.
- [34] Schneider AG, Andre P, Scheier J, *et al*. Pharmacokinetics of anti-infective agents during CytoSorb hemoadsorption [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10493.

(收稿日期:2021-07-12)

(修订日期:2021-08-04)