配对血浆滤过吸附治疗重症急性胰腺炎的随机对照研究

何朝生[1,2]，史 伟[2*]，梁馨苓[2]，叶智明[2]，章 斌[2]，刘双信[2]，马建超[2]，冯仲林[2]
(1.南方医科大学,广东 广州 510515; 2.广东省人民医院肾内科//广东省医学科学院, 广东 广州 510080)

摘 要:【目的】观察配对血浆分离吸附法(CPFA)对重症急性胰腺炎(SAP)患者病情发展的影响、临床疗效和安全性,并探讨其治疗机制。【方法】将 30 例重症急性胰腺炎(SAP)患者随机分为两组,治疗组 15 例采用 CPFA 技术治疗,对照组 15 例采用常规连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)治疗,所有患者均在 ICU 监护中,30 例患者比较治疗过程的平均动脉压、PaO_2/FiO_2、TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-10、肝肾功能生化指标、血、尿淀粉酶、临床改善程度以及 APACHEⅡ评分的改善,同时观察治疗的副作用,同时随访病人的预后,统计分析其存活率。【结果】两组间治疗前病情的严重程度基本无差异($P < 0.05$),CPFA 治疗组患者在治疗平均动脉压、PaO_2/FiO_2 明显上升($P < 0.05$),促炎症因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 等因子明显降低($P < 0.05$),抗炎症因子 IL-10 增加($P < 0.05$),与对照组相比均有统计学差异($P < 0.05$),治疗组治疗后 APACHEⅡ评分呈下降趋势,至第 10 天明显低于治疗前和对照组($P < 0.05$),治疗组未发生休克、出血、过敏等严重并发症,耐受好,并发症的发生率无统计学差异(与对照组相比);治疗组存活率 12/15(80%)明显高于对照组 7/15(46.7%;$P < 0.05$)。【结论】CPFA 可有效调整机体的免疫功能,改善重症急性胰腺炎患者的预后,提高存活率,而且无明显不良反应,值得在临床上推广。

关键词:配对血浆分离吸附法,连续性血液净化,重症急性胰腺炎。
中图分类号:R576 **文献标志码**:A **文章编号**:1672-3554(2015)06-0877-06

Randomized Controlled Trial of Coupled Plasma Filtration Adsorption for Treatment of Patients with Severe Acute Pancreatitis

HE Chao-sheng[1,2], SHI Wei[2], LIANG Xin-ling[2], YE Zhi-ming[2], ZHANG Bin[2], LIU Shuang-xin[2], MA Jian-chao[2], FENG Zhong-lin[2]
(1.Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2.Department of Nephrology, Guangdong General Hospital, and Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)
Corresponding to: SHI Wei, E-mail: weishi_gz@126.com

Abstract:【Objective】We designed this study to evaluate efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) for treatment of SAP patients, and to approach the therapeutic mechanism. 【Methods】 30 patients with SAP were randomly divided into two groups: CPFA group (group 1, $n = 15$) and CVVH group (group 2, $n = 15$). All the patients received successive 10 days blood purification treatment. Clinical indicators, including changes in the vital signs, biochemical parameters, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-10, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score were detected prior to or after the intervention, the results were compared between the two groups. The feasibility and the survival rate were evaluated. 【Results】 Compared to group 2, oxygenation index (PaO_2/FiO_2), mean arterial pressure (MAP), serum amylase and blood urine nitrogen showed significant differences (all $P < 0.01$) and serum TNF-α, IL-1β, IL-6 were reduced and IL-10 was elevated with time in group 1 (all $P < 0.01$). Electrolyte and acid-base balance did not showed significant differences at before and 10days treatment with CPFA compared to CVVH ($P > 0.05$). No therapy-related adverse reactions were noted in both 2 groups. Twenty-eight day survival rate of group 1 was higher than that in group 2〔80% (12/15) vs 46.7% (7/15), $P < 0.05$〕.【Conclusion】CPFA was an effective and safe method for treatment of SAP patients, the mechanism being related to its effect on regulating the level of cytokines and serum amylase.

Key words: coupled plasma filtration adsorption; continuous veno-venous hemofiltration; severe acute pancreatitis.
[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2015, 36(6): 877-882]

收稿日期:2015-07-01
基金项目:广东省科技计划项目(2014A020209001)
作者简介:何朝生,主任医师,博士研究生,研究方向:血液净化治疗,E-mail:hcs_gz@139.com; * 史伟,通信作者,教授,博士生导师,研究方向:肾小球疾病与血液净化,E-mail:weishi_gz@126.com

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)约占所有急性胰腺炎的 20%。临床上患者多有明显的腹痛、腹胀等体征和(或)伴有全身其他器官功能障碍,胰腺多有坏死,病情危重,死亡率高,死亡率高达 20% ~ 30%,占所有急性胰腺炎的 90%以上的死亡比例,目前临床上治疗 SAP 倾向于非手术综合性治疗[1]。近年来,人们逐渐认识到,全身性炎症反应综合征(systematic inflammatory response syndrome,SIRS)在 SAP 的发病发展机制中起到重要作用。在胰腺炎的发生发展中,特别是 SAP 早期或激发严重感染时,炎症反应是关键,最早升高的 TNF-α 可刺激机体释放其他多种细胞因子,引起连锁放大反应,即所谓的"瀑布样的级联反应"。这些炎症介质和细胞因子的增多[2-3]可引起肠源性感染诱发 SIRS,脓毒血症甚至多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)。从重症急性胰腺炎的发病过程可以看出,机体过度的炎症反应在 SAP 的发生发展机制中起到非常重要的作用。对于这样一个循环扩增的炎症介质网络,如何有效清除患者的炎症因子和细胞因子,纠正机体的免疫紊乱,是治疗是否成功的关键。配对血浆分离吸附法(coupled plasma filtration adsorption,CPFA)是指全血先由血浆分离器分离出血浆,被滤出的血浆经吸附剂吸附后回输体内,借此清除炎症介质和细胞因子等中大分子物质[4]。我们采用随机对照法研究了 CPFA 治疗 15 例 SAP 患者,以常规连续性静脉-静脉血液滤过(continuous venous-venous hemofiltration,CVVH)治疗为对照组,取得了不错的疗效,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例资料

选择 2004 年 1 月至 2010 年 9 月就诊于广东省人民医院的 SAP 30 例,女性 13 例,男性 17 例,年龄 23 ~ 69(46.2 ± 14.5)岁,所有患者均在 ICU 监护中,均符合 SAP 的诊断标准[5],30 例病人治疗前并发症为:全身炎症反应综合征(SIRS)30 例,占 100%;ARF 30 例,占 100%;上消化道出血 9 例,占 30%;ARDS 6 例,占 20%;心衰/肺水肿 6 例,占 20%。

1.2 观察指标及检测方法

所有患者记录每天治疗前和治疗后的平均动脉压(MAP)、PaO_2/FiO_2、TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-10、肝肾功能生化指标、APACHE Ⅱ 评分及临床症状改善程度,同时观察治疗的不良反应,进行治疗安全性的评价。其中 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-10 采用放射免疫法检测(北京北方生物技术研究所)。

1.3 治疗方法

除内科常规治疗及对症支持治疗外,所有患者随机分为 2 组,第 1 组 15 例患者每天给予 CPFA 治疗,连续 10 d,第 2 组 15 例患者每天给予常规的 CVVH 治疗作为对照组,患者均建立临时血管通路,其中股静脉置管 20 例,锁骨下静脉置管 5 例,颈内静脉置管 5 例。

1.3.1 CPFA 具体方法每天给予 CPFA 治疗,使用 2 台 Baxter BM25/Aquarius 机器串联,先按血浆置换模式连接管路,使用 50 g/L 葡萄糖溶液 500 mL 预冲洗吸附灌流器(珠海丽珠 HA330 型树脂灌流器),开始治疗时给予血浆 200 mL,预防引血时血容量不足、血压下降。动脉端引血尽量排空肝素盐水,通过血浆分离器(聚丙烯 P2S 0.5 m^2 血浆分离器,费森尤斯)分离出来的血浆,经过吸附灌流器吸附后流入静脉端空气收集室重入体内。血流速度为 100 ~ 150 mL/min,血浆分离速度为 30 ~ 40 mL/min,吸附量最大速度不超过血流量的 20%。每次治疗时间 5 h,每隔 2.5 h 换一个 HA330 型树脂灌流器,流程见图 1。

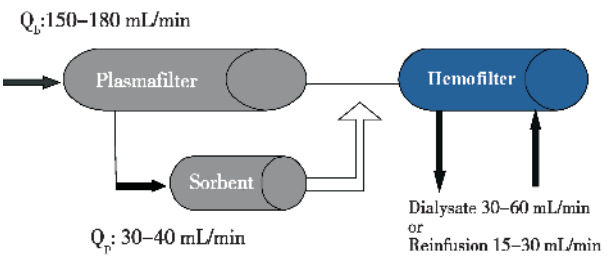


图 1 CPFA 流程图

Fig.1 Flow-process diagram of CPFA

1.3.2 连续性静脉-静脉血液滤过 具体方法使用 Baxter BM25/Aquarius 机器,置换液为碳酸盐配方,以前/后稀释方式输入,置换液为 3 ~ 4 L/h,血流量 180 ~ 250 mL/min,滤器为 AV600(费森尤斯,聚砜膜,面积 1.4 m^2),每 6 ~ 8 h 更换 1 次,采用低分子肝素抗凝,有出血倾向时停用,每日治疗时间 12 ~ 16 h,置换液总量不少于 36 L。

1.4 统计学方法

全部数据采用 SPSS 22.0 医用统计软件进行处理，计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组之间比较采用 t 检验，两组计数资料率之间比较采用 χ^2 检验，$P < 0.05$ 有统计学差异。

2　结　果

两组间治疗前基本情况及病情严重程度未见明显差异。两组患者治疗前 MAP、PaO_2/FiO_2、TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-10、血尿淀粉酶、肾功能、血细胞、APACHE Ⅱ 评分等指标差异无统计学意义（$P > 0.05$；表 1）。

表 1　两组治疗前一般情况和功能指标的比较

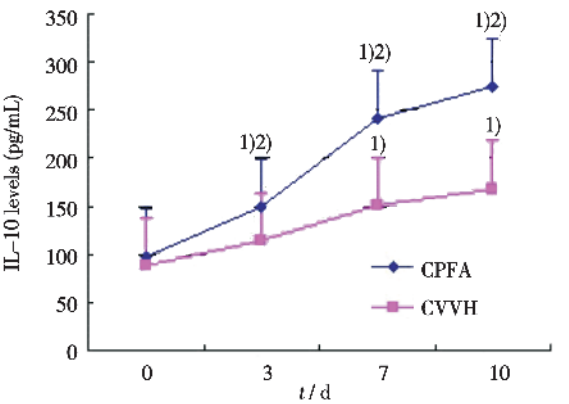
Table 1　The baseline characteristics of SAP patients

（$\bar{x} \pm s$ or %）

Groups	CVVH group	CPFA group	χ^2/t value	P value
n	15	15		
Age/years	44.0 ± 7.6	45.3 ± 6.9	-0.43	0.673
Gender(male/ female)	9/6	8/7	-	1.000
SIRS	15(100%)	15(100%)		
ARF	15(100%)	15(100%)		
Upper gastrointestinal bleeding	5(33%)	4(27%)		1.000[1)]
ARDS	3(20%)	3(20%)	-	1.000[1)]
Heart failure/Pulmonary Edema	4(27%)	2(13%)	-	1.000[1)]
APACHE Ⅱ score at admission	22.3 ± 2.8	21.5 ± 3.6	0.607	0.545
MAP/mmHg	73.7 ± 7.0	75.0 ± 7.8	-0.441	0.663
PaO_2/FiO_2/mmHg	198 ± 30	186 ± 45	0.832	0.414
TNF-α/(pg/mL)	949 ± 54	977 ± 38	-1.510	0.145
IL-1β/(pg/mL)	518 ± 44	491 ± 60	1.283	0.212
IL-6 /(pg/mL)	664 ± 42	661 ± 65	0.163	0.872
IL-10/(pg/mL)	89 ± 13	98 ± 20	-1.507	0.145
Serum amylase/(U/L)	1 610 ± 271	1 698 ± 314	0.754	0.459
Urine amylase/(U/L)	2090 ± 284	2099 ± 269	-0.089	0.930
BUN/(mmol/L)	20.3 ± 2.3	20.4 ± 2.6	-0.116	0.908
Scr /(umol/L)	439 ± 63	409 ± 91	0.976	0.339
ALT/(U/L)	108 ± 53	118 ± 86	-0.354	0.727
AST /(U/L)	110 ± 52	102 ± 67	0.329	0.745
TBIL/(μmol/L)	22.6 ± 6.2	21.2 ± 7.5	0.516	0.611
ALB /(g/L)	33.8 ± 5.0	32.4 ± 2.0	0.880	0.392
WBC/(10^9/L)	13.4 ± 4.0	11.8 ± 4.1	1.015	0.321
RBC /(10^{12}/L)	3.2 ± 0.5	3.7 ± 0.6	-1.798	0.085
PLT/(10^9/L)	186 ± 74	157 ± 44	1.158	0.259

1) Fisher exact test.

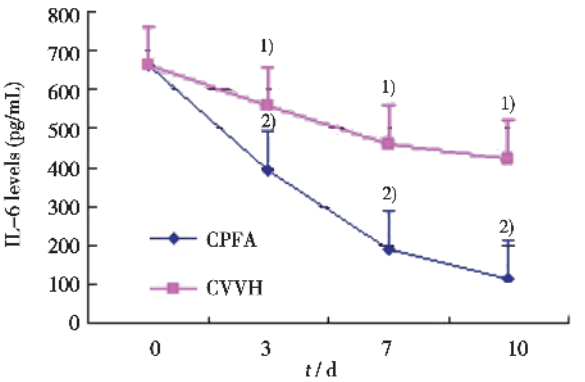
15 例 SAP 患者经 CPFA 治疗后平均动脉压（mean arterial pressure，MAP）、PaO_2/FiO_2 均明显上升（$P < 0.05$），促炎症因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 明显降低（$P < 0.05$），抗炎症因子 IL-10 明显增加（$P < 0.05$），与对照组相比差异均有统计学意义（$P < 0.05$；图 2 ~ 5）。



1) $P < 0.05$, versus day 0 (before the start of treatment). 2) $P < 0.05$, versus CVVH group.

图 2　治疗组和对照组 IL-10 的变化

Fig.2　Change of plasma interleukin (IL)-10 (pg/mL) inpatients with severe acute pancreatitis during coupled plasmafiltration adsorption (CPFA) and CVVH



1) $P < 0.05$, versus day 0 (before the start of treatment). 2) $P < 0.05$, versus CVVH group.

图 3　治疗组和对照组 IL-6 的变化

Fig.3　Change of plasma interleukin (IL)-6 (pg/mL) inpatients with severe acute pancreatitis during coupled plasmafiltration adsorption (CPFA) and CVVH

治疗组与对照组两组患者治疗前后的检测指标和病情评分，APACHE Ⅱ 评分治疗前两组差异无统计学意义（22.3 ± 2.8 vs 21.5 ± 3.6，$P = 0.545$）、治疗后两组均有下降趋势，CPFA 治疗组较对照组下降更为明显，10 d 后评分（16.3 ± 3.5）明显低于治疗前（22.3 ± 2.8）和对照组（16.3 ± 3.5），（P 均 <

0.05)。血、尿淀粉酶、血清 BUN 及血肌酐:治疗前两组差异无统计学意义(P 均 > 0.05),治疗后两组均有明显下降,治疗 10 d 后 CPFA 治疗组明显低于治疗前(P 均 < 0.05),然与对照组相比差异不一(P = 0.039,0.092,0.048,0.207)。RBC、PLT 在治疗组及对照组中的治疗前后均未见明显改变(P > 0.05;表 2、3)。

表 2 CPFA 组治疗前后生化指标变化

Table 2 Physiological and laboratory variables of SAP patients in CPFA groups ($\bar{x} \pm s$, n=15)

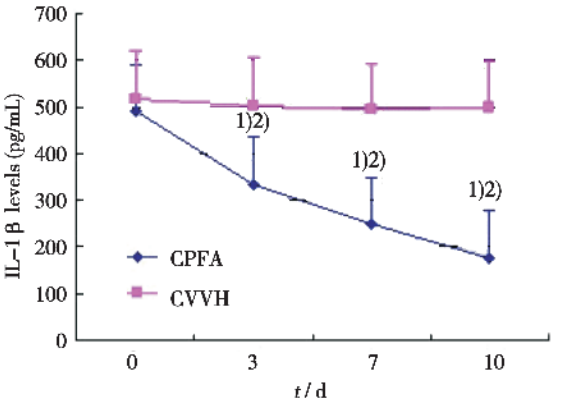
Parameters	Prior treatment	Post treatment	t	P
APACHE II	21.5 ± 3.6	11.9 ± 3.6	4.521	< 0.001
MAP/mmHg	75.0 ± 7.8	91.8 ± 10.7	−6.459	< 0.001
PaO_2/FiO_2/mmHg	186 ± 45	256 ± 54	5.100	< 0.001
S-amylase/(U/L)	1 698 ± 314	67 ± 34	19.477	< 0.001
U-amylase/(U/L)	2 099 ± 269	408 ± 62	22.435	< 0.001
BUN/(mmol/L)	20.4 ± 2.6	8.1 ± 1.4	16.627	< 0.001
Scr/(umol/L)	409 ± 91	137 ± 44	11.512	< 0.001
ALT/(U/L)	118 ± 86	56 ± 161	2.529	0.030
AST/(U/L)	102 ± 67	45 ± 5	2.781	0.019
TBIL/(μmol/L)	21.2 ± 7.5	13.4 ± 4.3	3.695	0.004
ALB/(g/L)	32.4 ± 2.0	36.9 ± 3.4	−3.821	0.003
WBC/(10^9/L)	11.8 ± 4.1	6.6 ± 1.9	5.137	< 0.001
RBC/(10^{12}/L)	3.7 ± 0.6	4.1 ± 0.5	−3.103	0.011
PLT/(10^9/L)	157 ± 44	166 ± 52	−0.455	0.659

表 3 治疗后 CPFA 组及 CVVH 组的生化指标比较

Table 3 Physiological and laboratory variables of SAP patients in the two groups ($\bar{x} \pm s$, n = 15)

Parameters	CVVH	CPFA	t	P
APACHE II	16.3 ± 3.5	11.9 ± 3.6	2.990	0.007
MAP(mmHg)	74.8 ± 5.3	91.8 ± 10.7	−4.924	<0.001
PaO_2/FiO_2(mmHg)	2 330 ± 33	256 ± 54	−1.234	0.244
S-amylase(U/L)	119 ± 71	67 ± 34	2.200	0.039
U-amylase(U/L)	514 ± 192	408 ± 62	1.821	0.091
BUN(mmol/L)	9.5 ± 1.7	8.1 ± 1.4	2.100	0.048
Scr (umol/L)	165 ± 58	137 ± 44	1.302	0.207
ALT(U/L)	60 ± 16	56 ± 16	0.571	0.574
AST(U/L)	62 ± 30	45 ± 5	1.939	0.077
TBIL(μmol/L)	15.5 ± 3.3	13.4 ± 4.3	1.359	0.188
ALB(g/L)	37.6 ± 4.2	36.9 ± 3.4	0.427	0.674
WBC(×10^9/L)	8.0 ± 2.6	6.6 ± 1.9	1.514	0.145
RBC(×10^{12}/L)	3.8 ± 0.5	4.1 ± 0.5	−1.548	0.137
PLT(×10^9/L)	195 ± 61	166 ± 52	1.229	0.233

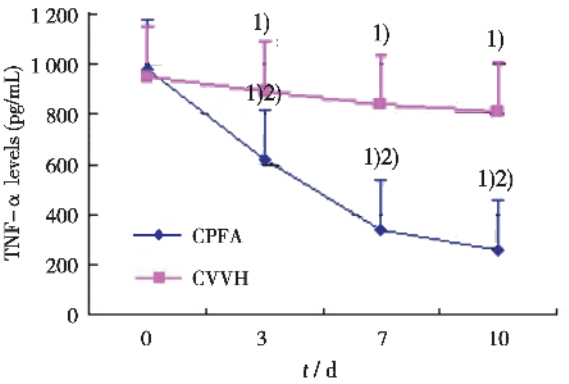
CPFA 治疗组未发生休克、血小板减少、出血、过敏等严重并发症,患者耐受性好,并发症的发生率与对照组相比差异无统计学意义;治疗组存活率 12/15(80%)高于对照组 7/15(46.7%),P < 0.05(图 6)。



1)P < 0.05, versus day 0 (before the start of treatment). #P < 0.05, versus CVVH group.

图 4 治疗组和对照组 IL-1β 的变化

Fig.4 Change of plasma interleukin (IL)-1β(pg/mL) inpatients with severe acute pancreatitis during coupled plasmafiltration adsorption (CPFA) and CVVH



1)P < 0.05, versus day 0 (before the start of treatment). 2)P < 0.05, versus CVVH group.

图 5 治疗组和对照组 TNF-α 的变化

Fig.5 Change of plasma tumor necrosis factor (TNF)-α (pg/mL) in patients with severe acute pancreatitis during coupledplasma filtration adsorption (CPFA) and CVVH

3 讨 论

重症急性胰腺炎(SAP)约占所有急性胰腺炎的 20%。人们逐渐认识到,全身性炎症反应综合征(SIRS)在 SAP 的发病发展机制中起到重要作用,在胰腺炎的发生发展中形成了所谓的“瀑布样的

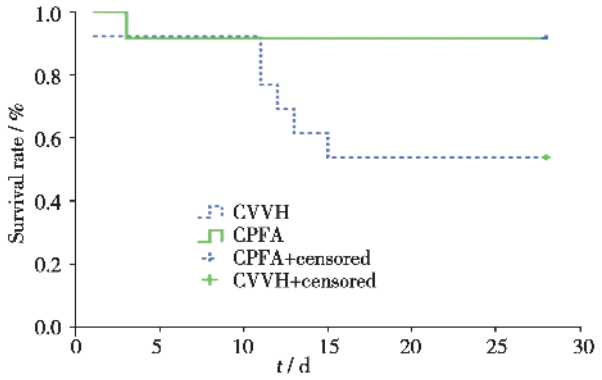


图 6　两组的生存率比较

Fig.6　Twenty-eight-day survival rate in severe acute pancreatitispatients who accepted coupled plasma filtrationadsorption（CPFA）and the patients who accept CVVH

级联反应”，从重症急性胰腺炎的发病过程可以看出，机体过度的炎症反应在 SAP 的发生发展机制中起到非常重要的作用，对于这样一个循环扩增的炎症介质网络，人们仍然束手无策，因此希望通过对细胞因子的调控而达到遏制疾病的发展，以往的研究表明：可以从 3 个不同水平来调控细胞因子：①转录水平，这些研究目前还处于实验研究阶段，未能应用于临床；②翻译水平：目前也处于实验研究阶段，未能应用于临床；③翻译后水平：即从对抗或清除细胞因子着手，前者主要采用细胞因子抗体、可溶性受体或受体拮抗剂对抗细胞因子的作用，但大规模的临床试验未获成功，因此把治疗目光转向后者，即如何有效地清除炎症介质，既往的研究多集中于经典的连续性血液净化在 SAP 中的治疗，但是目前对于 CBP 治疗 SAP 的效果，文献报道存在争论。Bone 等[6]提出全身炎症反应综合征和代偿性抗炎反应综合征(CARS)的假说。当促炎细胞因子占优势时，表现为 SIRS，当抗炎细胞因子占优势时，表现为 CARS，机体在两种因子均要保持平衡时，才有利于病情的恢复，因此有研究者希望通过经典的 CBP 来解决疾病早期由于促炎症因子过度激活而引起的过度炎症反应，从早期就干预炎症反应，避免出现“瀑布样的级联效应”。既往许多研究认为通过 CVVH 可清除部分炎症介质[7-10]，Oda 等[11]报道应用连续性血液透析滤过(continuous hemodiafiltration，CHDF）治疗 SAP 患者，CBP 可以降低炎症介质的浓度；国内也有南京军区总医院余晨等[12]报道：CBP 可以有效改善 SAP 患者的炎症反应失衡与预后；但 Schetz 等[13]认为，血液滤过治疗 SAP 诸多益处报道都是非对照性的，证据不够强。最近发现，连续血液滤过可增加血浆 IL-6 的清除，而 TNF-a 水平则无不受影响，认为血液滤过并不能有效减少炎症介质及细胞因子水平。经典的 CBP 技术在改善 SAP 患者的代谢及体液平衡中作用明显，也能清除某些细胞因子，但血浆中的细胞因子浓度并不一定显著下降。

因此，鉴于目前经典的 CBP 治疗 SAP 效果还不够满意，为了更好的阻断 SAP 的“瀑布级联炎症反应”及治疗 SAP，有必要将经典的 CBP 联合一些新技术应用。CPFA 应运而生。CPFA 具有溶质筛选系数高、生物相容性好及可同时清除细胞因子和调整内环境平衡的特点，既往 CPFA 的研究表明[14-16]：CPFA 可以有效清除炎症介质，比 CVVH 能更好地恢复患者的血流动力学和改善重症脓毒血症患者单核细胞反应性。

我们的结果表明以常规 CVVH 治疗为对照组，CPFA 可清除炎症介质、细胞因子等中、大分子物质，而且也可以有效清除中小分子以及纠正内环境紊乱，改善机体免疫功能状态。有时带来的某些不良反应如发热、寒战等症状，可能与吸附器中的吸附剂激活补体系统以及白细胞重新分布的结果有关，在 CPFA 治疗中，不仅能维持水、电解质及酸碱平衡，保持了内环境稳定，且清除了体内炎症介质及细胞因子等物质，使 SAP 患者病情改善，从而提高抢救成功率，因此，CPFA 可以使患者在治疗后平均动脉压、PaO_2/FiO_2 明显上升、炎症介质和细胞因子明显降低，肝肾功能有所好转，有效治疗 SAP；CPFA 治疗后，SAP 患者 APACHEⅡ评分均有不同程度的下降，未发生出血、休克、过敏等并发症，与传统 CVVH 治疗相比，可以明显改善 SAP 患者预后，这与既往的某些研究存在相符之处[17-21]。

我们的结果显示：CPFA 组的 IL-10 水平升高幅度明显高于对照组，IL-10 是一种抗炎症介质，可以抑制症介质 TNF、IL-6、IL-8 和 IL-12 的释放，但不影响机体凝血和纤溶系统的活化，提示 CPFA 治疗危重病患者的机制不仅仅是清除炎症因子，可能还存在改善患者的抗炎症反应，从而改善单核细胞功能，影响抗原提呈细胞活性，减少前炎症介质的产生，从而阻止 SAP 患者“瀑布样的级联反应”进一步进展，改善患者的预后。我们的结

果也显示治疗组存活率12/15(80%)高于对照组7/15(46.7%,$P<0.05$)。

总之,CPFA既能有效清除中大分子炎性介质和内毒素,纠正SAP患者的免疫紊乱,同时又能清除小分子物质、纠正机体水、电解质和酸碱等内环境紊乱,CPFA治疗后SAP患者血流动力学改善,副作用少,可以提高危重症患者存活率,因此是安全有效的,值得我们在临床推广使用。但我们的研究样本量较小,尚需更多的前瞻性、多中心、随机对照研究(RCT)来证实,而且必须重点解决SAP患者在发生发展过程中炎症介质的代谢动力学,CPFA的适应证、治疗时机和治疗量问题,以及和其他免疫治疗的差别,以便更好地运用CPFA治疗危重病患者。

参考文献

[1] Tenner S, Banks PA. Acute pancreastitis:nonsurgical management[J]. World J Surg,1997,21(2):143-148.

[2] Baron TH, Morgan ED. Acute necrotizing pancreastitis [J].New Eng J Med,1999,340(18):1412-1418.

[3] Mackay CJ, Gallagher G, Brooks, et al. Increased monocyte cytokine production association with systemic complications in pancreatitis [J]. Br J Surg,1996,83(7):349-353.

[4] Bellomo R, Tetta C, Ronco C. Coupled plasma filtration adsorption[J]. Intensive Care Med,2003,29(8):1222-1228.

[5] Bradley EI. A clinically based classification system for acute pancreastitis[J]. Arch Surg, 1993,128(5):586-590.

[6] Bone RC, BalkRA, CerraFB, et al. Definition of sepsis and organ failure and guideline for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Chest,1992,101(6):1644-1655.

[7] Bellomo R, Tipping P, Boyce N. Interleukin-6 and interleukin-8 extraction during continuous venovenous-hemodiafiltration in septic acute renal failure [J]. Ren Fail,1995,17(4):457-466.

[8] Yekebas EF, Eisenberger CF, Ohnesorge H, et al. Attenuation of sepsis-related immunoparalysis by continuous veno-venous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis [J]. Crit Care Med,2001,29(7):1423-1430.

[9] Cole L, BellomoR, Journois D, et al. High-volume haemofiltration in human septic shock[J]. Intensive Care Med,2001,27(6):978-986.

[10] De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M, et al. Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies [J]? Intensive Care Med,1999,25(9):903-910.

[11] Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al. Continuous hemofiltration/hemodiafiltration in critical care [J]. Therap Apheresis,2002,6(3):193-198.

[12] 余晨,刘志红,郭啸华,等. 连续性血液净化治疗全身炎症反应综合征及脓毒症对机体免疫系统功能的影响[J]. 肾脏病与透析移植杂志,2003,12(1):2-9.
Yu C, Liu ZH, Guo XH, et al. Effects of continuous blood purification on immune system in patients with SIRS/sepsis[J]. J Nephrol Dialy Transplant, 2003,12(1):2-9.

[13] Schetz M,Ferdinande P,Van Den Berghe G,et al. Removal of pro-inflammatory cytokines with renal replacement therapy: sense or nonsense? [J].Intensive Care Med,1995,21(2):169-176.

[14] Tetta C,Cavaillon JM,Schulze M,et al.Removal of cytokines and activated complement of components in an experimental model of continuous plasma filtration coupled with sorbent adsorption [J]. Nephrol Dial Transplant,1998,13(6): 1458-1464.

[15] Ronco C,Brendolan A,Lonnemann G,et al.A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock[J].Crit Care Med,2002,30(6): 1250-1255.

[16] Formica M,Olivieri C,Livigin S,et al.Hemodynamic response to coupled plasma filtration adsorption in human septic shock [J].Intensive Care Med,2003,29(5): 703-708.

[17] Yaroustovsky M,Abramyan M,Krotenko N,et al.A pilot study of selective lipopolysaccharide adsorption and coupled plasma filtration and adsorption in adult patients with severe sepsis[J]. Blood Purif, 2015,39(1-3): 210-217.

[18] Mariano F, Leporati M, Carignano P, et al. Efficient removal of colistin A and B in critically ill patients undergoing CVVHDF and sorbent technologies [J].J Nephrol,2014, 27(2):395-401.

[19] Berlot G, Agbedjro A, Tomasini A, et al. Effects of the volume of processed plasma on the outcome, arterial pressure and blood procalcitonin levels in patients with severe sepsis and septic shock treated with coupled plasma filtration and adsorption[J]. Blood Purif, 2014, 37(2):146-151.

[20] Livigni S1, 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):1136-1142.

[21] Page M, Cohen S, Ber CE, et al. In vivo antibiotic removal during coupled plasma filtration adsorption: a retrospective study[J]. ASAIO J, 2014,60(1):70-75.

(编辑 徐 杰)