

综述

新型免疫吸附技术在免疫相关的重症疾病中的应用进展*

杨曦 李俊华*

华中科技大学同济医学院附属同济医院肾病内科,湖北武汉 430030

关键词 免疫吸附;血液灌流;血液净化;脓毒症;COVID-19;重症急性胰腺炎;自身免疫性疾病

中图分类号 R459.5 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20230418

免疫吸附(immunoabsorption, IA)治疗是在血浆置换(plasma exchange, PE)的基础上发展起来的一种体外血液净化技术,可选择性或特异性地清除血浆中的致病因子,达到短期内净化血液、缓解病情的目标,在重症疾病中具有许多潜在适应证^[1]。IA对致病因子的选择性比PE更高,也可避免大容量置换血浆过程中的血压及有效循环血容量的波动,适用于合并心血管疾病和高龄患者。IA治疗可吸附清除自身抗体、抗原、内毒素、细胞因子等,其他还包括低密度脂蛋白、循环毒素、副蛋白等^[2]。本文总结IA在重症疾病中使用的最新技术进展及疗效证据,为IA的临床应用提供参考。

免疫吸附原理及相关技术

IA是将分离后的血浆引入吸附系统充分作用,通过抗原抗体反应、物理吸附等方式,选择性或特异性地清除致病物质,然后将净化的血浆回输体内达到治疗目的。有的免疫吸附装置直接从血液中去溶质,称为血液灌流(hemoperfusion, HP)。根据其吸附目的介绍如下:

清除自身抗体 1. 非选择性免疫吸附。非选择性免疫吸附同时吸附体内的多种抗体,选择性低。常见方式包括蛋白A吸附、多克隆抗人IgG抗体吸附、色氨酸吸附等。蛋白A吸附是目前国内常用的IA方式,利用抗原抗体反应清除致病抗体,具有较高的特异性和良好的吸附性能,具有动态吸附-洗脱再生的特点,可重复使用,被广泛应用于治疗各种自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、重症肌无力、特发性膜性肾病等^[3]。

2. 选择性免疫吸附。选择性免疫吸附又称抗体特异性免疫吸附,它以致病抗体的受体或与受体具有相似结构的物质固定在载体上制成吸附柱,结合并清除某种特定致病抗体。例如DNA免疫吸附以DNA分子片段做配体,清除抗DNA抗体,常用于重症狼疮治疗^[4]。此外还有抗乙酰胆碱受体抗体^[5]、抗VRT-101抗体(anti-VRT-101 antibodies)^[6]等,尚待进一步实践。

清除炎症介质或病原体

1. 吸附内毒素。高内毒素水平与严重脓毒症发病及死亡密切相关,多粘菌素B血液灌流(poly-myxin B-immobilized hemoperfusion, PMX-HP)装置以带正电的多粘菌素B抗生素作为配体,通过离子键和疏水作用吸附内毒素,阻断循环中强烈的级联炎症反应^[7]。

2. 吸附炎症介质。HA330/HA380血液灌流器由多孔树脂材料制成,通过其三维网状结构的分子筛作用及基团间的电荷引力和疏水力吸附血液中10-60 kDa的中大分子物质,可吸附清除白介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等多种炎症介质^[8]。CytoSorb[®]血液灌流器由多孔树脂微珠构成,体外试验显示,它对IL-6、IL-10、TNF- α 等炎症分子去除率高达90%^[9]。

3. 吸附内毒素及炎症介质。oXiris[®]血滤器以AN67膜为基础,其表面经过肝素及多层线性聚乙烯亚胺(polyethylene imine, PEI)处理,具有良好的亲水通透性和弥散性,支持高通量血液滤过^[10]。带负电荷的硫酸乙酰肝素,可结合TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等炎症介质,同时具有抗血栓形成作用,增加膜材血液相容性,并减少系统肝素化剂量;带正电荷的PEI

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81470994;No:81470807)

*通信作者:李俊华, E-mail:lijunhua333@163.com,湖北省武汉市硚口区解放大道1095号

可结合带负电荷的内毒素分子。oXiris 在吸附清除炎症介质和内毒素的同时,亦能以弥散对流的形式清除中小分子毒物,提供肾脏支持。体外实验表明 oXiris 对大多数炎症介质的吸附能力与 CytoSorb 相当,对内毒素的吸附能力又与 PMX-HP 匹敌^[9]。

4. 吸附病原体。Seraph[®] 100 微生物亲和 (Seraph[®] 100 Microbind? Affinity) 血滤器由肝素涂层的树脂微珠构成,其结构模拟人类细胞膜表面,满足微生物粘附所需的要求,被设计用于菌血症或败血症早期,在不明确病原体的情况下,快速降低循环病原体负荷,并吸附多重耐药的病原体。体外研究证实 Seraph 100 可有效吸附细菌、病毒、真菌及多种炎症介质^[11]。初步的临床试验认为, Seraph 100 安全性良好且可以帮助减少体内病原体负荷^[12,13]。

5. 吸附活化白细胞。选择性细胞分离装置 (selective cytopheretic device, SCD) 由一种生物仿生膜构成,可以从血液中结合并清除活化的中性粒细胞等免疫细胞,调节炎症反应,减轻组织损伤。目前已初步应用到临床,其适用范围及疗效尚待进一步论证^[14, 15]。

免疫吸附技术在重症疾病中的应用

IA 在脓毒症及脓毒症休克中的应用^[16]

多个临床试验评估 PMX-HP 治疗脓毒症及脓毒症休克患者的疗效,结论不一致,迄今为止的中高质量证据不能为 PMX-HP 在脓毒症中的常规应用提供支持^[17]。EUPHRATES 试验是近年开展的规模最大的 RCT,分析显示在内毒素活性 0.6 ~ 0.89 范围的患者中,PMX-HP 治疗可减少呼吸机使用天数及血管活性药物的累计剂量,进而降低死亡率^[18]。然而内毒素活性 ≥ 0.9 的患者却不能从中获得明显生存受益,其研究团队分析认为该类患者体内内毒素负荷更高,常规两次灌流的吸附能力不足以使其受益。提示 IA 治疗的疗程和频率是值得关注的问题。一项名为 TIGRIS 的新研究正在进行 (Clinical Trials.gov 标识符: NCT03901807),以验证这一结果。

此前报告 CytoSorb 可能降低血浆细胞因子水平 (尤其是 IL-6)、降低血浆乳酸浓度和减少血管活性药物用量,有利于脓毒症及脓毒症休克患者^[19]。在脂多糖诱导的人体实验性内毒素血症模型中,早期 CytoSorb 治疗显著降低了循环 TNF- α 、IL-6、IL-8 浓度且不影响之后的免疫功能^[20]。但近年开展的一项 RCT 显示, CytoSorb 治疗未能显著降低患者循环

IL-6 水平和产生生存获益^[21]。

近年一项小样本 RCT 评估了 oXiris 在脓毒症休克合并急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 患者中去除内毒素及炎症介质的疗效,与连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 相比, oXiris 显著降低循环内毒素水平,更快地降低血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 及干扰素 (IFN)- γ 浓度;此外, oXiris 组去甲肾上腺素用量明显减少,血清乳酸水平改善更快^[22]。一项关于 45 名腹腔感染相关脓毒症患者的前瞻性队列研究显示, oXiris 组炎症因子浓度显著降低、器官功能改善、CRRT 天数明显减少;但短期死亡率并无明显差异^[23]。

研究显示,脓症患者在接受 HA330 治疗后,循环中 IL-6、IL-8、TNF- α 、降钙素原 (PCT)、C 反应蛋白 (CRP) 水平均下降,序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) 改善,机械通气天数减少^[24-26],但也有研究提出了不同意见^[27]。

免疫吸附治疗可能通过快速降低循环促炎细胞因子水平,抑制炎症级联反应、调节免疫细胞表面标记物的表达、改善抗原呈递能力、调节细胞凋亡等多种方式进行免疫调节^[28]。目前尚缺乏足够的证据推荐 IA 在脓毒症及脓毒症休克患者中的常规应用,其介入脓毒症治疗的时机、滤器及方式选择、频率等也存在问题,且价格昂贵,个体化治疗和恰当的干预时机可能是治疗获益的关键^[29]。

IA 在重型/危重型新型冠状病毒肺炎中的应用^[30]

研究显示, Seraph 100 血滤器吸附降低了重症新冠肺炎患者血浆中的病毒核衣壳蛋白水平^[13]。来自欧洲和非洲的 COSA 登记研究中后期分析显示,使用 Seraph 100 对重症新冠肺炎患者进行早期 (入住重症病房 60h 内) 吸附治疗可能与生存率增加有关^[31]。一项多中心病例对照研究也显示 Seraph 100 组死亡率的降低^[32]。oXiris 血液灌流器在高效吸附内毒素和炎症因子的同时,具有抗血栓形成的特性及肾脏支持的能力。一项对重症新冠肺炎患者 (其中 70.3% 患者合并 AKI) 研究显示, oXiris 治疗后 IL-6 水平显著下降,血管活性药物用量明显减少,氧合指数及 SOFA 评分改善,可能与生存受益相关^[33]。其他前瞻性观察也同样证实 oXiris 治疗降低循环 IL-6 浓度,改善循环 CRP 和降钙素原的水平,降低死亡率^[34, 35]。但一项中国的小样本 RCT 显示,在非 AKI 的重症新冠患者中, oXiris 治疗未能在清除循环炎症因子方面显示优势^[36],在肾清除率

严重受损的患者中 oXiris 治疗可能成为清除循环炎症因子及毒素的重要方式。目前对于 Cytosorb 治疗的证据并不一致^[30]。2项小样本 RCT 显示, Cytosorb 治疗未能改善重症新冠肺炎患者的生存率,甚至有害,因此建议慎重考虑 Cytosorb 在此类患者中的应用^[37, 38]。一项研究显示,与常规治疗组相比,血液灌流组(HA330)重症新冠肺炎患者氧合明显改善,ICU 停留时间及死亡率显著降低^[39]。另一项研究也认为,早期进行 HA330 血液灌流可改善器官衰竭,并可能降低死亡率^[40]。研究显示,在 22 例需要机械通气或 ECMO 治疗的重症新冠肺炎患者(21 例合并 AKI)中,SCD 有效去除了循环中高度活化的中性粒细胞和单核细胞,且降低了血清 IL-6、IL-10 等 8 种炎症因子浓度;治疗后患者白细胞数量下降,氧合指数及肾功能改善,患者死亡率较同期对照组显著降低^[41]。

研究表明,IA 可能通过平衡循环中抗炎和促炎因子水平、改善炎症因子风暴而有利于重症新冠肺炎患者,但研究开展在新冠肺炎大流行的不同阶段、异质性强且证据等级偏低。

IA 在重症急性胰腺炎中的应用^[42]

研究发现接受 CytoSorb 治疗的 SAP 患者,血清 IL-6、PCT 水平显著降低,血流动力学、肾功能及 SOFA 评分明显改善^[43]。Sun 等研究发现,大容量血液滤过(continuous veno-venous haemofiltration, CVVH)联合 HP(HA-330)治疗后,患者血清细胞因子显著降低,ICU 停留天数明显缩短^[44]。对于中重度 AP 患者,3-5 次日间 CVVH(6~12h)联合 HP(HA-330)治疗能有效改善合并 AKI 患者的肾功能^[45]。研究发现,相较 HD 组,HD 联合 HP(HA-330)组白细胞计数、中性粒细胞百分比显著下降,病程更短,AKI 及 MODS 发生率更低^[46]。

目前有限的证据认为,免疫吸附治疗可以减轻炎症反应、保护器官功能、降低血脂水平,改善 SAP 患者预后。

IA 在重症抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎中的应用

回顾性研究显示,在肾脏严重受累的抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)患者中,IA 联合常规治疗能更有效地清除自身抗体,快速诱导缓解,减少激素和免疫抑制剂用量,且具有更高的缓解率和更低的死亡率^[47]。一项多中心 RCT 显示 IA 或 PE 在治疗 AAV 患者中肾脏恢复率和总生存率相似,不良事件没有显著差

异^[48]。

目前 AAV 重症患者仍然面临肾衰竭、严重感染甚至死亡的高风险。对于肾脏处于急性期改变、合并严重肾损伤的患者或出现弥漫性肺泡出血的患者^[3],PE 或 IA 通过快速高效清除致病抗体提供良好的治疗窗口期,仍是当前 SAP 治疗中的重要手段。

IA 在重症系统性红斑狼疮中的应用

对于系统性红斑狼疮患者,IA 快速有效清除致病抗体,在等免疫抑制治疗生效的同时,作为并行辅助治疗被广泛应用于伴有严重并发症的重症患者、难治性患者等^[3]。

一项基于中国人群的荟萃分析显示,IA 可迅速降低 SLE 患者血清 IgG 及抗核抗体水平,降低 TNF- α 浓度,提高补体水平,短期内达到改善蛋白尿、降低疾病活动度的目的^[49]。此外,选择性 DNA 吸附治疗也在纳入 420 名 SLE 患者的荟萃分析中显示良好效果^[6]。长期 IA 治疗仍然具有良好的安全性和有效性^[50]。

病例报道显示经过 2 次蛋白 A 吸附治疗,1 例难治性、进行性神经精神狼疮合并视网膜受累患者循环中的 IgG 水平显著降低(从 18.15 g/L 降至 0.33 g/L),精神神经症状明显改善并逐渐恢复正常,视力情况稳定。提示对该类患者应尽早使用免疫吸附治疗^[51]。

IA 快速去除大量致病抗体和免疫复合物,迅速缓解病情,控制狼疮活动,减少肾脏等靶器官损害,减少了大剂量应用激素和免疫抑制剂治疗的毒副作用,从而在一定程度上降低死亡率,并且具有良好的、长期的疗效^[51],为 SLE 患者提供了一个安全的额外选择。

总结和展望

在过去的数十年中,免疫吸附治疗在吸附材料、操作技术、治疗理念等多方面革新发展,应用范围从单一的自身免疫疾病扩展到了多个领域,为救治多种危重疾病和难治性疾病提供了新的方法及途径。然而免疫吸附治疗也存在着清除体内有益的物质(抗生素、免疫球蛋白等)、导管感染等副作用,需做更加深入的临床试验,进一步探索免疫吸附过程中循环免疫分子的变化,聚焦于精准医学的定制化策略。

参考文献

1 Sanchez AP, Balogun RA. Therapeutic plasma exchange in the criti-

- cally Ill Patient: Technology and Indications[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*,2021,28(1):59-73.
- 2 韩志武,姚国乾.免疫吸附疗法在自身免疫性疾病中的应用[J]. *内科急危重症杂志*,2013,19(03):141-142.
 - 3 Connelly-Smith L,Alquist CR,Aqui NA, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice -evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis: the ninth special issue[J]. *J Clin Apher*,2023,38(2):77-278.
 - 4 罗雅文. DNA 免疫吸附治疗系统性红斑狼疮疗效和安全性的 Meta 分析[D]. 广西医科大学,2019.
 - 5 Lazaridis K,Evaggelakou P,Bentenidi E, et al. Specific adsorbents for myasthenia gravis autoantibodies using mutants of the muscle nicotinic acetylcholine receptor extracellular domains [J]. *J Neuroimmunol*, 2015,278:19-25.
 - 6 Hershko AY,Scheiman-Elazari A,Aamar S, et al. Extracorporeal immunoadsorption of antibodies against the VRT-101 laminin epitope in systemic lupus erythematosus: a feasibility evaluation study [J]. *Immunol Res*,2013,56(2-3):376-381.
 - 7 Tani T,Shimizu T,Tani M, et al. Anti-endotoxin Properties of Polymyxin B-immobilized Fibers[J]. *Adv Exp Med Biol*,2019,1145:321-341.
 - 8 Hellman T,Uusalo P,J? rvisalo MJ. Renal replacement techniques in septic shock[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(19).
 - 9 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.
 - 10 王敏敏,廖嵩平. AN69 膜材料在血液净化领域的前世今生[J]. *中国血液净化*,2019,18(05):356-8 +60.
 - 11 Seffer MT,Cottam D,Forni LG, et al. Heparin 2.0: a new approach to the infection crisis[J]. *Blood Purif*,2021,50(1):28-34.
 - 12 Eden G,Schmidt JJ,Büttner S, et al. Safety and efficacy of the seraph? 100 microbind? affinity blood filter to remove bacteria from the blood stream: results of the first in human study[J]. *Crit Care*,2022,26(1):181.
 - 13 Kielstein JT,Borchina DN,Fühner T, et al. Hemofiltration with the Seraph(?) 100 Microbind(?) Affinity filter decreases SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in critically ill COVID-19 patients [J]. *Crit Care*,2021,25(1):190.
 - 14 Goldstein SL,Askenazi DJ,Basu RK, et al. Use of the selective cyto-pheretic device in critically ill children[J]. *Kidney Int Rep*,2021,6(3):775-784.
 - 15 Humes HD,Aaronson KD,Buffington DA, et al. Translation of immunomodulatory therapy to treat chronic heart failure: Preclinical studies to first in human[J]. *PLoS One*,2023,18(4):e0273138.
 - 16 Ronco C,Chawla L,Husain-Syed F, et al. Rationale for sequential extracorporeal therapy (SET) in sepsis [J]. *Crit Care*,2023,27(1):50.
 - 17 Putzu A,Schorer R,Lopez-Delgado JC, et al. Blood purification and mortality in sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *Anesthesiology*,2019,131(3):580-593.
 - 18 Klein DJ,Foster D,Walker PM, et al. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial [J]. *Intensive Care Med*,2018,44(12):2205-2212.
 - 19 Poli EC,Rimmelé T,Schneider AG. Hemoadsorption with CytoSorb(®) [J]. *Intensive Care Med*,2019,45(2):236-239.
 - 20 Jansen A,Waalders NJB,van Lier DPT, et al. CytoSorb hemoperfusion markedly attenuates circulating cytokine concentrations during systemic inflammation in humans in vivo [J]. *Crit Care*,2023,27(1):117.
 - 21 Schädler D,Pausch C,Heise D, et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial [J]. *PLoS One*,2017,12(10):e0187015.
 - 22 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.
 - 23 余真,冉晓,李树生. 吸附型连续性肾脏替代治疗过滤器在脓毒症休克合并急性肾损伤患者中的应用 [J]. *中国血液净化*,2020,19(12):798-802.
 - 24 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.
 - 25 Huang Z,Wang SR,Yang ZL, et al. Effect on extrapulmonary sepsis-induced acute lung injury by hemoperfusion with neutral microporous resin column [J]. *Ther Apher Dial*,2013,17(4):454-461.
 - 26 Onuk S,Akin AK,Sari A, et al. The Clinical and Laboratory Efficacy of HA 330 Treatment Combined with Continuous Renal Replacement Therapy in Septic Shock Patients: A Case Series [J]. *Blood Purif*, 2023,52(2):140-147.
 - 27 Erkurt MA,Sarici A,? zer AB, et al. The effect of HA330 hemoperfusion adsorbent method on inflammatory markers and end-organ damage levels in sepsis: a retrospective single center study [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2022,26(21):8112-8117.
 - 28 吴魁彪,倪兆慧. 脓毒症的血液净化治疗新进展 [J]. *中华肾病研究电子杂志*,2020,9(5):216-219.
 - 29 Todi S. Extracorporeal cytokine adsorption: "storm" in a teacup [J]. *Crit Care Med*,2021,49(8):1372-1374.
 - 30 Chang K,Li Y,Qin Z, et al. Effect of extracorporeal hemoadsorption in critically ill patients with COVID-19: A narrative review [J]. *Front Immunol*,2023,14:1074465.
 - 31 Schmidt JJ,Borchina DN,Vant Klooster M, et al. Interim analysis of the COSA (COVID-19 patients treated with the Seraph? 100 Microbind? Affinity filter) registry [J]. *Nephrol Dial Transplant*,2022,37(4):673-680.
 - 32 Chitty SA,Mobbs S,Rifkin BS, et al. A Multicenter evaluation of the seraph 100 microbind affinity blood filter for the treatment of severe COVID-19 [J]. *Crit Care Explor*,2022,4(4):e0662.
 - 33 Villa G,Romagnoli S,De Rosa S, et al. Blood purification therapy with a hemodiafilter featuring enhanced adsorptive properties for cytokine removal in patients presenting COVID-19: a pilot study [J]. *Crit Care*,2020,24(1):605.