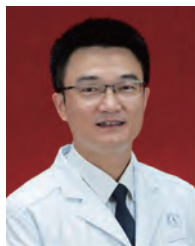


急性肺损伤治疗策略的现状与未来

薛磊



作者简介:海军军医大学 A 级优秀教员、副教授、硕士研究生导师,上海理工大学硕士研究生导师。现任海军军医大学第二附属医院胸外科主任。担任中华医学会胸心血管外科学分会青年委员会委员,上海市医学会胸外科专科分会委员兼秘书。获评 2018 年度、2019 年度、2020 年度上海市医学会专科分会优秀秘书,首届上海市医学会“青年菁英”。入选上海市卫生健康委员会首届“医苑新星”青年医学人才培养资助计划、上海市教育委员会“曙光计划”、上海市人才发展资金资助项目、国家留学生基金委青年骨干教师出国研修项目。担任中国科协第 299 次青年科学家论坛执行主席。长期从事胸部战创伤体系化研究、胸部肿瘤诊疗转化一体化研究。主持国家自然科学基金等 10 余项课题,发表论文 50 余篇,作为主编、副主编、参编编撰专著、教材 8 部。

【摘要】 急性肺损伤(ALI)是由于多种致病原因导致的肺部损伤,可引起急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。ARDS 是以炎症性肺水肿、严重的低氧血症、肺顺应性下降和弥漫性内皮与上皮细胞损伤为表现的临床综合征,是一种临床上常见的呼吸系统急危重症,其发病机制复杂,病死率高。大量证据表明,即使患者幸存,其肺功能也严重受损,生活质量不佳。目前,除保护性机械通气、糖皮质激素治疗、液体管理措施外,可用于 ALI 的治疗手段相对有限。本文分析 ALI 治疗策略的现状和未来的发展方向,为 ALI 的临床治疗和后续研究提供参考,以期改善 ALI 患者的预后。

【关键词】 急性肺损伤;机械通气;药物治疗;间充质干细胞;体外膜肺氧合

【引用本文】 薛磊. 急性肺损伤治疗策略的现状与未来[J]. 上海医学, 2021, 44(8): 571-575.

DOI: 10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2021.08.008

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情的全球流行使得急性肺损伤(acute lung injury, ALI)这一概念再次进入大众的视野。欧洲重症监护医学会(European Society of Intensive Care Medicine, ESICM)于 2016 年开展了一项国际性、多中心、前瞻性队列研究^[1],来自全球 50 个国家的 459 个 ICU 参与其中;研究结果显示,ICU 住院患者 ALI 发病率为 10%,使用机械通气的患者 ALI 发病率为 23%,总体死亡率为 40%,轻度、中度、重度 ALI 患者的死亡率分别为 34.9%、40.0%、46.1%。ALI 为全球公共卫生系统带来了巨大的挑战,其致病因素复杂,可分为直接因素和间接因

素。直接因素包括肺炎、胃内容物误吸、化学物质吸入、肺挫伤等;间接因素包括脓毒症、严重创伤、输血、非心源性休克、体外循环手术、药物滥用等。感染是 ALI 的重要病因,据统计,肺部感染和肺外脓毒症在 ALI 所有诱因中的占比为 75%^[2]。ALI 发病过程可分为 3 个阶段:渗出期、增殖期、纤维化期。渗出期为致病因素作用于机体后 24 h 内,肺泡巨噬细胞通过模式识别受体识别微生物成分或组织损伤,并分泌促炎细胞因子(如 IL-1 β 、TNF- α 、IL-12)等,引起炎症因子级联瀑布式反应,加重内皮和上皮损伤,增加微血管通透性,导致肺泡水肿,肺功能障碍,通气血流比例失调。增殖期主要表现为常驻成纤维细胞的瞬时扩增,临时基质形成,以及气道祖细胞和 II 型肺泡上皮细胞的增殖、分化。纤维化期的成纤维细胞分泌上皮生长因子和胶原蛋白,当胶原蛋白沉积过多时,即导致纤维化。针对以上病理特点,当前 ALI 的治疗

基金项目:上海市人才发展资金(2017098),全军医学科技青年培育计划成长项目(16QNP093),上海市军民融合发展专项(JMRHCY-2019-019)

作者单位:200003 上海,海军军医大学第二附属医院胸外科

通信作者:薛磊,电子邮箱为 tommyxuel@smmu.edu.cn

策略主要为机械通气治疗、药物治疗、干细胞治疗、体外膜肺氧合(ECMO)和中草药治疗等。ALI的治疗方法已取得一部分进展,但目前绝对有效、特异性高的疗法不多。

1 机械通气治疗

机械通气是临床上呼吸系统危重疾病的常规治疗方法,通过保持机体的供氧来维持生命,是当前治疗ALI的经典方法,其临床应用最为广泛,但也可能加重肺损伤。因此,机械通气是“双刃剑”,临床上应注意既要达到治疗效果,又能减少不良反应。机械通气治疗ALI的关键是减少呼吸机相关肺损伤(ventilator induced lung injury, VILI)的发生。机械通气导致VILI的两个主要机制:①直接损伤肺泡细胞,即促进细胞因子释放到肺泡间隙和血液循环;②机械转导机制,即机械通气期间反复拉伸肺泡上皮和血管内皮,将机械刺激转化为生化反应,加重炎症反应。下文将从潮气量(VT)、肺复张、俯卧位通气等方面阐述如何减少VILI的发生。

1.1 低VT 肺保护性通气策略主要是通过降低VT和平台压(p_{plat})来减少对肺的过度拉伸,从而减少VILI的发生,改善患者预后。美国国家心肺血液研究所于2000年证实,与传统高VT通气相比,低VT通气可使死亡率下降9%,自此,肺保护性通气策略[即VT=6 mL/kg, p_{plat} <30 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa),合适的PEEP,允许性高碳酸血症]在临床上得到广泛应用^[3]。近年来,有学者发现在肺保护通气条件下患者已经承受了VILI^[4]。超级肺保护通气联合体外二氧化碳清除(extracorporeal CO₂ removal, ECCO₂R)治疗通过降低机械通气时的VT(3~4 mL/kg)、 p_{plat} 、呼吸频率(RR),可进一步减少VILI发生。同时, ECCO₂R可避免通气量过少引起的高碳酸血症和呼吸性酸中毒发生。因此, ECCO₂R逐渐成为ALI呼吸支持治疗的研究热点。近年来, ECCO₂R技术获得了长足发展,体外回路材料的生物相容性不断提高,双腔肝素涂层导管和超声引导下导管插入技术等的应用大大减少了ECCO₂R所致的出血等并发症的发生。尽管ECCO₂R在ALI治疗上表现出巨大潜力,但相对繁琐的操作限制了其在临床上的广泛应用,而且ECCO₂R的有效性及其益处仍待进一步高质量的循证医学证据

支持。

1.2 肺复张 肺复张的基本原理是通过短暂升高跨肺压力重新打开先前塌陷的肺泡,以促进肺泡复张,并通过适当的PEEP维持肺泡开放状态,以改善氧合,减少呼吸过程中肺泡反复塌陷和开放所致的VILI发生。Pensier等^[5]的一项meta分析结果显示,尽管肺复张可显著改善患者氧合,且减少患者抢救次数,但其在改善患者28d死亡率方面的效果并不显著。当前学界认为,肺复张策略对患者是否有益主要取决于肺可复张性。然而,目前临床医师尚无容易获得且可靠的工具用于床边评估肺复张情况。CT已被用于肺复张的评估研究,但考虑到患者存在转运风险,其临床应用受限。电阻抗断层扫描在评估肺复张方面具有巨大潜力^[6]。如果患者伴有肺气肿、肺纤维化等影响肺顺应性的基础病变,则肺复张对提高氧合指标的帮助有限。

1.3 俯卧位通气 俯卧位通气实际上是肺复张策略的一种,通过改变肺水肿重力依赖区域,降低肺充气区域的不均一性,促进塌陷的肺泡复张,减少死腔样通气,从而改善患者氧合及预后。2013年,Guérin等^[7]发现,氧合指数(p_aO_2/FiO_2)<150 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)的患者每天俯卧位通气至少16 h,可使90 d死亡率从41.0%降至23.6%,且无实质性的不良影响。2017—2019年,美国胸科学会、ESICM、法国重症监护医学会相继将俯卧位通气纳入成人急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者机械通气临床实践指南,提出 p_aO_2/FiO_2 <150 mmHg的ARDS患者应早期采用俯卧位治疗,每天治疗时间需>12 h,目前已逐渐成为临床治疗ALI的共识。但在临床实践中,俯卧位通气对于医护工作的要求很高,需占用较多的人力资源,故对集中处理大批量危重患者的挑战很大。

2 药物治疗

2.1 他汀类药物 他汀类药物作为羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,是人们熟知的有效降血脂药物。在脂多糖致肺损伤后,他汀类药物可促进中性粒细胞凋亡,具有显著减轻肺部及全身炎症的作用。Craig等^[8]开展的一项随机临床试验不仅证实了他汀类药物治疗ARDS的安全性,且发现他汀类药物可显著改善患者的肺功能障碍。

近年的研究^[9]认为,接受辛伐他汀治疗的高炎症亚型 ALI(表达高水平的炎症生物标志物)患者的 28 d 存活率显著高于接受安慰剂治疗的高炎症患者。在临床应用中,他汀类药物最适用于合并高血压、高血脂、动脉粥样硬化的患者,当前仍需通过不断的探索进一步来明确他汀类药物的作用机制、不良反应及其合适的使用剂量,以期治疗 ALI 带来希望。

2.2 糖皮质激素 糖皮质激素因其出色的抗炎作用、免疫调节能力在 ALI 治疗中一直被寄予厚望。甲泼尼龙冲击治疗就是预防 ALI 试验中首批被测试的治疗方法之一^[10]。但目前的证据并不支持用大剂量糖皮质激素治疗 ARDS 患者。近年来,部分学者认为早期低剂量糖皮质激素治疗可降低患者院内死亡率,且延长其使用时间不会增加院内感染的发生风险^[11]。低剂量糖皮质激素也被应用于 COVID-19 的治疗中;研究^[12-13]结果表明,早期小剂量糖皮质激素治疗可显著降低 COVID-19 患者 28 d 死亡率,减少呼吸机治疗天数。目前对于呼吸机能够维持氧合的患者,即便呼吸机的参数指标较高,并不主张常规使用糖皮质激素,如需要使用,必须在抗生素“保驾”下,小剂量、短期使用。

2.3 神经肌肉阻滞剂(neuromuscular blockers, NMB) NMB 改善患者氧合的途径:①与镇静药物协同作用降低患者氧耗;②通过麻痹呼吸肌群,实现患者与呼吸机之间的人机同步,降低患者呼吸功,从而改善氧合;③NMB 的潜在抗炎作用。在 2010 年一项纳入 340 例重症 ARDS 患者的多中心临床试验中,与未使用顺式阿曲库铵的深镇静患者相比,早期(48 h 内)输注顺式阿曲库铵可提高患者 28 d 存活率,减少呼吸机治疗天数^[14]。然而,美国国家心肺血液研究所于 2019 年开展的相似的多中心随机对照研究^[15]结果显示,与对照组采用浅镇静相比,试验组在 48 h 内予深镇静联合 NMB 治疗未能降低 ARDS 患者的病死率。深镇静是否加剧肺损伤可能是导致两个相似试验不同结果的重要原因。尽管当前早期使用 NMB 联合深镇静治疗 ALI 仍存争议,在指南中也仅为证据质量 2B(弱推荐),然而当 ALI 患者可能因自主呼吸过强而加重肺损伤时,仍应考虑使用 NMB 来抑制自主呼吸以实现肺保护。

3 干细胞治疗

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)在 ALI 治疗方面有望取得突破性进展,其具有五大优势:①有多谱系分化能力;②来源广泛;③低免疫原性;④抗炎、免疫调节等多重效应;⑤伦理道德层面争议少^[16]。MSC 主要通过免疫调节(促使免疫细胞向抗炎表型转化)、抗炎(抑制炎症因子释放、促进抗炎因子释放)、抗菌(释放抗菌肽 LL-37 等),以及肺泡结构修复[分泌血管紧张素-1(Ang-1)、角质形成细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等促进修复]等机制治疗 ALI。2020 年,在武汉开展的一项临床试验应用人脐带血 MSC 治疗发生急性严重呼吸衰竭的 COVID-19 患者,结果证实 MSC 在增加患者 28 d 后肺部容积、提高最大肺活量、延长 6 min 步行试验距离等方面的效果显著^[17]。但是 MSC 广泛应用于临床仍存在诸多疑问,如致瘤可能、最佳剂量、干预途径、干预时机、保存方法、体内生存能力等^[18]。大量证据表明,MSC 的细胞外囊泡(EVs)可承载 MSC 大多数功能,如损伤修复、再生、免疫调节等,且具备性质稳定、可大规模制备的优点,还可作为药物载体开展联合治疗, EVs 用于治疗 ALI 的方法也在积极探索中^[19]。相信随着临床前研究和临床研究的深入推进,干细胞治疗能够成为治疗肺损伤的有效方式。

4 ECMO

ECMO 是通过提供足够的气体交换,快速纠正患者低氧血症和高碳酸血症,显著改善患者呼吸窘迫,从而减少强烈自主呼吸导致的巨大跨肺压变化及相关肺损伤,为原发病的治疗提供时间窗。同时,ECMO 允许更低的机械通气支持力度,包括 $VT \leq 4 \text{ mL/kg}$ 、 $RR \leq 10 \text{ 次/min}$ 、 $p_{\text{plat}} \leq 24 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、驱动压 $\leq 24 \text{ cmH}_2\text{O}$ 等,从而减少 VILI 的发生。

ECMO 在临床上获得广泛应用与 2009 年的两个事件相关:①甲型 H1N1 流行性感重大流行期间,来自法国、意大利、英国等多个国家的观察队列报告表明,ECMO 用于治疗严重 ARDS 患者时,死亡率远低于预期(21%~36%)^[20];②发表于 *Lancet* 的一项多中心随机对照试验(CESAR

trial)结果显示,ECMO组患者的60 d死亡与严重致残率(37%,33/90)显著低于常规治疗组(53%,46/87)^[21]。2018年,Combes等^[22]开展的一项针对重度ALI患者的随机临床试验结果显示,ECMO组的死亡率(35%,44/124)显著低于常规治疗组(45%,57/126),该试验经贝叶斯分析和meta分析后的结果表明,ECMO对重度ALI患者有益。现有的临床个案报道中,ECMO已经显现出其治疗的有效性、降低早期死亡率的确切性,如能降低其治疗费用将有助于推进该项治疗方式在临床上的推广应用。

考虑到人力和资源限制,将ECMO广泛应用于ALI患者的治疗,对任何国家的卫生系统来说都是一个巨大考验。因此,ECMO的使用需要严格把握指征。Combes等认为,当患者已经接受常规治疗(保护性机械通气和俯卧位通气)且治疗无效后,满足以下指征的患者可接受ECMO治疗: $p_aO_2/FiO_2 < 50$ mmHg超过3 h,或 $p_aO_2/FiO_2 < 80$ mmHg超过6 h,或 $pH < 7.25$ 且 $p_aCO_2 \geq 60$ mmHg超过6 h。当患者发生严重右心衰竭或其他严重失代偿时,则应尽可能避免使用ECMO。

尽管ECMO在临床上的应用越来越广泛,但其改进空间还很大,如针对其出血倾向是否要补充抗凝剂及抗凝的最佳方案等尚存争议^[23]。Lebreton等^[24]提出,在ECMO环路中增加细胞吸附剂(可吸附血液中的细胞因子),可显著减少患者血清中的IL-6等促炎因子。关于该策略是否可以通过抑制炎症反应来改善患者预后,则有待于正在进行的随机、多中心对照试验进一步证实。

5 中草药治疗

中草药及其有效成分可针对ALI发病过程中炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等多环节进行阻断,具有多途径、多靶点的特点;同时,中草药及其有效成分作为天然提取物,具有安全、不良反应小的优势。近年来,一大批中草药包括紫杉醇、银杏内酯C、柚皮苷、川芎嗪、灵芝多糖等在动物实验中表现出显著的抗炎、抗氧化效应,为ALI治疗研究提供了新思路、新方向。但中药制剂也有其局限性,当前大部分中药制剂还停留在动物实验阶段,其有效性尚待进一步临床试验明确。循证医学证据的缺乏限制了中草药的应用,希望研究者能够提取出有效成分,并证实其有效性,从而为中

草药治疗ALI的应用提供依据。

6 总 结

在全球范围内,ALI的发病率、死亡率仍居高不下,目前尚未发现关于ALI的特效疗法,给世界各国带来了沉重的公共卫生负担。但经过半个多世纪对ALI的研究和探索,人们对ALI的发病机制、病理生理学特点、临床表型等的认识正在不断进步,关于ALI的治疗方法也在不断发展,ECMO、中药制剂、干细胞治疗等方法表现出巨大潜力。有学者应用计算机技术合成新型的小分子化合物,也有学者提出精准医疗的概念(即将ALI这一异质性综合征进行分类、分层,根据患者自身ALI表型及其严重程度,实现个体化治疗),这些均为肺损伤治疗的有益尝试。相信随着对ALI研究的不断深入,其诊治方法一定会取得突破性进展。

参 考 文 献

- [1] BELLANI G, LAFFEY J G, PHAM T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
- [2] ARDS Definition Task Force, RANIERI V M, RUBENFELD G D, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [3] BROWER R G, MATTHAY M A, MORRIS A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2000, 342(18): 1301-1308. DOI: 10.1056/NEJM200005043421801.
- [4] BEIN T, WEBER-CARSTENS S, GOLDMANN A, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 mL/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 mL/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(5): 847-856. DOI: 10.1007/s00134-012-2787-6.
- [5] PENSIER J, DE JONG A, HAJJEJ Z, et al. Effect of lung recruitment maneuver on oxygenation, physiological parameters and mortality in acute respiratory distress syndrome patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Intensive Care Med, 2019, 45(12): 1691-1702. DOI: 10.1007/s00134-019-05821-9.
- [6] PERIER F, TUFFET S, MARAFFI T, et al. Electrical impedance tomography to titrate positive end-expiratory pressure in COVID-19 acute respiratory distress syndrome[J/OL]. Crit

- Care, 2020, 24(1): 678[2021-03-30]. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03414-3>.
- [7] GUÉRIN C, REIGNIER J, RICHARD J C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(23): 2159-2168. DOI: 10.1056/NEJMoa1214103.
- [8] CRAIG T R, DUFFY M J, SHYAMSUNDAR M, et al. A randomized clinical trial of hydroxymethylglutaryl-coenzyme a reductase inhibition for acute lung injury (the HARP study)[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(5): 620-626. DOI: 10.1164/rccm.201003-0423OC.
- [9] CALFEE C S, DELUCCHI K L, SINHA P, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(9): 691-698. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30177-2.
- [10] LUCE J M, MONTGOMERY A B, MARKS J D, et al. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 138(1): 62-68. DOI: 10.1164/ajrccm/138.1.62.
- [11] MEDURI G U, BRIDGES L, SHIH M C, et al. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(5): 829-840. DOI: 10.1007/s00134-015-4095-4.
- [12] WU C, HOU D, DU C, et al. Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis[J/OL]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 643[2021-03-30]. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03340-4>.
- [13] TOMAZINI B M, MAIA I S, CAVALCANTI A B, et al. Effect of Dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(13): 1307-1316. DOI: 10.1001/jama.2020.17021.
- [14] PAPAZIAN L, FOREL J M, GACOUIN A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(12): 1107-1116. DOI: 10.1056/NEJMoa1005372.
- [15] MOSS M, HUANG D T, BROWER R G, et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(21): 1997-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1901686.
- [16] BYRNES D, MASTERSON C H, ARTIGAS A, et al. Mesenchymal stem/stromal cells therapy for sepsis and acute respiratory distress syndrome[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021, 42(1): 20-39. DOI: 10.1055/s-0040-1713422.
- [17] SHI L, HUANG H, LU X, et al. Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 58[2021-03-30]. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00488-5>.
- [18] MATTHAY M A, CALFEE C S, ZHUO H, et al. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(2): 154-162. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30418-1.
- [19] ABREU S C, WEISS D J, ROCCO P R. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells: a therapeutic option in respiratory diseases? [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 53. DOI: 10.1186/s13287-016-0317-0.
- [20] PHAM T, COMBES A, ROZÉ H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A (H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(3): 276-285. DOI: 10.1164/rccm.201205-0815OC.
- [21] PEEK G J, MUGFORD M, TIRUVOIPATI R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support *versus* extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9698): 1351-1363. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61069-2.
- [22] COMBES A, HAJAGE D, CAPELLIER G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 1965-1975. DOI: 10.1056/NEJMoa1800385.
- [23] AUBRON C, MCQUILTEN Z, BAILEY M, et al. Low-dose *versus* therapeutic anticoagulation in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a pilot randomized trial[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(7): e563-e571. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003780.
- [24] LEBRETON G, DORGHAM K, QUENTRIC P, et al. Longitudinal cytokine profiling in patients with severe COVID-19 on extracorporeal membrane oxygenation and hemoadsorption[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(11): 1433-1435. DOI: 10.1164/rccm.202011-4140LE.

(收稿日期:2021-03-30)

(本文编辑:魏爽)