

# 基于真实世界数据的一次性使用血液灌流器安全性评估与风险管理建议



李凯丽<sup>1#</sup>, 傅渊锋<sup>2#</sup>, 曾保起<sup>1, 3, 4</sup>, 张云仙<sup>2</sup>, 孙 凤<sup>1, 3, 5, 6, 7</sup>

1. 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 (北京 100191)
2. 广东省药品不良反应监测中心 (广州 510080)
3. 重大疾病流行病学教育部重点实验室 (北京大学) (北京 100191)
4. 天津市第五中心医院 (北京大学滨海医院) 中心实验室 (天津 300450)
5. 北京大学第三医院眼科 (北京 100191)
6. 新疆医科大学中医学院 (乌鲁木齐 830017)
7. 新疆石河子大学医学院 (新疆石河子 832000)

**【摘要】目的** 基于多中心真实世界数据, 分析一次性使用血液灌流器在临床使用中的不良事件发生特征, 并探索低血压的影响因素, 为临床安全用械提供依据。**方法** 采用观察性研究方法, 纳入 2022 年 6 月—2024 年 7 月 17 家哨点医院使用一次性使用血液灌流器的患者为研究对象。通过监测数据评估不良事件表现, 并综合运用描述性分析、Firth's Logistic 回归模型及平衡后随机森林模型, 系统分析不良事件的表现特征及低血压发生的风险因素。**结果** 共纳入 17 824 例使用记录。哨点监测数据显示, 低血压和灌流器堵塞分别为发生率最高的伤害性表现和器械故障表现, 发生率分别为 0.19% [95%CI (0.14%, 0.27%)] 与 0.13% [95%CI (0.09%, 0.19%)]。Firth's Logistic 回归分析表明, 终末期肾脏疾病合并其他疾病显著增加低血压风险 (OR=77.324), 无既往病史者则为保护因素 (OR=0.061)。与同步血液净化的治疗模式相比, 分步式血液净化 (包括单纯血液灌流、血液灌流-血液透析序贯治疗) 可显著降低低血压风险 (OR=0.003)。随机森林模型进一步显示, 血液净化方式为低血压的最强影响因素。**结论** 在真实临床环境中, 低血压与灌流器堵塞是一次性使用血液灌流器的主要不良事件。血液净化方式是影响低血压发生的关键因素。推荐优先采用分步式血液净化方案以降低风险。建议同步加强临床操作规范与器械工艺优化, 共同提升治疗安全性。

**【关键词】** 一次性使用血液灌流器; 不良事件; 低血压; 灌流器堵塞; 影响因素

**【中图分类号】** R 197.39 **【文献标识码】** A

## A real-world study for safety evaluation and risk assessment of disposable hemoperfusion devices

LI Kaili<sup>1#</sup>, FU Yuanfeng<sup>2#</sup>, ZENG Baoqi<sup>1,3,4</sup>, ZHANG Yunxian<sup>2</sup>, SUN Feng<sup>1,3,5,6,7</sup>

1. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202506008

# 共同第一作者

基金项目: 中国药品监管科学行动计划第三批重点项目 (RS2024X006); 中国药品监督管理研究会课题 (2025-Y-Y-012); 中国药品监管科学行动计划第三批重点项目 (RS2024Z008)

通信作者: 孙凤, 博士, 研究员, 博士研究生导师, Email: sunfeng@bjmu.edu.cn

张云仙, 硕士, 副高级, Email: adr\_zhangyunxian@gd.gov.cn

100191, China

2. Guangdong Provincial Center for Drug Adverse Reaction Monitoring, Guangzhou 510080, China

3. Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China

4. Central Laboratory, Tianjin Fifth Central Hospital (Bin Hai Hospital of Peking University), Tianjin 300450, China

5. Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

6. School of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China

7. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

\*Co-first authors: LI Kaili and FU Yuanfeng

Corresponding authors: SUN Feng, Email: sunfeng@bjmu.edu.cn; ZHANG Yunxian, Email: adr\_zhangyunxian@gd.gov.cn

**【Abstract】Objective** To analyze the characteristics of adverse events of disposable hemoperfusion devices in real-world clinical practice using multicenter data, and to investigate the influencing factors of hypotension, providing evidence for the safe clinical use of these devices. **Methods** An observational study was conducted involving patients who received disposable hemoperfusion therapy across 17 sentinel hospitals in China from June 2022 to July 2024. Device-related adverse events were monitored and analyzed. Descriptive statistics, Firth's Logistic regression model, and balanced random forest model were applied to systematically evaluate the manifestations of adverse events and the risk factors for the occurrence of hypotension. **Results** A total of 17,824 usage records were included. In the sentinel hospital data, hypotension [0.19%, 95%CI (0.14%, 0.27%)] and hemoperfusion occlusion [0.13%, 95%CI (0.09%, 0.19%)] occupied the highest incidence rate. The Firth's Logistic regression analysis revealed that end-stage renal disease with comorbidities significantly increased hypotension risk (OR=77.324), while no prior medical history was protective (OR=0.061). Stepwise blood purification modalities (hemoperfusion alone or sequential hemoperfusion-hemodialysis) significantly reduced the hypotension risk compared with simultaneous hemoperfusion and hemodialysis (OR=0.003). The random forest model further confirmed that blood purification modality was the strongest influencing factor for hypotension. **Conclusion** In real-world clinical settings, hypotension and device occlusion were the predominant adverse events, with blood purification modality critically influencing hypotension risk. Stepwise blood purification is recommended to mitigate this risk. Enhancing clinical operating procedures and device design is essential to improve overall treatment safety.

**【Keywords】** Disposable hemoperfusion devices; Adverse events; Hypotension; Hemoperfusion occlusion; Influencing factors

一次性使用血液灌流器是实施血液灌流治疗不可或缺的关键医疗器械。该设备可与血液净化装置配合使用,将患者血液从体内引到体外循环系统内,通过灌流器内充填的活性炭或吸附树脂的吸附作用,清除毒物、药物及代谢产物<sup>[1]</sup>。目前,该技术已广泛应用于多种具备生物学和病理生理学合理依据的临床适应证,如药物中毒、严重肝功能衰竭、肾功能衰竭、败血症及其他炎症状态<sup>[2]</sup>。依据我国《医疗器械分类规则》<sup>[3]</sup>,一次性使用血液灌流器被划为第Ⅲ类医疗器械,因具有较高风险,通常需要进行临床试验验证

其安全性与有效性。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)则将其列为第Ⅱ类器械,除需符合一般控制要求外,还需遵循特殊控制(special controls)规定<sup>[4]</sup>。在临床使用过程中,一次性使用血液灌流器可能因制作工艺、制作材料、包装运输等多方面因素引发不良事件。此外,医疗器械的不良事件发生亦依赖于使用者的操作技能与学习曲线。因此,基于真实世界的观察性研究为评估其安全性提供了一个潜在的解决方案<sup>[5]</sup>。然而,现有针对一次性使用血液灌流器的安全性研究中来自多中心、大样本的真实世

界证据仍显不足。

基于以上背景,并依托“十四五”规划期间国家药品监督管理局对一次性使用血液灌流器开展的重点监测任务,本研究拟利用该项目中全国 17 家哨点医院开展的监测数据,构建一项观察性研究,系统评估一次性使用血液灌流器在真实临床环境中的不良事件特征;旨在了解一次性使用血液灌流器在真实临床使用中不良事件的发生情况以及产品的风险特点,进一步探索关键不良事件的影响因素,从而为后续风险管控策略的制定提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源与采集方法

本研究采用多中心观察性研究设计,其哨点医院来源于广东省药品不良反应监测中心组织负责的医疗器械重点监测项目。为保障样本的代表性,所纳入的 17 家医疗机构在地理分布上覆盖我国东部、中部、西部及东北部共 11 个省级行政区,机构类型包括三级甲等综合医院、区域医疗中心及县级医院等多个层级。以 2022 年 6 月—2024 年 7 月在所有哨点医院内登记使用一次性使用血液灌流器治疗的患者为研究对象。

数据采集遵循标准化的监测流程。首先,由经过统一培训的临床观察员负责收集每例患者使用一次性使用血液灌流器的操作信息及不良事件信息,并对所发生的不良事件与器械使用的关联性进行初步判定。随后,观察员将完整记录的不良事件信息提交至专职上报员。上报员负责对信息的完整性与准确确定进行复核,确认无误后,通过统一的电子信息收集系统完成在线填报与上报。

### 1.2 数据内容

收集的数据旨在全面反映患者特征、产品使用及安全性结局,具体涵盖以下 6 个方面。①患者基线信息:包括人口统计学资料、现病史与相关既往史;②器械产品信息:如产品名称、注册证编号、注册人名称、型号及生产批号;③不良事件信息:涵盖事件发生时间、伤害程度、伤害表现及器械故障表现;④临床使用情况:包括预期治疗疾病或作用、产品使用过程记录、合并用药及合并使用器械情况;⑤事件评价与处置:包括不良事件与器械使用的关联性评价、事件原因分析、后续相应处置;⑥主要型号与生产企业信

息:一次性使用血液灌流器的主要型号及其生产企业。

以上信息均进行了脱敏化处理,其中不良事件伤害程度、不良事件与器械使用的关联性评价依据国家药监局发布的关于医疗器械注册人开展不良事件监测工作指南的通告(2020 年第 25 号)<sup>[6]</sup>进行评估。

### 1.3 统计学分析

#### 1.3.1 数据预处理

对哨点医院的数据进行标准化清洗后,对不良事件伤害表现采用《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA)第 27.1 版进行编码。对于一份不良事件报告中记录多个伤害表现的记录,对其拆分编码后再根据 MedDRA 术语库映射的首选术语(preferred term, PT)进行统计。

#### 1.3.2 描述性分析

对于登记的器械信息、患者信息、治疗过程参数以及不良事件信息中的计数资料采用  $n(\%)$  进行描述,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  进行描述。其中不良事件的报告率(不良事件报告率=不良事件报告数/使用情况登记数)和发生率(单个不良事件发生率=PT 出现数/使用情况登记数  $\times 100\%$ )采用率结合 95% 置信区间(confidence interval, CI)(Wilson Score 法)进行描述。

#### 1.3.3 影响因素探索

探索发生伤害类不良事件的影响因素时首先进行单因素分析,从患者和操作 2 个层面来筛选变量。单因素分析中,对于符合正态分布的计量资料的 2 组比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料的组间比较采用  $\chi^2$  检验;为了防止漏掉关键变量,放宽检验水准  $\alpha$  为 0.10。因本研究中进行危险因素探索的不良事件发生率较低,为提高统计检验效能,增加了 LASSO logit 模型辅助筛选变量。LASSO logit 模型可以减少单因素分析筛选变量的误差,防止过拟合并降低模型复杂度<sup>[7]</sup>,通过 10 折交叉验证选择交叉验证误差最小的  $\lambda$ 。

影响因素探索的第 2 步是进行多因素分析。鉴于相同的原因,多因素分析采用 Firth's Logistic 回归用于减少罕见事件或完全分离数据导致的估计偏差问题,能提供更稳定、更无偏的估计<sup>[8]</sup>。同时因个别分类变量值的分布很不均衡,为提高最终结果的可靠性,结合了 Bootstrap 法,参数设



置为  $\alpha=0.05$ ，重复抽样 500 次。

最后对探索的危险因素的重要性通过平衡后随机森林 (balanced random forest) 的基尼指数下降法 (Mean Decrease Gini) 进行排序，权重调整采用反比例权重并归一化的方式，模型参数设置为  $n\text{tree}=1\ 000$ ， $m\text{try}=2$ 。

### 1.3.4 敏感性分析

多因素分析的敏感性分析采用经典二分类 Logistic 回归分析，变量筛选采用向后逐步最大偏似然估计法 (backward LR)，变量剔除标准为似然比检验  $P \geq 0.10$ ，迭代过程持续至模型中所有变量均达到  $P < 0.05$  的显著性水平。

### 1.3.5 统计分析工具

数据整理与统计分析使用 Stata 18 和 R (version 4.4.3) 软件共同完成；平衡后随机森林法采用 R 程序包 randomForest (version 4.7.1.2)；使用 Prism 10 软件进行绘图。

## 1.4 质量控制

本项目数据来源于广东省药品监督管理局在“十四五”期间承担的医疗器械不良事件重点监测项目。由广东省药品监督管理局牵头组织进行研究各阶段的质量控制。在研究设计阶段组织专家走访各哨点医院、制定审核研究方案；在实施阶段开展哨点医院研究人员的培训与定期督导；在数据分析阶段通过标准的数据清洗与统计分析流程，做到结果可复现，数据可还原。

## 2 结果

### 2.1 使用情况登记分布

共纳入 17 824 条一次性使用血液灌流器的临床使用记录，这些记录来源于 17 家医院机构、涉及 5 家注册单位的 6 个注册产品。主要使用的产品型号主要包括 PRISMAFLEX ADSORBA 300 kit、HA 型、MHC-I 型、OC 型、MG 型及 YTS 型。在吸附剂类型方面，大孔吸附树脂的应用最为广泛，占比达 81.6%。患者群体特征方面，登记的预期治疗疾病中，终末期肾脏疾病占主导地位 (99.8%)。在血液净化方式上，85.9% 为先血液灌流后血液透析。纳入患者的平均年龄为  $(52.1 \pm 13.7)$  岁，平均体重为  $(60.8 \pm 12.1)$  kg。

### 2.2 不良事件分布

#### 2.2.1 总体分布

在所有使用记录中，共报告不良事件 95 例，

总体报告率为 0.53% [95%CI (0.44%, 0.65%)]。其中单纯故障类不良事件报告 32 例，报告率为 0.18% [95%CI (0.13%, 0.25%)]，单纯伤害类不良事件报告 53 例，报告率为 0.30% [95%CI (0.23%, 0.39%)]；同属于故障类和伤害类的不良事件报 10 例，报告率为 0.06% [95%CI (0.03%, 0.10%)]。按照不良事件获悉季度统计不良事件数量分布见图 1，其中 2024 年第 2 季度不良事件的报告数量出现显著升高。

#### 2.2.2 伤害类不良事件分布

研究期间监测到的伤害类不良事件的表现有 85 例次 (按照 PT 统计)，其中，低血压的发生率最高，为 0.19% [95%CI (0.14%, 0.27%)]。依据 PT 统计的伤害程度和关联性评价结果见表 1。

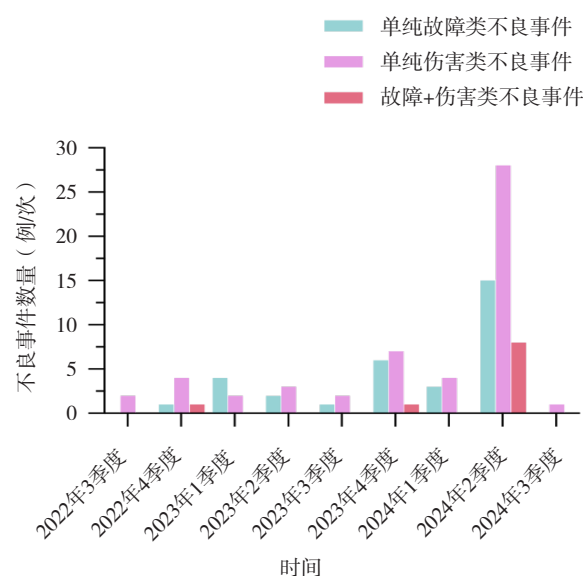


图1 不良事件数量的季度分布图

Figure 1. Quarterly distribution chart of adverse event numbers

#### 2.2.3 故障类不良事件分布

共监测到 42 个一次性使用血液灌流器的故障表现，其中，灌流器堵塞最为常见，发生率为 0.13% [95%CI (0.09%, 0.19%)]。依据故障表现统计关联性评价的结果汇总见表 2。

### 2.3 影响因素探索

#### 2.3.1 单因素分析

经过严格的数据清理并排除离群值后，对发生率最高的伤害性不良事件表现 - 低血压进行影响因素探索，单因素分析结果见表 3。

LASSO logit 模型最终保留的非零系数的变量为“有既往病史”，系数为 0.763，转换为 OR 值

表1 伤害类不良事件表现的伤害程度与关联性评价结果[n ( % ) ]  
Table 1. The degree of injury and correlation evaluation of adverse events related to injury [n ( % ) ]

| PT    | 伤害程度        |             | 关联性评价       |             |             | 总计           |
|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
|       | 其他          | 严重伤害        | 与产品有关       | 与产品无关       | 无法确定        |              |
| 低血压   | 23 ( 27.1 ) | 11 ( 12.9 ) | 6 ( 7.1 )   | 10 ( 11.8 ) | 18 ( 21.2 ) | 34 ( 40.0 )  |
| 凝血障碍  | 9 ( 10.6 )  | 1 ( 1.2 )   | 1 ( 1.2 )   | 0 ( 0.0 )   | 9 ( 10.6 )  | 10 ( 11.8 )  |
| 腹痛    | 5 ( 5.9 )   | 3 ( 3.5 )   | 4 ( 4.7 )   | 0 ( 0.0 )   | 4 ( 4.7 )   | 8 ( 9.4 )    |
| 头晕    | 8 ( 9.4 )   | 0 ( 0.0 )   | 2 ( 2.4 )   | 1 ( 1.2 )   | 5 ( 5.9 )   | 8 ( 9.4 )    |
| 胸部不适  | 8 ( 9.4 )   | 0 ( 0.0 )   | 2 ( 2.4 )   | 1 ( 1.2 )   | 4 ( 4.7 )   | 8 ( 9.4 )    |
| 呕吐    | 3 ( 3.5 )   | 0 ( 0.0 )   | 0 ( 0.0 )   | 0 ( 0.0 )   | 3 ( 3.5 )   | 3 ( 3.5 )    |
| 出血    | 2 ( 2.4 )   | 0 ( 0.0 )   | 1 ( 1.2 )   | 0 ( 0.0 )   | 1 ( 1.2 )   | 2 ( 2.4 )    |
| 呼吸困难  | 1 ( 1.2 )   | 1 ( 1.2 )   | 0 ( 0.0 )   | 0 ( 0.0 )   | 2 ( 2.4 )   | 2 ( 2.4 )    |
| 黏膜出血  | 2 ( 2.4 )   | 0 ( 0.0 )   | 0 ( 0.0 )   | 0 ( 0.0 )   | 2 ( 2.4 )   | 2 ( 2.4 )    |
| 瘙痒    | 1 ( 1.2 )   | 1 ( 1.2 )   | 0 ( 0.0 )   | 0 ( 0.0 )   | 2 ( 2.4 )   | 2 ( 2.4 )    |
| 激越    | 1 ( 1.2 )   | 0 ( 0.0 )   | 0 ( 0.0 )   | 0 ( 0.0 )   | 1 ( 1.2 )   | 1 ( 1.2 )    |
| 丘疹样皮疹 | 0 ( 0.0 )   | 1 ( 1.2 )   | 0 ( 0.0 )   | 0 ( 0.0 )   | 1 ( 1.2 )   | 1 ( 1.2 )    |
| 胃肠出血  | 1 ( 1.2 )   | 0 ( 0.0 )   | 0 ( 0.0 )   | 0 ( 0.0 )   | 1 ( 1.2 )   | 1 ( 1.2 )    |
| 心悸    | 1 ( 1.2 )   | 0 ( 0.0 )   | 0 ( 0.0 )   | 0 ( 0.0 )   | 1 ( 1.2 )   | 1 ( 1.2 )    |
| 苍白    | 1 ( 1.2 )   | 0 ( 0.0 )   | 1 ( 1.2 )   | 0 ( 0.0 )   | 0 ( 0.0 )   | 1 ( 1.2 )    |
| 超敏反应  | 0 ( 0.0 )   | 1 ( 1.2 )   | 0 ( 0.0 )   | 0 ( 0.0 )   | 1 ( 1.2 )   | 1 ( 1.2 )    |
| 总计    | 66 ( 77.6 ) | 19 ( 22.4 ) | 17 ( 20.0 ) | 12 ( 14.1 ) | 55 ( 64.7 ) | 85 ( 100.0 ) |

表2 故障类不良事件表现与关联性评价结果[n ( % ) ]  
Table 2. The correlation evaluation of adverse events related to malfunction [n ( % ) ]

| 故障表现    | 与产品有关       | 无法确定        | 总计           |
|---------|-------------|-------------|--------------|
| 灌流器堵塞   | 15 ( 35.7 ) | 8 ( 19.0 )  | 23 ( 54.8 )  |
| 灌流器凝血   | 2 ( 4.8 )   | 8 ( 19.0 )  | 10 ( 23.8 )  |
| 压力监测异常  | 2 ( 4.8 )   | 3 ( 7.1 )   | 5 ( 11.9 )   |
| 灌流器破裂渗漏 | 1 ( 2.4 )   | 1 ( 2.4 )   | 2 ( 4.8 )    |
| 包装破损    | 1 ( 2.4 )   | 1 ( 2.4 )   | 2 ( 4.8 )    |
| 总计      | 21 ( 50.0 ) | 21 ( 50.0 ) | 42 ( 100.0 ) |

为 2.14，表明在控制其他变量的情况下，有既往病史的患者发生低血压不良事件的风险是无既往病史患者的 2.14 倍。LASSO logit 模型计算筛选出非零系数变量包含在单因素分析中，其他变量因为影响不大系数被压缩为 0 或者存在多重共线性而被剔除<sup>[9]</sup>。

2.3.2 多因素分析

依据专业知识和统计检验排除严重相关的变量（方差膨胀因子 VIF > 10），将单因素分析结果中有统计学意义的变量与 LASSO logit 模型筛选出来的非零系数变量纳入 Firth's Logistic 回归模型，模型最终保留结果见表 4，敏感性分析结果（表 5）显示：对于其他预期治疗疾病或者作用，无既往病史，血液净化方式中的单纯灌流、先血液透析后血液灌流、先血液灌流后血液透析等因素，其效应方向与 Firth's Logistic 回归模型结果一

致，支持模型结果的稳健性。然而，对于其他血液净化方式和其他抗凝剂 2 个因素，经典二分类 Logistic 回归模型显示出较大的标准误，提示模型估计不准确。经核查，这主要是由于选择这 2 种选项的样本量过少导致。尽管 Firth's Logistic 回归模型计算出较小的标准误，但因原始数据分布不平衡，即使采用了 Bootstrap 重采样难以获得有代表性的估计。因此，关于这 2 个因素对低血压的影响，仍需要更多数据支持才能得出可靠的结论。

为评估各影响因素的相对重要性，进一步构建了平衡后随机森林模型。各变量按照基尼重要性指数降序排列为：血液净化方式（13.070）> 是否有既往病史（5.297）> 预期治疗疾病或者作用（1.080）。该结果提示，纳入的因素中，血液净化方式是影响低血压发生的最重要风险因素，其重要性显著高于其他两个变量。

表3 发生低血压不良事件的单因素分析结果[ $\bar{x} \pm s$ ,  $n$  (%) ]Table 3. Univariate analysis of factors associated with hypotensive adverse events [ $\bar{x} \pm s$ ,  $n$  (%) ]

| 变量                                       | 发生低血压不良事件            |                      | $\chi^2/t$ | $P$    |
|------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------|--------|
|                                          | 是                    | 否                    |            |        |
| 年龄 (岁)                                   | 56.6 $\pm$ 14.1      | 52.1 $\pm$ 13.7      | 1.884      | 0.060  |
| 体重 (kg)                                  | 63.3 $\pm$ 12.7      | 60.8 $\pm$ 12.1      | 1.153      | 0.249  |
| 性别                                       |                      |                      | 0.007      | 0.934  |
| 男                                        | 23 (69.7)            | 5 582 (70.4)         |            |        |
| 女                                        | 10 (30.3)            | 2 352 (29.6)         |            |        |
| 预期治疗疾病或者作用                               |                      |                      | 13.711     | <0.001 |
| 终末期肾脏疾病                                  | 31 (93.9)            | 7 903 (99.6)         |            |        |
| 其他                                       | 2 (6.1)              | 31 (0.4)             |            |        |
| 有合并用药                                    | 0 (0.0)              | 894 (11.3)           | 3.134      | 0.077  |
| 有既往病史                                    | 28 (84.8)            | 1 687 (21.3)         | 78.657     | <0.001 |
| 有高血压病史                                   | 6 (18.2)             | 417 (5.3)            | 8.502      | 0.004  |
| 有糖尿病病史                                   | 4 (12.1)             | 662 (8.3)            | 0.218      | 0.640  |
| 血液净化方式                                   |                      |                      | 16.434     | 0.002  |
| 单纯灌流                                     | 1 (3.0)              | 122 (1.5)            |            |        |
| 先血液透析后血液灌流                               | 2 (6.1)              | 2 325 (29.3)         |            |        |
| 先血液灌流后血液透析                               | 28 (84.8)            | 5 441 (68.6)         |            |        |
| 血液灌流+血液透析                                | 2 (6.1)              | 44 (0.6)             |            |        |
| 其他                                       | 0 (0.0)              | 2 (0.0)              |            |        |
| 血液通路类型                                   |                      |                      | 0.813      | 0.846  |
| 临时导管                                     | 1 (3.0)              | 500 (6.3)            |            |        |
| 人工血管移植                                   | 0 (0.0)              | 4 (0.1)              |            |        |
| 长期导管                                     | 2 (6.1)              | 538 (6.8)            |            |        |
| 自体内瘘                                     | 30 (90.9)            | 6 892 (86.9)         |            |        |
| 预冲动力                                     |                      |                      | 0.015      | 0.904  |
| 设备预充                                     | 24 (72.7)            | 5 844 (73.7)         |            |        |
| 重力预充                                     | 9 (27.3)             | 2 090 (26.3)         |            |        |
| 预冲方法                                     |                      |                      | 3.380      | 0.184  |
| 动态肝素化                                    | 15 (45.5)            | 2 396 (30.2)         |            |        |
| 静态肝素化                                    | 18 (54.5)            | 5 537 (69.8)         |            |        |
| 其他                                       | 0 (0.0)              | 1 (0.0)              |            |        |
| 抗凝方案                                     |                      |                      | 19.801     | <0.001 |
| 低分子肝素                                    | 32 (97.0)            | 5 233 (66.0)         |            |        |
| 普通肝素                                     | 1 (3.0)              | 2 658 (33.5)         |            |        |
| 其他                                       | 0 (0.0)              | 43 (0.5)             |            |        |
| 治疗过程血液流速 (mL $\cdot$ min <sup>-1</sup> ) | 213.880 $\pm$ 23.216 | 208.280 $\pm$ 35.022 | 1.380      | 0.177  |
| 灌流治疗时间 (h)                               | 1.953 $\pm$ 0.725    | 1.999 $\pm$ 0.056    | -0.365     | 0.718  |

表4 发生低血压不良事件的Firth's Logistic回归结合Bootstrap法分析结果表

Table 4. Analysis using Firth's Logistic regression combined with the Bootstrap method for hypotensive adverse events

| 变量           | Observed coefficient | Bootstrap S.E. | $Z$    | $P$    | OR     | 95%CI for OR |        |
|--------------|----------------------|----------------|--------|--------|--------|--------------|--------|
|              |                      |                |        |        |        | Lower        | Upper  |
| 其他预期治疗疾病或者作用 | 4.348                | 1.120          | 3.880  | <0.001 | 77.324 | 2.152        | 6.544  |
| 无既往病史        | -2.804               | 0.978          | -2.870 | 0.004  | 0.061  | -4.721       | -0.886 |
| 血液净化方式       |                      |                |        |        |        |              |        |
| 单纯灌流         | -5.867               | 2.003          | -2.930 | 0.003  | 0.003  | -9.793       | -1.942 |
| 先血液透析后血液灌流   | -5.870               | 2.048          | -2.870 | 0.004  | 0.003  | -9.883       | -1.856 |
| 先血液灌流后血液透析   | -5.895               | 1.934          | -3.050 | 0.002  | 0.003  | -9.686       | -2.104 |
| 其他           | 2.713                | 0.641          | 4.230  | <0.001 | 15.074 | 1.456        | 3.969  |

续表4

| 变量    | Observed coefficient | Bootstrap S.E. | Z     | P     | OR      | 95%CI for OR |       |
|-------|----------------------|----------------|-------|-------|---------|--------------|-------|
|       |                      |                |       |       |         | Lower        | Upper |
| 抗凝剂   |                      |                |       |       |         |              |       |
| 低分子肝素 | 5.705                | 1.897          | 3.010 | 0.003 | 300.365 | 1.987        | 9.423 |
| 普通肝素  | 4.830                | 2.407          | 2.010 | 0.045 | 125.211 | 0.113        | 9.548 |

注：表格中分类变量的参比类别分别为终末期肾脏疾病、有既往病史、血液透析+血液灌流、其他抗凝剂。

表5 发生低血压不良事件的经典二分类Logistic回归分析结果  
Table 5. Classical binary Logistic regression analysis for hypotensive adverse events

| 变量           | B      | S.E.       | Wald $\chi^2$ | P      | OR                  | 95%CI for OR |         |
|--------------|--------|------------|---------------|--------|---------------------|--------------|---------|
|              |        |            |               |        |                     | Lower        | Upper   |
| 其他预期治疗疾病或者作用 | 4.421  | 1.240      | 12.711        | <0.001 | 83.192              | 7.321        | 945.416 |
| 无既往病史        | -2.948 | 0.549      | 28.879        | <0.001 | 0.052               | 0.018        | 0.154   |
| 血液净化方式       |        |            | 25.961        | <0.001 |                     |              |         |
| 单纯灌流         | -6.463 | 1.921      | 11.315        | 0.001  | 0.002               | 0.000        | 0.067   |
| 先血液透析后血液灌流   | -6.114 | 1.370      | 19.921        | <0.001 | 0.002               | 0.000        | 0.032   |
| 先血液灌流后血液透析   | -5.759 | 1.157      | 24.773        | <0.001 | 0.003               | 0.000        | 0.030   |
| 其他           | <0.001 | 29 105.654 | <0.001        | 1.000  | 1.000               | 0.000        |         |
| 抗凝剂          |        |            | 1.243         | 0.537  |                     |              |         |
| 低分子肝素        | 22.821 | 6 277.074  | <0.001        | 0.997  | $8.149 \times 10^9$ | 0.000        |         |
| 普通肝素         | 21.355 | 6 277.074  | <0.001        | 0.997  | $1.880 \times 10^9$ | 0.000        |         |

注：表格中分类变量的参比类别分别为终末期肾脏疾病、有既往病史、血液透析+血液灌流、其他抗凝剂。

### 3 讨论

#### 3.1 分析结果提示

##### 3.1.1 监测数据安全性信息提示

本研究基于多中心哨点医院监测数据，系统分析了一次性使用血液灌流器在真实世界临床应用中的安全性表现。结果显示，2024 年第 2 季度不良事件的报告数量出现显著升高。造成该现象的原因较为复杂：一方面，或与春节前后出现耗材供应链可能出现临时中断，导致部分医院临时更换灌流器品牌或批次，因产品的性能或操作的差异引发不良事件发生数量增多有关；另一方面，也可能与各医疗机构为响应 2023 年底发布的《医疗监督执法工作规范（试行）》而加强内部监管与上报意识，导致不良事件上报数量增多有关。同时，结果显示，伤害类不良事件中发生最多的是低血压，占全部伤害表现的 40%，其专业名词为透析性低血压（intradialytic hypotension, IDH）。IDH 是血液透析期间最常见的并发症，有研究<sup>[10]</sup>证实其可以影响 10%~12% 的接受血液透析的患者。在本研究低血压的关联性判定中，53% 的案例无法确定与一次性使用血液灌流器的关联性，另有 18% 的案例判定与一次性使用血液灌流器相关。Firth's Logistic 回归结合平衡后随

机森林模型的结果提示，血液净化方式是影响低血压发生的最强风险因素。关于组合型人工肾中血液透析与血液灌流的不同组合顺序对 IDH 的影响，目前暂未发现相关研究，但最可能的潜在病理生理机制与有效血容量减少密切相关<sup>[10]</sup>。当血液灌流与血液透析同时进行，对小分子毒素的清除与对中大分子物质的吸附可能产生协同或叠加效应，加剧血浆渗透压和血管活性物质的波动，从而促进血容量减少并诱发 IDH<sup>[11]</sup>。在“先血液灌流后血液透析”的串联血液净化方式中，治疗初始阶段血液灌流引起的血容量快速变化可能使患者在后续透析中更易发生低血压<sup>[12]</sup>。相比之下，“先血液透析后血液灌流”的净化方式则可能通过先期清除小分子物质和稳定血容量，为后续的灌流治疗创造一个更平稳的内环境，有助于降低渗透压骤降风险，更易控制容量平衡<sup>[1]</sup>。而单纯血液灌流的净化方式，因其治疗时间通常为 2~3 h，血流速度较慢（ $100\sim 200\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ）且无超滤过程，所以血容量波动相对较小。

本研究中“其他预期治疗疾病或者作用”主要是终末期肾脏疾病合并其他疾病，考虑到病情复杂，可能加重发生 IDH 不良事件的风险。在既往病史对 IDH 影响的研究中，意大利米兰理工大学发现糖尿病或心脏病是 IDH 的危险因素<sup>[13]</sup>。



本研究虽然也探讨了高血压病史、糖尿病病史对 IDH 的影响,但可能因病史数据记录的完整性不足,最终未能在 Logistic 回归模型中未显示出独立的统计学意义,提示未来研究需加强对患者基线临床特征的标准化采集。本研究观察到排在前 16 位的不良事件中包括凝血障碍、黏膜出血、胃肠出血等事件,其机制可能与一次性使用血液灌流器巨大的表面积易激活并吸附血小板,导致血小板消耗性减少有关<sup>[1]</sup>。由于血液灌流主要依赖吸附作用,而非溶质扩散,可能导致某些电解质未被充分清除,而后续的血液透析可能会进一步加剧这种不平衡导致电解质紊乱,进而产生如恶心或呕吐、腹痛、心律失常、抽搐、严重时会出现呼吸困难、昏迷等不良事件<sup>[14]</sup>。这些不良事件在本研究中也观察到,数量仅次于凝血障碍类。其他数量较少的不良事件如皮疹、超敏反应等,则与一次性使用血液灌流器的吸附剂材料可能导致生物相容性问题有关<sup>[15]</sup>。

在器械故障方面,“灌流器堵塞”是最主要的故障表现,占比达 54.8%。灌流器堵塞主要由凝血形成的血栓引起,也可能因其他物理或操作因素导致。从凝血的角度来看,一次性使用血液灌流器的吸附剂(如活性炭或树脂)对肝素的非特异性吸附导致有效抗凝剂量下降,从而容易引起凝血。从非凝血的角度看,操作因素如预冲不彻底导致的微颗粒残留、管路扭曲或气泡残留、药物沉淀等也可能导致灌流器堵塞。因此,减少此类故障风险需要双管齐下:一方面,要求生产商持续优化产品材料与工艺以改善生物相容性;另一方面,也依赖临床操作的规范化与医护人员的密切监测<sup>[15]</sup>。

### 3.1.2 国外安全性数据比较

为进一步丰富真实世界证据并探索国内外产品安全性表现的异同,本研究还对美国 FDA 的 MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) 数据库(<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>)进行了检索与分析。目前,我国已注册的一次性使用血液灌流器产品中,境内产品 2 个,进口产品 4 个,直接对比国内与进口产品的头对头临床研究尚未见报道。为此,本研究使用产品代码“FLD”(对应产品代码名称为 Apparatus、hemoperfusion、sorbent)对 MAUDE 数据库进行检索,共获取

2017—2022 年该器械的不良事件记录 47 条。

在 MAUDE 数据库中,伤害及死亡的记录共计 7 条。其中 1 例死亡记录与器械的关联性无法判定;其余 6 例伤害记录中,出血 4 例、血小板减少症 1 例、过敏性休克 1 例。故障记录有 40 条,共拆分出 64 条器械故障表现,其中以液体/血液泄漏、空气泄漏、活性炭泄漏为代表的泄漏类的故障表现最为突出,共计 35 条,占比 54.7%;其次为断开连接类故障,共计 20 条,占比 31.3%。

与本研究国内监测数据相比,MAUDE 数据库中除死亡事件外,伤害表现类型基本一致,但伤害谱构成存在差异,出血为 MAUDE 最主要的伤害表现,而国内数据则以低血压为主。由于 MAUDE 数据库记录数量有限,此差异是否反映产品特性或使用习惯不同,仍需更多数据支持。在故障表现方面,国内外差异较为明显。MAUDE 中泄漏类故障占主导,尤其值得注意的是,FDA 曾在 2018 年公布了一起一次性血液净化装置泄漏的二级召回<sup>[16]</sup>。提示在我国临床使用进口产品时,需加强对泄漏相关风险的关注与防范。

## 3.2 建议

综合本研究结果,为提升一次性使用血液灌流器临床使用的安全性,降低治疗相关不良事件风险,特提出以下建议。

### 3.2.1 强化患者风险评估与个体化治疗策略

为降低低血压等伤害性不良事件的发生风险,建议在治疗前对患者实施全面的个体化风险评估。评估内容应包括其既往病史(如心血管疾病、糖尿病等)及当前预期治疗的疾病状况,并据此选择适宜的血液净化方式。对于血流动力学不稳定的高危患者,可优先考虑采用对血容量影响相对较小的治疗模式,并加强治疗过程中的生命体征监测。

### 3.2.2 规范临床操作与加强医护人员培训

灌流器堵塞等故障类事件与临床操作密切相关。建议医疗机构制定并严格执行标准化的操作规程,尤其重视灌流器的充分预冲、管路的规范管理以及抗凝方案的个体化调整,以降低凝血及相关故障的风险。同时,应加强对医护人员的持续培训,提升其对器械性能、操作要点及不良事件早期识别的能力,并通过密切观察及时干预。



### 3.2.3 推动产品质量提升与风险预警

针对本研究 and MAUDE 数据库中均出现的器械故障（如泄漏、断开连接等），建议生产企业持续优化产品设计与生产工艺，提升质量可靠性。监管部门和医疗机构应加强对国内外同类产品安全信息的关注与共享，对已知风险（如特定型号的泄漏问题）建立有效的预警和防范机制。

### 3.2.4 完善不良事件监测与数据报告

鼓励医疗机构进一步重视和落实医疗器械不良事件的规范上报工作，确保数据的完整性、准确性与及时性。建议后续研究扩大样本量并延长监测周期，尤其关注不同产品型号、不同治疗顺序下的风险差异，为临床实践提供更高级别的真实世界证据。

## 3.3 本研究优势与局限性

### 3.3.1 研究优势

本研究的优势在于基于多中心、广地域分布的哨点医院监测数据，共纳入 17 家医疗机构，并首次将西藏、新疆等边疆地区的使用情况纳入分析，能够更全面地反映不同医疗资源条件下一次性使用血液灌流器的临床使用风险。此外，研究结合了 MAUDE 数据库中累计 6 年的不良事件记录，可以较全面地对国内外不良事件的表现进行比较。在探索不良事件的影响因素时，首次对组合型人工肾的 3 种治疗方式对 IDH 的影响程度进行评估，为临床操作流程的优化提供了新的证据支持。

### 3.3.2 研究局限性

本研究也存在若干局限性：①所报告的不良事件数量相对有限，且 IDH 的发生机制复杂、诱因多样，传统的预测模型在此类场景下解释力不足。为应对这一挑战，本研究在变量筛选时除了采用单因素分析外，还引用了正则化技术的 LASSO logit 模型以增强变量选择的稳健性。该方法在近期研究中显示出潜力，例如韩国的一项研究<sup>[17]</sup>中，采用临床数据和自主神经参数等 66 个基线特征纳入 LASSO 回归模型来预测 IDH 的发生。②在构建多因素分析模型时，为克服经典二分类 Logistic 回归模型在小样本或稀有事件中可能出现的偏差或模型收敛问题<sup>[18]</sup>，本研究采用 Firth's Logistic 回归作为主分析，该方法是基于惩罚最大似然估计（penalized maximum likelihood estimation, PMLE），能有效解决稀有事件或数

据分离的情况<sup>[19]</sup>，并辅以 Bootstrap 重复采样以评估结果的稳定性<sup>[20]</sup>。此外，通过平衡后随机森林模型进一步识别变量的相对重要性，缓解了类别不平衡付结果的影响<sup>[4]</sup>。③当前模型中纳入的治疗相关参数不够全面，如具体操作人员、抗凝剂使用剂量、血液净化温度等因素未能充分纳入。值得注意的是，有研究<sup>[21]</sup>提示，低温透析能够降低透析相关性低血压的发生率，这为未来深入探讨操作参数对不良事件发生的影响提供了有益方向。④ MAUDE 数据库本身存在报告不足，信息不完整等固有局限，导致所能检索到的一次性使用血液灌流器的相关记录较少，使得国内外关于该器械不良事件表现的比对分析仍较为初步。后续仍需通过持续监测与数据积累，进一步扩展和深化相关比较研究。

综上，基于全国 17 家哨点医院的监测数据，本研究揭示了一次性使用血液灌流器在真实世界临床应用中的主要安全风险：低血压是主要的伤害类不良事件；而灌流器堵塞是主要的器械故障表现。在对比 MAUDE 数据库数据发现，泄漏类故障在国外不良事件报告中更为突出。多因素分析表明，预期治疗疾病或者作用、是否有既往病史以及血液净化方式均是 IDH 的显著影响因素，其中血液净化方式的影响最为显著。因此，建议在临床治疗中加强对患者的个体化评估，并依据患者具体病情合理选择血液净化方式（包括组合型人工肾的具体模式），以有效降低 IDH 的发生风险。

**利益冲突声明：**作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

## 参考文献

- 左力. 血液净化模式选择专家共识[J]. 中国血液净化, 2019, 18(7): 442-472. [Zuo L. Consensus by experts about the choice of blood purification modality[J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2019, 18(7): 442-472.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2019.07.002.
- Ronco C, Bellomo R. Hemoperfusion: technical aspects and state of the art[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 135. DOI: 10.1186/s13054-022-04009-w.
- 国家市场监督管理总局. 医疗器械分类规则[R/OL]. (2015-07-14) [2025-09-28]. [https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art\\_24dbff6e15494c9cb112ea15ed158001.html](https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art_24dbff6e15494c9cb112ea15ed158001.html).

- 4 O'brien R, Ishwaran H. A random forests quantile classifier for class imbalanced data[J]. *Pattern Recognit*, 2019, 90: 232–249. DOI: [10.1016/j.patcog.2019.01.036](https://doi.org/10.1016/j.patcog.2019.01.036).
- 5 Onwudiwe NC, Charter R, Gingles B, et al. Generating appropriate and reliable evidence for value assessment of medical devices: an ISPOR medical devices and diagnostics special interest group report[J]. *J Med Devices*, 2022, 16(3): 034701 (10 pages). <https://doi.org/10.1115/1.4053928>.
- 6 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布医疗器械注册人开展不良事件监测工作指南的通告(2020年第25号)[R/OL]. (2020-04-03) [2025-09-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ylqxggtg/ylqxqtggtg/20200410153001855.html>.
- 7 陈梓杭. Logistic 回归中的变量选择方法比较分析[D]. 长春: 东北师范大学, 2022.
- 8 Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression[J]. *Stat Med*, 2002, 21(16): 2409–2419. DOI: [10.1002/sim.1047](https://doi.org/10.1002/sim.1047).
- 9 Zhang Z, Seibold H, Vettore MV, et al. Subgroup identification in clinical trials: an overview of available methods and their implementations with R[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(7): 122. DOI: [10.21037/atm.2018.03.07](https://doi.org/10.21037/atm.2018.03.07).
- 10 Habas E, Rayani A, Habas A, et al. Intradialytic hypotension pathophysiology and therapy update: review and update[J/OL]. *Blood Press*, 2025, 27: 1–18. DOI: [10.1080/08037051.2025.2469260](https://doi.org/10.1080/08037051.2025.2469260).
- 11 姜振华, 任玉卿, 史官茂, 等. 维持性血液透析患者透析过程中发生有效血容量不足时血压波动特征及其与透析开始时血压的比较[J]. *中国综合临床*, 2020, 36(1): 40–45. [Jiang ZH, Ren YQ, Shi GM, et al. Characteristics of blood pressure fluctuation in hemodialysis patients with insufficient effective blood volume and comparison with blood pressure at the beginning of hemodialysis[J]. *Clinical Medicine of China*, 2020, 36(1): 40–45.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2020.01.010](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2020.01.010).
- 12 Gräfe C, Weidhase L, Liebchen U, et al. Hemoperfusion in anesthesia and intensive care medicine: benefits, risks, and evidence for different systems[J]. *Anesthesiologie*, 2023, 72(12): 843–851. DOI: [10.1007/s00101-023-01341-w](https://doi.org/10.1007/s00101-023-01341-w).
- 13 Lsq NN, Larizza C, Nocera A, et al. A comparative study of the definitions of intradialytic hypotension correlated with increased mortality to identify universal predictors[J]. *Int J Med Inform*, 2023, 173(1): 104975. DOI: [10.1016/j.ijmedinf.2022.104975](https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2022.104975).
- 14 Rodrigues FSC, Faria M. Adsorption–and displacement–based approaches for the removal of protein–bound uremic toxins[J]. *Toxins (Basel)*, 2023, 15(2): 110. DOI: [10.3390/toxins15020110](https://doi.org/10.3390/toxins15020110).
- 15 马志芳, 向晶, 夏京华, 等. 组合式血液灌流联合血液透析治疗专科护理操作专家共识[J]. *中国血液净化*, 2023, 22(5): 364–368, 380. [Ma ZF, Xiang J, Xia JH, et al. Expert consensus on the specialized nursing operation of hemoperfusion combined with hemodialysis[J]. *Chinese Journal of Blood Purification*, 2023, 22(5): 364–368, 380.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-4091.2023.05.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-4091.2023.05.010).
- 16 U.S. Food and Drug Administration. Class 2 device recall MARS treatment Kit[EB/OL]. (2018-01-24) [2025-09-28]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfres/res.cfm?id=160660>.
- 17 Zhang Y, Su S, Chen Z, et al. Prediction of intradialytic hypotension based on heart rate variability and skin sympathetic nerve activity using LASSO-enabled feature selection: a two-center study[J]. *Ren Fail*, 2025, 47(1): 2478487. DOI: [10.1080/0886022x.2025.2478487](https://doi.org/10.1080/0886022x.2025.2478487).
- 18 Mansournia MA, Geroldinger A, Greenland S, et al. Separation in logistic regression: causes, consequences, and control[J]. *Am J Epidemiol*, 2018, 187(4): 864–870. DOI: [10.1093/aje/kwx299](https://doi.org/10.1093/aje/kwx299).
- 19 Geroldinger A, Blagus R, Ogden H, et al. An investigation of penalization and data augmentation to improve convergence of generalized estimating equations for clustered binary outcomes[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2022, 22(1): 168. DOI: [10.1186/s12874-022-01641-6](https://doi.org/10.1186/s12874-022-01641-6).
- 20 Westphal M, Zapf A. Statistical inference for diagnostic test accuracy studies with multiple comparisons[J]. *Stat Methods Med Res*, 2024, 33(4): 669–680. DOI: [10.1177/09622802241236933](https://doi.org/10.1177/09622802241236933).
- 21 袁移安, 李向东. 低温透析避免低血压发生的机制[J]. *医学新知*, 2008, 18(1): 33–34, 37. [Yuan YA, Li XD. Initial study on low temperature dialysis in treating hypotension[J]. *New Medicine*, 2008, 18(1): 33–34, 37.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-5511.2008.01.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-5511.2008.01.012).

收稿日期: 2025 年 06 月 04 日 修回日期: 2025 年 09 月 30 日

本文编辑: 杨 燕 洗静怡