

儿童体外膜肺氧合技术应用现状和前景^{*}

刘成军 卢思为

(重庆医科大学附属儿童医院重症医学科, 重庆 400014)

【摘要】 体外膜肺氧合(ECMO)作为目前最高级的生命支持技术之一,可暂时替代患者心肺功能,为患者器官功能恢复争取宝贵时间。本文就体外膜肺氧合技术在儿科重症中的临床应用作一述评,并分析我国儿童 ECMO 发展的制约因素,希望中国儿科 ECMO 技术快速发展,进一步发挥对危重患儿的救治作用。

【关键词】 体外膜肺氧合;生命支持;儿童重症医学;心肺功能

【中图分类号】 R541 **【文献标志码】** A **doi:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2020. 05. 005

Application status and prospect of extracorporeal membrane oxygenation in children

LIU Chengjun, LU Siwei

(Department of Critical Medicine, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

【Abstract】 Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is one of the most advanced life support technology, which provides temporary cardiopulmonary support and earns precious time for patients organ function recovery. In this paper, the application of ECMO in pediatric critical care medicine is introduced. The factors of restricting domestic ECMO technology development are also analyzed. We hope that the development of ECMO in pediatrics will be accelerated in China, and better use for the severe patients.

【Key words】 Extracorporeal membrane oxygenation; Life support; Pediatric critical care medicine; Heart and lung function

体外膜肺氧合技术(Extracorporeal Membrane oxygenation, ECMO)是危重病救治的重要手段,其原理是将体内的静脉血引出体外,经过特殊材质人工心肺旁路氧合后注入患者动脉或静脉系统,起到部分心肺替代作用,维持人体脏器组织氧合血供。

1 ECMO 的发展历史

早在 20 世纪 30 年代, Gibbon 等人发明了体外循环机并在 50 年代应用于临床,20 世纪 60 年代末,有学者尝试用体外心肺支持的技术治疗呼吸衰竭,从而

提出了 ECMO 的概念^[1]。1972 年 Hill 首先报道了 1 例成人呼吸衰竭患者长时间使用体外循环支持的成功经验。1976 年, Bartlett 首次成功将 ECMO 应用于新生儿呼吸衰竭,并取得成功。1989 年,为了更好、更规范推广 ECMO 的使用,全球 ECMO 专家在美国密歇根州成立体外生命支持组织(extra-corporeal life support organization, ELSO)^[2],使得 ECMO 技术得到更快发展。经过长期临床实践与不断探索,ECMO 技术较过去已取得长足进步。2008 年至 2009 年在世界范围内爆发的 H1N1 流感重症肺炎,ECMO 的应用得到了更大范围的发挥,使得越来越多的学者认识到 ECMO 在危重症患者治疗中的价值^[3-4]。

2 ECMO 的技术原理

2.1 ECMO 的原理和组成 ECMO 基本原理是将血液从导管内引流到体外,在血泵的驱动下进入膜式氧合器,经过氧合器释放 CO₂ 并进行氧合,再把血回输至体内。从而在体外完成氧合与 CO₂ 的排除,并维持机体各脏器器官的灌注和供血。主要设备由血泵、氧合器、插管导管及血液管路组成。辅助设备有变温水

基金项目: 重庆市技术创新与应用示范社会民生类一般项目(CSTC2018jsCT-msybx0126)

执行编委简介: 刘成军,重庆医科大学附属儿童医院重症医学科副主任,主任医师,教授,硕士研究生导师,主要研究方向为小儿急救。曾于香港中文大学威尔斯亲王医院研修。并为美国辛辛拉提儿童医院及新加坡 KK 妇女儿童医院访问学者。《中国小儿急救》《儿科药学》《西部医学》等杂志编委。担任中国医师协会儿童重症医师分会委员,中华医学会儿科学分会急救学组委员、中华医学会儿科学分会营养学组委员、中国医师协会体外生命支持专业委员会儿科学组委员等。承担多项科研课题,在各类刊物发表论文 50 多篇。E-mail: Liucwd@163.com

共同第一作者: 卢思为, E-mail: 26854198@qq.com

箱、空氧混合仪、血氧饱和度仪,以及压力、温度传感器等。

2.2 ECMO 模式 ECMO 按照血液引流和回输的血管类型及支持的器官类型不同,通常分为两种类型。一种是静脉-静脉体外氧合(veno-venous ECMO, VV-ECMO)模式,该模式主要用于呼吸支持。另一种是静脉-动脉体外氧合(veno-arterial ECMO, VA-ECMO)模式,该模式主要用于循环支持或小婴儿的呼吸支持。

3 ECMO 的适应证和禁忌症

3.1 ECMO 呼吸支持适应证 最新儿童 ARDS 的国际共识推荐,对于严重 ARDS 患者,若呼吸衰竭的病因是可恢复的或患儿可能适宜接受肺移植时,可以考虑实施 ECMO 支持^[5],具体包括^[6]:①严重呼吸衰竭: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ 或者氧合指数(OI) > 40 。②对常频机械通气和/或其他抢救治疗无效(高频通气、一氧化氮吸入、俯卧位等)。③高呼吸机参数:常频通气时 $\text{MAP} > 20 \text{ cmH}_2\text{O}$;高频通气时 $\text{MAP} > 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ 仍无法维持足够氧合,考虑存在医源性气压伤风险。④高碳酸血症:尽管给予合适的机械通气治疗,仍存在持续严重的呼吸性酸中毒($\text{pH} < 7.1$)。

3.2 ECMO 循环支持适应证 主要包含 3 种情况:先天性心脏病术后无法脱离体外循环;明确的低心排量综合征不能维持心输出量;心跳骤停心肺复苏无效患儿^[7]。具体包括:①心排指数(cardiac index, CI) $< 2 \text{ L/m}^2 \cdot \text{min}$ 。②在此基础上发生的无法纠正的代谢性酸中毒。③心脏畸形矫正满意但不能脱离体外循环,或应用大剂量正性肌力药物(多巴胺 $> 15 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 、肾上腺素 $> 0.1 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$)或去甲肾上腺素 $> 0.1 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$),平均动脉压仍低($< 50 \text{ mmHg}$)或血压不能维持;血乳酸水平进行性升高,尿量 $< 0.5 \text{ ml}/\text{kg} \cdot \text{h}$ 并且持续 3 小时以上。

3.3 禁忌征 包括:①严重出血,特别是颅内出血。②不可恢复的中枢神经系统损伤。③潜在的严重慢性肺部疾病。④致命的先天性畸形。⑤重度免疫抑制。⑥不可逆的心肺功能损伤。⑦家属拒绝 ECMO 治疗。⑧机械通气大于 7 天^[8]。

4 ECMO 在儿科危重症中应用

4.1 急性呼吸衰竭、ARDS 误吸、创伤、严重肺部感染、脓毒症等直接或间接造成肺损伤,继而引起的呼吸衰竭和 ARDS 是 ECMO 的适应证。对于严重 ARDS 患者,传统的机械通气会出现呼吸机相关性肺损伤,难以改善患者的氧合及高碳酸血症。而肺保护性通气是最有效的呼吸支持手段,经循证证实可改善

患者的预后^[9-11],并广泛应用于临床。ECMO 治疗能增加氧输送改善缺氧症状,同时清除二氧化碳^[12-14],过程中不再依赖患儿自身肺功能进行气体交换,可以最大程度的减小潮气量,降低平台压,确实保证实施"肺保护性通气和肺休息"策略,最终改善患者预后。

4.2 先天性心脏病术后 随着小儿心脏外科手术技术水平的不断提高,先天性心脏畸形手术年龄不断降低,手术难度也不断上升,部分病例虽然畸形纠治满意,但是经过体外循环转流,低体温、低灌注的打击,心肌损伤明显加重,术后仍会出现严重的心功能不全,部分患儿术后需要 ECMO 进行心脏支持。研究表明,该类患儿通过 ECMO 进行心脏辅助或者卸负荷,心功能有可能完全恢复^[15]。

4.3 暴发性心肌炎 暴发性心肌炎起病急骤,病情进展迅速,致死率高。在欧美等国外医疗发达地区,ECMO 已经成为救治急性暴发性心肌炎的可靠手段^[16]。对使用 ECMO 的暴发性心肌的患儿,是否有较好的预后取决于心室功能是否能够在短时间内得到逆转。Beurtheret^[17] 等研究发现 ECMO 启动时间是影响病死率的最主要独立危险因素。Rajagopal 等^[18] 回顾国际体外生命支持组织登记的经 ECMO 治疗的 255 例儿童患者,ECMO 治疗存活率为 61%。早期予以 ECMO 治疗,可迅速减轻心脏负荷,改善血流动力学,为受损心肌细胞恢复功能赢得时间。

4.4 脓毒症、脓毒性休克 在过去一段时间,ECMO 治疗脓毒性休克被认为是相对禁忌症。反对应用 ECMO 的观点认为:①ECMO 置管时,病原体容易附着于 ECMO 循环管路,造成持续的难治性感染,使原有疾病进一步加重^[12]。②脓毒症患儿常合并血小板的消耗及严重凝血功能紊乱,使用 ECMO 抗凝会进一步加重出血。③脓毒症病情进展迅速,迅速发展为多脏器功能衰竭,即使应用 ECMO 改善呼吸及循环衰竭,对预后的影响十分有限。虽然如此,VA-ECMO 仍然是难治脓毒性休克的最后挽救治疗手段。我科曾经使用 VA-ECMO 成功救治一名难治脓毒性休克患儿,2 天后顺利撤机,效果良好。

4.5 严重创伤 严重创伤病人因直接或间接因素(包括肺挫伤、吸入性肺炎、大量输血和脂肪栓塞综合征等)导致 ARDS 的发生率很高。创伤后大量失血引起的休克、急性心脏损伤所致循环衰竭的病人是 VA-ECMO 的适应证。但大量出血和失血性休克往往病情危重,ECMO 不能迅速启动,限制了 ECMO 应用。创伤本身也可导致引起严重的创伤性凝血病,对存在出血危险或失血性休克病人,肝素的应用也值得商

栓。不恰当的抗凝在 ECMO 运转过程中出血风险大,但无肝素抗凝或延迟使用肝素也会使血栓形成的风险增高。总的来说,ECMO 对创伤病人的临床效益尚不清楚,对其预后的影响需要进一步的研究。

4.6 中毒 对急性重度中毒,尤其是无特效解毒药物的重度中毒患者,只能依靠对症支持治疗,病死率仍较高。中毒导致的呼吸衰竭,考虑使用 VV-ECMO 救治。循环衰竭、血流动力学不稳定的情况,可选用 VA-ECMO 治疗。中毒 ECMO 适应征与呼吸衰竭或循环衰竭的适应症保持一致。再辅以人工肾、人工肝等,加速毒性化合物在体内的排出,达到治疗目的。

4.7 新生儿危重疾病 国际体外生命支持组织 2016 年数据显示,相对成人和儿童,新生儿呼吸疾病 ECMO 支持预后最佳,平均存活率达 74%^[13]。考虑到新生儿几乎没有慢性疾病。对常规呼吸支持技术无效的新生儿,ECMO 技术是一种有效的救治手段。新生儿肺部疾病中的胎粪吸入综合征、先天性膈疝、新生儿持续肺动脉高压、新生儿呼吸窘迫综合征等疾病适用于 ECMO 治疗。随着肺表面活性物质(PS)、一氧化氮吸入(NO)及高频通气等技术的推广应用,新生儿 ECMO 开展例数逐渐减少,但仍有少部分难治性呼吸衰竭对上述治疗无效,仍需 ECMO 支持。

5 儿童 ECMO 技术在国内外的应用现状

5.1 国内外儿童 ECMO 的应用现状 根据 ELSO 2020 年 1 月统计数据,全球共开展 ECMO 129037 例,儿童开展 27829 例(循环 12538 例,呼吸 10346 例,ECPR 4945 例),新生儿开展 43250 例(循环 8830 例,呼吸 32385 例,ECPR 2035 例)。我国 ECMO 起步较晚,儿童和新生儿 ECMO 开展例数十分有限。截至目前,新生儿 ECMO 数量 121 例(循环 75 例,呼吸 30 例,ECPR 16 例),儿童 ECMO 数量 654 例(循环 397 例,呼吸 180 例,ECPR 77 例)。整体预后方面,在呼吸衰竭疾病中出院存活率与 ELSO 数据一致(58.9% vs 59%)。循环系统疾病中,存活出院率略高于国际数据(54.7% vs 53%)。闫钢风^[23]的数据表明我国已开展 ECMO 技术的医院(儿科)有 23 家,包含三甲专科医院儿童医院和三甲综合医院的儿科。随着 ECMO 技术的蓬勃发展,越来越多的呼吸衰竭、循环衰竭的患儿从该技术中获益。

5.2 制约儿童 ECMO 发展的因素 总的来说,我国儿童 ECMO 起步较晚,无论是 ECMO 开展的例数还是临床管理水平,我国都落后于国外先进医学中心。究其原因,主要集中在以下方面。

5.2.1 中国儿童体外生命技术体系建设相对滞后与国外发达国家相比,我国儿童体外生命支持技术体

系建设相对滞后,缺乏统一的规章制度和流程,没有相应正规系统的培训机制。鉴于此,中国医师协会体外生命支持委员会于 2018 年建立儿科学组,与国际联合制定统一教材,开展儿童 ECMO 同质化培训,以推动儿科、新生儿科领域体外生命支持的发展。

5.2.2 医院内协作机制的不完善 ECMO 技术必须是一个多学科团队合作,涉及到重症、胸外、体外循环、麻醉等相关科室。临床上大部分儿科 ECMO 的插管操作需要心血管外科医师的支持。但目前国内除了儿科专科医院之外,绝大部分儿童 ECMO 的插管操作需要成人心脏外科完成,往往协调沟通不够,因此在面对急需 ECMO 支持婴幼儿时不能及时得到外科医师支持,错过 ECMO 治疗的最佳时机。

5.2.3 临床操作经验相对不足 ECMO 是一项高投入、高难度的治疗技术,对于管理团队的综合技术和协作能力要求极高。组建一支成熟的、经验丰富的 ECMO 团队不仅仅是硬件上的支持,更需要不断学习、培训以及实践的经验积累。随着我国经济的高速发展,越来越多的医院已经投入资金购买了 ECMO 设备,但目前除北京、上海及沿海发达地区外,医疗单位 ECMO 年开展不足 5 例,ECMO 辅助的医疗单位占 57%^[24],开展数量少,ECMO 人员的培训却无法跟上,导致各个部门之间未能长期合作训练及配合,缺乏相关经验积累,协调沟通能力不够。

5.2.4 费用昂贵 由于 ECMO 设备及耗材均依赖进口,使得 ECMO 设备、套管路等价格非常昂贵,且国内缺乏适用儿科专用 ECMO 治疗所需耗材。考虑到疾病的最终预后及经济因素,部分家属拒绝 ECMO 治疗,使得 ECMO 无法广泛开展。

6 小结与展望

体外生命支持技术是儿童重症医学的核心技术系统,而 ECMO 技术恰恰是体外生命支持系统的关键技术。加快发展儿科 ECMO 技术,对我国儿童重症医学技术体系的完善和建设具有里程碑式的意义。2019 年 10 月中国医师协会体外生命支持专业委员会儿科学组第一届儿科 ECMO 理论与模拟培训班已顺利举行,且计划每年举办四期,越来越多的儿童重症同道参与加入到 ECMO 的队伍中来。儿科学组正在组织撰写儿科 ECMO 专家共识,计划今年发表。随着我国经济的发展,医疗条件的改善和 ECMO 设备和材料国产化、规模化及 ECMO 技术的规范化,ECMO 将在我国医院中广泛应用,从而提高抢救危重病患儿的成功率。

【参考文献】

[1] LIM MW. The history of extracorporeal oxygenators[J]. Anaes-

thetia, 2006, 61 (10): 984-995.

[2] ELSO. ECMO Registry of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) [C]. Ann Arbor, Michigan, 2006.

[3] DAVIES A, JONES D, BAILEY M, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome [J]. JAMA, 2009, 302 (17): 1888-1895.

[4] 段欣, 龙村. 体外膜肺氧合在 2009 重症甲型 H1N1 流感患者中的应用[J]. 中国危重症病急救医学, 2010, 22: 440-442.

[5] DALTON HJ, MACRAE DJ. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Extracorporeal support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome; proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference [J]. Pediatrics Crit Care Med, 2015, 16(5): 111-117.

[6] 杨春风, 戴昕伦, 李玉梅. 儿科呼吸体外生命支持治疗进展-《儿科呼吸体外生命支持适应证》解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(5): 326-329.

[] 刘颖悦, 洪小杨, 周更须, 等. 体外膜肺氧合在儿童先天性心脏病术后心功能衰竭救治中的应用[J]. 中国体外循环杂志, 2016, 14(1): 42-45.

[] 胡坚, 泮辉. 体外膜肺氧合的临床应用及展望[J]. 中华危重症医学杂志, 2011, (4): 1-6.

[9] ARDS DEFINITION TASK FORCE, RANIERI VM, RUBENFELD GD, THOMPSON BT, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.

[10] PEDIATRIC ACUTE LUNG INJURY CONSENSUS CONFERENCE GROUP. Pediatric acute respiratory distress syndrome; consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference [J]. Pediatr Crit Care Med, 2015, 16(5): 428-439.

[11] HOWELL MD, DAVIS AM. Management of ARDS in adults [J]. JAMA, 2018, 319(7): 711-712.

[12] SEO DJ, YOO JS, KIM JB, *et al.* Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for postoperative acute respiratory distress syndrome [J]. Korean J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 48(3): 180-186.

[13] TSAI HC, CHANG CH, TSAI FC, *et al.* Acute respiratory distress syndrome with and without extracorporeal membrane oxygenation: a score matched study [J]. Ann Thorac Surg, 2015, 100(2): 458-464.

[14] MONTISCI A, MAJ G, ZANGRILLO A, *et al.* Management of refractory hypoxemia during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for ARDS [J]. ASAIO J, 2015, 61(3): 227-236.

[15] 王旭. 如何更好地发挥体外生命支持技术对危重先天性心脏病患儿的救治作用 [J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7 (13): 5721-5724.

[16] BALDWIN JT, BOROVIETZ HS, DUNCAN BW, *et al.* The National Heart, Lung, and blood institute pediatric circulatory support Program [J]. Circulation, 2006, 113(1): 147-155.

[17] BEURTHERET S, MORDANT P, PAOLETTI X, *et al.* Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation [J]. Resuscitation, 2003, 58(3): 297-308.

[18] RAJAGOPAL SK, ALMOND CS, LAUSSEN PC, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children, and young adults with acute myocarditis; a review of the Extracorporeal Life Support Organization registry [J]. Crit Care Med, 2010, 38(2): 382-387.

[19] BIZZARRO MJ, CONRAD SA, KAUFMAN DA, *et al.* Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates children and adults [J]. Pediatr Crit Care Med, 2011, 12(3): 277-281.

[20] BARBARO RP, PADEN ML, GUNER YS, *et al.* Pediatric extracorporeal life support organization registry international report 2016 [J]. ASAIO J, 2017, 63(4): 456-463.

[21] 洪小杨, 封志纯. 儿童体外生命支持系统现状与研究方向 [J]. 发育医学电子杂志, 2016, 4 (3): 135-139.

[22] PETROU S, EDWARDS L, UK COLLABORATIVE ECMO TRIAL. Cost effectiveness analysis of neonatal extracorporeal membrane oxygenation based on four year results from the UK collaborative ECMO Trial [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004, 89(3): 263-268.

[23] 闫钢凤, 蔡小狄, 周成斌, 等. 中国大陆地区儿童重症监护病房体外膜肺氧合应用现状的多中心调查 [J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(12): 929-932.

[24] 侯晓彤. 体外膜肺氧合技术的现状与发展 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(38): 2975-2978.

(收稿日期: 2020-02-24; 修回日期: 2020-02-26; 编辑: 王小菊)

(上接第 642 页)

[18] CHEN Y, LIU Q, GUO D. Emerging coronaviruses; Genome structure, replication, and pathogenesis [J]. J Med Virol, 2020, 92(4): 418-423.

[19] ZHOU P, YANG X1, WANG XG, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J] Nature, 2020, 3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.

[20] KUBA K, IMAI Y, OHTO-NAKANISHI T, *et al.* Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters [J]. Pharmacol Ther, 2010, 128(1): 119-128.

[21] KRUSE RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China [J]. F1000Res, 2020, 31(9): 72.

[22] FAN CB, KAI LI K, DING YH, *et al.* ACE2 Expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. [EB/OL]. 2020-02-20.

[23] XU H, ZHONG L, DENG J, *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa [J]. International Journal of Oral Science, 2020, 12(1): 8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.

(收稿日期: 2020-03-06; 修回日期: 2020-03-12; 编辑: 王小菊)