**VV-ECMO的常见问题处理**

翻译：吴俊 海军军医大学附属长海医院

审校：郝星 首都医科大学附属北京安贞医院

**【摘要】**

在这篇综述中，我们讨论了临床医生在处理VV-ECMO治疗的患者时可能遇到的常见问题。针对传统治疗方法难以纠正的严重呼吸衰竭，ECMO成为了越来越重要的终极救治手段。其最终的目标是纠正呼衰引起的低氧血症和高碳酸血症，让肺得到“休息”和促进恢复。通常情况下，在启动VV-ECMO时，患者的肺部状况需要常规的呼吸机辅助，这些设置不利于肺的恢复，或者超出了剩余功能肺维持可接受的生理状态的能力。标准机械通气可激活炎症反应，加重疾病引起的肺损伤，导致呼吸机相关的肺损伤。VV-ECMO可促进肺保护性通气，进一步减少由呼吸机引起的肺损伤并使肺恢复。其作用旨在避免气压伤(通过监测跨肺压)、容量性创伤(通过减少过多的潮气量来促进肺休息)、肺不张性创伤(通过保持足够的呼气末正压(PEEP))和氧中毒(当PEEP足够时，通过降低呼吸机氧浓度)。根据体外生命支持组织(ELSO) 2019年1月登记报告，2018年ECMO治疗成人呼吸衰竭的总存活率为62%。在VV- ECMO辅助期间可能出现的困难需要及时诊断和最优化管理以获得最佳的结果。这些困难包括通气问题、低氧血症（特别是与“再循环”或ECMO流量/心输出量较低相关）、败血症、关键环路组件故障、无法确定最佳血红蛋白水平、血液学/抗凝并发症和右心室（RV）功能障碍。应强调安全性，以优化患者的转归。一个正常运转的团队——不仅是包括临床医生，还有护士、灌注师、呼吸治疗师、物理治疗师、药剂师、营养学家、其他医学专家和专职卫生人员——他们对于治疗的成功都至关重要。

【关键词】体外膜氧合(ECMO)；呼吸机相关性肺损伤；急性呼吸窘迫综合征(ARDS)

**研究背景**

在传统治疗下严重呼吸衰竭和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的死亡率为40% - 50%。 VV-ECMO是用于救治传统治疗无效的严重呼吸衰竭患者的支持手段。随着监测和管理的改进，ECMO的使用继续扩大。目前已被成功地用作肺移植的桥梁、肺移植术后、高危胸外科围手术期的原发性移植物功能障碍，以及治疗大面积肺出血和创伤(2-4)。VV-ECMO的主要目的是纠正由于呼衰引起的低氧血症和高碳酸血症，从而使肺得到休息，促进其恢复。

单纯从ECMO救治例数占总重度ARDS病例数的比例很难完全确定VV-ECMO在ARDS治疗中的价值。根据体外生命支持组织(ELSO) 2019年1月的报告，应用ECMO治疗成人呼吸衰竭的达19467例，其中90-95%采用的VV模式，存活率为62%(5)。

ECMO期间优化安全管理对患者的转归至关重要。一个正常运作的团队——不仅有临床医生，还包括护士、灌注师、呼吸治疗师、物理治疗师、药剂师、营养学家，以及一系列其他医学专家和专职卫生人员——他们对于治疗的成功均至关重要。

在这篇综述中，我们讨论了临床医生在处理接受VV-ECMO治疗的患者时可能遇到的常见困难。

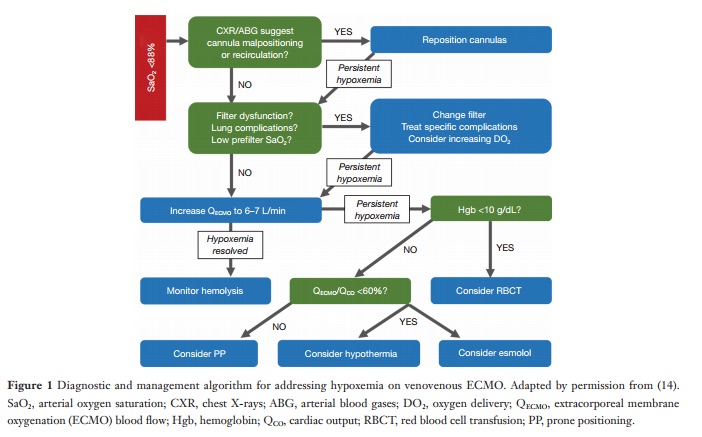
**ECMO状态下的机械通气**

当ECMO启动时，患者的肺通常需要呼吸机的机械辅助，这对肺的恢复是不利的，或者已经超出了剩余功能肺保持稳态的能力。标准的机械通气可通过激活炎症而导致肺损伤，而炎症会加重由基础疾病引起的肺损伤。在许多严重ARDS病例中，推荐的常规治疗难以维持足够的氧合、通气和酸碱平衡。相反， ECMO期间建议的保护性肺通气，旨在避免气压性创伤(通过监测跨肺压和避免高气道压)，容量性创伤(通过避免过多的潮气量，从而使肺得以休息)，肺外伤(通过保持足够的呼气末正压(PEEP))，氧中毒(当PEEP足够时，通过降低呼吸机的氧水平)(6)。维持较低的驱动压力(吸气平台压力- PEEP)可提高ARDS患者的生存率(7)。

关于VV-ECMO理想的初始设置缺乏共识。通常，初始循环FIO2设置为1.0，氧流量为2-5 L/min，每分钟转速(RPM)为50-80 mL/kg/min。相较于ECMO启动初期，在运转几小时后动脉血气趋于稳定更有利于预防脑水肿发生。在一项接受ECMO治疗的患者研究中，唯一与ECMO死亡率降低独立相关的呼吸机参数是最小化驱动压(8)。另一项研究表明，目标潮气量为预测体重的4ml /kg(保护性肺通气之外)可能比标准的6ml /kg有更好的结果(9)。目前，ECMO推荐的通气策略是将潮气量降低至预测体重的4-6 mL/kg，保持峰压≤25 cmH2O, PEEP为10 cmH2O(6)。 此外，目标是在12-24小时内停用神经肌肉阻滞和肺血管扩张剂，同时实现这些肺保护性通气设置。

**低氧血症**

在攀登珠穆朗玛峰的登山者中，人类对极端低氧血症的耐受能力得到了证明，他们的平均动脉血氧饱和度为54%，动脉血氧分压(PaO2)为25mmHg (10)。虽然这些水平对于健康人来说是可以忍受的，但是目前还不清楚这些结果是否为ARDS患者的治疗提供了有意义的见解。此外，对于VV-ECMO期间可接受的最低SaO2水平也还没有达到共识。ELSO指南建议，只要心排血量和血红蛋白水平足够，ECMO辅助下并进行保护性肺通气时SaO2目标值为80-85% (11)；但是，哥伦比亚大学的研究小组(12)建议将目标SaO2 设定>88%。Munshi和他的同事(13)回顾了2010-2015年ELSO的注册数据，分析了1952例患者的结果，其中765例接受了VV-ECMO，在VV- ECMO队列中(平均年龄44岁)，ECMO启动前机械通气的中位时间为64小时，ECMO支持的中位时间为8天。ECMO支持24小时后，将获得正常血氧(PaO2为61-100 mmHg)的患者与持续低氧血症(PaO2 <60 mmHg)或中度高氧血症(PaO2为101-300 mmHg)的患者进行比较。结果显示，与正常血氧组相比，中度高氧血症组的死亡率[优势比(OR): 1.66;95%置信区间(CI): 1.11 ~ 2.50]和低氧组(OR: 1.68;95% CI: 1.09 ~ 2.57)有类似的升高。这篇综述表明，较高的目标氧水平导致中度高氧血症实际上可能与持续性低氧血症一样有害。这一结果是假设生成的，并为将来的研究提供了一个方向。

在VV-ECMO中，氧饱和度的关键决定因素是循环回路的氧含量、ECMO流量与生理心输出量的比值、代谢需求、生理肺功能和再循环。当重新注入的含氧血本应通过三尖瓣进入肺循环，却被静脉引流管抽回，而没有经过体循环时，就发生了再循环。再循环和ECMO流量/心输出量比值较低是ECMO中持续低氧血症的两个常见原因。对于氧饱和度<85%的患者，我们建议采用Levy等人(14)的分步方法(图1)。区分低氧血症(即血氧含量低)与组织缺氧(即组织中氧含量低)是很重要的。虽然低氧血症很容易测量，但组织缺氧(只能间接测量，如血清乳酸水平)决定了人体是否被迫进入无氧代谢并产生有害影响。

**再循环**

再循环的典型标志是低氧饱和度和高SpreO2(膜肺前氧饱和度)。随着泵流量的增加，SaO2会略有改善；然而，增加循环流量最终会增加再循环，减少有效血流量(15)。虽然没有单一的计算方法被证明可以准确地预测再循环，但我们建议在需要时使用以下公式来量化再循环:

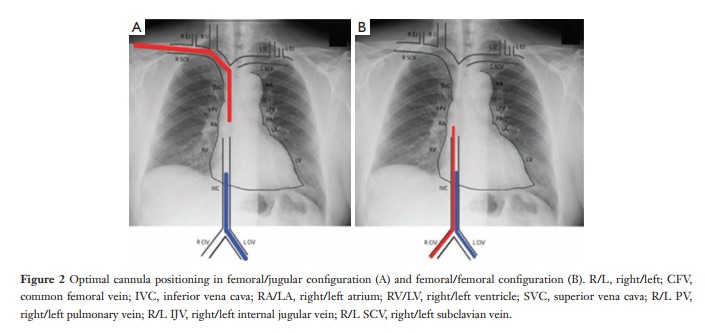
再循环(%)= (SpreO2 - SvO2) / (SpostO2 - SvO2)×100

SpreO2是膜肺前的血氧饱和度，SpostO2是膜肺后的血氧饱和度，SvO2是膜肺前的静脉血氧饱和度。如果SpreO2与SvO2相同，则没有再循环。如果SpreO2与SpostO2相同，则再循环率100%。通常，如果SpreO2 <75%，则不太可能出现明显的再循环。

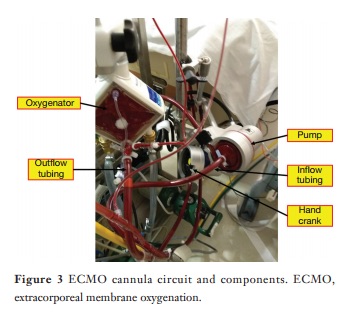
影响再循环程度的因素包括泵的流速、血流量、血流方向、插管的类型、尺寸和位置。一旦诊断出高的再循环率，应采取以下步骤减少再循环:

(I) 对于双入路VV-ECMO的患者，增加引流口与再灌注口之间的距离，最佳距离约为15 cm(图2);

(II) 在较低的速度下增加侧枝，以达到类似、有效的泵流量;

(III) 在超声心动图和透视的指导下，使用双腔插管，再灌注血流导向三尖瓣。

**ECMO流量与心输出量之比**

一般情况下，ECMO流量为3-4 L/min，其中部分血液回流入ECMO再循环，部分经ECMO回路分流进入病变的肺。这导致氧合良好的ECMO血液与氧合不良的分流血液混合，从而降低总氧饱和度(SaO2)。在再循环率不高的情况下，ECMO流量/心输出量 >60%已被证明能够维持足够的血液氧合(16)。在最初发生低氧血症时，增加ECMO流量是一个合理的初始处理。但是，与ECMO血流相关的过多的心输出量会通过造成该比率的失衡而加剧低氧血症。减少心输出量的策略包括避免热疗以及提供足够的镇静和镇痛。如果低氧血症和高心排血量持续存在，根据患者的耐受性，可以使用艾司洛尔或降低体温。

**环路问题**

环路的任何关键组成部分都可能发生故障(套管、泵、管道、氧合器;图3)。持续的观察和检查对于维持环路的完整性和病人的安全至关重要。常规检查环路所有组成部分，并检查供气管与氧合器连接，应该能在发生有临床意义的事件之前发现大多数问题。医生、灌注师和护士之间的密切沟通是优化管理的必要条件。

回流减少可能是由多种因素引起的，包括低血容量、不配套的插管、管道扭结、回流受阻和血流动力学不稳定。静脉引流障碍通常表现为“震颤”(即静脉管道可见的振动或摇晃)。当引流口周围的极低负压导致插管周围的血管塌陷时，就会发生震颤。当负压缓解时，血管舒张并开始颤动。离心泵可增加600 mmHg的负压，不仅降低血流量，还可引起气栓和溶血。如果发生抖振，应降低转速，通过减轻负压来实现更稳定的流动。如果颤动是由低血容量引起的，通常添加晶体可以解决。

适当的抗凝能使ECMO环路保持最佳的状态；然而，并发症往往会带来一些危险因素。如果不能达到足够的抗凝，建议使用高流量(4-5 L/min)，以减少红细胞的沉积以及血栓的形成(17)。目测即可发现血管周围、离心泵头或氧合器上的血栓。如果形成的血栓阻碍泵的流动或氧合作用，或使病人有栓塞的危险，考虑更换环路。如果有目测不易观察到的血栓，可通过管路的压力辨别出受影响的区域。

过度溶血可由插管过小、插管位置不当、转速过高、离心泵内或氧合器内血栓形成等原因引起。在不存在败血症的情况下，乳酸脱氢酶水平能有所提示。常规检测血浆游离血红蛋白可以更准确地判断环路中是否发生溶血[18]。

氧合器故障可能是由于氧供故障或氧合器内血栓堆积，导致氧转移减少。理想的ECMO氧合器是由聚甲基戊烯制成的，它引起的溶血、跨膜压差和血浆泄漏更少，比早期氧合器使用的材料具有更长的使用寿命(19,20)。环路中的静脉饱和度或O2监测装置可以提示氧流量是否减少或停止。此外，如果目测进入和流出氧合器的血液与正常情况不同(进入时为暗红色，出来时为鲜红色)，这可能提示存在问题。备用便携式氧气罐应直接连接ECMO环路或放置在病人的房间，直到氧气供应问题得到解决。若可以，检测氧合器的膜前和膜后压力以及动脉血气，以确定氧合器是否满负荷运行。正常的跨膜压应该<50 mmHg；若压力>100 mmHg则强烈提示氧合器内存在阻塞(21)，应更换有效的氧合器以降低栓塞的风险。在这种紧急情况下，需要经过充分演练的专业人员，快速、有序地完成。

循环的灾难性问题包括大量的失血、大量的空气栓塞和泵流量的完全丧失。此类事件发生时，首先应尽可能地接近患者端夹闭ECMO回路的动静脉端，以尽可能防止逆流和空气进入患者体内，甚至更严重的放血可能。一旦将患者与环路隔离，就可以识别出问题，更换管路，然后立即恢复ECMO。泵的故障是非常罕见的，发生的原因可能是由于功率损失，离心泵内血凝块形成，或离心泵的解耦。手摇柄或备用泵应该连接到ECMO环路中，以确保调整主泵或重启备用泵时保持环路通畅(图3)。周期性模拟重大事件可以训练ECMO团队在面对这些情况时，平稳快速地完成必要步骤。

由于VV-ECMO仅支持肺系统，如果发生心律失常或心脏骤停，应启动正常的应急程序。如果心脏不跳动，ECMO流量就会减少，直到进行除颤或胸外按压有效才能恢复。如果在心脏颤动状态下发生ECMO流量损失，建议在此期间将呼吸机改为手动球囊通气。如果心脏复律不成功，可尽快转换为VA-ECMO。

**最理想的血红蛋白水平**

对于使用VV-ECMO治疗的严重ARDS患者，最佳血红蛋白(Hgb)水平尚未得到很好的研究或确定。危重病人采用限制性输血策略(Hgb >7 g/dL)与不限制输血策略(Hgb >10 g/dL)相比，生存率并没有降低(22)。然而，ELSO建议在ECMO治疗期间维持正常的红细胞压积水平以利于氧输送(11)。Voelker等人(23)对18例ARDS患者使用7 g/dL的Hgb输血阈值，发现存活率为61%。Agerstrand等人(24)在38例ARDS患者中使用了类似的7 g/dL输血阈值，得到的存活率为74%。这些结果表明，如果病人有足够的灌注指征，如令人满意的SvO2和乳酸水平，那么过多的输血可能不是有益的。ECMO中非限制性输血与限制性输血的随机试验不仅可以进一步了解生存率，还可以进一步了解次要终点，如终末器官功能和住院时间。

**脓毒症**

脓毒症是增加心排血量和耗氧最常见的原因(21)。ECMO患者是医院感染的高危人群，这类患者发生败血症最常见的原因是呼吸机相关性肺炎和菌血症(25)。因为ECMO败血症患者很少发烧（ECMO循环调节温度的结果），临床症状如血流动力学不稳定，液体需求量增加，以及动脉氧合减少可以作为新的感染的信号。此时应立即进行脓毒症的检查，包括白细胞计数的检查和血液、痰和尿液样本的微生物分析。早期、积极的治疗是必要的，根据需要使用广谱抗生素和血管升压药来维持足够的灌注。脓毒症引起的持续性低氧血症可以通过降低代谢率、镇静、麻醉或主动降温来改善。使用艾司洛尔减少心输出量或在允许的范围内增加循环流量也应考虑在内。

**血液和抗凝问题**

出血是VV-ECMO患者最常见的并发症之一。系统回顾了18项研究，646例患者(26)报告了出血比例约16%。抗凝应通过部分活化凝血酶时间(aPTT)、抗Xa因子(aXa)测定、抗凝血酶III水平测定和血栓弹性成像(TEG)检测来监测。

依据以往的经验，目标aPTT是60-80秒或正常水平的1.5-2.5倍。最近，一些作者描述了使用较低的目标aPTT，特别是在EOLIA (使用ECMO救治严重ARDS的肺损伤)研究中(27)，其设定的aPTT为40-55秒。对肝素需求的增加应怀疑肝素耐药性，及时检测抗凝血酶III水平，该水平可通过输新鲜冷冻血浆或浓缩物维持正常范围(80-120%)。以我们的经验，首先考虑aPTT(目标50-70 s)，然后评估TEG(目标R时间延长2-3倍)和aXa肝素活性(目标0.3-0.7 IU/mL)。虽然aPTT是主要的参考，我们的期望是其中至少看到2个值之间有一致性。

出血和血栓形成的同时出现提示要么是肝素引起的血小板减少/血栓形成，要么是弥散性血管内凝血(21)。在抗体呈阳性或临床强烈怀疑的情况下，应将肝素改为比伐卢定或阿加曲班。ECMO环路的涂层肝素似乎不会导致血小板减少或血栓形成(28)。当血栓影响气体交换或增加阻力时，应更换环路。DIC通常由败血症或微血栓引起，aPTT升高、凝血酶原时间升高、纤维蛋白原降低、D -二聚体升高或纤维蛋白溶解增加的患者应予以怀疑(28)。如考虑血栓引起的DIC，应更换ECMO环路;相反，如果败血症是病因，则应积极采用广谱抗生素和控制感染源。

纤溶功能增加应该通过粘弹性测试来评估，例如TEG或旋转血栓弹性测试。氨基己酸可能有助于控制出血和稳定血栓形成(29)。虽然在ECMO患者中氨基己酸的最佳给药策略尚未确定，但对于出血的患者来说，它是一种合理的辅助用药。

在临床中我们每天检查血小板计数和PT、国际标准化比值(INR)、aPTT。目标是保持血红蛋白水平高于8 g/dL，血小板计数高于50,000，如果有出血的临床证据或预期的外科手术，则纠正PT/INR或纤维蛋白原水平。有报道称，8例心脏手术患者(30)、3例创伤性脑损伤患者(31)在VV-ECMO辅助时，平均14天没有进行任何抗凝处理，甚至在1例肺出血-肾炎综合征患者(32)中长达25天没有抗凝。出现出血并发症的患者可能需要停一段时间抗凝治疗。根据我们的经验，只要流量至少维持在3.5 L/min以上，这是可以接受的。

**右心室功能障碍**

在呼吸衰竭中，低氧血症、高碳酸血症可引起肺血管收缩，从而导致右心室功能障碍。这种功能障碍可以通过VV-ECMO辅助使O2、CO2和pH水平正常化来得到改善。据报道，与ARDS相关的右心衰发生率为10-25%(33)。初步治疗应选择肺血管扩张剂、肌力抑制剂和利尿剂。如果右室功能障碍合并存在灌注不足的迹象，则应以右室功能障碍的严重程度为基础，考虑采用VV-或VA- ECMO。虽然都想直接采用VA- ECMO，但大多数右室功能障碍可以通过VV-ECMO成功控制，并且并发症较少。事实上，即使患者在ECMO启动前已使用了两到三种血管活性药物，使用VV-ECMO也比VA-ECMO有更好的生存结果(34)。

然而，对于持续性右室功能障碍的VV-ECMO患者，必需通过增加动脉插管将ECMO转化为VAV模式帮助右心室卸载。VA-ECMO的右室容积卸载优于VAV-ECMO;但是，有严重肺衰竭和低氧血症患者应考虑VAV-ECMO，因为如果左心室功能完好，外周VA-ECMO可能无法向上半身输送足够的氧气(Harlequin综合征)(35,36)。当需要使用VA-ECMO时，通过腋动脉或锁骨下动脉进行中心插管是合适的选择，因为可以避免切开胸骨。或者，可以通过右侧小切口将插管缝合到升主动脉。

**患者体位**

在ARDS患者中，俯卧位已被证明能显著提高生存率(37)。俯卧体位减少了肺背段塌陷和肺腹段肺泡过度膨胀，优化了肺功能，增强了引流功能。事实上，一些作者认为ECMO中回避俯卧位是没有依据的(38)。在EOLIA研究中，56%的ECMO患者在开始ECMO之前就已采用了俯卧位。几个系列研究显示了在ECMO中俯卧位的可行性和安全性(39-41)。对于VV-ECMO患者，如果由一个操作熟练且训练有素的团队帮助下行俯卧位是安全的，并值得在有经验的中心开展随机试验做进一步研究。

在最近的国际ELSO关于成人呼吸衰竭ECMO汇总数据（11)中，2014-2018年使用ECMO辅助近14000例，其中VV-ECMO占88.6%，VA-ECMO占8.4%，而VAV-ECMO占1.9%。VV-ECMO平均运行时间为292小时(12.2天)，存活率为61%，其中最长315.6天。

VV-ECMO撤机的一般原则是能够在充足的氧合和通气条件下恢复保护性肺通气。如果潜在的疾病被证明是可以治疗的，并且胸片和动脉血气结果改善，那么可以考虑撤除ECMO。撤机评估应每天进行。随着二氧化碳清除能力的提高，气流量减少，可能在拔管前几小时或一夜之间就完成撤机。随着氧合作用的改善，ECMO流速可降低至2 L/min，循环FIO2可从1.0降至0.21-0.4。在这一过渡期间，呼吸机承担了更多的呼吸支持。如果考虑气管切开，并且预期会有较长时间的恢复，则应在患者仍处于ECMO状态时进行。这可以减少脱管后的镇静需求，并改善术后的活动能力(42,43)。

**结论**

VV-ECMO是抢救重症ARDS的重要措施。ECMO过程中可能出现的常见情况和问题需要及时诊断和最优化管理以获得最佳预后。