低肝素抗凝策略是VV-ECMO患者的可行选择

**翻译：黄国金 江西省儿童医院**

**审校：李平 华中科技大学同济医学院附属协和医院**

## 摘要

## **背景**：体外膜式氧合（ECMO）是一种治疗肺衰竭的抢救性治疗方法，但受到常规抗凝要求的限制。在最近的临床中，我们对抗凝的绝对必要性提出了挑战，从而将ECMO的应用扩大到有更高出血风险的患者。我们假设在静脉-静脉（VV）ECMO治疗中，低肝素抗凝和完全治疗性抗凝两种策略之下的死亡率、出血、血栓事件发生和输血量没有差异。

## **材料和方法**：对从2011年10月~2018年5月单中心的成人VV ECMO患者进行了回顾性分析。2014年10月开始实施了低肝素抗凝策略；我们对比两组不同抗凝方式患者的结果。主要观察终点是存活。次要终点包括出血、血栓事件并发症和输血量。

## **结果：**40例VV ECMO患者包括：低肝素抗凝方案实施前17例（147个转流日）和实施后23例（214个转流日）。低肝素抗凝抗凝组患者的体重指数更低（28.5±7.1 vs 38.1±12.4，P=0.01），ECMO前更需要正性肌力药物支持（82% vs 50%，P=0.05），平均ACT更低（167±15 vs 189±15 秒，P<0.01）。在撤机存活率（59% vs 83%，P=0.16）或出院（50% vs 72%，P=0.20）、出血（32% vs 33%，P=1.0）、血栓栓塞事件（18% vs 39%，P=0.17）或输血量（中位数1.1单位 对0.9单位/转流日，P=0.48）方面没有显著差异。

## 结论：对于VV ECMO的治疗，低肝素抗凝和完全治疗性肝素策略之间的存活率、出血、血栓并发症和输血量没有差异。对于传统抗凝禁忌症患者，VV ECMO是一种安全的选择。

**关键词：**体外膜式氧合（ECMO）；严重呼吸衰竭；缺氧；抗凝；肝素

## 前言

## ECMO正越来越多地被用于严重可逆性肺功能衰竭（如急性呼吸窘迫综合征）患者的抢救，尽管它可作为这类患者的一种挽救干预措施，但在文献中，其院内死亡率仍达30%~55%之间。抗凝一直被用来预防ECMO管路的血栓形成，但其被认为是可导致出血发生的原因。报道称，39.1%的VV ECMO患者出现严重出血，需要大量输血。消化道出血是ECMO支持期间最常见的出血并发症之一，但其他部位的出血，包括鼻腔（鼻出血）、胸腔、手术部位、插管部位和大脑（颅内出血[ICH]）也有报道。

在多发伤合并急性呼吸窘迫综合征和/或严重肺损伤的患者中，ECMO是一种可行的选择，且这一类患者中的应用越来越多。然而，外伤患者往往有损伤相关的抗凝治疗禁忌症，传统上，严重创伤被认为是ECMO的相对禁忌症。一些小样本研究观察了与传统的完全抗凝相比，使用新的抗凝保护策略管理VV ECMO的可行性，并得出了有意义的结果。我们假设，在单个三级中心治疗的VV-ECMO患者中，低肝素抗凝治疗与完全抗凝治疗在死亡率、出血、血栓性事件或输血量方面没有差异。

## 材料及方法

经审查委员会批准后，对2011年10月至2018年5月期间在单个连续接受VV ECMO治疗的所有成年患者（年龄>18岁）进行回顾性图表分析。数据收集是在批准豁免下进行。

### ECMO 循环材料

整个研究期间，ECMO系统由ROTAFLOW离心泵头（Maquet/Getinge: Rastatt，德国），配套的标准膜式氧合器和热交换器组成，P.h.i.s.i.o涂层聚氯乙烯（LivaNova: London，UK）管道连接。所有氧合器和泵头均无肝素涂层（Quadrox-i，Maquet/Getinge:Rastatt，德国），除外一例2014年10月方案变更前使用的肝素结合氧合器（Quadrox-i）。2014年10月后，因Quadrox-i氧合器供应受限，一名患者使用Medos hilite 7000 LT氧合器（GISH Biomedical:Rancho Santa Margarita，CA）。

由ECMO临床专业人员（呼吸治疗师和/或接受特定机构ECMO培训的注册护士）在换班时对评估氧合器进行检查，如有问题时通知医师。重症医师也每天进行评估。根据重症医师和/或ECMO临床专业人员评估，如果明显可见的血栓导致氧合器性能下降，则更换氧合器。

2014年10月之前，使用Avalon Elite双腔导管（Maquet/Getinge:Rastatt，德国），通过经皮Seldinger技术优先放置在右颈内静脉，实施插管。在改变前组，100%（17例）的患者用这种方式插管。2014年10月后，采用非涂层Bio-Medicus单腔导管（Medtronic:Minneapolis，MN）置入股静脉进行引流，颈内静脉或对侧股静脉通过经皮Seldinger技术供血。在治疗组中，96%（22例）使用上述方法插管，4%（1例）因是严重的双侧下肢骨折使用Avalon Elite双腔导管经皮插管。

### ECMO管理

2014年10月，ECMO患者由统一外科团队管理，以规范护理。一旦病人开始ECMO，将转移到心胸外科重症监护室，并使用心血管重症医师和心脏外科团队之间的多学科方法进行管理。在整个研究过程中，常规循环维护由同一组专门的ECMO临床医生管理。

2014年10月之前，患者开始时静脉注射普通肝素（活化凝血时间[ACT]目标：180~200 s））进行完全抗凝治疗，除非存在需要改变抗凝策略的出血风险（如创伤、胃肠道出血等）。2014年10月，在机构规范层面上向低肝素抗凝方案转变。插管时，由插管的外科医生决定是否使用肝素给药。然后在不使用肝素或低剂量连续静脉注射肝素的情况下对循环进行管理（ACT目标：140~180 s）。只有2例患者因插管时发现血凝块便在开始时使用肝素治疗。除非在氧合器上出现可见的血栓形成并有血流梗阻的证据从而转换为完全治疗性抗凝策略，否则继续维持低肝素抗凝策略。这两个策略时期，都是每小时测定ACT，待其数值稳定后，延长至每2小时一次。低肝素抗凝组中有一名患者因病毒性肺炎而出现严重肺衰竭，同时因移植排斥反应（呼吸衰竭前1个月移植）而出现肝淤血，导致凝血障碍和ACT增高，鉴于ACT增高的性质，被排除在ACT分析之外。

在两个组中，是否使用ECMO的评估由重症主治医师决定，插管由插管外科主治医师决定。所有的决定都是在不同个案的基础上作出的；没有统一的机构ECMO的具体适应症或禁忌症指导。

### 效果

对所有患者进行以下临床变量处理：一般资料（人口统计学）、ECMO适应症、ECMO持续时间、重症监护时间、住院时间、ECMO前后的正性肌力药物支持、需要肾替代治疗的肾功能衰竭（连续性肾替代或间歇性血液透析），吸入性肺血管扩张剂的使用、输血量、入院时格拉斯哥昏迷评分、体外生命支持组织（ELSO）RESP评分、SAP II评分、开始ECMO后5天内和ECMO期间阿司匹林/氯吡格雷的服用、ECMO前的实验室结果、插管部位和开始及ECMO过程中使用全身性抗凝。对外伤患者另外变量包括：外伤原因、损伤严重程度评分（ISS）、入院时CT扫描是否存在脑出血、是否存在脊髓损伤以及是否存在导致下肢非负重的骨科损伤。

考虑为小病例数系列，我们主要首要关注的是有超过50%的转流日在采用低肝素抗凝策略的患者，因为这被认为是最具临床意义。敏感性分析非根据治疗前后的变化分组，而是以患者在治疗中的变化（基于是否在插管后立即开始连续静脉注射肝素），并不直接与治疗结果的不同而相关。转流日定义为从上午7点到次日上午7点的24小时。主要结果是拔管存活率和出院存活率。次要结果是出血并发症、血栓栓塞事件和输血量。出血并发症分为轻微和严重并发症。轻微包括：需要干预的插管部位出血，无论是在床边还是在手术室。

主要并发症包括：近期手术部位出血、胃肠道出血（GIB）和需要输血的肺出血，以及新发或恶化的ICH。血栓栓塞并发症包括：需要更换氧合器，血栓导致ECMO转流意外停止，以及血栓事件（定义为基于影像诊断新的肺栓塞[PE]、深静脉血栓[DVT]、中风或其他主要血管血栓）。值得注意的是，我们的机构并不定期筛查PEs、DVTs或其他主要栓塞；只对有血栓栓塞并发症的症状或体征行影像学检查。

##

## 结果

40例接受VV-ECMO治疗（图1）。总的来说，出血并发症发生率为32.5%（7%的外伤患者），血栓栓塞事件发生率为27.5%（29%的创伤患者）。总生存率为60%（创伤患者为71.4%）。17例患者（147转流日）在标准化低肝素抗凝方案实施前对循环天数进行管理，在方案实施后对23例患者（214循环天数）进行管理。在实施前组，39天（27%）的转流日使用低肝素或不使用肝素（创伤患者和出血风险增加的患者），而108天（73%）的转流日使用完全治疗性肝素抗凝。相比之下，在实施后组中，190天（89%）转流日是低肝素抗凝的转流日，而24天（11%）转流日是完全治疗性肝素抗凝的循转流日（3名患者在氧合器上形成纤维蛋白凝块后转换为完全抗凝策略，根据外科医生的偏好，1名患者最初开始采用完全抗凝策略，1名患者在发生肝素诱导的血小板减少后转为阿加曲班抗凝。此外，在实施后治疗组中，35%（75）的转流日完全不使用肝素（包括不使用DVT预防），其中9例患者接受完全不用肝素的ECMO（共33个转流日）。

为了研究肝素治疗策略的效果，将患者分为以下几组：主要应用（大于50%转流日）低肝素抗凝策略的患者 与 主要应用（大于50%转流日）完全肝素治疗策略的患者比较（表1）。两组间的唯一显著性差异是低体重指数（28.5±7.1 vs 38.1±12.4kg/m2，P=0.01）和平均ACT更低（167±15 vs 189±15s，P<0.01）。值得注意的是，拔管（59% vs 83%，P=0.16）或出院（50% vs 72%，P=0.20）的存活率没有显著差异。使用多变量分析来消除年龄和ELSO反应评分不同的影响，低肝素抗凝策略不是拔管存活率的控制性预测因素（比值比0.34[0.11-1.03]，P=0.06）。所有死亡患者的临床资料见表2。我们还评估了9例接受完全无肝素ECMO治疗的患者的特异性亚组，发现该亚组在生存率、并发症或输血方面没有差异（均P>0.10）。肝素是本研究中唯一使用的抗凝剂，而低肝素抗凝组中只有一名患者出现肝素诱导的血小板减少症，并通过阿加曲班进行抗凝治疗。两组患者均未在ECMO插管前5d或ECMO过程中服用阿司匹林或氯吡格雷。在研究过程中，没有患者因出血而从完全肝素策略转入无肝素策略。9例患者从无肝素策略过渡到低肝素抗凝策略；1例患者因为在日常目测检查中发现氧合器上的血栓增加，过渡到完全治疗性抗凝3天，然后再过渡到低肝素抗凝策略。

在研究中，共有14例外伤患者接受了VV-ECMO治疗：7例患者接受了全肝素抗凝治疗（46个转流日，0%低肝素抗凝），7名患者接受了低肝素抗凝治疗（45个循环日，91%低肝素抗凝）。此子集的患者信息、损伤和ISS创伤患者的数量见表3。在这些受伤的病人中，3人在就诊时有颅内出血：其中1人有蛛网膜下腔出血致脑疝而脑死亡。14例外伤患者中有10例有抗凝禁忌症（包括脑出血、脊髓损伤、脾或肝裂伤或活动性出血；见表3）；这组创伤患者的患者信息、损伤和ISS如表3所示。在这些受伤的患者中，有3名在到达时有颅内出血：其中1名有蛛网膜下腔出血的演变，导致疝气和脑死亡。在这些受伤的患者中，有3名在到达时有颅内出血：其中1名有蛛网膜下腔出血，导致疝气和脑死亡。14名创伤患者中有10名有抗凝禁忌症(包括脑出血、脊髓损伤、脾脏或肝脏撕裂伤或活动性出血；见表3)；然而，没有一名患者出现出血并发症，即使在4名接受完全治疗性静脉肝素治疗的患者中也是如此。

在研究期间，13例患者在进行ECMO治疗时出现出血并发症。全肝素抗凝组有6例出现出血并发症：6起轻微并发症和2例严重并发症（2例新发GIBs）。6例病人中有1人是外伤病人，没有使用肝素的禁忌症。低肝素抗凝组有7例出现出血并发症：7起轻微并发症和4起严重并发症（1起GIB，1起新脑出血，1起手术部位出血，1起肺出血）。肝素保护组的出血并发症均未发生在外伤患者。所有记录的出血并发症都发生在患者的ECMO过程中；并发症的发生时间与ECMO开始后天数没有明显的相关趋势。多变量分析显每ECMO持续1天，出血并发症的发生率增加30%（P<0.01）。调整ECMO持续时间后，肝素策略不是出血并发症的显著预测因素（比值比0.49[0.13-1.83]，P=0.289）。

研究期间有11例患者出现血栓并发症。全肝素抗凝组发生血栓并发症7例：DVTs 4起，更换氧合器4起，非致命性泵功能失灵2起，PE 1起。除1例患者外，所有患者在ECMO拔管后出现DVT和PE；1例患者在ECMO时出现DVT。在这个完全肝素化亚组中，有2个创伤患者出现血栓并发症，这一DVT诊断，也是更换氧合器和意外停泵的原因。低肝素抗凝组有4例血栓并发症：2起DVT，2起更换氧合器，1起意外停泵，1起PE。DVTs和PE均发生在ECMO拔管后。在这个低肝素抗凝亚组中，没有外伤患者出现血栓并发症。所有记录的PEs发生在患者ECMO拔管后。在发生DVT中，完全肝素队列一名患者在ECMO中出现DVT；在完全肝素组中的其余患者和在低肝素抗凝组中发生DVT的所有患者在ECMO拔管后被诊断。经ECMO持续时间调整后，肝素策略不是血栓并发症的显著预测因素（比值比0.405[0.01-17.8]，P=0.322）。

值得注意的是，共有5例患者，全部为肝素组，均出现出血和血栓并发症。这些并发症的分类如下：患者1：插管部位出血，同时有更换氧合器和ECMO管路及意外停泵；患者2：插管部位出血，ECMO转流意外停止；患者3：插管部位出血，消化道出血，更换氧合器交换和DVT（在进行ECMO中诊断）；患者4：插管部位出血和更换氧合器；患者5： 插管部位出血、GIB和DVTs（在ECMO拔管后诊断）。



图1 研究病例的最终分组

表1：两个组的人口统计学、患者特征和治疗后分析结果（主要转流日为低肝素抗凝与完全肝素）。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 一般资料 | 低肝素抗凝组  | 全量肝素组 | 结果P值 |
|  | (*n* = 22) | (*n* =18) |  |
| 年龄(y) | 39.6 ±16.2 | 36.2± 11.3 | 0.44 |
| 体重指数 (kg/m2)  | 28.5 ± 7.1 | 38.1 ± 12.4 | 0.01 |
| 外伤 | 32% (7) | 38% (7) | 1 |
| 损伤程度评分 | 38.6± 10.3 | 26.0 ± 12.2 | 0.06 |
| RESP 得分 | 3.5 ±4.2 | 4.3±2.5 | 0.44 |
| SAPS2 得分 | 64.6 ± 15.8 | 62.1 ± 14.0 | 0.66 |
| 气管插管至ECMO插管时间（d） | 1.5 (0-6) | 4.5 (1-7) | 0.39 |
| 肾替代治疗 | 45% (10) | 50% (9) | 1 |
| 正性肌力药物使用 | 82% (18) | 50% (9) | 0.05 |
| 出血并发症 | 32% (7) | 33% (6) | 1 |
| 血栓并发症 | 18% (4) | 39% (7) | 0.17 |
| 平均ACT时间(s) | 167 ± 15 | 189± 15 | <0.01 |
| 每天平均红细胞输注量U | 1.1 (0.6-1.8) | 0.9 (0.6-1.4) | 0.48 |
| ICU停留时间(d) | 22 (15-33) | 26 (12-45) | 0.41 |
| 呼吸机使用天数 | 22 (13-28) | 20 (11-37) | 0.74 |
| 住院时长(d) | 28 (15-38) | 33 (20-45) | 0.56 |
| 总转流天数 | 8 (4-12) | 7.5 (5-9) | 0.57 |

RESP score=体外循环生命支持协会 (ELSO) RESP 评分; SAPS2=Simplified Acute Physiology II Score（简化急性生理评分） 。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 表2.死亡患者数据 |  |  |  |  |
| 患者数据 | 肝素保留 |  存活至撤机 | 撤机至死亡时间（d） | 死亡原因 |
| 策略前 |  |  |  |  |
| 35 WF血管环梗阻术后肺水肿导致ARDS | Y | N | 0 | 诊断弥漫性双侧蛛网膜下腔出血后家属放弃 |
| 40 AAF细菌性肺炎 | N | N | 0 | 家属放弃 |
| 52 AAM胸腹部多处刀伤 | N | N | 0 | 进行性酸中毒导致心跳呼吸骤停 |
| 50 WF细菌性肺炎 | N | Y | 6 | 撤机后多系统器官衰竭 |
| 26 HM 细菌性肺炎 | N | Y | 0 |  |
| 26 细菌性肺炎 | N | Y | 11 | 无脉性心电停止 |
| 策略后 |  |  |  |  |
| 54 AAF细菌性肺炎并肺水肿 | Y | N | 0 | 容量性肺水肿及双心室衰竭，无效治疗 |
| 58 WF哮喘及合并肺炎 | Y | Y | 8 | 瞳孔不等大，最大医疗，家属放弃 |
| 27 AAM侧部，颈部及颜面部多处枪伤（开胸探查术后） | Y | Y | 7 | 心肺骤停 |
| 65 AAF细菌性肺炎 | Y | N | 0 | ECMO后无改善，判定无效治疗 |
| 26 WF流感后肺炎 | Y | N | 0 | ECMO后多系统器官衰竭 |
| 63 WM细菌性肺炎（心脏移植后一月） | Y | N | 0 | ECMO后临床症状恶化，家属放弃 |
| 54 AAM车祸后肺挫伤后ARDS | Y | N | 0 | ECMO后临床症状恶化，家属放弃 |
| 60 WM 流感后肺炎 | Y | N | 0 | ECMO后临床症状恶化，家属放弃 |
| 63 WM 流感后肺炎 | Y | N | 0 | ECMO后临床症状恶化，家属放弃 |
| 35 WM 流感后肺炎 | Y | N | 0 | ECMO后临床症状恶化，家属放弃 |
|  |  |  |  |  |
| A.非洲裔美国人；ARDS急性呼吸窘迫综合征；ECMO体外膜肺氧合；F女性；GSW枪伤； HS.西班牙裔；KSW刀刺伤；M男性；MVC车祸；SAH蛛网膜下腔出血；W.白人。AA =非裔美籍。  |

|  |  |
| --- | --- |
| 表3：所有外伤患者的一般资料，外伤，及ISS评分 |  |
| 全肝素化组 |  |  |
| 患者资料 |  外伤 |  ISS得分 |
| 34 WM 左侧枪伤 | 小肠x2，胃x2，腹膜后，肠系膜 | 13 |
| 52 WM 车祸 | 双侧气胸，肋骨骨折，腹膜后血肿，双侧腓骨骨折，T6骨折 | 43 |
| 22 WM站立鹿上坠落 | T12骨折，T12上终板骨折，双侧胫骨骨折，双侧肺挫伤 | 18 |
| 24 AAM左胸枪伤 | 膈肌，胃，横结肠，损伤，肝裂伤，左气胸 | 18 |
| 21 WF无约束车祸 | L肝、脾裂伤，右侧踝关节骨折，左侧股骨骨折 | 38 |
| 52 AAM 胸腹部刀伤 | 肝、胃、小肠，右侧桡动脉 | 17 |
| 41 WM 翻滚车祸 | 左侧气胸，左侧股骨骨折，肺挫伤 | 35 |
|  |  |  |
| 低肝素抗凝 |  |  |
| 患者资料 | 外伤 | ISS得分 |
| 23 AAM 行人对汽车车祸 | 左侧尺桡骨，左侧腓骨，左侧肋骨，左侧肩胛骨骨折；脾裂伤 | 17 |
| 46 WM无约束车祸 | 蛛网膜下腔出血，脾裂伤，右肾上腺血肿，L2压缩性骨折，双侧肋骨骨折，左侧股骨，左侧胫腓骨骨折，右侧锁骨，骶骨骨折 | 43 |
| 27 AAM多处枪伤 | 右颈内动脉伤，脾脏裂伤，多发面部骨折，多发脊柱损伤 | 38 |
| 19 WM 翻滚车祸 | 肝、脾脏裂伤，右肾活动性渗液，多发骨盆骨折，右肋骨骨折 | 41 |
| 18 AAM车祸 | 腹膜后出血，左股骨骨折，枕髁骨折，右侧血胸，双侧腓骨，右前臂骨折，左侧骨盆骨折 | 50 |
| 54 AAM 翻滚车祸 | 硬膜下血肿，双侧气胸，T13压缩性骨折，右侧肋骨骨折，左侧锁骨骨折 | 38 |
| 25 WM 车祸  | 肝挫伤并出血，右外髁骨折，双肺挫伤，脾周血肿，双侧肋骨骨折，颅内点状挫伤，右侧枕髁骨折。 | 43 |
| AAM = 非裔美籍男性; WM =男性白人; WF =白人女性. |

## 讨论

从2006年到2011年，VV和VA ECMO的使用增加了433%。随着ECMO的使用越来越普遍，人们开始怀疑其是否优于或至少不差于常规的单独使用机械通气。最近发表了两个随机对照试验，研究对比VV ECMO与机械通气。一项对比传统通气支持与体外膜肺氧合治疗成人严重呼吸衰竭（CESAR）的试验，发表于2009年。这是一项针对180名患者（2001-2006年）的多中心随机对照试验，结果显示，在随机接受ECMO治疗的患者中，在ECMO中心入组的患者其严格的无障碍生存率高于在非ECMO中心入组患者。对这次实验有几点批评。首先，24%随机分配到ECMO中心的患者从来没有插管，这对于意向治疗分析来说是一个显著的数字。其次，作者排除了抗凝禁忌症患者。第三，机械通气组成不规范，其包括92个传统治疗中心的患者。最后，将近一半的患者随访数据不完整。严重急性呼吸窘迫综合征（EOLIA）体外膜式氧合试验于2018年发表，是一项多中心随机对照试验，计划纳入331名患者，但仅在纳入249名患者后中止。由于ECMO组和机械通气组60天死亡率无统计学差异，试验因无效而提前停止。尽管这项试验确实使机械通气组标准化，但研究的动力不足。它还允许与ECMO组(28%）显著交叉，同时仍执行意向性治疗分析，使结果难以解释。与CESAR试验一样，EOLIA试验也排除了抗凝禁忌症患者。最近的一项大型回顾性研究，专门研究了外伤患者的ECMO，得出结论：外伤不应被视为ECMO的禁忌症；与非外伤患者相比，这些患者有合理的生存率（70%），研究人员没有讨论ECMO中抗凝对出血、血栓并发症或生存率的潜在影响。虽然ELSO建议持续输注普通肝素以达到180-200s的ACT目标，但仍存在显著的机构差异性，目前还没有确定理想的治疗范围或特定的监测策略。一些病例系列研究了VV-ECMO患者的低肝素抗凝策略，并且在致残率及死亡率方面没有提示风险增加，尽管大多数研究都是小体量，或者只研究了无肝素与使用肝素的比较。Krueger等研究仅使用预防性皮下注射依诺肝素对VV-ECMO影响，发现只有三分之一的患者需要输血，总生存率为66%；但是仍然未讨论不能耐受任何抗凝治疗的患者。

因此，关于肝素治疗策略与ECMO患者的生存率、出血率和血栓形成率之间的关系存在显著的认知差距。这项研究的独特之处在于，对VV-ECMO中变革采用的标准低肝素抗凝策略，使得两个自然发生的组（全肝素组与低肝素组）有进行比较的可能，从而解决这一知识差距。这也是研究VV-ECMO抗凝策略的最大的单一研究机构。我们的研究表明，在单变量或多变量分析中，低肝素抗凝和完全治疗性肝素抗凝策略在死亡率、出血风险或血栓并发症风险方面没有统计学上的显著差异。这表明，可以按照低肝素抗凝策略启动VV-ECMO患者，并每天重新评估是否有必要转换为完全抗凝策略，允许将ECMO纳入在传统标准下除外的严重呼吸衰竭的患者治疗设备中，比如外伤患者和其他高危出血人群。事实上，在这项研究中，可以通过将更多、平均ISS更高的创伤患者纳入到低肝素抗凝的治疗组中来观察临床实践中的变化。此外，特别强调该方法的安全性，虽然方案实施后组所有创伤患者都有肝素的传统禁忌症，但没有观察到血栓或出血并发症

 我们作为三级转诊中心的存活率（60%的患者，71.4%的创伤患者）与文献中的存活率相当：所有VV-ECMO患者的存活率为60%-70%，创伤患者的存活率为70%。出血并发症也与文献中报道的相似，且略低。在我们的研究所，32.5%的患者有出血并发症，而文献中39%的患者有出血并发症。在外伤患者中，7%的患者有出血并发症，而文献中的平均为9%。文献中的血栓并发症通常报告为需要更换的氧合器功能障碍（29%）和静脉血栓形成（10%）。在我们的病例中，12.5%的患者有需要更换的氧合器功能障碍，15%的患者有静脉血栓形成。评价VV和VA-ECMO在存活率、出血和血栓事件风险方面的差异是很重要的。在文献中，VA-ECMO与较低的生存率（30%-40%与VV 60%-70%）、较高的出血率（68.5%与VV 39.1%）和更多的血栓事件（16.7%与VV 9.4%）相关。我们的研究只针对那些接受VV-ECMO治疗的患者，没有涉及抗凝措施、总体生存率或在我们机构接受VA-ECMO治疗的患者的并发症率。

在本研究中，存在些重要的局限性。首先，患者样本数量较小，只有45名，并且外伤患者数目更少只有14名。其次，临床实践中与抗凝策略无关的变化可能会混淆结果，特别是更换导管类型和管理服务。2014年10月之前，该我们优先使用经皮在右颈内静脉的Avalon Elite双腔导管置管。2014年10月后改为Bio-Medicus单腔导管经皮置入股总静脉引流，颈内或对侧股总静脉回流。虽然没有数据表明两种导管的出血或血栓事件发生率存在差异，但它们都有其他明显的优缺点。双腔导管的优点是插入位置单一，减少了出血和感染的风险。它们还允许患者带ECMO行走，并且由于它们的位置更后外侧，使得手术定位和运输更容易。使用双腔导管的缺点如下：1）管腔大小的范围更有限，这可能会对血流产生负面影响，2）由于需要精确定位，因此增加了插入难度，需要透视和/或超声心动图引导，放置后导管的不稳定性增加，颈内静脉内有一根大导管会引起脑静脉淤血。对于双侧下肢骨科损伤和其他手术或后勤有困难的患者，双腔导管插管可能比单腔导管经股静脉插管更具优势。尽管由于其体积较小，本研究未对此进行讨论，但低肝素抗凝组中的一名患者确实因严重的双侧下肢损伤而将Avalon-Elite-bicaval双腔导管插入右颈内静脉；这名患者存活出院，没有出现出血或血栓并发症。我们试图解释导管类型的差异，以及方案实施前与方案实施后分析和治疗意向分析以及管理服务方面的变化，没有发现有研究意义的差异结果；但是，这些后勤和设备的差别仍然是潜在的影响因素。此外，作为一项回顾性研究，我们不能排除观察到的缺乏统计显著性不是由于能力不足所造成；进而说明需要进行更大的多中心研究，来对VV-ECMO患者的抗凝策略进行评估。

## 结论

以上40例患者的VV-ECMO抗凝管理经验提示低肝素抗凝策略能保障VV-ECMO的安全运行**。**