# 体外二氧化碳去除：微创方法、理论与实践

翻译：黎笔熙 中部战区总医院

审校： 李平 华中科技大学附属协和医院

【摘要】

**目的：**微创体外二氧化碳清除是慢性阻塞性肺疾病患者公认的支持性治疗方法，但在治疗急性呼吸窘迫综合征患者方面仍有待进一步研究。本研究的目的是：①确定不同条件下膜肺的CO2清除量(Vco2ML)；②自然肺的CO2清除量(Vco2NL)；以及③在保持呼出CO2总量(Vco2tot=Vco2ML+Vco2NL)和动脉PCO2恒定的情况下，机械通气可以减少到什么程度。

**实验设计：**实验动物研究。

**研究单位：**德国哥廷根大学实验动物医学系。

**研究对象：**健康猪8头，体重(57.7±5)kg。

**干预措施：**实验动物镇静、机械通气，通过13F导管连接到人工肺系统(表面积1.8m2，聚甲基戊烯膜，预充量125ml)。在不同的入口端PCO2 (38.9±3.3、65±5.7和89.9±12.9 mmHg)、体外灌注血流量(100、200、300和400ml/min)和气体流量(4、6和12L/min)的不同组合下测量Vco2ML。在每种设置条件下，监测Vco2ML、Vco2NL、呼吸力学和血气分析。

**监测和主要结果：**Vco2ML随体外灌注血流量和入口端PCO2的增加呈线性增加，但不受气体流量的影响。不管入口端PCO2和体外灌注血液流量如何变化，出口端PCO2保持不变，这表明在每种实验条件下都获得了最大限度的Vco2ML。在保持PaCO2恒定的情况下，机械通气量可以减少高达80-90%。

**结论：**微创体外二氧化碳清除可以有效清除体内产生的二氧化碳，因此可以根据体外灌注血流量和入口端PCO2降低机械通气。体外CO2清除可以为控制呼吸机相关性肺损伤提供先决条件。

**关键词：**急性呼吸窘迫综合征；二氧化碳清除；体外二氧化碳清除；体外膜肺氧合；微创体外生命支持；呼吸机相关性肺损伤

**前言**

1977年，体外二氧化碳清除（ECCO2R）首次被描述为一种在低顺应性呼吸系统中减少高压/大容量机械通气的工具。在H1N1疫情流行和常规通气支持与体外膜氧合治疗严重成人呼吸衰竭(CESAR)试验之后，静脉-静脉体外肺支持在治疗严重呼吸衰竭中扮演了重要角色。

体外肺支持包括供氧（体外膜氧合[ECMO]）和从静脉血中清除二氧化碳（ECCO2R）。在没有人工肺支持的情况下，呼出二氧化碳(VCO2)和氧耗(VO2)的关系严格遵循代谢呼吸熵(R=VCO2/VO2)的规律。在平衡状态下，这一比率（熵值）波动在0.7~1之间。人工肺的干预可以使氧合与二氧化碳清除的依从关系得以分离。举例来说，大部分二氧化碳可以通过人工肺排出，而大部分氧气通过自然肺输送。反之亦然，这取决于体外灌注血流和气体流量的设置以及机械通气参数的设置(。最近有文献指出，ECMO是一种在高血流量状态下提供氧气和清除二氧化碳的技术，而ECCO2R是一种在低体外血流量(ECBF)下清除二氧化碳的技术。

CO2的清除取决于几个因素，即人工肺的表面积及其特性、进入人工肺的静脉血的二氧化碳分压(PCO2)以及血液灌注和气体的流量。在平衡状态下，即在动脉血PCO2不变的情况下，膜肺CO2清除量（Vco2ML）加上自然肺CO2清除量（Vco2NL）等于代谢产生的CO2量（Vco2tot=Vco2ML+Vco2NL）。因此，增加Vco2ML可相应降低肺泡通气量，降低的幅度取决于Vco2ML/Vco2tot比率。要想合理使用ECCO2R以减少机械通气，则需要了解Vco2ML和Vco2NL相关的知识。不幸的是，大多数可用的ECCO2R或ECMO设备都不具备测量Vco2ML或Vco2NL的功能。在本研究中，我们测试了一种微创的ECCO2R设备——ProLung 系统 。

**研究目的**

1.确定不同体外灌注血流和气体流量、膜表面积和入口端PCO2等条件下的Vco2ML；

2.测定不同条件下，在保持动脉血PCO2恒定的前提下，能够在多大程度上减少Vco2NL和机械通气。

**研究方法**

1. **材料与方法**

经伦理委员会批准，8头雌性家猪(57.7±5 kg)全麻后在仰卧位下进行实验操作。所有动物均接受气管插管、食管气囊插管，以及中心静脉、肺动脉和股动脉置管操作，并留置尿管。在整个实验过程中，以2-3ml/kg/h的速度输入电解质溶液。必要时给予4%明胶和去甲肾上腺素，以维持平均动脉压在60 mmHg以上。

**2. 体外循环设置和监测**

股静脉置入13F双腔导管，使用ProLung系统进行ECCO2R。该装置由血液灌流器、滚轴泵和管道组成。普通肝素抗凝，维持ACT在300s左右。之所以选择该抗凝水平避免实验期间可能发生的血栓事件，是因为猪的血液比人类更容易凝结。采用旁路装置测量Vco2ML。采用Avea呼吸机进行机械通气，用Di-CO2R系统测量Vco2NL。Vco2tot为Vco2NL与Vco2ML之和。用Fick方程计算自然肺和膜肺的Vo2（Vco2NL∙Vco2ML）。

**3.实验设计**

实验过程分别设定30、55和80mmHg三个压力梯度的PaCO2水平，100、200、300和400ml/min四种ECBF速率，4、6和12L/min/1.8m2三种气体流速进行ECCO2R。在七头猪身上，我们并联测试了两个人工肺。在体外气体和灌注血流量、人工肺表面积和PaCO2的每一种组合中，我们的目标是通过微调通气设置从而适当改变Vco2NL来补偿Vco2ML的任何变化，以达到保持Vco2tot恒定的目的。在PaCO2达到设定的目标值15分钟后进行各项检测（图S1）。达到设定PaCO2的时间平均为34.9±24.9min。

**4. 监测指标**

在每个ECCO2R步骤中，我们测量了以下变量：①气体交换指标：动脉、中心静脉和混合静脉血气分析，呼气末二氧化碳、死腔量、肺内分流率、Vco2NL和Vo2NL。②血流动力学指标：动脉血压、中心静脉压和肺部压力、心输出量和尿量。③呼吸力学指标：功能残气量(仅基础值)、分钟通气量和肺泡通气量、气道峰压、气道和食管平台压、以及呼气末 (PEEP) 压力、呼吸做功、跨肺压、驱动压，以及胸壁、肺和呼吸系统的顺应性。④体外循环参数：体外循环血液灌流量和气体流量、入口端和出口端压力、入口端和出口端血气分析、Vco2ML和Vo2ML。

**5. 统计分析**

所有数据以均值和标准差表示。为了清晰起见，我们在图中使用了标准误。Vco2tot和Vco2ML/Vco2tot采用三分位数表示。组间比较采用Tukey校正的方差分析法，必要时使用student *t*检验。*P*<0.05被认为差异具有统计学意义。采用线性回归分析Vco2ML与入口端PCO2以及灌注血流量和气体流量之间的关系。采用R软件进行统计分析。

**研究结果**

1. 在该微创ECCO2R中，Vco2ML随PCO2和ECBF的增加而呈线性增加，范围从最小的12.4ml/min到171ml/min。



1. 通过多元回归分析ECBF、入口端PCO2和气体流量的影响，获得多元线性回归公式1，只有ECBF和入口端PCO2与Vco2ML具有显著且独立的相关性：

Vco2ML（mL/min） = 229 ×ECBF（L/min）+ 0.71 inflow PCO2（mmHg）-31.14

（*R*2 =0.79；*P* <0.001）（公式1）



1. Vco2ML / Vco2tot是Vco2tot的函数，并且是一个高度可变的参数。



1. 根据Vco2ML / Vco2tot绘制了分钟通气量的函数。为了维持目标动脉PCO2，分钟通气量以与V Vco2ML / Vco2tot成正比的方式递减。对于给定的ECBF速率，分钟通气量取决于高碳酸血症的程度。



1. 将Vco2ML / Vco2tot分为低（最高26.6%)、中(最高50.2%)和高(最高98.9%）三组，并显示了其与代谢、气体交换、血流动力学和呼吸变量的相关性。当每分钟通气量减少时，通过轻微增加PEEP以保持平均气道压恒定；当自然肺呼吸熵降低时，通过增加FiO2以保持肺泡氧分压恒定来维持动、静脉血氧分压恒定。



**研究结论**

1. 使用ECCO2R这项技术可以将机械通气的侵袭性降低到高流量ECMO时的水平；
2. 在降低机械通气参数（比如增加PEEP）时，只要保持平均气道压不变，就可以通过自然肺维持氧合；
3. 缺氧性肺血管收缩效应保持不变，不增加右向左分流；最后，这种微创方法操作简单（双腔13F单管），易于监测，仅需与血液透析相类似的抗凝水平，包括局部抗凝都是可行的。

**研究局限**

1. 本研究中人工肺的二氧化碳清除率大于既往报道的大多数研究数据，可能因膜肺的表面积较大所致；
2. 尽管聚甲基戊烯膜肺凝血因子消耗量较低，但由于膜表面积较大、血液流速低，仍然存在血液瘀滞和凝血的风险。在这一ACT目标值设定为300秒的短期实验中，既没有观察到系统凝血，没有观察到膜肺性能下降的迹象，也没有发生出血性并发症。但这些结果并不能直接应用于临床。