**ECMO对营养剂浓度的影响**

**翻译：胡强 阜外心血管病医院**

**审校：李平 华中科技大学同济医学院附属协和医院**

**【摘要】**ECMO支持中，药物和营养成分可能会附着在氧合器纤维和管道上。本研究评估了在受控的离体条件下ECMO营养补充剂的用量。6个相同的ECMO环路用人新鲜全血预充，在36℃的生理条件下维持24 h，加入一剂70kg患者的营养补充剂。开始时从预充液中抽取150ml作为对照样品，并在相似条件下保存。在预定时间点采集血液样本，并分析维生素、矿物质、脂类和蛋白质的浓度,钴胺素、叶酸、维生素A、葡萄糖、矿物质、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、甘油三酯或总蛋白等，在ECMO和对照组之间没有发现明显差异。钴胺素和叶酸的浓度开始时减少随后升高。随着时间的推移，两组维生素A的浓度都有所下降。乳酸脱氢酶浓度均有所增加。与对照样品相比，ECMO循环环路中营养剂的浓度没有显著变化。这项研究的时间跨度有限，需要更长时间的临床研究。

**前言**

体外膜肺氧合(ECMO)目前常用于危重病人的支持治疗。它可以在严重的心脏和肺衰竭时，辅助治疗和康复。在新型冠状病毒肺炎流行期间，这可能是治疗呼吸衰竭最高效的方法。ECMO患者应用多种药物，包括镇静剂、抗生素、抗凝血剂、血管活性剂以及营养补充剂。ECMO期间药物的药代动力学受到影响，水溶性化合物和脂性性化合物之间也存在差异。

ECMO支持的病人病情严重，而且很有可能在重症监护室上停留很长时间，因此营养支持在ECMO期间非常重要。此外，由于继发于炎症和急性疾病的蛋白质分解代谢增加，营养需求也可能增加。

关于危重病人的最佳营养支持措施有很多争论。患者接受体外支持数周或由于慢性疾病导致营养状况较差往往需要肠外营养。肠外营养通常是作为水、蛋白质、脂肪、碳水化合物、电解质、维生素和微量元素的无菌乳剂给予的。这些营养成分有不同的分子大小，电荷和结合特性。由于脂溶性物质有导致氧合器渗漏的可能性，在接受体外膜肺支持的病人中使用肠外营养仍然存在争议。因此，体外膜肺氧合支持的患者可能有不同的药物需求，需要不同的营养策略。

ECMO环路包括聚氯乙烯(PVC)管和聚甲基戊烯(PMP)纤维，它们可以结合各种循环化合物，如药物，可能还有营养物质，有效地降低这些化合物的生物利用度。任何重要的营养素由于吸附到循环管道而流失，都可能导致危重病人的营养进一步缺乏。越来越多的证据表明，危重病人的营养不良会影响发病率和死亡率。

根据以往的经验，我们发现氧合器的静脉端随着时间的推移出现一个白色的沉积层。我们推测这是由药物或营养素组成的。在以前使用的体外膜肺回路中，离心泵和氧合器是分体的。ECMO期间，氧合器的静脉端可以目测观查。目前使用心脏辅助系统是集成离心泵和氧合器的Cardiohelp 5.0系统(德国 Maquet Cardiopulmonary GmbH, Rastatt)。 Cardiohelp 5.0系统预充量为240ml，流量范围0.5-5L/min，适用于儿童和成人患者(表1)。它集成了压力、静脉血氧饱和度和温度的传感器，是一个更先进的系统。但是，这种设计不可能观察到氧合器静脉侧的颜色变化是否是膜上沉积的迹象。因此，我们进行了体外研究，以检查是否有任何营养补充剂吸附在循环回路上。

**方法**

奥斯陆大学医学和健康研究伦理地区委员会(2017/2545)通过了伦理审批。每位志愿献血者均获得知情同意，所有实验均按照相关指南和规定(试验登记号18/04990)进行。

**ECMO管路**

体外实验采用了6套ECMO系统(Cardiohelp HLS 5.0)。相对于我们不再使用的Cardiohelp PLS 系统，HLS 5.0更受欢迎。该系统首先采用1L醋酸林格液预充，以3000转/min的转速循环5分钟，充分排气。然后，用志愿者捐献的新鲜人血替换大部分的醋酸林格液。这些血液被收集在CPAD(柠檬酸、柠檬酸钠、磷酸钠、葡萄糖和腺嘌呤)(美国巴克斯特医疗保健公司，迪尔菲尔德)收集袋中。ECMO环路添加肝素5000u，以保持活化凝血时间（ACT）在200s以上。缩短Bioline涂层管道的长度和大小，以减少预充量。ECMO循环环路最终预充量为815ml(780-930ml)，温度36℃，流速保持在2L/min，调节通气量和氧浓度维持血气在生理正常水平。每次采样时记录动脉端、静脉端压力以及它们之间的差值。氧合器压差越来越大表明膜上有血块和沉淀物。

加入包含水溶性维生素、脂溶性维生素和微量元素kabiven fresenius营养补充剂 (表2)。kabiven fresenius营养补充剂成人推荐剂量为19-38ml/kg/日。与体重70公斤的人的血容量相比，最低的回路容量是18% 。因此，估算出管路中加入15ml的kabiven fresenius营养补充剂相当于30ml/kg.d的剂量。临床实践中，肠外营养~~作为~~持续输注给药。因为这项研究的主要目的是检测膜上的吸附作用，所以我们把它一次性给入，以便能够确定样品随时间的变化。在泵启动两分钟后，将营养补充剂注入循环回路。

**对照样品**

将计算好的营养补充剂加入循环1分钟后，从ECMO预充袋中抽取150ml 对照样品。对照样品保存在顶部有棉塞的玻璃锥形瓶中，以防止蒸发和避免氧化。在磁力搅拌机/加热器上持续搅拌，以确保营养元素均匀分布，并保持在摄氏36℃。

**血液样本和分析报告**

所有的样本都从一个直接放在氧合器后管道中的三通旋纽上收集的。基线样本在营养补充剂输注5分钟后抽取。为了使血气维持在生理正常水平，在研究期间，循环回路和对照烧瓶被保持在36℃。1h、6h和24h后，分别从回路组和对照组同时采集样品，分别取入含有乙二胺四乙酸(EDTA)(greiner bio one，medi-kjemi as)、柠檬酸钠(CTAD)(柠檬酸盐、茶碱、腺苷和双嘧达莫)、(greiner bio one，medi-kjemi as)的无菌真空玻璃管。样本立即被送往实验室(奥斯陆大学医院，挪威奥斯陆)进行离心分析。在24小时内共分析了18种营养物质，包括维生素、矿物质、脂类、总蛋白质、乳酸脱氢酶和葡萄糖(表3)。使用 abl90flex 分析仪，对2毫升专用注射器收集的样本进行血气分析。

**统计学分析**

计量数据以95%均数+标准差。统计分析使用方差齐性检验进行，允许在每个设置和不完整的数据中重复采样。P值<0.05被认为具有统计学意义。

结果

在血气分析、pH值、温度和电解质组成方面，对照组和氧合器组之间没有显著差异。动脉端和静脉端压力稳定。在第一个小时的样本中，钴胺素和叶酸浓度都降低了，但是随着时间的推移，两组都逐渐增加，而维生素A随着时间的推移逐渐减少(图1)。两组之间的维生素浓度没有明显差异。在24小时后采集的样本中，两组的钾、钙、磷和镁的浓度都有所增加(表4)。一小时后，钙和镁的浓度从基线水平逐渐下降，然后随着时间的推移逐渐增加。25小时内钾含量从基线水平逐渐升高，各组矿物质含量无显著差异。高密度脂蛋白胆固醇(p = 0.99)、低密度脂蛋白胆固醇(p = 0.98)、总胆固醇(p=0.94)，三组间差异无统计学意义(图2)。氧合器组甘油三酯浓度不变，对照组稍有下降，但两组间无显著性差异(p = 0.86)(图3)。两组总蛋白随时间增加，但两组间差异无显著性(p = 0.95)。乳酸脱氢酶在两组均有升高，但两组间无显著性差异(p=1.0)。血糖浓度下降，与对照组比较无显著性差异(p=0.95)。

**讨论**

大量研究表明，硅胶或PVC管和微孔氧合器膜组成的ECMO回路中，不同药物的浓度有显著变化。离心泵、膜式氧合器和聚氯乙烯管道构成了药物和营养物潜在吸附的巨大表面积，随着时间的推移，这可能导致药物和营养物质的流失。体外膜肺氧合支持的患者病情危重，需要充足和均衡的饮食，以期改善预后。ECMO循环回路的组成和材料可能对药物和营养物质的结合特性起着重要作用。ECMO循环回路多年不断改进，例如使用涂有肝素的聚氯乙烯管道，并在氧合器中使用PMP膜。

在这项研究中，随着时间的推移，两组中许多物质的浓度都明显增加，包括叶酸和钴胺素 (图1)。这可以通过从氧合器膜、循环回路中的预充袋或玻璃瓶中棉塞的蒸发(36℃)来解释。一些研究还定义了蒸发导致的氧合器非显性失水，这种水分通过膜流失的现象理论上认为是扩散和对流共同作用的结果。

ECMO支持过程中，亲水性的氧合器膜可能吸附亲水性维生素，如叶酸和钴胺素。亲水性维生素作为辅酶和抗氧化剂在正常的生物功能中起着重要作用。但我们的研究并没有表明这些化合物在ECMO回路表面有大量的吸附。此外，钴胺素在大多数成年人肝脏都有一定储备，缺乏前都可以维持一段时间。

氧合器组和对照组暴露在光照下可以解释两组维生素A浓度随时间的延长而减少(图1) 。Estensen等人也发现了这种效应。众所周知，维生素A对光非常敏感，即使在脂肪乳剂和光保护袋中也能被光分解降解。我们还预计维生素A的亲脂性会影响其管路装置，但我们未能发现对照组和氧合器组之间维生素A的浓度随时间而有任何差异。葡萄糖是红细胞的主要能量来源，红细胞的代谢可以解释两组葡萄糖浓度的降低和乳酸脱氢酶浓度的升高。在氧合器组和对照组中，乳酸脱氢酶浓度的增加也与溶血有直接关系，这也可以解释钾和磷的增加。

各组矿物质浓度没有显著差异。整个实验中观察到的矿物质变化趋势可以通过氧合器膜的细胞代谢和蒸发来解释。与两组样本基线值相比，1h后取样的低密度脂蛋白和高密度脂蛋白浓度的小幅度下降很难解释(图2)。氧化可能在降低低密度脂蛋白和高密度脂蛋白浓度中起一定作用，但常规血液检测无法测定脂质和蛋白质的氧化产物。两组总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇的浓度在6小时后增加，这可以用蒸发过程来解释(图2)。

Shekar等报道，离体ECMO循环中蛋白结合的药物明显游离于循环管路。然而，我们未能观察到两组间总蛋白质浓度的任何显著差异(图3)。Bioline 涂层是肝素和白蛋白的结合物，使膜表面更加均匀和亲水，从而防止细胞和蛋白质粘附。结果表明，亲水性表面对蛋白质的吸附比疏水性表面少，为了将蛋白质吸附在亲水性表面，必须穿透表面和蛋白质的水合鞘。亲水性表面在与血液成分最小相互作用的基础上，更具有血液生物相容性。我们目前的体外膜肺氧合回路更加紧凑，氧合器和离心泵安装在体外膜肺控制台上，不可能观察到氧合器的静脉侧，因此我们完全依靠氧合器上的压力差来评估是否有任何沉积。这只能说明氧合器堵塞的面积有多大，并不能提供任何关于沉积物种类的信息。

这项研究目的是评估有限时间内ECMO对营养浓度的影响，以评估营养补充剂可能被该循环管路吸附的可能性。由于没有病人与管路相连，随着时间的推移，营养物质代谢或浓度的任何变化都是由管路吸附引起的。与连续输注营养素数天或数星期的临床情况相比，这项研究的时间非常有限。这项研究中缺失的另一个因素是病人体内营养物质和新陈代谢的相互作用。这项研究只为了测量营养素浓度随时间的变化，因此如果任何营养补充剂的功能和结构上的变化，通过ECMO回路导致效果减弱，都不在我们的研究范围之内。进一步的多种剂量研究需要找到营养成分在ECMO膜的饱和点。

研究中，我们试图模拟在可控环境的临床情况使用新鲜的人类血液，使我们能够研究营养补充剂与ECMO回路的相互作用。在单剂量体外实验中，我们没有发现氧合器组和对照组之间营养物质的浓度有任何差异。这表明对于需要心肺支持的危重病人，标准剂量的肠外营养是安全的。

**结论**

离体ECMO回路中营养补充剂的浓度与对照样品相比没有变化，表明肠外营养在ECMO膜或管道中没有被吸附。然而，这项研究的时间跨度是有限的，研究设计使得随着时间的推移不可能调查营养剂任何功能和结构的变化。临床研究需要更长的时间来评估ECMO回路对营养补充剂的任何有害影响。



表1 ECMO HLS advanced5.0 指标



表2本研究使用kabiven fresenius营养剂的成分



表3营养剂测定方法



表4 两组营养成分浓度比较



图1维生素 b 1，叶酸和维生素 a 的浓度浓度时间变化



图2总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇的浓度比较



图3 两组甘油三酯、白蛋白和总蛋白的浓度变化