

体外膜肺氧合治疗相关并发症及其预防

艾婷婷 刘思捷

【摘要】 体外膜肺氧合能够对重症心肺衰竭患者进行生命支持,为疾病的治疗争取时间,但体外循环是有创性的机械装置,其辅助过程中也会产生很多并发症。及时识别及采取预防措施,减少体外膜肺氧合并发症,对于改善患者病死率及预后有十分重要的作用。该文介绍近年来体外膜肺氧合并发症及其预防的研究进展。

【关键词】 体外膜肺氧合;并发症;预防

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.06.012

体外膜肺氧合 (ECMO) 主要应用于心肺重症疾病如呼吸衰竭、重度低氧血症、重度心力衰竭或心源性休克等疾病的抢救中,也可应用于器官移植的等待期,能将静脉血引流至体外,经过人工膜肺的氧合,模拟人体心肺功能、暂时性的替代其功能,从而使受损的心肺得以休息,长时间的保持全身氧供、维持血流动力学的稳定,进而为重症心肺疾病的治疗 (或器官移植) 争取时间^[1-2]。对于严重心肺功能衰竭等常规治疗手段已经无效的重大疾病,ECMO 提供了生命维持的方法,可有效改善患者预后及降低死亡率^[3]。但 ECMO 本身是一种有创性、高风险的机械操作,其技术复杂、治疗时间长,加之患者病情严重,治疗过程中发生并发症的可能性极高^[4]。有研究表明,应用 ECMO 治疗时并发症的发生率高达 75.8%^[5]。并发症的发生给 ECMO 的持续治疗增加了难度,甚至有可能使得患者不得不中断 ECMO 治疗,这增加了治疗的风险,不利于疾病的治疗及预后^[6]。ECMO 治疗过程中出现的常见并发症包括操作相关并发症、氧合器相关 (或称机械相关) 并发症及患者相关并发症。插管过程中易出现大血管撕裂、血栓形成、导管脱出等问题,ECMO 运行期间也易因氧合器问题而出现膜肺氧合障碍及管路血栓,而患者更易因凝血功能障碍发生出血或者血栓,甚至出现重大脏器的损伤^[7]。

1 ECMO治疗的常见并发症及预防对策

卢桂阳等^[8] 回顾性分析了 ECMO 治疗的 65 例患者,重症加强护理病房 (ICU) 平均住院时间 18 d,治疗过程共出现操作相关并发症 7 例次 (10.8%),机械相关并发症 3 例次 (4.6%),而患者相关并发症中出血 15 例次 (23.1%)、急性肾损伤 39 例次 (60.0%)、院内获得性肺炎 24 例次 (36.9%)。可见凝血功能障碍、急性肾损伤、感染仍然是 ECMO 治疗中的主要并发症。

1.1 凝血功能障碍 (出血或者栓塞)

在 ECMO 治疗的过程中,难以避免机械管路及流动的血液相接触,血流动力学的改变对血液成分进行了破坏,导致血小板凝固形成血栓,或大量微小血栓形成并悬浮于血液当中,出现弥漫性血管内凝血现象,造成栓塞,这也是 ECMO 过程中必须使用抗凝剂 (肝素) 的原因^[9]。出血同样是凝血机制发生异常,也是 ECMO 治疗过程中最常见的并发症。ECMO 期间需全身肝素化也是导致出血的原因之一,为了避免血液凝固,需要常规使用肝素,但这也会导致凝血功能降低、纤溶功能亢进,从而破坏凝血机制;ECMO 机器的长期转流也可能导致出血,长时间的机器运转会增加红细胞的破坏和游离血红蛋白的产生,血浆胶体渗透压也会下降,从而增加出血的风险;插管、吸痰或手术时的组织损伤等因素也可能导致出血^[10]。Nunez 等^[11] 对 2010 年至 2017 年 7 579 例使用静脉-静脉体外膜肺氧合 (VV-ECMO) 治疗的患者进行了调查,发现出血事件与血栓事件的发生率分别为 45.1%

和 54.9%，出血事件比血栓事件对患者死亡率的影响更大，出血的危险因素包括急性肾损伤和 ECMO 前血管加压剂支持，血栓形成的危险因素是体重增加、多部位插管、ECMO 前阻滞和 ECMO 启动时 PaCO₂ 升高，更长的 ECMO 时间、更年轻、更高的 pH 值与出血和血栓形成均有明显相关性。张洋等^[12]对 ECMO 治疗期间的出血部位进行了统计，在所有可能出血的部位（包括黏膜、消化道、颅内及导管）中，导管部位是发生出血频次最高的部位。因此，应尽量减少静脉穿刺或胸腹穿刺等有创性穿刺操作，如无可避免应考虑给穿刺点更长时间的加压止血。颅内出血则是所有出血事件中危害性最大、致死性最高的，对于颅内出血，应尽早筛选其高危因素，如低身体质量指数、抗凝治疗史、脑出血家族史、高血压等。在 ECMO 早期使用 CT 扫描可尽早发现出血，对于风险高的患者，ECMO 转运时不推荐使用抗凝剂，或仅仅使用低剂量抗凝剂^[13]。

在 ECMO 支持治疗期间，应密切观察血小板的变化，保持血小板 $>5 \times 10^9/L$ 的水平，如有偏低倾向应及时补充。近年来，血栓弹力图在患者血液高凝状态的判断中广泛使用，该图包含了凝血过程中的各项指标，可实时记录凝血过程的动态变化，更能反映凝血对于溶栓治疗的真实作用，有利于及早发现患者的凝血功能障碍^[14]。Olson 等^[15]认为，ECMO 支持期间的抗凝治疗应根据是否存在活动性出血与环路血栓的情况而定。在有出血倾向的 24 h 内，可不予治疗，待引流量减少后则可开始给予肝素治疗，并在持续泵入期间监测凝血指标；对于已经存在的出血，可给予出血抑制治疗，如出血无法控制，则考虑在机械通气下终止 ECMO 治疗。

1.2 ECMO 相关感染并发症

在 ECMO 支持期间，存在大量侵入性的操作，如将 ECMO 插管植入血管内、气管插管、有创监测等，这些都增加了患者感染的风险。廖小卒等^[16]发现心脏手术中应用静脉-动脉体外膜肺氧合（VA-ECMO）的患者感染发生率为 40.5%，感染部位由高到低的排名为呼吸道、血行、手术部位、泌尿道，其中尤以呼吸道感染最多，可能与气管插管及呼吸机的应用有关，而血行感染则来源于血管切开、导管植入等操作。王静等^[17]研究了 ECMO 治疗中的病原菌分布，在 132 例感染患者中，共检出病原菌 364 株，其中革兰阴性菌与阳性菌分别有

233 株与 101 株，革兰阴性菌以鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌为主，革兰阳性菌则以甲型链球菌、微球菌和卡他球菌为主，另有真菌 30 株，主要以白假丝酵母菌为主。Wang 等^[18]对引起患者感染的危险因素进行了分析，认为过长的 ECMO 治疗时间、ICU 滞留时间及呼吸机使用时间均有可能导致感染风险增加。需要 ECMO 辅助的患者通常已经长时间使用了呼吸机，这种非自然的通气方式削弱了患者正常的呼吸黏膜屏障，导致呼吸道纤毛运动能力下降，极易受到细菌的侵袭，并在口腔中定植，导致呼吸感染的发生；而在 ECMO 辅助期间，患者的高应激状态，也会导致炎症因子的激发，产生全身炎症反应综合征，此时患者免疫功能下降，感染风险增高。有专家共识认为，在 ECMO 辅助期间，应该积极预防感染，严格无菌化操作与管理，及时监测患者 C 反应蛋白、降钙素原、血常规、体温等指标，及时判断是否发生感染，找出感染部位，并对症使用抗生素^[19]。

1.3 急性肾损伤

急性肾损伤也是在 ECMO 治疗期间容易出现的并发症，有文献报道发生率高达 90%^[20]。治疗前患者心肺功能低下、炎症反应、血液高凝倾向、使用血管活性药物、输入血液制品及其引发的溶血反应、缺血造成的再灌注不足，均有可能对肾脏造成损伤，激发慢性肾脏病，直至引发终末期肾病，进而导致患者死亡^[21]。尽量避免使用肾脏毒性药物，是减轻肾损伤的有效措施。而一旦观察到患者出现少尿现象，则应考虑 ECMO 加超滤技术的使用，及时恢复患者的肾功能。密切监测肾功能指标也十分重要，如患者内环境紊乱始终无法纠正、液体超负荷的情况下，应及早进行连续性肾脏替代治疗（CRRT）^[22]。尽管 CRRT 能确切改善患者急性肾损伤，但目前对于 CRRT 的应用时机仍存在争议。Gaudry 等^[23]的 1 项 meta 分析中纳入 9 篇 1 879 例早期 CRRT 与推迟 CRRT 临床结局的对照研究，结果显示，二者对于急性肾损伤患者短期内死亡率的影响无明显差异。但由于该 meta 分析仅仅纳入了死亡率结局指标，因此证据等级仍然不高。另有研究认为在行 ECMO 辅助治疗后并发急性肾损伤的早期，同步启动 CRRT 可以促进肾功能恢复，减少液体超负荷，降低肾脏不良风险发生率，改善患者预后^[24]。但此结论仍然需要更多对照研究予以支持。目前临床医师普遍认为，应在全面评估患者病

情的前提下,同时考虑液体超负荷及患者代谢紊乱程度,进而决定是否行 CRRT。

1.4 神经系统并发症

在 ECMO 治疗期间,血流活动的改变会削弱颅内血管自动调节功能,易引起颅内低灌注损伤或缺血性损伤,血液高凝倾向及抗凝过程也容易引起颅内血栓或出血,从而引发脑卒中、脑死亡、癫痫等神经系统并发症,此外,低血糖、使用抗凝药物、长时间机械通气、高龄等均是引发神经系统并发症的危险因素^[25]。Cho 等^[26]回顾性调查 310 个 ECMO 中心 10 342 例采用 VA-ECMO 治疗的患者,发现有 3.9% 的患者经历过缺血性脑卒中,2.2% 的患者经历过出血性脑卒中,而出现任何一种脑卒中,都将显著增加患者死亡的风险。因此,对于辅助过程中的神经系统并发症,应积极采取预防措施,及时通过 CT、超声、脑电图、血清标志物等手段,对颅内血管通路及病变进行监测,同时密切关注患者的血压波动、瞳孔大小,及时判断神经系统并发症的发生,如出现脑出血,则应在停止抗凝的前提下,暂停 ECMO 辅助,必要时可考虑行外科手术将凝血块清除^[27]。尽管临床总结出了不少针对性的预防措施,但目前对于 ECMO 辅助过程中的神经系统并发症仍然缺乏规范化的应对指南,如无标准化的脑神经功能监测次数、方法、时机,无准确的神经功能缺损评估方法,镇静类、骨骼肌松弛类药物是否有利于缓解神经系统并发症等。因此,ECMO 辅助期间神经系统并发症的治疗与应对措施,仍然有待进一步探讨。

1.5 肢体缺血

肢体缺血也是 ECMO 辅助治疗中常见并发症^[28]。在前述卢桂阳等^[8]的研究中,65 例 ECMO 患者中 10 例(15.4%)发生远端肢体缺血。患者肢体缺血可能与凝血及血栓形成机制有关,也可能与 ECMO 插管管径过宽有关,血流量过少无法抵达肢体远端造成肢体缺血,在严重程度下可能导致远端肢体缺血性坏死,并出现坏疽,而不得不截肢。放置下肢远端灌注管可有效减少下肢远端肢体缺血的发生率。郭剑等^[29]对 2014 年至 2017 年行 ECMO 的 22 例患者常规放置远端灌注管,而 2017 年至 2019 年的 5 例患者不放置远端灌注管,结果前组患者仅 3 例出现肢体肿胀,经调整后好转,而后组患者 3 例出现肿胀,2 例出现花斑,前者肢体异常发生率低于后者,这说明放置下肢远端灌注

管,确切性的能够使患者受益。张晓玲等^[30]认为,通过下肢灌注评估表发现早期肢体缺血征象后,再放置下肢远端灌注管,可降低 ECMO 运行期间血流感染与渗血发生率,是更为安全有效的处理办法。

1.6 其他并发症

除上述并发症以外,ECMO 辅助期间还可能出现菌血症、高胆红素血症、溶血等并发症。溶血表现为血浆游离血红蛋白水平上升、血红蛋白尿、贫血等症状,与管道扭曲、负压过大、流量设定过大、管道内血栓形成等因素有关,如发生溶血现象,应及时查找原因,更换离心泵头及管路,行利尿及尿液碱化等治疗措施^[31]。机械相关或者管道相关的并发症也时有发生,机械相关并发症与 ECMO 设备管理不善所造成的设备故障有关,常见的有管路膜肺血栓、接头裂开、氧合器渗漏导致的膜肺氧合能力下降,前二者在临床中已经十分少见,但 ECMO 在长时间的运转下,其膜肺的稳定性呈下降趋势,氧合功能也逐步下降,当氧合器无法承担其所要求的负荷时,则可能出现渗漏。因此,对于长期使用 ECMO 的患者,应及时更换氧合器,防止 ECMO 达不到理想的氧合效果^[32]。

2 小结

ECMO 本身属于有创辅助治疗方式,其并发症发生率较高,需要临床引起足够重视。但是临床对于一些并发症的处理仍然缺乏标准及指导(如神经系统并发症),而一些机械管道相关的并发症,与操作流程不合格、设备管理不完善、标准执行不到位有关,这需要在今后的研究与探讨中逐步完善。在并发症的预防方面,需要临床医生掌握足够的经验,提高预见及循证能力,及时有效阻断并发症的发生,提升 ECMO 辅助治疗的安全性。

参 考 文 献

- [1] Wong MJ, Bharadwaj S, Galey JL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pregnant and postpartum patients[J]. *Anesth Analg*, 2022, 135(2):277-289.
- [2] Ostadal P, Rokytá R, Karasek J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in the therapy of cardiogenic shock: results of the ECMO-CS randomized clinical trial[J]. *Circulation*, 2023, 147(6):454-464.
- [3] El Sibai R, Bachir R, El Sayed M. ECMO use and mortality in adult patients with cardiogenic shock: a retrospective observational study in U.S. hospitals[J]. *BMC Emerg Med*, 2018, 18(1):20.
- [4] Appelt H, Philipp A, Mueller T, et al. Factors associated with hemolysis during extracorporeal membrane oxygenation

- (ECMO)-comparison of VA-versus VV ECMO[J]. PLoS One, 2020, 15(1):e0227793.
- [5] 罗建宇, 吕光宇, 刘美琼, 等. 体外膜肺氧合并症发生情况及影响患者预后的因素分析[J]. 广西医学, 2022, 44(7):700-705.
- [6] 通耀威, 王于强, 周旺涛, 等. 静脉-静脉体外膜肺氧合支持治疗对体外循环心脏手术后难治性低氧血症患者预后的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(4):380-384.
- [7] 王宁夫. 体外膜氧合器使用中严重并发症的防治[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(6):431-433.
- [8] 卢桂阳, 徐颢, 宁耀贵, 等. 综合ICU中成人体外膜肺氧合并症及对预后的危险因素分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28(6):697-701.
- [9] Rao P, Khalpey Z, Smith R, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock and cardiac arrest[J]. Circ Heart Fail, 2018, 11(9):e004905.
- [10] 郭兰骐, 刘松桥, 常炜, 等. 体外膜氧合患者并发症及其预后相关性分析[J]. 现代医学, 2022, 50(10):1227-1231.
- [11] Nunez JI, Gosling AF, O'Gara B, et al. Bleeding and thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an ELSO registry analysis[J]. Intensive Care Med, 2022, 48(2):213-224.
- [12] 张洋, 邓磊, 冯璇璘, 等. 体外膜肺氧合治疗中不同抗凝策略与并发症的分析[J]. 中国急救医学, 2021, 41(7):630-634.
- [13] 张毅, 郑继翠, 赵瑞, 等. 体外膜肺氧合术后并发颅内出血的治疗总结[J]. 中华小儿外科杂志, 2020, 41(1):39-41.
- [14] 祁妙华, 胡晓婧, 曾龙宏. 血栓弹力图对急性型DIC患者诊断价值[J]. 中国输血杂志, 2018, 31(4):391-393.
- [15] Olson SR, Murphree CR, Zonies D, et al. Thrombosis and bleeding in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) without anticoagulation: a systematic review[J]. ASAIO J, 2021, 67(3):290-296.
- [16] 廖小卒, 李斌飞, 孙各琴, 等. 体外膜肺氧合应用于心脏手术后支持治疗的医院感染分析[J]. 岭南心血管病杂志, 2018, 24(2):165-168.
- [17] 王静, 熊莹, 施颖, 等. 成人心脏术后患者体外膜肺氧合治疗相关医院感染的危险因素及病原学分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1):38-43.
- [18] Wang J, Wang LS, Jia M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation-related nosocomial infection after cardiac surgery in adult patients[J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2021, 36(6):743-751.
- [19] Biffi S, Di Bella S, Scaravilli V, et al. Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention[J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 50(1):9-16.
- [20] Mou ZX, Guan TJ, Chen L. Risk factors of acute kidney injury in ECMO patients: a systematic review and meta-analysis[J]. J Intensive Care Med, 2022, 37(2):267-277.
- [21] 黄金梦, 刘小军, 苑扬, 等. 心脑血管疾病患者静脉-动脉体外膜肺氧合联合连续性肾脏替代治疗后总胆红素水平变化及其与预后的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(10):53-57.
- [22] 高梅, 阎磊, 邵凤民, 等. 连续性肾脏替代治疗在应用体外膜肺氧合并急性肾损伤患者中作用的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(5):521-523.
- [23] Gaudry S, Hajage D, Benichou N, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials[J]. Lancet, 2020, 395(10235):1506-1515.
- [24] Redant S, Barbance O, Tolwani A, et al. Impact of CRRT in patients with PARDS treated with VV-ECMO[J]. Membranes (Basel), 2021, 11(3):195.
- [25] 席绍松, 朱英, 刁孟元, 等. 心搏骤停后接受静脉动脉体外膜肺氧合支持患者的神经系统并发症分析[J]. 中国现代医生, 2020, 58(28):34-40.
- [26] Cho SM, Canner J, Chiarini G, et al. Modifiable risk factors and mortality from ischemic and hemorrhagic strokes in patients receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: results from the extracorporeal Life support organization registry[J]. Crit Care Med, 2020, 48(10):e897-e905.
- [27] 苗明月, 张琳琳, 周建新. 体外膜肺氧合相关中枢神经系统并发症及防治策略[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(6):956-960.
- [28] Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, et al. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation[J]. Crit Care Resusc, 2013, 15(3):172-178.
- [29] 郭剑, 卢安东, 苗莉霞, 等. 经股动静脉体外膜肺氧合下肢并发症的防治及管理策略[J]. 中国体外循环杂志, 2019, 17(1):22-25.
- [30] 张晓玲, 陈琨, 徐晓, 等. 基于下肢灌注评估表置入远端灌注导管与预防性置入远端灌注导管在ECMO中的疗效比较[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(12):1484-1490.
- [31] 吕琳, 高国栋, 胡金晓, 等. 体外膜肺氧合支持中发生严重溶血的危险因素及结局: 一项5年的单中心回顾分析[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(6):518-522.
- [32] 莫红平, 周逸, 林叶青, 等. 1例禽流感患者行体外膜肺氧合后凝血异常的护理[J]. 中华护理杂志, 2020, 55(10):1560-1563.

(收稿:2023-04-22 修回:2023-09-20)

(本文编辑:洪玮)