

## 综 述

## 体外生命支持系统在急危重症患者救治中的应用进展

许天祥<sup>1,2</sup>, 王晓霞<sup>1,3</sup>, 嵇 武<sup>1</sup>

1. 南方医科大学 南京临床学院(南京军区南京总医院), 解放军普外科研究所, 南京 210002; 2. 内蒙古自治区人民医院 肿瘤中心, 呼和浩特 010017; 3. 内蒙古自治区人民医院重症医学科, 呼和浩特 010017

[摘要] 随着体外心肺支持系统、体外肾替代支持治疗、人工肝替代支持治疗等技术的不断发展, 体外生命支持在围手术期及急危重症患者救治中的作用越来越受到重视。机器的小型化和科技的创新使得生命支持系统从手术室转移至床旁, 再发展成为便携式、移动式生命支持系统。在生命支持系统的帮助下, 院前急危重症患者转运或转诊成为可能。该文就体外生命支持系统在急危重症患者替代救治中的应用及其展望进行综述。

[关键词] 体外生命支持系统; 体外膜肺氧合; 连续性肾替代治疗; 人工肝支持系统

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2016.05.028 [中图分类号] R619.9 [文献标志码] A

## Progress of extracorporeal life support system in treatment of critical patients

XU Tian-xiang<sup>1,2</sup>, WANG Xiao-xia<sup>1,3</sup>, JI Wu<sup>1</sup>

1. Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA Research Institute of General Surgery, Southern Medical University, Nanjing 210002, China; 2. Center of Tumor, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China; 3. Intensive Care Unit, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China

[Abstract] With the development of cardiopulmonary support system, continuous renal replacement therapy, and artificial liver support system, the roles of extracorporeal life support in treating patients in the perioperative period or critical patients are attracting more and more attention. The miniaturization of machines and technology innovations make life support systems run from operating rooms to the bedside and become portable and mobile. With the help of life support systems, it is possible for pre-hospital critical patients to be transported or transferred. This paper reviews applications and prospects of extracorporeal life support systems for the treatment of critical patients.

[Key words] extracorporeal life support; extracorporeal membrane oxygenation; continuous renal replacement therapies; artificial liver support system

各种原因引起的急危重症死亡率均很高。近年来, 随着医学技术及体外支持系统的发展, 院前现场救治、转运及救治方法的进步, 替代治疗的应用, 使得一些急危重症患者的救治成功率明显提高。本文就体外生命支持(extracorporeal life support, ECLS)系统在急危重症患者中的替代救治及展望进行综述。

## 1 ECLS 的发展

目前, 用于 ECLS 技术的种类繁多。国内外部分

学者将体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)称为“体外生命支持系统”。国外有学者提出, ECLS 是用来描述临时支撑心脏或肺功能的体外机械装置<sup>[1]</sup>。笔者认为广义的 ECLS 应该包括体外心肺支持系统、体外肾替代治疗技术、体外肝替代治疗技术。

1953 年, 心肺机的首次成功使用, 为以后心血管外科的发展及心肺机的应用奠定了基础<sup>[2]</sup>。1965 年, Rashkind 等使用股动静脉分流氧合器; 1976 年, Bartlett 等在新生儿首次成功使用床边心肺机; 1998

[基金项目] 军队“十二五”重大项目(AWS11J003); 南京军区装备部重大课题(12Z007)(Project in “the 12th Five-Year” Plan of PLA, AWS11J003; Project of Nanjing Military Armament Department, 12Z007)。

[作者简介] 许天祥(1983—), 男, 主治医师, 博士生; 电子信箱: 122784509@qq.com。

[通信作者] 嵇 武, 电子信箱: jiwuwip@hotmail.com。

年,雷根斯堡医学中心首次报道成功使用无泵体外膜肺。为了更好地普及 ECLS 系统知识和建立登记 ECLS 患者的数据库,1989 年美国成立了体外生命支持组织(Extracorporeal Life Support Organization, ELSO),到 2012 年注册使用 ECLS 的患者达 53 190 例<sup>[3]</sup>。ECLS 在新生儿中的应用较成人早,且例数多。2009 年,H1N1 流感使得 ECLS 在成人中的使用引起关注<sup>[4]</sup>。机器的小型化和进一步的技术创新使体外循环系统可以在手术室外使用,这为突然心肺衰竭的患者提供了极大的便利。这些患者不仅能得到立即有效的心肺支持,也使危重症患者转运转诊成为可能。

## 2 体外心肺支持治疗

ECMO 的实质是新型心肺机,其基本构件包括血管内插管、连接管、动力泵、氧合器、供氧管、热交换水箱及监测系统。在患者清醒状态下行深静脉及动脉置管,深静脉血液经过 ECMO 气体交换,排除二氧化碳,吸收氧气,变成氧浓度高的血液,在离心泵的推动下返回到静脉(V-V 通路,呼吸支持),也可经过血泵返回动脉(V-A 通路,心肺支持)。其与呼吸机相比,无需依赖肺的气体交换(在肺功能严重受损时,呼吸机可能加重肺损伤,最终形成恶性循环),通过 ECMO 气体交换,使肺处于休息状态,为疾病诊断和治疗起到桥梁作用。在治疗难治性心力衰竭时,其保证血液氧浓度的同时,可减少强心药物的用量及降低心肌耗氧量,改善全身灌注,为心功能和肺功能的恢复赢得宝贵时间。许多心力衰竭患者,经 ECMO 抢救而存活<sup>[5]</sup>。

随着人们对 ECMO 认识 and 管理的逐渐深入,ECLS 越来越多地用于传统治疗失败的危重症患者。目前,国内外尚无一致的适应证,主要用于心肌梗死、急诊心源性休克<sup>[6]</sup>、各种原因引起的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)<sup>[7]</sup>、心脏移植及肺移植前后“保驾护航”<sup>[8-9]</sup>、成年人创伤及休克<sup>[10]</sup>、中毒抢救、小儿心力衰竭或呼吸衰竭、先天疾病<sup>[11]</sup>。2012 年,Sakamoto 等<sup>[6]</sup>报道,为了解决常规治疗难以纠正的血流动力学问题而接受 ECLS 的 98 例急性冠脉综合征(ACS)患者,其中 34 例处于心源性休克而置入 ECLS 提供血流动力学支持,虽然 ACS 患者仍有较高的死亡率,但结果显示 ECLS 可改善 ACS 预后,提高出院率。然而,血管成形术不成功、在接受 ECLS 之前无生理电活动或心跳停止,以及与使用 ECLS 有关的并发症是影响 ACS 患者 ECLS 救治成功的因素。笔者认

为,在无生理电活动或心跳停止之前提早使用 ECLS,可能提高 ACS 患者的出院率及救治成功率。2015 年,Biscotti 等<sup>[12]</sup>报道了 100 例患者在生命支持系统帮助下,均成功放置了 ECMO,且成功转运至 ECMO 中心。可见,在专业团队严格遵守管理制度的前提下,ECMO 运输可以安全和可靠地实施。

移动式生命支持系统是未来迫切需要的技术,可为患者院前抢救及转运提供服务,可能提高院前急危重症患者的救治率。2012 年,Bonacchi 等<sup>[10]</sup>报道,应用 ECLS 的 18 例成年创伤患者中,有 4 例 ECLS 对于保持足够的血流和灌注无作用,14 例患者通过 ECLS 支持在心脏指数、平均动脉压、血乳酸浓度、动脉血氧分压、动脉血二氧化碳分压和 pH 值上有显著改善。该结果提示,当常规治疗无效时,ECLS 似乎是挽救严重创伤患者有价值的选择。ECLS 可作为安全、有效地提供血液动力学支持和血气交换的设备。2015 年,Swol 等<sup>[13]</sup>使用 ECLS 为 5 例肺栓塞心脏骤停患者行心肺复苏,最终 2 例患者脱离 ECLS 成功出院,1 例患者脑死亡成为器官捐献者,2 例救治无效死亡。在肺栓塞时静脉动脉插管可行的前提下,心脏骤停期间应积极建立 ECLS 行心肺复苏。ECLS 有望成为肺栓塞患者的救治措施。

ECLS 主要禁用于不能实施全身抗凝、存在无法控制的出血、严重溶血、患有其他终末期疾病如恶性肿瘤、本身存在中到重度慢性肺部疾病、无法治疗的败血症性休克、中枢神经损伤、存在严重的免疫功能低下而预计 ECMO 不能使其获得较好的生命质量的患者。

尽管 ECMO 在循环支持方面的作用越来越受到人们重视,但其并发症制约其发展<sup>[14]</sup>。主要并发症有插管部位出血、手术部位出血、心包填塞、感染、机械故障、神经系统并发症(颅内出血)、急性肺水肿、肾功能衰竭。中空纤维膜氧合和离心泵的出现有望减少机械引起的并发症,改善患者的预后。随着置管技术、纳米技术、生物人工膜技术以及其他工程技术的不断发展,人们对 ECMO 认识的逐渐深入,操作技术的日趋娴熟,ECMO 的并发症将越来越少。

## 3 体外肾替代支持治疗

1960 年,美国 Scribner 等提出并使用连续性血液净化治疗的概念。1977 年,第一个简单的体外血液环路清除毒素的液体“超滤液”诞生。1977—1979 年,美国 Kratnef 和 Bamauer-Bichoff 等先后利用连续动静脉血液滤过(continuous arterio-venous hemofiltration,

CAVH)技术及连续静脉-静脉血液滤过技术抢救急性肾衰竭,标志着连续性肾替代治疗(continuous renal replacement therapies, CRRT)的正式诞生。CRRT在稳定的血流动力学状态下,通过对流、吸附和弥散可持续、缓慢、等渗地清除水和溶质,以减轻脏器的损害。CRRT有效克服了常规血液透析容易导致的透析低血压、血液循环不良及贫血等难以进行血液透析的问题,更加适用于老年患者、严重高分解代谢及需静脉高营养疗法的患者。2012年,Douthitt等<sup>[15]</sup>关于原位肝移植围手术期使用CRRT的研究表明,围手术期特别是术中使用的CRRT,可以潜在地改善原位肝移植患者的预后。2015年,Fang等<sup>[16]</sup>关于CRRT治疗ARDS的研究表明,CRRT可能通过降低血清中及支气管肺泡灌洗液中的转化生长因子的水平,改善ARDS患者临床预后。2014年,Chen等<sup>[17]</sup>对80例重症监护室中多器官功能损伤患者的临床资料进行分析,结果显示CRRT可有效控制氮质血症,有利于重症急性肾衰竭或伴有多脏器功能障碍的救治。在药物中毒、败血症和心力衰竭等危急重症患者的治疗中使用CRRT,也取得了很好的效果<sup>[18]</sup>。

有研究<sup>[19]</sup>表明,ECMO在治疗心脏衰竭过程中可引起败血症、加重溶血、激活补体系统,以及由于大量输血和逆行的非动脉反流增加左心室后负荷,其中大多数发展为急性肺水肿,最终导致急性肾功能衰竭。这种形式的急性肾功能衰竭,尽管血清肌酐和尿素氮水平低,但是可引起全身性水肿和液体负荷过重,并迅速恶化而死亡。2003年,Yap等<sup>[20]</sup>的一项前瞻性研究表明,ECMO和CRRT联合使用可作为临时替代治疗与心脏移植之间的“桥梁”,降低单独使用ECMO的死亡率。2013年,Santhanakrishnan等<sup>[21]</sup>设计及应用能同时满足ECMO和CRRT的氧合膜泵,提高了液体输送效率,同时降低了液体输送的误差,为今后研制能够满足多个脏器替代治疗的一体机提供了技术支持。

#### 4 人工肝替代支持治疗

1950年,Merrill首次用非生物型人工肝对肝功能衰竭患者进行血液净化治疗。人工肝支持系统根据材料类型分为非生物型、生物型和混合型。非生物型系统包括血液透析、血液滤过、血液灌流、血浆置换(plasma exchange, PE)、血液透析滤过(hemodiafiltration, HDF)。20世纪90年代,由德国罗斯托克大学肝脏病研究中心开发研制出的人工肝系统

MARS(molecular adsorbent recirculating system),在白蛋白透析的基础上,采用特殊的纤维膜滤过,选择性清除血液中与白蛋白结合的水溶性毒性物质,体内的原有白蛋白及与其他蛋白结合的各种有益物质,包括激素、生长因子等则丢失较少。普罗米修斯系统(Prometheus)使用能透过白蛋白的Albu-Flow滤器,吸附白蛋白结合毒素,游离的白蛋白能重新进入血液循环,而血细胞和大分子蛋白不能透过。该系统与MARS主要区别在于,MARS需要大量外源性白蛋白,而Prometheus可以节省大量白蛋白。与MARS相似,此类治疗方法主要作用是替代肝脏的解毒功能,但仍缺乏补充蛋白质、凝血因子等对肝脏合成功能的替代作用,治疗效果还有一定局限性<sup>[22]</sup>。PE类似血液净化模式,不仅能去除有害物质,同时补充了凝血因子等生物活性成分。人工肝不仅为肝功能衰竭患者代偿肝脏解毒、稳定内环境、阻断恶性循环提供了可能,也为具有强大再生能力的肝细胞再生提供了条件和赢得了时间。Inoue等<sup>[23]</sup>对12例爆发性肝炎患者联合使用PE与HDF治疗急性肝衰竭,使患者苏醒,预防了脑水肿。该技术可作为肝衰竭到肝移植的理想“桥梁”。将人工肝治疗方法进行联合或序贯应用,相互间取长补短,达到最优化效果,已成为近年来非生物人工肝的发展趋势。

生物型人工肝支持系统由装有人工培养肝细胞的生物反应器和净化装置的体外灌流系统组成,通过反应器内的半透膜与肝细胞进行物质交换与生物作用。其既可解毒,还具有与人类肝脏一样的合成和代谢功能。生物型人工肝支持系统的临床研究仅限于个案报道及少数病例观察,目前仍处于Ⅲ期临床试验阶段<sup>[24]</sup>。生物型人工肝的细胞来源问题是限制其发展的因素。干细胞可解决细胞来源这一问题,一旦获得突破,生物型人工肝将很有可能成为肝衰竭可靠的治疗方法。

#### 5 展望

综上所述,在国外大型危重症和心肺疾病医疗中心,ECLS在临床急危重症患者的救治中已得到较为普遍的应用,且取得了良好的效果。在我国,ECLS起步较晚,但近年来发展迅速。该技术代表一个医院,甚至一个地区急危重症患者的救治水平。对于急危重症患者,在常规治疗方法无法奏效时,应尽早考虑器官的体外替代或支持治疗。这种体外的器官功能替代或支持治疗,不仅能为重症患者的救治争取宝贵的时间,同时还能减少受损脏器的负担,让其

得到充分“休息”,有利于其功能的恢复。随着体外支持系统的发展,对于围手术期重要脏器功能障碍以及各种原因导致的术中、术后严重并发症,ECLS将进一步提高其救治成功率。

目前,所研制的生命支持系统均为单一的器官支持或替代治疗。随着转化医学的研究深入,计算机信息技术、自动控制技术、新型材料技术、纳米技术、生物人工膜技术以及其他医学工程技术的发展在医学领域的不断推广应用,ECLS将向系统操作相对简便、小型化、自动化模块建设、接近人体生理、集成多种器官功能联合支持技术、移动式、便携式的趋势发展。同时,为了更加安全、有效、广泛地使用,并能够满足长期需要生命支持系统的要求,ECLS将被不断改革,朝着操作简单,低容量,集供氧、营养、解毒及代谢为一体的方向发展。随着同时能够满足ECMO、CRRT膜氧合泵的研制成功,一种同时能够满足心、肺、肾及肝等重要脏器功能支持的多功能一体化ECLS系统也将有望研制成功。随着现场使用V-V ECLS的出现,使得在急性恶性事件发生后迅速开始心、肺、肾、肝等重要脏器的生命支持成为可能。如果能够研制一种设备齐全的移动式ECLS系统,则能够为院前危急重症患者及时有效的救治提供便利,减少院前死亡的发生,对于急危重症患者院前急救、院际转诊途中的救治具有重要的意义<sup>[25-27]</sup>。ECLS治疗将在我国医学领域中广泛地发挥作用。

## [参考文献]

- [1] Lewandowski K. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure[J]. Crit Care, 2000, 4(3): 156-168.
- [2] Bartlett RH. Extracorporeal life support for cardiopulmonary failure[J]. Curr Probl Surg, 1990, 27(10): 621-705.
- [3] Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, et al. Extracorporeal life support organization registry report 2012[J]. ASAIO J, 2013, 59(3): 202-210.
- [4] Ventetuolo CE, Muratore CS. Extracorporeal life support in critically ill adults[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(5): 497-508.
- [5] Wiebke S, Georg M, Tim K, et al. Cardiac awake extracorporeal life support bridge to decision? [J]. Artif Organs, 2015, 39(5): 400-408.
- [6] Sakamoto S, Taniguchi N, Nakajima S, et al. Extracorporeal life support for cardiogenic shock or cardiac arrest due to acute coronary syndrome[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 94(1): 1-7.
- [7] Finney SJ. Extracorporeal support for patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Eur Respir Rev, 2014, 23(133): 379-389.
- [8] Barth E, Durand M, Heylbroeck C, et al. Extracorporeal life support as a bridge to high-urgency heart transplantation[J]. Clin Transplant, 2012, 26(3): 484-488.
- [9] Davide C, Silvia C, Sara F, et al. Extracorporeal life support as bridge to lung transplantation: a systematic review[J]. Crit Care, 2015, 19(1): 2-10.
- [10] Bonacchi M, Spina R, Torracchi L, et al. Extracorporeal life support in patients with severe trauma: an advanced treatment strategy for refractory clinical settings[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 145(6): 1617-1626.
- [11] Ereik E, Haydin S, Onan B, et al. Extracorporeal life support experiences of a new congenital heart center in Turkey[J]. Artif Organs, 2013, 37(1): E29-E34.
- [12] Biscotti M, Agerstrand C, Abrams D, et al. One hundred transports on extracorporeal support to an extracorporeal membrane oxygenation center[J]. Ann Thorac Surg, 2015, 100(1): 34-39.
- [13] Swol J, Buchwald D, Strauch J, et al. Extracorporeal life support (ECLS) for cardiopulmonary resuscitation (CPR) with pulmonary embolism in surgical patients: a case series[J]. Perfusion, 2016, 31(1): 54-59.
- [14] Ventetuolo CE, Muratore CS. Extracorporeal life support in critically ill adults [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(5): 497-508.
- [15] Douthitt L, Bezinover D, Uemura T, et al. Perioperative use of continuous renal replacement therapy for orthotopic liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2012, 44(5): 1314-1317.
- [16] Fang H, Renhua S, Yin N, et al. Early initiation of continuous renal replacement therapy improves clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Med Sci, 2015, 349(3): 199-205.
- [17] Chen W, Wang J, Feng QL, et al. The treatment of severe and multiple injuries in intensive care unit: report of 80 cases[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(24): 3797-3801.
- [18] Hour BT, Belen C, Zar T, et al. Herbicide roundup intoxication: successful treatment with continuous renal replacement therapy[J]. Am J Med, 2012, 125(8): 1-2.
- [19] Kolla S, Awad SS, Rich PB, et al. Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure[J]. Ann Surg, 1997, 226(4): 544-564.
- [20] Yap HJ, Chen YC, Fang JT, et al. Combination of continuous renal replacement therapies (CRRT) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for advanced cardiac patients[J]. Ren Fail, 2003, 25(2): 183-193.
- [21] Santhanakrishnan A, Nestle T, Moore BL, et al. Design and validation of a diaphragm pump for pediatric CRRT during ECMO[J]. Int J Artif Organs, 2013, 36(12): 892-899.
- [22] Sentirk E, Esen F, Ozcan PE, et al. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: experience in 85 applications[J]. J Clin Apher, 2010, 25(4): 195-201.
- [23] Inoue K, Kourin A, Watanabe T, et al. Artificial liver support system using large buffer volumes removes significant glutamine and is an ideal bridge to liver transplantation [J]. Transplant Proc, 2009, 41(1): 259-261.
- [24] Rafeal B, Maria C, Javier V. Liver support systems: will they ever reach prime time? [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2013, 15(3): 312.
- [25] Chiara L, Serafina V, Adriano P, et al. Extracorporeal life support for out-of-hospital cardiac arrest: part of a treatment bundle [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2015 [Epub ahead of print].
- [26] Michael P, Christoph W, Michael H, et al. The incidence of “load & go” out-of-hospital cardiac arrest candidates for emergency department utilization of emergency extracorporeal life support: a one-year review[J]. Resuscitation, 2015, 91: 131-136.
- [27] Johnson NJ, Acker M, Hsu CH, et al. Extracorporeal life support as rescue strategy for out-of-hospital and emergency department cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2014, 85(11): 1527-1532.

[收稿日期] 2015-06-24

[本文编辑] 吴 洋