

体外膜式氧合治疗成人重症呼吸衰竭推荐意见



扫一扫下载指南全文

中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专业委员会 中华医学会呼吸病学分会危重症医学学组

通信作者:詹庆元,中日友好医院呼吸中心 中日友好医院呼吸与危重症医学科 国家呼吸疾病临床研究中心,北京100029, Email: zhanqy0915@163.com; 孙兵,首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科 北京呼吸疾病研究所 100020, Email: ricusunbing@126.com

【摘要】 本版共识以2014年版共识为基础,对肺休息、体外 CO_2 清除技术(ECCO₂R)、清醒ECMO等新技术与新观念进行了更多的介绍。在应用指征方面,强调无绝对禁忌,团队经验至为重要,需综合多因素考虑,并引入了ECMO预后评分系统以指导把握指征。出血与院内感染的防控是ECMO管理部分的重中之重,所占篇幅较多。新增了ECMO对药物代谢影响及床旁超声的临床应用。最后对未来发展方向进行了简要描述。

基金项目:国家重点研发计划项目(2016YFC1304300, 2018ZX09201013);国家自然科学基金重大项目(81490534);中国医学科学院医学与健康科技创新工程——重大协同创新项目(2018-I2M-1-003);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(2019TX320006)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.09.006

一、背景

体外膜式氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是体外生命支持(extracorporeal life support, ECLS)技术的一种,用于部分或完全替代患者心肺功能,使其得以充分休息,从而为原发病的诊治争取时间^[1]。虽然ECMO在发达国家已成为一项床旁可及的重要生命支持技术,但在国内起步较晚,前期主要应用于心脏病领域,在呼吸衰竭领域的应用则源于2009年新型H1N1流感在国内的流行和重症病例的集中出现。考虑到ECMO是一项成本高昂、技术复杂和并发症较多的生命支持技术,中华医学会呼吸病学分会联合国内有一定应用经验的单位,结合国内实际情况在2014年推出了“体外膜氧合治疗成人重症呼吸衰竭临床操作推荐意见”^[2],这份文件对于及时规范我国ECMO在成人呼吸衰竭领域的应用起到了积极的作用。近年来,国内外ECMO的发展突飞猛进,国内接受ECMO治疗的患者数量及开展ECMO的单位呈爆发式增长。但与国外相比,国内应用ECMO的并发症较多,成功率也较低。为进一步规

范ECMO在成人重症呼吸衰竭中的应用,我们结合近年来的研究成果及国内实际情况对第一版进行了修订。

二、工作原理与治疗作用

(一)工作原理

ECMO通过泵(其作用类似人工心脏)将血液从体内引至体外,经膜式氧合器(其作用类似人工肺,简称膜肺)进行气体交换之后再回输入体内,完全或部分替代心和(或)肺功能,并使心肺得以充分休息。按照治疗方式和目的,ECMO主要有静脉-静脉ECMO(VV-ECMO)和静脉-动脉ECMO(VA-ECMO)两种^[1,3]。VV-ECMO适用于仅需要呼吸支持的患者,VA-ECMO可同时进行呼吸和循环支持。对于呼吸衰竭, VV方式的并发症和病死率略低于VA方式,故最为常用^[4]。近年来,以清除 CO_2 为主要用途的低流量体外 CO_2 清除技术(low-flow extracorporeal CO_2 removal, ECCO₂R)得到了较快发展,但其提供的血流量较低(一般不超过1.5 L/min),主要用于 CO_2 的清除,对氧合仅有轻度改善作用^[5-8]。

1.VV-ECMO:ECMO 引血端(多为股静脉)及回血端(多为颈内静脉)均位于腔静脉内,相当于人工膜肺与患者肺串联,从而使患者动脉血氧含量得以改善^[1],改善程度与以下因素相关:(1)ECMO 血流量;(2)静脉回心血量;(3)再循环血流量:引血端及回血端之间距离过近造成的部分回血端血流再循环至 ECMO 引血端,这种再循环血流会减少经膜肺充分氧合的血液进入肺循环,从而影响氧合;(4)混合静脉血氧饱和度;(5)患者残存肺功能^[9]。尽管 VV-ECMO 不能提供循环支持,但由于其运行中所需正压通气支持压力的降低及冠状动脉氧供的增加,患者的心功能往往也能在一定程度上得以改善。

2.VA-ECMO:通过腔静脉(股静脉或颈内静脉)置管,人工泵将体循环血流引至体外,经膜肺氧合后再经颈动脉或股动脉导管回到体内,相当于膜肺与患者肺进行并联,这种方式与传统的体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)相同。运行过程中的 SaO_2 受到 ECMO 和患者自身心脏功能的共同影响:当左心室不具有射血功能时,患者 SaO_2 完全由 ECMO 回血端血氧饱和度决定;当左心室具有一定射血功能时, SaO_2 由来自 ECMO 和左心室的混合血流血氧含量共同决定。因此当肺功能严重障碍且 ECMO 回血端位于股动脉时,由于左心室射血流的氧含量很低,因而存在上半身(冠状动脉、颅内血管及上肢血管供血区)缺氧的潜在危险。如果患者尚有部分残存肺功能,或者 ECMO 回血端位于主动脉近端,可规避以上风险^[10]。

3.ECCO₂R:该技术是通过体外气体交换装置,将血液中的 CO_2 排出体外的一种生命支持方式,包括静脉-静脉(VV)和动脉-静脉(AV)两种模式^[8]。生理状态下,血液中几乎所有的氧气均由血红蛋白携带,呈现“S”形血氧饱和曲线,而大部分的 CO_2 是以碳酸氢盐的形式溶于血液中,并且呈直线的动力学而无饱和现象。此外, CO_2 因为有更好的溶解性而比氧气更容易从膜肺中弥散出来。1 L 血液中含有约 500 ml 的 CO_2 ,人体 CO_2 的产生率约为 200~250 ml/min,理论上 0.5 L/min 的血流量即可有效清除人体所产生的 CO_2 。因此与传统的 ECMO 需要高血流量相比,目前临床上 ECCO₂R 系统一般应用相对较低的血流量(300~1 500 ml/min)。在 ECCO₂R 系统中,高流量气体产生的弥散梯度成为 CO_2 能够清除的基础,气体流量越大,清除 CO_2 的能力越强。在实际应用过程中, CO_2 的清除还取决于血液 CO_2

的含量以及膜肺的交换功能。因为血流量的限制,对于改善患者氧合作用十分有限。

(二)治疗作用

ECMO 治疗的终点目标是提供相对于常规机械通气更为有效和安全的支持,为诊断和治疗原发病争取更多的时间,最终改善患者的预后。ECMO 有多方面的治疗作用,临床中需要深刻理解 ECMO 的治疗作用(尤如药物的药理作用),综合考虑在不同临床情况下应用 ECMO 可能给患者带来的获益。

1.改善氧合与通气:对于常规呼吸支持手段不能维持足够氧合与通气需求的重症呼吸衰竭,以 ECMO 可以获得部分或完全的呼吸支持,使患者不致于因严重缺氧或 CO_2 潴留而死亡,即所谓的挽救治疗(rescue therapy)。目前大多数 ECMO 患者属于此应用范畴。

2.肺休息:在改善通气与氧合的同时,采用“肺休息”策略(详见后文)对肺修复至为重要。对于挽救 ECMO 治疗的患者,在建立 ECMO 之后应尽快下调潮气量、通气频率等参数以使肺能从常规通气的“工作”状态转换至“休息”状态^[11]。对于以常规通气可以维持相对稳定的通气与氧合,但需要较高的气道压及 FiO_2 者,或合并气压伤者,为减少肺损伤的风险,可给予 ECMO 或 ECCO₂R,同时采用所谓的“超保护通气”,亦可达到肺休息之目的^[12]。随着 ECMO 技术的日益完善与经验的积累,将会有更多这类病例应用 ECMO。

3.减少人工气道及正压通气的应用:清醒 ECMO(Awake ECMO)^[13-17]是指利用 ECMO 替代 IMV,避免人工气道,同时保持患者清醒和自主呼吸的状态,具有明显的临床优势:避免呼吸机相关肺炎(VAP)和呼吸机诱导的肺损伤(VILI)的发生;减少镇静剂的使用,利于进行早期活动;保留自主呼吸能够促进肺通气的均匀分布,并减少呼吸机诱导膈肌功能障碍(VIDD)的发生等。清醒 ECMO 在进一步改善临床预后方面具有潜在的临床应用价值。

三、适应证与禁忌证

应用 ECMO 的目标是改善患者的预后,而影响患者预后的因素是多方面的,因此应综合考虑多种可能影响患者预后的因素从而决定患者是否具有 ECMO 的适应证。通过多因素的 ECMO 预后评分对患者预后进行评估是简便易行的办法。

(一)影响 ECMO 患者预后的因素

1.疾病潜在可逆性:ECMO 作为一种脏器支持

治疗手段,对原发病本身没有直接治疗作用。因此,综合判断原发病的潜在可逆性,同时应综合考虑所在单位及当地对这种疾病的综合诊治能力,这是决定是否行 ECMO 治疗最为重要的先决条件。

2. 原发病的严重程度及进展情况:应对呼吸衰竭严重程度进行较为客观的评估,如测定氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)等。如果患者病情有加重趋势,在优化目前机械通气治疗的情况下仍不能维持满意的通气和(或)氧合,可考虑行 ECMO。

3. 年龄:高龄往往作为一个独立因素与 ECMO 的成功率及病死率相关^[4]。

4. 合并症与并发症:在严重呼吸衰竭的基础之上再合并严重的合并症(如严重免疫力低下、高血压、糖尿病、冠心病、脑血管病、出凝血功能障碍等)及并发症(如多个脏器严重功能不全),将会大大增加治疗的难度,从而显著降低 ECMO 的成功率。

5. ECMO 前机械通气时间:机械通气时间过长(>7~10 d)表明原发病诊治较为困难,或者合并有严重气压伤、呼吸机相关肺部感染或多脏器功能衰竭等并发症,会大大降低 ECMO 的成功率^[4,18]。

6. 肥胖:对于体重>1 kg/cm(身高)或者体重指数(BMI)>45 kg/m²的患者,目前的膜肺所提供的氧供尚难以满足需求。

7. 社会-经济因素:ECMO 的治疗成本较昂贵,并发症较多,因此需要患者家属充分理解治疗的意义、费用及整个过程的困难程度,取得其积极配合,方可最大限度地提高成功率,以避免半途而废,或不必要的医患纠纷。

8. 管理经验与团队建设:一个完整的 ECMO 团队需包括呼吸学科、危重症医学科、外科、超声科、输血科等多个学科的配合,并且能及时到位;而 ECMO 患者的管理涉及全身各个脏器系统,要求相关人员在呼吸、循环、血液、营养、感染等各个领域均有丰富的经验。建议在开始临床应用前进行必要的动物实验与演练。

由于影响 ECMO 患者预后的因素较多,因此通过预后评分的方法评估预后是一种简便易行的办法。目前临床常用的评分包括 PRESERVE (PRedicting dEath for SEvere ARDS on VV-ECMO) 及 RESP (Respiratory ECMO Survival Prediction) 评分(表 1,2)。PRESERVE 评分中 0~2、3~4、5~6 及 >7 分的 6 个月累积生存概率(cumulative probabilities of survival)分别是 97%、79%、54% 及 16%。RESP 按危险分层(I~V 级)的住院生存率

预测分别为 92%、76%、57%、33% 及 18%(表 3)。

表 1 PRESERVE 评分

参数	评分
年龄(岁)	
<45	0
45~55	2
>55	3
BMI>30 kg/m ²	-2
免疫功能受损 ^a	2
SOFA>12 ^b	1
机械通气>6 d	1
ECMO 前无俯卧位通气	1
PEEP<10 cmH ₂ O	2
平台压>30 cmH ₂ O	2
总分 ^c	0~14

注: BMI: 体重指数; SOFA: 脓毒症相关器官衰竭评估; ECMO: 体外膜式氧合; PEEP: 呼气末正压; ^a免疫功能受损包括血液系统恶性肿瘤、实体器官移植后、大剂量或长期使用皮质类固醇和(或)免疫抑制剂,或人体免疫缺陷病毒感染; ^bSOFA 评分优于 SAPS II (简化急性生理评分,不包括年龄部分),可更简单地在床边进行评估; ^c评分越高,ICU 出院后 6 个月内病死率越高;将 PRESERVE 评分为 -1 和 -2 的转换为 0 分以进行简化; 1 cmH₂O=0.098 kPa

(二) 禁忌证

以下因素应视为 ECMO 禁忌证: 导致呼吸衰竭的原发病不可逆; 严重脑功能障碍; 有应用肝素的禁忌, 如严重凝血功能障碍, 近期颅内出血, 对肝素过敏, 肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombopenia, HIT)等; 高通气支持水平[气道平台压>30 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa), $\text{FiO}_2>0.8$]应用大于 7~10 d; 血管病变限制通路的建立; 高龄(>80 岁); BMI>45 kg/m²; PRESERVE 评分>7 分, 或 RESP 危险分层为 IV~V 级。ECMO 没有绝对禁忌证, 团队的经验及与患者家属的沟通有时候是决定性的。

(三) 不同疾病所致呼吸衰竭的 ECMO 指征

1. ARDS: 挽救治疗参考标准: 采用肺保护性通气(潮气量为 6 ml/kg, PEEP≥10 cmH₂O)并且联合肺复张、俯卧位通气和高频振荡通气等处理, 在吸纯氧条件下, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2<100$ mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 或肺泡-动脉氧分压差 [$\text{P}_{(\text{A-a})}\text{O}_2$] > 600 mmHg; 或通气频率>35 次/min 时 pH 值<7.2 且平台压>30 cmH₂O; 年龄<65 岁; 机械通气时间<7 d; 无抗凝禁忌^[19]。最近发布的 EOLIA 研究采用如下标准: 如果无禁忌证, 且满足以下之一即可考虑应用 ECMO: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2<50$ mmHg 超过 3 h; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2<$

表2 体外膜式氧合(ECMO)启动时的RESP评分

参数	评分
年龄(岁)	
18~49	0
50~59	-2
≥60	-3
免疫功能受损	-2
ECMO启动前的机械通气时间	
<48 h	3
48 h~7 d	1
>7 d	0
急性呼吸衰竭诊断分组(只选一组)	
病毒性肺炎	3
细菌性肺炎	3
哮喘	11
创伤与烧伤	3
吸入性肺炎	5
其他急性呼吸衰竭	1
诊断为非呼吸和慢性呼吸衰竭	0
中枢神经系统功能障碍	-7
急性(非肺部)感染相关	-3
ECMO启动前使用神经肌肉阻断剂	1
ECMO启动前使用一氧化氮	-1
ECMO启动前使用碳酸氢盐	-2
ECMO启动前曾发生心脏骤停	-2
PaCO ₂ (mmHg)	
<75	0
≥75	-1
吸气压峰值(cmH ₂ O)	
<42	0
≥42	-1
总分	-22~15

注:“免疫功能受损”是指血液恶性肿瘤、实体器官移植后、人体免疫缺陷病毒感染和肝硬化;“中枢神经系统功能障碍”是指合并有神经系统外伤、卒中、脑病、脑栓塞、癫痫和癫痫综合征;“急性(非肺部)感染相关”是指另一种不涉及肺部的细菌、病毒、寄生虫或真菌感染;ECMO:体外膜式氧合;1 cmH₂O=0.098 kPa, 1 mmHg=0.133 kPa

80 mmHg 超过 6 h;或动脉血 pH 值<7.25 并伴有 PaCO₂>60 mmHg 超过 6 h^[20]。对于具有气压伤高风险或有明显 CO₂潴留的患者,可采用 ECCO₂R 有效降低平台压和潮气量或 CO₂水平,并改善右心功能^[6-7]。

2. 肺移植:在术前,ECMO 不但可以维持受体在等待肺源过程中的通气与氧合,还可应用清醒 ECMO 以避免气管插所带来的肺部感染等相关并发症,保证术前康复锻炼,提高移植的成功率^[13-14,21]。在术中,在行单肺通气不易维持通气和

氧合,或阻断一侧肺动脉时肺动脉压力急剧升高致严重血流动力学障碍时,可采用 ECMO 可保证手术顺利进行,从而避免体外循环(CPB)。在术后,因严重再灌注肺水肿、急性排斥、感染或手术并发症致严重呼吸衰竭,也可采用 ECMO 进行支持^[22-24],而对于有严重肺动脉高压的患者术后应用 VA-ECMO 有利于左心功能的逐渐恢复^[25]。

表3 按危险分层的住院生存率预测

呼吸监测总分	危险分层	生存率(%)
≥6	I	92
3~5	II	76
-1~2	III	57
-5~-2	IV	33
≤-6	V	18

3. 慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺):病例对照研究表明,ECCO₂R 可使大部分无创通气失败,需要有创通气的重症慢阻肺避免插管,并有可能降低住院病死率^[26-29]。此外,有应用 ECCO₂R 成功为接受 IMV 的慢阻肺患者脱机的报道^[26]。但应用 ECCO₂R 避免慢阻肺急性加重插管或辅助撤机的资料很少,其指征尚不明确,需要更深入的研究。

4. 支气管哮喘:哮喘患者的 ECMO 成功率高达 79.3%(23/29)^[4]。对于平台压>35 cmH₂O 同时伴有严重呼吸性酸中毒(pH 值<7.1),或血流动力学难以维持者,若无 ECMO 禁忌,可积极行 ECMO 或 ECCO₂R^[30-32]。

5. 肺动脉栓塞:对于伴有严重血流动力学障碍而又不宜常规溶栓者,或者需要手术迅速解除梗阻者,行 VA-ECMO 可以迅速降低右心负荷,稳定血流动力学,并改善氧合^[33-36]。

四、ECMO 的建立

(一) 建立前的准备

1. 环境准备:ICU 床旁置管需有足够的操作空间,限制人数,避免感染。

2. 患者准备:穿刺部位双侧备皮,以便在一侧置管失败时可更换至对侧。颈内静脉穿刺部位可剃除局部或全部头发,便于穿刺前消毒及置管后护理。股静脉穿刺部位皮肤准备范围从脐到膝盖水平。监测患者术前 APTT 或 ACT,了解凝血功能,为穿刺置管中肝素负荷量及置管后维持量提供参考。为预防导管相关血流感染,穿刺置管时应建立最大无菌屏障,无菌铺单须完全覆盖患者及床单位,穿刺前应充分吸痰、固定导管,保证足够的静脉通路

并延长静脉通路,以便置管过程中给药(肝素、血管活性药等)时不会影响操作区域。

3. 管路预充:使用生理盐水预充管路,因管路及膜肺有肝素涂层,不需要使用肝素盐水预充。如患者存在严重低血容量,为避免引血造成严重低血压,可在预充后使用血浆、白蛋白或其他胶体液灌满管路。预充时即开启水箱预热,避免大量低温预充液短时间进入体内导致低体温的发生。

4. 仪器、物品准备:准备好穿刺置管所用所有用物,准备所需仪器设备(ECMO 主机、手摇泵、水箱、氧源等)、抢救设备及药物。备好血管切开包,以便在穿刺置管不成功时随时改切开置管。可建立用物准备核查单及用物车,便于快速、全面的准备。

5. 备血:常规准备 800 ml 悬浮红细胞、400~800 ml 血浆或相应容量负荷的液体。ECMO 开机运行前,应提前补充悬浮红细胞和胶体,以避免或减少开机后血容量减少而出现的低血压状态。

(二) 血管通路的选择

VV-ECMO 引血端的静脉插管通常选择经股静脉置入,回血端经颈内静脉置入(优先选择右侧)。VA-ECMO 引血端静脉插管和 VV-ECMO 相同,回血端通常选择在同侧或对侧股动脉。VA-ECMO 股动脉插管侧可同时放置合适口径的远端灌注管,增加下肢远端血液供应,预防下肢严重缺血发生^[37-38]。为提高血管内置管的安全性,在选择血管通路时建议常规应用床旁超声进行血管结构和功能的评价,具体内容见下文第八部分“床旁超声的临床应用”。

(三) 操作要点

1. 置管:置管有外科切开和经皮穿刺两种方式。通常采用 Seldinger 经皮穿刺技术,应用扩张管沿导丝对置管皮肤和皮下通道进行逐级扩张。如穿刺失败应随时改为切开置管。为提高穿刺成功率、减少插管并发症,建议穿刺前应用床旁超声评估血管条件,并使用超声引导穿刺。在成人患者,静脉引血端插管的大小在 21~23 Fr,静脉回血端插管的大小在 15~17 Fr。通常情况下股静脉引血端管路置入深度 43~47 cm,右颈内静脉/股动脉回血端管路置入深度为 14~15 cm。可在置管后使用床旁超声、胸部 X 线了解导管位置。股静脉引血端开口应在下腔静脉接近右心房开口处,大约在横膈或第 10 胸椎水平;颈内静脉回血端开口应在上腔静脉接近右心房开口处,大约以第 4 胸椎下缘为标记。股静脉引血导管过浅可导致引血不畅、达不到

目标血流量;导管位置过深、与颈内静脉回血导管距离过近,可导致再循环增加,影响氧合效果。穿刺过程中应严格无菌操作。导管置入前需给予 50~100 U/kg 肝素负荷量。

2. 连接 ECMO 套包:将完成预充、夹闭循环的 ECMO 系统移至床旁,接通电源,开机并进行流量校零;连接并打开氧气;确定水箱温度达到 37℃。由辅助人员将 ECMO 系统的引血、回血管路递给穿刺操作者,由穿刺操作者将 ECMO 系统引血、回血管路分别与引血、回血导管紧密连接,连接时注意避免管路扭曲、缠绕或者空气进入。应注意患者低血容量或自主呼吸较强时可能导致引血困难、空气进入系统内引起空气栓塞。

3. 启动 ECMO:全面、仔细检查 ECMO 系统管路连接无误、牢固可靠后,逐渐调高离心泵转速至 1 500 转/min,打开管路中的管钳,可见血液引出,经过膜肺后血迅速变为鲜红色,患者氧合逐渐改善。根据病情需要,逐渐调高转速,将血流量调节至维持基本氧合水平,氧气流量通常与血流量之比为 1:1。ECMO 成功运行后可将呼吸机支持力度下调,以达到肺休息的目的。

4. 管路固定:应用床旁超声确定导管位置合适、ECMO 可正常运转后,对 ECMO 血管内导管进行缝线固定及固定器等辅助固定,并使用无菌敷料覆盖;测量并记录导管置入及外露长度。同时妥善固定 ECMO 系统管路,要求走形顺畅,无牵拉、扭曲、打折等。

五、设备与管路的管理

ECMO 的核心设备为血泵、膜肺(氧合器)和管路,另外需要氧气气源、水箱、监测和报警装置等辅助设备。

1. 血泵:目前临床上最常用的血泵为离心泵。安全性方面,因管路堵塞或打折等造成泵前负压过低可引起溶血,出口端泵后压监测一般不超过 400 mmHg,可通过在血泵入口端和出口端安装伺服控制的压力传感器,避免引血压力过低和泵后压力过高,增加安全性。每台血泵均应该配有备用电源,或自带蓄电池,以保证在外界电力故障时至少运行 1 h 以上。另需必备手摇柄,保证在血泵故障时启用手摇柄驱动血泵泵头。任何情况下需保证血浆游离血红蛋白低于 100 mg/L,当超过 500 mg/L 时应积极查找溶血原因^[39]。

2. 膜肺:膜肺是 ECMO 系统的另一核心部件,为进行气体交换的装置。目前膜肺材料有固体硅

胶膜、微孔中空纤维膜(聚丙烯,PP)或固体中空纤维膜(聚甲基戊烯,PMP)。与固体硅胶膜相比,微孔中空纤维膜预冲时排气快速,气体交换能力强,膜面积小,膜材料生物相容性好,跨中空纤维膜压差低,其操作简单、高效,同时能有效减少血小板的激活、红细胞的破坏和血栓形成;但这种微孔膜易于血浆渗漏而失去功能,尤其是静脉输注脂类更容易发生,限制了其临床应用。目前常用的固体中空纤维膜结合以上两种膜的优点,克服了血浆渗漏的缺点,使临床使用时间明显延长。

当为患者提供全面支持时,膜肺需提供足够的氧气及二氧化碳交换能力。膜肺的气体交换能力可以使用“额定流速(rated flow)”或称为“最大氧输送”来表示。额定流速是指静脉血(氧饱和度 75%,血红蛋白 120 g/L)通过膜肺后在回血端能转化成氧合血(氧饱和度 95%)的流速。最大氧输送指额定流速条件下每分钟的氧输送量。最大氧输送等于回血端与引血端的氧含量之差(一般 4~50 ml/L,与正常肺脏产生的氧合基本一致)乘以血流速^[40]。

在 VV-ECMO 模式中,回血端注入的部分血液可被引血端再次吸入,发生再循环,导致引血端管路内血液的血氧饱和度高于 75%。在这种情况下,单位血流量下回血端与引血端的氧饱和度之差会减少,此时可通过调整套管位置、提高血流速度、增加血容量或提高红细胞压积以增加氧输送量。

3. 氧供气流(sweep gas):通常情况下,氧供气流为 100% 的纯氧或二氧化碳与氧气的混合气(含 5% 二氧化碳及 95% 氧气)。常规设置氧供气流流速与血流速度相等(1:1)。增加氧供气流流速可以增加二氧化碳的清除,但对氧合影响较小。如果 ECMO 仅用于清除二氧化碳(如体外二氧化碳清除技术),可选用较小的膜肺,血流速可低至 $0.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$,氧供气流常选用氧气,气流与血流速度之比通常为 10:1。

水蒸气可凝集于膜肺内,间断提高氧供气流的流速,可以避免水蒸气凝集形成“肺水肿”导致的膜肺功能下降。此外,即使是固体硅胶和固体中空纤维膜肺,也可能因为小的破损而出现气体栓塞。为避免气体栓塞的形成,应维持膜肺中血流侧的压力高于气流侧,在氧供气流的管路上安装压力释放阀或压力伺服调节控制器,或保持膜肺的水平高度低于患者,可以使气体通过膜肺进入血流的风险降至最低^[41]。

4. 管路:ECMO 系统运行过程中,患者通过管路与 ECMO 的主要部件如血泵和膜肺连接。ECMO

管路由 PVC 管制成,分为体外部分和血管内导管。

成人常用体外管路的尺寸为 3/8 英寸。每个 ECMO 中心会根据自己的既往应用经验、硬件条件、患者特点设计符合本中心特点的管路,必要时在不同位置安置流量、压力探头及注射、采血通路等。但有一些基本的原则:在充分考虑连接和转运便利等因素下,管路不宜过长;管路中的接头越少越好,因为每个接头都增加湍流的可能,该部位血栓形成风险相应增加;条件允许,应选择制造商初始设计完善的管路,以减少使用时的修剪。

血管内导管(ECMO 插管)是 ECMO 系统中提供理想血流量的主要限制因素。通常在给予充分支持时,ECMO 系统的血流量在 $60 \sim 120 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。插管口径越大,能够提供的血流量越大,但穿刺时的难度会加大,血管损伤增大;而口径太小则不能提供足够的血液流量,这种矛盾在引血端尤为明显。而动脉回血端由血泵提供动力,其阻力大小对血流影响相对较小,但过细的动脉插管将使回血阻力显著增加,溶血的风险增加。

5. 水箱:水箱与上述连接于膜肺后管路中或整合在膜肺中的热交换器以闭合循环管路相连,并以水进行循环加热(或冷却),以保证回流到体内的血液达到合适的温度。一般情况下,水箱水温通常保持在 37℃。水箱中的水不是无菌的,循环水流和循环血液极少发生直接接触。但当循环水中发现少量血细胞或蛋白、或出现无法解释的溶血或感染时,应警惕发生血液与水的混合,这往往与膜肺破损有关,需立即更换。

6. 模式与参数调节:(1)VV-ECMO:与人肺通气原理相同,通常将氧供气流(纯氧)和血流速度设置于相同水平,使其通气血流比为 1:1。如需要提高氧合,则增加 ECMO 血流量,而如果要降低二氧化碳的水平,则增加氧供气体的流量。(2)VA-ECMO:参数调节也包括血流量和氧气流量,但其设置的目标除了要考虑氧合水平,更应该关注心功能,通常保证基本的组织氧供即可。由于 VA-ECMO 通常经股动脉回血,肺功能不好时仍然由肺循环通过的血流得不到充分氧合,导致氧合较差的血液供应主动脉根部和脑部。为改善冠脉、脑的氧供,此时可考虑在膜肺后的回血管路上分出一支管路(VAV-ECMO),经颈内静脉等大静脉回到右心房,以提高回心血流的氧合水平。分流量以满足心、脑重要脏器氧合为宜,通常需要进行流量监测,过大的分流可能使 A 端供血减少而对心脏辅助不

足,或造成下肢血栓形成。

7. 监测与报警:ECMO 运行过程中主要的监测包括:血流量,膜肺前后的压力监测,膜肺前管路引血压力监测(警惕过大的负压),膜肺前静脉血氧饱和度监测(可助于评估 ECMO 管路和患者的氧输送及氧消耗)等。应尽量避免管路修剪连接额外监测设备,预防感染的风险^[42]。

8. ECMO 系统的更换:更换氧合器或整套管路(泵头和氧合器)的准备与初上 ECMO 类似,除了根据需要对新管路进行修剪、预冲外,需要充足的辅助人员,并备好镇静剂、肌肉松弛剂、血管活性药、红细胞悬液、血浆或其他胶体,以及对床旁管路进行消毒、修剪、连接的相关药械。操作前将机械通气支持的力度加到最大,纯氧吸入增加氧储备,必要时给予镇静和肌松。需要特别提出的是根据体外管路的直径,准备好 2 只相应的连接管。根据是更换整个体外 ECMO 管路还是仅更换膜肺,选择并确定两端管路的离断点,并以此为中心进行消毒铺巾备用。

辅助人员暂时固定好新的血泵泵头和膜肺(水平位置处于管路最低),连接好氧气管路,打开无菌管路包装,以管道钳夹闭距离患者较远端的静脉和动脉管路。站于床侧的主操作者取出管路,估计好需要保留的管道长度后剪掉剩余管路,断端预先接好连接波管,用生理盐水排尽空气备用。关闭血泵,由辅助人员分别迅速夹闭原动、静脉管路选定剪断点的两侧,彻底阻断血流。2 名主操作者迅速在选定剪断点剪断原动、静脉管路,借助于辅助人员注射生理盐水或利用辅助人员缓慢打开近患者端的管道钳让血液溢出的办法排空管路中的气体,迅速将准备好的新管路和原血管内置管管路相连,确认连接正确牢靠。打开新管路中的所有管道钳,同时以人工手摇泵驱动泵头,迅速建立人工循环,待生命体征恢复到更换之前水平后,将手摇泵更换到电驱泵,重新开始 ECMO 支持。评估最大转速和相对应的流量,并根据需要调节目标流量。

六、患者的管理

(一)机械通气的管理

机械通气是影响 ECMO 患者预后的重要因素,但理想的通气策略仍不明确^[11]。目前认为 ECMO 患者机械通气的重点是,最大程度地避免或减少呼吸机相关肺损伤(VALI)的发生(即“超保护性肺通气”策略或“肺休息通气”策略),同时促进萎陷肺泡的复张。

1. 通气模式:在 ECMO 上机后早期,为便于呼吸和循环管理,建议开始 24 h 内首先给予深度镇静(Ramsay 评分为 5~6 分),使用压力控制通气模式(PCV)以限制吸气压力和避免 VALI 的发生,然后逐渐降低镇静深度并过渡到辅助通气模式,如辅助/控制通气(A/C)、压力支持通气(PSV)或气道压力释放通气(APRV)等。辅助通气时,应避免过强的自主呼吸努力而加重肺损伤^[43-44]。

2. 潮气量:随着 ARDS 病变程度的加重,具有正常通气功能的肺组织容量会显著减少^[45],6 ml/kg(理想体重)的潮气量亦可能会导致肺组织过度充气和肺炎反应水平的增强^[46]。在 ECMO 支持下进一步降低 VT 水平可以显著降低重度 ARDS 患者的肺损伤和改善临床转归^[12,47-48]。建议 ECMO 上机后采用“超保护性肺通气”策略,初始潮气量应低于 4 ml/kg。

3. 呼气末正压:虽然上述超保护性肺通气策略能够显著降低肺部应变水平,但易引发肺不张、通气血流比失调和右心衰竭等严重并发症的发生^[49-52]。为减少上述并发症的发生,应重视肺泡复张和呼气末正压(PEEP)的合理设置。最近一项多中心回顾性研究发现 ECMO 上机后低水平 PEEP(< 12 cmH₂O)会显著增加病死率^[53]。因此,建议 ECMO 上机后应尽可能维持高水平的 PEEP(≥ 12 cmH₂O),同时避免出现循环抑制(如低血压、肺动脉增高、急性右心衰竭等)和气压伤等并发症的发生。

4. 呼吸频率:为让肺脏充分休息和减轻肺剪切伤风险,ECMO 上机后应尽可能降低呼吸频率^[54],推荐初始呼吸频率设置 4~10 次/min,以降低因呼吸频率过快导致的肺剪切伤的发生。

5. 吸氧分数(FiO₂):ECMO 上机后应尽可能地降低 FiO₂,主要目的是减轻氧中毒的发生;增加肺泡内氮气浓度,减轻吸收性肺不张,稳定肺泡。因此,建议 FiO₂ 初始设置为 0.5,然后在 ECMO 支持下尽可能地降低 FiO₂,维持 SpO₂ 在 90% 左右。

6. 呼吸力学监测:ECMO 患者应常规进行呼吸力学监测,以评估肺功能的恢复情况、指导呼吸机参数设置和避免相关并发症的发生等。平台压与 ARDS 患者病死率呈正相关^[55],亦是影响 ECMO 患者死亡的独立危险因素^[56],ECMO 上机后应尽快严格限制在 25 cmH₂O 之内。最新研究结果显示,低水平的驱动压(平台压-呼气末正压)与 ECMO 患者病死率降低相关^[57-58],建议 ECMO 上机后亦应尽可能

能地降低驱动压水平,初始设置不超过 10 cmH₂O。此外,为量化肺泡复张和塌陷情况可以采用肺电阻抗成像(EIT)^[59]技术进行个体化 PEEP 设置,亦可监测跨肺压(肺泡压-胸腔压)滴定 PEEP 维持呼气肺泡开放和避免吸气末肺应力过大。另外,呼吸系统顺应性与肺容积状态相关,监测顺应性可以辅助判断病变程度以及肺功能的恢复情况。

7. 俯卧位通气:俯卧位通气是降低重度 ARDS 患者病死率的有效手段之一^[60],但目前关于 ECMO 联合俯卧位通气治疗重度 ARDS 的疗效仍不明确。小样本的临床研究^[61-63]显示,俯卧位通气能进一步改善 ECMO 患者的氧合功能,且未见相关并发症发生率^[64]的增加,如 ECMO 导管移位、出血等。因此,建议对于氧合功能难以维持、需要积极进行痰液引流或 ECMO 撤机困难的 ECMO 患者,俯卧位通气可作为一种有效的辅助措施,具体参考标准如下:(1)呼吸机和空氧混合器的 FiO₂ 均为 1.0 时 PaO₂/FiO₂ < 70 mmHg; (2) 在 VT 为 2~3 ml/kg 和 PEEP 为 10 cmH₂O 条件下 Pplat > 32 cmH₂O; (3) 气道内痰液分泌多且引流障碍; (4) ECMO 治疗 10 d 后仍未能撤离且肺部超声提示有肺实变。

(二) 抗凝

1. 抗凝的必要性:血液流经体外的管路及膜肺时,不可避免地与人造材料在接触的界面发生相互作用,最终导致血栓形成^[65]。为避免凝血系统的激活并预防血栓形成,需要抗血栓治疗。在准备实施 ECMO 前,需提前完善血常规、凝血功能等检查,以便尽早发现潜在的凝血功能异常。

2. 抗凝药物的选择:普通肝素是 ECMO 期间最常用的抗凝药物,主要通过增强抗凝血酶(antithrombin, AT)作用发挥抗凝效应。在置入 ECMO 导管前,对多数患者需予以冲击剂量给药(50~100 U/kg),此后在 ECMO 运行过程中持续静脉泵入。平均泵入剂量为 7.5~20 U·kg⁻¹·h⁻¹,成人用量一般不超过此范围^[66]。具体剂量应根据患者 ECMO 术前及管理过程中的凝血结果、出血及血栓形成的倾向进行调整。对于肝素诱导血小板减少症(HIT)患者,若无明显出血倾向,推荐首选阿加曲班(argatroban)进行替代抗凝治疗^[67]。危重患者对阿加曲班敏感性较高,推荐剂量不超过 0.3 μg·kg⁻¹·min⁻¹,泵入剂量多维持于 0.05~0.2 μg·kg⁻¹·min⁻¹,泵入药物后 2 h 开始监测 APTT 和 ACT,目标抗凝范围同肝素。

3. 抗凝效果的监测:(1)活化凝血时间

(activated clotting time, ACT):是纤维蛋白单体激活剂作用下反应的全血凝血时间(以秒计算)。不同 ACT 检测装置其正常上限不同(多为 120~140 s),推荐维持 ACT 为正常上限的 1.5 倍。建议每 2~4 小时监测一次,若患者病情变化大或 ECMO 治疗初期应适当增加监测频率。影响因素包括贫血、低纤维蛋白原血症、血小板减少、凝血因子缺乏、低体温、血液稀释等。(2)部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT):是不含钙离子的血浆在纤维蛋白单体激活剂联合钙离子作用后形成血栓的时间(以秒计算)。与 ACT 相比,其除外了血小板、血液稀释等因素的影响,因此 APTT 与肝素的相关性相对更好,建议使用 APTT 来调节和监测肝素用量与抗凝效果^[68]。(3)血栓弹力图(thromboelastography, TEG):TEG 对从血小板聚集、凝血开始、血凝块形成及纤维蛋白溶解的全过程进行检测与评估。通过对比不同检测杯(含肝素酶和无肝素酶)TEG 指标,可以对普通肝素的抗凝效果以及对肝素的反应进行评价。TEG 可以检测和评估出凝血功能全貌,可用于 ECMO 时复杂性出血的监测和抗凝药物疗效评价等。(4)抗 Xa 因子活性水平(anti-factor Xa activity levels, anti-Xa):除 ECMO 以外,anti-Xa 是监测和调整普通肝素与低分子肝素治疗的金标准^[69]。anti-Xa 不直接检测普通肝素浓度,而是对普通肝素的抗凝效果进行检测。增加普通肝素的剂量但 anti-Xa 没有同时增加时,需高度怀疑 AT 缺乏。使用比色法 anti-Xa 试剂盒时,高胆红素血症、游离血红蛋白增加(溶血)也可使得 anti-Xa 检测值异常降低^[70]。

4. 抗凝目标及管理:ECMO 抗凝的基本目标是适度抗凝,在避免凝血过度激活的前提下保证一定的凝血活性,即维持抗凝、凝血和纤溶的平衡。影响危重患者凝血功能的因素较多,包括体外生命支持系统、原发病、肝肾功能不全、年龄等。单一指标无法全面评估患者凝血全貌,建议根据多个指标动态判断患者的出血、凝血及纤溶倾向。(1)抗凝目标:小剂量肝素与 APTT 相关性较好。EOLIA 研究中大多数患者 APTT 维持于 40~55 s^[20]; ACT 维持于 180~220 s^[66]; anti-Xa 维持于 0.3~0.7 IU/ml^[69,71]。目前尚无确切的最佳抗凝目标,应根据患者情况进行个体化抗凝治疗。(2)抗凝管理:常规监测血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-Dimer)和抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)。具体

目标如下:血小板计数维持于 $80 \times 10^9/L$ 以上;PT 较正常值延长不超过 3~5 s;纤维蛋白原维持于 2~4 g/L;AT-III 维持于 80% 以上^[66]。若无法对 AT-III 进行监测,且患者需要较大剂量普通肝素才能达到抗凝目标时,需考虑有无 AT-III 不足,可通过补充新鲜冰冻血浆来补充 AT-III。

5. 血栓性并发症的预防与处理:血栓性并发症多与各种原因引起的流量偏低、抗凝不足有关。管路中任何位置均可出现血栓形成,尤其是血液瘀滞或涡流处,膜肺前的管路更常见。广泛的血栓形成,尤其是伴有严重溶血时,需要更换整套管路。相较于临床可发现的较大血栓,可能亚临床的更为多见。一项尸检研究的结果显示,有 75% 存在临床未发现的血栓性并发症,包括静脉血栓、系统性血栓栓塞、脑梗死、肠缺血等^[72]。管路相关的深静脉血栓 (Ca-DVT) 发生率可能被临床低估,并且 Ca-DVT 与抗凝无关,建议常规行下肢超声检查以明确^[73-74]。支持治疗时间越长,出现血栓栓塞性并发症的概率越高^[66,74]。

6. 肝素诱导血小板减少症 (HIT): HIT 是一种血小板减少同时伴有血栓形成的矛盾的临床征象。患者体内存在免疫介导产生的肝素-血小板因子 4 (PF4) 抗体,导致血小板异常聚集并形成血栓。危重患者的 HIT 发生率约为 0.4%^[67]。血小板减少在 ECMO 患者中十分常见,建议使用“4T”评分系统 (表 4) 进行临床筛查^[75]。基于 ELISA 法检测肝素-PF4 抗体敏感度较高,特异度较低,需结合临床筛查评分判断 HIT 的可能性。若高度怀疑 HIT,应更换为其他药物 (如阿加曲班) 进行抗凝治疗。

(三) 出血

1. 出血的定义: (1) 大出血的定义: 明显出血, 伴有 24 h 内血红蛋白下降 $>20 g/L$, 24 h 出血量 >

$20 ml \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$; 或者在相同时间内输红细胞需求量 $>10 ml/kg$ 体重。腹膜后出血、肺出血、中枢神经系统出血, 或出血需要外科干预时也被认为是大出血事件。(2) 轻度出血的定义: 出血量 $<20 ml \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, 输注红细胞需求 $<10 ml/kg$ 。

2. 出血的处理: 常见的出血原因包括凝血功能异常、抗凝过度、纤溶亢进、DIC、手术及穿刺操作部位出血等, 应根据不同的出血原因进行相应处理。出血处理的基本原则及程序 (表 5)。(1) 积极查找出血原因, 根据出血部位及出血量采取局部压迫、填塞、缝合结扎等措施, 需注意的是外科性出血需外科积极处理。① 插管部位出血: 最常见的出血位置, 通过直接切开进行插管的部位更易出血。常表现为缓慢渗血, 多由皮肤或皮下组织小血管破裂所致, 需注意的是插管松动或正在脱出也是出血的重要原因, 应警惕脱管的可能。降低抗凝强度及局部加压是控制出血的主要手段, 直接切开方式插管后持续出血如上述处理不能停止, 应对切口进行探查。② 黏膜出血: 多与操作造成的黏膜微小损伤有关, 但常常造成难以预测的出血, 且较难通过压迫控制。如鼻腔出血, 可进行充分鼻腔填塞; 膀胱出血应用 Foley 导管撑大球囊有可能止血; 直肠出血也可尝试填塞止血等。③ 消化道出血: 通过内镜或血管造影确定出血部位十分重要, 且可尝试通过内镜下治疗及介入治疗的方式局部处理。如凝血障碍已尽可能纠正, 但出血仍持续无法控制, 则为手术指征。④ 中枢神经系统出血: 包括颅内出血或脑实质出血、蛛网膜下腔出血等, 是 ECMO 最为严重且致命的出血并发症, 一旦怀疑出血, 应立即停止抗凝, 并密切监测脑功能变化。(2) 根据出血事件严重程度降低抗凝强度, 甚至暂停抗凝; 若停用抗凝, 应注意管路及膜肺内血栓形成的可能性, 床旁应准

表 4 4T 评分

评估要素	评分		
	2	1	0
血小板减少的数量特征	同时具备下列两者: ①减少 $>50\%$ ②最小值 $\geq 20 \times 10^9/L$	具备下列两者之一: ①减少 $30\% \sim 50\%$ ②最小值 $10 \times 10^9 \sim 19 \times 10^9/L$	具备下列两者之一: ①减少 $<30\%$ ②最小值 $\leq 10 \times 10^9/L$
血小板计数减少的时间特征	具备下列两者之一: ①使用肝素 5~10 d ②再次接触肝素 $\leq 1 d$ (在过去 30 d 内曾接触肝素)	具备下列两者之一: ①使用肝素 $>10 d$ ②使用肝素 $\leq 1 d$ (在过去 30~100 d 内曾接触肝素)	使用肝素 $<5 d$, 且最近未注射肝素
血栓形成的类型	新形成的静、动脉血栓; 皮肤坏死; 肝素负荷剂量后的急性全身反应	进展性或再发生的血栓形成, 皮肤红斑; 尚未证明的疑似血栓形成	无
其他引起血小板减少的原因	无	可能有	确定有

表 5 体外膜式氧合(ECMO)出血处理流程

出血程度	处理流程
轻度出血	浅表出血:局部压迫、加压包扎等 纠正异常凝血状态:保持血小板 $>100 \times 10^9/L$ (输注血小板),INR <1.5 (输注新鲜冰冻血浆),纤维蛋白原 >2.0 g/L(输注纤维蛋白原冻干粉) 采取低剂量抗凝策略,降低抗凝目标(APTT 不低于 40 s);维持 ECMO 血流量不低于 2 L/min,以降低血栓形成风险
大出血	采取同上策略 容量复苏 评估出血原因是否能通过外科手术、介入或内镜下治疗解决,如可以则积极采取上述措施止血 深入评价凝血功能(如血栓弹力图或动态血小板功能监测) 尝试极低剂量抗凝(普通肝素剂量至 $5 \sim 10$ U $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$)或停肝素,不管 APTT 或 ACT 目标 评估可否提前撤离 ECMO,如可以,尽早撤离 评估出血是否与 ECMO 所致凝血因子消耗有关,及时更换 ECMO 所有外管路和膜肺 输注凝血因子时,需注意膜肺及循环管路血栓形成高风险 监测膜肺功能、膜肺及循环管路血栓形成情况,备好可及时更换的 ECMO 膜肺及管路

备好可即刻更换的已预冲完成的 ECMO 系统。(3)纠正凝血状态:通过输注新鲜冰冻血浆或凝血因子、血小板、纤维蛋白原等措施将凝血指标尽快恢复至正常范围。如 INR $>1.5 \sim 2.0$,应积极输注新鲜冰冻血浆,使 INR <1.5 ;纤维蛋白原 $<1.0 \sim 1.5$ g/L,可输注纤维蛋白原;输注血小板保持血小板计数 $>100 \times 10^9/L$ 。重组 VII 因子在应用上述处理效果欠佳时使用可改善出血情况,但其价格昂贵、且存在 ECMO 管路内血栓形成的风险,因此使用时需谨慎^[76];可考虑凝血酶原复合物作为纠正凝血措施之一。(4)抗纤溶治疗:可用于外科部位出血的处理,也可用于对外科手术部位出血的预防。(5)无抗凝 ECMO:对于存在活动性出血或者出血风险较大的患者无抗凝可能是安全的^[77],但需密切监测 ECMO 管路内血栓、溶血、膜肺功能等情况,并准备一套可立即更换的管路。一旦活动性出血停止或凝血功能改善,应逐步恢复抗凝。

3. 出血的预防:(1)动态监测凝血相关指标,综合评价凝血功能,及时调整抗凝方案,保持患者凝血功能正常水平,维持机体凝血、抗凝、纤溶、血小板功能的平衡。(2)减少不必要的操作,如静脉穿刺、手指针刺、胸腹腔穿刺等;必要的有创操作需轻柔、准确、规范,以免导致难以控制的出血;ECMO 建立前常规放置动脉导管以减少穿刺采血次数。(3)严密监测出血相关的临床表现及体征,避免血压剧烈波动,规范血管活性药的使用。

(四)ECMO 相关感染

ECMO 支持过程中合并院内感染将延长住 ICU 时间、机械通气和 ECMO 支持时间。多重耐药菌感染、血流感染和呼吸机相关肺炎是病死率增加的危

险因素^[78-79]。

1. 发生率、高危因素及病原学:因呼吸衰竭接受 ECMO 支持的成人患者感染的发生率为 44%,ECMO 支持超过 14 d 的患者 53% 发生感染。接受 ECMO 支持的患者年龄越大,感染发生率越高。ECMO 支持超过 1 周,发生感染的比值比(OR)增加 6 倍。VV 模式支持的患者由于多数同时接受有创机械通气,原发病又多为呼吸道感染,所需 ECMO 支持时间较长,因而其感染的发生率高于 VA 模式。急诊条件下置管是血流感染的高危因素^[80]。

感染部位以血流、下呼吸道导管相关感染和泌尿系最常见,VV-ECMO 支持患者呼吸机相关肺炎更常见^[78,81]。外科手术部位和其他部位感染亦有报道。ECMO 经皮穿刺插管和氧合器内中空纤维的微生物定植和感染逐渐增加^[82-85]。血流感染可造成导管定植^[86]。

常见病原菌包括铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌。此外,大肠杆菌、克雷伯杆菌、肠球菌和肠杆菌属细菌也有报道。近年来,多重耐药和泛耐药非发酵菌逐渐成为 ICU 患者院内感染的重要致病菌,也可导致 ECMO 患者的院内感染。ECMO 支持 1 周内的早期感染以革兰阳性球菌为主,2 周之后的晚期感染革兰阴性杆菌为主要病原体。高龄、入院时即存在感染、ECMO 前接受肾替代治疗是多重耐药菌感染的高危因素^[78]。真菌感染和定植主要见于 VV-ECMO 支持的患者,1.4% 的 ECMO 患者分离出曲霉,1.2% 为念珠菌血症。曲霉受累的高危因素包括实体器官移植、接受呼吸支持和流感病毒感染;念珠菌血症的高危因素包括感染中毒症和肾替代治疗。分离出曲霉和念珠菌血症

均是死亡的独立危险因素^[87-89]。

2. 诊断:临床极难判断感染是来源于原发病抑或继发于 ECMO 或其他的操作与治疗。环境温度可降低体外循环管路内的血温,而血液在回到体内之前又被水箱加热至相对正常水平,因此患者实际的体温不能反映患者的感染状态。如患者发热超过 38.3℃时需要仔细寻找患者的感染征象并给予治疗。部分患者体内持续存在的炎症反应在撤离 ECMO 后可表现为急骤高热,但并不能提示新发的感染。在 ECMO 治疗后,尤其是早期,白细胞多黏附于体外循环表面,可出现白细胞计数下降。而在治疗的后期,氧合器或其他管路成分老化导致血液成分消耗增加,亦可出现白细胞计数下降。相反,部分患者的初始反应可激起广泛的白细胞入血,使白细胞计数明显升高。当 ECMO 支持数日且状态稳定的患者出现白细胞的骤然升高时不应忽视感染的可能,但如果 ECMO 患者的白细胞仅呈中等程度的升高或降低时,不能轻易将其视为感染的征象。由于每个患者对不同病原体 and ECMO 管路的炎症反应不同,难以在 ECMO 患者中应用 C 反应蛋白(CRP)或 ESR 来判断感染。降钙素原(PCT)可能有助于判断 ECMO 患者是否发生感染,PCT 界值 $>2\mu\text{g/L}$ 时可能具有较好的细菌感染诊断价值^[90]。与 CRP 联合应用可提高诊断感染的敏感度。监测 PCT 的动态变化趋势更具有诊断和判断抗生素疗效的价值。在 ECMO 治疗早期,由于 ECMO 所致炎症反应和呼吸机参数设置为“休息”状态,患者的 X 线胸片常表现为肺实变或双肺弥漫渗出影。因此,在 X 线胸片助益不大的情况下,需要严密观察患者气道分泌物的性状和量,也可行气管镜检查协助诊断。

不建议早期常规每日行血培养,但 ECMO 支持超过 2 周的患者,建议定期行血培养监测血流感染。在撤离 ECMO 时,血培养和血管内置管导管头培养有助于诊断 ECMO 相关装置感染^[82]。支气管肺泡灌洗液半乳甘露聚糖检测(BALF GM)对曲霉感染高风险的 ECMO 患者具有一定诊断价值^[89]。血液及各部位标本行病原微生物 rDNA 或 rRNA 核酸检测较血培养更敏感和迅速,有助于早期感染诊断和明确病原学。但其应用价值有待进一步评价^[84-85,91]。

发现脓尿、气道脓性分泌物和开放伤口引流出脓液往往是最可靠的感染证据。当患者出现低灌注或氧输送不足的变化时,往往提示脓毒症的存在。

ECMO 可保证患者安全的转运,CT 检查对寻找隐匿感染具有重要价值。诊断性穿刺因抗凝需特别谨慎,如有必要,最好有超声等定位或引导。

3. 治疗:(1)预防性治疗:多数中心采用抗生素预防院内感染,但目前没有证据表明抗生素预防能使患者获益,不推荐经验性应用抗生素预防^[92]。(2)抗感染治疗:明确存在感染的 ECMO 患者与普通感染患者的治疗原则相同。需注意 ECMO 患者体内药物的分布容积调整药物剂量,并监测药物浓度,具体参见第十章。(3)在完善的手术方案保障下,ECMO 患者可安全接受多种外科手术,如果感染灶或脓肿需要手术干预,应积极手术。(4)管路更换:如若高度怀疑导管相关血流感染,需要考虑更换插管,或早期撤离 ECMO^[92]。

4. ECMO 管路预冲、管路管理与感染预防:提前预冲管路和紧急情况下预冲相比可降低感染发生率,但预冲好的管路存放时间不宜超过 30 d。若立即使用,可用含电解质的盐水、血液成分或白蛋白预冲管路。若不能确定使用时间,可常规使用含电解质的盐水作为预冲液。为最大限度避免管路污染,应尽量减少在所有管路接口处进行任何操作。避免通过 ECMO 管路输注静脉营养。

(五)血流动力学监测与容量管理

VV-ECMO 为静脉-静脉自循环系统,无论采用两根单独的插管或一根双腔插管,静脉引流的血流量与输入人体内的血流量相等,因此 VV 模式下患者全身容量状态并无明显变化,对心脏前负荷及后负荷无明显影响。实际上,富含氧的肺动脉血可进一步降低肺循环阻力(缺氧导致肺血管收缩),改善冠脉氧供,对心肌收缩力及血流动力学状态有间接的改善作用。但在 ECMO 治疗早期,由于内环境紊乱、低氧、血液稀释、容量状态缺乏/过负荷、镇静药物、炎症打击等各类因素,常常伴有循环波动;而在治疗后期可合并感染性休克、肺动脉高压甚至右心功能衰竭等,更加重血流动力学不稳定。因此有效的血流动力学监测和容量评估,有助于帮助我们了解患者的循环状况以及采取相应的治疗措施。

因 VV-ECMO 导管位置及再循环的影响,传统的中心静脉压(CVP)及 SvO_2 测量并不可靠^[93],不能准确反映容量状态以及氧消耗。心搏出量(cardiac output, CO)监测是一项重要的指标,ECMO 血流量/心排量的比例会显著影响外周血氧饱和度,但所有常规热稀释法测量心排量均受到限制^[94]。理论上左心室功能以及动脉波形均不受 VV-ECMO 影响,

利用动脉脉搏轮廓分析测量心搏出量可能有效,但不精准。在原发疾病及 VV-ECMO 辅助的低机械通气条件影响下,患者往往存在严重低潮气量及肺顺应性明显降低,每搏变异率等功能血流动力学参数的测量值并不可靠^[95]。因此,上述常规监测手段并不能精确反映患者真实的血流动力学状态。VV-ECMO 期间行肺动脉导管监测,有助于评估肺动脉压力及右心负荷,但不推荐作为常规应用。经胸壁超声心动图简单、无创、可反复进行,容易实施,推荐作为常规应用。有经验的操作者可动态地测量心搏出量、量化心脏结构及功能、评估容量状态^[96]。

对于 VV-ECMO 患者的容量状态评估,病史评估(如近期液体出入量)和临床评估(如颈静脉怒张、肢体水肿等)仍是基础,限于常规血流动力学监测手段的局限性,床旁超声检查更为实用、有效。常见情况包括:(1)严重容量不足:功能增强但容积较小的左心室,左心室舒张末期面积指数(LVEDA/体表面积) $<5.5\text{ cm}^2/\text{m}^2$;在自主呼吸时下腔静脉内径小且吸气塌陷非常明显;在机械通气患者呼气末下腔静脉内径非常小,常 $<9\text{ mm}$,随呼吸变异度大。(2)输液明显限制或容量过负荷:无心包压塞时上下腔静脉明显充盈,严重右心功能不全(右心室大于左心室的超声证据)。(3)评估容量反应性:可选择传统的补液试验,或被动抬腿试验(PLR),观察每搏输出量(SV)、左心室射血流速和流速积分变化等,评判是否具有容量反应性。此外 VV-ECMO 系统出现频繁抖管(需排除 ECMO 导管位置的因素)、泵血流量不稳定,往往提示容量状态存在不足。

患者在 VV-ECMO 辅助前,往往存在严重低氧,因此早期目标应以改善全身氧供、消除氧债为主。如早期存在循环容量不足,且具有良好的容量反应性,可积极扩容,稳定 VV-ECMO 泵血流量,维持平均动脉压(MAP) $>65\text{ mmHg}$,降低血乳酸至 2 mmol/L 以内。如在疾病期间出现急性左心或右心功能衰竭,有必要及时将 VV-ECMO 更改为 VA-ECMO 模式。一旦血流动力学稳定,过多的液体负荷对患者无益,是增加病死率的独立风险因素^[97],此时保守的液体策略更为恰当。可持续使用利尿剂直至达到干体重。如对利尿剂反应不佳,或 VV-ECMO 辅助期间出现肾功能不全,应尽快行持续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)。

(六)持续肾脏替代治疗

1. ECMO 与急性肾损伤(acute kidney injury,

AKI): ECMO 患者是 AKI 的高危人群,发病率约 70%。发生 AKI 的危险因素包括长时间的低氧和(或)高碳酸血症、低灌注、缺血-再灌注损伤、血流动力学不稳定、人工膜、导管移位导致的静脉阻塞或动脉低灌注、潜在 CKD 或肾血管疾病等^[98]。

2. ECMO 联合 CRRT 的指征: CRRT 在 ECMO 患者中的应用时机尚缺乏统一的标准,全球各中心之间存在显著差异。在常规的适应证^[99](如 AKI、难治性酸中毒、严重电解质紊乱)之外,ECMO 联合 CRRT 也用于改善或预防液体潴留、清除炎性介质和纠正高碳酸血症^[100]。由于运转流量高,为保证足够的血容量以防止管路抽吸,ECMO 患者容易发生容量过负荷。而多个研究结果显示,在 ECMO 早期实现液体负平衡能改善患者预后,尤其是重度 ARDS 患者^[101]。ECMO 患者体内的多种炎性介质(如 IL-6、IL-10 等)水平与预后显著相关^[102-103],而除了疾病本身以外,人工管路及膜肺暴露也可引起“细胞因子风暴”,导致多种细胞因子产生增加^[104]。去除炎性介质和细胞因子,降低巨噬细胞和单核细胞活性被认为是 CRRT 的治疗效益之一^[105]。

3. 连接方式: CRRT 连接方式主要有 3 种^[106]:(1)独立的 RRT 血管通路:该方法的优点是 RRT 与 ECMO 环路互不影响,但需要额外的血管内置管,增加感染风险。(2)In-line 方式:将滤器置于 ECMO 环路,泵后(或膜肺后)引血,泵前回血,利用 ECMO 循环中的压力差作为驱动。该模式简单、经济,但由于没有压力监测,容易引起滤器内溶血,同时液体平衡计量可能存在较大误差,泵前操作也会增加 ECMO 环路进气风险。(3)RRT 设备接入 ECMO 环路:利用 ECMO 环路中的预留接头作为 RRT 的引流和输入接口,连接 RRT 机器。为了减少分流,建议采用膜后引血膜前回血的方式连接,该方法还可利用膜肺捕捉气泡或血凝块,防止发生气栓或血栓事件。

4. 抗凝:虽然 ECMO 患者大多使用全身肝素化的方式抗凝,但由于 RRT 环路较 ECMO 环路血流速度慢,容易形成血栓,同时 RRT 有一定的肝素清除作用,降低了抗凝效应,因此,一般抗凝剂肝素即可,无需再增加不同类型的抗凝剂^[107]。

(七)镇痛与镇静

在重度 ARDS 行 ECMO 早期,充分镇痛、镇静联合肌肉松弛剂治疗,能减轻氧耗,同时有助于顺利实施肺保护性通气、俯卧位等机械通气治疗策略^[108-109]。但是否应完全抑制自主呼吸,应结合患

者病情严重程度评估,总体原则为改善人机同步、减少跨肺压,以实现肺休息。随着病变由渗出期逐渐进展至肺纤维化期,当患者难以从较高的 PEEP 和俯卧位等相关治疗中获益时,为了减少 VAP、ICU 获得性衰弱和谵妄的风险,应适当降低镇静深度。但对于纤维化快速进展甚至已经发生气压伤的患者,则应避免过强的自主呼吸^[110]。在 ECMO 运行过程中每日停用镇静和神经肌肉阻断剂,应常规用于神经系统功能评估,及时发现颅内出血等神经系统并发症^[111]。

(八)营养支持

2017 年 2 月欧洲危重病学会(ESICM)发布的危重患者早期肠内营养临床实践指南^[112]以及 2018 年欧洲临床营养与代谢协会(ESPEN)发布的 ICU 内临床营养指南^[113]均指出,对于接受 ECMO 支持的患者,建议早期开始肠内营养(enteral nutrition, EN)。但是,ECMO 支持初期的重症呼吸衰竭患者可能存在血流动力学不稳定的情况,在此期间可以延迟肠内营养的使用,随着不稳定血流动力学的纠正,应尽早开始低剂量肠内营养。对于 ECMO 支持的患者,考虑到可能存在预计营养摄入不足的情况,可以使用危重症患者营养风险(nutrition risk in the critically ill, NUTRIC)评分进行个体化评估^[114]。由于 ECMO 患者产生的二氧化碳大部分被膜肺清除,使用间接能量测定法不能准确计算出患者的能量需求。近期, Wollersheim 等^[115]提出了一种测量 ECMO 患者能量需求的流程,分别测定自身肺和膜肺消耗的氧气和产生二氧化碳,再通过 Weir 公式计算得出患者的能量需求。在不能实施间接能量测定法的情况下,建议使用能量预测公式或基于体重($25\sim 30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)来估算能量需求^[114]。对于具有肠外营养指征的患者,为了减少输注脂肪乳对膜肺和 ECMO 管路的不利影响,建议脂肪乳输注应选择单独的静脉通路^[116],并且持续匀速输注 $12\sim 24 \text{ h}$ ^[117]。

(九)气道管理与清醒 ECMO

气道管理是保障各类呼吸支持技术疗效的前提和基础。ECMO 患者由于病情危重、有创通气时间长且需要抗凝治疗,易出现呼吸机相关肺炎(VAP)、气道出血、痰液引流不畅等严重的气道并发症。气管插管是最常用的人工气道,为避免和减少上述并发症的发生,应注意以下问题。

1. 气管切开时机和操作:虽然气管切开具有增加患者舒适度、减少 VAP 发生、利于撤机和早期活动等优点^[118],但由于 ECMO 患者需要抗凝治疗,该

有创操作可能会增加出血风险,因此,ECMO 患者应尽量避免气管切开。对于需要长期有创通气的 ECMO 患者,如果气管插管超过 $7\sim 14 \text{ d}$ 仍未能撤离,亦需考虑气管切开。

关于 ECMO 患者气管切开安全性评估的文献较少,目前认为气管切开是一种安全的有创操作,与普通危重患者相比,它并未增加不同程度的出血风险,而且操作前血小板数量、是否停用肝素和气管切开前 ECMO 运行时间等因素均与气管切开后出血风险不相关^[119-120]。为提高 ECMO 患者气管切开的安全性,建议气管切开方式首选经皮气管切开,由经验丰富的临床医生操作;在床旁纤维支气管镜引导下操作;气管切开后尽量维持血小板 $> 100 \times 10^9/\text{L}$,避免低于 $50 \times 10^9/\text{L}$;为避免 ECMO 系统内血栓的增多,操作时无需停止抗凝治疗^[121-122]。对于出血风险较大的患者,可停用肝素 $4\sim 6 \text{ h}$,期间监测 ACT,术毕根据伤口情况, $4\sim 6 \text{ h}$ 后恢复抗凝。

2. 呼吸机相关肺炎的预防:VAP 是 ECMO 相关院内感染中最常见的类型,发生率达 35% ,会显著延长机械通气、住 ICU 和住院时间,甚至会增加病死率^[78,81]。因此,对于 ECMO 患者应加强 VAP 的预防,严格执行 VAP 预防集束化治疗措施^[123],如手卫生、气囊上分泌物引流、维持气囊内压力于 $25\sim 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、每日唤醒和尽早撤机等。

3. 吸痰方式:为减少交叉感染机会和避免吸痰时肺泡塌陷,建议使用密闭式吸痰管;同时为避免吸痰操作导致的气道内出血,建议进行浅吸痰(吸痰管不超过人工气道末端)。

4. 痰液引流:因为镇静镇痛、肌肉松弛药物的大量使用,制动和肺通气量的下降,ECMO 患者易出现痰液引流不畅以及相关并发症的发生。对于肺内分泌物增多患者,应积极进行气道廓清治疗,如床旁纤维支气管镜吸痰、胸部物理治疗和早期活动等。

5. 清醒 ECMO:清醒 ECMO(AECMO)是近年来提出的一种新的 ECMO 应用策略,指 ECMO 在没有气管插管、清醒和能够自主呼吸患者中的应用^[13,17]。AECMO 具有以下明显的临床优势:无人工气道和正压通气能够避免呼吸机相关肺炎(VAP)和呼吸机诱导肺损伤(VILI)的发生;为维持患者清醒减少了镇静和镇痛药物的使用,利于早期活动和康复;保留自主呼吸能够促进肺通气的均匀分布,亦减少呼吸机诱导膈肌功能障碍(VIDD)的发生等^[13,17]。

目前 AECMO 常应用于等待肺移植的慢性终末期呼吸系统疾病^[13,124-126]和慢性阻塞性肺疾病急性加重^[28-29,127]患者以改善临床预后,但治疗重度 ARDS 的应用经验较少^[128-130]。为探讨 AECMO 治疗重度 ARDS 的病理生理学机制,最近多位学者^[131-133]发现 ECMO 能够替代有创通气调节自主呼吸的强度和通气量。因此, AECMO 在改善重度 ARDS 患者临床预后方面具有潜在的临床应用价值^[128-130]。

对于满足以下条件的 ECMO 患者可以考虑 AECMO 治疗以早期拔除气管插管:原发病得到了一定的控制;意识清楚;气道保护能力强,床旁支气管镜检查无明显的气道内分泌物和气道炎症;血流动力学稳定,无严重的心律失常;辅助通气模式,峰压 ≤ 20 cmH₂O, PEEP $\leq 10 \sim 12$ cmH₂O, FiO₂ ≤ 0.5 ;有 VAP 的高危风险或怀疑有 VAP 可能,如免疫抑制患者;出现气压伤或具有气压伤的高危风险(如影像学发现肺泡气囊、肺大疱);ECMO 运转正常,凝血纤溶指标稳定,血管穿刺部位无明显的感染征象,且无严重并发症(大出血、血栓等)发生的倾向等。

实施 AECMO 时先拔除气管插管,拔管后的氧疗方式根据患者的耐受性选择无创正压通气、经鼻高流量吸氧、储氧面罩或鼻导管吸氧;拔除气管插管后,如果患者呼吸驱动增强可以适当增加 ECMO 气流量和血流量;一旦患者达到 ECMO 撤离标准,即可考虑拔除 ECMO 导管。但需注意的是,虽然 AECMO 治疗重度 ARDS 具有潜在的临床应用价值,但亟待临床研究进一步证实,目前不能常规应用于重度 ARDS 患者。

(十)常用药物的药代动力学变化

ECMO 主要通过管路螯合,增加药物的表观分布容积(volume of distribution, V_d),降低清除率(Clearance, CL),从而改变药物的药代动力学(pharmacokinetics, PK)。目前已明确,脂溶性高、蛋白结合力高的药物受影响最为明显^[134]。表 6 总结了 ECMO 患者常用药物药代动力学变化和剂量调整。

1. 抗生素:由于影响因素较多,相关研究很少,成人 ECMO 患者抗生素具体调整方案目前仍没有明确定论^[135]。万古霉素药物稳定,受管路螯合作用影响小,无需特殊调整剂量^[136]。美罗培南受管路螯合作用明显,按照 1 g(每 8 小时 1 次)给药方案,虽然可以达到目标血药浓度(>2 mg/L),但若需达到更高的血药浓度(>8 mg/L)或患者肌酐清除率

较低的情况下,要考虑增加药物剂量^[137]。对于严重感染患者,替考拉宁标准给药方案(负荷剂量 400 mg 2 次/d,维持剂量 400 mg 1 次/d),仅能使 3.16% 的患者达到有效血药浓度,若联合使用 CRRT,达标率更低。推荐将负荷剂量调整至 1 000 mg,维持剂量调整至 800 mg,同时注意复查肝肾功能^[138]。非常有限的研究结果提示卡泊芬净、伏立康唑给予常规剂量无法达到有效血药浓度,但增加剂量后容易增加药物不良反应的发生,建议根据血药浓度调整给药方案^[139-140]。而两性霉素 B 及两性霉素 B 脂质体应用常规剂量可以达到治疗浓度^[141]。肾功能正常同时消化系统功能正常的 ECMO 患者,应用常规剂量奥司他韦即可达到有效血药浓度。

2. 镇痛及镇静类药物:ECMO 患者常用的镇痛及镇静类药物包括阿片类药物(如吗啡、芬太尼、瑞芬芬太尼)及苯二氮䓬类药物(如咪达唑仑)。这两类药物脂溶性高,受 ECMO 管路螯合作用明显。若欲达到有效的镇静镇痛作用,需要增加药物剂量(包括初始剂量及每日总量)^[142]。芬太尼受 ECMO 管路螯合作用明显,用药后至少 3 h 才会达到相对稳态。临床应用时,不易达到最佳镇痛效果,反而增加药物不良反应^[109]。吗啡相对于芬太尼脂溶性低,PK 受 ECMO 影响相对较小,易达到稳态,药物剂量较非 ECMO 患者增加不显著^[143]。咪达唑仑脂溶性高,ECMO 患者每日所需总剂量较非 ECMO 患者需要增加 10% 左右^[144]。若达到最佳镇静状态,需要 3 d 左右^[109]。丙泊酚具有较高脂溶性及蛋白结合力,体外研究显示大量的丙泊酚会被管路及氧合器螯合。临床应用时其所需剂量也要显著高于非 ECMO 患者^[145]。右美托咪定同样受 ECMO 管路影响,初始剂量及维持剂量均高于非 ECMO 患者,但由于其对患者氧合和循环影响相对较小,增加剂量也相对安全^[146]。由于镇静镇痛药物给药途径主要为静脉泵入,辅助 ECMO 后给药剂量可根据临床及患者实际情况反映进行调整。

3. 其他药物:目前也有关于血管活性药物、利尿剂、茶碱类药物在 ECMO 患者中 PK 改变的研究报道,结果均显示需增加剂量方可达到有效浓度,但所有研究只针对新生儿及婴幼儿患者,尚缺乏成人研究数据^[147]。抗凝药物剂量的选择对于 ECMO 患者至关重要,但现有成人研究数据缺乏。已有的研究结论也不一致。临床中暂时仍需要根据 APTT

表 6 体外膜式氧合(ECMO)患者常见药物药代动力学变化和剂量调整

药物	表观分布容积变化	清除率变化	ECMO 患者调整方案
抗生素			
万古霉素	无显著变化	无显著变化	无需调量
亚胺培南	暂无报道	暂无报道	可能需加量,但要注意药物毒副作用
美罗培南	无显著变化	无显著变化	若达到更高 MIC 值需加量
利奈唑胺	无显著变化	无显著变化	MRSA 或若达到更高 MIC 值需加量
替考拉宁	无显著变化	无显著变化	无需调量
两性霉素 B	暂无报道	暂无报道	无需调量
卡泊芬净	暂无报道	暂无报道	可能需要增加剂量,但注意药物不良反应
伏立康唑	暂无报道	暂无报道	需加量,但要注意药物毒副作用
奥司他韦	增加	降低	无需调量
镇静镇痛药物			
芬太尼	增加	降低	初始剂量及维持剂量均增加
吗啡	增加	降低	初始剂量及维持剂量均增加
丙泊酚	增加	降低	初始剂量及维持剂量均增加
咪达唑仑	增加	降低	初始剂量及维持剂量均增加
右美托咪定	增加	降低	初始剂量及维持剂量均增加
其他药物			
呋塞米	暂无报道	暂无报道	可能需要增加剂量
茶碱	暂无报道	暂无报道	可能需要增加剂量
抗凝	暂无报道	暂无报道	无特殊处理

或 ACT 调整肝素用量^[134,146]。

(十一)早期康复

与其他危重症患者相类似,早期康复对 ECMO 患者非常重要。但 ECMO 患者病情相对较重,存在出血风险、管路安全等情况使得早期康复受到限制。目前有较多的病例报告提示 VV-ECMO 患者,尤其是 ECMO 过渡肺移植的患者,早期康复是安全可行的,且可以帮助提高患者预后^[21,148-149]。有研究表明对于凝血功能稳定、置管处无出血、血流动力学稳定、ECMO 流量稳定以及无外科开放伤口的患者,进行早期康复是安全可行的;但也提出需要在有经验的、训练有素的 ECMO 中心进行^[22,150]。

(十二)转运

ECMO 在极危重急性呼吸衰竭的救治中越来越多,有证据表明经验丰富的中心集中救治有利于降低病死率,ELSO 建议围绕 ECMO 医学中心以“轮辐式”的模式创建医院网络^[151]。但接收和转运 ECMO 重症患者的程序非常复杂,建议由训练有素的 ECMO 转运团队完成,需精心规划以保证转运安全。

1. ECMO 患者转运流程:ECMO 转运从 ECMO 医学中心接到转运请求时开始^[152-153],转运任务分为初级转运和次级转运。初级转运是指转运团队为患者置管建立 ECMO,并将患者转回;次级转运

是在患者已建立 ECMO 支持下,切换为转运团队的 ECMO 设备支持转回。

(1)转运规划:转运团队的首要任务是确保患者和团队安全;其次初级转运时要保证团队快速到达初级转运地点,因为缩短该时间可能为挽救生命赢得时间^[154]。同时,在转运前及转运中等待转运医院需保持密切沟通。此外,ECMO 团队必须考虑转运方式、设备要求,完成任务所需的团队人员组成等。

(2)转运方式:ECMO 中心和初诊医院之间的距离及天气条件都是决定最佳转运方式的主要因素。一些患者只能通过地面交通转运,而另一些则可使用地面交通、直升机和固定翼飞机组合的方式转运^[153,155]。根据 ELSO 指南,如果救护车转运路线持续时间预计将超过 3~4 h,应该考虑航空转运。地面运输的距离是 400 km 或以下,直升机是 < 650 km,固定翼飞机任务可超过 650 km。

(3)ECMO 患者转运的设备:理论上,ECMO 转运过程中需与患者在院内救治使用相同的设备;但院外的环境更具有挑战性,需要详细的规划和特殊的模式。患者的生存最终取决于 ECMO 转运团队是否能够处理各种突发事件及应对紧急并发症。尽管在运输过程中必需配备完善的医疗设备,但运输平台的大小和重量要求常限制了可携带的医疗

设备,出发前需谨慎选择。技术的革新,降低了转运设备的大小和重量。除 ECMO 管路、担架或滑车和监护仪外,ECMO 团队须确保有一备用电源在救护车或飞机电源故障的情况下维持转运过程中重要设备的正常运转。此外,还需要充足的氧源、必需的抢救药品及备用的 ECMO 管路、气管插管等转运所需用品。血制品通常由初诊医院提供,且应提前备好。ELSO 指南建议出发前核对转运物品清单,以确保转运安全^[154]。结合国外经验^[156]及我们的转运经验,建议的转运清单如表 7 所示。

表 7 院外体外膜式氧合(ECMO)转运清单

分类	项目	数量
ECMO 设备	ECMO 主机	1
	ECMO 泵头	1
	ECMO 连接线	1
	膜肺固定器	1
	手摇泵	1
	电源线	1
	耦合剂	1
耗材和敷料准备	穿刺导丝	2
	无菌金属管钳 2 把	2
	金属管钳 2 把	2
	剃头器 1 个	1
	匝带枪 1 把	1
	床旁 APTT 仪	1
	ECMO 大敷口铺巾	1 或 2
	无菌 PICC 静脉穿刺包 2 个	2
	无菌治疗巾 4 包	4
	无菌纱垫 2 包	2
ECMO 穿刺耗材	ECMO 套包	1
	ECMO 引血端导管	1
	ECMO 回血端导管	1
	ECMO 穿刺套盒	1
其他危重患者抢救耗材	便携式超声机	1
	氧气瓶(ECMO 供氧用)	1
	简易呼吸器	1
	转运呼吸机	1
	心电监护仪	1
	除颤仪	1
	必备抢救药物	1

(4)ECMO 患者转运的团队组成:转运团队常由 ICU 医师、外科医师、护士、呼吸治疗师、ECMO 医师和急诊医师等成员组成,团队的成员应根据 ECMO 中心实际情况来调整。但应有一位特定医疗主管或转运负责人来指挥转运,另需配有一位丰富经验的 ECMO 医师和 ECMO 技师来管理 ECMO

运行。

2. ECMO 患者转运的飞行注意事项:航空转运可减少转运时间,有未来发展前景;但应重视飞行环境对患者护理和 ECMO 管路的影响,尤其是大气压力、氧合、温度、噪声和振动、加速和减速力、湿度和视觉等方面影响^[157-158]。

3. 并发症的预防与处理:ECMO 是一种高度专业化的治疗方式,ECMO 转运常见并发症的预防和处理如表 8 所示。ECMO 的转运可能增加并发症的风险,但多个转运中心的成功经验已证明专业的 ECMO 转运团队可成功安全转运,虽然转运过程可能导致不良事件,但很少发生死亡。途中有 ECMO 支持比将患者冒风险转运到 ECMO 中心更为安全。

表 8 体外膜式氧合(ECMO)转运常见并发症的预防和处理

并发症	预防和处理措施
缺氧	增加 PEEP 或 FiO ₂
	增加 ECMO 血流量
	输血纠正贫血
低血压	检查 ECMO 管路(确保置管无打折和移位)
	增加血流量和氧气流速
	超声检查评估有无气胸和心包填塞
	血制品或其他液体输注扩容
	给予缩血管药物或强心药
迟发性气胸	转运前回顾影像学资料
	胸腔闭式引流
置管或血管通路移位	转运前认真检查管路
	纠正移位管路
	必要时重新置管
电源故障	转运前确保所有设备蓄电充满状态
	携带备用电源

注:PEEP:呼气末正压

七、ECMO 的撤离

(一)评估

由于 ECMO 相关并发症可造成较为严重的临床后果,ECMO 的撤离应尽早进行。目前呼吸衰竭患者的 ECMO 撤离主要分为 2 种情况:一种情况为出现严重并发症(如颅内出血、消化道出血、ECMO 相关血流感染)、穿刺部位感染、病情不可逆、不可逆的意识障碍等问题;另一种情况为导致此次呼吸衰竭的病因已经去除或改善,且通过其他呼吸支持手段能够满足目前的气体交换需要。但目前对于 ECMO 撤离的评估及实施并无统一标准,仍有赖于各中心的临床经验,ELSO 指南中仅提示当 ECMO

支持水平低于心肺功能总体的 30% 时可考虑撤除 ECMO, 而当支持水平仍维持在 30%~50% 时, 无试验性脱机指征^[159]。绝大多数的 ECMO 中心对于肺恢复情况的评估指标主要参考以下标准: 原发病的控制及改善、肺顺应性、CO₂ 清除能力、氧合情况以及胸片情况等, 当上述条件改善后可考虑撤除 ECMO 装置。部分 ECMO 中心将相同支持条件下潮气量的恢复及 CO₂ 清除能力改善视为肺恢复的标志^[160], 以此作为试验性脱机的起点而将撤离时间进一步提前。

撤离前的呼吸机条件应保持在: 吸入氧浓度 < 50%, 潮气量为 6~8 ml/kg 的情况下气道峰压 < 30 cmH₂O、气道平台压 < 25 cmH₂O, PEEP ≤ 10 cmH₂O, 满足上述条件后, 可将 ECMO 气流氧浓度降至 21%, 若 SaO₂ 可以维持 90% 以上, 则继续下调 ECMO 血流量至 3~4 L/min^[161], 或在不变动 ECMO 气流氧浓度的情况下, 直接将 ECMO 血流量下调至 2 L/min, 观察 24~48 h, 若生命体征稳定可考虑试验性脱机。而对于应用 VA-ECMO 辅助的患者, 评估撤离将更为复杂, 除肺恢复情况外还需评估心功能恢复情况。通常的心功能恢复指标包括: 低剂量血管活性药物即可维持血流动力学稳定、自身脉压差 ≥ 20 mmHg^[162]。

(二) 试验性脱机

1. VV-ECMO: VV-ECMO 的试验性脱机通过直接关闭 ECMO 气流的方式进行, 而无需对血流量进行调整。部分 ECMO 中心试验性脱机前血流量降至 2 L/min 以下甚至更低, 此时血栓发生风险较高, 应谨慎进行^[163]。具体方法如下: (1) 调节呼吸机参数 (呼吸频率 10~30 次/min、吸入氧浓度 40%~60%、潮气量 < 6 ml/kg、平台压 < 30 cmH₂O、PEEP < 12 cmH₂O) 至可接受水平^[164-166]; (2) VV-ECMO 血流量不变, 抗凝不变, 关闭 ECMO 气流; (3) 监测 SaO₂、PaCO₂、气道压力、呼吸频率、潮气量等变化; (4) 监测时间 2~4 h^[167]。对于各项指标符合要求的患者 (SaO₂ > 95%、PaCO₂ < 50 mmHg^[159]), 可考虑撤离 ECMO。对于单纯 PaCO₂ 升高的患者, 可评估更换为较为简易的体外二氧化碳清除 (ECCO₂R) 装置。

2. VA-ECMO: VA-ECMO 的试验性脱机采用动-静脉桥的方式进行, 具体方法如下: (1) 调节呼吸机参数 (呼吸频率 10~30 次/min, 吸入氧浓度 40%~60%, 潮气量 < 6 ml/kg, 平台压 < 30 cmH₂O, PEEP < 12 cmH₂O) 至可接受水平; (2) 调节正性肌力药物和升压药用量; (3) 上调抗凝水平; (4) 夹闭引

血、回血管路, 保持膜肺与动-静脉桥低流量持续运转; (5) 周期性开放夹闭管路, 夹闭管路时间每次应低于 10 min, 保持 ECMO 装置抗凝充分, 无血栓产生; (6) 监测心率、血压、CVP、SaO₂、血乳酸等, 超声心动也是重要的评估手段; (7) 监测时间 30 min~4 h, 或更长时间。试验性脱机成功的患者可考虑撤离 ECMO, 对于病情仍不稳定的患者, 可考虑肝素盐水封管后保留血管内导管 24 h, 以便重新需要 ECMO 辅助时能够快速连接。对于病情稳定, 明确无需再次 ECMO 辅助的患者应立即撤除血管内导管。

(三) 拔管

1. 肝素: ELSO 指南中, 要求拔管前停用肝素至少 30~60 min, 以减少拔管过程中及拔管后出血风险。但对于停用肝素的时机仍存有争议, 立即停用肝素将导致凝血功能的快速失衡, 引起机体凝血加强, 形成血栓的风险大大增加。因此建议拔管前不必立即停用肝素, 而在 24 h 内逐渐减停, 使机体的凝血功能能够形成新的平衡, 以减少相关并发症的产生, 而后继续给予低分子肝素抗凝。

2. 管路的撤除: (1) 经外科切开后留置的管路, 应由外科修补后拔除。(2) 经皮穿刺留置的管路, 可局部压迫穿刺口后拔除, 但压迫力量不宜过大, 以避免插管远端的可能存在的血栓脱落, 拔管瞬间可有少量血液随拔管溢出, 而后适当力度压迫止血。(3) 对于腔静脉压力较低或自主呼吸较强的患者, 拔管过程可造成气体经穿刺通道入血造成气体栓塞的风险, 对于此类高风险患者可将管路尽量放平、维持气道正压, 必要时可使用机械通气的吸气末暂停、短暂应用肌肉松弛剂等方法。(4) 静脉穿刺部位局部压迫 30 min 以上, 动脉穿刺部位局部压迫 60 min 以上, 期间切勿反复观察出血情况, 压迫 30 min 后仍有出血需继续压迫 20~30 min。(5) 撤除后 6 h 以内应: ①保持平卧, ②减少曲腿、翻身, ③翻身采用平板滚动法, ④前 2 h 以内每半小时检查伤口渗血情况, 以后每小时检查 1 次, ⑤若为股动脉穿刺, 应每小时检查足背动脉波动情况。撤除后 24 h 内可超声评估患者血栓形成情况。

综上, ECMO 上机和撤离流程图 1 所示。

八、床旁超声的临床应用

床旁超声能够在 ECMO 支持过程中起到非常重要的作用: 评估患者的心脏情况, 选择合适的 ECMO 支持方式, 引导穿刺和置管, 监测 ECMO 的运行, 判断撤机的时机。ECMO 团队中应有 1 名接

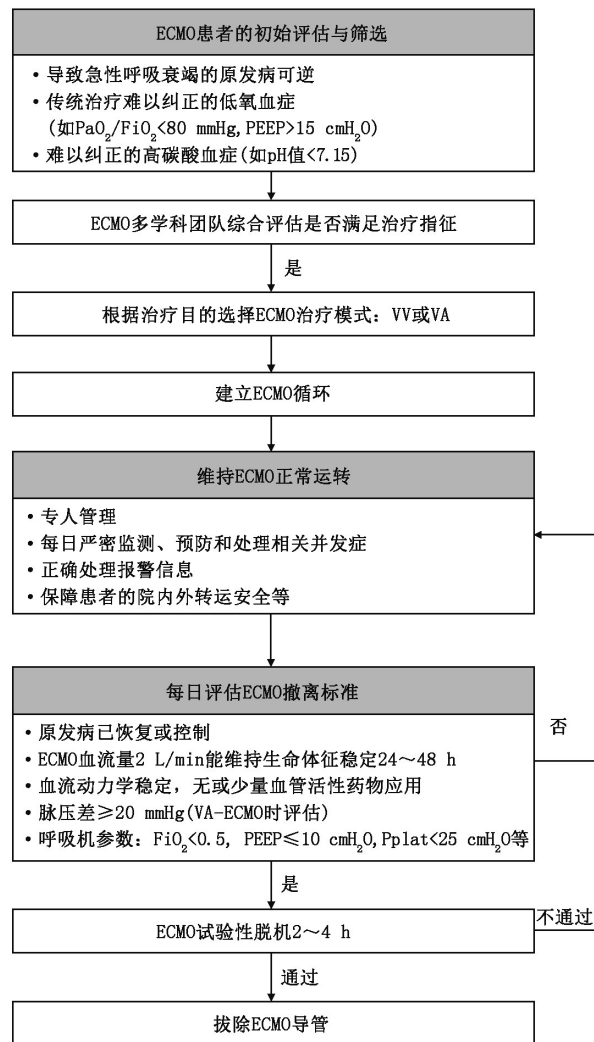


图1 体外膜式氧合(ECMO)上机和撤离流程图

受过心脏超声培训的医师^[151]。

1. ECMO前的超声评估:重症呼吸衰竭患者一般选择VV-ECMO支持,但是少数患者可能合并心功能不全需要VA-ECMO支持,例如脓毒性休克合并心肌抑制,所以决定ECMO支持方式前应使用床旁超声全面评估患者的心脏功能。另外,利用床旁超声可以预先评估心排血量,指导设置ECMO支持的血流量。

2. ECMO插管过程中的超声应用:床旁超声可以在插管前评估血管通路,包括血管的直径和走形,排除血栓、血管变异和血管畸形,从而有效避免盲穿导致的并发症。

对于VV-ECMO,一般采取双血管插管,一根插管用于引血,另外一根则用于血液回输,床旁超声能够帮助定位插管尖端的位置,回输端的位置一般位于右心房或上腔静脉和心房的连接处,引血端距

离回输端10 cm,避免发生严重的再循环^[168]。另一种选择是单一血管插入双腔管,超声引导放置双腔导管已经被广泛接受,双腔管同时从上、下腔静脉引血,回输端开口位于右心房,血流方向指向三尖瓣。经胸心脏超声剑突下下腔静脉纵轴平面可以定位引血端位置,但是经胸心脏超声很难显示上腔静脉,所以回输端和双腔管的定位需要借助食道超声食道中段二腔切面^[169]。

对于VA-ECMO,引血端的位置与VV-ECMO类似,位于右心房或上腔静脉和心房的连接处,回输端的位置一般位于腹主动脉。主动脉超声能够辅助放置回输管,避免其误入侧支动脉。

3. ECMO支持过程中的监测:ECMO支持过程中经常会出现“喂管”的情况。床旁超声可以评估管路尖端的位置,管路内有无血栓形成。心脏填塞或者容量不足等原因导致的引血受限可以通过床旁超声及时发现。

股动脉插管时可能因为阻塞远端动脉而引起下肢低灌注,从而导致缺血坏死。血管超声可以评估远端肢体的灌注情况,及时放置转流管,避免发生上述并发症。

常规的血流动力学监测手段受到体外循环的影响,在ECMO支持过程不能得出可靠的数据,心脏超声对于心功能的监测可以一定程度上反映血流动力学变化。心脏超声监测的指标参见下表9^[170]。

表9 体外膜式氧合(ECMO)支持过程中心脏超声监测的指标

VV-ECMO	VA-ECMO
心室的大小和功能	心室的大小和功能
心房的大小和容量	心房的大小和容量
动态观察既往的心脏病变	动态观察既往的心脏病变
管路位置	二尖瓣/主动脉瓣反流
心包积液	主动脉瓣开放情况
下腔静脉的直径和塌陷指数	心腔内血栓
	主动脉血栓
	管路位置
	心包积液
	下腔静脉的直径和塌陷指数

注:VV:静脉-静脉;VA:静脉-动脉

4. ECMO撤离过程中的超声应用:VV-ECMO的撤离主要依赖肺部病变的恢复情况,通过同步降低ECMO支持的血流量和氧气流量来评估患者的耐受情况,所以床旁超声对于评估VV-ECMO的撤

离作用有限。ARDS 患者可能合并右心功能障碍,床旁超声在 VV-ECMO 撤离前可以评估右心功能。

5. VA-ECMO 的撤离基于临床和超声的多项指标:在评估撤离的过程中逐步降低血流量,稳定一段时间后观察患者的血流动力学指标、血管活性药物的使用量、机械通气的支持力度和心脏超声的指标。其中心脏超声的指标包括每搏量、心室大小、心室容量和射血分数等。目前没有明确的超声标准指导撤离 VA-ECMO,有研究者认为主动脉速度-时间积分 >10 cm,左心射血分数 $>20\%\sim 25\%$,二尖瓣外侧环收缩期 S 波速度(Sa) >6 cm/s,预示 VA-ECMO 能够成功撤离^[171]。

九、未来发展方向

近年来国际和国内 ECMO 支持病例数迅猛上升,虽然没有一致认可的临床证据证实与传统标准治疗相比 ECMO 能够改善极重度 ARDS 患者的预后,但从目前逐渐增多的临床研究数据和自身的临床实践不难发现,ECMO 作为一个极重度 ARDS 的救治手段越来越得到认可,应用渐趋广泛^[165]。尽管如此,这项相对较“新”的复杂技术在临床常规开展前,尚存诸多问题亟待明确和克服,比如具体上机时机的把握、ARDS 不同病因的适宜人群、如何调整 ECMO 时机械通气策略实施更佳的肺保护、规范抗凝以预防高发生率的出血风险、院感的有效防控等^[172]。目前看,基于一致认可的 ECMO 上机标准、规范地实施和过程管理,展开有效的 ECMO 中心间合作与研究,积极拓展和病例积累,可能是使上述问题认识得以逐步深入并最终解决的有效途径。

作为一种高度依赖材料和设备的技术,改进 ECMO 相关硬件功能同样会显著影响该项技术的临床疗效与安全性,如改善泵头功能减少血细胞的破坏和血栓形成,改善管路内膜和膜肺的生物相容性,减少血栓形成、溶血风险、抗凝需求以及出血风险,ECMO 系统的集成化等。另外,可靠的国产化设备和材料的开发和使用将会明显减轻医疗负担,救治更多患者,促进该技术在国内的临床推广应用。

可以预期,随着材料和设备技术的快速发展、临床经验的不断积累和认识水平的逐步提高,ECMO 支持重症呼吸衰竭必将更为有效、安全,或将成为极重度 ARDS 患者早期介入的标准治疗方法之一。

共识制定专家组(按姓氏拼音排序):陈晓梅(山东大学

齐鲁医院);郭强(苏州大学附属第一医院);黄曼(浙江大学医学院附属第二医院);贺航咏(首都医科大学附属北京朝阳医院);李琦(陆军军医大学第二附属医院-新桥医院);黎毅敏(广州医科大学附属第一医院);罗红(中南大学湘雅二院);潘频华(中南大学湘雅医院);孙兵(首都医科大学附属北京朝阳医院);夏金根(中日友好医院);解立新(中国人民解放军总医院);邢丽华(郑州大学第一附属医院);詹庆元(中日友好医院);周庆涛(北京大学第三医院)

共识制定编写人员(按姓氏拼音排序):冯莹莹,顾思超,贺航咏,黄絮,李敏,李绪言,林芳,孙兵,唐晓,田野,王睿,吴小静,夏金根,詹庆元,张春艳,张祎,张竹(最后统稿由詹庆元和夏金根完成)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Clinical review: Extracorporeal membrane oxygenation[J]. Crit Care, 2011, 15(6):243. DOI:10.1186/cc10490.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会危重症医学学组. 体外膜氧合治疗成人重症呼吸衰竭临床操作推荐意见[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(8): 572-578. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.1001-0939.2014.08.004.
- [3] Sidebotham D, McGeorge A, McGuinness S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for treating severe cardiac and respiratory disease in adults: Part 1--overview of extracorporeal membrane oxygenation[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2009, 23(6): 886-892. DOI: 10.1053 / j. jvca.2009.08.006.
- [4] Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database[J]. Intensive Care Med, 2009, 35(12):2105-2014. DOI:10.1007/s00134-009-1661-7.
- [5] Terragni P, Maiolo G, Ranieri VM. Role and potentials of low-flow CO(2) removal system in mechanical ventilation[J]. Curr Opin Crit Care, 2012, 18(1): 93-98. DOI: 10.1097 / MCC.0b013e32834f17ef.
- [6] Zimmermann M, Bein T, Arlt M, et al. Pumpless extracorporeal interventional lung assist in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study[J]. Crit Care, 2009, 13(1):R10. DOI:10.1186/cc7703.
- [7] Florchinger B, Philipp A, Klose A, et al. Pumpless extracorporeal lung assist: a 10-year institutional experience [J]. Ann Thorac Surg, 2008, 86(2): 410-417. DOI: 10.1016 / j. athoracsur.2008.04.045.
- [8] Morelli A, Del Sorbo L, Pesenti A, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2R) in patients with acute respiratory failure[J]. Intensive Care Medicine, 2017, 43(4):519-530. DOI: 10.1007/s00134-016-4673-0.
- [9] Lamy M, Eberhart RC, Fallat RJ, et al. Effects of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) on pulmonary hemodynamics, gas exchange and prognosis[J]. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 1975, 21:188-198.
- [10] Sidebotham D, McGeorge A, McGuinness S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for treating severe cardiac and respiratory failure in adults: part 2-technical considerations[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2010, 24(1):

- 164-172. DOI:10.1053/j.jvca.2009.08.002.
- [11] Gattinoni L, Tonetti T, Quintel M. How best to set the ventilator on extracorporeal membrane lung oxygenation[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23(1): 66-72. DOI: 10.1097 / mcc.0000000000000376.
- [12] Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al. Lower tidal volume strategy (approximately 3 ml / kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml / kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39 (5):847-856. DOI:10.1007/s00134-012-2787-6.
- [13] Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(7): 763-768. DOI:10.1164/rccm.201109-1599OC.
- [14] Nosotti M, Rosso L, Tosi D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation with spontaneous breathing as a bridge to lung transplantation[J]. *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery*, 2012, 16(1):55-59. DOI:10.1093/icvts/ivs433.
- [15] MacLaren G, Combes A, Bartlett RH. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(2):210-20. DOI:10.1007/s00134-011-2439-2.
- [16] Crotti S, Bottino N, Spinelli E. Spontaneous breathing during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 5): S661-S669. DOI: 10.21037 / jtd.2017.10.27.
- [17] Langer T, Santini A, Bottino N, et al. "Awake" extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): pathophysiology, technical considerations, and clinical pioneering[J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1):150. DOI:10.1186/s13054-016-1329-y.
- [18] Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults [J]. *Ann Surg*, 2004, 240(4): 595-605. DOI: 10.1097 / 01. sla.0000141159.90676.2d.
- [19] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9698): 1351-1363. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61069-2.
- [20] Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21):1965-1975. DOI: 10.1056/NEJMoa1800385.
- [21] Rehder KJ, Turner DA, Hartwig MG, et al. Active rehabilitation during extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation[J]. *Respir Care*, 2013, 58(8): 1291-1298. DOI:10.4187/respcare.02155.
- [22] Abrams D, Javidfar J, Farrand E, et al. Early mobilization of patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study[J]. *Crit Care*, 2014, 18(1):R38. DOI: 10.1186/cc13746.
- [23] Bittner HB, Lehmann S, Rastan A, et al. Outcome of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and graft recovery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(3):942-949. DOI:10.1016/j.athoracsur.2012.05.006.
- [24] Health Quality O. Extracorporeal lung support technologies -bridge to recovery and bridge to lung transplantation in adult patients: an evidence-based analysis [J]. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2010, 10(5):1-47.
- [25] Tudorache I, Sommer W, Kuhn C, et al. Lung transplantation for severe pulmonary hypertension--awake extracorporeal membrane oxygenation for postoperative left ventricular remodelling[J]. *Transplantation*, 2015, 99(2): 451-458. DOI: 10.1097/TP.0000000000000348.
- [26] Abrams DC, Brenner K, Burkart KM, et al. Pilot study of extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate extubation and ambulation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2013, 10(4): 307-314. DOI:10.1513/AnnalsATS.201301-021OC.
- [27] Kluge S, Braune SA, Engel M, et al. Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(10):1632-1639. DOI:10.1007 / s00134-012-2649-2.
- [28] Burki NK, Mani RK, Herth FJF, et al. A novel extracorporeal CO₂ removal system: results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD[J]. *Chest*, 2013, 143 (3):678-686. DOI:10.1378/chest.12-0228.
- [29] Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C, et al. Extracorporeal CO₂ removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(1):120-127. DOI:10.1097 / ccm.0000000000000607.
- [30] Tonan M, Hashimoto S, Kimura A, et al. Successful treatment of severe asthma-associated plastic bronchitis with extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Anesth*, 2012, 26 (2):265-268. DOI:10.1007/s00540-011-1288-z.
- [31] Kukita I, Okamoto K, Sato T, et al. Emergency extracorporeal life support for patients with near-fatal status asthmaticus[J]. *Am J Emerg Med*, 1997, 15(6): 566-569. DOI: 10.1016 / S0735-6757(97)90158-3.
- [32] Leiba A, Bar-Yosef S, Bar-Dayan Y, et al. Early administration of extracorporeal life support for near fatal asthma[J]. *Isr Med Assoc J*, 2003, 5(8):600-602.
- [33] Kawahito K, Murata S, Adachi H, et al. Resuscitation and circulatory support using extracorporeal membrane oxygenation for fulminant pulmonary embolism[J]. *Artif Organs*, 2000, 24(6): 427-430. DOI:10.1046/j.1525-1594.2000.06590.x.
- [34] Hsieh PC, Wang SS, Ko WJ, et al. Successful resuscitation of acute massive pulmonary embolism with extracorporeal membrane oxygenation and open embolectomy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72(1): 266-267. DOI: 10.1016 / S0003-4975(00) 02540-6.
- [35] Deehring R, Kiss AB, Garrett A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to surgical embolectomy in acute fulminant pulmonary embolism[J]. *Am J Emerg Med*, 2006, 24(7): 879-880. DOI:10.1016/j.ajem.2006.03.009.
- [36] Frickey N, Kraincuk P, Zhilla I, et al. Fulminant pulmonary embolism treated by extracorporeal membrane oxygenation in a patient with traumatic brain injury[J]. *J Trauma*, 2008, 64(3): E41-E43. DOI:10.1097/01.ta.0000195482.60187.08.
- [37] Reeb J, Olland A, Renaud S, et al. Vascular access for extracorporeal life support: tips and tricks[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(Suppl 4):S353-S363. DOI:10.21037/jtd.2016.04.42.
- [38] Rupperecht L, Lunz D, Philipp A, et al. Pitfalls in percutaneous ECMO cannulation[J]. *Heart Lung Vessel*, 2015, 7(4):320-326.
- [39] Bottrell S, Bennett M, Augustin S, et al. A comparison study of haemolysis production in three contemporary centrifugal pumps[J]. *Perfusion*, 2014, 29(5): 411-416. DOI: 10.1177 /

- 0267659113509000.
- [40] Galletti PM, Richardson PD, Snider MT, et al. A standardized method for defining the overall gas transfer performance of artificial lungs[J]. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1972, 18(0):359-368. DOI:10.1097/00002480-197201000-00090.
 - [41] Horton S, Thuys C, Bennett M, et al. Experience with the Jostra Rotaflow and Quadrox D oxygenator for ECMO[J]. *Perfusion*, 2004, 19(1): 17-23. DOI: 10.1191 / 0267659104pf702oa.
 - [42] (ELSO) ELSO. ELSO Guidelines for Adult Respiratory Failure v1.4. 2017 [cited 2018 21th Jun]; Available from: <https://www.elso.org/resources/guidelines.aspx>.
 - [43] Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, et al. The comparison of spontaneous breathing and muscle paralysis in two different severities of experimental lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2):536-545. DOI:10.1097/CCM.0b013e3182711972.
 - [44] Hraiech S, Yoshida T, Papazian L. Balancing neuromuscular blockade versus preserved muscle activity[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2015, 21(1): 26-33. DOI: 10.1097 / mcc.0000000000000175.
 - [45] Chiumello D, Cressoni M, Carlesso E, et al. Bedside selection of positive end-expiratory pressure in mild, moderate, and severe acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(2):252-264. DOI:10.1097/CCM.0b013e3182a6384f.
 - [46] Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(2):160-166. DOI:10.1164/rccm.200607-915OC.
 - [47] Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal[J]. *Anesthesiology*, 2009, 111(4): 826-835. DOI:10.1097/ALN.0b013e3181b764d2.
 - [48] Fanelli V, Ranieri MV, Mancebo J, et al. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care*, 2016, 20:36. DOI: 10.1186/s13054-016-1211-y.
 - [49] Jamadar DA, Kazerooni EA, Cascade PN, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adults: radiographic findings and correlation of lung opacity with patient mortality[J]. *Radiology*, 1996, 198(3):693-698. DOI:10.1148/radiology.198.3.8628856.
 - [50] Richard JC, Maggiore SM, Jonson B, et al. Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(7):1609-1613. DOI:10.1164/ajrcm.163.7.2004215.
 - [51] Dembinski R, Hochhausen N, Terbeck S, et al. Pumpless extracorporeal lung assist for protective mechanical ventilation in experimental lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(10): 2359-2366. DOI:10.1097/01.CCM.0000281857.87354.A5.
 - [52] Bunge JJH, Caliskan K, Gommers D, et al. Right ventricular dysfunction during acute respiratory distress syndrome and veno-venous extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 5): S674-S682. DOI: 10.21037 / jtd.2017.10.75.
 - [53] Schmidt M, Stewart C, Bailey M, et al. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a retrospective international multicenter study[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(3): 654-664. DOI:10.1097/ccm.0000000000000753.
 - [54] Hotchkiss JR, Jr Blanch L, Murias G, et al. Effects of decreased respiratory frequency on ventilator-induced lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(2):463-468. DOI:10.1164/ajrcm.161.2.9811008.
 - [55] Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, et al. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(10):1241-1245. DOI:10.1164/rccm.200501-048CP.
 - [56] Pham T, Combes A, Roze H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(3):276-285. DOI:10.1164/rccm.201205-0815OC.
 - [57] Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LC, et al. Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis: Mechanical ventilation during ECMO[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(11):1672-1684. DOI:10.1007 / s00134-016-4507-0.
 - [58] Chiu LC, Hu HC, Hung CY, et al. Dynamic driving pressure associated mortality in acute respiratory distress syndrome with extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1):12. DOI:10.1186/s13613-017-0236-y.
 - [59] Franchineau G, Brechot N, Lebreton G, et al. Bedside Contribution of Electrical Impedance Tomography to Setting Positive End-Expiratory Pressure for Extracorporeal Membrane Oxygenation-treated Patients with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(4):447-457. DOI:10.1164/rccm.201605-1055OC.
 - [60] Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(23):2159-2168. DOI:10.1056/NEJMoa1214103.
 - [61] Masuda Y, Tatsumi H, Imaizumi H, et al. Effect of prone positioning on cannula function and impaired oxygenation during extracorporeal circulation[J]. *J Artif Organs*, 2014, 17(1):106-109. DOI:10.1007/s10047-013-0742-0.
 - [62] Kipping V, Weber-Carstens S, Lojewski C, et al. Prone position during ECMO is safe and improves oxygenation[J]. *Int J Artif Organs*, 2013, 36(11):821-832. DOI:10.5301/ijao.5000254.
 - [63] Kimmoun A, Guerci P, Bridey C, et al. Prone positioning use to hasten veno-venous ECMO weaning in ARDS[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(10): 1877-1879. DOI: 10.1007 / s00134-013-3007-8.
 - [64] Culbreth RE, Goodfellow LT. Complications of Prone Positioning During Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure: A Systematic Review[J]. *Respir Care*, 2016, 61(2):249-254. DOI:10.4187/respcare.03882.
 - [65] Reynolds MM, Annich GM. The artificial endothelium[J]. *Organogenesis*, 2011, 7(1):42-49. DOI:10.4161/org.7.1.14029.
 - [66] Bessereau J, Chenaitia H, Michelet P, et al. Acute respiratory distress syndrome following 2009 H1N1 virus pandemic: when ECMO come to the patient bedside[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2010, 29(2):165-166. DOI:10.1016/j.annfar.2010.01.008.
 - [67] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e495S-e530S. DOI:10.1378/chest.11-2303.
 - [68] Maul TM, Wolff EL, Kuch BA, et al. Activated partial thromboplastin time is a better trending tool in pediatric extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Pediatr Crit Care*

- Med, 2012, 13(6): e363-e371. DOI: 10.1097 / PCC.0b013e31825b582e.
- [69] Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy[J]. Chest, 2004, 126(3 Suppl): 188S-203S. DOI:10.1378/chest.126.3_suppl.188S.
- [70] Nguyen T, Musick M, Teruya J. Anticoagulation monitoring during extracorporeal membrane oxygenation: is anti-factor Xa assay (heparin level) a better test?[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(2):178-179. DOI:10.1097/PCC.0000000000000039.
- [71] Bembea MM, Annich G, Rycus P, et al. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(2): e77-e84. DOI: 10.1097 / PCC.0b013e31827127e4.
- [72] Rastan AJ, Lachmann N, Walther T, et al. Autopsy findings in patients on postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) [J]. *Int J Artif Organs*, 2006, 29(12): 1121-1131. DOI:10.1177/039139880602901205.
- [73] Cooper E, Burns J, Retter A, et al. Prevalence of Venous Thrombosis Following Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients With Severe Respiratory Failure[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(12): e581-e584. DOI: 10.1097 / CCM.0000000000001277.
- [74] Menaker J, Tabatabai A, Rector R, et al. Incidence of Cannula-Associated Deep Vein Thrombosis After Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation[J]. *ASAIO J*, 2017, 63(5): 588-591. DOI:10.1097/MAT.0000000000000539.
- [75] Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 252-261. DOI:10.1056/NEJMc1411910.
- [76] Repesse X, Au SM, Brechot N, et al. Recombinant factor VIIa for uncontrollable bleeding in patients with extracorporeal membrane oxygenation: report on 15 cases and literature review [J]. *Crit Care*, 2013, 17(2):R55. DOI:10.1186/cc12581.
- [77] Chung YS, Cho DY, Sohn DS, et al. Is Stopping Heparin Safe in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment[J]? *ASAIO J*, 2017, 63(1): 32-36. DOI: 10.1097 / MAT.0000000000000442.
- [78] Grasselli G, Scaravilli V, Di Bella S, et al. Nosocomial Infections During Extracorporeal Membrane Oxygenation: Incidence, Etiology, and Impact on Patients' Outcome[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(10): 1726-1733. DOI:10.1097/ccm.0000000000002652.
- [79] Na SJ, Chung CR, Choi HJ, et al. Blood Stream Infection in Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2018, 39(7):871-874. DOI:10.1017/ice.2018.90.
- [80] Hahne K, Horstmann C, Fischer D, et al. Cannula-related infection in adult medical intensive care unit patients undergoing extracorporeal life support and extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Hosp Infect*, 2015, 91(4):372-374. DOI:10.1016/j.jhin.2015.08.022.
- [81] 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. DOI: 10.1016/j.ijantimicag. 2017. 02.025.
- [82] Thomas G, Hraiech S, Cassir N, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation devices-related colonisations and infections[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1): 111. DOI:10.1186/s13613-017-0335-9.
- [83] Yeo HJ, Yoon SH, Lee SE, et al. Bacterial Biofilms on Extracorporeal Membrane Oxygenation Catheters[J]. *ASAIO J*, 2018, 64(4):e48-e54. DOI:10.1097/MAT.0000000000000750.
- [84] Kuehn C, Orszag P, Burgwitz K, et al. Microbial adhesion on membrane oxygenators in patients requiring extracorporeal life support detected by a universal rDNA PCR test[J]. *ASAIO J*, 2013, 59(4):368-373. DOI:10.1097/MAT.0b013e318299fd07.
- [85] Amarelli C, Mastroianni C, Brechot N. Prompt diagnosis of a new clinical entity: membrane oxygenator infection during ECMO[J]. *ASAIO J*, 2013, 59(4): 367. DOI: 10.1097 / MAT.0b013e31829c5d21.
- [86] Kim DW, Yeo HJ, Yoon SH, et al. Impact of bloodstream infections on catheter colonization during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Artif Organs*, 2016, 19(2): 128-133. DOI:10.1007/s10047-015-0882-5.
- [87] Cavayas YA, Yusuff H, and Porter R. Fungal infections in adult patients on extracorporeal life support[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1):98. DOI:10.1186/s13054-018-2023-z.
- [88] Aubron C, Pilcher D, Leong T, et al. Aspergillus sp. isolated in critically ill patients with extracorporeal membrane oxygenation support[J]. *Scand J Infect Dis*, 2013, 45(9): 715-721. DOI:10.3109/00365548.2013.797598.
- [89] Rodriguez-Goncer I, Thomas S, Foden P, et al. Invasive pulmonary aspergillosis is associated with adverse clinical outcomes in critically ill patients receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(7): 1251-1257. DOI: 10.1007 / s10096-018-3241-7.
- [90] Tanaka D, Pitcher HT, Cavarocchi NC, et al. Can procalcitonin differentiate infection from systemic inflammatory reaction in patients on extracorporeal membrane oxygenation[J]? *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33(11): 1186-1188. DOI:10.1016/j.healun.2014.08.015.
- [91] Orszag P, Disque C, Keim S, et al. Monitoring of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for systemic infections by broad-range rRNA gene PCR amplification and sequence analysis[J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(1):307-311. DOI:10.1128/JCM.02493-13.
- [92] Allou N, Lo Pinto H, Persichini R, et al. Cannula-Related Infection in Patients Supported by Peripheral ECMO: Clinical and Microbiological Characteristics[J]. *ASAIO J*, 2019, 65(2): 180-186. DOI:10.1097/MAT.0000000000000771.
- [93] Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(7): 1774-1781. DOI:10.1097/CCM.0b013e31828a25fd.
- [94] Reuter DA, Huang C, Edrich T, et al. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives[J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(3): 799-811. DOI:10.1213/ANE.0b013e3181cc885a.
- [95] Teboul JL, Monnet X. Pulse pressure variation and ARDS[J]. *Minerva Anestesiol*, 2013, 79(4):398-407.
- [96] Peris A, Lazzeri C, Cianchi G, et al. Clinical significance of echocardiography in patients supported by venovenous extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Artif Organs*, 2015, 18(2):99-105. DOI:10.1007/s10047-015-0824-2.
- [97] Schmidt M, Bailey M, Kelly J, et al. Impact of fluid balance on outcome of adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(9): 1256-1266. DOI:10.1007/s00134-014-3360-2.
- [98] Husain-Syed F, Ricci Z, Brodie D, et al. Extracorporeal organ

- support (ECOS) in critical illness and acute kidney injury: from native to artificial organ crosstalk[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(9):1447-1459. DOI:10.1007/s00134-018-5329-z.
- [99] Jha V, Arici M, Collins AJ, et al. Understanding kidney care needs and implementation strategies in low- and middle-income countries: conclusions from a "KidneyDisease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(6): 1164-1174. DOI: 10.1016/j.kint.2016.09.009.
- [100] Chen YC, Tsai FC, Fang JT, et al. Acute kidney injury in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113(11):778-785. DOI:10.1016/j.jfma.2014.04.006.
- [101] Schmidt M, Bailey M, Kelly J, et al. Impact of fluid balance on outcome of adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(9): 1256-1266. DOI:10.1007/s00134-014-3360-2.
- [102] Liu CH, Kuo SW, Ko WJ, et al. Early measurement of IL-10 predicts the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1021. DOI: 10.1038 / s41598-017-01225-1.
- [103] Hong TH, Kuo SW, Hu FC, et al. Do interleukin-10 and superoxide ions predict outcomes of cardiac extracorporeal membrane oxygenation patients[J]? *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(1):60-68. DOI:10.1089/ars.2013.5427.
- [104] Meilwain RB, Timpa JG, Kurundkar AR, et al. Plasma concentrations of inflammatory cytokines rise rapidly during ECMO-related SIRS due to the release of preformed stores in the intestine[J]. *Lab Invest*, 2010, 90(1): 128-139. DOI: 10.1038/labinvest.2009.119.
- [105] Putzu A, Fang MX, Berto MB, et al. Blood purification with continuous veno-venous hemofiltration in patients with sepsis or ARDS: a systematic review and meta-analysis[J]. *Minerva Anestesiol*, 2017, 83(8): 867-877. DOI: 10.23736 / S0375-9393.17.11946-2.
- [106] Seczynska B, Krolkowski W, Nowak I, et al. Continuous renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation in patients treated in medical intensive care unit: technical considerations[J]. *Ther Apher Dial*, 2014, 18(6): 523-534. DOI:10.1111/1744-9987.12188.
- [107] Shum HP, Kwan AM, Chan KC, et al. The use of regional citrate anticoagulation continuous venovenous hemofiltration in extracorporeal membrane oxygenation[J]. *ASAIO J*, 2014, 60(4):413-418. DOI:10.1097/mat.000000000000085.
- [108] DeGrado JR, Hohlfelder B, Ritchie BM, et al. Evaluation of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Crit Care*, 2017, 37:1-6. DOI:10.1016/j.jcrc.2016.07.020.
- [109] Nigoghossian CD, Dzierba AL, Etheridge J, et al. Effect of Extracorporeal Membrane Oxygenation Use on Sedative Requirements in Patients with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(6):607-616. DOI:10.1002/phar.1760.
- [110] Menaker J, Rabinowitz RP, Tabatabai A, et al. Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure: How Long Is Too Long[J]? *ASAIO J*, 2019, 65(2): 192-196. DOI:10.1097/mat.0000000000000791.
- [111] Sutter R, Tisljar K, Marsch S. Acute Neurologic Complications During Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Systematic Review[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(9): 1506-1513. DOI: 10.1097/ccm.0000000000003223.
- [112] Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 380-398. DOI:10.1007/s00134-016-4665-0.
- [113] Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(1):48-79. DOI:10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- [114] McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(2):159-211. DOI:10.1177/0148607115621863.
- [115] Wollersheim T, Frank S, Muller MC, et al. Measuring Energy Expenditure in extracorporeal lung support Patients (MEEP)-Protocol, feasibility and pilot trial[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(1):301-307. DOI:10.1016/j.clnu.2017.01.001.
- [116] Buck ML, Wooldridge P, and Ksenich RA. Comparison of methods for intravenous infusion of fat emulsion during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Pharmacotherapy*, 2005, 25(11):1536-1540. DOI:10.1592/phco.2005.25.11.1536.
- [117] Calder PC, Adolph M, Deutz NE, et al. Lipids in the intensive care unit: Recommendations from the ESPEN Expert Group[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(1):1-18. DOI:10.1016/j.clnu.2017.08.032.
- [118] Freeman BD. Tracheostomy Update: When and How[J]. *Crit Care Clin*, 2017, 33(2):311-322. DOI:10.1016/j.ccc.2016.12.007.
- [119] Braune S, Kienast S, Hadem J, et al. Safety of percutaneous dilatational tracheostomy in patients on extracorporeal lung support[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(10):1792-1799. DOI: 10.1007/s00134-013-3023-8.
- [120] Kruit N, Valchanov K, Blaudszun G, et al. Bleeding Complications Associated With Percutaneous Tracheostomy Insertion in Patients Supported With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygen Support: A 10-Year Institutional Experience[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(3):1162-1166. DOI:10.1053/j.jvca.2017.08.010.
- [121] Charlesworth M, Szentgyorgyi L, Ashworth AD, et al. Tracheostomy Insertion During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: Do the Benefits Outweigh the Risks [J]? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(3):e69-e70. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.12.021.
- [122] Trester JT, Grawe ES, Hurford WE. Percutaneous Tracheostomy On Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation: Balancing the Risk of Bleeding With Thrombosis [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(3):1167-1168. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.09.024.
- [123] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(5): e61-e111. DOI:10.1093/cid/ciw353.
- [124] Crotti S, Iotti GA, Lissoni A, et al. Organ allocation waiting time during extracorporeal bridge to lung transplant affects outcomes[J]. *Chest*, 2013, 144(3): 1018-1025. DOI: 10.1378 / chest.12-1141.
- [125] Nosotti M, Rosso L, Tosi D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation with spontaneous breathing as a bridge to lung transplantation[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 16 (1):55-59. DOI:10.1093/icvts/ivs433.
- [126] Biscotti M, Gannon WD, Agerstrand C, et al. Awake

- Extracorporeal Membrane Oxygenation as Bridge to Lung Transplantation: A 9-Year Experience[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(2):412-419. DOI:10.1016/j.athoracsur.2016.11.056.
- [127] Kluge S, Braune SA, Engel M, et al. Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(10):1632-1639. DOI:10.1007/s00134-012-2649-2.
- [128] Hoeper MM, Wiesner O, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation instead of invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(11): 2056-2057. DOI: 10.1007/s00134-013-3052-3.
- [129] Wiesner O, Hadem J, Sommer W, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in a nonintubated patient with acute respiratory distress syndrome[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(5): 1296-1298. DOI:10.1183/09031936.00076912.
- [130] Yeo HJ, Cho WH, and Kim D. Awake extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe postoperative acute respiratory distress syndrome[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8 (1):37-42. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.32.
- [131] Langer T, Vecchi V, Belenkiy SM, et al. Extracorporeal gas exchange and spontaneous breathing for the treatment of acute respiratory distress syndrome: an alternative to mechanical ventilation? [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(3):e211-e220. DOI: 10.1097/ccm.0000000000000121.
- [132] Crotti S, Bottino N, Ruggeri GM, et al. Spontaneous Breathing during Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acute Respiratory Failure[J]. *Anesthesiology*, 2017, 126(4):678-687. DOI:10.1097/aln.0000000000001546.
- [133] Mauri T, Grasselli G, Suriano G, et al. Control of Respiratory Drive and Effort in Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients Recovering from Severe Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *Anesthesiology*, 2016, 125(1): 159-167. DOI: 10.1097/aln.0000000000001103.
- [134] Mehta NM, Halwick DR, Dodson BL, et al. Potential drug sequestration during extracorporeal membrane oxygenation: results from an ex vivo experiment[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(6):1018-1024. DOI:10.1007/s00134-007-0606-2.
- [135] Goncalves-Pereira J, Oliveira B. Antibiotics and extracorporeal circulation--one size does not fit all[J]. *Crit Care*, 2014, 18(6):695. DOI:10.1186/s13054-014-0695-6.
- [136] Donadello K, Roberts JA, Cristallini S, et al. Vancomycin population pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a matched cohort study[J]. *Crit Care*, 2014, 18(6):632. DOI:10.1186/s13054-014-0632-8.
- [137] Shekar K, Fraser JF, Taccone FS, et al. The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study[J]. *Crit Care*, 2014, 18(6): 565. DOI: 10.1186/s13054-014-0565-2.
- [138] Wi J, Noh H, Min KL, et al. Population Pharmacokinetics and Dose Optimization of Teicoplanin during Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(9): e01015-e01017. DOI: 10.1128 / AAC.01015-17.
- [139] Ruiz S, Papy E, Da Silva D, et al. Potential voriconazole and caspofungin sequestration during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(1): 183-184. DOI:10.1007/s00134-008-1269-3.
- [140] Spriet I, Annaert P, Meersseman P, et al. Pharmacokinetics of caspofungin and voriconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(4):767-770. DOI:10.1093/jac/dkp026.
- [141] Bellmann R, Smuszkievicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients [J]. *Infection*, 2017, 45(6): 737-779. DOI: 10.1007 / s15010-017-1042-z.
- [142] Nasr VG, Meserve J, Pereira LM, et al. Sedative and Analgesic Drug Sequestration After a Single Bolus Injection in an Ex Vivo Extracorporeal Membrane Oxygenation Infant Circuit[J]. *ASAIO J*, 2019, 65(2):187-191. DOI:10.1097/MAT.0000000000000793.
- [143] Shekar K, Roberts JA, McDonald CI, et al. Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Crit Care*, 2012, 16 (5):R194. DOI:10.1186/cc11679.
- [144] Shekar K, Roberts JA, Mullany DV, et al. Increased sedation requirements in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation for respiratory and cardiorespiratory failure[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2012, 40(4):648-655. DOI:10.1177/ 0310057X1204000411.
- [145] Hynynen M, Hammaren E, Rosenberg PH. Propofol sequestration within the extracorporeal circuit[J]. *Can J Anaesth*, 1994, 41(7):583-588. DOI:10.1007/BF03009997.
- [146] Park J, Shin DA, Lee S, et al. Investigation of Key Circuit Constituents Affecting Drug Sequestration During Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment[J]. *ASAIO J*, 2017, 63(3): 293-298. DOI:10.1097/MAT.0000000000000489.
- [147] Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, et al. Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 5):S629-S641. DOI:10.21037/jtd.2017.09.154.
- [148] Turner DA, Cheifetz IM, Rehder KJ, et al. Active rehabilitation and physical therapy during extracorporeal membrane oxygenation while awaiting lung transplantation: a practical approach[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(12): 2593-2598. DOI:10.1097/CCM.0b013e3182282bbe.
- [149] Rahimi RA, Skrzat J, Reddy DR, et al. Physical rehabilitation of patients in the intensive care unit requiring extracorporeal membrane oxygenation: a small case series[J]. *Phys Ther*, 2013, 93(2):248-255. DOI:10.2522/ptj.20120336.
- [150] Ko Y, Cho YH, Park YH, et al. Feasibility and Safety of Early Physical Therapy and Active Mobilization for Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation[J]. *ASAIO J*, 2015, 61 (5):564-568. DOI:10.1097/MAT.0000000000000239.
- [151] Combes A, Brodie D, Bartlett R, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(5):488-496. DOI:10.1164/ rccm.201404-0630CP.
- [152] Broman LM, Holzgraebe B, Palmer K, et al. The Stockholm experience: interhospital transports on extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 278. DOI: 10.1186/s13054-015-0994-6.
- [153] Forrest P, Ratchford J, Burns B, et al. Retrieval of critically ill adults using extracorporeal membrane oxygenation: an Australian experience[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(5): 824-830. DOI:10.1007/s00134-011-2158-8.
- [154] (ELSO) ELSO. Guidelines for ECMO Transport. 2015 [cited 2018 21th Jun]; Available from: <https://www.else.org/resources/guidelines.aspx>.
- [155] Yeo HJ, Cho WH, Park JM, et al. Interhospital Transport

- System for Critically Ill Patients: Mobile Extracorporeal Membrane Oxygenation without a Ventilator[J]. Korean J Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 50(1): 8-13. DOI: 10.5090 / kjtes.2017.50.1.8.
- [156] Lucchini A, De Felippis C, Elli S, et al. Mobile ECMO team for inter-hospital transportation of patients with ARDS: a retrospective case series[J]. Heart Lung Vessel, 2014, 6(4): 262-273.
- [157] DeHart RL. Health issues of air travel[J]. Annu Rev Public Health, 2003, 24: 133-1351. DOI: 10.1146 / annurev. pubhealth.24.100901.140853.
- [158] (ASMA) AMA. Medical guidelines of airline travel stresses of flight. 2014 [cited 2018 21th Jun]; Available from: <https://www.asma.org/asma/media/asma/Travel-Publications/Medical%20Guidelines/Stresses-of-Flight-Nov-2014.pdf>.
- [159] Organization ELS. ELSO Guidelines for Adult Respiratory Failure v1.4 [Internet]. Available at <http://www.else.org/Resources/Guidelines.aspx> [accessed on August 2017].
- [160] Broman LM, Malfertheiner MV, Montisci A, et al. Weaning from veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: how I do it[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(Suppl 5): S692-S697. DOI: 10.21037/jtd.2017.09.95.
- [161] Grant AA, Hart VJ, Lineen EB, et al. A Weaning Protocol for Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation With a Review of the Literature[J]. Artif Organs, 2018, 42(6): 605-610. DOI:10.1111/aor.13087.
- [162] Aissaoui N, El-Banayosy A, and Combes A. How to wean a patient from veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(5): 902-905. DOI:10.1007/s00134-015-3663-y.
- [163] Sen A, Callisen HE, Alwardt CM, et al. Adult venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure: Current status and future perspectives[J]. Ann Card Anaesth, 2016, 19(1): 97-111. DOI: 10.4103 / 0971-9784.173027.
- [164] Wu MY, Huang CC, Wu TI, et al. Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults: Prognostic Factors for Outcomes[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(8): e2870. DOI: 10.1097 / MD.0000000000002870.
- [165] Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults[J]. N Engl J Med, 2011, 365(20): 1905-1914. DOI:10.1056/NEJMct1103720.
- [166] Del Sorbo L, Cypel M, Fan E. Extracorporeal life support for adults with severe acute respiratory failure[J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(2): 154-164. DOI: 10.1016 / S2213-2600(13) 70197-8.
- [167] Kulkarni T, Sharma NS, and Diaz-Guzman E. Extracorporeal membrane oxygenation in adults: A practical guide for internists[J]. Cleve Clin J Med, 2016, 83(5): 373-384. DOI: 10.3949/ccjm.83a.15021.
- [168] Abrams D, Bacchetta M, and Brodie D. Recirculation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation[J]. ASAIO J, 2015, 61(2): 115-121. DOI:10.1097/MAT.000000000000179.
- [169] Dolch ME, Frey L, Buerkle MA, et al. Transesophageal echocardiography-guided technique for extracorporeal membrane oxygenation dual-lumen catheter placement[J]. ASAIO J, 2011, 57(4): 341-343. DOI:10.1097/MAT.0b013e3182179aee.
- [170] Doufle G, Roscoe A, Billia F, et al. Echocardiography for adult patients supported with extracorporeal membrane oxygenation [J]. Crit Care, 2015, 19: 326. DOI:10.1186/s13054-015-1042-2.
- [171] Aissaoui N, Luyt CE, Leprince P, et al. Predictors of successful extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) weaning after assistance for refractory cardiogenic shock[J]. Intensive Care Med, 2011, 37(11): 1738-1745. DOI:10.1007 / s00134-011-2358-2.
- [172] Abrams D, Brodie D, Combes A. What is new in extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(11): 2028-2030. DOI:10.1007 / s00134-013-3035-4.

(收稿日期: 2019-03-05)

(本文编辑: 吕小东)

·读者·作者·编者·

“本专业在国外发表的重要论文简介”栏目征稿

近年来我国结核和呼吸学科的临床研究有了很大进展,许多优秀论文在国外重要期刊陆续发表,但因受版权与重复发表的限制,国内同行知之甚少。为了让国内结核和呼吸专业人员及时了解国内该专业最新研究成果在国外期刊发表的情况,本刊特开辟“本专业在国外发表的重要论文简介”栏目,欢迎读者踊跃投稿。投稿的具体要求如下。

1. 简介内容要求忠于原文,应包括研究背景、方法、结果和结论,但不要写成结构式摘要。可用一两句话自我评价该论文的意义与不足,切忌言过其实。

2. 文章字数限在 1 000 字以内。

3. 来稿主要限于近 5 年内、被 SCI 收录的国外著名期刊发表的论著,以临床研究为主,并注明该刊的影响因子(IF)。

4. 请登录中华医学会远程稿件管理系统投稿(<http://cmaes.medline.org.cn>)。

5. 来稿务必注明作者的联系电话(手机)、单位(标注到科室)及电子信箱。

6. 书写格式参见本刊刊登的文章格式。