

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.02.07

# 体外膜氧合治疗成人 急性呼吸窘迫综合征影响因素分析

王立强,程周,廖小卒,李斌飞,陈郡兴

**[摘要]:目的** 分析影响体外膜氧合(ECMO)治疗成人急性呼吸窘迫综合征(ARDS)疗效的危险因素,为改进后续 ARDS 患者的 ECMO 治疗及管理提供临床支持依据。**方法** 回顾性分析中山市人民医院 2017 年 1 月至 2019 年 4 月期间应用 ECMO 治疗成人 ARDS 的患者,按能否成功撤离 ECMO 分为成功组及失败组。通过组间单因素分析筛选出影响 ECMO 辅助撤离的可能危险因素,经 Logistic 回归分析确定影响 ECMO 能否成功撤离的危险因素。**结果** 共纳入研究对象 52 例,其中成功组为 27 例(52%),失败组为 25 例(48%),成功组后续院内死亡 4 例,总存活出院率为 44%。经过单因素分析表明:ECMO 前 APACHE II 评分、ECMO 后 24 h 乳酸水平、肺部并发症、需行连续肾替代治疗(CRRT)、脑出血、需要更改 ECMO 模式可能会影响 ECMO 辅助能否成功撤离;Logistic 多因素回归分析发现:ECMO 后 24 h 乳酸水平、需行 CRRT 是其独立危险因素。**结论** ECMO 辅助治疗成人 ARDS 期间,ECMO 后 24 h 乳酸水平及需行 CRRT 是 ECMO 辅助失败的危险因素,ECMO 后 24 h 乳酸水平增高或需行 CRRT 治疗的患者,ECMO 撤离失败率升高。

**[关键词]:** 成人;急性呼吸窘迫综合征;体外膜氧合;危险因素

## Risk factors of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of acute respiratory distress syndrome in adults

Wang Liqiang, Cheng Zhou, Liao Xiaozu, Li Binfei, Chen Junxing

Department of Anesthesiology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150;

Department of Anesthesiology, Zhongshan City People's Hospital, Guangzhou 528400, China

Corresponding author: Chen Junxing, Email: gzchenjx@hotmail.com

**[Abstract]: Objective** To analyze the risk factors of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the treatment of acute respiratory distress syndrome in adults, so as to provide clinical basis for improving the treatment and management of ECMO in those patients. **Methods** The basic data of adult ARDS patients treated with V-V ECMO in our hospital from January 2017 to April 2019 were retrospectively studied. According to whether the ECMO was successfully weaned, they were divided into the success group and the failure group. Possible risk factors affecting ECMO evacuation were screened out by intergroup univariate analysis and were determined by Logistic regression analysis. **Results** A total of 52 subjects were included in the study and 27 cases (52%) were successfully weaned from ECMO, while 25 cases (48%) were not. Four patients in weaned group died in hospital. The overall survival rate was 44%. Univariate analysis showed that: APACHE II score before ECMO, lactate level at 24 hours after ECMO, pulmonary complications, the need for CRRT, intracerebral hemorrhage, and the need to change ECMO mode might affect the success of ECMO weaning. Logistic multiple factor regression analysis showed that lactate level at 24 hours after ECMO and CRRT therapy were independent risk factors. **Conclusion** During the application of V-V ECMO for adult ARDS, lactate level at 24 hours after ECMO and CRRT therapy were the risk factors for the failure of ECMO weaning. Increased lactate level at 24 hours after ECMO or the need for CRRT could increase the failure rate of ECMO weaning.

**[Key words]:** Adult; Acute respiratory distress syndrome; Extracorporeal membrane oxygenation; Risk factors

作者单位: 510150 广州,广州医科大学附属第三医院麻醉科  
(王立强、陈郡兴);528403 中山,中山市人民医院麻醉科(王  
立强、程周、廖小卒、李斌飞)

通讯作者: 陈郡兴,Email: gzchenjx@hotmail.com

据相关报道<sup>[1]</sup>,急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)现已经是一种临床常见病,占据了所有进入 ICU 病因的 10%。ARDS 是一种可导致低氧血症、高碳酸血症、肺动脉

高压、肺死腔增加和肺顺应性降低的过度的肺部炎症反应;现通常采用机械通气,并结合小潮气量、高呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)、肌松药物和俯卧位进行治疗;虽然治疗方案不断优化,但重症患者的院内死亡率仍高达 40%以上,极重度 ARDS 患者的死亡率更高<sup>[2]</sup>。在常规方案效果不佳时,静脉-静脉体外膜氧合(veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, V-V ECMO)是首选的援救策略<sup>[3]</sup>,为肺的后续恢复提供宝贵时间。本研究旨在对 2017 年 1 月至 2019 年 4 月期间一组应用 V-V ECMO 辅助治疗成人 ARDS 患者的临床资料进行回顾性分析,以总结影响预后的危险因素。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 系统性的回顾中山市人民医院 2017 年 1 月至 2019 年 4 月期间 18 岁及以上患者建立 V-V ECMO 治疗重度 ARDS 患者病例;排除标准:ECMO 辅助不足 24 h 者或患者怀孕。

**1.2 研究方法** 回顾患者 ECMO 过程中的基本情况,包括术前情况、行 ECMO 期间的相关临床情况、并发症及预后情况等资料。将患者分为 2 组:成功撤离 ECMO 组(成功组)及未成功撤离 ECMO 组(失败组)。成功撤离 ECMO 定义为撤离后患者存活超过 24 h,且此期间不需再次行 ECMO 辅助治疗。

**1.3 ECMO 上机时机** 患者均符合 2012 年重度 ARDS 诊断“柏林标准”<sup>[4]</sup>;重度 ARDS 患者,在传统治疗方法(呼吸机、俯卧位等)氧合指数[动脉氧分压/吸入氧浓度分数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )] $<60$  mm Hg 超过 2 h 或  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$  mm Hg 超过 6 h;同时不合并严重的心脏疾病,心脏彩超提示心脏射血分数(ejection fraction, EF)  $\geq 0.40$ ;禁忌证:①肿瘤晚期、不可逆的疾病;②存在严重中枢神经系统损害。上机时机评估均由固定医务人员完成。

**1.4 ECMO 应用** 行 ECMO 辅助的患者均使用美敦力 ECMO 机器(型号 ECMO 560)、成套 ECMO 管路(美敦力公司;型号 CB1Q91R6)、膜式氧合器(麦道斯医疗公司;型号 hilite 7000LT),置管采用美敦力整体股静脉、动脉插管(静脉型号 CB96670-021/019、动脉型号 CB96570-019/017/015),所有患者的管道型号均由同一组医生根据患者情况决定,均采用 V-V ECMO 模式对患者进行辅助,选择超声引导下经皮穿刺行左或右股静脉置管、右侧颈内静脉,置管完成后利用彩超或 X 光确定管道位置,股静脉置管位置一般在下腔入口下方,右颈内置管位置在

上腔入口处,经股静脉引流血液,注入颈内静脉。

## 1.5 ECMO 管理

**1.5.1 ECMO 辅助期间** 所有患者均给予镇静镇痛,深镇静患者每天至少停药尝试唤醒一次,及时观察患者神志及瞳孔变化。

**1.5.2 呼吸机采用小潮气量联合 PEEP 的“肺保护性通气”,均联合压力控制通气,目标吸气峰压为 20~25 cmH<sub>2</sub>O,呼吸频率为 10~15 次/min,PEEP 通气为 10~15 cmH<sub>2</sub>O,以及  $\text{FiO}_2$  为 0.3~0.6,必要时结合肌松药物及俯卧位等措施。**

**1.5.3 根据活化凝血时间(activate clotting time, ACT)、部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)等结果以及全身出血情况调整肝素抗凝用量,全身无出血倾向的情况下维持 ACT 值在 180~220 s,维持 APTT 在 60~80 s,如有出血或出血倾向相应降低抗凝要求。**

**1.5.4 根据血压情况调整血管活性药物应用,维持平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)在 60 mm Hg 以上,如患者出现循环难以维持甚至心脏骤停时,及时更改 ECMO 模式为静脉-动脉(veno-arterial, V-A)或 V-V-A ECMO 模式。**

**1.5.5 待患者肺部病情好转后,逐步降低流量至 1.5 L/min,最后拔除 ECMO 氧气源,观察超过 2 h,血气监测及生命体征满意情况下撤离 ECMO。以上主要操作与评估均由固定医务人员完成。**

**1.6 数据采集** 提取患者一般资料(性别、年龄、疾病史等),ECMO 期间相关临床情况(辅助时间、并发症等),ECMO 期间生化指标(乳酸、生化检查等),以及是否成功撤离 ECMO。

**1.7 统计学分析** 采用 SPSS 23.0 统计软件。计量资料根据分布类型,采用( $\bar{x} \pm s$ )表示或中位数(M)及四分位数间距(Q)进行统计描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验或秩和检验。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法;通过组间单因素分析筛选出影响 ECMO 辅助撤离的可能危险因素,对单因素有差异的计量资料进行 ROC 曲线分析,以临界值为分割点分为二分类变量,将所有有差异变量纳入 Logistic 回归,进行多因素分析,确定影响预后的独立危险因素,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者的一般资料及临床合并症情况** 本研究共纳入研究对象 52 例,其中男性 32 例,女性 20 例,年龄 21~77(48.3 $\pm$ 15.1)岁,成功组为 27 例(52%),失败组为 25 例(48%),成功组患者后续院内失败 4

例,总存活出院率为 44%(23/52)。

成功组和失败组患者的一般情况:年龄、性别、估测体重、术前合并疾病(高血压/糖尿病)等方面比较无明显差异( $P > 0.05$ );ECMO 辅助期间数据:V-V ECMO 辅助前机械通气时间、潮气量、PEEP、最差氧合指数、乳酸、MAP,ECMO 后 24 h 流量、24 h PaO<sub>2</sub>,ECMO 总的辅助时间方面无明显差异( $P > 0.05$ );但两组患者在以下因素:ECMO 前 APACHE II 评分、ECMO 后 24 h 乳酸水平、需行连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、肺部并发症(气胸或肺出血)、脑出血、需更改 ECMO 模式,均有统计学差异( $P < 0.05$ )。同时,本研究发现 ECMO 辅助后,除失败组的乳酸水平有升高外,其他指标均有好转,且组内在 ECMO 后 24 h 氧合指数及动脉氧分压变化方面与 ECMO 前比较均有统计学差异( $P < 0.001$ )。见表 1、2。

**2.2 ROC 曲线分析** 对单因素有差异的计量资料绘制 ROC 曲线,结果显示:ECMO 前 APACHE II 评分、ECMO 后 24 h 乳酸水平的 ROC 曲线  $P$  均  $< 0.05$ ,计算得出 ECMO 前 APACHE II 评分临界值 18.5,ECMO 后 24 h 乳酸水平临界值:3.10 mmol/L。见图 1。

**2.3 多因素分析** 将成功组与失败组比较有差异的变量以二分类形式纳入 Logistic 多因素回归分析,其中 ECMO 前 APACHE II 评分、ECMO 后 24 h 乳酸水平以临界值为分割点分为二分类变量(ECMO

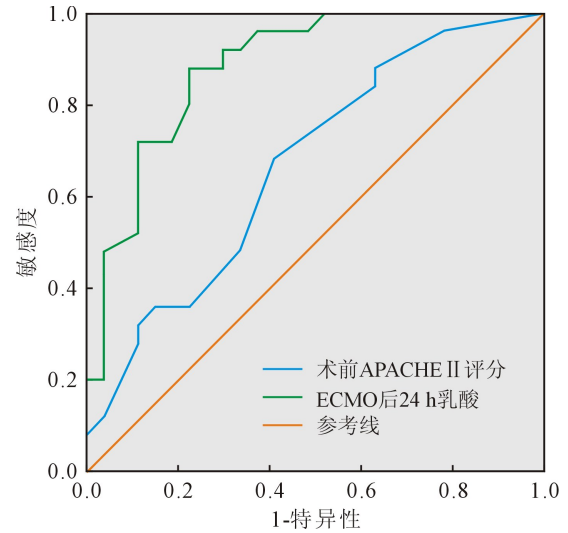


图 1 ECMO 前 APACHE II 评分/ECMO 后 24 h 乳酸水平 ROC 曲线

前 APACHE II 评分为  $> 18.5$  或  $\leq 18.5$ ,ECMO 后 24 h 乳酸水平为  $> 3.10$  mmol/L 或  $\leq 3.10$  mmol/L),采用自变量逐步进入法,选取分类表中预测准确率总计百分比较高(预测总计百分比为 82.7%)的模型,该模型排除了以下变量:ECMO 前 APACHE II 评分、肺部并发症、脑出血、更改 ECMO 模式。结果表明:ECMO 后 24 h 乳酸水平、是否行 CRRT 是影响患者 ECMO 成功撤离的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 患者一般情况及 ECMO 期间数据分析

变量	总计 (n=52)	成功组 (n=27)	失败组 (n=25)	P 值
年龄(岁)	48.3±15.1	51.3±10	45.0±19	0.137
男/女(n)	32/20	17/10	15/10	0.832
高血压病(n)	17	10	7	0.485
糖尿病(n)	10	5	5	0.884
ECMO 前				
机械通气时间(h)	48(30)	46(20)	50(48)	0.271
APACHE II 评分	19.7±3.8	18.6±3.3	20.8±3.9	0.036
潮气量(ml)	471.1±107.3	512.1±106.2	447.6±103.2	0.104
PEEP(cmH <sub>2</sub> O)	11.7±3.2	12.1±3.3	11.2±3.0	0.282
MAP(mm Hg)	65.4±11.6	66.5±10.8	64.2±12.5	0.492
ECMO 后 24 h 流量[ml/(kg·min)]	57.2±8.3	56.4±8.8	58.6±7.8	0.355
ECMO 辅助时间(d)	7.5(5.5)	8.0(4.0)	7.0(7.5)	0.811
需行 CRRT(n)	36	12	24	<0.001
肺部并发症(n)	10	2	8	0.036 <sup>#</sup>
脑出血(n)	4	0	4	0.047 <sup>#</sup>
需更改 ECMO 模式(n)	8	1	7	0.022 <sup>#</sup>

注:#采用 Fisher 精确概率法。

表 2 ECMO 前后相关参数的变化

项目	总计 (n=52)	成功组 (n=27)	失败组 (n=25)	P 值
ECMO 前乳酸 (mmol/L)	2.9(2.6)	2.8(1.8)	3.4(2.6)	0.331
ECMO 后 24 h 乳酸 (mmol/L)	3.5(3.3)	2.2(1.0)	4.9(3.3)	<0.001
ECMO 前最差氧合指数 (mm Hg)	50.8±6.2	50.5±5.8	51.0±6.8	0.784
ECMO 后 24 h 氧合指数 (mm Hg)	139.2±33.4	144.4±25.1*	134.2±39.7*	0.335
ECMO 前 PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	50.8±6.2	50.5±5.8	51.0±6.8	0.784
ECMO 后 24 h PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	91.0±21.0	91.0±9.0*	90.0±29.0*	0.914

注: \* 表示 ECMO 后 24 h 相关参数与 ECMO 前比较,  $P < 0.001$ 。

表 3 患者 ECMO 辅助期间 Logistic 多因素分析

变量	分组	EXPβ	95% CI	Wald	P 值
ECMO 后 24 h 乳酸 (mmol/L)	>3.10	13.416	(2.672, 67.365)	9.946	0.002
是否行 CRRT	是	11.351	(1.102, 116.919)	4.168	0.041

### 3 讨论

多项研究表明<sup>[3,5]</sup>, ECMO 辅助能否撤离是关乎患者后续存活出院的关键因素之一。本研究共 52 例患者, 病因包括肺部感染合并 ARDS 45 例(86.5%)、stanford A 型主动脉夹层术后 ARDS 4 例(7.7%)、其他如严重创伤等引起 ARDS 3 例(5.8%); 其中成功组 27 例(52%) 和失败组 25 例(48%), 成功组患者后续院内失败 4 例, 总存活出院率为 44% (23/52)。本组病例的存活出院率(44%) 与 Natt 等<sup>[5]</sup> 统计的 2008 年至 2012 年美国使用 ECMO 治疗重度 ARDS 病例(36%) 比较略高; 本研究中成功撤离 ECMO 组 85% 的患者存活出院, 与 Brogan 等<sup>[6]</sup> 的研究结论相近。

本研究发现 ECMO 后 24 h 乳酸水平及需行 CRRT 治疗是患者 ECMO 撤离失败的独立危险因素。乳酸水平反映全身组织氧合灌注情况, 缺氧或低灌注时, 组织利用氧障碍, 无氧代谢增强, 从而导致乳酸升高。ARDS 患者肺部病变严重, 氧合情况差, 全身氧供难以维持, 乳酸水平升高, 本组病例所有患者在 ECMO 辅助前乳酸水平均高于正常, 且失败组高于成功组, 但两组没有显著差异, 而 ECMO 后 24 h 乳酸水平失败组显著高于成功组; 在 ECMO 辅助后, 如果乳酸水平仍不能得到改善或仍继续增加, 提示病情危重, 疾病进展难以逆转, 预示着不良的结局, 这与 Bonizzoli 等<sup>[7]</sup> 研究结论相似。同时, 绘制 ECMO 后 24 h 乳酸水平的 ROC 曲线, 得出其临界值: 3.10 mmol/L (敏感度 0.880, 特异度 0.778)。

本研究中 96% 失败组患者 (24/25) 均使用

CRRT, 而成功组使用率为 44% (12/27)。CRRT 的使用与肾功能不全、液体超负荷、内环境紊乱、低血压、儿茶酚胺分泌增加及全身炎症反应等因素有关<sup>[8]</sup>, ECMO 联合 CRRT 使用也会增加血液破坏、溶血、出血、感染等风险<sup>[9-10]</sup>; 因此, ECMO 辅助期间的并发症如出血、血栓、肾功能不全等发生率较高, 并且会影响成功率<sup>[2]</sup>。若 ARDS 患者在 V-V ECMO 期间不需使用 CRRT, 预示着较好的临床预后; 保护良好的肾脏, 对提高 V-V ECMO 救治成功有重要意义。

本研究单因素分析结果表明: ECMO 前 APACHE II 评分、肺部并发症 (成功组 2 例/失败组 8 例)、脑出血 (成功组 0 例/失败组 4 例)、需更改 ECMO 模式 (成功组 1 例/失败组 7 例) 均可能是影响 ECMO 辅助能否成功的因素, 这与 Park 等研究<sup>[2,6]</sup> 相似。本组中有 8 例患者发生一侧或双侧气胸, 2 例发生肺部严重出血。气胸是 ARDS 期间较常见的并发症, 原因可能与 ECMO 前呼吸机相关的肺部损伤、肺部顺应性降低、后期肺部炎症加重等相关<sup>[11]</sup>。因此, 在 ECMO 期间要注意肺部保护, 避免持续过高的气道峰压等造成的肺部损伤。据报道<sup>[10-11]</sup> 大约有 20% 的 V-V ECMO 患者会出现不同程度的出血 (置管处出血、脑出血、呼吸道出血等), 出血的原因如使用抗凝药物、血小板减少以及凝血因子消耗等。本组有 2 例肺出血、4 例脑出血 (经过 CT 影像学诊断) 均出现在失败组。ECMO 期间, 应全面评估抗凝与凝血的平衡, 严密观测全身出凝血的情况及意识瞳孔变化<sup>[12-13]</sup>。严重的 ARDS 患者, 广泛的肺部病变



及高条件的机械通气均会影响肺血管功能,加重右心后负荷<sup>[14]</sup>,同时患者可能合并脓毒症(脓毒性心脏病)和酸中毒等代谢紊乱也会影响心脏功能,在 V-V ECMO 治疗期间出现循环难以维持甚至心脏骤停时,需及时更改 ECMO 模式,本组有 8 例患者 ECMO 模式后续更改为 V-A 或 V-V-A ECMO 模式,其中成功组 1 例,失败组 7 例,需更改 ECMO 模式常提示患者预后欠佳<sup>[9]</sup>,因此,在 V-V ECMO 期间应注意维持循环稳定。但以上几点因素在本研究的多因素分析中未显示有显著差异,可能与研究样本量较少等有关。

本研究尚存在一定的不足之处:①研究为回顾性分析;②单中心,样本量较少;③缺乏对患者的病因及存活时间的分析;④研究中有部分病例因为经济原因要求放弃 ECMO 及呼吸机治疗,选择出院回家,此类病例均被认定为失败组(撤离 ECMO 24 h 内死亡),可能会对实验结果产生一定影响。未来将联合多中心更全面的开展临床研究。

综上,在 ECMO 辅助治疗成人 ARDS 期间,ECMO 后 24 h 乳酸水平(>3.10 mmol/L)与需行 CRRT 是导致 ECMO 撤离失败的两个独立危险因素。ECMO 前 APACHE II 评分(>18.5)、ECMO 辅助期间合并肺部并发症、颅内出血、需更改 ECMO 模式等因素可能是导致 ECMO 辅助失败的不利因素。

#### 参考文献:

[1] Schmidt M, Franchineau G, Combes A. Recent advances in venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2019, 25(1): 71-76.

[2] Park PK, Napolitano LM, Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation in adult acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Clin*, 2011, 27(3): 627-646.

[3] Rosenberg AA, Haft JW, Bartlett R, et al. Prolonged duration ECMO for ARDS: futility, native lung recovery, or transplantation [J]? *ASAIO J*, 2013, 59(6): 642-650.

[4] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.

[5] Natt BS, Desai H, Singh N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS: national trends in the united states 2008-2012 [J]. *Respir Care*, 2016, 61(10): 1293-1298.

[6] 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): 2105-2114.

[7] Bonizzoli M, Lazzeri C, Cianchi G, et al. Serial lactate measurements as a prognostic tool in venovenous extracorporeal membrane oxygenation support[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(3): 812-818.

[8] Alsoufi B, Al-Radi OO, Gruenewald C, et al. Extra-corporeal life support following cardiac surgery in children: analysis of risk factors and survival in a single institution [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 35(6): 1004-1011.

[9] Gray BW, Haft JW, Hirsch JC, et al. Extracorporeal life support: experience with 2,000 patients[J]. *ASAIO J*, 2015, 61(1): 2-7.

[10] Ried M, Bein T, Philipp A, et al. Extracorporeal lung support in trauma patients with severe chest injury and acute lung failure: a 10-year institutional experience[J]. *Crit Care*, 2013, 17(3): R110.

[11] Munshi L, Telesnicki T, Walkey A, et al. Extracorporeal life support for acute respiratory failure: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(5): 802-810.

[12] Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, et al. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study[J]. *Crit Care*, 2013, 17(2): R73.

[13] Saifee NH, Brogan TV, Memullan DM, et al. Monitoring hemostasis during extracorporeal life support [J]. *ASAIO J*, 2019. [Epub ahead of print].

[14] Lazzeri C, Cianchi G, Bonizzoli M, et al. Right ventricle dilation as a prognostic factor in refractory acute respiratory distress syndrome requiring veno-venous extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2016, 82(10): 1043-1049.

(收稿日期:2019-09-03)

(修订日期:2019-10-25)