

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.04.03

## 小儿心脏术后难治性出血行体外膜氧合的临床经验

靳 雨, 崔勇丽, 刘晋萍, 冯正义, 赵 举, 赵明霞, 胡金晓

**[摘要]:目的** 总结本院小儿先天性心脏病(CHD)心脏术后难治性出血应用体外膜氧合(ECMO)辅助治疗的临床经验。**方法** 回顾性分析本院2016年4月至2018年11月期间因小儿心脏术后难治性出血应用ECMO辅助治疗的5例患儿,其中男3例,女2例。记录患儿一般资料、ECMO建立前、ECMO期间、ECMO撤机后等相关临床资料,总结心脏术后难治性出血患儿行ECMO管理经验。**结果** 5例患儿在手术间因难治性出血无法维持循环和呼吸功能而行ECMO,均成功脱机,仅1例患儿在撤机2月后因蛋白丢失性肠病死亡,ECMO运行时间88~134 h。**结论** ECMO是治疗CHD心脏术后难治性出血的有效手段,ECMO建立时机、ECMO期间抗凝管理方案和辅助管理措施是治疗成功的关键。

**[关键词]:** 体外膜氧合;先天性心脏病;心脏术后;难治性出血;小儿

### The application of extracorporeal membrane oxygenation for pediatric post-cardiotomy refractory hemorrhage

Jin Yu, Cui Yongli, Liu Jinping, Feng Zhengyi, Zhao Ju, Zhao Mingxia, Hu Jinxiao

Department of Cardiopulmonary Bypass, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: Liu Jinping, Email: liujinping@fuwai.com

**[Abstract]: Objective** To summarize the clinical experience of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for post-cardiotomy refractory hemorrhage in children with congenital heart disease. **Methods** A retrospective analysis was performed in our hospital from April 2016 to November 2018. Five patients were implemented with ECMO for refractory bleeding after pediatric cardiac surgery, including 3 boys and 2 girls. Demographics, clinical characteristics, complications, and the mortality were collected and analyzed. **Results** Five patients were weaned from ECMO successfully. Only 1 patient died of protein losing enteropathy 2 months after ECMO withdrawal. The ECMO running time was 88–134 hours. **Conclusion** ECMO is an effective method for post-cardiotomy refractory hemorrhage. The timing of the establishment of ECMO, anticoagulation management and auxiliary management measures during ECMO are the keys to successful treatment.

**[Key words]:** Extracorporeal membrane oxygenation; Congenital heart disease; post-cardiotomy; Refractory hemorrhage; Pediatric

难治性出血是先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)心脏手术后的严重并发症之一,导致术后血制品输注需求高,再次开胸探查发生率高,严重者循环功能难以维持,对患儿的预后有很大的影响<sup>[1]</sup>。体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是一项能够为心脏、肺或两者提供机械支持的技术<sup>[2]</sup>,是抢救呼吸循环衰竭患者的有效手段,建立ECMO需要把握适应证、禁忌证,选择合

适时机。通常认为存在严重出血至少是ECMO应用的相对禁忌证,但是目前已有ECMO应用于脑出血、创伤出血、CHD患儿肺出血的报道<sup>[3-6]</sup>,均取得较好的临床效果。本研究总结ECMO在5例CHD术后难治性出血患儿的临床应用,探讨其在儿童心脏术后难治性出血的临床应用效果。

#### 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 2016年4月至2018年11月期间中国医学科学院阜外医院内因CHD心脏术后难治性出血应用ECMO辅助治疗的患儿5例。其中男3例,女2例,年龄1.7~151.9月(中位年龄58.4月),体重3.4~37.0 kg(中位体重20.0 kg)。5例患儿的

基金项目:国家自然科学基金(81670375)

作者单位:100037 北京,中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院体外循环中心

通信作者:刘晋萍,Email:liujinping@fuwai.com

一般资料见表 1。

**1.2 ECMO 建立** 5 例患儿心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)时间均较长,在手术彻底止血,给予足量鱼精蛋白拮抗肝素,输注大量血制品,使用止血药物同时联合其他策略后手术创面仍持续严重渗血,仍无法维持稳定的血红蛋白浓度,CPB 停机后血压不能维持,均采用纱布填塞延迟关胸,同时在手术室由 CPB 过渡至 ECMO。5 例患儿均正中开胸经右心房和升主动脉插管建立静脉-动脉(veno-arterial, V-A) ECMO,采用离心泵(JOSTRA, 德国),根据患儿体重选择相应 ECMO 套包( $\leq 30$  kg MEDOS,  $>30$  kg, MAQUET)。

**1.3 ECMO 期间运行管理** ECMO 早期出血风险高,酌情延迟肝素输注,以补充血制品为主,适当降低抗凝监测目标,以减少因抗凝引起的额外创面出血,持续密切抗凝监测,指标包括:活化凝血时间

(activated clotting time, ACT)、部分活化凝血时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血小板、纤维蛋白原、D-二聚体等,并根据实际临床情况,间断监测血栓弹力图、抗 Xa 活性、蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶 III。在 ECMO 运行初期适当提高流量,防止管路血栓形成。当胸液量减少,患者出渗血状况稳定后,从小剂量[ $2 \sim 10$  U/(kg·h)]开始连续输注肝素全身抗凝。若患儿出现明显的活动性出血如胸腔引流量骤然增多或血流动力学不稳定,如怀疑心脏压塞,及时开胸探查,明确出血部位。ECMO 运行期间主要根据 ACT、APTT 和胸腔引流量进行肝素量的调整,目标 APTT 在  $50 \sim 80$  s, ACT 在  $140 \sim 200$  s。在 ECMO 支持期间同时联合呼吸机辅助呼吸,床旁自体血回输、补充血制品、止血药等多种手段辅助管理。ECMO 期间肝素用量、凝血监测和血制品使用等见表 2。

表 1 5 例 CHD 心脏术后难治性出血接受 ECMO 辅助治疗患儿的临床资料

例序	性别	年龄(月)	体重(kg)	诊断	术式	二次手术	CPB 时间(min)	阻断时间(min)	ECMO 时间(h)	转归	并发症
1	女	36.6	15.0	CTGA	大动脉调转术,左室流出道疏通术	否	408	209	88	存活	无
2	男	1.7	3.4	AC, 先天性主动脉弓发育不良	主动脉弓成形术, AC 补片成形	否	359	109	95	存活	ARI, 血栓
3	男	110.2	24.0	AS, PS, 心脏术后	Bentall+Konno+肺动脉成形术	是	450	180	107	存活	溶血, 高胆红素血症, ARI
4	女	151.9	37.0	DORV, VSD, TCPC 术后	Rastelli, IVC-RA 人工血管搭桥术	是	471	195	134	死亡	溶血, 高胆红素血症, ARI
5	男	58.4	20.0	SV, 单发右位心, 双向 Glenn 术后	TCPC	是	901	234	128	存活	ARI, 腹膜透析

注:CHD:先天性心脏病;ECMO:体外膜氧合;CTGA:完全型大血管转位;AC:主动脉缩窄;AS:主动脉瓣狭窄;PS:肺动脉瓣狭窄;DORV:右室双出口;VSD:室间隔缺损;TCPC:全腔静脉得动脉连接;SV:单心室;ARI:急性肾功能不全;IVC:下腔静脉;RA:右心房

表 2 5 例患儿 ECMO 期间抗凝管理和血制品输注情况

例序	肝素开始(h)	肝素[U/(kg·h)]	ACT(s)	APTT(s)	Hb(g/L)	PLT 计数( $\times 10^9/L$ )	RBC(U)	FFP(ml)	PLT(U)	胸引管时间(d)
1	20	12(0,16)	166(159,181)	64.8(61.4,68.7)	99(95,111)	59(31,84)	9	500	2	4
2	15	4(2,10)	162(156,184)	58.9(54.9,63.4)	106(79,114)	45(39,92)	4.5	300	1	11
3	11	10(8,16)	155(141,175)	60.4(52.4,69.4)	99(92,111)	61(22,78)	12	1800	1	11
4	28	7(2,16)	153(163,172)	57.0(50.4,65.8)	98(90,113)	96(86,109)	12	900	0	7
5	34	12(4,14)	158(146,178)	59.7(55.0,67.9)	95(92,110)	65(33,70)	14	2100	3	6

注:偏态分布资料以 M(Q1, Q3)表示;ECMO:体外膜氧合;ACT:活化凝血时间;APTT:部分活化凝血酶时间;Hb:血红蛋白浓度;PLT:血小板计数;RBC:红细胞;FFP:新鲜冰冻血浆

急性肾功能不全定义为:少尿[ $<0.3 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ ]或肌酐值增加超过基线三倍,需要腹膜透析或持续床旁血滤。高胆红素血症,血浆总胆红素 $>3 \text{ mg}/\text{dL}$ ( $51.3 \mu\text{mol}/\text{L}$ )。每 3 h 体外循环医生检查系统,同时每天常规监测血浆游离血红蛋白,血浆游离血红蛋白 $>500 \text{ mg}/\text{L}$ 即认为存在溶血。如果有证据表明管路血栓形成,如过度溶血,血浆游离血红蛋白升高超过  $1\ 000 \text{ mg}/\text{L}$ ;氧合器跨膜压升高;消耗性凝血病需反复输注血小板、血浆等,酌情更换 ECMO 系统。

## 2 结果

5 例患儿 ECMO 运行时间 88~134 h(中位运行时间 107 h)。均成功脱离 ECMO,仅一例 2 个月后死亡,其余 4 例存活至今。ECMO 运行期间 5 例患儿均并发手术部位出血,但无需再次开胸;2 例并发溶血、高胆红素血症、急性肾功能不全;1 例并发急性肾功能不全,接受腹膜透析治疗,1 例并发 ECMO 管路血栓形成。

5 例患儿的 CPB 时间 359~901 min,在 CPB 成功过渡至 ECMO 的初期,即使没有给予肝素,由于 CPB 导致的稀释性凝血异常和血液破坏作用,凝血指标常高于目标范围,ACT 高于 200 s,APTT 高于 100 s,随着血制品的补充和患者自身凝血功能的恢复,抗凝参数达标,肝素从小剂量逐步递增。这些患儿的肝素开始时间 11~34 h,肝素中位剂量 10(4, 16)U/( $\text{kg} \cdot \text{h}$ ),输注红细胞 4.5~14 U,输注血小板 0~3 U,输注血浆 300~2 100 ml。

ECMO 辅助初期病例 2 仍持续大量出血,考虑到患儿低龄、低体重且外科止血充分,已经纠正了其他凝血物质的异常。给予重组人凝血因子 VIIa (recombinant human oagulation actor VIIa, rFVIIa) 1 mg,出血得到明显改善,管路仅有少量血栓形成,未进行系统更换。

病例 4 基础情况极差,既往全腔静脉肺动脉连接术后,存在蛋白丢失性肠病,严重的低蛋白血症,术前血清白蛋白仅为  $16.3 \text{ g}/\text{L}$ ,手术过程输注红细胞 9 U,新鲜冰冻血浆 1 000 ml,血小板 1 个治疗量后,手术创面严重渗血不断,遂建立 ECMO。ECMO 辅助期间患儿凝血功能改善,对血制品输注的需求量较低,对于并发的溶血,高胆红素血症,急性肾功能衰竭,本院采取积极对症支持治疗,在 ECMO 运行 134 h 后成功撤机。最终患儿 2 个月后因蛋白丢失性肠病复发死亡。

## 3 讨论

出血是 CHD 心脏术后常见并发症,难治性出血可对患儿预后产生重大影响。本文提及的难治性出血是指外科畸形矫治满意的前提下,经常规所有止血策略后仍无法控制的出血,严重影响患者循环功能。这 5 例患儿手术创面严重渗血的发生主要有以下几个原因:①手术相关,其中 3 例患儿为 2 次手术,既往同一部位手术存在粘连,致手术难度加大,创面加大;②CPB 相关,转机时间长,低温会导致血液稀释、血小板破坏、凝血因子、纤维蛋白原消耗;5 例患儿因出血无法停机而数度转机,例 5 转机次数更是高达 4 次,这进一步加剧了凝血功能紊乱,形成恶性循环;③患儿相关,CHD 患儿凝血状况与健康儿之间存在明显的差异<sup>[7]</sup>。紫绀患儿,由于长期缺氧,使体内红细胞大量代偿性增生,血液黏滞度增加,处于高凝状态,非紫绀患儿可能由于解剖结构上的异常造成肺内灌注增加而体循环灌注不足存在获得性凝血功能障碍。

时机选择对于心脏术后难治性出血接受 ECMO 辅助治疗患者十分关键,手术完成畸形矫治并彻底止血后,创面仍持续严重渗血,在输入大量血制品和止血药物后仍无法停 CPB,就应该尽早实施 ECMO。否则,进一步延长 CPB 转机时间,不仅导致凝血功能的进一步紊乱,还会影响患儿各组织器官的灌注,对患儿的预后产生不利影响。

ECMO 建立后,需要仔细斟酌抗凝方案,在尽量不增加额外出血的情况下,减少管路血栓形成的风险。因心脏手术存在全身抗凝的基础,这 5 例患儿在建立 ECMO 时不额外给予肝素,并延迟开始肝素输注的时间,肝素首次给予时间距 ECMO 建立的时间 15~34 h(中位时间 28 h)。鉴于已有大量文献报道 ACT 与体内肝素活性相关性较差<sup>[8]</sup>。且结合本院临床实际情况和查阅文献,笔者发现床旁 APTT 测量值与实验室 APTT 测量值存在差距<sup>[10]</sup>,床旁 APTT 一般不同程度高于实验室 APTT,实验室 APTT 与肝素活性相关性更佳。因此,运行期间本院常规监测床旁 ACT、APTT 和实验室 APTT,根据实际情况按需监测血栓弹力图等,以实验室 APTT 监测为主结合其他监测进行肝素量的调整。此外,本院近年来,逐步开展多种凝血监测项目,如抗 Xa 活性、抗凝血酶 III、蛋白 C、蛋白 S 和 vW 因子等,不仅能更加准确反映肝素活性,还能进一步探究严重出血的原因,如抗凝血酶 III 缺乏、获得性 von Willebrand 综合征等<sup>[10]</sup>。

ECMO 期间,笔者采取了多种辅助管理措施减少出血,改善患儿凝血功能:①纱布填塞压迫止血,期间严密监测患儿血流动力学,谨防心脏压塞的发生;②持续床旁自体血回输,病例 5 早期胸液量大,第一个 24 h 有 4 597 ml,第二个 24 h 有 950 ml,联合自体血回输,可以洗去细胞碎片、游离血红蛋白,减少异体输血,并有效避免溶血发生和发展;③输注血制品,包括红细胞、新鲜冰冻血浆、血小板,以补充血小板、凝血因子等,维持合适的血红蛋白浓度;④联合止血药物,人纤维蛋白原、凝血酶原复合物、酚磺乙胺、6-氨基己酸等,防止继发纤溶亢进;⑤复合凝血功能监测:ACT、APTT、血栓弹力图等,同时关注胸液量、血小板计数、纤维蛋白原、D-二聚体等,谨防血栓形成。

ECMO 期间 rFVIIa 使用的安全性和有效性尚无定论。Repešš 等<sup>[11]</sup>结合自身临床经验和文献回顾指出 rFVIIa 用于接受 ECMO 支持的难治性出血,可有效减少出血,但有血栓形成、栓塞的风险,其使用有待商榷。

通常认为存在严重出血至少是 ECMO 应用的相对禁忌证。但是,如果由于各种原因导致出血而危及生命的循环衰竭,且常规治疗难以治愈,则应将 ECMO 支持视为有效的治疗选择。在这些情况下,ECMO 支持可能是唯一的桥梁。目前已有因严重脑出血、肺出血、外伤出血等导致呼吸循环衰竭使用 ECMO 辅助治疗的病例报道,Vobruha 等<sup>[6]</sup>报道了 1 例新生儿因严重肺动脉高压导致肺出血,接受 V-A ECMO 辅助(右颈内静脉,右颈总动脉),因患儿存在严重凝血功能障碍(APTT>160 s),插管前未给予肝素,且 ECMO 系统中预充不含肝素的血液和血浆,在出血得到控制、凝血功能得到纠正后的第二天,给予肝素全身抗凝。Fu 等<sup>[4]</sup>报道了 1 例婴儿脑损伤出血后接受 V-A ECMO 辅助(右颈内静脉,右颈总动脉),全程肝素全身抗凝,ECMO 期间无额外出血并发症;也有一些因严重出血进行 V-V ECMO 辅助的病例,可以不使用抗凝<sup>[7]</sup>。

#### 4 结 论

综上,CHD 术后常规治疗难以治愈的难治性出血严重影响患儿预后,ECMO 可以作为有效手段为其提供呼吸循环辅助支持,维持血流动力学的稳定。此时存在严重出血不再是 ECMO 的相对禁忌,选择

ECMO 建立时机十分关键,出血和血栓的平衡更是 ECMO 期间的巨大挑战。合理的抗凝策略和出血辅助管理措施,可减少出血和血栓形成,促进凝血功能的恢复,是 ECMO 治疗成功的关键。

#### 参考文献:

- [1] Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, *et al*. Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both[J]? *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(6): 1780-1790.
- [2] Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, *et al*. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 387.
- [3] Fu KX, Ng BHZ, Chua MHX. A unique case of acute brain haemorrhage with left ventricular systolic failure requiring ECMO[J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1): 278.
- [4] Udi J, Kohler TC, Grohmann J, *et al*. A challenging case of severe pulmonary bleeding in a patient with congenital ventricular septal defect (VSD) and Eisenmenger syndrome: extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support and weaning strategies[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(3): 403-407.
- [5] Vobruha V, Grus T, Mlejnsky F, *et al*. Management of severe pulmonary hemorrhage in a neonate on veno-arterial ECMO by the temporary clamping of the endotracheal tube—a case report[J]. *Perfusion*, 2018, 33(1): 77-80.
- [6] Ogawa F, Sakai T, Takahashi K, *et al*. A case report: Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for severe blunt thoracic trauma[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2019, 14(1): 88.
- [7] Haizinger B, Gombotz H, Rehak P, *et al*. Activated thrombelaetogram in neonates and infants with complex congenital heart disease in comparison with healthy children[J]. *Br J Anaesth*, 2006, 97(4): 545-552.
- [8] Delmas C, Jacquemin A, Vardon-Bouines F, *et al*. Anticoagulation monitoring under ECMO support: a comparative study between the activated coagulation time and the anti-Xa activity assay[J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(7): 679-686.
- [9] 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.
- [10] Ruth A, Meador M, Hui R, *et al*. Acquired von willebrand syndrome in pediatric extracorporeal membrane oxygenation patients: a single institution's experience[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2019, 20(10): 980-985.
- [11] Repešš 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.

(收稿日期:2020-12-01)

(修订日期:2020-12-28)