

体外膜肺氧合治疗出血并发症概述

古丽亚尔·艾合买提¹, 宋云林²

¹新疆医科大学第一临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第一附属医院重症医学二科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月25日; 录用日期: 2023年11月17日; 发布日期: 2023年11月24日

摘要

出血是体外膜肺氧合治疗很常见的并发症, 如何尽早发现和如何处理并预防一直是临床工作中的难点。目前抗凝监测策略及抗凝目标范围仍无统一意见。深入探讨凝血相关指标与体外膜肺氧合治疗出血风险之间的关系可帮助指导临床决策, 减少出血相关并发症的发生, 改善患者的预后。

关键词

体外膜肺氧合, 出血, 抗凝

Summary of Complications in Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy for Bleeding

Guliyaer Aihemaiti¹, Yunlin Song²

¹The First Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²The Second Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 25th, 2023; accepted: Nov. 17th, 2023; published: Nov. 24th, 2023

Abstract

Hemorrhage is a common complication of extracorporeal membrane oxygenation therapy, and how to detect and manage and prevent it as soon as possible has always been a challenge in clinical work. At present, there is still no consensus on the anticoagulation monitoring strategy and the scope of anticoagulation targets. Deeply exploring the relationship between coagulation related indicators and the risk of bleeding in extracorporeal membrane oxygenation therapy can help guide

clinical decision-making, reduce the occurrence of bleeding related complications, and improve patient prognosis.

Keywords

Extracorporeal Membrane Oxygenation, Bleeding, Anticoagulation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是在心功能不全或呼吸功能不全又或者合并心肺功能衰竭的患者当中首选的一种心肺生命支持疗法。从血管将血液引出,通过机械泵在体外循环,然后再再回循环系统中。当血液引出体外时,血红蛋白被氧合,二氧化碳被清楚。氧合情况由血流量决定,二氧化碳清除通过调节流经氧合器逆流回路中的气体流量来控制[1]。

ECMO 期间的凝血管理是具有挑战性的,因为患者需要系统的抗凝治疗来预防血栓形成,但这使他们面临严重出血事件的风险。目前医疗技术不断被更新及提高,ECMO 在各地医院应用更多。手术中容易发生大血管撕裂,严重出血,血管或心室血栓,感染,休克等严重的并发症。

2. 监测 ECMO 期间的出血并发症研究进展

据报道成人 ECMO 患者凝血功能障碍高达 33% [2],出血发生率可高达 30%~70% [3]。出血部位多见于手术伤口和插管部位,出血部位多见于口腔、鼻腔、消化道和泌尿道,而胸部和腹腔出血则比较隐蔽,需要密切观察病情,及时进行床旁超声检查。脑出血的发病率通常在 1.8%~9.0%之间,其危险性最高。体外膜外膜出血的发生与原发病、病情轻重、休克程度及对组织、脏器的损伤程度、基础状态、是否感染、血管及内皮损伤程度、血液成分的损伤程度、凝血系统与抗凝及纤溶系统的损耗及协同程度等均有影响。ECMO 在体外循环中必须使用抗凝药物,以避免在体外循环中出现血栓,但也会增加病人的出血风险。出血为 ECMO 治疗患者机体相关并发症,凝血功能障碍,包括危及生命的出血、血栓形成和血栓栓塞事件,仍然是 ECMO 治疗最常见的并发症(10%~32%) [4]。

出血总是发生在体内,出血可能发生在套管或导管插入部位、近期手术切口、鼻、口、泌尿道、腹腔或胸腔、肺和气管、胃肠道(GI)和颅骨。出血的病因是多因素的。高血压或低 CO₂ 与颅内出血有关。胃炎或消化性溃疡可能导致胃肠道出血。血液学病因包括但不限于过度抗凝、凝血因子(包括因子 XIII)缺乏、血小板减少症、获得性血管性血友综合征(AVWS)、血小板功能缺陷、纤维蛋白溶解过度和肝素样物质。血管内溶血可能导致出血和凝块形成。相反体内血栓形成在临床上并不常见,但尽管看似充分抗凝,但回路中血栓形成很常见。对于新生儿等小婴儿,偶尔可见导管诱导的静脉或动脉血栓形成。显然,如果患者有其他血栓形成风险,例如凝血因子 VLeiden、先天性抗凝血酶、蛋白 C 或蛋白 S 缺乏或抗磷脂抗体,则血栓形成的风险可能更高,但没有系统研究记录 ECMO 环境中的风险增加。套管或回路(包括泵和氧合器)中的凝块形成可能首先通过增加 D-二聚体和增加无血浆血红蛋白浓度来检测。如果动脉插管中有凝块,则存在血栓栓塞的风险。皮肤毛细血管中的微血栓栓塞可能导致可见的皮肤病变,但在其他方面是没有临床症状的。凝血功能障碍,包括危及生命的出血、血栓形成和血栓栓塞事件,仍然是 ECMO

治疗最常见的并发症(10%~32%)。8~10例患者在 ECMO 开始前经常接受心脏手术或有持续创伤, 凝血功能障碍常与基础疾病过程如 ARDS、创伤和脓毒症相关。此外, ECMO 本身可通过血液与异物表面接触以及由此导致的凝血和炎症通路的激活, 进而导致组织因子介导的凝血酶生成和消耗性凝血病和纤溶。此外, 有证据表明异常的 vonWillebrand 因子多聚体的形成, 导致血小板功能缺陷。体外循环中需要抗凝, 以避免回路故障和血栓栓塞并发症。然而, 所有用于调节肝素剂量的监测技术都受到了质疑, 并可能受到其他疾病过程的影响[5]。有文献提到过, 患者体温较低可导致血小板、凝血因子功能障碍, 导致纤维蛋白溶解。治疗过程中晶体液补液可能会增加创伤性凝血病的发病率[6]。

溶血是另一个导致凝血异常的原因是持续的血管内溶血, 可能导致肾功能损伤。血浆中升高的游离血红蛋白(50 mg/dL)增强了体外 VWF 介导的血小板粘附。在高剪切应力下, 它还增加纤维蛋白原、纤维蛋白、细胞外基质和胶原上的微血栓形成[7]。一旦 ECMO 回路中的凝血块开始生长, 它们将继续消耗凝血因子和血小板, 引起消耗性凝血病, 并增加出血的风险。血管内溶血可能是回路或套管位置血栓形成的早期征象。因此, ECMO 期间应每天常规监测血浆游离血红蛋白水平。如果流速为超常的, 调整泵流量以减少红细胞上的剪切应力可能会有所帮助, 但低泵流量也会导致局部淤滞, 并沉淀更多的血凝块形成。回路中血栓的形成并不是溶血的唯一原因红细胞的破坏也可以由电路本身的高剪切力引起; 因此, 可先尝试更换氧合器或整体电路。当游离血红蛋白浓度超过 150 mg/dL 时, 应进行以新鲜冰冻血浆为置换液的 TPE, 以暂时降低血红蛋白浓度, 防止血栓形成, 同时保护肾功能寻找溶血的起源。如果血浆中游离血红蛋白浓度过高, 由于高浓度干扰了比色抗 FXa 检测, 抗凝监测变得困难。血浆游离血红蛋白升高与较高的死亡率相关[8]。

ECMO 期间出血的常见原因包括: 原发病进一步加重导致的组织缺氧、真菌感染相关的弥散性血管内凝血(diffuse intravascular coagulation, DIC)、肾功能衰竭、内环境紊乱、血小板功能障碍、凝血因子的过度消耗、血细胞破坏、和抗凝剂的过量使用甚至肝素诱导性血小板减少症(HIT)、血液暴露于人造管路表面和泵的高剪切力[9]等都是 ECMO 期间出血诱发因素。

3. ECMO 期间的出血并发症的应对措施及尚需解决的一些问题

3.1. 管理监测 ECMO 期间的凝血相关指标及抗凝剂的最佳选择

体外循环中需要抗凝, 以避免回路故障和血栓栓塞并发症。然而, 所有用于调节肝素剂量的监测技术都受到了质疑, 并可能受到其他疾病过程的影响。抗凝实践本身也可能决定出血风险, 并且已经注意到这种实践在儿童 ECMO 中心是可变的。反映内源性凝血途径的活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)或活化凝血时间(activated coagulation time, ACT)是 ECMO 抗凝监测中传统的监测指标。因为 APTT 或 ACT 结果容易受其他因素影响, 有比较高的患者内和患者间可变性, 可导致抗凝药物剂量的频繁调节以及监测数量的增加[10]。诺思罗普等人的研究表明, 使用抗 Xa 因子测定、血栓弹力图和抗凝血酶测量与 ACT 相结合的程序化抗凝监测可以减少一半以上的 PRBC 输血需求[11]。一些中心正在用 APTT 代替 ACT 监测, 本研究也是如此, 并报告了较低的输血率。魏因加特等发现, 与 APTT < 53 s 的患者相比, 平均 APTT 较高的患者有更高的 PRBC 输血需求[12]。Ang 等报道 42 次 ECMO 运行中使用 569UPRBC 和 852U 血小板, 目标是 ACT 为 180~200 s, 血红蛋白为 10 g/L, 血小板计数大于 10 万/mm³; 27% 的患者存活至出院[13]。作者的出血管理策略包括在出血风险较高时频繁中断抗凝, 导致 APTT 值低于目标。这种保守和目标导向的方法可能导致低输血率, 但其临床获益需要在更大规模的试验中进行评估[14]。

常用的凝血与血栓监测指标范围包括: ACT (一般目标检测要求 160~230 s)、APTT (维持监测目标值 50~80 s)、TT、PT 和国际标准化比值(监测目标值为正常的 2~3 倍)、Fib 定量逸 160~200 mg/dl、D-二聚

体、PLT 及功能测定、内源性抗凝血酶。ECMO 期间建议维持血红蛋白 80~100 g/L, 血小板 $\geq 5 \times 10^9/L$ 。(2014 白皮书)。必要时输注新鲜冰冻血浆、血小板和红细胞。近年来随着血栓弹力图的广泛应用, 还可用于 ECMO 期间凝血功能的监测[15]。

ECMO 期间的凝血管理是具有挑战性的, 因为患者需要系统的抗凝治疗来预防血栓形成, 但这使他们面临严重出血事件的风险。目前抗凝治疗方案在各中心之间存在较大差异。在同一医疗中心的单个患者中, 输血和凝血管理也存在大量的可变性。普通肝素是一种间接凝血酶抑制剂, 需要结合抗凝血酶抑制凝血因子活性, 是 ECMO 抗凝最常用的药物。在 ECMO 辅助治疗期间, 因多种因素引起的抗凝血不足, 常规肝素已不能满足临床需要。肝素抗凝疗法: 一般的肝素和低分子量的肝素和低分子量的肝素都需要与凝血酶形成复合物, 然后在第二位点上与凝血酶结合, 从而关闭它的催化位点, 从而起到间接的凝血酶抑制作用, 对循环凝血酶有效, 而不能提前与纤维蛋白结合, 是 ECMO 病人最常使用的抗凝药物, 其起效快, 副作用小, 半衰期短, 凝血指标可靠, 可用鱼精蛋白拮抗药物过量, 凝血功能恢复快, 成本低。目前临床上最常见的并发症是出血、免疫及非免疫类肝素诱发的血小板减少(HIT)及继发抗凝血不足, 进而引起血栓及肝素抗性等。另外, 还有一些其他原因引起的血小板减少, 这也是为什么临床医师选择常规肝素作为抗凝药物的主要原因。

3.2. 监测 ECMO 期间的止血和抗凝

ECMO 出血的管理: 对于 ECMO 出血的并发症, 没有一个通用的指导原则。目前临床上尚缺乏特异性的抗凝药物, 包括: 1) 停止抗凝, 调节 ECMO 流速, 加大流速, 如果采用肝素抗凝疗法, 则使用鱼精蛋白来对抗肝素超抗凝作用, 而对于比伐卢定、阿加曲班等没有特异性的抗凝药物[16], 比伐卢定在 ECMO 抗凝管理中的监测方法与普通肝素类似, 肾功能正常的患者应用比伐卢定时先予负荷量 0.5 mg/kg, 此后应用维持量 0.15~0.5 mg/(kg·h)进行抗凝[17], 根据 APTT 或其他抗凝监测指标进行动态调节; Uricchio 等[18]研究显示与常规肝素相比, 接受静脉-动脉(V-A) ECMO 心源性休克的患者血栓的发病率较低, 严重的并发症也较少, 出血量也较少。另外一项系统回顾显示, 在 ECMO 抗凝治疗中, 比伐卢定仅对血栓发生起作用[18]。不过, 像比伐卢定这样的抗凝剂, 其最大的缺点就是在体内的半衰期很短, 一旦停止使用, 其作用就会迅速减弱; 2) 血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)评估出血原因; 3) 手术出血的排除: 对可探查的切口, 要积极的进行探查和止血; 4) 必要时输血; 5) 早期弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)患者加用肝素抗凝治疗; 6) 原发性纤溶亢进者予 TEG 指导氨甲环酸抗纤溶治疗; 7) 如果有大量的失血, 对病人的血液循环造成了很大的影响, 可以使用凝血酶原复合物, 新鲜血浆, 冷沉淀等方法来迅速纠正凝血功能; 8) 在出血停止后, 应立即给予低剂量抗凝, 并将抗凝药的用量和速率调整到较低的目标; 9) 全血活化凝血时间(activated clotting time, ACT)在原目标范围上降低 20~40 s。尽可能地维持 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$, 以及维持 ACT 在目标范围, 均可以降低出血风险[9]。

4. 展望

处理出血和血栓形成是目前 ECMO 患者面临的难题。出血和血栓形成的病因是多因素的, 包括但不限于, 耗竭性凝血因子缺乏、纤溶过度激活、血小板减少、血小板功能异常。血管内溶血对止血紊乱也起着重要作用。需要在凝血及其并发症方面有专长的临床医生的帮助下进行定期监测和有针对性的管理, 以防止脑或肺中的主要经常致命出血和回路中的血凝块形成。有很多的抗凝监测指标, 但 ACT 仍作为体外膜肺氧合治疗时抗凝主要监测手段, 未来采用各种检测方法对患者凝血状况进行检测, 对 ECMO 患者进行凝血功能检测具有重要意义, 对 ECMO 辅助抗凝治疗具有重要意义。特别要指出的是, 抗凝和血栓的监测不能只依靠单一的监测指标, 而是要定期对多个参数进行动态的测定, 以免单一的指标对真

实的凝血功能状况做出错误判断, 遗漏了真实的血栓存在, 无法及时发现血栓的存在。此外, 对 ECMO 的规范化管理, 以及可能出现的血栓及出血性并发症的相关临床标记进行全面的评估是非常重要的。临床医师和输血科医师密切配合, 可以提早采取措施, 在不给血库增加过多负担的情况下, 为这些患者提供良好的输血支持。但是这也可能会增加血液制品的暴露。鉴于最近在其他患者群体中的证据表明, 这可能会对患者的预后产生负面影响, 需要进一步的研究来确定 ECMO 患者不同亚组中可能的最佳血液管理和抗凝策略。

基金项目

本文为“项目名称: 基于 5G 网络体外膜肺氧合技术在急性呼吸窘迫综合征与循环衰竭中的临床应用推广”成果之一。项目编号: 2022E02112; 所属领域: 社会发展领域。

参考文献

- [1] Maratta, C., Potera, R.M., van Leeuwen, G., *et al.* (2020) Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): 2020 Pediatric Respiratory ELSO Guideline. *ASAIO Journal*, **66**, 975-979. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001223>
- [2] Esper, S.A., Welsby, I.J., Subramaniam, K., *et al.* (2017) Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation: An International Survey of Transfusion and Anticoagulation Techniques. *Vox Sanguinis*, **112**, 443-452. <https://doi.org/10.1111/vox.12514>
- [3] Willers, A., Swol, J., Kowalewski, M., *et al.* (2021) Extracorporeal Life Support in Hemorrhagic Conditions: A Systematic Review. *ASAIO Journal*, **67**, 476-484. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001216>
- [4] Premraj, L., Brown, A., Burrell, A., *et al.* (2022) Hyperoxia during Venous Arterial ECMO: Culprit or Co-Variate? A Comment from the BLENDER Investigators. *Critical Care*, **26**, Article Number: 345. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04213-8>
- [5] Tauber, H., Ott, H., Streif, W., *et al.* (2015) Extracorporeal Membrane Oxygenation Induces Short-Term Loss of High-Molecular-Weight von Willebrand Factor Multimers. *Anesthesia & Analgesia*, **120**, 730-736. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000554>
- [6] Massaro, A.N., Jeromin, A., Kadom, N., *et al.* (2013) Serum Biomarkers of MRI Brain Injury in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Whole-Body Hypothermia: A Pilot Study. *Pediatric Critical Care Medicine*, **14**, 310-317. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182720642>
- [7] Mazzeffi, M., Greenwood, J., Tanaka, K., *et al.* (2016) Bleeding, Transfusion, and Mortality on Extracorporeal Life Support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis. *The Annals of Thoracic Surgery*, **101**, 682-689. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.07.046>
- [8] Hoffman, K.R., Burrell, A.J.C., Diehl, A., *et al.* (2021) Elevated Carboxyhaemoglobin as a Novel Indicator for Extracorporeal Membrane Haemolysis and Oxygenator Exchange. *Critical Care*, **25**, Article Number: 159. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03582-w>
- [9] 丁格, 姚杨, 李思雨, 等. 凝血相关指标与体外膜肺氧合治疗出血风险的研究进展[J]. 中国临床实用医学, 2022, 13(4): 74-77. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115570-20220501-01027>
- [10] Nougier, C., Benoit, R. and Dargaud, Y. (2020) Response to “Studies on Hemostasis in COVID-19 Deserve Careful Reporting of the Laboratory Methods, Their Significance and Their Limitation”: Don’t Throw the Baby out with the Bathwater. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **18**, 3128-3130. <https://doi.org/10.1111/jth.15086>
- [11] Honore, P.M., Redant, S., Djimafo, P., *et al.* (2022) Difference of 11 Years between Two Periods of VV-ECMO Does Not Impact Mortality in Large Centres: We Are Not Sure. *Critical Care*, **26**, Article Number: 149. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03952-y>
- [12] Weingart, C., Lubnow, M., Philipp, A., *et al.* (2015) Comparison of Coagulation Parameters, Anticoagulation, and Need for Transfusion in Patients on Interventional Lung Assist or Venous-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation: Comparison of Patients on iLA and VV-ECMO. *Artificial Organs*, **39**, 765-773. <https://doi.org/10.1111/aor.12464>
- [13] Ang, A.L., Teo, D., Lim, C.H., *et al.* (2009) Blood Transfusion Requirements and Independent Predictors of Increased Transfusion Requirements among Adult Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Single Centre Experience. *Vox Sanguinis*, **96**, 34-43. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2008.01110.x>
- [14] Buscher, H., Vukomanovic, A., Benzimra, M., *et al.* (2017) Blood and Anticoagulation Management in Extracorporeal Membrane Oxygenation for Surgical and Nonsurgical Patients: A Single-Center Retrospective Review. *Journal of*

-
- Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **31**, 869-875. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.10.015>
- [15] Mazzeffi, M.A., Tanaka, K., Roberts, A., *et al.* (2019) Bleeding, Thrombosis, and Transfusion with Two Heparin Anticoagulation Protocols in Venous Arterial ECMO Patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **33**, 1216-1220. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.07.045>
- [16] Burstein, B., Wieruszewski, P.M., Zhao, Y.-J., *et al.* (2019) Anticoagulation with Direct Thrombin Inhibitors during Extracorporeal Membrane Oxygenation. *World Journal of Critical Care Medicine*, **8**, 87-98. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v8.i6.87>
- [17] Uricchio, M.N., Ramanan, R., Esper, S.A., *et al.* (2022) Bivalirudin VERSUS Unfractionated Heparin in Patients with Cardiogenic Shock Requiring Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO Journal*. <https://www.x-mol.com/paper/1514114466089852928?adv>
- [18] Li, D., Sun, M., Zhang, J., *et al.* (2022) Is Bivalirudin an Alternative Anticoagulant for Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thrombosis Research*, **210**, 53-62. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.12.024>