

- [16] 李亚琦, 李晓曦, 缪长虹, 等. 瑞马唑仑与丙泊酚对乳腺癌根治术患者围术期细胞免疫功能的影响比较[J]. 中国药房, 2021, 32(7): 860-864.
- [17] 余婉秋, 李禹琼, 朱圣姬, 等. 苯磺酸瑞马唑仑与丙泊酚用于无痛结肠镜检查的有效性及安全性的随机、单盲、平行对照研究[J]. 贵州医药, 2020, 44(6): 846-849.
- [18] 王晓东, 于明涛, 刘子强, 等. 苯磺酸瑞马唑仑联合艾司氯胺酮静脉麻醉在内镜下逆行胆管造影术中的临床应用[J]. 中国医刊, 2021, 56(3): 274-277.
- [19] 陈瑜, 蔡妹, 朱晓刚, 等. 瑞马唑仑用于老年患者全麻诱导时的镇静效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(8): 974-976.
- [20] 许韩波, 黄燕洪, 庄琳琳, 等. 甲苯磺酸瑞马唑仑在全身麻醉患者中应用的有效性和安全性[J]. 医疗装备, 2021, 34(8): 48-50.
- [21] 赵俊, 姜丽丽. 瑞马唑仑与丙泊酚分别联合舒芬太尼在患者无痛胃镜检查中的应用[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(12): 2143-2144.
- [22] 肖兴鹏, 郭明, 马岚, 等. 瑞马唑仑-丙泊酚-舒芬太尼用于无痛胃镜检查术患者麻醉的效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(2): 192-194.
- (编辑:邓境)
(收稿日期:2021-07-06 修回日期:2021-09-07)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.04.014

· 综述 ·

体外膜肺氧合在儿科重症监护病房的应用与管理

邱维, 陈应富, 刘成军 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)04-0050-06

Application and Management of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Pediatric Intensive Care Unit

Qiu Wei, Chen Yingfu, Liu Chengjun (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是一种高级体外生命支持技术,主要用于治疗常规治疗无效的严重呼吸衰竭和(或)循环衰竭,暂时替代心和(或)肺功能,使心和(或)肺得到休息,为原发病的治疗赢得时间。近年来随着医疗技术、材料技术、团队管理的不断发展,ECMO已成为严重呼吸或循环衰竭患者有效支持的重要手段。

1 国内外儿科 ECMO 的发展

20 世纪 60 年代末首次提出 ECMO 的概念^[1]。1972 年 Hill J D 等^[2]首次将该技术成功应用于治疗成人多脏器损伤合并急性呼吸窘迫综合征患者。1976 年 Bartlett R H 等^[3]应用该技术成功对 1 例胎粪吸入婴儿进行心肺支持。1989 年体外生命支持组织(extracorporeal life support organization, ELSO)^[4]正式成立,建立了全球数据库,为全球 ECMO 相关数据的汇总及学术交流提供了平台。与发达国家比较,我国 ECMO 起步晚,发展缓慢。于 20 世纪 90 年代初 ECMO 技术在国内开始应用,1993 年北京阜外医院的龙村等^[5]报道 ECMO 成功救治儿童

先天性心脏病患者,并取得成功。此后,儿科 ECMO 技术陆续在国内经济发达地区开展,宫艺其等^[6]报道了截止 2017 年 6 月 30 日国内开展儿童(含新生儿)ECMO 技术的 30 家医院。近 10 年来 ECMO 支持技术在国内儿童重症领域发展迅速,已成为危重症儿童挽救性体外生命支持的关键手段。与国外发达国家比较,我国 ECMO 技术发展不均衡,操作规范和质量监控仍有不足,存活率低于国际水平。2019 年以来,中国医师协会举办的儿科 ECMO 理论与模拟培训班推广了 ECMO 技术的应用,加上重症监护病房 ECMO 团队的建立、不断的实践和经验积累,提高了危重症患儿救治的成功率。

2 ECMO 治疗的基本原理及模式

ECMO 装置主要由血管内插管、连接管、氧合器、动力泵、供氧管、监测系统等组成。ECMO 的基本原理是将患者静脉血引流至体外,经过膜肺氧合器进行氧合并除去二氧化碳,然后再注入患者动脉或静脉,替代或部分替代心、肺功能,使心肺得到休息。

ECMO 模式可分为静脉-静脉(veno-venous, VV)模

作者简介:邱维(1996.03-),女,硕士,主要从事儿科学重症医学研究,E-mail: qiuwei0518@163.com。

通讯作者:刘成军(1969.08-),男,硕士,主任医师,主要从事儿科重症医学研究,E-mail: liucwd@163.com。

式和静脉-动脉(veno-arterial, VA)模式。VV-ECMO 对呼吸有支持作用;VA-ECMO 对循环和呼吸均有支持作用。由于小儿股静脉细、置管困难,加上国内缺乏适合低体重患儿的 ECMO 耗材,因此多选择 VA 模式。

3 儿科 ECMO 支持的适应证、禁忌证与建立时机

ECMO 技术呼吸支持主要用于急性难治性呼吸衰竭,循环支持主要用于心脏手术相关或非心脏手术相关或其他原因导致的循环衰竭^[7]。ECMO 不能对原发疾病进行治疗,只能为那些原发疾病可逆或准备器官移植的患者提供临时支持。

3.1 新生儿呼吸支持

体外生命支持组织(ELSO)新生儿呼吸衰竭指南^[8]提出,当出现以下任一情况时,可考虑给予 ECMO 支持:(1)氧合指数(oxygenation index, OI) ≥ 40 持续 0.5~6.0 h;(2)OI > 20 超过 24 h 或呼吸困难持续恶化;(3)常规治疗下动脉血氧分压(arterial oxygen partial pressure, PaO₂) < 40 mm Hg 持续 2~12 h;(4)代谢性酸中毒 pH < 7.25 持续 2 h 及以上,并伴有低血压;(6)持续进展的肺动脉高压,伴有右心功能不全或需大剂量血管活性药物支持。

3.2 儿童呼吸支持

儿童呼吸体外生命支持指南^[9]提出了儿童适用于 ECMO 呼吸支持的情况:(1)严重呼吸衰竭导致 PaO₂/吸入氧浓度(fraction of inspiration O₂, FiO₂) < 60~80 mm Hg 或 OI > 40;(2)对常频机械通气和(或)其他挽救治疗(如高频振荡通气、一氧化氮吸入、俯卧位通气等)无效;(3)高呼吸机参数(如常频呼吸机时平均气道压 > 20~25 cm H₂O 或高频通气时平均气道压 > 30 cm H₂O 或存在医源性气压伤表现);(4)给予合适的机械通气治疗等综合管理后,仍存在持续、严重的呼吸性酸中毒(pH < 7.1),或同时存在缺氧。

3.3 儿童循环支持

儿科 ECMO 循环支持具体包括^[10-12]:(1)先天性心脏病术后心脏解剖矫正满意但无法脱离体外循环,试停体外循环 3 次以上;(2)低心排血量综合征:严重心泵功能衰竭,左心室射血分数 < 35% 或心排血量指数 < 2.0 L/(min · m²);(3)应用大剂量正性肌力药物[多巴胺 > 15 μg/(kg · min)、肾上腺素 > 0.1 μg/(kg · min) 或去甲肾上腺素 > 0.1 μg/(kg · min)],平均动脉压仍 < 50 mm Hg 或不能维持;(4)血乳酸水平进行性升高,尿量 < 0.5 mL/(kg · h)且持续 3 h 以上;(5)严重心律失常伴低灌注;(6)可恢复性的严重心肌病和保守治疗无效的暴发性心肌炎;(7)等待心脏或心肺移植以及移植术后的应用;(8)心脏停搏后血流中断短暂且病因可逆、心肺复苏 15 min 以上不能恢复自主循环。

3.4 禁忌证

绝对禁忌证^[13-14]:(1)病情不可逆;(2)致命的染色体异常(如 13 或 18 三体等);(3)严重的出血和弥散性血管内凝血;(4)严重的不可逆神经系统损伤;(5)出生胎龄 < 30 周或体质量 < 1 kg;(6)患儿家属拒绝行 ECMO 治疗。相对禁忌证^[15]:(1)ECMO 治疗前机械通气 > 2 周;(2)近

期神经外科手术或颅内出血(< 7 d);(3)远期预后差的慢性疾病;(4)异基因骨髓移植;(5)实质器官肿瘤。

3.5 ECMO 建立时机

ECMO 建立时机的选择在一定程度上决定着治疗的成败。过早会造成疾病负担增加,过晚可能延误最佳抢救时机,增加并发症发生率。对儿童严重呼吸和/或循环衰竭何时行 ECMO 治疗,目前缺乏公认的指南。

呼吸支持 ECMO 生存预测评分^[16]和 Murray 评分^[17]可能有助于评估合适的介入时机。ELSO 有关指南^[17]指出严重低氧呼吸衰竭时,当呼吸机 FiO₂ > 90% 时,PaO₂/FiO₂ < 150 mm Hg、Murray 评分 2~3 分;PaO₂/FiO₂ < 100 mm Hg、Murray 评分 3~4 分,经过 6 h 及以上合适常规治疗未获改善,可启动 ECMO。当先天性心脏病手术患儿术后无法脱离体外循环、低心排血量综合征、严重心律失常伴低灌注时应考虑启动 ECMO。美国危重病协会推荐,当脓毒性休克的患儿存在以下情况时,需考虑 ECMO:(1)肾上腺素维持剂量 > 1 μg/(kg · min) 或等效血管活性药物(如正性肌力药物评分 > 100 分);(2)已经给予积极的液体复苏及其他常规治疗,仍有持续恶化的低血压、乳酸升高和多脏器功能衰竭表现。当暴发性心肌炎患儿在大剂量血管活性药物、正性肌力药物或抗心律失常药物治疗后仍处于全身低灌注状态,出现多脏器功能损伤迹象,需考虑行 ECMO。Greathouse K C 等^[18]研究发现,患儿血清乳酸水平及血管活性药物评分是预测 ECMO 撤离后死亡风险的独立因素。目前国内主要根据 OI、乳酸水平、呼吸衰竭病程等来评估 ECMO 介入时机。但当乳酸水平及血管活性药物评分升至某一具体数值时需行 ECMO 支持尚无统一论。

4 ECMO 建立后的管理

4.1 抗凝管理策略

血栓和出血是 ECMO 治疗期间较常见的并发症和主要死亡原因^[19]。普通肝素(unfractionated heparin, UFH)是目前较常用的儿童 ECMO 抗凝药物。近年来直接凝血酶抑制剂(direct thrombin inhibitors, DTIs),如比伐卢定和阿加曲班也越来越多地应用于 ECMO 患者。ELSO 抗凝指南推荐的 ECMO 治疗期间常用抗凝药物的作用机制、优缺点及推荐剂量见表 1^[20-21]。当发生肝素抵抗或肝素诱导血小板减少(heparin induced thrombocytopenia, HIT)时,需停用 UFH,换用 DTIs。有研究回顾性分析了 DTIs 与 UFH 在儿童和成人 ECMO 患者中的应用^[22-26],但目前应用经验有限,未来需大规模、前瞻性随机试验进一步确认其有效性和优越性。

国内 UFH 抗凝监测的首选指标是活化凝血酶(activated clotting time, ACT)和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT),部分 ECMO 中心也运用了抗 Xa 和血栓弹力图(thrombelastography, TEG)。ELSO 推荐将 ACT 水平控制在 180~220 s,APTT 控制在基线值 1.5~2.5 倍,抗 Xa 水平控制在 300~700 U/L^[21]。ACT 受众多因素影响^[20],如凝血因子活性、纤维蛋白原水平、血小板数量和功能、温度和检测技术等。

APTT 具有广泛适用性,可用于 UFH 和 DTIs 抗凝监测。儿童 APTT 基线值随年龄变化,且危重患者生理状态改变可能会影响 APTT,从而掩盖抗凝剂真实效应^[20]。抗 Xa 是基于 UFH 催化 AT 抑制 Xa 因子活性能力的 UFH 效应测量^[20],与 UFH 的相关性优于 ACT 和 APTT^[21]。

抗 Xa 不受凝血酶、血小板功能影响,但高胆红素、甘油三酯、游离血红蛋白可能导致对 UFH 效应的低估^[20]。与 ACT、APTT 及抗 Xa 相比,TEG 可对凝血起始、凝血强度或幅度和凝血稳定性实现全面评估,达到精准抗凝,但国内部分 ECMO 中心缺乏检测仪器。

表 1 ECMO 期间常用抗凝药物的作用机制、优缺点

抗凝药物	作用机制	优点	缺点	推荐剂量
肝素	主要与抗凝血酶结合,使抗凝血酶对凝血酶和 Xa 因子抑制增强	价格低廉,可与鱼精蛋白结合	可与其他血浆蛋白结合,诱导血小板减少,发生肝素抵抗	起始剂量 5~10 U/(kg·h),维持剂量 10~50 U/(kg·h)
比伐卢定	与凝血酶可逆结合	不需与 AT 结合	无解毒剂,昂贵,可致肾功能受损	起始剂量 0.05~0.50 mg/kg,维持剂量 0.03~0.10 mg/(kg·h)
阿加曲班	与凝血酶可逆结合	不需与 AT 结合,不被丝氨酸蛋白酶降解	无解毒剂,昂贵,可致肝功能受损	起始剂量 0.5~1.0 μg/(kg·min),维持剂量 0.5~1.0 μg/(kg·h)

4.2 镇静镇痛的管理

为减少 ECMO 治疗期间耗氧、插管脱落或移位发生风险等,需适当使用镇静镇痛药物。60%的美国儿科 ECMO 中心将芬太尼作为一线药物^[27],国内推荐使用芬太尼联合咪达唑仑^[28]。中枢 α 受体激动类镇静药物(如右美托咪定)在 ECMO 治疗期间的应用暂无文献报道。

有研究发现与非 ECMO、机械通气的患者比较,大多数 ECMO 患者被故意深度镇静^[29]。Schneider J B 等^[29]研究也报道了在 ECMO 治疗期间镇静镇痛药物剂量显著增加。大剂量长期应用镇静药物会发生呼吸抑制、耐受性、依赖性、医源性戒断综合征和神经毒性等不良反应。为减少镇静药物的使用和减少不良反应的发生,ECMO 治疗期间需每日评估镇静镇痛深度及神经系统功能,酌情调整镇静镇痛药物剂量。《中国儿童重症监护病房镇痛和镇静治疗专家共识》^[28]建议 FLACC 量表(脸-腿-活动度-哭闹-安抚)评分 0~1 分,Ramsay 评分 3~5 分。国外一些儿科重症监护病房(PICU)采用“护士实施”的镇静镇痛策略来优化镇静镇痛的管理。策略具体包括:每天讨论患者疾病情况;根据患者状态选择适当状态行为量表评分;定期停止镇静试验;至少每 8 h 滴定 1 次镇静药物剂量^[30]。有研究已证实该策略可减少镇静药物剂量、缩短通气时间和提高镇静质量^[31-32];但有研究发现部分患者没有变化,甚至有患者镇静、通气和重症监护病房住院时间延长^[33]。

4.3 营养支持

充足的营养支持对于减少危重患者并发症、病死率和促进患者康复是至关重要的。许多危重患者在入院时可能就已存在营养不良,若在 ECMO 支持期间营养供给不足可使之加重。有研究^[34]发现在 ECMO 支持第 1 周对患者提供的总能量和蛋白质充足率较低,且部分患者在 ECMO 启动前就出现了营养不良,使 ECMO 支持 1 周后发生营养不良的占比大大增加。因此,ECMO 启动后若血流动力学稳定应尽快给予营养治疗,争取在 ECMO 支持第 1 周结束时给予大部分目标能量。有研究^[35]推荐不同年龄段的能量估计需要量不同:0~3 岁,90 kcal/(kg·d);>3~6 岁,80 kcal/(kg·d);>6~8 岁,70 kcal/(kg·d);>8~10 岁,60 kcal/(kg·d);>10~12 岁,50 kcal/(kg·d);>12~14 岁,40 kcal/(kg·d);>14 岁,

30 kcal/(kg·d)。蛋白质估计需要量为:0~2 岁,2.0~3.0 g/(kg·d);>2~<14 岁,1.5~2.0 g/(kg·d);≥14 岁,1.5 g/(kg·d)。当患者血液动力学稳定后首选肠内营养支持途径。当肠内营养无法满足营养目标时,需联合肠外营养。

4.4 呼吸机参数设置

无论是何种 ECMO 模式,ECMO 治疗期间机械通气目标都应实现“肺休息”、减少肺损伤和氧毒性。尽量降低呼吸机参数实现肺保护,ELSO 新生儿和儿童呼吸衰竭指南^[8-9]推荐新生儿 ECMO 治疗期间将呼吸机参数设置为:呼吸频率 12~20 次/分,吸气峰压 15~20 cm H₂O,呼气末正压 5~10 cm H₂O,吸入氧浓度<0.50;儿童 ECMO 治疗期间将呼吸机参数设置为:呼吸频率 5~15 次/分,吸气峰压<25 cm H₂O,呼气末正压 5~10 cm H₂O,吸入氧浓度 0.21~0.30。

无论是新生儿还是儿童均建议将潮气量设置为≤6 mL/kg^[36]。ECMO 治疗期间应定期监测患儿动脉血气,ELSO 呼吸衰竭指南^[8]建议:VA-ECMO 支持下的动脉血氧饱和度(SaO₂)维持在 90%以上,PaO₂维持在 60~80 mm Hg,动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)维持在 35~45 mm Hg;VV-ECMO 支持下的 SaO₂维持在 80%~90%,PaO₂维持在 40~60 mm Hg,PaCO₂维持在 35~45 mm Hg。若出现气胸,呼吸机参数设置应适当降低,对于少量气胸可采取保守治疗,气胸进行性加重或导致血流动力学紊乱可采取 Seldinger 技术穿插或胸腔闭式引流。

4.5 液体管理

液体超负荷是 ECMO 治疗期间的常见并发症。有文献^[37-38]报道,在新生儿和儿童 ECMO 治疗期间液体超负荷>10%与多种不良结果独立相关,如 ECMO 支持时间延长、急性肾损伤加重、病死率增加等。有研究^[37]发现当液体超负荷后再纠正到<10%水平并不能提高生存率,因此预防和早期积极的液体管理是非常重要的。减少 ECMO 患者液体超负荷的管理策略^[39],包括临床医师至少每 12 h 严格评估出入量和液体平衡情况,争取达到液体平衡或负平衡;每天监测体质量;尽量减少不必要的静脉液体、药物和血液制品;适当浓缩静脉注射药物;对未接受肾脏替代治疗的患者维持尿量>0.5~1.0 mL/

($\text{kg} \cdot \text{h}$), 建议留置导尿管; 尽量利用肠内营养; 当白蛋白 $< 2.5 \text{ g/dL}$ 时给予白蛋白输注等。当患者血流动力学稳定时, 可使用超滤、持续肾脏替代治疗和/或利尿剂来控制液体平衡。若对利尿剂无效, 可使用缓慢连续超滤 (slow continuous ultrafiltration, SCUF) 或持续肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 来清除液体。若患者有严重的急性肾损伤, 可采用 CRRT 治疗。早期肾脏替代治疗有助于提供最佳的营养和代谢支持, 同时避免或纠正液体超负荷。

4.6 ECMO 运行管理

根据患儿体质量、ECMO 模式、插管部位及氧供需平衡等合理设置 ECMO 运行参数。ECMO 初始血流量设置为新生儿 $100 \sim 150 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 较大的儿童 $70 \sim 100 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ^[7]。氧合器气源的起始氧浓度通常为 100% ^[8]。气流量与血流量的初始比值通常设定为 $1:1$ 。在 VA-ECMO 中, 静脉血氧饱和度是终末器官供氧充足的良好指标, 目标为 $65\% \sim 80\%$ 。为保证组织器官供氧, 在 VA-ECMO 支持期间的目标是保持供氧量至少应为耗氧量的 3 倍^[8]。根据机体氧供需平衡调节 ECMO 血流量、氧合器气源的氧浓度、气流量和血红蛋白浓度, 使静脉血氧饱和度和经皮氧饱和度达到理想标准。同时, 为避免高氧和高二氧化碳的负面影响, 根据 PaO_2 和 PaCO_2 调整气血比和氧浓度, 使两者基本维持正常。水箱温度设置通常与人体温度 (37°C) 相近^[8]。若是缺血缺氧性脑损伤等需保持亚低温状态, 可适当调低水箱温度将中心温度降至 $33 \sim 34^\circ\text{C}$ 。需注意若温度设置过高可能掩盖感染所致发热。ECMO 运行期间需每小时监测泵转速、血流速度、膜前后压、水箱温度、管路连接和血栓、氧合器渗漏等。

5 机体相关并发症

5.1 出血和血栓栓塞

由于 ECMO 材料的非生物表面促进炎症反应, 导致抗凝因子消耗和促凝因子活化, 往往需要全身抗凝。抗凝过度易出血, 出血部位多见于插管处、手术切口、消化道、肺及颅内等; 抗凝不足易血栓, 栓塞部位多见于肺、心、脑、四肢等。为减少出血风险, 建议 ECMO 治疗期间减少不必要的有创操作; 同时采用多种凝血功能监测指标 (如 ACT、APTT、抗 Xa、TEG 等) 对患者凝血功能进行持续监测与评估, 然后酌情调整抗凝药物维持合适的抗凝强度。当存在严重或难以控制的出血时, 需谨慎考虑停止抗凝治疗。活动性出血手术探查应停止抗凝 $2 \sim 4 \text{ h}$ 后进行。当出血减少或停止, 按照原来抗凝剂量 50% 重新开始抗凝治疗^[40]。

5.2 急性肾功能不全

有研究^[41]发现 ECMO 治疗期间肾损伤的发生率为 $35.5\% \sim 74.0\%$ 。ECMO 治疗期间急性肾损伤可能与灌注不足、溶血、感染等因素有关, 接触体外循环装置也可能加剧其严重程度。ECMO 治疗期间应监测患者的肾功能、尿量等, 一旦发生肾损伤, 及时调整肾脏代谢药物的使用及

避免选用肾毒性药物, 并早期应用肾脏替代治疗。

5.3 神经系统损伤

婴幼儿和儿童发生神经系统并发症的概率高于成人, 其中婴幼儿发生率最高^[42]。有研究^[43-44]显示接受 ECMO 支持的患儿, 常见的急性神经系统损伤是颅内出血、癫痫、脑梗死及脑死亡; 常见的远期神经系统不良反应是神经发育迟缓、脑瘫、癫痫等。神经系统损伤与预后不良密切相关。因此, 在 ECMO 治疗期间应对神经系统损伤持续监测、积极预防和合理治疗, 同时出院后应长期规范化随访神经系统远期不良反应。

5.4 感染

动静脉置管、手术创伤、机械辅助治疗、有创操作、机体免疫力低下等因素增加了 ECMO 患者感染的风险。ECMO 治疗期间较常见的感染部位是呼吸道, 其次为腹部、泌尿道、皮肤和组织; 较常见的病原体是凝固酶阴性葡萄球菌, 其次为金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、白色念珠菌^[45]。ECMO 治疗期间患者的感染中毒症状不易察觉, 血常规、C 反应蛋白、降钙素原等指标对感染诊断有一定帮助。当怀疑感染时, 应及时完善血培养和导管培养。一旦确诊应早期用药, 谨慎使用广谱抗菌药物, 必要时根据药敏试验结果调整抗感染方案。

近年来 ECMO 技术在国内儿童重症医学领域迅速发展, 临床上需精准把握 ECMO 介入时机, 优化 ECMO 治疗期间抗凝监测、液体管理、镇静镇痛、营养支持和机械通气等策略, 及时发现和处理并发症, 实现个体化管理, 提高危重症患儿的救治成功率。

参考文献:

- [1] LIM M W. The history of extracorporeal oxygenators [J]. Anaesthesia, 2006, 61(10): 984-995.
- [2] HILL J D, O' BRIEN T G, MURRAY J J, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung [J]. N Engl J Med, 1972, 286(12): 629-634.
- [3] BARTLETT R H, GAZZANIGA A B, JEFFERIES M R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy [J]. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 1976, 22: 80-93.
- [4] ELSO. ECMO registry of the extracorporeal life support organization (ELSO) [C]. Ann Arbor, Michigan, 2006.
- [5] 龙村, 麦凡, 齐文安, 等. 体外循环膜肺支持疗法 (附一例临床报告) [J]. 中国循环杂志, 1993(8): 487-489.
- [6] 宫艺其, 艾雪峰, 王伟, 等. 中国儿童体外膜肺氧合技术应用现状调查 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(26): 2110-2114.
- [7] BROWN G, MOYNIHAN K M, DEATRICK K B, et al. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): guidelines for pediatric cardiac failure [J]. ASAIO J, 2021, 67(5): 463-475.
- [8] WILD K T, RINTOUL N, KATTAN J, et al. Extracorporeal life support organization (ELSO): guidelines for neonatal respiratory failure [J]. ASAIO J, 2020, 66(5): 463-470.
- [9] MARATTA C, POTERA R M, VANLEEUEWEN G, et al. Extracorporeal life support organization (ELSO): 2020 pediatric respiratory ELSO guideline [J]. ASAIO J, 2020, 66(9): 975-979.

- [10] 刘颖悦, 洪小杨, 周更须, 等. 体外膜肺氧合在儿童先天性心脏病术后心功能衰竭救治中的应用[J]. 中国体外循环杂志, 2016, 14(1): 42-45.
- [11] 莫绪明, 邹靓. 中国小儿心脏病 ECMO 应用现状及存在的问题[J]. 中华小儿外科杂志, 2021, 42(8): 673-678.
- [12] KLEINMAN M E, BRENNAN E E, GOLDBERGER Z D, et al. Part 5: adult basic life support and cardiopulmonary resuscitation quality: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. Circulation, 2015, 132(18 Suppl 2): S414-S435.
- [13] BROGAN T, LEQUIER L, LORUSSO R, et al. Extracorporeal life support: the ELSO red book [M]. Ann Arbor, MI, Extracorporeal Life Support Organization, 2017.
- [14] BARBARO R P, PADEN M L, GUNER Y S, et al. ELSO member centers. pediatric extracorporeal life support organization registry international report 2016 [J]. ASAIO J, 2017, 63(4): 456-463.
- [15] JENKS C L, RAMAN L, DALTON H J. Pediatric extracorporeal membrane oxygenation [J]. Crit Care Clin, 2017, 33(4): 825-841.
- [16] SCHMIDT M, BAILEY M, SHELDRAKE J, et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The respiratory extracorporeal membrane oxygenation survival prediction (RESP) score [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189(11): 1374-1382.
- [17] ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support. Ann Arbor (MI): Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.3 [EB/OL]. (2013-01-24). <https://www.else.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/929122ae88>.
- [18] GREATHOUSE K C, SAKELLARIS K T, TUMIN D, et al. Impact of early initiation of enteral nutrition on survival during pediatric extracorporeal membrane oxygenation [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2018, 42(1): 205-211.
- [19] SY E, SKLAR M C, LEQUIER L, et al. Anticoagulation practices and the prevalence of major bleeding, thromboembolic events, and mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis [J]. J Crit Care, 2017, 39: 87-96. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.02.014.
- [20] MCMICHAEL A B V, RYERSON L M, RATANO D, et al. 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines [J]. ASAIO J, 2022, 68(3): 303-310.
- [21] COUGHLIN M A, BARTLETT R H. Anticoagulation for extracorporeal life support: direct thrombin inhibitors and heparin [J]. ASAIO J, 2015, 61(6): 652-655.
- [22] SIN J H, LOPEZ N D. Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia during venovenous extracorporeal membrane oxygenation with continuous venovenous hemofiltration [J]. J Extra Corpor Technol, 2017, 49(2): 115-120.
- [23] MENK M, BRIEM P, WEISS B, et al. Efficacy and safety of argatroban in patients with acute respiratory distress syndrome and extracorporeal lung support [J]. Ann intensive care, 2017, 7(1): 82.
- [24] HAMZAH M, JARDEN A M, EZETENDU C, et al. Evaluation of bivalirudin as an alternative to heparin for systemic anticoagulation in pediatric extracorporeal membrane oxygenation [J]. Pediatr Crit Care Med, 2020, 21(9): 827-834.
- [25] MACHADO D S, GARVAN C, PHILIP J, et al. Bivalirudin may reduce the need for red blood cell transfusion in pediatric cardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation [J]. ASAIO J, 2021, 67(6): 688-696.
- [26] SEELHAMMER T G, BOHMAN J K, SCHULTE P J, et al. Comparison of bivalirudin versus heparin for maintenance systemic anticoagulation during adult and pediatric extracorporeal membrane oxygenation [J]. Crit Care Med, 2021, 49(9): 1481-1492.
- [27] DEBERRY B B, LYNCH J E, CHERNIN J M, et al. A survey for pain and sedation medications in pediatric patients during extracorporeal membrane oxygenation [J]. Perfusion, 2005, 20(3): 139-143.
- [28] 许峰, 钱素云. 中国儿童重症监护病房镇痛和镇静治疗专家共识(2018 版)解读[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(5): 336-337.
- [29] SCHNEIDER J B, SWEBERG T, ASARO L A, et al. Randomized evaluation of sedation titration for respiratory failure (RESTORE) study investigators. Sedation management in children supported on extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure [J]. Crit Care Med, 2017, 45(10): e1001-e1010.
- [30] CURLEY M A, HARRIS S K, FRASER K A, et al. State behavioral scale: a sedation assessment instrument for infants and young children supported on mechanical ventilation [J]. Pediatr Crit Care Med, 2006, 7(2): 107-114.
- [31] GAILLARD-LE R B, LIET J M, BOURGOIN P, et al. Implementation of a nurse-driven sedation protocol in a PICU decreases daily doses of midazolam [J]. Pediatr Crit Care Med, 2017, 18(1): e9-e17.
- [32] DREYFUS L, JAVOUHEY E, DENIS A, et al. Implementation and evaluation of a paediatric nurse-driven sedation protocol in a paediatric intensive care unit [J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1): 36.
- [33] YAGHMAI B F, GENNARO J L, IRBY G A, et al. A pediatric sedation protocol for mechanically ventilated patients requires sustenance beyond implementation [J]. Pediatr Crit Care Med, 2016, 17(8): 721-726.
- [34] ONG C, MOK Y H, TAN Z H, et al. Nutritional practices and adequacy in children supported on extracorporeal membrane oxygenation [J]. Clin Nutr Espen, 2018, 26: 21-26. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.05.005.
- [35] MERUS K V, LALLY K P, PEEK G, et al. ECMO: extracorporeal cardiopulmonary support in critically ill patients [M]. Beijing: China environmental science press, 2011: 419-427.
- [36] VALENCIA E, NASR V G. Updates in pediatric extracorporeal membrane oxygenation [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2020, 34(5): 1309-1323.
- [37] GORGA S M, SAHAY R D, ASKENAZI D J, et al. Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy: a multicenter retrospective cohort study [J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(5): 871-882.
- [38] SELEWSKI D T, ASKENAZI D J, BRIDGES B C, et al. The impact of fluid overload on outcomes in children treated with extracorporeal membrane oxygenation: a multicenter retrospective cohort study [J]. Pediatr Crit Care Med, 2017, 18(12): 1126-1135.
- [39] BRIDGES B C, DHAR A, RAMANATHAN K, et al. Extracorporeal life support organization guidelines for fluid overload, acute kidney injury, and electrolyte management [J]. ASAIO J, 2022, 68(5): 611-618.
- [40] ANNICH G, ADACHI I. Anticoagulation for pediatric mechanical circulatory support [J]. Pediatr Crit Care Med,

- 2013, 14(Suppl 1): S37-S42.
- [41] CHENG R, HACHAMOVITCH R, KITTLESOM M, et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients [J]. Ann Thorac Surg, 2014, 97(2): 610-616.
- [42] MEHTA A, IBSEN L M. Neurologic complications and neurodevelopmental outcome with extracorporeal life support [J]. World J Crit Care Med, 2013, 2(4): 40-47.
- [43] XIONG J, ZHANG L, BAO L. Complications and mortality of venovenous extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of neonatal respiratory failure: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 124.
- [44] BOYLE K, FELLING R, YIU A, et al. Neurologic outcomes after extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review [J]. Pediatr Crit Care Med, 2018, 19(8): 760-766.
- [45] HANEKE F, SCHILDHAUER T A, SCHLEBES A D, et al. Infections and extracorporeal membrane oxygenation: incidence, therapy, and outcome [J]. ASAIO J, 2016, 62(1): 80-86.
- (编辑:邓境)
(收稿日期:2022-05-08 修回日期:2022-05-30)

doi:10.13407/j.cnki.jpj.1672-108X.2023.04.015

• 综述 •

儿童横纹肌溶解症病因及药物治疗研究进展

何雨蓉,洪思琦(重庆医科大学附属儿童医院,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R748

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)04-0055-04

Progress on Etiology and Treatment of Rhabdomyolysis Among Pediatric Population

He Yurong, Hong Siqi (Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

横纹肌溶解症(rhabdomyolysis, RM)主要指由物理、化学或生物等原因所导致的横纹肌细胞结构改变,细胞内的蛋白、酶、离子等释放入血液循环系统,引起机体代谢紊乱和多器官功能障碍临床综合征^[1]。关于横纹肌溶解的报道成人较多,美国每年确诊病例数>25 000,儿童 RM 发病率仅为 0.26%,男女比例 2:1~4:1^[2-3],国内尚缺少相关流行病学统计资料。感染及代谢异常作为儿童 RM 的常见病因和复发因素^[4-5],近年来引发了国外学者的深入研究,而我国对于 RM 的相关报道较少。现就儿童感染及遗传代谢因素相关 RM 的研究进展作一综述。

1 病因

相对于成人以创伤、运动、药物为主的病因,儿童 RM 主要由感染诱发,遗传因素多参与复发病程,药物、毒物、外伤引起的儿童 RM 较少^[1-2,6-8]。成人 RM 研究发现,男性、非洲人群、肥胖、离心肌肉收缩为发生 RM 的高危因素^[9],目前暂无儿童发生 RM 高危因素的报道。有研究^[10]发现,儿童 RM 的病因随年龄差异有所不同:感染、遗传性疾病、免疫性疾病及过度运动所诱发的 RM 分别在婴幼儿、学龄前、学龄期及青春期儿童中多见。

1.1 感染

22.3%~60.5% 儿童 RM 由感染导致^[2-3,11],<9 岁 RM 患儿中高达 90.5% 由感染引起^[3]。病毒为主要病原,主要包括流感病毒(A 型 H1N1、H3N2, B 型)、副流感病毒 I 型、诺如病毒 G II 4 亚型、鼻病毒、EB 病毒、轮状病毒、疱疹病毒 6 型、合胞病毒 B 亚型、柯萨奇病毒(A 组 4 型、10 型、16 型及 B 组 5 型)、人免疫缺陷病毒、登革病毒、微小病毒 B19、人偏肺病毒、2019-nCoV。自新冠肺炎(COVID-19)流行以来,研究发现约 0.2% 的感染者可并发 RM^[12]。儿童 COVID-19 感染率为 1%~5%^[13-14],并发 RM 仅见于 4 例青春期患儿,其中 3 例有肥胖基础。细菌所致 RM 较少,主要包括肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、伤寒沙门菌、牛链球菌、艰难梭菌、大肠埃希菌、肺炎军团菌、假单胞菌。其他病原包括肺炎支原体、间日疟原虫、寄生虫。真菌所致 RM 在儿童中暂无报道。

1.2 遗传代谢异常

关于遗传代谢异常引起的 RM 多为病例报道,约占儿童 RM 的 10%~15%^[15],此类疾病主要分为脂代谢异常、糖代谢异常及线粒体氧化异常,在欧美和日本人群中多见^[16],国内报道较少^[17-19],多为常染色体隐性遗传,少数为 X 染色体隐性遗传^[20]。该类病因导致的 RM 常

作者简介:何雨蓉(1995.06-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail:1028250175@qq.com。

通讯作者:洪思琦(1975.02-),女(满族),博士,副教授,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail:siqihong@hotmail.com。