doi:10.11659/jjssx.02E020107

·病例报道·

体外膜式氧合救治高三酰甘油血症重症急性胰腺炎1例

陈祥舟[1],蹇 朝[1],王 咏[1],何佳霖[2],陈昱杨[2],杨仕明[2],肖颖彬[1] (1.陆军军医大学第二附属医院心血管外科,重庆 400037;2.陆军军医大学第二附属医院消化内科,重庆 400037)

Application of extracorporeal membrane oxygenation treatment for severe acute pancreatitis complicated with hypertriglyceridemia: a case report

CHEN Xiang-zhou[1], JIAN Zhao[1], WANG Yong[1], HE Jia-lin[2], CHEN Yu-yang[2], YANG Shi-ming[2], XIAO Ying-bin[1] (1. Department of Cardiovascular Surgery, Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

[关键词] 体外膜式氧合;高三酰甘油血症;重症急性胰腺炎;多器官功能障碍综合征;全身炎症反应综合征
[中图分类号] R589.2;R657.5+1 [文献标识码] B [收稿日期] 2020-02-24

目前认为高脂血症胰腺炎的发生与血胆固醇无关,而与血三酰甘油(triglyceride,TG)密切相关[1]。血TG>11.3 mmol/L或血TG为5.65~11.30 mmol/L且血清呈乳状的胰腺炎称为高三酰甘油血症性胰腺炎,血TG为1.7~5.65 mmol/L称为伴高三酰甘油血症性胰腺炎。高三酰甘油是继胆源性和酒精性因素外重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)发病的第三大致病因素,高三酰甘油血症相关性SAP由Klatskin于1952年首次报道[1],临床实践发现,该病具有病情进展快、并发症多、复发率高、病死率高的特点[2]。而造成死亡的主要原因为SAP继发的多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)与全身炎症反应综合征(system inflammatory reaction syndrome,SIRS),而急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)作为SIRS中最严重的并发症,在SAP的早期即可发生。虽然随着医学的发展,临床对于SAP病情的认识和治疗都有了较大改善,但此病的致死率仍处于较高水平[3-4]。在高三酰甘油血症SAP合并重度ARDS的患者中,当病程进行性加重,呼吸机高呼吸参数设置进行机械通气仍不能纠正低氧血症时,给予体外膜式氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO)辅助治疗是一个非常有效的措施,针对SAP患者可逆的感染性休克和ARDS,ECMO在强有力的循环和呼吸支持之下,能够及时有效地稳定患者循环状态,提高患者血氧浓度,防止肺损伤进一步加重,从而提高高三酰甘油血症SAP患者的抢救成功率。2019年10月,我院消化内科收治1例高三酰甘油血症SAP患者,经过心血管外科与消化内科的协作努力,利用ECMO成功救治该患者,使患者顺利度过危险期,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患者,男,68岁,87 kg,180 cm,因进食面食后突发中上腹疼痛、腹胀,伴背部放射痛、恶心、肛门排气减少,腹痛程度进行性加重,于2019年10月31日收入我院消化内科。入院后立即行全腹CT平扫加增强,提示急性胰腺炎、麻痹性肠梗阻;腹部立卧位平片提示中下腹积气、积便、右下腹为著,不排除肠梗阻;胸部CT提示双下肺叶后段少许纤维灶;心脏超声提示除升主动脉及弓部少许钙化斑外,无明显异常;心电图提示窦性心律不齐。生化检查:淀粉酶1 371 IU/L,TG 15.60 mmol/L,C反应蛋白248.0 mg/L。诊断为高三酰甘油血症SAP,经消化内科积极对症治疗2 d,腹腔及左侧胸腔穿刺置管引流(穿刺液淀粉检测结果分别为3 466 IU/L和2 113 IU/L),患者病情继续加重,出现无尿、SIRS合并感染性休克、MODS。予以气管插管呼吸机辅助呼吸及连续肾脏替代治疗(continuous renal replacementtherapy,CRRT),同时经右侧桡动脉穿刺行有创血压监测,右侧颈内静脉植入中心静脉导管作为补液通路,后在去甲肾上腺素1.5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$和多巴酚丁胺20 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$同时泵注的前提下血压仍不能维持,平均动脉压(mean arterial pressure,MAP)45~50 mmHg。经过我院体外生命支持小组评估,立即建立静脉-动脉ECMO(veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation,VA-ECMO),以稳定循环功能,防止长时间、大剂量血管活性药物使用导致的微循环血管收缩加重组织缺血缺氧。

1.2 ECMO过程

采用SCP/SCPCECMO系统,提前在静脉引流管路

中加装1个3/8管径混合静脉血氧饱和度接头,用700 mL复方电解质注射液预充整个系统后备用。于2019年11月3日13时按手术标准消毒铺单,采用Seldinger法经左侧腹股沟穿刺股动脉植入动脉插管,深度为8 cm;同法穿刺股静脉,植入股静脉插管至下腔静脉右心房入口处,深度约45 cm,经床旁超声确认插管位置恰当且左下肢远端有血流灌注之后,将动静脉插管与相应的管路连接,启动VA-ECMO。离心泵转数3 000 r/min,流量4.5 L/min,空氧混合器设置气体流量3.0 L/min,氧饱和度(FiO_2 60%),水箱温度37 ℃。在此流量下,MAP升至80~95 mmHg,随后逐渐降低血管活性药输注量。

1.3 ECMO模式转换

VA-ECMO运行48 h后,患者在0.05 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$去甲肾上腺素泵注的情况下MAP为90~100 mmHg,心脏超声提示心功能正常。但患者右手的经皮氧饱和度(saturation of oxygen,SO_2)逐步降至82%;提高呼吸机参数[FiO_2 100%,呼气末正压(positive end expiratory pressure,PEEP) 12 cmH_2O,吸气峰压(peak inspiratory pressure,PIP) 35 cmH_2O,呼吸频率35 rpm,潮气量(tidal volume,TV)仅能到200 mL]后SO_2上升不明显。胸片提示:腹腔胃肠胀气加重,膈肌上升至乳头平面,双肺广泛炎性浸润。右侧桡动脉血气pH 7.22、PaO_2 51 mmHg、$PCO_2$78 mmHg、K^+5.7 mmol/L、SO_2 78%、乳酸(Lac)2.80 mmol/L,判断患者合并ARDS。因心功能恢复,出现Harlequin综合征,立即经患者的右侧颈内静脉穿刺植入动脉插管,将原有的VA-ECMO模式更改为静脉-动脉-静脉ECMO(VAV-ECMO),之后患者的SaO_2上升到93%,此后的支持都在该模式下完成。

1.4 患者管理

持续关注患者心率、血压、脉搏波形、SO_2等变化情况,减少血管活性药的用量,呼吸机设置给予保护性肺通气,让心、肺得到充分休息。ECMO过程中持续用普通肝素抗凝,在插管前经中心静脉推注1 mg/kg肝素,根据低剂量激活全血凝固时间[low-range activated clotting time,ACT(L-R)]持续输注肝素,维持ACT(L-R)为160~200 s。早期由于波动较大,ACT每1 h监测1次,稳定后间隔2 h测1次,每6 h监测1次活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time,APTT),APTT值尽量控制在50~80 s,联合APTT与ACT(L-R)值指导ECMO抗凝;治疗期间的血液制品均从中心静脉输注,输注期间可根据病情适当调整抗凝。此外每天检测1次血常规,保持PLT>50×10^9/L,每4 h检测1次血气,保持Hct>30%,另尽量减少含脂质的药品使用,以延长膜肺的使用时间。

2 结果

患者ECMO期间各类指标及呼吸机参数设定的变化过程见表1。ECMO运行第7天,较低的呼吸机参数(FiO_2 45%,PEEP 10 cmH_2O,PIP 30 cmH_2O,呼吸频率14 rpm,TV 440 mL)及去甲肾上腺素0.01 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$支持下,患者生命体征平稳,胸片提示:双肺感染较之前明显好转,肺野较清晰,膈肌降至正常水平,尝试脱离ECMO,经过1 h的观察,患者桡动脉血气结果满意,遂停止ECMO并拔除各部位插管,ECMO共运行167 h,之后患者转入重症医学科进行后继抗感染治疗。

3 讨论

SAP是临床常见的急危重症之一,有研究通过统计分析得出SAP的病死率为36%~50%,如果合并ARDS、MODS等并发症则病死率更高[5]。SAP由于病情危重且进展迅速,可很快发展成为SIRS,导致毛细血管渗漏综合征,造成胸腔及腹腔大量积液,加剧患者体内的有效循环血量不足,进而导致进行性血压下降[6]。其常规治疗都是进行大量的液体复苏,同时用大剂量的血管活性药物升高血压,但是当血管活性药物使用量已经足够大时(多巴酚丁胺>10 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$,去甲肾上腺素>0.2 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$,肾上腺素>0.2 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$),血流动力学仍难以维持则应考虑采用ECMO,进行循环支持[7]。

随着近几十年的发展,ECMO作为暂时替代心脏和肺功能的一种终极支持技术,无论是耗材还是技术都取得了长足的进步,在各种危重循环和(或)呼吸衰竭患者中的使用逐渐增多[8-9]。本研究中患者最初经去甲肾上腺素1.5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$和多巴酚丁胺20 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$同时泵注,血流动力学仍不稳定;当VA-ECMO启动之后,患者的血流动力学得到明显的提升,此时逐渐减少血管活性药物用量,避免了长时间、大剂量使用血管活性药物导致的微循环血管收缩,同时在4.5 L/min的流量下偿还机体已经出现的氧债,增加了有氧代谢,改善了患者的乳酸水平和内环境。

VA-ECMO虽然能够同时为患者提供循环和呼吸支持,但是在治疗过程中如果患者仅获得心功能恢复,呼吸功能尚未恢复或病情加重,VA-ECMO的氧合血往往很难供应到机体上半身。上半身的氧供完全来源于病变的肺部,导致上半身缺氧,称为Harlequin综合

表1 患者相关情况

	项目	ECMO 前1 h	ECMO 24 h	ECMO 48 h	ECMO 72 h	ECMO 96 h	ECMO 120 h	ECMO 144 h	ECMO 166 h	ECMO 167 h
血气	pH	7.13	7.38	7.22	7.35	7.38	7.36	7.37	7.38	7.37
	PaO_2(mmHg)	86	77	51	73	75	78	85	89	91
	$PaCO_2$(mmHg)	51	43	78	46	44	45	45	44	45
	Beb(mmol/L)	-11.10	-1.20	-4.6	-2.1	-1.0	0.3	0.1	-0.7	-0.5
	K^+(mmol/L)	4.4	5.3	5.7	5.1	4.8	4.9	4.5	5.1	5.0
	Na^+(mmol/L)	136	135	137	137	136	137	138	138	138
	Ca^{2+}(mmol/L)	0.96	0.71	0.82	0.93	0.95	0.92	0.95	0.97	0.96
	Hb(g/dL)	79	83	90	93	90	96	93	126	126
	Hct(%)	24	25	30	31	30	32	31	37	37
	Sat(%)	98	96	78	93	94	94	95	99	98
	Glu(mmol/L)	14.3	9.6	11.2	10.5	10.8	10.0	9.8	9.2	9.3
	Lac(mmol/L)	12.3	2.1	2.8	2.0	2.1	2.0	1.9	2.0	1.8
ECMO 参数	ECMO 泵流量(L/min)		4.5	4.5	4.5	3.9	3.8	3.8	3.8	2.4
	气体流量(L/min)		3.0	3.0	3.0	2.5	2.5	2.5	2.5	0
	ACT(s)		163	179	153	167	173	169	182	198
	APTT(s)		47.7	53.3	39.2	58.4	48.1	59.5	49.2	51.7
	PLT 计数($\times10^{-9}$/L)	137	77	52	49	54	59	53	56	56
	肝素输注速度($IU\cdot kg^{-1}\cdot h^{-1}$)		1.2	1.0	2.0	1.6	1.5	1.8	2.2	2.2
	NE($\mu g\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$)	1.5	0.1	0.05	0.05	0.04	0.03	0.03	0.01	0.01
	Dob($\mu g\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$)	20	5	2	0	0	0	0	0	0
呼吸机参数	潮气量(mL)	450	420	200	420	420	420	420	440	440
	PEEP(cmH_2O)	8	12	12	12	12	12	12	10	10
	PIP(cmH_2O)	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	呼吸次数(次/分)	16	8	35	8	8	8	8	12	14
	FiO_2(%)	50	55	100	50	50	50	50	45	45
	经皮 SO_2(%)	98	96	82	95	96	95	96	98	98
	CRRT 脱水速度(mL/h)		100	150	200	200	250	250	250	250
	RBC 使用量(U)		8	4	5	4	4	4	4	2
	FFP 使用量(U)		4	2	4	2	3	2	3	0
	PLT 使用量(U)		0	1	1	1	1	1	1	0

Hb:血红蛋白(hemoglobin);Sat:氧饱和度(saturation);Hct:红细胞压积(hematocrit);Glu:葡萄糖(glucose);Lac:乳酸(lactate);ACT:激活全血凝固时间(activated clotting time);APTT:活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time);PLT:血小板(platelet);NE:去甲肾上腺素(norepinephrine);Dob:多巴酚丁胺(dobutamine);PEEP:呼气末正压通气(positive end expiratory pressure);PIP:吸气峰压(peak inspiratory pressure);CRRT:持续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement thrapey);RBC:悬浮红细胞(red blood cell);FFP:新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma)

征[10]。VA-ECMO 过程中患者出现 Harlequin 综合征是建立 VAV-ECMO 的适应证,即在右侧颈内静脉再植入1根插管与 ECMO 动脉管路相连,这种模式中膜肺的氧合血分别被灌注到右心房和降主动脉,相当于联合了 VA-ECMO 和静脉-静脉 ECMO(veno-venous ECMO,VV-ECMO)两种模式在同一环路中[11],在操作中应该视患者的右手 SO_2(使 SO_2达到80%~85%)调整上下两部分灌注的流量,以达到最佳的支持水平[12]。

ARDS 是 SAP 常见的危急并发症,出现胸水证明胰腺炎已经损伤了肺组织,同时,腹腔积液、腹胀的出现会引起膈肌上抬,进一步限制肺部的呼吸运动,在此基础上再进行高强度的机械通气将极大地降低治疗效果,并增加呼吸机相关性肺损伤的发生。VV-ECMO 进行呼吸辅助时,膜肺可以完全清除机体的 CO_2,氧合则取决于膜肺和自身肺气体交换部分的相对贡献[13]。ECMO 通过提供足够的气体交换,允许医生降低机械通气的条件,从而减轻呼吸机相关性肺损伤。基于来自 ARDS 患者的大量证据表明,与 ECMO 改善低氧血症的作用相比,减轻呼吸机相关性肺损伤被认为对大多数接受 ECMO 的 ARDS 患者更为重要[14]。因此,目前越来越多的医疗中心在 VV-ECMO 支持过程中都采取了保护性肺通气策略,即设置呼吸机参数为 VT 4~6 mL/kg、PIP 25~30 cmH_2O、PEEP 10~15 cmH_2O、呼吸频率5~10 rpm,在此情况下既可以减少患者的自主呼吸,减少自体肺通气,降低跨肺压,实现肺的休息,也可以避免完全呼吸停滞造成的吸收性肺不张和肺顺应性降低[8,13]。本研究中患者经过167 h 的 VAV-ECMO

支持,同时给予保护性肺通气治疗,肺部病变逐渐缓解,随着持续的胸腔、腹腔引流以及 CRRT 脱水量增加,机体毛细血管渗漏得到有效控制,膈肌下移至正常水平。在较低呼吸机参数下就满足了自身氧供需求,达到了成功脱离 ECMO 的指标。

ECMO 运行中抗凝至关重要,而且贯穿整个过程。一项包含了 1 763 例应用 ECMO 的患者 Meta 分析表明,出血及血栓形成事件是导致 ECMO 并发症的主要原因,而出血相关并发症是导致 ECMO 支持期间较高致残率和病死率的主要原因[15]。ECMO 中通过抗凝治疗可尽量抑制血小板和凝血因子的激活,从而减少血栓形成,同时又能最大限度地维持足够的内源性凝血活性,避免出血,使凝血和抗凝处于动态平衡。我院目前采用联合 APTT 与 ACT(L-R)值评价 ECMO 抗凝效果。本研究中患者由于治疗的需要,在给予 ECMO 之前就进行了胸腔、腹腔穿刺置管术,此外患者还合并 SAP 导致的消化道弥漫性出血,这给抗凝治疗带来了巨大的挑战。除在 ECMO 插管前给予 1 mg/kg 肝素进行肝素化外,在整个 ECMO 支持过程中一直采用比较低的抗凝,保持 ACT(L-R)在 160 ~ 200 s,APTT 仅 39 ~ 60 s,在治疗 24 h 时由于消化道大量渗血,血液从口腔和鼻腔逆向流出,为了防止抗凝过度,加重出血,对该患者停用肝素 12 h,同时经胃镜消化道内膜广泛喷洒低浓度肾上腺素,再补充 4 U 的 FFP,患者消化道渗血状况明显减轻,此后口腔和鼻腔内未见逆流血液;也因为低强度的抗凝,患者插管部位均无明显出血症状。虽然 SCP/SCPC ECMO 系统为磷酸胆碱涂层,但仍为非生理内皮细胞化人工材料,血液与这些异物表面接触同样有血液成分激活进而导致全身凝血因子及 PLT 的消耗,故维持 ECMO 中的 Hct > 30%、PLT > 50×10^9/L 对于维持机体的氧供和凝血同样重要[7],因此,在 ECMO 中除勤监测外,还需要输注相应的血液制品,以满足氧供和抗凝的基本要求。

ECMO 作为生命支持的一种高级辅助手段,并不能直接治疗原发病,只是为心肺功能可逆的患者争取原发病治疗的时间。本例患者原发病为高三酰甘油血症 SAP,心肺功能正常,继发 SAP,并先后出现感染性休克、ARDS、MODS 等危及生命的并发症,常规的传统治疗已无效,病情进行性加重,此时及时有效的ECMO 支持可以让患者的心肺功能得到休息,为心肺功能的恢复争取时间,有效地防止 MODS 进一步恶化,改善患者病情。

[参考文献]

[1] Klaskin G, Gordon M. Relationship between relapsing pancreatitis and essential hyperlipemia[J]. Am J Med, 1952, 12(1): 3 - 23. doi: 10.1016/0002 - 9343(52)90164 - 2.

[2] 周亚魁,杨体雄,何跃明. 高脂血症性胰腺炎[J]. 临床外科杂志, 2002, 10(1): 52 - 53. doi: 10.3969/j. issn. 1005 - 6483. 2002. 01. 028.

[3] Bradley EL 3rd, Dexter ND. Management of severe acute pancreatitis: a surgical odyssey[J]. Ann Surg, 2010, 251(1): 6 - 17. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c72b79.

[4] Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study[J]. Gut, 2008, 57(12): 1698 - 1703. doi: 10.1136/gut.2008.152702.

[5] Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2010, 139(3): 813 - 820. doi: 10.1053/j. gastro. 2010. 06. 010.

[6] Hines OJ, Pandol SJ. Management of severe acute pancreatitis[J]. BMJ, 2019, 367(2): 16227 - 16234. doi: 10.1136/bmj.16227.

[7] 龙 村,赵 举. ECMO 手册[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2019: 44 - 58.

[8] Munshi L, Walkey A, Goligher E, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(2): 163 - 172. doi: 10.1016/s2213 - 2600(18)30452 - 1.

[9] Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adult[J]. N Engl J Med, 2011, 365(20): 1905 - 1914. doi: 10.1056/NEJMct1103720.

[10] 龙 村. 体外膜肺氧合循环支持专家共识[J]. 中国体外循环杂志, 2014, 12(2): 65 - 67. doi: 10.13498/j. cnki. chin. j. ecc. 2014.02.01.

[11] Choi JH, Kim SW, Kim YU, et al. Application of veno-arterial-venous extracorporeal membrane oxygenation in differential hypoxia[J]. Multidiscip Respir Med, 2014, 9(1): 55. doi: 10.1186/2049 - 6958 - 9 - 55.

[12] Messai E, Bouguerra A, Guarracino F, et al. Low blood arterial oxygenation during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: proposal for a rational algorithm-based management[J]. J Inten Care Med, 2016, 31(8): 553 - 560. doi: 10.1177/0885066616649134.

[13] Brochard L, Slutsky A, Pesenti A, et al. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(4): 438 - 442. doi: 10.1164/rccm.201605 - 1081cp.

[14] Brodie D, Slutsky AS, Combes A, et al. Extracorporeal life support for adults with respiratory failure and related indications: a review[J]. JAMA, 2019, 322(6): 557 - 568. doi: 10.1001/jama.2019.9302.

[15] Sy E, Sklar MC, 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.

(编辑:魏 源)