doi:10.11659/jjssx.11E022015

·基础研究·

体外膜肺氧合辅助下急性呼吸衰竭动物模型的远距离转运

李畑波,李仕杰,陈祥舟,张秋霞,刘宸铖,王 咏 (陆军军医大学第二附属医院心血管外科/全军心血管外科研究所,重庆 400037)

[摘 要] **目的** 介绍一种在体外膜肺氧合(ECMO)辅助下远距离转运急性呼吸衰竭(ARF)动物模型的方法。**方法** 选用成年泰国小香猪5头,经麻醉诱导后逐层分离股动静脉,制作ARF模型,随后经股动静脉插管予ECMO辅助呼吸、循环,情况稳定后进行远距离转运。期间记录转运距离、ECMO转流时间、转运过程中的突发情况等关键数据。**结果** 本实验共进行5次,每次均到达计划目的地且能安全返回出发地。制作缺氧模型氧分压35.2~64.5 mmHg,平均(54.7±10.2)mmHg;ECMO辅助后氧分压345~420 mmHg,平均(395.1±45.8)mmHg;ECMO转流时间120~450 min,平均(258.9±67.4)min;转运距离8~70 km,平均(58.5±12.7)km。在5次转运过程中出现了3次突发情况,1次为管道打折、1次为不明原因流量下降、1次为置管处出现渗血。**结论** 建立ARF模型后在ECMO辅助下进行远距离转运的方法简单实用,可为ECMO辅助下院间转运、战创伤的后方转运等远距离转运提供参考。

[关键词] 体外膜肺氧合;远距离转运;急性呼吸衰竭;动物模型

[中图分类号] R654.2;R608 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-11-03

Long-distance transport of acute respiratory failure animal model assisted by extracorporeal membrane oxygenation

LI Tian-bo, LI Shi-jie, CHEN Xiang-zhou, ZHANG Qiu-xia, LIU Chen-cheng, WANG Yong (Center of Cardiovascular Surgery, Second Hospital of Army Medical University/Cardiovascular Surgery Institute of PLA, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To introduce a method of long-distance transport of acute respiratory failure (ARF) animal model assisted by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). **Methods** A total of 5 adult Thai baby pigs were selected. After anesthesia induction, the femoral arteries and veins were separated layer by layer to establish the ARF models. Then, ECMO was administered to assist respiration and circulation through femoral arteriovenous intubation and a long-distance transport was carried out when the condition was stable. And key data such as transport distance, ECMO bypass time, and emergencies during transport were recorded. **Results** The experiment was carried out 5 times, and each time the planned destination was reached and the starting point was returned safely. The partial pressure of oxygen in the hypoxic model was 35.2 to 64.5 mmHg, with an average of (54.7±10.2) mmHg, and the partial pressure of oxygen after ECMO assisted was 345 to 420 mmHg, with an average of (395.1±45.8) mmHg; the ECMO bypass time was 120 to 450 minutes, with an average of (258.9±67.4) minutes; the transport distance was 8 to 70 km, with an average of (58.5±12.7) km. During the 5 transports, 3 emergencies occurred,

[基金项目] 陆军军医大学临床技术创新培育项目(CX2019JS216)

[通信作者] 王 咏,E-mail:wy003236@163.com

[20] Qin X, Zhang J, Lin Y, et al. Identification of miR-211-5p as a tumor suppressor by targeting ACSL4 in hepatocellular carcinoma[J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 326. doi: 10.1186/s12967-020-02494-7.

[21] Ura S, Honda M, Yamashita T, et al. Differential microRNA expression between hepatitis B and hepatitis C leading disease progression to hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2009, 49(4): 1098-1112. doi: 10.1002/hep.22749.

[22] 颜 艳,王 琴,李 巍,等. 微小RNA-211靶定雌激素受体α促进肝癌细胞侵袭的研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(7): 527-532. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.07.012.

[23] Dermani FK, Samadi P, Rahmani G, et al. PD-1/PD-L1 immune checkpoint: potential target for cancer therapy[J]. Cell Physiol, 2019, 234(2): 1313-1325. doi: 10.1002/jcp.27172.

[24] Pan K, Liang XT, Zhang HK, et al. Characterization of bridging integrator 1 (BIN1) as a potential tumor suppressor and prognostic marker in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Med, 2012, 18(1): 507-518. doi: 10.2119/molmed.2011.00319.

[25] Wang J, Jia Y, Zhao S, et al. BIN1 reverses PD-L1-mediated immune escape by inactivating the c-MYC and EGFR/MAPK signaling pathways in non-small cell lung cancer[J]. Oncogene, 2017, 36(45): 6235-6243. doi: 10.1038/onc.2017.217.

(编辑:龙小芬)

including 1 case of pipeline kinking,1 case of unexplained flow decrease,and 1 case of bleeding at the catheterization site. **Conclusion** After the establishment of ARF model,the method of long-distance transport assisted by ECMO is simple and practical,and it can provide reference for ECMO assisted long-distance transport between hospitals and posterior transport of war trauma.

Keywords: extracorporeal membrane oxygenation;long-distance transport;acute respiratory failure;animal model

急性呼吸衰竭(acute respiratory failure,ARF)是突发的肺内或肺外因素导致的急性、进行性低氧血症和呼吸窘迫;急性循环衰竭(acute circulatory failure,ACF)是心源性疾病、失血、细菌感染等多种因素引起的急性循环系统功能障碍,休克是其最常见的临床表现。目前危重的急性呼吸、循环衰竭患者的传统救治方法比较单一,病死率及并发症发生率均较高,是临床上需迫切解决的难题。体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO)技术能够快速有效地进行血液气体交换并恢复组织灌注,是急性呼吸、循环衰竭治疗的有效方法。虽然已有大量研究证实了 ECMO 在急性呼吸、循环衰竭治疗中的积极作用,但由于转运团队、转运技术及转运设备的限制,目前只能进行短距离转运,鲜有研究聚焦于 ECMO 辅助下的远距离转运。本研究以 ECMO 辅助为前提,探讨 ARF 动物模型远距离转运的可行性,旨在为院间转运、战创伤的后方转运等远距离转运提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

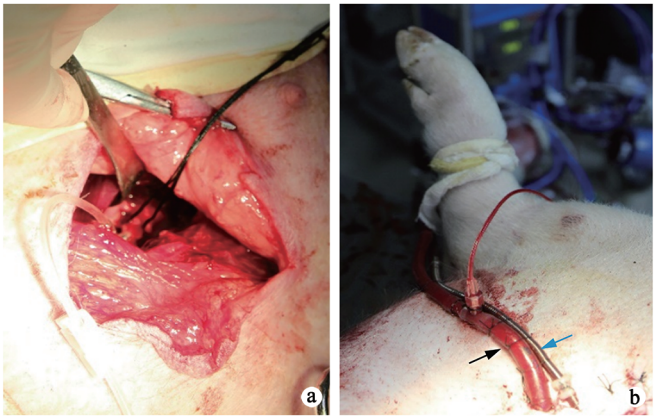
实验动物及材料:泰国小香猪 5 头(清洁级),体质量 29~38 kg,平均(33.5±5.2)kg。ECMO及体外循环管路套包[膜式氧合器 INSPIRE 8、离心泵头 REVOLUTION 5、动脉灌注插管 OPTI16、体外循环管道(成人型)]、动物手术器盒、理邦监护仪、麻醉机、血气机、激活全血凝固时间(activated clotting time,ACT)检测仪、气管插管、喉镜及手术衣等无菌物品。

实验药物:速眠新注射液、七氟烷、碘伏、医用酒精、肝素、丙泊酚注射液、肾上腺素。备用药品:鱼精蛋白、肾上腺素、多巴胺、去甲肾上腺素。

1.2 方法与流程

1.2.1 管路预充 ECMO 连接变温箱,设置合适温度并开始水循环,确保管道、设备完好后开机。用复方电解质、20% 人血白蛋白、醋酸林格氏液预充管道,然后连接管道建立 ECMO 循环系统,排除气体。轧带固定管道接头,调节温度至 37~38 ℃,连接好氧气源备用。

1.2.2 动物准备 实验猪根据体质量计算麻醉药物剂量,肌注兽用镇静药物(速眠新,0.2 mg/kg)进行镇静,吸氧并吸入七氟烷诱导麻醉,通过喉镜引导插入气管插管,并连接含 2.66% 七氟烷的吸入麻醉系统维持麻醉。将猪仰卧位固定于手术台,监测有创血压、血氧饱和度,备皮、消毒、铺巾后自腹股沟中点作约10 cm 的垂直切口,逐层打开皮下、脂肪层,小心游离出股总动静脉(图 1a),套带备用。



a:股动静脉游离(黑色丝线套带的为股动脉);b:ECMO 置管完毕(黑色箭头指动脉置管,蓝色箭头指静脉置管)

图 1 游离血管及 ECMO 置管

1.2.3 ECMO 置管及 ARF 模型建立 全身肝素化(2 mg/kg),测 ACT 超过 200 s 后,分别行股动静脉切开置管术,根据血管直径选择管道型号(动脉选用 12~15 F,插管深度为 7~10 cm;静脉选用 15~18 F,插管深度为 15~25 cm),动静脉置管采用丝线间断缝合固定于皮肤处(图 1b),缝合手术切口。断开呼吸机供氧 1~2 min,制作Ⅰ型 ARF 模型,同时进行动脉血气分析,确保 PO_2 <60 mmHg。

1.2.4 ECMO 开机及远距离转运 模型制作完毕后,ECMO 开机,选择 V-A 模式(动脉出血为转运过程中常见并发症,故选择此模式),ECMO 水箱调节血温,调节离心泵转速,保证流量大于 100 mL/kg,若出现管道抖动,流量无法提升,且调整静脉插管深度无效后可考虑增加对侧股静脉插管。ECMO 辅助 10 min,复查血气,生命体征平稳后安排救护车远距离转运,转运前需撤除 ECMO 水箱及显示器,更换氧气源为便携式氧气瓶,更换电源为便携式移动电源(2 个 44 000 mA 的移动电源更改接头后可轮流为 ECMO 系统供电 26 h),见图 2。转运过程中持续滴注丙泊酚维持麻

醉,监测血氧饱和度,无呼吸机辅助通气,同时密切观察管道有无打折、置管处是否存在渗血等情况。

2 结果

本实验共进行5次,每次均到达计划目的地且能安全返回出发地。制作缺氧模型氧分压35.2~64.5 mmHg,平均(54.7±10.2)mmHg;ECMO辅助后氧分压345~420 mmHg,平均(395.1±45.8)mmHg;ECMO转流时间120~450 min,平均(258.9±67.4)min;转运距离8~70 km,平均(58.5±12.7)km。转运开始时,ECMO瞬时转数为1750~3261 r/min,平均(2 542±327)r/min;瞬时有创血压132~210 mmHg/80~120 mmHg。转运结束时,ECMO瞬时转数为1 275~2 701 r/min,平均(2 027±451)r/min;瞬时有创血压为110~180 mmHg/60~107 mmHg。转运过程中猪耳氧饱和度均在95%以上,但因设备有限,转运过程中未能对有创血压、ACT等关键数据进行采集。

在5次转运过程中,共出现3次(2头猪)突发情况,其中2次出现主机峰值流量突然下降,1次为管道打折、1次原因不明,予肾上腺素1 mg后明显好转;另外1次出现置管处渗血,予纱布压迫、鱼精蛋白中和部分肝素后好转。



a:ECMO开机稳定后,准备转运[1:氧合器(膜肺);2:控制面板;3:移动电源;4:离心泵头联合驱动器(离心泵头、便携式氧气瓶被控制面板遮挡)];b:ECMO辅助下转运

图2 转运过程

3 讨论

ECMO作为急性呼吸、循环衰竭的有效方法,在近年新冠疫情爆发后逐渐被重视。随着体外生命支持治疗技术的日渐成熟,我们不能仅仅满足于ECMO在院内的使用,而是迫切地希望实现更远距离的ECMO转运。因此,我们设计本次动物实验来尝试和探索,现将实验中所思考的主要问题整理如下。

3.1 ECMO辅助下远距离转运的现状

1977年美国密歇根州立大学Bartlett医生首次提出ECMO技术,并于1980年建立了世界上第1个ECMO中心[1],随后各国的ECMO中心陆续建立起来。近年来,ECMO技术在急性呼吸、循环衰竭中的临床应用越来越广泛[2]。2019年新冠肺炎席卷全球以来,因新冠肺炎住院的患者中有5%~20%发展为ARF[3],而ECMO成为了重症新冠肺炎患者的唯一希望。

但遗憾的是,目前ECMO辅助过程中的核心指标管理和呼吸循环衰竭的治疗仅局限于较大的三甲医院,多数患者只能在ECMO辅助下转至上级医院进一步治疗。因此,随着ECMO治疗患者数量的增加,在ECMO辅助下转运的患者数量亦同步增加。2008年,纽约哥伦比亚大学医学中心报道了100例ECMO辅助下成人患者的短距离转运,探讨了ECMO的转运模式、注意事项及常见的问题[4]。2019年瑞典卡罗琳斯卡大学报道了900例ECMO辅助下进行转运的患者情况,结果显示转运期间不良事件发生率约为20%[5]。近年来,中南大学湘雅医院、南昌大学第一附属医院等国内多家三甲医院分别从医疗、护理方面分享了ECMO辅助下远距离转运的经验,结果显示转运过程中均存在不同程度的ECMO流量不稳定、生命体征波动等不良事件发生[6-8]。2018年陆军总医院附属八一儿童医院报道了2016~2018年期间成功转运的15例儿童患者情况,转运距离4~1 250 km,存活率68.75%[9]。总体来说,我国的ECMO救治、转运技术与美国等发达国家相比仍有巨大差距,且转运交通工具仅局限于救护车。笔者所在的医疗团队负责我院患者的体外生命支持治疗,近5年来,我们在全院开展了上百例ECMO辅助治疗及近20例ECMO辅助下的院内转运,在累积一定经验的前提下,本次实验建立了ECMO远距离转运的动物模型,拟为ECMO辅助下的远距离转运提供参考,为战创伤致胸部急性呼吸、循环衰竭伤员的后方转运提供关键支撑。

3.2 本模型的创新点

数十年来,ECMO 系统的生产被德国迈科维、美国美敦力、意大利索林等国外医疗公司所垄断。为打破这种技术封锁,解决国外 ECMO 系统存在的蓄电时间短、血液破坏大、费效比高等问题,国内的医疗公司一直在努力探索。2021 年 11 月 8 日,西安交通大学第一附属医院宣布国内第一台自主研究并生产的 ECMO 已进入临床试验阶段,且将 ECMO 蓄电池时间延长至 15 h,并成功救治了 2 例急性呼吸、循环衰竭患者。本研究所使用的 ECMO(索林 SCP 系统)在脱离电源情况下的使用时间仅为 1.5 h,为解决蓄电池使用时间短的问题,我们将 2 个 44 000 mA 的移动电源更改接头后轮流为 ECMO 系统供电,将蓄电池使用时间由1.5 h 延长至 26 h,利用有限的资源解决了该 ECMO 系统蓄电时间短的问题。

3.3 本模型的不足之处

为简化运输流程,我们不仅在运输过程中移除变温箱,而且在转运过程中未行保护性肺机械通气。究其原因,一方面是目前的转运床、院内救护车无法装载变温箱;另一方面是我们的 ECMO 转运技术还在探索阶段,需从减少转运设备、简化人员配备开始摸索。但缺少变温箱的 ECMO 系统不能维持血液温度,容易出现血液低温导致血管收缩,引起灌注不良综合征,这是本模型的缺点[10]。ECMO 运行之前适当实施保护性肺通气策略(<8 mL/kg),对后期肺组织修复有积极重要的作用[11]。本研究中所使用的救护车因未配备机械通气装置,故未行机械通气。而反观国外,早在数年前已经使用专用的 ECMO 转运救护车,不仅规定了 ECMO 各附属设备的摆放位置、配备了交流电,同时还设置了随车配备人员的工作位置[12-13]。面对 ECMO 附属设备多的情况,我们针对性地设计了 ECMO 转运装置[14],不仅方便转运,还能防止管道脱落、管道打折等并发症。

[参考文献]

[1] Wilhelm MJ, Inderbitzin DT, Reser D, et al. Outcome of inter-hospital transfer of patients on extracorporeal membrane oxygenation in Switzerland[J]. Swiss Med Wkly, 2019, 149: w20054. doi: 10.4414/smw.2019.20054.

[2] Raman L, Dalton HJ. Year in review 2015: extracorporeal membrane oxygenation[J]. Respir Care, 2016, 61(7): 986 - 991. doi: 10.4187/respcare.04985.

[3] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(5): 475 - 481. doi: 10.1016/s2213 - 2600(20)30079 - 5.

[4] Biscotti M, Agerstrand C, Abrams D, et al. One hundred transports on extracorporeal support to an extracorporeal membrane oxygenation center[J]. Ann Thorac Surg, 2015, 100(1): 34 - 40. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.02.037.

[5] Fletcher-Sandersj A, Frenckner B, Broman M. A single-center experience of 900 interhospital transports on extracorporeal membrane oxygenation[J]. Ann Thorac Surg, 2019, 107(1): 119 - 127. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.07.040.

[6] 张胜南,左 钰,刘科宇,等. ECMO 患者救护车长途转运的临床分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志,2022,17(5):677 - 680. doi:10.3969/j.issn.1673 - 6966.2022.05.029.

[7] 赵伟丽,孙巧丹,王 楠,等. ECMO 危重患者院间转运与救治的实践与探讨[J]. 医院管理论坛,2021,38(4):43 - 46. doi:10.3969/j.issn.1671 - 9069.2021.04.010.

[8] 孙小文,张加乐,徐思怡,等. 11 例重症患者应用 ECMO 院间转运的管理[J]. 中国护理管理,2018,18(8):1136 - 1141. doi:10.3969/j.issn.1672 - 1756.2018.08.028.

[9] 尹德成,赵 喆,刘颖悦,等. 重症患儿院间体外膜肺氧合转运的临床回顾性分析[J]. 第三军医大学学报,2019,41(1):19 - 24. doi:10.16016/j.1000 - 5404.201806043.

[10] Al Disi M, Alsalemi A, Alhomsi Y, et al. Using thermochromism to simulate blood oxygenation in extracorporeal membrane oxygenation[J]. Perfusion, 2019, 34(2): 106 - 115. doi: 10.1177/0267659118798140.

[11] Shekar K, Fung YL, Diab S, et al. Development of simulated and ovine models of extracorporeal life support to improve understanding of circuit-host interactions[J]. Crit Care Resusc, 2012, 14(2): 105 - 111.

[12] Labib A, Alinier G. Transport and retrieval on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): setup and activities of an immersive transport and retrieval on ECMO workshop[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2021, 35(6): 1603 - 1610. doi: 10.1053/j.jvca.2020.11.069.

[13] Al Disi M, Alsalemi A, Alhomsi Y, et al. Extracorporeal membrane oxygenation simulation-based training: methods, drawbacks and a novel solution[J]. Perfusion, 2019, 34(3): 183 - 194. doi: 10.1177/0267659118802749.

[14] 肖 娟,王 咏,陈祥舟,等. 便携式 ECMO 转运装置:ZL202222078772[P]. 2022-10-21.

(编辑:魏 源)