

体外心肺复苏是否真的优于传统心肺复苏

陈玉娇 郑亚安 马青变 杜兰芳

心脏骤停 (cardiac arrest, CA) 病死率、致残率高, 严重威胁人类生命健康。2016 年美国分别有约 35 万例患者发生院外心脏骤停 (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA), 20.9 万例患者发生院内心脏骤停 (in-hospital cardiac arrest, IHCA) [1]。目前心脏骤停复苏效果的评估主要采用出院生存率和神经功能恢复两个指标, 评估神经功能恢复主要采用大脑功能评分 (cerebral performance categories scale, CPC) 进行判断, 其中 CPC 评分 1 ~ 2 分为神经功能恢复良好, 3 ~ 5 分为神经功能恢复不良。传统心肺复苏 (conventional cardiopulmonary resuscitation, CCPR) 仅能提供心脏骤停前心输出量的 25% ~ 40%, 复苏效果不理想。2015 年 CARES (改善心脏骤停复苏成功率) 组织统计院外心脏骤停患者复苏生存率仅为 10.6%, 神经功能预后良好者约 8.56% [2], 基于此, 机械辅助的循环技术应运而生。

体外心肺复苏 (extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR) 是指在体外膜氧合技术 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 辅助下对复苏困难的的心脏骤停患者进行心肺复苏。2015 年美国 AHA 心肺复苏指南建议, 对于发生心脏骤停且怀疑病因可逆的特定患者, 可考虑使用 ECPR 技术代替 CCPR (IIb 级, LOE C-LD) [3]。理论上, ECMO 可提供紧急呼吸、循环支持, 保证心脑等重要器官灌注、促进心脏骤停后自主循环恢复, 避免缺氧损伤, 提高存活率、改善神经功能预后。ECPR 已广泛应用于新生儿和儿童心脏骤停患者, 可以明显改善生存率和神经预后; 在成人心脏骤停患者中, 尽管越来越多的系统性回顾或荟萃分析表明应用 ECPR 可以获益, 但目前仍缺乏大规模随机临床对照试验, 因此究竟 ECPR 是否真的优于 CCPR 尚无统一论。本文主要围绕 ECPR 的应用现状, 与 CCPR 进行比较复苏效果差异, 以及 ECPR 入选标准和应用流程等方面进行阐述。

1 ECPR 应用现状

体外生命支持组织 (extracorporeal life support

organization, ELSO) 是目前全球最大的 ECMO 注册机构, 主要用于儿童及成人呼吸、循环衰竭及心脏骤停病例的登记和统计。截止 2018 年 1 月, 经 ELSO 统计的新生儿及儿童 ECPR 患者共 5 575 例, 成人 ECPR 患者 4 745 例, 出院存活率分别为 40%、42% 和 29%。ELSO 登记的中国大陆开展体外生命支持的医院或地区共 10 个, 分布在广州、上海、北京、济南、杭州、长沙和金华等地。

2 ECPR 与 CCPR 对于改善预后的差异比较

2.1 院内心脏骤停

住院患者一般均存在多种合并症和并发症, 目前尽管心肺复苏技术不断提高, 但院内心脏骤停 (in-hospital cardiac arrest, IHCA) 患者生存率和神经功能恢复比例仍较低, 据统计 IHCA 平均出院生存率约 15%, 其中仅有约一半患者恢复良好神经功能 [4]。研究表明在 IHCA 患者中, 实行 ECPR 相对于 CCPR 可以明显获益 [5-7]。其中证据质量级别较高的分别是 Chen 等 [5] 和 Blumenstein 等 [6] 的研究。在 Chen 等人的单中心前瞻性研究中, 共纳入 113 例接受 CCPR 和 59 例接受 ECPR 的患者, 进行 1 : 1 倾向性评分匹配, 发现在 IHCA 患者中开展 ECPR, 可较 CCPR 明显改善患者出院存活率、短期和长期生存率 (分别指出院 30 d 和 1 年)。在 Blumenstein 等 [6] 的一项共 353 例 IHCA 病例的回顾性研究中, 同样按 1 : 1 匹配 ECPR 组和 CCPR 组患者各 52 例, 同样发现 ECPR 在改善患者短期生存率和长期预后方面比 CCPR 存在明显优势 (分别为 27% vs. 17%, 23.3% vs. 11.5%)。除以上前瞻性或回顾性单中心研究外, 在 2016 年 Ahn 等 [8] 的荟萃分析中, 共汇总高质量 IHCA 研究 4 篇、991 例患者, 结果仍然表明 ECPR 在提高生存率、和改善神经功能预后方面, 可以比 CCPR 明显获益, 其优势比 (OR 值) 分别为 2.4 和 2.63 (异质比 I^2 分别为 0 和 3%)。

2.2 院外心脏骤停

OHCA 患者能否从 ECPR 中获益尚不明确。理论上 OHCA 患者一般年龄较轻、多无基础疾病、心脏骤停病因以心源性为主, 立即启动心肺复苏存活率高, 但现实却并非如此, ECPR 在实行过程中受诸多因素影响, 比如是否存在目击, 启动初始心肺复苏是否及时, 旁观者 CPR 质

量, 初始心律是否为除颤心律, 以及 ECMO 上机是否及时等, 故 ECPR 在 OHCA 中开展存在挑战。2010 年至 2016 年 ELSO 共登记 OHCA 患者实行 ECPR 217 例, 出院存活率约 27.6%^[9]。2013 年日本 Maekawa 等^[10]通过一项单中心前瞻性观察研究, 纳入 162 例 OHCA 患者, 进行 ECPR 和 CCPR 组 1 : 1 倾向性匹配各 24 例, 经 Kaplan-Meier 生存分析表明 ECPR 组生存率明显高于 CCPR 组 (29.2% vs. 8.3%), 该研究的不足之处在于并非随机试验, 且纳入的组内病例数较少。之后在 Sakamoto 等^[11]的多中心研究中, 纳入了 46 家医院、454 例患者, 分 ECPR 组 234 例、CCPR 组 159 例, 通过意向治疗性分析 (intention-to-treat analysis) 也得出类似结论, ECPR 可以明显改善 OHCA 患者 1 个月和 6 个月的神经功能预后 (分别为 12.3% vs. 1.5%; 11.2% vs. 2.6%, $P < 0.05$)。这篇研究也存在一定缺陷, 首先是没有遵循 Utstein 心肺复苏评估模式, 其次各中心医院在病例入选中存在明显选择偏倚, 再次很多中心在开展 ECPR 的同时应用了亚低温和主动脉球囊反搏 (IABP) 等集束化治疗策略, 同样会对预后产生影响。为寻求 OHCA 开展 ECPR 疗效的证据, Grunau 等^[12]从 Medline、Embase、Pubmed 等数据库上检索从 2005 年至 2017 年关于 OHCA 患者启动 ECPR 的高质量综述和荟萃分析共 5 篇^[8,13-16], 其中除 Ahn 等人的荟萃分析外, 其他研究结论均表明, 在改善出院生存率方面 ECPR 比 CCPR 具有明显优势, 其相对危险度 (RR) 为 2.69。在 Ahn 等的研究中, 尽管包含上述 Maekawa、Sakamoto 等多人的数据, 并纳入 Lee 等^[17]的前瞻性观察试验, 但结论却并没有发现 ECPR 相较 CCPR 存在优越性 (OR 值 1.43, 异质比 I^2 高达 83%)。韩国的 Choi 等^[18]进行了一项共纳入 320 例的队列研究, 尽管应用了协变量调整和倾向性评分匹配等统计分析方法, 但最终他们也并没有得出 ECPR 在改善预后方面优于 CCPR。造成以上结果的原因首先是上述研究并非随机对照试验, 试验对象存在选择偏倚, 尽管可以通过多因素分析和倾向性评分匹配等方法进行校正, 但仍无法完全消除混杂因素干扰, ECPR 只有在经选择的特定个体中才可以发挥明显优势, 当应用于大样本量的整体研究时, ECPR 的优势难以体现; 其次目前 ECPR 的启动主要依据临床医师的经验判断, 仍缺乏统一的标准化流程; 最后, ECMO 上机操作可能延误心肺复苏时间, 后期还面临严重感染、出血等一系列并发症, 均可能对预后产生影响。

因此 ECPR 的优势仍需要大规模临床随机对照试验加以验证。目前国际上已有几项随机临床对照试验正在进行, 首先是来自奥地利的单中心前瞻性随机试验, 拟收集有目击的院外心脏骤停患者, 随机分为标准心肺复苏组 (ACLS)

和急诊体外循环组 (ECPB), ECPB 组在给予高级生命支持 15 min 后未恢复自主循环时启动 ECPR, 分别比较两组的 24 h 生存率、ICU 转出率、出院生存率及 6 个月神经功能恢复 (CPC 评分) 等^[19]。另外一项是多中心随机研究, 也称为“布拉格院外心脏骤停试验” (编号 NCT 01511666)^[20,21], 该试验针对有目击的 OHCA 患者, 当经高级生命支持 5 min 未恢复自主循环时, 随机分为标准组和侵入性操作组, 在侵入性操作组包含血管内低温、及 ECMO 等技术, 分别比较两组在 30 天神经功能和心功能恢复情况, 及出院 6 个月的神经预后等。我国大陆地区尚无心脏骤停后心肺复苏的试验研究。

3 ECPR 流程探讨

3.1 入选标准

决定 ECPR 发挥优越性的关键因素在于选择合适的纳入对象及制定相应的适应征和启动条件。AHA 指南建议对于心脏骤停病因可逆、且心肺复苏时间特定的患者可以考虑 ECPR, 但现实是, 对于大多数患者临床医生通常无法在短时间内迅速决策患者心脏骤停病因是否可逆。因此, 有人提出严格的人选标准, 主要包括: 有目击的心脏骤停, 旁观者实施 CPR 质量, 呼末 CO_2 水平监测, 较短的无/低血流时间, 初始心律为可除颤心律等^[22-23]。

3.2 ECPR 的流程和技术要求

目前关于开展 ECPR 尚无统一标准, 不同国家和地区正在尝试制定较为全面的标准化流程, 并尝试积累初步经验。澳大利亚 Stub 团队制定了关于 OHCA 的集束化治疗策略, 包含机械胸外按压、低温治疗、ECMO 和早期冠脉造影及 PCI 术等, 也称为“CHEER 研究”^[24], 该研究提出了较为详细的 ECPR 的初步流程, 包括病例入选及排除标准, 并从启动标准 CPR、医护团队介绍、ECMO 上机/撤机、亚低温实施, 及判断神经预后和平均住院时间等各步骤进行详细阐述, 最终患者均具有良好的生存预后。该研究的缺陷仍然是非随机试验, 且入选病例数偏少。德国的 Swol 等^[25]总结了 IHCA 患者实行体外生命支持的团队结构、设备要求、技术操作, 及复苏后护理等相应流程, 并重点讨论了关于 ECMO 上机操作中置管技术的步骤及并发症等。

急诊 ECPR 团队在美国尚处于起步阶段, 在 2016 年美国共有 36 家中心开展急诊 ERCP 项目, 这其中只有约 13 家医院能够提供较成熟的操作流程。Tonna 等^[26]及其团队首次调查了全美急诊心脏骤停患者开展 ECPR 情况, 介绍了急诊 ECPR 团队成员组成及任务分配, 并且推荐多学科协作。

ECPR 技术成功实施与多学科协作密不可分, 这其中

涉及院前急救系统、急诊科、心脏外科、心血管内科、麻醉科及灌注师、护师等多科室参与,并且对技术和设备存在较高要求。超声引导下辅助置管,及荧光透视定位导丝位置等新技术为 ECMO 上机赢得时间,并且可以明显降低穿刺并发症的发生率。最近一项单中心回顾性研究建议在超声和荧光双重引导下经皮穿刺置管,不但不会延长 ECMO 上机时间,同时可以使穿刺并发症下降约十个百分点,其中超声引导可以提高穿刺血管的安全性,而荧光造影可以减少导丝发生偏移和打折的可能^[27,28]。

开展 ECPR 费用昂贵, Ryan 等^[29]回顾了 2005 年至 2013 年应用 ECMO 的 150 例患者资料,分为心脏切开术后综合征组、需要 CPR 的心源性休克组,未行 CPR 的心源性休克组,和呼吸衰竭组等四组,通过趋势和相关性分析发现 ECMO 相关费用为 (74 500 ± 61 400) 美元/人,约占住院总费用的 6%。其中,在心源性休克组中,应用 ECMO 会使住院费用比未行 CPR 组增加大约 2 倍 ($P=0.04$)。但目前尚缺少非心脏手术心脏骤停患者应用 ECPR 费用的文献。

4 ECPR 的未来

ECPR 的优势在越来越多的文献研究和临床病例中得以体现,关于 ECPR 包含亚低温、急诊冠脉血运重建等在内的治疗束也越来越成为趋势,但目前仍缺乏严谨的干预数据,和随机对照试验,未来需要制定严格的人选和排除标准,统一试验流程和数据管理,尽可能开展系统性的前瞻性研究和多中心随机对照试验,从而正确评价 ECPR 在心脏骤停中的有效性^[30]。

参 考 文 献

- [1] Pappalardo F, Montisci A. What is extracorporeal cardiopulmonary resuscitation?[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(6): 1415-1419. DOI : 10.21037/jtd.2017.05.33.
- [2] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2017, 135(10): e146-603. DOI : 10.1161/CIR.0000000000000491.
- [3] Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: Adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care[J]. Circulation, 2015, 132(18 Suppl 2):S444-464. DOI : 10.1161/CIR.0000000000000261.
- [4] Wang CH, Huang CH, Chang WT, et al. Associations among gender, marital status, and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest: a retrospective cohort study[J]. Resuscitation, 2016, 107: 1-6. DOI : 10.1016/j.resuscitation.2016.07.005.
- [5] Chen YS, Lin JW, Yu HY, et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis[J]. Lancet, 2008, 372(9638): 554-561. DOI : 10.1016/S0140-6736(08)60958-7.
- [6] Blumenstein J, Leick J, Liebetrau C, et al. Extracorporeal life support in cardiovascular patients with observed refractory in-hospital cardiac arrest is associated with favourable short and long-term outcomes: A propensity-matched analysis[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2016, 5(7): 13-22. DOI : 10.1177/2048872615612454.
- [7] Shin TG, Choi JH, Jo IJ, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in patients with in hospital cardiac arrest: A comparison with conventional cardiopulmonary resuscitation [J]. Crit Care Med, 2011, 39(1): 1-7. DOI : 10.1097/CCM.0b013e3181feb339.
- [8] Ahn C, Kim W, Cho Y, et al. Efficacy of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation compared to conventional cardiopulmonary resuscitation for adult cardiac arrest patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 34208. DOI : 10.1038/srep34208.
- [9] Haas NL, Coute RA, Hsu CH, et al. Descriptive analysis of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation following out-of-hospital cardiac arrest-An ELSO registry study[J]. Resuscitation, 2017, 119:56-62. DOI : 10.1016/j.resuscitation.2017.08.003.
- [10] Maekawa K, Tanno K, Hase M, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin: a propensity-matched study and predictor analysis[J]. Crit Care Med, 2013, 41(5): 1186-1196. DOI : 10.1097/CCM.0b013e31827ca4c8.
- [11] Sakamoto T, Morimura N, Nagao K, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: A prospective observational study[J]. Resuscitation, 2014,85(6): 762-768. DOI : 10.1016/j.resuscitation.2014.01.031.
- [12] Grunau B, Hornby L, Singal RK, et al. Extracorporeal cardiopulmonary Resuscitation for Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The State of the Evidence and Framework for Application[J]. Can J Cardiol, 2018, 34(2): 146-155. DOI : 10.1016/j.cjca.2017.08.015.
- [13] Ortega-Deballon I, Hornby L, Shemie SD, et al. Extracorporeal resuscitation for refractory out-of-hospital cardiac arrest in adults: a systematic review of international practices and outcomes[J]. Resuscitation, 2016; 101: 12-20. DOI : 10.1016/j.resuscitation.2016.01.018.
- [14] Wang GN, Chen XF, Qiao Li, et al. Comparison of extracorporeal and conventional cardiopulmonary resuscitation: A Meta-analysis of 2260 patients with cardiac arrest[J]. World J Emerg Med, 2017, 8(1): 5-11. DOI : 10.5847/wjem.j.1920-8642.2017.01.001.

- [15] Squiers JJ, Lima B, Dimaio JM. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation therapy in adults: fundamental principles and systematic review of the evidence[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 152(1): 20-32. DOI : 10.1016/j.jtcvs.2016.02.067.
- [16] Kim SJ, Kim HJ, Lee HY, et al. Comparing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation with conventional cardiopulmonary resuscitation: A Meta-analysis[J]. *Resuscitation*, 2016, 103: 106-116. DOI : 10.1016/j.resuscitation.2016.01.019.
- [17] Lee SH, Jung JS, Lee KH, et al. Comparison of Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation with Conventional Cardiopulmonary Resuscitation: is Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation Beneficial [J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 48(5): 318-327. DOI : 10.5090/kjtcs.2015.48.5.318.
- [18] Choi DS, Kim T, Ro YS, et al. Extracorporeal life support and survival after out-of-hospital cardiac arrest in a nationwide registry: A propensity score-matched analysis[J]. *Resuscitation*, 2016, 99: 26-32. DOI : 10.1016/j.resuscitation.2015.11.013.
- [19] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01605409>. Accessed August 15, 2015.
- [20] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01511666>. Accessed August 15, 2015.
- [21] Belohlavek J, Kucera K, Jarkovshy J, et al. Hyperinvasive approach to out-of hospital cardiac arrest using mechanical chest compression device, prehospital intraarrest cooling, extracorporeal life support and early invasive assessment compared to standard of care. A randomized parallel groups comparative study proposal. "Prague OHCA study" [J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 163. DOI : 10.1186/1479-5876-10-163.
- [22] Wibrandt I, Norsted K, Schmidt H, et al. Predictors for outcome among cardiac arrest rhythm versus time to return of spontaneous circulation, a retrospective cohort study[J]. *BMC Emerg Med*, 2015, 15:3. DOI : 10.1186/s12873-015-0028-3.
- [23] Debaty G, Babaz V, Durand M, et al. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and Meta-analysis[J]. *Resuscitation*, 2017, 112: 1-10. DOI : 10.1016/j.resuscitation.2016.12.011.
- [24] Stub D, Bernard S, Pellegrino V, et al. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial) [J]. *Resuscitation*, 2015, 86: 88-94. DOI : 10.1016/j.resuscitation.2014.09.010.
- [25] Swol J, Belohlavek J, Haft JW, et al. Conditions and procedures for in-hospital extracorporeal life support (ECLS) in cardiopulmonary resuscitation (CPR) of adult patients[J]. *Perfusion*, 2016, 31(3): 182-188. DOI : 10.1177/0267659115591622.
- [26] Tonna JE, Johnson NJ, Greenwood J, et al. Practice characteristics of Emergency Department extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR) programs in the United States: The current state of the art of Emergency Department extracorporeal membrane oxygenation (ED ECMO)[J]. *Resuscitation*, 2016, 107: 38-46. DOI : 10.1016/j.resuscitation.2016.07.237.
- [27] Kashiura M, Sugiyama K, Tanabe T, et al. Effect of ultrasonography and fluoroscopic guidance on the incidence of complications of cannulation in extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: a retrospective observational study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2017, 17(1), 4. DOI : 10.1186/s12871-016-0293-z.
- [28] Conrad SA, Grier LR, Scott LK, et al. Percutaneous cannulation for extracorporeal membrane oxygenation by intensivists: a retrospective single-institution case series[J]. *Crit Care Med*. 2015, 43(5): 1010-5. DOI : 10.1097/CCM.0000000000000883.
- [29] Chiu R, Pillado E, Dareh S, et al. Financial and clinical outcomes of extracorporeal mechanical support[J]. *J Card Surg*, 2017, 32(3): 215-221. DOI : 10.1111/jocs.13106.
- [30] Singal RK, Singal D, Bednarczyk J, et al. Current and future status of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for in-hospital cardiac arrest[J]. *Canad J Cardiol*, 2017, 33(1): 51-60. DOI : 10.1016/j.cjca.2016.10.024.

(收稿日期: 2018-04-21)

(本文编辑: 何小军)