

·述评·

体外生命支持技术与胃肠外科

李宁



【摘要】 影响胃肠外科患者疗效并制约胃肠外科发展的因素中,除手术操作和术式选择等因素外,围手术期的心、肺、肾和肝脏等重要脏器功能障碍是另一重要因素。对于胃肠外科合并有单个或多脏器功能障碍的患者,在常规治疗措施无效时,应尽早给予器官的体外支持或替代治疗。这不仅能为重症患者的救治争取宝贵的时间,同时还能减少受损脏器的负担,让其充分“休息”,有利于功能恢复,从而提高胃肠外科危重患者的救治成功率。目前,心、肺、肾、肝以及肠道等功能的替代或支持治疗无论其安全性和操作的简便性以及治疗的有效性均取得了快速的进步,但也存在不少问题。随着纳米技术、人工生物膜技术以及其他工程技术的发展,理想中的一个同时能满足心、肺、肾、肝脏、胃肠和脑等重要脏器功能支持的开放性多功能体外生命支持系统是完全可能研制成功并从而进一步提高胃肠外科以及其他重症患者的救治成功率。

【关键词】 体外生命支持; 胃肠外科; 重症

Extracorporeal life support in gastrointestinal surgery LI Ning. Research Institute of General Surgery, Jinling Hospital, Nanjing 210002, China
Email:liningrigs@vip.sina.com

【Abstract】 In addition to the operation technique and procedure selection, the dysfunction of important organs such as heart, lung, kidney and liver plays an important role in restricting the recovery of patients and the prognosis of gastrointestinal surgery. For patients complicated by one or more organs dysfunction after operation, who have no response to conventional therapies, extracorporeal life support/replacement should be used as early as possible. The extracorporeal organ support provides more time for rescue, and relieves injured organs to “rest” and accelerates recovery, which improves the survival of critically ill patients who suffered after gastrointestinal surgery. Nowadays, the safety

and efficiency of the extracorporeal life support/replacement, including heart, lung, kidney, liver and intestine, are developing quickly, and easy to achieve, however, limitations still exist. With the development of nanotechnology and bioartificial membranes, an open and total extracorporeal life support system, which can simultaneously supports heart, lung, kidney, liver, intestine and brain, will be produced in the future, further improving the survival of critically ill patients.

【Key words】 Extracorporeal life support; Gastrointestinal surgery; Severe illness

得益于科学技术的发展,胃肠外科近年来有了长足的进步。“微创外科”、“加速康复外科”以及“损伤控制性外科”等理念的提出,使得胃肠外科患者的治疗效果和康复速度均明显提高,同时也拓宽了手术适应证。目前,制约胃肠外科发展并影响治疗效果的因素中,除手术操作和术式选择等因素外,围手术期重要脏器功能障碍以及各种原因导致的术中、术后严重并发症同样是重要因素之一。近年来,体外器官功能支持(或替代)治疗有了飞速的发展,使得一些急危重患者的救治成功率明显提高。笔者简介体外生命支持技术(extracorporeal life support, ECLS)的现状和未来,并讨论其对胃肠外科可能的影响。

对于胃肠外科合并有单个或多脏器功能障碍的患者,在常规治疗手段无法奏效时,应尽早考虑器官的体外支持或替代治疗。这种体外的器官功能支持或替代治疗,不仅能为重症患者的救治争取宝贵的时间,同时还能减少受损脏器的负担,让它充分“休息”,有利于其功能的恢复,从而提高胃肠外科危重患者的救治成功率。目前,心、肺、肾、肝以及肠道等功能的体外支持治疗,无论是其安全性、操作的简便性以及治疗的有效性均取得显著的进步,中枢神经系统的维护和支持方案亦在研发。

一、体外膜氧合技术(体外心肺功能的替代或支持治疗)

John Gibbon 于 1953 年首次用机械装置替代人

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.01.002

作者单位:210002 南京军区南京总医院全军普通外科研究所

Email:liningrigs@vip.sina.com

体心肺的泵血与氧合功能,进行心内直视房间隔缺损修补术获得成功;Clowes 等于 1956 年研发了气体交换膜,随着交换膜材料的不断改进,仿生呼吸的膜式氧合器(膜肺)逐渐在临床普及使用。膜肺的气体交换能力强、生物相容性好、血液破坏少、气栓发生率低,尤其是纤维膜肺的研制,其良好的稳定性和安全性为长时间体外氧合应用提供了可能。1979 年,Gattinoni 等^[1]把体外清除 CO₂ 和低频正压通气结合起来,在换气支持技术发展史上是一个里程碑式的成就,使急性呼吸功能障碍 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的疗效从 10% 提高到 50%。1987 年,Mortensen 等^[2]发明了静脉内血液气体交换装置,称为血管内膜氧合器(intra vascular oxygenator, IVOX)或体内膜氧合 (intra corporeal membrane oxygenator, ICMO)。1989 年,ECLS 中心成立了体外生命支持研发机构,进行 ECLS 的标准化研发。近年来,体外膜氧合技术在小体积和无泵型体外循环技术上也取得了一定的成功。

急性肺功能损伤(acute lung injury, ALI)或 ARDS 是胃肠外科术后常见的严重并发症,也是导致患者治疗失败的重要原因之一。当单纯机械通气不足以提供必要的氧合或二氧化碳清除时,就需要使用体外膜氧合系统 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 辅助。2009 年,Peek 等^[3]报道了命名为 CESAR (比较常规机械通气与 ECMO 对于成人重症呼吸衰竭的治疗) 的研究结果。该项研究进行了 5 年,包括 68 个中心的 180 例严重但可逆的呼吸衰竭患者,随机分组,半数进入常规机械通气组,半数进入 ECMO 组。患者的排除标准包括高压力、高浓度氧机械通气超过 7 d,或者存在治疗的禁忌证。ECMO 组 90 例患者中,22 例由于各种原因没有接受 ECMO 治疗,其余的 68 例接受了 ECMO 治疗,有 57 例在 6 个月时仍存活且没有严重残疾;常规机械通气组中 3 例患者失访,87 例患者中有 41 例在 6 个月时仍存活且没有严重残疾^[3]。目前,我们科已成功地应用 ECMO 救治胃肠外科手术后并发严重 ARDS 的患者,我们体会到,早期应用 ECMO 的疗效明显优于病情接近不可逆时才加用 ECMO 的疗效。但目前的问题是,如果对 ARDS 患者都早期应用 ECMO,则又可能出现一些本不需要 ECMO 治疗的患者接受了 ECMO 治疗。

出血是导致胃肠外科手术后心功能障碍甚至心脏骤停与死亡的常见原因。美国匹兹堡大学的

SAFAR 复苏研究中心的研究表明,在失血所致的心跳骤停治疗中,可诱导低体温成“假死(SA)”状态,再通过 V-A ECMO 恢复再灌注进行治疗^[4]。动物实验显示:迅速诱导明显的低体温,再通过 CPB 进行延迟复苏,可以创造一个几乎无出血的手术野,而且神经功能恢复也较好^[5]。所以 V-A ECMO 不但可以用于心功能障碍的治疗,在一些无法控制的术中大出血患者,结合低体温似乎也是一种可以尝试的方案。

二、体外肾脏支持或替代治疗

急性肾功能障碍是胃肠外科术后又一严重并发症,近年来随着肾功能替代技术的不断提高,使得此类患者的救治成功率明显提高。连续性肾替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 于 1977 年首次用于治疗对利尿剂无反应的液体超负荷肾衰竭患者,目前,这一治疗方法已发生了显著的概念和技术更新。由最初简单的连续性动静脉滤过 (continuous arteriovenous hemofiltration, CAVH) 发展到目前多种的治疗方式,其中主要包括连续性静静脉滤过 (continuous venovenous hemo-filtration, CVVH) 和连续性静静脉滤过透析 (continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF), 并已广泛应用于临床。由于 CRRT 有良好的血流动力学稳定性、较强的控制液体平衡的效能、有效地清除尿毒症毒素、防止脑水肿的发生、可在治疗期间为患者提供有效的营养以及可能有消除过度炎性反应与免疫调控的能力。目前,CRRT 的应用范围不断扩大。

三、体外肝脏支持或替代治疗

肝功能障碍或衰竭是胃肠外科患者较常见的严重并发症。目前认为,体外肝脏支持或替代治疗是此类患者最好的治疗选择之一。人工肝支持技术开始于 20 世纪 50 年代,常用的非生物型人工肝技术包括血液透析(hemodialysis, HD)、血液滤过(hemofiltration, HF)、血液灌流(hemoperfusion, HP) 和血浆置换(plasmaexchange, PE) 等。1993 年,德国研制出 MARS 系统 (molecular adsorbents recirculating system), 该系统是基于双面嵌入白蛋白的特殊膜对血液进行透析,为高效的解毒系统,可大量清除白蛋白结合毒素和部分清除芳香族氨基酸,而机体需要的重要蛋白及激素得以保留。费森尤斯公司和多瑙河大学联合研制了普罗米修斯系统 (Prometheus system), 该系统使用的 AlbuFlow 滤器能透过白蛋白,而血细胞和大分子蛋白不能透过,两个吸附装置吸附白

蛋白结合的毒素，游离的白蛋白重新进入血液循环。普罗米修斯系统的机制和疗效与 MARS 类似，可以同时清除蛋白结合毒素和水溶性毒素；但对胆红素和尿素氮的清除，普罗米修斯系统优于 MARS 系统；两者对胆汁酸的清除能力相等，而 MARS 系统可以改善患者的循环状态。此外，还有单程白蛋白透析(single pass albumin dialysis, SPAD)、选择性血浆滤过治疗(selective plasma filtration therapy, SEPET)、高通量血浆置换等技术，均取得了一定的疗效。最近，Shinohara 等^[6]构建了一个利用二氧化钛在紫外线下的光催化效应来实现解毒作用的新型人工肝装置，并使用急性肝衰竭患者血浆置换治疗后的废弃血浆验证了该系统的效应，即可以与其他人工肝技术一样有效地降低血清胆红素水平及 IL-6、IL-8 和 IL-10 因子的水平，但不影响白蛋白水平。有学者认为，这可能是人工肝的一个新的有前途的研究方向。

四、体外神经系统的支持治疗

胃肠外科患者手术后并发严重脑功能障碍时常合并其他器官功能障碍，从而使预后进一步恶化。脑功能障碍合并的其他器官功能障碍中呼吸衰竭是最为常见的，其次是心血管系统衰竭，此外，凝血系统与肾功能衰竭也很常见。因此，对于脑功能障碍的患者，应提前做好进行其他器官支持的准备。目前，临幊上尚没有脑透析系统。Shulyakov 等^[7]用鼠进行了相应的可行性实验，他们先用低温造成脑损伤的实验模型，2 h 后施行去骨瓣减压，同时将透析膜直接与损伤的脑表面接触，用 15% 右旋糖酐作为透析液进行透析 2 h，发现与对照组相比，鼠脑脊液压力明显降低，但脑含水量没有明显变化，脑脊液压力与脑含水量也没有明显相关性；通过静脉注射白蛋白结合染料伊文思蓝观察白蛋白的扩散，发现透析可以明显减少白蛋白在脑内的扩散。因此，该作者推测，表面透析可能使水分和一些小分子物质通过半透膜进入了透析液，避免其进入脑组织，而脑含水量无明显变化提示损伤部位产生水肿的速率没有变化。正如其他实验一样，老鼠是在麻醉后进行一系列操作，而麻醉在其中产生的影响尚不得而知。

脑功能障碍常作为使用 ECMO 的相对禁忌证，虽然时有病例报道显示，ECMO 对神经功能恢复是有帮助的。最近分别有来自美国和台湾的两篇给外伤性颅脑损伤患者使用 ECMO 治疗成功的病

例报道，这两例患者都是重症脑外伤导致颅内压(ICP)增高，出现急性心肺功能衰竭，心脏射血分数分别降到 20% 和 10%，出现严重 ARDS 和 MOF，需要使用 ECMO 进行支持，前者是一位 16 岁的患者，使用了 V-A ECMO，前 24 h 没有使用抗凝，总的支时间是 4 d；后者是一位 20 岁的患者，使用 V-V ECLS，完全没有使用抗凝，总的支时间是 49 h，最终两例患者的神经功能都完全恢复。

近 20 年来，体外器官功能支持(或替代)治疗飞速发展，使得一些急危重患者的救治成功率明显提高。但也存在不少问题：(1)目前体外器官功能的替代或支持治疗均以单个器官的功能支持为其治疗目标，即便是国内外学者称之为“体外生命支持系统”的 ECMO，所替代的器官功能也仅限于心和肺。而外科重症患者常同时伴有心、肺、肾、肝脏等多脏器功能的障碍，且各脏器障碍往往互为因果，恶性循环。单个器官功能支持或替代治疗难以获得满意的结果。(2)目前所研发的支持或替代治疗，均限于对功能障碍器官进行短时或长期的功能替代，而缺乏对全身其他器官功能的调控。即便对所支持的器官，也仅以功能替代为终极治疗目标。(3)现有的体外脏器支持的各种治疗设备，体积较大、操作复杂。

胃肠外科患者出现器官功能受损的原因主要是：(1)手术、创伤等引起的一次打击；(2)感染、休克、出血、痉挛以及不适当的液体治疗等导致的二次打击。其中，二次打击是导致患者出现 MOD 或 SMOF 的主要原因。而二次打击中的关键因素是由失血、休克、感染等导致的机体免疫炎性反应失衡。持续血液滤过相对于传统的血液透析，不仅能替代肾脏功能，还具有调控机体免疫炎性反应的功能，减轻和避免二次打击，从而减少重症患者多脏器功能障碍的发生率和死亡率。我们已应用 CRRT 加 ECMO(在一条体外循环通路上)治疗胃肠外科手术后并发 MODS 的患者，以及应用 CRRT 联合胆红素吸附治疗严重腹腔感染并发肝功能衰竭的患者，均取得了一定疗效。

基于我们初步的研究和临床应用实践，我认为，理想的体外生命支持系统应具备以下特点：(1)能同时替代心、肺、肾、肝以及胃肠道等主要脏器功能，并进行较长时间体外支持的系统；(2)为开放性系统，可根据不同器官受损情况及程度针对性增减所需支持器官的数目；(3)高度的信息化，能及时监

控和反映全身脏器功能;(4)最为重要的是,体外支持系统在实现受损脏器的支持或替代治疗的同时,能对已受损的靶器官和其他重要脏器有治疗作用,促进和加速机体恢复;(5)系统操作相对简便,能够在就地或转运途中实现救治目标等。随着纳米技术、生物人工膜技术以及其他工程技术的发展,相信在不久的将来,“理想”的能同时满足心、肺、肾、肝、胃肠和脑等重要脏器功能支持的开放性的多功能体外生命支持系统将会研制成功,从而将进一步提高胃肠外科以及其他危重症患者的救治成功率。

参 考 文 献

- [1] Gattinoni L, Kolobow T, Damia G, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO₂R): a new form of respiratory assistance. *Int J Artif Organs*, 1979, 2(4): 183-185.
- [2] Mortensen JD, Berry G. Conceptual and design features of a practical, clinically effective intravenous mechanical blood oxygen/carbon dioxide exchange device (IVOX). *Int J Artif Organs*, 1989, 12(6): 384-389.

- [3] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, 374(9698): 1351-1363.
- [4] Alam HB, Chen Z, Ahuja N, et al. Profound hypothermia protects neurons and astrocytes, and preserves cognitive functions in a Swine model of lethal hemorrhage. *J Surg Res*, 2005, 126(2): 172-181.
- [5] Sailhamer EA, Chen Z, Ahuja N, et al. Profound hypothermic cardiopulmonary bypass facilitates survival without a high complication rate in a swine model of complex vascular, splenic, and colon injuries. *J Am Coll Surg*, 2007, 204(4): 642-653.
- [6] Shinohara H, Shimada M, Ikemoto T, et al. New type of artificial liver support system (ALSS) using the photocatalytic effect of titanium oxide. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(9): 2271-2275.
- [7] Shulyakov AV, Benour M, Del Bigio MR. Surface dialysis after experimental brain injury: modification of edema fluid flow in the rat model. *J Neurosurg*, 2008, 109(4): 670-677.

(收稿日期:2011-11-01)

· 编者·作者·读者·

医学工作者应当熟悉的数据库——MEDLINE 数据库

医学文献分析和联机检索系统 (medical literature analysis and retrieval system online, MEDLINE) 是美国国立医学图书馆 (The National Library of Medicine, NLM) 开发的国际性综合生物医学情报文摘型数据库,是世界上最著名的生物医学数据库之一。2005 年我国科技部全国科技论文新闻发布会首次增加了 MEDLINE 收录论文的分析统计情况,引起了医学工作者的注意。

自 1971 年实际联机检索以来,从 MEDLINE 数据库中可检索到 1996 年至今的文献,其内容涉及基础医学、临床医学等生物医学各专业领域。MEDLINE 对期刊的评审非常严格,NLM 成立了文献选择技术审查委员会(LSTRC),对期刊进行严格的审查与评价,保证了 MEDLINE 的权威性。LSTRC 每年召开 3 次审查会,对全世界申请进入 MEDLINE 的生物医学期刊进行量化评价(0~5 分)以决定是否准予入选。每次审查期刊 140 种左右,一般有 5%~30% 的待选期刊经审查通过进入 MEDLINE 数据库。LSTRC 在选取期刊时注重质量(包括学术质量、编辑质量、出版质量等)以及重要性等主观性指标,如在学术质量方面,强调“全部内容的真实性、重要性、原创性以及对本专业的贡献”。

MEDLINE 创办之初就有中国期刊被收录,但数量不多。《中华医学杂志》、《中华内科杂志》、《中华外科杂志》等是较早(1979 年)被收录的杂志。随着我国医学科技水平的提高和国际科技文化交流的日益频繁,MEDLINE 收录的中国期刊数目显著增加。特别是从 2000 年至今又有许多学科的几十种期刊被收录。

迄今为止,在 MEDLINE 收录的 5481 种生物医学期刊中,中国期刊(含港、澳、台)共有 103 种,其中中国大陆出版的生物医学期刊 89 种,在这其中,临床医学类期刊有 40 余种。另一方面,我们也应看到,在我国内地目前出版的约 1000 种医学期刊中,仅有 89 种期刊被 MEDLINE 收录,说明我国医学期刊国际化程度还较低。

MEDLINE 是世界上最权威的医学专业数据库,由于 NLM 具有强大的资源与技术优势,所以 MEDLINE 数据库不仅内容更新快,而且检索灵活方便,可通过 PubMed 网站供全世界免费检索。MEDLINE 已成为计算机和互联网及医学工作者的首选检索数据库。

SCI 是综合性数据库,其强调的是影响因子、总被引频次等定量指标,所以,在某种程度上, MEDLINE 在医学工作者以及医学期刊工作者心目中的地位还要强于 SCI。医学期刊一旦被 MEDLINE 收录,其内容便可立即供全世界相关研究人员检索、引用。毋庸置疑, MEDLINE 为扩大医学期刊的国际影响力、增加国际范围的被引频次提供了一个最快捷的平台。

——转载于《中华外科杂志》2011 年第 1 期第 52 页

附:《中华胃肠外科杂志》于 2005 年 3 月被 MEDLINE 数据库收录。