

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.01.05

婴儿体外膜氧合中血栓形成 1 例并文献复习

黄瑾瑾, 叶莉芬, 林 茹

[摘要]:目的 介绍体外膜氧合(ECMO)中血栓形成的判断和处理临床经验,提高对小婴儿 ECMO 出凝血管理的认识水平,减少血栓栓塞并发症。**方法** 回顾分析 1 例小婴儿先天性主动脉弓缩窄术后体外循环脱机困难行静脉-动脉(V-A)ECMO 中并发主动脉插管内血栓及肢体血栓栓塞,结合相关病例报告文献分析该并发症的诊断、原因及处理。**结果** 患儿成功撤离 ECMO 出院,右上肢和双下肢的血栓消退,但左手 1~5 指坏死截指,ECMO 中并发少量硬膜下出血。2011 年 1 月至 2019 年 10 月期间英文文献病例报告儿童 ECMO 中血栓形成 5 例,中文未见文献报道。**结论** 动脉插管内血栓形成是 V-A ECMO 的严重并发症,及时更换 ECMO 管路和插管或许能减少体循环栓塞症状,安全有效的溶栓策略还有待于临床经验积累。

[关键词]: 婴儿;体外膜氧合;血栓;先天性心脏病;心肺转流

Thrombosis during venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation in infant: a case report and literature review

Huang Jinjin, Ye Lifan, Lin Ru

Heart Institute, the Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China

Corresponding author: Lin Ru, Email: 6303016@zju.edu.cn

[Abstract]: Objective To report the clinical experience of diagnosis and treatment for thrombosis of arterial cannula and limbs during venous-arterial ECMO in an infant with cardiac operation. **Methods** V-A ECMO was implanted to an infant (87 d, 4.5 kg) with congenital aortic coarctation who failed to wean from cardiopulmonary bypass. The thrombosis of arterial cannula and limbs was revealed on ECMO day 3. The cannula and ECMO circuit were changed then. A larger dosage of heparin was used to improve thrombosis, low molecular dextran was used to improve microcirculation. **Results** The patient weaned from ECMO successfully on the ECMO day 6. The distal perfusion of right upper extremity and both lower extremities were restored, but 5 fingers of left hand were removed. The patient developed subdural hemorrhage after 1 day of ECMO removal. From January 2011 to October 2019, 5 cases of thrombosis in children supported with ECMO were reported in English literature, but none in Chinese literature. **Conclusion** Arterial cannula thrombosis was a serious complication of V-A ECMO. Replacement of ECMO cannula and circuit timely was helpful to decrease systemic embolization. The clinical experience of effective and safely thrombolytic strategies needed to be accumulated.

[Key words]: Infant; Extracorporeal membrane oxygenation; Thrombus; Congenital heart disease; Cardiopulmonary bypass

先天性心脏病术后心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)脱机困难是新生儿和小婴儿静脉-动脉体外膜氧合(veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, V-A ECMO)的主要适应证^[1],尽管 ECMO 技术有了很大提高,出血和血栓形成仍然是 ECMO 的主要并发症^[2-3],与死亡率和致残率相关^[4]。本文报道 1 例小婴儿先天性主动脉弓缩窄

(aortic coarctation, COA)术后 CPB 脱机困难建立 V-A ECMO,运行中并发主动脉插管内血栓及肢体血栓栓塞,着重介绍血栓并发症的判断、原因分析及处理,并复习儿童 ECMO 抗凝策略和监测相关文献,旨在提高对小儿 ECMO 出凝血的认识水平,减少出血和血栓并发症的发生。

1 临床资料与方法

1.1 病例资料 患儿男,87 d,体重 4.5 kg,于 2019 年 4 月 2 日因 COA 合并房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)及动脉导管未闭在静吸复合全身麻醉、深低温顺行脑灌注 CPB 下行 COA 矫治,全身灌

基金项目:浙江省基础公益研究计划(LGF18H020005)

作者单位:310052 杭州,浙江大学医学院附属儿童医院心脏中心 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心

通信作者:林 茹,Email:6303016@zju.edu.cn

注恢复后复温期间行 ASD 修补术,选择性脑灌注期间鼻咽温 18~20℃,流量 30 ml/(kg·min)。主动脉开放心脏自主复跳后上肢血压 98/65 mmHg,下肢血压 62/45 mmHg,但 CPB 撤离过程中血压不能维持,调整血管活性药无效,两次脱离 CPB 失败后转为 ECMO。CPB 时长 236 min,主动脉阻断时间 95 min,选择性脑灌注时间 45 min。

1.2 ECMO 方法 采用原 CPB 插管(右房-升主动脉)和德国 MEDOS 800 套包、JOSTRA 离心泵建立 V-A ECMO,起始流量 0.36 L/min,调整血管活性药为:多巴胺 5 μg/(kg·min),多巴酚丁胺 5 μg/(kg·min),肾上腺素 0.02 μg/(kg·min),调整呼吸机参数为:氧浓度分数 40%,呼吸频率 20 次/min,潮气量 4 ml/kg,呼气末正压 4 cmH₂O。ECMO 刚建立时因创面渗血较多暂不抗凝,给予鱼精蛋白中和肝素,补充纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)1 g 和血小板 5 U,每 2 h 监测活化凝血时间(activated clotting time, ACT),待 ACT 下降到 200 s 以内,胸液引流量减少时开始给予肝素(表 1)。

ECMO 后 52 h 突然出现 ECMO 流量为零,经调整泵速、扩容试验及调整静脉插管位置后仍没有流量,钳闭动脉端管路,打开主动脉插管侧孔未见血液流出,证实主动脉插管梗阻。立即更换插管,拔出后见插管完全血栓堵塞,更换插管后流量恢复,但同时发现左手指端紫黑色淤斑、凉,茶色尿,4 h 后四肢瘀斑,左手瘀斑延伸到手腕,手指头发黑(图 1),尿酱油色,考虑肢体栓塞及溶血,决定更换系统。换系统后尿色变清但肢体瘀斑血栓仍进展,当时由于 Fib 低(换系统前 0.52 g/L,换系统稀释后未测),血小板 $(1.7\sim 2)\times 10^9/L$,活化凝血时间(activated clotting time, ACT) > 999 s,暂停肝素。联系血小板未果,输 Fib 1 g,2 h 后复查 ACT 为 236 s,开始给普通肝素 5 U/(kg·h),逐渐增加到 10 U/(kg·h),保持 ACT 180~200 s,部分凝血酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)1~1.5 倍同时用低

分子右旋糖酐(10 ml/kg)每日一次以改善微循环。



图 1 左手及腕部瘀斑

1.3 文献复习 通过检索 PubMed、Medline,检索关键词“ECMO and thrombosis case”;检索万方数据库,关键词“ECMO 和血栓”,2011 年 1 月至 2019 年 10 月期间英文文献病例报告儿童 ECMO 中血栓形成 5 例(表 2),中文未见报告。

2 结果

ECMO 后撤机成功并关胸,ECMO 撤离后继续给予普通肝素 10 U/(kg·h)抗凝治疗 9 d,之后改用低分子肝素(0.3 ml,每 12 h 一次)抗凝治疗 21 d,继续应用低分子右旋糖酐 11 d。撤离后第二天头颅 B 超发现左额叶硬膜下出血,神经系统体检未见阳性体征,经处理后右上肢和双下肢的瘀斑消退,但左手 1~5 指坏死,ECMO 撤离后 18 d 后全麻下行左手 1~5 指截指、左前臂削痂、清创、植皮,ECMO 撤离后 52 d 后出院。

3 讨论

儿童 ECMO 出血和血栓并发症相关因素很多,如患儿的疾病状态、抗凝策略选择、实验室抗凝监测条件、人工体外管路等,确切的发生机制还不明

表 1 ECMO 期间肝素剂量和抗凝监测值

| 项目 | ECMO 1 d | ECMO 2 d | ECMO 3 d | ECMO 4 d | ECMO 5 d |
|--------------------------|-------------|-----------------|-------------|---------------------|-------------|
| ACT(s) | 999~265~175 | 204~999~163 | 153~156~181 | 999~236~159 | 170~183~238 |
| APTT(s) | 测不出~79.1 | 92~测不出 | 39.5 | 91.2~>110 | 62.6 |
| PT(s)/INR | 未测 | 16~19/1.33~1.64 | 12/1.1 | 18.9/1.58~28.2/2.35 | 13/1.1 |
| 血小板计数($\times 10^9/L$) | 36 | 51 | 73 | 49 | 76 |
| Fib(g/L) | 未测 | 0.39 | 0.94 | 0.55 | 1.29 |
| 肝素剂量[U/(kg·h)] | 0~0~0 | 3~0~5 | 7~7~10 | 0~5~11 | 13~15~25 |

注:INR:国际标准化比值

表 2 儿童 ECMO 血栓形成 2011.1~2019.10 文献检索结果

| 文献序号 | 年龄/体重 | 诊断 | ECMO 模式 | 血栓部位 | 处理 | 并发症 | 转归 |
|------------------|-------------|-------------------|-----------|---------|------------|------|----|
| 1 ^[5] | 2 d | MAS+PH | V-V 转 V-A | 主肺动脉 | 手术取栓 | 不详 | 不详 |
| 2 ^[6] | 新生儿/2.5 kg | 左心发育不良主动脉瓣球囊扩张术后 | V-A | 升主动脉 | 导管介入碎栓后吸出 | 颅内出血 | 死亡 |
| 3 ^[7] | 4 月/7 kg | 心肌炎 | V-A | 四心腔 | 手术取栓 | 无 | 出院 |
| 4 ^[8] | 新生儿/3.03 kg | 左心发育不良 Norwood 术后 | V-A | 人工血管 | 手术取栓 | 无 | 出院 |
| 5 ^[9] | 2 d/2.2 kg | MAS+PH | V-V | 右心房和左心房 | 组织型纤溶酶原激活物 | 颅内出血 | 死亡 |

注:MAS:胎粪吸入综合征;PH:肺动脉高压

确^[10],达到理想的抗凝平衡以避免出血和血栓并发症极具挑战。2019 年国际体外生命支持组织报道自 2014 年以来儿童心脏辅助 ECMO 肢体血栓并发症发生率 2.2%^[1],Dalton 等^[10]报道儿童 ECMO 血栓形成总体发生率 37.5%,其中肢体血栓发生率 3.3%,动脉插管血栓 1.2%。近十年的文献 5 例儿童 ECMO 中血栓形成案例报道均是 6 个月以下的小婴儿(4 例新生儿)^[5-9],提示低龄低体重患儿 ECMO 中血栓形成风险较大。处理方法主要包括手术取栓、导管介入碎栓和溶栓,实施难度大,疗效差。

血栓形成的主要原因有抗凝不足、高 Fib 和 VIII 因子水平、肝素抵抗、血小板激活等^[11],目前,普通肝素仍是全球几乎 100%的 ECMO 中心首选的抗凝剂^[12],指导肝素用量的实验室监测方法主要包括 ACT、APTT、抗凝血酶 III 活性(antithrombin III activity,AT III)、活化 Xa 抗体活性(anti-factor Xa activity,anti-Xa)以及血栓弹力图,每种方法都有其优势和局限性。ACT 值受肝素、血小板计数和功能、Fib 值等影响,新生儿及小婴儿凝血功能不成熟,AT III 活性低,易致肝素抗凝不足,应在补足血小板和 Fib 的基础上参考 ACT 值指导肝素用量。Anti-Xa 与肝素剂量的相关性最强,可以用来估计体内肝素量,但与临床结果并不相关,有条件的单位可综合分析以上监测指标指导精准抗凝,笔者认为抗凝不足和 ECMO 流量相对较低可能是小婴儿 ECMO 中易发生血栓的主要原因。

目前各中心的抗凝策略尚未达成一致,没有形成儿童 ECMO 抗凝指南^[13]。目前被接受程度较高的抗凝策略是 ECMO 插管时一次性给予负荷量肝素 50~100 U/kg,待 ACT 降到 300 s 以下,泵入肝素 10~20 U/(kg·h),维持血小板计数 $100 \times 10^9/L$ 以上, Fib 1.0 g/L 以上,ACT 160~220 s^[14]。

本例患儿为 CPB 心脏术后 ECMO,ECMO 初期

出血风险大^[15],首要目标是止血,因此 ECMO 建立当天未给予肝素,甚至鱼精蛋白中和肝素、补充血小板和 Fib 止血,但 ECMO 后 15 h ACT 在 153~156 s、APTT 39 s 持续 4~6 h,未达到抗凝目标,可能是导致血栓形成的主要原因。

本例血栓形成最直接的表现是 ECMO 流量短时间内下降到 0,扩容不能改善,此时应高度怀疑 ECMO 管路堵塞,体外管路的血栓比较容易直视发现,较难明确的是动静脉插管和氧合器内血栓,单中心研究报道氧合器血栓发生率 7.8%,静脉插管血栓发生率 1.0%,动脉插管血栓发生率 1.2%^[11]。B 超可以协助诊断,但需要 B 超医师对 ECMO 病理生理有一定了解,另外可以通过开放管路不同部位的侧孔观察是否有血液流出来判断插管是否堵塞;通过监测膜肺前后及动脉插管侧孔的压力变化协助判断血栓形成部位。

插管血栓导致 ECMO 无法运行是 ECMO 的严重并发症,对于低体重儿童,股部血管过细无法满足流量需求,中心插管出血和感染风险大,可供选择的插管部位只有颈部血管,发生血栓时更换难度大,若病情允许可尝试停机改为传统治疗。所幸该病例是中心插管,更换相对容易。发现严重的管道血栓后建议更换整套系统,如果只更换局部必须密切关注肢体血栓和尿色变化,本例第一次选择更换插管而不是整套系统,发现肢体出现瘀斑和尿色变深后没有及时更换系统,是导致患儿肢体栓塞加重最终左手 1~5 指截指造成残疾,影响患儿远期生活质量的主要原因。

机体内血栓的处理方法因栓塞部位和临床症状而异。无症状的线性血栓一般选用低分子肝素治疗 6 周,有栓塞症状的需采用直接取栓、溶栓或较大剂量肝素^[16-17]。纤溶酶原激活物溶栓出血风险大^[9],本例为心脏手术后的小婴儿 ECMO 更不主张使用,

因此本组采用普通肝素 10 U/(kg·h) 治疗 2 周后转为低分子肝素继续治疗 3 周, 同时密切关注出血情况, 监测 ACT 和 APTT, 尽管如此, 患儿还是并发少量硬膜下出血。肝素抗凝溶栓降低了大出血的风险, 但溶栓效果略差, 经处理后远端肢体缺血改善, 但左手 1~5 指缺血坏死, 可见, 安全有效的溶栓策略有待临床进一步探索。

总之, 动脉插管血栓形成是 V-A ECMO 的严重并发症, 与患儿的死亡率和致残率相关, 及时更换系统和插管或许能减少体循环栓塞症状, 安全有效的溶栓策略还有待于临床经验积累。

参考文献:

- [1] Extracorporeal Life Support Organization. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report: International Summary. July, 2019. <https://www.elso.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>.
- [2] Dalton HJ, Garcia-Filion P, Holubkov R, *et al*. Association of bleeding and thrombosis with outcome in extracorporeal life support [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(2): 167-174.
- [3] Werho DK, Pasquali SK, Yu S, *et al*. Hemorrhagic complications in pediatric cardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation: an analysis of the extracorporeal life support organization registry[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(3): 276-288.
- [4] Annich GM. Extracorporeal life support; the precarious balance of hemostasis[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13 Suppl 1: S336-S342.
- [5] VanLooven D, Burch Z, Shivaram P, *et al*. Variable treatment approaches for extracorporeal membrane oxygenation complications in neonates: a case series[J]. *Pediatr Cardiol*, 2019, 40(3): 664-667.
- [6] Gutierrez ME, Alten JA, Law MA. Successful angiojet® aortic thrombectomy of extracorporeal membrane oxygenation-related thrombus in a newborn[J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2018, 11(3): 300-303.
- [7] Kim BJ, Song SH, Shin YR, *et al*. Intracardiac thrombosis involving all four cardiac chambers after extracardiac membranous oxygenation associated with MTHFR mutations [J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 49(3): 207-209.
- [8] Mesher AL, Hermsen JL, Rubio AE, *et al*. Neo-aortic thrombus after Norwood procedure: complication of extracorporeal life support[J]? *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(2): 709-710.
- [9] Garcia A, Gander JW, Gross ER, *et al*. The use of recombinant tissue-type plasminogen activator in a newborn with an intracardiac thrombus developed during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Pediatr Surg*, 2011, 46(10): 2021-2024.
- [10] Dalton HJ, Reeder R, Garcia-Filion P, *et al*. Factors Associated with Bleeding and Thrombosis in Children Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(6): 762-771.
- [11] Thomas J, Kostousov V, Teruya J. Bleeding and thrombotic complications in the use of extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2018, 44(1): 20-29.
- [12] Stocker CF, Horton SB. Anticoagulation strategies and difficulties in neonatal and paediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) [J]. *Perfusion*, 2016, 31(2): 95-102.
- [13] Padhya DP, Prutsky GJ, Nemergut ME, *et al*. Routine laboratory measures of heparin anticoagulation for children on extracorporeal membrane oxygenation: systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Res*, 2019, 179: 132-139.
- [14] 赵举, 金振晓. 体外膜肺氧合培训手册 [M]. 人民卫生出版社, 第三版, 2015.76.
- [15] 叶莉芬, 范勇, 张泽伟, 等. 体外膜肺氧合救治大动脉转位调转术后脱机困难 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2018, 34(8): 457-460.
- [16] Law MA, McMahon WS, Hock KM, *et al*. Balloon angioplasty for the treatment of left innominate vein obstruction related chylothorax after congenital heart surgery [J]. *Congenit Heart Dis*, 2015, 10(4): E155-E163.
- [17] Diaz F, Sasser WC, Law MA, *et al*. Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute life-threatening blalock-taussig shunt obstruction [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2016, 20(7): 425-427.

(收稿日期: 2020-09-09)

(修订日期: 2020-09-21)