

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.20.023

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230606.1457.004\(2023-06-06\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230606.1457.004(2023-06-06))

体外二氧化碳清除技术临床应用进展*

卢彩宝, 聂凌综述, 王沂芹[△]审校

(陆军军医大学第二附属医院肾内科, 重庆 400037)

[摘要] 体外二氧化碳清除(ECCO₂R)是一项新兴的治疗技术,用于呼吸功能不全伴高碳酸血症患者实现“保护性”通气策略,能最大限度减少肺扩张和/或减轻高碳酸血症的影响。连续性肾脏替代治疗(CRRT)联合ECCO₂R是器官支持治疗的新概念,它不需要另建血管通路,通过在CRRT回路中加入膜式氧合器,即可明显清除CO₂,同时维持机体水电解质酸碱平衡。该文对ECCO₂R病理生理学机制、技术参数、临床应用、ECCO₂R与CRRT联合临床应用、ECCO₂R并发症与局限性进行了综述,以期临床医生救治危重患者开拓新思路。

[关键词] 体外二氧化碳清除;呼吸功能不全伴高碳酸血症;通气策略;连续性肾脏替代治疗;综述

[中图分类号] R65 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)20-3166-05

Progress in clinical application of extracorporeal CO₂ removal*

LU Caibao, NIE Ling, WANG Yiqin[△]

(Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] Extracorporeal CO₂ removal (ECCO₂R) is a new treatment technology, which is used to realize “protective” ventilation strategy for patients who suffer respiratory insufficiency with hypercapnia, and can minimize pulmonary dilatation and/ or mitigate the effects of hypercapnia. Continuous renal replacement therapy (CRRT) combined with ECCO₂R is a new concept of organ support therapy. It does not need to build another vascular access. By adding a membrane oxygenator to the CRRT circuit, CO₂ can be removed obviously, and the acid-base balance of water, electrolyte and body can be maintained. This article reviews the pathophysiological mechanism, technical parameters, clinical application, combined clinical application of ECCO₂R and CRRT, complications and limitations of ECCO₂R, so as to open up new ideas for clinicians to treat critically ill patients.

[Key words] extracorporeal CO₂ removal; respiratory insufficiency with hypercapnia; ventilation strategies; continuous renal replacement therapy; review

体外二氧化碳清除(extracorporeal CO₂ removal, ECCO₂R)是一项体外生命支持技术,它将血液引流至人工膜肺并排除CO₂后再回输至体内,实现气体交换、部分替代肺通气功能。ECCO₂R类似于体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)技术,但使用较低的血流量,对血液氧合影响较小或没有影响。随着该技术逐步改进,ECCO₂R成为呼吸功能不全伴高碳酸血症患者的治疗选择,无论是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)急性和严重失代偿期患者,还是急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syn-

drome, ARDS)患者,均可对其实现“保护性”通气策略,最大限度地减少肺扩张,减轻高碳酸血症和酸中毒的影响^[1-3],是目前重症学界新兴的治疗技术,与ECMO、连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)技术共同构建了现代ICU的多器官支持平台^[4]。

1 ECCO₂R的病理生理学机制

临床上使用机械通气常造成呼吸机相关性肺损伤(ventilator-induced lung injury, VILI)^[5-6],呼吸机驱动压与患者生存率密切相关^[7]。为减少VILI,临床常使用“保护性”通气策略,包括使用较低的吸气末

* 基金项目:重庆市卫生适宜技术推广项目(2020jstg030);重庆市社会事业与民生保障科技创新专项项目(cstc2017shmsA130106);陆军军医大学临床医学科研人才培养计划(2018XLC3029)。 作者简介:卢彩宝(1980—),主治医师,博士,主要从事肾脏病和血液净化相关研究。

[△] 通信作者, E-mail: zhuazh1993@163.com。

(平台期)气道压力、较低的潮气量(tidal volume, VT)和较高的呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP),然而这种保护性措施的代价则是导致高碳酸血症^[8-9]。高碳酸血症可以通过增加患者脑血流量,从而增加颅内压,造成脑损伤,还可通过增加一氧化氮的产生和加重感染等进一步损伤肺部。研究表明,二氧化碳分压(PaCO_2) >50 mmHg 的高碳酸血症会引起患者血流动力学变化和肺动脉高压及右心力衰竭,提高患者致死率^[5,10]。

ECMO 技术用于严重威胁生命的呼吸衰竭患者,然而 ECMO 技术的侵入性、复杂性和高成本,使其应用仅限于高度专业化的中心医院^[11]。近年来,微创体外器械的应用越来越广泛,选择性的 CO_2 去除已经成为可能^[12]。血液中 CO_2 含量高于 O_2 含量, CO_2 主要以碳酸氢盐的形式存在于血液中,也有少量以溶解形式存在, PaCO_2 的微小变化即会导致血液中 CO_2 水平的明显变化。因此, ECCO_2R 只需要低于 ECMO 的血流速度,即能实现 CO_2 的有效清除^[13],成为支持患有严重呼吸道疾病和高致死率患者处理 CO_2 滞留的另一种选择^[14]。KLUGE 等^[15] 在一项多中心、回顾性研究中,首次报道了清醒的急性呼吸衰竭合并高碳酸血症患者使用选择性体外 CO_2 去除装置的情况,并与常规机械通气比较选择性体外 CO_2 去除装置的可行性、有效性和安全性。结果显示,对于大多数对无创通气无反应的急性或慢性呼吸衰竭患者,采用体外 CO_2 清除技术可避免插管和有创机械通气,且患者短期和长期生存率与常规有创通气相似。

ECCO_2R 可以改善酸碱平衡,减少肺泡通气量和呼吸频率,减少患者的呼吸做功,而不是在已经过度膨胀的肺中,通过有创通气机械地增加肺泡通气来加大 CO_2 的排出量,可遏制肺过度通气的恶性循环及其对呼吸和心血管的损伤^[16-19]。因此, ECCO_2R 通过对呼吸力学、呼吸肌肉效率、呼吸和心血管功能等方面的有益作用来改善气体交换,缓解呼吸困难,防止无创通气的失败,有助于有创通气脱机。

2 ECCO_2R 的特点

2.1 ECCO_2R 相关技术参数

ECCO_2R 多采用静脉-静脉技术,将双腔静脉导管/套管(12~15 Fr)置入颈内静脉或股静脉,需要使用滚轮泵、离心泵或电磁泵控制血流量为 0.2~0.5 L/min^[3]。膜肺是一种由中空纤维构成、具有复杂几何结构的装置,所用材料为聚-4-甲基-1-戊烯(poly-4-methyl-1-pentene, PMP);交换膜和管路表面都涂抹肝素以获得更好的生物相容性,以促进气体交换和减少毛细血管渗漏。从工程学角度来看,足够的气体交换和高血液相容性是膜肺设计过程的主要目标^[20]。美国 Baxter 公司新研发的 PrismaLung+膜肺膜面积 0.8 m^2 小于膜肺 ALONE(1.35 m^2),但 CO_2 清除率

相似。在体外循环血流量 300 mL/min、 PaCO_2 为 45 mmHg 情况下,两者 CO_2 清除率分别为(73.0 \pm 4.0)、(72.0 \pm 1.9) mL/min^[21]。抗凝治疗常使用普通肝素以避免管路中血栓形成,监测活化部分凝血活酶时间为正常基线的 1.5、2.0 倍(45~70 s),或抗 Xa 活性为(0.3~0.5) IU/mL。经证实,由肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)的患者可使用阿加曲班方案,剂量为(0.5~2.0) $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。因此,有抗凝治疗禁忌证的患者不能从 ECCO_2R 中获益^[4]。

2.2 ECCO_2R 的设备

目前,市面上有不同类型的机器,包括 iLAactive[®](德国 Novalung 公司), Hemolung[®](美国 Alung Technologies 公司), Decap[®](意大利 Hemodec 公司)等。最新的 ECCO_2R 设备操作使用相对简单,需要置入较小的双腔插管(13~15 Fr),工作时血流量为 0.2~0.5 L/min,可有效清除 CO_2 ^[22]。

2.3 ECCO_2R 效率的影响因素

多种因素影响 CO_2 的清除效率,包括血流量、 PaCO_2 、气体流量、膜内血栓形成等^[23-24]。MAY 等^[25] 研究了 ECCO_2R 治疗中红细胞压积水平和 CO_2 清除率之间的关系,体外实验结果发现,当血液血细胞比容从 33%降到 8%时, CO_2 清除率明显降低。因此,在 ECCO_2R 的 CO_2 清除率发生变化时应将其考虑在内。

血流量、气体流量的设定和膜肺面积与 ECCO_2R 治疗效果密切相关。通常情况下,随着血流量增加、气体流量的增加, CO_2 清除率逐渐增加, PaCO_2 水平逐渐下降。HERMANN 等^[26] 纳入 10 例高碳酸血症呼吸衰竭患者探讨 ECCO_2R 治疗血流量、气体流量的设定与治疗效果的关系。患者血管通路为颈内静脉,使用 22 Fr 双腔导管,发现在血流量为 1 L/min 时,气体流量逐渐从 1 L/min 调整为 14 L/min,平均 PaCO_2 水平从 66 mmHg 下降到 49 mmHg;在气流量为 4 L/min 时,血流量逐渐从 0.5 L/min 调整为 2.0 L/min,平均 PaCO_2 水平从 60 mmHg 下降到 48 mmHg。KARAGIANNIDIS 等^[27] 在合并严重呼吸性酸中毒(pH 为 7.0~7.1)动物实验中探讨了不同表面积(0.4、0.8、1.0、1.3 m^2)膜肺的 ECCO_2R 治疗效果。实验过程中,血流量从 250 mL/min 逐步增加到 1 000 mL/min,发现在血流量为 750~1 000 mL/min、膜肺表面积 ≥ 0.8 m^2 时呼吸性酸中毒才能缓解;当血流量为 1 000 mL/min、膜肺表面积为 1.3 m^2 时, CO_2 消除量达到最大值,pH 升高至 7.3,治疗效果明显。

为更好地清除 CO_2 , VIVONA 等^[28] 开展了体外实验,将具有高 CO_2 吸收能力的氢氧化钠(NaOH)溶液输注代替传统的氧气通气。经测试,发现 NaOH 浓

度为 100 mmol/L 时,CO₂ 的去除能力高于 1 L/min 的氧气,最高清除能力与气流量达到 10 L/min 时氧气相当,且未发现患者出现损伤或溶血。这提示碱性液体输注能够更有效地清除 CO₂,但需要进一步研究专用设备来开发其潜在的临床应用。

3 ECCO₂R 的临床应用

3.1 呼吸功能不全伴高碳酸血症

无创通气是治疗急性高碳酸血症呼吸衰竭的有效方案,但 20%~30% 的病例仍需要插管和机械通气,而使用有创通气患者的死亡率远高于仅接受无创通气的患者。ECCO₂R 可以帮助患者避免插管或有助于患者撤除有创通气,尽早拔管。SORBO 等^[29] 开展了配对队列研究,试验组为 25 例 COPD 患者,给予无创通气+ECCO₂R 治疗;对照组为 21 例 COPD 患者,仅给予无创通气治疗。仪器为 DecapSmart(意大利 Hemodec 公司),膜肺面积为 1.35 m²,血流量为 450 mL/min。结果显示,治疗 1 h 后,与基线值比较,试验组相对对照组 PaCO₂、呼吸频率降低,动脉血 pH 升高,试验组患者插管风险降低 73%,且患者住院致死率明显下降。一项荟萃分析结果显示,ECCO₂R 治疗与 COPD 继发急性呼吸衰竭患者较低的插管率、气管切开率及较短的机械通气时间相关,且 ECCO₂R 治疗组 COPD 加重患者的 pH、PaO₂、呼吸频率和 PaCO₂ 均有改善,这为未来应用 ECCO₂R 治疗急性呼吸衰弱患者提供了依据^[30]。

2020 年 ECCO₂R 欧洲专家圆桌会议对 ECCO₂R 的临床应用达成了共识。共识提出:对于急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者,驱动压力(≥ 14 cmH₂O)、平台压力(Pplat ≥ 25 cmH₂O)是 ECCO₂R 启动的最重要标准。ARDS 患者接受 ECCO₂R 的主要治疗目标包括 pH(> 7.30)、呼吸频率(< 20 次/min)、驱动压(< 14 cmH₂O)和 Pplat(< 25 cmH₂O)。对于 COPD 患者,如果有无创通气失败风险,PaCO₂ 和呼吸频率不下降是启动 ECCO₂R 治疗的关键标准。COPD 的关键治疗目标是患者舒适度、pH(> 7.30)、呼吸频率(< 20 次/min)、PaCO₂ 下降(10%~20%)、降低 HCO₃⁻ 和维持血流动力学稳定^[31]。

3.2 新型冠状病毒感染

新型冠状病毒感染相关 ARDS 患者通常使用低潮气量的肺保护性通气方案,但部分患者会出现严重的高碳酸血症(呼吸性酸中毒)。相关病案报道指出,ECCO₂R 可有效改善患者的呼吸性酸中毒^[32-33]。已有 ECCO₂R 治疗设备在美国通过紧急使用授权方式,获批用于治疗低潮气量通气相关严重高碳酸血症 ARDS 患者。

一项回顾性研究纳入 2020 年 3—9 月 8 家三级医疗中心 ICU 住院并接受 ECCO₂R 治疗的成年新型冠状病毒感染患者。29 例接受 ECCO₂R 治疗患者的

pH 和 PaCO₂ 均有明显改善($P < 0.001$);从基线至治疗后 24 h,患者 pH 从 7.24 \pm 0.12 升至 7.35 \pm 0.07,PaCO₂ 从(79 \pm 23)mmHg 降至(58 \pm 14)mmHg($P < 0.001$);患者拔管后 48 h 生存率为 58%,出院率为 38%;生存者和死亡者在年龄、并发症、BMI、糖尿病、高血压、住院到机械通气时间、机械通气到使用 ECCO₂R 时间等方面比较无明显差异^[34]。提示 ECCO₂R 可有效减轻新型冠状病毒感染相关 ARDS 患者的呼吸性酸中毒。

3.3 肺移植

ECCO₂R 可避免等待肺移植患者气管内插管和有创通气。在等待肺移植的患者中,如果出现急性呼吸失代偿,仅给予机械通气可能无法实现充分的气体交换。SCHELLONGOWSKI 等^[35] 报道了 20 例危及生命的高碳酸血症等待肺移植患者,其中包括 15 例有创通气患者和 5 例无创通气患者,其均接受了 ECCO₂R 作为肺移植前的过渡。在治疗的前 12 h 内,所有患者的高碳酸血症和酸中毒得到了有效纠正,PaCO₂ 从 109(70~146)mmHg 下降到 57(45~64)mmHg,pH 由 7.20(7.06~7.28)提高到 7.39(7.35~7.49)。4 例患者因进行性缺氧或循环衰竭而改用 ECMO,19 例(95%)成功完成肺移植,住院率、1 年生存率分别为 75%和 72%,提示 ECCO₂R 可用于肺移植前过渡,与高移植率和生存率相关。

4 ECCO₂R 与 CRRT 联合技术

研究显示,需要机械通气支持的多器官功能衰竭患者中的 60% 需要肾脏替代治疗。机械通气支持治疗的多器官衰竭患者,血浆和肺泡冲洗液中含大量的炎症细胞因子如 IL-6、肿瘤坏死因子,与肾脏损伤和多器官损伤相关。损伤的肺和肾之间的病理生理交互作用可能加重整体器官衰竭,并对预后产生负面影响,相当数量的 ARDS 患者需要进行 CRRT。

CRRT 与 ECCO₂R 联合是器官支持治疗的新概念。CRRT 与 ECCO₂R 联合操作简便,不需要另建血管通路,仅在 CRRT 回路中加入膜式氧合器,即可明显清除 CO₂,同时维持机体水电解质酸碱平衡^[36]。一项研究纳入 20 例需要 CRRT 的高碳酸血症 ARDS 患者,患者接受了极低流量 ECCO₂R 和肾脏替代治疗相结合的系统治疗,pH 从 7.18 \pm 0.09 升至 7.22 \pm 0.08($P < 0.05$);通气量明显减少,潮气量从(6.2 \pm 0.9)mL/kg PBW 降至(5.4 \pm 1.1)mL/kg PBW($P < 0.05$),并伴随着肺应力和应变的降低;联合系统的 CO₂ 清除平均总速率为(43.4 \pm 14.1)mL/min,最大为 75.0mL/min,表明 ECCO₂R 与 CRRT 联合技术的实施安全可行^[37]。因此,在 CRRT 回路中加入低流量 ECCO₂R 不失为另一个有吸引力的治疗选择。

5 ECCO₂R 相关并发症及局限性

ECCO₂R 的使用可能会导致肺和血流动力学后

果,并可能与并发症相关。不良事件包括与患者相关的事件、电路事件和机械事件。置管并发症包括出血、血栓形成、血肿、气胸、置管处感染、误入动脉、动脉瘤、远端肢体缺血。治疗并发症包括泵、膜肺、加热器功能不良,气体栓塞,回路血栓形成。患者并发症包括低氧血症、溶血、出血、感染、肝素诱导的血小板减少等^[12]。REST 随机临床试验报道了 ECCO₂R 试验组患者发生出血和与研究设备相关的严重不良事件,导致试验早期终止^[38]。

尽管 ECCO₂R 具有吸引力和生理基础,但也存在相关局限性:(1)在某些患者中,非化学感受性刺激(疼痛、激动、不适、代谢性酸中毒、肺机械刺激)可能占主导地位,即使 ECCO₂R 存在,高呼吸驱动也可能持续存在,致使 CO₂ 清除效果不佳^[39]; (2) ECCO₂R 需要充分抗凝,患者出血风险增高^[38]; (3) ECCO₂R 的应用可能加重低氧血症; (4) 需要注意的是,随着血流量增加和泵速加快,血红蛋白破坏速度亦增加^[26]。因此,治疗过程中需根据患者情况和治疗机器,选择合适的血液流速,加大气体流量以尽可能提高 CO₂ 去除效果,同时注意患者氧合指数变化,减少血细胞的损伤。

6 小结与展望

ECCO₂R 是一项通过人工膜肺去除血液中 CO₂,从而纠正呼吸性酸中毒的技术,临床上常用于呼吸功能不全伴高碳酸血症患者以建立保护性通气。EC-CO₂R 与 CRRT 联合治疗可以有效去除 CO₂,同时保持内环境稳定。目前,尚需要大规模、前瞻性和对照研究来评估 ECCO₂R 及 ECCO₂R 与 CRRT 联合治疗对患者预后的真正影响。

参考文献

- [1] GOLIGHER E C, JONKMAN A H, DIANTI J, et al. Clinical strategies for implementing lung and diaphragm-protective ventilation; avoiding insufficient and excessive effort[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(12): 2314-2326.
- [2] COMBES A, BRODIE D, AISSAOUI N, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for acute respiratory failure; a review of potential indications, clinical practice and open research questions[J]. Intensive Care Med, 2022, 48(10): 1308-1321.
- [3] COMBES A, FANELLI V, PHAM T, et al. European society of intensive care medicine trials group and the “strategy of ultra-protective lung ventilation with extracorporeal CO₂ removal for new-onset moderate to severe ARDS”(SUPERNOVA) investigators. Feasibility and safety of extracorporeal CO₂ removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome; the SUPERNOVA study[J]. Intensive Care Med, 2019, 45(5): 592-600.
- [4] HUBER W, RUIZ G A P. Options in extracorporeal support of multiple organ failure. Optionen der extrakorporalen unterstützung bei multiorganversagen[J]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2020, 115(Suppl. 1): 28-36.
- [5] SLUTSKY A S, RANIERI V M. Ventilator-induced lung injury[J]. N Engl J Med, 2013, 369(22): 2126-2136.
- [6] FAN E, BRODIE D, SLUTSKY A S. Acute respiratory distress syndrome; advances in diagnosis and treatment[J]. JAMA, 2018, 319(7): 698-710.
- [7] AMATO M B, MEADE M O, SLUTSKY A S, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2015, 372(8): 747-755.
- [8] BEIN T, WEBER-CARSTENS S, GOLDMANN A, et al. Lower tidal volume strategy(≈3 mL/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus “conventional” protective ventilation (6 mL/kg) in severe ARDS; the prospective randomized Xtravent-study [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(5): 847-856.
- [9] WALKEY A J, GOLIGHER E C, SORBO L, et al. Low tidal volume versus non-volume-limited strategies for patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis[J]. Ann Am Thorac Soc, 2017, 14(Suppl. 4): 271-279.
- [10] NIN N, MURIEL A, PENUELAS O, et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(2): 200-208.
- [11] COMBES A, HAJAGE D, CAPELLIER G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2018, 378(21): 1965-1975.
- [12] GIRAUD R, BANFI C, ASSOULINE B, et al. The use of extracorporeal CO₂ removal in acute respiratory failure [J]. Ann Intensive Care, 2021, 11(1): 43.
- [13] VILLIERS H J, SHARMA A S, AHMED U, et al. Quantification of carbon dioxide removal at

- low sweep gas and blood flows[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2017, 49(4): 257-261.
- [14] FANELLI V, RANIERI M V, MANCEBO J, et al. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care*, 2016, 20: 36.
- [15] KLUGE S, BRAUNE S A, ENGEL M, et al. Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(10): 1632-1639.
- [16] GOLIGHER E C, COMBES A, BRODIE D, et al. Determinants of the effect of extracorporeal carbon dioxide removal in the SUPERNOVA trial: implications for trial design[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(9): 1219-1230.
- [17] MAURI T, GRASSELLI G, SURIANO G, et al. Control of respiratory drive and effort in extracorporeal membrane oxygenation patients recovering from severe acute respiratory distress syndrome [J]. *Anesthesiology*, 2016, 125(1): 159-167.
- [18] CROTTI S, BOTTINO N, RUGGERI G M, et al. Spontaneous breathing during extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory failure[J]. *Anesthesiology*, 2017, 126(4): 678-687.
- [19] KURIHARA C, WALTER J M, SINGER B D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation can successfully support patients with severe acute respiratory distress syndrome in lieu of mechanical ventilation[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(11): e1070-1073.
- [20] KARAGIANNIDIS C, HESSELMANN F, FAN E. Physiological and technical considerations of extracorporeal CO₂ removal[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 75.
- [21] HOSPACH I, GOLDSTEIN J, HARENSKI K, et al. In vitro characterization of Prisma Lung+ : a novel ECCO₂R device[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2020, 8(1): 14.
- [22] ROMAY E, FERRER R. Extracorporeal CO₂ removal: technical and physiological fundamentals and principal indications [J]. *Med Intensiva*, 2016, 40(1): 33-38.
- [23] KAESLER A, HESSELMANN F, ZANDER M O, et al. Technical indicators to evaluate the degree of large clot formation inside the membrane fiber bundle of an oxygenator in an in vitro setup[J]. *Artif Organs*, 2019, 43(2): 159-166.
- [24] MAY A G, JEFFRIES R G, FRANKOWSKI B J, et al. Bench validation of a compact low-flow CO₂ removal device[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2018, 6(1): 34.
- [25] MAY A G, OMECINSKI K S, FRANKOWSKI B J, et al. Effect of hematocrit on the CO₂ removal rate of artificial lungs[J]. *ASAIO J*, 2020, 66(10): 1161-1165.
- [26] HERMANN A, RISS K, SCHELLONGOWSKI P, et al. A novel pump-driven veno-venous gas exchange system during extracorporeal CO₂-removal[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(10): 1773-1780.
- [27] KARAGIANNIDIS C, STRASSMANN S, BRODIE D, et al. Impact of membrane lung surface area and blood flow on extracorporeal CO₂ removal during severe respiratory acidosis[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2017, 5(1): 34.
- [28] VIVONA L, BATTISTIN M, CARLESSO E, et al. Alkaline liquid ventilation of the membrane lung for extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO₂R): in vitro study [J]. *Membranes*, 2021, 11(7): 464.
- [29] SORBO L, PISANI L, FILIPPINI C, et al. Extracorporeal CO₂ removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(1): 120-127.
- [30] ZHOU Z, LI Z, LIU C, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Med*, 2023, 55(1): 746-759.
- [31] COMBES A, AUZINGER G, CAPELLIER G, et al. ECCO₂R therapy in the ICU: consensus of a European round table meeting [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 490.
- [32] PISANI L, NAVA S, DESIDERIO E, et al. Extracorporeal CO₂ removal (ECCO₂R) in patients with stable COPD with chronic hypercapnia: a proof-of-concept study[J]. *Thorax*, 2020, 75(10): 897-900.
- [33] GACITUA I, FRIAS A, SANHUEZA M E, et al. Extracorporeal CO₂ removal and renal replacement therapy in acute severe respiratory failure in COVID-19 pneumonia: case report [J]. *Semin Dial*, 2021, 34(3): 257-262. (下转第 3176 页)

of lactulose in a computer-controlled in vitro model of the human large intestine[J]. *Nutrients*, 2017, 9(7):767.

- [45] YUAN Q, XIN L, HAN S, et al. Lactulose improves neurological outcomes by repressing harmful bacteria and regulating inflammatory reactions in mice after stroke[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:644448.
- [46] CHEN R, XU Y, WU P, et al. Transplantation of fecal microbiota rich in short chain fatty acids and butyric acid treat cerebral ischemic stroke by regulating gut microbiota[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148:104403.
- [47] LEE J, D'AIGLE J, ATADJA L, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote poststroke recovery in aged mice[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4):453-465.
- [48] CHEN R, XU Y, WU P, et al. Transplantation of fecal microbiota rich in short chain fatty acids and butyric acid treat cerebral ischemic stroke by regulating gut microbiota[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148:104403.
- [49] ZHANG P, ZHANG X, HUANG Y, et al. Atorv-

astatin alleviates microglia-mediated neuroinflammation via modulating the microbial composition and the intestinal barrier function in ischemic stroke mice[J]. *Free Radical Biol Med*, 2020, 162:104-117.

- [50] GAO Q, HAN Z Y, TIAN D F, et al. Xinglou Chengqi Decoction improves neurological function in experimental stroke mice as evidenced by gut microbiota analysis and network pharmacology[J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(12):881-899.
- [51] ZHANG F, ZHAI M, WU Q, et al. Protective effect of Tong-Qiao-Huo-Xue decoction on inflammatory injury caused by intestinal microbial disorders in stroke rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(5):788-800.
- [52] ZHANG H Y, TIAN J X, LIAN F M, et al. Therapeutic mechanisms of traditional Chinese medicine to improve metabolic diseases via the gut microbiota[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133:110857.

(收稿日期:2023-02-10 修回日期:2023-06-21)

(编辑:石芸)

(上接第 3170 页)

- [34] AKKANTI B, JAGPAL S, DARWISH R, et al. Physiologic improvement in respiratory acidosis using extracorporeal CO₂ removal with hemolung respiratory assist system in the management of severe respiratory failure from coronavirus disease 2019[J]. *Crit Care Explor*, 2021, 3(3):e0372.
- [35] SCHELLONGOWSKI P, RISS K, STAUDINGER T, et al. Extracorporeal CO₂ removal as bridge to lung transplantation in life-threatening hypercapnia[J]. *Transpl Int*, 2015, 28(3):297-304.
- [36] GRANT A A, HART V J, LINEEN E B, et al. Rescue therapy for hypercapnia due to high PEEP mechanical ventilation in patients with ARDS and renal failure[J]. *Artif Organs*, 2019, 43(6):599-604.
- [37] NENTWICH J, WICHMANN D, KLUGE S, et al. Low-flow CO₂ removal in combination with

renal replacement therapy effectively reduces ventilation requirements in hypercapnic patients: a pilot study[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1):3.

- [38] MCNAMEE J J, GILLIES M A, BARRETT N A, et al. Effect of lower tidal volume ventilation facilitated by extracorporeal carbon dioxide removal vs standard care ventilation on 90-day mortality in patients with acute hypoxemic respiratory failure: the REST randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 326(11):1013-1023.
- [39] SPINELLI E, MAURI T, LISSONI A, et al. Spontaneous breathing patterns during maximum extracorporeal CO₂ removal in subjects with early severe ARDS[J]. *Respir Care*, 2020, 65(7):911-919.

(收稿日期:2023-02-08 修回日期:2023-05-30)

(编辑:张芑捷)