

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2208187

综述

体外二氧化碳去除技术的研究进展

王筱鑫 郭艳 综述 周晓光 审校

(南京医科大学附属儿童医院新生儿医疗中心, 江苏南京 210008)

[摘要] 体外二氧化碳去除技术是基于肺外气体交换的人工肺辅助技术, 可有效清除二氧化碳, 并提供有限的氧合, 是近年来继机械通气、体外膜肺氧合等技术之后发展起来的治疗高碳酸血症的有效技术之一, 具有广泛的应用前景。该文具体阐述体外二氧化碳去除技术的发展、工作原理及优势、分类、并发症及临床应用等, 旨在为临床上进行体外二氧化碳去除提供一种新选择。 [中国当代儿科杂志, 2023, 25 (2): 205-209]

[关键词] 体外二氧化碳去除; 体外生命支持; 高碳酸血症; 临床应用

Recent research on extracorporeal carbon dioxide removal

WANG Xiao-Xin, GUO Yan, ZHOU Xiao-Guang. Neonatal Medical Center, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China (Zhou X-G, Email: gzzhouxg@163.com)

Abstract: Extracorporeal carbon dioxide removal is an artificial lung auxiliary technique based on extrapulmonary gas exchange and can effectively remove carbon dioxide and provide oxygenation to a certain extent, and it is one of the effective treatment techniques for hypercapnia developed after mechanical ventilation and extracorporeal membrane oxygenation in recent years and has wide application prospect. This article elaborates on the development, working principle, advantages, classification, complications, and clinical application of extracorporeal carbon dioxide removal, so as to provide a new choice for extracorporeal carbon dioxide removal in clinical practice.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(2): 205-209]

Key words: Extracorporeal carbon dioxide removal; Extracorporeal life support; Hypercapnia; Clinical application

在各年龄段, 许多呼吸系统疾病常因并发高碳酸血症、低氧血症而导致病情危重, 预后不良, 尤其是儿童^[1]及老年人群体。针对此类疾病, 呼吸支持是最重要的治疗手段。目前临床可见的呼吸支持技术包括无创机械通气 (non-invasive ventilation, NIV)、有创机械通气 (invasive mechanical ventilation, IMV)、肺保护性通气策略 (lung protective ventilation strategy, LPVS)、体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 等, 可有效改善氧合, 清除体内部分二氧化碳 (carbon dioxide, CO₂)。而近年来, 一项基于 ECMO 原理发展起来的体外二氧化碳去除 (extracorporeal carbon dioxide removal, ECCO₂R) 技术因其高效率的 CO₂ 去除作用在此次新型冠状病毒

感染疫情全球抗击战中强势进入大众视野^[2-3]。该文将对 ECCO₂R 的发展、工作原理及优势、分类、并发症及临床应用等进行具体阐述。

1 ECCO₂R 的发展

20 世纪 70 年代 Kolobow 等^[4]研究者首次提出 ECCO₂R 技术的假设, 通过一根置于中心大静脉的引流套管、一个血泵、一个膜肺和一根回流套管组成最原始的 ECCO₂R 装置, 同时联合有效的 LPVS 治疗, 使伴有严重高碳酸血症的急性呼吸窘迫患者体内 CO₂ 得到有效清除, 从而减轻 CO₂ 对肺的损伤。但后来很长一段时间限于插管技术、抗凝技术不成熟及设备落后等因素, 未能成功应用于临床^[5]。近十年来随着肝素涂层的应用、插管

[收稿日期] 2022-08-30; [接受日期] 2022-10-31

[作者简介] 王筱鑫, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 周晓光, 男, 教授, 主任医师。Email: gzzhouxg@163.com。

技术的进步、体外膜肺材料的研发等, ECCO₂R 装置的安全性和有效性得到提升, 开始尝试应用于成人及儿童呼吸系统危重症的治疗, 且有成功报道^[6]。

2 ECCO₂R 的工作原理与优势

ECCO₂R 是基于 ECMO 发展起来的一种生命支持技术 (extracorporeal life support, ECLS)。装置由基本的引流、回流通路、人工肺和/或驱动泵组成, 操作方式与静脉-静脉体外膜肺氧合 (veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, VV-ECMO) 相似, 其将血液引流至人工肺, 通过 CO₂ 的弥散作用去除过多的 CO₂, 再将血液回输至体内, 从而实现血液气体交换替代肺通气功能^[7]。

2.1 ECCO₂R 与 ECMO

ECCO₂R 与 ECMO 是 ECLS 的两种模式, 可以部分代替 (ECCO₂R) 或完全代替 (ECMO) 自身肺的气体交换功能。但与 ECMO 改善氧合^[8]、清除 CO₂ 不同的是, ECCO₂R 仅通过体外膜肺进行 CO₂ 去除。而生理学上 CO₂ 可以在远低于氧合所需要的血流量及流速下被有效去除, 其理由主要有以下两点: 首先, 与需要血红蛋白携带的氧气 (oxygen, O₂) 相反, CO₂ 基本不与血红蛋白结合, 而主要是以碳酸氢盐形式进行运输, 其动力学是线性的, 因此血液脱羧是一种较氧合更为有效、无饱和的生理过程; 其次, CO₂ 在血液中的溶解度比 O₂ 大, 故其更容易在体外膜肺上通过弥散作用被去除。因此, ECCO₂R 最大的优点就是在达到相同的 CO₂ 清除率下, 可在比 ECMO 所需血流速度 (3~7 L/min) 更低的血流速度 (0.5~1.5 L/min) 下实现^[9]。且目前仍有研究者在不断探索 ECCO₂R 如何继续提高 CO₂ 清除率, 如 Chang 等^[10] 在急性高碳酸血症呼吸衰竭的猪模型中, 在 248 mL/min 的血流速度下通过双 CO₂ 捕获法实现了 (61.4 ± 14.4) mL/min 的 CO₂ 去除效果。此外, ECCO₂R 装置因其允许低流速运转, 对患者的血流动力学影响小、血液系统破坏小、所需插管尺寸及人工膜肺面积小 (0.33~0.67 m²)、人工膜肺的使用寿命长等^[11], 所以与 ECMO 相比, ECCO₂R 具有并发症更少、使用成本更低等特点。另外, 临床上 ECCO₂R 的置管、抗凝、运转、监测等操作均与连续性肾脏替代治疗相似, 常与之联合应用治疗^[12], 故其较 ECMO 操作难度低, 具有基本连续性肾脏替代治

疗技术的临床医生团队即可独立操作。

2.2 ECCO₂R 与机械通气

机械通气包括 NIV、IMV 两大类, 是临床上最常用的辅助呼吸技术, 通过提供足够的气体交换, 从而达到体外呼吸支持的目的, 降低呼吸系统危重症的病死率^[13-14]。但机械通气下的高潮气量或高压同时增加了呼吸机相关性肺损伤、呼吸机相关性肺炎、肺不张、体内循环回流障碍等并发症的发生率^[15]。包括后来的 LPVS 也因过度空气滞留, 造成严重的高碳酸血症及呼吸性酸中毒^[16]。而据临床报道, ECCO₂R 可以通过减少潮气量、降低平均气道压和呼吸频率, 从而用于肺保护性通气, 减少呼吸机所致的肺损伤, 加速早期拔管和机械通气的撤离, 预防 NIV 失败^[7]。因此, ECCO₂R 成为了传统机械通气治疗无效后的另一种新型治疗方式。

3 ECCO₂R 的分类

根据体外通路的不同, ECCO₂R 可分为最常见的两类: 动静脉二氧化碳清除 (arteriovenous carbon dioxide removal, AVCO₂R)、静静脉二氧化碳清除 (venovenous carbon dioxide removal, VVCO₂R)^[17]。其中, AVCO₂R 又称为无泵体外膜肺辅助技术, 用自身心脏功能代替人工驱动泵, 通过利用患者自身的动静脉压差 (≥60 mmHg) 进行体外循环^[18]。而 VVCO₂R 与 VV-ECMO 原理类似, 从静脉中将体内血流引出, 在体外驱动泵的驱动下引流至人工肺进行 CO₂ 去除, 最后再经静脉回流至体内。根据驱动泵原理的不同, VVCO₂R 又分为基于连续静静脉肾脏替代治疗技术 (滚轮泵) 的低流量 VVCO₂R 和基于 ECMO 技术 (离心泵) 的 VVCO₂R^[17]。这两大类 ECCO₂R 装置目前在市场上均能见到, 如 AVCO₂R 模式下的 Affinity NT, 基于连续静静脉肾脏替代治疗技术下的 PrismaLung[®] 系统和 Decap/Decap Smart[®] 系统^[19], 基于 ECMO 技术 (离心泵) 的 iLA Active[®]^[20] 和 Hemolung^[21] 等。

4 ECCO₂R 的并发症

ECCO₂R 由于插管、设备、抗凝等可出现一系列并发症, 设备相关如泵故障、氧合器故障、热交换器故障所致的血凝块形成、空气栓塞等, 插管相关如导管部位出血、感染、血管阻塞、血栓形成、动脉瘤形成、肢体远端缺血等, 患者相关

如抗凝所致出血、溶血、肝素诱导的血小板减少症、淤血和缺血等^[19]。其中，由于全身抗凝，出血是最常见的并发症，据报道其治疗慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）的研究中发生率为2%~50%^[19]，而在急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）中可高达57%^[16]。也因此，目前ECCO₂R尚仅用于临床个案研究。

5 ECCO₂R在成人的临床应用

5.1 ECCO₂R与ARDS

目前有临床数据统计，如Inal等^[22]通过对2016年1月1日—2019年12月31日期间入住重症监护病房的396例患者（COPD 256例，ARDS 139例，其中75例接受ECCO₂R治疗）病例进行回顾性研究，发现接受ECCO₂R治疗显著改善了COPD或ARDS导致的严重高碳酸血症型呼吸衰竭患者的生存率、IMV持续时间和住院时间，并提供了LPVS的设置方法。Braune等^[23]则认为严重低氧血症的患者应用ECCO₂R后可明显缩短机械通气时间，但尚无明确证据可提高生存率。而McNamee等^[24]也在后续报道中提出在急性低氧性呼吸衰竭患者中，与传统的低潮气量机械通气相比，使用ECCO₂R联合LPVS并未显著降低患者的90 d病死率。

5.2 ECCO₂R与COPD

COPD的急性加重常伴随高碳酸血症的发生，目前，NIV、IMV及气管插管等技术是其主要治疗手段。Barrett等^[25]通过随机对照研究表明在接受NIV治疗的COPD患者中，使用ECCO₂R可明显提高CO₂清除率，从而延缓COPD的进展，减少IMV及气管插管的应用，但Braune等^[23]通过研究发现ECCO₂R在避免IMV及气管插管应用的同时，也增加了ECCO₂R相关并发症的发生，故其确切疗效还有待更多数据支持。

5.3 ECCO₂R与急性重症支气管哮喘

急性重症支气管哮喘是一种危及生命的急症，其因气道阻力增加和动态肺过度充气，可表现为严重的高碳酸血症，甚至酸中毒，具有较高的发病率和病死率。严重者需要气管插管、机械通气，这可导致肺进一步过度充气，增加空气滞留，使肺部发生气压伤。1981年有研究首次报道了ECCO₂R作为IMV的辅助技术手段成功治疗难治性哮喘的案例^[26]。其他个案也有相继报道^[27-28]。因

此，近年来ECCO₂R已成为治疗急性重症支气管哮喘的有效技术手段。

5.4 ECCO₂R与肺移植

气管插管机械通气治疗是肺移植患者等待移植过程中最常见的桥接治疗。然而据统计，进行气管插管的患者生存率远低于未插管的患者^[29]。理论上，使用ECCO₂R减少气管插管，从而减少呼吸机相关性肺损伤等不良反应，并提高患者呼吸物理治疗效果、营养状况，甚至行动能力^[12]，对提高肺移植成功率具有重要意义。实际上，近年来临床上也有报道显示，在肺移植之前应用ECCO₂R可一定程度上提高患者生存率^[30]。

6 ECCO₂R在儿科的临床应用

6.1 ECCO₂R在儿童的临床应用

目前ECCO₂R在成人领域应用较多，但在儿科群体报道较少。最早在2010年的病例报道中有一例患有顽固性高碳酸血症型呼吸衰竭的闭塞性细支气管炎的患儿在采用NIV和新型低流量VVCO₂R自动化装置进行呼吸支持后成功接受了肺移植^[31]，但仅是个例报道。2014年Yerbol Mussin团队为了研究Hemolung RAS装置在儿科领域应用中的有效性和安全性，对幼年绵羊进行了为期7 d的动物研究，研究表明ECCO₂R可以在低流量下（350~550 mL/min）有效地应用于体重3~25 kg的患儿，而不会出现与设备操作相关的明显不良反应^[6]，但后续未见人体内临床试验的成功报道。因此，ECCO₂R在儿科群体的临床应用尚在探索阶段。

6.2 ECCO₂R在新生儿的临床应用

新生儿高碳酸血症是新生儿呼吸系统疾病常见的并发症，严重时可造成预后不良，甚至危及生命^[32]。除机械通气外，目前ECMO在新生儿群体是一项成熟的ECLS，但由于成本高、操作复杂、并发症多、启动要求高（高血容量、高流速）等特点，而无法普遍用于临床抢救^[33]。虽然据前所述，ECCO₂R较ECMO所需血流量及流速更低（0.5~1.5 L/min），所需插管直径更小（通常采用双腔插管），总的来说更适合新生儿相对较小的血容量及纤细的血管条件，但同时也更易形成血栓，所以目前ECCO₂R在新生儿群体的研究尚未见成功报道。但值得一提的是，2012年曾有法国专家尝试新生儿ECCO₂R的项目研究，采用氧合器（Hilite 800LT）串联外周血液净化机（MultiFiltrate

Kit7, CVVH1000, Fresenius) 组合 Decap Smart 系统, 进行新生儿 ARDS 的 CO₂ 清除^[34], 此后几年也有其他团队计划采用新生绵羊模型进行 ECCO₂R 在新生儿的可行性研究, 可惜均未查阅到其后续成功报道。

7 展望

尽管目前 ECCO₂R 仍只是一种在不断探索研究中的呼吸支持技术, 尤其是在儿科群体, 其安全性及有效性尚未得到大量临床数据支持, 且现对于 ECCO₂R 的治疗适应证、禁忌证, 以及支持模式的选择、并发症的防治等尚有待进一步探索及达成共识。但不可否认的是, ECCO₂R 填补了传统呼吸机与 ECMO 的技术衔接空白, 是处理重症 ARDS、COPD、急性重症支气管哮喘、肺移植患者术前术后过渡及康复等肺相关疾病的有效支持及治疗手段, 具有极大的临床应用潜力及应用价值。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 倪虹, 刘海鹏, 崔伟, 等. 安徽某医院 2013-2017 年住院儿童疾病谱变化研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(2): 237-240. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2019.02.023.
- [2] Husain-Syed F, Birk HW, Wilhelm J, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal using a renal replacement therapy platform to enhance lung-protective ventilation in hypercapnic patients with coronavirus disease 2019-associated acute respiratory distress syndrome[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 598379. PMID: 33304914. PMCID: PMC7693445. DOI: 10.3389/fmed.2020.598379.
- [3] Ding X, Chen H, Zhao H, et al. ECCO₂R in 12 COVID-19 ARDS patients with extremely low compliance and refractory hypercapnia[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 654658. PMID: 34307397. PMCID: PMC8295461. DOI: 10.3389/fmed.2021.654658.
- [4] Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson T, et al. An alternative to breathing[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1978, 75(2): 261-266. PMID: 625133.
- [5] Bozkuş F, Bilal B, Öksüz H. Extracorporeal carbondioxide removal (ECCO₂R): case series and review of literature[J]. *Tuberk Toraks*, 2018, 66(3): 258-265. PMID: 30479235. DOI: 10.5578/tt.26368.
- [6] Mussin Y, Jeffries R, Bulanin D, et al. Pre-clinical evaluation of an adult extracorporeal carbon dioxide removal system for pediatric application[J]. *Cent Asian J Glob Health*, 2014, 3 (Suppl): 167. PMID: 29805896. PMCID: PMC5960935. DOI: 10.5195/cajgh.2014.167.
- [7] 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. PMID: 33709318. PMCID: PMC7951130. DOI: 10.1186/s13613-021-00824-6.
- [8] Wrisinger WC, Thompson SL. Basics of extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Surg Clin North Am*, 2022, 102(1): 23-35. PMID: 34800387. PMCID: PMC8598290. DOI: 10.1016/j.suc.2021.09.001.
- [9] Ficial B, Vasques F, Zhang J, et al. Physiological basis of extracorporeal membrane oxygenation and extracorporeal carbon dioxide removal in respiratory failure[J]. *Membranes (Basel)*, 2021, 11(3): 225. PMID: 33810130. PMCID: PMC8004966. DOI: 10.3390/membranes11030225.
- [10] Chang BY, Keller SP. Dual carbon dioxide capture to achieve highly efficient ultra-low blood flow extracorporeal carbon dioxide removal[J]. *Ann Biomed Eng*, 2020, 48(5): 1562-1572. PMID: 32072384. PMCID: PMC7323891. DOI: 10.1007/s10439-020-02477-1.
- [11] Stokes JW, Gannon WD, Rice TW. Extracorporeal carbon dioxide removal or extracorporeal membrane oxygenation: why should we care? [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(5): e546-e547. PMID: 33854019. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004844.
- [12] López-Sánchez M, Rubio-López MI. Extracorporeal carbon dioxide removal with continuous renal replacement therapy. Case description and literature review[J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2020, 32(1): 143-148. PMID: 32401973. PMCID: PMC7206950. DOI: 10.5935/0103-507x.20200020.
- [13] Walter JM, Corbridge TC, Singer BD. Invasive mechanical ventilation[J]. *South Med J*, 2018, 111(12): 746-753. PMID: 30512128. PMCID: PMC6284234. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000905.
- [14] Comellini V, Pacilli AMG, Nava S. Benefits of non-invasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure[J]. *Respirology*, 2019, 24(4): 308-317. PMID: 30636373. DOI: 10.1111/resp.13469.
- [15] Nin N, Muriel A, Peñuelas 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. PMID: 28108768. PMCID: PMC5630225. DOI: 10.1007/s00134-016-4611-1.
- [16] Morales-Quinteros L, Del Sorbo L, Artigas A. Extracorporeal carbon dioxide removal for acute hypercapnic respiratory failure[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1): 79. PMID: 31267300. PMCID: PMC6606679. DOI: 10.1186/s13613-019-0551-6.
- [17] 侯陈玮, 黑飞龙. 体外二氧化碳去除技术在呼吸系统危重症患者中的应用[J]. 中国体外循环杂志, 2018, 16(1): 56-58. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.jecc.2018.01.14.
- [18] Cove ME, MacLaren G, Federspiel WJ, et al. Bench to bedside review: extracorporeal carbon dioxide removal, past present and future[J]. *Crit Care*, 2012, 16(5): 232. PMID: 23014710.

- PMCID: PMC3682237. DOI: 10.1186/cc11356.
- [19] Staudinger T. Update on extracorporeal carbon dioxide removal: a comprehensive review on principles, indications, efficiency, and complications[J]. *Perfusion*, 2020, 35(6): 492-508. PMID: 32156179. DOI: 10.1177/0267659120906048.
- [20] Kischkel S, Bergt S, Brock B, et al. *In vivo* testing of extracorporeal membrane ventilators: iLA-activve versus prototype I-lung[J]. *ASAIO J*, 2017, 63(2): 185-192. PMID: 28092273. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000465.
- [21] Saavedra-Romero R, Paz F, Litell JM, et al. Treatment of severe hypercapnic respiratory failure caused by SARS-CoV-2 lung injury with ECCO₂R using the Hemolung Respiratory Assist System[J]. *Case Rep Crit Care*, 2021, 2021: 9958343. PMID: 34327027. PMCID: PMC8245249. DOI: 10.1155/2021/9958343.
- [22] Ínal V, Efe S. Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO₂R) in COPD and ARDS patients with severe hypercapnic respiratory failure. A retrospective case-control study[J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 51(4): 2127-2135. PMID: 33932971. PMCID: PMC8569780. DOI: 10.3906/sag-2012-151.
- [23] Braune S, Sieweke A, Brettner F, et al. The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(9): 1437-1444. PMID: 27456703. DOI: 10.1007/s00134-016-4452-y.
- [24] McNamee JJ, Gillies MA, Barrett NA, 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. PMID: 34463700. PMCID: PMC8408762. DOI: 10.1001/jama.2021.13374.
- [25] Barrett NA, Kostakou E, Hart N, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: study protocol for a randomised controlled trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1): 465. PMID: 31362776. PMCID: PMC6664508. DOI: 10.1186/s13063-019-3548-4.
- [26] MacDonnell KF, Moon HS, Sekar TS, et al. Extracorporeal membrane oxygenator support in a case of severe status asthmaticus[J]. *Ann Thorac Surg*, 1981, 31(2): 171-175. PMID: 7458488. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)61538-x.
- [27] Schneider TM, Bence T, Brettner F. "Awake" ECCO₂R superseded intubation in a near-fatal asthma attack[J]. *J Intensive Care*, 2017, 5: 53. PMID: 28808576. PMCID: PMC5549394. DOI: 10.1186/s40560-017-0247-7.
- [28] Esposito R, Esposito I, Imperatore F, et al. Decapneization as supportive therapy for the treatment of status asthmaticus: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 200. PMID: 33853666. PMCID: PMC8045444. DOI: 10.1186/s13256-021-02689-6.
- [29] Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(7): 763-768. PMID: 22268135. DOI: 10.1164/rccm.201109-1599OC.
- [30] Hoetzenecker K, Donahoe L, Yeung JC, et al. Extracorporeal life support as a bridge to lung transplantation-experience of a high-volume transplant center[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(3): 1316-1328.e1. PMID: 29248282. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.161.
- [31] Moscatelli A, Ottonello G, Nahum L, et al. Noninvasive ventilation and low-flow veno-venous extracorporeal carbon dioxide removal as a bridge to lung transplantation in a child with refractory hypercapnic respiratory failure due to bronchiolitis obliterans[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2010, 11(1): e8-e12. PMID: 20051789. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181b0123b.
- [32] Wong SK, Chim M, Allen J, et al. Carbon dioxide levels in neonates: what are safe parameters?[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(5): 1049-1056. PMID: 34230621. PMCID: PMC9122818. DOI: 10.1038/s41390-021-01473-y.
- [33] Fletcher K, Chapman R, Keene S. An overview of medical ECMO for neonates[J]. *Semin Perinatol*, 2018, 42(2): 68-79. PMID: 29336834. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.12.002.
- [34] Conrad SA. Extracorporeal carbon dioxide removal: from bench to bedside and back[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(12): 1924-1925. PMID: 33255119. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000466.

(本文编辑: 王颖)