

论著·临床研究

新生儿毛细血管渗漏综合征的高危因素分析

李玉梅 冉杰 李恒 严超英

(吉林大学第一医院新生儿科,吉林 长春 130021)

[摘要] 目的 探讨毛细血管渗漏综合征(CLS)发生的危险因素。方法 回顾性分析52例发生CLS患儿(病例组)的临床资料,另选取50例未发生CLS的住院新生儿作为对照组。对CLS发生的因素进行单因素分析,应用多元logistic回归分析确定与CLS相关的独立危险因素。结果 单因素分析显示病例组高血糖、败血症、呼吸窘迫综合征(RDS)、寒冷损伤综合征的发生比率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。经多元logistic回归分析显示,败血症($OR = 5.004, P = 0.001$)、RDS($OR = 3.880, P = 0.013$)、寒冷损伤综合征($OR = 3.207, P = 0.023$)是发生CLS的独立危险因素。结论 败血症、RDS、寒冷损伤综合征是CLS发生的独立危险因素;高血糖可能与CLS的发生有关。
[中国当代儿科杂志,2011,13(9):708-710]

[关键词] 毛细血管渗漏综合征;危险因素;新生儿

[中图分类号] R722.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)09-0708-03

Risk factors for capillary leak syndrome in neonates

Li Yu-Mei, Ran Jie, Li Heng, Yan Chao-Ying. Department of Neonatology, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China (Yan C-Y, Email: yanchaoying224@126.com)

Abstract: Objective To study the risk factors for capillary leak syndrome (CLS) in neonates. **Methods** The clinical data of 52 neonates with CLS (case group) were retrospectively reviewed. Fifty hospitalized neonates without CLS were used as the control group. The possible factors for the development of CLS were identified by univariate analysis. The independent risk factors for CLS were determined by multivariate logistic regression analysis. **Results** The univariate analysis showed that the incidences of hyperglycemia, respiratory distress syndrome (RDS), sepsis and cold injury syndrome in the case group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The logistic regression analysis showed that sepsis ($OR = 5.004, P = 0.001$), RDS ($OR = 3.880, P = 0.013$) and cold injury syndrome ($OR = 3.207, P = 0.023$) were the independent risk factors for the development of CLS. **Conclusions** RDS, sepsis and cold injury syndrome are independent risk factors for CLS in neonates. Hyperglycemia may be associated with the development of CLS.
[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (9):708-710]

Key words: Capillary leak syndrome; Risk factor; Neonate

毛细血管渗漏综合征(capillary leak syndrome, CLS)是指由于毛细血管内皮损伤、血管通透性增加而引起水肿、大量血浆蛋白渗透到组织间隙从而出现低蛋白血症、低血容量休克、急性肾缺血等临床表现的一组综合征^[1],其危害在于肺泡水肿可引起气体交换障碍,组织缺氧,从而使局部的炎症改变发展到不能有效控制的全身炎症变化,最终可能导致多脏器功能障碍综合征(MODS)。为探讨CLS发生的相关危险因素,提高对其发病机制及防治的进一步

认识,本研究对52例发生CLS的新生儿的临床资料进行回顾性分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2008年3月至2010年3月吉林大学第一医院新生儿科诊断CLS的患儿52例作为病例组,男34例,女18例,年龄为8~28d,其中早产儿22

[收稿日期]2011-03-28;[修回日期]2011-05-04

[基金项目]长春市科委资助(编号10SF03);吉林省科技厅资助(编号201015158);吉林省科技厅白求恩专项基金(编号200705109)。

[作者简介]李玉梅,女,博士,副教授。

[通信作者]严超英,教授。

例,先天性心脏病(房间隔缺损、动脉导管未闭)22例,急性呼吸窘迫综合征(ARDS)20例,败血症35例,寒冷损伤综合征8例,外科手术术后10例,合并先天畸形4例。对照组为同期收入我科,未发生CLS的50例新生儿,其胎龄、出生体重、入院时间及年龄与病例组差异无统计学意义。CLS的诊断参照文献^[2]。

1.2 研究方法

将两组患儿血糖、性别、胎龄、有无先天性心脏病、畸形、外科手术史、有无ARDS、有无败血症、寒冷损伤综合征等因素分别予以赋值并作为自变量进行单因素分析,然后将有统计学意义的指标作为自变量再进行多因素 logistic 回归分析,计算回归系数、OR 值、95% CI 值,最终确定与 CLS 发生的独立高危因素。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 12.0 软件进行统计学处理。计数资料采用 χ^2 检验,单因素分析示有统计学意义的指标采用 logistic 回归分析法进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发生 CLS 的单因素分析

病例组高血糖、败血症、ARDS、寒冷损伤综合征的发生比率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组在胎龄、有无先天性心脏病、有无外科手术治疗、性别、先天畸形方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 发生 CLS 的单因素分析 [例(%)]

因素	对照组 (n=50)	病例组 (n=52)	χ^2 值	P 值
高血糖	22(44)	34(65)	4.708	0.030
早产	21(42)	22(42)	0.001	0.975
先心病	22(44)	22(42)	0.030	0.863
ARDS	12(24)	23(44)	4.629	0.031
败血症	19(38)	40(77)	15.837	<0.001
手术治疗	7(14)	10(19)	0.502	0.479
性别/男	33(66)	35(67)	0.02	0.889
寒冷损伤综合征	23(46)	38(73)	7.774	0.005
先天畸形	7(14)	4(8)	1.054	0.305

2.2 发生 CLS 的多因素分析

选择单因素分析有统计学意义的高危因素,包括高血糖、败血症、ARDS、寒冷损伤综合征进行 logistic 回归分析,显示败血症、ARDS、寒冷损伤综合

征为 CLS 发生的独立危险因素。见表2。

表2 发生 CLS 多因素的 logistic 回归分析

因素	OR 值	回归系数 (B)	Wald 值	P 值	95% CI
ARDS	3.880	1.356	6.182	0.013	1.332 ~ 11.296
败血症	5.004	1.610	10.095	0.001	1.853 ~ 13.511
寒冷损伤综合征	3.207	1.165	5.202	0.023	1.178 ~ 8.731

3 讨论

CLS 是全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的严重并发症,由于不同病因引起毛细血管内皮损伤,导致大量液体包括晶体和胶体(主要是白蛋白)渗漏至组织间隙,很快出现低蛋白血症、血液浓缩、低血容量乃至休克,各器官都可以发生间质性水肿,临床表现往往复杂多样^[3]。CLS 的发生通常提示病情危重,由于 CLS 死亡率高,明确其临床过程,了解其发病的高危因素,早期发现和诊断,对于减少 CLS 的死亡率有重要的临床意义。

本研究单因素分析结果显示胎龄、有无先天性心脏病、有无外科手术治疗、性别、先天畸形等因素与 CLS 的发生无相关性,而高血糖、败血症、ARDS、寒冷损伤综合征与 CLS 的发生显著相关,经多元 logistic 回归分析发现败血症、寒冷损伤综合征、ARDS 是发生 CLS 的独立危险因素。其中败血症对 CLS 影响的意义最大($OR = 5.004$),这是由于败血症时,在内毒素及炎性介质作用下,毛细血管内皮细胞损伤,血管内皮细胞收缩,细胞连接分离、出现裂隙,血管通透性增高^[4],形成第三间隙液体引起组织水肿(如肺水肿),造成氧交换障碍。毛细血管通透性增高后不能阻留相对分子质量小于 200×10^3 的分子,严重时相对分子质量为 900×10^3 的分子也不能阻留^[3],白蛋白等大分子物质渗漏到组织间隙,导致组织间隙胶体渗透压升高,血管内水分进入组织间隙而引起全身水肿和有效循环血量下降,导致全身组织器官缺血、缺氧,同时肺内出现不同程度的渗出导致低氧血症,组织缺氧进一步加重,形成恶性循环,进一步促进了 CLS 的发生。

ARDS 的患儿主要病理生理基础为低氧血症,可造成肺水肿,血管渗出液在肺泡间质和肺泡内积聚,严重影响肺顺应性,降低肺功能残气量,增加死腔量。在低氧血症时肺泡上皮细胞的钠-钾-ATP 酶活性下降,使电解质和水代谢失平衡,也是导致肺水肿的重要机制,由于缺氧、肺动脉高压及炎症介质造成肺毛细血管内皮和肺泡上皮损伤,进一步促进了

CLS 的发生^[5]。因此临床上要对 ARDS 的患儿及时给予呼吸支持治疗,缓解缺氧损害,以降低 CLS 的发生。

Speziale 等^[6]研究证明,低温比常温可产生更明显的血小板激活状态和毛细血管内皮细胞的功能不良,显现更明显的炎症反应,导致 CLS 的发生:一方面,寒冷时刺激交感神经兴奋,儿茶酚胺增加,新生儿通过血管收缩减少散热,由于血管收缩,组织无氧酵解增加,产生酸性物质堆积,引起酸中毒和微循环障碍,严重时引起血管通透性增加,血浆蛋白外渗,组织水肿,导致 CLS 发生;另一方面,低温本身又是一种致炎因子,降低恒温动物的体温,可引起一系列防御反应,从而促进和加重全身炎症反应。

本研究单因素分析显示高血糖与 CLS 的发生有关,回归分析显示高血糖不是发生 CLS 的独立危险因素。危重患儿血糖升高是神经内分泌的一种应激反应,充分控制血糖,被证明是控制级联反应的重要步骤。一方面高血糖可造成吞噬细胞的杀伤能力下降,增加细胞毒 T 细胞生成而损害组织细胞,另一方面,持续高血糖与患儿感染并发症和多器官功能不全综合征的发生率增加有关,同时持续高血糖可导致缩血管效应,加重局部缺血,导致 IL-6 和 IL-8 大量释放,出现炎症反应而导致 CLS 的发生,因此控制危重患儿血糖水平,对控制 CLS 的发生具有重要意义。

有文献表明,心脏外科手术由于经历了体外循环,并由此可能导致的低血压、发热、组织损伤等可引起 CLS 的发生^[7]。本研究中 10 例外科手术,其中肠穿孔手术 2 例,食道闭锁手术 3 例,肛门闭锁手术 1 例,口底蜂窝织炎切开引流术 4 例。3 例食道闭锁患儿由于发生食管管瘘继发了肺炎,发生了 ARDS,从而导致 CLS 的发生,而其他 7 例手术患儿

在术前均诊断为败血症,因此本研究结果显示手术治疗不是 CLS 发生的危险因素,但考虑本研究受医院规模及心脏外科技术水平的限制,本研究 10 例手术病例均非先天性心脏病外科手术,所以外科手术治疗是否是 CLS 发生的危险因素有待进一步研究。

CLS 是危重症患儿的一种严重并发症,通过对上述发生 CLS 危险因素的分析,提示应加强对危重患儿的管理,预见一些高危因素可能出现的呼吸、循环损害,及早预防,并积极对各个危险因素进行干预,从而降低 CLS 的发生。

[参 考 文 献]

- [1] Marx G. Fluid therapy in sepsis with capillary leakage[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2003, 20(6):429-442.
- [2] Marx G, Vangerow B, Burczyk C, Gratz KF, Maassen N, Cobas Meyer M, et al. Evaluation of noninvasive determinants for capillary leakage syndrome in septic shock patients[J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26(9):1252-1258.
- [3] Druey KM, Greipp PR. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153(2):90-98.
- [4] 杨万杰. 毛细血管渗漏综合征临床研究进展[J]. *医学综述*, 2008, 14(24):24-25.
- [5] Hamacher J, Lucas R, Lijnen HR, Buschke S, Dunant Y, Wendel A, et al. Tumor necrosis factor-alpha and angiostatin are mediators of endothelial cytotoxicity in bronchoalveolar lavages of patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(5):651-656.
- [6] Speziale G, Ferroni P, Ruvolo G, Fattouch K, Pulcinelli FM, Lenti L, et al. Effect of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cytokine production and platelet function[J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2000, 41(6):819-827.
- [7] 刘成军, 刘露, 许峰. 小儿先天性心脏病体外循环术后毛细血管渗漏综合征的影响因素[J]. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21(10):753-755.

(本文编辑:邓芳明)