

儿童脓毒症发生毛细血管渗漏综合征的 临床危险因素分析

隆彩霞 朱之尧 胥志跃 范江花 刘美华

(湖南省儿童医院急救中心,湖南长沙 410007)

[摘要] **目的** 探讨脓毒症患儿出现毛细血管渗漏综合征(CLS)时的临床特点及相关危险因素。**方法** 回顾分析384例脓毒症患儿的临床资料。其中一般脓毒症304例,严重脓毒症54例,脓毒性休克26例。根据是否发生CLS将病例分为非CLS组(356例)和CLS组(28例),将两组患儿的性别、年龄、营养不良、贫血、凝血功能障碍、白细胞计数、CRP、PCT、TNF、IL-1、IL-6、血糖、乳酸、PRISM III评分、PICS评分、严重脓毒症及休克和器官功能衰竭 ≥ 3 个等因素进行单因素分析,再将具有统计学意义的指标作为自变量,进行多因素logistic回归分析。**结果** 脓毒性休克、严重脓毒症和一般脓毒症组患儿CLS发生率分别为42.3%、20.1%及1.3%,差异有统计学意义($P < 0.01$)。贫血、凝血功能障碍、CRP、PCT > 2 ng/mL、TNF、IL-1、IL-6、血糖、乳酸、PRISM III评分、PICS评分、严重脓毒症及休克和MODS ≥ 3 个在非CLS组和CLS组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);严重脓毒症及休克和PRISM III评分为脓毒症患儿发生CLS的独立危险因素。**结论** 脓毒症患儿病情越严重,PRISM III评分越高,发生CLS的比例越高。故对于严重脓毒症和PRISM III评分越高的患儿,早期监测感染标志物及血糖等相关结果,可能有助于早期识别CLS及积极干预,降低儿童脓毒症合并CLS的病死率。

[中国当代儿科杂志,2013,15(3):219-222]

[关键词] 脓毒症;毛细血管渗漏综合征;危险因素;儿童

Clinical risk factors for capillary leak syndrome in children with sepsis

LONG Cai-Xia, ZHU Zhi-Yao, XU Zhi-Yue, FAN Jiang-Hua, LIU Mei-Hua. Emergency Center, Children's Hospital of Hunan Province, Changsha 410007, China (Email: lcx0921@sina.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical features of capillary leak syndrome (CLS) in children with sepsis, and to analyze its risk factors. **Methods** Clinical data of 384 children with sepsis was studied retrospectively. They included 304 cases of general sepsis, 54 cases of severe sepsis and 26 cases of septic shock, and were divided into non-CLS ($n = 356$) and CLS groups ($n = 28$). Univariate analysis was performed for each of the following variables: sex, age, malnutrition, anemia, coagulation disorders, white blood cell count, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL)-1, IL-6, blood glucose, lactic acid, Pediatric Risk of Mortality (PRISM) III score, pediatric critical illness score (PICS), severe sepsis and number of failed organs ≥ 3 . The statistically significant variables (as independent variables) were subjected to multivariate logistic regression analysis. **Results** The incidence rate of CLS in children with septic shock, severe sepsis and general sepsis were 42.3%, 20.1% and 1.3%, respectively, with significant differences among them ($P < 0.01$). There were significant differences in anemia, coagulation disorders, CRP, PCT > 2 ng/mL, TNF, IL-1, IL-6, blood glucose, lactic acid, PRISM III score, PICS and number of failed organs ≥ 3 between the non-CLS and CLS groups ($P < 0.05$). Severe sepsis/shock and PRISM III score were the independent risk factors for CLS in children with sepsis. **Conclusions** The severity of sepsis and PRISM III score are positively correlated with the incidence of CLS in children with sepsis. Early monitoring of such factors as infection markers and blood glucose in children with severe sepsis and high PRISM III score may contribute to early diagnosis and effective intervention, thus reducing the mortality from CLS in children with sepsis. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(3):219-222]

Key words: Sepsis; Capillary leak syndrome; Risk factor; Child

毛细血管渗漏综合征(capillary leak syndrome, CLS)是由于毛细血管内皮细胞损伤,血管通透性增

加而引起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、周身水肿、多浆膜腔积

液等临床表现的综合征^[1]。CLS 的发生有明确的诱因,引起 CLS 的病因有多种,临床上最常见的为脓毒症性休克、严重创伤、成人呼吸窘迫综合征、体外循环、急性肺损伤、重症急性胰腺炎等。引起儿童 CLS 的原因最常见于脓毒症性休克、多器官功能衰竭(MODS)、IL-2 治疗和心脏手术。在 PICU 中,发生 CLS 大多数系脓毒症所致。脓毒症是机体对病原体感染的一种全身性炎症反应,反映机体内一系列病理生理改变,进一步发展可导致脓毒症性休克和多器官功能障碍综合征,是世界范围内造成婴儿和儿童死亡的最常见原因之一。脓毒症合并 CLS 的患儿如果能早期诊断对于降低脓毒症的死亡率有一定作用,因此本研究对我院 PICU 中脓毒症合并 CLS 的患儿临床特点及可能的危险因素进行分析,以期提高脓毒症患儿的预后,降低死亡率。

1 方法

1.1 临床资料

收集 2011 年 4 月至 2012 年 3 月于我院 PICU 住院的脓毒症患儿 384 例的临床资料,其中男 248 例,女 136 例,年龄最小为 30 d,最大为 16 岁,均符合脓毒症诊断标准^[2]。根据中华医学会儿科学分会急救学组 2006 年制定的儿科感染性休克(脓毒症性休克)诊疗推荐方案^[2],将所有患儿分为一般脓毒症组(304 例)、严重脓毒症组(54 例)和脓毒症性休克组(26 例)。

根据是否合并 CLS,将 384 例脓毒症患儿分为非 CLS 组(356 例),其中男 233 例,女 123 例,年龄最小为 30 d,最大为 16 岁;CLS 组(28 例),其中男 15 例,女 13 例,年龄最小为 30 d,最大为 9 岁 6 个月。合并 CLS 患儿的纳入标准为^[3]:(1)原发病无法解释的血压下降大于同年龄组 10 mm Hg;(2)全身水肿,伴有胸腔或腹腔积液或心包积液;(3)氧合指数小于 300;(4)胸片提示肺间质呈渗出性改变;(5)血清白蛋白 <30 g/L;(6)红细胞压积与入院时相比无明显下降。排除标准:(1)原发肾脏疾病、肝脏疾病、遗传代谢疾病及心脏术后发生感染的病例;(2)入院前已经使用白蛋白及血液制品的病例。

1.2 方法

分析 CLS 患儿的临床特点,并将两组患儿的性别、年龄、营养不良发生率、贫血、凝血功能障碍、白细胞计数、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子(TNF)、IL-1、IL-6、血糖、乳酸、死亡危险因素评分(PRISM III)、小儿危重症评分(PICS)、严

重脓毒症及休克、MODS 等因素进行单因素分析,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,最终得出与 CLS 发生密切相关的

1.3 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。危险因素分析采用单因素分析和 logistic 多因素分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CLS 患儿的临床特点

发生 CLS 的 28 例患儿中,<1 岁为 22 例,≥1 岁为 6 例。原发病包括消化系统疾病(5 例),呼吸系统疾病(10 例),神经系统疾病(8 例),其他(5 例)。发生在病程 3 d 以内有 8 例,发生在病程 1 周有 11 例,超过 1 周以上为 9 例。28 例患儿中,白蛋白均值为 26 ± 3 g/L,氧合指数为 207 ± 34,且均有明显低氧血症,其中有 15 例给予机械通气;所有患儿均有明显水肿,其中腹腔积液 14 例,胸腔积液 16 例,心包积液 4 例;胸片均提示有间质性渗出。28 例患儿中,治愈 12 例(43%),死亡 16 例(57%)。

2.2 不同程度脓毒症患儿 CLS 发生率的比较

脓毒症性休克、严重脓毒症和一般脓毒症组患儿 CLS 发生率分别为 42.3%、20.1% 及 1.3%,不同程度脓毒症患儿 CLS 发生率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 85.717, P < 0.001$),其中脓毒症性休克组 CLS 发生率高于严重脓毒症及一般脓毒症组(*P* < 0.05),严重脓毒症组 CLS 发生率高于一般脓毒症组(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 不同严重程度脓毒症患儿发生 CLS 的情况
[例(%)]

组别	例数	CLS
一般脓毒症	304	4(1.3)
严重脓毒症	54	13(20.1) ^a
脓毒症性休克	26	11(42.3) ^{a,b}
χ^2 值		85.717
<i>P</i> 值		<0.001

a: 与一般脓毒症组比较, *P* < 0.05; b: 与严重脓毒症组比较, *P* < 0.05

2.3 脓毒症患儿发生 CLS 的单因素分析

以性别、年龄、是否贫血、是否营养不良、是否

凝血功能障碍、WBC计数、CRP、PCT > 2 ng/mL、TNF、IL-1、IL-6、血糖、乳酸、PRISM III评分、PICS评分、严重脓毒症及休克、MODS ≥ 3 个为单因素变量进行分析,结果显示贫血、凝血功能障碍、CRP、PCT > 2 ng/mL、TNF、IL-1、IL-6、血糖、乳酸、PRISM III评分、PICS评分、严重脓毒症及休克、MODS ≥ 3 个等因素在非 CLS 和 CLS 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 脓毒症患者发生CLS的单因素分析

变量	[例(%)或 $\bar{x} \pm s$]		$t/(\chi^2)$ 值	P值
	非CLS组 (n=356)	CLS组 (n=28)		
性别				
男	233(65.4)	16(57.1)	(1.10)	0.102
女	123(34.6)	12(42.9)		
年龄				
<1岁	216(60.7)	22(78.6)	(3.51)	0.060
≥1岁	140(39.3)	6(21.4)		
贫血	196(55.1)	23(82.1)	(7.77)	0.005
营养不良	31(8.7)	3(10.7)	(0.13)	0.859
凝血功能障碍	46(13.0)	12(42.9)	(11.35)	<0.001
WBC	14.3 ± 2.1	15.6 ± 3.1	0.61	0.426
CRP	20 ± 4	42 ± 5	3.29	0.003
PCT > 2 ng/mL	72(20.2)	20(71.4)	(11.20)	<0.001
TNF (pg/mL)	16 ± 6	33 ± 6	2.78	0.018
IL-1 (pg/mL)	90 ± 33	136 ± 56	2.03	0.013
IL-6 (pg/mL)	53 ± 28	106 ± 35	2.84	0.019
血糖 ≥ 6.67 mmol/L	95(26.8)	18(64.3)	(10.23)	<0.001
乳酸 (mmol/L)	1.1 ± 0.4	3.6 ± 1.0	2.63	0.016
PRISM III	6.3 ± 1.1	8.4 ± 1.4	2.98	0.002
PICS	82 ± 7	72 ± 6	3.69	0.003
严重脓毒症及休克	56(15.7)	24(85.6)	(15.24)	<0.001
MODS ≥ 3 个	65(18.2)	22(78.6)	(12.63)	<0.001

2.4 脓毒症患者发生CLS的多因素分析

将经单因素分析有统计学意义的各项指标进行多因素 logistic 回归分析,结果显示严重脓毒症及休克和 PRISM III 评分为脓毒症患者发生CLS的独立危险因素。

表3 脓毒症患者发生CLS的多因素 logistic 回归分析

项目	β	Wald χ^2	P值	OR值	95% CI
常数	2.376	4.462	0.026	-	-
严重脓毒症及休克	2.196	4.16	0.039	8.16	1.20 ~ 19.86
PRISM III 评分	0.186	4.482	0.032	1.20	1.02 ~ 14.24

3 讨论

CLS这一概念早在1960年由Clarkson等^[3]提出,特征为难以解释的毛细血管高渗状态,液体和蛋

白质从血管内渗漏到间隙组织,从而出现全身广泛的水肿、低血容量休克、低蛋白血症、急性肾缺血、组织器官严重水肿等临床表现,病死率较高。在PICU中,发生CLS大多数系脓毒症所致^[4],多见于婴幼儿,在世界范围内该类患者群体的发病率为4% ~ 37%^[5]。本研究中脓毒症患者CLS的发生率为7.3%,病死率可达57%,与报道一致^[5]。CLS多发生在1岁以内的婴幼儿^[5],但是本研究发现年龄因素在非CLS组和CLS组间比较差异无统计学意义,可能与本研究选取的研究对象均为脓毒症患者,且CLS病例数少有关。早期诊断CLS均依靠临床诊断^[6],本研究分析CLS病例特点发现,白蛋白水平与氧和指数明显降低,多数病例均给予呼吸机机械通气治疗,均有水肿及浆膜腔积液,提示该种渗漏发生为全身性,特别是在外周及肺部渗漏最为明显,故监测脓毒症患者的血气分析及白蛋白水平,可能对于早期发现CLS有一定的帮助。

脓毒症是机体对病原体感染的一种全身性炎症反应,反映机体内一系列病理生理改变,进一步发展可导致脓毒性休克和MODS,是世界范围内造成婴幼儿和儿童死亡的最常见的原因之一。本研究发现不同程度的脓毒症患者CLS的发生率不同,脓毒性休克、严重脓毒症和一般脓毒症组发生率分别为42.3%、20.1%及1.3%,差异有统计学意义,其中脓毒性休克患者发生CLS的比例最高,可能与脓毒性休克的微循环损伤严重,特别是内皮细胞损伤严重有关,它是CLS的核心因素^[7]。严重脓毒症患者发生CLS的比例也很高,明显高于一般脓毒症组,提示脓毒症越严重,发生CLS的可能性越大,所以对于严重脓毒症患者,更需要警惕CLS的发生。

本研究发现贫血、凝血功能障碍、CRP、PCT > 2 ng/mL、TNF、IL-1、IL-6、血糖、乳酸、PRISM III评分、PICS评分、严重脓毒症及休克和MODS ≥ 3 个等因素在非CLS组和CLS组间比较差异有统计学意义。CLS组患者贫血及凝血功能障碍发生率均明显增高,CLS组感染标准物如CRP、PCT > 2 ng/mL、TNF、IL-1、IL-6升高,这与感染等因素均可使单核巨噬细胞系统激活而释放TNF、IL-1、IL-6、血小板活化因子、磷脂酶A等促炎性细胞因子,形成瀑布效应并介导免疫反应参与,引起全身炎症反应综合征(SIRS)有关;同时肺内出现不同程度的渗出导致急性肺损伤,出现低氧血症,组织缺氧进一步加重,形成恶性循环,进一步加重CLS^[7]。脓毒症患者常常出现血糖升高,非CLS组发生应激性高血糖的比例为26.8%,CLS组应激性高血糖比例达64.3%,持续的

血糖升高可以加重炎症反应,继而发生 CLS^[8]。故脓毒症患儿应该更积极地控制血糖,减少因血糖升高加重 CLS 的发生。本研究结果显示受累器官衰竭数目越多,PICS 越低,PRISM III 评分越高,发生 CLS 可能性更大,故对于严重脓毒症患儿,PRISM III 评分高的患儿,更应该警惕 CLS 的发生。

本研究发现严重脓毒症及休克、PRISM III 评分是发生 CLS 的独立危险因素。故对于严重脓毒症患儿,PRISM III 越高,病情越严重,早期监测感染标志物及血糖等相关结果,可能有助于早期识别 CLS 及积极干预,改善儿童脓毒症合并 CLS 的病死率及抢救成功率。

[参 考 文 献]

[1] Tian J, Lin X, Guan R, Xu JG. The effects of hydroxyethyl starch on lung capillary permeability in endotoxic rats and possible mech-

anisms[J]. Anesth Analg, 2004, 98(3): 768-774.
[2] 中华医学会儿科学分会急救学组,中华医学会急诊分会儿科组《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿科感染性休克(脓毒性休克)诊疗推荐方案[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(8): 596-598.
[3] Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckey EH. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability[J]. Am J Med, 1960, 29: 193-216.
[4] Marx G. Fluid therapy in sepsis with capillary leakage[J]. Eur J Anaesthesiol, 2003, 20(6): 429-442.
[5] Zhang S, Wang S, Li Q, Yao S, Zeng B, Ziegelstein RC, et al. Capillary leak syndrome in children with C4A-deficiency undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a double-blind, randomised controlled study[J]. Lancet, 2005, 366(9485): 556-562.
[6] 田卓民, 金涛, 何慧英, 刘学花, 李大祥. 危重患者毛细血管渗漏综合征[J]. 中国急救医学, 2005, 25(5): 333-334.
[7] Mandava S, Kolobov T, Vitale G, Foti G, Aprigliano M, Jones M, et al. Lethal systemic capillary leak syndrome associated with severe ventilator-induced lung injury: an experimental study[J]. Crit Care Med, 2003, 31(3): 885-892.
[8] 中华医学会儿科学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(4): 343-349.

(本文编辑:万静)

· 消息 ·

2013“心心相系”心血管高级研修班招生简章

为贯彻实施国家关于“开展先天性心脏病医疗保障试点”的新农合战略,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心秉承医院“培训-培训者”理念,特设立“心心相系-心血管高级研修班”,从而使得现代医学技术能更快、更广泛地辐射广大边远地区,为更多的先心病患儿提供优质的医疗服务。

招生要求:

进修医师:曾有我院心胸外科专业进修经历者优先考虑。

心胸外科——三级医院,本科及以上学历,主治医师,45岁以下,从事心胸外科专业工作5年以上。

术后监护——三级医院,本科及以上学历,主治医师,45岁以下,从事心胸外科或重症监护专业工作5年以上。

体外循环——三级医院,本科及以上学历,40岁以下,从事医师工作3年以上。研究生学历者,上述条件可酌情放宽。

进修护士:三级医院,大专及以上学历,从事心血管护理专业工作3年以上。曾有我院心胸外科专业进修经历者优先考虑。

培训科目:①心胸外科医生:手术、体外循环、术后监护;②心胸外科护士:术后护理

培训时间:2013年8月至2014年7月(一年)

奖学金:一旦被录取,均属获得奖学金者,将享有免收进修费、住宿费并给予生活津贴(医生10000元/年,护士8000元/年)。

报名办法:请报名者将个人简历、申请表、一位正高级职称医师推荐信、盖有单位公章的介绍信于2013年5月1日前寄联系人。2013年6月中旬举行面试(面试地点及时间另行通知)

联系地址:上海东方路1678号(200127)上海儿童医学中心科教部

电 话:021-38626161×83082/83181 传真:021-50904612。申请表可从医院网站下载:www.scmc.com.cn

联 系 人:陆老师/王老师

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心

2013年3月