

专家讲座

新生儿毛细血管渗漏综合征

农绍汉

(广东省人民医院 / 广东省医学科学院新生儿科, 广东 广州 510080)

[摘要] 新生儿毛细血管渗漏综合征是一种有明确病因或诱因, 以低血压、血液浓缩、低蛋白血症和全身水肿为主要表现的临床综合征, 病情危重, 容易发生多器官功能衰竭, 甚至死亡。但对其诊断及治疗仍存在很大争议。该文对近年来新生儿毛细血管渗漏综合征的诊断与治疗进展进行总结, 以期提高临床医生对该病的诊治水平。
[中国当代儿科杂志, 2020, 22(10): 1056-1060]

[关键词] 毛细血管渗漏综合征; 诊断; 治疗; 新生儿

Neonatal capillary leak syndrome

NONG Shao-Han. Department of Neonatology, Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Science, Guangzhou 510080, China (Email: nongsh98@hotmail.com)

Abstract: Neonatal capillary leak syndrome is a clinical syndrome with definite etiology or predisposing factors and has the manifestations of hypotension, hemoconcentration, hypoproteinemia, and systemic edema. This disease often has critical conditions and may lead to multiple organ failure and even death. There are still controversies over the diagnosis and treatment of this disease. This article summarizes the recent advances in the diagnosis and treatment of neonatal capillary leak syndrome, in order to improve the diagnosis and treatment of this disease among clinicians.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(10): 1056-1060]

Key words: Capillary leak syndrome; Diagnosis; Treatment; Neonate

新生儿毛细血管渗漏综合征 (capillary leak syndrome, CLS) 是一种有明确病因或诱因, 以血压下降、低蛋白血症、血液浓缩和以下坠部位凹陷性水肿为主的全身水肿为主要表现的临床综合征; 病情重而复杂, 进展快, 可快速导致多器官功能衰竭, 甚至死亡^[1]。然而临床医生对本病的认识仍不足, 很多概念仍模糊不清, 为此, 本文就新生儿 CLS 的诊治问题作一讲座, 以期提高临床医生对本病的诊治水平。

1 病因

重症感染、脓毒血症、重度窒息与缺氧缺血性脑病, 以及急性肺损伤或呼吸窘迫综合征是新生儿 CLS 的常见原因^[1]。有人认为败血症和机械通气时间 >7 d 是 CLS 的独立危险因素^[1-2]。对先

天性心脏病患儿来说, 体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 术后 CLS 较为常见, 一般认为 CPB 时间、心脏病类型、年龄及 CPB 温度是 CLS 发生的独立危险因素, 其中 CPB 时间是最重要的危险因素^[3-4]; 而对感染相关性 CLS 来说, 严重感染、低体温及肺部损伤等是独立危险因素, 高血糖是可能的危险因素^[5]。

2 发病机制

各种病因, 如严重感染、急性呼吸窘迫综合征等, 诱导内毒素产生和释放, 或直接激活单核巨噬细胞系统^[1], 释放炎症细胞因子, 激活多形核白细胞和内皮细胞等效应细胞, 引起毛细血管内皮细胞广泛损伤, 导致全身炎症反应综合征^[6-7], 以及病理生理结构改变 (内皮细胞萎缩、凋亡);

[收稿日期] 2020-04-07; **[接受日期]** 2020-08-12

[作者简介] 农绍汉, 男, 硕士, 主任医师。Email: nongsh98@hotmail.com。

而细胞间结构疏松化,血管通透性增加,内毒素、氧自由基和血小板在血管壁上聚集,进一步加重毛细血管内皮细胞的损伤,毛细血管静水压急剧增加,血浆胶体渗透压降低,淋巴回流受阻,导致全身水肿^[8-9]。轻者,仅见小分子量物质外渗,水和电解质进入组织间隙;严重者,白蛋白等大分子物质渗漏到组织间隙,胶体渗透压升高,水分进一步外渗,引起以下坠部位凹陷性水肿为主的全身性严重水肿和血容量急剧下降,各系统组织缺血缺氧进一步恶化,加速多器官功能衰竭,甚至死亡。

3 临床表现

3.1 前驱症状

前驱症状包括:精神萎靡、虚弱、肌肉疼痛、腹痛等,一般持续1~2 d。

3.2 典型表现

典型表现为三联征伴血液浓缩相关表现。三联征包括低血容量性低血压、低蛋白血症和以下坠部位凹陷性水肿为主的全身水肿^[2,10]。

3.3 具体表现

具体表现为血压下降、体液潴留、体重增加、肺水肿、腹水、低白蛋白血症^[11],以及多器官功能障碍与衰竭。

4 临床分期

4.1 毛细血管渗漏前期

此期主要指脓毒性休克早期,主要表现为有效血容量不足、低血压、血液浓缩(肢冷、渴感、少尿),若不及时快速、大量补充血容量,数小时内即可进入毛细血管渗漏期^[1,12]。

4.2 毛细血管渗漏期(强制性血管外液体扣押期)

此期患儿血管内小分子与大分子物质均明显外漏至组织间隙,病情进一步恶化,血容量急剧减少,出现严重低血压、弥漫性全身水肿、内脏器官积液。此时血常规及生化检查可见血红蛋白(Hb)和红细胞压积(Hct)升高,或伴白细胞计数(WBC)同时升高,血清白蛋白浓度降低^[1,12];极端情况下,血管内容量反见增加。持续时间约1~4 d。

4.3 毛细血管恢复期(血管再充盈期)

此期血管通透性改善,大分子物质及血浆等胶体物质回流至血管内,血容量逐渐恢复。此时若继续大量补液,反而会加重病情,是死亡的主要原因^[1,12]。

5 诊断与鉴别诊断

5.1 疑诊

患儿出现低血压/休克、低血容量,并合并水肿时为疑诊CLS病例^[1,12]。现有国内文献报道的病例多为疑诊病例。

5.2 临床诊断

符合以下4个条件者为CLS临床诊断^[12-14]:

(1)有明确的病因或诱因;(2)同时出现以下坠部位凹陷性水肿为主的全身水肿、低血容量性低血压、中心静脉压(CVP)降低、尿少或无尿等临床表现;(3)实验室检查见血清白蛋白浓度降低及Hb与Hct升高;(4)补液试验阳性:输注小分子晶体液后水肿加重。

5.3 确诊

在符合临床诊断的4个前提条件基础上,同时出现细胞外液菊粉分布试验阳性及生物电阻抗分析异常,胶体渗透压异常,为CLS确诊病例^[12-14]。细胞外液菊粉分布试验复杂而昂贵,很少应用。

5.4 鉴别诊断

新生儿CLS需与急性肾功能衰竭(少尿型)、Clarkson综合征、遗传性血管性水肿及新生儿硬肿症鉴别。

Clarkson综合征也是一组临床综合征,与CLS极为相似,表现为低血压、低蛋白血症、全身性水肿及血液浓缩,但其没有明显的病因或诱因,多伴有血清异型球蛋白水平异常增高;可反复发作,病死率较高^[15-16]。Clarkson综合征与CLS的鉴别要点见表1^[1,13]。

遗传性血管性水肿为由C1酯酶抑制剂(C1-esterase inhibitor)缺陷引起的先天性常染色体显性遗传病,也可以引起全身性水肿,但水肿多位于皮下组织疏松部位,严重者可出现呼吸道和胃肠道水肿;一般不发生全身性水肿,血压正常;可使用活性减低的雄激素控制及预防复发^[17]。

表 1 Clarkson 综合征与 CLS 的鉴别

项目	Clarkson 综合征	CLS
病因或诱因	不明确	明确
发作次数	反复发作，静止期从 4 d 至 12 个月不等	一般仅 1 次
异常 γ 球蛋白血症	持续异常	一般无
家族史	有	一般无
转归	少数可进展为多发性骨髓瘤	随原发疾病好转可完全逆转 原发疾病治愈后不再发作

6 治疗

治疗措施原则上包括原发病治疗、液体治疗和心肺支持。

6.1 原发病治疗

原发病治疗是根本治疗措施。一般根据病因采用综合治疗。

6.2 液体治疗

液体治疗是治疗的重要措施，而 CLS 渗漏期诊断后的第 1 小时称为“黄金 1 小时”，需要尽量在这 1 h 内恢复正常血容量，改善循环功能，纠正组织低灌注和缺氧^[1,18]。

6.2.1 液体选择 补液种类包括血液制品（如血细胞、血浆和血浆蛋白成分）、晶体液（如 0.9% 氯化钠溶液、乳酸林格液）和血浆代用品（如羟乙基淀粉、右旋糖酐和明胶制剂）等^[19]。血液制品多用于提高 Hb 水平及纠正凝血功能障碍时。由于对 CLS 患儿应用大量晶体液扩容时可引起血浆蛋白稀释，血浆胶体渗透压下降，组织水肿加剧，故一般不使用晶体液作为首选扩容液体。羟乙基淀粉，尤其是分子量较小的 6% 羟乙基淀粉，对肾功能几乎无不良影响^[4]。羟乙基淀粉可有效扩容，提高血管内胶体渗透压，补充细胞外液电解质及碱储备，维持有效肾灌注，降低少尿或无尿的风险，减少炎症介质释放，减轻炎症反应，减少内皮损伤，同时对通透性已增加的毛细血管进行堵漏，降低血浆黏稠度，以及改善组织供氧^[14,19]。其用量为 20~35 mL/(kg·d)，分 1~2 次输注；半衰期 >12 h。

既往在纠正患儿低血压和休克时一般会选择晶体液、白蛋白及血浆来快速输注，但在大量输入后常导致患者全身组织水肿和体重增加，存活率降低。Caironi 等^[20]研究发现，对严重脓毒症患者，尽管复苏时使用白蛋白扩容与单纯使用晶体液扩容相比，其第 28 天和第 90 天存活率并没有提高，

但考虑到白蛋白同时存在的其他作用，如体内生物活性分子运输载体、药物结合剂、抗血小板聚集及拮抗氧化应激生理作用等，有人建议在进行治疗病因治疗的同时扩容，因此在对 CLS 进行液体治疗时不应单纯采用晶体液或血液制品扩容，而应同时适当使用胶体液扩容，可选择适当比例的晶体液和胶体液^[21]。

6.2.2 补液量估算 补液的目的在于尽快恢复组织器官的有效血流灌注而不过多干扰机体的代偿机制和内环境。补液量一般根据患儿精神状态、血压、尿量、肺毛细血管楔压及心脏指数等进行估算。

精神状态是脑组织血流灌注和全身状况的反应，若循环血量已纠正，则患儿神志清楚，有自主活动和觅食意愿；但若血流灌注不良，则患儿表情淡漠、烦躁、拒食或嗜睡等。血压是最常用的指标，包括收缩压、舒张压和脉压差，条件允许时可同时监测 CVP。CVP 与右心室充盈和排空程度相关，与血容量相关性不大，但可更早地反映全身血容量及功能状况。在液体不足期间进行液体复苏，CVP 无明显变化，但若液体已过多，CVP 则升高，平均动脉压（MAP）与 CVP 的差值减少；若尿量 > 1.5~3 mL/(kg·h)，一般认为休克已基本纠正。肺毛细血管楔压可反映肺静脉、左心房和左心室的功能状态，正常值为 6~15 mm Hg（1 mm Hg=0.133 kPa）。血容量不足时肺毛细血管楔压降低，相反，输液量过多时，肺毛细血管楔压升高。心脏指数正常值为 2.5~3.5 L/(min·m²)，单一数据评估意义不大，一般需结合动脉血气分析，包括中心静脉氧饱和度、碱缺失、氧输送指数、氧消耗指数、胃黏膜内 pH 值及乳酸值等进行综合评估。

其他指标，如补液试验，液体 10~20 mL/kg 快速扩容后，评估患儿对容量负荷是否有反应，

如心输出量、每搏量、外周血管阻力及心肌收缩力水平有否改善,若患儿出现新的肺部啰音、呼吸做功增加、低氧血症加重、肝脏进一步增大或MAP与CVP的差值减小,则提示液体已超载;而患儿体重、心率、血钠/尿钠变化及毛细血管充盈试验等亦有一定的参考意义。

6.2.3 补液时机 毛细血管损伤的最佳修复时间约为48~72 h^[4,6,15],故扩容宜早期、适量及分期治疗。

毛细血管渗漏前期的治疗与渗漏期相似。渗漏期为关键时期,应在严密监测下进行液体复苏,采取在维持有效灌注前提下的“允许性低前负荷”策略^[1,22],一般不使用利尿剂利尿。根据病因进行液体选择,可考虑序贯补液方法,即控制原发病、改善毛细血管通透性[乌司他丁或激素;乌司他丁的建议剂量是0.5~1.0万U/(kg·d)]^[22]。然后选择适当比例的晶体液和胶体液扩容,必要时才适当使用呋塞米利尿。当患儿进入恢复期后可在维持有效血容量的基础上,适当限制入水量,或适当使用利尿剂,减轻器官水肿。

6.2.4 补液速度 强调“黄金1小时”,尽量在渗漏期1 h内恢复并维持有效血容量。根据病因的不同,每组液体为10~20 mL/kg,在15~20 min (≥ 5 min)内输注完成,根据治疗反应适当调整。初始液体复苏(头1 h)常需40~60 mL/kg,甚至200 mL/kg^[1,18-19],但在机械通气或急性/慢性贫血性休克时输液速度需适当减慢。快速扩容的相对禁忌证包括肝脏增大、心影增大、肺部啰音、急性/慢性溶血性贫血,以及因液体过多而引起的CVP增高。

在早期快速补液及生命体征与氧合稳定后,即可进入继续和维持补液阶段。(1)继续补液:液体选择1/2~2/3张液体,在基础补液速度的基础上上调5~10 mL/(kg·h),一般持续时间为6~8 h;(2)维持补液:选择1/3张液体,在基础补液速度的基础上上调1~4 mL/(kg·h),一般持续时间 ≥ 24 h。具体补液量及补液速度参照文献:第1个10 kg体重按4 mL/(kg·h),第2个10 kg体重按2 mL/(kg·h),其后的体重按1 mL/(kg·h)的速度补给^[19]。液体选择及补液速度需根据血压、血气及电解质等作适当调整。

6.3 心肺支持治疗

初步纠酸扩容后,即可适当使用正性肌力药物和血管活性药物及呼吸支持。

6.4 其他治疗

必要时采用体外膜肺氧合、持续肾脏替代治疗等治疗方法。

6.5 治疗期间的监测

治疗期间的监测指标包括:精神状态、皮肤温度与色泽、毛细血管再充盈时间、血压、休克指数(脉率/收缩压比值)、尿量、动脉血气分析、血压、血乳酸水平;有条件者可同时进行CVP、肺毛细血管楔压和心脏指数的监测。

综上所述,CLS抢救成功与否,液体治疗非常重要,在排除其他原因所致低血容量休克后,严密监测血流动力学,快速扩容,选择适当比例的晶体液和胶体液,同时提高血液胶体渗透压及CVP;待血压稳定后,逐渐减少胶体液输注,直至渗漏减轻;再适当补充葡萄糖溶液和电解质溶液,维持水、电解质和酸碱平衡,恢复有效血容量,保证血流动力学稳定和灌注正常。如经上述积极治疗而效果仍不佳时,需注意潜在疾病,如心包积液、气胸、继续失血、肾上腺皮质功能减退症、甲状腺功能减退症、先天性代谢性疾病和先天性心脏病等。

利益冲突声明:作者声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management[J]. *Kidney Int*, 2017, 92(1): 37-46.
- [2] Moynihan GV, Teo PC, Lee FJ, et al. Capillary leak syndrome with tamponade[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2019, 47(3): 305-306.
- [3] Kerling A, Toka O, Rüffer A, et al. First experience with tolvaptan for the treatment of neonates and infants with capillary leak syndrome after cardiac surgery[J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1): 57.
- [4] Kubicki R, Grohmann J, Siepe M, et al. Early prediction of capillary leak syndrome in infants after cardiopulmonary bypass[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 44(2): 275-281.
- [5] Esper SA, Subramaniam K, Tanaka KA. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current strategies for the prevention and treatment of anemia, coagulopathy, and organ

- dysfunction[J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 18(2): 161-176.
- [6] Darvishi B, Farahmand L, Jalili N, et al. Probable mechanisms involved in immunotoxin mediated capillary leak syndrome (CLS) and recently developed countering strategies[J]. *Curr Mol Med*, 2018, 18(5): 335-342.
- [7] Ramirez-Sandoval JC, Varela-Jimenez R, Morales-Buenrostro LE. Capillary leak syndrome as a complication of antibody-mediated rejection treatment: a case report[J]. *CEN Case Rep*, 2018, 7(1): 110-113.
- [8] Miyamoto T, Ozaki S, Inui A, et al. C1 esterase inhibitor in pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass plays a vital role in activation of the complement system[J]. *Heart Vessels*, 2020, 35(1): 46-51.
- [9] Siddall E, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: a cytokine and catecholamine storm?[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(5): 1009-1011.
- [10] Raith EP, Ihle JF, Jamieson J, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome presenting as septic shock: a case report[J]. *Heart Lung*, 2018, 47(4): 425-428.
- [11] 代冬梅, 唐坤, 许汪斌, 等. 系统性毛细血管渗漏综合征病程中血细胞比容与血浆白蛋白差值的变化: 系统评价分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(10): 920-924.
- [12] Baloch NU, Bikak M, Rehman A, et al. Recognition and management of idiopathic systemic capillary leak syndrome: an evidence-based review[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018, 16(5): 331-340.
- [13] Bozzini MA, Milani GP, Bianchetti MG, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson syndrome) in childhood: systematic literature review[J]. *Eur J Pediatr*, 2018, 177(8): 1149-1154.
- [14] Arnemann PH, Hessler M, Kampmeier T, et al. Resuscitation with hydroxyethyl starch maintains hemodynamic coherence in ovine hemorrhagic shock[J]. *Anesthesiology*, 2020, 132(1): 131-139.
- [15] Eo TS, Chun KJ, Hong SJ, et al. Clinical presentation, management, and prognostic factors of idiopathic systemic capillary leak syndrome: a systematic review[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(2): 609-618.
- [16] Druey KM, Parikh SM. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease)[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(3): 663-670.
- [17] Marceau F, Bachelard H, Rivard GÉ, et al. Increased fibrinolysis-induced bradykinin formation in hereditary angioedema confirmed using stored plasma and biotechnological inhibitors[J]. *BMC Res Notes*, 2019, 12(1): 291.
- [18] Kulihova K, Prochazkova M, Semberova J, et al. Fatal primary capillary leak syndrome in a late preterm newborn[J]. *Indian J Pediatr*, 2016, 83(10): 1197-1199.
- [19] Carcillo JA. Intravenous fluid choices in critically ill children[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20(4): 396-401.
- [20] Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1412-1421.
- [21] Pineton de Chambrun M, Gousseff M, Mauhin W, et al. Intravenous immunoglobulins improve survival in monoclonal gammopathy-associated systemic capillary-leak syndrome[J]. *Am J Med*, 2017, 130(10): 1219.e19-1219.e27.
- [22] Xu Q, Yan Q, Chen S. Use of ulinastatin was associated with reduced mortality in critically ill patients with sepsis[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(5): 1911-1918.

(本文编辑: 邓芳明)