

新生儿毛细血管渗漏综合征危险因素分析

马丽霞 潘惠妮 李 慎 宿 军 马海燕

(珠海市第二人民医院 新生儿科 广东 珠海 519090)

摘要 目的:了解新生儿发生毛细血管渗漏综合征(CLS)的相关危险因素。方法:对620例新生儿进行回顾性分析,采用Logistic回归模型分析毛细血管渗漏综合征发生的危险因素。结果:620例新生儿中有168例诊断为CLS,单因素分析显示严重感染、呼吸窘迫综合征、早产、重度窒息、发病前低体温对新生儿CLS的发生有影响($P<0.05$)。经多元Logistic回归分析显示严重感染、呼吸窘迫综合征、早产是发生CLS的独立危险因素($P<0.05$)。结论:严重感染、呼吸窘迫综合征、早产是发生CLS的独立危险因素。

关键词 毛细血管渗漏综合征 新生儿 危险因素

中图分类号:R722 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)21-4069-03

Analysis of Risk Factors of Capillary Leak Syndrome in Neonates

MA Li-xia, PAN Hui-ni, LI Shen, SU Jun, MA Hai-yan

(Department of Neonate, Second People Hospital of Zhuhai, China 519090)

ABSTRACT Objective: To study risk factors of capillary leak syndrome (CLS) in neonates. **Methods:** 620 neonates were reviewed, analysed the risk factors of capillary leak syndrome by Logistic regression models. **Results:** There were 168 neonates diagnosed capillary leak syndrome in 620 neonates, Single factor analysis showed that severe sepsis, respiratory distress syndrome, abortion, severe asphyxia, hypothermia were factors of CLS ($P<0.05$), Logistic regression analysis, showed that severe sepsis, respiratory distress syndrome(RDS), abortion were the independence risk factors of CLS ($P<0.05$). **Conclusion:** Severe infection, respiratory distress syndrome, preterm were the independence risk factors of CLS.

Key words: Capillary leak syndrome; Neonate; Risk factors

Chinese Library Classification(CLC): R722 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)21-4069-03

毛细血管渗漏综合征(capillary leak syndrome, CLS)是指由于毛细血管内皮细胞损伤,血管通透性增加而引起的大量血浆小分子蛋白渗漏到组织间隙,从而出现低蛋白血症、低血容量性休克、急性肾缺血等临床表现的一组综合征^[1],是系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的一种严重并发症,临床上多表现为全身皮肤和粘膜的进行性水肿、胸腔和腹腔大量渗液、少尿、低血压、低氧血症和低蛋白血症等,可累及全身多个脏器,病死率较高。体外循环及妊娠均可引发此病,该病在新生儿病房也常有发生,其发病机制尚不明确,为探讨新生儿CLS发生的相关危险因素,对其发病机制及预防有进一步的认识,本文对168例CLS患儿病例进行回顾性分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾分析2010年03月~2011年3月在本院住院的新生儿620例,其中男性312例,女性308例,年龄为1~27天,平均年龄(8.0 ± 4.86)天,体重1.56~4.4kg,平均(2.966 ± 1.92)kg,胎龄31~41周,平均(37 ± 5.68)周。

1.2 研究方法

1.2.1 自行设计患者信息表 包括年龄、性别、体重、是否早产、

有无先天性心脏病、有无严重感染、呼吸窘迫综合征、重度窒息、低体温等9个可能与CLS发病相关的因素。

1.2.2 诊断方法 CLS的方法为输入白蛋白后测定细胞外液菊粉分布容量和进行生物电阻抗分析,观察胶体渗透浓度的改变^[2]。但此方法因价格昂贵不适合在临床推广应用,目前CLS诊断主要依赖病史、临床表现及常规实验室检查^[3],诊断依据归纳为:①存在CLS的高危因素(如严重感染、脓毒血症,严重的创伤,等);②非出血性胶体用量增加;③全身皮肤粘膜严重水肿、球结膜水肿、眼泪溢出增多呈血浆样,血压及中心静脉压均降低、少尿、体重增加、胸腔积液、腹腔积液、心包积液等;④低氧血症;⑤X线胸片示肺内呈间质渗出性改变;⑥实验室检查示血浆蛋白降低。研究对象根据是否发生CLS分为发病组和未发病组。

1.3 统计学方法

采用SPSS 13.0软件进行统计学数据处理。各计量资料数据以($\bar{X}\pm S$)表示,计量资料用t检验,计数资料用 χ^2 检验,针对患儿年龄、性别、体重、是否早产、有无先天性心脏病、有无严重感染、呼吸窘迫综合征、重度窒息、低体温进行单因素分析,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发生密切相关的影响因素。 $P<0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 单因素分析结果

对所得的资料进行单因素分析,结果显示9个因素中,严

作者简介:马丽霞(1977-),女,硕士,主治医师,主要研究方向:新生儿及儿科呼吸。电话:13411471688 E-mail: universe@mailixia@163.com
(收稿日期:2012-01-07 接受日期:2012-01-31)

重感染、呼吸窘迫综合征、早产、重度窒息、发病前低体温对新生儿 CLS 的发生有影响,具有统计学意义($P<0.05$)(见表 1)。

2.2 多因素 Logistic 回归分析结果

表 1 发生 CLS 计数资料的单因素分析

Table 1 Single factor analysis of CLS

Factors	CLS(n=168)	No CLS(n=452)	t/ χ^2	P
Age(d)	8.0± 3.61	7.8± 4.20	2.821	NS
Sex(M/F)	85/83	229/223	0.000	1.0
Weight(kg)	2.95± 1.8	3.0± 1.7	3.036	NS
Congenital heart disease	19/168	49/452	0.028	0.85
Abortion	70/168	122/452	12.339	0.001
Severe sepsis	138/168	102/452	181.59	0.000
RDS	90/168	100/452	56.98	0.000
Severe asphyxia	63/168	86/452	22.89	0.000
Hypothermia	28/168	42/452	6.65	0.015

将单因素分析中有统计学意义的 5 个因素带入 Logistic 逐步回归模型分析,其中 3 个因素进入回归方程,分别为严重感染 ($OR=4.125$ $P=0.012$)、呼吸窘迫综合征($OR=3.282$ $P=0.$

028)、早产($OR=1.379$ $P=0.045$) 提示严重感染、呼吸窘迫综合征、早产是发生 CLS 的独立危险因素($P<0.05$)(见表 2)。

表 2 发生 CLS 的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of CLS

Factors	Regression coefficient	Wald value	P value	OR value	95%CI
Severe sepsis	1.071	15.00	0.028	3.0282	(2.059 ,4.741.)
RDS	1.1417	6.268	0.012	4.125	(1.360 ,12.509)
Abortion	0.97	11.85	0.045	1.379	(0.73 ,1.510)

3 讨论

毛细血管渗漏综合征(capillary leak syndrome ,CLS)早在 1960 年首先被 Clarkson 等提出,其发病机制可能是因某种突发因素致使炎性介质释放,导致毛细血管内皮损伤,使正常充盈压和静脉压平衡发生改变,大量蛋白质和体液从血管内迅速渗漏到组织间隙中。近年来对婴幼儿体外循环术后合并 CLS 的研究报道较多,但对新生儿 CLS 的病因、发病机制等却少有报道,本文通过对可能引起新生儿 CLS 的因素进行单因素分析,发现严重感染、呼吸窘迫综合征、早产、重度窒息、发病前低体温是引发新生儿 CLS 的危险因素,通过多因素 Logistic 回归分析结果显示:严重感染、呼吸窘迫综合征、早产是发生 CLS 的独立危险因素。

3.1 严重感染

新生儿由于粘膜保护屏障作用差,加之免疫功能不成熟,容易合并感染,且病情不易控制,当机体遭受炎症打击时,体内炎症反应系统与抗炎系统平衡失调,过多的炎性递质参与疾病过程,引起组织损伤^[4],严重感染可使单核-巨噬细胞系统激活而释放肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1、白细胞介素 6^[5]、血小板活化因子、磷脂酶 A2 等促炎性细胞因子,其中主要为肿瘤坏死

因子 α 。促炎性细胞因子进一步激活多形核白细胞和内皮细胞等效应细胞,使这些效应细胞释放氧自由基、蛋白酶等加速花生四烯酸代谢并释放血栓素 A2、前列腺素 I2 等炎性介质,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^[6]。在炎性介质作用下,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^[7]。另外,内毒素、氧自由基和血小板在血管壁的聚集可直接损伤毛细血管内皮细胞。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。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^[8],血管内白蛋白等大分子物质渗漏到组织间隙,引起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,导致临床上所见的低蛋白血症、全身水肿、胸腹腔积液、血压下降、全身组织器官缺血、缺氧。同时由于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。

3.2 呼吸窘迫综合征

新生儿呼吸窘迫综合征是新生儿期较常见的疾病,有研究报道呼吸窘迫综合征可导致 CLS^[9-11],本研究通过多因素分析,

发现呼吸窘迫综合征为发生 CLS 的独立危险因素,其机制可能为:新生儿呼吸窘迫综合征时,由于肺不张,机体氧合功能降低,血氧下降引发酸中毒,缺氧、酸中毒损伤肺血管,尤其是毛细血管损伤,使蛋白质和体液从血管内迅速渗漏到组织间隙中,引发低蛋白血症、水肿等;另外正常肺部液体在微血管内外平衡遵循 Starling 定律,即正常情况下静水压略大于胶体渗透压,血管内液体可以 10-20mL/h 进入间质,并以同样速度被淋巴管吸收清除,以保持肺间质中液体平衡,在病理情况下,如呼吸窘迫综合征,血管内外-间质-肺泡各个组织部分,会因为静水压和胶体渗透压之间的不平衡,出现液体在肺间质和肺泡的大量积聚,导致肺水肿,严重影响肺顺应性,降低肺功能余气量,增加死腔量,这些病变首先可以得到代偿,但在血管损伤导致大量渗漏,或持续低氧导致细胞代谢障碍,超过了淋巴管的代偿能力,大量液体将在肺内滞留,进一步加重了缺氧,缺氧时,氧敏感性脯氨酸羟化酶 (oxygen-sensing prolyl hydroxylases, PHDs) 可以激活核转录因子 κ B (NF- κ B), NF- κ B 是炎症反应的重要参与因子,它可通过增加肿瘤坏死因子 α 的量加速 CLS 的发生。此外,近年有报道,呼吸窘迫综合征可能是一种炎症性疾病^[12],在疾病过程中炎症介质的释放造成毛细血管内皮和肺泡上皮损伤,导致蛋白外漏,引发水肿,严重者出现 CLS。

3.3 早产

早产儿各系统器官未发育完善,容易合并感染、呼吸窘迫综合征等多种并发症,由于其免疫系统发育不成熟,对刺激所引起的炎症反应比成人更剧烈、更快,毛细血管内皮细胞可能更容易受损,加之早产儿毛细血管基膜及内膜发育尚未成熟,血管壁薄,真毛细血管仅由单层内皮细胞构成,其管壁呈半透明状,通透性强。且由于早产儿脏器功能发育不成熟,机体对水代谢的自主调节能力低下,淋巴系统回流不完善,使得液体更容易渗出到毛细血管外,在疾病演变过程中有更高的风险发生普遍的水肿和毛细血管渗漏。

毛细血管渗漏综合征的危害在于肺泡水肿、气体交换受限,组织缺氧,从而加重毛细血管损伤,从局部的炎症改变到不能有效控制的全身炎症病变,最终可能导致器官功能障碍,甚至多脏器功能障碍综合征(MODS)^[13,14],因此针对其发病的危险因素早期预防,对防止病情进一步加重至关重要。

参考文献(References)

- [1] Lee YS, Kim SY, Kwon CW, et al. Two cases of systemic capillary leak syndrome that were treated with pentastarch [J]. Korean J Intern Med, 2007,22(2):130-132
- [2] 田卓民,金涛,何慧英,等.危重患者毛细血管渗漏综合征[J].中国急救医学,2005,25(5):333-335
Tian Zuo-min, Jin Tao, He Hui-ying, et al. Capillary leak syndrome in critical patients [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2005,25 (5): 333-335
- [3] 冯正义,龙村.婴幼儿围体外循环期毛细血管渗漏综合征[J].心血管病学进展,2005,26(4):384-387
Feng Zheng-yi, Long Cun. Capillary leak syndrome in children undergoing open-heart surgery under cardiopulmonary bypass[J]. Advances in Cardiovascular Diseases,2005,26(4):384-387
- [4] 戈海延,王丹华.新生儿全身炎症反应综合征研究进展[J].中华医院感染学杂志,2008,18(7):1045-1047
Ge Hai-yan, Wang Dan-hua. Research progress of systemic inflammatory response syndrome [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2008,18(7):1045-1047
- [5] Lydi B, Maart en H, St an Pavel, et al. Acitretin induces capillary leak syndrome in a patient with pustular psoriasis[J]. Am Acad Dermatol, 2007, 56: 339-342
- [6] 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
Yang Wan-jie. Clinical research progress of capillary leak syndrome [J]. Medical Reviews,2008,4(24):24-25
- [7] 苏俊,王锦权.毛细血管渗漏综合征的研究进展[J].中华急诊医学杂志,2011,20(5):546-548
Su Jun, Wang Jin-quan. Research progress of capillary leak syndrome [J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2011,20(5):546-548
- [8] Chihara R, Nakamoto H, Arima H, et al. Systemic capillary leak syndrome[J]. Intern Med, 2002, 41(11): 953-956
- [9] 杨春燕,程琪,许平,等.新生儿重症感染合并毛细血管渗漏综合征临床分析[J].中国医药,2011,6(7):849-850
Yang Chun-yan, Cheng Qi, Xu Ping, et al. Clinical analysis of severe infection of neonate complicated with capillary leak syndrome [J]. China Medicine,2011,6(7):849-850
- [10] Varun Dhir, Vivek Arya, Ishwar Chandra Malav, et al. Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome (SCLS): Case Report and Systematic Review of Cases Reported in the Last 16 years [J]. Internal Medicine, 2007, 46(12): 899-904
- [11] Bouhaja B, Somrani N, Thabet H, Zhioua M, Yacoub M. Adult respiratory distress syndrome complicating a systemic capillary leak syndrome[J]. Intensive Care Med, 1994,20(4): 307-308
- [12] Neonatal respiratory distress syndrome: an inflammatory disease? [J]. Neonatology, 2011,99(4):316-319
- [13] 张新黎,余戈,钱民.危重患者毛细血管渗漏综合征 12 例临床分析[J].临床内科杂志,2007,24(7):498
Zhang Xin-li, Yu Min, Qian Min. Clinical analysis of 12 cases capillary leak syndrome in critical patients [J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2007,24(7):498
- [14] Feng X, Ren B, Xie W, et al. Influence of hydroxyethyl starch130/0.4 in pulmonary neutrophil recruitment and acute lung injury during polymicrobial sepsis in rats [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2006,50(9): 1081-1088