

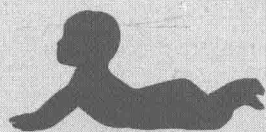
NEWBORN 新生儿

诊疗技术进展

■ 主编 武 荣 封志纯 刘 石



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



新生儿诊疗 技术进展

主 编 武 荣 封志纯 刘 石

副主编 田兆方 刘秀香 郑国方

编 委 (以姓氏笔画为序)

丁素芳	马丙送	巨 容	王 平	田兆方
代苗英	朱红利	朱德新	刘 石	刘秀香
花少栋	李 娜	李维春	张传仓	张晓娟
陈 玥	武 荣	周海燕	郑国方	封志纯
赵玉祥	郝小清	胡金绘	查 丽	洪小杨
祝晓溪	徐文英	高子波	高淑强	黄 霞
潘兆军				

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

新生儿诊疗技术进展 / 武荣, 封志纯, 刘石主编. —北京:
人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-22046-0

I. ①新… II. ①武… ②封… ③刘… III. ①新生儿疾病-诊疗 IV. ①R722.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 022462 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

新生儿诊疗技术进展

主 编: 武 荣 封志纯 刘 石

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京机工印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 25

字 数: 608千字

版 次: 2016年3月第1版 2016年3月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-22046-0/R · 22047

定 价: 65.00元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前言

新生儿是人生的起始，是家庭的希望，是民族的未来，是人类的延续。然而，新生儿又是生命最弱小的群体，最需要周密细致呵护。新生儿的解剖形态和生理功能发育均处稚嫩阶段，器官功能储备少、代偿能力差，疾病患病率高、进展速度快，易恶化引起多器官功能衰竭而导致死亡；宫内发育未成熟的早产儿尤为如此。据统计，在婴儿死亡人数中新生儿占 2/3 以上，而婴儿死亡率是国际公认的衡量国家和地区经济与社会发展水平最为敏感的指标，可见，新生儿医疗保健工作在国家乃至全球社会发展战略中的地位十分重要。

我国内地新生儿科学起步于改革开放伊始，现代新生儿重症监护兴起于 20 世纪 90 年代，在党和政府的大力支持和正确领导下，乘着社会经济高速发展和全球材料、生物、信息三大革命的东风，我国新生儿科学已经取得了长足的进步。目前，现代化新生儿病房遍及全国地级以上城市和东中部的县城，国际上确认有益的临床技术都在我国得到开展，重症新生儿救治成功率显著提高，在出生胎龄 32 周及其以上的早产儿救护情况已经接近世界先进水平，在出生胎龄 31 周及以下极早产儿的救护情况也接近发达国家。但是，目前我国各地域、单位之间发展不平衡，学科创新能力仍比较欠缺，尚需我国新生儿科专业工作者努力解决。

有感于此，本书内容并非介绍新生儿科的系统理论和技术，而着重介绍近年来新生儿科疾病和诊疗技术的新进展，适合于新生儿科各级医师继续教育和临床工作实践参考，也适合医学院校本科生、研究生或新生儿科刚起步的医师深度学习。

本书参编人员中 90% 以上均为具有儿科学博士或硕士学位的医学工作者，其中骨干作者都取得博士学位并是各单位新生儿专业的学科或学术带头人。

本书出版之际，恳切希望广大读者在阅读过程中不吝赐教，欢迎发送邮件至邮箱 renweifuer@pmph.com，或扫描封底二维码，关注“人卫儿科”，对我们的工作予以批评指正，以期再版修订时进一步完善，更好地为大家服务。

主 编

2016 年 2 月

目 录

第一章 新生儿低血糖的诊断和治疗·····	1
第二章 新生儿毛细血管渗漏综合征·····	6
第三章 胎盘早剥新生儿诊断和治疗·····	13
第四章 胎儿炎症反应综合征·····	16
第五章 新生儿遗传代谢病的诊断和处理·····	20
第六章 新生儿湿肺的诊断和处理·····	26
第七章 新生儿肺部疾病的超声诊断·····	32
第八章 新生儿营养支持临床应用指南·····	38
第九章 超低出生体质量儿的管理·····	47
第十章 新生儿复苏·····	54
第十一章 新生儿氧疗·····	68
第十二章 新生儿机械通气常规·····	75
第十三章 肺复张技术在新生儿的临床应用·····	82
第十四章 新生儿体外膜肺氧合技术·····	85
第十五章 比例辅助通气模式在新生儿的临床应用·····	93
第十六章 压力调节容量控制模式在新生儿的临床应用·····	99
第十七章 新生儿呼吸窘迫评分·····	105
第十八章 高频通气技术·····	109
第十九章 新生儿呼气末二氧化碳的检测技术·····	120
第二十章 新生儿呼吸机相关性肺炎的诊断和治疗·····	125
第二十一章 加温湿化高流量鼻导管吸氧技术的临床应用·····	138
第二十二章 新生儿呼吸暂停·····	143
第二十三章 早产儿呼吸窘迫综合征防治进展·····	149

目 录

第二十四章	选择性剖宫产新生儿呼吸窘迫综合征的防治	156
第二十五章	支气管肺发育不良的诊断及防治	164
第二十六章	肺保护性通气策略在治疗新生儿呼吸衰竭的应用	172
第二十七章	早产儿宫外生长发育迟缓诊断和防治	178
第二十八章	高危儿干预和随访	185
第二十九章	新生儿惊厥的诊断和治疗	196
第三十章	新生儿黄疸的诊断和治疗	202
第三十一章	早产儿动脉导管未闭的诊断和治疗	210
第三十二章	新生儿败血症的诊断和治疗	215
第三十三章	新生儿化脓性脑膜炎的诊断和治疗	224
第三十四章	新生儿坏死性小肠炎的诊断及防治	229
第三十五章	新生儿高血压	237
第三十六章	新生儿心力衰竭	241
第三十七章	新生儿持续肺动脉高压的诊断和治疗	246
第三十八章	新生儿弥散性血管内凝血的诊断和治疗	251
第三十九章	新生儿血小板减少症	256
第四十章	早产儿视网膜病防治	262
第四十一章	新生儿急性肾损伤	265
第四十二章	新生儿急性肾衰竭	268
第四十三章	新生儿尿路感染的诊断及治疗	271
第四十四章	新生儿先天性感染性疾病	275
第四十五章	早产儿脑损伤的诊断与防治	287
第四十六章	早产儿脑白质损伤的诊断和防治	291
第四十七章	新生儿痛觉管理	295
第四十八章	新生儿缺氧缺血性脑病超声诊断	301
第四十九章	新生儿转运	304
第五十章	先天性白血病	312
第五十一章	一氧化氮吸入技术	316
第五十二章	新生儿胆红素监测技术	321
第五十三章	新生儿血糖浓度检测技术	324

第五十四章	新生儿输血技术·····	327
第五十五章	血浆置换技术在新生儿的应用·····	340
第五十六章	连续性血液净化技术·····	347
第五十七章	新生儿经外周静脉置入中心静脉导管技术·····	350
第五十八章	新生儿亚低温治疗技术·····	355
第五十九章	新生儿休克·····	366
第六十章	新生儿机械通气的护理·····	375
第六十一章	早产儿发育支持护理·····	382
第六十二章	新生儿抗生素应用的相关进展·····	388

第一章

新生儿低血糖的诊断和治疗

新生儿低血糖是一种常见的临床代谢问题。目前，临床上尚无确定的某一血糖浓度、低血糖持续时间以及预测神经系统损伤的低血糖程度被公认。原因在于：正常的血糖值因新生儿个体差异而不同，与出生体质量、孕周、机体存储情况、喂养方式、能量获得情况以及疾病状态等相关。目前，没有确切的证据表明远期的预后与特定的血糖水平或低血糖持续时间长短之间存在因果关系。目前，普遍的认识是把握可控制性阈值。

一、低血糖的诊断

（一）低血糖可控制性阈值

低血糖定义是基于目前文献获得的证据，临床医师考虑应进行血浆或全血血糖干预。目前认为该阈值血糖水平低于 2.2mmol/L （血浆血糖水平低于 2.5mmol/L ）。

（二）低血糖相关的临床体征

1. 无症状型 应该认识到低血糖可无体征甚至无任何的症状，鉴于可能的远期损害，应对这些婴儿进行合适的处理。

2. 症状型 按照发生的频率排序可有下列表现：昏迷、激惹、震颤、淡漠、发绀、抽搐、呼吸暂停或呼吸急促、哭声微弱或者高尖、疲倦、嗜睡。喂养困难、眼球转动、出汗、突发面色苍白以及低体温、心搏骤停也有报道。

（三）低血糖诊断

1. 无症状型低血糖 在缺乏临床体征时，经实验室确证的低于可控制性阈值的血糖水平。

2. 症状型低血糖 伴随有临床症状表现的低血糖。由于疾病的表现多样，新生儿的表現可能无特异性。应认真评估以发现那些可能的导致低血糖的原因。如果静脉输入葡萄糖后，原来归因于低血糖的体征持续存在，则应认真考虑其他诊断。

二、低血糖的监测

正常血糖水平通过糖异生作用得以维持。低血糖最常发生在那些糖异生作用受损的新生儿，这个过程通过胰岛素的分泌增加、反向调节血糖的某些激素产物分泌改变或产糖替

代供给不足而实现。在上述有高危因素的新生儿需要监测血糖变化。不推荐对母乳喂养的足月适于胎龄儿监测血糖。但是，喂养不当、哺乳不足或存在寒冷应激因素时，应考虑监测血糖水平。

(一) 血糖的评估方法

1. 试纸法（葡萄糖氧化酶法） 该法是目前重要的血糖监测方法，但是在血糖低于2.2~2.8mmol/L 时不可靠。该法一般用来监测血糖，而在诊断之前需要用标准的实验室方法确证（然而在试纸法发现低血糖后即应开始治疗）。同时，应考虑到静脉血和末梢血、全血和血浆、采血后即刻检验和标本经存储后检验之间的不同（全血血糖水平一般较血浆血糖低 10%~15%，采血后标本静置，每小时血糖水平可下降 0.8~1.0mmol/L。

2. 实验室诊断 是最准确的方法。在实验室中，可以通过葡萄糖氧化酶法（量热法）或葡萄糖电极法（与血气分析和电解质分析仪相同）测定。为避免标本血糖下降，应该在采血后尽快实施检验。

(二) 监测时间方案

目前，研究最佳监测时机和监测间歇的报道少见。最低的血糖值常见于出生 2 小时。糖尿病母亲婴儿经历无症状型低血糖非常早，即出生 1~2 小时。一般很少超过 12 小时（0.8~8.5 小时），因此，对此群体建议早期监测。而对于早产和足月小样儿出现低血糖的时间可延长到出生 36 小时（0.8~34.2 小时）。很少有足月小样儿和早产儿在未建立喂养之前就发生低血糖。高危婴儿在出生 72 小时后停止监测，其他需实施监测的婴儿在停止静脉输入液体，并且在全口服喂养建立后连续 2 次血糖监测值大于 2.8mmol/L 的情况下可停止监测，见表 1-1。基于目前的认识，针对不同情况下血糖监测的方案和频率见表 1-2。

表 1-1 推荐监测血糖的高危情况

1. 低出生体质量儿（<1800g）
2. 早产（≤35 周）
3. 小于胎龄儿：出生体质量<第 10 百分位
4. 糖尿病母亲新生儿 - 胰岛素依赖和妊娠糖尿病
5. 出生体质量>第 90 百分位的大于胎龄儿。有争议
6. Rh 溶血病新生儿
7. 母亲接受特布他林、普萘洛尔、口服降糖药治疗
8. 形体生长发育落后者。包括出生体质量在第 10~25 百分位，合并有胎儿营养不良
9. 任何合并有新生儿窒息、红细胞增多症、脓毒症、休克等疾患的患儿。当其处于疾病活跃期时。一旦病情稳定则不需要持续监测
10. 给予全胃肠外营养者

表 1-2 血糖监测方案

症状学	监测时间方案
高危新生儿	2、6、12、24、48、72h
患病新生儿	2、6、12、24、48、72h
脓毒症、窒息、休克的急性期	6~8h(需要个体化)
稳定的给予静脉营养的极低出生体质量儿	出生 72h 后每天 1 次
稳定生长的极低出生体质量儿	每周 1 次
血糖水平在 1.1~2.2mmol/L 的无症状患儿	普通 / 强化喂养开始后 1h, 如果血糖维持在 >2.8mmol/L, 每 6h 1 次直到 48h
血糖水平 <1.1mmol/L 的无症状患儿	开始静脉输液后 1h 后每小时 1 次 [循序渐进调整葡萄糖速度, 每次增加 1.1mmol/ (L · min) 直到血糖可维持在 2.8mmol/L]
予哺乳或强化喂养后 1h 血糖 <2.2mmol/L 的无症状患儿	一旦血糖达到 2.8mmol/L, 则可每 6h 监测 1 次, 维持 48h
出现症状的患儿	任何时候出现和低血糖相吻合的体征时, 均需要进行血糖监测

三、低血糖的处理

(一) 无症状型低血糖的处理

直接的母乳喂养是最优选的口服喂养方式。如果新生儿不能吸吮, 可以将奶液挤出使用。母乳可以促进生酮作用 (对于大脑而言, 酮酸是重要的能量替代来源, 丙酮酸盐、游离脂肪酸、丙三醇也有一定作用), 如果母乳难以获得, 可给予这些存在高危因素的新生儿配方奶。如果口服存在禁忌, 那么应该开始静脉输注葡萄糖。在一些小于胎龄儿 (SGA) 和适于胎龄儿 (AGA) 的随机临床试验发现, 糖或糖强化乳 (每 100ml 乳汁加入 5g 糖) 可升高血糖防止低血糖。这样的补给方式可以试用于那些血糖在 1.1~2.2mmol/L 的无症状患儿。但这样的实际操作可能会降低母乳喂养的频率。处理方案见表 1-3。

表 1-3 监测血糖情况下无症状型低血糖患儿的处理计划

血糖水平 1.1~2.2mmol/L	普通口服喂养或强化乳方案 (每 100ml 奶液加入 5g 糖或以 50g/L 调配方奶), 1h 后重复检测, 如血糖高于 2.2mmol/L, 则继续每小时喂养 1 次方案, 并确保每 6h 监测 1 次, 直到满 48h。如重复检测的血糖 <2.2mmol/L, 则开始静脉输入液体, 处理方案同症状型低血糖
血糖水平 <1.1mmol/L	以 0.33mmol/ (L · min) 的初始葡萄糖输入速度 [6mg/ (dl · min)] 输入葡萄糖, 进一步的处理同症状型低血糖

(二) 症状型低血糖的处理

对于包括发生惊厥在内的症状型低血糖, 应予 100g/L 的葡萄糖按照 2ml/ (kg · min) 的速度快速静脉推注, 以迅速升高血糖达到稳定的血糖。1 小时后监测血糖, 如果血糖值

>2.8mmol/L，即可每 6 小时监测 1 次。

反复发作的低血糖，则应增加葡萄糖输入速度，每次调整 2mg/（kg·min）[10% 葡萄糖 1.2ml/（kg·h）]，直到最大速度 12mg/（kg·min）[10% 葡萄糖 7.2ml/（kg·h）]。如果在持续治疗 24 小时后连续 2 次以上血糖值 >2.8mmol/L，则在有血糖监测的情况下葡萄糖输入速度可以按照每 6 小时降低 2mg/（kg·min）的速度逐渐降低。葡萄糖输入减少的同时必须相应增加口服喂养。一旦葡萄糖输入速度降至 4 mg/（kg·min），同时口服喂养足够，血糖水平稳定在 2.8mmol/L 以上，则可以停止静脉葡萄糖输入。应该保证静脉葡萄糖输入持续稳定，建议优选使用输液泵。不要突然中断静脉输注葡萄糖，因为可能会导致严重的反弹性低血糖，避免在外周静脉输注葡萄糖水平 >12.5%，以避免发生血栓性静脉炎。

（三）再发性 / 持续性低血糖

若单纯注射葡萄糖不能使患儿血糖恢复正常，或葡萄糖的滴注速度 ≥ 12mg/（kg·min）才能维持正常，以及低血糖持续存在或反复发生 >7 天者，称为新生儿顽固（持续）性低血糖，临床上发生持续性低血糖时常提示有代谢性疾病存在。除了升高葡萄糖的输注速度，有时候需要药物治疗持续性低血糖。在使用药物之前需采集血样寻找病因，见表 1-4。

表 1-4 持续性低血糖常见的重要病因及检查建议

病因	考虑检查的项目
先天性垂体功能低下	血清胰岛素水平
肾上腺功能减退	血清皮质醇水平
高胰岛素血症	生长因子水平
半乳糖血症	血氨
糖原贮积紊乱	血乳酸水平
枫糖尿病	尿酮及还原产物
线粒体病	尿氨基酸分析

（四）常用药物

1. 氢化可的松 5 mg/（kg·d），分 2 次，静脉推注或口服。
2. 二氮嗪 10~25mg/（kg·d），分 3 次口服。本药通过保持胰岛 B 细胞膜上的 ATP 敏感性钾通道（KATP）开放，减少胰岛素分泌。因此，该药用于胰岛素瘤等胰岛素分泌失控的疾病。足月小样儿不使用。
3. 高血糖素 100mg/kg 皮下或肌肉注射，最大量 300mg/kg，每天最多 3 剂。该药促进肝糖原的存储，增加糖异生和生酮作用。该药的不良反应包括呕吐、腹泻和低钾血症，大剂量时可刺激胰岛素释放。足月小样儿不使用。
4. 奥曲肽（人工合成生长抑素） 2~10μg/（kg·d），分 2~3 剂皮下注射。

（五）常用的计算公式

1. 输注速度 [mg/（kg·min）] = 葡萄糖水平百分数（分子）× 速度（ml/h）÷（体重 /kg × 6）。
2. 输注速度 [mg/（kg·min）] = 速度 [ml/（kg·d）] × 葡萄糖水平百分数（分子）/ 144。

3. 输注速度 $[\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})] = \text{速度} [\text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{d})] \times \text{葡萄糖水平百分数(分子)} \times 0.007$ 。

说明：葡萄糖水平百分数(分子)即输注葡萄糖的水平为 X%，该值即为 X。

四、随访和预后

尽管血糖水平与神经系统远期预后的关系尚不清楚，但仍有必要对低血糖新生儿进行系统随访。低血糖的预后影响因素包括持续时间、程度、大脑血流速率、大脑对葡萄糖的利用能力，等等。应对神经发育的预后给予特别的关注，譬如监测总 IQ 分值、阅读能力、计算能力和运动能力等。推荐常规对新生儿低血糖患儿于纠正胎龄 1、3、6、9、12 和 18 个月进行随访，评估其生长及神经发育状况，并进行视、听觉脑干诱发电位等检查，以期及时干预，降低新生儿低血糖对神经系统的远期不良影响。

目前，我国尚未制定有关新生儿低血糖的诊治指南，对新生儿低血糖的诊断还沿用以往的临床定义或流行病学定义，其诊断界限值偏低。因此，期待我国早日出台新生儿低血糖的诊治指南，以尽早规范我国新生儿领域对新生儿低血糖的诊断和处理，改善新生儿低血糖患儿的远期预后。

(封志纯)

参考文献

1. Rozance PJ, Hay WW. Neonatal hypoglycemia—answers, hut more questions. J Pediatr, 2012, 161 (5): 775-776.
2. 封志纯, 段江, 张传仓. 新生儿低血糖的诊断和治疗. 实用儿科临床杂志, 2010, 25 (14): 1042-1045.
3. Arya VB, Senniappan S, Guemes M, et al. Neonatal hypoglycemia. Indian J Pediatr, 2014, 81 (1): 58-65.

第二章

新生儿毛细血管渗漏综合征

毛细血管渗漏综合征（capillary leak syndrome, CLS）是由不同原因引起的毛细血管内皮损伤、血管通透性增加而导致大量水分和晶体液、胶体液渗漏到组织间隙的临床综合征，以低氧血症、低血容量性休克、低血压、低蛋白血症、急性肾缺血和全身水肿为主要表现，是损伤后炎症反应的早期信号，与损伤严重程度相关。关于新生儿 CLS 临床关注较少，病理研究也亟待加强。脓毒症、寒冷损伤综合征、高血糖、呼吸窘迫综合征、体外循环术后、创伤、休克、机械通气时间超过 7 天、Rh 血型不合所致的胎儿水肿等都与新生儿 CLS 有关。CLS 常易发展至多脏器衰竭和严重内环境紊乱，是导致新生儿死亡和预后不良的重要原因之一。

一、CLS 的病因与高危因素

重症感染、重度窒息与缺氧缺血性脑病、急性肺损伤或呼吸窘迫综合征、严重低体温、弥散性血管内凝血等是新生儿 CLS 的主要高危因素。多脏器衰竭与毛细血管渗漏综合征可互为因果，形成恶性循环。

二、CLS 的发病机制

（一）内皮细胞功能失调致微血管内皮通透性增高

是毛细血管渗漏综合征的最根本机制。超微结构和功能研究证实，在致病因素的作用下，毛细血管渗漏综合征患者血管内皮细胞损伤、凋亡、收缩变形等致内皮细胞功能失调；微血管内皮细胞钙黏蛋白沉积，致血管内皮细胞间的连接受到破坏，肌动蛋白应力纤维形成，最终导致微血管通透性增加。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，结果使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及全身组织器官缺血缺氧。

（二）可溶性介质与全身炎症反应的作用

研究发现，在毛细血管渗漏综合征患者血清中显著升高的介质有补体（如 C1R、C1s、C3a），白细胞介素 -1、2、6、8；肿瘤坏死因子 - α 、 γ -干扰素、血管内皮生长因子和

血管生成素-2、白三烯 B₄。在上述介质的共同作用下,诱导全身炎症反应(systemic inflammatory response, SIR),致毛细血管内皮细胞损伤、收缩,细胞连接分离而出现裂隙,微血管通透性增高,其中白三烯 B₄可能在诱导毛细血管通透性增加中发挥关键作用。此外,内毒素、氧自由基和血小板在血管壁的聚集等还可直接损伤毛细血管内皮细胞。

三、CLS 的临床表现

毛细血管渗漏综合征的主要临床特点:①全身高度水肿(体液潴留、体重增加、肺水肿、脑水肿、腹水、胸水、心包积液等);②血浆蛋白降低;③低血容量性低血压(休克);④血液浓缩(如血细胞比容、血红蛋白升高)。常引起急性肾小管坏死和多脏器衰竭。新生儿 CLS 与多脏器衰竭可互为因果而形成恶性循环。

临床表现:衰弱、疲劳、肌肉疼痛,偶有发热、呕吐、腹痛、腹泻等症状。通常将这一阶段称为“渗漏期”(leak phase);低血压与水肿可持续数天,随毛细血管内皮细胞屏障功能的恢复,积聚的组织间液回入血管腔并从尿液排出,水肿等临床症状迅速缓解。通常将这一阶段称为“恢复期”(post-leak phase)。

四、CLS 的诊断

诊断 CLS 的金标准为输入白蛋白后,测定细胞外水-菊粉分布容量和生物电阻抗,观察胶体渗透压的不同反应。此方法所需设备价格昂贵,不易临床推广。目前,临床主要根据临床表现诊断新生儿 CLS,即存在明确的诱发因素(区别于无明确诱因的系统性 CLS),出现全身性水肿、血压及中心静脉压降低、体重增加、血液浓缩、低蛋白血症,补充小分子晶体物质后水肿更加严重等。

全身高度水肿(非凹陷性)、低血压、血液浓缩和低蛋白血症等是毛细血管渗漏综合征的典型特征。对任何急性起病、严重低血压而无明显心功能障碍,尤其那些在给予充分液体复苏或(和)血管活性药物治疗,但病情反而急剧恶化且伴血细胞比容增高者,应高度注意该病的可能(提示血容量已显著减少及内皮细胞屏障功能严重受损)。除外败血症、特发性过敏反应和心源性低血压等疾病。

一种微量透析法连续分析透析液中白细胞介素-6、8、10及活化补体 C3a,可预测毛细血管渗漏综合征的发生。

五、CLS 的鉴别诊断

1. 急性肾衰竭(少尿型) 严重水肿和少尿,但患儿血压不低,甚至常常升高,无血液浓缩,只要想到即容易鉴别。

2. 系统性毛细血管渗漏综合征 系统性毛细血管渗漏综合征(systemic capillary leak syndrome, SCLS)的临床症状与毛细血管渗漏综合征相似,但原因不明,可反复发作,常伴异常 γ -球蛋白血症,可有家族性,但少有引起脑或心脏病变者。

3. 肾病综合征 凹陷性水肿、蛋白尿。

4. 下腔静脉综合征 进行性不可逆性低血压、血浆蛋白正常。
5. 特发性过敏反应 血浆蛋白正常、荨麻疹、喉头水肿、血纤维蛋白溶酶升高。
6. 遗传性血管性水肿 常染色体显性遗传病, 血压正常、内脏积液、C1 酯酶抑制剂降低。

六、CLS 的治疗

新生儿 CLS 的治疗目标是处理原发病、恢复正常循环血容量、改善毛细血管通透性及循环功能、维持足够的氧供, 若患儿度过 5~7 天, 有望治愈。关键问题是要维持循环血容量的稳定 [血压不依赖升压药物即能自行维持在正常范围, 脉压差能达到 20mmHg (1mmHg=0.133kPa) 以上], 心率渐减, 尿量渐增, 治疗的核心问题是补液。

(一) 处理原发病、减轻应激程度、减少炎症介质的作用

积极治疗原发病是控制 CLS 的最根本措施。如对脓毒症患者进行早期集束化治疗, 对创伤失血患者及时止血、输血治疗, 寒冷损伤及时复温治疗, Rh 血型不合溶血病行换血治疗等。

(二) 保证有效的灌注

虽然 CLS 原发病不同, 但最终共同的病理生理改变是毛细血管通透性增大。在渗漏期, 血液中大分子物质外漏, 大量血浆从血管内迅速渗漏到血管外, 最多可达血浆的 70%, 从而导致全身皮肤、黏膜进行性水肿, 胸、腹腔渗液, 引起反复发作性低血压、休克、全身水肿、低蛋白血症、血压及中心静脉压降低、尿量减少、体重增加、血液浓缩。因此, 保证有效灌注是治疗的重点, 也是难点。

1. 液体疗法 CLS 病理生理等方面的特殊性决定了其液体治疗的复杂性和特殊性, 高质量的液体治疗是 CLS 救治的重要环节, 临床医师不能仅关注每天的液体平衡, 更应宏观地进行液体管理, 持续的液体总积聚量才是影响预后的关键因素。

目前, CLS 及危重病患者液体治疗中的许多问题还存在争议:

(1) 液体治疗的“目标导向治疗”: 危重病患儿如全身炎症反应综合征往往合并 CLS, 应根据其所处 CLS 的不同阶段进行相应治疗。

1) 第一期: 渗漏期, 又称强制性血管外液扣押期, 病程 1~4 天。在渗漏期, 一方面为保证组织灌注应积极进行液体治疗, 达到液体的正平衡; 另一方面, 在保证基本组织灌注的前提下采取“允许性低前负荷”策略, 以减少液体输入过多带来的负面影响。正平衡必将引起胸腔积液、腹腔积液、心包积液、脑积水, 加速患儿的死亡, 渗漏期保证液体的负平衡较为重要, 负平衡的前提是必须维持有效的灌注。但正平衡和负平衡的尺度难以把握。

2) 第二期: 恢复期, 又称血管再充盈期或回吸收期, 易发生急性左心功能衰竭。在恢复期应注意限制液体输入, 防止因液体大量回吸收引起肺水肿等并发症的发生, 敢于积极出现液体的负平衡。

“早期目标导向治疗”的概念, 也就是在危重病患者中, 以循环和呼吸系统为主要治疗目标, 通过补液或使用血管活性药物和供氧, 将心脏指数及氧输送量提高到一个超常状态。

一旦临床诊断为灌注不足,推荐尽快进行积极液体复苏,在最初复苏的6小时内应达到如下复苏目标:①心率80~110次/分钟;②尿量 $\geq 0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$;③平均动脉压 $\geq 65\text{mmHg}$;④中心静脉压8~12mmHg;⑤血细胞比容 ≥ 0.30 ;⑥中心静脉血氧饱和度或混合静脉血氧饱和度分别 $\geq 70\%$ 或 $\geq 65\%$;⑦动脉血氧分压维持在100~150mmHg。

(2)液体负平衡:液体正平衡加速CLS的发生,液体正平衡量是术后并发症和住院病死率增加的最危险因素。液体负平衡延迟出现意味着预后不良;液体负平衡的出现,提示全身炎症反应综合征消退,扣押液体回输入血管内,7天内出现的液体负平衡可能是CLS预后良好的指标。患者心输出量在正常范围、血流动力学稳定、组织灌注正常、血压稳定后,应逐渐减少胶体液入量并维持至渗漏减轻,量出为入,出量大于入量,如有第三间隙,液体要适时引流。

2. 液体的种类 CLS时给予晶体液还是胶体液尚存在争议。

(1)晶体液:0.9%氯化钠溶液是传统的晶体液,但其氯离子浓度高于血浆,大量使用时会导致高氯性酸中毒。0.9%氯化钠溶液输入后均匀分布于细胞外液。细胞外液大约1/4在血管内,3/4在血管外间质,理论上0.9%氯化钠溶液输入后仅有1/4在血管内。晶体液的半衰期短,需要补充丢失液体量的4~6倍且重复使用才能维持循环血容量。渗漏期CLS,毛细血管通透性明显增加,晶体液更容易渗漏到组织间隙,血容量难以维持,因此,晶体液一般不作为首选。

(2)胶体液:①天然胶体:这类制剂通常指全血、白蛋白、红细胞悬液、新鲜或冻干血浆等。由于血源有限且可能传播病毒性疾病和引起免疫性疾病的发生,且输血对器官灌注、氧供及免疫功能甚至是有害的,因此输血仅用于提高血红蛋白水平或凝血功能障碍者,不应作为常规扩容剂使用。人血清白蛋白相对分子质量为66 270,占血浆胶体渗透压的80%,发生CLS时白蛋白也能渗漏到组织间隙。②人工胶体:胶体液中含有分子质量较大的物质,输入后能维持或增加血浆胶体渗透压,在血管内停留时间较长,补充血管内容量的效果好,在CLS治疗中主要是羟乙基淀粉。羟乙基淀粉的相对分子质量为100 000~200 000,其中6%羟乙基淀粉200/0.5氯化钠(贺斯)的相对分子质量为200 000,6%羟乙基淀粉130/0.4氯化钠(万汶)的相对分子质量为130 000。6%羟乙基淀粉200/0.5氯化钠注射液理论渗透浓度为308mmol/L,半衰期 $>12\text{h}$,能有效平稳地扩充血容量,减少组织水肿,其电解质的组成与血浆相似,且含有碳酸氢钠,因此,不但能维持胶体渗透压,还能补充细胞外液的电解质,提供碱储备,阻止机体炎症反应系统激活,维持适当的排尿量;使用剂量达到20~35ml/kg时,不但无不良反应还可堵塞渗漏的血管系统,减少血管活性物质释放,降低血浆黏稠度,提高患者的心脏指数和氧供。此外,羟乙基淀粉是多种形状、大小、分子量不同的分子组成的混合物,在CLS时不能渗漏到组织间隙并可改善CLS。以上特点决定了其“堵漏”作用更强,具有独特的堵塞和防止毛细血管渗漏的作用,故临床上将其作为CLS液体治疗的首选液体。目前有多种规格的羟乙基淀粉,其平均相对分子质量为2~200 000,置换度为0.2~1.2,6%羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液是新一代胶体产品,对肾功能影响最小,过敏及类过敏反应最少,对凝血功能的影响很小,也不会产生血浆蓄积作用。

(3)高渗氯化钠溶液(3%、5%、7.5%氯化钠):高渗氯化钠溶液具有较高的扩容效能,每毫升7.5%高渗氯化钠溶液可使血管内容量增加2.75ml(每毫升等渗氯化钠溶液可

增加 0.33ml), 高渗氯化钠溶液在扩容同时可纠正红细胞和内皮细胞水肿, 降低微循环阻力, 明显减少输入液体量, 对休克合并颅内高压的患者能显著降低颅内压, 提高脑灌注压。新生儿是否可用 3% 氯化钠溶液联合 6% 羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液来治疗 CLS, 目前未检索到相关文献, 值得进一步研究。

(4) “晶胶”之争: 人工胶体分子量大, 不易渗漏到组织间隙, 扩容效果良好且维持时间长。

(三) 机械通气保证组织氧供

CLS 患者由于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, 肺内出现不同程度的渗出, 尤其是肺间质渗出和肺顺应性下降, 导致低氧血症, 组织缺氧, 通常采用吸入较高浓度氧气进行机械通气等方法保证组织氧供。需要注意的是, 在 CLS 的渗漏期, 肺间质液体渗出使肺顺应性降低, 通气阻力增加, 换气效率降低, 此病理过程与急性呼吸窘迫综合征相似。因此, 机械通气宜参照急性呼吸窘迫综合征治疗原则, 采用较高的吸入氧浓度, 增加呼气末正压, 延长吸气时间。

(四) 改善毛细血管通透性

1. 小剂量糖皮质激素 使用相当于生理剂量的小剂量糖皮质激素, 可改善毛细血管通透性, 抑制炎症反应, 并可在一定程度上避免由激素诱发的高血糖和相关的免疫抑制, 在 CLS 治疗中效果明显, 应尽早应用。小剂量激素即可达到治疗效果。

2. 乌司他丁 是一种广谱的蛋白水解酶抑制剂, 已广泛应用于治疗急性胰腺炎、急性肺损伤、全身炎症反应综合征等。乌司他丁能够下调炎症细胞因子、趋化因子及黏附因子的表达, 抑制中性粒细胞与内皮细胞的黏附聚集和炎症介质的释放, 减少内皮细胞损伤, 改善其通透性, 减少渗漏, 起到“堵漏”的作用。

(五) 促进水分排出

1. 利尿剂 CLS 病期之间界限模糊, 液体治疗矛盾多。CLS 渗漏期要保证重要脏器灌注, 重点是恢复有效血容量, 在密切监护下补液, 但在恢复期要警惕大量液体回吸收引起肺水肿, 应适当利尿以减轻肺水肿, 促进液体负平衡的提前出现, 给予呋塞米 0.2~0.4mg/(kg·h) 避光输注, 可促使并维持液体负平衡。

2. 连续肾脏替代治疗 目前, 缺少新生儿 CLS 时应用连续肾脏替代疗法的临床经验, 所以基本上是沿用成人的模式。相对于连续肾脏替代疗法, 新生儿腹膜透析应用更广泛。

七、CLS 治疗过程中的监测

CLS 患者液体治疗存在两个问题, 即快速大量输液还是限制性输液。由于液体复苏治疗终点缺乏确切依据, 输注液体的容量和速度必须根据患者的一般状况、连续血流动力学监测、病情变化和治疗反应等实施个体化治疗方案。应以监测目标为指导, 结合患者对液体治疗的敏感性和耐受性及实时的临床表现, 综合判断, 适时调整液体输注速度, 必要时给予适当的辅助治疗。

(一) 一般监测指标

1. 精神状况 反映脑组织灌注状况。
2. 皮肤温度与色泽 反映体表灌注情况。