

手术后毛细血管渗漏综合征伴急性肾损伤的临床分析

梁 伟 石 明 程 辉 赖小希 王 瑞 丁国华

摘 要 **目的** 探讨手术后毛细血管渗漏综合征(CLS)并急性肾损伤的临床特点及治疗方法。**方法** 6 例外科手术后 CLS 合并急性肾损伤患者,采用液体复苏、糖皮质激素和连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)治疗。**结果** 术后血浆白蛋白浓度 $20.32 \pm 1.35 \text{ g/L}$ 较术前 $34.68 \pm 3.80 \text{ g/L}$ 显著降低($P < 0.05$);术后肌酐 $206.90 \pm 120.60 \mu\text{mol/L}$ 较术前 $90.02 \pm 24.85 \mu\text{mol/L}$ 显著升高($P < 0.05$)。治疗后 4 例患者肾功能和血浆白蛋白恢复正常;1 例发展为慢性肾衰竭;1 例死于多器官功能衰竭。**结论** 外科手术术后不明原因白蛋白降低需警惕 CLS 发生,早期血液净化和胶体复苏治疗可提高救治成功率。

关键词 毛细血管渗漏综合征 急性肾损伤 连续性静脉-静脉血液滤过

Clinical Analysis of Post-operative Capillary Leak Syndrome with Acute Kidney Injury. Liang Wei, Shi Ming, Cheng Hui, Lai Xiaoxi, Wang Rui, Ding Guohua. Division of Nephrology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To explore the clinical features and management in patients with post-operative capillary leak syndrome (CLS) complicating acute kidney injury. **Methods** Clinical data of 6 patients with post-operative CLS complicating acute kidney injury was analyzed. **Results** Postoperative serum albumin concentration was significantly lower than preoperative value ($20.32 \pm 1.35 \text{ g/L}$ vs $34.68 \pm 3.80 \text{ g/L}$, $P < 0.05$). Postoperative concentration of serum creatinine was significantly higher than preoperative data ($206.90 \pm 120.60 \mu\text{mol/L}$ vs $90.02 \pm 24.85 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$). After an intensive therapy with fluid resuscitation, glucocorticoid and continuous veno-venous hemofiltration (CVVH), 4 patients recovered in renal function and serum albumin, 1 case developed chronic renal failure and 1 case died of multiple organ failure. **Conclusion** CLS may be responsible for the post-operative decrease of serum albumin and early blood purification and colloid resuscitation may improve the prognosis of the condition.

Key words Capillary leak syndrome; Acute kidney injury; Continuous veno-venous hemofiltration

毛细血管渗漏综合征(capillary leak syndrome, CLS)是由于毛细血管内皮损伤、血管通透性增加,大量血浆蛋白渗漏到组织间隙,从而出现低血容量休克、低蛋白血症、严重组织水肿等临床表现的一组综合征。多发生于体外循环、严重创伤、休克、脓毒血症、急性胰腺炎、子痫等危重患者,在危重症疾病状态的掩盖下,临床医生容易忽视这一特殊的病理生理过程,使危重病患者病情进一步恶化,病死率高,预后差,但及时诊断及有效治疗可明显改善 CLS 预后^[1,2]。本文分析 6 例手术后以少尿、急性肾损伤为主要临床表现 CLS 患者的临床特点及诊治经验,为 CLS 的早期诊断和合理治疗提供依据。

对象与方法

1. 对象:2009 年 3 月~2010 年 3 月笔者科室参与救治的手术后 CLS 合并急性肾损伤患者 6 例,其中,男性 4 例,女性 2 例,患者年龄 22~74 岁。原发病及手术为:脑动脉瘤夹闭术

后 2 例,重型颅脑外伤术后 1 例,急性胰腺炎术后 1 例,输尿管结石肾盂切开取石术后 1 例,梗阻性黄疸 T 管置入术后 1 例。CLS 诊断标准^[1]:①突发性低血压(收缩压 $< 100 \text{ mmHg}$ 或平均动脉压 $< 70 \text{ mmHg}$,排除手术后失血性休克、心源性休克);②水肿(1 周内体重增加 1 kg,全身皮肤黏膜水肿,伴胸、腹腔积液或心包积液);③血液浓缩(血红蛋白浓度高出有记录数据 20%);④低蛋白/低蛋白血症。急性肾损伤(AKI)诊断标准^[3]:肾功能突然(在 48 h 内)减退,肌酐升高绝对值 $> 25 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dl);或肌酐较基础值升高 $> 50\%$;或尿量减少[尿量 $< 0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,时间超过 6 h]。

2. 观察指标:术前常规检查血常规、肝肾功能、X 线胸片、心电图、凝血功能;术后行心电监护,监测指脉氧浓度(SpO_2),24 h 尿量,术后 24~48 h 内常规复查血常规、肝肾功能、凝血功能,氧饱和度降低病例复查胸片。

3. 治疗方法:在病因和支持治疗的同时,在中心静脉压和尿量监测下行液体复苏,6 例患者均间断快速(20~30 min 内)输入白蛋白(20% 白蛋白 100 毫升/次)提高胶体渗透压,其中 1 例患者同时接受羟乙基淀粉“贺斯”(500~1000 ml/d)治疗;2 例患者接受糖皮质激素(甲强龙 40 mg/d)治疗;6 例患者在诊断 CLS 合并 AKI 后 24 h 内均行连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)治疗,采用股静脉/锁骨下静脉/颈内静脉置管建立

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81100478)

作者单位:430060 武汉大学人民医院肾内科

通讯作者:丁国华,电子信箱:ghxding@gmail.com

体外循环,血流量 200 ~ 250ml/min,无肝素透析,根据患者血压及尿量等具体情况决定净超滤量(0 ~ 500ml/h)及治疗持续时间(无尿及肾功能不全者 3 ~ 10 天),置换液采用 Port 配方(根据电解质水平适当调整)。

4. 统计学方法:计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS 10.0 统计软件进行分析,采用配对 *t* 检验比较手术前后实验室指标差异,*P* < 0.05 差异有统计学意义。

结 果

1. 临床表现:6 例患者术前血压正常,术后血压

不同程度下降,但均未使用血管活性药物维持血压;2 例患者术后有皮肤、黏膜水肿及呼吸困难,其中 1 例机械通气;意识障碍者 4 例;术后发热者 3 例,其中 1 例腹腔引流物细菌培养阳性伴脓毒血症和多器官功能衰竭(MODS);6 例患者术后 72h 内尿量均减少[尿量 < 0.5ml/(kg · h)],其中少尿(< 400ml/24h)4 例,无尿(< 100ml/24h)2 例,见表 1。

表 1 一般资料、临床特点、治疗及结局

编号	性别	年龄 (岁)	手术名称	术后尿量	术前血压 (mmHg)	术后血压 (mmHg)	术后 SPaO ₂ (%)	治疗	结局
病例 1	男性	22	重型颅脑外伤术	48h 内少尿	100/70	85/60	80	CVVH + 贺斯 + 白蛋白 + 激素	CVVH 治疗 3 天尿量恢复
病例 2	男性	64	输尿管结石肾盂切开取石	48h 内少尿	140/100	100/80	95	CVVH + 白蛋白	慢性肾衰竭
病例 3	女性	77	急性胰腺炎胰腺包膜松解术	24h 内少尿	118/55	107/67	98	CVVH + 白蛋白	MODS 死亡
病例 4	男性	65	脑动脉瘤夹闭术	24h 内少尿	147/108	96/68	85 机械辅助通气	CVVH + 白蛋白 + 激素	CVVH 治疗 5 天尿量恢复
病例 5	男性	67	梗阻性黄疸 T 管置入术	24h 内无尿	146/67	94/68	98	CVVH + 白蛋白	CVVH 治疗 7 天尿量恢复
病例 6	女性	50	脑动脉瘤夹闭术	24h 内无尿	118/67	92/70	97	CVVH + 白蛋白	CVVH 治疗 5 天尿量恢复

2. 辅助检查:2 例患者 X 线胸片提示肺水肿;1 例提示双侧胸腔积液和腹腔积液;术后血浆白蛋白浓度 20.32 ± 1.35 g/L 较术前血浆白蛋白浓度 34.68 ± 3.80 g/L 显著降低(*P* < 0.05);术后血肌酐 $206.90 \pm$

$120.60\mu\text{mol/L}$ 较术前血肌酐 $90.02 \pm 24.85\mu\text{mol/L}$ 显著升高(*P* < 0.05);术前、术后 ALT、AST、Hb 无明显改变(*P* > 0.05),见表 2。

表 2 辅助检查指标

编号	Alb(g/L)		Scr(μmol/L)		ALT(U/L)		AST(U/L)		Hb(g/L)		影像学检查
	术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后	
病例 1	38.5	21.0	63.6	105.7	21.0	20.6	28.0	28.5	112	108	X 线胸片:肺水肿 B 超:腹腔积液 胸腔积液
病例 2	34.3	20.5	101.0	350.0	7.0	6.3	10.0	14.9	101	98	
病例 3	39.6	19.5	99.9	120.0	11.0	19.5	18.2	42.0	141	138	X 线胸片:肺水肿
病例 4	33.7	20.3	113.0	169.6	10.0	6.0	18.0	29.0	118	128	
病例 5	29.4	22.3	54.0	126.3	45.0	93.0	42.0	71.0	115	107	
病例 6	32.6	18.3	108.6	370.0	12.0	11.2	25.0	16.6	119	106	
$\bar{x} \pm s$	34.68 ± 3.80	$20.32 \pm 1.35^*$	90.02 ± 24.85	$206.90 \pm 120.60^*$	17.67 ± 14.19	26.10 ± 33.37	23.53 ± 11.00	33.67 ± 33.67	117.70 ± 13.14	114.2 ± 15.34	

与术前指标相比,**P* < 0.05

3. 治疗结局:4 例在 CVVH 治疗 3 ~ 7 天后尿量、肾功能和白蛋白水平恢复正常;1 例肾功能未恢复,发展为慢性肾衰竭;1 例死于 MODS。

讨 论

CLS 的病因复杂,但均以低血压、低蛋白血症和全身水肿为主要临床表现。本组患者均为手术后

CLS 病例,其机制可能与局部手术诱发全身炎性介质释放有关,3 例术后发热,其中 1 例腹腔引流液细菌培养阳性,脓毒血症可能参与该病例 CLS 的发生;此外,1 例患者原发病为胰腺炎,原发病的全身炎症反应状态也可能参与 CLS 的发生。

多种重症临床综合征的发病过程与 CLS 重叠或交叉,全身炎症反应综合征(SIRS)与 CLS 共同特点为炎症介质释放和全身炎症反应,如为感染所致 SIRS 即为脓毒血症(SEPSIS),CLS 侧重于炎症反应致内皮损伤后毛细血管渗漏引起的一系列病理生理过程。CLS 所致渗漏局限于肺泡毛细血管引起肺水肿,主要临床表现以急性呼吸窘迫综合征(ARDS)为主;如多处毛细血管渗漏所致器官水肿、缺氧及功能异常,以 MODS 临床表现为主。本组病例 3 例患者术后发热,其中 1 例诊断脓毒血症,最终发展为 MODS 死亡;2 例患者术后呼吸困难明显,血氧饱和度下降,胸片提示肺水肿,其中 1 例机械通气治疗,因此 SIRS、ARDS、MODS 可发生在 CLS 不同时期,容易使 CLS 独特的病理生理过程被忽视或掩盖。

CLS 的临床过程被分为渗漏期和恢复期^[2]。渗漏期大量血管内液体进入组织间隙,有效循环血量降低,血压下降,组织间隙液体增多临床上表现为进行性全身水肿、体重增加、胸腔积液、腹腔积液、心包积液、肺水肿、少尿等。本组 6 例患者手术后 24~48h 内伴有尿量减少和不同程度肾功能异常,其机制可能与有效血容量减少,肾脏灌注不足有关。文献报道 CLS 可导致腹腔间隙综合征,腹压增加可使肾动脉血流进一步下降,加重肾功能恶化^[4]。本组 2 例患者肾功能异常,除 CLS 致肾动脉血流降低外,肾积水和感染等肾实质因素可能也参与其中,其中输尿管结石肾盂积水术后患者经积极治疗白蛋白水平正常,但肾功能未恢复,发展为慢性肾衰竭;急性胰腺炎术后患者并发感染,虽经积极治疗,肾功能未恢复,死于 MODS。

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分析,观察胶体渗透压的变化。此方法安全、无创,但价格昂贵,不易操作,不易临床推广^[5]。如果存在明确致病因素,同时出现快速全身性水肿和不能用病因解释的低血压和低蛋白血症即可临床诊断 CLS^[2]。本组病例手术后出现不同程度的白蛋白降低,平均下降 $14.37 \pm 4.40\text{g/L}$ 。Aman 等^[6]报道 ARDS 患者血浆白蛋白浓度较急性肺损伤和无肺损伤患者降低 30%,血浆蛋

白浓度与肺渗漏指数和肺损伤评分呈负相关,对诊断肺血管通透性和 ARDS 敏感性达 77%~93%,阴性预测值达 80%~98%。Druey 等^[2]报道白蛋白浓度下降 $>5\text{g/L}$ 预示 CLS 发作严重,需要 ICU 治疗,严重时危及生命,并建议不明原因急性低血压者均需考虑 CLS,进一步明确白蛋白水平,以提高 CLS 诊断率和临床认识。

积极治疗原发病是控制 CLS 最根本措施,根据 CLS 不同阶段的病理生理特点选择恰当的抗炎治疗和液体治疗,是阻断 CLS 病理生理过程、维持组织器官灌注并减少并发症的关键措施。在 CLS 渗漏期应用小剂量肾上腺皮质激素可起到抑制炎症反应、降低毛细血管通透性、减轻渗漏的作用^[7]。本组病例 2 例患者使用糖皮质激素治疗,病情较快控制,尿量增加后迅速减用激素,未出现激素不良反应,但对于手术后和感染所致 CLS 患者使用糖皮质激素的疗效和安全性仍有待进一步观察,需警惕免疫抑制导致感染扩散加重病情。

CVVH 为一种特殊的血液净化技术,已成为治疗重症胰腺炎和 MODS 重要的非药物治疗方式,主要通过滤器半透膜清除 TNF、IL-6 等促炎因子,升高 IL-10 等抗炎因子可调节机体免疫功能,减轻炎症反应;另外,CVVH 具有独特的缓慢清除水分功能,降低组织和器官水肿,减轻毛细血管渗漏。充分液体复苏、提高胶体渗透压更利于充分发挥 CVVH 清除水分功能,本组病例 CVVH 治疗前均使用白蛋白,其中 1 例加用羟乙基淀粉代血浆(贺斯)提高胶体渗透压,虽然白蛋白在 CLS 渗漏期易渗漏至组织间隙,提高胶体渗透压作用较弱,但增加白蛋白剂量和输入速度可一定程度延缓渗漏^[2]。本组 6 例患者输白蛋白后均行 CVVH 治疗,其中 5 例水肿、肺水肿迅速改善,4 例肾功能改善。

毛细血管渗漏综合征是较为常见的临床重症综合征,病因多样,通常起病急,病情危重,临床表现复杂,并发症多,CLS 特殊的病理生理过程容易被忽视或掩盖,通过早期诊断、积极干预可显著阻止 CLS 病理过程恶化,提高疗效。

参考文献

- 1 Gousseff M, Arnaud L, Lambert M, et al. The systemic capillary leak syndrome: a case series of 28 patients from a European registry [J]. Ann Intern Med, 2011, 154 (7): 464-471
- 2 Druey KM, Greipp PR. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome [J]. Ann Intern Med, 2010, 153(2): 90-98
- 3 急性肾损伤专家共识小组. 急性肾损伤诊断与分类专家共识[J].

中华肾脏病杂志, 2006, 22(11): 661-663

- 4 Mohmand H, Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(4): 615-621
- 5 Marx G, Vangerow B, Burczyk C, *et al.* Evaluation of noninvasive determinants for capillary leakage syndrome in septic shock patients [J]. Intensive Care Med, 2000, 26(9): 1252-1258
- 6 Aman J, van der Heijden M, van Lingen A, *et al.* Plasma protein levels are markers of pulmonary vascular permeability and degree of lung

injury in critically ill patients with or at risk for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2011, 39(1): 89-97

- 7 Keh D, Sprung CL. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review [J]. Crit Care Med, 2004, 32(Suppl 11): 527-533

(收稿日期: 2012-11-03)

(修回日期: 2012-11-20)

JNK1 基因沉默对肺成纤维细胞增殖的影响

林蓓蓓 张 慧 林 立 崇 蕾 张维溪 李昌崇 张海邻

摘 要 **目的** 研究 C-Jun 氨基末端激酶 1 (JNK1) 基因表达沉默对肺成纤维细胞 MRC-5 增殖的影响。**方法** 设计针对 JNK1 基因的小 RNA 分子 (siRNA), 以脂质体转染法将双链 siRNA 转入 MRC-5 细胞后, 采用流式细胞术检测最佳转染浓度, RT-PCR 检测 JNK1 mRNA 表达变化, Western blot 检测总 JNK、磷酸化 JNK (P-JNK) 蛋白表达, 用 CCK-8 法检测 siRNA 对 MRC-5 细胞增殖的影响。**结果** siRNA 转染 MRC-5 细胞的最佳浓度为 50nmol/L; 设计的两个靶位点 siRNA, 均可有效降低 JNK1 mRNA 表达, 其中 siRNA1 抑制效果较 siRNA2 明显; siRNA1 降低总 JNK 及 P-JNK 蛋白表达, 有效抑制 MRC-5 细胞的增殖。**结论** 体外合成的 siRNA 可降低 MRC-5 细胞中 JNK1 基因的表达, 降低 JNK 磷酸化水平, 明显抑制细胞增殖。

关键词 JNK1 RNA 干扰 细胞增殖

Effects of JNK1 Gene Silencing on the Proliferation of Human Lung Fibroblasts. Lin Beibei, Zhang Hui, Lin Li, Chong Lei, Zhang Weixi, Li Changchong, Zhang Hailin. Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To investigate the effects of lipofectamin mediated siRNA targeting C-Jun N-terminal kinase (JNK1) on the proliferation of human lung fibroblasts, so as to reveal the relationship between JNK1 and cell proliferation in asthma. **Methods** siRNA sequence against JNK1 and nonsense sense oligonucleotides were designed. After recombinant being produced, flow cytometry was used to detect the optimal concentration of siRNA to transfect. RT-PCR and Western blot were used to test knockdown effect in MRC-5 cells. CCK-8 was used to observe cell proliferation. **Results** The optimal concentration of transfection is 50nmol/L. RT-PCR and Western blot results indicated that the expression of JNK1 was significantly decreased compared with the other control groups. CCK-8 revealed that cell proliferation rate was markedly inhibited in JNK1 RNAi group in comparison with control groups. **Conclusion** Recombinant lipofectamin expressing siRNA targeting JNK1 was constructed successfully, and cell proliferation was significantly inhibited after JNK1 knockdown in MRC-5, which paves the way for further research on JNK pathway involved in development of asthma.

Key words C-Jun N-terminal kinase1; RNA interference; Cell proliferation

支气管哮喘(哮喘)是一种慢性气道炎症性疾病, 气道重塑是哮喘病理生理改变的主要特征之一^[1]。其主要表现为肺成纤维细胞灶的形成和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的过度沉

积^[2]。C-Jun 氨基末端激酶 (C-Jun N-terminal kinase, JNK), 又称应激激活的蛋白激酶 (stress activated protein kinase, SAPK) 信号转导途径是参与哮喘发病机制的一条重要信号通路, 我们前期研究发现, JNK 磷酸化是哮喘气道炎症和重塑的重要因素^[3, 4]。Alcorn 等^[5]研究发现 JNK1 在肺纤维化的发生、发展中具有重要作用, 提示阻断 JNK1 的作用可能是抗气道重塑的靶点之一。RNA 干扰 (RNA interference, RNAi), 是一种新兴的基因阻断技术,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30973232)

作者单位: 325000 温州医学院附属育英儿童医院呼吸科、浙江省小儿呼吸诊疗研究中心

通讯作者: 李昌崇, 电子信箱: wzlicch@21cn.com