

糖皮质激素在重症感染发热性疾病中的应用

华中科技大学同济医学院附属同济医院 宋建新*, 武汉 430030

关键词 糖皮质激素; 脓毒症; 成人呼吸窘迫综合征; 休克; 细菌性脑膜炎

中图分类号 R587.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20180304

近 20 年来,随着对感染性休克,成人呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)等严重感染性疾病所致的全身炎症反应的认识不断加深,各国学者对糖皮质激素的免疫调节作用及其所致的临床结局也进行了广泛的探索与研究^[1,2]。虽然,糖皮质激素无论是用来控制强烈的全身炎症反应或是用于补充肾上腺功能不足取得了一些临床疗效,但均没有取得毫无争议的一边倒的临床结论^[3],因此,常常导致临床应用的无所适从。

为此,本文在复习文献基础上,探讨应用糖皮质激素对重症感染发热性疾病临床结局的影响,尤其是争议很大的脓毒血症、ARDS、细菌性脑膜炎和急性细菌性社区获得性肺炎等疾病。

糖皮质激素在脓毒症及脓毒性休克中的应用

世界卫生组织将脓毒血症确认为全球健康优先疾病,因为它除了必要的液体复苏,血管活性药物及适当的抗生素治疗之外并无有效的药物治疗。而且住院患者的死亡率一直高达 30% ~ 45%^[4~6]。糖皮质激素作为辅助治疗方案在脓毒症及感染性休克中的应用已经争论了四十余年,然而,其疗效及安全性至今也没有定论^[7]。在上世纪八十年代,基于糖皮质激素的免疫调节作用,大剂量应用糖皮质激素治疗脓毒症及感染性休克最早被提出。然而随机对照研究发现,应用大剂量糖皮质激素(静脉注射甲泼尼龙,30 mg/kg 或地塞米松 3 ~ 6 mg/kg,每天 2 ~ 4 次,疗程为 1 ~ 2 d)“冲击治疗”这类患者,病死率及死亡率均高于对照组。这一方法随即被证实是无效,甚至有害的^[8,9]。在上世纪九十年代初期,各国学者就开始探索小剂量糖皮质激素的治疗方案。第一个大型的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究,基于假设小剂量糖皮质激素对脓毒症所致的肾上腺功能不足具有补偿作用,从而改善脓毒性休克患者的死亡率,是由 Annane 等^[10]完成

的。结果表明,小剂量糖皮质激素对急性重症脓毒性休克有一定作用,可降低伴有相对肾上腺皮质功能不全的严重脓毒症及脓毒性休克患者的 28 d 病死率和对血管活性药物的依赖性。这一结论也被前后进行的一些小样本量的临床研究所证实^[11],并被写入 2008 年颁布的严重脓毒症和脓毒性休克的治疗指南^[12]。2008 年,另一项多中心、随机双盲的临床试验 CORTICUS 研究发表,这一研究包括的主要是非难治性脓毒性休克患者,共 251 例患者在休克发生后的 72 h 内予以静脉注射氢化可的松 50 mg,每 6 h,1 次,连用 5 d 后逐渐减量。与上一研究明显不同的是,无论是促肾上腺皮质激素无应答者还是应答者,均未显示死亡率的下降。治疗组显示休克得以更快恢复,但也显示出更高的再感染发生率,这也可能是影响总的临床结局的原因之一。然而,在随后回顾性分析难治性脓毒性休克病例时,发现氢化可的松具有与 Annane 研究类似的改善生存的作用。随后系统性综述及 meta 分析也没有提供平行证据支持或反对小剂量糖皮质激素治疗脓毒症及脓毒性休克。因此,指南^[13~15]修改为,在液体复苏和缩血管药物无反应时,可以应用糖皮质激素治疗脓毒性休克,但指南强调这一推荐的证据级别较低,强度较弱^[16]。

自此之后,很长一段时间再也没有大型临床研究来阐明上述两个研究结论的不同。因为患者来源的不同和治疗方案的不同,比如剂量、停药方式,是逐渐停药还是突然停药,是否加用盐皮质激素,以及是否加用其他肾上腺抑制药物,如依托咪酯。Ara-bi^[17]研究了 75 例肝硬化合并脓毒性休克患者小剂量糖皮质激素的疗效,结果也显示不能改善患者的死亡率。而且失败的原因可能与激素所致的再感染,休克的复发和胃肠道出血有密切关系。

关于小剂量糖皮质激素的剂量,上述两个大型研究是一致的,均为氢化可的松,50 mg,每 6 h,1 次。因此,现在一般推荐使用 200 ~ 300 mg/d 氢化可的松治疗难治性脓毒性休克。这也与严重应急状态时

* 通信作者:宋建新, E-mail: songsingsjx@sina.com

肾上腺每天释放的糖皮质激素量大致相当。这一补充同时还能适当提供盐皮质激素功能。因为上述 2 个研究在加用一种盐皮质激素以后,并未发现各项指标得以进一步改善。没有一个研究将糖皮质激素的疗程及停药方式作为研究目标,因此,也没有明确的相关结论,多数推荐 7 d 及逐渐停药。

2018 年,Adrenal^[18] 试验研究者和 the Australian-New Zealand Intensive Care Society (澳大利亚-新西兰重症学会) 临床试验组在《新英格兰医学杂志》发表了最新研究结论。他们将接受机械通气的感染性休克患者随机分为氢化可的松治疗组(氢化可的松,200 mg/d,持续 7d) 和对照组。从 2013 年 ~ 2017 年,分别有 1 800 多例患者随机进入 2 组。结果显示,氢化可的松治疗组休克恢复快于对照组,接受输血治疗的人数少于对照组。在 28 d 死亡率、休克复发率、出 ICU 存活天数、出院存活天数、机械通气再次使用率、肾替代治疗率、新发的菌血症或真菌血症发生率,以及本研究主要观察目标,90 d 死亡率等各个方面,两组间均无明显差异。他们采取的是连续输注氢化可的松的方法,因为这一方案被报道能减轻炎症反应及逆转休克,还可能减少其潜在的有害的代谢作用^[19,20]。他们并没有采取逐渐停药方案,因为近期研究报道,与突然停药相比,逐渐停药并未获取更多益处^[21]。他们也没有进行促肾上腺皮质激素试验,因为这一试验在危重患者的结果解释存在争议,同时现行指南也并不推荐^[22]。

《新英格兰医学杂志》2018 年同时发表了 Anane^[23] 及其 APROCCHSS 试验组有关糖皮质激素的临床研究结论。这一研究入组的总例数为 1 200 多例。糖皮质激素应用的方法是,氢化可的松 50 mg 静脉推注,每 6 h 1 次,同时经鼻胃管每天早晨给予 50 μg/片的氟氢可的松 1 片。疗程 7 d 即停止使用,不逐渐停药。结果显示,治疗组出 ICU 及出院的死亡率均低于对照组,但不包括 28 d 的死亡率。28 d 前无缩血管药物的天数及无器官衰竭的天数都短于对照组。2 组严重副作用方面无明显差别,但激素治疗组高糖血症的发生更为常见。在主要观察指标,90 d 全因死亡率方面,激素治疗组明显低于对照组(43.0% vs 49.1%)。

2 个研究再次得出不同的临床结局。后一个研究强调,应用盐皮质激素的机理在于,脓毒症实验研究显示,NF-κB-介导的血管盐皮质激素受体显著下调^[24]。应用一种盐皮质激素受体激动剂醛固酮,能恢复 α1-肾上腺素能受体的表达,从而改善对苯肾

上腺素的收缩反应,并能改善内毒素性休克小鼠的生存率。在近期进行的成人感染性休克药代动力学研究中发现,肠源性应用 50 μg 氟氢可的松导致的血药浓度能发挥盐皮质激素样作用,虽然存在一定的个体间变化^[25]。糖皮质激素改善感染性休克患者临床结局的机制近期有更详细的报道^[26],简而言之,糖皮质激素恢复有效血容量从而改善心血管功能,与其增强盐皮质激素的活性及增加体循环血管阻力有关。而这种作用部分与血管内皮细胞糖皮质激素受体相关^[27]。这一机制可能解释为什么在氢化可的松加氟氢可的松治疗脓毒性休克研究中,与对照组相比只需要更少的缩血管药物。糖皮质激素减轻动物及人类各个器官的炎症的机制部分与抑制 NF-κB 有关^[28]。在氢化可的松加氟氢可的松治疗方案的临床研究中,作者发现它们能加快成人脓毒血性休克器官衰竭的恢复。

由此看来,以目前我们所了解的作用机制,糖皮质激素单独方案或加盐皮质激素联合方案治疗脓毒症及脓毒血性休克的临床结局还难以作出明确结论,还会继续观察研究下去。虽然在 28 d 或 90 d 死亡率上,用与不用糖皮质激素不同治疗方案结论不尽相同,但在改善器官功能,促进休克恢复等方面基本都认为是有益的。

糖皮质激素在 ARDS 中的应用

在过去的 20 多年里,尽管呼吸辅助支持系统在不断改进,ARDS 的死亡率仍然在 30% ~ 40%^[29]。由于 ARDS 的发病机制主要也是炎症反应,所以,具有抗炎及免疫调节作用的糖皮质激素对 ARDS 各个阶段的影响均被研究过。然而,由于糖皮质激素潜在的继发感染的副作用及其是否能减少 ARDS 死亡率的不确定性,使其在 ARDS 的应用引起强烈争议。

ARDS 的早期阶段以强烈的炎症反应为特征,应用糖皮质激素的目的是阻止炎症介质的产生。Bernard 等^[30]发现大剂量糖皮质激素并未显示出逆转 ARDS 或降低死亡率的作用。Meduri 等^[31]则发现小剂量糖皮质激素能缩短 ARDS 患者机械通气的时间,以及入住 ICU 时间,并能减少其 ICU 死亡率。而且这一作用与血 IL-6 水平下降及蛋白 C 水平增加呈一定相关性^[32]。随后一些 meta 分析也证实大剂量糖皮质激素治疗 ARDS 的失败。但同时也强调,需要更大规模及设计更合理的 RCT 研究来证实小剂量糖皮质激素在 ARDS 早期的作用^[33]。

其次,在 ARDS 中晚期阶段糖皮质激素的作用。

实验及临床研究显示全身炎症反应与 ARDS 病情进展强烈相关^[34]。他们完成的第一个 RCT 研究虽然病例规模较小,但发现应用小剂量糖皮质激素能改善 ARDS 患者(>7 d)的肺功能及死亡率。更大规模的 ARDS 网络试验研究探索了延长应用糖皮质激素治疗持续 ARDS 的效果。尽管用氧及自主通气的天数有所改善,但 60 d 及 180 d 的死亡率并未明显降低。与对照组相比,继发感染并无明显增加,但激素治疗组高血糖及严重神经性肌病的发生率更高。尽管有在 ARDS 中应用糖皮质激素强烈的理论基础,然而其作用仍然存在争议。现有证据并不支持应用糖皮质激素治疗 ARDS,无论是在 ARDS 的早期还是中后期,但延长的小剂量糖皮质激素似乎能使持续 ARDS 患者(>7 d)恢复更快^[35,36]。糖皮质激素在极晚期 ARDS(>14 d)患者中的作用并不明确,但其潜在的有害作用并不能排除,所以,目前并不推荐使用。但对于 ARDS<14 d 的难以解决的严重患者,根据 American College of Critical Care Medicine 推荐,在现阶段,糖皮质激素是唯一适合的治疗策略选择。由此可见,一个多中心的,与现有临床实践相一致的,有标准观察终点和标准使用方案的有关糖皮质激素的研究是十分必要的,这样不仅能澄清糖皮质激素在 ARDS 中的作用,还能减少其仍然存在于高致死性疾病中的争议。

糖皮质激素在细菌性脑膜炎中的应用

糖皮质激素在脑膜炎中的应用已经被研究近 50 年,但没有结论性数据显示其真实的临床益处。近期的综述及 meta-分析显示,糖皮质激素降低成人脑膜炎患者死亡率及发病率的临床结局还与致病病原体及患者社会经济状态及其提供的保健系统有关^[37~40]。Branco and Tasker 推测糖皮质激素可能减少蛛网膜下腔炎症反应,从而减少脑水肿、血管炎、颅内压及脑血流的变化。但是,其这些作用对包括意识水平及听力损失的发病率以及患者的死亡率在发展中国家及已经应用抗生素的患者中被削弱。他们也发现致病病原体的重要性,流感嗜血杆菌所致脑膜炎对听力下降影响不大,肺炎链球菌所致脑膜炎的发病率在下降。而脑膜炎奈瑟氏球菌感染的有关结论并不确定。van der Beek 等所作的超过 2 000 名患者的 5 个临床研究的 meta 分析显示,基于病原体、HIV 状态、年龄及预先使用抗生素而分组的结论是地塞米松对发病率及死亡率没有作用。但考虑到病例的异质性,正如之前发现的一样,在发

达国家应用糖皮质激素治疗细菌性脑膜炎可能有一定价值。2010 年 Cochrane 综述并作出结论,糖皮质激素降低听力损失及其他神经后遗症,但并不降低总的死亡率。数据支持在发达国家使用糖皮质激素。特别强调,通常在儿童,糖皮质激素能降低流感嗜血杆菌脑膜炎所致的听力损失以及肺炎链球菌脑膜炎所致的死亡率。

糖皮质激素在严重细菌性社区获得性肺炎中的应用

社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)感染的严重性似乎与炎症反应的程度相关,因此,基于糖皮质激素的免疫调节作用,其作为抗生素的辅助治疗方法对严重 CAP 患者的作用被观察研究。然而,糖皮质激素在 CAP 中的潜在作用的证据仍然相互矛盾。Meijvis^[41]完成的 RCT 研究显示,糖皮质激素能明显减少具有免疫活性的 CAP 患者的住院时间,但没有观察到死亡率的不同。另一项 RCT 研究发现,同时应用糖皮质激素和抗生素能改善严重 CAP 患者的呼吸衰竭及缩短临床恢复的时间,但与之前研究类似,并未发现死亡率的改善^[42]。一项研究特别对需要机械通气的严重 CAP 患者应用糖皮质激素的系统性作用进行了评估^[43]。结果发现,与对照组相比,死亡率并无差别,但糖皮质激素组 ICU 及住院时间相对更长。最后,一个大型的 RCT 研究也没能证实糖皮质激素能改善 CAP 患者的临床过程或生存率^[44]。目前,没有充分的数据支持糖皮质激素作为辅助治疗方案常规用于严重 CAP。因此,十分有必要进行一个大型的充分有力的多中心的 RCT 研究,以评估糖皮质激素在 CAP 亚组患者中的作用。

参考文献

- 1 Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis [J]. N Engl J Med, 2003, 348(2): 138-150.
- 2 Umberto Meduri G, Bell W, Sinclair S, et al. Pathophysiology of acute respiratory syndrome. Glucocorticoid receptor-mediated regulation of inflammation and response to prolonged glucocorticoid treatment [J]. Presse Med, 2011, 40(12 Pt 2): e543 - e560.
- 3 Marik PE, Pastores SM, Annane D. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients; consensus statement from an international task force by the American College of Critical Care Medicine [J]. Crit Care Med, 2008, 36(6): 1937-1949.
- 4 Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing sepsis as a global health priority- a WHO resolution [J]. N Engl J Med, 2017, 377(5): 414-417.
- 5 Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(3): 259-272.

- 6 Liu V, Escobar GJ, Greene JD, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts[J]. JAMA, 2014, 312(1): 90-92.
- 7 Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock[J]. Ann Surg, 1976, 184(3): 333-341.
- 8 Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock: a prospective, controlled study[J]. N Engl J Med, 1984, 311(18): 1137-1143.
- 9 Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 1987, 317(11): 653-658.
- 10 Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock[J]. JAMA, 2002, 288(7): 862-871.
- 11 Oppert M, Schindler R, Husung C, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock[J]. Crit Care Med, 2005, 33(11): 2457-2464.
- 12 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(1): 17-60.
- 13 Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. For the corticus study group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock[J]. N Engl J Med, 2008, 358(2): 111-124.
- 14 Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for treating sepsis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 3(12): CD002243.
- 15 Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, et al. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(7): 1220-1234.
- 16 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 304-377.
- 17 Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial[J]. CMAJ, 2010, 182(18): 1971-1977.
- 18 Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock[J]. N Engl J Med, 2018, 378(9): 797-808.
- 19 Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(4): 512-520.
- 20 Loisa P, Parviainen I, Tenhunen J, et al. Effect of mode of hydrocortisone administration on glycemic control in patients with septic shock: a prospective randomized trial[J]. Crit Care, 2007, 11(1): R21.
- 21 Ibarra-Estrada MA, Chávez-Pea Q, Reynoso-Estrella CI, et al. Timing, method and discontinuation of hydrocortisone administration for septic shock patients[J]. World J Crit Care Med, 2017, 6(1): 65-73.
- 22 Venkatesh B, Cohen J. The utility of the corticotropin test to diagnose adrenal insufficiency in critical illness: an update[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 83(3): 289-297.
- 23 Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock[J]. N Engl J Med, 2018, 378(9): 809-818.
- 24 Fadel F, André-Grégoire G, Gravez B, et al. Aldosterone and vascular mineralocorticoid receptors in murine endotoxic and human septic shock[J]. Crit Care Med, 2017, 45(9): e954-e962.
- 25 Polito A, Hamitouche N, Ribot M, et al. Pharmacokinetics of oral fludrocortisone in septic shock[J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 82(6): 1509-1516.
- 26 Annane D. The role of ACTH and corticosteroids for sepsis and septic shock: an update[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2016, 7(1): 70.
- 27 Goodwin JE, Feng Y, Velazquez H, et al. Endothelial glucocorticoid receptor is required for protection against sepsis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(1): 306-311.
- 28 Meduri GU, Muthiah MP, Carratu P, et al. Nuclear factor-kappaB- and glucocorticoid receptor alpha-mediated mechanisms in the regulation of systemic and pulmonary inflammation during sepsis and acute respiratory distress syndrome: evidence for inflammation-induced target tissue resistance to glucocorticoids[J]. Neuroimmunomodulation, 2005, 12(6): 321-338.
- 29 Rubenfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury[J]. Chest, 2007, 131(2): 554-562.
- 30 Bernard GR, Luce JM, Sprung CL. High-Dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 1987, 317(25): 1565-1570.
- 31 Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS[J]. Chest, 2007, 131(4): 954-963.
- 32 Seam N, Meduri GU, Wang H, et al. Effects of methylprednisolone infusion on inflammation, coagulation, and angiogenesis in early acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 2012, 40(2): 495-501.
- 33 Peter VJ, John P, Graham PL. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome in adults: meta-analysis[J]. BMJ, 2008, 336(7651): 1006-1009.
- 34 Meduri GU, Headley AS, Golden E. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized control trial[J]. JAMA, 1998, 280(2): 159-165.
- 35 Meduri GU, Bell W, Scott S. Pathology of acute respiratory distress syndrome. Glucocorticoid receptor of inflammation and response to prolonged glucocorticoid treatment[J]. Presse Med, 2011, 40(5): e543-e560.
- 36 Marik PE, Meduri GU, Rocco PR. Glucocorticoid treatment in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Clin, 2011, 27(6): 589-607.
- 37 Branco RG, Tasker RC. Meningococcal Meningitis[J]. Curr Treatment Option Neurol, 2010, 12(5): 464-474.
- 38 Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015, 12(9): CD004405.
- 39 van der Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(3): 254-263.
- 40 McIntyre P. Adjunctive dexamethasone in meningitis: does value depend on clinical setting[J]? Lancet Neurol, 2010, 9(3): 229-231.
- 41 Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2011, 377(9782): 2023-2030.
- 42 Fernandez-Serrano S, Dorca J, Garcia-Vidal C, et al. Effect of corticosteroids on the clinical course of community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial[J]. Crit Care, 2011, 15(2): R96.
- 43 Salluh JJ, Soares M, George RC, et al. Impact of systemic corticosteroids on the clinical course and outcomes of patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study[J]. J Crit Care, 2011, 26(2): 193-200.
- 44 Snijders D, Daniel JM, de Graaf CS, et al. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(9): 975.

(2018-04-23 收稿)