

糖皮质激素治疗脓毒症休克研究进展

夏 誉 叶素贞 左志贵

摘 要 脓毒症休克是严重脓毒症基础上的一系列炎症级联反应,脓毒症病情凶险,发展迅速,病死率高,近年来随着脓毒症发病人数逐年递增,脓毒症休克导致的死亡人数也在不断增加。虽然糖皮质激素很早就被用于治疗脓毒症休克,但也一直存在争议。本文就脓毒症休克的概念、病因、发病机制以及糖皮质激素在脓毒症休克中的治疗作用展开论述。

关键词 脓毒症休克 糖皮质激素

[中图分类号] R552

[文献标识码] A

脓毒症休克是由创伤、烧伤、感染等临床危重病诱发的全身炎症级联反应,病因多样,机制复杂,极易诱发脓毒性休克和多器官功能障碍综合征,是一种致死性疾病。脓毒症病情凶险,发展迅速,病死率高。近年来脓毒症休克导致的死亡人数在不断增加。脓毒症休克患者普遍存在肾上腺皮质功能不全,糖皮质激素治疗严重感染及感染性休克一直存在争议。脓毒症休克的治疗,从早期短期高剂量糖皮质激素,到目前长期低剂量糖皮质激素治疗,但仍无统一的治疗标准。所以研究糖皮质激素的治疗作用,可能有助于在目前基础上进一步提高严重感染及感染性休克病人生存率。

一、脓毒症休克概述

1. 脓毒症休克的概念和流行病学:脓毒症休克,是在严重脓毒症基础上发生的全身炎症级联反应,给予充分液体复苏治疗仍无法纠正的持续低血压(收缩压 $< 90\text{mmHg}$, MAP $< 60\text{mmHg}$, 或较基础血压降低 40mmHg)^[1]。临床上表现为体温和白细胞的升高或者降低、心动过速、呼吸急促等,最终发展成为多器官衰竭,甚至死亡。

美国的流行病学资料显示,每 10 万住院患者中,脓毒症的患病人数从 1979 年的 82.7 例上升到 2001 年的 240.2 例,且以每年 8.7% 的速度增加,其中有 9% 的患者发展成为严重的脓毒症,甚至脓毒症休克^[2]。脓毒症休克患者以每年 1.5% 的速度递增,占到 ICU 住院患者的 10%^[2,3]。

2. 脓毒症休克的病因和发病机制:脓毒性休克的病因包括肺部感染、腹部感染、尿路感染以及菌血症

等。社区获得性肺炎患者中,有 30% 的病例血液中培养到革兰阴性菌^[4]。目前病原菌研究显示,革兰阳性菌感染占 52.1%,革兰阴性菌占 37.6%,混合感染 4.7%,厌氧菌 1%,真菌 4.6%^[2]。此外,病毒和寄生虫感染也可能导致脓毒症休克^[5]。

脓毒症休克是一个免疫反应的过程,最初表现为严重的炎症反应以及随之而来的免疫抑制。细菌、毒素以及其他的炎症介质可以激活系统性的炎症级联反应,激发巨细胞依赖的细胞因子,增强炎症反应,炎症介质在体内随着血流向炎性部位移动。脓毒症休克患者受 IL-10 和高水平的内源性皮质醇等的影响,在 INF- γ 的诱导下上调组织相容性抗原 II,而接受脂多糖的健康自愿者单核细胞上的 HLA DR 表达下调^[6,7]。皮质醇的合成受局部 IL-6 和 TNF- α 表达的调节,激素浓度的升高有助于维持心血管系统的恒定性、细胞代谢和减轻炎症反应。研究显示 1/3 ~ 1/2 的脓毒症休克患者存在肾上腺皮质功能不全,这可能导致低血压和死亡^[8]。但目前诊断脓毒症休克患者的肾上腺皮质功能不全还没有达成共识。

3. 脓毒症休克患者存在肾上腺皮质功能不全:近来,研究人员开始关注脓毒症休克患者的肾上腺皮质功能,糖皮质激素降低脓毒症休克病死率与肾上腺皮质功能不全有关,低剂量的糖皮质激素对肾上腺皮质功能不全的脓毒症休克患者的生存率是有益的^[9]。最近研究显示,氢化可的松和氟氢可的松在脓毒症休克中主要表现为糖皮质激素和盐皮质激素的效应,能改善肾上腺皮质的功能不足,这种效应从治疗的第 2 天开始,直到治疗结束^[10]。另外,Arabi 发现,存在脓毒症休克的肝硬化患者,肾功能不全的发生率为 76%,给予 50mg/6h 氢化可的松治疗可以逆转休克,降低血管活性药物的剂量,但是对病死率没有帮助,而且糖皮质激素治疗与休克复发和胃出血存在相关性^[11]。

基金项目:温州市科技计划项目(Y20100021)

作者单位:325000 温州医科大学附属第一医院急诊中心(夏誉);温州医科大学附属第一医院康复医学科(叶素贞),肛肠外科(左志贵)

通讯作者:左志贵,电子信箱:zuozg007@126.com

二、糖皮质激素在脓毒症休克中的应用

1. 糖皮质激素:糖皮质激素是由肾上腺皮质束状带分泌的,从胆固醇转化而来的类固醇激素。血浆中只有约10%糖皮质激素以游离的活性形式存在,其余的与皮质激素结合球蛋白和白蛋白等以结合的无活性形式存在,最终由肝脏和肾脏代谢。糖皮质激素的生成受HPA轴的调节,HPA轴分泌激素存在节律性,早晨6点和8点是高峰,然后迅速下降,到午后再缓慢的下降。

Oppert等^[12]研究发现,低剂量的氢化可的松可以通过抑制绝大多数的细胞因子,包括IL-2、IL-3、IL-5、INF- γ 、TNF以及各种趋化因子,快速升高脓毒症休克患者的血压,此外,还能阻止血小板活化因子的释放,减少NO产生。糖皮质激素不仅能上调趋化因子、炎症介质、补体等的基因表达,还能抑制自身免疫相关基因的表达^[13]。地塞米松通过影响NO合酶,不仅改善脓毒症休克患者的血流动力学,而且提高脓毒症休克患者的生存率^[14]。

糖皮质激素的心血管作用机制目前还不完全清楚,糖皮质激素的特性,通过盐皮质激素和糖皮质激素受体引起钠滞留,增加血容量以纠正脓毒症早期的低血容量休克。此外糖皮质激素还可以增加全身的血管阻力。Meta分析显示,早期给予糖皮质激素可以减少脓毒症休克患者对血管活性药物的依赖,而且对儿茶酚胺类药物的停药率增加35%^[15]。

2. 糖皮质激素在脓毒症休克中的应用:Schumer^[16]经过8年随机、双盲、对照的前瞻性研究发现,脓毒症休克患者分别接受3~6mg/kg的地塞米松,30mg/kg的甲强龙,对照组接受100ml的生理盐水,结果发现生理盐水对照组的病死率为38.4%,而糖皮质激素治疗组患者的病死率仅为10.4%;同时回顾性研究证实,未用糖皮质激素治疗的脓毒症休克患者病死率为42.5%,而糖皮质激素治疗组病死率降为14%,而且地塞米松和甲强龙治疗的患者病死率、并发症发生率也没有差异。延长糖皮质激素的治疗时间可能是有益的。然而,Sprung等^[17]的研究认为,糖皮质激素虽能在早期改善脓毒症休克患者的血流动力学,促进休克的恢复和逆转,但对严重的脓毒症和脓毒症休克患者的生存率没有帮助。更奇怪的是,Bone等^[18]发现,注射30mg/kg甲泼尼龙的脓毒症休克患者,14天病死率为59%,明显高于正常对照组29%,而且二重感染引起的死亡人数也明显增加。高剂量糖皮质激素治疗脓毒症休克患者是对其病死率是无效,甚至是有害的。因此,脓毒症休克患者停止

使用高剂量糖皮质激素。

一项Meta分析中的5项研究认为糖皮质激素对改善脓毒症休克患者的生存率和休克是有帮助的。而1989年前的研究结果显示糖皮质激素治疗反而增加病死率;短期高剂量的糖皮质激素降低了脓毒症休克患者的生存率,而5~7天的生理剂量的氢化可的松,可以升高血管加压药物依赖脓毒症休克患者的生存率以及休克的恢复。Annane等^[8]认为,长期低剂量的糖皮质激素治疗减少脓毒症休克患者28天的病死率,减少ICU住院率和医院病死率,提高第7天和第28天的休克复苏比例,而且没有降低胃出血、二重感染和高糖血症的危险。

1989年前的研究多采用短期高剂量糖皮质激素治疗,结果增加了脓毒症休克患者的病死率,而1997年后的研究采用长期低剂量的糖皮质激素治疗,明显改善脓毒症休克患者的血流动力学,而且对降低脓毒症休克患者的病死率也有帮助。Oppert等^[12]发现,持续50mg氢化可的松能改善脓毒症休克患者的血流动力学和免疫反应,缩短休克恢复时间,降低血浆中的IL-6和减少体内脂多糖诱发的IL-1和IL-6的分泌,而且不良事件的发生率没有增加。最近的研究认为,5天低剂量糖皮质激素治疗可以改善社区获得性肺炎所致脓毒症休克患者的短期病死率。显然,低剂量糖皮质激素可以逆转脓毒症休克,增加对血管活性药物的敏感度,升高休克复苏比例。

另外,Annane等^[9]通过对19个ICU中心的随机对照双盲研究发现,给予脓毒症休克患者50mg/6h氢化可的松和每天50 μ g的氟氢可的松,持续治疗7天,其中299例对促肾上腺皮质激素刺激试验不敏感的患者,糖皮质激素治疗组28天的病死率为63%,空白对照组为53%,28天内血管升压药的停药率也从40%增加到57%;而对肾上腺皮质激素刺激试验敏感患者,两组病死率没有明显的差异;此外,两组间不良反应事件发生率相似。然而,Sprung的随机对照双盲研究发现,患者接受50mg/6h的氢化可的松,持续治疗5天,随后6天中缓慢减量,不管对糖皮质激素刺激试验的测试结果,28天的病死率并无明显差异;但休克恢复中位时间,糖皮质激素治疗组为3.3天,而空白对照为5.8天,休克复苏比例分别为79.4%和74.2%,对复苏有帮助,但是统计学上无明显差异;糖皮质激素治疗组二重感染的发生率明显增加。

两项研究结果差异在于,患者的人组标准不同,Annane等^[8]研究选取的对象是休克发生的最初8h内,并且血管升压药和液体复苏不能纠正至少持续

1h,患者病情更危重,而 Sprung 等研究选择的是最初 72h 内;病因不同,Sprung 等研究的脓毒症患者主要是术后、腹部感染和医院内感染;用药不同,前者除了氢化可的松外还加了氟氢可的松,而且停药方式也不同,Annane 等是突然停药,而 Sprung 等采用缓慢停药。因此,低剂量糖皮质激素对降低脓毒症休克患者的病死率仍存在争议,低剂量糖皮质激素已广泛的用于脓毒症休克的治疗。

三、展望

脓毒症休克是一系列复杂炎症反应的结果,普遍存在肾上腺皮质功能不全。近来,糖皮质激素在治疗脓毒症休克中的地位不断提升,但仍然存在争议。大剂量的糖皮质激素治疗脓毒症休克已被证明增加脓毒症休克的病死率,现已禁止使用。糖皮质激素在脓毒症休克的治疗过程中,虽然促肾上腺皮质激素刺激测试对脓毒症休克的预后有一定的指导意义,但目前研究显示预测功能还存在争议,不推荐 ACTH 刺激试验预测糖皮质激素的治疗效应,而延迟治疗。大量研究表明,长期低剂量糖皮质激素治疗对于濒临死亡的脓毒症休克患者来讲是非常有帮助的,特别是对儿茶酚胺依赖的脓毒症休克患者的益处已经得到很多证据的支持,可逆转脓毒症休克,增加休克复苏的比例,降低血管活性药物的用量^[9, 12]。推荐糖皮质激素尽早的应用于液体和血管加压药复苏后休克仍难以纠正的脓毒症休克的成年患者,并且不必等到促肾上腺皮质激素刺激试验结果出来之后^[19]。但低剂量糖皮质激素能否改善脓毒症 28 天病死率仍存在争议,结果有很大差异,需要大样本的随机对照研究和 Meta 分析加以明确^[9, 11, 21]。最后,我们还需要注意糖皮质激素对不同年龄段患者的敏感度及不良反应,如库欣综合征、二重感染、糖尿病、精神障碍、骨质疏松、电解质紊乱和撤药反应等,但是其不良反应主要是在大剂量糖皮质激素治疗,目前生理剂量的糖皮质激素引起的不良反应甚少,一旦发生将严重影响患者的生存质量。使用前必须权衡利弊再进行选择,因为休克症状改善的,不足以抵消糖皮质激素带来的二重感染以及休克的复发的风险。

参考文献

- 1 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250 - 1256
- 2 Martin GS, Mannino DM, Eaton S, *et al.* The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. N Engl J Med, 2003, 348(16): 1546 - 1554
- 3 Angus DC, Linde - Zwirble WT, Lidicker J, *et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1303 - 1310

- 4 Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock [J]. Lancet, 2005, 365(9453): 63 - 78
- 5 Annane D, Aegerter P, Jars - Guincestre MC, *et al.* Current epidemiology of septic shock: the CUB - Rea Network [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(2): 165 - 172
- 6 Fumeaux T, Pugin J. Role of interleukin - 10 in the intracellular sequestration of human leukocyte antigen - DR in monocytes during septic shock [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(11): 1475 - 1482
- 7 Le Tulzo Y, Pangault C, Amiot L, *et al.* Monocyte human leukocyte antigen - DR transcriptional downregulation by cortisol during septic shock [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169(10): 1144 - 1151
- 8 Annane D, Sebille V, Troche G, *et al.* A 3 - level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin [J]. JAMA, 2000, 283(8): 1038 - 1045
- 9 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
- 10 Laviolle B, Annane D, Fougereou C, *et al.* Gluco - and mineralocorticoid biological effects of a 7 - day treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone in septic shock [J]. Intensive Care Med, 2012, 38(8): 1306 - 1314
- 11 Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, *et al.* Low - dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial [J]. CMAJ, 2010, 182(18): 1971 - 1977
- 12 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
- 13 Galon J, Franchimont D, Hiroi N, *et al.* Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells [J]. FASEB J, 2002, 16(1): 61 - 71
- 14 Mansart A, Bollaert PE, Levy B, *et al.* Comparative effects of dexamethasone and l - canavanine in experimental septic shock [J]. European Journal of Pharmacology, 2003, 475(1 - 3): 61 - 67
- 15 Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, *et al.* Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review [J]. JAMA, 2009, 301(22): 2362 - 2375
- 16 Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock [J]. Ann Surg, 1976, 184(3): 333 - 341
- 17 Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, *et al.* The effects of high - dose corticosteroids in patients with septic shock [J]. New England Journal of Medicine, 1984, 311(18): 1137 - 1143
- 18 Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, *et al.* A Controlled clinical trial of high - dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. New England Journal of Medicine, 1987, 317(11): 653 - 658
- 19 Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, *et al.* Meta - analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose [J]. Ann Intern Med, 2004, 141(1): 47 - 56
- 20 Dellinger RP, Levy M, Carlet J, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. Intensive Care Medicine, 2008, 34(1): 17 - 60
- 21 Patel GP, Balk RA. Systemic steroids in severe sepsis and septic shock [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(2): 133 - 139

(收稿日期: 2013 - 12 - 02)

(修回日期: 2013 - 12 - 16)