

糖皮质激素治疗严重脓毒症的临床疗效观察*

孔令杰^{1△} 王新华¹ 商娜¹ 周荣斌¹

[摘要] 目的:探讨氢化可的松琥珀酸钠对严重脓毒症患者临床疗效及预后的影响。方法:62例严重脓毒症患者随机分为治疗组32例与对照组30例,两组均给予常规治疗,在常规治疗的基础上治疗组加用小剂量氢化可的松琥珀酸钠,观察治疗前及治疗后72 h、168 h PCT和CRP;0 h、24 h、48 h、168 h行急性生理功能和慢性健康状况(APACHE II)评分和序贯性器官衰竭评分(SOFA评分);比较两组28 d病死率。结果:治疗前两组患者上述各指标差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组各时点PCT和CRP浓度均明显下降($P<0.05$),治疗后24 h、48 h、168 h APACHE II评分、SOFA评分均明显下降($P<0.05$),治疗组各时间点各指标的下降程度更为显著($P<0.05$);但两组患者28 d病死率差异无统计学意义。结论:小剂量氢化可的松琥珀酸钠能减轻严重脓毒症患者的炎症反应,对改善病情预后有一定的价值。

[关键词] 脓毒症;糖皮质激素;氢化可的松琥珀酸钠

[中图分类号] R **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1009-5918(2012)02-0091-03

A clinical research of low-dose glucocorticoid administration in patients with severe sepsis

KONG Lingjie WANG Xinhua SHANG Na ZHOU Rongbing

(Department of Emergency, General Hospital of Beijing Military Region, Beijing 100700, China)

Corresponding author: ZHOU Rongbin, E-mail: dr_zhourongbin@sina.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy of low-dose glucocorticoid administration in patients with sepsis. **Method:** A total of 62 patients with severe sepsis were randomly divided into control group and treatment group. Routine therapy was given in both groups, and the treatment group was treated with additional injection of low-dose glucocorticoid. PCT and CRP were measured and recorded before (baseline) and at 72 h, 7 days after intervention. APACHE II score and SOFA score were recorded before (baseline) and at 24 h, 48 h and 7 days after treatment. Compare the incidence of 28 day mortality between the two groups. **Result:** There were no significant differences in both groups before treatment. All the indexes in both groups underwent decrease, while the decrease in patients who received glucocorticoid was remarkable. However, 28 day mortality was not improved between the two groups. **Conclusion:** Low-dose glucocorticoid application can reduce inflammatory response in patients with severe sepsis and have value in improving the prognosis.

Key words sepsis; glucocorticoid; hydrocortisone

脓毒症在世界范围内的死亡率仍居高不下,严重脓毒症是患者主要死亡原因,激素治疗在脓毒症救治中的作用日益受到关注。大剂量糖皮质激素治疗的有害作用已被证实^[1-4]。小剂量激素治疗有利于逆转脓毒性休克患者(尤其对液体治疗和血管升压药无反应者),改善其预后^[5-8]。然而激素治疗是否能应用于严重脓毒症患者尚存在争议。本文旨在研究小剂量糖皮质激素在治疗严重脓毒症患者时相关指标的变化,进而评价小剂量激素的应用对疾病预后的影响,并指导临床应用。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2010-06—2012-01我院急诊科收治的严重脓毒症患者62例,其中男性44例,女性18例,

年龄21~82(64±11)岁。按住院号尾数将其分为对照组和治疗组,尾数单数的为对照组,尾数双数的为治疗组。急性心肌梗死6例,急性胰腺炎4例,胆囊炎6例,心肺复苏术后5例,肺部感染24例,心力衰竭6例,脑血管意外6例,弥漫性腹膜炎5例。排除合并肿瘤或自身免疫性疾病。对照组30例,试验组32例,严重脓毒症的诊断参照2008年严重脓毒血症和脓毒性休克治疗指南简读^[9]。治疗前两组患者的PCT和CRP值,APACHE II评分和SOFA评分值差异无统计学意义。

1.2 方法

严重脓毒症患者收住后快速行PCT和CRP值检测,同时进行APACHE II评分和SOFA评分,同时完善相关辅助检查。两组均参照2004国际拯救脓毒症战役(SSC)指南^[10]给予包括早期应用抗生素、液体复苏、控制血糖、脏器功能支持和原发病治疗等措施。治疗组在常规治疗的基础上加用琥

*基金项目:首都医学发展科研基金课题(No:2009-1026)

¹北京军区总医院急诊科(北京,100700)

△山西医科大学在读硕士研究生

通信作者:周荣斌,E-mail:dr_zhourongbin@sina.com

琥珀酸氢化可的松钠 100 mg, 2 次/d(天津生化药业), 静脉滴注, 连用 7 d。

1.3 观察指标

①入院后 0 h、72 h、168 h 抽血测定患者 PCT 和 CRP 值;②入院后 0 h、24 h、48 h、168 h 行急性生理功能和慢性健康状况(APACHE II)评分和序贯性器官衰竭(SOFA)评分;③比较两组 28 d 病死率。

1.4 统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS18.0 统计软件进行统计学分析, 治疗前后及组间比较采用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各指标在治疗前后的变化情况

治疗前两组各指标比较差异均无统计学意义, 治疗后 72 h、168 h 两组血清 PCT 和 CRP 均下降, 且 APACHE II 评分和 SOFA 评分也均下降, 以 168 h 下降最显著;与对照组比较, 治疗组下降更明显($P < 0.05$), 见表 1 和表 2。

表 1 两组治疗前后 PCT 和 CRP 值的比较 $\mu\text{g/L}$

指标	组别	例数	治疗前	治疗后	
				72 h	168 h
PCT					
治疗组	32	18.20 ±	10.25 ±	5.70 ±	
		2.34	3.42 ¹⁾²⁾	2.43 ¹⁾²⁾	
对照组	30	17.80 ±	12.38 ±	9.47 ±	
		2.42	2.32 ¹⁾	3.24 ¹⁾	
CRP					
治疗组	32	187.13 ±	82.23 ±	12.13 ±	
		14.87	28.45 ¹⁾²⁾	10.21 ¹⁾²⁾	
对照组	30	185.23 ±	120.37 ±	21.14 ±	
		15.01	28.04 ¹⁾	26.78 ¹⁾	

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$

2.2 28 d 病死率比较

对照组死亡 16 例, 病死率为 53.33%;治疗组死亡 13 例, 病死率为 40.63%;两组病死率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

脓毒症的本质是机体促炎介质和抗炎介质的

消长。严重脓毒症时, 机体产生各种炎症介质和炎性因子, 如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等, 其具有广泛的生物学活性, 进一步可触发其他炎症介质的释放, 从而爆发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 这些炎性因子一方面激活下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴, 促使皮质醇释放增加, 而增加的皮质醇通过负反馈抑制 HPA 轴; 另一方面, 炎性因子通过其本身抑制 HPA 轴的功能, 从而导致相对肾上腺皮质功能不全。机体在启动 SIRS 的同时, 也启动了代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS), 即释放大量抗炎性因子, 限制过度 SIRS, 保护机体免受炎性因子的损害, 维持机体的稳定^[11]。同时, 严重脓毒症患者可能出现对皮质醇的反应性降低, 进而出现糖皮质激素抵抗^[12]。

糖皮质激素具有广泛抗炎作用, 可下调炎性因子的表达和作用, 调节免疫平衡, 因此临幊上常用于脓毒症的治疗。然而大剂量糖皮质激素治疗不能使脓毒症患者获益, 还可能引起继发感染, 增加死亡风险。而新近的研究结果表明小剂量糖皮质激素可以显著改善脓毒症患者的预后, 特别是对存在相对性肾上腺皮质功能不全的患者和脓毒性休克的患者^[6]。

脓毒症时 SIRS 的产生可以分为感染性和非感染性, 对于细菌感染引起的 SIRS, 临幊已有许多检测指标进行检测, 但是在灵敏度、特异性和检测时间方面均存在局限性^[13], 而对于非感染性 SIRS 则缺乏相关的指标。PCT 是由甲状腺 C 细胞产生的降钙素前体, 由 116 个氨基酸组成, 相对分子质量为 13 000 的糖蛋白^[14]。在正常人体血清中几乎不能检测到。CRP 亦是一种炎性指标, 特异性较 PCT 差, 当人体发生细菌感染以及发生脓毒症时 PCT、CRP 血清浓度升高, 且二者联合检测对于脓毒症的早期诊断和严重程度的判断均有重要意义^[13,15]。本文通过联合检测小剂量激素治疗前后 PCT、CRP 值的变化以及 APACHE II 和 SOFA 评分的变化, 发现氢化可的松琥珀酸钠治疗组 PCT、CRP 值及 APACHE II 和 SOFA 评分均较对照组明显下降, 具有统计学差异。治疗组病死率较对照

表 2 两组治疗前后 APACHE 评分和 SOFA 评分的比较

指标	组别	例数	治疗前	治疗后		
				24 h	48 h	168 h
APACHE II 评分	治疗组	32	23.5 ± 5.3	15.6 ± 3.9 ¹⁾²⁾	13.1 ± 3.4 ¹⁾²⁾	11.2 ± 3.0 ¹⁾
	对照组	30	22.3 ± 4.7	20.1 ± 3.3	18.8 ± 5.1 ¹⁾	13.9 ± 3.7 ¹⁾
SOFA 评分	治疗组	32	12.7 ± 1.9	9.2 ± 1.7 ¹⁾²⁾	6.8 ± 1.6 ¹⁾²⁾	3.7 ± 1.4 ¹⁾²⁾
	对照组	30	13.4 ± 1.3	12.8 ± 1.2	10.2 ± 1.4 ¹⁾	8.8 ± 1.2 ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$

组亦有下降,但未达统计学意义。

本文的结论是基于小样本的病例数所得出的,而且目前的研究只是初步证明小剂量应用糖皮质激素对改善脓毒症的预后有重要意义,但具体到应用激素的时间、剂量及使用方法尚须大规模高质量的随机对照研究进一步证实。

参考文献

- [1] The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis[J]. N Engl J Med, 1987, 317: 659—665.
- [2] BONE R C, FISHER C J, CLEMMER T P, 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: 653—658.
- [3] CRONIN L, COOK D J, CARLET J, et al. Corticosteroid treatment in sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature[J]. Crit Care Med, 1995, 24: 1430—1439.
- [4] LEFERING R & NEUGEBAUER E A M. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis of the literature[J]. Crit Care Med, 1995, 23: 1294—1303.
- [5] BATZOFIN B M, SPRUNG C L, WEISS Y G, et al. The use of steroids in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. Best practice and research clinical endocrinology and metabolism, 2011, 25: 735—743.
- [6] 林勇军,熊滨,吕立文,等.小剂量氢化可的松治疗脓毒症休克的临床研究[J].广西医学,2011,6(33):653—656.
- [7] SHERWIN R L, GARCIA A J, BILKOVSKI R, et al. Do low-dose corticosteroids improve mortality or shock reversal in patients with septic shock? A systematic review and position statement prepared for the American academy of emergency medicine [J]. The Journal of Emergency Medicine, 2012; 1—6.
- [8] ANNANE D, BELLISSANT E, BOLLAERT P E, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review[J]. JAMA, 2009, 301: 2362—2375.
- [9] 周荣斌,周高速,郭凯.2008年严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南简读[J].中国急救医学,2008,28(3):226—229.
- [10] DELLINGER R P, CARLET J M, MASUR H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2004, 32(10): 2169—2170.
- [11] 钱小顺,李天志,王俊峰,等.老年脓毒症患者细胞因子和皮质醇水平与预后的关系[J].中华老年多器官疾病杂志,2010,5(9):412—416.
- [12] 陈伟明,陆国平.糖皮质激素在严重脓毒症及脓毒性休克中的研究及应用[J].国际儿科学杂志,2006,1(33):17—20.
- [13] 张敏,冯志顺,邓哲彤,等.血清降钙素和C反应蛋白检测在脓毒症早期诊断中的意义[J].广东医学,2011,17(32):2260—2262.
- [14] 冯震,邓历.降钙素原在感染性疾病中的临床应用[J].中外医学研究,2010,20(8):185—185.
- [15] 吕红,管军,马林浩,等.高浓度降钙素原动态变化与严重脓毒症患者预后的关系[J].中国医药指南,2010,34(8):16—18.

(收稿日期:2011-12-20)

(上接第90页)

床应用指导原则》,对于急性细菌性扁桃体炎、细菌性中耳炎的感染,建议首选青霉素、阿莫西林,或者选择一、二代头孢菌素进行治疗^[1]。表3可见,头孢克洛胶囊的使用频度最高,本药为第二代口服头孢菌素,抗菌谱较其他的一代广,口服吸收良好,不良反应较少。而作为首选的阿莫西林,因临床要求,口服药也必须要皮试阴性,部分患者难以接受,故应用频度较低。排在第二位的是莫西沙星,该药为氟喹诺酮类抗菌素,抗菌谱广、抗菌作用强,但是用于治疗急性上呼吸道感染,明显超出了《抗菌药物临床应用指导原则》推荐的用药范畴,且该药价格较高,增加了患者的治疗费用。另外,有部分患者使用了氨曲南,本药属单环β-内酰胺类抗生素,其抗菌作用特点是抗菌谱较窄,仅对需氧革兰阴性菌具抗菌作用,对部分细菌产生的β-内酰胺酶高度稳定,非上呼吸道感染的常见病原菌,故应用氨曲南治疗极为不合理,易诱发细菌耐药,导致菌群失调。

2007年,英国卫生部、英国胸科协会及呼吸病协会联合发布诊疗指南^[4]:既往健康、不伴有下呼

吸道感染的“流感样疾病”患者不推荐使用抗菌药物。目前我国也推出了一系列的文件,要求医疗机构加强对抗菌药物使用的监管,但由于欠缺操作性强的管理措施,抗菌药物的不合理使用一直得不到有效的控制。所以,探讨切实可行的抗菌药物管理措施势在必行,重视处方用药金额管理^[5],加强对医务人员的培训、引进快速的病原学检查手段、做好对患者的宣教,从各个环节入手提高急诊上呼吸道感染抗菌药物合理使用的水平。

参考文献

- [1] 卫生部,国家中医药管理局,总后卫生部.抗菌药物临床应用指导原则[S].2004,10:9—9.
- [2] 张俊.合理使用抗菌药物促进用药安全[J].药品监测与评价,2009,9(3):1—3.
- [3] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药物学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:36—36.
- [4] British infection society, british thoracic society, health protection agency. Pandemic with an influenza-like illness during an influenza Pandemic flu: clinical management of patients[J]. Thorax, 2007, 62: 1—46.
- [5] 易洁梅.急性上呼吸道感染患者的用药调查分析[J].实用药物与临床,2008,11(2):93—94.

(收稿日期:2011-08-20)