

脓毒性休克患者的糖皮质激素治疗

张跃¹ 王添骁^{1△}

[摘要] 脓毒症是全球性的重大公共卫生挑战,其高发病率和病死率引发广泛关注。这一疾病通常由感染触发的免疫应答失衡引起,严重者可演变为脓毒性休克。糖皮质激素作为治疗脓毒性休克的抗炎药物,其有效性存在争议。本文对近 5 年关于糖皮质激素治疗脓毒性休克的研究文献进行综述,包括总结其治疗观点、作用机制、药物种类与剂量的选择、最佳给药时机以及实验室检查指导糖皮质激素治疗脓毒性休克的文献案例,同时也分析相关不良反应。我们发现,许多文献认为糖皮质激素治疗是有效的,推荐使用氢化可的松,常用剂量为 200~400 mg/d,治疗周期通常为 4~7 d。治疗过程中可能会出现胃肠道出血、二次感染等不良反应。针对治疗效果不佳的患者,可考虑应用实验室检查方法(如炎症因子、基因检测等)指导治疗。本结论可为临床医生提供参考。但此结论存在一定的局限性,一方面由于部分参考文献未将脓毒症和脓毒性休克区分开来,另一方面关于糖皮质激素种类、最佳给药时机和实验室检查的方法指导脓毒性休克治疗相关的发表文献较少,需要更多的研究来进一步验证。

[关键词] 脓毒性休克;脓毒症;糖皮质激素;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2024.02.008

[中图分类号] R459.7 **[文献标志码]** A

Glucocorticoid therapy in patients with sepsis shock

ZHANG Yue WANG Tianxiao

(Department of Emergency Medicine, the Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin, 300052, China)

Corresponding author: ZHANG Yue, E-mail: zhangyue202310@126.com

Abstract Sepsis poses a significant global public health challenge, drawing widespread attention due to its high morbidity and mortality rates. It typically arises from an immune response imbalance triggered by infection, which can progress to septic shock in severe cases. The efficacy of glucocorticoids as anti-inflammatory drugs for treating septic shock remains controversial. This article reviews the research literature on glucocorticoid treatment for septic shock over the past five years, encompassing perspectives on treatment approaches, mechanisms of action, selection of drug types and dosages, optimal timing of administration, laboratory tests guiding glucocorticoid therapy for septic shock management, and analysis of associated adverse reactions. Our findings indicate that a considerable portion of the literature leans towards considering glucocorticoid therapy effective and recommends using hydrocortisone at doses ranging from 200 to 400 mg per day for treatment cycles lasting typically 4 to 7 days. Adverse reactions such as gastrointestinal bleeding and secondary infections may occur during treatment. For patients with inadequate therapeutic response, laboratory tests (such as inflammatory factors and genetic testing) could be considered to guide further management decisions. The conclusion of this article can offer valuable insights for clinicians. However, it is important to acknowledge the limitations of this conclusion. Firstly, some references fail to differentiate between sepsis and septic shock. Secondly, there is a scarcity of publications addressing the types of glucocorticoids, optimal timing for administration, and laboratory tests that can guide the treatment of septic shock. Therefore, additional research is necessary to further validate the conclusions drawn in this study.

Key words septic shock; sepsis; glucocorticoids; therapy

脓毒症是机体对于感染的失控反应所导致可以威胁生命的器官功能障碍。脓毒性休克是脓毒症的一种严重形式,其诊断标准为患者在充分液体

复苏后仍需血管活性药物维持血压且血乳酸水平升高。脓毒症的治疗需要多方面配合,包括控制感染源、炎症调控、抗凝治疗、循环支持和器官功能保护。糖皮质激素作为治疗中的一部分,其在治疗脓毒性休克中的作用存在争议。2021 年国际指南对于需要持续血管升压药的成人脓毒性休克患者推

¹天津医科大学总医院急诊医学科(天津,300052)

[△]审校者

通信作者:张跃, E-mail: zhangyue202310@126.com

荐糖皮质激素的静脉应用。本文综述近 5 年糖皮质激素在治疗脓毒性休克患者中的多种观点,探讨其作用机制。通过总结关于糖皮质激素类别、剂量选择及最佳给药时机的临床经验,为临床医生提供治疗参考。此外,本文还简述利用实验室检查结果来指导糖皮质激素治疗脓毒性休克的文献案例,以期为临床医生提供新的科研思路和治疗策略。

1 糖皮质激素在脓毒症和脓毒性休克治疗中存在争议

糖皮质激素在治疗脓毒症和脓毒性休克中的效果存在争议。一些研究指出,这类激素与降低住院病死率或治疗失败率并无显著关联^[1-2],且大剂

量冲击治疗对住院时长和病死率的影响不大^[3]。相反,其他研究发现糖皮质激素可能有助于增加无机械通气的天数,延长生存周期,降低 28 d 内全因病死亡率^[4-6]。2023 年的一项研究通过机器学习分析《脓毒症救治指南》,推荐对特定脓毒性休克患者使用糖皮质激素,这一建议的推荐强度为“弱”,证据质量为“中等”^[6]。争议之所以产生,可能是因为研究没有严格区别脓毒症和脓毒性休克,同时还牵涉到患者各自的差异性、使用的糖皮质激素类型、用量以及治疗开始的具体时机等多个复杂因素的作用。见表 1。

表 1 糖皮质激素在脓毒症或脓毒性休克患者治疗中的争议

作者	观点	年份	诊断	病例数或研究例数	分组	评价指标	结果
Wu 等 ^[1]	反对	2020	脓毒症和脓毒性休克	5 009 例	使用糖皮质激素组和未使用糖皮质激素组	住院病死率	差异无统计学意义
Dequin 等 ^[2]	反对	2020	重症 COVID-19	149 例	治疗组即予氢化可的松 200 mg/d 持续治疗 7 d,随后逐渐减量,共治疗 14 d;对照组即未予氢化可的松治疗	第 21 日时的治疗失败(定义为死亡或持续呼吸支持)天数	差异无统计学意义
Edalatifard 等 ^[3]	反对	2022	重症 COVID-19	304 例	治疗组即予甲泼尼龙 1 g/d 持续治疗 3 d,联合地塞米松 6 mg/d 持续治疗 10 d;对照组即予地塞米松 6 mg/d 持续治疗 10 d	住院时长和病死率	差异无统计学意义
Tomazini 等 ^[4]	支持	2020	COVID-19 相关性 ARDS	299 例	使用地塞米松组和未使用地塞米松组	入院后 28 d 内不使用机械通气的天数	治疗组入院后 28 d 内不使用机械通气的天数显著增多
Edalatifard 等 ^[5]	支持	2020	重症 COVID-19	62 例	治疗组即予甲泼尼龙 250 mg/d,持续治疗 3 d;对照组即未予甲泼尼龙治疗	病死率、生存时间	治疗组病死率显著降低,生存时间显著延长
Kalimouttou 等 ^[6]	支持	2023	脓毒症和脓毒性休克	42 735 例	使用糖皮质激素组和未使用糖皮质激素组	28 d 病死率	发现使用糖皮质激素与 28 d 全因病死亡率显著相关

注:COVID-19 表示新型冠状病毒肺炎;ARDS 表示急性呼吸窘迫综合征。

2 糖皮质激素在脓毒性休克中的作用机制

脓毒性休克可导致下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴功能障碍,加剧炎症反应。这种功能障碍通常由重症相关皮质类固醇功能不全(critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI)和糖皮质激素抵抗(glucocorticoid resistance, GCR)引起。CIRCI 是脓毒

性休克常见的并发症,由下丘脑、脑垂体或肾上腺皮质受损引起。而 GCR 则是因为糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)对基因转录调节反应不足,这可能是由脓毒性休克期间释放的促炎细胞因子和氧化应激反应在多个层面上干扰 GR 信号传导所致^[7]。

糖皮质激素在脓毒性休克患者的治疗中扮演

着关键角色,其益处主要体现在以下几个方面:

①抗炎作用:糖皮质激素通过其显著的抗炎作用,能够有效抑制脓毒性休克引起的过度炎症反应,进而防止组织损伤和器官功能障碍^[8-9]。它们通过抑制核因子 $\kappa\beta$ (nuclear factor kappa β ,NF- $\kappa\beta$)系统,减少炎症蛋白基因的转录,从而防止血管内皮和中性粒细胞的过度激活^[10]。甲泼尼龙与美罗培南联合使用能够抑制炎症因子,增强药效,并修复线粒体蛋白质组紊乱^[9]。

②血管作用:糖皮质激素能够提高血管对儿茶酚胺和血管紧张素II的响应,帮助缓解血管麻痹,提高对血管活性药物的灵敏度^[10]。

③调节代谢途径:在代谢方面,它们激活糖异生过程,稳定血糖水平^[11],并在肝脏中调节脂质代谢^[9]。

④免疫调节:糖皮质激素还具有免疫调节功能,能减少促炎因子和免疫细胞的活化^[8]。例如,甲基强的松龙通过促进抗炎M2型巨噬细胞极化,减轻急性肾损伤^[12]。

⑤协同效应:糖皮质激素可与维生素C和硫胺素产生协同效应,其中维生素C能增强糖皮质激素的效果,这种联合疗法(HAT疗法)不仅有助于预防器官障碍,还能降低住院病死率,为脓毒性休克的治疗提供新的策略^[13]。

在脓毒症的治疗过程中,糖皮质激素的使用剂量和治疗时机仍有一些争议。部分研究指出,在严重脓毒症的大鼠模型中,早期(1 h内)使用0.2 mg/kg地塞米松能提升存活率,减轻急性肾损伤和炎症。但对中度脓毒症或脓毒症晚期治疗效果较差^[14]。此外,5 mg/kg的高剂量地塞米松可有效降低血清中的TNF- α 和IL-6水平^[15]。在探讨糖皮质激素治疗脓毒症的时间依赖性方面,有研究得出与上述结论不尽相同的结果。甲泼尼龙在感染初期(2 h内)使用可以减少器官内大肠杆菌数量和体重损失,但可能削弱白细胞杀菌能力。相反,延迟至感染后8 h治疗虽然大肠杆菌数量和体重下降更显著,但有利于减少器官内大肠杆菌、降低炎症因子,改善多器官功能,特别是对肾脏保护效果更佳。因此,晚期治疗可能更有助于减轻多器官损伤和炎症^[9]。

3 糖皮质激素在脓毒性休克治疗中种类和剂量的选择

尽管糖皮质激素治疗脓毒性休克的效果存争议,但仍有多数学者支持其正面作用,临床医生需谨慎选用种类和剂量。

在糖皮质激素种类的选择上,研究指出不同糖皮质激素具有不同特性。例如,地塞米松具有强免疫抑制作用,而氢化可的松在缓解休克上更为有效,常作为首选药物,有时与氟氢可的松联用^[13]。随机对照试验显示,氢化可的松和甲基强的松在减少休克时间和ICU病死率上效果相似,但甲基强的松患者可能更需机械通气,且住院时间更长^[16]。

联合使用氢化可的松和氟氢可的松能有效降低脓毒性休克患者的病死率、休克持续时间及转入临终关怀的概率,推荐的剂量为每6小时50 mg的氢化可的松和每日50 mg的氟氢可的松,静脉注射,疗程为7 d^[17-18]。2023年的研究进一步证实,氢化可的松辅助去甲肾上腺素治疗能显著降低28 d病死率,改善血流动力学,减少休克复发,支持其在使用脓毒性休克中的使用^[19]。如遇氢化可的松短缺,以下是可采用的替代方案^[20],见表2。

表2 脓毒性休克治疗中氢化可的松的替换方案^[20]

激素名称	等效用量
氢化可的松 200 mg qd ivgtt	甲基强的松龙 40 mg qd ivgtt +氟化可的松 50 μ g qd po
氢化可的松 200 mg qd ivgtt	地塞米松 8 mg qd ivgtt+氟化 可的松 50 μ g qd po
氢化可的松 50 mg q6 h ivgtt	甲基强的松龙 10 mg q6h ivgtt +氟化可的松 50 μ g qd po
氢化可的松 50 mg q6 h ivgtt	地塞米松 2 mg q6 h ivgtt+氟 化可的松 50 μ g qd po

注:“qd”表示每日给药1次;“q 6 h”表示每6小时给药1次;“ivgtt”表示静脉滴注;“po”表示口服。

在糖皮质激素剂量的选择上,一项研究比较了低剂量(75~150 mg/d)与标准剂量(200~400 mg/d)氢化可的松的效果,研究发现低剂量足以逆转休克,而标准剂量则能减少不良事件^[21]。2021年美国一项研究进一步对比氢化可的松高低剂量对ICU脓毒性休克患者的影响,结果显示较高频率的低剂量(每6小时50 mg)相比较低频率的高剂量(每8小时100 mg)能降低休克复发率和对其他血管活性药物的需求^[22]。脓毒症管理指南推荐,对于需要持续血管加压治疗的成年脓毒性休克患者,应使用每天200 mg的静脉注射氢化可的松,分4次给药或连续输注^[23]。2022年的一项研究表明,对于经过液体复苏和血管加压药物治疗仍难以控制的脓毒性休克患者,无论肥胖与否,固定剂量(200 mg/d)氢化可的松均能有效控制血管加压剂的需求量和维持平均动脉压,说明体质指数(body mass index, BMI)不会影响该药物的效果^[24]。因此,肥胖患者亦可使用固定剂量氢化可的松治疗难治性脓毒性休克。

在糖皮质激素治疗疗程和减量方面,2021年脓毒症和脓毒性休克管理指南推荐,根据临床经验,对于使用200 mg氢化可的松治疗的脓毒性休克患者,建议分次给药,推荐给药时间为3~5 d,无需逐渐减量^[23]。最近的研究显示,突然停药的患者血管加压素的重新使用率较低^[25],因此,对于给药3~5 d的患者,可直接停止激素治疗。

总的来说,对于脓毒性休克患者,氢化可的松是常用的糖皮质激素^[26],推荐常用的剂量为 200~400 mg/d,该剂量无需根据患者 BMI 调整,推荐治疗时间为 4~7 d。

4 脓毒性休克患者开始使用糖皮质激素的治疗时机

关于脓毒性休克患者糖皮质激素的开始治疗时机,许多学者作出相关研究^[27]。Ragoonanan 等^[28]的多中心回顾性研究评估成年脓毒性休克患者接受早期(12 h 内)与晚期(12 h 后)血管加压剂和低剂量氢化可的松治疗的效果。结果显示,早期治疗可以缩短停用加压素的时间和减少 ICU 与医院住院时长,但两组患者的病死率差异无统计学意义($P>0.05$)。根据 2021 年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南,对于成人脓毒性休克且需要持续血管升压药的患者,推荐开始使用去甲肾上腺素或肾上腺素 $\geq 0.25 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 至少 4 h 后,再考虑应用糖皮质激素^[23]。2023 年,中国学者的一项研究显示,脓毒性休克患者若治疗延迟超过 12 h,一年内死亡风险及短期内病死率上升,住院时间也增长^[29]。

因此,关于开始使用糖皮质激素治疗的脓毒性休克时机,目前没有明确的指南建议^[27]。综合以上文献,我们认为,对于脓毒性休克患者,推荐使用去甲肾上腺素或肾上腺素 $\geq 0.25 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 至少 4 h 后应用糖皮质激素,且发病早期(12 h 内)治疗效果更佳。

5 利用实验室检查精准治疗脓毒性休克

糖皮质激素在脓毒性休克的治疗中存在争议,德国研究人员通过分析数据发现,低 IFN- γ /IL-10 比例(IFN- γ /IL-10 <0.95)的患者在使用氢化可的松后存活率增加,这一发现也在体外和动物实验中得到验证,指出这类患者可能会从氢化可的松治疗中受益^[30]。此外,那些 GLCCI1 基因表达水平较高的脓毒性休克患者,在接受氢化可的松治疗后,休克缓解的速度快于接受安慰剂的患者;相反, BHSD1 基因表达水平较高的患者,使用氢化可的松治疗后,休克缓解的速度慢于接受安慰剂的患者^[31-32]。因此,基因表达的变异可能是脓毒性休克患者对皮质类固醇治疗反应差异性的一种机制,这为我们筛选对糖皮质激素治疗敏感的脓毒性休克群体提供思路。

此外,还有一项研究探讨脓毒症患者相对肾上腺功能不足(relative adrenal insufficiency, RAI)对糖皮质激素治疗适用性的影响。通过创建 RAI 模型小鼠(SF1CreSR-B1fl/fl),发现 RAI 增加脓毒症的死亡风险,糖皮质激素治疗对 RAI 小鼠有益,对正常小鼠可能有害^[33]。这项结果支持针对 RAI 患者进行精准糖皮质激素治疗的概念。

6 糖皮质激素治疗脓毒症和脓毒性休克患者的不良反应

糖皮质激素治疗可能引起高钠血症和高血糖,增加危重患者的风险。虽然血糖控制的必要性在医学界存在争议,但考虑到高血糖的潜在危害,治疗脓毒性休克的医生应对血糖管理持审慎态度。此外,高剂量激素可能影响皮肤和伤口愈合,但没有证据表明它会增加感染或神经系统并发症的风险^[10]。研究显示,糖皮质激素可能只会轻微增加成人危重患者胃肠道出血的发生率,但并不会增加严重胃肠道出血的风险^[34]。长期使用糖皮质激素可能引起脂质水平升高和肝脏受损等不良反应^[9]。

此外,在脓毒症小鼠模型中,氢化可的松治疗可能损害 HPA 轴的完整性和功能。该药物通过激活促肾上腺皮质激素释放激素/精氨酸加压素(corticotropin releasing hormone/arginine vasopressin, CRH/AVP)通路降低促肾上腺皮质激素(adreno cortico tropic hormone, ACTH)和部分抑制皮质醇水平,从而可能导致 HPA 轴功能障碍^[35]。

7 小结

脓毒症是全球性的公共卫生挑战,可恶化为脓毒性休克。糖皮质激素是其治疗选项,但医生在药物种类、剂量和给药时机上存在疑问。本文旨在综述相关文献,为临床提供治疗参考,涵盖糖皮质激素的不同观点、作用机制、药物选择、剂量确定、最佳给药时机和实验室检测的指导作用,并简述可能的不良反应。

我们发现,许多文献倾向于支持糖皮质激素治疗脓毒性休克的有效性,在糖皮质激素种类的选择上,多数文献使用氢化可的松联合或不联合氟氢可的松,只有较少的文献使用甲基强的松或其他糖皮质激素。可参考的治疗剂量为氢化可的松 200~400 mg/d,可参考的治疗时间为 4~7 d。在最佳给药时间方面,目前没有明确的指南建议,结合多篇文献及指南,我们认为,对于脓毒性休克患者,推荐使用去甲肾上腺素或肾上腺素 $\geq 0.25 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 至少 4 h 后应用糖皮质激素,且发病早期(12 h 内)治疗效果更佳。

考虑到部分脓毒性休克患者对糖皮质激素治疗不敏感,有研究试图通过实验室检查的方法筛选出对糖皮质激素敏感的脓毒性休克患者,研究发现血清 IFN- γ /IL-10 <0.95 的患者使用氢化可的松治疗脓毒性休克生存率较高。肾上腺皮质基因 GLCCI1 的表达水平与氢化可的松治疗后休克缓解的速度呈正比。RAI 模型小鼠较正常小鼠更适宜应用糖皮质激素治疗。这些结果可为临床医生提供新的科研思路。在糖皮质激素治疗脓毒症或脓毒性休克时,可能会出现胃肠道出血、二次感染、

高血糖等不良反应。

本综述存在一定的局限性,一方面,关于本文主题的许多相关文献未针对脓毒症和脓毒性休克进行区分研究,且未考虑不同感染部位对疾病影响的差异,这可能导致对糖皮质激素治疗效果的评估存在偏差。其次,关于糖皮质激素种类和最佳给药时机及实验室检查的方法指导脓毒性休克治疗的文献较为匮乏,因此本文的结论尚需更多研究来加以证实和深化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wu YP, Lauffenbruger JC. Effectiveness of corticosteroids in patients with sepsis or septic shock using the new third international consensus definitions (Sepsis-3): A retrospective observational study [J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0243149.
- [2] Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2020, 324(13): 1298-1306.
- [3] Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial [J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(6): 2002808.
- [4] Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2020, 324(13): 1-11.
- [5] Edalatifard M, Akhtari M. Intravenous Methylprednisolone Pulse as a Treatment for Hospitalised Severe COVID-19 Patients: Results From a Randomised Controlled Clinical Trial [J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(6): 2002808.
- [6] Kalimoutou A, Lerner I, Cheurfa C, et al. Machine-learning-derived sepsis bundle of care [J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49(1): 26-36.
- [7] Jolien V, Claude L. Glucocorticoids in Sepsis: To Be or Not to Be [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1318.
- [8] Heming N, Sivanandamoorthy S, Meng P, et al. Immune Effects of Corticosteroids in Sepsis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1736.
- [9] Mohanty T, Karlsson CAQ, Chao Y, et al. A pharmacoproteomic landscape of organotypic intervention responses in Gram-negative sepsis [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3603.
- [10] Nedel W, Lisboa T, Salluh JIF. What Is the Role of Steroids for Septic Shock in 2021? [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021, 42: 726-734.
- [11] Van Wyngene L, Vandewalle J, Libert C. Reprogramming of basic metabolic pathways in microbial sepsis: therapeutic targets at last? [J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10: e8712.
- [12] Ma K, Liu JF, Zheng ZR, et al. The polarization of M2 macrophages can be adjusted to alleviate renal injury by methylprednisolone in sepsis-AKI? [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2023, 747: 109738.
- [13] Hager DN, Hooper MH, Bernard GR, et al. The vitamin C, thiamine and steroids in Sepsis (VICTAS) protocol: a prospective, multi-center, double-blind, adaptive sample size, randomized, placebo-controlled, clinical trial [J]. *Trials*, 2019, 20(1): 197.
- [14] Park YJ, Lee MJ, Bae J, et al. Effects of Glucocorticoid Therapy on Sepsis Depend Both on the Dose of Steroids and on the Severity and Phase of the Animal Sepsis Model [J]. *Life (Basel)*, 2022, 2(3): 421.
- [15] Son JY, Kwack WG, Chung EK, et al. Effects of Early Initiation of High-Dose Dexamethasone Therapy on Pro-Inflammatory Cytokines and Mortality in LPS-Challenged Mice [J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 10(7): 1247.
- [16] McDonnell E, Collins R, Hernandez M, et al. Effect of hydrocortisone versus methylprednisolone on clinical outcomes in oncology patients with septic shock [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2021, 27(1): 54-62.
- [17] Fowler C, Raouf N. Sepsis and Adrenal Insufficiency [J]. *J Intensive Care Med*, 2023, 26: 1-10.
- [18] Bosch NA, Teja B, Law AC, et al. Comparative Effectiveness of Fludrocortisone and Hydrocortisone vs Hydrocortisone Alone Among Patients With Septic Shock [J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(5): 451-459.
- [19] Kulesza S, Gignac L, Colvin CA, et al. Hydrocortisone versus vasopressin for the management of adult patients with septic shock refractory to norepinephrine: A multicenter retrospective study [J]. *Pharmacotherapy*, 2023, 43(8): 787-794.
- [20] Aldhaefi M, Alshaya A, Belrhiti S, et al. Alternatives to Hydrocortisone for Hemodynamic Support in Septic Shock Management Due to Medication Shortage [J]. *Crit Care Explor*, 2023, 5(7): e0940.
- [21] Sbertoli R, Hu Z, Henke J, et al. Effect of Very Low-Dose Hydrocortisone on Shock Reversal in Patients With Septic Shock [J]. *Crit Care Explor*, 2020, 2(4): e0096.
- [22] Bonnin S, Radosevich JJ, Lee YG, et al. Comparison of shock reversal with high or low dose hydrocortisone in intensive care unit patients with septic shock: A retrospective cohort study [J]. *J Crit Care*, 2021, 62: 111-116.
- [23] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247.
- [24] Lenney M, Kopp B, Erstad B. Effect of fixed-dose hy-

- drocortisone on vasopressor dose and mean arterial pressure in obese and nonobese patients with septic shock[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2022, 79 (Suppl 3):S94-S99.
- [25] Carabetta S, Allen B, Cannon C, et al. Abrupt discontinuation versus taper of hydrocortisone in patients with septic shock[J]. *Ann Pharmacother*, 2023, 57 (4):375-381.
- [26] Zhang S, Chang W, Xie JF, et al. The Efficacy, Safety, and Optimal Regimen of Corticosteroids in Sepsis: A Bayesian Network Meta-Analysis[J]. *Crit Care Expl*, 2020, 2:e0094.
- [27] Ammar MA, Ammar AA, Wieruszewski PM, et al. Timing of vasoactive agents and corticosteroid initiation in septic shock[J]. *Ann Intensive Care*, 2022, 12 (1):47.
- [28] Ragoonanan D, Allen B, Cannon C, et al. Comparison of Early Versus Late Initiation of Hydrocortisone in Patients With Septic Shock in the ICU Setting[J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(3):264-270.
- [29] Zhang L, Gu WJ, Huang T, et al. The Timing of Initiating Hydrocortisone and Long-term Mortality in Septic Shock [J]. *Anesth Analg*, 2023, 137 (4):850-858.
- [30] König R, Kolte A, Ahlers O, et al. Use of IFN γ /IL10 Ratio for Stratification of Hydrocortisone Therapy in Patients With Septic Shock[J]. *Front Immunol*, 12:607217.
- [31] Sweeney TE, Wong HR. Transcriptional markers in response to hydrocortisone in sepsis in ADRENAL: a step toward precision medicine [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(9):1011-1013.
- [32] Cohen J, Blumenthal A, Cuellar-Partida G, et al. The relationship between adrenocortical candidate gene expression and clinical response to hydrocortisone in patients with septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(9):974-983.
- [33] Wu CH, Guo L, Hao D, et al. Relative adrenal insufficiency is a risk factor and endotype of sepsis-A proof-of-concept study to support a precision medicine approach to guide glucocorticoid therapy for sepsis[J]. *Front Immunol*, 13:1110516.
- [34] Butler E, Møller MH, Cook O, et al. The effect of systemic corticosteroids on the incidence of gastrointestinal bleeding in critically ill adults: a systematic review with meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45 (11):1540-1549.
- [35] Téblick A, Bruyn LD, Oudenhove TV, et al. Impact of Hydrocortisone and of CRH Infusion on the Hypothalamus-Pituitary-Adrenocortical Axis of Septic Male Mice[J]. *Endocrinology*, 2022, 163(1):bqab222.
(收稿日期:2023-10-24)
-
- (上接第 92 页)
- [50] Chen H, Wang J, Mao S, et al. A new method of intracranial pressure monitoring by EEG power spectrum analysis [J]. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39 (4):483-487.
- [51] Sanz-garcía A, Pérez-romero M, Pastor J, et al. Identifying causal relationships between EEG activity and intracranial pressure changes in neurocritical care patients[J]. *J Neural Eng*, 2018, 15(6):066029.
- [52] Kim K, Kim H, Song K, et al. Prediction of Increased Intracranial Pressure in Traumatic Brain Injury Using Quantitative Electroencephalogram in a Porcine Experimental Model[J]. *Diagnostics*, 2023, 13(3):386.
- [53] Sanz-García A, Pérez-Romero M, Pastor J, et al. [Is it possible to extract intracranial pressure information based on the EEG activity?][J]. *Rev Neurol*, 2019, 68 (9):375-383.
- [54] Ghosh A, Elwell C, Smith M. Cerebral Near-infrared Spectroscopy in Adults[J]. *Anesth Amp*, 2012, 115 (6):1373-1383.
- [55] Ruesch A, Schmitt S, Yang J, et al. Fluctuations in intracranial pressure can be estimated non-invasively using near-infrared spectroscopy in non-human primates[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40 (11):2304-2314.
- [56] Relander F, Ruesch A, Yang J, et al. Using near-infrared spectroscopy and a random forest regressor to estimate intracranial pressure [J]. *Neurophotonics*, 2022, 9(4):045001.
- [57] Dixon B, Sharkey JM, Teo EJ, et al. Assessment of a Non-invasive Brain Pulse Monitor to Measure Intracranial Pressure Following Acute Brain Injury [J]. *Med Devices, Evid Res*, 2023, 16:15-26.
(收稿日期:2023-08-08)