

小剂量激素用于外科术后感染性休克的临床研究

万晓红, 苏美仙, 岳锦熙, 黄云龙, 朱炜华, 万林骏
(昆明医科大学第二附属医院 ICU, 云南 昆明 650101)

[摘要] **目的** 观察不同疗程小剂量激素用于外科术后感染性休克患者的疗效, 探讨停药时机. **方法** 收集 2010 年 10 月至 2013 年 2 月收住昆明医科大学第二附属医院 ICU 符合感染性休克诊断标准的外科术后患者 89 例, 随机分为 A、B、C 3 组, 所有患者于送入 ICU 2 h 内行 ACTH 刺激试验后, A 组给予琥珀酸氢化可的松 (50 mg, Q6 h, 连用 7 d) 静脉注射, B 组给予琥珀酸氢化可的松 (50 mg, Q6 h, 连用 5 d) 静脉注射, C 组给予生理盐水. 测定所有患者治疗前后血浆 ACTH、皮质醇及 IL-6 水平并进行对照分析. 观察感染性休克合并相对性肾上腺皮质功能不全的发生率以及不同疗程小剂量激素的疗效. **结果** 外科术后感染性休克患者 RAI 的发生率为 61.80%; 使用激素的 A、B 2 组与 C 组相比, 7 d 及 28 d 病死率无统计学差异, 但休克逆转时间缩短 ($P < 0.05$), 3 组相关并发症发生率无统计学差异. RAI 和非 RAI 者相比, 基础 (治疗前) IL-6 水平明显增高 ($P < 0.01$); 激素治疗组中死亡者在激素治疗结束后的 IL-6 水平明显高于存活者 ($P < 0.05$); 激素疗效和 ACTH 刺激试验结果无关. **结论** 外科术后感染性休克患者相对性肾上腺皮质功能不全的发生率高; 小剂量糖皮质激素 (氢化可的松 200 mg/d, 5 d 或 7 d) 可缩短感染性休克患者休克逆转时间, 激素疗效和 ACTH 刺激试验结果无关; 可考虑将 IL-6 水平的连续动态监测作为指导激素替代治疗疗程的一个指标.

[关键词] 感染性休克; 相对性肾上腺皮质功能不全; 皮质醇; IL-6; 糖皮质激素治疗

[中图分类号] R631.4.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 11-0092-05

Clinical Trail of Low-dose Corticosteroid Treatment for Surgical Postoperative Patients with Septic Shock

WAN Xiao-hong, SU Mei-xian, YUE Jin-xi, HUANG Yun-long, ZHU Wei-hua, WAN Lin-jun
(Intensive Care Unit, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of low-dose corticosteroid treatments with different courses on surgical postoperative patients with septic shock, and investigate the withdrawal time. **Methods** 89 patients diagnosed with septic shock in ICU from Oct 2010 to Feb 2013 were enrolled in this study. Patients were divided into groups A, B and C (control group) randomly. All patients were received ACTH stimulation tests within 2 hours after admitting in ICU, and then group A was treated with hydrocortisone 50 mg Q6 h for 7 days, group B was treated with hydrocortisone 50 mg Q6 h for 5 days, and the control group was treated with saline. The adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol (Cort) and interleukin-6 (IL-6) levels in serum were measured and compared before and after treatment. The incidence of relative adrenal insufficiency (RAI) in surgical postoperative patients with septic shock and the treatment effects of different courses were observed. **Results** The incidence of RAI in surgical postoperative patients with septic shock was 61.80%. Compared with control group, the mortalities of groups A and B had no differences in day-7 and day-28 ($P > 0.05$), while shock reverse times shorted ($P < 0.05$). There were no differences of complications among the three groups. Before treatment, the IL-6

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (2010C080); 云南省卫生科技计划项目 (2010NS050)

[作者简介] 万晓红 (1972~), 女, 云南昆明市人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事重症医学临床、教学及科研工作.

[通讯作者] 万林骏. E-mail: 13888586162@163.com

level in RAI patients was significantly higher than that in non-RAI patients ($P < 0.01$). The IL-6 level in serum of death patients was higher than that of survival patients in groups A and B after treatment ($P < 0.05$). The effect of corticosteroid treatment was not related to ACTH stimulation test. **Conclusion** The incidence of RAI in patients with postoperative septic shock is high. The low-dose corticosteroid (hydrocortisone 200 mg/d, 5 d or 7 d) therapy can shorten shock-reverse-time in patients with septic shock. Continuously monitor for IL-6 levels in serum can be used as a marker to guide the corticosteroid therapy.

[**Key words**] Septic shock; Relative adrenal insufficiency; Cortisol; IL-6; Glucocorticoid treatment

感染性休克发病率高, 病死率高, 是重症患者的主要死亡原因, 如果患者同时并发相对性肾上腺皮质功能不全 (relative adrenal insufficiency, RAI), 则病死率会显著增加^[1]. 由于 RAI 发生机制复杂, 对于激素替代治疗的最佳受益人群和最佳用药方式、用药时间和停药方式, 一直以来都备受争议. 国内虽有关于 RAI 在 ARDS (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、严重感染等患者中的发生率的报道, 却尚无小剂量激素在严重感染、感染性休克临床应用的相关研究, 而国外以往的研究对象主要集中在内科患者, 对于外科术后感染性休克的患者, 相关研究则很少. 另一方面, 全身过度的炎症反应在感染性休克以及 RAI 发生、发展过程中起了很重要作用, 而 IL-6 作为衡量全身性炎症反应的一个重要指标, 其变化能否指导激素治疗的疗程和停药, 国外研究较少, 尚未得出相关结论.

另外, 除了激素治疗, 其他集束化治疗措施如: 早期恰当的抗生素治疗、早期目标性液体复苏治疗、血糖控制、肺保护性通气策略等被认为与感染性休克患者的存活率改善有关, 但既往的研究很少在同时进行以上治疗措施的基础上来研究激素的效果.

因此, 本研究旨在对外科术后感染性休克患者按指南进行规范的集束化治疗的基础上, 观察不同疗程的小剂量糖皮质激素的疗效, 探讨停药时机, 观察 ACTH 刺激实验结果对临床激素治疗的指导意义, 观察外科术后感染性休克 RAI 的发生率. 为外科感染性休克患者合理使用糖皮质激素提供一定的临床依据.

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 入选标准 (1) 年龄 ≥ 18 岁并 ≤ 75 岁; (2) 男女不限; (3) 符合诊断标准的外科术后感染性休克患者^[2].

1.1.2 排除标准 (1) 年龄 < 18 岁或 > 75 岁; (2) 明确诊断原发或继发的肾上腺皮质功能不全;

(3) 过去 1 a 里使用糖皮质激素治疗大于 2 周者; (4) 晚期癌症患者; (5) 严重肾脏或肝脏疾病、HIV 患者; (6) 孕妇; (7) 上消化道大出血患者; (8) 颅脑损伤或开颅手术患者; (9) 术中使用依托酯酯的患者; (10) 已进入其他药物临床研究项目的患者.

1.2 治疗方法

2010 年 10 月至 2013 年 2 月按上述标准共收集收住昆明医科大学第二附属医院 ICU 的外科术后感染性休克患者 89 例, 随机分为 3 组. 所有患者入 ICU 后均按 2008 年感染性休克国际指南^[3]进行治疗, 并于入住第 1 天 2 h 内接受 ACTH 刺激试验: 250 μg 促皮质素静脉注射, 试验结束后按以下分组加用激素或生理盐水. (1) A 组共 28 例, 琥珀酸氢化可的松 50 mg (加生理盐水稀释至 10 mL) 静脉注射, Q6 h, 连用 7 d; (2) B 组共 34 例, 琥珀酸氢化可的松 50 mg (加生理盐水稀释至 10 mL) 静脉注射, Q6 h, 连用 5 d; (3) C 组共 27 例, 生理盐水 10 mL 静脉注射, Q6 h, 连用 7 d.

1.3 观察指标

(1) 测定患者激素或生理盐水治疗前 (亦即 ACTH 刺激试验前)、治疗后的血清皮质醇 (cortisol, Cort)、IL-6、ACTH 浓度, 分别记做 T0、T_终; 促皮质素静脉注射后 60 min 的血清皮质醇浓度, 记作 T60 min, 计算皮质醇上升绝对值 (Δ_{max}): (T60 min - T0) 皮质醇浓度; (2) 记录患者入 ICU 后 24 h 之内的 APACHE II 评分、各项生命体征、实验室检查指标; 基础病; 治疗方案; 血管活性药物的使用情况; 休克逆转时间 (停用升压药后收缩压仍能维持在 90 mmHg 以上至少 24 h); 相关并发症; 重复感染率 (激素或安慰剂使用 48 h 后新出现的感染); 新发的感染性休克 (在初始休克逆转后再次出现的休克); 手术时间; 机械通气时间; 住 ICU 时间; 7 d 及 28 d 病死率等.

1.4 RAI 的诊断标准

基础皮质醇浓度小于 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 或 250 μg ACTH 刺激试验后皮质醇上升绝对值 (Δ_{max}) 小于 9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 者定义为 RAI^[4,5].

1.5 统计学方法

采用 SPSS 统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用成组 t 检验和方差分析。计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者的一般情况比较

89 例患者中, 男性 53 例 (59.55%), 女性 36 例 (40.45%); 年龄 24 ~ 75 岁, 平均 (54.33 \pm 17.20) 岁; RAI 的发生率为 61.80% (55/89); 所有患者原发病灶均为腹腔感染, 3 组间原发病、一般情况差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1 ~ 2。

表 1 3 组患者原发病情况比较 [n (%)]

Tab. 1 Comparison of the protopathy diseases of three groups [n (%)]

组别	n	肠穿孔、肠痿、肠梗阻	胃穿孔	重症胆管炎	重症胰腺炎	胆痿、腹膜炎
A 组	28	12(42.86)	6(21.43)	5(17.68)	3(10.71)	2(7.14)
B 组	34	13(38.24)	7(20.59)	7(20.59)	4(11.76)	3(8.82)
C 组	27	9(33.33)	6(22.22)	6(22.22)	4(14.81)	2(7.41)

表 2 3 组患者一般情况比较 [n (%)] (1)

Tab. 2 Comparison of the general data of three groups [n (%)]

组别	n	性别		年龄 (岁)	高血压病	糖尿病	急性肾功不全	RAI	手术时间 (h)
		男	女						
A 组	28	19(67.86)	9(32.14)	57.35 \pm 15.34	11(39.29)	3(10.71)	6(21.43)	16(57.14)	3.34 \pm 0.69
B 组	34	17(50.00)	17(50.00)	56.43 \pm 16.34	11(32.35)	3(8.82)	7(20.59%)	21(61.76)	3.17 \pm 0.66
C 组	27	17(62.96)	10(37.04)	52.09 \pm 17.98	7(25.93)	2(7.41)	5(18.52)	18(66.67)	3.11 \pm 0.55

表 2 3 组患者一般情况比较 [n (%)] (2)

Tab. 2 Comparison of the general data of three groups [n (%)]

组别	n	白蛋白 (g/L)	APACHE II 评分	CRRT 治疗	ARDS	机械通气时间 (d)	ICU 停留时间 (d)
A 组	28	27.10 \pm 2.69	25.78 \pm 6.02	1(3.57)	19(67.86)	6.93 \pm 3.63	8.39 \pm 3.84
B 组	34	26.52 \pm 2.34	25.96 \pm 4.98	1(2.94)	23(67.65)	6.92 \pm 3.46	8.32 \pm 3.92
C 组	27	26.50 \pm 2.26	26.41 \pm 4.82	1(3.70)	19(70.37)	6.93 \pm 3.23	8.37 \pm 3.29

2.2 3 组患者休克逆转时间、病死率及相关并发症比较

与 C 组比较, 激素治疗能缩短感染性休克患者休克逆转时间 ($P < 0.05$), 不增加二重感染、消化道出血、重复感染、新发的感染性休克的发生率 ($P > 0.05$), 但对 7 d 及 28 d 病死率的影响无统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.3 RAI 和非 RAI 患者基础 (治疗前) ACTH、皮质醇、IL-6 水平情况

诊断为 RAI 的患者和非 RAI 者相比, 其基础 (治疗前) ACTH、皮质醇水平无统计学差异, 但 IL-6 水平明显增高, 差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.4 A、B 2 组不同预后患者激素治疗结束后 ACTH、皮质醇、IL-6 水平比较

死亡者 IL-6 水平明显高于存活者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.5 3 组患者中诊断为 RAI 的患者和非 RAI 者休克逆转时间、28 天病死率比较

结果显示 3 组组内差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 6。

3 讨论

感染性休克时多种细胞因子和炎性介质可通过单独或联合作用激活 HPA 轴^[6,7], 使血清皮质醇水平升高, 从而下调过度的炎性反应, 维持心血管功能稳定。但是, 高浓度的炎性介质会抑制肾上腺皮质激素的合成, 并导致外周糖皮质激素抵抗效应, 使机体处于细胞水平的皮质功能不足状态, 从而导

表 3 3 组患者休克逆转时间、病死率及相关并发症比较 [n (%)]

Tab. 3 Comparison of the shock reversal time, fatality rate and relative complications of three groups [n (%)]

组别	n	休克逆转时间 (h)	7 d 病死率	28 d 病死率	二重感染	消化道出血	重复感染	新发的感染性休克
A 组	28	45.86 ± 19.06*	4(14.29)	11(39.29)	16(57.14)	2(7.14)	2(7.14)	1(3.57)
B 组	34	46.79 ± 18.16*	6(17.65)	13(38.24)	16(47.06)	2(5.88)	3(8.82)	2(5.88)
C 组	27	75.81 ± 63.85	6(22.22)	11(40.74)	15(55.56)	2(7.41)	2(7.41)	1(3.70)

与 C 组比较, *P<0.05.

表 4 RAI 和非 RAI 患者基础 (治疗前) ACTH、皮质醇、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of basic ACTH, COR and IL-6 levels of three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ACTH (pg/mL)	COR (μg/dL)	IL-6 (pg/mL)
RAI 组	55	35.11 ± 34.39	37.489 ± 24.91	347.92 ± 237.86*
非 RAI 组	34	29.23 ± 18.16	27.39 ± 12.31	169.39 ± 52.84

与非 RAI 组比较, *P<0.01.

表 5 A、B 2 组不同预后患者激素治疗结束后 ACTH、皮质醇、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of ACTH, COR and IL-6 levels after treatment between different prognosis patients in groups A and B ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ACTH (pg/mL)	COR (μg/dL)	IL-6 (pg/mL)
A 组				
死亡者	11	22.04 ± 9.40	19.58 ± 5.70	250.12 ± 254.34*
存活者	17	16.51 ± 8.44	19.29 ± 8.32	53.85 ± 8.15
B 组				
死亡者	13	19.28 ± 12.12	19.32 ± 7.06	268.86 ± 226.46*
存活者	21	16.27 ± 9.32	18.98 ± 8.24	68.92 ± 10.84

与存活者比较, *P<0.05.

表 6 3 组患者中 RAI 和非 RAI 者休克逆转时间、28 d 病死率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of shock reversal time and fatality rate in day-28 between RAI and non-RAI patients in three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	休克逆转时间 (h)	28 d 病死率 [n (%)]
A 组			
RAI	16	46.13 ± 16.78	5(31.25)
非 RAI	12	45.98 ± 23.01	6(50.00)
B 组			
RAI	21	46.86 ± 18.26	8(38.10)
非 RAI	13	44.79 ± 16.38	5(38.46)
C 组			
RAI	18	77.38 ± 59.27	6(33.33)
非 RA	9	55.25 ± 34.79	5(55.56)

致 RAI^[8]. Marik^[5]将其称为危重症相关皮质激素不足 (CIRCI), 即细胞水平的糖皮质激素活性不能满足机体在危重状态下所需. 尽管此时血中 ACTH 和

皮质醇高于正常, 机体仍可出现肾上腺皮质功能不全的表现. 本组课题采用随机总皮质醇浓度小于 10 μg/dL 或 250 μg ACTH 刺激试验后 Δ_{max} 小于 9 μg/dL 作为 RAI 的诊断标准, 89 例患者中共有 55 例诊断为 RAI, 发生率为 61.80%, 其中 A 组 16 例, B 组 21 例, C 组 18 例, 3 组发生率差异无统计学意义. RAI 总的发生率与 Annane^[9]等报道的严重感染和感染性休克患者 60% 的发生率基本一致.

早在 20 世纪 40 年代糖皮质激素就被建议用于严重全身性感染的治疗. 感染性休克时, 血管对升压药的敏感性降低, 已被证实与一氧化氮 (NO) 的释放增加、肾上腺素能受体减少等原因有关^[9], 而糖皮质激素的应用可恢复血管对儿茶酚胺的敏感性, 促进循环功能的恢复和稳定. 2009 年一项对以往随机对照研究的 Meta 分析表明, 小剂量长疗程的皮质激素可改善感染性休克患者的病死率^[10], 但其中两项最大规模的随机双盲和安慰剂对照的多中心研究却显示了不同的结果^[11,12]. 而随

后 2009 年的一项多中心、前瞻性、观察性的临床研究也发现小剂量皮质激素（氢化可的松 200 mg/d）不能减低严重感染患者的病死率^[13]。本课题将入选的外科感染性休克患者，随机分为 A、B、C 3 组，行 250 μ g ACTH 刺激试验后，在按指南进行集束化治疗的基础上，A 组加用 50 mg 琥珀酸氢化可的松静脉滴注，每 6 h 一次，持续 7 d 后停药。B 组加用 50 mg 琥珀酸氢化可的松静脉滴注，每 6 h 一次，持续 5 d 后停药。C 组给予生理盐水。结果显示：3 组患者 7 d 及 28 病死率无统计学差异，但是使用激素的 A、B 2 组休克逆转时间均短于 C 组，3 组患者二重感染、消化道出血的并发症以及重复感染、新发感染性休克的发生率差异无统计学意义，这显示了激素治疗（琥珀酸氢化可的松 200 mg/d，7 d 或 5 d）有益的一点。而激素疗效和 ACTH 刺激试验结果无关，则提示不管 ACTH 刺激试验结果如何，临床可早期应用小剂量糖皮质激素治疗外科术后感染性休克患者。

到目前为止，临床还没有相关性好，能够及时在治疗过程中给予滴定式指导的监测指标来指导激素治疗，因此对于激素治疗的疗程和停药方式目前尚无统一意见，而这也可能是影响激素疗效的因素之一。血清 IL-6 水平是细胞因子级联反应激活的标志，并且预示随后的系统性器官功能障碍，这在感染性休克病人尤其价值^[14]。生理状况下，体内 IL-6 可因水平极低而无法检测到。本研究入选的均为外科手术后病人，因感染、手术创伤引起的应激反应使 IL-6 水平不同程度升高，而诊断为 RAI 的患者基础（治疗前）IL-6 水平比非 RAI 者增高更明显，差异有统计学意义，提示感染性休克时过高的炎症介质在 RAI 的发病机制中起了很重要的作用。考虑到全身炎症反应在严重感染和感染性休克以及 RAI 发生、发展过程中的重要作用，激素的用法和疗程应当依据 RAI 的持续时间以及全身炎症反应的病程进行动态的调整。本研究中，两种疗程的激素治疗组中，死亡者在激素治疗结束停药后所测得的 ACTH 和皮质醇水平与存活者比较差异无统计学意义，但 IL-6 较存活者要高，提示这些患者可能需要延长激素治疗的时间。

[参考文献]

[1] ANGUS D C, WAX R S. Epidemiology of sepsis: unupdate [J]. Crit Care Med, 2001, 29(7):109 - 116.

- [2] LEVY M M, FINK M P, MARSHALL J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference [J]. Crit care med, 2003, 31(4):1 250 - 1 256.
- [3] DELLINGER R P, LEVY M M, CARLET J M, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008 [J]. Crit Care Med, 2008, 36(1):296 - 327.
- [4] ANNANE D, MAXIME V, IBRAHIM F, et al. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(12):1 319 - 1 326.
- [5] MARIK P E, PASTORES S M, ANNANE D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Crit Care Med [J]. Crit Care Med, 2008, 36(6):1 937 - 1 949.
- [6] FRANCHIMONT D, KINO T, GALON J, et al. Glucocorticoids and inflammation revisited: the state of the art. NIH Clinical Staff Conference [J]. Neuroimmunomodulation, 2003, 10(5):247 - 260.
- [7] TOMLINSON J W, MOORE J, COOPER M S, et al. Regulation of expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue: tissue-specific induction by cytokines [J]. Endocrinology, 2001, 142 (5):1 982 - 1 989.
- [8] MARIK P E. Mechanisms and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency [J]. Curr Opin Crit Care, 2007, 13(4):363 - 369.
- [9] ANNANE D, BELLISSANT E, SBILLE V, et al. Impaired pressor sensitivity to norepinephrine in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve [J]. Br J Clin Pharmacol, 1998, 46(6):589 - 597.
- [10] ANNANE D, BELLISSANT E, BOLLAERT P, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: A Systematic Review [J]. JAMA, 2009, 301(22):2 362 - 2 375.
- [11] ANNANE D, SBILLE 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.
- [12] SPRUNG C L, ANNANE D, KEH D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock [J]. N Engl J Med, 2008, 358(2):111 - 124.
- [13] FERRER R, ARTIGAS A, SUAREZ D, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180(9):861 - 866.
- [14] ODA S, HIRASAWA H, SHIGA H, et al. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis [J]. Cytokine, 2005, 29(4):169 - 175.

(2014 - 09 - 11 收稿)