

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.015

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.015>

小剂量氢化可的松联合去甲肾上腺素治疗脓毒性休克的效果

孙坚^{1,2}, 祁雷¹

(1. 南通大学附属医院急诊医学科, 江苏 南通 226001; 2. 南京江北人民医院急诊医学科, 南京 210044)

[摘要] **目的:** 分析去甲肾上腺素联合小剂量氢化可的松治疗脓毒性休克的临床疗效。**方法:** 选取2017年2月至2020年2月在南通大学附属医院接受治疗的脓毒性休克患者98例作为研究对象, 随机分为对照组与联合治疗组。对照组单纯采取去甲肾上腺素治疗, 联合治疗组在其基础上联合小剂量氢化可的松治疗。比较两组患者在休克改善时间、28 d生存率、住院病死率、ICU停留时间和总住院时间之间的差异及治疗前后炎症因子表达变化。**结果:** 联合治疗组在休克改善时间、ICU停留时间和总住院时间均明显短于对照组, 28 d生存率高于对照组, 住院病死率低于对照组($P < 0.05$)。另外, 两组患者治疗前炎症因子表达指标差异无统计学意义($P > 0.05$), 经治疗后联合治疗组免疫指标、炎症因子水平均较对照组显著下降($P < 0.05$)。**结论:** 去甲肾上腺素联合小剂量氢化可的松治疗能显著减少脓毒性休克患者外周血炎症因子表达, 缩短休克改善时间、ICU停留时间和总住院时间, 并提高28 d生存率, 值得推广。

[关键词] 小剂量氢化可的松; 去甲肾上腺素; 炎症因子; 脓毒性休克

Efficacy of low-dose hydrocortisone combined with norepinephrine on septic shock

SUN Jian^{1,2}, QI Lei¹

(1. Department of Emergency Medicine, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong Jiangsu 226001; 2. Department of Emergency Medicine, Nanjing Jiangbei People's Hospital, Nanjing 210044, China)

Abstract **Objective:** To investigate the efficacy of low-dose hydrocortisone combined with norepinephrine on septic shock. **Methods:** From February 2017 to February 2020, a total of 98 septic shock patients who were admitted to the Affiliated Hospital of Nantong University were involved in the study. All of them were randomly divided into a control group and a combined treatment group. The control group received norepinephrine; the combined treatment group received low-dose hydrocortisone plus norepinephrine. Shock reversal time, 28-day survival rate, in-hospital mortality, ICU stay time and total length of hospital stay were evaluated, and the expressions of inflammatory cytokines were detected. **Results:** Shock reversal time, ICU stay time and hospital length of

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-12

通信作者 (Corresponding author): 祁雷, Email: qilei723@ntu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金青年科学基金 (81801893); 南通市急诊医学研究中心 (HS2019005)。This work was supported by the National Natural Science Foundation for Young Scientists of China (81801893) and Nantong Emergency Medicine Research Center (HS2019005), China.

stay of the combined treatment group were significantly shorter than those of the control group. The 28-day survival rate was significantly higher and in-hospital mortality rate significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). In addition, expressions of inflammatory cytokines between the two group have no statistically significant difference ($P>0.05$). After treatment, immunity index and inflammatory cytokines of the combined treatment group were significantly decreased compared with the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Low-dose hydrocortisone combined with norepinephrine could significantly reduce expressions of inflammatory cytokines, shorten shock reversal time, ICU stay time and hospital length of stay, and improve 28-day survival rate of septic shock patients significantly ameliorate the outcome of, which is worth promotion.

Keywords low-dose hydrocortisone; norepinephrine; inflammatory cytokines; septic shock

脓毒性休克属于急诊临床常见的危重疾病, 其主要原因为感染引起全身免疫功能失调, 炎症因子风暴导致毛细血管通透性显著增加, 有效循环血量减少, 重要脏器灌注不足, 从而造成多脏器功能障碍而危及生命, 病死率高达30%~50%^[1]。脓毒性休克是脓毒症最为危重的阶段, 目前临床多采用去甲肾上腺素通过激动 α 受体收缩小动脉和小静脉来改善脓毒性休克, 但如果不针对病因治疗, 单纯大剂量长时间应用去甲肾上腺素抗休克, 会导致重要脏器特别是肾脏血流减少、外周血管阻力增加、回心血量减少、心排出量降低、严重心律失常等不良反应, 危及生命^[2]。

研究^[3]表明: 脓毒性休克如能积极减轻“炎症因子风暴”、改善毛细血管通透性, 则能大幅提高治疗成功率。而糖皮质激素类药物具有抗炎、免疫抑制、抗休克等作用, 能显著抑制炎症细胞聚集、抑制炎症因子的合成和释放、减轻毛细血管渗漏, 从而起到对脓毒性休克的治疗效果^[4]。但实践证明大剂量糖皮质激素冲击治疗不良反应大, 且无法改善脓毒症患者生存率。研究^[5]表明: 短期使用小剂量糖皮质激素可改善休克症状、有效增加重要脏器灌注、改善器官功能, 但报道中应用的糖皮质激素如地塞米松等, 起效缓慢, 作用时间长, 血药浓度短时间内不易稳定, 对下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴的抑制作用明显, 撤药时需缓慢减量直至停用, 易出现毒副作用, 并且现有研究对小剂量糖皮质激素的具体剂量、用法和疗程存在争议。而氢化可的松作为可以人工合成并天然存在的糖皮质激素, 具有抑制炎症因子合成、减轻炎症反应、加强心脏收缩、恢复微循环、减少脏器损伤的作用, 且起效迅速、作用时间短、药物浓度易控制、安全性较高, 具有一定盐皮质激素样作用。因此, 本研究选用氢化可的松作为治疗用糖皮

质激素, 并依据相关文献[6]合理选取50 mg/次, 每6 h静脉滴注1次, 连用7 d的剂量和疗程, 分析去甲肾上腺素与小剂量氢化可的松联合治疗脓毒性休克的临床应用价值。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究选取2017年2月至2020年2月在南通大学附属医院接受治疗的罹患脓毒症且休克的患者98例作为研究对象, 再用随机数字表法平均分为对照组和联合治疗组, 每组49例。其中, 对照组男性29例, 女性20例, 年龄45~83(61.33±10.53)岁, 其中19例原发病为肺部感染, 14例原发病为胆囊炎, 16例原发病为胰腺炎。联合治疗组包括男性28例, 女性21例, 年龄为44~82(61.43±10.37)岁, 其中20例原发病为肺部感染, 15例原发病为胆囊炎, 14例原发病为胰腺炎。纳入标准: 1)经临床诊断确诊为脓毒症休克, 符合最新版Sepsis-3的相关标准^[7]; 2)年龄44~83岁; 3)患者及家属均知晓此次研究内容, 同意参与本研究, 并签署知情同意书。排除标准: 1)合并其他免疫功能缺陷病症; 2)治疗15 d前曾使用过糖皮质激素类药物; 3)存在原发性肾上腺疾病; 4)处于妊娠期或者哺乳期的女性。本研究通过南通大学附属医院医学伦理委员会审批许可。

1.2 方法

两组患者入院后均马上送入ICU重症病房接受紧急救治, 评估生理、病理情况, 监护, 通畅呼吸道, 供氧或机械通气, 改善循环, 液体复苏, 维持水、电解质平衡, 应用广谱抗菌药物, 抑制胃酸分泌, 营养支持等。对照组在以上基础上单纯采用去甲肾上腺素[远大医药(中国)有限公司,

批准文号: 国药准字H42021301]抗休克治疗, 具体用法用量为: 将12 mg该药物与浓度5%的葡萄糖注射液44 mL混合后实施静脉泵注, 泵注速度调节结合患者血压情况, 直至血压恢复至正常水平。联合治疗组采取去甲肾上腺素联合小剂量氢化可的松治疗, 前者用法用量与对照组一致, 氢化可的松(华中药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字H42021508)用量用法具体为: 50 mg/次, 每间隔6 h静脉滴注1次, 连用7 d。

1.3 观察指标

观察并记录两组患者休克改善时间, 28 d生存率, 住院病死率, ICU停留时间和总住院时间之间的差异及两组治疗前后外周血炎症指标和炎症因子表达变化。检测项目包括: C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 降钙素原(procalcitonin, PCT)。炎症因子包括: 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-1 β (IL-1 β)。

1.4 统计学处理

本研究采用SPSS 22.0软件进行数据分析。计量资

料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 采用两独立样本 t 检验进行比较; 计数资料以例(%)表示, 采用 χ^2 检验或秩和检验进行比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组基线资料比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 两组临床相关指标比较

观察组患者的休克改善时间, ICU停留时间, 总住院时间均明显短于对照组, 且28 d生存率明显高于对照组, 住院病死率显著低于对照组($P<0.05$, 表2)。

2.3 两组治疗前后炎症因子变化比较

治疗前两组患者血清CRP, PCT, TNF- α , IL-6和IL-1 β 表达水平差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后联合治疗组血清CRP, PCT, TNF- α , IL-6和IL-1 β 表达水平均较对照组显著下降($P<0.05$, 表3)。

表1 两组患者一般资料比较($n=49$)

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups ($n=49$)

组别	年龄/岁	性别/[例(%)]		入院时SFOA评分
		男	女	
对照组	61.33 \pm 10.53	29 (59.18)	20 (40.82)	12.42 \pm 1.05
联合治疗组	61.43 \pm 10.37	28 (57.14)	21 (42.86)	12.58 \pm 1.07
t/χ^2	0.052	0.210		0.747
P	0.959	0.648		0.457

表2 两组患者临床相关指标比较($n=49$)

Table 2 Comparison of clinical related indicators between the two groups ($n=49$)

组别	休克改善时间/d	ICU停留时间/d	总住院时间/d	28 d生存率/[例(%)]	住院病死率/[例(%)]
对照组	3.38 \pm 0.48	10.18 \pm 1.45	15.95 \pm 2.34	40 (81.63)	8 (16.32)
联合治疗组	1.25 \pm 0.47	7.95 \pm 1.44	11.07 \pm 2.33	48 (97.96)	1 (2.04)
t/χ^2	22.195	7.639	10.34	7.127	4.404
P	<0.001	<0.001	<0.001	0.008	0.036

表3 两组患者治疗前后炎症因子变化比较($n=49, \bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of expressions of inflammatory factors before and after treatment between the two groups ($n=49, \bar{x} \pm s$)

组别	CRP/(mg·L ⁻¹)			
	入院时	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	13.88 ± 3.75	6.13 ± 0.88	14.084	<0.001
联合治疗组	13.89 ± 3.77	2.39 ± 0.85	20.830	<0.001
<i>t</i>	0.013	21.398		
<i>P</i>	0.990	<0.001		
组别	PCT/(ng·mL ⁻¹)			
	入院时	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	0.78 ± 0.34	0.29 ± 0.04	10.019	<0.001
联合治疗组	0.79 ± 0.32	0.12 ± 0.03	14.592	<0.001
<i>t</i>	0.150	23.800		
<i>P</i>	0.881	<0.001		
组别	TNF-α/(μg·L ⁻¹)			
	入院时	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	113.49 ± 12.03	98.79 ± 7.33	7.305	<0.001
联合治疗组	113.47 ± 12.05	45.58 ± 7.05	34.040	<0.001
<i>t</i>	0.008	36.624		
<i>P</i>	0.994	<0.001		
组别	IL-6/(μg·L ⁻¹)			
	入院时	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	228.49 ± 13.01	196.62 ± 11.04	13.075	<0.001
联合治疗组	228.45 ± 13.02	124.37 ± 11.05	42.663	<0.001
<i>t</i>	0.015	32.378		
<i>P</i>	0.988	<0.001		
组别	IL-1β/(μg·L ⁻¹)			
	入院时	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	448.86 ± 13.35	301.14 ± 12.09	57.412	<0.001
联合治疗组	448.84 ± 13.37	195.45 ± 12.08	98.437	<0.001
<i>t</i>	0.007	43.288		
<i>P</i>	0.994	<0.001		

3 讨论

脓毒性休克是脓毒症最严重、最致命的阶段。近年来,对脓毒性休克病理生理机制的认识取得较大进展,机体免疫反应失控是导致脓毒性休克的关键机制之一^[8]。炎症因子在杀灭入侵微

生物的同时,失控的炎症反应或是“炎症因子风暴”导致机体缺血缺氧、组织细胞损伤、脏器功能障碍甚至衰竭的重要原因。而糖皮质激素的抗炎、抗休克作用正是抑制免疫反应失控或“炎症因子风暴”级联放大所需要的^[9]。脓毒性休克时HPA轴失衡,糖皮质激素合成分泌障碍,这是治

疗时补充外源性糖皮质激素的理论依据。但一方面, 糖皮质激素的应用可能会导致感染加重、消化道出血、病理性骨折、伤口愈合延迟等不良反应; 另一方面, 采用大剂量糖皮质激素开展冲击性治疗, 并不能改善脓毒性休克患者预后。而小剂量糖皮质激素的应用可迅速改善休克症状, 降低病死率。本研究选用的氢化可的松免疫抑制及抗炎、抗毒、抗休克效果较强, 并具有一定的保水、保钠、排钾的类盐皮质激素作用, 血浆半衰期仅8~12 h, 更适用于对脓毒性休克的短期治疗。尤其是对液体复苏后仍需要借助血管活性药物维持血压的患者, 小剂量使用糖皮质激素不仅能够减轻全身炎症反应, 同时还能有效改善患者血流动力学, 增加组织器官灌注^[10]。研究^[10]表明: 联合使用小剂量氢化可的松后患者休克恢复时间显著缩短, 这为后续治疗争取了更多的宝贵时间。脓毒性休克时失控的炎症细胞和炎症因子介导的全身炎症反应加剧脏器损伤。炎症因子中TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等在炎症反应中起主要作用, 并进一步诱导其他炎性介质合成和分泌, 加重全身性炎症反应。而氢化可的松能抑制炎症细胞介导的免疫反应, 减少T淋巴细胞、单核巨噬细胞、嗜酸性粒细胞对重要脏器的浸润, 稳定溶酶体膜, 抑制白介素和肿瘤坏死因子等炎症因子的合成与分泌, 降低毛细血管的通透性, 减轻血管内皮细胞损伤, 减轻毛细血管渗出, 增加有效循环血量, 改善微循环, 减轻缺血再灌注损伤, 从而达到改善休克的作用^[11]。本研究也表明: 经氢化可的松治疗7 d后联合治疗组患者炎症指标CRP, PCT、炎症因子TNF- α , IL-1 β 和IL-6水平均较对照组显著下降。氢化可的松还能舒张挛缩毛细血管, 增强心肌收缩力, 减少心肌抑制因子, 增加机体对内毒素的耐受, 从而逆转休克症状^[12]。本研究结果表明: 联合治疗组28 d生存率显著高于对照组, 住院病死率显著下降, ICU停留时间和总住院时间较对照组显著缩短, 该结果与吴世龙等^[13]的研究结果相一致。

临床研究^[14]表明: 在28 d病死率、存活天数和住院天数等方面, 氢化可的松组和对照组间无显著差异, 但文中也提到氢化可的松组比安慰剂组休克消除更快, 这与本研究结果类似。另有临床研究^[15]指出: 接受氢化可的松加氟可的松治疗的脓毒性休克患者90 d全因病死率低于接受安慰剂治疗的患者, 但高血糖发生率增加。Suffredini^[16]对多项已经取得结果的临床试验进行评论, 指出在90 d病死率等指标上得出矛盾结论的原因。Keh

等^[17]指出: 在没有感染性休克的严重脓毒症患者中, 与安慰剂相比, 使用氢化可的松并不能在14 d内降低感染性休克的风险。综上所述, 目前对于脓毒症和脓毒性休克时糖皮质激素的使用时机、剂量、用法、种类等方面仍存在一定争议, 对于其作用机制、个体差异、联合用药等方面仍需进一步研究。本研究尝试从抑制炎症因子表达的角度阐述氢化可的松对脓毒性休克患者多种临床指标的影响, 但仍存在很多不足之处, 比如样本量不大, 未对脓毒性休克患者进行再分层, 未进行氢化可的松与其他糖皮质激素治疗效果的对比, 未对氢化可的松用药剂量及时间进行详细探讨, 未增加盐皮质激素治疗组作为研究对象, 未详细说明研究中氢化可的松不良反应对患者预后的潜在影响。在接下来的研究中将对这些因素做进一步研究和探讨。

综上所述, 本研究表明: 去甲肾上腺素联合小剂量氢化可的松对脓毒性休克治疗效果确切, 可显著减少外周血炎症因子表达, 缩短休克改善时间、ICU停留时间和总住院时间, 并显著提高28 d生存率, 值得进一步推广。

参考文献

1. Chen AX, Simpson SQ, Pallin DJ. Sepsis Guidelines[J]. N Engl J Med, 2019, 380(14): 1369-1371.
2. Tung M, Crowley JC. Norepinephrine for early shock control in sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(9): 1192.
3. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis[J]. Semin Immunopathol, 2017, 39(5): 517-528.
4. 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.
5. Zhang S, Chang W, Xie J, et al. The efficacy, safety, and optimal regimen of corticosteroids in sepsis: A Bayesian network Meta-analysis[J]. Crit Care Explor, 2020, 2(4): e0094.
6. Fang F, Zhang Y, Tang J, et al. Association of corticosteroid treatment with outcomes in adult patients with sepsis: A systematic review and Meta-analysis[J]. JAMA Intern Med, 2019, 179(2): 213-223.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
8. Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock[J]. Lancet, 2018, 392(10141): 75-87.
9. Bird L. Calming the cytokine storm[J]. Nat Rev Immunol, 2018,

- 18(7): 417.
10. Long B, Koyfman A. Controversies in corticosteroid use for sepsis[J]. *J Emerg Med*, 2017, 53(5): 653-661.
 11. 薛骅, 鲁丽利, 向辉, 等. 乌司他丁联合氢化可的松治疗重症脓毒症休克的疗效及对血清因子的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(3): 313-317.
XUE Hua, LU Lili, XIANG Hui, et al. Curative efficacy of ulinastatin combined with hydrocortisone in treatment of severe sepsis secondary shock and effects on serum factor levels[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2019, 24(3): 313-317.
 12. 喻文, 罗红敏. 氢化可的松治疗对严重脓毒症患者休克进展的影响: HYPRESS 随机临床试验[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(2): 116.
YU Wen, LUO Hongmin. Effect of hydrocortisone treatment on shock progression in patients with severe sepsis: The HYPRESS randomized clinical trial[J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2017, 29(2): 116.
 13. 吴世龙, 李源, 甘卫敏. 小剂量的氢化可的松联合去甲肾上腺素治疗脓毒症休克的效果研讨[J]. *当代医药论丛*, 2019, 17(9): 137-138.
WU Shilong, LI Yuan, GAN Weimin. Effect of low dose hydrocortisone combined with norepinephrine in the treatment of septic shock[J]. *Contemporary Medical Symposium*, 2019, 17(9): 137-138.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Suffredini AF. A role for hydrocortisone therapy in septic shock?[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(9): 860-861.
 17. Keh D, Trips E, Marx G, et al. Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: The HYPRESS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(17): 1775-1785.

本文引用: 孙坚, 祁雷. 小剂量氢化可的松联合去甲肾上腺素治疗脓毒性休克的效果[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(11): 2895-2900. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.015

Cite this article as: SUN Jian, QI Lei. Efficacy of low-dose hydrocortisone combined with norepinephrine on septic shock[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(11): 2895-2900. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.015