

糖皮质激素在严重感染和感染性休克中的应用

崔娜(综述) 刘大为(审校)

【关键词】 严重感染; 休克, 感染性; 糖皮质激素

复杂的生命过程中, 各种来源的刺激(包括寒冷、疼痛、感染、创伤以及低血压等)超过一定阈值时, 都将激活机体产生应激反应, 出现下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic - pituitary - adrenal, HPA)轴的激活, 使促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的释放以及血中皮质醇水平增高, 这是机体适应和抵御疾病、维持内环境稳态和各系统器官功能正常的重要保证。即使是轻度的肾上腺皮质功能不全(AI), 也将导致应激宿主的迅速死亡。然而, 有文献报道, 相对性肾上腺皮质功能不全(relative adrenal insufficiency, RAI)在危重病患者中的发生率为 30%, 在严重感染和感染性休克患者中甚至高达 50%~60%^[1], 不经治疗的 RAI 患者病死率明显升高。因此, 很多研究者在不断探索和评价严重感染和感染性休克中糖皮质激素所发挥的重要生理作用以及 AI 产生的机制, 希望通过激素替代给予及时治疗, 这对改善严重感染和感染性休克等危重病患者预后具有重要意义^[2]。

1 糖皮质激素的生理作用

糖皮质激素是维系生命的重要活性介质和机体应激反应的基本组成部分^[3]。生理情况下, 糖皮质激素具有维持循环功能稳定的作用。严重感染和感染性休克时, 糖皮质激素释放增加, 进一步诱导心肌细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性, 提高肾上腺素能受体基因的转录和表达; 抑制诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)活性^[4]、减少一氧化氮(NO)过量生成, 促进循环功能的恢复和稳定。同时, 糖皮质激素还是体内重要的“升糖”调节激素之一, 在机体代谢底物严重匮乏时, 通过有效提高

血糖水平, 增加糖向组织细胞内的转运, 提高能量供给, 满足代谢需要。

抗炎和免疫抑制作用是糖皮质激素的根本特性。糖皮质激素通过作用于核转录因子- κB (NF- κB)抑制多种细胞因子如白细胞介素- 1β (IL- 1β)、IL-2、IL-3、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)、 γ -干扰素(IFN- γ)和缓激肽、血清素、组胺等炎性介质合成, 减少由内皮磷脂系统激活产生的花生四烯酸和血小板活化因子, 降低内毒素诱导粒细胞趋化和黏附效应, 在一定程度上增强某些抗炎介质如 IL-1 受体拮抗物、TNF 受体融合蛋白、IL-10 活性。这种抗炎和免疫抑制作用限制了早期炎症细胞的普遍激活, 阻断了炎症的“瀑布样”链锁反应^[5], 有效减少了自身组织在机体扩大的应激反应中所受炎性介质“双刃剑”的损伤, 使机体对应激耐受性大大增强, 为炎症和感染的最终控制提供了宝贵机会。

2 RAI

HPA 轴是人体内分泌系统的中心轴体之一, 能合成释放激素、细胞因子、神经递质、神经调质等数十种活性物质, 是人体功能正常进行的基本保障。健康人群血皮质醇水平约为 138.0~662.4 nmol/L, 但在严重感染和感染性休克等较强的应激因素作用下, 机体的反应强烈, HPA 轴功能状态发生了显著改变, 皮质激素的代谢和利用受到严重影响^[6], 血皮质醇水平波动在 154.6~11 040.0 nmol/L 之间, 范围明显增大。这种炎性介质和血皮质醇水平的“平行变化”以及靶器官不能对现有糖皮质激素充分利用的现象被称为“充足的饥饿状态”(starvation in plenty), 即 RAI。RAI 是机体在严重感染和感染性休克时代偿不足的被动表现, 与 AI 的产生机制、诊断方法和治疗意义大相径庭, 其概念的提出, 在激素研究领域具有重要意义。

2.1 RAI 的产生机制: 神经-内分泌-免疫系统网络形成的闭合环路中, 存在复杂的反馈调节机制。在刺激信号的作用

下, 机体产生多种炎性介质, 如 IL- 1α 、IL- 1β 、IL-6、TNF- α , 一方面激活 HPA 轴, 促进 ACTH 和糖皮质激素的释放, 另一方面表现出对 HPA 轴功能的抑制效应。例如, IL-6 的缓慢增加可以减缓 ACTH 释放; TNF- α 不仅能抑制垂体对促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的反应, 还能降低 ACTH、血管紧张素 II 对糖皮质激素合成的促进作用。同时, 越来越多的资料证实, 炎性介质可以影响激素受体的表达和功能, 诱导转录活化蛋白-1(transcription activated protein, TAP-1)和 NF- κB 过度表达, 导致皮质激素受体抵抗(corticosteroid receptor resistance, CRR)现象的出现^[7]。研究显示, IL-1、IL-2、IL-6 和 TNF 可以降低激素受体的敏感性^[8]; IL-2、IL-4 可使激素受体的亲和性大大下降^[9]。

2.2 RAI 的诊断方法: 严重感染和感染性休克时, 炎性介质与 HPA 轴、激素受体之间复杂的相互作用使临床上难以判断满足机体应激反应的“正常”激素水平^[10], 寻找准确、可行的评价方法已成为 RAI 诊断迫切需要解决的关键问题。

由于不能有效评价糖皮质激素的细胞功能, ACTH 刺激试验是目前临床应用最广泛的测定肾上腺皮质功能激发试验。传统方法是记录基础血皮质醇浓度后静脉推注 ACTH 250 μg , 观察给药前和给药后 30 及 60 min 的血皮质醇水平。如刺激后峰值浓度 < 496.8 nmol/L, 或较基线增加幅度 < 248.4 nmol/L, 则可诊断 AI 存在。但我们认为, 将上述试验标准直接应用于危重病患者可能存在以下问题: ①传统试验中, ACTH 的刺激剂量大于正常人体最大应激水平 100 倍以上, 可能会导致受试人群的漏诊率明显增加。因此, 有人建议将 ACTH 刺激剂量减为 1~2 μg , 称之为低剂量(low dose, LD)-ACTH 刺激试验, 并有临床试验证实, LD-ACTH 刺激试验与前者相比, 具有更好的敏感

基金项目:首都医学发展科研基金资助项目(2003-1005)

作者单位:100730 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院加强医疗科

作者简介:崔娜(1976-), 女(回族), 吉林省长春市人, 硕士研究生, 医师。

性^[11]。②严重感染和感染性休克时,宿主应激反应强烈,将 496.8 nmol/L 作为临界值不能体现机体病理状态下的供需平衡。也有文献提出,将 690.0 nmol/L 定为严重感染和感染性休克等危重患者血中皮质醇浓度的最低阈值可能对临床工作有更大的指导意义^[1]。③ACTH 刺激后血中糖皮质激素水平的增量(Δ max)仅代表肾上腺皮质对 ACTH 的反应能力及储备功能^[12],严重感染和感染性休克时,肝脏代谢能力下降、血浆结合蛋白减少以及 CRR 导致的糖皮质激素代谢和利用障碍,使 Δ max 与机体激素水平相关性消失,不足以诊断 RAI 的存在。最后,ACTH 刺激试验只能反映肾上腺皮质的功能状态,对于 HPA 轴功能受损的严重感染和感染性休克患者,我们更关注 HPA 轴的整体功能水平,这是试验本身所欠缺的^[13]。

2.3 RAI 的临床意义:严重感染和感染性休克是宿主应激反应的一个发展阶段,RAI 是对这个特殊阶段中机体病理生理反应和神经-内分泌-免疫系统功能状态更为准确的描述和判断,寻求临床可行的诊断方法,以“早期目标性治疗”(early goal directed treatment, EGDT)为指导思想,及时给予激素替代治疗,对改善患者预后意义重大^[14]。

3 糖皮质激素的临床应用

在严重感染和感染性休克中是否应用糖皮质激素是近半个世纪以来人们一直争论的话题。早在 20 世纪 50 年代,就有应用糖皮质激素可以改善全身严重感染患者预后的报道。基于动物实验和 Schumer 等^[15]的早期临床研究结果,在 70 年代末和 80 年代初,人们就开始“早期”(诊断后 24 h 内)、“短程”(<24 h)、“大剂量”(甲基泼尼松龙 30 mg/kg,每 4~6 h 1 次)应用糖皮质激素治疗感染性休克。但是,在随后的多中心、前瞻、随机、对照临床试验中没有看到这一治疗原则对严重感染和感染性休克患者的预后有任何改善。于 1998 年和 1999 年, Bollaert^[16]和 Briegel 等^[17]分别在各自进行的临床试验中证实,应用生理剂量糖皮质激素可改善血管活性药物依赖的感染性休克患者血流动力学状态。这两项试验结果重新鼓起了人们研究激素的勇气和热情。2000 年, Annane 等^[18]应用传统的 ACTH 刺激试验指标评价感染性休克患者的肾上腺皮质功能,提出了 RAI

概念及其诊断标准,为补充外源性糖皮质激素纠正 RAI、从而改善感染性休克患者预后提供了又一理论依据。2002 年,一项入选 299 例患者的大型多中心临床试验结果显示,小剂量(氢化可的松 50 mg,每 6 h 1 次+氟氢化可的松 50 μ g,每日 1 次)、长疗程(7 d)补充糖皮质激素可以降低严重感染和感染性休克 RAI 患者的 28 d 病死率和对血管活性药物的依赖性^[19],验证了上述观点的正确性。

以循证医学为基础的严重感染和感染性休克治疗指南于 2003 年进行了重新修订,其中关于应用糖皮质激素的建议如下^[20]:适用于确诊感染性休克,经充分液体扩容后仍依赖血管活性药物维持循环的患者,进行 ACTH 刺激试验之前可应用地塞米松,并根据试验结果继续激素替代治疗[用氢化可的松 200~300 mg/d 加用(或单用)氟氢化可的松 50 μ g/d],连用 7 d 或停止应用激素。如未能进行 ACTH 刺激试验,建议根据患者的临床情况给予上述激素替代治疗,待病情好转后酌情减量。不建议用于感染性休克以外的患者,对于 AI 或既往长期服用激素治疗的患者,可根据用药史进行治疗。

虽然在严重感染和感染性休克的危重患者中针对 RAI 补充生理剂量糖皮质激素进行替代治疗有充足的理论依据和良好的治疗效果,但在临床应用中还存在一些问题有待解决:①受益人群:通过传统 ACTH 刺激试验定义 RAI 诊断标准的尝试在激素研究中具有重要指导意义。但由于受试群体的特殊性,简单套用试验可能存在的问题尚需进一步临床试验寻找“补丁”进行完善,确定受益亚组人群是进行糖皮质激素替代治疗的根本前提。②治疗方案:“小剂量”、“长疗程”是糖皮质激素替代治疗原则的定性描述,进行大规模的临床试验确定激素治疗的“最适种类”、“最适剂量”和“最适疗程”,实现治疗方案的量化和具体化是进行糖皮质激素替代治疗的重要基础。③评价指标:到目前为止,临床试验只能从回顾的角度评价激素替代治疗的效果。严重感染和感染性休克患者的病情危重,需要相关性好、临床查询便利的参数指标在治疗过程中给予滴定式指导。广泛结合血流动力学、氧代谢等研究领域的相关理论,是寻求评价指标的最佳

途径。

应激反应是机体普遍存在的生理现象,严重感染和感染性休克是其发展过程中程度较为严重的代表,正常的 HPA 轴功能和糖皮质激素的代谢利用作为机体产生应激反应、抵御外界刺激的基本元素之一,其重要性不容忽视。深入理解神经-内分泌-免疫系统在上述过程中的作用机制和代偿策略并应用于临床,必将推动危重病医学各个研究领域进一步迅猛发展。

参考文献:

- Zaloga G P, Marik P. Hypothalamic - pituitary - adrenal insufficiency [J]. Crit Care Clin, 2001, 17: 25 - 42.
- 刘大为,曾正陪. 糖皮质激素对严重感染及感染性休克的治疗作用[J]. 中华医学杂志, 2002, 82: 1147 - 1148.
- 任少华,胡华成. 急性呼吸窘迫综合征患者防御反应和糖皮质激素治疗的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 121 - 123.
- Matsumura M, Kakishita H, Suzuki M, et al. Dexamethasone suppresses iNOS gene expression by inhibiting NF - κ B in vascular smooth muscle cells [J]. Life Sci, 2001, 69: 1067 - 1077.
- Annane D, Cavallion J M. Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside [J]? Shock, 2003, 20: 197 - 207.
- Hamrahian A H, Oseni T S, Arafah B M. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients [J]. N Engl J Med, 2004, 350: 1629 - 1638.
- 马钧. 急性呼吸窘迫综合征患者糖皮质激素合理使用方案及受体机制[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 680 - 682.
- Liu L Y, Sun B, Tian Y, et al. Changes of pulmonary glucocorticoid receptor and phospholipase A sub 2 in sheep with acute lung injury after high dose endotoxin infusion [J]. Am Rev Respir Dis, 1993, 148: 878 - 881.
- Molijn G J, Koper J W, van Uffelen C J, et al. Temperature - induced down - regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear leucocyte in patients with sepsis or septic shock [J]. Clin Endocrinol, 1995, 43: 197 - 203.
- 陶晓根,承韶辉,王锦权,等. 糖皮质激素抵抗与脓毒症[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 307 - 309.
- Abdu T A, Elhadd T A, Neary R, et al. Comparison of the low dose short synacthen test (1 mg), the conventional dose short synacthen test (250 mg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo - pituitary - adrenal axis

- in patients with pituitary disease [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84: 838 - 843.
- 12 Marik P E, Zaloga G P. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem [J]. Chest, 2002, 122: 1784 - 1796.
- 13 Dickstein G. The assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in pituitary disease: are there short cuts [J]? J Endocrinol Invest, 2003, 26 suppl: 25 - 30.
- 14 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. N Engl J Med, 2001, 345: 1368 - 1377.
- 15 Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock [J]. Ann Surg, 1976, 184: 333 - 339.
- 16 Bollaert P E, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supra-physiologic doses of hydrocortisone [J]. Crit Care Med, 1998, 26: 645 - 650.
- 17 Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study [J]. Crit Care Med, 1999, 27: 723 - 732.
- 18 Annane D, Sebille V, Troche G, et al. A 3-level prognostic classification in sepsis shock based on cortisol level and cortisol response to corticotropin [J]. JAMA, 2000, 283: 1038 - 1045.
- 19 Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low dose of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with sepsis shock [J]. JAMA, 2002, 288: 862 - 871.
- 20 Dellinger R, Carlet J, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock [J]. Crit Care Med, 2004, 32: 858 - 873.

(收稿日期: 2004-07-04)

修回日期: 2005-04-06)

(本文编辑: 郭方)

• 经验交流 •

中心静脉植管 506 例临床分析

刘诗义 赵淑彩 秦素彩 张旭升

【关键词】 中心静脉; 植管; 并发症

在临床工作中,由于治疗的需要,患者常需进行中心静脉植管。现将本院近 6 年间 506 例患者中心静脉植管情况总结如下。

1 病例与方法

1.1 病例: 506 例均为 1998 年 10 月—2004 年 5 月本院救治的患者,其中男 216 例,女 290 例;年龄 6~90 岁,平均 68.5 岁;心脏外科手术术前植管 42 例,血液透析植管 89 例,安装心脏起搏器植管 18 例,因建立静脉通道困难而植管 120 例,需长期灌注刺激性液体植管 190 例,其他放射介入治疗植管 47 例。

1.2 置管方法: 患者均采用局部麻醉,经皮穿刺,插入导丝和导管。70 例患者在 X 线透视监视下植入颈内或锁骨下静脉透析导管,16 例呼吸困难、呼吸机支持患者在操作时减少较大的潮气量、取消呼气末正压通气(PEEP)以避免穿刺到肺尖,并通过增加氧流量和呼吸频率来代偿。14 例急性肾功能衰竭合并严重高血压患者采取右侧颈内静脉灌注植管,植管后患者半卧位透析,待血压下降

后方可平卧。4 例先天性心脏病手术患儿不配合植管,需给予麻醉。经锁骨上锁骨中点进针穿刺同侧锁骨下静脉,右侧 274 例次,左侧 109 例次;经锁骨下锁骨中点穿刺同侧锁骨下静脉,右侧 64 例次,左侧 32 例次;经胸锁乳突肌后缘与前斜角肌及锁骨上三角之间进针穿刺同侧锁骨下静脉或颈内静脉,右侧 82 例次,左侧 16 例次;经腹股沟下 1.0 cm 股动脉搏动处向内 1.5 cm 穿刺同侧股静脉,右侧 28 例次,左侧 2 例次。

2 结果

506 例患者中成功穿刺植管 480 例(占 94.9%)。有并发症 25 例(占 4.9%),其中导管内堵塞和穿刺点出血各 5 例,穿刺部位感染 3 例,穿刺静脉发生栓塞和导管脱出各 2 例,穿刺到动脉、气胸、术后顽固感染、软组织水肿、神经损伤、导管头堵塞血管、导管不能插入、导管误入腰升静脉各 1 例,均经及时处理未致严重后果。1 例(占 0.2%)死于原发病。

3 讨论

中心静脉植管一般不需要 X 线透视指引,但因透析管为较粗、较硬的双腔导管,穿刺时(尤其是在颈部穿刺)一旦误入其他血管会造成致命性损伤,故在植入时需在 X 线透视下进行。为保证穿刺成功,术前了解患者情况以采取相应

措施是穿刺植管成功的重要因素,植管术后科学的管理也至关重要^[1-3]。为了减少植管后穿刺点感染,应尽可能不缝合固定,用透气防水肤贴固定最好^[4]。建议第 1 周每 2 d 更换 1 次敷料,以后每周更换 1 次敷料,搬动患者或患者自行活动时固定好导管。穿刺针的长度和导管插入的长度都要根据患者解剖特点而定。术后合理的抗凝治疗能减少感染几率。对于植管造成的顽固性感染,拔管是惟一的处理方法。术后认真观察穿刺部位及患者全身情况,是减少和避免中心静脉植管严重并发症发生的重要手段。

参考文献:

- 1 王红勇,刘光耀,杨成明. 双上腔静脉畸形致临床误诊 1 例 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 98.
- 2 张远征,满百成,向肃生. 9 号穿刺针引导经锁骨下静脉穿刺紧急临时心脏起搏 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 172.
- 3 何忠杰. 危重患者斜卧位、坐位锁骨下静脉的上、下入路穿刺法 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 403.
- 4 Ray S, Stacey R, Imrie M, et al. A review of 560 Hickman catheter insertions [J]. Anaesthesia, 1996, 51: 981 - 985.

(收稿日期: 2004-06-25)

修回日期: 2005-02-26)

(本文编辑: 李银平)

作者单位: 451200 河南省巩义市人民医院外六科

作者简介: 刘诗义(1963-),男(汉族),河南省人,副主任医师,荣获郑州市科技进步二等奖 1 项,发表论文 10 余篇。