

糖皮质激素在急性呼吸窘迫综合征治疗中的作用和评价

俞森洋

自 1967 年急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 被首次报道以来, 用糖皮质激素治疗 ARDS 至今已有 38 年的历史, 对其应用价值仍意见不一。实际上, 人们在这方面已进行了大量的实验研究, 得出了一些倾向性的意见, 主要集中在以下 3 个方面: ①在严重脓毒症 (sepsis)、感染性休克、ARDS 早期, 大剂量短疗程的应用糖皮质激素, 以降低 ARDS 的发生率和总病死率; ②在 ARDS 亚急性期 (纤维增生期) 应用糖皮质激素, 以减轻肺纤维化; ③替代疗法, 以补充糖皮质激素的相对不足。因此, 有必要进行文献复习和总结^[1,2]。

1 ARDS 早期大剂量短疗程应用糖皮质激素^[2-5]

已有 11 个多中心安慰剂对照临床研究应用大剂量 (相当于泼尼松 ≥ 2 g/d) 短疗程 (1~3 d) 糖皮质激素治疗严重脓毒症、感染性休克、伴或不伴 ARDS (4 个研究主要是 ARDS) 的研究报道和 2 个荟萃分析。研究显示: 短期大剂量应用糖皮质激素, 对预防 ARDS 的发生、逆转肺损伤、缩短 ARDS 病程或减少病死率均是无效的, 反而可因继发感染、诱发上消化道出血、电解质紊乱而增加病死率。Luce 等用大剂量泼尼松治疗严重脓毒症伴 ARDS 高危患者, 用药组与安慰剂组 ARDS 发生率分别为 34% 和 38%, 住院病死率分别为 58% 和 54%, 无统计学意义。但有些例外情况: 如少数 ARDS 患者血和肺内 (支气管肺泡灌洗液) 有大量的嗜酸粒细胞, 在这些患者的 ARDS 发病机制中, 可能有嗜酸粒细胞参与, 或具有嗜酸粒细胞肺炎的某些特征; 有些患者在吸入可卡因后发生 ARDS, 这些患者应用糖皮质激素有效; 脂肪栓塞、卡氏肺孢子虫肺炎 ARDS 患者应用大剂量甲基泼尼松龙也有效。

2 ARDS 亚急性期中等剂量应用糖皮质激素^[2,4-6]

在 ARDS 的亚急性期 (有些文献称中晚期), 肺水肿逐渐吸收, 纤维增生为主要病理特点, 其病理变化和临床过程很象特发性肺间质纤维化, 此时应用糖皮质激素, 目的是减轻肺纤维化, 减少病死率。至今已有 7 个研究报道, 其糖皮质激素用量相当于泼尼松 150~1 250 mg/d (其中 >500 mg/d 以上的有 3 个研究), 用 3~7 d 后逐渐减量, 持续 3~6 周。结果: 4 个无对照研究的患者存活率为 72%~83%; 3 个对照性研究中有 2 个研究结果是降低病死率 (治疗组和对照组病死率分别为 38% 和 67%, 12% 和 62%), 1 个无影响 (病死率分别为 19% 和 20%)。ARDS 网络研究对纳入的 120 例患者也进行了类似研究, 但在中期分析时因发现入选患者并不符合预定标准而停止。应用糖皮质激素前, 重要的是要排除全身性感染, 或保证感染已得到适当治疗。糖皮质激素的推荐用法是: 甲基泼尼松龙每日 1~2 mg/kg, 分次静脉滴注。如果氧合改善, X 线胸片显示肺浸润影减轻或者消失, 即说明临床治疗有效, 通常在用药 3~5 d 后效果明显。在临床出现明显疗效后, 糖皮质激素剂量可逐渐减小, 在 1~2 周内逐渐减至每日 0.5~1.0 mg/kg, 可能的话维持到拔管。如果初始激素治疗无明确疗效, 即可停用糖皮质激素。

3 糖皮质激素的小剂量补充疗法^[2,6,7]

脓毒症、感染性休克和 ARDS 患者常存在肾上腺功能相对不足, 迄今共有 5 篇文献报道应用小剂量糖皮质激素进行补充治疗, 除 Group 等于 1963 年报道的研究结果为阴性 (病死率没有降低) 外, 1983 年以来的 4 个研究对降低病死率和应用血管活性药物时间、较快纠正休克、预防多脏器功能不全的发生均有明显好处。应用剂量通常为相当于泼尼松 40~80 mg/d。Annane 等 2002 年报道, 对 300 例顽固性休克、少尿、乳酸酸中毒或急性肺损伤 (ALI) 行机械通气患者进行随机双盲安慰剂对照的多中心研究, 治疗组给予氢化可的松 50 mg 静脉滴注, 每 6 h 1 次 (相当于使用泼尼松 40 mg/d), 随后每日给予氟氢可的松 (fludrocortisone) 50 μ g 口服, 应用 7 d, 结果 28 d 时的病死率降低, 应用血管活性药物的时间减少 (分别为 7 d 和 10 d), 疗效增强, 并且没有并发症。根据当前的循证医学研究结果^[5,8], 糖皮质激素治疗 ALI/ARDS 的评价指标、推荐意见及其等级见表 1。

作者单位: 100853 北京, 解放军总医院南楼呼吸科

作者简介: 俞森洋 (1947-), 男 (汉族), 浙江省永康市人, 教授, 博士研究生导师, 主任医师。

表 1 糖皮质激素治疗 ALI/ARDS 的推荐意见

ALI/ARDS 的治疗	评价指标	推荐	最高证据水平	等级
早期 ARDS 用大剂量甲基泼尼松龙	降低病死率	不	I	C
	降低肺损伤严重性	不	I	C
对脓毒症、感染性休克或 ARDS 患者行小剂量糖皮质激素治疗	降低病死率	是	I	B
	减少血管活性药物应用	是	I	B
由脂肪栓塞致 ARDS 危险患者应用大剂量甲基泼尼松龙	降低 ARDS 发生率	是	I	C
卡氏肺孢子虫肺炎患者应用大剂量甲基泼尼松龙	降低病死率	是	I	C
	降低肺损伤严重性	是	I	C
ARDS 亚急性期应用大剂量甲基泼尼松龙	降低病死率	是	I	C

注:证据水平: I 为大样本随机临床研究, II 为小样本随机临床研究;

推荐治疗的等级划分系统(根据证据水平):A 为 ≥2 个 I 级水平的研究, B 为 1 个 I 级水平的研究, C 为只有 II 级水平的研究

4 在 ARDS 的治疗中应用肾上腺糖皮质激素的意见

根据以上研究结果,可总结为以下倾向性意见:①在脓毒症、感染性休克或 ARDS 早期(除少数与过敏性因素相关以外),不推荐应用大剂量短时间的肾上腺糖皮质激素治疗,但可应用小剂量、1 周以内的补充方法。②在 ARDS 亚急性期,推荐应用中等量的糖皮质激素治疗,如初始有效,即应用较长时间;若无明显疗效,则停用。但以上综合性意见还不是最后结论,因为推荐治疗的等级还不够高。因此,肾上腺糖皮质激素在治疗 ARDS 中的作用和地位,还有待于我们在今后的临床实践中进一步检验和评价。我们应该在现有研究结果基础上,开展前瞻性多中心随机对照双盲研究,为进一步提高 ARDS 治疗成功率做出应有贡献。

参考文献:

- 1 Matthay M A. Acute respiratory distress syndrome[M]. New York: Marcel Dekker, 2003. 509 - 532.
- 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 Bernard G R, Luce J M, Sprung C L, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 1987, 317: 1565 - 1570.
- 4 Brower R G, Warre L B, Berthiaume Y. Treatment of ARDS[J]. Chest, 2001, 120: 1347 - 1367.
- 5 Luce J M. Corticosteroids in ARDS: an evidence-based review[J]. Crit Care Clin, 2002, 18: 79 - 89.
- 6 Schuster D P, Iregui M, Blackmon M. Respiratory failure part I: the acute respiratory distress syndrome and pulmonary edema. In: Irwin R S, Rippe J M. Irwin and Rippe's intensive care medicine[M]. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. 489 - 502.
- 7 Tobin M J. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2000, 342: 1360 - 1361.
- 8 Kallet R H. Evidence-based management at acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. Respir Care, 2004, 49: 793 - 809.

(收稿日期: 2005-03-15 修回日期: 2005-06-05)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

欢迎订阅 2005 年《中国中西医结合急救杂志》

《中国中西医结合急救杂志》系中国中西医结合学会主办、天津市天和医院承办的全国性科技期刊(为中国中西医结合学会系列杂志之一,由《中西医结合实用临床急救》杂志更名),是我国中西医结合急救医学界权威性学术期刊,已进入国内外多家权威性检索系统。本刊为双月刊,64 页,国际通用 16 开大版本,80 克双胶纸印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理 2005 年的订阅手续,邮发代号:6-93;定价:每期 6.9 元,全年 41.4 元。

《中国中西医结合急救杂志》已经进入俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘版)”、“万方数据网络系统(China Info)”、“中文科技期刊数据库”、“em120.com 危重病急救在线”以及国家中医药管理局“中国传统医药信息网”(http://www.Medicine China.com)。投本刊论文作者需对本刊以上述方式使用论文无异议,并由全部作者或由第一作者全权代表其他作者在版权转让协议和校稿上签字同意。稿酬已在本刊付酬时一次付清,不同意者论文可不投本刊。

(期刊编辑部)