

· 综述 ·

急性肾上腺功能不全与脓毒症

申传安(综述) 柴家科 姚咏明(审校)

【关键词】 脓毒症; 肾上腺功能不全, 急性; 糖皮质激素; 替代治疗

脓毒症(sepsis)是严重创(烧、战)伤、休克、感染、外科大手术患者常见的并发症,进一步发展可导致脓毒性休克、多器官功能障碍综合征(MODS),是临床危重患者的最主要死亡原因之一,已成为现代创(烧、战)伤外科及危重病医学面临的突出难题。据美国疾病控制中心最新统计,美国每年约有 75 万人发生脓毒症,超过 22.5 万人因此死亡。每年全球有超过 1 800 万严重脓毒症患者,且患者数目每年以 1.5% 速度递增,系非肿瘤疾病的第一死因^[1]。尽管现代医疗技术和重症监护水平不断提高,严重创(烧、战)伤后脓毒症的病死率仍居高不下,成为进一步提高创(战、烧)伤救治成功率的主要障碍。究其原因,关键是有关脓毒症的确切发病机制尚未充分阐明,缺乏早期有效的预防与治疗措施。急性肾上腺功能不全是脓毒症常见且易被忽视的并发症,研究表明即使发生轻微的肾上腺功能不全,脓毒症患者病死率也会显著增加^[2]。但多年来脓毒症肾上腺功能不全缺乏统一的诊断标准,治疗方案也存在争议。现就近年来对脓毒症急性肾上腺功能不全诊断和治疗上的新认识进行综述。

1 脓毒症时血皮质醇水平变化

1.1 生理条件下体内皮质醇分泌:糖皮质激素是由肾上腺皮质束状带分泌的一种代谢调节激素,其分泌主要受下丘脑-垂体前叶-肾上腺皮质(HPA)轴调节。下丘脑分泌的促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)进入垂体前叶,刺激促肾上腺皮质激素(ACTH)的分泌,ACTH 作用于肾上腺促进皮质醇的分泌。反过来糖皮质激素在血液中浓度的增加又

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30271339);全军医药卫生“十五”重点课题(01Z095);首都医学发展科研基金资助项目(2003-3024)

作者单位:100037 北京,解放军总医院第三〇四临床部全军烧伤研究所

作者简介:申传安(1974-),男(汉族),山东省人,博士研究生,主治医师。

表 1 不同文献中脓毒症患者血皮质醇浓度

第一作者	诊断	例数(例)	血皮质醇浓度(nmol/L)
Melby ^[8]	脓毒性休克	20	1 738.8(828.0~4 416.0)
Schein ^[9]	脓毒性休克	37	1 399.3(430.6~11 040.0)
Rothwell ^[10]	ICU 患者	260	745.2(死亡组)/1 297.2(存活组)
Lamberts ^[11]	脓毒症	—	1 324.8±55.2
Annane ^[5]	脓毒性休克	189	938.4

可抑制下丘脑和垂体前叶对 CRH 和 ACTH 的分泌,从而减少糖皮质激素的分泌,ACTH 含量的增加也会抑制下丘脑分泌 CRH,这是一个负反馈的过程,保证了体内糖皮质激素含量的平衡。内源性糖皮质激素的分泌有昼夜节律性,午夜含量最低,清晨含量最高。血中皮质醇有结合和游离两种形式,结合型皮质醇球蛋白占 90%,10% 的游离型皮质醇发挥生理活性^[3]。

1.2 脓毒症时血皮质醇水平:血浆皮质醇生理水平是 138.0~662.4 nmol/L,应激状态下内源性糖皮质激素分泌量可激增至平时的 10 倍左右,结合型皮质醇减少,游离型增加^[3]。脓毒症时血皮质醇水平与疾病危重程度及病死率关系密切,但有关其水平变化的文献报道不一。有报道认为大多数脓毒症患者血浆皮质醇浓度正常或偏高;也有研究发现超过 50% 的脓毒症患者血皮质醇浓度低于 690.0 nmol/L^[4-11]。有报道脓毒症死亡患者血皮质醇浓度显著低于存活者;但也有人认为二者无差异或相悖的报道(表 1)。同一试验组内或不同试验组间患者的病情危重程度、病种、患者年龄以及测定时机的差别可能是导致结论相差较大的原因之一。

2 脓毒症肾上腺功能不全的诊断

虽然脓毒症时血皮质醇浓度多数介于或高于生理范围,但相对机体对皮质醇需求量的增加以及肾上腺对 ACTH 的低反应性而言,肾上腺功能实际上多处于相对不全的状态。由于没有统一的诊断标准,各家所报道的危重病患者急性肾上腺功能不全发生率相差很大(0~77%)^[5,12-16]。目前一般采用血皮质醇浓度或 ACTH 刺激试验作为评价肾上腺

功能的指标。一般认为应激时血皮质醇浓度应 > 552.0 nmol/L,这是根据健康人群大剂量 ACTH(250 μg)或胰岛素诱导低血糖试验制定的标准。Annane 等^[5]观察了 189 例脓毒性休克患者对大剂量 ACTH 刺激试验的反应,患者 28 d 的病死率为 58%(109 例),肾上腺功能不全的发生率是 54%。进一步分析后发现,血中基础皮质醇浓度和试验后最大增加值与患者的预后密切相关。基础皮质醇浓度 < 938.4 nmol/L,最大增加值 > 248.4 nmol/L,28 d 病死率为 26%;基础皮质醇浓度为 938.4 nmol/L,最大增加值 < 248.4 nmol/L,28 d 病死率为 67%;基础皮质醇浓度 > 938.4 nmol/L,最大增加值 < 248.4 nmol/L,28 d 病死率为 82%。故作者认为,ACTH 250 μg 刺激试验对于脓毒性休克患者肾上腺低反应和死亡具有很好的预测价值,如果促发试验后血浆皮质醇的增量 < 248.4 nmol/L,可诊断合并有相对肾上腺皮质功能不全。

有学者对此标准是否适用于危重病患者提出疑义,认为大剂量 ACTH 试验所使用的 ACTH 量超过机体应激时 ACTH 最大分泌量的 100 多倍,因此,即使肾上腺对大剂量 ACTH 试验反应正常,但对应激的反应未必正常^[4,16]。近年来许多试验采用小剂量(1 μg)ACTH 刺激以判断肾上腺功能,据报道此方法较大剂量 ACTH 刺激试验敏感性和特异性更高。

Marik 等^[4]通过对既往试验的总结与分析,认为以血浆随机皮质醇水平 < 690.0 nmol/L 为标准,更符合脓毒症的临床特点。作者认为大剂量 ACTH 刺激试验只能反应肾上腺的储备功能,而小

剂量 ACTH 刺激试验反应的是肾上腺对 ACTH 有无低反应及其程度。脓毒症时发热、疼痛、炎性介质、低血压等多种因素持续刺激 HPA 轴,一方面导致皮质醇分泌持续增加而失去正常的昼夜规律性,另一方面肾上腺已经处于“高负荷运转状态”,储备功能下降,ACTH 难以对其作出正确评价。Zaloga 等^[15]根据 Marik 的诊断标准得出结果,脓毒症肾上腺功能不全的发生率在 50%~60% (表 2)。

3 脓毒症肾上腺功能不全的治疗

3.1 糖皮质激素治疗脓毒症临床试验回顾

糖皮质激素在严重感染治疗中的应用已有半个多世纪的历史,但是否该用、使用剂量以及使用时机等始终存在争议。1951 年 Hahn 等^[17]首先报道氢化可的松治疗严重感染有效。20 世纪七八十年代早期,许多临床及动物实验报道糖皮质激素对严重感染有积极的治疗作用,特别是 1976 年 Schumer^[18]报道大剂量地塞米松和甲基泼尼松龙可显著降低脓毒性休克患者的病死率,使得大剂量糖皮质激素治疗严重感染及感染性休克得到广泛的认可。但 1987 年《新英格兰医学杂志》先后报道两项大样本多中心临床研究认为,糖皮质激素对脓毒症的治疗不但无益,反而有增加二重感染等弊端^[19,20],引发了关于糖皮质激素在脓毒症和脓毒性休克中应用的激烈争论,使得糖皮质激素在脓毒症治疗中的应用骤然减少。1992 年美国传染病协会发表的治疗指南已经不再推荐脓毒性休克患者常规使用糖皮质激素。Lefering 与 Cronin 等^[21,22]于 1995 年分别从方法学质量、病死率、不良反应等多个方面对糖皮质激素治疗脓毒症和脓毒性休克的临床研究使用 Meta 分析法进行了系统的分析和评价,结果发现,大剂量糖皮质激素有导致二重感染及增加胃肠道出血等并发症的危险,且对患者病死率无明显的降低,因此,不支持在脓毒症和脓毒性休克治疗中应用糖皮质激素。

1998 年以来,随着多项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验报道了小剂量糖皮质激素对治疗脓毒症和脓毒性休克有效,糖皮质激素在严重感染者中的应用出现了新的转机。1998 年, Bollaert 等^[23]通过随机对照方法,使用氢化可的松(100 mg 静脉注射,8 h 1 次,连用 5 d)治疗 22 例脓毒性休克患者,安

表 2 脓毒性休克急性肾上腺功能不全发生率

第一作者	诊断	例数(例)	急性肾上腺功能不全	第一作者	诊断	例数(例)	急性肾上腺功能不全
Moran ^[12]	脓毒性休克	68	33例(49%)	Annane ^[15]	脓毒性休克	109	59例(54%)
Sibbald ^[14]	脓毒性休克	26	20例(77%)	Zaloga ^[15]	脓毒性休克	—	50%~60%
Rydall ^[14]	ICU 患者	55	26例(47%)	Marik ^[4]	脓毒性休克	59	36例(61%)

慰剂组 19 例(两组患者 ACTH 试验结果差异无显著性),结果治疗组患者休克复苏率显著高于安慰剂组,28 d 病死率差异无显著性。Briegel 等^[24]采用氢化可的松(初始剂量为 100 mg,随后改为 0.18 mg·kg⁻¹·h⁻¹,共使用 6 d)治疗脓毒性休克患者 40 例,与安慰剂对照组比较,休克复苏率差异有显著性($P < 0.01$),1 d 病死率差异无显著性($P > 0.05$)。Chawla 等^[25]用氢化可的松(100 mg 静脉注射,8 h 1 次,连用 3 d),治疗脓毒性休克患者 44 例,与安慰剂对照组比较,升压药使用时间明显缩短($P < 0.01$),1 d 病死率两组间差异无显著性($P > 0.05$)。Keh 等^[26]用氢化可的松(初始剂量 100 mg,随后 10 mg/h,连用 3 d),治疗脓毒性休克患者 40 例,其升压药用量明显低于安慰剂对照组。2002 年, Yildiz 等^[27]随机使用泼尼松龙(上午 5 mg、下午 2.5 mg 静脉注射)或安慰剂治疗 40 例脓毒症患者(两组患者 ACTH 试验结果差异无显著性),结果 28 d 病死率治疗组为 40%,安慰剂组为 60%,差异无统计学意义($P = 0.34$,可能与样本量小有关),但这提示小剂量糖皮质激素持续治疗可能对脓毒症有积极意义。Annane 等^[28]报道了一项大样本随机对照小剂量糖皮质激素持续治疗脓毒症的临床研究,试验共纳入 300 例脓症患者,在确诊后立即行 ACTH 刺激试验,并在 8 h 内开始使用氢化可的松(50 mg 静脉注射,6 h 1 次)和氟氢可的松(50 μg/d)或安慰剂治疗,结果 28 d 病死率治疗组显著低于对照组,但治疗组与对照组中 ACTH 试验皮质醇最大增加值 > 248.4 nmol/L 的患者,28 d 病死率比较差异无显著性。

3.2 糖皮质激素替代治疗与脓毒症肾上腺功能不全

3.2.1 明确诊断与针对性治疗是关键

分析上述研究可见,许多评价糖皮质激素治疗脓毒症的临床试验,包括近年来设计科学的前瞻性、随机、对照、双盲临床试验,均很少根据血浆皮质醇水平或 ACTH 刺激试验评价患者肾上腺功能而判断是否采取糖皮质激素替代治疗,

但显然并不是所有脓症患者均伴有肾上腺功能不全,有许多肾上腺功能正常的脓症患者也被纳入了治疗范围,这种适应证选择不当很可能是许多试验结果不理想、试验之间结果差异较大的重要原因。Annane 等^[28]在进行糖皮质激素替代治疗前通过血皮质醇浓度和 ACTH 刺激试验评价了患者的肾上腺功能,结果表明,小剂量糖皮质激素能显著降低脓毒性休克伴有急性肾上腺功能不全(ACTH 试验皮质醇最大增加值 < 248.4 nmol/L)患者的病死率,然而对无急性肾上腺功能不全患者的病死率无明显降低作用。McKee 等^[29]早在 1983 年就曾报道糖皮质激素能显著降低伴有急性肾上腺功能不全危重病患者的病死率(试验组 13%,安慰剂组 90%)。Rivers 等^[30]报道 104 例脓毒性休克患者中有 34 例合并急性肾上腺功能不全(血皮质醇浓度 $< 8.528.4$ nmol/L,ACTH 试验皮质醇最大增加值 < 248.4 nmol/L),氢化可的松治疗能显著降低此类患者的病死率(治疗组 21%,安慰剂组 45%, $P < 0.01$)。目前尚未见有报道大剂量或小剂量糖皮质激素替代疗法对伴有急性肾上腺功能不全脓症患者治疗不利的报道,确定脓症患者是否合并急性肾上腺功能不全可能是选择糖皮质激素替代疗法的关键。

3.2.2 糖皮质激素的用药方案

虽然多项试验及分析报告否定了大剂量糖皮质激素替代疗法对脓毒症救治的应用价值^[19-22],但这是否与研究对象入选标准(伴有急性肾上腺功能不全)有关尚有待探讨。小剂量糖皮质激素替代疗法有利于血流动力学的稳定,缩短休克复苏时间,减少大剂量糖皮质激素带来的不良反应,这已得到多项临床试验证实。Annane 等^[28]证实小剂量糖皮质激素能显著降低合并肾上腺功能不全脓毒症患者的病死率,至今尚未有关于小剂量糖皮质激素替代疗法会增加脓症患者病死率的报道。小剂量糖皮质激素替代疗法基本以氢化可的松为主,剂量 200~300 mg/d,平均疗程 5~7 d。

3.2.3 防治并发症:大剂量糖皮质激素

可导致许多并发症,包括降低机体抵抗力,增加多重感染机会,损害肝、肾功能,增加胃肠道出血的发生率等。但是到目前为止,还鲜有有关小剂量糖皮质激素替代疗法的并发症报道。

3 讨论

脓毒症伴急性肾上腺功能不全尚未有统一的诊断标准,目前一般认为脓毒症时血皮质醇浓度 < 690.0 nmol/L 和(或)ACTH 刺激试验皮质醇最大增加值 < 248.4 nmol/L 可诊断为急性肾上腺功能不全。大剂量糖皮质激素替代疗法对脓毒症治疗作用有待进一步探讨,而小剂量糖皮质激素替代疗法对脓毒症合并急性肾上腺功能不全患者的疗效得到越来越多临床试验的肯定。首先评价脓毒症患者是否合并急性肾上腺功能不全可能是选择糖皮质激素替代疗法的关键,这有待更多的临床试验证实。

参考文献:

- 1 姚咏明,盛志勇,林洪远,等. 脓毒症定义及诊断的新认识[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 321 - 324.
- 2 Angus D C, Wax R S. Epidemiology of sepsis: unupdate[J]. Crit Care Med, 2001, 29: 109 - 116.
- 3 Beishuizen A, Thijs L G, Vermes I. Patterns of corticosteroid - binding globulin and free cortisol index during septic shock and multitrauma [J]. Intensive Care Med, 2001, 27: 1584 - 1591.
- 4 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.
- 5 Annane D, Sebille V, Troche G, et al. A 3 - level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotrophin [J]. JAMA, 2000, 283: 1038 - 1045.
- 6 van de Berghe G, De Zegher F, Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83: 1234 - 1287.
- 7 Burry L D, Wax R S. Role of corticosteroid in septic shock [J]. Ann Pharmacother, 2004, 38: 464 - 472.
- 8 Melby J C, Spink W W. Comparative studies of adrenal cortisol function and cortisol metabolism in healthy adults and in patients with septic shock due to infection [J]. J Clin Invest, 1958, 37: 1791 - 1798.
- 9 Schein R M H, Sprung C L, Marcial E. Plasma cortisol levels in patients with septic shock [J]. Crit Care Med, 1990, 18: 259 - 263.
- 10 Rothwell P M, Lawler P G. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters [J]. Crit Care Med, 1995, 23: 78 - 83.
- 11 Lamberts S W, Bruining H A, de Jong F H. Corticosteroid therapy in severe illness [J]. N Engl J Med, 1997, 337: 1285 - 1292.
- 12 Moran J L, Chapman M J, O'Fathartaigh M S, et al. Hypocortisolemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock [J]. Intensive Care Med, 1994, 20: 489 - 495.
- 13 Sibbald W J, Short A, Cohen M P, et al. Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections; unrecognized adrenocortical insufficiency in severe bacterial infections [J]. Ann Surg, 1977, 186: 29 - 33.
- 14 Rydall A, Brandstrom A K, Banga R, et al. Plasma cortisol is often decreased in patients in an intensive care unit [J]. Intensive Care Med, 2000, 26: 545 - 551.
- 15 Zaloga G P, Marik P. Hypothalamic - pituitary - adrenal insufficiency [J]. Crit Care Clin, 2001, 17: 25 - 42.
- 16 Streeten D H, Anderson G H, Jr Bonaventura M M, et al. The potential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81: 285 - 290.
- 17 Hahn E O, Houser H B, Rammelamp C H, et al. Effect of cortisone on acute streptococcal infections and poststreptococcal complications [J]. Clin Invest, 1951, 30: 274 - 281.
- 18 Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock [J]. Ann Surg, 1976, 184: 333 - 341.
- 19 The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study-Group. Effect of high - dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis [J]. N Engl J Med, 1987, 317: 659 - 665.
- 20 Bone R C, Fisher C Jr, 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.
- 21 Lefering R, Neugebauer E A M. Steroids controversy in sepsis and septic shock: a meta - analysis [J]. Crit Care Med, 1995, 23: 1294 - 1303.
- 22 Cronin L, Cook D J, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta - analysis [J]. Crit Care Med, 1995, 23: 1430 - 1439.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 Chawla K, Kupfer Y, Tessler S. Hydrocortisone reverses refractory septic shock [J]. Crit Care Med, 1999, 27: A33.
- 26 Keh D, Weber - Carstens S, Bohnke T, et al. Effects of stress - dose hydrocortisone therapy in septic shock (part I): influence on hemodynamic stability and plasma nitrite/nitrate levels; preliminary results of a double blind, randomized, placebo - controlled cross - over study [J]. Crit Care, 1999, 3: 51.
- 27 Yildiz O, Doganay M, Aygen B, et al. Physiological - dose of steroid therapy in sepsis [J]. Crit Care, 2002, 6: 251 - 258.
- 28 Annane D, Sebille 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: 862 - 871.
- 29 McKee J I, Finlay W E. Cortisol replacement in severely stressed patients [J]. Lancet, 1983, 1: 484.
- 30 Rivers E P, Gaspari M, Abi Saad G, et al. Adrenal insufficiency in high - risk surgical ICU patients [J]. Chest, 2001, 119: 889 - 896.

(收稿日期: 2004 - 02 - 21)

修回日期: 2005 - 03 - 21)

(本文编辑: 李银平)

热烈祝贺北京医学会危重病专业委员会成立