

小剂量氢化可的松对顽固性感染性休克患者去甲肾上腺素使用率及乳酸清除率的影响

胡波 李建国 梁辉 周青 余追 李璐 罗云 刘畅 甘泉

【摘要】 目的 观察小剂量氢化可的松对顽固性感染性休克患者去甲肾上腺素使用率和乳酸清除率的影响,探讨补充应激剂量皮质激素逆转感染性休克和改善组织氧供的作用。方法 选择经充分液体复苏后仍需去甲肾上腺素维持血压的顽固性感染性休克患者 77 例,随机双盲分为两组,治疗组在对照组治疗基础上静脉注射小剂量氢化可的松,疗程 14 d。比较两组治疗过程中去甲肾上腺素使用情况、平均动脉压(MAP)和乳酸清除率的变化。结果 两组患者在治疗 24 h、7 d、14 d 去甲肾上腺素使用率均较治疗即刻明显降低,MAP 明显升高($P < 0.01$)。治疗组治疗 7 d 时去甲肾上腺素使用率明显低于对照组,且去甲肾上腺素使用时间较对照组缩短($P < 0.05$);在治疗 24 h、7 d 时 MAP、乳酸清除率较对照组明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组患者病死率和重症监护病房(ICU)住院天数比较无显著差异。结论 针对伴有顽固性低血压的感染性休克患者,小剂量应用氢化可的松可缩短缩血管药物的应用时间,减少缩血管药物的用量,改善组织氧供,从而更快地逆转休克状态。

【关键词】 氢化可的松; 感染性休克; 去甲肾上腺素; 乳酸清除率

The effect of low-dose hydrocortisone on requirement of norepinephrine and lactate clearance in patients with refractory septic shock HU Bo, LI Jian-guo, LIANG Hui, ZHOU Qing, YU Zhui, LI Lu, LUO Yun, LIU Chang, GAN Quan. Intensive Care Unit, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Corresponding author: LI Jian-guo

【Abstract】 **Objective** To observe the effect of low-dose hydrocortisone on the requirement of norepinephrine and lactate clearance in patients with refractory septic shock, and to investigate the effect of stress dose corticosteroids in reversing septic shock and improving tissue oxygen supply. **Methods** Seventy-seven septic shock patients with hypotension refractory to fluids and administration of norepinephrine were randomly divided into control and treatment groups. In treatment group intravenous injection of low-dose hydrocortisone was given on top of the treatment given in control group for 14 days. The mean arterial pressure (MAP), lactate clearance and the data of norepinephrine use were compared between two groups during the course of treatment. **Results** The number of patients requiring norepinephrine was significantly lower and the MAP was significantly higher in 24 hours, 7 days, 14 days than those at the beginning of treatment in both groups (all $P < 0.01$). Compare to the control group, the course of using norepinephrine was shorter and the number of using norepinephrine was smaller in 7 days in treatment group (both $P < 0.05$); the MAP and lactate clearance were higher in 24 hours and 7 days in treatment group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). But there were no differences in mortality and the length of stay in intensive care unit (ICU). **Conclusion** For the patients with septic shock with refractory hypotension, low-dose hydrocortisone can decrease the time course and dosage of vasopressors, improve tissue oxygen supply, thus can reverse septic shock more rapidly.

【Key words】 hydrocortisone; septic shock; norepinephrine; lactate clearance

临床实践中发现,感染性休克患者经充分液体复苏治疗后仍会有大部分存在难以逆转的低血压,需使用缩血管药物控制平均动脉压(MAP)达到标准水平。在《国际严重脓毒症和感染性休克治疗指南》2004 和 2008 中均建议:对液体治疗后仍需使用血管活性药物的顽固性低血压状态使用小剂量氢化

可的松^[1-2]。本研究中通过观察小剂量氢化可的松对顽固性感染性休克患者缩血管药物使用情况和乳酸清除率的影响,以期反映小剂量补充皮质激素逆转感染性休克和改善组织氧供的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2007 年 2 月—2009 年 1 月在武汉大学中南医院重症监护病房(ICU)治疗的感染性休克患者 113 例,感染性休克的筛查严格按照 2001 年国际脓毒症定义会议^[3]和 2007 年中华医学会儿重症医学分会制定的《成人严重感染与感染性休

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.09.006

作者单位:430071 湖北,武汉大学中南医院 ICU

通信作者:李建国

克血流动力学监测及支持指南》^[4]标准。共收集经 12 h 充分液体复苏后(中心静脉压 8~12 mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa)仍需要静脉使用去甲肾上腺素维持 MAP 在 65 mm Hg 左右者 77 例。其中男 48 例,女 29 例;年龄 18~79 岁,平均(55.27±36.64)岁。革兰阴性(G⁻)菌感染 36 例,革兰阳性(G⁺)菌感染 26 例,真菌感染 15 例。

1.2 病例分组与治疗:按随机双盲原则将 77 例患者分为两组。对照组继续给予液体复苏、抗生素、正性肌力药物、去甲肾上腺素等治疗;治疗组则在对照组基础上静脉注射氢化可的松 50 mg,每 6 h 1 次,7 d 后改为每 8 h 1 次,3 d 后再改为每 12 h 1 次,再 2 d 后减为每日 1 次,使用 2 d 后停药。疗程共计 14 d。两组患者均不使用除去甲肾上腺素外的其他缩血管药物。

1.3 监测指标:①患者性别、年龄、感染类型、急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分。②治疗期间病死率,死亡患者均不纳入以下监测统计。③去甲肾上腺素使用时间和 ICU 平均住院天数。④在治疗即刻、6 h、24 h、7 d、14 d 监测去甲肾上腺素使用率、直接动脉压 MAP 值,抽取股动脉血经血气分析仪测定乳酸值,按公式计算乳酸清除率[(治疗即刻乳酸浓度-监测时乳酸浓度)/治疗即刻乳酸浓度×100%]。

1.4 统计学处理:使用 SPSS 11.5 软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用 *t* 检验;计数资料用 χ^2 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料及 APACHE I 评分比较(表 1);两组患者性别、年龄、感染类型、APACHE I 评分均无显著差异,有可比性。

表 1 两组患者基本资料及 APACHE I 评分比较

组别	例数	性别		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	感染类型(例)			APACHE I 评分 ($\bar{x}\pm s$,分)
		男	女		G ⁻ 菌	G ⁺ 菌	真菌	
对照组	39	25	14	54.91±35.36	19	13	7	18.75±10.47
治疗组	38	23	15	56.17±33.85	17	13	8	19.54±11.58

2.2 两组治疗期间病死率比较:在监测期间对照组死亡 6 例,病死率为 15.4%;治疗组死亡 4 例,病死率为 10.5%。两组患者病死率比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。

2.3 两组完成治疗监测患者去甲肾上腺素使用时间和 ICU 平均住院天数比较(表 2);对照组共 33 例完成治疗监测,治疗组共 34 例完成治疗监测。治疗

组患者去甲肾上腺素使用时间较对照组明显缩短(*P*<0.05),ICU 平均住院天数虽较对照组有所缩短,但差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 2 两组患者去甲肾上腺素使用时间及 ICU 住院天数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	去甲肾上腺素 使用时间(h)	ICU 住院 天数(d)
对照组	33	128.31±17.68	5.36±2.48
治疗组	34	85.73±10.53 ^a	4.18±2.86

注:与对照组比较,^a*P*<0.05

2.4 两组完成治疗监测患者去甲肾上腺素使用率、MAP 水平及乳酸清除率比较(表 3);两组患者在治疗 24 h、7 d、14 d 去甲肾上腺素使用率均较治疗即刻明显降低,MAP 均明显升高(*P*均<0.01);且治疗组治疗 7 d 去甲肾上腺素使用率明显低于对照组(*P*<0.05),治疗 24 h、7 d 时 MAP、乳酸清除率较对照组明显升高(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。

表 3 两组患者去甲肾上腺素使用率、MAP 及乳酸清除率比较

组别	时间	例数	去甲肾上腺素使 用率[% (例)]	MAP ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	乳酸清除率 ($\bar{x}\pm s$,%)
对照组	即刻	33	100.0(33)	63.52±5.02	0
	6 h	33	93.9(31)	65.94±4.71	6.8±18.2
	24 h	33	72.7(24) ^a	69.24±6.26 ^a	18.6±11.5
	7 d	33	36.4(12) ^a	76.15±8.07 ^a	41.8±12.7
	14 d	33	15.2(5) ^a	82.64±9.35 ^a	58.0±12.4
治疗组	即刻	34	100.0(34)	64.00±4.83	0
	6 h	34	88.2(30)	67.26±3.46	5.5±16.1
	24 h	34	52.9(18) ^a	75.18±9.66 ^{ac}	35.5±11.0 ^b
	7 d	34	14.7(5) ^{ab}	85.29±9.81 ^{ac}	54.0±11.9 ^b
	14 d	34	11.8(4) ^a	85.59±10.93 ^a	61.5±10.7

注:与本组即刻比较,^a*P*<0.01;与对照组同期比较,^b*P*<0.05,

^c*P*<0.01

3 讨论

机体针对不同的伤害性刺激都能做出应激反应,以帮助机体恢复内环境稳态,增强存活能力。这种应激反应主要是通过下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPAA)与交感肾上腺系统介导的。应激状态下激活的 HPAA 会使下丘脑室旁核分泌促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)和精氨酸加压素增加,CRH 则在应激反应中扮演了非常重要的枢纽角色。它刺激前叶垂体增加分泌促肾上腺皮质激素(ACTH),导致肾上腺皮质束状带大量产生糖皮质激素。糖皮质激素分泌增加会在代谢、循环、免疫等方面产生多种效

应,以帮助机体在应激状态下恢复内环境稳态。

危重症相关性皮质醇缺乏综合征(CIRCI)的定义为:危重患者由于HPAA的抑制、肾上腺功能不全和组织皮质醇激素抵抗所导致的皮质醇激素功能减退,以及由此而引起的过度炎症反应^[5-7]。研究表明,在所有危重症患者中肾上腺功能不全的发生率约为20%,尤其在严重脓毒症和感染性休克中发生率高达60%^[8],但其机制非常复杂,至今了解仍非常有限,仅确定与白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)之间有一定关系^[9-10]。CIRCI在感染性休克中的表现主要就是经过充分液体复苏仍需使用血管活性药物的顽固性低血压状态^[11]。经过大量循证医学研究,目前提出的治疗方法是补充应激剂量皮质醇激素^[12],较为公认的是小剂量氢化可的松,用法为50 mg 静脉注射,每6 h 1次,维持7 d后逐渐减量^[13-14]。本究结果也提示针对伴有顽固性低血压的感染性休克患者,在遵照感染性休克治疗指南给予常规治疗的基础上,加用小剂量氢化可的松虽然未降低病死率,但可以缩短休克逆转时间,减少血管活性药物的用量和使用时间。

血乳酸水平作为反映组织灌注的指标已逐渐成为大家所共识。但近年来一些研究表明,在脓毒症和感染性休克患者,即使提高全身或局部的氧供也无法阻止血乳酸浓度的提高^[15]。在感染性休克情况下,除组织氧供不足外,肝功能障碍使乳酸清除率下降,灌注不良影响乳酸转运等也能使血乳酸水平升高,所以单纯的血乳酸水平作为组织低灌注的指标,其敏感性和特异性受到怀疑^[16]。有研究发现,乳酸清除率能更好地反映严重感染早期的代谢紊乱和组织氧供状态,与患者对治疗的反应性及预后直接相关^[17]。本研究表明,应用小剂量氢化可的松可早期提高难治性感染性休克患者乳酸清除率,能更早改善组织氧供和代谢平衡。

综上所述,针对伴有顽固性低血压的难治性感染性休克,应用小剂量氢化可的松可缩短血管活性药物的应用时间,减少血管活性药物的用量,改善组织氧供,从而更快逆转休克状态。但在降低病死率和缩短ICU住院天数方面,本研究未能显示应用小剂量氢化可的松存在优势,可能与样本数量少有关,需要更大类型临床随机双盲研究来揭示相关问题。

参考文献

[1] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis cam-

paign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med, 2004, 32(3): 858-873.

- [2] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2008. Crit Care Med, 2008, 36(1): 296-327.
- [3] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [4] 中华医学会重症医学分会. 成人严重感染与感染性休克血流动力学监测及支持指南(草案). 中国危重病急救医学, 2007, 19(3): 129-133.
- [5] Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. Chest, 2009, 135(1): 181-193.
- [6] Marik PE, Pastores SM, 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 Critical Care Medicine. Crit Care Med, 2008, 36(6): 1937-1949.
- [7] 陶晓根, 承韶辉, 王锦权, 等. 糖皮质激素抵抗与脓毒血症. 中国危重病急救医学, 2001, 13(5): 307-309.
- [8] Annane D, Maxime V, Ibrahim F, et al. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(12): 1319-1326.
- [9] Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock; incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. Am J Med, 1995, 98(3): 266-271.
- [10] Jäättelä M, Carpén O, Stenman UH, et al. Regulation of ACTH-induced steroidogenesis in human fetal adrenals by rTNF- α . Mol Cell Endocrinol, 1990, 68(2-3): R31-36.
- [11] Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. Crit Care Med, 2003, 31(1): 141-145.
- [12] 崔娜, 刘大为. 糖皮质激素在严重感染和感染性休克中的应用. 中国危重病急救医学, 2005, 17(4): 241-243.
- [13] Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA, 2002, 288(7): 862-871.
- [14] Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med, 2008, 358(2): 111-124.
- [15] Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock; influence of treatment and relationship to outcome. Crit Care Med, 1997, 25(4): 926-936.
- [16] James JH, Luchette FA, McCarter FD, et al. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. Lancet, 1999, 354(9177): 505-508.
- [17] Nguyen HB, Rivers EP, Kndolich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med, 2004, 32(8): 1637-1642.

(收稿日期: 2009-05-12 修回日期: 2009-06-30)

(本文编辑: 李银平)