

## · 研究报告 ·

氢化可的松琥珀酸钠对感染性休克时血清  
肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-10 的影响

李晨 徐军 袁莹 郑亮亮 滕丽华 李毅 朱华栋 郭树彬 于学忠

**【摘要】** 目的 探讨氢化可的松琥珀酸钠对感染性休克患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素-10 (IL-10) 的影响。方法 采用回顾性研究方法, 以中国医学科学院北京协和医院急诊科 2013 年 1 月至 3 月期间收治的 35 例成年感染性休克患者为研究对象。根据是否使用氢化可的松琥珀酸钠 (200 mg/d) 治疗将患者分为激素治疗组 (19 例) 及非激素治疗组 (16 例)。于治疗前及治疗 24 h、48 h, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清 TNF- $\alpha$ 、IL-10 水平。结果 与治疗前比较, 非激素治疗组血清 TNF- $\alpha$  于 48 h 明显降低 (ng/L:  $165.67 \pm 105.45$  比  $224.56 \pm 142.23$ ,  $P < 0.05$ ), 而 IL-10 无明显变化 (ng/L:  $15.05 \pm 1.56$  比  $14.38 \pm 1.64$ ,  $P > 0.05$ ); 激素治疗组治疗后 24 h 血清 TNF- $\alpha$  水平即明显降低 (ng/L:  $172.07 \pm 153.50$  比  $231.89 \pm 139.10$ ,  $P < 0.05$ ), IL-10 明显升高 (ng/L:  $14.80 \pm 1.61$  比  $14.60 \pm 1.48$ ,  $P < 0.05$ ), 并且改善程度明显优于非激素治疗组 [TNF- $\alpha$  (ng/L):  $172.07 \pm 153.50$  比  $223.46 \pm 154.90$ , IL-10 (ng/L):  $14.80 \pm 1.61$  比  $14.72 \pm 1.78$ , 均  $P < 0.05$ ]。结论 氢化可的松琥珀酸钠通过抑制免疫反应使血清 TNF- $\alpha$  降低、IL-10 升高, 从而减轻炎症反应, 对感染性休克患者有显著的辅助治疗作用。

**【关键词】** 感染性休克; 氢化可的松琥珀酸钠; 炎症因子

感染性休克多继发于全身性感染, 其发病率和短期病死率均较高, 是重症监护病房 (ICU) 患者的主要死因之一<sup>[1]</sup>。全身性感染时, 下丘脑-垂体-肾上腺轴通过白细胞、细胞因子等物质变化影响炎症反应过程<sup>[2]</sup>。炎症因子除可抑制皮质醇对促肾上腺皮质激素 (ACTH) 的反应<sup>[3]</sup>, 表现为肾上腺产生糖皮质激素不足<sup>[4]</sup>; 同时也可与细胞内糖皮质激素受体竞争, 导致周围组织出现糖皮质激素抵抗<sup>[5-6]</sup>。氢化可的松 (氢可) 是一种短效糖皮质激素, 具有抗炎及免疫调节作用, 而小剂量氢可使糖皮质激素受体上调, 辅助皮质醇发挥作用<sup>[7]</sup>。感染性休克集束化治疗中包括小剂量激素治疗<sup>[8]</sup>。研究发现, 高剂量 (甲泼尼龙 30 mg/kg<sup>[9]</sup>) 和低剂量 (地塞米松 0.1 mg/kg<sup>[10-11]</sup>) 皮质醇均可提高全身性感染动物的存活率。对感染性休克患者给予常规治疗加用糖皮质激素可明显减轻其全身炎症反应症状<sup>[12]</sup>, 小剂量氢可对脓毒症时心功能及肾功能有保护作用<sup>[13-14]</sup>。在一项氢可治疗感染性休克患者的随机对照研究中, 以 200 mg/d 剂量治疗 7 d 的患者病死率明显低于治疗 3 d 者 (24% 比 32%)<sup>[15]</sup>。本研究回顾性分析氢可琥珀酸钠辅助治疗感染性休克患者血清炎症因子水平的变化, 探讨其治疗感染性休克的作用及临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象及分组治疗:** 以中国医学科学院北京协和医院急诊科 2013 年 1 月至 3 月收治的 35 例成年 ( $\geq 18$  岁) 感染性休克患者为研究对象, 其中肺炎 22 例, 胆道感染 8 例, 尿路感染 5 例。感染性休克符合 2001 年国际脓毒症会议诊断标准<sup>[16]</sup>。排除低血容量休克、梗阻性休克、心源性休克、肿瘤、

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.014

基金项目: 国家临床重点专科建设项目 (2012-650)

作者单位: 100730 中国医学科学院北京协和医院急诊科

通信作者: 于学忠, Email: yxz@medmail.com.cn

自身免疫性疾病、长期服用激素及免疫抑制剂者。在常规治疗基础上, 根据患者是否使用激素分为激素治疗组及非激素治疗组。常规治疗包括经验抗菌药物治疗及对症支持治疗等。激素治疗组加用氢可琥珀酸钠 200 mg/d 静脉滴注。

本临床研究符合伦理要求, 所有患者或其代理人均已签署知情同意书。

**1.2 研究方法:** 取患者治疗前及治疗 24 h、48 h 静脉血 2 mL, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-10 (IL-10) 水平, 试剂盒均购自美国 BD 公司。以上指标均于北京协和医院中心实验室测定。

**1.3 统计学处理:** 采用 SPSS 15.0 统计软件进行数据处理。正态分布计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 独立样本组间比较采用  $t$  检验; 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组基线资料比较 (表 1):** 两组患者性别、年龄和急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分比较差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 说明基线资料均衡, 有可比性。

表 1 不同治疗方法两组感染性休克患者基线资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )
		男性	女性		
非激素治疗组	16	9	7	$63.39 \pm 18.05$	$16.72 \pm 2.98$
激素治疗组	19	10	9	$64.89 \pm 13.84$	$16.54 \pm 3.84$
检验值		$\chi^2=0.002$		$t=1.050$	$t=0.983$
P 值		0.078		0.258	0.317

注: APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II

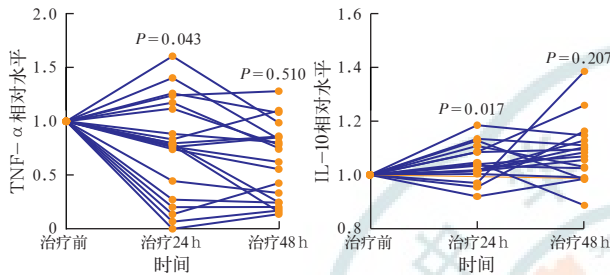
**2.2 两组血清炎症因子变化比较 (表 2; 图 1):** 与治疗前比较, 非激素治疗组血清 TNF- $\alpha$  于 48 h 明显降低 ( $P < 0.05$ ),

表 2 不同治疗方法两组感染性休克患者治疗前后各时间点血清 TNF- $\alpha$  和 IL-10 水平变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	TNF- $\alpha$ (ng/L)			IL-10 (ng/L)		
		治疗前	治疗 24 h	治疗 48 h	治疗前	治疗 24 h	治疗 48 h
非激素治疗组	16	224.56 $\pm$ 142.23	223.46 $\pm$ 154.90	165.67 $\pm$ 105.45 <sup>a</sup>	14.38 $\pm$ 1.64	14.72 $\pm$ 1.78	15.05 $\pm$ 1.56
激素治疗组	19	231.89 $\pm$ 139.10	172.07 $\pm$ 153.50 <sup>ab</sup>	128.71 $\pm$ 117.94 <sup>ab</sup>	14.60 $\pm$ 1.48	14.80 $\pm$ 1.61 <sup>ab</sup>	15.40 $\pm$ 1.72 <sup>ab</sup>

注: TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子 - $\alpha$ , IL-10 为白细胞介素 -10; 与本组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与非激素治疗组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

IL-10 无明显变化; 激素治疗组治疗后 24 h 血清 TNF- $\alpha$  水平明显降低, IL-10 明显升高, 且改善程度明显优于非激素治疗组 (均  $P < 0.05$ )。



注: TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子 - $\alpha$ , IL-10 为白细胞介素 -10; 以治疗前为基准, 各时间点的数据与治疗前的比值得到变化趋势

图 1 19 例感染性休克患者用氢化可的松琥珀酸钠治疗后血清炎症因子的变化趋势

### 3 讨论

全身性感染是指各种致病微生物及其毒素存在于血液或组织中引起的全身炎症反应综合征(SIRS), 可进一步导致严重全身性感染<sup>[16]</sup>和感染性休克<sup>[17]</sup>。感染性休克时细菌内毒素可刺激机体导致单核/巨噬细胞和其他细胞释放炎症因子, 这些炎症因子刺激多形核白细胞、巨噬细胞和内皮细胞释放下游炎症因子, 进一步扩大炎症反应, 并释放抗炎介质。

TNF- $\alpha$  作为早期促炎因子, 在感染早期大量释放, 通过促进其他炎症因子释放的“瀑布效应”扩大炎症反应, 促进 SIRS 的发生发展。有研究表明, TNF- $\alpha$  在药物治疗干预的动物模型和人发病后 3 h 达峰值, 24 h 达第 2 次峰值, 48 h 后血清水平可降至 50%<sup>[18-19]</sup>。本研究发现非激素治疗组血清 TNF- $\alpha$  在 24 h 时达峰值, 48 h 明显下降; 我们未观察到第 1 次峰值, 考虑与早期治疗和采血时间有关。而激素治疗组在用药 24 h 后即出现血清 TNF- $\alpha$  明显下降, 考虑与应用氢可琥珀酸钠治疗有关。在感染初期, TNF- $\alpha$  可通过抑制肾上腺皮质对 ACTH 的反应而导致相对肾上腺功能不全, 从而促进炎症反应的发生发展<sup>[3,20]</sup>。近期研究表明, TNF- $\alpha$  作用在肾上腺皮质 II 型 TNF 受体, 从而抑制 ACTH 刺激肾上腺皮质合成皮质醇<sup>[21]</sup>。我们提出假设, 外源性给予糖皮质激素治疗可补充体内皮质醇相对不足状态, ACTH 分泌相对减少, 而抑制其功能的 TNF- $\alpha$  相对水平则下调, 从而使炎症反应减轻, 达到逆转感染性休克的目的, 但此机制需进一步研究证明。

IL-10 是一种抗炎因子, 是促进机体代偿性抗炎反应综合征(CARS)的典型细胞因子之一, 由 T 细胞、B 细胞及巨噬细胞分泌, 也被称为细胞因子合成抑制因子, 可抑制辅助性 T 细胞, 从而起到免疫抑制作用, 抑制炎症反应的发展; IL-10

的持续释放可抑制单核细胞释放前炎症因子, 并抑制感染性休克中免疫紊乱的发展<sup>[22]</sup>。本研究非激素治疗组血清 IL-10 升高不明显, 而激素治疗组用药 24 h 后血清 IL-10 明显上升, 提示糖皮质激素可使血清 IL-10 水平显著升高。有研究表明, 小剂量氢可能使血浆 IL-10 水平明显升高<sup>[23]</sup>, 与本研究结果相符。

糖皮质激素有抗炎及免疫抑制作用, 可阻断 SIRS 的“瀑布效应”, 防止过度炎症反应对各器官的损伤。本研究结果表明, 对于感染性休克患者, 应用小剂量氢可琥珀酸钠可减轻促炎反应、增强抗炎反应, 维持 SIRS 与 CARS 的平衡。对于感染性休克患者, 是否应用氢可治疗取决于患者对液体复苏和血管活性药物的反应程度。一项来自法国的多中心随机对照研究结果显示: 血管活性药无反应性(液体复苏和血管活性药使用超过 1 h 后仍低血压)的感染性休克患者, 存在相对性肾上腺功能不全, 给予皮质醇治疗可逆转休克并降低病死率<sup>[24]</sup>。同样结论也见于胡波<sup>[25]</sup>、Briegel<sup>[26]</sup>、Bollaert<sup>[27]</sup>等进行的小规模随机对照研究。近年大规模回顾性分析肯定了小剂量氢可能逆转感染性休克的作用, 但对其能否改善预后还存在争议<sup>[28-30]</sup>。而有研究表明, ACTH 刺激实验与皮质醇使用之间无明显关联性<sup>[24]</sup>, 感染性休克患者为相对性肾上腺功能不全, 其血清皮质醇水平对判断病情作用不大。目前, 感染性休克的皮质醇治疗尚无规范化指南, 使用方法多样, 有固定剂量持续应用法<sup>[24,27,31]</sup>、逐渐减量用法<sup>[26,32]</sup>、逐渐减停法<sup>[26-27,31]</sup>和突然停药法<sup>[24,33]</sup>。有研究表明, 给予小剂量氢可 3 d 或 7 d 对感染性休克患者预后并无差别<sup>[15]</sup>。一项小样本研究显示, 应激水平的皮质醇可改善社区获得性肺炎的预后<sup>[34]</sup>; 而近期随机对照研究表明, 皮质醇治疗可缩短住院时间, 但并不能降低病死率<sup>[35]</sup>。用氢可治疗感染性休克可出现高血糖、低血钠等副作用。Weber-Carstens 等<sup>[36]</sup>研究提示, 间断弹丸注射氢可会造成血糖显著增高, 而相同剂量持续注射此效应不明显。

综上所述, 小剂量氢可琥珀酸钠通过抑制免疫反应使血清 TNF- $\alpha$  降低、IL-10 升高, 从而减轻炎症反应, 对感染性休克患者有显著的辅助治疗作用。

### 参考文献

- [1] Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock [J]. Lancet, 2005, 365(9453): 63-78.
- [2] 韩松勇, 马茂森, 张艳雪. 注射用氢化可的松琥珀酸钠的临床应用[J]. 天津医药, 2013, 41(8): 841-842.
- [3] Jäättelä M, Ilvesmäki V, Voutilainen R, et al. Tumor necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropin-induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme gene expression in cultured human fetal adrenal cells [J]. Endocrinology, 1991, 128(1): 623-629.
- [4] Annane D, Sébille V, Troché G, et al. A 3-level prognostic

- classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin[J]. JAMA, 2000, 283(8): 1038-1045.
- [5] Huang ZH, Gao H, Xu RB. Study on glucocorticoid receptors during intestinal ischemia shock and septic shock [J]. Circ Shock, 1987, 23(1): 27-36.
- [6] Molijn GJ, Koper JW, van Uffelen CJ, 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 (Oxf), 1995, 43(2): 197-203.
- [7] 齐宇洁, 樊寻梅, 周涛, 等. 不同剂量氢化可的松对早期脓毒性休克大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(6): 421-423.
- [8] 陈齐红, 郑瑞强, 林华, 等. 感染性休克集束治疗对病死率影响的前瞻性临床研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(9): 534-537.
- [9] Fabian TC, Patterson R. Steroid therapy in septic shock. Survival studies in a laboratory model [J]. Am Surg, 1982, 48(12): 614-617.
- [10] Heller AR, Heller SC, Borkenstein A, et al. Modulation of host defense by hydrocortisone in stress doses during endotoxemia [J]. Intensive Care Med, 2003, 29(9): 1456-1463.
- [11] Tsao CM, Ho ST, Chen A, et al. Low-dose dexamethasone ameliorates circulatory failure and renal dysfunction in conscious rats with endotoxemia [J]. Shock, 2004, 21(5): 484-491.
- [12] 梁欢, 王军, 苗常青, 等. 氢化可的松琥珀酸钠治疗脓毒性休克的临床疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(2): 88-90.
- [13] 冯恩民, 孙华, 夏延贞. 氢化可的松对兔脓毒症早期心肌功能的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(12): 719-721.
- [14] 吴玉霞, 吴大玮, 彭苗苗, 等. 小剂量氢化可的松对脓毒症大鼠肾脏糖皮质激素受体  $\alpha$  表达影响及其肾保护作用的研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(7): 426-429.
- [15] Huh JW, Choi HS, Lim CM, et al. Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: a pilot study comparing 3 days with 7 days [J]. Respirology, 2011, 16(7): 1088-1095.
- [16] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [17] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. Crit Care Med, 2008, 36(1): 296-327.
- [18] Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [J]. Ann Intern Med, 1996, 125(8): 680-687.
- [19] Kiers HD, Griesdale DE, Litchfield A, et al. Effect of early achievement of physiologic resuscitation goals in septic patients admitted from the ward on the kidneys [J]. J Crit Care, 2010, 25(4): 563-569.
- [20] Mikhaylova IV, Kuulasmaa T, Jääskeläinen J, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  regulates steroidogenesis, apoptosis, and cell viability in the human adrenocortical cell line NCI-H295R [J]. Endocrinology, 2007, 148(1): 386-392.
- [21] Xia HM, Fang Y, Huang PL. Tumor necrosis factor alpha affect hydrocortisone expression in mice adrenal cortex cells mainly through tumor necrosis factor alpha-receptor 1 [J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(17): 2728-2732.
- [22] Sfeir T, Saha DC, Astiz M, et al. Role of interleukin-10 in monocyte hyporesponsiveness associated with septic shock [J]. Crit Care Med, 2001, 29(1): 129-133.
- [23] Dandona P, Aljada A, Garg R, et al. Increase in plasma interleukin-10 following hydrocortisone injection [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(3): 1141-1144.
- [24] 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 [J]. JAMA, 2002, 288(7): 862-871.
- [25] 胡波, 李建国, 梁辉, 等. 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 [J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(9): 529-531.
- [26] 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(4): 723-732.
- [27] Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone [J]. Crit Care Med, 1998, 26(4): 645-650.
- [28] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review [J]. JAMA, 2009, 301(22): 2362-2375.
- [29] Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, et al. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis [J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(1): 93-101.
- [30] Patel GP, Balk RA. Systemic steroids in severe sepsis and septic shock [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(2): 133-139.
- [31] Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock [J]. N Engl J Med, 2008, 358(2): 111-124.
- [32] Oppert M, Schindler R, Husung C, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock [J]. Crit Care Med, 2005, 33(11): 2457-2464.
- [33] Yildiz O, Doganay M, Aygen B, et al. Physiological-dose steroid therapy in sepsis [J]. Crit Care, 2002, 6(3): 251-259.
- [34] Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(3): 242-248.
- [35] Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2011, 377(9782): 2023-2030.
- [36] Weber-Carstens S, Deja M, Bercker S, et al. Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycaemic control in septic shock patients [J]. Intensive Care Med, 2007, 33(4): 730-733.

(收稿日期: 2014-05-28)

(本文编辑: 李银平)

·读者·作者·编者·

## 本刊关于临床试验和伦理的一般要求

临床试验注册号应是从 WHO 认证的一级临床试验注册中心获得的全球唯一的注册号。临床试验注册号排印在摘要结束处。以“临床试验注册”(Trial registration)为标题(字体、字号与摘要的其他小标题相同), 写出注册机构名称和注册号。前瞻性临床试验研究的论著摘要应含有 CONSORT 声明 (Consolidated Standards of Reporting Trial; <http://www.consort-statement.org/home>) 列出的基本要素。医学伦理问题及知情同意须遵循医学伦理基本原则。当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准。提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书。