

2017年SCCM/ESICM危重症相关性 肾上腺皮质功能不全临床实践指南解读

杨旻^{1,2} 郑瑶^{1,2} 王敏^{1,2}

¹安徽医科大学第二附属医院重症医学二科,安徽合肥 230601; ²安徽医科大学第二附属医院心肺复苏与危重病研究室,安徽合肥 230601

通信作者:杨旻, Email: 456ym@163.com

【摘要】 危重症相关性肾上腺皮质功能不全(CIRCI)的诊断和治疗已取得了一定进展,但其病死率仍较高,加之糖皮质激素在危重患者中应用广泛。美国危重病医学会/欧洲危重病医学会(SCCM/ESICM)于2017年发布了CIRCI最新实践指南,更新了CIRCI的诊断和处理建议。为借鉴和推广该指南,本文对其重点内容进行解读,以帮助国内医生更好地学习指南。

【关键词】 危重症相关性肾上腺皮质功能不全; 下丘脑-垂体-肾上腺轴; 临床实践指南; 指南解读
基金项目: 安徽省自然科学基金(1608085MH195)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.002

Interpretation of Society of Critical Care Medicine and European Society of Intensive Care Medicine of clinical practice guideline on critical illness-related corticosteroid insufficiency in 2017

Yang Min^{1,2}, Zheng Yao^{1,2}, Wang Min^{1,2}

¹The Second Department of Intensive Care Unit, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui, China; ²The Laboratory of Cardiopulmonary Resuscitation and Critical Care Medicine, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui, China

Corresponding author: Yang Min, Email: 456ym@163.com

【Abstract】 Great progress of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) has been made in diagnosis and treatment, but it still has high mortality. Meanwhile, corticosteroids are widely used in critically ill patients. Recently, the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) published a practice guideline which had updated the diagnosis and management of CIRCI. In order to master and promote the guideline, this article interprets the new guideline to assist Chinese clinicians for better understanding CIRCI at a more comprehensive level.

【Key words】 Critical illness-related corticosteroid insufficiency; Hypothalamic-pituitary-adrenal axis; Clinical practice guideline; Guideline interpretation

Fund program: Natural Science Foundation of Anhui Province of China (1608085MH195)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.002

2008年美国危重病医学会(SCCM)首次提出危重症相关性肾上腺皮质功能不全(CIRCI)的概念,描述了危重病急性应激反应时下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能障碍。皮质醇不足广泛出现于各种危重病中,且与循环系统炎症指标、凝血、重症加强治疗病房(ICU)住院时间及病死率均有关。为给临床工作者提供CIRCI相关性疾病最佳治疗方案,SCCM和欧洲危重病医学会(ESICM)于2017年发布了成人及儿童CIRCI诊断和治疗更新版,侧重于患者预后及临床实用性方面,现对该指南重点部分进行解读^[1-2]。

1 指南制定流程

由SCCM和ESICM组建指南撰写专家委员会,依据PICO原则(研究对象、干预措施、对照设计、结局)

检索2017年5月之前Cochrane系统评价、疗效评价文摘库(DARE)、临床试验注册中心(CENTRAL)和Medline数据库中更新的相关文献,并对纳入文章的参考文献及指南网站进行检索以免遗漏。由信息专家审阅标题和摘要,工作组完成二次审查,如有分歧则依据集体共识解决。严格遵循证据推荐等级评估(GRADE)方法学进行证据分级评估,推荐建议至少需要获得80%工作组成员的认可。

2 指南重点内容

2.1 关于诊断

2.1.1 促肾上腺皮质激素(ACTH)刺激试验中总皮质醇水平是否优于随机血清或血浆总皮质醇水平? 250 μg ACTH试验(HD-ACTH试验)后皮质醇水平变化值(60 min的皮质醇水平较基线水平变化即

Δ 皮质醇) < 248.4 nmol/L ($9 \mu\text{g/dL}$) 或随机总皮质醇 < 276.0 nmol/L ($10 \mu\text{g/dL}$), 用于诊断 CIRCRI, 专家组未做出推荐。

2008 年指南建议采用上述标准, 目前临床上未常规采用, 最新“拯救脓毒症运动”(SSC) 指南并未推荐使用 ACTH 试验筛选患者接受皮质醇治疗^[3]。最新内分泌学指南指出, HD-ACTH 试验是诊断原发性肾上腺皮质功能减退症的“金标准”^[4]。由于缺乏高质量研究证据[1项单中心随机对照试验(RCT)及3项前瞻性研究], 尚不能对 CIRCRI 诊断标准做出推荐, 建议进行高质量临床研究试验^[5-7]。

2.1.2 血浆或血清游离皮质醇水平是否优于总皮质醇水平? 基于3项前瞻性临床研究结果, 其中2项支持血清游离皮质醇与总皮质醇水平具有相关性($r=0.77 \sim 0.79$, 均 $P < 0.001$), 均可以预测预后^[8-9]。一项纳入29例脓毒性休克患者的研究表明, $1 \mu\text{g}$ ACTH 试验(LD-ACTH 试验)后游离皮质醇与总皮质醇水平存在显著差异^[10]。因此, 指南尚未推荐游离皮质醇优于总皮质醇, 建议深入研究(弱推荐, 极低质量证据)。

2.1.3 唾液游离皮质醇水平是否优于血浆总皮质醇水平? 唾液中皮质醇为游离状态, 其水平可提示游离皮质醇水平和肾上腺功能。有研究显示, 游离皮质醇与唾液皮质醇水平的相关性比与血清总皮质醇水平的相关性存在统计学意义($r^2: 0.91$ 比 0.76 , $P < 0.001$)^[11]; 唾液皮质醇与血清总皮质醇水平存在显著相关性^[12]。尚无研究支持唾液皮质醇诊断 CIRCRI 可改善临床预后, 指南未推荐使用唾液皮质醇替代血浆皮质醇诊断 CIRCRI(弱推荐, 极低质量证据), 有待开展更多研究。

2.1.4 LD-ACTH 试验是否优于 HD-ACTH 试验? Meta 分析提示, LD-ACTH 试验与 HD-ACTH 试验具有相似诊断准确性(阳性似然比: 成人为 9.1 比 5.9 , 儿童为 43.5 比 7.7), 但敏感度均较低(阴性似然比: 成人为 0.39 比 0.19 , 儿童为 0.65 比 0.34)^[13]。由于 LD-ACTH 试验需床旁重新处理, 指南推荐 HD-ACTH 试验仍是 CIRCRI 常用诊断试验(弱推荐, 低质量证据)。

2.1.5 氢化可的松($50 \sim 300$ mg)血流动力学反应是否优于 HD-ACTH 试验? CORTICUS 和 HYPRESS 试验结果显示, CIRCRI 与无 CIRCRI 患者皮质醇治疗的血流动力学获益无统计学意义^[14-15]。此外, 2项临床研究表明, HD-ACTH 试验诊断 CIRCRI 与休克快速逆转相关^[16-17]。鉴于 Meta 分析显示, 皮质醇治

疗 CIRCRI 与无 CIRCRI 患者的病死率差异及早期休克逆转可降低病死率^[18-19], SCCM/ESICM 指南推荐使用 HD-ACTH 诊断 CIRCRI(弱推荐, 极低质量证据)。

2.1.6 促肾上腺皮质激素水平是否优于 HD-ACTH 试验? 目前尚无研究比较两者在 CIRCRI 诊断方面的准确性。因此, 指南未推荐以促肾上腺皮质激素水平作为 CIRCRI 的常规诊断(弱推荐, 低质量证据), 需开展进一步的研究。

2.2 危重病时皮质醇的使用

2.2.1 脓毒症

2.2.1.1 成人脓毒症非休克住院患者是否应使用皮质醇? 脓毒症相关性 CIRCRI 可引起器官功能障碍, 导致机体对血管活性药物治疗缺乏反应性^[20-21]。HYPRESS 试验纳入 380 例脓症患者, 随机接受皮质醇或安慰剂治疗, 结果显示, 两组 14 d 内进展为脓毒性休克的比例未见差异[差异为 -1.8% , 95% 可信区间($95\%CI$) = $-10.7 \sim 7.2$], 使用机械通气、28 d 病死率、180 d 病死率、ICU 住院时间和总住院时间差异均无统计学意义, 且皮质醇组有多种不良事件报告^[15]。指南中纳入 27 项 RCT 共 3 176 例脓毒性和脓毒性休克患者, 随机接受皮质醇或安慰剂治疗, 两组患者 28 d 病死率差异无统计学意义[29.3% 比 31.8% ; 相对危险度(RR) = 0.87 , $95\%CI = 0.76 \sim 1.00$]。亚组分析显示, 脓毒症非休克患者使用皮质醇未降低病死率($RR = 1.11$, $95\%CI = 0.91 \sim 1.34$), 常见不良反应是高血糖, 未增加二重感染风险($RR = 1.02$, $95\%CI = 0.87 \sim 1.20$), 但 $95\%CI$ 较宽^[18]。因此, 指南不推荐脓毒症非休克患者应用皮质醇(弱推荐, 中等质量证据)。

2.2.1.2 脓毒性休克住院患者是否应使用皮质醇? 指南建议对液体复苏及中高剂量血管活性药物治疗无效的脓毒性休克患者使用皮质醇(弱推荐, 低质量证据)。

2.2.1.3 成人脓毒性休克住院患者使用皮质醇治疗的推荐剂量和治疗时间: 小剂量氢化可的松治疗脓毒性休克的 Cochrane 系统评价包括 33 项 RCT、4 268 例患者(3 项 RCT 包括儿童, 其余仅纳入成人), 结果显示, 与安慰剂相比, 皮质醇可显著降低 28 d 死亡风险; 生存获益依赖于皮质醇低剂量(< 400 mg/d)、长疗程(3 d 以上)及脓毒症严重程度; 除高血糖和高血钠发生率增加外, 未增加其他不良反应风险; 此外, 静脉推注(静推)和输注氢化可的松比静推甲泼尼龙或安慰剂更可能逆转休克, 但尚未证实某种

皮质醇更有益^[18]。

最新发布2项关于随机接受皮质醇或安慰剂治疗脓毒性休克患者的试验结果。其中一项研究表明,与安慰剂组相比,输注皮质醇患者更快逆转休克[d:3比4;风险比(*HR*)=1.32,95%*CI*=1.23~1.41],但两组28 d病死率、90 d病死率、休克复发生率、ICU住院时间、总住院时间、脱机失败率、肾脏替代治疗率以及新发菌血症或真菌血症等差异无统计学意义^[22]。另一项研究则显示两组患者90 d病死率(43.0%比49.1%,*P*=0.03)、ICU病死率(35.4%比41.0%,*P*=0.04)、住院病死率(39.0%比45.3%,*P*=0.02)、180 d病死率(46.6%比52.5%,*P*=0.04)以及28 d内未使用血管活性药物存活时间、无器官衰竭存活时间差异均具有统计学意义,但28 d病死率差异无统计学意义;除外引起高血糖,两组不良事件未见明显差异^[23]。

指南建议静脉注射(静注)小剂量氢化可的松<400 mg/d,足量至少运用3 d;对液体复苏没有反应的成人脓毒性休克患者,建议延长皮质醇使用时间,并增加血管活性药物剂量(>0.1 μg·kg⁻¹·min⁻¹去甲肾上腺素或等效物;弱推荐,低质量证据)。此外,尚需进一步研究探讨长期低剂量皮质醇治疗对发展中国家脓毒性休克患者的作用。

自2015年Meta分析发表以来,已有一些关于小儿脓毒症和成人脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者早期皮质醇治疗的小型研究,结果与目前推荐的建议一致^[24-26]。

2.2.2 ARDS:9项关于长疗程皮质醇治疗ARDS的试验(7项针对ARDS早期72 h内的初始治疗)显示,使用皮质醇可显著降低全身炎症水平[炎症细胞因子和(或)C-反应蛋白(CRP)],缩短机械通气时间,降低中重度ARDS患者住院病死率^[26-34]。与后期治疗(≥7 d)相比,早期使用低剂量甲泼尼龙(1 mg·kg⁻¹·d⁻¹或2 mg·kg⁻¹·d⁻¹)可显著缩短机械通气时间和ICU住院时间(均*P*<0.05);ARDS早期和后期延长甲泼尼龙治疗均可缩短机械通气时间,提高患者生存率;除初次推注36 h内出现高血糖外,延长皮质醇治疗与其他不良事件风险增加无关^[27-30]。

Confalonieri等^[31]研究发现,安慰剂组迟发性感染性休克发生率明显高于氢化可的松组(52%比0%),与HYPRESS试验结果相反;刘玲等^[34]发现安慰剂组基线乳酸水平较高;2项研究在Medline/PubMed数据库中未查询到^[30,33]。排除以上4项试

验的Meta分析显示,ARDS患者应用皮质醇未改善长期结局;针对ARDS病因学的亚组分析提示,皮质醇可显著增加流感相关ARDS患者病死率(*RR*=2.45,95%*CI*=1.40~4.27)^[35]。因此,指南建议中重度ARDS患者[氧合指数(*PaO₂/FiO₂*)<200 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa]早期(发病7 d内)使用甲泼尼龙1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,后期(发病6 d及以上)使用甲泼尼龙2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,超过13 d逐渐减量(弱推荐,中等质量证据)。尚需开展关于免疫功能抑制、糖尿病控制不佳或高副作用风险患者的临床研究。

2.2.3 多发伤:指南纳入19项RCT研究,皮质醇和安慰剂两组短期病死率分别是26.9%、23.4%(*RR*=1.00,95%*CI*=0.89~1.13);亚组分析显示,高、低剂量皮质醇组病死率差异无统计学意义(*P*=0.73);其中10项接受低剂量皮质醇,9项接受高剂量皮质醇治疗,其病死率*RR*值分别为1.03(95%*CI*=0.86~1.22)和0.98(95%*CI*=0.81~1.18)。皮质醇治疗并未增加胃、十二指肠出血(12项试验;*RR*=1.22,95%*CI*=0.90~1.65)和二重感染风险(7项试验;*RR*=0.93,95%*CI*=0.80~1.08)。

采用HD-ACTH试验后Δ皮质醇<248.4 nmol/L的诊断标准研究创伤相关CIRCI,对比氢化可的松与氢化可的松联合氟氢化可的松的疗效,结果显示,氢化可的松可预防28 d内发生医院获得性肺炎(HAP;*HR*=0.47,95%*CI*=0.25~0.86),缩短机械通气时间(95%*CI*=2~11,*P*<0.001)^[36]。纳入257例脑外伤相关性CIRCI患者的研究结果显示,皮质醇组与安慰剂组继发HAP的风险差异无统计学意义(*HR*=0.80,95%*CI*=0.56~1.14,*P*=0.22)^[37]。由于皮质醇对创伤患者病死率无影响,以及研究结果严密性不足以排除潜在效益和风险,指南不建议严重创伤患者常规使用皮质醇(弱推荐,低质量证据)。

2.2.4 社区获得性肺炎(CAP):Meta分析结果初步支持皮质醇对CAP住院患者预后利大于弊,其中12项研究数据表明,皮质醇可降低CAP患者病死率,重症者更明显(*RR*=0.67,95%*CI*=0.45~1.01),还可缩短住院时间(*RR*=2.96,95%*CI*=5.18~0.75),减少机械通气时间(*RR*=0.45,95%*CI*=0.26~0.79),降低ARDS发生率(*RR*=0.24,95%*CI*=0.10~0.56),但可增加高血糖风险(*RR*=1.49,95%*CI*=1.01~2.19)^[38]。因此,指南推荐CAP患者静脉用氢化可的松或等效物(<400 mg/d,连用5~7 d;弱推荐,中等质量证据)。

2.2.5 流感:指南纳入13项观察性研究,结果提

示皮质醇治疗可增加流感患者死亡风险〔优势比(OR)=3.06, 95% CI =1.58~5.92〕。低风险偏倚的4项研究结果均显示使用皮质醇可增加流感患者死亡风险(OR =2.82, 95% CI =1.61~4.92)及二重感染风险^[39]。由于缺乏高质量研究证据以及重要临床效应的不确定性,指南不建议成人流感患者使用激素(弱推荐,极低质量证据),建议进行高质量的临床研究。

2.2.6 脑膜炎:指南纳入25项RCT共4121例脑膜炎患者(其中儿童2511例),随机接受皮质醇或安慰剂治疗,结果显示,皮质醇组病死率(RR =0.90, 95% CI =0.80~1.01)、严重听力丧失发生率(RR =0.67, 95% CI =0.51~0.88)和神经系统后遗症发生率(RR =0.83, 95% CI =0.69~1.00)明显降低;但使用皮质醇仅改善肺炎链球菌脑膜炎患者病死率(RR =0.84, 95% CI =0.72~0.98)和流感嗜血杆菌相关性脑膜炎患者严重听力功能障碍(RR =0.34, 95% CI =0.20~0.59),而且仅降低高收入国家脑膜炎患者发病率^[40]。因此,指南推荐细菌性脑膜炎患者使用皮质醇(强推荐,低质量证据),需对低收入国家进一步开展相关研究。

2.2.7 体外循环(CPB):指南纳入14项试验共13365例CPB心脏手术患者,随机分为皮质醇组和安慰剂组,结果显示,皮质醇组死亡风险(RR =0.84, 95% CI =0.70~1.01)和发生心房颤动(房颤)的风险(RR =0.80, 95% CI =0.70~0.92)均显著降低。其中1项研究结果显示,使用皮质醇可以降低病死率(30d病死率: RR =0.87, 95% CI =0.70~1.07),但同时可以增加心肌损伤的风险(RR =1.22, 95% CI =1.07~1.38)^[41]。另一项研究显示,皮质醇组病死率(RR =0.92, 95% CI =0.57~1.49)、二重感染发生率(RR =0.64, 95% CI =0.54~0.75)、呼吸衰竭发生率(RR =0.69, 95% CI =0.51~0.94)、谵妄发生率(RR =0.79, 95% CI =0.66~0.94)显著降低^[42]。因此,指南建议CPB患者使用皮质醇(弱推荐,中等质量证据)。

2.2.8 心搏骤停:有研究表明,入住ICU的心搏骤停患者约有50%并发CIRCI,且预后不佳。指南分析了3项临床研究,结果显示,使用皮质醇可以逆转休克(RR =1.42, 95% CI =0.39~5.24),提高存活出院率(RR =1.96, 95% CI =0.68~5.64),以及改善出院神经功能预后(RR =1.45, 95% CI =0.41~5.13)^[43-45]。另有1项纳入268例院内心搏骤停患者的研究结果显示,使用甲泼尼龙可以提高自主循环恢复率

(OR =2.98, 95% CI =1.39~6.40)和出院神经功能康复率(OR =3.28, 95% CI =1.17~9.20);使用氢化可的松可改善出院神经功能预后(OR =3.74, 95% CI =1.20~11.62)^[46]。指南建议在心搏骤停患者中应用皮质醇(弱推荐,极低质量证据)。

3 讨论

危重患者常发生CIRCI,且与儿茶酚胺和液体使用增加有关。近来皮质醇在危重病中的应用备受关注,已经成为部分危重患者改善预后的有效方法,但对免疫功能抑制、糖尿病控制不佳或高副作用风险患者的价值尚需要更多高质量临床研究证据支持。为了更好地将皮质醇应用在各种危重疾病中,研究者需要明确危重患者在治疗之前是否存在皮质醇缺乏,以得到切实有效的治疗。

指南尚未讨论长期低剂量皮质醇治疗对发展中国家脓毒性休克患者的效果,建议深入开展,以扩大普遍性和开始治疗的最佳时间、氢化可的松的最佳剂量(或等效物)、持续时间、治疗方式及停药时机。SCCM/ESICM指南全面总结和评估了CIRCI诊断依据,肯定了皮质醇在部分危重症中的应用价值,是目前该领域最为全面的指南,但对皮质醇获益的特定人群、病例选择、治疗时机和疗程等问题尚缺乏高质量研究,这表明皮质醇在危重症患者中的应用尚有诸多难题和研究热点,应针对不同危重症状态下,寻找正确可行的评估方法,适当的治疗时机和疗程及匹配的治疗方案,开展多中心、高质量的临床研究,尤其是基于中国人群的高质量研究。提示我国应加强CIRCI相关研究,在具体临床实践中,应结合患者的实际病情,结合当地的医疗资源及相关研究进展,为重症患者提供合理的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Annane D, Pastores SM, Rochberg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017 [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (12): 1751-1763. DOI: 10.1007/s00134-017-4919-5.
- [2] Pastores SM, Annane D, Rochberg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017 [J]. Intensive Care Med, 2018, 44 (4): 474-477. DOI: 10.1007/s00134-017-4951-5.
- [3] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [4] Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 (2): 364-389. DOI: 10.1210/jc.2015-1710.

- [5] Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock [J]. Crit Care Med, 2003, 31 (1): 141-145. DOI: 10.1097/01.CCM.0000044483.98297.89.
- [6] Yang Y, Liu L, Jiang D, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency after multiple traumas: a multicenter, prospective cohort study [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 76 (6): 1390-1396. DOI: 10.1097/TA.0000000000000221.
- [7] de Jong MF, Molenaar N, Beishuizen A, et al. Erratum to: diminished adrenal sensitivity to endogenous and exogenous adrenocorticotropic hormone in critical illness: a prospective cohort study [J]. Crit Care, 2015, 19: 313. DOI: 10.1186/s13054-015-1015-5.
- [8] Molenaar N, Johan Groeneveld AB, Dijkstra HM, et al. Assessing adrenal insufficiency of corticosteroid secretion using free versus total cortisol levels in critical illness [J]. Intensive Care Med, 2011, 37 (12): 1986-1993. DOI: 10.1007/s00134-011-2342-x.
- [9] Tarjányi Z, Montskó G, Kenyeres P, et al. Free and total cortisol levels are useful prognostic markers in critically ill patients: a prospective observational study [J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171 (6): 751-759. DOI: 10.1530/EJE-14-0576.
- [10] Cohen J, Smith ML, Deans RV, et al. Serial changes in plasma total cortisol, plasma free cortisol, and tissue cortisol activity in patients with septic shock: an observational study [J]. Shock, 2012, 37 (1): 28-33. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318239b809.
- [11] Galbois A, Rudler M, Massard J, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: salivary cortisol should be preferred [J]. J Hepatol, 2010, 52 (6): 839-845. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.026.
- [12] Estrada-Y-Martin RM, Orlander PR. Salivary cortisol can replace free serum cortisol measurements in patients with septic shock [J]. Chest, 2011, 140 (5): 1216-1222. DOI: 10.1378/chest.11-0448.
- [13] Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, et al. ACTH stimulation tests for the diagnosis of adrenal insufficiency: systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 (2): 427-434. DOI: 10.1210/jc.2015-1700.
- [14] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa071366.
- [15] Keh D, Trips E, Marx G, et al. Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: the HYPRESS randomized clinical trial [J]. JAMA, 2016, 316 (17): 1775-1785. DOI: 10.1001/jama.2016.14799.
- [16] Annane D, Sèbille 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. DOI: 10.1001/jama.288.7.862.
- [17] Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial [J]. CMAJ, 2010, 182 (18): 1971-1977. DOI: 10.1503/cmaj.090707.
- [18] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for treating sepsis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015 (12): CD002243. DOI: 10.1002/14651858.CD002243.pub3.
- [19] Wira CR, Dodge K, Sather J, et al. Meta-analysis of protocolized goal-directed hemodynamic optimization for the management of severe sepsis and septic shock in the emergency department [J]. West J Emerg Med, 2014, 15 (1): 51-59. DOI: 10.5811/westjem.2013.7.6828.
- [20] Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock [J]. Lancet, 2005, 365 (9453): 63-78. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17667-8.
- [21] Prigent H, Maxime V, Annane D. Clinical review: corticotherapy in sepsis [J]. Crit Care, 2004, 8 (2): 122-129. DOI: 10.1186/cc2374.
- [22] Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock [J]. N Engl J Med, 2018, 378 (9): 797-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1705835.
- [23] Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock [J]. N Engl J Med, 2018, 378 (9): 809-818. DOI: 10.1056/NEJMoa1705716.
- [24] El-Nawawy A, Khater D, Omar H, et al. Evaluation of early corticosteroid therapy in management of pediatric septic shock in pediatric intensive care patients: a randomized clinical study [J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36 (2): 155-159. DOI: 10.1097/INF.0000000000001380.
- [25] Menon K, McNally D, O'Hearn K, et al. A randomized controlled trial of corticosteroids in pediatric septic shock: a pilot feasibility study [J]. Pediatr Crit Care Med, 2017, 18 (6): 505-512. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001121.
- [26] Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial [J]. Crit Care, 2016, 20 (1): 329. DOI: 10.1186/s13054-016-1511-2.
- [27] Meduri GU, Headley AS, Golden E, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 1998, 280 (2): 159-165. DOI: 10.1001/jama.280.2.159.
- [28] Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2006, 354 (16): 1671-1684. DOI: 10.1056/NEJMoa051693.
- [29] Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial [J]. Chest, 2007, 131 (4): 954-963. DOI: 10.1378/chest.06-2100.
- [30] Rezk NA, Ibrahim AM. Effects of methyl prednisolone in early ARDS [J]. Egypt J Chest Dis Tuberc, 2013, 62: 167-172. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2013.02.013.
- [31] 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. DOI: 10.1164/rccm.200406-808OC.
- [32] Annane D, Sèbille V, Bellissant E. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (1): 22-30. DOI: 10.1097/01.CCM.0000194723.78632.62.
- [33] Sabry NA, Omar EE-D. Corticosteroids and ICU course of community acquired pneumonia in Egyptian settings [J]. Pharmacol Pharm, 2011, 2 (2): 73-81. DOI: 10.4236/pp.2011.22009.
- [34] 刘玲, 李佳, 黄英姿, 等. 应激剂量糖皮质激素对合并危重病相关皮质醇不足的急性呼吸窘迫综合征患者的影响 [J]. 中华内科杂志, 2012, 51 (8): 599-603. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.08.007.
- Liu L, Li J, Huang YZ, et al. The effect of stress dose glucocorticoid on patients with acute respiratory distress syndrome combined with critical illness-related corticosteroid insufficiency [J]. Chin J Intern Med, 2012, 51 (8): 599-603. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.08.007.
- [35] Ruan SY, Lin HH, Huang CT, et al. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care, 2014, 18 (2): R63. DOI: 10.1186/cc13819.
- [36] Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, et al. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study [J]. JAMA, 2011, 305 (12): 1201-1209. DOI: 10.1001/jama.2011.360.
- [37] Asehnoune K, Seguin P, Allary J, et al. Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet Respir Med, 2014, 2 (9): 706-716. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70144-4.
- [38] Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Intern Med, 2015, 163 (7): 519-528. DOI: 10.7326/M15-0715.
- [39] Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 3: CD010406. DOI: 10.1002/14651858.CD010406.pub2.
- [40] Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015 (9): CD004405. DOI: 10.1002/14651858.CD004405.pub5.
- [41] Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2015, 386 (10000): 1243-1253. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00273-1.
- [42] Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, et al. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2012, 308 (17): 1761-1767. DOI: 10.1001/jama.2012.14144.
- [43] Paris PM, Stewart RD, Deggler F. Prehospital use of dexamethasone in pulseless idioventricular rhythm [J]. Ann Emerg Med, 1984, 13 (11): 1008-1010.
- [44] Tsai MS, Huang CH, Chang WT, et al. The effect of hydrocortisone on the outcome of out-of-hospital cardiac arrest patients: a pilot study [J]. Am J Emerg Med, 2007, 25 (3): 318-325. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.12.007.
- [45] Mentzelopoulos SD, Zakyntinos SG, Tzoufi M, et al. Vasopressin, epinephrine, and corticosteroids for in-hospital cardiac arrest [J]. Arch Intern Med, 2009, 169 (1): 15-24. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.509.
- [46] Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2013, 310 (3): 270-279. DOI: 10.1001/jama.2013.7832.