

# 氢化可的松治疗重症社区获得性肺炎的 Meta 分析

顾雪 杨朋磊 于丽娜 袁俊 袁周 张晓丽 陈莲欣 张颖 胡继宽 黄宇 陈齐红

扬州大学附属江都人民医院重症医学科, 江苏扬州 225200

通信作者: 陈齐红, Email: 18051063567@yzu.edu.cn

**【摘要】 目的** 通过 Meta 分析探讨使用氢化可的松治疗重症社区获得性肺炎(sCAP)患者能否改善预后。**方法** 从美国国立医学图书馆 PubMed、Cochrane 图书馆、科学网(Web of Science)、荷兰医学文摘 Embase 等数据库中提取有关氢化可的松治疗 sCAP 的随机对照试验(RCT),检索时间截至 2023 年 4 月 29 日。标准治疗组给予抗菌药物、支持性护理等标准治疗,氢化可的松组在标准治疗基础上给予氢化可的松治疗。采用 Meta 分析比较两组患者病死率、机械通气持续时间、机械通气比例及不良事件(高血糖、消化道出血、继发感染)发生率。评估文献偏倚风险;采用减补法对可能存在发表偏倚的研究进行校正;同时进行试验序贯性分析(TSA)。**结果** 最终共纳入 5 项 RCT 研究,涉及 1 031 例患者,其中标准治疗组 494 例,氢化可的松组 537 例。5 项研究中,有 2 项研究的地点为混合病房,考虑研究人群的纳入特点,其研究对象是否为 sCAP 患者存在疑问,可能会对结果产生一定影响,引入了潜在偏倚。Meta 分析显示,氢化可的松组患者病死率显著低于标准治疗组[6.0% 比 14.0%;优势比(OR)=0.38,95% 可信区间(95%CI)为 0.25~0.59, $P<0.01$ ;  $I^2=9\%$ ]。通过减补法对不对称的研究进行校正,填补缺失研究后,氢化可的松仍可降低患者死亡风险(OR=0.49,95%CI 为 0.32~0.73, $P<0.01$ ;  $I^2=31\%$ )。TSA 显示,纳入研究中标准治疗组平均病死率约为 14.0%,氢化可的松组病死率约为 6.0%,相对危险度减少(RRR)=57%,计算所需样本量为 699 例,实际样本量 1 031 例,实际样本量超过所需样本量,且 Z 曲线穿越 O'Brien-Fleming 边界及  $P=0.05$  对应的曲线,表示氢化可的松能有效降低 sCAP 病死率。与标准治疗组相比,氢化可的松组患者机械通气持续时间差异无统计学意义[均数差(MD)=-3.26,95%CI 为 -6.72~0.21,  $P=0.07$ ;  $I^2=0\%$ ],但 8 d 机械通气比例显著降低(19.5% 比 55.4%;OR=0.24,95%CI 为 0.12~0.45,  $P<0.01$ ;  $I^2=0\%$ ),且高血糖(54.3% 比 44.6%;OR=1.26,95%CI 为 0.56~2.84,  $P=0.58$ ;  $I^2=61\%$ )、消化道出血(2.5% 比 3.6%;OR=0.70,95%CI 为 0.34~1.46,  $P=0.34$ ;  $I^2=0\%$ )、继发感染(9.2% 比 11.5%;OR=0.46,95%CI 为 0.06~3.35,  $P=0.45$ ;  $I^2=53\%$ )的发生率差异亦无统计学意义。**结论** 氢化可的松可以降低 sCAP 患者病死率,减少患者对机械通气的需求,且不会增加高血糖、消化道出血或继发感染的发生风险。

**【关键词】** 肺炎; 重症社区获得性肺炎; 氢化可的松; Meta 分析

**基金项目:** 江苏省卫生健康委科研项目(Z2022008)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230710-00500

## Meta-analysis of hydrocortisone in the treatment of severe community-acquired pneumonia

Gu Xue, Yang Penglei, Yu Lina, Yuan Jun, Yuan Zhou, Zhang Xiaoli, Chen Lianxin, Zhang Ying, Hu Jikuan, Huang Yu, Chen Qihong

Department of Critical Care Medicine, Yangzhou University Affiliated Jiangdu People's Hospital, Yangzhou 225200, Jiangsu, China

Corresponding author: Chen Qihong, Email: 18051063567@yzu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To explore whether hydrocortisone can improve the prognosis of patients with severe community-acquired pneumonia (sCAP) by Meta-analysis. **Methods** Randomized controlled trial (RCT) on hydrocortisone in the treatment of sCAP were extracted from the database including PubMed, Cochrane library, Web of Science, and Embase, and the search time was up to April 29, 2023. The patients in the standard treatment group received standard treatment such as antibiotics and supportive care, while those in the hydrocortisone group received hydrocortisone treatment on the basis of standard treatment. Meta-analysis was used to compare the mortality, duration of mechanical ventilation, mechanical ventilation rate and incidence of adverse reactions (hyperglycemia, gastrointestinal bleeding, secondary infection) between the two groups. The risk of literature bias was assessed. The studies that might have publication bias were corrected by the subtraction and complementation method. At the same time, trial sequential analysis (TSA) was conducted. **Results** A total of 5 RCTs involving 1 031 patients were finally enrolled, including 494 patients in the standard treatment group and 537 patients in the hydrocortisone group. Among the 5 studies, the research site of 2 studies was in the mixed ward. Considering the inclusion characteristics of the study population, there was doubt whether its research object was sCAP patients, which might have a certain impact on the results and introduce potential bias. Meta-analysis showed that the mortality in the hydrocortisone group was significantly lower than that in the standard treatment group [6.0% vs. 14.0%; odds ratio (OR) = 0.38, 95% confidence interval (95%CI) was 0.25–0.59,

$P < 0.01$ ;  $I^2 = 9\%$ ]. The studies that were asymmetric were corrected by the reduction and supplementation method. Even after filling the missing studies, hydrocortisone could still reduce the death risk of the patient ( $OR = 0.49$ ,  $95\%CI$  was  $0.32-0.73$ ,  $P < 0.01$ ;  $I^2 = 31\%$ ). TSA showed that the average mortality of the standard treatment group was about  $14.0\%$ , and that of the hydrocortisone group was about  $6.0\%$ , with a relative risk reduction ( $RRR$ ) =  $57\%$ . The calculated sample size was 699 cases, and the actual sample size was 1 031 cases. The actual sample size exceeded the required sample size, and the Z-curve crossed the O'Brien-Fleming boundary and the curve corresponding to  $P = 0.05$ , it meant that hydrocortisone could effectively reduce the mortality of sCAP. Compared with the standard treatment group, no statistical difference in the duration of mechanical ventilation was found in the hydrocortisone group [mean difference ( $MD$ ) =  $-3.26$ ,  $95\%CI$  was  $-6.72-0.21$ ,  $P = 0.07$ ;  $I^2 = 0\%$ ], but the 8-day mechanical ventilation rate was significantly lowered ( $19.5\%$  vs.  $55.4\%$ ;  $OR = 0.24$ ,  $95\%CI$  was  $0.12-0.45$ ,  $P < 0.01$ ;  $I^2 = 0\%$ ), and also no significantly difference was found in the incidence of hyperglycemia ( $54.3\%$  vs.  $44.6\%$ ,  $OR = 1.26$ ,  $95\%CI$  was  $0.56-2.84$ ,  $P = 0.58$ ;  $I^2 = 61\%$ ), gastrointestinal bleeding ( $2.5\%$  vs.  $3.6\%$ ;  $OR = 0.70$ ,  $95\%CI$  was  $0.34-1.46$ ,  $P = 0.34$ ;  $I^2 = 0\%$ ) and secondary infection ( $9.2\%$  vs.  $11.5\%$ ;  $OR = 0.46$ ,  $95\%CI$  was  $0.06-3.35$ ,  $P = 0.45$ ;  $I^2 = 53\%$ ). **Conclusion** Hydrocortisone can reduce the mortality rate of sCAP patients, decrease their need for mechanical ventilation, and does not increase the risk of hyperglycemia, gastrointestinal bleeding, or secondary infections.

**[Key words]** Pneumonia; Severe community-acquired pneumonia; Hydrocortisone; Meta-analysis

**Fund program:** Jiangsu Provincial Health Committee Scientific Research Project (Z2022008)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230710-00500

社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP) 是一种高度流行的呼吸道传染病。在美国, 每年有超过 150 万成人因 CAP 住院<sup>[1]</sup>。CAP 的年发病率通常为  $0.1\% \sim 2.5\%$ <sup>[2]</sup>。近年来, CAP 住院率显著增加, 特别是老年患者和需要重症监护的患者。CAP 的致死率因医疗设施、地理区域、患者分类和年龄等因素而异, 病死率为  $2\% \sim 20\%$ , 而重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 患者病死率高达  $50\%$ <sup>[3]</sup>。根据最新指南, 重症社区获得性肺炎 (severe community acquired pneumonia, sCAP) 定义为 ICU 收治的 CAP 患者<sup>[4]</sup>。sCAP 常伴有严重感染、休克或呼吸衰竭, 需要有创机械通气的患者病死率高达  $30\%$ , 休克患者病死率高达  $40\%$ <sup>[5-6]</sup>。肺炎可以引起严重的肺部及全身炎症反应, 从而导致气体交换受损、脓毒症、器官功能衰竭和死亡风险的增加。糖皮质激素具有强大的抗炎和免疫调节特性, 有可能减轻肺炎。临床常见的糖皮质激素包括氢化可的松、甲泼尼龙、泼尼松及地塞米松等。有研究表明, 甲泼尼龙未能降低 CAP 患者病死率<sup>[7]</sup>; 地塞米松也不能降低 CAP 患者病死率, 但可缩短住院时间<sup>[8]</sup>。但近年一项临床试验表明, 氢化可的松可降低 sCAP 患者 28 d 病死率<sup>[9]</sup>。为进一步评估氢化可的松在 sCAP 患者中的临床疗效, 本课题组进行了本次 Meta 分析, 旨在探讨氢化可的松是否能降低该患者群体的病死率, 改善预后。

## 1 资料与方法

**1.1 数据来源及检索策略:** 在美国国立医学图书馆 PubMed、Cochrane 图书馆、科学网 (Web of Science)、荷兰医学文摘 Embase 等数据库中进行全面地文献

检索, 检索时间截至 2023 年 4 月 29 日。以“肺炎”“肾上腺皮质激素”“糖皮质激素”“氢化可的松”等关键词进行识别, 检索过程未限制语言、地区或发表年份。针对检索中发现的相关系统评价纳入研究的参考文献列表进行人工核查, 以避免遗漏相关研究。

**1.2 文献及患者选择:** 本次 Meta 分析只纳入氢化可的松对 sCAP 疗效的相关随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT); 前瞻性观察性研究、回顾性研究、病例报告和病例系列研究被排除在外; 此外, 不能提供可提取或可重复结果的研究也被排除在外。

**1.2.1 患者纳入标准:** ① 年龄  $\geq 18$  岁; ② 符合 sCAP 诊断标准<sup>[10-11]</sup>。

**1.2.2 患者排除标准:** ① 既往接受过全身性皮质类固醇治疗; ② 存在吸入性或院内肺炎; ③ 存在严重免疫抑制; ④ 存在活动性肺结核、真菌感染或囊性纤维化; ⑤ 预期生存时间少于 3 个月; ⑥ 妊娠期; ⑦ 对皮质类固醇过敏; ⑧ 存在未受控制的糖尿病; ⑨ 3 个月内有出血史。

**1.3 文献筛选:** 由 2 位研究者独立进行文献检索和筛选。如果在数据筛选和提取过程中出现不一致的情况, 则通过小组讨论或由第 3 位研究者解决。

**1.4 数据提取与质量评价:** 使用 Excel 软件建立数据提取表, 从研究中提取以下信息: 病死率、机械通气持续时间、机械通气比例、不良事件 (高血糖、胃肠道出血、继发感染) 发生率。由于各研究报告了不同时期的病死率 (包括 8、28、30、60、90 d 病死率及 ICU 病死率和住院病死率), 本次 Meta 分析选择住院病死率; 如果研究中未报道住院病死率, 则提取其他

时间病死率。如果报告中连续变量为中位数和四分位数,则转换为均数和标准差<sup>[12-13]</sup>。所有研究均使用 RoB2 评估偏倚风险<sup>[14]</sup>。

**1.5 统计学方法:**数据分析由 2 名研究人员进行。通过 Rstudio 平台应用 R 语言 4.3.2 版本中“meta”包 7.0 版进行分析。Meta 分析中对于二分类变量结局使用 Mantel-Haenszel 法计算优势比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI);对于连续性变量结局采用逆方差法计算均数差(mean difference, MD)及其 95%CI。采用 Q 检验进行异质性分析,并使用  $I^2$  评估异质性大小。异质性检验中,  $P < 0.05$  或  $I^2 \geq 50\%$  表示存在显著异质性, Meta 分析采用随机效应模型;  $P \geq 0.05$  且  $I^2 < 50\%$  表示不存在显著异质性, Meta 分析采用固定效应模型。为检测和校正发表偏倚对研究结果的影响,针对纳入研究数量  $\geq 5$  项的研究结果,采用减补法对可能存在发表偏倚的研究进行校正。为提高研究结果的稳健性及可靠性,应用“RTSA”包 0.22 版对主要研究结果病死率进行序贯性分析(trial sequential analysis, TSA)。TSA 中, I 型错误  $\alpha$  值为 0.05, II 型错误  $\beta$  值为 10%。采用所有纳入研究的对照组平均病死率作为对照组病死率,同时采用所有纳入研究的氢化可的松组平均病死率作为氢化可的松组病死率,并计算相对危险度减少[relative risk reduction (RRR);  $RRR = (\text{对照组事件发生率} - \text{氢化可的松组事件发生率}) / \text{对照组事件发生率} \times 100\%$ ]。检验水准  $\alpha$  值取双侧 0.05。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果:**共检索文献 15 973 篇,在删除重复文献后,进一步对标题和摘要进行评估,排除了与皮质类固醇辅助治疗 sCAP 无关的文献,纳入 6 项 RCT,其中 1 项研究<sup>[15]</sup>的全文未找到,未能获取试验数据,最终 5 项 RCT 纳入 Meta 分析,文献筛选流程见图 1。

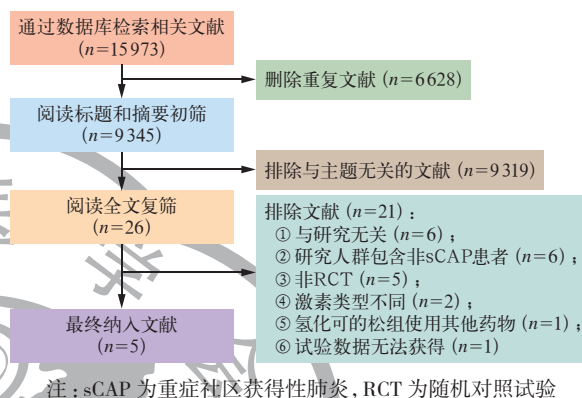


图 1 氢化可的松治疗 sCAP 的系统回顾和 Meta 分析文献筛选流程

**2.2 纳入研究的基本特征:**纳入的研究在不同国家进行,包括美国<sup>[16]</sup>、意大利<sup>[17]</sup>、埃及<sup>[18-19]</sup>和法国<sup>[11]</sup>;在研究地点方面,3 项在 ICU<sup>[11, 16, 18]</sup>,2 项在混合病房<sup>[17, 19]</sup>;标准治疗组共纳入 494 例,氢化可的松组共纳入 537 例。纳入研究其他基本特征见表 1。

**2.3 纳入文献质量评价:**5 项研究<sup>[11, 16-19]</sup>均在文中提及“随机”,且描述了具体随机策略;在盲法使用方面,4 项研究<sup>[11, 16-18]</sup>为双盲,1 项研究<sup>[19]</sup>为单盲。

表 1 氢化可的松治疗 sCAP 的系统回顾和 Meta 分析纳入文献基本特征

| 纳入文献                           | 发表年份 (年) | 例数 (例) |        | 男性 (%) |        | 年龄 [岁, $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$ ] |             | 病情评分 [分, $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$ ] |                        | 干预措施                                                       |                                                                                     |
|--------------------------------|----------|--------|--------|--------|--------|------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |          | 标准治疗组  | 氢化可的松组 | 标准治疗组  | 氢化可的松组 | 标准治疗组                                    | 氢化可的松组      | 标准治疗组                                      | 氢化可的松组                 | 标准治疗组                                                      | 氢化可的松组                                                                              |
| Marik 等 <sup>[16]</sup>        | 1993     | 16     | 14     | 未报道    | 未报道    | 40.6 ± 14.7                              | 31.7 ± 12.8 | 14.2 ± 6.4 (APACHE II)                     | 11.2 ± 2.0 (APACHE II) | 生理盐水单次剂量 10 mg/kg                                          | 氢化可的松单次剂量 10 mg/kg, 总量 700 mg                                                       |
| Confalonieri 等 <sup>[17]</sup> | 2005     | 23     | 23     | 65     | 74     | 66.6 ± 4.7                               | 60.4 ± 17.3 | 18.2 ± 4.0 (APACHE II)                     | 17.2 ± 4.1 (APACHE II) | 生理盐水静脉注射 200 mg, 然后以 10 mg/h 速度注射, 共 7 d                   | 氢化可的松静脉注射 200 mg, 然后以 10 mg/h 速度注射, 共 7 d, 总量 1 880 mg                              |
| Sabry 等 <sup>[18]</sup>        | 2011     | 40     | 40     | 70     | 75     | 62.5 ± 4.3                               | 62.0 ± 7.0  | 8.2 ± 1.5 (SOFA)                           | 8.5 ± 1.5 (SOFA)       | 生理盐水负荷剂量 200 mg/30 min, 随后 300 mg/d, 共 7 d                 | 氢化可的松负荷剂量 200 mg/30 min, 随后 300 mg/d, 共 7 d, 总量 2 300 mg                            |
| Nafae 等 <sup>[19]</sup>        | 2013     | 20     | 60     | 65     | 53     | 45.8 ± 13.1                              | 50.1 ± 13.3 | 未报道                                        | 未报道                    | 生理盐水静脉注射 200 mg (仅在第 1 天), 然后以 10 mg/h 速度注射                | 氢化可的松静脉注射 200 mg (仅在第 1 天), 然后以 10 mg/h 速度注射, 共 7 d, 总量 1 880 mg                    |
| Dequin 等 <sup>[11]</sup>       | 2023     | 395    | 400    | 69     | 70     | 67 (58, 78)                              | 67 (58, 77) | 4 (3, 6) (SOFA)                            | 4 (3, 6) (SOFA)        | 生理盐水每日 200 mg, 疗程 4 d 或 8 d, 由临床改善决定, 随后逐渐减量, 共 8 d 或 14 d | 氢化可的松每日 200 mg, 疗程 4 d 或 8 d, 由临床改善决定, 随后逐渐减量, 共 8 d 或 14 d, 总量 1 100 mg 或 1 950 mg |

注: sCAP 为重症社区获得性肺炎, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分

2 项研究<sup>[17, 19]</sup>的主要研究地点在 ICU, 考虑到研究人群的纳入特点, 其研究对象是否为 sCAP 患者存在疑问, 可能会对结果产生一定影响, 引入了潜在偏倚。2 项 RCT<sup>[18-19]</sup>在随机化过程中存在不明确的偏倚风险, 1 项 RCT<sup>[16]</sup>在结果测量中存在不明确的偏倚风险, 其他 2 项 RCT<sup>[11, 17]</sup>在所有领域的偏倚风险均较低 (图 2)。

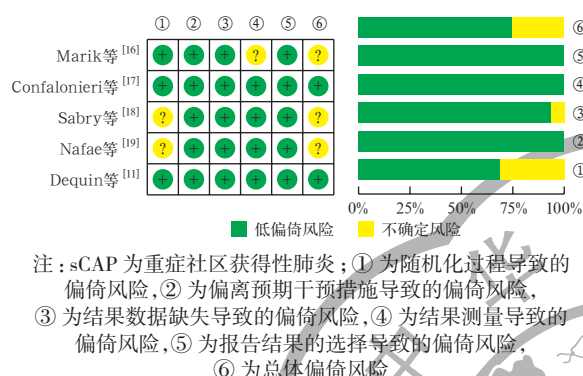


图2 氢化可的松治疗 sCAP 的系统回顾和 Meta 分析纳入文献偏倚风险

## 2.4 Meta 分析结果

**2.4.1 病死率：**5 项研究<sup>[11, 16-19]</sup>均报告了病死率，其中 3 项研究<sup>[16-17, 19]</sup>报告了住院病死率，1 项研究<sup>[18]</sup>报告了 8 d 病死率，1 项研究<sup>[11]</sup>报告了 28 d 病死率。Meta 分析结果显示，氢化可的松组患者病死率显著低于标准治疗组（6.0% 比 14.0%； $OR=0.38$ ，95% $CI$  为 0.25 ~ 0.59， $P<0.01$ ； $I^2=9\%$ ；图 3）。通过减补法

对不对称的研究进行校正，填补缺失研究后，氢化可的松仍然可降低患者死亡风险（ $OR=0.49$ ，95% $CI$  为 0.32 ~ 0.73， $P<0.01$ ； $I^2=31\%$ ）。TSA 显示，纳入研究中标标准治疗组平均病死率约为 14.0%，氢化可的松组病死率约为 6.0%， $RRR=57\%$ ，计算需要样本量为 699 例，实际样本量为 1 031 例，实际样本量超过需要样本量，且 Z 曲线分别穿越了 O'Brien-Fleming 边界及  $P=0.05$  对应的曲线，表示氢化可的松能有效降低 sCAP 病死率 (图 4)。

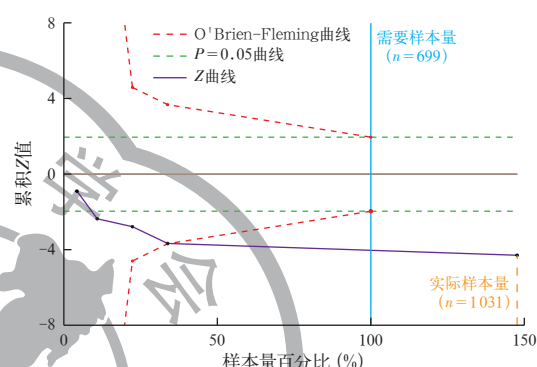
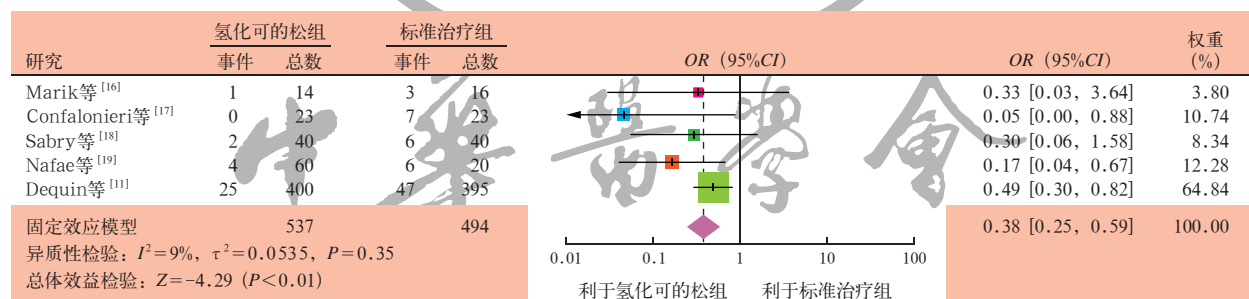


图4 氢化可的松组与标准治疗组 sCAP 患者病死率的 TSA 分析

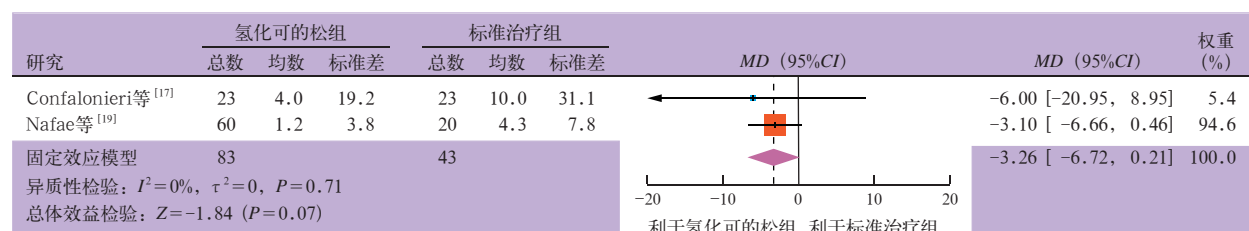
## 2.4.2 机械通气

**2.4.2.1 机械通气持续时间 (图 5)：**2 项研究<sup>[17, 19]</sup>报告了机械通气持续时间。Meta 分析结果显示，两组患者机械通气持续时间差异无统计学意义（ $MD=-3.26$ ，95% $CI$  为 -6.72 ~ 0.21， $P=0.07$ ； $I^2=0\%$ ）。



注：sCAP 为重症社区获得性肺炎，OR 为优势比，95% $CI$  为 95% 可信区间

图3 氢化可的松组与标准治疗组 sCAP 患者病死率比较的 Meta 分析



注：sCAP 为重症社区获得性肺炎，MD 为均数差，95% $CI$  为 95% 可信区间

图5 氢化可的松组与标准治疗组 sCAP 患者机械通气持续时间比较的 Meta 分析

**2.4.2.2 机械通气比例(图 6):**3 项研究<sup>[17-19]</sup>报告了 8 d 机械通气比例。Meta 分析结果显示,氢化可的松组患者 8 d 机械通气比例较标准治疗组明显下降(19.5% 比 55.4%; $OR=0.24$ , 95% $CI$  为 0.12 ~ 0.45,  $P<0.01$ ;  $I^2=0\%$ )。

**2.4.3 不良事件(图 7~9):**4 项研究<sup>[11, 17-19]</sup>报告了不良事件,其中 2 项研究<sup>[11, 19]</sup>报告了高血糖,4 项研究<sup>[11, 17-19]</sup>报告了消化道出血,2 项研究<sup>[11, 17]</sup>报告

了继发感染。Meta 分析结果显示,与标准治疗相比,氢化可的松并不会增加 sCAP 患者高血糖(54.3% 比 44.6%; $OR=1.26$ , 95% $CI$  为 0.56 ~ 2.84,  $P=0.58$ ;  $I^2=61\%$ )、消化道出血(2.5% 比 3.6%; $OR=0.70$ , 95% $CI$  为 0.34 ~ 1.46,  $P=0.34$ ;  $I^2=0\%$ )和继发感染(9.2% 比 11.5%; $OR=0.46$ , 95% $CI$  为 0.06 ~ 3.35,  $P=0.45$ ;  $I^2=53\%$ )的发生风险,两组间比较差异均无统计学意义。

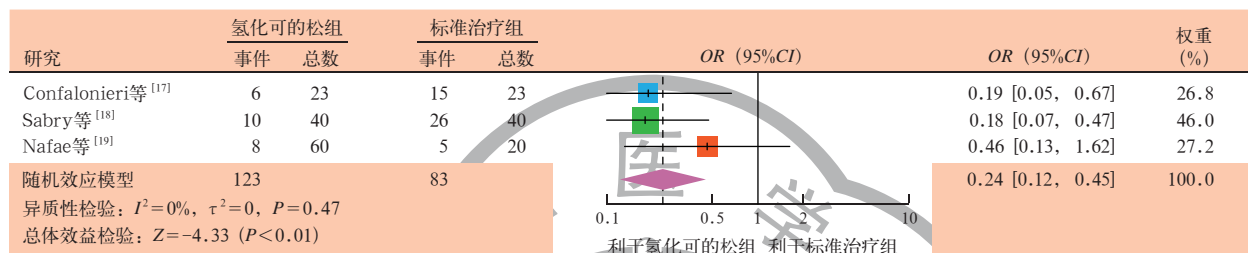


图 6 氢化可的松组与标准治疗组 sCAP 患者 8 d 机械通气比例比较的 Meta 分析

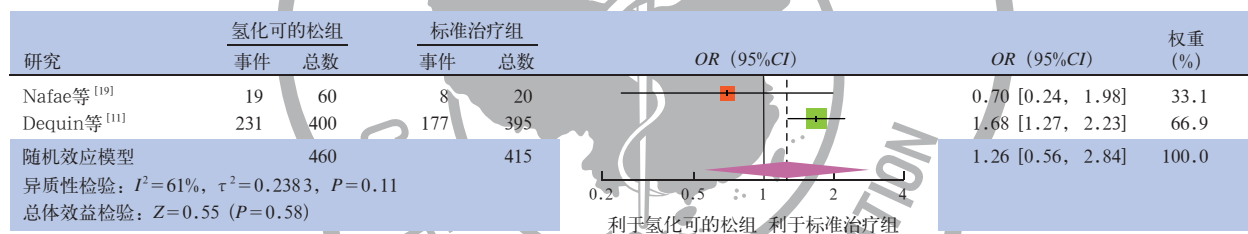


图 7 氢化可的松组与标准治疗组 sCAP 患者高血糖发生率比较的 Meta 分析

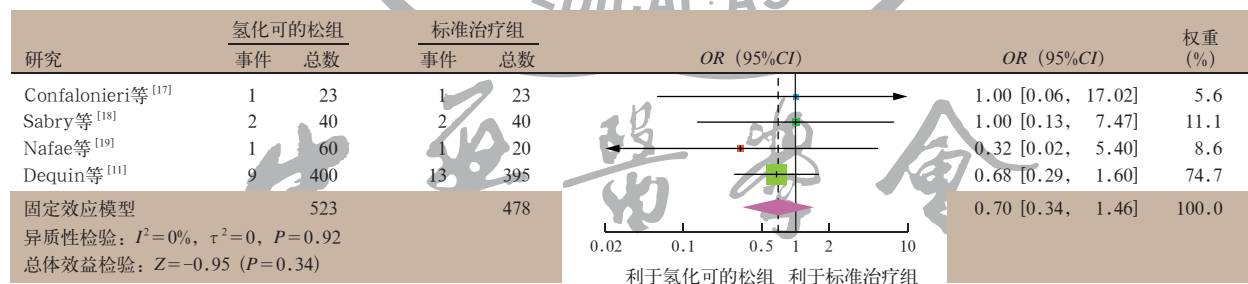


图 8 氢化可的松组与标准治疗组 sCAP 患者消化道出血发生率比较的 Meta 分析

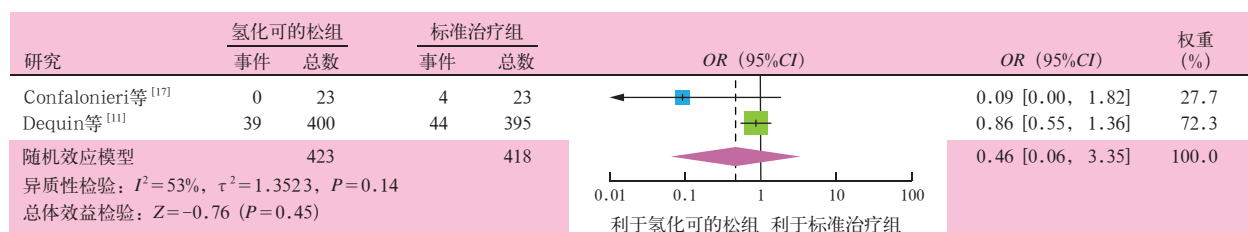


图 9 氢化可的松组与标准治疗组 sCAP 患者继发感染发生率比较的 Meta 分析

### 3 讨论

本次 Meta 分析共纳入 5 项研究、1 031 例患者,结果显示,与标准治疗相比,氢化可的松的使用与 sCAP 患者死亡风险降低有关,同时可减少患者对机械通气的需求,并且未增加高血糖、消化道出血或继发感染的发生风险。

目前针对氢化可的松是否能够改善 sCAP 的预后仍存在争议。2018 年的一项 Meta 分析结果表明,在 CAP 住院患者中,糖皮质激素辅助治疗使患者的临床稳定时间和住院时间缩短了约 1 d,但对病死率并没有显著影响<sup>[20]</sup>;Saleem 等<sup>[21]</sup>的 Meta 分析结果也表明,糖皮质激素辅助治疗与 CAP 住院患者病情进展至需要机械通气的发生率较低相关,而与病死率、治疗失败或不良事件的发生则无显著关联。目前仍很少有大型多中心试验评估糖皮质激素对 ICU 中 sCAP 患者的疗效。Stern 等<sup>[22]</sup>的综述报道,皮质类固醇能够显著降低重症肺炎患者的病死率,但对非重症肺炎患者的病死率则并没有显著影响。本次 Meta 分析结果表明,氢化可的松的使用可以显著降低 sCAP 患者的死亡风险及其对机械通气的需求。本次 Meta 分析中纳入了一项 Dequin 等<sup>[11]</sup>的 RCT 研究,该研究涉及 795 例在 ICU 接受治疗的 sCAP 患者,结果表明,与接受标准治疗的患者相比,接受氢化可的松治疗的患者 28 d 死亡风险相对更低,然而该研究并没有将机械通气持续时间这一指标纳入分析。此外,还有研究结果表明,早期使用地塞米松可以显著缩短中重度急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 患者的机械通气时间,并降低总体病死率<sup>[23]</sup>。肖贞良等<sup>[24]</sup>的研究结果也表明,早期使用糖皮质激素治疗 ARDS 可改善患者预后,特别是 28 d 生存率。

本次 Meta 分析结果显示,氢化可的松组与标准治疗组 sCAP 患者在高血糖、消化道出血及继发感染等不良反应发生率方面差异均无统计学意义,与李刚等<sup>[25]</sup>使用糖皮质激素治疗 sCAP 合并脓毒性休克患者时未观察到不良反应发生的研究结果一致。但也有 Meta 分析报道,糖皮质激素治疗 CAP 存在增加高血糖发生率的风险<sup>[22,26-29]</sup>。造成各项研究结果不同的原因可能与糖皮质激素使用剂量、持续时间及给药方式存在差异有关。同时,在本次 Meta 分析纳入的文献中样本量占比较高的是 Dequin 等<sup>[11]</sup>的 RCT 研究,该研究结果显示,虽然氢化可的松组与对照组 sCAP 患者高血糖发生率差异无统计学意义,但

氢化可的松组较对照组患者在治疗 7 d 内接受了更大剂量的胰岛素。值得注意的是,与糖皮质激素使用相关的血糖水平升高通常是短暂的<sup>[27]</sup>。因此,建议临床医生对于使用氢化可的松治疗的患者应加强血糖监测。

糖皮质激素在人体内发挥着至关重要的调节作用,参与调节炎症反应、免疫系统、碳水化合物代谢、蛋白质代谢、电解质平衡和压力应激等多个生理过程。众所周知感染能够激活下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPAA),提高内源性皮质醇生成有助于控制过度的炎症反应。但是在严重疾病中,HPAA 抑制和肾上腺功能不全可导致糖皮质激素产生相对不足。危重疾病相关皮质类固醇功能不全的特点是危重患者缺乏皮质醇,这进一步加剧了炎症反应。有研究表明,血清中皮质醇水平与 CAP 患者的病情严重程度和病死率均显著相关,且近半数 sCAP 患者存在危重疾病相关皮质类固醇功能不全;而额外的糖皮质激素已经被证明有利于患者生存<sup>[30-31]</sup>。有研究表明,对糖皮质激素治疗的反应可能受到全身性炎症疾病严重程度的影响<sup>[18,32-33]</sup>。在一项 Meta 回归分析中发现,sCAP 患者病死率降低可能仅在死亡风险较高的人群中表现明显<sup>[34]</sup>。2020 年日本脓毒症诊疗指南及 2021 年“拯救脓毒症运动”均指出,对于成人脓毒性休克且需要持续使用升压药的患者,推荐静脉应用糖皮质激素<sup>[35-36]</sup>。

本次 Meta 分析纳入的文献主要存在以下不足:

① 2023 年重症肺炎指南<sup>[2]</sup>建议,如果 sCAP 患者发生休克,应使用皮质类固醇(有条件推荐,低质量证据)。然而,本次 Meta 分析缺乏休克患者的数据,无法对是否存在休克的患者进行亚组分析。② 对于不同病原体引起的 CAP,糖皮质激素的使用可能产生不同结果。然而,本次 Meta 分析中发现的病原体数量不足以探讨特定病原体对患者的影响。即使在详细的微生物评估研究中,也有高达 62% 的 CAP 患者并未检测到病原体<sup>[37]</sup>,这限制了对特定病原体进行亚组分析的能力。

### 4 结论

综上所述,本研究表明,氢化可的松可以显著降低 sCAP 患者病死率,减少患者对机械通气的需求,并且不会增加高血糖、消化道出血或继发感染等不良反应的发生风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65 (11): 1806–1812. DOI: 10.1093/cid/cix647.
- [2] Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61 (4): 2200735. DOI: 10.1183/13993003.00735–2022.
- [3] Heo JY, Song JY. Disease burden and etiologic distribution of community-acquired pneumonia in adults: evolving epidemiology in the era of pneumococcal conjugate vaccines [J]. *Infect Chemother*, 2018, 50 (4): 287–300. DOI: 10.3947/ic.2018.50.4.287.
- [4] Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61 (4): 2200735. DOI: 10.1183/13993003.00735–2022.
- [5] Ferrer M, Traverso C, Colloniz C, et al. Severe community-acquired pneumonia: characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (1): e0191721. DOI: 10.1371/journal.pone.0191721.
- [6] SPREAD Investigators, Latin American Sepsis Institute Network. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17 (11): 1180–1189. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30322-5.
- [7] ESCAPE Study Group. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48 (8): 1009–1023. DOI: 10.1007/s00134-022-06684-3.
- [8] Meijvis SCA, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60607-7.
- [9] CRICS-TriGGERSep Network. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388 (21): 1931–1941. DOI: 10.1056/NEJMoa2215145.
- [10] Charles PG, Davis JS, Grayson ML. Rocket science and the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society (IDSA/ATS) guidelines for severe community-acquired pneumonia [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48 (12): 1796; author reply 1796–1797. DOI: 10.1086/599227.
- [11] Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, et al. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388 (21): 1931–1941. DOI: 10.1056/NEJMoa2215145.
- [12] Luo DH, Wan X, Liu JM, et al. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range [J]. *Stat Methods Med Res*, 2018, 27 (6): 1785–1805. DOI: 10.1177/0962280216669183.
- [13] Wan X, Wang WQ, Liu JM, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2014, 14: 135. DOI: 10.1186/1471-2288-14-135.
- [14] 杨智荣, 孙凤, 詹思延. 偏倚风险评估系列: (二) 平行设计随机对照试验偏倚评估工具 2.0 介绍 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38 (9): 1285–1291. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.09.028.
- [15] El-Ghamrawy A, Shokeir M, Esmat A. Effects of low-dose hydrocortisone in ICU patients with severe community-acquired pneumonia [J]. *Egypt J Chest*, 2006, 55: 91–99.
- [16] Marik P, Kraus P, Sribante J, et al. Hydrocortisone and tumor necrosis factor in severe community-acquired pneumonia. A randomized controlled study [J]. *Chest*, 1993, 104 (2): 389–392. DOI: 10.1378/chest.104.2.389.
- [17] 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.
- [18] Sabry NA, Omar ED. 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.
- [19] Nafae RM, Ragab MI, Amany FM, et al. Adjuvant role of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia [J]. *Egypt J Chest Dis Tuberc*, 2013, 62 (3): 439–445. DOI: 10.1016/j.ejcd.2013.03.009.
- [20] Ovidius Study Group, Capisce Study Group, STEP Study Group. Corticosteroids in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: systematic review and individual patient data Meta analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66 (3): 346–354. DOI: 10.1093/cid/cix801.
- [21] Saleem N, Kulkarni A, Snow TAC, et al. Effect of corticosteroids on mortality and clinical cure in community-acquired pneumonia: a systematic review, Meta-analysis, and Meta-regression of randomized control trials [J]. *Chest*, 2023, 163 (3): 484–497. DOI: 10.1016/j.chest.2022.08.2229.
- [22] Stern A, Skalsky K, Avni T, et al. Corticosteroids for pneumonia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 12 (12): CD007720. DOI: 10.1002/14651858.CD007720.pub3.
- [23] Dexamethasone in ARDS Network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (3): 267–276. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
- [24] 肖贞良, 周菁, 陈章, 等. 糖皮质激素治疗对急性呼吸窘迫综合征患者预后的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (1): 83–85. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.38.
- [25] 李刚, 顾承东, 张素巧, 等. 糖皮质激素对重症社区获得性肺炎合并脓毒性休克患者的治疗价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (9): 780–784. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.09.003.
- [26] Meijvis SCA, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60607-7.
- [27] Blum CA, Nigro N, Briel M, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9977): 1511–1518. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62447-8.
- [28] Nie W, Zhang Y, Cheng JW, et al. Corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (10): e47926. DOI: 10.1371/journal.pone.0047926.
- [29] Siemieniuk RAC, 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.
- [30] Kolditz M, Halank M, Schulte-Hubbert B, et al. Adrenal function is related to prognosis in moderate community-acquired pneumonia [J]. *Eur Respir J*, 2010, 36 (3): 615–621. DOI: 10.1183/09031936.00191709.
- [31] Salluh JIF, Shinotsuka CR, Soares M, et al. Cortisol levels and adrenal response in severe community-acquired pneumonia: a systematic review of the literature [J]. *J Crit Care*, 2010, 25 (3): 541.e1–e8. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.03.004.
- [32] Odeyemi YE, Herasevich S, Chalmers SJ, et al. Biomarker-concordant steroid use in critically ill patients with pneumonia [J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2020, 4 (6): 649–656. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.07.011.
- [33] Li JB, Liao XL, Zhou Y, et al. Comparison of associations between glucocorticoids treatment and mortality in COVID-19 patients and SARS patients: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Shock*, 2021, 56 (2): 215–228. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001738.
- [34] Stern A, Leibovici L, Paul M. Corticosteroids reduce mortality in patients with severe community-acquired pneumonia [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67 (9): 1467. DOI: 10.1093/cid/ciy336.
- [35] 安欣, 马晓春. 2020 国际脓毒症和感染性休克管理指南与日本脓毒症诊疗指南之异同 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (5): 453–457. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221227-01119.
- [36] 孙啸宇, 陆宗庆, 张金, 等. 《拯救脓毒症运动: 脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南 (2021)》摘译与解读 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28 (6): 645–652. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.001.
- [37] CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (5): 415–427. DOI: 10.1056/NEJMoa1500245.

(收稿日期: 2023-07-10)  
(责任编辑: 孙茜 张耘菲)