

糖皮质激素治疗对急性呼吸窘迫综合征患者预后的影响

肖贞良 周菁 陈章 吴奎 李晓华

(成都军区总医院呼吸内科, 四川 成都 610083)

【摘要】 目的 探讨早期应用糖皮质激素(GC)治疗对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者预后的影响。方法 回顾性分析成都军区总医院 2008 年 1 月至 2011 年 12 月收治的所有 ARDS 病例的临床资料,选择符合 2012 年柏林 ARDS 诊断标准的成人患者,根据是否采用过 GC 治疗将患者分为 GC 组与非 GC 组。GC 组患者均在 ARDS 发生 48 h 内开始静脉使用低剂量 GC ($< 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,均换算为氢化可的松的剂量)治疗,激素种类为甲泼尼龙、地塞米松,疗程为 7~21 d;而非 GC 组为 ARDS 发生后未使用 GC 治疗。比较两组患者机械通气时间、重症加强治疗病房(ICU)住院时间、总住院时间、医疗费用和 28 d 生存率的差异。结果 共纳入 ARDS 患者 117 例,其中 GC 组 56 例(占 47.86%),非 GC 组 61 例(占 52.14%)。与非 GC 组比较,GC 组机械通气时间明显缩短 [d: 0(0, 2.50) 比 2.00(0, 2.50), $Z=2.015$, $P=0.044$], 28 d 生存率明显升高 [71.43% (40/56) 比 50.82% (31/61), $\chi^2=5.198$, $P=0.023$], ICU 住院时间 [d: 7.50(2.00, 11.00) 比 4.00(1.00, 9.00), $Z=1.879$, $P=0.060$] 和总住院时间 [d: 16.00(10.00, 27.75) 比 15.00(7.00, 28.00), $Z=0.592$, $P=0.552$] 差异无统计学意义,但非 GC 组患者的医疗费用显著低于 GC 组 [万元: 3.15(1.51, 5.78) 比 4.39(1.66, 10.88), $Z=2.204$, $P=0.028$]。结论 早期使用 GC 治疗 ARDS 患者可改善预后,特别是 28 d 生存率。

【关键词】 糖皮质激素; 急性呼吸窘迫综合征; 预后

Effects of glucocorticoids on outcome of patients with acute respiratory distress syndrome Xiao Zhenliang, Zhou Jing, Chen Zhang, Wu Kui, Li Xiaohua. Department of Respiratory Medicine, Chengdu Military General Hospital of Chinese PLA, Chengdu 610083, Sichuan, China
Corresponding author: Li Xiaohua, Email: 383152721@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the effects of early glucocorticoids (GC) therapy on the outcome of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** The clinical data of all ARDS patients admitted from January 2008 to December 2011 in Chengdu Military General Hospital of Chinese PLA were retrospectively analyzed. The adult patients whose diagnosis was in accord to the Berlin ARDS diagnostic criteria published in 2012 were enrolled, and based on whether using glucocorticoid or not, they were divided into GC group and non-GC group. All the patients in GC group received low dosage of intravenous GC within 48 hours after the onset of ARDS, including different kinds of GC, methylprednisolone, dexamethasone and hydrocortisone (hydrocortisone dosage $< 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, the dosage of former two kinds of GC being converted to that of hydrocortisone), and the therapeutic course of the two groups was 7 to 21 days. The patients in non-GC group received no GC therapy after the occurrence of ARDS. The duration of mechanical ventilation, the length of intensive care unit (ICU) stay and totally in hospital, medical cost and 28-day survival rate were compared between the two groups. **Results** One hundred and seventeen patients with ARDS were collected, including 56 cases (47.86%) in GC group and 61 cases (52.14%) in non-GC group. The duration of mechanical ventilation in GC group was significantly shorter than that in non-GC group [days: 0 (0, 2.50) vs. 2.00 (0, 2.50), $Z = 2.015$, $P = 0.044$]. The 28-day survival rate in GC group was significantly higher than that in non-GC group [71.43% (40/56) vs. 50.82% (31/61), $\chi^2 = 5.198$, $P = 0.023$]. There were no significant differences in the length of ICU stay [days: 7.50 (2.00, 11.00) vs. 4.00 (1.00, 9.00), $Z = 1.879$, $P = 0.060$] and stay totally in hospital [days: 16.00 (10.00, 27.75) vs. 15.00 (7.00, 28.00), $Z = 0.592$, $P = 0.552$] between GC group and non-GC group. However, the medical cost in non-GC group was significant lower than that in GC group [10 thousand Chinese yuan: 3.15 (1.51, 5.78) vs. 4.39 (1.66, 10.88), $Z = 2.204$, $P = 0.028$]. **Conclusion** The early GC therapy may improve the outcome of patients with ARDS, especially beneficial to the 28-day survival rate.

【Key words】 Glucocorticoids; Acute respiratory distress syndrome; Outcome

1967 年 Ashbaugh 首先报道了急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的病死率高达 75%; 近年来多数文献

报道 ARDS 病死率已降到约 40%, 表明 ARDS 的临床治疗取得了革命性的进步^[1-3]。尽管如此, 围绕 ARDS 仍有诸多问题亟待解决, 特别是严重 ARDS 的病死率仍居高不下。ARDS 的治疗原则仍然强调早期诊断、早期干预和早期治疗原发病, 但对于如何

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.020

基金项目: 成都军区“十二五”项目 (C12034); 成都军区总医院管项目 (2012 YG-B23)

通讯作者: 李晓华, Email: 383152721@qq.com

提高严重 ARDS 的救治成功率、如何不让轻度和中度 ARDS 发展为严重 ARDS, 仍然是无法回避的话题^[4-7]。目前有关严重 ARDS 的治疗方面, 挽救性治疗措施除肺复张和高呼气末正压(PEEP)^[8-11]、俯卧位通气、高频振荡通气、吸入一氧化氮(iNO)和体外膜肺氧合(ECMO)外^[11-13], 糖皮质激素(GC)的应用仍受到重视^[14]。尽管其疗效一直备受争议, 但有关 GC 用于 ARDS 的治疗一直是这一领域研究的热点之一^[15]。本研究回顾性分析成都军区总医院收治的 ARDS 病例的临床资料, 探讨早期使用 GC 治疗对 ARDS 患者预后的影响。

1 对象和方法

1.1 病例来源及纳入、排除和剔除标准: 通过电子病历系统, 检索成都军区总医院 2008 年 1 月至 2011 年 12 月收治的诊断明确的 ARDS 患者。纳入标准: 符合 2012 年 ARDS 柏林定义^[16]; 年龄 18~75 岁, 性别不限。排除标准: 妊娠及哺乳期妇女; 入院时间 < 48 h 者; 研究者认为不宜纳入者。剔除数据不完整、不符合试验设计要求者。

1.2 观察指标: 从原始病历中采集数据填写病例报告表, 数据包括患者一般资料、生命体征、实验室检查数据、发病诱因、原发病、机械通气参数、抗感染相关信息、是否使用 GC 治疗、使用 GC 的种类和时间、ICU 住院时间、总住院时间、医疗费用和 28 d 生存率等。所有患者均在 ARDS 发生第 1 天进行急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分和序贯器官衰竭评分(SOFA)。

1.3 研究分组: 将符合入选标准的患者根据是否使用 GC 分为 GC 组和非 GC 组。GC 组为 ARDS 发生

48 h 内开始静脉使用低剂量 GC (< 5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 均换算为氢化可的松的剂量) 治疗, 激素种类为甲泼尼龙、地塞米松、氢化可的松, 疗程为 7~21 d; 而非 GC 组为 ARDS 发生后未使用 GC 治疗。

1.4 统计学方法: 使用 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 计数资料以频数和百分数表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验, 正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用成组 *t* 检验, 不满足正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$] 表示, 采用 Mann-Whitney 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较(表 1): 本研究最终纳入 GC 组 56 例(占 47.86%) 和非 GC 组 61 例(占 52.14%), 两组性别、年龄、ARDS 严重程度、APACHE II 评分、SOFA 评分等基线指标比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 有可比性。

2.2 两组患者治疗及预后比较(表 2): GC 组使用的 GC 类型有: 甲泼尼龙 39 例, 甲泼尼龙与地塞米松联用 4 例, 地塞米松 8 例, 氢化可的松 5 例。GC 组机械通气时间明显短于非 GC 组, 28 d 生存率明显高于非 GC 组(均 $P < 0.05$), ICU 住院时间、平均住院时间与非 GC 组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 但非 GC 组医疗费用明显低于 GC 治疗组($P < 0.05$)。

3 讨论

ARDS 是严重全身炎症反应的肺部表现, 多种炎性细胞、炎症介质和细胞因子参与了这一复杂的病理生理过程^[17-18]。全身炎症反应引起肺毛细血

表 1 两组严重 ARDS 患者基线资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	ARDS 严重程度(例)			APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		轻度	中度	重度		
GC 组	56	39	17	50.00 ± 14.69	13	31	12	20.73 ± 6.72	8.29 ± 3.44
非 GC 组	61	40	21	54.00 ± 13.05	9	46	6	21.72 ± 7.77	9.03 ± 3.54
<i>t</i> / χ^2 值		0.220		1.236	5.446			0.733	1.157
<i>P</i> 值		0.638		0.219	0.066			0.465	0.250

表 2 两组严重 ARDS 患者预后指标比较

组别	例数 (例)	机械通气时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	ICU 住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	总住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	医疗费用 [万元, $M(Q_L, Q_U)$]	28 d 生存率 [% (例)]
GC 组	56	0 (0, 2.50)	7.50(2.00, 11.00)	16.00(10.00, 27.75)	4.39(1.66, 10.88)	71.43(40)
非 GC 组	61	2.00(0, 5.00)	4.00(1.00, 9.00)	15.00(7.00, 28.00)	3.15(1.51, 5.78)	50.82(31)
<i>Z</i> / χ^2 值		2.015	1.879	0.595	2.204	5.198
<i>P</i> 值		0.044	0.060	0.552	0.028	0.018

管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤,以及肺间质和肺泡水肿,从而导致严重的气血交换障碍,因此,控制炎症反应就成为 ARDS 治疗的关键因素^[19-23]。控制全身炎症反应的药物和方法较多,如吸入抗凝药物、吸入或静脉使用 GC 等^[24]。

20 世纪 80 年代甚至更早期人们即将 GC 用于 ARDS 的治疗,但一直存在广泛的争议,尤其是 GC 的应用时机、剂量和疗程是争议焦点^[25-26]。本研究中 GC 组患者均在 ARDS 发生 48 h 内接受 GC 治疗,尽管使用 GC 的种类、剂型、剂量、方式和疗程不尽一致,但结果发现 28 d 生存率明显高于非 GC 组,机械通气时间显著短于非 GC 组,表明 ARDS 早期使用 GC 治疗可使患者获益。Tang 等^[27]通过 Meta 分析也验证了小到中等剂量的 GC 在 ARDS 患者的治疗中确实能够显著降低病死率,提高氧合指数(PaO₂/FiO₂)和缩短机械通气时间。相关研究结果表明,在 ARDS 发生前 14 d 使用低剂量甲泼尼龙(1 mg·kg⁻¹·d⁻¹)可使患者获益^[28]。这可能与 ARDS 早期的病理特征为肺泡毛细血管通透性增高及蛋白性水肿液在肺泡和肺间质的聚集,GC 强大的抗炎作用可以抑制炎症渗出和促进渗出物的吸收有关^[29]。夏国光等^[30]对 58 例 ARDS 患者的回顾性研究发现,糖皮质激素高剂量组(地塞米松≥30 mg/d)使用呼吸机时间和病死率均显著少于低剂量组(地塞米松≤30 mg/d)。本研究还发现,尽管 GC 组患者 28 d 生存率和机械通气时间均显著优于非 GC 组,但 ICU 住院时间、总住院时间均未显示出优越性,其原因尚不清楚。GC 组医疗费用显著高于非 GC 组的原因可能与 GC 本身的药费和治疗费用有关。本研究结果表明,早期 GC 治疗可以改善 ARDS 患者预后,特别是 28 d 生存率。

参考文献

- [1] Cortés I, Peñuelas O, Esteban A. Acute respiratory distress syndrome: evaluation and management [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2012, 78 (3): 343-357.
- [2] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006) [J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18 (12): 706-710.
- [3] Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment [J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 147-163.
- [4] 宋俊杰,李海波. 小潮气量保护性机械通气的进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (10): 633-636.
- [5] 刘杜姣,薛庆亮,王鹿杰,等. 有创机械通气治疗的急性呼吸衰竭患者氧合指数与预后关系探讨[J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24 (10): 592-595.
- [6] 刘大为. 机械通气与急性呼吸窘迫综合征[J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22 (3): 129-130.
- [7] Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, et al. Treatment of ARDS [J]. *Chest*, 2001, 120 (4): 1347-1367.
- [8] Esan A, Hess DR, Raouf S, et al. Severe hypoxemic respiratory failure: part 1—ventilatory strategies [J]. *Chest*, 2010, 137 (5): 1203-1216.
- [9] 杨国辉,王春艳,宁睿. 高呼气末正压加肺复张治疗急性呼吸窘迫综合征[J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23 (1): 28-31.
- [10] Bugeo G, Bruhn A, Hernández G, et al. Lung computed tomography during a lung recruitment maneuver in patients with acute lung injury [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29 (2): 218-225.
- [11] Abroug F, Ouannes-Besbes L, Dachraoui F, et al. An updated study-level meta-analysis of randomised controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (1): R6.
- [12] Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2010, 340: c2327.
- [13] Afshari A, Brok J, Moller AM, et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (7): CD002787.
- [14] 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.
- [15] Thompson BT. Corticosteroids for ARDS [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2010, 76 (6): 441-447.
- [16] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526-2533.
- [17] 许才明,陈海龙. CD147 与急性肺损伤的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (12): 765-768.
- [18] 袁亮,朱曦. 中性粒细胞弹性蛋白酶及其抑制剂在急性呼吸窘迫综合征中作用的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (5): 364-368.
- [19] 曹照龙,何权瀛. ALI/ARDS 患者糖皮质激素的治疗效果和时机[J]. *医学与哲学*, 2007, 28 (2): 14-15, 28.
- [20] 李亚莉,李志军,王东强,等. 毛细血管渗漏综合征的治疗进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (1): 77-78.
- [21] 宋志芳,郭晓红,单红卫,等. 糖皮质激素在创伤与手术致急性呼吸窘迫综合征抢救中的价值[J]. *中国急救医学*, 2006, 26 (7): 498-500.
- [22] 王小红,董晨明,张红松. 毛细血管渗漏综合征的研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19 (2): 123-125.
- [23] 杨舟,沈锋. 戊二酰联合机械通气对盐酸吸入性急性呼吸窘迫综合征大鼠炎症反应的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (1): 50-54.
- [24] 黄伟,万献尧. 重症医学 2012 回顾与展望[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (1): 8-13.
- [25] 李晓华,李福祥,肖贞良. 严重急性呼吸窘迫综合征的治疗策略[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (3): 186-189.
- [26] 林敏芳,何权瀛. 糖皮质激素治疗 ARDS 疗效论文的回溯性分析评价[J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16 (6): 368-370.
- [27] Tang BM, Craig JC, Eslick GD, et al. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (5): 1594-1603.
- [28] Sessler CN, Gay PC. Are corticosteroids useful in late-stage acute respiratory distress syndrome? [J]. *Respir Care*, 2010, 55 (1): 43-55.
- [29] Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance [J]. *Eur Respir J*, 2014, 43 (1): 276-285.
- [30] 夏国光,王丹琪,王艳霞,等. 糖皮质激素治疗急性呼吸窘迫综合征 58 例临床分析[J]. *中华全科医师杂志*, 2003, 2 (1): 21-23.

(收稿日期:2014-07-11)

(本文编辑:李银平)