· 专论 ·

糖皮质激素治疗脓毒症的临床研究进展

韩松勇，郭伟，李宏

（天津生物化学制药有限公司，天津 300308）

脓毒症是由感染因素诱发的全身炎症反应综合征（SRIS），发展到严重脓毒症和脓毒性休克时病死率较高，是威胁人类健康的重要疾病，美国每年发病达数百万人，病死率达 25% 以上，且有不断升高的趋势[1]。有研究指出，从 2002 年发起拯救脓毒症战役（SSC）至今，脓毒症的整体救治率远没有达到人们预期的水平，主要原因是医务人员缺乏足够的培训或临床经验，对《国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》等指南文件知晓率低等[2]。朱莹等[3]以上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊科的患者为对象调查时发现，严重脓毒症和脓毒性休克在急诊就诊患者中占相当的比例，但医师对该病认识不足，因此，需要加大对指南的教育及执行程度。为了降低严重脓毒症和脓毒性休克患者的病死率，许多学者致力于这方面的研究工作，本研究就近年来严重脓毒症和脓毒性休克的研究进展进行总结，报告如下。

1　脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克的概念及定义

由美国胸科医师协会 / 危重病医学会（ACCP/SCCM）发起倡议在 1991 年的国际脓毒症会议上，全世界的专家学者对脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克等相关术语做出明确定义[4]，即脓毒症是感染引起的 SIRS，严重脓毒症是在脓毒症基础上继发急性器官功能障碍，脓毒性休克是严重脓毒症合并经液体复苏不能逆转的低血压状态。鉴于败血症这一名词命名不够准确，建议今后不再使用。2001 年，SCCM、ACCP、欧洲重症监护学会（ESICM）、美国胸科学会（ATS）及外科感染学会（SIS）重新评价了 1991 年 ACCP/SCCM 提出的标准[5]，最终决定概念仍维持 10 年前的论述，使学术界对脓毒症及其相关术语的定义和诊断有了一个明确的概念。

2　流行病学资料

严重脓毒症和脓毒性休克是极其凶险的感染性疾病，病死率高。一项大型的全欧洲流行病学调查数据显示，重症监护病房（ICU）中重症患者的脓毒症高发率与病死率之间呈明显正相关[6]。纳入德国 454 家 ICU 中的 3877 例患者的一项前瞻性研究显示，脓毒症的患病率为 12.4%，严重脓毒症包括脓毒性休克的患病率为 11.0%；ICU 和医院病死率分别为 48.4% 和 55.2%，与医院规模差异无统计学意义；严重脓毒症的发生率据估计为每年 76 ~ 110 例 /10 万人[7]。在另一项前瞻性研究中，澳大利亚和新西兰 ICU 每 1000 例患者中严重脓毒症发病率为 0.77%[8]。Moerer 等[9]的分析表明，严重脓毒症患者每日住院治疗费用 1090 欧元，每次住院的总费用达到普通患者平均住院总费用的 2 ~ 11 倍。Beale 等[10]在一项研究中发现，全球脓毒症 ICU 和医院病死率分别为 39.2% 和 49.6%。正是因为严重脓毒症对患者以及社会造成的巨大经济负担，严重脓毒症和脓毒性休克才越来越引起临床的广泛关注。

3　糖皮质激素的药理作用

糖皮质激素属于类固醇激素，生理剂量的糖皮质激素在人体内作用广泛。药理剂量的糖皮质激素主要具有抗炎、抗病毒、免疫抑制和抗休克等作用。脓毒症是创伤、烧伤、休克、感染、大手术、急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征（ALI/ARDS）等临床急危重症患者的严重并发症之一；目前尚无糖皮质激素治疗脓毒症的确切作用机制报道。

4　严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南

2003 年，参与 SSC 行动的数十位医学专家根据临床荟萃和循证医学结果制订了脓毒症治疗指南，即《严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》[11]，推荐了 40 余项治疗建议，使严重脓毒症和脓毒性休克有了规范化的治疗原则，从而为降低严重脓毒症和脓毒性休克的病死率打下了基础。根据循证医学证据的发展，该指南每隔 4 年进行一次修订并公布，2008 年公布了第 2 版《国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》[1]。在 2008 年指南中，采用推荐、判断、开发、评估的分级系统（GRADE）作为证据质量评判的依据，从高到低分为 A ~ D 4 个级别决定推荐力度。用“1”代表重点推荐，用“2”代表一般推荐。涉及糖皮质激素治疗严重脓毒症和脓毒性休克的内容主要有：对于成人脓毒性休克患者，在经过充分补液和应用升压药后血压仍不稳定时，可静脉给予氢化可的松（推荐等级为 2C），氢化可的松剂量应＜300 mg/d（推荐等级为 1C）。

2012 年应该公布最新版即第 3 版《国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》，虽然到本文发稿时网上仍未公布其全文，但 2012 年 2 月在美国休斯敦召开的第 41 届美国危重症医学年会上，有学者已经公布了 2012 版与 2008 版的更新部分[12]。用“1”代表强烈推荐，“2”代表弱推荐，其中涉及皮质类固醇药物治疗严重脓毒症和脓毒性休克的新内容包括：每日剂量由 300 mg 降为 200 mg 有：①脓毒性休克患者经充分液体复苏和血管活性药治疗仍不能维持血流动力学稳定，建议每日静脉滴注 200 mg 氢化可的松持续（推荐等级为 2C）。②不再建议用促肾上腺皮质激素（ACTH）激发试验确定脓毒性休克患者是否使用氢化可的松（推荐等级为 2B）。③脓毒性休克患者建议使用氢化可的松（推荐等级为 2B）。建议单用氢化可的松代替氢化可的松和氟可的松联用（推荐等级为 1B）。此外，德国脓毒症学会联合德国 17 个医学科学学会和 1 个自助团体制定并公布了《2010 德国脓毒症指南》[13-14]。该指南同样不推荐严重脓毒症或脓毒性休克患者使用大剂量糖皮质激素治疗（推荐等级为 A，1B）。可考虑使用低剂量氢化可的松（200 ~ 300 mg/d）作为难治性脓毒性休克（尽管给予容量复苏和大剂量升压药物也不

doi：10.3969/j.issn.1008-9691.2013.01.025

能稳定血压）患者的最后治疗手段（推荐等级为 E，Ⅴ）。

5 严重脓毒症和脓毒性休克临床研究进展

严重脓毒症和脓毒性休克是极其凶险的感染性疾病，病死率高。主要是因为严重脓毒症和脓毒性休克的确切发病机制尚不明了，而且这种危重症发病极快，即使准确诊断后采用目前最先进的治疗手段也难以遏制其发展进程。如能早期预测并对高危患者尽早实施干预措施，可有效降低严重脓毒症和脓毒性休克的发生率及病死率。

糖皮质激素用于脓毒性休克患者的辅助治疗已争论了数十年，随着临床研究的不断深入，学者们未能证实应用短疗程、大剂量糖皮质激素能改善患者 28 d 病死率。1995 年相继有 2 个荟萃分析，收集了近 30 年的文献，认为 30 mg/kg 甲泼尼龙 1～2 次治疗脓毒性休克无效甚至有害[15-16]。

Annane 等[17-18]认为，脓毒性休克患者可能与相对肾上腺皮质功能不全（RAI）有关。促肾上腺皮质激素（ACTH）刺激试验有助于判断休克患者的肾上腺皮质功能[19]。于是，1995 年至 1999 年的 4 年时间里，在法国 11 家 ICU 分中心进行了一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验，结果表明，存在 RAI 的脓毒性休克患者应用小剂量糖皮质激素治疗可显著降低病死率，不良反应并未增加[17]。

2004 年相继又有 2 篇应用荟萃分析方法的文章发表，认为小剂量、较长疗程应用糖皮质激素的治疗方案，有利于提高严重脓毒症或脓毒性休克患者的休克逆转率或 28 d 生存率。而 1989 年之前，应用大剂量、短程治疗方案的临床试验表明对提高患者的生存率无益甚至有害。故认为糖皮质激素对于脓毒性休克患者休克逆转及提高生存率的作用决定于它的剂量[20-21]。

2008 年，Sprung 等[22]发表了共有 251 例患者入组的氢化可的松治疗脓毒性休克的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验（NCT00147004）。结果发现，不论患者对 ACTH 的反应如何，应用小剂量氢化可的松尽管能较快逆转休克，但对脓毒性休克患者 28 d 病死率无显著影响，治疗组和对照组病死率分别为 31% 和 34%，二者比较差异无统计学意义。因此，推荐氢化可的松仅用于液体复苏和大剂量升压药后仍呈低血压状态的脓毒性休克患者。

6 小 结

现有的文献已经彻底否定了大剂量、短疗程应用糖皮质激素治疗脓毒性休克的策略，而提倡使用小剂量、短疗程的治疗方案。2012 年《国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》推荐，脓毒性休克患者经充分液体复苏和血管活性药治疗仍不能维持血流动力学稳定，建议每日 200 mg 氢化可的松琥珀酸钠连续静脉输注。在过去数十年里，小剂量氢化可的松琥珀酸钠能增强脓毒性休克逆转的疗效已得到越来越多临床试验的肯定，但糖皮质激素对于脓毒症及脓毒性休克患者的预后及生存率是否有改善，还需要更多的临床实验证实。

参考文献

[1] 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.

[2] 李银平，沈中阳．在脓毒症指南的推广中我们还缺少些什么．中国危重病急救医学，2009，21（12）：706-707.

[3] 朱莹，陶然君，史雯，等．严重脓毒症和脓毒性休克的急诊集束化治疗依从性调查分析．中国危重病急救医学，2011，23（3）：138-141.

[4] Anon. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference：definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med, 1992, 20（6）：864-874.

[5] 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.

[6] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units：results of the SOAP study. Crit Care Med, 2006, 34（2）：344-353.

[7] Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Epidemiology of sepsis in Germany：results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med, 2007, 33（4）：606-618.

[8] Finfer S, Bellomo R, Lipman J, et al. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. Intensive Care Med, 2004, 30（4）：589-596.

[9] Moerer O, Plock E, Mgbor U, et al. A German national prevalence study on the cost of intensive care：an evaluation from 51 intensive care units. Crit Care, 2007, 11（3）：R69.

[10] Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, et al. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis（PROGRESS）：lessons from an international sepsis registry. Infection, 2009, 37（3）：222-232.

[11] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med, 2004, 30（4）：536-555.

[12] Friswell AC. Surviving Sepsis Campaign previews updated guidelines for 2012. Pulmonary Reviews, 2012, 17（5）：1, 5.

[13] Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society（DSG）and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine（DIVI）. Anaesthesist, 2010, 59（4）：347-370.

[14] 李志军，王东强，田永超，等．2010 德国脓毒症指南解读——关于脓毒症的预防、诊断、治疗及后续护理．中国危重病急救医学，2011，23（5）：257-262.

[15] Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis：a critical appraisal and meta-analysis of the literature. Crit Care Med, 1995, 23（8）：1430-1439.

[16] Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock：a meta-analysis. Crit Care Med, 1995, 23（7）：1294-1303.

[17] 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.

[18] Molijn GJ, Spek JJ, van Uffelen JC, et al. Differential adaptation of glucocorticoid sensitivity of peripheral blood mononuclear leukocytes in patients with sepsis or septic shock. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80（6）：1799-1803.

[19] 杨毅，邱海波．《2004 严重感染和感染性休克治疗指南》系列讲座（4）糖皮质激素在感染性休克中的应用．中国危重病急救医学，2004，16（10）：582-584.

[20] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock：a systematic review and meta-analysis. BMJ, 2004, 329（7464）：480.

[21] Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, et al. Meta-analysis：the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. Ann Intern Med, 2004, 141（1）：47-56.

[22] Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med, 2008, 358（2）：111-124.

（收稿日期：2012-10-10）（本文编辑：李银平）