

## 甲泼尼龙治疗严重脓毒症的临床研究

陈文冲<sup>1</sup>, 阿不力米提<sup>2</sup>

1. 佛山市第五人民医院 重症医学科, 广东 佛山 528211

2. 伽师县人民医院 重症医学科, 新疆 喀什 844300

**摘要:** **目的** 探讨小剂量甲泼尼龙治疗严重脓毒症的临床疗效。**方法** 选取佛山市第五人民医院、伽师县人民医院 2013 年 4 月—2015 年 4 月收治的 88 名符合严重脓毒症诊断标准的患者, 将所有患者随机分为对照组 (40 例) 和治疗组 (48 例)。对照组给予常规综合治疗, 治疗组在常规综合治疗基础上给予小剂量甲泼尼龙治疗, 入院第一天静脉推注注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 120 mg/d, 分 3 次给药, 3 d 后根据病情逐渐减量, 连续治疗 7 d。观察两组患者钙素原 (PCT)、乳酸水平变化, 比较急性生理功能和慢性健康 (APACHE II) 评分、应用血管活性药时间、住 ICU 时间、并发症发生率和 28 d 死亡率。**结果** 两组患者在治疗后第 1、3、5、7 天 PCT、乳酸水平均较治疗前下降, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗组下降的幅度较对照组大, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后治疗组在 APACHE II 评分、应用血管活性药时间、住 ICU 时间均较对照组低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。治疗组并发症发生率略高, 但与对照组比较差异无统计学意义。两组患者 28 d 死亡率相近, 差异无统计学意义。**结论** 小剂量注射用甲泼尼龙琥珀酸钠对严重脓症患者临床疗效较好, 缩短了治疗疗程, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠; 严重脓毒症; 钙素原; 乳酸; APACHE II 评分

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)02-0224-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.02.023

## Clinical study on methylprednisolone in treatment of severe sepsis

CHEN Wen-chong<sup>1</sup>, A Bu-li-mi-ti<sup>2</sup>

1. Department of ICU, the 5th People's Hospital of Foshan City, Foshan 528211, China

2. Department of ICU, People's Hospital of Jiashi County, Kashi 844300, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of small dosage of methylprednisolone in treatment of patients with severe sepsis. **Methods** Patients (88 cases) with severe sepsis in the 5th People's Hospital of Foshan City and People's Hospital of Jiashi County from April 2013 to April 2015 were randomly divided into control (40 cases) and treatment (48 cases) groups. Patients in control group were given conventional treatment. Patients in treatment group were treated with small dosage of methylprednisolone on the basis of the control group. Methylprednisolone sodium succinate for injection was iv administered 120 mg/d in the first day, 3 times to give medicine, according to the gradual reduction of the disease after 3 d. The patients in two groups were treated for 7 d. Level changes of procalcitonin and lactic acid in two groups were observed, and acute physiology and chronic health function (APACHE II) score, application time of vasoactive drugs, ICU stay time, incidence of complications, and mortality rate in 28 d were compared. **Results** After treatment of 1, 3, 5, and 7 d, Level of procalcitonin and lactic acid in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, APACHE II score, application time of vasoactive drugs, and ICU stay time in the treatment group were lower than those of the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.01$ ). The incidence of complications of the treatment group was slightly higher than that of the control group, and mortality rate in 28 d in two groups were equal, but the difference was not statistically significant. **Conclusion** Small dosage of Methylprednisolone sodium succinate for injection has good clinical efficacy in treatment of patients with severe sepsis, and shortens period of treatment, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Methylprednisolone sodium succinate for injection; severe sepsis; procalcitonin; lactic acid; APACHE II score

收稿日期: 2015-08-22

作者简介: 陈文冲 (1982—), 男, 主治医师, 2006 年毕业于汕头大学医学院临床医学系, 擅长急危重症的救治。

Tel: 13794035146 E-mail: 287345306@qq.com

脓毒症是指感染导致的全身炎症反应综合征,若出现器官功能障碍、低血压或组织灌注不足时称为严重脓毒症。严重脓毒症、脓毒症休克一直是ICU患者死亡的重要原因,虽经积极抗感染及器官功能支持等积极处理,但死亡率仍高达30%~50%。糖皮质激素具有抗炎、抗毒素作用,但大剂量的糖皮质激素不能改善预后,反而增加患者并发症的发生率<sup>[1-3]</sup>。本研究应用小剂量甲泼尼龙治疗严重脓毒症,评估甲泼尼龙在治疗严重脓毒症的临床价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取佛山市第五人民医院、伽师县人民医院2013年4月—2015年4月收治的88名符合严重脓毒症诊断标准的患者,其中男50名,女38名,年龄28~84岁,平均(54±9.3)岁,平均病程(5.23±1.22)d,所有病例均排除入院前2周曾使用糖皮质激素或存在糖尿病、严重心肝肾功能不全等病史。所有患者或家属对研究知情,并签署知情同意书。

### 1.2 诊断标准<sup>[4]</sup>

由感染引起的下列任何一种情况:(1)脓毒症导致的低血压;(2)乳酸超过实验室正常值上限;(3)在充分的液体复苏前提下,尿量<0.5 mL/(kg·h<sup>-1</sup>),超过2h;(4)急性肺损伤:肺炎不是感染源,氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)<250 mmHg(1 mmHg=133 Pa);肺炎是感染源,PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><200 mmHg;(5)肌酐>176.8 μmol/L(2.0 mg/dl);(6)总胆红素>34.2 μmol/L(2 mg/dl);(7)血小板计数(PLT)<100×10<sup>9</sup>/L;(8)凝血异常,即国际标准化比值>1.5。

### 1.3 药物

注射用甲泼尼龙琥珀酸钠由辉瑞制药比利时公司生产,规格40 mg/支,产品批号J09306。

### 1.4 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组(40例)和治疗组(48例)。对照组男22例,女18例,平均年龄(56.43±13.42)岁,其中重症肺炎18例,胰腺炎8例,胆囊炎8例,消化道穿孔至弥漫性腹膜炎4例,其他原因2例,平均急性生理功能和慢性健康(APACHE II)评分20.16±5.82;治疗组男28例,女20例,平均年龄(58.78±15.67)岁,其中重症肺炎22例,胰腺炎9例,胆囊炎7例,消化道穿孔至弥漫性腹膜炎6例,其他原因4例,平均APACHE II评分21.68±6.46。两组基本资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组给予常规综合治疗,包括积极抗感染治疗、应用血管活性药物、液体复苏、营养支持等治疗,治疗组在常规综合治疗基础上给予小剂量甲泼尼龙治疗,入院第一天静脉推注注射用甲泼尼龙琥珀酸钠120 mg/d,分3次给药,3 d后根据病情逐渐减量,连续治疗7 d。

### 1.5 观察指标

采用化学发光法检测患者降钙素原(PCT),采用酶分析法检测患者乳酸水平。观察两组患者不同时间段PCT和乳酸水平变化,并比较APACHE II评分<sup>[5]</sup>、应用血管活性药时间、住ICU时间、并发症发生率和28 d死亡率。

### 1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中出现消化道溃疡并出血、电解质紊乱、血糖升高、精神异常等不良反应的发生率。

### 1.7 统计学方法

应用SPSS 16.0软件系统,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,组间比较采用 $t$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组PCT和乳酸水平比较

治疗前两组患者PCT、乳酸水平差异无统计学意义。两组患者在治疗后第1、3、5、7天PCT、乳酸水平均较治疗前下降,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗组下降的幅度较对照组大,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组患者PCT和乳酸水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison on levels of PCT and lactate between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	观察时间	PCT/ (μg·L <sup>-1</sup> )	乳酸/ (mmol·L <sup>-1</sup> )
对照	40	治疗前	10.21±3.32	6.77±2.67
		治疗后第1天	9.77±3.02*	6.03±2.28* <sup>△</sup>
		治疗后第3天	7.45±2.43*	4.47±1.64* <sup>△</sup>
		治疗后第5天	5.66±1.67*	3.08±1.21* <sup>△</sup>
		治疗后第7天	2.69±1.03*	2.21±0.77* <sup>△</sup>
治疗	48	治疗前	10.89±3.68	6.46±2.84
		治疗后第1天	7.68±2.66*	5.23±1.48* <sup>△</sup>
		治疗后第3天	5.65±2.01*	3.42±1.33* <sup>△</sup>
		治疗后第5天	2.21±1.08*	2.24±1.05* <sup>△</sup>
		治疗后第7天	0.87±0.35*	1.02±0.43* <sup>△</sup>

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组同期比较: <sup>△</sup> $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; <sup>△</sup> $P<0.05$  vs control group at same period

## 2.2 两组其他观察指标比较

治疗后治疗组在 APACHE II 评分、应用血管活性药时间、住 ICU 时间均较对照组低, 差异具有统

计学意义 ( $P < 0.01$ )。治疗组并发症发生率略高, 但与对照组比较差异无统计学意义。两组患者 28 d 死亡率相近, 差异无统计学意义。见表 2。

表 2 两组 APACHE II 评分、应用血管活性药时间、住 ICU 时间、并发症发生率和 28 d 死亡率比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison on APACHE II score, application time of vasoactive drugs, ICU stay time, incidence of complications, and mortality rate in 28 d between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	APACHE II 评分	应用血管活性药时间/d	住 ICU 时间/d	并发症发生率/%	28 d 死亡率/%
对照	40	13.36 ± 4.57	5.67 ± 1.32	19.53 ± 5.72	45	37.50
治疗	48	10.83 ± 3.17**	3.36 ± 1.17**	12.26 ± 4.65**	50	31.25

与对照组比较: \*\* $P < 0.01$

\*\* $P < 0.01$  vs control group

## 2.3 不良反应比较

治疗过程中对照组出现消化道溃疡并出血 2 例、电解质紊乱 5 例、血糖升高 4 例、精神异常 1 例; 治疗组出现消化道溃疡并出血 3 例、电解质紊乱 6 例、血糖升高 7 例、精神异常 1 例, 但两组间的差异无统计学意义。考虑不良反应的出现可能与基础疾病的严重程度有关, 药物的影响作用不大。

## 3 讨论

严重脓毒症时, 机体会产生大量 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎症因子, 在这些炎症因子作用下机体会出现组织细胞供氧不良, 细胞在缺氧状态下进行无氧代谢, 丙酮酸被还原为乳酸。随着病情的恶化, 缺氧进一步加重, 乳酸持续产生, 因此严重脓毒症患者往往存在高乳酸血症。血液在酸性环境下将会严重影响内环境的稳定, 对心功能和机体氧代谢影响, 反过来进一步加重组织低氧, 形成恶性循环<sup>[6]</sup>。因此, 乳酸作为组织细胞无氧代谢下的产物, 一方面能够较准确地反映机体缺氧及脏器灌注不足程度, 同时通过动态监测乳酸水平, 也可以间接评估机体器官功能状态和疾病严重程度。尽早地清除体内过多产生的乳酸在整个脓毒症的治疗过程中起着积极的作用。

降钙素原 (PCT) 是组成降钙素 (calcitonin, Calc) 的前体之一, 属于 CAPA 蛋白家族, 而对于这种 CAPA 家族的蛋白则分别由 Calc I~IV 基因编码、翻译转录而成。在正常生理情况下, 人体内的 PCT 水平非常低, 一般情况下  $< 0.5$  ng/mL, 然而当机体发生了严重的细菌感染时, PCT 作为整个分子即可释放进入血液中, 其浓度检测可增高达几十倍甚至几百倍之多<sup>[7-8]</sup>。因此, PCT 对于感染性疾病具有较高的敏感性, 对早期诊断脓毒症具有重要意义。

目前, PCT 已被国际公认为是具有重要价值的炎症反应标志物。

糖皮质激素可抑制炎症介质的释放, 具有广泛的抗炎作用, 同时通过增强机体循环系统对儿茶酚胺药物的敏感性和增加心血管系统对内毒素的耐受性, 帮助机体在应激状态下维持内环境的稳定, 缓解炎症反应及其所带来的不良后果<sup>[9-10]</sup>。近年来脓毒症的发病机制已得到众多学者的认识, 并有越来越多的研究支持在脓毒症的治疗中糖皮质激素起着有益作用, 但循证医学证明, 大剂量、短疗程糖皮质激素并不能改善脓毒症患者的预后, 相反却增加了再感染的机会, 加重了病情<sup>[11-12]</sup>。

本研究通过应用小剂量甲泼尼龙治疗严重脓毒症患者, 观察治疗前后两组患者 PCT、乳酸水平的变化, 并通过 APACHE II 评分、应用血管活性药时间、住 ICU 时间、并发症发生率及 28 d 死亡率来评估两组患者预后的对比。结果显示治疗后治疗组患者在相同时间内 PCT、乳酸水平都较对照组低 ( $P < 0.05$ ), 且 APACHE II 评分、应用血管活性药时间、住 ICU 时间都较对照组低 ( $P < 0.05$ ), 但甲泼尼龙所引起的不良反应与对照组相比却没有明显的增多, 从而缩短了患者治疗疗程, 降低了患者的医疗费用, 一定程度上起到改善患者预后的作用。但值得注意的是, 本研究两组患者 28 d 死亡率没有统计学意义上的差异, 一方面说明严重脓毒症患者的最终死亡率受多方面因素影响, 同时本研究样本较少, 研究指标较少, 尚需进一步行大规模、高质量的随机对照研究去进一步证实。

## 参考文献

- [1] Cronin L, Cook D J, Carlet J, *et al.* Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis

- of the literature [J]. *Crit Care Med*, 1995, 23(8): 1430-1439.
- [2] Lefering R, Neurebauer E A. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 1995, 23(7): 1294-1303.
- [3] 刘大为, 曾正陪. 糖皮质激素对严重感染及感染性休克的治疗作用 [J]. *中华医学杂志*, 2002, 82(16): 1147-1148.
- [4] 高戈, 冯拮, 常志刚, 等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(8): 501-503.
- [5] Knaus W A, Draper E A, Wanger D P, *et al*. APACHE II: a severity of disease classification system [J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10): 818-829.
- [6] 任珊, 赵鹤龄. 拯救脓毒症运动: 2012 严重脓毒症和脓毒症休克管理指南要点 [J]. *河北医药*, 2013, 35(8): 1233-1236.
- [7] 杨公炜, 汪明明, 徐皖苏. 血清降钙素原检测在临床中的应用 [J]. *医学综述*, 2005, 11(9): 841-843.
- [8] 方丽, 管亚慧, 林凤. 小剂量糖皮质激素对脓毒症患者血清 CPR、PCT 水平的影响 [J]. *贵阳医学院学报*, 2015, 40(2): 166-169.
- [9] 崔志新, 陈伟杰. 小剂量糖皮质激素对严重感染性休克患者乳酸清除率及预后的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(18): 3055-3057.
- [10] 熊明洁, 范红, 郭靓. 80 例脓毒血症患者血清降钙素原监测和预后评估的临床研究 [J]. *重庆医学*, 2011, 40(30): 3076-3078.
- [11] 曹森英, 茅尧生. 浅谈脓毒症治疗进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2011, 17(4): 246-248.
- [12] 孔令杰, 王新华, 商娜, 等. 糖皮质激素治疗严重脓毒症的临床疗效观察 [J]. *临床急诊杂志*, 2012, 13(2): 91-93.