

糖皮质激素作为重症肺炎的辅助治疗：现状和展望

【作者】 潘珏 何礼贤

复旦大学附属中山医院呼吸科（上海 200032）

【摘要】 重症社区获得性肺炎（CAP）一直是临床最常见的、死亡率及发病率高居感染性疾病榜首的疾病，尽管近年来在病原学诊断、抗生素治疗以及生命支持等方面有显著的进展，但是肺炎死亡率并没有下降。为改善预后，重症肺炎的辅助抗炎治疗引发关注。在过去的几十年中，除肺炎球菌肺炎外，激素作为辅助治疗并未获得理想的结果。但是重症疾病相关的激素缺乏患者病理生理及一些激素治疗的临床试验结果提示，其在呼吸生理、免疫及血流动力学等均有获益。本文参阅近年来关于在重症 CAP 激素使用的研究文献，对其临床结果进行分析，并就进一步研究提出建议。

【关键词】 糖皮质激素；重症肺炎；辅助治疗

【中图分类号】 R563.1; R977.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384（2012）-03-0001-05

Glucocorticoid in adjunctive treatment of severe pneumonia : current and prospect

【Writers】 Pan Yu He Li-xian

【Abstract】 Severe community-acquired pneumonia (CAP) is associated with significant morbidity and mortality and is the most common cause of death from infectious diseases despite significant advances in etiological investigation, antimicrobial therapy, and improvements in supportive care. To improve patient's prognosis, the adjunctive anti-inflammatory therapies for severe infections have been concerned. Except pneumocystis jirovecii pneumonia, corticosteroid treatment was unsatisfactory in the past several decades. Nevertheless, with the concept of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) and the results of a few corticosteroid clinical trials showed respiratory, immune, and hemodynamic benefits. In this article, we reviewed recent peer-reviewed reports to determine whether systemic corticosteroids have an impact on the outcomes of patients with severe CAP. In addition, we suggest some opinions in further research.

肺炎一直是临床最常见的、高居感染性疾病榜首的疾病，尽管近年来在病原学诊断、抗生素治疗以及生命支持等方面有显著的进展，但是肺炎死亡率并没有下降^[1-3]。据 2002 年 WHO 统计，下呼吸道感染（主要是肺炎）年死亡人数为 4 746 108 人，列人口死因顺位的第 4 位，构成比为 6.6%；死亡主要见于 0 ~ 14 岁儿童（第 2 位）和 ≥ 60 岁老年人（第 4 位），但在 15 ~ 59 岁青壮年和中年人因肺炎死亡的也高居第 10 位（2.2%）^[4]。

抗生素耐药被认为是影响治疗结果和预后的重要因素，然而社区获得性肺炎（community-acquired pneumonia, CAP）死亡病例所感染的病原菌对多数抗生素仍然敏感。因此，在重症肺炎患者仅有恰当和足够的抗生素治疗尚不足以完全有效改善预后。从重症肺部感染发病机制和病理生理角度出发，近年来立足于机体对病原体尤其是细菌入侵后的炎症免疫反应，正努力探寻各种抗炎辅助治疗措施。遗憾的是这些辅助治疗如活化蛋白 C 等均

未达到预期的目标^[5-6]。糖皮质激素(glucocorticoids, GC)仍是最有效的抗炎药物,作为肺部感染的辅助治疗药物而继续受到关注。

1 肺部感染的炎症反应

肺部感染的炎症反应是一个错综复杂的过程,其结果取决于前(促)炎因子与抗炎因子的平衡。前者主要包括TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-6, 生长因子,黏附分子等;后者有IL-10,可溶性TNF- α 受体,IL-1受体拮抗蛋白等。已经证明,在脓毒症休克患者血清前炎症因子TNF- α 和IL-6过度表达,且与病死率相关。重症肺炎患者血清和肺内IL-10水平与任何评价方法评定的病情严重程度都相关。血清IL-10测定可以估计预后,因为它被认为是细胞因子瀑布重要的调控因子。当然,促炎与抗炎因子的作用和相互关系非常复杂,受制于许多因素。另外,宿主遗传基因多态性的影响正日益被重视。

对肺炎死亡患者的研究,主要有2类。第1类是对于感染的过度免疫炎症反应,包括发生脓毒症休克、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)。CAP死亡特别是住院早期死亡患者大多属此,谓之重症肺炎。第2类为机体反应性低下,诸如老年,伴有酗酒、糖尿病、心力衰竭和肝硬化等基础疾病者。死于呼吸机相关肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)的患者多数也归入这一类,因为VAP的高发病危险性与危重病患者获得性免疫麻痹在时间上相关^[7]。此系危重症并发肺炎,与重症肺炎相同,治疗困难,预后不良,但在发病机制和病理生理上明显不同。

2 GC在肺炎辅助治疗中的作用机制

GC抑制肺炎的炎症反应不具有特异性。GC进入血液后大部分与皮质素结合蛋白transcortin及白蛋白结合形成复合体,少量游离GC分子迅速穿过胞浆膜进入胞质,与特异性糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)结合。其在肺部感染

中的作用为:①减轻发热、改善全身状况;②改善气体交换;③减轻和防止急性炎症期的炎性渗出、水肿和炎症细胞浸润以及炎症后期的肺纤维化、黏连及瘢痕;④抗休克,主要通过扩张血管,增强心肌收缩力;降低血管对某些缩血管活性物质的敏感性,改善微循环;稳定溶酶体膜,提高机体对细菌内毒素的耐受力;⑤弥补肾上腺功能的不足;⑥抑制过量的细胞因子反应^[8],进而抑制感染性、非感染性以及对抗物理、化学、生理、免疫所致的炎症反应。GC抑制许多细胞因子甚至也包括抗炎因子的表达,没有选择性,仅有少数因子例外,如转化生长因子(TGF)- β 、血小板衍生生长因子(PDGF)。GC还能抑制多种炎症介质,如磷脂酶A₂和其后的花生四烯酸代谢产物,细胞内黏附分子(ICAM)-1和E-选择素。此外,GC也能抑制某些炎症受体的基因表达。GC的作用多样而复杂,通常将其称为免疫抑制药。动物实验表明,小剂量肾上腺糖皮质激素主要抑制细胞免疫,大剂量肾上腺糖皮质激素抑制B淋巴细胞转化成浆细胞,减少抗体生成,干扰体液免疫,抑制细胞因子。现在有人认为高剂量使用是免疫抑制药,低剂量应属免疫调节药。

3 重症肺炎GC治疗的临床研究和实践

肺部感染的病理生理反应取决于机体及病原体2个主要影响因素。如果从重症疾病相关的GC缺乏(critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI)的理论考虑,临床危重脓毒血症患者用GC辅助治疗有其呼吸生理、免疫及血流动力学的益处^[9-11]。在过去的几年,一些研究评估了重症CAP患者的肺功能、全身炎症反应以及肾上腺皮质功能^[12-13]。有些临床研究表明,在细菌性肺炎和急性肺损伤患者中应用全身性GC治疗可减轻肺部炎症反应,在肺孢子菌肺炎可改善氧合。2007年美国感染病协会和美国胸科协会关于CAP指南推荐在重症患者使用全身性GC治疗^[2]。但是证实GC有益的结论仅仅源于小样本随机对照研究^[8]。

小剂量 GC 治疗顽固性脓毒症休克的研究显示, ACTH 试验反应低下患者组生存改善, 而反应足够组病死率趋于增高。这就意味着需要警惕 CAP 患者肾上腺皮质功能, 因为 CAP 合并慢性基础疾病 (包括 COPD) 和近期接受 GC 治疗的概率高, 存在相对性肾上腺皮质功能不全的可能性相应增大。2005 年 Confalonieri 等^[9]在重症 CAP 患者应用氢化可的松 200mg 静脉推注, 随后每天 240mg, 以 $10\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速率持续静脉滴注, 疗程 7d。结果 GC 组 30d 病死率为 0%, 安慰剂组 30% ($P=0.009$); 次要终点目标亦显示治疗组 C 反应蛋白 (CRP) 下降、肺和肺外器官功能改善、入住 ICU 天数和总住院天数等优于安慰剂组。但是该研究因病例数太少 (合计 46 例)、对照组病死率太高而遭质疑。

Snijders 等^[14]的一项随机、双盲临床试验纳入 213 例 CAP 患者, 随机入 GC 治疗组 (泼尼松龙每天 $40\text{mg} \times 7\text{d}$) 及对照组, 其中 25.4% (54/213) 患者英国胸科协会改良肺炎评分 (CURB-65) 的分值 > 2 , 43.7% (93/213) 患者肺炎严重指数 (PSI) 分级为 IV / V。主要终点评价指标: 治疗 7d 的生存天数、病情稳定的时间、30d 的致死率、CRP; 次要终点指标: 治疗 30d 的生存天数、病情稳定的时间、30d 的致死率、CRP。结果治疗组在治疗 7d 临床治愈率 80.8% (84/104), 对照组 85.3% (93/109), $P=0.38$; 30d 的临床治愈率治疗组 66.3% (69/104), 对照组 77.1% (84/109), $P=0.08$ 。但是 GC 治疗组退热快, 血清 CRP 下降快, 对重症亚组分析, GC 治疗组并未获益。而且, 72h 后治疗失败 GC 治疗组 20 例 (19.2%), 对照组 10 例 (6.4%), $P=0.04$ 。结论是 2 组临床疗效相似, 在对照组有好的临床治愈趋势, 但亚组分析 (重症 CAP) 无临床获益, 因此不推荐 GC 治疗作为 CAP 的常规治疗。此项研究的欠缺是未对患者的肾上腺皮质功能作评估, 且用临床痊愈作为最终结果有一定局限性。

Salluh 等^[15]通过 Medline、the Cochrane Database 以及 Cinahl, 搜索从 1966 年到 2007 年 11 月发表

的关于 CAP 应用 GC 治疗的英文文章, 挑选经同行评审的临床试验及队列研究, 且为重症 CAP 的文章, 2 位研究者独立进行评估, 异议通过协商解决。共筛选出 109 篇文章, 只有 4 篇符合成人 CAP 应用 GC 纳入标准, 为临床试验及队列研究, 其中 3 篇前瞻性研究, 1 篇回顾性研究。这 4 个临床研究中有 2 个研究提示 GC 治疗可降低重症 CAP 死亡率。Confalonieri 等^[9]的研究为 46 例多中心随机对照研究, 显示 7d 连续注射氢化可的松 240mg 降低重症 CAP 住院死亡率 (对照组 30%, 治疗组 0%, $P=0.009$), 而 Garcia-Vidal 等^[16]的研究为 308 例单中心的回顾性队列研究, 通过多因素分析, 表明 GC 治疗组有低的死亡风险比 (0.287, 95%CI: 0.113 ~ 0.732)。另外 2 篇阴性结果的文献是 Mikami 等^[17]对 31 例患者的小样本随机对照开放的临床研究, 甲泼尼松龙每天 45mg, 平均治疗天数为 11.4d, 观察到 GC 每天 $40\text{mg} \times 3\text{d}$, 未见死亡率下降。对重症 CAP 采用抗菌治疗前 30min 用单剂的氢化可的松同样未观察到生存率的改善。

需要注意的是, 在这 4 篇研究中仅 Mikami 等^[17]评估了肾上腺功能, 23 例 (23/31) 总的可的松水平处于基础值, 在 ACTH 刺激后测出 43% 有 CIRCI, 余 3 篇文章均未系统提到 CIRCI。而对于急性肺损伤和脓毒性休克也仅有 Confalonieri 等^[9]的研究提及。至于应用 GC 的不良反应如增加院内感染的危险、肌萎缩以及高血糖均未研究, 然而 Confalonieri 等^[9]前瞻性研究所有患者的住院天数, 未发现 2 组有差异。另外, 对于重症肺炎的定义, 采用的标准不同, 因而选择的患者有偏差。

用 ATS 采用的 GRADE 系统^[18]去评价这 4 个临床试验, 可以得出, GC 在重症 CAP 的治疗为弱推荐。由于目前尚缺少大宗病例的临床对照试验证据支持, 欧美肺炎指南不主张应用 GC, 特别是医院获得性肺炎 (hospital acquired pneumonia, HAP), 认为没有任何裨益, 除非出现血流动力学不稳定^[18-19]。但日本肺炎指南推荐在选择性病

例使用 GC, 其指征是肺炎并发呼吸或循环衰竭、 $\text{PaO}_2 \leq 60\text{mmHg}$ 和病毒性肺炎^[20]。

呼吸道合胞病毒(RSV)肺炎应用 GC 被广泛接受, 乃源于免疫病理反应在其发病机制中占有十分重要的地位。在 SARS 冠状病毒肺炎、高致病性 H_5N_1 和甲型 H_1N_1 流感病毒肺炎 GC 曾被较多使用, 特别是在我国, 但是存在严重争议^[13, 21-22]。由于缺少有效的抗病毒药物可以联合, 一般不推荐早期和不加区分地应用 GC。另一方面, 正是由于缺少有效抗病毒药物, GC 的抗炎和其他有益作用被临床广泛用于治疗病毒性肺炎。

目前 GC 治疗获益证据最充分的便是伊氏肺孢子菌肺炎(pneumocystis jiroveci pneumonia, PJP), 或者简称肺孢子菌肺炎(pneumocystis pneumonia, PCP)。PCP 6 个随机对照研究的 Meta 分析表明, 与对照组比较, GC 治疗组 1 个月末病死率 $\text{OR}=0.54(95\%\text{CI}:0.38 \sim 0.79)$, 3 个月末病死率 $\text{OR}=0.67(95\%\text{CI}:0.49 \sim 0.93)$, 均有显著性差异。认为是 GC 抑制炎症, 减轻肺损伤。指征是呼吸空气时 $\text{PaO}_2 < 70\text{mmHg}$ 或肺泡气-动脉血氧分压差(PA-aDO_2) $> 35\text{mmHg}$ 。推荐用法是 GC 先于 SMZ-TMP 治疗前 30min 开始, 泼尼松 $40\text{mg} \times 5\text{d}$, bid, 随后 $40\text{mg} \times 5\text{d}$, qd, 继则 $20\text{mg} \times 11\text{d}$, qd, 共计 21d^[23]。已有研究和经验均来自 AIDS 并发 PCP 的患者, 对其他免疫抑制患者的 PCP 是否同样有效尚不清楚。

GC 用于重症肺炎的辅助治疗在理论上是有充分依据的, 但实践中存在诸多分歧和争议。这既反映了病原体致病性和宿主炎症免疫反应以及病理生理变化的复杂性, 也透视出临床研究水平不高, 特别是方法学上的欠缺与问题。

4 展望

在更特异、更高效的抗炎药物问世之前, GC 必然是重症肺炎辅助治疗的可能选择; 即使出现新的抗炎药物, 只要它不能全面取代 GC, 在临床上 GC 依然占有重要地位。GC 在重症肺炎综合治

疗中抗炎的重要性日趋明确, 而目前关于重症肺炎应用 GC 辅助治疗的研究是不充分的, 结果是混乱的。需要从以下几个几方面进一步研究。

4.1 GC 抗炎作用的机制

GC 对淋巴细胞和嗜酸性粒细胞介导的炎症反应具有抑制与调节作用比较明确, 而对中性粒细胞介导的炎症有无作用和作用强度如何, 迄今并不清楚。有人认为 GC 对中性粒细胞介导的炎症没有作用, 但在 PCP 患者有主张将支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞 $> 10\%$ 作为应用的指征之一。大多数胞外菌如肺炎链球菌、克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌等所致炎症都是中性粒细胞介导的, 在这些感染使用 GC 取得的疗效应如何解释, 这一基本问题不阐明, 其他进一步研究似乎变得没有意义。

4.2 探寻 GC 治疗的临床和实验室指征

有人试想从过剧炎症反应和 CIRCI 两个方面探寻 GC 治疗的临床和实验室指征。认为在危重症患者 CIRCI 的诊断参考指标包括低血糖、低血钠、高血钾、中性白细胞减少症、嗜酸性白细胞增加症、甲状腺功能低下、高泌乳激素血症等^[24]。重症肺炎能否应用这些指标需要研究, 能否找到较为特异性的指标更值得期待。

4.3 GC 的剂量和疗程

存在或潜在肾上腺皮质功能不全的肺部感染患者, 应用小剂量 GC 治疗能够获益。我们体会到, 小剂量 GC 对改善血流动力学有效, 但改善氧合需要稍高剂量(甲泼尼松每天 $120 \sim 360\text{mg}$)。2003 年 SARS 流行期间大剂量 GC 应用所致严重并发症的教训应当吸取。临床不同情况和不同目标如何选择 GC 的剂量和疗程, 需要更多设计严格的随机对照研究。

【参考文献】

- [1] Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2002 [J]. Natl Vital State Rep, 2005, 53: 1-89.

- [2] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society and America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults [J] . Clin Infect Dis, 2007, 44:S27-S72.
- [3] Niederman MS. Recent advances in community-acquired pneumonia: inpatient and outpatient [J] . Chest, 2007, 131:1205-1215.
- [4] Mathers CD, Bernard C, Iburg KM, et al. Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No. 54 [R] . Geneva: WHO, 2003.
- [5] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis [J] . N Engl J Med, 2001, 344:699-709.
- [6] Marshall JC. Such stuff as dreams are made on: mediator-directed therapy in sepsis [J] . Nat Rev Drug Discov, 2003, 2:391-405.
- [7] Torres A, Ewig S, Mandell L, et al. Respiratory infections [M] . London: Hodder Arnold, 2006:157-164.
- [8] Cosio BG, Torrego A, Adcock IM. Molecular mechanisms of glucocorticoids [J] . Arch Bronconeumol, 2005, 41:34-41.
- [9] 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, 171:242-248.
- [10] Oppert M, Schindler R, Husung C, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock [J] . Crit Care Med, 2005, 33:2457-2464.
- [11] Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine [J] . Crit Care Med, 2008, 36:1937-1949.
- [12] Salluh JJ, Verdeal JC, Mello GW, et al. Cortisol levels in patients with severe community-acquired pneumonia [J] . Intensive Care Med, 2006, 32:595-598.
- [13] Christ-Crain M, Stolz D, Jutla S, et al. Free and total cortisol levels as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia [J] . Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176:913-920.
- [14] Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS, et al. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial [J] . Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181:975-982.
- [15] Salluh JJ, Póvoa P, Soares M, et al. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: a systematic review [J] . Critical Care, 2008, 12:R76 (doi:10.1186/cc6922).
- [16] Garcia-Vidal C, Calbo E, Pascual V, et al. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia [J] . Eur Respir J, 2007, 30:951-956.
- [17] Mikami K, Suzuki M, Kitagawa H, et al. Efficacy of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization [J] . Lung, 2007, 185:249-255.
- [18] Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations [J] . Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174:605-614.
- [19] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections [J] . Eur Respir J, 2005, 26:1138-1180.
- [20] Kohnos, Matsushima T, Saito A, et al. The Japanese respiratory society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults [J] . Respir, 2006, 11:S79-S133.
- [21] Kit-Ying SL, Chun-Wing LA, Yin-Chun YL. SARS Treatment [EB/OL] . www.sarsreference.com/sarsref/treat.htm.
- [22] Brun-Buisson C, Jean-Christophe MR, Mercat A, et al. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome [J] . Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183:1200-1206.
- [23] Briel M, Boscacci R, Furrer H, et al. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials [J] . BMC Infect Dis, 2005, 5:101-103.
- [24] Mesotten D, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The altered adrenal axis and treatment with glucocorticoids during critical illness [J] . Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008, 4:496-505.

2011年版中国期刊引证报告（扩刊版）

《临床药物治疗杂志》影响因子0.831