

氢化可的松琥珀酸钠不同给药方式对重症脓毒性休克患者的影响

陈科,李云,苏红

(四川省内江市第一人民医院重症医学科 641000)

[摘要] **目的** 研究氢化可的松琥珀酸钠静脉滴注和持续静脉微量泵入对重症脓毒性休克患者生命体征、休克持续时间、血糖及病死率的影响。**方法** 选择 2014 年 6 月至 2016 年 9 月在该院重症医学科接受治疗的脓毒性休克患者 90 例。用随机数表法分为对照组和观察组,每组各 45 例,对照组给予氢化可的松琥珀酸钠 200 mg/d 缓慢静脉滴注 2 h,观察组持续静脉微量泵入氢化可的松琥珀酸钠 8.33 mg/h,两组连续治疗 5 d。比较两组患者的血糖指标、血流动力学和预后。**结果** 观察组患者的高血糖时间窗、最大血糖波动幅度、平均血糖水平、血糖波动系数水平等血糖指标低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前、治疗后 6 h、治疗后 24 h 和治疗后 5 d 的心率、中心静脉压和平均动脉压等血流动力学指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者的休克持续时间、ICU 住院时间、总住院时间和 28 d 病死率低于对照组,但两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 持续静脉微量泵入氢化可的松琥珀酸钠可以稳定脓毒性休克患者的血糖波动幅度,但是血流动力学指标和预后无明显改善。

[关键词] 氢化可的松;休克;脓毒性;糖皮质激素类;氢化可的松琥珀酸钠;静脉滴注;持续静脉微量泵入

[中图分类号] **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)24-3354-02

Effects of different administration modes of hydrocortisone sodium succinate on patients with severe sepsis secondary shock

Chen Ke, Li Yun, Su Hong

(Department of Intensive Care Medicine, Neijiang Municipal First People's Hospital, Neijiang, Sichuan 641000, China)

[Abstract] **Objective** To study the influence of hydrocortisone sodium succinate by intravenous infusion or continuous intravenous micro pumping on the vital signs, shock duration, blood glucose and mortality in the patients with severe sepsis secondary shock. **Methods** Ninety patients with septic shock treated in our hospital from June 2014 to September 2016 were selected and divided into the control group and observation group by using the random number table method, 45 cases in each group. The control group was given hydrocortisone sodium succinate 200mg/d by slow intravenous drip for 2h, while the observation group was given hydrocortisone sodium succinate 8.33mg/h by continuous intravenous micro pumping. The two groups were treated for continuous 5 d. The blood glucose, hemodynamics and prognosis were compared between the two groups. **Results** In the observation group, the blood glucose indicators such as the time window of high blood glucose, LAGE, MBG and CV levels were lower than those in the control group, the difference had statistical significance ($P < 0.05$). The hemodynamic indicators such as HR, CVP and MAP between the two groups before treatment and at 6, 24 h and 5 d after treatment had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). The shock duration, ICU stay length, total hospital stay and 28 d mortality in the observation group were lower than those in the control group, but the difference between the two groups had no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** Continuous intravenous micro pumping of hydrocortisone sodium succinate can stabilize blood glucose fluctuation range in the patients with septic shock, but the hemodynamic indexes and prognosis have no obvious improvement.

[Key words] hydrocortisone; shock; septic; glucocorticoids; hydrocortisone sodium succinate; intravenous infusion; intravenous micro pump

脓毒性休克是重症脓毒症的类型之一,病情凶险,病死率较高,即使给予患者抗菌药物、清洗感染灶、血流动力学支持等治疗,其病死率仍然居高不下^[1]。脓毒性休克患者主要表现为急性循环衰竭,病情的发生和发展与免疫功能紊乱关系密切。糖皮质激素属于类固醇激素,药理剂量的糖皮质激素具有抗炎、抗病毒、免疫抑制和抗休克等作用,是脓毒性休克患者治疗的主要方法之一^[2]。如果成人脓毒性休克患者给予血管升压药和液体复苏后仍不能稳定血流动力学,则建议静脉应用小剂量糖皮质激素,但具体应用剂量及方法仍存在争议^[3-4]。本文研究氢化可的松琥珀酸钠静脉滴注和持续静脉微量泵入对重症脓毒症继发休克患者生命体征、休克持续时间及病死率的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 6 月至 2016 年 9 月在本院重症医学科接受治疗的脓毒性休克患者 90 例。纳入标准:(1)患者均符合 2012 年《国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》中的诊断标准;(2)经液体复苏后仍存在收缩压小于 90 mm Hg 或较基础值下降超过 40 mm Hg 或平均动脉压(MAP)≤65 mm Hg,需持续静脉泵入去甲肾上腺素;(3)患者伴有组织低灌注表现;(4)患者家属知情同意。排除标准:妊娠期妇女;恶性肿瘤患者;自身免疫性疾病患者;近期使用过糖皮质激素的患者;糖尿病患者。本研究经医院伦理委员会批准。90 例脓毒性休克患者用随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 45 例,两组患者在年龄、性别等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见

表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$,分)	MAP ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)
对照组	45	25/20	56.28±15.72	21.52±3.29	53.16±3.24
观察组	45	24/21	56.13±15.26	21.71±3.22	53.09±3.31
χ^2/t		0.045	0.046	0.277	0.101
<i>P</i>		0.832	0.964	0.783	0.920

APACHE II：急性生理和慢性健康状况评分系统 II

1.2 治疗方法 两组患者均给予积极的液体复苏、抗感染、去甲肾上腺素保证器官组织灌注、肺保护性通气、强化胰岛素治疗等常规治疗。对照组患者给予氢化可的松琥珀酸钠 200 mg/d，静脉滴注 2 h，连续 5 d；观察组患者给予持续静脉微量泵入氢化可的松琥珀酸钠 8.33 mg/h，连续 5 d。

1.3 观察指标 (1)使用动态血糖监测仪测定患者的平均血糖水平(mean blood glucose, MBG)、最大血糖波动幅度(largest amplitude of glycemic excursion, LAGE)、血糖波动系数(glucose variability, GV)，统计高血糖时间窗(血糖大于或等于 10.0 mmol/L 持续时间占 24 h 的比例)。(2)使用心电监护仪监测患者治疗前及治疗 6、24 h 和 5 d 时的心率(heart rate, HR)、MAP、中心静脉压(central venous pressure, CVP)等指标。(3)记录两组患者休克持续时间、ICU 住院时间及总住院时间，统计 28 d 病死率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 进行统计学分析，计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，组内比较采用配对 *t* 检验，组间比较采用独立样本 *t* 检验，计数资料用率表示，用 χ^2 检验，以 *P*＜0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的血糖指标比较 观察组患者的高血糖时间窗、LAGE、MBG、CV 水平等血糖指标低于对照组，差异有统计学意义(*P*＜0.05)，见表 2。

表 2 两组患者的血糖指标比较(*n*＝45, $\bar{x}\pm s$)

组别	高血糖时间窗 (%)	LAGE (mmol/L)	MBG (mmol/L)	GV (mmol/L)
对照组	50.42±15.84	22.80±11.75	10.04±3.91	3.27±1.41
观察组	42.75±11.36	17.14±9.03	8.65±2.08	2.53±1.07
<i>t</i>	2.640	2.562	2.651	2.805
<i>P</i>	0.010	0.012	0.010	0.006

表 3 两组患者的血流动力学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	HR (次/分钟)	CVP (mm Hg)	MAP (mm Hg)
对照组	治疗前	117.42±14.38	8.21±2.03	53.96±3.71
	治疗后 6 h	95.14±9.17	9.04±2.31	68.62±5.03
	治疗后 24 h	93.21±8.96	11.15±2.96	69.61±5.14
	治疗后 5 d	80.74±7.09	10.37±2.71	69.89±4.93
观察组	治疗前	116.93±14.62	8.53±1.97	54.17±3.69
	治疗后 6 h	94.61±9.03	9.16±2.38	67.94±5.11
	治疗后 24 h	92.51±8.65	11.38±3.02	68.85±5.17
	治疗后 5 d	78.62±7.41	10.25±2.67	70.61±5.06

2.2 两组患者的血流动力学指标比较 两组患者治疗前、治疗后 6 h、治疗后 24 h 和治疗后 5 d 的 HR、CVP 和 MAP 等血流动力学指标比较，差异无统计学意义(*P*＞0.05)，见表 3。

2.3 两组患者的预后指标比较 观察组患者的休克持续时间、ICU 住院时间、总住院时间和 28 d 病死率低于对照组，但两组比较差异无统计学意义(*P*＞0.05)，见表 4。

表 4 两组患者的预后指标比较(*n*＝45)

组别	休克持续时间 ($\bar{x}\pm s$,d)	ICU 住院时 间($\bar{x}\pm s$,d)	总住院时间 ($\bar{x}\pm s$,d)	28 d 病死率 [<i>n</i> (%)]
对照组	3.57±1.09	10.03±3.41	20.41±8.36	5(11.11)
观察组	3.44±1.03	8.94±3.26	18.96±7.92	4(8.89)
χ^2/t	0.582	1.550	0.845	0.123
<i>P</i>	0.562	0.125	0.401	0.725

3 讨 论

重度脓毒血症主要是以全身性感染导致器官功能损伤为特征的复杂临床综合征，脓毒性休克是脓毒症的严重表现，液体复苏是其重要的血流动力学支持手段。对脓毒性休克成人患者而言，如果充分的液体复苏和血管升压药物治疗可以恢复血流动力学稳定，则不建议采用静脉注射氢化可的松^[5]。脓毒性休克可导致促肾上腺皮质激素水平升高，但肾上腺可能无法产生足够的皮质醇以满足增加的应激需要。所以，脓毒性休克时补充糖皮质激素被认为可弥补内源性皮质醇的相对不足，而通过白细胞、细胞因子及一氧化氮的产生来改善免疫功能及炎症反应^[6]。氢化可的松琥珀酸钠是肾上腺皮质激素类药，具有抗炎、抗过敏和抑制免疫等多种药理作用^[7-8]。

本次研究结果显示，观察组患者的高血糖时间窗、LAGE、MBG、CV 水平等血糖指标低于对照组(*P*＜0.05)。血糖波动幅度对脓毒性休克患者的预后影响较大，会引发低血糖，增加氧化应激反应，加重线粒体损伤并激活凝血系统，增加单核细胞对内皮细胞的黏附，导致内皮细胞损伤和凋亡^[9]。血糖时间窗可以反映血糖波动性和稳定性，持续微量泵入氢化可的松琥珀酸钠较单次缓慢静脉输入更能稳定患者血糖波动幅度，维护机体代谢平衡。Weber-Carstens 等^[10]研究结果显示，脓毒性休克患者持续输入小剂量糖皮质激素，与分次静脉注射相比，能够稳定血糖，降低高钠血症的发生率，减少高血糖波动幅度造成的感染后炎症反应。两组患者治疗前、治疗后 6 h、治疗后 24 h 和治疗后 5 d 的血流动力学指标，休克持续时间、ICU 住院时间、总住院时间和 28 d 病死率相近。小剂量糖皮质激素可以减轻脓毒性休克患者的炎症反应、促进循环稳定，增加血管对缩血管药物的敏感性，抑制扩血管物质生成^[11-12]。糖皮质激素还能通过维持内皮细胞完整性，改善毛细血管通透性和心肌的正性肌力作用以改善循环，使患者能够尽早停用血管活性药物、逆转休克。糖皮质激素主要通过增强血管平滑肌儿茶酚胺受体对内、外源性血管活性物质的敏感性，改善机体的血管麻痹状态，从而逆转休克。微量注射泵给药能使外源性补充的皮质醇浓度更加稳定，但在生理状态下，皮质醇呈“脉冲式”释放，早晨水平最高，凌晨水平最低。脓毒性休克患者的机体通过神经体液调节激活下丘脑-垂体-肾上腺轴，促进肾上腺皮质分泌皮质醇，以上应激反应可以抑制过度的炎症反应，维持器官和机体细胞内环境的稳定^[13]。但是持续静脉泵入外源性糖皮质激素，作用于垂体的糖皮质激素受体(下转第 3369 页)

清中白细胞介素-6 及 12 的检测价值研究[J]. 山西医药杂志, 2012, 41(6): 562-563.

[2] 谢艺红, 杨进业, 谭毅, 等. 病毒性脑炎临床特征分析及临床诊断质量评价[J]. 疾病监测, 2012, 27(4): 256-262.

[3] Schroeter ML, Mueller K, Arelin K, et al. Serum neuron-specific enolase is related to cerebellar connectivity-A resting-state fM-RI pilot study[J]. J Neurotrauma, 2014, 21(5): 896-899.

[4] 陈福生, 阮少川, 廖纪华. 病毒性脑炎患者血清 NSE, TNF α 及 IL-6 水平的变化及其临床意义[J]. 广东医学, 2005, 26(4): 531-532.

[5] 陈红燕, 张秋业, 舒志荣, 等. 病毒性脑炎患儿脑脊液可溶性肿瘤坏死因子受体 1 的变化及临床意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(12): 901-902, 907.

[6] 吴鸣, 金松华, 沈定, 等. 儿童病毒性脑炎脑脊液肿瘤坏死因子和神经元特异性烯醇化酶的变化[J]. 实用中西医结合临床, 2007, 7(1): 4-5.

[7] 吴鸣, 张佩华, 金松华, 等. 病毒性脑炎患儿脑脊液 IL-2、TNF- α 、NSE 变化的临床研究[J]. 浙江实用医学, 2008, 13(1): 7-8.

[8] 张佩华, 吴鸣, 章爱莲. 病毒性脑炎患儿脑脊液中 IL-2、TNF- α 和 NSE 的变化及临床意义[J]. 全科医学临床与教育, 2009, 7(6): 587-588, 591.

[9] 朱国民, 陈枫. 病毒性脑炎患儿脑脊液 NSE 与 TNF- α 的动态变化及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(23): 3695-3696.

[10] 喻长法, 解晶, 楼丽霞. 病毒性脑炎患儿脑脊液 IL-6、NSE 及 TNF- α 的联合检测与临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(9): 1762-1763, 1751.

[11] 丁勇, 何宏蕴. 病毒性脑膜脑炎患儿脑脊液细胞学和细胞因子检测的意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(22): 1772-1773.

[12] 沈栋林, 戴园园, 陈娇, 等. 病毒性脑炎患儿脑脊液基质金属蛋白酶-9、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 变化的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(22): 1721-1723.

[13] 李经猷, 张杜燕, 李洁敏. 病毒性脑炎患儿血清神经元特异性烯醇化酶检测的临床意义[J]. 中国实用医药, 2016, 11(2): 34-35.

[14] 胡莹莹, 班存芳, 王丽, 等. 脑脊液肿瘤坏死因子- α 和神经元特异性烯醇化酶检测对病毒性脑炎患儿病情及预后的评估作用[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(17): 113-115.

[15] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 759-763.

[16] 蒋宏, 万朝敏. 病毒性脑炎的研究进展[J]. 国外医学(儿科学分册), 2003, 30(2): 86-88.

[17] 卢展宏, 石显婷. 医用三氧治疗急性病毒性脑炎的临床观察[J]. 现代医院, 2010, 10(5): 71-72.

(收稿日期: 2017-02-03 修回日期: 2017-03-15)

(上接第 3355 页)

可能会引起下丘脑-垂体-肾上腺轴持续负反馈抑制, 影响脓毒性休克患者的预后。

综上所述, 与静脉滴注相比, 持续静脉微量泵入氢化可的松琥珀酸钠可以稳定脓毒性休克患者的血糖波动幅度, 但是血流动力学指标和预后无明显改善。

参考文献

[1] 戴喜明, 高青豹, 胡清甫. 醒脑静注射液联合床旁高流量持续血液净化治疗脓毒性休克 48 例临床分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(14): 1978-1980.

[2] 梁欢, 王军, 苗常青, 等. 氢化可的松琥珀酸钠治疗脓毒性休克的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(2): 88-90.

[3] 李晨, 徐军, 袁莹, 等. 氢化可的松琥珀酸钠对感染性休克时血清肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-10 的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(7): 513-515.

[4] Park HY, Suh GY, Song JU, et al. Early initiation of low-dose corticosteroid therapy in the management of septic shock; a retrospective observational study [J]. Critical Care, 2012, 16(1): R3.

[5] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Septic Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165-228.

[6] 赖军华, 刘欢, 王承辉, 等. 激素联合胰岛素应用在脓毒症休克治疗中作用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(8): 806-808.

[7] 韩松勇, 马茂森, 张艳雪. 注射用氢化可的松琥珀酸钠的临床应用[J]. 天津医药, 2013, 41(8): 841-842.

[8] Wang C, Sun J, Zheng J, et al. Low-dose hydrocortisone therapy attenuates septic shock in adult patients but does not reduce 28-day mortality: a meta-analysis of randomized controlled trial [J]. Anesth Analg, 2014, 118(2): 346-357.

[9] 王爱民, 熊晓琴, 叶洪江, 等. 危重症患者早期动态血糖时间窗对患者疾病转归的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(1): 41-44.

[10] Weber-Carstens S, Deja M, Bercker S, et al. Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycemic control in septic shock patients[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(4): 730-733.

[11] 董雄军, 徐忠诚. 氢化可的松琥珀酸钠对感染性休克时血清感染标志物水平的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(29): 3246-3248.

[12] Annane D. Gorticosteroids for severe sepsis; an evidence-based guide for physicians [J]. Ann Intensive Care, 2011, 1(1): 7.

[13] 顾益萍, 唐和锋. 小剂量糖皮质激素在脓毒症血症患者治疗中的应用[J]. 中国基层医药, 2014, 21(7): 1050-1051.

(收稿日期: 2017-01-14 修回日期: 2017-03-24)