

小剂量氢化可的松联合参附注射液治疗感染性休克的临床疗效

杨斌 牛京京 张慧峰 史源 杨建旭 秦秉玉 邵换璋

河南省人民医院急危重症医学部, 河南郑州 450003

通信作者: 邵换璋, Email: 121411920@qq.com

【摘要】 目的 观察小剂量氢化可的松联合参附注射液对感染性休克患者临床疗效及预后的影响。**方法** 选择河南省人民医院 2016 年 9 月至 2018 年 11 月收治的 64 例感染性休克患者, 根据治疗方案的不同分为试验组和对照组, 每组 32 例。两组均给予西医常规治疗; 试验组在常规治疗基础上静脉滴注(静滴)小剂量氢化可的松(50 mg, 每 6 h 1 次)联合参附注射液(首次 60 mL, 后将 60 mL 以 20 mL/h 速度持续泵入); 对照组仅静滴小剂量氢化可的松。观察两组患者治疗前和治疗 3、7 d 血浆降钙素原(PCT)以及内生肌酐清除率(CCr)水平的变化; 并比较两组 28 d 病死率。**结果** 治疗前两组患者 PCT 和 CCr 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 治疗 3、7 d 两组 PCT 水平均较治疗前明显下降($\mu\text{g/L}$: 对照组为 11.97 ± 3.16 、 9.01 ± 2.99 比 17.67 ± 2.21 , 试验组为 9.88 ± 2.25 、 6.11 ± 2.34 比 16.91 ± 2.58 , 均 $P < 0.05$), CCr 均较治疗前显著升高(mL/s : 对照组为 1.01 ± 0.16 、 1.22 ± 0.25 比 0.54 ± 0.09 ; 试验组为 1.34 ± 0.19 、 1.48 ± 0.24 比 0.50 ± 0.10 , 均 $P < 0.05$); 且试验组治疗后上述指标的变化较对照组更显著[PCT($\mu\text{g/L}$): 3 d 为 9.88 ± 2.25 比 11.97 ± 3.16 , 7 d 为 6.11 ± 2.34 比 9.01 ± 2.99 ; CCr(mL/s): 3 d 为 1.34 ± 0.19 比 1.01 ± 0.16 , 7 d 为 1.48 ± 0.24 比 1.22 ± 0.25 , 均 $P < 0.05$]。试验组患者 28 d 病死率低于对照组[46.88% (15/32) 比 56.25% (18/32)], 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 小剂量氢化可的松联合参附注射液能更有效地降低 PCT 水平, 升高 CCr, 对改善感染性休克患者预后有一定价值。

【关键词】 氢化可的松; 参附注射液; 感染性休克

基金项目: 河南省医学科技攻关计划(201702228)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.01.013

Clinical efficacy of low dose hydrocortisone combined with Shenfu injection in treatment of patients with septic shock Yang Bin, Niu Jingjing, Zhang Huifeng, Shi Yuan, Yang Jianxu, Qin Bingyu, Shao Huanzhang

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan, China

Corresponding author: Shao Huanzhang, Email: 121411920@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of low dose hydrocortisone combined with Shenfu injection on clinical efficacy and prognosis of patients with septic shock. **Methods** The 64 patients with septic shock admitted to Henan Provincial People's Hospital from September 2016 to November 2018 were selected as research objects and they were divided into an experimental group and a control group according to difference in treatment schemes, with 32 cases in each group. Both groups were given conventional Western medicine treatment. On the basis of conventional treatment, experimental group was given low dose hydrocortisone by intravenous drip (50 mg, once every 6 hours) combined with Shenfu injection (60 mL for the first time, then 60 mL continuously pumped at a speed of 20 mL/h); the control group was only given low dose hydrocortisone by intravenous drip. The level changes of plasma procalcitonin (PCT) and endogenous creatinine clearance rate (CCr) were observed before treatment and 3 and 7 days after treatment, and the 28-day mortality was compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in levels of PCT and CCr between the two groups before treatment (both $P > 0.05$). The PCT levels in two groups were significantly lower on 3 and 7 days after treatment than those before treatment ($\mu\text{g/L}$: 11.97 ± 3.16 , 9.01 ± 2.99 vs. 17.67 ± 2.21 in control group, 9.88 ± 2.25 , 6.11 ± 2.34 vs. 16.91 ± 2.58 in experimental group, all $P < 0.05$), the levels of CCr were significantly higher than that before treatment (mL/s : 1.01 ± 0.16 , 1.22 ± 0.25 vs. 0.54 ± 0.09 in control group; 1.34 ± 0.19 , 1.48 ± 0.24 vs. 0.50 ± 0.10 in experimental group, all $P < 0.05$), and the changes of the above indexes in experimental group were more significant than those in control group [PCT ($\mu\text{g/L}$): 9.88 ± 2.25 vs. 11.97 ± 3.16 on day 3, 6.11 ± 2.34 vs. 9.01 ± 2.99 on day 7; CCr (mL/s): 1.34 ± 0.19 vs. 1.01 ± 0.16 on day 3 and 1.48 ± 0.24 vs. 1.22 ± 0.25 on day 7, all $P < 0.05$]. The 28-day mortality of experimental group was lower than that of control group [46.88% (15/32) vs. 56.25% (18/32)], but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Low-dose hydrocortisone combined with Shenfu injection can more effectively reduce the level of PCT and increase the level of CCr, having certain value in improving the prognosis of patients with septic shock.

【Key words】 Hydrocortisone; Shenfu injection; Septic shock

Fund program: Henan Provincial Medical Science and Technology Research Plan (201702228)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.01.013

感染性休克又称脓毒性休克, 是临床常见的一种急危重症, 是由微生物及其产物引起的全身炎症反应综合征(SIRS)伴休克, 其病死率高于 50%^[1]。

临床上感染性休克常见的治疗方式是使用儿茶酚胺类血管活性药物, 如去甲肾上腺素、多巴胺。但对某些患者来说疗效较差, 低血压症状难以纠正; 并

且大剂量使用去甲肾上腺素和多巴胺会诱发心血管疾病。应用小剂量氢化可的松能缩短血管活性药物的使用时间、减少使用剂量,改善组织氧供情况,有利于逆转患者的休克状态^[2-4]。但激素能否应用于感染性休克尚有争议。中药参附注射液的主要成分为乌头类生物碱和人参皂苷,现代药理学研究表明,参附注射液可纠正神经内分泌免疫网络系统失衡,从而改善感染性休克患者的病情转归^[5-6]。本研究通过观察小剂量氢化可的松联合参附注射液治疗感染性休克的临床疗效,旨在为临床合理用药提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择河南省人民医院重症监护病房(ICU)2016 年 9 月至 2018 年 11 月收治的诊断为感染性休克的患者 64 例,其中男性 35 例,女性 29 例;年龄 22~89 岁,平均(59.8±12.1)岁;肺部感染 28 例,急性胰腺炎 10 例,心力衰竭(心衰)8 例,弥漫性腹膜炎 6 例,脑血管意外 6 例,重症胆管炎 4 例,肠道感染 2 例。

1.1.1 纳入标准:① 全身严重感染者;② 脉压差与基础血压相比下降 40 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa)者;③ 有器官组织灌注不良表现者;④ 低血压、补液无效者。

1.1.2 排除标准:① 肿瘤或合并自身免疫性疾病长期服用激素者;② 有肝、肾等重大器官疾病者;③ 妊娠期或哺乳期女性。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,通过医院伦理批准(审批号:20200910),对患者采取的治疗和检测得到过患者或其家属的知情同意。

1.2 研究分组:按治疗方案不同将患者分为对照组和试验组,每组 32 例。两组患者性别、年龄、发病原因等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表 1),说明两组资料均衡,有可比性。

表 1 不同治疗方法两组感染性休克患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)
		男性	女性	
对照组	32	16	16	57.6±8.9
试验组	32	19	13	61.2±9.3

组别	例数 (例)	发病原因(例)						
		肺部 感染	急性 胰腺炎	心力 衰竭	弥漫性 腹膜炎	脑血管 意外	重症 胆管炎	肠道 感染
对照组	32	15	4	4	4	3	1	1
试验组	32	13	6	4	2	3	3	1

注:对照组给予西医常规治疗和小剂量氢化可的松,试验组在对照组基础上联合给予参附注射液

1.3 治疗方法:对所有患者进行液体复苏,给予适量多巴胺、抗菌药物以及正性肌力药物等基础治疗。在此基础上,试验组静脉注射(静注)参附注射液,首次 60 mL,后将 60 mL 以 20 mL/h 速度持续泵入;同时静脉滴注(静滴)小剂量氢化可的松 50 mg,每 6 h 1 次,连用 7 d;对照组在基础治疗的同时仅静滴小剂量氢化可的松。

1.4 观察指标:于治疗前和治疗 3、7 d 取两组患者静脉血,采用免疫化学发光法测定患者血浆降钙素原(PCT)水平;采用全自动生化分析仪检测内生肌酐清除率(CCr)水平;并观察两组 28 d 病死率。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 17.0 统计软件分析数据,计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同治疗方法两组感染性休克患者治疗前后 PCT 和 CCr 的比较(表 2):治疗前两组患者 PCT 和 CCr 水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后两组 PCT 水平较治疗前明显下降,CCr 均较治疗前明显升高;且试验组上述指标的变化较对照组更显著(均 $P<0.05$)。

表 2 不同治疗方法两组感染性休克患者治疗前后 PCT 和 CCr 水平的变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (例)	PCT($\mu\text{g/L}$)		
		治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d
对照组	32	17.67±2.21	11.97±3.16 ^a	9.01±2.99 ^a
试验组	32	16.91±2.58	9.88±2.25 ^{ab}	6.11±2.34 ^{ab}

组别	例数 (例)	CCr(mL/s)		
		治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d
对照组	32	0.54±0.09	1.01±0.16 ^a	1.22±0.25 ^a
试验组	32	0.50±0.10	1.34±0.19 ^{ab}	1.48±0.24 ^{ab}

注:对照组给予西医常规治疗和小剂量氢化可的松,试验组在对照组基础上联合给予参附注射液;PCT 为降钙素原,CCr 为内生肌酐清除率;与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

2.2 不同治疗方法两组感染性休克患者 28 d 病死率的比较:试验组治疗后 28 d 病死率较对照组降低[46.88%(15/32)比 56.25%(18/32)],但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

感染性休克是出现急性循环功能衰竭的综合征,患者存在血流分布异常、动-静脉短路等病理性变化,循环中的内毒素与部分受体结合引发炎症基因的激活和表达,进而活化的炎症细胞启动一系列生化级联反应。感染性休克患者在感染影响下表现为发热、乳酸酸中毒,有效循环容量不足,组织器官

微循环灌注急剧下降,且病死率升高。氢化可的松属于肾上腺皮质激素类药物,有抗炎、抗过敏等作用,可显著提高促皮质激素试验无反应脓毒症患者的存活率,但其不良反应较多,长期大剂量使用会造成免疫功能低下或加重感染。因此几十年来,使用激素辅助治疗感染性休克一直存在争议^[7]。有研究表明,小剂量糖皮质激素治疗感染性休克的作用逐渐被大家所接受,对于早期逆转休克和预后有重要作用^[8-12]。感染性休克患者经小剂量氢化可的松治疗后血中促炎因子白细胞介素(IL-1、IL-6)和抗炎因子IL-10、IL-11水平均降低,免疫反应减轻,且不会诱导免疫耐受^[11,13]。参附注射液是由附子、人参提取物制成的中成药,可预防重症感染患者重要器官的损伤^[14],改善血流动力学,降低炎症因子水平^[15]。

本研究采用小剂量氢化可的松联合参附注射液治疗感染性休克患者,观察其临床疗效,采用PCT和CCr作为评价指标。PCT是一种当严重细菌、真菌、寄生虫感染及脓毒症和多器官功能衰竭(MOF)时在血浆中水平升高的蛋白质,反映了炎症反应的程度。PCT是甲状腺C细胞产生的降钙素前体,由116个氨基酸组成、相对分子质量为13 000的糖蛋白^[16]。在出现严重休克、SIRS和多器官功能障碍综合征(MODS)时,PCT常升高^[17]。CCr反映的是肾小球的滤过功能,常作为评价肾损伤的指标,并且检测方法简单,敏感性高。本研究结果显示,两组治疗后PCT水平均降低,CCr均升高,且试验组变化较对照组更显著;但两组28 d病死率比较差异无统计学意义。

本研究的结论是基于小样本病例得出的,目前的研究只是初步证实小剂量氢化可的松联合参附注射液治疗感染性休克的疗效,而且尚缺少对氢化可的松、参附注射液复合制剂分子水平的研究。具体用药时间、剂量及使用方法还需大规模高质量的随机对照研究进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lamichhane S, Manandhar N, Dhakal S, et al. Management and outcome of severe sepsis and septic shock patients [J]. J Nepal Health Res Coun, 2018, 16 (2): 165-171. DOI: 10.3126/jnhrc.v16i2.20304.
- [2] 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 (11): 2457-2464. DOI: 10.1097/01.ccm.0000186370.78639.23.
- [3] Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167 (4): 512-520. DOI: 10.1164/rccm.200205-446OC.
- [4] Zhao Y, Ding C. Effects of hydrocortisone on regulating inflammation, hemodynamic stability, and preventing shock in severe sepsis patients [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 3612-3619. DOI: 10.12659/MSM.906208.
- [5] 杨祖军, 徐文卫, 汪群智, 等. 参附注射液对心肺复苏后心功能不全患者血流动力学的影响 [J/CD]. 中华危重症医学杂志 (电子版), 2014, 7 (4): 37-39. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2014.04.017.
- [6] Yang ZJ, Xu WW, Wang QZ, et al. Effects of shenfu injection on hemodynamics in patients with cardiac insufficiency after cardiopulmonary resuscitation [J/CD]. Chin J Crit Care Med (Electronic Edition), 2014, 7 (4): 37-39. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2014.04.017.
- [7] 周海丰, 戈艳蕾, 李红艳, 等. 参附注射液联合低剂量氢化可的松对重度脓毒血症患者血浆HLA-DR和PCT水平的影响 [J]. 医学综述, 2016, 22 (7): 1382-1385. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.07.039.
- [8] Zhou HF, Ge YL, Li HY, et al. Effect of Shenfu Injection combined with low dose Hydrocortisone on HLA-DR and PCT in patients with severe sepsis [J]. Med Recapit, 2016, 22 (7): 1382-1385. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.07.039.
- [9] Russell JA. Management of sepsis [J]. N Engl J Med, 2006, 355 (16): 1699-1713. DOI: 10.1056/NEJMr043632.
- [10] Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock [J]. Ann Surg, 1976, 184 (3): 333-341. DOI: 10.1097/00000658-197609000-00011.
- [11] Boyer A, Chadda K, Salah A, et al. Glucocorticoid treatment in patients with septic shock: effects on vasopressor use and mortality [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2006, 44 (7): 309-318. DOI: 10.5414/cpp44309.
- [12] Rygård SL, Butler E, Granholm O, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. Intensive Care Med, 2018, 44 (7): 1003-1016. DOI: 10.1007/s00134-018-5197-6.
- [13] Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial [J]. CMAJ, 2010, 182 (18): 1971-1977. DOI: 10.1503/cmaj.090707.
- [14] 崔娜, 刘大为. 糖皮质激素在严重感染和感染性休克中的应用 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17 (4): 241-243. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2005.04.020.
- [15] Cui N, Liu DW. Application of glucocorticoids in severe infection and septic shock [J]. Chin Crit Care Med, 2005, 17 (4): 241-243. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2005.04.020.
- [16] 陈志, 杨春丽, 贺慧为, 等. 不同方法补充小剂量糖皮质激素对顽固性脓毒性休克患者影响的比较研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (6): 443-447. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.006.
- [17] Chen Z, Yang CL, He HW, et al. The impacts of low-dose corticosteroids infusion given in different manners on refractory septic shock patients [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (6): 443-447. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.006.
- [18] 肖青勉, 韩永燕, 王维展. 参附注射液在急危重症中的应用现状 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (1): 105-107. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.027.
- [19] Xiao QM, Han YY, Wang WZ. Application status of Shenfu Injection in acute and severe cases [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (1): 105-107. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.027.
- [20] 李茂琴, 潘翠改, 王晓猛, 等. 早期目标导向治疗基础上联合参附注射液对感染性休克患者器官功能及预后的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (2): 202-206. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.023.
- [21] Li MQ, Pan CG, Wang XM, et al. Effects of Shenfu Injection intervention based on early goal-directed therapy on organ function and prognosis in patients with septic shock [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (2): 202-206. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.023.
- [22] Kim SJ, Hwang SO, Kim YW, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on Sepsis-3 definition [J]. Am J Emerg Med, 2019, 37 (2): 272-276. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.05.047.
- [23] 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. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2012.02.030.
- [24] Kong LJ, Wang XH, Shang N, et al. A clinical research of low-dose glucocorticoid administration in patients with severe sepsis [J]. J Clin Emerg Call, 2012, 13 (2): 91-93. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2012.02.030.

(收稿日期: 2020-07-01)