

专家笔坛

糖皮质激素在急性呼吸窘迫综合征治疗和预防中的研究进展*

首都医科大学中日友好临床医学院 张若旻 詹庆元^{1*}, 北京 100069

关键词 糖皮质激素; 急性呼吸窘迫综合征; 甲泼尼龙

中图分类号 R563.8 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180501

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是呼吸系统常见的急危重症。近年来在 ARDS 的治疗上虽然有许多进展, 但病死率仍较高。糖皮质激素是 ARDS 的重要治疗手段之一, 其应用非常普遍, 但激素治疗 ARDS 尚有许多争议。目前研究认为, 激素在预防 ARDS 中不能使患者获益, 而在治疗早期和晚期的 ARDS 中尚存争议。这还需要一些患者同质性更高的临床研究进一步阐明。

ARDS 是发生于感染、休克、创伤等疾病过程中, 以肺容积减少、肺顺应性降低、严重的通气血流比失调为病理生理特征, 以进行性低氧血症、呼吸窘迫为主要临床表现的综合征^[1,2]。近年来, ARDS 的治疗手段和理念虽然取得了一定进展, 但 ARDS 病死率仍居高不下, 总体病死率在 30% ~ 50% 之间^[3,4], 依然是常见且棘手的急危重症。

在 ARDS 的众多药物治疗中, 糖皮质激素 (以下简称“激素”) 因其具有显著地抑制炎症反应、免疫调控和抗肺纤维化的功能^[5,6], 一直备受研究人员的关注。近年来, 许多临床研究聚焦于激素对于 ARDS 的预防和治疗。一些研究得出了令人鼓舞的结果, 而一些研究却相反。因此在应用激素的过程中权衡利弊非常重要, 本文就激素在 ARDS 中应用的有关研究做一综述。

糖皮质激素在预防 ARDS 中的研究

免疫介导的损伤导致肺泡-毛细血管屏障的破坏, 继而中性粒细胞、巨噬细胞和纤维蛋白的渗出是

ARDS 的重要病理生理过程^[7]。而这些炎症反应往往出现在 ARDS 病因发生的几小时到几天之后。因此, 理论上通过 ARDS 的免疫抑制作用减少 ARDS 的发生是可行的。然而, 迄今为止的临床研究结果并不支持这一推断。Weigelt 等^[8]进行的随机对照研究对 ICU 中可能发生 ARDS 的患者使用了甲泼尼龙 30 mg/kg, 4 次/d, 持续 48 h 预防 ARDS, 发现与安慰剂组相比, 大剂量激素反而增加 ARDS 的发病率 (64.1% vs 33.3%, $P = 0.008$), 同时还增加了患者感染的风险。Bone 等^[9]在脓毒症患者中实施了类似研究, 结果表明, 接受大剂量激素干预的患者病死率反而上升 (32.9% vs 25%, $P = 0.10$)。类似的, 其他的致力于探究激素对 ARDS 预防作用的研究也普遍指出短疗程大剂量糖皮质激素可能反而增加 ARDS 的发病率甚至死亡风险^[10,11]。

现有的临床研究结果一致显示预防性使用激素不能降低 ARDS 的发病率, 甚至会增加其发病率和病死率。但这些研究全都聚焦于大剂量激素的应用, 而并未检索到关于小剂量激素预防 ARDS 的研究或报道。

糖皮质激素在治疗 ARDS 中的研究

根据 ARDS 病程中不同的病理改变可将其大致分为 3 个阶段: 渗出期、增生期和纤维化期, 三者常常重叠存在, 但不同时期主导的病理改变不同^[12], 这导致了不同阶段的 ARDS 患者对激素治疗的反应不同。近年来围绕应用激素的不同时机、不同剂量也出现了许多临床研究。

糖皮质激素在治疗早期 ARDS 中的研究

ARDS 渗出期主要表现为明显的肺泡、肺间质充血水肿及弥漫性中性粒细胞浸润、透明膜形成等急性损伤特征^[13]。这一阶段炎症反应最为强烈, 因此理论上, 糖皮质激素在 ARDS 的早期更有效^[14]。

* 基金项目: 国家重点研发计划项目 (No: 2016YFC1304300); 首都临床特色应用研究与成果推广项目 (No: Z161100000516116)

¹ 中日友好医院

* 通信作者: 詹庆元, E-mail: zhanqy0915@163.com

但一般认为,没有肺活检的情况下很难确定患者ARDS目前以何种病理类型为主,即难以把握这一时机。

最初,Bernard等^[15]对50例ARDS患者在24 h内给予甲泼尼龙30 mg/kg,4次/d的大剂量激素治疗,但2组病死率无明显差异(60% vs 64%, $P=0.64$)。随后人们在此基础上尝试用不同剂量和不同时间的激素,其显示出不同的结果。Meduri等^[16]的随机对照研究最早发现早期小剂量足疗程的激素能使患者获益,该研究纳入91例受试者,激素组在ARDS早期接受了甲泼尼龙1 mg/kg,1次/d并在1个月内逐渐减量的治疗,发现与安慰剂组相比,激素组患者病死率明显降低(20.6% vs 42.9%, $P=0.03$)。其他研究虽然未发现病死率的显著改善,但发现早期应用激素可能改善器官功能障碍评分、肺损伤评分、机械通气时间和ICU住院时间等次要指标^[17,18]。

近年来,随着激素治疗ARDS的临床研究逐渐增多,研究者开始聚焦于现有研究资料的整合分析。Ruan等^[19]对激素治疗ARDS的8个RCT和10个队列研究进行了荟萃分析,发现激素对ICU病死率和60 d病死率都没有显著影响。而值得注意的是,亚组分析发现在甲型流感相关的ARDS患者中应用激素反而显著增加了病死率($RR=2.45$, 95% CI : 1.40 to 4.27)。相似的,Tongyoo等^[20]的随机对照研究纳入了197例早期脓毒症相关的ARDS患者,随机分为实验组与安慰剂组,实验组接受氢化可的松50 mg,4次/d的治疗,发现2组28 d病死率无显著差异($HR=0.80$, 95% CI : 0.46 ~ 1.41; $P=0.44$)。但也有其他的荟萃分析和回顾性研究显示总体上早期接受小剂量糖皮质激素的患者病死率有所下降,其中,Meduri等^[21]对4个随机对照研究进行荟萃分析发现,相比于安慰剂组,甲泼尼龙组患者28 d病死率更低(12% vs 29%, $P<0.001$),达到无辅助呼吸的患者比例更高(80% vs 50%, $P<0.001$)。其他几项研究也提示早期接受糖皮质激素治疗的患者器官功能、机械通气时间、ICU住院时间等指标可有一定改善^[22~24]。

在更大剂量的激素方面,早期ARDS激素冲击治疗在日本比较普遍,一项日本国内的ARDS临床实践调查显示35.4%的医生认为激素冲击治疗是ARDS的常规治疗手段^[25],因此早期应用大剂量激素的研究也多出自日本。Kido等^[26]回顾分析了日本多个ICU中ARDS患者应用激素的情况,研究纳

入的2707例患者中,有927例(34.2%)患者在入院前7 d内接受了甲泼尼龙500 mg,1次/d或更大剂量并持续1 d以上的激素冲击治疗,而结果发现激素冲击组患者的90 d病死率明显高于非激素冲击组(风险比为1.59;95% CI : 1.37 ~ 1.84, $P<0.001$)。Takaki等^[27]回顾性研究纳入190例患者,其中21例在治疗前3 d予甲泼尼龙1 000 mg,1次/d,随后逐渐减量,小剂量组的治疗方案为甲泼尼龙0.5 ~ 1.0 mg/kg,1次/d,激素疗程均持续1.5 ~ 2个月,经过倾向评分匹配,发现激素冲击组的60 d病死率明显高于小剂量组(66.6% vs 41.9%, $P=0.031$)。

显然,这些研究的影响因素很多。各项研究结果不一致可能与激素应用的时机、剂量和纳入人群等方面的差异均有关。此外,有研究指出,由于临床上不能实现ARDS的病理诊断,其他疾病可能被误诊为ARDS导致治疗方向的偏差也是ARDS治疗效果不佳、研究结论不一致的原因之一,而开展肺活检可能有助于指导ARDS治疗^[28,29]。总的来说,糖皮质激素在早期ARDS患者中的治疗作用尚未得出明确的结论,应用较小剂量的激素可能使患者获益,但具体的时机和用法尚待进一步讨论。希望将来有更多关于不同病因和人群的ARDS接受激素治疗的研究,为ARDS的激素治疗提供更多临床证据和研究思路。

糖皮质激素在治疗晚期ARDS中的研究

相比于早期,晚期ARDS的主要病理特征是肺间质纤维化^[30]。过去也有研究尝试将糖皮质激素用于晚期ARDS的抗纤维化治疗。现有研究普遍认为,晚期应用激素并不能改善ARDS的肺纤维化。ARDSnet研究^[18]中,有25例患者诊断ARDS后13 d开始使用激素治疗,结果发现与安慰剂组相比,激素治疗组病死率显著升高(35% vs 8%, $P=0.02$)。Peter等^[31]的荟萃分析也指出尚不能明确晚期ARDS患者应用激素与病死率的相关性。

但是,Diana等^[32]报道了1例产后ARDS的患者在长期体外膜肺氧合(extracorporeal membrane pulmonary oxygenation, ECMO)支持下仍表现为顽固低氧血症,在患者发病24 h开始予甲泼尼龙1 mg/kg,1次/d,随后患者的肺顺应性和氧合指数逐渐改善,并顺利撤离ECMO和呼吸机,未观察到激素相关的不良反应,这与ARDSnet研究结论相反。因此,总的来看现有研究证据并不推荐在ARDS后期常规应用激素,但具体到某一患者能否从激素治疗中获益则有赖于医生的临床经验。显

然,在这方面还需要更深入的探索和研究。

糖皮质激素治疗的不良反应

前文已述,糖皮质激素被广泛用于 ARDS 患者的救治。而且众所周知,激素虽然有其不可替代的治疗作用,其不良反应也十分常见,高血糖症、钠水潴留、增加感染风险、消化道出血等。这些不良反应同样为激素的临床应用带来限制和困惑。

糖皮质激素在 ARDS 应用中的不良反应也受到了各个临床研究的重视。ARDSNet 研究发现,与安慰剂组相比,激素治疗组合并感染的风险并未增加^[18]。Meduri 等^[16,21]的研究也指出 2 组之间消化道出血和合并感染的发生率无显著差异。此外,其他研究也普遍认为 ARDS 患者应用激素治疗不会增加精神症状、高血糖等不良反应的发生率^[32]。最近的一项荟萃分析也表达了类似的观点,认为感染、神经肌病、胃肠道出血,及其他危及生命的并发症,如主要器官功能衰竭等在糖皮质激素及安慰剂组之间的发生率没有差异^[24]。

由此可以得出结论,糖皮质激素用于 ARDS 治疗是相对安全的药物。与此同时,适当的血糖控制和恰当的镇静、镇痛、肌松管理会进一步减少不良反应的发生率。

结 语

尽管有比较充分的病理生理基础,但目前的证据并不能确立糖皮质激素在 ARDS 治疗中的优势。现有的研究虽然在实验设计上力求完善,但是 ARDS 异质性太大,影响患者对激素反应的因素很多,同时治疗过程也难以实现流程和观察指标的规范。这导致不同研究异质性较大,影响了它们之间的可比性。

通过这些研究,我们已经知道激素在预防 ARDS 的发生中不能使患者获益。ARDS 的早期和晚期治疗中激素的地位尚有争议,虽然在改善器官功能评分、减少机械通气、减少住院时间方面有一定作用,但能够提示显著降低病死率的研究不多。目前在临床上,激素的应用非常依赖于临床医生的经验。将来或许需要更多的 ARDS 不同亚组间的对照研究设计,使纳入的患者群体更加均一,产生更多高质量的研究成果,进而指导临床实践。

参 考 文 献

- 1 Koh Y. Update in acute respiratory distress syndrome[J]. J Intensive Care, 2014, 2(1): 2.

- 2 Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. JAMA. 2012; 307(23): 2526-2533.
- 3 Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology patterns of care and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 Countries[J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800.
- 4 Rubenfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury[J]. Chest, 2007, 131(2): 554-562.
- 5 Suter PM. Lung Inflammation in ARDS-friend or foe[J]. N Engl J Med, 2006, 354(16): 1739-1742.
- 6 Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs[J]. N Engl J Med, 2005, 353: 1711-1723.
- 7 EKY F, Fan J. Regulation of alveolar macrophage death in acute lung inflammation[J]. Respir Res, 2018, 19(1): 50.
- 8 Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, et al. Early steroid therapy for respiratory failure[J]. Arch Surg, 1985, 120(5): 536-540.
- 9 Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome[J]. Chest, 1987, 92(6): 1032-1036.
- 10 Schein RM, Bergman R, Marcial EH, et al. Complement activation and corticosteroid therapy in the development of the adult respiratory distress syndrome[J]. Chest, 1987, 91(6): 850-854.
- 11 Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, et al. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock[J]. Am Rev Respir Dis, 1988, 138: 62-68.
- 12 Umbrello M, Formenti P, Bolgiagli L, et al. Current Concepts of ARDS: A Narrative Review[J]. Int J Mol Sci, 2016, 18(1): 64.
- 13 Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, et al. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(10 Pt 1): 1896-1903.
- 14 Vandevyver S, Dejager L, Tuckermann J, et al. New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation[J]. Endocrinology, 2013, 154(3): 993-1007.
- 15 Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 1987, 317(25): 1565-1570.
- 16 Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial[J]. Chest, 2007, 131(4): 954-963.
- 17 Annane D, Sébille V, Bellissant E. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 2006, 34(1): 22-30.
- 18 Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2006, 354(16): 1671-1684.
- 19 Sheng-Yuan Ruan, Hsien-Ho Lin, Chun-Ta Huang, et al. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Critical Care, 2014, 18: R63.

- 3 Yang L, Wu EY, Tarrant TK. Immune gamma globulin therapeutic indications in immune deficiency and autoimmunity [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2016, 16(8):55.
- 4 Bi J, Yang J, Wang Y, et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for severe community-acquired pneumonia in adults: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11):e165942.
- 5 Stern A, Skalsky K, Avni T, et al. Corticosteroids for pneumonia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 12:D7720.
- 6 De Pascale G, Bello G, Tumbarello M, et al. Severe pneumonia in intensive care: cause diagnosis treatment and management: a review of the literature [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2012, 18(3):213-221.
- 7 Elluru SR, Kaveri SV, Bayry J. The protective role of immunoglobulins in fungal infections and inflammation [J]. *Semin Immunopathol*, 2015, 37(2):187-197.
- 8 Bermejo-Martin JF, Giamarellos-Bourboulis EJ. Endogenous immunoglobulins and sepsis: New perspectives for guiding replacement therapies [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46 Suppl 1:S25-S28.
- 9 Esen F, Senturk E, Ozcan PE, et al. Intravenous immunoglobulins prevent the breakdown of the blood-brain barrier in experimentally induced sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(4):1214-1220.
- 10 Durandy A, Kaveri SV, Kuijpers TW, et al. Intravenous immunoglobulins—understanding properties and mechanisms [J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, 158 Suppl 1:2-13.
- 11 Hargreaves CE, Rose-Zerilli MJ, Machado LR, et al. Fcγ receptors: genetic variation, function, and disease [J]. *Immunol Rev*, 2015, 268(1):6-24.
- 12 Schaschl H, Aitman TJ, Vyse TJ. Copy number variation in the human genome and its implication in autoimmunity [J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, 156(1):12-16.
- 13 Basta M, Van Goor F, Lucciolli S, et al. F(ab)₂-mediated neutralization of C3a and C5a anaphylatoxins: a novel effector function of immunoglobulins [J]. *Nat Med*, 2003, 9(4):431-438.
- 14 Anthony RM, Wermeling F, Ravetch JV. Novel roles for the IgG Fc glycan [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1253:170-180.
- 15 Katoh H, Yasumoto H, Shimizu M, et al. IV Immunoglobulin for acute lung injury and bacteremia in pseudomonas aeruginosa pneumonia [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(1):e12-e24.
- 16 Aghamohammadi A, Moin M, Farhoudi A, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2004, 40(2):113-118.
- 17 Welte T, Dellinger RP, Ebelt H, et al. Concept for a study design in patients with severe community-acquired pneumonia: A randomised controlled trial with a novel IGM-enriched immunoglobulin preparation - The CIGMA study [J]. *Respir Med*, 2015, 109(6):758-767.
- 18 Anthony RM, Nimmerjahn F, Ashline DJ, et al. Recapitulation of IVIG anti-inflammatory activity with a recombinant IgG Fc [J]. *Science*, 2008, 320(5874):373-376.
- 19 Crowley JC, Gropper MA. IV Immunoglobulin; a useful tool for the severe pneumonia toolbox? [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(1):250-251.
- 20 Psarelis S, Hajineocli A, Hadjicosta E, et al. Is secukinumab a safe alternative treatment for ankylosing spondylitis with guillain barre syndrome after anti-TNF-α treatment Case report and literature review [J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(5):1197-1199.
- 21 Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(1):34-47.

(2018-09-16 收稿)

(上接第 355 页)

- 20 Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1):329.
- 21 Meduri GU, Bridges L, Shih MC, et al. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(5):829-840.
- 22 Peter JV, John P, Graham PL, et al. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis [J]. *BMJ*, 2008, 336(7651):1006-1009.
- 23 Yang ZG, Lei XL, Li XL. Early application of low-dose glucocorticoid improves acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(4):1215-1224.
- 24 Tang BM, Craig JC, Eslick GD, et al. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(5):1594-1603.
- 25 Tasaka S, Tatsumi K. Clinical practice of acute respiratory distress syndrome in Japan: A nationwide survey and scientific evidences [J]. *Respir Investig*, 2017, 55(4):257-263.
- 26 Takashi Kido, Keiji Muramatsu, Takeshi Asakawa, et al. The relationship between high-dose corticosteroid treatment and mortality in acute respiratory distress syndrome: a retrospective and observational study using a nationwide administrative database in Japan [J]. *BMC Pulmonary Medicine* (2018) 18:28.
- 27 Takaki M, Ichikado K, Kawamura K, et al. The negative effect of initial high-dose methylprednisolone and tapering regimen for acute respiratory distress syndrome: a retrospective propensity matched cohort study [J]. *Crit Care*, 2017, 21(1):135.
- 28 Aublanc M, Perinel S, Guérin C. Acute respiratory distress syndrome mimics; the role of lung biopsy [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23(1):24-29.
- 29 Ortiz G, Garay M, Mendoza D, et al. Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) [J]. *Med Intensiva*, 2018.
- 30 Meduri GU, Eltorky MA. Understanding ARDS-associated fibroproliferation [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(3):517-520.
- 31 Peter JV, John P, Graham PL, et al. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: Meta-analysis [J]. *BMJ*, 2008, 336:1006-1009.
- 32 Diana P, Money DT, Gelvin MG, et al. Effective and safe use of glucocorticosteroids for rescue of late ARDS [J]. *Case Rep Crit Care*, 2017, 2017:6740532.

(2018-09-15 收稿)