

小剂量糖皮质激素对脓毒症患者血清CPR、PCT水平的影响

方 丽, 管亚慧, 林 凤, 李春棠, 唐忠平*

(贵阳市第一人民医院 重症医学科, 贵州 贵阳 550002)

[摘要] 目的: 探讨小剂量糖皮质激素对脓毒症患者血清C-反应蛋白(CRP)、血清降钙素原(PCT)水平及预后的影响。方法: 选取严重脓毒症患者47例, 随机分为小剂量糖皮质激素治疗组及对照组, 治疗组在对照组基础上加用氢化泼尼松1 mg/(kg·d), 24 h静脉泵入7 d; 观察2组患者治疗前、治疗后第6、24、48 h、第3、5、7天的血清CRP、PCT浓度, 并比较2组患者平均动脉压(MAP)、治疗前后急性生理和慢性健康评分(APACHE II)、多器官功能不全综合征(MODS)发生率及住ICU时间。结果: 治疗组在治疗后第24、48 h、第3天及第7天血清CRP较对照组低, 第5天时更明显($P < 0.05$, $P < 0.01$); 治疗组在治疗后第6、24、48 h血清PCT较对照组低($P < 0.05$), 第3、5、7天时更明显($P < 0.05$, $P < 0.01$); 治疗后6 h时MAP较对照组提高($P < 0.05$), APACHE II评分较对照组改善明显($P < 0.05$), MODS发生率低于对照组($P < 0.05$), 两组患者住ICU时间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 小剂量糖皮质激素治疗能够降低脓毒症患者血清CRP、PCT浓度, 能较早逆转休克, 改善患者APACHE II评分及MODS发生率, 但在治疗时间上并未显示其优势。

[关键词] 糖皮质激素; 脓毒症; C-反应蛋白; 前降钙素原

[中图分类号] R631.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2015)02-0166-04

Influence of Small Doses of Glucocorticoids on Serum Levels of CPR and PCT in Sepsis Patients

FANG Li, GUAN Yahui, LIN Feng, LI Chuntang, TANG Zhongping

(Department of Critical Care Medicine, the First People's Hospital of Guiyang City, Guiyang 550002, Guizhou, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of low doses of glucocorticoid on serum C-reactive protein (CRP) and serum procalcitonin (PCT) in sepsis patients. **Methods:** Forty-seven patients with severe sepsis were selected and divided into low dose glucocorticoid treatment group and control group randomly. The serum CRP and PCT levels were observed before treatment, and 6 h, 24 h, 48 h, 3 and 5 days after treatment. The mean arterial pressure (MAP), acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II), incidence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and the stay time in ICU between the two groups were compared. **Results:** In 24 h, 48 h, 3 and 5 days after treatment, the treatment group's serum levels of CRP were lower than those of control group ($P < 0.05$), and the lowest point of serum CRP level appeared on the fifth day ($P < 0.01$). In 6 h, 24 h and 48 h after treatment, the treatment group's serum PCT levels were lower than those of control group ($P < 0.05$), and they were specially lower in 3, 5, and 7 days after treatment ($P < 0.01$). In treatment group, MAP in 6 h after treatment was higher ($P < 0.05$), the APACHE II score improved more ($P < 0.05$), and MODS incidence was lower than those in control group ($P < 0.05$), but two groups' stay time in ICU showed no statistical difference ($P > 0.05$). **Conclusions:** Therapy with low doses of glu-

*通信作者 E-mail: TZPKYS@163.com

网络出版时间: 2015-02-12 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20150212.1617.006.html>

cocorticoid can reduce serum CRP and PCT levels of sepsis patients, reverse shock state earlier, improve APACHE II score and reduce incidence of MDOS, but it shows no advantage in reducing treatment time.

[**Key words**] glucocorticoid; sepsis; C-reactive protein; procalcitonin

脓毒症是严重创伤、烧伤、休克、外科大手术或严重感染后的常见并发症,其病理特征为感染引起的全身炎性反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),可进一步发展为脓毒性休克、多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),是导致危重病患者死亡的常见原因之一^[1]。细胞因子及炎症介质在脓毒症的病理生理过程中发挥着重要作用,阻断炎症介质的“级联式”发展是治疗脓毒症的关键^[2]。脓毒症的治疗包括早期液体复苏、抗生素、器官支持、强化胰岛素治疗、连续性血液净化治疗等。糖皮质激素用于脓毒症患者的治疗存在争议已经数十年,循证医学证明,大剂量短疗程肾上腺糖皮质激素治疗脓毒症并不能提高患者的生存率,且增加了再感染的机会^[3];而对液体复苏和血管活性药物反应差的脓毒性休克患者应用小剂量糖皮质激素可较早逆转休克并降低病死率^[4]。本文旨在探讨小剂量糖皮质激素对脓毒症重要血清标志物的影响和临床

意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2009年8月~2013年8月住院治疗的严重脓毒症患者47例,随机分为小剂量糖皮质激素治疗组25例及对照组22例,所有治疗均在知情同意的情况下进行。入选标准:所有患者符合2001年国际脓毒症定义会议制定的脓毒症诊断标准^[5]。排除入院前2周使用糖皮质激素或其他免疫抑制剂的患者,合并有严重心肝肾等器官功能障碍的患者;2组患者一般情况及原发病等差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

1.2 治疗方法

两组患者除给予治疗原发病外,均给予脓毒症的集束化治疗(抗生素、液体复苏、强化胰岛素、营养治疗等)^[6];治疗组在此基础上加用氢化泼尼松1 mg/(kg·d),24 h静脉持续泵入,治疗7 d^[4,7]。

表1 两组脓毒症患者入院时一般情况比较

Tab. 1 The general situation between treatment group and control group at the beginning time of admission

组别	年龄(岁)	性别(例)		APACHE II(分)	原发病(例)			
		男	女		急性胰腺炎	重症肺炎	外伤	其他
治疗组	57.56 ± 14.91	14	11	23.84 ± 6.90	7	5	9	4
对照组	54.91 ± 16.27	12	10	22.86 ± 6.36	6	6	7	3

1.3 观察指标

观察2组患者治疗前、治疗后第6、24、48 h、第3、5、7天时血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、前降钙素原(Procalcitonin, PCT)水平,并比较2组患者平均动脉压(MAP)、治疗前后急性生理和慢性健康评分(APACHE II)及MODS发生率、住ICU时间。CRP标本送检验科检查,PCT的测定采用免疫增强比浊法,按说明书操作(南京诺尔曼生物技术有限公司)。

1.4 统计学处理

所有数据处理均采用SPSS 13.0统计软件处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料比较采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRP、PCT

两组患者在治疗前和治疗后第6 h时血清CRP水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组血清CRP在治疗后第24、48 h、第3天及第7天时较对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$);第5天时更明显,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表2。两组患者血清PCT治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后第6、24、48 h时,治疗组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);第3、5、7天时治疗组PCT明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表3。

表 2 两组脓毒症患者不同时间点血清 CRP 水平($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$)

Tab. 2 CRP levels at different time points of treatment group and control group(mg/dL)

组别	治疗前	治疗后 CRP(g/L)					
	CRP	6 h	24 h	48 h	第 3 天	第 5 天	第 7 天
对照组	10.89 ± 4.54	22.31 ± 8.40	43.73 ± 11.83	44.08 ± 9.53	35.12 ± 10.68	19.07 ± 8.88	7.45 ± 2.81
治疗组	9.96 ± 5.98	21.32 ± 9.30	36.29 ± 12.19 ⁽¹⁾	37.59 ± 10.84 ⁽¹⁾	27.46 ± 12.57 ⁽¹⁾	12.04 ± 7.09 ⁽²⁾	5.64 ± 2.78 ⁽¹⁾

与对照组同一时间段相比, ⁽¹⁾ $P < 0.05$, ⁽²⁾ $P < 0.01$

表 3 两组脓毒症患者不同时间点血清 PCT 水平($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 3 PCT levels at different time points of treatment group and control group(ng/mL)

组别	治疗前	治疗后 PCT					
	PCT	6 h	24 h	48 h	第 3 天	第 5 天	第 7 天
对照组	4.61 ± 1.46	7.42 ± 1.90	7.41 ± 1.71	5.79 ± 1.31	4.00 ± 1.00	2.32 ± 1.07	1.23 ± 0.70
治疗组	4.16 ± 1.61	6.15 ± 1.39 ⁽¹⁾	6.46 ± 1.29 ⁽¹⁾	4.98 ± 0.95 ⁽¹⁾	2.67 ± 0.94 ⁽²⁾	1.32 ± 0.66 ⁽²⁾	0.61 ± 0.47 ⁽²⁾

与对照组同一时间段相比, ⁽¹⁾ $P < 0.05$, ⁽²⁾ $P < 0.01$

2.2 MAP 及 APACHE II 评分

治疗后第 6 h, 治疗组 MAP 高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 第 24 h 后, 两组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。两组患者治疗前 APACHE II 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后第 7 天, 治疗组 APACHE II 评分改善程度优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组脓毒症患者治疗前及治疗后第 6 h、24 h MAP(mmHg)

Tab. 4 MAP levels in 6h and 24h after treatment of treatment group and control group(mmHg)

组别	治疗前	治疗后 MAP	
	MAP	6 h	24 h
对照组	67.84 ± 4.31	72.63 ± 5.12	91.05 ± 4.75
治疗组	68.01 ± 3.28	78.65 ± 5.67 ⁽¹⁾	89.97 ± 5.02

⁽¹⁾与对照组 6 h 相比, $P < 0.05$

表 5 两组患者治疗前后 APACHE II 评分

Tab. 5 APACHE II scores of the 2 groups before and after treatment

组别	APACHE II 评分(分)	
	治疗前	治疗后
对照组	22.86 ± 6.36	11.91 ± 2.58
治疗组	23.84 ± 6.90	10.20 ± 2.33 ⁽¹⁾

⁽¹⁾与对照组治疗后相比, $P < 0.05$

2.3 MODS 发生率及住 ICU 时间

对照组患者治疗后有 12 例发生 MODS, 发生率为 54.5%; 治疗组患者治疗后有 11 例发生 MODS, 发生率为 44%, 低于对照组, 差异有统计学

意义($P < 0.05$)。见表 6。对照组平均住 ICU 时间为(14.48 ± 4.67)d, 治疗组为(15.50 ± 4.71)d, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 6 两组患者 MODS 发生率($n, \%$)

Tab. 6 MODS incidences of the 2 groups

组别	MODS		
	发生	未发生	MODS 发生率(%)
对照组	12	10	54.5
治疗组	11	14	44.0
合计	23	24	48.9

3 讨论

脓毒症是 ICU 最常见的重症, 虽然目前对脓毒症的治疗已经达成一定的共识, 但其死亡率居高不下, 仍然是 ICU 患者死亡的最重要原因之一。严重脓毒症时, 患者会出现线粒体与器官功能障碍、下丘脑-垂体-肾上腺轴调节异常等因素导致机体内分泌代谢异常、内环境紊乱和免疫功能改变, 最终导致 MODS, 甚至死亡^[7]。研究发现, 脓毒性休克患者继发肾上腺皮质功能不全的发生率大约为 50%^[8]。因此, 激素替代治疗在脓毒症治疗中备受关注。应用小剂量肾上腺糖皮质激素可获得良好疗效, 使脓毒性休克逆转率显著升高^[9]。

CRP 是机体感染、创伤等因素导致组织损伤时由肝脏产生的一种急性期炎症反应蛋白, 其增高与多系统、多器官的疾病有关。CRP 升高的程度与病情危重程度呈正相关, CRP 升高得越明显, 患者的危重度越高, 病情越重, 临床病死率越高^[10]。

本研究中,2 组患者在诊断脓毒症时,其血清 CRP 浓度无差异,治疗期间,2 组患者血清 CRP 均在第 24~48 h 达到峰值,随后血清 CRP 浓度逐渐回落,至治疗后第 7 天时接近正常值,其趋势与既往报道相符^[11]。本研究中,使用小剂量糖皮质激素治疗脓毒症时血清 CRP 浓度较未使用糖皮质激素治疗组低,提示糖皮质激素可以降低患者血清 CRP 浓度,预示其在脓毒症的治疗中可以降低患者病情的危重程度。

PCT 是一种无激素活性糖蛋白的降钙素前肽物质,由甲状腺 C 细胞产生,正常情况下 PCT 有极少量释放入血液循环,健康人血中浓度为 0.1~0.5 μg/L,无激素活性;在细菌感染时,血清 PCT 明显增高,且持续时间较长,而在病毒感染、肿瘤、自身免疫性疾病以及局部感染患者,PCT 水平维持在正常范围内或者轻度增高^[12]。有学者认为 PCT 可作为一项对创伤患者发生继发全身感染和 MODS 的敏感性强的预测指标^[13]。本研究中,2 组患者治疗前其血清 PCT 浓度变化差异无统计学意义($P > 0.05$),但在治疗后血清 PCT 浓度上升,在 6~24 h 时其血清浓度达到峰值,随后逐渐降低,至趋于正常水平。而治疗组在治疗期间其血清 PCT 水平低于对照组,尤其在治疗第 3、5、7 天时其水平显著低于对照组($P < 0.01$),说明小剂量糖皮质激素在治疗脓毒症中能够降低患者血清 PCT 浓度,减轻脓毒症患者的炎症反应。

2 组患者在治疗前均存在脓毒症休克现象,治疗组在治疗 6 h 时 MAP 较对照组显著提高,治疗 24 h 后 2 组患者 MAP 无差异,说明小剂量糖皮质激素治疗有可能较早逆转脓毒症患者的休克。2 组患者治疗前后 APACHE II 评分及 MODS 发生率存在明显差异,治疗组 APACHE II 评分及 MODS 发生率均低于对照组,提示小剂量糖皮质激素在脓毒症的治疗中有降低患者的危重程度及 MDOS 发生率的作用。

综上,小剂量糖皮质激素治疗能够降低脓症患者血清 CRP、PCT 浓度,能较早逆转患者的休克,改善 APACHE II 评分及 MDOS 发生率,但在治疗时间上并未显示其优势。

4 参考文献

- [1] Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity[J]. Shock, 2001(3):83-87.
- [2] Kochanek KD, Murphy SL, Anderson RN, et al. Deaths: final data for 2002[J]. Natl Vital Stat Rep, 2004(5):111-115.
- [3] 曹森英. 浅谈脓毒症治疗进展[J]. 内科急危重症杂志, 2011(4):246-247.
- [4] 程彤,吴志茹. 拯救脓毒症运动:2008 严重脓毒症和脓毒症休克管理指南[J]. 临床荟萃, 2008(10):754-756.
- [5] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference[J]. Crit Care Med, 2003(4):1250-1256.
- [6] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2008[J]. Crit Care Med, 2008(1):296-327.
- [7] 张琪,宋国维. 激素替代治疗在严重脓毒症和脓毒症休克中的应用[J]. 实用儿科临床杂志, 2007(6):407-409.
- [8] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock; a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2004(329):480.
- [9] Dellinger RP, Levy MM, Cadet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Intensive Care Med, 2008(17):768-772.
- [10] 李丽华,李春盛. C 反应蛋白与全身炎症反应综合症和多脏器功能障碍综合症的关系[J]. 中华急诊医学杂志, 2003(1):48-49.
- [11] 华玮,戴晓勇. C 反应蛋白、D-二聚体在严重脓症患者病情监测中的应用研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012(4):702-703.
- [12] Hannon R, Croxtai JD, Getting SJ, et al. Aberrant inflammation and resistance to glucocorticoids in annexin1 -/- mouse [J]. FASEB J, 2003(2):253-255.
- [13] Wanner GA, Keel M, Steekhoizer U, et al. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients [J]. Crit Care Med, 2000(4):950-957.

(2014-08-03 收稿,2014-08-28 修回)

中文编辑:刘平;英文编辑:刘华