

糖皮质激素在危重症患者中的应用

郝星 侯晓彤 曾辉

在感染或损伤过程中,体内促炎性细胞因子血浆水平增高,可刺激 HPA 轴,通过神经内分泌调节机制引起脑垂体释放促肾上腺皮质激素 (ACTH),ACTH 扩散到肾上腺皮质,产生并释放皮质类固醇。重症感染、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、外伤、手术等 ICU 的危重症。患者一方面可以表现为过度激活的炎性反应,另一方面可发生由于肾上腺功能低下及糖皮质激素组织耐受,发生重症相关的糖皮质激素功能不足 (critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI)。CIRCI 的临床表现主要是包括低血压、发热及组织损伤加重等一系列过激的炎性反应,其病理生理机制集中表现为对于下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 的抑制以及肾上腺皮质功能低下^[1]。由于在危重症患者中,应用糖皮质激素治疗的指征及剂量疗效相关性等问题一直备受关注,本文就糖皮质激素的生理学特征、CIRCI 相关机制以及糖皮质激素疗法在危重症患者中的应用进行简要综述。

一、糖皮质激素的生理学特征和免疫作用机制

肾上腺不储存激素,分泌量的增加是由于 ACTH 调控下肾上腺内合成的增加。在类固醇组织中,胆固醇是生物合成皮质醇最主要的前体。在一系列酶促反应过程中,胆固醇转化为孕烯醇酮,然后转化为肾上腺的最终产物,例如:醛固酮、皮质醇等^[2],其中最关键的步骤是从胆固醇形成孕烯醇酮。在休息和应激状态下,循环中 80% 的激素来自于血浆胆固醇。而高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 是类固醇合成底物中最主要的胆固醇来源。

皮质醇通过结合于细胞内的糖皮质激素受体 (GR) 而发挥作用。已有文献报道了根据剪接变异体的不同将糖皮质激素受体分为三类:GR- α 表达最多,与配体结合后发挥糖皮质激素大部分的功能;GR-P 能增强 GR- α 的功能;而 GR- β 主要发挥负向调节作用,抑制 GR- α 的活性^[3]。这些受体属于类固醇激素的转录因子受体超家族,皮质醇与糖皮质激素受体在细胞浆中结合后,通过解离热休克蛋白 (heat shock proteins 90, HSP 90)、HSP 70 以及 FK 506 结合蛋白,激活糖皮质激素受体复合物^[4,6]。这些受体高表达于肝脏的实质细胞、肾上腺的类固醇合成细胞、卵巢及睾丸^[7]。在细胞内,糖皮质激素受体复合物迁移入核,作为同型二聚体与靶基因上糖皮质激素反应位点的启动子 DNA 序列相结合,从而激活或抑

基金项目:国家自然科学基金 (30872458)

作者单位:100029 北京市,首都医科大学附属北京安贞医院体外循环科(郝星,侯晓彤);首都医科大学北京地坛医院传染病学研究所(曾辉)

通讯作者:曾辉,Email:zenghui@bjdth.com;侯晓彤,Email:houxiaotong@yahoo.com.cn

制相关基因的转录活性。此外,糖皮质激素受体复合物可能会通过结合和调控 NF- κ B 及活化蛋白-1 等其他核转录因子的活性,从而间接影响细胞功能。总之,糖皮质激素影响着人体细胞内数以千计的基因转录活动。有报道^[8],糖皮质激素甚至可影响外周血单个核细胞 20% 基因组的转录活动。因此,从分子调控水平来看,糖皮质激素的作用非常广泛。

糖皮质激素具有显著的抗炎作用,也是强效的全身性免疫抑制剂。可以减少炎症部位 T 细胞、B 细胞、单核细胞、嗜中性粒细胞等多种免疫细胞的数量,同时降低它们的功能。皮质醇在代谢、心血管功能及免疫系统等方面均发挥重要的生理功能^[9]。在代谢方面,糖皮质激素具有升高血糖、动员脂肪分解释放大量游离脂肪酸入血等功能。糖皮质激素在维持心血管对于血管紧张素 II、肾上腺素、去甲肾上腺素的正常反应中发挥着重要作用,有助于维持心肌收缩力、血管张力以后血压。这些作用部分是通过增加激素受体的表达和转录来实现的。NF- κ B 在诱导细胞因子基因转录中发挥着关键作用,而糖皮质激素在 NF- κ B 的调控方面至关重要^[10]。NF- κ B 通常与抑制蛋白(I κ Bs)相互作用,以非活化状态存在于细胞浆中。一旦经脂多糖(LPS)、物理及化学反应或炎性细胞因子刺激后,NF- κ B/I κ B复合物被磷酸化激活,I κ B 被蛋白水解酶降解,随之 NF- κ B 的核定位序列暴露。解离的 NF- κ B 进入核内结合到靶基因的启动子区域以启动多种细胞因子的转录,这些细胞因子包括 TNF α 、IL-1、IL-6、细胞间粘附分子(ICAM)、E-选择素以及其他的炎性介质等。糖皮质激素通过增加 I κ Bs 的转录以及直接结合 NF- κ B 来抑制 NF- κ B 的功能^[11]。皮质醇等糖皮质激素可以减少白细胞、内皮细胞、上皮细胞等多种细胞产生的细胞因子和炎性介质,又可以促进 T 细胞生成抗炎性细胞因子 IL-10。

二、危重症患者的糖皮质激素功能障碍

在重症监护室中,肾上腺皮质功能低下在患有败血症、ARDS、肝病、HIV、颅脑损伤、胰腺炎、烧伤或心脏手术后的危重症患者中发病率显著增加。由于所研究的对象以及所采用的诊断标准不同,危重症患者中肾上腺皮质功能低下的发病率差异很大(0 ~ 77%)。最重要的是如何区分患者是属于慢性肾上腺皮质功能障碍(Addison's disease)还是急性功能低下(CIRCI)。危重症疾病过程中造成 CIRCI 的机制非常复杂,至今仍未阐明。小部分患者可能由于肾上腺的出血或梗阻造成结构损伤,这将导致长期的肾上腺功能障碍,常见于腹部创伤、大外科手术、与败血症相关的弥散性血管内凝血、烧伤等。除此之外,大多数危重症病人常发生可逆的肾上腺功能障碍,目前已知的主要因素包括。

1. HPA 障碍:中毒性休克、全身炎症反应综合征(SIRS)及严重败血症患者体内常出现糖皮质激素和/或 ACTH 的生成减少^[12]。研究表明,炎性因子,特别是 TNF α 及 IL-1,参与了危重症患者体内可逆性的 HPA 轴功能障碍。TNF α 可减少 RH 刺激后脑垂体 ACTH 的释放,还可抑制 ACTH 及血管紧张素 II 对肾上腺细胞的刺激作用。促炎细胞因子还可直接影响着糖皮质激素的表达、数量及功能,

如,IL-1可降低糖皮质激素受体的迁移和转录^[12]。上述因素均可抑制肾上腺中皮质醇的合成。

2. 组织中皮质醇向可的松的转化障碍:在急性疾病过程中由于底物的缺乏也可能造成糖皮质激素生成减少。糖皮质激素的合成需要以HDL的形式增加胆固醇的吸收。在败血症、烧伤、心肌梗死及接受手术治疗的大多数急性疾病过程中,HDL均明显下降,以严重败血症的患者为例,其体内的总胆固醇及HDL胆固醇迅速降低,第3天仅仅恢复至正常的50%,在随后的28d恢复缓慢^[13]。有文献报道^[14]危重症患者体内HDL低水平使得肾上腺对于ACTH的反应性降低。此外,内毒素可结合并降低HDL受体(Cla-1)的表达。TNF α 及IL-1b可降低肝细胞内载脂蛋白的合成,这都可造成皮质醇向可的松的转化障碍。

3. 糖皮质激素受体的异常:有研究表明在败血症动物模型或人体烧伤后,均发现糖皮质激素受体表达下调的现象。最近的研究揭示了在患有败血症的儿童体内,糖皮质激素的受体mRNA水平出现了选择性下调的现象,表现为GR- α 下降,GR-P下降,而GR- β 变化不明显^[3]。因此,糖皮质激素受体表达下调及亲和力下降也可能是导致CIRCI发生的原因之一。研究证实了循环中皮质醇的清除减少可能是由于细胞吸收皮质醇减少所致。

三、糖皮质激素在危重症患者中的应用-从短期大剂量冲击到长期小剂量疗法

由于CIRCI的患者多表现为糖皮质激素功能不足及大量的促炎性介质的生成,这提示应用糖皮质激素治疗可能有利于患者的恢复^[12]。但是,在糖皮质激素在危重症患者应用了几十年之后,其应用指证和临床应用价值仍不断受到质疑。特别近几年,相关临床循证医学研究让我们重新审视糖皮质激素在危重症患者中的应用。

50多年来,皮质类固醇疗法以不同剂量用于败血症及其相关并发症的治疗,死亡率均未见明显改善。Meta分析表明,大剂量糖皮质激素的短期应用(24h内用量>600mg/kg)会对病人造成不利影响。在某种情况下,大剂量激素的应用会加重感染或增加再次感染的危险性,自1998年后,研究开始关注于长期使用小剂量的糖皮质激素疗法,研究显示该疗法将有利于改善短期死亡率。近来有临床研究针对败血症合并肾上腺功能不足的患者,长期应用(5~7d)糖皮质激素治疗,使体内糖皮质激素浓度基本恢复至正常人剧烈运动后的水平,两组患者分别接受氢化可的松(每隔6h静脉注射50mg)或氟氢可的松(每日服用50 μ g片剂)治疗,对照组是服用安慰剂,结果显示糖皮质激素疗法可提高10%的生存率,因此,对于合并有肾上腺功能不足的败血症患者,长时间小剂量的应用比大剂量短期应用疗效显著。最近有学者就败血症及中毒性休克的患者应用激素治疗的多项相关研究进行Meta分析后报道:长时间应用小剂量糖皮质激素治疗将有助于改善短期(28d)的死亡率,且没有增加出现胃十二指肠出血、重复感染以及神经肌肉无力的危险性,但是会导致高血糖及高血钠的发病率增加^[15]。

与败血症相关研究相似,虽然有报道针对持续 ARDS 患者应用小剂量的糖皮质激素治疗有助于改善肺功能、同时可降低死亡率。但是,也有研究结果不支持糖皮质激素常规用于持续 ARDS 患者,而且有证据表明在 ARDS 发病后 14 d 应用糖皮质激素治疗有增加死亡的危险性^[16]。近期有研究推荐,糖皮质激素可应用于依赖血管升压剂维持治疗的中毒性休克患者及 ARDS 发病早期的患者($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$, ARDS 发病 14 d 内),而且不必采用 ACTH 刺激试验来确诊。对于中毒性休克的患者推荐应用氢化可的松每天 200 mg 分 4 次服用,或者每天 240 mg 持续静脉给予,连续应用 7 d 以上。而严重 ARDS 的患者,则推荐每天应用甲基强的松龙 1 mg/kg,连续应用 14 d 以上。糖皮质激素应逐渐减停,不可突然停药。如果出现败血症、低血压、氧合差等临床表现时可考虑重复治疗。不建议应用地塞米松治疗 CRICR^[1]。

四、影响糖皮质激素在危重症患者中的应用的免疫学因素

众所周知,糖皮质激素的应用可引起多种副作用,包括免疫抑制、糖尿病(高血糖)、肾上腺皮质功能不足、高血压、伤口愈合延迟、骨质疏松症、青光眼等。这些副反应可能会影响发病率和死亡率,从而限制了糖皮质激素的临床应用价值。长期应用糖皮质激素造成的副反应更为严重。

免疫过度抑制是糖皮质激素最常见的副反应之一。其主要原因是糖皮质激素可诱导淋巴细胞的凋亡,继而导致 T 细胞及 B 细胞的功能缺失及免疫抑制。此外,糖皮质激素还可诱导肠上皮细胞过度凋亡,造成的肠上皮细胞损耗,加重炎症诱导的肠上皮屏障功能障碍,从而加速了细菌从肠腔扩散入血。大剂量的糖皮质激素治疗会促进细胞凋亡导致的破坏作用可远大于激素的抗炎治疗作用^[17]。此外,大量的淋巴细胞凋亡可活化巨嗜细胞分泌释放对败血症患者具有致命性打击的晚期介质,比如 HMGB1^[18]、迁移抑制因子(migratory inhibitory factor, MIF)的释放^[19]。

五、影响糖皮质激素在危重症患者中的应用的临床因素

目前,如果以病死率为主要研究终点,仅有少数研究得出长时间小剂量的应用可能改善病死率的结论。尽管越来越多的临床研究认为,糖皮质激素并未明显改善危重症患者预后。但是,从改善氧合、提高心肺顺应性、以及改善代谢、心血管功能及免疫系统等方面,糖皮质激素仍所具有的重要功能。因此,全面否认糖皮质激素在危重症患者中的使用价值,目前仍为时过早。

目前,研究糖皮质激素对危重症患者预后的影响有很大难度。首先,上述研究中危重症患者的年龄、原发病差异很大,激素的用量治疗持续时间以及治疗过程也各不相同。其次,危重症的发展是一个动态过程,往往由早期的免疫反应过度激活逐渐发展为代偿性的免疫抑制阶段,中间还往往会有一个或长或短的过度阶段。因此,危重症开始应用的时机非常重要。这也可以解释为何危重症晚期应用激素无效。第三,即使是在手术前预防性应用糖皮质激素,很多情况下由于炎症反应过强,仍不能有效抑制免疫反应或者抑制的效果不够持久。第四,危重症

患者往往会接受机械通气、体外膜肺氧合(ECMO)等支持疗法。这些支持疗法本身又会产生新的免疫损伤。

基于上述原因,需要更为严格的多中心前瞻性临床研究,来进一步评价糖皮质激素对于危重症患者的临床疗效。同时,鉴于目前缺乏足够的实验室指标,用于评价和动态监测危重症患者所处的免疫状态,加强此方面的研究便于权衡其抗炎疗效及副反应之间的利弊关系,有助于指导临床把握用药时机,采用合理的剂量和用药时间,以达到最佳的疗效,从而提高生存率。

六、选择性糖皮质激素激动剂

糖皮质激素受体主要通过反向抑制发挥抗炎功能,通过激活靶基因从而导致了高血糖等副反应的出现,研究证实糖皮质激素受体结合于DNA后对靶基因转录的激活在免疫抑制中并非必需的。上述发现促使致力于研究某种合成的糖皮质激素,使其活化糖皮质激素受体的功能缺失,而充分地发挥其反向抑制功能。这类被称为选择性糖皮质激素激动剂(selective glucocorticoid receptor agonist, SEGRAs)复合物,将为糖皮质激素在败血症治疗中的常规应用提供机会。然而SEGRAs在败血症患者中的潜在的治疗优势还需要进一步深入的研究和实验证实^[19]。

参 考 文 献

- 1 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. *Crit Care Med*, 2008, 36:1937-1949.
- 2 Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2005, 34: 293-313.
- 3 Akker ET, Koper JW, Joosten K, et al. Glucocorticoid receptor mRNA levels are selectively decreased in neutrophils of children with sepsis. *Intensive Care Med*, 2009, 35:1247-1254.
- 4 Rhen T, Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*, 2005, 353: 1711-1723.
- 5 Sinars CR, Cheung-Flynn J, Rimerman RA, et al. Structure of the large FK506-binding protein FKBP51, an Hsp90-binding protein and a component of steroid receptor complexes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100:868-873.
- 6 Vermeer H, Hendriks-Stegeman BI, Van der Burg B, et al. Glucocorticoid-induced increase in lymphocytic FKBP51 messenger ribonucleic acid expression: a potential marker for glucocorticoid sensitivity, potency, and bioavailability. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88:277-284.
- 7 Liu J, Heikkila P, Meng QH, et al. Expression of low and high density lipoprotein receptor genes in human adrenals. *Eur J Endocrinol*, 2000, 142:677-682.
- 8 Galon J, Franchimont D, Hiroi N, et al. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB J*, 2002, 16:61-71.
- 9 Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest*, 2002, 122:1784-1796.
- 10 Van Leeuwen HJ, Van der Bruggen T, Van Asbeck BS, et al. Effect of corticosteroids on nuclear factor-kappaB activation and hemodynamics in late septic shock. *Crit Care Med*, 2001, 29:1074-1077.
- 11 Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med*, 2003, 31:141-145.
- 12 Marik PE. Mechanisms and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency. *Curr Opin Crit Care*, 2007, 13:363-369.
- 13 Van Leeuwen HJ, Heezius EC, Dallinga GM, et al. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*, 2003,

31:1359-1366.

- 14 Vishnyakova TG, Bocharov AV, Baranova IN, et al. Binding and internalization of lipopolysaccharide by Cla-1, a human orthologue of rodent scavenger receptor B1. *J Biol Chem*,2003,278:22771-22780.
- 15 Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: A systematic review. *JAMA*,2009,301:2362-2375.
- 16 Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*,2006,354:1671-1684.
- 17 Kamiyama K, Matsuda N, Yamamoto S, et al. Modulation of glucocorticoid receptor expression, inflammation, and cell apoptosis in septic guinea pig lungs using methylprednisolone. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*,2008,295:L998-L1006.
- 18 Qin S, Wang H, Yuan R, et al. Role of HMGB1 in apoptosis-mediated sepsis lethality. *J Exp Med*,2006,203:1637-1642.
- 19 Parrish WR, Gallowitsch-Puerta M, Czura CJ, et al. Experimental therapeutic strategies for severe sepsis: mediators and mechanisms. *Ann NY Acad Sci*,2008,1144:210-236.

(收稿日期:2009-12-20)

(本文编辑:孙荣华)

郝星,侯晓彤,曾辉.糖皮质激素在危重症患者中的应用[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2010,4(1):76-81.