

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.13.017

文章编号: 1005-8982(2017)13-0082-04

## 氢化可的松琥珀酸钠给药方式差异对重症脓毒血症继发休克患者生命体征、动态血糖指标及死亡率的影响

王秋义, 王庆树

(天津市天津医院 内科 ICU, 天津 300211)

**摘要:目的** 探讨氢化可的松琥珀酸钠静脉滴注与微量泵注给药对重症脓毒血症继发休克患者生命体征、动态血糖指标及死亡率的影响。**方法** 选取该院 2014 年 6 月-2016 年 6 月收治重症脓毒血症继发休克患者共 100 例。采用随机数字表法分为 A 组(50 例)和 B 组(50 例),在常规对症干预基础上分别给予氢化可的松琥珀酸钠静脉滴注与微量泵注给药。比较两组患者休克持续时间、ICU 住院时间、总住院时间、28 d 死亡率、治疗前后生命体征指标、治疗后血乳酸清除率和动态血糖监测指标水平。**结果** 两组患者休克持续时间,ICU 住院时间及总住院时间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 两组患者 28 d 内死亡率比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 两组患者治疗前后 HR、MAP 及 CVP 水平组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 两组患者治疗后 6、24 及 48 h 血乳酸清除率比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 两组患者平均血糖值(MBG)水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 但 B 组患者最大血糖波动幅度(LAGE)、血糖波动系数(GV)及高血糖时间窗水平均低于 A 组 ( $P<0.05$ )。**结论** 氢化可的松琥珀酸钠 2 种给药方式治疗重症脓毒血症继发休克临床疗效相当,但微量泵注给药方式应用可有效提高血糖稳定性,维持机体代谢平衡。

**关键词:** 糖皮质激素;脓毒血症;休克;给药方式

**中图分类号:** R552

**文献标识码:** A

## Influence of different administration methods of Hydrocortisone Sodium Succinate on vital signs, dynamic glycemetic indexes and mortality of severe sepsis patients with secondary shock

Qiu-yi Wang, Qing-shu Wang

(ICU, Department of Internal Medicine, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China)

**Abstract: Objective** To investigate the influence of different administration methods including intravenous infusion and micro pump of Hydrocortisone Sodium Succinate (HSS) on vital signs, dynamic glycemetic indexes and mortality of severe sepsis patients with secondary shock. **Methods** One hundred patients of severe sepsis with secondary shock treated from June 2014 to June 2016 were chosen and randomly divided into group A (50 patients) with intravenous infusion of HSS and group B (50 patients) with HSS administration by micro pump. Duration of shock, ICU stay time and total hospitalization time, 28-d mortality, vital signs before and after treatment, blood lactate clearance rate and dynamic blood glucose monitoring indexes after treatment were compared between both groups. **Results** There was no significant difference in the duration of shock, the ICU stay time, the hospitalization time or the 28-d mortality between the two groups ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in HR, MAP or CVP before and after treatment between the two groups ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in the blood lactate clearance rate in 6, 24 and 48 h after treatment between the two groups ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in the level of MBG between the two groups ( $P > 0.05$ ). But the levels of LAGE, GV and high blood glucose time window of the group B were significant lower than those of the group A ( $P < 0.05$ ). **Conclusions**

Intravenous infusion and micro pump administration of Hydrocortisone Sodium Succinate possess the same clinical effect in the treatment of severe sepsis with secondary shock. However, micro pump administration can efficiently improve the stability of blood glucose and maintain the metabolic balance of the body.

**Keywords:** glucocorticoid; sepsis; shock; administration

重症脓毒血症继发休克时临床常见急重症类型之一,患者以急性循环功能衰竭为主要临床表现;近年来研究显示<sup>[1]</sup>,免疫功能异常在该病发生发展过程中发挥着关键作用。以氢化可的松琥珀酸钠为代表的糖皮质激素已被证实可有效抑制脓毒血症继发休克后导致的异常炎症反应<sup>[2]</sup>;而患者经规范液体复苏和升压干预后如血流动力学指标未明显改善,可应用小剂量糖皮质激素<sup>[3]</sup>,但具体给药方式仍无明确定论,临床亦缺乏相关随机对照研究加以证实。本次研究以天津市天津医院 2014 年 6 月-2016 年 6 月收治重症脓毒血症继发休克患者共 100 例作为研究对象,在常规对症干预基础上分别给予氢化可的松琥珀酸钠静脉滴注与微量泵注给药,探讨氢化可的松琥珀酸钠 2 种给药方式对重症脓毒血症继发休克患者生命体征、动态血糖指标及死亡率的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

100 例重症脓毒血症继发休克患者,采用随机数字表法分为 A 组和 B 组,每组各 50 例。A 组患者中男性 29 例,女性 21 例;年龄 30~68 岁,平均年龄为(55.82±7.35)岁;平均 APACHE II 评分为(21.78±3.32)分;平均血乳酸水平为(5.56±1.04)mmol/L;平均皮质醇水平为(486.32±119.57)nmol/L。B 组患者中男性 32 例,女性 18 例;年龄 31~67 岁,平均年龄为(55.76±7.32)岁;平均 APACHE II 评分为(21.71±3.29)分;平均血乳酸水平为(5.63±1.06)mmol/L;平均皮质醇水平为(491.10±122.62)nmol/L。两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.1.1 纳入标准** ①符合《国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》(2012 年)诊断标准<sup>[4]</sup>;②经规范液体复苏后收缩压 <90 mmHg 或平均动脉压 <65 mmHg,并需持续性去甲肾上腺素静脉滴注;③合并组织低灌注水平;④年龄 18~70 岁;⑤研究方案经医院伦理委员会批准;⑥患者家属签署知情同意书。

**1.1.2 排除标准** ①糖尿病;②自身免疫性疾病;③入组前 2 个月应用糖皮质激素;④妊娠哺乳期女性;⑤恶性肿瘤;⑥血液系统疾病;⑦临床资料不全。

### 1.2 治疗方法

全部患者均根据 ICU 脓毒性休克指南进行液体复苏、抗感染、肺保护性通气及强化胰岛素等对症干预;其中强化胰岛素干预采用胰岛素注射液 1 ml (江苏万邦生化医药股份有限公司生产,国药准字 H10890001,规格 10 ml:400 u)+生理盐水 49 ml 混合后微量泵注,起始剂量 0.1 u/(kg·h),根据血糖调节胰岛素用量。A 组患者采用氢化可的松持续静脉滴注治疗,200 mg/d,2 h 内滴注完毕,每隔 6 h 给药 1 次;B 组患者则采用氢化可的松持续微量泵注治疗,8.33 mg/h。氢化可的松为天津生物制药有限公司生产(国药准字 H20093051,规格 50 mg)。两组患者治疗时间均为 5 d。

### 1.3 观察指标

①患者休克持续时间、ICU 住院时间及总住院时间,计算平均值;②患者 28 d 内死亡例数,计算百分比;③患者 HR、MAP 及 CVP 水平,观察时间点为治疗前,治疗后 6、24 及 48 h;均行深静脉穿刺,采用 GE-4000 型心电监护仪;④患者血乳酸清除率水平,计算公式为[(初始血乳酸浓度-即时血乳酸浓度)/初始血乳酸浓度]×100%,观察时间点为治疗后 6、24 及 48 h;⑤患者平均血糖值(mean blood glucose, MBG)、最大血糖波动幅度(large amplitude of glycemic excursions, LAGE)、血糖波动系数(glucose variability, GV)及高血糖时间窗水平,采用强生血糖监测仪,运用血糖分析系统,其中以 24 h 内血糖 ≥10.0 mmol/L 持续时间所占比例作为高血糖时间窗判定标准<sup>[5]</sup>。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS18.0 软件进行数据分析,其中计量资料以均数±标准差( $\bar{x}±s$ )表示,采用  $t$  检验,计数资料以百分比(%)表示,采用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者休克持续时间、ICU 住院时间及总住院时间比较

两组患者休克持续时间、ICU 住院时间及总住

院时间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组患者 28 d 死亡率比较

A 组和 B 组患者 28 d 死亡率分别为 26.00% (13/50)和 24.00%(12/50),两组患者 28 d 内死亡率比较差异无统计学意义( $\chi^2=1.356, P=0.233$ )。

### 2.3 两组患者治疗前后生命体征指标水平比较

两组患者治疗前后 HR、MAP 及 CVP 水平组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

### 2.4 两组患者治疗后血乳酸清除率比较

两组患者治疗后 6、24 及 48 h 血乳酸清除率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

### 2.5 两组患者动态血糖指标监测水平比较

两组患者 MBG 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),B 组患者 LAGE、GV 及高血糖时间窗水平均低于 A 组( $P<0.05$ ),见表 4。

表 1 两组患者休克持续时间、ICU 住院时间及总住院时间比较 ( $n=50, d, \bar{x} \pm s$ )

组别	休克持续时间	ICU 住院时间	总住院时间
A 组	3.43 ± 0.70	9.24 ± 4.38	19.36 ± 3.60
B 组	3.26 ± 0.66	8.70 ± 3.12	18.29 ± 3.53
t 值	0.765	1.143	1.029
P 值	0.451	0.296	0.327

表 2 两组患者治疗前后生命体征指标水平比较 ( $n=50, \bar{x} \pm s$ )

组别	HR/(次/min)			
	治疗前	治疗后 6 h	治疗后 24 h	治疗后 48 h
A 组	115.12 ± 14.36	94.39 ± 10.42	92.42 ± 10.08	85.58 ± 8.46
B 组	114.98 ± 14.30	93.95 ± 10.30	90.25 ± 10.29	83.63 ± 7.88
t 值	0.706	0.592	0.813	0.778
P 值	0.526	0.648	0.397	0.502

  

组别	MAP/mmHg			
	治疗前	治疗后 6 h	治疗后 24 h	治疗后 48 h
A 组	53.31 ± 3.97	68.31 ± 5.43	69.15 ± 5.19	69.54 ± 4.72
B 组	53.18 ± 3.85	67.77 ± 5.50	68.78 ± 5.36	68.10 ± 4.50
t 值	0.624	0.586	0.812	0.612
P 值	0.615	0.661	0.403	0.625

  

组别	CVP/mmHg			
	治疗前	治疗后 6 h	治疗后 24 h	治疗后 48 h
A 组	8.17 ± 2.08	8.93 ± 2.35	11.38 ± 2.88	11.10 ± 2.49
B 组	8.24 ± 2.16	9.18 ± 2.50	11.54 ± 2.96	11.29 ± 2.58
t 值	0.761	0.653	0.376	0.459
P 值	0.524	0.610	0.753	0.682

表 3 两组患者治疗后血乳酸清除率比较 ( $n=50, \%, \bar{x} \pm s$ )

组别	治疗后 6 h	治疗后 24 h	治疗后 48 h
A 组	27.57 ± 2.88	31.94 ± 3.58	43.11 ± 5.14
B 组	28.21 ± 2.96	33.51 ± 3.80	42.75 ± 4.96
t 值	0.812	1.192	1.084
P 值	0.403	0.340	0.311

表 4 两组患者动态血糖指标监测水平比较 ( $n=50, \%, \bar{x} \pm s$ )

组别	MBG(mmol/L)	LAGE(mmol/L)	GV(mmol/L)	高血糖时间窗/%
A 组	9.16 ± 2.28	22.10 ± 4.67	3.18 ± 0.94	50.17 ± 13.14
B 组	8.75 ± 2.12	17.94 ± 2.60	2.53 ± 0.76	42.70 ± 10.83
t 值	1.106	2.752	2.491	3.812
P 值	0.318	0.000	0.007	0.000

## 3 讨论

流行病学报道显示<sup>[6]</sup>,世界范围内脓毒血症继发休克每年发病人数可达 250 ~ 300 万人,严重威胁生命安全。实验研究显示<sup>[7]</sup>,脓毒血症继发休克患者经神经体液调节引起 HPA 轴活化和肾上腺皮质醇分泌,而这一应激反应可对异常炎症反应水平发挥有效抑制作用,提高机体内环境稳定性;但随着病情进展机体应激反应程度无法与激素水平相适应,严重者甚至出现皮质醇激素功能减退甚至危重病相关性皮质醇不足(CIRCI),总体发生率可达 50% ~ 60%<sup>[8]</sup>。脓毒血症治疗指南认为<sup>[9]</sup>,对于经有效液体复苏和升压干预后病情无法稳定患者,小剂量糖皮质

激素稳定是必须的;但在糖皮质激素给药方式及用药时间仍无统一标准。相较于分次静脉注射,持续小剂量糖皮质激素应用可有效降低脓毒血症继发休克患者血糖波动幅度,避免高钠血症发生;而血糖波动幅度与患者炎症反应程度间相关性已被广泛证实,并成为 ICU 重症患者死亡关键危险因素之一<sup>[10]</sup>。

已有研究显示<sup>[11]</sup>,糖皮质激素应用可导致脓毒血症继发休克患者血糖水平上升;而高血糖和波动幅度是公认 ICU 重症患者死亡独立危险因素之一;同时多次静脉注射糖皮质激素可能提高患者血糖水平,加大血糖峰值个体差异和波动幅度。血糖波动幅度增加能够诱发低血糖发生风险上升,增加机体氧化应激反应,进而激活凝血系统、内皮细胞损伤及凋亡;此外高血糖时间窗在反映血糖波动性方面重要性越来越受到医学界重视<sup>[12-13]</sup>。本次研究显示,两组患者 MBG 水平比较差异无统计学意义,考虑与两组患者均接受了强化胰岛素治疗有关。但 B 组患者 LAGE、GV 及高血糖时间窗水平均低于 A 组,证实糖皮质激素持续泵注可有效降低脓毒血症继发休克患者血糖波动幅度,对于维持机体代谢稳定性具有重要意义。

对于脓毒血症继发休克患者给予低剂量、短疗程糖皮质激素应用可有效降低血管活性药物用时用量<sup>[14]</sup>,而国外学者研究亦证实<sup>[15]</sup>,脓毒血症继发休克患者给予糖皮质激素应用可通过提高血管平滑肌儿茶酚胺受体敏感性,从而达到纠正休克状态的目的。相较于持续静脉滴注,糖皮质激素微量泵注给药可提高外源性皮质醇浓度稳定性,强化休克改善作用;但人体正常皮质醇释放分别于早 6~8 点,凌晨 0~2 点达到峰值,故部分学者认为<sup>[16]</sup>,持续糖皮质激素输注可能导致患者 HPA 轴持续负反馈抑制,不推荐针对该病患者给予长效皮质醇应用。本次研究结果中,两组患者休克持续时间,ICU 住院时间及总住院时间比较差异无统计学意义;两组患者 28 d 内死亡率比较差异无统计学意义;两组患者治疗前后 HR、MAP、CVP 及血乳酸清除率比较差异无统计学意义,证实 2 种糖皮质激素给药方式用于脓毒血症继发休克患者治疗在缩短病程,降低死亡率,改善生命体征及血乳酸清除率方面效果接近。但微量泵注给药方式应用可有效提高血糖稳定性,维持机体代谢平衡。

#### 参 考 文 献:

- [1] 曾文美,毛璞,黄勇波,等.脓毒症预后影响因素分析及预后价值评估[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(2):118-123.
- [2] INDYK J A, CANDIDO-VITTO C, WOLF I M, et al. Reduced glucocorticoid receptor protein expression in children with critical illness[J]. Horm Res Paediatr, 2013, 79(3): 169-178.
- [3] ODDEN A J, GOVINDAN S, SHETH J, et al. A systematic assessment of the surviving sepsis campaign's evidence supporting the care of patients with severe sepsis on the wards[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(6): 956-958.
- [4] DELLINGER R P, LEVY M M, RHODES A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.
- [5] 孙传兴.临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M].北京:北京人民军医出版社,2006:339.
- [6] 田虹,王洪霞.老年脓毒症患者凝血功能紊乱及与预后的关系[J].中国急救医学,2014,34(11):966-969.
- [7] 赖军华,刘欢,王承辉,等.激素联合胰岛素应用在脓毒血症休克治疗中作用[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(8):806-808.
- [8] PATEL G P, BALK R A. Systemic steroids in severe sepsis and septic shock[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(2): 133-139.
- [9] GOHIL S K, CAO C, PHELAN M, et al. Impact of policies on the rise in sepsis incidence, 2000-2010 [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(6): 695-703.
- [10] STEVENSON E K, RUBENSTEIN A R, RADIN G T, et al. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis[J]. Crit Care Med, 2014, 42(3): 625-631.
- [11] 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.
- [12] WANG B, WANG D, YAN T, et al. MiR-138-5p promotes TNF- $\alpha$ -induced apoptosis in human intervertebral disc degeneration by targeting SIRT1 through PTEN/PI3K/Akt signaling[J]. Exp Cell Res, 2016, 345(2): 199-205.
- [13] LEVY M M, ARTIGAS A, PHILLIPS G S, et al. Outcomes of the surviving sepsis campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study [J]. Lancet Infectious Diseases, 2012, 12(12): 919-924.
- [14] WU C, XUE Y, WANG P, et al. IFN- $\gamma$  primes macrophage activation by increasing phosphatase and tensin homolog via downregulation of miR-3473b [J]. J Immunol, 2014, 193(6): 3036-3044.
- [15] KIMMOUN A, DUCROCQ N, LEVY B. Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2013, 11(2): 139-149.
- [16] IM E, JUNG J, POTHOUKAKIS C, et al. Disruption of pten speeds onset and increases severity of spontaneous colitis in IL10-/- mice[J]. Gastroenterology, 2014, 147(3): 667-679.

(张蕾 编辑)