·综 述·

糖皮质激素在新型冠状病毒感染中的应用

向少能
（简阳市中医医院临床药学科，四川简阳 641499）

摘要：新型冠状病毒感染（corona virus disease 2019，COVID-19）常表现为呼吸系统症状，亦可引发多器官衰竭而危及生命。严重炎症导致细胞因子风暴，与器官功能障碍、疾病严重程度及死亡率相关，故控制高炎症反应对于治疗 COVID-19 至关重要。糖皮质激素（glucocorticoid，GC）是控制高炎症反应的重要药物之一，现就近年来 GC 在 COVID-19 治疗中的安全性及有效性作一综述，旨在为临床提供参考。

关键词：糖皮质激素；新型冠状病毒感染；抗炎；有效性；安全性
中图分类号：R511；R722.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)05-0459-05
DOI：10.13683/j.wph.2024.05.003

Application of glucocorticoid in corona virus disease 2019

XIANG Shaoneng
(*Department of Clinical Pharmacy, Jianyang Chinese Medicine Hospital, Jianyang 641499, Sichuan Province, China*)

Abstract: Corona virus disease 2019(COVID-19) often presents with respiratory symptoms, and also leads to multiple organ failure, which can be life-threatening. Severe inflammation leads to cytokine storms, which are associated with organ dysfunction, disease severity, and mortality. Therefore, controlling high inflammatory response is crucial for the treatment of COVID-19. Glucocorticoid(GC) is one of the important drugs for controlling high inflammatory response. This article reviewed the safety and effectiveness of GC in the treatment of COVID-19 in recent years, aiming to provide reference for clinical practice.

Key words: glucocorticoid; novel corona virus disease 2019; anti-inflammatory; effectiveness; safety

糖皮质激素（glucocorticoid，GC）是肾上腺皮质产生的一种类固醇激素[1]。GC 是多种慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病的主要治疗药物，并可作为器官移植后的免疫抑制药物。新型冠状病毒感染（corona virus disease 2019，COVID-19）是一种由新型冠状病毒（severe acute respiratory syndrome corona virus 2，SARS-CoV-2）引发的急性传染性疾病，GC 可能通过多种机制对 COVID-19 产生作用，降低重症、危重症 COVID-19 患者死亡风险。现就近年来 GC 在 COVID-19 中应用的安全性及有效性作一综述，旨在为临床提供参考。

收稿日期：2024-03-09
作者简介：向少能，副主任药师，研究方向：临床药学。

1 COVID-19 概述及轻症表现

COVID-19 于 2020 年 3 月被 WHO 宣布为全球大流行疾病[2]。COVID-19 可经历不同阶段，包括早期感染、肺感染期和高炎症期，其中高炎症期最关键，期间病毒复制不受控及细胞因子风暴，伴高炎症和免疫抑制[3—4]。

COVID-19 患者多数预后良好，少数病情危重，重症患者可有呼吸困难，严重者会快速进展为急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress

syndrome，ARDS）、感染性休克（septic shock）、难以纠正的代谢性酸中毒（metabolic acidosis）、出血、凝血功能障碍（coagulation disorder）及多器官功能衰竭（multiple organ failure，MOF）等。已有症状的COVID-19患者大部分表现为轻症，包括发热、干咳及乏力等，少数患者伴鼻塞、流涕及腹泻（diarrhea）等症状[5]，并伴嗅觉、味觉缺失和疲劳。

当病毒直接侵入内皮细胞或炎症小体损伤内皮时，机体可发生全身性炎症和MOF[6]。在Ⅰ型干扰素（interferon，IFN）低敏感性患者中，核因子（nuclear factor，NF）-κB活化占主导地位，产生诱导细胞因子，作为其他免疫细胞的化学引诱剂形成炎症环境，增强病毒清除作用，但亦会造成局部、全身性炎症损伤，最终致严重肺炎（pneumonia）、ARDS、病毒性脓毒症（sepsis）及细胞因子风暴[7—8]。细胞因子风暴引发的间质水肿、内皮破坏、局部及全身炎症是造成氧扩散受损、低氧血症（hypoxemia）及微血栓的原因，亦为重症COVID-19的显著特征[9]。重症COVID-19患者炎症细胞因子水平常较高[10—11]，故改变人体对SARS-CoV-2的免疫反应速度是对抗病毒的关键。为防止过度炎症反应引起的组织损伤，GC作为经典抗炎药物得到广泛应用。

2 GC的抗炎作用

GC是有效的炎症抑制剂之一，常被用于病毒性肺炎的治疗[12]。GC的主要抗炎作用为抑制促炎基因，该基因可产生细胞因子、趋化因子及细胞粘附分子，并引发急性炎症反应[13]。研究表明，GC可能通过激活血管紧张素转换酶2、抑制细胞因子风暴，在呼吸、消化系统中发挥保护作用[14]。因GC具有亲脂性，故其可扩散、穿过细胞膜并进入细胞质，与胞质内GC受体结合，并交叉结合到达细胞核，又通过干预转录因子与其靶基因的相互作用，改变多个基因转录，进而增强抗炎细胞因子转录，抑制促炎细胞因子转录。此外，其亦可通过抑制重要酶以干扰膜磷脂代谢。WHO指南建议，对COVID-19重症、危重患者使用GC、白介素-6受体阻断剂及Janus激酶抑制剂。

3 GC在COVID-19中的有效性

3.1 GC对COVID-19患者死亡率的影响

研究显示，在COVID-19患者中，地塞米松（dexamethasone，DXM）治疗组（一日6 mg，连续10 d）较标准治疗组28 d死亡率下降（29.3% *vs* 41.4%），仅氧疗者受益小于接受机械通气者[15]。多项研究表明，DXM对接受呼吸支持的COVID-19患者有益作用大，并明确界定从GC治疗中受益的精确目标人群[16—19]。

研究显示，与安慰剂或常规治疗相比，GC治疗组重症COVID-19患者28 d全因死亡率低[20]。进一步研究显示，在C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）水平较高（≥20 mg/dl）的COVID-19患者中，GC使用与降低死亡或机械通气风险间存在关联[21]；在入院时中性粒细胞与淋巴细胞比值＞6.11的重症COVID-19患者中，GC治疗与较低60 d全因死亡率相关[22]。

3.2 不同剂量GC在COVID-19治疗中的影响

Kumar等[23]评估重症COVID-19患者甲泼尼龙（methylprednisolone，MP）高剂量（一日≥250 mg）、标准剂量（一日≤1.5 mg/kg）的死亡率、机械通气风险及ARDS风险的不同。结果示，高剂量组与更高死亡率相关，且与需机械通气或死亡风险增加相关；交互作用分析表明，高剂量仅增加老年患者死亡率。提示对伴ARDS的严重COVID-19患者，尤其是老年患者，GC用量最好控制在一日1.0～1.5 mg/kg。Kow等[24]比较中高剂量、低剂量DXM在COVID-19患者中的死亡率。结果显示，中高剂量DXM和低剂量DXM的28及60 d全因死亡率风险无显著差异；两种剂量在降低需呼吸支持的COVID-19患者死亡风险方面一样有效，而中高剂量DXM可能会增加高血糖（hyperglycemia）等不良事件发生风险。

尽管WHO指南建议使用低剂量GC，但部分学者提出高剂量GC的“冲击疗法”亦是有效的，且具有可接受的短期安全性，并指出在重症COVID-19患者中，可考虑更高用药剂量[16]。

3.3 GC 在 COVID-19 治疗中的品种选择

DXM、MP、泼尼松龙（prednisolone）及氢化可的松（hydrocortisone）是治疗 COVID-19 的 4 种主要 GC。有学者比较 MP 与 DXM 治疗重症 COVID-19 的效果，以短期死亡率为主要结局。亚组分析表明，MP 较 DXM 可降低 CRP 水平、短期死亡率；接受中等剂量（一日 2 mg/kg）MP 的重症 COVID-19 患者较 DXM 治疗组预后更佳 [25]。另有学者发现，MP 冲击组（一日≥ 500 mg）死亡率显著高于 MP 小冲击组（一日 250 mg）、标准 MP 组（一日 1 ～ 2 mg/kg）及 DXM 组；高血压（hypertension）、糖尿病（diabetes mellitus，DM）、慢性肾衰竭（chronic renal failure）及冠状动脉疾病等老年患者死亡率较高；GC 冲击剂量与高死亡率相关；标准 MP 组与 DXM 组效果相似；与 DXM 相比，标准剂量 MP 对需机械通气的重症患者更有效。综上，高冲击剂量 GC 与死亡率密切相关，建议使用标准剂量 MP[26]。

4 GC 在 COVID-19 中的安全性

4.1 GC 对病毒清除的影响

研究表明，病毒清除延迟与抗病毒治疗延迟间存在显著关联，但病毒清除延迟与 GC 治疗则无显著关联 [27]。在症状出现后，GC 通常会将抗病毒治疗延迟，故可能对病毒清除延迟产生间接作用 [27]。有学者提出，GC 与 COVID-19 患者病毒清除延迟相关，中高剂量组较低剂量组经历病毒清除延迟风险显著增加 [28]。

4.2 GC 相关不良反应

GC 相关不良反应与治疗剂量、持续时间相关 [29—31]，许多不良反应是类固醇介导葡萄糖摄取抑制和基本细胞代谢改变所致的结果 [30—31]。常见 GC 相关不良反应包括体质量增加、高血糖、胃溃疡（gastric ulcer）、骨质疏松（osteoporosis）及精神疾病等，甚至可能导致高血压、动脉粥样硬化和血栓栓塞（thromboembolism）发生风险增加。此外，治疗剂量的 GC 可增加易感性，影响伤口愈合，并有引发继发性肾上腺功能不全（secondary adrenal insufficiency）的风险。

4.2.1 GC 对二重感染（superinfection）和真菌感染的影响

有学者发现，COVID-19 患者 DXM 组及无 DXM 组二重感染发生率分别为 61% 及 28%；仅 DXM 组有侵袭性真菌感染 [32]。多项研究显示，接受 GC 治疗的 COVID-19 患者毛霉菌病（mucormycosis）、曲霉菌病（aspergillosis）的发生风险升高 [33—34]。另有学者进一步强调 COVID-19 患者使用 GC 与毛霉菌病感染相关，提出后者与较高死亡率和大流行进一步恶化有关 [35]。

4.2.2 GC 对消化道出血的影响

有严重生理应激反应的危重症患者可能发生应激性溃疡（stress ulcer），涉及黏膜血流量减少，导致生理因素引发溃疡 [36]，尚无证据表明 GC 与胃肠道出血或穿孔的相关性 [37]。在重症监护环境中，因单独使用 GC 而致出血的情况较少，对仅有使用 GC 指征的患者，无须同时进行胃黏膜保护 [38]。一项关于 COVID-19 患者胃肠道出血发生率的研究显示，仅 0.44% 的住院患者出现胃肠道出血，其中单独使用 DXM 或联用瑞德西韦（remdesivir）者的胃肠道出血风险较低，瑞德西韦单药治疗与上消化道出血风险较高相关。提示 GC 在 COVID-19 治疗中并未增加消化道出血风险 [39]。

4.2.3 GC 对高血糖的影响

血糖水平波动与死亡率、住院时间、感染风险和伤口愈合情况有关，故关注血糖变化趋势十分重要 [40—41]。《糖皮质激素治疗新型冠状病毒感染时的血糖管理共识》[42] 指出，使用 GC 的高危人群仍需监测血糖水平，包括：①使用大剂量 GC（如一日 MP ≥ 20 mg、一日泼尼松龙≥ 25 mg、一日 DXM ≥ 4 mg）。②长期使用 GC。③既往有 GC 相关高血糖史。

DM 患者停用 GC 后，根据血糖水平逐渐减少胰岛素或降糖药物剂量，避免发生低血糖；静脉使用 GC 者多在停用 24 ～ 48 h 后血糖改善至使用前水平，不建议将降糖药立即恢复至使用 GC 前剂量；对 GC 致高血糖者，建议在停用 GC 治疗 6 周后复

查空腹血糖或进行口服葡萄糖耐量试验，评估糖代谢状态；如在3个月后评估，可增加糖化血红蛋白确认类固醇性DM。

5 结语

在COVID-19危重症患者中，炎症反应和细胞因子风暴可致ARDS、MOF，危及生命。及时应用适量GC可抑制细胞因子持续、大量产生，降低死亡率，尤其是接受机械通气的患者，有利于预防和阻止病情恶化。然而，应用GC治疗COVID-19时可能出现病毒清除延缓、二重感染、真菌感染及高血糖等情况，未来仍需开展更多研究以评估该疗法的安全性、有效性。

参考文献：

[1] Shimba A, Ikuta K. Control of immunity by glucocorticoids in health and disease[J]. Semin Immunopathol, 2020, 42(6): 669-680.

[2] Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2[J]. Nat Microbiol, 2020, 5(4): 536-544.

[3] Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal[J]. J Heart Lung Transplant, 2020, 39(5): 405-407.

[4] Shi Y, Wang Y, Shao C, *et al*. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses[J]. Cell Death Differ, 2020, 27(5): 1451-1454.

[5] Huang C, Wang Y, Li X, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.

[6] Polidoro RB, Hagan RS, de Santis Santiago R, *et al*. Overview: systemic inflammatory response derived from lung injury caused by SARS-CoV-2 infection explains severe outcomes in COVID-19[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1626.

[7] Parasher A. COVID-19: current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment[J]. Postgrad Med J, 2021, 97(1147): 312-320.

[8] Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: a critical review onpathogenesis and therapeutic options[J]. Microb Pathog, 2021, 150: 104673.

[9] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, *et al*. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019(COVID-19): a review [J]. J Am Med Assoc, 2020, 324(8): 782-793.

[10] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al*. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. N Engl J Med, 2020, 382(18): 1708-1720.

[11] Wang D, Hu B, Hu C, *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumo-nia in Wuhan[J]. J Am Med Assoc, 2020, 323(11): 1061-1069.

[12] Zhang W, Qin C, Fei Y, *et al*. Anti-inflammatory and immunetherapy in severe coronavirus disease 2019(COVID-19) patients: an update[J]. Clin Immunol, 2022, 239: 109022.

[13] Ahmed MH, Hassan A. Dexamethasone for the treatment of coronavirus disease(COVID-19): a review[J]. SN Compr Clin Med, 2020, 2(12): 2637-2646.

[14] Xiang Z, Liu J, Shi D, *et al*. Glucocorticoids improve severe or critical COVID-19 by activating ACE2 and reducing IL-6 levels[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(13): 2382-2391.

[15] RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, *et al*. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19[J]. N Engl J Med, 2021, 384(8): 693-704.

[16] Villar J, Ferrando C, Martínez D, *et al*. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multi-centre, randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(3): 267-276.

[17] Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, *et al*. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2020, 324(13): 1307-1316.

[18] Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, *et al*. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial[J]. Eur Respir J, 2020, 56(6): 2002808.

[19] Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, *et al*. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK(PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial[J]. Lancet, 2021, 398(10303): 843-855.

[20] Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, *et al*. Association between

administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ⅠⅠl patients with COVID-19: a meta-analysis[J]. J Am Med Assoc, 2020, 324(13): 1330-1341.

[21] Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, *et al*. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19[J]. J Hosp Med, 2020, 15(8): 489-493.

[22] Cai J, Li H, Zhang C, *et al*. The neutrophil-to-lymphocyte ratio determines clinical efficacy of corticosteroid therapy in patients with COVID-19[J]. Cell Metab, 2021, 33(2): 258-269.

[23] Kumar G, Patel D, Hererra M, *et al*. Do high-dose corticosteroids improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients?[J]. J Med Virol, 2022, 94(1): 372-379.

[24] Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. Intermediate- to high-dose dexamethasone versus low-dose dexamethasone in patients with COVID-19 requiring respiratory support: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. Inflammopharmacology, 2023, 31(5): 2773-2779.

[25] Hong S, Wang H, Li S, *et al*. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoids treatment in severe COVID-19: methylprednisolone versus dexamethasone[J]. Bio Med Central Infect Dis, 2023, 23(1): 290.

[26] Sari A, Ekinci O, Saraçoğlu KT, *et al*. A comparison of the effects of dexamethasone and methylprednisolone, used on level-3 intensive care COVID-19 patients, on mortality: a multi-center retrospective study[J]. J Korean Med Sci, 2023, 38(29): e232.

[27] Ryoo SM, Kim WY, Sohn CH, *et al*. Factors promoting the prolonged shedding of the pandemic(H1N1) 2009 infuenza virus in patients treated with oseltamivir for 5 days[J]. Infuenza Other Respir Viruses, 2013, 7(5): 833-837.

[28] Li J, Liao X, Zhou Y, *et al*. Association between glucocorticoids treatment and viral clearance delay in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis[J]. Bio Med Central Infect Dis, 2021, 21(1): 1063.

[29] Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A general introduction to glucocorticoid biology[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1545.

[30] Alan I, Alan B. Side effects of glucocorticoids. Pharmacokinetics and adverse effects of drugs - mechanisms and risks factors[J]. Intech Open, 2017, 6: 93-124.

[31] Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, *et al*. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(7): 1119-1124.

[32] Søvik S, Barratt-Due A, Kåsine T, *et al*. Corticosteroids and superinfections in COVID-19 patients on invasive mechanical ventilation[J]. J Infect, 2022, 85(1): 57-63.

[33] Mohanty B, Ansari Z, Prasad A, *et al*. Mucormycosis and aspergillosis: the deadly duo in COVID-19 – a case report[J]. J Family Med Prim Care, 2022, 11(10): 6529-6532.

[34] Dilek A, Ozaras R, Ozkaya S, *et al*. COVID-19-associated mucormycosis: case report and systematic review[J]. Travel Med Infect Dis, 2021, 44: 102148.

[35] Al-Tawfiq JA, Alhumaid S, Alshukairi AN, *et al*. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm[J]. Infection, 2021, 49(5): 833-853.

[36] Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients[J]. J Crit Care, 2005, 20(1): 35-45.

[37] Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis[J]. Br Med J Open, 2014, 4(5): e004587.

[38] Guslandi M. Steroid ulcers: any news?[J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2013, 4(3): 39-40.

[39] Wiedel NA, Sayles H, Larson J, *et al*. Associations between COVID‐19 therapies and inpatient gastrointestinal bleeding: a multisite retrospective study[J]. J Med Virol, 2023, 95(10): e29100.

[40] NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically illpatients[J]. N Engl J Med, 2009, 360(13): 1283-1297.

[41] Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, *et al*. Steroid hyperglycemia: prevalence, early detection and therapeutic recommendations: a narrative review[J]. World J Diabetes, 2015, 6(8): 1073-1081.

[42] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 国家代谢性疾病临床医学研究中心(长沙). 糖皮质激素治疗新型冠状病毒感染时的血糖管理共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2023, 15(2): 123-127.

(编辑：虞 瑛)