·综 述·

依托咪酯与地塞米松联合使用对肾上腺皮质醇分泌影响的研究进展

刘 婷[1]，李思远[2*]
（1.商洛市中心医院麻醉科，陕西商洛 726000；2. 西安国际医学中心医院麻醉与舒适化医疗部，陕西西安 710100）

摘要：依托咪酯（etomidate）因具有良好的心血管稳定性而被广泛应用于临床麻醉管理，但其对肾上腺皮质功能具有一过性抑制作用。地塞米松（dexamethasone）是围手术期广泛使用的糖皮质激素，能明显抑制下丘脑垂体肾上腺皮质轴的功能。临床工作中，这两种药物联合使用的情况十分常见。该文就这两种药物对肾上腺皮质醇分泌的影响作一综述。

关键词：皮质醇；依托咪酯；地塞米松
中图分类号：R614；R749.053 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）07-0762-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.07.018

The influence of combination of etomidate and dexamethasone on cortisol secretion

LIU Ting[1], LI Siyuan[2*]
（*1. Department of Anesthesiology, Shangluo Central Hospital, Shangluo 726000, Shaanxi Province, China;*
2.Anesthesia and Comfort Medical Center, Xi'an International Medical Central Hospital, Xi'an 710100, Shaanxi Province, China）

Abstract: Etomidate is widely used in clinical anesthesia management because of its good cardiovascular stability. However, it has a transient inhibitory effect on adrenocortical function. Dexamethasone is a widely used glucocorticoid during perioperative period, which can obviously inhibit the function of hypothalamic pituitary adrenal cortical axis. In clinical practice, the combination of these two drugs is very common. This article reviewed the effects of these two drugs on adrenal cortisol secretion.

Key words: cortisol; etomidate; daxamethasone

依托咪酯（etomidate）对血压及心率影响极小，可显著降低麻醉中低血压的发生率，尤其适用于老年及危重患者的麻醉管理[1]。但其能抑制肾上腺皮质功能，减少皮质醇的分泌。然而有研究显示，依托咪酯对皮质醇分泌的抑制呈一过性[2]。地塞米松（dexamethasone）是一种长效糖皮质激素，被广泛用于术后恶心呕吐、气道高反应性、过敏反应及喉头水肿的防治，其对肾上腺皮质功能亦有抑制作用[3]。临床工作中，常会出现使用依托咪酯进行麻醉诱导和维持的同时使用地塞米松的情况。上述两种药物同时使用时，是否会对患者肾上腺皮质功能产生严重抑制作用，并影响患者的转归尚有待探讨。本文就依托咪酯和地塞米松对肾上腺皮质醇影响的研究进展进行综述。

1 皮质醇的概述

1.1 皮质醇的合成、代谢及作用

皮质醇又称氢化可的松，是天然糖皮质激素（glucocorticoids，GCs），在肾上腺皮质束状带，以胆固醇为前体合成而来，通过血液转运至靶细胞发挥生理效应。GCs 是脂溶性激素，在血液中有两种状态：游离态占 5%，能自由扩散至靶细胞内发挥生理效应；95% 与白蛋白或皮质类固醇转运球蛋白

收稿日期：2023-6-13
作者简介：刘婷，主治医师，研究方向：麻醉与术后快速康复。
通信作者：李思远，副研究员，研究方向：临床麻醉。
基金项目：西安国际医学中心医院新技术项目（20211205）；院级课题（2022MS14）

紧密结合，形成结合态，无生物活性，发挥着游离皮质醇储备库的作用，保证皮质醇在血液中呈均匀分布的状态。一般情况下，成人皮质醇分泌总量为 15 ～ 25 mg/d，在围手术期分泌 116 ～ 185 mg/d，当应激强烈时，可高达 500 mg/d [4]。皮质醇在血中的半衰期为 70 ～ 120 min，主要在肝脏内降解。其他降解部位包括肾脏、结缔组织及肾上腺本身等。

皮质醇通过基因组和非基因组作用来影响人体各方面生理过程。抑制感染或非感染性炎症，促进蛋白质和葡萄糖的分解，影响脂肪的分解及再分布，影响免疫功能，增加儿茶酚胺和血管紧张素 II 的敏感性，延长伤口愈合时间，降低毛细血管的通透性，减轻脑水肿，诱发记忆损伤，减少水排出而引起水钠潴留，促进胎儿组织细胞分化和发育成熟，调节甲状腺激素以及抑制性激素等 [5—6]。

1.2 影响皮质醇分泌的因素

皮质醇的合成及分泌主要由下丘脑垂体肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal，HPA）轴调控，调节因素包括反馈、应激、细胞因子及昼夜节律等。其中，负反馈调节是最主要的调节方式，能保证激素恰好满足机体的需要，也能使 HPA 轴相关激素水平保持在相对稳定的状态 [7]。应激能刺激促肾上腺皮质激素（adrenocor ticotropic hormore，ACTH）和皮质醇的合成、分泌。当机体处于发热、运动、手术、低血压及心理压力等应激状态时，皮质醇能帮助机体抵御伤害性反应。细胞因子如白介素（interleukin，IL）-1α、IL-1β 等，在机体受抗原刺激引起免疫应答反应时产生，能升高 GCs 水平，进而负反馈抑制机体的免疫应答反应，造成继发性 GCs 分泌减少 [8]。此外，昼夜节律也是影响 ACTH 和皮质醇分泌的重要因素 [9]。健康成年人，早晨醒来前后的血浆 ACTH 和皮质醇水平最高，然后逐渐下降；深夜熟睡时达最低值，然后逐渐上升。这种昼夜节律与昼夜转换、人的觉醒模式有关。

1.3 影响围手术期皮质醇分泌的因素

在围手术期，麻醉药物、麻醉方法及手术刺激等均会影响患者 HPA 轴的功能，影响皮质醇的分泌 [10]。阿片类镇痛药物是 HPA 轴的强效抑制剂，能阻断外周各种伤害性刺激传导至中枢神经系统，抑制交感活性增强和皮质醇的分泌。依托咪酯能一过性地抑制皮质醇合成的关键酶为 11β- 羟化酶和 17α- 羟化酶。氟烷能使患者的皮质醇、ACTH 以及儿茶酚胺分泌增加。麻醉方式和手术刺激等均能激活 HPA 轴，促进 ACTH、皮质醇水平升高。当患者低体温时可抑制患者的 HPA 轴反应，引起皮质醇、儿茶酚胺减少；而缺氧及二氧化碳蓄积会增加 ACTH 分泌。各种原因引起的相对血容量不足能促进患者肾上腺皮质激素的释放。血清皮质醇的分泌量会随着手术时间和手术刺激程度增加而增加，具有良好的线性关系 [11]。

2 依托咪酯对皮质醇分泌的影响

2.1 依托咪酯概述

依托咪酯是一种超短效咪唑类静脉麻醉药物，通过 γ- 氨基丁酸 A 型受体发挥药理作用。依托咪酯静脉注射后，其血脑浓度在 60 秒内即达高峰，麻醉作用持续 3 ～ 5 min，主要在肝脏和血浆中被酶水解为非活性羧酸而失去作用，后随尿液和胆汁排出体外。依托咪酯最突出的优点是对患者的心功能和交感神经兴奋性影响轻微，可明显降低全麻诱导期低血压的发生率，是老年患者静脉麻醉诱导的首选药物 [12]。依托咪酯麻醉诱导的推荐剂量为 0.3 mg/kg 于 30 ～ 60 秒内完成静脉注射。依托咪酯静脉络药半衰期短且稳定，易于控制，适合用于全麻的维持。临床研究证实，利用依托咪酯进行麻醉维持，患者围手术期低血压发生率较低，血流动力学更加平稳 [13]。

2.2 依托咪酯对皮质醇分泌的影响

依托咪酯可抑制肾上腺皮质功能，减少皮质醇分泌。在重症监护室中，危重患者持续使用依托咪酯静脉泵注进行镇静，可能会导致患者的死亡率升高。故依托咪酯的应用受到限制，尤其是在包括脓毒败血症（septicopyemia）在内的危重患者中使用依托咪酯进行镇静的安全性受到质疑。研究发现，无

论是单次静脉注射、持续静脉泵注还是低于麻醉剂量的依托咪酯使用，患者均可能发生肾上腺皮质功能抑制。在使用依托咪酯的患者中，90% 皮质醇水平绝对降低，并随依托咪酯使用剂量的增加及持续使用的时间延长，血皮质醇水平逐渐降低[14]。

研究表明，依托咪酯引起的肾上腺皮质功能抑制呈一过性，一般不超过 7 h，危重患者中可能持续 24 h，但其恢复亦不会超过 49 h[2]。目前尚无循证医学证据支持依托咪酯的使用与患者的临床结局之间有必然联系。依托咪酯的使用不会增加患者死亡风险、术中血管加压素类药物使用、机械通气时间以及重症监护室停留时间或住院时间，提示依托咪酯对于肾上腺皮质功能的影响可能被夸大。

在临床应用过程中，可采用多种方法来减轻依托咪酯对于肾上腺皮质的抑制。如穴位针灸（如足三里穴、太溪穴）或补充维生素 C 以减轻依托咪酯引起的皮质醇下降程度。还可尝试在此类患者中补充外源性皮质醇。依托咪酯对于肾上腺皮质功能的抑制作用在某些情况下具有一定的益处。如长时间输注依托咪酯可治疗病理性高皮质醇血症，如库欣综合症（cushing syndrome）[15]。

2.3 依托咪酯抑制皮质醇的作用机制

20 世纪 60 年代，依托咪酯主要作为咪唑羧酸酯类新型抗真菌药物进行开发，通过抑制 11α 去甲基酶，具有抑制真菌细胞膜合成类固醇麦角甾醇的作用。在啮齿动物试验中发现其具有镇静催眠的作用。在人体中，依托咪酯主要抑制线粒体内膜上的 11β 羟化酶，其与 11α 去甲基酶同源，均属于细胞色素 P450 家族的成员。11β 羟化酶活性位点的核心，含有血红素辅基。依托咪酯咪唑环中的碱性氮，与此辅基具有高亲和力，能与铁形成配位键，从而抑制 11β 羟化酶的活性[16]。除此之外，依托咪酯也能抑制 17-α- 羟化酶的活性，但抑制程度较 11β 羟化酶轻。因此，依托咪酯使 11- 脱氧皮质醇转化成皮质醇受限，进而通过负反馈调节 HPA 轴，引起 ACTH 增多[17]。

3 地塞米松对肾上腺皮质功能的抑制作用

3.1 地塞米松概述

地塞米松是人工合成的长效糖皮质激素，由皮质醇的 16α 位引入甲基而构成。地塞米松具有较强的抗炎、免疫抑制及代谢效应，25 ～ 37.5 μg 即与 1 mg 的氢化可的松（hydrocortisone）效果相当。其血浆半衰期为 1.8 ～ 4.7 h，通过改变细胞核内的基因转录来发挥生物效应，维持 36 ～ 54 h[4]。

作为围手术期最常使用的 GCs，地塞米松可发挥较多作用，如在手术麻醉过程中，可用于治疗各种原因引起的原发性或继发性肾上腺皮质功能不全[18]；通过抑制机体中枢和外周产生和释放 5- 羟色胺来预防和治疗术后恶心呕吐[19]；抑制气道高反应性[20]；通过抗炎、消肿，延长局部麻醉药物的作用时间，发挥辅助镇痛的作用[21]；与局麻药联合时，延长周围神经阻滞的持续时间；预防临床输血的过敏反应；防治围手术期脑水肿，用以减少神经外科手术的血管源性脑水肿的发生及减轻其伴随症状[22]；且可以改善患者呼吸参数、减轻患者疲劳感、提高恢复质量，促进日间手术患者的康复。地塞米松的不良反应包括增加出血风险、加重局部或全身感染、延迟伤口愈合、升高血糖水平、改变精神状态、会阴瘙痒、过敏反应以及暂时性 HPA 轴功能紊乱等[23]。

3.2 地塞米松对皮质醇的影响

无论经何种途径（静脉、肌注、口服、局麻及鼻内等）给药，地塞米松均可通过负反馈抑制 HPA 轴，抑制皮质醇的分泌。地塞米松调节海马体的功能，通过长环负反馈抑制室旁核 ACTH 和精氨酸加压素的释放，通过短环负反馈抑制垂体前叶促黑素细胞皮质素原基因转录，使促黑素细胞皮质素原生成 ACTH 的量减少，进而抑制皮质醇的合成、分泌。El-Sibai 等[24] 研究结果显示，与未使用地塞米松的患者相比，单次使用地塞米松后，术后 48 h 内 ACTH、皮质醇、脱氢表雄酮和脱氢表雄酮钠水平均显著降低；多次使用地塞米松，上述激素水平降低程度更明显。

患者在长期使用大剂量地塞米松时，肾上腺皮质功能会出现减退，甚至出现肾上腺萎缩。停药后，患者的肾上腺皮质功能需要 12 个月以上可恢复正常[25]，期间可能会出现肌痛、肌肉僵硬（多为腓肠肌）、关节痛（多为膝、踝关节）、全身疲乏无力及情绪改变等。遇到应激时，这类患者可能出现急性肾上腺皮质功能减退综合症（acute adrenocortical hypofunction）。

3.3 地塞米松抑制皮质醇的作用机制

地塞米松作为糖皮质激素，对 HPA 轴具有抑制作用。这种抑制作用是内源性皮质醇的 40 倍，且与药物使用时间关系密切。如在清晨肾上腺皮质的生理性高峰之后静脉给予地塞米松，其不能明显抑制肾上腺皮质的分泌。如在夜间，生理性皮质醇分泌的低谷时，即使单次静脉注射地塞米松 1 mg，也会明显抑制早晨的肾上腺皮质激素分泌高峰，使得血清皮质醇降低至正常值的 50% 以下，ACTH 下降更明显。由于地塞米松是一种长效 GCs，因此小剂量的地塞米松引起的 HPA 轴抑制，需要 5 天才能恢复。

4 依托咪酯与地塞米松联合使用对皮质醇的影响

依托咪酯是麻醉诱导和维持最常使用的药物。但其具有抑制肾上腺皮质功能的作用，从而使其在临床上的应用受到一定限制。尝试在此类患者中补充外源性皮质醇可能会有所受益。Payen 等[26]研究在危重患者使用依托咪酯诱导后，给予中等剂量氢化可的松来减轻肾上腺皮质的抑制。该研究结果显示，与安慰剂组相比，氢化可的松组患者的血皮质醇水平明显升高，11β- 脱氧皮质醇水平明显降低，去甲肾上腺素使用量明显减少，其他研究指标如机械通气时间、重症监护室停留时间及 28 天死亡率均无显著差异。

地塞米松在围手术期被广泛用于术后恶心呕吐、气道高反应性、过敏反应及喉头水肿的防治，其是否能用于补充术中皮质醇分泌不足有待更多研究来证实。Komatsu 等[27]观察克利夫兰诊所美国麻醉医师协会Ⅲ～Ⅳ级的 4 275 例非心脏手术患者，结果显示，与单独使用依托咪酯相比，同时使用依托咪酯和地塞米松患者的住院死亡率和心脏病并发症发生率无明显差异。但此研究并未观察皮质醇以及相关指标的变化情况。

近期课题组开展依托咪酯和地塞米松联合应用的相关研究[28]。为排除昼夜节律对患者的影响，纳入患者均早晨 8:00 行手术，且在相同的时点进行采血测量血皮质醇水平。与之前研究一致，依托咪酯明显抑制血皮质醇水平，且随着依托咪酯的持续静脉泵注而降低，但该抑制在手术后次日清晨基本恢复。与未使用组相比，使用地塞米松组患者血清皮质醇水平在术后第 1 日和术后第 2 日清晨下降幅度明显增大，且下降时间显著延长。这与地塞米松负反馈抑制 HPA 轴有关。地塞米松是长效 GCs，生物效应维持时间可以长达 36 ～ 54 h，因此直至给药后 48 h，其对 HPA 轴的抑制作用依然存在。当依托咪酯与地塞米松联合使用时，对老年患者肾上腺皮质功能抑制的持续时间和程度较两药单独使用时显著增强，结果有统计学意义。这可能与地塞米松联合依托咪酯对皮质醇抑制发生协同作用有关。然而，笔者并不确定这一研究结果扩大到更大样本量会发生怎样的变化。

5 总结与展望

综上所述，围手术期依托咪酯与地塞米松联合使用，可能会对患者肾上腺皮质功能产生更明显的抑制。然而，依托咪酯与地塞米松联合使用对皮质醇分泌以及患者转归影响的相关研究非常有限。未来需要更多临床及基础研究来进一步证实这两种药物联合使用时对于皮质醇分泌以及患者转归的影响。

参考文献：

[1] Valk B I, Struys M. Etomidate and its analogs: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60(10): 1253-1269.

[2] Lu Z, Zheng H, Chen Z, *et al.* Effect of etomidate *vs* propofol for total intraveneous anesthesia on major postoperative complications in older patients[J]. J AM Med Assoc Surgery,

2022 Aug 10: e223338.

[3] Sinner B. Perioperative dexamethasone[J]. Anaesthesist, 2019, 68(10): 676-682.

[4] 陈家伦. 临床内分泌学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2011.

[5] Jenniskens M, Weckx R, Dufour T, *et al.* The hepatic glucocorticoid receptor is crucial for cortisol homeostasis and sepsis survival in humans and male mice[J]. Endocrinology, 2018, 159(7): 2790-2802.

[6] Shi WL, Zhang T, Zhou JR, *et al.* Rapid permissive action of dexamethasone on the regulation of blood pressure in a rat model of septic shock[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84: 1119-1125.

[7] Gjerstad JK, Lightman SL, Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility[J]. Stress, 2018, 21(5): 403-416.

[8] Dantzer R. Neuroimmune Interactions: from the brain to the immune system and vice versa[J]. Physiol Rev, 2018, 98(1): 477-504.

[9] Kalsbeek A, Fliers E. Circadian and endocrine rhythms[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2017, 31(5): 443.

[10] 邓小明, 姚尚龙, 于布为, 等. 现代麻醉学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.

[11] Micheal A.G. 米勒麻醉学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2017.

[12] Hannam JA, Mitchell SJ, Cumin D, *et al.* Haemodynamic profiles of etomidate vs propofol for induction of anaesthesia: a randomised controlled trial in patients undergoing cardiac surgery[J]. Br J Anaesth, 2019, 122(2): 198-205.

[13] Weng D, Huang M, Jiang R, *et al.* Clinical study of etomidate emulsion combined with remifentanil in general anesthesia[J]. Drug Des Devel Ther, 2013, 7: 771-6.

[14] Payen JF, Dupuis C, Trouve-Buisson T, *et al.* Corticosteroid after etomidate in critically ill patients: a randomized controlled trial[J]. Crit Care Med, 2012, 40(1): 29-35.

[15] Constantinescu SM, Driessens N, Lefebvre A, *et al.* Etomidate infusion at low doses is an effective and safe treatment for severe Cushing's syndrome outside intensive care[J]. Eur J Endocrinol, 2020, 183(2): 161-167.

[16] Cotten JF, Forman SA, Laha JK, *et al.* Carboetomidate: a pyrrole analog of etomidate designed not to suppress adrenocortical function[J]. Anesthesiology, 2010, 112: 637-44.

[17] Talaber G, Jondal M, Okret S. Extra-adrenal glucocorticoid synthesis: immune regulation and aspects on local organ homeostasis[J]. Mol Cell Endocrinol, 2023, 380(1-2): 89-98.

[18] Pazderska A, Pearce SH. Adrenal insufficiency - recognition and management[J]. Clin Med (Lond), 2017, 17(3): 258-262.

[19] Chu CC, Hsing CH, Shieh JP, *et al.* The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 722: 48-54.

[20] Niu C, Wang T, Zou W, *et al.* Enhanced pause correlates with airway neutrophils and airway-epithelial injury in asthmatic mice treated with dexamethasone[J]. J Asthma, 2019, 56(1): 11-20.

[21] Baeriswyl M, Kirkham KR, Albrecht E, *et al.* Efficacy of perineural *vs* systemic dexamethasone to prolong analgesia after peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Anaesth, 2017, 119(2): 183-191.

[22] Cook AM, Morgan JG, Hawryluk GWJ, *et al.* Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients[J]. Neurocrit Care, 2020, 32(3): 647-666.

[23] Polderman JA, Kranke P, Devries JH, *et al.* Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 8: CD011940.

[24] El-Sibai K, Rajpal A, Al-Aridi, *et al.* The impact of peri-operative dexamethasone administration on the normal hypothalamic pituitary adrenal response to major surgical procedures[J]. Endocrine, 2017, 58(1): 134-142.

[25] Rensen N, Gemke RJ, Rotteveel J, *et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 11: CD008727.

[26] Payen JF, Dupuis C, Trouve-Buisson T, *et al.* Corticosteroid after etomidate in critically ill patients: a randomized controlled trial[J]. Crit Care Med, 2012, 40(1): 29-35

[27] Komatsu R, You J, Rajan S, *et al.* Steroid administration after anaesthetic induction with etomidate does not reduce in-hospital mortality or cardiovascular morbidity after non-cardiac surgery[J]. Br J Anaesth, 2018, 120(3): 501-508.

[28] 刘婷, 李思远, 张思思, 等. 依托咪酯与地塞米松联合用药对全麻老年患者皮质醇分泌的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2022, 42(6): 680-684.

(编辑：沈 盈)