

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research氢化可的松联合连续性血液净化治疗脓毒症
患者的临床研究Clinical trial of hydrocortisone combined with continuous blood purification in the
treatment of sepsis patients李 锋^{1a}, 朱陈强^{1b}, 王 刚^{1c},
张 喆^{1a}(1. 杭州市临平区第一人民医院, a. 急诊医学
科; b. 重症医学科, c. 心血管内科, 浙江 杭州
311100)LI Feng^{1a}, ZHU Chen-qiang^{1b},
WANG Gang^{1c}, ZHANG Zhe^{1a}(1. a. Department of Emergency
Medicine; b. Department of Intensive Care
Unit; c. Department of Cardiovascular
Medicine, First People's Hospital of
Linping District, Hangzhou, Hangzhou
311100, Zhejiang Province, China)基金项目: 浙江省医药卫生科技计划基金资助
项目(2024XY128)作者简介: 李锋(1985-), 男, 副主任医师, 主要
从事急危重症方向的临床诊疗工作
与研究

通信作者: 张喆, 副主任医师

Tel: (0571) 89369046

E-mail: zhan074892@163.com

摘要:目的 观察氢化可的松注射剂联合连续性血液净化治疗脓毒症患者的临床疗效和安全性。**方法** 将脓毒症患者随机分为对照组与试验组。对照组给予连续性血液净化治疗; 试验组在对照组治疗的基础上, 联合氢化可的松 200 mg, qd, 静脉滴注。2组患者均连续治疗1周。比较2组患者的临床疗效、炎症因子、细胞免疫功能 and 安全性。**结果** 试验组入组56例, 脱落5例, 最终有51例纳入统计分析; 对照组入组55例, 脱落4例, 最终有51例纳入统计分析。治疗后, 试验组和对照组的总有效率分别为94.12% (48例/51例) 和74.51% (38例/51例), 在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 试验组和对照组的C-反应蛋白水平分别为(12.21 ± 2.35) 和 (15.18 ± 2.25) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 降钙素原水平分别为(0.49 ± 0.13) 和 (0.78 ± 0.21) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, CD_3^+ 水平分别为(58.72 ± 5.13)% 和 (54.21 ± 4.47)%, $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 比值分别为 1.71 ± 0.23 和 1.43 ± 0.17 , 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。试验组的药物不良反应主要有胸闷、恶心、呕吐, 对照组的药物不良反应主要有低血压、恶心、呕吐。试验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为9.80% 和5.88%, 在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 氢化可的松注射剂联合连续性血液净化治疗脓毒症患者的临床疗效显著, 其能够更好地改善患者的免疫功能, 减轻炎症反应, 且不增加药物不良反应的发生率。

关键词: 氢化可的松注射剂; 连续性血液净化; 脓毒症; 炎症反应; 细胞免疫功能; 安全性评价

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.005

中图分类号: R977.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)02-0174-04

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of hydrocortisone injection combined with continuous blood purification in the treatment of sepsis patients. **Methods** Sepsis patients were randomly divided into control group and treatment group. The control group received continuous blood purification treatment; on the basis treatment of control group, the treatment group received hydrocortisone 200 mg, qd, intravenous infusion. Two groups were treated for 1 week. The clinical efficacy, levels of inflammatory cytokines, cellular immune function indicators, and safety were compared between two groups. **Results** Fifty-six cases were enrolled in the treatment group, 5 cases were excluded, and ultimately 51 cases were included in the statistical analysis. Fifty-five cases were enrolled in the control group, 4 cases were excluded, and ultimately 51 cases were included in the statistical

analysis. After treatment, the total effective rates of the treatment and control groups were 94.12% (48 cases/51 cases) and 74.51% (38 cases/51 cases) with statistical significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the levels of C-reactive protein in the treatment and control groups were (12.21 ± 2.35) and (15.18 ± 2.25) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, the levels of procalcitonin were (0.49 ± 0.13) and (0.78 ± 0.21) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, the levels of CD_3^+ were (58.72 ± 5.13)% and (54.21 ± 4.47)%, the $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ ratios were 1.71 ± 0.23 and 1.43 ± 0.17 , respectively. The differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The adverse drug reactions of treatment group were chest tightness, nausea, and vomiting, while those in the control group were hypotension, nausea, and vomiting. The total incidences of adverse drug reactions in the treatment and control groups were 9.80% and 5.88%, without significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Hydrocortisone injection combined with continuous blood purification have a definitive clinical efficacy in the sepsis patients, which can improve the patients' immune function, reduce inflammatory reactions, without increasing the incidences of adverse drug reactions.

Key words: hydrocortisone injection; continuous blood purification; sepsis; inflammatory response; cellular immune function; safety evaluation

目前,脓毒症尚无特效药治疗,常通过支持治疗、对症治疗来缓解患者病情^[1]。连续性血液净化是脓毒症的重要支持治疗手段,可以通过连续性静脉-静脉血液滤过或其他模式持续性清除机体代谢废物及各种炎性介质,促进各个器官与系统功能恢复^[2]。有研究指出,脓毒症患者不仅存在炎症反应亢进,还存在明显免疫功能紊乱,治疗过程中加强免疫功能调节或能达到更好治疗效果^[3]。氢化可的松属于多功效糖皮质激素,除了具有良好的抗炎作用外,还具有免疫刺激作用,在脓毒症治疗中有较多的应用^[4-5]。本研究旨在观察氢化可的松注射剂联合连续性血液净化治疗脓毒症患者的临床疗效与安全性。

材料、对象与方法

1 研究设计

本方案按前瞻性、随机、开放、对照、单中心临床试验研究方法设计。

2 病例选择

2021年1月至2023年5月以本院就诊的脓毒症患者入选为研究对象。本研究经杭州市临平区第一人民医院伦理委员会批准(伦理批号:2020第029号)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》^[6]中关于脓毒症的诊断标准。原发病均为肺部感染,年龄 >18 岁,可以耐受本试验相关药物者,认知与精神正常者。

排除标准 伴有血液系统或自身免疫系统疾病者,入组前1个月内接受过免疫抑制药、激素等相关治疗者,妊娠或哺乳期女性,非感染因素引起的全身

炎症反应综合征(如意外伤害、失血性休克等)者。

3 药品与仪器

氢化可的松琥珀酸钠,规格:每支0.05 g,批号:20191102、20210703、20220603,批准文号:国药准字H20093293,常州四药制药有限公司生产;血液滤过置换基础液,规格:每袋4 000 mL,批号:20200502、20210602、20221101,批准文号:国药准字H20080452,成都青山利康药业股份有限公司生产。

Aquarius血滤机、HF1200血滤器,均为美国百特公司产品;AU5800全自动生化分析仪,美国贝克曼库尔特股份有限公司产品;D3000流式细胞仪,安捷伦生物(杭州)有限公司产品。

4 分组与治疗方法

将脓毒症患者按随机数表法分为对照组和试验组。所有患者均按照指南^[6]的方案进行液体复苏、呼吸及营养支持、抗感染等常规治疗。对照组给予连续性血液净化,以颈内静脉或股静脉作为临时血管通路,设置血流量为 $150 \sim 200 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,置换液输入剂量为 $35 \sim 45 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,前置置换量为70%~90%,后置置换量为10%~30%,根据患者尿量调节超滤速度,治疗期间根据患者不同的凝血情况选择相应的抗凝方式,根据病情每日床旁治疗10~12 h,如有高分解代谢,则24 h不间断,连续治疗1周。试验组在对照组治疗的基础上,给予氢化可的松琥珀酸钠200 mg溶于0.9% NaCl 100 mL,静脉滴注,qd,连续治疗1周。

5 观察指标与疗效判定

实验室检查 于治疗前和治疗1周后,采集2组患者外周肘静脉血6 mL,分装2管,其中一管以 $3 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min,分离血清,用全自动生化分析仪

检测 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)水平。另一管静脉血用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群(CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺及 CD₄⁺/CD₈⁺比值)。

临床疗效评价 疗效判定按文献[7]的方法进行评价,分为治愈、好转和无效。治愈:全身症状完全消失,脓肿病灶基本痊愈;好转:全身症状基本消失,脓肿未痊愈;无效:未达到上述标准。总有效率=治愈率+好转率。

安全性评价 观察并记录 2 组患者治疗期间低血压、胸闷、恶心、呕吐等药物不良反应的发生情况。

6 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 *t* 检验,组内比较用配对样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料用 [*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)] 表示,组间比较用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料用率表示,比较用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选 167 例,入组 111 例,其中,对照组 55 例、试验组 56 例。试验组因治疗期间转院、主动要求退出原因脱落 5 例,最终有 51 例纳入统计分析;对照组因治疗期间出现急性肾小管坏死、治疗期间转院

原因脱落 4 例,最终有 51 例纳入统计分析。2 组患者的性别、年龄、体质量指数、血压、病程、合并症等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者炎症因子及细胞免疫功能的比较

2 组患者治疗后的 CRP、PCT 和 CD₈⁺ 水平均较治疗前显著降低,CD₃⁺、CD₄⁺ 和 CD₄⁺/CD₈⁺ 水平均较治疗前显著升高,在统计学上差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05);且试验组治疗后的 CRP、PCT 和 CD₈⁺ 水平均显著低于对照组,CD₃⁺、CD₄⁺ 和 CD₄⁺/CD₈⁺ 水平均显著高于对照组,统计学上差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05)。结果见表 2。

表 1 2 组患者的一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information in two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (<i>n</i> = 51)	Treatment (<i>n</i> = 51)
Sex (M/F)	31/20	29/22
Age (year)	46.27 ± 5.53	46.94 ± 5.25
BMI (kg · m ⁻²)	21.36 ± 2.03	22.07 ± 1.89
SBP(mmHg)	114.18 ± 12.06	113.57 ± 13.12
DBP(mmHg)	73.35 ± 8.90	72.88 ± 7.08
Disease course (day) [#]	4.00(3.00, 4.00)	4.00(3.00, 4.00)
Complication (hypertension/diabetes)	11/8	13/5

[#]: *M* (*P*₂₅, *P*₇₅); BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Control group: continuous blood purification; Treatment group: Hydrocortisone + continuous blood purification.

表 2 2 组患者炎症因子及细胞免疫功能的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the inflammatory cytokines and cellular immune function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (<i>n</i> = 51)		Treatment (<i>n</i> = 51)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CRP (mg · L ⁻¹)	42.46 ± 3.95	15.18 ± 2.25 *	41.72 ± 4.12	12.21 ± 2.35 **
PCT (ng · mL ⁻¹)	12.16 ± 1.47	0.78 ± 0.21 *	12.30 ± 1.53	0.49 ± 0.13 **
CD ₃ ⁺ (%)	43.88 ± 4.23	54.21 ± 4.47 *	43.39 ± 4.16	58.72 ± 5.13 **
CD ₄ ⁺ (%)	30.41 ± 3.31	36.69 ± 3.13 *	30.32 ± 3.25	39.27 ± 3.08 **
CD ₈ ⁺ (%)	28.19 ± 3.07	25.82 ± 2.23 *	29.33 ± 3.04	23.21 ± 2.74 **
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	1.09 ± 0.17	1.43 ± 0.17 *	1.04 ± 0.16	1.71 ± 0.23 **

CRP: C-reactive protein; PCT: Procalcitonin; Compared with before treatment in the same group, * *P* < 0.05; Compared with control group at the same time, ** *P* < 0.05.

3 2 组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组和对照组的总有效率分别为 94.12% (48 例/51 例) 和 74.51% (38 例/51 例),在统计学上差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 3。

4 安全性评价

治疗期间,试验组发生的药物不良反应有恶心 3 例次、胸闷 1 例次和呕吐 1 例次,对照组发生的药物

表 3 2 组患者临床疗效的比较(*n*, %)

Table 3 Comparison of clinical efficacy in two groups(*n*, %)

Item	Control (<i>n</i> = 51)	Treatment (<i>n</i> = 51)
Excellent	16 (31.37)	23 (45.10)
Effective	22 (43.14)	25 (49.02)
Invalid	13 (25.49)	3 (5.88)
Total effective rate	38 (74.51)	48 (94.12) *

Compared with control group, * *P* < 0.05.

不良反应有低血压 1 例次、恶心 1 例次和呕吐 1 例次。试验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为 9.80% 和 5.88%, 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

有研究显示,全球每年脓毒症患者平均已超过 1 900 万,其中又有 600 万患者因其病死,病死率超过 25%,给家庭及国家公共卫生造成了巨大的负担^[8]。鲁杰等^[9]研究发现,连续性血液净化在老年脓毒症患者中具有良好的治疗效果,能够明显改善机体的急性生理与慢性健康状况及氧合指数。李颖等^[10]将氢化可的松用于社区获得性肺炎相关脓毒症患儿的治疗中,结果发现,早期应用小剂量短疗程氢化可的松有助于缩短患儿住院时间,改善其预后。由此可见,连续性血液净化与氢化可的松单独使用均对脓毒症患者具有一定的治疗效果,二者联合治疗或能协同增效,增加患者临床获益。本研究发现,试验组治疗后的总有效率较对照组更高,提示氢化可的松联合连续性血液净化治疗脓毒症可以提高临床疗效。

连续性血液净化可以通过血泵驱动血液循环及容量平衡控制系统将机体血液中引起“瀑布效应”的多种炎症介质及细胞因子直接清除,抑制过度表达的炎症反应对全身内皮细胞产生的损伤,恢复内皮细胞及免疫系统功能,提高机体对病菌及各种炎性物质的清除能力,从而形成良性循环,减轻机体炎症反应,改善免疫功能^[11-12]。氢化可的松能与 P65 亚单位相结合形成非活性复合物,诱导核转录因子- κ B 的抑制因子 I κ B α 的转录生成,阻断炎症反应通路,抑制免疫细胞凋亡,改善机体细胞免疫功能,从而减轻炎症反应。厉兵等^[13]研究指出,治疗后与治疗前相比,连续血液净化联合乌司他丁可以显著降低脓毒症患者血清 CRP $[(8.50 \pm 1.67) \text{ vs } (21.30 \pm 3.22) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}]$ 和 PCT $[(7.58 \pm 4.23) \text{ vs } (66.30 \pm 3.76) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}]$ 水平。田小溪等^[14]研究发现,治疗后与治疗前相比,氢化可的松联合胸腺肽 $\alpha 1$ 可以显著升高脓毒症患者 $\text{CD}_4^+[(40.10 \pm 5.30)\% \text{ vs } (32.31 \pm 4.38)\%]$ 和 $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+[1.69 \pm 0.26 \text{ vs } 1.10 \pm 0.15]$ 水平,降低 $\text{CD}_8^+[(23.72 \pm 2.70)\% \text{ vs } (29.30 \pm 2.49)\%]$ 水平。本研究结果显示,试验组治疗后的炎症因子和免疫功能

均较对照组明显改善,与文献[11-12]的研究结果相似。

本研究提示:氢化可的松注射剂联合连续性血液净化治疗脓毒症患者的临床疗效效果显著,其能够显著改善患者的免疫功能,减轻炎症反应,且不增加药物不良反应的发生率。

参考文献:

- [1] CHIU C, LEGRAND M. Epidemiology of sepsis and septic shock [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2021, 34(2): 71—76.
- [2] ZENG Y, WU D, ZHUO X, et al. Effects of continuous blood purification without heparin on Strem-1, NSE, and IL-10 levels in patients with sepsis [J]. *Cell Mol Biol*, 2022, 68(4): 178—187.
- [3] 邹佳俊, 沈梦雯, 朱亮, 等. 共抑制分子在脓毒症免疫功能紊乱中的作用研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2022, 29(6): 765—768.
- [4] DEQUIN P F, MEZIANI F, QUENOT J P, et al. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(21): 1931—1941.
- [5] BOSCH N A, TEJA B, LAW A C, et al. Comparative effectiveness of fludrocortisone and hydrocortisone vs hydrocortisone alone among patients with septic shock [J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(5): 451—459.
- [6] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557—581.
- [7] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 478—480.
- [8] FONT M D, THYAGARAJAN B, KHANNA A K. Sepsis and septic shock - basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(4): 573—585.
- [9] 鲁杰, 马国祥, 熊纭辉, 等. 连续性肾脏替代治疗对老年脓毒症患者血清可溶性髓系细胞触发受体-1、T 淋巴细胞亚群水平及预后的影响 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(4): 287—290.
- [10] 李颖, 孙中媛, 郭琳瑛, 等. 小剂量短疗程氢化可的松对社区获得性肺炎相关脓毒症患儿的疗效观察 [J]. 中国医刊, 2020, 55(4): 443—446.
- [11] 贾凤玉, 任红旗, 龚德华, 等. 连续性血液净化治疗在重度烧伤患者救治中的应用 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(1): 30—34.
- [12] 武超, 王新颖, 李维勤, 等. 连续性血液净化对外科危重症病人静息能量代谢的影响 [J]. 肠外与肠内营养, 2013, 20(3): 129—132.
- [13] 厉兵, 卢洪军, 崔乃强. 连续性血液净化联合乌司他丁治疗重症脓毒症的临床研究 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(1): 42—46.
- [14] 田小溪, 王伯良, 付国强, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 联合氢化可的松用于脓毒症休克的疗效评价及对免疫功能的影响 [J]. 中国医刊, 2021, 56(2): 190—193.

(收稿日期 2024-07-21; 本文编辑 戴荣源)