

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.12.005

❖ 临床研究 ❖

甲泼尼龙与氢化可的松治疗脓毒症休克患者的疗效及其对血流动力学和 miR-155 表达的影响

陈侯君¹, 冯劲立¹, 谢昌联²

(中山市中医院, 1 急诊科; 2 重症监护科, 广东 中山 528400)

【摘要】目的: 探讨甲泼尼龙与氢化可的松治疗脓毒症休克患者的疗效及其对血流动力学和 miR-155 表达的影响。**方法:** 选取 104 例脓毒症休克患者为研究对象, 按照治疗方案不同分为氢化可的松组和甲泼尼龙组, 每组各 52 例。在给予去甲肾上腺素治疗的基础上, 氢化可的松组患者给予氢化可的松 (200 mg/d) 治疗; 甲泼尼龙组患者给予甲泼尼龙 (40 mg/d) 治疗, 疗程均为 7 d。比较两组患者临床疗效、炎症因子 [降钙素原 (PCT)、白细胞介素 6 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)] 水平、miR-155 表达水平、血流动力学 [中心静脉压 (CVP)、平均动脉压 (MAP) 及心率 (HR)]、免疫功能 (CD3⁺T、CD4⁺T 及 CD8⁺T 水平) 及不良反应发生情况。**结果:** 甲泼尼龙组患者临床疗效优于氢化可的松组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 PCT、IL-6、hs-CRP、TNF- α 水平及 HR 均降低 ($P < 0.05$), 且甲泼尼龙组低于氢化可的松组 ($P < 0.05$); CVP、MAP 均升高, 且甲泼尼龙组高于氢化可的松组 ($P < 0.05$); CD3⁺T、CD4⁺T 及 CD8⁺T 水平均升高 ($P < 0.05$), 且甲泼尼龙组 CD3⁺T 及 CD4⁺T 高于氢化可的松组 ($P < 0.05$)。治疗 1、3、7 d 后, 甲泼尼龙组 miR-155 表达水平均低于氢化可的松组 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 甲泼尼龙与氢化可的松均能安全有效治疗脓毒症休克, 但甲泼尼龙在降低炎症、改善血流动力学及增加 T 淋巴细胞数量方面更具优势, 值得临床推广应用。

【关键词】 甲泼尼龙; 氢化可的松; 脓毒症休克; miR-155; 血流动力学

【中图分类号】 R631 **【文献标志码】** A

The inflammatory efficacy of methylprednisolone and hydrocortisone in the treatment of patients with septic shock and their effects on hemodynamics and miR-155

CHEN Hou-jun¹, FENG Jin-li¹, XIE Chang-lian²

(1. Department of Emergency; 2. Department of Intensive Care Unit, Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan 528400, Guangdong, China)

【Abstract】Objective: To investigate the inflammatory efficacy of methylprednisolone and hydrocortisone in the treatment of patients with septic shock and their effects on hemodynamics and miR-155. **Methods:** 104 patients with septic shock were divided into hydrocortisone group ($n = 52$) and methylprednisolone group ($n = 52$) according to different treatment regimens. The hydrocortisone group received hydrocortisone 200 mg/d combined with norepinephrine, while the methylprednisolone group received methylprednisolone 40 mg/d combined with norepinephrine for 7 consecutive days. Clinical efficacy, inflammatory factors [procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and tumor necrosis factor α (TNF- α)], miR-155, hemodynamics [central venous pressure (CVP), mean arterial pressure (MAP), and heart rate (HR)], immune function (CD3⁺T, CD4⁺T, and CD8⁺T levels), and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The therapeutic efficacy of the methylprednisolone group was higher than that of the hydrocortisone group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of PCT, IL-6, hs-CRP, TNF- α , and HR in the two groups were decreased, and the indexes in the methylprednisolone group were lower than those in the hydrocortisone group ($P < 0.05$). The CVP and MAP in the two groups were increased. The CVP and MAP in the methylprednisolone group were higher than those in the hydrocortisone group ($P < 0.05$). The levels of CD3⁺T, CD4⁺T and CD8⁺T in the two groups increased, and the levels of CD3⁺T and CD4⁺T in the methylprednisolone group were higher than those in the hydrocortisone group ($P < 0.05$). After 1, 3 and 7 d of treatment, the level of miR-155 in the methylprednisolone group was lower than that in the hydrocortisone group ($P < 0.05$). No significant difference was found in the incidence of adverse effects between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Both methylpred-

基金项目: 广东省自然科学基金项目 (2020A1515010108)

作者简介: 陈侯君 (1981 -), 男, 副主任医师。E-mail: 13590809432@163.com

通讯作者: 谢昌联。E-mail: 123827853@qq.com

methylprednisolone and hydrocortisone can effectively and safely treat septic shock, but methylprednisolone has more advantages in reducing inflammation, improving hemodynamics and increasing the number of T lymphocytes, which is worthy of clinical application.

【Key words】 Methylprednisolone; Hydrocortisone; Septic shock; miR-155; Hemodynamics

脓毒症是一种严重感染引起的全身性炎症反应,可导致多器官功能衰竭,需尽早进行救治^[1]。脓毒症可导致患者出现发热、呼吸困难、心率增快及低血压等症状,且随着病情发展可导致患者出现脓毒症休克,危及患者生命^[2]。去甲肾上腺素为治疗脓毒症休克的首选血管加压药,另外在治疗方面应考虑抑制炎症及改善血流动力学等,以保护内脏器功能。miR-155 为一种微小核糖核酸,与患者炎症及病情严重程度密切相关,因此可观察该指标变化,用以判断治疗效果及预后^[3]。有研究^[4-5]表明,采用氢化可的松或甲泼尼龙等糖皮质激素治疗可发挥免疫抑制及抗炎作用,从而利于缓解或改善患者各项临床症状,但目前临床上尚无甲泼尼龙对比氢化可的松治疗脓毒症休克的相关研究。本研究旨在探讨甲泼尼龙与氢化可的松治疗脓毒症休克患者炎症的疗效及对血流动力学和 miR-155 表达的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月广东省中山市中医院收治的 104 例脓毒症休克患者为研究对象,按照治疗方案不同分为氢化可的松组和甲泼尼龙组,每组各 52 例。本研究经医院伦理委员会批准同意,患者家属均知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)脓毒症休克符合中国 2018 年《脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南》^[6]标准;(2)患者年龄 ≥ 18 岁;(3)患者无既往治疗史。排除标准:(1)对本次研究所用药物过敏者;(2)脑死亡或合并恶性肿瘤者;(3)存在自身免疫系统缺陷的患者;(4)合并凝血功能障碍者;(5)妊娠期或哺乳期女性。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	氢化可的松组($n=52$)	甲泼尼龙组($n=52$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	51.10 \pm 13.03	50.12 \pm 13.04	0.379	0.706
男/女	29(55.77)/23(44.23)	30(57.69)/22(42.31)	0.039	0.843
体质量指数(kg/m ²)	23.45 \pm 3.21	23.62 \pm 3.18	0.272	0.786
急性生理与慢性健康评分(分)	22.36 \pm 4.75	21.98 \pm 4.82	0.403	0.688
合并症				
高血压	18(34.62)	20(38.46)	0.169	0.681
糖尿病	12(23.08)	11(21.15)	0.056	0.813
冠心病	8(15.38)	7(13.46)	0.080	0.777
慢性肾病	5(9.62)	6(11.54)	0.102	0.750

1.2 方法

在使用去甲肾上腺素(西安利君制药有限责任公司,批号:220101)治疗(静脉泵注,12 mg/d)的基础上,氢化可的松组患者给予氢化可的松(吉林敖东药业集团延吉股份有限公司,批号:201128)静脉滴注,200 mg/d;甲泼尼龙组患者给予患者甲泼尼龙(天津金耀药业股份有限公司,批号:220301)静脉滴注,40 mg/d。两组患者均连续治疗 7 d。

1.3 观察指标

(1)临床疗效^[7]:显效为休克症状消失,且 1 h 内尿量 ≥ 30 mL,收缩压 ≥ 90 mmHg;有效为休克症状有所缓解,且经治疗后收缩压改善 ≥ 10 mmHg;无效为未达到上述标准。有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)炎症因子:治疗前及治疗后 7 d 采用双抗夹心免疫发光法或酶联免疫吸附法测定降钙素原(PCT)、白细胞介素 6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。(3)miR-155 水平:治疗前及治疗后 1、3、7 d 后采用 PCR 检测。反应条件 95 °C 下预变性 15 min,随后在 95 °C 下 15 s,60 °C 下 60 s,并循环 35 个循环;miR-155 的引物为 5'-GCAGGGTCCGAGGT-3'及 5'-CGTTAAGCTAATCGTGATAG-3'。(4)血流动力学指标:治疗前及治疗 7 d 后采用迈瑞彩色多普勒超声诊断仪(南京贝登医疗股份有限公司,国械注准:20173060125)测定患者中心静脉压(CVP)、心率(HR)及平均动脉压(MAP)。(5)免疫功能:治疗前及治疗 7 d 后采用美国贝克曼库尔特公司的流式细胞仪检测 CD3⁺T、CD4⁺T 及 CD8⁺T 水平。(6)不良反应发生情况:包括皮疹、胃肠道反应及心跳减慢等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS21.0 软件对数据处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验,组内多个时间点行重复测量方差分析,如未能满足球形度假设,则进行 Greenhouse-Geisser 校正;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验或秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

甲泼尼龙组患者治疗有疗效率高于氢化可的松组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
氢化可的松组(n=52)	22(42.31)	22(42.31)	8(15.38)	44(84.62)
甲泼尼龙组(n=52)	31(59.62)	19(36.54)	2(3.85)	50(96.15)
χ^2/Z 值		-2.086		3.983
P 值		0.037		0.046

2.2 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者 PCT、IL-6、hs-CRP 及 TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 7 d 后,两组患者 PCT、IL-6、hs-CRP 及 TNF- α 水平均降低($P < 0.05$),且甲泼尼龙组低于氢化可的松组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PCT($\mu\text{g/L}$)		IL-6(ng/L)		hs-CRP(mg/L)		TNF- α (mg/L)	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
氢化可的松组(n=52)	10.36 \pm 1.69	4.24 \pm 0.87*	321.48 \pm 48.46	243.16 \pm 33.74*	181.52 \pm 25.82	62.61 \pm 9.33*	59.37 \pm 6.34	32.52 \pm 4.09*
甲泼尼龙组(n=52)	10.43 \pm 1.58	2.65 \pm 0.66*	325.74 \pm 45.92	220.30 \pm 29.77*	183.24 \pm 24.94	46.38 \pm 7.21*	58.89 \pm 6.08	26.05 \pm 3.31*
t 值	0.218	10.500	0.460	3.664	0.346	9.926	0.394	8.867
P 值	0.828	<0.001	0.646	<0.001	0.730	<0.001	0.694	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者 miR-155 表达水平比较

治疗前,两组患者 miR-155 表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 1、3、7 d,甲泼尼龙组患者 miR-155 表达水平均低于氢化可的松组。见表 4。

2.4 两组患者血流动力学指标比较

治疗前,两组患者 CVP、HR 及 MAP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 7 d,两组患者 CVP 及 MAP 均升高($P < 0.05$),且甲泼尼龙组高于

氢化可的松组($P < 0.05$);HR 水平均降低($P < 0.05$),且甲泼尼龙组低于氢化可的松组($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组患者 miR-155 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d
氢化可的松组(n=52)	1.78 \pm 0.32	1.59 \pm 0.27	0.88 \pm 0.22	0.51 \pm 0.10
甲泼尼龙组(n=52)	1.79 \pm 0.31	1.40 \pm 0.25	0.74 \pm 0.17	0.42 \pm 0.08
t 值	0.164	3.731	3.678	5.131
P 值	0.870	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 两组患者血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CVP(cmH_2O)		HR(次/min)		MAP(mmHg)	
	治疗前	治疗后 7 d	治疗前	治疗后 7 d	治疗前	治疗后 7 d
氢化可的松组(n=52)	4.82 \pm 0.49	9.15 \pm 1.77*	133.44 \pm 6.78	88.25 \pm 3.10*	51.39 \pm 5.84	81.40 \pm 7.54*
甲泼尼龙组(n=52)	4.84 \pm 0.47	10.96 \pm 2.03*	131.86 \pm 6.56	79.14 \pm 2.89*	51.75 \pm 5.65	88.12 \pm 8.33*
t 值	0.212	4.846	1.208	15.50	0.319	4.313
P 值	0.832	<0.001	0.230	<0.001	0.750	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 两组患者免疫功能比较

治疗前,两组患者 CD3⁺T、CD4⁺T 及 CD8⁺T 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 7 d

后,两组患者 CD3⁺T、CD4⁺T 及 CD8⁺T 水平均升高($P < 0.05$),且甲泼尼龙组 CD3⁺T 及 CD4⁺T 水平高于氢化可的松组($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者免疫功能比较($\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$)

组别	CD3 ⁺ T		CD4 ⁺ T		CD8 ⁺ T	
	治疗前	治疗后 7 d	治疗前	治疗后 7 d	治疗前	治疗后 7 d
氢化可的松组(n=52)	1.06 \pm 0.15	2.29 \pm 0.22*	0.80 \pm 0.11	1.77 \pm 0.14*	0.31 \pm 0.07	0.55 \pm 0.09*
甲泼尼龙组(n=52)	1.05 \pm 0.13	2.43 \pm 0.24*	0.79 \pm 0.10	1.85 \pm 0.16*	0.32 \pm 0.06	0.58 \pm 0.10*
t 值	0.363	3.101	0.485	2.713	0.782	1.608
P 值	0.717	0.003	0.629	0.008	0.436	0.111

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.135, P = 0.713$)。见表 7。

表 7 两组患者不良反应发生情况比较 [n(%)]

组别	皮疹	胃肠道反应	心跳减慢	合计
氢化可的松组(n=52)	2(3.85)	2(3.85)	1(1.92)	5(9.62)
甲泼尼龙组(n=52)	1(1.92)	1(1.92)	1(1.92)	3(5.76)

3 讨论

脓毒症休克是脓毒症较严重的一种表现,因炎症导致血管舒张及通透性增加,同时循环血容量不足,造成血压急剧下降,并对患者生命安全造成危协^[8-9]。目前临床上对于脓毒症休克尚无统一的特效治疗方案,多以维持血压及抑制炎症为主,其中去甲肾上腺素具有促进血管加压素分泌作用,利于维持患者血压^[10]。在抑制炎症方面,研究^[11-12]表明,糖皮质激素类药物为治疗脓毒症的常用药物,可减轻炎症反应,从而减轻免疫应激。氢化可的松为一种糖皮质激素,常用于辅助治疗脓毒症休克,可通过减少白细胞介素等炎症介质释放,从而减轻炎症反应,同时可抑制炎症因子迁移及活化,减轻炎症因子对组织造成的损伤,且能够降低血管通透性,减少炎症性因子渗出,进而起到抑制炎症而改善患者症状作用^[13]。甲泼尼龙作为一种糖皮质激素,在脓毒症休克治疗中应用广泛,其不仅能抑制炎症介质的分泌,防止免疫系统的过度激活,还能提高机体对内毒素的耐受力以及药物的敏感度,有助于保持内环境的平衡,降低异常血管压力引起的血液流动障碍,进而改善休克时的组织缺氧情况^[14]。

脓毒症发生后,机体会激活并释放大量的 PCT、IL-6、hs-CRP 及 TNF- α 等炎症因子,将引起机体免疫功能紊乱,并持续加重患者病症^[15]。同时研究^[16]发现,miR-155 与炎症反应密切相关,能够激活 NF- κ B 信号通路,并可增强巨噬细胞替代性激活,从而促进炎症反应发生或发展,其水平上调不仅能够引起免疫及炎症反应,还将加速器官损伤,加重患者病症。本研究结果显示,治疗后两组患者炎症反应及 miR-155 水平均降低($P < 0.05$),且甲泼尼龙组低于氢化可的松组($P < 0.05$),说明两种治疗方式均具有较好的抗炎作用,但采用甲泼尼龙治疗更利于改善患者症状。分析原因可能为两种药物均具有较好的抑制炎症作用,但甲泼尼龙对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制效果更佳明显,可起到更强的抗炎作用,其能够抑制炎症介质合成及释放,减少中性粒细胞积聚,从而减少中性粒细胞迁移及积聚到炎症部位,并可抑制嗜酸性粒细胞释放炎症介质以达到减轻组织炎症损伤效果。另外可减少中性粒细胞与血管内皮的黏附,进而通过多种途径发挥抗炎作用,以改善患者病症^[17]。

刘金涛等^[18]研究表明,脓毒症发生后,大量的炎症介质积聚将引起血管功能异常,将严重影响血液流通及灌注。本研究结果显示,治疗后两组患者

血流动力学均有所改善($P < 0.05$),但甲泼尼龙改善效果更佳。分析原因可能为两种药物均具有较好的抗炎作用,因此有利于抑制炎症介质释放,降低血液中炎症介质水平,从而有利于改善血管功能。而甲泼尼龙的抗炎强度较高,则更利于降低全身炎症反应程度,且甲泼尼龙能够通过抑制内皮细胞反应以减轻血管壁损伤及通透性增加,有助于降低血管内容量流失,维持有效血容量;同时,甲泼尼龙有较强抗休克作用,可抑制交感神经活性及儿茶酚胺释放,并可增强血管平滑肌对抗收缩作用,提高血管舒缩功能,从而利于改善患者血流动力学。另外,有研究^[19]指出,脓毒症发生后,会出现大量的淋巴细胞程序性死亡,形成免疫抑制状态;使用糖皮质激素治疗有助于恢复 CD3⁺T 和 CD4⁺T 等指标的水平,进而提升患者的免疫功能。本研究结果也显示,甲泼尼龙组 CD3⁺T 及 CD4⁺T 水平均高于氢化可的松组($P < 0.05$)。分析原因可能是不同的糖皮质激素在基因调控和信号通路激活方面存在差异,由于甲泼尼龙相较于氢化可的松具有更高的糖皮质激素受体亲和力及更强的抗炎效果,可以快速与糖皮质激素受体结合,有效抑制促炎性细胞因子 TNF- α 等产生,抑制淋巴细胞过度激活,中断炎症连锁反应,增加 CD3⁺T 及 CD4⁺T 数量,有效改善患者的免疫功能。此外,甲泼尼龙组治疗疗效高于氢化可的松组($P < 0.05$),但两者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),说明两种治疗方式均具有较好的疗效和安全性,但采用甲泼尼龙可发挥更强的抗炎效果,其有利于稳定血流动力学。

综上,采用甲泼尼龙与氢化可的松治疗脓毒症休克均有较好的疗效及安全性,但甲泼尼龙更有利于降低患者炎症及 miR-155 水平,改善血流动力学,增加 T 淋巴细胞数量,值得临床应用。

参考文献

- [1] 佟心,王伟,邱芳芳. 脓毒症相关性脑病患者血清 PCT、NSE、脑电双频指数变化及其临床意义[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(2): 272-274.
- [2] Cheng L, Nan C, Kang L, et al. Whole blood transcriptomic investigation identifies long non-coding RNAs as regulators in sepsis[J]. Journal of Translational Medicine, 2020, 18(1): 217.
- [3] 陈孝会,谢冰,邱丽霞. 血清 miR-155 水平与脓毒症患者炎症反应、病情严重程度及短期预后的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(6): 1000-1006.
- [4] Mohanty T, Karlsson CAQ, Chao Y, et al. A pharmacoproteomic landscape of organotypic intervention responses in Gram-negative sepsis[J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 3603.

(下转第 1619 页)