

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.05.008

糖皮质激素治疗新型冠状病毒肺炎的有效性和安全性分析*

幸海燕,陈剑鸿[△]

(陆军军医大学大坪医院药剂科,重庆 400042)

摘要:目的 探讨糖皮质激素治疗新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)的有效性和安全性,为新冠肺炎的诊治和药学监护提供参考。方法 查阅文献,总结既往糖皮质激素在社区获得性重症肺炎、严重急性呼吸综合征(SARS)、中东呼吸综合征(MERS)等肺部疾病治疗中的应用情况,结合新冠肺炎最新诊疗方案并参考一线用药经验,总结糖皮质激素治疗的临床疗效和使用注意事项。**结果与结论** 糖皮质激素辅助性治疗新冠肺炎的风险与获益尚无定论。新冠肺炎的诊治过程中可在参考国内外指南、文献并结合一线救治经验的基础上短疗程、小剂量使用糖皮质激素,但应严格把握用药指征,加强药学监护。建议开展大样本、多中心、随机对照试验研究其风险与获益,研究导致新冠肺炎进展的关键炎症因子,并阐明患者的个体差异,为针对性选用/开发抗炎药物或单克隆抗体药物奠定理论基础。

关键词:糖皮质激素;新型冠状病毒肺炎;严重急性呼吸综合征;中东呼吸综合征;炎症因子;有效性;安全性

中图分类号:R969.4;R977.1+1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)05-00

Efficacy and Safety of Corticosteroids in the Treatment of the Coronavirus Disease 2019

XING Haiyan, CHEN Jianhong

(Department of Pharmacy, Daping Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400042)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of corticosteroids in the treatment of the coronavirus disease 2019 (COVID-19), in order to provide reference for the diagnosis, treatment and pharmaceutical care of it. **Methods** The clinical efficacy and precautions of corticosteroids in the treatment of the COVID-19 were summarized by reviewing the literature of glucocorticoids in the treatment of community-acquired severe pneumonia, the severe acute respiratory syndrome (SARS), the Middle East respiratory syndrome (MERS) and other lung diseases in accordance with the latest guideline and medication experience for the COVID-19.

Results and Conclusion The risk and benefit of corticosteroids in the adjuvant treatment of the COVID-19 are still uncertain. We can use corticosteroids in the treatment of the COVID-19 with the small dose for short course according to the latest guidelines, literature and medication experience at home and abroad. However, we should strictly grasp the indications of drug use and strengthen pharmaceutical care. It is suggested to carry out a large sample, multicenter, randomized controlled trial to study the risk and benefit of corticosteroids in the treatment of the COVID-19. It is also suggested that the key inflammatory factors in the pathophysiology of the COVID-19 should be studied and the individual differences of patients need to be clarified. The evidence will lay a theoretical foundation for the selection/development of anti-inflammatory drugs or monoclonal antibody drugs.

Key words: corticosteroids; coronavirus disease 2019; severe acute respiratory syndrome; Middle East respiratory syndrome; inflammatory factors; efficacy; safety

自2019年12月湖北省武汉市发现新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)以来,我国其他地区及境外相继报告了确诊和疑似病例,但新冠肺炎患者的疾病特征、发病机制尚未阐明,且尚无针对新冠肺炎确认有效的抗病毒治疗方法,使临床诊治面临严峻挑战。目前,临床多参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》《冠状病毒SARS-CoV-2感染:医院药学工作指导与防控策略专家共识(第二版)》等国内外指南文献,并结合一线救治经验开展新冠肺炎的诊治,其中部分指南推荐对重型、危重型新冠肺炎可酌情短期内使用糖皮质激素^[1-4],但糖皮质激素治疗的风险与获益尚无确切循证医学证据,临床实践中对其使用存在较大争议。为此,对糖皮质激素既往在严重急性呼吸综合征(SARS)、中东呼吸综合

征(MERS)等病毒性肺炎治疗中的应用情况进行总结,结合最新指南,并参考一线用药经验,探讨糖皮质激素治疗新冠肺炎的有效性和安全性,为临床一线抗击新冠肺炎疫情提供用药参考。

1 概述

糖皮质激素属于类固醇激素(甾体激素),生理剂量糖皮质激素不仅为体内糖、蛋白质、脂肪代谢的调控所必需,还具有调节钾、钠和水代谢作用,对维持机体内外环境平衡起重要作用;药理剂量糖皮质激素具有抗炎、免疫抑制、抗病毒和抗休克等多种作用^[5]。糖皮质激素的适用范围极为广泛,可用于内分泌系统疾病、呼吸系统疾病、血液系统疾病和风湿性疾病和自身免疫病等的治疗,但长时间或高剂量应用可导致医源性库欣综合

*基金项目:重庆市社会科学规划培育项目[2018PY79];陆军军医大学临床科研项目[2018XLC3072];陆军特色医学中心人才创新能力培养计划[2019CXLC013,2019CXJXC017]。

第一作者:幸海燕,女,博士研究生,研究方向为新药研发与临床合理用药评价,(电子信箱)95114755@qq.com。

[△]通信作者:陈剑鸿,女,博士研究生,主任药师,博士研究生导师,研究方向为抗感染与化疗的分子与临床药理、天然植物药作用机制和新药研发,(电子信箱)chenjh-110@263.net。

征、消化系统综合征、高血压、动脉粥样硬化、骨质疏松或骨折、诱发或加重各种感染、影响儿童生长发育等一系列不良反应^[6]。糖皮质激素可通过激活糖皮质激素受体(GR)调节炎症相关基因的转录,阻断细胞因子受体(IL-R)的合成,抑制转录因子激活剂蛋白-1(AP-1)对靶基因的诱导,诱导脂皮素-1的生成等途径发挥强大的抗炎作用^[7]。这是糖皮质激素治疗支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、特发性间质性肺炎等^[8]肺部疾病的重要机制之一,但其在肺炎中的应用却颇受争议。

2 既往临床治疗肺炎应用情况

2.1 重症社区获得性肺炎(CAP)

重症肺炎是一种进展性肺部炎症,可由局部感染快速演变为全身性感染、严重脓毒症、感染性休克、多器官功能障碍综合征^[9]。研究表明,多数重症肺炎患者的死亡发生于气道分泌物与血液中的病原体被清除后,提示仅仅通过有效的抗感染治疗尚不足以有效改善预后^[10]。因此,重症肺炎患者的辅助治疗措施引起了学界关注。目前的研究认为,重症肺炎局部炎症的扩散和体内瀑布样炎性反应与抗炎性反应失代偿相关,迅速暴发的“炎性因子风暴”可能是肺炎患者进展到器官功能衰竭和死亡的主要原因,故抑制体内炎性反应是治疗重症肺炎的另一策略^[11]。《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)》指出,糖皮质激素可降低合并感染性休克CAP患者的病死率,推荐琥珀酸氢化可的松200 mg/d短疗程(不超过7 d)应用以纠正感染性休克,但对未合并感染性休克的重症CAP患者的获益并不确定^[12]。美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)联合美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)共同发布的2019年版《成人社区获得性肺炎的诊断和治疗》临床实践指南不推荐非重症CAP患者(强烈推荐,高质量证据)、重症CAP患者(有条件推荐,中等质量证据)、重症流感相关肺炎患者(有条件推荐,低质量证据)常规使用糖皮质激素,因其在死亡率和器官衰竭方面的获益并不确切^[13]。但对于合并难治性脓毒症休克的肺炎患者,在液体复苏和血管活性药物治疗基础上可适当使用糖皮质激素^[14]。短疗程(不超过7 d)使用240 mg/d氢化可的松等效剂量糖皮质激素的主要风险为血糖升高^[15]。

2.2 SARS

目前,由于大多数病毒性肺炎尚无针对性的抗病毒治疗方法,支持治疗和辅助性药物治疗,如糖皮质激素、免疫调节剂等受到广泛重视^[16],但尚未达成共识。SARS暴发期间,糖皮质激素曾被广泛应用,但其获益与风险至今仍未明确。1项由世界卫生组织SARS治疗专家组主导的系统评价纳入了15项研究^[17],其中仅有4项研

究提供了结论性数据,并显示糖皮质激素可能与患者的不良结局有关。第1项为病例对照研究,对出现(15例)和未出现(30例)SARS相关精神障碍的患者进行了对照分析,出现SARS相关精神障碍的患者在住院期间接受了较对照组更高累计剂量的糖皮质激素治疗,两组患者的氢化可的松等效剂量中位值分别为10,975 mg与6780 mg($P=0.017$)^[18]。第2项随机对照试验,纳入了16例非重症监护室(ICU)SARS患者,结果9例早期(自发热起平均4.8 d[95% CI(4.1, 5.5)])应用氢化可的松的患者,感染后第2,3周出现了较单用0.9%氯化钠注射液的患者更严重的病毒血症^[19]。另外2项来自国内的研究则显示,患者的糖尿病和缺血性坏死等并发症与糖皮质激素治疗有关,且高剂量(甲泼尼龙最高日剂量275 mg/d)、长疗程(最长30 d)使用是发生并发症的重要影响因素^[20-21]。此外,由于纳入系统评价的研究主要为观察性研究,且因方法学的局限性使其发表偏倚不可避免,因此不可由此否定糖皮质激素在SARS治疗中的作用。还有研究支持在冠状病毒感染的患者中使用低、中等剂量的糖皮质激素,可降低重症SARS患者的死亡率,并缩短住院时间,且不会导致继发感染和其他并发症^[22]。

2.3 MERS

中东呼吸综合征(MERS)暴发期间,糖皮质激素也是重要的辅助治疗药物。部分研究认为,糖皮质激素不能改善MERS合并ARDS患者的远期临床结局^[23],且可能与骨坏死、谵妄和肺曲菌病有关^[24]。1项回顾性研究报道了309例MERS重症成年患者,其中151例患者(占49%)接受了糖皮质激素治疗(氢化可的松等效中位剂量300 mg/d)。结果显示,接受糖皮质激素治疗的患者更可能需要呼吸机支持、血管升压素及肾脏替代治疗;在对恒定时间偏倚和指示偏倚进行调整后,发现糖皮质激素的使用与90 d病死率的差异无显著相关性[校正后 $OR=0.8, 95\% CI(0.5, 1.1), P=0.12$],但与呼吸道分泌物中MERS病毒RNA的清除延迟有关[校正后 $OR=0.4, 95\% CI(0.2, 0.7), P=0.0005$]^[25]。由于可能存在未测量到的混杂因素,这些效应估算存在较高偏倚风险。

2.4 其他病毒性肺炎

研究表明,糖皮质激素与流感相关肺炎患者或(和)并发ARDS患者的死亡率、细菌/真菌感染、病毒清除延迟等呈正相关,提示先天免疫对清除病原体具有重要作用^[26]。IDSA建议,除非有其他临床原因,流感相关肺炎患者不应常规给予糖皮质激素辅助治疗^[27]。也有研究显示,糖皮质激素治疗可使流感相关肺炎患者获益。1项纳入来自我国407家医院共2141例甲型H1N1

pdm09 流感病毒肺炎患者的前瞻性队列研究表明,低、中等剂量糖皮质激素(25 ~ 150 mg/d 甲泼尼龙或同等剂量)可以降低氧合指数低于 300 mmHg 患者的死亡率^[28]。另一项系统研究表明,糖皮质激素的使用能降低流感相关的重症 CAP 患者的死亡率,缩短患者机械通气时间^[29]。

3 治疗新冠肺炎的建议和注意事项

3.1 使用建议

世界卫生组织于 2020 年 1 月 28 日发布的《疑似新型冠状病毒(2019-nCoV)感染引起严重急性呼吸道感染的临床管理》提出,除非有其他需要使用的指征,否则不建议使用糖皮质激素治疗新冠肺炎^[30]。部分国外研究者也对糖皮质激素治疗新冠肺炎持否定态度。他们认为,虽然糖皮质激素可以抑制肺部炎症,但同样可以抑制免疫应答和病原体的清除,且对 2019-nCoV 感染所致严重呼吸衰竭的继发休克的疗效可能较小,从而增加患者的病死率和继发感染率,延迟病毒清除,甚至可能使幸存者出现因糖皮质激素治疗导致的并发症^[31]。近日,中日友好医院呼吸中心曹彬教授团队的研究认为,重症新冠肺炎患者可以尝试短疗程、中小剂量激素治疗^[32]。Chen 等^[33]的研究结果显示,纳入研究的 99 例新冠肺炎患者有 17 例(17%)出现 ARDS,其中 11 例(11%)患者在短时间内病情恶化,死于多器官功能衰竭;19 例(19%)患者接受了糖皮质激素治疗。另一项回顾性研究显示,有 22% 的患者接受了糖皮质激素治疗^[34]。总之,鉴于目前尚无针对新冠肺炎确认特别有效的抗病毒治疗方法,且对重症患者而言,大量炎性因子导致的肺损伤可能会造成疾病快速进展,建议诊治过程中在参考国内外指南、文献并结合一线救治经验的基础上可合理使用糖皮质激素。

3.2 使用注意事项

笔者认为,在考虑使用糖皮质激素辅助性治疗新冠肺炎时,需把握以下原则:1) 严格掌握使用指征,权衡利弊,对于轻型、普通型患者不推荐使用,对于氧合指标进行性恶化、影像学快速进展、机体炎性反应过度激活的重型、危重型患者,可酌情短期内(3 ~ 5 d)使用低、中剂量糖皮质激素[不超过相当于甲泼尼龙 1 ~ 2 mg/(kg · d)^[11]; 2) 严禁使用糖皮质激素退热;3) 对于新型冠状病毒感染前因自身免疫病、肾病综合征、支气管哮喘等基础病已规律使用糖皮质激素的患者,经专科医师评估后结合患者的基础疾病和感染严重程度继续个体化使用;4) 对于各种新型冠状病毒感染前因(如睡眠呼吸障碍、慢性肺动脉高压、间质性肺疾病、尘肺等)已存在低氧血症者,糖皮质激素使用应更慎重;5) 对于糖尿病、难治性高血压、青光眼、近 3 个月内有活动性消化道出血、已继发细菌或真菌感染、处于免疫抑制状态等患者,应慎用

糖皮质激素^[35]。临床药师应严密监护糖皮质激素的相关不良反应和可能发生的并发症。若疗效不佳,出现“炎性因子风暴”,导致 ARDS,则应首先考虑无创/有创呼吸通气,予以呼吸支持、循环支持、康复者血浆治疗或其他免疫调节治疗,而不应依赖于调整糖皮质激素的给药方案。

4 结语

截至目前,糖皮质激素辅助性治疗新冠肺炎的风险与获益尚无定论。新冠肺炎的诊治过程中,可在参考国内外指南、文献并结合一线救治经验基础上合理使用糖皮质激素,严格掌握适应证和禁忌证,加强不良反应和并发症的药学监护。将来,仍需更多大样本、多中心、随机对照试验来研究糖皮质激素对肺炎的风险与获益,建立更加明确的纳入、排除标准,分析不同亚组间相关的临床研究结果,阐明不同病原体与糖皮质激素使用适应证、禁忌证间的关系。此外,建议监测新冠肺炎患者血液中的细胞因子水平,研究导致患者病情进展的主要炎性因子,并阐明患者的个体差异,为针对性选用、开发抗炎药物或单克隆抗体药物奠定理论基础。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委员会办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎防控方案(试行第六版)(国卫办医函[2020]145号)[EB/OL]. (2020-02-18) [2020-02-20]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [2] 中国药学会. 冠状病毒 SARS-CoV-2 感染: 医院药学工作指导与防控策略专家共识(第二版)[EB/OL]. (2020-02-16) [2020-02-20]. <http://www.cpa.org.cn/?do=info&cid=75175>.
- [3] 国家卫生健康委员会办公厅. 新冠病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案(试行第二版)(国卫办医函[2020]127号)[EB/OL]. (2020-02-14) [2020-02-20]. <http://duyaonet.com/News/Detail/26405>.
- [4] 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.
- [5] 国家卫生健康委员会办公厅. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则(卫办医政发[2011]23号)[EB/OL]. (2011-02-24) [2020-02-20]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/81a2b9f230a94f10bb25c292abe0f8d8.shtml>.
- [6] DE FILIPPO M, CLARK E, FILLARD A, et al. Oral corticosteroids and asthma in children: Practical considerations[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2020, 31(Suppl 24): 43-45.
- [7] SEHGAL VN, MALHOTRA R. Pharmacology and Therapeutics of Corticosteroids Sparing Maintenance Immunosuppressive/Adjunct Therapy Drugs[J]. Skinmed, 2019, 17(3): 172-179.
- [8] LEE-WONG M, DAYRIT FM, KOHLI AR, et al. Comparison of high-dose inhaled flunisolide to systemic corticosteroids in severe adult asthma[J]. Chest, 2002, 122(4): 1208-1213.

- [9] RELLO J, PEREZ A. Precision medicine for the treatment of severe pneumonia in intensive care[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2016, 10(3):297-316.
- [10] CORRALES-MEDINA VF, MUSER DM. Immunomodulatory agents in the treatment of community-acquired pneumonia: A systematic review[J]. *Journal of Infection*, 2011, 63(3):187-199.
- [11] Corticosteroids in Community-Acquired Pneumonia. JAMA. Published online February 06, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.0216.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4):1-27.
- [13] METLAY JP, WATERER GW, LONG AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(7):e45-e67.
- [14] BRIEL M, SPOORENBERG SMC, SNIJDERS D, et al. Corticosteroids in Patients Hospitalized With Community-acquired Pneumonia: Systematic Review and Individual Patient Data Metaanalysis[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2018, 66(3):346-354.
- [15] RHODES A, EVANS LE, ALHAZZANI W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock[J]. *Critical Care Medicine*, 2017, 45(3):304-377.
- [16] ARABI YM, FOWLER R, HAYDEN FG. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46:315-328.
- [17] STOCKMAN LJ, BELLAMY R, GARNER P. SARS: systematic review of treatment effects[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(9):e343.
- [18] LEE DTS, WING YK, LEUNG HCM, et al. Factors associated with psychosis among patients with severe acute respiratory syndrome: A case-control study[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39(8):1247-1249.
- [19] LEE N, CHAN KCA, HUI DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients[J]. *Journal of Clinical Virology*, 2004, 31(4):304-309.
- [20] 萧建中, 马丽, 高捷, 等. 超大剂量糖皮质激素治疗重症急性呼吸综合征致糖尿病的风险和对策[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43:179-182.
- [21] 李玉明, 王世鑫, 高宏生, 等. 严重急性呼吸综合征患者康复期股骨头缺血性坏死和骨质疏松的影响因素[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84:1348-1353.
- [22] CHEN RC, TANG XP, TAN SY, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids - The Guangzhou experience[J]. *Chest*, 2006, 129(6):1441-1452.
- [23] RUAN SY, LIN HH, HUANG CT, et al. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2014, 18:R63.
- [24] GRIFFITH JF, ANTONIO GE, KUMTA SM, et al. Osteonecrosis of hip and knee in patients with severe acute respiratory syndrome treated with steroids[J]. *Radiology*, 2005, 235:168-175.
- [25] ARABI YM, MANDOURAH Y, AL-HAMEED F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(6):757-767.
- [26] LANSBURY L, RODRIGO C, LEONARDI-BEE J, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019, 24(2):CD010406.
- [27] UYEKI TM, BERNSTEIN HH, BRADLEY JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2019, 68(6):E1-E47.
- [28] LI H, YANG SG, GU L, et al. Effect of low- to moderate-dose corticosteroids on mortality of hospitalized adolescents and adults with influenza A(H1N1) pdm09 viral pneumonia[J]. *Influenza And Other Respiratory Viruses*, 2017, 11(4):345-354.
- [29] SIEMIENIUK RAC, MEADE MO, ALONSO-COELLO P, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community Acquired Pneumonia A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Annals Of Internal Medicine*, 2015, 163(7):519.
- [30] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected; Interim Guidance[EB/OL]. (2020-01-12) [2020-02-20]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_2.
- [31] RUSSELL CD, MILLAR JE, BAILLIE JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):15-21.
- [32] SHANG L, ZHAO J, HU Y, et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia [J]. *Lancet*, 2020, 395(10225):683-684.
- [33] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):507-513.
- [34] 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.
- [35] 赵建平, 胡轶, 杜荣辉, 等. 新型冠状病毒肺炎糖皮质激素使用的建议 [J/OL]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(2020-02-08). <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1180121.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0007. [网络预发表].

(收稿日期:2020-02-20)