

# 糖皮质激素在病毒性肺炎的合理应用

朱 蕾

(复旦大学附属华东医院呼吸与危重医学科,上海 200040)

**【摘要】** 病毒性肺炎主要表现为急性间质性肺炎,部分进展为急性呼吸窘迫综合征,常需应用糖皮质激素(激素)抑制炎症反应,改善病情;但合理应用激素的指征、时机,以及激素的类型、剂量、给药时间、疗程、疗效和负效应的评价皆无明确依据。本文主要基于生物学和生理学分析对激素在病毒性肺炎中的应用进行分析和总结。

**【关键词】** 急性间质性肺炎;糖皮质激素;生物学分析;生理学分析

**【中图分类号】** R563.1<sup>+</sup>3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-6170(2024)02-0005-03

**Rational use of glucocorticoids in viral pneumonia** ZHU Lei (Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China)

**【Abstract】** Viral pneumonia primarily appears as acute interstitial pneumonia. Some cases develop to acute respiratory distress syndrome. Thus, it is often necessary to apply glucocorticoids (hormones) to decrease the inflammatory response and alleviate the situation. However, there is no clear basis for the indications and timing of rational use of hormones as well as hormone type, dosage, administration time, course of treatment, and evaluation of efficacy and negative effects. This article analyzes and summarizes the use of the hormones in viral pneumonia mainly based on biological and physiological studies. It wishes to provide a better reference for clinical practice.

**【Key words】** Acute interstitial pneumonia; Glucocorticoid; Biological analysis; Physiologic analysis

病毒性肺炎的主要病理变化是肺泡上皮损伤,临床表现为急性间质性肺炎,轻症患者以自愈为主,重症患者需要综合治疗,其中糖皮质激素(激素)的应用一直存在较大争议<sup>[1]</sup>。新型冠状病毒(新冠病毒)肺炎的临床实验证实了激素的效果<sup>[2,3]</sup>,但对临床实践也带来较大混乱,如较多地区的新冠病毒肺炎住院患者,无论轻重几乎皆用激素;且几乎皆用地塞米松 5 mg,1 次/日;或甲泼尼龙 40 mg,1 次/日,在没有合理评价的情况下至少应用 1 周,应用 2~3 周或更长是常见现象<sup>[2,4,5]</sup>,是病情迁延不愈或致死率升高的主要原因之一。

## 1 急性早期或轻症患者的特点与激素应用

疾病的基本特点是一定程度的肺局部炎症反应,免疫反应未有效发挥作用;除发热外,全身炎症反应和应激反应的表现轻,局部炎症反应是清除病原体的主要途径,治疗原则是保护炎症反应,避免应用激素<sup>[6]</sup>;应用可能有效的抗病毒药;在免疫抑制患者,适当应用免疫增强剂,如丙种球蛋白(丙球)、胸腺肽等<sup>[7]</sup>。

## 2 急性加重期的特点与激素应用

**2.1 基本特点与激素应用** 急性重症或加重期主要表现为失控性炎症反应,可快速大量清除病毒,

同时明显损伤肺组织(伴低氧血症),极少继发感染;血淋巴细胞计数(L)降低是局部炎症细胞过度激活的标志<sup>[8,9]</sup>,是应用激素的指征,不是禁忌证,与肿瘤化疗等导致的 L 下降有本质不同;但若应用过早,病毒不能被炎症反应有效清除,其后容易再次复发或加重;应用过晚,患者出现严重低氧血症或其他并发症,风险过大,因此合适的时机非常重要(后述)。还应避免同时应用丙球、康复期血浆、胸腺肽制剂,两类药物的作用是对立的,容易产生更多问题;也不宜加用抗细菌、抗真菌药物,除非特殊免疫抑制群体或有明显指征。与多数慢性肺间质疾病不同,病毒性肺炎的急性加重过程是一次性急性反应,故激素应用时间不宜长,病情明显改善后即应快速减量、停药<sup>[6,8]</sup>。

该阶段也出现明显的系统性炎症反应综合征和过度应激反应,机体代谢,尤其分解代谢显著增强,容易出现反应性高血糖、钠水潴留伴高血压、缺钾性低钾血症、吸收性碱中毒;胃肠道缺血,胃酸分泌增多,容易发生应激性溃疡和上消化道出血;也容易出现应激性精神症状,激素皆加重这些异常,故合适评价激素负效应、加强综合防治措施是必要的<sup>[6,8]</sup>。

## 2.2 激素应用的指征及用法

**2.2.1 指征** 静息状态下,经鼻导管氧疗,氧流量 5 L/分,  $\text{SaO}_2 \leq 90\%$ ;或经面罩氧疗,氧流量 10 L/分,  $\text{SaO}_2 \leq 95\%$ ;或经鼻高流量氧疗(HFNO),  $\text{FiO}_2 \geq 60\%$ , 流量  $\geq 40$  L/min,  $\text{SaO}_2 \leq 95\%$ ;或氧合下降

**【基金项目】** 国家自然科学基金面上项目(编号:8207DD75)

**【作者简介】** 朱蕾,男,博士,主任医师,教授,博士生导师。全国呼吸病学名词审定分委员会主任。主要研究方向:创立并完善以呼吸生理为基础,以呼吸支持技术和综合治疗为核心的呼吸病和呼吸危重症诊治理论体系。

达不到上述标准,但肺炎病程 $\geq 1$ 周,伴 C 反应蛋白(CRP)和白介素(IL)-6 明显升高,建议应用激素<sup>[6,9]</sup>。

**2.2.2 用法** 建议地塞米松 5 mg,静脉应用,qd;或甲泼尼龙 20 mg,静脉应用,q12 h,首剂加倍。更严重的机械通气(MV)患者,建议地塞米松 5~10 mg,静脉应用,q12 h;或甲泼尼龙 20~40 mg,静脉应用,q8 h,首剂加倍<sup>[6,9]</sup>。

**2.3 评价与后续处理** 对失控性炎症反应而言,一般应用 2~3 天,激素效应达高峰,评价是必要的;没有评价的持续应用是原则性错误<sup>[6,9,10]</sup>。具体评价与处理方法:连用 3 天,氧合明显改善,炎症指标:CRP、IL-6 明显下降,L 无明显下降或下降后较快回升,建议减半应用 3 天,直接停药;用药 3 天,无明显效果或副作用明显(主要是 L 明显下降或有明显精神症状;其他体液代谢方面的副作用容易处理,不作为主要评价标准),建议停用;用药后有效,但改善缓慢者,继续减半,改口服或鼻饲,不超过 2 周。部分患者,停药有不适反应或低热,可口服或鼻饲小剂量中效激素 3~5 天后停药。

**2.4 说明<sup>[8,10]</sup>** ①在炎症反应失控或严重免疫功能紊乱阶段,激素主要在局部炎症病灶代谢,其半衰期和半效期显著缩短,需要更多用药次数、更大用药剂量,故在成人患者推荐根据病情的严重程度用药,体重仅作为参考;甲泼尼龙的半衰期和半效期短,用药次数较地塞米松多。应用的基本原则是第 1 次用药有效,且能维持 24 h 的疗效。甲泼尼龙每日一次应用(如 40 mg,qd)是常见的临床错误。②对短效、中效、长效激素而言,在“相当”剂量下,有相同的抗炎强度;氢化可地松(或可地松)为短效激素,其半衰期、半效期短得多,需要的应用次数过多,对内环境影响大,不推荐应用。③首剂加倍,能显著降低炎症反应的强度,有助于较快减少激素用量,缩短疗程,减少负效应。④推荐时机和评价方法主要基于生物学和生理学特点,同时兼顾不同呼吸支持条件下的安全性。

### 3 慢性期或恢复期的特点与激素应用

**3.1 疾病特点与应用指征** 患者应激反应衰退,免疫反应和炎症反应受抑制,合成代谢明显增强,对能量、蛋白质、钾、镁、水溶性维生素等的需求明显增加,容易继发耐药细菌、真菌感染<sup>[6,8,9]</sup>;大部分患者的肺内病灶逐渐吸收,故应采取与急性加重期不同的综合治疗措施。在此基础上,若胸部 CT 显示渗出性病灶明显吸收,但出现增生性改变,且患者活动后  $\text{SaO}_2$  下降;有基础呼吸系统疾病者,活动后  $\text{SaO}_2$  的下降幅度较平时更明显;或肺功能检查出现

限制性通气功能障碍或一氧化碳弥散量(DLCO)下降(后者临床测定错误过多,仅供参考);或胸部 CT 有明显增生改变或纤维化(医生主观判断),但患者无明显不适,皆为应用激素的指征。

**3.2 疾病特点与药物选择** 该类疾病为炎症后肺纤维化,与特发性肺纤维化(IPF)不同<sup>[11,12]</sup>;不进行临床干预,增生和纤维化病灶仍会好转,但较缓慢,且 CRP 多正常或接近正常,故首选治疗仍是激素,且应为小剂量中效激素,疗效和负效应的评价与急性加重期有明显不同。抗氧化治疗可能有效,谷胱甘肽可直接发挥作用,需静脉滴注,作用时间短暂,不建议选用;维生素 C、部分化痰药有明显抗氧化作用,但多为水溶性,不建议首选;建议首选脂溶性的维生素 E<sup>[6,9]</sup>。鉴于疾病特点明显不同,对 IPF 有“一定作用”的吡菲尼酮、尼达尼布不一定应用。

**3.3 具体用法与评价** 给予中效激素,如泼尼松龙(5 mg/片)或甲泼尼龙片(4 mg/片)或泼尼松(5 mg/片,不适合明显肝功能损害的患者)2~3 片,qd,口服;约 7 天评价疗效,若活动后  $\text{SaO}_2$  下降幅度减小或活动后气急改善或辅助检查改善,则继续原治疗;半月后每周减 1 片,总疗程不超过 1~1.5 个月<sup>[6]</sup>。激素结束应用时,尽可能给予完善复查:胸部薄层 CT、肺功能、动脉血气分析;个别较重或合并基础肺疾病的患者,可延长至 2 个月,并注意原发病的规范治疗。建议维生素 E 100 mg,tid,疗程 1~2 个月。

### 4 疾病早期、重症缓解期的激素补充治疗

部分患者发病早期或病情明显缓解后,有精神萎靡、纳差、乏力等肾上腺功能低下的表现,特别是高龄老人或因基础病曾接受激素长期治疗的患者,建议针对性检查(主要是血皮质醇)后,给予上述中效激素半片或 1 片,qd,口服或鼻饲;用氢化可的松或可的松更合适,但药物获取有一定难度<sup>[13,14]</sup>。

### 5 病毒检测转阴后间质性肺炎的治疗

与细菌性肺炎不同,由于病毒性肺炎的核心病理变化是肺泡上皮损伤,患者病毒核酸或抗原检测转阴后,CT 检查多显示肺炎未改善或有所加重。作为“自限性疾病”,较大部分患者的病灶会逐渐吸收或遗留少许纤维灶,而不是肺纤维化<sup>[11,12]</sup>,不宜激素治疗;部分患者肺炎范围较大,吸收缓慢,容易发生肺纤维化,及早激素干预是必要的。建议:①CT 检查显示新冠肺炎轻微或较轻(范围小、密度低),可有轻度咳嗽或无任何不适或与肺炎无关的不适(因焦虑、抑郁患者较多,有较多症状,需鉴别); $\text{SaO}_2$  正常,且活动后无下降,主要是自愈或适当应用抗氧化剂;不建议应用激素。②CT 检查发现较大范

围、密度较高的渗出性病灶或伴增生,可有咳嗽或无任何不适或有活动后气急,无论是否有静息或活动后  $\text{SaO}_2$  下降,建议加用中效激素,2 片,tid,依据病灶严重程度(医生主观判断)应用 3~7 天,直接停药;若有明显增生或纤维化改变,则转入肺纤维化的治疗;建议同时加用抗氧化剂;加强继发耐药细菌或真菌感染的监测和防治。③隐源性机化性肺炎(COP)难以评估发生情况,但随着感染后持续时间延长,发生率可能逐渐升高。COP 的核心发病机制是病毒感染诱发的迟发性免疫功能紊乱,导致间质性炎症,症状轻重差别较大。胸部 CT 的基本表现为气腔实变,部分病灶可能吸收、消散,部分病灶加重或新出现<sup>[15, 16]</sup>;与病毒性肺炎有较大差别。尽可能通过病理诊断,多数需中等剂量的中效激素较长时间应用,有相对比较认可的治疗方案<sup>[17]</sup>。

## 6 肺外器官、组织损伤的治疗

主要是心脏(表现室性心律失常、ST-T 波变化、心肌酶学指标升高等)、脑(剧烈头疼、精神-神经障碍,可伴嗅觉、味觉的明显减退或丧失)、肾脏(腰酸,尿常规检查出现蛋白、红细胞)、骨骼肌(持续肌肉酸痛、肌酶升高)的损伤<sup>[17]</sup>,但需注意与原发疾病、精神-神经因素的鉴别,特别是脑损伤症状与焦虑、抑郁等情况的鉴别,在相应专科就诊,并进行相应的检查和评估。早期器官损伤主要为病毒的直接作用,后期可能是免疫功能紊乱的结果<sup>[18]</sup>,在无明显病因解释、临床症状较重的情况下,建议给予激素抑制可能的炎症损伤,首选上述中效激素,2 片,tid,口服,疗程 3~5 天;然后评估后决定是否继续应用和具体用法。

循证医学是现代医学的基石,其中多中心随机临床实验是主要评价方法之一,但主要适合相对单纯的医学问题,难以准确应用于需要复杂综合评价和治疗的病毒性肺炎患者,生物学和生理学分析应贯穿于发病初期、急性加重期、慢性恢复期等全过程,单纯重视感染和某一阶段的炎症或免疫功能紊乱,无视全身应激反应,以及激素在不同条件下的代谢和效应是不合适的。总体而言,明显急性加重期较大剂量短期应用或慢性增生期小剂量应用激素是合适的,并重视激素缺乏或应激不足患者的补充治疗,但必须有激素药代学特点、效应和负效应的合理评价,以及对机体情况的综合评估与综合治疗。

## 【参考文献】

[1] Johns M, George S, Taburyanskaya M, et al. A Review of the

- Evidence for Corticosteroids in COVID-19 [J]. *Journal of Pharmacy Practice*, 2021, 35(4): 626-637.
- [2] Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(8): 693-704.
- [3] Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(21): 1931-1941.
- [4] Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID) [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2021, 133(7-8): 303-311.
- [5] 唐琼,方瑶,刘奕,等. 糖皮质激素在 55 型腺病毒性肺炎辅助治疗中的疗效分析 [J]. *华南国防医学杂志*, 2020, 34(11): 783-785.
- [6] 朱蕾. 正确认识高耐药时代肺炎的诊治 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(12): 883-885.
- [7] 巨春蓉,王梅英,袁静,等. 免疫缺陷人群新型冠状病毒感染诊治策略中国专家共识(2023. V2 版) [J]. *中国感染控制杂志*, 2023, 22(12): 1411-1424.
- [8] 朱蕾. 体液代谢的平衡与紊乱 [M]. 上海:上海科学技术出版社, 2021: 230-242.
- [9] 倪啸颖,洪小南,朱蕾. 淋巴瘤化疗后急性重症间质性肺炎一例 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, (8): 657-659.
- [10] 朱蕾. 体液代谢的平衡与紊乱 [M]. 上海:上海科学技术出版社, 2021: 212-219.
- [11] Melani AS, Croce S, Cassai L, et al. Systemic Corticosteroids for Treating Respiratory Diseases: Less Is Better, but... When and How Is It Possible in Real Life [J]. *Pulm Ther*, 2023, 9(3): 329-344.
- [12] Vaeli Zadeh A, Dinparastisaleh R, Vaezi A, et al. Risk of 30-Day All-Cause Readmission in Interstitial Lung Disease Patients after COVID-19: National-Level Data [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2023, 11: Online ahead of print.
- [13] Eizaguirre S, Sabater G, Belda S, et al. Long-term respiratory consequences of COVID-19 related pneumonia: a cohort study [J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 439.
- [14] De Alcubierre D, Ferrari D, Mauro G, et al. Glucocorticoids and cognitive function: a walkthrough in endogenous and exogenous alterations [J]. *J Endocrinol Invest*, 2023, 46(10): 1961-1982.
- [15] King TE, Lee JS. Cryptogenic Organizing Pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(11): 1058-1069.
- [16] Oikonomou A, Hansell DM. Organizing pneumonia: the many morphological faces [J]. *Eur Radiol*, 2002, 12(6): 1486-1496.
- [17] Zhou Y, Wang L, Huang M, et al. A long-term retrospective study of patients with biopsy-proven cryptogenic organizing pneumonia [J]. *Chron Respir Dis*, 2019, 16: 14799731.
- [18] Ning Q, Wu D, Wang X, et al. The mechanism underlying extrapulmonary complications of the coronavirus disease 2019 and its therapeutic implication [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 57.

(收稿日期:2024-01-08;修回日期:2024-01-15)

(本文编辑:林 赞)