

· 临床研究 ·

中小剂量糖皮质激素治疗重症 COVID-19 患者的回顾性分析

陈晓林, 吴明景, 舒磊, 石磊, 冯旰珠

南京医科大学附属逸夫医院呼吸科, 江苏 南京 211166

[摘要] 目的: 回顾性分析中小剂量糖皮质激素在重症新型冠状病毒肺炎(corona virus disease-2019, COVID-19)患者治疗中的作用。方法: 回顾性分析2020年2月15日—3月20日南京医科大学附属逸夫医院援黄石医疗队在黄石市中医医院收治的95例重症COVID-19患者的临床资料, 根据是否使用糖皮质激素分为对照组(常规治疗, 33例)和激素治疗组(常规治疗联合糖皮质激素治疗, 62例), 比较两组的实验室检查结果、临床症状缓解时间、28 d死亡率、重症向危重症转变率、住院天数、炎症指标、氧合指数改善、影像学改变以及不良反应的发生情况。结果: 一般临床资料中, 激素治疗组的淋巴细胞计数及单核细胞计数明显低于对照组($P < 0.05$), 其余基线临床资料两组无明显差异。与对照组相比, 激素治疗组临床症状缓解时间明显缩短[9.50(5.00, 14.50)d vs. 16.00(5.00, 21.00)d, $P < 0.001$], 重症/危重症转换率明显下降[12.90% vs. 33.33%, $P=0.029$], 住院天数明显缩短[20.00(16.00, 22.00)d vs. 24.00(20.50, 26.50)d, $P=0.002$], 28 d死亡率未见明显升高[6.45% vs. 9.09%, $P=0.691$], 氧合指数恢复明显增快, 炎症因子C反应蛋白、白介素-6下降幅度明显增大, 影像学吸收速度明显增快, 两组间不良反应无明显差别。结论: 中小剂量糖皮质激素能显著缩短重症COVID-19患者临床症状缓解时间, 改善氧合, 促进肺部病变吸收, 且没有明显不良反应, 在重症COVID-19治疗过程中可以短疗程使用。

[关键词] 糖皮质激素; 重症新型冠状病毒肺炎; 回顾性分析

[中图分类号] R511.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)11-1644-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20211113

Retrospective analysis of low and medium-dose glucocorticoids in the treatment of severe COVID-19

CHEN Xiaolin, WU Mingjing, SHU Lei, SHI Lei, FENG Ganzhu

Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Sir Run Run Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to retrospectively analyze the effects of low and medium-dose glucocorticoids in treating of severe corona virus disease-2019 (COVID-19). **Methods:** A retrospective analysis of the clinical data of 95 patients with severe COVID-19 admitted to the Huangshi Hospital of Traditional Chinese Medicine assisted by the Huangshi Medical Team of the Affiliated Sir Run Run Hospital of Nanjing Medical University from Feb, 15th, 2020 to Mar, 20th, 2020 was conducted. Control group (conventional treatment, 33 cases) or hormone treatment group (conventional treatment combined glucocorticoid, 62 cases) were divided according to whether using glucocorticoids or not. Laboratory test results, time of clinical symptoms relieved, the 28-day mortality rate, severe to critical convention rate, hospitalization days, inflammation index, improvement of oxygenation index, imaging changes and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** In general clinical data, the lymphocyte count and monocyte count from the hormone treatment group were significantly lower than that from the control group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in the remaining baseline clinical data between the two groups. Compared with the control group, the clinical symptom relief time from hormone treatment group was significantly shorter [9.50(5.00, 14.50)d vs. 16.00(5.00, 21.00)d, $P < 0.001$], the conversion rate of severe to critical illness was significantly reduced [12.90% vs. 33.33%, $P=0.029$], and the time of hospital stay was significantly shortened [20.00(16.00, 22.00)d vs. 24.00(20.50, 26.50)d, $P=0.002$], the 28-day mortality rate was not increased [6.45% vs. 9.09%, $P=0.691$]. The oxygenation index recovery increased, the inflammatory factors of C-reactive protein and IL-6 decreased, and the imaging absorption speed increased significantly. There was no significant difference in adverse reactions between the two groups. **Conclusion:** Low and medium-dose glucocorticoids can significantly shorten the clinical symptom relief time of patients with severe COVID-19, improve oxygenation, promote lung lesion absorption, and have not obvious adverse reactions. It can be

used in a short course during the treatment of severe COVID-19.

[Key words] glucocorticoid;severe COVID-19;retrospective analysis

[J Nanjing Med Univ,2021,41(11):1644-1649]

2019年12月我国武汉发现新型冠状病毒肺炎(corona virus disease-2019, COVID-19)病例^[1],且目前COVID-19疫情仍在全球快速持续蔓延。根据WHO 2021年10月28日提供的最新数据,全球已有200多个国家和地区超过2.24亿人确诊为COVID-19,死亡人数超过490万^[2]。令人担忧的是,这些数据仍在不断刷新。目前,根据不同地区和国家的研究,COVID-19的病死率已从0.7%上升到15.2%^[3]。然而迄今为止,还没有发现这种疾病的标准治疗方法。关于糖皮质激素在COVID-19中的使用,目前仍存在争议。虽然,WHO制定的《2019 COVID-19指南》中建议:除非存在特殊原因,否则不建议在临床试验之外常规予以全身性皮质类固醇激素治疗急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)或病毒性肺炎。

COVID-19与重症急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)、中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)等冠状病毒肺炎病理机制相似,因体内炎症因子风暴导致免疫系统受损,引起瀑布效应,进而导致疾病快速进展。然而,目前仍无有效的抗病毒治疗药物,因此,抑制过度免疫损伤成为控制重症COVID-19症状的重要措施,糖皮质激素因其强大、快速的抗炎功效常被临床上用于缓解重症患者症状,但激素的双面性又常使得患者过分畏惧,医生信心不足。

本研究回顾性分析中低剂量糖皮质激素在治疗重症COVID-19过程中的作用,旨在为临床上应用糖皮质激素治疗COVID-19提供临床依据。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2020年2月15日—3月20日在黄石市中医医院诊治的95例重症COVID-19确诊患者,确诊标准参考国家卫生与计划生育健康委员会颁布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[4]。所有患者咽拭子核酸PCR检测阳性,重型患者须符合下列任何一条:①呼吸急促,呼吸频率 ≥ 30 次/min;②静息状态下,指氧饱和度 $\leq 93\%$;③动脉血氧分

压(PaO_2)/吸氧浓度(FiO_2) ≤ 300 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),肺部影像学显示24~48 h内病灶明显进展 $> 50\%$ 者按重型管理。所有患者根据住院期间有无使用糖皮质激素分为激素治疗组和对照组。该研究方案已通过黄石市中医医院伦理委员会批准(伦理号:HSZYPI-2020-009-02)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

激素治疗组及对照组均接受了氧疗(包括经鼻导管吸氧、经鼻高流量、无创呼吸机辅助呼吸或有创呼吸机辅助呼吸等)、抗病毒治疗(阿比朵尔200 mg/次,口服,1日3次;利巴韦林500 mg/次,静滴,每12 h 1次)及抗生素治疗等常规治疗。激素治疗组同时接受了糖皮质激素治疗,糖皮质激素的使用方案参考曹彬等^[5]撰写的《新型冠状病毒肺炎糖皮质激素使用的建议》。具体方案如下:①体重 < 80 kg,第1天,甲泼尼龙20 mg/次,2次/d;第2天,如体温 < 38 °C,甲泼尼龙20 mg/次,2次/d,维持6 d;期间任何1天体温 > 38 °C,当天剂量可增至40 mg/次,2次/d。②体重 > 80 kg,第1天,甲泼尼龙40 mg/次,2次/d;第2天,如体温 < 38 °C,甲泼尼龙40 mg/次,2次/d,维持6 d;期间任何1天体温 > 38 °C,当天剂量可增至60~80 mg/次,2次/d。

1.2.2 观察指标

收集对照组及激素治疗组重症COVID-19患者入院时的基线资料、实验室检查及临床特征。比较两组治疗前后临床症状缓解时间、28 d死亡率、重症向危重症转变率、住院天数、炎症指标、氧合指数改善情况、影像学改变以及不良反应的发生情况。

1.3 统计学方法

本研究应用SPSS 25.0统计软件进行数据分析,对于连续性变量,如符合正态分布采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;非正态分布,以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示。分类变量以百分比表示。正态分布连续变量两组间比较采用 t 检验,非正态分布数据两组间比较采用Kruskal-Wallis检验。无序分类计数资料组间比较采用卡方检验或Fisher精确概率法;等级资料组间比较采用秩和检验进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重症 COVID-19 患者基线资料及临床特征

本研究共纳入 95 例重症 COVID-19 患者,其中对照组 33 例(男 11 例,女 22 例),激素治疗组 62 例(男 29 例,女 33 例),临床症状主要是发热(83 例,87.37%)、咳嗽(63 例,66.32%)与呼吸困难(87 例,91.58%),两组患者在性别、年龄、基础疾病、发热、咳嗽及呼吸困难等症状方面,差异无统计学意义($P > 0.05$);激素治疗组的淋巴细胞计数及单核细胞计数明显低于对照组($P < 0.05$);其余血液学检测两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。参照 NEWS2 评分及 7 分等级量表评分标准,两组患者入院时的病情评分无明显差别(表 2)。除激素治疗外,其他治疗方案,包括无创呼吸机、有创呼吸机、抗病毒、抗生素、血管活性物质的应用等,两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

2.2 激素治疗对重症 COVID-19 患者临床预后的影响

相对于对照组而言,激素治疗组临床症状缓解时间明显缩短[9.50(5.00, 14.50) d vs. 16.00(5.00, 21.00) d, $P < 0.001$],重症/危重症转换率明显下降[12.90% vs. 33.33%, $P=0.029$],住院天数明显缩短[20.00(16.00, 22.00) d vs. 24.00(20.50, 26.50) d, $P=0.002$],28 d 死亡率未见明显升高[6.45% vs. 9.09%, $P=0.691$],不良反应主要是血糖升高,两组间无明显差别[14.52% vs. 22.58%, $P=0.589$]。

2.3 激素治疗对重症 COVID-19 患者氧合指数及炎症因子的影响

相对于对照组,激素治疗组病例在糖皮质激素治疗后第 7 天、第 14 天氧合指数明显升高,第 14 天基本恢复至正常人水平,明显早于对照组(图 1A)。同时,炎症因子白介素(interleukin, IL)-6、C 反应蛋白在治疗后第 7 天、第 14 天下降速度明显快于对照组(图 1B、C)。

2.4 激素治疗对重症 COVID-19 患者肺部影像学改变的影响

激素治疗组病例在糖皮质激素治疗后第 7 天肺部实变影明显吸收,第 14 天病变基本吸收。对照组病例在重型病程第 7 天肺部病变吸收不明显,第 14 天仍未完全吸收,实变吸收速度明显慢于激素治疗组(图 2)。

3 讨论

随着 COVID-19 疫情继续蔓延与升级,全球越

来越多的患者被诊断为 COVID-19,已严重威胁人类健康。然而,至今为止,仍没有特效的药物或方法来治疗 COVID-19,特别是针对重症或危重症 COVID-19 患者,目前的治疗方案仍以对症支持治疗为主^[6]。因为不同地区不同样本量人群和疫情严重程度不同,关于 COVID-19 病死率的报道也有所不同,由于 COVID-19 没有标准的治疗方案,控制疾病的加重和恶化是降低病死率的关键。

目前的观点认为:COVID-19 的治疗主要依靠患者自身的免疫系统。当身体的免疫系统被过度激活时,就会产生大量的炎症因子。除杀死病毒外,还会产生严重的细胞因子风暴,包括 IL-2、IL-6、IL-7、GSCF、IP10、MCP1、MIP1A、TNF α 等,导致器官损伤、水肿,通气功能障碍,急性心肌损伤,继发感染,甚至死亡^[7]。

糖皮质激素属于类固醇类激素,其作用广泛,不仅有调节人体三大代谢、维持内环境稳态的作用,还具有抗炎、抗病毒、纠正休克及免疫抑制等作用。研究发现,糖皮质激素的抗炎效应主要是通过激活糖皮质激素受体,进而调节激活蛋白-1、脂皮素-1 等的表达而实现的,因此广泛运用于支气管哮喘、慢性阻塞性肺病、特发性间质性肺病等方面的治疗。糖皮质激素在病毒性肺炎中的应用仍具有争议。SARS 爆发期间,糖皮质激素曾被广泛应用,一项由世界卫生组织专家领衔的系统评价纳入 4 项结论性研究提示,糖皮质激素可能与患者的不良结局相关^[8],主要包括精神障碍、严重的病毒血症、糖尿病和缺血性坏死等并发症^[9]。同样,MERS 爆发期间,糖皮质激素也是重要的治疗药物之一,研究提示糖皮质激素并不能改善 MERS 合并 ARDS 患者的远期预后^[10],且可能增加肺曲霉病、股骨头坏死等不良风险^[11]。而且报道提示激素可增加流感病毒肺炎的病死率^[12]。

目前,糖皮质激素治疗 COVID-19 的建议也不尽相同。2020 年《Lancet》杂志的 1 篇述评文章不建议糖皮质激素应用于 COVID-19 患者^[13],我国对糖皮质激素在 COVID-19 应用的指导原则是谨慎使用,严格把握适应证和用量^[5]。2020 年《JAMA》杂志上发表了 1 项纳入了 7 个随机临床试验共 1 703 例重症 COVID-19 患者的前瞻性荟萃分析研究,结果显示糖皮质激素治疗能降低 28 d 全因死亡率,不增加严重不良事件的风险。地塞米松、氢化可的松及皮质类固醇和病死率之间的 OR 值相似^[14]。本研究也发现,相比对照组,激素治疗组临床症状缓解时间明显缩短,重症/危重症转换率明显下降,住院天数

表1 重症 COVID-19 患者的一般临床资料

Table 1 General clinical information of patients with severe COVID-19

项目	对照组(n=33)	激素治疗组(n=62)	P值
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	57.50(44.25, 74.75)	61.50(50.00, 69.25)	0.508
性别[n(%)]			0.276
男	11(33.33)	29(46.77)	
女	22(66.67)	33(53.23)	
吸烟史[n(%)]	7(21.21)	16(25.81)	0.802
基础疾病[n(%)]			
高血压	7(21.21)	10(16.13)	0.581
糖尿病	4(12.12)	11(17.74)	0.344
冠心病	3(9.09)	9(14.52)	0.341
肾功能不全	1(3.03)	5(8.06)	0.316
脑血管疾病	3(9.09)	8(12.90)	0.425
入院症状与体征[n(%)]			
发热(≥ 37.3 °C)	28(84.85)	55(88.71)	0.745
咳嗽	22(66.67)	41(66.13)	1.000
呼吸困难(呼吸频率 >30 次/min)	30(90.91)	57(91.94)	1.000
血常规			
白细胞计数 [$\times 10^9/L, M(P_{25}, P_{75})$]	4.76(3.99, 6.22)	4.78(3.44, 6.20)	0.819
$3.5 \times 10^9/L \sim 9.5 \times 10^9/L$ [n(%)]	24(72.73)	40(64.52)	
$< 3.5 \times 10^9/L$ [n(%)]	7(21.21)	18(29.03)	
$> 9.5 \times 10^9/L$ [n(%)]	2(6.06)	4(6.45)	
淋巴细胞计数 [$\times 10^9/L, M(P_{25}, P_{75})$]	1.07(0.67, 1.58)	0.71(0.53, 1.01)	0.001
单核细胞计数 [$\times 10^9/L, M(P_{25}, P_{75})$]	0.47(0.35, 0.69)	0.33(0.19, 0.40)	< 0.001
血红蛋白 [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	129.5(118.5, 139.5.5)	127.0(113.0, 137.0)	0.372
血小板计数 [$\times 10^9/L, M(P_{25}, P_{75})$]	167.0(123.3, 202.0)	164.0(123.0, 207.0)	0.333
$< 100 \times 10^9/L$ [n(%)]	2(6.06)	7(11.29)	
$\geq 100 \times 10^9/L$ [n(%)]	31(93.94)	55(88.71)	
D-D二聚体 [$\mu g/L, M(P_{25}, P_{75})$]	0.89(0.24, 2.78)	0.34(0.20, 1.34)	0.224
心肌酶谱			
肌酸激酶[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	162.5(75.0, 360.8)	106.0(36.0, 201.0)	0.132
乳酸脱氢酶[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	285.5(220.0, 392.0)	331.0(237.5, 441.0)	0.338
生化指标			
丙氨酸氨基转移酶[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	67.00(47.50, 104.00)	52.50(42.00, 74.50)	0.065
天门冬氨酸氨基转移酶[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	34.00(25.25, 45.00)	31.00(24.00, 37.50)	0.576
肌酐 [$\mu mol/L, M(P_{25}, P_{75})$]	53.84(44.97, 65.57)	65.85(49.41, 71.59)	0.360
尿素氮 [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	5.43(3.14, 6.59)	4.83(3.43, 5.90)	0.827

明显缩短,明显改善氧合指数,降低C反应蛋白、IL-6,28 d死亡率未见明显升高,两组间不良反应无明显差别。

虽然,目前关于糖皮质激素在重症 COVID-19 患者中应用尚缺乏高质量的循证医学证据,何时使用以及应用的指征在各治疗组间也不尽相同。但是笔者认为:对于重症 COVID-19 患者,如果存在氧合指数进行性下降,影像学上进展迅速,病情急剧恶化的情况,短期内中小剂量糖皮质激素的使用是

许可的,但需密切评估病情变化及监测相关不良反应的发生。在应用激素之前,需要考虑以下几点:①充分评估病情,有无使用激素的指征;②有无使用激素的禁忌证;③激素使用的剂量与疗程。

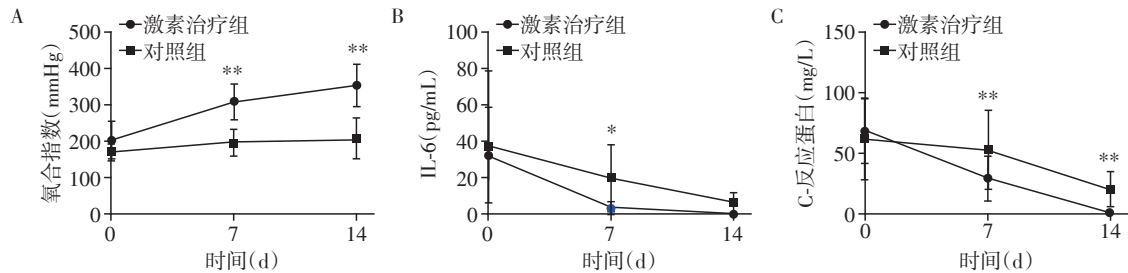
本研究属于单中心回顾性研究,纳入的样本量少,且属于非随机对照研究,存在一定的局限性和偏倚,并不能完全正确全面地反映糖皮质激素对重症 COVID-19 的影响。虽然,在 COVID-19 这样重大的公共卫生危机面前,完成大样本、前瞻性、多中

表2 重症 COVID-19 患者基本状况及治疗方案

Table 2 Basic condition and treatment plan of patients with severe COVID-19

项目	对照组(n=33)	激素治疗组(n=62)	P值
NEWS2 评分(入院时)[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	9.00(8.00,10.75)	8.00(7.00,10.00)	0.098
7分等级量表(第1天)[n(%)]			
3分	2(6.06)	5(8.06)	1.000
4分	20(60.61)	32(51.61)	0.517
5分	11(33.33)	25(40.32)	0.657
6分	0(0)	0(0)	1.000
7分	0(0)	0(0)	1.000
治疗方案[n(%)]			
无创呼吸机	15(45.45)	40(64.52)	0.085
有创呼吸机	0(0)	5(8.06)	0.159
抗生素	24(72.73)	55(88.71)	0.081
抗病毒	33(100.00)	62(100.00)	1.000
血管活性药物	3(9.09)	14(22.58)	0.159
肾脏替代治疗	0(0)	0(0)	1.000
ECMO	0(0)	0(0)	1.000
激素治疗	0(0)	62(100.00)	<0.001

NEWS2,国家早期预警评分。7分等级量表:1分,出院已恢复正常功能状态;2分,出院但未恢复正常功能状态;3分,住院不需要接受氧疗;4分,住院接受氧疗;5分,住院接受无创通气和/或高流量氧疗;6分,住院接受ECMO和/或机械通气;7分,死亡。



A:激素治疗对重症 COVID-19 患者氧合指数的影响;B:激素治疗对重症 COVID-19 患者 IL-6 的影响;C:激素治疗对重症 COVID-19 患者 C 反应蛋白的影响。两组比较,**P* < 0.01,***P* < 0.001。

图1 激素治疗对重症 COVID-19 患者氧合指数及炎症因子的影响

Figure 1 Effects of glucocorticoid therapy on oxygenation index and inflammatory factors in patients with severe COVID-19

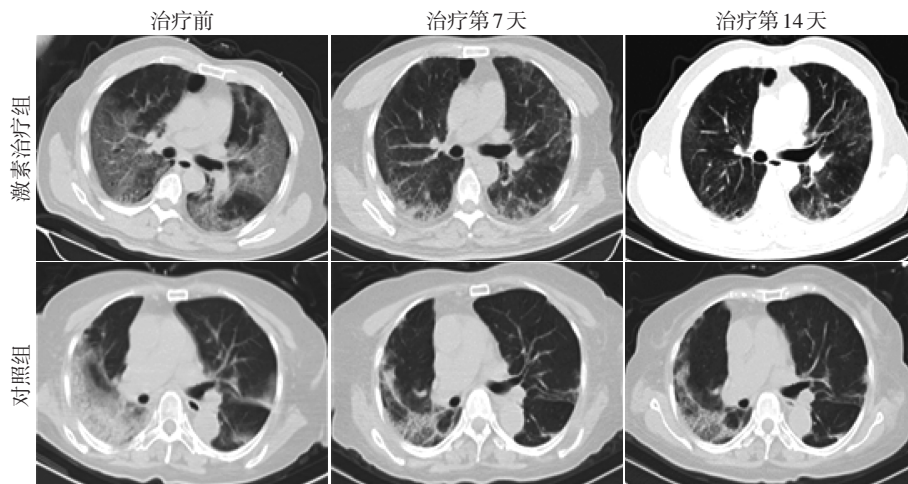


图2 激素治疗对重症 COVID-19 患者肺影像学改变

Figure 2 Effects of glucocorticoid therapy on radiological changes of lung in patients with severe COVID-19

心、随机对照试验困难重重,但是,我们仍期望有高质量的循证研究来评估糖皮质激素对 COVID-19 的影响,从而指导临床。

[参考文献]

- [1] ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733
- [2] WHO. Coronavirus disease (COVID-19) situation dashboard [EB/OL]. (2021-10-28) [2021-10-29]. <https://www.who.int/emergencies/disease/novel-coronavirus-2019>
- [3] BAUD D, QI X, NIELSEN-SAINES K, et al. Real estimates of mortality following COVID-19 infection [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(7): 773
- [4] 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. *中国医药*, 2020, 15(06): 801-805
- [5] 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]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(3): 183-184
- [6] 周廉政, 张明顺, 吉宁飞, 等. 新型冠状病毒肺炎潜在治疗药物研究进展 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(3): 315-321, 366
- [7] 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
- [8] STOCKMAN L J, BELLAMY R, GARNER P. SARS: systematic review of treatment effects [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(9): e343
- [9] LEE D T, WING Y K, LEUNG H C, et al. Factors associated with psychosis among patients with severe acute respiratory syndrome: a case-control study [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(8): 1247-1249
- [10] RUAN S Y, LIN H H, HUANG C T, 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(2): R63
- [11] GRIFFITH J F, ANTONIO G E, KUMTA S M, et al. Osteonecrosis of hip and knee in patients with severe acute respiratory syndrome treated with steroids [J]. *Radiology*, 2005, 235(1): 168-175
- [12] MORENO G, RODRÍGUEZ A, REYES L F, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(9): 1470-1482
- [13] RUSSELL C D, MILLAR J E, BAILLIE J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 473-475
- [14] WHO RAPID EVIDENCE APPRAISAL FOR COVID-19 THERAPIES (REACT) WORKING GROUP, STERNE J A C, MURTHY S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2020, 324(13): 1330-1341

[收稿日期] 2021-03-16