

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.10.019

论著 · 临床研究

脓毒性休克患儿血清皮质醇和促肾上腺皮质激素水平的变化及临床意义

林海 王子敬 王世彪 康育兰

(福建省妇幼保健院 PICU/ 福建医科大学教学医院, 福建 福州 350001)

[摘要] **目的** 研究脓毒性休克(SS)患儿血清皮质醇和促肾上腺皮质激素(ACTH)水平的动态变化,探讨其与病情严重程度及预后的关系。**方法** 25例SS失代偿期及24例SS早期患儿纳入研究。检测患儿入院时、入院第3天、入院第8天的血清皮质醇和ACTH水平。25例健康体检小儿作为正常对照组。SS失代偿期患儿根据其转归分为死亡组($n=5$)与存活组($n=20$)两个亚组。**结果** 入院时SS失代偿期和SS早期组血清皮质醇和ACTH水平均明显高于正常对照组($P<0.05$),SS失代偿期组两指标水平高于SS早期组($P<0.05$);入院第3天SS失代偿期组两指标水平均高于SS早期组和正常对照组($P<0.05$),SS早期组的ACTH水平高于正常对照组($P<0.05$)。SS失代偿期组患儿中,死亡亚组入院时的血清皮质醇及ACTH水平均显著高于存活亚组($P<0.01$);入院第3天,死亡亚组血清皮质醇水平仍显著高于存活亚组($P<0.01$)。**结论** SS患儿血清皮质醇、ACTH水平增高,其水平的增高与患儿病情有关,持续高水平的血清皮质醇提示预后差,因此,动态监测SS患儿的血清皮质醇、ACTH对判断病情的严重程度及预后具有较高的临床价值。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(10): 1009-1012]

[关键词] 脓毒性休克; 皮质醇; 促肾上腺皮质激素; 预后; 儿童

Changes in serum cortisol and adrenocorticotrophic hormone in children with sepsis shock and their clinical significance

LIN Hai, WANG Zi-Jing, WANG Shi-Biao, KANG Yu-Lan. Department of PICU, Fujian Maternal and Child Health Care Hospital /Teaching Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China (Email: linhai652@163.com)

Abstract: Objective To study the changes in serum levels of cortisol and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in children with septic shock (SS) and to explore their relationship with the disease severity and prognosis. **Methods** Twenty-five children with decompensated SS and 24 children with early SS were enrolled. Serum cortisol and ACTH levels were determined on admission and days 3 and 8 after admission. Twenty-five healthy children were used as the control group. The children with decompensated SS were further divided into death group ($n=5$) and survival group ($n=20$) based on their clinical outcome. **Results** On admission, the decompensated SS and early SS groups had significantly higher serum cortisol and ACTH levels than the control group ($P<0.05$), and the decompensated SS group had significantly higher serum cortisol and ACTH levels than the early SS group. On day 3 after admission, the decompensated SS group had significantly higher serum cortisol and ACTH levels than the early SS and control groups ($P<0.05$), and the early SS group had a significantly higher serum ACTH level than the control group ($P<0.05$). Among the children with decompensated SS, the death group had significantly higher serum cortisol and ACTH levels than the survival group on admission ($P<0.01$); on day 3 after admission, the death group still had a significantly higher serum cortisol level than the survival group ($P<0.01$). **Conclusions** Children with SS have increased serum cortisol and ACTH levels, which are associated with the disease severity. A persistent high serum cortisol level indicates a poor prognosis. Dynamic monitoring of serum cortisol and ACTH levels in children with SS is of great significance in evaluating the disease severity and prognosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(10): 1009-1012]

Key words: Sepsis shock; Cortisol; Adrenocorticotrophic hormone; Prognosis; Child

[收稿日期] 2016-04-28; [接受日期] 2016-07-01

[基金项目] 福建省自然科学基金资助项目(2014J01400); 福建省妇幼保健院内科科研课题资助项目(13-32)。

[作者简介] 林海, 男, 硕士, 主任医师。

脓毒性休克 (septic shock, SS) 是儿童危重症死亡最常见的原因之一, 病死率可达 10%~50%^[1]。SS 时活化的免疫细胞产生大量的炎症细胞因子, 激活下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴, 免疫细胞也可合成、分泌具有免疫活性的促肾上腺皮质激素 (ACTH)^[2], 引起皮质醇大量分泌以限制炎症反应, 从而保护机体免受炎症及过度免疫反应的打击, 是机体适应、应激、抵御疾病的重要保障^[3]。近年, 小儿脓毒症、严重脓毒症的早期 HPA 轴功能状态已有研究报告, 其中, 安红等^[4]做了动态研究, 肯定了血清皮质醇、ACTH 对判断脓毒症患儿病情严重程度、预测预后的临床价值, 但研究对象都不包含 SS 患儿, 研究结果是否适用于 SS 患儿有待于进一步研究。为此, 本研究对 SS 患儿的血清皮质醇、ACTH 水平进行了动态监测, 探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

本研究病例来源于 2010 年 12 月至 2014 年 12 月入住我院 PICU 的 SS 患儿, 共 49 例, 其中男 27 例, 女 22 例; 年龄为 2~36 个月, 平均年龄 21 个月, 按 2006 年版儿科感染性休克 (脓毒性休克) 诊疗推荐方案^[5] 进行诊断并分期。49 例 SS 患儿中, SS 失代偿期 25 例 (男 14 例, 女 11 例), SS 早期 24 例 (男 13 例, 女 11 例)。排除患免疫缺陷病、肿瘤及近期接受免疫抑制剂治疗的患儿。同时随机选取相应年龄的健康体检儿童 25 例 (男 13 例, 女 12 例) 作为正常对照组, 无血液系统疾病、传染病、变态反应性疾病等。各组在年龄、性别、体重等方面差异均无统计学意义。

SS 失代偿期组及 SS 早期组患儿于入院后均给予液体复苏、呼吸支持、血管活性药、抗感染、低剂量糖皮质激素 (氢化可的松每日 50 mg/m²)、保护各脏器功能及对症支持治疗等。

1.2 检测指标及方法

SS 失代偿期组、SS 早期组于入院当时及入院第 3 天、第 8 天上午 8:00~9:00 空腹采集静脉血 4 mL, 正常对照组于体检当日 8:00~9:00 空腹采集静脉血 1 次。待测标本分别注入促凝管和 EDTA-2K 抗凝管各 2 mL, 离心 10 min 分离血清

和血浆, 并将血清、血浆样本转移至 1.5 mL 的离心管内, -70℃ 保存, 分别用于检测血皮质醇、ACTH, 均采用化学发光法, 操作步骤按照试剂盒说明进行。

1.3 仪器与试剂

皮质醇检测采用贝克曼公司生产的 ACCESS 型全自动化学发光免疫检测仪, ACTH 检测采用意大利索灵公司生产的 LIASION 型全自动化学发光免疫检测仪, 均使用原装配套试剂盒。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理与分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 各组数据经正态性检验后符合正态分布, 两组间的比较采用成组 *t* 检验; 3 组间比较采用单因素方差分析。P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SS 失代偿期组、SS 早期组的血清皮质醇、ACTH 动态变化及与正常对照组的比较

入院时 SS 失代偿期组、SS 早期组和正常对照组的血清皮质醇水平比较差异有统计学意义 (P<0.01), 其中 SS 失代偿期组和 SS 早期组明显高于正常对照组 (P<0.05), SS 失代偿期组高于 SS 早期组 (P<0.05); 入院第 3 天 SS 失代偿期、SS 早期组的血清皮质醇水平均有所下降, 但 3 组相比差异仍具有统计学意义 (P<0.01), 其中 SS 失代偿期组高于 SS 早期组和正常对照组 (P<0.05), SS 早期组和正常对照组间的差异无统计学意义 (P>0.05); 入院第 8 天 3 组间相比差异均无统计学意义 (P>0.05)。见表 1。

与正常对照组比较, 入院时 SS 失代偿期组、SS 早期组的 ACTH 水平明显升高 (P<0.05), SS 失代偿期组高于 SS 早期组 (P<0.05), 3 组相比差异有统计学意义 (P<0.01); 入院第 3 天 SS 失代偿期、SS 早期组的血 ACTH 水平均有所下降, 但 3 组相比差异仍具有统计学意义 (P<0.01), 其中 SS 失代偿期组高于 SS 早期组和正常对照组 (P<0.05), SS 早期组高于正常对照组 (P<0.05); 入院第 8 天 3 组间相比差异无统计学意义 (P>0.05)。见表 1。

表 1 3 组血清皮质醇及 ACTH 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	皮质醇 ($\mu\text{g/dL}$)			ACTH (pg/mL)		
		入院时	入院第 3 天	入院第 8 天	入院时	入院第 3 天	入院第 8 天
正常对照组	25		14.5 \pm 3.4		12.4 \pm 3.0		
SS 早期组	24	32.6 \pm 5.2 ^b	15.5 \pm 3.6	13.2 \pm 2.2	22.7 \pm 3.9 ^b	19.8 \pm 3.6 ^b	13.9 \pm 3.4
SS 失代偿期组	25	50.7 \pm 6.5 ^{ab}	34.9 \pm 5.5 ^{ab}	15.3 \pm 2.7 [#]	71.4 \pm 5.2 ^{ab}	32.4 \pm 4.1 ^{ab}	14.6 \pm 2.8 [#]
<i>F</i> 值		299.575	176.893	3.053	1451.846	198.556	2.804
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05

注: 正常对照组两指标均仅检测 1 次。[#]SS 失代偿期组在第 8 天时检测例数为 20 例。a 示与 SS 早期组比较, $P < 0.05$; b 示与正常对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 SS 失代偿期患儿死亡亚组和存活亚组血清皮质醇及 ACTH 的比较

SS 失代偿期组中, 5 例死亡均发生在入院后 5 d 内。死亡患儿入院时的血清皮质醇水平明显高于存活患儿 ($P < 0.01$); 入院第 3 天死亡患儿的血清皮质醇水平仍显著高于存活患儿 ($P < 0.01$)。死亡患儿入院时的血清 ACTH 水平明显高于存活患儿 ($P < 0.01$); 入院第 3 天, 两亚组 ACTH 水平均有下降, 两亚组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 SS 失代偿期组死亡与存活患儿血清皮质醇及 ACTH 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	皮质醇 ($\mu\text{g/dL}$)		ACTH (pg/mL)	
		入院时	入院第 3 天	入院时	入院第 3 天
死亡组	5	54.6 \pm 4.7	41.2 \pm 3.6	73.8 \pm 4.3	34.6 \pm 4.0
存活组	20	44.1 \pm 3.4	23.3 \pm 2.0	64.5 \pm 3.1	31.4 \pm 2.9
<i>t</i> 值		5.786	15.356	5.534	2.060
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	>0.05

3 讨论

神经内分泌免疫网络在应激状态下相互影响与调控^[6]。研究表明, 脓毒症时机体可刺激 HPA 轴, 通过机体神经内分泌调节机制促进脑垂体释放 ACTH 作用于肾上腺皮质, ACTH 具有控制本身释放的短反馈调节作用, ACTH 升高是机体对肾上腺皮质功能受损的第一反应^[7], 是机体努力维持肾上腺皮质激素水平正常的代偿表现, 产生并释放皮质醇以限制炎症反应^[8], 抑制淋巴细胞过度活化产生的细胞因子瀑布式级联反应, 阻止循环功能衰竭、多器官功能障碍的发生; 肾上腺皮质激素

对下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素及垂体前叶 ACTH 的分泌起负反馈调节作用。严重感染患者血清皮质醇水平普遍升高, 波动范围明显增大^[9]。Boonen 等^[10]发现, 脓毒症患者皮质醇代谢酶的表达和活性降低, 导致血浆皮质醇分解减少, 从而皮质醇水平升高。靶器官不能对现有肾上腺皮质激素充分利用, 相对于其感染应激的状态仍不足, 即相对性肾上腺皮质功能减退 (RAI)^[11], 呈“充足的饥饿状态”。

Sam 等^[12]对比观察了 SS、脓毒症和健康对照组的游离皮质醇浓度, 结果表明 SS 患者游离皮质醇浓度明显高于脓毒症和健康对照组, 提示体内皮质醇水平变化与病情严重程度密切相关。由于血游离皮质醇检测存在困难, 故临床常选择血清总皮质醇作为肾上腺皮质功能的指标。本研究显示, SS 失代偿期组、SS 早期组入院时的血清皮质醇与正常对照组比较均有明显升高, 且 SS 失代偿期组显著高于 SS 早期组, 随着入院时间的增加、炎症感染的控制, 入院第 3 天, SS 失代偿期组、SS 早期组的血清皮质醇水平下降, 但 SS 失代偿期组仍明显高于 SS 早期组和正常对照组, SS 早期组和正常对照组间的差异已无统计学意义; 入院第 8 天 3 组差异无统计学意义。SS 失代偿期组中死亡患儿入院时及入院第 3 天的血清皮质醇均明显高于存活患儿。以上结果提示 SS 患儿的血清皮质醇水平与病情严重程度相关, 持续高水平的血清皮质醇预示着死亡高风险。

安红等^[4]研究发现, 脓毒症患者入院时病情越严重, 血 ACTH 水平越高, 恢复期 ACTH 浓度呈下降趋势, 表明血 ACTH 升高的水平与病情严重程度相关。Sharshar 等^[13]在死于 SS 患者的尸检中发现, 过量的炎症介质可诱导垂体细胞的凋亡,

导致 ACTH 的合成与分泌急剧减少。本研究显示, SS 失代偿期组、SS 早期组入院时的 ACTH 与正常对照组比较均有明显升高, 且 SS 失代偿期组显著高于 SS 早期组, 随着入院时间的推移、炎症感染的控制, SS 失代偿期组、SS 早期组的 ACTH 水平逐渐下降, 入院第 3 天 SS 失代偿期、SS 早期组的血 ACTH 水平均有所下降, 但 SS 失代偿期组仍明显高于 SS 早期组和正常对照组, SS 早期组高于正常对照组; 入院第 8 天 3 组差异无统计学意义。死亡患儿入院时的 ACTH 水平显著高于存活患儿, 入院第 3 天二者 ACTH 水平均有下降, 以死亡患儿为甚, 二者差异无显著性。以上结果提示 SS 患儿的血清 ACTH 水平与病情严重程度相关。

综上所述, SS 患儿的血清皮质醇、ACTH 水平越高, 病情越严重, 尤其是持续高水平的血清皮质醇提示预后差, 死亡风险大。茜金强等^[14]的研究也有类似发现, 脓毒症患者血浆中皮质醇、ACTH 明显升高, 尤其是严重脓毒症患者血皮质醇升高更明显且持续。因此, 动态监测 SS 患儿的血清皮质醇、ACTH 对判断病情的严重程度及预后具有较高的临床价值。

[参 考 文 献]

[1] 周新央, 徐小龙. 40 例小儿严重脓毒症患者死亡的危险因素分析[J]. 浙江实用医学, 2012, 17(1): 63-64.
[2] Clarke BL. Binding and processing of I-ACTH by isolated rat splenic lymphocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 266(2): 542-546.

[3] 崔娜, 刘大为. 糖皮质激素在严重感染和感染性休克中的应用[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(4): 241-243.
[4] 安红, 于哩哩, 徐丽瑾. 脓毒症患者血清皮质醇、促肾上腺皮质激素水平的测定及其临床意义[J]. 中国小儿急救医学, 2012, 19(4): 387-389.
[5] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊医学分会儿科组, 中华儿科杂志. 儿科感染性休克(脓毒性休克)诊疗推荐方案[J]. 中国小儿急救医学, 2006, 13(4): 313-315.
[6] 王新兴, 钱令嘉. 应激与代谢调节[J]. 生理科学进展, 2013, 44(5): 333-338.
[7] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1368-1377.
[8] Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem[J]. Chest, 2002, 122(5): 1784-1796.
[9] Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2004, 350(16): 1629-1638.
[10] Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness[J]. N Engl J Med, 2013, 368(16): 1477-1488.
[11] Annane D, Sébille V, Troché G, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin[J]. JAMA, 2000, 283(8): 1038-1045.
[12] Sam S, Corbridge TC, Mokhlesi B, et al. Cortisol levels and mortality in severe sepsis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 60(1): 29-35.
[13] Sharshar T, Gray F, Lorin de la Grandmaison G, et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock[J]. Lancet, 2003, 362(9398): 1799-1805.
[14] 茜金强, 寿松涛. 脓毒症患者血浆皮质醇水平的动态变化及临床意义[J]. 中国临床医学, 2014, 21(1): 9-12.

(本文编辑: 邓芳明)