

· 病例报告 ·

脓毒症继发危重症相关肾上腺皮质功能不全一例

李晓刚,周银苹,马劲夫\*

(中国人民解放军第 305 医院重症监护室,北京 100032)

【关键词】 老年人;脓毒症;肾上腺皮质功能;功能不全

【中图分类号】 R586.9 【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.10.165

1 临床资料

患者,男性,69 岁,既往多发性陈旧性脑梗死病史 18 年,长期卧床状态。近 15 年来肺部感染反复发作,7 年前因“肺部感染Ⅱ型呼吸衰竭”行气管切开。高血压病史 10 年,最高 170/100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),平素使用“苯磺酸氨氯地平+替米沙坦”降压,血压维持在(120~140)/(60~80)mmHg。患者于 2019 年 11 月 14 日再次出现发热,体温最高 38.3℃,伴有痰量增多,无恶心、呕吐,无便秘、腹泻,于 2019 年 11 月 15 日入住中国人民解放军第 305 医院。入院查体:体温 38.0℃,心率 74 次/min,呼吸 28 次/min,血压 153/63 mmHg,血氧饱和度 100%(吸氧浓度 40%)。意识障碍,格拉斯哥昏迷指数 7 分,听诊双肺呼吸音粗,可闻及痰鸣音,未闻及明显干湿啰音。心脏及腹部查体阴性。检验示:降钙素原 1.54 ng/ml;血常规:白细胞 8.1×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞百分比 84.4%,血小板 109×10<sup>9</sup>/L,C 反应蛋白 5.2 mg/dl。肝肾功能:丙氨酸氨基转移酶 73.0 U/L,天冬氨酸氨基转移酶 159.6 U/L,总胆红素 15.8 μmol/L,直接胆红素 6.6 μmol/L,肌酐 314.0 μmol/L,尿素 24.42 mmol/L。凝血功能:凝血酶原时间 15.5 s,凝血酶原活动度 66%,凝血酶原国际标准化比值 1.33,凝血酶时间 15.9 s,活化部分凝血酶时间 28.9 s,血浆纤维蛋白原 179 mg/dl,血浆 D-二聚体定量 1055 ng/ml。胸部 CT 提示:双肺多发实变影。留取痰培养后回报为铜绿假单胞菌。患者入院序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment,SOFA)为 7 分,初步诊断为细菌性肺炎、脓毒症。

入院后予以“环丙沙星+哌拉西林他唑巴坦”抗感染治疗,经治疗患者体温及感染指标均呈下降趋势,但患者逐渐出现血压降低,平卧位变为半卧位时降低明显,最低 84/45 mmHg,停用降压药物后无缓解,予以充分补液后仍未见改善,考虑继发脓毒症、脓毒性休克,遂予以去甲肾上腺素 0.2 μg/(kg·min)持续微量泵入维持血压,患者血压较前稍改善,但仍波动明显,最高至 180/80 mmHg,最低 90/60 mmHg。截止 2019 年 11 月 28 日患者体温及感染指标下降至正常(图 1),凝血功能恢复正常,血压仍波动明显,最低 80/40 mmHg,但反复化验血气分析示乳酸小于 2 mmol/L。

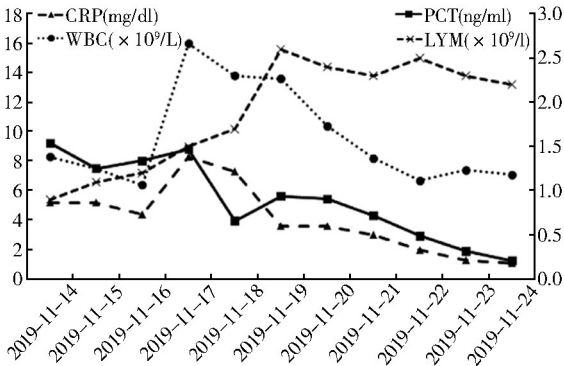


图 1 感染指标变化趋势图

Figure 1 Trends in inflammatory indicators

CRP: C-reactive protein; WBC: white blood cells; PCT: procalcitonin; LYM: lymphocyte.

行超声心动图评估心脏功能示:心脏各房室腔内径在正常值范围,室壁及间隔厚度、运动幅度未见异常。各瓣膜形态、回声、活动未见异常。左室射血分数 55%,测下腔静脉直径 2.0 cm、变异率 12%,中心静脉压 10 mmHg。进一步化验肾上腺皮质功能:6:00 皮质醇 24.29 μg/dl,6:00 促肾上腺皮质激素 32.3 pg/ml;16:00 皮质醇 20.15 μg/dl,16:00 促肾上腺皮质激素 22.8 pg/ml。2019 年 11 月 29 日予以氢化可的松 300 mg 以 24 h 持续泵入后患者血压逐渐上升,停用去甲肾上腺素后血压最高 180/95 mmHg,予以苯磺酸氨氯地平+替米沙坦治疗后血压维持在(120~140)/(60~80)mmHg

2 讨论

2016 年脓毒症国际共识指出由感染而诱发机体失调反应所导致的器官功能障碍即为脓毒症,诊断标准为明确的感染及 SOFA≥2 分<sup>[1]</sup>,因此该患者脓毒症诊断成立。患者合并低血压,但无微循环衰竭表现,并且患者感染明显好转后,低血压状况仍未改善,与脓毒性休克特点不相符。超声心动图检查排除心源性因素及相关梗阻性因素,补液试验及下腔静脉评估可排除低血容量因素。进一步化验游离皮质醇及促肾上腺皮质激素,结果均正常,可除外原发性及继发性肾

上腺皮质功能减退,但需进一步鉴别危重症相关性肾上腺皮质功能不全(critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI)。2008 年美国重症医学会推荐采用随机血浆皮质醇 $<10\text{ }\mu\text{g/dl}$ 水平或高剂量( $250\text{ }\mu\text{g}$ )促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)刺激试验后的 $\Delta$ 皮质醇水平 $<9\text{ }\mu\text{g/dl}$ 作为 CIRCI 的诊断标准<sup>[2]</sup>,但 2017 年 CIRCI 指南中指出,目前各种诊断实验均缺乏高质量的研究证据<sup>[3]</sup>。由此可见常规诊断手段均不能帮助确诊 CIRCI,因此,针对该患者我们试验性使用肾上腺皮质激素治疗,患者低血压状况明显改善,考虑 CIRCI 诊断成立。

有研究发现 CIRCI 在危重症患者中的发病率以及死亡率均很高,分别为 44% 和 39.3%<sup>[4,5]</sup>,尤其是在脓毒症患者中,当出现对液体复苏和血管升压药无反应的低血压时应考虑是否存在 CIRCI<sup>[6]</sup>。CIRCI 与肾上腺皮质功能减退不同,多认为是由于下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(hypothalamic-pituitary-adrenal,HPA)功能障碍以及糖皮质激素(glucocorticoid,GC)抵抗等因素,导致皮质类固醇激素活性无法满足机体对应激状态的需要,出现代谢障碍、炎症反应失调以及循环衰竭等<sup>[2]</sup>。危重症状态下 HPA 轴功能障碍的机制尚未完全阐明,在正常情况下,HPA 轴的激活是机体对应激状态的前提条件,然而在脓毒症或脓毒性休克时,会出现 ACTH 和皮质醇分离的现象,而这种现象是由于肾上腺出现炎症反应甚至细胞死亡导致,其原因可能与脓毒症时核因子  $\kappa\text{B}$  信号通路被激活,导致炎症介质如肿瘤坏死因子、干扰素及部分白细胞介素过度表达,上述炎症介质可以直接刺激具有 Toll 样受体的肾上腺皮质细胞,诱发了过度的炎症反应引起肾上腺皮质细胞死亡<sup>[7]</sup>。Jennewein 等<sup>[8]</sup>的研究也证实了上述观点,他们发现在脓毒症小鼠模型中,肾上腺会出现强烈的炎症反应,甚至出现细胞凋亡和出血,并且小鼠的死亡率和肾上腺功能丧失与肾上腺炎症程度相关。除此之外,组织对 GC 的抵抗也是导致 CIRCI 的一个重要原因,这与脓毒症状态下抑制性糖皮质激素受体  $\beta$  表达增加、结合性糖皮质激素受体  $\alpha$  表达减少有关,而 GC 的抵抗程度和疾病严重程度呈正相关<sup>[9,10]</sup>。除 HPA 轴功能障碍和 GC 抵抗之外,GC 代谢障碍也是造成 CIRCI 的一个原因,在血浆当中的皮质醇约 80%~90% 与高亲和性的皮质醇结合球蛋白结合,剩余部分皮质醇以游离形式存在,其中部分与低亲和力的白蛋白结合。研究表明,脓毒症早期,皮质醇生成增加,代谢和清除明显下降,导致皮质醇的半衰期延长,血浆游离皮质醇浓度增加,而 ACTH 水平降低,说明皮质醇浓度的增加并非依赖于 ACTH,而与自身代谢障碍有关<sup>[11]</sup>。

综上,目前关于 CIRCI 的详细发病机制仍不清楚,也缺乏临床公认的诊断标准<sup>[12]</sup>,但临床医师仍需高度警惕脓毒症患者继发 CIRCI,尤其是患者出现低血压时,不能一概认为是脓毒性休克,需排除 CIRCI 存在的可能性,以免导致误诊误治。

## 【参考文献】

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Marik PE, Pastores SM, Annane D, *et al.* Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine [J]. Crit Care Med, 2008, 36(6): 1937–1949. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31817603ba.
- [3] Annane D, Pastores SM, Rochwerf B, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017 [J]. Intensive Care Med, 2017, 43(12): 1751–1763. DOI: 10.1007/s00134-017-4919-5.
- [4] Kwon YS, Kang E, Suh GY, *et al.* A prospective study on the incidence and predictive factors of relative adrenal insufficiency in Korean critically-ill patients [J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(4): 668–673. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.4.668.
- [5] Yang Y, Liu L, Jiang D, *et al.* Critical illness-related corticosteroid insufficiency after multiple traumas: a multicenter, prospective cohort study [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 76(6): 1390–1396. DOI: 10.1097/TA.0000000000000221.
- [6] Arcellana AE, Lim KW, Arcegoni M, *et al.* The development of a protocol for critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) at a tertiary hospital [J]. J ASEAN Fed Endocr Soc, 2022, 37(1): 14–23. DOI: 10.15605/jafes.037.01.03.
- [7] Kanczkowski W, Sue M, Zacharowski K, *et al.* The role of adrenal gland microenvironment in the HPA axis function and dysfunction during sepsis [J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 408: 241–248. DOI: 10.1016/j.mce.2014.12.019.
- [8] Jennewein C, Tran N, Kanczkowski W, *et al.* Mortality of septic mice strongly correlates with adrenal gland inflammation [J]. Crit Care Med, 2016, 44(4): e190–199. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001373.
- [9] Dendoncker K, Libert C. Glucocorticoid resistance as a major drive in sepsis pathology [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2017, 35: 85–96. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2017.04.002.
- [10] Bergquist M, Lindholm C, Strinnholm M, *et al.* Impairment of neutrophilic glucocorticoid receptor function in patients treated with steroids for septic shock [J]. Intensive Care Med Exp, 2015, 3(1): 59. DOI: 10.1186/s40635-015-0059-9.
- [11] Marik PE, Annane D. Reduced cortisol metabolism during critical illness [J]. N Engl J Med. 2013, 369(5): 480–481. DOI: 10.1056/NEJMc1306703.
- [12] Huang CS, Miles T, Thomas B, *et al.* A call for standardization: practice patterns and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency in surgical intensive care units [J]. Injury, 2021, 52(9): 2522–2525. DOI: 10.1016/j.injury.2021.05.036.

(编辑:温玲玲)