

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00079

糖皮质激素治疗重症急性胰腺炎效果的 meta 分析

喻 敏, 杨 帧, 吕农华*

南昌大学第一附属医院消化内科, 南昌 330006

[摘要] **目的** 评价糖皮质激素(glucocorticoids, GC)治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的疗效。**方法** 根据文献纳入标准, 摘录纳入文献中相关实验设计、研究对象特征、研究结果等内容。用 RevMan 5.1 软件进行统计。**结果** 有 8 篇文献被纳入分析, 共计 361 例患者, 其中 GC 治疗组 184 例, 对照组 177 例。6 项试验报道了 SAP 患者的死亡率, 显示 GC 组的死亡率(14/145, 9.655%)明显低于对照组(28/139, 20.14%), 其差异具有统计学意义[OR=0.42, 95% CI (0.21~0.83), $P=0.01$]; 3 项试验的结果显示 GC 组的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)发生率(20/95, 21.05%)较对照组(37/89, 41.57%)明显降低, 差异有统计学意义[OR=0.33, 95% CI (0.16~0.65), $P=0.001$]。3 项试验的结果显示 GC 治疗组中转手术率(12/87, 13.79%)较对照组(26/81, 32.09%)明显降低, 差异有统计学意义[OR=0.29, 95% CI (0.13~0.67), $P=0.004$]。4 项试验的结果显示 GC 组平均住院时间低于对照组, 差异具有统计学意义[标准化均数差值-1.52, 95% CI (-2.73~-0.32), $P=0.01$]; **结论** GC 在降低 SAP 患者 ARDS 发生率和死亡率及缩短住院时间等方面明显优于常规治疗, GC 可作为 SAP 的早期治疗的新选择, 在临床上具有良好的应用前景。

[关键词] 糖皮质激素类; 重症急性胰腺炎; 死亡率; 急性呼吸窘迫综合征

[中图分类号] R 576.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)01-0079-06

Efficacy of glucocorticoids for treatment of severe acute pancreatitis: a meta analysis

YU Min, YANG Zhen, LÜ Nong-hua*

Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of glucocorticoids in treatment of patients with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** According to the inclusion criteria, the experimental design, characteristics of the included objects, and the corresponding outcomes were extracted from relevant literatures. Meta-analysis was done to evaluate the results by RevMan 5.1 software. **Results** A total of eight articles with 184 cases in this treatment group and 177 participants in the control group were included in this meta-analysis. Data from six studies showed that the mortality rate of glucocorticoid group (14/145, 9.655%) was significantly lower than that of the control group (28/139, 20.14%), with the difference being statistically significant (OR = 0.42, 95% CI [0.21-0.83], $P=0.01$). Data from three studies showed that the frequency of acute respiratory distress syndrome (ARDS) of the glucocorticoid group (20/95, 21.05%) was significantly lower than that of the control group (37/89, 41.57%, OR=0.33, 95% CI [0.16-0.65], $P=0.001$). Data from three studies showed that the operation transferring rate in the glucocorticoid group (12/87, 13.79%) was significantly lower than that of control group (26/81, 32.09%, OR=0.29, 95% CI [0.13-0.67], $P=0.004$). Compared with the control group, the glucocorticoid group also had significantly reduced the mean hospital stay in four experiments (standardized mean difference -1.52, 95% CI [-2.73~-0.32], $P=0.01$). **Conclusion**

Glucocorticoid has advantages over conventional treatments in reducing the incidence of ARDS and mortality and shortening hospital stay in SAP patients, which provides a new and prospective therapeutic option for SAP.

[Key words] glucocorticoids; severe acute pancreatitis; mortality; acute respiratory distress syndrome

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(1):79-84]

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)起病急, 病势凶险, 是外科急腹症中最凶险的疾病之一, 尤其是

[收稿日期] 2013-09-17 [接受日期] 2013-12-24

[作者简介] 喻 敏, 硕士. E-mail: yuminxiaohua@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0791-88692540, E-mail: lunonghua@163.com

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的死亡率高达20%^[1]。Stephenson等^[2]首次报道了糖皮质激素(glucocorticoid, GC)在治疗AP中的作用,认为氢化可的松能改善重症患者的预后。后来有研究报道GC对重症胰腺炎的预后有益,包括减轻胰腺组织的水肿状态,改善血流动力学等,从而降低SAP动物模型的死亡率^[3-4]。在不同途径诱导的AP小鼠模型中已经证实,GC可以下调炎症介质的表达,减轻类毒素反应,改善微循环,清除自由基,从而具有增加机体应激能力的独特作用,还能打断炎症介质导致的连锁反应,从而避免或减轻炎症递质引起的继发性损害^[3-6]。但也有报道显示,大剂量氢化可的松可使重症胰腺炎动物的死亡率增高,并且随着使用时间的延长,动物感染率风险也增大^[7]。此外,即便是给予患者大剂量、短疗程的治疗,其生存率也没有明显改善^[8]。所以正确有效地治疗SAP成为临床的关键,本研究对GC在SAP患者应用的随机对照试验进行系统评价,为临床医生治疗SAP选择药物时提供依据。

1 资料和方法

1.1 文献纳入标准 (1)研究设计:所有GC与其他常规治疗措施相比较的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),无论是否使用分配隐藏及盲法。(2)研究对象:具有AP临床表现和生物化学改变,血淀粉酶大于正常上限3倍或以上;具有以下一项诊断为SAP的检查:腹腔穿刺抽出血性渗液、感染性休克、器官衰竭;APECHEII评分 ≥ 8 ;RANSON评分 ≥ 3 ;CT分级为D、E级^[9]。(3)干预措施:治疗组接受GC(剂量、给药次数及疗程不限)和常规治疗,对照组仅接受常规治疗;常规治疗指禁食、胃肠减压、补液、营养支持和抗感染。(4)测量指标:SAP相关病死率,急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的发生率,中转手术率及平均住院时间。

1.2 排除标准 (1)病例对照研究及病例系列报导等非前瞻性的研究;(2)非论著文献(如综述等);(3)数据重复发表,仅纳入最近或者信息最全的报道。

1.3 检索策略 搜集GC在SAP中的RCT资料。检索Pubmed、Springer及中国生物医学文献数据库

(1990年1月至2013年10月),英文检索词为“glucocorticoid/ dexamethasone/ prednisone/ prednisolone/ methylprednisone/ hydrocortisone; severe acute pancreatitis/ acute hemorrhagic pancreatitis/ SAP; randomized controlled trials/ clinical trials”。中文检索词为“糖皮质激素或地塞米松或泼尼松或泼尼松龙或甲泼尼龙或氢化可的松、重症急性胰腺炎或急性出血性胰腺炎、随机对照试验或随机分配”。

1.4 资料提取和质量评价 提取各项研究的第一作者姓名,发表年限,样本量,患者年龄,干预的措施,疗程及结局指标。本次meta分析纳入的文献均为开放式的RCT,即研究者及参与者知道被给予了何种干预措施,未予以设盲及分配隐藏等。如果采用Jadad评分会均被认为是低质量的研究,不能完全客观、透明地反映出开放式RCT的研究质量,故采用推荐在RCT质量评价中使用的Cochrane偏倚风险评估工具进行分析^[10]。

1.5 统计学处理 采用Cochrane协作组提供的RevMan 5.1软件进行meta分析。 χ^2 检验分析研究间的异质性,首先通过Chi-square对同类研究间的异质性进行评价,当亚组内各研究间有统计学同质性($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型;如各研究间存在统计学异质性($P < 0.1, I^2 > 50\%$),采用随机效应模型。计数资料采用计算优势比(odds rate, OR),OR以95%可信限(CI)表示。对于单位相同的计量资料,用计算加权均数差值(weighted mean difference, WMD)及其95%CI表示,单位不同则用计算标准化均数差值(standardized mean difference, SMD)及其95%CI表示。

2 结果

2.1 系统评价 共检出相关文献98篇,通过阅读标题和摘要,结合研究目的,筛选出26篇文献作进一步评价。排除12篇病例对照研究及6篇数据不全或重复发表文献,最终纳入8篇RCT^[11-18]进行分析,共计361例患者,其中GC治疗组184例,对照组177例。纳入文献的基本特征详见表1。8项试验中2项试验^[11-12]采用了计算机随机分组方法;5项试验进行了基线的对比^[11-14,16],产生选择偏倚的可能性小;仅1项试验^[12]报道了试验中患者退出的情况和理由以及对不完全结局的处理,大多数入组文献在结局处理方面存在的风险偏倚未知(图1)。

表 1 纳入文献基本特征
Tab 1 Characteristics of included studies

Study	Experiment/Control n/n	Intervention		Duration t/d	Outcome measures
		Experiment	Control		
Ma et al ^[11]	20/20	CT+DX 80-120 mg iv	CT	5	A,B
Wan et al ^[12]	35/35	CT+DX 1 mg/kg iv	CT	3	A,B,C,D
Deng et al ^[13]	32/26	CT+DX 30-40 mg iv	CT	3-7	A,B,C,D
Chen et al ^[14]	11/10	CT+UTI +DX 0.5-1 mg/kg iv	CT+UTI	5-7	C
Tang ^[15]	28/28	CT+UTI+DX 0.5-1 mg/kg iv	CT+UTI	5-7	C,D
Wu et al ^[16]	20/20	CT+MPE 1 mg/kg iv	CT	5	C
Xiang et al ^[17]	19/18	CT+DX 20-30 mg iv	CT	3-5	B
Dai ^[18]	19/20	CT+MPE 1 mg/kg iv	CT	5	C

CT: Conventional therapy; DX: Dexamethasone; UTI: Ulinastatin; MPE: Methylprednisolone; iv, Intravenous; A: Operation rate; B: Hospitalization; C: Mortality; D: Incidence of acute respiratory distress syndrome

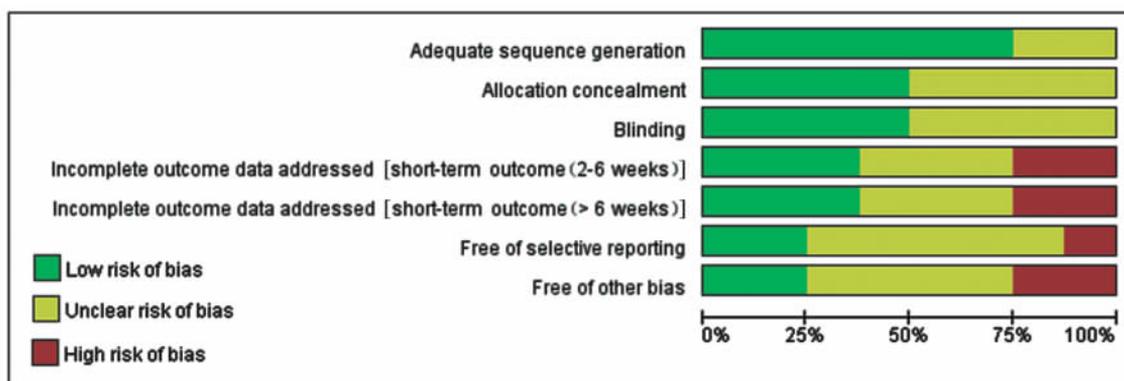


图 1 Cochrane 偏倚风险图

Fig 1 Cochrane risk of bias

2.2 统计分析结果

2.2.1 SAP 相关死亡率 6 项研究^[12-16,18]报道了 SAP 患者死亡率, 显示: GC 治疗组的死亡率 (14/145, 9.655%) 明显低于对照组 (28/139, 20.14%), 齐性检验结果显示 $Chi^2 = 5.39, df = 5, P = 0.37, I^2 = 7%$, 可以认为各研究间无明显异质性。采用固定效应模型分析, 认为其差异具有统计学意义 [OR = 0.42, 95% CI (0.21~0.83), $P = 0.01$] (图 2A)。

2.2.2 SAP 相关 ARDS 发生率 3 项试验^[12-13,15]对 ARDS 发生率进行了统计描述, 显示: GC 组的 ARDS 发生率 (20/95, 21.05%) 相比对照组 (37/89, 41.57%) 明显降低; 齐性分析结果显示: $Chi^2 = 0.74, df = 2, P = 0.69, I^2 = 0%$, 各研究间同质性高, ARDS 发生率差异有统计学意义 [OR = 0.33, 95% CI (0.16~0.65), $P = 0.001$] (图 2B)。

2.2.3 SAP 中转手术率 3 项试验^[11-13]描述了中转手术治疗发生率, GC 组的中转手术患者 (12/87, 13.79%) 相比对照组 (26/81, 32.09%) 明显降低, 显示: $Chi^2 = 2.30, df = 2, P = 0.32, I^2 = 13%$, 各研究间同质性高, 对照组中转手术治疗的患者显著高于 GC 组 [OR = 0.29, 95% CI (0.13~0.67), $P = 0.004$] (图 2C)。

2.2.4 平均住院时间 4 项试验^[11-13,17]报道了患者平均住院时间, 显示: GC 组平均住院日低于对照组, 其差异具有统计学意义 (SMD -1.52, 95% CI (-2.73~-0.32), $P = 0.01$); 齐性分析结果显示: $Chi^2 = 40.72, df = 3, P < 0.00001, I^2 = 93%$, 提示各研究间存在异质性。异质性的来源可能跟不同的临床中心医疗条件差异大, 出院的指标不一致及 GC 给药剂量、方式不同等因素相关 (图 2D)。

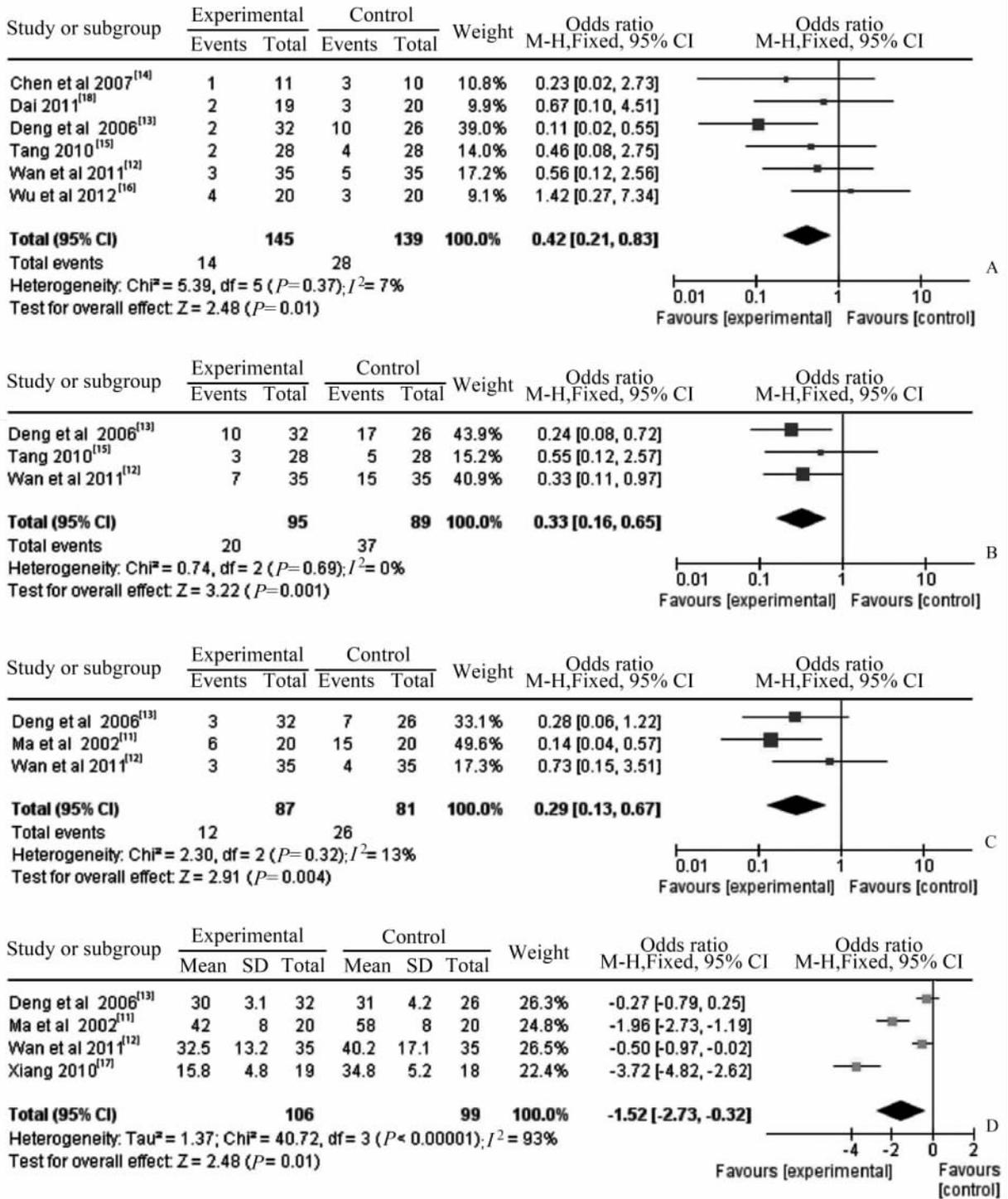


图 2 GC 对 SAP 疗效的森林图

Fig 2 Forest plot of glucocorticoid (GC) efficacy in treatment of severe acute pancreatitis (SAP)

A: Mortality; B: Incidence of acute respiratory distress syndrome; C: Operation transferring rate; D: Hospitalization

2.2.5 其他结果 3 项试验^[11,17-18]的结果显示: GC 组治疗后第 5 天的 IL-6 下降程度明显高于对照组,差异有统计学意义。2 篇文献^[16,18]报道了治疗组 ICU 住院时间短于对照组,但其差异不具有统计学意义。

3 讨论

随着人们对 AP 的发病机制和病理生理的不断认识,发现炎症介质在 AP 发生发展中起重要作用,在 SAP 的发病早期常并发全身炎症反应综合征,严

重时出现 ARDS,序贯性的发生多个器官障碍,最终引发心、肺、肾等多个器官功能衰竭^[19]。机体在受到严重应激因素的同时,出现适应性反应,下丘脑-垂体-肾上腺轴激活,肾上腺合成和释放皮质醇及醛固酮等物质增加,在一定程度上维持细胞和器官的内稳态,减少机体损伤^[20]。大量研究表明,各种危重病包括 SAP 的患者中并发急性肾上腺皮质功能不全较为普遍,患者的病死率高,其血浆皮质醇水平可以作为评估患者预后的指标^[21-23]。Peng 等^[24]研究表明,肾上腺功能不全在重症急性胆源性胰腺炎中的发生率达 34.4%,存在肾上腺功能不全的患者相比肾上腺功能正常的患者 APECH II 的评分明显更高,同时前者的死亡率明显高于后者。

无论 SAP 的患者是否并发急性肾上腺皮质功能不全,GC 都可用于危重病患者的抗炎、抗休克治疗,但对其的使用争议不断,主要是在动物实验内 GC 确实有效,但在临床往往是无效的,甚至可能导致疾病恶化,死亡率增高^[25-26]。但是随着对 SAP 及脓毒症的深入研究,使得人们对感染和机体炎症这一对矛盾统一体有了新的诠释,认为适当的 GC 可以改善转录因子如 AP-1、NF- κ B 的激活,使失调的宿主防御反应向可控、有益反应发展,有利于病情好转及临床症状的改善,最终使病死率下降^[27]。本次 meta 分析的结果也表明,GC 可以减少 SAP 患者急性期炎症反应的程度及 ARDS 的发生率、降低其死亡率,减少中转手术治疗率,提高保守治疗的成功率。其次,IL-6 是 AP 发生发展过程中最重要的致炎因子,可以促进肝细胞合成急性期反应蛋白,催化和放大炎性反应和毒性作用,造成组织细胞的损害,其敏感性高于 CRP,因此监测 IL-6 可反映机体的炎症反应程度^[28]。本研究提示,不论 GC 剂量大小均能显著下调 IL-6 的表达,减轻全身炎症程度,从而提高机体生存率及改善患者预后,这跟 GC 作用于急性重症胰腺炎动物模型实验中得到的结果是一致的^[3-7]。

然而,我们也注意到本研究存在一些问题,纳入的文献中总体样本量均较小,质量参差不齐,这将导致检验效能降低;各个研究间 GC 种类、剂量、开始时间及疗程等存在较大的差异,从而影响结果的指

导作用。其次,本研究纳入的临床试验大都没有对 GC 应用引起的不良反应进行评价,可能是由于难以区分是因 AP 本身发展导致的并发症还是由于激素的应用而引起的相关不良反应,所以尚不能对 AP 治疗的安全性得出评价。纳入的文献均为国内发表未能纳入国外发表的相关文献,可能使本研究的结论相对局限。鉴于上述原因,今后尚需开展大样本、多中心的随机对照临床研究,结合评价 SAP 患者中肾上腺皮质功能不足的发生率,探究不同剂量激素的治疗效果,以指导 GC 在 SAP 中的使用。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Novovic S, Malmstrom M L, Moller A A, Jorgensen L N, Philipsen E, Schmidt P N, et al. [Monitoring and complications by conservative treatment of severe acute pancreatitis][J]. Ugeskr Laeger, 2013, 175: 1478-1481.
- [2] Stephenson H J, Pfeffer R B, Saypol G M. Acute hemorrhagic pancreatitis; report of a case with cortisone treatment[J]. AMA Arch Surg, 1952, 65: 307-308.
- [3] Yubero S, Manso M A, Ramudo L, Vicente S, De Dios I. Dexamethasone down-regulates the inflammatory mediators but fails to reduce the tissue injury in the lung of acute pancreatitis rat models[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2012, 25: 319-324.
- [4] Ou J M, Zhang X P, Wu C J, Wu D J, Yan P. Effects of dexamethasone and *Salvia miltiorrhiza* on multiple organs in rats with severe acute pancreatitis[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2012, 13: 919-931.
- [5] Yubero S, Ramudo L, Manso M A, De Dios I. Mechanisms of dexamethasone-mediated chemokine down-regulation in mild and severe acute pancreatitis[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1792: 1205-1211.
- [6] Osman M O, Jacobsen N O, Kristensen J U, Larsen C G, Jensen S L. Beneficial effects of hydrocortisone in a model of experimental acute pancreatitis[J]. Dig Surg, 1999, 16: 214-221.
- [7] Manso M A, Rebollo A, Pescador R, De Dios I. Action of CCK on CDE diet-induced acute pancreatitis in rats

- treated with hydrocortisone[J]. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol*, 1995, 111:257-263.
- [8] Sprung C L, Caralis P V, Marcial E H, Pierce M, Gelbard M A, Long W M, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study[J]. *N Engl J Med*, 1984, 311:1137-1143.
- [9] Banks P A, Bollen T L, Dervenis C, Gooszen H G, Johnson C D, Sarr M G, et al. Classification of acute pancreatitis—2012; revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [J]. *Gut*, 2013, 62:102-111.
- [10] 马捷, 刘莹, 钟来平, 张陈平, 张志愿. Jadad量表与Cochrane偏倚风险评估工具在随机对照试验质量评价中的应用与比较[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2012, 5: 417-422.
- [11] 马茂, 耿志琴, 和颖, 孟绍菁. 地塞米松抑制炎症介质改善重症急性胰腺炎的预后[J]. *第四军医大学学报*, 2002, 23:932-934.
- [12] Wan M H, Li J, Gong H L, Xue P, Zhu L, Chen G Y, et al. Clinical observation on the effect of dexamethasone and Chinese herbal decoction for purgation in severe acute pancreatitis patients[J]. *Chin J Integr Med*, 2011, 17:141-145.
- [13] 邓盈军, 徐华, 王彩云, 邓超蓝, 陈海燕. 地塞米松治疗重症胰腺炎并发急性呼吸窘迫综合征的临床疗效分析[J]. *国际医药卫生导报*, 2006, 15:75-77.
- [14] 陈晋泰. 乌司他丁并地塞米松治疗急性胰腺炎的观察[J]. *中国现代医生*, 2007, 4:14-25.
- [15] 汤跃连. 乌司他丁联合地塞米松对急性重症胰腺炎肺损伤的保护作用[J]. *中国医药指南*, 2010, 35:83-84.
- [16] 吴松兵, 李松长, 黄永华. 小剂量甲基强的松龙治疗重症胰腺炎的临床疗效观察[J]. *当代医学*, 2012, 20:147-148.
- [17] 向开敏, 王学峰. 地塞米松治疗重症胰腺炎并发多器官功能障碍综合征疗效观察[J]. *中国全科医学*, 2010, 21:2387-2388.
- [18] 戴晓薇. 小剂量糖皮质激素治疗重症急性胰腺炎的临床观察[D]. 中南大学, 2011.
- [19] Hirota M, Sugita H, Maeda K, Ichibara A, Ogawa M. Concept of SIRS and severe acute pancreatitis[J]. *Nihon Rinsho*, 2004, 62:2128-2136.
- [20] Belda X, Rotllant D, Fuentes S, Delgado R, Nadal R, Armario A. Exposure to severe stressors causes long-lasting dysregulation of resting and stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1148:165-173.
- [21] Llompарт-Pou J A, Raurich J M, Perez-Barcena J, Barcelo A, Ibanez J, Ayestaran J I. Acute hypothalamic-pituitary-adrenal response in traumatic brain injury with and without extracerebral trauma[J]. *Neurocrit Care*, 2008, 9:230-236.
- [22] Samransamruajkit R, Jitchaiwat S, Deerojanawong J, Sritippayawan S, Praphal N. Adrenal insufficiency in early phase of pediatric acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. *J Crit Care*, 2007, 22: 314-318.
- [23] Stein D M. Re: Hyperacute adrenal insufficiency after hemorrhagic shock: facts and fiction[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 75:538.
- [24] Peng Y S, Wu C S, Chen Y C, Lien J M, Tian Y C, Fang J T. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in patients with severe acute biliary pancreatitis: a prospective cohort study[J]. *Crit Care*, 2009, 13:R123.
- [25] Thomas Z, Fraser G L. An update on the diagnosis of adrenal insufficiency and the use of corticotherapy in critical illness[J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41: 1456-1465.
- [26] Pezzilli R, Fantini L. Glucocorticoids and acute pancreatitis: suggestions for future clinical trials [J]. *JOP*, 2006, 7:249-251.
- [27] The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis[J]. *N Engl J Med*, 1987, 317:659-665.
- [28] 苗利辉, 宋青, 刘辉, 潘亮, 周飞虎. 白细胞介素-6对重症急性胰腺炎早期判别预后的作用研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25:238-241.

[本文编辑] 徐佳