

激素治疗老年重症社区获得性肺炎的 Meta 分析

王轲 蒋丽娟 戴聪 张强

【摘要】 目的 系统评价糖皮质激素对于老年重症社区获得性肺炎的影响。方法 计算机检索 Pubmed、EMbase、CNKI、万方数据库,检索时间设定为从建库至2014年3月。仅纳入糖皮质激素治疗老年重症社区获得性肺炎的随机对照试验,进行质量评价及资料提取,采用 RevMan 5.2 软件对数据进行 Meta 分析。结果 纳入随机对照试验的研究文献数 5 篇,共 295 例。系统评价结果显示,糖皮质激素组与常规治疗组相比,病死率下降 ($RR=0.42$, 95% CI 0.18~0.96, $Z=2.05$, $P=0.04$), 差异有统计学意义;平均住院日缩短 ($WMD=-2.00$, 95% CI -3.06~-0.93, $Z=3.68$, $P=0.0002$), 差异有统计学意义;上消化道出血危险性增加 ($RR=1.27$, 95% CI 0.32~5.00, $Z=0.35$, $P=0.73$), 但差异无统计学意义。结论 糖皮质激素作为辅助治疗老年重症社区获得性肺炎,可降低病死率,缩短病程,上消化道出血危险性较小。但由于目前文献数量及质量有限,尚需更多高质量的临床随机对照试验提供可靠证据。

【关键词】 老年人; 社区获得性肺炎; 糖皮质激素类; Meta 分析

Effects of corticosteroids on severe community-acquired pneumonia in elderly-patients: a Meta-analysis Wang Ke*, Jiang Lijuan, Dai Cong, Zhang Qiang. *Diagnosis and Treatment of Comprehensive Ward Cadres, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Jiang Lijuan, Email: jljcmu@sohu.com

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of corticosteroids as adjuvant therapy on severe community-acquired pneumonia in elderly patients. **Methods** Pubmed, Embase, CNKI, Wanfang database were researched. The time for research was limited, ranging from the beginning of database established to March 2014. The quality of included RCT was estimated, and materials were obtained. The meta-analysis was performed using RevMan 5.2 software. **Results** Five papers of RCTs involving 295 patients were included. In comparison of the control group, the corticosteroids therapy group had mortality decreased in elderly patients with severe CAP ($RR=0.42$, 95% CI 0.18-0.96, $Z=2.05$, $P=0.04$). Mean length of hospital stay in the glucocorticoids treatment group was shorter than the control group ($WMD=-2.00$, 95% CI -3.06~-0.93, $Z=3.68$, $P=0.0002$). There was no significant difference in the upper gastrointestinal bleeding incidence between corticosteroids treatment group and the control group ($RR=1.27$, 95% CI 0.32-5.00, $Z=0.35$, $P=0.73$). **Conclusion** Corticosteroids shows beneficial for the treatment of severe CAP in the elderly. However, with limited researches, high-quality RCTs are in urgent.

【Key words】 Aged; Community-acquired pneumonia; Glucocorticoids; Meta-analysis

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.20.012

基金项目:辽宁省科学技术计划项目(2012225021)

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院干诊综合病房(王轲、蒋丽娟),消化科(戴聪);中国医科大学附属第四医院急诊科(张强)

通讯作者:蒋丽娟, Email: jljcmu@sohu.com

社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 是老年人常见的呼吸系统感染性疾病之一, 65 岁以上老年人群中 CAP 的发病率高达 55.6%。由于老年人各器官系统退行性变, 病情变化快, 临床表现隐匿, 加之多种慢性基础疾病, 是老年 CAP 发展为重症肺炎的重要因素。目前, 肺部感染已成为老年人主要的死亡原因之一^[1-2]。尽管病原微生物检测、抗菌药物及生命支持技术在临床治疗中广泛应用, 但是近 20 年来 CAP 的病死率并未明显降低, 重症 CAP (severe community-acquired pneumonia, SCAP) 死亡率高达 20%~50%^[3-4]。因此, 临床研究逐渐转向对于 SCAP 的宿主炎症免疫反应辅助治疗。

糖皮质激素作为临床工作中常用的非特异性抗炎药物, 是中国及美国 CAP 中重症肺炎的推荐辅助用药^[5]。同时, SCAP 患者常常伴有肾上腺功能不全^[6], 因此, 糖皮质激素作为辅助用药在 SCAP 患者的治疗中备受关注, 也因其长期大量应用所致不良反应饱受争议, 同时, 老年人各器官功能退化, 慢性基础疾病多, 疾病进展快, 病情复杂多变, 老年 SCAP 患者是否使用糖皮质激素作为辅助治疗用药亟待寻求明确的循证医学证据。本文通过对于国内外平均年龄在 60 岁以上的 SCAP 患者糖皮质激素作为辅助治疗用药的随机对照试验进行 Meta 分析, 旨在为临床研究与应用提供更可靠的证据。

资料和方法

一、纳入与排除标准

1. 研究类型: 随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs)。

2. 研究对象: 纳入标准: (1) 研究设计: 必须是 RCT; (2) 录入人群: ①符合 2007 年美国感染学会/英国胸腔协会 (IDSA/ATS) 及 2006 年中华医学会呼吸分会制定成人社区获得性肺炎中关于 SCAP 的诊断标准; ②使用糖皮质激素作为辅助治疗药物; ③有明确的糖皮质激素剂量及使用疗程; ④老年人 (>60 岁): 在国际上界定老年人为 65 岁以上人群, 但依据《中华人民共和国老年人权益保障法》中第二条, 将我国 60 岁以上的公民视为老年人群。(3) 研究目的及结果: 描述重症社区获得性肺炎在老年患者中的临床表现及转归 (包括各临床表现的描述性研究及发生率); (4) 文献语言仅

设定为中文与英文。

排除标准: (1) 个案报告、综述、会议等未涉及随机分组, 缺乏对照组的文献; (2) 医院获得性肺炎、门诊治疗和病毒性 CAP、免疫妥协患者合并 CAP; (3) 资料提供不全者, 包括缺乏原始资料、无明确糖皮质激素剂量及疗程等; (4) 重复发表文献; (5) 中英文之外发表文献。

3. 干预措施: 试验组为糖皮质激素辅助治疗的老年 SCAP, 对照组为安慰剂, 允许生理盐水或药物与物理外观类似皮质类固醇。

4. 结局测量指标: 病死率、平均住院日、不良反应发生情况 (上消化道出血) 等。

二、文献检索及筛选

1. 数据库: 计算机检索 Pubmed、EMbase、CBM、CNKI、万方数据库 (检索时间限定为自建库至 2014 年 3 月)。中文检索词包括重症 CAP 或重症社区获得性肺炎和糖皮质激素, 老年, 老年重症肺炎。英文检索词包括: “severe community acquired pneumonia” or “severe CAP” AND “steroids” or “steroid” or “glucocorticoid” or “corticosteroids”。检索语种仅限定为中文、英文。

2. 文献筛选流程图: 见图 1。

三、质量评价及提取资料

参照 Cochrane 系统评价手册 5.0 的质量评价标准评价纳入研究的质量。评价内容包括: 随机分配方法, 分配方案隐藏, 盲法及是否存在缺失数据所致偏倚、选择性报道所致偏倚及其他类型的偏倚。由两位研究者根据质量标准对于纳入研究文献独立评估, 如意见不一致, 讨论解决。提取资料信息包括: 作者姓名、发表日期、文献设计类型、平均年龄、样本量、干预措施、观察指标。

四、资料分析

纳入资料具有足够的相似性时, 采用 RevMan 5.1 软件对数据进行统计分析, 否则采用描述性分析。计数资料采用相对危险度 (relative risk, RR) 和 95% 可信区间 (confidence interval, CI); 计量资料采用加权均数差 (weighted mean difference, WMD) 及 95% CI。对于各纳入研究的异质性进行检验, 当研究间无统计学异质性 ($P > 0.1$, $I^2 < 50%$), 采用固定效应模型进行合并分析; 若存在异质性 ($P < 0.1$, $I^2 > 50%$), 则应考察异质性来源, 若仍存在, 采用随机效应模型进行分析。

结 果

一、文献检索结果

初次检索相关文献共 588 篇, 阅读文章题目及摘要排除 471 篇文献, 共收集文献 17 篇, 最后通读全文进行进一步筛选, 排除非随机对照试验、非临床试验、平均年龄 < 60 岁、数据不完整等文献, 纳入文献 5 篇^[7-11]。

二、纳入文献的质量评价及基本信息

见表 1, 2。

三、Meta 分析

1. 病死率改善情况: 纳入的 5 篇文献中^[7-11], 共有 4 篇文献^[7-8, 10-11]对于激素治疗组及常规治疗组 SCAP 的病死率进行描述, 故对纳入研究的 4 篇文献进行荟萃分析, 纳入文献共 264 例, 治疗组 134 例, 对照组 130 例。各研究间无统计学异质性 ($P=0.23, I^2=30%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 差异有统计学意义 ($Z=2.05, P=0.04$), 这表明老年群体中, 糖皮质激素试验组

较常规治疗组 SCAP 患者病死率降低 ($RR=0.42, 95% CI 0.18, 0.96$)。见图 2。

2. 平均住院日: 5 篇纳入文献中^[7-11], 共有 4 篇^[7-9, 11]报道了糖皮质激素组与对照组 SACP 的老年患者的平均住院日, 各研究间无统计学异质性 ($P=0.41, I^2=0%$), 采用固定效应模型进行荟萃分析, 结果显示, 糖皮质激素组与对照组相比, 患者平均住院日缩短 ($WMD=-2.00, 95% CI -3.06 \sim -0.93$), 差异有统计学意义 ($Z=3.68, P=0.0002$), 见图 3。

3. 上消化道出血: 纳入文献中有 3 篇文献^[7-8, 10]报道了糖皮质激素对于老年 SCAP 患者上消化道出血的影响, 各研究间无统计学异质性 ($P=0.84, I^2=0%$), 采用固定效应模型对其进行 Meta 分析。结果显示, 与对照组相比, 糖皮质激素组老年 SCAP 患者上消化道出血危险性增加 ($RR=1.27, 95% CI 0.32 \sim 5.00$), 差异无统计学意义 ($Z=0.35, P=0.73$), 见图 4。

表 1 纳入文献的质量评价

文献	随机方法是否正确	是否分配方案隐藏	是否采用盲法	是否存在缺失数据所致偏倚	是否存在选择性报道所致偏倚	是否存在其他种类所致偏倚
Confalonieri 等 ^[7]	是	是	是	否	否	否
Mikami 等 ^[9]	不清楚	不清楚	是	否	否	否
Snijders 等 ^[11]	不清楚	不清楚	是	否	否	否
Fernandez-Serrano 等 ^[8]	是	是	是	否	否	否
Sabry 等 ^[10]	不清楚	不清楚	是	否	否	否

表 2 入选文献的基本信息

作者及文献	研究方法	诊断信息	平均年龄 (岁)	总例数 (试验/对照)	糖皮质激素 (用量用法)	观察指标及相关观察终点及反应
Confalonieri 等(2005) ^[7]	RCT 双盲 多中心	1993 ATS	66.6/60.4	46(23/23)	氢化可的松 200 mg 一次, 静脉注射+10 mg/h×24 h ×7d, 静脉滴注	病死率、平均住院日、全身炎症反应情况、机械通气时间、不良事件等
Mikami 等(2007) ^[9]	RCT 双盲 单中心	不清楚	75.9/68.4	31(15/16)	泼尼松龙 40 mg×3 d, 静脉滴注	病死率、平均住院日、临床过程等
Snijders 等(2010) ^[11]	RCT 双盲 单中心	CURB-65>2 分	63/64	93(48/45)	泼尼松龙 40 mg×7 d, 静脉滴注	病死率、平均住院日、7 d 及 30 d 临床治愈情况、不良事件等
Fernandez-Serrano 等(2011) ^[8]	RCT 双盲 单中心	不清楚	66/61	45(23/22)	泼尼松龙 200 mg 一次, 静脉注射+20 mg/6 h×3 d+20 mg/12 h×3 d+20 mg/d 静脉注射	病死率、平均住院日、机械通气情况、氧合指数等
Sabry 等(2011) ^[10]	RCT 双盲 多中心	1998 ATS	62.5/61.95	80(40/40)	泼尼松龙 40 mg×7 d 静脉滴注	病死率、氧合指数、不良事件等

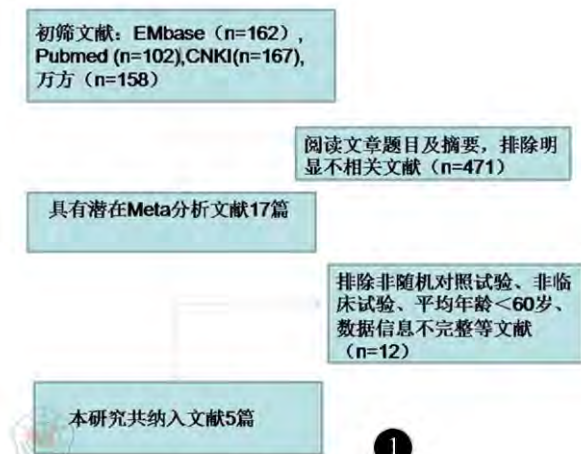


图1 文献筛选

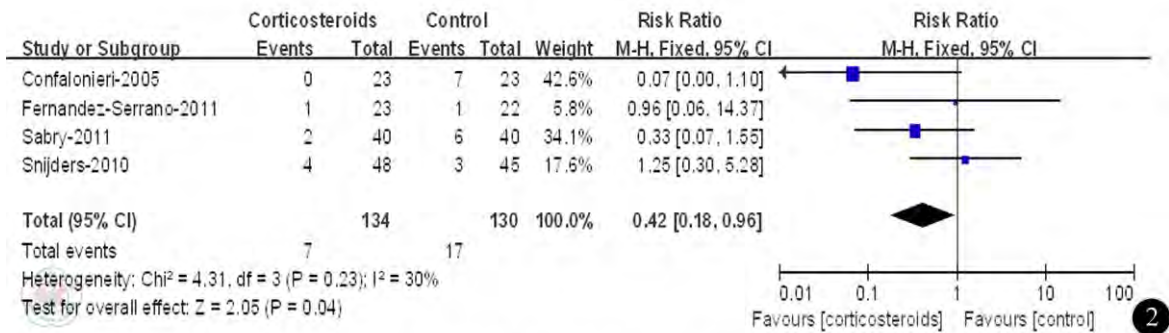


图2 糖皮质激素组与常规治疗组病死率比较

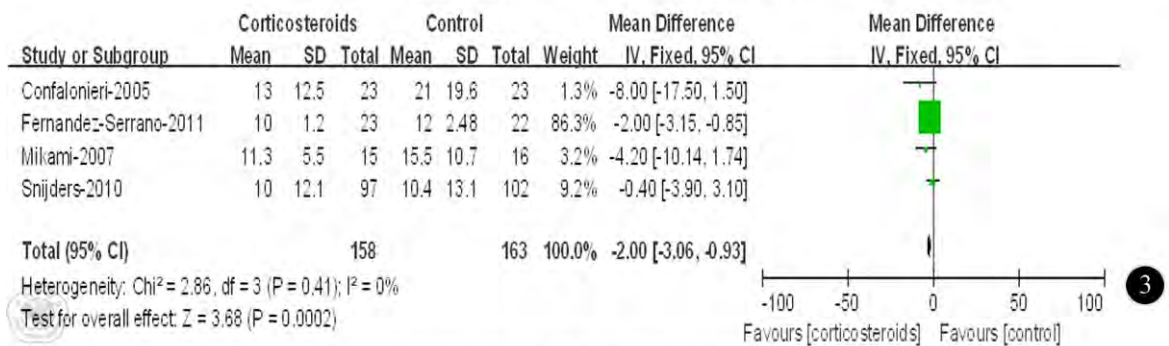


图3 糖皮质激素组与常规治疗组平均住院日比较

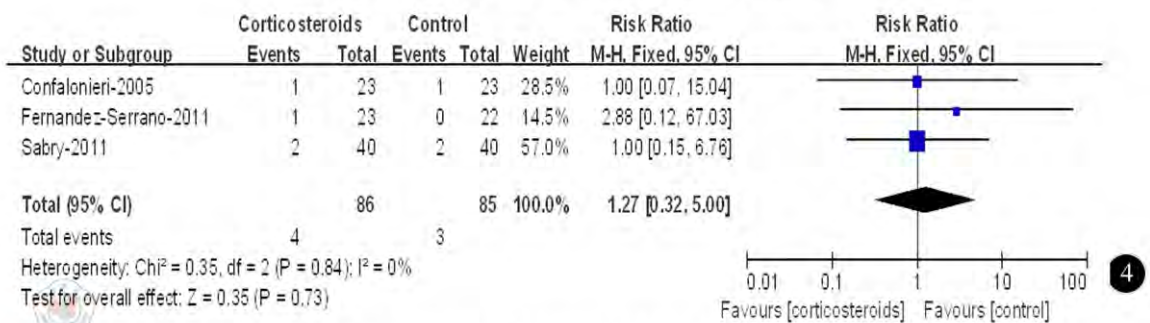


图4 糖皮质激素组与对照组上消化道出血危险性比较

讨 论

病原微生物入侵机体所引起的宿主炎症免疫反应在清除病原微生物、控制感染的过程中起着重要作用,但是,过度的炎症反应在决定 SCAP 患者的不良预后和转归中起着至关重要的作用^[12-13]。同时, SCAP 患者常伴有肾上腺皮质功能不全,特别是平均年龄>60 岁的老年群体中,其严重程度与疾病的不良预后及进展密切相关^[6,14]。Confalonieri 等^[7]随机对照研究、Garcia-Vidal 等^[13]回顾性队列研报道了年龄>60 岁的 SCAP 患者群体中,糖皮质激素作为辅助治疗用药可减少病死率、缩短住院时间,而 Snijders 等^[11]、Mikami 等^[9]的临床随机对照试验, Salluh 等^[15]的队列研究均提示,在 SCAP 患者(平均年龄>60 岁)群体中,较对照组(糖皮质激素治疗组)未见明显不同。

文中的 Meta 分析结果可以观察到,糖皮质激素可能降低老年(平均年龄>60 岁) SCAP 患者病死率($RR=0.42$, 95% CI 为 $0.18\sim 0.96$);同时,较对照组平均住院日缩短($WMD=-2.00$, 95% CI 为 $-3.06\sim -0.93$)。老年患者糖皮质激素长期应用所致不良反应如增加二重感染的风险、高血糖、高血压、上消化道出血等,需要引起足够的重视。本研究中糖皮质激素组上消化道出血危险较对照组未见明显差异,安全性尚可。

本次 Meta 分析同时存在一定的局限性,首先,纳入的 5 篇^[7-11]文献中 SCAP 诊断标准、实验室检查标准、激素治疗的用法用量等存在差异,可能影响研究结果的科学性及严谨性;其次,纳入的 5 篇文献中仅 Mikami 等^[9]评估了肾上腺功能,既往研究表明,重症患者如脓毒症、感染性休克等可引起丘脑-垂体-肾上腺皮质轴激活刺激机体产生大量抗炎介质,长期可致体内糖皮质激素不足,产生危重疾病相关性肾上腺功能不全(CIRCI)^[6,14],肾上腺素水平与疾病的预后与转归密切相关,需要引起临床工作中重视;同时,对于糖皮质激素所致的不良反应事件有待进一步研究;第三,5 篇文献中对于糖皮质激素治疗 SCAP 患者为小样本随机对照试验,可能导致研究结果偏倚;第四,本研究中文献语种限定为中英文,可能遗失其他语种研究文献。

综上所述,根据有限的文献研究,我们总结得出,糖皮质激素可能降低老年 SCAP 患者的病死率、缩短平均住院日,上消化道出血相对安全。老年重

症患者基本病情复杂,常合并慢性基础疾病,病情进展快,对于激素使用需谨慎,须结合临床表现及个体化情况,合理使用糖皮质激素,必要时评估患者肾上腺功能。但由于文献数量及质量有限,要想获得更好的临床证据,仍需临床大规模高质量的随机对照试验等相关研究。

参 考 文 献

- Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2004, 4(2): 112-124.
- Gutierrez F, Masia M. Improving outcomes of elderly patients with community-acquired pneumonia[J]. Drugs & Aging, 2008, 25(7): 585-610.
- Diaz LA, Mortensen EM, Anzueto A, et al. Novel targets in the management of pneumonia[J]. Therapeutic Advances in Respiratory Disease, 2008, 2(6): 387-400.
- Sibila O, Agusti C, Torres A. Corticosteroids in severe pneumonia[J]. The European Respiratory Journal, 2008, 32(2): 259-264.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious diseases society of america/american thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2007, 44 Suppl 2: S27-72.
- Salluh JI, Bozza FA, Soares M, et al. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: Impact on outcomes and disease severity[J]. Chest, 2008, 134(5): 947-954.
- Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: A preliminary randomized study[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2005, 171(3): 242-248.
- Fernandez-Serrano S, Dorca J, Garcia-Vidal C, et al. Effect of corticosteroids on the clinical course of community-acquired pneumonia: A randomized controlled trial[J]. Critical Care, 2011, 15(2): R96.
- Mikami K, Suzuki M, Kitagawa H, et al. Efficacy of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization[J]. Lung, 2007, 185(5): 249-255.
- Sabry NA. Corticosteroids and icu course of community acquired pneumonia in egyptian settings[J]. Pharmacology Pharmacy, 2011, 2(2): 73-81.
- Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS, et al. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: A randomized double-blinded clinical trial[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2010, 181(9): 975-982.
- Antunes G, Evans SA, Lordan JL, et al. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity[J]. The European Respiratory Journal, 2002, 20(4): 990-995.
- Garcia-Vidal C, Calbo E, Pascual V, et al. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia[J]. The European Respiratory Journal, 2007, 30(5): 951-956.
- 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]. Critical Care Medicine, 2008, 36(6): 1937-1949.

[15] Salluh JI, Soares M, Coelho LM, et al. Impact of systemic corticosteroids on the clinical course and outcomes of patients with severe community-acquired pneumonia: A cohort study[J]. Journal of

Critical Care, 2011, 26(2): 193-200.

(收稿日期: 2014-08-08)

(本文编辑: 戚红丹)

王轲, 蒋丽娟, 戴聪, 等. 激素治疗老年重症社区获得性肺炎的 Meta 分析 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8 (20): 3640-3645.

