

[9] Rasch S, Mayr U, Phillip V, et al. Increased risk of candidemia in patients with necrotizing pancreatitis infected with candida species[J]. *Pancreatology*, 2018, 18(6): 630-634.

[10] van Grinsven J, van Brunschot S, van Baal MC, et al. Natural History of Gas Configurations and Encapsulation in Necrotic Collections During Necrotizing Pancreatitis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2018, 22(9): 1557-1564.

[11] Otsuka Y, Kamata K, Minaga K, et al. Pancreatic colonization of fungi in the development of severe acute pancreatitis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12(7): 940532.

[12] Werge M, Roug S, Novovic S, et al. Fungal Infections in Patients With Walled-off Pancreatic Necrosis[J]. *Pancreas*, 2016, 45(10): 1447-1451.

[13] Moka P, Goswami P, Kapil A, et al. Impact of Antibiotic-Resistant Bacterial and Fungal Infections in Outcome of Acute Pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2018, 47(4): 489-494.

[14] Shen D, Wang D, Ning C, et al. Prognostic factors of critical acute pancreatitis: A prospective cohort study[J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(11): 1580-1585.

[15] Liu J, He Y, Liu D, et al. Characterizing the binding interaction of astilbin with bovine serum albumin: a spectroscopic study in combination with molecular docking technology[J]. *RSC advances*, 2018, 8(13): 7280-7286.

[16] Liu Q, Zheng HL, Wu MM, et al. Association between lactate-to-albumin ratio and 28-days all-cause mortality in patients with acute pancreatitis: A retrospective analysis of the MIMIC-IV database[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(12): 1076121.

[17] Ni T, Wen Y, Wang Y, et al. Association between albumin or prealbumin levels at different stages and prognosis in severe acute pancreatitis: a 5-year retrospective study[J]. *Scientific reports*, 2022, 12(1): 16792.

[18] 罗铎, 英嵩崧, 魏荣芳, 等. 未成熟粒细胞百分率联合中性粒细胞/淋巴细胞比值、C 反应蛋白/白蛋白比值在老年重症急性胰腺炎早期评估中的应用价值[J]. *临床内科杂志*, 2023, 40(9): 619-621.

[19] Ning C, Zhu S, Zhou S, et al. Multiple organ failure might be an indication for prophylactic antifungal therapy in acute pancreatitis[J]. *Infection*, 2021, 49(4): 769-774.

[20] Wang C, Li Q, Ren J. Microbiota-Immune Interaction in the Pathogenesis of Gut-Derived Infection[J]. *Front Immunol*, 2019, 10(8): 1873.

[21] Liu J, Huang L, Luo M, et al. Bacterial translocation in acute pancreatitis[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2019, 45(5-6): 539-547.

[22] Li H, Xie J, Guo X, et al. Bifidobacterium spp. and their metabolite lactate protect against acute pancreatitis via inhibition of pancreatic and systemic inflammatory responses[J]. *Gut microbes*, 2022, 14(1): 2127456.

[23] Tarján D, Szalai E, Lipp M, et al. Persistently High Procalcitonin and C-Reactive Protein Are Good Predictors of Infection in Acute Necrotizing Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1273.

[24] De Lucia SS, Candelli M, Polito G, et al. Nutrition in Acute Pancreatitis: From the Old Paradigm to the New Evidence[J]. *Nutrients*, 2023, 15(8): 1939.

[25] Zheng Y, Zhang Z, Tang P, et al. Probiotics fortify intestinal barrier function: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Front Immunol*, 2023, 14(4): 1143548.

(收稿日期: 2023-11-29)

(本文编辑: 高婷)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.010

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.010>

• 病例报告 •

危重症相关性肾上腺皮质功能不全一例

张勇 许淑云 施静

【关键词】 危重症相关性肾上腺皮质功能不全； 下丘脑-垂体-肾上腺轴

【中图分类号】 R586 【文献标识码】 B

患者,男,71岁,2021年7月11日因“突发胸腹痛半日”来我院就诊。患者于半日前无明显诱因出现胸腹部剧烈撕裂样疼痛,伴胸闷、气促、大汗、濒死感,无咳嗽、咯血等不适,送至我院急诊。胸腹主动脉CT血管成像示为Ⅱ型夹层,遂以“主动脉夹层”收入我院。既往有高血压病史10余年,脑梗死病史4年余;平素右侧肢体活动不利,长期卧床。次日(7月12日)行主动脉瓣和升主动脉置换和冠脉移植术(Bentall手术)及全主动脉弓人工血管置换并支架象鼻手术(Sun’s手术)。手术过程顺利,患者术后出现肺部感染,予抗感染(先后使用美罗培南、利奈唑胺、米卡芬净、头孢他啶阿维巴坦、替考拉宁、伏立康唑等)、HD、营养对症支持治疗,患者仍发热,体温最高38.8℃,遂于8月18日转入我院呼吸与危重症医学科。入科体格检查: T 36.8℃, P 78次/分, R 20次/分, Bp 126/75 mmHg(多巴胺泵

7~10 ug·kg⁻¹·min⁻¹维持血压);神志模糊,呼之可睁眼,不能配合执行指令;平车推入病房,气管切开,有创呼吸机辅助呼吸,胸骨正中可见一长约20 cm手术切口,愈合良好,双肺呼吸音粗,双肺可闻及湿啰音;心律不齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音;余无异常。入院完善相关检查:8月17日血常规:WBC计数14.81×10⁹/L,中性粒细胞百分比80.5%,中性粒细胞计数11.92×10⁹/L,RBC计数3.03×10¹²/L,Hb 91 g/L,PLT计数82×10⁹/L;血生化:ALT 43 U/L,AST 238 U/L,白蛋白33.9 g/L,总胆红素36.2 μmol/L,直接胆红素31.7 μmol/L,超敏C反应蛋白107.3 mg/L,血钙2.56 mmol/L,尿素20.76 mmol/L,肌酐246 μmol/L,估算的肾小球滤过率(eGFR)21.9 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹,RBC沉降率29 mm/H;降钙素原3.53 ng/ml,氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)10 411 pg/ml,高敏心肌肌钙蛋白I 62.2 pg/ml;血钾、血钠、血氯、碳酸氢根均正常。心电图结果显示心房颤动,ST-T改变。床边胸部X线片:双肺斑片影,提示双肺感染可能,心影增大。胸腔彩超结果显示右侧胸腔积液,无回声区宽度2.1 cm;床边心脏彩色B多普勒超声结果示心脏形态结构及瓣膜活动未见明显异常,射血分数(EF)60%;腹部CT结果示肝内多发低密度灶,双肾结石,左肾囊肿,盆腔积液。

基金项目:华中科技大学同济医学院第二临床学院教学研究项目(202029)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科(张勇),呼吸与危重症医学科(许淑云、施静)

通讯作者:施静, E-mail: megerite@126.com

8月18日血培养结果(8月15日送检):热带念珠菌。8月21日血培养结果(8月17日送检):热带念珠菌;更换深静脉置管,导管尖端送检培养为阴性。8月21日纤支镜灌洗液培养结果:嗜麦芽窄食单胞菌,热带念珠菌。初步诊断为重症肺炎、真菌血症、脓毒性休克。患者主动脉夹层术后,心功能不全,急性肾功能不全,予有创呼吸机辅助呼吸、抗感染[头孢哌酮舒巴坦钠 3.0 g、每 12 h 1 次静脉滴注;两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物(第 1 日 50 mg、第 2 日 100 mg、第 3 日开始 150 mg,每日 1 次静脉滴注)],间断 HD、护肝、营养对症支持治疗,1 周后患者体温恢复正常。9月13日患者开始出现昏睡,压眶可见双上肢活动,痛刺激可见双下肢屈曲;病理征阴性。当日头颅 CT 结果:脑萎缩,脑白质病。请神经内科会诊,建议保持内环境稳定,遂予补液,补充电解质,营养对症支持治疗。9月20日起,血压需使用大剂量多巴胺($16 \sim 20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)维持,液体复苏效果不明显。9月21日起出现低血糖,空腹血糖 3.9 mmol/L,予 50% 葡萄糖静脉泵入($5 \sim 20 \text{ ml/h}$),血糖波动于 $5.7 \sim 7.8 \text{ mmol/L}$ 。9月22日血钠 127.4 mmol/L,血氯 90.8 mmol/L,予口服及静脉补钠治疗,血钠波动于 $125.2 \sim 130.1 \text{ mmol/L}$,请内分泌科会诊,建议完善皮质醇及促肾上腺皮质激素检查。9月28日 8am 皮质醇 $5.2 \mu\text{g/dl}$ 、促肾上腺皮质激素 121.5 pg/ml ,考虑诊断危重症相关性肾上腺皮质功能不全(CIRCI),予氢化可的松 50 mg (8am)、25 mg(4pm),均为静脉滴注。9月30日患者意识转为清楚,能配合指令,血压较前好转,当日停用多巴胺,复查血钠 134.1 mmol/L ;血氯 99.1 mmol/L ,血糖逐渐恢复正常,遂停用 50% 葡萄糖组液体,3 日后激素改为甲泼尼龙片 4 mg 每日 2 次口服,1 周后改为甲泼尼龙片 4 mg 每日 1 次口服,2 周后停用。9月16日、9月25日、10月9日送检血培养均无细菌生长,未培养出真菌。12月15日患者病情好转出院,回当地医院继续行康复治疗,后失访。

讨论

危重症的急性应激反应特征是下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴和交感肾上腺髓质的激活,皮质醇分泌增加,游离皮质醇百分比增加,糖皮质激素受体(GR)复合物向细胞核的易位增加^[1,2]。这种激活是对疾病和应激一般适应的重要组成部分,有助于维持细胞和器官的稳态;然而在许多危重症患者中,这种机制可能会受到损害,出现 HPA 轴功能障碍(肾上腺功能不全)和(或)GR 的功能障碍;重症患者肾上腺功能不全的总体患病率约为 10%~20%,感染性休克患者的发病率高达 60%;危重症患者,尤其是脓毒症患者体内释放的介质可能通过对 HPA 轴和 GR 信号系统的作用,刺激或损害皮质醇的合成和作用;这些作用对 HPA 轴和 GR 的影响可能与时间、疾病严重程度等均存在相关性^[1]。

2008 年美国危重病医学会首次提出 CIRCI 的概念,其被定义为细胞皮质类固醇活性不足以适应患者病情的严重程度^[1]。2017 年美国危重病医学会/欧洲危重病医学会更新了 CIRCI 的诊治指南,进一步描述 CIRCI 为由于细胞内糖皮质激素介导的抗炎活性不足而导致的系统性炎症失调,其严重程度与患者的危重疾病相关^[3]。CIRCI 通常由促炎介质引起,也可能因肾上腺结构损伤出现;其发生是由于肾上腺类固醇生成减少或外周

组织对糖皮质激素(GC)抵抗所致;GC-GR 介导的促炎转录因子下调不足,导致促炎介质随时间持续升高,影响促炎和抗炎途径之间的平衡,从而导致免疫、代谢、血管和器官功能障碍^[1]。

CIRCI 症状包括发热、乏力、意识模糊、谵妄、昏迷、恶心、呕吐、对液体复苏无效的低血压、持续的低氧等;实验室检查可出现低血糖症、低钠血症、高钾血症、代谢性酸中毒、嗜酸性粒细胞增多;影像学上可出现下丘脑、垂体或肾上腺出血或坏死^[3]。目前临床上 CIRCI 缺乏统一的诊断“金标准”。2008 年指南推荐采用以下诊断标准:250 μg 促肾上腺皮质激素(ACTH)兴奋试验后皮质醇水平变化值(Δ 皮质醇) $<9 \mu\text{g/dl}$ 或随机总皮质醇 $<10 \mu\text{g/dl}$ ^[1,4,5]。由于缺乏高质量研究证据,该诊断标准存在较大争议,尚需高质量临床研究试验以明确。关于危重病时皮质醇的使用,脓毒症非休克患者指南不建议使用皮质醇,而脓毒性休克患者若经液体复苏及中高剂量血管活性药物治疗无效,指南推荐使用皮质醇,并建议足量至少使用 3 天小剂量氢化可的松($<400 \text{ mg/d}$ 静脉注射);若成人脓毒性休克患者经液体复苏无效,建议延长使用皮质醇时间,并增加血管活性药物剂量($>0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 去甲肾上腺素或等效药物)^[3,4]。一项 Meta 分析结果显示,相比于安慰剂,氢化可的松可有效降低患者 28 天病死率(氢化可的松组为 29.3%,安慰剂组为 31.8%)^[6]。对于发展中国家脓毒性休克患者,氢化可的松的最佳剂量、使用时间、停药时机等尚需高质量研究进一步探讨^[4,7]。本例患者在住院期间出现昏迷、对液体复苏无效的低血压、低血糖、低钠血症,与 CIRCI 临床特征相符。查血皮质醇水平 $<10 \mu\text{g/dl}$ 考虑为 CIRCI。因患者感染较重,给予小剂量氢化可的松 50 mg(8am)、25 mg(4pm)治疗后,患者意识转为清楚,血压、血糖、血钠恢复正常。因我院无氢化可的松口服剂型,且患者病程中肝功能不良,故 3 日后改为不经过肝脏代谢的甲泼尼龙片 4mg、每日 2 次口服,并逐渐减量至停用。

危重症患者合并 CIRCI 并不少见,但不易被察觉,通过对本例患者的临床诊疗及复习文献,可提高临床医生特别是非 ICU 医生对该病的认识,以期能早发现、早干预 CIRCI 以改善预后。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 马婧, 张伟. 危重症相关性肾上腺皮质功能不全的研究进展[J]. 中华重症医学电子杂志, 2017, 3(3): 220-225.
- [3] Annane D, Pastores SM, Rochwerg 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 (ES-ICM) 2017[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(12): 1751-1763.
- [4] 杨旻, 郑瑶, 王敏. 2017 年 SCCM/ESICM 危重症相关性肾上腺皮质功能不全临床实践指南解读[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(6): 669-673.
- [5] 胡文庆, 宋红转, 顾娟仙, 等. 危重病相关皮质类固醇激素不足诊断争议和进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(10): 1200-1204.
- [6] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for treating sepsis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 2015(12): CD002243.
- [7] 刘辉, 姚咏明. 深刻理解皮质醇激素治疗与危重症相关性肾上腺功能不全[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(2): 131-134.

(收稿日期: 2022-11-27)

(本文编辑: 李昊阳)