DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0499 **文章编号** 1671-8852(2025)02-0199-06

糖皮质激素对成人急性呼吸窘迫综合征患者预后影响的Meta分析

林艺延 邓医宇
南方医科大学附属广东省人民医院/广东省医学科学院重症医学科 广东 广州 510080

摘要 目的：采用Meta分析探讨糖皮质激素对成人急性呼吸窘迫综合征（ARDS）患者预后的影响。方法：通过计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials数据库中与糖皮质激素治疗ARDS相关的随机对照试验（RCT）。检索时间段为各数据库最初时间至2024年6月1日。由2名研究者对检索结果进行整理、筛选及文献质量评价。采用Review Manager 5.4和R 4.3.2软件进行Meta分析。结果：共纳入8篇文献，涉及1 372例ARDS患者，其中糖皮质激素组720例，对照组652例。与对照组相比，糖皮质激素组28 d全因死亡率风险无显著差异（*RR*=0.87，95%*CI*:0.73～1.04，*P*>0.05）；60 d全因死亡率显著降低（*RR*=0.77，95%*CI*:0.61～0.97，*P*<0.05）；28 d无呼吸机天数显著增加（*MD*=4.51，95%*CI*:3.37～5.66，*P*<0.001）；ICU全因死亡率显著降低（*RR*=0.55，95%*CI*:0.40～0.76，*P*<0.01）；住院全因死亡率显著降低（*RR*=0.52，95%*CI*:0.33～0.81，*P*<0.01）。结论：糖皮质激素治疗能降低ARDS患者60 d全因死亡率、增加28 d无呼吸机天数、降低ICU全因死亡率和住院全因死亡率，但糖皮质激素治疗对ARDS患者的28 d全因死亡率无显著影响。

关键词 糖皮质激素；急性呼吸窘迫综合征；预后；Meta分析
中图分类号 R563.8
文献标识码 A **开放科学（资源服务）标识码（OSID）：**

Meta-analysis of the effect of glucocorticoids on the prognosis of adult patients with acute respiratory distress syndrome

LIN Yiyan, DENG Yiyu
Dept. of Critical Care Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital of Southern Medical University & Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Abstract

Objective: To conduct a meta-analysis to investigate the effects of glucocorticoids on the prognosis of adult patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods:** A comprehensive search was performed in PubMed, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials to identify randomized controlled trials (RCTs) related to glucocorticoid treatment for ARDS. The search covered studies from the inception of each database to June 1, 2024. Two researchers independently screened and selected the studies and assessed their quality. Meta-analysis was conducted using Review Manager 5.4 and R 4.3.2 software. **Results:** Eight studies involving 1 372 ARDS patients were included, with 720 in the glucocorticoid group and 652 in the control group. Meta-analysis re-

课题来源：国家重点研发计划子课题（编号：2021YFC2501802）
作者简介：林艺延，男，1997—，医学硕士，主要从事ARDS研究，E-mail：linyiyan1997@163.com
通信作者：邓医宇，男，1972—，主任医师，主要从事脓毒症脑病与ARDS临床及机制研究，E-mail：yiyudeng666@163.com

sults indicated no significant difference in the risk of 28-day all-cause mortality between the glucocorticoid group and the control group (*RR*=0.87, 95%*CI*: 0.73-1.04, *P*>0.05). However, 60-day all-cause mortality was significantly reduced (*RR*=0.77, 95%*CI*: 0.61-0.97, *P*<0.05). Additionally, the glucocorticoid group had significantly more ventilator-free days at 28 d (*MD*=4.51 days, 95%*CI*: 3.37-5.66, *P*<0.001), a significantly lower ICU all-cause mortality rate (*RR*=0.55, 95%*CI*: 0.40-0.76, *P*<0.01), and a significantly lower in-hospital all-cause mortality rate (*RR*=0.52, 95%*CI*: 0.33-0.81, *P*<0.01). **Conclusion:** Glucocorticoids demonstrate certain prognostic benefits in the treatment of ARDS patients, particularly in reducing 60-day all-cause mortality, increasing the number of ventilator-free days at 28 d, and lowering ICU and in-hospital all-cause mortality rates. However, glucocorticoids do not significantly affect 28-day all-cause mortality.

Key Words Glucocorticoids; Acute Respiratory Distress Syndrome; Prognosis; Meta-Analysis

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)是由肺部炎症而非心源性肺水肿引起的急性呼吸衰竭的一组综合征,其特征是急性、弥漫性、炎症性肺损伤,导致肺泡毛细血管通透性增加和非心源性肺水肿的进展[1]。2014年在全球范围内开展的ARDS流行病学研究表明,确诊ARDS患者占ICU患者总数的10.4%,其中ARDS的诊断率在轻度患者中为51.3%,在重度患者中为78.5%[2]。近年来,全球大流行的新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019,COVID-19)中最常见的并发症即是ARDS[3],Tzotzos等[4]发现,约33%的COVID-19患者发展为ARDS,其中26%患者需要转入ICU治疗,而这也导致了ARDS发病率激增,疾病负担进一步加重。尽管ARDS在治疗方法和重症监护技术方面取得了显著进展,其病死率依然较高,柏林定义[5]的诊断标准提到重度ARDS患者的医院死亡率为46.1%,ARDS严重威胁患者生命。

糖皮质激素作为一种强效的抗炎药物,因其能够调节免疫反应和减少炎症介质的释放,长期以来被用于多种炎性疾病的治疗[6-7]。然而,对于糖皮质激素在ARDS治疗中的应用,其疗效和安全性仍存在争议。本Meta分析旨在综合当前相关研究数据,评估糖皮质激素对成人ARDS患者预后的影响,进一步明确其在临床应用中的价值和局限性。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1)研究对象为各种非心源性因素导致ARDS患者,需满足1967年Ashbaugh等[8]或1994年欧美共识会议(American European Consensus Conference,AECC)[9]或柏林定义[5]的诊断标准,年龄≥18岁,其中对患者的国籍、性别、种族不限,同时满足实验分组的基线基本平衡;(2)糖皮质激素用于ARDS相关的随机对照研究(randomized controlled trial,RCT),时间自各数据库最初时间至2024年6月1日,且语言为英语;(3)干预措施为糖皮质激素,且注明用药剂量、时间等信息,以静脉注射为主要治疗方式,对照措施为安慰剂或空白对照;(4)文章明确提及预后相关的结局指标,包括但不限于:ICU全因、住院全因、28 d、45 d、60 d、90 d全因死亡率、ICU住院时间、总住院时间、28 d无呼吸机天数、90 d无呼吸机天数。

1.2 排除标准 (1)研究对象为动物或年龄小于18岁的患者;(2)未能注明激素用药种类、用药时间、用药方式;(3)研究类型不符合随机对照研究,主要是回顾性研究、病例报告、会议摘要、评论、科普、指南、共识或综述等;(4)未能获得研究文章全文或未能提供满足条件的相关预后结局数据;(5)文章语言非英语。

1.3 检索策略 检索范围包括:PubMed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials外文数据库。检索过程采用数据库关键词检索、自由词检索以及逻辑运算连接词("AND"和"OR")相互结合。英文检索词包括:"adrenal cortex hormones" "hormones" "adrenal cortex" "corticoid" "adrenal cortex hormone" "cortex hormone adrenal" "hormone, adrenal cortex" "corticosteroid" "corticoids" "corticosteroids" "glucocorticoid" "steroid" "prednisone" "prednisolone" "methylprednisolone" "dexamethasone" "hydrocortisone" "betamethasone" "triamcinolone" 和 "respiratory distress syndrome" "ards" "distress syndrome" "respiratory" "distress syndromes, respiratory" "respiratory distress syndromes" "syn-

drome”“respiratory distress”“shock lung”“lung, shock”“respiratory distress syndrome, adult”“adult respiratory distress syndrome”“respiratory distress syndrome, acute”“acute respiratory distress syndrome”“ards, human”“human ards”和“研究类型：randomized controlled trial”和“物种：human”和“语言：English”。

1.4　文献资料提取与质量评价　文献筛选过程由两位研究人员分别独立进行。筛选步骤如下：首先，对所有检索到的文献进行整理，去除重复项；接着，阅读文献的标题和摘要，排除动物实验、非随机对照研究、病例研究等明显不相关的文献；其次，对通过初步筛选的相关文献依照如下非高质量随机对照研究标准进行再次筛选：(1)未能采用盲法、盲法实施不当、未描述盲法如何实施；(2)组间患者基线特征存在不均衡且未能进行调整或行分层分析；(3)结局指标定义不清晰；(4)样本量较小(纳入样本量少于40例)、失访或退出病例数较多(超过总样本量的超过20%)。最后通读文献全文，结合研究类型、纳入标准、干预措施、预后结局指标等因素进行综合评价，选取符合评估标准的文献。

本研究使用Cochrane风险偏倚评估工具[10-11]逐一评估了所有纳入研究的偏倚风险和质量，包括6个方面：随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源。其中每个方面被评为“完善”“不完善”或“不清楚”。

1.5　统计学方法　采用Review Manager 5.4版本和R 4.3.2软件进行Meta分析与图表绘制。对各个研究的效应值进行异质性检验，检验水准分别为0.1和50%。若I^2<50%且χ^2>0.1，即无统计学异质性，采用固定效应模型进行分析；若I^2>50%且χ^2<0.1，则表示存在统计学异质性，则采用随机效应模型进行研究。此外，研究结果为二分类资料采用Mantel-Haenszel法进行分析，并计算相对危险度(relative risk，*RR*)。连续变量采用均数差(mean difference，*MD*)。若提取的数据以中位数以及25%、75%间距表示，则借助Luo等[12]、Wan等[13]提出的转换公式转换为平均数(mean)、标准差(standard deviation，*SD*)。

2　结果

2.1　纳入文献概况　初次检测出相关文献1 603篇，根据纳入、排除标准，逐层筛选后纳入文献8篇，共包含1 372例ARDS患者，其中使用糖皮质激素组720例，对照组652例，见图1。纳入文献的基本情况以及质量评价如表1、2所示。其中，糖皮质激素组与对照组均接受ARDS常规标准支持治疗，包括但不限于抗生素、补液、机械通气等。

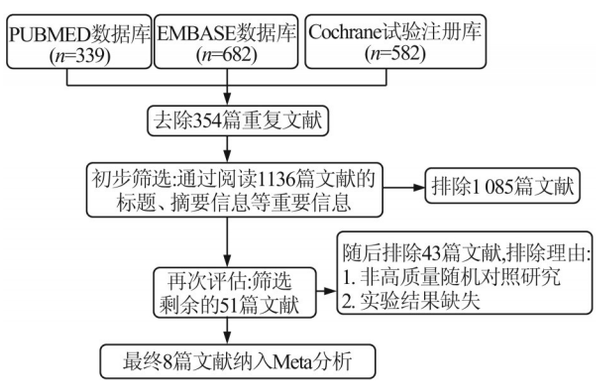


图1　纳入文献筛选流程

表1　纳入研究的基本特征表

纳入研究	样本量(例)		用药情况		疗程(d)	结局指标
	实验组	对照组	实验组	对照组		
Bernard, et al. 1987[14]	50	49	甲基强的松龙	安慰剂	1	②
Steinberg, et al. 2006[15]	89	91	甲基强的松龙	安慰剂	25	③④
Meduri, et al. 2007[16]	63	28	甲基强的松龙	安慰剂	28	④⑤⑥⑦⑧
Seam, et al. 2012[17]	55	24	甲基强的松龙	安慰剂	28	⑤
Tongyoo, et al. 2016[18]	98	99	氢化可的松	安慰剂	7	①③④
Villar, et al. 2020[19]	139	138	地塞米松	无	10	③④⑤⑥
Tomazini, et al. 2020[20]	151	148	地塞米松	无	10	①④
Khan, et al. 2021[21]	75	75	甲基强的松龙	安慰剂	28	①

结局指标：①28 d全因死亡率；②45 d全因死亡率；③60 d全因死亡率；④28 d无呼吸机天数；⑤ICU全因死亡率；⑥住院全因死亡率；⑦ICU停留时长；⑧总住院时长

2.2　预后结局指标　按照预先设计的表格从纳入Meta分析的8篇文献中提取信息，预后结局指标包括：28 d全因死亡率、45 d全因死亡率、60 d全因死亡率、28 d无呼吸机天数、ICU全因死亡率、住院全

表2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机分配方法	分配方案隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
Bernard, et al. 1987[14]	随机	完善	正确	完整	不清楚	不清楚
Steinberg, et al. 2006[15]	随机	完善	正确	完整	不清楚	不清楚
Meduri, et al. 2007[16]	随机	不清楚	正确	完整	不清楚	不清楚
Seam, et al. 2012[17]	随机	完善	正确	完整	不清楚	不清楚
Tongyoo, et al. 2016[18]	随机	完善	正确	完整	不清楚	不清楚
Villar, et al. 2020[19]	随机	不清楚	正确	完整	不清楚	不清楚
Tomazini, et al. 2020[20]	随机	完善	正确	完整	不清楚	不清楚
Khan, et al. 2021[21]	随机	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚

因死亡率、ICU住院时间、总住院时间等。因纳入文献中的信息所限,本研究未能对上述所有指标进行Meta分析,最终确定预后结局指标为28 d全因死亡率、60 d全因死亡率、28 d无呼吸机天数、ICU全因死亡率、住院全因死亡率。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 28 d全因死亡率 共有3项研究报告了糖皮质激素治疗ARDS患者28 d全因死亡率。其中,3项研究共包含646例ARDS患者,激素组有324例,对照组有322例。激素组ARDS患者的28 d死亡率为37.0%,而对照组仅接受标准治疗的ARDS患者28 d全因死亡率为42.2%,估计RR=0.87(95%CI:0.73~1.04,P>0.05),因此,糖皮质激素的使用并不能降低ARDS患者28 d全因死亡率。根据异质性检验结果(χ^2=0.64,I^2=0%),该比较组纳入研究间不存在异质性(图2)。

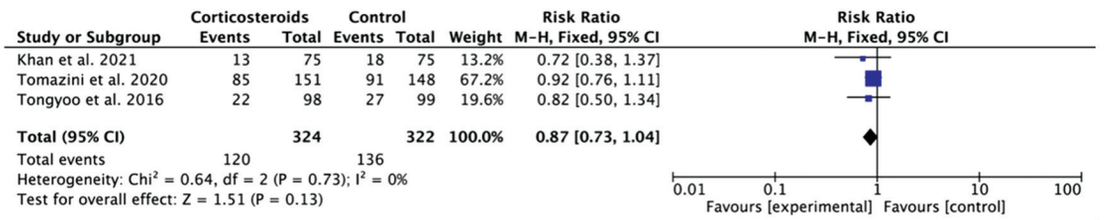


图2 糖皮质激素对ARDS患者28 d全因死亡率预后的影响

2.3.2 60 d全因死亡率 共有3项研究报告了糖皮质激素治疗ARDS患者60 d全因死亡率。3项研究共包含205例ARDS患者,其中激素组有326例,而对照组有328例,根据统计,激素组ARDS患者60 d死亡率为27.3%,而对照组仅接受标准治疗的ARDS患者60 d全因死亡率为35.3%,估计RR=0.77(95%CI:0.61~0.97;P<0.05),因此,我们认为糖皮质激素的使用可以降低ARDS患者60 d全因死亡率的风险。根据χ^2和I^2(3.92和49%),该比较组纳入研究间不存在异质性(图3)。



图3 糖皮质激素对ARDS患者60 d全因死亡率预后的影响

2.3.3 28 d无呼吸机天数 共有5项研究报告了糖皮质激素治疗ARDS患者28 d无呼吸机天数情况。5项研究共包含1 044例ARDS患者,其中激素组有540例,而对照组有504例,结果发现激素组患者的28 d无呼吸机天数较对照组多(MD=4.51 d,95%CI:3.37~5.66;P<0.001。该结果揭示了糖皮质激素治疗可减少ARDS患者呼吸机使用时间。根据χ^2和I^2(4.72和15%),该比较组纳入研究间不存在异质性(图4)。

2.3.4 ICU全因死亡率 共有3项研究报告了糖皮质激素治疗ARDS患者ICU全因死亡率。3项研究共包含447例ARDS患者,其中激素组有257例,而对照组有190例,根据统计,激素组ARDS患者ICU全因死亡率为19.5%,而对照组仅接受标准治

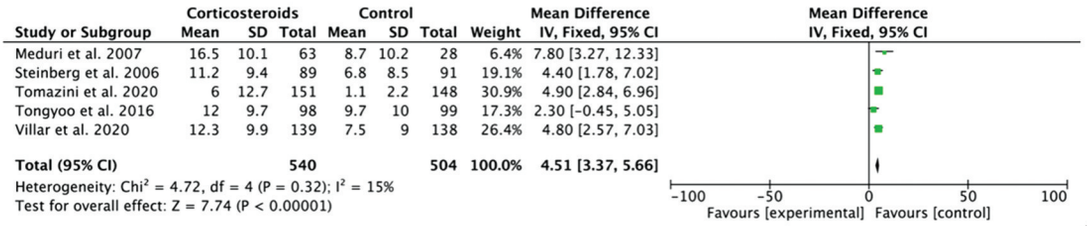


图 4　糖皮质激素对 ARDS 患者 28 d 无呼吸机天数的影响

疗的 ARDS 患者 ICU 死亡率为 34.2%，估计 RR=0.55（95%CI：0.40～0.76；P<0.01），由此可见糖皮质激素治疗与 ARDS 患者 ICU 全因死亡率预后相关，糖皮质激素的使用可以降低 ARDS 患者 ICU 全因死亡率的风险。根据 χ^2 和 I^2（0.47 和 0%），该比较组纳入研究间不存在异质性（图 5）。



图 5　糖皮质激素对 ARDS 患者 ICU 全因死亡率的影响

2.3.5　住院全因死亡率　共有 2 项研究报告了糖皮质激素治疗 ARDS 患者住院全因死亡率。其中，2 项研究共包含 368 例 ARDS 患者，激素组有 202 例，而对照组有 166 例，根据统计，激素组 ARDS 患者住院全因死亡率为 23.8%，而对照组仅接受标准治疗的 ARDS 患者住院死亡率为 37.3%，估计 RR=0.52（95%CI：0.33～0.81；P<0.01）。因此，糖皮质激素的使用可以降低 ARDS 患者住院全因死亡率的风险。根据 χ^2 和 I^2（0.25 和 0%），该比较组纳入研究间不存在异质性（图 6）。

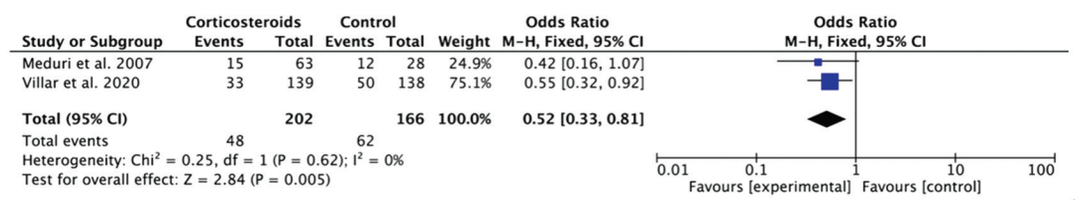


图 6　糖皮质激素对 ARDS 患者住院全因死亡率的影响

3　讨论

本 Meta 分析旨在评估糖皮质激素在 ARDS 患者中的预后效果。本研究纳入了 8 项随机对照试验（RCT），共包含 1 372 例 ARDS 患者，其中使用糖皮质激素组 720 例，对照组 652 例。研究结果显示，糖皮质激素的使用显著降低了 ARDS 患者的 60 d 全因死亡率（RR=0.77，95%CI：0.61～0.97，P<0.05），ICU 全因死亡率（RR=0.55，95%CI：0.40～0.76，P<0.01）和住院全因死亡率（RR=0.52，95%CI：0.33～0.81，P<0.01）。此外，糖皮质激素治疗还显著增加了 ARDS 患者的 28 d 无呼吸机天数（MD=4.51 d，95%CI：3.37～5.66，P<0.001）。这些结果表明，糖皮质激素在 ARDS 患者中的应用可能对提高生存率和减少呼吸机依赖时间具有积极作用。

ARDS 的一个关键病理过程是由细胞因子、化学趋化因子等介导的严重炎症反应。糖皮质激素通过与细胞内的糖皮质激素受体结合，抑制炎症基因的表达，从而减少炎症介质的产生[7]。例如，糖皮质激素可以抑制 NF-κB 通路，这是一条主要的炎症信号通路，参与多种炎症因子的生成。通过抑制 NF-κB，糖皮质激素可以减少肿瘤坏死因子（TNF-α）、白细胞介素（如 IL-1、IL-6）等炎症因子的产生，减轻肺部的炎症反应[22-23]。在 ARDS 中，肺泡上皮和毛细血管内皮的屏障功能受损，导致液体和蛋白质渗漏进入肺泡，形成肺水肿[24]。糖皮质激素可以通过稳定细胞膜、减轻内皮和上皮细胞的损伤，减

少液体渗漏,从而减轻肺水肿。此外,糖皮质激素还可以增加肺泡上皮细胞的钠通道表达,促进钠和水的重吸收,加速肺水肿的消退[25]。ARDS后期常伴有肺纤维化,这会进一步损害肺功能。糖皮质激素可以通过抑制成纤维细胞的增殖和胶原蛋白的合成,减少纤维化的发生。研究表明,糖皮质激素可以抑制转化生长因子-β(TGF-β)的信号传导,这是一种主要的促纤维化因子,从而减轻纤维化程度[26]。同时,糖皮质激素通过减轻炎症和肺水肿,可以改善肺的顺应性,降低肺泡-动脉氧分压差,从而改善氧合状态。此外,糖皮质激素还可以减少呼吸机相关的肺损伤,改善机械通气指标,如减少呼吸机的压力设定和氧浓度,减轻机械通气对肺组织的损伤。糖皮质的作用机制进一步反映了其在降低ARDS患者死亡率、增加患者28 d无呼吸机天数的优势。因此,糖皮质激素可能为ARDS患者提供重要的治疗选择。

然而,本研究也存在一些局限性。首先,纳入的研究样本量相对较小,且部分研究的随访时间较短,可能影响结果的可靠性和广泛性。其次,糖皮质激素的剂量和治疗方案在不同研究中存在差异,这可能对结果产生一定的影响。此外,本研究排除了非英语文献,可能导致一定的语言偏倚,限制了结果在其他语言地区的推广性。最后,本篇文章未对糖皮质激素剂量和疗程长短对ARDS患者预后的具体影响进行深入分析,这可能影响对治疗策略优化的指导价值。

综上所述,本Meta分析表明糖皮质激素在成人ARDS患者中的应用可能改善预后,降低全因死亡率,并减少呼吸机依赖时间。未来的研究应进一步探索最佳的糖皮质激素剂量和治疗方案,以优化其在ARDS治疗中的应用效果。

参考文献

[1] Bos L D J, Ware L B. Acute respiratory distress syndrome: Causes, pathophysiology, and phenotypes[J]. Lancet, 2022, 400(10358): 1145-1156.

[2] Bellani G, Laffey J G, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800.

[3] Wu C M, Chen X Y, Cai YP, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(7): 934.

[4] Tzotzos S J, Fischer B, Fischer H, et al. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: A global literature survey[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 516.

[5] Definition Task Force ARDS, Ranieri V M, Rubenfeld G D, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.

[6] Rañó A, Agustí C, Sibila O, et al. Associated inflammatory response in pneumonia: Role of adjunctive therapy with glucocorticoids[J]. Curr Opin Infect Dis, 2006, 19(2): 179-184.

[7] Clarke S A, Eng P C, Comninos A N, et al. Current challenges and future directions in the assessment of glucocorticoid status[J]. Endocr Rev, 2024, 45(6): 795-817.

[8] Ashbaugh D G, Bigelow D B, Petty T L, et al. Acute respiratory distress in adults[J]. Lancet, 1967, 2(7511): 319-323.

[9] Bernard G R, Artigas A, Brigham K L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149(3): 818-824.

[10] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane偏倚风险评估工具在随机对照研究Meta分析中的应用[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(2): 147-148.
Gu H Q, Wang Y, Li W. Application of cochrane bias risk assessment tool in meta-analysis of randomized controlled studies[J]. Chin Circ J, 2014, 29(2): 147-148.

[11] 曾宪涛, 包翠萍, 曹世义, 等. Meta分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(3): 183-185.
Zeng X T, Bao C P, Cao S Y, et al. Meta-analysis series 3: Quality evaluation tool for randomized controlled trials[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2012, 4(3): 183-185.

[12] Luo D H, Wan X, Liu J M, et al. Optimally estimating the sample mean from the sample size, Median, mid-range, and/or mid-quartile range[J]. Stat Methods Med Res, 2018, 27(6): 1785-1805.

[13] Wan X, Wang W Q, Liu J M, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, Median, range and/or interquartile range[J]. BMC Med Res Methodol, 2014, 14: 135.

[14] Bernard G R, Luce J M, Sprung C L, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 1987, 317(25): 1565-1570.

(下转第211页)