

新型冠状病毒感染大流行期间慢性阻塞性肺疾病患者使用皮质类固醇进展

沈东旭, 杨 芹, 朱 虹, 张 伟*

牡丹江医科大学附属红旗医院, 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2024年6月17日; 录用日期: 2024年7月11日; 发布日期: 2024年7月17日

摘 要

世卫组织最近关于在新型冠状病毒感染大流行期间使用全身性皮质类固醇的警告引起了公众对皮质类固醇的安全性及有效性的质疑。长期使用皮质类固醇的慢性阻塞性肺疾病患者则担心皮质类固醇是否对免疫系统对抗病毒感染具有潜在的有害影响。本综述详细总结了新型冠状病毒感染大流行期间慢性阻塞性肺疾病患者使用皮质类固醇最新进展, 包括安全性、有效性、急性加重期的应用。

关键词

新型冠状病毒感染, 慢性阻塞性肺疾病, 皮质类固醇

Progression of Corticosteroid Use in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease during the Pandemic of Novel Coronavirus Infection

Dongxu Shen, Qin Yang, Hong Zhu, Wei Zhang*

Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

Received: Jun. 17th, 2024; accepted: Jul. 11th, 2024; published: Jul. 17th, 2024

Abstract

WHO's recent warning on the use of systemic corticosteroids during the COVID-19 pandemic has
*通讯作者。

文章引用: 沈东旭, 杨芹, 朱虹, 张伟. 新型冠状病毒感染大流行期间慢性阻塞性肺疾病患者使用皮质类固醇进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 525-529. DOI: 10.12677/acm.2024.1472045

raised public questions about the safety and efficacy of corticosteroids. Chronic obstructive pulmonary disease patients who use corticosteroids for a long time are concerned about whether corticosteroids have a potentially harmful effect on the immune system's fight against viral infections. This review provides a detailed review of recent advances in the use of corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease during the COVID-19 pandemic, including safety, efficacy, and use during acute exacerbations.

Keywords

Novel Coronavirus Infection, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Corticosteroid

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

新型冠状病毒感染(COVID-19)大流行是由新型冠状病毒病(SARS-CoV-2)引起的。SARS-CoV-2 属于 β 属的冠状病毒,有包膜,颗粒呈圆形或椭圆形,直径 60~140 nm,病毒颗粒中包含 4 种结构蛋白: 刺突蛋白(spike, S)、包膜蛋白(envelope, E)、膜蛋白(membrane, M)、核壳蛋白(nucleocapsid, N) [1]。传染源主要是新型冠状病毒感染者,在潜伏期即有传染性,发病后 5 天内传染性强。经呼吸道飞沫和密切接触传播是主要的传播途径。老年人及伴有严重基础疾病患者感染后重症率、病死率高于一般人群。

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的疾病特点为持续进展、不完全可逆性气流受限和相应的呼吸系统症状[2]。COPD 由不同的机制和原因促成了其复杂的临床表现和病理生理过程[3]。到目前为止, COPD 的病因和发病机制尚不完全清楚。COPD 加重分为轻度、中度和重度,急性加重的治疗方法因其分类不同而不同。西医治疗此病方法以抗生素、支气管扩张剂和糖皮质激素等应用为主。COPD 病理提示气道内持续存在的慢性炎症,糖皮质激素在抗炎方面具有其他抗炎药物无可替代的作用。

2. 皮质类固醇的安全性及有效性

在 COVID-19 大流行的早期阶段,由于可获得的数据有限,治疗建议基于低质量的证据。随着 COVID-19 大流行的发展和每天产生的大量研究,治疗建议也在不断发展。最初,由于担心使用皮质类固醇会导致病毒清除延迟,以及有研究发现,同时吸入和服用全身皮质类固醇的患者感染病毒性肺炎的风险增加,因此不建议 COVID-19 患者使用皮质类固醇[4] [5]。在大流行的前几个月,世界卫生组织也发出警告,反对在 COVID-19 治疗中使用皮质类固醇。这一警告引发了临床医生和患者的担忧,临床医生不确定如何治疗需要使用皮质类固醇的 COPD 患者,尽管皮质类固醇治疗慢性阻塞性肺病的巨大益处已得到证实,然而临床医生仍质疑是否应该在存在或不存在 COVID-19 的情况下使用吸入皮质类固醇进行维持治疗或服用全身皮质类固醇进行加重期的治疗;许多 COPD 患者则不愿继续进行吸入式皮质类固醇维持治疗 COPD [6]。但是,分析合并症与 COVID-19 发病率之间相关性的研究发现了相互矛盾的数据。一些文献观察到 COPD 患者与非 COPD 患者的 COVID-19 病例数没有差异;然而,一些研究发现, COPD 患者中 COVID-19 的病例确实更多[6]-[10]。由于当时证据不足,《慢性阻塞性肺疾病全球防治倡议》(GOLD 指南)、英国国家卫生和临床示范研究所(NICE)指南和许多其他指南建议,无 COVID-19 的 COPD 患者不

应停止吸入式皮质类固醇维持性治疗, COPD 加重患者应适当接受全身类固醇治疗[11][12]。在大流行的最初几个月,有许多小型研究发现,在 COVID-19 存在的 COPD 加重中使用皮质类固醇并不会使患者的预后恶化[13]。此外,一些文献表明,使用吸入皮质类固醇可能是有益的,并可降低感染 COVID-19 的风险[14]。因此,尽管世卫组织建议 COVID-19 患者不要使用皮质类固醇,但这些研究的结果表明,对于合并 COVID-19 感染的患者,应谨慎使用全身皮质类固醇治疗 COPD。

随着 RECOVERY 试验(一项大型、随机、开放标签试验,于 2020 年 1 月公布了初步结果)的公布,关于 COVID-19 使用皮质类固醇的建议发生了变化。《RECOVERY》提供了强有力的证据,支持使用皮质类固醇治疗 COVID-19。除了同一时期进行的其他研究外,这项研究还发现,使用全身皮质类固醇可以降低不同患者群体的死亡率[15]。在这些试验结果发表后,世卫组织撤回了反对使用皮质类固醇的建议。随后,全球许多指南更新了其建议,支持在某些患者群体中使用皮质类固醇治疗 COVID-19 [15]。最近一项 2022 年的 Cochrane 综述发现,在确诊的 COVID-19 患者中,使用吸入糖皮质激素的患者死亡率没有差异,并且可能有轻微的获益。结果清楚地表明,使用吸入类固醇的 COVID-19 患者未见任何危害。

对于慢性阻塞性肺病患者,无论患者是否有感染 COVID-19 的风险或该疾病的检测结果呈阳性,都应正常使用类固醇治疗。患者应继续使用吸入性皮质类固醇进行维持治疗,病情加重的治疗应根据标准建议酌情使用全身皮质类固醇治疗[15]。

3. 急性加重期皮质类固醇的应用

在 COPD 患者中,特别是在急性加重期间,肺部炎症往往增加[16]。因此, COPD 的治疗通常包括抗炎药物。联合吸入糖皮质激素与长效 β_2 激动剂常被用于 COPD 患者的维持治疗,并取得较好的疗效,急性加重期治疗中应用全身性糖皮质激素的效果显著,能够有效缩短治疗时间[17][18]。

大量研究发现,使用全身糖皮质激素来控制 COPD 患者的病情恶化,无论是口服还是静脉注射,均可以降低复发率和再住院率[19]-[21]。一般来说,当患者因 COPD 加重而住院时,他们会接受静脉全身性皮质类固醇治疗。文献表明,与静脉治疗相比,在 COPD 患者中使用口服皮质类固醇可获得相似的临床结果。在 de Jong 等人的一项临床试验中,对 COPD 加重患者的口服治疗与静脉治疗进行了对比。两个治疗组之间的结果相似,表明全身治疗不需要单独通过静脉途径给药。如果患者耐受,也可以考虑口服治疗[22]。但是,并不是所有的口服药物都能达到治疗所需的全身浓度。

长期使用全身性皮质类固醇被认为是 COPD 加重期的标准治疗方法,通常持续时间为 10 至 14 天。长期使用皮质类固醇可导致严重的不良反应,包括高血糖、骨质疏松和感染风险[23]。2013 年,REDUCE 试验评估了短期口服皮质类固醇与当时标准治疗的安全性和有效性。研究结果发现,与持续 14 天的类固醇治疗相比,使用 5~7 天的治疗效果相似,不良反应更少[24]。对其他文献的回顾发现,许多其他研究也有类似的结果。这些研究表明,使用较短时间的类固醇治疗导致较少的不良反应,与延长治疗时间相比,疗效相似[25]。在 REDUCE 试验发表后, GOLD 指南更新了他们的建议,现在推荐治疗 5~7 天。皮质类固醇的剂量以醋酸泼尼松的当量为基础。 GOLD 指南建议每天使用相当于 40 毫克的醋酸泼尼松,持续 5 天,而英国 NICE 指南建议每天使用 30 毫克醋酸泼尼松,持续 7 至 14 天[26]。关于哪种剂量更有效的文献不足,少数已发表的研究结果也不一致。通常,在临床实践中,皮质类固醇的使用剂量高于指南推荐的剂量。

皮质类固醇的益处主要见于轻度和中度加重的患者。有限的证据表明,皮质类固醇对因重度 COPD 加重而入住重症监护病房(ICU)的患者有益处[27]。但是,针对 ICU 患者的研究得出了相互矛盾的结果,一些研究发现对 ICU 的 COPD 加重患者使用糖皮质激素没有益处,而少数论文发现糖皮质激素改善了患者的预后[28]。有证据表明,嗜酸性粒细胞计数升高与 COPD 加重程度之间存在相关性[29]。然而,很少

有数据支持使用嗜酸性粒细胞计数作为生物标志物来确定是否应该在 COPD 加重患者中使用皮质类固醇。一项随机、安慰剂对照试验评估了在 COPD 加重期患者中使用生物标志物引导治疗的效果。在调查部分, 临床医生使用嗜酸性粒细胞计数来确定是否在患者治疗方案中加入糖皮质激素。在标准治疗组中, 所有患者都接受了皮质类固醇治疗。作者发现, 使用嗜酸性粒细胞计数来指导治疗使约 50% 的患者避免接触皮质类固醇, 并最终获得更好的结果。该试验规模较小, 存在许多局限性, 需要进一步研究来评估使用嗜酸性粒细胞计数指导治疗是否在临床实践中占有一席之地[30]。

4. 展望

COPD 是一种常见的、可预防和治疗慢性气道疾病, 其特征是持续存在的气流受限和相应的呼吸系统症状。吸入烟草烟雾等有害颗粒或气体可引起气道氧化应激、炎症反应以及蛋白酶/抗蛋白酶失衡等多种途径参与慢阻肺发病。慢性阻塞性肺病的恶化往往由细菌和病毒感染引起[31]。目前在使用抗炎药治疗 COPD 方面已取得重大进展。随着个性化医疗的进步, 有必要探索皮质类固醇在 COPD 患者中新的治疗方法。未来将有望阐明个性化医疗是否有助于 COPD 的药物治疗。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 中华人民共和国国家中医药管理局综合司. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版) [J]. 中国医药, 2023, 18(2): 161-166.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.
- [3] Kózka, M., Sega, A., Wojnar-Gruszka, K., Tarnawska, A. and Gniadek, A. (2020) Risk Factors of Pneumonia Associated with Mechanical Ventilation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article 656. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020656>
- [4] Johns, M., George, S., Taburyanskaya, M. and Poon, Y.K. (2021) A Review of the Evidence for Corticosteroids in Covid-19. *Journal of Pharmacy Practice*, **35**, 626-637. <https://doi.org/10.1177/0897190021998502>
- [5] de Lusignan, S., Dorward, J., Correa, A., Jones, N., Akinyemi, O., Amirthalingam, G., et al. (2020) Risk Factors for SARS-CoV-2 among Patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre Primary Care Network: A Cross-Sectional Study. *The Lancet Infectious Diseases*, **20**, 1034-1042. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30371-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30371-6)
- [6] Kew, K.M. and Seniukovich, A. (2014) Inhaled Steroids and Risk of Pneumonia for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 3, CD010115. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010115.pub2>
- [7] Aveyard, P., Gao, M., Lindson, N., Hartmann-Boyce, J., Watkinson, P., Young, D., et al. (2021) Association between Pre-Existing Respiratory Disease and Its Treatment, and Severe COVID-19: A Population Cohort Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 909-923. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00095-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00095-3)
- [8] Choi, J.C., Jung, S., Yoon, U.A., You, S., Kim, M., Baek, M.S., et al. (2020) Inhaled Corticosteroids and COVID-19 Risk and Mortality: A Nationwide Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 3406. <https://doi.org/10.3390/jcm9113406>
- [9] Halpin, D.M.G., Criner, G.J., Papi, A., Singh, D., Anzueto, A., Martinez, F.J., et al. (2021) Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **203**, 24-36. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3533so>
- [10] National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2020) COVID-19 Rapid Guideline: Community-Based Care of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines.
- [11] Sen, P., Majumdar, U., Zein, J., Hatipoğlu, U. and Attaway, A.H. (2021) Inhaled Corticosteroids Do Not Adversely Impact Outcomes in COVID-19 Positive Patients with COPD: An Analysis of Cleveland Clinic's COVID-19 Registry. *PLOS ONE*, **16**, e0252576. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252576>
- [12] Furci, F., Caminati, M., Senna, G. and Gangemi, S. (2021) The Potential Protective Role of Corticosteroid Therapy in Patients with Asthma and COPD against Covid-19. *Clinical and Molecular Allergy*, **19**, Article No. 19.

- <https://doi.org/10.1186/s12948-021-00159-4>
- [13] Halpin, D.M.G., Singh, D. and Hadfield, R.M. (2020) Inhaled Corticosteroids and COVID-19: A Systematic Review and Clinical Perspective. *European Respiratory Journal*, **55**, Article ID: 2001009. <https://doi.org/10.1183/13993003.01009-2020>
- [14] The RECOVERY Collaborative Group (2021) Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, **384**, 693-704. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>
- [15] Griesel, M., Wagner, C., Mikolajewska, A., Stegemann, M., Fichtner, F., Metzendorf, M., *et al.* (2022) Inhaled Corticosteroids for the Treatment of Covid-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **3**, CD015125. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd015125>
- [16] 陈琼, 余维巍, 王丽静, 等. 老年人新型冠状病毒肺炎防治要点(试行) [J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(2): 113-118.
- [17] 张法. 联合吸入激素与长效 β_2 激动剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床观察[J]. 中国当代医药, 2010, 17(34): 28-29.
- [18] 包金英. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期应用全身性糖皮质激素的效果分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(36): 159-162.
- [19] Woods, J.A., Wheeler, J., Finch, C. and Pinner, N. (2014) Corticosteroids in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **9**, 421-430. <https://doi.org/10.2147/copd.s51012>
- [20] Rice, J.B., White, A.G., Scarpati, L.M., Wan, G. and Nelson, W.W. (2017) Long-Term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clinical Therapeutics*, **39**, 2216-2229. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.09.011>
- [21] Leuppi, J.D., Schuetz, P., Bingisser, R., Bodmer, M., Briel, M., Drescher, T., *et al.* (2013) Short-Term vs Conventional Glucocorticoid Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA*, **309**, 2223-2231. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.5023>
- [22] de Jong, Y.P., Uil, S.M., Grotjohan, H.P., Postma, D.S., Kerstjens, H.A.M. and van den Berg, J.W.K. (2007) Oral or IV Prednisolone in the Treatment of COPD Exacerbations. *Chest*, **132**, 1741-1747. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0208>
- [23] Walters, J.A., Tan, D.J., White, C.J. and Wood-Baker, R. (2018) Different Durations of Corticosteroid Therapy for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **3**, CD006897. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006897.pub4>
- [24] Li, L., Zhao, N., Ma, X., Sun, F., He, B., Qin, Z., *et al.* (2021) Personalized Variable vs Fixed-Dose Systemic Corticosteroid Therapy in Hospitalized Patients with Acute Exacerbations of COPD. *Chest*, **160**, 1660-1669. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.024>
- [25] Finch, D., Pavord, I., Jones, P., Burgel, P.R. and Rabe, K.F. (2016) Exacerbations of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **11**, 21-30. <https://doi.org/10.2147/copd.s85978>
- [26] UK, N.C.G.C. (2010) Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Royal College of Physicians (UK).
- [27] Bafadhel, M., McKenna, S., Terry, S., Mistry, V., Reid, C., Haldar, P., *et al.* (2011) Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **184**, 662-671. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0597oc>
- [28] Bafadhel, M., McKenna, S., Terry, S., Mistry, V., Pancholi, M., Venge, P., *et al.* (2012) Blood Eosinophils to Direct Corticosteroid Treatment of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **186**, 48-55. <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1553oc>
- [29] World Health Organization (2020) Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection (SARI) When COVID-19 Disease Is Suspected. Interim Guidance. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*, **16**, 9-26. <https://doi.org/10.15557/pimr.2020.0003>
- [30] Hasan, S.S., Capstick, T., Zaidi, S.T.R., Kow, C.S. and Merchant, H.A. (2020) Use of Corticosteroids in Asthma and COPD Patients with or without Covid-19. *Respiratory Medicine*, **170**, Article ID: 106045. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106045>
- [31] 诊治专家组慢性阻塞性肺疾病急性加重 AECOPD. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017 年更新版) [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14): 1041-1057.