·论著·

β 受体阻滞剂对脓毒性休克患者的心脏保护作用及对血流动力学影响的前瞻性研究

杨圣强 刘贞 杨文宝 张贵真 侯宝军 刘继华 时启标

【摘要】目的 探讨 β 受体阻滞剂对脓毒性休克患者的心脏保护作用及对血流动力学的影响。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法,以 2012 年 1 月至 2014 年 1 月山东济宁医学院附属湖西医院重症监护病房(ICU)收治的 6 h 早期目标导向治疗(EGDT)达标的 41 例脓毒性休克患者为研究对象,并按随机数字表法将患者分为治疗组(21 例)和对照组(20 例)。两组均按指南继续治疗脓毒性休克,治疗组同时经上腔静脉用微量泵持续泵入艾司洛尔,2 h 内控制心率(HR) <100 次/min;对照组不予特殊干预。观察两组患者治疗前及治疗后 12、24、48、72 h 的血流动力学指标[平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、HR、心排血指数(CI)、每搏量指数(SVI)、外周血管阻力指数(SVRI)、全心舒张期末容积指数(GEDVI)]、组织代谢指标[中心静脉血氧饱和度(ScvO₂)、乳酸(Lac)]和心肌标志物[心肌肌钙蛋白 I(cTnI)]的变化。**结果** ① 两组患者治疗前血流动力学指标、组织代谢指标及 cTnI 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。② 与治疗前比较,对照组治疗后血流动力学指标无明显改变;治疗组治疗后 HR、CI 逐渐下降,SVRI、GEDVI 逐渐增加,且 12 h 起即与对照组比较差异有统计学意义[HR(次/min): 93 ± 4 比 118 ± 13 , CI(L $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ m⁻²): 3.3 ± 0.8 比 4.5 ± 0.6 , SVRI(kPa $\cdot$ s $\cdot$ L⁻¹ $\cdot$ m⁻²): 159.2 ± 27.4 比 130.5 ± 24.2 , GEDVI(mL/m²): 668 ± 148 比 588 ± 103 , $P<0.05$ 或 $P<0.01$],而 MAP、CVP、SVI 均无明显改变。③ 两组治疗后 Lac 水平(mmol/L)均明显下降,12 h 即与治疗前差异有统计学意义(对照组: 8.8 ± 3.2 比 9.8 ± 3.4 , 治疗组: 9.5 ± 3.1 比 10.5 ± 4.1 , 均 $P<0.05$),72 h 时两组分别为 2.5 ± 1.2 和 2.7 ± 1.1 ;但两组间各时间点比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组治疗后 ScvO₂ 均无明显下降。④ 与治疗前比较,对照组治疗后 cTnI 逐渐升高,72 h 达峰值;治疗组治疗后 cTnI 逐渐升高,24 h 达峰值后逐渐下降。治疗组治疗后 24、48、72 h 时 cTnI(μ g/L)明显低于对照组(1.15 ± 0.57 比 1.74 ± 0.77 、 0.93 ± 0.52 比 2.15 ± 1.23 、 0.52 ± 0.36 比 2.39 ± 1.17 , 均 $P<0.01$)。 **结论** β 受体阻滞剂艾司洛尔能改善脓毒性休克患者心脏顺应性,减轻心肌损伤,虽然能引起心排量下降,但对循环功能及组织灌注无影响。

【关键词】 β 受体阻滞剂; 脓毒性休克; 心脏保护; 血流动力学

Effects of the β -blockers on cardiac protection and hemodynamics in patients with septic shock:

a prospective study Yang Shengqiang, Liu Zhen, Yang Wenbao, Zhang Guizhen, Hou Baojun, Liu Jihua, Shi Qibiao. Department of Intensive Care Unit, Affiliated Huxi Hospital of Jining Medical College (Shanxian Central Hospital), Shanxian 274300, Shandong, China

Corresponding author: Shi Qibiao, Email: shixinzhong3698@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of β -blockers on cardiac protection and hemodynamic in patients with septic shock. **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted. Forty-one patients with septic shock in accordance with early goal directed treatment and met the target within 6 hours, and admitted to intensive care unit (ICU) of Affiliated Huxi Hospital of Jining Medical College from January 2012 to January 2014 were enrolled. The patients were divided into treatment group ($n=21$) and control group ($n=20$) by random number table. The patients in both groups were given the standard treatment, esmolol was giving to patients in treatment group in order to control the heart rate (HR) below 100 bpm within 2 hours, and the patients in control group only received standard treatment. The changes in hemodynamic parameters [mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), HR, cardiac index (CI), stroke volume index (SVI), systemic vascular resistance (SVRI), global end diastolic volume index (GEDVI)], biochemistry metabolic of tissue [central venous oxygen saturation (ScvO₂), lactic acid (Lac)], and cardiac markers [troponin I (cTnI)] before and 12, 24, 48, 72 hours after the treatment were recorded. **Results** ① Before treatment, the hemodynamic parameters, tissue metabolism index and cTnI had no significant differences in both groups (all $P>0.05$). ② The hemodynamic parameters after treatment in the control group showed no significant difference compared with that before treatment. HR and CI in the treatment group were gradually declined after treatment, SVRI and GEDVI were gradually increased. There were significant differences in HR, CI, SVRI, and

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2014.10.007

基金项目:山东省青岛市科技计划基础研究项目(13-1-4-123-jch)

作者单位:274300 山东,济宁医学院附属湖西医院(单县中心医院)ICU

通信作者:时启标,Email:shixinzhong3698@163.com

GEDVI between treatment group and control group from 12 hours on [HR (bpm): 93 ± 4 vs. 118 ± 13 , CI ($L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$): 3.3 ± 0.8 vs. 4.5 ± 0.6 , SVRI ($\text{kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$): 159.2 ± 27.4 vs. 130.5 ± 24.2 , GEDVI (mL/m^2): 668 ± 148 vs. 588 ± 103 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$]. MAP, CVP and SVI in the treatment group showed no significant changes. ③ Lac after treatment in both groups was decreased slowly, Lac (mmol/L) at 12 hours after treatment was significantly decreased compared with that before treatment (control group: 8.8 ± 3.2 vs. 9.8 ± 3.4 , treatment group: 9.5 ± 3.1 vs. 10.5 ± 4.1 , both $P < 0.05$). The Lac of control group and treatment group were 2.5 ± 1.2 and 2.7 ± 1.1 at 72 hours after treatment, and there was no significant difference between two groups (all $P > 0.05$). The ScvO₂ was not decreased in both groups. ④ Compared with before treatment, cTnI in the control group was gradually increased, peaked at 72 hours, and that in the treatment group was gradually increased, peaked at 24 hours and then gradually declined. Compared with control group, the cTnI ($\mu\text{g}/\text{L}$) in the treatment group was decreased significantly at 24, 48, 72 hours (1.15 ± 0.57 vs. 1.74 ± 0.77 , 0.93 ± 0.52 vs. 2.15 ± 1.23 , 0.52 ± 0.36 vs. 2.39 ± 1.17 , all $P < 0.01$). **Conclusions** β -blockers (esmolol) can improve cardiac function and myocardial compliance, reduce the myocardial injury in patients with sepsis shock. Although β -blockers can decrease cardiac output, it has no influence on the circulation function and tissue perfusion.

[Key words] β -blockers; Septic shock; Cardiac protection; Hemodynamics

脓毒症 / 脓毒性休克是感染诱发的全身炎症反应,病情进展迅速,临床救治困难,是重症监护病房(ICU)患者的主要死因^[1-2];研究表明,心脏损伤是其死亡最重要的原因^[3]。而 β 受体阻滞剂能提高急性心肌梗死(AMI)和慢性心功能衰竭患者的生存率^[4],降低围手术期致死性心血管事件的发生率^[5],用于脓毒性休克还可以稳定循环,改善心肌损伤^[6-8];但由于其对心脏的直接作用有时会导致或加重低血压,又使得应用受限。本研究观察艾司洛尔对脓毒性休克患者的心脏保护作用,并探讨其临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料: 采用前瞻性随机对照研究方法,以 2012 年 1 月至 2014 年 1 月在本院 ICU 诊治的感染性休克患者中,6 h 早期目标导向治疗(EGDT)达标的 41 例患者为研究对象,其中男性 21 例,女性 20 例。排除原有心功能不全、急性或慢性肺源性心脏病、急性冠脉综合征、瓣膜性心脏病、心律失常、慢性肾功能不全、心胸外科手术、心肺复苏术后、肿瘤或自身免疫性疾病患者。

感染性休克的判定按照 2001 年华盛顿会议制定的诊断标准^[9],所有患者入组前均按照 EGDT 方案^[10]进行治疗,6 h 内达到如下目标者入组:① 中心静脉压(CVP) $8 \sim 12$ mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$);② 平均动脉压(MAP) ≥ 65 mmHg;③ 中心静脉血氧饱和度(ScvO₂) ≥ 0.70 ;④ 尿量 $\geq 0.5 \text{ mL} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}$ 。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,并获得患者家属的知情同意。

1.2 分组与治疗: 将 41 例 6 h EGDT 达标的患者按随机数字表法分为治疗组和对照组。所有患者均继续给予抗感染、呼吸循环支持、营养支持、镇静、镇痛等基础治疗;并行股动脉置管用于脉搏指示连续心排血量(PiCCO)监测。治疗组在基础治疗的同时经

上腔静脉导管用微量泵持续泵入艾司洛尔,起始剂量 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,并根据心率(HR)调整剂量,2 h 内控制患者 HR < 100 次/min;血压下降者适当调整去甲肾上腺素用量,维持 MAP ≥ 65 mmHg;根据 CVP 调整补液速度,维持 CVP $8 \sim 12$ mmHg。对照组不对患者的 HR 进行特殊干预。

1.3 观察指标: 于给药 12、24、48、72 h 观察两组患者血流动力学参数 [包括 MAP、CVP、HR、心排血量指数(CI)、每搏量指数(SVI)、外周血管阻力指数(SVRI)、全心舒张期末容积指数(GEDVI)]、组织氧代谢指标 [包括 ScvO₂、乳酸(Lac)] 和心肌标志物肌钙蛋白 I(cTnI) 的变化。

1.4 统计学处理: 采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较(表 1): 两组患者入组时性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、血红蛋白(Hb)、动脉血氧饱和度(SaO₂) 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明两组基线资料均衡,具有可比性。

表 1 是否加用艾司洛尔两组脓毒性休克患者入组时基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	年龄 (岁)	APACHE II 评分(分)	Hb (g/L)	SaO ₂
对照组	20	55.0 $\pm$ 25.4	21.3 $\pm$ 8.3	114 $\pm$ 27	0.996 $\pm$ 0.022
治疗组	21	51.0 $\pm$ 22.6	20.1 $\pm$ 9.2	113 $\pm$ 29	0.971 $\pm$ 0.027

注:APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II 评分, Hb 为血红蛋白, SaO₂ 为动脉血氧饱和度

2.2 两组治疗前后血流动力学参数比较(表 2): 两组患者治疗前血流动力学参数比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与治疗前比较,对照组治疗后血

表 2 艾司洛尔对脓毒性休克患者血流动力学参数的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	例数(例)	MAP(mmHg)	CVP(mmHg)	HR(次/min)	CI(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	SVI(mL/m ²)	SVRI(kPa·s·L ⁻¹ ·m ⁻²)	GEDVI(mL/m ²)
对照组	治疗前	20	79.0 ± 7.0	10.5 ± 1.6	121 ± 21	4.4 ± 1.2	37.0 ± 9.1	131.5 ± 34.4	602 ± 141
	治疗 12 h 点	20	78.0 ± 7.4	10.2 ± 1.4	118 ± 13	4.5 ± 0.6	38.0 ± 5.1	130.5 ± 24.2	588 ± 103
	治疗 24 h 点	20	79.0 ± 7.3	10.4 ± 1.4	113 ± 14	4.4 ± 1.2	38.0 ± 9.0	143.5 ± 18.6	618 ± 111
	治疗 48 h 点	20	76.0 ± 7.4	10.7 ± 1.5	108 ± 14	4.0 ± 0.9	37.0 ± 6.3	149.8 ± 20.5	606 ± 95
	治疗 72 h 点	20	75.0 ± 8.4	10.7 ± 1.3	99 ± 13	3.9 ± 0.8	39.0 ± 6.2	154.5 ± 18.8	626 ± 87
治疗组	治疗前	21	77.0 ± 9.6	10.4 ± 1.5	119 ± 22	4.5 ± 1.2	38.0 ± 8.8	127.8 ± 30.7	592 ± 121
	治疗 12 h 点	21	75.0 ± 7.2	10.5 ± 1.2	93 ± 4 ^{ac}	3.3 ± 0.8 ^{ac}	36.0 ± 8.5	159.2 ± 27.4 ^{ac}	668 ± 148 ^{kl}
	治疗 24 h 点	21	77.0 ± 8.5	10.6 ± 1.3	89 ± 8 ^{ac}	3.3 ± 0.7 ^{ac}	37.0 ± 7.8	163.6 ± 20.1 ^{ac}	720 ± 119 ^{ac}
	治疗 48 h 点	21	77.0 ± 8.6	10.3 ± 1.3	91 ± 7 ^{ac}	3.3 ± 0.7 ^{ac}	36.0 ± 6.1	175.1 ± 25.7 ^{ac}	730 ± 144 ^{ac}
	治疗 72 h 点	21	76.0 ± 7.9	11.1 ± 1.3	89 ± 7 ^{ac}	3.4 ± 0.6 ^{kl}	38.0 ± 5.7	170.7 ± 21.5 ^{kl}	760 ± 97 ^{ac}

注:MAP为平均动脉压,CVP为中心静脉压,HR为心率,CI为心排量指数,SVI为每搏量指数,SVRI为外周血管阻力指数,GEDVI为全心舒张期末容积指数;1 mmHg=0.133 kPa;与本组治疗前比较,^aP<0.01,^bP<0.05;与对照组同期比较,^cP<0.01,^dP<0.05

流动力学参数无明显改变;治疗组治疗后 HR、CI 逐渐下降,SVRI、GEDVI 逐渐增加,12 h 起差异均有统计学意义(P<0.05 或 P<0.01),而 MAP、CVP、SVI 均无明显改变(均 P>0.05)。与对照组比较,治疗组治疗后各时间点 HR、CI 均显著下降,SVRI、GEDVI 均显著增加(P<0.05 或 P<0.01)。

2.3 两组治疗前后组织代谢指标比较(表 3):两组患者治疗前组织代谢指标比较差异无统计学意义(均 P>0.05)。与治疗前比较,两组患者治疗后 Lac 均缓慢清除(P<0.05 或 P<0.01),而 ScvO₂ 无明显下降(均 P>0.05)。两组治疗后各时间点 ScvO₂、Lac 比较差异无统计学意义(均 P>0.05)。

表 3 艾司洛尔对脓毒性休克患者组织代谢指标及心肌标志物的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	例数(例)	ScvO ₂	Lac (mmol/L)	cTnI (μg/L)
对照组	治疗前	20	0.769 ± 0.063	9.8 ± 3.4	1.08 ± 0.41
	治疗 12 h 点	20	0.783 ± 0.063	8.8 ± 3.2 ^a	1.14 ± 0.40
	治疗 24 h 点	20	0.778 ± 0.057	6.8 ± 2.8 ^b	1.74 ± 0.77 ^a
	治疗 48 h 点	20	0.764 ± 0.060	3.6 ± 1.9 ^b	2.15 ± 1.23 ^b
	治疗 72 h 点	20	0.788 ± 0.065	2.5 ± 1.2 ^b	2.39 ± 1.17 ^b
治疗组	治疗前	21	0.791 ± 0.065	10.5 ± 4.1	1.06 ± 0.46
	治疗 12 h 点	21	0.794 ± 0.071	9.5 ± 3.1 ^a	1.08 ± 0.37
	治疗 24 h 点	21	0.771 ± 0.053	6.3 ± 2.6 ^b	1.15 ± 0.57 ^c
	治疗 48 h 点	21	0.786 ± 0.062	3.9 ± 2.2 ^b	0.93 ± 0.52 ^{ac}
	治疗 72 h 点	21	0.798 ± 0.064	2.7 ± 1.1 ^b	0.52 ± 0.36 ^{bc}

注:ScvO₂为中心静脉血氧饱和度,Lac为乳酸,cTnI为心肌肌钙蛋白I;与本组治疗前比较,^aP<0.01,^bP<0.05;与对照组同期比较,^cP<0.01

2.4 两组治疗前后心脏标志物比较(表 3):两组患者治疗前 cTnI 比较差异无统计学意义(P>0.05)。对照组治疗后 cTnI 逐渐升高,72 h 达峰值;治疗组治疗后 cTnI 逐渐升高,24 h 达峰值后逐渐下降。治疗组治疗后 24、48、72 h 时 cTnI 较对照组明显下降(均 P<0.01)。

3 讨论

早在 1951 年国外就有脓毒症可致心肌损伤的报道^[11]。近期有学者对国内 ICU 重度脓毒症患者的调查分析结果显示,脓毒性休克病死率高达 20.3%~43.9%,其中心肌损伤是最重要的原因之一^[12-13]。而 2008 年 Flierl 等^[14]报告显示,近 50%脓症患者出现不同程度心肌损伤,病死率可高达 70%~90%。近年来随着对脓毒症研究的不断深入,已经证实心肌损伤是脓毒症治疗过程中重要的病理特征之一^[15]。脓毒症心肌损伤的病理生理机制包括细胞因子、溶菌酶 C、内皮素、一氧化氮、线粒体功能失调和细胞凋亡等,β 肾上腺素亦在其中发挥着重要作用^[16]。脓毒症时儿茶酚胺分泌大量增加,加上外源性儿茶酚胺的大量应用,对心脏起到负面作用,短期 β 肾上腺素的增加,可增加心率和心肌收缩力,但同时也增加了心肌耗氧量,长期刺激可导致心肌能量供需失衡,心肌细胞代谢发生改变,出现“冬眠现象”以降低能量需求;同时心肌的 β 受体减少,抑制性 G 蛋白 α 亚单位增加,从而使 β 肾上腺素能信号转导途径发生改变,细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平下降,对儿茶酚胺反应性降低^[17]。持续的肾上腺素能刺激还能导致心肌细胞钙超载及细胞坏死^[18]。另外,过量的肾上腺素也可刺激肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)等炎症介质分泌增加^[19],进一步加重心肌损伤。所以,对脓毒性休克患者进行心脏保护性治疗,是改善患者预后、降低病死率的重要措施。

β 受体阻滞剂能明显降低心率和短程心率变异性,使心力-频率关系协调,心肌耗氧量减少^[20];并能降低心功能障碍时的趋化因子和炎症因子表达^[21],在急性心肌顿抑时起到保护作用^[22]。近年来研究还表明,β 受体阻滞剂能改善脓毒症患者的免疫功能、心血管功能和凝血功能^[17];还能通过下调炎症

介质,改善心脏舒张功能,从而治疗脓毒症^[23]。本研究在脓毒性休克患者 6 h EGDT 达标后选择使用艾司洛尔,并适当调整去甲肾上腺素的用量,避免了应用 β 受体阻滞剂副作用的发生,取得了良好的治疗效果。

艾司洛尔是高选择超短效的 β_1 受体阻滞剂,其分布半衰期为 2.03 min,消除半衰期为 9.19 min,停药后 10~20 min 临床作用基本消失^[24],所以一旦出现不良反应,停药后能快速恢复。本研究中未出现组织灌注不良加重、心率低于 50 次/min 需停药者。

本研究发现,治疗组较对照组 GEDVI 显著增大,CVP 无显著变化,提示应用艾司洛尔后患者心脏顺应性明显改善。治疗组较对照组 CI、HR 下降,但 SVI 无显著变化,提示艾司洛尔对患者心脏的收缩功能无显著影响。心排血量的下降主要与减慢心率有关。血 Lac 及 ScvO₂ 能早期反映患者的组织灌注和氧代谢^[25-26],本研究中治疗组与对照组血 Lac、ScvO₂ 无显著差异,且 Lac 均能缓慢清除,说明应用艾司洛尔后虽然心排血量下降,但对患者组织灌注无影响。cTnI 的升高预示脓毒症患者预后不良^[27],本研究中治疗组较对照组 cTnI 水平显著下降,达峰时间提前,达峰浓度降低,进一步证实应用艾司洛尔减慢心率后,对脓毒性休克患者有明确的保护作用,可以降低心室率,改善心脏顺应性和心脏做功,从而降低心肌氧耗,改善心脏灌注,减轻心肌损伤。虽然应用艾司洛尔后能引起 CI 下降,而对循环功能及组织灌注无明显影响,但在脓毒性休克患者中应用仍需谨慎,特别对重度休克患者。对应用时机和剂型选择等问题以及对患者预后的影响,还有待进一步大样本的临床研究证实。

参考文献

- [1] 高戈,冯喆,常志刚,等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(8):501-505.
- [2] Du B, An Y, Kang Y, et al. Characteristics of critically ill patients in ICUs in mainland China[J]. Crit Care Med, 2013, 41(1):84-92.
- [3] Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart [J]. Br J Anaesth, 2010, 104(1):3-11.
- [4] Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period[J]. Am J Cardiol, 1997, 80(9B):35J-39J.
- [5] Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) [J]. Eur J Anaesthesiol, 2010, 27(2):92-137.
- [6] Aboab J, Sebille V, Jourdain M, et al. Effects of esmolol on systemic and pulmonary hemodynamics and on oxygenation in pigs with hypodynamic endotoxin shock [J]. Intensive Care Med, 2011, 37(8):1344-1351.
- [7] Silasi-Mansat R, Zhu H, Popescu NI, et al. Complement inhibition decreases the procoagulant response and confers organ protection in a baboon model of Escherichia coli sepsis [J]. Blood, 2010, 116(6):1002-1010.
- [8] 王晓鹏,牟晓杰,王晋平,等. 美托洛尔对脓毒症大鼠血清心肌肌钙蛋白 I、肿瘤坏死因子 α 及核因子 κ B 的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2009, 25(3):242-244.
- [9] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4):1250-1256.
- [10] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008[J]. Crit Care Med, 2008, 36(1):296-327.
- [11] Waisbren BA. Bacteremia due to gram-negative bacilli other than the Salmonella; a clinical and therapeutic study [J]. AMA Arch Intern Med, 1951, 88(4):467-488.
- [12] 林瑾,刘培,庄海舟,等. 重症监护病房 419 例重度脓毒症患者的临床分析[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3):171-174.
- [13] 周飞虎,宋青. 去甲肾上腺素与多巴胺对脓毒性休克应用疗效的 Meta 分析[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8):449-454.
- [14] Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, et al. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis [J]. Mol Med, 2008, 14(5-6):327-336.
- [15] 张新亮,秦延军,卞晓华,等. 液体复苏对创伤致严重脓毒症和脓毒性休克患者心肌损伤的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(4):222-224.
- [16] 余海洋. 脓毒症性心功能不全的发生机制 [J]. 中国急救医学, 2011, 31(2):173-177.
- [17] Rudiger A. Beta-block the septic heart[J]. Crit Care Med, 2010, 38(10):S608-612.
- [18] Werdan K, Müller U, Reithmann C, et al. Mechanisms in acute septic cardiomyopathy: evidence from isolated myocytes [J]. Basic Res Cardiol, 1991, 86(5):411-421.
- [19] 王书鹏,李刚. β 肾上腺素能在脓毒症中调节作用的新进展[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(8):505-508.
- [20] Joulin O, Marechaux S, Hassoun S, et al. Cardiac force-frequency relationship and frequency-dependent acceleration of relaxation are impaired in LPS-treated rats[J]. Crit Care, 2009, 13(1):R14.
- [21] Werdan K, Oelke A, Hettwer S, et al. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications[J]. Clin Res Cardiol, 2011, 100(8):661-668.
- [22] Lyon AR, Rees PS, Prasad S, et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning [J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008, 5(1):22-29.
- [23] Balik M, Rulisek J, Leden P, et al. Is cardioprotective beta-blockade feasible in severe sepsis? A pilot study[J]. Int Care Med, 2011, 37(suppl 1):s89.
- [24] 徐建军,赵鸿雁,田波. 小剂量艾司洛尔对常温体外循环血流动力学和心肌损伤标志物影响的临床研究 [J]. 中国医师进修杂志, 2008, 31(9):41-43.
- [25] 王涛,夏永富,郝东,等. 乳酸在脓毒性休克早期诊断及目标导向治疗中的意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(1):51-55.
- [26] 于斌,田慧艳,胡振杰,等. 乳酸清除率和中心静脉血氧饱和度指导严重感染患者液体复苏效果的比较 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(10):578-583.
- [27] 马光,洪广亮,赵光举,等. 脓毒症患者血浆 B 型尿钠肽和肌钙蛋白 I 的变化及意义 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(2):99-103.

(收稿日期:2014-05-23)

(本文编辑:李银平)