

腹腔注射内毒素制备脓毒症心肌抑制大鼠模型的验证

赵磊¹ 陈炜¹ 刘勇² 甄洁¹ 盛博¹ 臧学峰¹ 陆非平¹

¹首都医科大学附属北京世纪坛医院重症医学科 100038; ²首都医科大学附属北京世纪坛医院超声科 100038

通信作者: 陈炜, Email: hanwa63@126.com

【摘要】 目的 通过心脏超声方法验证脓毒症心肌抑制大鼠模型的建立。**方法** 按随机数字表法将成年雄性 SD 大鼠分为对照组和模型组, 每组 10 只。以腹腔注射内毒素 10 mg/kg 制备脓毒症心肌抑制动物模型; 对照组则给予相应体积生理盐水。制模后 8 h 进行心脏超声检测, 分别测量左室舒张期末内径 (LVDd)、左室舒张期末容积 (LVEDV)、左室收缩期末内径 (LVDs)、左室收缩期末容积 (LVESV)、左室射血分数 (LVEF)、右室舒张期末内径 (RVDd)、右室收缩期末内径 (RVDs)、心率 (HR)、肺动脉正向流速、主动脉流速。随后处死大鼠, 获取血清和心肌组织, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、核转录因子- κ B (NF- κ B)、白细胞介素-1 (IL-1)、心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、B 型脑钠肽 (BNP) 水平; 采用实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time PCR) 检测心肌组织 TNF- α 、IL-1、NF- κ B mRNA 表达; 采用苏木素-伊红 (HE) 染色, 于光镜下观察心肌组织病理学改变。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠心肌抑制明显, 表现为心脏整体外形扩大, HR 明显增快 (次/min: 449.0 ± 21.1 比 356.7 ± 23.3 , $P < 0.01$), 左心和右心功能均有影响, 以左心功能受损为主, LVDd、LVDs、LVEDV、LVESV 均扩大 [LVDd (mm): 10.03 ± 0.95 比 7.04 ± 0.71 , LVDs (mm): 5.95 ± 0.71 比 3.07 ± 0.05 , LVEDV (mL): 2.11 ± 0.53 比 0.81 ± 0.21 , LVESV (mL): 0.51 ± 0.16 比 0.07 ± 0.01 , 均 $P < 0.05$], LVEF 明显下降 (0.760 ± 0.046 比 0.901 ± 0.025 , $P < 0.01$), RVDd 明显增大 (mm: 4.48 ± 0.58 比 3.22 ± 0.20 , $P < 0.05$), 肺动脉正向流速明显下降 (cm/s: 64.2 ± 9.3 比 89.0 ± 0.8 , $P < 0.05$)。与对照组相比, 模型组血清 NF- κ B、TNF- α 、IL-1、BNP、cTnI 水平均明显升高 [NF- κ B (ng/L): 103.84 ± 6.55 比 57.29 ± 41.34 , TNF- α (ng/L): 1198.32 ± 164.07 比 835.45 ± 24.01 , IL-1 (ng/L): 1089.90 ± 221.96 比 746.19 ± 165.83 , BNP (ng/L): 1097.36 ± 293.84 比 454.71 ± 197.79 , cTnI (ng/L): 6938.59 ± 1400.21 比 3731.90 ± 1349.31 , 均 $P < 0.01$], 心肌组织 TNF- α 、NF- κ B、IL-1 的 mRNA 表达也明显升高 ($2^{-\Delta\Delta CT}$: 1.50 ± 0.42 比 0.71 ± 0.40 , 1.10 ± 0.17 比 0.63 ± 0.06 , 1.77 ± 0.67 比 0.10 ± 0.03 , 均 $P < 0.05$)。光镜下观察, 对照组心肌组织结构正常, 心肌纤维排列整齐, 细胞间结构清晰; 模型组心肌组织间结构较疏松、模糊, 细胞肿胀, 具有明显的病理学改变。**结论** 经心脏超声、炎症因子表达、心肌标志物测定、病理学观察等评估心功能, 验证腹腔注射 10 mg/kg 内毒素可成功制备脓毒症心肌抑制大鼠模型。

【关键词】 脓毒症; 心肌抑制; 大鼠模型; 心脏超声

基金项目: 北京市自然科学基金 (7153169); 中国铁路总公司科技研究开发计划 (J2014C011-H)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.016

Validation of a septic myocardial inhibition model by intraperitoneal injection of endotoxin in rats

Zhao Lei¹, Chen Wei¹, Liu Yong², Zhen Jie¹, Sheng Bo¹, Zang Xuefeng¹, Lu Feiping¹

¹Department of Intensive Care Unit, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China;

²Department of Ultrasound, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Corresponding author: Chen Wei, Email: hanwa63@126.com

【Abstract】 Objective To establish septic myocardial inhibition rat model by echocardiography. **Methods** Twenty adult male Sprague-Dawley (SD) rats were divided into control group and model group according to the random number table method, with 10 rats in each group. The rat model of septic myocardial inhibition was reproduced by intraperitoneal injection of 10 mg/kg lipopolysaccharide, while the control group was given the same volume of saline. The left ventricular end-diastolic diameter (LVDd), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic diameter (LVDs), left ventricular end-systolic volume (LVESV), left ventricular ejection fraction (LVEF), right ventricular end-diastolic diameter (RVDd), right ventricular end-systolic diameter (RVDs), heart rate (HR), positive pulmonary artery flow rate and aortic flow rate were measured at 8 hours after model establishment by echocardiography. Then the rats were sacrificed to harvest serum and myocardial tissue. The levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), nuclear factor- κ B (NF- κ B), interleukin-1 (IL-1), cardiac troponin I (cTnI) and B-type brain natriuretic peptide (BNP) were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The mRNA expressions of TNF- α , IL-1 and NF- κ B in myocardium were detected by real-time polymerase chain reaction (real-time PCR). The pathological changes of myocardium were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining under light microscope. **Results** Compared with control group, myocardial inhibition was obviously observed in model group, manifesting as

enlargement of overall shape of heart, and prominent increase of HR (bpm: 449.0 ± 21.1 vs. 356.7 ± 23.3 , $P < 0.01$); left ventricular and right ventricular functions were affected, LVDd, LVDs, LVEDV, LVESV were enlarged [LVDd (mm): 10.03 ± 0.95 vs. 7.04 ± 0.71 , LVDs (mm): 5.95 ± 0.71 vs. 3.07 ± 0.05 , LVEDV (mL): 2.11 ± 0.53 vs. 0.81 ± 0.21 , LVESV (mL): 0.51 ± 0.16 vs. 0.07 ± 0.01 , all $P < 0.05$], LVEF was significantly decreased (0.760 ± 0.046 vs. 0.901 ± 0.025 , $P < 0.01$), RVDd was significantly increased (mm: 4.48 ± 0.58 vs. 3.22 ± 0.20 , $P < 0.05$), and positive pulmonary artery velocity was significantly decreased (cm/s: 64.2 ± 9.3 vs. 89.0 ± 0.8 , $P < 0.05$). Compared with control group, the levels of serum NF- κ B, TNF- α , IL-1, BNP and cTnI in model group were significantly increased [NF- κ B (ng/L): 103.84 ± 6.55 vs. 57.29 ± 41.34 , TNF- α (ng/L): $1\ 198.32 \pm 164.07$ vs. 835.45 ± 24.01 , IL-1 (ng/L): $1\ 089.90 \pm 221.96$ vs. 746.19 ± 165.83 , BNP (ng/L): $1\ 097.36 \pm 293.84$ vs. 454.71 ± 197.79 , cTnI (ng/L): $6\ 938.59 \pm 1\ 400.21$ vs. $3\ 731.90 \pm 1\ 349.31$, all $P < 0.01$], the mRNA expressions of TNF- α , NF- κ B and IL-1 in myocardial tissue were significantly increased ($2^{-\Delta\Delta Ct}$: 1.50 ± 0.42 vs. 0.71 ± 0.40 , 1.10 ± 0.17 vs. 0.63 ± 0.06 , 1.77 ± 0.67 vs. 0.10 ± 0.03 , all $P < 0.05$). It was shown by HE staining that the structure of myocardial tissue in control group was distinct, the arrangement of myocardial fibers was neat, and transverse was clear; the structure of myocardial tissue in model group was loose, blurred, and the cells were swollen, with obvious pathological changes. **Conclusions** Cardiac function was assessed by echocardiography, expression of inflammatory factors, myocardial markers and pathological changes. It was verified that intraperitoneal injection of 10 mg/kg endotoxin could successfully prepare a rat model of septic myocardial inhibition.

【Key words】 Sepsis; Myocardial inhibition; Rat model; Echocardiography

Fund program: Beijing Municipal Natural Science Foundation of China (7153169); China Railway Corporation Technology Research and Development Project (J2014C011-H)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.016

脓毒症心肌抑制是脓毒症重要的病理生理改变,脓毒症伴心功能障碍者病死率较脓毒症心功能正常者增加 20%^[1-3]。目前脓毒症动物模型建立方法主要有静脉注射内毒素(LPS)和盲肠结扎穿孔术(CLP)^[4-5],而脓毒症心脏功能检测主要依赖有创手段,操作极为复杂,大大增加了实验难度。前期预实验证实,大部分内毒素血症模型动物死于 8~16 h。故本研究选择 LPS 注射后 8 h 作为观察节点,通过心脏超声方法对 LPS 腹腔注射法建立脓毒症心肌抑制大鼠模型进行验证,以建立一种简单、无创的脓毒症心肌抑制模型。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组: SPF 级健康成年雄性 SD 大鼠 20 只,体重 300~350 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物许可证号:SCXK(京)2012-0001。按随机数字表法将大鼠分为对照组、模型组,每组 10 只。

1.2 脓毒症心肌抑制动物模型制备: 模型组腹腔注射 LPS(美国 Sigma-Aldrich 公司)10 mg/kg;对照组则给予相应体积生理盐水。于制模后 8 h 用水合氯醛麻醉大鼠,心脏超声评价动物心脏结构及功能;然后处死大鼠采血,离心后取上清液,于 -80℃ 保存备用;取约 5 mm×5 mm×5 mm 大小左心室组织 2 份,一份用 4℃ 的 4% 多聚甲醛固定,用于常规病理染色,另一份用于总 RNA 提取。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准,并经医院医学伦理委员会审批(审批号:201454)。

1.3 脓毒症心肌抑制模型验证

1.3.1 心脏超声监测心功能: 使用通用公司 Vividi 便携式心脏彩超(M 型曲线,探头频率 12 MHz)对大鼠心功能进行监测,分别测量左室舒张期末内径(LVDd)、左室舒张期末容积(LVEDV)、左室收缩期末内径(LVDs)、左室收缩期末容积(LVESV)、左室射血分数(LVEF)、右室舒张期末内径(RVDd)、右室收缩期末内径(RVDs)、心率(HR)、肺动脉正向流速、主动脉流速。

1.3.2 血清炎症因子测定: 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、白细胞介素-1(IL-1)水平,严格按试剂盒(美国 Abgent 公司)说明书步骤操作。

1.3.3 心肌酶谱测定: 采用 ELISA 检测心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、B 型脑钠肽(BNP)水平,严格按 cTnI 试剂盒(美国 Cloud-Clone 公司)和 BNP 试剂盒(美国 RayBiotech 公司)说明书步骤操作。

1.3.4 心肌组织炎症因子 mRNA 表达测定: 取心肌组织用液氮研磨,TRIzol 法提取总 RNA,反转录获得 cDNA。在美国国立生物技术信息中心(NCBI)的 Nucleotide 基因库中检索到目的基因和内参照 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)基因,设计、合成引物序列[生工生物工程(上海)股份有限公司],采用实时定量聚合酶链反应(real-time PCR)扩增表达内参基因及目标基因(TNF- α 、IL-1、NF- κ B),用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因表达量。

1.3.5 心肌病理学观察: 取固定后的心肌组织,常

规石蜡包埋、切片、苏木素-伊红(HE)染色后,于光镜下观察。

1.4 统计学分析:采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心脏超声结果(表 1):与对照组相比,模型组注射 LPS 后 8 h 心脏功能出现明显损伤,表现为心脏整体外形扩大,HR 明显增快($P < 0.01$);左心和右心功能均有影响,而以左心功能受损为主,表现为 LVDd、LVDs、LVEDV、LVESV 均明显扩大,LVEF 明显下降,同时 RVDd 明显增大(均 $P < 0.05$),而 RVDs 变化未显示出统计学差异($P > 0.05$)。模型组肺动脉正向流速较对照组明显下降($P < 0.05$),说明脓毒症心肌抑制大鼠肺动脉压力升高;模型组主动脉流速下降,与对照组比较未显示出统计学差异($P > 0.05$),说明脓毒症心肌抑制大鼠以左心衰竭为主,肺循环淤血。另外,两组大鼠室间隔厚度和左室后壁厚度差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 两组血清炎症因子比较(表 2):与对照组相比,模型组注射 LPS 干预后 8 h 血清 NF- κ B、TNF- α 、IL-1 水平均明显升高(均 $P < 0.01$)。

2.3 两组血清 cTnI、BNP 水平比较(表 2):与对照组相比,模型组注射 LPS 干预后 8 h 血清 cTnI、BNP 水平明显升高(均 $P < 0.01$)。

2.4 两组心肌组织炎症因子 mRNA 表达比较(表 2):与对照组相比,模型组注射 LPS 干预后 8 h 心肌组

织中 NF- κ B、TNF- α 、IL-1 的 mRNA 表达水平明显升高(均 $P < 0.05$)。

2.5 光镜下心肌病理学改变(图 1):对照组心肌组织结构正常,无明显病理改变;模型组心肌组织较疏松,模糊,细胞肿胀,病理改变明显。

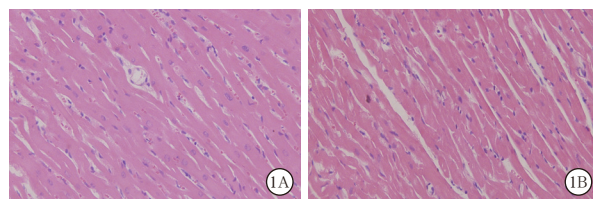


图 1 光镜下观察两组大鼠制膜后 8 h 心肌组织病理学改变 对照组(A)心肌纤维排列整齐,无组织肿胀、出血等,未见坏死区;脓毒症心肌抑制模型组(B)心肌组织疏松,细胞边界模糊,细胞肿胀改变,组织间隙可见小灶样坏死出血区 HE 染色 高倍放大

3 讨论

本研究经心脏超声证实,腹腔注射 LPS 8 h 可以成功建立脓毒症心肌抑制动物模型。既往 LPS 法制备的脓毒症模型需要全麻后开腹手术,模型是否成功和均一性取决于操作者的水平及熟练程度,而且炎症反应较慢。因大鼠尾静脉纤细,经尾静脉注射 LPS 致脓毒症模型,如操作不当很容易造成 LPS 漏出,难以控制 LPS 用量,故模型的均一性很难保证。另外,既往的心功能检测取决于有创压力装置,操作复杂,如操作不当极易造成动物死亡。本研究中经腹腔注射 LPS 制备脓毒症心肌抑制大鼠模型,LPS 用量容易控制,操作简单,不仅避免了既往 CLP 模型全麻开腹手术创伤大和尾静脉注射 LPS 用量不易控制的弊端,同时使用心脏超声检测心功能,避

表 1 对照组与脓毒症心肌抑制模型组大鼠心脏超声指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	室间隔 厚度(mm)	LVDd (mm)	LVEDV (mL)	左室后壁 厚度(mm)	LVDs (mm)	LVESV (mL)	LVEF	RVDd (mm)	RVDs (mm)	HR (次/min)	肺动脉正向 流速(cm/s)	主动脉流 速(cm/s)
对照组	10	1.87 $\pm$ 0.06	7.04 $\pm$ 0.71	0.81 $\pm$ 0.21	1.77 $\pm$ 0.09	3.07 $\pm$ 0.05	0.07 $\pm$ 0.01	0.901 $\pm$ 0.025	3.22 $\pm$ 0.20	2.28 $\pm$ 0.12	356.7 $\pm$ 23.3	89.0 $\pm$ 0.8	91.3 $\pm$ 17.8
模型组	10	1.95 $\pm$ 0.23	10.03 $\pm$ 0.95	2.11 $\pm$ 0.53	1.88 $\pm$ 0.18	5.95 $\pm$ 0.71	0.51 $\pm$ 0.16	0.760 $\pm$ 0.046	4.48 $\pm$ 0.58	2.58 $\pm$ 0.43	449.0 $\pm$ 21.1	64.2 $\pm$ 9.3	80.0 $\pm$ 11.8
t 值		-0.524	-3.865	-3.403	-0.808	-5.983	-3.897	4.094	-3.045	-0.991	-4.626	3.869	0.856
P 值		0.623	0.012	0.019	0.456	0.002	0.011	0.009	0.029	0.367	0.006	0.012	0.431

注:LVDd 为左室舒张期末内径,LVEDV 为左室舒张期末容积,LVDs 为左室收缩期末内径,LVESV 为左室收缩期末容积,LVEF 为左室射血分数,RVDd 为右室舒张期末内径,RVDs 为右室收缩期末内径,HR 为心率

表 2 对照组与脓毒症心肌抑制模型组大鼠血清指标以及心肌组织炎症因子 mRNA 表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	血清水平 (ng/L)					心肌 mRNA 表达 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)		
		NF- κ B	TNF- α	IL-1	cTnI	BNP	NF- κ B	TNF- α	IL-1
对照组	10	57.29 $\pm$ 41.34	835.45 $\pm$ 24.01	746.19 $\pm$ 165.83	3 731.90 $\pm$ 1 349.31	454.71 $\pm$ 197.79	0.63 $\pm$ 0.06	0.71 $\pm$ 0.40	0.10 $\pm$ 0.03
模型组	10	103.84 $\pm$ 6.55	1 198.32 $\pm$ 164.07	1 089.90 $\pm$ 221.96	6 938.59 $\pm$ 1 400.21	1 097.36 $\pm$ 293.84	1.10 $\pm$ 0.17	1.50 $\pm$ 0.42	1.77 $\pm$ 0.67
t 值		-3.898	-6.536	-3.304	-5.503	-4.766	-4.610	-2.590	-4.206
P 值		0.001	0.000	0.005	0.000	0.000	0.004	0.041	0.006

注:NF- κ B 为核转录因子- κ B,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,IL-1 为白细胞介素-1,cTnI 为心肌肌钙蛋白 I,BNP 为 B 型脑钠肽

免了使用有创压力装置检测心功能时手术创伤和死亡的风险,是一种简单、无创的制模方法。

目前心脏超声是重症医学领域评估脓毒症心肌病的主要方法^[6]。Waisbren^[7]总结脓毒症心功能抑制特征为收缩功能下降,如心脏扩大、LVEF 下降、对前负荷收缩反应性差、收缩期峰值压力/收缩期末容积比值下降等。本实验中脓毒症心肌抑制模型大鼠于腹腔注射 LPS 后 8 h 心脏功能出现明显的抑制,表现为 LVDd、LVDs、LVEDV、LVESV 明显扩大, LVEF 明显下降,与上述表现一致,说明我们建立的模型较好地模拟了人脓毒症心肌抑制表现。

脓毒症显著表现为炎性因子如 TNF- α 、IL-1 β 等大量释放;同时,循环中的炎性因子 TNF- α 、IL-1 β 是脓毒症时对心脏的直接抑制因子,可直接抑制心肌收缩^[8]。炎性因子信号通路在脓毒症心肌内也发挥着重要作用,如 Toll 样受体 4 (TLR4) 可激活 NF- κ B 导致的炎性介质表达,加重心肌抑制^[9]。本研究显示,脓毒症心肌抑制模型大鼠心肌组织 TNF- α 、NF- κ B、IL-1 的 mRNA 表达均较对照组明显升高。研究证实,N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)、cTnI 与脓毒性心肌抑制有关^[10-12]。肌钙蛋白、BNP 均是心肌损伤的标志物^[13]。BNP 对脓毒症危险分层分析的参考价值较高^[11]。本课题组前期研究显示,多数严重脓症患者 NT-proBNP、cTnI 水平升高,且 NT-proBNP 是评估患者死亡的独立因素^[14-15]。

脓毒症时心肌细胞极少死亡,脓毒症心肌抑制的本质是功能性变化,而非结构性改变。研究显示,在脓毒性心肌病大鼠模型中,负责维持心肌组织结构、连接和收缩的重要蛋白肌动蛋白受损是心肌功能损害的重要途径,致使细胞间结构疏松,细胞变性,收缩功能减弱^[16-17]。本研究病理结果证实,脓毒症心肌抑制时心肌组织间结构较疏松、模糊,细胞肿胀,具有明显的病理改变,但心肌细胞坏死罕见,从病理学角度证明了心肌抑制的病理学基础。

综上,本研究通过心脏超声监测心功能,检测血清和心肌组织炎性因子表达及血清 BNP、cTnI 等心功能和心肌细胞损伤标志物水平,以及观察组织病理学改变等方面,均验证腹腔注射 LPS 致脓毒症心肌抑制大鼠模型制备成功,使下一步研究具备了良好的基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Merx MW, Weber C. Sepsis and the heart [J]. Circulation, 2007, 116 (7): 793-802. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678359.
- [2] Ammann P, Fehr T, Minder EI, et al. Elevation of troponin I in

- sepsis and septic shock [J]. Intensive Care Med, 2001, 27 (6): 965-969. DOI: 10.1007/s001340100920.
- [3] Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis [J]. Nat Med, 2003, 9 (5): 517-524. DOI: 10.1038/nm0503-517.
- [4] 冯德光,金春华,薛翔,等.脓毒性心肌病大鼠的死亡特征及机制初探[J].中华危重病急救医学,2012,24(12):742-746. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.12.013.
- Feng DG, Jin CH, Xue X, et al. Analysis of death characteristics and its potential mechanisms in rats with endotoxin-induced cardiomyopathy [J]. Chin Crit Care Med, 2012, 24 (12): 742-746. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.12.013.
- [5] Rozenberg S, Besse S, Brissin H, et al. Endotoxin-induced myocardial dysfunction in senescent rats [J]. Crit Care, 2006, 10 (4): R124. DOI: 10.1186/cc5033.
- [6] Beesley SJ, Weber G, Sarge T, et al. Septic cardiomyopathy [J]. Crit Care Med, 2018, 46 (4): 625-634. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002851.
- [7] 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.
- [8] Mink SN, Kasian K, Jacobs H, et al. N,N'-diacetylchitobiose, an inhibitor of lysozyme, reverses myocardial depression and lessens norepinephrine requirements in *Escherichia coli* sepsis in dogs [J]. Shock, 2008, 29 (6): 681-687. DOI: 10.1097/shk.0b013e31815816c3.
- [9] 刘新强,温妙云,李旭声,等. β 1 受体阻滞剂通过 TLR4/NF- κ B 信号通路? 抑制脓毒症心肌炎症反应 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (2): 193-197. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.014.
- Liu XQ, Wen MY, Li XS, et al. β 1 receptor blocker decreases the myocardial inflammation in the sepsis adult rats through inhibition of TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31 (2): 193-197. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.014.
- [10] 李旭升,郭长城,姜巧丽,等.降钙素原及超敏 C-反应蛋白和 N-端脑利钠肽前体在慢性心力衰竭诊断中的应用价值 [J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7 (4): 229-232. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.04.008.
- Li XS, Guo CC, Jiang QL, et al. The clinical value of procalcitonin and high sensitive C-reactive protein and N-terminal brain natriuretic peptide precursor in chronic heart failure diagnosis [J]. Chin J Clin Pathol, 2015, 7 (4): 229-232. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.04.008.
- [11] 梅峰,孙树印. B 型钠尿肽及前体预测脓毒症预后的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (3): 334-336. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.032.
- Mei F, Sun SY. The research progress of B-type natriuretic peptide and precursors in predicting the prognosis of sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (3): 334-336. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.032.
- [12] Sheyin O, Davies O, Duan W, et al. The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: a meta-analysis [J]. Heart Lung, 2015, 44 (1): 75-81. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2014.10.002.
- [13] 康熙雄. 心脑血管疾病诊断与治疗领域的检测指标和特色 [J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7 (2): 65-69. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.02.001.
- Kang XX. Test items in diagnosis and treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. Chin J Clin Pathol, 2015, 7 (2): 65-69. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.02.001.
- [14] 臧学峰,陈炜,盛博,等.早期心脏超声联合心脏生物学标志物预测严重脓毒症的价值:一项 5 年的单中心回顾性研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (4): 332-336. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.009.
- Zang XF, Chen W, Sheng B, et al. Predictive value of early phrase echocardiography and cardiac biological markers in patients with severe sepsis: a five-year single-center retrospective study [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (4): 332-336. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.009.
- [15] 陈炜,赵磊,刘平,等.血浆 N 末端 B 型脑钠肽前体对脓毒性休克心肌抑制患者严重程度及预后的预测价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (1): 40-44. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.01.011.
- Chen W, Zhao L, Liu P, et al. The predictive value of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in the evaluation of prognosis and the severity of patients with septic shock induced myocardial suppression [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (1): 40-44. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.01.011.
- [16] Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction [J]. Crit Care Med, 2007, 35 (6): 1599-1608. DOI: 10.1097/01.CCM.0000266683.64081.02.
- [17] Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187 (5): 509-517. DOI: 10.1164/rccm.201211-1983OC.

(收稿日期:2019-04-15)