

脓毒性心肌损伤机制及治疗的研究进展

迪丽热巴·吐尔逊 杨春波 王毅 丁琼莉 于湘友

新疆医科大学第一附属医院重症医学科,新疆维吾尔自治区乌鲁木齐 830054

通信作者:于湘友, Email: yu2796@163.com

【摘要】 脓毒症是机体对感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍,是创伤、烧伤、休克、感染等临床急危重症患者的常见严重的并发症之一,其发生率和致死率均较高。虽然脓毒症的治疗在临床上已经取得很大成绩,但其继发的并发症致使脓毒症患者的病死率仍不断增加,其中脓毒性心肌病(SCM)被视为是导致脓毒症患者死亡的重要原因。SCM是指随着原发疾病的加重,继而出现的心肌功能的障碍,表现为双心室扩张伴左室射血分数(LVEF)下降,是危及脓毒症患者生命的主要并发症之一。现有的研究表明,SCM发生机制包括心肌的炎性损伤、线粒体功能障碍、心肌细胞凋亡、钙循环失调,其治疗包括常规治疗、 β_1 受体阻滞剂治疗以及中医治疗等。本文从SCM的发病机制和相关治疗等方面进行综述,以期合理选择SCM的诊治方法提供参考依据。

【关键词】 脓毒症; 脓毒性心肌病; 感染; 临床诊断; 发病机制; 诊治

基金项目: 新疆维吾尔自治区高校科研计划(XJEDU2018I011)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210623-00938

Research advance of the mechanism and treatment of septic cardiomyopathy

Dilireba Tuerxun, Yang Chunbo, Wang Yi, Ding Qiongli, Yu Xiangyou

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Yu Xiangyou, Email: yu2796@163.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by dysregulation of the body's response to infection. It is one of the common and serious complications in clinically critical patients with trauma, burn, shock, infection, etc., with high morbidity and mortality. Although the treatment of sepsis has made great achievements in clinical practice, the mortality of patients with sepsis is still increasing due to its secondary complications. Septic cardiomyopathy (SCM) is one of the major complications that threaten septic patient's life. SCM refers to myocardial dysfunction with the aggravation of the primary disease, which is manifested by biventricular dilatation accompanied by a decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF). It is one of the major complications that threaten the life of patients with sepsis. The existing research shows that the mechanism of SCM includes myocardial mitochondrial dysfunction, myocardial cell apoptosis, calcium circulation disorder and its treatment including conventional treatment, β_1 receptor blocker treatment and traditional Chinese medicine treatment, etc. This paper reviewed the pathogenesis of SCM and its related, in order to provide references for the rational diagnosis and treatment of SCM.

【Key words】 Sepsis; Septic cardiomyopathy; Infection; Clinical diagnosis; Pathogenesis; Diagnosis and treatment

Fund program: Xinjiang Uygur Autonomous Region University Scientific Research Project (XJEDU2018I011)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210623-00938

脓毒症大多继发于临床重症疾病,如外科大手术后、严重创伤、感染及休克等^[1],尤其在宿主免疫力下降时感染致病病原体导致机体多器官功能障碍,是全球医学界需要解决的难题和面临的重大挑战之一。脓毒症的严重程度并不完全依附于致病菌和毒素的攻击,同时也取决于机体的反应性^[2]。相关研究报道,重症监护病房(intensive care unit, ICU)内脓毒症患者的来源与病死率之间存在明显的关联性,其病死率为50%~65%^[3-4],其中心肌功能的损害会使脓毒症患者的病死率升高至80%左右^[5],对患者的生命造成了极大威胁。脓毒性心肌病(septic cardiomyopathy, SCM)是指脓毒症患者发生的可逆性心肌功能障碍^[6],是严重脓毒症患者的主要并发症之一,主要表现为左室射血分数(left

ventricular ejection fraction, LVEF)降低和左心室代偿性扩张,因此超声心动图(ultrasound cardiogram, UCG)是诊断和评估SCM的重要手段。不同研究显示的SCM发生率不同,原因在于大多数研究纳入的病例数少,各研究间发生率存在显著差异,缺乏足够多样本的数据支持^[7]。目前,SCM的自身危险因素及发病机制尚未明确,治疗手段和方法进展缓慢。随着国内外对SCM发病机制及治疗方法研究的不断深入,人们普遍认为SCM的发生可能是由多种综合因素共同参与的病理生理过程(包括心肌的炎性损伤、线粒体功能障碍、心肌细胞凋亡、钙循环失调),其治疗包括常规治疗、艾司洛尔和右美托咪定的使用以及中医治疗等。本文就此内容进行全面综述,旨在为临床合理选择SCM的诊治方法提

供参考依据。

1 SCM 的发病机制

1.1 心肌的炎性损伤:SCM 的发病机制极其复杂,SCM 患者因严重感染而处于应激状态,交感神经系统过度激活,释放大内源性儿茶酚胺^[8]。相关临床研究明确证实,高浓度儿茶酚胺会使心肌出现进行性功能损害^[9]。脓毒症时,机体的单核/巨噬细胞系统被激活,会释放一系列炎症介质。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激下内源性配体 Toll 样受体 4 (Toll-like receptors 4, TLR4) 水平上调,可激活 TLR4 下游的核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号,促进信号级联反应,介导肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukins, IL-1、IL-6)等炎症因子的释放,导致心肌损伤和心脏功能障碍,主要表现为收缩功能和 LVEF 降低及心室扩大^[10-11]。TNF- α 不仅是启动炎症级联反应的始动因子,还是引起内毒素休克和多器官功能衰竭的主要炎症因子^[12-13]。白雪等^[14]的研究结果表明,脓毒症模型大鼠血清 TNF- α 、IL-1 等炎症因子的表达量较正常组大鼠明显升高。因此,脓毒症所致免疫应答反应释放出的大量炎症细胞因子能够经不同方式导致心肌细胞损害,而期间发生的失控性炎症反应可能是脓毒症的特征,阻止炎症风暴的发生可以有效控制 SCM 的发生发展。

1.2 线粒体功能障碍:线粒体是心肌细胞能量代谢及活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生的主要场所,线粒体功能的损害可通过不同渠道影响 SCM 的发生^[15]。脓毒症时,心肌细胞的线粒体呼吸功能紊乱,细胞色素 C 氧化酶对心肌有非竞争性抑制作用,此作用中断了氧化磷酸化的过程和抑制 ATP 的产生,最终导致 SCM^[16]。当心肌的能量代谢功能发生障碍时,细胞色素 C 氧化酶无法将氧原子还原生成 H₂O,心肌细胞产生 ROS 自由基,而过多的 ROS 会加速线粒体损害,破坏线粒体内膜的完整性,从而引起心脏功能失调。动物实验研究表明,清除过氧化物可以阻止线粒体功能异常,改善心肌收缩功能^[17],但人体是否也会出现相同的反应还有待进一步深入研究。线粒体功能受损会增加心肌细胞的凋亡,降低心脏的收缩和舒张功能,防止线粒体功能障碍或许可为治疗 SCM 提供良好的前景。

1.3 心肌细胞凋亡:LPS 诱导的心肌细胞凋亡是脓症患者心功能不全的关键因素之一,当心肌发生炎症反应时,细胞对其正常生长和凋亡的调控发生紊乱,引起心肌细胞的异常凋亡^[18],同时会出现中性粒细胞和单核/巨噬细胞等对心肌细胞的浸润。细胞凋亡是为维持内环境稳定由基因控制的细胞程序性死亡,涉及基因的激活、表达、调控等作用。细胞凋亡的途径主要有两条:一条是死亡受体介导的凋亡通路,另一条是线粒体/细胞色素 C 介导的凋亡通路,而天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)是心肌细胞两种凋亡途径的主要执行者。细胞凋亡过程中,促凋亡基因 Bax 可介导位于线粒体内膜的线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的开放,从而抑制抗凋亡因子 Bcl-2 的表达,当 caspase-3 被激活时,

Bax/Bcl-2 比值会升高,心肌细胞凋亡指数进行性增加^[19-20]。因此,这些目的基因的表达及调控会诱导细胞自主有序的死亡。线粒体膜上的促凋亡基因 Bax 在应激条件下可转化为同源寡聚体,破坏细胞的蛋白水解级联反应,使线粒体释放大促凋亡因子,最终引起心肌细胞的凋亡^[21]。另一项研究显示,释放大 ROS 引起的线粒体损伤是发生心肌细胞凋亡的主要源头,ROS 通过激活 NF- κ B 通路促进促凋亡基因的表达,导致心肌细胞凋亡^[22-23]。综上,细胞凋亡通路的激活在 SCM 的发生发展中起着不可忽视的作用,但对于阻断细胞凋亡途径是否能够逆转 SCM 方面的机制研究仍需要进一步探索。

1.4 钙循环失调:钙离子(Ca²⁺)通道是心肌细胞动作电位的基础,亦是引起细胞内 Ca²⁺ 释放的重要因素。生理状态下,心肌细胞受刺激时在细胞膜上产生兴奋,之后通过兴奋-收缩耦联引起肌丝相互滑行,造成整个心肌细胞的收缩。由脓毒症引发的心肌损伤中,L 型钙通道的敏感性降低,使兰尼碱(Ryanodine)受体减少,胞外 Ca²⁺ 通过 L 型钙通道进入心肌细胞的作用减弱,造成钙吸收障碍,影响 Ca²⁺ 与肌钙蛋白的结合,无法激活心肌的收缩^[24]。早期脓毒症时,心肌细胞内 Ca²⁺ 浓度明显升高,使心肌收缩力增强,胞外 Ca²⁺ 大量内流,超出肌浆网(sarcoplasmic reticulum, SR)和肌钙蛋白的调节范围,心肌细胞内出现钙超载,使心肌细胞 Ca²⁺ 的稳态发生明显改变。Smeding 等^[25]研究发现,在脓毒症患者的心肌组织中会出现肌动蛋白-肌球蛋白收缩结构的损害,这可能是导致心肌兴奋-收缩耦联功能异常的关键。SR 中 Ca²⁺ 渗漏的增加会使心肌细胞收缩性降低,因此,阻止 SR 中 Ca²⁺ 渗漏的增加或许可以减轻心肌功能的损害^[26]。

2 SCM 的治疗

2.1 常规治疗

2.1.1 早期液体复苏:线粒体功能障碍、钙调节失衡、自主神经系统失调以及内皮细胞功能紊乱等一系列病理过程是 SCM 发病的主要环节。另一方面,SCM 后期表现为氧供应不足,无法满足机体的需求,导致组织器官缺氧,加速脓毒性休克的发生^[27]。发生脓毒症时微循环障碍,由于血管内皮损伤导致弥漫性毛细血管渗漏,引起组织水肿和低血容量,有效容量的替代治疗可以增加心排血量 and 提高静脉回流,防止组织损伤和器官功能障碍^[28]。因此,除了早期正确处理感染灶之外,确保血流动力学的稳定是治疗 SCM 患者的首要步骤^[29]。通过快速有效的液体复苏来纠正血容量减少是治疗脓毒症的重要基础。SCM 患者的临床表现主要为双心室功能障碍,伴收缩或舒张功能异常,同时有 LVEF 和右室射血分数(right ventricle ejection fraction, RVEF)降低,早期进行液体复苏,确保各重要器官的血流灌注对 SCM 患者的预后起着至关重要的作用。虽然晶体液被推荐为脓症患者复苏的初始液体,但一项对脓毒症动物模型的实验研究表明,与晶体液和生理盐水相比,用白蛋白复苏严重脓症患者对心脏功能更有利^[29-30]。目前有关试验将在脓毒性休克起始 3 h 内输入 30 mL/kg 的晶体液进行早期复苏,为评估血

流动力学的变化及指导下一步液体的选择和使用提供较好的帮助^[31-32]。但输入过多液体会使循环血量急剧增加,引起心脏负荷加重,一项随机对照研究显示,在 SCM 早期液体复苏中,0.9% 氯化钠溶液可能会引起早期急性肾损伤^[33]。因此,尤其对重症 SCM 患者而言,在持续监测血流动力学指标的前提下,先进行补液试验评估患者反应之后再适当给予液体治疗,是目前临床上可取的有效方法。

2.1.2 抗感染: SCM 主要是以感染引起的器官功能障碍,故抗感染治疗是纠正脓毒症及 SCM 的重中之重。抗感染治疗中尽早合理地使用抗菌药物能够提高患者的存活率^[34]。Kumar 等^[35]和 Paul 等^[36]的研究表明,未能及时且适当地使用经验性抗菌药物进行治疗将会增加脓毒症患者的发病率和病死率。因此选择抗菌药物治疗的最佳时间在发病 1 h 内,不超过 3 h,疗程通常为 7~10 d,结合患者的感染灶、药物覆盖所有可能病原菌以及药效动力学等经验性选择抗菌药物,后期使用抗菌药物的起止时间、减量及停用均需要根据患者的临床情况来决定。

2.1.3 血管活性药物: 发生 SCM 时,为改善心功能不全,需要使用血管活性药物来增加血管及心肌的收缩力^[37]。目前最新指南推荐去甲肾上腺素作为治疗脓毒症及脓毒性休克的首选药物。一项 Meta 分析结果显示,常规使用多巴胺治疗脓毒性休克与更多不良反应的发生有关,与多巴胺相比,去甲肾上腺素可降低患者发生心律失常的风险^[38]。左西孟旦是一种钙增敏药物,可增加肌钙蛋白 C 对 Ca^{2+} 的敏感性,增强心肌的收缩功能。与多巴胺不同的是,左西孟旦不会激活 β -肾上腺素能受体引起不良反应。研究表明,左西孟旦可以通过冷却循环细胞的氧化破裂和抑制 ROS 的释放来保护脓毒性心脏的功能^[39]。另一项临床试验证实,左西孟旦与米力农的联合应用可提高脓毒症患者的心排量^[40]。因此,与儿茶酚胺类药物相比,左西孟旦不会增加钙超载和心肌耗氧量,不会引起心律失常,能显著改善血流动力学状态^[41]。但左西孟旦对于 SCM 患者预后的影响尚存争议,目前仍在探讨中。

2.2 β_1 受体阻滞剂: 对于 SCM 患者而言, β_1 受体阻滞剂通过阻断 β_1 受体控制心率,减少心脏做功,改善心肌缺氧,增加冠状动脉血流,从而减轻心肌的损伤和心功能障碍。有研究显示, β_1 阻滞剂的应用对 SCM 患者起到抗炎作用,同时能够加强对心脏的保护作用^[42]。其机制主要包括:① 阻断过度的 β 肾上腺素能的刺激,降低 β 肾上腺素能受体密度;② 延长心室舒张时间,增加冠状动脉灌注;③ 增加心内膜下缺血心肌血流再分布,从而降低心肌缺血风险。一项研究显示, β_1 受体阻断剂艾司洛尔能够减轻脓毒症大鼠心肌的炎症反应,其作用机制可能与抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活有关,从而减轻脓毒症引起的心肌损伤^[43]。相关动物实验表明,在不同时间点给予 β_1 受体阻滞剂艾司洛尔干预治疗 SCM 大鼠后,其血浆中 TNF- α 、IL-10 等炎症因子随着艾司洛尔剂量的增加而明显下降,与 SCM 大鼠比较,艾司洛尔治疗组的左室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)

和左室舒张期末压(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)升高,肌酸激酶(creatinine kinase, CK)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平显著降低,且存在明显剂量-效应关系^[12, 44]。综上所述, β_1 受体阻滞剂能够降低多种炎症介质表达的水平,抑制多种炎症及凋亡等信号通路的激活,起到保护 SCM 患者心脏功能、降低病死率和改善其预后的作用,这将为 SCM 的预防和治疗提供崭新的研究方向。

2.3 中医治疗: 随着药物分析技术的快速发展,中药机制的阐述不断更新,相关 SCM 的研究具有很大潜力。近年来,我国尝试使用中医治疗 SCM 初见成效。葛根素亦称葛根黄素,是从中药葛根中分离的具有扩张冠脉作用的异黄酮类衍生物,具有退热、镇静和增加冠状动脉血流量的作用。相关研究证明,葛根素可以明显升高脓毒症小鼠的 LVEF,阻止脓毒症引起的心肌损伤,改善心肌收缩功能^[45-46]。而郑超等^[47]进行的动物模型实验也证实了葛根素可通过沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)信号介导通路抑制氧化应激损伤和炎症反应的发生,降低脓毒症小鼠心肌凋亡率,改善心脏功能,进而缓解 SCM。血必净注射液是由多种具有免疫调节功能的中药提取而成的复方中药,其通过调节巨噬细胞的功能状态来治疗脓毒症有显著疗效^[48],可能在脓毒症中有调节心功能的作用。张宏伟等^[49]报道,血必净注射液可以改善老年 SCM 患者的肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶、降钙素原、C-反应蛋白等水平,对心肌损伤及功能障碍起到重要的防护作用。当前,中药治疗 SCM 在临床上备受关注,可为中西医结合开发治疗 SCM 指明方向。

3 总结与展望

综上所述,SCM 的发病机制极其复杂,因此临床上其治疗的需求及难度也大大增加。深入研究 SCM 的机制、提高对 SCM 的认识及治疗理念已是大势所趋、人心所向,共同探讨 SCM 的治疗,将有助于更有效地防治 SCM 并提高其生存率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贺小丽,李德渊,乔莉娜,等.脓毒症流行病学及预后的研究进展[J].中华危重病急救医学,2018,30(5):486-489. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.019.
- [2] 李志军.脓毒症的中西医结合治疗对策[J].中国中西医结合急救杂志,2008,15(6):323-325. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2008.06.0010.
- [3] 朱保月,齐洪娜,张建军,等.早期心肌损伤标志物对老年脓毒症病情评估及预后的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(19):4708-4711. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.19.038.
- [4] 陈东,蒋龙,王志高,等.脓症患者入住重症监护病房方式对并发急性肾损伤及预后的影响[J].中华危重病急救医学,2022,34(3):250-254. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211110-01675.
- [5] 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. DOI: 10.2119/2007-00130.
- [6] Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy[J]. J Intensive Care, 2015, 3: 48. DOI: 10.1186/s40560-015-0112-5.
- [7] 董瑞安,陈晓迎.脓毒症心肌病研究进展[J].现代医药卫生,2018,34(13):1995-1997. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2018.13.019.
- [8] Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes[J]. Circulation, 2008, 118(4): 397-409. DOI: 10.1161/CIRCULATION

- AHA.106.677625.
- [9] Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock [J]. *Lancet*, 2005, 365 (9453): 63–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17667-8.
- [10] Gu JS, Sun RR, Shen S, et al. The influence of TLR4 agonist lipopolysaccharides on hepatocellular carcinoma cells and the feasibility of its application in treating liver cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 2215–2225. DOI: 10.2147/OTT.S86536.
- [11] 刘紫阳, 杨凯, 邓婷, 等. TAK242 阻断 TLR4 通路起到对脓毒性心肌损伤和心功能障碍的保护作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (10): 1226–1231. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210620-00915.
- [12] Gil M, Kim YK, Hong SB, et al. Naringin decreases TNF- α and HMGB1 release from LPS-stimulated macrophages and improves survival in a CLP-induced sepsis mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (10): e0164186. DOI: 10.1371/journal.pone.0164186.
- [13] 吴莉, 姜芸. 不同剂量艾司洛尔对脓毒症心肌病大鼠 TNF- α 和 IL-10 的影响 [J]. *新疆医科大学学报*, 2018, 41 (9): 1139–1142. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2018.09.019.
- [14] 白雪, 杨冰心, 赵婉君, 等. 艾司洛尔对脓毒症大鼠心肌保护作用及其可能机制 [J]. *青岛大学学报 (医学版)*, 2021, 57 (1): 120–124. DOI: 10.11712/jms.2096-5532.2021.57.006.
- [15] 胡青, 曹小平, 黄钰, 等. 脓毒性心肌病的发病机制及治疗 [J]. *华西医学*, 2020, 35 (11): 1380–1385. DOI: 10.7507/1002-0179.201912091.
- [16] Pathan N, Franklin JL, Eleftherohorinou H, et al. Myocardial depressant effects of interleukin 6 in meningococcal sepsis are regulated by p38 mitogen-activated protein kinase [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39 (7): 1692–1711. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182186d27.
- [17] Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis [J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107 (1): 57–64. DOI: 10.1093/bja/aer093.
- [18] 吴青青, 唐其柱. 吴茱萸碱对心肌细胞缺血损伤的研究 [J]. *中国药师*, 2018, 21 (2): 193–197. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2018.02.001.
- [19] 陶珮, 尹海燕, 马永辉. 姜黄素对脓毒症大鼠肝细胞线粒体膜通透性转换的作用机制研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (9): 666–670. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.09.012.
- [20] 思飞, 张玲, 李盼, 等. 脓毒症心肌细胞凋亡的线粒体机制研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17 (2): 44–47.
- [21] Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, et al. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15 (1): 49–63. DOI: 10.1038/nrm3722.
- [22] 李莉, 严静, 陈昌勤, 等. 线粒体损伤在脓毒症大鼠心肌细胞凋亡中的作用 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21 (11): 1221–1225. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2012.11.009.
- [23] Shi YG. A structural view of mitochondria-mediated apoptosis [J]. *Nat Struct Biol*, 2001, 8 (5): 394–401. DOI: 10.1038/87548.
- [24] Zaky A, Deem S, Bendjelid K, et al. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge [J]. *Shock*, 2014, 41 (1): 12–24. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31824c3238.
- [25] Smeding L, Plötzt FB, Groeneveld AB, et al. Structural changes of the heart during severe sepsis or septic shock [J]. *Shock*, 2012, 37 (5): 449–456. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31824c3238.
- [26] Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, et al. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management [J]. *J Intensive Care*, 2016, 4: 22. DOI: 10.1186/s40560-016-0148-1.
- [27] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (3): 486–552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255.
- [28] 原庆, 张淑文, 罗国燕. 脓毒症引发的微循环障碍及中西药的改善作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15 (5): 313–315. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2008.05.029.
- [29] Liu YC, Yu MM, Shou ST, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy: mechanisms and treatments. *front immunol* [J]. 2017, 8: 1021. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01021.
- [30] Hogue B, Chagnon F, Lesur O. Resuscitation fluids and endotoxin-induced myocardial dysfunction: is selection a load-independent differential issue? [J]. *Shock*, 2012, 38 (3): 307–313. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31825e7ae9.
- [31] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症 / 脓毒性休克急诊治疗指南 (2018) [J]. *感染·炎症·修复*, 2019, 20 (1): 3–22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2019.01.001.
- [32] Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (1): 3–12. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000723.
- [33] 王小明, 袁周, 陈齐红, 等. 不同晶体液早期复苏对感染性休克患者内环境的影响: 一项前瞻性随机对照研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (9): 824–829. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.09.002.
- [34] 阎锡新, 晁君善. 脓毒症抗感染治疗时机 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41 (9): 678–680. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.09.004.
- [35] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (6): 1589–1596. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
- [36] Paul M, Shani V, Muchtar E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54 (11): 4851–4863. DOI: 10.1128/AAC.00627-10.
- [37] Jozwiak M, Persichini R, Monnet X, et al. Management of myocardial dysfunction in severe sepsis [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32 (2): 206–214. DOI: 10.1055/s-0031-1275533.
- [38] Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (8): e0129305. DOI: 10.1371/journal.pone.0129305.
- [39] Hasslacher J, Bijuklic K, Bertocchi C, et al. Levosimendan inhibits release of reactive oxygen species in polymorphonuclear leukocytes *in vitro* and in patients with acute heart failure and septic shock: a prospective observational study [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (4): R166. DOI: 10.1186/cc10307.
- [40] 李真玉, 陈兵, 李广平. 脓毒症心肌抑制的诊治进展 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 30 (7): 705–707. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.07.021.
- [41] Yamashita S, Suzuki T, Iguchi K, et al. Cardioprotective and functional effects of levosimendan and milrinone in mice with cecal ligation and puncture-induced sepsis [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2018, 391 (9): 1021–1032. DOI: 10.1007/s00210-018-1527-z.
- [42] Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2011, 7 (3): 163–183. DOI: 10.2174/157340311798220494.
- [43] 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.
- [44] 武冬, 郭筱王, 贾佳, 等. 艾司洛尔对脓毒症大鼠心肌损伤的改善及对氧化还原酶及核因子 κ B-P53 的调控分析 [J]. *山西医药杂志*, 2019, 48 (15): 1811–1815. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2019.15.002.
- [45] Zhang SJ, Xu YY, Chen J, et al. Effects of puerarin on lipopolysaccharide-induced myocardial dysfunction in isolated rat hearts [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30 (4): 1195–1202.
- [46] Yuan Y, Zhou H, Wu QQ, et al. Puerarin attenuates the inflammatory response and apoptosis in LPS-stimulated cardiomyocytes [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11 (2): 415–420. DOI: 10.3892/etm.2015.2910.
- [47] 郑超, 田作春, 苏永超, 等. SIRT1 信号通路介导葛根素抵抗脓毒症心肌损伤的机制研究 [J]. *山西医科大学学报*, 2020, 51 (1): 46–52. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2020.01.008.
- [48] Liu YC, Yao FH, Chai YF, et al. Xuebijing injection promotes M2 polarization of macrophages and improves survival rate in septic mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 352642. DOI: 10.1155/2015/352642.
- [49] 张宏伟, 魏立友, 赵刚, 等. 血必净注射液对老年脓毒症患者心肌损伤的保护作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37 (19): 4863–4865. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.19.079.