

## • 标准与指南 •

## 脓毒性心肌病中西医结合诊治专家共识

中国中西医结合学会重症医学专业委员会 中国医师协会中西医结合医师分会心脏介入专业委员会

通信作者:郭力恒, Email: guolh782@163.com; 张敏州, Email: minzhouzhang@aliyun.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.001

脓毒症(sepsis)是创伤、烧伤、休克、感染等临床急危重症患者的常见严重并发症之一,目前仍是威胁人类身体健康的重要疾病,具有发病率高、病死率高、治疗费用高的“三高”特点。每年全球有数百万人诊断为脓毒症,病死率达 16.7%~33.3%<sup>[1-2]</sup>。脓毒性心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy, SIC),或称为脓毒症心功能障碍(sepsis induced myocardial dysfunction, SIMD)/脓毒症心肌损伤,是脓毒症中最严重的并发症及主要死因之一,直接影响脓毒症患者的预后。有研究显示,伴有心功能障碍的脓毒症患者的病死率高达 70%,而无心功能障碍的脓症患者病死率仅为 20%<sup>[3]</sup>。有效的心脏保护可改善脓毒症患者的预后,降低其病死率。因此预防及早期治疗脓毒性心肌病对提高患者生存率意义重大。国际医学专家及团体一直在研究与总结脓毒症,但对于脓毒性心肌病尚缺乏系统总结。中国中西医结合学会重症医学专业委员会组织相关专家进行讨论,制定了本共识。

## 1 共识提出的背景

目前脓毒症相关的中医/中西医结合专家共识或指南主要包括:中国中西医结合学会急救医学专业委员会 2013 年发表的《脓毒症中西医结合诊治专家共识》<sup>[4]</sup>, 2019 年发表的《脓毒性休克中西医结合诊治专家共识》<sup>[5]</sup>,以及 2015 年中华医学会发布的《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》<sup>[6]</sup>中的中医部分。SIC 是一个常见但认识不足的问题,同时又是不容忽视的问题。根据文献检索结果, SIC 相关文献近年来呈现明显增长趋势,主要包括综述、Meta 分析或系统评价、基础实验研究及临床研究等类型文献,国内外皆未见到 SIC 指南或专家共识发布。

近年来, SIC 的研究进展主要包括发病机制、诊断手段、西医治疗措施及中医中药。SIC 发病机制未完全明确,目前认为是多因素致病,涉及炎症因子产生及级联瀑布效应、内皮损伤及微循环障碍、线粒体功能障碍、细胞凋亡及自噬失调等<sup>[7]</sup>。

诊断主要依靠临床表现结合心肌损伤/心功能标志物升高的实验室结果、心脏彩超征象。积极的抗感染、适当的液体复苏和有效的器官功能支持的情况下,治疗措施包括使用收缩血管药物、正性肌力药(例如多巴酚丁胺、米力农、左西孟旦)、频率控制( $\beta$ 受体阻滞药物、伊伐布雷定)、他汀类药物、免疫治疗以及机械循环支持[例如主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump, IABP)、体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenator, ECMO)]等<sup>[8]</sup>。SIC 的中医药治疗以“三证三法”为基础进行辨证论治,即毒热证与清热解毒法、血瘀证与活血化瘀法、急性虚证与扶正固本法<sup>[9]</sup>。活血化瘀法是其中的重要治法,辨证运用解毒活血、温阳活血、益气活血类药物,中药注射剂包括参附注射液、血必净注射液、心脉隆注射液等。

以上是近年的中西医结合理论进展,和《脓毒性心肌病中西医结合诊治专家共识》的撰写背景。SIC 是脓毒症进展过程中病情较重的一个病理阶段,目前的脓毒症指南或专家共识中皆未有对 SIC 系统阐述。有必要单独编写一部 SIC 的专家共识,为临床诊治提供证据支持。对于 SIC 的治疗,西医学主要采取包括早期抗感染治疗、液体复苏、血管活性药物的应用及器官支持等手段。因为脓症患者存在机体各系统功能紊乱及各器官功能障碍,有时单纯的西医治疗不能达到满意效果<sup>[10]</sup>,有必要联合中医学的有效治疗措施,用中西医结合方法治疗 SIC。

本次共识汇集国内中西医重症医学专家,在参考国内外脓毒症诊疗指南与共识及近年发表的相关研究基础上,遵循中医和中西医结合临床指南制定要求<sup>[11]</sup>,依据其学术和临床经验起草了我国现阶段《脓毒性心肌病中西医结合诊治专家共识》,以下简称《共识》,旨在帮助临床医师,尤其是重症医学医师对这类患者做到早期识别、早期诊断、早期治疗,从而降低病死率。

## 2 SIC 的诊断标准

目前 SIC 诊断缺乏特异性的“金标准”,临床上

通过脓毒症患者出现心功能障碍或血流动力学异常,结合心脏超声异常表现、心肌损伤标志物〔心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTnT/cTnI)〕和(或)心功能标志物〔脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)〕升高以诊断 SIC<sup>[12]</sup>。

**2.1 脓毒症的诊断是前提**,目前以 Sepsis 3.0 作为脓毒症及脓毒性休克的诊断依据<sup>[13]</sup>,需排除急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)等其他原因引起的心功能不全<sup>[14]</sup>。

**2.2 临床表现**:急性起病,全心功能受累为主要表现,双心室(收缩/舒张性)功能障碍,对液体复苏及儿茶酚胺类药物敏感性下降。具有可逆性,一般 7~10 d 恢复正常,不遗留明确心脏后遗症<sup>[15-16]</sup>。

**2.3 心电图**:心电图缺乏 SIC 的特异性诊断,最常见的心律失常包括窦性心动过速和心房颤动<sup>[17-18]</sup>。

**2.4 超声心动图**:超声心动图是目前 SIC 的主要诊断依据,血液动力学不稳定患者应检查超声心动图。需区分收缩性及舒张性功能不全,其中舒张性功能不全容易被忽视,应加强评估。心脏彩色超声检查主要表现为心脏呈现扩张状态,射血分数(ejection fraction, EF)值降低,一般可于 7~10 d 完全恢复,同时不会有类似心肌梗死(心梗)后的疤痕组织存在。越来越多研究支持使用斑点跟踪超声心动图来研究 SIC<sup>[19-22]</sup>。要注意与心包积液、ACS、左心室流出道(left ventricular outflow tract, LVOT)梗阻等进行鉴别。

**2.5 血流动力学监测**:肺动脉导管(pulmonary artery catheter, PAC)以及脉搏指示连续性心排量监测(pulse indicated continuous cardiac output, PiCCO)可以作为心脏超声的补充,了解患者循环前、后负荷以及心脏功能变化,同时作为血管活性药物及正性肌力药物的指导<sup>[23-25]</sup>。

**2.6 心肌标志物 cTnI 及 BNP(或 NT-proBNP)**:脓毒症患者中,生物标志物升高十分常见,其中 cTnI、NT-proBNP 在临床常用,而且敏感性高,升高的心脏生物标志物是脓毒症患者疾病严重程度和预后的明确指标<sup>[12, 26-29]</sup>。

**2.6.1 cTnI**:脓毒症时 cTnI 升高可能反映心肌细胞通透性改变或坏死,而不是动脉粥样硬化性疾病。其浓度一般随疾病严重程度的增加而升高,短期内死亡患者的 cTnI 浓度往往高于幸存者<sup>[30]</sup>。

**2.6.2 BNP 或脑钠肽前体(pro-brain natriuretic peptide,**

Pro-BNP):BNP 主要由心肌细胞合成和分泌,心室负荷和室壁张力的改变是刺激 BNP 分泌的主要条件,如血浆浓度升高则反映心脏功能受影响,提示预后不良。BNP 还可以促进排钠、排尿,具较强的舒张血管作用,在压力作用下释放,反映心肌负荷情况并间接反映心脏功能<sup>[31]</sup>。

### 3 SIC 的中医病因病机

古代文献中没有直接与 SIC 相关病名的记载,但依其临床表现,当属中医学“心悸”“胸痹”“喘证”等范畴,脓毒性休克和多器官功能障碍则属于“厥证”“脱证”,在《伤寒论》《温病条辨》和《温热论》等以研究感染性疾病为主的专著皆有论述。经过几千年的临床实践,中医药在防治脓毒症、器官损伤方面积累了丰富的经验。中医药防治脓毒症有其优势,当代医家在前人论述的基础上,对 SIC 的病因病机论治更加丰富。目前对脓毒症的病机认识主要有毒热内蕴、瘀血阻络、正气不足和腑气不通等观点<sup>[32]</sup>。

脓毒症常见于年老体虚、大型手术之后,正气虚,卫失固外,邪气胜,外感六淫、戾气等,毒邪侵入肺卫,正气耗伤,邪入营血,累及心包。“心阳为阳中之太阳”,邪气侵入后,心阳受损,阳虚则无力运血;肾为阴阳之本,肾之阳气不足,则上不能温煦心阳,造成心之阳进一步亏损,下不能使水液气化生成尿液,排出体外,造成水肿。脓毒症心功能障碍发病时机体正气已虚、邪气炽胜,因此,脓毒症心功能障碍病因以机体正气虚为本,属本虚标实。

### 4 SIC 的西医防治策略

**4.1 预防**:当患者被诊断为脓毒症后,应采取积极的治疗措施,防止其向 SIC 演变,包括感染控制、纠正感染引起的机体反应失调,这些措施在诊断 SIC 后仍然应该继续实施。

**4.1.1 感染控制**:确诊脓毒症 1 h 内,应在控制感染源的同时立即行经验性广谱抗菌药物治疗,最大限度地抑制可能的病原菌,在不延迟抗菌药物治疗的前提下,同时行需氧菌与厌氧菌血培养,以进一步指导抗菌药物治疗<sup>[33]</sup>。

**4.1.2 液体管理**:液体复苏是预防与治疗 SIC 的必要措施。当心室前负荷较低时,舒张期的压力-容积曲线较平缓,液体复苏初始量对心功能改善的影响最大<sup>[34]</sup>。《脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南》推荐,应在液体复苏早期立即开始补液,起始 3 h 内输注至少 30 mL/kg 的晶体液<sup>[33]</sup>。过度补液与死亡风险增加有关,可通过被动抬腿试验、快速补液试

验以及中心静脉压(central venous pressure, CVP)、尿量、血氧饱和度(oxygen saturation,  $SO_2$ )、乳酸水平等的综合动态指导补液。

**4.1.3 血乳酸监测:** 研究指出,初始转入重症监护病房(intensive care unit, ICU)时乳酸 $>4.0$  mmol/L 是 SIC 发生的独立危险因素<sup>[35]</sup>。因此,监测血乳酸水平及提高乳酸清除率可能有效降低 SIC 的发生率。

## 4.2 药物治疗

**4.2.1 血管活性药物:** 建议使用去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)作为脓毒性休克的一线药物,并加入肾上腺素或加压素作为第二种药物<sup>[32]</sup>。NE 是  $\alpha$  受体激动剂,可收缩小动脉和小静脉,用于脓毒症血管张力下降或麻痹,研究已表明在脓症患者中的效果优于多巴胺<sup>[36]</sup>。推荐剂量为  $0.1 \sim 0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , 注意渗出可导致局部组织坏死,宜深静脉使用。

**4.2.2 正性肌力药:** SIC 患者使用正性肌力药物有助于增加心排血量(cardiac output, CO),但对预后未见明显改善作用。在脓毒症状态下,CO 需要达到生理水平,有研究表明,以心脏指数(cardiac index, CI)高于正常值为目标并不能提高生存率<sup>[37]</sup>。

**4.2.2.1 多巴酚丁胺**是最常用的正性肌力药物,单独使用能增加 CI,但同时增加氧耗,多巴胺和多巴酚丁胺联用具有发生心律失常的高风险<sup>[38]</sup>。应在具有血流动力学监测前提下,有明确 CO 下降的依据,同时前负荷已经达到最佳状态时考虑使用,对于低 CO 合并心率减慢患者具有较强适应证。

**4.2.2.2 米力农(Milrinone)**用于 SIC 的研究较少。在一项儿科试验中,米力农可改善“非高动力”脓毒性休克患者的心血管功能,且无不良结局<sup>[39]</sup>。米力农与美托洛尔联用可提高 CI、降低心率、提高每搏量指数,有可能减轻强心剂所致心律失常的不良反<sup>[40]</sup>。目前不推荐米力农常规用于 SIC 治疗,仅在明确存在低 CO 且多巴酚丁胺应用无效时考虑使用。

**4.2.2.3 左西孟旦(Levosimenda)**是一种钙敏化剂,具有增强心肌收缩的药理作用,不依赖儿茶酚胺途径发挥作用,能减少脓毒症时的氧需求、心律失常和儿茶酚胺抗性的影响。有研究表明,与多巴酚丁胺相比,左西孟旦能有效改善血流动力学,并可增加胃黏膜流量、肌酐清除率、尿量和乳酸清除率<sup>[41-42]</sup>。但目前临床研究表明,左西孟旦对 SIC 患者预后影响结果不一,并不推荐常规使用。

**4.2.3 重组人脑利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rh-BNP):** rh-BNP 有减轻炎症反

应、利尿、减轻组织水肿、降低肺毛细血管楔压等作用。研究指出, rh-BNP 通过神经内分泌调节,能降低脓症患者 NT-proBNP 及 cTnI,一定程度上提高左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),且安全性较好。但能否改善 SIC 尚需进一步大型临床研究证实<sup>[43-44]</sup>。

## 4.2.4 负性频率药物

**4.2.4.1 艾司洛尔**作为选择性的使用  $\beta$  受体阻滞剂,具有调节炎症反应及免疫应答、抑制心肌氧化应激反应、减弱脓毒性超肾上腺素能驱动、改善  $\beta$ -肾上腺素能受体敏感性、保护线粒体、抑制心肌细胞凋亡等药理作用,可有助于减少心肌氧需求、增加舒张充盈<sup>[45]</sup>。研究证明艾司洛尔治疗 SIC 总体是有效的,在足够的液体复苏前提下,通过降低交感神经张力、稳定心率、改善血流动力学等起到保护心肌、改善心功能、改善预后的作用<sup>[46]</sup>。但其用药时机、剂量仍需大量的研究进一步明确,同时应在严密的血流动力学监测前提下应用。

**4.2.4.2 伊伐布雷定**可改善窦性心动过速,不存在与  $\beta$  受体阻滞剂相关的负性肌力作用。有试验表明使用伊伐布雷定能改善心率、舒张末期容积指数和静脉血氧饱和度(oxygen saturation in venous blood,  $SvO_2$ ),同时降低乳酸水平,减少 NE 剂量<sup>[47]</sup>。但该研究同时包括心源性和脓毒性休克患者,有混杂因素存在,目前尚不推荐为 SIC 的常规治疗。

**4.2.4.3 其他具有潜在疗效的治疗**包括他汀类药物、右美托咪定、氢化可的松、 $\alpha_2$  受体阻滞剂、促红细胞生成素、维生素 C 和二氧化硫等。

**4.3 辅助循环(IABP、ECMO)**等非药物治疗:体外支持治疗广泛应用于充血性心力衰竭引起的心源性休克,其在 SIC 中的应用就是基于这一经验。目前关于 IABP、ECMO 的临床试验较少。在决定合适的支持装置之前,需要考虑患者的血流动力学,如左室、右室或双室衰竭程度以及收缩压和舒张压功能障碍。不足之处是这些均为支持性治疗,本身并不对 SIC 有治疗作用,且相关的代价和风险较高,应在有条件的医疗中心谨慎使用。

## 5 SIC 的中医药治疗

**5.1 “四证四法”辨证的具体应用<sup>[48]</sup>:** 王今达教授等遵循六经辨证、卫气营血辨证理论提出了“三证三法”辨证治疗脓毒症,将脓毒症分为热证、瘀证、虚证,与之相对应的治疗方法是清热解毒法、活血化瘀法、益气固脱法。并通过大量基础及临床研究

证实,在此基础上发展的“四证四法”(补充了腑实证和通腑法),对脓毒症的心肌抑制具有较好的治疗作用,在一定程度上降低了脓毒症的病死率。

**5.1.1 清热解毒法:**脓毒症的促炎和抗炎细胞因子水平与其病情严重程度及预后密切相关,中医认为,热伤血脉、热壅血瘀。以血必净注射剂为代表的清热解毒中药复方具有清热凉血、行气活血、凉血解毒的功效,有一定拮抗心肌抑制的作用,同时一定程度上起到双向免疫调理作用。黄连解毒汤(栀子 9 g、黄连 9 g、黄芩 6 g、黄柏 6 g)主治三焦火毒热盛之证,临床研究证明在西药基础上,加用黄连解毒汤能有效治疗 SIC,明显减轻心肌损伤,其机制可能与降低炎症反应相关<sup>[49]</sup>。

**5.1.2 活血化瘀法:**脓毒症时存在微循环障碍已经得到公认,微循环障碍使内皮细胞肿胀及血管内纤维素沉积,促使中性粒细胞迁移到心肌间质,导致了心脏水肿。微循环的改变使心肌细胞线粒体功能障碍,同时使心肌内发生了复杂的代谢改变,最终导致心肌抑制的发生发展<sup>[50]</sup>。炎症反应促进凝血机制激活,凝血又加重了炎症反应,凝血异常诱发心肌抑制。因此,凝血功能障碍贯穿脓毒症的始终,在脓毒症心肌抑制的治疗中既要控制促炎反应又要控制凝血反应。热之所过,血为之凝。脓症患者出现凝血功能障碍是由于瘀毒内阻、邪毒内蕴、败血损络。气血运行受阻,脉络瘀阻导致心脉痹阻。活血类中药能有效改善微循环。如芪参活血颗粒(由黄芪、丹参、赤芍、川芎、红花、当归等组成)以活血化瘀、益气为主,研究证实其能通过改善心肌线粒体的代谢障碍,阻断氧化应激的恶性循环,减轻炎症反应,达到减轻心肌损伤的作用<sup>[51-52]</sup>;临床研究显示其可改善脓症患者心肌损伤,对机械通气、血管活性药物应用时间及预后无影响<sup>[53]</sup>;推荐在西药治疗基础上,口服或鼻饲芪参活血颗粒 10 g,每日 3 次。研究显示通冠胶囊(由黄芪、丹参、水蛭等组成)能降低血浆炎症介质水平,还可降低脓症患者心肌损伤标志物 cTnI 及 BUN 水平,同时改善心肌舒张功能<sup>[54]</sup>;推荐在西药治疗的基础上,口服或鼻饲通冠胶囊,每次 3 粒,每天 3 次。

**5.1.3 通里攻下法:**脓毒症的病变中,肺脏和肠道既是易受毒邪侵袭之地,又为毒邪蕴生之所,肠道菌群失调、内毒素移位可触发机体过度炎症反应与器官功能障碍。因此,对热结腑患者采用通腑泻热、保阴存津方药,可以有效降低炎症介质水平,减轻心

肌损伤。研究证明锦红汤(生大黄 9 g,红藤 15 g,蒲公英 30 g)能有效保护脓毒症早期出现的心肌损伤,改善患者的心脏功能<sup>[55]</sup>;推荐在西药治疗的基础上,口服或鼻饲锦红汤,每日 1 剂,水煎取汁 200 mL,分 2 次口服或鼻饲。

**5.1.4 扶正固脱法:**脓毒症后期大量耗损气阴,致使津液枯竭,无以滋养各个脏腑,导致脉伏不起、气阴耗竭、阳气暴脱、脏腑虚衰、阴阳俱虚,治疗以复脉养阴、益气固脱、回阳救逆、阴阳双补为原则。急性虚证理论在脓毒症治疗中具有十分重要的地位。急性虚证是指邪气过盛,超越人体的抗病能力,造成人体气血、津液、阴阳迅速耗损、耗散甚至耗竭,正气虚于一时,是临床急危重症中最常见、最严重的一种正邪交争的病理形式,在急危重症的抢救中具有重要地位。由于大多数 SIC 患者出现心气或心阳亏虚,进而出现收缩和(或)舒张功能减退,甚至休克等血流动力学障碍表现,运用急性虚证理论全程补虚,顾护正气,补益心气(阳),有助于改善心脏功能,稳定血流动力学指标,进而改善 SIC 患者预后。研究表明应用独参汤辅助治疗脓毒症可提高 CO,改善血流动力学和器官低灌注状态,减轻炎症反应,提高血小板数量,防止病情向弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)发展<sup>[56-57]</sup>;推荐在西药治疗的基础上,口服或鼻饲独参汤(生晒参 30 g,加水浓煎至 100 mL),12 h 给药 1 次。

**5.2 中药注射剂的应用:**近几十年来中医界加强了对中药剂型的研究与探索,治疗本证的药物剂已经从传统的口服汤剂、散剂发展为注射剂,这极大地提高了中医治疗脓毒性休克的疗效,且方便、安全、可靠<sup>[58]</sup>。

**5.2.1 应用中药注射剂的指导意见:**①一旦诊断为 SIC,中药注射剂可辨证应用。②在血流动力学稳定后,需要撤药时,建议血管活性药物应先于中药注射剂撤药。

**5.2.2 目前用治 SIC 研究较多的包括以下中成药<sup>[59-64]</sup>:**血必净注射液:适用于热毒血瘀证,推荐剂量:100 mL,稀释后静脉滴注,每日 2 次。参附注射液:适用于心阳虚衰、阳气暴脱,常规抢救时用参附注射液 20 mL 静脉推注,15 min 1 次,可连续应用 2~3 次,之后改为 100 mL 稀释后静脉滴注,每日 2~3 次。生脉注射液:适用于气阴两亏,脉虚欲脱,推荐剂量:50 mL,稀释后静脉滴注,每日 2 次。参麦注射液:适用于气阴两虚证,推荐剂量:50 mL,稀释后静

脉滴注,每日 2 次。黄芪注射液:适用于心气亏虚,血脉瘀阻,推荐剂量:60 mL,稀释后静脉滴注,每日 1 次。心脉隆注射液:适用于阳虚血瘀证,推荐剂量:按公斤体重 5 mg/kg,稀释后静脉滴注,每日 2 次。

## 6 展望

SIC 能明确影响脓毒症患者的预后,其重要性越来越受到重视,早期识别、诊断及干预尤为关键。现有证据表明,心脏超声是最重要的诊断依据及评估手段,应尽快制定统一规范的标准化诊断流程。新型生物标志物可有助于早期快速识别潜在的 SIC 患者。严密的血流动力学监测将为 SIC 治疗提供方向性指引,药物治疗以血管活性药物及正性肌力药为主体、必要时使用机械循环,有望成为 SIC 治疗体系的主要组成部分。辩证使用中药注射剂应该成为下一阶段中医药治疗 SIC 的研究重点。

执笔人:何健卓(广州中医药大学第二附属医院,上海中医药大学博士后工作站)

专家组组长:郭力恒(广州中医药大学第二附属医院),张敏州(广州中医药大学第二附属医院)

专家组成员(按姓氏笔画排序):马明远、马春林、马莉、方邦江、孔立、伍民生、刘明、刘保社、刘婉嫣、刘景院、江荣林、寿松涛、李兰、李志军、李玮、李银平、杨广、杨志旭、杨波、何健卓、张敏州、陈自力、陈岩、陈怿、陈健、林新锋、周江、房莉、胡马洪、段美丽、柴艳芬、钱义明、高培阳、郭力恒、郭应军、郭留学、梁群、曾红科、温妙云、戴飞跃

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (3): 259–272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [2] Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (8): 1552–1562. DOI: 10.1007/s00134-020-06151-x.
- [3] Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: a heart story since the 1960s [J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32 (6): 799–807. DOI: 10.1007/s00134-006-0142-5.
- [4] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会,《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒症中西医结合诊治专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (4): 194–197. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.002.
- [5] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会,《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒性休克中西医结合诊治专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (11): 1317–1323. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.002.
- [6] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (6): 401–426. DOI: 10.3760/j.issn.2095-4352.2015.06.001.
- [7] 李玉玲,康健,冯卓. 脓毒症心功能障碍的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学(电子版)*, 2017, 10 (3): 200–206. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2017.03.013.
- [8] 董成贞,苏美仙. 脓毒症心肌抑制的治疗进展 [J]. *医学综述*, 2020, 26 (20): 4017–4021, 4026. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.

- [9] 冯玉玺,李爱丽. “三证三法”治疗脓毒症心肌抑制的研究进展 [J]. *医学综述*, 2013, 19 (15): 2775–2777. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2013.15.029.
- [10] 叶宏伟,许春阳,冯玉峰,等. 每搏量变异度与中心静脉压监测在老年脓毒性休克患者液体复苏治疗中指导作用的比较 [J]. *临床急诊杂志*, 2014, 15 (4): 210–213. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2014.04.010.
- [11] 陈可冀,蒋跃绒. 中医和中西医结合临床指南制定的现状与问题 [J]. *中西医结合学报*, 2009, 7 (4): 301–305. DOI: 10.3736/jcim20090401.
- [12] Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, et al. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications [J]. *Chest*, 2019, 155 (2): 427–437. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1037.
- [13] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [14] Ehrman RR, Sullivan AN, Favot MJ, et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 112. DOI: 10.1186/s13054-018-2043-8.
- [15] Aneman A, Vieillard-Baron A. Cardiac dysfunction in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (12): 2073–2076. DOI: 10.1007/s00134-016-4503-4.
- [16] Sato R, Kuriyama A, Takada T, et al. Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy: a retrospective cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (39): e5031. DOI: 10.1097/MD.0000000000005031.
- [17] Bosch NA, Cohen DM, Walkey AJ. Risk factors for new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47 (2): 280–287. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003560.
- [18] Martinez JD, Babu RV, Sharma G. *Escherichia coli* septic shock masquerading as ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Postgrad Med*, 2009, 121 (2): 102–105. DOI: 10.3810/pgm.2009.03.1981.
- [19] Vieillard-Baron A, Millington SJ, Sanfilippo F, et al. A decade of progress in critical care echocardiography: a narrative review [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45 (6): 770–788. DOI: 10.1007/s00134-019-05604-2.
- [20] Expert Round Table on Echocardiography in ICU. International consensus statement on training standards for advanced critical care echocardiography [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40 (5): 654–666. DOI: 10.1007/s00134-014-3228-5.
- [21] Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A. Evaluation of left ventricular systolic function revisited in septic shock [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (4): 164. DOI: 10.1186/cc12755.
- [22] Robotham JL, Takata M, Berman M, et al. Ejection fraction revisited [J]. *Anesthesiology*, 1991, 74 (1): 172–183. DOI: 10.1097/0000542-199101000-00026.
- [23] Harvey S, Young D, Brampton W, et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006 (3): CD003408. DOI: 10.1002/14651858.CD003408.pub2.
- [24] 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. DOI: 10.1007/s00392-011-0292-5.
- [25] Wilhelm J, Hettwer S, Schuermann M, et al. Severity of cardiac impairment in the early stage of community-acquired sepsis determines worse prognosis [J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102 (10): 735–744. DOI: 10.1007/s00392-013-0584-z.
- [26] Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Guerrero-De-Mier M, et al. Echocardiographic hemodynamic monitoring in the critically ill patient [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2011, 7 (3): 146–156. DOI: 10.2174/157340311798220485.

- [27] Albumin Italian Outcome Sepsis Study Investigators. Sequential N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity cardiac troponin measurements during albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (4): 707-716. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001473.
- [28] Bessière F, Khenifer S, Dubourg J, et al. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39 (7): 1181-1189. DOI: 10.1007/s00134-013-2902-3.
- [29] Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32 (3): 660-665. DOI: 10.1097/01.ccm.0000114827.93410.d8.
- [30] Lim W, Whitlock R, Kherra V, et al. Etiology of troponin elevation in critically ill patients [J]. *J Crit Care*, 2010, 25 (2): 322-328. DOI: 10.1016/j.jcrc.2009.07.002.
- [31] Brueckmann M, Huhle G, Lang S, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis [J]. *Circulation*, 2005, 112 (4): 527-534. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.427050.
- [32] 李志军, 李银平. 从“卫气营血”辨证到“三证三法”看脓毒症的诊治思辨 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (2): 135-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.002.
- [33] 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.
- [34] Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24 (4): 292-299. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000507.
- [35] 李玉婷, 李洪祥, 张东. 脓毒性心肌病的发病率及危险因素分析 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28 (7): 836-840. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.07.006.
- [36] De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (3): 725-730. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823778ee.
- [37] Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (8): 568-573. DOI: 10.1056/NEJMoa010043.
- [38] Enrico C, Kanoore Edul VS, Vazquez AR, et al. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock [J]. *J Crit Care*, 2012, 27 (6): 630-638. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.08.002.
- [39] Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al. Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock: a prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study [J]. *Chest*, 1996, 109 (5): 1302-1312. DOI: 10.1378/chest.109.5.1302.
- [40] Schmittinger CA, Dünser MW, Haller M, et al. Combined milrinone and enteral metoprolol therapy in patients with septic myocardial depression [J]. *Crit Care*, 2008, 12 (4): R99. DOI: 10.1186/cc6976.
- [41] Zangrillo A, Putzu A, Monaco F, et al. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized trials [J]. *J Crit Care*, 2015, 30 (5): 908-913. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.05.017.
- [42] Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (17): 1638-1648. DOI: 10.1056/NEJMoa1609409.
- [43] 蒲虹, 黄晓波. 重组人脑利钠肽对脓毒症诱导性功能障碍的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32 (3): 213-216.
- [44] 化学胜, 曹磊, 王岳鹏. rh-BNP 联合左西孟旦对老年脓毒症患者心肌功能障碍的临床疗效及安全性评价 [J]. *同济大学学报(医学版)*, 2022, 43 (1): 100-106. DOI: 10.12289/j.issn.1008-0392.21332.
- [45] Chacko CJ, Gopal S. Systematic review of use of  $\beta$ -blockers in sepsis [J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2015, 31 (4): 460-465. DOI: 10.4103/0970-9185.169063.
- [46] Schmittinger CA, Dünser MW, Torgersen C, et al. Histologic pathologies of the myocardium in septic shock: a prospective observational study [J]. *Shock*, 2013, 39 (4): 329-335. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318289376b.
- [47] De Santis V, Frati G, Greco E, et al. Ivabradine: a preliminary observation for a new therapeutic role in patients with multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Clin Res Cardiol*, 2014, 103 (10): 831-834. DOI: 10.1007/s00392-014-0722-2.
- [48] 曹书华, 王今达, 李银平. 从“菌毒共治”到“四证四法”——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善 [J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17 (11): 641-643. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2005.11.001.
- [49] 高洁, 孔祥英. 黄连解毒汤治疗脓毒症心肌损伤临床观察 [J]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2018, 18 (16): 212. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.16.103.
- [50] Nogueira AC, Kawabata V, Biselli P, et al. Changes in plasma free fatty acid levels in septic patients are associated with cardiac damage and reduction in heart rate variability [J]. *Shock*, 2008, 29 (3): 342-348. DOI: 10.1097/shk.0b013e31815abb6c.
- [51] 苏艳丽, 王红, 张淑文, 等. 中药芪参活血颗粒治疗重度脓毒症的疗效观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28 (3): 209-211. DOI: 10.3321/j.issn.1003-5370.2008.03.006.
- [52] 庄海舟, 张淑文, 李昂, 等. 中药 912 液对脓毒症大鼠心肌损伤保护的实验研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15 (1): 16-19. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2008.01.005.
- [53] 张萌, 段美丽, 李昂. 芪参活血颗粒治疗脓毒症心肌损伤的随机对照临床研究 [J]. *北京中医药*, 2017, 36 (9): 785-788. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2017.09.004.
- [54] 陈全福, 张敏州, 杨澄, 等. 通冠胶囊对脓毒症大鼠心肌保护作用实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32 (9): 1253-1257.
- [55] 孙丽华, 叶苗青, 宋景春, 等. 锦红汤保护脓毒症早期心肌损伤的临床研究 [J]. *中国中医急症*, 2017, 26 (11): 1884-1886, 1918. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.002.
- [56] 金友平, 江丽平, 陶勇军, 等. 独参汤佐治感染性休克 28 例观察 [J]. *浙江中医杂志*, 2018, 53 (1): 23. DOI: 10.3969/j.issn.0411-8421.2018.01.012.
- [57] 吕德可, 林闽, 钟婷. 独参汤对脓毒性休克患者血压及液体复苏的影响 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2019, 29 (4): 307-308. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2019.04.016.
- [58] 晁恩祥, 姜良铎, 王承德, 等. 中医急诊学科发展研究报告 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2010, 8 (17): 164-166. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2010.17.121.
- [59] 何健卓, 谭展鹏, 张敏州, 等. 血必净注射液对严重脓毒症患者血流动力学及内皮功能影响的前瞻性研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (2): 127-132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.010.
- [60] 沈琪琦, 张之龄. 参附注射液对脓毒症心肌损伤患者血浆 BNP 和炎症因子的影响 [J]. *中国中医急症*, 2017, 26 (1): 184-185, 188. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.01.060.
- [61] 明自强, 俞林明, 吕银祥, 等. 生脉注射液和复方丹参注射液治疗急性脓毒性心肌病疗效观察 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13 (6): 364-366. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2006.06.013.
- [62] 何聪, 玲玲, 杜全胜, 等. 参麦注射液在脓毒症心肌损伤患者中的作用 [J]. *河北医科大学学报*, 2019, 40 (7): 785-788. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2019.07.010.
- [63] 黄美红, 黄可可, 林茂恩, 等. 黄芪注射液治疗脓毒症心肌损伤疗效及护理观察 [J]. *新中医*, 2015, 47 (4): 301-302. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.04.142.
- [64] He JZ, Zhao XJ, Lin XF, et al. The effect of Xinmailong infusion on sepsis-induced myocardial dysfunction: a pragmatic randomized controlled trial [J]. *Shock*, 2021, 55 (1): 33-40. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001592.