

## 脓毒症发病机制及 $\beta$ 受体阻滞剂用于 早期脓毒症治疗的研究进展

吕扬 王东浩

天津医科大学肿瘤医院重症监护科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室,  
天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060  
通信作者: 王东浩, Email: donghaow@tom.com

**【摘要】** 脓毒症由感染导致, 并引发全身炎症反应, 重症患者可合并多器官功能障碍。虽然全世界医学界同仁多次发起拯救脓毒症的倡议, 并反复制定和更新脓毒症集束化治疗方案, 但脓毒症病死率仍居高不下。脓毒症引起全身炎症反应失控。大多数与脓毒症相关的免疫细胞表面表达  $\beta$  肾上腺素能受体, 故而在脓毒症早期  $\beta$  受体起到了至关重要的作用。 $\beta$  受体阻滞剂作为心血管系统疾病的传统用药, 近年来应用于交感兴奋性疾病并显示出可以降低病死率、改善预后的效果。故而将  $\beta$  受体阻滞剂用于早期脓毒症患者, 可下调其炎症反应程度, 从而达到保护器官的作用。

**【关键词】**  $\beta$  受体阻滞剂; 脓毒症; 炎症; 免疫

**基金项目:** 天津医科大学科学基金(青年基金)资助(2014KYQ10)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.027

### Research progress of sepsis pathogenesis and application of $\beta$ -blockers in treatment of early sepsis

Lyu Yang, Wang Donghao

Department of Intensive Care Unit, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

Corresponding author: Wang Donghao, Email: donghaow@tom.com

**【Abstract】** Sepsis is caused by infection, leading to systemic inflammatory response, and severe patients can be complicated with multiple organ dysfunctions. Although colleagues in medical community all over the world have launched multiple times of initiatives to rescue patients with sepsis, and repeatedly formulated and updated cluster treatment guidelines of sepsis, the mortality of sepsis remains high without decreasing trend. Sepsis gives rise to out of control of systemic inflammatory response. Most of immune cells associated with sepsis expressing  $\beta$ -adrenergic receptors on cell surfaces, so  $\beta$  receptors play a crucial role in early stage of sepsis.  $\beta$ -blockers as traditional drug for treatment of cardiovascular systematic diseases, have been used in sympathetic nerve excitability disease in recent years, and have shown effect of reducing mortality and improving prognosis. Therefore  $\beta$ -blockers used in patients with early sepsis may down-regulate the degree of inflammatory response, so as reaching to protect functions of various organs.

**【Key words】**  $\beta$ -blocker; Sepsis; Inflammation; Immunity

**Fund program:** Science Foundation (Youth Fund) of Tianjin Medical University (2014KYQ10)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.027

脓毒症是目前临床患者乃至重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者病死率较高的主要原因之一<sup>[1]</sup>。2002 年美国重症医学会联合欧洲重症医学会共同倡导了“拯救脓毒症行动”(Surviving Sepsis Campaign, SSC), 并于 2004 年发表相关指南。2021 年最新修订的《拯救脓毒症运动: 治疗脓毒症和脓毒性休克国际指南》<sup>[2]</sup>发表。指南中规定脓毒性休克是容量复苏后仍存在的持续性脓毒症引起的低血压<sup>[3]</sup>, 进而引起包括肾脏在内的多器官功能障碍<sup>[4]</sup>。脓毒症引起低血压时收缩压(systolic blood pressure, SBP) < 90 mmHg (1 mmHg  $\approx$  0.133 kPa), 或平均动脉压(mean arterial pressure, MAP) < 70 mmHg, 或 SBP 下降 40 mmHg 以上, 或低于正常血压的 2 个标准差, 且无其他原因的低血压。

#### 1 用于脓毒症的常规治疗手段

目前治疗脓毒症手段很多, 总结并称之为集束化治疗方

案: 即动态、连续的血流动力学指标监测及容量复苏, 早期留取多部位标本, 包括血液标本送检培养, 明确致病微生物, 早期应用抗菌药物治疗, 不间断血流动力学指标评估、开放中心静脉通路, 监测中心静脉血氧饱和度(central venous oxygen saturation, ScvO<sub>2</sub>)及中心静脉-动脉二氧化碳分压差(central venous to arterial carbon dioxide difference, Pcv-aCO<sub>2</sub>)、乳酸、MAP、每小时尿量、心排血量(cardiac output, CO)等。有研究表明, 脓毒性休克患者发病 6 h 内需要达到如下血流动力学指标: 中心静脉压(central venous pressure, CVP) 8 ~ 12 mmHg, MAP > 65 mmHg, 尿量 > 0.5 mL  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  h<sup>-1</sup>, ScvO<sub>2</sub> > 70%, 患者的生存率可明显增高<sup>[5]</sup>。上述指标已写入脓毒症治疗指南并被广泛应用, 称之为早期目标导向治疗(early goal-directed therapy, EGDT)指标, 满足上述指标后, 称之为容量复苏达标。其余治疗方案则包括早期正确的应

用抗菌药物、保护性肺通气、血管活性药物升压、早期激素抗休克治疗、血液净化、控制血糖及其他辅助性治疗措施。但近年来越来越多的大宗临床试验表明,上述血流动力学指标如  $ScvO_2$  ( $>70\%$ ) 或 6 h 乳酸清除率 ( $>10\%$ ) 并不能作为容量复苏的终点,因为在数项指标达标后重症脓毒症患者生存率无明显改善,并且根据  $ScvO_2$  水平进行液体复苏治疗后的心脏相关并发症明显增加<sup>[6]</sup>。

## 2 脓毒症炎症反应的机制概述

传统认为,脓毒症由感染引发,并导致机体出现严重的炎症反应,同时并行的抗炎反应体系激活,抗炎、促炎体系的失衡最终导致脓毒性休克乃至死亡,此发病过程中蕴含大量的炎症因子及抗炎因子的共同作用。基于以上理论,学者在动物层面进行抗内毒素治疗、炎症反应因子抗体靶点治疗,虽然取得了一定的研究成果,但临床疗效仍未见改善。原因是脓毒症发生、进展的病生理过程极为复杂,并不是单一或数个炎症因子抗体就能彻底纠正和抑制的,这也说明我们对于机体内复杂的免疫反应体系细化认识不到位<sup>[7]</sup>。同时,我们发现,脓毒症的发病机制极为庞杂,涉及免疫系统激活或抑制等多通路、多靶点、多因子参与的网络化机制改变。而在脓毒症发生发展过程中,每一个免疫反应状态又是多变的,免疫抑制可能与免疫亢进同时存在并贯穿于整个脓毒症发病过程。在脓毒症的发病初期,机体可通过免疫炎症细胞产生炎症因子并以免疫亢进、炎症反应为主;与此同时抗炎反应体系同样激活,使得二者相互作用,且随时间延长,抗炎反应乃至免疫系统过度抑制将占主要地位<sup>[8]</sup>,此时,患者淋巴细胞百分比下降、淋巴细胞凋亡增加,且以 I 型辅助性 T 细胞 (T-helper 2 cell, Th2) 反应为主等,此时患者的免疫功能明显受抑制,重症感染风险大大增加。所以,脓毒症所致的细胞免疫调控失衡可包含以下几点:① T 淋巴细胞克隆无反应性;②  $CD4^+$  T 淋巴细胞功能性分化;③  $CD4^+$  T 细胞、B 细胞和树突状细胞增殖减少,含量下降;④ 单核-巨噬细胞功能的改变等<sup>[9-12]</sup>。正因为脓毒症的病理生理机制极为复杂,且并发脓毒症过程中,其免疫反应状态瞬息万变,故明确每一位脓毒症患者当时所处的免疫状态至关重要,这决定了患者接受何种针对性的治疗。这可能为脓毒症的早期诊断和合理防治提供新思路。

## 3 脓毒症并发心肌损害的病理生理机制

在脓毒症发病过程中,机体产生大量炎症因子可导致重要器官功能障碍,同样也使心肌细胞受损。脓毒症发病过程中,相关炎症因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (interleukins, IL-1 $\beta$  和 IL-6) 明显增加,其主要的损伤机制为:① 细胞因子刺激细胞膜表面的神经鞘磷脂酶,并抑制钙离子 ( $Ca^{2+}$ ) 转运、同时可诱导一氧化氮 (nitric oxide, NO) 生成,进而使得心肌收缩力下降。有研究显示, TNF- $\alpha$ 、IL-6 等细胞因子可降低心肌细胞动作电位时程,下调钙瞬变峰值,从而导致肌浆网释放的  $Ca^{2+}$  受到抑制<sup>[13]</sup>;另有研究表明, IL-1 $\beta$  可以抑制大鼠心肌细胞表面 L 型钙通道的  $Ca^{2+}$  内流,从而下调肌浆网对

$Ca^{2+}$  的释放,并抑制心肌细胞收缩力<sup>[14]</sup>。② 延迟效应,即细胞因子导致  $\beta$  肾上腺素能受体的反应性受到抑制,进而抑制心肌细胞。③ 激活心肌肌水水解酶、蛋白水解酶,同时降解心肌细胞收缩蛋白,如肌钙蛋白等,进而导致心肌细胞收缩力减弱。de Montmollin 等<sup>[15]</sup> 研究发现,儿茶酚胺血症会导致一系列不良影响,如心肌损伤、胰岛素抵抗、促凝、免疫抑制并促进细菌生长。 $\beta$  受体阻滞剂调节肾上腺素能受体功能,并进一步调节机体免疫系统、代谢水平、心血管活性及血流动力学参数变化等,  $\beta$  受体阻滞剂可作为脓毒症治疗手段的新拓展,同时  $\beta$  受体阻滞剂也许可以有效控制心率 (heart rate, HR) 并减少交感神经过度兴奋引起的不良反应。

## 4 $\beta$ 受体阻滞剂应用于脓毒症治疗相关试验开展

临床上  $\beta$  受体阻滞剂是心血管疾病早用药物。但随着人们对脓毒症发病的分子生物学机制深入研究,有学者逐渐认识到  $\beta$  肾上腺素能受体在脓毒症炎症反应进展中所起到的免疫调控作用,进一步探寻脓毒症及全身炎症反应与  $\beta$  受体阻滞剂之间的关系。我们知道免疫细胞介导了脓毒症的发生发展全过程,并造成炎症反应的全身播撒及组织器官功能受损。那么我们是否可大胆假设,应用  $\beta$  受体阻滞剂是否能在一定程度上抑制相关炎症反应的进展,从而下调炎症反应程度,并达到保护器官的目的呢?近年来国外学者进行了大量临床试验探寻脓毒症患者应用  $\beta$  受体阻滞剂是否有下调炎症反应、保护器官的作用。Morelli 等<sup>[16]</sup> 研究显示艾司洛尔可以控制脓毒性休克患者 HR,对患者血流动力学及临床预后均有影响,结果表明,艾司洛尔组所有患者均达到目标 HR,且治疗期间 HR 低于传统治疗组;艾司洛尔组患者 28 d 病死率低于传统治疗组 (49.4% 比 80.5%),说明控制 HR 可能对改善 ICU 重症脓毒症患者总体生存率有帮助,但两组间其他相关血流动力学参数及器官指标变量或补救治疗措施无临床差异性,但艾司洛尔在改善脓毒症临床患者生存率方面仍需进一步研究。

国内研究学者利用脓毒症大鼠模型评估  $\beta$  受体阻滞剂对炎症因子及心肌保护方面的影响<sup>[17]</sup>。结果显示,艾司洛尔组大鼠在术后 24 h 血流动力学参数有所改善,表现为 HR 下降,但并未出现由 HR 下降导致的血压降低等不良反应;在脓毒症组血中心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 术后 24 h 均明显升高,但应用艾司洛尔后各项指标均有所下降;各组间乳酸水平比较差异无统计学意义;腹水标本检测发现 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB-1) 等炎症反应因子均明显升高,而应用艾司洛尔后,其相关指标均有所下降,但相反的是,抗炎因子如 IL-10 等有所升高;在心肌细胞凋亡等方面,大鼠术后 24 h 应用艾司洛尔细胞凋亡率较脓毒症大鼠有所降低。因此得出结论:艾司洛尔作为选择性  $\beta_1$  受体阻滞剂在脓毒症的发生发展过程中,可减少大鼠心肌细胞凋亡,降低腹腔局部炎症反应程度,控制 HR,但对其他各项血流动力学参数影响不大。

但是,我们同样需要关注的是,β受体阻滞剂具有心血管补偿不全,负性肌力作用等不良反应,对于脓毒性休克的重症患者来说,同样需要谨慎。因β受体阻滞剂的负性肌力作用限制了其在临床上的应用,尤其在脓毒症所致循环系统衰竭、心血管系统衰竭中,使用不恰当可导致患者病情加重,甚至出现休克状态。因此尚未将β受体阻滞剂常规用于脓毒性休克患者写入指南。

## 5 β受体阻滞剂与脓毒症之间的最新研究进展

**5.1 β受体阻滞剂与免疫调节:**β受体分布广泛,包括β1、β2和β3受体。β1受体主要分布在心肌细胞,可促进心肌细胞收缩、增加自律性和传导功能;β2受体主要分布在支气管平滑肌细胞表面、血管平滑肌和心肌细胞表面等,β2受体兴奋可导致支气管平滑肌松弛、血管扩张;β3受体主要分布在白色及棕色脂肪组织中,调节能量代谢、心脏负性肌力及舒张血管平滑肌。β受体广泛并积极参与了脓毒症病理生理过程中,并发挥作用。脓毒症为机体高代谢状态,这种高代谢可能是过多的肾上腺素刺激造成的。因此我们可以应用β受体阻滞剂来抑制过度兴奋的交感神经。

我们已经得知,脓毒症可上调一系列炎症细胞因子,如IL-6、TNF-α、IL-12、IL-15、IL-18等,这类炎症细胞因子的合成大多由核转录因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)介导<sup>[18]</sup>。大多数淋巴细胞表面均表达β受体,如树突状细胞、自然杀伤细胞(natural killer, NK细胞)等,但Th2细胞除外。骨髓中单核细胞的上调受β2受体的调节<sup>[8,16]</sup>。

研究表明,给脓毒症大鼠应用普萘洛尔后,可上调Th1细胞介导γ-干扰素(interferon-γ, IFN-γ)生成,并下调Th2细胞介导IL-6生成<sup>[9,19]</sup>。但在这两项实验中,普萘洛尔增加了大鼠的死亡率,这也是β受体阻滞剂不能广泛应用于脓毒症临床救治的原因之一。另有研究将普萘洛尔用于严重烧伤患儿后,该药可下调血清中TNF、IL-1β浓度,且并不增加病死率<sup>[20]</sup>。同样有大量实验表明,选择艾司洛尔作用于脓毒症大鼠可降低血清中TNF-α、IL-1β浓度;阿替洛尔(选择性β1受体阻滞剂)可下调循环系统中TNF-α、IL-6浓度。但遗憾的是,目前β受体阻滞剂下调免疫细胞因子产生的分子生物学机制尚未阐明。

## 5.2 β肾上腺素能受体与脓毒症心血管系统的调节

**5.2.1 脓毒症所致心功能障碍的生理学改变:**脓毒症中有50%患者伴有心脏射血分数下降。其表现为左心室、右心室功能受抑制。脓症患者引发心脏功能障碍的原因有很多,如微血管损伤、自身调节系统紊乱、代谢途径的改变、线粒体紊乱及心肌细胞凋亡等<sup>[21]</sup>。脓症患者存在肾上腺素能受体的过度调节及影响,其心血管功能势必受到影响。

**5.2.2 β受体可调节由脓毒症引发的心肌细胞功能紊乱:**有研究表明,对于脓症患者应用多巴胺后可增加病死率<sup>[22]</sup>。另有研究表明,刺激β2受体可使脓症患者损伤心肌得到保护,而应用艾司洛尔(选择性β1受体阻滞剂)可增强脓症患者心脏功能及氧供给<sup>[23]</sup>。有研究发现,艾司洛尔不仅可以降低HR和CO,并且不影响HR、血压,因

而器官的灌注并不受影响<sup>[24]</sup>。大量的临床实验数据表明,β1受体阻滞剂对于脓毒症心肌损害具有一定的保护作用,其可以改善心脏舒张期功能、氧供给和氧输送。

## 5.3 β受体的调节与脓毒症代谢紊乱之间的关系

**5.3.1 脓毒症相关代谢紊乱:**脓毒症所引起的系统代谢紊乱十分复杂,如大量蛋白质和脂肪的过度分解、负氮平衡、血糖升高等。尽管脓毒症早期可有上述应激反应,但随着病情加重,免疫功能可受到抑制,器官功能受损甚至死亡<sup>[25]</sup>。高血糖血症可通过增加胰高血糖素、糖皮质激素的分泌,刺激肝脏糖异生,从而使人体出现胰岛素抵抗,增加病死率<sup>[26]</sup>。脓症患者骨骼肌蛋白质的丧失,多因骨骼肌蛋白质分解代谢及合成代谢之间紊乱所致。在细胞水平上,脓毒症可损伤细胞呼吸链,脓毒性休克患者细胞水平上往往为缺氧状态,直接导致细胞水平上线粒体功能紊乱<sup>[27]</sup>。

**5.3.2 肾上腺素能受体调节脓症患者代谢功能:**脓症患者蛋白质、脂肪代谢的增加大多是由β2受体介导的。肾上腺素通过增加胰岛素抵抗和肝糖原生增加了肝脏氧消耗。多巴胺看似增加血流及组织器官灌注,但同时也增加了组织器官的氧代谢。有研究表明,非选择性普萘洛尔可通过减少糖原异生进而改善氮平衡<sup>[28]</sup>。另有研究表明,针对严重烧伤患儿来说,普萘洛尔可降低高代谢率和严重骨骼肌肉废用。在脓毒症所引发的代谢紊乱过程中,β2受体被认为可以降低糖异生、高血糖以及蛋白和脂肪、能量的分解。β1受体阻滞剂缺乏对新陈代谢的调整。

## 5.4 β肾上腺素能受体在凝血系统的调节

**5.4.1 β受体调节血小板功能:**血小板在脓毒症发病过程中的作用至关重要,它可促进血栓形成,并可促进中性粒细胞及单核细胞趋化,从而保证血管内皮的完整性。脓毒症可促进血管内血栓形成及影响血小板功能<sup>[29]</sup>。α2受体刺激血管内皮细胞胞浆内Ca<sup>2+</sup>浓度并减少环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)含量,但β2受体可减少其敏感性,并刺激细胞胞浆cAMP含量。体内和体外实验研究均表明,肾上腺素可通过α2受体介导通路来增加血小板的聚集<sup>[30-31]</sup>,而β受体阻滞剂可能会减少血小板聚集。长期的β受体阻滞可适当减少α2受体在细胞表面的表达并损伤其细胞表面的传导通路。对于有慢性心脏病患者,普萘洛尔可减少血小板聚集,故而β1受体阻滞减轻血栓形成的机制尚未阐明<sup>[32]</sup>。

**5.4.2 β受体调节脓毒症凝血功能紊乱:**脓毒症可引起体内血栓形成与纤溶亢进失衡,同时阻止抗凝血相关蛋白、组织因子通路抑制剂、抗血栓形成及活化蛋白C。肾上腺素可增加VIII因子的浓度<sup>[33]</sup>,同时还通过非选择性β受体阻滞剂完成刺激vW因子的上调<sup>[34-35]</sup>。大量研究表明,脓毒症介导的凝血功能紊乱部分通过β1、β2肾上腺素能受体介导,应用β2阻滞剂可减少血小板聚集并促进纤维蛋白原溶解,β1受体阻滞剂促进纤维蛋白原溶解。

## 6 小结

综上所述,β肾上腺素能受体系统对于器官功能有广

泛作用。调节  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  受体可适当调整免疫系统、新陈代谢、心血管系统及凝血系统,特别是  $\beta$  受体阻滞剂可作为脓毒症治疗的一种新尝试,将  $\beta$  受体阻滞剂用于重症脓毒症、脓毒性休克患者,可增加其治疗成功率。但将其广泛应用于临床之前,仍需完善各种动物模型来评估其临床价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 张笑婷, 纪文焘, 薄禄龙, 等. 脓毒症基础研究的进展及未来方向 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (8): 919-921. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210126-00132.
- [2] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. Intensive Care Med, 2021, 47 (11): 1181-1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- [3] 胡荣华, 郑颜磊, 程飞, 等. 脓毒症精准免疫治疗的新进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (4): 504-506. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.036.
- [4] 蔺晨雨, 肖滴. 急性肾损伤实验室诊断的研究进展 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2021, 9 (2): 163-168. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2021.02.018.
- [5] 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.
- [6] Sun GD, Zhang Y, Mo SS, et al. Multiple organ dysfunction syndrome caused by sepsis: risk factor analysis [J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 7159-7164. DOI: 10.2147/IJGM.S328419.
- [7] van Heerden PV, Abutbul A, Sviri S, et al. Apoptotic cells for therapeutic use in cytokine storm associated with sepsis: a phase Ib clinical trial [J]. Front Immunol, 2021, 12: 718191. DOI: 10.3389/fimmu.2021.718191.
- [8] Pons S, Arrii E, Arnaud M, et al. Immunomodulation of endothelial cells induced by macrolide therapy in a model of septic stimulation [J]. Immun Inflamm Dis, 2021, 9 (4): 1656-1669. DOI: 10.1002/iid3.518.
- [9] Bruning R, Dykes H, Jones TW, et al. Beta-adrenergic blockade in critical illness [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 735841. DOI: 10.3389/fphar.2021.735841.
- [10] Miao H, Chen S, Ding RY. Evaluation of the molecular mechanisms of sepsis using proteomics [J]. Front Immunol, 2021, 12: 733537. DOI: 10.3389/fimmu.2021.733537.
- [11] Wang CQ, Liang GR, Shen JN, et al. Long non-coding RNAs as biomarkers and therapeutic targets in sepsis [J]. Front Immunol, 2021, 12: 722004. DOI: 10.3389/fimmu.2021.722004.
- [12] Tinsley KW, Grayson MH, Swanson PE, et al. Sepsis induces apoptosis and profound depletion of splenic interdigitating and follicular dendritic cells [J]. J Immunol, 2003, 171 (2): 909-914. DOI: 10.4049/jimmunol.171.2.909.
- [13] L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy: a comprehensive review [J]. Curr Cardiol Rep, 2020, 22 (5): 35. DOI: 10.1007/s11886-020-01277-2.
- [14] Kurt AN, Aygun AD, Godekmerdan A, et al. Serum IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$  levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis [J]. Mediators Inflamm, 2007, 2007: 31397. DOI: 10.1155/2007/31397.
- [15] de Montmollin E, Aboab J, Mansart A, et al. Bench-to-bedside review: beta-adrenergic modulation in sepsis [J]. Crit Care, 2009, 13 (5): 230. DOI: 10.1186/cc8026.
- [16] Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2013, 310 (16): 1683-1691. DOI: 10.1001/jama.2013.278477.
- [17] 秦延军, 于悦卿, 闫雁, 等. 艾司洛尔对早期脓毒症大鼠炎症因子及心功能的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24 (1): 13-19. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2014.01.004.
- [18] Pan H, Huang WH, Wang ZJ, et al. The ACE2-Ang-(1-7)-Mas Axis modulates M1/M2 macrophage polarization to relieve CLP-induced inflammation via TLR4-mediated NF- $\kappa$ B and MAPK pathways [J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 2045-2060. DOI: 10.2147/JIR.S307801.
- [19] Bae JS, Lee W, Son HN, et al. Anti-transforming growth factor  $\beta$ -induced protein antibody ameliorates vascular barrier dysfunction and improves survival in sepsis [J]. Acta Physiol (Oxf), 2014, 212 (4): 306-315. DOI: 10.1111/apha.12398.
- [20] Jeschke MG, Norbury WB, Finnerty CC, et al. Propranolol does not increase inflammation, sepsis, or infectious episodes in severely burned children [J]. J Trauma, 2007, 62 (3): 676-681. DOI: 10.1097/TA.0b013e318031afd3.
- [21] Velagapudi VM, Pidikiti R, Tighe DA. Is left ventricular global longitudinal strain by two-dimensional speckle tracking echocardiography in sepsis cardiomyopathy ready for prime time use in the ICU? [J]. Healthcare (Basel), 2019, 7 (1): 5. DOI: 10.3390/healthcare7010005.
- [22] ESPNIC Refractory Septic Shock Definition Taskforce and the Infection, Systemic Inflammation and Sepsis ESPNIC section. Translational gap in pediatric septic shock management: an ESPNIC perspective [J]. Ann Intensive Care, 2019, 9 (1): 73. DOI: 10.1186/s13613-019-0545-4.
- [23] Hasegawa D, Sato R, Nishida O.  $\beta$  1-blocker in sepsis [J]. J Intensive Care, 2021, 9 (1): 39. DOI: 10.1186/s40560-021-00552-w.
- [24] Levy B, Fritz C, Piona C, et al. Hemodynamic and anti-inflammatory effects of early esmolol use in hyperkinetic septic shock: a pilot study [J]. Crit Care, 2021, 25 (1): 21. DOI: 10.1186/s13054-020-03445-w.
- [25] Yin JT, Mao WJ, Xiao XJ, et al. Immune dysfunction is associated with readmission in survivors of sepsis following infected pancreatic necrosis [J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 5433-5442. DOI: 10.2147/JIR.S321507.
- [26] Clavier T, Grangé S, Pressat-Laffouillere T, et al. Gene expression of protein tyrosine phosphatase 1b and endoplasmic reticulum stress during septic shock [J]. Front Med (Lausanne), 2019, 6: 240. DOI: 10.3389/fmed.2019.00240.
- [27] Oliveira TS, Santos AT, Andrade CBV, et al. Sepsis disrupts mitochondrial function and diaphragm morphology [J]. Front Physiol, 2021, 12: 704044. DOI: 10.3389/fphys.2021.704044.
- [28] Wasyluk W, Wasyluk M, Zwolak A. Sepsis as a pan-endocrine illness—endocrine disorders in septic patients [J]. J Clin Med, 2021, 10 (10): 2075. DOI: 10.3390/jcm10102075.
- [29] Omran A, Sobh H, Abdalla MO, et al. Salivary and serum interleukin-10, C-reactive protein, mean platelet volume, and CRP/MPV ratio in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in full-term neonates [J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 4884537. DOI: 10.1155/2021/4884537.
- [30] Hazwani TR, Bin Obaid W, Alowirdi F, et al. Association between platelet count and multiorgan dysfunction and outcomes in patients with sepsis in the pediatric intensive care unit in Saudi Arabia [J]. J Infect Public Health, 2021, 14 (11): 1585-1589. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.09.012.
- [31] Spoto S, Lupoi DM, Valeriani E, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in septic patients outside the intensive care unit [J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57 (8): 811. DOI: 10.3390/medicina57080811.
- [32] Chen XL, Huang JL, Liu JX, et al. Venous thromboembolism risk factors and prophylaxis of elderly intensive care unit patients in a Chinese general hospital [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10 (4): 4453-4462. DOI: 10.21037/apm-21-464.
- [33] Gader AM, Da Costa J, Cash JD. The effect of propranolol, alprenolol and practolol on the vibriolytic and factor VIII responses to adrenaline and salbutamol in man [J]. Thromb Res, 1974, 4 (1): 25-33. DOI: 10.1016/0049-3848(74)90201-1.
- [34] von Kanel R, Dimsdale JE, Adler KA, et al. Effects of nonspecific beta-adrenergic stimulation and blockade on blood coagulation in hypertension [J]. J Appl Physiol (1985), 2003, 94 (4): 1455-1459. DOI: 10.1152/jappphysiol.00892.2002.
- [35] 中华医学会急诊医学分会, 中华危重病急救医学杂志编辑委员会, 脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识专家组. 脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识 [J]. 实用检验医师杂志, 2017, 9 (3): 129-132. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.03.001.