

脓毒症心肌损害的研究进展及中医药治疗初探

张蕾¹ 黄焯¹ 杨志旭¹ 耿涛²

¹中国中医科学院西苑医院急诊科,北京 100091; ²中国中医科学院广安门医院心身医学科,北京 100053

通信作者:耿涛, Email: gamgentao@126.com

【摘要】 脓毒症是一种严重危及生命的器质性功能障碍疾病,其发生发展过程中身体对感染的反应是造成组织损伤和器官功能衰竭的重要原因。脓毒症诱导的心功能障碍(SIMD)是脓毒症的常见并发症,约 50% 的脓毒症患者会出现心肌功能障碍的表现。心功能受损程度对于脓毒症至关重要,因为它是疾病治疗方法选择及预后的重要评价指标。古代医籍多将 SIMD 归属于“温热病”的范畴,后世医家对该病因病机和治则治法提出了诸多理论,临证中取得了良好的临床效果。随着医学的发展,中医药在 SIMD 治疗中越来越发挥重要作用。现从心肌肾上腺素能反应、能量代谢、收缩功能改变等方面阐述 SIMD 的发病机制,并对 SIMD 中西医结合治疗进行初步探讨,以期对 SIMD 的治疗提供参考。

【关键词】 脓毒症; 脓毒症心肌损害; 液体复苏; 温热病; 综述

基金项目: 中国中医科学院西苑医院苗圃课题(2019XYMP-16); 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A02905); 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A02908)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.02.022

Research progress of sepsis-induced myocardial damage and the treatment with traditional Chinese medicine

Zhang Lei¹, Huang Ye¹, Yang Zhixu¹, Geng Tao²

¹Department of Emergency, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

²Department of Psychosomatic Medicine, Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Corresponding author: Geng Tao, Email: gamgentao@126.com

【Abstract】 Sepsis is a serious life-threatening organic dysfunction disease. The body's response to infection during its occurrence and development is an important cause of tissue damage and organ failure. Sepsis-induced myocardial damage (SIMD) is a common complication of sepsis, about 50% of septic patients have myocardial dysfunction. The degree of cardiac function impairment is crucial for sepsis because it is an important indicator for the choice of treatment and prognosis of the disease. The ancient medical records mostly attributed the disease to the category of "febrile disease". Later doctors put forward many theories on the etiology, pathogenesis, and treatment of the disease, and achieved good clinical results in clinical practice. Traditional Chinese medicine plays an increasingly important role in the treatment of SIMD. The article describes the pathogenesis of SIMD from cardiomyocyte-adrenergic response, energy metabolism, and changes in systolic function, and also discusses the Chinese and Western medicine treatment of SIMD to provide a reference for the treatment of SIMD.

【Key words】 Sepsis; Sepsis-induced myocardial damage; Fluid resuscitation; Febrile disease; Review

Fund program: Project of Miaopu of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences (2019XYMP-16); Major Project of Science and Technology Innovation Project, China Academy of Chinese Medical Sciences (CI2021A02905); Major Project of Science and Technology Innovation Project, China Academy of Chinese Medical Sciences (CI2021A02908)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.02.022

脓毒症是一种严重危及生命的器质性功能障碍疾病,是由宿主反应失调引起的感染,是全球范围内广泛存在的重要健康问题。每年有数百万人患病,病死率可高达 25%。脓毒症发生发展过程中机体对感染的反应是造成组织损伤和器官功能衰竭的重要原因。脓毒症诱导的心功能障碍(sepsis-induced myocardial dysfunction, SIMD)是脓毒症的常见并发症,约 50% 的脓毒症患者会出现心肌功能障碍表现,其特征是心肌收缩功能受损,舒张功能障碍,以及心排血指数(cardiac index, CI)和射血分数(ejection fraction, EF)降低。心功能受损程度对于脓毒症至关重要,因为它是疾病治疗方法选择以及评价预后的重要指标。然而目前尚无公认的

SIMD 定义,关于该病普遍认为是由脓毒症引起的可逆性左室 EF(left ventricular EF, LVEF)下降和扩张,以及对液体复苏和儿茶酚胺的反应不良。然而,已有研究证实,LVEF 是反映左室后负荷和心肌收缩力关系的测量指标,而不是心肌收缩功能的评价指标^[1]。合并收缩或舒张功能障碍,以及两者并存的脓毒症患者病死率高于无心功能障碍者。因此,最近有文献报告, SIMD 应定义为由脓毒症引起的左右心肌收缩和舒张功能障碍^[2]。关于 SIMD 的发病机制目前也有众多学说,已有研究明确了几个复杂的潜在分子机制,以及代谢和结构变化学说^[3]。杨永丽等^[4]研究认为,微小 RNA-499(microRNA-499, miR-499)能通过调节 SIMD 大鼠心肌组织

中 α 和 β 肌球蛋白重链 (α -myosin heavy chain and β -myosin heavy chain, α -MHC and β -MHC) 的表达水平,改善脓毒症引起的心功能障碍;靶向调节 miR-499 的表达可能成为治疗 SIMD 的有效途径。中医学中虽无脓毒症及 SIMD 的病名,但以温热病为代表的疾病中可以出现脓毒症表现,并且随着新型冠状病毒(新冠病毒)疫情的全球暴发,疾病发展过程中也可以出现 SIMD 的表现;而中医药在新冠感染治疗中也显示出了巨大的优势。因此,现从心肌肾上腺素能反应、能量代谢、收缩功能改变等方面阐述了 SIMD 的发病机制,并对该病的中西医结合治疗进行初步探讨,以期对 SIMD 的治疗提供参考。

1 冠状动脉(冠脉)血流改变和肾上腺素能反应

早期理论认为,心肌广泛缺血可能是导致 SIMD 的原因。然而, Cunnion 等^[5]在冠状窦导管插入术的研究中发现,脓毒性休克患者冠脉血流与健康人相同甚至更好。Hotchkiss 等^[6]通过 18F-氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像技术(18F-deoxyglucose positron emission tomography/computer tomography, 18F-FDG PET/CT)显示,整体低灌注和缺氧可能在 SIMD 中并没有起到关键作用。以上研究说明 SIMD 所涉及的机制远比单纯冠脉低灌注更为复杂。脓毒性休克是一种以心排量增加,全身血管阻力下降为特征的高动力过程。脓毒症中外周血管舒张时间延长,升高的 CI 可导致高心排量心力衰竭,或可掩盖潜在的心肌抑制。心肌功能障碍在脓毒症中很常见,可以用非缺血性心肌抑制现象来解释,甚至可能是心肌的一种自我保护——“冬眠”^[7]。研究显示,虽然冠脉血流量在脓毒症中增加,但冠脉和冠状窦之间的氧张力差小于预期^[8]。表明细胞代谢改变和微血管系统自动调节能力的变化均是脓毒症心肌收缩功能改变的基础。有证据表明,脓毒症心肌细胞肾上腺素能反应减弱, $\beta 1$ 肾上腺素能受体和刺激性 G 蛋白减少, $\beta 3$ 受体和抑制性 G 蛋白增加,上述变化均可导致腺苷酸环化酶活性降低,环磷酸腺苷水平减少^[9]。因此,基于以上理论,受损的心肌细胞对脓毒症儿茶酚胺类物质的反应可能归因于肾上腺素能受体和(或)受体后信号下调机制导致。

2 能量代谢改变

SIMD 的发生机制与心肌缺血不同,化学介质介导的全身炎症反应可以损害心肌细胞的能量代谢从而减少三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的产生导致心功能障碍。此外, SIMD 功能的可逆性改变可能取决于心脏 ATP 的变化。心脏能量的主要来源是脂肪酸,几乎 70% ATP 的产生依赖于脂肪酸氧化。心脏脂质沉积与心力衰竭之间的关系在很久以前就有报告。虽然脂质沉积的机制尚未完全阐明,但心力衰竭的脂质沉积是代谢紊乱的基础,尤其是脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)受损。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)在细胞代谢中起重要作用,哺乳动物有 PPAR- α , PPAR- β 和 PPAR- γ 3 种亚型。PPAR- α 大多分布于肝脏和骨骼肌中,促进脂肪酸的摄取和有效利用;PPAR- γ 在脂肪组织中表

达,可调节脂肪酸的合成和脂质储存;在 FAO 的减少过程中,PPAR- γ 促进了葡萄糖代谢。PPAR- β 也可以调节心脏的脂质和糖代谢^[10]。在 FAO 下降的过程中,糖代谢有助于 ATP 产生应激状态。

脓毒症时糖代谢也受损,导致高血糖状态的发生。一般来说,缺血性心力衰竭时增加糖酵解活性以补偿 ATP 而不是减少 FAO,在缺氧状态下,有氧糖酵解快速合成 ATP。丙酮酸脱氢酶激酶-4(pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK-4)是 FAO 和葡萄糖代谢的重要调节因子。有研究人员报道了脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的脓毒症中葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)和 PDK-4 减少, PDK-4 负调控 GLUT4 可增加 FAO,正调控 PPAR- α 而发挥调节作用^[11]。最近的研究表明,心力衰竭中的酮代谢作为一种替代燃料,可以补偿心脏的能量平衡^[12]。Umbarawan 等^[13]报道,注射 LPS 可抑制缺乏脂肪酸结合蛋白 4 和 5 的 DKO 小鼠肝脏酮的生成和心脏酮的分解,而这两种蛋白是重要的脂肪酸转运者。表明心脏的酮代谢也在 SICM 中受损。

线粒体功能障碍是脓毒症器官衰竭的重要机制之一,心肌线粒体功能损害也会伴随着结构异常,如线粒体变形、线粒体数量减少和线粒体嵴的结构紊乱^[14]。实验性动物脓毒症模型中可以发现线粒体异常^[15];但是也有研究报告线粒体功能障碍时不伴线粒体结构异常^[16]。这些不同研究结果可能是因为脓毒症的严重程度、发展时间过程和模型不同,表明心肌线粒体的形态学损伤不是心脏功能改变所必备的。

3 心肌收缩功能改变

心肌细胞收缩功能障碍是由于细胞内钙含量或肌纤维完整性受到影响所导致。SIMD 发展过程中伴随着细胞内钙稳态的失调。除了通过抑制肌钙蛋白 I 磷酸化来降低心肌纤维的钙敏感性外,细胞内钙转运体功能障碍也起着决定性的作用^[17]。从脓毒症患者体内分离出的心肌细胞在体外实验中表现出收缩波幅的降低,可能是因为细胞内钙电流的振幅和肌浆钙浓度的降低导致^[18]。脓毒症时心肌细胞钙平衡的改变可能是特异性调节因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL-1 β 、IL-6)和补体成分 5a(complement component 5a, C5a)导致。这些细胞因子通过诱导心肌细胞释放活性氧而发挥对心肌细胞的不良介导效应。活性氧通过增加 Ca^{2+} /Ryanodine 受体通道(Ryanodine receptor, RyR)开放修饰参与兴奋-收缩耦联过程的蛋白质而影响收缩功能。RyR 通过识别细胞溶质的 Ca^{2+} 将其转运入细胞,建立正反馈机制,从而使少量靠近受体的细胞溶质释放更多的 Ca^{2+} 。然而,随着细胞内 Ca^{2+} 水平的增加,触发 RyR 的关闭,阻止了总肌浆网的耗竭,因此,细胞器可以调节细胞内 Ca^{2+} 的水平^[19]。但当这种调节能力发生改变时,就会引起心律失常,加重心肌收缩功能障碍。

4 SICM 的治疗

脓毒症是一种时间依赖性疾病,及时诊断和治疗是非常关键的。然而,即使是脓毒性休克,基本治疗仍是使用血管

活性药物和抗菌药物以及进行液体复苏。近年来,尽管在脓毒症的治疗方面取得了很大进展,但并没有针对 SICM 特异性的治疗出现。

目前研究从以下几个方面寻求突破点,早期的研究显示,脓症患者心功能不全的程度与血清 C5a 水平直接相关^[20]。在脓毒症早期,补体激活导致 C5a 产生,通过直接作用于 C5aR1 和 C5aR2 发挥作用。因此, SICM 至少有部分问题是由 C5a 与受体的相互作用所导致的,因此,一个可能的治疗靶点是开发一种分子来阻止 C5a 与受体之间的信号传递。为此,一种能中和 C5a 单克隆抗体的出现可能是治疗 SICM 的有效措施^[21]。同样, TNF 被认为是一种心肌抑制因子^[22],而抗 TNF 单克隆抗体的治疗,被认为可能会改善脓毒性休克患者 24 h 内的 LVEF。然而,在严重脓毒症或脓毒性休克的临床研究中,循环细胞因子与心肌收缩/舒张功能障碍的相关性并不明显。因此,抗 TNF 单克隆抗体在 SICM 的治疗中仍有争议。最近, β 受体阻滞剂作为治疗严重脓毒症的一种药物受到了前所未有的关注。 β 受体阻滞剂在临床上一直是用来治疗缺血引起的急慢性心力衰竭、各种类型的心肌病和心律失常。严重脓毒症时过度刺激使儿茶酚胺释放可能在由钙超载和 β 受体信号通路下调所引起的 SICM 发病中起关键作用,因此预防交感神经过度兴奋的治疗策略是合理可行的, SICM 的心率控制可能是一种潜在的治疗方法。关于艾司洛尔的一项荟萃分析显示,脓毒性休克患者的治疗目标在术后 24 h 内达到心率 80~94 次/min,可降低新发心律失常的发生率和心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 和肌酸激酶同工酶 (MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB) 水平,最终降低病死率^[23]。

对标准复苏治疗无效的患者常被贴上“难治性脓毒性休克”的标签,在抗菌药物和血流动力学支持治疗后心源性休克仍未改善的患者中使用体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 技术被证明是有效的^[24-25]。脓毒症并不是 ECMO 的禁忌证,事实上体外支持是对严重脓症患者的一种有效的治疗措施,否则这类患者往往会死于心排量不足。研究证实,除了改善心功能外, ECMO 还可以改善全身氧供,降低胸腔内压力,保证肺的通气和换气功能,清除二氧化碳,纠正酸碱平衡失调^[26]。Bréchet 等^[27] 在一项纳入 14 例脓毒性休克合并心肌抑制患者的研究中发现, ECMO 治疗成人严重 SICM 时 LVEF < 0.25, CI < 36.67 mL·s⁻¹·m⁻² 可作为 SICM 开始 ECMO 支持治疗的参考标准。

5 中医学对 SICM 病因病机的认识

中医古代医籍中并没有脓毒症的病名,因此对于脓毒症的中医学病名尚存在争议。中医学认为, SICM 从临床表现来看,与传统经典著作中的“温病”“热病”及“温毒”等类似。因此,一般将脓毒症归于“温热病”的范畴。关于脓毒症的病因病机,大多数学者认为正气亏虚是内因,外感温热邪毒是外因,“毒、热、瘀、虚”是其病理因素。SICM 发生时正气已亏虚、邪气较盛。因此, SICM 的病因以机体正气亏虚为本,

临床症状以虚证为主要表现,属本虚标实。王今达等认为,毒热、瘀血、急性虚证是脓毒症的主要病机,因此也提出了“清热解毒法,活血化瘀法,扶正固本法”3 个治疗脓毒症的基本大法^[28]。有研究者认为,脓毒症的病机为正虚毒损、络脉瘀滞,其中络脉瘀滞是脓毒症形成的关键。内毒是脓毒症的主要原因,外邪侵袭是外因,最终均会导致络脉瘀滞,进而引起瘀毒互结^[29]。因此,解毒、排毒、通络是 SICM 的 3 个治则,应贯穿疾病治疗的始终。杨志旭等^[30]认为, SICM 因为正气不足,外邪侵入化热,灼伤气阴,阴伤阳亡。故治疗须先补气养阴、宁心安神以扶正,并且发现 SICM 患者中气虚血瘀证占 69.64%,气滞血瘀证占 57.14%,血瘀痰阻证占 37.50%,以气虚血瘀证为主,此外,还有阳虚证、血虚证及阴虚证,实证则以痰阻、血瘀为主。李银平等^[31]认为,脓毒症属于中医热证范畴,内毒素的释放能损害心肌细胞,而清热解毒类中药可以抗毒、解毒,具有拮抗内毒素的作用,清热解毒法是其重要治法。

6 中医药在 SICM 治疗中的作用

SICM 作为脓毒症发展过程中靶器官损害而导致的疾病在传统医学中并无相对应的疾病及治疗。目前学者们对 SICM 的治疗也没有提出明确的辨证分型和治疗指南。诸多医家根据自身临证经验提出了关于 SICM 的治则及治法。崔金涛认为, SICM 热毒侵袭贯穿疾病始终,故治则以清热解毒为主^[32]。SICM 可分为 4 种证型:气阴两虚证、气虚血瘀证、阳虚水泛证、痰浊阻肺证。治疗以清热解毒为法,根据不同证型处方加减,配合穴位贴敷等外治法取得良好的临床疗效。舒伟峰等^[33]认为, SICM 是脓毒症常见的并发症,早期即可发生,活血化瘀法是主要治则之一。并以自拟芪参活血颗粒治疗,诸药合用起到益气活血的作用,观察该药对脓毒症合并心功能不全的疗效,结果显示,自拟芪参活血颗粒可以明显改善心功能。

虽然对于 SICM 的中医治疗尚未达成共识,但许多学者在临床与基础研究方面进行了深入探讨,也证实了中医药在该病治疗中的显著优势。于仁龙^[34]研究发现,极化液联合参麦注射液治疗比单用极化液能明显降低 SICM 患者的心肌损害指标,改善心肌收缩及舒张功能,发挥了心肌保护作用。董妍等^[35]研究发现,温阳化痰解毒法可以改善脓毒症心肌抑制患者的中医证候,提高心肌收缩功能,缩短 ICU 住院时间,降低病死率。王鑫等^[36]研究发现,温病名方升降散能减轻脓毒症大鼠心肌损害,减轻炎症反应。刘炳炜等^[37]研究发现,川芎嗪可明显改善 SICM 患者的心功能,抑制炎症介质水平,对心肌细胞有保护作用;对 SICM 患者的心功能有改善作用。赖志珍等^[38]研究发现,在多巴酚丁胺的基础上加用参附注射液可改善脓毒性休克低心排患者的血流动力学状态,提高心脏每搏指数、CI 和平均动脉压水平,减轻患者的心肌损伤,降低血乳酸水平。廖云海等^[39]研究发现,血必净注射液可降低 SICM 患者心肌损伤标志物水平,改善 LVEF 及 CI,在脓毒症早期心肌损伤中具有一定的保护作用。

7 总结与展望

SICM 是脓毒症发展过程中的常见并发症,对脓毒症治疗方案制定以及患者生存质量和预后意义重大,也是目前治疗的重点和难点。虽然目前对 SICM 患者发病机制尚不十分明确,亦无有效的治疗手段,但随着认识及研究的逐渐深入,且中医药越来越多地参与到治疗中,相信不久的将来一定会取得重大突破。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock [J]. Eur Heart J, 2012, 33 (7): 895-903. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr351.
- 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.000000000000065.
- 杭成文, 崔鸣. 脓毒症致心肌损伤模型的研究进展 [J]. 中国心血管杂志, 2020, 25 (5): 485-488. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2020.05.018.
- 杨永丽, 李泽山, 叶红兵, 等. 微小 RNA-499 通过调节肌球蛋白重链基因轴改善脓毒症心功能障碍的研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34 (1): 54-58. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210706-01012.
- Cunio RE, Schaer GL, Parker MM, et al. The coronary circulation in human septic shock [J]. Circulation, 1986, 73 (4): 637-644. DOI: 10.1161/01.cir.73.4.637.
- Hotchkiss RS, Rust RS, Dence CS, et al. Evaluation of the role of cellular hypoxia in sepsis by the hypoxic marker [18F] fluoromisonidazole [J]. Am J Physiol, 1991, 261 (4Pt2): R965-972. DOI: 10.1152/ajpregu.1991.261.4.R965.
- Levy RJ, Piel DA, Acton PD, et al. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart [J]. Crit Care Med, 2005, 33 (12): 2752-2756. DOI: 10.1097/01.ccm.0000189943.60945.77.
- Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart [J]. Br J Anaesth, 2010, 104 (1): 3-11. DOI: 10.1093/bja/aep339.
- Stratton L, Berlin DA, Arbo JE. Vasopressors and inotropes in sepsis [J]. Emerg Med Clin North Am, 2017, 35 (1): 75-91. DOI: 10.1016/j.emc.2016.09.005.
- Kalbitz M, Fattahi F, Herron TJ, et al. Ward complement destabilizes cardiomyocyte function *in vivo* after polymicrobial sepsis and *in vitro* [J]. J Immunol, 2016, 197 (6): 2353-2361. DOI: 10.4049/jimmunol.1600091.
- Wu LL, Yang SL, Yang RC, et al. G protein and adenylate cyclase complex-mediated signal transduction in the rat heart during sepsis [J]. Shock, 2003, 19 (6): 533-537. DOI: 10.1097/01.shk.0000055816.40894.cd.
- Bedi KC Jr, Snyder NW, Brandimarto J, et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure [J]. Circulation, 2016, 133 (8): 706-716. DOI: 10.1161/CIRCULATION.115.017545.
- Umbarawan Y, Syamsunarno MRAA, Obinata H, et al. Robust suppression of cardiac energy catabolism with marked accumulation of energy substrates during lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction in mice [J]. Metabolism, 2017, 77: 47-57. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.09.003.
- 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/ajrccm.201211-1983OC.
- Vanasco V, Saez T, Magnani ND, et al. Cardiac mitochondrial biogenesis in endotoxemia is not accompanied by mitochondrial function recovery [J]. Free Radic Biol Med, 2014, 77: 1-9. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.08.009.
- Standage SW, Bennion BC, Knowles TO, et al. PPAR α augments heart function and cardiac fatty acid oxidation in early experimental polymicrobial sepsis [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017, 312 (2): H239-H249. DOI: 10.1152/ajpheart.00457.2016.
- Hobai IA, Edgecomb J, LaBarge K, et al. Dysregulation of intracellular calcium transporters in animal models of sepsis-induced cardiomyopathy [J]. Shock, 2015, 43 (1): 3-15. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000261.
- 郭海雷, 卢才教, 胡德林, 等. 脓毒症大鼠早期心肌损害与功能障碍的实验研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21 (7): 725-727. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2012.07.012.
- Rueda A, de Alba-Aguayo DR, Valdivia HH. Ryanodine receptor, calcium leak and arrhythmias [J]. Arch Cardiol Mex, 2014, 84 (3): 191-201. DOI: 10.1016/j.acmx.2013.12.008.
- Nakae H, Endo S, Inada K, et al. Serum complement levels and severity of sepsis [J]. Res Commun Chem Pathol Pharmacol, 1994, 84 (2): 189-195.
- Fattahi F, Ward PA. Complement and sepsis-induced heart dysfunction [J]. Mol Immunol, 2017, 84: 57-64. DOI: 10.1016/j.molimm.2016.11.012.
- 易玲, 李雅斐, 刘忠强, 等. 脓毒症心肌损害新生大鼠模型的建立 [J]. 西部医学, 2019, 31 (9): 1324-1327, 1333. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2019.09.003.
- Landesberg G, Levin PD, Gilon D, et al. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: no correlation with inflammatory cytokines in real-life clinical setting [J]. Chest, 2015, 148 (1): 93-102. DOI: 10.1378/chest.14-2259.
- Liu P, Wu Q, Tang Y, et al. The influence of esmolol on septic shock and sepsis: a meta-analysis of randomized controlled studies [J]. Am J Emerg Med, 2018, 36 (3): 470-474. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.11.013.
- 刘长智, 朱瑞秋, 周柱江, 等. ECMO 治疗脓毒症心肌病合并心源性休克 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (12): 1140-1143. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.018.
- Falk L, Hultman J, Broman LM. Extracorporeal membrane oxygenation for septic shock [J]. Crit Care Med, 2019, 47 (8): 1097-1105. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003819.
- Bréchet N, Luyt CE, Schmidt M, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (7): 1616-1626. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a2370.
- 李银平. 从“三证三法”看中西医结合治疗危重病的研究思路——王今达教授学术思想探讨 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11 (1): 7-9. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2004.01.003.
- 王东东, 吴彦青, 王晓鹏, 等. 脓毒症心肌损伤机制及中医药诊疗现状 [J]. 北京中医药, 2018, 37 (2): 186-191. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2018.02.027.
- 杨志旭, 范铁兵, 李洁, 等. 危重病非心源性心肌损伤的中医辨证要素及证候分布规律研究 [J]. 中国中医急症, 2012, 21 (11): 1745-1746. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2012.11.012.
- 李银平, 武子霞, 李志军, 等. “菌毒共治”与“三证三法”理论的创立及发展: “菌毒共治”与“四证四法”(一) [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (1): 1-2. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.001.
- 张军, 李敏, 肖凤英, 等. 崔金涛治疗脓毒心力衰竭经验 [J]. 湖南中医杂志, 2013, 29 (1): 28-29.
- 舒伟锋, 孙静, 李志会. 益气活血中药对脓毒症患者心功能的影响 [J]. 中国中医药科技, 2013, 20 (3): 280-281. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7072.2013.03.049.
- 于仁龙. 极化液联合参麦注射液治疗脓毒症相关心肌损害的临床疗效观察 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2020.
- 董妍, 董旭, 于盼盼, 等. 温阳化痰解毒法治疗脓毒症心肌抑制的临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46 (7): 1470-1473. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2019.07.036.
- 王鑫, 张珏, 钱风华, 等. 升降散调控 TLR-4/NF- κ B 信号通路对脂多糖诱导脓毒症大鼠心肌损伤的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2018, 52 (10): 82-86. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2018.10.022.
- 刘炳炜, 胡炜, 胡伟航, 等. 川芎嗪对脓毒症心肌损害患者心脏保护作用研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28 (8): 639-641. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2018.08.010.
- 赖志珍, 孟建标, 胡马洪, 等. 参附注射液对脓毒性休克低心排患者血流动力学和心肌损伤标志物的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28 (8): 641-644. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2018.08.011.
- 廖云海, 卢静, 王志民, 等. 血必净注射液对脓毒症心肌保护的临床研究 [J]. 中国医药科学, 2020, 10 (22): 55-57. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2020.22.015.

(收稿日期: 2022-08-09)