

论著·临床研究

艾司洛尔对脓毒性心肌病患者炎症介质及心功能的影响研究

江金锋¹, 饶华经¹, 杨延辉², 谢冬冰¹, 林晓琬¹

(福建医科大学附属福州市第一医院:1. 急诊内科;2. 综合 ICU, 福建 福州 350004)

[摘要] 目的 探讨艾司洛尔对脓毒性心肌病(SCM)患者炎症介质及心功能的影响。方法 回顾性分析 2019 年 5 月至 2022 年 4 月于福州市第一医院急诊监护病房及综合 ICU 住院诊断为 SCM 患者 61 例的临床资料。患者分为观察组 30 例(一般常规治疗基础上联合使用艾司洛尔)和对照组 31 例(一般常规治疗)。收集 2 组患者一般基础资料、既往合并病史,包括入院时心率、平均动脉血压、体温、呼吸频率,入院当天进行序贯器官衰竭评分(qSOFA)、急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II)。检测患者入院当天及第 7 天炎症指标 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及心功能指标左室射血分数(LVEF)、心脏指数(CI)。结果 治疗后 7 d,观察组患者的 CRP、PCT 水平均较对照组降低 $[(36.5 \pm 15.2) \text{ mg/L vs. } (56.2 \pm 13.5) \text{ mg/L}, (9.2 \pm 1.4) \text{ ng/L vs. } (17.3 \pm 2.6) \text{ ng/L}]$, LVEF、CI 均高于对照组 $[(0.51 \pm 0.06) \% \text{ vs. } (0.46 \pm 0.04) \%], (3.35 \pm 0.15) \text{ L}/(\text{min} \cdot \text{m}^2) \text{ vs. } (3.05 \pm 0.19) \text{ L}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)]$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 SCM 患者在常规治疗基础上联合使用艾司洛尔,可以降低患者炎症介质水平,并改善其心功能。

[关键词] 艾司洛尔; 脓毒症心肌病; 炎症介质; 心功能

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.24.010

中图法分类号:R541

文章编号:1009-5519(2024)24-4189-04

文献标识码:A

Study on the effect of esmolol on inflammatory mediators and cardiac function in patients with septic cardiomyopathyJIANG Jinfeng¹, RAO Huajing¹, YANG Yanhui², XIE Dongbing¹, LIN Xiaolong¹

(Fuzhou First General Hospital Affiliated to Fujian Medical University;1. Emergency Internal Medicine;2. General ICU, Fuzhou, Fujian 350004, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of esmolol on inflammatory mediators and cardiac function in patients with septic cardiomyopathy (SCM). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 61 patients diagnosed with SCM in the emergency intensive care unit and general ICU of Fuzhou First General Hospital from May 2019 to April 2022. The patients were divided into an observation group (30 patients receiving esmolol in addition to general conventional treatment) and a control group (31 patients receiving general conventional treatment only). General baseline data and previous medical histories of the two groups were collected, including heart rate, mean arterial blood pressure, body temperature, and respiratory rate at admission. Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) scores were assessed on the day of admission. Blood inflammatory markers [C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT)] and cardiac function indicators [left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac index (CI)] were measured on the day of admission and on day 7. **Results** Seven days after treatment, the levels of CRP and PCT in the observation group were lower than those in the control group $[(36.5 \pm 15.2) \text{ mg/L vs. } (56.2 \pm 13.5) \text{ mg/L}, (9.2 \pm 1.4) \text{ ng/L vs. } (17.3 \pm 2.6) \text{ ng/L}, \text{ respectively}]$, while LVEF and CI were higher $[(0.51 \pm 0.06) \% \text{ vs. } (0.46 \pm 0.04) \%], (3.35 \pm 0.15) \text{ L}/(\text{min} \cdot \text{m}^2) \text{ vs. } (3.05 \pm 0.19) \text{ L}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$, respectively], with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of esmolol with conventional treatment in SCM patients can reduce the levels of inflammatory mediators and improve cardiac function.

[Key words] Esmolol; Septic cardiomyopathy; Inflammatory mediators; Cardiac function

脓毒症是指机体受到各种严重感染导致免疫功能失调、炎症反应过度的临床综合征,如果救治不及时,病情可快速进展导致脓毒症休克或多器官功能障碍,其中脓毒症心肌损伤在临床上最为多见,而且是脓毒症患者死亡的常见原因^[1-2]。目前,脓毒性心肌病(SCM)在学术界暂缺乏比较规范明确的定义,临床上比较公认的定义为^[3-5]:机体脓毒血症导致患者可逆性心肌收缩障碍,主要诊断标准包括(1)心脏收缩功能下降,左室射血分数(LVEF)降低,以 LVEF \leq 0.50%为标准;(2)左心室存在可逆性扩张;(3)排除心脏冠状动脉供血不足。SCM 的临床治疗费用比较高,临床预后不佳,消耗大量的经济与社会资源,给家庭及社会带来严重的危害,损害患者的身心健康。目前,有关 SCM 的发病机制还未完全阐明,学术界比较公认的发病机制主要聚焦在机体受到严重感染后产生大量炎症介质、炎症因子^[6-8]。炎症介质刺激心肌细胞发生细胞凋亡坏死、细胞线粒体能量合成与利用障碍、机体氧化应激失调、儿茶酚胺分泌失调等多种病理生理机制,其中机体在严重感染应激状态下交感神经系统(SNS)过度激活,释放大量儿茶酚胺入血在其中起到非常关键的作用,儿茶酚胺的主要靶器官为心脏。目前临床研究发现,血液中高浓度的儿茶酚胺可显著抑制心肌收缩与舒张功能,血液中高浓度的儿茶酚胺还可以介导机体代谢加快,进一步加剧机体炎症反应失调、线粒体能量合成与利用障碍,导致心肌细胞广泛的焦亡与坏死^[9-11]。既往医学界认为, β 受体阻滞剂具有明显的负性肌力作用,降低心脏收缩与舒张能力,不宜用于治疗 SCM。但现在临床研究表明, β 受体阻滞剂能拮抗机体交感神经活性,阻断氧化应激失衡,减缓高分解代谢,降低血中炎症介质与因子水平,可以明显提高 SCM 患者的生存率^[12]。基于上述原因,本研究回顾性探讨艾司洛尔对 SCM 患者炎症介质及心功能的保护机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究通过本院伦理委员会批准(院伦理 202404002)。采用回顾性分析研究方法,通过调阅本院电子病历系统收集 2019 年 5 月至 2022 年 4 月本院急诊重症病房及综合 ICU 住院诊断为 SCM 患者 61 例的临床资料。纳入标准:(1)符合 Sepsis-3 诊断标准;(2)符合脓毒性心肌病(SCM)的诊断标准^[1];(3)年龄 18~80 岁。排除标准:(1)既往发现严重的肝脏及肾脏功能不全病史患者;(2)合并免疫系统疾病或恶性肿瘤等患者;(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)既往有严重心力衰竭、扩张型心肌病或肥厚梗阻型心肌病史患者;(5)年龄小于 18 岁患者;(6)入院 3 d 内死亡或自动出院患者;(7)基线资料不全或失

访患者。按双侧检验, $\alpha=0.05$,检验效能为 $1-\beta=0.9$,以主要效应指标 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及心功能指标左室射血分数(LVEF)、心脏指数(CI)估计样本量,样本量计算公式: $n_1=n_2=2[(u_\alpha+u_\beta)/(\delta/\sigma)]+u_\alpha^2/4$,其中设定 $\delta/\sigma=0.85$, $n_1=n_2=30$,研究共入选 SCM 患者 61 例,其中观察组 30 例,对照组 31 例。

1.2 方法

1.2.1 分组治疗 2 组患者均采用一般常规治疗:遵循脓毒症诊治指南规范,给予患者常规吸氧、持续心电监护,进行早期积极的液体复苏(包括生理盐水、平衡晶体液、胶体等)、广谱有效抗感染、呼吸及循环等生命支持治疗,必要时根据血压情况使用血管活性药物及糖皮质激素,持续动态监测血流动力学变化等。观察组患者在此基础上联合静脉微量泵入的方式给予艾司洛尔(哈尔滨三联药业有限公司,批号:2007282E1)0.15~0.30 mg/(kg·min),持续治疗 7 d。

1.2.2 观察指标 收集 2 组患者的一般资料:包括姓名、年龄、性别、既往合并病史(高血压、糖尿病、冠心病等)、心率及平均动脉血压。收集 2 组患者入院当天的序贯器官衰竭评分(qSOFA)及急性生理学及慢性健康状况评分 II(APACHE II),由经管医师完成;收集入院当天和治疗 7 d 后 2 组患者机体炎症指标(CRP、PCT)及心功能指标(LVEF、CI)。

1.3 统计学处理 所有临床资料均采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析,符合正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数和百分比表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前基线情况比较 2 组患者年龄、性别、既往合并疾病、心率、平均动脉血压、qSOFA 及 APACHE II 等基线情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者治疗前基线情况比较

指标	观察组 ($n=30$)	对照组 ($n=31$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	56.2 \pm 1.5	55.5 \pm 1.9	1.594	>0.05
男[$n(\%)$]	14(46.7)	15(48.4)	0.893	>0.05
基础疾病[$n(\%)$]				
高血压	12(40.0)	13(41.9)	0.877	>0.05
糖尿病	13(43.3)	12(38.7)	0.713	>0.05

续表 1 2 组患者治疗前基线情况比较

指标	观察组 (n=30)	对照组 (n=31)	t/ χ^2	P
冠心病	10(33.3)	11(35.5)	0.860	>0.05
平均动脉压($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	65.5 \pm 8.5	66.3 \pm 7.5	0.390	>0.05
心率($\bar{x}\pm s$, 次/分)	92.1 \pm 2.6	95.2 \pm 3.5	1.210	>0.05
APACHEII($\bar{x}\pm s$, 分)	21.2 \pm 1.5	20.5 \pm 1.3	1.950	>0.05
qSOFA($\bar{x}\pm s$, 分)	15.2 \pm 1.3	14.8 \pm 1.5	1.111	>0.05

注: 1 mm Hg=0.133 kPa。

2.2 2 组患者治疗前后炎症指标及心功能指标变化比较

治疗前, 2 组患者炎症指标(CRP、PCT)及心功

表 2 2 组患者治疗前后 CRP、PCT 水平变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)				PCT(ng/L)					
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前后差值	治疗前	治疗后	t	P	治疗前后差值
观察组	30	125.6 \pm 12.3	36.5 \pm 15.2	24.960	<0.05	89.1 \pm 27.7	35.6 \pm 5.6	9.2 \pm 1.4	25.050	<0.05	26.4 \pm 7.0
对照组	31	130.5 \pm 15.3	56.2 \pm 13.5	20.270	<0.05	74.3 \pm 28.8	37.2 \pm 7.2	17.3 \pm 2.6	14.470	<0.05	19.9 \pm 9.8
t	—	1.376	5.356	—	—	2.050	0.967	15.027	—	—	2.970
P	—	>0.05	<0.05	—	—	<0.05	>0.05	<0.05	—	—	<0.05

注: —表示无此项。

表 3 2 组患者治疗前后 LVEF、CI 变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LVEF(%)				CI[L/(min·m ²)]					
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前后差值	治疗前	治疗后	t	P	治疗前后差值
观察组	30	0.45 \pm 0.05	0.51 \pm 0.06	4.210	<0.05	0.06 \pm 0.11	2.59 \pm 0.12	3.35 \pm 0.15	21.670	<0.05	0.76 \pm 0.27
对照组	31	0.44 \pm 0.04	0.46 \pm 0.04	1.970	>0.05	0.02 \pm 0.08	2.55 \pm 0.15	3.05 \pm 0.19	11.500	<0.05	0.50 \pm 0.34
t	—	0.864	3.841	—	—	1.630	1.142	6.284	—	—	3.300
P	—	>0.05	<0.05	—	—	>0.05	>0.05	<0.05	—	—	<0.05

注: —表示无此项。

3 讨论

SCM 是脓毒症患者常见的并发症, 临床上 40%~50% 的脓毒症患者会出现不同程度的心肌收缩功能障碍。目前, 临床上有关 SCM 的治疗主要集中在早期积极液体复苏、广谱经验性抗感染、血管活性药物使用、免疫功能的调节等。探讨 SCM 发病的病理生理机制及临床救治是目前医学界研究的关注点。SCM 的发病机制主要集中在机体受到严重感染后分泌大量内源性儿茶酚胺, 高浓度儿茶酚胺引起心肌细胞凋亡坏死、心肌细胞能量合成与代谢障碍, 最终导致心肌舒张与收缩功能不全^[3]。 β 受体阻滞剂不宜用于 SCM 的治疗, 但近年来的临床和基础研究却证实, 对于 SCM 患者, β 受体阻滞剂不仅能改善心功能, 降低患者炎症介质, 改善临床预后, 提高生存率^[13-14]。本研究也证实, 在常规治疗基础上联合艾司洛尔能降低 SCM 患者炎症介质水平, 提高患者

能指标(LVEF、CI)比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗 7 d 后, 2 组患者 CRP、PCT 水平均低于治疗前, 观察组治疗后 LVEF 高于治疗前, 2 组患者 CI 均高于治疗前; 观察组患者的 CRP、PCT 水平明显低于对照组, 且观察组患者的 CRP、PCT 水平前后变化差值大于对照组; 观察组的 LVEF、CI 水平明显高于对照组, 且观察组患者治疗前后 CI 变化差值大于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组患者治疗前后 LVEF 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 观察组患者治疗前后的 LVEF 变化差值与对照组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2、3。

LVEF 及心输出量, 其主要作用机制为^[15-16]: (1) 抑制机体过度反应的 β 肾上腺素能, 降低心肌细胞表面 β 肾上腺素受体表达, 降低心室率, 减少心肌细胞的耗氧量; (2) 降低心室率从而延长心脏舒张时间、增加回心血容量及提高冠状动脉的血流供应, 增强心肌的收缩能力; (3) 减少血液中炎症细胞及炎症因子的产生, 减少心肌细胞焦亡与坏死。PCT 主要来自甲状腺 C 细胞, 机体受到感染时能够刺激降钙素基因的表达, 引起血中 PCT 大幅度增加; CRP 是机体受感染发生炎症反应时产生的急性时相蛋白, PCT、CRP 是机体受感染的可靠生物标志物, SCM 患者机体 PCT、CRP 水平持续升高, 加剧心肌细胞的损害, 艾司洛尔能减轻机体炎症反应, 降低血液中炎症细胞与炎症因子, 从而改善脓毒症患者心脏功能。LVEF 是诊断与评估患者心功能不全的常用指标, 反映心脏的收缩能力, 是目前评估心脏射血能力的主要参数, 一旦心肌

受到损害会影响心脏收缩能力,减轻心肌的损伤可以明显改善左心室射血能力。CI 是目前观察评估心功能的一项主要指标,本研究结果显示,治疗 7 d 后观察组患者的 LVEF、CI 明显高于对照组,证实艾司洛尔能够降低 SCM 患者的炎症反应,提高左心室射血能力,改善患者心功能。

本研究的不足之处在于本研究为回顾性观察,不是随机对照试验,而且研究的样本量偏小,未随访患者长期预后,今后将进一步完善。

参考文献

[1] 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.

[2] FLIERL M A, RITTIRSCH D, HUBER-LANG M S, et al. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis[J]. Mol Med, 2008, 14(5/6): 327-336.

[3] 袁莹,邱建清,张洪光. 脓毒性心肌病发病机制及其治疗的研究进展[J]. 中国医学创新, 2023, 20(20): 174-179.

[4] 于涛,冯瑛,张丽丽,等. 脓毒症心肌病发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(17): 3363-3370.

[5] 迪丽热巴·吐尔逊,杨春波,王毅,等. 脓毒性心肌损伤机制及治疗的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(10): 1112-1115.

[6] TAN Y, OUYANG H C, XIAO X C, et al. Iri-sin ameliorates septic cardiomyopathy via inhibiting DRP1-related mitochondrial fission and normalizing the JNK-LATS2 signaling pathway [J]. Cell Stress Chaperones, 2019, 24(3): 595-608.

[7] SHANG X L, LI J, YU R G, et al. Sepsis-related myocardial injury is associated with Mst1 upregulation, mitochondrial dysfunction and the

Drp1/F-actin signaling pathway[J]. J Mol Histol, 2019, 50(2): 91-103.

- [8] LI J, SHI W, ZHANG J, et al. To explore the protective mechanism of PTEN-induced kinase 1 (PINK1)/parkin mitophagy-mediated extract of periplaneta americana on lipopolysaccharide-induced cardiomyocyte injury [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 1383-1391.
- [9] 刘慧敏,高志杰. 脓毒症心肌病发病机制及其应用的研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(6): 437-440.
- [10] 彭帅,周丽华. 氧化应激在脓毒性心肌病中作用机制的研究进展[J]. 中华急救医学, 2022, 34(12): 1337-1341.
- [11] 马淑青,唐其柱. 氧化应激在脓毒症心肌病中的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2021, 42(2): 118-122.
- [12] 迪丽热巴·吐尔逊,杨春波,丁琼莉,等. β 受体阻滞剂阻断 TLR4 炎症通路减轻脓毒症心肌损伤的研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(10): 1353-1360.
- [13] 肖青,云云,蔡振刚. 艾司洛尔与早期目标导向治疗联合用于脓毒症心肌病的治疗效果观察[J]. 中国医刊, 2022, 10: 1085-1088.
- [14] 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): 93-197.
- [15] 洪澄英,陈怀生,曹静,等. β 受体拮抗剂对脓毒症大鼠心肌细胞线粒体损伤的保护作用[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(12): 1123-1127.
- [16] 陈晓. 艾司洛尔对老年脓毒症心肌损伤的治疗效果[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1): 179-181.

(收稿日期:2024-04-22 修回日期:2024-10-29)