

# $\beta_1$ 受体阻滞剂防治脓毒症心肌病作用的研究进展

胡盛惠<sup>1</sup>, 姚立影<sup>1</sup>, 魏 薇<sup>2</sup>, 高 岩<sup>2</sup>

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项课题(编号:32067502021084)

作者单位: 1. 哈尔滨医科大学附属第四医院研究生院, 黑龙江 150001; 2. 哈尔滨医科大学附属第四医院重症医学科, 黑龙江 150001

第一作者: 胡盛惠, 在读硕士研究生, 研究方向: 脓毒症的诊疗。E-mail: 3020573217@qq.com

通信作者: 高 岩, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 脓毒症的诊疗和连续性血液净化。E-mail: gaoyan@163.com

**【摘要】** 脓毒症心肌病是脓毒症引起的可逆性心肌损伤, 是一种非缺血性急性心功能障碍, 可显著增加脓毒症患者的病死率。 $\beta_1$  受体阻滞剂具有抗应激、抗氧化、调节免疫和抑制细胞死亡及保护心肌的作用。该文对  $\beta_1$  受体阻滞剂防治脓毒症心肌病作用的研究进展作一综述。

**【关键词】** 脓毒症; 脓毒症心肌病;  $\beta_1$  受体阻滞剂; 艾司洛尔; 药理作用

**【中图分类号】** R 453.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2024)02-0227-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.02.20

**Research progress in the effect of  $\beta_1$ -receptor blockers on prevention and treatment of sepsis-induced cardiomyopathy** HU Shenghui<sup>1</sup>, YAO Liying<sup>1</sup>, WEI Wei<sup>2</sup>, GAO Yan<sup>2</sup>. 1. Graduate School, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang 150001, China; 2. Department of Critical Care Medicine, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang 150001, China

**【Abstract】** Sepsis-induced cardiomyopathy(SIC) is a reversible myocardial injury caused by sepsis. It is a non-ischemic acute cardiac dysfunction that can significantly increase the mortality rate of sepsis patients, and  $\beta_1$ -receptor blockers have anti-stress, anti-oxidation, immune regulation and cell death inhibition effects, and have potential protective effects on myocardia. This paper reviews the research progress in the effect of  $\beta_1$ -receptor blockers on prevention and treatment of SIC.

**【Key words】** Sepsis; Sepsis-induced cardiomyopathy(SIC);  $\beta_1$ -receptor blocker; Esmolol; Pharmacological effect

脓毒症心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy, SIC)是脓毒症所致的常见并发症之一,其特点是可逆性的心脏功能抑制。近年来,虽然 SIC 发生率在各项研究结果中差异较大,但预后结论渐渐趋于一致:脓毒症早期发生心脏功能障碍可显著增加患者不良结局和病死率<sup>[1]</sup>。如何早期诊断和治疗 SIC,有效抑制疾病的演变过程,降低患者死亡风险,是现代医学亟待解决的问题之一。以机制为出发点,探寻特异有效的治疗药物是 SIC 的关键研究方向之一。SIC 涉及交感神经亢进、炎症反应、免疫抑制、线粒体损伤以及细胞死亡等多种机制,机制之间相互诱导,相互促进,形成恶性循环,最终导致心脏等器官功能障碍<sup>[2]</sup>。研究显示, $\beta_1$  受体阻滞剂治疗

SIC 有多种优点,其同时针对氧化应激、炎症和免疫反应以及细胞死亡等多种靶点,可以有效抑制脓毒症心肌损伤,维持心脏功能,提高患者生存率,但因其负性肌力作用在 SIC 中未被广泛使用。为进一步研究和规范的临床应用提供帮助,本文对  $\beta_1$  受体阻滞剂防治 SIC 作用的研究进展综述如下。

## 1 SIC 的发病机制

**1.1 交感神经过度活化** 交感神经激活发生于脓毒症早期,贯穿于脓毒症多脏器损伤过程中。持续过度的交感神经激活与患者的不良预后显著相关<sup>[3]</sup>。当脓毒症和 SIC 发生时,机体处于应激状态,交感-肾上腺髓质系统被持续激活,产生释放大量的儿茶酚胺。 $\beta_1$  受体主要表达于心肌细胞膜上,参与心脏功

能调节。当儿茶酚胺作用于心脏  $\beta_1$  受体时,可增加心率和心脏做功,进而发生氧耗竭。当儿茶酚胺与免疫细胞表面  $\beta$  受体结合时,激活 G 蛋白信号通路使核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 易位,发生炎症反应和过度凋亡等生物学行为,多种促炎细胞因子如白细胞介素 (interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 被释放到循环血液中,促进机体炎症级联反应<sup>[4]</sup>。高浓度的儿茶酚胺激活  $G\beta\gamma$ /PI3K 信号通路抑制 Akt 磷酸化,可导致免疫和心肌细胞凋亡,损害机体免疫防御能力,抑制免疫反应并加重心脏炎症细胞浸润<sup>[5]</sup>。持续的肾上腺素能刺激下调  $\beta_1$  受体敏感性和功能,改变心脏受体比例,不利于内外源性儿茶酚胺维持循环,与死亡风险升高相关。心脏功能主要依赖于交感神经和迷走神经调节,通过  $\beta$ -肾上腺素能受体阻断能调节交感神经的兴奋,平衡交感神经和迷走神经功能,优化心脏  $\beta$  受体表达,拮抗儿茶酚胺毒性作用,减弱这种高肾上腺素能反应,进而提高心室工作效率,增加心输出量<sup>[6]</sup>。显著上调  $\alpha_1$  肾上腺素受体,有助于静脉回流,增加心室前负荷,从而增加心脏每搏量。 $\beta_1$  受体阻滞剂可增加内皮细胞对儿茶酚胺敏感性,提高血管张力,有利于稳定血流动力学参数<sup>[7]</sup>。 $\beta_1$  受体阻滞剂可通过改善心脏和血管功能进而改善血流动力学效应,还具有调节非血流动力学效应作用,如平衡机体抗炎和炎症状态、减少自由基产生、维持组织器官功能等。

**1.2 炎症反应失控** 炎症反应失控是发生脓毒症心肌抑制的关键机制之一,失控的炎症反应可抑制心脏兴奋收缩相关基因的表达,阻断心肌细胞 PKA 通路,继而减少细胞内肌球蛋白重链 7B 收缩蛋白含量,最终导致心脏收缩功能障碍<sup>[8]</sup>。发生脓毒症时,大量病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) [如脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、细菌 DNA、病原体脂蛋白等] 和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) [细胞外组蛋白、线粒体源性 PAMPs、高迁徙率族蛋白 B1 等] 与免疫细胞和心肌细胞表面 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 特异性结合,激活细胞内信号转导通路 NF- $\kappa$ B、p38/MAPK、JAK2/STAT3、STING/IRF3 等,触发炎症级联反应,爆发式产生各种损伤因子 (如 IL-6、IL-18、TNF- $\alpha$ 、补体等)。各种损伤因子正反馈调控炎症和免疫,诱导一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 等心肌抑制物

质大量产生释放,加重组织器官结构破坏和功能障碍<sup>[9]</sup>。如 IL-18 诱导其他损伤因子进一步产生释放,破坏 Th1/Th2 细胞免疫平衡,促进淋巴细胞凋亡,损害机体凝血功能,进而损害心脏<sup>[10]</sup>。IL-6、NO 等心肌抑制物质促进 JAK2/STAT3 通路相关蛋白表达,直接或间接增加心肌细胞死亡,加重脓毒症心功能障碍<sup>[11]</sup>。

**1.3 凝血功能紊乱** 凝血功能紊乱与 SIC 的发生、发展密切相关。凝血功能紊乱与炎症反应相互影响,形成复杂的网络交叉通路,引发脓毒症心脏等器官衰竭,增加患者死亡风险<sup>[12]</sup>。脓毒症引发的凝血功能紊乱包括凝血功能的异常激活、生理性抗凝功能 (如抗凝血酶 III、蛋白 C 系统等) 受损以及纤溶系统的抑制等,微血管广泛微血栓形成,最终加重心肌损伤,引发脓毒症心功能障碍。有研究显示,通过阻断 JAK2/STAT3 信号通路,抑制脓毒症炎症风暴,可以间接地调节凝血功能,减轻血管内皮损伤和脓毒症心肌损伤,改善预后<sup>[13]</sup>。这些研究仍缺乏大量临床数据支持,需要进一步研究探讨。

**1.4 线粒体损伤和三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 生产减少** 线粒体是细胞能量代谢和生物发生的调控中心, SIC 线粒体损伤可直接导致心肌抑制。SIC 线粒体损伤主要表现为 ROS 超载、线粒体膜电位下降、ATP 生成减少以及线粒体自噬减少等<sup>[14]</sup>。炎症因子可致 ROS 和 NO 增加,损害心肌细胞抗氧化系统 [超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX) 等], 导致氧化和抗氧化系统失衡。超载的 ROS 和 NO 使线粒体膜失去电位梯度,干扰电子传递链,氧化磷酸化受损,ATP 生成减少。ROS 超负荷还会损害线粒体内蛋白质和脂质,促进细胞色素 C (cytochrome C, Cys C) 释放,进一步损伤内质网等其他微细结构,促进胞内肌钙蛋白磷酸化,最终影响胞内钙离子水平和降低肌丝钙敏感性,影响心室收缩和舒张功能。Cys C 启动了天冬氨酸蛋白水解酶 (caspase) 诱导的细胞凋亡级联反应,导致心肌细胞凋亡。脓毒症导致心肌抑制时,线粒体自噬不足,无法及时清除损伤、衰老的线粒体,使 ROS、NO 等心肌抑制物质进一步蓄积,加重心肌抑制。而使用线粒体自噬诱导剂以增加线粒体自噬,可改善线粒体功能,并减轻脓毒症心肌抑制程度<sup>[15]</sup>。

**1.5 细胞死亡** 脓毒症期间发生的细胞死亡方式包括经典的细胞凋亡、细胞焦亡、坏死性凋亡以及自噬相关凋亡细胞死亡等<sup>[16]</sup>。脓毒症细胞死亡的启动

和执行主要依靠线粒体和外源性凋亡途径,胞内刺激因素(氧化应激、钙超载、DNA 损伤等)和细胞外应激信号(TNF- $\alpha$ 、Fas 配体和 TNF 相关凋亡诱导配体)与相应受体特异性结合,激活酶 caspase-3、caspase-6、caspase-7,导致细胞肌丝蛋白裂解,最终导致细胞凋亡<sup>[17]</sup>。细胞凋亡释放焦亡启动信号,激活 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体、caspase-1 和 IL-1 $\beta$ ,使细胞膜孔道异常开放,胞内 DAMPs 释放,促进细胞焦亡并加重炎症反应。研究发现 IL-1 $\beta$  可致肌细胞肌球蛋白萎缩,直接损害心室收缩和舒张功能,导致脓毒症心肌抑制。通过抑制 NLRP3/IL-1 $\beta$  通路,进而抑制细胞焦亡经典通路,有效减少 caspase-1 和 IL-1 $\beta$  等有害介质产生,是从机制出发的有效治疗脓毒症心肌抑制方法之一<sup>[18]</sup>。铁死亡是一种区别于凋亡的铁依赖性和过氧化驱动的调节性细胞死亡,在脓毒症及其器官功能衰竭过程中发挥作用。该致病机制及相关治疗靶点是近年来的研究热点。脓毒症发生心肌抑制时,氧化应激、炎症反应等都会导致 GSH 耗竭和 GPX4 表达下调,以及铁含量和致死脂质过氧化物水平增加,从而诱导心肌细胞发生铁死亡,加重心肌损伤,导致心功能丧失<sup>[19-20]</sup>。心肌细胞自噬与炎症有关。研究发现,脓毒症发生时,炎症风暴会明显提高心肌细胞自噬相关蛋白 LC3 和 Beclin-1 的表达,继而增加心肌细胞自噬,抑制心功能<sup>[21]</sup>。适当的细胞自噬可促进树突状细胞、B 细胞等免疫细胞的发育和分化,从而增强机体免疫,可抵抗脓毒症的免疫麻痹,而线粒体自噬可以及时清除受损的线粒体,减轻心脏氧化损伤和炎症刺激<sup>[22]</sup>。因此,平衡免疫和心肌细胞自噬状态,是未来自噬相关靶点研究难题之一。

## 2 $\beta_1$ 受体阻滞剂防治 SIC 的作用机制

**2.1 艾司洛尔防治 SIC 的作用**  $\beta_1$  受体阻滞剂广泛用于心血管系统疾病,与抑制心室重塑,提高患者生存质量和改善预后有关。超短效  $\beta_1$  受体阻滞剂是一种良好的控制心率药物,其中艾司洛尔的使用风险较低。艾司洛尔作为选择性超短效  $\beta_1$  受体阻滞剂,可在 1 min 内起效,半衰期短,通过红细胞代谢,不影响肝肾功能,所产生的负性肌力作用基本能通过停药或者放慢输注速度而消除,更适用于重症患者<sup>[23]</sup>。研究证实,患者在患脓毒症前服用  $\beta_1$  受体阻滞剂,可显著改善预后<sup>[24]</sup>。这为  $\beta_1$  受体阻滞剂治疗脓毒症心肌抑制提供了前瞻性评估。Hasegawa 等<sup>[25]</sup>指出  $\beta_1$  受体阻滞剂对脓毒症性休克患者预后有益,且发现艾司洛尔对患者生存率的影响比其他  $\beta_1$  受体

阻滞剂更有优势。拮抗交感神经兴奋如前所述,交感神经亢进在 SIC 时持续存在,儿茶酚胺蓄积可增加心肌耗氧,造成组织灌注不足和代谢紊乱。艾司洛尔可直接拮抗儿茶酚胺毒性作用,逆转上述交感神经兴奋作用。在临床上,用来快速控制心率是艾司洛尔最常见的作用,降低心率可增加心脏前负荷,促进毛细血管新生,增加心肌组织灌注和氧供。刘欢<sup>[26]</sup>研究发现,经艾司洛尔控制心率后,脓毒症患者的 28 d 病死率降低,ICU 住院时间减少。Aboab 等<sup>[27]</sup>在动物实验中发现,艾司洛尔可显著降低内毒素刺激后交感神经活性和间接增加迷走神经张力,继而产生有益的心脏效应,提高心室效率。交感神经能促进炎症反应,艾司洛尔拮抗交感神经兴奋后可同时产生抗炎作用。

**2.2 调节炎症和免疫反应** 循环炎症因子水平与 SIC 严重程度密切相关,及时控制炎症反应,降低循环系统中炎症水平对防治脓毒症心脏等器官功能障碍至关重要。学者在腹腔感染的脓毒症模型中发现,经艾司洛尔治疗后,大鼠心肌酶水平降低和心肌炎症细胞浸润程度减轻,其作用机制是艾司洛尔降低血清致炎因子(如 IL-6 和 TNF- $\alpha$ )水平,提高抗炎因子 IL-10 水平,说明艾司洛尔平衡了脓毒症机体炎症和抗炎状态,保护了心肌结构,且这种抗炎作用与剂量呈正相关。这在临床也得到了证实<sup>[28-29]</sup>。武冬等<sup>[30]</sup>的研究进一步明确了炎症和凋亡与 TLR-4/NF- $\kappa$ B/p53 通路密切相关,艾司洛尔通过抑制 TLR-4/NF- $\kappa$ B 通路可以有效发挥抗炎和抗凋亡作用。IL-6/STAT3 在脓毒症过程中处于激活状态,与炎症、凝血功能和细胞死亡等多种机制有关。研究提示,IL-6/STAT3 通路通过调节线粒体相关内质网膜(mitochondria-associated membranes, MAMs)上的蛋白 FUNDC1,进而干扰 MAMs 的形成,在 LPS 诱导的心肌功能障碍中起关键作用<sup>[31]</sup>。张欣桐等<sup>[32]</sup>指出艾司洛尔作用于 IL-6/STAT3 信号通路,发挥对脓毒症急性肝损伤的保护作用。目前尚没有直接数据说明艾司洛尔与 FUNDC1 相关 MAMs 是否存在联系,但是艾司洛尔通过 STAT3 通路,调节炎症、凝血等多种机制,从而改善脓毒症心功能的优点可以证实。艾司洛尔可稳定免疫功能。Durand 等<sup>[33]</sup>的研究显示,激活  $\beta_1$  受体可抑制脓毒症免疫反应,导致免疫麻痹。而艾司洛尔阻断  $\beta_1$  受体后,脓毒症大鼠体内损伤因子水平整体下降,大鼠脾脏 CD4<sup>+</sup> T 细胞和调节性 T 淋巴细胞比例得以恢复,CD4<sup>+</sup> T 细胞的增殖能力也得到了维持,提高了心室效率。Ma 等<sup>[34]</sup>发现艾司洛尔显著减少 T 淋巴细胞凋亡且恢复 Th2/Th1

比率,原因是艾司洛尔作用于 Akt/Bcl-2/caspase-3 通路,提高了机体免疫能力。该实验指出低剂量艾司洛尔在 SIC 防治中具有更明显的免疫调节效应,这之前艾司洛尔抗炎和免疫调节作用具有剂量依赖特点的数据相矛盾。有研究证实,抑制脓毒症炎症反应可能有助于预防血栓形成,并控制病情,防止病情恶化<sup>[35]</sup>。艾司洛尔可通过调控多条炎症通路,间接稳定脓毒症凝血系统。艾司洛尔是否直接调控凝血功能和具体机制尚未明确。

**2.3 调控线粒体氧化应激损伤** 线粒体功能状态是心肌氧利用障碍的主要决定因素。一项动物实验显示,艾司洛尔组的脓毒症大鼠心肌 SOD 含量和抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平升高,而心肌丙二醛含量和 caspase-3、Bax 等促凋亡蛋白减少,并在电子显微镜下观察到艾司洛尔治疗后的心肌线粒体超微结构损伤减轻,说明艾司洛尔抑制了线粒体氧化应激,减轻了线粒体损伤,增强了抗氧化防御能力以及抗凋亡作用<sup>[36]</sup>。另一项实验发现,艾司洛尔剂量依赖式地提高了脓毒症小鼠心肌细胞线粒体膜电位,增强了氧化还原酶活性,且减少了诱导型一氧化氮合酶产生,从而增加了 ATP 生成及减少了 ROS、NO 等心肌抑制物质产生,增强了线粒体呼吸,增加了心脏氧供给和减少了心肌损伤<sup>[30]</sup>。适当的线粒体自噬能保证线粒体质量,稳定线粒体功能。Beclin-1 自噬靶点治疗在脓毒症及脓毒症心脏损伤治疗中有很大的潜力,Beclin-1 可通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号转导增加线粒体自噬体数量,预防脓毒症继发性器官损伤<sup>[37]</sup>。Liu 等<sup>[38]</sup>的研究指出,经艾司洛尔处理后,脓毒症大鼠心肌损伤降低,原因是艾司洛尔适当增加了自噬相关蛋白的表达,即通过 Beclin-1 靶向治疗,保证线粒体稳态以及抑制炎症反应,从而减轻心脏损伤。

**2.4 减少细胞死亡** 艾司洛尔可减少细胞凋亡,从而减轻 LPS 引起的心脏功能损害,其中机制与艾司洛尔抑制 JNK 和 p38 活化有关<sup>[6]</sup>。JNK 和 p38 是炎症和凋亡的重要调控因子,抑制其活化可显著降低体内细胞因子(如 TNF- $\alpha$ )水平,进而有效抑制细胞外凋亡途径。另外,艾司洛尔通过保护线粒体可阻断线粒体凋亡途径,进一步减少心肌细胞凋亡。艾司洛尔抑制凋亡的同时减弱了 NLRP3 炎症小体的启动信号,进而阻断 NLRP3/caspase-1/GSDMD 通路,发挥抗细胞焦亡作用,且作用于上游靶点的艾司洛尔同时拮抗了下游的 IL-1 $\beta$  及 IL-18,具有更好的抗焦亡作用,并改善小鼠的短期预后<sup>[39]</sup>。艾司洛尔亦参与了脓毒症铁死亡

调控,其通过抗炎、抗氧化应激等作用,可减少炎症介质和 ROS 产生释放,阻止心肌细胞发生铁死亡<sup>[19]</sup>。另外,通过 STAT3 信号通路调节 GSH 和 GPX4 等表达,艾司洛尔可能减少胞内铁蓄积,进而减少心肌细胞发生铁死亡,抑制败血症心肌损伤<sup>[20]</sup>。以上证据表明,艾司洛尔参与调节 SIC 细胞死亡的多种机制,从而减少细胞死亡,维持心脏功能。

**2.5 对心肌收缩力和血流动力学的影响**  $\beta_1$  受体阻滞剂降低血压和负性肌力作用使其在脓毒症心肌抑制的治疗中受到广泛争议,临床医师始终担忧艾司洛尔治疗感染性休克的安全性。一项纳入 14 项随机对照研究的 Meta 分析表示<sup>[40]</sup>,艾司洛尔控制心率后,脓毒症休克患者平均动脉压、心指数以及每搏输出量指数均无明显变化,但没有明确艾司洛尔控制心率的合适区间。大多数学者认为,利用艾司洛尔将心率控制在 80 ~ 100 次/min 之间,才有利于平衡其获益和损害<sup>[41]</sup>。艾司洛尔已被证明具有通过心脏和血管改善血流动力学效应功能。Liu 等<sup>[42]</sup>研究进一步证实了艾司洛尔和微循环之间的联系:艾司洛尔对心肌组织灌注和氧代谢具有积极影响,重新耦合了心室-动脉,并恢复心肌组织“血管瀑布”现象,进而改善微循环。上述为小样本实验研究的结果,未来仍需多中心、大规模、高质量的随机对照试验证实。有研究指出,过早运用  $\beta_1$  受体阻滞剂,会影响脓毒症心脏的代偿,反而降低心指数和组织灌注压<sup>[43]</sup>。因此,学者建议在对脓毒症休克患者进行充分的液体复苏后给予艾司洛尔缓慢滴定,以避免在脓毒症代偿期给药引起的不良结局。

**2.6 艾司洛尔给药方案** 艾司洛尔给药方式(是否给予负荷剂量)、疗程以及停药时机等给药方案尚缺乏统一认识。大部分实验研究给药初始剂量是基于体重的给药剂量(最常见的是 0.05 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  min<sup>-1</sup>)或标准给药(最常见的是 25 mg/h)滴定至心率降低 20% 或心率 70 ~ 100 次/min,考虑到其负性肌力作用,艾司洛尔的给药应从低剂量开始,缓慢滴定给药,并根据患者血流动力学指标调节给药速度。此外,临床上运用艾司洛尔应该综合评判患者临床特点、基础疾病、病情严重程度,并遵从个体化原则。

### 3 结语

综上所述,脓症患者早期容易新发心功能障碍。心脏的维护与改善脓症患者结局有重要关系。在 SIC 的治疗中,除了进行充分的液体复苏、抗感染以及血管活性药治疗等必要措施外,针对心脏的优势保护对降低患者病死率有重要作用。 $\beta_1$  受体阻

滞剂在脓毒症等危重疾病的治疗中有一定的前景。相对于改善血流动力学效果而言,其对非血流动力学效应的影响更显著。其针对炎症和免疫反应、氧化应激、线粒体损伤以及细胞死亡等发生机制防治 SIC,具有多途径、多靶点、多层次的优点。临床应用应积极加强监测心功能,权衡艾司洛尔为患者预后带来的获益和损害,对 SIC 患者进行适时、适量的  $\beta_1$  受体阻滞剂干预。

## 参考文献

- [1] Lin H, Wang W, Lee M, et al. Current status of septic cardiomyopathy: basic science and clinical progress[J]. *Front Pharmacol*, 2020,11: 210.
- [2] Bi CF, Liu J, Yang LS, et al. Research progress on the mechanism of sepsis induced myocardial injury[J]. *J Inflamm Res*, 2022,15: 4275–4290.
- [3] Bergmann M, Sautner T. Immunomodulatory effects of vasoactive catecholamines[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2002,114(17-18):752–761.
- [4] Aninat C, Seguin P, Descheemaeker PN, et al. Catecholamines induce an inflammatory response in human hepatocytes[J]. *Crit Care Med*, 2008,36(3):848–854.
- [5] 李超,刘军,吴允孚. 儿茶酚胺免疫调节效应的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2019,31(10):1295–1298.
- [6] Wang Z, Wu Q, Nie X, et al. Infusion of esmolol attenuates lipopolysaccharide-induced myocardial dysfunction[J]. *J Surg Res*, 2016,200(1):283–289.
- [7] Kimmoun A, Louis H, Al Kattani N, et al.  $\beta_1$ -Adrenergic inhibition improves cardiac and vascular function in experimental septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2015,43(9):e332–e340.
- [8] Xerri A, Gallardo F, Kober F, et al. Female hormones prevent sepsis-induced cardiac dysfunction: an experimental randomized study[J]. *Sci Rep*, 2022,12(1):4939.
- [9] 高薇薇,王泉,关鹏,等. cGAS-STING 信号通路 与脓毒症肠屏障功能障碍相关性的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2023,16(1):102–106.
- [10] 黄雨晴,廖品琥. IL-18 与脓毒症关系的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2018,11(5):503–507.
- [11] Zhen G, Liang W, Jia H, et al. Melatonin relieves sepsis-induced myocardial injury via regulating JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Minerva Med*, 2022,113(6):983–989.
- [12] Uhel F, Peters-Sengers H, Falahi F, et al. Mortality and host response aberrations associated with transient and persistent acute kidney injury in critically ill patients with sepsis: a prospective cohort study[J]. *Intensive Care Med*, 2020,46(8):1576–1589.
- [13] Lu Y, Li D, Huang Y, et al. Pretreatment with eupatilin attenuates inflammation and coagulation in sepsis by suppressing JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *J Inflamm Res*, 2023,16:1027–1042.
- [14] Liu S, Chong W. Roles of lncRNAs in regulating mitochondrial dysfunction in septic cardiomyopathy[J]. *Front Immunol*, 2021,12: 802085.
- [15] Wang Y, Jasper H, Toan S, et al. Mitophagy coordinates the mitochondrial unfolded protein response to attenuate inflammation-mediated myocardial injury[J]. *Redox Biol*, 2021,45:102049.
- [16] Mallarpu CS, Ponnana M, Prasad S, et al. Distinct cell death markers identified in critical care patient survivors diagnosed with sepsis[J]. *Immunol Lett*, 2021,231:1–10.
- [17] Zhang G, Dong D, Wan X, et al. Cardiomyocyte death in sepsis: mechanisms and regulation(review)[J]. *Mol Med Rep*, 2022,26(2): 257.
- [18] Busch K, Kny M, Huang N, et al. Inhibition of the NLRP3/IL-1 $\beta$  axis protects against sepsis-induced cardiomyopathy[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021,12(6):1653–1668.
- [19] Liu C, Zou Q, Tang H, et al. Melanin nanoparticles alleviate sepsis-induced myocardial injury by suppressing ferroptosis and inflammation[J]. *Bioact Mater*, 2022,24:313–321.
- [20] Sun H, Chen D, Xin W, et al. Targeting ferroptosis as a promising therapeutic strategy to treat cardiomyopathy[J]. *Front Pharmacol*, 2023,14:1146651.
- [21] Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021,18(6):424–434.
- [22] Yin X, Xin H, Mao S, et al. The role of autophagy in sepsis: protection and injury to organs[J]. *Front Physiol*, 2019,10:1071.
- [23] Ni C, Pei L, Zhou M, et al. Application of esmolol to control heart rate and artificial intelligence reconstruction analysis for rapid zero-cooperation emergency coronary CTA[J]. *J Healthc Eng*, 2022,2022: 7363589.
- [24] Tan K, Harazim M, Simpson A, et al. Association between pre-morbid beta-blocker exposure and sepsis outcomes—the beta-blockers in European and Australian/American septic patients(BEAST) study[J]. *Crit Care Med*, 2021,49(9):1493–1503.
- [25] Hasegawa D, Sato R, Nishida O.  $\beta_1$ -blocker in sepsis[J]. *J Intensive Care*, 2021,9(1):39.
- [26] 刘欢. 艾司洛尔治疗脓毒性休克伴心动过速的随机对照研究[D]. 郑州:郑州大学, 2019.
- [27] Aboab J, Mayaud L, Sebillé V, et al. Esmolol indirectly stimulates vagal nerve activity in endotoxemic pigs[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2018,6(1):14.
- [28] Lu Y, Yang Y, He X, et al. Esmolol reduces apoptosis and inflammation in early sepsis rats with abdominal infection[J]. *Am J Emerg Med*, 2017,35(10):1480–1484.
- [29] Cocchi MN, Dargin J, Chase M, et al. Esmolol to treat the hemodynamic effects of septic shock: a randomized controlled trial[J]. *Shock*, 2022,57(4):508–517.
- [30] 武冬,符莹莹,刘丹平,等. 艾司洛尔对脓毒症大鼠心肌细胞线粒体膜电位及心肌组织 NF- $\kappa$ B 表达的影响[J]. *生物医学工程与临床*, 2019,23(4):379–386.
- [31] Jiang T, Peng D, Shi W, et al. IL-6/STAT3 signaling promotes cardiac dysfunction by upregulating FUNDC1-dependent mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes formation in sepsis mice[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022,8:790612.
- [32] 张欣桐,蒲晨,杜转环,等. 基于 STAT3 信号通路探讨艾司洛尔对脓毒症大鼠急性肝损伤的保护作用[J]. *中国急救医学*,

- 2022,42(1):58-63.
- [33] Durand M, Hagimont E, Louis H, et al. The  $\beta$ 1-adrenergic receptor contributes to sepsis-induced immunosuppression through modulation of regulatory T-Cell inhibitory function[J]. Crit Care Med, 2022, 50(9):e707-e718.
- [34] Ma Y, Cheng Z, Zheng Y, et al. Low dose of esmolol attenuates sepsis-induced immunosuppression via modulating T-lymphocyte apoptosis and differentiation[J]. Shock, 2023, 59(5):771-778.
- [35] An AY, Baghela A, Zhang P, et al. Severe COVID-19 and non-COVID-19 severe sepsis converge transcriptionally after a week in the intensive care unit, indicating common disease mechanisms[J]. Front Immunol, 2023, 14:1167917.
- [36] 思 飞, 甄玲玲, 王映珍, 等. 艾司洛尔对脓毒症大鼠心肌细胞凋亡影响的实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(13): 1292-1300.
- [37] Sun Y, Yao X, Zhang QJ, et al. Beclin-1-dependent autophagy protects the heart during sepsis[J]. Circulation, 2018, 138(20):2247-2262.
- [38] Liu MX, Yang J, Qin Y, et al. Esmolol protects against LPS-induced cardiac injury via the AMPK/mTOR/ULK1 pathway in rat[J]. Shock, 2023, 59(3):469-476.
- [39] 李 盼, 张欣桐, 刘景卓, 等. 艾司洛尔通过阻断 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路抑制早期脓毒症大鼠心脏炎症反应及焦亡[J]. 中国急救医学, 2021, 41(9):790-796.
- [40] Huang P, Zheng X, Liu Z, et al. The efficacy and safety of esmolol for septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:682232.
- [41] Wang J, Gao X, He Z, et al. Evaluating the effects of esmolol on cardiac function in patients with septic cardiomyopathy by speck-tracking echocardiography—a randomized controlled trial[J]. BMC Anesthesiol, 2023, 23(1):51.
- [42] Liu Z, Pan C, Liu J, et al. Esmolol response in septic shock patients in relation to vascular waterfall phenomenon measured by critical closure pressure and mean systemic filling pressure: a prospective observational study[J]. J Intensive Care, 2022, 10(1):1.
- [43] 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.
- [ 收稿日期 2023-07-09 ][ 本文编辑 韦 颖 ]

#### 本文引用格式

胡盛惠, 姚立影, 魏 薇, 等.  $\beta_1$  受体阻滞剂防治脓毒症心肌病作用的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2024, 17(2):227-232.