

艾司洛尔对脓毒性休克患者血流动力学及预后影响的研究

王书鹏 李敏 段军 易丽 黄絮 陈德生 李刚

100029 北京, 中日友好医院重症医学科

通讯作者: 李刚, Email: lg195905@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.05.002

【摘要】 目的 评估应用艾司洛尔控制心室率对脓毒性休克患者血流动力学、炎性介质及预后的影响。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法, 选择中日友好医院重症医学科 2014 年 8 月至 2016 年 10 月收治的脓毒性休克患者作为研究对象, 所有患者经液体复苏及其他治疗 24 h 后应用随机信封法分为试验组和对照组。试验组持续 24 h 静脉泵入艾司洛尔, 起始剂量为 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 控制心室率在 95 次/min 以内或较入组时下降 20% 以上; 对照组持续 24 h 静脉泵入生理盐水 3 mL/h。比较两组患者入组后 0、1、4、8、12、24、48 h 血流动力学指标和入组后 0、12、24 h 血清炎性介质、血乳酸(Lac)的变化, 以及 28 d 病死率。**结果** 研究期间共收治 76 例脓毒性休克患者, 排除 12 例不能除外急性心肌梗死(AMI)或急性左心衰竭及有慢性阻塞性肺疾病(COPD)病史患者, 4 例患者因不能耐受最小剂量艾司洛尔、放弃治疗或 24 h 内死亡而提前终止试验, 最终共 60 例患者纳入分析, 试验组 30 例、对照组 30 例。两组患者性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分以及感染来源等比较差异均无统计学意义, 说明两组一般资料均衡可比。与对照组相比, 试验组患者用药后 1、4、48 h 心室率明显降低(次/min: 97.4 ± 16.5 比 110.9 ± 19.6 , 95.2 ± 15.3 比 105.1 ± 17.9 , 86.4 ± 12.1 比 97.2 ± 22.6 , 均 $P < 0.05$), 心排血指数(CI)在 8、24、48 h 明显增加($\text{mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$: 57.2 ± 13.5 比 46.5 ± 11.0 , 57.7 ± 15.7 比 48.7 ± 14.7 , 61.2 ± 16.5 比 51.5 ± 14.7 , 均 $P < 0.05$), 每搏量指数(SVI)在 4、8、24 h 明显增加(mL/m^2 : 34.1 ± 6.9 比 29.0 ± 8.7 , 35.0 ± 6.1 比 28.8 ± 9.6 , 38.3 ± 10.1 比 31.9 ± 13.2 , 均 $P < 0.05$); 试验组白细胞介素-1 β (IL-1 β) 水平在 24 h 明显高于对照组(ng/L : 0.15 ± 0.06 比 0.13 ± 0.05 , $P < 0.01$)。两组各时间点平均动脉压(MAP)以及 Lac、白细胞计数(WBC)、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 差异均无统计学意义; 且试验组与对照组 28 d 病死率比较差异也无统计学意义(30.0% 比 36.7%, $\chi^2 = 0.300$, $P = 0.583$)。**结论** 脓毒性休克患者液体复苏后应用艾司洛尔控制心室率安全有效, 在改善心室做功的同时不影响患者的血压及 Lac 水平, 但对血清炎性介质及预后无明显影响。

【关键词】 艾司洛尔; 休克, 脓毒性; 血流动力学; 炎性介质; 预后

基金项目: 首都临床特色应用研究(Z131107002213038)

Effect of esmolol on hemodynamics and clinical outcomes in patients with septic shock Wang Shupeng, Li Min, Duan Jun, Yi Li, Huang Xu, Chen Desheng, Li Gang

Department of Critical Care Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Li Gang, Email: lg195905@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of heart rate control with esmolol on hemodynamics, inflammatory cytokines and clinical outcomes in patients with septic shock. **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted. The patients with septic shock admitted to Department of Critical Care Medicine of China-Japan Friendship Hospital from August 2014 to October 2016 were enrolled. After 24 hours of resuscitation and other therapy, they were randomly divided into two groups by sealed envelope. The patients in experimental group was treated with continuous intravenous esmolol infusion for 24 hours, initial dose was $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, and was titrated to decrease the heart rate by 20% as compared with the value at the time of enrollment or below 95 bpm, while isotonic saline was given to control group through intravenous line at 3 mL/h for 24 hours. The differences in hemodynamic parameters at 0, 1, 4, 8, 12, 24 and 48 hours, as well as serum inflammatory cytokines and blood lactate (Lac) at 0, 12, and 24 hours, 28-day mortality were compared between the two groups. **Results** Seventy-six septic shock patients were admitted during the study, 12 were excluded for suspicious acute myocardial infarction (AMI) or acute left heart failure or for the history of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 4 were quitted the study for being unable to tolerate the lowest dose of esmolol, giving up treatment, or death within 24 hours. Finally, 60 patients completed the study, 30 patients in experimental group, and 30 in control group. There were no differences in gender, age, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score and infection source between two groups, indicating the general data between the two groups were balanced and comparable. The decrease in heart rate was more markedly in experimental group than that of control group at 1, 4, 48 hours after esmolol administration (bpm: 97.4 ± 16.5 vs. 110.9 ± 19.6 , 95.2 ± 15.3 vs. 105.1 ± 17.9 , 86.4 ± 12.1 vs. 97.2 ± 22.6 , all $P < 0.05$), cardiac index (CI) at 8, 24, 48 hours was significantly increased

($\text{mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$: 57.2 ± 13.5 vs. 46.5 ± 11.0 , 57.7 ± 15.7 vs. 48.7 ± 14.7 , 61.2 ± 16.5 vs. 51.5 ± 14.7 , all $P < 0.05$), and stroke volume index (SVI) at 4, 8, 24 hours was significantly increased (mL/m^2 : 34.1 ± 6.9 vs. 29.0 ± 8.7 , 35.0 ± 6.1 vs. 28.8 ± 9.6 , 38.3 ± 10.1 vs. 31.9 ± 13.2 , all $P < 0.05$). Interleukin-1 β (IL-1 β) at 24 hours in experimental group was significantly higher than that of control group (ng/L : 0.15 ± 0.06 vs. 0.13 ± 0.05 , $P < 0.01$). There were no differences in mean arterial pressure (MAP), Lac, white blood cell (WBC), IL-6, IL-10, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) between the two groups, and no difference in 28-day mortality between experimental group and control group was found (30.0% vs. 36.7%, $\chi^2 = 0.300$, $P = 0.583$). **Conclusions** It is efficient and safe to use esmolol for heart rate control in patients with septic shock after resuscitation. Esmolol can improve cardiac performance without affecting blood pressure and Lac, but has no effect on inflammatory cytokines and prognosis.

【Key words】 Esmolol; Septic shock; Hemodynamics; Inflammatory cytokine; Prognosis

Fund program: Clinical Application Research Program of Capital (Z131107002213038)

脓毒症的新定义是宿主对感染的反应失调,造成危及生命的器官功能损害^[1]。心脏是脓毒症时最常受累的器官,近 50% 的脓毒症患者表现出心肌功能不全,其病死率较未发生心肌功能不全的患者明显升高^[2-3];长期大量的儿茶酚胺暴露是造成脓毒性心功能不全的原因之一^[4]。

β -肾上腺素能受体(β -受体)阻滞剂可以部分拮抗儿茶酚胺的毒副作用,降低急性心肌梗死(AMI)患者的病死率^[5],但其对脓毒症患者的功能是否具有保护作用及其对血流动力学和预后的影响尚未明确。本次临床研究在脓毒性休克患者集束化治疗的基础上应用艾司洛尔,以控制心室率为目标,探讨艾司洛尔对患者血流动力学指标、血清炎症介质及预后的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象:经本院医学伦理委员会批准进行本次临床研究,采用前瞻性随机对照研究方法,选择本院重症医学科 2014 年 8 月至 2016 年 10 月收治的脓毒性休克患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准:符合 2012 年美国危重病医学会/欧洲危重病医学会(CCM/ESICM)拯救脓毒症运动(SSC)国际指南^[6]中脓毒性休克的诊断标准;经液体复苏及其他治疗 24 h 后,去甲肾上腺素(NE)用量 $< 2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

1.1.2 排除标准:年龄 < 18 岁;不能除外急性左心衰竭(心衰)、AMI、纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 III 级及以上;长期应用 β -受体阻滞剂;有严重哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、II 度及以上房室传导阻滞;孕妇。

1.1.3 剔除标准:患者入组后 24 h 内死亡或放弃治疗;不能耐受最小剂量的艾司洛尔持续静脉泵入,出现严重心动过缓(心室率 < 50 次/min)和(或)低血压状态[平均动脉压(MAP) < 65 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)且 NE 用量 $> 2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$]。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院医学伦理委员会批准(审批号:2014-34),所有治疗和检测均获得患者家属的知情同意。

1.2 分组及处理:研究期间对所有脓毒性休克患者按照 2012 年 SSC 国际指南^[6]规范治疗,收治后 4 h 内在颈内静脉或锁骨下静脉建立双腔中心静脉导管,股动脉置管行经肺热稀释法心排量测定及连续心排量监测。经规范治疗 24 h 后对患者进行筛选,将符合入选标准且不满足排除标准的患者进行编号,通过相同编号的随机信封决定患者的分组和治疗方案。

试验组维持 24 h 静脉泵入盐酸艾司洛尔注射液(规格 2 mL:0.2 g),初始剂量为 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,5 min 调整 1 次剂量,要求 4 h 内将心室率控制在 95 次/min 以内或较入组时降低 20% 以上,最大剂量 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;如心室率 < 95 次/min 则逐步下调艾司洛尔用量至最小维持剂量 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;如患者入组时即满足心室率 < 95 次/min,则直接应用艾司洛尔最小维持剂量 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。治疗期间可增加 NE 用量,但不超过 $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,否则终止试验。对照组持续 24 h 静脉泵入生理盐水 3 mL/h。

1.3 资料收集:两组患者于入组后 0、1、4、8、12、24、48 h 进行经肺热稀释法心排量测定,记录心室率、MAP、心排血量指数(CI)及每搏量指数(SVI)等指标。于入组后 0、12、24 h 取外周静脉血 8 mL,离心取上清, -80°C 冰箱冻存,用于检测血清白细胞介素(IL-1 β 、IL-6、IL-10)以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平(标准放射免疫分析试剂盒);同时检测血常规白细胞计数(WBC);经桡动脉置管留取动脉血进行血气分析,观察血乳酸(Lac)水平。记录患者 28 d 死亡情况。

1.4 统计学分析:应用 SPSS 20.0 软件进行数据处理,用 Kolmogorov-Smirnov 法对计量资料进行正态

性检验,近似正态分布则采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用方差分析,在得到有统计学意义的 F 值后,组内比较采用 LSD 方法检验;两组间比较采用 t 检验。不符合正态分布则以中位数(四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示,多组间比较采用非参数多组秩和检验 (Kruskal-Wallis H 检验),两组间比较采用非参数秩和检验 (Kruskal-Wallis U 检验)。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料(表 1): 研究期间共收治 76 例脓毒性休克患者,排除 12 例,其中 6 例心肌标志物肌钙蛋白 I(TnI) 超过正常值上限,不能除外 AMI; 4 例 B 型脑钠肽(BNP) > 500 ng/L,不能除外急性左心衰; 2 例有 COPD 病史。4 例患者未完成试验,其中 2 例不能耐受最小剂量艾司洛尔,1 例研究期间放弃治疗,1 例入组 24 h 内死亡。最终共 60 例患者纳入分析,试验组 30 例、对照组 30 例;其中男性 39 例、女性 21 例,男女比例为 1.9:1;年龄 33~86 岁,平均 (64.9 ± 13.6) 岁。两组患者性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、感染来源差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$),说明两组患者一般资料均衡,具有可比性。

表 1 是否应用艾司洛尔两组脓毒性休克患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	感染来源(例)	
		男性	女性			肺部	腹腔腔
对照组	30	21	9	62.5 ± 14.5	15.7 ± 6.3	16	14
试验组	30	18	12	67.2 ± 12.5	18.4 ± 6.3	13	17
χ^2/t 值		0.659		-1.348	1.677		0.601
P 值		0.416		0.183	0.099		0.438

注: APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II

2.2 血流动力学指标(表 2): 两组患者入组 0 h 血流动力学指标差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.2.1 心室率: 试验组应用艾司洛尔 1、4、48 h 心室率较对照组明显下降 (均 $P < 0.05$)。试验组心室率 1 h 即较 0 h 明显下降,直至 48 h (均 $P < 0.05$); 而对照组 12 h 才较 0 h 出现明显下降 ($P < 0.05$)。

2.2.2 MAP: 两组 MAP 均无明显差异 (均 $P > 0.05$)。试验组 MAP 仅在 8 h 显著低于 0 h ($P < 0.05$); 而对照组组内各时间点间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2.3 CI: 试验组应用艾司洛尔 8、24、48 h 显著高于对照组 (均 $P < 0.05$)。两组 CI 均呈增加趋势,但组内各时间点间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.2.4 SVI: 试验组应用艾司洛尔 4、8、24 h SVI 较对照组明显增加 (均 $P < 0.05$)。试验组患者 SVI 升高出现较早,1 h 即明显高于 0 h,并持续至 48 h (均 $P < 0.05$); 而对照组 12 h 才出现明显升高 ($P < 0.05$)。

表 2 是否应用艾司洛尔两组脓毒性休克患者入组不同时间点血流动力学指标的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	心室率(次/min)								F 值	P 值
		0 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h			
对照组	30	111.9 ± 14.2	110.9 ± 19.6	105.1 ± 17.9	103.7 ± 19.3	102.9 ± 18.3^a	97.7 ± 15.3^a	97.2 ± 22.6^a	2.926	0.009	
试验组	30	117.7 ± 20.6	97.4 ± 16.5^a	95.2 ± 15.3^a	96.7 ± 15.1^a	98.0 ± 12.7^a	90.9 ± 14.8^a	86.4 ± 12.1^a	12.060	0.000	
t 值		-1.271	2.893	2.317	1.565	1.202	1.769	2.306			
P 值		0.209	0.005	0.024	0.123	0.234	0.082	0.025			
组别	例数 (例)	MAP(mmHg)								F 值	P 值
		0 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h			
对照组	30	80.5 ± 15.3	78.5 ± 15.9	80.0 ± 17.1	76.1 ± 12.9	82.2 ± 9.6	82.7 ± 12.2	83.6 ± 11.6	1.083	0.374	
试验组	30	77.9 ± 14.4	81.2 ± 13.2	76.8 ± 8.6	72.3 ± 10.5^a	79.2 ± 11.2	78.3 ± 8.5	82.5 ± 8.9	3.366	0.003	
t 值		0.695	-0.724	0.926	1.264	1.129	1.626	0.411			
P 值		0.490	0.472	0.359	0.211	0.264	0.109	0.682			
组别	例数 (例)	CI($\text{mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)								F 值	P 值
		0 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h			
对照组	30	49.2 ± 14.8	46.3 ± 17.2	49.3 ± 14.3	46.5 ± 11.0	51.5 ± 12.0	48.7 ± 14.7	51.5 ± 14.7	0.663	0.680	
试验组	30	48.7 ± 15.3	52.8 ± 14.8	55.5 ± 12.7	57.2 ± 13.5	57.0 ± 15.8	57.7 ± 15.7	61.2 ± 16.5	2.136	0.051	
t 值		0.113	-1.580	-1.736	-3.356	-1.485	-2.316	-2.418			
P 值		0.910	0.119	0.088	0.001	0.143	0.024	0.019			
组别	例数 (例)	SVI(mL/m^2)								F 值	P 值
		0 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h			
对照组	30	26.4 ± 7.4	26.4 ± 9.7	29.0 ± 8.7	28.8 ± 9.6	32.7 ± 10.3^a	31.9 ± 13.2	35.7 ± 15.1^a	3.031	0.007	
试验组	30	26.5 ± 7.1	30.2 ± 6.8^a	34.1 ± 6.9^a	35.0 ± 6.1^a	34.8 ± 7.8^a	38.3 ± 10.1^a	41.8 ± 8.0^a	13.075	0.000	
t 值		-0.054	-1.741	-2.529	-3.035	-0.890	-2.107	-1.976			
P 值		0.957	0.087	0.014	0.004	0.377	0.039	0.053			

注: MAP 为平均动脉压, CI 为心排血指数, SVI 为每搏量指数; 1 mmHg = 0.133 kPa; 与本组 0 h 比较, $^aP < 0.05$; 空白代表无此项

表 3 是否应用艾司洛尔两组脓毒性休克患者入组不同时间点 Lac、WBC 及炎症因子的变化比较

组别	例数 (例)	Lac (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)					WBC ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)				
		0 h	12 h	24 h	F 值	P 值	0 h	12 h	24 h	F 值	P 值
对照组	30	3.8 $\pm$ 3.0	3.3 $\pm$ 3.0	2.5 $\pm$ 2.2 ^a	3.438	0.037	13.4 $\pm$ 7.2	12.8 $\pm$ 5.7	12.2 $\pm$ 4.5	0.327	0.722
试验组	30	3.5 $\pm$ 2.0	3.1 $\pm$ 1.8	2.3 $\pm$ 1.6	1.820	0.168	13.1 $\pm$ 6.9	11.5 $\pm$ 3.0	10.3 $\pm$ 3.7	2.525	0.086
t 值		0.533	0.363	0.440			0.191	1.111	1.798		
P 值		0.596	0.718	0.661			0.849	0.271	0.077		

组别	例数 (例)	IL-1 β (ng/L, $\bar{x} \pm s$)					IL-6 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)				
		0 h	12 h	24 h	F 值	P 值	0 h	12 h	24 h	F 值	P 值
对照组	30	0.14 $\pm$ 0.06	0.13 $\pm$ 0.04	0.13 $\pm$ 0.05	0.843	0.434	201.2 $\pm$ 132.1	157.7 $\pm$ 85.5	162.9 $\pm$ 101.5	0.958	0.433
试验组	30	0.17 $\pm$ 0.06	0.14 $\pm$ 0.06	0.15 $\pm$ 0.06	1.890	0.157	209.1 $\pm$ 113.6	162.3 $\pm$ 65.9	179.2 $\pm$ 103.5	1.803	0.171
t 值		-1.882	-1.604	-2.957			-0.248	-0.233	-0.615		
P 值		0.065	0.114	0.004			0.805	0.816	0.541		

组别	例数 (例)	IL-10 (ng/L, $M(Q_L, Q_U)$)					TNF- α (ng/L, $\bar{x} \pm s$)				
		0 h	12 h	24 h	χ^2 值	P 值	0 h	12 h	24 h	F 值	P 值
对照组	30	86.8 (43.4, 130.7)	68.8 (34.9, 115.7)	79.7 (26.2, 155.5)	1.443	0.486	2.69 $\pm$ 1.75	1.96 $\pm$ 1.20 ^a	1.73 $\pm$ 0.84 ^a	4.315	0.016
试验组	30	74.5 (33.0, 75.2)	45.4 (38.6, 108.5)	38.7 (14.0, 127.4)	5.048	0.080	2.74 $\pm$ 2.02	1.98 $\pm$ 1.18 ^a	1.67 $\pm$ 0.79 ^a	4.459	0.014
U/t 值		474.000	432.000	336.000			-0.096	-0.068	0.317		
P 值		0.723	0.790	0.092			0.924	0.946	0.752		

注: Lac 为血乳酸, WBC 为白细胞计数, IL-1 β 、-6、-10 为白细胞介素-1 β 、-6、-10, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ; 与本组 0 h 比较, ^a $P < 0.05$; 空白代表无此项

2.3 Lac (表 3): 两组间各时间点 Lac 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。两组 Lac 水平均呈下降趋势, 试验组组内差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而对照组 24 h Lac 明显低于 0 h ($P < 0.05$)。

2.4 炎症因子 (表 3): 两组患者入组 24 h 内 WBC、IL-1 β 、IL-6、IL-10 水平与 0 h 比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 试验组仅 IL-1 β 在 24 h 明显高于对照组 ($P < 0.01$), 而两组间其他指标差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。两组 TNF- α 水平随时间延长均呈下降趋势 (均 $P < 0.05$); 但两组间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.5 预后: 试验组 28 d 死亡 9 例、病死率 30.0%, 对照组死亡 11 例、病死率 36.7%; 两组 28 d 病死率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.300$, $P = 0.583$)。

3 讨论

早期充足的液体复苏和应用 NE 是脓毒性休克患者的标准治疗。液体复苏可以纠正相对血容量不足, 减少损伤相关分子模式 (DAMPs) 的产生, 从而减轻全身炎症反应; 但过度的液体负荷将导致肺毛细血管通透性增加和左室舒张功能不全, 增加肺水肿的发生风险。脓毒性休克患者普遍存在外周血管麻痹, 因此, 在液体复苏时常需应用 NE 来恢复血管张力、逆转休克, 但仍有近 20% 的脓毒性休克患者循环不稳定, 提示可能存在脓毒症相关的心功能不全^[7-8], 表现为心室率持续增快, 甚至心肌标志物异常, 促进此类患者心功能恢复可能有利于改善病情。

脓毒症相关心功能不全主要与长时间儿茶酚胺暴露、 β -受体过度激动有关。有研究表明, 短期 β -肾上腺素能刺激可增加心肌收缩力和心室率, 但同时增加心肌氧耗, 降低心率变异性, 并可直接损伤心肌细胞^[9]; 长期过度刺激可导致心肌能量供需失衡, 特别是在循环紊乱的情况下, 心肌细胞代谢被迫发生改变以降低能量需求, 出现“冬眠细胞”, 使心脏功能受到抑制^[10]。心室率增快是儿茶酚胺暴露的直接反应, 也是影响患者预后的独立因素, 在心血管事件的高危人群中, 心室率 > 95 次/min 时可能出现冠状动脉的氧供无法满足心肌氧需的情况, 从而导致心肌缺血^[11], 因此本实验采用心室率 < 95 次/min 作为控制目标。 β -受体阻滞剂抑制儿茶酚胺风暴、控制心室率和降低病死率的作用在 AMI 和慢性心衰患者中已得到广泛肯定^[5], 围手术期应用 β -受体阻滞剂也可以预防不良的心血管事件^[12]。而在脓毒症领域, 20 世纪 70 年代, Berk 等^[13]研究表明, β -受体阻滞剂普萘洛尔可以改善脓毒症患者的预后; Williams 等^[14]发现, 在严重烧伤患儿应用普萘洛尔使其心室率下降 15%, 可以抑制烧伤导致的心脏应激, 降低心脏做功的同时对 MAP 无明显影响。由于艾司洛尔对 β_1 -受体的高度选择性及其短效、速效的特点, 更适用于危重患者, 成为很多研究的试验用药。国内刘新强等^[15]对 48 例感染性休克患者研究发现, 应用艾司洛尔能够显著降低患者 28 d 病死率, 缩短重症加强治疗病房 (ICU) 住院时间, 推动

了进一步的临床研究。

在艾司洛尔的应用时机方面,朱国超等^[16]研究表明,艾司洛尔并不会增加脓毒性休克患者 NE 用量,说明应用 NE 并不是艾司洛尔的使用禁忌,因此,艾司洛尔速效和超短效的特性提高了其在脓毒性休克患者中应用的安全性。于涛等^[17]研究表明,感染性休克患者在应用艾司洛尔 2 h 后出现 CI 及 SVI 下降,但该研究中患者容量反应性指标每搏量变异度(SVV)均较高,艾司洛尔给药前后分别为 $(14 \pm 5)\%$ 和 $(17 \pm 7)\%$,提示可能存在前负荷不足,此时应用艾司洛尔可能加重对循环的干扰。Morelli 等^[18]在艾司洛尔用于脓毒性休克患者心室率控制的研究中也指出,为减少艾司洛尔的副作用应保证充足的液体复苏。因此,本研究选择液体复苏后仍需 NE 的患者,观察艾司洛尔对其血流动力学和预后的影响。结果表明,应用艾司洛尔可以有效控制脓毒性休克患者的心室率在目标范围,且心室率波动性降低,48 h 心室率仍得到很好的控制;与对照组相比,试验组患者心室率下降的同时,并没有对血压以及 CI 造成明显影响,但与患者每搏量显著增高有关。 β_1 -受体阻滞剂通过降低心室率,延长心室舒张期,增加心肌血供,改善心肌细胞能量供需平衡,使心脏作功效率提高^[19]。另有研究表明,应用 β -受体阻滞剂可以上调心肌细胞表面的 β -受体,恢复心率变异性及对儿茶酚胺的敏感性^[20],这一点对于脓毒症患者渡过休克期,更早进入恢复期尤为重要。但应注意 β -受体阻滞剂具有负性肌力作用,本研究中试验组患者 8 h MAP 较 0 h 显著下降,提示应严格控制 β -受体阻滞剂的剂量,并在使用过程中严密监测患者的血流动力学变化。

Lac 水平通常用来反映组织灌注情况,既与大循环有关,也与微循环有关,体现了组织氧供和氧需之间的平衡。有研究表明, β_1 -受体阻滞剂并不增加脓毒症患者的氧消耗,也不影响肝脏和下肢的血流以及外周血管阻力,故组织的灌注得以维持^[21]。国内研究也证实 β_1 -受体阻滞剂对脓毒症患者的组织灌注影响不大^[15, 17, 22]。本研究显示,对照组与试验组之间 Lac 水平差异无统计学意义,且两组 Lac 水平均呈下降趋势,提示控制艾司洛尔的剂量并不会对组织氧供和氧利用产生负面影响。

炎症因子在脓毒症的器官功能损害方面发挥重要作用。动物实验表明,脓毒症大鼠血清炎症介质 IL-1、IL-6、TNF- α 显著增加^[23],在脓毒症患者中

也有同样表现^[24];肾上腺素能可刺激这些炎症介质过度表达,增加诱导型一氧化氮合酶(iNOS),一氧化氮(NO)分泌的增加可以刺激鸟苷酸环化酶生成 cAMP,干扰心肌细胞钙的代谢^[25]。动物实验提示, β_1 -受体阻滞剂可以降低炎症因子的表达^[9, 26],但本研究显示艾司洛尔未能降低血清炎症介质水平,甚至对照组 24 h IL-1 β 水平显著低于试验组,其临床意义尚不能肯定。此外,试验组和对照组 TNF- α 水平均随用药时间延长逐渐下降,两组间差异无统计学意义;且两组 WBC、IL-6 及 IL-10 水平差异也无统计学意义,提示心脏功能的改善可能与血清炎症介质的变化关系不大。

Macchia 等^[27]通过回顾性研究发现,长期应用 β -受体阻滞剂的患者在发生脓毒症后病死率较无 β -受体阻滞剂服用史者更低;也有研究者观察到,脓毒性休克患者在液体复苏充足的情况下应用艾司洛尔的病死率更低^[15, 18]。但本研究显示试验组与对照组患者 28 d 病死率差异无统计学意义。由于脓毒性休克患者的研究混杂因素较多,艾司洛尔能否降低此类患者的病死率尚需进行大规模多中心研究加以证实。

综上所述,脓毒症所致的循环衰竭是导致患者死亡的主要原因,其不仅表现为外周血管麻痹,也表现为不同程度的心肌抑制。如何控制失调的炎症反应,减轻或者促进患者心肌抑制的恢复成为治疗的关键。在液体复苏后应用艾司洛尔控制脓毒症患者的的心室率安全有效,在改善心室作功的情况下,对 CI、组织灌注和预后无明显不良影响。但不同的脓毒症患者的心肌抑制方面存在明显的个体差异,表现出不同的临床结局,如何细分 β_1 -受体阻滞剂的获益人群仍需进一步研究。

参考文献

- [1] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 762-774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288.
- [2] 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.0000000000000065.
- [3] 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.
- [4] Celes MR, Prado CM, Rossi MA. Sepsis: going to the heart of the matter [J]. Pathobiology, 2013, 80 (2): 70-86. DOI: 10.1159/000341640.
- [5] Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period [J]. Am J Cardiol, 1997, 80 (9B): 35J-39J.
- [6] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (2): 580-637.

- DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
- [7] Merx MW, Weber C. Sepsis and the heart [J]. *Circulation*, 2007, 116 (7): 793–802. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678359.
 - [8] 郭俊, 王夜明. 脓毒症患者血清降钙素原与心肌钙蛋白 I 水平的相关性研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (5): 527–530. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2015.05.019.
 - Guo J, Wang YM. A study on the correlation between serum procalcitonin and cardiac troponin I levels in patients with sepsis [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (5): 527–530. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2015.05.019.
 - [9] Suzuki T, Morisaki H, Serita R, et al. Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33 (10): 2294–2301. DOI: 10.1097/01.CCM.0000182796.11329.3B.
 - [10] Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy [J]. *Ann Intensive Care*, 2011, 1 (1): 6. DOI: 10.1186/2110–5820–1–6.
 - [11] Sander O, Welters ID, Foëx P, et al. Impact of prolonged elevated heart rate on incidence of major cardiac events in critically ill patients with a high risk of cardiac complications [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33 (1): 81–88; discussion 241–242.
 - [12] Yu SK, Tait G, Karkouti K, et al. The safety of perioperative esmolol: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Anesth Analg*, 2011, 112 (2): 267–281. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182025af7.
 - [13] Berk JL, Hagen JF, Maly G, et al. The treatment of shock with beta adrenergic blockade [J]. *Arch Surg*, 1972, 104 (1): 46–51. DOI: 10.1001/archsurg.1972.04180010040011.
 - [14] Williams FN, Herndon DN, Kulp GA, et al. Propranolol decreases cardiac work in a dose-dependent manner in severely burned children [J]. *Surgery*, 2011, 149 (2): 231–239. DOI: 10.1016/j.surg.2010.05.015.
 - [15] 刘新强, 黄伟平, 温妙云, 等. 艾司洛尔通过控制心率改善感染性休克患者临床预后和组织氧代谢 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (9): 759–763. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2015.09.012.
 - Liu XQ, Huang WP, Wen MY, et al. Esmolol improves clinical outcome and tissue oxygen metabolism in patients with septic shock through controlling heart rate [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (9): 759–763. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2015.09.012.
 - [16] 朱国超, 崔军凯, 吴文良, 等. 去甲肾上腺素联合艾司洛尔对脓毒症休克的治疗 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 31 (22): 3778–3780. DOI: 10.3969/j.issn.1006–5725.2015.22.047.
 - Zhu GC, Cui JK, Wu WL, et al. Norepinephrine combined with esmolol therapy on septic shock [J]. *J Pract Med*, 2015, 31 (22): 3778–3780. DOI: 10.3969/j.issn.1006–5725.2015.22.047.
 - [17] 于涛, 吴敬医, 姜小敏, 等. 艾司洛尔对感染性休克患者容量反应性及血流动力学的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (11): 885–889. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2015.11.004.
 - Yu T, Wu JY, Jiang XG, et al. Effect of esmolol on fluid responsiveness and hemodynamic parameters in patients with septic shock [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (11): 885–889. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2015.11.004.
 - [18] 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.
 - [19] Gore DC, Wolfe RR. Hemodynamic and metabolic effects of selective beta 1 adrenergic blockade during sepsis [J]. *Surgery*, 2006, 139 (5): 686–694. DOI: 10.1016/j.surg.2005.10.010.
 - [20] Novotny NM, Lahm T, Markel TA, et al. beta-Blockers in sepsis: reexamining the evidence [J]. *Shock*, 2009, 31 (2): 113–119. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318180ff6b.
 - [21] Gore DC, Wolfe RR. Hemodynamic and metabolic effects of selective beta 1 adrenergic blockade during sepsis [J]. *Surgery*, 2006, 139 (5): 686–694. DOI: 10.1016/j.surg.2005.10.010.
 - [22] 杨圣强, 刘贞, 杨文宝, 等. β 受体阻滞剂对脓毒性休克患者的心脏保护作用及对血流动力学影响的前瞻性研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (10): 714–717. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2014.10.007.
 - Yang SQ, Liu Z, Yang WB, et al. Effects of the β -blockers on cardiac protection and hemodynamics in patients with septic shock: a prospective study [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (10): 714–717. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2014.10.007.
 - [23] 刘丹, 方丽芳, 周秀华. 脓毒症大鼠血清炎症递质水平的变化 [J]. *中国综合临床*, 2014, 30 (7): 693–694. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008–6315.2014.07.007.
 - Liu D, Fang LH, Zhou XH. The change of inflammatory mediators in the blood of septic rats [J]. *Clin Med China*, 2014, 30 (7): 693–694. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008–6315.2014.07.007.
 - [24] 赵有成, 南琼, 柯青, 等. 脓症患者血清 IL-6 水平检测的临床评价 [J]. *中国医师杂志*, 2006, 8 (5): 608–610. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008–1372.2006.05.012.
 - Zhao YC, Nan Q, Ke Q, et al. The clinical value of detecting the interleukin-6 levels in serum in the patients with sepsis [J]. *J Chin Physician*, 2006, 8 (5): 608–610. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008–1372.2006.05.012.
 - [25] 王书鹏, 李刚. 脓毒性心肌病的临床研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (12): 1019–1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2015.12.021.
 - Wang SP, Li G. Clinical research progress of septic cardiomyopathy [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (12): 1019–1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2015.12.021.
 - [26] Ackland GL, Yao ST, Rudiger A, et al. Cardioprotection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of beta 1-adrenoceptor blockade in severe sepsis in rats [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38 (2): 388–394. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c03dfa.
 - [27] Macchia A, Romero M, Comignani PD, et al. Previous prescription of β -blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (10): 2768–2772. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31825b9509.

(收稿日期: 2017-01-13)

• 科研新闻速递 •

血液透析患者游离和总硫酸对甲酚水平与感染相关性住院风险的关系

已有研究表明,硫酸对甲酚(PCS)是一种与蛋白结合的尿毒症毒素,最近研究发现,PCS和硫酸吡啶酚(IS)水平升高的透析患者预后较差。为此,美国研究者对2项队列研究进行了分析,旨在了解PCS和IS水平与因感染住院及脓毒症的相关性;2项队列研究分别为:终末期肾病最佳治疗选择研究(CHOICE队列研究),纳入1995年至1998年464例血液透析患者,平均随访3.4年;血液透析研究(HEMO队列研究),纳入1995年至2000年495例血液透析患者,平均随访4.4年。研究人员利用质谱分析方法检测了患者PCS和IS的游离和总体水平,并分析了游离PCS和IS水平与因感染住院及脓毒症的相关性。在CHOICE队列研究中,游离PCS水平较高的患者因感染住院的风险比水平较低的患者高50%〔95%可信区间(95%CI)=1.01~2.23〕。在2项队列研究中,高的游离PCS水平均与脓毒症相关,而总体PCS水平与因感染住院及脓毒症无关;游离或总IS水平与因感染住院及脓毒症都无关。研究人员据此得出结论:高的游离PCS水平是导致血液透析患者发生因感染而住院及脓毒症的危险因素。

罗红敏,编译自《Medicine(Baltimore)》,2017,96(6):e5799