

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

刘新强¹ 温妙云¹ 李旭声¹ 陈丽芳¹ 曾举浩¹ 邓粤敏² 曾红科¹

¹广东省人民医院(广东省医学科学院)急危重症医学部,广东广州 510080; ²广州医科大学附属肿瘤医院检验科,广东广州 510095

通信作者:曾红科, Email: zenghongke@vip.163.com

【摘要】 目的 探讨 β 1受体阻滞剂是否通过Toll样受体4/核转录因子- κ B(TLR4/NF- κ B)信号通路抑制脓毒症大鼠心肌炎症反应。**方法** 按随机数字表法将3月龄250~300 g清洁级雄性Wistar大鼠分配至假手术组(S组)、脓毒症模型组(CLP组)、 β 1受体阻滞剂艾司洛尔干预组(ES组)、TLR4受体拮抗剂干预组(E5564组),每组15只。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备脓毒症动物模型;S组仅剖腹,不进行盲肠结扎、穿孔。S组、CLP组、E5564组关腹后皮下注射0.9%氯化钠(NaCl)2.0 mL/kg补液;除皮下补液外,ES组经尾静脉持续泵入艾司洛尔 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,E5564组于术前1 h经尾静脉持续泵入E5564 $0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。各组于制模后6 h采集标本,采用PU电传导心电监护仪监测平均动脉压(MAP)及心排血量指数(CI),采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清心肌钙蛋白I(cTnI)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,采用蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测心肌组织TLR4、NF- κ B p65、IL-1 β 、TNF- α 蛋白表达。**结果** 各组大鼠MAP比较差异均无统计学意义。与S组相比,CLP组CI明显降低,血清cTnI、IL-1 β 、TNF- α 水平明显升高,心肌组织TLR4、NF- κ B p65、IL-1 β 、TNF- α 蛋白表达水平明显上调。与CLP组比较,ES组和E5564组CI均明显升高($\text{mL}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$: 58.6 ± 4.3 、 58.9 ± 4.4 比 41.2 ± 3.9 ,均 $P<0.01$),血清cTnI、IL-1 β 、TNF- α 水平明显降低[cTnI($\mu\text{g/L}$): 1113.81 ± 26.64 、 1115.74 ± 25.90 比 1975.96 ± 42.74 ,IL-1 β (ng/L): 39.6 ± 4.3 、 38.9 ± 4.4 比 61.2 ± 3.9 ,TNF- α (ng/L): 43.1 ± 2.8 、 48.7 ± 2.6 比 81.3 ± 4.4 ,均 $P<0.01$],心肌组织NF- κ B p65、IL-1 β 、TNF- α 蛋白表达水平显著下调(NF- κ B p65/ β -actin: 0.31 ± 0.03 、 0.43 ± 0.04 比 0.85 ± 0.08 ,IL-1 β / β -actin: 0.28 ± 0.05 、 0.32 ± 0.03 比 0.71 ± 0.06 ,TNF- α / β -actin: 0.18 ± 0.04 、 0.28 ± 0.03 比 0.78 ± 0.07 ,均 $P<0.01$),而TLR4蛋白表达水平差异无统计学意义(TLR4/ β -actin: 0.89 ± 0.07 、 0.87 ± 0.09 比 0.95 ± 0.09 ,均 $P>0.05$)。ES组与E5564组CI和血清cTnI、IL-1 β 、TNF- α 水平以及心肌组织TLR4、NF- κ B p65、IL-1 β 、TNF- α 蛋白表达水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** β 1受体阻滞剂艾司洛尔可能通过TLR4/NF- κ B信号通路抑制脓毒症大鼠心肌炎症反应,从而减轻脓毒症心肌损伤。

【关键词】 β 1受体阻滞剂; 脓毒症; Toll样受体4; 核转录因子- κ B; 信号通路; 心肌损伤; 炎症反应

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2016566)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.014

β 1 receptor blocker decreases the myocardial inflammation in the sepsis adult rats through inhibition of TLR4/NF- κ B signaling pathway

Liu Xinqiang¹, Wen Miaoyun¹, Li Xusheng¹, Chen Lifang¹, Zeng Juhao¹, Deng Yuemin², Zeng Hongke¹

¹Department of Emergency & Critical Care Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital and Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, Guangdong, China; ²Department of Laboratory, Guangzhou Medical University Affiliated Tumor Hospital, Guangzhou 510095, Guangdong, China

Corresponding author: Zeng Hongke, Email: zenghongke@vip.163.com

【Abstract】 Objective To explore whether β 1 receptor blocker could decrease the myocardial inflammation through the Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B (TLR4/NF- κ B) signaling pathway in the sepsis adult rats. **Methods** Sixty male Wistar rats (250–300 g) aged 3 months old were allocated to four groups by random number table ($n=15$): sham operation group (S group), sepsis model group (CLP group), β 1 receptor blocker esmolol intervention group (ES group), and inhibitor of the TLR4 E5564 intervention group (E5564 group). The rat sepsis model was established by cecal ligation and puncture (CLP); S group of rats underwent only an incision. Rats in S group, CLP group and E5564 group were subcutaneous injected with 0.9% sodium chloride (NaCl) 2.0 mL/kg. Besides, the rats in ES group were injected with esmolol ($15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) by micro pump through the caudal vein. The rats in E5564 group were injected with E5564 ($0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) by micro pump through the caudal vein 1 hour before the CLP surgery. Samples were collected 6 hours after the modelling in each group. The average arterial pressure (MAP) and cardiac output index (CI) were monitored by PU electrical conduction ECG monitor. The levels of serum cardiac troponin I (cTnI), interleukin-1 β

(IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The expressions of TLR4, NF- κ B p65, IL-1 β , TNF- α in myocardial tissue was detected by Western Blot. **Results** There was no significant difference in MAP in each group. Compared with the S group, the CI in the CLP group was significantly decreased, the levels of serum cTnI, IL-1 β , TNF- α were significantly increased, the protein expressions of myocardial tissue TLR4, NF- κ B p65, IL-1 β and TNF- α were significantly increased. Compared with the CLP group, the CI in the ES group and E5564 group were significantly increased ($\text{mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$: 58.6 ± 4.3 , 58.9 ± 4.4 vs. 41.2 ± 3.9 , both $P < 0.01$), the levels of serum cTnI, IL-1 β and TNF- α were significantly decreased [cTnI ($\mu\text{g/L}$): 1113.81 ± 26.64 , 1115.74 ± 25.90 vs. 1975.96 ± 42.74 ; IL-1 β (ng/L): 39.6 ± 4.3 , 38.9 ± 4.4 vs. 61.2 ± 3.9 ; TNF- α (ng/L): 43.1 ± 2.8 , 48.7 ± 2.6 vs. 81.3 ± 4.4 , all $P < 0.01$], the protein expressions of myocardial tissue NF- κ B p65, IL-1 β , TNF- α were significantly decreased (NF- κ B p65/ β -actin: 0.31 ± 0.03 , 0.43 ± 0.04 vs. 0.85 ± 0.08 ; IL-1 β / β -actin: 0.28 ± 0.05 , 0.32 ± 0.03 vs. 0.71 ± 0.06 ; TNF- α / β -actin: 0.18 ± 0.04 , 0.28 ± 0.03 vs. 0.78 ± 0.07 , all $P < 0.01$), but there was no significant difference in protein expression of TLR4 (TLR4/ β -actin: 0.89 ± 0.07 , 0.87 ± 0.09 vs. 0.95 ± 0.09 , both $P > 0.05$). There was no significant difference in CI, the levels of serum cTnI, IL-1 β , TNF- α , and the protein expressions of myocardial tissue TLR4, NF- κ B p65, IL-1 β , TNF- α between ES group and E5564 group (all $P > 0.05$). **Conclusion** β 1 receptor blocker esmolol may inhibit myocardial inflammatory response in sepsis adult rats through TLR4/NF- κ B signaling pathway, thereby alleviating sepsis-induced myocardial injury.

【Key words】 β 1 receptor blocker; Sepsis; Toll-like receptor 4; Nuclear factor- κ B; Signaling pathway; Myocardial injury; Inflammatory response

Fund program: Medical Science and Technology Research Foundation of Guangdong Province (A2016566)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.014

脓毒症是机体对感染反应失调而导致危及生命的器官功能障碍,具有高发病率和高病死率的特征^[1-3]。脓毒症心功能障碍是预测患者28 d死亡的独立危险因素^[4],脓毒症时循环系统中激活的以及心肌细胞释放的大量炎性因子导致心肌损伤是其重要机制之一^[5-7]。既往研究显示, β 1受体阻滞剂可以减少脓毒症时炎性因子水平,减轻心肌损伤,改善心脏功能^[8-9],但其抑制脓毒症心肌炎症反应的机制尚未明了。有研究表明,Toll样受体4/核转录因子- κ B (TLR4/NF- κ B)信号通路的激活在脓毒症心肌炎症损害的发病机制中起重要作用^[10-11]。本研究旨在探讨 β 1受体阻滞剂艾司洛尔是否通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路而减轻脓毒症心肌炎症反应。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组:SPF级雄性SD大鼠,3月龄,体重250~300 g,购自暨南大学实验动物中心,许可证号:SYXK(粤)2012-0117。按随机数字表法将大鼠分配至假手术组(S组)、脓毒症模型组(CLP组)、 β 1受体阻滞剂艾司洛尔干预组(ES组)、TLR4受体拮抗剂干预组(E5564组),每组15只。

1.2 脓毒症动物模型制备及处置:大鼠术前12 h禁食不禁水,吸入异氟烷麻醉后采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备脓毒症动物模型^[12];S组仅剖腹,不进行盲肠结扎、穿孔。S组、CLP组、ES组、E5564组术后立即皮下注射0.9%氯化钠(NaCl)2.0 mL/kg补液;除皮下补液外,ES组术后经尾静脉持续泵入艾司洛尔 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,E5564组于术前1 h经尾

静脉持续泵入E5564 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

本实验遵循暨南大学实验动物中心实验动物使用管理规定,并得到暨南大学实验动物中心动物管理及伦理委员会批准(审批号:20171011001)。

1.3 检测指标及方法:每组取10只大鼠进行血流动力学、心功能及炎性因子检测,余5只大鼠用于蛋白测定。

1.3.1 血流动力学检测:分别术前和术后6 h,采用PU电传导心电监护仪持续监测平均动脉压(MAP);用热稀释技术测量心排血量指数(CI)。

1.3.2 心脏功能及炎性因子水平检测:取左心室血5~6 mL,离心后分离血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测心肌肌钙蛋白I(cTnI)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,按试剂盒说明书步骤检测。

1.3.3 蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测心肌组织蛋白表达:取出-80℃冰冻心肌组织100 mg,于液氮中研磨至粉末状,充分裂解后于4℃下离心30 min,取4 μL 上清液,BCA法测定蛋白浓度。蛋白定量后进行电泳、转膜、封闭,分别加入鼠源抗TLR4抗体、NF- κ B p65抗体、IL-1 β 、TNF- α 蛋白(均1:1000稀释)4℃孵育过夜。次日用含吐温20的磷酸盐缓冲液(TBST)漂洗后,于4℃孵育抗小鼠二抗(1:1000稀释)1 h, TBST洗膜后在暗室中加入预混好的免疫荧光(ECL)发光液,压片、曝光。采用Fluor Chem 8900软件分析灰度值,以目的蛋白与内参 β -肌动蛋白(β -actin)的灰度值比值表示目的蛋白表达量。

1.4 统计学处理:采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间和组内各时间点间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

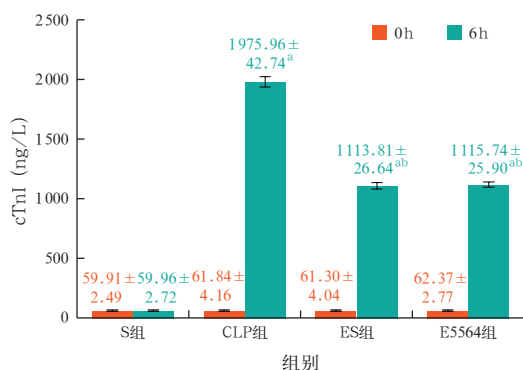
2.1 血流动力学(表1):术后 6 h,各组大鼠 MAP 比较差异无统计学意义。与 S 组相比,CLP 组 CI 明显降低($P < 0.01$);ES 组和 E5564 组 CI 均较 CLP 组明显上升(均 $P < 0.01$);而 E5564 组与 ES 组 CI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠制模前后血流动力学指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	MAP(mmHg)		CI (mL · s ⁻¹ · m ⁻²)	
		0 h	6 h	0 h	6 h
S 组	10	71.6 $\pm$ 1.2	70.8 $\pm$ 1.6	60.3 $\pm$ 4.3	60.1 $\pm$ 4.1
CLP 组	10	70.9 $\pm$ 1.3	71.3 $\pm$ 1.4	58.1 $\pm$ 4.0	41.2 $\pm$ 3.9 ^a
ES 组	10	70.8 $\pm$ 1.4	71.1 $\pm$ 1.2	59.0 $\pm$ 4.2	58.6 $\pm$ 4.3 ^b
E5564 组	10	71.2 $\pm$ 1.0	70.7 $\pm$ 1.5	59.6 $\pm$ 3.9	58.9 $\pm$ 4.4 ^b

注:S 组为假手术组,CLP 组为盲肠结扎穿孔术致脓毒症模型组,ES 组为 $\beta 1$ 受体阻滞剂艾司洛尔干预组,E5564 组为 Toll 样受体 4 (TLR4) 受体拮抗剂干预组;MAP 为平均动脉压,CI 为心排血指数;1 mmHg=0.133 kPa;与 S 组比较,^a $P < 0.01$;与 CLP 组比较,^b $P < 0.01$

2.2 血清 cTnI(图1):术后 6 h,CLP 组 cTnI 水平明显高于 S 组($P < 0.01$);ES 组和 E5564 组 cTnI 水平均较 CLP 组明显下降(均 $P < 0.01$);而 E5564 组与 ES 组 cTnI 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。



注:S 组为假手术组,CLP 组为盲肠结扎穿孔术致脓毒症模型组,ES 组为 $\beta 1$ 受体阻滞剂艾司洛尔干预组,E5564 组为 Toll 样受体 4 (TLR4) 受体拮抗剂干预组;cTnI 为心肌肌钙蛋白 I;与 S 组比较,^a $P < 0.01$;与 CLP 组比较,^b $P < 0.01$

图 1 各组大鼠制模前后 cTnI 的变化比较

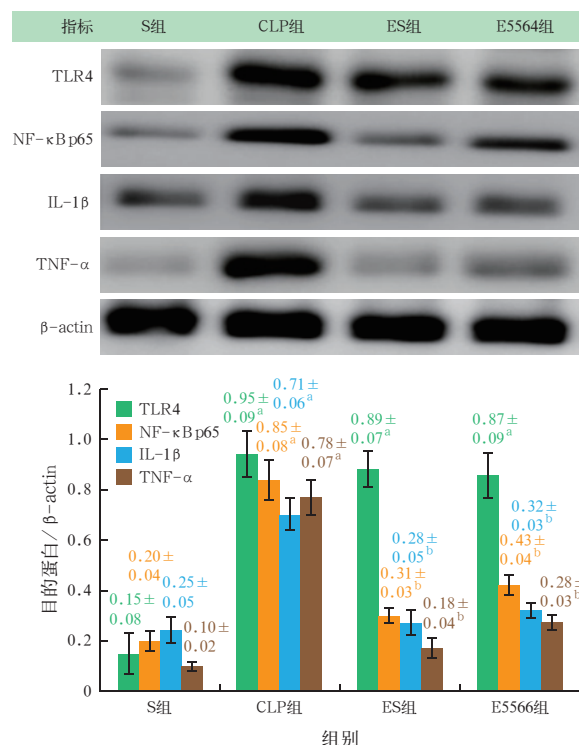
2.3 血清炎症因子(表2):术后 6 h,CLP 组血清 IL-1 β 、TNF- α 水平均明显高于 S 组(均 $P < 0.01$);ES 组和 E5564 组 IL-1 β 、TNF- α 水平均较 CLP 组明显下降(均 $P < 0.01$);而 E5564 组与 ES 组 IL-1 β 、TNF- α 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 2 各组大鼠制模前后血清炎症因子水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	IL-1 β (ng/L)		TNF- α (ng/L)	
		0 h	6 h	0 h	6 h
S 组	10	24.3 $\pm$ 4.3	27.1 $\pm$ 4.1	21.6 $\pm$ 2.2	24.5 $\pm$ 3.6
CLP 组	10	24.9 $\pm$ 3.2	61.2 $\pm$ 3.9 ^a	23.6 $\pm$ 2.3	81.3 $\pm$ 4.4 ^a
ES 组	10	25.7 $\pm$ 3.9	39.6 $\pm$ 4.3 ^{ab}	22.9 $\pm$ 2.4	43.1 $\pm$ 2.8 ^{ab}
E5564 组	10	23.9 $\pm$ 3.5	38.9 $\pm$ 4.4 ^{ab}	22.1 $\pm$ 1.9	48.7 $\pm$ 2.6 ^{ab}

注:S 组为假手术组,CLP 组为盲肠结扎穿孔术致脓毒症模型组,ES 组为 $\beta 1$ 受体阻滞剂艾司洛尔干预组,E5564 组为 Toll 样受体 4 (TLR4) 受体拮抗剂干预组;IL-1 β 为白细胞介素-1 β ,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ;与 S 组比较,^a $P < 0.01$;与 CLP 组比较,^b $P < 0.01$

2.4 心肌组织蛋白表达(图2):术后 6 h,与 S 组相比,CLP 组心肌组织 TLR4、NF- κ B p65、IL-1 β 、TNF- α 蛋白表达水平均明显升高(均 $P < 0.01$);ES 组和 E5564 组心肌组织 NF- κ B p65、IL-1 β 、TNF- α 蛋白表达水平均较 CLP 组明显下降(均 $P < 0.05$),而 TLR4 蛋白表达水平差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);ES 组与 E5564 组心肌组织 TLR4、NF- κ B p65、IL-1 β 、TNF- α 蛋白表达水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。



S 组为假手术组,CLP 组为盲肠结扎穿孔术致脓毒症模型组,ES 组为 $\beta 1$ 受体阻滞剂艾司洛尔干预组,E5564 组为 Toll 样受体 4 (TLR4) 受体拮抗剂干预组;NF- κ B p65 为核转录因子- κ B p65,IL-1 β 为白细胞介素-1 β ,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , β -actin 为 β -肌动蛋白;与 S 组比较,^a $P < 0.01$;与 CLP 组比较,^b $P < 0.05$

图 2 蛋白质免疫印迹试验 (Western Blot) 检测各组大鼠术后 6 h 心肌组织蛋白表达

3 讨论

脓毒症所致心肌损伤与机体应对感染时发生的失控炎症反应密切相关^[13-15]。脓毒症发生发展中一系列免疫细胞及多种炎性介质参与了其中复杂的病理生理过程^[16],可导致多个器官/系统功能障碍^[2, 17],心脏为易损器官之一^[13]。目前认为炎症反应失调是脓毒症引起心肌损害最主要的机制^[18],在此过程中,外周循环和心肌局部异常升高的炎症因子直接或间接损伤心肌,引起心肌结构和功能异常,最终导致心功能障碍^[17-19]。既往研究提示,在脓毒症引起的炎症反应失调过程中,IL-1 β 、TNF- α 是导致心功能障碍最主要的炎性因子^[6, 20],而且是脓毒症中最早释放的炎性因子,可直接或间接对心肌造成一定程度损伤^[21-22]。另有研究提示,脓毒症时炎性因子对心肌细胞的损伤可以导致 cTnI 升高,而 cTnI 升高是脓毒症时非心源性疾病心肌细胞受损的可靠标志^[22]。李旭成等^[23]研究发现, cTnI 水平升高的脓毒症患者心肌细胞坏死数目更多,心功能受损更加严重。因此,脓毒症时如果出现 cTnI 水平升高则提示可能存在心功能障碍。本研究显示, CLP 组大鼠外周血及心肌组织 IL-1 β 、TNF- α 水平出现明显升高,同时 cTnI 水平平行升高,虽然 MAP 在早期未发生明显改变,但此时 CI 已经出现明显下降,提示脓毒症大鼠出现了心功能障碍。

β 1 受体阻滞剂可以改善脓毒症心脏功能,减轻炎症反应,但其减轻炎症反应的机制目前尚不完全明了。脓毒症时 β 1 受体阻滞剂通过阻断 β 1 受体可减慢心率、减少自由基生成及心肌细胞凋亡,从而减轻心肌损伤,改善心脏功能^[24-25]。有研究表明, β 1 受体阻滞剂除通过直接与心肌上的 β 1 受体结合产生心脏保护效应外,还与其减少炎性因子水平、抑制炎症反应有关^[26]。同样,本研究也显示, ES 组予以 β 1 受体阻滞剂艾司洛尔处理后大鼠心肌组织 IL-1 β 和 TNF- α 表达水平均较 CLP 组明显降低,同时 cTnI 水平平行降低,并且在 15 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ h⁻¹ 药物剂量下并未影响大鼠 MAP,反而提高了 CI,改善了心脏功能,提示 β 1 受体阻滞剂可能通过减轻脓毒症大鼠心肌组织炎症反应从而产生心脏保护效应,但其减轻炎症反应的机制尚未阐明。

TLR4/NF- κ B 信号转导通路参与了脓毒症心肌的失控性炎症反应, β 1 受体阻滞剂可能通过其减轻脓毒症心肌炎症反应而保护心脏功能。脓毒症

中革兰阴性菌细胞壁上的脂多糖(LPS)通过与单核/巨噬细胞膜上的受体 CD14 结合,进而与 TLR4 结合将信号转入胞内,在胞内髓样分化因子 88(MyD88)募集到激活的 TLRs 上形成白细胞介素 1 受体相关激酶(IRAK)复合物,导致 NF- κ B 抑制蛋白激酶 α/β (IKK α/β) 的磷酸化,使 NF- κ B 激活并磷酸化,磷酸化的 NF- κ B(NF- κ B p65)进入核内促使 IL-1 β 、TNF- α 等炎性因子的产生^[27-28]。有研究表明, TLR4 及其配体在脓毒症心肌损害发病机制中起重要作用^[29-31]。脓毒症模型大鼠心肌细胞上 TLR4 mRNA 表达上调,与野生型大鼠比较, TLR4 敲除大鼠在遭遇脓毒症时表现为更少的心血管系统损害^[30]。本研究显示, E5564 组予以 TLR4 抑制剂 E5564 干预后,大鼠心肌组织 NF- κ B p65、IL-1 β 、TNF- α 蛋白表达水平均较 CLP 组明显降低;而 ES 组予以 β 1 受体阻滞剂艾司洛尔干预后产生的效应与 E5564 组无差异。提示 β 1 受体阻滞剂可能通过 TLR4/NF- κ B 信号转导通路抑制脓毒症大鼠心肌炎症反应。

综上所述,本研究显示,脓毒症大鼠心肌组织炎性因子 IL-1 β 、TNF- α 表达水平显著上调,引起心肌细胞损伤;而 β 1 受体阻滞剂(艾司洛尔)可以减轻心肌损伤,改善心脏功能,其心脏保护作用可能是通过 TLR4/NF- κ B 信号转导通路抑制心肌炎症反应而实现的。本研究为 β 1 受体阻滞剂在脓毒症心肌损伤患者中的临床应用提供了一定的理论依据,但是 β 1 受体阻滞剂具有负性肌力作用,有可能加重脓毒性休克的发生,尽管本研究表明艾司洛尔在 15 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ h⁻¹ 剂量下持续静脉泵入 6 h 对脓毒症大鼠 MAP 无明显影响,然而在更高剂量以及更长时间的使用下,其安全性尚不明了,有待进一步临床和实验研究阐明。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. N Engl J Med, 2003, 348 (16): 1546-1554. DOI: 10.1056/NEJMoa022139.
- [2] 贺小丽,李德渊,乔莉娜,等.脓毒症流行病学及预后的研究进展[J].中华危重病急救医学,2018,30(5):486-489. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.019.
He XL, Li DY, Qiao LN, et al. Progress of epidemiology and outcome for sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (5): 486-489. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.019.
- [3] Du B, An Y, Kang Y, et al. Characteristics of critically ill patients in ICUs in mainland China [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (1): 84-92. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31826a4082.

- [4] 王烁, 吴彩军, 杨军, 等. 脓毒症休克患者心功能的动态变化及对预后的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27 (4): 389–393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.04.011.
Wang S, Wu CJ, Yang J, et al. The dynamic changes of cardiac function and its associated with prognosis in patients with septic shock [J]. Chin J Emerg Med, 2018, 27 (4): 389–393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.04.011.
- [5] Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, et al. Cytokine cascade in sepsis [J]. Scand J Infect Dis, 2003, 35 (9): 535–544. DOI: 10.1080/003655403100015935.
- [6] Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, et al. Tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β synergistically depress human myocardial function [J]. Crit Care Med, 1999, 27 (7): 1309–1318. DOI: 10.1097/00003246-199907000-00018.
- [7] Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock [J]. Lancet, 2004, 363 (9404): 203–209. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15326-3.
- [8] 王书鹏, 李敏, 段军, 等. 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[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (5): 390–395. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.05.002.
Wang SP, Li M, Duan J, et al. Effect of esmolol on hemodynamics and clinical outcomes in patients with septic shock [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (5): 390–395. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.05.002.
- [9] 李宛霞, 陶少宇. β_1 受体阻滞剂对脓毒症大鼠心肌损伤的影响[J]. 中国急救医学, 2015, 35 (7): 577–579. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.07.001.
Li WX, Tao SY. Effects of β_1 receptor blocker on myocardial injury in rats with sepsis [J]. Chin J Crit Care Med, 2015, 35 (7): 577–579. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.07.001.
- [10] Tsujimoto H, Ono S, Efron PA, et al. Role of Toll-like receptors in the development of sepsis [J]. Shock, 2008, 29 (3): 315–321. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318157ee55.
- [11] 祝云, 章鸣, 欧阳敏稚, 等. MyD88 和 TRIF 在脓毒症性心功能不全中的作用研究[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (8): 684–688. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.003.
Zhu Y, Zhang M, Ouyang MZ, et al. Roles of MyD88 and TRIF in cardiac dysfunction during sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (8): 684–688. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.003.
- [12] 韩靖, 杜玉明, 袁聪俐, 等. 大鼠盲肠结扎与穿孔脓毒症模型的建立与分析[J]. 上海交通大学学报(农业科学版), 2017, 35 (4): 1–6. DOI: 10.3969/J.ISSN.1671-9964.2017.04.001.
Han J, Du YM, Yuan CL, et al. Establishment and analysis of cecum ligation and puncture rat sepsis models [J]. J Shanghai Jiaotong Univ (Agricultural Science), 2017, 35 (4): 1–6. DOI: 10.3969/J.ISSN.1671-9964.2017.04.001.
- [13] 耿丽娟, 李素玮, 张永利, 等. 脓毒症心肌损伤发病机制的研究进展[J]. 中华内科杂志, 2015, 54 (1): 77–80. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.01.023.
Geng LJ, Li SW, Zhang YL, et al. Research progress on the pathogenesis of myocardial injury in sepsis [J]. Chin J Intern Med, 2015, 54 (1): 77–80. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.01.023.
- [14] 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.
- [15] 马晓春, 王亮. Sepsis 1.0 到 Sepsis 3.0 的变迁与展望[J]. 医学研究生学报, 2017, 30 (10): 1009–1012. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.10.001.
Ma XC, Wang L. Undergone and expectation from Sepsis-1 to Sepsis-3 of sepsis [J]. J Med Postgrad, 2017, 30 (10): 1009–1012. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.10.001.
- [16] 孙萍, 王东强, 周春雷, 等. 脓毒症大鼠补体及细胞因子的变化[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (4): 364–367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.015.
Sun P, Wang DQ, Zhou CL, et al. The study of serum complements and proinflammatory cytokines in sepsis rats [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (4): 364–367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.015.
- [17] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623.
- [18] Alvarez S, Vico T, Vanasco V. Cardiac dysfunction, mitochondrial architecture, energy production, and inflammatory pathways: Interrelated aspects in endotoxemia and sepsis [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2016, 81 (Pt B): 307–314. DOI: 10.1016/j.biocel.2016.07.032.
- [19] Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, et al. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management [J]. J Intensive Care, 2016, 4: 22. DOI: 10.1186/s40560-016-0148-1.
- [20] 刘炳炜, 刘长文, 胡炜, 等. 川芎嗪对脓毒症心肌损伤患者血清细胞因子及心功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (1): 17–20. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.006.
Liu BW, Liu CW, Hu W, et al. Effect of tetramethylpyrazine injection on serum cytokines and cardiac function in patients with sepsis myocardial damage [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2017, 24 (1): 17–20. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.006.
- [21] Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, et al. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis [J]. Mol Med, 2008, 14 (5–6): 327–336. DOI: 10.2119/2007-00130.Flierl.
- [22] 郭玉红, 刘清泉. 脓毒症心肌功能障碍的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26 (3): 361–366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.03.029.
Guo YH, Liu QQ. Research progress on sepsis myocardial dysfunction [J]. Chin J Emerg Med, 2017, 26 (3): 361–366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.03.029.
- [23] 李旭成, 张栋, 张军, 等. 脓毒症心力衰竭患者血清心肌钙蛋白 I 的相关性及五参汤治疗的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (1): 10–13. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.004.
Li XC, Zhang D, Zhang J, et al. Correlation analysis of serum cardiac troponin I and clinical efficacy observation of Wushen decoction for treatment of patients with sepsis heart failure [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2017, 24 (1): 10–13. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.004.
- [24] Sanfilippo F, Santonocito C, Morelli A, et al. Beta-blocker use in severe sepsis and septic shock: a systematic review [J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31 (10): 1817–1825. DOI: 10.1185/03007995.2015.1062357.
- [25] Kimmoun A, Louis H, Al Kattani N, et al. β_1 -Adrenergic inhibition improves cardiac and vascular function in experimental septic shock [J]. Crit Care Med, 2015, 43 (9): e332–340. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001078.
- [26] Hagiwara S, Iwasaka H, Maeda H, et al. Landiolol, an ultrashort-acting β_1 -adrenoceptor antagonist, has protective effects in an LPS-induced systemic inflammation model [J]. Shock, 2009, 31 (5): 515–520. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181863689.
- [27] Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways [J]. Semin Immunol, 2004, 16 (1): 3–9. DOI: 10.1016/j.smim.2003.10.003.
- [28] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors [J]. Nat Immunol, 2010, 11 (5): 373–384. DOI: 10.1038/ni.1863.
- [29] Feng Y, Zou L, Chen C, et al. Role of cardiac- and myeloid-MyD88 signaling in endotoxin shock: a study with tissue-specific deletion models [J]. Anesthesiology, 2014, 121 (6): 1258–1269. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000398.
- [30] Zhang M, Zou L, Feng Y, et al. Toll-like receptor 4 is essential to preserving cardiac function and survival in low-grade polymicrobial sepsis [J]. Anesthesiology, 2014, 121 (6): 1270–1280. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000337.
- [31] Echem C, Bomfim GF, Ceravolo GS, et al. Anti-toll like receptor 4 (TLR4) therapy diminishes cardiac remodeling regardless of changes in blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR) [J]. Int J Cardiol, 2015, 187: 243–245. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.190.

(收稿日期: 2018-11-28)