

艾司洛尔改善脓毒性休克心功能的临床研究

李松林

项城市第一人民医院, 河南 周口 466200

摘要: **目的** 探讨盐酸艾司洛尔注射液对脓毒性休克患者心功能的改善作用。**方法** 选取 2015 年 2 月—2016 年 12 月项城市第一人民医院收治的脓毒性休克患者 70 例, 按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 35 例。对照组给予常规干预治疗, 包括补液、营养支持、抗感染、纠正水、电解质酸碱平衡、呼吸循环支持等。治疗组在对照组基础液体复苏 24 h 后静脉滴注盐酸艾司洛尔注射液, 初始剂量为 50 mg/h, 根据患者的血压、心率情况调整使用剂量, 治疗 24 h。观察两组的临床疗效, 比较两组的血液灌注指标、血流动力学指标、心肌标志物和心肌组织代谢指标的情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 71.48%、91.43%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组平均动脉压 (MAP) 和心率 (HR) 均降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 HR 的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组心排血量指数 (CI) 均降低, 而外周血管阻力指数 (SVRI) 和全心舒张期末容积指数 (GEDVI) 均升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组乳酸 (Lac) 水平均显著降低, 而肌钙蛋白 I (cTnI) 水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 cTnI 水平明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 盐酸艾司洛尔注射液可显著改善脓毒性休克心功能, 调节血液灌注指标、血流动力学指标、心肌标志物和组织代谢指标, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 盐酸艾司洛尔注射液; 脓毒性休克; 心功能; 血液灌注指标; 血流动力学; 心肌标志物; 心肌组织代谢指标

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)07 - 1229 - 05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.07.015

Clinical study on esmolol in improvement of septic shock cardiac function

LI Song-lin

The First People's Hospital of Xiangcheng, Zhoukou 466200, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Esmolol Hydrochloride Injection in improvement of septic shock cardiac function. **Methods** Patients (70 cases) with septic shock in The First People's Hospital of Xiangcheng from February 2015 to December 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 35 cases. Patients in the control group were given routine intervention treatment, including fluid replacement, nutritional support, anti-infection, correct water and electrolyte acid-base balance, respiration support, and circulation support. Patients in the treatment group were iv administered with Esmolol Hydrochloride Injection after 24 h of fluid resuscitation on the basis of the control group. The initial dose was 50 mg/h, and the dosage was adjusted according to the patient's blood pressure and heart rate, and were treated for 24 h. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and blood perfusion indexes, hemodynamic indexes, myocardial marker, and myocardial tissue metabolic indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 71.48% and 91.43%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, MAP and HR in two groups were decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the HR in the treatment group was significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the CI in two groups was decreased, but SVRI and GEDVI in two groups were increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the Lac levels in two groups were significantly decreased, but the cTnI levels in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the

收稿日期: 2017-06-19

作者简介: 李松林 (1982—), 男, 河南淮阳人, 硕士, 主治医师, 研究方向: 心血管内科。Tel: 13403885596 E-mail: 13403885596@163.com

cTnI level in the treatment group was significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Esmolol Hydrochloride Injection can improve septic shock cardiac function, regulate blood perfusion index, hemodynamic index, myocardial marker, and myocardial tissue metabolic index, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Esmolol Hydrochloride Injection; septic shock; cardiac function; blood perfusion index; hemodynamic index; myocardial marker; myocardial tissue metabolic index

脓毒性休克是一种临床综合征,由脓毒症所引发。脓症患者因严重感染造成组织灌注不足、循环血量减少、可造成细胞代谢紊乱,进而引起多器官功能不全。统计报道指出,脓毒性休克在美国死亡原因排名中占第3位^[1]。脓毒性休克患者中,心功能不全是器官衰竭最常见的表现。研究指出,心脏损伤是脓毒性休克患者死亡的主要原因^[2]。因此,临床上十分重视脓毒性休克患者的心功能保护。早期治疗,降低心肌的耗氧量,提高心输出以及降低心脏负荷对于改善脓毒性患者心功能具有重要意义^[3]。 β 受体阻滞剂是治疗慢性心力衰竭、急性心肌梗死等心脏疾病常用的药物,对心功能有较好的改善作用^[4]。艾司洛尔具有典型的 β 受体阻滞剂作用,在延长窦房结恢复时间、降低其自律性,改善心率等方面均效果显著。该药起效迅速、作用时间短,还具有高选择性等特点,是同类药物的典型代表。但也有研究发现其可能加重低血压,使得应用受限^[5]。本研究中采取了盐酸艾司洛尔注射液治疗脓毒性休克,探讨其对心功能的改善作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年2月—2016年12月项城市第一人民医院收治的脓毒性休克患者70例作为研究对象。其中男40例,女30例;年龄38~68岁,平均年龄(53.04±14.61)岁;病程1~20 h,平均(7.03±2.15) h;急性生理与慢性健康评分(21.25±8.26)分。本研究经医院伦理委员会审查批准,且患者及家属签署知情同意书

纳入标准:均符合《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》^[6]中诊断标准;液体复苏后心排血指数(CI)≥2.2 L/(min·m²);中心静脉压(CVP)8~12 mmHg(1 mmHg=133 Pa),平均动脉压(MAP)≥65 mmHg,尿量≥0.5 mL/(kg·h)。

排除标准:原有心功能不全者;合并急性冠脉综合征者;合并心律失常、瓣膜性心脏病者;合并急性肺源性心脏病者;合并肿瘤或免疫性疾病者;

合并药物过敏者。

1.2 分组和治疗方法

按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各35例。对照组男19例,女16例;年龄38~67岁,平均(52.87±14.75)岁;病程1~20 h,平均(7.65±1.94) h;急性生理与慢性健康评分(21.28±8.24)分。治疗组男21例,女14例;年龄39~68岁,平均(53.12±14.50)岁;病程1~15 h,平均(6.10±2.23) h;急性生理与慢性健康评分(21.23±8.29)分。两组患者一般资料比较无统计学意义,具可比性。

对照组给予常规干预治疗,包括补液、营养支持、抗感染、纠正水电解质酸碱平衡、呼吸循环支持等,并同期经颈内静脉置入中心静脉导管行脉搏指示连续心排出量(PICCO)监测。治疗组在对照组基础液体复苏24 h后静脉滴注盐酸艾司洛尔注射液(齐鲁制药有限公司生产,规格2 mL:0.2 g,产品批号150132),初始剂量为50 mg/h,根据患者的血压、心率情况调整使用剂量,心率控制在95次/min以下,平均动脉压高于65 mmHg,中心静脉压维持在8~12 mmHg。血压下降者应立即调整去甲肾上腺素剂量,治疗24 h。

1.3 临床疗效评价标准^[7]

心功能提升≥2级,临床体征、症状明显改善,左心射血分数(LVEF)≥50%或增量≥6%为显效;心功能提升1级,临床体征、症状缓解,LVEF≥45%或增量为3%~5%为有效;心功能提升低于1级,临床体征、症状无明显改善,LVEF<45%或增量<3%为无效。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.4 观察指标

1.4.1 血液灌注指标 密切监测患者MAP、CVP、心率(HR)变化情况,记录使用艾司洛尔前和使用24 h后的监测数据。

1.4.2 血流动力学指标 采用PICCO监测仪监测患者血流动力学变化情况,在治疗前及使用艾司洛

尔 24 h 后记录两组患者 CI、外周血管阻力指数 (SVRI)、每搏量指数 (SVI)、全心舒张期末容积指数 (GEDVI) 变化情况, 评价血流动力学改善情况。

1.4.3 心肌标志物和组织代谢指标 在治疗前和使用艾司洛尔 24 h 后记录两组患者中心静脉血氧饱和度 (ScvO₂)、乳酸 (Lac)、肌钙蛋白 I (cTnI) 变化情况, 评价心功能改善情况。

1.5 不良反应

观察两组患者治疗过程中的药物相关不良反应, 主要包括一过性心动过缓、低血压、恶心、眩晕、嗜睡等。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件处理数据, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对 *t* 检验, 中位数比较采用 Mann-Whitney U 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 10 例, 有效 15 例, 总有效率为 71.48%; 治疗组显效 19 例, 有效 13 例, 总有效率为 91.43%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血液灌注指标比较

治疗后, 两组 MAP、HR 均降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 HR 明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血流动力学指标比较

治疗后, 两组 CI 均降低, 而 SVRI、GEDVI 均升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 35 | 10 | 15 | 10 | 71.48 |
| 治疗 | 35 | 19 | 13 | 3 | 91.43* |

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血液灌注指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 2 Comparison on blood perfusion indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

| 组别 | 观察时间 | MAP/mmHg | CVP/mmHg | HR/(次·min ⁻¹) |
|----|------|---------------|--------------|---------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 79.13 ± 6.87 | 10.47 ± 1.56 | 121.04 ± 21.25 |
| | 治疗后 | 75.08 ± 8.23* | 10.68 ± 1.47 | 107.41 ± 13.56* |
| 治疗 | 治疗前 | 78.85 ± 7.32 | 10.51 ± 1.48 | 120.83 ± 21.64 |
| | 治疗后 | 75.92 ± 7.95* | 10.93 ± 1.28 | 90.74 ± 3.15*▲ |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 3 Comparison on hemodynamic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

| 组别 | 观察时间 | CI/(L·min ⁻¹ ·m ⁻²) | SVI/(mL·m ⁻²) | SVRI/(kPa·s·L ⁻¹ ·m ⁻²) | GEDVI/(mL·m ⁻²) |
|----|------|--|---------------------------|--|-----------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 4.38 ± 1.19 | 37.64 ± 9.13 | 131.46 ± 33.45 | 594.41 ± 124.38 |
| | 治疗后 | 3.95 ± 0.83* | 38.96 ± 6.26 | 152.81 ± 19.65* | 623.78 ± 83.46* |
| 治疗 | 治疗前 | 4.43 ± 1.24 | 37.73 ± 8.92 | 129.87 ± 32.19 | 597.06 ± 121.49 |
| | 治疗后 | 3.36 ± 0.54*▲ | 38.72 ± 5.78 | 171.07 ± 21.43*▲ | 761.36 ± 96.04*▲ |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组心肌标志物及组织代谢指标比较

治疗后, 两组 Lac 水平均显著降低, 而 cTnI 水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学

意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 cTnI 水平的升高程度明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组心肌标志物及组织代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 4 Comparison on myocardial markers and myocardial tissue metabolic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

| 组别 | 观察时间 | ScvO ₂ /% | Lac/(mmol·L ⁻¹) | cTnI/(μg·L ⁻¹) |
|----|------|----------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 76.94 ± 6.28 | 9.76 ± 3.41 | 1.12 ± 0.43 |
| | 治疗后 | 78.56 ± 6.43 | 2.49 ± 1.23* | 2.38 ± 1.20* |
| 治疗 | 治疗前 | 77.12 ± 6.34 | 9.85 ± 3.62 | 1.08 ± 0.35 |
| | 治疗后 | 78.83 ± 6.37 | 2.65 ± 1.17* | 0.51 ± 0.37* [▲] |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 治疗组发生 2 例一过性心动过缓, 1 例低血压, 调整输液速度后缓解, 未影响治疗。对照组无明显不良反应发生。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

脓毒性休克病情险恶, 病死率较高, 有研究指出我国脓毒性休克的死亡率高达 70%~90%, 严重威胁患者的生命健康^[8]。脓毒性休克发病机制十分复杂。有研究显示, 脓毒性休克与细菌内毒素、炎症作用、免疫功能紊乱、组织损伤以及凝血功能障碍等有关, 严重感染是脓毒性休克的主要发病根源^[9]。陈瑜等^[10]的研究指出, 严重感染可引发组织器官出现局部性缺血等, 尤其是对心血管功能损伤较大, 易导致心功能不全的发生。发病初期, 脓毒性休克会对心肌造成抑制或损伤, 影响心排量、左右心室射血分数、心舒张功能。有临床研究发现, 31.2% 的患者因心功能障碍而出现难治性低血压情况, 增高了死亡率^[11]。因此, 保护脓毒性休克患者心功能是改善预后的重要措施。

有研究指出, β 肾上腺素在脓毒症心肌损伤过程中发挥着促进作用^[12]。脓毒症患儿茶酚胺高水平表达, 与外源性儿茶酚胺共同作用下引起心肌损伤, 刺激 β 肾上腺素分泌量增多, 进而引起心肌收缩力增大、心率增快, 随即导致心肌耗氧量增大。在上述机制的长期作用下, 心肌能量供需失衡, 导致心肌细胞代谢紊乱, 发生“冬眠现象”。此外, 心肌细胞上 β 受体减少, β 肾上腺素能信号转导途径改变, 对儿茶酚胺的反应性随之降低。另一项研究指出, 肾上腺素持续性刺激心肌细胞可引起钙超载

和心肌细胞坏死^[13]。同时肾上腺素还可通过刺激炎症介质分泌加重心肌细胞损伤。

β 受体阻滞剂在改善心率和心率变异度、降低心肌耗氧量方面有着良好效果。还有研究发现 β 受体阻滞剂可抑制心肌损伤患者炎症因子、趋化因子的过度表达, 对心肌细胞有一定的保护作用^[14]。白静等^[15]的研究证实, β 受体阻滞剂可通过改善脓毒症患者心脏舒张功能、抑制炎症反应改善患者预后。本研究中在液体复苏 24 h 后开始应用盐酸艾司洛尔注射液治疗。艾司洛尔是高选择性超短效 β_1 受体阻滞剂, 半衰期较短, 临床作用通常可在停药 15 min 左右消失。因此在发生不良反应后立即停药即可快速恢复。本研究中治疗组共发生 3 例一过性不良反应, 包括 2 例心动过缓, 1 例低血压, 均在减慢输液速度后缓解。以上不良反应的发生主要与艾司洛尔的负性时力效应、负性肌力降低心输出量有关, 因此在采用盐酸艾司洛尔注射液治疗时应严密监测血流动力学指标, 早发现异常并及时调整治疗。

本研究中, 治疗组 GEDVI 较对照组高, 同时 CI、HR 较对照组低, 而 CVP、SVI 无明显差异。表明艾司洛尔改善了脓毒性休克患者心脏顺应性, 但未对心脏收缩功能产生明显影响。杨圣强等^[16]的研究认为, 心排血量的下降可能与心率的降低有关。ScvO₂、Lac 是反映氧代谢与组织灌注的重要指标, 本研究中 ScvO₂、Lac 组间比较差异无统计学意义。表明艾司洛尔对脓毒性休克患者组织灌注影响较小。cTnI 是反映心功能的重要标志物, 其表达水平的增高预示心功能的恶化。本研究中治疗后治疗组患者 cTnI 较对照组低, 表明治疗组患者心功能优于对照组, 艾司洛尔对心脏具有较好的保护效果。研

究结果也证明, 治疗组治疗总有效率较对照组高。

综上所述, 盐酸艾司洛尔注射液可显著改善脓毒性休克心功能, 调节血液灌注指标、血流动力学指标、心肌标志物及组织代谢指标, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 钱素云, 刘娟, 郑明琼. 2008版儿童严重脓毒症与脓毒性休克治疗指南解读 [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(5): 349-351.
- [2] 谢波, 姬晓伟, 许岚. 脓毒症/脓毒性休克患者心肌损伤的机制及研究进展 [C]. 中华医学会第二届重症心脏全国学术大会暨第三届西湖重症医学论坛、2015年浙江省重症医学学术年会论文汇编. 杭州: 中华医学会, 2015: 348-353.
- [3] 张晨美. 脓毒性休克液体复苏和容量治疗研究进展 [J]. 中国小儿急救医学, 2012, 19(5): 456-458.
- [4] 印婷婷, 汤宝鹏. β 受体阻滞剂对心肌梗死后室性心律失常和交感神经重构的影响 [J]. 心血管病学进展, 2015, 36(1): 58-62.
- [5] 李丽, 曹学彬, 王晶璞, 等. 通心络胶囊联合艾司洛尔治疗冠心病心肌缺血的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(7): 1012-1015.
- [6] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.
- [7] 孙明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 241-242.
- [8] 管向东, 黄顺伟. 围手术期脓毒性休克液体治疗基本原则 [J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34(2): 115-117.
- [9] 熊瑛霞, 王真, 宁永忠. 严重脓毒症及脓毒性休克患者感染部位及血培养结果分析 [J]. 山东医药, 2011, 51(24): 86-87.
- [10] 陈瑜, 王向东, 杨林东. 心胸外科术后并发上呼吸道感染近期心血管事件发生的危险因素分析 [J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(2): 180-181.
- [11] 苗丽霞. B型钠尿肽对脓毒性休克患者早期心功能障碍的诊断及预后评估 [J]. 医学综述, 2013, 19(9): 1573-1575.
- [12] 唐翔翎. 阻断 β_1 肾上腺素受体可提高实验性脓毒性休克大鼠的心脏和血管功能 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(1): 82.
- [13] 黄涌, 董小变, 庄晓东, 等. 沉默信息调节因子1参与依达拉奉对抗异丙肾上腺素致心肌细胞损伤 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(5): 467-471.
- [14] 印婷婷, 汤宝鹏. β 受体阻滞剂对心肌梗死后室性心律失常和交感神经重构的影响 [J]. 心血管病学进展, 2015, 36(1): 58-62.
- [15] 白静, 张军伟, 张文丽, 等. 不同类型 β 受体阻滞剂对脓毒症大鼠早期心肌损伤的影响 [J]. 中国急救医学, 2014, 34(2): 127-131.
- [16] 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.