

β_1 受体阻滞剂对早期脓毒性休克病人心肌损伤及预后的影响

沈雯雯,徐前程,钱言,陈尚华

作者单位:芜湖市第二人民医院重症医学科,安徽 芜湖 241000

通信作者:陈尚华,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为危重病与器官功能保护, E-mail: chenshanghua7021@163.com

摘要:目的 观察 β_1 受体阻滞剂对早期脓毒性休克病人心肌损伤及预后的影响,评价治疗的安全性及探讨其影响病人预后的可能机制。方法 采用回顾性对照研究方法,选择2013年1月至2015年12月芜湖市第二人民医院重症医学科(ICU)54例确诊为脓毒性休克且临床资料完整的病人。根据是否使用 β_1 受体阻滞剂美托洛尔分为治疗组28例和对照组26例,记录两组病人治疗后72 h循环指标、血清降钙素原(PCT)、肌钙蛋白I(CTnI)、血乳酸(Lac)水平的变化及机械通气时间、住ICU时间和28 d病死率等。所有病人再根据28 d的生存结局分为存活组和死亡组,logistic回归分析影响病人预后的危险因素。结果 72 h后治疗组心率(HR) (90.6 ± 8.9) 次/分低于对照组 (118.4 ± 23.1) 次/分($t=5.916, P<0.001$),两组病人心指数(CI)、平均动脉压(MAP)、血管活性药物的用量、72 h液体平衡量以及血清降钙素原(PCT)、血乳酸(Lac)水平、机械通气时间和病死率均差异无统计学意义(均 $P>0.05$),治疗组住ICU时间、肌钙蛋白I(CTnI)水平低于对照组(均 $P<0.05$);死亡组急性生理和慢性健康评分(APACHE II评分)、CTnI、Lac水平高于存活组($P<0.05$),死亡组 β_1 受体阻滞剂使用率(31.6%)低于存活组(62.9%)($P<0.05$);logistic回归分析显示,CTnI $>1.21 \mu\text{g/L}$ 、APACHE II评分 >19.5 分是早期脓毒性休克病人预后的危险因素, β_1 受体阻滞剂是影响病人预后的保护性因素($P<0.05$)。结论 β_1 受体阻滞剂可降低脓毒性休克早期病人的心率和心肌氧耗,减轻心肌损伤,且对血流动力学影响小,可以缩短住ICU时间,可能是此类病人预后的潜在保护因素。

关键词:休克,脓毒性; 美托洛尔; 受体,肾上腺素能 β_1 ; 乳酸; 降钙素基因相关肽; 肌钙蛋白I; 预后

Effects of β_1 -blockers on myocardial injury and prognosis in patients with early septic shock

SHEN Wenwen, XU Qiancheng, QIAN Yan, CHEN Shanghua

Author Affiliation: Intensive Care Unit, Wuhu No. 2 People's Hospital, Wuhu, Anhui 241000, China

Abstract: **Objective** To observe the effects of β_1 -blockers on myocardial injury and prognosis in patients with early septic shock, to evaluate the safety of treatment and to explore the possible mechanism of its effect on prognosis. **Methods** Clinical data of 54 cases with sepsis shock admitted to intensive care unit (ICU) of Wuhu No. 2 People's Hospital from January 2013 to December 2015 were retrospectively studied. The patients were assigned into treatment group ($n=28$) and control group ($n=26$) according to whether using β_1 -blockers Metoprolol or not. The hemodynamic parameters, the tests of procalcitonin (PCT), cardiac troponin I (CTnI) and lactic acid (Lac) were recorded at 72 hours after the treatment, and the mechanical ventilation time, length of ICU stay and 28-day mortality were also analyzed. All the patients were then assigned into survival group and death group according to the survival outcome of 28 days. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the prognostic factors. **Results** Contrasted to control group, the heart rate (HR) of treatment group decreased significantly [(90.6 ± 8.9) bpm vs. (118.4 ± 23.1) bpm, $t=5.916, P<0.001$], while the cardiac index (CI), mean arterial pressure (MAP), the dosage of vasoactive agent and 72 h liquid balance amount did not show any statistical significance between the two groups ($P>0.05$). There were also no statistical differences in PCT, Lac levels, mechanical ventilation time and mortality between the two groups ($P>0.05$), while length of ICU stay in treatment group was significantly shorter and CTnI level was lower than the control group; the differences were statistically significant (both $P<0.05$). Acute physiological and chronic health score (APACHE II score), CTnI and Lac levels in the death group were significantly higher than those in survival group ($P<0.05$). The use rate of β_1 -blockers in death group (31.6%) was lower than that in survival group (62.9%, $P<0.05$). Logistic regression analysis confirmed that CTnI $>1.21 \mu\text{g/L}$ and APACHE II score >19.5 were the risk factors, whereas β_1 -blockers was the protective factor for the prognosis of patients with sepsis ($P<0.05$). **Conclusions** β_1 -blockers could reduce heart rate and myocardial oxygen consumption, decrease the myocardial injury in patients with early septic shock, while has little effect on hemodynamics and can shorten length of ICU stay. β_1 -blockers may be a potential protective factor in the prognosis of patients with septic shock.

Key words: Shock, septic; Metoprolol; Receptors, adrenergic, beta-1; Lactic acid; Calcitonin gene-related peptide; Troponin I; Prognosis

脓毒症(sepsis)是由感染引起的失控性全身炎症反应综合征,可发展为脓毒性休克,最终导致多脏器衰竭。脓毒症病人心功能受到抑制,心脏收缩功能降低、顺应性下降,对心脏造成一定程度损伤^[1]。而 β_1 受体阻滞剂用于脓毒性休克可以稳定循环,改善心肌损伤^[2],但由于其对心脏的直接作用有时会导致或加重低血压,使得应用受限。关于 β_1 受体阻滞剂对脓毒性休克病人心肌损伤及预后的影响,目前国内外研究甚少,为此,笔者回顾性对比分析54例早期脓毒性休克病人 β_1 受体阻滞剂治疗后组织代谢指标变化以及影响预后的危险因素,为临床提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性研究方法,收集2013年1月至2015年12月芜湖市第二人民医院重症医学科54例确诊为脓毒性休克病人的临床资料。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准:(1)符合2016年美国重症监护医学会(SCCM)“拯救脓毒运动:脓毒症和脓毒性休克的管理国际指南”诊断标准^[3];(2)年龄>18岁;(3)各项监测指标资料齐全;(4)治疗组入科后48 h开始使用 β_1 受体阻滞剂。排除标准:(1)入科后3 d内死亡或自动出院者;(2)入院前48 h使用过 β_1 受体阻滞剂者;(3)肿瘤晚期及各种疾病的终末期,不可逆转的临终状态。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,征得病人或其近亲属同意并签署知情同意书。

1.3 研究方法 以是否使用 β_1 受体阻滞剂将所有病人分为治疗组与对照组,再根据28 d的生存结局分为存活组和死亡组。病人均按照2012年严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南给予规范治疗,包括液体复苏,血管活性药物应用,抗菌药物治疗策略以及其他脏器支持治疗,治疗组在对照组基础上加用鼻饲 β_1 受体阻滞剂重酒石酸美托洛尔片12.5 mg,每日两次。收集所有病人的一般资料,包括性别、年龄、感染部位、合并基础疾病情况等,记录入院24 h内急性生理和慢性健康评分(APACHE II评

分)和治疗72 h后血流动力学指标变化、血清降钙素原(PCT)、肌钙蛋白I(CTnI)、血乳酸(Lac)水平,并观察病人的转归情况。

1.4 统计学方法 所有数据均采用SPSS 22.0进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用二分类logistic回归分析各因素与脓毒性休克病人预后的关系,logistic回归变量筛选方法为逐步回归法(纳入标准 $P < 0.05$,排除标准 $P > 0.10$)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较 治疗组和对照组性别、年龄、APACHE II评分及合并基础疾病等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组住ICU时间缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 心肌标志物和循环指标的比较 72 h后治疗组心室率(HR)和CTnI水平低于对照组($P < 0.05$),两组病人心指数(CI)、平均动脉压(MAP)、血管活性药物去甲肾上腺素(NE)的用量、72 h液体平衡量以及Lac水平差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表2。

2.3 不同预后组一般资料的比较 死亡组APACHE II评分、CTnI、Lac高于存活组($P < 0.05$);死亡组 β_1 受体阻滞剂使用率低于存活组($P < 0.05$);两组性别、年龄、PCT、PLT、MAP、PaO₂(动脉血氧分压)和基础疾病等比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.4 脓毒症病人预后影响因素的ROC及logistic回归分析 ROC分析知:APACHE II评分最佳预测值为19.5分,曲线下面积0.92,灵敏度和特异度分别为0.91、0.84。以CTnI水平作预测病人预后的ROC曲线,CTnI水平最佳预测值为1.21 $\mu\text{g/L}$,曲线下面积0.79,灵敏度和特异度分别为0.84、0.77。以APACHE II评分19.5分、CTnI水平1.21 $\mu\text{g/L}$ 作为分界点,logistic回归显示APACHE II评分 > 19.5 分、CTnI $> 1.21 \mu\text{g/L}$ 是早期脓毒性休克病人死亡的

表1 脓毒性休克54例一般资料两组比较

组别	例数	男性/ 例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	合并基础 病/例	感染部位(①/②/ ③/④/⑤)/例	PCT/ ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	住ICU时间/ (d, $\bar{x} \pm s$)	机械通气时间/ (d, $\bar{x} \pm s$)	死亡/ 例
对照组	26	15	68.1 $\pm$ 15.8	21.4 $\pm$ 10.8	12	12/6/4/1/3	20.6 $\pm$ 14.7	22.3 $\pm$ 10.4	14.1 $\pm$ 8.5	12
治疗组	28	15	67.5 $\pm$ 14.7	22.6 $\pm$ 11.4	18	13/7/4/2/2	19.7 $\pm$ 13.2	15.8 $\pm$ 8.9	11.2 $\pm$ 5.8	6
$t(\chi^2)$ 值		(0.093)	0.140	0.400	(1.795)	—	0.240	2.470	1.470	(3.709)
P		0.761	0.886	0.693	0.180	1.000	0.814	0.017	0.147	0.054

注:①肺部②腹腔③血流④软组织⑤其它;“—”表示采用Fisher确切概率法

表2 脓毒性休克54例心肌标志物和循环指标的分组比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	HR/ (次/分)	CI/ ($L \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$)	MAP/ mmHg	NE/ ($\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$)	72 h 液体 平衡量/mL	Lac/ (mmol/L)	CTnI/ ($\mu g/L$)
对照组	26							
治疗前		119.3 $\pm$ 17.8	3.7 $\pm$ 1.4	73.9 $\pm$ 7.6	0.39 $\pm$ 0.32	—	4.8 $\pm$ 2.8	1.19 $\pm$ 0.52
治疗72 h后		118.4 $\pm$ 23.1	3.8 $\pm$ 2.1	77.2 $\pm$ 10.7	0.27 $\pm$ 0.14	3 727.4 $\pm$ 1 165.4	2.8 $\pm$ 1.1	2.39 $\pm$ 1.17
<i>t</i> 值, <i>P</i> 值		0.106,0.916	0.212,0.834	1.368,0.183	1.330,0.196	—	5.099,<0.001	2.593,0.016
治疗组	28							
治疗前		121.7 $\pm$ 22.3	3.9 $\pm$ 1.8	72.8 $\pm$ 9.7	0.43 $\pm$ 0.34	—	5.1 $\pm$ 2.5	1.01 $\pm$ 0.47
治疗72 h后		90.6 $\pm$ 8.9	3.3 $\pm$ 1.5	76.5 $\pm$ 8.8	0.25 $\pm$ 0.13	3 546.1 $\pm$ 1 235.7	2.7 $\pm$ 1.3	0.56 $\pm$ 0.36
<i>t</i> 值, <i>P</i> 值		8.800,<0.001	0.756,0.456	1.554,0.132	1.797,0.084	—	2.540,0.017	4.329,<0.001
治疗前 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值		0.435,0.665	0.453,0.652	0.461,0.647	0.444,0.659	—	0.416,0.679	1.336,0.187
治疗72 h后 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值		5.916,<0.001	1.012,0.316	0.263,0.794	0.544,0.589	0.554,0.582	0.304,0.762	7.889,<0.001

注:HR为心率,CI为心指数,MAP为平均动脉压,NE为去甲肾上腺素,Lac为动脉血乳酸;1 mmHg=0.133 kPa

表3 脓毒性休克不同预后组一般资料的比较

组别	例数	男性/ 例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分/ (分, $\bar{x} \pm s$)	机械 通气/ 例	β_1 受体 阻滞剂/ 例(%)	基础 疾病/ 例	CTnI/ ($\mu g/L$, $\bar{x} \pm s$)	PCT/ ($\mu g/L$, $\bar{x} \pm s$)	Lac/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	PLT/ ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	MAP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	PaO ₂ / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
死亡组	19	11	69.8 $\pm$ 16.9	24.3 $\pm$ 7.8	15	6(31.6)	10	1.94 $\pm$ 0.53	19.7 $\pm$ 12.7	6.6 $\pm$ 3.3	147.9 $\pm$ 87.6	81.2 $\pm$ 30.7	183.8 $\pm$ 97.7
存活组	35	19	65.6 $\pm$ 16.4	19.6 $\pm$ 6.3	18	22(62.9)	20	0.89 $\pm$ 0.34	20.6 $\pm$ 14.3	3.8 $\pm$ 1.9	179.4 $\pm$ 123.5	93.2 $\pm$ 33.8	253.6 $\pm$ 145.9
<i>t</i> (χ^2)值		(0.065)	0.890	2.410	(3.924)	(4.826)	(0.102)	8.860	0.230	3.970	0.980	1.290	1.870
<i>P</i> 值		0.799	0.378	0.020	0.048	0.028	0.750	<0.001	0.819	<0.001	0.330	0.204	0.068

注:PCT为血清降钙素原,CTnI为肌钙蛋白I,Lac为血乳酸,MAP为平均动脉压,PaO₂为动脉血氧分压

危险因素,而 β_1 受体阻滞剂是病人预后的保护性因素($P<0.05$),见图1、图2、表4。

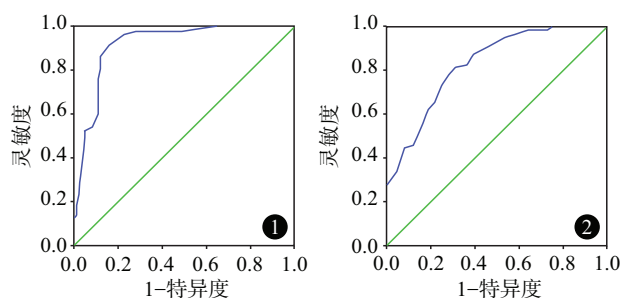


图1 APACHE II评分预测脓毒性休克病人预后的ROC曲线

图2 CTnI预测脓毒性休克病人预后的ROC曲线

3 讨论

脓毒性休克内源性交感系统过度激活,造成交感风暴, β_1 肾上腺素增多可促进心肌收缩力和心率

增加,从而增加心肌氧耗,导致心肌能量供需失衡,另外持续的 β_1 肾上腺素增多亦可刺激白细胞介素-6、肿瘤坏死因子等炎症因子分泌增加,进一步加重心肌损伤^[4]。近年来的研究发现 β 受体阻滞剂可以改善脓毒症病人的心血管功能、免疫功能和凝血功能^[5],但其负性肌力作用又使得应用受到限制。

越来越多的研究已证实 β_1 受体阻滞剂在早期脓毒性休克病人中使用的安全性^[5],目前的研究数据支持它的使用主要针对经过液体复苏和小剂量血管活性药物可以稳定血流动力学的病人,在使用 β_1 受体阻滞剂后不增加血管活性药物的剂量^[6]。本研究结果发现治疗组住ICU时间缩短,但28 d病死率未下降,与Galbois等^[7]报道的一致。但最近Fuchs C等^[6]研究表明长期口服 β_1 受体阻滞剂的病人发生脓毒性休克后继续服用该药可以缩短住院

表4 早期脓毒性休克病人预后影响因素的logistic回归分析

变量	β 值	标准误	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR (95% CI)
APACHE II评分>19.5分	0.921	0.412	5.003	0.021	2.512 (1.120~5.632)
CTnI>1.21 $\mu g/L$	1.198	0.602	4.012	0.046	3.313 (1.018~10.782)
β_1 受体阻滞剂	-0.576	0.293	3.881	0.048	0.562 (0.317~0.998)
常数项	-0.944	0.532	3.176	0.081	—

时间,降低 90 d 以内的病死率。动物实验中,Irada 等^[8]研究亦发现艾司洛尔可以通过调节 CAMP 和 TNFSF10 基因表达,从而抑制脓毒症诱导的免疫反应,提高生存率。研究结论不一致的可能原因为临床试验混杂因素较多,如病人年龄、合并基础疾病情况、感染部位、感染的病原体类型等均可能影响试验结果,另外使用 β_1 受体阻滞剂的类型、剂量以及干预时间点的不同也可对试验结果造成影响。

本研究中,鼻饲美托洛尔显著地降低了早期脓毒性休克病人的 HR,而治疗组和对照组病人的液体平衡量、血管活性药物的使用剂量差异无统计学意义。Lac 是体内糖代谢的中间产物,其升高程度及清除率反映脓毒症病人病情严重程度的变化^[9],两组间 Lac 水平亦差异无统计学意义,提示 β_1 受体阻滞可减少心脏做功、降低心肌耗氧量,且未引起病人血流动力学的恶化,对病人组织灌注无影响,有助于纠正组织氧供需的失衡。本研究还检测了血 CTnI 水平,它是心肌细胞受损甚至坏死时血浆诊断标志物,与脓毒症休克病人的预后密切相关^[10]。王春源等^[11]研究发现急诊脓毒性休克以及老年严重脓毒症病人 CTnI 水平愈高提示病人预后愈差。本研究中死亡组 CTnI 水平显著高于存活组,治疗组 CTnI 低于对照组。近期的 meta 分析亦显示, β_1 受体阻滞可以降低脓毒性休克病人的心率、CTnI 水平,但对血流动力学参数影响不大^[12],基本支持本研究以上的结论。

本研究还对早期脓毒性休克病人预后影响因素进行 logistic 回归分析,显示 APACHE II 评分 > 19.5 分、CTnI > 1.21 $\mu\text{g/L}$ 是影响病人预后的危险因素,而使用 β_1 受体阻滞剂可以改善此类病人预后。推测 β_1 受体阻滞剂改善心功能和预后的可能机制有以下几点:一方面 β_1 受体阻滞剂上调了心肌 β_1 受体含量,改变 β 肾上腺素能受体各亚型的比例,减轻心肌线粒体的损伤,改善心肌的能量代谢,提高心功能^[13];另一方面阻断 β_1 受体将通过下调细胞因子的表达下调炎症反应^[14];此外,脓毒性休克病人感染诱发的高肾上腺素状态导致机体的代谢由平衡向分解代谢的方向移动,如高血糖、高乳酸血症及蛋白分解增加,而 β_1 受体阻滞剂在一定程度上可减少底物耗竭^[5],这可能为我们后续进一步研究指明方向。

综上所述,本研究结果表明 β_1 受体阻滞剂组总体上可以改善早期脓毒性休克病人的心肌损伤,缩短住 ICU 时间,但由于本研究样本量较小,为回顾

性研究,具有局限性,且对于使用的时机、剂量、心率控制范围和对病人的长期预后仍需更大规模的前瞻性临床研究。

参考文献

- [1] 赵志伶,樊巧鹰,汪宗昱,等. 脓毒症心肌抑制的临床表现及发病机制研究进展[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(7):525-528.
- [2] MORELLI A, SINGER M, RANIERI VM, et al. Heart rate reduction with esmolol is associated with improved arterial elastance in patients with septic shock: a prospective observational study[J]. Intensive Care Medicine, 2016, 42(10):1528-1534.
- [3] RHODES A, EVANS LE, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3):304-377.
- [4] 李佳,郭旋,董士民. β 受体阻断剂在脓毒症和脓毒性休克中的应用[J]. 中华重症医学电子杂志,2017,3(3):174-177. DOI:10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2017.03.004.
- [5] SANFILIPPO F, SANTONOCITO C, MORELLI A, et al. Beta-blocker use in severe sepsis and septic shock[J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(10):1817-1825.
- [6] FUCHS C, WAUSCHKUHN S, SCHEER C, et al. Continuing chronic beta-blockade in the acute phase of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality rates up to 90 days [J]. Br J Anaesth, 2017, 119(4):616-625.
- [7] GALBOIS A, DAS V, THABUT D, et al. Beta-blockers have no effect on outcomes in patients with cirrhosis and severe infections [J]. Hepatology, 2011, 53(4):1412-1413.
- [8] IBRAHIM-ZADA I, RHEE P, GOMEZ CT, et al. Inhibition of sepsis-induced inflammatory response by β_1 -adrenergic antagonists [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 76(2):320-327.
- [9] LJUNGSTRÖM L, PERNESTIG AK, JACOBSSON G, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis[J]. PLoS One, 2017, 12(7):e0181704. DOI: 10.1371/journal.pone.0181704.
- [10] KLOUCHE K, POMMET S, AMIGUES L, et al. Plasma brain natriuretic peptide and troponin levels in severe sepsis and septic shock: relationships with systolic myocardial dysfunction and intensive care unit mortality[J]. J Intensive Care Med, 2014, 29(4):229-237.
- [11] 王春源,李肖肖,丁静,等. cTnI、CK-MB 及乳酸联合检测对急诊老年严重脓毒症及脓毒症休克患者预后的评估[J]. 中国实验诊断学,2017,21(5):774-777.
- [12] 余言午,孙同文,万有栋,等. β 受体阻滞剂对脓毒性休克患者疗效的荟萃分析[J]. 中华医学杂志,2016(7):570-574.
- [13] 王胤中,史克洁,穆心苇. 早期应用艾司洛尔对 LPS 诱导脓毒症大鼠心功能的影响[J]. 安徽医药,2015,19(3):422-426.
- [14] DU W, WANG X, LONG Y, et al. Efficacy and safety of esmolol in treatment of patients with septic shock[J]. 中华医学杂志:英文版,2016,129(14):1658-1665.

(收稿日期:2017-11-07,修回日期:2019-01-28)