

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.08.002

艾司洛尔治疗脓毒性休克有效性及安全性的 Meta 分析^{*}

欧明春¹,朱洁云²,吉攀²,李红园²,何翠影²,张剑锋²,庞杰龙^{2△}

1. 广西壮族自治区百色市人民医院药学部,广西百色 533000;

2. 广西医科大学第二附属医院急诊科,广西南宁 530007

摘要:目的 系统评价艾司洛尔治疗脓毒性休克的有效性和安全性。方法 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、万方数据知识服务平台、中国知网(CNKI)和维普网(VIP)数据库,检索艾司洛尔治疗脓毒性休克的相关研究,各个数据库的检索时间均为建库至 2020 年 4 月。由 2 名研究员独立进行文献检索并筛选文献、收集数据并评价纳入研究的偏倚风险后,采用 STATA12.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 12 项随机对照试验,共计 1 018 例脓毒性休克患者,其中试验组 510 例,对照组 508 例。Meta 分析结果显示:与对照组相比,试验组 28 d 病死率更低($RR=0.76,95\%CI:0.63\sim0.92,P<0.001$),心率($WMD=-19.67,95\%CI:-25.10\sim-14.23,P<0.001$)和乳酸值($WMD=-0.87,95\%CI:-1.45\sim-0.30,P=0.003$)降低更明显,平均动脉压(MAP)升高幅度更大($WMD=0.64,95\%CI:0.10\sim1.18,P=0.021$),差异均有统计学意义;中心静脉压(CVP)差异无统计学意义($WMD=-0.42,95\%CI:-1.14\sim0.30,P=0.254$)。结论 当前证据表明,艾司洛尔能够降低脓毒性休克患者的 28 d 病死率,降低心率,同时对血流动力学无明显影响。

关键词:艾司洛尔; 脓毒症; 脓毒性休克; Meta 分析; 系统评价; 随机对照试验

中图分类号:R631

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)08-1029-06

Effectiveness and safety of esmolol in treatment of patients with septic shock: a Meta analysis^{*}

OU Mingchun¹,ZHU Jieyun²,JI Pan²,LI Hongyuan²,HE Cuiying²,

ZHANG Jianfeng²,PANG Jielong^{2△}

1. Department of Pharmacy, Baise Municipal People's Hospital, Baise, Guangxi 533000, China;

2. Department of Emergency, Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530007, China

Abstract:Objective To systematically review the effectiveness and safety of esmolol in treating septic shock. **Methods** The PubMed, Cochrane Library, EMbase, CNKI, VIP and WanFang data knowledge service platform were retrieved by computer to collect the related studies on esmolol in treating septic shock. The retrieval time in each database was from its establishment to April 2020. 2 researchers independently conducted the literature retrieval, collected the data and assessed the risk of bias for the included studies. Then the Meta analysis was performed by using the STATA12.0 software. **Results** A total of 12 randomized controlled trials (RCTs) involving 1 018 patients with septic shock were included, 510 cases in the experiment group and 508 cases in the control group. The Meta analysis results showed that compared with the control group, the 28 d mortality rate in the experiment group was lower ($RR=0.76,95\%CI:0.63-0.92,P<0.001$), the heart rate value decrease was more significant ($WMD=-19.67,95\%CI:-25.10-14.23,P<0.001$), lactic acid value decrease was more significant ($WMD=-0.87,95\%CI:-1.45-0.30,P=0.003$), the ascending range of mean arterial pressure was greater ($WMD=0.64,95\%CI:0.10-1.18,P=0.021$), and the differences were statistically significant; but the change of central venous pressure had no significant difference ($WMD=-0.42,95\%CI:-1.14-0.30,P=0.254$). **Conclusion** The current evidence shows that esmolol can decrease the 28 d mortality rate and heart rate in the patients with septic shock, meanwhile has no significant effect on hemodynamics.

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81960343)。

作者简介:欧明春,男,主管药师,主要从事临床药学相关研究。△ 通信作者,E-mail:jielong_0102@163.com。

本文引用格式:欧明春,朱洁云,吉攀,等.艾司洛尔治疗脓毒性休克有效性及安全性的 Meta 分析[J].检验医学与临床,2021,18(8):1029-

Key words: esmolol; septic; septic shock; Meta-analysis; systematical review; randomized controlled trial

脓毒症是由感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的全身炎症反应^[1-3]。全球每年脓毒症患病人数超过 3 000 万,每年以 9%~13% 的速度增长,病死率为 33%~35%^[4-6]。脓毒症合并严重的循环和代谢功能紊乱时则发展为脓毒性休克,其病死率大于 40%^[1],是危重症患者的主要死因之一。脓毒性休克患者一般具有持续性心率加快与顽固性低血压的特点,心率过快可增加心肌耗氧量,且心脏舒张期缩短导致冠状动脉供血不足等,均可导致心肌受损,影响预后^[7]。临床研究表明,静息心率是心脏病患者或无心脏病患者全因死亡风险的独立危险因素^[8-9],因此降低心率具有重要的临床意义^[10]。目前,临床上常用的降心率的药物主要为 β -受体阻滞剂,且有研究表明 β_1 -受体阻滞剂可以抑制脓毒症大鼠的心肌炎症反应,减轻脓毒症心肌损伤^[11],但因 β -受体阻滞剂内在的负性肌力及对血流动力学的影响,使其在脓毒性休克上的应用备受争议^[12]。

艾司洛尔是一种超短效的 β_1 -受体阻滞剂,其具有起效快、半衰期短、高选择性的特点,停药 10~20 min 药效即消失,在体内无蓄积,故适用于重症患者^[7]。近年来国内外已有众多文献报道了艾司洛尔能够改善脓毒症或脓毒性休克患者的预后,但单个临床研究样本量较小、纳入标准和干预时间等因素不统一,且报道的结果也不完全一致。虽然近年来也有 Meta 分析结果表明艾司洛尔能够降低脓毒症或脓毒性休克患者的病死率,同时不影响血流动力学^[13-14],但先前的 Meta 分析纳入研究较少,且纳入研究的对象未限定为脓毒性休克患者。因此,本研究通过 Meta 分析的方法来评价艾司洛尔治疗脓毒性休克的疗效和安全性,为临床实践提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 纳入研究的研究类型为随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 根据相关指南^[2]诊断为脓毒性休克的患者。诊断标准:在脓毒症的基础上,出现持续性低血压,在充分容量复苏后仍需血管活性药来维持平均动脉压(MAP) ≥ 65 mm Hg 及血乳酸水平 > 2 mmol/L^[2]。

1.1.3 干预措施 对照组给予液体复苏、营养支持、抗感染等常规脓毒性休克的治疗,或在常规治疗基础上加用安慰剂;试验组在常规治疗基础上加用艾司洛尔,疗程 ≥ 1 周。

1.1.4 结局指标 (1)28 d 病死率;(2)心率、MAP、中心静脉压(CVP)、乳酸,由干预前和干预后的数值计算出干预前后的差值进行分析。

1.1.5 排除标准 (1)非中、英文的文献;(2)同一项研究数据重复发表的文献。

1.2 文献检索策略 计算机检索 EMBASE、中国知网(CNKI)、Cochrane 图书馆、PubMed、万方数据知识服务平台和维普网(VIP)数据库从建库至 2020 年 4 月有关艾司洛尔治疗脓毒性休克的 RCT。同时采用网上数据库检索和手工检索,并对纳入文献的参考文献进行二次检索。检索策略根据不同数据库特点进行调整。英文检索词:Esmolol、Septic、Septic shock;中文检索词:艾司洛尔、休克、脓毒症等。

1.3 文献筛选与数据提取 由 2 名研究员独立进行文献筛选和数据提取并交叉核对。如有争议,则通过与第三方协调解决。资料提取内容包括(1)纳入研究的基本信息:第一作者及发表时间、样本量、年龄;(2)干预措施:药物类型、剂量、干预时间、用法;(3)结局指标:病死率、心率、MAP、CVP、乳酸等;(4)偏倚风险评价相关因素。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价 采用 Cochrane 5.1.0 版手册推荐的 RCT 风险偏倚评估工具对纳入的研究进行偏倚风险评估,由 2 名研究者独立进行评估并对结果进行交叉核对。

1.5 统计学处理 采用 STATA12.0 软件进行 Meta 分析。分类变量采用风险比(RR)为分析统计量;连续型变量采用加权均值差(WMD)为分析统计量。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析,同时结合 I^2 定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性,则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若各研究结果间存在统计学异质性,则采用亚组分析或敏感性分析探索异质性来源,在排除明显临床异质性后采用随机效应模型进行 Meta 分析。结合漏斗图和 Begg 检验判断是否存在发表偏倚,Meta 分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 根据检索词初步检索出相关文献 381 篇,经逐层筛选后,最终纳入 12 项 RCT^[7,15-25],包括 1 018 例脓毒性休克患者。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征 见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评估 纳入研究的偏倚风险评价结果详见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入 的文献	n(T/C, n/n)	年龄(T/C, $\bar{x}\pm s/\bar{x}\pm s$,岁)	纳入对象	干预措施		观察时间 (d)	结局指标
				试验组(艾司洛尔)	对照组		
[15]	67/67	41.6±16.2/ 41.9±15.3	2012 年脓毒症休克 标准,心率>100 次/分	EGDT 达标后常规治疗+艾司洛尔持续泵 入,控制心率为 60~100 次/分	EGDT 达标后常 规治疗	28	①
[16]	50/50	58±15/ 57±18	2012 年脓毒症休克 标准,心率≥100 次/分	常规治疗+艾司洛尔持续泵入,控制心率 为 80~100 次/分	常规治疗	28	①⑤
[17]	22/22	56±14/ 60±11	2012 年脓毒症休克 标准,心率≥95 次/分	EGDT 达标后常规治疗+艾司洛尔持续泵 入,控制心率为 75~94 次/分	EGDT 达标后常 规治疗	28	①②③④⑤
[18]	30/30	67.2±12.5/ 62.5±14.5	2012 年国际脓毒症 休克指南标准	常规治疗+艾司洛尔持续泵入,根据心率 调速	常规治疗+泵生 理盐水	28	①②③⑤
[19]	50/50	55±9/ 56±8	感染性休克患者	常规治疗+艾司洛尔持续泵入,控制心率 <100 次/分	常规治疗	28	①②③④
[20]	24/24	61.4±6.9/ 61.2±6.4	2001 年感染性休克 标准,心率≥95 次/分	EGDT 达标后常规治疗+艾司洛尔泵入, 控制心率<100 次/分	EGDT 达标后常 规治疗	28	①②③④⑤
[21]	30/30	33.5/34	脓毒性休克诊断标 准,心率≥95 次/分	EGDT 达标后常规治疗+艾司洛尔持续泵 入,根据心率调速	EGDT 达标后常 规治疗	28	①②③④
[22]	77/77	66/69	脓毒性休克,心 率>95 次/分	标准治疗+艾司洛尔持续泵入,控制心率 为 80~94 次/分	标准治疗	28	①
[23]	41/42	66.5±3.9/ 65.9±3.3	2008 年感染性休克 标准,心率>95 次/分	常规治疗+艾司洛尔持续泵入,控制心率 为 80~100 次/分	常规治疗	—	①②③
[24]	50/50	69.5±15.5/ 70.8±14.8	2008 年感染性休克 标准,心率≥100 次/分	EGDT 达标后常规治疗+艾司洛尔持续泵 入,控制心率为 80~100 次/分	EGDT 达标后常 规治疗	住院期间	①②③④⑤
[25]	21/20	51.0±22.6/ 55.0±25.4	2001 年感染性休克 标准	EGDT 达标后常规治疗+艾司洛尔泵入, 控制心率<100 次/分	EGDT 达标后常 规治疗	—	②③④⑤
[7]	47/47	64.5±4.61/ 63.86±4.37	美国胸科协会感染 性休克标准	EGDT 达标后常规治疗+艾司洛尔持续泵 入,控制心率为 80~100 次/分	EGDT 达标后常 规治疗	住院期间	①③

注:①为病死率;②为心率;③为 MAP;④为 CVP;⑤为乳酸;EGDT 为早期目标导向性治疗;—表示未提及;T 为试验组;C 为对照组。

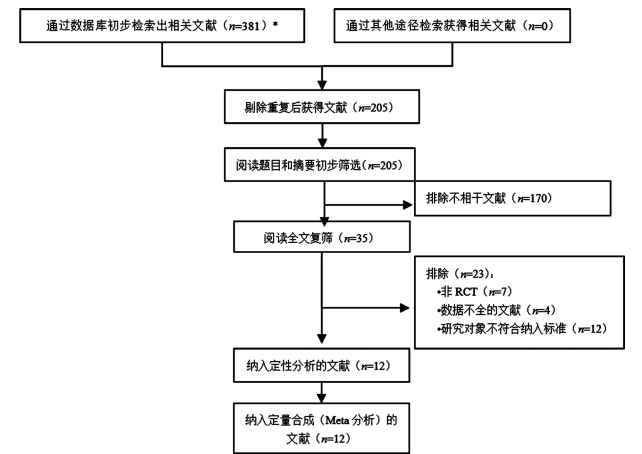
2.4 Meta 分析结果

2.4.1 28 d 病死率 共纳入 8 项 RCT^[15-22],包括 700 例脓毒性休克患者。各研究间无异质性($I^2=0.0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示:与对照组相比,试验组的 28 d 病死率更低,差异具有统计学意义($RR=0.76,95\%CI:0.63\sim0.92,P<0.001$),见表 3。

2.4.2 心率 共纳入 10 项 RCT^[7,16-21,23-25],包括 730 例患者。各研究间有异质性($I^2=88\%$),随机效应模

型 Meta 分析结果显示:与对照组相比,试验组的心率降低幅度更显著,其差异有统计学意义($WMD=-19.67,95\%CI:-25.10\sim-14.23,P<0.001$),见表 3。

2.4.3 MAP 共纳入 9 项 RCT^[7,17-21,23-25],包括 630 例患者。固定效应模型 Meta 分析结果显示:与对照组相比,试验组患者的 MAP 更高,其差异有统计学意义($WMD=0.64,95\%CI:0.10\sim1.18,P=0.021$),见表 3。



注：* 各个数据库检出文献数量具体为 PubMed 60 篇、Cochrane 图书馆 27 篇、EMbase 105 篇、CNKI 53 篇、万方数据知识服务平台 70 篇、VIP 66 篇。

图 1 文献筛选流程及结果

2.4.4 CVP 共纳入 6 项 RCT^[17,19-21,24-25], 包括 393 例患者。纳入研究的异质性较大(68.6%), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示: 与对照组相比,

试验组患者的 CVP 更低, 但差异无统计学意义 ($WMD = -0.42, 95\% CI: -1.14 \sim 0.30, P = 0.254$), 见表 3。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果						
纳入的文献	随机分配	分配隐藏	盲法	研究数据的完整性	选择性报告的研究结果	其他偏倚
[15]	随机数字表	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
[16]	随机数字表	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
[17]	随机数字表	不清楚	否	是	不清楚	不清楚
[18]	随机信封	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
[19]	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
[20]	随机数字表	不清楚	双盲	是	不清楚	不清楚
[21]	计算机随机	不清楚	否	是	不清楚	不清楚
[22]	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
[23]	随机数字表	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
[24]	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
[25]	随机数字表	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
[7]	随机数字表	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚

表 3 试验组与对照组 Meta 分析结果汇总

结局指标	纳入研究数	异质性		效应模型	Meta 分析结果	
		P	I ²		WMD/RR(95%CI)	P
28 d 病死率	8 项 ^[15-22]	0.910	0.0%	固定	0.76(0.63~0.92)	<0.001
心率	10 项 ^[7,16-21,23-25]	<0.001	88.2%	随机	-19.67(-25.10~-14.23)	<0.001
MAP	9 项 ^[7,17-21,23-25]	0.908	0.0%	固定	0.64(0.10~1.18)	0.021
CVP	6 项 ^[17,19-21,24-25]	0.007	68.6%	随机	-0.42(-1.14~0.30)	0.254
乳酸	5 项 ^[17,18,20,24,25]	0.047	58.5%	随机	-0.87(-1.45~-0.30)	0.003

2.4.5 乳酸 共纳入 5 项 RCT^[17,18,20,24,25], 包括 293 例脓毒性休克患者。随机效应模型($I^2 = 58.5\%$) Meta 分析结果显示: 试验组较对照组有更低的乳酸值, 差异具有统计学意义 ($WMD = -0.87, 95\% CI: -1.45 \sim -0.30, P = 0.003$), 见表 3。

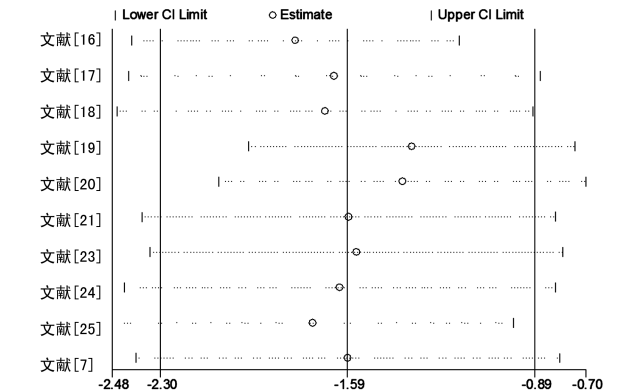


图 2 针对试验组与对照组治疗脓毒性休克的心率比较的 Meta 分析中的敏感性分析

2.4.6 敏感性分析 针对以不同方式治疗脓毒性休克的试验组与对照组的心率比较的 Meta 分析进行敏

感性分析, 依次剔除每项研究后重新合并统计量, 结果均未发生方向性改变, 提示结果较稳定。剔除刘欢等^[16] 和杨圣强等^[25] 2 项研究后异质性由 88% 降至 24%, 说明此 2 项研究是主要的异质性来源。见图 2。

2.5 发表偏倚 试验组与对照组心率比较的 Meta 分析纳入研究最多, 且该结果异质性较大, 故针对该指标绘制漏斗图, 结果显示, 各研究点左右分布对称性欠佳, Begg's 检验 $P = 0.040$, 提示可能存在发表偏倚。见图 3。

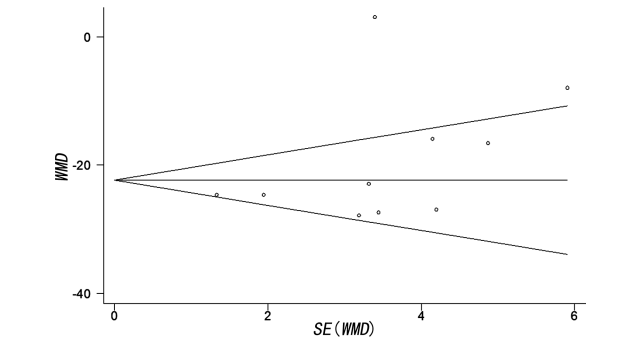


图 3 针对试验组与对照组治疗脓毒性休克的心率比较的 Meta 分析的漏斗图

3 讨 论

脓毒症是机体感染后导致的全身炎症反应,引起患者循环和器官功能紊乱,如不及早发现并及时治疗,可导致休克、多器官功能衰竭,其中心脏受累最常见,脓毒症心肌损伤的发病率高达 64%^[6,26]。虽然早期液体复苏和应用血管升压药是脓毒性休克的一线治疗,但过多的液体负荷会导致毛细血管通透性增加和左心室舒张功能障碍^[13];且尽管足够的液体复苏及使用升压药后,仍有 20% 的脓毒性休克患者循环不稳定,表现为心室率持续增加及心脏标志物水平升高,这表明可能存在脓毒症相关性心功能不全^[27-28]。

脓毒症相关的心功能不全主要与长期接触儿茶酚胺和 β -受体过度激活有关。脓毒症及脓毒性休克时交感神经过度激活,机体会产生并释放出大量的儿茶酚胺类激素,再加上治疗需要外源性补充 β -肾上腺素的双重作用,可使机体持续心动过速,心肌氧耗增加,从而引发心肌劳损,严重者可致心肌细胞钙超载、坏死等。快速心室率也是对儿茶酚胺暴露的直接反应,心室率 > 95 次/分可能导致冠状动脉供血不足造成心肌缺血加重心肌损伤^[13]。研究表明,虽然短期 β -肾上腺素刺激可增加心肌收缩力和心室率,但同时也增加心肌耗氧量,并可以直接损伤心肌细胞;长期过度刺激则可导致心肌能量供应失衡,特别是在循环系统紊乱的情况下,心肌细胞代谢被迫改变,以减少能量需求,导致“冬眠细胞”的出现,使心功能受到抑制^[29-30]。

众所周知, β -受体阻滞剂可以抑制交感神经活性、减慢心率、减少心肌耗氧,也能降低慢性心力衰竭、心肌梗死等心血管疾病的病死率^[31]。2013 年 MOREL-LI 等^[32]的研究表明,艾司洛尔可以降低脓毒性休克患者的心率,降低病死率,改善预后;2016 年 DU 等^[10]的研究也表明,艾司洛尔可使脓毒性休克患者的每搏输出量增加、降低心率,同时不影响组织灌注;2019 年杨春等^[17]的研究表明,艾司洛尔能够改善脓毒性休克患者的心功能,但对循环、组织灌注及病死率方面无明显影响。2017 年 LIU 等^[33]的 Meta 分析纳入 5 项 RCT 包括 457 例脓毒症或脓毒性休克患者,结果表明,艾司洛尔可以降低心率、提高生存率,对血流动力学无影响。近期的一项纳入 6 项 RCT 共 363 例脓毒症或脓毒性休克患者的 Meta 分析结果表明,艾司洛尔能够控制心室率、降低 28 d 病死率,同时对组织灌注无明显不良影响^[13]。从上述研究结果可以得出,艾司洛尔可以降低脓毒症或脓毒性休克患者的心率,但对于循环、组织灌注及病死率方面的影响仍有争议的。本次 Meta 分析纳入 12 项 RCT,共计 1 018 例脓毒性休克患者,结果表明,艾司洛尔能够降低 28 d 病死率,降低心率,且对血流动力学无明显

影响。

艾司洛尔能够降低脓毒性休克患者的病死率,改善预后的机制:艾司洛尔是一种超短效、高选择性的 β_1 -受体阻滞剂,可以缓解机体高分解代谢状态,减少炎症因子的产生和释放从而起到抗炎的作用,有效减少患者血管内皮及心肌细胞损伤,在降低心率的同时也能减少心肌耗氧以达到保护心脏的目的^[14]。同时其具有起效快、半衰期短,停药后药效消失快的特点,可根据血流动力学随时调整用药,避免引起低血压。乳酸为细胞无氧糖代谢的产物,与组织氧合有关,可反映组织灌注情况^[34]。本研究结果表明,与对照组相比,艾司洛尔更能降低患者的乳酸水平,说明艾司洛尔不影响患者的组织灌注情况。有研究也表明, β_1 -受体阻滞剂并不增加脓毒症患者的组织氧消耗,也不影响肝脏、下肢及外周血管的血流,即可维持组织灌注^[35],这与本研究结果基本一致。

本研究的局限性:(1)纳入研究的数量较少,且多数研究未描述是否使用分配隐藏和盲法等,可能存在选择性偏倚和实施偏倚;(2)本研究只纳入中、英文文献,未对其他语种及灰色文献进行检索,有可能存在语言偏倚、发表偏倚等;(3)纳入的 RCT 样本量较小,检验效能可能不足;(4)患者纳入标准、基础病因和干预时间并不统一,但结局指标比较分散,每个结局指标涉及的研究数较少,不能对各个结局指标均进行亚组分析和敏感性分析,未能找到全部异质性来源,这些都将影响 Meta 分析的准确性。

综上所述,当前证据表明,艾司洛尔能够降低脓毒性休克患者的 28 d 病死率,降低心率,且对血流动力学无明显影响。受纳入研究的质量和数量的影响,上述结论仍需更多高质量的研究予以证实。

参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9): 567-588.
- [3] FERNANDO S M, ROCHWERG B, SEELY A J E. Clinical implications of the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. CMAJ, 2018, 190(36): E1058-E1059.
- [4] REINHART K, DANIELS R, KISSOON N, et al. Recognizing sepsis as a global health priority: a WHO resolution[J]. N Engl J Med, 2017, 377(5): 414-417.
- [5] PERNER A, CECCONI M, CRONHJORT M, et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis[J]. Intensive Care Med, 2018, 44(6): 791-798.
- [6] MINASYAN H. Sepsis and septic shock: pathogenesis

- and treatment perspectives[J]. *J Crit Care*, 2017, 40(8): 229-242.
- [7] 乔永红. 艾司洛尔控制心率对感染性休克患者血流动力学及预后的影响[J]. *国际医药卫生导报*, 2018, 24(10): 1540-1542.
- [8] BADU-BOATENG C, JENNINGS R, HAMMERSLEY D. The therapeutic role of ivabradine in heart failure[J]. *Adv Chronic Dis*, 2018, 9(11): 199-207.
- [9] 贡利新, 朱洁云, 钟枝梅, 等. 伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 19(11): 1276-1285.
- [10] DU W, WANG X T, LONG Y, et al. Efficacy and safety of esmolol in treatment of patients with septic shock[J]. *Chin Med J*, 2016, 129(14): 1658-1665.
- [11] 刘新强, 温妙云, 李旭声, 等. 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[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(2): 193-197.
- [12] INCE C. To beta block or not to beta block; that is the question[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 339-344.
- [13] LI J, SUN W, GUO Y, et al. Prognosis of β -adrenergic blockade therapy on septic shock and sepsis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies[J]. *Cytokine*, 2020, 126: 154916-154919.
- [14] 王肖肖. 艾司洛尔对感染性休克患者血流动力学及预后影响的 Meta 分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [15] 周仪华, 苑会晶, 袁影, 等. 艾司洛尔对脓毒症休克患者左室功能及预后的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(1): 100-103.
- [16] 刘欢, 丁显飞, 张曙光, 等. 艾司洛尔对脓毒性休克伴心动过速患者预后的影响[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(17): 1317-1322.
- [17] 杨春, 王成, 陈婷, 等. 艾司洛尔对脓毒性休克患者心脏保护的临床研究[J/CD]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2019, 12(1): 15-19.
- [18] 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.
- [19] 陈薛连. 艾司洛尔辅助治疗感染性休克的效果研究[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(11): 198-199.
- [20] 刘新强, 黄伟平, 温妙云, 等. 艾司洛尔通过控制心室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.
- [21] WANG Z, WU Q, NIE X, et al. Combination therapy with milrinone and esmolol for heart protection in patients with severe sepsis: a prospective, randomized trial[J]. *Clin Drug Investig*, 2015, 35(11): 707-716.
- [22] ORBEGOZO CORTES D, NJIMI H, DELLI' ANNA A M, et al. Esmolol for septic shock: more than just heart rate control? [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2014, 80(2): 254-258.
- [23] 霍占军. 中心静脉持续注射艾司洛尔控制心率对感染性休克预后的影响[J]. *中国疗养医学*, 2018, 27(8): 866-867.
- [24] 窦晓婧. 艾司洛尔对感染性休克患者血流动力学及预后的影响[J]. *山东医药*, 2015, 55(41): 70-72.
- [25] 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.
- [26] 周鹏莹, 蒋龙元. 脓毒症心功能障碍的研究进展[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2018, 23(2): 197-199.
- [27] WANG X, SU L, YANG R, et al. Myocardial strain/stress changes identified by echocardiography may reveal early sepsis-induced myocardial dysfunction[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(4): 1439-1454.
- [28] MARTIN L, DERWALL M, THIEMERMANN C, et al. Heart in sepsis: molecular mechanisms, diagnosis and therapy of septic cardiomyopathy[J]. *Anaesthesist*, 2017, 66(7): 479-490.
- [29] SANFILIPPO F, CORREDOR C, FLETCHER N, et al. Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 183-185.
- [30] BEESLEY S J, WEBER G, SARGE T, et al. Septic Cardiomyopathy [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(4): 625-634.
- [31] 刘健彤, 刘海燕. β 受体阻滞剂在心血管疾病治疗中的应用[J]. *中国地方病防治杂志*, 2017, 32(12): 1382.
- [32] 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.
- [33] LIU P, FENG M. The influence of esmolol on septic shock and sepsis: a meta-analysis of randomized controlled studies[J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(3): 470-474.
- [34] 龙邦盛, 王振贤, 林莉娟, 等. PCT 和乳酸水平对伴心肌损伤脓毒症患者 28 天存活率的预测价值[J]. *中南医学科学杂志*, 2019, 47(6): 601-605.
- [35] IBRAHIM-ZADA I, RHEE P, GOMEZ C T, et al. Inhibition of sepsis-induced inflammatory response by β_1 -adrenergic antagonists [J]. *Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76(2): 320-327.