

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.06.035

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201012.0918.002.html\(2020-10-12\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201012.0918.002.html(2020-10-12))

## 脓毒性心肌病的诊断和治疗研究进展

朱莉娟<sup>1,2</sup>综述,谭利平<sup>1△</sup>审校

(1. 重庆医科大学附属儿童医院急诊科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心(重庆)/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014;2. 四川省人民医院城东病区儿科,成都 610000)

**[摘要]** 脓毒症是宿主对感染的反应失调导致危及生命的器官功能障碍,具有较高的发病率及病死率。在众多易损的脏器中,心脏作为脓毒症器官功能障碍的重要靶器官之一,脓毒性心肌病(SIC)是加剧患者死亡的重要因素。本文就脓毒性心肌病的流行病学、临床诊断、生物标志物、相关治疗等方面进行了综述。

**[关键词]** 脓毒症;脓毒性心肌病;诊断;治疗

**[中图分类号]** R459.7

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2021)06-1067-05

### Research progress in diagnosis and treatment of sepsis induced cardiomyopathy

ZHU Lijuan<sup>1,2</sup>, TAN Liping<sup>1△</sup>

(1. Department of Emergency, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University/Key Laboratory of the Ministry of Education for Child Development Disease Research/National Center for Clinical Medicine of Child Health and Disease (Chongqing)/National International Science and Technology Cooperation Base for Children's Development Major Diseases/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China; 2. Department of Paediatrics, Chengdong Hospital of Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China)

**[Abstract]** Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by the disorder of host response to infection, with high morbidity and mortality. In many vulnerable organs, the heart is one of the important target organs of sepsis organ dysfunction. Cardiomyopathy (SIC) caused by sepsis is an important factor to aggravate the death of patients. This article reviewed the epidemiology, clinical diagnosis, biomarkers and related treatment of septic cardiomyopathy.

**[Key words]** sepsis; septic cardiomyopathy; diagnosis; treatment

脓毒症是 ICU 常见的危重病,也是导致 ICU 患者死亡的重要原因。在全球范围内脓毒症发病率约 29.5%<sup>[1]</sup>,病死率约 10.0%,而在脓毒性休克患者中病死率可高达 40.0%<sup>[2]</sup>。脓毒症合并心肌损伤可使疾病的演变过程加重,增加脏器衰竭和死亡风险<sup>[3]</sup>。临床上将脓毒症合并心功能障碍定义为脓毒性心肌病(sepsis induced cardiomyopathy, SIC)<sup>[4]</sup>。SIC 概念虽然由 WAISBREN<sup>[5]</sup>早在 1951 年首先提出,但其发病机制仍未完全阐明,诊断标准仍未形成统一共识,治疗措施仍进展缓慢,对于 SIC 的研究仍任重道远。

#### 1 SIC 的流行病学

关于 SIC 在脓毒症中的发病率报道差异较大。有学者总结<sup>[3]</sup>近十余年全球 20 家研究机构开展的临床研究,发现其发病率在 10%~70%,分析差异较大的原因可能因为标本量总体偏小(多为 50~100 个样

本),以及 SIC 的诊断标准不同所致。

SIC 的危险因素可能包括年龄、性别、乳酸水平、既往心脏病史等。多项研究显示<sup>[6-7]</sup>,既往有冠状动脉粥样硬化性心脏病史、心力衰竭病史,以及入院时高乳酸血症可能是 SIC 的易感因素。1 项 160 例脓毒症患者研究发现,高龄和左心室短轴缩短指数降低是 SIC 发生的独立危险因素<sup>[8]</sup>。

#### 2 SIC 的发病机制

SIC 的发病机制尚不明确,目前的研究表明,SIC 的发生是多种因素共同作用的结果,包括超抗原与 Toll 样受体(TLRs)相互作用,然后增加肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-1b(IL-1b)的表达,刺激免疫细胞产生 IL-6 和活性氧(ROS)等其他促炎因子。大量的炎性细胞因子和 ROS 可导致心血管功能紊乱、钙稳态失衡、线粒体功能障碍、肾上腺素受体表达下调等一系列直接损害,最终导致心功能不全,且各

发病机制之间存在复杂的联系,尚需进一步研究。

### 3 SIC 的诊断

#### 3.1 SIC 的诊断标准

SIC 尚无统一的诊断标准,目前多数研究者认为 SIC 主要有以下 3 个主要临床特征:(1)射血分数(ejection fraction, EF)降低,大多数临床研究以左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)  $\leq 0.50$ ,或 EF 值较基线水平下降超过 10% 为准;(2)左心室扩张;(3)EF 和心功能恢复正常时间大于 7 d<sup>[9]</sup>。由于疾病恶化时把握心功能监测的时机存在一定的挑战,以及患者可能出现不同的临床表现,包括使用血管活性药物后血流动力学仍不稳定,心动过速,液体复苏过程中血压异常增高,以及乳酸增高,混合静脉血氧饱和度降低等。因此对于 SIC 的诊断强调监测技术及临床技能的综合运用。

#### 3.2 影像学技术在 SIC 诊断中的价值

##### 3.2.1 超声心动图

超声心动图能够实时显示心脏的解剖结构、室壁运动和血流信息,因其简便易操作,成为评价心功能的常用检查方法。其可测出左室内径缩短分数(FS)、收缩末期容积(ESV)、舒张末期容积(EDV),左心室舒张早期时快速充盈峰与左心室舒张晚期时充盈峰比值(E/A),心肌做功(Tei)指数,计算 EF、心输出量(CO)等指标,实现对心脏收缩和舒张功能的评价。

##### 3.2.1.1 LVEF

由于 LVEF 是评价左心室收缩功能、预测收缩性心功能不全的最常用指标,大量研究沿用 SIC 早期识别主要基于 LVEF 降低<sup>[10]</sup>,LVEF 只反映检测时的心脏功能情况,受到液体复苏、机械通气及正性肌力药的影响,不能体现脓毒症时心功能障碍的演变过程,如前负荷降低可能引起 LVEF 测值升高,而足够的容量可能会降低 LVEF;此外,LVEF 反映的是左室收缩压和左室后负荷的叠加结果,若血管张力下降,后负荷降低,虽存在左室收缩功能的严重受损,而 LVEF 值检测结果仍可能正常,因而仅凭 LVEF 诊断 SIC 有一定局限性和漏诊可能性。

##### 3.2.1.2 左心室整体纵向应变指标(global longitudinal strain, GLS)

斑点追踪超声心动图(speckle tracking imaging, STI)可利用超声图像自动识别并追踪心肌回声斑点的空间运动,能多方位评估左室的应变能力,直观地了解心室病变的范围,较少受血液负荷影响。STI 测量 GLS、整体圆周应变(global circumferential strain, GCS)及整体径向应变(global radial strain, GRS),能发现亚临床状态下的心肌异常运动,而此种心肌异常可能是心血管疾病患者发生心血管事件和全因死亡率的独立预测因子<sup>[11]</sup>。研究发现<sup>[12]</sup>,GLS 与脓毒症或脓毒性休克患者高乳酸血症和低中心静脉血氧饱和度相关,在 LVEF 正常患者中有 50% 存在应变异

常( $GLS \geq -17\%$ ),6.5% 存在严重应变异常( $GLS \geq \pm 10\%$ )。因此,STI 可能是检测脓毒症/脓毒性休克患者心功能障碍更敏感的指标。但 FRANCHI 等<sup>[13]</sup>发现,机械通气对应应变值存在干扰。而 SIC 患者往往接受多重模式重症监护治疗,在一定程度上会影响 STI 的准确性,且目前应变值受仪器和软件差别的影响,缺乏统一标准,影响其在临床的推广应用,但美国超声心动图学会/欧洲心血管影像学会(ASE/EASCI)在 2015 年仍提出了参考性指南建议:如 GLS 在  $\pm 20\%$  范围内,应视为正常,应变的绝对值越低,越可能是异常。

##### 3.2.2 后负荷心功能参数

后负荷相关的心功能(afterload-related cardiac performance, ACP)是校准全身血管阻力后测得的心脏输出率,为实测心排量(cardiac output, CO)与预期 CO 的比值。该指标排除了血管压力的影响,在 SIC 患者中比 CO 更真实反映心脏输出情况。WILHELM 等<sup>[14]</sup>在 1 项 141 例脓毒性休克患者的研究中发现,ACP 较心排血指数、CO 更能反映心肌细胞损伤程度和病情严重性,且更能预测 30 d 死亡率。由于相关研究较少,ACP 对诊断 SIC 的灵敏度、特异度及预后价值仍需临床研究揭示。

##### 3.2.3 其他检查方法

研究发现<sup>[15]</sup>,心电图在 SIC 患者中的变化无特异性,与急性冠状动脉综合征的心律失常有类似表现。心脏核磁共振(MRI)检查可对左、右心室大小及功能作出准确测量,提供心室容积和心肌质量的三维信息,并可追踪心肌节段运动和定量评价心肌局部功能,能反映心肌缺血等细微改变,但因其操作时间长,限制了其在 SIC 患者尤其是 SIC 重症患者中的广泛应用,因此相关研究数据较少。肺动脉漂浮导管作为反应压力容量变化的心功能检测手段,能更精确全面地判断心脏功能,但因其为侵入性操作,存在一定并发症风险,临床工作中难以大范围开展。

### 3.3 生物标记物在 SIC 的应用

#### 3.3.1 肌钙蛋白 I(cTnI)

cTnI 是高特异度和灵敏度的心肌损伤标志物,研究发现 SIC 患者 cTnI 升高,且升高幅度与心肌细胞损伤的严重程度呈正比,与病情的危重程度密切相关<sup>[16]</sup>。有小样本研究也发现<sup>[17]</sup>,儿童脓毒性休克患者中,心功能障碍发生率与(cTnI)呈正相关,但由于心肌梗死、肾功能损伤、中毒等多种病因下重症患者均可发生心肌损伤,作为敏感的心肌损伤标志物 cTnI 在早期识别 SIC 和预后评估方面特异性不足,无法作为理想的 SIC 实验室指标。

#### 3.3.2 B 型脑钠肽(type B natriuretic peptide, BNP)

BNP 及氨基末端 BNP 原(NT-proBNP)作为心功能不全的敏感标志物,不仅反映左室收缩功能,也在一定程度上反映左室舒张功能及右心室功能,常用

于心力衰竭的诊断。研究发现,危重患者 BNP 与肺动脉楔压(PAWP)、左心室充盈压及心脏指数缺乏相关性,脓毒症患者可以出现 BNP 升高明显,但是心功能异常并不明显的现象<sup>[18]</sup>,1 项 900 例脓毒症休克患者(伴或不伴 SIC)的调查中发现<sup>[19]</sup>,NT-proBNP 与 cInT 与脓毒症休克发生密切相关,前者在评估 90 d 病死率方面优于后者(OR = 1.41、1.09; 95% CI: 1.08~1.85、0.86~1.38),但二者在评估 SIC 方面均无显著特异度。

### 3.3.3 心型脂肪酸结合蛋白(heart fatty acid binding protein, H-FABP)

H-FABP 是一种小分子酸性蛋白,可影响脂肪酸的吸收、转运、代谢。根据不同组织的分布特点可分为 H-FABP、脑型脂肪酸结合蛋白(A-FABP)、肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)等,其中 H-FABP 主要存在于心肌细胞内。当心肌出现缺血、坏死时,H-FABP 可从损伤心肌细胞被释放入血。彭可<sup>[20]</sup>研究表明,脓毒症心肌损伤小鼠血清 H-FABP 比不伴心肌损伤组水平更高,且随着心功能改善,其血清水平相应下降。但在骨骼肌损伤、肾脏清除能力下降等情况下,也会出现血清 H-FABP 明显升高。

### 3.3.4 微 RNA(microRNA, miRNA)在 SIC 中的研究

miRNA 是由长度 19~24 个核苷酸组成的内源性单链非编码 RNA,可通过调控血管屏障、内皮功能、炎症反应、免疫细胞分化和凋亡等影响脓毒症的发生发展和转归。值得注意的是,某些 miRNA 在健康心脏组织中高度表达,可能与维持正常心脏功能密切相关<sup>[21]</sup>。

刘慧等<sup>[22]</sup>检测 SIC 患者外周血发现,miRNA-21-3p 明显升高,其受试者工作特征(ROC)曲线下面积达 0.949,且与 cTnI 和 BNP 表达呈正相关。此外,SIC 患者血浆较健康者 miR-155 和 miR-499 显著升高<sup>[23-25]</sup>,其中 miR-499 水平与 NT-proBNP、cTnI 呈明显正相关,其 ROC 曲线下面积可达 0.838,与 LVEF 呈负相关,因此认为 miR-499 与 LVEF、cTnI 和 NT-proBNP 在 SIC 中具有相同的诊断价值。寻找特异性 miRNA,可望为脓毒症及其相关疾病的诊断及预后评估筛选潜在生物学标志物,以指导 SIC 的临床诊治。

## 4 SIC 的治疗

SIC 的治疗尚无循证推荐意见,原发疾病脓毒症的治疗仍为最根本的治疗建议。针对炎症因子的方案在人体证实尚无明显疗效。因此充分认识 SIC 的病理生理机制,采取科学有效的防治措施,才能有望降低 SIC 的发病率及病死率。

液体复苏是 SIC 治疗的基石,脓毒性休克治疗指南<sup>[26]</sup>推荐去甲肾上腺素作为首选的血管加压药物,用于充分液体复苏后仍有低血压的患者。肾上腺素有

增加氧耗和心律失常的缺点,因此对 SIC 的治疗作用有限。1 项 1 700 例脓毒症患者的多中心随机对照试验显示,与去甲肾上腺素比较,使用多巴胺治疗病死率显著下降(45.9% vs. 50.2%)。在充足液体负荷和使用血管加压药物的情况下,SIC 患者仍出现反复中心静脉血氧饱和度(ScvO<sub>2</sub>)下降和血乳酸升高,建议尽量使用多巴酚丁胺。

与成人不同的是,儿童脓毒性休克常常合并心功能障碍,死亡的主要原因是低心排出量,低动力型脓毒性休克,因此儿童通常优先选择可增加心肌收缩力的肾上腺素、多巴胺、多巴酚丁胺。2020 拯救脓毒症运动国际指南<sup>[27]</sup>建议选择肾上腺素或去甲肾上腺素而非多巴胺作为治疗脓毒性休克的一线血管活性药物;如果需要大剂量儿茶酚胺,可添加血管加压素或进一步滴定儿茶酚胺,无法获得肾上腺素或去甲肾上腺素时,可将多巴胺作为一线血管活性药物由外周或中心静脉给药。

近年来,钙离子增敏剂在临床应用中展现出一定的优势。CELES 等<sup>[28]</sup>发现,左西孟旦与多巴酚丁胺比较,除了能改善血流动力学,还能增加胃肠道黏膜血供、降低血清乳酸、提高肌酐清除率,同时对平均动脉压影响较小,更符合理想正性肌力药物的要求。而 1 项 516 名 SIC 患者的随机对照试验<sup>[29]</sup>则显示,左西孟旦并没有降低 SIC 病死率或减少严重器官功能障碍的发生。

研究发现<sup>[29]</sup>,β受体阻滞剂艾司洛尔可优化脓毒症伴心动过速患者的容量状态,降低病死率。也有研究提示兰地洛尔在降低心率的同时,可能对脑氧产生有害影响<sup>[30]</sup>。因此 SIC 治疗过程应强调密切监测相关指标,部分药物具体机制尚不明确,仍有待进一步的临床探索。

## 5 结 语

多数研究认为 SIC 为可逆性心肌损害过程,并不伴有心肌结构的异常。目前临床上主要依赖心脏超声协助诊断,但心脏超声对于 SIC 的诊断仍有漏诊的可能,常见的实验室指标很难兼具高特异度和灵敏度。现有的临床研究在 SIC 的流行病学调查、预后结局指标上差异明显,除与研究异质性、观察方法与检测时间点不同有关外,SIC 的诊断缺乏清晰、统一的标准是制约该领域研究的根本原因。因此亟待基于循证医学的、严谨的 SIC 诊断标准出台。

由于 SIC 相较于脓毒症有更高的病死率,需要更加积极的临床识别和诊治,是否需要更积极的液体复苏、是否需要更积极的血管活性药物救治及建立临床死亡预警模型,尚需要临床研究。尤其儿童 SIC 的流行病学调查、相关临床诊断、治疗、预后的研究更显滞后,因此对于 SIC 在儿童患者的临床研究,仍需大力开展,以揭示疾病的发展变化规律,以期最终改善临床预后。

## 参考文献

- [1] VINCENT J L, MARSHALL J C, NAMENDYS-SILVA S A, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness; the intensive care over nations (ICON) audit[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(5):380-386.
- [2] 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.
- [3] BEESLEY S J, WEBER G, SARGE T, et al. Septic cardiomyopathy [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(4):625-634.
- [4] ZAKY A, DEEM S, BENDJELID K, et al. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis; an ongoing challenge[J]. *Shock*, 2014, 41(1):12-24.
- [5] WAISBREN B A. Bacteremia due to gram-negative bacilli other than the Salmonella; a clinical and therapeutic study [J]. *AMA Arch Intern Med*, 1951, 88(4):467-488.
- [6] 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.
- [7] 李玉婷, 李洪祥, 张东. 脓毒性心肌病的发病率及危险因素分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(7):836-840.
- [8] 孙雪莲, 肖红丽, 谭志敏, 等. 脓毒症心肌损伤患者临床特征及危险因素研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(4):494-497.
- [9] SATO R, NASU M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy[J]. *J Intensive Care*, 2015, 3:48.
- [10] 王国兴, 吴兰, 谢苗荣, 等. 超声心动图在脓毒症心肌损伤中的应用价值[J]. *实用休克杂志(中英文)*, 2019, 3(4):206-207.
- [11] KALAM K, OTAHAL P, MARWICK T H. Prognostic implications of global LV dysfunction; a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction [J]. *Heart*, 2014, 100(21):1673-1680.
- [12] LANSPA M J, PITTMAN J E, HIRSHBERG E L, et al. Association of left ventricular longitudinal strain with central venous oxygen saturation and serum lactate in patients with early severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care*, 2015, 19:304.
- [13] FRANCHI F, FALTONI A, CAMELI M, et al. Influence of positive end-expiratory pressure on myocardial strain assessed by speckle tracking echocardiography in mechanically ventilated patients [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:918548.
- [14] WILHELM J, HETTWER S, SCHUERMANN M, et al. Severity of cardiac impairment in the early stage of community-acquired sepsis determines worse prognosis [J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(10):735-744.
- [15] KRISHNAGOPALAN S, KUMAR A, PARR ILLLO J E, et al. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2002, 8(5):376-388.
- [16] CHENG H, FAN W Z, WANG S C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin I for the prognostic utility in elderly patients with severe sepsis or septic shock in intensive care unit; a retrospective study [J]. *J Crit Care*, 2015, 30(3):654-659.
- [17] RAJ S, KILLINGER J S, GONZALEZ J A, et al. Myocardial dysfunction in pediatric septic shock [J]. *J Pediatr*, 2014, 164(1):72-77.
- [18] GLATZ J F, VAN DER VUSSE G J. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance [J]. *Prog Lipid Res*, 1996, 35(3):243-282.
- [19] MASSON S, CAIRONI P, FANIZZA C, et al. Sequential N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity cardiac troponin measurements during albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(4):707-716.
- [20] 彭可. 心脏型脂肪酸结合蛋白及糖原磷酸化酶同工酶脑型与脓毒症心肌损伤的相关性研究 [D]. 沈阳:中国医科大学, 2018.
- [21] ROMAINE S P, TOMASZEWSKI M, CONDORELLI G, et al. MicroRNAs in cardiovascular disease; an introduction for clinicians [J]. *Heart*, 2015, 101(12):921-928.
- [22] 刘慧, 王惠, 史惊, 等. 循环血 miR-21-3p 作为脓毒症心肌病的标记物 [J]. *上海大学学报(自然科学版)*, 2016, 22(3):366-370.
- [23] ZHANG Z, DAI H, YU Y, et al. Elevated pregnancy-associated plasma protein A predicts myocardial dysfunction and death in severe sepsis [J]. *Ann Clin Biochem*, 2014, 51(Pt 1):22-29. (下转第 1078 页)

- 2019,35(7):492-496.
- [2] 王莉莉,王蓓,伍焱,等. 乳腺专科护理质量敏感指标的构建[J]. 中国实用护理杂志,2019,35(2):86-91.
- [3] 孟笑梅,魏任展,王玲,等.《三级综合医院评审标准实施细则(2011年版)》6.5.6.1条款在图书馆网站及管理手册上的表达[C]//2013年全国医院情报图书管理学术会议,2013.
- [4] 周春秀,樊雪梅,朱珠,等. 江苏地区助产专科护理质量敏感指标的构建[J]. 中华现代护理杂志,2018,24(8):964-967.
- [5] 柳正丽,陈百芳. 产科护理质量敏感性指标的建立[J/CD]. 临床检验杂志(电子版),2018,7(3):565.
- [6] 陈丽勤,廖素英,王珂,等. 护理质量敏感指标在优质护理服务持续改进中的应用——评《优质护理临床实践》[J]. 电子显微学报,2019,38(3):后插4-后插5.
- [7] 郑彩霞,冯志仙. 肝移植围手术期护理质量敏感性指标的构建[J]. 中国实用护理杂志,2018,34(27):2120-2126.
- [8] 洪金花,刘桂凤,徐宝兰,等. 肿瘤医院护理质量评价指标体系的构建[J]. 中国实用护理杂志,2017,33(15):1174-1179.
- [9] WARSHAWSKI S, BAR-LEV O, BARNOY S. Role of academic self-efficacy and social support on nursing students' test anxiety[J]. Nurse Educator,2018,44(1):1.
- [10] 钱湘云,黄春雨,申海燕,等. 老年科临床一线护士老年护理核心能力及自我效能感的调查分析[J]. 中华现代护理杂志,2018,24(33):4016-4021.
- [11] 焦妙蕊,张红丽,杨福娜,等. 阅读疗法对肿瘤医院护士自我效能及应对方式的影响[J]. 中华现代护理杂志,2018,24(9):1100-1102.
- [12] 刘欣,齐红霞,杨凤逸,等. 肿瘤专科护士心理韧性状况及其影响因素分析[J]. 中华现代护理杂志,2017,23(3):332-335.
- [13] 卢庆华,徐清芝,王爱青,等. 心理弹性在精神科护士自我效能与核心能力中的中介作用[J]. 中国实用护理杂志,2017,33(9):708-712.
- [14] 刘玲,银红梅,魏兴华,等. 绵阳市5家三级综合医院临床护士循证护理能力现状及影响因素[J]. 职业与健康,2019,35(6):766-770,779.
- [15] MAX E, MACKENZIE M A. Just in KASE: evaluating nursing student's knowledge, attitudes, and self-Efficacy toward care for the dying patients[J]. J Hosp Palliat Nurs,2017,19(4):356-362.

(收稿日期:2020-10-18 修回日期:2020-12-23)

(上接第 1071 页)

- [24] 杨永丽,何静,肖志英. 微小 RNA-499 对脓毒症患者心肌损伤的诊断价值[J]. 中华危重病急救医学,2015,37(3):218-220.
- [25] WANG H, BEI Y, HUANG P, et al. Inhibition of miR-155 protects against LPS-induced cardiac dysfunction and apoptosis in mice[J]. Mol Ther Nucleic Acids,2016,5(10):e374.
- [26] RHODES A, EVANS L E, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock:2016 [J]. Crit Care Med,2017,45(3):486-552.
- [27] WEISS S L, PETERS M J, ALHAZZANI W, et al. Executive summary: surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children [J]. Pediatr Crit Care Med,2020,21(2):186-195.
- [28] CELES M R, MALVESTIO L M, SUADICANI S O, et al. Disruption of calcium homeostasis in cardiomyocytes underlies cardiac structural and functional changes in severe sepsis [J]. PLoS One,2013,8(7):e68809.
- [29] GORDON A C, PERKINS G D, SINGER M, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis [J]. N Engl J Med,2016,375(17):1638-1648.
- [30] KURITA T, KAWASHIMA S, MORITA K, et al. Use of a short-acting beta1 blocker during endotoxemia may reduce cerebral tissue oxygenation if hemodynamics are depressed by a decrease in heart rate [J]. Shock,2017,47(6):765-771.

(收稿日期:2020-10-20 修回日期:2020-12-26)