

早期输注艾司洛尔通过降低血乳酸抑制心肌细胞焦亡改善脓毒症心肌病

温良鹤¹ 权震² 李云龙¹ 王洪亮¹ 叶明¹

¹哈尔滨医科大学附属第二医院重症医学科,黑龙江哈尔滨 150085

²哈尔滨医科大学第二临床医学院,黑龙江哈尔滨 150085

摘要 目的:验证艾司洛尔(ES)对脓毒症心肌病(SCM)的疗效,并探索其潜在机制。方法:研究对象为收治的 68 例 SCM 患者,经充分复苏后,将心率 ≥ 100 次/min 者随机分为 ES 组(34 例)与对照组(34 例),分析基线情况及转归。另外,选用 48 只雄性 C57BL/6 小鼠随机分为假手术组(Sham)、脓毒症模型组(Sepsis)、艾司洛尔治疗组(Sepsis + ES),各 16 只。记录生存情况,超声检测左室射血分数(LVEF)、血乳酸、乳酸脱氢酶(LDH)、心肌损伤标志物及炎症因子水平,通过 HE 染色检测组织病理学变化,使用 Western blot 检测蛋白泛乳酸化及焦亡相关蛋白(GSDMD-N、cl. caspase 1、NLRP3)水平。结果:ES 组患者在 ICU 住院时间缩短,血乳酸水平降低。ES 改善 SCM 小鼠的生存率, LVEF 提高,血乳酸、LDH、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及炎症因子水平降低,减轻心肌组织的病理学改变,减少蛋白泛乳酸化及 GSDMD-N、cl. caspase 1、NLRP3 的表达。外源性乳酸可以逆转 ES 的保护作用。结论:ES 通过降低血乳酸水平,抑制心肌细胞的焦亡,从而改善 SCM 预后。

关键词 脓毒症心肌病;艾司洛尔;乳酸;乳酸化修饰;细胞焦亡

中图分类号 R542.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjjwzzz20240604

Early Esmolol infusion can improve septic cardiomyopathy by reducing blood lactate and inhibiting cardiomyocytes pyroptosis WEN Liang-he¹, QUAN Zhen², LI Yun-long¹, WANG Hong-liang¹, YE Ming¹. ¹Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang Harbin, 150085, China; ²The Second Clinical Medical College of Harbin Medical University, Heilongjiang Harbin, 150085, China

Corresponding author: YE Ming, E-mail: icyueming@hrbmu.edu.cn

Abstract Objective: This study aims to evaluate the efficacy of Esmolol (ES) in septic cardiomyopathy (SCM) and explore its potential mechanisms. Methods: The study subjects were patients with SCM. After adequate resuscitation, the patients with heart rate ≥ 100 beats/min were randomly divided into ES group ($n = 34$) and control group ($n = 34$). Base-line characteristics and outcomes were analyzed. Additionally, 48 male C57BL/6 mice were randomly divided into Sham, sepsis, and Esmolol treatment (sepsis + ES) groups to assess survival, echocardiographically measure left ventricular ejection fraction (LVEF), and evaluate blood lactate, lactate dehydrogenase (LDH), myocardial injury markers, and inflammatory factor levels. HE staining was used for histopathological analysis, and Western blotting was conducted to assess protein lactylation and levels of pyroptosis-related proteins (GSDMD-N, cl-caspase 1, NLRP3). Results: Patients in the ES group experienced a reduction in ICU stay duration and blood lactate levels. ES improved survival in SCM mice, enhanced LVEF, and reduced levels of blood lactate, LDH, creatine kinase-MB isoenzyme (CK-MB), and inflammatory factors. It alleviated histopathological changes in myocardial tissue, diminished protein lactylation and expression of GSDMD-N, cl-caspase 1, and NLRP3. Exogenous lactate was found to reverse the protective effects of ES. Conclusion: ES improves SCM by lowering blood lactate levels and inhibiting myocardial cell pyroptosis, with potential involvement of protein lactylation changes.

Key word Septic cardiomyopathy; Esmolol; Lactate; Lactation modification; Pyroptosis

脓毒症是由致病菌引起的全身炎症反应综合征,40% 以上的脓症患者并发脓毒症心肌病(septic cardiomyopathy, SCM),SCM 患者的死亡率高达

70%^[1]。理论上, β 受体阻滞剂艾司洛尔(Esmolol, ES)可抑制 SCM 时持续存在的交感神经亢进,减轻组织灌注不足,降低心率及心肌耗氧量,改善心肌抑

制^[2]。本研究拟通过临床与基础研究结合的方式综合验证 ES 对 SCM 的疗效,并探索乳酸(lactate, Lac)在其中的作用及机制。

资料与方法

1. 研究对象:纳入 2021 年 1 月-2022 年 1 月哈尔滨医科大学附属第二医院重症医学科收治的 SCM 患者 89 例,排除孕产妇 2 例、既往 β 受体阻滞剂使用者 12 例、房颤患者 4 例,经充分液体复苏后心率仍 ≥ 100 次/min 者 68 例纳入研究,随机分为 ES 组(34 例,起始计量 25 mg/h,目标心率 80 ~ 100 次/min)与对照组(34 例,常规治疗),脓毒症标准化治疗依据拯救脓毒症运动 2018^[3],分析患者基线情况及转归指标:28 d 死亡率,ICU 住院时间,入组 1 d、2 d、3 d 血 Lac 水平、心肌损伤指标及炎症因子水平。

2. 纳入与排除标准:①年龄 18 ~ 80 岁,②SCM 诊断标准如下:脓毒症患者合并肌钙蛋白(cardiac troponin I, cTnI) > 0.04 ng/mL 或左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $< 50\%$,其中脓毒症的诊断符合脓毒症 3.0 的脓毒症/脓毒症休克标准^[4,5]。排除标准:①既往心脏疾病;②既往应用 β 受体阻滞剂;③脓毒症诊断 > 48 h;④孕产妇;⑤恶性肿瘤患者。本研究经医院伦理委员会批准(批号:KY2020-249),由于本研究患者均为匿名入组,故未签署知情同意书。

3. 实验动物:本研究选用雄性 C57BL/6 小鼠(20 ~ 25)g,由哈尔滨医科大学附属第二医院实验动物中心提供,分笼饲养在温度(20 ± 2)℃、湿度(55% ~ 65%)、自由饮食、12 h 光照和 12h 黑暗的正常周期下适应环境 1 周开始实验。本研究符合动物伦理学标准,经哈尔滨医科大学动物保护与使用委员会批准,按照美国国立卫生研究院发布的《实验动物护理与使用指南》的建议进行(批号:SYDW2023-048)。

3. 实验试剂: NLRP3 抗体(中国 Bioss, bs-10021R), GSDMD-N 抗体(美国 Abcam, ab215203), GAPDH 抗体(中国 ZSGB-BIO, TA-08), Cleaved caspase-1 抗体(美国 Abcam, ab207802), 乳酸化泛抗体(pan anti-Kla, 中国景杰生物, PTM-1041RM), Lac(美国 Sigma, L6402)检查试剂盒(南京建成, A019-2), 肌酸肌酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)检测试剂盒(Gelatins, JLC3288), 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)检测试剂盒(南京建

成, A020-1-2), 白细胞介素(IL)-1 β (Gelatin, JLC3580), L-18(IGelatin, JLC3558), 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α , Gelatin, JLC3924), IL-6(Gelatin, JLC3602)。

4. 实验方法:

(1) 分组与模型建立:48 只 20 ~ 25 g 雄性 C57BL/6 小鼠随机分为假手术组(Sham), 脓毒症模型组(Sepsis), 艾司洛尔治疗组(Sepsis + ES), 各 16 只, 每组再分为 A 亚组(8 只)和 B 亚组(8 只), 其中 A 亚组用于生存分析, B 亚组用于功能学检测及后续实验分析。脓毒症模型建立方法: Sepsis 组和 Sepsis + ES 组腹腔注射内毒素(lipopolysaccharide, LPS, 15 mg/kg), Sham 组腹腔注射等量的生理盐水。

(2) 药物处理:3 组小鼠均皮下植入微量给药泵(ALZET 2001D), Sepsis + ES 组在微量泵内加入 ES, 15 mg/(kg · h)持续泵入 6 h, 另外 2 组给予等量生理盐水。各组的 A 亚组分析 72 h 生存情况, B 亚组于 24 h 后行麻醉超声检测心功能, 取血, 14 000 转/min, 离心 15 min 分装, -80°C 保存, 用于后续检测。各组小鼠处死后留取心脏组织, 制作病理切片及用于后续生化分析。

H9C2 细胞生长密度达 70% 左右换液, 分为 Control 组、LPS 组、ES + LPS 组、ES + LPS + Lac 组, 每组 3 ~ 5 重复。相应加入 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 LPS, 0.1 mM ES, 10 mM Lac, 24 h 后收集细胞进行下一步检测^[6]。

(3) 经胸超声检测:建模 24 h 后三溴乙醇麻醉, 去毛, 超声仪探头与左室长轴平行方向置于左侧胸部, 获得左室超声图像, 超声仪器自带算法计算 LVEF 值。

(4) 心肌组织苏木精-伊红(HE)染色:心肌组织石蜡切片, 脱蜡水化, 苏木素染色 15 min, 分化液分化 30 s, 洗片 15 min, 伊红染色 90 s, 冲洗浸泡后脱水透明, 封片, 镜下观察并拍照留存。

(5) 生化检测:小鼠眼眶取血 1.5 mL, 14 000 转/min, 离心 15 min, 取血清, 根据酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)说明书检测 LDH、CK-MB、Lac、IL-1 β 、IL-18、IL-6、TNF- α 。

(6) 蛋白提取及 Western blotting 检测:50 mg 心肌组织加入 300 μL 强效裂解液, 于 EP 管内充分研磨后冰上裂解 40 min。H9C2 细胞 PBS 洗 1 ~ 2 遍, 根据细胞密度加入 100 ~ 150 μL 强效裂解液, 细胞刮收集转入 EP 管内, 冰上裂解 30 min。含蛋白的裂解液 4°C 下 12 000 转/min, 离心 15 min, 收集上层液

体, -80℃ 储存备用。测定蛋白浓度, 加上样缓冲液, 100℃ 煮沸 15 min, 进行凝胶电泳、转膜、封闭、洗膜, 用 NLRP3、GSDMD、GSDMD-N、cl. caspase-1、pan anti-Kla 抗体 4℃ 孵育过夜, TBST 洗膜 5 min/次 × 3 次, 相对应的二抗室温下孵育 1 h, 洗膜 3 次, 显影。

5. 统计学分析: 采用 SPSS 25.0 统计学软件, 正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 3 组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA); 非正态分布的计量资料以 *M* (*P*₂₅, *P*₇₅) 表示, 采用 Mann-Whitney U 秩和检验; 计数资料以频数和百分数 (%) 表示, 采用 χ^2 检验; 生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 用 Log-rank 检验比较生存曲线差异。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. ES 缩短 SCM 患者 ICU 住院时间, 降低血 Lac 水平: 2 组患者的基线情况比较, 差异无统计学意义 (*P* 均 > 0.05), 见表 1。与对照组比较, ES 组患者心率控制在 80 ~ 100 次/min, 明显更低; 心肌损伤标志物 cTnI、CK-MB 的浓度下降; 血 Lac 水平明显更低; ICU 住院时间更短 (*P* 均 < 0.05), 但 2 组平均动脉压和去甲肾上腺素用量比较, 差异无统计学意

义 (*P* > 0.05), 见表 2。ES 并未改变 SCM 患者的 28d 生存率, 见图 1。

2. ES 改善 SCM 小鼠心功能: 经 ES 治疗后, SCM 小鼠的生存率提高, 见图 2A, 炎症因子 IL-6 和 TNF-α 水平下降, 见图 2B, 小鼠心脏功能改善, LVEF 提高, 见图 2C、D, 小鼠心肌损伤标志物 CK-MB 水平降低, 见图 2E。

3. ES 抑制 SCM 小鼠心肌细胞焦亡: ES 治疗后, 小鼠血清中 LDH、IL-1β 和 IL-18 水平下降, 见图 3A、B, 同时心肌组织焦亡相关蛋白 NLRP3、GSDMD-N 和 cl. caspase 1 的表达减少, 见图 3C, 心肌组织病理 HE 染色显示, Sepsis 组心肌细胞水肿、排列紊乱, 肌浆淡染, 炎细胞浸润, Sepsis + ES 组以上情况均有减轻, 见图 3D。

4. ES 降低心肌细胞蛋白乳酸化水平: 经 ES 治疗后, 小鼠心率减慢, 见图 4A, 血 Lac 水平降低, 见图 4B, 考虑到 Lac 是促进蛋白质乳酸化的物质, 继而在体内实验中验证了 ES 对蛋白质乳酸化水平的影响, 发现 ES 治疗可使蛋白泛乳酸化水平降低, 见图 4C。

5. ES 通过降低蛋白乳酸化减轻心肌细胞焦亡: 为验证 ES 的心肌细胞保护作用与降低 Lac 水平有关, 本研究用 LPS 刺激心肌细胞 H9C2, 建立脓毒

表 1 患者基线情况分析

项目	对照组 (n = 34)	ES 组 (n = 34)	<i>P</i> 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	55.21 ± 14.67	55.26 ± 13.18	0.571
男性 [例 (%)]	19 (55.89)	16 (47.06)	0.628
感染源 [例 (%)]			0.941
肺	10 (29.41)	9 (26.47)	
胆系	8 (23.53)	5 (14.71)	
腹腔	5 (14.71)	6 (17.65)	
泌尿系	4 (11.76)	5 (14.71)	
皮肤软组织	2 (5.88)	3 (8.82)	
其他	5 (14.71)	6 (17.65)	
Apache II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	20.29 ± 2.83	18.38 ± 3.03	0.762
SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	3.50 ± 1.24	3.88 ± 1.41	0.279
平均动脉压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	50.35 ± 5.57	48.71 ± 6.41	0.275
心率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	129.09 ± 12.07	123.83 ± 13.25	0.571
去甲肾上腺素 [μg/(kg · min), <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.10 (0.08, 0.21)	0.12 (0.07, 0.17)	0.315
LVEF (% , $\bar{x} \pm s$)	43.06 ± 3.18	44.03 ± 2.65	0.430
化验 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]			
cTnI (μg/L)	4.15 (3.18, 5.30)	4.05 (3.20, 5.43)	0.807
CK-MB (μg/L)	18.00 (12.78, 22.73)	17.00 (12.00, 24.00)	0.313
IL-6 (pg/mL)	73.50 (56.00, 98.25)	61 (44.00, 87.50)	0.619
PCT (ng/mL)	4.10 (4.00, 7.25)	5.00 (4.08, 9.80)	0.059
Lac (mmol/L)	3.50 (2.58, 4.00)	4.05 (2.38, 4.83)	0.128

注: Apache II 评分: 急性生理与慢性健康状况评估评分; SOFA 评分: 序贯性器官功能衰竭评分

表 2 2 组变量及预后分析

项目	对照组 (n = 34)	ES 组 (n = 34)	P 值
循环			
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)			
Day 1	126.56 ± 16.37	90.29 ± 5.36	<0.01
Day 2	113.85 ± 12.20	89.41 ± 5.54	<0.01
Day 3	116.56 ± 16.37	83.97 ± 3.06	<0.01
平均动脉压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)			
Day 1	54.68 ± 5.95	53.00 ± 6.22	0.698
Day 2	57.41 ± 5.91	56.76 ± 6.29	0.444
Day 3	58.06 ± 8.57	83.97 ± 3.06	0.056
去甲肾上腺素[$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, $M(P25, P75)$]			
Day 1	0.09(0.06, 0.19)	0.09(0.05, 0.14)	0.623
Day 2	0.08(0.05, 0.18)	0.08(0.04, 0.13)	0.623
Day 3	0.08(0.05, 0.14)	0.10(0.06, 0.15)	0.363
化验[$M(P25, P75)$]			
cTnI($\mu\text{g/L}$)			
12h	2.50(1.68, 3.30)	1.95(1.30, 2.43)	0.014
24h	0.25(0.17, 0.33)	0.2(0.13, 0.24)	0.014
CK-MB($\mu\text{g/L}$)			
12h	4.47(2.5, 5.75)	2.31(1.63, 3.53)	<0.01
24h	2.55(1.84, 4.42)	1.9(1.25, 2.86)	0.018
Lac(mmol/L)			
12h	3.25(2.36, 3.95)	2.10(1.28, 2.73)	<0.01
24h	2.05(1.16, 2.75)	1.90(1.25, 2.86)	<0.01
Apache II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)			
Day 1	18.21 ± 2.97	17.74 ± 3.86	0.124
Day 2	17.88 ± 4.71	16.44 ± 4.67	0.981
Day 3	15.44 ± 4.67	14.44 ± 4.67	0.920
SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)			
Day 1	3.50(1.75, 5.00)	3.00(1.00, 4.00)	0.294
Day 2	3.00(0.75, 5.00)	2.50(2.00, 4.00)	0.580
Day 3	2.50(1.00, 4.00)	2.00(1.00, 2.25)	0.191
LVEF(%, $\bar{x} \pm s$)			
Day 2	47.06 ± 3.18	48.03 ± 2.65	0.430
Day 3	45.94 ± 3.44	49.09 ± 2.64	0.374
预后[d, $M(P25, P75)$]			
ICU 住院时间	9.00(6.00, 13.25)	5.50(4.00, 6.25)	<0.01
呼吸机时间	4.00(2.00, 8.25)	2.50(2.00, 3.25)	0.070

注:Apache II 评分:急性生理与慢性健康状况评估评分;SOFA 评分:序贯性器官功能衰竭评分

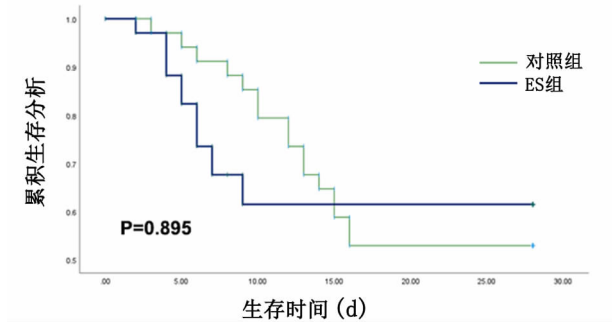


图 1 SCM 患者 28d 生存分析曲线图

症心肌细胞损伤模型,发现 ES 可减轻 LPS 诱发的心肌细胞死亡,而加入 Lac 后,ES 的这种保护作用被逆转,见图 5A,表现为死细胞红染,活细胞绿染。炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 在加入 Lac 后再次升高,见图 5B。NLRP3 蛋白和焦亡执行蛋白 GSDMD 及 GS-DMD-N 也呈同样的变化趋势,见图 5C。本研究发 现 ES 降低血 Lac 水平,抑制 SCM 心肌细胞焦亡,该过程涉及心肌细胞蛋白的乳酸化水平改变。

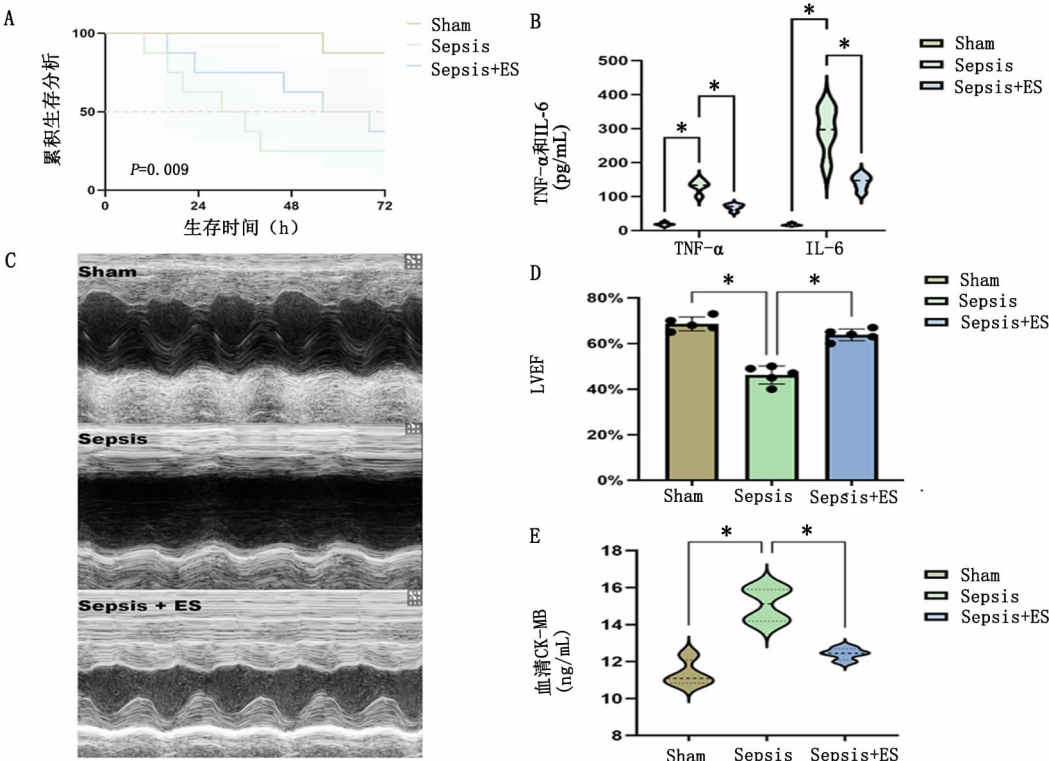


图2 ES改善SCM小鼠心功能(A为ES降低SCM小鼠死亡率;B为ES降低SCM小鼠血清IL-6和TNF- α 水平;C为各组典型超声心动图像;D为LVEF统计柱状图;E为ES降低SCM小鼠血清心肌损伤标志物CK-MB水平。 $n=3\sim8$, $^*P<0.05$)

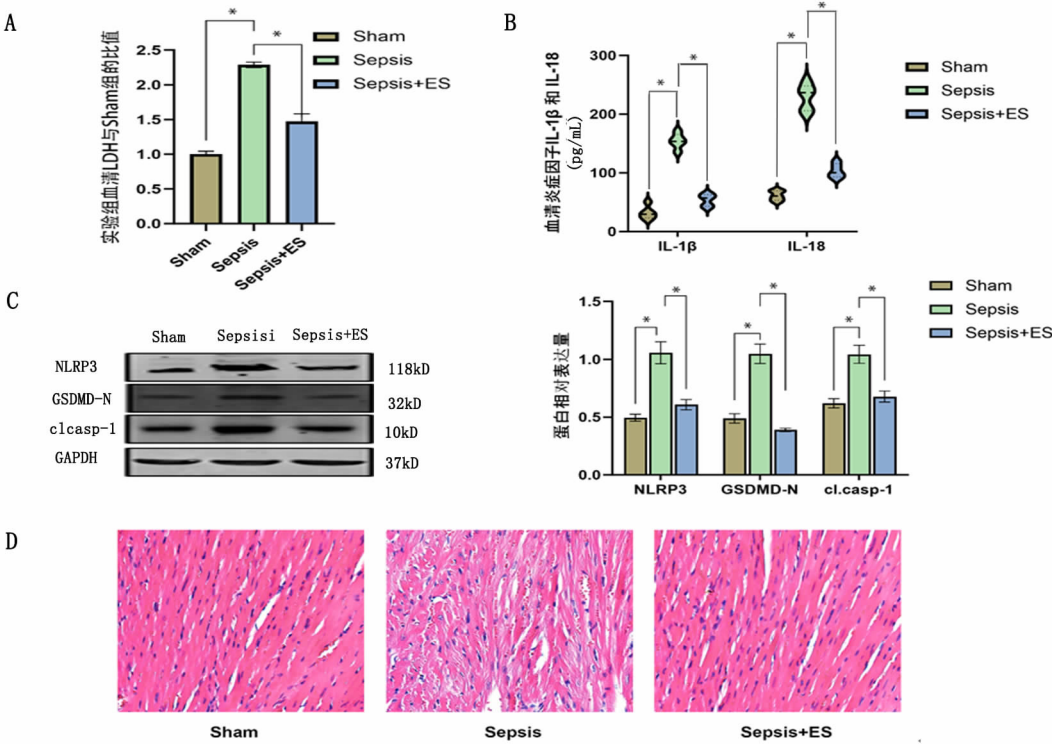


图3 ES抑制SCM小鼠心肌细胞焦亡(A为ES降低SCM小鼠血清LDH水平;B为ES降低IL-1 β 和IL-18水平;C为ES抑制焦亡相关蛋白NLRP3、GSDMD-N和cl.casp-1表达;D为HE染色结果; $n=3\sim5$, $^*P<0.05$;kD为蛋白分子量单位,千道尔顿)

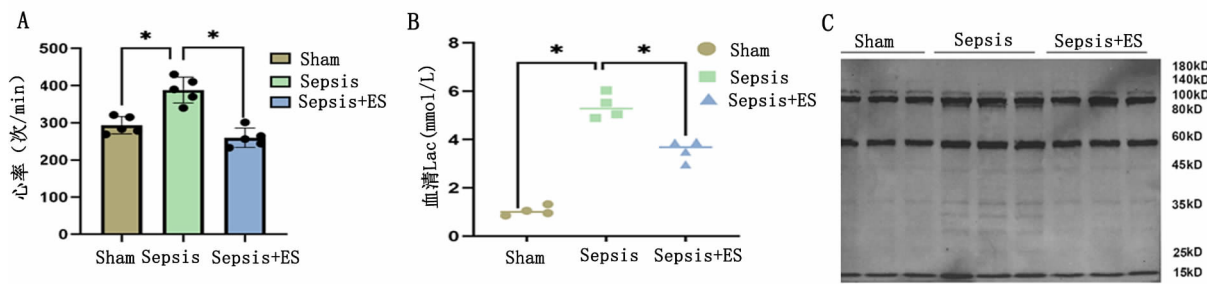


图4 ES对心肌细胞乳酸及蛋白乳酸化的影响(A为ES降低SCM小鼠心率;B为ES降低SCM小鼠血Lac水平;C为ES降低SCM小鼠心肌组织蛋白乳酸化水平;n=3~5,* $P<0.05$)

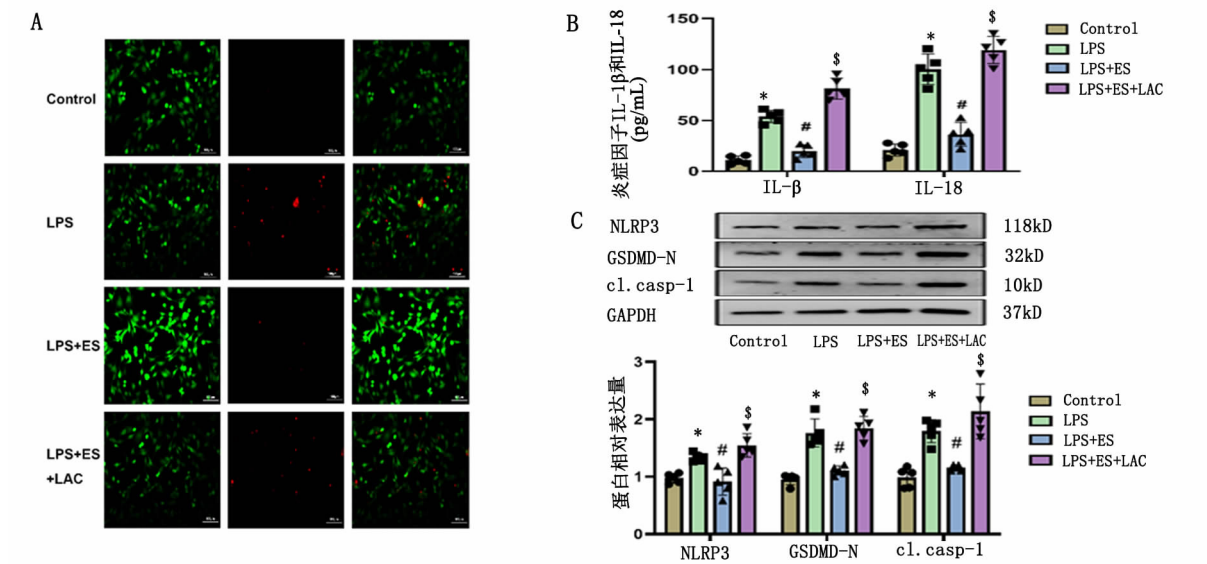


图5 外源性Lac逆转ES的心肌细胞保护作用(A为H9C2细胞死活染色结果;B为外源性Lac促进H9C2细胞炎症因子释放;C为外源性Lac促进焦亡相关蛋白NLRP3、GSDMD-N和cl. casp-1的表达;n=3~5,与对照组比较,* $P<0.05$;与LPS组比较,# $P<0.05$;与ES组比较,\$ $P<0.05$;kD为蛋白分子量单位,千道尔顿)

讨论

本研究主要结论: β 受体阻滞剂ES可降低SCM患者心肌损伤标志物cTnI、CK-MB及血Lac水平,缩短ICU住院天数。基础研究发现早期输注ES可改善SCM小鼠的心功能和生存情况,降低血Lac水平,同时抑制心肌细胞焦亡。

超短效 $\beta 1$ 受体阻滞剂ES,通过减慢心率来减少心肌的氧需求和能量消耗,减轻心肌损伤,在短期内有助于患者的稳定,从而缩短患者在ICU的住院时间。ES组患者机械通气时间也呈减少趋势,但本研究样本较少,未达到统计学差异。28 d生存分析结果提示,ES治疗无明显生存获益,与多数研究结果一致^[7]。脓毒症本质上是由感染诱发的宿主免疫功能失调综合症,脓毒症的长期预后通常与这些复杂的全身性反应有关,所以,尽管ES有益于住院时间的缩短,但对死亡率的影响不大^[8,9]。

研究表明Lac浓度 >4 mmol/L是脓毒症患者高死亡率的独立危险因素^[10]。脓毒症患者心动过速会导致心肌供氧不足,Lac生成增加。ES通过减缓心率,降低了心肌的氧需求,减少了心肌Lac的生成^[11]。舒张期的延长不仅改善心脏灌注,还能够改善全身的灌注状态,减轻组织缺氧,进而降低组织乳酸的产生^[12]。脓毒症常伴随交感神经系统的过度激活,导致心率加快和血管收缩,进一步加剧了组织缺氧和无氧代谢^[13]。ES通过阻断 $\beta 1$ 受体,抑制交感神经系统的过度反应,改善血流动力学,进而减少Lac的生成^[14]。

本研究发现,SCM小鼠心肌细胞蛋白泛乳酸化水平和细胞焦亡水平同时增加,早期输注ES可减少Lac生成,同时降低蛋白的乳酸化水平及心肌细胞焦亡。外源性给予Lac会加重细胞焦亡,逆转ES的心肌细胞保护作用,提示早期输注ES缓解SCM的机制似乎涉及细胞焦亡和乳酸化修饰。

脓毒症时,Lac 水平增加与无氧代谢和细胞代谢重编程相关,即在有氧条件下,细胞也倾向于通过无氧糖酵解产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP),这本是细胞应对脓毒症的保护性反应,但这种代谢变化伴随的 Lac 积累可能通过酸化局部环境,促进炎症反应^[15,16]。炎症小体 NLRP3 引发的细胞焦亡是一种以细胞膜穿孔破裂为特征的程序性细胞死亡,该过程伴有细胞内容物及炎症因子释放,引起炎症反应级联放大,是 SCM 细胞损伤的主要原因之一^[17,18]。Lac 代谢紊乱与焦亡之间存在复杂的反馈关系,一方面,Lac 升高通过改变细胞微环境诱导或增强焦亡反应;另一方面,焦亡引发的强烈炎症反应可以促进无氧代谢,增加 Lac 的生成^[19]。

此外,Lac 还以信号分子的身份,参与脓毒症的免疫信号调节及炎症激活等环节,间接影响焦亡的发生^[20~22]。2019 年《Nature》首次报道 Lac 具有调控蛋白质乳酸化修饰的作用,随后的研究发现,乳酸化修饰是非常普遍的蛋白翻译后修饰,与生理和疾病的关键细胞过程相关^[23~25]。

本研究目前仅于发现 ES 改善 SCM 的机制与降低 Lac 水平、减轻心肌细胞焦亡有关,该过程涉及到蛋白乳酸化水平的改变。但未能明确揭示乳酸化修饰与细胞焦亡的具体机制,这是本研究的不足之处,也是本课题组未来将继续深入研究的内容。

参 考 文 献

- Hai PD,Phuong LL,Dung NM,et al. Subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with septic shock based on sepsis-3 definition; a speckle-tracking echocardiography study [J]. Crit Care Res Pract,2020,2020:6098654.
- Wang Z,Wu Q,Nie X,et al. Infusion of esmolol attenuates lipopolysaccharide-induced myocardial dysfunction [J]. J Surg Res,2016,200(1):283-289.
- Levy MM,Evans LE,Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update [J]. Intensive Care Med,2018,44(6):925-928.
- Beesley SJ,Weber G,Sarge T,et al. Septic cardiomyopathy [J]. Crit Care Med,2018,46(4):625-634.
- 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.
- Ok SH,Ahn SH,Lee SH,et al. Lipid emulsion attenuates propranolol-induced early apoptosis in rat cardiomyoblasts [J]. Hum Exp Toxicol,2022,41:9603271221110852.
- 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]. 中华危重症医学杂志(电子版),2019,12(1):15-19.

- 陈曹杰,徐驰. 艾司洛尔对脓毒性休克患者血流动力学及炎症反应的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学,2017,22(11):1274-1277.
- 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.
- 王娜,王丰容,李俊玉,等. 急性胃肠道损伤分级联合序贯器官衰竭评分对脓毒症患者 28 天预后评估价值[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(1):12-16.
- 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.
- Hasegawa D,Sato R,Nishida O. β 1-blocker in sepsis [J]. J Intensive Care,2021,9(1):39.
- Suzuki T,Suzuki Y,Okuda J,et al. Sepsis-induced cardiac dysfunction and beta-adrenergic blockade therapy for sepsis [J]. J Intensive Care,2017,5:22.
- Carrara M,Ferrario M,Bollen Pinto B,et al. The autonomic nervous system in septic shock and its role as a future therapeutic target: a narrative review [J]. Ann Intensive Care,2021,11(1):80.
- Liang S,ji L,Kang L,et al. Metabolic regulation of innate immunity [J]. Adv Immunol,2020,145:129-157.
- Hu D,Sheeja Prabhakaran H,Zhang YY,et al. Mitochondrial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic perspectives [J]. Crit Care,2024,28(1):292.
- Joshi S,Kundu S,Priya VV,et al. Anti-inflammatory activity of carvedilol protects the heart from lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction by inhibiting pyroptosis via NLRP3/Caspase1/Gasdermin D signaling axis [J]. Life Sci,2023,324:121743.
- Wen L,Wang M,Luo P,et al. Melatonin exerts cardioprotective effects by inhibiting NLRP3 inflammasome-induced pyroptosis in mice following myocardial infarction [J]. Oxid Med Cell Longev,2021,2021:5387799.
- Lamkanfi M,Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes [J]. Cell,2014,157(5):1013-1022.
- Yang K,Fan M,Wang X,et al. Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation,acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis [J]. Cell Death Differ,2022,29(1):133-146.
- Xie M,Yu Y,Kang R,et al. PKM2-dependent glycolysis promotes NLRP3 and AIM2 inflammasome activation [J]. Nat Commun,2016,7:13280.
- Zhang JY,Zhou B,Sun RY,et al. The metabolite α -KG induces GSDMC-dependent pyroptosis through death receptor 6-activated caspase-8 [J]. Cell Res,2021,31(9):980-997.
- Zhang D,Tang Z,Huang H,et al. Metabolic regulation of gene expression by histone acetylation [J]. Nature,2019,574(7779):575-580.
- Wan N,Wang N,Yu S,et al. Cyclic ammonium ion of lactyllysine reveals widespread lactylation in the human proteome [J]. Nat Methods,2022,19(7):854-864.
- Yang Z,Yan C,Ma J,et al. Lactylome analysis suggests lactylation-dependent mechanisms of metabolic adaptation in hepatocellular carcinoma [J]. Nat Metab,2023,5(1):61-79.

(2024-08-18 收稿 2024-10-06 修回)