文章编号:1000-5404(2006)05-0431-04

论著

# 高温复合脂多糖应激大鼠血浆 TNF-α、IL-6 含量的变化规律

林晓静[1]，李亚洁[1]，罗炳德[2]，李光勇[3]，谭 庆[2]，王 斌[2]，韩雪琳[2]（南方医科大学：[1]南方医院护理部，[2]公共卫生与热带卫生学学院，广州 510515；[3]济南诚通医院内科，济南 250031）

**提 要：目的** 探讨高温与脂多糖(lipopolysaccharide，LPS)复合应激大鼠血浆 TNF-α、IL-6 含量等指标的变化规律。**方法** 雄性 SPF 级 Wistar 大鼠随机分为：常温生理盐水组(C 组)、高温生理盐水组(H 组)、常温脂多糖组(L 组)、高温脂多糖组(HL 组)。持续监测动物肛温(rectal temperature，Tr)、心率(heat rate，HR)、平均动脉压(mean arterial pressure，MAP)以及呼吸频率(respiratory rate，RR)，并检测动物应激 0、40、80、120 min 时血浆 TNF-α、IL-6 含量。**结果** ①复合应激 120 min，HL 组 Tr 上升到(43.04±0.11)℃，HR 加快到(660±42)次/min，RR 加快到(150±11)次/min，MAP 下降到(49.0±3.5)mmHg；HR、MAP 与同时相各组之间存在显著性差异；②HL 组于应激 40 min 时血浆 TNF-α、IL-6 水平即显著升高，TNF-α 峰值(80 min)显著高于各组 TNF-α 水平，IL-6 表达水平极度升高，显著高于同时相各组。**结论** 高温与 LPS 复合应激可能促发、扩大全身炎症反应综合征。

**关键词**：过热；脂多糖；全身炎症反应综合征；肿瘤坏死因子-α；白细胞介素-6
**中图法分类号**：R331.1；R363.123；R392.11 **文献标识码**：A

# Changes of plasma TNF-α and IL-6 level in LPS-heat co-stressed rats

LIN Xiao-jing[1], LI Ya-jie[1], LUO Bing-de[2], LI Guang-yong[3], TAN Qing[2], WANG Bin[2], HAN Xue-lin[2] ([1]Nursing Department, Nanfang Hospital, [2]Institute of Public Hygiene and Tropic Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, [3]Department of Medicine, Jinan Chengtong Hospital, Jinan 250031, China)

**Abstract**: **Objective** To investigate the effects of co-exposure to LPS and heat on plasma tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) in rats. **Methods** Eighty male pathogen-free Wistar rats were randomly assigned to 4 groups: saline-injected normothermic control (group C), saline-injected heat exposed (group H), LPS-injected normothermic control (group L), LPS-injected heat exposed (group HL). Rectal temperature (Tr), heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), and respiratory rate (RR) were continually monitored. Plasma levels of TNF-α and IL-6 were determined at 0, 40, 80, 120 min after treatment. **Results** The rats in group HL displayed significantly higher values of Tr [(43.04±0.11) ℃], HR [(660±42)/min], and RR [(150±11)/min] and lower values of MAP [(49.0±3.5) mmHg] than that of group C at 120 min. There was a significant difference in the values of HR and MAP between group HL and the other 3 groups at the same time point. The rats in group HL displayed an early rise in levels of plasma TNF-α, IL-6 at 40 min. The significant elevation of the peak TNF-α level at 80 min in group HL was observed. Plasma IL-6 hyperexpression was shown in rats in group HL which was significantly higher than the other 3 groups at the same time point. **Conclusion** Co-exposure to LPS and heat induces the rat to develop and augment systemic inflammatory response syndrome.

**Key words**: hyperthermia; LPS; systemic inflammatory response syndrome; TNF-α; IL-6

热射病为致命性中暑，过热(hyperthermia)的细胞毒性以及宿主的全身炎症反应相互作用往往造成多器官功能障碍综合征(multiorgan dysfunction syndrome，MODS)，而50%以上的 MODS 患者可合并感染，增加临床救治难度[1-3]。随着全球气候变暖和热浪袭击频率、持续时间以及强度的逐年增加，积极预备应对突发热损伤事件具有重要意义[4]。现有研究表明，热射病与内源性内毒素血症密切相关[1,5,6]。本研究监测高温(HS)与细菌脂多糖(LPS)复合应激大鼠生命体征、血浆 TNF-α、IL-6 含量等指标的动态变化规律，为热射病合并感染、MODS 的研究，尤其是全身炎症反应综合

基金项目：全军医学科学技术研究"十五"计划指令性课题(01L051)；全军医学科研"十五"计划资助面上项目(01MA133)
Supported by the Mandatory Scientific Research Project of the "Tenth Five-Year Plan" of PLA (01L051) and the Research Project of the "Tenth Five-Year Plan" for Medical Science Development of PLA (01MA133)

作者简介：林晓静(1972－)，女，山东省文登市人，硕士研究生，主管护师，主要从事复合应激条件下急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征以及多器官功能障碍方面的研究，现在济南军区总医院护理部。电话：(020)61364523

收稿日期：2005-07-01；修回日期：2005-09-28

征(SIRS)途径启动机制的研究提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要设备与试剂

仿真热气候动物舱(南方医科大学公共卫生与热带卫生学学院提供),Powlab/8sp 生理记录仪(AdInstruments 公司,南方医科大学公共卫生与热带卫生学学院提供)。LPS(E coli,0111:B4,批号:034K4105,购自德国 Sigma-Aldrich 公司)。

### 1.2 实验动物及模型制备

1.2.1 动物分组 SPF 级雄性 Wistar 大鼠 80 只,体质量 190~210 g(南方医科大学实验动物中心提供,使用实验动物质量合格证编号:0005277),随机(随机数字表法)分为高温+LPS 组(HL 组)、LPS 组(L 组)、高温组(H 组)、对照组(C 组),各组下设应激 0、40、80、120 min 组($n=5$)。

1.2.2 致模因素 主要致模因素为 LPS、干球温度(Tdb)、应激时间,次要致模因素为相对湿度(RH)、湿球温度(Twb);实验环境:仿真热气候动物舱。

1.2.3 实验方法与步骤 实验动物以 3% 戊巴比妥钠 1 ml/kg腹腔注射麻醉后仰卧位固定于操作台,头转向一侧。经左股动脉插管连接三通,以肝素盐水(125 U/ml) 0.2 ml/h 冲管。HL 组、L 组经尾静脉缓慢注射 LPS10 mg/kg(浓度为 1 mg/ml),H 组、C 组经尾静脉缓慢注射 0.9% NaCl 10 ml/kg。动物稳定 10 min 后置入仿真热气候动物舱行热暴露。HL 组、H 组暴露条件:Tdb:(35.0±0.5)℃,Twb:(27±0.5)℃;L 组、C 组暴露条件:Tdb:(26±0.5)℃,Twb:(21±0.5)℃,各实验组 RH 均为(40 ±5)%。于各时相点采集标本后放血处死动物。

### 1.3 监测指标

①连接 Powlab/8sp 生理记录仪描记实验动物直肠温度(Tr)、心率(HR),左股动脉插管监测平均动脉压(MAP),人工记数呼吸频率(RR);②采用固相三明治夹心、酶联免疫吸附试验检测血浆 TNF-α、IL-6 含量,具体操作参照试剂盒(RatTNF-α、RatIL-6 试剂盒,晶美生物工程有限公司)说明书进行。

### 1.4 实验性热射病、全身炎症反应综合征(SIRS)诊断标准

实验性热射病诊断标准参考动物热射病诊断标准[5],SIRS 诊断参考动物 SIRS 诊断标准以及国际脓毒血症定义会议中有关 SIRS 的诊断标准[7]。

### 1.5 统计学分析

计量资料数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,运用 SPSS 10.0 软件包(南方医科大学生物统计系提供)进行单向方差分析,均数间多重比较采用 LSD-$t$ 检验法。

## 2 结果

各实验组 0 min 与对照组各时相点的各项监测指标无统计学差异($P>0.05$)。

### 2.1 生命体征

H 组、HL 组于应激 40 min,Tr 即显著升高($P<0.01$),应激 120 min 时,H 组、HL 组 Tr 达高热、超高热水平,分别为(42.80±0.23)℃($P<0.01$)和(43.04±0.11)℃($P<0.01$),但两者之间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

**表 1 高温与内毒素复合应激对大鼠直肠温度的影响($n=5$,℃,$\bar{x}\pm s$)**

| 组别 | 时间(min) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0 | 40 | 80 | 120 |
| 对照组 | 34.54±0.43 | 34.84±0.27 | 35.04±0.17 | 34.96±0.24 |
| LPS 组 | 34.60±0.48 | 34.70±0.41 | 35.06±0.29 | 35.00±0.21 |
| 高温组 | 34.52±0.49 | 37.68±0.36[ab] | 39.32±0.19[ab] | 42.80±0.23[ab] |
| 高温+LPS 组 | 34.80±0.45 | 37.62±013[ab] | 39.34±0.16[ab] | 43.04±0.11[ab] |

a:$P<0.01$,与对照组比较;b:$P<0.01$,与 LPS 组比较

H 组、HL 组于应激 80 min,HR 显著加快($P<0.01$,与对照组/LPS 组),应激 120 min 时约为正常对照值的 1.5 倍;HL 组 HR 显著快于 H 组($P<0.01$),见表 2。

**表 2 高温与内毒素复合应激对大鼠心率的影响($n=5$,$min^{-1}$,$\bar{x}\pm s$)**

| 组别 | 时间(min) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0 | 40 | 80 | 120 |
| 对照组 | 384±33 | 408±27 | 408±27 | 408±27 |
| LPS 组 | 396±33 | 384±33 | 408±50 | 408±27 |
| 高温组 | 384±33 | 396±54 | 504±33[ab] | 576±33[ab] |
| 高温+LPS 组 | 408±27 | 396±33 | 528±27[ab] | 660±42[ab] |

a:$P<0.01$,与对照组比较;b:$P<0.01$,与 LPS 组比较

H 组、HL 组 MAP 出现先升后降变化趋势:于应激 80 min 时 MAP 显著上升($P<0.01$,与对照组/LPS 组),于应激 100~110 min 分别达峰值(132.6±3.4) mmHg、(128.4±2.7) mmHg,迅速出现循环衰竭,分别降至(67.2±4.8) mmHg、(49.0±3.5) mmHg;其中 HL 组动物 MAP 显著低于 H 组 MAP 水平($P<0.01$)。

H 组、HL 组于应激 80 min,RR 显著加快($P<0.01$,与对照组/LPS 组),应激 120 min,H 组、HL 组 RR 约为正常对照值的 2 倍,二者之间差异无统计学意义($P>0.05$);L 组动物偶尔出现呼吸深度与节律的改变,但呼吸频率的改变与 C 组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

**表 3 高温与内毒素复合应激对大鼠呼吸频率的影响($n=5$,$min^{-1}$,$\bar{x}\pm s$)**

| 组别 | 时间(min) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0 | 40 | 80 | 120 |
| 对照组 | 75±5 | 73±5 | 75±5 | 72±6 |
| LPS 组 | 72±6 | 75±8 | 75±4 | 77±6 |
| 高温组 | 77±5 | 74±5 | 120±9[ab] | 151±9[ab] |
| 高温+LPS 组 | 76±6 | 74±6 | 114±9[ab] | 150±11[ab] |

a:$P<0.01$,与对照组比较;b:$P<0.01$,与 LPS 组比较

### 2.2 血浆 TNF-α、IL-6 含量

应激 40 min L 组、HL 组动物血浆 TNF-α 含量即显著升高($P<0.01$)并于应激 80 min 达峰值,HL 组动物血浆 TNF-α 含量显著高于 L 组($P<0.01$);120 min 各组间 TNF-α 含量均存在显著性差异($P<0.01$),以 L 组 TNF-α 水平最高,其次为 HL 组、H 组。

应激 40 min 后 L 组、HL 组动物血浆 IL-6 含量显著升高（$P<0.01$），120 min 时各组间均存在显著性差异，以 HL 组 IL-6 水平最高，其次为 L 组、H 组。

H 组动物血浆 IL-6、TNF-α 含量分别于应激 80 min、120 min 显著上升，但上升幅度显著低于 L 组、HL 组（$P<0.01$），见表 4、5 。

**表 4　高温与内毒素复合应激对大鼠血浆 TNF-α 含量的影响**
**（$n=5$，pg/ml，$\bar{x}\pm s$）**

| 组别 | 时间（min） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0 | 40 | 80 | 120 |
| 对照组 | 52 ± 16 | 48 ± 19 | 52 ± 23 | 52 ± 23 |
| LPS 组 | 48 ± 25 | 2 700 ± 158$^{ac}$ | 16 880 ± 239$^{ac}$ | 7 500 ± 100$^{ac}$ |
| 高温组 | 52 ± 23 | 52 ± 15 | 192 ± 16 | 780 ± 57$^{ab}$ |
| 高温 + LPS 组 | 54 ± 25 | 3 260 ± 207$^{ac}$ | 18 560 ± 152$^{abc}$ | 5 140 ± 114$^{abc}$ |

a：$P<0.01$，与对照组比较；b：$P<0.01$，与 LPS 组比较，c：$P<0.01$ 与高温组比较

**表 5　高温与内毒素复合应激对大鼠血浆 IL-6 含量的影响**
**（$n=5$，pg/ml，$\bar{x}\pm s$）**

| 组别 | 时间（min） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0 | 40 | 80 | 120 |
| 对照组 | 46 ± 43 | 43 ± 41 | 48 ± 48 | 48 ± 46 |
| LPS 组 | 40 ± 38 | 552 ± 36$^{ae}$ | 1 456 ± 52$^{ae}$ | 5 800 ± 224$^{ac}$ |
| 高温组 | 42 ± 39 | 62 ± 36 | 329 ± 41$^{bc}$ | 702 ± 40$^{ab}$ |
| 高温 + LPS 组 | 43 ± 40 | 570 ± 27$^{ab}$ | 14 480 ± 355$^{abc}$ | 28 660 ± 270$^{abc}$ |

a：$P<0.01$，与对照组比较；b：$P<0.01$，与 LPS 组比较；c：$P<0.01$ 与高温组比较

## 3　讨论

本研究结果表明，高温与 LPS 复合应激可能促发、扩大 SIRS，应激动物血浆 IL-6、TNF-α 水平显著升高，发生重度热射病。

热射病个体可以出现炎症性细胞因子显著性升高，致伤 120 min 时，H 组动物血浆 IL-6、TNF-α 水平显著性升高是热应激反应的重要特征之一[8]。过热能够激活细胞内信号转导与相关基因，表达热休克蛋白（HSP）、急性期反应蛋白（AP）、细胞因子或酶等，在应激的细胞体液反应中发挥重要作用。细胞因子能够上调血管内皮细胞和 WBC 表达粘附因子，增强 WBC 与血管内皮细胞的粘附作用，有助于 WBC 的炎性渗出，并可激活单核-巨噬细胞、中性粒细胞（PMN）等，增强它们的吞噬杀伤功能，促进它们释放炎症蛋白和炎症介质[9]。但强烈持久的应激可能导致 HSP、AP、细胞因子等表达异常，直接参与热应激造成的炎症病理性损害。热应激下肠道缺血（血运重分布）、血管通透性增加，毒素和细菌可以易位入血，形成内毒素血症，也可能刺激炎症介质的释放[1,5,6]。由于本实验未监测 LPS 含量，H 组动物模型无法完全排除内源性内毒素血症的影响。

LPS 是革兰阴性（$G^-$）细菌细胞壁外膜的主要结构成分，也是 $G^-$ 细菌感染的主要致病因子，其致病作用是引起发热，降低吞噬细胞功能，激活补体、激肽、纤溶及凝血系统，导致内毒素血症、DIC、SIRS，并可能进一步演变为脓毒血症、多器官功能障碍综合征（MODS）[10]。静脉注射 LPS 可以复制感染性损伤模型，模拟临床严重感染因素引起肺血管损伤、SIRS、脓毒血症、MODS 的发生发展过程。本实验中，LPS 静脉注射后 40 min，L 组、HL 组动物血浆 TNF-α、IL-6 水平即显著升高，证明细胞因子是 LPS 介导的炎症反应的重要组成因素。

本实验表明，复合应激组动物的全身炎症反应的程度显著重于单因素应激组。致伤 120 min，L 组动物远未达到 SIRS 诊断标准，而 H 组、HL 组动物虽均发生 SIRS，但 2 组之间 MAP、HR、血浆炎性细胞因子水平等指标存在显著性差异，说明过热、感染复合应激可能激活处于预激状态的免疫系统，激化应激的急性期反应，通过诱导 HSP、AP、细胞因子表达异常等机制[5]造成机体广泛炎症反应。高代谢状态下 IL-6 可能通过降低血浆抗炎细胞因子水平、提高炎性细胞因子水平[11]而加重 SIRS。近年研究表明，IL-6、TNF-α 表达水平与热应激个体预后密切相关，IL-6 超表达与 IL-1、TNF-α 等相关基因的多形性密切相关，可能是影响危重病个体预后的关键因素[8,11,12]。细胞因子大量表达不仅可以刺激 WBC 呼吸爆发产生大量氧自由基、溶酶体酶等物质，诱导组织细胞凋亡或直接造成组织损伤，也可能通过多种途径造成心功能障碍，如 TNF-α 可以通过神经磷脂酶通路介导 LPS 的减弱心肌收缩力作用[13]。过热应激下交感-肾上腺髓质的强烈兴奋能够降低心室纤颤阈值，LPS 则可能造成心室收缩功能降低，HL 组动物的严重循环衰竭表现说明复合应激作用能够相加或协同而扩大单因素应激影响。细胞因子间的相互诱生、相互影响形成级联放大反应、启动炎症瀑布，引发 SIRS、脓毒血症，进一步即可发展为 MODS，而严重的循环衰竭、生命体征紊乱、脓毒血症本身也是 MODS 的组成部分。因此，过热或感染引起的毒素释放和组织损伤可能并不是导致 MODS 的直接原因，而细菌/毒素和组织损伤所诱发的 SIRS 放大或失控可能是导致 MODS 的始动因素，HL 组动物炎性细胞因子超表达、生命体征紊乱正是全身炎症反应扩大的具体表现。提示在宿主感染或潜在感染时，热射病的易感性、严重程度、死亡率都可能升高，现有的临床资料也支持这种观点[2]。

Bouchama 等[5]通过过热与内源性内毒素血症途径形成二次应激，引发炎症反应失控，进一步发展为 MODS。本实验表明，高温与 LPS 复合应激可以复制

重度热射病合并感染的动物模型，动物生命体征、血浆TNF-α、IL-6含量等变化特点与Bouchama等[5]的实验研究结果一致，说明感染与过热同时或序贯应激均可以通过SIRS造成多器官损伤。

综上所述，高温与LPS复合应激可以能够促发与扩大SIRS，生命体征的动态变化能够客观、直接、敏感地反映热射病的发生发展进程，而血浆细胞因子水平则为确定SIRS、MODS的发生发展提供了依据。

（致谢：感谢南方医科大学珠江医院心血管内科李志梁教授的热心指导。）

## 参考文献：


[1] 林晓静，邹 飞，罗炳德. 热射病[J]. 国外医学：社会医学分册，2005，22(2)：87－90.

[2] BOUCHAMA A. The 2003 European heat wave[J]. Intensive Care Med，2004，30(1)：1－3.

[3] MCGEEHIN M A，MIRABELLI M. The potential impacts of climate variability and change on temperature-related morbidity and mortality in the United States[J]. Environ Health Perspect，2001，109(Suppl 2)：185－189.

[4] MEEHL G A，TEBALDI C. More intense，more frequent，and longer lasting heat waves in the 21st century[J]. Science，2004，305(5686)：994－997.

[5] BOUCHAMA A，ROBERTS G，AL-MOHANNA F，*et al*. Inflammatory，hemostatic，and clinical changes in a baboon experimental model for heatstroke[J]. J Appl Physiol，2005，98(2)：697－705.

[6] GATHIRAM P，WELLS M T，RAIDOO D，*et al*. Portal and systemic plasma lipopolysaccharide concentrations in heat-stressed primates[J]. Circ Shock，1988，25(3)：223－230.

[7] LEVY M M，FINK M P，MARSHALL J C，*et al*. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference[J]. Crit Care Med，2003，31(4)：1250－1256.

[8] LU K C，WANG J Y，LIN S H，*et al*. Role of circulating cytokines and chemokines in exertional heatstroke[J]. Crit Care Med，2004，32(2)：399－403.

[9] KATSCHINSKI D M. On heat and cells and proteins[J]. News Physiol Sci，2004，19：11－15.

[10] VAN-AMERSFOORT E S，VAN-BERKEL T J，KUIPER J. Receptors，mediators，and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock[J]. Clin Microbiol Rev，2003，16(3)：379－414.

[11] STEENSBERG A，FISCHER C P，KELLER C，*et al*. IL-6 enhances plasma IL-1ra，IL-10，and cortisol in humans[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab，2003，285(2)：E433－E437.

[12] WATANABE E，HIRASAWA H，ODA S，*et al*. Extremely high interleukin-6 blood levels and outcome in the critically ill are associated with tumor necrosis factor- and interleukin-1-related gene polymorphisms[J]. Crit Care Med，2005，33(1)：89－97.

[13] STAMM C，COWAN D B，FRIEHS I，*et al*. Rapid endotoxin-induced alterations in myocardial calcium handling：obligatory role of cardiac TNF-alpha[J]. Anesthesiology，2001，95(6)：1396－1405.


（编辑 薛国文）

（上接427页）

径，射血分数，心胸比率变化均有显著性差异（$P<0.05$）见表1。用药后显效44例，有效30例，无效3例，总有效率88%。血液生化指标：治疗前后肝、肾功能均无显著差异（$P>0.05$）。心率：治疗前心率为(93±6)次/min，治疗后为(71±7)次/min；血压：治疗前后收缩压、舒张压均无明显变化（$P>0.05$）。不良反应用药初期有3例发生低血压头晕，4例心动过缓，均为短暂性，随着治疗进程逐渐恢复正常，不影响继续治疗。

表1 用药前后心脏超声学、X线正位片心胸比率（$n=84$，$\bar{x}\pm s$）

| | 左室收缩末期内径(mm) | 左室舒张末期内径(mm) | EF(%) | 心胸比率(%) |
|---|---|---|---|---|
| 治疗前 | 47.5±3.2 | 65.0±3.5 | 31.5±4.0 | 0.59±0.06 |
| 治疗后 | 40.1±2.7 | 56.1±3.0[a] | 36.7±3.0[a] | 0.52±0.07[a] |

a：$P<0.05$，与治疗前比较

## 3 讨论

长期以来，对于CHF患者β-阻滞剂属于慎用或禁用，这是由于：①以为交感神经兴奋是心衰后机体的重要代偿机制之一，不应加以干预；②β-阻滞剂对心肌具有负性肌力作用，应用后可能使心衰恶化[2]。而在过去的10年中，心力衰竭的治疗概念有了根本性的转变，就是从短期的血流动力学/药理学措施转为长期的，修复性的策略，目的是有利地改善衰竭心脏的生物学性质[3]。而也认识到长期交感兴奋的不利作用。历时20多年的众多小规模、临床试验及几个大规模的随机、安慰剂对照试验则展现了β-阻滞剂治疗心衰的巨大潜力，因此，美国心脏学会(ACC/AHA)欧洲心脏学会(ESC)以及我国制定的心衰治疗指南一致以为：所有无症状的左心室功能减退和稳定的心衰患者，除有禁忌证者外，都应该接受β-阻滞剂治疗[4]。

本组84例患者在ACEI、利尿剂等基础上加服美托洛尔治疗后，有效缓解症状，缩减左室内径，增加射血分数，减小心胸比率，从而改善左室功能，总有效率达88%，同时，治疗中还发现少数患者用药初期心功能障碍加重，但坚持服药4周以上多能恢复到治疗前水平，8周后心功能明显改善，生活质量提高，故使用β-阻滞剂前应告知患者：①症状改善常在治疗2－3个月后才出现；②不良反应常发生在治疗早期，一般不妨碍长期用药[5]。总之，美托洛尔治疗CHF是改善心衰症状，提高心功能和生活质量，降低病死率的有效药物之一。

关键词：美托洛尔；充血性心力衰竭；心脏功能

中图法分类号：R541.610.53 文献标识码：B

## 参考文献：


[1] 李降贵. β-阻滞剂在慢性心力衰竭的临床应用进展[J]. 现代诊断与治疗，2004，15(2)：65－68.

[2] 方 勇. β-受体阻滞剂用于充血性心力衰竭的治疗[J]. 中华心血管病杂志，1999，27(6)：470－472.

[3] 姚国杰. 心力衰竭治疗概念的转变——"负性肌力药"β-受体阻滞剂的常规应用[J]. 临床心血管病杂志，2003，19(6)：321－322.

[4] 中华医学会心血管病学分会，中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议[J]. 中国循环杂志，2002，17(4)：249－263.


（编辑 栗 垚）