

尼可地尔对脓毒症休克早期患者肾功能及预后的影响

章 艺 蒋 文 赵 雪 李鹏飞 赵文静

摘要 目的 探究尼可地尔对脓毒症休克早期患者肾功能及预后的影响。**方法** 将2019年5月~2020年3月笔者医院重症监护室收治的脓毒症休克早期患者160例,采用数字表法随机分为尼可地尔组(N组, $n=80$)和对照组(C组, $n=80$)。对照组给予抗脓毒症休克基础治疗, N组在基础治疗的上加用注射用尼可地尔。检测两组患者治疗前后血清胱抑素C(CysC)、 β_2 微球蛋白(β_2-MG)、血清肌酐(SCr)、尿素(BUN)、尿酸(UA)、白蛋白(Alb)等表达变化情况。记录肾脏替代治疗(RRT)使用率、机械通气时间、重症监护病房(ICU)住院时间、总住院时间及28天病死率。比较两组间各指标的差异,并应用二分类Logistic回归分析影响患者预后的独立危险因素。**结果** 治疗后,尼可地尔组血清CysC、 β_2-MG 、SCr、BUN、UA水平显著低于对照组($P<0.05$), Alb水平显著高于对照组($P<0.05$)。N组RRT使用率、机械通气时间、ICU住院时间明显低于C组($P<0.05$), 两组患者总住院天数和28天病死率比较,差异无统计学意义。患者入ICU时的降钙素原(PCT)、血乳酸(Lac)、CysC、急性生理学及慢性健康状况评分(APACHE II评分)是影响患者预后的独立危险因素。**结论** 与标准治疗比较,应用尼可地尔治疗脓毒性休克早期患者在一定程度上保护肾功能,稳定病情,改善预后。

关键词 脓毒症休克 感染 尼可地尔 β_2 微球蛋白

中图分类号 R631

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.023

Effects of nicorandil on Renal Function and Prognosis in Patients with Early Septic Shock. Zhang Yi, Jiang Wen, Zhao Xue, et al. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective To explore the effect of nicorandil on renal function and prognosis in patients with early septic shock. **Methods** This was a randomized, double-blind, controlled trial From May 2019 to March 2020. A total of 160 patients with early septic shock who were admitted to the Intensive Care Unit of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University who required mechanical ventilation were selected and divided into nicorandil group (group N) and control group (group C), with 80 patients in each group. Both groups were given standard anti-septic shock treatment. Patients in group N were additionally given Nicorandil injection on the basis of routine treatment. The serum cystatin C (CysC), serum β_2 microglobulin (β_2-MG), serum creatinine (SCr), serum urea nitrogen (BUN), serum uric acid (UA), serum albumin (Alb) and so on were detected before and after treatment. The utilization rate of renal replacement therapy (RRT), mechanical ventilation time, hospitalization time in intensive care unit (ICU), total hospitalization time and 28-day mortality were recorded. The differences of every indicator between the two groups were compared. Independent risk factors affecting patient prognosis were analyzed by binary Logistic regression. **Results** After treatment, the serum CysC, β_2-MG , SCr, BUN and UA levels in the nicorandil group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), and the serum Alb level was significantly higher than in the control group ($P<0.05$). RRT utilization rate, mechanical ventilation time and ICU hospitalization time in group N were significantly lower than those in group C ($P<0.05$), but there was no significant difference in total hospitalization days and 28-day mortality between the two groups. Procalcitonin (PCT), blood lactic acid (Lac), CysC, acute physiology and chronic health score (APACHE II score) were independent risk factors for prognosis. **Conclusion** Compared with the standard treatment, nicorandil can protect the renal function, stabilize the disease and improve the prognosis in the early stage of septic shock.

Key words Sepsis shock; Infection; Nicorandil; β_2-MG

脓毒症(sepsis)为机体对感染反应失调导致的危

及生命的器官功能损害的临床综合征,严重脓毒症患者常发展为脓毒症休克^[1]。由于人口老龄化和合并症患者比例的增加,尽管医疗技术不断发展,但脓毒症休克患者发生率逐年升高。在脓毒症休克的各种并发症中,急性肾损伤是最常见的并发症之一。研究表明,急性肾损伤的发生与脓毒症休克较高的病死率

基金项目:江苏省六大人才高峰省级D类基金资助项目(2009059);江苏省徐州市科技局基金资助项目(KC16SY150)

作者单位:221000 徐州医科大学麻醉学院、徐州医科大学附属医院重症医学科

通讯作者:赵文静,教授,硕士生导师,电子信箱:zhaowj886@sina.com

密切相关^[2,3]。因此,如何有效维持并保护肾功能对于改善脓毒症休克患者的生存和预后具有重要的临床意义和社会价值。尼可地尔(nicorandil)作为ATP敏感性钾离子通道开放剂(ATP-sensitive potassium channel, K_{ATP})和一氧化氮供体,静脉注射尼可地尔在改善心肌缺血缺氧、减轻心肌细胞损伤方面已得到临床广泛的认同及应用^[4]。越来越多的研究表明尼可地尔具有保护线粒体、抗炎、抗氧化应激、抗细胞凋亡、保护肾血管内皮细胞等生物学作用,对于减轻急性肾损伤具有一定的作用^[5-8]。本研究探讨了尼可地尔对脓毒症休克早期患者的肾脏功能及预后的影响,以为临床用药提供参考。

对象与方法

1. 对象:选取徐州医科大学附属医院2019年5月~2020年3月重症监护室(intensive care unit, ICU)收治的脓毒症休克早期患者160例作为研究对象,纳入标准:年龄18~80岁,性别不限;参照2016年Sepsis 3.0的定义和2016年拯救脓毒症运动指南诊断为早期($\leq 24h$)脓毒症休克。排除标准:①入ICU治疗前存在慢性肾脏病;②肾切除术后及肾移植术后患者;③男性基线血清肌酐 $> 133 \mu\text{mol/L}$,女性肌酐 $> 97 \mu\text{mol/L}$ 的患者;④入ICU治疗前应用血液净化治疗史;⑤孕妇、哺乳期女性、恶性肿瘤患者及3个月内应用免疫抑制剂治疗患者。采用数字表法按1:1比例随机分为尼可地尔组(N组)和对照组(C组),每组80例。

2. 方法:所有纳入研究的160例患者根据2018年拯救脓毒症国际治疗指南给予所有入选患者规范标准抗脓毒症治疗,维持循环、呼吸功能稳定,必要时

应用血管活性药物,机械通气采用肺保护性通气策略。予以相同的镇静、镇痛药物,使ICU的躁动-镇静评分(RASS)在-2~+1分之间。N组在C组的治疗基础上给以尼可地尔(北京四环科宝制药有限公司,12毫克/支,批号:H20120069),配制方法:12mg注射用尼可地尔加入50ml 0.9%氯化钠溶液中,以0.05~0.10mg/(kg·h)的速率静脉泵入,每12h 1次,持续治疗7天。

3. 观察指标:①记录患者入ICU时基线资料并进行比较;②入组后分别于治疗前后采集静脉血标本,监测血清胱抑素C(CysC)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、白蛋白(Alb)等水平;③比较两组患者治疗7天内肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)使用率、机械通气时间、ICU的住院时间、总住院时间和28天病死率。

4. 统计学方法:采用SPSS 23.0统计学软件对数据进行统计分析。使用Shapiro-Wilk检验判断数据是否服从正态分布;正态计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验。偏态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[M(Q1, Q3)]表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验;计数资料以例数(百分率)[n(%)]表示;比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;应用二分类Logistic回归分析影响患者预后的独立危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:两组患者人口学、原发感染部位、实验室检查、SOFA评分和APACHE II评分等差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 两组患者一般资料比较[n(%), $\bar{x} \pm s$]

项目	N组(n=80)	C组(n=80)	t/χ^2	P
性别(男性/女性)	46/34	49/31	0.233	0.629
年龄(岁)	55.16 \pm 7.26	56.06 \pm 5.24	0.899	0.370
体重指数(kg/m ²)	23.23 \pm 2.54	23.87 \pm 2.38	1.638	0.103
感染部位			0.480	0.975
腹腔	25(31.3)	23(28.8)		
肺部	19(23.8)	21(26.3)		
泌尿	15(18.8)	14(17.5)		
血液	13(16.3)	12(15.0)		
其他	8(10.0)	10(12.5)		
血红蛋白(g/L)	121.36 \pm 14.50	122.36 \pm 15.63	0.420	0.675
白细胞计数($\times 10^9/L$)	12.60 \pm 5.92	14.53 \pm 7.23	1.848	0.067
肾小球滤过率[ml/(min \cdot 1.73m ²)]	80.05 \pm 13.57	78.82 \pm 15.50	0.532	0.596
降钙素原(ng/ml)	20.22 \pm 12.07	17.15 \pm 11.21	1.664	0.098
血乳酸(mmol/L)	4.01 \pm 0.98	4.01 \pm 0.98	0.358	0.721
SOFA评分	9.75 \pm 2.50	10.26 \pm 2.76	1.233	0.220
APACHE II评分	17.95 \pm 7.07	19.94 \pm 8.16	1.647	0.102

2. 血清肾功能指标比较:治疗前两组 CysC、 β_2 -MG、SCr、BUN、UA、Alb 水平相似,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗后 CysC、 β_2 -MG、SCr、BUN、UA、Alb 均明显升高($P < 0.05$)。两组之间比较,在治疗后 N 组 CysC、 β_2 -MG、SCr、BUN、UA 水平明显低于 C 组($P < 0.05$),血清 Alb 水平高于 C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	N 组	C 组
CysC (mg/L)		
治疗前	1.13 ± 0.24	1.16 ± 0.22
治疗后	1.50 ± 0.22*	1.78 ± 0.23*###
β_2 -MG (mg/L)		
治疗前	3.24 ± 0.27	3.28 ± 0.26
治疗后	3.75 ± 0.86*	4.03 ± 0.97**
SCr (μ mol/L)		
治疗前	72.60 ± 12.64	70.68 ± 10.62
治疗后	91.54 ± 11.62*	114.61 ± 14.46*###
BUN (μ mol/L)		
治疗前	6.34 ± 2.58	6.50 ± 2.62
治疗后	7.11 ± 2.63*	8.94 ± 2.62*###
UA (μ mol/L)		
治疗前	373.59 ± 25.08	366.78 ± 26.10
治疗后	404.46 ± 22.76*	422.27 ± 22.90*###
Alb (g/L)		
治疗前	21.89 ± 5.92	23.66 ± 5.57
治疗后	33.08 ± 4.13*	31.71 ± 3.74**

与治疗前比较,* $P < 0.05$;与 N 组比较,** $P < 0.05$,### $P < 0.01$,###

$P = 0.000$

3. 预后指标比较:与 C 组比较,N 组患者 7 天内 RRT 使用率、机械通气时间、ICU 住院时间明显降低($P < 0.05$),但两组患者总住院时间、28 天病死率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 3。

表 3 两组患者预后指标的比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

指标	N 组 ($n=80$)	C 组 ($n=80$)	χ^2/t	P
RRT 使用率	6(7.5)	15(18.8)	4.440	0.035
机械通气时间(h)	49.97 ± 7.78	49.44 ± 10.37	2.395	0.018
ICU 住院时间(天)	9.84 ± 4.37	13.08 ± 5.84	3.970	0.000
总住院时间(天)	16.63 ± 6.73	18.86 ± 8.46	1.850	0.066
28 天病死率	25(31.3)	32(40.0)	1.335	0.248

4. 预后危险因素分析:根据 28 天结局,将患者分为死亡组(55 例)和存活组(109 例),对患者入 ICU 时基线资料及入 ICU 时首个实验室检查指标如 CysC、 β_2 -MG、SCr、BUN、UA、Alb、血小板计数(PLT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血清总胆红素(TBil)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)等进行单因素方差分析,结果显示影响患者预后的因素有 WBC、PCT、Lac、CysC、APACHE II 评分、CRP;对上述影响因素进一步行 Logistic 回归分析显示,PCT、Lac、CysC、APACHE II 评分为影响患者预后的独立危险因素(P 均 < 0.05),详见表 4。

表 4 脓毒症休克早期患者预后影响因素的 Logistic 回归分析结果

指标	β	SE	χ^2	df	OR	95% CI	P
降钙素原	0.050	0.017	8.291	1	1.052	1.016 ~ 1.088	0.004
血乳酸	0.670	0.204	10.821	1	1.953	1.311 ~ 2.991	0.001
胱抑素 C	2.170	0.853	6.474	1	8.762	1.646 ~ 46.628	0.011
APACHE II 评分	0.054	0.026	4.277	1	1.055	1.003 ~ 1.111	0.039

讨 论

脓毒症休克是脓毒症进展为多器官衰竭的关键步骤,肾脏是脓毒症器官衰竭病理生理过程的重要靶器官。既往研究表明,在合并肾损伤时脓毒症患者的病死率会大幅上升^[3]。许多不同类型的机制共同参与脓毒症急性肾损伤的发生,肾缺血再灌注损伤、炎症反应、氧化应激损伤、微循环功能障碍等都参与了这一过程^[9,10]。如何早期诊断脓毒症肾损伤,并积极有效治疗,是改善患者临床预后的重要环节。

近年来,尼可地尔在器官功能保护方面得到了广泛关注,如预防脑梗死,缩小心肌梗死面积,缓解慢性气

道炎症,减轻肝脏纤维化,抗关节炎等^[11-13]。其肾脏保护作用也已在多个模型中被报道,如缺血再灌注肾脏、糖尿病肾病、造影剂肾病及急性肾小球肾炎等^[5-8]。

本研究中两组患者的治疗前的肾功能指标比较,差异无统计学意义。治疗后两组患者 CysC、 β_2 -MG、SCr、BUN、UA 血清浓度均升高,这与王醒等^[14]的研究结果类似,提示脓毒症休克在疾病早期发生、发展过程中,会引起肾脏不同程度的损伤,而完善肾功能保护对于脓毒症休克患者的救治十分重要。在经过 7 天的治疗后,与传统治疗对照组比较,尼可地尔组检测到的肾损伤标志物水平改善明显,尼可地尔

组在治疗后 CysC、 β_2 -MG、SCr、BUN、UA 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 血清 Alb 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 表明治疗后尼可地尔减轻了脓毒症休克早期患者肾脏损伤程度, 能起到一定的肾保护的作用。此外, 经大量动物与临床研究发现, 尼可地尔的肾脏保护可能机制如下: ①作用于肾脏血管平滑肌的 K_{ATP} 通道, 扩张肾脏血管, 改善血流灌注; ②作用于线粒体的 K_{ATP} 通道, 保护和恢复线粒体生物能量功能, 从而促进组织与细胞缺血预适应, 减轻缺血再灌注损伤; ③发挥抗炎、抗氧化应激和抗凋亡作用, 保护肾脏细胞; ④促进内皮型一氧化氮合酶表达增加, 改善肾血管内皮细胞功能^[5-8]。

本研究还发现, 尼可地尔输注减少了治疗期间机械通气时间和 ICU 住院时间, 节省了患者的住院花费。但两组患者总住院时间及 28 天病死率比较, 差异无统计学意义, 考虑原因可能与纳入患者病情较重及随访时间短有关, 后续仍需大样本研究验证, 但与对照组比较, 尼可地尔治疗组患者肾功能改善明显且 28 天病死率有所下降, 患者的生活质量提高。

既往研究表明, 影响脓毒症休克预后的风险因素可能与年龄、BMI、WBC、血清 Alb、炎症因子、Lac、肾功能不全等有关^[15]。与以往研究一致, 本研究中纳入脓毒症休克早期患者为研究人群, 经过 28 天结局的 Logistic 多因素分析表明, PCT、Lac、CysC、APACHE II 评分为影响患者预后的独立危险因素。危重病患者病情变化迅速, 波动幅度较大, 结合以上检测资料可能更有利于临床医生对病情的判断和评估。

本研究存在一定的局限性, 本研究为单中心的临床随机对照研究, 研究结果不具有普适性, 需要多中心、大样本的研究来进一步探讨; 尼可地尔对于肾脏功能保护作用机制有多种因素, 由于其本身通过改善心脏功能可以进行肾脏保护, 具体的保护机制需要开展进一步研究予以论证。

综上所述, 尼可地尔能显著降低脓毒症休克早期患者血清肾损伤标志物水平, 对患者肾脏功能具有一定的保护作用, 稳定病情, 缩短机械通气时间、ICU 住院时间, 可作为此类患者的用药参考, 但其对患者远期预后的影响仍有待于进一步研究。

参考文献

1 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

2 Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies[J]. Curr Opin Crit Care, 2014, 20(6): 588-595

3 Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury[J]. Curr Opin Crit Care, 2016, 22(6): 546-553

4 Ahmed LA. Nicorandil: a drug with ongoing benefits and different mechanisms in various diseased conditions[J]. Indian J Pharmacol, 2019, 51(5): 296-301

5 Shimamoto Y, Kubo T, Tanabe K, et al. Effects of intravenous bolus injection of nicorandil on renal artery flow velocity assessed by color Doppler ultrasound[J]. J Cardiol, 2017, 69(1): 364-368

6 Tamura Y, Tanabe K, Kitagawa W. Nicorandil, a $K(atp)$ channel opener, alleviates chronic renal injury by targeting podocytes and macrophages[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 303(3): 339-349

7 Shimizu S, Saito M, Kinoshita Y, et al. Nicorandil ameliorates ischaemia-reperfusion injury in the rat kidney[J]. Bri J of Pharmacol, 2011, 163(2): 272-282

8 Ozturk H, Firat T, Tekce BK, et al. Effects of nicorandil on renal function and histopathology in rats with partial unilateral ureteral obstruction [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2017, 33(5): 236-245

9 Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(6): 816-828

10 Tarkin MJ, Kaski CJ. Vasodilator therapy: nitrates and nicorandil [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2016, 30(4): 367-378

11 Kotoda M, Ishiyama T, Mitsui K, et al. Nicorandil increased the cerebral blood flow via nitric oxide pathway and ATP-sensitive potassium channel opening in mice[J]. J Anesth, 2018, 32(2): 244-249

12 Morais MI, Rodrigues FF, Costa SOMA, et al. Nicorandil inhibits mechanical allodynia induced by paclitaxel by activating opioidergic and serotonergic mechanisms [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 824: 108-114

13 Dutra MMGB, Júnior EBN, Godin AM. Opioid pathways activation mediates the activity of nicorandil in experimental models of nociceptive and inflammatory pain [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 768: 160-164

14 王醒, 吕海, 陈明祺, 等. 血必净注射液对脓毒症患者肾脏保护作用的临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(5): 371-374

15 Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, García-García MM, et al. Epidemiology and changes in mortality of sepsis after the implementation of surviving sepsis campaign guidelines[J]. Intensive Care Med, 2019, 34(9): 740-750

(收稿日期: 2020-10-19)

(修回日期: 2020-10-31)