

· 临床研究 ·

## 尼可地尔对脓毒症心肌病患者的疗效及预后影响

章艺<sup>1,2</sup>, 蒋文<sup>2</sup>, 赵雪<sup>2</sup>, 李鹏飞<sup>2</sup>, 赵文静<sup>1\*</sup>

(徐州医科大学附属医院:<sup>1</sup>重症医学科,<sup>2</sup>麻醉科, 江苏 徐州 221000)

**【摘要】目的** 探讨尼可地尔对脓毒症心肌病(SIC)患者的疗效及预后。**方法** 纳入2019年5月至2020年3月在徐州医科大学附属医院重症监护室收治的SIC患者80例,随机数表法将患者分为对照组(C组)40例和尼可地尔组(N组)40例。C组给予标准抗脓毒症治疗,N组在规范抗脓毒症治疗基础上加用尼可地尔,2组均连续治疗7d。检测2组患者治疗前后心功能和心肌损伤标志物情况;观察2组患者治疗前后序贯器官衰竭评估(SOFA)和急性生理学及慢性健康状况评价II(APACHE II)变化。采用SPSS 22.0软件进行数据分析。组间及组内比较采用 $t$ 检验,Mann-Whitney  $U$ 检验和 $\chi^2$ 检验。**结果** 治疗后,N组患者在心功能、心肌损伤标志物、SOFA评分、APACHE II评分等方面效果均优于对照组(均 $P<0.05$ ),不良心脏事件例数均减少(均 $P<0.05$ )。**结论** 与标准治疗相比,应用尼可地尔可减少SIC患者心肌损伤,改善心功能,稳定病情,改善预后。

**【关键词】** 脓毒症;心肌病;感染;尼可地尔;心肌损伤

**【中图分类号】** R5;R64

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.06.087

## Efficacy of nicorandil in patients with sepsis-induced cardiomyopathy and its effects on prognosis

ZHANG Yi<sup>1,2</sup>, JIANG Wen<sup>2</sup>, ZHAO Xue<sup>2</sup>, LI Peng-Fei<sup>2</sup>, ZHAO Wen-Jing<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup> Intensive Care Unit, <sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the efficacy of nicorandil in the patients with sepsis-induced cardiomyopathy (SIC) and its effect on the prognosis. **Methods** A total of 80 SIC patients admitted to the Intensive Care Unit of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from May 2019 to March 2020 were selected and randomly divided into control group and nicorandil group, with 40 in each group. Both groups were given standard anti-septic treatment. Nicorandil group were given additional nicorandil injection. All patients were treated for consecutive 7 days. Cardiac function and markers of myocardial injury were assessed before and after treatment. Sequential organ failure assessment (SOFA) and changes in acute physiology and chronic health evaluation system II (APACHE II) were observed before and after treatment. SPSS statistics 22.0 was used for data analysis. Inter-group and intra-group comparison was made using  $t$ -test, Mann-Whitney  $U$  test and  $\chi^2$  test. **Results** After treatment, patients in nicorandil group were found to be better than patients in control group in cardiac function, myocardial injury markers, SOFA and APACHE II, with statistically significant difference (all  $P<0.05$ ). The number of adverse cardiac events during hospitalization and the incidence of severe arrhythmia were significantly decreased in nicorandil group (all  $P<0.05$ ). **Conclusion** Compared with standard treatment, nicorandil can reduce myocardial damage in the SIC patients, improve their cardiac function, stabilize the condition, and enhance the prognosis.

**【Key words】** sepsis; cardiomyopathy; infection; nicorandil; myocardial injury

This work was supported by Project of Level D Six Top Talents of Jiangsu Province (2009059), Project of the Bureau of Science and Technology of Xuzhou Municipality (KC16SY150).

Corresponding author: ZHAO Wen-Jing, E-mail: zhaowj886@sina.com

脓毒症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,严重脓症患者常发展为多器官疾病<sup>[1]</sup>。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,脓症患者发病率仍逐年升高。在脓毒症的各种并发症中,脓毒症心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy, SIC)

收稿日期: 2020-10-10; 接受日期: 2021-01-28

基金项目: 江苏省六大人才高峰省级D类资助项目(2009059);徐州市科技厅课题(KC16SY150)

通信作者: 赵文静, E-mail: zhaowj886@sina.com

是最常见的并发症之一。SIC 是指在发生脓毒症时,由于炎性细胞或因子的作用,心肌出现结构和(或)功能障碍。国外研究表明,SIC 的发生率高达64%,与未合并 SIC 患者相比,其病死率增加2~3倍<sup>[2,3]</sup>。因此,早期评估、动态监测并及时干预保护心功能对于改善 SIC 患者的生存和预后至关重要。

尼可地尔作为腺嘌呤核苷三磷酸(Adenosine triphosphate, ATP)敏感性钾离子通道开放剂和一氧化氮供体,冠状动脉或静脉注射尼可地尔在治疗急性心肌梗死、急性心力衰竭、抗心律失常等方面已得到临床广泛的认同及应用<sup>[4]</sup>。近年研究证实:尼可地尔具有抗炎、抗氧化应激、抗凋亡、稳定和恢复线粒体功能等作用,并且对脏官保护尤其是对心脏保护方面体现了良好的前景,但其在 SIC 患者中的应用研究还较为缺乏。结合尼可地尔心脏保护作用及脓毒症所致的心肌损伤的作用机制,本研究旨在通过静脉使用尼可地尔,以期减轻脓毒症心脏病患者的心肌损伤,为临床用药提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年5月至2020年3月在徐州医科大学附属医院重症监护室(intensive care unit, ICU)收治的 SIC 患者80例作为研究对象。纳入标准:(1)年龄18~80岁;(2)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脓毒症患者;(3)符合 SIC 临床特征,即入 ICU 后床边心脏彩超测定心功能左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 50% 和(或)合并心室舒张功能不全;(4)心肌损伤,心肌肌钙蛋白 T, N 末端脑钠肽升高符合心功能不全诊断阈值;(5)已给予充分液体复苏,维持平均动脉压  $\geq 65$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。排除标准:(1)入 ICU 治疗前既存在冠心病、心脏瓣膜病、高血压心脏病、先天性心脏病等可以引起心功能不全的患者;(2)心脏术后患者;(3)严重的肝肾功能不全者;(4)入 ICU 7 d 内治疗中断、出院和死亡;(5)孕妇、哺乳期妇女、恶性肿瘤患者及3个月内应用免疫抑制剂治疗的患者。本试验已获得徐州医科大学医学伦理学委员会批准,并在中国临床试验注册中心完成注册,入选患者或家属治疗前均签署知情同意书。

采用随机数表法将患者分为对照组(C组)40例和尼可地尔组(N组)40例。

### 1.2 治疗方法

80例患者均行桡动脉穿刺置管术和右侧锁骨下静脉穿刺置管术,床旁监护仪持续动态监测患者的心电图、平均动脉压、脉搏氧饱和度、中心静脉压。根据2018年拯救脓毒症国际治疗指南给予患者规范标准的抗脓毒症治疗(包括抗感染、早期积极液体复苏、感染源控制、营养支持等)。必要时应用血管活性药物维持平均动脉压  $\geq 65$  mmHg,机械通气采用肺保护性通气策略。2组患者予以相同的镇静、镇痛药物,使肾素-血管紧张素-醛固酮系统评分在-2~1分之间。N组在C组治疗的基础上给以尼可地尔(北京四环科宝制药有限公司,12 mg/支,批号:H20120069),配制方法:12 mg 注射用尼可地尔加入50 ml 0.9%氯化钠溶液中,以0.05~0.10 mg/(kg·h)的速率静脉泵入,1次/12 h,持续治疗7 d。

### 1.3 数据指标

1.3.1 患者一般资料 患者的一般资料包括年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白细胞计数(white blood cell, WBC)、既往慢性病史、感染发生部位、治疗前后患者的急性生理功能和慢性健康状况 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分和序贯器官功能衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)。

1.3.2 心功能指标 床边超声心动图检查,测定和计算心功能指标包括:LVEF、心指数(cardiac index, CI)、左心室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD)、左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)。本研究的主要结局指标为 LVEF。

1.3.3 心肌损伤标志物 分别于治疗前后采集静脉血,检测血清心肌损伤标志物包括:N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、血清肌酸激酶同工酶(creatinine kinase isoenzyme MB, CK-MB)、超敏肌钙蛋白 T (high-sensitivity troponin T, hs-TnT)。

1.3.4 不良事件和临床预后 记录2组患者 ICU 住院期间不良心脏事件发生次数,包括严重心律失常、心包积液、心肌梗死、心源性休克,记录患者的临床预后包括 ICU 的停留时间和 ICU 内死亡率。

### 1.4 统计学处理

1.4.1 样本量计算 采用 PASS 11.0 软件进行分析。本试验的样本量依据主要观察指标 LVEF 进行计算。根据既往研究文献及前期的预试验结果,估计 C 组 LVEF 的平均值为 45%,N 组使用尼可地尔

后可以增加 5%, LVEF 的标准差约为 5。取检验水准 = 0.05, 检验效能 = 0.90。利用 PASS 11.0 软件计算得每组样本量为 23 例。考虑样本脱落, 实际研究中每组各纳入 40 例患者。

**1.4.2 试验数据分析** 采用 SPSS 22.0 软件进行分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间及治疗前后组内比较采用 *t* 检验, 偏态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [ $M(Q_1, Q_3)$ ] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料以例数(百分率)表示; 组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者一般资料的比较

2 组患者的一般资料详见表 1, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

### 2.2 2 组患者超声心功能指标的比较

治疗前, 2 组患者各项心功能指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后, 2 组患者 LVEF 和 CI 均高于同组治疗前, LVESD 和 LVEDD 均低于同组治疗前, 且 N 组患者 LVEF 和 CI 高于 C 组, LVESD 和

LVEDD 均低于 C 组, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ; 表 2)。

### 2.3 2 组患者血清心肌损伤标志物的比较

治疗前, 2 组患者血清 NT-proBNP、CK-MB、hs-TnT 比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ); 治疗后, 两组患者血清 NT-proBNP、CK-MB、hs-TnT 水平均低于同组治疗前, 且 N 组均低于 C 组(均  $P < 0.05$ ; 表 3)。

### 2.4 2 组患者 SOFA 评分和 APACHE II 评分的比较

治疗前 2 组患者的 SOFA 评分和 APACHE II 评分比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后 2 组患者的 SOFA 评分、APACHE II 较治疗前均显著降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ; 表 4)。

### 2.5 2 组患者住院期间不良心脏事件和临床预后

2 组患者住院期间出现心包积液、心肌梗死和心源性休克的发生率无明显差异, 但 N 组总的不良心脏事件数和严重心律失常发生率低于 C 组( $P < 0.05$ ), 2 组患者在 ICU 停留时间和 ICU 内死亡率的比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ; 表 5)。

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

( $n = 40$ )

Item	Nicorandil group	Control group	$t/\chi^2$	<i>P</i> value
Male/Female( <i>n</i> )	22/18	23/17	0.051	0.882
Age(years, $\bar{x} \pm s$ )	54.73 ± 6.13	56.65 ± 5.19	1.517	0.133
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	23.56 ± 2.66	22.83 ± 1.60	1.481	0.143
Comorbidity[ <i>n</i> (%)]			0.246	0.970
Diabetes mellitus	8(20.0)	7(17.5)		
Hypertension	11(27.5)	13(32.5)		
COPD	5(12.5)	5(12.5)		
CVA	6(15.0)	7(17.5)		
Source of sepsis[ <i>n</i> (%)]			0.613	0.962
Intraabdominal infection	12(30.0)	14(35.0)		
Pneumonia	8(20.0)	9(22.5)		
Urinary tract infection	8(20.0)	7(17.5)		
Hematogenous infection	5(12.5)	5(12.5)		
Others	7(17.5)	5(12.5)		
WBC( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	13.09 ± 6.65	14.70 ± 6.56	1.095	0.277
PCT(ng/ml, $\bar{x} \pm s$ )	17.99 ± 9.90	14.92 ± 8.16	1.515	0.134
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	105.93 ± 10.21	109.93 ± 12.80	1.545	0.126
Lac(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	3.60 ± 1.09	3.78 ± 1.01	0.755	0.452
SOFA(points, $\bar{x} \pm s$ )	8.90 ± 2.26	8.75 ± 1.63	0.340	0.735
APACHE II(points, $\bar{x} \pm s$ )	20.53 ± 5.28	19.73 ± 6.56	0.590	0.557

BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary diseases; CVA: cardiovascular accident; WBC: white blood cell; PCT: procalcitonin. Hb: hemoglobin; Lac: lactic acid; SOFA: sequential organ failure assessment; APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II.

表 2 2组患者治疗前后心功能指标的比较

Table 2 Comparison of cardiac function indexes before and after treatment between two groups (n=40,  $\bar{x}\pm s$ )

Group	LVEF (%)		CI [L/(min·m <sup>2</sup> )]		LVESD (mm)		LVEDD (mm)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Nicorandil	41.93±3.29	50.70±5.39	2.17±0.75	2.93±0.63	49.08±6.37	40.88±6.57	57.15±6.46	50.05±5.95
Control	43.48±3.92	48.30±4.20	2.32±0.77	2.62±0.64	47.88±4.32	43.55±4.72	54.75±6.62	53.10±5.90
t	1.912	2.221	0.893	2.177	0.986	2.092	0.741	2.301
P value	0.059	0.029	0.374	0.033	0.327	0.040	0.461	0.024

LVEF: left ventricular ejection fraction; CI: cardiac index; LVESD: left ventricular end systolic diameter; LVEDD: left ventricular end diastolic diameter.

表 3 2组患者血清心肌损伤标志物的比较

Table 3 Comparison of markers of serum myocardial injury between two groups (n=40,  $\bar{x}\pm s$ )

Group	NT-proBNP (pg/mL)		CK-MB (U/L)		hs-TnT (ng/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Nicorandil	3 482.75±396.32	1 665.23±408.76	27.31±3.12	19.82±4.30	30.09±6.65	14.25±5.69
Control	3 420.95±482.43	2 577.70±499.11	25.82±4.30	21.94±3.45	27.70±6.56	18.55±6.37
t	0.626	8.945	1.770	2.427	1.613	3.180
P value	0.533	<0.001	0.081	0.018	0.111	0.002

NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; CK-MB: creatine kinase isoenzyme MB; hs-TnT: high-sensitivity troponin T.

表 4 2组患者治疗前后 SOFA 评分和 APACHE II 评分的比较

Table 4 Comparison of SOFA and APACHE II before and after treatment between two groups (n=40, points,  $\bar{x}\pm s$ )

Group	SOFA		APACHE II	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Nicorandil	8.90±2.26	4.01±1.41	20.53±5.28	10.48±5.76
Control	8.75±1.63	5.19±1.80	19.73±6.56	13.63±7.38
t	0.340	3.256	0.590	2.128
P value	0.735	0.002	0.557	0.036

SOFA: sequential organ failure assessment; APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II.

表 5 2组患者住院期间不良心脏事件和临床预后的比较

Table 5 Comparison of adverse cardiac events during hospitalization and clinical outcomes between two groups (n=40)

Item	Nicorandil group	Control group	$\chi^2/t$	P value
Adverse cardiac events [n(%)]				
Severe arrhythmia	5 (12.5)	13 (32.5)	4.588	0.032
Pericardial effusion	5 (12.5)	6 (15.0)	0.105	0.745
Myocardial infarction	2 (5.0)	3 (7.5)	0.213	0.644
Cardiogenic shock	5 (12.5)	5 (12.5)	0.000	1.000
Total	17 (42.5)	26 (65.0)	4.073	0.044
Length of ICU stay (d, $\bar{x}\pm s$ )	12.30±2.99	13.63±3.03	1.970	0.052
ICU mortality [n(%)]	10 (25.0)	13 (32.5)	0.549	0.459

ICU: intensive care unit.

## 2.6 药物不良反应情况

治疗过程中,N组有1例患者出现输液部位轻微瘙痒,无明显不适症状,当天缓解,后继续用药未复发,其他患者均未出现不良反应。

## 3 讨论

脓毒症是一种全身炎症反应综合征,发病率与病死率逐年上升,心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SIC时患者的ICU住院率、平均住院天数以及病死率会大幅上升<sup>[5]</sup>。如何早期诊断,并积极有效的治疗,是改善SIC患者临床预后的重要环节。近年来随着床旁超声心动图等检查的普及,更加深了人们对SIC的认识。然而,SIC的发病机制仍未完全阐明,目前观点认为,SIC是脓毒症多器官功能障碍过程中的一个环节,全身炎症反应不仅直接损伤心肌,还通过影响心脏冠状动脉微循环、心肌细胞的线粒体功能、心脏的肾上腺素受体、心肌细胞钙离子转运以及心肌细胞凋亡等环节,最终导致心功能障碍<sup>[6,7]</sup>。

注射用尼可地尔是临床上第一个有硝酸酯样作用且有效的ATP敏感的钾离子通道开放剂<sup>[8]</sup>。近年来,尼可地尔对于心脏的多重保护作用机制为<sup>[9,10]</sup>:(1)作用于血管平滑肌的 $K_{ATP}$ 通道,引起钾离子外流,钙离子内流减少,减轻胞内钙超载,特异性地发挥扩张微小冠状动脉的作用,改善冠状动脉微循环障碍;(2)作用于线粒体上的 $K_{ATP}$ 通道,减少钙离子内流,改善线粒体内的钙超载,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,保护心肌细胞;(4)抑制血管内皮细胞内的氧化应激反应,且减少血管平滑肌细胞增生、改善血管内皮功能。研究还发现,尼可地尔可以抑制急性心力衰竭时交感神经活性反应,纠正心力衰竭。

超声心动图是目前ICU内对患者评估心脏功能最常用的无创检测方法,成为了SIC诊断的最重要的途径,而LVEF下降是SIC最显著的特征之一。Iwakura等<sup>[11]</sup>对来自17个临床试验的荟萃分析显示,尼可地尔可改善和恢复急性心肌梗死患者微血管功能,且尼可地尔治疗与更高的LVEF和降低左心室舒张末期容积指数显著相关。本研究结果也显示,经治疗后患者LVEF较治疗前明显改善( $P < 0.05$ ),且N组心功能指标LVEF、CI显著高于C组,LVESD、LVEDD均显著低于C组( $P <$

$0.05$ ),提示SIC患者应用尼可地尔治疗,LVEF明显提高,左心室收缩与舒张功能均有所改善。Xing等<sup>[12]</sup>对动物的研究也发现,尼可地尔不仅可以改善急性心力衰竭大鼠的心功能,而且长期使用可以减轻左心室肥大和纤维化,有效延缓心室重构,其机制可能与尼可地尔抑制了左室心肌细胞凋亡相关基因的表达有关。

血清NT-proBNP、CK-MB、hs-TnT是当前临床中最常用的反映心功能及心肌损伤程度的标记物<sup>[13]</sup>,有研究表明,在SIC的患者中,心肌容易发生损伤,而且常常伴有血清NT-proBNP、CK-MB、hs-TnT浓度的升高,升高水平与临床预后密切相关。在本次研究中也表明,2组患者治疗前这3项指标均高于正常值<sup>[14]</sup>。治疗后2组患者血清NT-proBNP、CK-MB、hs-TnT水平均低于治疗前,且N组患者均低于C组。与Kawakita等<sup>[15]</sup>的研究结果相类似,提示尼可地尔降低了心肌损伤生物标志物的表达,并可能通过增强心功能、改善心肌血供等方式部分逆转心肌损伤。

本研究还进一步发现,2组患者SOFA评分和APACHE II评分经治疗明显降低,且N组显著低于C组。SOFA评分和APACHE II评分是目前临床上最常用的评估危重症患者病情的评分系统,具有准确预测患者预后的价值。本研究提示,尼可地尔有助于稳定病情,改善预后,疗效肯定。此外,尼可地尔输注减少了住院期间总的不良心脏事件的发生率。Ji等<sup>[16]</sup>研究指出,尼可地尔对心肌缺血预适应这一过程避免心律失常具有重要意义,该结果同时也提示尼可地尔用药安全。但2组患者ICU停留时间及ICU病死率差异并无统计学意义,考虑原因可能与本研究样本量较少及随访时间短有关,后续仍需大样本研究验证。

本研究有一定局限性:(1)本试验观察的主要指标是关于心功能及心肌损伤的指标,关于脓毒症的指标需后期试验进一步研究;(2)本试验没有进行出院后更长时间的随访以比较应用尼可地尔治疗对SIC患者远期预后的影响;(3)样本量较小,数据的说服力欠佳,需要多中心、大样本的分层研究来进一步探讨;(4)本研究中尼可地尔为推荐剂量的应用,未来其对心脏功能的剂量依赖性效应及其机制有待进一步探讨;(5)本研究选取的试验对象是ICU内重症患者,观察指标都是目前临床诊疗过程中常用的,易于获取的,如床边心脏彩超,而更为客观的指标如心肌灌注成像需后续试验进一步探索。

综上所述,尼可地尔能在常规治疗的基础上进一步减少 SIC 患者心肌损伤,改善心功能,稳定病情,改善预后。另外,该药物应用过程中不良反应发生率、使用安全,可作为此类患者临床用药的一种新型参考方式。

### 【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. DOI: 10.1001/jama. 2016. 0287.
- [2] Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, *et al.* Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study[J]. *Crit Care*, 2008, 12(6): R158. DOI: 10.1186/cc7157.
- [3] Pulido JN, Afessa B, Masaki M, *et al.* Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock[J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(7): 620-628. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.01.018.
- [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. DOI: 10.4103/ijp.IJP\_298\_19.
- [5] Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, *et al.* Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management [J]. *J Intensive Care*, 2016, 4:22. DOI: 51.10.11816/cn.ni.2018-174135.
- [6] Bogle RG, McLean PG, Ahluwalia A, *et al.* Impaired vascular sensitivity to nitric oxide in the coronary microvasculature after endotoxaemia[J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 130(1): 118-124. DOI: 10.1038/sj.bjp.0703267.
- [7] 郑坚,吴云龙,王梅,等.左西孟旦联合中药制剂治疗严重脓毒症心肌损伤患者的临床效果[J].*中华医院感染学杂志*,2019,29(1):44-47,51. DOI:51.10.11816/cn.ni.2018-174135.  
Zheng J, Wu YL, Wang M, *et al.* Clinical effect of levosimendan combined with traditional Chinese medicine on treatment of severe sepsis patients with myocardial injury [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2019, 29(1): 44-47, 51. DOI: 51.10.11816/cn.ni.2018-174135.
- [8] Ishizaka T, Yoshimatsu Y, Maeda Y, *et al.* Inotropic effects of nicorandil on cardiac contractility assessed by left ventricular pressure-volume relationship analyses in anesthetized monkeys[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 71(2): 76-81. DOI: 51.10.11816/cn.ni.2018-174135.
- [9] Horinaka S. Use of nicorandil in cardiovascular disease and its optimization[J]. *Drugs*, 2011, 71(9): 1105-1119. DOI: 10.2165/11592300-000000000-00000.
- [10] Yoshihisa A, Sato Y, Watanabe S, *et al.* Decreased cardiac mortality with nicorandil in patients with ischemic heart failure [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 141. DOI: 10.1186/s12872-017-0577-3.
- [11] Iwakura K, Ito H, Okamura A, *et al.* Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis[J]. *Circ J*, 2009, 73: 925-931. DOI: 10.1253/circj.cj-08-1059
- [12] Xing Y, Liu CC, Wang H, *et al.* Protective effects of nicorandil on cardiac function and left ventricular remodeling in a rat model of ischemic heart failure [J]. *Arch Med Res*, 2018, 49(8): 583-587. DOI: 10.2174/1389201018666170623125842.
- [13] Kruska M, El-Battrawy I, Behnes M, *et al.* Biomarkers in cardiomyopathies and prediction of sudden cardiac death[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2017, 18(6): 472-481. DOI: 10.2174/138920101-8666170623125842.
- [14] Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, *et al.* NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(5): 1001-1007. DOI: 10.1097/01.ccm.0000162561.82012.e9.
- [15] Kawakita N, Ejiri K, Miyoshi T, *et al.* Protective effect of nicorandil on myocardial injury following percutaneous coronary intervention in older patients with stable coronary artery disease: secondary analysis of a randomized, controlled trial (RINC) [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0194623. DOI: 10.1371/journal.pone.0194623.
- [16] Ji Z, Zhang R, Lu W, *et al.* The effect of nicorandil in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ir J Med Sci*, 2020, 189(1): 119-131. DOI: 10.1007/s11845-019-02034-3.

(编辑:徐巍)