

尼可地尔对冠脉造影或支架植入术后造影剂肾病预防作用的Meta分析^Δ

马 光*,程雨佳,滕 伟*(河南大学第一附属医院心内科,河南 开封 475001)

中图分类号 R972⁺.3;R692 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)09-1119-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.09.16



摘要 目的 系统评价尼可地尔对冠脉造影或支架植入术后造影剂肾病的预防作用,为临床用药提供循证参考。方法 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、万方数据库、中国生物医学文献数据库和中国知网,搜集尼可地尔(试验组)对比生理盐水或安慰剂(对照组)预防冠脉造影或支架植入术后造影剂肾病的随机对照试验(RCT),检索时限均为建库起至2021年11月。对符合纳入标准的文献进行资料提取后,采用Cochrane手册中的RCT偏倚风险评估工具进行质量评价,采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 共纳入17项RCT,包括3 279例患者,其中试验组1 587例、对照组1 692例。Meta分析结果显示,试验组造影剂肾病的发生率显著低于对照组[RR=0.40,95%CI(0.31,0.51), $P<0.000\ 01$];亚组分析结果显示,无论采用静脉给药[RR=0.47,95%CI(0.29,0.74), $P=0.001$]还是口服给药[RR=0.37,95%CI(0.28,0.50), $P<0.000\ 01$],无论是肾功能正常患者[RR=0.42,95%CI(0.30,0.59), $P<0.000\ 01$]还是肾功能不全患者[RR=0.38,95%CI(0.26,0.54), $P<0.000\ 01$],试验组患者的造影剂肾病发生率均显著低于对照组。试验组患者术后24 h[SMD=-1.38,95%CI(-2.32,-0.44), $P=0.004$]、48 h[SMD=-0.81,95%CI(-1.19,-0.43), $P<0.000\ 1$]、72 h[SMD=-0.24,95%CI(-0.43,-0.05), $P=0.01$]的肌酐水平均显著低于对照组,术后48 h[SMD=1.27,95%CI(0.48,2.07), $P=0.001$]、72 h[SMD=0.37,95%CI(0.07,0.67), $P=0.02$]的肌酐清除率下降程度均显著低于对照组,术后24 h[SMD=-0.93,95%CI(-1.72,-0.14), $P=0.02$]、48 h[SMD=-1.72,95%CI(-2.33,-1.10), $P<0.000\ 01$]、72 h[SMD=-0.36,95%CI(-0.62,-0.10), $P=0.006$]的胱抑素C水平均显著低于对照组。**结论** 尼可地尔预处理降低了冠脉造影或支架植入术后造影剂肾病的发生率,并且减少了患者应用造影剂后肾功能的损伤。
关键词 尼可地尔;冠脉造影术;冠脉支架植入术;造影剂肾病;预防

Prevention effects of nicorandil on contrast-induced nephropathy after coronary angiography or stent implantation: a meta-analysis

MA Guang, CHENG Yujia, TENG Wei (Dept. of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University, Henan Kaifeng 475001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To systematically evaluate the prevention effects of nicorandil on contrast-induced nephropathy in patients underwent coronary angiography (CAG) or stent implantation (CSI), and to provide evidence-based reference for clinical drug use. **METHODS** Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane library, Wanfang database, CBM and CNKI, randomized controlled trial (RCT) about nicorandil (trial group) versus normal saline or placebo (control group) prevented contrast-induced nephropathy in patients underwent CAG or CSI were collected during the inception to Nov. 2021. After extracting literature that met the inclusion criteria, the bias risk assessment tool of RCT in Cochrane manual was used for quality evaluation, and meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS** A total of 17 RCTs were included, involving 3 279 patients. Among them, there were 1 587 patients in trial group, and 1 692 patients in control group. Results of meta-analysis showed that the incidence of contrast-induced nephropathy in trial group was significantly lower than control group [RR=0.40, 95%CI(0.31,0.51), $P<0.000\ 1$]. Results of subgroup analysis showed that the incidence of contrast-induced nephropathy in trial group was significantly lower than control group, whether intravenous administration [RR=0.47, 95%CI(0.29,0.74), $P=0.001$] or oral administration [RR=0.37, 95%CI(0.28,0.50), $P<0.000\ 01$], whether patients with normal renal function [RR=0.42, 95%CI(0.30,0.59), $P<0.000\ 01$] or with renal insufficiency [RR=0.38, 95%CI(0.26,0.54), $P<0.000\ 01$]. Scr of 24 h[SMD=-1.38, 95%CI(-2.32,-0.44), $P=0.004$], 48 h[SMD=-0.81, 95%CI(-1.19,-0.43), $P<0.000\ 1$] and 72 h[SMD=-0.24, 95%CI(-0.43,-0.05), $P=0.01$] after surgery in trial group were significantly lower than control group; the decrease of creatinine clearance rate of 48 h[SMD=1.27, 95%CI(0.48,2.07), $P=0.001$], 72 h[SMD=0.37, 95%CI(0.07,0.67), $P=0.02$].

^Δ 基金项目:河南省卫生健康委员会联合共建项目(No.LH-GJ20210570);开封市创新型科技团队计划项目(No.2107006)
* 主治医师,讲师,硕士。研究方向:心血管内科、造影剂肾病。电话:0371-22736828。E-mail:maguang870407@163.com
通信作者:主任医师,副教授,硕士生导师,博士。研究方向:心血管内科、造影剂肾病。电话:0371-22736828。E-mail:tw221618@163.com

95% CI(0.48, 2.07), $P=0.001$] and 72 h[SMD=0.37, 95% CI(0.07, 0.67), $P=0.02$] after surgery in trial group were significantly lower than control group; cystatin C of 24 h[SMD=-0.93, 95% CI(-1.72, -0.14), $P=0.02$], 48 h[SMD=-1.72, 95% CI(-2.33, -1.10), $P<0.000\ 01$] and 72 h[SMD=-0.36, 95% CI(-0.62, -0.10), $P=0.006$] after surgery in trial group were significantly lower than control group. **CONCLUSIONS** Pretreatment of nicorandil can reduce the incidence of contrast-induced nephropathy in patients underwent CAG or CSI, and reduce the damage of renal function after application of contrast.

KEYWORDS nicorandil; coronary angiography; coronary stent implantation; contrast-induced nephropathy; prevention

随着含碘造影剂的广泛应用,造影剂肾病已经成为医院获得性急性肾损伤的第3大原因^[1]。造影剂肾病是指应用造影剂后72 h内发生的急性肾功能损伤,目前广泛使用的诊断标准是血清肌酐的绝对值升高44.2 $\mu\text{mol/L}$ 或较基础值升高25%,并排除其他原因导致的肾功能损伤^[2-3]。造影剂的类型和用量、2型糖尿病以及慢性肾脏疾病都是造影剂肾病发生的高危因素^[4-5]。造影剂肾病的发生可能升高术后患者长期的病死率^[6-7]。如何减少造影剂肾病的发生是内科医师当前有待解决的问题。

尼可地尔是有独特双重作用机制的抗心绞痛药物,它一方面含有硝酸盐侧链,因而具有硝酸酯类药物的扩血管作用,另一方面具有腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)敏感的 K^+ 通道开放作用。尼可地尔可以通过升高一氧化氮(nitric oxide, NO)水平来减轻肾血管收缩引起的肾功能损伤,也可以通过作用于线粒体的 K^+ 通道来减少氧化自由基对肾脏的损伤^[7-8]。Meta分析结果表明,尼可地尔可以显著降低造影剂肾病的发生率,并且减少肾功能不全患者应用造影剂后肾功能的损伤^[8],但该Meta分析纳入的文献数量较少。本文更新尼可地尔对造影剂肾病的预防作用的系统评价,以评价尼可地尔对冠脉造影或支架植入患者应用造影剂后的肾脏保护效应,为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象 本研究的对象是择期行冠脉造影或支架植入术的患者,其种族、国籍、病程不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者在行冠脉造影或支架植入的围术期预防性给予尼可地尔,对照组则应用安慰剂/生理盐水处理。其他干预措施在两组间保持一致。

1.1.4 评价指标 本研究的评价指标为:(1)术后72 h内造影剂肾病发生率;(2)肌酐水平;(3)肌酐清除率;(4)胱抑素C水平。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准包括:(1)重复发表的文献;(2)非中、英文文献;(3)原始研究数据无法提取且联系作者后仍无法获取者;(4)研究未描述相关的患者特征(如性别、年龄)的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、万方数据库、中国生物医学文献数据库和中国知网,查找冠脉造影或支架植入患者预防应用尼可地尔的RCT,检索时限均从建库起至2021年11月。此外,手工检索相关文献,追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。检索采取主题词与自由词相结合的方式,英文检索词包括“contrast”“radiocontrast”“contrast medium”“contrast media”“contrast dye”“radiocontrast media”“radiocontrast medium”“contrast agent”“nephropathies”“nephritis”“nephropathy”“nephrotoxic”“contrastinduced nephropathy”“contrast-associated nephropathy”“nicorandil”,中文检索词包括“尼可地尔”“造影剂”“对比剂肾病”“造影剂肾病”。以PubMed为例,其具体检索策略见图1。

```
#1 renal insufficiency[MeSH Terms]
#2 nephropathies [Title/Abstract]
#3 nephritis[Title/Abstract]
#4 contrast-induced nephropathy[Title/Abstract]
#5 contrast media[MeSH Terms]
#6 radiocontrast[Title/Abstract]
#7 contrast medium[Title/Abstract]
#8 contrast media[Title/Abstract]
#9 radiocontrast media[Title/Abstract]
#10 radiocontrast medium[Title/Abstract]
#11 contrast agent[Title/Abstract]
#12 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)AND(#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
#13 Nicorandil [MeSH Terms]
#14 2 Nicotinamidoethyl Nitrate[Title/Abstract]
#15 Nitrate, 2-Nicotinamidethyl[Title/Abstract]
#16 #13 OR #14 OR #15
#17 randomized controlled trial[Publication Type]
#18 controlled clinical trial[Publication Type]
#19 Randomized Controlled Trials[MeSH Terms]
#20 random*[Text Word]
#21 #17 OR #18 OR #19 OR #20
#22 (animals[MeSH Terms]) NOT human[MeSH Terms]
#23 NOT #22
#24 #12 AND #16 AND #21 AND #23
```

图1 PubMed检索策略示例

1.3 文献筛选及资料提取

由2位研究者独立进行文献筛选和资料提取,并交叉核对,如遇分歧则讨论解决或交由第3位研究者裁决;缺乏的资料尽量与原作者联系予以补充。文献筛选时首先阅读文题,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读摘要和全文,以确定最终是否纳入。资料提取内容主

要包括:(1)纳入研究的基本信息,包括研究题目、第一作者、发表杂志及年份等;(2)研究设计类型及偏倚风险评价的关键要素;(3)研究对象的基本特征,包括纳入例数、年龄等;(4)干预措施的具体细节;(5)所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 纳入研究的质量评价

由 2 名评价者按照 Cochrane 手册中的 RCT 偏倚风险评估工具对纳入研究的偏倚风险进行评价,具体包括:(1)随机分配方法;(2)隐藏分组;(3)对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者和评价者采用盲法;(4)结果数据的完整性——干预前基线水平测量值和干预后效应参数值、失访/退出情况(失访率是否≤10%),以及是否对失访原因做出说明、是否对失访进行了遵循研究方案分析;(5)选择性报告研究结果——对于阴性结果、安全性问题(如死亡等不良事件)是否进行报道;(6)其他偏倚来源——试验早停、基线不平衡等。

1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料用相对危险度(relative risk, RR)为效应指标;由于本研究中肌酐的单位包括 mg/dL 和 mg/mL 2 种类型,故计量资料采用标准化均数差(standard mean difference, SMD)为效应指标。各效应量均给出其点估计值的 95% 置信区间(confidence interval, CI)。纳入研究结果间的异质性分析采用 χ^2 检验(检验水准设为 $\alpha=0.1$),并结合 I^2 定量判断异质性的 大小;若各研究结果间无统计学异质性($P>0.10, I^2\leq 50\%$),则采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,在排除明显的临床异质性影响后,则采用随机效应模型进行 Meta 分析。对有明显临床异质性的研究进行亚组分析或敏感性分析,或只进行描述性分析。敏感性分析则每次删除 1 项研究后再次进行 Meta 分析,以评价该项研究对合并效应的影响,进而排除该研究对该指标的影响。绘制倒漏斗图进行发表偏倚分析。Meta 分析的检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检获得有关尼可地尔和造影剂肾病的文献 100 篇,排除重复文献后保留文献 59 篇;阅读文章题目和摘要后排除不符合研究目的文献后保留文献 19 篇;对剩余的 19 篇文献阅读全文进行复筛,有 2 篇文献重复发表^[9-10],故最终纳入 17 篇(项)RCT^[11-27],共 3 279 例患者。文献的筛选流程图见图 2。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入的 17 项 RCT 共包括 3 279 例患者,其中试验组 1 587 例、对照组 1 692 例。17 项 RCT 中,8 项 RCT 纳入的研究对象均为肾功能正常患者^[16-18, 21, 23-25, 27],其余 9 项

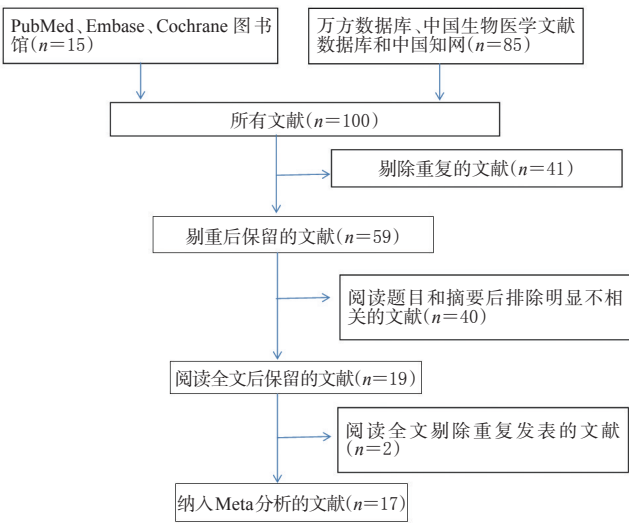


图2 文献筛选流程及结果

RCT 的研究对象为肾功能不全的患者;6 项 RCT 尼可地尔的给药方式是静脉给药^[11, 14, 18, 21-22, 25],其余 11 项 RCT 的给药方式是口服。各个研究试验组和对照组患者的基础肾功能和造影剂的用量差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入研究的基本特征见表 1,偏倚风险评价结果见图 3、图 4。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 造影剂肾病发生率 17 项研究(3 279 例患者)报道了造影剂肾病的发生率^[11-27],各研究间无统计学异质性($P=0.74, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,试验组患者造影剂肾病的发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.40, 95% CI (0.31, 0.51), $P<0.000 01$]。根据给药方式的不同进行亚组分析,结果无论采用静脉给药[RR=0.47, 95% CI (0.29, 0.74), $P=0.001$]还是口服给药[RR=0.37, 95% CI (0.28, 0.50), $P<0.000 01$],试验组患者的造影剂肾病发生率均低于对照组,差异均有统计学意义,详见图 5。根据基础肾功能不同进行亚组分析,结果无论是肾功能正常患者[RR=0.42, 95% CI (0.30, 0.59), $P<0.000 01$]还是肾功能不全患者[RR=0.38, 95% CI (0.26, 0.54), $P<0.000 01$],试验组患者的造影剂肾病发生率均低于对照组,差异均有统计学意义,详见图 6。

2.3.2 术后肌酐水平的变化 17 项研究(3 279 例患者)报道了术后肌酐水平的变化^[11-27],各研究间有统计学异质性($P=0.004, I^2=82.3\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示,试验组患者术后 24 h[SMD=-1.38, 95% CI (-2.32, -0.44), $P=0.004$]、48 h[SMD=-0.81, 95% CI (-1.19, -0.43), $P<0.000 1$]、72 h[SMD=-0.24, 95% CI (-0.43, -0.05), $P=0.01$]的肌酐水平均低于对照组,差异均有统计学意义,详见图 7。

表 1 纳入研究的基本特征

第一作者(发表年份)	肾功能不全的定义	发病时间/h	造影剂名称	国家	组别	预防造影剂肾病的干预措施	例数(男/女)	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	结局指标
Nawa(2015) ^[11]	男性胱抑素C>0.95 mg/L或女性胱抑素C>0.87 mg/L	48	碘美普尔或碘海醇	日本	试验组	术前96 mg,静脉应用并水化	106(80/26) ^a	70.4±7.7	①②③④
					对照组	给予等量生理盐水并水化	107(74/33) ^a	70.1±8.1	
Iranirad(2017) ^[12]	eGFR≤60 mL/(min·1.73 m ²)	72	未提及	伊朗	试验组	术前30 min至术后3 d,10 mg,口服,qd,并水化	64(39/25)	61.35±11.77	①②③
					对照组	给予等量生理盐水并水化	64(40/24)	57.64±12.42	
Fan(2016) ^[13]	eGFR≤60 mL/(min·1.73 m ²)	72	碘普罗胶	中国	试验组	术前2 d至术后3 d,10 mg,口服,tid	120(88/32)	66.07±6.37	①②③④
					对照组	安慰剂,用法用量同试验组	120(95/25)	67.37±6.33	
Ko(2013) ^[14]	eGFR≤60 mL/(min·1.73 m ²)	48	碘克沙醇	韩国	试验组	术前12 mg,静脉应用并术后水化	73(53/20)	70.8±9.6	①②③④
					对照组	给予等量生理盐水并水化	76(51/25)	69.1±10.3	
Fan(2019) ^[15]	eGFR≤60 mL/(min·1.73 m ²)	72	碘帕醇注射液	中国	试验组	术前2 d至术后2 d,10 mg,口服,tid,并水化	127(76/51)	62.25±16.63	①②③④
					对照组	给予等量生理盐水并水化	125(67/58)	65.87±17.62	
Zhang(2020) ^[16]	未提及	72	碘克沙醇	中国	试验组	术前1 d和术后3 d,10 mg,口服,tid,并水化	150(118/32)	67.25±6.42	①②③④
					对照组	给予等量生理盐水并水化	150(114/36)	67.11±7.19	
Zhang(2020) ^[17]	未提及	72	碘佛醇	中国	试验组	术前1 d至术后3 d,10 mg,口服,tid,并水化	125(93/32)	67.4±6.6	①②③
					对照组	给予等量生理盐水并水化	125(89/36)	67.0±7.2	
Zeng(2019) ^[18]	未提及	48	非离子、低渗透造影剂	中国	试验组	术前1 d和术后2 d,5 mg,静脉应用并水化	107(73/34)	67.09±6.85	①②③④
					对照组	给予等量生理盐水并水化	112(67/45)	66.69±7.33	
谭保平(2018) ^[19]	eGFR为15~90 mL/(min·1.73 m ²)	72	碘克沙醇	中国	试验组	术前3 d至研究结束,5 mg,口服,tid,并水化	26(14/12)	62.54±11.52	①②③④
					对照组	术前12 h至术后12 h,给予等量生理盐水并水化	26(15/11)	63.15±12.87	
马光(2020) ^[20]	eGFR为>30~<59 mL/(min·1.73 m ²)	48	碘克沙醇	中国	试验组	术前1 d,5 mg,口服,tid;并于术前2 h至术后1 d,水化	63(38/25)	60.34±11.00	①②③④
					对照组	术前2 h至术后1 d,水化	66(46/20)	59.12±11.60	
程伟(2018) ^[21]	未提及	72	碘普罗胶	中国	试验组	术前6 h至术后12 h,85 mg,并水化	105(78/27)	未报道	①②③
					对照组	给予等量生理盐水并水化	208(154/54)	未报道	
王高坤(2019) ^[22]	eGFR为30~90 mL/(min·1.73 m ²)	48	未提及	中国	试验组	术前12 h至术后24 h,静脉应用,1.0 mL/(kg·h)	75(41/34)	66.43±6.04	①②④
					对照组	给予等量生理盐水	75(45/30)	67.50±6.30	
樊延明(2019) ^[23]	未提及	72	碘普罗胶	中国	试验组	术前至术后3 d,10 mg,口服,bid,并水化	132(89/43)	59.24±10.09	①②④
					对照组	给予等量生理盐水并水化	128(91/37)	57.78±11.19	
马玉凤(2019) ^[24]	未提及	72	碘克沙醇	中国	试验组	术前1 d至术后3 d,10 mg,口服,tid,并水化	150(118/32)	67±6	①②④
					对照组	给予等量生理盐水并水化	150(114/36)	67±7	
贺玉晓(2019) ^[25]	未提及	48~72	碘海醇	中国	试验组	术前5 h至术后24 h,静脉应用,0.1 mg/(kg·h),并术后水化	42(未报道)	59.43±8.60	①④
					对照组	给予等量生理盐水并水化	43(未报道)	59.95±8.40	
娄明(2021) ^[26]	中度肾功能不全	72	碘克沙醇	中国	试验组	术前2 d至术后2 d,10 mg,口服,tid,并水化	80(56/24)	65.5±2.8	①②④
					对照组	给予等量生理盐水并水化	80(57/23)	65.0±3.8	
贾宁(2021) ^[27]	未提及	48	未提及	中国	试验组	10 mg,口服,tid,并水化	50(25/25)	72.5±1.4	①②④
					对照组	给予等量生理盐水并水化	50(26/24)	73.5±1.4	

eGFR:肾小球滤过率;a:纳入患者存在失访,最终分析试验组98例、对照组94例;①:造影剂肾病发生率;②:肌酐水平;③:肌酐清除率;④:胱抑素C水平

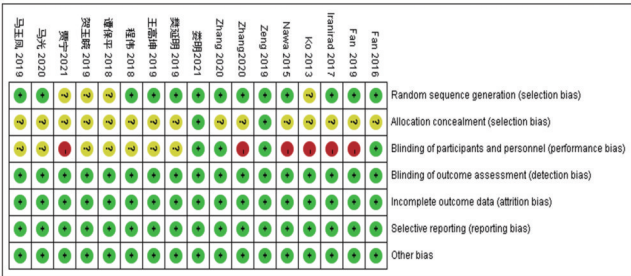


图 3 纳入研究的偏倚风险总图

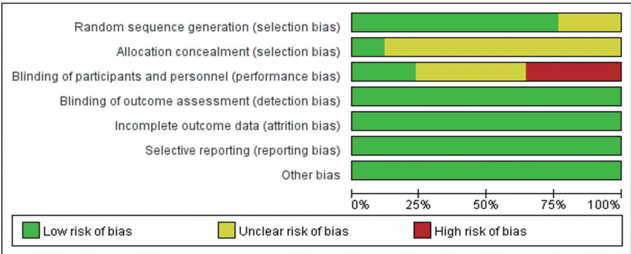


图 4 纳入研究的偏倚风险条图

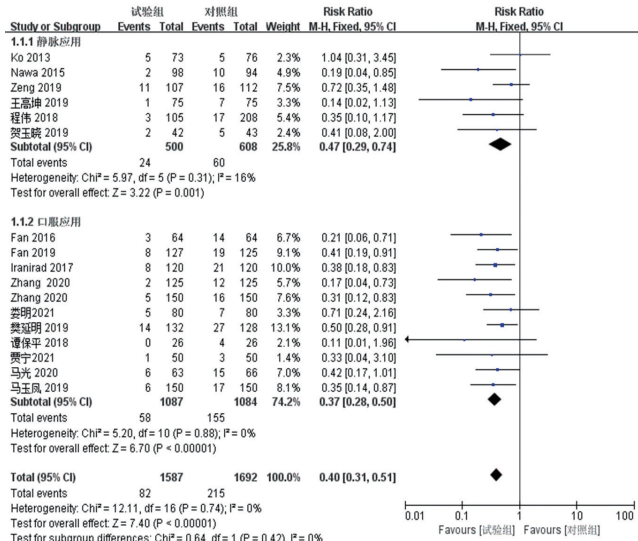


图 5 不同给药方式下两组患者造影剂肾病发生率的 Meta 分析森林图

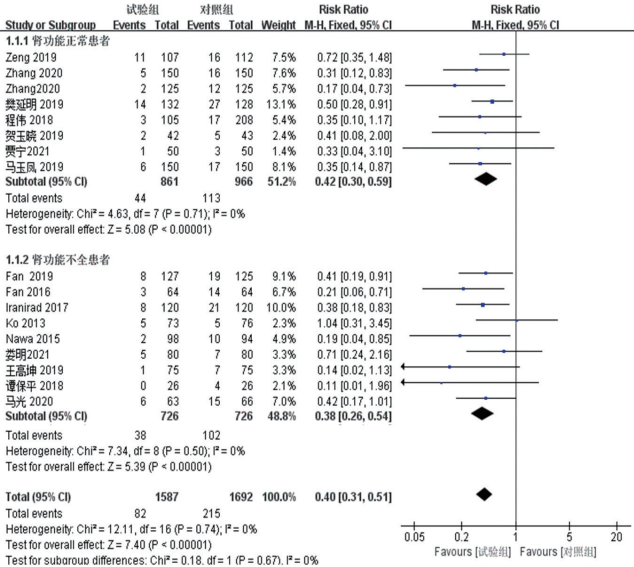


图6 不同基础肾功能状态下两组患者造影剂肾病发生率的Meta分析森林图

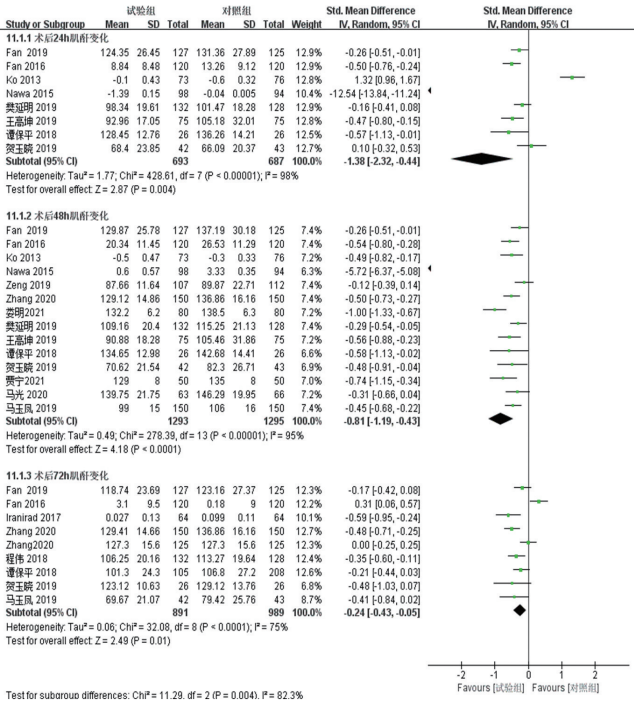


图7 两组患者术后肌酐水平的Meta分析森林图

2.3.3 术后肌酐清除率的变化 12项研究(2 460例患者)报道了术后肌酐清除率的变化^[11-13, 15-21, 24-25],各研究间有统计学异质性($P=0.09, I^2=57.9\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示,试验组患者术后24 h[SMD=0.83, 95% CI (-0.36, 2.03), $P=0.17$]的肌酐清除率下降程度低于对照组,但差异无统计学意义;试验组患者48 h[SMD=1.27, 95% CI (0.48, 2.07), $P=0.001$]、72 h[SMD=0.37, 95% CI (0.07, 0.67), $P=0.02$]的肌酐清除率下降程度均低于对照组,差异均有统计学意义,详见图8。

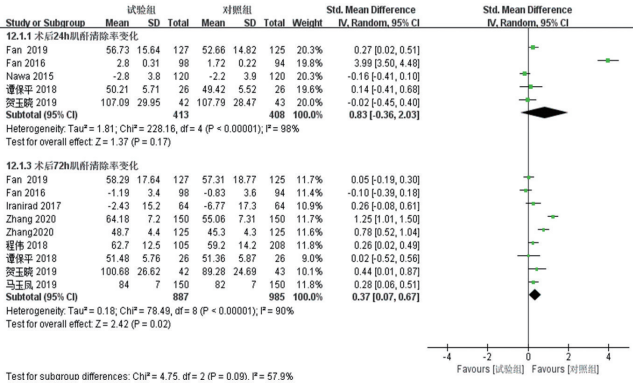
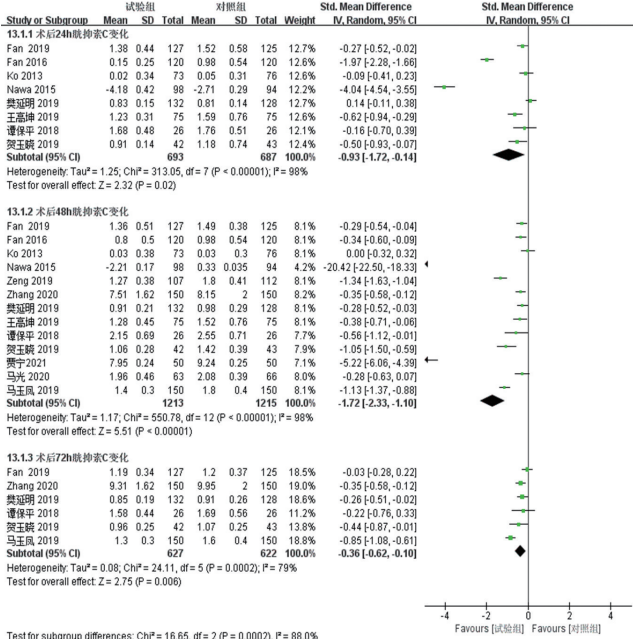


图8 两组患者术后肌酐清除率下降程度的Meta分析森林图

2.3.4 术后胱抑素C水平的变化 12项研究(2 209例患者)报道了术后胱抑素C水平的变化^[11, 13-16, 19-20, 22-25, 27],各研究间有统计学异质性($P=0.0002, I^2=88.0\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示,试验组患者术后24 h[SMD=-0.93, 95% CI (-1.72, -0.14), $P=0.02$]、48 h[SMD=-1.72, 95% CI (-2.33, -1.10), $P<0.00001$]、72 h[SMD=-0.36, 95% CI (-0.62, -0.10), $P=0.006$]的胱抑素C水平均低于对照组,差异均有统计学意义,详见图9。



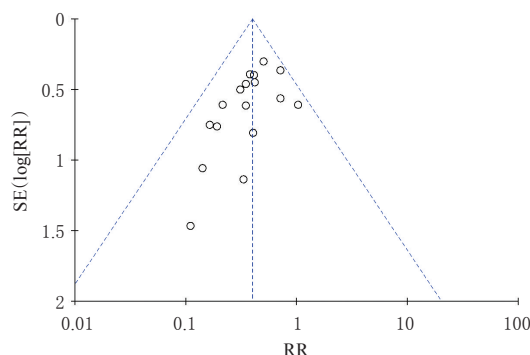


图10 造影剂肾病发生率的倒漏斗图

3 讨论

本研究系统评价了尼可地尔在冠脉造影或支架植入患者中预防造影剂肾病的效果,结果发现尼可地尔的应用可以降低造影剂肾病的发生率,还能减少肾功能的损伤。随着造影剂的广泛应用,造影剂肾病的发生率也明显升高。造影剂肾病的病理生理机制还未完全清楚,目前认为其主要机制为血流动力学改变、氧化应激及直接的细胞毒性^[28-30]。尼可地尔是具有硝酸酯类作用的 K^+ -ATP 离子通道开放剂,临床常用于冠心病的治疗。该药可以减轻肾血管收缩并减少氧化自由基的生成,从而减轻造影剂对肾脏的损伤^[31]。

本次Meta结果显示,尼可地尔预处理能明显降低冠脉造影或支架植入术后造影剂肾病的发生率。本研究按照术后的检测指标时间点进行合并,结果显示,试验组患者术后24、48、72 h的肌酐和胱抑素C水平以及术后48、72 h肌酐清除率的下降程度均低于对照组,差异均有统计学意义。

本研究还对纳入的指标进行了亚组分析。不同给药方式的亚组分析结果表明,口服和静脉应用尼可地尔都能降低造影剂肾病的发生率,但静脉应用尼可地尔较口服尼可地尔存在异质性,这是因为静脉应用尼可地尔方案的药物剂量、给药时机以及持续时间不完全相同;反观口服尼可地尔的常用方案为术前或术前1 d至术后3 d。与此同时,没有文献比较静脉用药途径是否较口服用药途径更能减少造影剂肾病的发生。同时,不同基础肾功能的亚组分析结果表明,尼可地尔在肾功能正常和肾功能不全患者中都能减少造影剂肾病的发生。肾功能不全是造影剂肾病发生率升高的独立危险因素。肾功能不全患者除了随着年龄增长导致肾功能降低外,其对造影剂不良影响的抵抗能力也下降。研究表明,初始eGFR在 $45\sim 60\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 的患者的造影剂肾病发生率与健康人群相比无明显升高,而初始eGFR $< 45\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 的患者的造影剂肾病发生率为10.9%^[32]。肾衰竭患者清除造影剂的能力减弱,使造影

剂对其肾组织的毒性作用、炎症反应、氧化应激等效应加重,导致造影剂肾病的发生率升高。

本研究存在的局限性包括:(1)各RCT的样本量偏小、水化方案不同;(2)虽然纳入文献是RCT,但是分配隐藏和盲法没有完全描述,可能存在选择偏倚;(3)此Meta分析关注术后24、48、72 h的肌酐水平、肌酐清除率、胱抑素C水平的变化及造影剂肾病的发生率,未报道患者的长期临床结局,有必要延长随访的时间并综合其他指标判断患者的最终预后。

综上所述,尼可地尔预处理降低了冠脉造影或支架植入术后造影剂肾病的发生率,并且减少了患者应用造影剂后肾功能的损伤。受纳入研究的方法学限制,该结论有待更多高质量、大样本的研究加以证实。同时,后续需要研究应用尼可地尔的方案如剂量、给药方式和应用时机等。

参考文献

- [1] NASH K, HAFEEZ A, HOU S S. Hospital-acquired renal insufficiency[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(5):930-936.
- [2] STACUL F, VAN DER MOLEN A J, REIMER P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(12):2527-2541.
- [3] SAVITZ S I, CAPLAN L R. Vertebrobasilar disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(25):2618-2626.
- [4] WESSELY R, KOPPARA T, BRADARIC C, et al. Choice of contrast medium in patients with impaired renal function undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009, 2(5):430-437.
- [5] KASSIS H M, MINSINGER K D, MCCULLOUGH P A, et al. A review of the use of iloprost, a synthetic prostacyclin, in the prevention of radiocontrast nephropathy in patients undergoing coronary angiography and intervention[J]. *Clin Cardiol*, 2015, 38(8):492-498.
- [6] SILVA R G, SILVA N G, LUCCHESI F, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy by use of bicarbonate solution: preliminary results and literature review[J]. *J Bras Nefrol*, 2010, 32(3):292-302.
- [7] LAKHAL K, EHRMANN S, CHAARI A, et al. Acute Kidney Injury Network definition of contrast-induced nephropathy in the critically ill: incidence and outcome[J]. *J Crit Care*, 2011, 26(6):593-599.
- [8] 马光, 马茜茜, 王国良, 等. 尼可地尔对肾功能不全患者应用造影剂后肾脏保护的Meta分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(9):1053-1057.
- [9] 张鹏, 张雪, 杨世诚, 等. 尼可地尔对经皮冠状动脉介入治疗中肾功能不全患者对比剂肾病的预防作用[J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(6):357-362.

- [10] 张雪,张宏,杨世诚,等.尼可地尔对老年冠心病患者介入治疗后造影剂肾病的预防作用[J].中华老年心脑血管病杂志,2019,21(8):810-813.
- [11] NAWA T, NISHIGAKI K, KINOMURA Y, et al. Continuous intravenous infusion of nicorandil for 4 hours before and 24 hours after percutaneous coronary intervention protects against contrast-induced nephropathy in patients with poor renal function[J]. Int J Cardiol, 2015, 195: 228-234.
- [12] IRANIRAD L, HEJAZI S F, SADEGHI M S, et al. Efficacy of nicorandil treatment for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients undergoing cardiac catheterization: a prospective randomized controlled trial[J]. Cardiol J, 2017, 24(5): 502-507.
- [13] FAN Y M, WEI Q M, CAI J N, et al. Preventive effect of oral nicorandil on contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing elective cardiac catheterization[J]. Heart Vessels, 2016, 31 (11): 1776-1782.
- [14] KO Y G, LEE B K, KANG W C, et al. Preventive effect of pretreatment with intravenous nicorandil on contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography (PRINCIPLE Study) [J]. Yonsei Med J, 2013, 54(4): 957-964.
- [15] FAN Z Y, LI Y, JI H H, et al. Efficacy of oral nicorandil to prevent contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal dysfunction undergoing an elective coronary procedure[J]. Kidney Blood Press Res, 2019, 44 (6): 1372-1382.
- [16] ZHANG X, YANG S C, ZHANG P, et al. Efficacy of nicorandil on the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Coron Artery Dis, 2020, 31(3): 284-288.
- [17] ZHANG P, LI W Y, YANG S C, et al. Preventive effects of nicorandil against contrast-induced nephropathy in patients with moderate renal insufficiency undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Angiology, 2020, 71 (2): 183-188.
- [18] ZENG Z C, FU X F, ZHANG X, et al. Comparison of double-dose vs. usual dose of nicorandil for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization[J]. Int Urol Nephrol, 2019, 51(11): 1999-2004.
- [19] 谭保平,莫凡睿,楚罗湘.尼可地尔联合水化对预防慢性肾功能不全患者对比剂肾病的作用观察[J].福建医科大学学报,2018,52(3):169-172.
- [20] 马光,王国良,李敏,等.尼可地尔联合水化对伴有肾功能不全的冠心病患者造影剂肾病的预防作用[J].河南医学研究,2020,29(16):2890-2892.
- [21] 程伟,黄美娥,罗助荣.尼可地尔联合曲美他嗪治疗对经皮冠状动脉介入治疗术后对比剂肾病的预防作用[J].中国循环杂志,2018,33(10):989-994.
- [22] 王高坤,刘庆艳,程庆强,等.静脉用尼可地尔对冠心病合并肾功能不全患者对比剂肾病的预防及肾保护作用探讨[J].解放军医学院学报,2019,40(5):437-440.
- [23] 樊延明,蔡俊娜,张博,等.口服尼可地尔对急性ST段抬高型心肌梗死患者直接PCI术后对比剂肾病的预防作用[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(11):1333-1336.
- [24] 马玉凤,何玲,张克森,等.尼可地尔对冠状动脉介入治疗后造影剂肾病的预防作用[J].中国医药,2019,14(10):1462-1466.
- [25] 贺玉晓,陈春红,贾辛未,等.静脉用尼可地尔对急性冠脉综合征合并糖尿病患者经皮冠状动脉介入治疗术后肾功能的影响[J].医学研究与教育,2019,36(3):19-26.
- [26] 娄明,王璐璐,冯春光,等.尼可地尔对经皮冠状动脉介入术后患者肾功能及炎性反应的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(11):48-51,68.
- [27] 贾宁.尼可地尔对老年冠心病患者介入治疗后造影剂肾病的预防效果观察[J].山西医药杂志,2021,50(4):613-615.
- [28] CHYOU A C, THODGE A, FELDMAN D N, et al. Statins in the prevention of contrast-induced nephropathy[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2015, 17(4): 375.
- [29] XING Y, WEI R B, TANG L, et al. Protective effect of salidroside on contrast-induced nephropathy in comparison with N-acetylcysteine and its underlying mechanism[J]. Chin J Integr Med, 2015, 21(4): 266-273.
- [30] WONG P C Y, LI Z C, GUO J, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy[J]. Int J Cardiol, 2012, 158 (2): 186-192.
- [31] SHIMIZU S, SAITO M, KINOSHITA Y, et al. Nicorandil ameliorates ischaemia-reperfusion injury in the rat kidney[J]. Br J Pharmacol, 2011, 163(2): 272-282.
- [32] KRONEBERGER C, ENZWEILER C N, SCHMIDT-LUCKE A, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease and peripheral arterial disease[J]. Acta Radiol Open, 2015, 4(6): 2058460115583034.

(收稿日期:2022-02-12 修回日期:2022-03-30)

(编辑:刘明伟)