

儿童脓毒症与钙紊乱研究进展

李凌霄, 李静*

重庆医科大学附属儿童医院重症医学科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年3月26日; 录用日期: 2023年4月21日; 发布日期: 2023年4月29日

摘要

近些年来, 学者们发现儿童脓毒症与钙紊乱存在紧密联系, 比如作为第二信使介导炎症发生、细胞凋亡、代谢改变, 进而引起重要脏器的损伤等, 在这一系列过程中钙紊乱从多种途径参与了脓毒症的发生发展。目前临床上对于儿童脓毒症低钙血症是否予以积极补钙尚无相关共识, 本文试图通过对近些年国内外关于脓毒症与钙紊乱相关文献的查阅总结, 进而对临床脓毒症相关钙紊乱处理提供参考。

关键词

儿童, 脓毒症, 钙离子, 钙通道阻滞剂, 钙增敏剂

Research Progress on Sepsis and Disorder of Calcium in Children

Lingxiao Li, Jing Li*

Department of Intensive Care Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Mar. 26th, 2023; accepted: Apr. 21st, 2023; published: Apr. 29th, 2023

Abstract

In recent years, scholars have found a strong association between childhood sepsis and calcium disorders. For example, as a second messenger mediates inflammation, apoptosis, metabolic changes, and consequently damage to vital organs. In this series of processes calcium disorders are involved in the development of sepsis in multiple ways. However, there is no clinical consensus on

*通讯作者。

whether to actively supplement calcium in children with sepsis hypocalcemia. Therefore, this paper attempts to summarize the recent literature on sepsis and calcium disorders at home and abroad, and then provide a reference for the clinical management of sepsis-related calcium disorders.

Keywords

Children, Sepsis, Calcium, Calcium Channel Blocker, Calcium Sensitizer

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

儿童脓毒症在全球范围内的发病率估计为 22/10 万, 新生儿在其中占主要比例, 发病率高达 2202/10 万, 由于地理位置与国家发达程度不同等因素, 脓毒症患儿死亡率也从 4% 到 50% 不等, 而早期识别和早期干预是降低脓毒症病死率的关键[1]。钙与骨骼形成和代谢有关, 同时还参与细胞信号、凝血级联酶促反应、神经传递和肌肉收缩等一系列的生理过程[2], 与脓毒症的发生发展息息相关。钙紊乱经常发生在脓毒症期间, 国外报道脓症患者低钙血症发生率为 15%~88% [3], 对比健康人群, 脓毒症患者的血钙平均水平明显降低(1.98 vs 2.31 mmol/L) [4], 国内最新数据显示, 脓毒症中低钙血症的发生率大概在 57%~73%, 钙离子可以作为脓毒症预后不良的一个独立危险因素, 当血钙低于 1.92 mmol/L 时, 预测脓毒症的不良预后的敏感度为 53%, 特异度为 83%, 一项关于低钙血症对新生儿脓毒症预后价值的研究[5]表明: 低钙血症在新生儿脓毒症中的发生率可达 49.1%, 低钙血症新生儿的器官功能障碍发生率高于钙正常的新生儿, 其中各系统的比率大概为: 心血管系统障碍的发生率(37.35%与 7.44%)、肾功能障碍(34.94与 30.95%)、弥散性血管内凝血(26.51%与 11.63%)和癫痫发作(16.04%与 5.8%), 在死亡率方面低钙血症新生儿也是明显高于钙正常的新生儿(20.48%与 6.98%), 低钙可作为预测脓毒症相关死亡率的独立危险因素。本文回顾了近年来关于钙紊乱在脓毒症的研究, 下面将从钙离子在脓毒症中的相关病理生理过程及相关干预研究进行综述。

2. 脓毒症发生钙紊乱的原因

脓毒症发生钙紊乱可能是因为对甲状旁腺激素的敏感性降低。由于促炎细胞因子和儿茶酚胺的升高抑制了甲状旁腺激素的分泌, 甲状旁腺激素对靶器官的作用降低, 另外还存在细胞内外离子钙的再分配。对于处于生长发育期的儿童来说, 缺乏紫外线暴露、饮食摄入低或吸收不足、原发或继发甲状旁腺功能减退、低镁血症、肿瘤溶解、横纹肌溶解和肾功能障碍等可导致钙储备减少也进一步促进了钙紊乱的发生[2]。

3. 钙紊乱参与脓毒症的发生发展

病原体入侵和自身免疫的调控几乎贯穿了脓毒症的整个过程, 钙离子在其中起着不可或缺的作用。一方面, 钙离子可通过对病原体的影响来促进脓毒症的发生发展。钙离子可以加重依赖 RNA 转录的病原体侵袭, 真菌中的菌丝可利用钙、钙调蛋白及钙调神经磷酸酶途径进行延伸和分支, 进而促进菌落生长。机体内抗生素可通过钙通道排出细胞外, 从而降低抗生素在体内的有效药物浓度, 使得需要的

抗生素浓度越来越高, 从而获得抗药性[6]。另一方面, 钙离子可通过影响机体免疫应答来影响机体防御能力。

钙离子可通过钙内流导致免疫细胞的溶酶体中钙及其他离子浓度升高进而提高免疫细胞如巨噬细胞的吞噬及消灭病原的能力; 同时钙敏感受体在脓毒症发生时病原激活免疫细胞的重要细胞受体, 钙离子浓度发生改变时, 免疫细胞如淋巴细胞被激活, 并产生大量细胞因子, 如 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-4 等, 这些炎症因子作为信使进一步参与到抗原呈递、抗体产生等[7] [8]。

钙离子可介导抗体的产生; 钙离子可通过促进淋巴细胞及巨噬细胞活化、促进免疫相关细胞增殖等方面来提高免疫力; 钙敏感受体的激活则促进 T 细胞凋亡和细胞因子分泌[8]。患儿脓毒症期间发生的钙紊乱与菌血症和炎症介质对甲状旁腺激素分泌和功能的影响也有关。钙水平与 CRP 和降钙素原水平呈负相关, 这与降钙素原分泌增加有关, 降钙素原转化为降钙素比例减少, 进而调节钙代谢[9]。

脓毒症的最新定义强调其本质是病原与机体防御能力对抗而导致机体器官功能受损、衰竭。而钙离子浓度的高低及细胞内外钙离子的移动与器官功能障碍及内环境紊乱密切相关。钙是一种重要的细胞内信号, 离子钙对维持正常的细胞功能至关重要, 一方面, 钙离子可以激活关键的胞质酶和线粒体酶来影响糖酵解和氧化磷酸化的速率。另一方面钙离子的局部浓度变化可介导线粒体能量(ATP)的产生并在胞质 ATP 消耗过程中起关键作用。脂多糖可介导细胞线粒体 $\text{Na}^+ \text{-Ca}^{2+}$ 交换器和 Ca^{2+} -ATP 酶泵活性降低, 进而导致线粒体 Ca^{2+} 减少, 因此细胞依赖于厌氧能量的产生, 细胞内 NADH 和乳酸堆积累, 细胞内 pH 值下降, 最终导致不可逆的细胞损伤[10] [11]。

虽然离子钙只占血液总钙的 40%, 但在维持心血管功能中起着重要的作用, 钙离子在脓毒症循环衰竭中可导致外周血管失张力及心排量降低, 成人以前者为主, 而儿童以后者为主, 心排量降低的主要原因是心肌功能发生障碍[12]。为了探究钙紊乱在脓毒症相关心肌病中的作用, 有研究通过检测脓毒症小鼠模型(包括 CLP 和 LPS 模型)心肌细胞中钙的活性来研究 Ca^{2+} 转运体或肌丝在体外发挥的作用, 发现脓毒症小鼠内质网的 $\text{Na}^+ \text{-Ca}^{2+}$ 交换受到了抑制, 可导致或促成线粒体 Ca^{2+} 超载、肌丝脱敏率降低, 进而导致可收缩心肌细胞减少。在脓毒症相关心功能障碍患者中, 运用钙增敏剂及钙通道阻滞剂可获得受益[13] [14] [15]。细胞内钙超载还与脓毒症相关肺血管内皮细胞凋亡有关, 钙离子作为肺血管内皮细胞通透性的关键调节因子, 通过敲除脓毒症小鼠 Btk 和 Orai1 基因来抑制 LPS 诱导的钙超载, 可减轻肺血管内皮细胞损伤和急性肺损伤[16]。脂多糖诱导的脓毒症相关肝损伤中, 感染、缺血缺氧可造成钙内流进而损伤靶细胞, 而钙通道阻滞药物可以减少肝细胞损伤, 提高胆汁的产生, 减少脂质过氧化和自由基的产生, 改善肝功能[17] [18] [19]。在脓毒症相关肾损伤中[7], 钙离子可激活相关受体使足细胞消失、系膜细胞增殖和近端管细胞凋亡, 进而导致儿童脓毒症相关肾衰竭。此外, 钙离子还可促使内皮细胞中储存的血管紧张素 2 释放, 引起血管收缩并造成肌肉层和血管内皮层损伤, 从而破坏血管内皮屏障, 导致毛细血管渗漏综合征, 使脓毒症进入恶性循环, 最终形成难治性脓毒性休克[13] [20] [21]。钙作为是凝血级联的关键辅助因子, 随着脓毒症患儿血钙降低血小板数量也随着下降, 新生儿脓症患者低钙血症出血几率明显升高[5], 同时 Ca^{2+} 与纤维蛋白原结合有利减少酸、温度及纤溶酶原对凝血干扰, 在儿童脓毒症中发现, Ca^{2+} 下降影响外源性凝血途径使 APTT 延长, 进而发展成为 DIC [22]。钙参与神经传递和肌肉收缩等一系列的生理过程, 低钙血症增加神经肌肉兴奋性, 可能导致脑电图异常, 在新生儿脓毒症中[5]; 癫痫发作在低钙新生儿中更常见, 而神经功能障碍将增加小儿脓毒症的死亡率。

4. 钙紊乱的处理

由于钙紊乱对脓毒症的发展有至关重要的作用, 所以学者们试图通过纠正脓毒症的钙紊乱来改善脓毒症预后。

4.1. 通过纠正低钙血症改善脓毒症

由于在脓毒症期间离子钙降低很常见, 因此学者们试图通过补钙使循环水平离子钙正常化来改善脓毒症预后。1992年 Zaloga G P [23] 试图了解补钙对脓毒症是否有益, 设立了4组实验组, 分别给予大鼠氯化钙 1 mg/(ml·h)(超低剂量钙脓毒症组)、4 mg/(ml·h)的氯化钙(低钙脓毒症组), 6 mg/(ml·h) (高钙脓毒症组)以及 6 mg/(ml·h)(高钙健康组)。结果发现高钙健康组和超低剂量钙脓毒症组大鼠的24小时存活率为100%, 低钙脓毒症组为67%, 高钙脓毒症组为44%, 研究结果证明单纯纠正低钙血症并不能改善脓毒症病死率。而在猪脓毒症模型中, 通过补钙恢复离子钙浓度也没有改善血流动力学或增加存活率[24]。在临床研究中, Collage 等[18]回顾了美国8个重症监护室870例脓毒症患者的资料后发现: 脓毒症期间发生的钙紊乱加剧了脓毒症炎症和血管渗漏, 导致器官功能障碍和死亡, 但通过补钙后没有任何受益, 反而可能加重器官衰竭、毛细血管渗漏、休克等不良结局。鉴于高钙血症的潜在有害影响, 脓毒症期间长期补钙的安全性还有待进一步明确[25]。目前脓毒症患者的补钙原则是怀疑钙缺乏或特定适应症(比如高钾血症), 才考虑予以钙补充。当必须补钙时, 尽量选择定时、持续输注补充钙, 因为这种输注方式的血清钙浓度峰值低于传统的给药方法。总之, 不论是人还是动物脓毒症模型都表明仅给予钙补充可能弊大于利, 如果在特殊条件下必须补充钙时, 也应短时间补钙, 并警惕高钙血症的出现。

4.2. 给予钙增敏剂改善脓毒症

由于单纯补钙对脓毒症弊大于利, 就引发学者们思考是否可以选择钙增敏剂来实施钙对脓毒症更精细的调控。从理论上说, 钙增敏剂可通过增强肌丝钙敏感特异性改善脓毒症患者的心肌收缩力, 而脓毒症的死亡与心肌功能障碍和血流动力学稳态失衡有着密切关系。钙增敏剂左西孟旦是一种新型的血管扩张剂, 用于治疗充血性心力衰竭, 其作用机制是通过增加肌钙蛋白C对钙的敏感性来改善心肌收缩力。Behrends 等[13]的研究发现左西孟旦虽可显著改善脓毒症动物模型的左心室收缩性, 但它未能特异性地消除内毒素诱发的心肌功能障碍, 推测降低的钙敏感性要么在内毒素诱发的心肌病中不起主要作用, 要么其发病靶点与左西孟旦的作用位点不同。而另一项实验[14]则证实: 左西孟旦预处理可改善脓毒症休克猪的心输出量以及全身和肠道氧气输送, 肺动脉高压也在很大程度上得到缓解, 且对气体交换没有任何不利影响。总的来说, 目前对钙增敏剂的研究较少, 主要集中于左西孟旦, 研究表明左西孟旦对脓毒症治疗有益, 但对于改善血流动力学尚缺乏有力证据, 左西孟旦在治疗脓毒症相关循环功能障碍中的作用仍有待进一步明确。

4.3. 钙通道阻滞剂对于脓毒症的影响

脓毒症单纯补钙及使用钙增敏剂均未取得理想的治疗效果, 人们开始将目光转向钙通道阻滞剂, 其理论基础是通过阻滞剂改善钙离子在细胞内外的分布。在脓毒症动物模型中, 人们发现脓毒症小鼠服用L型钙通道抑制剂维拉帕米可降低死亡率[15], 其机理考虑为维拉帕米可降低CAV3(一种存在于心肌细胞膜中的结构蛋白, 可调节钙稳态等生理过程, 在脓毒症心功能不全的发展中具有重要作用)的表达, 减轻脓毒症相关心功能不全。钙通道拮抗剂(地尔硫卓、硝苯地平或维拉帕米)可通过减轻ATP依赖性钙紊乱来改善脓毒症相关肝功能障碍[18]; 钙通道拮抗剂还表现出一定的免疫调节作用, 可减少脂质过氧化和自由基的产生, 减少肝细胞损伤, 提高胆汁产生, 改善肝功能[19]。在脓毒症人群中, 有学者通过随访70例糖尿病同种异体肾移植患者发现接受钙通道阻滞剂的肾移植患者同种异体移植成功率和生存率可能会提高, 脓毒症相关事件减少[25]。有学者[26]对荷兰两家三级医院重症监护室的1060名败血症患者进行了对比分析, 发现使用了钙通道阻滞剂的患者(占比18.6%)ICU死亡率更低。而另一学者[27]对因肺炎住院的2214名患者进行了回顾性倾向匹配队列研究, 发现入院前使用钙通道阻滞剂的患者有更低的菌血

症、更低的急性呼吸功能不全及 ICU 入住率。国内也有研究发现[28], 钙通道阻滞剂对 40 至 79 岁、合并症少的男性患者以及心血管疾病、糖尿病或肾病患者更有益, 入院前行钙通道阻滞剂治疗的脓毒症患者与从未接受过钙通道阻滞剂的患者相比, 死亡率降低 6%。更有荟萃分析[29]表明, 使用钙通道阻滞剂与改善脓毒症患者的 90 天死亡率和感染性休克患者的短期死亡率显著相关。

也有研究对钙通道阻滞剂持否定态度。有学者[30]回顾性分析了 4110 名肾移植患者发现, 尽管生理机制提示钙通道阻滞剂对免疫抑制患者的同种异体移植植物保护和败血症预防可能有益, 但服用与未服用钙通道阻滞剂的患者心血管、非心血管和全因死亡率没有统计学差异。钙通道阻滞剂用于血液透析的抗感染保护也未发现临床益处[31]。但也有研究认为以上研究均为移植病人, 无法排除移植排斥的因素, 同时研究间偏差太大, 不能完全说明钙通道阻滞剂对抗感染无益处, 还需要进一步的研究[32] [33] [34]。

5. 小结与展望

脓毒症患儿的钙紊乱发生率高, 且与预后息息相关, 单纯补钙并未发现临床获益。钙增敏剂可通过改善心肌收缩力、增加心输出量、降低肺动脉高压等缓解脓毒症相关心肌病, 但对于改善血流动力学尚缺乏有力证据。目前大部分报道显示预先使用钙通道阻滞剂对脓毒症患者的预后有益, 对于有基础疾病(如肾移植、免疫功能差等)患者预先长期使用钙通道阻滞剂可以减少感染发生率及重症转化率, 但多为回顾性研究, 使用时间多为感染前, 而关于在脓毒症发生过程使用钙通道阻滞剂仍有争议, 需要权衡利弊, 故还需要更多的实验室及临床相关研究进一步明确。

声明

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Weiss, S.L., Peters, M.J., Alhazzani, W., *et al.* (2020) Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatric Critical Care Medicine*, **21**, e52-e106. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198>
- [2] Dias, C.R.B., Leite, H.P., Nogueira, P.C.K. and de Carvalho, W.B. (2013) Ionized Hypocalcemia is an Early Event and is Associated with Organ Dysfunction in Children Admitted to the Intensive Care Unit. *Journal of Critical Care*, **28**, 810-815. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.03.019>
- [3] Moyer, A.M., Saenger, A.K., Willrich, M., Donato, L.J., *et al.* (2016) Implementation of Clinical Decision Support Rules to Reduce Repeat Measurement of Serum Ionized Calcium, Serum Magnesium, and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Intensive Care Unit Inpatients. *Clinical Chemistry*, **62**, 824-830. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.250514>
- [4] Li, H., Chen, J.J., Hu, Y.H., *et al.* (2022) Clinical Value of Serum Calcium in Elderly Patients with Sepsis. *The American Journal of Emergency Medicine*, **52**, 208-211. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.12.019>
- [5] Liu, Y., Chai, Y., Rong, Z. and Chen, Y. (2020) Prognostic Value of Ionized Calcium Levels in Neonatal Sepsis. *Annals of Nutrition and Metabolism*, **76**, 193-200. <https://doi.org/10.1159/000508685>
- [6] D'Elia, J.A. and Weinrauch, L.A. (2018) Calcium Ion Channels: Roles in Infection and Sepsis Mechanisms of Calcium Channel Blocker Benefits in Immunocompromised Patients at Risk for Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 2465. <https://doi.org/10.3390/ijms19092465>
- [7] Yadav, S., Gupta, K., Deshmukh, K., *et al.* (2021) Calcium Sensing Receptor as a Novel Target for Treatment of Sepsis Induced Cardio-Renal Syndrome: Need for Exploring Mechanisms. *Drug Development Research*, **82**, 305-308. <https://doi.org/10.1002/ddr.21797>
- [8] Wu, C.-L., Wu, Q.-Y., Du, J.-J., Zeng, J.-Y., *et al.* (2015) Calcium-Sensing Receptor in the T Lymphocyte Enhanced the Apoptosis and Cytokine Secretion in Sepsis. *Molecular Immunology*, **63**, 337-342. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.08.007>
- [9] Cardenas-Rivero, N., Chernow, B., Stoiko, M.A., Nussbaum, S.R. and Todres, I.D. (1989) Hypocalcemia in Critically Ill Children. *The Journal of Pediatrics*, **114**, 946-951. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(89\)80435-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(89)80435-4)

- [10] Mizock, B. (1984) Septic Shock: A Metabolic Perspective. *Archives of Internal Medicine*, **144**, 579-585. <https://doi.org/10.1001/archinte.144.3.579>
- [11] Schwartz, J.-L., Gameau, L., Masson, L. and Brousseau, R. (1991) Early Response of Cultured Lepidopteran Cells to Exposure to δ -Endotoxin from *Bacillus thuringiensis*: Involvement of Calcium and Anionic Channels. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, **1065**, 250-260. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(91\)90237-3](https://doi.org/10.1016/0005-2736(91)90237-3)
- [12] Lorts, A., Burroughs, T. and Shanley, T.P. (2009) Elucidating the Role of Reversible Protein Phosphorylation in Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction. *Shock*, **32**, 49-54. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181991926>
- [13] Retzlaff, J., Thamm, K., Ghosh, C., et al. (2017) Flunarizine Suppresses Endothelial Angiotensin-2 in a Calcium-Dependent Fashion in Sepsis. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 44113. <https://doi.org/10.1038/srep44113>
- [14] Behrends, M. and Peters, J. (2003) The Calcium Sensitizer Levosimendan Attenuates Endotoxin-Evoked Myocardial Dysfunction in Isolated Guinea Pig Hearts. *Intensive Care Medicine*, **29**, 1802-1807. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1879-8>
- [15] Oldner, A., Konrad, D., Weitzberg, E., et al. (2001) Effects of Levosimendan, a Novel Inotropic Calcium-Sensitizing Drug, in Experimental Septic Shock. *Critical Care Medicine*, **29**, 2185-2193. <https://doi.org/10.1097/00003246-200111000-00022>
- [16] McDonough, K.H., Lang, C.H. and Spitzer, J.J. (1985) Effect of Cardiotropic Agents on the Myocardial Dysfunction of Hyperdynamic Sepsis. *Circulatory Shock*, **17**, 1-19.
- [17] Williams, A.B., Decourten-Myers, G.M., Fischer, J.E., et al. (1999) Sepsis Stimulates Release of Myofilaments in Skeletal Muscle by a Calcium-Dependent Mechanism. *The FASEB Journal*, **13**, 1435-1443. <https://doi.org/10.1096/fasebj.13.11.1435>
- [18] Steinhorn, D.M., Sweeney, M.F. and Layman, L.K. (1990) Pharmacodynamic Response to Ionized Calcium during Acute Sepsis. *Critical Care Medicine*, **18**, 851-857. <https://doi.org/10.1097/00003246-199008000-00012>
- [19] Hwang, T.-L., Lau, Y.-T., Tsai, M.-M. and Liu, M.-S. (1997) Changes of Adenosine Triphosphate-Dependent Calcium Uptake in Microsomal Fractions of Rat Liver during Sepsis. *Surgery*, **121**, 662-667. [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(97\)90055-6](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(97)90055-6)
- [20] Parikh, S.M., Mammoto, T., Schultz, A., Yuan, H.T., Christiani, D., Karamuchi, S.A. and Sukhatme, V.P. (2006) Excess Angiotensin-2 May Contribute to Pulmonary Vascular Leak in Sepsis in Humans. *PLOS Medicine*, **3**, e46. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030046>
- [21] David, S., Kumpers, P., van Slyke, P. and Parikh, S.M. (2013) Mending Leaky Blood Vessels: The Angiotensin-Tie2 Pathway in Sepsis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **345**, 2-6. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.201061>
- [22] 杨喆, 黄斌, 林芬, 谢鹤, 陈潮青, 蔡燕杏, 吴建鹏, 林伟豪. 血清钙离子对小儿脓毒症及相关性弥散性血管内凝血的评估价值[J]. 齐齐哈尔医学学报, 2021, 42(12): 1013-1016. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-1256.2021.12.001>
- [23] Zaloga, G.P., Sager, A., Black, K.W. and Prielipp, R. (1992) Low Dose Calcium Administration Increases Mortality during Septic Peritonitis in Rats. *Circulatory Shock*, **37**, 226-229.
- [24] Carlstedt, F., Eriksson, M., Kiiski, R., et al. (2000) Hypocalcemia during Porcine Endotoxemic Shock: Effects of Calcium Administration. *Critical Care Medicine*, **28**, 2909-2914. <https://doi.org/10.1097/00003246-200008000-00037>
- [25] Weinrauch, L.A., D'Elia, J.A., Gleason, R.E., Shaffer, D. and Monaco, A.P. (1995) Role of Calcium Channel Blockers in Diabetic Renal Transplant Patients: Preliminary Observations on Protection from Sepsis. *Clinical Nephrology*, **44**, 185-192.
- [26] Wiewel, M.A., van Vught, L.A., Scicluna, B.P., et al. (2017) Prior Use of Calcium Channel Blockers Is Associated with Decreased Mortality in Critically Ill Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Critical Care Medicine*, **45**, 454-463. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002236>
- [27] Zheng, L., Hunter, K., Gaughan, J. and Poddar, S. (2017) Preadmission Use of Calcium Channel Blockers and Outcomes after Hospitalization with Pneumonia: A Retrospective Propensity-Matched Cohort Study. *American Journal of Therapeutics*, **24**, e30-e38. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000312>
- [28] Lee, C.-C., Lee, M.-T.G., Lee, W.-C., et al. (2017) Preadmission Use of Calcium Channel Blocking Agents Is Associated with Improved Outcomes in Patients with Sepsis: A Population-Based Propensity Score-Matched Cohort Study. *Critical Care Medicine*, **45**, 1500-1508. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002550>
- [29] Ding, X.F., Cui, Y.Q., Liang, H.Y., et al. (2021) Association between Prior Calcium Channel Blocker Use and Mortality in Septic Patients: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 628825. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.628825>
- [30] Weinrauch, L.A., Liu, J., Claggett, B., et al. (2018) Calcium Channel Blockade and Survival in Recipients of Success-

-
- ful Renal Transplant: An Analysis of the FAVORIT Trial Results. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, **11**, 1-7. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S148517>
- [31] Obialo, C.I., Conner, A.C. and Lebon, L. (2000) Calcium Channel Blockers Do Not Prevent Catheter Associated Infections in Hemodialysis Patients. *American Journal of Hypertension*, **13**, 123A. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(00\)00568-9](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(00)00568-9)
- [32] Alexiewicz, J.M., Smogorzewski, M., Klin, M., Akmal, M. and Massry, S.G. (1995) Effect of Treatment of Hemodialysis Patients with Nifedipine on Metabolism and Function of Polymorphonuclear Leukocytes. *American Journal of Kidney Diseases*, **25**, 440-444. [https://doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90106-X](https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90106-X)
- [33] Obialo, C.I., Conner, A.C. and Lebon, L.F. (2002) Calcium Blocking Agents Do Not Ameliorate Hemodialysis Catheter Bacteremia. *Dialysis & Transplantation*, **31**, 848-854.
- [34] Nanni, G., Pannochia, N., Tacchino, R., Foco, M., Piccioni, E. and Castagneto, M. (2000) Increased Incidence of Infection in Verapamil-Treated Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, **32**, 551-553. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(00\)00886-1](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(00)00886-1)