

小剂量多巴胺和多巴酚丁胺对非少尿型肾功能衰竭的影响

李茂琴 史载祥 许继元 张舟 卢飞 李琳

【摘要】 目的 探讨小剂量多巴胺和多巴酚丁胺对非少尿型肾功能衰竭患者肾功能的影响。方法 29 例血流动力学稳定的非少尿型肾功能衰竭患者,采用随机数字表法选择给药顺序,对照组给予质量分数为 5% 的葡萄糖,多巴胺组给予多巴胺 $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,多巴酚丁胺组给予多巴酚丁胺 $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$;用微量注射泵持续静脉泵入一种药物 4 h 后更换另一种药物,为消除上一种药物对各项监测指标的影响,每种药物更换前间隔 1 h 再进入下一种药物观察阶段。每给一种药物后用 Swan-Ganz 导管监测患者的血流动力学指标变化;同时取血、尿测定肾功能指标。结果 与对照组相比多巴胺、多巴酚丁胺能明显增加心率(HR)、心排血量指数(CI)、尿量和肌酐清除率(CCr),差异均有显著性;多巴胺较多巴酚丁胺能更加明显地增加尿量和钠排泄分数(FeNa),差异均有显著性;而多巴酚丁胺增加 CCr 的程度与多巴胺比较差异无显著性。结论 多巴胺和多巴酚丁胺对非少尿型肾功能衰竭均有增加 HR、CI、尿量、FeNa 和 CCr 的作用,多巴胺较多巴酚丁胺增加尿量和 FeNa 更明显,多巴酚丁胺增加 CCr 与多巴胺相比差异无显著性。

【关键词】 肾功能衰竭,非少尿型; 多巴胺; 多巴酚丁胺; 肾功能; 肌酐清除率

Comparison of effects of low-dose dopamine and dobutamine in patients with nonoliguric renal failure LI Mao-qin, SHI Zai-xiang, XU Ji-yuan, ZHANG Zhou, LU Fei, LI Lin. Department of Intensive Care Unit, Affiliated Hospital in Xuzhou of South-east University, Xuzhou 221009, Jiangsu, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of low-dose dopamine and dobutamine on renal function in patients with nonoliguric renal failure. **Methods** Twenty-nine hemodynamically stable patients with nonoliguric renal failure were enrolled to this study group. Each patient was given 5% glucose (control), dopamine or dobutamine in random order by means of an injection pump every 4 hours. The change in urine output, fractional excretion of sodium (FeNa) and creatinine clearance rate (CCr) were determined. **Results** Compared with control, urine volume, FeNa, and CCr were increased significantly after administration of dopamine, or dobutamine. Compared with dobutamine, dopamine could increase the urine output and the FeNa markedly, but there was no difference in CCr increase between dopamine and dobutamine. **Conclusion** Dopamine or dobutamine treatment could significantly increase the urine output, FeNa, and CCr in patients with nonoliguric renal failure. Dopamine infusion markedly increases urine output and the FeNa, but there is no significantly difference in CCr between dopamine and dobutamine treatment.

【Key words】 nonoliguric renal failure; dopamine; dobutamine; renal function; creatinine clearance rate

在危重患者中,急性肾功能衰竭(ARF)是经常发生的一种并发症,并且和院内死亡风险的升高有相关性^[1]。重症监护治疗病房(ICU)引起肾功能衰竭的因素中,肾缺血被认为是最重要的因素之一,因此能增加肾血流量的药物可预防肾功能不全发生。以往研究认为小剂量多巴胺(Dopa)能改善肾功能,但近年来有许多研究认为,小剂量多巴胺并不能改善肾功能^[2,3],对于多巴胺在危重患者中的疗效和安全性仍存在较大争议。而有研究报道多巴酚丁胺(Dobu)可以改善肾功能,并增加危重患者的肌酐清除率(CCr)^[2]。本研究拟选择血流动力学稳定的非少尿型肾功能衰竭患者,观察小剂量多巴胺和多巴

酚丁胺对肾功能的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象:符合 1997 年修订的、Fry 提出的多器官功能障碍综合征(MODS)诊断标准^[4]:①血肌酐(SCr) $>176.8 \mu\text{mol/L}$;②尿量 $>500 \text{ ml}(24 \text{ h})$;③血流动力学稳定。符合上述标准的 29 例患者进入本研究,年龄 20~74 岁,平均(46±18)岁;急性生理学与慢性健康状况评分 I (APACHE I)10~23 分,平均(16.6±3.9)分;原发病:感染 5 例,心脏术后 10 例,创伤失血 9 例,其他手术后 5 例。29 例患者研究期间不能使用其他儿茶酚胺类药物、利尿药、氨茶碱及抗高血压药物。

1.2 研究方法:所有患者置桡动脉管,右颈内静脉穿刺放置 Swan-Ganz 导管,连接惠普 M1165A 监护系统,监测心率(HR)、平均动脉压(MAP)、平均肺动脉压(MPAP)、肺动脉楔压(PAWP)、中心静脉

基金项目:江苏省徐州市卫生科研基金资助项目(2000917)

作者单位:221009 江苏,东南大学医学院附属徐州医院 ICU

作者简介:李茂琴(1961-),女(汉族),江苏徐州人,主任医师,发表论文 18 篇。

压(CVP),热稀释法测定心排血量(CO),监护系统自动计算体循环阻力指数(SVRI)、左心室每搏做功指数(LVSWI)。29 例患者调节 MAP \geq 70 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),PAWP 8~12 mm Hg,心排血指数(CI) $>$ 2.5 L \cdot min $^{-1}\cdot$ m $^{-2}$,然后采用随机数字表法随机选择给药顺序,分别给予质量分数为 5%的葡萄糖(对照组)、5 μ g \cdot kg $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$ 多巴胺和 5 μ g \cdot kg $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$ 多巴酚丁胺,持续静脉泵入给药,每输入一种药物 4 h 后更换另一种药物。研究期间治疗措施持续不变,4 h 后监测血流动力学指标和肾功能。为消除上一种药物对各项监测指标的影响,每种药物更换前间隔 1 h 再进入下一种药物观察阶段,每一种药物治疗期间留取 4 h 尿液,记录尿量、测定尿肌酐(UCr)、尿钠(UNa);同步抽取静脉血测定 SCr,血钠(BNa),并计算 CCr 和钠排泄分数(FeNa)。

$$\text{CCr}(\text{ml}/\text{min}) = (\text{UCr}/\text{SCr}) \times \text{尿量}$$

$$\text{FeNa}(\%) = (\text{UNa}/\text{BNa}) / (\text{UCr}/\text{SCr}) \times 100\%$$

1.3 统计学方法:所有数据均采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 29 例患者中存活 25 例,死亡 4 例,死亡原因为多器官功能衰竭,研究期间未出现不良反应。

2.2 各组血流动力学指标变化(表 1):与对照组比较,多巴胺组和多巴酚丁胺组 HR 和 CI 增加,差异均有显著性;MAP 增加,但差异无显著性;SVRI 降低,但差异无显著性;MPAP 和 PAWP 无明显变化。多巴胺组与多巴酚丁胺组比较,HR、MAP、MPAP、PAWP、CI 和 SVRI 变化差异均无显著性。

2.3 各组肾功能指标变化(表 2):与对照组比较,多巴胺组和多巴酚丁胺组尿量、CCr、FeNa 均明显

增加,差异均有显著性(P 均 <0.05);多巴胺组较对照组 UNa 明显增加,差异有显著性($P<0.05$);多巴胺组较多巴酚丁胺组尿量和 FeNa 增加显著,差异均有显著性(P 均 <0.05),多巴酚丁胺能增加 UCr($P<0.05$),但 CCr 增加差异无显著性。

3 讨论

过去 25 年许多研究结果显示,小剂量多巴胺可以增加肾血流量、肾小球滤过率(GFR)、尿量及尿钠排泄,故一直被认为是最常用的改善肾功能药物。然而,近年来对小剂量多巴胺的肾功能改善作用提出了疑义,为此,我们在保持每一种药物治疗前血流动力学资料相同的情况下,在同一患者病况近乎相同的时间内进行了研究。

3.1 小剂量多巴胺、多巴酚丁胺较对照组能明显增加 HR、CI、尿量、FeNa 和 CCr。这个结果与 Ichai 等^[5]的研究不完全相同,Ichai 的结果认为,多巴胺能增加 CCr,而多巴酚丁胺则不能。多巴酚丁胺与多巴胺组比较中我们发现,多巴酚丁胺组 CCr 增高的患者中,70.0% CI 比多巴胺组高,SVRI 比多巴胺组低;而多巴胺组 CCr 增高的患者中,20.8% CI 比多巴酚丁胺组高,SVRI 比多巴酚丁胺组低。本研究提示,多巴胺和多巴酚丁胺导致 CCr 增加的原因是因为增加了 MAP、CO 和降低了 SVRI,间接增加肾血流量和 GFR 有关,这与 Lauwers 和 MacGregor 等^[6,7]研究结果一致。我们认为小剂量多巴胺主要兴奋 β_1 肾上腺受体、增加 CO,兴奋多巴胺受体、直接扩张肾血管,增加肾血流量和 GFR;多巴酚丁胺兴奋 β 肾上腺受体,增加 CO,体循环阻力降低,从而增加肾血流灌注。

3.2 多巴胺与多巴酚丁胺相比,多巴胺能明显增加尿量和 FeNa,这个结果不能用 MAP、CI 增加及肾灌注增加来解释。Seri 等^[8]认为,多巴胺的利尿机制

表 1 3 组患者治疗 4 h 时的血流动力学变化($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Changes of hemodynamic parameters in each group($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	HR(次/min)	MAP(mm Hg)	MPAP(mm Hg)	PAWP(mm Hg)	CI(L \cdot min $^{-1}\cdot$ m $^{-2}$)	SVRI(kPa \cdot s \cdot L $^{-1}\cdot$ m $^{-2}$)
对照组	29	90.0 \pm 20.6	80.0 \pm 7.7	24.0 \pm 5.6	11.0 \pm 4.1	3.4 \pm 1.1	153.1 \pm 29.7
多巴胺组	29	98.0 \pm 22.9*	85.0 \pm 9.5	26.0 \pm 7.1	12.0 \pm 4.6	4.0 \pm 0.9*	151.9 \pm 30.4
多巴酚丁胺组	29	101.0 \pm 30.1*	84.0 \pm 10.4	24.0 \pm 6.9	11.0 \pm 4.4	4.2 \pm 1.1*	147.9 \pm 23.7

注:与对照组比较;* $P<0.05$

表 2 3 组患者治疗 4 h 时的肾功能变化($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Changes of renal function parameters in each group($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	尿量(ml/h)	BNa(mmol/L)	UNa(mmol/L)	SCr(mmol/L)	UCr(mmol/L)	FeNa(%)	CCr(ml/min)
对照组	29	84 \pm 49	141.5 \pm 3.1	78.9 \pm 25.9	196.3 \pm 59.3	4.5 \pm 2.7	3.7 \pm 4.7	35.6 \pm 23.2
多巴胺组	29	150 \pm 85* Δ	139.4 \pm 2.8	94.1 \pm 34.1*	189.2 \pm 49.9	3.5 \pm 1.9 Δ	7.1 \pm 3.9* Δ	48.7 \pm 20.8*
多巴酚丁胺组	29	117 \pm 68*	140.9 \pm 3.2	85.7 \pm 39.3	185.9 \pm 51.8	4.6 \pm 3.6	5.2 \pm 3.8*	50.4 \pm 28.7*

注:与对照组比较;* $P<0.05$;与多巴酚丁胺组比较; $\Delta P<0.05$

可能与抑制肾小管上皮细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和抑制醛固酮的释放有关,减少肾小管对钠的重吸收,使小管液中的 Na^+ 浓度明显增加,减少水的重吸收,从而导致利尿和促进钠排泄。多巴胺不仅增加尿量和 FeNa ,而且也增加 CCr ,本研究结果与黄英姿等^[9]的研究有所不同,原因尚不清楚,可能是研究对象、疾病严重程度以及所用儿茶酚胺剂型和剂量不同等因素有关。

3.3 结论:对非少尿型肾功能衰竭的患者,多巴胺和多巴酚丁胺均有增加 HR、CI、尿量、 FeNa 和 CCr 的作用;多巴胺较多巴酚丁胺能明显增加尿量和 FeNa ,而多巴酚丁胺增加 CCr 的结果与多巴胺相比差异无显著性。

参考文献:

- 1 Druml W. Prognosis of acute renal failure[J]. Nephron, 1996, 73: 8-15.
- 2 Duke G K, Briedis J H, Weaver R A. Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine[J]? Crit Care Med, 1994, 22: 1919-1925.
- 3 Myles P S, Byckland M R, Schenk M J. Effect of "renal dose" dopamine on renal function following cardiac surgery [J]. Anaesth Intensive Care, 1993, 21: 56-61.
- 4 邱海波, 周韶霞. 多器官功能障碍综合征现代治疗 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 22-23.
- 5 Ichai C, Soubielle J, Carles M, et al. Comparison of the renal effects of low to high doses of dopamine and dobutamine in critically ill patients: a single-blind randomized study [J]. Crit Care Med, 2000, 28: 921-928.
- 6 Lauwers J B, Luiten T H, Swinkels C G H, et al. Renal effects of catecholamines postcardiac and vascular surgery [J]. Intensive Care Med, 1990, 16: 53-57.
- 7 MacGregor D A, Nutterworth J F, Zaloga G P, et al. Hemodynamic and renal effects of dopexamine and dobutamine in patients with reduced cardiac output following coronary artery bypass grafting [J]. Chest, 1994, 106: 835-841.
- 8 Seri I, Kone B C, Gullans S R, et al. Locally formed dopamine inhibits $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ activity in rat renal cortical cells [J]. Am J Physiol, 1988, 255: F673.
- 9 黄英姿, 邱海波, 周韶霞, 等. 多巴胺、去甲肾上腺素、多巴酚丁胺及肾上腺素对严重感染患者肾功能的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 686-689.

(收稿日期: 2005-04-06 修回日期: 2005-10-06)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

过氧化物酶体增殖物激活受体在肠缺血/再灌注损伤中的保护作用

美国休斯顿医学院的研究人员发现,在肠缺血/再灌注大鼠模型中,过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ) 可保护由环氧化酶-2 (cyclooxygenase, COX-2) 引起的肠功能障碍。作者认为 COX-2 的表达介导了缺血/再灌注引起的肠功能障碍、炎症和肠转运障碍,而这些损害可被 COX-2 选择性阻滞剂 NS-398 所逆转,同时 PPAR- γ 在这一过程中起重要作用。为证实这一设想,研究人员进行如下实验:一组动物在阻断肠系膜上动脉前 1 h 预先腹腔注射不同剂量的 NS-398 (3、10、30 mg/kg); 另一组在阻断肠系膜上动脉后给予不同剂量的 NS-398。阻断肠系膜上动脉 60 min 后恢复灌流,于复流后 0.5~6 h 取回肠组织,检测 COX-2 mRNA 和蛋白及 PPAR- γ 蛋白表达;检测前列腺素 E_2 (PGE_2) 和髓过氧化物酶;观察病理学和肠转运功能的变化。结果显示:与对照组比较,实验组 COX-2 和 PGE_2 在缺血/再灌注后表达增加,并与肠道炎症、损伤程度和转运功能障碍有关。肠缺血前给予 30 mg/kg NS-398 能逆转由 COX-2 引起的肠组织损害,并能增加 PPAR- γ 的表达和核转录,而 NS-398 剂量为 3 mg/kg 或 10 mg/kg 时则无保护作用。缺血后给予 NS-398 也有相似的作用。研究者认为,在大鼠肠缺血/再灌注模型中,COX-2 能促进促炎因子的释放,大剂量 NS-398 能通过促进 PPAR- γ 的表达来减轻由 COX-2 引起的肠组织损害,提示 PPAR- γ 对大鼠肠缺血/再灌注损伤有保护作用。

邹晓防, 编译自《Shock》, 2005, 24: 462-469; 胡森, 审校

大鼠肠缺血/再灌注时给予谷氨酰胺和精氨酸能引起 PPAR- γ 和 iNOS 表达差异

以往的研究表明,在大鼠肠缺血/再灌注模型中,诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 有毒害作用,而过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ) 则有保护作用。美国休斯顿医学院的研究人员认为,肠缺血后给予谷氨酰胺和精氨酸可调节 PPAR- γ 和 iNOS 的表达。研究人员利用肠缺血/再灌注加空肠袋模型,于缺血 60 min 后行再灌注 6 h。实验组用 PPAR- γ 阻滞剂 G9662 或 iNOS 阻滞剂 1400W 预处理。取回肠组织,检测组织形态学变化、髓过氧化物酶 (MPO)、热休克蛋白、iNOS 和 PPAR- γ 的表达。结果显示:精氨酸可引起 iNOS 明显升高,并与 MPO 和黏膜损伤有关,谷氨酰胺对 iNOS 无作用;精氨酸可使 PPAR- γ 下降,谷氨酰胺可使 PPAR- γ 上升,各实验组热休克蛋白均同等程度增加。G9662 可消除谷氨酰胺的保护作用,而 1400W 可减弱精氨酸的损害作用。说明在肠缺血/再灌注损伤时,给予谷氨酰胺和精氨酸能起不同的调节作用;谷氨酰胺能通过增加 PPAR- γ 对肠缺血/再灌注损伤起保护作用,而精氨酸可通过诱导 iNOS 的合成加重肠缺血/再灌注损伤。

邹晓防, 编译自《Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol》, 2005-8-27 (ajpgi.physiology.org); 胡森, 审校