

## 多巴胺临床应用的争议(译文)

田穗荣(美国)

多巴胺(Dopamine, DA)是儿茶酚胺家族内的一种激素,由脑内分泌,在大脑内作为神经递质,可影响一个人的情绪,这些情绪包括了爱情、上瘾的欣快感等。

1910 年 DA 由英国科学家 George Barger 和 James Ewens 合成,1958 年,瑞典科学家 Arvid Carlsson<sup>[1]</sup> 和 Nils-Åke Hillarp 发现 DA 是神经递质,Carlsson 并在 2000 年获得诺贝尔医学奖。

但是临床上医生们几乎不把 DA 作为神经递质来使用,历史悠久的 DA 长期被作为血管活性药物来使用,在外周静脉滴注,DA 除激动 DA 受体外,也激动  $\alpha$  和  $\beta$  受体发挥作用。下面资料来自我读医学院时的药剂学教科书(30 多年前)<sup>[2]</sup>:

多巴胺的药理作用:①对心脏的作用,能兴奋心脏  $\beta_1$  受体,使心收缩力增强,心排血量增加。②对血管和血压的影响,能作用于血管的  $\alpha$  受体和 DA 受体,而对  $\beta_2$  受体的影响十分微弱。③对肾脏的作用,多巴胺能舒张肾血管,故肾血流量增加,肾小球的滤过率也增加。此外,本药尚有排钠利尿作用,在肾的总血流动力学无明显改变时,钠的排泄已增加,这可能是 DA 直接对肾小管的作用。

课本还谈到 DA 作用除与剂量或浓度有关外,还取决于靶器官中各受体亚型的分布和药物受体选择性的高低。低剂量时(滴注速度约为  $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ),DA 使心肌收缩力增强,选择性地收缩皮肤、黏膜和骨骼肌血管,而激动血管的  $D_1$  受体的作用产生血管舒张效应,特别表现在肾脏、肠系膜和冠状血管床,对血压的影响不明显。最后,教科书写道:“用途:用于抗休克。此外,本药尚可与利尿药合并应用于急性肾功能衰竭(肾衰竭)。”在课本里自己手写的笔记显示了我虔诚地记录了老师的教导:“用于休克而肾功能不好和心功能不好的患者。”这是当年我对 DA 的认识。

毫无疑问,肾脏是人身上非常重要的器官,而各种疾病,包括了高血压、糖尿病、药物和不同种类的自身免疫性疾病,以及疾病的发展过程都可能给肾脏带来损害。在为患者的治疗当中,如何保护肾脏是一个非常重要的医疗目标。

时代在不断进步,科研的进展使我们进一步评估了 DA 的临床作用。美国住院医师在培训期间要读教科书,学习文献,或是参加各种学术讲座。某天肾脏专科医生给我们上课,谈到了肾保护,令人悲哀的是,我们仍然无法找到保护肾脏的神丹妙药,而 DA,经过了多年的研究,并没有对肾功能不全的患者带来福音。这个说法颠覆了我对 DA 的理解。

2000 年 *Lancet* 发表了来自澳洲和新西兰的研究,这是个双盲、随机、对照的研究,入住 23 个重症监护病房(ICU)的 328 例重症患者至少有一个肾功能不全的早期指征[发病前没有肾脏疾病,在 4 h 或更长的时间内患者尿量  $0.5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ,现在血清肌酐(SCr)超过  $150 \mu\text{mol/L}$ ,或者 24 h 内 SCr 的增加超过  $80 \mu\text{mol/L}$ ,而肌酸激酶不超过  $5000 \text{ U/L}$ ,尿中也没有肌红蛋白]。患者随机分组,从中心静脉管道接受  $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  DA 或者安慰剂滴注,主要结局是研究过程中 SCr 的峰值,次要结局是停止滴注的原因,包括心律不齐、机械通气持续时间、住 ICU 时间和住院时间、滴注期间血浆尿素峰值、SCr 和尿素峰值浓度与基础值的变化、每小时的尿量、需要肾透析的患者数、SCr  $> 300 \mu\text{mol/L}$  的患者数、ICU 的生存率和出院率。结果显示,主要和次要的结局测量方面 DA 组和对照组没有明显差异。结论是:“肾剂量”的 DA 滴注( $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ )对有肾衰竭风险的重症患者没有提供任何益处<sup>[3]</sup>。

2001 年发表的荟萃分析显示:没有证据证明我们应该用“肾剂量”的 DA 滴注( $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ )来预防和治疗急性肾衰竭,应该淘汰这种临床使用<sup>[4]</sup>。即使 DA 不能保护肾脏,但是我的老师认为 DA 可用于休克。那么最新的研究又如何考证这个问题呢?

2006 年 *Critical Care Medicine* 发表了有关急性病患者感染性休克发生率研究(SOAP Study)的文章,该研究纳入了在欧洲的 196 个 ICU 中的 3147 例休克患者,随访终点为死亡、出院或 60 d 停止随访。1058 例(33.6%)在任何时间段有休克,462 例(14.7%)有感染性休克;休克和感染性休克的病死率分别为 38.3%和 47.4%;在休克患者中,375 例(35.4%)接受 DA(DA 组),683 例(64.6%)完全没有接受 DA(非 DA 组)。DA 组

的 ICU 病死率、30 d 病死率和住院病死率都比非 DA 组高<sup>[5]</sup>。

2010 年 *The New England Journal of Medicine* 发表文章对比了 DA 和去甲肾上腺素 (NE) 治疗休克的效果,结果如何呢?在这个多中心、随机对照的研究中,患者总数为 1679 例,858 例患者为 DA 组,821 例患者为 NE 组。休克患者接受 DA 或者 NE 作为恢复和维持血压的一线血管活性药物治疗,如果  $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  剂量的 DA 或  $0.19 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  剂量的 NE 不足以维持血压,将加用 NE、肾上腺素和血管加压素。主要的结局是观察 28 d 病死率,第二个终点包括不需要器官支持的天数和不良事件的发生率。结论:两组的病死率无明显差异,而 DA 组则有更多的不良事件,这些不良事件包括了心律不齐 ( $P<0.001$ )、其他升压药使用率高 ( $P=0.007$ )、皮肤缺血 ( $P=0.09$ )<sup>[6]</sup>。

2012 年 *Critical Care Medicine* 发表的荟萃分析对比了感染性休克患者使用 DA 和 NE 的结果。结果显示,使用 DA 增加了病死率和心律不齐的发生率<sup>[7]</sup>。

历史上许多年前都认为 NE 是第一个用于治疗休克的血管活性药物。然而,当时尚未认识到血容量扩充的重要性,NE 强烈的血管收缩作用使患者的组织灌注恶化。DA 的血管收缩作用比 NE 远为温和,且有强心作用,许多医生选择 DA 为治疗休克的首选药物。时代不同了,容量抢救已经成为治疗休克的首选措施,然后才根据临床情况选用血管活性药物。许多近期的研究显示了 NE 在治疗感染性休克方面比 DA 效果好。现在我个人几乎不用 DA 作为血管活性药物,也知道在美国 DA 已经不是 ICU 的常用药物。但是许多医生习惯和熟悉这个药物的使用,将其作为常规药物。在 SOAP Study 中,和大学医院及城市医院相比,社区医院使用 DA 最多(社区医院 43.6%,大学医院 36.3%,城市医院 29.9%, $P=0.016$ )<sup>[5]</sup>。正如 David Bracco 医生在他的编者按中指出:法国的问卷调查显示,在某种临床情况下,儿茶酚胺类药物的选择是个人和传统的爱好,而非依据循证医学。有证据显示,社区医院医生害怕使用 NE 而相信 DA 的效果是因为 DA 有“一点  $\beta$ , 一点  $\alpha$ , 强心或升压,也许有效”<sup>[8]</sup>。由于新的临床管理方式,我们应该教育医生们要根据研究结果改变他们的医疗理念。

也许是时候摒弃使用 DA 作为治疗休克的首选药物的做法,也不应该使用“肾剂量”的 DA 作为预防和/或治疗肾衰竭的治疗措施。

DA 使用的争论已持续多年,有医生说 DA 是“无形的杀手”,使用 DA 是“骨灰级”的思维。不过随着研究的延续,也许我们最终会对这个争论做出结论,这个结论将决定 DA 的命运。

## 参考文献

- [1] Benes FM, Carlsson and the discovery of dopamine. *Trends Pharmacol Sci*, 2001, 22:46-47.
- [2] 中山医学院. 药理学. 北京: 人民卫生出版社, 1979: 152.
- [3] Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Lancet*, 2000, 356:2139-2143.
- [4] Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med*, 2001, 29:1526-1531.
- [5] Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the sepsis occurrence in acutely ill patients (SOAP) study. *Crit Care Med*, 2006, 34:589-597.
- [6] De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*, 2010, 362:779-789.
- [7] De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*, 2012, 40:725-730.
- [8] Bracco D. Pharmacologic support of the failing circulation: practice, education, evidence, and future directions. *Crit Care Med*, 2006, 34:890-892.

(收稿日期:2012-07-18) (本文编辑:李银平)

## ·科研新闻速递·

### 烧伤患者入院 24 h 内的低白蛋白血症与器官功能障碍有关

低白蛋白血症是烧伤患者常见的症状,但其与烧伤后病死率的相关性未知。最近,加拿大的研究人员研究了严重烧伤患者入院 24 h 内的低白蛋白血症与器官功能障碍的关系。研究人员对 2008 年至 2009 年烧伤面积达到 20% 总体表面积、烧伤 24 h 内收入研究人员所在医院的 56 例患者进行了回顾分析。研究人员使用多元线性回归分析发现,入院 24 h 内的低白蛋白血症是器官功能障碍的独立危险因素;血清白蛋白浓度  $\leq 30 \text{ g/L}$  能使器官功能障碍的发生风险增加 2 倍,但不会导致死亡。因此研究人员认为,烧伤患者低白蛋白血症是患者发生器官功能障碍的危险因素;与那些不可改变的因素(如年龄、烧伤面积、吸入性损伤)相比,纠正烧伤患者的低蛋白血症可能是将来防治器官功能障碍的重要手段之一。

杜明华, 编译自《Burns》, 2012-06-07(电子版); 胡森, 审校