

# 再谈多巴胺在老年心血管急重症患者中的应用

张 松 焦俞衡

〔作者简介〕 张松,上海交通大学医学院附属仁济医院心内科主任医师,博士生导师,心脏重症监护室(CCU)主任。目前担任中国医师协会心脏重症专业委员会副主任委员、中华医学会心血管病分会第十届委员会全国心血管急重症学组副组长、长三角心血管急重症联盟主席和上海市医师协会心脏急重症工作组组长。近几年作为核心专家参与编写指南和专家共识 16 项。独立培养博士后及博士、硕士研究生 20 多人。主持国家级、省部级科研项目 10 余项。主编专著 1 本,参编《实用心脏病学》、《ECMO》和全国高等教育网络电子版《内科学》规划教材。

**摘 要** 老年人身体功能逐渐下降,容易出现药物不良反应。SOAP II 研究结果公布后,关于休克血管活性药物的应用出现了很大争议,国内外有研究者仔细分析了 SOAP II 研究,发现其存在一些问题,争议之后另外又有研究团队进行了再研究。本文总结了 SOAP II 研究存在的问题及其再研究结果,结合我国的指南和大家多年以来应用的习惯和经验以及再研究的结果,认为多巴胺完全可以作为一线升压药物应用。

**关键词** 多巴胺 去甲肾上腺素 SOAP II 研究

**中图分类号** R541 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.04.001

## 一、老年人心血管功能和药物代谢的特点

老年人身体机能逐渐下降,心血管功能减退,心脏和血管逐渐“老化”,心肌纤维样变化,导致心脏泵血功能有所下降。冠状动脉逐渐硬化影响了心肌血供,会进一步影响心功能。老年人血管壁逐渐硬化,管壁弹性减退,使血管外周阻力增大。老年人心脏储备功能也明显降低,同时心排出量降低。药物抑制效应增加,老年人对于药物的反应性下降,药物吸收减少;药物代谢和排泄速度减慢,容易堆积体内,从而更容易出现不良反应。

## 二、多巴胺的概述

1946 年, Vlfvon Euler 等确定了交感神经节后纤维释放的神经递质就是去甲肾上腺素,并成功从人体内分离。1960 年瑞典的卡尔森首次提出多巴胺是中枢的一种神经递质。经过努力,卡尔森团队终于证实了多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素在中枢神经系统及周围神经系统的存在,验证了之前提出的理论,卡尔森也因此荣获 2000 年度诺贝尔生理学/医学奖。卡尔森证实了多巴胺不仅是去甲肾上腺素的前体,并可能是独立的神经递质,之后经过人工合成的方法合成了药用多巴胺。

研究表明,多巴胺(dopamine)小剂量[1~4μg/

(kg·min)]时主要是多巴胺受体激动作用,有轻度正性肌力和肾血管扩张作用,5~10μg/(kg·min)时主要兴奋β受体,可增加心肌收缩力和心排出量,10~20μg/(kg·min)时α受体激动效应占主导地位,使外周血管阻力增加<sup>[1]</sup>。

## 三、多巴胺在指南推荐中的变迁及争议

2004 年 ACC/AHA 指南建议以多巴胺作为急性心肌梗死低血压患者的首选升压药<sup>[2]</sup>;2008 年严重感染和感染性休克治疗国际指南将去甲肾上腺素或多巴胺作为纠正脓毒性休克低血压时首选的血管活性药物<sup>[3]</sup>;《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》建议对快速心律失常风险低或心动过缓的患者,可用多巴胺作为去甲肾上腺素脓毒性的替代缩血管药物<sup>[4]</sup>。《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》建议,快速心律失常风险低或心动过缓的患者将多巴胺作为替代药物<sup>[5]</sup>。

2010 年 SOAP II 研究结果公布后,关于休克血管活性药物的应用出现了巨大争议,其后很多指南和共识在推荐血管活性药物时都沿用了这一研究结论,很多医生根据指南和共识的推荐选用了去甲肾上腺素;而另外一些医生还是根据自己的诊治经验和习惯,继续把多巴胺作为首选升压药。

鉴于这个争议,国内外有研究者者仔细复习了 SOAP II 研究,发现其中存在一些问题。该研究的主要终点是 28 天生存率,次要终点包括不良事件的发生

生率等。结果发现,多巴胺和去甲肾上腺素治疗休克的生存率相当。两组之间 28 天病死率比较,差异无统计学意义。但多巴胺组的心律失常事件高于去甲肾上腺素组。亚组分析显示,与去甲肾上腺素比较,多巴胺与 280 例心源性休克患者中的 28 天病死率增加相关;而感染性休克患者或低血容量性休克患者无此相关性<sup>[6]</sup>。

国内外研究者总结了关于 SOAP II 研究存在的问题,多巴胺与去甲肾上腺素的争议,主要有以下几个方面:(1)在 SOAP II 研究中,多巴胺组的最大剂量高达  $20\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。而临床上一般  $>10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  就可以算大剂量了,所以  $20\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  这样的超大剂量,必然带来各种不良反应。如果该研究将多巴胺的最大剂量减少一些,结果也许不同。(2)多巴胺组虽然心律失常发生率更高,但是多巴胺导致的心律失常多数就是窦性心动过速、房性心律失常等,这些心律失常危害并不大,作为可以兴奋  $\beta$  受体的药物,在较大剂量出现房性心律失常也是在意料之中的。(3)另外,研究中由药物导致心肌梗死的报道,多巴胺组有 19 例,去甲肾上腺素组有 25 例,差异虽无统计学意义,但是去甲肾上腺素组心肌梗死例数明显增加,可能与去甲肾上腺素可导致冠状动脉收缩与痉挛有关。另外,2017 年美国心脏协会(AHA)发布的科学声明指出,SOAP II 研究存在问题,该研究没有提出心源性休克可操作性的统一定义,没有报告和预后等重要关系的心肌梗死发生等情况。所有这些都可能导致混淆研究结果<sup>[1]</sup>。

#### 四、争议之后的再研究

针对去甲肾上腺素和多巴胺存在的各种争议,国内外后续又开展了各项研究。一项关于儿茶酚胺用药的变化对重症监护病房休克患者预后影响的研究发现,主要接受多巴胺治疗组与去甲肾上腺素为主组感染性休克、心源性休克、低血容量性休克患者病死率比较,差异均无统计学意义<sup>[7]</sup>。近年来,另一项关于多巴胺在老年体外循环患者的研究证实,患者平均动脉压、全身血管阻力指数等指标在多巴胺组普遍高于对照组<sup>[8]</sup>。还有研究发现,多巴胺输注 [ $2\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ]联合使用甘露醇( $1\text{g}/\text{kg}$ )在体外循环过程中能更有效地预防减少体外循环对肾功能的不良影响,低剂量多巴胺在早期预防心力衰竭患者潜在肾损伤方面可能更有效<sup>[9,10]</sup>。特别是对于急性心力衰竭患者而言,小剂量多巴胺不但增加尿量,还能改善  $\text{EF}<40\%$  患者的预后<sup>[11]</sup>。《心源性休克诊断和治疗

中国专家共识(2018)》也指出,如果收缩压尚维持于  $80\sim 90\text{mmHg}$ ,可考虑先加用正性肌力药物,如多巴胺;如果已经出现严重低血压(收缩压  $<80\text{mmHg}$ ),可首选去甲肾上腺素。或多巴胺联合应用去甲肾上腺素;较大剂量单药无法维持血压时,建议尽快联合应用<sup>[12]</sup>。

#### 五、多巴胺在老年心血管急重症患者中的应用注意事项及总结

1. 多巴胺的应用注意事项:2019 年《心力衰竭合理用药指南(第 2 版)》指出,袢利尿剂与多巴胺可联合使用<sup>[13]</sup>。以前的多巴胺制剂辅料多为亚硫酸氢钠、依地酸二钠等,有报道少数患者上述辅料可能引起恶心、呕吐等胃肠道反应。2013 年 ACCF/AHA 心力衰竭管理指南中明确提到,心力衰竭或休克患者静脉使用血管活性药物时,应警惕亚硫酸盐过敏<sup>[12]</sup>。而近年来出现的粉针剂为新型的注射用盐酸多巴胺(瑞巴斯),是一种去除抗氧化剂亚硫酸氢钠的新型冻干粉,不良反应少,用药更加安全。

2. 多巴胺在老年患者中应用总结:(1)老年人用药应该个体化,逐渐达到个体最适量,且需关注老年人用药不良反应。(2)SOAP II 研究结果存在争议,到底多巴胺还是去甲肾上腺素更优,还需进一步研究。但是 SOAP II 研究后的再研究再次支持多巴胺带来的益处和安全性。结合国内指南和多年以来各级医院应用的习惯和经验以及再研究的结果,可以认为多巴胺完全可以作为一线升压药物应用。(3)多巴胺可以用来升压、也可以用于保护肾功能(小剂量)或者辅助利尿(小剂量)。

#### 参考文献

- van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2017, 136(16): e232 - e268
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST - elevation myocardial infarction; a report of the American college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines (committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction)[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(3): E1 - e211
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(1): 17 - 60
- 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 全科医学临床与教育, 2015, 13(4): 365 - 367
- 中华医学会重症医学分会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(29): 201

(下转第 15 页)

2 Dodhiawala PB, Khurana N, Zhang D, *et al.* TPL2 enforces RAS – induced inflammatory signaling and is activated by point mutations [J]. *Clin Invest*, 2020, 130(9): 4771 – 4790

3 Xu D, Matsumoto ML, McKenzie BS, *et al.* TPL2 kinase action and control of inflammation[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 188 – 193

4 赵翠娟, 陈强. TPL2 激酶与炎症性肠病发病的关系[J]. *医学综述*, 2019, 25(6): 1105 – 1109

5 Njunge LW, Estania AP, Guo Y, *et al.* Tumor progression locus 2 (TPL2) in tumor – promoting inflammation, tumorigenesis and tumor immunity[J]. *Theranostics*, 2020, 10(18): 8343 – 8364

6 Jang S, Kim J, Cha JH. Cot kinase plays a critical role in *Helicobacter pylori* – induced IL – 8 expression[J]. *Microbiol*, 2017, 55(4): 311 – 317

7 Voigt S, Sterz KR, Giehler F, *et al.* A central role of IKK2 and TPL2 in JNK activation and viral B – cell transformation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 685

8 Latha K, Jamison KF, Watford WT. Tpl2 ablation leads to hypercytokinemia and excessive cellular infiltration to the lungs during late stages of influenza infection[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 738490

9 Zarrin AA, Bao K, Lupardus P, *et al.* Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(1): 39 – 63

10 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 883 – 899

11 Falcomatà C, Bärthel S, Ulrich A, *et al.* Genetic screens identify a context – specific PI<sub>3</sub>K/p27Kip1 node driving extrahepatic biliary cancer[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(12): 3158 – 3177

12 Wang X, Gocek E, Novik V, *et al.* Inhibition of Cot1/Tlp2 oncogene in AML cells reduces ERK5 activation and up – regulates p27Kip1 concomitant with enhancement of differentiation and cell cycle arrest induced by silibinin and 1, 25 – dihydroxyvitamin D(3) [J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(22): 4542 – 4551

13 Fearnley GW, Abdul – Zani I, Latham AM, *et al.* Tpl2 is required for VEGF – A – stimulated signal transduction and endothelial cell function[J]. *Biol Open*, 2019, 8(5): bio034215

14 Lee HW, Joo KM, Lim JE, *et al.* Tpl2 kinase impacts tumor growth and metastasis of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(11): 1375 – 1386

15 Miao L, Qi J, Zhao Q, *et al.* Targeting the STING pathway in

tumor – associated macrophages regulates innate immune sensing of gastric cancer cells[J]. *Theranostics*, 2020, 10(2): 498 – 515

16 Piersma SJ, Pak – Wittel MA, Lin A, *et al.* Activation receptor – dependent IFN –  $\gamma$  production by NK cells is controlled by transcription, translation, and the proteasome [J]. *Immunol*, 2019, 203(7): 1981 – 1988

17 胡晓, 毛德文, 牙程玉. 肿瘤相关成纤维细胞与肝癌的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(2): 444 – 447

18 Bonan NF, Kowalski D, Kudlac K, *et al.* Inhibition of HGF/MET signaling decreases overall tumor burden and blocks malignant conversion in Tpl2 – related skin cancer[J]. *Oncogenesis*, 2019, 8(1): 1

19 Decicco – Skinner KL, Jung SA, Tabib T, *et al.* Tpl2 knockout keratinocytes have increased biomarkers for invasion and metastasis[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(12): 2789 – 2798

20 Wang Y, Wang S, Kelly CP, *et al.* TPL2 is a key regulator of intestinal inflammation in clostridium difficile infection[J]. *Infect Immun*, 2018, 86(8): e00095 – e00018

21 Lin YM, Lu CC, Hsiang YP, *et al.* c – Met inhibition is required for the celecoxib – attenuated stemness property of human colorectal cancer cells[J]. *Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10336 – 10344

22 Gutmann S, Hinniger A, Fendrich G, *et al.* The crystal structure of cancer osaka thyroid kinase reveals an unexpected kinase domain fold [J]. *Biol Chem*, 2015, 290(24): 15210 – 15218

23 Chorzalska A, Ahsan N, Rao RSP, *et al.* Overexpression of Tpl2 is linked to imatinib resistance and activation of MEK – ERK and NF –  $\kappa$ B pathways in a model of chronic myeloid leukemia[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(5): 630 – 647

24 Qiang Z, Zhou ZY, Peng T, *et al.* Inhibition of TPL2 by interferon –  $\alpha$  suppresses bladder cancer through activation of PDE4D [J]. *Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 288

25 Pyo JS, Park MJ, Kim CN. TPL2 expression is correlated with distant metastasis and poor prognosis in colorectal cancer [J]. *Hum Pathol*, 2018, 79: 50 – 56

26 Gruosso T, Garnier C, Abelanet S, *et al.* MAP3K8/TPL – 2/COT is a potential predictive marker for MEK inhibitor treatment in high – grade serous ovarian carcinomas [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8583

(收稿日期: 2022 – 04 – 23)

(修回日期: 2022 – 05 – 11)

(上接第2页)

6 De Backer D, Biston P, Devriendt J, *et al.* Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(9): 779 – 789

7 Bahloul M, Tounsi A, Ben Algia N, *et al.* Does change of catecholamine use improve the outcome of patients with shock admitted to intensive care unit? [J]. *Am J Ther*, 2014, 21(5): 358 – 365

8 Moscarelli M, Condello I, Fattouch K, *et al.* Dopamine optimizes venous return during cardiopulmonary bypass and reduces the need for postoperative blood transfusion [J]. *Asaio J*, 2019, 65(8): 882 – 887

9 Narin EB, Oztekin I, Oztekin S, *et al.* The pharmacological protection of renal function in patients undergoing cardiac surgery [J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(5): 1057 – 1061

10 Xing F, Hu X, Jiang J, *et al.* A meta – analysis of low – dose dopa-

mine in heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222: 1003 – 1011

11 Wan SH, Stevens SR, Borlaug BA, *et al.* Differential response to low – dose dopamine or low – dose nesiritide in acute heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the ROSE AHF Trial (renal optimization strategies evaluation in acute heart failure) [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(8): e002593

12 中华医学会心血管病学分会心血管急重症学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 心源性休克诊断和治疗中国专家共识(2018) [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 4: 265 – 277

13 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南(第2版) [J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2019, 11(7): 1 – 78

(收稿日期: 2022 – 12 – 16)

(修回日期: 2022 – 12 – 21)