doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.32.025

低剂量多巴胺对急性心衰合并肾功能不全患者的影响 *

韦 宏 贾 静 李光男 杨庆辉 陈延军△

（哈尔滨医科大学附属第四医院 黑龙江 哈尔滨 150001）

摘要 目的:探讨低剂量多巴胺能否通过利尿作用改善急性左心衰患者的充血症状以及肾功能。**方法:**将 2013 年 9 月至 2013 年 12 月我院收治的 80 例急性心衰合并肾功能不全的患者随机分为对照组和治疗组,每组各 40 例。对照组给予常规治疗,治疗组在常规治疗的基础上加用小剂量多巴胺静脉泵入 48 小时。观察和比较两组患者 48 小时内的总尿量及血清胱抑素 C 的变化、充血症状、肾功能及临床疗效的差异。**结果:**与对照组相比,治疗组 48 小时总尿量、血清胱抑素 C 的变化、体重变化、BNP 变化、肌酐变化、进展性心衰发生率、死亡率、治疗失败患者比例均无明显差异(P＞0.05)。**结论:**低剂量多巴胺不能在利尿治疗基础上减轻急性心力衰竭并发肾功能不全患者的充血症状或改善肾功能。

关键词:多巴胺;急性心力衰竭;肾功能不全

中图分类号:R541.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)32-6300-03

Effect of Low-Dose Dopamine on the Patients of Acute Heart Failure with Renal Dysfunction*

WEI Hong, JIA Jing, LI Guang-nan, YANG Qing-hui, CHEN Yan-jun△

(The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of low-dose dopamine on the decongestion symptoms and renal function of patients with acute heart failure. **Methods:** 80 patients with acute heart failure and renal dysfunction admitted in our hospital from September 2013 to December 2013 were randomized into the treatment group and control group. The control group accepted the conventional treatment, while the treatment group was administered with the same treatment addition of low-dose dopamine. The 48-hour cumulative urine volume, change of serum cystatin C levels, decongestion symptoms, renal function and clinical efficacy were observed and compared. **Results:** Compared with the control group, low-dose dopamine had no significant effect on the 48-hour cumulative urine volume, change of serum cystatin C level, weight, BNP, creatinine, incidence rate of advanced heart failure, mortality and ratio of failed patients (P>0.05). **Conclusion:** Low-dose dopamine couldn't relieve the decongestion symptoms or improve the renal function of patients with acute heart failure and acute renal insufficiency on the basis of diuretic treatment.

Key words: Dopamine; Acute Heart Failure; Renal Dysfunction

Chinese Library Classification: R541.61 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2014)32-6300-03

前言

急性心力衰竭的主要治疗目标为减轻充血症状同时避免肾功能不全和其他副作用的发生[1,2]。急性心力衰竭时,若并发中度或重度的肾功能不全，会使充血症状加重且肾功能恶化，均会造成临床不良的预后[3]。在治疗急性心力衰竭期间,肾辅助治疗对于减轻充血和保护肾功能十分必要[4]。多巴胺是内源性儿茶酚胺类物质,低剂量(≤ 3 μg/kg/min)即可选择性地激活多巴胺受体并促进肾血管舒张[5,6]。既往的研究表明,在利尿剂治疗急性心力衰竭的过程中，加用低剂量多巴胺能增强利尿效果,减轻充血症状并保护肾功能。然而,既往研究多为小样本研究,且多巴胺剂量及用法不一[7]。本研究旨在证实低剂量多巴胺能否通过利尿作用改善急性左心衰患者的充血症状以及肾功能。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2013 年 9 月至 2013 年 12 月在我院治疗的急性心衰合并肾功能不全患者共 80 例,其中男性 53 例,女性 27 例。入选患者均为 NYHA 心功能 III-IV 级。肾功能不全的评价指标：肾小球滤过率为 15-60 mL/min/1.73 m^2。急性心力衰竭的诊断是基于至少 1 个症状(呼吸困难、端坐呼吸或水肿)和 1 个心脏衰竭体征(啰音、水肿、腹水),左室射血分数＜50%。将所有患者随机分为对照组和治疗组,两组间基础资料比较无统计学差异(P＞0.05),具有可比性。见表 1。

1.2 处理方法

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(D201101)

作者简介:韦宏(1982-)男,医师,E-mail:wei_hong007@163.com

△通讯作者:陈延军,男,主任医师,研究方向:心力衰竭 E-mail:chenyanjunhyd@163.com

(收稿日期:2014-03-17 接受日期:2014-04-14)

患者进行基线评估,其中包括病史和体格检查和充血性症状,记录心血管药物、生命体征、生物标志物(血浆肌酐、血浆胱抑素 C、血浆 BNP),完成病人的整体健康评估和呼吸困难评估。两组均给予地高辛、速尿、螺内酯等治疗,治疗组加用小剂量多巴胺 2 μg/kg/min 静脉持续泵入 48 小时。所有患者按照美国心衰协会 2010 年心力衰竭实践指南的要求,接受每日<2000 毫克的钠饮食及<2000 毫升液体摄入[1]。

表 1 两组患者基础资料的比较

Table 1 Comparison of the baseline characteristics between two groups

Characteristic	Control group	Treatment group
Age(year)	67.8± 4.2	66.4± 3.6
Male sex,(meal:female)	25:15	28:12
BMI	25.5± 2.2	25.0± 1.8
Systolic blood pressure, mmHg	114± 10	117± 8
Ejection fraction %	42.0± 2.5	41.2± 2.4
Diabetes mellitus, No	30	32
Hospitalization for acute HF in previous y, NO	35	37
Plasma cystatin C, mg/L	1.71± 0.37	1.68± 0.40
Creatinine, mg/dL	1.60± 0.40	1.62± 0.36
eGFR, mL/min/1.73 m^2	45.5± 10.2	45.0± 9.8
Blood urea nitrogen, mg/dL	35± 10	37± 9
BNP, pg/mL	3760± 424	3620± 486

1.3 观察指标

主要终点事件:以 48 小时累积尿量作为减轻充血功效的标准,48 小时后光抑素 C 变化作为肾功能改善的指标,48 小时胱抑素 C 变化>0.3 mg/L 具有临床意义[8]。次要终点事件:充血症状减轻,肾功能改善,临床疗效改善的相关指标。治疗失败定义为随机化后 48 小时内以下任一项的发生:1 型心肾综合征、恶化或持续性心脏衰竭:定义为需要抢救治疗(额外的静脉注射血管活性药物,超滤,或机械或呼吸支持)需要停用药物的显著低血压;或需要停用药物的显著心动过速。

1.4 统计学方法

所有数据均采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,计量资料数据以均数± 标准差($\bar{x}$± s)表示,采用 t 检验,计数资料两组间采用 x^2 检验,以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组主要终点事件的比较

经强心、利尿等对症治疗后,患者的临床症状缓解。研究期间,两组患者接受常规药物的剂量、48 小时的累积尿量均无显著差异 (治疗组:4740± 320 mL;对照组:4820± 300 ml,P=0.59),48 小时内胱抑素 C 水平均无明显变化(治疗组:0.12± 0.06 mg/L,对照组:0.11± 0.05 mg/L,P=0.72),见表 2。

表 2 两组主要终点事件的比较

Table 2 Comparison of the primary end point events between two groups

Primary End Point events	Control group	Treatment group	P Value
Cumulative urine volume from randomization to 48 h, mL	4820± 300	4740± 320	0.59
Change in cystatin C level from randomization to 48 h, mg/L	0.11 ± 0.05	0.12 ± 0.06	0.72

2.2 两组次要终点事件的比较

两组间次要终点指标 (48 小时内体重变化、BNP 变化、肌酐变化、进展性心衰发生率、死亡率、治疗失败患者比例)比较均无统计学意义(P>0.05),见表 3。

表 3 两组次要终点事件的比较

Table 3 Comparison of the secondary end point events between two groups

Secondary End Point events	Control group	Treatment group	P Value
Change in weight fro randomization to 48 h(kg)	0.92± 0.18	1.0± 0.2	P>0.05
Change in BNP level to 48 h, pg/mL	1450± 420	1520± 500	P>0.05
Change in creatinine level to 48 h, mg/dL	0.32± 0.01	0.028 ± 0.03	P>0.05
Persistent or worsening HF within 48 h	4	3	P>0.05
Death from any cause within 48h, No	0	0	NA
Treatment failure within 48 h, No	2	3	P>0.05

3 讨论

急性心力衰竭时，若并发中度或重度的肾功能不全，会造成不良的临床预后[3]。目前，没有特异性疗法可以在减轻充血症状的同时，维持急性心脏衰竭患者的肾功能[2]。本研究结果表明，低剂量多巴胺不能通过加强利尿作用改善急性心衰患者充血症状以及肾功能。

本研究参与者事件的发生率与其他研究相似，表明该类患者能够代表急性心衰合并肾功能不全的患者[9-11]。目前的研究结果不同于既往的小规模研究，既往研究显示小剂量的多巴胺在急性心衰的治疗中是有益的，但大多数研究没有针对肾功能不全的患者，只包括射血分数低于 40% 的患者，使用较高剂量的多巴胺同时静脉泵入多巴胺时间是多变的[12,13]。本研究中多巴胺的持续时间明显长于大多数既往研究达到 48 小时持续作用。研究结果均不支持使用小剂量多巴胺可以作为肾脏辅助治疗急性心脏衰竭和肾功能不全。

既往研究中，多巴胺和安慰剂组分别使用不同剂量的利尿剂，利尿剂剂量未根据门诊患者的利尿需求进行调整[12,13]。本研究中所用的多巴胺剂量是最常用的 " 肾特异性 " 剂量，同时此剂量可减少 α- 和 β- 肾上腺素能介导性肌力和致心律失常作用[5]。然而，在该剂量时，较低的低血压发生率以及较高的心动过速发生率，表明不完全的肾功能特异性。小剂量多巴胺可使肾血流量及肾小球滤过率均增加，促进尿量及尿钠排泄量增加，而对心率无明显影响。通过加用小量多巴胺配合静脉利尿剂的作用，改善利尿剂抵抗作用，对心肾功能减退患者有更明显的作用[14]。

急性心脏衰竭的管理指南说明，在利尿剂治疗期间小剂量多巴胺 " 或许应该考虑 "，小剂量多巴胺增强利尿效果、保持肾功能，但缺乏数据支持[2]。目前的研究结果也并不支持这一结论。既往研究表明在剂量相同条件下，连续静脉泵入速尿效果优于一次性推注[15]，但本研究中速尿为团注推注，对多巴胺效果有无影响未知。本研究中选取胱抑素 C 作为主要观察终点指标，其特异性、敏感性均高于肌酐变化，是比较新的反映肾功能变化的特异性指标[16-18]。本研究中患者经对症治疗后呼吸困难、临床症状缓解，但两组间主要终点、次要终点指标比较均无临床意义。

肾功能不全患者面临着充血症状减轻不理想、肾功能恶化的风险。研究结果表明，急性心衰竭患者中很大一部分患者使用了多巴胺，但同时上述药物的应用与更长的住院时间，更高的治疗成本，更高的死亡率相关[19]。这些数据表明，多巴胺要么是有害的，要么就是治疗高危患者时优先使用。本研究中测试了多巴胺的推荐剂量，并没有发现任何肾特异性或临床益处的证据。在本试验中，根据射血分数或血压水平，有不同的治疗效果。具有较高的射血分数或基线血压偏高者低剂量多巴胺 48 小时累积尿量数值更低。低剂量的多巴胺可降低心衰患者肾血管、全身血管阻力，同时降低射血分数。

本研究中存在一定的局限性。根据最新指南分类[20]，心衰分为射血分数保留的心衰、射血分数降低的心衰。本研究中入选的患者射血分数均低于 50%，属于射血分数降低心衰范畴。对于射血分数保留的心衰患者，多巴胺的疗效未知，需要进一步的研究。总之，本研究结果表明治疗具有中度或严重的潜在肾功能障碍的急性失代偿性心脏衰竭患者时，低剂量的多巴胺不能减轻充血症状或改善肾功能。

参 考 文 献(References)

[1] Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. Heart Failure Society of America. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline [J]. J Card Fail, 2010, 16(6): e1-e194

[2] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2013, 128(16): e240-327

[3] Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Consensus Group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative [J]. Eur Heart J, 2010, 31(6):703-711

[4] Givertz MM, Teerlink JR, Albert NM, et al. Acute decompensated heart failure: update on new and emerging evidence and directions for future research[J]. J Card Fail, 2013, 19(6):371-389

[5] Maskin CS, Ocken S, Chadwick B, et al. Comparative systemic and renal effects of dopamine and angiotensin-converting enzyme inhibition with enalaprilat in patients with heart failure[J]. Circulation, 1985, 72 (4):846-852

[6] Elkayam U, Ng TM, Hatamizadeh P, Janmohamed M, Mehra A. Renal vasodilatory action of dopamine in patients with heart failure: magnitude of effect and site of action[J]. Circulation, 2008, 117(2): 200-205

[7] Giamouzis G, Butler J, Starling RC, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial[J]. J Card Fail, 2010, 16(12): 922-930

[8] Metra M, Cotter G, Davison BA, et al. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(2): 196-206

[9] Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failuree with cardiorenal syndrome[J]. N Engl J Med, 2012, 367 (24): 2296-2304

[10] Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2013, 381 (9860): 29-39

[11] Massie BM, O'Connor CM, Metra M, et al. PROTECT Investigators and Committees. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure[J]. N Engl J Med, 2010, 363(15): 1419-1428

[12] Cotter G, Weissgarten J, Metzkor E, et al. Increased toxicity of high-dose furosemide versus low-dose dopamine in the treatment of refractory congestive heart failure [J].Clin Pharmacol Ther, 1997, 62(2): 187-193

[13] Varriale P, Mossavi A. The benefit of low-dose dopamine during vigorous diuresis for congestive heart failure associated with renal insufficiency: does it protect renal function?[J]. Clin Cardiol, 1997, 20(7): 627-630

[14] D'Orio V, el Allaf D, Juchmes J, et al. The use of low doses of dopamine in intensive care medicine [J]. Arch Int Physiol Biochim, 1984, 92(4): S11-S20

（下转第 6314 页）

患者病情进展,改善临床症状,减轻美多巴带来的不良反应,以提高 PD 病患生活质量。实验表明,联合应用依达拉奉和葛根素治疗帕金森病拥有更好的疗效和安全性,抗氧化剂联用具有较好的临床应用前景。而关于两种抗氧化剂协同作用于 PD 治疗的机制,还有待进一步研究证实。

参 考 文 献(References)

[1] Barbosa E R. Non-motor symptoms in Parkinson's disease [J]. Arquivos de neuro-psiquiatria, 2013, 71(4): 203-204

[2] Calabresi P, Filippo M, Gallina A, et al. New synaptic and molecular targets for neuroprotection in Parkinson's disease [J]. Movement Disorders, 2013, 28(1): 51-60

[3] Krainik A, Maillet A, Fleury V, et al. Levodopa does not change cerebral vasoreactivity in Parkinson's disease [J]. Movement Disorders, 2013, 28(4): 469-475

[4] Schapira AH. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease [J]. Cell Death & Differentiation, 2007, 14(7): 1261-1266

[5] 北京协和医院. 帕金森病诊疗指南 [J]. 中国临床医生, 2010, 38(2): 77-79
Peking Union Medical College Hospital. Guide to diagnosi and therapy of Parkinson's Disease [J]. Clinical doctor in China, 2010, 38(2): 77-79

[6] 陈海波, 王新德. 统一帕金森病评定量表 [J]. 中华老年医学杂志, 1999, 18(1): 61-62
Chen Hai-bo, Wang Xin-de. Unified Parkinson's disease Rating Scala [J]. Chinease journal of geriatrics, 1999, 18(1): 61-62

[7] Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F, et al. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD A randomized, controlled study [J]. Neurology, 1999, 53(3): 573-573

[8] Toft M, Lilleeng B, Ramm-Pettersen J, et al. Long-term efficacy and mortality in Parkinson's disease patients treated with subthalamic stimulation[J]. Movement Disorders, 2011, 26(10): 1931-1934

[9] Pastorin G, Marchesan S, Hoebeke J, et al. Design and activity of cationic fullerene derivatives as inhibitors of acetylcholinesterase[J]. Organic & biomolecular chemistry, 2006, 4(13): 2556-2562

[10] Celep GS, Marotta F. Oxidants and antioxidants in health and disease [J]. Oxidants and Antioxidants in Medical Science, 2014, 3(1): 5-8

[11] Menghini L, Ferrante C, Leporini L, et al. A Natural Formulation Increases Brain Resistance to Oxidative Stress [J]. European Journal of Medicinal Plants, 2014, 4(2): 171-182

[12] Bradbury J. New hope for mechanism-based treatment of Parkinson's disease[J]. Drug discovery today, 2005, 10(2): 80-81

[13] Hassan W, Silva CE, Mohammadzai IU, et al. Association of Oxidative Stress to the Genesis of Anxiety: Implications for Possible Therapeutic Interventions [J]. Current Neuropharmacology, 2014, 12(2): 120-139

[14] 管莉萍, 刘存志. 氧化损伤标志物与中枢神经系统疾病[J]. 国际老年医学杂志, 2011, 32(3): 107-112
Guan Li-ping, Liu Cun-Zhi. Biomarks of oxidant damage and CNS desease[J]. International journal of gerontology, 2011, 32(3): 107-112

[15] Yang J, Cui X, Li J, et al. Edaravone for acute stroke: Meta-analyses of data from randomized controlled trials[J]. Developmental neurorehabilitation, 2013 [Epub ahead of print]

[16] Zhu G, Wang X, Wu S, et al. Neuroprotective Effects of Puerarin on 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine induced Parkinson's Disease Model in Mice [J]. Phytotherapy Research, 2013, 28(2): 179-186

[17] Zou Y, Hong B, Fan L, et al. Protective effect of puerarin against beta-amyloid-induced oxidative stress in neuronal cultures from rat hippocampus: involvement of the GSK-3β/Nrf2 signaling pathway[J]. Free radical research, 2013, 47(1): 55-63

[18] Song JX, Sze SC, Ng TB, et al. Anti-Parkinsonian drug discovery from herbal medicines: what have we got from neurotoxic models?[J]. Journal of ethnopharmacology, 2012, 139(3): 698-711

[19] 嵇朋, 付胜奇, 张道培, 等. 依达拉奉联合神经节苷酯治疗血管源性帕金森综合征的临床观察[J]. 医药论坛杂志, 2013, (001): 44-45
Ji Peng, Fu Sheng-qi, Zhang Dao-pei, et al. Clinical study of edaravone and ganglioside GMI in the treatment of Vascular Parkinsonism[J]. Journal of medical forum, 2013, (001): 44-45

(上接第 6302 页)

[15] Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart faifure in the adult: executive summery[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38(7): 2101-2113

[16] Coil E, Botey A, Alvarez L. Serum Cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment [J]. American Journal of Kidney Diseases, 2000, 36 (01): 29-34

[17] Gokkusu CA, Ozden TA, CulH. Relationship between plasma cysta tin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx2 trans plant patients[J].Clinical Biochemistry, 2004, 37(02):942-971

[18] Zahran A, El-Husseini A, Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtrationrate?[J].Am J Neph-rol, 2007, 27(02):197-205

[19] Hauptman PJ, Swindle J, Burroughs TE, et al. Resource utilization in patients hospitalized with heart failure: insights from a contemporary national hospital database[J]. Am Heart J, 2008,155(6): 978-985

[20] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2012, 33(14): 1787-847