

血管活性药物在休克治疗中的应用

吴丽娟 何权瀛

【关键词】 血管活性药物； 休克； 升压药

血管活性药物治疗休克的目的是恢复休克时的组织灌注。低血容量性、心源性以及梗阻性休克以低心排血量(CO)、低动脉血压以及明显的末稍循环血管收缩为特点。在血管扩张性休克中,病理性血管扩张、相对和绝对的低血容量、心肌抑制以及血流重新分布之间有着复杂的相互关系。脓毒症是血管扩张性休克最常见的原因。脓毒性休克表现为细胞的氧输送(DO_2)和氧消耗(VO_2)不足,导致有氧代谢转为无氧代谢、乳酸产生增多及细胞损伤。心血管系统的表现为心肌抑制、血管张力和通透性异常、 DO_2 和代谢异常,最终的结果是多器官功能衰竭(MOF)甚至死亡。休克时血流动力学管理的目的在于维持 DO_2 高于临界值,并使平均动脉压(MAP)提高到一定水平,以此使适当的 CO 充分地分布于各器官。在休克治疗过程中,应用血管活性药物的目的在于增加 DO_2 , 或增加器官的灌注压,或两者均有。血管扩张性休克状态下心室功能受到抑制。由于 DO_2 取决于 CO, 因此,成功的复苏要求辨别左心室功能不全,并使用增加心肌收缩力的药物进行纠正。

近来的研究显示,在脓毒性休克状态下,保证复苏后的 MAP 和 CO 正常并不能纠正微循环灌注不足,这意味着微血管的复苏才是治疗的最重要目标^[1]。微循环的灌注是由复杂的神经内分泌所调节。由于微循环阻力增加,血流分布出现异常,由于分流现象导致全身血管阻力下降。治疗休克目的在于使心功能、动脉血氧饱和度及组织灌注均达到最佳。

1 MAP 的目标

在休克状态下,MAP 通常被视为器官灌注项目;北京大学博士研究生课题

作者单位:100029 北京中日友好医院 ICU(吴丽娟);100044 北京大学人民医院呼吸科(何权瀛)

作者简介:吴丽娟(1962-),女(汉族),辽宁省人,医学硕士,主任医师,主要从事脓毒症方面的研究,已发表相关文章 10 余篇 (Email:wulijuanbj@yahoo.com.cn)。

官灌注好坏的标志。然而,对建议 MAP 的标准仍存在争议。应用升压药物治疗可以提升动脉血压、改善组织灌注,但有引起局部血管收缩的危险。一项前瞻性、随机、对照研究结果显示,应用去甲肾上腺素使 MAP 从 65 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)升至 85 mm Hg,伴有心排血量指数(CI)和左右心室收缩功指数升高,然而, VO_2 和乳酸水平没有变化^[2]。提高 MAP > 65 mm Hg 也不能改善肾功能的指标,对脓毒性休克患者并无益处。

2 升压药物以及正性肌力药物在休克患者中的应用原则

理想的血管活性药物应能迅速提升血压,改善心脏和脑血流灌注,改善或增加肾脏和肠道等内脏器官血流灌注,纠正组织缺氧,防止多器官功能障碍发生。

尽管许多升压药物的应用已经有半个多世纪,但很少有直接比较这些药物的临床研究。最近“拯救脓毒症战役”小组委员会发表了以循证为基础的升压药物和正性肌力药物在脓毒性休克应用的一致性意见,该研究基于获得的证据提出如下建议^[3,4]:①当充分的液体复苏不能恢复适当的动脉血压时,应给予提升血压的药物(E级);②小剂量多巴胺不宜用于肾脏保护(B级);③肾上腺素和苯肾上腺素不应作为脓毒性休克的一线升压药物(D级);④多巴酚丁胺是脓毒性休克时增加 CO 的药物选择(E级);⑤正性肌力药物的应用不能提高 CO 到正常生理水平之上(A级)。

3 升压药物及正性肌力药物

3.1 肾上腺素能类升压药物

3.1.1 多巴胺:多巴胺是去甲肾上腺素和肾上腺素的前体。对健康人,随多巴胺剂量增加而显示不同的受体反应。应用低剂量($1 \sim 3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)多巴胺时,多巴胺能受体被激活,导致肾脏、肠系膜、脑及冠状血管扩张。多巴胺通过增加肾血流和肾小球滤过率而增加尿量,通过抑制醛固酮和肾小管中钠的输送而增加尿钠排泄。给予健康志愿者多巴胺

$1 \sim 3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,可以选择性地增加肾脏血流^[5]。

动物实验也证实,对升压药物有依赖性的脓毒症动物应用小剂量多巴胺有助于保护肾脏血流^[6]。对于无肾功能不全或无少尿证据的危重病患者,应用 $2 \sim 3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的多巴胺将发生多尿,但肌酐清除率(CCr)变化不一^[7]。另一项研究发现,应用其他升压药的患者同时应用小剂量多巴胺能够增加内脏血流,但不能改变其他内脏灌注指标,如胃黏膜内 pH 值(pHi)^[8]。一项关于脓毒性休克患者的研究发现,小剂量多巴胺可以改善脓毒性休克患者肝、肾等内脏器官的灌注,可以逆转使用去甲肾上腺素升压时对内脏灌注的不良影响^[9]。应用中剂量($5 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)多巴胺后, β -肾上腺素受体被激活,显示心肌的正性肌力作用和变时性作用,增加每搏量,从而增加 CO;小剂量($3 \sim 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)多巴胺对不同个体的血流动力学作用有所不同;其血管扩张作用经常与每搏量增加相平衡,对体循环无明显影响^[10];应用大剂量($10 \sim 20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)多巴胺时, α -肾上腺素受体被激活,导致体循环血管收缩,伴随体循环阻力增加^[11]。然而,多巴胺总 α -肾上腺素受体作用弱于去甲肾上腺素。尽管有多巴胺剂量高至 $130 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的报告,但多巴胺常用剂量是 $2 \sim 20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。多巴胺剂量 $> 2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 时, β_1 -肾上腺素受体激活作用可引起剂量限制性心律失常。多巴胺最常用于脓毒性休克和心源性休克的治疗。

3.1.2 去甲肾上腺素:去甲肾上腺素作用于 α_1 -肾上腺素受体和 β_1 -肾上腺素受体,导致强烈的血管收缩,但 CO 的增加不明显^[12]。MAP 升高后通常是出现反射性心动过缓,以致于抵消了轻度的变时性作用,心率保持不变甚至轻度减慢。有研究显示,严重感染患者应用去甲肾上腺素后 CCr 无显著变化^[13]。这可能

与去甲肾上腺素兴奋 α 受体,一方面收缩血管、升高血压、保证肾脏有效灌注压,另一方面收缩肾脏血管,使得肾脏血流量减少有关。去甲肾上腺素最常用于脓毒性休克的治疗。

3.1.3 肾上腺素:肾上腺素具有强烈的 β_1 -肾上腺素受体活性以及中度 β_2 -肾上腺素受体和 α_1 -肾上腺素受体作用。临床上应用小剂量肾上腺素时,由于其 β_1 -肾上腺素受体改变心肌收缩力和变时性的作用而增加 CO,而 α_1 -肾上腺素受体作用引起的血管收缩通常被 β_2 -肾上腺素受体引起的血管扩张作用所抵消,结果是 CO 增加,伴随体循环阻力下降和对 MAP 的不同影响^[33]。刺激 β_1 -肾上腺素受体可能激发心律失常。对于严重休克患者而言,肾上腺素的内脏血管收缩程度高于等量去甲肾上腺素和多巴胺,从而使局部循环功能恶化并增加血乳酸水平^[14],大剂量肾上腺素能产生 α -肾上腺素受体的作用,除增加 CO 外,还导致体循环阻力增加。在对犬的脓毒症模型进行肾上腺素、血管加压素以及去甲肾上腺素的比较研究中发现,与去甲肾上腺素和血管加压素比较,肾上腺素对器官功能、体循环的灌注以及存活均有不利的影响^[15]。

肾上腺素最常用于过敏性休克的治療,是脓毒性休克和冠状动脉搭桥术后低血压管理的二线用药。

3.1.4 去氧肾上腺素:去氧肾上腺素是 α -肾上腺素受体激动剂,可以导致血管收缩并伴有很弱的心脏变力性和变时性作用。通过增加体循环阻力而增加 MAP。该药用于低血压伴体循环阻力降低($<70 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$)的情况(如高动力性脓毒症、神经源性紊乱、麻醉导致的低血压)。尽管体循环阻力升高增加了心脏后负荷,但大多研究证明,此前心功能正常的患者用药后 CO 保持不变或增加^[16]。体循环阻力 $>120 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$ 为该药禁忌证。

3.1.5 间羟胺:间羟胺为 α -肾上腺素受体激动剂,对心脏 β_1 受体具有较弱的激动作用。主要作用是收缩血管,同时反射性地减慢心率、轻度增加心肌收缩力,其升压作用比去甲肾上腺素弱、缓慢而持久。间羟胺主要通过以下两种途径发挥作用:直接激动血管的肾上腺素 α 受体;通过间接机制刺激去甲肾上腺素释放。有研究显示,去甲肾上腺素和间羟胺

对脓毒性休克患者的全身血流动力学影响没有明显的区别^[17]。

3.1.6 多巴酚丁胺:多巴酚丁胺为 β -肾上腺素能药物,主要具有增加心肌收缩力的作用,是一种正性肌力药物。多巴酚丁胺主要作用于 β_1 -肾上腺素受体,增加心肌收缩力和变时性并降低左心室充盈压,对心力衰竭(心衰)患者可以降低心脏的交感活性,总的作用是增加 CO,伴随体循环阻力的降低,血压轻度降低或不变。

Rivers 等^[14]将多巴酚丁胺作为增强心肌收缩力的药物,与其他治疗联合用于严重脓毒症或脓毒性休克的治疗,降低了该组患者的病死率。

一项关于动物(猪)内毒素休克的研 究中,比较了单用血管加压素与血管加压素联合多巴酚丁胺对全身和内脏循环和代谢的影响,结果显示,多巴酚丁胺能够防止血管加压素所导致的内脏血流减少和动脉血乳酸水平升高^[18]。

评估脓毒症早期目标治疗证据的共识会议建议(B 级)^[19]:在对严重脓毒症或脓毒性休克进行复苏的第一个 6 h,如果液体复苏后中心静脉压达到 8~12 mm Hg,而中心静脉血氧饱和度(ScvO_2)未达到 0.70,则应输浓缩红细胞使血细胞比容 ≥ 0.30 ,或输注多巴酚丁胺(最大剂量 $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)以达到这个目标。

3.2 非肾上腺素能类升压药物和正性肌力药物

3.2.1 血管加压素:血管加压素是抗利尿激素的类似物,是休克过程中产生的一种重要的内源性应激激素。有研究发现,成人严重脓毒症时,内源性血管加压素水平降低^[20]。动物实验显示,血管加压素能够改善脓毒性休克动物的肾血流和 DO_2 水平,延长存活期^[21,22]。临床研究指出该药可用于治疗难治性脓毒性休克^[23,24],尤其作为二线升压药物。一项小规模的随机对照临床研究发现,在用去甲肾上腺素的基础上加用血管加压素(滴速 0.04 U/min),比单独用去甲肾上腺素能更有效地纠正晚期血管扩张性休克^[24]。另有研究发现,血管加压素能抑制胃肠黏膜的血流灌注^[25]。许多证据显示,给予脓毒性休克患者输注血管加压素是安全和有效的。应该以小剂量血管加压素(成人 $0.01 \sim 0.04 \text{ U/min}$)与其他升压药物同时使用,而不能作为升压

药物单独使用。然而,仍有多项研究强调它在用于血管扩张性休克方面存在不确定性。正在进行的血管加压素与脓毒性休克循证医学的临床研究(VASST)比较了去甲肾上腺素与血管加压素对脓毒性休克 28 d 病死率的影响,该研究将有助于我们了解血管加压素对脓毒性休克的作用^[26]。

3.2.2 特力素:特力素是血管加压素的类似物,与短效血管加压素(半衰期为 6 min,作用持续时间 30~60 min)比较,其半衰期为 6 h,作用持续时间为 2~10 h。与血管加压素相比,特力素的缺点是用药后作用很难消退。一些研究显示,特力素可以改善脓毒症患者的血流动力学,并且减少儿茶酚胺类升压药物的需要量^[27,28]。

一项关于特力素对 17 例去甲肾上腺素耐药的脓毒性休克患者生理作用的前瞻性研究显示,患者静脉注射 1 次或 2 次 1 mg 的特力素后,MAP 明显升高,伴随 CI 、心率、 DO_2 指数及 VO_2 的下降,每搏量不变,尿量增加、 CCr 升高、肾功能得到改善、血清乳酸水平明显下降、胆红素和转氨酶升高时,可停用常规的儿茶酚胺类药物^[27]。

另一项 15 例去甲肾上腺素耐药的脓毒性休克患者应用特力素作用的前瞻性研究显示,给患者静脉注射 1 mg 特力素后,可以导致 CO 下降(所有患者的基础 CO 均升高)、MAP 逐渐升高、胃黏膜灌注逐渐改善(激光多普勒血流计检测 30 min),这种作用持续至少 24 h^[28];特力素明显增加尿量和 CCr ,减少了所有患者的去甲肾上腺素用量^[28]。

3.2.3 磷酸二酯酶抑制剂:磷酸二酯酶抑制剂(如安力农和米力农)具有增强心肌收缩力和血管扩张的作用。在许多方面其作用与多巴酚丁胺相似,但心律失常的发生率较低。磷酸二酯酶抑制剂最常用于心功能受损和难治性心衰,但它扩张血管的特性限制了其在低血压患者中的应用。

3.2.4 左西孟旦:左西孟旦是一种新型 Ca^{2+} 增敏剂,作为正性肌力药物用于短程失代偿性心衰。左西孟旦与心肌肌钙蛋白 C 结合可以增加心肌肌钙蛋白 C 对 Ca^{2+} 的敏感性,增加心肌收缩力,而无需提高细胞内的 Ca^{2+} 浓度,且不影响心率,心肌耗氧量也未见明显增加。

大量研究证实,对于脓毒症所致的

心肌抑制,左西孟旦有比多巴酚丁胺能更好地增强心肌收缩力的作用^[29,30]。一项对有心肌抑制脓毒症患者的研究发现^[29],与多巴酚丁胺比较,左西孟旦具有降低肺动脉楔压、增加 CI、降低左室舒张末期容积、增加左室射血分数、增加胃黏膜血流、增加 CCr、增加尿量和降低血乳酸浓度的作用。

4 结论

血管活性药物治疗休克的目的是使心功能、动脉血氧饱和度以及组织灌注最佳化,最大限度地减少 MOF 和死亡。因此,正确地选择血管活性药物,对于休克的治疗至关重要。

参考文献:

- Bateman R M, Walley K R. Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis [J]. Crit Care, 2005, 9 (Suppl 4):S27-32.
- Bourgoin A, Leone M, Delmas A, et al. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effect on oxygen variables and renal function [J]. Crit Care Med, 2005, 33(4):780-786.
- Beale R J, Hollenberg S M, Vincent J L, et al. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence - based review [J]. Crit Care Med, 2004, 32(11 Suppl): S455-465.
- Dellinger R P, Carlet J M, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock [J]. Crit Care Med, 2004, 32(3): 858-873.
- 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):S11-20.
- Schaer G L, Find M P, Parrillo J E. Norepinephrine alone versus norepinephrine plus low - dose dopamine: enhanced renal blood flow with combination pressor therapy [J]. Crit Care Med, 1985, 13(6):492-496.
- Duck G L, Briedis J H, Weaver R A, et al. Renal support in critically ill patients: low - dose dopamine or low - dose dobutamine [J]? Crit Care Med, 1994, 22(12): 1919-1925.
- Meier-Hellmann A, Bredle D L, Specht M, et al. The effect of low - dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock [J]. Intensive Care Med, 1997, 23 (1):31-37.
- 李东伟,程尉新,胡森,等.血管活性药物对脓毒症患者肝肾功能的影响[J].中国危重病急救医学,2002,14(5):276-278.
- Lollgen H, Drexler H. Use of inotropes in the critical care setting [J]. Crit Care Med, 1990, 18(1 Pt 2):S56-60.
- Steel A, Bihari D. Choice of catecholamine: dose it matter [J]? Curr Opin Crit Care, 2000, 6(5):347-353.
- Task force of the American college of critical care medicine, society of critical care medicine. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis [J]. Crit Care Med, 1999, 27(3):639-660.
- 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(11):686-689.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal - directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1368-1377.
- Minnecci P C, Deans K J, Banks S M, et al. Differing effects of epinephrine, norepinephrine, and vasopressin on survival in a canine model of septic shock [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287(6): H2545-2554.
- Williamson A P, Seifen E, Lindemann J P, et al. WB4101 and CEC - sensitive positive inotropic actions of phenylephrine in rat cardiac muscle [J]. Am J Physiol, 1994, 266(6 Pt 2):H2462-2467.
- Natalini G, Schivalocchi V, Rosano A, et al. Norepinephrine and metaraminol in septic shock: a comparison of the hemodynamic effects [J]. Intensive Care Med, 2005, 31(5):634-637.
- Martikainen T J, Uusaro A, Tenhunen J J, et al. Dobutamine compensates deleterious hemodynamic and metabolic effects of vasopressin in the splanchnic region in endotoxin shock [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2004, 48(8):935-943.
- Rhodes A, Bennett E D. Early goal - directed therapy: an evidence - based review [J]. Crit Care Med, 2004, 32 (11 Suppl):S448-450.
- Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al. Circulating vasopressin levels in septic shock [J]. Crit Care Med, 2003, 31 (6):1752-1758.
- Sun Q, Dimopoulos G, Nguyen D N, et al. Low - dose vasopressin in the treatment of septic shock in sheep [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(4):481-486.
- Guzman J A, Rosado A E, Kruse J A. Vasopressin vs norepinephrine in endotoxic shock: systemic, renal, and splanchnic hemodynamic and oxygen transport effects [J]. J Appl Physiol, 2003, 95(2):803-809.
- Mutlu G M, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock [J]. Intensive Care Med, 2004, 30(7):1276-1291.
- Patel B M, Chittock D R, Russell J A, et al. Beneficial effects of short - term vasopressin infusion during severe septic shock [J]. Anesthesiology, 2002, 96(3): 576-578.
- Klinzing S, Simon M, Reinhart K, et al. High - dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock [J]. Crit Care Med, 2003, 31(11):2646-2650.
- Holmes C L. Vasoactive drugs in the intensive care unit [J]. Curr Opin Crit Care, 2005, 11(5):413-417.
- Leone M, Albanese J, Delmas A, et al. Terlipressin in catecholamine - resistant septic shock patients [J]. Shock, 2004, 22 (4):314-319.
- Morelli A, Rocco M, Conti G, et al. Effect of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine - treated hyperkinetic septic shock [J]. Intensive Care Med, 2004, 30(4):597-604.
- Morelli A, De Castro S, Teboul J L, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression [J]. Intensive Care Med, 2005, 31(5):638-644.
- Ming M J, Hu D Y, Chen H S, et al. Effects of MCI - 154, a calcium sensitizer, on cardiac dysfunction in endotoxic shock in rabbits [J]. Shock, 2000, 13(6): 459-463.

(收稿日期:2006-10-15)

修回日期:2007-04-20)

(本文编辑:李银平)

• 广告目次 •

- ①深圳迈瑞:监护仪……………(封二)
- ②廊坊爱尔:炭肾……………(插页)
- ③恩华药业:力月西……………(封三)
- ④广东天普药业:天普洛安 ……(封底)