

·论著·

去甲肾上腺素在心肌梗死合并低血压中的应用

金 鹏,周炳凤

(安徽医科大学第三附属医院/安徽省合肥市第一人民医院心血管内科,
安徽 合肥 230061)

摘要:目的 探讨去甲肾上腺素在急性心肌梗死(AMI)合并低血压中的应用效果。方法 选择 2018 年 4 月~2019 年 6 月合肥市第一人民医院集团心血管内科收治的 AMI 合并低血压患者 119 例,采用随机数字表法分为去甲肾上腺素组($n=63$)和多巴胺组($n=56$),比较两组治疗前后各时间点心率(HR)、平均动脉压(MAP)、血氧饱和度(SpO_2)、左室射血分数(LVEF)、血肌酐(Scr)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I (cTn I)、尿量(UV)的水平。记录两组 CCU 住院期间、28 d 及 6 个月病死率、冠心病重症监护室(CCU)住院时间、达到目标血压所需时间、心律失常发生率、IABP 使用比率、胃肠道不良反应发生率、冠脉开通后 TIMI 血流分级。结果 两组 CCU 住院期间、28 d 及 6 个月病死率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗前血清 Scr、 SpO_2 、LVEF、CK-MB、cTn I 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);去甲肾上腺素组治疗后各时间点 MAP、UV、 SpO_2 、LVEF 水平均高于多巴胺组($P<0.05$),HR、CK-MB、cTn I、CCU 住院时间、IABP 使用率、达到目标血压所需时间、胃肠道不良反应发生率、冠脉开通后 TIMI 血流分级 ≤ 2 级比例均低于多巴胺组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 与多巴胺相比,去甲肾上腺素在用药早期即可稳定 AMI 合并低血压患者血流动力学、改善组织灌注,为进一步治疗争取时间,且不良反应少,值得临床应用。

关键词:心肌梗死;低血压;去甲肾;多巴胺;预后

中图分类号:R542.2+2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.07.017

文章编号:1006-1959(2020)07-0057-04

Application of Norepinephrine in Myocardial Infarction with Hypotension

JIN Peng,ZHOU Bing-feng

(Department of Cardiology,the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University/the First People's Hospital of Hefei City,
Hefei 230061,Anhui,China)

Abstract:Objective To explore the effect of norepinephrine on acute myocardial infarction with hypotension. Methods From April 2018 to June 2019, 119 patients with acute myocardial infarction and hypotension admitted to the Department of Cardiology of the First People's Hospital of Hefei City were divided into norepinephrine group ($n=63$) and dopamine by random number table Group ($n=56$), compare snack rate (HR), mean arterial pressure (MAP), blood oxygen saturation (SpO_2), left ventricular ejection fraction (LVEF), blood creatinine (Scr), Creatine kinase isoenzyme (CK-MB), troponin I (cTnI), urine output (UV) levels. Record the CCU hospitalization period, 28-day and 6-month mortality rate of the two groups, the length of hospital stay in the coronary heart disease intensive care unit (CCU), the time required to reach the target blood pressure, the incidence of arrhythmia, the use rate of IABP, the incidence of gastrointestinal adverse reactions, TIMI blood flow classification after coronary artery opening. Results There was no statistically significant difference in the mortality of CCU during hospitalization, 28 d and 6 months between the two groups ($P>0.05$); there was no significant difference in serum Scr, SpO_2 , LVEF, CK-MB, cTn I between the two groups before treatment ($P>0.05$); MAP, UV, SpO_2 , LVEF levels at all time points after norepinephrine treatment were higher than dopamine group ($P<0.05$), HR, CK-MB, cTn I, CCU hospital stay, IABP usage time required to reach the target blood pressure, the incidence of gastrointestinal adverse reactions, the proportion of TIMI blood flow grade ≤ 2 after coronary artery opening were all lower than those in the dopamine group, the difference was statistically significant ($P>0.05$). Conclusion Compared with dopamine, norepinephrine can stabilize the hemodynamics and improve tissue perfusion of patients with acute myocardial infarction and hypotension in the early stage of medication, so as to gain time for further treatment and less adverse reactions.

Key words: Myocardial infarction; Hypotension; Noradric kidney; Dopamine; Prognosis

急性心肌梗死(AMI)是心内科常见危急重症之一^[1]。随着再灌注治疗的广泛开展,AMI的死亡率逐年下降,但其仍存在一定的死亡率及并发症,尤其是合并低血压的患者^[2-4],此类患者如何合理的应用血管活性药物为临床研究重点^[5,6]。多巴胺作为传统的升压药物,但在应用后常出现胃肠反应及心律失常等不良反应。研究表明^[5,7],在休克的患者当中,应用去甲肾上腺素要优于多巴胺。但目前关于 AMI 合并低血压的应用报道尚少,本研究探讨去甲肾上腺素在 AMI 合并低血压中的应用并

与多巴胺的进行对比,旨在为该病的药物治疗提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取合肥市第一人民医院集团心内科 2018 年 4 月~2019 年 6 月 AMI 合并低血压患者 119 例,采用随机数字表法分为去甲肾上腺素组(NE 组)63 例,多巴胺组(DA 组)56 例。NE 组男 47 例,女 16 例,年龄 33~91 岁,平均年龄(67.95 ± 13.85)岁;DA 组男 34 例,女 22 例,年龄 45~95 岁,平均年龄(70.39 ± 11.96)岁。本研究经医院伦理委员会审批通过,所有患者及家属均签署知情同意协议书。两组性别、年龄、基础疾病、梗死部位比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性,见表 1。

作者简介:金鹏(1992.4-),男,安徽蚌埠人,硕士研究生,主要从事心源性休克患者的药物治疗研究

通讯作者:周炳凤(1964.11-),男,安徽合肥人,硕士,主任医师,硕士生导师,主要从事心脏介入工作

表 1 两组治疗前一般资料比较

项目	DA 组(n=56)	NE 组(n=63)	统计值	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	70.39 \pm 11.96	67.95 \pm 13.85	$t=1.022$	0.309
女性[n(%)]	22(39.28)	17(26.98)	$\chi^2=2.036$	0.154
糖尿病[n(%)]	9(16.07)	9(14.28)	$\chi^2=0.074$	0.786
高血压[n(%)]	17(30.35)	25(39.68)	$\chi^2=1.129$	0.339
左主干/三支病变[n(%)]	6(10.71)	5(7.93)	$\chi^2=0.273$	0.602
ST 段抬高性心肌梗死[n(%)]	50(89.28)	51(80.95)	$\chi^2=1.604$	0.305
前壁心肌梗死[n(%)]	38(67.85)	42(66.66)	$\chi^2=0.190$	1.000

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合 AMI 诊断标准参考 2018 年美国心脏病学会(ACC)发布的第四版心肌梗死通用定义;②低血压诊断标准^[6]: 血压 $\leq 90/60$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)者或平均动脉压下降 30 mmHg 以上,且持续超过 30 min,无周围循环衰竭(意识障碍、四肢厥冷、少尿或无尿等)症状出现。排除标准:①入院 24 h 内死亡;②严重肝肾功能障碍;③重症感染;④恶性肿瘤;⑤心律失常;⑥基础血压低;⑦心源性休克。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 所有患者给予 AMI 常规治疗,NE 组在此基础上予重酒石酸去甲肾上腺素注射液(远大医药<中国>制药有限公司,规格:1 ml:2 mg,2 支/盒)10 mg 加入生理盐水 40 ml,以 1~50 ml/h 泵入;DA 组在常规治疗基础上予盐酸多巴胺注射液(亚邦医药股份有限公司,规格:2 ml:20 mg,2 支/盒)60 mg 加入生理盐水 44 ml 后以 1~50 ml/h 的速度微量泵入,根据血压对泵入速度进行调整,将血压维持在 90/60 mmHg 以上,或将平均动脉压维持在 70 mmHg 以上,药物治疗不能及时纠正的低血压患者应行主动脉内球囊反搏术(IABP)等方法。

1.3.2 观察指标及测量方法 应用心电监护仪监测患者心率(HR)、平均动脉压(MAP)、血氧饱和度(SpO_2),由指定专人使用床旁超声测量患者左室射血分数(LVEF)以及抽取患者动静脉血,并记录治疗前及治疗后 4、8、24 h、7 d 各指标值,包括血肌酐(Scr)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTn I)的水平变化。记录每小时尿量(UV)。随访 6 个月,比较两组患者冠心病重症监护室(CCU)住院期间、28 d、6 个月病死率、CCU 住院时间、达到目标血压所需时间、心律失常发生率、IABP 使用比率、胃肠道不良反应率、冠脉开通后 TIMI 血流分级 ≤ 2 级例数。

1.4 统计学方法 应用统计软件 SPSS 22.0 进行处理分析,计量资料(年龄、HR、心肌酶指标等)使用($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本的 t 检验进行组间比较;计数资料(如性别、IABP 使用率、胃肠道不良反应率)使用[n(%)]进行统计描述,组间比较采用 χ^2 检验(条件不满足时应用 Fisher 确切概率法)。两组不同时间

点各项指标比较(如治疗前后各时间点平均动脉压、血清肌酐、LVEF、外周血氧浓度等)采用重复测量方差分析检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病死率比较 两组 CCU 住院期间、出院后随访 28 d 及 6 个月病死率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组病死率比较[n(%)]

组别	n	CCU 住院期间病死率	28 d 病死率	6 个月病死率
DA 组	56	3(5.36)	2(3.57)	5(8.93)
NE 组	63	4(6.34)	3(4.76)	7(11.11)
χ^2		0.053	0.104	0.156
P		0.818	0.746	0.693

2.2 两组各时间段 MAP、HR、尿量变化比较 两组治疗前 MAP、HR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);DA 组 HR 在治疗后 4 h 较前明显升高,随着时间推移较前有所下降。NE 组在各时间段 HR 均呈下降趋势,同时 NE 组各时间段 HR 均较 DA 组低($P < 0.05$);两组治疗后 MAP 均较治疗前升高,但在不同时间点,NE 组 MAP 值均较 DA 组高($P < 0.05$);在各时间点 NE 组尿量均较 DA 组高,差异有统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.3 两组治疗前后血清 Scr、 SpO_2 、LVEF、心肌损伤标志物水平比较 两组治疗前血清 Scr、 SpO_2 、LVEF、血清 CK-MB、cTn I 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 NE 组 SpO_2 、LVEF 高于 DA 组,血清、CK-MB、cTn I 水平则低于 DA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.4 两组治疗期间心律失常发生率比较 心律失常事件总数上 NE 组低于 DA 组,其中房颤发生率最高,NE 组发生率低于 DA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);在室速和室颤等恶性心律失常发生率方面两组相比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

2.5 两组其他临床指标比较 NE 组 CCU 住院时间、IABP 使用例数、血压达到理想值所用时间、胃肠道不良反应发生例数、冠脉开通后 TIMI 血流分级 ≤ 2 级例数均较 DA 组低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 6。

表 3 两组治疗前后 MAP、HR、尿量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MAP(mmHg)			
		治疗前	治疗后 4 h	治疗后 8 h	治疗后 24 h
DA 组	56	61.55±7.87	63.45±7.49	76.70±8.24	79.54±8.82
NE 组	63	60.81±7.56	72.9±6.59 ^a	77.81±9.32 ^a	84.11±11.67 ^a
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$		14.851/0.000			
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$		157.859/0.000			
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}$		9.310/0.000			

组别	尿量(ml)				HR(次/min)			
	治疗前	治疗后 4 h	治疗后 8 h	治疗后 24 h	治疗前	治疗后 4 h	治疗后 8 h	治疗后 24 h
DA 组	/	206.57±27.63	542.95±49.85	1113.64±299.07	98.30±10.54	105.95±14.04	99.80±10.34	81.21±10.90
NE 组	/	362.84±36.43 ^a	667.95±49.04 ^a	1245.60±380.71 ^a	100.11±12.76	89.84±10.10 ^a	80.54±8.18 ^a	70.29±7.63 ^a
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$		40.305/0.000				120.479/0.000		
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$		605.771/0.000				122.883/0.000		
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}$		0.199/0.668				22.812/0.000		

注:与同期 DA 组比较,^a $P<0.05$ 表 4 两组治疗前后血清 Scr、SpO₂、LVEF、心肌酶学水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Scr($\mu\text{mol/L}$)		SpO ₂ (%)		LVEF(%)		CK-MB(U/L)		cTn I (ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
DA 组	56	79.80±17.62	75.23±17.35	88.00±6.60	95.51±4.79	49.88±10.32	56.39±12.14	14.88±6.02	21.34±3.20	6.09±5.68	3.00±2.16
NE 组	63	77.28±18.77	72.41±16.03	89.85±5.62	97.30±2.42	52.78±9.29	60.82±7.98	15.62±4.96	17.66±2.80	5.55±5.93	1.88±1.92
t		0.629	0.921	1.655	2.532	1.614	2.317	0.622	6.690	0.503	3.014
P		0.531	0.359	0.101	0.013	0.109	0.023	0.536	0.000	0.616	0.003

表 5 两组治疗期间心律失常发生率比较[n(%)]

组别	n	室上速	房颤	室速	室颤	心律失常总数
DA 组	56	4(7.14)	11(19.64)	2(3.57)	6(10.71)	23(41.07)
NE 组	63	2(3.17)	3(4.76)	1(1.59)	3(4.76)	9(14.29)
χ^2		0.975	6.324	0.475	1.503	10.820
P		0.323	0.012	0.491	0.220	0.001

表 6 两组其他临床指标比较

组别	n	CCU 住院天数 ($\bar{x}\pm s, d$)	应用 IABP [n(%)]	达到目标血压时间 ($\bar{x}\pm s, h$)	胃肠道不良反应 [n(%)]	术后 TIMI 血流分级 ≤ 2 级 [n(%)]
DA 组	56	8.45±5.86	16(28.57)	2.10±0.95	20(35.71)	11(19.64)
NE 组	63	6.55±3.12	8(12.69)	1.59±1.00	10(15.87)	3(4.76)
统计值		$t=2.245$	$\chi^2=4.639$	$t=2.857$	$\chi^2=6.190$	$\chi^2=4.722$
P		0.027	0.031	0.005	0.013	0.030

3 讨论

AMI 合并低血压严重影响患者预后,在 AMI 早期随着梗死面积的逐渐扩大,心排量和血压下降^[9],是紧急危险的信号,是早期院内死亡的主要原因之一,病死率达 11%^[10],若不及时纠正低血压改善组织灌注,可导致梗死面积扩大、心脏破裂、恶性心律失常、心源性休克、支架内血栓再形成及 PCI 术后无复流,病死率极高。

AMI 合并低血压的治疗主要是在纠正可逆因素的基础上应用血管活性药物,稳定患者血流动力学,为下一步的血管再灌注治疗争取时间^[6]。目前临

床上最常用的是去甲肾上腺素和多巴胺,以往多巴胺是治疗 AMI 合并低血压的首选,仅在应用多巴胺治疗无效时才会选去甲肾上腺素^[11]。可能与当时普遍认为去甲肾上腺素会增加患者的外周血管阻力,加重脏器缺血,而多巴胺在升压的同时可保护肾功能和内脏供血。近年来研究表明,应用去甲肾上腺素不良反应发生率较多巴胺更低,且升压效果更快更好。另有研究发现多巴胺并无肾脏保护作用^[12],而去甲肾上腺素确可以提高肾脏灌注压、有效滤过压,存在肾脏保护作用^[13]。在 AMI 合并低血压的患者当中,应用去甲肾上腺素似乎是更佳的选择^[14,15]。

血流动力学及组织灌注等相关指标是评价治疗 AMI 合并低血压治疗效果的重要指标,本研究结果表明,多巴胺与去甲肾上腺素均可有效的维持 AMI 合并低血压患者的血流动力学稳定,两组治疗后平均动脉压均较治疗前升高,但不同时间点 NE 组血流动力学改变幅度均高于 DA 组,治疗后 NE 组达到目标血压所需时间较 DA 组更少,提示 NE 比 DA 具有更好的升压效果,可更早纠正患者低血压,而及时纠正低血压状态为后续的再灌注治疗、减少并发症及预后均具有十分重要的意义。心率是影响预后的重要因素之一,心率过快会导致心律失常发生率升高,严重影响患者的预后^[6]。本研究中治疗后两组心率均随着时间的下降而降低,但在治疗早期 NE 组心率就呈下降趋势,而 DA 组则呈上升趋势,NE 组各时间段心率均较 DA 组低,而心律失常的发生率方面,尤其是房颤的发生率 NE 组明显低于 DA 组,与既往的研究理论相符。灌注可反应患者的组织灌注水平,而尿量是其最重要的观察指标^[7],去甲肾上腺素可强烈收缩肾出球小动脉,增加肾小球滤过压,从而增加尿量^[8],本研究中治疗后各时间点 NE 组尿量均高于 DA 组,与既往研究结果相符,去甲肾上腺素可增加肾灌注及保护肾功能,表明去甲肾上腺素可改善患者血流动力学及组织灌注。

CK-MB 和 cTn I 是反应心肌缺血程度的重要指标,本研究中两组 CK-MB 和 cTn I 指标均明显升高,均超过正常值,在治疗后两组 CK-MB 和 cTn I 均随时间推移而降低,但在任意时间点 NE 组 CK-MB 和 cTn I 下降水平更为显著,表明去甲肾上腺素可更显著的减轻 AMI 合并低血压患者的心肌损伤。

AMI 合并低血压早期机体有效循环血量减少,血液重新分布,胃肠道最早发生缺血及酸中毒,同时大剂量多巴胺(每分钟 $>10 \mu\text{g/kg}$)主要激动 α 受体,增加周围血管阻力,降低内脏器官血流量,从而增加胃肠道缺血,出现胃肠道不良反应,与本研究结果一致。在预后方面,两组 CCU 住院期间病死率、随访 28 d 及 6 个月全因病死率比较无明显差异,可能为影响 AMI 患者预后为多种因素,而低血压仅是其中之一。与 DA 组相比,NE 组 TIMI 血流分级 ≤ 2 级、IABP 使用率、CCU 住院时间更低 ($P < 0.05$),表明与多巴胺较去甲肾上腺素不良反应更好,治疗效果更好。

综上所述,去甲肾上腺素可更显著的减轻 AMI 合并低血压患者的心肌损伤,改善患者的血流动力学及组织灌注,不良反应发生更低,可作为 AMI 合并低血压时的首选血管活性药物。但去甲肾上腺素虽然减少了患者 CCU 住院时间,但是并没有改善患者 CCU 住院期间及随访 28 d、6 个月的病死率,就此来看去甲肾上腺素能否改善 AMI 合并低血压的

远期预后仍需进一步研究。

参考文献:

- [1]雍靖雯,王志坚,林徐泽,等.急性心肌梗死患者患病构成比及住院死亡率变化趋势[J].中华心血管病杂志,2019,47(3):209-214.
- [2]Jespersen L,Abildstrom SZ,Pena A,et al.Predictive value of the corrected TIMI frame count in patients with suspected angina pectoris but no obstructive coronary artery disease at angiography[J].Clinical Research in Cardiology,2014,103(5):381-387.
- [3]White CM,Chow MS,Fan C,et al.Efficacy of intravenous granisetron in suppressing the bradycardia and hypotension associated with a rabbit model of the Bezold-Jarisch reflex[J].Journal of Clinical Pharmacology,1998,38(2):172-177.
- [4]Morrow DA,Antman EM,Charlesworth A,et al.TIMI Risk Score for ST Elevation Myocardial Infarction:A Convenient, Bedside Clinical Score for Risk Assessment at Presentation:An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy[J].Circulation,2000(102):2031-2037.
- [5]张新超,于学忠,陈凤英,等.急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J].临床急诊杂志,2019,20(4):253-262.
- [6]Amado J,Gago P,Santos W,et al.Cardiogenic shock: Inotropes and vasopressors[J].Rev Port Cardiol,2016,35(12):681-695.
- [7]Levy B,Bastien O,Karim B,et al.Experts' recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock[J].Annals of Intensive Care,2015,5(17):1-10.
- [8]高润霖.急性心肌梗死诊断和治疗指南[J].中国循环杂志,2001,29(6):710-725.
- [9]Babaev A,Frederick PD,Pasta DJ,et al.Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock[J].JAMA,2005,24(4):448-454.
- [10]胡怀岭,李群,姜椿法,等.急诊经皮冠状动脉介入术治疗急性心肌梗死患者术后低血压危险因素[J].临床荟萃,2015,30(1):13-16.
- [11]Chinese Medical Association.Guideline for diagnosis and treatment of acute ST - elevation myocardial infarction[J].Chin J Cardiol,2015,43(5):380-393.
- [12]Debaveye YA, Van den Berghe GH. Is There Still a Place for Dopamine in the Modern Intensive Care Unit? [J].Anesthesia & Analgesia,2004,98(2):461-468.
- [13]Cain SM,Curtis SE.Experimental models of pathologic oxygen supply dependency[J].Crit Care Med,1991,19(5):603-612.
- [14]周建达.去甲肾上腺素与多巴胺治疗感染性休克的疗效比较[J].中国药房,2015,26(27):3794-3796
- [15]谭照华.多巴胺与去甲肾上腺素在心源性休克中的应用比较[J].现代诊断与治疗,2016,27(13):2420-2421
- [16]李婧,陈汉想,李伟,等.心率与急性心肌梗死心源性休克发生率的关系[J].临床合理用药杂志,2014,7(1):19-21.
- [17]Nantais J,Dumbarton TC, Farah N, et al. Impact of methylene blue in addition to norepinephrine on the intestinal microcirculation in experimental septic shock [J].Clinical Hemorheology and Microcirculation,2014,58(1):97-105.
- [18]Di Giantomasso D,Morimatsu H,May CN,et al.Increasing renal blood flow:low-dose dopamine or medium-dose norepinephrine[J].Chest,2004,125(6):2260-2267.

收稿日期:2020-02-03;修回日期:2020-02-10

编辑/肖婷婷