

文章编号 1672-(2004)-04-0054-04

# 人血白蛋白在卵巢过度刺激综合征中 应用的循证医学评价

【作者】 刘芳 田荣萍 翟所迪

北京大学第三医院 (北京 100083)

【中图分类号】 R973.5

【文献标识码】 B

近年来,人血白蛋白(human serum albumin, ALB)在临床上的使用量逐年上升,已成为临床应用量最大的蛋白制剂。由于ALB来源有限,价格较高,其应用的合理性就更受到关注。妇科是临床科室中ALB用量较大的科室之一,而卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)又是妇科应用ALB最多的病种。然而,目前的临床研究对于ALB在此疾病中应用的有效性存在较多争议,有必要采用循证医学的方法,对ALB在OHSS中的应用进行评价,以促进ALB的合理应用。

## 1 方法

### 1.1 回顾性病历调查

利用住院药房管理系统,以ALB为关键词查询,调出2002年7月1日至2002年12月31日期间妇科曾使用ALB的住院患者的病历号及使用数量,显示妇科共有30人用过ALB,平均用量为162.7g。抽取妇科使用ALB的病历18份,收集这些病例主患疾病及ALB疗效、安全性、费用等方面的信息,并进行统计分析。

### 1.2 文献调研

利用CBMdisc、CNKI、万方、Medline、Embase、Cochrane等文献数据库,对有关ALB防治OHSS的临床研究方面的文献进行检索。为保证查到的文献全面,建立文献检索登记表,记录检索文献的途径、年代和结果。对检索到的文献进行筛选,选出临床试验研究方面的文献,并按不同的文献类型进行单个文献信息采集。

把所采集到的文献进行分类。根据ALB的用途,分为用于预防OHSS或治疗OHSS;根据结论的倾向性,分为支持或不支持ALB在OHSS中应用的文献;按照证据级别分为四级:一级证据为系统评价(Meta分析)或大规模随机对照试验、二级证据为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、三级证据为有对照未随机分组(clinical controlled trial, CCT)、四级证据为无对照的系列病例观察。

## 2 结果

### 2.1 病历调查

抽取的18份病历诊断均为OHSS,且ALB均用于OHSS治疗,无ALB用于OHSS预防的病例。患者年龄最小为26岁,最大为39岁,平均年龄为32.28岁。采用静脉输注ALB扩容、利尿、腹腔穿刺等治疗,8例治愈,10例好转,1例发生不良反应。ALB人均用量208.33g,ALB人均费用占总住院费用的76.40%。

### 2.2 文献调查研究

共获得ALB用于OHSS防治的临床研究方面的文献30篇,其中只有8篇是ALB用于OHSS治疗,占26.7%;22篇是人血ALB用于OHSS预防,占73.3%。

2.2.1 ALB用于OHSS治疗的文献 ALB治疗OHSS的临床研究中有5篇是病例观察,结果支持ALB用于OHSS的治疗。另外3篇提出了优于静脉输入ALB的疗法,其中2篇为RCT,比较了静脉输入ALB和腹水自体回输对于OHSS的疗效、安全性

和经济性，认为腹水自体回输优于静脉输注 ALB。1 篇 CCT 的文献,比较了静脉输入羟乙基淀粉( HES ) 和 ALB 对于 OHSS 治疗的效果，结果在排尿、腹穿和胸穿次数及住院时间等指标上，用 HES 的病人 (  $n=6$  ) 均优于用 ALB 的人 (  $n=10$  )，见表 1。将上述两类文献按照证据级别分类，见图 1。

2.2.2 ALB 用于 OHSS 预防的文献评价 共查到

ALB 用于 OHSS 预防的系统综述 3 篇 ( 见表 2 )。其中有 1 篇是以 ALB 为干预措施，以安慰剂或不治疗为对照，结论是对高危患者取卵母细胞时静脉输入 ALB 可有效预防 OHSS 的发生。另外 2 篇主要是评价其他措施对于 OHSS 的预防作用，但其中 1 篇也对 ALB 的作用进行了评价，认为静脉输入 ALB 并不优于胚胎冷冻保存。

表 1 ALB 用于 OHSS 治疗的研究文献分析

作者 ( 年 )	研究设计	例数	实验组	随访期 ( d )	结论	证据级别
陈涤瑕 ( 2001 )	病例观察	19	ALB + 低分子右旋糖酐	20	ALB 是 OHSS 的首选扩容药物	四级
钟业超 ( 2001 )	病例观察	20	ALB + 低分子右旋糖酐 + 腹腔穿刺	21	ALB 是 OHSS 的首选扩容药物	四级
袁德正 ( 2002 )	病例观察	12	ALB + 低分子右旋糖酐 + 腹腔穿刺	30	补充 ALB 扩容、利尿等对治疗 OHSS 有效	四级
于丛一 ( 2001 )	病例观察	43	ALB + 低分子右旋糖酐	未提及	输 ALB 合用放腹水对 OHSS 治疗有效	四级
冯丽萍 ( 1996 )	病例观察	12	ALB + 低分子右旋糖酐	未提及	及时补充 ALB 或血浆、纠正水电解质平衡紊乱对 OHSS 有效	四级
吕杰强 ( 2002 )	随机对照	6	腹水自体回输	未提及	腹水自体回输是一种简便、安全、有效且经济的方法	二级
Koike ( 2000 )	随机对照	54	腹水自体回输	未提及	腹水自体回输是一种有效、经济的方法	二级
Abramov ( 2001 )	对照试验	16	6% 羟乙基淀粉	未提及	对于严重 OHSS 的治疗，HES 是比 ALB 更好的选择	三级

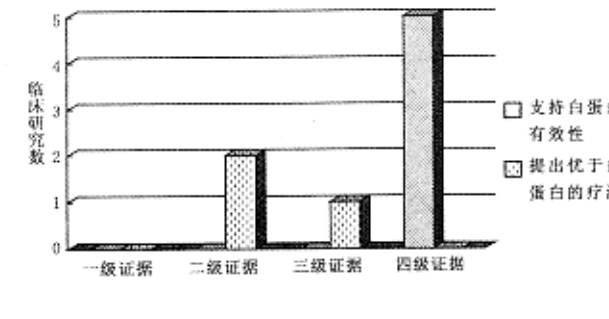


图 1 ALB 用于 OHSS 治疗的临床研究的倾向性和证据级别

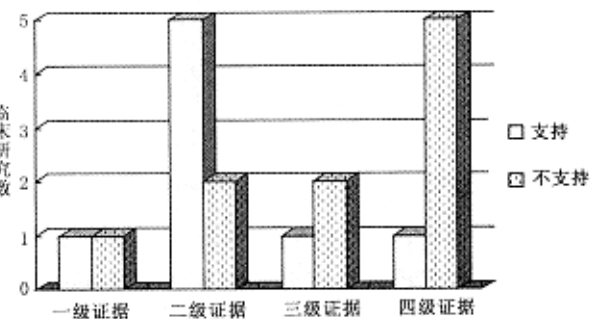


图 2 ALB 用于 OHSS 预防的临床研究的倾向性和证据级别

表2 ALB 用于 OHSS 预防的系统综述

	D'Angelo A( 2003 )		D'Angelo A( 2003 )	Aboulghar M( 2003 )
文献纳入标准	RCT		RCT	RCT
纳入试验	2		1	5
总例数	49		28	463
干预措施	研究组	胚胎冷冻保存	促性腺激素撤除	静脉输入 ALB
	对照组	静脉输入 ALB	静脉输入 ALB 或其他	安慰剂或不干预
研究者的结论	没有足够的证据支持卵母细		这些疗法的有效性均未得到	取卵母细胞时静脉输入 ALB 对于
	胞冷冻保存 ,也没有足够的		充分的证据支持	在高危病例中预防重度 OHSS 的
	证据表明静脉输入 ALB 优			发生可带来明显益处
	于卵母细胞冷冻保存			

ALB 用于 OHSS 预防的临床试验，按研究目的可分两类，一是评价 ALB 有效性的文献，以安慰剂或不采取预防措施作为对照组；二是以 ALB 为阳性对照，证明其他疗法的优势。

评价 ALB 预防 OHSS 有效性的临床试验文献有 15 篇，其中支持 ALB 在预防 OHSS 中应用的有 7 篇，多为 RCT（见表 3）。不支持 ALB 在预防 OHSS 中应用的 9 篇文献，多为病例观察（见表 4），但有 1 篇为大规模随机对照试验，该研究历时 3 年，共纳入 988 名病人，结果发现取卵母细胞时静脉注入 ALB 对于预防 OHSS 无效。此 RCT 报告发表于 2003 年 11 月的 Human Production 杂志上，Aboulghar 等的 cochrane 系统评价还未来得及将其纳入。

ALB 为阳性对照，证明其他疗法在疗效、经济性或安全性方面存在优势的 RCT 有 3 篇，Costabile

等（2000）在 96 个有高度发展为 OHSS 危险的病人中研究孕激素的预防效果，结果和 ALB 组比，孕激素组中度 OHSS 的发生率明显降低，而重度 OHSS 的发生率二者无明显差别。Shaker 等（1996）比较了卵母细胞冷冻保存和静脉输入 ALB 对 OHSS 的预防效果，结果发现二者效果相当，而前者能明显提高受孕率。还有一个 RCT（Gokmen 等，2001）是以 HES 和 ALB 比，结果表明，在 高危病人的 OHSS 预防中，HES 和 ALB 同样有效，但比 ALB 更经济、安全。

对上述 ALB 用于 OHSS 防治的文献按照证据级别和倾向性进行分类，结果有关 OHSS 预防措施文献中，倾向于支持或反对应用 ALB 均有一级证据（如图 2）。

表3 结果支持 ALB 用于 OHSS 预防的临床试验

试验出处( 年 )	研究设计	病例纳入标准	发生严重 OHSS	发生严重 OHSS
			病人数/ALB 治	病人数/对照组
			疗组人数	人数
Asch ( 1993 )	系列病例观察	雌二醇 > 6000pg/mL ,取卵 > 30 个	0/36	-
Shahata ( 1994 )	回顾性分析	雌二醇 > 2997pg/mL ,取卵 > 20 个	0/41	7/41
Shoam ( 1994 )	RCT	雌二醇 > 1906pg/mL ,取卵 > 15 个	0/16	4/15
Shalev ( 1995 )	RCT	雌二醇 > 2500pg/mL ,超过 20 个卵泡 > 14mm ,年轻 ,正常体重	0/22	4/18
Tsik ( 1996 )	RCT	雌二醇 > 3000pg/mL ,取卵 > 15 个	0/27	1/28
Koike ( 1999 )	RCT	雌二醇 > 3000pg/mL ,取卵 > 15 个	13/43	17/45
Hillensjo ( 1999 )	RCT	雌二醇 > 2725pg/mL ,取卵 > 20 个	0/23	1/24

表 4 结果不支持 ALB 用于 OHSS 预防的临床试验

试验出处( 年 )	研究设计	病例纳入标准	发生严重 OHSS 病人数 /ALB 治疗组人数	发生严重 OHSS 病人数 /对照组人数
Bellver( 2003 )	随机对照	取卵 > 20 个	33/495	23/493
Ben - Chetrit ( 2001 )	RCT	雌二醇 > 4086pg/mL ,超过 30 个卵泡 > 14mm	4/46	1/41
Ng ( 1995 )	回顾性分析	雌二醇 > 2725pg/mL ,超过 16 个卵泡 > 16mm	2/49	10/158
Mukherjee ( 1995 )	病例观察	雌二醇为 4990pg/mL 和 5238pg/mL ,取卵 数分别为 22 和 38	2	-
Halme ( 1995 )	病例观察	雌二醇 = 2400pg/mL ,取卵 15 个	1	-
Ben Rafael ( 1995 )	系列病例观察	雌二醇 > 2724pg/mL ,取卵 > 20 个	2/30	-
Lewit ( 1995 )	病例观察	雌二醇 > 3600 pg/mL	4/5	-
Chen ( 1997 )	前瞻性试验组 , 历史对照	雌二醇 > 3600 pg/mL ,取卵 > 20 ,多胎妊娠	4/4	3/5
Ndukwe ( 1997 )	回顾性分析	雌二醇 > 4086pg/mL ,超过 30 个卵泡 > 14mm	5/60	-

3 讨论

ALB 是血浆成分中最主要的一种蛋白质 ,正常情况  
下其含量为 40. 50g/L ,占血浆全部蛋白质的 50% ~ 60%。  
ALB 在血浆中重要生理功能是结合小分子物质和参与  
其运输 ,如脂肪酸、胆红素、色氨酸等多种代谢物 ;另一重  
要的生理功能就是维持血浆胶体渗透压的正常和稳定。  
作为药物制剂 ,ALB 用于出血性休克、外伤性休克、烧伤、  
肝硬化伴腹水和水肿等的治疗。

OHSS 是使用促性腺激素诱发排卵中最严重的医  
源性并发症。国外报道 ,轻度、中度和重度 OHSS 发  
生率分别是 8% ~ 23%、0. 5% ~ 7% 和 0. 8% ~  
1. 8%。对于 OHSS 的处理 ,一般认为轻度的 OHSS 只  
需休息和密切监护 ;中、重度患者应注意监测体液平  
衡、腹围等 ,避免和纠正血容量减少及血液浓缩。

根据文献调研 ,对 ALB 用于 OHSS 预防的有效性 ,  
有一篇 Cochrane 系统评价 ,病例数为 463 人 ,而不支持  
ALB 用于 OHSS 预防的证据中有一个大规模 RCT ,病  
例数 988 人 ,由于这项 RCT 包含的病例数远多于 Co-  
chrane 系统评价的病例数 ,若 Cochrane 系统评价下次  
更新时纳入这篇文献 ,经 meta 分析后结果可能会转为  
不支持 ALB 用于预防 OHSS。因此 ,目前的循证医学证  
据更倾向于不支持 ALB 用于 OHSS 预防。

是否可以用其他更安全、有效、经济的疗法代替  
ALB 用于 OHSS 预防 ,目前也没有足够的证据支持。  
卵母细胞冷冻保存和静脉输入 ALB 相比的系统评价表  
明 ,目前没有足够证据支持卵母细胞冷冻保存对预防  
OHSS 的有效性 ,也没有足够证据支持卵母细胞冷冻保

存对于 OHSS 的预防作用优于静脉输注 ALB。但该系  
统评价仅包括 1 篇关于这两种疗法比较的 RCT。

我院 ALB 未用于 OHSS 预防 ,这符合目前的循证  
医学证据。ALB 在 OHSS 中的应用主要是用于治疗 ,  
其治疗方案同文献基本一致。病历调研中可见 ,ALB  
的费用在住院费用中占相当高的比例 ,这说明 ALB  
仍是一种相对较贵的疗法。从作用机制上讲 ,对于已  
经发生的 OHSS ,静脉输入 ALB 可提高血浆胶体渗透  
压 ,增加血容量 ,减轻胸腹水和水肿 ,因此 ,ALB 对于  
OHSS 的治疗效果似乎是毋庸置疑的 ,不需要临床试  
验来证实 ,这可能解释了为什么 ALB 用于 OHSS 治疗  
的文献多数都是病例观察 ,很少有 RCT 是评价 ALB  
用于治疗 OHSS 的有效性。少数前瞻性研究都是将  
其作为阳性对照药和其他疗法相比较。目前获得的  
证据认为 ALB 在安全性和经济性上不及腹水自体回  
输和 HES。这提示临床可以考虑用这些相对便宜的  
疗法代替 ALB。当然 ,这类试验的数目很少 ,规模也  
较小 ,因此作为循证医学证据还是不充分的。

总之 ,本课题中发现 ,我院 OHSS 中 ALB 临床应  
用和目前循证医学证据基本一致。关于 ALB 在  
OHSS 治疗和预防中的应用以及可替代 ALB 的更佳  
疗法 ,目前证据的质量仍有待提高 ,并且这些研究多  
来自国外 ,不一定符合亚洲人 ,提示临床应采取前瞻  
性、随机、双盲试验设计 ,进行较大规模的多中心临  
床试验 ,为静脉输入 ALB 预防和治疗 OHSS 的有效性及  
和其他疗法比较的优劣提供可靠的证据。