

《人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南》解读

李慧博^{1a,2}, 门鹏^{1a,2}, 王宇³, 徐小元⁴, 贾继东³, 段钟平⁵, 胥婕^{1b}, 朱珠⁶, 赵志刚⁷, 陈耀龙^{8,9}, 翟所迪^{1a,2*}

(1. 北京大学第三医院 a. 药剂科; b. 感染疾病科, 北京 100191; 2. 北京大学医学部 药物评价中心, 北京 100191; 3. 首都医科大学附属北京友谊医院 肝病研究中心, 北京 100069; 4. 北京大学第一医院 感染疾病科, 北京 100034; 5. 首都医科大学附属北京佑安医院 肝病消化中心, 北京 100069; 6. 中国医学科学院北京协和医院 药剂科, 北京 100730; 7. 首都医科大学附属北京天坛医院 药学部, 北京 100050; 8. 兰州大学循证医学中心, 兰州大学基础医学院, 兰州 730000; 9. 中国 GRADE 中心, 兰州大学, 兰州 730000)

【摘要】 为了促进人血白蛋白的临床合理应用, 中国药学会医院药专业委员会联合中华医学会肝病学会共同制订了国内首部基于循证医学的《人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南》。在指南制订过程中, 充分考虑了指南推荐意见在临床实践中的可行性, 从白蛋白的血浆浓度、低蛋白血症所造成的功能障碍以及病理生理异常诸方面, 制订了人血白蛋白的应用原则和推荐剂量, 以期为临床医师及药师合理应用人血白蛋白提供基本规范和具体指导。本文将主要对指南形成的推荐意见、证据总结以及推荐说明进行解读。

【关键词】 人血白蛋白; 肝硬化; 快速建议指南; 推荐意见

【中图分类号】 R975.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)12-0010-07

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.12.003

Expert consensus on Rapid Advice Guidelines for the Pharmacological Management of Human Albumin in Patients with Liver Cirrhosis

LI Hui-bo^{1a,2}, MEN Peng^{1a,2}, WANG Yu³, XU Xiao-yuan⁴, JIA Ji-dong³, DUAN Zhong-ping⁵, XU Jie^{1b}, ZHU Zhu⁶, ZHAO Zhi-gang⁷, CHEN Yaolong^{8,9}, ZHAI Suo-di^{1a,2*}

(1. a. Department of Pharmacy; b. Department of Infectious Diseases, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 3. Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 4. Department of Infectious Diseases, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 5. Department of Gastroenterology and Hepatology, YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 6. Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 7. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 8. Evidence - Based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 9. Chinese GRADE Center, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

【Abstract】 In order to implement appropriate HA use, the Chinese Hospital Association, Chinese Society of Clinical Pharmacy and Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association have developed evidence-based, Rapid Advice Guidelines for the Pharmacological Management of HA in Patients with Liver Cirrhosis. In the guideline development process, the feasibility of the guideline recommendations in clinical practice was fully considered. From the plasma concentration of albumin, dysfunction and pathophysiological abnormalities caused by hypoproteinemia, application principles and recommended dosages are intended to provide basic specifications and specific guidance for clinicians and pharmacists to rationally apply human albumin. This article will mainly explain the recommendations, evidence summary and recommendation descriptions formed by the guideline.

【Key words】 human albumin; cirrhosis; rapid advice guidelines; recommendations

[收稿日期] 2018-11-29

[作者简介] 李慧博, 硕士, 主管药师; 研究方向: 循证药物评价和临床药物治疗等; Tel: (010)82265740; E-mail: liyehuib@foxmail.com

[通讯作者] *翟所迪, 主任药师, 教授; 研究方向: 循证药物评价、卫生技术评估等; Tel: (010)82266686; E-mail: zhaisuodi@163.com

1 指南制订的背景

肝硬化是由各种慢性肝损害所导致的肝脏结构和功能异常, 主要表现为肝细胞功能障碍和门脉高压症。代偿期肝硬化患者可无明显临床症状, 而失代偿期肝硬化患者可出现腹水、自发性细菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP)、肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS)、消化道出血、肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 及脓毒症等严重并发症^[1-2], 最终可导致死亡。低白蛋白血症是肝硬化的重要病理生理特征, 也是导致上述临床表现及并发症的重要因素。

白蛋白 (albumin, ALB) 由肝细胞合成, 约占血浆蛋白总量的 50% ~ 60%, 具有维持血浆胶体渗透压和免疫调节等作用^[3]。人血白蛋白 (human albumin, HA) 是 ALB 的药物制剂, 主要用于补充血液中的 ALB 含量。除具有增加循环血容量、维持胶体渗透压等物理特性外, 白蛋白还具有运输与结合疏水性物质、维持微循环功能的完整性、对抗活性氧和活性氮类物质的毒性、清除自由基以及调节免疫和炎症反应等生物学特性^[4]。

从 20 世纪 40 年代开始, HA 广泛应用于临床, 但其治疗的合理性及安全性未形成一致的结论^[5-8]。《美国大学医院联合会 (UHC) 人血白蛋白、非蛋白胶体溶液和晶体溶液的使用指南》中明确提出, HA 的适应证包括肝硬化腹水和大容量腹腔穿刺放液术 (large-volume paracentesis, LVP)、肾病综合征等^[9]。欧洲肝病学会《肝硬化腹水、自发性细菌性腹膜炎和肝肾综合征临床指南》推荐 HA 用于预防与治疗肝硬化并发症^[10]。我国目前尚无白蛋白用于治疗肝硬化相关疾病的循证指南。中国的临床医生及药师该如何评价和应用相关证据? 这些问题均需采用系统、规范的证据总结和以及结合专家的临床经验来回答。

由中国药学会医院药学专业委员会及中华医学会肝病学会联合发起, 临床药学、临床医学、循证医学方法学及卫生经济学专家共同参与, 参考 2015 年发布的《世界卫生组织指南制订手册》中关于快速建议指南的制订流程以及相关方法学标准^[11-12], 按照指南研究与评价工具 (appraisal of guidelines for research and evaluation, AGREE II)^[13] 和卫生保健实践指南的报告条目 (reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)^[14], 针对

调查中发现的临床使用实际问题, 制订了《人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南》。在指南制定过程中, 充分考虑了指南推荐意见在临床实践中的可行性, 从 ALB 的血浆浓度、低蛋白血症所造成的功能障碍以及病理生理异常诸方面, 制订了 HA 的应用原则和推荐意见, 以期为临床医师及药师合理应用 HA 提供基本规范和具体指导。

2 指南制订的方法

系统检索 Pubmed、Embase、Cochrane library 英文数据库, 以及 CNKI、万方和 CBM 中文数据库, 检索时间为从建库到 2016 年 7 月, 不限定发表语言, 纳入来自系统评价、系统评价再评价、meta 分析、网状 meta 分析、卫生技术评估的证据。方法学技术路线另见指南计划书^[15]。本指南采用推荐分级的评估、制定与评价 (grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE) 系统^[16]。证据质量评价: A 表示高质量; B 表示中等质量; C 表示低质量; D 表示极低质量。推荐强度: 1 表示强推荐; 2 表示弱推荐; 0 表示无明确推荐意见。采用系统评价评估工具 (a measurement tool to assess systematic reviews, AMSTAR) 评价纳入系统评价的质量^[17]。

3 指南推荐意见

人血白蛋白为血液制品, 用于治疗肝硬化及其并发症的总体适应证为: ①无腹水患者血浆 ALB 浓度低于 $25 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 有腹水患者的血浆 ALB 浓度低于 $30 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$; ②出现了低蛋白血症造成的功能障碍; ③出现了相应的病理生理异常。3 条满足其一, 即可以考虑使用人血白蛋白。推荐意见汇总见表 1。

表 1 人血白蛋白用于肝硬化治疗的推荐意见

| 推荐意见 | 推荐强度及证据质量 |
|--------------------------------|-----------|
| 推荐人血白蛋白联合利尿剂用于肝硬化腹水的治疗 | 1A |
| 推荐人血白蛋白预防腹腔穿刺大量放液后的循环功能障碍 | 1A |
| 人血白蛋白可以预防儿童腹腔穿刺大量放液后的循环功能障碍 | 2D |
| 人血白蛋白联合抗菌药物可以减少自发性细菌性腹膜炎之后的肾损害 | 2B |
| 推荐人血白蛋白联合抗菌药物降低自发性细菌性腹膜炎患者的病死率 | 1B |

续表1 人血白蛋白用于肝硬化治疗的推荐意见

| 推荐意见 | 推荐强度及证据质量 |
|--------------------------------|-----------|
| 人血白蛋白联合血管活性药物可以提高1型肝肾综合征患者的生存率 | 2C |
| 人血白蛋白可用于肝脏衰竭患者人工肝支持系统 | 2B |
| 推荐人血白蛋白用于降低肝硬化合并重症感染患者的死亡率 | 1B |
| 不推荐人血白蛋白用于改善终末期肝病患者的营养不良 | 1D |
| 不推荐人血白蛋白用于治疗无腹水的肝硬化外周水肿 | 1D |
| 人血白蛋白可以作为综合治疗之一用于治疗肝性脑病 | 2D |
| 人血白蛋白可以预防肝硬化合并低钠血症 | 2C |

3.1 人血白蛋白联合利尿剂是否可以用于肝硬化腹水的治疗?

推荐意见: 推荐人血白蛋白联合利尿剂用于肝硬化腹水的治疗 (1A)。

证据总结: 一项系统评价 (meta) 分析纳入8个随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs), AMSTAR 评分为8分。试验组使用HA, 剂量范围为5~12.5 g·d⁻¹ (5个RCTs) 或20~30 g·d⁻¹ (3个RCTs), 联合使用呋塞米的剂量范围是20~40 mg·d⁻¹。结果显示, 对于肝硬化2级腹水患者, 输注HA联合利尿剂与单独使用利尿剂或液体复苏剂相比, 可以显著提高治疗的有效率 (RR = 3.43, 95% CI: 1.84~6.38)、缩短腹水消退时间 (MD = -4.04, 95% CI: -4.58~-3.50)、增加尿钠排泄量 (MD = 10.32, 95% CI: 0.14~20.49)、降低血清肌酐浓度 (MD = -3.32, 95% CI: -6.60~-0.05); 在不良反应发生率 (RR = 0.68, 95% CI: 0.30~1.54) 及24 h尿量 (MD = 279.00, 95% CI: -359.90~917.90) 方面的差异无统计学意义^[18]。证据质量为高质量。

同篇系统评价 (meta) 中4个RCTs汇总的结果显示, 长期输注HA联合利尿剂可以显著减少腹水再发生率 (RR = 0.11, 95% CI: 0.06~0.20)、减少并发症发生率 (RR = 0.35, 95% CI: 0.18~0.69) 以及降低再次入院率 (RR = 0.22, 95% CI: 0.12~0.42), 2组患者病死率 (RR = 1.06, 95% CI: 0.58~1.92) 差异无统计学意义。研究期间未发现HA相关不良反应^[18]。证据质量为低质量。

推荐说明: 利尿剂被各国指南推荐作为肝硬化腹水的一线治疗药物, HA联合利尿剂可显著提高

治疗肝硬化2~3级腹水的效果, 并且有较好的安全性。推荐HA与利尿剂联合治疗白蛋白<30 g·L⁻¹的肝硬化伴有2~3级腹水者, 推荐剂量为10~40 g·d⁻¹。长期治疗应该按需使用, 推荐剂量为每1~2周25~100 g。最近发表的这是一项有意大利33家医院参与的多中心、随机、平行、非盲、实况的研究 (ANSWER研究) 显示^[19], 失代偿期肝硬化患者长期联合应用HA 18个月可延长的总体生存期, 且并不增加不良事件的发生率。

3.2 人血白蛋白是否可以预防成人腹腔穿刺大量放液后的循环功能障碍?

推荐意见: 推荐人血白蛋白预防腹腔穿刺大量放液后的循环功能障碍 (1A)。

证据总结: 一项系统评价 (meta) 分析 (12个RCTs, AMSTAR 评分为8分) 显示, 对于因肝硬化腹水接受LVP的患者 (ALB 23~32 g·L⁻¹), 与其他血浆扩容剂或血管加压素相比, 人血白蛋白能显著降低循环功能障碍的发生率 (RR = 0.48, 95% CI: 0.36~0.63) 及住院病死率 (RR = 0.58, 95% CI: 0.36~0.93), 并能降低肾损伤发生率 (RR = 0.88, 95% CI: 0.53~1.44)。亚组分析显示, 与其他血浆扩容剂相比, 人血白蛋白能显著降低循环功能障碍的发生率 (RR = 0.43, 95% CI: 0.31~0.59); 与血管加压素相比, 能降低循环功能障碍发生率 (RR = 0.84, 95% CI: 0.44~1.62)^[20]。证据质量为高质量。

推荐说明: 循环功能障碍定义为血浆肾素活性水平在腹腔穿刺后升高>50%。国内外指南均推荐LVP作为肝硬化腹水二线治疗方案。大量放腹水 (>5 L), 推荐给予白蛋白, 剂量为每放1 L腹水应用6~8 g HA。应在放腹水的最后阶段或者放腹水结束, 并且放腹水所致的心输出量增加开始恢复至基线时, 开始输注HA。宜缓慢输注HA以避免心脏超负荷风险。

3.3 人血白蛋白是否可以预防儿童腹腔穿刺大量放液后的循环功能障碍?

推荐意见: 人血白蛋白可以预防儿童腹腔穿刺大量放液后的循环功能障碍 (2D)。

证据总结: 未检索到HA用于预防儿童LVP后的循环功能障碍的系统评价 (meta) 分析。检索到一篇HA用于治疗单次LVP的严重腹水患儿的观察性研究。人血白蛋白剂量为0.5~1.0 g·kg⁻¹ (人

血白蛋白输注剂量/预期体重)。LVP 开始后 1 h 内静脉输注 50% 剂量, 持续输注 2 h 以上; 6 h 后再静脉输注剩余 50% 剂量, 持续输注 2 h 以上。与未输注 HA 相比, 输注 HA 穿刺放液术后循环功能障碍的发生率更低 (12% vs. 67%, $P=0.003$), 第 6 天总血浆肾素水平更低 [每小时 (28.3 ± 21.2) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs. (53.1 ± 28.8) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P=0.01$]; 未输注组低钠血症发生率更高 [基线值: (131 ± 4) $\text{mEq} \cdot \text{L}^{-1}$ vs. 第 6 天: (128 ± 6) $\text{mEq} \cdot \text{L}^{-1}$; $P=0.04$], 而输注组差异无统计学意义 [基线值: (131 ± 6) $\text{mEq} \cdot \text{L}^{-1}$ vs. 第 6 天: (130 ± 6) $\text{mEq} \cdot \text{L}^{-1}$]; 其他检查如平均动脉压、心率、尿量、GFR、血肌酐及血钾在组间和组内均无显著差异; 长期生存获益方面, 2 组存活周期 [(19.7 ± 1.8) 月 vs. (16.6 ± 2.4) 月, $P=0.18$] 未有显著性差异^[21]。证据质量评价为低质量证据。

推荐说明: 药品说明书中肝硬化相关的适应证及其并发症未限制患者年龄, 禁忌和注意事项中均未提及儿童患者的相关事项。临床使用及剂量需结合实际情况。

3.4 人血白蛋白联合抗菌药物是否可以减少自发性细菌性腹膜炎之后的肾损害?

推荐意见: 人血白蛋白联合抗菌药物可以减少自发性细菌性腹膜炎之后的肾损害 (2B)。

证据总结: 一项系统评价 (meta) 分析 (4 个 RCT, AMSTAR 评分为 9 分) 试验组为人血白蛋白联合头孢菌素类抗生素, 人血白蛋白剂量为 $0.5 \sim 1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 输注至少 3 d 或最低剂量 $10 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 输注 3 d, 对照组为单用头孢菌素类抗生素。结果显示, 对于 SBP ($\text{ALB } 23 \sim 26 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) 的患者, 人血白蛋白联合三代头孢菌素与单独使用三代头孢菌素相比, 显著降低肾损害发生率 ($OR=0.21$, $95\% \text{ CI}: 0.11 \sim 0.42$, $P=0.11$)^[22]。质量为中等质量。

推荐说明: SBP 患者有效血容量明显减少和动脉压明显降低, 肾脏灌注减少, 从而导致肾功能障碍。国外研究中人血白蛋白的普遍使用剂量为第 1 天 $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 第 3 天剂量为 $1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$; 国内缺乏明确的剂量使用的循证医学证据, 需结合临床情况个体化治疗。

3.5 人血白蛋白联合抗菌药物是否可以用于降低自发性细菌性腹膜炎患者的病死率?

推荐意见: 推荐人血白蛋白联合抗菌药物降低

自发性细菌性腹膜炎患者的病死率 (1B)。

证据总结: 一项系统评价 (meta) 分析 (4 个 RCT, AMSTAR 评分为 9 分) 显示, 对于 SBP ($\text{ALB } 23 \sim 26 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) 的患者, 与单独用三代头孢菌素相比, 人血白蛋白联合三代头孢菌素类能显著降低全因死亡率 ($OR=0.34$, $95\% \text{ CI}: 0.19 \sim 0.60$)^[22]。质量为中等质量。

推荐说明: SBP 患者大约有 1/3 发生肾功能障碍, 是住院期间死亡的独立预测因素。对于 SBP 患者, 推荐使用人血白蛋白降低病死率。国外研究中人血白蛋白普遍使用剂量为第 1 天 $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 第 3 天剂量为 $1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$; 国内缺乏明确的剂量使用的循证医学证据, 需结合临床情况个体化治疗。

3.6 人血白蛋白联合血管活性药物是否能提高 1 型肝肾综合征患者的生存率?

推荐意见: 人血白蛋白联合血管活性药物可以提高 1 型肝肾综合征患者的生存率 (2C)。

证据总结: 一项系统评价 (meta) 分析 (8 个 RCT、8 个前瞻性观察性研究和 3 个回顾性观察性研究, AMSTAR 评分为 9 分) 评估不同剂量的人血白蛋白联合特利加压素、去甲肾上腺素、米多君或奥曲肽的剂量效应关系对肝肾综合征患者生存率的影响。对于 1 型肝肾综合征患者, 累积白蛋白剂量为 200、400 和 600 g, 30 d 生存率分别为 43.2% (36.4% ~ 51.3%)、51.4% (46.3% ~ 57.1%) 和 59.0% (51.9% ~ 67.2%); 90 d 生存率分别为 24.8% (18.4% ~ 33.3%)、33.1% (27.9% ~ 39.2%) 和 41.6% (33.8% ~ 51.1%); 180 d 生存率分别为 20.7% (14.7% ~ 29.2%)、28.7% (23.5% ~ 35.1%) 和 37.2% (29.4% ~ 47.1%)。人血白蛋白累积剂量每增加 100 g, 患者生存率显著提升 [$HR=1.15$, $95\% \text{ CI}: 1.02 \sim 1.31$], 差异有统计学意义^[23]。对生存分析的结果进行评级为低质量证据。

推荐说明: 对 1 型肝肾综合征最有效的药物治疗为血管活性药物与白蛋白联合应用。第 1 天白蛋白的起始剂量为 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 此后剂量为 $20 \sim 40 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$, 根据肌酐水平直至停用血管活性药物。

3.7 人血白蛋白是否可用于肝脏功能衰竭患者人工肝支持系统?

推荐意见: 人血白蛋白可以用于肝脏功能衰竭患者人工肝支持系统 (2B)。

证据总结：一项系统评价 (meta) (10 个 RCT, AMSTAR 评分为 10 分) 显示, 对于肝脏功能衰竭需要使用人工肝支持的患者, 与标准治疗透析液中不含白蛋白的血液滤过、血液透析等系统相比, 使用透析液中含有白蛋白的分子吸附再循环系统 (MARS) 和成分血浆分离吸附系统 (prometheus) 能显著降低总胆红素水平 ($MD = -7.97, 95\% CI: -10.58 \sim -5.35$), 轻微降低全因死亡率 ($RR = 0.95, 95\% CI: 0.84 \sim 1.07$)^[24]。证据为中等质量。

推荐说明：常规透析液中含有 10% ~ 20% 人血白蛋白的分子吸附再循环系统 (MARS) 和成分血浆分离吸附系统 (prometheus) 可以用于肝脏衰竭患者人工肝支持治疗。

3.8 人血白蛋白是否能降低肝硬化合并重症感染患者的死亡率?

推荐意见：推荐人血白蛋白用于降低肝硬化合并重症感染患者的死亡率 (1B)。

证据总结：一项系统评价 (meta) (4 个 RCT, AMSTAR 评分为 11 分) 显示, 对于肝硬化合并感染的患者 (包括 SBP 和非 SBP 引起的感染), 与头孢菌素类抗生素单用相比, 人血白蛋白联合头孢菌素类抗生素能显著降低全因死亡率 ($OR = 0.46, 95\% CI: 0.25 \sim 0.86$)^[25]。证据质量评价为中等质量。

推荐说明：国外研究中推荐白蛋白使用剂量第 1 天剂量为 $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 第 3 天剂量为 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$; 一篇中国人的研究中, 人血白蛋白给药方案为第 1 天、第 3 天以及之后每 3 天 1 次, 按照 $0.5 \sim 1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 使用, 临床实践中须结合具体情况个体化治疗。

3.9 人血白蛋白是否可以用于改善终末期肝病患者的营养不良?

推荐意见：不推荐人血白蛋白用于改善终末期肝病患者的营养不良 (1D)。

证据总结：未检索到人血白蛋白可以用于治疗终末期肝病营养不良的系统评价 (meta 分析)。人血白蛋白不应作为营养补充剂供能而用于治疗终末期肝病患者的营养不良。

推荐说明：ESPEN 关于肝病肝内营养的指南指出, 当患者不能通过正常饮食满足能量需求时, 应给予肠内营养补充, 通常建议经口补充营养; 当经口摄入不能满足需要时, 应采用管饲 (即使存在食

管静脉曲张); 中度或重度营养不良的肝病患者经口或肠内营养不能满足能量需求时, 应立即开始肠外营养。基本原则为保证能量摄入和碳水化合物、脂肪、蛋白质三大营养物质的补充。

3.10 人血白蛋白是否可以用于治疗无腹水的肝硬化外周水肿?

推荐意见：不推荐人血白蛋白用于治疗无腹水的肝硬化外周水肿 (1D)。

证据总结：未检索到人血白蛋白用于治疗肝硬化外周水肿患者的系统评价 (meta) 分析。纳入 3 项 RCT^[26-28], 本指南秘书组成员在此基础上完成系统评价。3 项 RCT 中, 人群均为肝硬化腹水患者, 试验组均为穿刺术后输注人血白蛋白, 对照组为穿刺术后不给药或输注右旋糖酐。与对照组相比, 试验组外周水肿未缓解率较低 ($RR = 0.87, 95\% CI: 0.24 \sim 3.10$), 差异无统计学意义。证据质量为极低质量。

推荐说明：不推荐人血白蛋白单纯用于治疗无腹水的外周水肿。

3.11 人血白蛋白是否可以作为综合治疗之一用于治疗肝性脑病患者?

推荐意见：人血白蛋白可以作为综合治疗之一用于治疗肝性脑病患者 (2D)。

证据总结：未检索到人血白蛋白用于肝性脑病治疗的系统评价 (meta) 分析。检索到 2 项 RCT^[29-30], 此基础上完成系统评价。对于 2 ~ 4 级肝性脑病的患者, 与单用常规治疗相比, 人血白蛋白联合常规治疗 (乳果糖、导泻剂或利福昔明) 能显著提高治愈率 ($RR = 1.30, 95\% CI: 1.03 \sim 1.66$), 显著降低死亡率 ($RR = 0.54, 95\% CI: 0.33 \sim 0.90$), 差异有统计学意义。证据为极低质量。

推荐说明：白蛋白可减轻氧化应激介导的损伤, 改善肝性脑病。人血白蛋白与乳果糖联合用于 MELD 评分 26.4 的肝硬化 2 ~ 4 级肝性脑病患者, 比单用乳果糖更有益于肝性脑病的恢复; 但对于 MELD 评分 16.8 的 2 ~ 4 级肝性脑病患者, 白蛋白与导泻剂、利福昔明联用, 与对照组相比无显著统计学差异。肝性脑病并非应用白蛋白的指征, 但可以作为综合治疗的一部分。

3.12 人血白蛋白是否可以预防肝硬化患者低钠血症?

推荐意见：人血白蛋白可以预防肝硬化患者低

钠血症(2C)。

证据总结:一项系统评价(meta)分析(12项RCT,AMSTAR评分为8分),研究了肝硬化腹水患者大量放腹水后使用人血白蛋白治疗后的低钠血症发生率(白蛋白剂量:试验组肝硬化患者腹腔穿刺放液5~6L,每清除1L腹水,输注人血白蛋白6~8g;试验组为人血白蛋白,对照组为人工胶体或者血管加压素。8项RCT比较了人血白蛋白与人工胶体,试验组低钠血症发生率低于对照组($RR=0.65$, $95\%CI:0.44\sim0.95$),差异有统计学意义,证据为中等质量证据;4项研究对比了人血白蛋白与血管加压素,试验组低钠血症发生率低于对照组($RR=0.41$, $95\%CI:0.11\sim1.46$),差异无统计学意义^[20],证据为低质量证据。

推荐说明:与其他血浆扩容剂或血管加压素联合放腹水治疗相比,输注人血白蛋白与放腹水联合治疗的低钠血症发生率更低。基于病理生理学背景,对于标准措施无应答的重度低钠血症,特别是对于有低钠血症相关症状或等待肝移植的患者,人血白蛋白可以作为药物选择之一。

4 总结

《人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南》根据人血白蛋白在肝硬化治疗中的临床问题,形成了12条推荐意见。与国外现有的白蛋白用药指南相比,采用GRADE方法评价证据质量,指南专家组成员根据中国应用的实际医疗情况,结合患者意愿、药物经济学等角度综合考量给出推荐意见(表2)。关于指南推荐意见与美国、欧洲肝病学会和意大利肝脏研究会指南的对比,第一,推荐剂量方面,对于治疗自发性细菌性腹膜炎,国外指南白蛋白的推荐剂量为第1天 $1.5\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,第3天剂量为 $1.0\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,专家组成员认为该剂量偏大,临床需结合患者实际情况个体化应用;第二,增加了关于儿童腹水大量穿刺放液应用白蛋白的推荐;第三,关于适应证,除了白蛋白用于治疗腹水、自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征之外,本指南增加了白蛋白在治疗低钠血症、肝性脑病、营养不良、人工肝支持治疗方面的推荐意见。形成的推荐意见交由临床医生和临床药师外审,得到国内同行的认可。最终形成适用于中国的人血白蛋白临床应用的循证指南,指导临床实践。

表2 国内外白蛋白临床应用指南对比

| 内容 | 美国指南 | 意大利指南 | 中国指南 |
|----------|-------------------------------------------|-------------------------|-------|
| 发布时间 | 2000年更新 | 2016年 | 2017年 |
| 适用人群 | 未限定人群 | 肝硬化患者 | 肝硬化患者 |
| 质量评价 | 未提及 | GRADE | GRADE |
| 证据总结 | 文献检索 | 系统文献检索 | 系统评价 |
| 经济学分析 | 无 | 无 | 有 |
| 指南计划书与注册 | 无 | 无 | 有 |
| 共识方法 | 未提及 | 未提及 | 德尔菲法 |
| 推荐意见数目 | 未提及 | 20条 | 12条 |
| 利益声明 | 未提及 | 透明 | 透明 |
| 缺乏内容 | 自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征、肝性脑病、人工肝支持治疗、重症感染、低钠血症、儿童 | 营养不良、肝硬化外周水肿、人工肝支持治疗、儿童 | 均纳入指南 |

志谢:

感谢杰特贝林(上海)医药信息咨询有限公司为本项目提供资金支持,但不参与指南的制订。

【参考文献】

- [1] Moore C M, Van Thiel DH. Cirrhotic ascites review: pathophysiology, diagnosis and management [J]. World J Hepatol, 2013, 5(5):251-263.
- [2] Poordad F F. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver [J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(5):925-937.
- [3] Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications [J]. Hepatology, 2013, 58(5):1836-1846.
- [4] Bernardi M, Ricci C S, Zaccherini G. Role of human albumin in the management of complications of liver cirrhosis [J]. J Clin Exp Hepatol, 2014, 4(4):302-311.
- [5] Caraceni P, Domenicali M, Tovoli A, et al. Clinical indications for the albumin use: still a controversial issue [J]. Eur J Intern Med, 2013, 24(8):721-728.
- [6] Wilkes M M, Navickis R J. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. Ann Intern Med, 2001, 135(3): 149-164.
- [7] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit [J]. N Engl J Med, 2004, 350(22): 2247-2256.
- [8] Zhou T, Lu S, Liu X, et al. Review of the rational use and adverse reactions to human serum albumin in the People's Republic of China [J]. Patient Prefer Adherence, 2013, 7:1207-1212.

- [9] Vermeulen L C, Ratko T A, Erstad B L, et al. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions [J]. *Arch Intern Med*, 1995, 155(4):373-379.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2010, 53(3):397-417.
- [11] 王小琴, 陈耀龙, 杨楠, 等. 快速建议指南及其制定方法介绍 [J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(9):1103-1105.
- [12] Schünemann H J, Hill S R, Kakad M, et al. Transparent development of the WHO rapid advice guidelines [J]. *PLoS Med*, 2007, 4(5):e119.
- [13] Brouwers M C, Kho M E, Browman G P, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care [J]. *CMAJ*, 2010, 182(18):E839-E842.
- [14] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2):128-132.
- [15] 李慧博, 门鹏, 徐小元, 等. 人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南计划书 [J]. *药物流行病学杂志*, 2017, 26(11):781-785.
- [16] Guyatt G, Oxman D A, Akl E, et al. GRADE 指南: I. 导论——GRADE 证据概要表和结果总结表 [J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(4):437-445.
- [17] Shea B J, Grimshaw J M, Wells G A, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7:10.
- [18] 陈丽. 人血白蛋白在肝硬化腹水患者中的系统评价 [D]. 长沙: 湖南师范大学, 2014.
- [19] Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10138):2417-2429.
- [20] 冯明丽, 王晓春, 杨长青. 大量放腹水后输注人体白蛋白疗效的 meta 分析 [J]. *肝脏*, 2015, 20(5):381-386.
- [21] Sen S M, Yachha S K, Bhatia V, et al. Safety, complications and outcome of large volume paracentesis with or without albumin therapy in children with severe ascites due to liver disease [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(5):1126-1132.
- [22] Salerno F, Navickis R J, Wilkes M M. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(2):123-130.
- [23] Salerno F, Navickis R J, Wilkes M M. Albumin treatment regimen for type I hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15:167.
- [24] Tsipotis E, Shuja A, Jaber B L. Albumin dialysis for liver failure: a systematic review [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2015, 22(5):382-390.
- [25] Kwok C S, Krupa L, Mahtani A, et al. Albumin reduces paracentesis-induced circulatory dysfunction and reduces death and renal impairment among patients with cirrhosis and infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:295153.
- [26] García-Compeán D, Zacañas V J, Bahena C H, et al. Total therapeutic paracentesis (TTP) with and without intravenous albumin in the treatment of cirrhotic tense ascites: a randomized controlled trial [J]. *Liver*, 1993, 13(5):233-238.
- [27] Planas R, Ginès P, Arroyo V, et al. Dextran-70 versus albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis. Results of a randomized study [J]. *Gastroenterology*, 1990, 99(6):1736-1744.
- [28] Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis [J]. *Gastroenterology*, 1996, 111(4):1002-1010.
- [29] Sharma B C, Singh J, Srivastava S, et al. Randomized controlled trial comparing lactulose plus albumin versus lactulose alone for treatment of hepatic encephalopathy [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(6):1234-1239.
- [30] Simón-Talero M, García-Martínez R, Torrens M, et al. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(6):1184-1192.