

- 38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *BMJ*, 2013, 346:f839.
- [11] Hartog C S, Kohl M, Reinhart K. A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed [J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(3):635-645.
- [12] Brunkhorst F M, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(2):125-139.
- [13] Van Der Linden P, James M, Mythen M, et al. Safety of modern starches used during surgery [J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(1):35-48.
- [14] Martin C, Jacob M, Vicaut E, et al. Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients [J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(2):387-394.
- [15] Thomas-Rueddel D O, Vlasakov V, Reinhart K, et al. Safety of gelatin for volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(7):1134-1142.
- [16] Bayer O, Reinhart K, Kohl M, et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(9):2543-2551.

人血白蛋白的适应证及临床获益

【中图分类号】R977.8

【文献标志码】B

【文章编号】1672-3384(2018)12-0071-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.12.019

白蛋白是血浆中含量最高的蛋白质,约占血浆蛋白含量的 55%,是由 585 个氨基酸残基组成的单肽链蛋白质,分子量约为 66.5 kDa,完全由肝脏合成。70 kg 健康成年人,白蛋白的含量约为 250 ~ 350 g,大约 42% 位于血管内,其半衰期为 20 d^[1]。

白蛋白是一种多功能蛋白,同时具有胶体溶液特性和药理学特性。液体在血管内、外的交换主要由液静水压、胶体渗透压高低和毛细血管膜通透性大小来决定。白蛋白的胶体特性在于能够维持血管内及血管外组织间隙的液体平衡。因为白蛋白是主要的血浆蛋白,约 75% ~ 80% 的血浆胶体渗透压(COP)由白蛋白维持。白蛋白有若干组氨酸残基,能够解离氢离子,且其酸解离常数与血浆 pH 接近,因此,白蛋白成为血浆中最佳的缓冲介质,同时由于白蛋白在酸中毒及碱中毒情况下能够提供正电荷和负电荷,白蛋白也成为血管外的主要缓冲介质。白蛋白的主要生理功能有:①调节血浆胶体渗透压;②调节酸碱平衡;③有机物质、代谢降解产物及药物的结合、转运及代谢,抵御外源性毒素;④抗凝作用;⑤微血管循环完整性和毛细血管通透性;⑥抗氧化储备及胞外疏基。另外,白蛋白还拥有多种不同的生理学特性,例如,与配体结合,抗氧化,清除自由基、抗炎活性、抑制细胞凋亡及信号转导^[1]。

白蛋白能够特异性的与体内若干内源性配体结合,包括代谢产物、脂类、激素、金属离子及具有高亲和力的内皮细胞白蛋白受体^[2]。白蛋白与配体结合能够启动运输、螯合及转胞吞作用。另外,白蛋白还能与所给的药物结合,多数情况下能够改

变这些药物的生物利用度及药物代谢动力学特性^[3]。例如,给予白蛋白能够增强袢利尿剂的作用,因为白蛋白能够协助药物到达肾小管^[4]。关于白蛋白的非渗透药理学研究证据越来越多,且增长很快。白蛋白在凝血中起到调控作用,白蛋白通过其巯基与一氧化氮(NO)结合,减慢了 NO 的失活,显著增强抗血小板聚集作用及血管扩张活性^[5]。

白蛋白在维持大分子及溶质在毛细血管的渗透性方面功不可没,而且它还能抑制炎症反应。这源于存在于毛细血管屏障内的白蛋白的直接作用和间接作用^[6]。直接作用是白蛋白带有高能负电荷,能够排斥同样带有负电荷的分子,且具有空间占据效应,因此能够保持电荷稳态。白蛋白对微循环系统的间接作用是通过结合花生四烯酸(花生四烯酸具有增加毛细血管渗透性的作用)来实现的。另外,白蛋白能够抑制人体中性粒细胞对内皮细胞的黏附^[7]。

1 补液疗法

补液疗法一般用于液体丢失后的补充,重新恢复有效血液循环,纠正酸碱及电解质紊乱。常用的液体溶液包括两大类,即晶体溶液和胶体溶液。

晶体溶液易于分布细胞外基质中,常用于维持和替代血容量,也是药物运输的载体。晶体溶液的成分与细胞外液体的成分相似。晶体溶液的缺点是作用时间短。胶体溶液含有大分子胶体,能够增

加血浆胶体渗透压,还能通过吸收细胞外水分增加血容量。目前临床应用的胶体溶液分为天然(血浆和人血白蛋白)、合成和半合成溶液。不同胶体溶液扩容能力有所不同,取决于每种液体的胶体渗透压。现有白蛋白溶液浓度高低不等,分为低浓度(4%、5%)和高浓度(20%、25%)溶液,胶体渗透压分别为20和70 mmHg。高浓度白蛋白是目前胶体渗透压最高的溶液。合成胶体被认为可作为晶体溶液的替代品,但是它们可能导致严重的不良反应。当需要持续补充血容量或对非蛋白胶体有禁忌证的情况下,首选人血白蛋白。

2 人血白蛋白的适应证和临床获益

循证证据表明,人血白蛋白可用于紧急情况下,如扩充血容量以维持有效的循环血量(血液复苏),同样可用于一些血清白蛋白低的慢性病。低蛋白血症是不良预后一个诱因,给予白蛋白可以减少发病率^[8-9]。白蛋白在大容量血浆交换的应用也被认为是合理的^[10]。

对于血容量复苏,目前的共识和指南存在争议。最新研究证实白蛋白的扩容能力优于晶体溶液。此领域的部分专家仍然认为应该专用晶体溶液。晶体溶液作为首选,胶体溶液可作为第二选择^[11]。至于选用何种胶体(人工合成的或天然的)仍存在争议,包括何时(早期与晚期)及何地(急诊、ICU、外科)。然而,最近有临床试验已经明确了所关注的长期应用人工胶体溶液的安全性问题。相比之下,人血白蛋白已被证实在不同的适应证中均安全有效,特别是在肝硬化并发症的治疗中及危重医学。SAFE研究及亚组的荟萃分析均表明,对于合并严重脓毒症或感染性休克的患者,白蛋白能得到显著生存获益。在20世纪90年代后期,由于较高的成本及荟萃分析的相互矛盾的结果,一度导致白蛋白的使用停滞;此前基于不同的证据水平,白蛋白用于不同的临床适应证:①危重患者的循环支持;②肝硬化及其并发症(腹水和大量放腹水,自发性细菌性腹膜炎,肝肾综合征,腹水);③严重的脓毒症或脓毒性休克(容量复苏和微循环障碍);④烧伤(24 h后);⑤心脏手术;⑥术后(出血后低血容量);⑦急性呼吸窘迫综合征;⑧吸收不良综合征;⑨血浆置换;⑩卵巢过度刺激症状。后来,大规模的临床试验逐步开展。研究结果证实,使用人血白蛋白是安全的,并为现代治疗应用

提供了高水平的证据。

在肝硬化腹水患者中,应用白蛋白治疗的不仅仅是维持胶体渗透压,而是改善有效循环血容量,因为门脉压力增大导致内脏血管舒张,激活肾素-血管紧张素系统,导致钠潴留,从而产生腹水,致使整体水平上血容量减少^[12]。顽固性腹水的出现,也就是对利尿剂的抵抗,需要用大量放腹水的方法来治疗以降低其发病率和病死率时,白蛋白的使用是合理的,而且有明确的适应证^[12]。在肝硬化患者中,白蛋白其他适应证还包括自发性细菌性腹膜炎(第1天给予 $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,第3天 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)和肝肾综合征(第1天给予 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,随后20~40 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$,连续2周)^[13]。

严重的脓毒症及感染性休克是由于毛细血管通透性增大,导致微血管内的有毒物质泄露进入组织间隙,产生促炎症因子和严重的血容量降低。这会使血压降低,进而导致器官血液供应不足,增加发展为多器官衰竭的风险。静脉给予晶体溶液和白蛋白进行容量复苏,同时联合应用血管活性胺类物质及早期手术,联合或不联合抗生素治疗感染,是治疗严重脓毒症及感染性休克的关键。人工合成胶体溶液在此种情况下应用是有害的。最新的指南指出,存在下列情况之一即可应用白蛋白:①有证据表明毛细血管通透性增加(肺水肿和/或周围水肿);②最初给予的至少2 L的晶体溶液无效^[14]。

在外科手术患者中,依据部分医院使用的指南,大手术的患者(肝脏切除>40%,大肠切除),在血容量标准化后,血清白蛋白仍低于 $20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,可以应用白蛋白^[9,15]。各种相关指南均推荐心脏手术使用白蛋白,可添加到人工心肺机或围手术期给药,以降低水肿的发生率^[16]。一些临床研究及meta分析表明,人工合成的胶体能够增加术后出血及再次手术次数^[17]。

烧伤最初24 h使用晶体溶液,白蛋白不是治疗的首选。指南建议,当烧伤面积>人体体表面积至少30%及白蛋白水平 $<20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,或晶体溶液治疗在纠正低血容量方面无效时,可考虑联合白蛋白进行治疗^[18]。

血浆置换术,当涉及到大容量血浆置换(1次置换量 $>20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,或1周内连续置换的总量 $>20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 且重复置换)时,与晶体溶液或合成

胶体溶液相比,人血白蛋白是首要推荐。从成本-效益角度分析,进行小容量血浆置换考虑单用晶体溶液和白蛋白/晶体联合是经济合理的替代方案^[10]。

在卵巢过度刺激综合征中,已调查的几项使用白蛋白溶液的临床研究表明,白蛋白可以有效预防卵巢过度刺激综合征^[19]。

综上,白蛋白溶液在医院中的适当使用需依赖指南的推荐及相关的管理。考虑到最近关于合成胶体的耐受性及不良反应风险的相关报道,对于胶体溶液使用的推荐,需进一步明确天然和合成胶体的选择,特别是在重症监护或手术患者需要进行容量复苏的情况下。目前指南强烈推荐,某些危重患者及合并并发症的肝硬化患者使用白蛋白进行循环支持治疗。

[译者:付秀娟,于玲(吉林大学第二医院);审校:刘文汐(北京大学第三医院);审稿:胡欣(北京医院)。

原文献著录:Christian J W. Human albumin: indications and clinical benefits [J]. Hospital Pharmacy Europe, 2013, 110539 (Suppl.): S8-S10.]

【参考文献】

- [1] Quinlan G J, Martin G S, Evans T W. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential[J]. Hepatology, 2005, 41(6): 1211-1219.
- [2] Mitzner S, Stange J, Klammt S, et al. Albumin-bound substances: a new target in liver failure therapy[J]. Z Gastroenterol, 2001, 39 (Suppl.2):S6-S7.
- [3] Bertucci C, Domenici E. Reversible and covalent binding of drugs to human serum albumin: methodological approaches and physiological relevance [J]. Curr Med Chem, 2002, 9 (15): 1463-1481.
- [4] Inoue M, Okajima K, Itoh K, et al. Mechanism of furosemide resistance in analbuminemic rats and hypoalbuminemic patients [J]. Kidney Int, 1987, 32(2):198-203.
- [5] Keaney J F, Simon D I, Stamler J S, et al. No forms an adduct with serum albumin that has endothelium-derived relaxing factor-like properties[J]. J Clin Invest, 1993, 91(4):1582-1589.
- [6] Demling R H. Effect of plasma and interstitial protein content on tissue edema formation[J]. Curr stud Hematol Blood Transfus, 1986(53):36-52.
- [7] Zhang W J, Frei B. Albumin selectively inhibits TNF alpha-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human aortic endothelial cells[J]. Cardiovasc Res, 2002, 55(4):820-829.
- [8] Wiedermann C J, Wiedermann W, Joannidis M. Hypoalbuminemia and acute kidney injury: a meta-analysis of observational clinical studies[J]. Intens Care Med, 2010, 36(10):1657-1665.
- [9] Vincent J L, Navickis R J, Wilkes M M. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. Crit Care Med, 2004, 32 (10): 2029-2038.
- [10] Szczepiorkowski Z M, Winters J L, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis [J]. J Clin Apher, 2010, 25(3):83-177.
- [11] Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, et al. The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: a prospective study in humans[J]. Crit Care, 2012, 16(3):R86.
- [12] Bernardi M, Caraceni P, Navickis R J, et al. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials[J]. J Hepatol, 2012, 55(4):1172-1181.
- [13] 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.
- [14] Dellinger R P, Levy M M, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intens Care Med, 2013, 39(2):165-228.
- [15] Haynes G R, Navickis R J, Wilkes M M. Albumin administration: what is the evidence of clinical benefit? A systematic review of randomized controlled trials[J]. Eur J Anaesthesiol, 2003, 20(10): 771-773.
- [16] Russell J A, Navickis R J, Wilkes M M. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2004, 18 (4): 429-437.
- [17] Navickis R J, Haynes G R, Wilkes M M. Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 144(1): 223-230.
- [18] Cochran A, Morris S E, Edelman L S, et al. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin[J]. Burns, 2007, 33(1):25-30.
- [19] Youssef M A, Al-Inany H G, Evers J L, et al. Intra-venous fluids for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 16(2):CD001302.