

人血白蛋白在肝脏疾病中的应用

【中图分类号】R977.8

【文献标志码】B

【文章编号】1672-3384(2018)12-0074-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.12.020

多项研究表明,白蛋白可有效改善晚期肝硬化引起的血液动力学紊乱。晚期肝硬化的血液动力学紊乱主要是由于腹腔内脏血管扩张所致,肝硬化相关并发症均表现了这种共同特点。

1 低白蛋白血症

低白蛋白血症是肝硬化的典型特征,并且是一个重要的不良预后因素。导致低白蛋白血症的主要原因是肝细胞合成的减少,其他次要因素有肾脏水钠潴留引起的血浆容量扩张稀释了细胞外液中的蛋白含量,以及白蛋白跨毛细血管逃逸率增加导致了白蛋白向血管外丢失。

多项研究已经明确表明,白蛋白可以有效改善晚期肝硬化引起的血液动力学紊乱。而晚期肝硬化的血液动力学紊乱主要是由于位于内脏区域的动脉血管扩张导致的,且多种并发症都表现了这种共同的特点。这种影响不仅是由于容量的扩张,还因为白蛋白的非胶体作用,例如抗氧化和抗炎作用,以及保持毛细血管的完整性和渗透性^[1]。

2 白蛋白治疗肝硬化的适应证:预防自发性细菌性腹膜炎引起的肾衰

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是一种常见的且危及生命的腹腔感染。诊断依据是在没有腹腔内感染或恶性肿瘤的情况下,腹水中的中性粒细胞多于 $250 \times 10^6 \cdot L^{-1}$ 。即使没有发生感染性休克,SBP也会导致促炎细胞因子爆发,进而导致心血管功能障碍。随之而来的是有效血容量减少导致的急性肾衰,表现为I型肝肾综合征(hepatorenal syndrome type 1, HRS-1)或急性肾小管坏死,发生率约为30%,是其导致死亡的主要原因。尽管解决了感染问题,但是,与SBP相关的院内死亡率仍可高达20%^[2]。一项前瞻性随机研究显示,使用高剂量的白蛋白(诊断 $1.5 g \cdot kg^{-1}$,第3天 $1 g \cdot kg^{-1}$)与抗生素联合治疗可以减少肾衰的发生(从30%降到10%),并且可以提高住院患者3个月的存活率^[3]。最近一项随机试验的meta分析确认

了白蛋白改善SBP患者结局的疗效^[4]。

在SBP情况下白蛋白的使用量,以及所有患者是否都需要接受白蛋白治疗至今尚未达成共识。似乎只有发生肾衰的高危患者[胆红素 $>4 mg \cdot dL^{-1}$ 和(或)肌酐 $>1.0 mg \cdot dL^{-1}$]才能从白蛋白治疗中获益,提示白蛋白可能被局限于高危患者。然而,2项大型回顾性试验表明,不用白蛋白治疗的低危患者不良结局的发生是不可忽略的。有报道称在预防肾衰和降低病死率上,白蛋白的减量方案(第1天 $1.0 g \cdot kg^{-1}$,第3天 $0.5 g \cdot kg^{-1}$)与标准方案效果一致,但这些结果需要进一步大样本前瞻性试验的确认。欧洲肝病学会推荐,所有SBP患者应该接受高剂量静脉内白蛋白联合抗生素的治疗^[5]。

3 白蛋白治疗肝硬化的适应证:肝肾综合征的诊断与治疗

肝肾综合征(HRS)是一种在肝病基础上潜在的可逆性肾衰竭,常发生于晚期肝硬化、腹水及肝衰的患者,伴有明显循环功能障碍。HRS是严重的肾内血管收缩的临床表现,是继发于内脏血管舒张和心功能障碍引起的有效血容量减少。有效血容量减少又导致肾素-血管紧张素系统、交感神经系统和血管加压素的显著代偿性激活^[6]。

肝肾综合征有以下2种类型^[7],①1型肝肾综合征:特点是一种快速进行性肾功能损伤,是在不到2周的时间内基线肌酐浓度增加 $>1.5 mg \cdot dL^{-1}$ 以上。通常出现在一次诱发事件之后,尤其是SBP或其他感染,预后不良且中位生存期 <2 周。②2型肝肾综合征:特点是中度肾功能衰竭(血肌酐 $1.5 \sim 2.5 mg \cdot dL^{-1}$),伴有稳定或缓慢的发展进程。通常是自发出现的,与顽固性腹水相关。2型肝肾综合征也预后不良,中位生存期约为6个月。

HRS的诊断需要排除其他形式的肾衰,尤其是低血容量引起的肾衰。诊断需要先排除其他原因的肾功能损伤,对于未能将血肌酐水平降至 $1.5 mg \cdot dL^{-1}$ 的患者,在停用利尿剂和血容量扩张剂至少2 d

后进行诊断。血容量扩张剂优先选用白蛋白(推荐剂量:每天 $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,最大量 $100\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$)而不是盐溶液,目的是为了达到更好、更稳定的扩张容易且避免低钠^[5,7]。

一旦诊断明确,HRS 最有效的治疗包括血管收缩剂(主要是特利加压素)联合静脉白蛋白(诊断 $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,随后 $40\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$,最多2周)^[5]。这种治疗方案在约40%的病例中能改善肾功能,在约1/3的病例中能治愈HRS。因为HRS患者通常有晚期肝硬化,生存状况只能在短期内得到改善,特利加压素联合白蛋白比单用特利加压素更有效^[8]。

这些有利作用是由于有效血容量的改善。有效血容量的改善不仅由于血浆容量扩张,而且也因为改善了外周血管阻力^[9]。白蛋白还可改善内皮细胞功能,此外,在肝硬化的实验模型中发现输注白蛋白也能改善受损的心肌收缩力^[10]。

4 白蛋白治疗肝硬化的适应证:预防腹腔穿刺术后循环功能障碍

腹腔穿刺大量放液(large volume paracentesis, LVP)是目前治疗张力性腹水和顽固性腹水患者的选择^[5]。移除大量腹水后会引发腹腔穿刺后循环功能障碍(post-paracentesis circulatory dysfunction, PPCD),在LVP后6d内血浆肾素活性显著增加($>50\%$)。PPCD是一种循环功能障碍,特点是动脉血管扩张加剧、有效血容量减少、腹水快速重新积累、HRS风险增加、水潴留伴稀释性低钠血症和生存期缩短。在一些随机试验中,白蛋白可以降低PPCD的发生率,与其他血浆增量剂相比显示出优越性。根据这些证据,美国和欧洲的指南都推荐:当排出的腹水量 $>5\text{ L}$ 时,按照排出腹水每升用 8 g 白蛋白进行治疗^[5,11]。由于白蛋白费用高且可获得率低,人们已经测试了许多替代品,包括血管收缩剂。最近一项随机试验的meta分析也支持目前的指南推荐,证实了相比其他的血浆扩容剂或血管收缩剂,白蛋白不仅可以更有效的降低PPCD的发生,而且能够降低低钠血症的发生率并改善患者生存状况^[12]。

5 肝硬化中有争议的白蛋白治疗适应证:除SBP以外的细菌感染

细菌感染是肝硬化非常常见的并发症,是晚期患者住院和死亡的主要原因。正如之前的报道,人

们早已经认识到约1/3的SBP患者会发展为肾衰。即使是非SBP相关的感染也可能发生肾衰(约25%),肾衰也是这种情况下死亡的主要指征^[2]。

关于非SBP相关感染的患者白蛋白治疗效果的数据很少。一项最近的随机研究显示,就单独应用抗生素而言,使用白蛋白(第1天 $1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,第3天 $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)联合抗生素治疗能改善患者循环和肾脏的功能。根据有独立预测价值的变量调整后,发现白蛋白组存在优势,在2个群体间没有观察到对肾衰发病率的显著影响,且3个月累积生存率没有差异^[13]。但需要进一步的研究明确这种条件下白蛋白治疗的作用,主要是针对有可能发展成感染诱导的并发症和病死率较高的患者。

6 肝硬化中有争议的白蛋白治疗适应证:长期使用白蛋白治疗腹水

腹水是肝硬化常见的并发症,其发生与预后不良相关。已确定的腹水治疗方案需要适度限制钠的摄入并使用利尿剂。张力性腹水需要进行LVP,否则会发展为顽固性腹水^[5]。由于肾脏水钠潴留导致的腹水形成与门静脉高压一样,都是因为有效血容量减少导致的,因此试图使用白蛋白扩充血浆容量似乎是合理的。然而20世纪60年代,一项小样本研究未能证明出明显的效果。最近,一项前瞻性临床试验将126例院内腹水患者分为2组,分别为接受利尿剂治疗的同时给予或不给予低剂量白蛋白($12.5\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$)。随后,他们对接受每周白蛋白 25 g 治疗的门诊患者进行随访,中位随访时间为20个月^[14],发现白蛋白可以改善利尿剂的应答比,减少腹水的复发率,但是对于生存率没有作用。进一步数据分析显示,白蛋白的有益结果只能在接受中等剂量利尿剂(螺内酯 $200\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ +呋塞米 $25\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗的患者身上观察到,且白蛋白的成本-经济效益只在第1次入院时占优势。

同一研究团队随后随访了100例首次出现腹水的持续肝硬化患者,中位随访时间为84个月。研究发现,就标准治疗而言,长期使用白蛋白治疗(第1年每周 25 g ,随后每2周 25 g)能够减少患者腹水的复发,且延长生存。然而,目前还没有其他关于评价治疗腹水时延长白蛋白使用有效性的对照临床研究。由于白蛋白的花费高,且缺乏支持长期应用的证据,因此白蛋白用于腹水的治疗仍然存在

争议,目前的指南在这方面没有推荐^[15]。

为了明确治疗腹水时长期使用白蛋白的作用,一项多中心随机临床试验目前在意大利进行。该研究将纳入将近400例患者,因此有足够的样本量评估长期使用白蛋白治疗是否降低顽固性腹水和并发症(例如HRS和细菌感染)的发生率,以及能否以适宜的成本改善生存。

7 肝硬化中有争议的白蛋白治疗适应证:高容量性低钠血症

高容量性低钠血症(血钠 $<135\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)常见于肝硬化及腹水的患者,与预后不佳有关。尽管血容量过高会自发性出现,通常由服用利尿剂、补充白蛋白进行LVP、细菌感染和肾衰诱导发生的。内脏动脉血管扩张继发引起的有效低血容量会导致这些并发症,反过来并发症又会影响肾脏自由水的产生,并引起血管加压素的非渗透性分泌。除了停用利尿剂和限制水摄入外,还提出可以使用白蛋白进行容量扩张,因此许多医生通常为低容量血症的肝硬化患者使用白蛋白。然而,因为缺少对照临床试验,目前没有指南推荐在这种情况下使用白

蛋白^[5]。

8 肝硬化中有争议的白蛋白治疗适应证:肝性脑病

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是一种急性或慢性肝功能衰竭并发神经精神异常综合征。HE典型诱因是一些物质的积累(主要是氨),这些物质主要是由肠道产生并通常由肝脏代谢。然而近年来,其他因素的重要病理生理学作用已经被证实,例如炎症、细菌易位和氧化应激。由于白蛋白具有抗氧化和抗炎的特性,对于抵消上述机制可能是有效的^[1]。一项在利尿剂诱导的HE患者中的临床研究,比较了使用4.5%的白蛋白或其他胶体的容量扩充作用,表明两个群体中血氨水平都降低,这可能是因为尿排泄量增加。然而,只有使用白蛋白治疗的患者才能观察到精神状态的改变,而且氧化应激也随之减少。随后进行的随机临床试验显示了在严重HE患者中除了标准治疗外,在透析液中加入白蛋白有临床疗效。尽管HE还不是白蛋白治疗的适应证,但是这些数据提示白蛋白的解毒特性可能在这种情况下有治疗作用。

附:肝硬化患者使用白蛋白治疗的适应证

适应证	白蛋白用法用量(建议参考中国指南)	备注
自发性细菌性腹膜炎	第1天 $1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,第3天 $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (联合应用抗生素)	参照指南
肝肾综合征	第1天 $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,第2天开始 $40\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ 直至痊愈(联合应用特利加压素)	参照指南
腹腔穿刺后循环功能障碍	按排出腹水量 $8\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}(>5\text{ L})$	参照指南
非SBP感染	第1天 $1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,第3天 $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (还没有足够证据,需要进一步研究)	有争议或试验使用
腹水	还没有长期使用效果的足够证据(ANSWER研究目前进行中)	有争议或试验使用
低钠血症	建议使用白蛋白进行扩容(缺乏随机对照试验)	有争议或试验使用
肝性脑病	解毒特性在HE治疗中可能有作用	有争议或试验使用

注:SBP:自发性细菌性腹膜炎

[译者:张弋(天津市第一中心医院);审校:刘文汐(北京大学第三医院);审稿:徐小元(北京大学第一医院)。

原文献著录:Mauro B. Human albumin: management of liver disease[J]. Hospital Pharmacy Europe, 2013, 110539 (Suppl.):S11-S13.]

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club[J]. Gut, 2005, 54

(5):718-725.

- [3] Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis[J]. N Engl J Med, 1999, 341(6): 403-409.
- [4] Salemo 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.
- [5] 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.

- [6] Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome [J]. J Hepatol, 2007, 46(5):935-946.
- [7] Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis [J]. Gut, 2007, 56(9):1310-1318.
- [8] Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study [J]. Hepatology, 2002, 36(4):941-948.
- [9] Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis [J]. Hepatology, 2005, 42(3):627-634.
- [10] Bortoluzzi A, Ceolotto G, Gola E, et al. Positive cardiac inotropic effect of albumin infusion in rodents with cirrhosis and ascites: molecular mechanisms [J]. Hepatology, 2013, 57(1):266-276.
- [11] Runyon B A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update [J]. Hepatology, 2009, 49(6):2087-2107.
- [12] Berardi M, Caraceni P, Navikis R J, et al. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials [J]. Hepatology, 2012, 55(4):1172-1181.
- [13] Guevara M, Terra C, Nazar A, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study [J]. J Hepatol, 2012, 57(4):759-765.
- [14] Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial [J]. J Hepatol, 1999, 30(4):639-645.
- [15] Romanelli R G, La Villa G, Barletta G, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(9):1403-1407.

人血白蛋白在 ICU 中的获益

【中图分类号】R977.8

【文献标志码】B

【文章编号】1672-3384(2018)12-0077-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.12.021

在过去的15年中,白蛋白作为临床治疗补充物在危重病人中的应用备受争议^[1],尽管它在人体生理学中具有不可否认的重要作用。1998年Cochrane危重病小组关于白蛋白的大型meta分析结果强调,即使被认为是某些有病史的患者容量疗法的靶向治疗,使用白蛋白也有可能增加死亡的风险^[2]。不幸的是,关于这方面的后续研究并没有对此进行解释,几乎没有以证据证明这种观点^[3-4]。对这种不确定性可能有两种解释:首先,在缺少高质量RCT试验的情况下,为了达到更高的证据级别,meta分析的结果被过度强调;其次,危重病人之间存在很大的差异性。因此,为了更全面地说明人血白蛋白在ICU中能否取得良好的疗效,正确的方法是在生理学原理以及可靠的临床证据的基础上来确定能够取得疗效的患者类别,并将治疗方案个体化应用。这种方法在效果(利与弊之间的平衡)以及成本(效益与成本之间的平衡)方面至关重要。这也是危重病人使用人血白蛋白潜在优劣的生理学机制以及临床证据值得被总结的原因。

1 白蛋白的生理学功能

在人体中,白蛋白具有多种关键作用。正常状

态下,在神经内分泌系统和血管胶体渗透压的刺激下,肝脏每天消耗近50%的能量用以合成并且分泌10~12g白蛋白^[1]。另外,虽然白蛋白主要位于血管内,但它可能通过部分受体传导的间接作用,不同程度进入细胞间质,称为跨毛细血管逃逸率。

作为基本功能,人体近80%血管胶体渗透压由人血白蛋白产生,因此它在维持血管内渗透压和液体交换中起着至关重要的作用^[5]。另外,白蛋白第二个关键作用基于其分子结构特性:首先,半胱氨酸残基,尤其是34位残基的存在导致硫醇基团(-SH基团)的暴露使人白蛋白具有结合游离氧自由基和一氧化氮的能力,因而显示出抗炎和抗氧化的功能^[6-7];其次,特定结构域I和II的存在使人白蛋白在各种分子(内源性:例如电解质、激素和脂肪酸;外源性:例如药物)的运输中显得尤为重要;最后,16个组氨酸咪唑残基赋予了白蛋白维持体内酸碱平衡时作为缓冲剂的功能。总体而言,人血白蛋白无论是作为天然胶体还是药物都具有强大的生理功能,具有潜在的临床作用和药物作用^[1]。

2 白蛋白主要功能的临床证据

人血白蛋白在调节血管内动态平衡中扮演着重