

- [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 ~ 12 g 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

要角色。因此,在调节危重病人的血液动力学时考虑白蛋白是合理的,特别是在应用液体疗法时。作为天然胶体,和晶体相比,含有白蛋白的溶液通常被认为在血管容量置换治疗中更有效,并且不易于在间质内蓄积。尽管最近 Ernest Starling 关于隔室模型的经典观点被质疑^[8],但是容量置换疗法中,用天然胶体相较于晶体更有效的生物学原理仍然成立。尤其是在面对最近出现的关于使用羟乙基淀粉(一种人工胶体)会增加急性肾损伤、出血和死亡风险的结论时,这种经典观点变得更加重要^[9-10]。

尽管生理学机制明确,最近 Cochrane 更新的 meta 分析结果表明,没有有力的临床证据对比晶体和胶体在普通危重患者人群中的使用成本^[11]。最近更新的 meta 分析结果并没有否认人血白蛋白的胶体性质可能对特定种类的危重患者有益。对 SAFE 试验中纳入严重脓毒症患者的回顾性分析发现,使用 4% 白蛋白溶液和使用晶体溶液相比,患者中心静脉压增高,用药 7 d 内心率减慢;说明血管内血液容量增大^[12]。由于并未发现人血白蛋白对危重患者有害的证据,因此最新版的脓毒症治疗手册中,关于严重脓毒症和感染性休克患者的治疗意见认为,在液体复苏治疗第一阶段,尤其是需要大量胶体时,推荐使用白蛋白(推荐等级:2C 级)^[13]。

3 白蛋白二级功能的临床证据

目前有关白蛋白二级功能临床有效性的证据很少。当然,分子特性和结构的复杂性使得这是一项艰巨的任务。尽管如此,现有的间接证据和初步临床结果可能会提供一定的观点。

在人血白蛋白抗氧化特性方面有两项研究,一项针对患有严重脓毒症患者和其他急性肺损伤患者的研究报告,补充白蛋白治疗后血浆疏醇水平增加^[1];另外,白蛋白的补充似乎改善了这类患者血浆疏基依赖的抗氧化特性,表明白蛋白置换对血浆整体抗氧化能力有直接影响;另一项包括低蛋白血症危重患者的单中心试验表明,补充最长期限 28 d 白蛋白似乎与降低患者疾病危重程度,减少器官衰竭次数相关,间接说明了与白蛋白二级功能有关的临床益处^[3,14]。

4 人血白蛋白应用于危重患者的首个 RCT 研究

在几项关于白蛋白可能作用效果的 meta 分析发

表后,2004 年,第一项评估危重患者使用人白蛋白安全性的大型 RCT 试验完成。该试验纳入了大约 7000 例需要进行容量替代治疗的危重患者,随机给予 4% 白蛋白溶液或生理盐水进行血管液体复苏^[15]。2 组间用药后 28 d 内的死亡率无显著性差异($RR = 0.99$, $95\% CI: 0.91 \sim 1.09$, $P = 0.87$)。此外,研究的次要结果包括新发单器官衰竭或多器官衰竭等没有观察到差异。因此,总体来说,研究说明对于危重患者,无论是给予 4% 白蛋白溶液或者生理盐水进行液体复苏 28 d 内死亡率没有差异。该研究结果证实,与之前的研究结果对比,研究者起初关于白蛋白治疗危重患者存在潜在危害的假设不成立。

除了试验的主要结果,对预先定义的亚组进行回顾分析,发现 2 类患者使用相同治疗观察到了不同的结果。严重脓毒症的患者,使用白蛋白治疗死亡率降低(死亡率 $RR = 0.87$, $95\% CI: 0.74 \sim 1.02$, $P = 0.09$),而对于外伤患者尤其是伴随脑损伤的患者,白蛋白治疗死亡率有所增加(死亡率 $RR = 1.36$, $95\% CI: 0.99 \sim 1.86$, $P = 0.06$)^[15]。在这 2 个亚组中,研究结果没有显著性差异,但是更说明了在治疗效果方面存在的两种差异还需要进一步深入研究。

5 白蛋白应用于创伤性脑损伤患者

SAFE 研究结果得到后,同一研究人员对随机分组的创伤性脑损伤患者进行回顾分析,以观察创伤性脑损伤患者使用白蛋白治疗的不利影响^[16]。对 SAFE 研究中脑部外伤患者基线详细特征描述后,对接受 4% 白蛋白溶液或胶体溶液进行血管液体复苏的 460 名患者进行了为期 24 个月的随访。生存分析结果显示,使用白蛋白治疗与胶体治疗相比,死亡率明显增加(死亡率 $RR = 1.63$, $95\% CI: 1.17 \sim 2.26$, $P = 0.003$),在随机化时,严重脑损伤患者死亡率增加更明显。随后的分析发现,使用白蛋白治疗 1 周内颅内压升高可能是导致死亡率增加最主要的原因^[17]。尽管这些发现得到了反驳^[18],但是,创伤性脑损伤患者是第一类对白蛋白治疗以及禁用白蛋白有明确且强有力证据指示的危重患者类型。

6 白蛋白应用于严重脓毒症或者感染性休克患者

在 SAFE 研究对纳入严重脓毒症患者的亚组进

行了回顾分析后,许多研究人员将关注点放在人白蛋白治疗严重脓毒症或感染性休克患者的潜在疗效上^[19]。同时,出现了至少4个不同的大型RCT研究(包括已经完成、正在计划中和研究中的),其主要目的在于以标准胶体注射治疗作为对比,评价脓毒症患者使用人白蛋白治疗的潜在疗效。感染性休克患者早期用白蛋白进行液体复苏治疗试验-NCT00327704(EARSS)和意大利白蛋白治疗脓毒症患者临床结局试验-NCT00707122(ALBIOS),这2个试验最近已经完成(尽管尚未公布);PRECISE试验只进行了1个阶段,等前2个试验结果公布才能决定接下来的研究方向^[20]。需要强调的是,EARSS试验是法国多中心开放的RCT研究,纳入了794例早期感染性休克患者,患者在液体复苏治疗的前3天随机接受恒定剂量($100\text{ mL} \cdot 8\text{ h}^{-1}$)20%白蛋白或者生理盐水治疗。相对的,ALBIOS试验是意大利多中心开放的RCT研究,计划在意大利100个ICU病房纳入1800例患重度脓毒症患者;所有患者将被随机分为2组,在容量置换治疗的第一阶段分别给予20%白蛋白联合胶体治疗或者单独给予胶体治疗,在接下来的28d内,血浆白蛋白浓度等于或者大于 $30\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[3]。与EARSS研究相似,PRECISE试验(在感染性休克早期使用5%白蛋白或者生理盐水进行液体复苏治疗)是加拿大的一项多中心双盲RCT研究,计划纳入1800例早期感染性休克的患者,患者将随机接受5%白蛋白或者生理盐水,观察液体置换治疗后90d的死亡率^[20]。最后,巴西一项多中心双盲RCT研究——RASP试验(早期脓毒症患者使用乳酸格林溶液对比白蛋白治疗-NCT01337934),正在招募360名严重脓毒症患者,患者将随机接受4%白蛋白或者乳酸林格氏液进行液体复苏。因此,在不久的将来,更加新颖的研究将可能解释应用白蛋白治疗的其他潜在益处,低血容量脓毒症患者的安全剂量。另外,就不同的患者类型(如严重脓毒症或者感染性休克)、合适的治疗时间(早或者迟)、白蛋白使用的适宜条件(容量治疗或者白蛋白置换)、合适的白蛋白浓度(20%与4%~5%)等而言,这些具有相似性和差异性的试验将让我们更好的剖析白蛋白的治疗效果。

7 结论

危重患者应用人白蛋白治疗具有潜在疗效,具

有强有力的生物学和生理学证据。但目前来说,可用的临床证据是有限的,其中一个关键的限制因素是危重人群之间的具有很大的差异性。因此,下一步研究的关键在于明确白蛋白对于特定类型患者的疗效。例如,目前不推荐白蛋白应用于创伤性脑损伤患者;相反,白蛋白对于严重脓毒症患者和感染性休克患者被认为是有益的。近期结束以及即将报道的RCT研究可能会很好的阐明这一观点。

[译者:李正翔(天津医科大学总医院);审校:刘文汐(北京大学第三医院);审稿:么改奇(北京大学第三医院)。

原文献著录: Pietro C. Human albumin: benefits in the intensive care unit [J]. Hospital Pharmacy Europe, 2013, 110539 (Suppl.): S14-S17.]

【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] Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials [J]. BMJ, 1998, 317(7153):235-240.
- [3] 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.
- [4] Caironi P, Gattinoni L. The clinical use of albumin: the point of view of a specialist in intensive care [J]. Blood Transfus, 2009, 7(4):259-267.
- [5] Weil M H, Henning R J, Puri V K. Colloid oncotic pressure: clinical significance [J]. Crit Care Med, 1979, 7(3):113-116.
- [6] King T P. On the sulfhydryl group of human plasma albumin [J]. J Biol Chem, 1961, 236:PC5.
- [7] Stamler J S, Jaraki O, Osborne J, et al. Nitric oxide circulates in mammalian plasma primarily as an S-nitroso adduct of serum albumin [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89(16):7674-7677.
- [8] Levik J R, Michel C C. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle [J]. Cardiovasc Res, 2010, 87(2):198-210.
- [9] Perner A. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2012, 367(2):124-134.
- [10] Myburgh J A. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care [J]. N Engl J Med, 2012, 367(20):1901-1911.
- [11] Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 28(2):CD000567.
- [12] Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis [J]. Intensive Care Med, 2011, 37(1):86-96.
- [13] Dellinger R P, Levy M M, Rhodes A, et al. Surviving sepsis ca-

- paign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. Crit Care Med, 2013, 41(2):580-637.
- [14] Dubois M J, Orellana-Jimenez C, Melot C, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: a prospective, randomized, controlled, pilot study [J]. Crit Care Med, 2006, 34(10):2536-2540.
- [15] 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.
- [16] Myburgh J, Cooper D J, Finfer S, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury [J]. N Engl J Med, 2007, 357(9):874-884.
- [17] Cooper D J, Myburgh J, Heritier S, et al. Albumin resuscitation for traumatic brain injury: is intracranial hypertension the cause of increased mortality [J]. J Neurotrauma, 2013, 30(7):512-518.
- [18] Van Aken H K, Kampmeier T G, Ertmer C, et al. Fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury: what is a SAFE approach [J]. Curr Opin Anesthesiol, 2012, 25(5):563-565.
- [19] Delaney A P, Dan A, McCaffrey J, et al. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2011, 39(2):386-391.
- [20] McIntyre L, Fergusson D A, Rowe B, et al. The PRECISE RCT: evolution of an early septic shock fluid resuscitation trial [J]. Transfus Med Rev, 2012, 26(4):333-341.

人血白蛋白在心脏手术中的优势

【中图分类号】R977.8

【文献标志码】B

【文章编号】1672-3384(2018)12-0080-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.12.022

晶体液导致的液体过负荷已被证实为外科手术患者发病率和病死率的独立危险因素。本文将讨论心脏手术患者使用人血白蛋白的获益。

心脏手术期间,大量补液、体外循环管道预充、血液和血液制品的输注以及长时间的手术,经常导致液体超负荷。尽管输注了大量的液体,因为全身炎症反应和内皮多糖蛋白质的损坏,引起液体由血管内向血管外间隙转移,导致需要体外循环的患者常常存在血容量不足^[1]。心脏手术后的液体“渗漏”可持续数小时至数天^[2]。反之,心脏手术后血流动力学常受到影响。心肌顿抑现象已被广泛提及,同时在术后早期阶段,相当多的患者由于可逆性的急性心力衰竭需要正性肌力药和(或)升压药治疗。此外,多数患者术后需要更多的血容量来改善心输出量。

1 凝血功能紊乱

体外循环会影响凝血功能,在某些情况下,还会损害肾功能。有几种机制可以解释体外循环期间的凝血功能障碍^[3]。当凝血因子Ⅻ、激肽释放酶原、高分子量激肽原与体外循环血路的非生物表面相接触,内源性凝血途径即被激活。外源性凝血途径通过凝血因子Ⅶa与淋巴细胞表达的组织因子、血小板或血管壁暴露的内膜下层形成复合物而被激活。因此血栓形成风险会剧增^[4]。另一方面,启动体外循环将导致凝血因子减少(部分由于血液稀释)和纤溶活性的亢进^[5]。心脏手术

严重出血率超过10%,大约5%~7%的患者术后24 h失血量大于2 L^[6]。

体外循环手术以后,患者易发生不同的并发症,对恢复到理想状态具有挑战性。体外循环后最佳的容量复苏应该使用能在血管中停留至少数小时而不引起不良反应的少量液体。

不同的溶液,包括晶体液和胶体液,都被用于心脏术后的容量替换治疗。一项Cochrane系统评价未发现胶体液和晶体液在主要结局方面具有任何差异^[7]。晶体液除了血液稀释外无明显不良反应,然而扩容效果不佳(大约20%),在血管中短时间停留即转移到血管外间隙^[8]。从而因为需要反复输注晶体液而导致液体过负荷。液体过负荷已经被证实是手术患者发病率和病死率的独立危险因素,术中及术后的液体限制会明显地改善患者结局。胶体液能在血管中停留更长时间(可长达6 h),扩容效果高于晶体液(80%~300%)。然而,大多数胶体液具有非生物源性,并且显示出了非预期的不良反应,会损害心脏手术后患者的凝血功能和肾功能^[9]。

白蛋白是一种除了血液稀释外无其他临床显著不良反应的胶体液。白蛋白溶液的扩容效果为80%~100%(以4%或5%的溶液为例),高渗性白蛋白的扩容效果可高达300%。因此,高渗白蛋白使应用小剂量液体扩容成为了可能。白蛋白的扩容效果可持续4 h,这是理想的心脏手术术中和术后所需