

- 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

要扩容的维持时间。

在心脏手术患者中没有开展白蛋白与其他液体比较的大型随机对照试验。Engelman 等^[10]报道,术前低白蛋白血症($<25\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)是心脏术后多种不良结局的独立危险因素。然而,Fritz 等^[11]在 2003 年发现低白蛋白血症对心脏术后死亡率的预测甚至优于 EU-ROscore 评分。在该项研究中低白蛋白血症的分界点是 $18\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。另有几项研究评估了白蛋白用于体外循环预充的效果。Sedrakyan 等^[12]的一项回顾性队列研究纳入了 19 578 例 CABG 患者,与老一代的人工胶体液相比,白蛋白与死亡率降低相关($OR=0.8, 95\% CI:0.67 \sim 0.96$)。与晶体液相比,白蛋白组需要的预充容量更小。此外,使用白蛋白作为预充液可以减少术后出血量。Onorati 等^[13]在 377 例患者中回顾性地比较了低剂量白蛋白和纯晶体预充液,接受白蛋白的患者需要输血量 and 术后失血量更少。此外,白蛋白组再次行开胸术的发生率明显低于晶体组。

2 手术后效果

几个小型前瞻性研究比较了术后白蛋白与几种不同溶液的疗效。2006 年,Niemi 等^[14]的研究结果显示羟乙基淀粉和明胶液都与心脏术后出血相关,而 4% 浓度的白蛋白溶液却不会。Schramko 等^[15]比较了术后以 $15\text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量输注 2 种淀粉溶液(HES 200/0.5 和 HES 130/0.4)和 4% 白蛋白溶液:白蛋白不引起最大血凝强度的改变,而 2 种羟乙基淀粉都会轻微降低血栓弹力的这一参数,差异有统计学意义。输注所有胶体液后,心脏指数都会较术前显著增加,然而羟乙基淀粉溶液增加心脏指数稍强于白蛋白。Navickis 等^[16]发表的 meta 分析比较了羟乙基淀粉和白蛋白:2 组血流动力学相似,但是使用白蛋白可以减少出血量、输血量以及术后需要再次手术的患者数。然而,这项 meta 分析关于 HES 130/0.4 的研究数据较少。一些研究者报道了一个很有趣的现象:白蛋白溶液与其他人工胶体液或晶体液相比,白蛋白组术后血小板计数明显更高^[13]。白蛋白对血小板保护作用已被多次讨论,然而机制仍然不明。一些研究报道了使用白蛋白之后的轻微低凝状态,但是这些改变主要是由于血液稀释作用引起的。基于这些发现,对于那些失血量增加的 cardiac 手术患者,使用白蛋白溶液也是安全的。2004 年发表的一项纳入了 1346 例患者对照试验的 meta 分析比较了白蛋白和晶体液用

于体外循环预充,与晶体液相比,白蛋白预充能更好地保护血小板计数,对心脏术后胶体渗透压和液体正平衡具有有利影响^[17]。

因其生物源性,白蛋白具有多重功能。白蛋白可能覆盖于体外循环回路的通路和储存,从而减少体外循环期间发生的淋巴细胞和血小板接触激活。Jacob 等^[8]报道白蛋白还能保护体外循环期间受损的内皮多糖蛋白。

目前,液体替代治疗的争议是科学讨论的焦点。一些国家停止了人工合成胶体的使用,因为研究表明,羟乙基淀粉可能会有损伤重症患者肾功能甚至导致死亡^[18]。尽管这些研究的结果存有争议,并且其结果也不能外推到外科手术患者,事实却是越来越多的医院放弃使用人工合成胶体,除非有新的数据证明它们在手术患者中的安全性。

越来越多的医院只使用晶体溶液,即便是用于容量替代,这就导致了输血量过多。由于心脏术后全身炎症反应和内皮多糖蛋白受损的程度高,并且患者通常伴有多种合并症,仅仅使用晶体溶液来进行容量替代可能是不正确的。心脏手术期间或术后应考虑使用白蛋白用于容量替代,至少在那些具有出血或肾功能不全风险的患者应如此。白蛋白溶液能够提供持续数小时的良好血流动力学效应,而无临床显著意义的不良反应。对于那些已经液体过负荷的患者(如急诊手术或移植患者),应考虑使用少量高渗性白蛋白溶液。

在心脏手术领域,只有小型的前瞻性随机试验比较了白蛋白与晶体液或其他胶体液。我们欢迎大型多中心试验研究心脏术后白蛋白的使用,并且希望获知这些研究结果后,我们有进一步改进容量替代治疗的可能性。

[译者:秦英(首都医科大学附属北京安贞医院);审校:李慧博(北京大学第三医院);审稿:张海波(首都医科大学附属北京安贞医院)。

原文献著录: Alexey S. Human albumin: advantages in cardiac surgery [J]. Hospital Pharmacy Europe, 2013, 110539 (Suppl.): S18-S20.]

【参考文献】

- [1] Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al. A rational approach to perioperative fluid management [J]. Anesthesiology, 2008, 109(4):723-740.
- [2] Rehm M, Bruegger D, Christ F, et al. Shedding of the endothelial

- glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia [J]. *Circulation*, 2007, 116 (17): 1896-1906.
- [3] Boisclair M D, Lane D A, Philippou H, et al. Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass [J]. *Blood*, 1993, 82(11):3350-3357.
- [4] Edmunds L H, Colman R W. Thrombin during cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82(6):2315-2322.
- [5] Linden M D. The hemostatic defect of cardiopulmonary bypass [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2003, 16(3):129-147.
- [6] Despotis G J, Avidan M S, Hogue C W. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72(5):1821-1831.
- [7] 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.
- [8] Jacob M, Paul O, Mehringer L, et al. Albumin augmentation improves condition of guinea pig hearts after 4 hr of cold ischemia [J]. *Transplantation*, 2009, 87(7):956-965.
- [9] Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial [J]. *Ann Surg*, 2003, 238(5):641-648.
- [10] Engelman D T, Adams D H, Byrne J G, et al. Impact of body mass index and albumin on morbidity and mortality after cardiac surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 118(5):866-873.
- [11] Fritz H G, Brandes H, Bredle D L, et al. Post-operative hypoalbuminaemia and procalcitonin elevation for prediction of outcome in cardiopulmonary bypass surgery [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47(10):1276-1283.
- [12] Sedrakyan A, Gondek K, Paltiel D, et al. Volume expansion with albumin decreases mortality after coronary artery bypass graft surgery [J]. *Chest*, 2003, 123(6):1853-1857.
- [13] Onorati F, Santarpino G, Renzulli A, et al. Does priming implementation with low-dose albumin reduce postoperative bleeding following cardiopulmonary bypass [J]. *Int J Artif Organs*, 2003, 26(3):211-216.
- [14] Niemi T T, Suojaranta-Ylinen R T, Kukkonen S I, et al. Gelatin and hydroxyethyl starch, but not albumin, impair hemostasis after cardiac surgery [J]. *Anesth Analg*, 2006, 102(4):998-1006.
- [15] Schramko A A, Suojaranta-Ylinen R T, Kuitunen A H, et al. Rapidly degradable hydroxyethyl starch solutions impair blood coagulation after cardiac surgery: a prospective randomized trial [J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(1):30-36.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Myburgh J A, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(20):1901-1911.

液体疗法的药物经济学研究

【中图分类号】R977.8; R956

【文献标志码】B

【文章编号】1672-3384(2018)12-0082-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.12.023

1 在其他胶体已被证明是不安全的时代,白蛋白已成为一种安全、有效的治疗方法,且具有明显的成本-效益

回顾白蛋白作为血液替代物和血浆扩容剂的发展史^[1],白蛋白在临床应用的地位是毫无疑问的。直到 1998 年,一篇可信度较低的 Cochrane 协作网的系统评价引起了人们对白蛋白安全性的怀疑^[2]。可能基于这个原因,大家开始考虑使用其他的液体替代。尽管已经确定羟乙基淀粉溶液(HES)引发不良事件的相关性,羟乙基淀粉溶液仍成为 20 世纪液体复苏最有优势的胶体。因为 Boldt 的学术丑闻^[3],关于他发表的羟乙基淀粉溶液的大量研究被撤回,再加上越来越多的证据表明,所有类型的羟乙基淀粉

溶液都与严重的不良反应相关^[4],这导致美国和欧洲的监管机构严格限制或完全禁止这类产品在重症疾病中的使用。在撰写本文时(2013 年 9 月),欧洲药品管理局应羟乙基淀粉溶液制造商的要求,正在对这一决定进行审查,羟乙基淀粉溶液的使用也会进一步受到这一审查结果的影响。羟乙基淀粉溶液似乎不太可能在补液治疗中重新获得重要地位。此外,从 Cochrane 系统评价提出的问题来看,白蛋白的不良事件最少^[5],其作为胶体在补液治疗中的地位发生了显著的变化。已有证据表明,白蛋白在重症和肝病方面有较好的疗效。最近发表的一项荟萃分析证明^[6],与其他治疗相比,白蛋白可以提高脓毒症患者的生存获益(图 1)。