

· 综 述 ·

人血白蛋白在心外科围手术期的临床应用

张海波

(首都医科大学附属北京安贞医院 心脏外科中心, 北京 100029)

【摘要】 围手术期液体管理是心外科患者临床治疗的重要环节。合理、有效的液体管理应以维持血流动力学稳定、改善组织灌注、保护重要脏器为主要目的, 同时兼顾液体平衡、凝血功能等问题, 从而达到提高手术成功率、实现长期生存获益的治疗目标。心外科患者临床特征复杂, 往往合并心力衰竭及心功能异常, 加之体外心肺循环等医疗操作带来的一系列问题, 使得围手术期液体管理具有不同于其他手术类型患者的复杂性与特殊性。人血白蛋白以其独特的临床优势, 在心外科的液体治疗中起到举足轻重的作用。本文将对人血白蛋白在心外科围手术期综合管理中的合理应用进行阐述, 并基于循证对其临床优势进行综述。

【关键词】 白蛋白; 体外心肺循环; 容量替代; 液体治疗

【中图分类号】 R977.6; R654.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)10-0028-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.10.007

The application of albumin in perioperative period of cardiac surgery

ZHANG Hai-bo

(Center of Cardiac Surgery, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Fluid management of perioperative period is essential to clinical treatment for patients with cardiac surgeries. Rational and effective fluid management should achieve goals of hemodynamic stabilization, improving perfusion and protecting multiple organs, and issues such as fluid balance, coagulation etc. should also be taken into consideration, in order to increase the probability of surgical success and improve the long-term survival. With complicated clinical characteristics, cardiac surgery always has comorbidities such as heart failure and other types of heart dysfunction, resulting in more complexities of fluid management in perioperative period compared to other types of surgery. Characterized with unique clinical advantages, human serum albumin plays significant roles in fluid therapy of patients receiving cardiac surgeries. Therein, application of human serum albumin in integrative management of perioperative period of cardiac surgery will be reviewed in aspects of its multiple advantages based on clinical evidences.

【Key words】 albumin; extracorporeal cardiopulmonary circulation; volume replacement; fluid therapy

白蛋白是一类含量丰富、携带负电荷、具有多种生物学功能的蛋白类型。人体中40%的白蛋白分布于血管系统内, 60%分布于血管外的细胞外间质^[1]。作为占比高达50%以上的血浆蛋白, 白蛋白贡献了75%的血浆胶体渗透压^[2], 后者是血浆-组织液液体稳态的重要物质基础, 对于机体血流动力学的维持至关重要^[3]。肝脏是白蛋白的合成场所, 每日约有10~15 g白蛋白被合成与释放。白蛋白主要经肌肉、肝脏、肾脏代谢与排泄, 健康人体中的半衰期为2~3周^[2]。在高龄、营养不良、恶性肿

瘤、肝脏疾病等情况下, 机体合成白蛋白能力下降, 同时机体异化作用增强, 血清白蛋白显著下降, 从而造成低白蛋白血症, 并带来显著的临床表现^[1]。

用于临床的白蛋白一般来自于人血浆分离成分, 因而又称为人血白蛋白(human serum albumin, HSA)。早在二战时期, HSA便被用于血容量扩容治疗。在随后的数十年间, HSA陆续被用于急重症患者、出血性休克、肝硬化并发症等一系列适应症^[4]。同时人血白蛋白也可用于纠正低

【收稿日期】2019-04-21

【作者简介】张海波, 男, 主任医师; 研究方向: 心血管外科; Tel: (010)64456884; E-mail: zhanghb2318@163.com

白蛋白血症，改善患者临床预后。

人血白蛋白在心外科围手术期综合管理中具有举足轻重的地位，主要用于体外心肺循环泵预充液、液体复苏治疗以及纠正围手术患者的低白蛋白血症。接受心外科手术的患者不同于其他手术类型患者，临床特征复杂，如合并心力衰竭（心衰）及相关心功能异常，大大增加了围术期管理的难度；加之部分患者需要接受体外心肺循环（cardiopulmonary bypass, CPB），该过程中所造成的缺血/再灌注损伤、炎症反应、脏器损伤等均可大幅恶化患者预后^[5]。心外科围手术期有效液体治疗与合理的液体管理对于维持组织灌注、保护重要脏器、提高患者术后存活率至关重要^[5]。

1 白蛋白用于体外心肺循环泵预充液

1.1 实施体外心肺循环带来的临床挑战

大型心外科手术中，为形成良好手术视野，降低手术难度，往往会采用体外心肺循环 CPB 替代机体心肺循环。CPB 的管腔系统无疑增大了血液循环容积，因此需要使用预充液填充泵体与管腔，以保证体内循环向体外循环的顺利切换，这一过程可带来多方面不利影响：

1.1.1 炎症反应 CPB 所引发的炎症反应可分为早期与晚期，二者介导机制不同。早期炎症反应介由 CPB 管腔人工材料与血液细胞（如中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞等）、血浆蛋白（如接触蛋白、内源性及外源性凝血蛋白、补体系统、纤溶蛋白等）接触所引发；晚期炎症反应则由缺血/再灌注损伤所介导^[6]。

1.1.2 凝血功能异常与出血风险 一方面 CPB 泵预充液可在一定程度上稀释血液，造成血小板相对密度降低；另外 CPB 过程中部分血小板被激活，并被管腔的人工材料内壁所吸附，造成循环血小板数量减少^[7]。研究显示，CPB 期间可观察到降幅可达 50% 的血小板计数显著下降，这一下降水平甚至可持续至术后 2 d^[7]。血小板显著下降带来出血风险增加，从而增加了血液制品输注的使用率。一项纳入 8724 名接受心外科手术患者的英国队列研究显示，输注红细胞增加 2.38 倍的复合感染结局风险与 2.35 倍的复合缺血结局风险^[8]。

1.1.3 引发脏器损伤 CPB 所引发的脏器损伤可能是炎症反应的后继结果，累积器官有肺、肝脏与

肾脏，具体可表现为急性呼吸窘迫综合征、急性肾损伤、多脏器衰竭等^[9]。

1.2 白蛋白用于 CPB 预充液的临床优势

有效维持血容量与血浆胶体渗透压是 CPB 预充液所要实现的主要目的。白蛋白作为天然胶体，血管内存留效果优于晶体液，且可作为血浆蛋白有效维持胶体渗透压。一项纳入 21 项对照研究，涉及 1346 名患者的荟萃分析，比较了不同 CPB 预充泵液体的选择对于接受心外科手术患者术中、术后血浆胶体渗透压的影响。研究发现，CPB 期间预充白蛋白患者血浆胶体渗透压降低较预充晶体液少 3.6 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa），术后 2 组患者血浆胶体渗透压的差距仍维持在 2.0 mmHg^[10]。一项纳入 105 名选择性开心手术患者的前瞻性 RCT 试验显示，相较于晶体液，白蛋白作为预充液可显著改善 CPB 期间血浆渗透压的降低，且该优势可持续至术后 3 d^[11]。

多项研究显示，白蛋白作为预充液对于改善 CPB 造成的炎症反应、出血风险、肾脏损伤具有积极意义。对于 CPB 期间的所引发的炎症反应，白蛋白作为预充液炎症反应程度较晶体液更为轻微。一项前瞻性 RCT 试验纳入 30 名接受冠脉旁路移植术（CABG）的患者，比较了分别使用白蛋白与林格氏液作为 CPB 预充液患者的炎症反应程度。研究发现，术后林格氏液组患者血清中促炎症因子（TNF- α 、IL-1 β 、IL-6）的浓度显著高于白蛋白组，而前者炎症抑制因子（IL-10）血清浓度却显著低于后者^[12]。在出血风险方面，一项 Meta 分析汇总了 18 项 RCT、涉及 970 名接受 CPB 的患者的相关临床数据。结果显示，羟乙基淀粉（HES）作为预充液患者术后出血量、对血制品（红细胞、冷冻血浆、血小板）的需求量高于白蛋白，标准化均值差分别为 33.3%、28.4% ~ 30.6%^[13]。

白蛋白作为 CPB 预充液对肾功能的影响较小。一项回顾性、双盲、RCT 研究纳入 60 名接受冠状动脉搭桥术（coronary artery bypass grafting, CABG）的患者，以血清肌酐升高、肾小球滤过率下降作为肾功能损伤的衡量指标，比较了白蛋白、羟乙基淀粉作为预充液对于患者术后肾功能的影响。研究发现在术后 24 ~ 72 h，与羟乙基淀粉相比，使用白蛋白作为预充液的患者术后血清肌酐、肾小球滤过率下降更少，提示对肾功能影响更小^[14]。

2 白蛋白用于心外科围手术期液体治疗

2.1 心外科围手术期液体管理的复杂性与特殊性

心外科手术液体管理存在多方面难点。首先,围手术期液体治疗应权衡容量替代效果与液体治疗不良反应风险,即在维持血容量与血流动力学、改善组织灌注、保护脏器功能的基础上,尽可能避免液体超载与水肿、出血风险、炎症反应^[5]。另外,对于不同类型的心外科手术,即选择性心外科手术与紧急手术,围手术期液体治疗有着不同的目标。对于选择性心外科手术,其液体治疗目标应涵盖改善全身性微循环功能障碍、炎症反应、血流动力学异常;对于紧急手术,应尽可能考虑可能伴发的危重情况进行液体治疗,如脓毒性休克、心源性休克、血管麻痹、出血性休克等^[5]。除此之外,围手术期的不同阶段——术前、术中和术后的液体管理亦具有不同的倾向性与重点。如术前补液应尽量避免急性容量负荷^[15];术中液体治疗应依照血流动力学进行合理检测,保证有效的液体治疗^[16];术后恢复期应重点关注多脏器并发症^[17]。术后肺损伤、肺水肿导致的氧合指标显著下降,机械通气延长并致使通气相关性肺炎的发生风险增加;除此之外,灌注不足或液体超载可导致术后急性肾损伤,显著恶化患者预后。因此术后应尽快重建机体液体平衡,在有效维持组织灌注的同时,避免因液体超载导致脏器损伤^[17]。

总而言之,虽然心外科围手术期液体管理相较于其他类型手术具有特殊性与复杂性,但其临床目标显而易见,即在保证血流动力学稳定、重要脏器组织灌注的基础上,避免液体超载,促进术后患者恢复,降低脏器损伤的临床不良事件发生风险,提高患者生存率。

2.2 白蛋白用于心外科围手术期液体治疗的临床优势

大型心血管手术后往往伴发显著的低血容量,可严重影响术后心脏功能,而术后心脏功能的恢复是机体与其他多脏器功能恢复的先决条件。一项前瞻性、分层、随机、单盲、单中心临床研究证实了白蛋白用于治疗术后低血容量的临床优势。该研究连续纳入67名接受心脏或大血管手术患者,比较使用白蛋白、人工胶体、生理盐水治疗术后低血容量对于心功能的影响。研究发现,心指数(cardiac index, CI)的升高与血浆容量及全心舒张末期容量

(global enddiastolic volume index, GEDVI)相关;白蛋白等胶体液对血容量及GEDVI的提升效果优于生理盐水,因而对心指数的升高效果更为明显^[18]。

在危重症患者中已观察到白蛋白输注带来的多脏器功能获益。临床实践中,常使用序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分来衡量患者疾病严重程度,这一评分建立在肾脏、肝脏、呼吸系统、循环系统、中枢神经系统功能性指标基础之上,因此可衡量多脏器功能。一项纳入100名危重症患者的RCT比较了输注白蛋白与无白蛋白干预对于患者多脏器功能的影响。结果显示,与对照组相比,输注白蛋白可更好改善患者SOFA评分,提示白蛋白输注对于危重症患者多脏器功能的改善具有积极且显著的意义^[19]。由于心外科手术患者,尤其是冠心病重症监护病房(coronary care unit, CCU)紧急手术患者相当一部分为危重症患者,白蛋白在这一患者群体中具有一定应用与临床获益潜力。

心衰是心外科患者常见的合并症,可严重影响患者术后的生存率与恢复情况。这部分患者在接受围手术期液体治疗后,尤其是术后,由于血容量的增加可加重心脏前负荷,因而合并心衰患者对于液体超载更为敏感。对于心衰患者,临床上常使用髓祥利尿剂以降低液体负荷;而对于合并重度低白蛋白血症(血清白蛋白 $<20\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)的患者,往往对于利尿剂不敏感,因此需要加用白蛋白以提升疗效^[20]。

心外科围手术期液体管理的最终目的在于改善术后患者生存率。临床证据证实,白蛋白较晶体液与人工胶体液可更有效降低心外科患者术后死亡率。一项观察性、回顾性队列研究纳入6188名接受体外循环瓣膜和(或)冠脉手术患者,比较围手术期接受单纯晶体液补液或加用白蛋白患者的多项临床终点。研究结果显示,与单纯晶体液相比,加用白蛋白可降低50%院内死亡风险($OR=0.5$, 95% CI : $0.3\sim0.9$, $P=0.02$)以及30%30 d内再入院风险($OR=0.7$, 95% CI : $0.5\sim0.9$, $P<0.001$)^[21]。另一项大型回顾性队列研究比较了围手术期白蛋白与羟乙基淀粉对于患者生存率的影响。该研究自医疗数据库纳入19 578名接受CABG术的患者,患者接受白蛋白或人工胶体作为血容量扩容剂,利用多重回归模型分析白蛋

白使用是否是影响死亡率的独立因素。研究结果显示,与人工胶体相比,白蛋白降低 25% 死亡风险 ($OR = 0.8$, 95% CI : 0.67 ~ 0.96, $P = 0.02$)^[22]。

3 纠正心外科患者低白蛋白血症

心外科手术在术前需要对患者进行手术风险评估,特别是高龄、虚弱患者,以确定患者是否适合接受手术。现阶段的主要评估工具为 EuroSCORE 以及美国胸科学会提出的 STS 成人外科手术风险计算模型,但这 2 类评估模型所需分析变量与指标较为繁复,给临床实践操作引入了一定难度与挑战^[23-24]。近些年来,虚弱标志物/虚弱指数 (frailty markers/frailty indices) 模型被用于心外科患者术前风险评估。该模型基于 4 项指标:低血清白蛋白 ($\leq 3.4 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$)、5 m 步行时间、握力与 Katz 指数。一项回顾性研究将虚弱模型用于评估经主动脉瓣膜置换术患者风险评估,发现在高危/极高危患者中利用该模型预测 30 d 死亡率准确性甚至优于 STS 模型^[25]。

对于高龄患者等不宜接受开胸手术的群体,经导管主动脉瓣膜置换术 (transcatheter aortic valve replacement, TAVR) 的实施可大大提升短期治疗成功率。然而 PARTNER I 等研究显示,仍有部分患者在接受 TAVR 后的数年中出现死亡与生命质量下降,提示术前评估与患者筛选对于改善患者远期预后依旧十分必要。FRAIL-AVR 研究基于多变量模型分析了 TAVR 术后或外科手术瓣膜置换术后患者预后的相关因素,结果显示,基于重要虚弱评估工具 (Essential Frailty Toolset, EFT),包括下肢无力、认知障碍、贫血与血清蛋白 $< 3.5 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ 的虚弱程度评估是患者 1 年死亡 (校正 $OR = 2.72$, 95% CI : 2.54 ~ 5.45) 与 1 年残疾恶化 (校正 $OR = 2.13$, 95% CI : 1.57 ~ 2.87) 的最强预测因素^[26]。

事实上,单纯低白蛋白血症与患者不良预后显著相关。一项纳入 588 名接受 CABG 术患者的匹配倾向分析显示,术前血清白蛋白 $\geq 3.5 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ 患者术后 8 年生存率是血清白蛋白 $< 3.5 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ 患者的 2.2 倍 ($HR = 2.2$, 95% CI : 1.4 ~ 3.6, $P = 0.001$)^[27]。无论非 CPB 患者还是 CPB 患者,术后低白蛋白血症均与不良预后显著相关。一项纳入 690 名非 CPB 患者的回顾性研究表明,术后低白蛋白血症 ($< 2.3 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$) 分别增加 6.98 倍肾衰风

险、12.7 倍主动脉内球囊反搏泵使用风险、3.33 倍因出血再手术风险、79% 的重症监护病房内使用正向肌力药物风险^[28]。另一回顾性研究纳入了 454 名接受 CPB 的心外科患者,基于对数回归模型分析发现,体外循环心外科患者术后低白蛋白血症 ($< 1.8 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$) 28 d 死亡率显著更高 ($OR = 0.86$; 95% CI : 0.84 ~ 0.89, $P < 0.001$)^[29]。

血清白蛋白水平作为虚弱模型中可干预的指标之一,可通过输注白蛋白加以纠正围手术期低白蛋白血症,从而改善患者预后,提高生存率。

综上,人血白蛋白是源自人血浆的天然胶体,可用于心外科患者 CPB 预充液、围手术期液体治疗以及低白蛋白血症的纠正。与晶体液相比,人血白蛋白血管内留存更为持久,血浆渗透压改善与扩容效果更佳,可更好地维持组织灌注,且具有抗炎、改善血管内皮完整性、对凝血功能影响小、不易引起组织水肿等临床应用优势,是液体复苏治疗中首选的胶体溶液。因此,人血白蛋白在心脏外科围术期有着重要的临床治疗作用,应该结合患者具体情况进行合理有效的使用。

【参考文献】

- [1] Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia [J]. Intern Emerg Med, 2012, 7 (Suppl 3): S193-S199.
- [2] Polito C, Martin G S. Albumin: physiologic and clinical effects on lung function [J]. Minerva Anesthesiol, 2013, 79 (10): 1180-1186.
- [3] Hankins J. The role of albumin in fluid and electrolyte balance [J]. J Infus Nurs, 2006, 29 (5): 260-265.
- [4] Rozga J, Piatek T, Malkowski P. Human albumin: old, new, and emerging applications [J]. Ann Transplant, 2013, 18: 205-217.
- [5] Bignami E, Guarnieri M, Gemma M. Fluid management in cardiac surgery patients: pitfalls, challenges and solutions [J]. Minerva Anesthesiol, 2017, 83 (6): 638-651.
- [6] Warren O J, Smith A J, Alexiou C, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1—mechanisms of pathogenesis [J]. J Cardiothorac Vas Anesth, 2009, 23 (2): 223-231.
- [7] Khuri S, Michelson A, Valeri C R. Effects of cardiopulmonary bypass on hemostasis. Naval blood Research laboratory technique report [R]. Boston University School of Medicine, 1997.
- [8] Murphy G J, Reeves B C, Rogers C A, et al. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery [J]. Circulation, 2007, 116 (22): 2544-2552.
- [9] Kraft F, Schmidt C, Van Aken H, et al. Inflammatory response

- and extracorporeal circulation[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2015, 29(2):113-123.
- [10] 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.
- [11] Patel J, Prajapati M, Solanki A, et al. Comparison of albumin, hydroxyethyl starch and ringer lactate solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass in paediatric cardiac surgery[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(6):UC01-4.
- [12] Liou H L, Shih C C, Chao Y F, et al. Inflammatory response to colloids compared to crystalloid priming in cardiac surgery patients with cardiopulmonary bypass[J]. *Chin J Physiol*, 2012, 55(3):210-218.
- [13] 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.
- [14] Hosseinzadeh Maleki M, Derakhshan P, Rahmiani Sharifabad A, et al. Comparing the effects of 5% albumin and 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) on renal function as priming solutions for cardiopulmonary bypass: a randomized double blind clinical trial[J]. *Anesth Pain Med*, 2016, 6(1):e30326.
- [15] Myers G J, Wegner J. Endothelial glycocalyx and cardiopulmonary bypass[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2017, 49(3):174-181.
- [16] Li P, Qu L P, Qi D, et al. Significance of perioperative goal-directed hemodynamic approach in preventing postoperative complications in patients after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review[J]. *Ann Med*, 2017, 49(4):343-351.
- [17] Ball L, Costantino F, Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22(4):386-392.
- [18] Verheij J, van Lingen A, Beishuizen A, et al. Cardiac response is greater for colloid than saline fluid loading after cardiac or vascular surgery[J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32(7):1030-1038.
- [19] 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.
- [20] Islam M S. The art and science of using diuretics in the treatment of heart failure in diverse clinical settings[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1067:47-65.
- [21] Kingeter A J, Raghunathan K, Munson S H, et al. Association between albumin administration and survival in cardiac surgery: a retrospective cohort study[J]. *Can J Anaesth*, 2018, 65(11):1218-1227.
- [22] 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.
- [23] European System for cardiac operative risk evaluation project. EuroSCORE calculator secondary [EB/OL]. (2011-10-03) [2019-03-11]. <http://www.euroscore.org/>.
- [24] The Society of Thoracic Surgeons. Online STS risk calculator [EB/OL]. (2018-11-15) [2019-03-11]. <https://www.sts.org/resources/risk-calculator>.
- [25] Forcillo J, Condado J F, Ko Y A, et al. Assessment of commonly used frailty markers for high-and extreme-risk patients undergoing transcatheter aortic valve replacement[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(6):1939-1946.
- [26] Afilalo J, Lauck S, Kim D H, et al. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(6):689-700.
- [27] de la Cruz K I, Bakaeen F G, Wang X L, et al. Hypoalbuminemia and long-term survival after coronary artery bypass: a propensity score analysis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(3):671-675.
- [28] Lee E H, Chin J H, Choi D K, et al. Postoperative hypoalbuminemia is associated with outcome in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25(3):462-468.
- [29] 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.

(本文编辑:杨昕)