·血液制品临床应用·

肝移植患者围手术期人血白蛋白临床应用分析

张维,张雅鑫,冀召帅,李芳,毛乾泰,艾超*
(清华大学附属北京清华长庚医院 清华大学临床医学院 药学部,北京 102218)

【摘要】**目的** 分析肝移植患者围手术期人血白蛋白的使用情况。**方法** 采用回顾性分析方法,抽取北京清华长庚医院2018年1月至2019年4月肝移植围手术期使用人血白蛋白的129例住院患者,统计患者的基本资料、人血白蛋白适应证、围手术期血清白蛋白浓度,并对人血白蛋白使用情况、相关并发症等数据进行统计和评价。**结果** 129例患者中肝脏肿瘤59例(45.79%),肝硬化44例(34.11%),肝移植围手术期间人均使用人血白蛋白量为10 g人血白蛋白34.49支;围手术期血清白蛋白平均水平基本维持在30 g/L以上;移植术后患者发生腹水52例(40.31%)、感染10例(7.75%)、死亡3例(2.33%)。**结论** 肝移植患者围手术期使用人血白蛋白有助于补充血容量、降低腹水和感染的发生。

【关键词】人血白蛋白;肝移植;合理使用;围手术期
【中图分类号】R735.7;R977.6 【文献标识码】A 【文章编号】1672-3384(2020)01-0021-04
Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2020.01.006

Clinical application analysis of human albumin during perioperative period of liver transplantation patients

ZHANG Wei, ZHANG Ya-xin, JI Zhao-shuai, LI Fang, MAO Qian-tai, AI Chao*
(*Department of Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing* 102218, *China*)

【**Abstract**】**Objective** To analyze the perioperative use of human serum albumin (HSA) in patients undergoing liver transplantation. **Methods** Using the method of retrospective analysis, 129 inpatients who used human serum albumin in perioperative period of liver transplantation in Beijing Tsinghua Changgung Hospital from January 2018 to April 2019 were selected. The basic data of the patients, human serum albumin adaptation syndrome, perioperative serum albumin concentration, and the use of human serum albumin and related complications were counted and evaluated. **Results** Among the 129 patients, there were 59 cases of liver tumor (45.79%) and 44 cases of liver cirrhosis (34.11%). During the perioperative period of liver transplantation, the amount of human serum albumin used per capita was 10 g, 34.49 pieces. During the perioperative period, the average level of serum albumin was basically above 30 g/L. There were 52 (40.31%) cases with ascites, 10 (7.75%) cases with infection and 3 (2.33%) cases with death after transplantation. **Conclusion** The use of human albumin in the perioperative period of liver transplantation is helpful to supplement blood volume, reduce the incidence of ascites and infection.

【**Key words**】human albumin; liver transplantation; rational use; during the perioperative period

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6.65×10^3 u,由肝脏合成[1]。外源性的人血白蛋白在危重手术、创伤中有着较多的应用,其主要作用是增加循环血量、提高胶体渗透压以及稀释血液并且能结合和运输血液中的小分子[2]。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[3],对于围手术期低白蛋白血症的患

作者简介:张维,女,大学本科,药师;研究方向:药事管理、临床药学;E-mail:zwa00900@btch.edu.cn
***通信作者**:艾超,男,硕士研究生,副主任药师;研究方向:医院药事管理、精准化药学、智能药房建设;E-mail:aichao@btch.edu.cn

者,适量地应用人血白蛋白对其术后的预后及治疗等有积极意义[4-6]。本研究将回顾性地分析北京清华长庚医院(以下简称我院)129例肝移植患者围手术期使用人血白蛋白的情况并进行评价,以期为人血白蛋白在肝移植患者中的合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

筛选我院自2018年1月至2019年4月期间肝移植围手术期使用人血白蛋白的住院患者。纳入标准:①根据《中国肝移植受者选择与术前评估技术规范(2019版)》,具有肝移植适应证;②无肝脏以外严重的重要器官功能障碍,如心脏、肾脏等;③无严重的水盐电解质紊乱;④所有患者均为单个肝脏病灶;⑤择期手术的患者;⑥所有患者均自愿参与本研究。排除标准:①对白蛋白过敏或存在白蛋白使用禁忌者;②处于妊娠或哺乳期的患者。本研究获得医院医学伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 抽样与分组方法 选取研究期间内所有符合标准的患者,根据患者原发疾病分为肝衰竭、肝硬化、肝脏肿瘤、肝包虫病4组。

1.2.2 治疗方法 所有患者围手术期均使用人血白蛋白[生产厂家:百特;批准文号:S20181007;规格:10 g(20%,50 mL)]。

1.2.3 观察指标 ①比较各组患者的术后腹水、感染、死亡的发生情况,并统计各组患者的发生率;②比较4组患者术前和术后血清白蛋白水平,分别测定4组患者术前和术后3 d的血清白蛋白浓度。

1.3 统计分析

计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,不符合正态分布使用秩和检验,术后并发症等计数资料以例(n)或率(%)表示,采用χ^2检验。$P<0.05$差异有统计学意义。统计分析处理软件采用SPSS 22.0版本。

2 结果

2.1 基本情况

在纳入研究的129例病例中,男性103例(79.8%),女性26例(20.2%)。患者平均年龄(51.63±10.67)岁,人均住院天数(18.61±11.45) d,$P>0.05$,差异无统计学意义,具有可比性。

2.2 围手术期人血白蛋白使用情况分析

129例肝移植患者中,原发疾病主要为肝脏肿瘤59例(45.79%)和肝硬化44例(34.11%),围手术期人血白蛋白使用总数为10 g人血白蛋白4449支。术前血清白蛋白平均水平(35.30±6.52) g/L,原发疾病的类型可能会影响其术前血清白蛋白水平($P<0.05$);术后3 d的血清白蛋白平均水平为(34.66±4.37) g/L,差异无统计学意义($P>0.05$);人均使用量为10 g人血白蛋白(34.49±25.07)支,个体使用数量差异较大,差异无统计学意义($P>0.05$);平均住院天数为(18.61±11.45) d,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表1。

表1 129例患者围手术期人血白蛋白使用情况及手术前后血清白蛋白水平

原发疾病	例数	人血白蛋白总支数	术前血清蛋白水平(g/L)	术后3d血清白蛋白(g/L)	人均人血白蛋白用量(支)	平均住院天数(d)
肝衰竭	21	732	33.69±6.90	35.09±3.89	34.86±24.06	18.33±11.43
肝硬化	44	1719	33.28±5.79	34.01±4.48	32.52±20.63	19.57±10.60
肝脏肿瘤	59	1787	37.78±6.13	35.18±4.52	30.29±23.53	16.73±9.82
肝包虫病	5	211	31.92±7.33	32.68±2.52	42.20±35.80	33.60±24.17
合计	129	4449	35.30±6.52	34.66±4.37	34.49±25.07	18.61±11.45
P值	–	–	0.001	0.322	0.153	0.769

注:–表示无

2.3 术后并发症发生情况及结局

129例患者中共发生腹水的52例(40.31%)，其中肝硬化占25例、肝衰竭占13例、肝脏肿瘤占12例、肝包虫病占2例，原发疾病的类型可能会影响其术后腹水的发生率(P<0.05)。发生术后感染共10例(7.75%)，分别为肝硬化7例和肝脏肿瘤3例，差异无统计学意义(P>0.05)。术后死亡3例(2.33%)，分别为肝衰竭2例和肝脏肿瘤1例，差异无统计学意义(P>0.05)。详见表2。

表2 129例患者术后并发症及结局[n(%)]

原发疾病	例数	腹水	术后感染	死亡
肝衰竭	21	13(61.90)	0(0.00)	2(9.52)
肝硬化	44	25(56.81)	7(15.91)	0(0.00)
肝脏肿瘤	59	12(20.33)	3(5.08)	1(1.69)
肝包虫病	5	2(40.00)	0(0.00)	0(0.00)
合计	129	52(40.31)	10(7.75)	3(2.33)
P值	–	0.000	0.076	0.109

注：–表示无

3 讨论

人血白蛋白是体液分布的主要调剂器，约占血浆渗透压的70%～80%[7]。血浆渗透能力的2/3是来自其分子质量和高血浆浓度的直接渗透效应，另外1/3是Gibbs Donnan效应的结果[8-10]。此外，人体白蛋白还具有许多非渗透性的重要生物学作用，例如活性氧和氮的清除和解毒、结合和转运许多疏水性内源性分子(例如胆固醇，脂肪酸)和外源性分子(如药物)、保持微循环功能完整性(例如内皮稳定和血小板抗聚集)以及免疫和炎症反应的调节(例如内毒素，前列腺素和促炎性细胞因子的结合)[8-9]。

肝移植患者大多数为肝癌晚期、急性肝衰竭、肝硬化患者[11]。其最典型的特征为低蛋白血症，原因除了肝细胞合成蛋白减少外，还由于水钠潴留对血清蛋白的稀释作用[9]。此外，进一步研究显示肝硬化患者血清白蛋白除了含量的降低外，其分子结构和功能也会发生一定程度的改变，可能与晚期肝硬化导致的促炎和促氧化状态有关[12]，最终导致白蛋白的生理功能受损，包括螯合钴的能力以及结合能力和运输能力[13]。白蛋白数量、结构和功能的变化使得其无法发挥渗透性和非渗透性的作用，从低血容量发展到循环功能障碍和组织缺血、从免疫系统激发到全身炎症和氧化应激，多种机体改变相互关联，并协同导致终末期肝硬化中发生的多器官功能障碍和衰竭[12,14]。

目前我国人血白蛋白的临床应用尚没有建立指南或规范，在肝移植围手术期更加缺乏指南和参考。现有可参考的国外指南有美国大学医院联合会(the University Hospital Consortium，UHC)制定的《人血白蛋白、非蛋白胶体及晶体溶液使用指南》[15]、意大利肝病学会(Italian Association for the Study of the Liver，AISF)《免疫球蛋白及白蛋白使用推荐》[16]。2个指南中均推荐当血清白蛋白<25 g/L，血细胞比容> 30%时，推荐肝移植术后的患者使用人血白蛋白来控制腹水和周围水肿的并发症，以补充引流管中流失的蛋白；此外，美国UHC制定的指南指出考虑肝移植术中失血过多，术中可能需要使用晶体溶液、血液制品、非蛋白胶体和白蛋白等扩容剂的推荐；而北京市医保规定需维持较高渗透压的大手术可使用人血白蛋白[17]。国外的指南[15-16]和国内的医保规定虽然都对肝移植手术等大手术使用人血白蛋白给予了肯定，但均未对肝移植围手术期的人血白蛋白的使用量以及临床目标等进行细化。Hennessey等[18]和Lee等[19]的研究表明，围手术期及重症患者常出现低蛋白血症，并影响预后，此时的血清白蛋白水平难以评估患者的营养状态。围手术期将患者白蛋白维持在>30 g/L，可能会降低手术部位感染等术后并发症的发生，但白蛋白不能作为营养制剂用于改善患者营养状况[18,20]。

尽管如此，白蛋白的使用量也不是越多越好，输入量过大或输注速度过快，会使血容量突然增加，引起循环超负荷，可能影响肾功能；且人血白蛋白在制备过程中会带有一定量的铝离子，大量地输入人血白蛋白对肾功能不全的患者也会有一定的影响[21]。药品说明书在大部分适应证时均未给出准确的使用剂量，仅针对低蛋白血症的患者时推荐日使用剂量应不超过2 g/kg，但此上限剂量相对较高，临床适用性不大。张利等[22]早期的研究中将肝移植术后患者的白蛋白的常规输入量从60 g/d降低为20 g/d，同时根据血清白蛋白的水平和并发症的情况随时再调整输入量时，患者得到了相同的临床获益；而从我院的数据来看，肝移植术后患者日均使用人血白蛋白的剂量也

在20~30 g/d之间。

我院自2018年开展肝移植手术以来，至今已完成100余台手术，相关手术及药物治疗经验已相对完善，具有一定的代表性。本研究纳入的129例肝移植患者的研究结果发现，我院肝移植术患者大多数为肝脏肿瘤和肝硬化患者，肝移植围手术期间使用白蛋白数量差异较大，人均使用量为34支左右；围手术期血清白蛋白平均水平维持在30 g/L以上；通过对术后并发症的研究发现，即使白蛋白的使用量已经较大，但移植术后患者发生腹水和感染的比例仍较高。

人血白蛋白属于市场紧缺且高单价药品，不合理使用或滥用会给国家和患者带来双重负担；肝移植患者自身的低蛋白状态和手术自身的出血风险都会导致肝移植围手术期的高使用量。因此，尽早地建立肝移植围手术期人血白蛋白的使用指南非常必要。

4 结论

肝移植患者围手术期使用人血白蛋白有助于补充血容量、降低腹水和感染的发生，但因现阶段围手术期的人血白蛋白应用研究相对较少，循证医学的证据不充分，目前尚无法对人血白蛋白使用的有效性和合理性进行评价。本研究通过展示我院肝移植患者围手术期人血白蛋白的使用情况，抛砖引玉，以期为其他研究者提供借鉴。

【参考文献】

[1] 付秀娟，于玲，刘文汐. 人血白蛋白的适应证及临床获益[J]. 临床药物治疗杂志，2018，16(12)：77-79.
[2] 陈伯钧，蔡海荣. 人血白蛋白的合理使用[J]. 医师在线，2019，9(4)：26.
[3] 张弋. 人血白蛋白在肝脏疾病中的应用[J]. 临床药物治疗杂志，2018，16(12)：74-77.
[4] 徐一劲. 人血白蛋白对术前无低蛋白血症结直肠癌患者预后的影响[J]. 现代医院，2019，19(3)：441-443.
[5] 赫嵘，蒋力，张珂. 肝癌合并肝硬化患者术后人血白蛋白应用方案的临床研究[J]. 中华肝胆外科杂志，2014，20(1)：11-14.
[6] 刘芳，翟所迪，田荣萍. 临床应用人血白蛋白的循证医学评价[J]. 中国药学杂志，2007，42(6)：478-480.
[7] Quinlan G J, Martin G S, Evans T W. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential[J]. Hepatology, 2005, 41(6): 1211-1219.
[8] Fanali G, Masi A d, Trezza V, et al. Human serum albumin: from bench to bedside[J]. Mol Aspects Med, 2012, 33(3): 209-290.
[9] 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.
[10] Arroyo V, García-Martinez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis [J]. J Hepatol, 2014, 61(2): 396-407.
[11] Zhou X, Zhang M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2003 practice guidelines by the American Association for the study of liver disease and the American Society of transplantation[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2014, 22(8): 567-569.
[12] Domenicali M, Baldassarre M, Giannone F A, et al. Posttranscriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis [J]. Hepatology, 2014, 60(6): 1851-1860.
[13] Jalan R, Schnurr K, Mookerjee R P, et al.Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality [J]. Hepatology, 2009, 50(2): 555-564.
[14] Caraceni P, Angeli P, Prati D, et al. AISF-SIMTI position paper: the appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis[J]. Blood Transfus, 2016, 14(1): 8-22.
[15] Vermeulen L C, Ratko T A, Erstad B L, et al. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions[J]. Arch Intern Med, 1995, 155(4): 373-379.
[16] Liumbruno G M, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins[J]. Blood Transfus, 2009, 7(3): 216-234.
[17] 李杏翠，姜微哲，朱珠. 我院急诊患者人血白蛋白使用分析[J]. 中国药师，2018，21(12)：2177-2179，2226.
[18] Hennessey D B, Burke J P, Ni-Dhonochu T, et al. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery[J]. Annals of Surgery, 2010, 252(2): 325-329.
[19] Lee E H, Baek S H, Chin J H, et al. Preoperative hypoalbuminemia is a major risk factor for acute kidney injury following off-pump coronary artery bypass surgery [J]. Intensive Care Med, 2012, 38(9): 1478-1486.
[20] Friedman A N, Fadem S Z.Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(2): 223-230.
[21] 杨汇川，孟丽，林晓军. 人血白蛋白制备中铝离子含量的控制[J]. 中国输血杂志，2000，13(4)：239-241.
[22] 张利，修典荣. 肝移植患者术后白蛋白的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复，2007，11(43)：8645-8648.

收稿日期：2019-12-13 **本文编辑**：蒋少薇