

## 人血白蛋白用于心脏外科术后液体复苏的有效性和安全性Meta分析

潘文斐,于欢,芦梦,王莹,陈星伟

(中国医学科学院阜外医院 药剂科,北京 100037)

**【摘要】目的** 系统评价人血白蛋白(human albumin, HA)用于心脏外科术后液体复苏的有效性和安全性。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Cochrance Library、维普(VIP)、中国知网(CNKI)和万方数据库(Wanfang data),收集HA用于心脏外科术后液体复苏的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),检索时限均为从建库至2019年10月31日,同时手工检索纳入文献的参考文献。由2名研究者独立筛选文献、提取资料,并评价文献质量,采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 共纳入5个RCT,113例患者。Meta分析结果显示,白蛋白组血流动力学相关指标包括心率( $MD = -2.28, 95\%CI: -6.69 \sim 2.13, P = 0.31$ ),平均动脉压( $MD = 0.82, 95\%CI: -2.22 \sim 3.86, P = 0.60$ ),中心静脉压( $MD = 0.05, 95\%CI: -1.10 \sim 1.20, P = 0.93$ ),肺毛细血管楔压( $MD = 0.06, 95\%CI: -0.74 \sim 0.86, P = 0.88$ ),心脏指数( $MD = 0.20, 95\%CI: -0.07 \sim 0.47, P = 0.15$ )与对照组比较差异均无统计学意义;术后出血量方面,白蛋白组的血红蛋白浓度( $MD = -4.52, 95\%CI: -7.36 \sim -1.67, P = 0.002$ )低于对照组,差异有统计学意义。**结论** 当前证据表明,术后应用白蛋白扩容对患者血流动力学的改善并无更好的效果,对于术后出血量的减少方面劣于其他扩容液体,上述结论不支持心脏外科手术患者常规应用白蛋白扩容。

**【关键词】** 人血白蛋白;心脏手术;液体复苏;系统评价;Meta分析;随机对照试验

**【中图分类号】** R619

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2020)01-0025-06

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.01.007

### Efficacy and safety of human albumin for volume resuscitation after cardiac surgery: a Meta-analysis

PAN Wen-fei, YU Huan, LU Meng, WANG Ying, CHEN Xing-wei

(Department of Pharmacy, Chinese Academy of Medical Sciences & Fuwai Hospital, Beijing 100037, China)

**【Abstract】 Objective** To systematically review the efficacy and safety of human albumin (HA) for volume resuscitation after cardiac surgery. **Methods** We searched databases including PubMed, Embase, Cochrance Library, VIP, CNKI and Wanfang data to collect randomized controlled trials (RCTs) about human albumin for volume resuscitation after cardiac surgery from inception to October 2019. The references of these RCTs were also searched. Two reviewers independently screened literatures, extracted data and assessed quality of included studies. Then Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 5 RCTs involving 113 patients were included. The results of Meta-analysis indicated that: there were no significant differences in hemodynamic indexes including heart rate ( $MD = -2.28, 95\%CI: -6.69 \sim 2.13, P = 0.31$ ), mean arterial pressure ( $MD = 0.82, 95\%CI: -2.22 \sim 3.86, P = 0.60$ ), central venous pressure ( $MD = 0.05, 95\%CI: -1.10 \sim 1.20, P = 0.93$ ), pulmonary capillary wedge pressure ( $MD = 0.06, 95\%CI: -0.74 \sim 0.86, P = 0.88$ ), cardiac index ( $MD = 0.20, 95\%CI: -0.07 \sim 0.47, P = 0.15$ ). In aspect of postoperative bleeding, haemoglobin ( $MD = -4.52, 95\%CI: -7.36 \sim -1.67, P = 0.002$ ) in the albumin group were lower than those in the control group. **Conclusion** The current evidence shows that the application of albumin after the operation has no better effect on the improvement of hemodynamics, and the reduction of postoperative blood loss is inferior to that of other expanding fluids. The above conclusions do not support the routine use of human albumin in cardiac surgery patients.

作者简介:潘文斐,女,硕士研究生,主管药师;研究方向:临床药学;E-mail:panwenfei19870417@126.com

**【Key words】** human albumin; cardiac surgery; volume resuscitation; systematic review; Meta-analysis; randomized controlled trial

人血白蛋白(human albumin, HA)是构成血浆白蛋白的主要成分,其生理功能主要是维持血浆胶体渗透压和增加血容量。HA是一种经常短缺药物,且价格高昂,该药的使用给患者带来了一定的经济压力。目前HA的应用更多的是基于临床经验,而非科学的临床研究,因此临床普遍存在HA不合理使用或误用的情况。基于美国53家医院的HA用药资料分析<sup>[1]</sup>,以美国大学医院联合会(the University Hospital Consortium, UHC)制定的关于《人血白蛋白、非蛋白胶体溶液和晶体溶液的使用指南》<sup>[2]</sup>作为评价标准,HA在成人用药的不合格率为57.8%。国内HA用药的报道<sup>[3-4]</sup>也多反映HA不合理用药的情况。

在心脏外科常见的瓣膜置换手术和冠状动脉搭桥手术(停跳搭桥)中需要进行体外循环,术后存在低血容量、血流动力学不稳定、低白蛋白血症等情况,并且可能发生感染等并发症,涉及重要脏器,因此心脏外科围术期应用HA的情况非常普遍。目前,国内尚缺乏统一的HA相关临床使用指南或规范,HA是否需常规应用于心脏外科围术期的治疗尚存在争议。本研究应用Meta分析的方法,评价白蛋白用于术后扩容,是否较其他人工胶体或生理盐水具有更好的有效性和安全性,为临床白蛋白的合理应用提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

检索中英文数据库,收集白蛋白用于心脏外科手术后扩容的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。纳入标准:①以心脏外科手术患者为研究对象;②观察组采用HA进行液体复苏,对照组可采用胶体或0.9%生理盐水;③研究类型为RCT。排除标准:①重复性文献、综述和个案报道;②治疗前数据不全或无法提取数据的研究;③未涉及随机分组和缺乏对照组的研究。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、

Cochrane Library、维普(VIP)、中国知网(CNKI)和万方数据库,检索时限均为建库至2019年10月31日。检索采用自由词和主题词相结合的方式。中文检索词包括:白蛋白、心脏外科手术、随机对照试验等,英文检索词包括:serum albumin、colloids、cardiac surgical procedures、randomized controlled trial等。

**1.2.2 文献筛选与数据提取** 2位研究者分别通过阅读文献题目、摘要排除明显不相干的文献后,进一步阅读全文,确定是否最终纳入。采用自制的资料提取表提取数据,2位研究者分别对纳入文献的研究类型、病例纳入标准和样本量、研究的分组方法、研究对象特征、结局指标数据、偏倚风险评价的关键要素等进行提取。出现不同意见均通过讨论解决或者由第3位研究员最终裁决。

**1.2.3 偏倚风险及结果证据质量评价** 临床试验的质量评价采用改良的Jadad量表,主要评价项目包括①随机方法是否正确;②是否采用盲法;③是否做到分配隐藏;④有无失访或退出。前3项评分恰当2分、不清楚1分、不恰当0分,第4项评分描述1分、未描述0分。得1~3分视为低质量,4~7分视为高质量。

### 1.3 统计分析

采用RevMan 5.3软件进行分析。计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)为效应指标,计量资料采用均数差(mean deviation, MD)为效应指标,各效应量均给出其点估计值和95%CI。计算每个研究的标准化均数之差及2组的合并方差,权重系数和加权均数,得出总体平均效应的95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 $\chi^2$ 检验进行分析,同时结合 $I^2$ 定量判断异质性的来源。若 $P > 0.1$ , $I^2 < 50\%$ ,则判断研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;若各研究结果间存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行Meta分析。明显的异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,或只进行描述性分析。Meta分析的检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果

检索到 HA 用于心脏外科术后液体复苏的英文文献共 747 篇, 通过阅读题目、摘要和全文进行筛选, 对结局指标数据不完整的研究<sup>[5-9]</sup>通过邮件联系相关作者, 但未能获取缺失数据。最终纳入 5 篇研究<sup>[10-14]</sup>, 共 113 例患者。纳入研究的基本特征见表 1。

### 2.2 纳入文献的质量评价结果

纳入的 5 篇文献均提及随机化方法, 多数为非盲法。其中 Magder 1999<sup>[12]</sup>采用住院号法进行随机分配, 属于不恰当的随机方法。纳入的 5 篇文献中, 高质量文献 3 篇, 低质量文献 2 篇。根据 Jadad 量表进行评分, 结果见表 2。

### 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 心率** 5 个研究报道了用药后心率的变化, 异质性检验结果表明  $P = 0.04$ ,  $I^2 = 56\%$ , 说明各组间

数据存在异质性, 应用随机效应模型进行合并分析。Meta 分析结果显示, 白蛋白组与其他液体扩容组相比, 用药后心率的变化差异无统计学意义 ( $MD = -2.28$ ,  $95\%CI: -6.69 \sim 2.13$ ,  $P = 0.31$ )。见图 1。

**2.3.2 平均动脉压** 5 个研究报道了用药后平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 的变化, 异质性检验结果表明  $P = 0.43$ ,  $I^2 = 0\%$ , 说明各组间结果无异质性, 应用固定模型进行合并分析。Meta 分析结果显示, 白蛋白组与其他液体扩容组相比, 用药后 MAP 的变化差异无统计学意义 ( $MD = 0.82$ ,  $95\%CI: -2.22 \sim 3.86$ ,  $P = 0.60$ )。见图 2。

**2.3.3 中心静脉压** 4 个研究报道了用药后中心静脉压 (central venous pressure, CVP) 的变化, 异质性检验结果表明  $P = 0.07$ ,  $I^2 = 50\%$ , 说明各组间数据存在异质性, 应用随机效应模型进行合并分析。Meta 分析结果显示, 白蛋白组与其他液体扩容组相比, 用药后 CVP 变化差异无统计学意义 ( $MD = 0.05$ ,  $95\%CI: -1.10 \sim 1.20$ ,  $P = 0.93$ )。见图 3。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	手术类型	例数 (T/C)	干预措施		随访时间
			观察组 (T)	对照组 (C)	
Ernest 2001 <sup>[10]</sup>	体外循环的搭桥或换瓣	23/17	5% 白蛋白	0.9% 氯化钠	输注后、术后 90 min
Kuitunen 2007 <sup>a[11]</sup>	搭桥或换瓣	15/15	4% 白蛋白	4% 琥珀酰明胶	术前、术后、术后 2 h、术后 18 h
Kuitunen 2007 <sup>b[11]</sup>	搭桥或换瓣	15/15	4% 白蛋白	6% 羟乙基淀粉	术前、术后、术后 2 h、术后 18 h
Magder 1999 <sup>[12]</sup>	体外循环手术	13/15	4% 白蛋白	0.9% 氯化钠	输注前、输注后
Mastroianni 1994 <sup>[13]</sup>	搭桥或换瓣	17/12	4% 白蛋白	五聚淀粉	输注前、输注后 4、8、12、24 h
Niemi 2008 <sup>a[14]</sup>	体外循环的搭桥或换瓣	15/15	4% 白蛋白	6% 羟乙基淀粉 (MW130kDa)	术前、术后、术后 2 h、术后 18 h
Niemi 2008 <sup>b[14]</sup>	体外循环的搭桥或换瓣	15/15	4% 白蛋白	6% 羟乙基淀粉 (MW200kDa)	术前、术后、术后 2 h、术后 18 h

注: 在一个研究中根据对照组药物的不同分别提取了 2 组数据, 用<sup>a</sup>和<sup>b</sup>加以区分

表 2 纳入文献的质量评价结果 (分)

评价项目	Ernest 2001 <sup>[10]</sup>	Kuitunen 2007 <sup>[11]</sup>	Magder 1999 <sup>[12]</sup>	Mastroianni 1994 <sup>[13]</sup>	Niemi 2008 <sup>[14]</sup>
随机分配方法	1	2	0	1	2
是否采用盲法	1	0	0	0	0
是否做到分配隐藏	1	1	1	1	1
有无失访或退出	1	1	1	1	1
Jadad 评分	4	4	2	3	4

**2.3.4 肺毛细血管楔压** 5个研究报道了用药后肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)的变化,异质性检验结果表明 $P = 0.62$ ,  $I^2 = 23\%$ ,说明各组间结果无异质性,应用固定效应模型进行合并分析。Meta分析结果显示,白蛋白组与其他液体扩容组相比,用药后PCWP变化差异无统计学意义( $MD = 0.06$ ,  $95\%CI: -0.74 \sim 0.86$ ,  $P = 0.88$ )。见图4。

**2.3.5 心脏指数** 3个研究报道了用药后心脏指数(cardiac index, CI)的变化,异质性检验结果表明 $P = 0.35$ ,  $I^2 = 4\%$ ,说明各组间结果无异质性,应用固定效应

模型进行合并分析。Meta分析结果显示,白蛋白组与其他液体扩容组相比,用药后CI变化差异无统计学意义( $MD = 0.20$ ,  $95\%CI: -0.07 \sim 0.47$ ,  $P = 0.15$ )。见图5。

**2.3.6 血红蛋白** 4个研究报道了用药后血红蛋白(haemoglobin, Hb)的变化,异质性检验结果表明 $P = 0.35$ ,  $I^2 = 7\%$ ,说明各组间结果无异质性,应用固定效应模型进行合并分析。Meta分析结果显示,白蛋白组与其他液体扩容组相比,用药后白蛋白组Hb降低更加显著,差异有统计学意义( $MD = -4.52$ ,  $95\%CI: -7.36 \sim -1.67$ ,  $P = 0.002$ )。见图6。

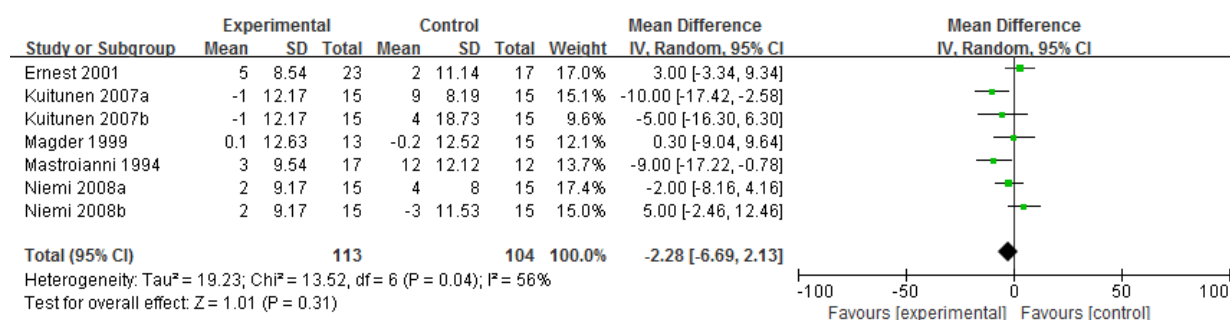


图1 观察组和对照组用药后心率的变化比较

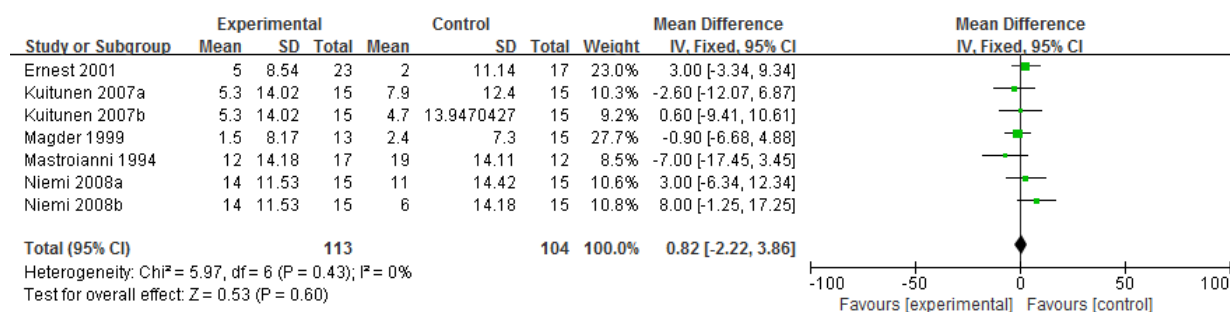


图2 观察组和对照组用药后平均动脉压的变化比较

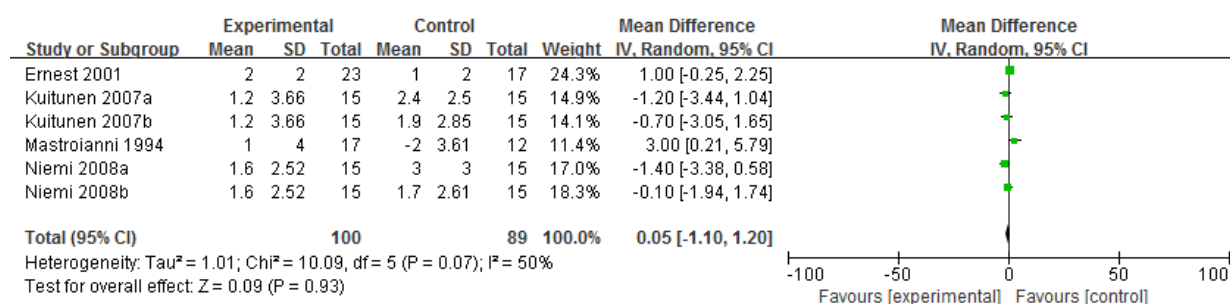


图3 观察组和对照组用药后中心静脉压的变化比较



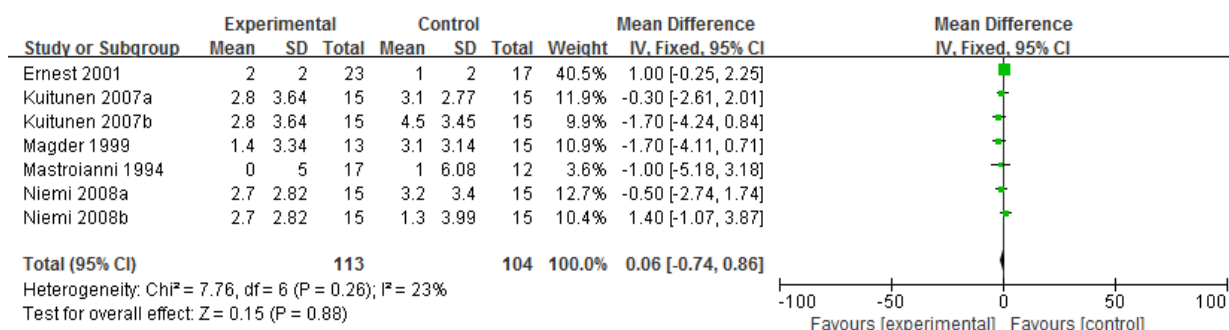


图4 观察组和对照组用药后肺毛细血管压的变化比较

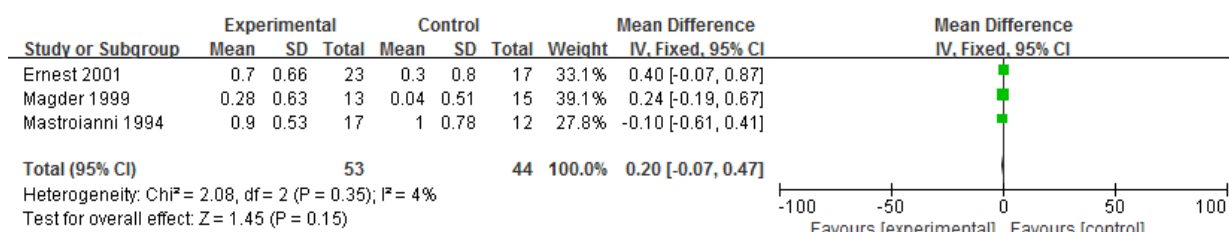


图5 观察组和对照组用药后心脏指数的变化比较

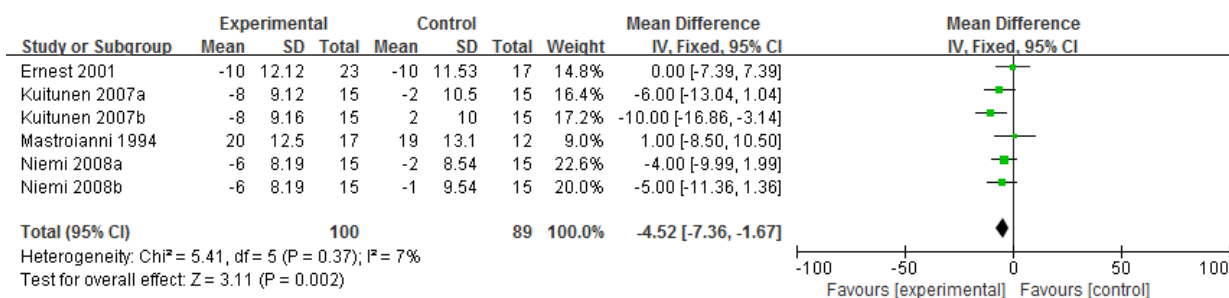


图6 观察组和对照组用药后血红蛋白的变化比较

### 3 讨论

接受体外循环心脏外科手术的患者,由于手术期间使用预充液、输血等大量液体而体内液体会超负荷。但由于在体外循环期间血液接触异物表面、剪切应力等影响,促使体内炎症和止血系统被激活,导致纤维蛋白形成、血小板活化/消耗和内皮损伤,液体从血管内向细胞间质转移,常导致血管内容积不足。此外,体外循环使患者易患贫血、低蛋白血症和凝血功能障碍,因此需要用尽可能少的无不良反应的液体进行快速容积复苏。

体外循环后血流动力学指标的变化可以反映扩容液体的有效性,常用心率、MAP、CVP、PCWP、CI等指标。本研究针对心脏外科手术患者使用白蛋白扩容对血流动力学等指标的影响进行 Meta 分析,共纳

入 5 个 RCT。结果显示,白蛋白组与晶体液组及胶体液组相比,用药后血流动力学指标,包括心率、MAP、CVP、PCWP、CI 等差异均无统计学意义,即术后应用白蛋白扩容对患者血流动力学的改善并无更好的效果。对于心率和 CVP 这 2 个指标结果存在异质性,按照对照组应用的液体种类进行亚组分析,可以减少异质性,但不能完全消除异质性,并且在亚组分析中对照组与观察组的差异仍无统计学意义。数据的异质性可能与纳入的研究数、研究人数较少及研究间用药方案差异较大有关。Verheij 等<sup>[9]</sup>报道了白蛋白与生理盐水、羟乙基淀粉相比,对患者术后发生肺水肿、急性肺损伤评分的影响差异均无统计学意义,但无其他同类研究结果,且未能获得原始数据,无法进行 Meta 分析。另外,尚缺少长期预后指标,如 ICU 住院时间、患者远期生存率、感染发生率等。

患者术后出血量可以通过胸腔引流量来反映,而Hb可以间接反映术后出血的情况,即扩容液体对凝血系统的影响。Meta分析结果显示,白蛋白组与其他扩容液体比较Hb降低更加显著,提示白蛋白对于术后出血量的减少方面劣于其他扩容液体。关于扩容液体安全性,Diehl等<sup>[5]</sup>的研究显示,白蛋白与羟乙基淀粉对患者肝肾功能、肺功能的影响差异无统计学意义,但无其他同类研究结果,无法进行Meta分析。

综上所述,从液体复苏的有效性和安全性上,上述结论不支持心脏外科手术患者常规应用白蛋白扩容,在无人工胶体液禁忌证(肾功能损伤、凝血功能异常)时,扩容应首选人工胶体联合晶体溶液。本研究Meta分析纳入的5个RCT研究样本量均较小,治疗方案、剂量随访时间、对比的其他液体种类不同,且未进行长期结局指标的对比,故本研究结论存在一定的局限性,需开展多中心、大样本、高质量的随机对照研究,来进一步验证白蛋白用于心脏外科术后扩容对患者预后的影响。

## 【参考文献】

- [1] Tanzi M, Gardner M, Megellas M, et al. Evaluation of the appropriate use of albumin in adult and pediatric patients[J]. Am J Health Syst Pharm, 2003, 60: 1330-1335.
- [2] 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.
- [3] 王强,李大魁,张娜. 人血白蛋白临床应用的药物利用评价[J]. 中国药学杂志, 2005, 39(13):1036-1038.
- [4] 刘静,刘守亮,杜柏荣,等. 人血白蛋白临床应用评价及合理使用对策[J]. 中国药房, 2010, 21(40): 3820-3822.
- [5] Diehl J T, Lester J L, Cosgrove D M. Clinical comparison of hetastarch and albumin in postoperative cardiac patients [J]. Ann Thorac Surg, 1982, 34(6):674-679.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Verheij J, Lingen A V, 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.
- [9] Verheij J, Lingen A V. Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema, and lung injury score after cardiac and major vascular surgery[J]. Surv Anesth, 2007, 51(5):230.
- [10] Ernest D, Belzberg A S, Dodek P M. Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in cardiac surgical patients [J]. Crit Care Med, 2001, 29(12):2299-2302.
- [11] Kuitunen A, Suojaranta-Ylinen R, Kukkonen S, et al. A comparison of the haemodynamic effects of 4% succinylated gelatin, 6% hydroxyethyl starch (200/0.5) and 4% human albumin after cardiac surgery[J]. Scand J Surg, 2007, 96(1):72.
- [12] Magder S, Lagonidis D. Effectiveness of albumin versus normal saline as a test of volume responsiveness in post-cardiac surgery patients[J]. J Crit Care, 1999, 14(4):164-171.
- [13] Mastroianni L, Low H B C, Rollman J, et al. A comparison of 10% pentastarch and 5% albumin in patients undergoing open-heart surgery[J]. J Clin Pharmacol, 1994, 34(1):34-40.
- [14] Niemi T, Schramko A, Kuitunen A, et al. Haemodynamics and acid-base equilibrium after cardiac surgery: comparison of rapidly degradable hydroxyethyl starch solutions and albumin [J]. Scand J Surg, 2008, 97(3):259-265.

收稿日期:2019-11-15

本文编辑:任洁