

· 药物与临床 ·

人血白蛋白在危重症患者中临床应用的评价

周婷¹, 杨珍², 陆赛花¹, 刘秀凤¹, 张晔¹, 徐峰¹ (1. 上海交通大学附属第六人民医院南院药剂科, 上海 201499; 2. 锦州医科大学附属奉贤医院药剂科, 上海 201499)

[摘要] **目的** 评价重症监护病房(ICU)人血白蛋白(human serum albumin, HSA)合理使用情况, 促进 HSA 的合理应用。**方法** 收集 2015 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日 ICU 使用 HSA 患者信息, 对 HSA 使用情况进行统计分析, 评价使用的合理性。**结果** 64 例患者使用 HSA 共计 416 支, 平均用量 62.5 g; 使用 HSA 主要原因为低蛋白血症(39.1%), 其次为脑水肿、颅脑外伤、各型休克及恶性肿瘤等。使用 HSA 前, 患者血清白蛋白水平在 25~35 g/L 的占 35.9%, 15~25 g/L 的占 56.3%。**结论** ICU 的 HSA 使用广泛, 涉及多种用途, 但存在超适应证使用等不合理使用情况。呼吁相关部门尽快出台 HSA 使用指南, 促使各医疗机构规范使用。

[关键词] 人血白蛋白; 合理应用; 评价; 危重症患者

[中图分类号] R457 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)02-0167-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.018

Evaluation on the clinical utilization of human serum albumin in ICU patients

ZHOU Ting¹, YANG Zhen², LU Saihua¹, LIU Xiufeng¹, ZHANG Ye¹, XU Feng¹ (1. Department of Pharmacy, South Campus, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201499, China; 2. Department of Pharmacy, Fengxian Hospital, Jinzhou Medical University, Shanghai 201499, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the utilization of human serum albumin (HSA) in intensive care unit (ICU) to promote rational use of HSA clinically. **Methods** Data were collected from the patients received HSA therapy during the period of January 1, 2015 to December 31, 2015. The indications and usage of HSA were analyzed statistically. **Results** 416 bottles of HSA were administered to 64 patients. The average dose was 62.5g per patient. The most popular indication was for hypoproteinemia (39.1%) followed by encephaledema, craniocerebral trauma, shock and tumors. Before the HSA therapy, 36 patients (56.3%) had albumin level of 15-25 g/L and 23 patients (35.9%) of 25-35 g/L. **Conclusion** HSA is widely used in ICU for different indications. Some misuses still exist. Guidelines for proper use of HSA are needed to guarantee its rational use. HSA should be used strictly following these guidelines.

[Key words] human serum albumin(HSA); rational use; evaluate; intensive care patients

人血白蛋白(human serum albumin, HSA)应用于临床已有 60 多年的历史, 其生理功能有增加血容量、维持血浆胶体渗透压、抗氧化、抗炎、保护脏器功能等^[1,2]。其适应证十分广泛, 主要用于抢救危重症患者因失血、创伤及大面积烧伤等引起的休克, 脑水肿及大脑损伤所致的脑压增高, 防治低蛋白血症以及肝硬化或肾病引起的水肿和腹水, 癌症术后恢复等^[3,4]。

入住重症监护病房(ICU)的多为重症患者, 疾病涉及重要脏器, 多种疾病并发, 且患者免疫力低下, 消耗大, 白蛋白水平偏低。我国目前缺少 HSA 合理使用指南, 加之医生对 HSA 的使用指征和不良反应认识不足, 导致了 HSA 在 ICU 的大量使用。另外, HSA 为血液制品, 其广泛使用所致的不良反应也因此备受关注^[5-7]。

笔者采用回顾性研究方法, 对上海某三级乙等综合医院 2015 年 1 月 1 日至 12 月 31 日 ICU 使用 HSA 的患者进行调查分析, 对 HSA 的使用合理性进行评价, 旨在规范 HSA 的临床合理用药。

1 材料与方法

1.1 病例选择 资料取自上海某三乙医院 2015 年 ICU 所有使用 HSA 的患者。

[基金项目] 上海市卫生计生委青年项目(20134y171); 上海市医院药学科研基金(2013-YY-01-04)

[作者简介] 周婷, 硕士, 主管药师。Tel: 18616970300; E-mail: wowinner2011@163.com

[通讯作者] 徐峰, 博士, 主任药师, 博士生导师。Tel: (021) 57422032; E-mail: andrewfxu1998@gmail.com

1.2 研究方法 通过医院电子病历系统抽取 ICU 使用 HSA 的患者病例进行回顾性分析,获取相关信息,包括患者年龄、性别、诊断、并发症和继发病, HSA 的用法用量、使用 HSA 前实验室血清白蛋白检验结果、输注 HSA 的原因等。计量资料的数据用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS16.0 统计软件对调查结果统计分析,并进行合理性评价。

2 结果

2.1 患者基本资料 2015 年本院 ICU 出院患者共计 180 例,其中使用 HSA(规格:20%,50 ml)患者 64 例(男 38 例/女 26 例),年龄 29~90(66.8 \pm 15.0)岁, HSA 使用率为 35.6%,用量范围为 10~510 g。

2.2 使用 HSA 前患者血清白蛋白水平 患者血清白蛋白水平是使用 HSA 的重要参考指标之一,本次调查结果如表 1 所示。

表 1 使用 HSA 前患者血清白蛋白水平($n=64$)

血清白蛋白($\rho_B/g \cdot L^{-1}$)	例数(%)
>35	3(4.7)
25~35	23(35.9)
15~25	36(56.3)
<15	2(3.1)
合计	64(100)

2.3 输注 HSA 的原因 对使用 HSA 患者的用药原因进行统计分析发现,主要原因为低蛋白血症(39.1%),其次是脑梗死引起的脑水肿和颅脑外伤。64 例患者共使用 HSA416 支,人均用量为 6.5 支,见表 2。

表 2 使用 HSA 病例用药的原因与分布($n=64$)

输注 HSA 的原因	例数(%)	HSA 使用量(支)	平均每人用量(支)
低蛋白血症	25(39.1)	145	5.8
脑水肿	11(17.2)	95	8.6
颅脑损伤	8(12.5)	47	5.9
休克	11(17.2)	36	3.3
肿瘤	4(6.2)	30	7.5
肝腹水	1(1.6)	51	51
其他	4(6.2)	12	3
合计	64(100)	416	6.5

2.4 输注 HSA 患者的并发症和继发病 ICU 患者多伴有多种基础疾病,如高血压、糖尿病,且随着疾病进展会出现继发病症,如肝肾功能不全、贫血、

电解质紊乱等。64 例患者中,并发心力衰竭者 11 例(17.2%),高血压 18 例(28.1%);继发肾功能不全者 9 例(14.1%),严重贫血 3 例(4.7%),电解质紊乱 8 例(12.5%),未见输注不良反应记录。

3 讨论

3.1 HSA 使用适应证合理性评价 HSA 说明书的适应证为:失血、创伤、烧伤引起的休克;脑水肿及损伤引起的颅内压升高;肝硬化及肾病引起的水肿或腹水;低蛋白血症的防治;新生儿高胆红素血症;心肺分流术、烧伤的辅助治疗、血液透析和成人呼吸窘迫综合征的辅助治疗。本次调查中,使用 HSA 的有 39.1%为低蛋白血症患者,脑水肿和颅脑损伤占 29.7%,休克占 17.2%,其余为肿瘤和肝腹水。以上数据是医生使用 HSA 时明确提出的使用指征,但对于低蛋白血症诊断和治疗的标准目前较为模糊。美国大学医学联合会(UHC)推荐^[8],HSA 仅用于血清白蛋白水平极低($<15 g/L$)的危重患者,若血清白蛋白水平在 15~20 g/L,应视患者具体情况而定。国内目前普遍公认血清总蛋白低于 60 g/L,或血清白蛋白减少到 25 g/L 为低蛋白血症,此时需要补充一定的 HSA。此举一方面扩大了 HSA 的使用人群,另一方面也造成一种误区,认为只要血清白蛋白水平落入这一范围就可以使用 HSA,从而造成其超适应证使用。即便如此,仍有血清白蛋白水平高于 25 g/L 的患者在滥用 HSA。本次调查中,有 26 例(40.6%)白蛋白水平高于 25 g/L,仅 2 例低于 15 g/L,说明本院 ICU 对 HSA 存在一定程度的滥用。

脑水肿和颅脑损伤患者使用 HSA 的主要目的是降低颅内压,因为 HSA 可迅速增加胶体渗透压,改善血液循环^[9]。但有研究对不同浓度 HSA 治疗脑水肿的疗效进行比较,结果提示 25% HSA 在快速提高胶体渗透压的同时也会迅速增加循环血容量,从而增加心脏负荷,因此建议心功能不全患者使用 5% HSA^[10]。这也是高血容量的心衰患者禁用 HSA 的原因。本次调查的所有病例均使用 20% HSA,而 ICU 患者多伴有心功能不全,建议临床使用中注意监测血流动力学变化。

按照说明书,HSA 用于创伤性休克患者,有研究将羟乙基淀粉溶液与 HSA 在失血性休克治疗中的作用进行了比较,结果发现 10%羟乙基淀粉溶液在改善血液动力学和内脏器官灌注方面显著优于 HSA,且价格经济、风险低^[11]。但本调查使用 HSA 的 11 例休克患者中,5 例为感染性休克,6 例为创伤失血性休克。因此,HSA 在休克患者中的使用合理

性同样值得商榷。

ICU恶性肿瘤患者使用HSA的主要原因是手术或放/化疗引起的低蛋白血症。但目前关于HSA在恶性肿瘤患者中的使用尚存在争议,原因之一在于研究认为HSA用于营养不良所致的低蛋白血症患者,并不能立即纠正其低蛋白血症,反而会抑制肝脏合成蛋白质^[12]。此外,基础研究发现HSA与化疗药物存在相互作用^[13],可使顺二氯二氨合铂、新制癌菌素、氮芥、阿霉素,丝裂霉素C、柔红霉素等化疗药物的活性降低,使博来霉素、长春新碱活性增强,由此可能影响化疗药物的药效。正因如此,越来越多的基础研究将目光投向白蛋白结合型抗肿瘤药物的研发,旨在尽量减小单独输注HSA对抗肿瘤药物的影响,使临床获益最大化。

3.2 HSA使用禁忌证合理性评价

3.2.1 对严重贫血患者禁用的原因 HSA的禁忌证为对白蛋白有严重过敏者、高血压患者、急性心脏病者、正常血容量及高血容量的心力衰竭患者、严重贫血患者、肾功能不全者。严重贫血患者之所以不能使用HSA是因为白蛋白在血浆胶体渗透压中起80%的作用,主要调节组织与血管之间水分的动态平衡^[14]。每5g白蛋白保留循环内水分的能力约相当于100ml血浆或200ml全血的功能,从而起到增加循环血容量和维持血浆胶体渗透压的作用^[15,16]。患者严重贫血时,血浆中血红蛋白的浓度很低,使用白蛋白后增加了循环血容量,会使血浆中血红蛋白的浓度更低,所以严重贫血时禁用白蛋白。但是,本次调查中7例诊断为贫血(其中3例为重度贫血)的患者同时输注HSA,3例为不合理使用。

3.2.2 用于危重症患者的争议 ICU危重症患者因病情危重、机体消耗大导致出现低蛋白血症,临床医生根据血清白蛋白水平积极补充HSA来纠正低蛋白血症以期改善预后。但关于危重症患者使用HSA能否获益一直备受争议。Cochrane协作组进行的大规模临床试验研究发现:对于手术和创伤患者使用HSA并不能改善预后、促进伤口愈合;甚至在烧伤和低蛋白血症患者中使用HSA可能增加患者病死率^[17,18]。因此,对HSA使用获益持消极态度的一方建议避免在危重症患者中使用HSA^[19]。生理盐水与白蛋白的液体复苏评价(SAFE)研究比较了HAS与生理盐水在危重症患者液体复苏中的作用,结果显示HSA组和对照组由于各种原因导致的死亡无明显差异^[20]。此外,ICU患者并发症多,由于病情进展或者用药品种多等原因导致患者肝肾功能不全、电解质紊乱,很难界定这些继发病症是否由输注HSA引起。

通过回顾性调查分析可知,HSA在ICU中应用已较为普遍,用途广泛,用量较大,但仍存在较大争议,尚需更多大样本的前瞻性研究来确认能否从HSA治疗中获益。临床治疗中,应严格按照适应证用药,遵循循证医学证据和禁忌证谨慎用药。目前我国医疗系统还没有形成HSA使用指南或规范。这也是导致HSA广泛使用甚至滥用的原因之一。建议从政策层面尽快出台相关指南或者遵循国外指南对其进行监管,以规范HSA的临床应用。

【参考文献】

- [1] Fanali G, di Masi A, Trezza V, *et al.* Human serum albumin: from bench to bedside[J]. *Mol Aspects Med*, 2012, 33(3):209-290.
- [2] Mendez CM, McClain CJ, Marsano LS. Albumin therapy in clinical practice[J]. *Nutr Clin Pract*, 2005, 20(3):314-320.
- [3] Liberati A, Moja L, Moschetti I, *et al.* Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients[J]. *Intern Emerg Med*, 2006, 1(3):243-245.
- [4] Vincent JL. Resuscitation using albumin in critically ill patients: research in patients at high risk of complications is now needed[J]. *BMJ*, 2006, 333(7577):1029-1030.
- [5] Zhou T, Lu SH, Liu XF, *et al.*, Review of the rational use and adverse reactions to human serum albumin in the People's Republic of China [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2013, 7:1207-1212.
- [6] Vincent JL, Wilkes MM, Navickis RJ. Safety of human albumin—serious adverse events reported worldwide in 1998-2000[J]. *Br J Anaesth*, 2003, 91(5):625-630.
- [7] Sikuler E, Shapira A, Mor-Yosef S, *et al.* Rational use of albumin[J]. *Harefuah*, 2000, 139(5-6):190-193, 246.
- [8] Vermeulen LC Jr, Ratko TA, Erstad BL, *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.
- [9] Suarez JI, Martin RH, Calvillo E, *et al.* The albumin in subarachnoid hemorrhage (ALISAH) multicenter pilot clinical trial: safety and neurologic outcomes[J]. *Stroke*, 2012, 43(3):683-690.
- [10] 赵龙姝,雷鸣,时扣荣,等. 不同浓度人血白蛋白对老年脑出血危重症患者的疗效研究[J]. *临床急诊杂志*, 2015, 16(5):373-375.
- [11] Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(3):CD000567.
- [12] Caironi P, Langer T, Gattinoni L. Albumin in critically ill patients: the ideal colloid[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2015, 21(4):302-308.
- [13] Takahashi I, Ohnuma T, Kavy S, *et al.* Interaction of human serum albumin with anticancer agents *in vitro* [J]. *Br J Cancer*, 1980, 41(4):602-608.
- [14] Gou Y, Yang F, Liang H. Designing prodrugs based on special residues of human serum albumin[J]. *Curr Top Med*

- Chem, 2016, 16(9):996-1008.
- [15] 王 丹, 陈 慧, 刘丽宏, 等. 172 例人血清蛋白临床应用合理性调查与分析[J]. 药学实践杂志, 2014, 32(3):231-234.
- [16] Ting YX, Wang B. Investigation and analysis of human serum albumin clinical utilization[J]. Chin pharm J, 2010, 45(13):1035-1038.
- [17] Roberts I, Blackhall K, Alderson P, *et al.* Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, (11): CD001208.
- [18] Saw MM, Chandler B, Ho KM. Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma expander for perioperative and critically ill patients: a meta-analysis[J]. Anaesth Intensive Care, 2012, 40(1):17-32.
- [19] Pulimood TB, Park GR. Debate: Albumin administration should be avoided in the critically ill[J]. Crit Care, 2000, 4(3):151-155.
- [20] 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.
- [收稿日期] 2016-05-13 [修回日期] 2016-06-16
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 166 页)

增加了发生不良反应的风险。

2.2.4 预后与转归 药源性男性乳房发育一般预后较好。停用药物后, 这类反应一般无需特殊治疗即可逐渐消退^[10]。该患者停用螺内酯 3 d 后乳房疼痛缓解, 5 d 后疼痛消失。

临床药师从药物使用品种、使用剂量、疗程、不良反应的转归着手, 参考我国卫生部药品不良反应监测中心推荐的评分法, 通过查阅各种研究资料, 认为疾病因素无法引起男性患者乳房发育; 患者有螺内酯服用史, 且在停药后症状缓解并逐渐消失, 确定螺内酯是引起该不良反应的可疑药物。

2.3 替代方案 慢性肝病引起男性乳房发育约占全部肝硬化患者的 12%~16%^[4]。已有前瞻性研究评估睾酮治疗慢性肝病激素紊乱的临床效果, 睾酮的治疗作用有待临床的继续评估和推广。

螺内酯、西咪替丁、地高辛等药物因素会造成男性乳房发育^[5]。因显著的男性乳房发育症和其他与性相关的不良反应的影响^[11], 可使用选择性更强的第二代醛固酮受体拮抗剂依普利酮替代螺内酯。长达 10 年的科学研究数据显示, 在多项有效性和安全性的临床研究中, 患者对依普利酮的耐受性良好^[12]。

3 总结

临床医师或药师应事先告知患者使用螺内酯引起男性乳房的可能性, 并嘱其定期做乳房触诊。一旦出现相关不良反应, 患者应立即停药并咨询医师或药师, 医师应重视男性患者因乳房发育造成的心理压力并予以疏导。在药物的使用过程中, 临床药师应以患者诉求和临床疗效为切入点, 协助医师关注药品不良反应并予监护。对临床用药中出现的问题, 药师查阅相关资料, 查找根源, 积累临床药学服务经验, 提高了药师服务临床的水平。

【参考文献】

- [1] Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials[J]. Eur Heart J, 2008, 30(4):469-477.
- [2] Sinclair M, Grossmann M, Gow PJ, *et al.* Testosterone in men with advanced liver disease: Abnormalities and implications[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(2):244-251.
- [3] Le HH, El-Khatib C, Mombled M, *et al.* Impact of aldosterone antagonists on sudden cardiac death prevention in heart failure and post-myocardial infarction patients: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS one, 2016, 11(2):e0145958.
- [4] 白厚喜, 林鹏鸣, 徐恩斌, 等. 男性肝硬化患者乳房发育 45 例分析[J]. 国际消化病杂志, 2011, 31(3):185-186.
- [5] Seferovic PM, Pelliccia F, Zivkovic I, *et al.* Mineralocorticoid receptor antagonists, a class beyond spironolactone—Focus on the special pharmacologic properties of eplerenone[J]. Int J Cardiol, 2015, 200(11):3-7.
- [6] 方红贤. 螺内酯治疗皮肤病 578 例分析[J]. 同济大学学报(医学版), 2001, 22(6):49-60.
- [7] Batterink J, Stabler SN, Tejani AM, *et al.* Spironolactone for hypertension[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 8: CD008169.
- [8] Becker ML, Visser LE, Van Gelder T, *et al.* Increasing exposure to drug-drug interactions between 1992 and 2005 in people aged > or = 55 years[J]. Drugs Aging, 2008, 25(2):145-152.
- [9] 张 丹, 段思栋. 小剂量螺内酯治疗冠心病慢性心力衰竭的疗效及安全性分析[J]. 中国初级卫生保健, 2014, 28(6):112-114.
- [10] 陈富超, 方宝霞, 李开俊, 等. 药源性溢乳和男性乳房发育症系列病例文献分析[J]. 药物流行病学杂志, 2006, 15(6):348-349.
- [11] Pelliccia F, Patti G, Rosano G, *et al.* Efficacy and safety of eplerenone in the management of mild to moderate arterial hypertension: Systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2014, 177(1):219-228.
- [12] 陆人杰, 朱珊梅, 唐风雷. 1 例螺内酯致男性乳房发育症的病例分析[J]. 医学信息, 2013, 28:678.
- [收稿日期] 2016-09-06 [修回日期] 2017-01-05
[本文编辑] 李睿旻