

白蛋白在烧伤治疗中的应用进展

潘选良 韩春茂

人体白蛋白(human albumin, HA)是由 585 个氨基酸残基组成的非糖基化球状血清蛋白,是一种中等相对分子质量(65×10^3)的胶体,在肝脏中合成^[1]。HA 占血管内蛋白量的一半,是血清中含量最丰富的蛋白质,人体血浆胶体渗透压(COP)的 75%~80% 取决于 HA 浓度^[2]。这是因为白蛋白分子较小,有效渗透颗粒较多。白蛋白能增加血液的有效循环量,250 g/L 的 HA 100 mL 能使血容量增加近 450 mL^[3]。50 g/L 的 HA 500 mL 能使血容量增加 490~750 mL^[4]。45 g/L 的 HA 扩容作用相当于含钠电解质的 4 倍^[5]。白蛋白能溶于水,具有运输各种药物和内源性物质如胆红素、游离脂肪酸的功能^[6],还具有抗氧化和清除氧自由基^[7-8]、保护内皮细胞完整性^[9]等作用。据粗略估计,仅 1998 年全世界 HA 使用量就达 300~400 t,美国和欧洲各达 100 t^[4]。尽管输注 HA 有引起过敏反应(皮疹、寒战、发热)和降压反应的危险,而且大量注射后可因高渗作用引发脱水、循环负荷增加、心力衰竭、肺水肿、组织水肿及稀释性凝血障碍等不良反应^[10],但人们仍然相信其扩充血容量、维持 COP 的作用,将其广泛应用于低血容量性休克、烧伤、低白蛋白血症(hypoalbuminemia)等多种内外科急重症^[11]。

1 烧伤患者产生低白蛋白血症的原因

成年人血浆白蛋白正常值约为 35~50 g/L,低于 35 g/L 为低白蛋白血症。烧伤患者普遍存在低白蛋白血症。

1.1 来源减少

烧伤患者由于进食困难或食欲下降,蛋白质、氨基酸等物质摄入减少。烧伤所致的胃肠缺血再灌注等损伤,影响了胃肠道的吸收功能,同样造成白蛋白合成原料不足。

1.2 合成降低

常见于急性或慢性肝功能损害。烧伤后肝功能不全与严重休克及随后的脓毒症关系密切。严重烧

伤后肝功能障碍导致白蛋白合成减少^[12]。但 Hiyyama 等^[13]观察到,烧伤大鼠血浆白蛋白虽减少了 50%,其蛋白质合成量并未改变。

1.3 分布异常

烧伤后由于血管和细胞膜通透性增加,使血管内液体转移到组织间隙和细胞内,造成血容量锐减。Guo 等^[14]通过犬离体肺叶吸入性损伤模型证实,组织受热损伤后立即有体液渗出,30 min 内为渗出高峰期,其后渗出速度逐渐减慢。同时淋巴管扩张,通透性也迅速增加。若在淋巴管内注射染料,可见创面上大分子蛋白随淋巴液一起渗出^[12]。

1.4 分解增加

烧伤后能量消耗增加,代谢率升高,组织分解加剧。白蛋白在血浆蛋白中占较大比例,成为危重患者能量代谢的重要供体^[15]。此外严重烧伤后机体产生应激反应,以白蛋白为原料合成了急性期反应蛋白,消耗了一部分白蛋白^[12]。李维勤等^[16]推测,在创伤感染的急性期,白蛋白快速从血管内向血管外渗出是其浓度迅速下降的主要因素。而在慢性感染患者或外科应激患者内稳态相对稳定的阶段,白蛋白合成减少和分解增加是导致低白蛋白血症的主要因素。

1.5 异常丢失

正常情况下白蛋白从肾小球滤过甚微,严重烧伤使肾功能受损,白蛋白丢失增加;同时亦从创面丢失大量蛋白质。郭振荣等^[17]曾对 90 例烧伤患者的水疱液与自体血浆进行对比分析,结果表明水疱液与血浆中的电解质、糖及尿素氮的含量近似,水疱液中的白蛋白达血浆含量的 90.00%,球蛋白达 57.75%。大鼠烫伤后用¹²⁵I 标记的白蛋白在肝、肾、肺和肌肉分布明显增多,伤后 24 h 最为显著^[12]。

2 白蛋白在烧伤患者中的应用

多项研究证实,低血清白蛋白水平预示着较差的疾病转归^[3,6,18]。血清白蛋白水平小于 20 g/L,患者病死率几乎是 100%^[19]。血浆白蛋白低于 25 g/L 的危重患者并发症发生率提高 4 倍,病死率升高 6 倍^[20]。可见血清白蛋白浓度作为发病率和病死率

作者单位:310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院烧伤科

通讯作者:韩春茂,Email: hanchunmao@126.com,电话:0571-

87783662

的“指示剂”是可靠的^[21]。一项有关特殊纳入标准队列研究的系统回顾(systematic review, SR)提示,血浆白蛋白每下降 2.5 g/L,死亡危险性增加 24%~56%;调整了危险因素和基础疾病以后,这种危险依然存在^[22]。由此提示白蛋白分子对人体有直接保护作用。但是,这个观察结果是否意味着低白蛋白血症应该用白蛋白治疗?维持烧伤患者白蛋白水平正常是否可改善生存率?

1998 年, Cochrane 损伤组完成了 HA 治疗危重症患者的 SR,以病死率为终点指标,筛选出 30 个随机对照试验(RCT),共纳入 1419 例低血容量或烧伤、低白蛋白血症的危重患者^[23]。其中 3 个 RCT 是对烧伤患者的研究,共 163 例患者,死亡 27 例。比较输注 HA 或血浆蛋白成分与不输注或输注电解质液后患者的病死率,结果显示,各类疾病的 HA 治疗组死亡危险均比对照组增高;HA 治疗后,低血容量者死亡的相对危险度(relative risk, RR)为 1.46 [95% 可信区间(CI)为 0.97~2.22],烧伤患者死亡的 RR 为 2.40(95% CI 为 1.11~5.19),低白蛋白血症者死亡 RR 为 1.69(95% CI 为 1.07~2.67);HA 治疗组死亡的总 RR 为 1.68(95% CI 为 1.26~2.23),输注 HA 较不输注 HA 的 RR 增加了 6.00%(95% CI 为 3.00%~9.00%)。即 HA 每用于 17 例危重患者,就有 1 例发生额外死亡。故得出结论:目前没有证据证实输注 HA 能降低低血容量、烧伤和低白蛋白血症等危重患者的病死率,却明显提示可能增加其病死率。

Cochrane 损伤组的 SR 是在仅有少数死亡的相对小规模试验的基础上进行的。由澳大利亚和新西兰 16 个重症监护室(ICU)参与的 SAFE 研究组进行了一项大型的双盲 RCT,对 ICU 中的患者分别给予 40 g/L 白蛋白和等渗盐水进行液体复苏,观察各自的病死率^[24]。共有 6997 例 ICU 患者参与,随机分为 40 g/L 白蛋白组 3497 例、等渗盐水组 3500 例,2 组患者基础特征相似。试验持续 28 d,白蛋白组死亡 726 例,等渗盐水组死亡 729 例,死亡的 RR 为 0.99(95% CI 为 0.91~1.09, $P=0.87$)。2 组器官衰竭发生率、机械通气时间、肾脏替代治疗时间、ICU 停留时间和住院时间差异无统计学意义($P>0.05$)。此研究表明,白蛋白和等渗盐水对危重患者容量复苏的临床治疗效果相似。但该 SR 没有列入针对烧伤患者的 RCT。2004 年 Cochrane 损伤组作了进一步 SR,纳入 8452 例患者共 32 个 RCT,其中包括 SAFE 研究。结果与等渗盐水等替代品比

较,HA 不能降低低血容量患者的病死率,且无证据表明 HA 能降低烧伤及低白蛋白血症患者的病死率^[25]。由此研究者提出,由于白蛋白在改善烧伤等危重患者的病死率方面尚缺乏证据且价格显著高于等渗盐水等液体,在进一步进行盲法设计、严格执行的大型 RCT 确证前,有理由限制白蛋白的使用。

另一项 SR 比较了胶体液与电解质液对危重患者(包含烧伤患者)液体复苏的疗效。其中白蛋白或血浆蛋白成分与电解质液比较包含 19 个 RCT 共 7576 例患者,结果死亡的总 RR 为 1.01(95% CI 为 0.92~1.10),其他胶体液亦未显示优越性。因此,尚无证据表明用胶体液进行容量复苏可以减少创伤、烧伤及手术后的死亡危险;胶体液与生存的改善无关,且价格高于电解质液^[26]。

还有一项 SR(包含 57 个 RCT 共 3659 例患者,含烧伤患者)对 HA 或血浆蛋白成分与不同胶体液进行了比较,结果显示:与羟乙基淀粉相比(包含 20 个 RCT 共 1029 例患者),HA 总的 RR 为 1.17(95% CI 为 0.91~1.50);与明胶相比(包含 4 个 RCT 共 542 例患者),RR 为 0.99(95% CI 为 0.69~1.42);与右旋糖酐相比,因样本量小、无一例死亡,暂不能估计 RR,且差异无统计学意义($P>0.05$),不能说明 HA 比其他胶体更安全有效^[27]。

一项由 5 个中心参与的多中心前瞻性 RCT 对白蛋白在成年烧伤患者休克复苏中的疗效做了研究^[28]。从 2 年内的入院烧伤患者中筛选出伤后 12 h 内入院、烧伤面积大于或等于 20% TBSA 的成年患者 42 例,随机分成治疗组(给予乳酸林格液和 50 g/L 白蛋白)和对照组(只给予乳酸林格液),以多器官功能障碍综合征(MODS)评分为首要观察指标。2 组患者均以火焰烧伤为主,其年龄、烧伤面积、Ⅲ度面积、吸入性损伤及 MODS 评分基值差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果提示,50 g/L 白蛋白并未降低成年烧伤患者伤后 14 d 内的 MODS 评分,伤后 28 d 内的病死率 2 组接近($P>0.05$)。研究者得出结论,在中等面积严重烧伤成人的液体复苏中,尚不能证明 50 g/L 白蛋白优于电解质液。因尚未进行对处于更高风险患者的临床试验,此类患者的治疗仍处于“evidence-guided”而非“evidence-based”阶段。由于该试验纳入标准的样本较小且未采取盲法,其结论的说服力在一定程度上受到影响。

以上关于 SR 的研究似乎都表明,白蛋白用于烧伤患者的液体复苏不能降低病死率甚至可能增加病死率。而最近一项病例对照研究却得出了不同结

论^[29]。该研究筛选休克期接受白蛋白和未接受白蛋白治疗的烧伤面积大于或等于 20% TBSA 的患者各 101 例, 2 组的年龄和烧伤面积相近 ($P > 0.05$)。结果显示, 与对照组相比, 白蛋白组治疗初期的血浆乳酸水平增高, 复苏时间、机械通气时间和住院时间延长, 复苏补液量增加, 更易并发成人呼吸窘迫综合征, 但全身炎症反应综合征/脓毒症发生率和病死率相近 ($P > 0.05$)。因为所获得的样本较小, 2 组的 III 度烧伤面积和吸入性损伤不能一致匹配, 白蛋白组具有更大的 III 度烧伤面积和更高的吸入性损伤发生率。研究者通过多变量的 Logistic 模型证实, 年龄、烧伤面积和吸入性损伤均能显著增加患者的死亡风险; 当控制这些因素后, 显示病死率的下降与使用白蛋白复苏有关。他们认为白蛋白通过某些尚未明了的方式降低了病死率。

总之, 到目前为止, 对于烧伤患者应用白蛋白的研究太少, 之前的研究样本量都很小, 得出的结论也不一致。因此, 目前尚无明确的证据证明将烧伤患者血清白蛋白补充到接近正常水平会降低其病死率, 还有待于进行严格的、盲法设计的大型 RCT 来进一步明确。之前的研究均以烧伤面积大于或等于 20% TBSA 的患者为研究对象, 并未对不同严重程度的烧伤患者作分类研究。而且, 白蛋白的价格明显高于电解质或其他人工胶体, 对白蛋白的全面评价还应包含对其使用成本的分析^[29]。在没有可靠证据证明之前, 临床医师应根据现有证据并结合患者具体情况, 严格限制使用白蛋白的指征。

参考文献

- [1] 王小青, 唐少华, 陈坚. 异常白蛋白血症的分子研究进展. 检验医学, 2006, 21(1): 82-84.
- [2] Doweiko JP, Nompleggi DJ. Role of albumin in human physiology and pathophysiology. JPEN, 1991, 15(2): 207-211.
- [3] De Gaudio AR. Therapeutic use of albumin. Int J Artif Organs, 1995, 18(4): 216-224.
- [4] Boldt J. The good, the bad, and the ugly: should we completely banish human albumin from our intensive care units? Anesth Analg, 2000, 91(4): 887-895.
- [5] Waikar SS, Chertow GM. Crystalloids vs colloids for resuscitation in shock. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2000, 9(5): 501-504.
- [6] Margaron MP, Soni N. Serum albumin: touchstone or totem? Anaesthesia, 1998, 53(8): 789-803.
- [7] Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, et al. Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. Crit Care Med, 2004, 32(3): 755-759.
- [8] Qiao R, Siflinger-Birnboim A, Lum H, et al. Albumin and Ricinus communis agglutinin decrease endothelial permeability via interactions with matrix. Am J Physiol, 1993, 265(2Pt1): C439-446.
- [9] Nohe B, Dieterich HJ, Eichner M, et al. Certain batches of albumin solutions influence the expression of endothelial cell adhesion molecules. Intensive Care Med, 1999, 25(12): 1381-1385.
- [10] Quaranta JF. Immediate and late complications of human albumin use. Ann Fr Anesth Reanim, 1996, 15(4): 553-559.
- [11] Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med, 2001, 135(3): 149-164.
- [12] 郭振荣. 严重烧伤休克期输液. 继续医学教育, 2006, 20(14): 52-55.
- [13] Hiyama DT, von Allmen D, Rosenblum L, et al. Synthesis of albumin and acute-phase proteins in perfused liver after burn injury in rats. J Burn Care Rehabil, 1991, 12(1): 1-6.
- [14] Guo ZR, Sheng ZY, Oppenheimer L, et al. Pulmonary oedema in isolated lung lobe after inhalation injury. Burns, 1991, 17(6): 468-472.
- [15] Essen P, McNurlan MA, Gamrin L, et al. Tissue protein synthesis rates in critically ill patients. Crit Care Med, 1998, 26(1): 92-100.
- [16] 李维勤, 王新颖, 朱虹, 等. 严重感染患者血清白蛋白分解和分布动力学研究. 中华外科杂志, 2003, 41(6): 423-426.
- [17] 郭振荣, 余百林, 贾晓明, 等. 烧伤患者水泡液成分分析. 中华整形烧伤外科杂志, 1987, 3(3): 208-209.
- [18] Guthrie RD, Hines C. Use of intravenous albumin in the critically ill patient. Am J Gastroenterol, 1991, 86(3): 255-263.
- [19] Kaminski MV, Williams SD. Review of the rapid normalization of serum albumin with modified total parenteral nutrition solutions. Crit Care Med, 1990, 18(3): 327-335.
- [20] Supe AN, Rangnekar NP, Deshpande AA, et al. Factors predicting morbidity and mortality in intestinal fistulae. Indian J Gastroenterol, 1997, 16(2): 49-51.
- [21] Gibbs J, Cull W, Henderson W, et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. Arch Surg, 1999, 134(1): 36-42.
- [22] Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. J Clin Epidemiol, 1997, 50(6): 693-703.
- [23] Cochrane Injuries Group Albumin Reviews. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. Br Med J, 1998, 317(7153): 235-240.
- [24] The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Eng J Med, 2004, 350(22): 2247-2256.
- [25] Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev, 2004(4): CD001208.
- [26] Roberts I, Alderson P, Bunn F, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev, 2004(4): CD000567.
- [27] Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for fluid resuscitation. Cochrane Database Syst Rev, 2003(1): CD001319.
- [28] Cooper AB, Cohn SM, Zhang HS, et al. Percent albumin for adult burn shock resuscitation: lack of effect on daily multiple organ dysfunction score. Transfusion, 2006, 46(1): 80-89.
- [29] Cochran A, Morris SE, Edelman LS, et al. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin. Burns, 2007, 33(1): 25-30.

(收稿日期: 2007-06-24)

(本文编辑: 罗勤)