

# HOSPITAL PHARMACY INTERNATIONAL

医院药学国际版

**CSL Behring**

感谢杰特贝林公益支持



人血白蛋白专刊 2025

---

#### 4 前言

陈德昌 Christian Wiedermann

#### 6 ICU:白蛋白在容量替代治疗中的应用

杨向红 Christian Wiedermann

#### 9 ICU:白蛋白在容量复苏以外的用途

彭志勇 Christian Wiedermann

#### 13 血清有效白蛋白浓度:在肝硬化临床管理中的重要性

谢雯 Mauro Bernardi

#### 16 白蛋白长期治疗在失代偿肝硬化中的价值

陈金军 Mauro Bernardi

#### 21 心脏手术围术期人血白蛋白的应用:建议与指导

李欣 Alexey Schramko

#### 25 消化道(GI)手术:围手术期低蛋白血症和白蛋白治疗

管文贤 Alexey Schramko

#### 28 人血白蛋白治疗失代偿肝硬化和严重脓毒症患者的成本-效果研究综述

张弋

---

Content Director, Secondary Care  
Andrea Porter

Editorial assistance  
Steve Titmarsh

Artwork/design  
Stephen Powell

Commercial Director  
David Ling

Executive Director  
Edward Burkle

Copyright © Cogora Limited 2025. The contents of this publication are protected by copyright. All rights reserved. No part of this publication may be produced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means without the written permission of the publisher. The views expressed in this publication are not necessarily those of the publisher or editorial advisors. While the publisher and editorial advisors have taken every care with regard to accuracy of editorial and advertisement contributions, they cannot be held responsible for any errors or omissions contained therein.

Published in the United Kingdom by Cogora Limited,  
1 Giltspur St, London, EC1A 9DD, UK.

T +44 (0)20 7214 0500

F +44 (0)20 7214 0501

E hpe@cogora.com

W cogora.com



# 本刊作者

## 中国



**陈德昌**

上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科  
中华医学会重症医学分会主任委员



**陈金军**

南方医科大学南方医院感染内科（肝病中心）  
广东省精准医学应用学会肝病分会副主任委员



**管文贤**

南京大学医学院附属鼓楼医院普外科  
中华医学会肠外肠内营养分会委员  
江苏省医学会肿瘤学分会主任委员



**李欣**

复旦大学附属中山医院心外科 / ECMO 中心  
中国生物医学工程学会体外循环分会候任主任委员  
中国医师协会体外生命支持分会常委  
上海市医师协会体外生命支持专委会副会长



**彭志勇**

武汉大学中南医院重症医学科主任、教授  
中华医学会重症医学分会常委  
湖北省医学会重症医学分会主任委员  
ACCM 院士  
Journal of Critical Care (USA)、Shock (USA),  
Blood Purification (Europe) 编委



**谢雯**

首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心  
中华医学会肝病学会肝炎学组委员  
北京医学会肝病学会候任主任委员



**杨向红**

浙江省人民医院重症医学科  
中华医学会重症医学分会重症肾脏学组委员  
浙江省医学会重症医学分会副主任委员



**张弋**

天津市第一中心医院药学部  
中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会  
常务委员、副秘书长

## 欧洲



**Mauro Bernardi**

意大利 博洛尼亚大学内科学名誉教授



**Alexey Schramko**

芬兰赫尔辛基大学中心医院主任医师



**Christian Wiedermann**

意大利 克劳迪娅纳卫生职业学院  
全科医学与公共卫生研究所

## 致谢



**严颂凯**

CSL Behring 全球卫生经济学总监  
特别感谢严颂凯博士在卫生经济学方面  
提供的专业见解。

# 前言

陈德昌 MD PhD

上海交通大学医学院附属瑞金医院 中国

Christian Wiedermann MD

克劳迪亚纳卫生职业学院全科医学与公共卫生研究所 意大利

人血白蛋白在重症病人有着广泛应用，例如重症病人低蛋白血症纠正、脓毒症休克液体复苏等。在低血容量休克患者中，基于晶体液由于其较短的血管内半衰期，人血白蛋白具有较高液体复苏效率。

这本由《医院药学国际版 人血白蛋白 2025》推出的最新版手册汇集了中欧医学领袖的共同意见和见解，旨在呈现不同地区以及多个治疗领域中白蛋白的合理使用，并围绕其药物经济学进行讨论。

手册的撰稿专家探讨了白蛋白应用的适应证。例如，讨论在ICU中重症患者应用的适应证、时机、疗程等，以及白蛋白在容量替代之外的潜在作用，特别是在创伤性脑损伤和严重烧伤等需要液体管理的场景。此外，还回顾了早期白蛋白联合晶体液使用的证据。

在肝硬化中长期使用白蛋白的治疗作用：有研究提出了有效白蛋白的概念，将其作为一个良好的指标来评估肝硬化的严重程度或并发症，并改善患者预后评估及治疗效果。此外，进一步讨论了将血清有效白蛋白浓度（而不是血清总白蛋白水平）作为短期和长期的HA治疗适应证。

本手册也探讨了部分中国和欧盟的白蛋白使用指南上存在着一些差异。例如，中国专家共识支持在心脏手术中使用白蛋白进行容量替代治疗、泵预充和纠正低蛋白血症。

然而这些建议与某些最新指南有所不同。例如，2024年《国际输血医学合作指南》采取了更加保守的策略：基于缺乏明

确的循证标准以及对成本和伦理的考虑，应避免白蛋白的不当使用。

由全科医师和肝病专家制定的指南在白蛋白使用上也存在差异。全科医师的指南往往更加保守，侧重于标准化方案，以确保广泛而一致的应用。而肝病专家指南则强调临床判断和个性化治疗方案，主张在更广泛的可能提供治疗益处

的情况下使用白蛋白。这些差异突显了一个仍在争论的话题，是应用与成本的策略？还是采取更细致、个体化的策略。

个体化治疗的重要性是在胃肠手术围手术期管理低蛋白血症这一章节中讨论的关键问题。白蛋白治疗可使这些高危患者受益，尤其是在早期开始并根据个体需求定制治疗方案。

必须承认，不论是在成本效益、伦理考量还是临床结果方面没有任何指南能够完全没有偏见。在实践中，医生经常需要

干预临床情况，尽管这种干预措施可能缺乏明确证据，此时共识建议可以为临床医生提供有价值的指导，帮助他们应对这些灰色区域。

因此，虽然临床判断可指导白蛋白应用，以避免过度依赖和潜在的不良反应；但共识指南仍然是指导和完善临床实践的重要补充。

理解这些问题和差异对于在中国有效地将欧洲指南转化为临床实践至关重要。必须认识到不同建议背后的基本原理，并考虑如何整合这些观点从而优化患者护理。

本手册旨在呈现一个平衡的观点，作为一种综合性资源，支持白蛋白在各个治疗领域中的合理使用。我们希望您在阅读过程中有所收获和启发。

**必须认识到不同建议背后的基本原理，并考虑如何整合这些观点从而优化患者护理。**





# ICU：白蛋白在容量替代治疗中的应用

本文探讨了将血清白蛋白水平作为指导白蛋白治疗指标这一做法所引发的持续争议，审视了相关证据与潜在不确定性；对白蛋白在液体复苏中的使用及其益处和局限性进行了全面分析，并强调了在重症监护病房制定个体化液体管理策略的重要性。

**杨向红 MD PhD**

浙江省人民医院 中国

**Christian Wiedermann MD**

克劳迪亚纳卫生职业学院全科医学与公共卫生研究所 意大利

液体管理是危重患者治疗干预的重要部分，特别是血流动力学不稳定和休克的患者，液体管理尤为关键。在休克的各种类型中，感染性休克是最难管理的休克之一，因为其病理生理学复杂，涉及严重的血管扩张、毛细血管渗漏和血管内间隙的大量液体丢失。<sup>1</sup> 由于这些变化，患者迫切需要容量替代治疗，以恢复充分的组织灌注，预防器官衰竭。

危重患者的液体复苏通常首选晶体液。不过，单用晶体有时无法达到理想的血流动力学稳定状态，特别是在严重脓毒症或感染性休克中，因为这些患者的血管通透性增加，液体超负荷的风险高。<sup>2</sup> 对于这种情况，来源于人体血浆的天然胶体-白蛋白在液体复苏中的潜在优点已日益得到认可。

白蛋白的优势在于其胶体渗透压，白蛋白维持 70% ~ 80% 血浆有效胶体渗透压，并有助于维持血管内皮的完整性。与晶体相比，白蛋白可产生更持久的容量扩张效果。白蛋白可以将液体留在血管内，有助于维持足够的血压，减少所需的液体总量，防止出现液体超负荷的不良影响，例如水肿和器官功能损害。<sup>3</sup> 白蛋白还有其他生理学作用，例如，它可以作为各种内源性和外源性物质的载体，可产生抗炎作用，可清除自由基，这些作用都有助于危重患者的治疗。

本章探讨白蛋白在容量替代治疗中的作用，重点关注它在液体管理的复苏和优化阶段中的应用。复苏是指液体管理的初始阶段，目的是迅速恢复血流动力学稳定性，而优化阶段是基于血流动力学严密监测下的液体管理的微调，目的是在维持稳定的同时，尽可能降低复苏不足和液体超负荷的风险。

<sup>4</sup> 本章将回顾一些重要的临床试验，包括高影响力的 ALBIOS 试验，<sup>5</sup> 目前对于白蛋白在感染性休克中的治疗作用的了解正

是基于这项试验。此外，本章还将探讨关于将血清白蛋白水平作为指导白蛋白治疗标志物的争议，同时围绕这种做法探讨相关证据和不确定性。

将评价目前有关重症监护室（ICU）液体管理的临床指南和推荐意见，这些指南和意见源于各种组织（例如 Cochrane 协作网）开展的系统综述和荟萃分析。不过，必须承认这些指南虽然很有用，但有时未能全面考虑危重患者个体的复杂情况。因此，本章将强调个体化液体管理策略（即，循证实践与临床监测相结合的策略）对于改善 ICU 患者结局的重要性。

本章的主要目的是详尽分析白蛋白在液体复苏中的应用，详细介绍白蛋白的优点和局限性，强调个体化液体管理策略在重症监护室中的重要性。

## 在晶体治疗的基础上尽早开始使用白蛋白

### 尽早使用白蛋白的依据

多项研究支持在感染性休克初始使用晶体液联合白蛋白进行液体复苏，并显示了这种做法在血流动力学和液体平衡方面的优点。<sup>6</sup> 白蛋白有较高的胶体渗透压，能有效补充血容量，每克白蛋白可保留 18mL 循环水，输入 10 克白蛋白可扩容近 200mL。人血白蛋白还能通过维持血管内皮细胞糖萼被膜的完整性，保护血管内皮功能，<sup>7</sup> 特别有利于血管通透性受损的情况（例如感染性休克）的治疗。

### 临床试验提供的证据

ALBIOS 研究，阐明了液体复苏期间将白蛋白与晶体相结合的优点。<sup>5</sup> 在这项研究中，严重脓毒症或感染性休克患者使用白蛋白，将血清白蛋白水平维持在 30 g/L 或以上。结果显示，虽然使用白蛋白与血流动力学参数改善有关，例如，平均动脉压升高，液体平衡改善，虽在整个研究人群中，未见 28 天死亡率或 90 天死亡率下降。但针对感染性休克患者的亚组分析发现，人血白蛋白组患者的病死率出现下降 →



(RR 0.87, 95% CI 0.77-0.99)。综合 ALBIOS 研究<sup>5</sup>及另两项 RCT 研究, EARSS 研究 (Early Albumin Resuscitation during Septic Shock)<sup>8</sup> 和 RASP 研究 (Lactated Ringer Versus Albumin in Early Sepsis Therapy study)<sup>9</sup> 的系统综述比较了人血白蛋白溶液与晶体液在脓毒症液体复苏中的作用, 结果显示: 在脓毒症患者中, 人血白蛋白溶液复苏并不优于晶体液复苏, 但在严重脓毒症和感染性休克患者中, 相比晶体液复苏, 人血白蛋白溶液复苏降低了患者病死率。

一项纳入 Cerner HealthFacts<sup>®</sup> 数据库 6,188 例因心脏瓣膜和 / 或冠状动脉疾病进行体外循环心脏手术的成年患者的观察性研究显示, 与仅使用晶体液相比, 对心脏手术当天或之后第二天使用白蛋白溶液, 可明显降低心脏体外循环手术患者院内死亡率和 30 天全因再入院率<sup>10</sup>。

这些发现说明, 白蛋白在某些特定的危重患者亚组中可能有应用价值, 特别是单用晶体疗效不佳的患者。在这些情况下, 白蛋白可能有助于减少对升压药的需求, 改善总体的液体管理, 从而改善预后。<sup>6</sup>

### 临床意义和治疗个体化

ALBIOS 研究和其他研究提供的关键信息是个体化复苏策略的重要性。虽然早期使用白蛋白可能对感染性休克的治疗有益, 但白蛋白广泛用于所有危重患者的做法并未得到普遍的证据支持。临床医生在决定是否使用白蛋白时, 应仔细考虑患者的具体情况, 包括基线血清白蛋白水平, 液体反应性及液体耐受性、液体超负荷的风险等因素。<sup>11</sup>

而且, 在 ICU 中, 累积性液体正平衡是一个令人顾虑的问题, 而小容量复苏的理念越来越得到重视。<sup>12</sup> 白蛋白能够达到理想的血流动力学效果, 减少总的液体容量, 可能特别有利于因为非复苏目的需要持续输液的患者, 例如, 需要药物输送或液体维持治疗的患者。<sup>13</sup>

### 阐明白蛋白水平不是血流动力学稳定性的指示因子 临床实践中的误解

临床实践中有一个误解, 认为血清白蛋白水平与血流动力学稳定性有直接关系。基于这种推测, 一些临床医生在血清白

蛋白水平超过 30 g/L 时, 立即停用白蛋白, 因为他们认为患者的血流动力学状态已充分恢复。不过, 目前的证据和专家共识并不支持这种做法。

### 中国指南的看法

《人血白蛋白在危重症患者应用专家共识》就这个问题提供了详细的意见。他们建议, 当血清白蛋白水平达到 30 g/L 时, 可停止输注白蛋白, 但前提是患者的血流动力学必须是稳定的。<sup>14</sup> 这条意见属于弱推荐级别, 反映了不确定性以及个体化临床判断的必要性。指南强调, 虽然血清白蛋白水平是一个重要参数, 但不能作为决策时的唯一因素。在评估血流动力学稳定, 决定继续使用或停用白蛋白治疗时, 临床医生应考虑更广泛的反应血流动力学稳定与否的临床指标, 包括血压、尿量和乳酸盐水平。

将血清白蛋白作为血流动力学稳定的替代标志物, 是将复杂的临床状况过度简化。虽然血清白蛋白水平可以提供一些有用的信息, 且与血流动力学稳定性相关, 但只能视为更广泛的临床状况的组成部分。<sup>15</sup> ALBIOS 研究表明, 以达到某个特定的血清白蛋白水平作为目标, 可以改善血流动力学和液体平衡, 但不能确定终止白蛋白治疗的明确阈值。<sup>5</sup> 这说明血清白蛋白水平应作为指导液体管理的多种因素之一, 而不是作为决定何时停止白蛋白治疗的确定性指标。

临床决策应基于对患者状况的综合评估, 包括血流动力学参数 (例如血压)、尿量和乳酸盐水平。血清白蛋白水平对于白蛋白的个体化给药有一定的作用, 特别是用于指导治疗的调整, 而不是用于决定停用白蛋白。中国指南强调个体化治疗的重要性, 提醒不能只依靠血清白蛋白水平做出重要的临床决定。<sup>14</sup>

### 临床推荐意见

基于目前的证据, 临床医生应避免将血清白蛋白水平作为开始或终止白蛋白治疗的唯一标准, 而是应采用整体评估的方法, 考虑患者的总体临床状况和持续的血流动力学需求。白蛋白在 ICU 中的应用应个体化, 血清白蛋白水平可提供补充信息, 而不是作为主要的决策依据。

# 白蛋白在整个液体管理过程中的应用: 复苏、优化、稳定化和去复苏阶段

## 证据和目前的指南

白蛋白在包括复苏、优化、稳定化和去复苏的整个液体管理过程中的应用没有得到高质量证据的普遍支持。Cochrane 系统综述和近期的荟萃分析发现，在多数危重患者中，白蛋白与晶体相比，没有明显的生存获益。因此，指南推荐意见（例如，输血医学国际合作指南<sup>16</sup>和欧洲重症医学会<sup>17</sup>的推荐意见）不建议常规使用白蛋白作为首选复苏液体。这些指南反映了目前证据的局限性，因为目前的证据往往没有体现真实世界 ICU 实践的复杂性。这些证据主要来自随机对照试验（RCT），而 RCT 无法充分考虑危重患者多样化和个体化的需求。<sup>18</sup> 尽管缺乏强有力的证据，但白蛋白在某些临床情境中仍是很有价值的治疗手段，特别是它与晶体相比，在扩容能力方面具有明显的优势。

## 专家意见的作用和个体化医疗

指南推荐意见虽然很重要，但也有偏倚。<sup>19</sup> 在情况复杂且迅速变化的医学领域，例如，危重医学领域，单纯依靠循证医学可能是不够的。有丰富科学知识的重症监护医生提供的专家意见对于指导个体化液体管理有重要作用。这些专家常常提倡在他们认为获益超过潜在风险的特点情况下使用白蛋白，尽管缺乏可靠的 RCT 证据支持这种做法。<sup>14</sup> 例如，对于已给予充分的晶体液仍保持低血压的感染性休克患者，根据临床经验和试验中观察到的血流动力学获益，有合理的理由添加白蛋白。鉴于人血白蛋白还能与血管内皮表层的多糖 - 蛋白质复合物结合，保护血管内皮功能，故在感

染性休克合并明显毛细血管渗漏表现时也是积极使用白蛋白复苏的时机。<sup>5,6,20</sup> 在管理 ICU 患者复杂的液体需求时，采用这种基于证据和专家判断的个体化方法很重要。<sup>21</sup>

## 平衡获益和风险

在决定是否使用白蛋白时，应仔细权衡潜在获益和风险。在复苏阶段，白蛋白可能特别有用：可迅速达到血管内容量扩张，减少所需的液体总量，从而降低液体超负荷的风险。不过，在稳定化和去复苏阶段，重点应转移到维持微妙的平衡，在避免过度输液的同时，确保充分的组织灌注。<sup>22</sup> 在后期的这些阶段，应通过持续评估患者的液体水平和血流动力学反应，指导白蛋白的使用，需知道不能单纯根据血清白蛋白水平决定如何调整治疗。

## 结论

在 ICU 危重患者的容量替代治疗中使用白蛋白是一个复杂的问题，不仅需要仔细评价可用的证据，还需要仔细评价个体患者的需求。虽然在感染性休克的早期使用白蛋白有血流动力学的获益，但在液体管理的所有阶段使用白蛋白应谨慎权衡潜在获益和风险。血清白蛋白水平虽然可提供有用的信息，但不能作为决定是否使用白蛋白治疗的唯一因素。目前的循证医学（EBM）证据通常不鼓励常规使用白蛋白，因为缺乏在多样化的患者群体中获得的一致证据。不过，这些指南也强调需要开展更有针对性的临床试验，以便更好地了解白蛋白在特定临床情况下的使用。基于临床经验和证据支持的个体化治疗仍是优化 ICU 患者液体管理结局的关键方法。

## References

1 Hotchkiss RS et al. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:1–21.

2 Zampieri FG, Park M, Azevedo LCP. Colloids in sepsis: Evenly distributed molecules surrounded by uneven questions. *Shock* 2013;39 Suppl 1:42–9.

3 Abedi F, Zarei B, Elyasi S. Albumin: a comprehensive review and practical guideline for clinical use. *Eur J Clin Pharmacol* 2024;80(8):1151–69.

4 Malbrain MLNG et al. The 4-indications of fluid therapy: Resuscitation, replacement, maintenance and nutrition fluids, and beyond. In *Rational Use of Intravenous Fluids in Critically Ill Patients* (eds. Malbrain M et al). Springer International Publishing, Cham, 2024:167–202.

5 Wiedermann CJ. Human albumin infusion in critically ill and perioperative patients: Narrative rapid review of meta-analyses from the last five years. *J Clin Med* 2023;12:5919.

6 Löffel LM et al. Intraoperative intravascular effect of lactated ringer's solution and hyperoncotic albumin during hemorrhage in cystectomy patients. *Anesth Analg* 2021;133:413–22.

7 Caironi P et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1412–21.

8 Charpentier J, Mira JP. EARSS Study Group. Efficacy and tolerance of hyperoncotic albumin administration in septic shock patients: the EARSS study. *Intensive Care Med* 2011;37 (Suppl 1): S115–S0438.

9 Park CHL et al. Lactated Ringer's versus 4% albumin on lactated ringer's in early sepsis therapy in cancer patients: a pilot single-center randomized trial. *Crit Care Med* 2019;47: e798– e805.

10 Kingeter AJ et al. Fluids and organ dysfunction: a narrative review of the literature and discussion of 5 controversial topics. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32:2054–66.

11 Nasa P et al. The case for albumin as volume expander and beyond. In *Rational Use of Intravenous Fluids in Critically Ill Patients* (eds. Malbrain M et al). Springer International Publishing, Cham, 2024:227–42.

12 Mårtensson J et al. Small volume resuscitation with 20% albumin in intensive care: physiological effects : The SWIPE randomised clinical trial. *Intensive Care Med* 2018;44:1797–806.

13 Messina A et al. Fluid boluses and infusions in the early phase of resuscitation from septic shock and sepsis-induced hypotension: A retrospective report and outcome analysis from a tertiary hospital. *Ann Intensive Care* 2024;14:123.

14 Yu Y-T et al. Expert consensus on the use of human serum albumin in critically ill patients. *Chin Med J (Engl)* 2021;134:1639–654.

15 Wiedermann CJ. Albumin in normovolemic fluid management for severe traumatic brain injury: Controversies and research gaps. *J Clin Med* 2024;13(18):5452.

16 Callum J et al. Use of intravenous albumin: A guideline from the International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines. *CHEST* 2024;166(2):321–8.

17 Arabi YM et al. European Society of Intensive Care Medicine clinical practice guideline on fluid therapy in adult critically ill patients. Part 1: The choice of resuscitation fluids. *Intensive Care Med* 2024;50(6):813–31.

18 Howick J et al. Most healthcare interventions tested in Cochrane Reviews are not effective according to high quality evidence: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2022;148:160–9.

19 Bauchner H, Ioannidis JPA. The subjective interpretation of the medical evidence. *JAMA Health Forum* 2024;5:e240213.

20 Evans L et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;49(11):p e1063–e1143.

21 De Backer D et al. A plea for personalization of the hemodynamic management of septic shock. *Crit Care* 2022;26:372.

22 Wiedermann CJ. Phases of fluid management and the roles of human albumin solution in perioperative and critically ill patients. *Curr Med Res Opin* 2020;36:1961–73.





# ICU：白蛋白在容量复苏以外的用途

白蛋白是一种多功能蛋白，具有多种生理作用，<sup>1</sup> 在危重医学领域，主要用途一直是低血容量患者的容量复苏。不过，除了容量复苏，白蛋白还有其他治疗用途，<sup>2</sup> 特别是管理低白蛋白血症、急性肾损伤（AKI）和急性呼吸窘迫综合征（ARDS）等状况。本章探讨白蛋白在 ICU 中不断发展的用途，重点关注治疗获益源于非容量复苏的其他机制的用途。

**彭志勇 MD PhD FCCM**

武汉大学中南医院 中国

**Christian Wiedermann MD**

克劳迪娅纳卫生职业学院全科医学与公共卫生研究所 意大利

## 白蛋白在低白蛋白血症管理中的应用

### 低白蛋白血症的病理生理学意义

低白蛋白血症是危重患者中的常见情况，定义是血清白蛋白水平低于 35 g/L，与不良结局相关，包括并发症发生率和死亡率升高。<sup>3</sup> 白蛋白有维持渗透压、调节炎症和提供抗氧化保护的重要作用。1 在 ICU 中，败血症、手术和 ARDS 等状况常常会加重低白蛋白血症，因为在这些状况中，毛细血管渗漏和液体转移会导致白蛋白水平进一步下降。<sup>4</sup>

### 白蛋白在低白蛋白血症中的治疗用途

中国指南强调在大手术期间将患者的血清白蛋白水平维持在 30 g/L 以上的重要性，特别是原有低白蛋白血症的患者。<sup>5</sup> 这些指南指出，纠正低白蛋白血症对于预防白蛋白水平严重下降很重要，而近 10% 的 ICU 患者的白蛋白会下降到 25 g/L 以下。<sup>6</sup> 如此严重的低白蛋白血症与并发症风险升高相关，包括 AKI，<sup>7</sup> 因此，需要积极补充白蛋白，以改善患者预后。对于危重患者，特别是接受大手术或出现重度炎症状况的患者，推荐通过补充白蛋白纠正低白蛋白血症，以降低相关风险。

在心脏手术领域，一项随机对照试验显示，术前补充白蛋白，纠正低白蛋白血症，可明显降低 AKI 的发生率，改善术后肾功能。<sup>8</sup> 这强调了解决手术患者的低白蛋白血症问题对于降低术后并发症风险的重要性，特别是有心脏状况的患者。

与此类似，在败血症患者中，AKI 风险由于全身炎症和毛细血管渗漏而升高，建议纠正低白蛋白血症，以稳定血管内容量，支持肾功能。<sup>9</sup> 共识指南指出，维持正常的血清白蛋白

水平可降低 AKI 发生率，改善败血症患者的结局。

在合并低白蛋白血症的 ARDS 患者中，补充白蛋白可改善氧合参数，显示了白蛋白改善肺功能、减轻肺水肿的作用。<sup>10</sup> 这一获益对于 ARDS 特别重要，因为在 ARDS 中，液体管理很关键，可避免呼吸衰竭加重。

### 低白蛋白血症在个体化治疗决策中的作用

有关低白蛋白血症的描述已有发展，特别是考虑到 Joannidis 等人的文章中的讨论：他们认为，通过补充白蛋白，纠正各种原因导致的低白蛋白血症，并不能降低死亡率。<sup>11</sup> 在 ICU 中，急性病与明显的毛细血管渗漏并存，因此，低白蛋白血症是个体化治疗中需要考虑的关键因素。虽然 RCT 显示，关于补充白蛋白的普遍获益，相关结果不一致，但危重患者的重度低白蛋白血症需要认真考虑白蛋白治疗。<sup>3</sup>

中国指南中，考虑了这种方法，建议纠正重度低白蛋白血症，预防高危患者的并发症，例如 AKI。<sup>5</sup> 临床证据支持白蛋白有稳定重度低白蛋白血症患者病情的作用，特别是当低白蛋白血症合并急性病或大手术应激时。

### 白蛋白在急性肾损伤 (AKI) 中的应用

白蛋白在 AKI 的应用中有争议。首先，AKI 要慎用白蛋白，但低白蛋白血症对 AKI 防治不利。低白蛋白血症是 AKI 的危险因素

已确定低白蛋白血症是发生 AKI 的明显危险因素，<sup>7,12</sup> 特别是在败血症患者中。<sup>13</sup> 病理生理学机制包括渗透压丧失、液体转移加重、导致肾脏低灌注，以及物质结合能力下降，这有可能增加肾脏毒性。<sup>14</sup>

有关败血症相关 AKI 的共识文件强调管理低白蛋白血症的重要性，应作为治疗策略的一部分，以防治 AKI。<sup>9</sup> 在危重病中，白蛋白维持血管内容量和调节炎症反应的能力有利于保护肾功能。



## 白蛋白在 AKI 防治中的应用

RCT 显示，使用白蛋白（包括高渗溶液）对肾脏或其他结局没有危害。<sup>15</sup> 不过，还缺乏明显的证据证明白蛋白的益处，而且，任何获益可能局限于特定的患者群体。

白蛋白用于 AKI 患者 - 特别是有败血症或低白蛋白血症的患者时，可提供保护作用。通过维持渗透压，增加肾脏灌注，白蛋白可降低进一步肾脏损伤的风险。这份共识文件建议白蛋白作为综合液体管理策略的组成部分，预防 AKI 发生，促进患者的肾功能恢复。<sup>9</sup>

在出现慢加急性肝衰竭和 AKI 的患者中，建议在 AKI 的初始阶段使用白蛋白开始容量复苏，以预防 AKI 进展，改善结局，特别是有休克风险的患者。<sup>16</sup> 在休克患者中，建议液体复苏采用 4-5% 的白蛋白浓度，而没有休克的稳定患者则首选 20-25% 的浓度。应根据动态监测、心肺评估和液体反应性确定个体化剂量，这对于预防并发症（例如液体超负荷）很重要。<sup>16</sup>

临床试验和观察性研究表明，补充白蛋白（特别是低白蛋白血症患者）可降低 AKI 发生率，改善肾脏结局。共识文件建议在 AKI 管理中考虑使用白蛋白，并根据具体患者的具体情况，包括液体平衡、血流动力学稳定性及合并症，进行个体化治疗。<sup>17</sup>

## 白蛋白和肾脏替代治疗 (KRT)

输血医学协作组最近的指南警告不要常规使用高渗白蛋白治疗肾脏替代治疗 (KRT) 期间的透析中低血压 (IDH)，主要是因为费用高，而且白蛋白优先作用于血流动力学终点，对长期结局没有明显的额外益处。<sup>18</sup> 这条建议主要与每周透析三次的慢性肾脏病患者有关，在这种情况下，白蛋白的成本效益非常关键。不过，这一理由对于病情危重的 ICU 患者可能不太适用，因为在此时，稳定 KRT 期间的血流动力学立即产生的临床获益可能超过了对费用和相对较弱的循证依据的顾虑。

在评估高渗白蛋白的研究中，可见一致的血流动力学改善。例如，一项随机交叉研究中，65 例住院患者因 AKI 或维持治疗而接受血液透析，治疗前使用 25% 白蛋白与使用生理盐水相比，IDH 明显减少。<sup>19</sup> 与此类似，另一项对合并 AKI 无尿的败血症患者的研究显示，采用 17.5% 白蛋白预冲血液透析管路不仅可减少 IDH，还有利于提高超滤率。<sup>20</sup> 而且，一项双盲、安慰剂对照随机试验 SAFER-SLED 报告，使用高渗白蛋白的 ICU AKI 患者与使用生理盐水的患者相比，持续低效透析 (SLED) 期间出现的血流动力学不稳定较少，但这项

研究显示，需要更多的研究证实这些发现。<sup>21</sup>

指南建议的谨慎做法权衡了对费用的顾虑及支持在广泛的透析人群中常规使用高渗白蛋白的证据有限。然而，在病情危重的 ICU 患者中，面临独特的挑战，而使用白蛋白有潜在的即刻获益，此时，可能需要根据患者的具体情况，更自由地使用高渗白蛋白。<sup>11</sup>

## 白蛋白在急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 中的应用

ARDS 在液体管理方面存在显著挑战，是因为其具有导致肺部通透性增加和肺水肿的风险。<sup>22</sup> 这种情况需要注意液体平衡，因为正的液体平衡与延长机械通气、延长 ICU 住院时间和更高的死亡率有关。<sup>23</sup>

低白蛋白血症是危重症患者常见的一个特征，它通过降低胶体渗透压，促进液体向间质和肺泡空间转移，从而进一步加剧了这些问题。<sup>24</sup> 静脉输注白蛋白，特别是与呋塞米等利尿剂联合使用，已被探索用于应对这些挑战。值得注意的是，包括 Martin 等人的研究表明<sup>25,26</sup>，这种组合可以增强氧合，改善净负液体平衡，并保持 ARDS 低白蛋白血症患者的血流动力学稳定性。这些益处是通过恢复胶体渗透压实现的，从而减少肺水肿并促进液体流动。然而，这些干预措施并未始终如一地显示出生存获益，这限制了它们的常规应用。<sup>27</sup>

在 ARDS 中，最佳的液体管理高度依赖于疾病的阶段和患者的具体特征。<sup>28</sup> 在 ARDS 早期，可能需要液体复苏来维持器官灌注，特别是存在脓毒性休克的情况下。<sup>29</sup> 随着患者病情稳定，可以采用限制性液体策略，包括使用利尿剂和白蛋白等去复苏措施，以减轻液体过载。这种策略已被证明可以增加无需呼吸机辅助的天数，并减少 ICU 住院时间，同时对死亡率没有显著影响。<sup>29,30</sup>

ARDS 表型的异质性强调了个体化治疗方案的必要性。例如，高炎症和低炎症表型对液体管理策略的反应不同。<sup>31</sup> 新的证据表明，在生物标志物和临床特征的指导下，靶向治疗可能会优化治疗结果。

白蛋白的抗炎作用，如清除自由基和调节免疫反应的能力，可能会影响低白蛋白血症的相关病理机制，然而，它在此方面的作用仍有待探索。<sup>32</sup>

尽管白蛋白在 ARDS 中的作用仍然是辅助性的，<sup>33</sup> 但在显著低白蛋白血症或对标准管理无反应的液体超负荷患者中，应考虑使用白蛋白。仔细监测液体反应性和肺部状况对于平衡白蛋白治疗的风险和益处至关重要。<sup>30</sup> 未来的研究应侧重于完善 ARDS 亚表型分型，并探索个性化的液体管理策略，以改善患者预后。



# 白蛋白在烧伤中的应用

## 白蛋白在容量复苏以外的作用

在烧伤面积超过全身体表面积 (TBSA) 20% 的患者的治疗中，白蛋白有重要作用，不仅仅是容量复苏。最新的美国烧伤协会 (ABA) 临床实践指南强调了白蛋白在烧伤休克中的治疗作用；烧伤休克的特征是血管内容量重度丧失、微血管通透性增加和组织水肿。<sup>34</sup> 这些指南提倡使用白蛋白，特别是在大面积烧伤时，不仅可提高血管内容量，还可降低急性复苏期间对总体复苏液体的需求，增加尿量。排除死亡率终点，因为这些研究的主要目的是评估使用白蛋白的即刻血流动力学获益和液体管理结局，而不是长期生存率；需要更大规模、时间更长的研究，才能准确评价长期生存率。

## 临床证据和推荐意见

ABA 指南强调，烧伤复苏中，应考虑使用白蛋白，以减少对晶体用量的需求，这有助于预防“液体泛滥”，即，输液过多导致各种并发症，例如，肺水肿和腔室综合征。这些指南建议及时使用白蛋白，最好在烧伤后 24 小时内开始，以优化获益。<sup>34</sup>

# 白蛋白在感染性疾病和抗生素药代动力学 / 药效学中的作用

## 白蛋白调节炎症和感染的作用

白蛋白的功能包括液体调节、炎症调节和感染控制。低白蛋白血症常常与炎症加重有关，导致感染性疾病进展复杂化。白蛋白通过调节炎症和输送各种药物，包括抗生素，在危重患者的感染管理中可发挥一定作用。<sup>35</sup>

## 对抗生素药代动力学和药效学的影响

在低白蛋白血症的情况下，蛋白结合率高的抗生素的游离水平升高，导致靶位点穿透率提高，而且肾脏清除率升高，这不利于有效药物浓度的维持。<sup>36</sup> 研究显示，有效药物浓度的维持受到破坏时，会损害临床结局。<sup>37</sup> 通过治疗药物监测 (TDM) 及合理的药物调整，可以优化抗生素治疗，维持治疗浓度。<sup>38</sup> 此外，通过补充白蛋白纠正低白蛋白血症，可改善抗生素药代动力学，<sup>39</sup> 但还没有结局研究明确证实这种做法的有效性。<sup>35</sup> 因此，在 ICU 的个体化患者管理中，使用白蛋白改善抗生素治疗仍是一个选择，可根据危重患者的具体需求和病情，进行个体化治疗。

## 结论

白蛋白在 ICU 中的应用不是局限于容量复苏的传统功能，因为白蛋白在很多情况下都有治疗优势，例如，可用于重度低白蛋白血症、AKI、KRT、ARDS、烧伤和感染性疾病。白蛋白具有多样化的特性，包括维持渗透压、调节炎症、影响药代动力学和药效学的能力，因此，在管理危重患者复杂的需求时，是一个很有用的资源。不过，白蛋白的使用必须个体化，要考虑每个患者的具体情况，权衡获益和潜在风险及费用考量。虽然白蛋白有明显的治疗潜力，特别是稳定血流动力学和优化药物治疗的作用，但需要开展进一步的研究，以证实它在危重医学中的作用，特别是在 ARDS 和 KRT 等领域，因为在这些领域，相关证据还不全面。总的来说，根据 ICU 患者的具体需求谨慎使用白蛋白，可以改善这一高危人群的结局。

## References

- 1 Pompili E et al. Albumin administration in internal medicine: A journey between effectiveness and futility. *Eur J Intern Med* 2023;117:28–37.
- 2 Campos Munoz A, Jain NK, Gupta M. Albumin colloid. *StatPearls* 2024 (StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)).
- 3 Vincent J-L et al. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003;237:319–34.
- 4 Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and clinical significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019;43:181–93.
- 5 Yu Y-T et al. Expert consensus on the use of human serum albumin in critically ill patients. *Chin Med J (Engl)* 2021;134:1639–54.
- 6 Yin M et al. Predictive value of serum albumin level for the prognosis of severe sepsis without exogenous human albumin administration: A prospective cohort study. *J Intensive Care Med* 2018;33:687–94.
- 7 Wiedermann CJ, Wiedermann W, Joannidis M. Hypoalbuminemia and acute kidney injury: a meta-analysis of observational clinical studies. *Intensive Care Med* 2010;36:1657–65.
- 8 Lee EH et al. Effect of exogenous albumin on the incidence of postoperative acute kidney injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery with a preoperative albumin level of less than 4.0 g/dl. *Anesthesiology* 2016;124:1001–11.
- 9 Zarbock A et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2023;19:401–17.
- 10 Martin GS et al. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33:1681–7.
- 11 Joannidis M, Wiedermann CJ, Ostermann M. Ten myths about albumin. *Intensive Care Med* 2022;48:602–5.
- 12 Thongprayoon C et al. U-shape association of serum albumin level and acute kidney injury risk in hospitalized patients. *PLoS One* 2018;13:e0199153.
- 13 Wiedermann CJ. Hypoalbuminemia and the risk of acute kidney injury in sepsis. *Crit Care Med* 2019;47:e377–e378.
- 14 Wiedermann CJ, Wiedermann W, Joannidis M. Causal relationship between hypoalbuminemia and acute kidney injury. *World J Nephrol* 2017;6:176–87.
- 15 Ostermann M et al. Controversies in acute kidney injury: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) conference. *Kidney Int* 2020;98:294–309.
- 16 Maiwall R et al. APASL clinical practice guidelines on the management of acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Int* 2024;18:833–69.
- 17 De Backer D et al. A plea for personalization of the hemodynamic management of septic shock. *Crit Care* 2022;26:372.
- 18 Callum J et al. Use of intravenous albumin: A guideline from the International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines. *CHEST* 2024;166(2):321–38.
- 19 Macedo E et al. A randomized trial of albumin infusion to prevent intradialytic hypotension in hospitalized hypoalbuminemic patients. *Crit Care* 2021;25:8.
- 20 Jardin F et al. Hemodialysis in septic patients: improvements in tolerance of fluid removal with concentrated albumin as the priming fluid. *Crit Care Med* 1982;10:650–2.
- 21 Clark EG et al. Intravenous albumin for the prevention of hemodynamic instability during sustained low-efficiency dialysis: a randomized controlled feasibility trial (The SAFER-SLED Study). *Ann Intensive Care* 2021;11:174.
- 22 Giovanni SP, Seitz KP, Hough CL. Fluid Management in Acute Respiratory Failure. *Critical Care Clinics* [Internet]. 2024 Apr 1;40(2):291–307.
- 23 Mourik van N et al. Cumulative fluid balance predicts mortality and increases time on mechanical

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>ventilation in ARDS patients: An observational cohort study. PLOS ONE [Internet]. 2019 Oct 30;14(10):e0224563.</p> <p>24 Kumar M et al. Hypoalbuminemia: incidence and its impact on acute respiratory distress syndrome and 28-day outcome in trauma patients. Eur J Trauma Emerg Surg 2023;49(5):2305–14.</p> <p>25 Martin GS et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. Crit Care Med 2002 Oct;30(10):2175–82.</p> <p>26 Martin GS et al. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. Crit Care Med 2005 Aug;33(8):1681–7.</p> <p>27 Itagaki Y et al. Efficacy of albumin with diuretics in mechanically ventilated</p> | <p>patients with hypoalbuminemia: A systematic review and meta-analysis. Medicine 2022 Sep 16;101(37):e30276.</p> <p>28 Benes J et al. Individualizing Fluid Management in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome and with Reduced Lung Tissue Due to Surgery — A Narrative Review. J Personalized Med 2023;13(3):486.</p> <p>29 Vignon P et al. Fluid administration and monitoring in ARDS: which management? Intensive Care Med 2020;46(12):2252–64.</p> <p>30 Cordemans C et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. Ann Intensive Care. 2012;2(Suppl 1 Diagnosis and management of intra-abdominal</p> | <p>hypertens):S1.</p> <p>31 Lee J, Corl K, Levy MM. Fluid Therapy and Acute Respiratory Distress Syndrome. Critical Care Clinics [Internet]. 2021 Oct 1;37(4):867–75.</p> <p>32 Gremese E et al. Serum Albumin Levels: A Biomarker to Be Repurposed in Different Disease Settings in Clinical Practice. J Clin Med 2023;12(18):6017.</p> <p>33 Griffiths MJD et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. BMJ Open Res 2019;6(1).</p> <p>34 Cartotto R et al. American Burn Association Clinical Practice Guidelines on burn shock resuscitation. J Burn Care Res 2024;45:565–89.</p> <p>35 Wiedermann CJ. Hypoalbuminemia as surrogate and culprit of infections. Int J Environ Res Public Health 2021;22:4496.</p> | <p>36 Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. Curr Opin Crit Care 2015;21:412–20.</p> <p>37 Teo J et al. Prolonged infusion versus intermittent boluses of <math>\beta</math>-lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2014;43:403–11.</p> <p>38 Chai M et al. What Are the Current Approaches to Optimising Antimicrobial Dosing in the Intensive Care Unit? Pharmaceutics 2020;12:638.</p> <p>39 Uldemolins M et al. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. Clin Pharmacokinet 2011;50:99–110.</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|





# 血清有效白蛋白浓度：在肝硬化临床管理中的重要性

有效白蛋白（结构和功能完整的白蛋白分子的含量）是评估肝硬化或其持续并发症严重程度的良好指标，并有助于预测患者预后或监测治疗效果。因此，与血清总白蛋白水平相比，血清有效白蛋白浓度可能更适合作为人血白蛋白治疗的短期和长期目标。

**谢雯 MD PhD**

首都医科大学附属北京地坛医院 中国

**Mauro Bernardi MD**

博洛尼亚大学 (Alma Mater Studiorum) 意大利

有效白蛋白（结构和功能完整的白蛋白分子的含量）是评估肝硬化或其持续并发症严重程度的良好指标，并有助于预测患者预后或监测治疗效果。因此，与血清总白蛋白水平相比，血清有效白蛋白浓度可能更适合作为人血白蛋白治疗的短期和长期目标，因为血清总白蛋白水平不能反映分子功能状态。健康人血液中白蛋白的浓度为 4.0-5.5 g/dL，是血清中最丰富的蛋白质。人血白蛋白（HA）是一种多效分子，具有多种功能（图 1）。

## 结构与功能

HA 分子量较高，贡献了血浆胶体渗透压的 70%-75%。HA 具有的净负电荷通过激活 Gibbs-Donnan 效应，吸引并结合阳离子和水，使它们从组织间隙进入血管内。因此，HA 是体液分布的主要调节物质。加上其较长的循环半衰期，使得

HA 在许多临床情况（包括肝硬化）下作为有效的血浆扩容剂使用。<sup>1,2</sup>

HA 分子包含 35 个半胱氨酸残基，通过内部二硫键保持空间构象的稳定（除了 34 号位置的游离半胱氨酸）。其结构由三个同源域（位点 I、II 和 III）组成，每个域包含两个独立的亚域（A 和 B）。这些域以及 34 号位点的游离半胱氨酸赋予其多种非胶体功能，其中一些功能已经明确，而其他功能正通过当前的研究逐渐被揭示。<sup>1,2</sup>

由于 34 号位点的游离半胱氨酸及其巯基的作用，白蛋白是人体内最丰富的循环抗氧化系统。它通过高效清除活性氧和活性氮，在生理和病理条件下对抗氧化应激。这一过程产生与巯基化合物可逆和不可逆的二硫键，因此在健康个体中，还原形式（巯基白蛋白）占循环白蛋白的 70% 至 80%，大约 20% 存在可逆的二硫键（非巯基白蛋白 1；HNA1），其余的被不可逆氧化为亚磺酸或磺酸（非巯基白蛋白 2；HNA2）。

在失代偿期肝硬化和慢加急性肝衰竭（ACLF）等疾病状态下，HNA1 和 HNA2 的数量可能大幅增加。<sup>3</sup>

HA 另一个重要功能是物质的结合、运输和溶解，通过多个



具有不同亲和力的结合位点实现。<sup>1,2</sup> 白蛋白能够结合并运输多种外源性和内源性的疏水分子，包括许多药物、脂肪酸、胆固醇、胆红素、胆盐、甲状腺素及其他激素、前列腺素、一氧化氮 (NO)、脂多糖及其他病原体相关分子模式 (PAMP) 以及来自患病肝脏的损伤相关分子模式 (DAMP)。HA 的结合和运输影响这些物质的代谢，避免这些物质处于游离状态与其他分子相互作用而减少。

免疫调节是 HA 另一个重要的非胶体功能，机制尚未完全明确。其中一些是间接作用，例如结合和运输能够激活免疫细胞的分子 (如 PAMP 和 DAMP)，阻止这些分子与模式识别受体发生相互作用。另一些则是直接作用，例如白蛋白内化进入白细胞，通过与 Toll 样受体的相互作用阻止细胞因子的合成。<sup>4</sup>

一项研究表明 HA 对免疫细胞系统性激活具有有利影响，失代偿期肝硬化患者每周给予 1.5g 白蛋白持续 12 周，可以使血清白蛋白浓度正常化，并减少循环炎症标志物，如白细胞介素 6 (IL-6)、IL-1 受体拮抗剂、粒细胞集落刺激因子和血管内皮生长因子。<sup>5</sup>

HA 的其他非胶体功能包括：预防或减轻由炎症和氧化应激引起的组织损伤；稳定内皮；抑制血小板聚集；影响酸碱平衡。

<sup>1,2</sup> 通过调节免疫系统的激活，白蛋白可能有助于重新平衡对非免疫细胞的营养分配。<sup>6</sup>

## 肝硬化中的血清白蛋白异常

低白蛋白血症是失代偿期肝硬化的公认特征，且与较差的预后相关。导致低白蛋白血症的主要原因是肝细胞合成减少，同时由于肾性水钠潴留引起血液稀释，以及内皮渗透性增加，加速了白蛋白的跨毛细血管流失。

除了浓度降低外，血清白蛋白还会发生转录后分子改变，导致其一种或多种非胶体功能受损。与胶体渗透压功能依赖于高度保守的特性 (如高分子量和负电荷) 不同，非胶体功能需要分子结构的完整性。尽管导致血清白蛋白分子损伤的原因和机制尚未完全明确，其常见的结果可能是失代偿期肝硬化的全身性炎症和促氧化环境。

Cys 34 残基的氧化是最常见的分子异常。<sup>7</sup> 随着肝硬化的加重，HNA1 和 HNA2 的水平增加，最终导致 ACLF。<sup>3</sup> 这种分子异常的后果严重，可削弱白蛋白的抗氧化能力，以及与内源性、外源性配体结合的能力。此外，氧化的白蛋白还能通过激活白细胞或外周血单核细胞促进炎症。<sup>8</sup>

白蛋白 N 末端氨基酸序列改变 (缺血修饰白蛋白，IMA) 是另一种在多种疾病中 (包括肝硬化) 发现的异常白蛋白。这种分子损伤会削弱白蛋白结合高活性金属的能力。在酒精性肝硬化中，IMA 与白蛋白的比值升高，且与患者的死亡率相关。

此外，白蛋白的运输和解毒功能也受到损伤。<sup>9</sup>

血液中还存在着许多其他的白蛋白异构体。这些异构体可以通过基质辅助激光解析电离飞行时间质谱法 (MALDI-TOF) 结合高效液相色谱 (HPLC) 进行检测。<sup>10</sup> 这些白蛋白分子异常包括半胱氨酸化、C- 和 N- 末端截短、糖基化、硫化、磺酰化、硝基化和二聚化，可能单独或组合出现 (图 2)。

白蛋白数量和质量的异常在肝硬化患者中具有重要的临床意义，因为在全身性炎症和促氧化的环境中，患者需要足够数量的有效白蛋白。与常规血清总白蛋白浓度相比，测定结构和功能完整的白蛋白含量，可能为患者管理提供重要参考。

## 白蛋白非胶体功能在临床实践中的意义

白蛋白作为血浆扩容剂的疗效毋庸置疑。然而，白蛋白是否、以及如何发挥其非胶体功能仍未明确。已有证据表明，这些功能可能带来重要的临床获益。研究表明，白蛋白 (而非羟乙基淀粉) 能够改善肝硬化和自发性细菌性腹膜炎患者的外周血管阻力和每搏指数。<sup>11</sup>

同时，白蛋白能够减少循环中的 VIII 因子和与血管性血友病相关抗原，提示减弱了内皮细胞活化。此外，在四氯化碳诱导肝硬化的大鼠中，白蛋白 (而非羟乙基淀粉或生理盐水) 可改善心脏收缩力受损。这一效果与心肌组织中 TNF- $\alpha$  和氧化应激标志物的减少相关。<sup>12</sup>

白蛋白还被广泛用作毒素吸附剂，应用于体外肝脏辅助装置中，如 MARS、Prometheus、SPAD 和 DIALIVE。在急性肝硬化失代偿期的患者中，血液中游离前列腺素 E2 (PGE2) 增加会危害巨噬细胞功能，而白蛋白可结合 PGE2，改善免疫能力。<sup>13</sup>

对于患有肝硬化和腹水的患者，白蛋白长期治疗可以降低并发症发生率并提高生存率。<sup>14</sup> 考虑到每周 40g 的白蛋白给药剂量较低，这些效果可能至少部分来自于白蛋白的非胶体功能。

在大多数危重患者中，白蛋白浓度应至少达到 30 g/L。如有可能，白蛋白浓度应保持在 35 g/L 以上 (最低生理水平)。研究表明，达到 40 g/L 的白蛋白目标浓度有利于肝病患者的长期治疗。<sup>15</sup>

对于失代偿期肝硬化患者，治疗过程中血清白蛋白达到较高水平可能是预测再代偿的重要指标。为了探索与再代偿结局相关的血清白蛋白目标水平，一项研究纳入了首次出现腹水作为失代偿事件的乙型肝炎肝硬化患者，给予 120 周的恩替卡韦治疗。每 12 周监测肝功能和病毒学指标，每 24 周检查血常规和肾功能。在纳入的 320 例患者中，283 例完成了 120 周的恩替卡韦治疗和随访，其中 56.2% 的患者在第 →

120 周实现了再代偿。根据 120 周时是否实现再代偿，将患者分为两组，采用多因素 logistic 回归分析确定最佳预测时机，并建立了预测模型。结果显示，白蛋白水平在 24 周时达到 34 g/L 的肝硬化患者在 120 周后恢复代偿的几率显著高于白蛋白水平低于 34 g/L 的患者。<sup>16</sup>

因此，恢复循环中的完整功能的白蛋白数量可能是晚期肝硬化患者的治疗目标。

失代偿期肝硬化的新治疗目标——有效白蛋白

“天然的”、“完整的”等术语曾用于描述没有分子异常的 HA。然而，自 2013 年以来，“有效白蛋白”（Effective Albumin, EA），这一反映分子功能完整性的定义已被普遍使用（图 3）。<sup>17</sup>

使用 MALDITOF 结合 HPLC 等方法，可以测定循环中 EA 的相对丰度，并可以通过以下公式计算有效白蛋白浓度：血清总白蛋白（g/dL 或 g/L）x EA（天然白蛋白）相对丰度（%）/100。

仅有少数研究评估了肝硬化患者中的有效白蛋白含量。Bal-dassarre 等人<sup>18</sup>首次提供了不同分期的肝硬化患者血清有效白蛋白浓度的信息，并评估了白蛋白的结合和解毒效率。

在这项研究中，健康受试者的血清 EA 浓度中位数为 2.2 g/dL，在代偿期肝硬化门诊患者中下降至 2.0 g/dL，因急性失代偿住院的患者为 1.0 g/dL，而 ACLF 患者为 0.8 g/dL，表现出比总白蛋白浓度更好的患者分层能力。此外，在白蛋白的残余结合能力，解毒活性，以及预测急性失代偿患者 30 天 ACLF 进展率、90 天死亡率方面，血清 EA 浓度优于总白蛋白浓度。<sup>18</sup>

对病情稳定的肝硬化腹水患者给予 60g 20%HA，EA 水平可在 1 周内轻度但显著的增加。然而，HA 输注带来的白蛋

白结合和解毒效率的改善在一周后逐渐消退。<sup>18</sup>

需要注意的是，市售天然白蛋白的 EA 中位含量（39%）显著低于健康受试者（49%）和失代偿期肝硬化门诊患者（48%）。这一发现与多项研究结果一致，即市售 HA 中的有效白蛋白含量相对较低。<sup>18</sup>有研究发现，市售 HA 存在分子异常主要表现为 Cys 34 的半胱氨酸化和 N 端的截短。<sup>19,20</sup>

考虑到血清 EA 浓度的潜在临床价值，有必要提高市售 HA 的质量。

结论

评估白蛋白异构体的相对含量需要比常规检测总白蛋白浓度更复杂的技术。而高通量技术如 MALDI-TOF 结合 HPLC 可以在较短时间以相对较低的成本提供结果。因此，血清 EA 浓度的评估可以作为一项二级评估，应用于特定病例。

确定 EA 状态具有多方面的潜在优势。单独评估血清 EA 浓度，或将其纳入现有的预后预测工具中，或可更好地评估肝硬化和其持续性并发症的严重程度，并改善预后评估和疗效监测。

另一个重要进展是通过血清 EA 浓度来确定白蛋白功能障碍的程度，将有助于实现高效、个性化的治疗。

相比血清总白蛋白浓度，血清 EA 浓度可能是 HA 治疗的更有意义的短期和长期目标，因为血清总白蛋白浓度无法反映分子功能状态。例如，细菌感染等急性事件可能导致血清 EA 浓度突然下降，而血清总白蛋白浓度不会发生显著变化。在这种情况下，输注 HA 可能会增加血清总白蛋白浓度，但不会纠正 EA 水平。

最后，由于 EA 是反映白蛋白功能状态的良好指标，EA 不足可能成为调整药物剂量的依据。因为药物的药代动力学和药效学都会受到白蛋白结合和解毒功能缺陷的影响。

References

1.García-Martínez R et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013;58:1836–46.

2.Bernardi M et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut* 2020;69:1127–38.

3.Clària J et al; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium and the European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF). Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on- chronic liver failure. *Hepatology* 2016;64:1249–64.

4.Casulleras M et al. Albumin internalizes and inhibits endosomal TLR signaling in leukocytes from patients with decompensated cirrhosis. *Sci Transl Med* 2020;12:eaax5135.

5.Fernández J et al. Effects of albumin treatment on systemic and portal hemodynamics and systemic inflammation in patients with decompensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2019;157:149–62.

6.Arroyo V et al; investigators from the EASL-CLIF Consortium, Grifols Chair and European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF). The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol* 2021;74:670–85.

7.Oettl K et al. Oxidative albumin damage in chronic liver failure: relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. *J Hepatol* 2013;59:978–83.

8.Alcaraz-Quiles J et al. Oxidized albumin triggers a cytokine storm in leukocytes through P38 mitogen-activated protein kinase: Role in systemic inflammation in decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2018;68:1937–52.

9.Jalan R et al. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology* 2009;50:555–64.

10.Domenicali M et al. Posttranscriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014;60:1851–60.

11.Fernández J et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005;42:627–34.

12.Bortoluzzi A et al. Positive cardiac inotropic effect of albumin infusion in rodents with cirrhosis and ascites: molecular mechanisms. *Hepatology* 2013;57:266–76.

13.O'Brien AJ et al. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2. *Nat Med* 2014;20:518–23.

14.Caraceni P et al; ANSWER Study Investigators. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018;391:2417–29.

15.Caraceni P et al. On-treatment serum albumin level can guide long-term treatment in patients with cirrhosis and uncomplicated ascites. *J Hepatol* 2021;74:340–9.

16.Deng Y et al. Durability and on-treatment predictors of recompensation in entecavir-treated patients with hepatitis B and decompensated cirrhosis. *JHEP Rep* 2024;6(7):101091.

17.Jalan R, Bernardi M. Effective albumin concentration and cirrhosis mortality: from concept to reality. *J Hepatol*. 2013;59:918–20.

18.Baldassarre M et al. Determination of effective albumin in patients with decompensated cirrhosis: Clinical and prognostic implications. *Hepatology* 2021;74:2058–73.

19.Plantier JL et al. Comparison of antioxidant properties of different therapeutic albumin preparations. *Biologicals* 2016;44:226–33.

20.Miyamura S et al. Comparison of posttranslational modification and the functional impairment of human serum albumin in commercial preparations. *J Pharm Sci* 2016;105:1043–49.

# 白蛋白长期治疗在失代偿肝硬化中的价值

随着对晚期肝硬化病理生理学及白蛋白非胶体特性的认识提高，白蛋白的临床应用打开了新视角，最重大的进展可能是使用白蛋白长期治疗失代偿期肝硬化。尽管这种治疗方法仍有许多细节需要完善，但已有充分证据表明，长期使用白蛋白治疗可降低严重并发症的发生率，并改善患者生存率。

**陈金军 MD PhD**

南方医科大学南方医院 中国

**Mauro Bernardi MD**

博洛尼亚大学 (Alma Mater Studiorum) 意大利

人血白蛋白 (HA) 自第二次世界大战中首次使用以来，现已被应用于需要扩充血容量的多种临床情况。HA 具有高分子量，带有负电荷，能从血管外间隙吸引阳离子和水分，且半衰期较长。此外，作为人体循环系统中含量最丰富的蛋白质，白蛋白在调节人体体液分布方面发挥着核心作用。这些特点使 HA 成为一种有效的血浆扩容剂<sup>[1]</sup>。

白蛋白在肝硬化患者中的应用可以追溯到 20 世纪 50 年代，最初主要是为了纠正低白蛋白血症。随着外周动脉血管扩张假说的提出，HA 的应用得到了显著的提升<sup>[2]</sup>（图 1）。数十年来，我们一直认为，失代偿期肝硬化的病理生理机制主要是发生在内脏循环区域的外周动脉扩张，从而危及有效血容量。因此，包括 HA 输注在内的许多预防或治疗肝硬化并发症的治疗方法，旨在恢复有效血容量。

实际上，目前白蛋白在肝硬化中的明确适应症与有效血容量的急性恶化有关，包括：预防腹腔穿刺放液术引起的循环功能障碍，预防自发性细菌性腹膜炎引起的肾损伤，肝肾综合征的诊断和联合血管活性药物治疗。这些适应证得到了全球临床实践指南的支持<sup>[3-][4][5][6]</sup>，并得到了最近发表的国际立场声明<sup>[7]</sup>和美国专家评论的确认<sup>[8]</sup>。

## 对失代偿期肝硬化病理生理学的进一步认识

在过去的十年中，我们对肝硬化的病理生理学有了更深入的理解。

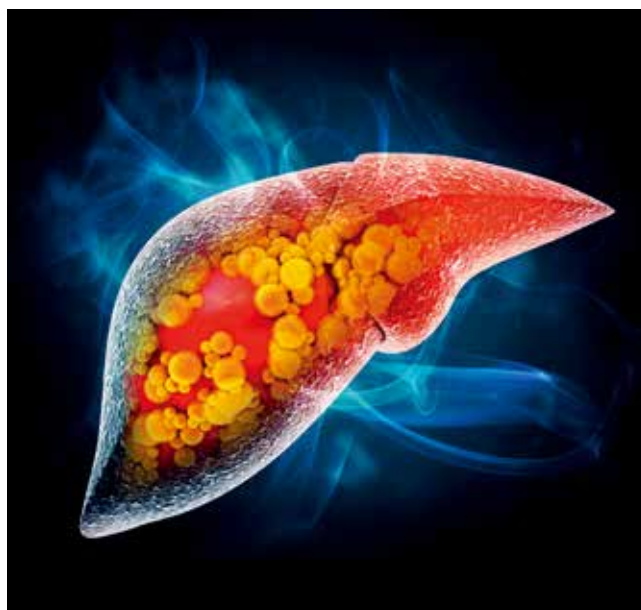
由于肠道异常转移的病原体相关分子模式 (PAMPs) 和病变肝脏释放的损伤相关分子模式 (DAMPs)，在特定受体被识别后，激活免疫细胞产生促炎细胞因子、趋化因子以及活性

氧和活性氮。这一连锁反应促进了内脏动脉扩张和循环功能障碍的发生，促使多器官功能障碍和衰竭<sup>[9]</sup>。（图 2）

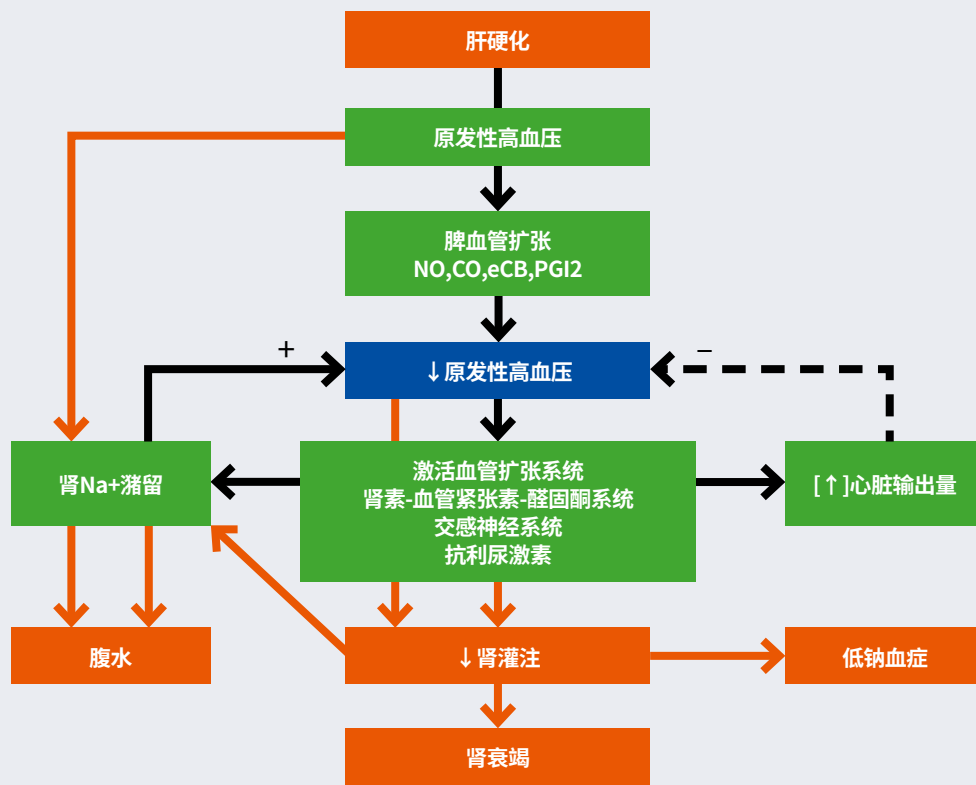
除胶体特性外，白蛋白还具有多种功能域。例如，第 34 位的游离半胱氨酸残基具有强大的抗氧化和清除自由基的能力，氨基末端能结合并去除高毒性的活性金属物质，其他功能域还能结合并去除多种内源性和外源性物质，包括病原体和损伤相关分子模式。

此外，白蛋白还具有免疫调节功能，可以保护毛细血管完整性，并影响酸碱平衡和凝血功能<sup>1</sup>。因此，除了扩容之外，白蛋白还可通过结合有害分子、调节免疫反应、发挥抗氧化作用、改善心功能及恢复内皮完整性来同时调节多种紊乱。因此，输注白蛋白可能是一种有效的多靶点治疗方式。

HA 长期治疗是一种新的失代偿期肝硬化治疗模式，从以往预防和治疗肝硬化特定并发症，转化为更全面的疾病综合管理。这一疗法成功实施可能实现疾病修饰作用<sup>[10]</sup>，预防器官衰竭和慢加急性肝衰竭 (ACLF)，减少住院需求和对医疗系统的依赖，改善患者的生存率和生活质量。



**图1**  
**外周血管扩张理论**



NO:一氧化氮;CO:一氧化碳;eCB:内源性大麻素;PGI2:前列腺素I2

动脉血管扩张,主要发生在脾脏循环区域,危及有效血容量。这引发了促使肾脏钠潴留和心输出量增加的体内稳态补偿反应。然而,其代价是腹水的形成(存在门静脉高压的情况下)。此外,尽管有这些反应,有效低血容量仍可能持续。这在肝硬化晚期尤其明显,此时心功能障碍导致心输出量不足以满足全身循环的需要。结果是肾灌注下降,最终导致肾衰竭。概念来自文献2。

该研究还表明,即使达到正常血清白蛋白浓度的下限 3.5 g/dL,生存获益仍会持续增加。此时 4 g/dL 是最佳区分患者亚群的值,因此可能代表最佳治疗结局的目标浓度值<sup>20</sup>。基线血清白蛋白浓度和 MELD 评分是达到该目标的独立预测因素。这意味着,基线白蛋白水平极低且 MELD 评分较高的患者,可能需要更大剂量的 HA 才能在一个月内达到最佳目标值 4 g/dL<sup>20</sup>。因此,长期 HA 治疗的目标应是填补基线白蛋白水平与理论上的最佳治疗目标之间的差距(图 3)。由于这一差距的程度是可变的,主要取决于基线低白蛋白血症和肝硬化的严重程度,因此需要制定个性化的治疗方案,而不是采用 ANSWER 研究中的固定剂量和给药方案。那么,不同剂量的效果是否不同? Pilot- PRECIOUS 研究探讨了这些问题。

Pilot- PRECIOUS 研究<sup>[21]</sup>是一项概念验证、多中心、非随机、前瞻性、开放标签的 IV 期临床试验,评估长期人血白蛋白

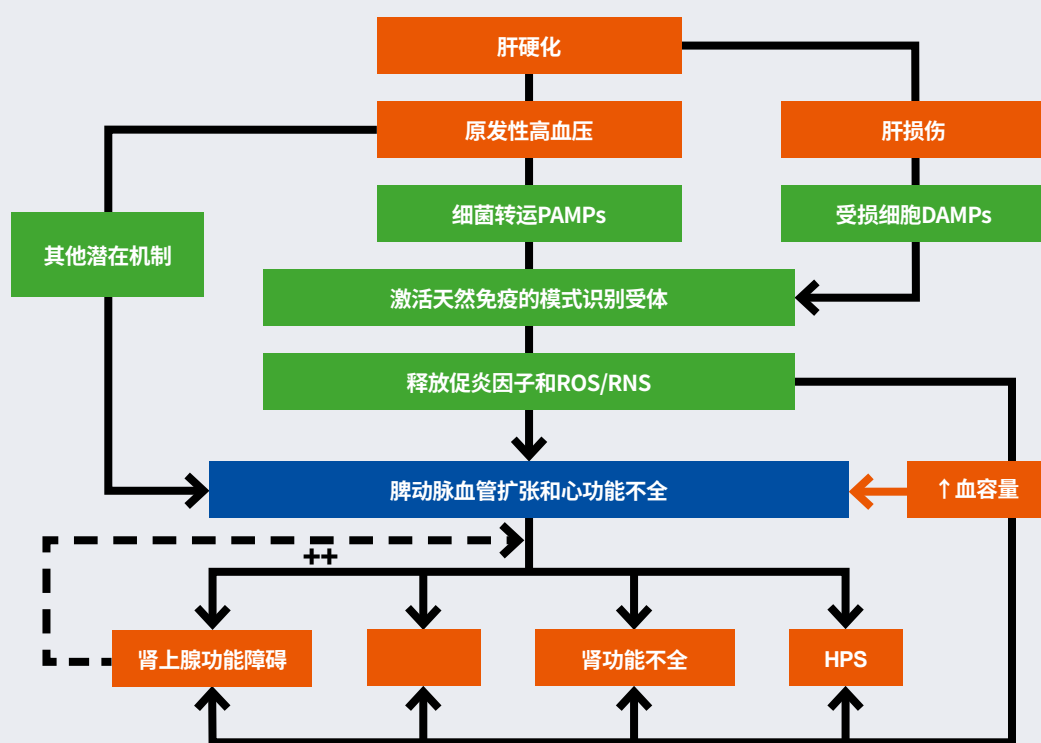
治疗(20%)对肝硬化伴腹水患者心血管循环和肾功能以及全身炎症的影响。患者在接受期间接受低剂量(每两周 1g/kg, LAIbD 组, n=15)或高剂量(每周 1.5g/kg, HAIbD 组, n=16)的 20% 人血白蛋白治疗,为期 12 周,结果发现与 LAIbD 组患者(0%)相比, HAIbD 组患者在研究结束时无腹水的比例更高(42.9%)。基线时, 81.25% 的 HAIbD 组患者和 86.7% 的 LAIbD 组患者无 HE,而在研究结束时,所有患者均无临床 HE。

该研究提示,与低剂量相比,高剂量人血白蛋白组无腹水的患者比例更高。长期输注人血白蛋白似乎是一种有效而安全的治疗方法,可改变疾病进程。可以推测,当人血白蛋白的剂量足够大、持续时间足够长,以恢复其生理功能时,治疗效果就会显现出来。

总而言之, ANSWER 研究表明长期白蛋白治疗能够提高肝硬化腹水患者的生存率,提高患者依从性(约为 95%)<sup>12</sup>, →



**图2**  
**系统性炎症理论与人血白蛋白的潜在靶点**



ROS: 活性氧; RNS: 活性氮; HE: 肝性脑病; HPS: 肝肺综合征

病原体相关分子模式 (PAMPs), 由于肠道异常易位, 以及肝脏释放的损伤相关分子模式 (DAMPs), 进入全身循环。PAMP和DAMP通过先天性模式识别受体的识别, 激活免疫细胞。随后, 免疫细胞增强促炎细胞因子和趋化因子的产生, 并伴随活性氧和活性氮的生成。这些事件促使脾脏动脉扩张和心脏循环功能障碍, 从而导致多器官功能障碍和衰竭。在这一网络中, 人血白蛋白可以针对其多效性功能发挥作用: 除了促进血浆容量扩张外, 白蛋白还可以结合有害分子、调节免疫反应、发挥抗氧化作用、改善心脏功能并恢复内皮完整性。概念来自文献1,9。

减少严重并发症的发生, 降低住院需求, 改善患者生活质量。近年来, 几项荟萃分析评估了短期和长期 HA 治疗失代偿期肝硬化患者的效果, 得出了不同的结果。尽管几乎所有研究都报告了其对于腹水管理和并发症的有益影响, 但患者生存率的结果相互矛盾, 可能是由于纳入研究的异质性<sup>[22][23]</sup>导致的。

## 展望与讨论

我们期待新的研究能提供有关 HA 长期治疗更确切的信息, 尤其是以下方面需要厘清: 识别最能从该疗法中获益患者的标准, 个性化白蛋白剂量和给药方案的定义, 达到最佳结果所需的目标血清白蛋白值, 以及治疗持续时间、停药或恢复 HA 治疗的标准。

例如, SBP 的一年总死亡率高达 53.9%~78%<sup>[24]</sup>。已有研究表明, 高剂量人血白蛋白联合抗菌素治疗 SBP 可减少急性肾损伤以及 90 天死亡率<sup>[25]</sup>。然而预防胜于治疗, 我们期待长

期高剂量 HA 输注能够预防和减少 SBP 发生、且更具成本效益的证据。

此外, 中国 11 家三甲医院的一项回顾性研究显示, 我国 SBP 患者急性肾损伤发生率高达 52.7%, 人血白蛋白输注的每日平均剂量仅为 0.2g/kg, 推测我国 SBP 患者急性肾损伤的高发生率可能与低剂量的人血白蛋白使用有关<sup>[26]</sup>。因此, 需要开展针对我国 HBV 感染所致的终末期肝病患者的临床研究, 探讨长期 HA 输注能否降低 SBP 发生率, 降低 SBP 患者急性肾损伤的发生, 改善患者预后。

而细菌性腹水、真菌性腹膜炎患者具有与 SBP 相似的不良预后, 但国际及中国的肝硬化腹水指南中未提及对此类患者的治疗, 尤其是人血白蛋白的输注剂量的治疗剂量。因此, 国内尤其需要针对 HBV 相关肝硬化 SBP 患者探索人血白蛋白输注最优剂量、疗程的相关研究, 从而指导临床实践。

目前已经开展的两项 HA 长期治疗失代偿期肝硬化的临

## 人血白蛋白（HA）长期治疗失代偿期肝硬化患者的临床研究

目前，仅有少数临床研究评估了人血白蛋白（HA）长期治疗对失代偿期肝硬化患者的效果。

一项研究<sup>[11]</sup> 纳入了需要使用利尿剂治疗的肝硬化腹水患者，分别接受 HA+ 利尿剂或单用利尿剂治疗。HA 治疗剂量为每周 25g，持续一年，随后每两周 25g，持续两年。结果显示，HA 治疗改善了对利尿剂的反应，并可预防腹水复发。

随后的长期随访研究显示（随访中位数 84 个月），接受 HA 治疗的患者，无移植生存率有所提高<sup>11</sup>。但由于样本量较小，无法得出明确结论，临床实践指南也并未支持在该背景下使用 HA 治疗。

ANSWER 研究是一项大型、非盈利、多中心、随机对照的实效性临床试验，纳入需要利尿剂治疗的持续性、无并发症的肝硬化腹水患者，评估了 HA 长期治疗的疗效<sup>[12]</sup>。

431 名患者按 1:1 随机分配到标准药物治疗（SMT）组（包括针对既定适应证的 HA 治疗）或 SMT+40g HA 组，前 2 周每周 2 次 40g HA，之后每周 1 次，持续 18 个月，主要终点为总生存率。结果显示 HA 治疗组生存率显著提高，死亡风险比降低 38%<sup>12</sup>。

除了大容量腹腔穿刺放液术（LVP）的需求减少外，HA 还显著减少了并发症的发生，如顽固性腹水、自发性细菌性腹膜炎、其他细菌感染、肾功能不全（定义为血清肌酐  $>1.5$  mg/dL）、1 型肝肾综合征、III-IV 级肝性脑病、低钠血症和高钾血症。胃食管静脉曲张和其他门静脉高压性出血的发生率在两组间无显著差异<sup>12</sup>。

在肝硬化住院患者中感染发生率高，预后不佳。分析 26 个国家或地区的 98 家医院非择期收治的成人肝硬化患者发现，31.9% 入院时已有感染<sup>[13]</sup>。此外，病毒相关感染也逐步得到重视，研究发现急性失代偿肝硬化患者 3.7% 检出 B19V 感染<sup>[14]</sup>，宏基因组二代测序检出较多人巨细胞病毒感染，可能与肝硬化患者不良结局相关<sup>[15]</sup>。ANSWER 研究证实，长期 HA 治疗可减少 67% 的自发性细菌性腹膜炎（SBP）风险（RR=0.33；95%CI 0.19~0.55； $p < 0.001$ ），减少 30% 的非 SBP 细菌感染风险（RR=0.70；95%CI 0.54~0.90； $p=0.05$ ）。

由于显著减少了住院需求，并提高了生活质量，长期 HA 治疗的增量成本效益 / 质量调整生命年比值显著低于英国国家卫生与临床优化研究所采用的阈值（€ 21,265 vs 35,000），因此 HA 长期治疗被认为具有成本效益。此外，Bootstrap 分析显示，HA 长期治疗在 92.5% 的情况下具有成本效益，且在超过一半的病例中比 SMT 花费更低<sup>12</sup>。

接受 SMT 和 SMT+HA 治疗的患者，在门脉高压相关性胃肠

道出血事件发生率无显著差异。与 HA 在给药时间相关的不良事件包括：2 例轻微短暂的过敏反应、1 例头晕伴短暂低血压，以及 2 例推测由静脉穿刺引起的败血症（因为 HA 批次的细菌学分析没有发现污染）<sup>12</sup>。

一项前瞻性、非随机研究纳入了 70 名顽固性腹水患者，分别接受 SMT 或 SMT+ HA（20g 每周 2 次）治疗，结果与 ANSWER 研究的主要结果一致：HA 治疗组的死亡率较低，并且因肝硬化并发症住院的可能性较低<sup>[16]</sup>。

## 人血白蛋白（HA）长期治疗失代偿期肝硬化患者的争议与分析

然而，MACHT 研究对上述结果提出了挑战<sup>[17]</sup>。这项安慰剂对照临床试验中，等待肝移植的患者被随机分配至治疗组：40g 白蛋白（每 15 天一次）+ 米多君（15-30mg/ 天，根据血压调整剂量）组，另一组接受安慰剂治疗。

结果发现，尽管有效血容量略有改善，表现为血浆肾素活性和醛固酮浓度降低，但两组间并发症发生率、主要终点和生存率没有显著差异<sup>17</sup>。

同样，“白蛋白预防慢性肝功能衰竭患者感染”（ATTIRE）研究<sup>[18]</sup>显示，与标准治疗相比，肝硬化急性失代偿住院患者每日输注 20%HA 使血清白蛋白水平  $\geq 30$  g/L，但感染、肾功能障碍或死亡率没有显著改善。

这些不同的结果表明，人血白蛋白的对患者临床结局的改善可能与患者特征、白蛋白治疗持续时间以及给药剂量等因素相关，而在这些研究中这些因素不同。

ATTIRE 研究的主要复合终点是治疗开始后第 3-15 天之间的新发感染、肾功能不全或死亡，治疗和临床终点的观察时间较短<sup>18</sup>。

比较 ANSWER 和 MACHT 两项研究的特征，可以发现一些重要信息：在样本量、研究设计和基线肝硬化严重程度（通过终末期肝病模型 MELD 评分评估）方面均存在差异。更为重要的是，ANSWER 研究的 HA 治疗持续时间超过一年，而 MACHT 研究因肝移植率高，HA 治疗仅持续约 2 个月。此外，MACHT 研究中的 HA 剂量约为 ANSWER 研究的一半，后者并且采用了初始负荷剂量<sup>12, 17</sup>。

这些研究的差异表明，长期 HA 治疗应增加血清白蛋白浓度才能产生有益效果。有一些证据支持这一理论：在每周 1 次 1.5g/kg HA 治疗的失代偿期肝硬化伴低白蛋白血症的患者中，其血清白蛋白浓度的增加远高于每 2 周 1 次 1g/kg HA 的治疗组<sup>[19]</sup>。值得注意的是，仅在高剂量白蛋白治疗时，血容量、促炎细胞因子和左心室功能才可获得显著改善<sup>19</sup>。

ANSWER 研究的事后分析显示，治疗一个月时的血清白蛋白浓度与生存率密切相关<sup>[20]</sup>。





床研究结果值得期待，3 期 PRECIOUS 研究（ClinicalTrials.gov ID NCT03451292）将失代偿期急性肝硬化患者随机分为 SMT 或 SMT+HA 组，HA 给药方案为入组时 1.5 g/kg 给药 1 次；此后每 10±2 天按 1.5 g/kg 给药 1 次，持续 12 个月，

目前已完成入组及患者随访，结果正在审查中<sup>[27]</sup>。

此外，ALB-TRIAL<sup>[ ]</sup> 是一项使用生物标志物预测 HA 长期治疗反应的精准医学研究，也即将启动。

与此同时，关于是否对失代偿期肝硬化患者使用 HA 长期治疗的争论仍将继续。

争论的主要焦点在于 HA 的成本和可及性。ANSWER 研究结果明确显示长期 HA 治疗的成本效益，至少在意大利明确其成本效益<sup>12</sup>，然而，还需要其他国家医疗环境的进一步的证据。HA 的可及性和成本似乎是其广泛应用的主要障碍，因此需要开展研究确定最适合该疗法的临床条件，并在不同医疗环境中仔细评估其成本效益。然而，在有条件的情况下，应尽可能使用长期 HA 治疗。最近发表的一份国际立场声明也支持了这些观点<sup>7</sup>。

## 结论

总之，对失代偿期肝硬化腹水患者进行长期 HA 治疗，为 HA 作为疾病修饰药物的使用提供了新视角。这种新用法意味着治疗模式的转变：对 2 级和 3 级无并发症腹水患者给予 HA 并不仅仅可以治疗腹水，白蛋白作为疾病修饰药物可以减少并发症的发生和住院需求，保持生活质量、改善患者生存率。

## References

- Bernardi M et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut* 2020;69:1127–38.
- Schrier RW et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151–7.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406–60.
- Biggins SW et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74:1014–48.
- Caraceni P et al; Italian Association for the Study of the Liver (AISF), on behalf of the Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMITI). AISF-SIMITI position paper on the appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis: a 2020 update. *Blood Transfus* 2021;19:9–13.
- Xu X et al. Chinese guidelines on the management of ascites in cirrhosis: Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. *Hepatol Int* 2024;18:1071–89.
- Bai Z et al; Liver Cirrhosis-related Complications (LCC)-International Special Interest Group. Use of albumin infusion for cirrhosis-related complications: An international position statement. *JHEP Rep* 2023;5:100785.
- Garcia-Tsao G et al. AGA Clinical Practice Update on the Use of Vasoactive Drugs and Intravenous Albumin in Cirrhosis: Expert Review. *Gastroenterology* 2024;166:202–10.
- Bernardi M et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015;63:1272–84.
- Caraceni P et al. The search for disease-modifying agents in decompensated cirrhosis: From drug repurposing to drug discovery. *J Hepatol* 2021;75 Suppl 1:S118–S134.
- Romanelli RG et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006;12:1403–7.
- Caraceni P et al; ANSWER Study Investigators. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018;391:2417–29.
- Cao Z, Wong F, Choudhury AK, et al. Global prevalence and characteristics of infections and clinical outcomes in hospitalised patients with cirrhosis: a prospective cohort study for the CLEARED Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(11):997–1009.
- Hong C, et al. Parvovirus B19 infection associated with adverse outcomes in decompensated cirrhosis patients. FRI 556 presented at EASL 2023.
- Li B, Hong C, Fan Z, et al. Prognostic and therapeutic significance of microbial cell-free DNA in plasma of people with acute decompensation of cirrhosis. *J Hepatol*. 2023;78(2):322–332.
- Di Pascoli M et al. Long-term administration of human albumin improves survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2019;39:98–105.
- Solà E et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2018;69:1250–9.
- China L, Freemantle N, Forrest E, et al. A Randomized Trial of Albumin Infusions in Hospitalized Patients with Cirrhosis[J]. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):808–817.
- Fernández J et al. Effects of albumin treatment on systemic and portal hemodynamics and systemic inflammation in patients with decompensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2019;157:149–62.
- Caraceni P; ANSWER Study Investigators. On-treatment serum albumin level can guide long-term treatment in patients with cirrhosis and uncomplicated ascites. *J Hepatol* 2021;74:340–9.
- Thitaporn Roongrawee, et al. Safety and tolerability of long-term albumin treatment in patients with decompensated cirrhosis. EASL 2024. FRI-121.
- Xu T, Liu W, Huang R. Can albumin reduce the mortality of patients with cirrhosis and ascites? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2023;35:80–8.
- Khanna D, Kar P, Sahu P. Efficacy of long-term albumin therapy in the treatment of decompensated cirrhosis. *Indian J Gastroenterol* 2024;43:494–504.
- Huang C-H, Lee C-H, Chang C. Spontaneous Bacterial Peritonitis in Decompensated Liver Cirrhosis—A Literature Review. *Livers*. 2022; 2(3):214–232.
- Grange JD, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2000, 24(3): 378–379.
- Li BL, et al. Clinical features and outcomes of bacterascites in cirrhotic patients: A retrospective, multicentre study[J]. *Liver Int*, 2020, 40(6): 1447–1456.
- EF CLIF. PRECIOUS: Effects of long-term administration of human albumin in subjects with decompensated cirrhosis and ascites. <https://efclif.com/projects/precious-effects-of-long-term-administration-of-human-albumin-in-subjects-with-decompensated-cirrhosis-and-ascites/>
- Torp N; MICROB-PREDICT Consortium. Personalised human albumin in patients with cirrhosis and ascites: design and rationale for the ALB-TRIAL – a randomised clinical biomarker validation trial. *BMJ Open* 2024;14:e079309.



# 心脏手术围术期人血白蛋白的应用：建议与指导

中国专家共识支持在心脏手术围术期使用人血白蛋白进行容量替代、体外循环（CPB）管路预充以及纠正低白蛋白血症。然而，这一建议与近期的国际指南有所不同，后者采取了更具限制性的策略。虽然白蛋白的使用应根据临床判断，以避免过度依赖指南及潜在的不良反应，但指南共识对于指导和完善临床实践仍然至关重要。

## 李欣 MD PhD

复旦大学附属中山医院 中国

## Alexey Schramko MD PhD MBA

赫尔辛基大学中心医院 芬兰

心脏手术可使机体发生显著变化，包括手术创伤、大量失血、血液稀释、肾功能衰竭和炎症反应<sup>1</sup>。围术期使用含白蛋白的液体治疗，可以在预防凝血功能障碍、保护肾功能和减少炎症方面发挥重要作用<sup>2-4</sup>。与之相反，其他液体如羟乙基淀粉可能增加失血和急性肾损伤的风险，而晶体会导致血液稀释、体液超负荷、水肿及血小板功能异常。

尽管白蛋白常用于液体复苏、体外循环管路预充或纠正低白蛋白血症，但这些临床情况仍然缺乏明确的指南建议，导致不同医院的白蛋白使用存在差异，造成不必要的浪费及医疗成本增加<sup>1,5</sup>。

## 液体选择

在进行容量复苏或 CPB 管路预充时，液体的选择通常基于医生的偏好或医院的方案<sup>6</sup>。例如在美国，晶体液被优先用于无失血的 CPB 容量扩充，而 5% 白蛋白则更适合失血患者。对于体外膜氧合或心室辅助装置，晶体液和 5% 白蛋白均常被使用。

德国科学医学协会指南（非针对心脏手术），建议对于晶体液无法满足需求的情况，可以对重症成人及围术期儿童使用包括白蛋白在内的胶体液<sup>7</sup>。此外，《心血管手术相关急性肾损伤：急性疾病质量倡议》建议对接受非体外循环冠状动脉搭桥术的患者进行术前白蛋白输注，尽管支持这一做法的证据有限<sup>8</sup>。

## 中国专家共识：概要

2023 年，中国发布了《人血白蛋白应用于成人心脏手术的专

家共识》，旨在帮助理解白蛋白输注在成人心脏围术期管理并改善患者预后的作用<sup>1</sup>。该共识由心脏外科医生、麻醉师、重症医学专家、体外循环专家以及其他心外科相关专家组成的多学科团队共同制定。

## 容量替代

容量替代在心脏手术围术期至关重要，通常用于治疗组织灌注不足或血管内容量不足（可能在低血压、少尿或高乳酸血症的情况下发生）<sup>1</sup>。在心脏手术中及术后维持或恢复循环血浆容量时，最常用的液体是白蛋白、平衡晶体液和合成胶体液。

现行中国指南建议在晶体液复苏后，对需要进一步容量替代的心脏手术中及术后患者使用白蛋白，以防止过度的液体滞留（表 1）<sup>1</sup>。由于失血、血管麻痹及低心排综合征等因素，心脏手术患者的液体管理颇具挑战性，准确评估血管内容量通常较为困难。因此，过度复苏相对常见，并与并发症的风险增加相关，包括肺水肿、急性肾损伤、心力衰竭以及死亡风险增加<sup>9,10</sup>。

与晶体液相比，白蛋白提供了更有效且持续的血管内容量扩充，所需液体量更少，能更快改善血流动力学<sup>1</sup>。研究表明，白蛋白能改善临床结局（尤其是在心脏手术后的 24 小时内使用），可减少液体滞留、减少去甲肾上腺素的使用，并显著降低死亡率<sup>11,12</sup>。这些研究结果增加了人们对白蛋白的关注：预防心脏手术患者过度复苏和过度液体正平衡。

指南进一步建议，白蛋白输注可能有助于在强化利尿治疗期间维持血管内容量和动脉压，以缓解心脏手术后的液体超负荷和间质水肿（表 1）<sup>1</sup>。在液体复苏的急性期过后，患者往往会出现液体超负荷，表现为组织间隙中留存过多的水和盐，通常需要利尿处理。然而，强化利尿可能导致血管内容量不足和低血压，而白蛋白通过扩充血浆容量可以防止因利尿引起的低血压。



表1.

成人心脏手术中白蛋白的应用建议

| 建议                                                                           | COR (LOE)  |
|------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>容量替代</b>                                                                  |            |
| 推荐由多学科团队采用综合多模式治疗方法,以减少心脏手术中的血液稀释。                                           | I (C-EO)   |
| 推荐使用目标导向的液体治疗评估容量状态,并优化心脏手术中和术后的液体复苏。                                        | I (B-NR)   |
| 在晶体液复苏后,若患者在心脏手术中和术后需要进一步的容量替代,合理使用白蛋白以避免过量的液体正平衡。                           | IIb (B-NR) |
| 在术后进行强化利尿治疗以缓解液体超负荷和组织间质水肿时,白蛋白输注可能有助于维持血管内容量和动脉压。在这种情况下,优先使用高渗(20%或25%)白蛋白。 | IIb (C-LD) |
| 不建议白蛋白作为心脏手术中和术后的液体复苏的首选。                                                    | III (B-R)  |
| 不建议在失血性休克且出血未控制的患者中使用白蛋白进行液体复苏。                                              | III (C-EO) |
| 在出血已控制的失血性休克患者中,白蛋白输注可以作为容量扩充和补充流失白蛋白的合理选择。                                  | IIa (C-EO) |
| <b>管路预充</b>                                                                  |            |
| 用白蛋白进行管路预充以优化血液管理可能是合理的。                                                     | IIb (B-NR) |
| 在特定心脏手术人群中,如接受心脏移植、肺动脉栓塞切除术和深低温停循环的患者,可以考虑使用白蛋白预充。                           | IIb (C-EO) |
| <b>纠正低白蛋白血症</b>                                                              |            |
| 在血容量正常的患者中,术前使用白蛋白纠正低白蛋白血症是合理的。                                              | IIb (B-NR) |
| 在血容量正常的患者中,术后输注白蛋白纠正低白蛋白血症可能是有益的。                                            | IIb (C-EO) |

COR, 推荐等级;EO, 专家意见;LD, 基于有限数据;LOE, 证据等级;NR, 非随机化;R, 随机化。改变自Xiang等, 2023年<sup>1</sup>。

白蛋白还能帮助恢复内皮糖萼, 促进组织间液回流至血液中<sup>13</sup>。值得注意的是, 术后组织间隙水盐过量在高危患者中更为常见, 有必要进一步研究白蛋白对这类患者的益处。根据指南, 对于失血性休克且出血已控制的患者, 白蛋白输注是补充容量及白蛋白损失的合理方法(表1)<sup>1</sup>。在心脏手术中或术后, 失血性休克患者通常通过晶体液和输血来复苏。一旦出血得到控制, 由于失血会导致白蛋白损失, 往往需要额外的容量替代。术后出血和输血可能加剧全身炎症, 并损伤心脏手术患者的内皮糖萼<sup>13</sup>。在这种情况下, 白蛋白输注有助于容量替代, 限制液体正平衡, 修复微血管完整性, 并减少炎症。

管路预充

白蛋白目前在 CPB 手术中用于管路预充、容量替代及维持胶体渗透压<sup>1</sup>。管路预充通常需要约 1.0–1.5 升液体, 可能导致严重的血液稀释、胶体渗透压下降及液体超负荷<sup>14</sup>。在泵运转过程中, 剪切应力和压力下降会触发炎症介质的释放, 导致全身性炎症反应及内皮通透性的破坏<sup>1,15,16</sup>。在 CPB 手术中, 白蛋白已被证实可减少炎症, 防止血小板黏附, 保护 CPB 管路, 从而减少血小板及其他凝血因子的消耗<sup>17</sup>。根据两项调查, 美国 and 欧洲分别有约 30% 和 8.7% 的医疗单位在 CPB 预充时使用白蛋白<sup>6,18</sup>。在欧洲使用胶体液预充的医疗单位中, 28% 使用白蛋白<sup>18</sup>。根据现有数据, 中国指南建议白蛋白预充以优化血液管理 →



可能是合理的（表 1）。此外，在某些特定的心脏手术中，如心脏移植、肺动脉栓塞切除术和深低温停循环中，可考虑使用白蛋白进行预充。

在一项纳入 21 项对照试验中 1,346 名患者的荟萃分析中，研究人员分析了心脏手术中使用白蛋白进行泵预充的效果<sup>4</sup>。与晶体液相比，白蛋白预充与术后血小板计数较低、搭桥手术期间胶体渗透压下降较小以及液体滞留和体重增加减少相关。

尽管有上述益处，ALBICS 研究并未证明白蛋白在接受 CPB 心脏手术的患者中可以改善临床结局<sup>19</sup>。在这项大型试验中，使用 4% 白蛋白溶液进行预充和围手术期静脉容量替代，与使用醋酸林格液相比，并未显著降低 90 天内主要不良事件的发生率。然而该研究存在一些局限性，包括单中心设计以及仅纳入低风险患者（EuroSCORE 中位数为 1.7），这可能并不能代表最可能从白蛋白中获益的高风险患者。此外，试验中使用的白蛋白浓度、以及液体复苏时从晶体液切换到白蛋白的标准与常规临床实践不同，也有可能影响对结果的解读。

尽管这些研究结果不尽一致，白蛋白在高风险患者中仍被广泛使用，包括低体重、心脏移植、肺动脉栓塞切除术、深低温停循环、高龄、再次手术、血小板减少症、心功能受损以及长时间体外循环的患者<sup>1</sup>。

## 纠正低白蛋白血症

心脏手术患者常常存在术前低白蛋白血症，这可能由心脏相关的营养不良、肝功能不全和慢性消耗引起<sup>1</sup>。术前低白蛋白血症与较差的预后相关，包括感染、急性肾损伤以及谵妄风险增加。根据最新的中国指南，对于血容量正常且血清白蛋白浓度低于 35 g/L 的患者，输注白蛋白是合理的（表 1）。虽然术前白蛋白水平可用于评估手术风险，但因证据有限，补充白蛋白的获益仍存在争议<sup>1</sup>。

一项单中心随机对照临床研究显示，对接受非体外循环冠状动脉搭桥手术，且术前白蛋白浓度低于 4.0 g/L 的患者，白蛋白输注降低了术后急性肾损伤的风险（白蛋白 vs. 生理盐水组：13.7% vs. 25.7%）<sup>20</sup>。然而，两组在死亡率或其他并发症方面并没有显著差异。值得注意的是，手术过程中没有出现与白蛋白输注相关的不良事件。

心脏手术患者术后常常出现低白蛋白血症，可能是因为基线白蛋白较低、手术损失、渗漏至血管外间隙以及血液稀释引起<sup>1</sup>。数据显示，61.5% 的患者术后血清白蛋白水平低于 30 g/L<sup>21</sup>。术后低白蛋白血症与不良临床结局相关，包括长期生存率降低以及术后呼吸衰竭、切口感染和肾功能衰竭的发生率增加<sup>21,22</sup>。白蛋白在心脏手术后常用于恢复白蛋白水平，从而维持胶体渗透压、减轻组织水肿以及维持微血管的完整性和代谢<sup>1</sup>。



基于现有的证据，中国指南建议，对于术后血容量正常、低白蛋白血症的患者，白蛋白输注可能是有益的（表 1）<sup>1</sup>。然而，对于这些不需要容量替代的术后低白蛋白血症患者，未来仍需探讨白蛋白是否能改善其预后。

国际输血医学合作组织指南

相反的是，国际输血医学合作组织指南并不建议在成人和儿童心血管手术中输注白蛋白进行容量替代或体外循环管路预充<sup>23</sup>。

这一建议基于一项对 43 项随机对照研究的系统性回顾和荟萃分析，共分析了 3,862 名接受心血管手术的儿童和成人患者<sup>24</sup>。结果显示，白蛋白输注在降低死亡率方面并未比用于容量扩充或体外循环预充的其他溶液（如明胶、羟乙基淀粉或晶体液）更有效。

尽管白蛋白输注与减少液体潴留相关，但在肾功能衰竭、失血量、ICU 或医院住院时间、血液制品使用或心脏指数等方面，接受白蛋白的患者与接受其他液体治疗的患者之间没有显著差异。作者得出结论，在心血管手术围术期，目前尚无足够证据支持或反对使用白蛋白。

现有指南的局限性

目前，关于心脏手术患者使用白蛋白的指南均存在一些局限<sup>1,23</sup>，包括对许多不同患者群体的证据存在不确定性，以及缺乏比较的给药剂量方案。具体地说，对于 4–5% 和 20–25% 的白蛋白制剂的选择，每种适应症的最佳剂量，给

药方案，以及液体超负荷风险方面均存在不确定性。指南主要关注白蛋白的常见用途，并未涵盖所有患者的情况。此外，许多研究未能报告与输注白蛋白相关的不良反应，使风险评估更加复杂。

未来的研究应关注几个关键领域，尤其是评估白蛋白在心脏手术患者中的作用<sup>23</sup>。进一步的研究应探索白蛋白复苏的治疗目标，包括血流动力学影响和实验室标志物，以及最佳给药方案。此外，还需要更多研究来评估与白蛋白相关的风险，以更好地评估其风险 - 收益比，重点关注患者的重要结局。

结论

近期中国发布的关于白蛋白在成人心脏手术中的应用专家共识，强调了白蛋白在容量替代、体外循环管路预充和纠正低白蛋白血症方面的潜在临床获益<sup>1</sup>。根据指南，对心脏手术患者在晶体液复苏后使用白蛋白以防止液体超负荷是合理的；在出血得到控制的失血性休克患者中，用白蛋白扩充容量、补充流失的白蛋白也是合理的。白蛋白还可以在强化利尿治疗中维持血管内容量和动脉压，减轻间质水肿。

此外，使用白蛋白进行体外循环管路预充可能有助于优化血液管理，并且在特定的心脏手术中可能是合理的，如心脏移植、肺动脉栓塞切除术和深低温停循环。最后，在血容量正常的患者中，白蛋白输注可用于纠正围术期低白蛋白血症。尽管临床数据显示白蛋白在心脏手术患者中比晶体液和合成胶体液具有优势，但仍需进一步研究以完善指南并评估白蛋白在心脏手术中的最佳使用方法。

References

1.Xiang F et al. Expert consensus on the use of human serum albumin in adult cardiac surgery. Chin Med J (Engl) 2023;136(10):1135–43.

2.Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. Ann Thorac Surg. 2001;72(2):527–33.

3.Rasmussen KC, Secher NH, Pedersen T. Effect of perioperative crystalloid or colloid fluid therapy on hemorrhage, coagulation competence, and outcome: A systematic review and stratified meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2016;95(31):e4498.

4.Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: Meta-analysis of controlled trials. J Cardiothorac Vasc Anesth 2004;18(4):429–37.

5.Yu YT et al. Expert consensus on the use of human serum albumin in critically ill patients. Chin Med J (Engl) 2021;134(14):1639–54.

6.Aronson S, Nisbet P, Bunke M. Fluid resuscitation practices in cardiac surgery patients in the USA: a survey of health care providers. Perioper Med 2017;6(1):15.

7.Marx G et al. Intravascular volume therapy in adults: Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. Eur J Anaesthesiol 2016;33(7):488–521.

8.Nadim MK et al. Cardiac and Vascular Surgery–Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. J Am Heart Assoc 2018;7(11):e008834.

9.Stein A et al. Fluid overload and changes in serum creatinine after cardiac surgery: predictors of mortality and longer intensive care stay. A prospective cohort study. Crit Care 2012;16(3):R99.

10.Pradeep A et al. High volumes of intravenous fluid during cardiac surgery are associated with increased mortality. HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth 2010;2(4):287–96.

11.Wigmore GJ et al. 20% Human Albumin Solution Fluid Bolus Administration Therapy in Patients After Cardiac Surgery (the HAS FLAIR Study). J Cardiothorac Vasc Anesth 2019;33(11):2920–7.

12.Thang C et al. Early Albumin Exposure After Cardiac Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2022;36(5):1310–17.

13.Aldecoa C et al. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: a review. Ann Intensive Care 2020;10(1):85.

14.Barbu M et al. Hemostatic effects of a dextran-based priming solution for cardiopulmonary bypass: A secondary analysis of a randomized clinical trial. Thromb Res 2023;223:139–45.

15.Pintar T, Collard CD. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Anesthesiol Clin N Am 2003;21(3):453–64.

16.Li S et al. Systemic inflammatory response during cardiopulmonary bypass and strategies. J Extra Corpor Technol 2005;37(2):180–8.

17.Moret E et al. Albumin – Beyond Fluid Replacement in Cardiopulmonary Bypass Surgery: Why, How, and When? Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2014;18(3):252–9.

18.Protsyk V et al. Fluid Management in Cardiac Surgery: Results of a Survey in European Cardiac Anesthesia Departments. J Cardiothorac Vasc Anesth 2017;31(5):1624–9.

19.Pesonen E et al. Effect of 4% Albumin Solution vs Ringer Acetate on Major Adverse Events in Patients Undergoing Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2022;328(3):251.

20.Lee EH et al. Effect of Exogenous Albumin on the Incidence of Postoperative Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Off-pump Coronary Artery Bypass Surgery with a Preoperative Albumin Level of Less Than 4.0 g/dl. Anesthesiology 2016;124(5):1001–11.

21.Berbel-Franco D et al. The influence of postoperative albumin levels on the outcome of cardiac surgery. J Cardiothorac Surg 2020;15(1):78.

22.Lee EH et al. Postoperative Hypoalbuminemia Is Associated With Outcome in Patients Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2011;25(3):462–8.

23.Callum J et al. Use of Intravenous Albumin. CHEST 2024;166(2):321–38.

24.Skubas NJ et al. Intravenous albumin in cardiac and vascular surgery: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 2024;132(2):237–50.



# 消化道（GI）手术： 围手术期低白蛋白血症和白蛋白治疗

围手术期白蛋白水平已成为消化道术后并发症的预测因素。本文总结了低白蛋白血症对手术结局的影响，以及白蛋白水平变化对手术结局的预测价值。

管文贤 MD PhD

南京大学医学院附属南京鼓楼医院 中国

Alexey Schramko MD PhD MBA

赫尔辛基大学中心医院 芬兰

低白蛋白血症的定义是血清白蛋白低于 3.5 g/dL，是消化道手术患者死亡率、住院时间延长及术后并发症的预测因子。<sup>1-3</sup> 术前低白蛋白血症是消化道手术手术部位感染的独立风险因素，且与深部手术部位感染及住院时间延长相关。<sup>4</sup> 低白蛋白水平不利于伤口愈合、抑制免疫应答强度，导致 GI 手术患者的预后不佳。

白蛋白水平降低还会改变药物的结合和分布，导致药代动力学改变、抗生素疗效下降和感染管理复杂化。<sup>5</sup> 低白蛋白血症是抗生素治疗失效的强预测因子，如金葡菌相关菌血症的抗生素治疗失效。<sup>6</sup>

## 风险和术后并发症

GI 手术的术后并发症较常见，文献报道可高达近 50%。<sup>7</sup> 因此，术前识别高危患者，如合并心血管疾病或营养不良患者，对于改善临床结局很重要。虽然白细胞、C-反应蛋白（CRP）、降钙素原和白介素 -6 等常用的生物标志物可用于评估手术风险，但均有一定局限性，包括准确性偏低、时效偏慢、经济负担等。

白蛋白是一种负急性期蛋白，在组织炎症或损伤后会迅速下降，主要机制是血管通透性增加导致白蛋白重新分布到组织间隙内。<sup>8</sup> 鉴于白蛋白对手术应激的即时反应性，白蛋白可作为评估手术应激和预测术后并发症的潜在标志物。<sup>3,9</sup> 白蛋白降低幅度（ $\Delta\text{Alb}$ ）与手术创伤严重程度正相关。<sup>7</sup>

## 肝脏手术

虽然肝脏手术已取得很大进展，但其并发症发生率依然不可



忽视。<sup>10</sup> 因此需要准确的生物标志物来预测肝脏手术（包括肝移植）的术后并发症。

一项纳入了 106 例肝脏手术的研究评价了白蛋白作为手术应激替代生物标志物的作用。结果显示，手术应激会导致术后白蛋白迅速下降，并从术后第 1 天开始缓慢上升。出现并发症的患者与无并发症患者相比，术后白蛋白下降幅度明显较大（ $p=0.009$ ）。<sup>10</sup>

一项纳入了 92 例肝切除术的前瞻性研究表明，术前和术后白蛋白水平都与 GI 术后的并发症相关。<sup>11</sup> 虽然所有手术患者的白蛋白都下降，但术后恢复顺利患者的白蛋白水平下降幅度较小，而且迅速达到稳定水平。相比之下，有并发症的患者和死亡患者的白蛋白下降更明显且更持久。该研究提示，肝切除术后低白蛋白血症参与介导了多种病理生理过程，低白蛋白血症程度或能反映疾病的严重程度。<sup>11</sup>

## 肝移植

肝移植一直是终末期肝病的标准治疗手段。<sup>12</sup> 由于肝移植 →

患者的肝功能受损，其内环境失衡和感染风险增加，白蛋白水平对于肝移植患者更加关键。指南推荐肝移植患者使用白蛋白管理腹水和外周水肿，纠正腹水导致的液体失衡，促进内稳态与术后恢复。<sup>13</sup>

低白蛋白血症是终末期肝病患者的常见现象。多项研究（包括 Bernardi 及其同事的研究）显示，低白蛋白血症是终末期肝病患者死亡的独立风险因素。<sup>14</sup> 白蛋白 - 胆红素评分（一种将白蛋白和胆红素结合的对数评分）已被推荐作为评估肝细胞癌患者肝功能及生存期的预测方法。

研究结果表明，白蛋白 - 胆红素 3 级和低血清白蛋白都与肝移植患者的总体生存预后差相关，而较高的白蛋白水平则与低死亡率相关（风险比，0.6； $p=0.002$ ）。ROC 曲线显示，白蛋白 - 胆红素评分比单用白蛋白水平更能预测死亡率，这可能是因为评分中纳入了胆红素指标，两者具有协同作用。<sup>14</sup>

一项近期针对活体肝移植患者的回顾性分析显示<sup>15</sup>，除了特定时间点测定的白蛋白水平，白蛋白水平的累积术后变化也是肝移植患者术后器官衰竭的重要预测指标。

具体而言，术后累积血清白蛋白水平下降幅度较小的患者，术后第 5 天的序贯器官衰竭评估 (SOFA) 评分较低 ( $p=0.005$ )。作者认为，血清白蛋白水平的术后变化可作为肝移植患者器官衰竭的预测指标。但该发现仍需要前瞻性研究进一步证实。在肝移植患者中，低白蛋白血症的治疗及补充白蛋白的最佳时机和用量都仍有争议。<sup>15</sup> 一项回顾性研究发现，对于低白蛋白血症的肝移植患者持续 7 天输注白蛋白可改善器官功能（特别是心血管功能）。<sup>16</sup> 与对照组相比，补充白蛋白患者的平均 SOFA 评分 ( $p<0.001$ ) 和心血管分量表评分明显较低；与此相对应，胶体渗透压、血清白蛋白和总蛋白水平较高 ( $p<0.001$ )。

## 腹部手术

手术会引起不同程度的代谢应激，从而影响并发症发生率、恢复时间和住院时间。腹部手术后早期白蛋白水平变化可反映手术应激程度，白蛋白水平下降与不良临床结局相关。<sup>17</sup> 一项包括 70 例腹部手术患者的前瞻性研究显示，术后白蛋白水平瞬时下降约 1.0 g/dL，且恢复缓慢。有并发症患者的  $\Delta\text{Alb}$  明显增加，且与住院时间较长、失血量较大、手术时间较长、CRP 水平较高相关。此外，有严重并发症的患者的  $\Delta\text{Alb}$  进一步增加，与无并发症患者相比有显著性差异。

一项规模较大的前瞻性研究纳入了 138 例腹部大手术患者<sup>9</sup>，该研究发现  $\Delta\text{Alb}$  与并发症相关。1g/dL 或以上的  $\Delta\text{Alb}$  与并发症风险升高 3 倍相关。虽然所有患者术后白蛋白都迅速下降，但术后第一天白蛋白明显下降的患者更易出现各类并发

症，而且住院时间明显延长。<sup>9</sup>

相关研究进一步证实，择期肠道手术和急诊腹腔镜手术的  $\Delta\text{Alb}$  均与术后并发症相关。<sup>18,19</sup>

一项纳入 105 例小肠和结直肠手术的队列研究显示，严重并发症患者的术后第 1 天和第 2 天的  $\Delta\text{Alb}$  明显较高。<sup>18</sup> 该研究显示，术后第 1 天和第 2 天的  $\Delta\text{Alb}$  临界值 27.3% 可预测并发症的高发生率。

Kumar 等人检测了 50 例急诊剖腹探查患者的围手术期白蛋白水平，发现 62% 患者存在术前低白蛋白血症。<sup>19</sup> 而平均  $\Delta\text{Alb}$  比例与术后并发症显著相关，包括切口愈合不良、切口感染、急性呼吸窘迫综合征、急性肾损伤、脓毒症、吻合口瘘和肠梗阻等。

一项纳入 182 例克罗恩病腹腔镜肠切除术的回顾性研究显示<sup>20</sup>， $\Delta\text{Alb}$  可预测术后并发症。具体而言，24% 的  $\Delta\text{Alb}$  阈值是术后并发症的独立预测因素（风险比为 2.2； $p=0.04$ ）。并发症患者的  $\Delta\text{Alb}$  显著偏高 ( $p=0.03$ )，而术前和术后白蛋白绝对水平与临床结局没有相关性。该研究表明，与白蛋白绝对水平相比， $\Delta\text{Alb}$  是克罗恩病术后并发症的更可靠的预测指标。

## 食管手术

食管切除术也存在一定的并发症发生率和死亡风险。<sup>21</sup> 肺部感染和吻合口瘘是食管癌术后死亡的主要原因，两者都与营养不良有关。<sup>22</sup> 早期发现并治疗相关并发症很重要，白蛋白已成为预测食管切除术围手术期并发症的潜在标志物。

一项纳入 200 例食管癌食管切除术的回顾性研究显示，术后第 1 天白蛋白水平低于 2 g/dL 的并发症风险增加 2 倍 (54% vs 28%,  $p<0.011$ )。<sup>3</sup> 此外，这些患者的 ARDS 发生率 (22% vs 5%,  $p<0.001$ )、呼吸衰竭发生率 (27% vs 8%,  $p<0.01$ ) 和院内死亡率 (27% vs 6%,  $p<0.001$ ) 也明显升高。低白蛋白水平还与二次手术和再次入住 ICU 相关。以上数据提示，术后第 1 天白蛋白水平与多种临床结局密切相关。

另一项纳入 1046 例食管癌手术的大规模多中心研究显示，术后第 1 天  $\Delta\text{Alb}$  是严重并发症的独立预测因子。<sup>23</sup> 食管切除术导致术后第 1 天白蛋白水平迅速下降，随后逐渐恢复。而 1.1 g/dL 是  $\Delta\text{Alb}$  预测并发症的最佳阈值，与严重并发症和所有并发症的发生率均显著相关。以上结果表明， $\Delta\text{Alb}$  是一个前景良好的生物标志物，可以早期预测食管癌术后的潜在不良结局。

## 胃部手术

胃癌是我国最常见的癌症之一，也是第三大癌症相关死亡 →

原因。<sup>24</sup>根治性手术是胃癌治疗手段的基石，但术后并发症会显著影响胃癌患者的近期与远期预后。已有相关研究发现了一系列能够预测胃切除术后并发症的临床指标（包括白蛋白水平）。

两项回顾性研究显示， $\Delta\text{Alb}$ 与胃癌胃切除术后并发症密切相关。第一项研究纳入了223例胃癌切除术患者，与CRP和淋巴细胞等常见指标相比， $\Delta\text{Alb}$ 是术后短期并发症最强的预测因子。<sup>24</sup>多变量分析证实， $\Delta\text{Alb}$ 是并发症和住院时间延长的独立风险因素( $p<0.001$ )。第二项研究纳入了193例术前白蛋白水平正常的胃癌切除术患者， $\Delta\text{Alb}$ 与术后并发症呈正相关（比值比为14； $p<0.001$ ）。<sup>25</sup>该研究提示，即使术前白蛋白水平正常， $\Delta\text{Alb}$ 仍是短期并发症的独立风险因素，并且比术前白蛋白绝对水平能够更好评估术后风险。

另一项研究探讨了低白蛋白血症与胃癌术后并发症的相关性。在接受腹腔镜辅助胃切除术的患者中，低白蛋白血症是术后严重并发症的独立危险因素。<sup>26</sup>多变量分析证实，在排除了营养风险、手术时间等常见干扰因素后，低白蛋白血症( $p=0.004$ )是术后并发症的独立危险因素。

## 结直肠手术

结直肠术后并发症会导致住院时间延长、治疗成本增加和长

期生存率下降。27结直肠癌手术的并发症受各种因素的影响。因此，需要可靠且容易使用的标志物来预测相关并发症。

一项纳入626例结直肠切除术的回顾性研究发现<sup>27</sup>，术后2天内 $\Delta\text{Alb}$ 超过15%导致术后并发症发生率增加、住院时间延长和手术部位感染发生率升高。多变量分析证实 $\Delta\text{Alb}$ 超过15%是并发症的独立风险因素（比值比，7.8； $p<0.01$ ）。该研究建议，应密切监测术后2天内 $\Delta\text{Alb}$ 超过15%的患者，以便尽早发现并发症。

另一项研究回顾性纳入193例腹腔镜结直肠切除术的结直肠癌患者<sup>28</sup>，发现 $\Delta\text{Alb}$ 是术后严重并发症的独立预测因子( $p<0.001$ )。多变量逻辑回归显示， $\Delta\text{Alb}$ 是唯一与严重并发症相关的独立因素（比值比，1.66； $p=0.003$ ）。

## 结论

在接受GI手术的患者中，围手术期低白蛋白血症是不良预后（包括死亡率升高、住院时间延长和术后并发症发生率升高）的独立危险因素。GI术后 $\Delta\text{Alb}$ 逐渐成为重要的生物标志物，用于评估手术应激程度和预测不良事件。研究显示，在包括肝脏、腹部、食管、胃和结直肠等多种GI手术中，白蛋白水平明显下降均与术后并发症密切相关。

## References

- 1.Lee JY et al. Perioperative risk factors for in-hospital mortality after emergency gastrointestinal surgery. *Medicine* (Baltimore) 2016;95(35):e4530.
- 2.Clark LN et al. The impact of preoperative anemia and malnutrition on outcomes in paraesophageal hernia repair. *Surg Endosc* 2018;32(11):4666–72.
- 3.Ryan AM et al. Association of Hypoalbuminemia on the First Postoperative Day and Complications Following Esophagectomy. *J Gastrointest Surg* 2007;11(10):1355–60.
- 4.Hennessey DB et al. Preoperative Hypoalbuminemia is an Independent Risk Factor for the Development of Surgical Site Infection Following Gastrointestinal Surgery: A Multi-Institutional Study. *Ann Surg* 2010;252(2):325–9.
- 5.Uldeomolins M et al. The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients. *Clin Pharmacokinet* 2011;50(2):99–110.
- 6.VANESSA study group, on behalf of the Australasian Society for Infectious Diseases (ASID) Clinical Research Network (CRN); Holmes NE et al. Morbidity from in-hospital complications is greater than treatment failure in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):107.
- 7.Joliat GR et al. Postoperative decrease of albumin ( $\Delta\text{Alb}$ ) as early predictor of complications after gastrointestinal surgery: a systematic review. *Peripher Med* 2022;11(1):7.
- 8.Fleck A et al. Increased vascular permeability: A major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985;325(8432):781–4.
- 9.Labgaa I et al. Is postoperative decrease of serum albumin an early predictor of complications after major abdominal surgery? A prospective cohort study in a European centre. *BMJ Open* 2017;7(4):e013966.
- 10.Labgaa I et al. Serum albumin is an early predictor of complications after liver surgery. *Dig Liver Dis* 2016;48(5):559–61.
- 11.Giovannini I et al. The relationship between albumin, other plasma proteins and variables, and age in the acute phase response after liver resection in man. *Amino Acids* 2006;31(4):463–9.
- 12.Rana A et al. No Gains in Long-term Survival After Liver Transplantation Over the Past Three Decades. *Ann Surg* 2019;269(1):20–7.
- 13.Liubruno GM et al. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus* 2009;7(3):216–34.
- 14.Bernardi N et al. Pre-transplant ALBI Grade 3 Is Associated with Increased Mortality After Liver Transplantation. *Dig Dis Sci* 2019;64(6):1695–704.
- 15.Cho Y et al. Cumulative postoperative change in serum albumin levels and organ failure after living-donor liver transplantation: A retrospective cohort analysis. *PLoS One* 2023;18(5):e0285734.
- 16.Ertmer C et al. Impact of human albumin infusion on organ function in orthotopic liver transplantation – a retrospective matched-pair analysis. *Clin Transplant* 2015;29(1):67–75.
- 17.Hübner M et al. Postoperative Albumin Drop Is a Marker for Surgical Stress and a Predictor for Clinical Outcome: A Pilot Study. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:1–8.
- 18.Galata C et al. Role of Albumin as a Nutritional and Prognostic Marker in Elective Intestinal Surgery. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2020;2020:1–8.
- 19.Kumar DM, Sivakumar S. Evaluation of the role of pre-operative albumin and its post-operative drop in the prediction of outcomes of emergency laparotomy. *Int Surg J* 2020;7(4):1234.
- 20.Müller C et al. Delta albumin is a better prognostic marker for complications following laparoscopic intestinal resection for Crohn's disease than albumin alone – A retrospective cohort study. *PLoS One* 2018;13(11):e0206911.
- 21.Akhtar NM et al. Postoperative short-term outcomes of minimally invasive versus open esophagectomy for patients with esophageal cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer* 2020;11(6):1465–75.
- 22.Fan ST et al. Pre-operative parenteral nutrition in patients with oesophageal cancer: a prospective, randomised clinical trial. *Clin Nutr* 1989;8(1):23–7.
- 23.Labgaa I et al. Early postoperative decrease of albumin is an independent predictor of major complications after oncological esophagectomy: A multicenter study. *J Surg Oncol* 2021;123(2):462–9.
- 24.Liu ZJ et al. Postoperative decrease of serum albumin predicts short-term complications in patients undergoing gastric cancer resection. *World J Gastroenterol* 2017;23(27):4978.
- 25.Ai S et al. Change in serum albumin level predicts short-term complications in patients with normal preoperative serum albumin after gastrectomy of gastric cancer. *ANZ J Surg* 2019;89(7–8).
- 26.Chen WZ et al. Effect of nutritional risk on short-term outcomes after laparoscopic-assisted gastrectomy: a prospective study from two centers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30(2):136–42.
- 27.Ge X et al. Early Postoperative Decrease of Serum Albumin Predicts Surgical Outcome in Patients Undergoing Colorectal Resection. *Dis Colon Rectum* 2017;60(3):326–34.
- 28.Wang Y et al. Early decrease in postoperative serum albumin predicts severe complications in patients with colorectal cancer after curative laparoscopic surgery. *World J Surg Oncol* 2018;16(1):192



# 人血白蛋白治疗失代偿期肝硬化和严重脓毒症患者的成本 - 效果研究综述

人血白蛋白作为血浆的重要组成部分，在维持正常的生理功能中起着重要作用，包括纠正低胶体渗透压状态、低白蛋白血症和低血容量，以及抗炎和抗氧化作用<sup>[1]</sup>。人血白蛋白是血浆制品，属于市场短缺性资源，日均费用较高，不合理使用会导致药物资源浪费，增加国家和患者的经济负担，人血白蛋白目前是国家重点监控合理用药药品。

张弋 主任药师 MTM 药师

天津市第一中心医院 中国

人血白蛋白在临床救治危急、重症患者中有着广泛的应用场景，具有重要的应用价值，其中，国内外研究显示人血白蛋白在改善失代偿期肝硬化和严重脓毒症患者具有长期临床获益。长期白蛋白治疗失代偿期肝硬化患者可提高生存率、预防并发症（如急性肝衰竭、感染）、简化腹水管理，降低住院率及改变病程起到疾病缓解作用<sup>[2]</sup>。脓毒症患者接受人血白蛋白治疗可改善血流动力学，降低死亡率<sup>[3]</sup>。

2022 年国际立场声明：人血白蛋白在肝硬化相关并发症治疗中的应用建议<sup>[4]</sup> 对于肝硬化患者的肝肾综合征、大容量穿刺术和自发性细菌性腹膜炎，推荐短期输注人血白蛋白。特定情况下可以考虑长期使用。2021 年拯救脓毒症运动指南<sup>[5]</sup> 建议脓毒症患者使用大量晶体液复苏时联合使用人血白蛋白。2021 年人血白蛋白在危重症患者应用专家共识<sup>[6]</sup> 推荐在脓毒性休克患者液体复苏中使用人血白蛋白可能改善病死率，使用蛋白结合率高的抗生素时应补充人血白蛋白以改善药物的药代动力学和药效学。《人血白蛋白临床应用管理中国专家共识（2024 年）》<sup>[7]</sup> 推荐失代偿期肝硬化及其并发症是人血白蛋白的优先适应症，脓毒症为人血白蛋白条件使用适应症。随机临床研究和荟萃分析已经证明了人血白蛋白在管理失代偿期肝硬化并发症方面的疗效<sup>[8]</sup>。国内外指南建议使用人血白蛋白治疗肝硬化相关并发症，例如自发性细菌性腹膜炎（SBP）和肝肾综合征（HRS）<sup>[7,9]</sup>。

因与替代治疗相比，人血白蛋白治疗费用往往更昂贵，其经济负担令人担忧。在脓毒症和脓毒性休克的治疗方面也存在类似的担忧。然而，最近的研究表明人血白蛋白治疗具有成本效益，特别是在失代偿期肝硬化和脓毒症等慢性危重症的治疗中。虽然人血白蛋白通常比替代疗法治的疗费用高，但研究一致表明，其长期临床获益，包括减少并发症、改善生

存结局和缩短住院时间，可以最终降低总医疗成本。

本文回顾人血白蛋白治疗这些慢性危重症（包括失代偿期肝硬化和败血症）现有的成本 - 效果数据，从药物经济学角度出发，为使用人血白蛋白提高这些慢性危重症的长期临床获益提供支持。

## 肝硬化

肝硬化是全球范围内导致失能和死亡的主要原因，2017 年造成全球 132 万人死亡<sup>[10]</sup>。失代偿期肝硬化和代偿期肝硬化的患病率均呈上升趋势，2017 年全球报告的病例数分别达到 1,060 万和 1.12 亿。失代偿期肝硬化以腹水、胃肠道出血、肝性脑病和黄疸等并发症为特征，预后不良，中位生存期约为两年<sup>[11]</sup>。另外，失代偿期肝硬化与高昂的医疗费用相关，主要原因是频繁的住院治疗<sup>[12-13]</sup>。腹水是肝硬化失代偿、以及发生 SBP 和 HRS 并发症的最常见原因，人血白蛋白以其胶体和非胶体功能，被广泛研究作为治疗腹水的潜在方法<sup>[14]</sup>。在欧美国家，医生常规使用人血白蛋白治疗这些并发症，但长期治疗费用较高<sup>8</sup>。然而，评估总体经济负担不单要考虑到治疗费用，需要评价包括频繁住院、并发症治疗在内的多个方面导致的总体成本。

## 长期人血白蛋白治疗失代偿期肝硬化患者具有成本效益

人血白蛋白治疗肝硬化腹水患者（ANSWER）研究是最早评估人血白蛋白长期治疗肝硬化患者的临床疗效和成本 - 效果的研究之一<sup>[15]</sup>。在这项研究中，来自意大利 33 家医院的 440 名患者以 1:1 的比例随机分配接受标准治疗（SMT）或加用人血白蛋白治疗长达 18 个月。结果显示，SMT 加用人血白蛋白可显著减少 35% 的入院人数，减少 45% 的住院天数。与 SMT 相比，加用人血白蛋白治疗还显著降低了腹腔穿刺率（12% vs. 29%， $p < 0.0001$ ），以及并发症的发

生率，包括难治性腹水、细菌感染（包括 SBP）、肾功能不全、1 型肝肾综合征和肝性脑病等，而未改变胃食管静脉曲张出血的发生率。

这些临床获益可以通过成本 - 效果分析来反映，分析表明人血白蛋白带来的额外成本（每年 2,488 欧元）被住院次数和腹腔穿刺次数减少、以及治疗并发症的人血白蛋白用量减少所抵消<sup>15</sup>。SMT 加用人血白蛋白的增量健康获益为每年增加 0.117 质量调整生命年（QALY），每 QALY 的增量成本效果比（ICER）为 21,265 欧元。Bootstrap 分析进一步表明，与仅使用 SMT 相比，10,000 次模拟中的 56% 显示长期使用人血白蛋白更节省成本。92.5% 的模拟结果显示 ICER 低于 35,000 欧元 /QALY 的阈值。因此，长期白蛋白治疗可以优化腹水管理，被证明是治疗失代偿期肝硬化的一种具有成本效益的疗法。

另一项研究显示，在 15 名长期接受标准治疗加用人血白蛋白的患者中，与仅接受标准治疗相比，使用人血白蛋白增加了 167,272 英镑的总治疗费用<sup>[16]</sup>。然而，模型显示人血白蛋白治疗避免了 12 个月内的 28 例住院治疗、2 例难治性腹水和 3 例死亡，共节省费用 194,340 英镑，平均到每位患者可节省 1,805 英镑。

继 ANSWER 研究后，巴西的一项研究从公立及私立卫生系统两种角度评估了人血白蛋白治疗对失代偿期肝硬化患者的经济学影响<sup>[17]</sup>。这项分析发现，与仅接受 SMT 的患者相比，公立医疗系统中每名患者每年可降低 118,759 巴西雷亚尔（BRL）的医疗费用，私立医疗系统中每名患者每年可降低 189,675 BRL 的费用。人血白蛋白的额外成本被并发症治疗费用减少所抵消，包括难治性腹水、SBP、肝性脑病、肾功能障碍和 HRS 减少，以及非肝脏相关住院率和 LVP 率降低，其中降低成本的主要因素是肝性脑病的发病率下降。综上所述，多项研究均证明长期白蛋白治疗是治疗失代偿期肝硬化的一种具有成本效益的疗法。

## 失代偿期肝硬化的并发症

2019 年 Runken 等人的研究进一步证明，在治疗与腹腔穿刺大量放腹水（LVP）、SBP 或 HRS 相关的失代偿期肝硬化方面，人血白蛋白具有成本效益（以挽救的生命数和质量调整生命年（QALY）计算）<sup>8</sup>。该研究使用决策树经济模型，以 3 个月为时间范围，分别评估了德国、西班牙和意大利三个国家的卫生系统中，治疗失代偿期肝硬化并发症各种治疗方法的成本 - 效果。



## 腹腔穿刺大量放腹水

在接受 LVP 的患者中，尽管总药物成本较高，但人血白蛋白治疗总体上费用较低，并且比盐水、明胶和不补液更有效<sup>8</sup>。一项欧洲三国的研究结果显示，使用白蛋白的人均总体治疗费用低于使用盐水、明胶或不补液治疗（德国：白蛋白 2,088 欧元 vs. 盐水 2,518 欧元 vs. 明胶 2,875 欧元 vs. 不补液 2,999 欧元；西班牙：992 欧元 vs. 1,105 欧元 vs. 1,503 欧元 vs. 1,308 欧元；意大利：1,352 欧元 vs. 1,616 欧元 vs. 1,908 欧元 vs. 1,861 欧元）<sup>8</sup>。这是因为并发症减少，例如低钠血症、肾功能不全和肝性脑病，以及死亡率降低（白蛋白组生存率 97.9%，vs. 盐水 97.1%、明胶 93.9%，不补液 96.2%）和 QALY 增加（白蛋白组 0.719，vs. 盐水 0.709、明胶 0.686，不补液 0.701）<sup>8</sup>。因此，鉴于人血白蛋白对临床结局的改善和成本-效果分析，人血白蛋白被认为是接受 LVP 治疗的失代偿期肝硬化患者的一线治疗选择。

## 自发性细菌性腹膜炎

这项研究进一步表明，抗生素治疗加用人血白蛋白可以改善 SBP 患者的临床结局和生活质量，并降低治疗成本<sup>8</sup>。SBP 是一种腹水细菌感染，在肝硬化腹水住院患者中的发病率在 7% 至 30% 之间，与不良预后相关。在德国和意大利医疗背景中，综合考虑 SBP 的药物花费、肾功能不全和住院治疗费用，使用抗生素联合白蛋白治疗 SBP 的总医疗费用低于单独使用抗生素，分别为德国（抗生素 + 白蛋白：13,598 欧元 vs. 抗生素：15,268 欧元）和意大利（6,969 欧元 vs. 7,058 欧元）<sup>8</sup>。由于这三个国家使用了相同的数据指标，包括肾功能损害率，住院时间和死亡率，因此可以进行汇总分析，结果发现相比单用抗生素，联合人血白蛋白治疗可降低死亡率（22% vs. 41%），并增加 QALY（0.351 vs. 0.266）<sup>8</sup>。在西班牙医疗背景中，药物使用和并发症费用较低，抗生素加用人血白蛋白治疗导致总费用略高（288 欧元），但每挽救一个生命年的 ICER 为<sup>1</sup>，516 欧元，每 QALY 的增量成本为 3,369 欧元，尚在可接受的成本-效果阈值内<sup>8</sup>。这与之前的研究结果一致，抗生素治疗加用人血白蛋白可降低总医疗成本（7,628 美元 vs. 7,682 美元），提高生存率，并为 SBP 患者增加额外的 QALY（2.45 vs. 1.48）<sup>[19]</sup>。这项按照美国医疗支付模式的特定研究<sup>19</sup>进一步强调了人血白蛋白作为指南推荐的 SBP 治疗方法的临床和经济效益<sup>9</sup>。

## 肝肾综合征

HRS 是一种快速进展的功能性肾衰竭，发生在晚期肝病患者的中，预后不佳，诊断后一个月生存率为 50%<sup>[20]</sup>。

对于 HRS 患者，白蛋白联合特利加压素比单独使用特利加压素、白蛋白加去甲肾上腺素或单独使用去甲肾上腺素更有效，且成本更低<sup>8</sup>。在德国、西班牙和意大利，与单用血管收缩剂相比，尽管人血白蛋白的成本相对较高，但考虑每名患者的总费用，包括特定国家药物和肾脏并发症的住院治疗费用，仍然更倾向于选择加用人血白蛋白<sup>8</sup>。总治疗成本结果的降低主要是由于使用白蛋白联合血管收缩剂方案的患者肾损害的发生率降低：德国（白蛋白 + 特利加压素 12,488 欧元 vs. 特利加压素 7,697 欧元；白蛋白加去甲肾上腺素 8,354 欧元 vs. 去甲肾上腺素 10,076 美元）、西班牙（3,264 欧元 vs. 2,798 欧元；2,870 欧元 vs. 3,123 欧元）和意大利（3,454 欧元 vs. 4,657 欧元；3,622 欧元 vs. 4,035 欧元）<sup>8</sup>。加用人血白蛋白相比单用特利加压素可带来更多的 QALY（0.439 vs. 0.093），加用人血白蛋白比单用去甲肾上腺素增加的 QALY 为 0.352 vs. 0.093<sup>8</sup>。

总而言之，血管收缩剂治疗 HRS 患者加用人血白蛋白可降低总成本并改善临床结局，支持该方案作为指南推荐的此类患者的治疗选择<sup>9</sup>。

## 脓毒症

脓毒症是一种危及生命的疾病，由对感染的反应失调引起，可导致器官功能障碍，甚至死亡<sup>[21]</sup>。2017 年，脓毒症在全球的病例数达 4890 万例、死亡 1100 万例，占全球所有死亡人数的 19.7%。脓毒症是导致院内死亡的主要原因，带来沉重的医疗费用负担。仅在美国，脓毒症是导致住院死亡的最常见原因，每年造成的损失超过 240 亿美元。

## 人血白蛋白治疗严重脓毒症患者具有成本效益

作为严重脓毒症患者的治疗方法，人血白蛋白已在许多临床研究中进行了研究，包括比较生理盐水与人血白蛋白液体治疗的大型研究（SAFE）和人血白蛋白意大利结局脓毒症（ALBIOS）研究。SAFE 研究是一项前瞻性、随机研究，纳入约 1,200 名入住重症监护室（ICU）的成人严重脓毒症患者<sup>22-23</sup>。其中一半患者使用 4% 人血白蛋白作为复苏液，另一半患者使用生理盐水。结果显示，与生理盐水相比，人血白蛋白在 28 天的研究期间可使死亡风险降低 13%（未校正 OR = 0.87）<sup>22</sup>。控制了基线特征和潜在混杂因素后，校正后 OR 为 0.71（p = 0.03）<sup>23</sup>。值得注意的是，接受人血白蛋白治疗的患者第 1 天和第 3 天的心率显著降低，最大差异出现在第 1 天（白蛋白组 95.2 次/分 vs. 生理盐水 99.0 次/分，p = 0.002），第 1-3 天中心静脉压降低，最大差异出现在第 2 天（白蛋白 12.8 mmHg vs. 生理盐水 11.1 mmHg，→

p<0.005)，表明人血白蛋白可改善血流动力学。

在 ALBIOS 研究中，1,818 名严重脓毒症成人患者被随机分配接受 20% 人血白蛋白和晶体液或仅晶体液治疗<sup>[24]</sup>。尽管未改善生存结局，人血白蛋白在治疗的前七天带来多方面的临床获益，包括显著降低心率（第 1 天心率白蛋白组 94±21 次/分 vs. 99±22 次/分，p<0.001）、升高平均动脉压（给药 6 小时后白蛋白组 79±14 mmHg vs. 生理盐水 77±13 mmHg，p<0.001）和降低每日净液体平衡（p<0.001）。尽管有这些积极发现，但脓毒症复苏中的液体类型选择受到指南的限制，其中成本是一个考虑因素，特别是人血白蛋白<sup>25</sup>。

## 白蛋白治疗严重脓毒症的成本效益优于羟乙基淀粉和晶体液

几十年来，羟乙基淀粉 (HES) 因其成本较低而被应用于各种临床环境。然而，荟萃分析表明，HES 产品会增加凝血功能异常和肾脏并发症的风险，促使美国和欧洲当局限制其使用<sup>[26]</sup>。相反，几项分析表明，与 HES 相比，人血白蛋白可以提高脓毒症治疗的生存率并降低总医疗成本。

由于缺乏直接比较人血白蛋白和 HES 的大型、高质量随机研究，几项荟萃分析通过整合可用的临床数据来间接比较了这些疗法。Farrugia 等人 (2013 年) 进行的一项研究使用决策分析模型来评估人血白蛋白与 HES 治疗脓毒症的成本 - 效果<sup>[25]</sup>，发现与 HES 相比，人血白蛋白不仅更有效，生存率更高，而且每增加一年生命的成本也更低。如果考虑与治疗相关的不良事件（如肾脏替代疗法）相关的所有医疗费用，则更具成本效益，人血白蛋白治疗总花费 20403 美元，增量寿命年 0.84；而 HES 总花费 48,488 美元，增量寿命年 -0.69。作者得出结论，医院级别的简单单位成本评估尚不足以指导决策。该团队的后续研究进一步证实了这些发现<sup>[26]</sup>。这项网络荟萃分析按照美国医疗支付模式比较了晶体液、人血白蛋白和 HES 溶液对严重脓毒症患者从入院到入住 ICU90 天的影响。结果表明，人血白蛋白比晶体液更有临床效益，寿命增加 0.21 年，与标准治疗相比预期寿命增加 11%。与晶体液相比，HES 治疗导致寿命损失 0.85 年。虽然晶体液的总成本略低于人血白蛋白（白蛋白 20,403 美元 vs. 晶体液 20,133 美元和 HES 28,091 美元），但人血白蛋白每挽救一年生命的成本最低（9,253 美元 vs. 晶体液 10,036 美元和 HES 24,363 美元）<sup>26</sup>。人血白蛋白也比 HES 更具成本效益，后者因并发症（尤其是需要肾脏替代疗法）而导致治疗成本更高。设定每增加一年生命的成本阈值为 10,000 美元时，人血白蛋白在 56% 的场景中具有成本效益，其次是晶体（40%）和 HES（不到 5%）<sup>26</sup>。

大型 COASST 研究评估了人血白蛋白与晶体液的成本 - 效果，该研究纳入了法国 ICU 收治的 11,000 多名严重脓毒症和脓毒性休克患者<sup>1</sup>。根据 SAFE 研究的数据<sup>22</sup>，模型分析发现人血白蛋白组的死亡率降低 4.6%（在 28 天的研究期间），使用人血白蛋白可减少死亡人数 513 人<sup>1</sup>。在存活患者中，使用人血白蛋白和晶体液治疗的患者生存期差异为 5,017 年，人血白蛋白治疗生存期更长。作者计算得出，人血白蛋白的平均成本为每名患者 218 欧元，如果全部使用人血白蛋白治疗，额外成本将为 3,097,200 欧元。每挽救一条生命的成本估计为 6,037 欧元，每增加一年生命的成本为 617 欧元。该分析还显示，死亡率是主要的成本驱动因素。综上所述，这些研究结果表明对患有严重脓毒症的 ICU 患者使用人血白蛋白治疗具有成本效益。

## 脓毒性休克

脓毒性休克是一种严重的脓毒症形式，其特征是严重的循环、细胞和代谢功能障碍，与单纯脓毒症相比，死亡风险更高<sup>[27]</sup>。根据当前指南，患有脓毒症或脓毒性休克、接受大量晶体液治疗的成人建议使用人血白蛋白<sup>[5,7]</sup>。ALBIOS 研究评估了晶体液加用入血白蛋白的疗效，包括脓毒性休克和严重脓毒症患者<sup>24</sup>。尽管脓毒症组没有观察到总体死亡率的降低，但脓毒性休克组的 90 天死亡率显著降低了 13%（RR=0.87；p=0.003）。同样，对 5 项临床研究的荟萃分析发现，与晶体液相比，人血白蛋白可显著降低脓毒性休克患者的 90 天死亡率（OR=0.81；p=0.03）<sup>[28]</sup>。

人血白蛋白可能被认为价格较高，但研究表明，考虑到总医疗成本和相关并发症，它比晶体液和 HER 更具成本 - 效果<sup>[26,29]</sup>。这一结论得到法国 EMAISS 研究的支持，该研究使用成本 - 效果分析方法在 6,406 名脓毒性休克患者中模拟比较了 20% 人血白蛋白加晶体液与单用晶体液<sup>[29]</sup>从入住 ICU 到终生的长周期的总费用和健康结局。依据 ALBIOS 研究<sup>24</sup>计算得出的相对风险降低 0.87，加用入血白蛋白可使平均生存期增加 0.49 年。人血白蛋白的增量成本为 480 欧元，估计每延长一年生命年的成本为 974 欧元<sup>29</sup>。假设意愿支付阈值为每延长一年生命年 20,000 欧元或 30,000 欧元，则人血白蛋白具有成本效益的可能性分别为 95% 或 97%<sup>29</sup>。这些结果证实，与晶体液相比，人血白蛋白是脓毒性休克患者具有成本效益的一种治疗选择。

## 结论

综上所述，人血白蛋白在慢性危重症的临床治疗包括失代偿期肝硬化及严重脓毒症患者的临床治疗中具有重要的作 →

用。失代偿期肝硬化是一个重大全球性健康问题，与不良预后和高昂的医疗费用相关。来自不同国家的研究表明，尽管成本较高，但长期人血白蛋白治疗可减少并发症、降低住院率和死亡率，从而节省了总医疗成本。这些发现支持使用人血白蛋白作为指南推荐的 SBP 和 HRS 的治疗方法。而且，在治疗与 LVP、SBP 或 HRS 相关的失代偿期肝硬化方面，白蛋白在挽救生命和获得 QALY 方面具有成本效益。

脓毒症是一种由器官功能障碍引起的危及生命的疾病，每年导致全球数百万人死亡。与 HER 等相比，人血白蛋白已被证明是治疗严重脓毒症和脓毒性休克的经济有效的治疗方法。鉴于各国成本数据的差异性，建议开展基于中国医疗环境中的经济性评价，人血白蛋白在失代偿期肝硬化及严重脓毒症治疗中的成本效果分析结果将有助于临床合理应用白蛋白的证据支持。

## References

- Guidet B et al. The COASST study: Cost-effectiveness of albumin in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2007;22(3):197–203.
- Trebicka J. Role of albumin in the treatment of decompensated liver cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2022;38(3):200–205.
- Dunn R, Ham K, Marks L, Agrwal N. Do patients with sepsis benefit from intravenous albumin?. *Cleve Clin J Med*. 2024;91(7):405–407.
- Bai Z, Méndez-Sánchez N, Romeiro FG, et al. Use of albumin infusion for cirrhosis-related complications: An international position statement. *JHEP Rep*. 2023;5(8):100785.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063–e1143.
- Yu YT, Liu J, Hu B, et al. Expert consensus on the use of human serum albumin in critically ill patients. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(14):1639–1654.
- 张玉. 人血白蛋白临床应用管理中国专家共识 [J]. 中国医院药学杂志. 2024.44(07):739–751. DOI:10.13286/j.1001-5213.2024.07.01.
- Runken MC et al. The cost-effectiveness of albumin in the treatment of decompensated cirrhosis in Germany, Italy, and Spain. *Health Econ Rev* 2019;9(1):22.
- Angeli P et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69(2):406–60.
- Sepanlou SG et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(3):245–66.
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44(1):217–31.
- Stepanova M et al. Direct and Indirect Economic Burden of Chronic Liver Disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(5):759–766.e5.
- Desai AP et al. Increasing Economic Burden in Hospitalized Patients With Cirrhosis: Analysis of a National Database. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(7):e00062.
- Bernardi M et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut* 2020;69(6):1127–38.
- Caraceni P et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018;391(10138):2417–29.
- Bennett K et al. Long-term albumin administration in real-world UK patients with cirrhosis and recurrent ascites: validation of a discrete event simulation. In: Poster Presentations. BMJ Publishing Group Ltd and British Society of Gastroenterology; 2023:A53.2-A54.
- Terra C et al. Albumin versus standard medical treatment in Brazilian public and private healthcare systems. *Arq Gastroenterol* 2023;60(3):356–63.
- Marciano S et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepatic Med Evid Res* 2019;11:13–22.
- Farrugia A, Bansal M, Caraceni P. Use of albumin in spontaneous bacterial peritonitis is cost-effective. *Crit Care* 2015;19(S1):P353, cc14433.
- Ginès P, Schrier RW. Renal Failure in Cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361(13):1279–90.
- Rudd KE et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020;395(10219):200–11.
- Finfer S et al. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2004;350(22):2247–56.
- The SAFE Study Investigators. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2011;37(1):86–96.
- Caironi P et al. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *N Engl J Med* 2014;370(15):1412–21.
- Farrugia A, Martin G, Bult M. Colloids for Sepsis: Effectiveness and Cost Issues. In: Vincent JL, ed. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2013*. Springer Berlin Heidelberg; 2013:515–26.
- Farrugia A et al. Choice of Fluids in Severe Septic Patients - A Cost-effectiveness Analysis Informed by Recent Clinical Trials. *Rev Recent Clin Trials* 2014;9(1):21–30.
- Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801.
- Xu JY et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care* 2014;18(6):702.
- Guidet B et al. Economic model of albumin infusion in septic shock: The EMAISS study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2020;64(6):781–8.







Copyright © Cogora Limited 2025. The contents of this publication are protected by copyright. All rights reserved. No part of this publication may be produced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means without the written permission of the publisher. The views expressed in this publication are not necessarily those of the publisher or editorial advisors. While the publisher and editorial advisors have taken every care with regard to accuracy of editorial and advertisement contributions, they cannot be held responsible for any errors or omissions contained therein. Published in the United Kingdom by Cogora Limited, 1 Giltspur St, London, EC1A 9DD, UK

T +44 (0)20 7214 0500 F +44 (0)20 7214 0501  
E [hpe@cogora.com](mailto:hpe@cogora.com) W [cogora.com](http://cogora.com)