

· 药事管理 ·

## 人血白蛋白在原发性肝癌肝切除术后的应用分析

战 旗,李悦悦,王晓俊,陈安妮,顾苏利,张国庆(第二军医大学东方肝胆外科医院药材科,上海 200438)

**[摘要]** 目的 对东方肝胆外科医院原发性肝癌行肝切除术后使用人血白蛋白的情况进行合理性评价。方法 回顾分析2012年6月至2013年6月期间150例原发性肝癌患者行肝切除术后应用人血白蛋白治疗的临床资料,比较患者术后应用人血白蛋白前后临床指标、生化指标,及人血白蛋白用药剂量相关因素分析,评价该院人血白蛋白的用药合理性。结果 在统计的150份病历中,白蛋白总用量11 212.5 g(897瓶),总金额527 744元,占药品总费用的近20%,占住院总费用的近10%。患者在术后使用人血白蛋白后肝功能异常指标阳性率降低( $P < 0.05$ ),人血白蛋白的使用剂量与患者用药前肝功能的Child-Pugh评分存在正相关( $P < 0.05$ )。结论 该院原发性肝癌肝切除术后使用人血白蛋白较为合理,可达到预期的治疗效果。

**[关键词]** 人血白蛋白;肝切除术;肝功能;Child-Pugh评分

**[中图分类号]** R969.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2015)05-0463-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.05.023

## Analysis of application of human albumin after hepatectomy for primary liver cancer

ZHAN Qi, LI Yueyue, WANG Xiaojun, CHEN Anni, GU Suli, ZHANG Guoqing (Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

**[Abstract]** **Objective** To assess the use of human albumin (ALB) after hepatectomy in hepatocellular carcinoma patients in our hospital. **Methods** 150 hospital medical records from June 2012 to June 2013 were analyzed, which used the human serum albumin during the perioperative period of hepatectomy at hepatocellular carcinoma (preoperative Child-Pugh A or B) retrospectively, the rationality of human blood albumin use was evaluated. **Results** Among the 150 medical records, the total application amount of albumin was 11 212.5 g (897 bottles), the total cost was 527,744 yuan, nearly 20 percent of total drug costs, accounting for nearly 10% of the total cost of hospitalization. By using human serum albumin after surgery, the patients' liver function was significantly improved ( $P < 0.05$ ), there was a positive correlation between the Child-Pugh score and dosage of human albumin ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The use of human serum albumin was rational during the perioperative period of hepatectomy in hepatocellular carcinoma patients in our hospital, which had achieved the desired therapeutic effect.

**[Key words]** human serum albumin; hepatectomy; liver function; Child-Pugh classification

白蛋白是人体细胞外液中含量最多的蛋白质,在维持机体内环境的稳定及保护器官功能等方面具有重要作用,其几乎全部在肝脏合成。人血白蛋白是临床上一种安全的血液制品,对防治低蛋白血症以及肝硬化引起的水肿或腹水有较好的疗效。近年来,腹部外科手术是否需要以及如何补充白蛋白成为讨论焦点之一。世界各国已逐渐规范了人血白蛋白的使用指南,但我国在白蛋白应用上的总结及

报道较少。东方肝胆外科医院对原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)的主要治疗手段是肝切除术<sup>[1]</sup>。PLC切除术会影响体内白蛋白含量,常引起低蛋白血症,因此临床上存在大量应用人血白蛋白的现象。笔者采用回顾性研究方法,调查我院人血白蛋白临床应用情况,评价人血白蛋白对患者肝脏储备功能改善的影响,对其用药不合理性提醒临床加以规避,从而提高人血白蛋白用药合理性,促进其配置优化。

### 1 资料与方法

**1.1 研究材料** 2012年6月至2013年6月期间东方肝胆外科医院因原发性肝癌行肝脏切除术并于术后使用人血白蛋白,术前肝功能分级为Child-

**[基金项目]** 上海市药学会医院药学科科研基金(2012-YY-02-01)

**[作者简介]** 战 旗,主管药师。研究方向:临床药学。Tel: 13918877495;E-mail:zhanqi79@126.com

**[通讯作者]** 张国庆,主任药师,博士生导师。研究方向:药物分析。E-mail:guoqing\_zhang91@126.com

Pugh A 级或 B 级的住院患者病历。

**1.2 研究方法** 通过医院病历信息管理软件,检索出该院 2012 年 6 月至 2013 年 6 月期间,因原发性肝癌行肝脏切除,并于术后使用人血白蛋白的住院患者病历,设计表格提取病历中所需信息。具体调查项目包括:住院号、患者年龄、性别、体质量、住院科室、临床诊断、住院天数、白蛋白用药天数、所使用白蛋白规格、白蛋白用法用量、病程记录的用药理由、手术名称、是否存在白蛋白说明书所列禁忌、是否存在非蛋白胶体制剂说明书所列禁忌、住院总费用、住院用药总金额、白蛋白用药总金额、使用白蛋白前后患者血清前白蛋白、血清白蛋白、丙氨酸氨基转移酶等肝功能指标的检验值等。

统计上述病历数据,总结我院肝癌术后人血白蛋白应用的情况和特点,参照美国大学医院联合会(University Hospital Consortium, UHC)推荐的白蛋白使用指南<sup>[2]</sup>,初步评估我院人血白蛋白用药合理性。同时广泛询访临床医师,调查其对入血白蛋白的认识程度,为我院人血白蛋白的合理应用提供药学支持。

## 2 结果

**2.1 患者一般情况** 在统计的 150 份病历中,男性 127 例(占 84.67%)、女性 23 例(占 15.33%),患者平均年龄为(54.08±10.47)岁,人均住院天数为(17.47±4.35) d。

**2.2 白蛋白临床应用情况** 纳入统计的 150 份病历白蛋白总用量为 11 212.5 g(897 瓶),总金额 527 744 元(规格为 12.5 g, 50 ml/瓶)。人均用量(74.8±49.6) g,人均日用量(12.1±9.3) g。人均用药天数(6.6±1.5) d。白蛋白费用占药品总费用的近 20%,占住院总费用的近 10%。

**2.3 患者的伴随疾病分布** 患者在患有原发性肝癌外,多伴有肝炎后肝硬化、病毒性肝炎等疾病。统计的 150 份病历中,比例最大的是肝炎后肝硬化,其次是病毒性肝炎,其他疾病的比例见表 1。

表 1 150 例肝癌患者伴随其他疾病的分布情况统计表

伴随疾病	例数	百分比(%)
肝硬化	80	53.33
慢性乙型肝炎	69	46.01
慢性胆囊炎	11	7.33
胆囊结石	7	4.67

**2.4 患者围术期情况** 在对患者实行肝脏切除手术时,患者的术中出血量、肝门阻断时间等因素,都

会影响患者术后的肝功能及术后恢复情况<sup>[3]</sup>,从而决定患者是否需要使用人血白蛋白,因而对以上因素进行统计分析。

**2.4.1 术中出血量** 150 份病历中,83.33% 的患者术中出血量小于 500 ml,15.33% 的患者出血量在 500~1 500 ml 之间,另有 2 例患者出血量超过了 1 500 ml。

**2.4.2 肝门阻断时间** 150 份病历中,有 9 名患者未进行肝门阻断,其余 141 名患者均进行了肝门阻断,其分布情况见表 2。

表 2 150 例肝癌患者肝脏切除手术肝门阻断时间分布表

肝门阻断时间(t/min)	例数	百分比(%)
未阻断肝门	9	6.00
<15	51	34.00
15~20	43	29.86
>20	47	31.33
合计	150	100

**2.5 用药前血清白蛋白水平分布** 经统计,150 名患者中,有 64(42.67%)名患者的血清白蛋白在正常参考值范围内,仅 2(1.33%)名患者的血清白蛋白浓度值低于 25 g/L,具体见表 3。

表 3 150 例肝癌患者用药前血清白蛋白浓度分布表

血清白蛋白浓度( $\rho_0/g \cdot L^{-1}$ )	例数	百分比(%)
<25	2	1.33
≥25	84	56.00
≥35	64	42.67
合计	150	100

注:该院检验科血清白蛋白的正常参考值范围为 35~50 g/L。

**2.6 应用白蛋白后肝功能的**变化 临床上常用的 Child-Pugh 分级法分 3 级,A 级为 5~6 分;B 级为 7~9 分;C 级为 10~15 分。A 级手术危险度小,B 级手术危险度中度,C 级预后差、手术危险度大。根据 Child-Pugh 分级对 150 份病历的术前肝功能进行分级,肝功能 A 级病历 131 份,B 级病历 19 份。患者用药前后的肝脏 Child-Pugh 分级情况如表 4 所示。

前白蛋白、白蛋白、总胆红素和丙氨酸氨基转移酶(ALT)都是常用的评价肝功能的指标,对这 150 名患者用药前及术后使用人血白蛋白第 1 天、第 3 天、第 5 天后的各项检验指标阳性率进行统计比较,结果见表 5。根据统计结果,患者术后用药前的总胆红素、白蛋白、前白蛋白、ALT 的阳性率均高于用药 5 d

表4 150例肝癌患者应用人血白蛋白前、后肝功能分级情况统计表[n(%)]

时间	Child-Pugh 分级	
	A 级	B 级
用药前	131(87.33%)	19(13.67%)
用药后	139(92.66%)	11(7.33%)

表5 150例肝癌患者应用人血白蛋白前、后肝功能检验指标的阳性率比较[n(%)]

检查指标	用药前	用药后		
		第1天	第3天	第5天
总胆红素(TBIL)	90(60.00)	130(86.67)	97(64.67)	79*(52.67)
白蛋白(ALB)	86(57.33)	93(62.00)	70(46.67)	31*(20.67)
前白蛋白(PA)	79(52.66)	148(98.67)	117(97.33)	62*(41.33)
ALT	146(97.33)	142(94.66)	130(86.67)	102*(68.00)

\*  $P < 0.05$ , 与用药前比较表6 150例肝癌患者应用人血白蛋白的日剂量与患者围术期指标的秩相关分析( $n=150$ )

可疑因素	赋值说明	秩相关系数	
		rs	P
用药剂量(g/d)	0~10=1, 10~15=2, >15=3	...	...
肝门阻断时间(t/min)	<15=1, 15~30=2, >30=3	-0.50	>0.05
术中出血量(V/ml)	<400=1, 400~800=2, >800=3	0.19	>0.05
用药后血清白蛋白浓度( $\rho_b/g \cdot L^{-1}$ )	-10~0=1, 0~10=2, 10~20=3	0.56	>0.05
用药前 Child-Pugh 评分	5~6=1, 7~9=2, >10=3	0.73	<0.05

根据检验结果,在5%的显著性水平下,认为临床应用人血白蛋白的日剂量与患者手术的肝门阻断时间、术中出血量相关性较小( $P > 0.05$ ),与患者用药前肝功能的 Child-Pugh 评分存在正相关关系( $P < 0.05$ ),人血白蛋白应用的日剂量与用药后血清白蛋白浓度的变化程度相关关系较小( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

**3.1 肝脏术后补充人血白蛋白的指征** 在腹部外科手术后和其他创伤患者中是否需要补充白蛋白以及如何补充一直是讨论的焦点之一<sup>[3,4]</sup>,目前在一些临床实践中,存在着减少白蛋白应用指征的趋势。但对于肝切除手术而言,因为白蛋白几乎完全在肝脏内合成,当部分肝脏切除,尤其是对肝功能已受损的患者来说,可能对肝脏制造白蛋白功能是一个严重的打击<sup>[5]</sup>。迄今有关肝脏手术后白蛋白应用情况的报道和总结甚少。血清白蛋白的浓度是临床应用白蛋白的重要指标之一。目前临床上公认的人血白蛋白的输注指征包括严重的低蛋白血症、腹水。低

后的检验指标,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.7 用药前、后血清白蛋白(ALB)测定结果比较** 比较患者应用人血白蛋白前和用药5d后的血清白蛋白的测定值,进行配对  $t$  检验。检验结果显示,用药前后血清白蛋白值的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),应用人血白蛋白对患者血清白蛋白的改善有作用。

**2.8 人血白蛋白用药剂量相关因素分析** 考察临床应用人血白蛋白的日剂量与患者手术的肝门阻断时间、术中出血量及患者用药前肝功能的 Child-Pugh 评分等影响血清白蛋白浓度的可疑因素的相关关系,以及给予人血白蛋白的日剂量与用药后血清白蛋白浓度的升高程度是否相关。采用 Spearman 秩相关检验对其进行假设检验。

蛋白血症常是术后产生腹水的原因,而人血白蛋白在肝硬化腹水的治疗中占有重要的作用。从统计病例显示,有57.33%的患者术后血清白蛋白值低于35 g/L,其中包括2名患者低于25 g/L,该类患者有使用人血白蛋白的指征。而对于用药前血清白蛋白水平 $\geq 35$  g/L的患者,是否有必要使用人血白蛋白,尤其是单日大剂量的使用,仍有待商榷。

**3.2 人血白蛋白对术后患者肝功能的影响** 根据统计结果,患者术后用药前的总胆红素、白蛋白、前白蛋白、ALT等肝功指标的阳性率均高于用药5d后;对患者应用人血白蛋白前后的血清白蛋白的测定结果进行配对  $t$  检验,结果显示应用人血白蛋白对患者血清白蛋白的改善有作用。高渗性白蛋白溶液(25%人血白蛋白)的胶体渗透压是正常人体血浆的5倍,扩张容量的同时显著削减组织间液量,因此用于低蛋白血症治疗,既消除了组织水肿,也明显提高了血清白蛋白水平。术后使用白蛋白能显著促进肝功能、凝血功能的恢复,有效地减少术后相关并发症的产生。

**3.3 人血白蛋白日剂量相关因素分析** 肝切除术

是治疗原发性肝癌的首选措施,但由于手术创伤、出血,以及肝血流阻断等因素,可使机体产生严重的应激反应。严重的应激反应会加重肝功能的损害,影响患者的康复<sup>[6]</sup>。手术中的出血量是影响手术后病死率及肝脏功能的一个重要因素。肝切除术中的出血可能导致血液携氧能力降低进而导致肝脏组织的低氧损伤。Fan 等<sup>[7]</sup>研究发现,当肝脏切除术中的出血量 $>4\ 000\ \text{ml}$ 时,术后死于肝功能衰竭的发生率将明显增加。而 Johnson 等<sup>[8]</sup>研究发现,肝切除术中出血量过多而接受输血治疗的患者,术后生存率明显低于未接受输血者。肝切除术中肝门阻断时间在 30 min 之内(少数亦有阻断长达 60 min 以上的报道)一般不会造成肝功能的不可逆性损伤。然而合并肝硬化患者则对缺血再灌注损伤敏感得多,有学者研究发现,合并肝硬化患者阻断时间 $>20\ \text{min}$ 就会对术后肝功能产生明显影响<sup>[9]</sup>。

对我院 150 份病例统计分析的结果显示,临床应用人血白蛋白的日剂量与患者手术的肝门阻断时间、术中出血量相关性较小( $P>0.05$ ),与患者用药前肝功能的 Child-Pugh 评分存在正相关关系( $P<0.05$ ),可见临床医生主要以患者肝功能为人血白蛋白日剂量的参考对象。而人血白蛋白应用的日剂量与用药后血清白蛋白浓度的变化程度相关关系较小( $P>0.05$ ),说明人血白蛋白的补充效果并非由每日用量决定,其使用应根据患者的实际情况,并非补充速度快、补充量大即可达到良好的效果。

从统计病例显示,有 57.33% 的患者术后血清白蛋白值低于  $35\ \text{g/L}$ ,有使用人血白蛋白的指征。而对于用药前血清白蛋白水平 $\geq 35\ \text{g/L}$ 的患者,是否有必要使用人血白蛋白预防术后低蛋白血症仍有待商榷。另外,人血白蛋白的补充效果并非由每日用量决定,其使用应根据患者的实际情况,避免单日

给药剂量过大,可能导致患者血容量骤然增加,加重心、肺负担<sup>[10,11]</sup>。临床药师可与临床医生进一步沟通和讨论,严格控制人血白蛋白的使用指征,节省医疗资源。

## 【参考文献】

- [1] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会,中华医学会肝病学会分会肝癌组. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J]. 肿瘤, 2009, 29(4): 295-304.
- [2] Vermeulen LC Jr, Ratko TA, Erstad BL, et al. A paradigm for consensus—the University Hospital Consortium Guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions[J]. Arch Intern Med, 1995, 155(4): 373-379.
- [3] 许戈良, 龚卫东. 肝切除术中肝脏功能的影响因素及其评估[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(35): 3721-3723.
- [4] 毛一雷, 桑新亭, 杨志英, 等. 肝脏手术后病人白蛋白临床应用研究[J]. 中国实用外科杂志, 2007, 27(8): 616-618.
- [5] 邓侠兴, 沈柏用, 吕文杰, 等. 百特 5% 及 25% 人血白蛋白在肝脏、胰腺手术围手术期应用的疗效和安全性[J]. 中华肝胆外科杂志, 2009, 15(3): 192-195.
- [6] 吴军, 仇毓东, 朱新华, 等. 原发性肝癌精准肝切除术后应用羟乙基淀粉的临床研究[J]. 中国普通外科杂志, 2011, 20(1): 27-31.
- [7] Fan ST, Lo CM, Liu CL, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths[J]. Ann Surg, 1999, 229: 322-330.
- [8] Johnson M, Mannar R, Wu AV. Correlation between blood loss and inferior vena caval pressure during liver resection[J]. Br J Surg, 1998, 85: 188-190.
- [9] 许戈良, 龚卫东. 肝切除术中肝脏功能的影响因素及其评估[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(35): 3721-3723.
- [10] 张坚, 韩启明, 玉素甫. 重视人血白蛋白的临床应用及管理[J]. 新疆医学, 2008, 36: 249-253.
- [11] 梁兵, 田兆嵩. 白蛋白的临床应用[J]. 中国输血杂志, 2008, 21(1): 68-70.

[收稿日期] 2015-02-03 [修回日期] 2015-07-27

[本文编辑] 顾文华

(上接第 450 页)

- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2010 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 29.
- [7] 詹学雄, 欧秀莉. 山楂精降脂片及其原料熊果酸的含量研究[J]. 海峡药学, 2009, 21(1): 43-46.
- [8] 吕美红, 谢晓梅, 查孝柱, 等. 反相高效液相色谱法测定木瓜药材及饮片中的齐墩果酸和熊果酸含量[J]. 安徽中医学院学报, 2010, 29(3): 72-74.
- [9] 刘小兰, 周剑波, 陶燕铎, 等. 高效液相色谱法测定翼首草中齐

墩果酸和熊果酸的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(7): 546-548.

- [10] 张才华, 郭兴杰. HPLC 法同时测定白花蛇舌草中齐墩果酸和熊果酸得含量[J]. 沈阳大学药科学报, 2004, 21(5): 358-360.
- [11] 石心红, 郭江宁, 翟静华. HPLC 法测定女贞子中齐墩果酸、熊果酸的含量[J]. 海峡药学, 2005, 17(4): 41-43.

[收稿日期] 2014-07-09 [修回日期] 2014-11-07

[本文编辑] 顾文华