

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.03.014

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190114.1302.036.html(2019-01-14)

## 两种浓度人血清清蛋白制剂应用于慢性阻塞性肺疾病急性期伴低蛋白血症患者的疗效观察\*

刘敏<sup>1</sup>,安志红<sup>2</sup>,徐小芳<sup>1△</sup>,戴丽丽<sup>3</sup>,朱春黎<sup>1</sup>,康圆超<sup>1</sup>

(上海市第二人民医院:1.药剂科;2.ICU科;3.呼吸科,上海 200011)

**[摘要]** 目的 探讨 5%和 25%人血清清蛋白制剂应用于慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性期合并低蛋白血症患者的疗效。**方法** 将 90 例血清清蛋白浓度小于 35 g/L 的 COPD 急性期患者分为对照组(30 例)、治疗 A 组(30 例)和治疗 B 组(30 例)。对照组进行常规医治及营养支持;在此基础上,治疗 A 组给予 5%人血清清蛋白制剂 250 mL 静脉滴注,每周 3 次,连续 2 周;治疗 B 组给予 25%人血清清蛋白 50 mL,每周 3 次,连续 2 周。比较治疗前后 3 组患者的血清清蛋白水平、前清蛋白水平、急性生理学和慢性健康评分 II (APACHE II) 分值变化情况,分析 3 组间平均住院时间和平均住院费用总额的差异。**结果** 治疗 B 组平均住院时间较对照组和治疗 A 组下降,治疗 B 组平均住院费用总额较对照组下降( $P < 0.05$ )。治疗 A 组血清清蛋白及前清蛋白水平治疗前后比较差异有统计学意义,且治疗后均高于对照组( $P < 0.05$ );B 组治疗前后指标比较差异有统计学意义,治疗后血清清蛋白及前清蛋白水平高于对照组,APACHE II 分值低于对照组和治疗 A 组( $P < 0.05$ )。**结论** 人血清清蛋白制剂可有效改善低蛋白血症症状,25%人血清清蛋白制剂有利于缩短平均住院时间和费用。

**[关键词]** 人血清清蛋白;慢性阻塞性肺病急性期;低蛋白血症**[中图分类号]** R969.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)03-0411-03

### Observation on efficacy of two concentrations of human albumin preparations in patients with acute phase of chronic obstructive pulmonary disease complicating hypoproteinemia\*

LIU Min<sup>1</sup>, AN Zhihong<sup>2</sup>, XU Xiaofang<sup>1△</sup>, DAI Lili<sup>3</sup>, ZHU Chunli<sup>1</sup>, KANG Yuanchao<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Intensive Care Unit; 3. Department of Respiration, Shanghai Municipal Second People's Hospital, Shanghai 200011, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the treatment effect of 5% and 25% of human serum albumin preparations in the patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicating hypoproteinemia. **Methods** Ninety acute exacerbation of COPD patients with serum albumin concentration  $< 35$  g/L were divided into the control group ( $n=30$ ), treatment group A ( $n=30$ ) and treatment group B ( $n=30$ ). The control group received the routine treatment and nutritional support. On the basis of the conventional treatment, the group A was given 5% human serum albumin preparation 250 mL by intravenous drip, 3 times a week, for continuous 2 weeks; the group B was given 25% human serum albumin 50 mL, 3 times a week, for continuous 2 weeks. The changes of serum albumin, prealbumin and APACHE II scores were compared between before and after treatment. The differences in the average hospitalization time and average hospitalization cost among the three groups were analyzed. **Results** The average length of hospital stay in the group B was significantly decreased compared with the control group and group A. The average hospitalization cost in the group B was significantly reduced compared with the control group ( $P < 0.05$ ). The serum albumin and prealbumin values in the group A had statistically significantly difference between before and after treatment, and it was higher than those in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). The indexes in the group B had statistically significant difference between before and after treatment. The serum albumin level and prealbumin level after treatment were higher than those in the control group, and the APACHE II score after treatment was lower than that in the control group and group A ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Human albumin preparation can effectively improve the symptoms of hypoproteinemia, and 25% of human albumin preparation is beneficial to shorten the average hospitalization time and cost.

**[Key words]** human albumin; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; hypoalbuminemia

\* 基金项目:上海市药学会生物药品课题重点支持科研项目(2013-YY-01)。作者简介:刘敏(1980—),主管药师,硕士,主要从事临床合理用药方面的研究。△ 通信作者, E-mail: liumin007200@sina.com。

慢性阻塞性肺疾病(COPD)发病率高,50%的 COPD 患者可能发生营养不良,合并呼吸衰竭需要机械通气治疗的甚至高达 71%<sup>[1]</sup>,营养状况是 COPD 患者预后的重要因素之一,也是患者重要的一项预后指标<sup>[2-3]</sup>。临床上,人血清清蛋白制剂通常用于纠正低清蛋白血症,但因缺乏循证医学证据仍然存在一些争论<sup>[4]</sup>。本研究在 COPD 急性期伴有低清蛋白血症患者常规治疗的基础上,分别使用浓度为 5%与 25%人血清清蛋白制剂补充清蛋白,并观察人血清清蛋白应用于患者的临床疗效,以及不同浓度人血清清蛋白制剂作用的效果,现将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 7 月至 2017 年 12 月入住本院呼吸科且被诊断为 COPD 急性期伴血清清蛋白小于 35 g/L 的患者 90 例。COPD 诊断依据基于《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》<sup>[5]</sup>。其中,男 50 例,女 40 例;年龄 59~94 岁,平均(82.42±7.98)岁;合并有呼吸衰竭 32 例,心力衰竭 27 例,水肿 59 例,胸水 22 例,电解质紊乱及酸碱失衡 71 例。排除患恶性肿瘤、慢性肾衰竭、慢性肝病等引起的低清蛋白血症患者和住院时间少于 2 周的患者。将 90 例患者分为 3 组,每组各 30 例。对照组男 17 例,女 13 例,平均年龄(82.5±8.04)岁;治疗 A 组男 16 例,女 14 例,平均年龄(81.5±8.76)岁;治疗 B 组男 17 例,女 13 例,平均年龄(83.2±7.26)岁。3 组患者的年龄及性别构成比及入院时血清清蛋白水平、前清蛋白水平及急性生理学和慢性健康评分 II(APACHE II)分值比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究满足医学伦理学要求,获得医院伦理委员会批准,所有治疗方案均获得患者或其委托人的知情同意。

## 1.2 方法

**1.2.1 临床资料采集** 入院后 3 组患者均给予化痰、改善支气管通气及常规营养支持等治疗。依据诊断和治疗标准,结合患者病情、相关检查结果(胸片或胸部 CT)及炎症指标水平,决定是否使用抗菌药物及

抗菌药物使用时间。在常规治疗的基础上,治疗 A 组给予 5%人血清清蛋白制剂(美国百特公司,每瓶 250 mL)静脉滴注,每周 3 次,共 2 周;治疗 B 组给予静脉滴注的 25%人血清清蛋白制剂(奥地利奥克特玛药剂生产有限公司,每瓶 50 mL),每周 3 次,连续 2 周。

**1.2.2 观察指标** 比较 3 组间患者的平均住院时间、平均住院费用总额、血清清蛋白水平、前清蛋白水平、APACHE II 分值;比较每组患者在治疗前后的血清清蛋白水平、前清蛋白水平、APACHE II 分值。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件分析,计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料用率表示,组间采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组间平均年龄、住院时间和住院费用总额比较** 治疗 B 组平均住院时间较对照组和治疗 A 组明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗 B 组平均住院费用总额较对照组明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 3 组间平均年龄、住院时间和住院费用总额的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	平均年龄(岁)	平均住院时间(d)	平均住院费用总额(元)
对照组	30	82.5±8.04	31.27±7.88	25 668±6 953
治疗 A 组	30	81.5±8.76	30.25±7.31	24 320±6 814
治疗 B 组	30	83.2±7.26	27.97±4.34 <sup>ab</sup>	21 138±4 653 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与对照组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与治疗 A 组比较

**2.2 3 组血清清蛋白、前清蛋白水平及 APACHE II 分值比较** 治疗 A 组血清清蛋白及前清蛋白水平治疗前后比较差异有统计学意义,且治疗后均高于对照组( $P<0.05$ );治疗 B 组各指标治疗前后比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗后血清清蛋白及前清蛋白水平高于对照组,APACHE II 分值低于对照组和治疗 A 组( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 3 组治疗前后血清清蛋白、前清蛋白及 APACHE II 指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	血清清蛋白(g/L)		前清蛋白(mg/L)		APACHE II(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	30.64±3.04	30.83±4.04	145.10±65.57	132.80±47.69	21.83±2.84	20.67±2.19
治疗 A 组	30	31.04±2.61	35.32±2.39 <sup>ab</sup>	144.97±50.87	216.47±77.86 <sup>ab</sup>	22.63±1.81	19.63±1.45
治疗 B 组	30	30.66±3.48	36.16±1.13 <sup>ab</sup>	136.30±64.57	222.70±87.24 <sup>ab</sup>	22.43±1.76	17.03±3.65 <sup>abc</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与对照组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与治疗前比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与治疗 A 组比较

## 3 讨论

COPD 发病的病因通常是因为吸入有毒颗粒或气体而导致气道和肺泡异常,表现特征是持续的呼吸道症状和气流受限,这是一种可以预防和治疗的疾

病<sup>[6]</sup>。COPD 患者发生的病理生理改变如下:(1)长期缺氧胃肠道淤血,影响到营养物质的消化和吸收;(2)气道阻力增大,呼吸做功和氧耗增加;(3)机体处于剧烈的应激和高分解代谢状态,促使蛋白分解旺

盛;(4)肺部的炎症导致炎性介质如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子等大量产生,并使蛋白合成减少<sup>[7]</sup>。COPD 老年患者居多,因而普遍存在进食量减少、能量不足,加剧了营养不良的进展<sup>[8]</sup>,石劭等<sup>[9]</sup>的研究发现,COPD 患者有 72.59% 存在营养风险,49.75% 被诊断为营养不良。营养不良会导致诸多不良后果,临床表现为血清清蛋白下降、低蛋白血症,相关研究证明低蛋白血症与临床预后相关<sup>[10-11]</sup>,低蛋白血症可引起组织细胞和相关酶的合成代谢紊乱,同时导致机体免疫力低下,增加感染机会,尤其二重感染的机会,可能导致呼吸道感染时间延长,加重胸腔和腹腔的积液,进一步损害肺功能<sup>[12]</sup>,影响 COPD 预后,导致住院时间延长<sup>[13]</sup>。有证据表明,改善患者的营养状况可以改善患者的生存质量<sup>[14]</sup>。

清蛋白是人体细胞外液中最丰富的蛋白质,是维持内环境稳定和保障器官功能的重要物质成分<sup>[15]</sup>,更是生长发育、细胞更新、受损组织修复及各类酶、激素和抗体的重要组成原料。纠正低蛋白血症最直接有效的办法是输入外源性清蛋白,它是由健康人血浆分离的血液制品,浓度不同产生的渗透压也不同,可分为等渗(5%)和高渗(25%),5% 人血清清蛋白扩容时不影响组织间液量;高渗性清蛋白制剂(25%)渗透压达到正常生理血浆的 5 倍,扩容的同时可减少组织间液量。

本研究中发现使用高浓度(25%)人血清清蛋白制剂的治疗 B 组,可有效缩短患者平均住院时间,分析原因可能为:COPD 急性期患者因机体缺氧,二氧化碳含量较高,增高了血管内皮细胞通透性,加重了组织间液渗漏,肺功能降低同时可伴有心脏功能的下降,因患者有低清蛋白血症,多伴有身体不同部位的积液或水肿症状,导致机体对输液量的耐受性明显下降。治疗 A 组使用 5% 清蛋白制剂,每瓶有 250 mL,较多的液体量加重患者心肺功能的负担,同时,等渗的胶体渗透压对解决毛细血管内皮细胞高通透性、组织间隙渗漏作用有限;治疗 B 组使用 25% 人血清清蛋白制剂,每瓶只有 50 mL,对患者液体量影响较小,且渗透压高,既可提高血清清蛋白水平又可消除组织水肿,减少组织间积液<sup>[16]</sup>,提高体内物质结合和转运作用,从而达到更好的治疗效果,缩短疗程,减少患者的平均住院时间,有效降低患者的平均住院费用总额。

本研究的结果显示,与治疗前相比,治疗组治疗后血清清蛋白和前清蛋白水平显著增加,且治疗后高于对照组( $P < 0.05$ );B 组治疗后 APACHE II 分值低于 A 组和对照组。血清清蛋白、前清蛋白水平是反映患者营养状态的两个重要指标,前者半衰期为 17.0~21.0 d,后者仅为 1.9 d,是近期肝脏合成清蛋白能力的直观表现<sup>[17]</sup>,血清清蛋白和前清蛋白水平也是急性、慢性营养不良的两个观测指标。本研究中人血清清

蛋白制剂的使用可以有效提高患者的血清清蛋白和前清蛋白水平,这与入血清清蛋白制剂能快速弥补患者体内血清清蛋白的不足,以及入血清清蛋白所具有维持血浆渗透压、血管内皮完整性,抗氧化作用,修复损伤的功效有关,同时患者低清蛋白血症改善后,肝脏负荷减轻,促进了肝脏合成前清蛋白,最终达到快速纠正患者营养状态的目的。APACHE II 分值可以评估患者病情轻重程度,治疗 B 组治疗后 APACHE II 分值下降最明显,说明 25% 浓度人血清清蛋白疗效更佳,这与上述分析的结果一致。

本研究中,患者使用人血清清蛋白采用了定量的方法,未能做到个体差异化使用,这可作为后续课题的研究方向。

综上所述,在 COPD 急性期伴低清蛋白血症患者的治疗中,使用人血清清蛋白制剂纠正低清蛋白血症有积极作用,高浓度(25%)的人血清清蛋白制剂更有利于减少患者的平均住院时间和平均住院费用总额,达到减轻社会医疗负担的目的。

## 参考文献

- [1] SEHGAL I S, DHOORIA S, AGARWAL R. Chronic obstructive pulmonary disease and malnutrition in developing countries[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2017, 23(2): 139-148.
- [2] 蒲虹虹,董碧蓉.老年相关疾病与营养不良[J]. *肠外与肠内营养*, 2013, 20(2): 123-128.
- [3] RAMIRES B R, DE OLIVEIRA E P, PIMENTEL G D, et al. Resting energy expenditure and carbohydrate oxidation are higher in elderly patients with COPD; a case control study[J]. *Nutr J*, 2012, 11(1): 37.
- [4] BOLDT J. Use of albumin: an update[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(3): 276-284.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 1-10.
- [6] Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2017 report[EB/OL]. [2018-06-16]. <http://www.goldcopd.org>.
- [7] 梁刚.低白蛋白血症对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后的影响[J]. *吉林医学*, 2010, 31(18): 2780-2781.
- [8] 林志勇,梁志科.COPD 营养状态模型对呼吸肌蛋白质分解代谢的影响[J]. *中国医药科学*, 2015, 5(5): 24-26.
- [9] 石劭,陈杰,陈禹,等.慢性阻塞性肺疾病患者的营养评估及营养支持现状调查[J]. *中国食物与营养*, 2017, 23(12): 67-70.
- [10] STRANDLERG K, BLIDBERG K, SAHLANDER K, et al. Effect of formoterol and budesonide on chemokine release, chemokine receptor expression and chemotaxis in human neutrophils[J]. *Pulmonary Pharm Ther*, 2010, 23(4): 316-323.

- [7] WELCH M D, MULLINS R D. Cellular control of actin nucleation[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2002(18):247-288.
- [8] XU X P, ROUILLER I, SLAUGHTER B D, et al. Three-dimensional reconstructions of Arp2/3 complex with bound nucleation promoting factors[J]. *EMBO J*, 2012, 31(1):236-247.
- [9] 杜江, 张林. 下调肌动蛋白相关蛋白 2/3 复合体 5 对肺鳞癌细胞株 SK-MES-1 增殖, 侵袭和转移能力的影响[J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(7):529-534.
- [10] NEKRASOVA O, HARMON R M, BROUSSARD J A, et al. Desmosomal cadherin association with Tctex-1 and cortactin-Arp2/3 drives perijunctional actin polymerization to promote keratinocyte delamination[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):1053.
- [11] COLLINS C, DENISIN A K, PRUITT B L, et al. Changes in E-cadherin rigidity sensing regulate cell adhesion[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(29):E5835-5844.
- [12] HAYER A, SHAO L, CHUNG M, et al. Engulfed cadherin fingers are polarized junctional structures between collectively migrating endothelial cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(12):1311-1323.
- [13] RODNICK-SMITH M, LIU S L, BALZER C J, et al. Identification of an ATP-controlled allosteric switch that controls actin filament nucleation by Arp2/3 complex[J]. *Nat Commun*, 2016(7):12226.
- [14] LEE J A, ROBBINS N, XIE J L, et al. Functional genomic analysis of candida albicans adherence reveals a key role for the Arp2/3 complex in cell wall remodelling and biofilm formation[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(11):e1006452.
- [15] RAUHALA H E, TEPPPO S, NIEMELA S, et al. Silencing of the ARP2/3 complex disturbs pancreatic cancer cell migration[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(1):45-52.
- [16] KOVACS E M, GOODWIN M, ALI R G, et al. Cadherin-directed actin assembly: e-cadherin physically associates with the Arp2/3 complex to direct actin assembly in nascent adhesive contacts[J]. *Curr Biol*, 2002, 12(5):379-382.
- [17] HUVENEERS S, OLDENBURG J, SPANJAARD E, et al. Vinculin associates with endothelial VE-cadherin junctions to control force-dependent remodeling[J]. *J Cell Biol*, 2012, 196(5):641-652.
- [18] BUCK K B, SCHAEFER A W, SCHOONDERWOERT V T, et al. Local Arp2/3-dependent actin assembly modulates applied traction force during apcam adhesion site maturation[J]. *Mol Biol Cell*, 2017, 28(1):98-110.
- [19] MEDICI D, HAY E D, OLSEN B R. Snail and slug promote epithelial-mesenchymal transition through beta-catenin-T-cell factor-4-dependent expression of transforming growth factor-beta3[J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(11):4875-4887.
- [20] ROYER P J, HENRIO K, PAIN M, et al. TLR3 promotes MMP-9 production in primary human airway epithelial cells through Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):208.
- [21] PENG K, KOU L, YU L, et al. Histone Demethylase JMJD2D interacts with beta-catenin to induce transcription and activate colorectal cancer cell proliferation and tumor growth in mice[J]. *Gastroenterology*, 2018, S0016-5085(18)35284-3[Epub ahead of print]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30472235>

(收稿日期:2018-08-28 修回日期:2018-10-02)

(上接第 413 页)

- [11] HOROWITZ I N, TAI K. Hypoalbuminemia in critically ill children[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2007, 161(11):1048-1052.
- [12] 中华医学会重症医学分会. 成人严重感染与感染性休克血流动力学监测及支持指南(草案)[J]. *中华危重病急救医学*, 2007, 19(3):129.
- [13] 叶兰. 慢性阻塞性肺疾病的预后与白蛋白的关系[J]. *中国民康医学*, 2013, 25(7):77-78.
- [14] VAN DE B C, RUTTEN E, VAN HELVOORT A, et al. A randomized clinical trial investigating the efficacy of targeted nutrition as adjunct to exercise training in COPD[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(5):748-758.
- [15] 曹辉, 殷萍萍, 燕丹, 等. 1 839 例人血白蛋白临床使用情况分析[J]. *中国药业*, 2014, 23(21):61-62.
- [16] 景炳文. 急危重病应用人血白蛋白的评价[J]. *内科急危重症杂志*, 2012, 18(4):196-198.
- [17] 薛萍. 肝硬化上消化道出血检测血清前白蛋白和电解质的价值分析[J]. *现代预防医学*, 2011, 38(23):5044-5046.

(收稿日期:2018-07-30 修回日期:2018-10-15)