

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.15.011

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220406.0957.002.html\(2022-04-06\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220406.0957.002.html(2022-04-06))基于 PSM 评估肺部分切除术后患者使用
人血白蛋白的临床效果*赵睿婷^{1,2}, 宋礼坡³, 刘彦君^{1,4}, 罗鹏生^{1,5}, 张培龙⁶, 褚燕琦^{1△}

(1. 首都医科大学宣武医院药学部, 北京 100053; 2. 天津医科大学总医院空港医院药剂科 300308;
3. 首都医科大学宣武医院重症医学科, 北京 100053; 4. 内蒙古乌海市蒙中医院药学部 016000;
5. 桂林市人民医院药学部, 广西桂林 541002; 6. 首都医科大学宣武医院胸外科, 北京 100053)

[摘要] **目的** 通过倾向性评分匹配法(PSM)分析肺部分切除术后患者输注人血白蛋白注射液对临床结局的影响。**方法** 本研究为回顾性队列研究, 回顾性收集首都医科大学宣武医院 2019 年 1 月至 2020 年 12 月行肺部分切除术成人患者的病历资料, 术后输注人血白蛋白注射液的患者为观察组, 未输注人血白蛋白注射液的患者为对照组。通过 PSM 以 1:3 匹配观察组及对照组, 筛选基线匹配的患者, 比较两组患者术后临床结局。**结果** 共收集观察组患者 71 例, 对照组患者 1 020 例。经 PSM 匹配后, 得到观察组 53 例, 对照组 135 例, 匹配后两组患者基线特征比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组与对照组术后住院时间分别为 8.00(5.50, 10.50)d 和 5.00(4.00, 7.00)d, 总住院时间分别为 15.00(12.50, 18.50)d 和 12.00(9.00, 14.00)d, 观察组术后住院时间、总住院时间均长于对照组($P<0.01$)。观察组与对照组药品花费分别为 3 967.49(3 015.87, 9 147.76)元和 2 021.27(1 349.34, 3 205.28)元, 观察组相比对照组药品费用更高($P<0.01$)。两组患者日常生活能力评分的改变[-5.00(-10.00, 0.00)分和 -5.00(-10.00, 0.00)分]及住院费用[84 980.16(63 897.27, 99 052.20)元和 83 171.97(67 412.60, 98 521.32)元]比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 肺癌患者行肺部分切除术后常规补充人血白蛋白注射液对临床结局无有利影响, 不推荐其作为肺癌患者肺部分切除术术后的常规补充。

[关键词] 人血白蛋白; 肺癌; 肺部分切除术; 低白蛋白血症; 倾向性评分匹配法

[中图分类号] R979.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)15-2575-04

Evaluation on clinical effect of using human albumin after
pneumoresection based on propensity score matching*ZHAO Ruiting^{1,2}, SONG Lip³, LIU Yanjun^{1,4}, LUO Pengsheng^{1,5}, ZHANG Peilong⁶, CHU Yanqi^{1△}

(1. Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Department of Pharmacy, Airport Hospital, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300308, China; 3. Department of Intensive Care Medicine, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China; 4. Department of Pharmacy, Inner Mongolia Wuhai Mongolian Traditional Chinese Medicine Hospital, Wuhai, Inner Mongolia 016000, China; 5. Department of Pharmacy, Guilin Municipal People's Hospital, Guilin, Guangxi 541002, China; 6. Department of Thoracic Surgery, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China)

[Abstract] **Objective** To compare and study the effect of human albumin injection after pneumoresection on clinical outcome by propensity score matching (PSM). **Methods** The retrospective cohort research was conducted. The case data of the adult patients with pneumoresection in Xuanwu Hospital of Capital Medical University from January 2019 to December 2020 were retrospectively collected. The patients receiving the human albumin injection after pneumoresection served as the observation group, and those without infusion with human albumin injection were the control group. The observation group and the control group were matched with PSM in a ratio of 1:3. The patients with baseline matching were screened, and the postoperative clinical outcomes were compared between the two groups. **Results** A total of 71 cases in the observation group and 1 020 cases in the control group were collected. After PSM matching, 53 cases in the observation group and 135 cases in the control group were obtained. After matching, there was no statistically significant

* 基金项目:北京市科学技术委员会资助课题(D181100000218002)。 作者简介:赵睿婷(1992-),药师,硕士,主要从事临床药学及重症药学研究。 △ 通信作者, E-mail:yanqi0545@sina.com。

difference in the baseline characteristics between the two groups ($P>0.05$) The postoperative hospitalization days in the observation group and the control group were 8.00 (5.50,10.50)d and 5.00 (4.00,7.00)d respectively, and the total hospitalization days were 15.00 (12.50,18.50) d and 12.00 (9.00,14.00) d respectively. The postoperative hospitalization days and total hospitalization days in the observation group were longer than those in the control group ($P<0.01$). The drug costs of the observation group and the control group were 3 967.49 (3 015.87,9 147.76) Yuan and 2 021.27 (1 349.34,3 205.28) Yuan respectively. The drug costs of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.01$). The changes of daily living ability score [-5.00 (-10.00,0.00) and -5.00 (-10.00,0.00)] and hospitalization expenses [84 980.16 (63 897.27,99 052.20) Yuan and 83 171.97 (67 412.60,98 521.32) Yuan, and the differences between the two groups were not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The routine supplementation of human albumin injection after pneumoresection in the patients with lung cancer has no beneficial effect on the clinical outcome, it is not recommended as a routine supplement after pneumoresection in the patients with lung cancer.

[Key words] human albumin; lung cancer; pneumoresection; hypoproteinemia; propensity score matching

低白蛋白血症定义为血清清蛋白低于 35 g/L^[1], 在外科手术术后患者较为常见^[2], 发生率为 70%~80%^[3]。尤其是外科手术转入重症医学科的患者, 低白蛋白血症发生率高达 97%, 且重度低白蛋白血症(血清清蛋白低于 25 g/L)的发生率为 68%^[4]。国内临床上普遍于术后给予人血白蛋白来纠正外科术后低白蛋白血症, 然而人血白蛋白用于外科手术术后是否可以改善临床结局存在争议, 目前仍无一致的结论。本研究通过倾向性评分匹配法(PSM)比较肺癌患者行肺部分切除术术后是否补充人血白蛋白, 在结局指标总住院时间、术后住院时间、日常生活能力评分的改变、总住院费用及药品费用的差异, 旨在探讨肺癌患者行肺部分切除术术后补充人血白蛋白对临床结局的影响, 以期为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日于首都医科大学宣武医院胸科行肺部分切除术成人肺癌患者作为研究对象, 回顾性分析其病历资料。纳入标准: (1) 临床诊断为肺癌; (2) 接受肺部分切除术手术治疗; (3) 术前具备完善肺功能检查结果; (4) 临床资料完整。排除标准: (1) 年龄不满 18 周岁; (2) 临床资料不完整, 缺乏疾病病史、手术相关信息或用药信息等。根据患者术后是否使用人血白蛋白, 将患者分为观察组和对照组, 观察组为术后使用人血白蛋白患者, 对照组为术后未使用人血白蛋白患者。

1.2 方法

1.2.1 收集资料

根据病历系统信息, 收集两组患者年龄、性别、体重指数(BMI)、既往病史、吸烟史等基本信息, 术后第 1 天血清清蛋白、血肌酐、总胆红素(TBIL)等实验室检查结果, 术前肺通气储备检查结果, 手术方式(微创手术/开胸手术)、术中出血量等手术相关信息, 是否合并术前肺部感染等临床诊断, 以及术后是否使用人血白蛋白等信息。两组患者术后均使用抗生素预防感染, 术后其他治疗措施均相同。

1.2.2 倾向性评分

本研究通过 R(4.0.5 版本)统计软件 MatchIt 包进行 PSM, 使用 logistic 回归模型, 卡钳值设置为 0.03, 以 1:3 匹配观察组及对照组, 以平衡两组间患者基线特征差异所造成的混杂偏倚。均衡的变量包括: 年龄, 性别, BMI, 是否合并高血压、糖尿病、冠心病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等慢性疾病, 是否有吸烟史, 术前是否合并肺部感染, 术前通气储备, 手术方式, 术中出血量, 术后第 1 天血清清蛋白、TBIL、血肌酐水平。

1.2.3 临床结局指标

在平衡了混杂因素后, 以总住院时间、术后住院时间、日常生活能力评分改变、总住院费用、药品费用为结局指标, 评估肺癌患者行肺部分切除术术后补充人血白蛋白对临床结局的影响。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS24.0 统计软件进行分析。计数资料使用构成比和率表示, 组间比较使用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; 正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 偏态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 匹配前观察组与对照组临床基线特征比较

依据相关纳入和排除标准, 最终共入组行肺部分切除术成人肺癌患者共 1 091 例, 其中术后使用人血白蛋白患者 71 例(观察组), 未使用人血白蛋白患者 1 020 例(对照组)。两组患者基线资料比较显示 11 个变量存在明显差异。应用 PSM 法, 进行 1:3 匹配, 卡钳值设置为 0.03。匹配后, 得到观察组 53 例, 对照组 135 例, 匹配后两组基线特征比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表 1。

2.2 匹配后两组患者临床结局比较

观察组患者术后住院时间、总住院时间均长于对照组($P<0.05$), 且观察组患者相比对照组药品费用

更高($P < 0.05$)。两组患者日常生活能力评分改变、总住院费用比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 匹配前后两组患者临床基线特征比较

因素	匹配前			匹配后		
	观察组($n=71$)	对照组($n=1020$)	P	观察组($n=53$)	对照组($n=135$)	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	66.14 ± 9.14	59.29 ± 10.71	<0.01	65.62 ± 9.61	64.24 ± 9.21	0.36
性别[男, $n(\%)$]	42(59.15)	401(39.31)	<0.01	31(58.49)	64(47.41)	0.17
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	23.43 ± 3.51	24.43 ± 3.61	0.02	23.40 ± 3.41	23.47 ± 3.19	0.85
术中出血量[>400 mL, $n(\%)$]	15(21.13)	17(1.67)	<0.01	5(9.43)	6(4.44)	0.33
通气储备[$M(P_{25}, P_{75})$, %]	86.00(81.00, 87.50)	86.00(82.50, 89.00)	0.10	86.00(81.00, 88.50)	85.00(81.00, 89.00)	0.85
高血压[$n(\%)$]	33(46.48)	310(30.39)	0.01	24(45.28)	56(41.48)	0.64
糖尿病[$n(\%)$]	9(12.68)	131(12.84)	0.97	5(9.43)	21(15.56)	0.27
冠心病[$n(\%)$]	11(15.49)	58(5.69)	<0.01	6(11.32)	17(12.59)	0.81
COPD[$n(\%)$]	1(1.41)	3(0.29)	0.63	1(1.89)	1(0.74)	1.00
术前肺部感染[$n(\%)$]	7(9.86)	14(1.37)	<0.01	3(5.66)	5(3.70)	0.84
是否吸烟[$n(\%)$]	29(40.85)	202(19.80)	<0.01	19(35.85)	38(28.15)	0.30
血清清蛋白[<25 g/L, $n(\%)$]	12(16.90)	2(0.20)	<0.01	1(1.89)	1(0.74)	1.00
手术方式[微创, $n(\%)$]	69(97.18)	1017(99.71)	0.03	52(98.11)	134(99.26)	1.00
血肌酐[$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol}/\text{L}$]	58.00(50.00, 75.00)	56.00(48.00, 65.00)	0.09	58.00(50.50, 71.00)	56.00(48.00, 67.50)	0.21
TBIL[$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol}/\text{L}$]	10.50(8.62, 14.51)	13.21(9.84, 18.02)	<0.01	10.48(8.36, 14.92)	11.57(8.57, 16.12)	0.78

表 2 两组患者临床结局比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	观察组($n=53$)	对照组($n=135$)	U	P
术后住院时间(d)	8.00(5.50, 10.50)	5.00(4.00, 7.00)	-5.46	<0.01
总住院时间(d)	15.00(12.50, 18.50)	12.00(9.00, 14.00)	-5.52	<0.01
日常生活能力评分改变(分)	-5.00(-10.00, 0.00)	-5.00(-10.00, 0.00)	-1.09	0.28
住院费用(元)	84 980.16(63 897.27, 99 052.20)	83 171.97(67 412.60, 98 521.32)	-0.20	0.84
药品费用(元)	3 967.49(3 015.87, 9 147.76)	2 021.27(1 349.34, 3 205.28)	-4.62	<0.01

3 讨 论

人血白蛋白注射液系健康人的血液中提取分离制成,用于临床已近 80 年,使用极为广泛^[5]。因其原料来源的局限性,加之制造成本的增加和医用级白蛋白产量的下降,使得人血白蛋白在全球范围内短缺,其供应远不能满足需求^[6]。此外,白蛋白价格昂贵,早已成为医疗成本的重要负担,因此,其合理用药水平不仅影响患者医疗费用的高低,也在很大程度上决定该有限资源分配的合理性。

在外科住院患者中,大量的人血白蛋白被用于外科术后纠正低白蛋白血症^[7],成为外科术后的常规补充,导致人血白蛋白的使用明显增加。既往多项研究报告,低白蛋白血症可以作为病死率及术后发病率的独立预测因子^[8-11],且与不良预后相关^[12-13]。但是目前关于外科术后常规补充人血白蛋白纠正低白蛋白血症是否更有利于患者临床结局缺乏明确的循证依据支持。本研究通过选取胸科肺部分切除术后肺癌患者,进行回顾性队列研究,以期提供科学的证据,对肺癌患者行肺部分切除术后补充人血白蛋白的有效性和合理性进行评价。

本研究结果表明,纠正肺部分切除术术后低白蛋白血症患者的低血清清蛋白水平并没有改善结局指标,反而增加了药品费用。外科术后低白蛋白血症的发生由多种因素引起且机制较为复杂,最主要原因为毛细血管渗漏增加。此外,出血、分解代谢增加、肝脏合成减少和营养不良都是潜在的原因^[14]。大多数患者无须输注人血白蛋白或者作其他特殊处理,一般在术后 7 d 左右能恢复到术前水平^[15]。术后输注人血白蛋白并不能降低血管通透性、减少血清清蛋白的渗漏,并且输注的人血白蛋白可能会增加血清清蛋白的渗漏。且白蛋白的半衰期约为 15 d^[16],输注的人血白蛋白短期内并不能分解为合成自身蛋白质所需的氨基酸,且人血白蛋白中所含氨基酸种类很不均衡。故外科术后常规补充人血白蛋白,虽然可短暂提高血清清蛋白水平,但对住院时间、日常生活能力评分的改变等指标并无决定性作用。因此,不推荐人血白蛋白作为肺癌患者肺部分切除术术后的常规补充。

人血白蛋白一些特殊的作用如增加血浆胶体渗透压、增加血浆抗氧化和抗炎能力,被循证医学所证实,并被相关指南推荐为某些疾病的一线或者二线用

药,如肝硬化患者、重症感染患者等^[17]。2009 年的欧洲《免疫球蛋白及白蛋白使用推荐》中指出,仅在重大手术(肝部分切除大于 40%或广泛肠切除)后,当循环容量恢复后血清清蛋白水平仍低于 20 g/L 时,可以适当使用人血白蛋白,而在其他任何手术后都不推荐早期使用人血白蛋白,并且明确指出不推荐将人血白蛋白用于改善营养状态及促进术后切口愈合^[18]。文献报道,人血白蛋白可适用于任何病因的严重血浆容量不足、暴发性或亚暴发性肝衰竭、晚期肝硬化大量腹水、自发性细菌性腹膜炎及其他可因低蛋白血症而恶化的情况(如败血症、挤压伤和大面积烧伤)^[6]。每种疾病都有独特的病理生理、血生化特征和特殊的临床过程,需要复杂的治疗措施。由于每例患者群体的异质性,可导致人血白蛋白治疗的目标不同,在许多情况下,人血白蛋白补充并非不可或缺。医疗工作者对人血白蛋白的功效应有正确认识,临床实践中要进一步规范人血白蛋白的使用。针对人血白蛋白的临床使用范围广,复杂多样,仍旧需要区分患者群体。

本研究局限之处在于是单中心回顾性研究,样本量较小,其结论有待于多中心前瞻性随机对照研究的进一步论证。

参考文献

- [1] AKIROV A, MASRI-IRAQI H, ATAMNA A, et al. Low albumin levels are associated with mortality risk in hospitalized patients[J]. *Am J Med*, 2017, 130(12):1465. e11-1465. e19.
- [2] GATTA A, VERARDO A, BOLOGNESI M. Hypoalbuminemia[J]. *Intern Emerg Med*, 2012, 7(Suppl 3):S193-199.
- [3] 李志浩, 胡允腾, 张福. 术后低蛋白血症与补充人血白蛋白对腰椎内固术后发生切口愈合不良的影响[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(11): 848-852.
- [4] 马敏慧. 非感染患者术后严重低蛋白血症的影响因素分析[D]. 昆明:昆明医科大学, 2017.
- [5] MELIA D, POST B. Human albumin solutions in intensive care: a review[J]. *J Intensive Care Soc*, 2021, 22(3):248-254.
- [6] ROZGA J, PIATEK T, MAŁKOWSKI P. Human albumin: old, new, and emerging applications[J]. *Ann Transplant*, 2013, 18:205-217.
- [7] 蒙龙, 王宁, 冯然, 等. 应用国际指南评价某院外科住院患者人血白蛋白临床使用情况[J]. *中国药房*, 2016, 27(29):4061-4063.
- [8] FRITZ H G, BRANDES H, BREDLE D L, et al. Post-operative hypoalbuminaemia and procalcitonin elevation for prediction of outcome in cardiopulmonary bypass surgery[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47(10):1276-1283.
- [9] RYAN A M, HEARTY A, PRICHARD R S, et al. Association of hypoalbuminemia on the first postoperative day and complications following esophagectomy[J]. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(10):1355-1360.
- [10] KAYSEN G A, JOHANSEN K L, CHENG S C, et al. Trends and outcomes associated with serum albumin concentration among incident dialysis patients in the United States[J]. *J Ren Nutr*, 2008, 18(4):323-331.
- [11] SULLIVAN D H, ROBERSON P K, BOPP M M. Hypoalbuminemia 3 months after hospital discharge: significance for long-term survival[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(7):1222-1226.
- [12] VINCENT J L, DUBOIS M J, NAVICKIS R J, et al. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials[J]. *Ann Surg*, 2003, 237(3):319-334.
- [13] REGTIEN J G, STIENSTRA Y, LIGTENBERG J J, et al. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(4):915-917.
- [14] FRANCH-ARCAS G. The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice[J]. *Clin Nutr*, 2001, 20(3):265-269.
- [15] BERG S, GOLSTER M, LISANDER B. Albumin extravasation and tissue washout of hyaluronan after plasma volume expansion with crystalloid or hypooncotic colloid solutions[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002, 46(2):166-172.
- [16] 李敏. 基于白蛋白作为药物载体筛选特异性黏附肽[J]. 大连:大连工业大学, 2012.
- [17] GARCIA-MARTINEZ R, CARACENI P, BERNARDI M, et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications[J]. *Hepatology*, 2013, 58(5):1836-1846.
- [18] LIUMBRUNO G M, BENNARDELLO F, LATTANZIO A, et al. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins[J]. *Blood Transfus*, 2009, 7(3):216-234.