

# 新生儿外源性白蛋白的临床使用研究进展

张 媛, 韦 红

重庆医科大学附属儿童医院, 重庆  
Email: 1114101286@qq.com

收稿日期: 2021年4月11日; 录用日期: 2021年4月25日; 发布日期: 2021年5月14日

## 摘 要

白蛋白是血浆中含量最丰富的蛋白质之一, 具有多种重要功能。新生儿血清白蛋白浓度随胎龄和出生后年龄变化较大。由于合成减少、白蛋白损失增加或重新分布至血管外间隙而发生低白蛋白血症, 并与发病率和死亡率增加相关, 因此, 外源性白蛋白输注是数种新生儿疾病的抢救措施之一。但白蛋白输注可能启动高度复杂的过程, 新生儿是特殊人群, 在白蛋白的输注方面尚存在争议, 但目前研究甚少, 本文对新生儿临床使用白蛋白现状及相关进展进行综述。

## 关键词

外源性白蛋白, 新生儿, 临床使用, 研究进展, 低白蛋白血症

# Clinical Application and Research Progress of Exogenous Albumin in Neonates

Yuan Zhang, Hong Wei

Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing  
Email: 1114101286@qq.com

Received: Apr. 11<sup>th</sup>, 2021; accepted: Apr. 25<sup>th</sup>, 2021; published: May 14<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Albumin is one of the most abundant proteins in plasma and has a variety of important functions. Neonatal serum albumin concentrations vary greatly with gestational age and postnatal age. As hypoalbuminemia occurs due to decreased synthesis, increased albumin loss, or redistribution to the extravascular space and is associated with increased morbidity and mortality, exogenous albumin infusion is one of the rescue measures for several neonatal diseases. However, albumin infusion may initiate a highly complex process, newborns are special populations, and there is still

controversy in the infusion of albumin, but there are few studies at present, and this article reviews the current status and related progress in the clinical use of albumin in newborns.

## Keywords

Exogenous Albumin, Newborn, Clinical Use, Research Progress, Hypoalbuminemia

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

白蛋白是血浆中含量最丰富的蛋白质之一, 约占血清蛋白的 50%~60%和全身蛋白的 3% [1], 分子量约为 66,500 Da。正常成人肝脏每天产生 10~15 g 白蛋白, 一旦合成, 几乎所有白蛋白均迅速转移至血浆中, 最终穿过毛细血管壁进入血管外间隙, 并通过淋巴系统返回循环中[2]。在生理条件下, 血管内皮屏障对水完全通透, 对>70,000 Da 的蛋白质不通透, 对白蛋白半通透。白蛋白具有许多基本功能, 最重要的是维持胶体渗透压(占血管内胶体渗透压的 80%)以防止血管内液体过度丢失, 确保血容量稳态, 以及结合和转运血浆中的多种物质, 此外还有抗氧化活性、免疫调节、抗炎、抑制血小板功能、稳定内皮和毛细血管通透性等功能。血清白蛋白浓度是白蛋白合成、分布、降解和消除之间平衡的结果。新生儿血清白蛋白浓度随胎龄和出生后年龄变化很大。出生时, 白蛋白浓度范围为 2 g/dL (27~30 周)至 3 g/dL (足月)。但在早产儿中, 由于白蛋白池的转换更快, 未成熟肝脏的合成速率较慢, 白蛋白浓度通常较低。低白蛋白血症可能由与该平衡相互作用的任何机制导致。当血浆白蛋白浓度较低时, 血浆胶体渗透压降低, 从而增加液体从血管内到血管外的净灌注。该现象理论上具有引起间质性、肺和脑水肿的风险, 所有这些都可能导致显著的发病率和死亡率。事实上, 许多新生儿研究已经发现低白蛋白血症与不良结局之间的相关性, 包括死亡、呼吸窘迫综合征(Respiratory distress syndrome, RDS)、坏死性小肠结肠炎(Neonatal necrotizing enterocolitis, NEC)和感染。由于低白蛋白血症与不良结局存在相关性, 外源性白蛋白输注已被提出用于数种新生儿疾病。外源性人血白蛋白溶液是一种生物制品, 来源于捐献者。白蛋白溶液含有不同浓度的电解质, 钠浓度范围为 87~160 mmol/L, 钾浓度通常<2 mmol/L, 可分为低渗(4%)、等渗(5%)或高渗(20%或 25%)等不同类型。白蛋白输注中也可能因为新生儿个体和疾病病理生理学特殊性, 启动高度复杂的过程。因此目前在使用适应症、使用方法方面尚存在争议。

## 2. 低血压

目前早产儿和足月儿低血压的最佳定义尚未达成共识, 临床上一般将低血压定义为体重小于 2500 g 的婴儿持续(30 分钟)平均动脉压(Mean arterial pressure, MAP) < 30 mmHg, 或体重 > 2500 g 的婴儿 MAP < 40 mmHg [3]。血压是人体的生命体征之一, 作为各脏器灌注的替代指标, 因此及时纠正低血压是至关重要的。低血压的原因通常是绝对低血容量(如失血)、对低血容量(如外周血管扩张)或心肌功能障碍所致。临床上可选择晶体液或胶体液进行液体复苏。但大多数情况下, 发生低血压的新生儿在输注白蛋白后未能出现预期的血压升高的表现或仅在输注白蛋白后出现一过性的血压升高[4]。白蛋白不能有效升高血压的主要原因在于有些患儿低血压的原因并非为血容量减少, 因此应用白蛋白扩容无效。而 Pladys 等人对 12 例超声心动图显示低心输出量且无心肌功能障碍的早产儿选择性使用 20% 白蛋白, 所有婴儿的心输出

量均有所改善, 平均动脉压升高, 表明当选择性给药时, 白蛋白作为容量扩张剂更为有效[5]。而大多数国内外研究表明, 晶体液(如等渗生理盐水)与白蛋白治疗新生儿急性低血压同样有效, 两种溶液在增加和维持输注后 30 分钟的平均动脉压上没有发现统计学上的显著差异[3]。因此, 针对急性低血压患者, 临床上一般首选使用更易获得的晶体液作为容量扩张剂。也有少数研究表明白蛋白的相较优势, 一项研究表明与接受生理盐水的患儿相比, 接受白蛋白的患儿有更大可能在其推注后 1 小时达到正常血压, 并且且减少血管活性药物的使用[6]。

### 3. 低白蛋白血症

#### 3.1. 早产儿

早产儿血清白蛋白水平明显低于足月儿, 出生体重越小的早产儿, 其出生时的血清白蛋白水平也相应更低[7]。在 20 世纪 50 年代及 60 年代, 普遍认为低白蛋白血症的早产儿可能出现较差的临床结局, 因此对早产儿预防性使用白蛋白是一种广泛的做法, 以期降低早产儿水肿、呼吸窘迫综合征相关的发病率及死亡率。但是一项关于孕 25~42 周新生儿血清白蛋白浓度监测的研究表明, 早产儿早期和晚期水肿多见, 但与低白蛋白血症的相关性较差, 表明早产儿低蛋白血症可能是一种生理现象, 而非一种病理现象[8]。从理论上讲, 早产儿可以耐受相对较低的血清白蛋白浓度, 因为, 早产儿平均血压也相对足月儿低, 较少的血清白蛋白所产生的胶体渗透压可以对抗较低的血压转化的毛细血管静水压。也有学者进行液体进出毛细血管速率的相关研究, 提出反射系数(代表毛细血管壁阻止大分子颗粒穿过的能力)在患病早产儿和患有毛细血管渗漏综合征的老年患者中可能很低, 以至于液体流经毛细血管壁的净流量与血管内和血管外隔室之间的胶体渗透压梯度无关, 相当于无论是否增加白蛋白浓度, 机体都可能会进行血管内外的液体交换[9]。并且 Bland 等人进行的一项关于在早产儿中比较使用白蛋白和安慰剂的随机试验显示, 组间死亡率及呼吸窘迫综合征的发生率没有统计学上的显著性差异, 表明白蛋白在出生后不久对低蛋白血症新生儿没有明显的优势[10]。其次, 在一项外源性白蛋白在全胃肠外营养的应用研究中显示, 尽管干预的患儿血清白蛋白水平显著提高, 但是呼吸窘迫、动脉导管未闭(Patent ductus arteriosus, PDA)、脑室内出血(Intraventricular hemorrhage, IVH)或死亡的严重程度无差异, 而在体重、年龄、住院时间、实施肠内营养和达到全肠容积所需的时间方面, 各组间的差异也均无统计学意义[11]。此外, 研究一致表明, 尽管白蛋白给药后白蛋白浓度最初增加, 但反应通常是短暂的。因此, 在低白蛋白血症早产儿中缺乏支持常规白蛋白输注的证据。

#### 3.2. 营养不良

临床常将血清白蛋白浓度作为新生儿营养状况的生化评估。然而, 由于白蛋白的半衰期较长, 约 17~20 天, 并且约 25% 的肝细胞在任何时间产生白蛋白, 因此在热量摄入不足数周或数月之前不会发生低白蛋白血症。其次, 白蛋白不储存于肝脏, 其分布是一个高度动态的过程, 血清浓度不是真正白蛋白储存的良好指标。因此, 血清白蛋白测定不是评估短期反应的最佳检测方法, 应仅作用于营养状况的长期随访。此外, 即使白蛋白输入后也不能立即分解为氨基酸以供人体合成蛋白质, 而且外源性白蛋白缺乏人体必需的色氨酸、异亮氨酸等氨基酸, 并不能满足机体合成蛋白质的需求, 因此, 对于需要营养支持的患儿, 外源性白蛋白也不应作为营养支持补充来源。

### 4. 高胆红素血症

白蛋白是胆红素的一种载体, 能够与体内的未结合性胆红素相结合, 以复合物的形式存在和运输后经过胆汁排出体外。在生理条件下, 每克白蛋白可与 8.2 mg 胆红素结合。而白蛋白特征改变或存在白蛋

白结合位点竞争可能会损害胆红素结合, 并导致可能进入大脑的未结合胆红素浓度升高[12], 因此, 增强与白蛋白的结合对新生儿非结合性高胆红素血症具有保护作用。同时国内外大量研究也表明, 输注白蛋白辅助治疗新生儿非结合性高胆红素血症亦取得一定疗效[13]。美国儿科学会(American Academy of Pediatrics, AAP)关于孕 35 周新生儿高胆红素血症的指南认为, 如果测量血清白蛋白浓度, 白蛋白浓度  $< 3$  g/dL 是降低光疗阈值的风险因素[14]。AAP 还建议使用胆红素: 白蛋白比值来确定是否需要换血。尽管换血前给予白蛋白可能会增加换血的疗效, 因为更多的胆红素从组织进入血液并排泄, 但实际改善并不太明显, 因此换血前不推荐常规使用白蛋白。

## 5. 蛋白流失状态

### 5.1. 乳糜胸

乳糜成分中白蛋白总含量约为 2.24 g/dL (1.26~3.0)。因此, 大量引流或高排出量乳糜胸可能导致营养不良、低蛋白血症和淋巴细胞减少引起的显著体重减轻。然而, 最近关于乳糜胸管理的综述不建议输注白蛋白, 而是建议通过充分营养和容量替代进行治疗[15]。

### 5.2. 肾病综合征

肾病综合征在新生儿称为先天性肾病综合征, 肾病综合征可在出生时单独出现或与先天性梅毒有关。在患有先天性肾病综合征婴儿中, 出现严重水肿的患儿有时需要静脉注射白蛋白和利尿剂输注治疗。然而, 这种治疗方式并非没有风险, 如呼吸衰竭和充血性心力衰竭, 此外, 除非蛋白尿缓解, 否则获益作用是短暂的。因此, 在白蛋白给药前, 仔细评估患者的血管内容量状态至关重要, 当需要输注白蛋白时, 应根据估计的净体重而不是水肿体重来计算液量。在液体耗尽的重度低白蛋白血症( $< 20$  g/L)儿童中, 输注更有可能获益。相比之下, 在少尿、肾小球滤过率显著降低的儿童或过度灌注的儿童中, 结果可能是不利的, 因为这可能会加重血容量过多, 并导致全身性高血压和肺水肿恶化[16]。

## 6. 外源性白蛋白的安全性及危害

外源性白蛋白不含防腐剂, 经过严格的巴氏消毒过程, 以确保病原体灭活。此外, 由于白蛋白制剂被认为无免疫原性, 因此在给药后较少发生超敏反应, 如潮红、荨麻疹、发热和恶心[17]。但在临床实践中, 有许多情况可能有害。首先是体液过多, 在毛细血管通透性增加的情况下, 如早产、呼吸窘迫综合征、败血症和术后, 外源性白蛋白不会在血管内停留很长时间, 并且通常会迅速泄漏到血管外间隙中。最终导致组织间隙胶体渗透压反常增加, 可能使水肿进一步恶化。此外, 白蛋白输注引起的一过性血浆容量扩张可能导致微血管压和毛细血管表面积增加, 从而增加白蛋白的逸出率。事实上, 患呼吸窘迫综合征的早产儿使用白蛋白与气体交换受损[4]、肺水肿和氧合恶化[18]相关。在没有真正血容量不足的情况下增加血容量也可能延长动脉导管开放时间或增加动脉导管未闭相关症状[5]。其次是神经损伤, 白蛋白输注通常以快速推注给药, 但在早产儿中快速输注胶体或血液制品可能与呼吸窘迫综合征、脑室内出血和死亡风险增加相关[19]。脑室内出血的风险归因于脑血流量和脑毛细血管压增加, 足以使已经脆弱的室管膜下血管破裂[20]。此外还可导致肾脏功能紊乱, 由于白蛋白几乎是等渗溶液, 因此含有大量钠, 这种盐负荷对血容量正常新生儿的影响可能导致体液潴留、盐和水排泄受损以及可能的肾损伤[21]。最后, 尽管白蛋白价格近年趋于降低, 但相对于同等体积的等渗盐水, 价格增加 20~50 倍。

## 7. 总结

综上所述, 在大多数情况下, 新生儿白蛋白的使用存在一定争议, 尽管临床表明低白蛋白血症与



不良结局存在相关性, 但尚不清楚低白蛋白血症是否与不良结局存在因果关系, 或仅是疾病严重程度的标志物。因此, 应该根据患儿个体和疾病病理生理学进行审慎选择, 避免外源性白蛋白的误用及滥用。

## 参考文献

- [1] Nicholson, J.P., Wolmarans, M.R. and Park, G.R. (2000) The Role of Albumin in Critical Illness. *British Journal of Anaesthesia*, **85**, 599-610. <https://doi.org/10.1093/bja/85.4.599>
- [2] Caraceni, P., Domenicali, M., Tovoli, A., Napoli, L., Serena Ricci, C., Tufoni, M., et al. (2013) Clinical Indications for the Albumin Use: Still a Controversial Issue. *European Journal of Internal Medicine*, **24**, 721-728. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.05.015>
- [3] Oca, M.J., Nelson, M. and Donn, S.M. (2003) Randomized Trial of Normal Saline versus 5% Albumin for the Treatment of Neonatal Hypotension. *Journal of Perinatology*, **23**, 473-476. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210971>
- [4] Barr, P.A., Bailey, P.E., Summers, J. and Cassady, G. (1977) Relation between Arterial Blood Pressure and Blood Volume and Effect of Infused Albumin in Sick Preterm Infants. *Pediatrics*, **60**, 282-289.
- [5] Pladys, P., Wodey, E., Bétrémieux, P., Beuchée, A. and Ecoffey, C. (1997) Effects of Volume Expansion on Cardiac Output in the Preterm Infant. *Acta Paediatrica*, **86**, 1241-1245. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb14854.x>
- [6] Lynch, S.K., Mullett, M.D., Graeber, J.E. and Polak, M.J. (2008) A Comparison of Albumin-Bolus Therapy versus Normal Saline-Bolus Therapy for Hypotension in Neonates. *Journal of Perinatology*, **28**, 29-33. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211846>
- [7] 曹慧萍. 早产儿出生体重与血白蛋白相关性分析[J]. 淮海医药, 2011, 29(5): 446.
- [8] Cartlidge, P.H. and Rutter, N. (1986) Serum Albumin Concentrations and Oedema in the Newborn. *Archives of Disease in Childhood*, **61**, 657-660. <https://doi.org/10.1136/adc.61.7.657>
- [9] So, K.W., Fok, T.F., Ng, P.C., Wong, W.W. and Cheung, K.L. (1997) Randomised Controlled Trial of Colloid or Crystalloid in Hypotensive Preterm Infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, **76**, F43-F46. <https://doi.org/10.1136/fn.76.1.F43>
- [10] Bland, R.D., Clarke, T.L., Harden, L.B., Mayer, J.L., Ries, J.P., Madden, W.A., et al. (1973) Early Albumin Infusion to Infants at Risk for Respiratory Distress. *Archives of Disease in Childhood*, **48**, 800-805. <https://doi.org/10.1136/adc.48.10.800>
- [11] Porto, B.S., Jorge, S.M. and de Assis, M.G. (2005) Exogenous Human Albumin Supplementation in Total Parenteral Nutrition of Critically Ill Newborns. *Jornal de Pediatria*, **81**, 41-46. <https://doi.org/10.2223/1281>
- [12] Cashore, W.J. and Oh, W. (1982) Unbound Bilirubin and Kernicterus in Low-Birth-Weight Infants. *Pediatrics*, **69**, 481-485.
- [13] 李维维, 赖燕, 冯圣芳, 李亚, 何善辉. 蓝光照射联合白蛋白治疗新生儿黄疸的疗效分析[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(1): 94-96.
- [14] Maisels, M.J., Bhutani, V.K., Bogen, D., Newman, T.B., Stark, A.R. and Watchko, J.F. (2009) Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant > or =35 Weeks' Gestation: An Update with Clarifications. *Pediatrics*, **124**, 1193-1198. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0329>
- [15] Church, J.T., Antunez, A.G., Dean, A., Matusko, N., Deatrck, K.B., Attar, M.A., et al. (2017) Evidence-Based Management of Chylothorax in Infants. *Journal of Pediatric Surgery*, **52**, 907-912. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.03.010>
- [16] McCaffrey, J., Lennon, R. and Webb, N.J. (2016) The Non-Immunosuppressive Management of Childhood Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **31**, 1383-1402. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3241-0>
- [17] Biscopring, J. (2009) Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives: The Current Cross-Sectional Guidelines. *Der Anaesthetist*, **58**, Article No. 1083. <https://doi.org/10.1007/s00101-009-1613-1>
- [18] Kavvadia, V., Greenough, A., Dimitriou, G. and Hooper, R. (2000) Randomised Trial of Fluid Restriction in Ventilated Very Low Birthweight Infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, **83**, F91-F96. <https://doi.org/10.1136/fn.83.2.F91>
- [19] Bland, R.D., Clarke, T.L. and Harden, L.B. (1976) Rapid Infusion of Sodium Bicarbonate and Albumin into High-Risk Premature Infants Soon after Birth: A Controlled, Prospective Trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **124**, 263-267. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(76\)90154-X](https://doi.org/10.1016/0002-9378(76)90154-X)
- [20] Goldberg, R.N., Chung, D., Goldman, S.L. and Bancalari, E. (1980) The Association of Rapid Volume Expansion and

Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Infant. *The Journal of Pediatrics*, **96**, 1060-1063.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(80\)80642-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(80)80642-1)

- [21] Pulimood, T.B. and Park, G.R. (2000) Debate: Albumin Administration Should Be Avoided in the Critically Ill. *Critical Care*, **4**, Article No. 151. <https://doi.org/10.1186/cc688>