

综述

人血清白蛋白治疗失代偿期肝硬化的研究进展

张宸溪^{1,2}, 曹竹君², 项晓刚², 谢青², 耿嘉蔚³

1. 昆明理工大学医学院, 昆明 650500; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科, 上海 200025; 3. 云南省第一人民医院感染性疾病科及肝病科, 昆明 650500

[摘要] 人血清白蛋白 (human serum albumin, HSA) 是人体血浆中一种含量丰富的蛋白质, 参与行使机体多种生理功能。该文介绍了 HSA 的生物合成与代谢、结构与功能, 并总结了 HSA 在失代偿期肝硬化中的临床应用进展以及不良反应。HSA 作为一种结构复杂的多功能分子, 不仅可以提升血浆胶体渗透压, 近年来其结合转运、抗氧化、调节免疫、调节循环功能、维持内皮细胞稳定和毛细血管通透性等非胶体功能也受到广泛重视。HSA 结构易受到疾病环境的影响, 翻译后修饰可发生多种类型的变化, 如 N 末端或 C 末端截断、糖基化、第 34 个半胱氨酸残基 (Cys-34) 氧化等, 其中 Cys-34 氧化程度与肝硬化病程进展及生存结局相关。除了可以预防腹腔穿刺引流大量腹水后的循环功能紊乱, HSA 在肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS)、自发性腹膜炎 (spontaneous peritonitis, SBP) 等多种肝硬化并发症的管理中表现出良好的治疗效果。对于非 SBP 感染、腹水的长期管理、肝性脑病、慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 等其他肝硬化并发症, HSA 的治疗效益仍存在争议, 需要进一步的临床试验研究。

[关键词] 人血清白蛋白; 失代偿期肝硬化; 腹水; 慢加急性肝衰竭

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.01.012 **[中图分类号]** R575.2 **[文献标志码]** A

Advances in decompensated cirrhosis treatment by human serum albumin

ZHANG Chenxi^{1,2}, CAO Zhujun², XIANG Xiaogang², XIE Qing², GENG Jiawei³

1. Kunming University of Science and Technology School of Medicine, Kunming 650500, China; 2. Department of Infectious Diseases, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 3. Department of Infectious Diseases and Liver Diseases, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650500, China

[Abstract] Human serum albumin (HSA) is one of the most abundant proteins in the plasma which participate in plenty of physiological functions. This article reviews recent advances in HSA-related researches with respect to its synthesis, metabolism, structure, function, and clinical application in decompensated cirrhosis and its adverse events. As a multidomain polyfunctional molecule, HSA has not only shown its effect on colloid osmotic pressure elevation, but also its non-colloid functions including ligand binding capacity, antioxidant ability, immunoregulatory effect, and maintaining the stability of endothelium and permeability of capillary. However, the structure of HSA is easily affected by pathology surroundings including various posttranslational modifications of HSA, such as truncated N-terminal or C-terminal, glycosylation, and oxidation of Cys-34. Among these, the oxidation modification of Cys-34 in HSA is closely related to cirrhosis progression and has a strong prognostic ability of clinical outcomes. Besides prevention of post paracentesis circulatory dysfunction, HSA administration also shows excellent treatment potentials in the cirrhotic complications, including hepatorenal syndrome (HRS) and spontaneous peritonitis (SBP). Furthermore, more clinical trials are needed to discuss the potential benefits of HSA in non-SBP infection, long-term administration of ascites, hepatic encephalopathy, acute-on-chronic liver failure (ACLF) and other cirrhotic complications.

[Key words] human serum albumin (HSA); decompensated cirrhosis; ascites; acute-on-chronic liver failure (ACLF)

[基金项目] “十三五”国家科技重大专项 (2017ZX10203201-008); 国家自然科学基金 (82070604); 云南省创新团队项目基金 (202005AE160010); 云南省“万人计划”名医人才专项基金 (YNWR-MY-2019-072)。

[作者简介] 张宸溪 (1994—), 男, 硕士; 电子信箱: chenxi96449@163.com。

[通信作者] 耿嘉蔚, 电子信箱: jia_wei_geng@163.com。

[Funding Information] National Science and Technology Major Project of the 13th Five-Year Plan of China (2017ZX10203201-008); National Natural Science Foundation of China (82070604); Innovative Research Team Program Foundation of Yunnan Province (202005AE160010); Ten-Thousands Talents Program Foundation of Yunnan Province (YNWR-MY-2019-072).

[Corresponding Author] GENG Jiawei, E-mail: jia_wei_geng@163.com.



肝炎病毒、酒精、脂肪、自身免疫系统、血吸虫等多种原因可引发肝硬化。临床上通常将肝硬化分为肝功能代偿期和失代偿期。当肝硬化病程转入失代偿期,各种并发症如腹水、肝性脑病、消化道出血等发生概率明显增加,导致患者住院率升高,生活质量降低,死亡率上升^[1]。而慢性乙型肝炎病毒再激活、戊型肝炎病毒感染、酒精中毒、肝损伤性药物使用、细菌感染、消化道出血等诱因会令失代偿期肝硬化患者受到急性打击,肝功能急剧恶化,诱发肝脏和/或肾、脑、凝血、呼吸等肝外器官/系统功能的衰竭,此称为慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)。ACLF以多器官功能衰竭、短期内高死亡率为特征,病情凶险、预后差,缺乏有效的内科治疗手段,肝移植是唯一可以提高其生存率的治疗措施。因此,寻找有效的药物控制肝硬化并发症发生、改变疾病进程,对肝硬化和ACLF的临床诊疗极为重要^[2]。

人血清白蛋白(human serum albumin, HSA)是人体血浆中含量最丰富的蛋白质,约占血浆总蛋白的50%。HSA不仅是维持血浆胶体渗透压的主要成分,还具备结合运输物质、抗氧化、抗凝、调节免疫功能、维持毛细血管完整性、促进心脏正性肌力、神经保护等作用^[3]。HSA的生物学多功能特性源于其独特的分子结构。在肝硬化患者中,随着疾病进展至失代偿期,甚至ACLF,其肝脏合成HSA功能减弱,会出现低白蛋白血症;近年来研究^[4]发现,失代偿期肝硬化患者体内HSA的分子结构会产生诸多变构,影响HSA的多种功能。本文就HSA的合成、代谢、功能、结构、临床应用进展等方面进行综述。

1 HSA合成与代谢

HSA由肝脏合成,健康人每日可合成10~25 g。前白蛋白前体经内质网修饰为前白蛋白,再经高尔基体切割寡肽后即成为成熟的HSA。HSA分泌入血后有40%留在血管床上,60%则进入血管外间隙。Albondin作为一种糖蛋白60受体,在血管床与HSA结合并将其转运到间质侧,再通过淋巴系统返回血液。健康人体内HSA浓度为3.5~5.0 g/dL,半衰期为12~18 d,在肌肉、皮肤、肝脏、肾脏等部位降解,降解率为14 g/d^[3,5]。在晚期肝病中,由于肝细胞损失和持续炎症导致HSA合成减少,出现顽固性低白蛋白血症。

2 HSA的结构

成熟的HSA是包含585个氨基酸残基的单一多肽链,相对分子质量为66 438,丰富的谷氨酸和天冬氨酸残基决定了HSA分子的负电荷属性。HSA分子内一共有35个半胱氨酸残基,其中34个残基相互形成17个二硫键维持HSA二级结构,而第34个半胱氨酸(Cys-34)残基上的游离巯基保持还原活性,是构成人体谷胱甘肽还原系统的主要成分之一。HSA呈球状心形构象,包含3个同源结构域,即结构域I(第1~195个氨基酸)、结构域II(第196~383个氨基酸)、结构域III(第384~585个氨基酸),包括7个长链脂肪酸结合位点(FA1~FA7)和2个短链脂肪酸结合位点(FA8、FA9),使得1个HSA分子最多能够结合9个脂肪酸分子,因此是多种物质转运的良好载体^[3,6]。

3 HSA的功能

3.1 胶体功能

由于HSA的大分子和负电荷属性,HSA能够维持人体75%~80%的血浆胶体渗透压,吸引钠离子等正电荷进入血管腔内,维持血容量。故HSA可作为一种有效的血容量扩张剂,还能增加心输出量、减少外周血管扩张等,在肝病或非肝病中均得到了证据支持^[7]。

3.2 非胶体功能

近年来HSA的多种生物学功能愈发引起重视。HSA分子可结合地西泮、华法林等药物,从而延长药物半衰期、减轻药物毒性;可结合胆固醇和脂肪酸等,提高其溶解度,限制前列腺素、白三烯等促炎性脂质造成的氧化应激反应;可结合胆汁酸、胆红素等内源性有毒代谢产物,起到运输并助其排泄的作用。HSA有3个主要的金属结合位点,通过结合铜、钴、铁、锌、镉等金属离子,阻止其诱导生成活性氧(reactive oxygen species, ROS),从而避免氧化损伤。另外HSA的甲硫氨酸残基也可以作为ROS的清除剂^[3]。HSA还能结合一氧化氮(NO)形成HSA-NO复合物,抑制NO快速失活从而发挥抗血小板聚集作用^[8]。HSA被白细胞摄取后可通过结合非甲基化胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸(unmethylated cytosine-phosphate-guanine, CpG)基序DNA(CpG-DNA),

抑制 Toll 样受体-9 信号转导途径,减少炎症因子产生,从而发挥免疫调节功能^[9]。HSA 能调控炎症细胞信号通路和促炎因子的释放,抑制补体因子 C5a 的分泌^[10]。HSA 还有助于多糖萼的形成以及防止其降解,从而维持内皮细胞的稳定和毛细血管通透性^[11]。HSA 能够调节脑循环的血流动力学,且对神经元和神经胶质细胞具有保护作用。在大鼠缺血性脑卒中模型实验中输注 HSA 后可以减少脑水肿、预防缺血后血栓形成、抗氧化、增加缺血组织灌注;体外实验发现 HSA 可抑制引起阿尔茨海默病的 β -淀粉样蛋白聚集并促进其清除^[3]。另外啮齿类动物实验发现 HSA 可通过抵消肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 诱导的核因子 κ B-诱导型一氧化氮合酶 (NF- κ B-iNOS) 通路激活和氧化应激诱导的 β 受体信号转导产生的负面影响发挥心脏正性肌力作用,在肝硬化患者中也表现出明显的增加心输出量的作用^[12-13]。

4 HSA 翻译后修饰

内源性 HSA 分子在不同疾病状态下存在不同的翻译后修饰,如 N 端截断 1 个天冬氨酸残基、C 端截断 1 个亮氨酸残基、糖基化、二聚体化等以及上述变构组合,会不同程度地影响 HSA 分子的理化性质。最多见的是 HSA Cys-34 残基上的还原性巯基被可逆或不可逆氧化后形成人非巯基白蛋白 1 (human nonmercaptalbumin, HNA1) 或人非巯基白蛋白 2 (HNA2)。健康人 70%~80% HSA 的 Cys-34 残基保持游离巯基形式, HNA1 占总 HSA 的 20%~30%, 主要是半胱氨酸、同型半胱氨酸、谷胱甘肽等小分子以二硫键形式与 Cys-34 残基结合;但是在急性失代偿期肝硬化和 ACLF 人群中 HNA1 比例明显升高,且与短期预后相关^[14-15]。研究^[16]发现 HNA1 能够诱导白细胞产生白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-10、TNF- α 、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 等细胞因子和花生四烯酸代谢下游的脂质炎症物质,引发炎症风暴。HNA2 中游离巯基则被高度氧化为亚磺酸基和磺酸基,占总量的 5% 左右,也可作为预测失代偿期肝硬化和 ACLF 患者 30 d 和 90 d 死亡率的标志物^[14,17]。Cys-34 残基上巯基的变构导致 HSA 部分丧失抗氧化功能,可能与失代偿期肝硬化和 ACLF 患者全身性促炎、氧化应激的疾病状态有

关。其他翻译后修饰结构如 HSA 同型二聚体也被发现在 ACLF 患者中丰度较高,并能预测预后^[18]。缺血修饰白蛋白 (ischemia modified albumin, IMA) 同样是机体环境氧化应激的产物,该蛋白分子 N 端的金属离子结合功能下降,与药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 和 ACLF 患者的预后有关^[19]。也有研究^[20]表明,发生细菌感染的肝硬化患者 IMA 比例显著增加,但与其与疾病预后无关。高级氧化蛋白产物 (advanced oxidation protein product, AOPP) 和羰基化产物会降低 HSA 的结合与转运功能,并导致血管相关并发症^[21]。

5 HSA 的临床应用

5.1 临床指南适应证

5.1.1 腹腔穿刺引流大量腹水 腹腔穿刺引流大量腹水 (large volume paracentesis, LVP) 是 HSA 应用最多见的适应证之一,当腹水一次引流量超过 5 L 会导致有效血容量迅速下降,易诱发穿刺后循环功能障碍 (paracentesis-induced circulatory dysfunction, PICD)。按所引流腹水量输注 8 g/L HSA 能够抑制血浆肾素活性,有效扩张血容量,明显减少急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)、肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS)、低钠血症、肝性脑病、休克等并发症发生^[22]。

5.1.2 HRS 当失代偿期肝硬化出现肾脏损伤时可衍变为 HRS, HRS 的诊断性治疗措施为连续 2 d 输注 HSA 1 g/kg 并停止使用利尿剂。对于 HRS I 型, HSA 的治疗效果明确,第 1 日输注 HSA 1 g/kg,之后 20~40 g/d,同时给予特利加压素等血管收缩剂可以显著改善肾脏灌注,肾功能恢复率达 70.4%;对于 HRS II 型, HSA 联合特利加压素治疗后易复发,因此还需更多临床试验加以研究^[22-23]。

5.1.3 自发性腹膜炎 自发性腹膜炎 (spontaneous peritonitis, SBP) 在失代偿期肝硬化患者中的发生率和复发率较高,且预后差。HSA 通过增加心脏前负荷,降低外周血管阻力,减少细菌移位,结合 NO、TNF- α 、IL-6 等分子,降低凝血因子 VIII 水平,稳定内皮细胞等,发挥其多效生物学功能,从而减轻 SBP 患者的体液潴留,限制炎症发展。SBP 确诊后予以抗生素联合 HSA 输注 (第 1 日、第 2 日 1.5 g/kg,第 3 日减至 1 g/kg),相较单纯抗生素治疗感染治愈率无明显

差异, 但肾功能损伤发生率 (10% vs 33%, $P=0.002$)、住院死亡率 (10% vs 29%, $P=0.01$) 以及 3 个月死亡率 (22% vs 41%, $P=0.03$) 显著降低^[24]。

5.2 尚有争议的 HSA 临床应用

5.2.1 非 SBP 感染 通过介导免疫调控, HSA 可以结合或灭活前列腺素 E2, 从而增强巨噬细胞分泌细胞因子和杀菌的功能, 逆转失代偿期肝硬化的免疫抑制状态。HSA 还能提升循环中的 TNF- α 水平, 发挥其抗炎作用^[25]。然而在非 SBP 的细菌感染中, 尽管 HSA 联合抗生素比单用抗生素治疗缩短了感染进程, 改善了循环功能, 延缓了肾衰竭的发生 [(29 \pm 22) d vs (12 \pm 9) d, $P=0.018$], 但 3 个月的肾衰竭发生率 (14.3% vs 13.5%, $P=0.88$) 和 3 个月存活率 (70.2% vs 78.3%, $P=0.16$) 均未出现明显差异^[26]。另一项关于肝硬化非 SBP 感染的研究^[27] 结果显示, HSA 联合抗生素组与单用抗生素组院内死亡率 (13.1% vs 10.4%, $P=0.66$) 无显著差异, 但 HSA 联合抗生素组的 ACLF 缓解率 (82.3% vs 33.3%, $P=0.03$) 高于抗生素组, 院内感染发生率 (6.6% vs 24.6%, $P=0.007$) 则低于抗生素组。HSA 在非 SBP 感染中的效益还有待进一步验证。

5.2.2 肝硬化腹水长期治疗 最近失代偿期肝硬化腹水患者使用 HSA 长期治疗的获益也得到了几个大型临床试验的证据支持。ANSWER 研究及其事后分析^[28] 发现腹水常规治疗加用 HSA 后可提升患者 18 个月生存率 (77% vs 66%, $P=0.028$), 降低 38% 的死亡风险 [$HR=0.62$ (95% CI 0.40~0.95)], 并减少难治性腹水、肝性脑病、HRS、感染等并发症的发生率, 且输注 HSA 1 个月后的 HSA 浓度 (临界值 40 g/L) 可预测患者 18 个月生存率。PRECIOSA 研究^[29] 进一步发现仅高剂量 HSA (每周 1.5 g/kg) 治疗能够提升 HSA 水平 (高剂量组 vs 低剂量组血清 HSA 水平变化值: 12.7 g/L vs 5.7 g/L, $P=0.01$), 治疗后 HSA 浓度达到 40 g/L 时血浆内肾素和炎症细胞因子水平降低。MATCH 研究^[30] 纳入了肝移植等待人群, 对比安慰剂组, 施用盐酸米多君 (15~30 mg/d) 加 HSA (2 周 40 g) 后发现血浆肾素活性和醛固酮水平轻微下降, 但肝硬化并发症的发生率 (37% vs 43%, $P=0.402$) 和 1 年内死亡率 (7% vs 5%, $P=0.527$) 无明显差异。ATTIRE 研究^[31] 中, HSA 输注达到目标血清浓度 35 g/L 后并未发现并发症发生及死亡率的改善 (29.7% vs 30.2%, $P=0.87$), 而肺水肿、体液负荷

过多等不良事件发生明显增加。鉴于上述研究的人群背景和 HSA 的给药策略都存在较大异质性, HSA 长期治疗肝硬化腹水还需更多证据评价其获益最佳人群及成本效益。

5.2.3 肝性脑病 低白蛋白血症时游离色氨酸水平增高, 易透过血脑屏障引发神经炎症。研究^[28] 表明 HSA 可拮抗肝性脑病相关的肌肉分解和代谢紊乱, 从而降低肝性脑病的发生率; 亦有研究^[32] 发现对于肝性脑病 (II~IV 级) 急性发作的肝硬化患者, HSA 治疗 4 d 后症状改善率无明显变化 (HSA 组 vs 生理盐水组: 57.7% vs 53.3%, $P>0.05$), 但 3 个月生存率显著提高 (69.2% vs 40.0%, $P=0.02$)。目前 HSA 在失代偿期肝硬化患者肝性脑病中的应用需更严格的临床研究评价其获益。

5.2.4 ACLF 与白蛋白透析 目前全球对 ACLF 定义仍然存在争议, 但诸多研究发现系统性炎症反应可能是 ACLF 的核心病理机制。肝细胞死亡释放损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP), 由肠道易位而来的细菌和细菌产物释放病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP), 机体通过模式识别受体识别后诱导中性粒细胞、巨噬细胞等固有免疫细胞产生 IL-6 等炎症细胞因子, 前列腺素、血栓素、白三烯等脂质炎症介质以及 ROS、活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 介导炎症反应。HSA 能直接结合 PAMP 中的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 并将其呈递至 Toll 样受体 4, 它还能结合脂质炎症介质、限制 ROS 和 RNS 的氧化活性^[33]。由于 ACLF 患者循环系统中存在大量细胞死亡和代谢的毒性产物, 包括氨气、肌酐、尿素、IL-6、TNF- α 等水溶性物质和胆红素、胆汁酸等 HSA 结合物质, 理论上来说白蛋白透析可以通过去除循环系统中的水溶性和结合性代谢产物, 恢复 HSA 的部分生物学功能。尽管多项研究^[34-35] 发现白蛋白透析后患者肝、肾功能得到改善, 但并未发现生存获益, 仍需进一步开展相关研究探索 HSA 在 ACLF 人群中的治疗获益情况。目前针对 HSA 治疗对比标准治疗在改善 ACLF 患者生存和免疫调节方面作用的研究 (NCT03754400) 正在进行中。

6 HSA 的不良反应

体液超载是 HSA 输注最常见的不良反应, 尤其

是高体质量指数 (BMI) 的人群^[13]。当存在毛细血管渗漏的情况,如严重贫血,或心力衰竭同时血容量正常或增加的患者,输注HSA会导致HSA从血管渗透入周围组织当中,引起肺水肿、器官衰竭和急性呼吸窘迫综合征。另外快速输注HSA也会增加肺水肿的发生率,在低白蛋白血症患者中尤为明显。为确保HSA给药剂量适宜,有必要在大剂量HSA输注期间和之后监测患者的生命体征、尿量、胸部X线片和超声。对接受特利加压素等血管收缩剂的患者应谨慎输注HSA,因为HSA增加心脏前负荷,血管收缩剂增加后负荷,可能会损害肝硬化患者的心脏储备^[36]。此外发现肝脏移植后过量HSA输注会降低他克莫司的疗效,从而增加移植排斥反应的风险^[37]。

单纯低白蛋白血症可发生于创伤、感染、手术或急性应激状态,肺结核、血液病等累及肝脏的全身性疾病中HSA水平也会降低,其治疗原则应针对原发疾病处理,但有超过一半的HSA治疗仅为纠正低白蛋白血症,而并非出于循证证据,可能会增加不良事件的发生以及治疗费用。

7 总结与展望

我们仍需明确HSA适应证中最佳的给药剂量、频次、持续时间,同时探索HSA的潜在应用领域,例如合并慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD)、肝肺综合征、低钠血症、心脏舒张功能障碍、凝血功能障碍的肝硬化患者以及ACLF患者,包括白蛋白透析的作用。除了对HSA“量”的管理,未来更重要的是对HSA“质”的开发。不同疾病状态如何影响HSA各方面的生物学功能、输注的外源性HSA分子和内源性HSA分子之间如何相互作用等

问题亟待阐明。目前IMA、HNA1、HNA2、AOPP、白蛋白-胆红素复合物以及其他HSA翻译后修饰异构体在肝病诊断和预后预测中已显示出潜在价值,有待进一步探索^[15]。有研究^[38]设计出“超白蛋白”分子,该分子有更长的血浆半衰期,与新生儿Fc受体的结合率和跨细胞运输效能也更高。另外,在添加1,6-双马来酰亚胺己烷作为柔性间隔物后,可以阻止HSA Cys-34位点二硫键联二聚体的形成,保持HSA分子的抗氧化性能,是新型HSA制剂的发展方向^[39]。

综上所述,HSA的长期治疗对特定肝硬化人群已展现获益,HSA可以作为改变肝硬化疾病进程的药物,但需要更多研究数据来评估HSA治疗在更广泛的失代偿期肝硬化人群中的疗效受益,同时探索HSA的功能机制和商品化白蛋白溶液的开发应用,为HSA治疗肝硬化提供更加全面的策略。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

张宸溪负责文献检索和论文写作;曹竹君、谢青参与选题设计;耿嘉蔚、谢青、项晓刚参与论文修改。所有作者均阅读并同意最终稿件的提交。

The study information was retrieved by ZHANG Chenxi. The topic selection and design was carried out by CAO Zhujun and XIE Qing. The manuscript was drafted by ZHANG Chenxi. The manuscript was revised by GENG Jiawei, XIE Qing and XIANG Xiaogang. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2022-06-14

• Accepted: 2022-11-30

• Published online: 2023-01-28

参·考·文·献

- [1] BERNARDI M, CARACENI P. Novel perspectives in the management of decompensated cirrhosis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(12): 753-764.
- [2] MOREAU R, JALAN R, GINES P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2013, 144(7): 1426-1437, 1437. e1-9.
- [3] FANALI G, DI MASI A, TREZZA V, et al. Human serum albumin: from bench to bedside[J]. Mol Aspects Med, 2012, 33(3): 209-290.
- [4] DOMENICALI M, BALDASSARRE M, GIANNONE F A, et al. Posttranscriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 2014, 60(6): 1851-1860.
- [5] HENRIKSEN J H, SIEMSEN O, KRINTEL J J, et al. Dynamics of albumin in plasma and ascitic fluid in patients with cirrhosis[J]. J Hepatol, 2001, 34(1): 53-60.
- [6] BHATTACHARYA A A, GRÜNE T, CURRY S. Crystallographic analysis reveals common modes of binding of medium and long-chain fatty acids to human serum albumin[J]. J Mol Biol, 2000, 303(5): 721-732.
- [7] EVANS T W. Review article: albumin as a drug: biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure[J]. Aliment Pharmacol Ther,

- 2002, 16(Suppl 5): 6-11.
- [8] CHEN T A, TSAO Y C, CHEN A, et al. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44(5): 619-625.
 - [9] CASULLERAS M, FLORES-COSTA R, DURAN-GÜELL M, et al. Albumin internalizes and inhibits endosomal TLR signaling in leukocytes from patients with decompensated cirrhosis[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(566): eaax5135.
 - [10] DAS S, MARAS J S, HUSSAIN M S, et al. Hyperoxidized albumin modulates neutrophils to induce oxidative stress and inflammation in severe alcoholic hepatitis[J]. *Hepatology*, 2017, 65(2): 631-646.
 - [11] LANG J D Jr, FIGUEROA M, CHUMLEY P, et al. Albumin and hydroxyethyl starch modulate oxidative inflammatory injury to vascular endothelium[J]. *Anesthesiology*, 2004, 100(1): 51-58.
 - [12] BORTOLUZZI A, CELOTTI G, GOLA E, et al. Positive cardiac inotropic effect of albumin infusion in rodents with cirrhosis and ascites: molecular mechanisms[J]. *Hepatology*, 2013, 57(1): 266-276.
 - [13] SHASTHRY S M, KUMAR M, KHUMUCKHAM J S, et al. Changes in cardiac output and incidence of volume overload in cirrhotics receiving 20% albumin infusion[J]. *Liver Int*, 2017, 37(8): 1167-1176.
 - [14] OETTL K, BIRNER-GRUENBERGER R, SPINDELBOECK W, et al. Oxidative albumin damage in chronic liver failure: relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(5): 978-983.
 - [15] BALDASSARRE M, NALDI M, ZACCHERINI G, et al. Determination of effective albumin in patients with decompensated cirrhosis: clinical and prognostic implications[J]. *Hepatology*, 2021, 74(4): 2058-2073.
 - [16] ALCARAZ-QUILES J, CASULLERAS M, OETTL K, et al. Oxidized albumin triggers a cytokine storm in leukocytes through P38 mitogen-activated protein kinase: role in systemic inflammation in decompensated cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2018, 68(5): 1937-1952.
 - [17] STAUBER R E, SPINDELBOECK W, HAAS J, et al. Human nonmercaptalbumin-2: a novel prognostic marker in chronic liver failure[J]. *Ther Apher Dial*, 2014, 18(1): 74-78.
 - [18] BALDASSARRE M, DOMENICALI M, NALDI M, et al. Albumin homodimers in patients with cirrhosis: clinical and prognostic relevance of a novel identified structural alteration of the molecule[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35987.
 - [19] VAN BELLE E, DALLONGEVILLE J, VICAUT E, et al. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study[J]. *Am Heart J*, 2010, 159(4): 570-576.
 - [20] GIANNONE F A, DOMENICALI M, BALDASSARRE M, et al. Ischaemia-modified albumin: a marker of bacterial infection in hospitalized patients with cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2015, 35(11): 2425-2432.
 - [21] BHAT A, DAS S, YADAV G, et al. Hyperoxidized albumin modulates platelets and promotes inflammation through CD36 receptor in severe alcoholic hepatitis[J]. *Hepatol Commun*, 2019, 4(1): 50-65.
 - [22] AITHAL G P, PALANIYAPPAN N, CHINA L, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis[J]. *Gut*, 2021, 70(1): 9-29.
 - [23] CAVALLIN M, KAMATH P S, MERLI M, et al. Terlipressin plus albumin *versus* midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized trial[J]. *Hepatology*, 2015, 62(2): 567-574.
 - [24] SORT P, NAVASA M, ARROYO V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(6): 403-409.
 - [25] O'BRIEN A J, FULLERTON J N, MASSEY K A, et al. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2[J]. *Nat Med*, 2014, 20(5): 518-523.
 - [26] GUEVARA M, TERRA C, NAZAR A, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(4): 759-765.
 - [27] FERNÁNDEZ J, ANGELI P, TREBICKA J, et al. Efficacy of albumin treatment for patients with cirrhosis and infections unrelated to spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(4): 963-973. e14.
 - [28] CARACENI P, RIGGIO O, ANGELI P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10138): 2417-2429.
 - [29] FERNÁNDEZ J, CLÀRIA J, AMORÓS A, et al. Effects of albumin treatment on systemic and portal hemodynamics and systemic inflammation in patients with decompensated cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(1): 149-162.
 - [30] SOLÀ E, SOLÉ C, SIMÓN-TALERO M, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(6): 1250-1259.
 - [31] 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, 384(9): 808-817.
 - [32] SIMÓN-TALERO M, GARCÍA-MARTÍNEZ R, TORRENS M, et al. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(6): 1184-1192.
 - [33] BERNARDI M, ANGELI P, CLARIA J, et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives[J]. *Gut*, 2020, 69(6): 1127-1138.
 - [34] TANDON R, FROGHI S. Artificial liver support systems[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(5): 1164-1179.
 - [35] MAIWALL R, MARAS J S, NAYAK S L, et al. Liver dialysis in acute-on-chronic liver failure: current and future perspectives[J]. *Hepatol Int*, 2014, 8(Suppl 2): 505-513.
 - [36] ZHOU T, LU S H, LIU X F, et al. Review of the rational use and adverse reactions to human serum albumin in the People's Republic of China[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2013, 7: 1207-1212.
 - [37] TRULL A, HUGHES V, COOPER D, et al. Influence of albumin supplementation on tacrolimus and cyclosporine therapy early after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2002, 8(3): 224-232.
 - [38] BERN M, NILSEN J, FERRARESE M, et al. An engineered human albumin enhances half-life and transmucosal delivery when fused to protein-based biologics[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(565): eabb0580.
 - [39] TAGUCHI K, URATA Y, ANRAKU M, et al. Superior plasma retention of a cross-linked human serum albumin dimer in nephrotic rats as a new type of plasma expander[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(12): 2124-2129.

[本文编辑] 瞿麟平

