

· 综述 ·

白蛋白在肝硬化及其并发症中的临床应用

李慧博^{1,2}, 翟所迪^{1,2*}

(1. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学医学部 药物评价中心, 北京 100191)

【摘要】 白蛋白是血液中最丰富的蛋白, 维持着血浆胶体 70%~80% 的渗透压。白蛋白复杂的三级结构决定了其除了血浆扩容的渗透性作用之外, 还有结合和运输许多疏水性内源性分子和外源性分子的作用, 对活性氧、活性氮类的抗氧化作用, 调节免疫和炎症反应以及维护微循环功能完整性的非渗透性生理功能。目前国内临床应用人血白蛋白可能存在使用不规范及不合理用药的情况。本文对现有的循证医学证据进行检索、收集、评价, 明确了人血白蛋白在肝硬化及其并发症中发挥的治疗作用, 包括用于治疗肝硬化腹水、预防自发性细菌性腹膜炎、预防腹腔穿刺大量放液之后的循环功能障碍, 以及提高肝肾综合征患者的生存率。从输注血液制品的安全性、资源获得的有限性以及药品的经济性方面综合考虑, 有必要规范人血白蛋白的合理应用, 避免医疗资源的浪费。

【关键词】 人血白蛋白; 肝硬化; 腹水; 血液扩容

【中图分类号】 R969.3; R977.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)01-0032-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.01.008

Clinical applications of albumin in the management of cirrhosis and its complications

LI Hui-bo^{1,2}, ZHAI Suo-di^{1,2*}

(1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Albumin is the most abundant circulating protein and accounts for about 70%~80% of the plasma colloid osmotic pressure. Albumin has a complex structure, which accounts for a variety of non-oncotic functions, such as binding and transport of many hydrophobic endogenous and exogenous molecules, scavenging and detoxification of reactive oxygen and nitrogen species, modulation of the immune and inflammatory responses and preservation of the functional integrity of the microcirculation. However, the curative effect of human albumin (HA) is overhyped and a large proportion of HA prescriptions is inappropriate. Abundant evidence-based clinical studies were searched, collected and evaluated, which clarified the role of HA in the treatment or prevention of severe complications of cirrhosis, such as ascites, renal failure induced by spontaneous bacterial peritonitis, prevention of post-paracentesis circulatory dysfunction after large-volume paracentesis and the treatment of hepatorenal syndrome in association with vasoconstrictors. In consideration of the safety of blood products transfusion, resource limitation and drug economy, it is necessary to standardize the application of HA.

【Key words】 albumin; cirrhosis; ascites; plasma expander

人血白蛋白 (human albumin, HA) 作为药物制剂的临床应用可追溯至第二次世界大战时用于液体复苏, 低白蛋白血症被认为是外科及危重患者常见的代谢表现之一, 并且与不良预后相关。因此通过外源性补充白蛋白成为纠正低白蛋白血症的常规和合理的药物。随着对白蛋白的复杂结构和生理功

能认识的深入, HA 已经延伸到扩充血容量、治疗休克、烧伤^[1]、女性卵巢过度刺激综合征^[2]等方面的应用。

从 1998 年《英国医学期刊》(British Medical Journal, BMJ) 发表的 Cochrane 协作网的一篇系统评价^[3]开始, 人血白蛋白用于治疗危重患者的临

【收稿日期】2017-11-23

【作者简介】李慧博, 硕士, 主管药师; 研究方向: 循证药物评价和临床药物治疗等; Tel: (010) 82265740; E-mail: liyehuibobo@foxmail.com

【通讯作者】* 翟所迪, 主任药师, 教授; 研究方向: 循证药物评价、卫生技术评估等; Tel: (010) 82266686; E-mail: zhaisuodi@163.com

床安全性和疗效的争议持续不断。直到 2004 年发表在《新英格兰医学杂志》(New England Journal of Medicine, NEJM) 的大样本的多中心的随机对照的 SAFE 研究^[4], 纳入了近 7 000 例需要扩容治疗的危重患者, 证实了白蛋白用于危重患者扩容的安全性和有效性。同年《危重病医学杂志》(Critical Care Medicine) 杂志发表的系统评价^[5], 纳入了包括 SAFE 研究的 71 个 RCTs, 表明白蛋白治疗可降低全因死亡率 ($RR=0.92$, $95\%CI:0.86\sim0.98$)。由于系统评价的质量取决于方法学设计的可靠程度以及纳入的随机对照研究的质量, 对白蛋白争论的问题也是循证医学演变和不断完善的过程。

肝硬化患者由于肝细胞合成白蛋白数量减少, 水钠储溜导致白蛋白浓度降低, 以及其他如毛细血管的通透性增加等因素, 较易出现低白蛋白血症。肝硬化患者早期由于肝脏代偿可无明显症状, 失代偿期可出现门静脉高压、腹水、自发性细菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 消化道出血、肝性脑病 (hepatic Encephalopathy, HE)、肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS)、及感染性休克等并发症。本文通过对目前的循证医学证据进行检索、收集和评价, 对 HA 的生理学特性、功能以及在肝硬化及其并发症的临床应用进行综述。

1 白蛋白的生理学特性

1.1 白蛋白的结构

白蛋白是血浆蛋白含量最丰富的成分 ($35\sim50\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$), 约占血浆蛋白总量的 50%, 是由 585 个氨基酸构成的非糖基化、带负电荷的小分子球状血浆蛋白, 分子量为 66.5 kDa, 具有“心型”的三级分子结构, 其中 67% 的三级结构由 α 超螺旋构成。整个白蛋白分子分为 3 个结构域 (I ~ III), 每个结构域由 A 和 B 两个亚结构域构成, A、B 亚结构域之间可借助脯氨酸残基的弹性环相互转换, 有利于白蛋白与小分子物质的结合^[6]。白蛋白分子中共有 35 个半胱氨酸残基, 其中 34 个残基以二硫键形式结合, 34 位的半胱氨酸残基形成的巯基构成一个氧化还原基团 (Cys-34), 可与体内有氧代谢产物中的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 等其他物质结合起到抗氧化作用 (见图 1)。

1.2 白蛋白的合成、分布和代谢

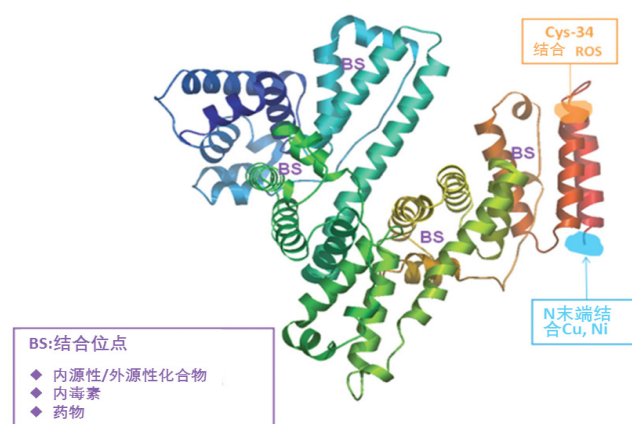


图 1 X 晶体技术显示白蛋白的三级结构^[7]

白蛋白在肝脏中合成 ($10\sim15\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$) 后释放到体循环中, 其合成受到胰岛素、皮质醇和生长激素等激素因子的影响, 促炎性介质可抑制其合成。30%~40% 的白蛋白分布在血液中, 其余的通过毛细血管进入组织间隙, 以及通过淋巴系统再回到体循环中。细胞外液中的白蛋白通过内皮细胞内吞作用进入到组织间隙, 主要在肌肉、肝脏和肾脏中被溶酶体降解后又释放到细胞外液 (见图 2), 约以每小时 5% 的速率维持动态交换, 循环半衰期大约为 16~18 h。生理状况下健康年轻人中的总半衰期大约为 12~19 d, 其合成和降解几乎同时进行, 维持收支平衡^[7-8]。

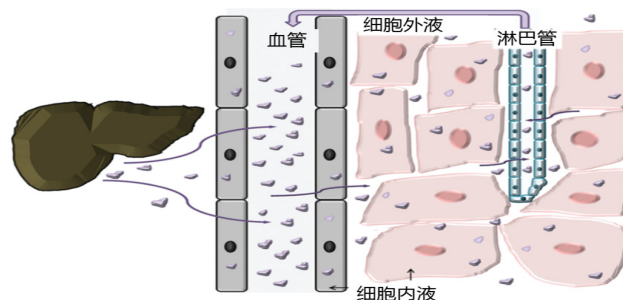


图 2 白蛋白的合成、分布和代谢^[7]

1.3 白蛋白的功能

白蛋白作为体液分布最重要的调节器, 维持着血浆胶体 70%~80% 的渗透压, 2/3 的原因是由于分子量较小和较高的血浆浓度, 1/3 的原因是由于表面带有负电荷可以吸附钠离子, 从而能够保留水分^[7-8]。据估算 1 g HA 可从组织间隙中重吸收约 18 mL 的液体^[9]。白蛋白除了有众所周知的维持胶体渗透压的功能外, 还有许多跟其特殊的三级结构相关的生理

功能,如结合和运输许多疏水性内源性分子(如胆固醇、脂肪酸、胆红素、甲状腺素)和外源性分子(包括非甾体抗炎药、华法林、抗菌药物、呋塞米等药物),对活性氧(reactive oxygen species, ROS)、活性氮类(reactive nitrogen species, RNS)、NO和金属离子等结合的抗氧化作用,调节免疫和炎症反应(如结合内毒素、前列腺素和促炎性细胞因子)和维护微循环的功能完整性(如内皮稳定和抗血小板聚集)^[10]。

需要强调指出的是,白蛋白仅仅分布于体液中,并不在组织中储存。因此,在饥饿和应激时并不增加消耗分解,血清中白蛋白水平受到体液分布容积变化、疾病丢失、底物供应以及肝脏功能等诸多因素的影响,不宜作为机体氮平衡计算和营养状态判定的主要指标^[11]。

2 白蛋白用于肝硬化患者的基本原理

低白蛋白血症是肝硬化的症状之一,并且是不良预后的独立危险因素。除了肝细胞合成白蛋白减少之外,还有因水钠潴留从而循环血容量增加导致的细胞外液白蛋白含量被稀释、白蛋白分解代谢的增加以及白蛋白穿过毛细血管逸出至组织间隙增加所致^[7-8]。除了白蛋白量的变化之外,进展期肝硬化时的促炎性和促氧化状态还可促使白蛋白的结构和功能发生改变。随着疾病严重度的增加,白蛋白发生广泛的转录后变化逐渐加重,包括螯合钴的能力以及结合和运输能力等生理功能受损^[12-13]。

慢性肝衰竭患者急性加重期的全身炎症和氧化应激迅速加重,可发生肝、肾、脑、肺、凝血和循环系统等多个器官的急性衰竭,通常由细菌感染、急性酒精性肝炎或其他临床事件促使其发生,短期死亡率较高^[12-14]。由于白蛋白的维持血浆渗透压和其他生理功能,在失代偿期肝硬化患者出现循环功能障碍、炎症反应和氧化应激等并发症的各个阶段,白蛋白可发挥作用并获益(见图3)。

3 白蛋白在肝硬化及其并发症的临床应用

鉴于HA的血浆扩容作用,20世纪50年代开始用于治疗肝硬化低蛋白血症和腹水^[15]。随着对肝脏衰竭疾病进展以及HA生理功能认识的深入,HA又在许多病理生理过程中发挥着重要的“药理”作用。近几年高质量的研究和指南表明HA可以提高肝硬

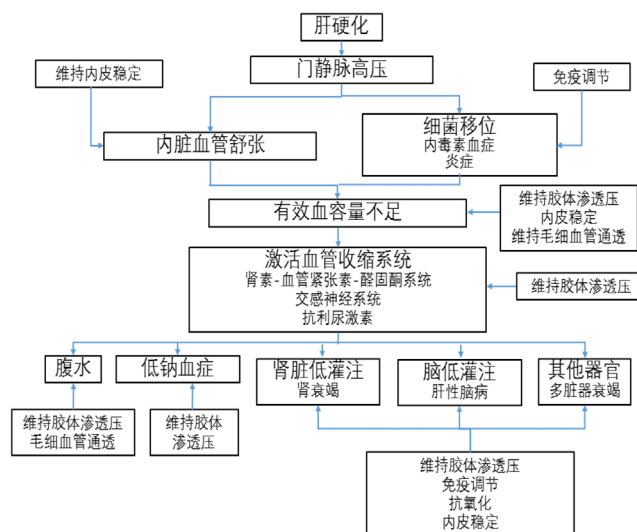


图3 白蛋白在肝硬化及其并发症中的潜在作用^[17]

化患者的生存率^[10,16-17]。

3.1 肝硬化合并腹水的治疗

肝硬化时腹水常是几个因素共同作用的结果,门静脉高压是腹水形成的主要原因及始动因素。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)失衡以及低蛋白血症也在腹水的形成中发挥作用。利尿剂被各国指南推荐作为肝硬化腹水的一线治疗药物^[17-20]。一项meta分析评价了肝硬化腹水患者使用HA的有效性和安全性^[21]。该研究纳入8个随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),试验组使用HA剂量范围为5~12.5 g·d⁻¹(5个RCTs)或20~30 g·d⁻¹(3个RCTs),联合使用呋塞米的剂量范围是20~40 mg·d⁻¹。结果显示,对于肝硬化2级腹水患者,输注HA联合利尿剂与单独使用利尿剂或液体复苏剂相比,可以显著提高治疗的有效率(RR=3.43, 95%CI:1.84~6.38)、缩短腹水消退时间(MD=-4.04, 95%CI:-4.58~-3.50)、增加尿钠排泄量(MD=10.32, 95%CI:0.14~20.49)、降低血清肌酐浓度(MD=-3.32, 95%CI:-6.60~-0.05);在不良反应发生率(RR=0.68, 95%CI:0.30~1.54)及24 h尿量(MD=279.00, 95%CI:-359.90~917.90)方面的差异无统计学意义。

检索到1篇对于HA用于腹水治疗经济学方面的评价,关于肝硬化和腹水患者使用20%的HA(n=30)或3.5%聚明胶肽(n=38)治疗的产出比较的随机对照研究的预实验。研究随访30 d,试验组与对照组患者并发症的发生率无显著性差异(83%

vs 89%, $P=0.485$) ; 随访 100 d 发生肝硬化并发症的数量, 试验组显著低于对照组 ($P=0.018$) ; 试验组患者的 30 d 医疗成本显著低于对照组 (1 915 欧元 vs 4 612 欧元, $P=0.004$) ; 在防止肝硬化并发症的发生上, 人血白蛋白比聚明胶肽效果更好, 更具经济性^[22]。由于每个国家的医疗成本的差异, 其他国家经济学评价的结果仅供参考。

对于长期应用白蛋白治疗腹水的疗效, 一篇 meta 结果显示^[21], 长期输注 HA 联合利尿剂可以显著减少腹水再发生率 ($RR=0.11$, 95%CI:0.06~0.20)、减少并发症发生率 ($RR=0.35$, 95%CI:0.18~0.69) 以及降低再次入院率 ($RR=0.22$, 95%CI:0.12~0.42), 两组病死率 ($RR=1.06$, 95%CI:0.58~1.92) 差异无统计学意义, 研究期间未发现 HA 相关不良反应。由于该研究的样本量较小, 用 GRADE 证据质量评价为低质量研究, 同时考虑到这一治疗策略的花费较高, 这也解释了长期应用白蛋白输注并未得到国内外指南推荐的原因。

3.2 预防自发性细菌性腹膜炎之后的肾衰竭

SBP 患者有效血容量明显减少和动脉压明显降低, 肾脏灌注减少, 从而导致肾功能障碍。SBP 患者大约有 1/3 发生肾功能障碍, 是住院期间死亡的独立预测因素。一些研究^[23-24]和 meta^[25]分析显示头孢菌素类抗生素联合输注 HA 可以降低 SBP 之后的肾衰竭的发生率及院内和 3 个月的死亡率。其中白蛋白的剂量诊断当天给予 $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 第 3 天给予 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。国内专家认为该剂量过大, 为避免循环血容量补充过大引起心脏负荷的增加, 建议患者用药方案应个体化治疗。

一项初步研究对是否可应用较低剂量的白蛋白进行评估^[26], 该项研究中, 一组肝硬化 SBP 患者应用减少剂量白蛋白的方案 (诊断当天给予 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 白蛋白, 第 3 天给予 $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 其中, 77% 为高风险的患者。在预防肾衰竭方面, 似乎与标准方案同样有效, 接受减少剂量和标准剂量白蛋白患者的院内死亡率 (27% vs 21%) 和 3 个月死亡率 (36% vs 37%) 差异无统计学意义。

一项小型研究显示, 肾损伤风险较低的 SBP 患者 (定义为胆红素 $<4 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 以及血清肌酐 $<1 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$) 仅接受抗菌药物治疗, 并无患者发生肾功能障碍或死亡^[27]。另一项回顾性研究表明^[28], 低风险 SBP 患者 (尿素 $<11 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 胆红素 $<68 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或未

经 HA 治疗) 的肾衰竭发生率以及院内和 3 个月死亡率显著低于高风险 SBP 患者 [尿素 $>11 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 (或) 胆红素 $>68 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或未给予白蛋白] (发生率分别为 4.7%、3.1% 和 7% vs 25.6%、38.2% 和 47%)。在高风险 SBP 患者中, 加用白蛋白治疗者的院内死亡率低于单用抗菌药物治疗者 (28.8% vs 46.8%), 并且 3 个月时有较高的生存率 (62% vs 45%), 因此, 应用 HA 可明显提高高风险 SBP 患者的生存率, 但是, 对于低风险 SBP 患者似乎并非必要。

3.3 预防腹腔穿刺大量放液之后的循环功能障碍

国内外指南均推荐腹腔穿刺大量放液 (large volume paracentesis, LVP) 作为肝硬化腹水二线治疗方案^[17-18,20], 大量放腹水而未接受血浆扩容的患者多数发生穿刺后循环功能障碍 (post paracentesis circulatory dysfunction, PPCD)。对 PPCD 最有效的预防方法为应用血浆扩容剂来抵消有效血容量的降低。20 世纪 80 年代首次证明, 放腹水后输注白蛋白可改善循环功能, 预防 PPCD 的发生^[29]。循环功能障碍定义为放腹水后 4~6 d 血浆肾素活性水平在腹腔穿刺后升高 $>50\%$ 。PPCD 发生与腹水复发增加、稀释性低钠血症和肾功能障碍发生率的增加、再入院率增加以及生存率降低相关^[29]。

一项 meta 分析表明, 对于肝硬化腹水接受 LVP 的患者 (ALB $23\sim32 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$), 与其他血浆扩容剂或血管加压素相比, 大量放腹水后应用 HA 可使 PPCD 发生率、低钠血症发生率和死亡风险分别降低 66%、42% 和 36%^[30]。在所纳入的符合条件的试验中, 放腹水的平均量超出 5 L、放腹水量为 5.5~8.0 L 与 $>8 \text{ L}$ 者相比, 并无显著性差异。每放出 1 L 腹水, 多数研究应用白蛋白的剂量为 8 g, 少数研究应用 5 或 6 g。

只有一项随机试验对大量放腹水后输注标准剂量 (每放腹水补充 $8 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 35 人) 和减半剂量 (每放腹水补充 $4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 35 人) 的白蛋白进行比较^[31], 两组患者在 PPCD、低钠血症和肾衰竭的发生率相似 (分别为 14% vs 20%、9% vs 6% 和两组均为 0%)。经过 6 个月的随访, 生存率、需要大量放腹水、腹水复发率两组之间没有差异。然而, 样本量较小降低了研究质量及结论的肯定性。

3.4 用于肝肾综合征

1 型 HRS 为进展迅速的急性肾衰竭, 常发生于

细菌感染等诱发因素之后。2型HRS发生于难治性腹水患者,进展为功能性肾衰竭相对于1型HRS更缓慢。对1型HRS最有效的治疗为应用血管收缩剂和白蛋白联合治疗以进一步提高有效循环量。多项随机^[32-33]和非随机临床研究^[34-35]表明,联合应用特利加压素和白蛋白可改善患者肾功能,并且40%~50%的1型HRS患者能够完全逆转。然而,尽管肾功能改善者较无改善者的生存期延长,患者的总体生存率并未显著优于单用白蛋白或安慰剂的患者^[32,34]。另外,一项Cochrane协作网的meta分析显示特利加压素联合HA提高短期生存率^[36]。

HA联合血管收缩剂用于治疗肝肾综合征存在剂量效应关系。一项meta分析评估不同剂量的HA联合特利加压素、去甲肾上腺素、米多君或奥曲肽的剂量效应关系对肝肾综合征患者生存率的影响^[37]。对于1型肝肾综合征患者,HA累积剂量每增加100g,患者生存率显著提升($HR=1.15$, $95\%CI:1.02\sim1.31$),差异有统计学意义。其中白蛋白的起始剂量 $1\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,根据中心静脉压和(或)容量过度负荷给予 $20\sim40\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$,直至停用特利加压素。关于2型HRS患者应用血管收缩剂加白蛋白的信息非常有限,尽管联合治疗可改善肾功能,停药之后的HRS复发率仍非常高。

综上,由于临床对HA认识的深入以及适应证的增多,HA的临床应用出现了一些误区。随着循证医学方法学的发展和临床指南制订的规范,在肝脏病学领域,随机临床试验和meta分析已经表明HA在治疗肝硬化腹水、预防大量放腹水之后循环功能障碍、预防自发性细菌性腹膜炎所致的肾衰竭以及与血管收缩剂联合用于治疗肝肾综合征的疗效,以及用于治疗或预防其他肝硬化的严重并发症。然而大部分的研究数据基本来源于欧洲国家,中国医生在解读和应用这些证据时应结合我国的医疗情况、患者的意愿、卫生经济学的评价等等。除了部分血容量扩充的作用可以为人工胶体所替代,考虑到输注血液制品的安全性、资源获得的有限性以及药品的经济性,应规范HA的合理应用,避免医疗资源的浪费。

【参考文献】

- [1] Cochran A, Morris S E, Edelman L S, et al. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin[J]. Burns, 2007, 33(1):25-30.
- [2] Balasch J, Arroyo V, Fábregues F, et al. Neurohormonal and hemodynamic changes in severe cases of the ovarian hyperstimulation syndrome[J]. Ann Intern Med, 1994, 121(1):27-33.
- [3] Reviewers CIGA. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials[J]. BMJ, 1998, 317(7153): 235-240.
- [4] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit[J]. N Engl J Med, 2004, 350(22): 2247-2256.
- [5] Vincent J L, Navickis R J, Wilkes M M. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. Crit Care Med, 2004, 32(10):2029-2038.
- [6] He X M, Carter D C. Atomic structure and chemistry of human serum albumin[J]. Nature, 1992, 358(6383):209-215.
- [7] 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.
- [8] Fanali G, Di M A, Trezza V, et al. Human serum albumin: from bench to bedside[J]. Mol Aspects Med, 2012, 33(3):209-290.
- [9] 李献平, 于伟燕, 赵彩彦. 人血白蛋白治疗终末期肝病研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(1):115-119.
- [10] Caraceni P, Angeli P, Prati D, et al. AISF-SIMTI position paper: the appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis[J]. Blood Transfus, 2016, 14(1):8-22.
- [11] 安友仲. 合理应用人血白蛋白——正确认识生理物质在病理过程中的作用[J]. 中国临床营养杂志, 2008 (1):1-4.
- [12] Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis[J]. J Hepatol, 2014, 61(2):396-407.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Arroyo V. Review article: albumin in the treatment of liver diseases——new features of a classical treatment[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16(Suppl.):S1-S5.
- [16] Runyon B A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update[J]. Hepatology, 2009, 49(6):2087-2107.
- [17] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. J Hepatol, 2010, 53(3):397-417.
- [18] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(9):664-677.

- [19] Vermeulen L C, Ratko T A, Erstad B L, 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.
- [20] Runyon B A. Introduction to the revised American Association for the study of liver diseases practice guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012 [J]. *Hepatology*, 2013, 57(4):1651-1653.
- [21] 陈丽. 人血白蛋白在肝硬化腹水患者中的系统评价 [D]. 湖南: 湖南师范大学, 2014.
- [22] Moreau R, Valla D C, Durand-Zaleski I, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial [J]. *Liver Int*, 2006, 26(1):46-54.
- [23] 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.
- [24] Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis [J]. *Hepatology*, 2005, 42(3):627-634.
- [25] Salerno F, Navickis R J, Wilkes M M. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(2):123-130.
- [26] De Araujo A, de Barros Lopes A, Rossi G, et al. Low-dose albumin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: should we change the standard treatment [J]. *Gut*, 2012, 61(9):1371-1372.
- [27] Sigal S H, Stanca C M, Fernandez J, et al. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis [J]. *Gut*, 2007, 56(4):597-599.
- [28] Bernardi M, Ricci C S, Zaccherini G. Role of human albumin in the management of complications of liver cirrhosis [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2014, 4(4):302-311.
- [29] Ginès P, Titó L, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis [J]. *Gastroenterology*, 1988, 94(6):1493-1502.
- [30] Bernardi M, Caraceni P, Navickis R J, et al. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Hepatology*, 2012, 55(4):1172-1181.
- [31] Alessandria C, Elia C, Mezzabotta L, et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: standard vs half albumin doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study [J]. *Dig Liver Dis*, 2011, 43(11):881-886.
- [32] Martín-Llahí M, Pépin M N, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(5):1352-1359.
- [33] Sanyal A J, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(5):1360-1368.
- [34] Salerno F, Cazzaniga M, Merli M, et al. Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: a survey on daily medical practice [J]. *J Hepatol*, 2011, 55(6):1241-1248.
- [35] Rodríguez E, Elia C, Solà E, et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis [J]. *J Hepatol*, 2014, 60(5):955-961.
- [36] Gluud L L, Christensen K, Christensen E, et al. Terlipressin for hepatorenal syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(9):5162.
- [37] Salerno F, Navickis R J, Wilkes M M. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2015(15):167.