

白蛋白应用于肝硬化患者新进展

马保凤¹, 王同显² (1. 山东省青岛市传染病医院, 青岛 266033; 2. 山东省青岛市中心血站, 青岛 266071)

1944年首次报道白蛋白用于肝硬化患者治疗以来, 虽然对其作用机理及疗效等存在争议, 但在治疗失代偿期肝硬化方面, 其理论一直沿用至今, 本文针对白蛋白在肝病应用的最新进展作一综述。

1 白蛋白的生理功能

白蛋白分子为单链多肽, 含585个氨基酸残基, 不含有糖组分, 分子量为66 458, 在体液环境中每分子带有200个以上负电荷。白蛋白主要在肝脏合成, 但肝细胞中无储存, 主要分布在组织间隙和血浆中, 平均半衰期为15~19天。生理状态下只有20%~30%肝细胞参与白蛋白合成, 具有较强的储备能力, 在机体需要量增加时其合成能力可提高2~3倍。白蛋白是一种多功能蛋白, 主要生理功能如下。

1.1 维持胶体渗透压 白蛋白约占血浆总蛋白的60%左右, 其分子量小, 溶解度高, 是维持血浆胶体渗透压最重要的组分。白蛋白通过其负电荷吸引钠离子, 维持血管内水分; 其维持胶体渗透压的另一机制是通过Gibbs-Donnan效应, 进一步增强维持血管内水分的作用^[1]。另外, 白蛋白一方面通过与血管基质结合降低毛细血管对大分子的通透性而维持血管完整性, 另一方面通过其清除特性间接影响血管完整性。

1.2 运输功能 白蛋白虽带有较强负电荷, 但由于其结构特点与阳离子和阴离子均可可逆性结合, 这对难溶性分子的运输非常重要。白蛋白就像一个流动仓储库转运大量代谢分子, 包括脂肪酸、各种离子、激素、氨基酸以及胆红素等代谢

产物。

1.3 抗氧化作用 机体的氧代谢过程会产生活性氧或活性氮等有毒代谢产物, 正常情况下, 机体可以通过保护修复机制(如抗氧化剂)限制这种氧化应激效应。白蛋白分子中半胱氨酸残基所含的巯醇在清除活性氧和活性氮机制中发挥重要作用^[2]。白蛋白还对肝肾衰竭时产生和集聚的毒素^[3]、急性肺损伤(acute lung injury, ALI)时产生的蛋白氧化剂以及脂质氧化剂^[4]均有抗氧化保护作用。白蛋白还通过结合和转运具有抗氧化功能的物质、尤其是脂相抗氧化剂胆红素和NO发挥抗氧化作用。

1.4 充当配体 白蛋白可以与多种内源性或外源性物质结合, 包括脂肪酸、金属离子、药物和代谢产物, 具有药物转运和发挥药效、解毒、抗氧化等保护作用。例如与激素或药物结合使之暂不表现其活性, 从而调节其活性和代谢; 再如与铁、血红蛋白的可逆性结合调节血红蛋白合成又发挥抗氧化作用^[5]。

1.5 参与促氧化作用 白蛋白虽然具有较强的抗氧化保护作用, 但在一定条件下也具有促氧化作用, 主要表现在金属离子转换的循环/再循环过程, 如氧化活性较低的 $\text{Fe}^{3+}/\text{Cu}^{2+}$ 转化为活性较高的 $\text{Fe}^{2+}/\text{Cu}^{2+}$ 。最近报道ALI患者输注白蛋白后抗氧化保护作用降低, 原因就与铁氧化还原循环有关^[4], 因此在细胞外铁大量动员或超负荷情况下静脉输注白蛋白应慎重。

2 肝硬化并发症发病机理

无论基础病因如何, 各种肝病的肝细胞损害如果得不到有效控制最终将发展为肝硬化, 而肝硬化患者随着病情进展会出现多种并发症, 如腹水、自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial

peritonitis, SBP)及肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)、肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)等,这些并发症往往是肝硬化患者死亡的重要原因。

2.1 腹水 长期以来,关于肝硬化患者腹水的发病机理有多种假说,近年比较认同的是特征性循环功能紊乱。早期的充盈不足学说(underfill theory)认为门脉高压和低蛋白血症是腹水形成的主要因素,由于当时门脉高压无从治疗,只有提高血浆白蛋白浓度,通过提高胶体渗透压减轻腹水的产生,所以20世纪50~60年代肝硬化伴有低蛋白血症和腹水患者普遍使用白蛋白;其后的泛滥学说(overflow theory)认为门脉高压和肝肾减压反射启动肾小管储钠信号发挥关键作用,由于钠和水潴留导致的血容量扩张,加之血浆渗透压降低等因素导致血浆内液体泛滥至腹腔,自此白蛋白在肝硬化腹水患者的应用明显减少。该理论未能对血浆容量、心脏指数增加和交感神经系统和肾素-血管紧张素系统活化而动脉血压却降低做出解释;目前一致公认的周围动脉扩张学说(peripheal arterial asodilation theory)在综合早期各种假说基础上,提出钠水潴留和腹水形成继发于动脉系统循环紊乱。该理论认为,门脉高压作为初始原因导致内脏动脉血管扩张,内脏血管扩张因子、尤其是NO产生明显增多,共同导致心输出量增加和心率增快、外周血管阻力和动脉压降低,即所谓的高动力循环。虽然患者循环容量增加、循环动力提高,但内脏小动脉血管扩张既造成内脏毛细血管压和通透性增高,又造成有效动脉血容量降低,淋巴液产生增加、代偿性肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统激活以及抗利尿激素分泌增加最终导致腹水形成^[6,7]。

2.2 SBP SBP是肝硬化常见并发症,由于肠道运动减弱、肠壁通透性增高,肠道内细菌迁移至肠系膜淋巴结^[8],然后淋巴系统迁移至包括腹腔在内的其他部位^[9]。腹腔的炎性反应增加了局部细胞因子释放,并进入血液循环而损害全身血流动力学,造成内源性血管收缩系统活性明显增强进而

导致肾衰,因此SBP患者更易发生HRS。

2.3 穿刺术放液诱导的循环障碍 大量腹水经利尿等治疗无效时常采取腹腔穿刺放液,而此时患者全身动脉过度扩张、血管内有效血容量减少,内源性血管活性系统高度活跃,在大量放液后会发生循环功能障碍,即所谓的穿刺术放液诱导的循环障碍(paracentesis-induced circulation dysfunction, PICD)。而PICD伴有肾血流量不足、肾小球滤过率降低和电解质失衡尤其是低钠血症,容易诱发HRS和SPB等并发症。

2.4 HRS 如上所述,门脉高压导致肠系膜血管扩张,外周血管阻力降低导致高动力循环。由于血液潴留于内脏血管,中枢血容量降低,内源性血管加压系统代偿性活化^[10],血流动力学异常进一步加剧,超过肾脏自我调节能力则发生急性肾衰,其显著特征是肾脏灌注不足,原因是肾血管收缩活性增强和肾灌注压降低。

3 白蛋白的临床应用

肝硬化患者的自然病史取决于病原学和根本病因治疗,取决于肝功能失代偿的发展。由于白蛋白扩充血容量、抗氧化和内皮细胞保护等多重生理作用,在肝硬化患者HRS、PICD、SPB循环功能障碍和HE预防与治疗方面取得了显著进展。

3.1 腹水 白蛋白用于终末期肝病患者腹水的治疗可追溯到60年前,随着腹水形成理论的进展,利尿疗法及其他治疗策略的进步,白蛋白应用于该类情况已经减少,但是目前许多肝病学家越来越多地将白蛋白长期疗法应用于利尿剂治疗无效或出现严重不良反应的患者和存在经颈静脉肝内门体静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunts, TIPS)禁忌的患者。

白蛋白长期疗法用于肝硬化腹水治疗已有较多报道,现代观点强调长期小剂量应用。意大利68个肝病中心开展的多中心研究在这方面达成了共识。多数专家认为,长期输注白蛋白能够产生主观“好转”(well-being)的感觉,能够改善患者的一般状况;超过2/3的专家认为,白蛋白输注能够缩短住院时间、减少住院次数^[11]。另一项研

究结果显示,每周50 g白蛋白长期输注对TIBS禁忌的难治性腹水患者具有较好效果^[12]。Gentilini等将81例经卧床和限钠无效患者随机分为利尿组和利尿+白蛋白(每周25 g,疗程为1年;每2周25 g,疗程为2年)组,其结果显示再入院次数和住院天数减少;随访 62.7 ± 4.2 个月,利尿+白蛋白组腹水量明显减少,累计生存率明显增高^[13]。最近有学者以白蛋白与甲氧安福林、奥曲肽长效缓释剂联合应用,结果尿钠排泄明显增加,腹水治疗效果理想,并且血浆肾素和醛固酮浓度明显降低,穿刺放液量明显降低^[14]。以上结果表明,肝硬化腹水患者长期使用白蛋白能够有效控制腹水或降低腹水复发危险,改善生存率。

3.2 PICD 当患者对利尿和限钠措施无效或利尿治疗发生不良反应时则为难治性腹水。难治性腹水预后极差,往往需要肝移植,在等待肝移植或作为常规治疗,往往采取穿刺放液或TIPS。虽然研究显示穿刺放液在消除腹水方面比利尿疗法更有效,但该疗法的常见并发症PICD也非常棘手。既然PICD的发生与有效血容量降低有关,那么穿刺放液时适当扩充血浆容量应该可以预防这一并发症。有很多报道比较了白蛋白、右旋糖酐、聚明胶肽及生理盐水等等张晶体液的预防效果,结果白蛋白的效果均明显优于其他。国际腹水组织(international ascites club, IAC)已将白蛋白推荐为预防PICD的金标准,如果穿刺放液量超过5~6 L,则按每升放液量静脉注射6~8 g白蛋白,放液量不足5 L则不需要。

3.3 SBP SBP本身及其诱发的HES是肝硬化患者预后的重要危险因素,研究表明SBP期间输注白蛋白能明显降低HRS的发生率。有学者将SBP患者随机分为两组,一组单用头孢噻肟+羟乙基淀粉,另一组使用头孢噻肟+白蛋白,结果显示后者未见血浆肾素活性增高,肾衰发生率低,住院病死率亦低^[15]。另一项随机研究将SBP患者分为抗生素组与抗生素+白蛋白组,结果后者血浆肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和白细胞介素(interleukin, IL)-6水平及腹水穿刺液内毒

素、TNF- α 和IL-6水平均明显低于前者,而血浆和腹水穿刺液NO水平明显高于前者^[16]。以上资料表明,以白蛋白扩充血浆容量阻止SBP患者循环功能障碍的发生,可降低病死率。鉴于以上研究结果,IAC的临床治疗规范推荐SBP患者输注白蛋白预防HES,推荐的剂量为首日1.5 g/kg,第3日1 g/kg,最大剂量分别不超过150 g和100 g。除上述指征,当SBP患者血清胆红素 $> 68.4 \mu\text{mol/L}$ 或血清肌酐 $> 88 \mu\text{mol/L}$ 时均应输注白蛋白^[17]。

3.4 HRS 针对肝硬化HRS患者血液循环紊乱,使用拟抗利尿激素类药物和 α -肾上腺素受体兴奋剂治疗取得了一定效果,但联合白蛋白输注改善动脉血管充盈不足后效果更佳。

早期联合使用白蛋白与多巴胺或鸟氨酸加压素治疗1型HRS虽然有效,但易发生缺血性并发症,而特利加压素(terlipressin)^[18]、甲氧安福林与奥曲肽合剂^[19]则克服了上述缺点,与白蛋白联合使用时效果更好^[20],如果HRS患者在肝移植前使用白蛋白和特利加压素治疗,其移植后恢复的机会与移植前未并发HRS的患者相当^[21]。根据IAC新近治疗指南,血管收缩剂和白蛋白被推荐为1型HRS的一线治疗方案,特利加压素是应用最广的血管收缩剂,甲氧安福林+奥曲肽和去甲肾上腺素作为其必要的替代治疗。白蛋白日剂量通常为20~40 g,有些研究报道则更高(为1 g/kg),60%使用特利加压素和白蛋白的HRS病例恢复^[17]。因此,根据现有资料,白蛋白是1型HRS药物治疗不可缺少的组成部分。

3.5 分子吸附再循环系统 急慢性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, AoCLF)是指慢性肝病患者失代偿期肝功能急剧恶化2~4周以上,进入终末肝病期,肝脏代谢与调节功能丧失导致致命性并发症,包括出血、肾衰、肝性脑病、心血管功能衰竭及易发感染等,最终导致多器官衰竭。此时肝脏通常还残留一定再生能力,因此非生物肝支持系统可以使患者度过这一时期以获得或延长肝移植的时机或等待自身肝脏功能恢复,以白蛋白为透析液的分子吸附循环系统(molecular

adsorbent recirculating system, MARS)^[22]即为其其中之一。肝衰竭时,由于肝脏清除功能受损而致各种“毒素”积聚,氨、炎性细胞因子、芳香族氨基酸及苯二氮卓类药物与肝性脑病和脑水肿有关,其他全身性因子如NO和多种细胞因子与肝衰竭发生时的心肾功能障碍有关,MARS能够去除多种毒素和促炎刺激因子如脂多糖、趋化因子、脂质过氧化反应终产物、外源性有害物质及游离血红素/血红蛋白,减缓或减轻炎性反应,改善肾功能和血液动力学,减轻脑水肿和HE^[23]。

4 结语

从60多年前白蛋白输注用于伴有腹水和低蛋白血症的肝硬化患者以来,随着对终末期肝病的病理生理和白蛋白生理特性了解的深入,白蛋白在处理肝硬化并发症中的作用取得巨大进展,许多随机研究和初步研究表明白蛋白在预防和治疗肝硬化患者循环功能障碍和HRS方面效果显著,已成为肝病领域不可或缺的临床治疗方案。白蛋白已不再仅仅作为单纯的扩容剂,随着对其作用机制的进一步了解,其治疗适应证将进一步拓宽。

参考文献

- [1] Nguyen MK, Kurtz I. Quantitative interrelationship between Gibbs-Donnan equilibrium, osmolality of body fluid compartments, and plasma water sodium concentrations[J]. *J Appl Physiol*,2006,100:1293-1300.
- [2] Veskoukis AS, Kyparos A, et al. Differential effects of xanthine oxidase inhibition and exercise on albumin concentration in rat tissues[J]. *J Appl Physiol Nutr Metab*,2010,35:244-250.
- [3] Kim J, Kim JI, Jang HS, et al. Protective role of cytosolic NADP (+)-dependent isocitrate dehydrogenase, IDH1, in ischemic pre-conditioned kidney in mice[J]. *Free Radic Res*,2011,45:759-766.
- [4] Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, et al. Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury[J]. *Crit Care Med*,2004,32:755-759.
- [5] Chow JM, Huang GC, Lin HY, et al. Toxic effects of metal protoporphyrins in glioblastoma cells: roles of albumin, reactive oxygen species, and heme oxygenase-1[J]. *Toxicol Lett*,2008,177:97-107.
- [6] Saadeh S, Davis GL. Management of ascites in patients with end-stage liver disease[J]. *Rev Gastroenterol Disord*,2004,4:175-185.
- [7] Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites[J]. *N Engl J Med*,2004,350:1646-1654.
- [8] Sheer TA, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Dig Dis*,2005,23:39-46.
- [9] Scarpellini E, Merra G, Gasbarrini A, et al. 51CR-EDTA permeability test in ascetic cirrhotic patients with and without history of spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Gut*,2008,57(suppl):A390.
- [10] Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. *Hepatology*,2005,42:439-447.
- [11] Gentilini P, Bernardi M, Bolondi L, et al. The rational use of albumin in patients with cirrhosis and ascites. A Delphi study for the attainment of a consensus on prescribing standards[J]. *Dig Liver Dis*,2004,36:539-546.
- [12] Trotter J, Pieramici E, Everson GT. Chronic albumin infusions to achieve diuresis in patients with ascites who are not candidates for transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)[J]. *Dig Dis Sci*,2005,50:1356-1360.
- [13] Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial[J]. *World J Gastroenterol*,2006,12:1403-1407.
- [14] Tandon P, Tsuyuki RT, Mitchell L, et al. The effect of 1 month of therapy with midodrine, octreotide-LAR and albumin in refractory ascites: a pilot study[J]. *Liver Int*,2009,29:169-174.
- [15] Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Hepatology*,2005,42:627-634.
- [16] Chen TA, Tsao YC, 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*,2009,44:619-625.
- [17] Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. *Gut*,2007,56:1310-1318.
- [18] Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond[J]. *Hepatology*,2006,43:385-394.
- [19] Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome[J]. *Hepatology*,2004,40:55-64.
- [20] Skagen C, Einstein M, Lucey MR, et al. Combination treatment with octreotide, midodrine, and albumin improves survival in patients with type 1 and type 2 hepatorenal syndrome[J]. *J Clin Gastroenterol*,2009,43:680-685.
- [21] Cardenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease[J]. *Am J Gastroenterol*,2005,100:460-467.
- [22] Sen S, Williams R, Jalan R. Emerging indications for albumin dialysis[J]. *Am J Gastroenterol*,2005,100:468-475.
- [23] Wauters J, Wilmer A. Albumin dialysis: current practice and future options[J]. *Liver Int*,2011,31(Suppl 3):9-12.

收稿日期: 2011-08-03