

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 3 月 28 日 第 31 卷 第 6 期 (Volume 31 Number 6)



6 / 2023

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



文献综述

- 207 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭评分模型及检验参数对诊断及预后影响的研究进展
吴悦嘉, 谢青, 刘玉鑫, 陈小勇, 闫雪华
- 214 有效白蛋白浓度在慢性肝病治疗中应用的认识
王银玲, 刘昱含, 朱传武

基础研究

- 221 基于NLRP3炎症小体探讨黄连厚朴汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制
朱文瑞, 赵天文, 徐洪锋

临床研究

- 230 溃疡性结肠炎治疗后内镜下不同进展情况的预测因素
黄敏, 翁雅萍

临床实践

- 238 不同年龄早期食管癌及鳞状上皮内瘤变的临床特点分析
陈柯豫, 黄艳齐, 张玲利

系统综述

- 244 胃底腺型胃癌临床病理特点的文献回顾分析
郭宝珍, 刘真真, 申高飞, 朱飞, 连慧芬, 李欣, 郑君仪, 李进鹏, 邓水苗, 黄蕊

消 息

- 213 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
220 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
229 《世界华人消化杂志》正文要求
237 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

陈天武, 医学博士, 二级岗教授, 博士生导师, 川北医学院附属医院. 主要学术荣誉包括四川省第13批学术和技术带头人、第四届四川省卫生健康首席专家. 长期从事食管癌及慢性肝病等消化系统重大疾病CT/MRI诊断研究, 以负责人承担科研项目11项, 中国国家自然科学基金3项, 获省级科技进步二等奖1项、三等奖3项. 编写教材2部、学术专著4部, 参与出版诊断指南、标准、专家共识6次. 发表论文237篇(含SCI论文113篇), 其中第1及通讯作者论文130篇(含SCI论文69篇).

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-03-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 31 Number 6 March 28, 2023

REVIEW

- 207 Scoring models and test indexes for diagnosis and prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure
Wu YJ, Xie Q, Liu YH, Chen XY, Yan XH
- 214 Application of effective albumin concentration in treatment of chronic liver disease
Wang YL, Liu YH, Zhu CW

BASIC RESEARCH

- 221 Huanglian Houpo Decoction exerts therapeutic effects on ulcerative colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation
Zhu WR, Zhao TW, Xu HF

CLINICAL RESEARCH

- 230 Predictors of endoscopic progression of ulcerative colitis after treatment
Huang M, Weng YP

CLINICAL PRACTICE

- 238 Clinical characteristics of early esophageal cancer and squamous intraepithelial neoplasia in patients of different ages
Chen KY, Huang YQ, Zhang LL

SYSTEMATIC REVIEWS

- 244 Clinicopathological features of gastric adenocarcinoma of fundic gland type
Guo BZ, Liu ZZ, Shen GF, Zhu F, Lian HF, Li X, Zheng JY, Li JP, Deng SM, Huang R

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 6 March 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Tian-Wu Chen, Doctor of Medicine, Doctoral Supervisor, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, No. 1 Maoyuan South Road, Shunqing District, Nanchong 637002, Sichuan Province, China. tianwuchen_nsmc@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xu Guo*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date March 28, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

有效白蛋白浓度在慢性肝病治疗中应用的认识

王银玲, 刘昱含, 朱传武

王银玲, 朱传武, 苏州市第五人民医院肝病科 江苏省苏州市 215000

刘昱含, 武田(中国)投资有限公司 上海市 200124

王银玲, 医学硕士, 擅长临床常见急慢性肝病及感染性相关疾病的临床诊治。

基金项目: 江苏省科技厅基金项目, No. BK20211080; 苏州市科学技术局基金项目, No. SKY2021059; 苏州市姑苏卫生人才计划项目, No. GSW2020091.

作者贡献分布: 朱传武负责拟定写作思路及最后定稿; 刘昱含负责文献检索及资料分析; 王银玲负责文章撰写及修改。

通讯作者: 朱传武, 教授, 主任医师, 215131, 江苏省苏州市相城区广前路10号, 苏州市第五人民医院肝病科. zhuchw@126.com

收稿日期: 2022-12-23

修回日期: 2023-01-20

接受日期: 2023-02-28

在线出版日期: 2023-03-28

Application of effective albumin concentration in treatment of chronic liver disease

Yin-Ling Wang, Yu-Han Liu, Chuan-Wu Zhu

Yin-Ling Wang, Chuan-Wu Zhu, Department of Liver Diseases, The Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Yu-Han Liu, Takeda (China) Pharmaceutical Company Limited, Shanghai 200124, China

Supported by: Jiangsu Science and Technology Department Project, No. BK20211080; Suzhou Science and Technology Bureau Project, No. SKY2021059; Suzhou Gusu Health Talent Plan Project, No. GSW2020091.

Corresponding author: Chuan-Wu Zhu, Professor, Department of Hepatology, The Fifth People's Hospital of Suzhou, No. 10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China. zhuchw@126.com

Received: 2022-12-23

Revised: 2023-01-20

Accepted: 2023-02-28

Published online: 2023-03-28

Abstract

Albumin is a non-glycosylated plasma protein. Besides the role of increasing blood volume and maintaining plasma colloid osmotic pressure, albumin also has multiple biological functions such as transport, antioxidant and anti-inflammatory effects, immune regulation, *etc.* In-depth studies on the structure and function of albumin have revealed that the post-transcriptional modification of albumin reduces the effective albumin concentration in patients with chronic liver disease, so the clinically effective albumin concentration rather than total albumin concentration can more accurately reflect the disease progression and prognosis, and more effectively guide exogenous albumin treatment in such patients. This article summarizes the clinical correlation between post-transcriptional modification of albumin and the liver and its related diseases, as well as the studies on effective albumin, in order to provide evidence-based information on effective albumin concentration and to better guide the clinical treatment of chronic liver disease.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Human serum albumin; Effective albumin concentration; Post-translational modification; Ischemia-modified albumin

Citation: Wang YL, Liu YH, Zhu CW. Application of effective albumin concentration in treatment of chronic liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(6): 214-220

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/214.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i6.214>

摘要

白蛋白是一种非糖基化血浆蛋白,除了增加血容量和维持血浆胶体渗透压外,还具有转运、抗氧化、抗炎、免疫调节等多种生物学功能。随着对白蛋白结构和功能的深入研究,有效白蛋白浓度概念引入,发现在慢性肝病患者中由于白蛋白的翻译后修饰,引起了结构上的改变从而使有效白蛋白浓度下降,且有效白蛋白浓度比总白蛋白更能准确地反映疾病进展,并为人血白蛋白输注提供更为准确的新指征。本文概述了白蛋白翻译后修饰与肝脏及相关疾病的临床关联性,并提供了有效白蛋白在临床实践中应用的循证证据,以期更好指导慢性肝病的临床治疗管理。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 人血白蛋白; 有效白蛋白浓度; 翻译后修饰; 缺血修饰白蛋白

核心提要: 慢性肝病患者体内白蛋白的翻译后修饰会造成有效白蛋白浓度下降,故临床上有效白蛋白浓度比总白蛋白更能准确反映疾病进展。本文根据已经发表的研究数据,阐述了有效白蛋白与肝脏疾病的临床关联性与其诊疗指导作用。

文献来源: 王银玲, 刘昱含, 朱传武. 有效白蛋白浓度在慢性肝病治疗中应用的认识. 世界华人消化杂志 2023; 31(6): 214–220

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/214.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i6.214>

0 引言

人血清白蛋白(human serum albumin, HSA)是一种非糖基化血浆蛋白,由肝细胞合成和分泌,是人体内重要的血浆成分。HSA除了参与调节组织与血管之间的液体动态平衡外,还具有转运、抗氧化、抗炎、调节免疫等多种生物学功能^[1]。关于HSA结构与功能的研究明确了糖基化、半胱氨酸化、S-亚硝基化、S-转亚硝化和S-鸟苷酸化等翻译后的修饰,可以使HSA产生多种结构不同的异构体^[2]。而各种可逆和不可逆的翻译后修饰产生的异构体可能导致白蛋白功能降低甚至丧失,进而导致“质”和“量”双降,受损白蛋白不仅降低了内源性白蛋白的正常生理功能,而且也抵消了外源性白蛋白的治疗功能^[3]。临床研究发现缺血修饰白蛋白(ischemia modified albumin, IMA)/总白蛋白(total albumin, tAlb)浓度比值在慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)中显著升高,由此提出了“有效白蛋白浓度(effective albumin concentration, eAlb)”概念,此概念的核心是功能完整的白蛋白决定白蛋白有效性^[4],虽然许多临床试验已证明

eAlb可有效指导疾病的诊疗,能准确的评估疾病的严重程度与预后,但是直到目前为止,eAlb的临床应用仍然处于临床前期。本综述将对eAlb浓度的检测方法,以及eAlb浓度在疾病诊治中的指导与预后评估中的应用进行介绍和总结,为推进有eAlb在临床上的应用提供循证基础。

1 HSA的结构和功能概述

1.1 HSA的结构 HSA是位于4号染色体长臂q13.3上由585个氨基酸残基组成的非糖基化、带负电荷的小分子球状单肽链蛋白质,含三个结构相似的同源 α -螺旋结构域,即结构域I(残基1-195),结构域II(残基196-383)和结构域III(残基384-585)^[5]。在结构域I 34位留下的一个游离的半胱氨酸残基[即半胱氨酸34(cysteine, Cys34)残基]的化学修饰可阻止二聚体的形成,发挥白蛋白的氧化还原特性,与多种金属离子形成复合物抑制自由基的产生。此外,HSA中还有以还原形式存在的游离巯醇,即巯基白蛋白^[6]。

1.2 白蛋白的结构完整决定了其生物多效性

1.2.1 HSA的多重生理功能: HSA由肝细胞合成和分泌,占总血浆蛋白质的50%-60%,占血浆胶体渗透压的80%,主要参与调节组织与血管之间水分的动态平衡。

HSA的一个重要功能是在结构上通过可逆地结合各种内源性和外源性化合物,包括脂肪酸、激素、离子、药物及其代谢物、剧毒的活性金属等。研究显示,白蛋白可降低患者在大手术期间的凝血能力,与羟乙基淀粉或林格氏乳酸盐相比,白蛋白可以有效减缓血凝块的形成^[7]。另外通过Cys-34与一氧化氮(nitric oxide, NO)的结合,S-亚硝基白蛋白延长了NO的生物活性:抗血小板聚集和抗血栓功能^[8]。同时HSA通过加强糖萼和抗氧化作用来保护血管内皮细胞功能。研究显示,HSA不仅可显著降低脂多糖诱导的E-选择素和血管细胞粘附分子-1的表达水平以及抑制活性氧的产生,还可显著降低内皮功能活化标志物的表达,并且还可以通过与细胞外基质的相互作用,改善危重患者因毛细血管通透性增加或毛细血管的渗漏增加而导致的血容量不足和低白蛋白血症^[9]。

HSA的另一重要功能是抗氧化作用:(1)通过Cys34残基上的巯基具备的还原活性来清除活性氧和自由基^[10];(2)白蛋白可增加细胞内谷胱甘肽的水平,抑制H₂O₂介导的细胞毒性,进而发挥抗氧化作用^[11];(3)HSA上存在的多个可以结合过渡金属的位点:N末端4位氨基酸与铜离子形成的复合物表现出超氧化物歧化酶样活性,可降解超氧化物,从而显著抑制活性氧的产生和具有抗癌特性^[12]。

此外,一项前瞻性研究结果表明白蛋白作为免疫调

节因子可显著降低全身炎症反应^[13]. 而另一项治疗性试验结果证明了HSA可增强抗原递呈细胞对外源性抗原的反应性, 进而增强T细胞活化能力, 提高机体免疫应答水平的功能^[14]. 同时, 白蛋白还可下调肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)- α 、白介素(interleukin, IL)-1及IL-6、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、基质金属蛋白酶8的表达, 增加巨噬细胞产生TNF和增强血浆蛋白与前列腺素E2的结合, 进而逆转血浆介导的免疫抑制^[15].

1.2.2 白蛋白的翻译后修饰及其功能: 白蛋白翻译后修饰产生具有不同结构的多种白蛋白异构体, 进而导致白蛋白的功能改变. 白蛋白的翻译后修饰包括糖基化、半胱氨酸化、S-亚硝基化、S-转亚硝化和S-鸟苷酸化等.

HSA糖基化是白蛋白中的精氨酸114、218和428以及赖氨酸186在非酶作用下与糖分子结合, 白蛋白糖基化后与一些药物、化合物的结合亲和力会下降, 如甲苯磺氮脒、乙酰苯磺酰环己脒、格列本脒和甲苯磺丁脒等^[16]; 关于HSA的半胱氨酸化, 常可在慢性肝病患者中观察到在胱硫醚 β -合成酶作用下其Cys34残基半胱氨酸化的明显增加^[17]; HSA的Cys34残基与NO结合形成的S-亚硝基化可增加HSA对Cu(II)的亲和力, 并影响其结合油酸的能力^[18]. 但是最近报道的Cys34残基上的S-鸟苷酸化修饰, 由于发生在8-硝基鸟苷3', 5'-环单磷酸基团与入血清白蛋白的巯基反应仅观察到微小的结构构象变化, 目前尚不清楚其对白蛋白功能的影响. 这些白蛋白的翻译后修饰引起的结构变化而产生功能变化在临床上也有综述报道, 认为在一些心血管患者中存在半胱氨酸残基转化为脱氢丙氨酸的现象^[19], 但其是否也会同样影响肝病患者体内HSA的生物学功能及其与外源性药物相互结合的能力仍有待观察.

(1)半胱氨酸化白蛋白的病理生理: 根据氧化还原状态, 在健康人群中, 主要存在三种亚型的白蛋白, 最主要的亚型是硫醇白蛋白(human mercapto-albumin, HMA), 占70%-80%; 其次是可逆氧化的非硫醇白蛋白1(human non-mercapto-albumin form 1, HNA1), 占20%-25%; 以及不可逆氧化的非硫醇白蛋白2(human non-mercapto-albumin form 2, HNA2), 仅占5%. 与健康受试者相比, 肝病患者中的HMA占比相对会减少, 并随着肝病的严重程度增加而增加, 白蛋白氧化损伤增加. 在失代偿期肝硬化患者和ACLF患者中^[20], 血液中HNA1和HNA2水平均有增加, 而HMA的降低以及血浆中tAlb的降低均表明晚期肝脏疾病患者的白蛋白功能受损, 且可能随着病情加重白蛋白发生氧化修饰. 例如肝硬化患者的白蛋白氧化损伤并不十分严重, 但ACLF患者则

会发生严重的白蛋白氧化修饰^[21], 而且这种氧化修饰改变了白蛋白结合能力, 使其与胆红素、脂肪酸结合的能力下降, 令终末期肝病患者血浆中白蛋白与丹磺酰肌氨酸的位点II的结合能力显著降低. 再则, 氧化损伤指标(如HNA2水平)与肝功能有关, 可准确预测肝硬化患者的30 d和90 d生存率^[22]. 另外, 在失代偿肝硬化患者中升高的人HNA1和HNA2水平与炎症标志物IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、IL-8显著相关. 其中HNA1可诱导p38丝裂原激活蛋白激酶磷酸化, 故抑制p38蛋白激酶磷酸化, 可阻断HNA1诱导的细胞因子和环氧合酶-2表达. 这种去除HNA1并用还原性白蛋白替代的策略, 为晚期肝病患者预防全身炎症提供了理论依据^[20]; (2)其他类型的白蛋白翻译后修饰与疾病的相关性: 在缺血、缺氧的情况下, HSA的N端序列受到氧化应激诱导发生截断或乙酰化等, 使得白蛋白与钴等金属的亲和力降低, 这种白蛋白变体被称为IMA. 在缺血、缺氧的情况下IMA水平会升高, 而在急性失代偿期肝硬化、严重酒精性肝炎、肿瘤等疾病的患者血浆样本中IMA水平也会增加. 因此作为早期患者缺血检测的生物标志物, IMA优于其他生物标志物, 这对患者进行分层和不良事件的早期风险评估有一定的帮助^[23].

1.3 治疗药物与白蛋白结合的可能性 由于人血液中有许多内源物质可与白蛋白结合, 白蛋白能够与几乎所有已知的药物以及许多营养品和有毒物质结合, 在很大程度上决定它们的药理和毒理动力学^[24]. 比如肿瘤病人使用的化疗药物与白蛋白结合并由白蛋白传递可以显著影响其疗效^[25,26]. 同时在低蛋白血症患者中血清白蛋白水平的降低对高蛋白结合率的抗菌药物的药代动力学产生影响, 进而影响重症患者抗感染治疗的疗效^[27].

2 白蛋白的结构完整性及eAlb浓度

2.1 eAlb浓度概念 2013年, 欧洲学者Jalan和Bernardi基于IMA/tAlb比值在ACLF患者中显著升高, 提出“eAlb浓度”概念^[4], 即功能完整白蛋白的血浆浓度是决定白蛋白有效性的关键. 2014年Caraceni教授团队首次检测到了eAlb的比例, 且提出失代偿期肝硬化患者的白蛋白出现多种结构异常, 以氧化型和糖基化型最为常见^[28], 肝硬化患者的白蛋白功能下降与其浓度降低不成比例, 或者远超其血浆浓度降低反映出的水平. 故eAlb概念的确立不仅要看重总血清白蛋白的测定, 也要看重功能的测定. 确定血清中结构与功能完整的白蛋白的水平, 可以更好指导肝病患者的临床治疗^[29]. 2021年, Caraceni教授团队发表了“eAlb”量化公式, 并发现失代偿期肝硬化患者的eAlb明显降低, 验证了白蛋白功能和“eAlb”量化的相关性^[3]. 由此可见, eAlb是白蛋白发挥功能的关键,

理清了白蛋白治疗不能完全使肝衰竭患者生存获益的原因, 主要是因为各种可逆和不可逆的转录后, 白蛋白修饰产生的结构变化而导致其功能降低甚至丧失, 出现“质”和“量”双降, 这些残余的受损白蛋白降低了外源性白蛋白的功效。

2.2 eAlb的检测

2.2.1 白蛋白功能的检测方法: HSA检测方法包括染料结合方法、免疫化学方法、基于电泳、色谱、光谱学的方法。在HSA功能分析上, 目前主要是对白蛋白的结合能力和抗氧化活性进行分析。可通过反相色谱纯化并通过电喷雾电离四极杆飞行时间进行分析^[30]。以巯基白蛋白、亚硝基化、半胱氨酸化、糖化和N末端截断的HSA异构体的峰为特征, 导出每种同种型的相对丰度并将其转化为相对百分比量, 包括定量结果和白蛋白转录后变化分子量测定。此方法可有效地揭示HSA异构体相对丰度的变化, 用于肝硬化患者的系统筛选, 作为确定肝病的新生物标志物。通常, 在白蛋白功能分析中, 质谱分析是必不可少的, 但因为不同的HSA异构体不容易分离, 半胱氨酸化、氧化、糖基化和N端截断对其色谱行为的影响很小, 因此全扫描液相色谱-质谱联用仪(Liquid Chromatography-Mass Spectrometry, LC-MS)或许能更好地分析出白蛋白的各种翻译后修饰, 因为其允许同时检测和确定不同异构体的分子量。但因其技术的复杂性, 目前还不能广泛地应用于临床实践。

2.2.2 eAlb的检测: 目前eAlb量化的主要方法是使用液相色谱-电喷雾电离-质谱法分析定量的天然白蛋白(native albumin, nAlb)的相对量, 以及标准的溴甲酚绿方法定量测定的tAlb通过公式进行估算: $eAlb(g/dL) = [tAlb(g/dL) \times nAlb(\%)] / 100$ ^[31]。另外, 也有学者通过tAlb-(HNA1+HNA2)间接计算eAlb^[31]。因为在不同肝功能以及不同肝脏病理和生理情况下, 白蛋白的翻译后修饰不尽相同, 导致eAlb的量化有出入, 所以更准确更简便的eAlb检测方法还需要更多的研究探讨。ANSWER研究发现基线HSA本身不能指导白蛋白治疗方案的确定, 而治疗后1个月的HSA水平与预后密切相关, 可用于指导白蛋白的应用^[32]。故可适时和简单易行检测eAlb的方法也许能更好的辅助临床上对白蛋白水平的评估。

3 eAlb概念在疾病诊治中的应用及获益

3.1 eAlb对疾病严重程度评估的意义 肝硬化患者的循环白蛋白存在多种翻译后结构异常, 并随着疾病进展而积累。研究表明^[3], 因急性失代偿入院患者的eAlb明显低于门诊患者, 且随着肝硬化病情的恶化而逐渐下降。不论是否有合并症, 凡入院时出现细菌感染、肾功能衰竭、腹水和三、四级肝性脑病的患者, 其eAlb的下

降程度明显大于tAlb下降程度, 说明eAlb更能反映肝病严重程度, 同时反映了白蛋白结构变异和eAlb下降之间的相关性^[3]。一项评估慢性肝病患者的HSA中Cys-Cys34的量(-Cys34-HSA分数)与Child-Pugh分类之间关系的研究发现肝脏疾病的恶化与Cys-Cys34-HSA分数的增加有关, 慢性肝病的进展与氧化应激之间存在关联^[33]。此外, Cys-34半胱氨酸化的变化可能会影响白蛋白在体循环中的抗氧化能力, 从而可能导致慢性肝病的进展。而HNA2水平反映了疾病进展和HSA的功能特性, 还原型HSA水平可用作病情稳定的慢性肝病患者“功能性白蛋白”的生物标志物。另外, 白蛋白与胆红素结合力顺序为HMA>HNA1>HNA2, 因此患者血浆中HMA占比以及tAlb降低, 可视为晚期肝脏疾病HSA功能受损的病理生理基础^[33]。

IMA的临床意义是近几年肝病研究关注的热点。有研究表明乙肝患者的血清IMA浓度和IMA比值(IMA to albumin ratio, IMAR)均升高, 且IMA和IMAR与肝脏纤维化程度相关, 这些证据支持IMA和IMAR作为慢性乙肝患者的肝纤维化判断的生物标志物^[34]。同时也有其他研究支持IMA作为药物性肝损伤患者体内氧化应激水平监测的关键生物标志物^[35], 以及作为非酒精性脂肪性肝病早期肝损伤和疾病进展的预测指标^[36]。

3.2 提高eAlb对疾病预后的意义 eAlb的临床应用主要聚焦于对各种疾病预后的评估。Kaplan-Meier分析显示, 入院时eAlb ≤ 0.81 g/dL, 肝硬化患者30天ACLF累积发病率更高; 而eAlb ≤ 0.77 g/dL时, 患者的90天累计病死率更高。说明与tAlb相比, eAlb可以更好地预测ACLF的发生及短期病死率^[3]。

另外有报道称HSA的不可逆氧化导致的eAlb的降低与患者不良预后相关, 故HSA的不可逆氧化可考虑为晚期慢性肝病预后的生物标志物^[22]。研究结果表明^[28], 在各种白蛋白亚型中, 未改变形式的HMA和Cys-Cys34-HSA-DA是患者1年生存率的独立预测因子, 其评估预后的准确性高于tAlb。基线HNA2水平在肝硬化患者30天和90天的病死率评估上具有高预测性^[22]。高IMA水平及IMAR与ACLF的不良预后以及药物性肝损伤的结局相关, 故IMAR是肝硬化患者短期病死率的一个预测指标^[35]。

3.3 eAlb监测对HSA使用的指导 目前, 白蛋白已广泛用于肝硬化患者的临床治疗, 用以改善肾功能并促进腹水的消除。在ANSWER研究中, 肝硬化腹水患者接受18个月的白蛋白联合标准方案治疗后, 总生存期延长, 并在意大利被推荐作为失代偿期肝硬化患者改善治疗的方案^[37]。而在MACHT研究中, 12个月的白蛋白治疗不仅没有显著改善失代偿期肝硬化患者生存时间, 也没有减少各种并发症的发生^[38]。虽然ANSWER和MACHT两个大

型的随机对照试验研究得出不同的临床结果, 但从这两个研究纳入肝硬化患者的病情严重程度看, MACHT研究的患者肝硬化程度更重. 从白蛋白的结构功能角度分析, 肝硬化越严重, 白蛋白生化结构改变越严重, HNA2在血浆白蛋白占比越高, 导致eAlb越低. 而ANSWER研究的患者即使基线白蛋白水平较低, 因为病情相对较轻, 患者也会受益于白蛋白的长期治疗^[32]. 同时, MACHT研究中白蛋白的使用量也远低于ANSWER研究, 这些都可能是MACHT研究中白蛋白的临床效果低于ANSWER研究的主要原因. 因此, 如果能在输注白蛋白前确定“eAlb”, 以此指导白蛋白的应用, 可能使白蛋白的治疗更具有目标性, 且其疗效更为显著. 所以, 随着eAlb的进一步临床转化, 或许能更好地指导慢性肝病治疗中白蛋白应用的时机、剂量及疗程.

4 讨论与展望

白蛋白的重要性不仅取决于其绝对水平, 还取决于其在体内发挥的有效功能, 因此eAlb已成为更有意义与价值的临床概念. 本文概述总结了多项eAlb在肝病领域的研究证据, 明确了肝病患者由于其肝脏蛋白合成能力减退, 体内白蛋白浓度下降以及随着肝病恶化, 其体内白蛋白结构的变异导致eAlb功能降低. eAlb相比于tAlb, 能更准确地反映患者肝病严重程度以及预后. 因此临床上对eAlb的实时检测, 对指导白蛋白治疗和改善肝病预后具有重要的价值. 目前临床研究中主要采用液相色谱串联质谱进行eAlb检测, 可以反应肝脏疾病严重程度, 但仍缺少更方便快捷的临床检测方法.

随着白蛋白在临床上的广泛应用, 白蛋白的规范化治疗受到越来越多的关注, 在治疗上应该同时考虑白蛋白的“量”和“质”. 如果能在输注白蛋白前确定“eAlb”, 以此指导白蛋白的使用, 或许使白蛋白的治疗目标性更强, 疗效更好. 目前市售的各种白蛋白在抗氧化和配体结合活性方面存在差异, 主要表现为Cys-Cys34-HSA在白蛋白制剂中的差异. 因此, 测定HSA制剂中的Cys-Cys34-HSA分数作为制剂中“功能性白蛋白”或“eAlb”水平的量度, 可以帮助确定各种白蛋白产品中eAlb的浓度. 虽然目前临床应用的白蛋白质量如何预估尚没有大型临床研究证据, 临床上选用白蛋白也无具体参考标准, 但半胱氨酰化程度低的制剂更适用于临床, 临床上目前只能根据生产工艺获得产品的纯度或者临床上使用的不同浓度人血白蛋白(5%或20%、25%)的产品, 用于不同适应症. 提高商品化人血白蛋白中eAlb浓度的评估也许可以作为未来提升白蛋白质量的新方向.

5 结论

综上所述, eAlb是决定白蛋白疗效的关键因素之一, 其水平的检测尚缺少有共识性的实验室方法. eAlb在慢性肝病治疗中的应用价值及其对预后的评估作用还需大样本的临床研究加以验证.

6 致谢

感谢武田公司对本文发表提供支持.

7 参考文献

- 1 Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Physiology, Albumin. [Updated 2022 Jan 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/>
- 2 Kannan S, Souchelnytskyi S. Review of Post-translational Modification of Human Serum Albumin. *Curr Protein Pept Sci* 2022; 23: 114-120 [PMID: 35176988 DOI: 10.2174/138920372366620217150332]
- 3 Baldassarre M, Naldi M, Zaccherini G, Bartoletti M, Antognoli A, Laggetta M, Gagliardi M, Tufoni M, Domenicali M, Waterstradt K, Paterini P, Baldan A, Leoni S, Bartolini M, Viale P, Trevisani F, Bernardi M, Caraceni P. Determination of Effective Albumin in Patients With Decompensated Cirrhosis: Clinical and Prognostic Implications. *Hepatology* 2021; 74: 2058-2073 [PMID: 33710623 DOI: 10.1002/hep.31798]
- 4 Jalan R, Bernardi M. Effective albumin concentration and cirrhosis mortality: from concept to reality. *J Hepatol* 2013; 59: 918-920 [PMID: 23954671 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.001]
- 5 De Simone G, di Masi A, Ascenzi P. Serum Albumin: A Multifaceted Enzyme. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34576249 DOI: 10.3390/ijms221810086]
- 6 Belinskaia DA, Voronina PA, Goncharov NV. Integrative Role of Albumin: Evolutionary, Biochemical and Pathophysiological Aspects. *J Evol Biochem Physiol* 2021; 57: 1419-1448 [PMID: 34955553 DOI: 10.1134/s002209302106020x]
- 7 Beukers AM, de Ruijter JAC, Loer SA, Vonk A, Bulte CSE. Effects of crystalloid and colloid priming strategies for cardiopulmonary bypass on colloid oncotic pressure and haemostasis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2022; 35 [PMID: 35512381 DOI: 10.1093/icvts/ivac127]
- 8 Bekendam RH, Iyu D, Passam F, Stopa JD, De Ceunynck K, Muse O, Bendapudi PK, Garnier CL, Gopal S, Crescence L, Chiu J, Furie B, Panicot-Dubois L, Hogg PJ, Dubois C, Flaumenhaft R. Protein disulfide isomerase regulation by nitric oxide maintains vascular quiescence and controls thrombus formation. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 2322-2335 [PMID: 30207066 DOI: 10.1111/jth.14291]
- 9 Tufoni M, Baldassarre M, Zaccherini G, Antognoli A, Caraceni P. Hemodynamic and Systemic Effects of Albumin in Patients with Advanced Liver Disease. *Curr Hepatol Rep* 2020; 19: 147-158 [PMID: 32837825 DOI: 10.1007/s11901-020-00521-1]
- 10 Belinskaia DA, Voronina PA, Shmurak VI, Vovk MA, Batalova AA, Jenkins RO, Goncharov NV. The Universal Soldier: Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidant Functions of Serum Albumin. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9 [PMID: 33050223 DOI: 10.3390/antiox9100966]
- 11 Udeh CI, You J, Wanek MR, Dalton J, Udeh BL, Demirjian S, Rahman N, Hata JS. Acute kidney injury in postoperative

- shock: is hyperoncotic albumin administration an unrecognized resuscitation risk factor? *Peripher Med (Lond)* 2018; 7: 29 [PMID: 30564306 DOI: 10.1186/s13741-018-0110-y]
- 12 May NV, Jancsó A, Enyedy ÉA. Binding Models of Copper(II) Thiosemicarbazone Complexes with Human Serum Albumin: A Speciation Study. *Molecules* 2021; 26 [PMID: 34063080 DOI: 10.3390/molecules26092711]
 - 13 Fernández J, Clària J, Amorós A, Aguilar F, Castro M, Casulleras M, Acevedo J, Duran-Güell M, Nuñez L, Costa M, Torres M, Horrillo R, Ruiz-Del-Árbo L, Villanueva C, Prado V, Arteaga M, Trebicka J, Angeli P, Merli M, Alessandria C, Aagaard NK, Soriano G, Durand F, Gerbes A, Gustot T, Welzel TM, Salerno F, Bañares R, Vargas V, Albillos A, Silva A, Morales-Ruiz M, Carlos García-Pagán J, Pavesi M, Jalan R, Bernardi M, Moreau R, Páez A, Arroyo V. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 157: 149-162 [PMID: 30905652 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.021]
 - 14 Aubin E, Roberge C, Lemieux R, Bazin R. Immunomodulatory effects of therapeutic preparations of human albumin. *Vox Sang* 2011; 101: 131-137 [PMID: 21426357 DOI: 10.1111/j.1423-0410.2011.01475.x]
 - 15 China L, Maini A, Skene SS, Shabir Z, Sylvestre Y, Colas RA, Ly L, Becares Salles N, Bellotti V, Dallì J, Gilroy DW, O'Brien A. Albumin Counteracts Immune-Suppressive Effects of Lipid Mediators in Patients With Advanced Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 738-747.e7 [PMID: 28859868 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.08.027]
 - 16 Rodriguez EL, Tao P, Woolfork AG, Li Z, Matsuda R, Sun Z, Hage DS. Studies of binding by sulfonylureas with glyoxal- and methylglyoxal-modified albumin by immunoextraction using affinity microcolumns. *J Chromatogr A* 2021; 1638: 461683 [PMID: 33223150 DOI: 10.1016/j.chroma.2020.461683]
 - 17 Leblanc Y, Bihoreau N, Chevreux G. Characterization of Human Serum Albumin isoforms by ion exchange chromatography coupled on-line to native mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2018; 1095: 87-93 [PMID: 30056268 DOI: 10.1016/j.jchromb.2018.07.014]
 - 18 Lee P, Wu X. Review: modifications of human serum albumin and their binding effect. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 1862-1865 [PMID: 25732553 DOI: 10.2174/1381612821666150302115025]
 - 19 Handy DE, Loscalzo J. The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease. *Free Radic Biol Med* 2022; 188: 146-161 [PMID: 35691509 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.004]
 - 20 Alcaraz-Quiles J, Casulleras M, Oettl K, Titos E, Flores-Costa R, Duran-Güell M, López-Vicario C, Pavesi M, Stauber RE, Arroyo V, Clària J. Oxidized Albumin Triggers a Cytokine Storm in Leukocytes Through P38 Mitogen-Activated Protein Kinase: Role in Systemic Inflammation in Decompensated Cirrhosis. *Hepatology* 2018; 68: 1937-1952 [PMID: 30070728 DOI: 10.1002/hep.30135]
 - 21 Oettl K, Stadlbauer V, Krisper P, Stauber RE. Effect of extracorporeal liver support by molecular adsorbents recirculating system and Prometheus on redox state of albumin in acute-on-chronic liver failure. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 431-436 [PMID: 19788461 DOI: 10.1111/j.1744-9987.2009.00762.x]
 - 22 Oettl K, Birner-Gruenberger R, Spindelboeck W, Stueger HP, Dorn L, Stadlbauer V, Putz-Bankuti C, Krisper P, Graziadei I, Vogel W, Lackner C, Stauber RE. Oxidative albumin damage in chronic liver failure: relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. *J Hepatol* 2013; 59: 978-983 [PMID: 23811308 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.013]
 - 23 Shevtsova A, Gordienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. *Dis Markers* 2021; 2021: 9945424 [PMID: 34336009 DOI: 10.1155/2021/9945424]
 - 24 Yu L, Hua Z, Luo X, Zhao T, Liu Y. Systematic interaction of plasma albumin with the efficacy of chemotherapeutic drugs. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2022; 1877: 188655 [PMID: 34780933 DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188655]
 - 25 Yang X, Ye Z, Yuan Y, Zheng Z, Shi J, Ying Y, Huang P. Insights into the binding of paclitaxel to human serum albumin: multispectroscopic studies. *Luminescence* 2013; 28: 427-434 [PMID: 23674486 DOI: 10.1002/bio.2522]
 - 26 Ferraro G, Massai L, Messori L, Merlino A. Cisplatin binding to human serum albumin: a structural study. *Chem Commun (Camb)* 2015; 51: 9436-9439 [PMID: 25873085 DOI: 10.1039/c5cc01751c]
 - 27 李湘燕, 吕媛. 低蛋白血症对危重症患者抗菌药物疗效的影响. *中华结核和呼吸杂志* 2018; 41: 600-603 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.08.005]
 - 28 Domenicali M, Baldassarre M, Giannone FA, Naldi M, Mastroberto M, Biselli M, Laggetta M, Patrono D, Bertucci C, Bernardi M, Caraceni P. Posttranscriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014; 60: 1851-1860 [PMID: 25048618 DOI: 10.1002/hep.27322]
 - 29 Baldassarre M, Tufoni M, Zaccherini G, Campion D, Foschi F, Nardelli S, Morisco F, Federico A, Massironi S, Airolidi A, Vizzutti F, Antognoli A, Gagliardi M, Donadei C, Waterstradt K, Naldi M, Bernardi M, Caraceni P. Effective albumin concentration and albumin function improve after long-term albumin therapy in patients with decompensated cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2020; 52: e14 [PMID: DOI: 10.1016/j.dld.2019.12.033]
 - 30 Pratesi A, Cirri D, Ciofi L, Messori L. Reactions of Auranofin and Its Pseudohalide Derivatives with Serum Albumin Investigated through ESI-Q-TOF MS. *Inorg Chem* 2018; 57: 10507-10510 [PMID: 30109928 DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b02177]
 - 31 Tada S, Yasukawa K, Yatomi Y, Uchiki T. A simple colorimetric assay to determine the concentration and proportion of human mercaptalbumin. *Pract Lab Med* 2022; 31: e00281 [PMID: 35711386 DOI: 10.1016/j.plabm.2022.e00281]
 - 32 Caraceni P, Tufoni M, Zaccherini G, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, Levantesi F, Airolidi A, Simone L, Svegliati-Baroni G, Fagioli S, Laffi G, Cozzolongo R, Di Marco V, Sangiovanni V, Morisco F, Toniutto P, Gasbarrini A, De Marco R, Piano S, Nardelli S, Elia C, Roncadori A, Baldassarre M, Bernardi M; ANSWER Study Investigators. On-treatment serum albumin level can guide long-term treatment in patients with cirrhosis and uncomplicated ascites. *J Hepatol* 2021; 74: 340-349 [PMID: 32853747 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.021]
 - 33 Nagumo K, Tanaka M, Chuang VT, Setoyama H, Watanabe H, Yamada N, Kubota K, Tanaka M, Matsushita K, Yoshida A, Jinnouchi H, Anraku M, Kadowaki D, Ishima Y, Sasaki Y, Otagiri M, Maruyama T. Cys34-cysteinylation of human serum albumin is a sensitive plasma marker in oxidative stress-related chronic diseases. *PLoS One* 2014; 9: e85216 [PMID: 24416365 DOI: 10.1371/journal.pone.0085216]
 - 34 Yavuz F, Biyik M, Asil M, Dertli R, Demir A, Polat H, Uysal S, Ataseven H. Serum ischemic modified albumin (IMA) concentration and IMA/albumin ratio in patients with hepatitis B-related chronic liver diseases. *Turk J Med Sci* 2017; 47: 947-953 [PMID: 28618749 DOI: 10.3906/sag-1611-66]
 - 35 Xiao LL, Zhang F, Zhao YL, Zhang LJ, Xie ZY, Huang KZ, Ouyang XX, Wu XX, Xu XW, Li LJ. Using advanced oxidation protein products and ischaemia-modified albumin to monitor oxidative stress levels in patients with drug-induced liver injury. *Sci Rep* 2020; 10: 18128 [PMID: 33093629 DOI: 10.1038/s41598-020-75141-2]
 - 36 Sun L, Wang Q, Liu M, Xu G, Yin H, Wang D, Xie F, Jin B, Jin Y, Yang H, Zhou J, Mao Y. Albumin binding function is a novel biomarker for early liver damage and disease progression in non-alcoholic fatty liver disease. *Endocrine* 2020; 69: 294-302 [PMID: 32399892 DOI: 10.1007/s12020-020-02319-z]

- 37 Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, Levantesi F, Airoldi A, Boccia S, Svegliati-Baroni G, Fagioli S, Romanelli RG, Cozzolongo R, Di Marco V, Sangiovanni V, Morisco F, Toniutto P, Tortora A, De Marco R, Angelico M, Cacciola I, Elia G, Federico A, Massironi S, Guarisco R, Galioto A, Ballardini G, Rendina M, Nardelli S, Piano S, Elia C, Prestianni L, Cappa FM, Cesarini L, Simone L, Pasquale C, Cavallin M, Andrealli A, Fidone F, Ruggeri M, Roncadori A, Baldassarre M, Tufoni M, Zaccherini G, Bernardi M; ANSWER Study Investigators. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 2417-2429 [PMID: 29861076 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7]
- 38 Solà E, Solé C, Simón-Talero M, Martín-Llahí M, Castellote J, García-Martínez R, Moreira R, Torrens M, Márquez F, Fabrellas N, de Prada G, Huelin P, Lopez Benaiges E, Ventura M, Manríquez M, Nazar A, Ariza X, Suñé P, Graupera I, Pose E, Colmenero J, Pavesi M, Guevara M, Navasa M, Xiol X, Córdoba J, Vargas V, Ginès P. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2018; 69: 1250-1259 [PMID: 30138685 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.006]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行。

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度。《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分。1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发症。5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性。可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考。

全书71万余字, 精装、图文并茂。每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购。购书联系电话022-23332390(发行部何老师)。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

