

有效白蛋白研究进展

吴双¹,于海宁¹ 综述 沈生荣² 审校

1.浙江工业大学 药学院(杭州 310014);2.浙江大学 生物系统工程和食品科学学院(杭州 310058)

【摘要】人血白蛋白由肝脏合成,是血浆中含量最多的蛋白质,发挥着维持胶体渗透压、维持血管内皮稳定、抗氧化、抗炎、转运内源性和外源性物质、免疫调节等重要的生理作用,白蛋白浓度的测定是临床检测的重要指标。随着对人血白蛋白的深入探索,研究者发现循环白蛋白浓度无法完整反映白蛋白生理学功能,由此引入了有效白蛋白概念。肝硬化患者白蛋白发生翻译后修饰导致结构损伤,从而使有效白蛋白浓度下降,并且通过临床试验发现,功能和结构保留完整的有效白蛋白浓度相较于总白蛋白浓度能更准确表征疾病进程。因此有效白蛋白浓度的测定可以更好地指导慢性肝病患者的临床治疗和预后。基于人们对有效白蛋白认识不足的现状,本文对其结构特征、合成代谢、与疾病的关系及检测方法作一综述。

【关键词】人血白蛋白;有效白蛋白;肝病;结构特征;合成与代谢

【中图分类号】 R446.1

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.05.016

Research progress of effective albumin

WU Shuang¹, YU Haining¹ reviewing SHEN Shengrong² checking

1.College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2. College of Biosystems Engineering and Food Science, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

【Abstract】 Human blood albumin is synthesized by the liver and is the most abundant protein in plasma. It plays an important physiological role in maintaining colloid osmotic pressure, maintaining vascular endothelial stability, anti-oxidation, anti-inflammation, transporting endogenous and exogenous substances, and immune regulation. The determination of albumin concentration is an important index for clinical detection. With the in-depth exploration of human blood albumin, researchers found that the circulating albumin concentration could not fully reflect the physiological function of albumin, so the concept of effective albumin was introduced. In patients with cirrhosis, post-translational modification of albumin leads to structural damage, thus reducing the effective albumin concentration. Clinical trials have found that effective albumin concentration with intact function and structure can more accurately characterize the disease process than total albumin concentration. Therefore, the determination of effective albumin concentration can better guide the clinical treatment and prognosis of patients with chronic liver disease. Based on the lack of understanding of effective albumin, the structural characteristics, anabolism, relationship with disease and detection methods were reviewed in this paper.

【Key words】 Human blood albumin; Effective albumin; Liver disease; Structural characteristics; Synthesis and metabolism

人血白蛋白(human albumin, HA)由肝细胞合成,是血清和细胞外液中含量最丰富的蛋白质,占血浆总蛋白质的50%~60%^[1]。白蛋白能维持胶体渗透压和血管内皮稳定,结合和转运多种内源性和外源性物质,具有抗氧化、抗炎等作用^[2]。临床上测定患者血清白蛋白浓度以评估患者营养状况,诊断肝脏及肾脏疾病,辅助诊断感染,判断预后,监测疾病进程等。白蛋白输注常用于治疗肝肾综合征、自发性细菌性腹膜炎和大容量穿刺术后预防穿刺术诱发的循环功能障碍^[3]。

2013年,欧洲学者JALAN和BERNARDI等基于缺血修饰白蛋白(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)患者中显著升高的现象,提出了“有效白蛋白(effective albumin, eAlb)浓度”的概念,即功能和结构保留完整的白蛋白才具有功能有效性^[4]。测定有效白蛋白浓度可以更有效地评价患者的白蛋白功能水平,对指导肝硬化、肝衰竭及肝炎等疾病患者临床治疗及预后具有重要价值。本文对有效白蛋白的结构特征、合成代谢、与疾病的关系以及检测方法等作一综述,以期为人们全面了解有效白蛋白提供参考。

基金项目:浙江省教育厅科研项目(Y202352640)

通信作者:于海宁, E-mail: yuhaining@zjut.edu.cn

引用本文:吴双,于海宁,沈生荣.有效白蛋白研究进展[J].西南医科大学学报,2024,47(5):452-456.DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2024.05.016.

1 有效白蛋白的结构特征

人血白蛋白由 585 个氨基酸残基组成,含有丰富的天冬氨酸和谷氨酸残基,是分子量为 67 kDa 的球状蛋白质^[5]。其中,一个白蛋白分子含 35 个半胱氨酸(Cys)残基,34 个 Cys 残基组成 17 个二硫键稳定白蛋白的二级结构,第 34 个 Cys 残基(Cys-34)上携带一个游离的具有氧化还原活性的巯醇(-SH),巯醇基可以捕获血清中的活性氧和氮自由基,是血浆中氧化剂的主要清除剂^[6]。根据 Cys-34 的状态,白蛋白存在三种氧化还原状态。在健康人群体内,白蛋白的还原形式为硫醇白蛋白(HMA),占 70%~80%;白蛋白的氧化形式分为非硫醇白蛋白 1(HNA1)和非硫醇白蛋白 2(HNA2),其中 HNA1 为可逆氧化白蛋白,属于二硫化物,占 20%~30%;HNA2 为不可逆氧化白蛋白,约占 2.5%^[7]。HNA2 的 Cys-34 残基被不可逆氧化为亚磺酸或磺酸,永久性丧失抗氧化功能。白蛋白三级结构含有三个结构相似的同源 α -螺旋结构域^[8]。

白蛋白翻译后修饰主要包括糖基化、半胱氨酸化、N 端和 C 端部分截断、二聚化、S-亚硝基化、S-转亚硝化、S-鸟苷酸化等异构化现象^[9],结构功能改变,将导致白蛋白结合解毒能力、抗氧化能力、螯合金属离子能力受损^[10]。JALAN 等^[11]在一项针对 34 名肝硬化患者的研究中发现,肝硬化患者的解毒能力仅为健康人群的 25%,转运效率为健康人群的三分之一,同时,肝硬化患者的金属离子螯合能力仅为健康个体的一半。功能和结构完整的白蛋白即为有效白蛋白,具备结合能力,并以硫醇白蛋白的还原形式存在,能够正常发挥生物学功能。

2 有效白蛋白合成与代谢

位于 4 号染色体长臂的 q13.3 位基因翻译得到的前白蛋白原进入内质网,经丝氨酸酶切割其 N 端信号肽得到白蛋白原,通过小泡转运至高尔基体后切去六肽衍生物得到成熟的白蛋白,最后分泌至肝细胞外进入血液^[12]。此时结构完整的白蛋白具有完整的生理学功能,属于有效白蛋白,但在翻译完成后,蛋白随时会发生修饰,肝脏的损伤以及机体的炎症水平更会诱导修饰的发生。肝硬化患者肝脏受损,白蛋白合成能力下降,其合成不足致使总白蛋白浓度下降,同时诱导有效白蛋白翻译后修饰为非有效白蛋白,最终有效白蛋白水平也下降。除肝脏出现病变外,机体营养状况以及肝细胞周围渗透压均可以影响白蛋白合成^[13]。机体处于营养不良状态时,白蛋白合成减弱,恢复营养状况后,合成恢复。肝细胞周围的高胶体渗透压也会抑制其合成。肝炎病毒、乙醇摄入、代谢紊乱、手术创伤和氧化应激均会诱导白蛋白的翻译后修饰阶段发生酶

促或非酶促反应,产生结构不同的异构体,导致白蛋白功能受限,即有效白蛋白浓度降低^[14]。

如图 1 所示,血浆白蛋白进入组织间隙,各组织细胞通过 GP60 受体介导的内吞作用吸收白蛋白,通过溶酶体将其分解^[15]。FcRn (Fragment Receptor) 在各个器官和组织中均有表达,而由肝细胞和内皮细胞表达的 FcRn 受体以 pH 依赖性方式帮助有效白蛋白在被溶酶体分解前再次转运回循环系统,介导白蛋白的再循环,延长了血清白蛋白的半衰期^[16]。若这些细胞上缺乏了 FcRn 受体,就有可能导致低白蛋白血症的发生。除了 pH 依赖外, FcRn 与有效白蛋白的结合还需要白蛋白组氨酸的质子化形成氢键的帮助^[17],然而,当白蛋白发生例如 Cys-34 氧化和赖氨酸(Lys)-525 糖基化等的修饰后,影响了结合位点氢键的形成,会导致白蛋白与 FcRn 的结合能力减弱或消失,阻断了白蛋白的再循环^[18]。GP18 和 GP30 也属于膜相关白蛋白结合蛋白,在心脏、肝脏、脾脏等器官均有表达,这两种受体蛋白可以有选择地有限结合变性或修饰白蛋白并指导其降解,是受损和有害白蛋白的清道夫受体,有效加快其分解代谢^[19]。

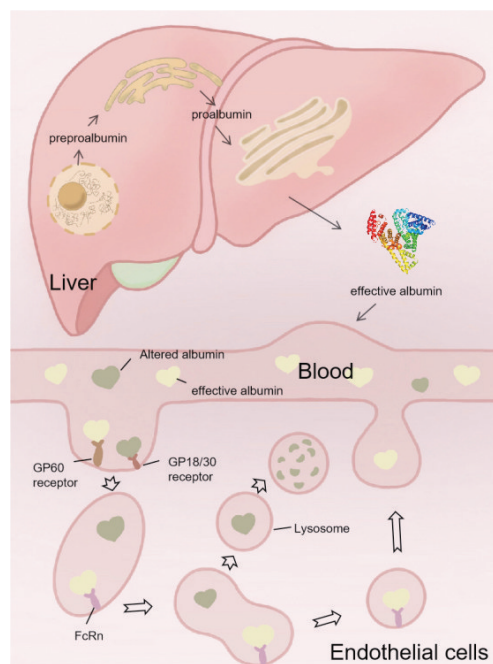


图 1 有效白蛋白在肝细胞合成以及在 endothelial cells 再循环过程示意图
Figure 1 Schematic diagram of effective albumin synthesis in hepatocytes and recirculation in endothelial cells

3 有效白蛋白的功能及其与疾病的联系

白蛋白具有多重生理功能,一方面,白蛋白占血浆胶体渗透压的 80%,可以有效维持组织和血管间的渗透压平衡^[20],在 20 世纪常用于血容量扩充和休克治疗使用;另一方面,白蛋白可以在结构上可逆地与各种内源性、外源性物质,例如,脂肪酸、离子、激素、药物及其代谢物、活性金属等结合^[21],发挥其抗氧化、抗炎、分子

转运、维持内皮稳定、免疫调节等作用。

3.1 有效白蛋白的抗氧化作用

有效白蛋白的抗氧化作用主要依赖 Cys-34 的自由基捕捉特性和与多种配体结合的位点, Cys-34 提供了血浆约 80% 的游离硫醇基团, 发挥强大的抗氧化功能^[22]。有效白蛋白与胆红素的结合可以通过抑制脂质过氧化而间接发挥抗氧化作用^[23]。有效白蛋白通过增加细胞内谷胱甘肽水平抑制过氧化氢介导的细胞毒性进而发挥抗氧化作用^[24]。有效白蛋白还可以与游离的金属铜、铁离子结合^[25], 阻止其反应产生有害羟基自由基^[26]。有效白蛋白可以结合 Toll 样受体^[27], 调节全身炎症水平, 还可以结合多种炎性介质, 达到抗炎效果^[28]。有效白蛋白可以通过增强抗原呈递细胞对外源性抗原的敏感性从而增强 T 细胞活性, 发挥免疫调节作用^[29]。基于有效白蛋白抗氧化和抗炎特性, 以保护内皮细胞免受促炎因子损伤, 维持内皮稳定^[30]。Cys-34 残基结合 NO, 形成 S-亚硝基白蛋白, 延长 NO 在体内的生物活性, 减少血小板聚集, 达到抗血栓的效果^[31]。

3.2 有效白蛋白帮助药物运输分布

与有效白蛋白结合会影响内源性化合物(包括胆汁酸、长链脂肪酸和胆红素)和外源性化合物(包括非甾体抗炎药、华法林、抗生素和呋塞米)的分布、生物活性和清除率。有效白蛋白与药物的结合帮助药物在体内的运送和分布, 对药物的药效学和药代动力学产生重要影响^[4]。而“非有效白蛋白”无完整的功能及结构, 与内源性或外源性物质结合能力下降, 甚至还会产生有害作用。研究表明, HNA1 能够诱导白细胞释放 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎性细胞因子, 以及类花生酸等一系列介导炎症反应脂质的生成从而引发机体炎症反应^[32]。HNA2 可以通过活化血小板, 促进机体炎症反应和氧化应激^[33]。

3.3 有效白蛋白是肝病评估与预后的重要指标

有效白蛋白浓度指标在肝病早期能够更有效的评估肝脏功能, 可以更好地将肝硬化代偿期和失代偿期患者进行分层。肝硬化晚期患者能够正常发挥功能的肝实质减少, 并且机体存在持续炎症, 肾钠水潴留导致血液被稀释, 白蛋白经血管流失, 从而诱发重症期患者低白蛋白血症^[34]。但是, 在肝硬化早期, 患者体内白蛋白水平仍处于正常阈值, 临床上难以通过白蛋白水平评估肝硬化的严重程度^[44]。由于白蛋白功能在疾病早期已出现受损, 其脂肪酸结合能力和金属离子螯合能力下降^[35], 通过测定有效白蛋白浓度则能更有效地评价患者肝脏能力。

有效白蛋白浓度也是重要的肝病预后指标。临床研究表明, 急性失代偿期肝硬化(AD)患者出现低白蛋白血症, 同时血清白蛋白出现结构和功能异常, 其有效白蛋白量显著减少, 且有效白蛋白浓度与患者肝病严

重程度呈现显著的相关性^[20]。根据临床研究显示, 急性失代偿肝硬化患者有效白蛋白值小于 0.81 g/dL 在 30 天内出现急性肝衰竭(ACLF)的概率显著大于住院前 eAlb 值大于 0.81 g/dL 的患者; AD 患者 eAlb 值 \leq 0.77 g/dL 则其 90 天内死亡率将是 eAlb 值更高患者的两倍^[20]。有效白蛋白相较于总白蛋白成为临床上对 AD 患者更有效的预后指标。基线 HNA2 水平同样证实可以预测肝硬化患者 30 天和 90 天的生存率^[36]。在一项对 168 名肝硬化患者长达一年的随访调查中, 患者有效白蛋白以及半胱氨酸化/N 端截断白蛋白亚型浓度比总血清白蛋白浓度更能准确预测患者 1 年内的生存率^[37]。

3.4 有效白蛋白有利于疾病治疗

提高有效白蛋白浓度有利于疾病的治疗。白蛋白结合能力减弱, 导致药物在体内的结合、转运、递送过程受损, 药物、体内代谢毒素和其他内源性物质一同争夺白蛋白分子上的功能结合位点, 影响药物的活性和半衰期, 甚至其相互作用会诱导严重的致病风险^[36], 同时, 需要代谢的有害物质会在体内积累。HAMDY 等^[38]在一项对于 50 例肝硬化和顽固腹水患者的初步临床研究表明, 静脉输注白蛋白在预防患者(尤其是肝细胞癌阳性患者)大容量腹腔穿刺后循环功能障碍方面比其他血管收缩剂有效。在 FERNANDEZ 等^[28]的一项临床研究发现, 失代偿性肝硬化患者进行以 1.5 g/kg 的剂量连续输注白蛋白 12 周的治疗, 患者低白蛋白血症得到迅速缓解, 同时缓解了炎症反应标志物(如 IL-6)等的上升, 表明高剂量白蛋白输注可以预防全身炎症的急性发作。ANSWER 等^[39]的随机对照试验中证实, 失代偿期肝硬化患者长期输注白蛋白可以显著减少并发症, 从而提高生存率。SORT 等^[40]在对肝硬化伴随自发性细菌性腹膜炎患者使用抗生素治疗的同时联合使用白蛋白治疗, 输注白蛋白的患者相较于仅使用抗生素的患者有更低的死亡率, 同时肾损害也更低。另有众多临床研究表明, 白蛋白输注在腹膜炎、炎症感染、肝性脑病、低钠血症、肝硬化性心肌病、门静脉血栓等疾病的治疗方面都具有潜在价值^[10]。

4 有效白蛋白的检测方法

目前血清或血浆白蛋白测量方法主要有溴甲酚绿(BCG)和溴甲酚紫(BCP)染料结合法以及免疫比浊法。根据人血清白蛋白氧化还原状态的不同, 研究者多使用高效液相和质谱等方法检测血清白蛋白 HMA、HNA 和 HNA 亚型的比例和分子结构^[41]。对于有效白蛋白的准确定量测定研究较少。HMA 和 HNA 比例可以作为表征氧化应激引起的疾病严重程度的生物标志物^[42], 但使用 HPLC 和质谱法耗时且仪器成本大, 通量有限, 我们应探索更为便捷、具有更高临床实用性的检测方法以快速准确测定有效白蛋白的含量。比色法相较于

HPLC和质谱法方法更加便捷,且可以使用96孔板,更加高通量自动化进行测定。

HMA的游离硫醇基团提供了血浆大部分硫醇^[43],可以用总硫醇浓度来近似表示HMA的浓度。5,5'-二硫代双(2-硝基苯甲酸)(DTNB)通常用于测量硫醇基团,但其吸收光谱(最大在412 nm处)与胆红素的吸收光谱(最大在451 nm处)重叠,干扰了DTNB对血清HMA的测量。4,4'-双(二甲氨基)二苯甲醇(Michler's Hydrol)在612 nm处有最大吸收度,当它与游离硫醇反应后,吸收度降低。可使用Michler's Hydrol测定法直接测定HMA的含量,该方法在1989年就有报道^[44]。血清成分复杂,其中例如半胱氨酸等的小分子硫醇同样会随机体状态发生变化^[45-46],但这些小分子硫醇对Michler's Hydrol法测定的HMA浓度物无显著影响,且TADA等^[41]证实,使用碘乙酰胺孵育样品,可显著提高测定准确性,结合BCP测定tAlb浓度,可以确定HMA和HNA比例,测定结果与HPLC结果无显著差异。

溴甲酚绿因与某些血清蛋白的非特异性反应导致对血清白蛋白浓度测定结果偏高^[47],而溴甲酚紫仅与白蛋白发生反应^[48]。1999年,MURAMOTO等^[49]研究发现,HNA与HMA对传统上用于对总白蛋白进行定量测定的溴甲酚紫染料反应存在差异,HNA与BCP反应时显示更大的吸光度,并在保持白蛋白特异性反应的同时,通过在BCP试剂中加入十二烷基硫酸钠(SDS)和DTNB来优化该反应用于测定HNA的比例。YOSHIHIRO等^[50]利用该原理,再次优化了HNA的检测方法,将测定的反应条件控制为:添加0.2%Triton X-405作为表面活性剂,调整缓冲液pH为4.8,样品体积4 μL,BCP染料的总浓度为150 μm。该条件使得BCP对HNA的反应更加敏感,且证实该比色法与常规HPLC测定结果一致。

CARACENI团队于2014年首次定量检测了eAlb的比例,提出失代偿期肝硬化患者的白蛋白出现多种翻译后结构异常损伤,以氧化型和糖基化型最为常见,并于2021年通过S. Orsola-Malpighi大学医院对319例急性失代偿性肝硬化患者的白蛋白统计研究提出了eAlb的量化方式:根据液相色谱-电喷雾电离-质谱法(LC-ESI-MS)分析定量的天然白蛋白(natural albumin, nAlb)的相对量和使用标准商用试剂盒通过溴甲酚紫法测定的tAlb浓度,最后根据公式:eAlb(g/dL)=tAlb(g/dL)×nAlb(%)/100计算,量化估算eAlb浓度,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^[20]。

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,现有的eAlb浓度测定方法均为研究者通过硫醇浓度、HNA浓度、天然白蛋白、总蛋白等指标计算得出,且测定时根据测定时间的

不同存在不同程度的体外氧化现象,导致eAlb的量化并不能完全相同,无法真正意义上统一,所以更准确更简便的高通量eAlb检测方法还需要更多的研究探索。

5 小结与展望

有效白蛋白是极为重要的临床检验和治疗指标。目前,在应用方面由于技术因素仍存在较大问题。开发有效白蛋白含量高的白蛋白补充制剂及新的有效白蛋白检测技术均是极具潜力的研究领域。

基于有效白蛋白的重要临床作用,失代偿期肝硬化患者需长期补充白蛋白,以提高生存率及预防并发症。在治疗前测定患者的有效白蛋白水平,以该条件指导白蛋白的使用,可以使白蛋白治疗目的性更强。目前,由于有效白蛋白概念并未广泛普及,市售白蛋白中属于还原形式、具有功能活性的巯基白蛋白仅占50%,更有近40%以HNA1的形式存在^[2],这样的产品会严重影响治疗效果。临床上的白蛋白产品也仅通过生产工艺获得不同浓度的白蛋白产品(5%或20%、25%),以针对不同的适应证。对于白蛋白产品的有效白蛋白浓度也应进行检测,以便更有效地针对疾病进行治疗。

在临床实践方面,eAlb浓度的测定更能反应机体白蛋白的结合能力和解毒活性,在区分代偿期肝硬化、急性失代偿和ACLF患者方面也优于使用血清白蛋白,还可对失代偿住院患者30 d ACLF发生率和90 d死亡率做出优于血清白蛋白的预测,是非常有效的生物标志物^[53]。

6 参考文献

- [1] QUINLAN GJ, MARTIN GS, EVANS TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential[J]. *Hepatology*, 2005, 41(6): 1211-1219.
- [2] BERNARDI M, ANGELI P, CLARIA J, *et al.* Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives[J]. *Gut*, 2020, 69(6): 1127-1138.
- [3] CARVALHO JR, VERDELHO MACHADO M. New insights about albumin and liver disease[J]. *Ann Hepatol*, 2018, 17(4): 547-560.
- [4] JALAN R, BERNARDI M. Effective albumin concentration and cirrhosis mortality: from concept to reality[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(5): 918-920.
- [5] BERNARDI M, RICCI CS, ZACCHERINI G. Role of human albumin in the management of complications of liver cirrhosis[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2014, 4(4): 302-311.
- [6] HE XM, CARTER DC. Atomic structure and chemistry of human serum albumin[J]. *Nature*, 1992, 358(6383): 209-215.
- [7] WU NJ, LIU TT, TIAN MM, *et al.* Albumin, an interesting and functionally diverse protein, varies from 'native' to 'effective' (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2024, 29(2): 24.
- [8] DE SIMONE G, DI MASI A, ASCENZI P. Serum albumin: a multifaceted enzyme[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10086.
- [9] KANNAN S, SOUCHELNYTSKYI S. Review of post-translational modification of human serum albumin[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2022, 23(2): 114-120.
- [10] 张瑶瑶, 雷芯, 戴光荣. 白蛋白在肝硬化治疗中的应用及有效白蛋白概念解读[J]. *临床医学进展*, 2023, 13(9): 14274-14282.

- [11] JALAN R, SCHNURR K, MOOKERJEE RP, *et al.* Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality[J]. *Hepatology*, 2009, 50(2): 555-564.
- [12] STRAUSS AW, DONOHUE AM, BENNETT CD, *et al.* Rat liver prealbumin: *in vitro* synthesis and partial amino acid sequence[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1977, 74(4): 1358-1362.
- [13] 蒋振华, 赵明耀. 人血清白蛋白的代谢过程及生物功能[J]. *河南职工医学院学报*, 2014, 26(6): 776-781.
- [14] SUN LJ, YIN HH, LIU MX, *et al.* Impaired albumin function: a novel potential indicator for liver function damage?[J]. *Ann Med*, 2019, 51(7-8): 333-344.
- [15] MERLOT AM, KALINOWSKI DS, RICHARDSON DR. Unraveling the mysteries of serum albumin-more than just a serum protein[J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 299.
- [16] CHAUDHURY C, MEHNAZ S, ROBINSON JM, *et al.* The major histocompatibility complex-related Fc receptor for IgG (FcRn) binds albumin and prolongs its lifespan[J]. *J Exp Med*, 2003, 197(3): 315-322.
- [17] SCHMIDT MM, TOWNSON SA, ANDREUCCI AJ, *et al.* Crystal structure of an HSA/FcRn complex reveals recycling by competitive mimicry of HSA ligands at a pH-dependent hydrophobic interface[J]. *Structure*, 2013, 21(11): 1966-1978.
- [18] LEBLANC Y, BERGER M, SEIFERT A, *et al.* Human serum albumin presents isoform variants with altered neonatal Fc receptor interactions[J]. *Protein Sci*, 2019, 28(11): 1982-1992.
- [19] SCHNITZER JE, BRAVO J. High affinity binding, endocytosis, and degradation of conformationally modified albumins. Potential role of gp30 and gp18 as novel scavenger receptors[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(10): 7562-7570.
- [20] 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.
- [21] 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[J]. *世界华人消化杂志*, 2023, 9(6): 214-220.
- [22] BELINSKAIA DA, VORONINA PA, SHMURAK VI, *et al.* The universal soldier: enzymatic and non-enzymatic antioxidant functions of serum albumin[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(10): 966.
- [23] NEUZIL J, STOCKER R. Bilirubin attenuates radical-mediated damage to serum albumin[J]. *FEBS Lett*, 1993, 331(3): 281-284.
- [24] UDEH CI, YOU J, WANEK MR, *et al.* Acute Kidney injury in postoperative shock: is hyperoncotic albumin administration an unrecognized resuscitation risk factor?[J]. *Perioper Med (Lond)*, 2018, 7: 29.
- [25] MAY NV, JANCSÓ A, ENYEDY ÉA. Binding models of copper (II) thiosemicarbazone complexes with human serum albumin: a speciation study[J]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2711.
- [26] STOHS SJ, BAGCHI D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions[J]. *Free Radic Biol Med*, 1995, 18(2): 321-336.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] AUBIN E, ROBERGE C, LEMIEUX R, *et al.* Immunomodulatory effects of therapeutic preparations of human albumin[J]. *Vox Sang*, 2011, 101(2): 131-137.
- [30] 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.
- [31] SPINELLA R, SAWHNEY R, JALAN R. Albumin in chronic liver disease: structure, functions and therapeutic implications[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1): 124-132.
- [32] GRIGORYAN H, LI H, IAVARONE AT, *et al.* Cys34 adducts of reactive oxygen species in human serum albumin[J]. *Chem Res Toxicol*, 2012, 25(8): 1633-1642.
- [33] 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*, 2020, 4(1): 50-65.
- [34] SALERNO F, BORRONI G, MOSER P, *et al.* Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients[J]. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88(4): 514-519.
- [35] GE PL, LIAO WJ, YANG HY, *et al.* Reduction in albumin binding function following liver resection in patients with and without cirrhosis[J]. *Transl Cancer Res*, 2016, 5(6): 756-764.
- [36] 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.
- [37] DOMENICALI M, BALDASSARRE M, GIANNONE FA, *et al.* Posttranscriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 1851-1860.
- [38] HAMDY H, ELBAZ AA, HASSAN A, *et al.* Comparison of midodrine and albumin in the prevention of paracetamol-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients: a randomized pilot study[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(2): 184-188.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] TADA S, YASUKAWA K, YATOMI Y, *et al.* A simple colorimetric assay to determine the concentration and proportion of human mercaptalbumin[J]. *Pract Lab Med*, 2022, 31: e00281.
- [42] MASUDO R, YASUKAWA K, NOJIRI T, *et al.* Evaluation of human nonmercaptalbumin as a marker for oxidative stress and its association with various parameters in blood[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2017, 61(2): 79-84.
- [43] COLOMBO G, CLERICI M, GIUSTARINI D, *et al.* Redox albuminomics: oxidized albumin in human diseases[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 17(11): 1515-1527.
- [44] HAMA M, TANAKA M. Method for directly measuring thiol group in serum and reagent used therefor[P]. *日本专刊*: JP 98731-7479.1987-06-23.
- [45] WANG LJ, LIN PY, LEE Y, *et al.* Increased serum levels of cysteine in patients with schizophrenia: a potential marker of cognitive function preservation[J]. *Schizophr Res*, 2018, 192: 391-397.
- [46] CACCIAPUOTI F. Hyper-homocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutic uncertainties[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 32(1): 82-88.
- [47] GUSTAFSSON JE. Improved specificity of serum albumin determination and estimation of "acute phase reactants" by use of the bromocresol green reaction[J]. *Clin Chem*, 1976, 22(5): 616-622.
- [48] PINNELL AE, NORTHAM BE. New automated dye-binding method for serum albumin determination with bromocresol purple[J]. *Clin Chem*, 1978, 24(1): 80-86.
- [49] MURAMOTO Y, MATSUSHITA M, IRINO T. Reduction of reaction differences between human mercaptalbumin and human nonmercaptalbumin measured by the bromocresol purple method[J]. *Clin Chim Acta*, 1999, 289(1-2): 69-78.
- [50] YOSHIHIRO S, ISHIGAKI T, OOKURANO H, *et al.* New colorimetric method with bromocresol purple for estimating the redox state of human serum albumin[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2020, 67(3): 257-262.
- [51] BERNARDI M. Effective albumin - A novel paradigm in the management of decompensated liver cirrhosis[J]. *J Transl Int Med*, 2023, 11(1): 11-14.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-02-25;修回日期:2024-03-30)