

• 综述 •

白蛋白在脓毒症患者液体管理中的应用进展*

孟焕新¹ 马洪芳¹ 王金荣^{1△} 崔朝勃¹

[关键词] 白蛋白;胶体;晶体;脓毒症;液体复苏

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2019.09.019

[中图分类号] R737.9 [文献标志码] A

Progress of albumin in fluid management for sepsis patients

Summary Fluid administration is a key intervention in hemodynamic resuscitation. Timely expansion (or restoration) of plasma volume may prevent tissue hypoxia and help to preserve organ function in septic shock. Ideally, colloids can remain in the intravascular space for longer periods than do crystalloids thereby with better effects in decreasing leakage through the endothelium in conditions with increased permeability such as sepsis and/or supplying external losses in conditions such as hemorrhage and burns. Albumin has pleiotropic physiological activities including antioxidant effects and positive effects on vessel wall integrity. Its administration facilitates achievements of a negative fluid balance in hypoalbuminemia and in conditions associated with edema. Fluid resuscitation with human albumin is less likely to cause nephrotoxicity than with artificial colloids, and albumin infusion has the potential to preserve renal function in critically ill patients.

Key words albumin; colloids; crystalloids; sepsis; fluid resuscitation

脓毒症休克会导致组织灌注不足,死亡风险增加。液体复苏是最常用的治疗方法,但复苏过量也会影响预后^[1]。复苏液体选择晶体和胶体,仍然存在很大争议^[2]。尽管多个大型随机对照研究,纳入数千名患者,仍未能解答这一难题^[3-5]。不同的液体成分对血流动力学影响较大,尤其是微循环水平,因为微循环才是组织灌注和毛细血管渗漏的关键所在^[6-8]。本文将对脓毒症液体复苏及液体管理中白蛋白的作用进行综述。

1 脓毒症血管内外液体平衡的病理生理学机制

体内液体不仅分布在血管内,还分布于血管外和细胞内。不仅与血管内晶体和胶体渗透压有关,还受到毛细血管渗透性的影响。血管内液与组织间隙之间相隔一层内皮细胞,水和电解质可以自由通过,而白蛋白和其他蛋白质不能通过。虽然内皮细胞具有主动转运蛋白质的功能,但血管内胶体渗透压始终高于组织间隙,以维持有效血容量。

血管内外滤过屏障除了内皮细胞层,还有多糖包被,它是覆盖在内皮细胞表面的凝胶状层,维持血管的稳态,包括控制血管通透性和微血管张力,防止微血管血栓形成,调节白细胞黏附。脓毒症时

多糖包被通过炎症机制如金属蛋白酶、肝素酶和透明质酸酶降解,导致血管通透性明显增强、血管扩张不受调控、微血管血栓形成、白细胞黏附增强^[9]。临床研究表明,脓毒症患者血液中多糖包被水平与器官功能障碍、严重程度和病死率之间存在相关性。

2 白蛋白对多糖包被的影响

多糖包被是一个复杂的大分子网络,包括细胞结合蛋白多糖和唾液蛋白,排列在内皮细胞的顶端。多糖包被的完整性对微循环灌注和通透性非常重要^[10-12]。多糖包被的破坏与脓毒症微循环障碍有关^[13]。脓毒症时由炎症介质和白细胞引起的多糖包被改变,损害了内皮细胞的通透性,导致组织液体移位和全身水肿,引起急性肾损伤和其他器官功能障碍。哪种液体可以保护或恢复多糖包被功能,尚不可知^[11],胶体或许可以^[14-15]。有研究发现,白蛋白在缺血-再灌注模型中避免了毛细血管表面多糖包被的丢失^[16-17],减少了对多糖包被的损伤,并促进了它在失血性休克中的恢复^[18]。过度液体治疗可能会增加多糖包被的降解,相反,新鲜冷冻血浆和白蛋白会减少降解,因此多糖包被可能会成为液体治疗的新靶点^[19]。

3 白蛋白在脓毒症休克中的扩容效能

正常情况下由于渗透压和渗透梯度的差别,不同液体有不同的扩容效能。等渗液如生理盐水和

*基金项目:2016年河北省省级科技计划项目(No:162777279)

¹哈励逊国际和平医院重症医学科(河北衡水,053000)

[△]审校者

通信作者:王金荣,E-mail:iamwj306@163.com

复方电解质液,以及近似等渗的液体,如乳酸林格氏液和醋酸林格式液,输注后分布于血管内和组织间隙之间,并有少量水会穿透细胞膜。这类液体扩容效能低于其输注量,而白蛋白的扩容能力要远高于其输注量^[20],因为能够增加血管内胶体渗透压,促使水从其他部位进入血管内。不过人们仍然担心,在毛细血管明显渗漏的情况下输注白蛋白可能是相对无效的。Margarson 等^[21]的研究打消了这一顾虑,70 例脓毒症休克患者快速输注 20% 白蛋白 200 ml,4 h 后体内白蛋白水平平均增加 68.5%,血容量在输注白蛋白后 30 min 达高峰,平均增加 430 ml。另一项研究显示,15 名健康志愿者(平均年龄 31 岁)连续输注 20% 的白蛋白,剂量为 3 ml/kg,血浆容量在输注蛋白结束后 20 min 达高峰,尿量明显增加。6 h 从组织间隙累计吸纳液体 3.4 ml/ml(20% 白蛋白溶液)^[22]。

脓毒症时白蛋白的扩容能力最高达晶体的 3 倍^[23]。但针对脓毒症的一些大型随机试验发现胶体的扩容能力低于正常情况,如 SAFE 试验中晶体组输注液体总量比白蛋白组仅高出 30%^[3],而 ALBIOS 试验两组输注液体总量相似^[5]。其他几个大型试验,晶体组输注液体总量均比羟乙基淀粉(HES)组仅高出约 30%^[4,24-25]。这些试验表明,在脓毒症患者中胶体的扩容能力确实降低了。

除了血浆容量的即时变化,扩容效应的持续时间也应加以考虑。在胆囊切除术患者中,明胶的扩容持续时间仅为 2 h,HES 也仅为 4 h^[26],而白蛋白扩容效应可持续 6 h^[22,27]。同样在脓毒症休克患者中,尽管白蛋白从血浆中消失的速度比正常情况下快,但在 6 h 时,白蛋白水平仅比健康对照组低 20%^[21]。

在实验条件下,胶体尤其是白蛋白对微循环的影响比晶体更有利^[28-29]。人血清白蛋白通过抑制血管平滑肌中的 NADPH 氧化酶来降低氧化应激,保护内皮功能,说明在某些疾病中,血清白蛋白水平可能是血管氧化应激的重要决定因素^[30-31]。

4 白蛋白与维持液体平衡

大量液体复苏会出现液体潴留。水肿通常因低白蛋白血症而恶化,并导致撤机延迟、各种器官并发症和死亡风险增加。对危重患者来说,超过体重 5%~10% 的液体负荷,就会出现机械通气时间延长、气体交换障碍、术后伤口愈合不良和血栓^[32]。急性肺损伤患者在血清蛋白水平较低时,肺内液体逐渐蓄积,利尿剂与白蛋白联合使用可能比单用速尿效果更好。在双盲、安慰剂对照的多中心随机对照研究中,40 例急性呼吸窘迫综合征机

械通气患者,白蛋白联合速尿组的氧合指数和血清蛋白浓度均优于单纯速尿组,更多的液体负平衡。对照组患者更容易出现低血压,使用升压药物时间更长。并且在研究结束时,器官衰竭程度差异明显^[33]。因此,在这种情况下,与不使用白蛋白相比,输注人白蛋白更容易实现保护性液体负平衡,最近一项荟萃分析也证实了这个结论^[33]。

在一项回顾性研究中,校正液体平衡和呼气末正压水平后,外科 ICU 重症脓毒症患者中心静脉压升高仍与 AKI 相关^[34],肾静脉压的升高可能直接导致肾内水钠潴留。初始大量液体复苏、过度补液治疗的潜在负面影响越来越受重视^[35]。这些患者排泄功能已经受损,严重的间质水肿使肾脏功能恢复延迟,因此越来越提倡限制性容量复苏。需要仔细定义液体治疗的目标和准确评估液体状态^[36],不仅用于早期急性呼吸窘迫综合征,也用于严重脓毒症和脓毒症休克的液体复苏^[37]。

5 白蛋白使用指征与疗效

低蛋白血症(<2.8 mg/dl)与病死率增加有关^[38],血清白蛋白下降趋势、C-反应蛋白/白蛋白比值、入院血清白蛋白水平(≤ 2.45 g/dl)和最低血清白蛋白水平(≤ 1.45 g/dl)是脓毒症死亡的重要预测因子^[39-42]。重症脓毒症和脓毒症休克患者复苏过程中加入白蛋白,可获得 0.09 生命年的疗效,增加费用 495.00 美元,白蛋白具有成本效益的可能性^[43]。另一项研究也得出相似的结论,白蛋白(10 858 美元)的生命年总成本低于晶体(11 388 美元)^[46]。

正常情况下,血浆白蛋白不断地渗漏到组织间隙中,占到机体白蛋白总量的 40%,通过淋巴回流到循环系统。正常的血浆白蛋白每小时逸出率为 5%,脓毒性休克患者至少增加 200%,2 d 后恢复到基线水平^[44]。脓毒症休克早期毛细血管渗漏,应用白蛋白虽有不妥,但指南推荐脓毒症和脓毒性休克需要大量晶体液复苏时,可以使用白蛋白用(弱推荐)^[45]。

目前危重患者白蛋白使用剂量与预后的相关性尚无统一结论^[46],SWIPE 试验中,观察到与使用 4%~5% 白蛋白相比,使用 20% 白蛋白使 48 h 累积复苏液体量下降,且 ICU 病死率下降。20% 白蛋白的扩容效应大约是 4%~5% 白蛋白扩容效应的 2 倍。输注白蛋白不良反应极少,少数会出现高白蛋白血症(>45 g/L),未发现过敏反应,且血钠、氯水平更低^[47]。在一项回顾性单中心研究中,在采用体外膜氧合治疗的患者中,使用白蛋白(每升液体治疗给予 10 g 白蛋白)与存活率的提高相关,

但有很高的偏倚风险^[48]。脓毒性休克患者在 15 min 内 100 ml 20% 白蛋白, 内皮功能有明显的改善作用^[49]。

6 白蛋白在急性肾损伤中的肾保护作用

与人工胶体不同, 人白蛋白作为胶体给药没有肾毒性。在对严重脓毒症或脓毒性休克患者输注白蛋白的大量研究中, 均未发现白蛋白对肾功能有不良影响^[5,44,50-51]。研究表明, 使用白蛋白并不增加肾脏替代治疗需求, 此外白蛋白治疗不仅降低病死率, 而且更有利于早期液体负平衡, 第一个 24 h 内血流动力学更稳定, 升压药物使用减少^[5]。这些效应可能对脓毒症休克患者的肾功能产生有益的影响。高渗人白蛋白(20% 或 25%) 能够显著降低 AKI 的发病率, 而高渗的 HES 液体治疗却使 AKI 的发病率显著增加, 病死率也类似。荟萃分析显示高渗胶体本身不会引起 AKI, 对肾的作用是有胶体特异性的——人白蛋白具有肾保护作用, HES 具有肾毒性——已被 EARSS 研究证实^[5]。最近一项荟萃分析显示, 低蛋白血症可导致 AKI 的发生, 输注白蛋白有预防 AKI 的潜力, 纠正低蛋白血症可能对肾脏有保护作用, 但具体机制尚不明确。此外, 通过测定血清白蛋白可以帮助识别高危患者, 这些患者可能受益于外源性人白蛋白治疗^[52]。

白蛋白对肝硬化患者具有肾保护功能。20% 的人白蛋白溶液能够改善循环功能, 调节免疫和内皮保护作用, 推荐用于肝肾综合征、自发性细菌性腹膜炎, 以及预防大容量穿刺引流后循环功能障碍^[53]。一项针对自发性细菌性腹膜炎患者的荟萃分析显示, 人白蛋白能够改善肾功能, 降低病死率, 对照组肾功能障碍的发病率为 31%, 而人白蛋白治疗组仅 8%, 病死率也有显著下降^[54]。此外, 急性肝功能衰竭合并 AKI 患者使用特利加压素, 比使用去甲肾上腺素具有更好的临床结局, 推测是高剂量的白蛋白通过修复血流动力学缺陷, 增强了特利加压素的治疗能力, 对其具有协同作用^[55]。

白蛋白能够降低药物肾毒性, 增强某些药物的治疗效果^[56]。血清白蛋白浓度是阿米卡星诱发肾毒性最有力的预测因子, 提示其他药物的潜在肾毒性也可能与血浆白蛋白浓度有关。在排除 AKI 的其他危险因素后, 对 104 名接受至少 36 h 静脉阿米卡星治疗的受试者, 进行血肌酐和血浆阿米卡星浓度测定, 肾毒性发生率为 9.6%, 血清白蛋白浓度越低, 毒性风险越大。logistic 回归分析显示, 血清白蛋白水平是氨基糖苷类药物肾毒性最强有力的预测指标。血清白蛋白浓度降低与血浆中阿米卡星浓度升高有关, 与初始肾功能、阿米卡星使

用剂量及其他因素无关。

7 其他作用

对重症患者来说, 白蛋白除了维持胶体渗透压, 稳定血流动力学外, 其生理功能还包括物质运输、缓冲酸碱、降低氧化应激、抗炎和抗氧化作用^[30,57], 所有这些都可能对细胞和器官功能产生有利影响。此外内源性白蛋白通过各种信号转导途径和增殖调节作用, 参与维持近端小管细胞功能和完整性

8 结论

在渗透性增加的情况下, 晶体和胶体的扩容效能均降低, 但胶体的扩容效能和持续时间仍高于晶体。白蛋白产生的血浆胶体渗透压对维持正常肾功能有直接作用, 在低蛋白血症和水肿情况下促进液体负平衡, 使用白蛋白进行液体复苏没有肾毒性, 且具有肾保护功能。

参考文献

- [1] Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality[J]. Crit Care Med, 2011, 39(2): 259-265.
- [2] Winters ME, Sherwin R, Vilke GM, et al. What is the Preferred Resuscitation Fluid for Patients with Severe Sepsis and Septic Shock? [J]. J Emerg Med, 2017, 53(6): 928-939.
- [3] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit [J]. New England J Med, 2004, 350(22): 2247-2256.
- [4] Epelde F. [Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis][J]. Revista Clinica Espanola, 2013, 213(2): 114.
- [5] Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock[J]. New England J Med, 2014, 370(15): 1412-1421.
- [6] De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis[J]. Am J Respiratory And Critical Care Medicine, 2002, 166(1): 98-104.
- [7] Chappell D, Jacob M, Paul O, et al. Impaired glycocalyx barrier properties and increased capillary tube haematocrit[J]. J Physiology, 2008, 586(19): 4585-4586.
- [8] Wang Z, Holthoff JH, Seely KA, et al. Development of oxidative stress in the peritubular capillary microenvironment mediates sepsis-induced renal microcirculatory failure and acute kidney injury[J]. Am J Pathol,

- 2012,180(2):505—516.
- [9] Iba T,Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis [J]. *J Thrombosis Haemostasis*, 2019,17(2):283—294.
- [10] Jacob M,Chappell D. Reappraising Starling: the physiology of the microcirculation[J]. *Current Opinion Crit Care*,2013,19(4):282—289.
- [11] Chappell D,Jacob M. Role of the glycocalyx in fluid management; Small things matter[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*,2014,28(3):227—234.
- [12] Iba T,Levy JH,Hirota T,et al. Protection of the endothelial glycocalyx by antithrombin in an endotoxin-induced rat model of sepsis [J]. *Thrombosis Res*, 2018,171:1—6.
- [13] Cabrales P,Vazquez BY,Tsai AG,et al. Microvascular and capillary perfusion following glycocalyx degradation[J]. *J Applied Physiol*, 2007, 102 (6): 2251 — 2259.
- [14] Chappell D,Brettner F,Doerfler N,et al. Protection of glycocalyx decreases platelet adhesion after ischaemia/reperfusion; an animal study[J]. *Euro J Anaesthesiol*,2014,31(9):474—481.
- [15] Torres LN,Sondeen JL, Ji L, et al. Evaluation of resuscitation fluids on endothelial glycocalyx, venular blood flow, and coagulation function after hemorrhagic shock in rats[J]. *J Trauma Acute Care Surg*,2013,75(5):759—766.
- [16] Woodcock TE,Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange; an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy[J]. *British J Anaesthesia*,2012, 108(3):384—394.
- [17] Jacob M, Paul O, Mehringer L, et al. Albumin augmentation improves condition of guinea pig hearts after 4 hr of cold ischemia[J]. *Transplantation*,2009,87(7):956—965.
- [18] Kozar RA,Peng Z,Zhang R,et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock[J]. *Anesthesia Analgesia*,2011,112(6): 1289—1295.
- [19] Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx; a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis [J]. *Critical Care*,2019,23(1):16.
- [20] Orbegozo-Cortes D,Gamarano-Barros T,Njimi H, et al. Crystalloids versus colloids: exploring differences in fluid requirements by systematic review and meta-regression[J]. *Anesthesia Analgesia*, 2015, 120 (2): 389—402.
- [21] Margaron MP,Soni NC. Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20% in septic patients[J]. *Brit J Anaesthesia*,2004,92(6):821—826.
- [22] Zdolsek M,Hahn RG. Recruitment of extravascular fluid by hyperoncotic albumin[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*,2018,62(9):1255—1260.
- [23] Bansch P,Statkevicius S,Bentzer P. Plasma volume expansion with 5% albumin compared to Ringer's acetate during normal and increased microvascular permeability in the rat[J]. *Anesthesiology*,2014,121(4): 817—824.
- [24] Brunkhorst FM,Engel C,Bloos F,et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis[J]. *New England J Med*,2008,358(2):125—139.
- [25] Guidet B,Martinet O,Boulain T,et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study [J]. *Critical Care*,2012,16(3):R94.
- [26] Awad S,Dharmavaram S,Wearn CS,et al. Effects of an intraoperative infusion of 4% succinylated gelatine (Gelofusine(R)) and 6% hydroxyethyl starch (Volumen(R)) on blood volume [J]. *Brit J Anaesthesia*, 2012,109(2):168—176.
- [27] Bark BP,Persson J,Grande PO. Importance of the infusion rate for the plasma expanding effect of 5% albumin, 6% HES 130/0.4, 4% gelatin, and 0.9% NaCl in the septic rat[J]. *Critical Care Med*,2013,41(3):857—866.
- [28] Horstick G,Lauterbach M,Kempf T,et al. Early albumin infusion improves global and local hemodynamics and reduces inflammatory response in hemorrhagic shock[J]. *Crit Care Med*,2002,30(4):851—855.
- [29] Hoffmann JN,Vollmar B,Laschke MW, et al. Hydroxyethyl starch(130 kD), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia[J]. *Anesthesiology*, 2002, 97(2):460—470.
- [30] Kinoshita H,Watanabe K,Azma T,et al. Human serum albumin and oxidative stress in preeclamptic women and the mechanism of albumin for stress reduction[J]. *Heliyon*,2017,3(8):e00369.
- [31] Artigas A,Wernerman J,Arroyo V,et al. Role of albumin in diseases associated with severe systemic inflammation: Pathophysiologic and clinical evidence in sepsis and in decompensated cirrhosis[J]. *J Crit Care*, 2016,33:62—70.
- [32] Glassford NJ,Bellomo R. Acute kidney injury: how can we facilitate recovery? [J]. *Current Opinion Crit Care*,2011,17(6):562—568.
- [33] Martin GS,Moss M,Wheeler AP,et al. A random-

- ized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(8): 1681—1687.
- [34] Legrand M, Dupuis C, Simon C, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study[J]. *Critical Care*, 2013, 17(6): R278.
- [35] Marik PE. Latrogenic salt water drowning and the hazards of a high central venous pressure[J]. *Ann Intensive Care*, 2014, 4: 21.
- [36] Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury[J]. *Nature Reviews Nephrol*, 2014, 10(1): 37—47.
- [37] Gattinoni L, Cressoni M, Brazzi L. Fluids in ARDS: from onset through recovery[J]. *Current Opinion Crit Care*, 2014, 20(4): 373—377.
- [38] Furukawa M, Kinoshita K, Yamaguchi J, et al. Sepsis patients with complication of hypoglycemia and hypoalbuminemia are an early and easy identification of high mortality risk[J]. *Int Emerg Med*, 2019, 14(4): 539—548.
- [39] Kendall H, Abreu E, Cheng AL. Serum Albumin Trend Is a Predictor of Mortality in ICU Patients With Sepsis[J]. *Biol Res Nurs*, 2019, 21(3): 237—244.
- [40] 陈丽, 陆晓晔, 朱长清. 白蛋白对重症社区获得性肺炎预后的评估价值[J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(7): 537—540.
- [41] 杨倩, 刘黎, 马娣, 等. 脓毒症患者血清相关细胞因子检测及意义[J]. *临床急诊杂志*, 2017, 18(12): 907—911.
- [42] 张金, 张琳, 叶友胜. 早期肠内营养对颅脑术后患者继发感染及预后的影响[J]. *临床急诊杂志*, 2017, 18(8): 625—628.
- [43] Tigabu B, Davari M, Kebriaeezadeh A, et al. Is Albumin-based Resuscitation in Severe Sepsis and Septic Shock Justifiable? An Evidence from a Cost-effectiveness Evaluation[J]. *Ethiopian J Health Sciences*, 2019, 29(1): 869—876.
- [44] Siegemund M, Hollinger A, Gebhard EC, et al. The value of volume substitution in patients with septic and haemorrhagic shock with respect to the microcirculation[J]. *Swiss Med Weekly*, 2019, 149: w20007.
- [45] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016[J]. *Int Care Med*, 2017, 43(3): 304—377.
- [46] Cakirca M, Sozen I, Tozlu Bindal G, et al. Relationship between the albumin level and the anesthesia method and the effect on clinical course in patients with major burns[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2019, 25(1): 55—59.
- [47] Martensson J, Bihari S, Bannard-Smith J, et al. Small volume resuscitation with 20% albumin in intensive care: physiological effects; The SWIPE randomised clinical trial[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(11): 1797—1806.
- [48] Wengenmayer T, Schroth F, Biever PM, et al. Albumin fluid resuscitation in patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) therapy is associated with improved survival[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(12): 2312—2314.
- [49] Hariri G, Joffre J, Deryckere S, et al. Albumin infusion improves endothelial function in septic shock patients: a pilot study[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(5): 669—671.
- [50] Finfer S, Mcevoy S, Bellomo R, et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(1): 86—96.
- [51] An Y, Shen K, Ye Y. Risk factors for and the prevention of acute kidney injury after abdominal surgery[J]. *Surgery Today*, 2018, 48(6): 573—583.
- [52] Wiedermann CJ, Wiedermann W, Joannidis M. Causal relationship between hypoalbuminemia and acute kidney injury[J]. *World J Nephrol*, 2017, 6(4): 176—187.
- [53] Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome[J]. *Hepatology International*, 2018, 12(Suppl 1): 122—134.
- [54] Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. 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.
- [55] Lin S, Zhang DD, Gao Y, et al. The Synergistic Effect of Albumin on Terlipressin in Acute on Chronic Liver Failure with Acute Kidney Injury[J]. *Hepatology*, 2019, 69(4): 1845.
- [56] Ehlerding EB, Lan X, Cai W. "Albumin Hitchhiking" with an Evans Blue Analog for Cancer Theranostics[J]. *Theranostics*, 2018, 8(3): 812—814.
- [57] Ha CE, Bhagavan NV. Novel insights into the pleiotropic effects of human serum albumin in health and disease[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2013, 1830(12): 5486—5493.

(收稿日期: 2019-05-26)