

肝硬化心肌病的研究进展

Progress in the cardiomyopathy of liver cirrhosis

毛萱¹ 韩雪¹ 纪文静^{2Δ}MAO Xuan¹ Han Xue¹ Ji Wenjing^{2 Δ}

(1.新疆医科大学第二临床医学院 新疆乌鲁木齐 830000 2.新疆医科大学第二附属医院 新疆乌鲁木齐 830000)

(1. Second Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, 830000, Xinjiang; 2. Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 830000, Xinjiang)

摘要: 肝硬化心肌病是指肝硬化患者在没有其他明显心脏疾病的情况下, 出现心脏结构和功能异常的一种心脏疾病。肝硬化心肌病的发病机制与多种因素有关, 包括心脏血流动力学改变、缺氧、代谢紊乱、炎症反应、自由基损伤以及内分泌紊乱等; 心脏影像学诊断技术的发展为肝硬化心肌病的早期诊断提供了新的手段; 目前尚无特效治疗方法, 肝移植可以显著改善患者的心脏功能, 此外, 积极控制肝功能不全和门静脉高压等并发症, 可以减轻症状、延缓疾病进展。

Abstract: Cirrhotic cardiomyopathy refers to a type of heart disease in which patients with cirrhosis develop abnormal cardiac structure and function without other obvious heart diseases. The pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy is related to various factors, including changes in cardiac hemodynamics, hypoxia, metabolic disorders, inflammatory reactions, free radical damage, and endocrine disorders. The development of cardiac imaging diagnostic techniques has provided new means for the early diagnosis of cirrhotic cardiomyopathy. Currently, there is no specific treatment method, but liver transplantation can significantly improve the cardiac function of patients. Additionally, actively controlling complications such as hepatic insufficiency and portal hypertension can alleviate symptoms and delay disease progression.

关键词: 肝硬化心肌病; 诊断; 治疗

Keywords: Cirrhotic cardiomyopathy; Diagnosis; treat

肝硬化心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)是指, 既往无心脏病史的终末期肝病患者出现心功能减退, 包括心脏收缩功能降低、心脏舒张功能降低和心脏传导功能障碍^[1], 与肝病的潜在病因无关, 且不同于酒精性心肌病。CCM作为肝硬化并发症之一, 实际患病率尚不清楚, 据报道^[2], 约50%的肝硬化患者存在CCM。大量研究表明, CCM可导致肝硬化各种并发症, CCM是肝肾综合征、终末期肝硬化失代偿以及手术、肝移植和感染后的发病率和死亡率的致病因素或促发因素^[3]。故本文旨在描述肝硬化心肌病发病机制、病理特征, 诊断及治疗, 为肝硬化心肌病患者的早期诊断、治疗提供一定的临床依据。

1 肝硬化心肌病发病机制

过去近二十年的研究提出了越来越多的证据来支持肝硬化本身与心功能不全相关, 其机制尚未被完全解释, 总结起来有以下4点。(1) 肝纤维化程度可能与CCM患者心肌结构改变相关, 2020年ISAAC等^[4]研究发现在肝硬化患者中, 收缩功能障碍、心肌水肿和纤维化参数升高, 且与肝病严重程度正相关。(2) 肝硬化患者体内炎症因子包括细胞因子、一氧化氮和内源性大麻素激活细胞信号通路可导致心肌收缩功能障碍。此外肝硬化患者细菌移位和内毒素血症增加, 脂多糖和细菌遗传物质激活免疫系统和交感神经系统释放炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 和IL-6), 导致心脏收缩功能障碍^[5]。(3) 肝硬化患者交感神经系统和肾素-血管紧张素醛固酮系统过度激活, 导致心脏 β 肾上腺素能受体被过度驱动, 最终导致受体敏感和功能障碍^[6]。(4) 晚期肝硬化患者中内源性大麻素水平增加, 阻断内源性大麻素受体-1可改善肝硬化患者的心血管稳态, 增加内源性大麻素受体-2能改善肝脏炎症、微循环障碍和纤维化, 还可降低血清TNF- α 水平, 改善心功能不全、心肌炎症和氧化应激^[7]。

2 肝硬化心肌病理特征

肝硬化患者失代偿期, 体内血管舒张物质释放, 导致内脏血管扩张, 内脏的血流量进而增加, 从而导致回心血流减少, 引起交感神经兴奋, 使心率、心输出量、血容量增加, 进而动脉压降低, 外周血管阻力下降, 使肝硬化患者处于高动力循环状态。该病理特征主要包括心脏收缩功能不全, 心脏舒张功能不全和心脏传导功能障碍。(1) 肝硬化患者心脏在静息状态下能维持正常的射血分数, 但在应激状态下, 如运动, 容量负荷试验或药物刺激时可表现出心脏收缩功能不全。Liu等^[8]发现肝硬化患者的红细胞、心肌细胞、肝肾细胞等细胞膜存在胆固醇/磷脂比例失调现象, 导致膜流动性降低, 引起肾上腺素受体功能下降、G蛋白功能异常以及cAMP生成减少进而导致收缩功能障碍。(2) 心脏舒张功能不全反映心室充盈能力下降, 部分原因与左心室肥厚、心内膜下水肿和胶原结构改变相关, 心脏质量增加及心室肌纤维化都可增加心室壁的僵硬程度,

从而影响心室充盈能力和舒张功能。(3) CCM包括三种电生理异常, 即QT间期延长、变时性功能异常和机电分离, QT间期延长(>440毫秒)是CCM患者最常见心电图改变, 且与肝功能障碍严重程度呈正相关^[9]。QT间期延长与心脏结构和功能异常无关, 提示CCM和QT间期延长可能是两个不同的独立实体, 具有不同的病理生理起源^[10]。

3 肝硬化心肌病诊断

3.1 诊断标准

2005年蒙特利尔世界胃肠病大会提出了CCM的初步诊断标准。目前CCM诊断方法有了新发展, 包括组织多普勒成像(TDI)、斑点追踪超声心动图(STE)以及心脏核磁共振(CMRI)。

2005年诊断标准为收缩功能不全(符合以下任一项): 心肌负荷试验中心脏收缩功能障碍; 左心室射血分数<55%。舒张功能不全(符合以下任一项): 减速时间>200ms; 等容舒张时间>80ms; E/A<1。支持标准: 电生理异常; 变时性反应异常; 机电分离; QT间期延长; 左心房增大; 心肌质量增加; 脑钠肽升高; N-末端脑钠肽前体升高; 肌钙蛋白I升高^[11]。

2019年诊断标准为收缩功能不全(符合以下任一项): 左心室射血分数 $\leq 50\%$; 整体纵向应变绝对值<18%或>22%; 舒张功能不全(满足以下3项): 室间隔侧舒张早期二尖瓣环流速(e')<7cm/s; 左房容积指数>34mL/m²; E/e'⁺>15; 三尖瓣反流速度>2.8m/s。其他支持标准, 及未来需要进一步验证的研究领域: 变时性或变力性反应异常(如在运动负荷试验、多巴酚丁胺负荷试验时或静息时收缩、舒张储备减弱); 心电图改变; 机电分离; 心肌质量改变; 血清生物标志物; 心室扩张; 心脏磁共振成像(用心肌细胞外体积替代心肌纤维化)^[11-11]。

然而, 应用不同的CCM诊断标准, 会导致CCM患者的患病率、手术相关并发症、心脏事件和死亡率也不同^[12], 准确评估CCM可改善肝硬化患者的长期预后, 将来应根据CCM的具体研究对这些新的诊断标准进行修改。

3.2 血清生物标志物

B型钠尿肽(BNP)、N-末端前体B型钠尿肽(NT-proBNP)与终末期肝病和门静脉高压症的严重程度有关, 它们还反映了心脏舒张和收缩功能异常的严重程度以及心力衰竭和CCM的死亡率^[13-16]。血清肌钙蛋白(I或T)是鉴定心肌细胞损伤的最敏感和最特异的生物标志物。肌钙蛋白I和T的浓度, 与亚临床左心室肥厚和功能障碍有关^[17]。一氧化氮、内皮素、肾上腺髓质素、和肽素(血管加压素前体)、血管活性肽、内源性大麻素和胆汁盐等生物标志物也可能在CCM风险的诊断分析中具有价值^[18]。半乳糖凝集素-3(Galectin-3)和可溶性肿瘤抑制因子-2(ST-2)可评估心脏重构, 与心脏炎症和纤维化

重塑有关^[19,20]。Galectin-3 和 ST-2 也被证明是肝脏炎症和纤维化的标记物。其他炎症标记物如 IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α 、脂多糖结合蛋白、血管内皮生长因子和可溶性尿激酶型纤溶酶原激活剂受体,其中一些可能会对门静脉高压症的循环功能障碍造成额外的伤害。

4 肝硬化心脏病的治疗

CCM 目前尚无特效治疗方法,通过治疗原发病、休息、吸氧、利尿及腹腔穿刺抽液等一般治疗来干预疾病进展至心力衰竭。

4.1 肝移植

目前治疗终末期肝病最根本的方法是肝移植,但肝移植对 CCM 心脏病预后是否改善仍有争议,有研究表明肝移植后短期内会出现心功能恶化^[21],然而也有相关研究发现肝移植仍然是能够改善甚至治愈 CCM 的一种有效方法^[7]。其机制可能与在肝移植后,门体分流消失 CCM 患者 QT 间期延长改善相关^[21]。而 QT 间期延长又提示了患者肝移植术后预后较差。所以,关于 CCM 患者是否应接受肝移植,仍需进一步研究。

4.2 β -受体阻滞剂

β -受体阻滞剂能降低门脉压力,减少出血风险,延缓心脏重构。然而 Silvestre^[22]等研究中发现 β -受体阻滞剂不能逆转 CCM 患者的心功能和心脏形态。Premkumar^[23]等研究却发现:卡维地洛加离子通道阻滞剂伊夫拉定治疗能减少肝性脑病和急性肾损伤的发生,改善舒张功能障碍。这些结果需要在进一步的研究中得到证实。

其他治疗包括经颈静脉门体分流术(TIPS),新型的降心率药物伊伐布雷定,以及其他的靶向治疗药物如艾塞那肽(EXA)、热休克蛋白 70(Hsp70)、Galectin-3 抑制剂、牛磺酸(Tau)、亚精胺等对 CCM 具有一定的治疗作用^[24],但仍需要进一步的研究证实。

5 结语

长期以来,公认的终末期肝病(ESLD)的心血管疾病的特征是高动力循环,表现为全身血管阻力降低和心输出量增加。尽管存在高动力循环,心脏对生理、病理生理刺激如运动、出血、感染和手术的反应是异常的,由于 CCM 临床症状隐匿,早起多无明显症状,晚期可发展为慢性心功能衰竭,因此对 CCM 发病机制,病理特征,诊断及治疗进行综述,对其进一步理解,以指导临床工作,早期干预,降低肝移植、Tips 等术后并发症,延长患者生存时间,提高患者生活质量。

参考文献:

- [1]徐强,方玮,孙高亚, et al. 肝硬化心脏病诊断与治疗研究进展 [J]. 肝脏, 2022, 27(03): 267-70.
- [2]徐小元,丁惠国,李文刚, et al. 肝硬化诊治指南 [J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(06): 770-86.
- [3]WIESE S, HOVE J D, BENDTSEN F, et al. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance [J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2014, 11(3): 177-86.
- [4]ISAAK A, PRAKTIKNJO M, JANSEN C, et al. Myocardial Fibrosis and Inflammation in Liver Cirrhosis: MRI Study of the Liver-Heart Axis [J]. Radiology, 2020, 297(1): 51-61.
- [5]LEAL-ALVARADO T M, ESCALANTE-SANDOVAL I, GALVEZ-ROMERO J L, et al. Physiopathological and diagnostic aspects of cirrhotic cardiomyopathy [J]. Archivos de cardiologia de Mexico, 2020, 90(2): 169-77.
- [6]YOON K T, LIU H, LEE S S. Cirrhotic Cardiomyopathy [J]. Current gastroenterology reports, 2020, 22(9): 45-.
- [7]MATYAS C, ERDELYI K, TROJNAR E, et al. Interplay of Liver-Heart Inflammatory Axis and Cannabinoid 2 Receptor Signaling in an Experimental Model of Hepatic Cardiomyopathy [J]. Hepatology, 2020, 71(4): 1391-407.
- [8]LIU H, GASKARIS A, LEE S S. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: Pathogenic mechanisms [J]. World Journal of Gastroenterology,

2006, 12(6): 837-42.

[9]ABBAS W A, AHMED S M K, AAL A M A, et al. Galactin-3 and brain natriuretic peptide versus conventional echocardiography in the early detection of cirrhotic cardiomyopathy [J]. Turkish Journal of Gastroenterology, 2016, 27(4): 367-74.

[10]KOSHY A N, GOW P J, TESTRO A, et al. Relationship between QT interval prolongation and structural abnormalities in cirrhotic cardiomyopathy: A change in the current paradigm [J]. American Journal of Transplantation, 2021, 21(6): 2240-5.

[11]徐强,方玮,孙高亚, et al. 肝硬化心脏病诊断与治疗的研究进展 [J]. 肝脏, 2022, 27(04): 391-4.

[12]MOLLER S, HOVE J D. Cirrhotic cardiomyopathy: Toward an optimized definition [J]. Liver Transplantation, 2022, 28(8): 1283-4.

[13]KWON H M, MOON Y J, KIM K S, et al. Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptide in Liver Transplant Patients: Implication in Posttransplant Mortality [J]. Hepatology, 2021, 74(1): 336-50.

[14]KAPOOR N, MEHTA V, SINGH B, et al. Prevalence of cirrhotic cardiomyopathy and its relationship with serum pro-brain natriuretic peptide, hepatorenal syndrome, spontaneous bacterial peritonitis, and mortality [J]. Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology, 2020, 39(5): 481-6.

[15]MOON Y-J, KWON H-M, JUNG K-W, et al. Preoperative high-sensitivity troponin I and B-type natriuretic peptide, alone and in combination, for risk stratification of mortality after liver transplantation [J]. Korean Journal of Anesthesiology, 2021, 74(3): 242-53.

[16]ARAUJO T, VOHRA I, PALACIOS P, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) predicts 90-day mortality and need for paracentesis in cirrhotic patients without systolic heart failure [J]. Scientific Reports, 2021, 11(1).

[17]LYNGBAKKEN M N, AAGAARD E N, KVIVIK B, et al. Cardiac Troponin I and T Are Associated with Left Ventricular Function and Structure: Data from the Akershus Cardiac Examination 1950 Study [J]. Clinical Chemistry, 2020, 66(4): 567-78.

[18]JZZY M, VANWAGNER L B, LIN G, et al. Redefining Cirrhotic Cardiomyopathy for the Modern Era [J]. Hepatology, 2020, 71(1): 334-45.

[19]SHAH R V, CHEN-TOURNOUX A A, PICARD M H, et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure [J]. European Journal of Heart Failure, 2010, 12(8): 826-32.

[20]EMDIN M, AIMO A, VERGARO G, et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond N-proBNP and High-Sensitivity Troponin T [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2018, 72(19): 2309-20.

[21]SONNY A, IBRAHIM A, SCHUSTER A, et al. Impact and persistence of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation [J]. Clinical Transplantation, 2016, 30(9): 986-93.

[22]SILVESTRE O M, FARIAS A Q, RAMOS D S, et al. beta-Blocker therapy for cirrhotic cardiomyopathy: a randomized-controlled trial [J]. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2018, 30(8): 930-7.

[23]PREMKUMAR M, RANGEOWDA D, VYAS T, et al. Carvedilol Combined With Ivabradine Improves Left Ventricular Diastolic Dysfunction, Clinical Progression, and Survival in Cirrhosis [J]. Journal of Clinical Gastroenterology, 2020, 54(6): 561-8.

[24]赵敏竹,杨晋辉,李玉婷. 肝硬化心脏病的病理特征、发病机制及诊疗进展 [J]. 山东医药, 2022, 62(22): 91-4.