

肝硬化心肌病研究进展

陈峰松(综述), 赵建妹(审校)

作者单位:213003 常州,江苏省常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)消化内科

作者简介:陈峰松(1976-),男,硕士研究生在读,主治医师,研究方向:肝病和消化道肿瘤基础和临床研究。电话:0519-86181102,

E-mail: cfs@sina.com。

[摘要] 肝硬化患者由于外周阻力下降、动脉压降低、静息心输出量增加,常处于高动力循环状态,致心肌收缩、舒张功能受损,在休息时可无心功能不全表现,但在生理、病理、药理、手术等应激情况下,可出现心功能不全甚至心力衰竭,此种现象称为肝硬化心肌病(Cirrhotic cardiomyopathy, CCM),是肝硬化的并发症之一,近年逐渐受到临床的重视。本文对近年来 CCM 的发病机制、病理、诊断、治疗等方面的研究进展作一综述。

[关键词] 肝硬化心肌病; 研究进展; 发病机制

[中图分类号] R 575.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)01-0102-04

Research development of cirrhotic cardiomyopathy CHEN Feng-song, ZHAO Jian-mei. Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Changzhou City (the Third Affiliated Hospital of Suzhou University), Changzhou 213003, China

[Abstract] The expanded blood volume in advanced cirrhosis contributes to a persistent increase in cardiac output, which may overload the heart. In other circumstances, increased cardiac output and augmented cardiac work would cause cardiac failure. But, because of the decreased afterload, as reflected by reduced systemic vascular resistance and increased arterial compliance, left ventricular failure may be latent in cirrhosis. Cardiac failure may become manifest under strain or treatment with vasoconstrictors. This type of cardiac dysfunction has been termed "cirrhotic cardiomyopathy" (CCM). This article reviews current status and research development in the pathogenesis, pathology, diagnosis and therapy of cirrhotic cardiomyopathy.

[Key words] Cirrhotic cardiomyopathy; Research development; Pathogenesis

肝硬化患者处于系统循环高动力状态,外周阻力降低、心输出量大、动脉压下降、血容量增加,心肌舒张收缩能力下降,这种潜在的心肌损害在静息时往往没有明显的表现,但在应激时就会表现出来,严重时更会导致心力衰竭,这种现象被定义为肝硬化心肌病(Cirrhotic cardiomyopathy, CCM)^[1,2]。随着肝硬化患者接受肝移植以及各种介入治疗的增加,人们对 CCM 重要性的认识也日益提高。本文对其发病机制、病理生理、组织病理、临床特征和诊断治疗作一综述。

1 发病机制

1.1 肝硬化患者交感系统激活,循环去甲肾上腺素水平持续升高,引起心脏β肾上腺素受体(β-adrenergic receptor, βAR)数目下调、反应性下降及其信号传导通路异常^[3,4]。实验发现BDL(Bile duct ligation)大鼠心肌细胞膜表面β受体密度明显下降,敏感度下降,而亲和力没有异常。人体研究亦表明在肝硬化患者中,使用肾上腺素激动剂对心肌正性变时

变力效应降低;在体位改变、Valsalva 刺激、冷水浴或精神紧张时肝硬化患者的心率增加亦相对较低。

1.2 心肌细胞膜胆固醇/磷脂比例失调。肝硬化患者和动物模型的心肌、红细胞、肝肾细胞等细胞膜均存在胆固醇/磷脂比例失调,膜流动性降低,引起βAR功能下降、cAMP生成减少及G蛋白功能异常^[5]。而在实验条件下,当细胞膜流动性恢复正常时,异丙肾上腺素刺激所引发的腺苷酸环化酶活化和cAMP生成亦恢复正常。同时Ward等^[6]发现:BDL大鼠细胞膜流动性下降还可引起电压依赖性L型Ca²⁺通道密度下降、功能异常,最终导致心肌收缩功能异常。

1.3 心脏抑制性物质增加。肝硬化患者免疫力下降,肠道粘膜屏障功能缺损,肠道细菌移位,易合并感染。同时门体分流,肝细胞血流灌注降低,可导致各种生物活性物质灭活减少。上述因素均可引起多种心脏抑制性物质生成增多而灭活减少,从而影响心肌的收缩功能^[7,8]。其主要参与物质有:类毒素、内皮素、白介素-6、白介素-8、TNFα、NO等。此

外,胆盐、胆汁酸也是抑制心肌收缩活性的因素之一。

1.4 内源性大麻素 (Endocannabinoids) 样物质,是大麻素受体的内源性配体,可作用于血管内皮细胞上的内源性大麻素受体1(Cannabinoid receptor1, CB1),从而导致血管紧张度下降。实验表明^[9,10],肝硬化模型小鼠单核细胞中内源性大麻素样物质:N-花生四烯酸氨基乙醇 (Anandamide, AEA) 表达增加;而给健康小鼠输注肝硬化小鼠的单核细胞,可引起前者平均动脉压下降;同时给肝硬化小鼠使用 CB1 拮抗剂后,能增加小鼠总外周阻力、减少肠系膜血管流量和降低门静脉压力。在心脏方面,内源性大麻素 AEA 和其代谢的稳定产物 Methanandamide (MethA) 具有负性变力效应,并减少冠脉灌注压,而 CB1 拮抗剂可消除此种效应。Gaskari 等^[11]发现, CB1 拮抗剂能够恢复离体肝硬化小鼠左心室乳头肌收缩反应能力,内源性大麻素类似物重吸收抑制剂,有利于促进肌肉舒张。此外,各类肝损伤时大麻素受体在肝脏的多种细胞如肝细胞、肝成纤维母细胞(激活状态的 HSC)、内皮细胞、胆管上皮细胞都呈表达增强,并诱导肝中两种纤维化标志物——转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 和平滑肌肌动蛋白- α (α -SMA) 的表达^[12]。目前内源性大麻素及其类似物已经成为肝纤维化药物治疗的潜在靶点之一。

1.5 自主神经系统功能障碍。肝硬化患者存在交感和副交感自主神经系统功能障碍,从而影响心功能的调节,使心脏对刺激反应能力下降,且和病情的严重程度相关。交感神经系统活性升高,神经冲动频率和循环儿茶酚胺浓度增加^[13]。高水平去甲肾上腺素可导致受体数量下调、敏感度减低,引起心肌损伤,心肌收缩能力抑制。

1.6 肝硬化患者存在肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度激活,血浆醛固酮含量增加,可引起心肌纤维化及心肌重构^[14]。

1.7 长期高动力循环,心脏负荷增加,心室肌肥厚,心肌收缩功能下降^[15]。肝硬化患者多有水钠潴留、循环容量增加,导致心室扩张,心肌细胞增生,最终可导致心力衰竭。

2 病理

由于患者处于高动力循环、前负荷增加,肝硬化患者左、右心房,右心室内径多扩张;但左心室内径常为正常,可能和肝硬化患者外周阻力下降,有利于左心室收缩有关。CCM 心肌病理变化主要表现为心肌肥厚和超微结构的改变,包括心肌细胞肥大、水肿、渗出、纤维化、空泡变性、点状出血、色素沉着等,但尚未发现 CCM 的特异组织病理学表现。谭凯等^[16]发现肝硬化大鼠心肌在光镜下表现为心肌间质胶原纤维蓄积、肌纤维走向紊乱、冠状动脉周围胶原纤维增多、血管壁纤维化;电镜下表现出心肌间质胶原纤维、成纤维细胞和肥大细胞增多。王爱鱼等^[17]解剖 96 例无器质性心脏病肝硬化患者,发现 39 例存在心肌损害,且和门静脉高压、肝病严重程度相关。主要表现为心肌间质水肿、点状出血、心肌纤维断裂、心肌坏死、心室肥厚增大等。

3 临床特征

3.1 收缩功能不全 在静息状态下肝硬化患者通常没有明

显心功能障碍表现,但在生理、病理、手术或药物等引起的应激状态下,心输出量、左心室射血分数(LVEF)常不能相应提高以满足人体需要,潜在的心肌损害表现出来,甚至导致心力衰竭。Wong 等^[18]证实肝硬化患者左心房径、左心室壁厚度均大于正常对照组,静息情况下 LVEF 正常,甚至高于对照组,但运动后心率、每搏输出量、心指数和射血分数的升高均明显低于对照组。同时,给予去甲肾上腺素后,肝硬化患者心输出量的增加亦低于对照组。

3.2 舒张功能不全 肝硬化患者左心室壁肥厚,心肌纤维化,顺应性下降,导致左心室充盈减少,舒张功能障碍。Wong 等^[18]用多普勒超声测定患者心脏功能,发现肝硬化患者 E/A 显著小于正常对照组(腹水组 0.97,无腹水组 1.2,对照组 1.34)。同时肝硬化组左心室舒张末期容积显著低于正常组,等容舒张期时间显著大于对照组,均提示肝硬化患者存在心肌舒张功能障碍。舒张功能障碍可能是心功能衰竭的重要因素,在一定情况下较收缩功能障碍更为重要,并在肝硬化患者水钠潴留中起到重要的作用。此外,肝硬化患者大量腹水,横膈抬高以及某些体液因子变化也被认为和心肌舒张功能障碍相关。

3.3 电生理异常 肝硬化患者心肌细胞膜流动性异常,可导致 K^+ 、 Ca^{2+} 等离子通道功能异常,而引起心脏传导功能异常,复极延迟,导致心肌电生理异常。在排除冠心病、高血压、糖尿病、高血脂、电解质紊乱等情况的肝硬化患者中,心电图异常的发生率依然高达 46.7%,且异常者和正常者的预后显著差异。肝硬化患者心电传导异常主要表现为:

3.3.1 心电图 QT 间期延长,是最为常见的异常表现之一,并和肝硬化患者病情严重程度、门静脉高压、门体分流、血浆去甲肾上腺素水平以及患者生存预后显著相关,且在肝移植后或于 β 受体阻滞剂治疗后好转。有学者认为,QT 间期延长是肝硬化心肌病的重要标志之一。

3.3.2 变时性机能不全。肝硬化患者在生理、病理、药理等应激情况下,心功能调节能力迟钝,不能满足机体的需要。在出血、运动以及各种交感神经系统兴奋等情况下,常表现为心率不能相应上升,从而不能代偿机体的需要。

3.3.3 心肌机械协调障碍。可表现为心电图上的收缩期电位和血液动力学上的收缩期时间存在差异。Henriksen 等^[19]同步监测心电图以及用 Swan-Ganz 漂浮导管检测动脉血压,发现:心电收缩期(QT 间期时间)和机械收缩期(从动脉血压开始升高到主动脉瓣关闭为止)之间存在正相关。肝硬化患者心电收缩期时间和机械收缩期时间的差值显著延长,而且,QTc 间期延长者机械时间差异显著大于 QTc 正常者(0.078vs0.031s, $P < 0.005$),提示肝硬化患者尤其是肝硬化心肌病患者存在心肌机械协调障碍。

4 诊断

目前,CCM 尚缺少特异性诊断方法。临床首先需排除其他原因导致的心功能异常,如:高血压心脏病,冠状动脉粥样硬化性心脏病,酒精性心脏病等。而下列器械和实验室检查将有助于诊断:

4.1 心脏超声 心超可以发现无症状 CCM 患者心脏形态结构的变化,判断心脏舒张功能(E/A 比值,等容舒张期时间等)和收缩功能异常。

4.2 心电图 心电图检查观察 QTc 等情况,可用于 CCM 的诊断和鉴别诊断。

4.3 B 型利尿肽(B-Type Natriuretic peptide;brain natriuretic peptide;BNP)家族 BNP 家族包括 BNP, NT-Pro BNP, Pro BNP 等,血中 BNP 水平对心功能不全的早期诊断危险分层以及预后评估具有重要的价值。肝硬化患者血浆 BNP, Pro BNP 水平和病情严重程度、预后、QTc、心脏室间壁厚度、舒张功能相关,并可能是肝硬化心肌病的血浆标志物,对 CCM 的诊断、病情评估、预后分析具有重要意义^[20,21]。

4.4 肌钙蛋白 Pateron 等^[22]发现在无心功能不全症状的肝硬化患者中,约三分之一的患者血浆肌钙蛋白升高,且和患者每搏输出量的减少,左心室容积的减少相关。

5 治疗

由于对 CCM 缺少特异诊断和治疗方法,且 CCM 在一般情况下多没有明显的心功能异常表现。所以在临床,首先要加强对 CCM 的认识,尤其是在肝硬化患者进行 TIPS、肝移植等手术和药物治疗等应激状况下,需要注意患者心功能的情况。如果出现心功能不全表现,可给予相关治疗。

5.1 一般治疗 和所有其他病因所致的心功能不全一样,可给予卧床休息、吸氧、低盐饮食等一般治疗。

5.2 药物治疗

5.2.1 强心甙类(地高辛、毒毛花苷 G 等)对 CCM 未显示出明确的治疗价值;由于 CCM 患者存在 β AR 数目减少,敏感度降低,所以作用于该受体的药物如多巴酚丁胺、异丙肾上腺素等效果也不明显;磷酸二酯酶抑制剂如氨力农、米力农等作用于磷酸二酯酶,抑制其活性,增加 cAMP,从而提高心肌收缩力,同时可扩张外周血管降低外周阻力和肺动脉压,增加心输出量和心脏指数,对 CCM 的治疗可能有益,但有待进一步的临床证据去证实。^[23]

5.2.2 利尿剂 可防止水钠储留、减低心脏前负荷,改善心功能。尤其是安体舒通等醛固酮拮抗剂,可保护心肌,防止心肌肥厚、纤维化。Pozzi 等^[24]给无明显心功能不全症状的肝硬化患者服用醛固酮拮抗剂坎利酸钾,半年后患者心功能、左心室肥大情况、左心室壁厚度等较对照组均有不同程度的改善。

5.2.3 β AR 阻滞剂 非选择性 β 受体阻滞剂,如心得安等,是肝硬化失代偿期患者降低门脉压力的常用药物之一。而在其他原因引起的心功能不全的治疗中, β 受体阻滞剂的地位也日益提升。但对 CCM 的治疗,此类药物的作用仍存在有争议。Henriksen 等^[25]报道肝硬化患者短期使用普萘洛尔后,QTc 时间改善,但长期运用后能否改善心肌功能、纠正心电图异常,依然没有明确。

5.3 肝移植 肝脏移植术是失代偿期肝硬化最有效的治疗方法,对于 CCM 患者接受肝移植,目前存在着较大的争议。但有学者认为,尽管肝移植对于 CCM 患者而言是一个重大

的应激事件,并在移植后短期内导致心功能恶化,甚至心力衰竭,但从长期来看,能改善甚至治愈 CCM。

6 展望

CCM 作为新近提出的肝硬化并发症之一,由于其临床症状隐匿,且缺乏特异的诊断治疗措施,故尚未得到重视。但随着肝移植、TIPS 以及各种介入治疗的开展,CCM 在肝硬化患者病情发展、预后判断及各种治疗适应人群筛选中的作用和地位日益受到重视。然而,对 CCM 的研究刚刚起步,目前尚缺少有效的诊断治疗和检测手段,阐明 CCM 的发病机制、寻求快速高效的诊断方法,探索行之有效的治疗手段,将是 CCM 下阶段研究的重点。

参考文献

- 1 Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis[J]. J Clin Invest, 1953,32(10):1025-1033.
- 2 Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter[J]. Hepatology, 1996,24(2):451-459.
- 3 Lee SS, Marty J, Mantz J, et al. Desensitization of myocardial β -adrenergic receptors in cirrhotic rats[J]. Hepatology, 1990, 12(3PT1):481-485.
- 4 Ma Z, Meddings JB, Lee SS. Membrane physical properties determine cardiac β -adrenergic receptor function in cirrhotic rats[J]. Am J Physiol, 1994,267(1PT1): G87-93.
- 5 Liu HQ, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(6):837-842.
- 6 Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulator systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy[J]. Gastroenterology, 2001, 121(5):1209-1218.
- 7 Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease[J]. Heart, 2002,87(1):9-15.
- 8 Mani AR, Ippolito S, Olsson R, et al. Nitration of cardiac proteins is associated with abnormal cardiac chronotropic responses in rats with biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2006,43(4):847-856.
- 9 Batkai S, Jarai Z, Wagner JA, et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis[J]. Nat Med, 2001,7(7):827-832.
- 10 Ros J, Claria J, To-Figueras J, et al. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat[J]. Gastroenterology, 2002, 122(1):85-93.
- 11 Gaskari SA, Liu H, Moezi L, et al. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats[J]. Br J Pharmacol, 2005,146(3):315-323.
- 12 Zamora-Valdes D, Ponciano-Rodriguez G, Chavez-Tapia N C, et al. The endocannabinoid system in chronic liver disease[J]. Ann Hepatol, 2005,4(4):248-254.
- 13 Henriksen JH, Møller S, Ring-Larsen H, et al. The sympathetic nervous system in liver disease[J]. J Hepatol, 1998,29(2):328-341.

- 14 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure [J]. *New Engl J Med*, 1999, 341(10): 709-717.
- 15 Battarbee HD, Zavecz JH, Roerig SC, et al. Portal vein stenosis and cardiac impairment [J]. *Gastroenterology*, 1993, 104(10): 875A.
- 16 谭凯, 张鹏宁, 王天才. 肝硬化大鼠心肌病理研究 [J]. *武汉科技大学学报(自然科学版)*, 2005, 28(4): 413-414.
- 17 王爱鱼, 侯培珍, 高军. 肝硬化所致心脏损害 - 附 97 例尸解分析 [J]. *中华消化杂志*, 1998, 18(3): 183.
- 18 Wong F, Girgrah N, Graba J, et al. The cardiac response to exercise in cirrhosis [J]. *Gut*, 2001, 49(2): 268-275.
- 19 Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, et al. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2002, 36(4): 513-520.
- 20 Henriksen JH, Gotze JP, Fuglsang S, et al. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease [J]. *Gut*, 2003, 52(10): 1511-1517.
- 21 Wong F, Siu S, Liu P, et al. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? [J]. *Clin Sci*, 2001, 101(6): 621-628.
- 22 Pateron D, Beyne P, Laperche T, et al. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis [J]. *Hepatology*, 1999, 29(3): 640-643.
- 23 Orii R, Sugawara Y, Hayashida M, et al. Effects of amrinone on ischaemia-reperfusion injury in cirrhotic patients undergoing hepatectomy: a comparative study with prostaglandin E1 [J]. *Br J Anaesth*, 2000, 85(3): 389-395.
- 24 Pozzi M, Grassi G, Ratti L, et al. Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(5): 1110-1116.
- 25 Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF, et al. Acute nonselective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2004, 40(2): 239-246.

[收稿日期 2008-09-11][本文编辑 谭毅 黄晓红]

(上接 101 页)

- summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging) [J]. *Circulation*, 2003, 108(11): 1404-1418.
- 12 Bulow H, Schwaiger M. Nuclear cardiology in acute coronary syndromes [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 49(1): 59-72.
- 13 Rozanski A, Berman DS, Gray R, et al. Use of thallium-201 redistribution scintigraphy in the preoperative differentiation of reversible and nonreversible myocardial asynergy [J]. *Circulation*, 1982, 64: 936-944.
- 14 Nunzia R, Stelvio S, Angela C, et al. Prognostic value of combined perfusion and function by stress technetium-99m sestamibi gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with suspected or known coronary artery disease [J]. *Cardiology*, 2005, 95(11): 1351-1354.
- 15 Arend F, Abdou E, Elena B, et al. Prognostic stratification using dobutamine stress sup^{99m}Tc-tetrofosmin myocardial perfusion SPECT in elderly patients unable to perform exercise testing [J]. *Nuclear Med*, 2007, 46(1): 12-19.
- 16 Schinkel AF, Elhendy A, van Dorburg RT et al. Incremental value of exercise technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion single-photon emission computed tomography for the prediction of cardiac events [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91(4): 408-410.
- 17 Cho S, McConnell MV. Echocardiographic and magnetic resonance methods for diagnosing hibernating myocardium [J]. *Nucl Med Commun*, 2002, 23(4): 331-339.
- 18 Kitagawa K, Sakuma H, Hirano T, et al. Acute myocardial infarction: myocardial viability assessment in patients early thereafter comparison of contrast-enhanced MR imaging with resting (201)TI SPECT. Single photon emission computed tomography [J]. *Radiology*, 2005, 226: 138-144.
- 19 Brown KA, Heller GV, Landin RS, et al. Early dipyridamole ^{99m}Tc-sestamibi single photon emission computed tomographic imaging 2 to 4 days after acute myocardial infarction predicts in-hospital and post discharge cardiac events: Comparison with submaximal exercise imaging [J]. *Circulation*, 1999, 100: 2060-2066.

[收稿日期 2008-09-11][本文编辑 韦捍德 黄晓红]