

心力衰竭合并肝功能损害的研究进展

陈凤梅¹ 鲁星琴¹ 莫乔莹¹ 张文成¹ 姚亚丽²

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院心脏中心, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】心力衰竭是一种与血流动力学变化相关并可累及多器官系统的复杂的临床综合征, 伴随着心力衰竭的各种共病在一定程度上可影响患者的生活质量和临床结局。心源性肝病是指在无其他肝损害原因的情况下由心脏疾病引起的肝脏损害。心力衰竭所致的肝功能异常是心内科医师临床工作中应注意到的问题。现将心力衰竭继发肝脏疾病的病理生理机制, 肝功能异常在心力衰竭中的临床意义以及肝功能评分、肝脏纤维化评分在心力衰竭中的应用做以下综述。

【关键词】心力衰竭; 肝功能检查; 心肝综合征; 心肝相互作用; Child-Pugh 评分

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.012

Heart Failure Complicated with Liver Function Damage

CHEN Fengmei¹, LU Xingqin¹, MO Qiaoying¹, ZHANG Wencheng¹, YAO Yali²

(1. The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Heart Center, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】Heart failure is a complex clinical syndrome associated with hemodynamic changes and can affect multiple organ systems. The various comorbidities associated with heart failure can affect the quality of life and clinical outcome of patients to some extent. Cardiogenic liver disease refers to liver damage caused by heart disease in the absence of other causes of liver damage. The abnormality of liver function caused by heart failure is a problem that cardiologists should pay attention to in clinical work. This article reviews the pathophysiological mechanism of liver disease secondary to heart failure, the clinical significance of abnormal liver function in heart failure, and the application of liver function score and liver fibrosis score in heart failure.

【Key words】Heart failure; Liver function tests; Cardiohepatic syndrome; Cardiohepatic interactions; Child-Pugh score

心力衰竭(心衰)是一种复杂的临床综合征, 由于心脏不能提供充足的富氧血供及循环淤血, 心衰患者在其晚期常出现多个器官功能损害^[1]。其中, 心肾综合征是指心脏和肾脏二者某一器官发生急、慢性功能异常从而导致另一器官急、慢性功能异常的综合征^[2]。同样的, 心肝综合征(cardiohepatic syndrome, CHS)的概念已被提出。CHS与心肾综合征有一些共同的病理生理学机制, 如静脉充血增加和/或心输出量减少。越来越多的证据表明急性和慢性心脏疾病都可导致急性或慢性肝功能损害, 反之亦然^[3]。因肝脏进行着高需氧量相关的新陈代谢活动, 且肝脏的解剖位置决定了其易受右心功能不全的影响, 所以心衰所致的肝脏缺血缺氧及淤血可引起肝功能检查(liver function tests, LFTs)的异常。伴随着心衰的血流动力

学异常可导致肝细胞溶解破坏释放转氨酶、胆汁淤积以及凝血因子和白蛋白合成减少等一系列功能紊乱, 表现为从肝酶的轻度改变到心源性缺血性肝炎、充血性肝纤维化以及心源性肝硬化等^[4]。现着重介绍心衰继发肝脏疾病的病理生理机制、肝功能异常在心衰中的临床意义以及肝功能评分、肝脏纤维化评分在心衰中的应用。

1 心衰继发肝脏疾病的病理生理机制

1.1 急性缺血性肝炎

急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)患者心输出量减少所致的灌注受损可引起急性肝细胞坏死^[5], 这通常被称为缺氧性肝炎、缺血性肝炎或休克肝, 又被称为CHS 1型。肝脏作为人体最大的内脏器官, 接受门静脉和肝动脉的双

重血供,这种独特的供血方式支持着肝脏复杂的新陈代谢活动,使其能在一定程度上抵抗血流动力学变化引起的肝细胞坏死。因此,只有发生明显的低血压或低灌注时才可导致肝脏损伤。急性心源性肝损伤(acute cardiogenic liver injury, ACLI)可能是由于心输出量减少引起肝脏低灌注和/或低氧,从而导致小叶中心区肝细胞溶解坏死,一般表现为转氨酶升高。有研究发现,39%~70%的 ACLI 患者既往有慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的病史^[6],提示除了低灌注外,肝脏淤血对 ACLI 的发生发展起着不可或缺的作用^[7]。肝静脉压力升高引起的肝脏淤血和心输出量减少引起的灌注受损共同作用导致了 ACLI 的发生。

1.2 慢性淤血性肝病

CHS 2 型以慢性心功能不全导致的慢性肝损伤为特征,又称为心源性或充血性肝病。慢性充血性心衰继发肝病主要归因于三个方面:肝静脉压升高、肝血流量减少以及动脉血氧饱和度降低。CHF 可使心输出量减少、心室舒张末期容积增加和充盈压升高,从而导致中心静脉压升高并通过肝静脉传递到肝小静脉,造成静脉血液回流障碍,肝静脉及肝窦扩张淤血,最终引起淤血性肝功能损害。慢性淤血性肝病肝功能异常主要表现为白蛋白降低及血清胆汁淤积标志物升高^[8],总胆红素(TBIL)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)往往比转氨酶升高更明显。

2 肝功能异常在心衰中的临床意义

2.1 心衰与肝脏合成功能

血清白蛋白是反映肝脏合成功能的重要指标,低白蛋白血症是心衰患者常见的不良特征之一,尤其是在老年人中,其患病率约为 25%^[9]。心衰患者低白蛋白血症主要的病理生理机制可能是肝脏合成减少,血管通透性增加以及肾脏的丢失^[10]。在全身炎症状态下,由心源性慢性肝淤血引起的内源性肝损伤更容易导致低白蛋白血症^[8]。

Liu 等^[11]研究了血清白蛋白对射血分数保留性心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者生存率的影响,结果表明低白蛋白血症在 HFpEF 患者中很常见,约为 28%,与白蛋白水平正常的患者相比,其生存率明显降低,而心血管死亡风险明显增加,Cox 回归分析提示低白蛋白血症可作为 HFpEF 患者预后不良的独立预测因子。Horwich

等^[12]的研究分析了 1 726 例射血分数降低性心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者的白蛋白水平,其中合并低白蛋白血症的患者约为 25%,且伴低白蛋白血症的患者 1 年生存率为 66%,明显低于生存率为 83%的不伴低蛋白血症的患者。白蛋白水平与 NYHA 心功能分级及脑钠肽水平呈负相关,低白蛋白血症可导致 HFrEF 患者病情进行性加重、1 年和 5 年全因死亡率增加以及紧急心脏移植风险增加。一项最新的研究评估了老年 ADHF 患者预后的影响因素,结果表明低白蛋白血症是此类患者死亡的独立危险因素,白蛋白可作为潜在的血清生物标志物用来识别预后不良的老年 ADHF 患者^[13]。Biegus 等^[14]进行的 PROTECT 研究纳入了 2 033 例急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)患者,记录了血清白蛋白在住院期间的动态变化并分析了其对患者预后的影响,结果表明基线白蛋白异常的患者住院死亡风险较高,基线和出院时白蛋白降低可增加 180 d 死亡的风险。动态分析其变化提示住院早期白蛋白降低是 AHF 患者预后不良的独立预测因素,并且白蛋白水平越低,预后越差。

2.2 心衰与肝细胞破坏

丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)存在于肝细胞胞质中,当肝细胞膜破裂时,血清中 ALT 及 AST 明显升高,是反映肝细胞损伤的重要标志。通常 ACLI 表现为血清转氨酶的突然升高,同时伴随乳酸脱氢酶、凝血酶原时间和 TBIL 的增加,是心血管功能迅速恶化引起的低灌注继发肝脏缺血的表现。

SURVIVE 试验^[15]发现 46% 的 ADHF 患者合并肝功能异常,其中转氨酶异常者约为 36.9%,转氨酶异常升高与患者血压低、心率快等低灌注的临床体征相一致,是患者死亡重要的独立预测因子。Vakilian 等^[16]的研究发现超过一半的 AHF 患者可出现转氨酶升高,经正性肌力药物治疗可使升高的 AST 快速降至接近正常范围。van Deursen 等^[17]的研究同样表明在使用正性肌力药物的 5 d 内,AST 和 ALT 可降低到正常范围,并且 AST 下降的速度比 ALT 更快,进一步说明转氨酶水平升高是肝脏缺血的反映,继发于心衰引起的低灌注。心源性休克是 AHF 最严重的形式,以心功能障碍引起的严重低灌注为特征,通常会引起急性缺血性肝损伤。Jantti 等^[18]的研究评估了心源性休克

患者中 LFTs 异常的发生率及对预后的影响,发现 58% 心源性休克患者的基线 ALT 异常,24 h 内 ALT 升高 >20% 的患者为 24%,与 ALT 稳定或下降的患者相比,ALT 升高 >20% 的患者死亡率增加 2 倍以上。多因素分析显示心源性休克患者早期 ALT 升高 >20% 与患者 90 d 时死亡的发生独立相关。基于这些结果,建议应将早期动态监测 ALT 等 LFTs 纳入心源性休克患者的临床评估中,从而早期识别危重患者进行干预。

2.3 心衰与胆汁淤积

心衰患者血流动力学改变引起的肝脏淤血能使肝细胞膜结构、物理特性与酶活性发生变化,使肝细胞摄取与转运功能失常及小胆管排泄障碍从而导致胆汁淤积。CHF 患者肝功能障碍主要表现为胆汁淤积酶谱的异常,TBIL、GGT 和 ALP 皆与心衰严重程度及不良预后相关^[19]。

Poelzl 等^[20]研究了 GGT 与 CHF 严重程度的相关性,研究共纳入 1 033 例 CHF 患者,发现 GGT 与 NYHA 心功能分级、左心室射血分数(LVEF)和 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)等评估的 CHF 严重程度呈正相关。与 NYHA 心功能 III/IV 级的心衰患者相比,GGT 对 NYHA 心功能 I/II 级的轻度心衰患者的预测价值更大。由此可见,GGT 的预后判断价值对于难以进行危险分层的轻度心衰患者更为适用。CHARM 研究^[21]中,2 679 例 CHF 患者中有 13% 合并 TBIL 异常,并且与心衰恶化、心衰再住院、心源性死亡和全因死亡的发生密切相关,在多因素分析控制混杂因素后,升高的 TBIL 仍是预后不良最强的独立预测因子之一,这一结果与最新的一项关于 TBIL 对 AHF 患者预后研究得出的结论一致^[22]。

3 肝功能 Child-Pugh 评分在心衰中的应用

肝功能 Child-Pugh 评分根据 TBIL、白蛋白、凝血酶原时间、腹水程度以及肝性脑病严重程度这 5 项指标对肝功能进行评估分级,能综合全面反映肝功能损害的严重程度,已被广泛用于肝脏疾病的临床诊治决策。目前探究肝功能 Child-Pugh 评分在原发性肝脏疾病继发心脏疾患方面的研究众多。Kumbasar 等^[23]在非酒精性肝硬化患者中研究了肝功能 Child-Pugh 评分与 NT-proBNP 水平的关系,结果表明肝功能 Child-Pugh 评分分级越高,NT-proBNP 水平越高,提示 NT-proBNP 与非酒精性肝硬化患者的 Child-Pugh 分级呈正相关,NT-proBNP 升高可能是肝功能衰竭患者继发

心功能不全的重要标志。但肝功能 Child-Pugh 评分在心源性肝损伤中的研究相对较少。赵雪梅等^[24]研究评估了肝功能 Child-Pugh 评分预测心衰患者不良预后的价值,对纳入的 1 180 例心衰患者进行随访,发现治疗后由 Child-Pugh B 级或 C 级改善为 A 级的患者 1 年生存率明显高于未改善的患者,且心衰患者 1 年死亡率随着基线肝功能 Child-Pugh 评分等级的升高而增加,多因素 Cox 回归分析显示肝功能 Child-Pugh 评分可独立预测心衰患者的死亡风险,提示早期干预心衰患者的肝功能损害、阻止其恶化能改善心源性肝病患者的不良预后。

4 肝脏纤维化程度评分在心衰中的应用

研究表明,心衰患者肝脏硬度的变化与其病情进展有一定的相关性^[25]。心源性肝病引起的肝脏淤血易进展为肝纤维化。因此,早期应用肝纤维化评分体系对心衰患者进行风险评估具有一定的意义。目前 Fibrosis-4 指数和非酒精性脂肪肝纤维化评分(nonalcoholic fatty liver fibrosis score, NFS)已被广泛用于评估非酒精性脂肪肝患者的肝脏纤维化程度^[26]。Fibrosis-4 指数通过年龄、AST、ALT 和血小板等指标计算得出,NFS 通过年龄、体重指数、AST/ALT、血小板、白蛋白及是否合并空腹血糖受损或糖尿病来计算评估,临床上相对简单易得。两种评分可预测非酒精性脂肪肝合并 AHF 患者的预后^[27]以及非酒精性脂肪肝相关心血管疾病的发生风险^[28]。Takahashi 等^[29]进行的 NFS 评估 CHF 患者预后的研究表明:NFS 升高与 NYHA 心功能分级和血清脑钠肽水平的升高有关,NFS 较高的患者心血管事件发生率明显高于 NFS 较低的患者,提示 NFS 评估的肝纤维化与 CHF 患者的不良临床结局密切相关,可指导 CHF 患者危险分层和预后评估。另外,张琦等^[30]的研究比较了 Fibrosis-4 指数和 NFS 对住院心衰患者出院后临床不良结局的应用价值,发现 Fibrosis-4 指数和 NFS 均可独立预测住院心衰患者远期的全因死亡率,两种评分越高,患者肝脏纤维化程度越重,肝硬度越高,心衰患者临床结局越差。两种评分均可作为住院心衰患者风险评估的工具,且具有相似的应用价值,并且优于白蛋白和 TBIL 等指标。

5 总结与展望

心脏与肝脏之间有着复杂的联系,CHS 在临床中十分常见,LFTs 常规简单易获得,可间接反映出心衰

继发肝脏病变的病理生理机制。肝脏生化标志物在心衰患者中异常率较高,并且能评估心衰严重程度及预后,提示在临床工作中,需建立一种整体观念去充分认识心衰这种临床综合征的复杂性,进一步研究心衰患者的心脏和肝脏之间的复杂关系,能提高对心衰患者的临床管理。未来还应进行更多的多中心、前瞻性的随机对照试验探究肝功能 Child-Pugh 评分对心源性肝损伤患者的预后判断价值。

参考文献

- [1] Gonçalvesova E, Kovacova M. Heart failure affects liver morphology and function. What are the clinical implications? [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2018, 119(2): 98-102.
- [2] Hadjiphilippou S, Kon SP. Cardiorenal syndrome: review of our current understanding [J]. *J R Soc Med*, 2016, 109(1): 12-17.
- [3] Poelzl G, Auer J. Cardiohepatic syndrome [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2015, 12(1): 68-78.
- [4] Fang JC, Ewald GA, Allen LA, et al. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee [J]. *J Card Fail*, 2015, 21(6): 519-534.
- [5] 柳森, 王莉, 刘旭, 等. 肝脏功能和生化指标对心力衰竭程度及预后的预测价值 [J]. *心血管病学进展*, 2015, 36(2): 227-230.
- [6] Raurich JM, Llopart-Pou JA, Ferreruela M, et al. Hypoxic hepatitis in critically ill patients: incidence, etiology and risk factors for mortality [J]. *J Anesth*, 2011, 25(1): 50-56.
- [7] Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, et al. Heart failure and liver disease: cardiohepatic interactions [J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(2): 87-97.
- [8] Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, et al. Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(24): 2397-2405.
- [9] Ancion A, Allepaerts S, Oury C, et al. Serum albumin level and hospital mortality in acute non-ischemic heart failure [J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4(2): 138-145.
- [10] Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases [J]. *Eur J Intern Med*, 2018, 52: 8-12.
- [11] Liu M, Chan CP, Yan BP, et al. Albumin levels predict survival in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(1): 39-44.
- [12] Horwich TB, Kalanter-Zadeh K, MacLellan RW, et al. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure [J]. *Am Heart J*, 2008, 155(5): 883-889.
- [13] Mene-Afejuku TO, Moisa EA, Akinlonu A, et al. The relevance of serum albumin among elderly patients with acute decompensated heart failure [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(7): 522-528.
- [14] Biegus J, Hillege HL, Postmus D, et al. Abnormal liver function tests in acute heart failure: relationship with clinical characteristics and outcome in the PROTECT study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(7): 830-839.
- [15] Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(10): 742-749.
- [16] Vakilian F, Rafighdoost AA, Rafighdoost AH, et al. Liver enzymes and uric acid in acute heart failure [J]. *Res Cardiovasc Med*, 2015, 4(4): e22988.
- [17] van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, et al. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients [J]. *J Card Fail*, 2010, 16(1): 84-90.
- [18] Jantti T, Tarvasmaki T, Harjola VP, et al. Frequency and prognostic significance of abnormal liver function tests in patients with cardiogenic shock [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(7): 1090-1097.
- [19] Poelzl G, Ess M, Mussner-Seebler C, et al. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance [J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(2): 153-163.
- [20] Poelzl G, Eberl C, Achraimer H, et al. Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(4): 294-302.
- [21] Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program [J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(2): 170-177.
- [22] Samsky MD, Dunning A, DeVore AD, et al. Liver function tests in patients with acute heart failure and associated outcomes: insights from ASCEND-HF [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(4): 424-432.
- [23] Kumbasar A, Navdar M, Ataoglu E, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels are linked with modified child-pugh classification in patients with nonalcoholic cirrhosis [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2017, 75(1): 111-117.
- [24] 赵雪梅, 张宇辉, 张荣成, 等. 肝功能 Child-Turcotte-Pugh 评分在住院心力衰竭患者风险评估中的应用 [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(7): 668-672.
- [25] Iwasaki Y, Tomiyama H, Shiina K, et al. Liver stiffness and arterial stiffness/abnormal central hemodynamics in the early stage of heart failure [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2018, 20: 32-37.
- [26] McPherson S, Stewart SF, Henderson E, et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Gut*, 2010, 59(9): 1265-1269.
- [27] Valbusa F, Agnoletti D, Scala L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of all-cause mortality in elderly patients admitted for acute heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 265: 162-168.
- [28] Yuka T, Masayuki K, Nobuharu T, et al. NAFLD fibrosis score and FIB-4 scoring system could identify patients at risk for systemic complications [J]. *Hepatol Res*, 2014, 45(6): 667-675.
- [29] Takahashi T, Watanabe T, Shishido T, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score on cardiac prognosis in patients with chronic heart failure [J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(7): 733-739.
- [30] 张琦, 张荣成, 姚佑楠, 等. 肝脏纤维化程度评分在住院心力衰竭患者风险评估中的应用 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(8): 796-802.

收稿日期: 2019-10-23