

肝硬化患者校正QT间期时间变化及其临床意义

陈峰松, 赵建妹, 周存金

陈峰松, 赵建妹, 周存金, 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 江苏省常州市 213003

陈峰松, 主治医师, 主要从事肝病和消化系统肿瘤基础和临床研究. 作者贡献分布: 此课题由陈峰松与赵建妹设计; 研究过程由陈峰松、赵建妹及周存金完成; 数据分析由陈峰松完成; 论文写作由陈峰松完成.

通讯作者: 陈峰松, 213003, 江苏省常州市局前街185号, 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.

cfs@sina.com

电话: 0519-86181102

收稿日期: 2008-06-08 修回日期: 2008-07-18

接受日期: 2008-07-29 在线出版日期: 2008-08-28

Clinical significance of prolonged QTc interval in patients with liver cirrhosis

Feng-Song Chen, Jian-Mei Zhao, Cun-Jin Zhou

Feng-Song Chen, Jian-Mei Zhao, Cun-Jin Zhou, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Changzhou City (the Third Affiliated Hospital of Soochow University), Changzhou 213003, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Feng-Song Chen, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Changzhou City (the Third Affiliated Hospital of Soochow University), 185 Juqian Street, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China. cfs@sina.com

Received: 2008-06-08 Revised: 2008-07-18

Accepted: 2008-07-29 Published online: 2008-08-28

Abstract

AIM: To investigate the change and clinical significance of the rate-corrected Q-T (QTc) interval in patients with liver cirrhosis.

METHODS: A cohort of 67 liver cirrhotic patients with complete data were retrospectively studied and followed up. The relationship between QTc interval and Child-Turcotte-Pugh (CTP) scores was analyzed. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to compare QTc with CTP scores in predicting the accuracy of mortality risk. The optimal cut-off values of QTc to discriminate between deceased and surviving patients were calculated using ROC curves.

RESULTS: In liver cirrhosis patients, the QTc interval was prolonged and positively correlated with CTP scores ($r = 0.406$, $P = 0.001$), while the

abnormal rate of QTc interval was higher than that in the normal controls; the prognosis was markedly differently between patients with normal and abnormal QTc interval ($\chi^2 = 6.976$, $P = 0.008$). In predicting the accuracy of 6-mo, 12-mo and 24-mo mortality risk, the areas under the ROC curve of the QTc interval were 0.843, 0.860 and 0.749, respectively, which were larger than that of CTP scores, but the difference was not significant. The optimal cut-off values of the QTc interval for predicting prognosis were 0.440, 0.440 and 0.430 s respectively, while those of CTP scores were 9, 9 and 7 respectively.

CONCLUSION: The change of electrocardiogram exists in patients with liver cirrhosis. The QTc interval is valuable in evaluating the severity of liver cirrhosis, predicting prognosis and guiding clinical practice.

Key Words: Liver cirrhosis; Rate-corrected Q-T interval; Child-Turcotte-Pugh score

Chen FS, Zhao JM, Zhou CJ. Clinical significance of prolonged QTc interval in patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(24): 2719-2723

摘要

目的: 探讨肝硬化患者心电图校正QT间期时间变化及其临床意义.

方法: 对我院2004-01/2005-12有完整临床资料和随访结果的67例患者进行回顾性分析. 分析校正QT间期时间(QTc)与Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分的相关性. 应用接收者工作特征(ROC)曲线及其下的面积评价QTc、CTP评分判断患者6、12、24 mo死亡风险的准确性. 获取QTc及CTP评分判断患者预后死亡风险的最佳临界值.

结果: 肝硬化患者QTc异常率高于正常对照组, 时间延长, 且和CTP积分正相关($r = 0.406$, $P = 0.001$); 肝硬化组中, QTc异常者和正常者预后统计学差异($\chi^2 = 6.976$, $P = 0.008$); QTc在判断患者6、12和24 mo预后方面, 其ROC曲线下面积分别为0.843、0.860、0.749, 且均

■背景资料

肝硬化患者存在着心肌损害, 在平时可无临床表现, 但在生理、药理、手术等应激情况下可表现出心功能不全, 甚至心力衰竭, 此种生理病理现象称为肝硬化心脏病. 其作为新近提出的肝硬化并发症之一, 在临床日益受到重视. 而QTc间期延长是其心电图表现之一, 和肝硬化的严重程度和预后有着一定的关系.

■同行评议者

钱林学, 教授, 首都医科大学附属北京友谊医院内科

■研究前沿

血浆B型尿钠肽(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,已成为心力衰竭的预测因子,能早期提示心肌损伤和心功能不全。有研究发现肝硬化患者血浆BNP、Pro-BNP水平和肝硬化病情严重程度、预后、QTc时间、心脏室间壁厚度、舒张功能等显著相关,是潜在的肝硬化心肌病的水浆标志物。

大于CTP评分的面积,但差异不具有显著性。QTc和CTP评分判断患者6、12、24 mo预后的最佳临界值分别是0.440、0.440、0.430 s和9、9、7分。

结论:肝硬化患者存在着心电图的改变,QTc可评价肝硬化的严重程度,并能判断预后及指导临床治疗。

关键词:肝硬化;校正QT间期时间;Child-Turcotte-Pugh积分

陈峰松, 赵建妹, 周存金. 肝硬化患者校正QT间期时间变化及其临床意义. 世界华人消化杂志 2008; 16(24): 2719-2723
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2719.asp>

0 引言

肝硬化患者处于系统循环高动力状态,心输出量大、血容量增加、动脉压下降、外周阻力降低,心肌舒张、收缩功能下降,这种潜在的心肌损害和心功能异常在静息时多没有明显的表现,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^[1-2]。随着肝硬化患者接受肝移植及各种治疗机会的增加,人们对肝硬化心肌病重要性的认识日益提高。QT间期时间变化作为肝硬化心肌病的心电图表现之一,在临床也日益受到关注。我们回顾性分析了67例肝硬化患者心电图QT间期时间变化,并运用ROC曲线探讨校正QT间期时间(Rate-corrected Q-T interval, QTc)和肝硬化疾病严重程度以及预后之间的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 收集我院2004-01/2005-12间肝硬化住院患者的心电图检查资料和临床资料。肝硬化的诊断依据2000年西安全国传染病和寄生虫病学术会议修订的诊断标准。将有慢性呼吸系统疾病、高血压、冠心病、风心病、传导阻滞、肾功能不全、甲状腺疾病、电解质紊乱、糖尿病和高脂血症者均排除在外。所有研究对象在心电图检查前1 wk均未使用β受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、利尿剂等可能引起QT间期异常的药物。对符合条件的患者进行随访24 mo,期间进一步排除非肝病相关疾病死亡者,最后纳入分析研究的病例67例,其中男43例,女24例,平均年龄56岁。对照组30例,均来自我院健康体检人群,其中男21例,女9例,平均年龄53.6岁。肝硬化组和对照组,性别年龄无统计学差异。

1.2 方法 心电图采集在清晨、清静、温暖的情况下获得,均采用标准12导联同步心电图检查,走纸速度25 mm/s。由心电图室两名副主任以上职称医师独立测量分析心电图,计算QT间期时间,并使用Bazett公式计算校正QT间期时间(QTc), $QTc = QT/(R-R)^{1/2}$,取两人平均值为最终结果,QTc>0.440 s为异常。

统计学处理 计数资料应用 χ^2 检验分析;计量资料用中位数(范围)表示,两组间分析用Mann-Whitney U检验,多组间分析用Kruskal-Wallis H检验;相关性分析采用Spearman秩相关检验;ROC曲线下的面积比较分析采用Z检验;组间患者生存率比较分析用 χ^2 检验。统计分析采用SPSS进行;ROC曲线下面积的計算和比較采用Medcalc进行。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 在67例患者中,乙肝后肝硬化61例、乙肝合并丙肝后肝硬化2例、乙肝合并酒精性肝硬化1例、血吸虫肝纤维化2例、隐源性肝硬化1例。按Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分法:A级9例、B级43例、C级15例。随访24 mo中,共死亡17例。其中B级9例(占B级的20.9%);C级8例(占C级的53.3%)。不同级别间的死亡率有统计学差异($\chi^2 = 11.049, P = 0.004$)。随访6 mo,死亡8例(B级3例、C级5例);随访12 mo死亡10例(B级3例、C级7例)。在随访6、12和24 mo中,存活组与死亡组间,性别组成、年龄无统计学差异,CTP积分有统计学差异($P = 0.040, 0.009, 0.017$)。肝硬化组QTc>0.440 s者22例,占总数的32.84%;对照组QTc>0.440 s者2例,占总数的6.67%。组间异常率有统计学差异($\chi^2 = 7.621, P = 0.006$)。肝硬化组QTc中位数0.428(0.361-0.523) s,对照组0.410(0.359-0.449) s。组间有统计学差异($u = -3.951, P = 0.000$)。CTP分级A级患者QTc中位数0.398(0.381-0.427) s; B级0.430(0.361-0.471) s; C级0.442(0.395-0.523) s。组间有统计学差异($\chi^2 = 10.632, P = 0.005$)。肝硬化组QTc≤0.440 s者45例,24 mo随访期内死亡7例;QTc>0.440 s者22例,24 mo随访期内死亡10例。两者死亡率有统计学差异($\chi^2 = 6.976, P = 0.008$)。6、12和24 mo随访中,生存组与死亡组间,QTc均有显著性差异($P = 0.003, 0.000, 0.004$)。

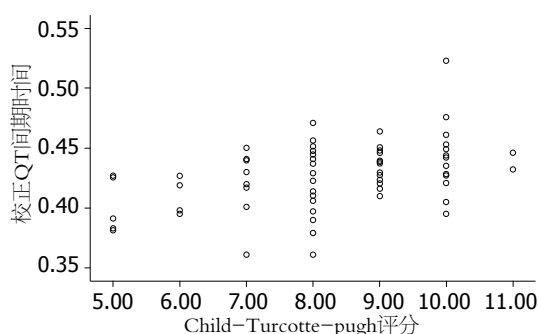
2.2 QTc和CTP评分的相关性 QTc和CTP评分的Spearman相关系数 $r = 0.406(P = 0.001)$, QTc和CTP评分相关且具有统计学意义(图1)。

■相关报道

Henriksen *et al*的研究表明56%的肝硬化患者存在QTc间期延长,并与child积分和分级相关。同时与肝静脉压力梯度、ICG清除率、半乳糖清除率、血浆去甲肾上腺素、肾上腺素水平显著相关,而与血浆内皮素-1、内皮素-3、降钙素基因相关蛋白水平无显著相关。

表1 QTc和CTP评分评估患者6、12、24 mo预后的ROC曲线下面积

生存时间(mo)	ROC曲线下的面积(95% CI)	
	QTc	CTP评分
6	0.843 (0.734–0.920)	0.796 (0.679–0.884)
12	0.860 (0.753–0.932)	0.832 (0.721–0.912)
24	0.749 (0.629–0.847)	0.731 (0.608–0.832)

图1 QTc和CTP评分关系图. $r = 0.406$, $P = 0.001$.

2.3 QTc和CTP评分的ROC曲线下的面积及检验 QTc评估患者6、12、24 mo预后的ROC曲线下面积分别为: 0.843、0.860、0.749; CTP评分评估患者6、12、24 mo预后的ROC曲线下面积分别为: 0.796、0.832、0.731(表1). 同一时间段, 两种方法曲线下面积的Z检验结果 P 均大于0.05(图2).

2.4 QTc和CTP评分判断患者预后的最佳临界值根据ROC曲线和Youden指数, QTc、CTP评分判断患者6 mo预后的最佳临界值分别是0.440 s(敏感度75.0%, 特异度79.7%)、9(敏感度62.5%, 特异度83.1%); 判断12 mo预后的最佳临界值分别是0.440 s(敏感度70.0%, 特异度80.7%)、9(敏感度70.0%, 特异度86.0%); 判断24 mo预后的最佳临界值分别是0.430 s(敏感度70.6%, 特异度66.0%)、7(敏感度100%, 特异度34.0%). 分别以各最佳临界值为判断标准将患者分为2组, 2组间生存率差异有显著性(表2-3).

3 讨论

1953年Kowalski *et al*^[1]即首次发现肝硬化患者存在QT间期延长, 提出肝硬化患者存在心血管功能异常, 并将其归因于酒精对心肌的损害. 但进一步的研究发现不同病因的肝硬化患者均存在相类似的心血管病理生理改变, 并和病情的轻

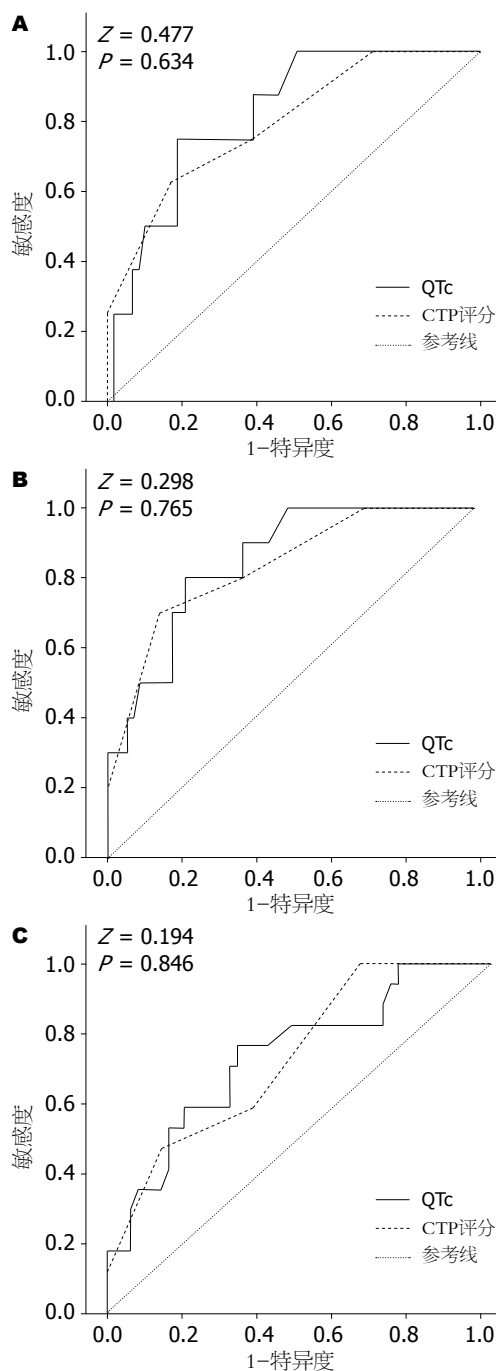


图2 QTc和CTP评分评估患者预后的ROC曲线. A: 6 mo; B: 12 mo; C: 24 mo.

重、预后密切相关. 近年, 研究者将这种广泛存在于肝硬化患者中的心肌结构改变, 收缩、舒张功能减弱, 心功能下降的现象, 称为肝硬化心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)^[2]. 并对其发病机制进行了广泛的研究.

CCM的发病机制包括: (1)心脏 β 受体数目下调、反应性下降及其信号传导通路异常, 可导致心肌收缩功能下降^[3-4]; (2)心肌细胞膜胆固醇/磷脂比例失调, 膜流动性减低, 引起膜离子通道异常以及G蛋白功能异常^[5]; (3)肝硬化患者门体

■创新盘点

本文通过对肝硬化患者心电图改变的研究, 在探讨QTc延长和肝硬化病情严重程度、预后关系的基础上, 运用ROC曲线分析获取QTc判断患者短、中期生存预后的最佳临界值, 从而对临床工作起到指导作用.

■应用要点

QTc间期延长是肝硬化心肌病的心电图表现之一,与肝硬化病情严重程度、预后密切相关,可以作为病情严重程度和预后判断的指标之一,同时可用于患者接受手术等各种治疗前的筛选。

表 2 以QTc最佳临界值为判断标准分组的患者生存率分析结果

	6 mo		12 mo		24 mo	
	≤0.440	>0.440	≤0.440	>0.440	≤0.430	>0.430
生存率(%)	95.56	72.73	95.56	61.64	89.19	56.67
χ^2 值	5.313		9.475		9.254	
P值	0.021		0.002		0.002	

表 3 以CTP最佳临界值为判断标准分组的患者生存率分析结果

	6 mo		12 mo		24 mo	
	≤9	>9	≤9	>9	≤7	>7
生存率(%)	94.23	66.67	94.23	53.33	100.00	66.00
χ^2 值	5.995		12.283		6.054	
P值	0.014		0.000		0.014	

分流,肝细胞血流灌注降低,可导致一氧化氮、白介素、肿瘤坏死因子、内毒素等心肌收缩活性抑制物质灭活减少,从而影响心肌的收缩功能^[6-7]; (4)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^[8]; (5)肝硬化患者交感和副交感自主神经系统功能障碍和病情的严重程度相关,包括交感神经系统活性升高、迷走神经损害等^[9]; (6)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。由于肝硬化患者外周阻力低、心室后负荷较小,故肝硬化心肌病患者在平时可无明显的心功能异常表现,仅在应激状态下,才表现出心功能异常。而在心电图方面,可表现为QT间期延长、QT离散度增加等,其中又以QT间期延长较为多见^[10]。QT间期代表了心室肌细胞除极复极的过程,而心室肌细胞复极时间的延长是QT间期延长的主要原因,多认为与肝硬化时心肌细胞膜的流动性及离子通道功能受损有关,但目前引起上述损害的原因至今尚未明确^[11]。国内外研究均表明QT间期时间变化,尤其是QTc时间延长,和肝硬化患者病情严重程度及预后相关^[10],但一直缺乏判断肝硬化患者预后的QTc最佳临界值。本研究在探讨QTc和肝硬化病情严重程度以及6、12、24 mo死亡风险预后关系的基础上,运用ROC曲线分析获取QTc判断患者生存预后的最佳临界值,以期对临床工作起到指导作用。在本研究中,我们发现肝硬化患者中QTc异常比例较对照组显著增高($P = 0.006$),QTc时间较对照组显著延长($P = 0.000$),表明肝硬化患者中存在QTc时间

延长,提示肝硬化患者存在心肌功能异常^[12]。

CTP积分和分级用于临床已有40多年,是判断终末期肝病患者肝脏储备功能及预后的最重要也最为常用的工具之一。在本研究中,肝硬化患者QTc时间随着CTP积分升高,亦相应延长,和CTP积分正相关($r = 0.406$, $P = 0.001$)。表明肝硬化患者心肌功能异常、QTc延长和肝功能状况密切相关,提示QTc能较好的评估肝硬化患者的病情轻重程度。在临床工作中,可以将QTc作为肝功能评价指标之一。

受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)分析,是对检验项目临床应用性能评价的定量资料进行归纳分析的最常用的统计方法之一,被公认为衡量诊断信息和诊断决策质量的最好方法^[13],现广泛用于医学诊断性能的评价。ROC曲线(ROC curve)下面积(记为 A_z)可反映诊断试验的准确性大小。一般认为 A_z 为0.7-0.9时,表示诊断准确性为中等;0.9以上时表示诊断准确性较高^[14]。QTc在判断6和12 mo中短期预后方面其 A_z 均大于或接近0.85,提示QTc在判断患者中短期死亡风险方面准确度高,稳定性强,对肝硬化患者中短期预后的判断具有较高的价值。CTP评分判断6和12 mo预后的 A_z 值在0.796-0.832间,表明CTP评分在判断患者死亡风险方面准确度相对较高。QTc的 A_z 在数值上优于CTP评分 A_z 值,但不具有显著性差异,表明QTc判断能力不明显优于CTP评分。在24 mo预后评估方面,QTc和CTP评分的 A_z 分别是0.749和0.731,具有中等程度的准确性。

Youden指数 = 敏感度+特异度-1,根据

Youden最大为原则确定最佳临界值。Youden指数可以综合反映灵敏度和特异性, 能较好的评价指标的判别能力^[15]。本研究中, 在6、12、24 mo各时间段预后评估中, QTc和CTP评分的最佳临界值分别均具有较好的死亡风险判断力。

总之, 肝硬化患者QTc时间较正常人群明显延长, 且和肝硬化病情严重程度和预后相关, 是评估病情和预后的潜在指标之一。同时, 以QTc>0.440 s判断肝硬化6和12 mo中短期死亡风险准确度高, 而以QTc>0.430 s判断肝硬化24 mo中长期死亡风险准确度中等。临床应用, QTc对肝硬化患者预后评估具有较好的临床指导意义, 可与CTP评分相互弥补, 相互参照, 用于肝硬化患者肝功能状况和生存预后的评估。

4 参考文献

- 1 Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; 32: 1025-1033
- 2 Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996; 24: 451-459
- 3 Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A, Lebrec D. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology* 1990; 12: 481-485
- 4 Ma Z, Meddings JB, Lee SS. Membrane physical properties determine cardiac beta-adrenergic receptor function in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1994; 267: G87-G93
- 5 Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 837-842
- 6 Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87: 9-15
- 7 Mani AR, Ippolito S, Ollosson R, Moore KP. Nitration of cardiac proteins is associated with abnormal cardiac chronotropic responses in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: 847-856
- 8 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717
- 9 Henriksen JH, Møller S, Ring-Larsen H, Christensen NJ. The sympathetic nervous system in liver disease. *J Hepatol* 1998; 29: 328-341
- 10 Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2006; 44: 994-1002
- 11 Ward CA, Ma Z, Lee SS, Giles WR. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am J Physiol* 1997; 273: G537-G544
- 12 Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008; 57: 268-278
- 13 Metz CE, Herman BA, Roe CA. Statistical comparison of two ROC-curve estimates obtained from partially-paired datasets. *Med Decis Making* 1998; 18: 110-121
- 14 Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240: 1285-1293
- 15 Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Kondo T, Kurimoto K, Fukushima M, Takayama T, Horiguchi Y, Kuno N, Noda A, Furukawa T. A prospective multicenter trial evaluating diagnostic validity of multivariate analysis and individual serum marker in differential diagnosis of pancreatic cancer from benign pancreatic diseases. *Int J Pancreatol* 1999; 25: 23-29

■同行评价

本文选题新颖, 实用性较强, 具有较好的临床参考价值。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志中文摘要要求

本刊讯 本刊中文摘要必须在350字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象、应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。(常务副总编辑: 张海宁 2008-08-28)