

一氧化氮水平对肝硬化患者心功能的评估价值

纪文静, 梁灿灿, 丁永年, 熊静平, 白洁

纪文静, 梁灿灿, 丁永年, 熊静平, 白洁, 新疆医科大学第二附属医院消化科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830068

纪文静, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

新疆医科大学科技创新基金资助项目, No. XJC201258

作者贡献分布: 此课题由纪文静设计; 研究过程由梁灿灿与白洁操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由熊静平提供; 数据分析由丁永年完成; 本论文写作由纪文静完成.

通讯作者: 丁永年, 教授, 830068, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市南湖东路北二巷38号, 新疆医科大学第二附属医院消化内科. 124391294@qq.com
 电话: 0091-4609052
 传真: 0991-4609130

收稿日期: 2015-08-03
 修回日期: 2015-10-19
 接受日期: 2015-10-26
 在线出版日期: 2015-11-18

Revised: 2015-10-19

Accepted: 2015-10-26

Published online: 2015-11-18

■背景资料

迄今为止, 国际上仍未形成肝硬化性心肌病的统一诊治体系, 近年来一氧化氮(nitric oxide, NO)作为一种新的细胞信使逐渐进入人们视野, 国内关于肝硬化与血NO水平的关系研究相对较少, 尤其对肝硬化患者心功能与血NO水平的检测研究甚少.

Abstract

AIM: To assess the correlations between heart function, serum nitric oxide (NO) level and Child-Pugh grade of liver cirrhosis in patients with cirrhosis.

METHODS: Cardiac systolic and diastolic function was measured by echocardiography, and serum concentrations of NO were measured by nitrate reductase method. The correlations between NO level, heart function and Child-Pugh grade were then analyzed.

RESULTS: Left ventricular ejection fraction (LVEF) was significantly higher in patients with Child-Pugh grade A or B cirrhosis than in those with Child-Pugh grade C, and there were also significant differences in LVEF between Child-Pugh grades A and B, and Child-Pugh grades B and C ($P < 0.01$). The E/A ratio decreased with the increase in the grade of Child-Pugh classification, and there were significant differences in the E/A ratio between the three groups ($P < 0.01$). Spearman correlation analysis showed that there was a significant negative correlation between E/A ratio and Child-Pugh grade ($r = -0.935$, $P < 0.01$). The left atrial diameter (LA) was significantly higher in patients with Child-Pugh grade C than in those with Child-Pugh grade A or B ($P < 0.01$). Plasma NO levels were elevated with the increase in the grade of Child-Pugh classification, and there were significant differences in plasma NO levels between the three groups ($P < 0.01$). Spearman

Value of nitric oxide level in assessment of cardiac function in patients with cirrhosis

Wen-Jing Ji, Can-Can Liang, Yong-Nian Ding, Jing-Ping Xiong, Jie Bai

Wen-Jing Ji, Can-Can Liang, Yong-Nian Ding, Jing-Ping Xiong, Jie Bai, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830068, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Science and Technology Innovation Foundation of Xinjiang Medical University, No. XJC201258

Correspondence to: Yong-Nian Ding, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 38 Beierxiang, Nanhu East Road, Urumqi 830068, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 124391294@qq.com

Received: 2015-08-03

■同行评议者

李涛, 副主任医师, 北京大学人民医院肝胆外科;
 麻勇, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科

■研究前沿

肝硬化心肌病发病机制目前未能明了, 导致其目前缺乏有效的临床监测指标, 而依赖传统心脏彩色多普勒超声等心功能检测对疾病发展预测和严重程度评价价值有限。因此, 有必要寻找一种灵敏、高效的指标以监测CCM的发生、病情发展和预后较大的临床意义, 而且对履行肝移植换真手术风险评价有重要价值。

correlation analysis showed that there was a significant positive correlation between plasma NO levels and Child-Pugh grade ($r = 0.942, P < 0.01$).

CONCLUSION: Plasma NO levels in patients with liver cirrhosis are higher than in normal people, and increase with the increase in the grade of Child-Pugh classification. There is a correlation between cardiac function and the degree of hepatic dysfunction in liver cirrhosis patients. Plasma NO levels in patients with liver cirrhosis are related to the damage of liver function.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Heart function; Nitric oxide

Ji WJ, Liang CC, Ding YN, Xiong JP, Bai J. Value of nitric oxide level in assessment of cardiac function in patients with cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5217-5221 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5217.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5217>

摘要

目的: 研究肝硬化患者心功能、血一氧化氮(nitric oxide, NO)水平与肝硬化Child-Pugh分级的相关性。

方法: 应用心脏彩超检测反映心脏收缩、舒张功能的指标, 应用硝酸还原酶法测定血浆NO浓度, 将不同肝功能Child-Pugh分级的心功能及NO值比较, 分析相关性。

结果: LVEF方面Child-Pugh A、B级均高于Child-Pugh C级, Child-Pugh A级与Child-Pugh B级比较、Child-Pugh B级与Child-Pugh C级比较, 均有显著性差异($P < 0.01$)。E/A值随Child-Pugh分级逐步降低, Child-Pugh A、B、C级三者间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.01$), Spearman相关检验显示E/A值与Child-Pugh分级间呈负相关, 相关系数为-0.935($P < 0.01$)。Child-Pugh C级肝硬化患者LAs均高于Child-Pugh A、B级, LAs在不同肝硬化Child-Pugh分级间的差异有统计学意义($P < 0.01$)。血NO在不同Child-Pugh分级间升高, Child-Pugh A、B、C级三者间两两比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$), Spearman相关检验显示血NO与Child-Pugh分级呈正相关, 相关系数为0.942 ($P < 0.01$)。

■相关报道

NO是目前认识的肝硬化心肌病发病重要信号分子, cGMP常作为衡量NO合成的间接指标。目前在动物研究发现, 肝硬化动物模型血浆及心脏组织中NO依赖性cGMP含量显著增高, 且增加的NO主要由诱导型一氧化氮合酶iNOS诱导产生, 提示NO途径可能在肝硬化心肌病的发生中起重要作用。

结论: 肝硬化血NO值较正常组增高, 随Child-Pugh分级递增; 肝硬化心功能受损随肝功能恶化加重, 肝硬化血NO与肝功受损水平相关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 心功能; 一氧化氮水平

核心提示: 本文利用心脏彩超及硝酸还原酶法测定肝硬化患者心功能、血一氧化氮(nitric oxide, NO)水平, 探讨两者与肝硬化Child-Pugh分级的相关性, 研究结果显示, 肝硬化患者血清NO水平增高, 随Child-Pugh分级递增, 肝硬化患者心功能受损程度随肝功能恶化而加重。所以, 跟踪监测肝病患者的血清NO水平对了解肝病的演变过程、改善患者的预后具有重要指导意义。

纪文静, 梁灿灿, 丁永年, 熊静平, 白洁. 一氧化氮水平对肝硬化患者心功能的评估价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5217-5221 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5217.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5217>

0 引言

相关研究^[1-4]显示肝硬化患者可合并心功能不全。肝硬化患者并发心脏结构功能及电生理活动异常, 主要与心肌的损伤有关, 被称为“肝硬化性心肌病”^[5,6]。迄今为止, 国际上仍未形成肝硬化性心肌病的统一诊治体系, 近年来一氧化氮(nitric oxide, NO)作为一种新的细胞信使逐渐进入人们视野, 国内关于肝硬化与血NO水平的关系研究相对较少, 尤其对肝硬化患者心功能与血NO水平的检测研究甚少, 本研究通过心脏彩超与血NO水平联合评价肝硬化患者心功能、肝功能状态。

1 材料和方法

1.1 材料 实验组: 2012-11/2013-11入住新疆医科大学第二附属医院的肝硬化患者60例, 年龄18-70岁, 诊断符合2000年全国传染病与寄生虫和肝病学会议修订的标准, 上述所有患者均无既往慢性心脏病、高血压、慢性肺病史, 按肝功能Child-Pugh分级, A级18例, B级20例, C级22例。对照组: 体检中心年龄匹配的健康体检者60例, 肝功正常, 乙型肝炎病毒、乙型肝炎病毒标志物阴性, 无肝病病史, 无上述标准

表 1 肝功能 Child-Pugh分级与LVEF、E/A、LAs、血NO水平比较

Child-Pugh分级	<i>n</i>	LVEF(%)	E/A	LAs(mm)	NO(μmol/L)
Child-Pugh A级	18	58.7 ± 0.38	1.01 ± 0.04	30.98 ± 0.54	87.79 ± 3.09
Child-Pugh B级	20	60.80 ± 1.11 ^b	0.88 ± 0.04 ^b	29.42 ± 0.67 ^b	97.59 ± 2.80 ^b
Child-Pugh C级	22	57.96 ± 0.67 ^{bd}	0.55 ± 0.04 ^{bd}	33.67 ± 0.75 ^{bd}	108.66 ± 2.74 ^{bd}

^b*P*<0.01 vs Child-Pugh A级; ^{bd}*P*<0.01 vs Child-Pugh B级. NO: 一氧化氮; LVEF: 左室射血分数; LAs: 左房直径; E/A: E波最大流速与A波最大流速比值.

所列疾病.

1.2 方法 (1)所有患者均行实验室检查, 包括肝功能检查、血凝检查; (2)所有患者均行心脏B超检查. 记录反应心脏收缩功能的指标: 左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF), 反应心脏舒张功能的指标: 左房直径(left atrial diameter, LAs)、E波最大流速、A波最大流速、E/A比值; (3)所有病例均于清晨空腹采集肘静脉血4 mL, 硝酸还原酶法测血浆NO水平, NO测定由肝病实验室专业人员严格按照试剂说明书操作.

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行统计学分析, 实验组与对照组NO水平的比较采用*t*检验; Child-Pugh A、B、C级之间LVEF、E/A、LAs、血NO的比较分别采用单因素的方差分析, 组间两两比较*q*检验, 血NO值、E/A值与Child-Pugh分级间的相关性采用Spearman检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 实验组与对照组的LVEF、E/A、LAs及血NO水平比较 实验组LVEF、E/A较对照组降低($59.13\% \pm 1.46\% \text{ vs } 60.76\% \pm 1.21\%$, $0.80 \pm 0.20 \text{ vs } 1.26 \pm 0.14$), LAs、NO较对照组升高($31.44 \text{ mm} \pm 1.93 \text{ mm} \text{ vs } 27.55 \text{ mm} \pm 0.88 \text{ mm}$, $98.71 \mu\text{mol/L} \pm 9.04 \mu\text{mol/L} \text{ vs } 71.71 \mu\text{mol/L} \pm 3.68 \mu\text{mol/L}$).

2.2 肝硬化患者心功能与肝功能Child-Pugh分级的关系 Child-Pugh A、B、C级之间LVEF、E/A、LAs、血NO的比较分别采用单因素的方差分析, 组间两两比较*q*检验, 血NO值、E/A值与Child-Pugh分级间的相关性采用Spearman检验: LVEF方面Child-Pugh A、B级均高于Child-Pugh C级, Child-Pugh A级与Child-Pugh B级比较、Child-Pugh B级与Child-Pugh C级比较, 均有显著性差异(*P*<0.01). E/A值随Child-Pugh分

级逐步降低, Child-Pugh A、B、C级三者间两两比较差异均有统计学意义(*P*<0.01), Spearman相关检验显示E/A值与Child-Pugh分级间呈负相关, 相关系数为-0.935(*P*<0.01); Child-Pugh C级肝硬化患者LAs均高于Child-Pugh A、B级, LAs在不同肝硬化Child-Pugh分级间的差异有统计学意义(*P*<0.01). 血NO在不同Child-Pugh分级间升高, Child-Pugh A、B、C级三者间两两比较差异均有统计学意义(均*P*<0.01), Spearman相关检验显示血NO与Child-Pugh分级呈正相关, 相关系数为0.942(*P*<0.01)(表1).

3 讨论

本研究结果表明, 肝硬化患者存在不同程度心功能的改变, 肝硬化患者的心功能受损程度随肝功能的恶化而加重, 肝硬化患者血NO水平与肝功受损水平相关.

肝硬化患者血流动力学的改变主要表现为高排低阻的高动力循环^[7-9], 本研究通过心脏B超记录反应心脏收缩功能的LVEF, 观察到不同肝功能Child-Pugh分级的肝硬化患者的左室收缩功能的差异, Child-Pugh C级肝硬化患者的LVEF值均低于Child-Pugh A级和Child-Pugh B级, 尤其Child-Pugh C级LVEF值明显低于Child-Pugh B级, 本结果表明, 随着肝功能的逐步恶化, 在轻度和中度肝硬化时, 即Child-Pugh A级和Child-Pugh B级, 心脏为了维持机体高动力循环状态而选择了增加输出量这种代偿性机制, 但到重度肝硬化时, 即Child-Pugh C级, 心脏的上述代偿机制远不能满足机体循环需要, 从而出现失代偿, 引起左室射血分数下降, 肝硬化患者长期处于这种高动力超负荷的血流动力学异常状态, 必然导致心脏收缩功能的损害, 在肝移植后, 患者心输出量下降, 说明心脏功能异常可随肝功能的好转而有所恢复.

心脏舒张功能减退在心脏彩色多普勒超

■创新点
国内关于肝硬化与血NO水平的关系研究相对较少, 尤其对肝硬化患者心功能与血NO水平的检测研究甚少, 本研究通过心脏彩超与血NO水平联合评价肝硬化患者心功能、肝功能状态, 对了解肝病的演变过程、改善患者的预后具有重要指导意义.

应用要点

跟踪监测肝病患者的血清NO水平对了解肝病的演变过程、改善患者的预后具有重要指导意义。无创性的心脏彩色多普勒超对发现肝硬化患者早期心功能不全亦有重要价值, 当显示左室射血分数下降, 左房直径增大, E/A<1时应注意肝硬化心肌病发生的可能。

声上表现为E/A值下降、左房增大(左房直径>35 mm)。左室功能不全导致左室充盈压增高, 左房为了满足左室充盈的需要, 必须通过心肌的肥厚伸展增加心房壁的张力, 最终导致左房腔的扩大。本研究通过心脏B超记录E/A值、LAs, 观察到肝硬化患者E/A较正常组明显下降, LAs较正常组明显增加, 左房增大概率明显增加, 表明肝硬化患者心脏舒张功能减退, Child-Pugh B级E/A值较Child-Pugh A级降低, Child-Pugh C级E/A值较Child-Pugh A级和Child-Pugh B级显著降低, 且Child-Pugh C级肝硬化患者LAs显著增加, 考虑与晚期肝硬化患者心脏的代偿能力处于边缘状态有关。应用线性相关检验显示E/A值与Child-Pugh分级间呈负相关, 表明肝硬化患者心脏舒张功能的损害随着肝功能损害程度的加重而逐渐加重, 说明肝硬化患者存在左室舒张功能障碍, 与既往研究^[10-12]相符。

近年来研究^[13]认为, NO是参与肝硬化高动力循环的血管扩张剂。本研究显示肝硬化患者血NO水平与肝功损害程度有关, Spearman相关检验显示血浆NO值与Child-Pugh分级间呈正相关, 表明血浆NO值随Child-Pugh分级逐步增高。NO是具有多种生物活性的小分子物质, 属于细胞内信使和神经递质, 内源性的NO是一种强烈的血管舒张因子, 是L-精氨酸在NO合成酶作用下形成的。由于肠道黏膜屏障功能缺陷, 异常门-体分流等严重的肝脏血液循环紊乱, 肝硬化患者不少存在着内毒素血症, 导致心脏抑制性物质灭活减少而生成增加, 内毒素可诱导NO合成酶产生, NO产物的增多导致血管松弛, 故引起外周血管扩张, 促进高动力循环。

总之, 肝硬化心肌病是一个多因子参与的复杂过程, 其临床表现隐匿, 严重影响患者预后, 发病机制可能与体内神经体液调节紊乱等因素有关^[14-19], 故跟踪监测肝病患者的血清NO水平对了解肝病的演变过程、改善患者的预后具有重要指导意义。无创性的心脏彩色多普勒超对发现肝硬化患者早期心功能不全亦有重要价值, 当显示左室射血分数下降, 左房直径增大, E/A<1时应注意肝硬化心肌病发生的可能。

4 参考文献

1 Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Solà E,

Guigou C, Arroyo V, Ginès P. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol* 2013; 58: 51-57 [PMID: 22989573 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.027]

2 Hansen S, Møller S, Bendtsen F, Jensen G, Henriksen JH. Diurnal variation and dispersion in QT interval in cirrhosis: relation to haemodynamic changes. *J Hepatol* 2007; 47: 373-380 [PMID: 17459513]

3 Busk TM, Bendtsen F, Møller S. Cardiac and renal effects of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 523-530 [PMID: 23325273 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835d09fe]

4 苗俊旺, 尹立雪. 肝硬化性心肌病的超声心动图研究进展. 中华超声影像学杂志 2013; 22: 263-265

5 金国贤, 金硕, 陈刚, 邵丽春. 肝硬化患者血浆前脑利钠肽和血清心肌钙蛋白I水平变化及临床意义. 实用临床医药杂志 2015; 19: 41-43

6 刘卫英, 肖琳, 张泽高, 邓泽润, 鲁晓擎, 张跃新. 乙型肝炎和肝硬化患者血清血管紧张素系统的变化及其与肝纤维化的关系. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 352-355

7 Rodseth RN, Biccard BM, Chu R, Lurati Buse GA, Thabane L, Bakha A, Bolliger D, Cagini L, Cahill TJ, Cardinale D, Chong CP, Cnotliwy M, Di Somma S, Fahrner R, Lim WK, Mahla E, Le Manach Y, Manikandan R, Pyun WB, Rajagopalan S, Radovic M, Schutt RC, Sessler DI, Sutte S, Vanniyasingam T, Waliszek M, Devereaux PJ. Postoperative B-type natriuretic peptide for prediction of major cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: systematic review and individual patient meta-analysis. *Anesthesiology* 2013; 119: 270-283 [PMID: 23528538 DOI: 10.1097/ALN.0b013e31829083f1]

8 Gassanov N, Caglayan E, Semmo N, Massenkeil G, Er F. Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15492-15498 [PMID: 25400434 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15492]

9 江登丰, 毛华, 黄纯炽, 陈春林. 肝硬化患者心功能改变及其与肝功能的关系. 肝脏 2011; 16: 439-441

10 纪文静, 阿孜古力·阿不来提. 肝硬化心肌病. 医师在线 2014; 1: 53-54

11 Sun FR, Wang Y, Wang BY, Tong J, Zhang D, Chang B. Relationship between model for end-stage liver disease score and left ventricular function in patients with end-stage liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 50-54 [PMID: 21269935]

12 Silvestre OM, Bacal F, de Souza Ramos D, Andrade JL, Furtado M, Pugliese V, Belletti E, Andraus W, Carrilho FJ, Carneiro D'Albuquerque LA, Queiroz Farias A. Impact of the severity of end-stage liver disease in cardiac structure and function. *Ann Hepatol* 2013; 12: 85-91 [PMID: 23293198]

13 Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, Bettencourt P, Fraga J, Gama V. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int* 2013; 33: 1158-1165 [PMID: 23617332 DOI: 10.1111/liv.12187]

- 14 Giannini E, Botta F, Fumagalli A, Malfatti F, Testa E, Chiarbonello B, Polegato S, Bellotti M, Milazzo S, Borgonovo G, Testa R. Can inclusion of serum creatinine values improve the Child-Turcotte-Pugh score and challenge the prognostic yield of the model for end-stage liver disease score in the short-term prognostic assessment of cirrhotic patients? *Liver Int* 2004; 24: 465-470 [PMID: 15482344]
- 15 Ratanasit N, Karaketklang K, Chirakarnjanakorn S, Krittayaphong R, Jakrapanichakul D. Left atrial volume as an independent predictor of exercise capacity in patients with isolated diastolic dysfunction presented with exertional dyspnea. *Cardiovasc Ultrasound* 2014; 12: 19 [PMID: 24929939 DOI: 10.1186/1476-7120-12-19]
- 16 Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 177-186 [PMID: 24217347 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.210]
- 17 Licata A, Corrao S, Petta S, Genco C, Cardillo M, Calvaruso V, Cabibbo G, Massenti F, Cammà C, Licata G, Craxì A. NT pro BNP plasma level and atrial volume are linked to the severity of liver cirrhosis. *PLoS One* 2013; 8: e68364 [PMID: 23940514 DOI: 10.1371/journal.pone.0068364]
- 18 Møller S, Hove JD, Dixen U, Bendtsen F. New insights into cirrhotic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1101-1108 [PMID: 23041091 DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.089]
- 19 Brondex A, Arlès F, Lipovac AS, Richecoeur M, Bronstein JA. [Cirrhotic cardiomyopathy: a specific entity]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2012; 61: 99-104 [PMID: 22115174 DOI: 10.1016/j.ancard.2011.07.004]

■同行评价

本研究探讨了肝硬化患者心功能、血NO水平与肝硬化Child-Pugh分级的相关性，具有一定的临床意义，研究分组可行，方法合理，结果可信。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。