

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170999

肝硬化性心肌病病理生理学特点及治疗策略的研究进展

简佑容, 陈世耀*

复旦大学附属中山医院消化科, 上海 200032

[摘要] 肝硬化性心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)是肝硬化常见的并发症之一。静息状态下该病较隐匿,无明显临床表现,应激状态下才能发展为显性心力衰竭,因而对其重视程度尚不够。应激状态下迟钝的心脏收缩反应、舒张功能不全、电生理异常(尤其是 QTc 间期延长)是该疾病的特征表现。该病发病机制不明,目前尚缺乏特异性的治疗措施。与非 CCM 导致的心力衰竭相比,药物治疗效果局限。原位肝移植作为终末期肝病的最终治疗选择,被证实可逆转 CCM 患者心脏功能异常,但应注重移植前心功能的评估。目前需要研究更加准确的诊断工具和制定有效的 CCM 治疗策略。因此,本文就 CCM 的病理生理特点及治疗策略的进展作一综述。

[关键词] 肝硬化;心肌病;病理生理;治疗策略

[中图分类号] R 575.2 **[文献标志码]** A

Reserch progresses on the pathophysiology and treatment strategies of cirrhotic cardiomyopathy

JIAN You-rong, CHEN Shi-yao*

Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] Cirrhotic cardiomyopathy(CCM) is one of the common complications of cirrhosis. Due to CCM remains asymptomatic in the resting state, it becomes overt heart failure only under stress, and has not be paid more attention. It is characterized by impaired contractile responsiveness to stress, altered diastolic relaxation, electrophysiological abnormalities (especially QTc interval prolongation). At present, the pathogenesis of CCM is unknown, and doesn't have specific treatment measures. Compared with heart failure caused by other diseases, drug treatment efficacy has limitations. Most of the studies have proved that orthotopic liver transplantation, as the eventual treatment for end-stage liver diseases, may reverse cardiac dysfunction. However, the cardiac function before transplantation should be evaluated. It is crucial to develop more accurate diagnostic tools and effective treatment strategies. This review discusses the advances in the pathophysiology and treatment strategies of CCM.

[Key Words] liver cirrhosis; cardiomyopathy; pathophysiology; treatment strategies

1953 年, Kowalski 和 Abelmann^[1]首次描述了肝硬化患者的高动力循环, 患者表现为心输出量增多及外周血管阻力下降、低血压。20 世纪 60 年代, 研究人员逐渐发现患者除了循环功能改变, 还存在心肌收缩力对物理及药物的应激异常。起初将其归因于酒精性心肌病, 后发现在动物和人体非酒精性肝硬化模型中也存在相似表现^[2-3]。因而将该病定义为“肝硬化性心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)”, 独立于酒精性心肌病, 涵盖肝硬化的所有病因。本文就 CCM 病理生理学特点及治疗措施的研究进展作一综述。

1 CCM 定义及流行病学

CCM 定义为除外已知心脏疾病, 患者存在肝硬化及慢性心功能不全, 心肌对应激迟钝收缩反应和(或)舒张松弛改变, 且伴有电生理异常^[4-5]。目前针对 CCM 诊断, 推荐采用 2005 年蒙特利尔市召开的世界胃肠病学大会制定的国际专家共识中的标准^[4]。

由于 CCM 患者静息状态下心功能接近正常, 在应激下才出现相关症状, CCM 实际发病率统计可能存在偏倚。接受肝移植的患者中, 约 50% 有心功

[收稿日期] 2017-11-17

[接受日期] 2018-01-30

[基金项目] 上海市科学技术委员会创新基金(15411950508). Supported by Innovation Fund of Shanghai Science and Technology Commission(15411950508).

[作者简介] 简佑容, 硕士, 住院医师. E-mail: 15211210122@fudan.edu.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990-3565; E-mail: chen.shiyao@zs-hospital.sh.cn

能不全表现^[6],移植后7%~21%死于心力衰竭^[7]。Baik等^[8]研究显示,大多数肝硬化Child评分B和C级患者至少有1项CCM特征,即校正心率的QT间期(QTc)间期延长或舒张功能不全。

2 临床表现和病理生理过程

2.1 收缩功能不全

2.1.1 导致肝肾综合征(hepa-torenal syndrome, HRS)发生 由于高动力循环的存在,静息状态下大多数肝硬化患者心肌收缩功能正常或稍加强。而在运动或药物刺激下,收缩功能反应迟钝,表现为潜在的收缩功能不全^[9-12]。收缩功能储备不充足可能导致HRS的发生。当发生严重的内脏血管扩张,增加的心输出量不足以代偿维持正常血容量及血压时,交感神经系统(SNS)及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)可被激活,进而导致水钠潴留、腹水形成,严重肾脏血管收缩时导致HRS发生。Ruiz-Del-Arbo等^[13]纳入23例合并自发性细菌性腹膜炎的肝硬化患者,研究发现心输出量减少可能导致HRS发生。Ruiz-Del-Arbol等^[14]的研究显示,血浆肾素和心输出量是HRS的独立预测因素。

2.1.2 发生机制 收缩功能不全的发生可能包括以下机制:(1) β 肾上腺素能受体(β AR)信号传导异常;(2)内源性大麻素类系统(ECS),特别是花生四烯酸乙醇胺(AEA),通过与G蛋白耦联受体1(CB1)结合后发挥作用;(3)一氧化氮(NO)和一氧化碳(CO)等心脏抑制剂导致心肌收缩功能不全。

由于肝硬化患者低血压及中心血容量减少,交感神经过度激活和去甲肾上腺素过度产生,导致 β AR信号传导异常。 β AR与G蛋白、GTP形成复合物,激活腺苷酸环化酶,增加第二信使cAMP表达,第二信使激活蛋白肌酶A,进而使细胞内蛋白质磷酸化(如L型钙通道、受磷蛋白、肌钙蛋白I、肌球蛋白结合蛋白C),最终导致细胞内钙流量增加、心肌收缩。因此, β AR信号传导异常会影响心肌收缩力。一系列动物及人体试验证实, β AR信号传导异常包括 β AR下调(并发受体密度减少)及受体功能改变,导致cAMP生成减少^[15]。

Gaskari等^[16]研究表明,胆管结扎(BDL)大鼠模型中心室乳头肌对异丙肾上腺素反应迟钝,而CB1拮抗剂(AM251)可以改善这种反应,大麻素再摄取抑制剂(VDM11和AM404)也可使BDL乳头肌的松弛。心动过速-应激导致内源性大麻素增加,

说明大麻素影响心血管对刺激的反应,而不影响其基础收缩力^[17]。一项BDL小鼠研究^[18]发现,心脏内源性大麻素由肿瘤坏死因子 α (TNF- α)诱导产生,而大麻素类再摄取抑制剂(UCM707)增加TNF- α 抑制心肌收缩的效应。

NO由L-精氨酸在NO合酶(NOS)作用下形成。NOS有3种同工酶,其中诱导型NOS(iNOS)mRNA和蛋白在CCM患者中表达增加,而内皮型NOS(eNOS)无显著改变^[19]。炎症因子如TNF- α 、IL-1 β 可能在刺激iNOS和NO合成方面起作用^[20]。BDL模型中,高水平NO导致乳头肌收缩力减弱,而NOS抑制剂(NG单甲基-L-精氨酸)可以改善收缩力^[21]。CO是通过血红素代谢产生的气体,血红素是由血红素氧合酶(HO)催化降解的。而内毒素血症、细胞因子及SNS激活可以促使诱导型HO刺激CO生成。HO抑制剂锌原卟啉能减少CO生成,改善乳头肌收缩力^[22]。NO和CO都通过环磷酸鸟苷(cGMP)发挥抑制心肌收缩的作用^[23]。

凋亡也可能参与调节心脏功能。 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体维持细胞内游离 Ca^{2+} 浓度的稳态。肝硬化患者中,此交换体异常导致 Ca^{2+} 内流过多、心肌细胞凋亡^[24]。ECS、NO、CO、内源性阿片类介质等可激活凋亡路径,导致心肌功能受损^[25]。

2.2 舒张功能不全

2.2.1 临床表现 肝硬化患者舒张功能不全较收缩功能不全更常见,可作为CCM早期标志。舒张功能不全以左心室松弛异常、舒张末压力增高、心房至心室晚期充盈延长为特征。在二维超声心动图上,肝硬化患者舒张功能不全表现为E/A比值减小和E峰衰减时间(DT)延长。美国心超协会推荐舒张早期二尖瓣环速度(e')作为评估舒张功能的指标,将间隔 $e' < 8 \text{ cm/s}$ 、侧面 $e' < 10 \text{ cm/s}$ 和左心房扩大($\geq 34 \text{ mL/m}^2$)定义为左心室舒张功能不全^[26]。严重程度可按照E/ e' 来分级。

2.2.2 与经颈静脉肝内门体静脉内支架分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)的关系 Huonker等^[27]发现,TIPS术后左心房直径、肺毛细血管楔压、总肺阻力增加,证实TIPS术后出现舒张功能不全。然而,Kovacs等^[28]研究表明,TIPS术后左右舒张末容积和心搏出量会在6个月内恢复,只遗留轻微的左心室肥厚。研究^[29]显示,TIPS能够改善低有效血容量[血浆肾素活性(PRA) $> 4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$]肝硬化患者的

舒张功能不全。Cazzaniga 等^[30]对 TIPS 术后死亡的危险因素进行多因素分析,发现只有舒张功能不全(术后 28 d 的 E/A 比值减小)是术后 1 年死亡的预测指标。因而,舒张功能不全与 TIPS 术互为影响因素。

2.2.3 发生机制 CCM 患者舒张功能不全发生机制仍不清楚,但有些机制可能起到一定作用,如胶原构型改变、水钠潴留、RAAS 系统激活等。Glenn 等^[31]研究了舒张功能不全 BDL 大鼠模型中肌联蛋白和胶原蛋白的变化,发现 I 型胶原蛋白增加而顺应性更好的 III 型胶原蛋白减少;减少蛋白肌酶 A 会导致肌联蛋白磷酸化减少,进而导致被动压力增加。水钠潴留也在肝硬化患者心脏舒张功能不全的发生中起到一定作用。一项 Wistar-Kyoto 大鼠研究^[32]表明,高盐负荷通过激活心脏醛固酮导致左心室同心圆肥厚、增加左心室充盈压力。血管紧张素 II 也可促进心肌肥大、心肌成纤维细胞增殖和纤维化^[33]。此外,研究^[34]表明,作为内毒素血症标志,脂多糖结合蛋白(LBP)与肝硬化患者心肌舒张功能不全相关,并且与其严重程度(平均 E/e')正相关。

2.3 电生理异常 肝硬化患者电生理异常包括 QT 间期延长、电机械不匹配等。QT 间期延长发生率为 40%~50%^[35-36]。心率校正的 QT 间期(QTc)可能更有价值。肝病患者 QTc 延长的机制并不清楚,但部分与自主神经功能异常^[37]、心脏通过门腔分流暴露于体液因子(如细胞因子、内毒素、胆汁酸)^[38-40]、心室肌 2 种钾离子通道异常(Ca²⁺ 依赖瞬时外流 K⁺ 电流和延迟整流 K⁺ 电流^[41])相关。有研究^[35]显示,对于 Child-Pugh A 级患者,QTc 延长可能与其不良预后相关,但其他研究^[36]不能证实这种关联性。长期的 β 受体阻滞剂治疗可能缩短基线已延长的 QTc^[42]。接受肝移植的患者中,只有 50% 的 QTc 得到校正^[43-44]。而 TIPS 术^[39, 45]、胃肠道出血^[46]会延长 QTc。电机械匹配是指电刺激传导至机械反应的过程,此过程的异常会影响心脏功能。Bernardi 等^[47]评估了肝硬化患者运动时的心血管反应,发现射血前时间延长、电机械延迟、射血前时间/左心室射血时间比值升高表明电机械不匹配可能导致心脏收缩功能不全。

因此,目前由于缺乏快捷灵敏的诊断方法,应进一步研究并提高生理或药理负荷试验、Tei 指数、心肌矢量应变、斑点追踪技术、心肌声学密度的评

价价值,也可应用生化指标(泌乳素-3)早期筛查 CCM。

3 CCM 的治疗管理

3.1 心功能的改善 目前,CCM 缺乏有效、规范的诊治指南。多数 CCM 患者静息状态下无症状,心力衰竭表现明显时才就诊或治疗。此时 CCM 患者的治疗与非 CCM 患者相仿,包括限制水钠、利尿和降低后负荷。然而,由于 CCM 基础为低血压,降低后负荷治疗应慎重选择,且禁用血管扩张剂如血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)。此外,Limas 等^[48]研究显示,强心苷类药物(如地高辛)并不能有效改善 CCM 患者的心脏收缩力。除了降低门脉压力, β 受体阻滞剂还可减小高动力循环负荷和改善 QTc、电机械不匹配^[49]。但也有研究显示, β 受体阻滞剂因可减少心输出量而使应激状态下心功能恶化^[45]、也可能与合并难治性腹水的肝硬化患者的不良预后相关^[50]。因此 β 受体阻滞剂是否能改善收缩力、心律失常以及对患者预后的影响都值得进一步研究。利尿剂具有减轻左心室前负荷的作用,Pozzi 等^[51]由此研究了 Child-Pugh A 级患者长期使用醛固酮拮抗剂(坎利酸钾)后的血流动力学改变,发现患者肝静脉压力差、左心室壁厚度和左心室舒张末容积减小,但心脏舒张功能未能改善。左心室舒张功能不全对容量的敏感性体现在过量使用利尿剂可能导致心搏量急剧减少,因而 CCM 患者使用利尿剂时应当谨慎。

肝移植可能治疗 CCM 有效。围手术期间,血流动力学变化包括心输出量减少、心率降低、肺动脉压力降低,以及动脉血压、血管阻力增加^[52-53]。因此,肝移植能够纠正门脉高压和高动力循环。Torregrosa 等^[54]研究显示,肝移植后 6~12 个月,心室壁厚度、运动耐量、运动后收缩反应、舒张功能完全恢复,伴有心肌质量减小。由于门腔分流消失,移植后约 50% 患者 QT 间期得以恢复^[43-44]。然而,另有研究显示,肝移植后舒张功能恶化^[55];而且,由于缺乏准确的移植前评估及有效的预测方法,移植后阶段亚临床心脏并发症发生率高^[56]。因此,对于 CCM 患者肝移植围手术期的心血管管理,以及研发预测术后并发心力衰竭的技术显得十分重要^[57]。

3.2 原发病的鉴别与治疗 当诊断 CCM 时不能忽略原发病的诊治。冠心病为心力衰竭最常见的

原因,有急性和慢性起病。急性起病时多有胸痛、呼吸困难、濒死感等;慢性起病多有心肌梗死病史,逐渐出现胸闷、气短等,有心电图及心超证据支持。急性起病和慢性起病大多有较特异的临床表现,较易与CCM区别。肝硬化与糖尿病密切相关,而糖尿病性心肌病是糖尿病微血管并发症之一。糖尿病性心肌病心肌功能改变的特征是舒张功能受损而收缩功能受损不明显,心室壁弹性减弱,与CCM相似,但其治疗策略的侧重点不同。糖尿病性心肌病治疗重在积极控制血糖、降血脂、用ACEI降压等。因此,应注重糖尿病性心肌病与CCM原发病的早期诊断,若肝硬化与糖尿病同时存在,两者均应积极处理。

此外,针对病理生理机制的靶向治疗值得深入研究,包括CB1受体、NOS、TNF- α 、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)抑制剂、胆汁酸受体相关治疗等。

4 总结与展望

CCM是肝硬化较常见的并发症,区别于酒精性心肌病。CCM患者在静息状态下症状隐匿,但在应激状态下,如感染、门腔分流手术、TIPS等,可发生充血性心力衰竭。因此,对于CCM患者,应早期诊断、干预并积极预防相关并发症。而在治疗方面,常规治疗心力衰竭的方法对于CCM患者可能无益,目前倾向于通过肝移植改善其远期的心脏舒张及收缩功能。今后应将CCM的发病机制及病理生理学特点作为研究重点,以期开发灵敏而特异的诊断工具,并制定有效的治疗策略。

参考文献

- [1] KOWALSKI H J, ABELMANN W H. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis[J]. J Clin Invest, 1953,32(10): 1025-1033.
- [2] MA Z, LEE S S. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter[J]. Hepatology, 1996,24(2):451-459.
- [3] MØLLER S, HENRIKSEN J H. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease[J]. Heart, 2002,87(1):9-15.
- [4] MOLLER S, HENRIKSEN J H. Cardiovascular complications of cirrhosis[J]. Gut, 2008,57(2):268-278.
- [5] TIMOH T, PROTANO M A, WAGMAN G, et al. A perspective on cirrhotic cardiomyopathy [J]. Transplant Proc, 2011,43(5):1649-1653.
- [6] ZARDI E M, ABBATE A, ZARDI D M, et al. Cirrhotic cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56 (7): 539-549.
- [7] MYERS R P, LEE S S. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2000, 6 (4 Suppl 1): S44-S52.
- [8] BAIK S K, FOUAD T R, LEE S S. Cirrhotic cardiomyopathy[J]. Orphanet J Rare Dis, 2007,2:15.
- [9] GOULD L, SHARIFF M, ZAHIR M, et al. Cardiac hemodynamics in alcoholic patients with chronic liver disease and a presystolic gallop[J]. J Clin Invest, 1969,48(5): 860-868.
- [10] WONG F, GIRGRAH N, GRABA J, et al. The cardiac response to exercise in cirrhosis[J]. Gut, 2001,49(2): 268-275.
- [11] MIKULIC E, MUOZ C, PUNTONI L E, et al. Hemodynamic effects of dobutamine in patients with alcoholic cirrhosis[J]. Clin Pharmacol Ther, 1983,34(1):56-59.
- [12] KRAG A, BENDTSEN F, MORTENSEN C, et al. Effects of a single terlipressin administration on cardiac function and perfusion in cirrhosis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010,22(9):1085-1092.
- [13] RUIZ-DEL-ARBOL L, URMAN J, FERNÁNDEZ J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. Hepatology, 2003,38(5):1210-1218.
- [14] RUIZ-DEL-ARBOL L, MONESCILLO A, AROCENA C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis [J]. Hepatology, 2005,42(2):439-447.
- [15] MA Z, MIYAMOTO A, LEE S S. Role of altered beta-adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats [J]. Gastroenterology, 1996,110(4):1191-1198.
- [16] GASKARI S A, 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.
- [17] PACHER P, BÁT KAI S, KUNOS G. Cirrhotic cardiomyopathy: an endocannabinoid connection? [J]. Br J Pharmacol, 2005,146(3):313-314.
- [18] YANG Y Y, LIU H, NAM S W, et al. Mechanisms of TNF α -induced cardiac dysfunction in cholestatic bile duct-ligated mice: interaction between TNF α and endocannabinoids[J]. J Hepatol, 2010,53(2):298-306.
- [19] LEE R F, GLENN T K, LEE S S. Cardiac dysfunction in cirrhosis[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2007,21(1): 125-140.
- [20] LIU H Q, MA Z H, LEE S S. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats[J]. Gastroenterology, 2000,118(5):937-944.
- [21] VAN OBBERGH L, VALLIERES Y, BLAISE G. Cardiac modifications occurring in the ascitic rat with biliary cirrhosis are nitric oxide related[J]. J Hepatol, 1996,24(6):747-752.
- [22] LIU H, SONG D, LEE S S. Role of heme oxygenase-carbon

- monoxide pathway in pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the rat[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001,280(1):G68-G74.
- [23] WONG F. Cirrhotic cardiomyopathy[J]. *Hepatol Int*, 2009, 3(1):294-304.
- [24] CHEN X, ZHANG X, KUBO H, et al. Ca^{2+} influx-induced sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} overload causes mitochondrial-dependent apoptosis in ventricular myocytes[J]. *Circ Res*, 2005,97(10):1009-1017.
- [25] ABBASI A, JOHARIMOQADDAM A, FARAMARZI N, et al. Opioid receptors blockade modulates apoptosis in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy[J]. *Ann Med Health Sci Res*, 2014,4(3):404-409.
- [26] NAGUEH S F, APPLETON C P, GILLEBERT T C, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography [J]. *Eur J Echocardiogr*, 2009,10(2):165-193..
- [27] HUONKER M, SCHUMACHER Y O, OCHS A, et al. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt[J]. *Gut*, 1999,44(5):743-748.
- [28] KOVÁCS A, SCHEPKE M, HELLER J, et al. Short-term effects of transjugular intrahepatic shunt on cardiac function assessed by cardiac MRI: preliminary results[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010,33(2):290-296.
- [29] SALERNO F, CAZZANIGA M, PAGNOZZI G, et al. Humoral and cardiac effects of TIPS in cirrhotic patients with different “effective” blood volume[J]. *Hepatology*, 38(6): 1370-1377.
- [30] CAZZANIGA M, SALERNO F, PAGNOZZI G, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. *Gut*, 2007,56(6):869-875.
- [31] GLENN T K, HONAR H, LIU H, et al. Role of cardiac myofilament proteins titin and collagen in the pathogenesis of diastolic dysfunction in cirrhotic rats[J]. *J Hepatol*, 2011,55(6):1249-1255.
- [32] TAKEDA Y, YONEDA T, DEMURA M, et al. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy[J]. *Endocrinology*, 2000,141(5):1901-1904.
- [33] KIM S, IWAO H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases[J]. *Pharmacol Rev*, 2000,52(1):11-34.
- [34] KARAGIANNAKIS D S, VLACHOGIANNAKOS J, ANASTASIADIS G, et al. Frequency and severity of cirrhotic cardiomyopathy and its possible relationship with bacterial endotoxemia [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(10): 3029-3036.
- [35] BERNARDI M, CALANDRA S, COLANTONI A, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors[J]. *Hepatology*, 1998,27(1):28-34.
- [36] BAL J S, THULUVATH P J. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation[J]. *Liver Int*, 2003, 23(4):243-248.
- [37] MOHAMED R, FORSEY P R, DAVIES M K, et al. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease [J]. *Hepatology*, 1996,23(5):1128-1134.
- [38] YTTING H, HENRIKSEN J H, FUGLSANG S, et al. Prolonged Q-T (c) interval in mild portal hypertensive cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2005,43(4):637-644.
- [39] TREVISANI F, MERLI M, SAVELLI F, et al. QT interval in patients with non-cirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. *J Hepatol*, 2003,38(4):461-467.
- [40] GENOVESI S, PRATA PIZZALA D M, POZZI M, et al. QT interval prolongation and decreased heart rate variability in cirrhotic patients: Relevance of hepatic venous pressure gradient and serum calcium[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009,116(12):851-859.
- [41] BERNARDI M, CALANDRA S, COLANTONI A, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: Prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors[J]. *Hepatology*, 1998,27(1):28-34.
- [42] ZAMBRUNI A, TREVISANI F, DI MICOLI A, et al. Effect of chronic β -blockade on QT interval in patients with liver cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2008,48(3):415-421.
- [43] BAL J S, THULUVATH P J. Prolongation of QTc interval: Relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation[J]. *Liver Int*, 2003, 23(4):243-248.
- [44] CAREY E J, DOUGLAS D D. Effects of orthotopic liver transplantation on the corrected QT interval in patients with end-stage liver disease [J]. *Dig Dis Sci*, 2005, 50(2): 320-323.
- [45] WONG F, SALERNO F. Beta-blockers in cirrhosis: friend and foe? [J]. *Hepatology*, 2010,52(3):811-813.
- [46] TREVISANI F, DI MICOLI A, ZAMBRUNI A, et al. QT interval prolongation by acute gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis [J]. *Liver Int*, 2012, 32(10): 1510-1515.
- [47] BERNARDI M, RUBBOLI A, TREVISANI F, et al. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 1991,12(2):207-216.
- [48] LIMAS C J, GUIHA N H, LEKAGUL O, et al. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain [J]. *Circulation*, 1974, 49(4): 754-760.
- [49] HENRIKSEN J H, BENDTSEN F, HANSEN E F, et al.

- Acute non-selective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2004,40(2):239-246.
- [50] SERSTÉ T, MELOT C, FRANCOZ C, et al. Deleterious effects of Beta-Blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites [J]. *Hepatology*, 2010, 52 (3): 1017-1022.
- [51] 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.
- [52] NAVASA M, FEU F, GARCÍA-PAGÁN J C, et al. Hemodynamic and humoral changes after liver-transplantation in patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 1993,17(3):355-360.
- [53] GADANO A, HADENGUE A, WIDMANN J J, et al. Hemodynamics after orthotopic liver-transplantation-study of associated factors and long-term effects [J]. *Hepatology*, 1995,22(2):458-465.
- [54] TORREGROSA M, AGUADÉ S, DOS L, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2005,42(1):68-74.
- [55] ACOSTA F, DE LA MORENA G, VILLEGAS M, et al. Evaluation of cardiac function before and after liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 1999, 31 (6): 2369-2370.
- [56] FOUAD T R, ABDEL-RAZEK W M, BURAK K W, et al. Prediction of cardiac complications after liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2009,87(5):763-770.
- [57] SAMPAIO F, LAMATA P, BETTENCOURT N, et al. Assessment of cardiovascular physiology using dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance reveals impaired contractile reserve in patients with cirrhotic cardiomyopathy [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2015,17:61.

[本文编辑] 姬静芳

