

· 综述 ·

肝纤维化评价指标对心力衰竭预后价值的研究进展

王笛琨, 张丽晖*, 国志尊, 丁鹏飞, 陈剑楠, 张皓楠, 谭欣毓, 郭园园

(山西医科大学第三医院·山西白求恩医院·山西医学科学院·同济山西医院心血管内科, 太原 030032)

【摘要】 由于患病率及病死率居高不下,心力衰竭一直是影响我国国民健康的重大医疗问题,心力衰竭常会引起其他器官功能障碍,增加诊疗难度,如果合并其他器官功能障碍,则患者预后较单纯心力衰竭更差。心力衰竭时,心输出量下降及静脉淤血可导致肝脏出现心源性纤维化,研究显示合并肝纤维化的心力衰竭患者死亡率更高,提示合并肝纤维化的心力衰竭患者预后不良。有学者认为肝纤维化与心力衰竭的预后有关,部分肝纤维化评价指标在心力衰竭预后评价中显示出了良好的临床价值,本文对肝纤维化指标进行综述。

【关键词】 心力衰竭;心源性肝纤维化;预后

【中图分类号】 R541.6

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.05.084

Research progress on prognostic value of evaluation indexes of hepatic fibrosis for heart failure

Wang Dikun, Zhang Lihui*, Guo Zhizun, Ding Pengfei, Chen Jiannan, Zhang Haonan, Tan Xinyu, Guo Yuanyuan

(Department of Cardiology, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan 030032, China)

【Abstract】 Due to the high prevalence and fatality rate, heart failure has always been a major medical problem affecting the health of Chinese people. Heart failure often causes dysfunction of other organs, increasing the difficulty of diagnosis and treatment. Complicated with dysfunction of other organs, the prognosis of patients is worse than that of those with simple heart failure. In heart failure, decreased cardiac output and venous congestion lead to cardiac hepatic fibrosis. Studies have shown that heart failure patients with hepatic fibrosis have a higher mortality rate, suggesting a poor prognosis in them. Some scholars claim that liver fibrosis is related to the prognosis of heart failure and that some indexes of hepatic fibrosis have shown prognostic value for heart failure. This article reviews the indexes of hepatic fibrosis.

【Key words】 heart failure; cardiac hepatic fibrosis; prognosis

This work was supported by the Scientific Research Project for Returned Overseas Scholars of Shanxi Province (2020-179).

Corresponding author: Zhang Lihui, E-mail: 13485385229@163.com

心力衰竭(heart failure, HF)作为各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段,死亡率和再住院率居高不下。2000年一项流行病学调查显示我国35~74岁人群中慢性心力衰竭患病率为0.9%,《2020中国心力衰竭医疗质量控制报告》的分析显示心力衰竭住院患者的病死率为2.8%,因急性心力衰竭急诊入院患者5年全因病死率为55.4%^[1]。心力衰竭因心输出量减低和静脉淤血引起的其他器官损伤,会进一步加重心力衰竭患者的病死率和再住院率。由心力衰竭引起的“心源性肝病”,早期可仅表现为肝

生化检测异常,随着心力衰竭反复发作会出现肝脏纤维化甚至肝硬化。Ngu等^[2]分析了20例心力衰竭患者的肝活检结果后,发现终末期心力衰竭患者常出现肝硬化改变,且较无肝硬化患者死亡率高。一项关于肝硬化患者死亡率的研究显示,心力衰竭与肝硬化直接相关,肝硬度增高的心力衰竭患者死亡率更高^[3],提示肝硬化可能与心力衰竭患者预后不良有关。近期发现部分肝纤维化评价指标对心力衰竭患者的预后有一定预测价值,将这部分指标纳入已有心力衰竭预后模型可能进一步提高预后模型

收稿日期: 2023-07-05; 接受日期: 2023-09-18

基金项目: 山西省回国留学人员科研资助项目(2020-179)

通信作者: 张丽晖, E-mail: 13485385229@163.com

的准确性,可更早期识别预后不良患者,强化干预,预防病情进展。

1 影像学方法

现有研究证明,作为充血的主要参数,右心房压(right atrial pressure, RAP)升高是心力衰竭患者预后较差的重要决定因素^[4-6]。有研究显示,通过肝超声弹性成像技术评估肝硬度(liver stiffness, LS)间接对RAP进行无创性评估已被用作右心漂浮导管(right heart catheterisation, RHC)的替代方法^[7],且超声弹性成像评估的LS与RAP显著相关,可作为无慢性肝病的HF患者(包括重症心力衰竭)的预后标志物。然而一些研究显示,超声弹性成像的可信度低、重复性差,因而对于心力衰竭预后的使用仍有一定局限性^[8,9]。磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)测量LS具有较高的准确性和可重复性。Tada等^[10]研究证明磁共振评估肝硬度(liver stiffness measured by MRE, LS-MRE)与全因死亡和心力衰竭住院的发生率独立相关,研究还显示与超声弹性成像联合声触诊组织成像量化技术(liver stiffness-transient elastography and virtual touch quantification, LS-VTQ)相比,LS-MRE在预测不良事件方面更敏感。

2 血清标志物

目前尚缺乏血清特异性肝纤维化诊断指标,单一指标诊断性能不足,联合检测和评估可提高诊断价值^[11]。现有研究证实肝纤维化直接血清标志物Ⅲ型前胶原N基端肽(procollagen Ⅲ N-terminal peptide, PⅢNP)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、Ⅳ型胶原(collagen Ⅳ, CIV)、Mac-2结合蛋白、基质金属蛋白酶及组织(matrix metalloproteinases, MMPs)及金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)、人软骨糖蛋白39(human cartilage glycoprotein 39, HCgp-39)等血清标志物与心力衰竭预后有关。另外,基于血清学指标的诊断模型对肝纤维化的诊断价值得到了证实,参与模型构建的血清学指标并不直接参与肝纤维化过程,而是肝纤维化时肝功能损伤引起的继发性改变,因此被看作是肝纤维化的间接血清标志物^[12]。

2.1 直接标志物

2.1.1 Ⅳ型胶原N端前肽7S结构域 Ⅳ型胶原N端前肽7S结构域(N-terminal pro-peptides of type Ⅳ collagen 7S domain, P4NP 7S)是Ⅳ型胶原的一个片

段。Nagao等^[13]研究显示P4NP 7S与 γ -谷氨酰基转移酶和脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)升高独立相关,将P4NP 7S添加到常规风险因素中时,可增强预测模型的准确性,试验也发现P4NP 7S与肺毛细血管楔压和右心房压力显著相关,而与心脏指数无明显关系,认为P4NP 7S升高可能主要与心力衰竭导致的器官充血有关。Nagao等^[14]另一篇文章再次显示P4NP 7S持续升高提示心力衰竭患者预后不良,且认为P4NP 7S升高提示残留充血,这可能是导致患者早期再入院的主要原因。

2.1.2 PⅢNP PⅢNP是Ⅲ型前胶原蛋白分泌到肝细胞外沉积前,经氨基端肽酶裂解所产生的氨基端多肽,常作为检测Ⅲ型胶原合成情况的指标。Cicoira等^[15]随访101例慢性心力衰竭患者,发现PⅢNP对心力衰竭有独立预后价值。Nagao等^[14]则认为PⅢNP对心力衰竭没有预后价值,研究结论不一致的原因可能在于纳入人群不同,因急性心力衰竭住院的患者,经内科强化治疗后充血症状得到明显纠正,而PⅢNP对充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)患者更为敏感。

2.1.3 LN LN是间质细胞的成分之一,与Ⅲ型胶原共同维持基底膜的网络结构,参与纤维化过程。Yan等^[16]研究显示,LN与AHF患者住院期间主要心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生独立相关,当LN高于77.9 ng/ml时,对AHF患者住院期间MACE有较好的预测价值。Zhuang等^[17]也认为LN可能是院内MACE的独立预测因子,并可作为评估心功能严重程度和预测房颤患者院内预后的潜在生物标志物。Wang等^[18]研究也显示LN与心功能明显相关。以上研究显示了LN对心力衰竭的预后价值。

2.1.4 透明质酸 透明质酸(hyaluronan, HA)是一种自然形成的多聚糖,广泛分布于生物体内,由透明质酸合成酶合成,由透明质酸酶降解。研究显示纤维化组织中HA明显增多,因此HA被认为是肝纤维化的血清学指标之一,直接参与纤维化的发生发展^[19]。Maeda等^[20]研究显示HA高值组(≥ 218.485 ng/ml)患者BNP水平更高,且高HA与心力衰竭患者全因死亡显著相关($P < 0.001$),试验结果显示HA对心力衰竭有独立预后价值。Tada等^[21]研究也表示HA水平与不良事件(全因死亡和心力衰竭住院再住院)风险独立相关,对心力衰竭有良好的预后价值。目前研究认为,透明质酸也参与心肌细胞纤维化过程,导致进行性和严重的舒张期功能障碍,最终导致心力衰竭^[18]。Chowdhury等^[22]研究认为破坏

小鼠透明质酸酶 2 基因的表达, HA 降解减弱, 可能会促进内皮细胞向间充质细胞的转变和间充质细胞的增殖, 导致人类和小鼠心脏形态异常。在小鼠中, 这些异常导致进行性和严重的舒张期功能障碍, 最终导致心力衰竭。该项研究说明透明质酸含量的增多可能与心力衰竭发生有关。Yoshihisa 等^[23] 研究指出, 非酒精性肝病肝纤维化评分 (non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score, NFS) 升高, 心力衰竭预后差, 而 NFS 升高组患者 HA 也明显升高, 这也说明 HA 对心力衰竭的潜在预后价值。

2.1.5 Mac-2 结合蛋白、MMPs、TIMPs、HCgp-39 血清多花紫藤凝集素 (wisteria floribunda agglutinin, WFA) 阳性的 Mac-2 结合蛋白 (WFA-positive Mac-2-binding protein, WFA⁺-M2BP) 或 Mac-2 结合蛋白糖基化异构体 (Mac-2 binding protein glycosylation isomers, M2BPGi) 是目前用于评价肝衰竭的一种新型生物标志物^[24-26], 有研究显示心力衰竭与 WFA⁺-M2BP 升高有关, WFA⁺-M2BP 与心功能分级有关, 提示 Mac-2 结合蛋白有望成为慢性心力衰竭预后的新型标志物^[27]。HCgp-39 是最近发现的一种炎症介质, 其在免疫应答、细胞增殖分化及细胞外基质重构等多个生理反应中发挥重要作用。一项研究显示重症 CHF 患者血清 HCgp-39 水平显著高于对照组 ($P < 0.001$), 且血清 HCgp-39 水平与 BNP 水平呈正相关 ($r = 0.258; P < 0.05$), 在预测心脏事件时, 曲线下面积为 0.697, 灵敏度为 74%, 特异度为 59%, 多变量 Cox 回归分析发现 HCgp-39 是心脏事件的独立预后因素^[28]。MMPs 和 TIMPs 也逐渐成为干扰心力衰竭进程的新靶点。

2.2 间接标志物

目前常用的肝纤维化诊断模型有天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和血小板比率指数 (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)、AST 和丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 比值、FIB-4 指数 (fibrosis 4 index, FIB-4)、肝纤维化血清学检测 Fibrotest、Forns 评分、Fibrometer 模型、Zeng 指数、S 指数、健康效用指数 (health utilities index, HUI)、球蛋白-血小板指数 (globulin-platelet index, GPI) 和增强型肝纤维化评分 (enhanced liver fibrosis, ELF)、BARD 评分、肝纤维化评分 (hepatic fibrosis scores, HFS) 等。《2019 年肝纤维化诊断和治疗共识》推荐应用 APRI 和 FIB-4 对肝纤维化进行早期评估, 提示肝纤维化诊断模型对肝纤维化有诊断意义。一项研究对比了 NFS、FIB-4、BARD、HUI 和 AST/ALT 比值 5 种纤维

化诊断模型, 结果显示上述 5 种评分对主要复合结局方面 (主要结局是心血管死亡、心搏骤停流产或因心力衰竭住院治疗的复合结局) 均有预测价值, 即 FIB-4 (0.549), BARD (0.618), AST/ALT 比值 (0.536) 或 HUI (0.609), 但 NFS (0.672) 最高, NFS 评分和 HUI 对于心房颤动的曲线下面积分别为 0.678 和 0.625, 这表示 NFS 对于心力衰竭及房颤的预测较其他评分模型均显示出更好的预测性能^[29]。目前研究肝纤维化诊断模型预测心力衰竭预后价值的研究多局限于 FIB-4、NFS、HFS, 其余评分模型预测心力衰竭预后的研究尚待完善。

3 小结

虽然心源性肝纤维化常发生于晚期心力衰竭患者, 但上述研究的纳入人群涵盖了各期心力衰竭患者, 并不局限于终末期难治性心力衰竭患者, 说明上述指标对于评估各期心力衰竭患者预后均有良好的适用性。将上述有预后价值的指标纳入心力衰竭预后模型, 可进一步增强原有模型的预测能力, 更早期识别预后不良患者, 有效防止恶性事件发生。肝活检仍然是评估肝纤维化的金标准, 但因具有侵入性, 并且有出现并发症的风险, 很难作为临床常规检查。无创性评分系统能有效减少 30%~40% 的肝活检需要^[11], 仅需血清学指标即可获取, 用于评估心力衰竭预后具有简单、便捷、易重复等优势, 但目前系统性全面比较各评分系统对心力衰竭预后的准确性的研究较少, 且尚无对比上述指标对射血分数保留的心力衰竭、射血分数中间值的心力衰竭和射血分数下降的心力衰竭预后差异性的研究, 目前仍需更多研究来进一步证实上述指标评估心力衰竭预后的适用性。

【参考文献】

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要 [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.06.001.
- [2] Ngu NLY, Majeed A, Roberts SK, et al. Outcomes of patients with cardiac cirrhosis undergoing heart transplantation [J]. Clin Transplant, 2020, 34(8): e13898. DOI: 10.1111/ctr.13898.
- [3] van Kleef LA, Sonneveld MJ, Zhu F, et al. Liver stiffness is associated with excess mortality in the general population driven by heart failure: the Rotterdam study [J]. Liver Int, 2023, 43(5): 1000-1007. DOI: 10.1111/liv.15538.
- [4] Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(7): 582-588. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.080.

- [5] Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, *et al.* Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(7): 589–596. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.068.
- [6] Uthoff H, Thalhammer C, Potocki M, *et al.* Central venous pressure at emergency room presentation predicts cardiac rehospitalization in patients with decompensated heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(5): 469–476. DOI:10.1093/eurjhf/hfq024.
- [7] Jalal Z, Iriart X, De Lédininghen V, *et al.* Liver stiffness measurements for evaluation of central venous pressure in congenital heart diseases[J]. *Heart*, 2015, 101(18): 1499–1504. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307385.
- [8] Bota S, Sporea I, Sirlu R, *et al.* Factors associated with the impossibility to obtain reliable liver stiffness measurements by means of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography — analysis of a cohort of 1,031 subjects[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(2): 268–272. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.11.019.
- [9] Castéra L, Foucher J, Bernard PH, *et al.* Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations[J]. *Hepatology*, 2010, 51(3): 828–835. DOI: 10.1002/hep.23425.
- [10] Tada A, Nagai T, Kato Y, *et al.* Liver stiffness assessed by magnetic resonance elastography predicts clinical outcomes in patients with heart failure and without chronic liver disease[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(3): 2062–2074. DOI: 10.1007/s00330-022-09209-0.
- [11] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(6): 793–803. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.06.006.
- [12] 陈世东, 房丽丽, 张翠霞, 等. 肝纤四项在乙型肝炎肝硬化及肝硬化患者中的诊断价值[J]. *中国卫生标准管理*, 2022, 13(12): 5–8. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2022.12.002.
- [13] Nagao K, Tamura A, Morimoto T, *et al.* Liver fibrogenesis marker, 7S domain of collagen type IV in patients with acutely decompensated heart failure: Correlates, prognostic value and time course[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236: 483–487. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.089.
- [14] Nagao K, Tamura A, Sato Y, *et al.* Utility of collagen-derived peptides as markers of organ injury in patients with acute heart failure[J]. *Open Heart*, 2020, 7(1): e001041. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001041.
- [15] Ciccoira M, Rossi A, Bonapace S, *et al.* Independent and additional prognostic value of amino terminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2004, 10(5): 403–411. DOI: 10.1016/j.cardfail.2004.01.010.
- [16] Yan X, Ye J, Chen H, *et al.* Correlation between serum laminin level and prognosis of acute heart failure[J]. *Clin Cardiol*, 2023, 46(7): 818–822. DOI: 10.1002/clc.24056.
- [17] Zhuang J, Xie L, Chen H, *et al.* Correlation of serum laminin levels with cardiac function and in-hospital prognosis in patients with atrial fibrillation[J]. *Int Heart J*, 2023, 64(2): 172–177. DOI: 10.1536/ihj.22-393.
- [18] Wang J, Xie L, Chen X, *et al.* Changes in laminin in acute heart failure[J]. *Int Heart J*, 2022, 63(3): 454–458. DOI: 10.1536/ihj.21-769.
- [19] 马文杰, 洪攀, 朱梦琳, 等. 低分子量透明质酸通过 CD44 调控 S100A4 核转移促进心肌纤维化[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(6): 796–803, 825. DOI: 10.7655/NYDX-BNS20210602.
- [20] Maeda D, Matsue Y, Dotare T, *et al.* Clinical and prognostic implications of hyaluronic acid in hospitalized patients with heart failure[J]. *Heart Vessels*, 2023, 38(9): 1130–1137. DOI:10.1007/s00380-023-02269-2.
- [21] Tada A, Nagai T, Kato Y, *et al.* Prognostic value of liver fibrotic markers in patients with heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2023, 200: 115–123. DOI: 10.1016/j.amjcard.2023.05.033.
- [22] Chowdhury B, Xiang B, Liu M, *et al.* Hyaluronidase 2 deficiency causes increased mesenchymal cells, congenital heart defects, and heart failure [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017, 10(1): e001598. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001598.
- [23] Yoshihisa A, Sato Y, Yokokawa T, *et al.* Liver fibrosis score predicts mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction[J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(2): 262–270. DOI:10.1002/ehf2.12222.
- [24] Feng S, Wang Z, Zhao Y, *et al.* Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein as a diagnostic biomarker in liver cirrhosis: an updated meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10582. DOI: 10.1038/s41598-020-67471-y.
- [25] Uojima H, Hidaka H, Tanaka Y, *et al.* Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein in decompensated cirrhosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(11): 1889–1896. DOI: 10.1111/jgh.14277.
- [26] Baudi I, Inoue T, Tanaka Y, *et al.* Novel biomarkers of hepatitis B and hepatocellular carcinoma: clinical significance of HBcrAg and M2BPGi[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 949. DOI:10.3390/ijms21030949.
- [27] Okada A, Kanzaki H, Hamatani Y, *et al.* Increased serum Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2 binding protein (Mac-2 binding protein glycosylation isomer) in chronic heart failure: a pilot study[J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(4): 385–392. DOI: 10.1007/s00380-017-1071-7.
- [28] Bilim O, Takeishi Y, Kitahara T, *et al.* Serum YKL-40 predicts adverse clinical outcomes in patients with chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(11): 873–879. DOI:10.1016/j.cardfail.2010.05.029.
- [29] Cao Y, Guo S, Dong Y, *et al.* Comparison of liver fibrosis scores for predicting mortality and morbidity in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10(3): 1771–1780. DOI: 10.1002/ehf2.14336.