doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.12.004

❖临床研究❖

慢性乙型肝炎肝硬化患者 12 导联心电图变化及其与肝功能分级的关系

鲁慧先[1],姚羽[2],叶伟[3]
(南京市第二医院,1.功能检查科;2.呼吸科;3.肝硬化诊疗中心,江苏 南京 210003)

【摘要】**目的:** 研究慢性乙型肝炎(CHB)肝硬化患者 12 导联心电图变化及其与肝功能分级的关系。**方法:** 回顾性分析 CHB 患者的临床资料,根据其是否发生肝硬化将患者分为观察组($n=83$)与对照组($n=37$),并根据 Child-Pugh 分级评估结果,将观察组患者分为 A 级组($n=38$)、B 级组($n=25$)和 C 级组($n=20$)。收集并比较患者临床资料及 12 导联心电图检测结果,并分析 CHB 肝硬化患者 12 导联心电图变化与肝功能分级的关系。**结果:** 观察组患者胆红素、ALT、AST、Q-T 间期、Q-Tc 间期均高于对照组($P<0.05$),白蛋白水平低于对照组($P<0.05$)。A、B、C 级各组患者的白蛋白、胆红素、AST、Q-T 间期及 Q-Tc 间期水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),且 B 级组和 C 级组白蛋白均低于 A 级组,胆红素、AST、Q-T 间期及 Q-Tc 间期水平均高于 A 级组($P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析显示,CHB 肝硬化患者白蛋白水平与肝功能分级负相关;胆红素、AST、Q-T 间期及 Q-Tc 间期水平与其肝功能分级正相关($P<0.05$)。**结论:** CHB 肝硬化患者肝功能分级程度越严重,其 12 导联心电图检测结果异常越明显。

【关键词】慢性乙型肝炎;肝硬化;12 导联心电图;肝功能分级
【中图分类号】R657.31 【文献标志码】A

Changes of 12-lead electrocardiogram in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis and the relationship with liver function grading

LU Hui-xian[1], YAO Yu[2], YE Wei[3]
(1. *Department of Functional Examination*; 2. *Department of Respiratory Medicine*; 3. *Department of Liver Cirrhosis Diagnostic and Treatment Center, the Second Hospital of Nanjing, Nanjing* 210003, *Jiangsu*, *China*)

【**Abstract**】**Objective**: To study the changes of 12-lead electrocardiogram in patients with chronic hepatitis B (CHB) and cirrhosis, and the relationship with liver function grading. **Methods**: The clinical data of CHB patients were retrospectively collected. Patients included were divided into an observation group (with, $n=83$) and a control group (without, $n=37$) according to the presence or absence of cirrhosis. According to Child-Pugh score, patients in the observation group were divided into grade A group ($n=38$), grade B group ($n=25$) and grade C group ($n=20$). Clinical data and 12-lead electrocardiography results of different groups were compared. The relationship between the changes of 12-lead electrocardiogram and liver function grading in patients with CHB and cirrhosis was analyzed. **Results**: The levels of bilirubin, ALT and AST, Q-T interval and Q-Tc interval in the observation group were higher than those in the control group, and the level of albumin was lower than that in the control group ($P<0.05$). There were statistically significant differences in albumin, bilirubin, AST, Q-T interval and Q-Tc interval among patients with different grades of liver function. Albumin levels in grade B group and grade C group were lower than those in grade A group. The levels of bilirubin and AST, Q-T interval and Q-Tc interval were higher than those in grade A group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis found that albumin level was negatively correlated with liver function grading in patients with CHB and cirrhosis. The levels of bilirubin and AST, Q-T interval and Q-Tc interval were positively correlated with liver function grading ($P<0.05$). **Conclusion**: The more severe the liver function grading in patients with CHB and cirrhosis, the more obvious the abnormalities in their 12-lead electrocardiography results.

【**Key words**】Chronic hepatitis B; Cirrhosis; 12-lead electrocardiogram; Liver function grading

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)为感染乙型肝炎病毒(HBV)后肝脏组织发生的器质性及功能性病变,其肝细胞病变主要经由炎症、自噬、坏死及细胞凋亡等多种信号通路诱导形成,而 CHB

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82203561)
作者简介: 鲁慧先(1994-),女,住院医师。E-mail:njeylhx@163.com
通讯作者: 叶伟,博士。E-mail:yeweiseu@163.com

患者肝功能长期受损后可逐渐出现纤维化,最终导致肝硬化以及肝细胞癌等严重病变[1-2]。CHB 肝硬化患者机体在代偿期状态通常无明显临床症状,当其进入失代偿期状态则可出现腹水、消化道出血、肝性脑病等严重症状,从而可导致心、肾、胃等多个脏器出现损害,甚至可导致多脏器衰竭[3-4]。随着肝硬化病情的发展,心脏电生理也会出现改变。而心电图是临床评估心脏功能的常用非入侵性检查手段,其具有无创、经济、可重复等优势,但目前关于直接探讨心电图检查结果与 CHB 肝硬化患者肝功能受损程度的研究与报道尚少。Child-Pugh 分级标准是临床用于评估肝硬化患者肝功能的常用指标,同时其对于肝功能受损患者预后也具有一定评估和判断价值[5]。本研究拟分析 CHB 肝硬化患者 12 导联心电图变化及其与 Child-Pugh 分级的关系。

1　资料与方法

1.1　一般资料

回顾性分析 2021 年 8 月至 2024 年 3 月南京市第二医院收治的 120 例 CHB 患者的临床资料,根据其是否发生肝硬化将患者分为观察组($n=83$)与对照组($n=37$)。纳入标准:(1)CHB 与 CHB 肝硬化患者均与 CHB 防治指南中相关标准[6]相符;(2)均已完成 12 导联心电图检查;(3)临床资料完整。排除标准:(1)其他病毒感染导致的肝炎和肝硬化病变;(2)其他原因导致的肝炎,如药物型、瘀阻型等;(3)合并脂肪肝、酒精肝等其他肝脏病变;(4)合并肝胆系统恶性肿瘤;(5)存在肝移植手术史;(6)合并全身性炎症性病变;(7)合并血液系统或结缔组织病变;(8)存在影响检查操作的精神类疾病。

1.2　方法

1.2.1　一般资料收集　收集两组患者性别、年龄、既往史(高血压、糖尿病)、血清肝功指标[白蛋白、胆红素、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)]水平及治疗方式(经颈静脉肝内门体分流术、高蛋白饮食、利尿剂)。采集患者外周静脉血,经转速 3 500 r/min、半径 10 mm 离心 10 min 后,提取上层血清,然后通过比色法检测患者血清前白蛋白(serum prealbumin,PA)、白蛋白、总胆红素(total bilirubin,TBil)及直接胆红素(direct bilirubin,DBil)水平,通过酶联免疫吸附法检测患者血清 ALT、AST 及 ALP 水平。检测试剂盒均来自上海复星诊断科技有限公司。患者上述一般资料均经由统一调查表进行收集和统计,资料相关数据均源于医院内病历、临床诊疗记录及问询患者等。

1.2.2　12 导联心电图检测资料收集　收集两组患者 12 导联心电图检测结果相关资料。具体检测方法为:检测开始前指导患者将自身调整为安静、平稳的状态,然后以平卧姿势接受 12 导联同步心电图机(美国 GE MAC800 十二通道心电图机)测量和记录,将仪器走纸速度设置为 25 mm/s,患者心电图检测结果均由同一名资深医师进行分析和判定。

1.2.3　肝功能评估结果资料收集　收集 CHB 肝硬化患者功能评估结果,以 Child-Pugh 分级标准作为评估工具,对患者的一般状况、血清白蛋白、血清胆红素、腹水及凝血酶时间 5 个指标的状态进行评估。每个指标评估状态均分为 3 个层次,并分别计为 1、2、3 分,总分为 5 ~ 15 分。根据患者评估总分分为 A 级(5 ~ 6 分)、B 级(7 ~ 9 分)、C 级(10 ~ 15 分)3 个等级,分数越高提示患者肝储备功能越差。根据评估结果将观察组患者分为 A 级组($n=38$)、B 级组($n=25$)和 C 级组($n=20$)。

1.3　统计学分析

使用 SPSS 24.0 软件进行数据处理和分析。计数资料以[n(%)]描述,组间比较行独立样本 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)描述,组间比较行独立样本 t 检验,多组间比较行方差分析,进一步两两分析用 SNK-q 检验;CHB 肝硬化患者 12 导联心电图变化与肝功能分级的关系行 Pearson 相关性分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者临床资料比较

两组患者性别比例、年龄、高血压比例、糖尿病比例、经颈静脉肝内门体分流术比例、高蛋白饮食比例、利尿剂应用比例、舒张压、收缩压、心率、P-R 间期、SV1、RV5 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者胆红素、ALT、AST、Q-T 间期、Q-Tc 间期均高于对照组,白蛋白水平低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1　两组患者临床资料比较[n(%),$\bar{x}\pm s$]

资料	观察组($n=83$)	对照组($n=37$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.104	0.747
男	49(59.04)	23(62.16)		
女	34(40.96)	14(37.84)		
年龄(岁)	56.83 ± 4.71	57.11 ± 4.31	0.308	0.758
高血压			0.088	0.767
有	20(24.10)	8(21.62)		
无	63(75.90)	29(78.38)		
糖尿病			0.295	0.587
有	12(14.46)	4(10.81)		
无	71(85.54)	33(89.19)		

续表 1

资料	观察组(n=83)	对照组(n=37)	χ^2/t 值	P 值
白蛋白 (g/L)	31.07±4.17	39.15±5.28	9.008	<0.001
胆红素 (μmol/L)	22.87±4.52	13.12±3.06	11.944	<0.001
ALT (U/L)	41.88±9.57	20.23±3.19	13.406	<0.001
AST (U/L)	51.19±10.73	25.13±4.62	14.173	<0.001
经颈静脉肝内门体分流术			0.216	0.642
是	14(16.87)	5(13.51)		
否	69(83.13)	32(86.49)		
高蛋白饮食			0.189	0.664
是	21(25.30)	8(21.62)		
否	62(74.70)	29(78.38)		
利尿剂			0.313	0.576
是	29(34.94)	11(29.73)		
否	54(65.06)	26(70.27)		
收缩压 (mmHg)	123.11±15.83	128.62±11.47	1.904	0.059
舒张压 (mmHg)	75.12±10.48	78.32±8.93	1.614	0.109
心率 (次/min)	77.63±15.49	72.69±16.18	1.591	0.114
Q-T 间期 (ms)	403.74±26.18	389.52±35.91	2.439	0.016
Q-Tc 间期 (ms)	453.18±33.73	418.09±23.89	5.715	<0.001
P-R 间期 (ms)	155.27±26.31	157.66±19.15	0.497	0.602
SV1 (ms)	0.76±0.14	0.81±0.13	1.846	0.067
RV5 (ms)	1.37±0.41	1.52±0.49	1.741	0.084

2.2 各组 CHB 肝硬化患者临床资料比较

A、B、C 级各组 CHB 肝硬化患者白蛋白、胆红素、AST、Q-T 间期及 Q-Tc 间期水平比较,差异均有统计学意义(P<0.05),且 B 级组和 C 级组白蛋白均低于 A 级组,而胆红素、AST、Q-T 间期及 Q-Tc 间期水平均高于 A 级组(P<0.05)。见表 2。

表 2 各组 CHB 肝硬化患者临床资料比较[n(%),$\bar{x}\pm s$]

资料	A 级组(n=38)	B 级组(n=25)	C 级组(n=20)	χ^2/F 值	P 值
性别				2.408	0.300
男	19(50.00)	17(68.00)	13(65.00)		
女	19(50.00)	8(32.00)	7(35.00)		
年龄 (岁)	55.62±4.85	57.71±4.23	58.05±4.52	2.483	0.090
高血压				2.243	0.326
有	12(31.58)	4(16.00)	4(20.00)		
无	26(68.42)	21(84.00)	16(80.00)		
糖尿病				1.330	0.514
有	7(18.42)	2(8.00)	3(15.00)		
无	31(81.58)	23(92.00)	17(85.00)		
白蛋白 (g/L)	36.81±6.55	31.12±4.29*	20.06±2.82*#	67.452	<0.001
胆红素 (μmol/L)	16.21±3.70	22.57±3.29*	35.83±5.34*#	154.329	<0.001
ALT (U/L)	42.15±5.98	40.75±4.36	42.65±5.77	0.771	0.466
AST (U/L)	49.06±7.67	57.09±5.25*	60.18±5.61*	22.442	<0.001
经颈静脉肝内门体分流术				1.330	0.514
是	5(13.16)	6(24.00)	3(15.00)		
否	33(86.84)	19(76.00)	17(85.00)		
高蛋白饮食				5.845	0.054
是	5(13.16)	8(32.00)	8(40.00)		
否	33(86.84)	17(68.00)	12(60.00)		
利尿剂				5.671	0.059
是	9(23.68)	9(36.00)	11(55.00)		
否	29(76.32)	16(64.00)	9(45.00)		
收缩压 (mmHg)	124.73±11.38	123.61±18.39	121.97±18.55	0.206	0.814
舒张压 (mmHg)	76.58±10.05	73.22±11.69	75.08±14.38	0.624	0.539
心率 (次/min)	76.63±11.79	76.14±10.01	81.55±12.28	1.539	0.211
Q-T 间期 (ms)	390.01±43.65	415.36±42.33*	419.35±40.13*	4.256	0.018
Q-Tc 间期 (ms)	441.68±44.17	467.36±32.39*	469.88±26.72*	5.361	0.007
P-R 间期 (ms)	153.02±25.32	155.15±28.17	160.03±31.22	0.421	0.658
SV1 (ms)	0.71±0.19	0.73±0.15	0.70±0.12	0.203	0.817
RV5 (ms)	1.35±0.16	1.36±0.27	1.39±0.38	0.156	0.856

*P<0.05,与 A 级组相比较;#P<0.05,与 B 级组相比较。

2.3 分析 CHB 肝硬化患者 12 导联心电图等检测指标变化与肝功能分级的关系

经 Pearson 相关性分析显示,CHB 肝硬化患者白蛋白水平与其肝功能分级负相关,而胆红素、AST、Q-T 间期及 Q-Tc 间期水平与其肝功能分级正相关(P<0.05)。见表 3。

表 3 分析 CHB 肝硬化患者 12 导联心电图等检测指标变化与肝功能分级的关系

指标	r 值	P 值
白蛋白	−0.468	<0.001
胆红素	0.471	<0.001
AST	0.453	<0.001
Q-T 间期	0.439	<0.001
Q-Tc 间期	0.422	<0.001

3 讨论

HBV 感染引发的 CHB 以及肝炎后肝硬化,甚至肝癌病变,已成为威胁人类健康的公共卫生问题[7]。CHB 在我国仍具有较高发病率,患者可因 HBV 感染而发生肝细胞坏死以及生成肝星状细胞,且还可诱导肝内结缔组织出现过度增生,细胞外基质出现合成和降解失衡,从而逐步导致肝纤维化的发生发展,最终引发肝硬化病变以及肝功能失代偿[8-9]。而肝硬化患者存在弥漫性肝损伤,可导致心肌损害[10]。临床也有研究表示,严重肝硬化患者可存在多种心电图检测异常现象。

本研究显示,观察组患者胆红素、ALT、AST、Q-T 间期、Q-Tc 间期均高于对照组,白蛋白水平低于对照组,提示 CHB 患者上述指标水平与其发生肝纤维化病变存在一定关联。白蛋白水平与胆红素水平均为反映肝功能的重要指标之一,白蛋白为肝实质细胞的合成分泌物,其对于机体营养以及渗透压的维持具有重要作用,CHB 肝硬化患者因肝组织受

损,可造成白蛋白合成能力下降,从而可导致血清白蛋白水平降低[11]。正常情况下胆红素在血液循环中的变化处于动态平衡状态,但 CHB 肝硬化患者肝功能损伤较 CHB 重,进一步影响肝细胞对于胆红素的摄取、结合与排泄,进而导致患者血清胆红素水平进一步升高[12-13]。ALT、AST 也是临床评估肝功能的重要指标之一,ALT 主要分布于肝细胞胞浆,AST 主要分布于肝细胞胞浆和线粒体中,HBV 感染后可导致肝细胞受损,胞浆、线粒体中的 ALT、AST 大量释放入血,而肝硬化病变导致患者肝细胞受损范围进一步扩大,从而释放入血的 ALT、AST 水平进一步升高[14-15]。Q-T 间期为心电图中 QSR 波起点至 T 波结束所包括范围,其出现延长多与低血钾、低钙血症、低镁血症、胆盐抑制心脏、内分泌神经系统失衡,以及心输出量减少等原因相关,而临床中最初于酒精性肝硬化中发现。随后深入研究[16]发现,Q-T 间期在不同病因引发的肝硬化中均可发现。Q-Tc 间期由 Q-T 间期经校正公式进一步计算得出,其对于心肌动作电位时程具有更好的反映价值。CHB 肝硬化患者血清白蛋白水平明显较 CHB 患者低,而胆红素、ALT、AST 明显较 CHB 患者高。其可能是患者发生 Q-T 间期、Q-Tc 间期延长的原因。

Child-Pugh 分级为临床在肝硬化中常用的临床评估手段,其对于患者肝脏储备功能具有较为全面及客观的评估价值。其评估结果分为 A、B、C 三个等级,分别对应患者肝储备功能由好至差。而本研究中,各组 CHB 肝硬化患者白蛋白、胆红素、AST、Q-T 间期及 Q-Tc 间期差异均存在统计学意义,且 B 级组和 C 级组白蛋白均低于 A 级组,而胆红素、AST、Q-T 间期及 Q-Tc 间期水平均高于 A 级组。提示 CHB 肝硬化患者肝储备功能越差,其心肌受损程度也越严重。经 Pearson 相关性分析显示,CHB 肝硬化患者白蛋白水平与其肝功能分级负相关,而胆红素、AST、Q-T 间期及 Q-Tc 间期水平与其肝功能分级正相关。进一步证实患者 CHB 肝硬化患者肝功能病变越严重,心电图异常程度也越明显,表明心电图检查有利于为患者病情评估提供参考。

综上,CHB 肝硬化患者心电图检测异常与其肝功能分级存在密切关联,患者肝功能越差,其心电图检测异常越明显。

参考文献

[1] 李君,邓旭平,王晨. 富马酸替诺福韦酯与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效及其对炎症因子的影响[J]. 川北医学院学报,2022,37(7):928-931.

[2] 刘翔,李君,许芳,等. 甘草酸二胺肠溶胶囊联合恩替卡韦治疗 CHB 肝纤维化的疗效[J]. 川北医学院学报,2023,38(7):889-892.

[3] Shiffman ML. Approach to the patient with chronic hepatitis B and decompensated cirrhosis[J]. Liver International,2020,40(Suppl 1):22-26.

[4] Sonneveld MJ,Hansen BE,Brouwer WP,*et al*. Hepatitis B surface antigen levels can be used to rule out cirrhosis in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B:results from the SONIC-B study[J]. The Journal of Infectious Diseases,2022,225(11):1967-1973.

[5] Kudo M,Matilla A,Santoro A,*et al*. CheckMate 040 cohort 5:a phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis[J]. Journal of Hepatology,2021,75(3):600-609.

[6] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2019,27(12):938-961.

[7] Rybicka M,Woziwodzka A,Sznarkowska A,*et al*. Liver cirrhosis in chronic hepatitis B patients is associated with genetic variations in DNA repair pathway genes[J]. Cancers,2020,12(11):3295.

[8] Leow YW,Chan WK,Goh GB,*et al*. Hepatic steatosis and metabolic risk factors among patients with chronic hepatitis B:the multicentre,prospective CAP-Asia study[J]. Journal of Viral Hepatitis,2023,30(4):319-326.

[9] Le AK,Yang HI,Yeh ML,*et al*. Development and validation of a risk score for liver cirrhosis prediction in untreated and treated chronic hepatitis B[J]. The Journal of Infectious Diseases,2021,223(1):139-146.

[10] Deleuran T,Schmidt M,Vilstrup H,*et al*. Time-dependent incidence and risk for myocardial infarction in patients with alcoholic cirrhosis[J]. European Journal of Clinical Investigation,2020,50(4):e13205.

[11] 任德才,黄鹏,林辛辛,等. 乳酸/白蛋白比值对肝硬化并发脓毒症患者预后的影响研究:基于 MIMIC-Ⅳ数据库[J]. 中国急救医学,2023,43(11):886-891.

[12] Hijab E,Dhere T. Autoimmune enteropathy presenting as ascites in a patient with cirrhosis[J]. Inflammatory Bowel Diseases,2021,27(12):e145-e146.

[13] 刘臣臣,谢军,王洪剑. 白蛋白-胆红素分级对经肝动脉插管化疗栓塞治疗的老年中期原发性肝癌预后价值[J]. 中国老年学杂志,2023,43(5):1057-1061.

[14] 全黎莉,宋海斌,宋丽良. 肝细胞癌患者脂代谢异常的特征、脂肪酸结合蛋白的表达及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志,2023,33(10):89-94.

[15] 李文庆,彭成,罗诗燕,等. 川芎水煎液对 DEN 诱导肝纤维化大鼠肝功能及肝纤维化指标的影响[J]. 中药药理与临床,2022,38(6):109-114.

[16] 廖廷姝,李钊,廖佩娟,等. 老年乙型肝炎肝硬化患者心电图变化及其与心肌酶谱及预后的关系[J]. 中国老年学杂志,2022,42(9):2058-2060.

(**收稿日期**:2024-05-20　　**修回日期**:2024-07-12)