



李生浩, 医学博士, 副主任医师, 昆明市第三人民医院肝病综合科主任, 大理大学硕士研究生导师。兴滇英才计划-青年人才; 云南省高层次卫生科技人才-医学学科后备人才; 春城计划-青年拔尖人才; 昆明市卫健委“百工程”专家; 昆明市官渡区学术和技术带头人; 第五届全国疑难及重症肝病攻关协作组(CNSLD)全国委员; 中国人口文化促进会肿瘤患者关爱工作委员会委员; 第二届中国医药教育协会肝病专业委员会委员; 第一届云南省预防医学会健康传播分会常委; 第二届云南省医学会感染病分会第十届委员会委员及青年委员会委员; 第三届云南省医师协会感染科医师分会委员会委员; 云南省医院协会肝病专业委员会委员; 第一届云南省抗癌协会肝癌专业委员会委员; 昆明市传染性疾病预防医疗质量控制中心专家委员会委员。主持国家自然科学基金1项, 主持或参与省市局级课题10余项。

肝硬化对心血管系统的影响及相关机制研究进展

张露¹⁾, 李叶¹⁾, 王晴晴^{1,2)}, 李生浩^{1,2)}

(1)大理大学公共卫生学院, 云南大理 671000;

2)昆明市第三人民医院肝病综合科, 云南昆明 650041)

[摘要] 肝硬化全球发病率高, 危害严重。诸多研究表明, 肝硬化可能引起患者心血管异常, 而后者又与病情的严重程度密切相关, 并可能对肝硬化患者的预后造成不良影响。因此, 对高动力循环、门脉高压性肺动脉高压、心脏收缩和舒张功能障碍、心电生理异常以及肝硬化心肌病等方面的发病机制及研究新进展进行综述。为进一步深入研究肝硬化的防治策略奠定基础。

[关键词] 肝硬化; 心血管系统; 门静脉高压症; 机制

[中图分类号] R541; R543 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)06-0001-06

Advances in Research on the Effects of Liver Cirrhosis on Cardiovascular System and Related Mechanisms

ZHANG Lu¹⁾, LI Ye¹⁾, WANG Qingqing^{1,2)}, LI Shenghao^{1,2)}

(1) The Public Health College of Dali University, Dali Yunnan 671000; 2) Dept. of Hepatology, The 3rd People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan 650041, China)

[Abstract] Cirrhosis has a high global incidence rate and serious harm. Numerous studies have shown that liver cirrhosis may cause cardiovascular abnormalities in patients, which are closely related to the severity of the condition and may have adverse effects on the prognosis of liver cirrhosis patients. Therefore, the pathogenesis and research progress in hyperdynamic circulation, portal hypertension pulmonary hypertension, cardiac systolic and diastolic dysfunction, cardiac electrophysiologic abnormalities, and cirrhotic cardiomyopathy are reviewed. To lay the foundation for further in-depth research on the prevention and treatment strategies of liver cirrhosis.

[Key words] Cirrhosis; Cardiovascular system; Portal Hypertension; Mechanism

[收稿日期] 2024-03-18

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82260408); 云南省教育厅科学研究基金资助项目(2024J0863); 昆明市科技局社会发展与科技惠民计划基金资助项目(2023-1-NS-002); 昆明市卫健委卫生科研课题重点基金资助项目(2022-03-08-005; 2022-03-08-011)。

[作者简介] 张露(2000~), 男, 四川泸州人, 在读硕士研究生, 主要从事感染性疾病的研究工作。

[通信作者] 李生浩, E-mail: doctorlee3h@163.com; 王晴晴, E-mail: wangqingqing1511@163.com

1953年, Kowalski 首次^[1]发现肝硬化患者存在明显心脏结构异常, 最初认为该疾病只存在于酒精性肝硬化中, 随着研究的深入, 人们发现其存在于各种病因所导致的肝硬化患者。肝硬化患者长期的肝纤维化、肝窦细胞外基质累积、细胞表型变化等会使得肝脏微结构改变, 同时伴随肝窦内皮细胞、肝星状细胞及巨噬细胞等的功能失调, 共同使得肝内阻力增加, 引发门静脉高压症, 此类患者往往出现内脏及全身动脉血管舒张, 引发高动力循环。当疾病进展到晚期时, 侧支循环生成, 血管活性物质紊乱, 最终将导致心血管结构与功能障碍, 表现出一系列异常的心脏和血管状态。本文将围绕肝硬化所导致的心脏和血管疾病及其机制进行综述。

1 门静脉高压症 (portal hypertension, PHT)

肝硬化 PHT 是指肝硬化患者门静脉血流受阻, 血流量增加, 使得门静脉及其属支压力升高, 引起的一系列临床综合征, 表现为腹水、脾脏肿大与脾功能亢进、食管和胃静脉曲张等^[2]。接近 90% 的 PHT 可归因于肝硬化^[3]。

肝硬化 PHT 的发病机制可用“后向血流学说”“前向血流学说”“液递物质学说”来解释^[4]。“后向血流学说^[5]”认为, 肝纤维化和假小叶的形成使得肝脏结构破坏和血管功能改变, 门静脉血流受阻, 导致门静脉高压, 该学说被认为是 PHT 发生最根本的原因; “前向血流学说^[6]”将门静脉血流阻力升高、门体侧支循环形成、高动力循环及内脏主动充血的出现、门静脉血流量增加等作为门静脉高压持续存在的重要原因; 此外, “液递物质学说^[7]”表示, 随着肝病的进展, 肝脏对外周血管中活性物质的灭活作用下降, 血管活性物质通过侧支循环躲避肝脏灭活, 导致调节机体血管阻力及血流量的物质失衡, 最终使得门静脉压力功能性升高。

戚晓亮等^[8]将 PHT 的病理生理机制分为细胞病变与血管病变 2 方面。肝窦内皮细胞功能障碍和失调对肝内血管阻力变化发挥着主要作用, 激活的肝星状细胞在肝纤维化进展上发挥着核心作用。不仅如此, 激活的肝星状细胞还可压迫肝血窦, 增加阻力, 进一步加重 PHT, 属于细胞病变机制。血管病变机制认为, 血栓形成是导致 PHT 的关键病理因素, 肝外来自内脏循环血流量的增

加、门体侧支循环的形成等也会进一步加重 PHT 的发展。

2 高动力循环

在高动力循环状态中, 血管扩张会引起血管反应性下降、顺应性上升, 其变化情况与高动力循环程度及动脉血压成正比, 主要表现为心输出量增加、心率加快、外周血管阻力降低和血压下降等^[9], 与肝病的严重程度明显相关^[10]。

高动力循环的形成是以血管舒张为基础, 与血管活性因子密切相关, 具体如下: (1) 一氧化氮 (nitric oxide, NO): 在肝硬化患者中, 肝内微循环中 NO 浓度较低, 而在其他内脏循环中 NO 浓度较高, 导致了导致肝内血管舒张不足、阻力增加, 而其他内脏血管恰恰相反, 进而引发和加重高动力循环^[11]; (2) 一氧化碳 (carbon monoxide, CO): 肝硬化患者肝静脉中 CO 水平显著高于外周静脉, 加重高动力循环^[12]; (3) 前列环素: 肝硬化患者中可观察到前列环素的表达显著升高, 其可通过与血管平滑肌上腺酪环化酶结合生成环腺昔一磷酸, 引起血管舒张^[13]; (4) 过氧化氢 (H_2O_2): 肝硬化 PHT 患者过度生成的 H_2O_2 会通过降低肠系膜动脉对去甲肾上腺素的反应性来参与高动力循环的形成^[14]。此外, 内皮衍生的超极化因子、肿瘤坏死因子- α 、肾上腺髓质素、硫化氢等物质也可直接或间接的导致内脏血管舒张, 从而加重高动力循环^[15]。

3 门静脉性肺动脉高压 (portal pulmonary hypertension, POPH)

POPH 是肝硬化门静脉高压患者较严重的血管并发症, 在肝硬化或门静脉高压患者中患病率为 1%~6%^[16], 通常出现在门静脉高压症后的 4~7 a^[17], 其与门静脉高压及肝硬化的严重程度之间未表现出明显相关性, 但和预后相关^[17]。

POPH 的发病机制目前主要归结于以下几个方面: (1) 高动力循环: 随着肝病的进展, 患者内脏血管舒张, 外周阻力降低, 心脏通过增加心排出量进行代偿, 患者会呈现出高动力循环和全身阻力降低的一种血管状态, 在此循环状态中, 长期的肺动脉血流增加导致血管所受的压力也增加, 进而会使得肺血管内皮细胞损伤, 最终导致了原位血栓的形成及血管内皮细胞的增殖, 形成了肺

动脉高压^[18]; (2) 血管活性物质紊乱: 门静脉压力升高及侧支血管的形成使得原本在肝脏中代谢的血管活性物质直接从体循环进入肺循环, 导致血管活性物质紊乱。主要表现为循环中血管内皮素-1, IL-6 等收缩因子增加, 而 NO、前列环素等舒张因子降低^[19]。此外, 一些缩血管物质也会参与血管增殖过程, 使肺部血管发生重构、收缩, 最终导致肺动脉压力进行性升高; (3) 遗传因素: POPH 的基因分析发现, 基因 ENG 在该人群中突变频率最大^[20], 随后 Nikolie 等^[21]的研究发现 POPH 患者相较于其他原因的肺动脉高压患者血浆骨形态发生蛋白-9(bone morphogenetic protein-9, BMP-9)水平明显降低。此外, POPH 还与雌激素信号转导及细胞生长调节因子的遗传变异有关。这些表明遗传因素在 POPH 发展中可能发挥着重要的作用; (4) 其他因素: POPH 风险增加与自身免疫性肝炎和女性相关, 而丙型肝炎感染与晚期肝病风险降低相关^[22]。潜在的 POPH 患者氧化应激的程度增高, 抗氧化功能下降, 且常伴有 NO 产生减少^[23]。

4 舒张功能障碍 (diastolic dysfunction, DD)

肝硬化中 DD 的情况很常见, 目前其患病率大小的说法不一, 范围大约在 25.7%~81.4% 之间。DD 主要表现为 E/A 降低, 可通过多普勒超声心动图, 组织多普勒超声心动仪和心脏核磁共振等手段进行评估。DD 会随着肝硬化疾病的进展而恶化且在腹水患者中更常见^[24], 患有 DD 的患者预后更差^[25]。

舒张功能障碍可以预测 TIPS 术后死亡^[26], 是由于使用 TIPS 降低门静脉高压可能会使左心房直径与肺血管压力进一步增加, 而肝硬化患者无法控制增加的前负荷, 但在 TIPS 术后几个月后舒张容积会恢复正常, 同时还会伴随轻度的左心室肥大^[27]。DD 可能导致围手术期心血管不良事件发生和肝移植后死亡率增加, 临床医生应注意 DD 的失代偿性肝硬化患者^[28]。

在肝硬化舒张功能障碍患者的尸检分析中, 心脏主要表现为左心肥大、斑片状纤维化和内膜下水肿, 这些异常导致左心室硬度增加, 舒张功能障碍因舒张受损而形成^[29], 长期的高动力循环、高心输出量、高心率可能会通过此机制发挥作用^[30]。钠摄入量的增加可能会促进心脏肥大的发

展^[31], 表明钠储留可能会引发 DD。脑利钠肽前体(Pro-BNP)可反映出心脏肥大^[32], 也意味着可间接通过 Pro-BNP 去观察患者的舒张功能。此外, 长期的 RASS 激活对心血管系统表现出有害的影响, RASS 阻断可改善左心室舒张功能^[33]。随后 Tamara 等^[34]在动物实验中发现, Titin 调节、PKA 水平、胶原蛋白水平也可能是肝硬化 DD 的发生机制。

5 收缩功能障碍

正常情况下, 收缩功能障碍主要指的是左心室的排空问题, 通常是心肌收缩功能受损的结果, 表现为射血分数(ejection fraction, EF)降低。但在肝硬化患者中发生的收缩功能障碍会被高动力循环状态所掩盖, 患者在静息状态下所测得的 EF 多在正常范围, 不会表现出收缩功能障碍, 只有在刺激(运动、药物等)下, 心脏才会表现出其潜在的收缩功能不全^[35]。

肝硬化收缩功能异常与 β -肾上腺素能受体、内源性大麻素、脂多糖、心肌细胞肌丝、肿瘤坏死因子等物质密切相关: (1) β -肾上腺素能受体: β -肾上腺素能受体主要扮演着对心脏收缩的刺激作用, 肝硬化患者长期的血管舒张会使得交感神经被激活, 最终会使得 β -肾上腺素受体脱敏及功能障碍^[36]; (2) 内源性大麻素: 内源性大麻素系统主要有大麻素-1(cannabinoid-1, CB1)和大麻素-2(cannabinoid-2, CB2) 2 种类型。CB1 受体抑制剂可以减轻细胞死亡、改善炎症、代谢参数^[37]。CB2 受体可通过激活自噬依赖性途径抑制肝脏炎症^[38]; (3) 脂多糖(lipopolysaccharides, LPS): 在肝硬化患者血浆中 LPS 含量显著增加, 其可显著降低心脏收缩力、肌浆网中的钙储存和钙瞬时振幅^[39]; (4) 心脏细胞肌丝: 肌球蛋白重链(myosin heavy chain, MHC)有 a、b 2 种类型, 被称作为“分子马达”。a-MHC 属于快速亚型, 而 b-MHC 属于慢速亚型, 心脏收缩与 a-MHC 的含量呈正相关, b-MHC 含量增加会对心脏收缩起抑制作用^[36]。在肝硬化心脏中, a-MHC 的主导地位被 b-MHC 所取代, 这也就导致了肝硬化患者的收缩功能障碍^[40]; (5) 肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor, TNF- α): 是关键促炎细胞因子, 对心肌收缩发挥抑制作用。Juni 等^[41]将 TNF- α 直接作用于离体的大鼠心脏时, 大鼠心率、肌力和松弛速度都会显著下降, 且 TNF- α 降低了心

肌细胞的肌小节缩短和返回速度。除此之外，心脏细胞中钙处理异常、线粒体损伤及能量危机也极可能是导致收缩功能障碍的重要机制之一^[40]。

6 心电生理异常

目前已报道的与肝硬化相关的心电生理异常主要包括 QT 间期延长、机电不同步及变时性功能不全 3 种类型。其中，QT 间期延长受到更多的关注，似乎也暗示了它的重要性。

6.1 QT 间期延长

QT 间期指心电图上从 QRS 波起始到 T 波终止的时间。QT 间期延长在肝硬化伴上消化道出血患者中普遍存在，其发生率与肝病的严重程度密切相关^[42]，但其可能无法有效预测住院死亡^[43]。QT 间期取决于心率，因此须对其进行调整并表示为心率校正变量 (QTc)^[36]，目前大多数研究采用的校正方法为 Bazett 法，其次为 Fridericia 法^[44]。Papadopoulos VP 等^[44]的研究认为，肝硬化患者 QTc 间期延长与性别、年龄和病因无关， β -受体阻滞剂会缩短 QTc 间期，急性消化道出血期间 QTc 间期会延长。Anoop N 等^[45]以校正 QTc ≥ 440 ms 为判定 QTc 间期延长的标准，对接受肝移植检查的 439 患者进行研究分析发现，QTc 间期延长与 CCM 特征的心脏结构或功能异常无关，并提出肝硬化的 CCM 和 QTc 间期延长可能是 2 个不同的实体，具有不同的病理生理学起源的假设。

6.2 机电不同步及变时性功能不全

机电不同步是指电信号的发作(心电图的 QRS 复级)和机械收缩(心室收缩)之间通常非常紧密耦合的时间间隔发生广泛变化。变时性功能不全 (chronotropic incompetence, CI) 是肝硬化自主神经病变的一个常见特征，其被定义为无法有效增加心率或心肌收缩力以响应运动或药物刺激，目前 CI 还没有明确的诊断标准及发生机制。

目前此类电生理异常的临床相关性仍不清晰，未来还需进行更多的研究。

7 肝硬化心肌病 (cirrhotic cardiomyopathy, CCM)

CCM 是肝硬化的常见并发症，其被定义为肝硬化患者在无已知心脏疾病的情况下，在应激或负荷时出现心室收缩反应受损和(或)心脏舒张功能改变，并伴有电生理异常的心脏功能异常^[45]。

约 60% 的肝硬化患者存在肝硬化心肌病^[46]。

CCM 最早是在 2005 年的蒙特尔世界胃肠病学大会上进行了定义，十多年后，随着超声心动图技术的快速发展，CCM 联盟在 2019 年更新了定义^[46]，见表 1。Razpotnik M 等^[46]根据 2019 年的诊断标准观察收缩功能障碍患病率更高。但可能存在入选群体及检测方法等方面的误差，未来需有更多的研究进一步验证。

表 1 CCM 的定义^[46]

Tab. 1 Definition of CCM

2005年	2019年
收缩功能障碍 (任意一种情况)	收缩功能障碍 (任意一种情况)
对压力测试的钝性收缩反应	左心室射血分数 $\leq 50\%$
左心室射血分数 $< 55\%$	绝对 GLS $< 18\%$ 或 $> 22\%$
舒张功能障碍 (任意一种情况)	舒张功能障碍 (任意一种情况)
减速时间 > 200 ms	间隔 $e' < 7$ cm/s
等容松弛时间 > 80 ms	E/e' 比值 ≥ 15
E/A < 1	LAVI > 34 mL/m ²
支持标准	TR > 2.8 m/s
机电异常	进一步验证
对压力的反应时性反应异常	变时性或正性肌力反应异常
机电解耦	心电图改变
QTc 间期延长	机电解耦
左心房扩大	心肌质量变化
左心质量增加	血清生物标志物
BNP 前体和 BNP 增加	腔室扩大
肌钙蛋白 1 增加	CMRI 的 ECV

CCM 是晚期肝病的一种表现形式。随着肝病的进展，患者心脏结构与功能障碍达到一定程度时，可诊断为 CCM。但在达到诊断标准前，肝硬化也会引起心脏结构与功能发生变化，因此在该综述中将 CCM 部分进行了分开介绍。

CCM 的发生机制与上述收缩、舒张功能障碍、心电生理异常等段落部分重叠，不再重复叙述。

8 肝硬化合并其他心血管疾病

肝硬化患者发生其他心血管疾病的风险会更高。与正常人相比，肝硬化患者的非梗阻性动脉粥样硬化的发生率更高，且急性冠状动脉综合征在肝硬化腹水患者中患病率更高^[47]。患有肝硬化的患者进行皮冠状动脉介入治疗比不患肝硬化的患者术后死亡与不良预后的风险更高^[48]。这些研

究表明, 肝硬化对患者心血管系统的影响可能会增加患其他心血管疾病的风险, 加快疾病的进展, 此段落不属于本文讨论的重点, 仅做简要阐述。

9 小结

随着肝病的进展, 肝硬化患者会表现出一系列心脏和血管疾病。目前的研究发现其发病机制尚不十分清晰, 且无完善的治疗体系, 未来还需不断对其发生机制进行研究, 增加治疗方案, 改善患者的预后。

[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] 吕少诚, 高沿航, 王磊, 等. 肝硬化门静脉高压症多学科诊治(基于肝静脉压力梯度)专家共识 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(9): 2037-2044.
- [3] Simonetto I D A, Liu M, Kamath P S. Portal hypertension and related complications: Diagnosis and management[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(4): 714-726.
- [4] 战俊邑, 刘成海, 慕永平. 肝硬化门静脉高压症的中西医结合诊疗研究进展 [J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(08): 11-15.
- [5] Whipple A O. The problem of portal hypertension in relation to the hepatosplenopathies[J]. *Ann Surg*, 1945, 122(4): 449-475.
- [6] Groszmann R J, Abraldes J G. Portal hypertension: From bedside to bench[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2005, 39(4): 125-130.
- [7] Huang C T, Du R Y, Leng X S. Humoral mechanism in pathogenesis of portal hypertension[J]. *Chin Med J (Engl)*, 1982, 95(6): 409-416.
- [8] 戚晓亮, 郑磊, 阿卜杜喀迪尔·图尔荪, 等. 肝硬化门静脉高压症发病机制的研究进展 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2023, 35(5): 311-315.
- [9] Møller S, 汤善宏. 肝硬化动脉血管扩张与高动力循环状态的病理生理机制 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(12): 2365.
- [10] Møller S, Henriksen J H, Bendtsen F. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: haemodynamic and homeostatic aspects[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(42): 15499-15517.
- [11] Iwakiri Y, Kim M Y. Nitric oxide in liver diseases[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(8): 524-536.
- [12] Tarquini R, Masini E, LaVilla G, et al. Hepato-systemic gradient of carbon monoxide in cirrhosis[J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(1): 14-18.
- [13] Liu DJ, Chen W, Huo Y M, et al. Prostacyclin decreases splanchnic vascular contractility in cirrhotic rats[J]. *Hepato-biliary Pancreat Dis Int*, 2014, 13(4): 416-422.
- [14] 刘杰凡, 刘巍, 孙勇伟. 过氧化氢在肝硬化门静脉高压症内脏高动力循环中的作用 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2014, 26(6): 479-482.
- [15] Iwakiri Y, Groszmann R J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule[J]. *Hepatology*, 2006, 43(2 Suppl 1): 121-131.
- [16] Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, et al. Risk factors for portopulmonary hypertension in patients with cirrhosis: A prospective, multicenter study[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(1): 139-149.
- [17] Thomas C, Glinshii V, Perez V J, et al. Portopulmonary hypertension: From bench to bedside[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 3(7): 569413.
- [18] Rodriguez-Vilarrupla A, Fernandez M, Bosch J, et al. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension[J]. *Ann Hepatol*, 2007, 6(1): 28-36.
- [19] Raevens S, Geerts A, VanSteenkiste C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: Recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment[J]. *Liver Int*, 2015, 35(6): 1646-1660.
- [20] Pousada G, Balloira A, Valverde D. Mutational screening in genes related with porto-pulmonary hypertension: An analysis of 6 cases[J]. *Med Clin (Barc)*, 2017, 148(7): 310-313.
- [21] Nikolic I, Yung L M, Yang P, et al. Bone morphogenetic protein 9 is a mechanistic biomarker of portopulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(7): 891-902.
- [22] Kawut S M, Krowka M J, Trotter J F, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension[J]. *Hepatology*, 2008, 48(1): 196-203.
- [23] Terao M, Takaki A, Maruyama T, et al. Serum oxidative/anti-oxidative stress balance is dysregulated in potentially pulmonary hypertensive patients with liver cirrhosis: A case control study[J]. *Intern Med*, 2015, 54(22): 2815-2826.
- [24] Stundiene I, Sarnelyte J, Norkute A, et al. Liver cirrhosis and left ventricle diastolic dysfunction: Systematic

- review[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(32): 4779–4795.
- [25] Lee S K, Song M J, Kim S H, et al. Cardiac diastolic dysfunction predicts poor prognosis in patients with decompensated liver cirrhosis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2018, 24(4): 409–416.
- [26] Schenider H, Berliner D, Stockhoff L, et al. Diastolic dysfunction is associated with cardiac decompensation after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with liver cirrhosis[J]. *United European Gastroenterol J*, 2023, 11(9): 837–851.
- [27] Kovacs A, Scheoke 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.
- [28] Bi S, Jiang Y, Zhao W, et al. The predictive value of revised diastolic dysfunction in outcomes of liver transplantation: A propensity score matching analysis[J]. *Front Surg*, 2022, 6(9): 1072908.
- [29] Timoh T, Protano M A, Wagman G, et al. A perspective on cirrhotic cardiomyopathy[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(5): 1649–1653.
- [30] Moller S, Henriksen J H. Cirrhotic cardiomyopathy[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(1): 179–190.
- [31] Ma T, Lin S, Wang B, et al. TRPC3 deficiency attenuates high salt-induced cardiac hypertrophy by alleviating cardiac mitochondrial dysfunction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(4): 674–681.
- [32] Wu G, Liu J, Wang S, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2021, 107(19): 1576–1583.
- [33] Akhtar H, AlSudani H, Hussein M, et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition on left ventricular hypertrophy, diastolic function, and functional status in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review[J]. *Cureus*, 2022, 14(7): 26642.
- [34] Glenn T K, Honar H, Liu H, et al. Role of cardiac myofibrillar proteins titin and collagen in the pathogenesis of diastolic dysfunction in cirrhotic rats[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(6): 1249–1255.
- [35] Dourakis S P, Geladari E, Geladari C, et al. Cirrhotic cardiomyopathy: The interplay between liver and cardiac muscle. How does the cardiovascular system react when the liver is diseased?[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2021, 17(1): 78–84.
- [36] Yoon K T, Liu H, Lee S S. Cirrhotic cardiomyopathy[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2020, 22(9): 45.
- [37] Rajesh M, Mukhopadhyay P, Batkai S, et al. Cannabinoid receptor 2 activation alleviates diabetes-induced cardiac dysfunction, inflammation, oxidative stress, and fibrosis[J]. *Geroscience*, 2022, 44(3): 1727–1741.
- [38] Denaes T, Lodder J, Chobert M N, et al. The cannabinoid receptor 2 protects against alcoholic liver disease via a macrophage autophagy-dependent pathway[J]. *Sci Rep*, 2016, 27(6): 28806.
- [39] Joseph L C, Reyes M V, Lakkadi K R, et al. PKC δ causes sepsis-induced cardiomyopathy by inducing mitochondrial dysfunction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(4): 778–786.
- [40] Liu H, Yoon K T, Zhang J, et al. Advances in cirrhotic cardiomyopathy[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2021, 37(3): 187–193.
- [41] Jude B, Vetel S, Giroux-Metges M A, et al. Rapid negative inotropic effect induced by TNF- α in rat heart perfused related to PKC activation[J]. *Cytokine*, 2018, 107(7): 65–69.
- [42] Hela E, Sofien K, Kamel L, et al. QT interval abnormalities and heart rate variability in patients with cirrhosis[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2020, 21(4): 246–252.
- [43] Ou M, Tian Y, Zhuang G, et al. QTc interval prolongation in liver cirrhosis with upper gastrointestinal bleeding[J]. *Med Clin (Barc)*, 2021, 156(2): 68–75.
- [44] Papadopoulos V P, Mimdiis K. Corrected QT interval in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *World J Hepatol*, 2023, 15(9): 1060–1083.
- [45] Koshy A N, Gow P J, Testro A, et al. Relationship between QT interval prolongation and structural abnormalities in cirrhotic cardiomyopathy: A change in the current paradigm[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(6): 2240–2245.
- [46] Razpotnik M, Bota S, Wimmer P, et al. The prevalence of cirrhotic cardiomyopathy according to different diagnostic criteria[J]. *Liver Int*, 2021, 41(5): 1058–1069.
- [47] An J, Shim J H, Kim S O, et al. Prevalence and prediction of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a registry-based matched case-control study[J]. *Circulation*, 2014, 130(16): 1353–1362.
- [48] Khandait H, Jaiswal V, Hanif M, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, 10(3): 92.