DOI:10.16016/j.2097-0927.202303170

肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血伴心肌损伤的危险因素分析

柯 舸,肖 勇,张 弛,陈明锴 430060 武汉,武汉大学人民医院消化内科

[**摘要**] **目的** 探讨肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding,EGVB)患者院内并发心肌损伤的危险因素。**方法** 本研究采用病例-对照研究设计方案。收集2021年5月至2022年7月期间武汉大学人民医院收治的235例EGVB患者的基本信息、实验室检查以及住院期间的相关资料。根据患者住院期间的心肌酶谱将其分为心肌损伤组(46例)及非心肌损伤组(189例),通过单因素回归分析及临床相关性初筛肝硬化EGVB继发心肌损伤的危险因素,通过多因素Logistic回归分析进一步筛选危险因素,对筛选出的危险因素使用列线图体现其与心肌损伤发生的关联,采用受试者工作曲线(ROC)评价各因素的独立预测价值以及联合预测价值,做出模型的校准度曲线。使用留一法进行内部验证;进一步对心肌梗死组进行亚组验证。**结果** 单因素分析发现,年龄、性别 、高血压、肾病、基础疾病史、呕血、白细胞水平升高、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)上升、白蛋白(ALB)、红细胞比容(HCT)、国际标准比率(INR)、内镜时间6 h内、Child-Pugh分级(CP分级)在心肌损伤组与非心肌损伤组间差异有统计学意义($P<0.1$)。多因素Logistic回归分析发现,年龄($P=0.014$,$OR=1.153$,95%CI:1.030~1.291)、基础疾病史($P=0.005$,$OR=1.122$,95% CI:1.032~2.437)、ALB($P=0.012$,$OR=0.449$,95% CI:0.241~0.837)均是肝硬化EGVB患者院内并发心肌损伤的独立危险因素,三者联合诊断模型的ROC曲线下面积AUC=0.902。模型校准度Hosmer-Lemeshow检验:$\chi^2=12.88$,$P=0.615$,具有良好的拟合优度。内部验证正确区分了86.4%的验证对象。对心肌梗死患者的亚组分析发现,ALB是该类患者院内并发心肌梗死的独立危险因素(AUC=0.80)。**结论** 年龄、基础疾病史、ALB水平是EGVB患者院内并发心肌损伤的独立危险因素;ALB可作为预测心肌梗死的独立危险因素,三者联合具有较高的早期识别该类患者并防治其心肌损伤的临床价值。

[**关键词**] 肝硬化;食管胃静脉曲张破裂出血;心肌损伤;危险因素

[**中图法分类号**] R542.2; R571.3; R575.2 [**文献标志码**] A

Risk factors for myocardial injury in esophagogastric variceal bleeding patients with cirrhosis

KE Ge, XIAO Yong, ZHANG Chi, CHEN Mingkai Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei Province, 430060, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the risk factors for myocardial injury in esophagogastric variceal bleeding (EGVB) patients with liver cirrhosis during hospitalization. **Methods** A case-control trial was conducted on 235 EGVB patients admitted to our hospital between May 2021 and July 2022. Their basic information, laboratory results and relevant data during hospitalization were collected. According to their myocardial enzyme profiles during hospitalization, they were divided into myocardial injury group ($n=46$) and non-myocardial injury group ($n=189$). Univariate regression analysis and clinical correlation analysis were used to preliminarily screen the risk factors for myocardial injury secondary to EGVB caused by liver cirrhosis. Then, multivariate logistic regression analysis was used to further screen the risk factors. A nomogram was constructed based on the selected risk factors and the occurrence of myocardial injury. Receiver operating

[**基金项目**] 湖北省重点研发计划项目(2020BCB007)

[**通信作者**] 陈明锴,E-mail:kaimingchen@163.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the independent predictive value of these factors alone or combined together. Calibration curve analysis and internal verification were utilized to evaluate the predictive performance of the nomogram model. Subgroup verification was performed in the myocardial infarction group. **Results** Univariate analysis revealed that statistical differences were observed in age, sex, hypertension, renal disease, underlying diseases, vomiting, leukocytosis, increased alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST), albumin, red blood cell hematocrit (HCT), international normalized ratio (INR), endoscopy within 6 h after admission, and Child-Pugh (CP) class between the myocardial injury group and the non-myocardial injury group ($P<0.01$). Multivariate logistic regression analysis showed that age ($P=0.014$, $OR=1.153$, 95%CI: 1.030~1.291), underlying diseases ($P=0.005$, $OR=1.122$, 95%CI: 1.032~2.437), and albumin ($P=0.012$, $OR=0.449$, 95%CI: 0.241~0.837) were independent risk factors for inhospital myocardial injury in EGVB patients with liver cirrhosis. The AUC value of the above indicators combined together for predicting myocardial injury was 0.902. Hosmer-Lemeshow test and calibration curve analysis indicated that the nomogram had good prediction consistency (*Chi*-square=12.88, $P=0.615$). Internal verification correctly distinguished 86.4% of verification objects. Subgroup analysis of myocardial injury patients showed that albumin was also an independent risk factor for in-hospital myocardial injury in this population (AUC=0.80). **Conclusion** Age, underlying diseases, and albumin level are independent risk factors for in-hospital myocardial injury in EGVB patients with liver cirrhosis. Albumin level can be used as an independent risk factor for predicting myocardial infarction. Combination of the above 3 indicators has a high diagnostic value in early identification and prevention of myocardial injury in this patient population.

[**Key words**] liver cirrhosis; esophagogastric variceal bleeding; myocardial injury; risk factors

Supported by the Key Research and Development Program of Hubei Province (2020BCB007). Corresponding author: CHEN Mingkai, E-mail: kaimingchen@163.com

食管胃底静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding,EGVB)是肝硬化门脉高压常见并发症,30%~40%的肝硬化患者全病程中会出现EGVB[1],出血所致6周病死率达到15%~20%[2],有研究表明约60%的肝硬化患者存在肝硬化性心肌病[3]。肝硬化可通过脂多糖(LPS)、内源性大麻素、β肾上腺能神经、一氧化氮(NO)、白细胞介素-1β(IL-1β)等多种机制影响心脏生理功能,导致肝硬化性心肌病[4]。通常情况下,此类患者处于代偿状态无心功能不全的表现,仅部分患者超声心动图等检查发现心脏舒张和收缩功能异常。而当机体受到外界刺激如出血、感染、外伤等出现应激反应时,较无肝硬化性心肌病的患者,更易出现心功能失代偿和心肌损伤。研究报道,消化道出血合并心肌梗死病死率达62%,远高于单纯消化道出血[5]。因此,早期识别肝硬化合并心肌损伤的患者并对其心肌损伤尽早干预治疗能极大降低其病死率。本研究旨在建立EGVB患者并发心肌损伤的预测模型,为该类患者的临床诊疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用病例-对照研究设计方案。收集2021年5月至2022年7月期间武汉大学人民医院收治的235例肝硬化EGVB患者的病历资料。纳入标准:①年龄≥18岁;②肝硬化门脉高压史;③因消化道出血入院;④内镜下证实EGVB;⑤住院资料完整(基本信息、检验检查结果,医疗处理)。排除标准:基础资料及住院资料不完整;根据患者心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I,cTnI)检测值将其分成心肌损伤组(cTnI≥0.04 ng/mL,$n=46$)和无心肌损伤组(cTnI<0.04 ng/mL,$n=189$)[6]。

1.2 研究方法

根据近5年有关肝硬化EGVB伴发心肌损伤危险因素相关文献,结合EGVB和心肌损伤相关的临床特征,纳入以下观察指标:①基本信息:年龄、性别、肝硬化病因、基础疾病史(包括冠心病、高血压、糖尿病、肾病病史)、出血史、黑便、呕血、腹水、休克指数(脉搏/收缩压)。②实验室检查:cTnI、红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、HCT、血红蛋白(Hb)、ALB、血小板计数(PLT)、ALT、AST、INR、肌酐(Cr)以及Na^+、K^+、Ca^+、Cl^+。③其他:输血史、是否紧急内镜、CP分级。采用单因素回归分析初步筛选EGVB合并心肌损伤的危险因素,再进行多因素回归分析筛选EGVB患者合

并心肌损伤的独立危险因素,同时,将心肌损伤组中确诊心肌梗死的患者进行亚组分析。完成独立危险因素及联合模型的 ROC 曲线绘制。同时将危险因素与结局的关系用列线图形式表现,对模型的拟合优度进行分析,并且对模型进行内部验证。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的连续变量用 $\bar{x}\pm s$ 表示;不符合正态分布的连续变量用 $M(P_{25},P_{75})$ 表示。计数资料以例数(构成比)表示。单因素分析时 $P<0.1$ 的指标纳入二元 Logistic 回归进行多因素分析,心肌损伤与危险因素之间的关联通过优势比(*OR*)和 95%*CI* 量化,$P<0.05$ 且 95%*CI* 不包含 1 表示差异有统计学意义。各因素对心肌损伤的诊断效能通过 ROC 曲线及曲线下面积体现。危险因素与结局的关系用列线图形式表现,采用留一法进行内部验证。

2 结果

2.1 基线资料

本研究共纳入 235 例患者,其中心肌损伤组 46 例和非心肌损伤组 189 例。纳入患者平均年龄 62.68 岁,心肌损伤组平均年龄 66.62 岁,非心肌损伤组平均年龄 57.56 岁,心肌损伤组中男性 21 例,女性 25 例,非心肌损伤组中男性 138 例子,女性 51 例。

2.2 单因素回归分析

单因素回归分析发现年龄、性别、高血压、肾病、基础疾病史(包括冠心病、高血压、糖尿病、肾病病史)、呕血、HCT、白细胞升高(WBC>4×10^9/L)、ALT 或 AST 上升(ALT>40 U/L、AST>40 U/L)、ALB、INR、内镜时间 6 h 内、CP 分级在心肌损伤组与非心肌损伤组间差异有统计学意义($P<0.1$,表 1)。

表 1 肝硬化 EGVB 患者并发心肌损伤的单因素回归分析 [$\bar{x}\pm s$,(例)%, $M(P_{25},P_{75})$]

项目	心肌损伤组(n=46)	非心肌损伤组(n=189)	*B*	*P*
年龄/岁	(66.62±8.75)	(57.56±11.24)	1.09	0.012
性别			12.66	0.001
男	21(45.7)	138(73.0)		
女	25(54.3)	51(27.0)		
肝硬化病因			0.01	0.912
乙肝	25(54.3)	101(53.4)		
非乙肝	21(45.7)	88(46.6)		
既往病史				
冠心病	7(15.2)	20(10.6)	0.72	0.377
高血压	14(30.4)	31(16.4)	4.54	0.033
糖尿病	4(8.6)	10(5.3)	0.76	0.382
肾病	5(10.9)	7(3.7)	3.87	0.049
基础疾病史	27(55.1)	55(29.1)	14.26	0.001
出血史	21(45.7)	98(51.4)	−1.32	0.875
临床表现				
黑便	25(59.1)	90(47.6)	0.67	0.413
呕血	36(78.2)	123(65.1)	2.93	0.087
腹水	6(13.1)	12(6.3)	2.34	0.126
休克指数(脉搏/收缩压)	1.24(0.90,1.45)	1.12(0.93,1.32)	2.13	0.201
RBC/(10^9/L)	2.8(1.3,4.5)	2.9(1.4,4.3)	0.75	0.129
Hb/(g/L)	67.2(40.2,72.5)	72.5(35.0,90.3)	1.00	0.826
HCT/%	24.5(20.1,27.5)	23.9(19.2,26.4)	1.18	0.051
PLT/(10^9/L)	167.2(123.2,182.3)	151.6(120.4,174.9)	1.04	0.501
白细胞升高	9(19.6)	20(10.6)	2.76	0.100
ALT 或 AST 上升	11(23.9)	21(11.1)	5.16	0.023
ALB/(g/L)	22.2(19.1,24.5)	30.2(25.1,33.5)	−0.70	0.001
Cr/(μmol/L)	85.2(67.9,103.4)	80.2(59.9,99.4)	−1.08	0.273
INR	1.24(1.12,1.39)	1.05(1.02,1.09)	16.14	0.001
Na^+/(mmol/L)	137.6 (134.2,139.9)	139.5(137.3,140.6)	0.97	0.392
K^+/(mmol/L)	3.9(3.6,4.4)	4.1(3.8,4.5)	−1.16	0.247
Ca^+/(mmol/L)	1.9(1.7,2.1)	2.0(1.9,2.1)	−1.58	0.114
Cl^+/(mmol/L)	103.4(101.8,107.2)	105.4(103.7,108.4)	−1.34	0.132
6 h 内紧急内镜	17(37.0)	123(65.1)	12.15	0.001
输血	37(80.4)	145(76.7)	0.29	0.589
CP 分级(B+C)	40(87.0)	162(85.8)	0.82	0.047

2.3 多因素回归分析

将上述13项变量(年龄、性别、高血压、肾病、基础疾病史、呕血、HCT、白细胞升高、ALT或AST上升、ALB、INR、内镜时间6 h内、CP分级)纳入多因素Logistic回归;考虑临床冠心病病史与患者心肌损伤的发生具有一定的关联,因此冠心病史也被纳入多因素回归分析中。通过对上述指标的多因素回归分析发现年龄、基础疾病史、ALB是EGVB患者并发心肌损伤的独立危险因素($P<0.05$)。见表2。

表2 肝硬化EGVB患者并发心肌损伤的多因素分析结果

危险因素	*OR*	95%*CI*	*P*
INR	2.250	0.020~2.704	0.009
性别	0.497	0.034~7.273	0.610
年龄	1.153	1.030~1.291	0.014
高血压	0.291	0.042~2.002	0.209
冠心病	0.157	0.018~1.358	0.093
肾病	0.154	0.021~1.117	0.064
基础疾病史	0.022	0.002~0.317	0.005
呕血	0.251	0.044~1.431	0.119
内镜处理时间	1.121	0.186~6.745	0.901
HCT	1.099	0.821~1.471	0.524
白细胞升高	0.391	0.004~35.785	0.684
ALT、AST上升	0.017	0.001~0.536	0.071
ALB	0.449	0.241~0.837	0.012
CP分级	0.153	0.005~4.385	0.273

2.4 ROC曲线及联合诊断模型

多因素分析显示年龄、基础疾病史、ALB水平是EGVB患者合并心肌损伤的独立危险因素($P<0.05$),模型列线图见图1。制作各独立因素及三者联合模型ROC曲线如图2,各因素AUC及最佳截断值见表3。预测模型Hosmer-Lemeshow检验:$\chi^2=12.88$,$P=0.615$,具有较高的拟合优度;采用留一法内部验证正确区分了86.4%的验证对象。

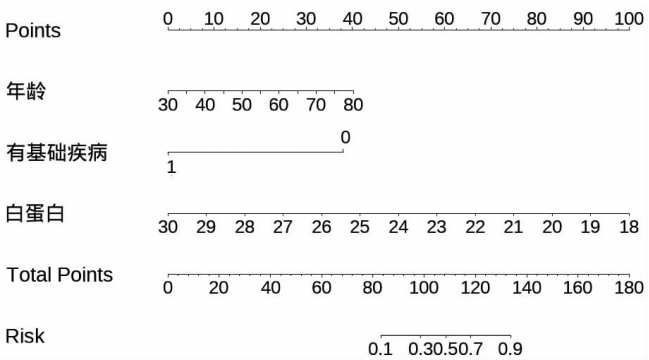


图1 年龄、白蛋白、基础疾病史对肝硬化EGVB患者并发心肌损伤的预测模型列线图

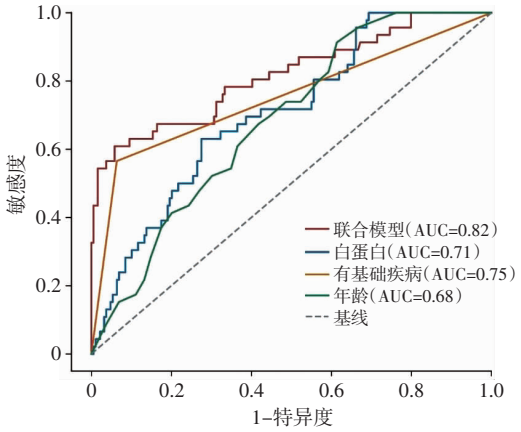


图2 年龄、白蛋白、基础疾病史对肝硬化EGVB患者并发心肌损伤的独立及联合模型的ROC曲线

表3 年龄、白蛋白、基础疾病史对肝硬化EGVB患者并发心肌损伤的独立及联合模型的ROC曲线数据

特征	AUC	灵敏度	特异度	约登指数	最佳阈值
联合模型	0.82	0.609	0.942	0.550	0.299
ALB	0.71	0.630	0.725	0.355	23.628
基础疾病史	0.75	0.565	0.937	0.502	1.000
年龄	0.683	0.913	0.386	0.299	60.000

2.5 心肌梗死患者的亚组分析

本研究235例患者中存在46例心肌损伤,其中12例患者诊断心肌梗死。将患者分为心肌梗死组($n=12$)、非心肌梗死组($n=223$),采用前述方法进行单因素、多因素回归分析,并绘制ROC曲线(图3)。发现患者ALB水平是发生心肌梗死的独立危险因素,其曲线下面积AUC=0.80。

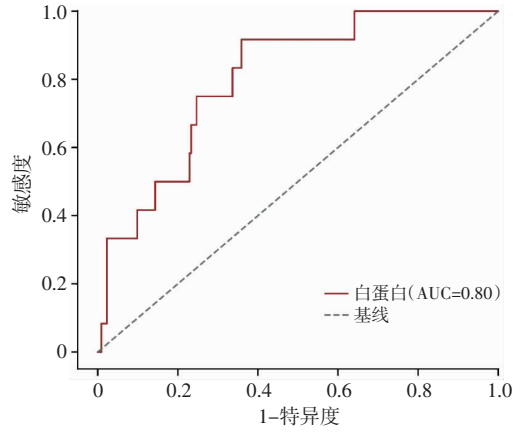


图3 ALB预测肝硬化EGVB患者心肌梗死的ROC曲线

3 讨论

肝功能受损及门静脉压力升高是肝硬化失代偿期

患者的主要病理生理变化,30%~40%的肝硬化患者在其全病程中会发生 EGVB,约 1/3 肝硬化患者最终死于 EGVB[7]。由于可能并发肝硬化性心肌病等,EGVB 患者发生心肌损伤甚至心肌梗死的概率远高于其他消化道出血患者。研究表明合并急性心肌梗死会明显增加 EGVB 患者的病死率[5]。因此,建立有效的 EGVB 合并心肌损伤预测模型以甄别高危患者并早诊早治将有助于改善其预后。

本研究中,年龄是预测 EGVB 患者发生心肌损伤的独立危险因素,这可能与年龄是冠心病的危险因素相关。一项包含 644 622 例消化道出血患者的回顾性研究中,7 523 例在 3 个月内发生心肌梗死,回归分析发现年龄是消化大出血患者继发心肌梗死的危险因素,同时在该研究中性别、肾脏疾病病史也是心肌梗死的危险因素,这与本研究的单因素回归分析结论相同[8]。本研究中年龄的最佳截断值为 60 岁,在另一项消化道出血并发心血管事件的危险因素研究中,年龄>65 岁被认为是预测患者心血管事件发生的危险因素[9],与该研究不同的是本研究患者均有肝硬化这一基础疾病,提示肝硬化及肝硬化导致的肝硬化性心肌病等因素可能会提前风险年龄,但仍需要更大样本量的研究验证。

本研究对患者既往基础病史进行了独立及联合的预测分析,有研究报道高血压、肾功能不全是心肌损伤的预测指标[10]。而本研究中,有基础病史是患者并发心肌损伤的保护因素(OR<1),这与以往的研究结论不符,原因可能是本研究的患者均有肝硬化这一基础疾病,这可能会缩小这两类患者间的差距,同时本研究为回顾性研究,可能存在一定的选择偏倚。当肝硬化合并其他基础疾病时,对心血管系统的影响尚需更多的基础及临床研究证实。

本研究发现 ALB 水平是预测患者心肌损伤的独立危险因素。ALB 占血浆蛋白 50%以上,在维持血浆渗透压中发挥着重要的作用。低 ALB 水平常导致组织水肿、浆膜腔积液和水钠潴留,血容量的减少,会导致冠脉血供减少,造成缺血性心肌损伤。同时有研究发现 ALB 可以通过抑制血管紧张素转换酶增加冠脉灌注量[11]。而低白蛋白血症削弱了这一心肌保护作用。已有研究证实 ALB<35 g/L 与心血管事件的发生有关。低蛋白血症会增加心肌损伤的风险[12]。2020 年丹麦的一项地区性前瞻性队列研究对 100 520 例既往无心血管疾病的白人随访 8.5 年,校正了体质量指数、肝功能、炎症标志物、肾功能和其他常见危险因素后,低 ALB 水平仍可作为独立危险因素预测缺血性心肌损伤的发生[13]。在一项 2 757 例关于心脏手术后心肌损伤的单中心队列研究中,发现 ALB 水平与患者术后心肌损伤和心肌梗死显著相关[14]。本研究关于心肌梗死患者的亚组分析也发现,ALB 是患者院内并发心肌梗死的独立危险因素,这进一步佐证了 ALB 在 EGVB 患者心血管事件中的重要影响。

本研究中 RBC 和 Hb 不是心肌损伤的独立危险因素,国外的一项研究表明,在心肌损伤的患者中,患者 Hb 水平越低,心肌损伤的程度可能越重,预后也更差[15]。一项回顾性研究纳入 1 306 名贫血患者,发现 Hb 最低值每降低 10 g/L,心肌缺血率增加 10.5%[16];BELLOTTO 等[17]研究表明,在消化道出血患者中,Hb ≤82 g/L 是发生心肌缺血的重要危险因素。但也有研究发现肝硬化患者红细胞中的 Hb 含量增加,红细胞的携氧能力增加,考虑到本研究的患者大部分为失代偿期肝硬化患者,其长期处于贫血状态已有部分耐受和代偿,或许可以解释本研究对 RBC、Hb 含量的统计结果[18]。本研究并未发现输血是该类患者心肌损伤的独立危险因素。最新的 Baveno-Ⅶ指南也再次提出了 EGVB 患者限制性输血的建议,应将血红蛋白维持在 70~80 g/L 之间[19]。考虑到每位患者输血后的血红蛋白水平仍有较大差异,可以解释该结果。

本研究局限性:首先本研究是一项回顾性研究,存在一定的选择偏倚,更多结论需大样本前瞻性研究来验证。其次,本研究未按患者肌钙蛋白水平进行分层,不同的患者肌钙蛋白水平可能不同,仅根据患者肌钙蛋白有无异常做二分类,可能影响最终的统计结果。第三,本研究仅进行了模型的内部验证,无外部测试集,后续可以收集其他医院的病例进一步行外部验证。

综上所述,年龄、基础疾病史,ALB 是 EGVB 患者院内并发心肌损伤的独立危险因素,其中 ALB 还是该类患者院内并发心肌梗死的独立危险因素,使用 ROC 曲线证明了三者的独立诊断效应以及联合诊断效应(AUC=0.82),三者联合的诊断模型具有较高的临床诊断价值,能帮助临床医师做出恰当的临床决策以期改善患者病程的进展及预后。

参考文献:

[1] MERCHANTE N, RIVERO-JUÁREZ A, TÉLLEZ F, *et al*. Liver stiffness predicts variceal bleeding in HIV/HCV-coinfected patients with compensated cirrhosis[J]. AIDS, 2017, 31(4): 493-500. DOI: 10.1097/qad.0000000000001358.

[2] GARCIA-TSAO G, BOSCH J. Management of varices and

variceal hemorrhage in cirrhosis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(9): 823-832. DOI: 10.1056/NEJMra0901512.

[3] 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. DOI: 10.1111/liv.14769.

[4] YOON K T, LIU H Q, LEE S S. Cirrhotic cardiomyopathy [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2020, 22(9): 45. DOI: 10.1007/s11894-020-00783-1.

[5] GONZÁLEZ-GONZÁLEZ J A,MONREAL-ROBLES R,GARCÍA-COMPEAN D, *et al*. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in elderly people: clinical outcomes and prognostic factors[J]. J Dig Dis, 2017, 18(4): 212-221. DOI: 10.1111/1751-2980.12459.

[6] THYGESEN K, ALPERT J S, JAFFE A S, *et al*. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)[J]. Circulation, 2018, 138(20): e618-e651. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000617.

[7] TAYYEM O, BILAL M, SAMUEL R, *et al*. Evaluation and management of variceal bleeding[J]. Dis Mon, 2018, 64(7): 312-320. DOI: 10.1016/j.disamonth.2018.02.001.

[8] RUBINFELD G D, BERGER J S, SMILOWITZ N R, *et al*. Acute myocardial infarction following hospitalization for gastrointestinal bleeding: incidence, predictors, management, and outcomes[J]. Am J Med, 2022, 135(8): e263-e278. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.03.030.

[9] JIANG G J, GAO R K, WANG M, *et al*. A nomogram model for predicting type-2 myocardial infarction induced by acute upper gastrointestinal bleeding[J]. Curr Med Sci, 2022, 42(2): 317-326. DOI: 10.1007/s11596-022-2543-2.

[10] HAO J J, DANG P Z, QUAN X P, *et al*. Risk factors, prediction model, and prognosis analysis of myocardial injury after acute upper gastrointestinal bleeding[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 1041062. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1041062.

[11] FAGYAS M, ÚRI K, SIKET I M, *et al*. New perspectives in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) Ⅱ: albumin suppresses angiotensin converting enzyme (ACE) activity in human[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e87844. DOI: 10.1371/journal.pone.0087844.

[12] HARTOPO A B, GHARINI P P R, SETIANTO B Y. Low serum albumin levels and in-hospital adverse outcomes in acute coronary syndrome[J]. Int Heart J, 2010, 51(4): 221-226. DOI: 10.1536/ihj.51.221.

[13] RONIT A, KIRKEGAARD-KLITBO D M, DOHLMANN T L, *et al*. Plasma albumin and incident cardiovascular disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(2): 473-482. DOI: 10.1161/atvbaha.119.313681.

[14] VAN BEEK D E C, VAN DER HORST I C C, DE GEUS A F, *et al*. Albumin, a marker for post-operative myocardial damage in cardiac surgery[J]. J Crit Care, 2018, 47: 55-60. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.06.009.

[15] KANIC V, KOMPARA G, SURAN D, *et al*. Untangling the relationship between hemoglobin, peak troponin level, and mortality in patients with myocardial infarction[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2022, 22(5): 791-797. DOI: 10.17305/bjbms.2021.6744.

[16] GUINN N R, COOTER M L, VILLALPANDO C, *et al*. Severe anemia associated with increased risk of death and myocardial ischemia in patients declining blood transfusion [J]. Transfusion, 2018, 58(10): 2290-2296. DOI: 10.1111/trf.14768.

[17] BELLOTTO F, FAGIUOLI S, PAVEI A, *et al*. Anemia and ischemia: Myocardial injury in patients with gastrointestinal bleeding[J]. Am J Med, 2005, 118(5): 548-551. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.01.026.

[18] GEETHA A, LAKSHMI PRIYA M D, JEYACHRISTY S A, *et al*. Level of oxidative stress in the red blood cells of patients with liver cirrhosis[J]. Indian J Med Res, 2007, 126(3): 204-210.

[19] DE FRANCHIS R, BOSCH J, GARCIA-TSAO G, *et al*. Baveno Ⅶ Faculty. Baveno Ⅶ—Renewing consensus in portal hypertension[J]. J Hepatol, 2022, 76(4): 959-974. DOI:10.1016/j.jhep.2021.12.022.

(收稿:2023-03-25;修回:2023-07-15)

(编辑 栾 嘉)