

肝肺徵候群同時發生急性心肌梗塞——病例報告

蔡政廷 吳懿哲 侯嘉殷 周友三 蔡正河

馬偕紀念醫院 心臟內科

摘 要

肝肺徵候群 (Hepatopulmonary syndrome, HPS) 並非罕見的疾病，臨床上包含了三項徵候。一、慢性肝病，二、低動脈氧血症或肺泡—動脈氧壓梯度 (D(A-a)O₂) 上升，三、肺內血管分流或肺血管擴張現象。目前的標準診斷工具係以顯影劑超音波心圖 (agitated saline contrast echocardiography) 確定肺內血管分流的的存在。本文首次報導了肝肺徵候群同時發生急性心肌梗塞的病例，希望透過顯影劑超音波心圖及臨床症狀的審慎評估，早期診斷出動脈低血氧的原因，以期儘早治療並避免不當之處理，以改善肝肺徵候群同時發生急性心肌梗塞時的預後。

關鍵詞：肝肺徵候群 (Hepatopulmonary syndrome, HPS))
急性心肌梗塞 (Acute myocardial infarction)
低動脈氧血症 (Arterial hypoxemia)
肺內血管分流 (Intrapulmonary shunting)
顯影劑超音波心圖 (Contrast echocardiography)

前言

肝肺徵候群 (Hepatopulmonary syndrome, HPS) 並非罕見的疾病，臨床上有低動脈血氧 (Arterial hypoxemia) 的情形，早期經常沒有症狀，一旦發生呼吸困難的症狀時，預後通常不好。目前的標準診斷方法：文獻建議使用生理食鹽水微泡顯影劑超音波心圖 (contrast echocardiography with agitated saline microbubbles)。早期診斷後，予以長期氧氣治療或進行肝臟移植，可改善生活品質，增加肝臟移植的成功率。本文首次報導了肝肺徵候群同時發生急性心肌梗塞的病例，希望透過顯影劑超音波心圖及臨床症狀的審慎評估，早期診斷出動脈低血氧的原因，以期儘早治療並避免不當之處理，以改善肝肺徵候群同時發生急性心肌梗塞時的預後。

病例報告

一位 68 歲的女性，素有糖尿病和肝硬化的病史。於凌晨兩點多被家人發現暈倒在浴室中，被送往某教學醫院求救。到院時，意識昏迷，生命徵象微弱，血壓下降，心跳緩慢，呼吸急促。經初步診斷為急性下壁及右心室心肌梗塞合併完全性

房室傳導阻滯 (complete AV block) (圖一)。該院隨即予以注射血栓溶解劑 (t-PA) 及輸液治療，因無加護病房隨後轉往本院。

到達本院時，生命徵象仍不穩定，血壓 59/26mmHg，呼吸急促；向家屬詢問病史得知，患者近日有喘息加劇的症狀。理學檢查發現，肝脾腫大，有杵狀指和趾及發紺現象，動脈血氧分析 pH=7.406, PaCO₂= 21.8, PaO₂= 61.6, H₂CO₃=17.9；室溫下肺泡－動脈氧壓梯度 D(A-a)O₂= 60；血液及生化血檢查：platelet 75x 10³/ul, PT 14.0 sec/ control 11.2 sec, glucose 279 mg/dL, GOT 189 U/L, GPT 54 U/L, CK 1977 U/L, CK-MB 171.1 U/L。兩個小時後，經初步處理後血壓仍低，隨即施予緊急心導管檢查，發現右冠狀動脈中段有一處 80% 狹窄病灶，於經皮動脈導管氣球擴張術 (PTCA) 後 (圖二)，病人血壓心跳逐漸穩定，但呼吸型態及動脈血氧分壓值 (PaO₂) 卻持續惡化，意識漸入昏迷，而動脈血氧分壓值始終維持在 40~60mmHg，肺泡－動脈氧壓梯度 D(A-a)O₂ 在 FiO₂=1.0 的情形下高達 620mmHg，須靠呼吸器維持。

入院後的檢查：胸部 X 光除右上肺野有疑似輕微陳舊性 (minimal old TB) 肺結核的變化，無明顯之異常；超音波心圖顯示左心室收縮功能正常，無明顯的瓣膜性問題 (trivial AR and MR only)；肺動脈導管檢測無肺高壓 (systolic pulmonary arterial pressure=18 mmHg)，心輸出率指數偏低 (cardiac index=2.23)，肺動脈楔壓偏低 (pulmonary arterial wedge pressure= 3 mmHg)；D-dimer, FDP 值正常，並無右心房及右心室擴大或心室中隔向左偏移的情形，無明顯肺栓塞之典型變化；因懷疑是肝肺徵候群 (Hepatopulmonary syndrome)，予以安排「擾動生理食鹽水微泡顯影劑超音波心圖檢查」 (agitated saline contrast echocardiography)，發現肺內血管分流的證據 (圖三)，遂確定診斷有肝肺徵候群。

治療過程中，腹股溝中心靜脈導管留置處出現嚴重血腫，又因肝硬化引起之血小板數目減少及凝血時間延長，便停止了肝素的滴注 (heparin infusion)。病人血液動力學的變化於施行經皮動脈導管氣球擴張術後曾一度改善。不幸的是病人於 4 天後又發生完全性房室傳導阻滯，心跳減緩，血壓下降，再加上意識始終未曾完全清醒，急救後仍無法改善，家屬遂放棄施救。

討論

肝肺徵候群 (Hepatopulmonary syndrome) 首先於 1977 年 1 被描述為在慢性肝病的病人身上可見發生杵狀指 (趾) 及發紺現象。近年來，才確定它的診斷方式 2,3，必須包含三個特徵：1. 慢性肝病，2. 低血氧症 (hypoxemia) 及，3. 肺內分流 (intra-pulmonary shunt) 的存在或肺血管擴張 (pulmonary vascular dilatation) 的證據。有 5% 到 29% 的慢性肝病患者無症狀或輕微症狀表現；而肝病末期的病人幾乎有 15% 患者會表現出症狀 2,3 (symptomatic HPS)。據統計，嚴重的肝病患者 (advanced liver disease) 約有 56% 有低動脈血氧症 4，其中可能的原因一般認為有總肺容量減少 (decreased total lung capacity)，呼吸道氣流阻塞 (air flow obstruction)，擴散能力障礙 (impairment of diffuse

capacity)，動靜脈分流（arteriovenous shunting），然而這些低動脈血氧的病人不一定會有肝肺徵候群。較之肝肺徵候群之患者發生低動脈血氧症的原因，主要係因為肺血管擴張，導致 V/Q mismatching⁴。其中之機轉可能有二種型態：第一型，微血管前肺血管擴張（precapillary pulmonary vascular dilatation）；第二型，肺內動靜脈分流（intra-pulmonary arteriovenous shunting）⁶。兩型可同時存在，但以第一型為主^{4,6}。動物實驗發現肺微血管擴張會造成肺泡－動脈氧壓梯度（ $D(A-a)O_2$ ）上升，主要因為紅血球通過時間（decreased erythrocyte transit time）、和氧合時間（decreased oxygenation time）變短所致。氧分子無法正常地在擴張的微血管中與血管中心血流的紅血球進行氧合作用⁵。

目前肝肺徵候群的病理機轉尚無定論，一般認為肺內分流（intra-pulmonary shunt）扮演者重要角色^{3,4}。造成肺內分流的原因係肝病慢性化後，肺內血管內皮細胞受到某些源自於肝臟的物質的刺激或抑制，使得肺內血管的舒張及收縮功能失去平衡，造成肺內血管的擴張。這些造成血管擴張的物質，已被發現有 Prostaglandins E1 和 E2，vasoactive intestinal peptide，clacitonin，glucagon，substance P，nitric oxide，atrial natriuretic factor 和 platelet activating factors^{3,4,6}。另外，肝臟尚能製造一些生長因子（hepatic growth factors 和 vascular endothelial growth factor）刺激肺內小血管的增生³。肺內小血管增生，擴張後，導致肺內換氣－灌流分佈失衡（ventilation-perfusion mismatching），氧氣的擴散受限而發生氣體交換障礙，而導致低血氧症。

研究發現，經過肝臟移植手術成功後，肺內血管擴張的情形消失，肝肺徵候群改善；足可見此病之病源來自於肝臟²。

臨床表現大多屬肝病的徵狀。18% 的病人會出現肺部徵狀²，包括杵狀指（趾），發紺，呼吸困難，platypnea（坐時較喘，躺下改善）和 orthodeoxia（動脈缺氧情形坐時嚴重，躺下改善）^{2,3}。據統計，當患者出現呼吸困難的症狀時，平均 2.5 年的死亡率為 41%²。

肝肺徵候群的診斷必須符合三個條件：（1）慢性肝病的徵候：通常要有門脈高壓的徵候，（2）動脈低血氧症：通常動脈氧壓分壓 $PaO_2 < 70$ mmHg 或肺泡-動脈氧壓梯度（alveolar-arterial oxygen tension gradient）大於 15 或 20 mmHg，及（3）肺內血管分流或肺血管擴張的證據¹⁻⁸。

PaO_2 的測量必須注意到，坐或立姿會比躺下時低，且必須以呼吸室溫下的空氣（room air）為標準^{2,3,7}。

肺內血管分流及肺血管擴張的證實則有：（1）contrast echocardiography、（2）technetium 99m - labeled macroaggregated albumin scan、（3）CT scan、（4）pulmonary arteriography。目前的標準診斷方法首推 contrast echocardiography，原理如下：正常的肺微血管徑大約是 8-15 micron，病理解剖發現有 HPS 的病人肺微血管管徑會擴張到大於 40 micron，用一種三向閥（3-way stopcock）外接兩支 20ml 空針，將 10ml saline 來回快速抽動產生微泡 microbubbles，從上肢靜脈將快速擾動的生理食鹽水微泡（大約 24 到 180 micron, at least 15 μ m）

注入循環血中。正常情況下，因無肺內分流或微血管擴張情形，微泡從上肢靜脈流經右心，之後生理食鹽水微泡無法通過肺微血管（trapped by pulmonary capillary bed）；若有肺內分流或微血管擴張情形，利用心臟超音波 apical 4-chamber view 之下，可見右心顯影後，約 4 到 6 次心搏後，左心出現生理食鹽水微泡的超音波顯影，表示生理食鹽水微泡能從右心通過擴張的肺血管回到左心，而證實肺內血管分流（intrapulmonary shunt）或肺內血管擴張（intrapulmonary vascular dilatation）情形存在；若在右心顯影後 3 次心搏以內即見左心顯影，則要排除從右到左心臟內分流（right-to-left intracardiac shunt），ASD，VSD 的情形 3,7,8。

有人報導以經食道超音波或利用 gelatin 加上經食道超音波心圖來增加診斷的正確性 3,8。另有報導 HPS 的病人「肺一氧化碳擴散能力」（DLco: diffuse capacity of the lung for carbon monoxide）值會下降至小於 80%，也可做為輔助診斷工具 3,8。

長期氧氣治療（long-term oxygen therapy）可以改善病人症狀 3,9。文獻中有利用 PG-F2 α 、

steroids、cytoxin 和 garlic preparations 等治療成功的個案，但未普及。也有人報導利用 coil embolization 的方法來處理擴張的肺微血管，但後續成效未定。肝臟移植可以有效地改善症狀及解除低動脈血氧症 2,6，據報導成功率高達 70%。但若 PaO₂ ≤ 50mmHg 的病人，移植後 3 個月內的死亡率高達 30%²。有文獻指出，給予病人 100% 的氧氣，若測得 PaO₂ > 50mmHg，可增加肝臟移植成功率 2。所以，應早期利用非侵犯性檢查篩檢出適合接受移植者，故利用生理食鹽水微泡顯影的超音波心圖，就變成簡單、經濟、而重要的檢查了。

本案例係因患者急性下壁心肌梗塞及合併完全房室阻斷及右心室梗塞而造成心因性休克，後因持續的低動脈血氧症及病理學檢查的發現（杵狀指和趾、發紺現象、肝脾腫大及腹水）而診斷出肝肺徵候群。我們利用顯影劑超音波心圖，確定診斷出肺內微血管擴張的證據（見附圖三）；腹部超音波證實肝脾腫大及門脈高壓的情形，再加上持續的低動脈血氧症（PaO₂ < 50 mmHg，D (A-a) O₂ > 60-600mmHg），因此證明了病人的確罹患肝肺徵候群。不幸的是病人因發生冠狀動脈再阻塞及房室傳導阻斷，家屬遂放棄治療而宣告不治。

肝病而有出血傾向的病人若罹患心肌梗塞，抗凝血劑及抗血小板製劑的給予，文獻中少有論述。臨床上觀察，若使用 t-PA，似乎常造成嚴重的出血問題（major bleeding）。而肝素 heparin 是急性心肌梗塞的標準用藥，但肝硬化的病人由於血小板數目不足，heparin 的使用與否也常造成臨床上治療病人時的困擾，必須靠臨床上詳細評估。本病患是否因停用肝素 heparin 而發生再梗塞（re-infarction），值得注意。但因腹股溝部位嚴重血腫之情形，使得 heparin 的使用變得兩難。

直至目前為止，文獻上尚未有肝肺徵候群同時發生急性心肌梗塞的報導。兩者之相關程度，文獻中亦無人提及。長期低動脈血氧及源於肝硬化所產生之物質對冠

狀動脈的影響亦無文獻論述，對心肌梗塞預後之影響，亦無定論。

本文報導了首例肝肺徵候群同時發生急性心肌梗塞的病例，強調若慢性肝病之病人出現動脈低血氧症，應儘早使用心臟超音波來加以診斷有無肺內分流，以便給予長期氧氣治療，改善病人生活品質。慢性肝病患者同時發生急性心肌梗塞時，若出現動脈低血氧症，也應將肝肺徵候群列入鑑別診斷，以避免爲了改善動脈低血氧症而施以不必要之治療，竟至延誤病情。

參考文獻

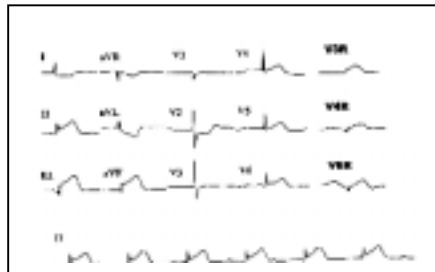
- 1.Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72:305-9.
- 2.Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:44-53.
- 3.Jochanan E, Naschitz, Gleb S, et al. Heart disease affecting the liver and liver disease affecting the heart. *Am heart J* 2000; 140:111-20.
- 4.Liu H, Lee SS. Cardiopulmonary complications of cirrhosis. *J Gastroenterol and Hepatol* 1999; 14: 600-8.
- 5.Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. *Clin Chest Med* 1996; 17:35-48.
- 6.Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122:521-9.
- 7.Aller R, Moreira V, Boixeda D, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transthoracic echocardiography and histological confirmation. *Liver* 1998; 18:285-7.
- 8.Aller R, Moya JL, Moreira V, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: Advantage over contrast transthoracic echocardiography. *Digestive Disease and Science* 1999; 44: 1243-8.
- 9.Rodriguex-Rosin R, Krowka MJ. Is severe arterial hypoxemia due to hepatic disease and indication for liver transplantation? A new therapeutic approach. *Eur Resp J* 1994; 7:839-42.

Acute Myocardial Infarction in Hepatopulmonary Syndrome —— A Case Report

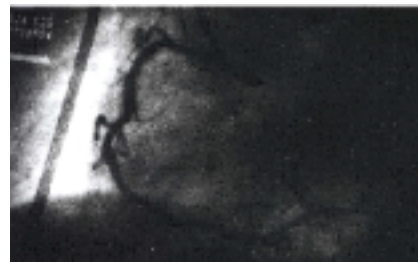
Cheng-Ting Tsai, Yi-Jer Wu, Jiayin Hou, Yo-Hsang Chou, and Cheng-Ho Tsai

**Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan**

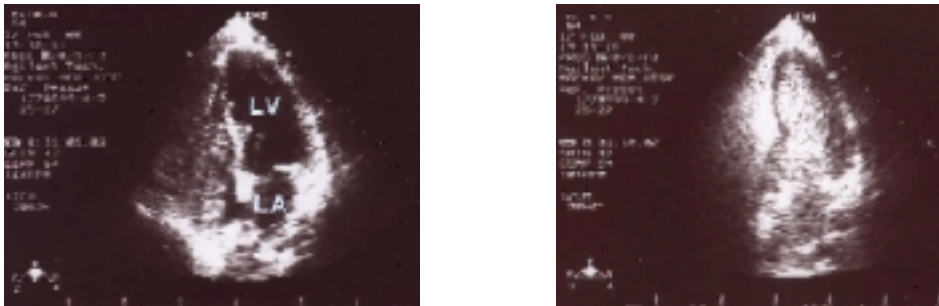
Hepatopulmonary syndrome (HPS) is not a rare disease, which is characterized by the clinical triad of chronic hepatic disease, arterial hypoxemia, and intrapulmonary shunts. We report a case who developed acute inferior wall and right ventricular myocardial infarction superimposed on hepatopulmonary syndrome with intractable arterial hypoxemia. The application of contrast echocardiography with agitated saline to identify intrapulmonary shunt is a standard diagnostic tool for hepatopulmonary syndrome. It is very important that early use of contrast echocardiography with agitated saline for AMI complicated with arterial hypoxemia in patients with chronic liver disease. Early diagnosis of arterial hypoxemia can avoid or decrease inadequate treatment in AMI. The relationship between AMI and HPS is not clear, which maybe need further clinical studies. (J Intern Med Taiwan 2001;12: 149-153)



圖一：病人最早的 12 導程心電圖可見到 Lead II, III, aVF, V4, V5, V6 及右側心電圖 V4R 有 ST 節段上升，是急性下側壁心肌梗塞合併右心室梗塞的典型心電圖；long lead II 可見到完全性房室傳導阻滯（complete AV block）的變化。



圖二：右冠狀動脈中段有一處 80% 狹窄病灶（左圖箭頭所指），於經皮動脈導管氣球擴張術(PTCA)後(右圖)，殘餘 20% 狹窄，TIMI flow grade III。



圖三：從上肢靜脈將快速擾動的生理食鹽水微泡（大約 24 到 180 micron,）注入循環血中。正常情況下，因無肺內分流或微血管擴張情形，微泡從上肢流經右心，之後生理食鹽水微泡無法通過肺微血管（trapped by pulmonary capillary bed）；若有肺內分流或微血管擴張情形，利用心臟超音波 apical 4-chamber view 之下，可見右心顯影後（左圖），約 4 到 6 次心搏後，左心出現生理食鹽水微泡的超音波顯影（右圖），表示生理食鹽水微泡能從右心通過擴張的肺血管回到左心，而證實肺內血管分流（intrapulmonary shunt）或肺內血管擴張（intrapulmonary vascular dilatation）情形存在。