

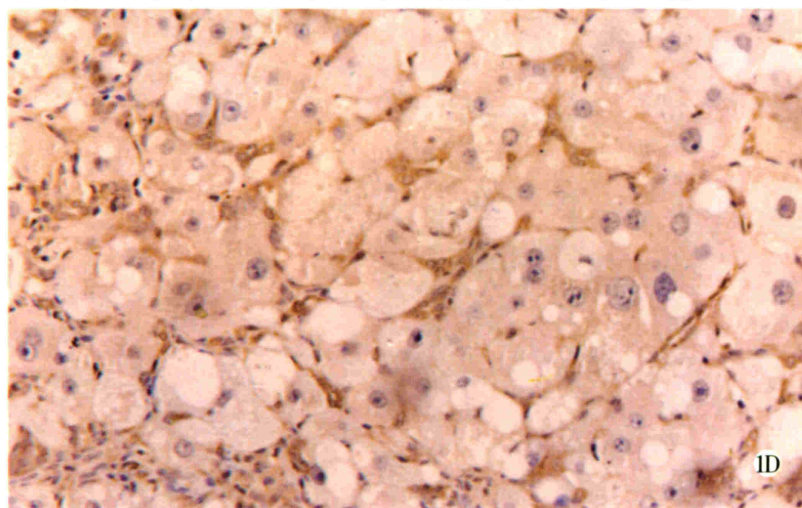
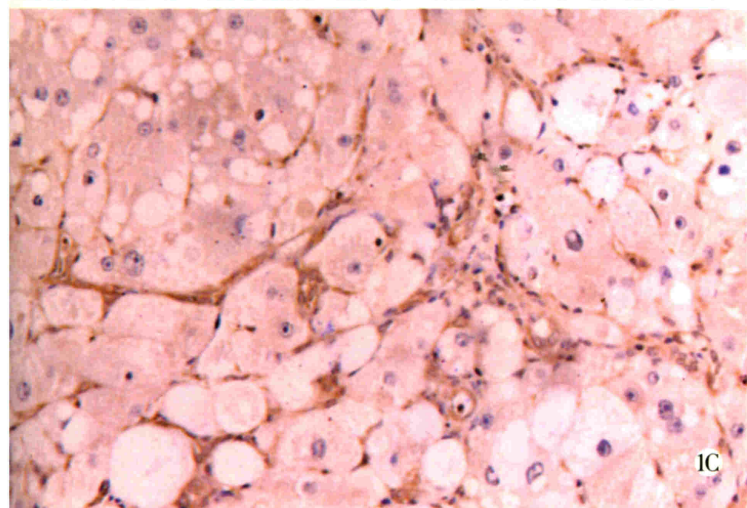
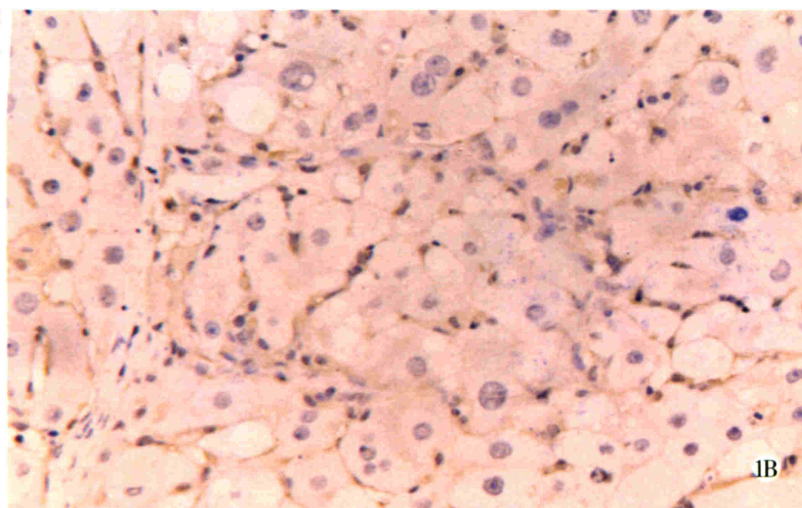
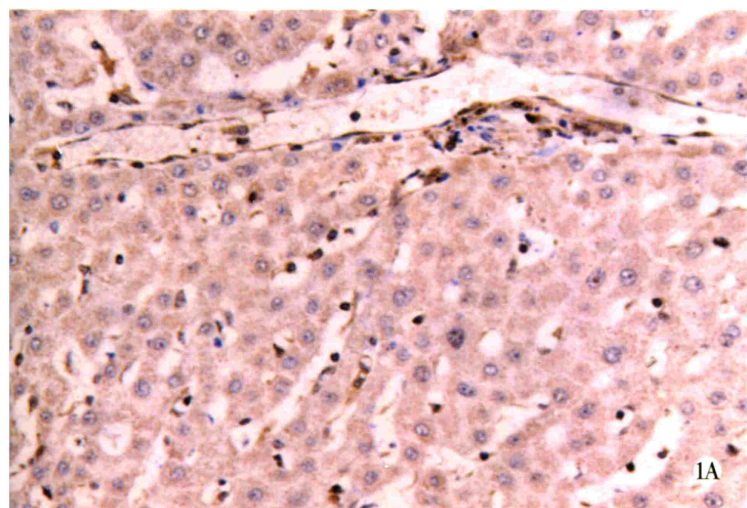
世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期

(Volume 11 Number 6)



6/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 1.445. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (总第 110 期)

述 评	689 肝脏胶原蛋白检测进展与评析 刘成海
病毒性肝炎	693 甲型肝炎减毒活疫苗(LA-1 株)大规模免疫长期效果观察 龚健,李荣成,徐志一,江世平,罗东,杨进业,李艳萍,陈修荣,黄贵彪,凌文武,韦光武,汪莹怡 697 HCV-Fc 融合基因疫苗真核表达载体的构建及表达 冯志华,王全楚,周永兴,郝春秋,聂青和 701 胸腺肽 $\alpha 1$ 对慢性乙型肝炎患者免疫系统的影响 段国荣,聂青和,周永兴,王全楚,田长印,刘拉羊,薛红安 705 蛋白激酶 C 对肾小球前小动脉平滑肌细胞 I 型 IP_3 受体表达影响 王静艳,刘沛,韩峰
肝 癌	708 抗肝癌单链免疫毒素基因修饰的 PBMCs 在动物体内的抑瘤作用 程虹,刘彦仿,张惠中,沈万安,张菊,张静 712 经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗肝癌 31 例 钱国军,陈汉,吴孟超 716 大鼠肝细胞癌形成过程中 MMP-2mRNA 的表达及应用 BB-94 的影响 张志,方石岗,高毅,蒋泽生,孙尔维
基础 研究	719 西安酒精性肝病流行病学 鲁晓岚,陶明,罗金燕,耿燕,赵平,赵红莉 723 蛋白激酶 C 在肝细胞缺氧预处理中的作用 单毓强,高毅,王瑜,潘明新 726 肝硬化不同病期 ET-1,NO 对离体肝脏血流动力学的调节作用 姚冬梅,姚希贤,杨川杰,冯志杰,房红梅,高军萍 730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才 733 环氧合酶-2 反义核酸对人胆管癌细胞增生的影响 吴高松,武小勇,邹声泉,裘法祖 737 ONO-3403 对胆囊收缩素刺激的大鼠胰腺外分泌的影响 陈少夫,刘维新,山本光胜,大槻真 741 内皮抑素-可溶性血管内皮细胞生长抑制因子融合基因重组腺病毒的包装与鉴定 李喆,潘欣,潘卫,曹贵松,闻兆章,方国恩,戚中田,毕建成,华积德 745 激活素 A 对肝星状细胞细胞外基质合成的影响 刘清华,李定国,黄新,尤汉宁,潘勤,徐雷鸣,徐芹芳,陆汉明 749 脾静脉结扎诱导继发性脾功能亢进犬动物模型的评价 刘全达,马宽生,何振平,丁钧,董家鸿 753 IL-6 与整合素家族细胞黏附分子在大鼠急性坏死性胰腺炎合并多器官损伤模型中的表达 孙威,张俊东,赵滢,赵宇,王强
临床 研究	756 老年消化道多原发癌的早期诊断及综合治疗 蔡昌豪,吴本伊,吴道宏,邵勇,王孟薇
焦 点 论 坛	760 进一步深化慢性乙型肝炎诊断治疗的实用性研究 李梦东,聂青和 762 慢性乙型肝炎临床分度、诊断的一些问题 周永兴 766 慢性乙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症 聂青和 768 特殊人群乙型肝炎的临床特点及处理 罗新栋,聂青和 772 病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值 郎振为 775 经皮肝脏活体穿刺活检技巧及研究进展 滕光菊,聂青和 776 乙型肝炎的实验检查及其临床意义 郝春秋,聂青和 780 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 程明亮,吴亚云 783 慢性乙型肝炎的免疫治疗 施光峰 785 慢性乙型肝炎的中医药治疗 申德林,王全楚,焦栓林 787 乙型肝炎病毒携带者的诊断与治疗 江家骥,朱琪 789 慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断与治疗 蔡卫民,张彬彬 791 乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生 苏勤 795 治疗性疫苗-慢性乙型肝炎患者的希望 王全楚,聂青和
文 献 综 述	799 抗乙型肝炎病毒肝靶向药物制剂的研究进展 王九平,白雪帆 803 腺病毒载体的特点及其在 HCV 研究中的应用 郝春秋,冯志华,聂青和 806 HCVC 区 DNA 疫苗的研究现状 孙利,周永兴 810 病毒性肝炎基因治疗的研究和面临的挑战 贾战生,冯志华,周永兴

文献综述	815 抗 HCV 树突状细胞疫苗的制备及功能研究 王全楚,冯志华,周永兴 819 疫苗新概念及新型疫苗的研制 冯志华,王全楚 823 特殊状态下的逆行胰胆管造影检查术 智发朝 824 胃肠道出血的内镜诊治 陈村龙,宋于刚,周殿元 827 介入内镜学在胆胰疾病中的应用 刘思德 829 老年期消化性溃疡与恶性肿瘤溃疡、应激性溃疡的鉴别 吴保平,肖冰 831 老年人消化道急症 黄纯炽
研究快报	834 肠癌细胞 BAI1 基因表达的检测及其抗肿瘤作用 王志华,康熙雄,张智清,申宝忠,李莹 836 三氧化二砷对鸡胚移植胆管癌生长的抑制作用 喻智勇,王曙光,郑秀海,李昆 838 小鼠实验性肝损伤中 NO 的动态检测及意义 陈会松,柳利明,黄华,杨晋辉
临床经验	841 结肠黑变病 25 例 孙军,李岩 842 保留胰腺的脾动脉干及脾切除术在胃癌根治术中的意义 陈志新,胡建昆,张波,陈佳平,周总光 844 萎缩性胃炎临床证型分类研究 朱方石,姒健敏,王良静 846 叶酸对胃癌前细胞凋亡的影响 曹大中,刘顺英,赵建学 848 短肠综合征的远期并发症 4 例 周伟,江志伟,姜军,朱维铭,张佃良,李宁,黎介寿 851 幽门螺杆菌感染与慢性肝病的临床关系 焦建中,聂青和,赵春林,吴永胜,文绍先,吴群 853 内支架术与腔内近距离放射治疗联合应用治疗晚期食管癌 8 例 申宝忠,于友涛 855 组织黏合剂 Histoacryl 治疗胃静脉曲张活动性出血的疗效 曾黎明,陈村龙,智发朝 856 肝病患者血清肿瘤坏死因子 α 水平变化 徐学刚,张美稀,董惠芳,杨协珍,金树根,陈建杰,王灵台 859 尼美舒利引起肝脏损害 14 例 关英,徐峰,胡莲,周甘平 861 脾脏体积、脾静脉血流及血细胞计数在门静脉高压症分期中的意义 王秀艳,游晓功,施宝民,穆庆岭,吴秦璜 863 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群的比较 孙艳,刘波,赵静玫,王海岩,徐和利,李雪松 865 影像学检查对肝门部胆管癌进展范围评价的临床价值 张国梁,韦斌,朱春兰,任旭 867 分离培养在 Hp 感染诊断中的重要地位 史济经,闵海阳,王青,杨慧芳,王洪涛,张振华 870 HBV 感染者 HBV DNA 与抗原抗体标志物的关系 陈雪娟,李刚,刘淑芳,陈文思,李桂侠 871 乙型肝炎肝组织中细胞间黏附分子-1 及 Fas 的表达及意义 张闯峰,郑瑞丹,孟家榕,郭以河,林福地 873 轮状病毒全身感染对肝胆胰的影响 姚英氏,李宁,欧巧群 877 良性肝病患者血清 AFP 升高的临床意义 程天霞 875 胆源性胰腺炎手术治疗 58 例 黄建勇,马清涌,马建新 879 经皮肝穿刺胆道引流治疗外伤后胆瘘 汪邵平,霍枫,张玉新,裴世强
病例报告	840 以肠梗阻为首表现的原发性小肠肿瘤 4 例 赵永玲,魏芳
编委来信	707 711 江学良
投稿细则	附 1-4 世界华人消化杂志投稿细则
封面故事	730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名

(月刊)
创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-06-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元
社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 张建中
排版 李少华
校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail:wcjd@wjgnet.com
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893
印刷 北京科信印刷厂
发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)
订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话:(010)85381892
传真:(010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外 检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目录数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点,除非特别声明.本刊如有印装质量问题,请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
1401004000050

肝硬化不同病期 ET-1, NO 对离体肝脏血流动力学的调节作用

姚冬梅,姚希贤,杨川杰,冯志杰,房红梅,高军萍

姚冬梅,姚希贤,杨川杰,冯志杰,房红梅,高军萍, 河北医科大学二院消化内科 河北省石家庄市 050000
姚冬梅,女,1973-11-18 生,河北省石家庄人,汉族. 1997 年河北医科大学本科毕业,2000 年河北医科大学硕士研究生毕业,现为河北医科大学博士研究生,主要从事慢性肝病的研究.
项目负责人:姚希贤,050000,河北省石家庄市,河北医科大学二院消化内科河北省消化病研究所. yaoxixian@263.net
电话:0311-7046901-8631
收稿日期:2002-07-12 接受日期:2002-08-23

Effects of ET-1 and NO on hepatic hemodynamics at various stages of isolated perfused cirrhotic liver in rats

Dong-Mei Yao, Xi-Xian Yao, Chuan-Jie Yang, Zhi-Jie Feng, Hong-Mei Fang, Jun-Ping Gao

Dong-Mei Yao, Xi-Xian Yao, Chuan-Jie Yang, Zhi-Jie Feng, Hong-Mei Fang, Jun-Ping Gao, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China
Correspondence to: Xi-Xian Yao, Department of Gastroenterology, Second Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. yaoxixian@263.net
Received: 2002-07-12 Accepted: 2002-08-23

Abstract

AIM: To investigate the effects of ET-1, NO on hepatic hemodynamics in isolated perfused rat liver at various stages of liver cirrhosis (LC).

METHODS: LC was induced by an intraperitoneal injection of CCL₄ combined with ethanol as drinking water. According to time points of CCL₄ injection, and combined with histopathological changes of liver and ascites, the isolated perfusion of liver was performed at a constant flow rate to determine the modulating effects of ET-1 and NO in the ends of 9th week (E-LC) and 14th week (L-LC) after injected CCL₄.

RESULTS: After perfusion of L-NAME into the portal vein, there were no significant changes in the perfused pressure of portal vein (PP) and the hepatic venous pressure (Phv) of the L-LC group, the E-LC group and control group ($P > 0.05$). After perfusion of ET-1, the PP of each group increased significantly ($P < 0.01$). The elevated ranges of PP of the L-LC group was more than that of the E-LC group ($P < 0.01$), both of which were higher than that of the control group ($P < 0.01$). Compared with the ET-1 groups, the PP of the control group, the E-LC group and the L-LC group increased significantly ($P < 0.05$) after perfusion of ET-1+L-NAME. There were no significant differences between the elevated ranges of PP of the L-LC and that of the E-LC group ($P > 0.05$), both of which were more than that of the control group ($P < 0.01$).

CONCLUSION: ET-1 plays a key role in elevating intra-hepatic resistance, facilitating synthesis of NO, which grow stronger in LC. With the development of LC, the compensation of NO decreases further. It is considered that antagonist of ET receptor and NO provider can increase synthesis of NO and be thus used in treatment of the high pressure of portal vein.

Yao DM, Yao XX, Yang CJ, Feng ZJ, Fang HM, Gao JP. Effects of ET-1 and NO on hepatic hemodynamics at various stages of isolated perfused cirrhotic liver in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(6):726-729

摘要

目的: 在肝硬化(LC)形成的不同病期、离体状态下动态研究内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)对肝循环血流动力学调节作用的变化规律。

方法: 皮下注射四氯化碳菜籽油溶液, 乙醇代饮水, 制备大鼠LC模型。根据造模不同时间, 结合肝组织病理改变及有无腹水对 LC 进行分期, 将造模第 9 周末定为 LC 早期(E-LC), 14 wk 末定为 LC 晚期(L-LC)。采用离体肝灌注技术动态研究 ET-1, NO 对肝血流动力学调节作用的变化规律。

结果: 门脉灌注 L-NAME, L-LC 组、E-LC 组和对照组 PP 和 Phv 均无明显改变($P > 0.05$)。门脉灌注 ET-1 可明显增加大鼠的 PP($P < 0.01$), L-LC 组 PP 增加幅度大于 E-LC 组($P < 0.01$)和对照组($P < 0.01$)。给予 L-NAME+ET-1 与单独给予 ET-1 相比, PP 进一步升高($P < 0.05$), LC 大鼠 PP 增加幅度大于正常大鼠($P < 0.01$), 但 L-LC 组与 E-LC 组 PP 增加幅度无明显差异($P > 0.05$)。

结论: ET-1 是导致肝内血流阻力增加的主要原因, ET-1 可促进 NO 合成, 此作用在 LC 时增强, NO 代偿不足, 且随着 LC 病情发展 NO 代偿能力进一步下降, 导致 ET-1、NO 间作用失衡是引起 LC 门脉压增高的主要原因。在本病的治疗上可考虑应用 ET 受体拮抗剂或 NO 供体增加肝内 NO 合成, 来抑制 ET-1 的作用, 降低肝内阻力。

姚冬梅,姚希贤,杨川杰,冯志杰,房红梅,高军萍. 肝硬化不同病期 ET-1, NO 对离体肝脏血流动力学的调节作用. 世界华人消化杂志 2003;11(6):726-729
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/726.asp>

0 引言

内皮素(ET)是强烈缩血管活性物质, 包括 ET-1, ET-2, ET-3 三种, 其中 ET-1 对血管的收缩作用最强. ET 受

体(ETR)有ET_A和ET_B两种, ET_B分为ET_{B1}和ET_{B2}, ET_{B1}主要表达于内皮细胞, 与血管舒张剂 NO 等释放偶联; ET_{B2}主要表达于血管平滑肌细胞, 与血管收缩机制偶联. NO 由 L- 精氨酸(L-Arg)在一氧化氮合酶(NOS)代谢下产生. NOS 有三种异构型:神经原型(nNOS)、内皮型(eNOS)和诱生型(iNOS). 前二者存在于脑组织、周围神经及血管内皮, 依赖于钙/钙调蛋白(Ca²⁺/CaM). 肝硬化(LC)患者 ET-1^[1-13]、NO^[14-18]等多种血管活性物质(VAS)均有增加. ET-1 通过收缩肝窦和门静脉前终末枝增加肝内阻力^[19-23], NO 在 LC 肝血流动力学紊乱中的作用尚不十分清楚, 有研究显示 ET-1 与 NO 间作用失衡是导致肝内血流阻力增加的重要原因. ET-1, NO 等 VAS 彼此相互作用、相互影响、在 LC 不同病期、不同部位情况有所不同, 导致了治疗困难. 因此对 LC 不同病期 VAS 调节作用的变化规律进行研究十分必要. 目前尚乏在 LC 不同病期动态研究 ET-1, NO 对肝血流动力学调节作用的报道. 我们在离体状态下排除体内其他 VAS 干扰, 对 ET-1, NO 对肝血流动力学调节作用之变化规律进行研究, 进一步揭示 ET-1, NO 在门脉高压(PHT)发生中的作用及其机制, 以对 PHT 治疗提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 ♂ 清洁级 SD 大鼠 64 只, 质量 180-220 g, 购自河北医科大学实验动物中心. 八道生理记录仪(RM-6280 型, 四川成都仪器厂). ET-1, L-NAME(NOS 抑制剂)购自美国 Sigma 公司.

1.2 方法 皮下注射 500 mL/L CCl₄ 菜籽油溶液 3 mL/kg, 2 次/wk, 50 mL/L 乙醇代饮水, 制备大鼠 LC 模型. 造模 9 wk 末, 肝脏表面出现细小颗粒状结节, 边缘变钝, 肝内纤维组织增生明显, 有假小叶形成, 腹水形成少见, 腹水量一般不超过 2 mL, LC 组体质量(597 ± 32 g)与对照组(595 ± 22 g)无明显差异(P > 0.05);造模 14 wk 末, LC 组体质量(509 ± 104 g)较对照组(664 ± 33 g)明显下降(P < 0.01), 多有腹水形成, 腹水量 2-60 mL; 肝脏表面粗糙, 可见大小不等的结节, 肝内有大量纤维组织增生, 小叶间隔增宽, 大量假小叶形成. 因此, 将造模 9 wk 末定为 LC 早期(E-LC), 14 wk 末定为 LC 晚期(L-LC). 对照组大鼠采用菜籽油溶液皮下注射 3 mL/kg 体重, 2 次/wk. 于 LC 的早期和晚期分别设立 LC 与正常对照(Control)两大组, 每组 16 只大鼠. 每个大组根据灌流药物不同又分成以下 4 个小组: (1)L-NAME 组(4 只):门脉灌注 1 mmol/L L-NAME; (2)LNAME+ET-1 组:门脉灌注 L-NAME(1 mmol/L)10 min 后灌注 ET-1(10 nmol/L); (3)ET-1 组(4 只):门脉灌注 10 nmol/L ET-1; (4)空白组(4 只):不加药物继续灌流 Krebs' s 溶液. 大鼠禁食过夜, 自由饮水, 硫喷妥钠 100 mg/kg 腹腔注射麻醉, 常规开腹, 分离门静脉, 胆管插管监测胆汁流率. 结扎胃、十二指肠韧带、脾韧带、肝动脉、脾静脉、肠

系膜上静脉, 结扎并切除食管. 门静脉插管经三通一端通过压力换能器与八道生理仪相连监测门脉灌注压(PP), 另一端连于恒流泵, 以每克肝 1.7 mL/min 的恒定流速向肝内灌流. 迅速结扎切断腹主动脉, 结扎并切断肾脏上方下腔静脉, 打开胸腔, 出肝下腔静脉内插管至肝静脉, 分离切除肝脏, 移出体外, 肝静脉插管经三通一端通过压力换能器与八道仪相连监测肝静脉压(Phv), 另一端连于灌流系统的流出端, 建立离体肝灌流通路. 灌流液为含 40 g/L 牛血清白蛋白的 Krebs' s 溶液(NaCl 118.3, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, MgSO₄·7H₂O 1.2, KH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 25, 葡萄糖 11.0 mmol/L, pH 7.4), 加以混合氧(O₂/CO₂, V/V:0.95/0.05)灌冲达饱和, 灌流 20 min, 排除肝内血液成分后, 进行再循环灌流, 20 min 后, 灌流系统基本达到稳定状态, 此时的 PP 和 Phv 为基础状态(baseline)压力, 然后开始给药进行干预. 灌流过程中持续监测胆汁流率并检测灌流液 pH 值、氧分压、K⁺ 浓度以及酶学等指标(表 1). 预实验结果显示本实验离体肝脏可在体外存活 6 h, 并保持对药物反应良好状态.

统计学处理 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组间比较采用 t 检验, 以 P < 0.05 具有统计学意义.

2 结果

2.1 抑制 NO 合成对 LC 大鼠 PP 和 Phv 的作用 基础状态下 L-LC 组 PP 高于 E-LC 组(P < 0.01)高于对照组(P < 0.01). 门脉灌注 L-NAME, L-LC 组、E-LC 组、对照组 PP 与 Phv 均无明显变化(P > 0.05, 表 2). 灌流过程中空白组 PP、Phv 较基础状态亦无明显改变(P > 0.05), 灌流本身对灌注压无明显影响(表 2).

2.2 ET-1 对 LC 大鼠 PP 和 Phv 的调节作用 门脉灌注 ET-1 可明显增加大鼠的 PP (P < 0.01), L-LC 组 PP 增加幅度(Δ PP₁)大于 E-LC 组(P < 0.01)大于对照组(P < 0.01); 门脉灌注 ET-1 对 Phv 无明显调节作用(P > 0.05).

2.3 抑制 NO 合成对 ET-1 的影响 给予 L-NAME+ET-1 与单独给予 ET-1 相比, PP 进一步增高(P < 0.05), Phv 无明显变化(P > 0.05), LC 大鼠 PP 增加幅度(Δ PP₂)大于正常大鼠(P < 0.01), 但 L-LC 组 PP 增加幅度与 E-LC 组无明显差异(P > 0.05).

表 1 Krebs' s 灌注前后肝脏各参数的变化($\bar{x} \pm s$)

参数	灌注前	灌注后
pH	7.40 ± 0.05	7.38 ± 0.04
PO ₂ (kPa)	7.81 ± 2.71	9.16 ± 4.41
K ⁺ (mmol/L)	6.53 ± 0.31	6.78 ± 0.61
ALT (U/L)	10.1 ± 4.33	7.21 ± 4.24
AST(U/L)	17.64 ± 5.25	12.32 ± 4.14
ALP(U/L)	3.55 ± 0.98	3.14 ± 0.77
Bilirubin(μmol/L)	1.86 ± 0.79	1.43 ± 1.06

*P > 0.05, vs 灌注前.

表2 ET-1, NO对离体肝脏PP和Phv的影响($\bar{x} \pm s$, kPa)

		对照组	E-LC	L-LC
基础状态	PP	0.838 \pm 0.09	1.159 \pm 0.12	1.446 \pm 0.21
	Phv	0.132 \pm 0.06	0.146 \pm 0.07	0.173 \pm 0.08
L-NAME	PP	0.844 \pm 0.11	1.181 \pm 0.11	1.431 \pm 0.23
	Phv	0.137 \pm 0.04	0.150 \pm 0.08	0.149 \pm 0.03
ET-1	PP	1.461 \pm 0.19 ^a	2.102 \pm 0.15 ^{ac}	2.985 \pm 0.16 ^{acd}
	Δ PP ₁	0.687 \pm 0.08	0.942 \pm 0.03 ^c	1.589 \pm 0.04 ^{cd}
	Phv	0.136 \pm 0.02	0.161 \pm 0.01	0.164 \pm 0.01
L-NAME+ET-1	PP	1.716 \pm 0.18 ^{ab}	2.341 \pm 0.19 ^{abc}	3.338 \pm 0.21 ^{abcd}
	Δ PP ₂	0.183 \pm 0.04	0.307 \pm 0.05 ^c	0.304 \pm 0.04 ^c
	Phv	0.151 \pm 0.03	0.154 \pm 0.04	0.148 \pm 0.02
空白对照组	PP	0.825 \pm 0.08	1.163 \pm 0.13	1.442 \pm 0.25
	Phv	0.164 \pm 0.07	0.144 \pm 0.03	0.156 \pm 0.04

^aP < 0.01, vs 基础状态; ^aP < 0.05, vs ET-1组; ^cP < 0.01, vs 空白对照组; ^dP < 0.05, E-LC vs L-LC.

3 讨论

LC患者血浆ET-1^[1-13], NO^[14-18]等多种VAS均有增加,作用失衡是导致血流动力学紊乱的主要原因。ET-1, NO间存在相互作用:ET-1能诱导内皮细胞eNOS表达,促进内皮细胞钙内流增加NO合成,并与血管内皮细胞ET_{B1}结合促进NO释放;NO则通过增加cGMP抑制ET-1合成,拮抗ET-1之缩血管效应。体外研究发现NO能抑制ET-1诱导的HSC收缩^[22,23],增加NO合成能削弱ET-1升高门脉压的作用^[19-23]。ET、NO等血管活性物质在导致门脉高压中各自作用,相互影响^[24-30],以及在肝硬化的不同时期、不同病理阶段,这些物质在体内分布及对肝脏和内脏血管的调节作用各家报道不尽一致。我们根据造模不同时间,结合肝组织病理改变及有无腹水对LC进行分期,采用离体肝灌注技术,在不受其他血管活性物质干扰的情况下,动态研究了ET-1, NO对肝血流动力学的调节作用。证明ET-1能增加PP,增加肝内血流阻力^[31-34],且随LC病情发展肝循环对ET-1收缩反应敏感性增强,说明ET-1是导致PHT的主要VAS,ET-1在LC,尤其是LC晚期PHT发生中起着重要作用。肝硬化时ET-1浓度增加,且随着病情加重增高更为明显,此对ET在门脉高压中的作用进一步肯定,并对研究肝硬化门脉高压的发生机制及对本病的治疗提供了有意义资料。

有关ET-1, NO间相互作用的研究结果显示:单独给予L-NAME无论是LC组还是对照组PP均无明显改变(表2),既往也有类似报道^[22,23],基础状态下NO在门脉压维持中未起主要作用,可能与肝内一氧化碳(CO)合成增加抑制cGMP合成酶系统功能,对抗了NO的扩血管效应。但联合给予L-NAME+ET-1与单独给予ET-1相比,PP进一步升高,L-LC组与E-LC组PP增加幅度(Δ PP₂)无明显差异(P > 0.05),但均高于正常

大鼠。抑制NO合成能加强ET-1的升压作用,即NO能拮抗ET-1的升压作用,由于基础状态下NO在门脉压维持中并未起主要作用,这就说明ET-1可能通过与ET_{B1}结合、增加内皮细胞Ca²⁺内流,上调eNOS表达等促进了NO合成与释放,且此促进作用在LC时增强。LC时肝循环对ET-1收缩反应敏感性增加,ET-1促进NO合成作用增强可能系肝循环对抗ET-1升压作用的代偿机制之一。LC时肝内ET-1合成增加,而eNOS活性减低、eNOS源性NO合成减少,肝循环对ET-1收缩反应敏感性增强远远超出了NO的代偿能力,且随LC病情发展肝循环对ET-1收缩反应敏感性进一步增高,而ET-1促进NO合成作用并未随之增强,随着LC病情发展NO代偿能力进一步下降,导致ET-1, NO间作用失衡是肝内血流阻力增加的重要原因^[18,21]。

LC时肝内ET-1合成增加,且ET-1升高随病情发展而加重,随LC病情加重肝循环对ET-1反应敏感性增强、NO代偿能力下降,所以作者认为在本病的治疗上可考虑应用NO供体增加肝内NO合成,抑制ET-1作用、降低肝内阻力。如能通过转基因技术靶向增加肝内NO合成,不但可直接拮抗ET-1的缩血管作用,还能抑制肝内ET-1的合成,可在不加重高动力循环状态的情况下降低肝内阻力^[15,24]。L-LC后期随病情加重肝循环对ET-1反应敏感性亦有增强,因此推测导致门脉高压的主要始动因素可能为ET,ET可增加内脏小动脉内皮细胞eNOS的表达,如同肝循环内脏血管NO可能也系代偿性增高?因此认为应用ET受体拮抗剂或ET转化酶抑制剂可能是良好的选择^[35-39]。用药后非但可降低肝内阻力,而且可能通过减少内脏小动脉NO的合成,改善内脏高动力循环状态。

4 参考文献

- Liu F, Li JX, Li CM, Leng XS. Plasma endothelin in patients with endotoxemia and dynamic comparison between vasoconstrictor and vasodilator in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2001;7:126-127
- Chen S, Liu B, Cai XM, Gu CH. Clinical significance of changes of endothelin and nitric oxide levels in peripheral blood of patients with severe hepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:122-124
- Wu CH. Fibrodynamics-elucidation of the mechanisms and sites of liver fibrogenesis. *World J Gastroenterol* 1999;5:388-390
- Hasegawa T, Kimura T, Sasaki T, Okada A. Plasma endothelin-1 level as a marker reflecting the severity of portal hypertension in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2001;36:1609-1612
- Ohara N, Futagawa S, Watanabe S, Fukasawa M, Takamori S. Clinical investigation of endothelin-1 and nitric oxide in patients with portal hypertension focusing on plasma levels and immunohistological staining of liver tissues. *Hepatol Res* 2001;21:40-54
- Alam I, Bass NM, Bacchetti P, Gee L, Rockey DC. Hepatic tissue endothelin-1 levels in chronic liver disease correlate with disease severity and ascites. *Am J Gastroenterol* 2000;95:199-203
- Kuddus RH, Nalesnik MA, Subbotin VM, Rao AS, Gandhi CR. Enhanced synthesis and reduced metabolism of endothelin-1 (ET-1) by hepatocytes—an important mechanism of increased endogenous levels of ET-1 in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:725-732

- 8 Hocher B, Brause M, Mendes U, Berger D, Buhler H, Gross P. Impact of the endothelin system on water and sodium excretion in patients with liver cirrhosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1133-1138
- 9 Kamath PS, Carpenter HA, Lloyd RV, McKusick MA, Steers JL, Nagorney DM, Miller VM. Hepatic localization of endothelin-1 in patients with idiopathic portal hypertension and cirrhosis of the liver. *Liver Transpl* 2000;6:596-602
- 10 Helmy A, Jalan R, Newby DE, Johnston NR, Hayes PC, Webb DJ. Altered peripheral vascular responses to exogenous and endogenous endothelin-1 in patients with well-compensated cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:826-831
- 11 张莉娟,王小众,黄月红,陈治新. 降钙素基因相关肽、血管紧张素 II 和内皮素在大鼠纤维化中的作用. *世界华人消化杂志* 2001;9:457-459
- 12 李蕴钊,孙静媛,王笑梅,张首省,杨胜彩. 一氧化氮和内皮素在肝硬化合并肝肾综合征患者中的变化及意义. *世界华人消化杂志* 2000;8:484-485
- 13 张晓岚,姜慧卿,靳洪涛,秦玉彩,姚希贤. 肝硬化患者血浆降钙素基因相关肽及内皮素-1 的水平. *世界华人消化杂志* 2000;8:929-930
- 14 Huang YQ, Xiao SD, Zhang DZ, Mo JZ. Nitric oxide synthase distribution in esophageal mucosa and hemodynamic changes in rats with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 1999;5:213-216
- 15 Van de Castele M, Omasta A, Janssens S, Roskams T, Desmet V, Nevens F, Fevery J. In vivo gene transfer of endothelial nitric oxide synthase decreases portal pressure in anaesthetised carbon tetrachloride cirrhotic rats. *Gut* 2002;51:440-445
- 16 张崴,任万英,张世兰,王海滨. 肝硬化腹水患者血浆降钙素原与一氧化氮的变化. *世界华人消化杂志* 2002;10:1353-1354
- 17 Wiest R, Groszmann RJ. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis* 1999;19:411-426
- 18 Cahill PA, Redmond EM, Sitzmann JV. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Ther* 2001;89:273-293
- 19 Fukushima H, Doi Y, Kudo H, Kayashima K, Kiyonaga H, Nagata T, Itoh H, Fujimoto S. Synthesis and receptor sites of endothelin-1 in the rat liver vasculature. *Anat Rec* 2000;259:437-445
- 20 Petrowsky H, Schmandra T, Lorey T, Hanisch E, Herrmann G. Endothelin-induced contraction of the portal vein in cirrhosis. *Eur Surg Res* 1999;31:289-296
- 21 Reynaert H, Thompson MG, Thomas T, Geerts A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut* 2002;50:571-581
- 22 Zhang M, Luo B, Chen SJ, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1999;277:G944-G952
- 23 Tong Q, Zeng L. Study on the correlation of plasma NO, ET-1 and ALT in the patients with chronic hepatitis and cirrhosis. *J Tongji Med Univ* 2000;20:203-204
- 24 Yu Q, Shao R, Qian HS, George SE, Rockey DC. Gene transfer of the neuronal NO synthase isoform to cirrhotic rat liver ameliorates portal hypertension. *J Clin Invest* 2000;105:741-748
- 25 Bauer M, Bauer I, Sonin NV, Kresge N, Baveja R, Yokoyama Y, Harding D, Zhang JX, Clemens MG. Functional significance of endothelin B receptors in mediating sinusoidal and extrasinusoidal effects of endothelins in the intact rat liver. *Hepatology* 2000;31:937-947
- 26 Chan CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lin HC, Chu CJ, Chen CT, Huang HC, Lee SD. Endothelin-1 induces vasoconstriction on portal-systemic collaterals of portal hypertensive rats. *Hepatology* 2001;33:816-820
- 27 Sarela AI, Mihaimeed FM, Batten JJ, Davidson BR, Mathie RT. Hepatic and splanchnic nitric oxide activity in patients with cirrhosis. *Gut* 1999;44:749-753
- 28 Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, Sessa WC, Groszmann RJ. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1999;117:1222-1228
- 29 Shah V. Cellular and molecular basis of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2001;5:629-644
- 30 Vapaatalo H, Mervaala E. Clinically important factors influencing endothelial function. *Med Sci Monit* 2001;7:1075-1085
- 31 Kojima H, Sakurai S, Kuriyama S, Yoshiji H, Imazu H, Uemura M, Nakatani Y, Yamao J, Fukui H. Endothelin-1 plays a major role in portal hypertension of biliary cirrhotic rats through endothelin receptor subtype B together with subtype A in vivo. *J Hepatol* 2001;34:805-811
- 32 Tieche S, De Gottardi A, Kappeler A, Shaw S, Sagesser H, Zimmermann A, Reichen J. Overexpression of endothelin-1 in bile duct ligated rats: correlation with activation of hepatic stellate cells and portal pressure. *J Hepatol* 2001;34:38-45
- 33 Heneghan MA, Harrison PM. Pathogenesis of ascites in cirrhosis and portal hypertension. *Med Sci Monit* 2000;6:807-816
- 34 Bruno CM, Neri S, Sciacca C, Caruso L. Plasma endothelin-1 levels in liver cirrhosis. *Int J Clin Lab Res* 2000;30:169-172
- 35 Yokomori H, Oda M, Ogi M, Kamegaya Y, Tsukada N, Nakamura M, Ishii H. Enhanced expression of endothelin receptor subtypes in cirrhotic rat liver. *Liver* 2001;21:114-122
- 36 Rockey DC. Vasoactive agents in intrahepatic portal hypertension and fibrogenesis: implications for therapy. *Gastroenterology* 2000;118:1261-1265
- 37 Kojima H, Yamao J, Tsujimoto T, Uemura M, Takaya A, Fukui H. Mixed endothelin receptor antagonist, SB209670, decreases portal pressure in biliary cirrhotic rats in vivo by reducing portal venous system resistance. *J Hepatol* 2000;32:43-50
- 38 Poo JL, Jimenez W, Maria Munoz R, Bosch-Marce M, Bordas N, Morales-Ruiz M, Perez M, Deulofeu R, Sole M, Arroyo V, Rodes J. Chronic blockade of endothelin receptors in cirrhotic rats: hepatic and hemodynamic effects. *Gastroenterology* 1999;116:161-167
- 39 Zhang C, Liu JJ, Wang JY. Hemodynamic influence of selective endothelin receptor antagonists on portal hypertensive rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:1339-1344



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

