

门静脉高压药物治疗的新进展

马 骁, 刘冰熔

马骁, 刘冰熔, 哈尔滨医科大学附属二院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150086

通讯作者: 刘冰熔, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属二院消化内科. liubingrong@medmail.com.cn
电话: 0451-86296562

收稿日期: 2008-09-25 修回日期: 2008-10-22

接受日期: 2008-11-03 在线出版日期: 2008-11-28

Advances in drug treatment of portal hypertension

Xiao Ma, Bing-Rong Liu

Xiao Ma, Bing-Rong Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Bing-Rong Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. liubingrong@medmail.com.cn

Received: 2008-09-25 Revised: 2008-10-22

Accepted: 2008-11-03 Published online: 2008-11-28

Abstract

Intrahepatic vascular resistance augmentation and portal blood flow increase are main mechanisms of portal hypertension. The former as an initial factor is mainly due to liver structure changes and motivity changes (reversible). It has been demonstrated that this reversible resistance can be reduced by 20%-30% with drugs. Portosystemic shunt or transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) may induce many severe complications such as hepatic encephalopathy and stent re-obstruction. Therefore, researchers have performed plenty of experimental investigations about drug treatment of portal hypertension, and this article introduces their new advances in this field.

Key Words: Portal hypertension; Drug; Treatment

Ma X, Liu BR. Advances in drug treatment of portal hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(33): 3775-3781

摘要

肝硬化门脉高压形成的机制主要是肝内阻力增加和门脉血流量增多。肝内阻力增加是始动

因素,其原因主要分机械性和动力性因素;机械性因素是不可逆的,而动力性因素是可逆的。近年来发现许多血管活性物质可以解除或是减弱这种可逆性的梗阻。而且目前的外科分流术和经颈静脉肝内门体分流术可能引起许多并发症如肝性脑病、支架再梗阻等。于是,人们对门脉高压的药物治疗进行了大量的实验研究并有了许多新的认识。本文将主要阐述门脉高压的药物治疗的新进展。

关键词: 门静脉高压; 药物; 治疗

马骁, 刘冰熔. 门静脉高压药物治疗的新进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(33): 3775-3781

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3775.asp>

0 引言

肝硬化在世界范围的高发病率及高死亡率早已受到各国学者的重视,尤其是门静脉高压形成后出现的许多并发症,如食管-胃底静脉曲张出血、难治性腹水、肝肾综合征、肝性脑病等。其中,食管-胃底静脉曲张出血是最常见的并发症。出血后最初6 wk死亡率约为20%,而且出血后短期(<6 wk)再出血发生率为30%-40%,晚期再出血率为32%-84%,平均为59%。可是目前临床上推荐应用于降低门静脉高压的药物仅为β-肾上腺素受体阻滞剂,其可以降低一部分患者门脉压力,减小了肝硬化门脉高压患者1-2年内出血的发生率。但是β-肾上腺素受体阻滞剂存在较多的禁忌症,因此限制了其在肝硬化门脉高压患者中广泛的应用。为了减少门脉高压所致的并发症的发生,降低肝硬化患者的死亡率,国内外学者相继进行了众多的动物实验。本文主要阐述目前降低肝硬化门脉压力药物的研究进展。

1 肝硬化门脉高压形成机制

目前学者认为肝硬化门静脉高压形成的机制可以通过两个学说解释:“后向血流学说”和“前向血流学说”。“后向血流学说”认为肝硬化门脉高压始动因素是肝内阻力增加,导致经门脉回流入肝血液受阻,门静脉压力增高。而肝内高阻

■背景资料

肝硬化门脉高压形成的机制主要是肝内阻力增加和门脉血流量增多。肝内阻力增加原因主要分机械性和动力性因素;机械性因素是不可逆的,而动力性因素是可逆的。许多血管活性物质可以解除或是减弱这种可逆性的梗阻。

■同行评议者

冯志杰,主任医师,河北医科大学第二医院消化内科

■ 研发前沿

以HSC为治疗靶点的药物主要是抑制HSC的收缩特性、针对HSC收缩过程的信号传导途径或是增加扩血管物质的浓度等。不良反应是低血压、肾功能损害。因此,如何从根本上降低肝窦阻力且减少低血压等严重不良反应是今后研究的重点。

力的形成有机械性因素和动力性因素。机械性因素指肝硬化肝小叶结构的改变,假小叶的形成,肝窦毛细血管化等结构性因素导致肝血窦阻力增加,肝脏微循环障碍,这种变化是不可逆的;动力性因素是指肝血窦周围的星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)活化^[1],活化后的HSC有收缩血管平滑肌的作用^[2],同时对缩血管物质的敏感性增加,且内源性血管活性物质的失衡,都有助于门脉高压的形成和维持^[3]。这种变化被认为是可逆的。“前向血流学说”认为肝硬化门脉高压形成之后全身扩血管物质代偿性增加导致高动力循环,表现为心输出量增加、外周血管扩张,使回流入门脉的血流量增多,这被认为是维持和加重门脉高压的主要机制。目前学者们都是以上述两种学说为理论基础,以降低肝内阻力和减少门脉血流为目的进行降低门脉压力药物治疗的研究。

2 相关药物及其进展

2.1 降低肝内阻力的药物:主要通过抑制HSC收缩血管的活性或促进血管扩张来降低肝窦阻力,以达到降低门脉压力的作用。研究较多的药物有内皮素受体拮抗剂、硝酸酯、NO供体、血管紧张素受体拮抗剂等等。

2.1.1 内皮素系统:内皮素-1(endothelin-1, ET-1)是最强的缩血管物质之一。在1988年首先由Yanagisawa *et al*^[4]发现,并发表在Nature杂志上。随后的研究表明肝硬化患者血浆中ET水平与肝脏疾病和门脉压力的水平呈正相关^[5-6],ET受体的表达在HSC中是最多的^[7],所以ET-1受体表达的增加和HSC的收缩作用关系密切。而且近期有研究表明,ET-1抑制肝窦内皮细胞窗 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP酶活性和 Ca^{2+} 泵活性减弱了细胞内 Ca^{2+} 向细胞间隙的移动,增加胞内游离 Ca^{2+} ,最终使肝窦内皮细胞窗收缩,肝窦压力增高^[8]。ET-1与受体结合之后是通过磷脂酶C信号传导系统使细胞内 Ca^{2+} 浓度增加,最终促使平滑肌细胞收缩。ET-1有2种受体,分别是 ETR_A 和 ETR_B ,而 ETR_B 有2个亚型 ETR_{B1} 和 ETR_{B2} ^[9]。 ETR_A 主要存在于血管平滑肌细胞中,与ET-1结合后介导血管收缩;而 ETR_B 存在于血管内皮细胞中,与ET-1结合后介导血管舒张。但近期研究显示 ETR_B 可以产生两种不同的作用,即 ETR_{B1} 与ET-1结合使血管舒张,而 ETR_{B2} 与ET-1结合使血管收缩。尽管ET-1各种受体发挥各种血管活性作用,但是他们在肝硬化门脉高压形成过程中所起到的作用仍存在争

议。因为学者们选择不同的受体拮抗剂进行实验研究,所得结论也并不一致。Cahill *et al*^[10]通过门脉结扎法制作大鼠肝硬化门脉高压模型后,给予大鼠BQ-123(ETR_A 拮抗剂)和IRL-1038(ETR_B 拮抗剂)静脉注射,分别观察其对门脉高压大鼠的作用,发现 ETR_A 拮抗剂并不能降低门脉压力,而 ETR_B 拮抗剂有降低门脉压力的作用。随后Kojima *et al*^[11]使用胆总管结扎法制作大鼠肝硬化模型发现了门脉高压形成后肝内 ETR_B mRNA表达明显增加,而 ETR_A mRNA表达并无变化,从而得出结论中 ET_B 受体可能参与了肝硬化门脉高压的形成。随后也有国内外学者的试验也支持Kojima的观点^[12-13]。但是,De Gottardi *et al*^[14]在门静脉结扎的大鼠肝硬化门脉高压模型中分别使用ABT-627(ETR_A 拮抗剂)、A-192621(ETR_B 拮抗剂)和A-182061(非选择性ETR拮抗剂)长期口服治疗得出的结论可能与上述结论相反,他们的结论是ABT-627可以明显的降低门脉压力,而A-192621反而增加门脉压力, A-182061对门脉压力的降低作用不明显。张弛 *et al*^[15]的研究也表明 ETR_A 在维持高动力循环作用起主要作用。Watanabe *et al*^[16]研究ET-1受体拮抗剂对肝窦内皮细胞窗和肝内微循环的作用时,认为ET-1主要是和 ETR_A 结合后起到调节肝窦内皮细胞窗及影响肝内微循环作用的。有学者认为产生如此矛盾结果可能是因为门脉高压的模型不同。Cahill *et al*^[10]认为在肝硬化不同时期ET-1的作用是不同的,早期 ETR_A 受体起主导作用,而后期 ETR_B 受体起主要作用。虽然存在争议,但国内外许多学者通过复制不同的肝硬化门脉高压模型后,进行实验得出结论,认为非选择性的ET-1受体拮抗剂降低门脉压力的作用是可以确定的^[17-19]。但是,最近的一项随机双盲对照试验得出结论是ET-1对早期肝硬化患者的门静脉压力缺少急性作用,所以对治疗静脉曲张出血作用很有限^[20]。

2.1.2 NO与NOS系统:一氧化氮(nitrogen monoxidum, NO)是一种较强的扩血管物质,普遍存在于各系统中。他由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化L-精氨酸转化为瓜氨酸时产生的,通过旁分泌的方式直接刺激鸟苷酸环化酶,引起cGMP水平增加,致 Ca^{2+} 内流,血管扩张。肝硬化肝窦内皮细胞损伤导致NO减少,血管收缩因子和舒张因子的失衡表现为肝窦血管收缩,肝内阻力增加。(1)硝酸酯类扩血管药:硝酸甘油、5-硝酸异山梨酯等药物是通过释放

NO, 发挥血管扩张作用. 但是因其导致循环血量不足, 严重低血压, 甚至肾功能不全等不良反应, 所以目前不推荐单独使用硝酸酯类预防首次出血. Borroni *et al*^[21]对纳多洛尔和硝酸异山梨酯进行比较, 认为硝酸异山梨酯虽然不良反应相对少, 但患者出血发生率较高. 有学者认为可以联合应用 β -肾上腺素受体阻滞剂和硝酸酯类药物治疗门脉高压, 但是目前的随机对照实验(randomized clinical trial, RCT)称其联合应用 β -受体阻滞剂在降低死亡率方面并不优于单用 β -受体阻滞剂, 并且联合治疗更易出现低血压不良反应^[22]. (2)NO供体制剂: 早在20世纪90年代初就有学者使用NO释放剂来降低门脉压力, 尽管NO可以舒张HSC, 但无论对动物还是门脉高压的患者, 都会导致全身血管舒张, 血压下降; 同时增加了内脏血流量, 所以非选择性的NO供体药物进行全身给药目前在临床上没有应用价值. 因此学者们把研究的重点转移到肝脏选择性的NO供体. Fiorucci *et al*^[23-24]使用NCX-1000(2-乙酰基苯酸3-甲基苯酯, 他通过附加在熊去氧胆酸上, 而熊去氧胆酸几乎全部在肝细胞中代谢, 所以这种复合物具有肝内选择性)在不同的门脉高压大鼠模型中进行实验, 证明其能够减低肝内阻力, 拮抗去甲肾上腺素的缩血管作用; 后又有实验证明上述观点^[25]. 但是, 此实验缺少与全身应用释放NO制剂的对照组比较. 其实在早期就有学者使用NO-NSAIDs制剂释放NO从而降低门脉压力. 近年Lalemana *et al*^[26]使用硝基氟吡洛芬(Nitroflurbiprofen)应用于肝硬化大鼠模型中, 亦得到良好降压效果. (3)一氧化氮合酶(NOS)及相关药物: NOS引起血管舒张主要通过两种机制: 一是可以直接增加NO的浓度, 而NO通过CGMP信号系统使细胞内 Ca^{2+} 浓度减少引起平滑肌细胞舒张; 二是引起肌球蛋白轻链磷酸酯酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)含量增加、活性增强, 导致肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)去磷酸化, 横桥与肌动蛋白解离, 引起平滑肌细胞舒张. 目前有很多学者纷纷进行实验, 分别将三种亚型的一氧化氮合酶(NOS)(iNOS, nNOS, eNOS)通过病毒质粒转染到肝硬化门脉高压大鼠模型的肝脏中, 得出结论三种NOS均可以产生明显的降低门脉压力的作用^[27-30]. 但是, 由于并无研究证明转染媒介(腺病毒)应用的安全性, 所以这种治疗方法仍需要大量实验来证明其在人体内应用的可行性. RhoA/Rho激酶

信号传导通路与CGMP信号系统作用相反, 可以使肌球蛋白磷酸化引起平滑肌细胞收缩^[2]. 而且实验证明RhoA/Rho激酶与肝窦血管收缩有密切关系, 其上调可以使肝窦阻力增加, 下调可以使血管扩张、阻力下降^[30-32]. Trebicka *et al*^[33]制作胆源性肝硬化大鼠模型(结扎大鼠胆管)使用他汀类降脂药(阿托伐他汀, 15 mg/kg)治疗7 d, 与非治疗组肝硬化大鼠对比, 结果显示阿托伐他汀可以抑制RhoA/Rho激酶信号传导而活化NOS/CGMP信号系统, 抑制HSC的收缩, 降低肝内阻力及门脉压力, 而且不影响平均动脉压. 可是他汀类降脂药物肝损害的不良反应是否会加重肝硬化及门静脉高压, 现在仍不明确, 尚需实验证明. (4)其他: 另有许多研究一些作用于NO的药物试验, Fernando *et al*研究抗氧化剂(N-乙酰半胱氨酸和硫辛酸), 能够增加增加血浆中亚硝酸盐和硝酸盐的含量, 降低了门脉压力^[34-35]; 另有试验证明雌激素刺激窦内皮细胞产生NOS, 舒张平滑肌, 降低门脉压力^[36-37].

总之, NO是明确的扩血管物质, 增加NO释放的药物, 可以补充肝内NO的缺失, 明显地降低肝窦阻力, 针对发病机制进行治疗, 但是其外周血管扩张的作用对全身的影响是不可忽视的, 尤其造成低血压、循环血量不足等严重后果. 一项临床荟萃分析表明单独应用硝酸酯扩血管药与 β -肾上腺素受体阻滞剂对降低门静脉压力的作用无差别, 而且不能改善长期生存率.

2.2 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS系统) 自从19世纪80年代初就发现RAS系统可以调节肝内血管阻力, 他的激活与门脉高压有关系. 活化的HSC表达血管紧张素II受体, 血管紧张素II(Ang II)和其受体结合后导致肝窦收缩以及肝窦内皮细胞基质增殖, 加重门脉高压^[16]. 理论上认为血管紧张素II抑制剂(ACEI)和血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)都可以降低肝内血管的阻力, 可是ACEI和血管紧张素II受体拮抗剂是否能降低门脉压力结论尚不统一^[38-42]. Helmy *et al*^[43]研究认为Ang II在肝硬化早期对血管紧张性没有明显作用, 所以认为肝硬化早期RAS系统尚未激活, 使用ARB对外周血流动力学影响较小; 而肝硬化晚期, 为了代偿外周血管的扩张和维持动脉血压稳定, RAS系统激活, 并发挥收缩血管的作用. Tripathi *et al*^[44]随后的实验也证明了缓慢给予氯沙坦对早期肝硬化患者没有作用. 最近又有研究表明血管紧张素阻滞剂还可以抑制

■ 相关报道

近年对NOS与HSC的关系, 且其在肝硬化形成中的作用的研究愈加深刻. Trebicka *et al*制作胆源性肝硬化大鼠模型(结扎大鼠胆管)使用他汀类降脂药(阿托伐他汀, 15 mg/kg)治疗7 d, 与非治疗组肝硬化大鼠对比, 结果显示阿托伐他汀可以抑制RhoA/Rho激酶信号传导而活化NOS/CGMP信号系统, 抑制HSC的收缩, 降低肝内阻力及门脉压力, 而且不影响平均动脉压.

■应用要点

目前确切降低门脉压力的药物寥寥无几,能够研发一种禁忌症和并发症都相对较少的药物将对降低肝硬化门脉高压患者的死亡率有很大帮助。而且,临床应用的曲张静脉结扎和外科断流、分流术也暂时缓解门脉高压所引起的并发症-侧枝循环静脉曲张出血,所以,能从根本上降低门脉压力将是未来治疗手段。

HSC活化和增殖,减少胶原的生成,可以抑制肝脏纤维化^[45-46]。

目前认为ACEI和ARB主要的不良反应可能会有肝、肾功能损害。Debernardi-Venon *et al*^[47]给予11名肝硬化门脉高压的患者厄贝沙坦(Irbesartan)(300 mg/d)治疗8 wk,发现HVP明显下降,而且他认为厄贝沙坦不像氯沙坦那样完全在肝中代谢,所以可以使用正常剂量而无需考虑肝损害。但是ACEI类药物对外周血流动力学影响较大,尤其是肾脏血流,研究表明卡托普利、依那普利长期使用损害肾功能较明显。另有报道,联合应用Irbesartan和 β -受体阻滞剂可以明显的降低患者的门脉压力,而且没有明显的肾功损害^[48]。

2.3 其他因子:与HSC的收缩作用有关系的血管活性物质还有:环氧合酶-2(COX-2)^[49-51]、5-羟色胺(5-HX)^[52-54]等。理论上他们的受体拮抗剂是能够通过抑制HSC的收缩作用从而降低门静脉压力,但现在相关的实验研究还很少。

3 减少门脉血流的药物

此类药物是通过减少心输出量或是直接收缩内脏血管,减少经门脉入肝血流量,从而达到延缓门脉高压的恶化甚至达到降低门脉压力的作用。目前研究较多有 β -肾上腺素受体阻滞剂、NOS抑制剂、垂体后叶素等。

3.1 β -肾上腺素受体阻滞剂 非选择性的 β -肾上腺素受体阻滞剂是目前应用于临床的降低门脉压力,预防静脉曲张出血的主要药物,如普萘洛尔和纳多洛尔主要应用于中度-重度静脉曲张患者的有效性已被众多实验证明^[22,55-56]。荟萃分析论证了普萘洛尔或是纳多洛尔在跟踪随访2年里能够使食管-胃底静脉曲张出血的发生率从25%降到15%。但是非选择性的 β -受体阻滞剂应用于轻度静脉曲张患者,是否可以防止静脉曲张进展、预防静脉曲张破裂出血,目前结论尚不统一。例如Merkal *et al*^[57]对161名轻度静脉曲张患者给予纳多洛尔(nadolol)和安慰剂治疗,在随后的5年里每年随访检查胃镜后,得出结论认为那多洛尔与安慰剂比较可以明显的抑制静脉曲张的进展,静脉曲张出血的发生率也明显下降($P=0.03$)。而随后Groszmann *et al*^[58]对213名肝硬化门脉高压(HVP>6 mmHg)患者进行双盲对照研究,使用噻吗洛尔(timolol)治疗108名患者(使用剂量从5 mg增加到患者能耐受最大剂量)或安慰剂治疗103名患者,结果表明噻吗洛尔治疗组并

没有明显减少出血发生率,同时不良事件的发生率较安慰剂组有所增加。Garcia-Tsao *et al*^[59]的研究也同样认为非选择性的 β -受体阻滞剂不能预防静脉曲张的发展而且同样会发生许多不良事件,所以目前不推荐大范围应用于临床。目前认为使用 β -受体阻滞剂的禁忌证主要是:窦性心动过缓、支气管哮喘、慢性阻塞性肺气肿、心力衰竭、低血压、II度以上房室传导阻滞和胰岛素依赖性糖尿病。Khuroo *et al*^[60]在一篇对比曲张静脉结扎和非选择性的 β -受体阻滞剂治疗效果的文章中指出:在6项研究共264例患者应用非选择性的 β -受体阻滞剂148例(56.1%)出现主要的不良反应:低血压39例,气促25例,精神症状13例,心动过缓16例,其他有支气管痉挛,阳痿,雷诺现象等。如果使用选择性的 β_2 -受体阻滞剂可以减少心血管系统的不良反应,但是达不到减少内脏血流的作用且对于支气管哮喘患者仍然是禁忌证。总之, β -受体阻滞剂的广泛使用仍然受到限制。其是否延长患者生存率,也需要进一步实验证实。

3.2 NOS抑制剂 NOS抑制剂可以抑制外周NO的产生,增加外周血管的紧张性,起到抑制高动力循环的作用。La Villa *et al*^[61]应用NOS抑制剂L-NMMA(NG-甲基-L-精氨酸)对7名肝硬化代偿期患者持续静点120 min,进行随机对照研究,结果表明,L-NMMA可以明显的减少心脏指数,增加外周血管阻力,减少经门脉入肝血流量,从而降低门脉压力。Spahr *et al*^[62]的研究也支持上述观点。但是受试者人数过少,而且是否会减少肝内NO含量,此实验都没有明确说明和解释。Kallambokis *et al*^[63]应用另一种NOS抑制剂亚甲蓝(methylene blue)对肝硬化合并腹水的患者进行治疗,并没有观察到其有明显降低门脉压力的作用。

3.3 其他药物 α -肾上腺素受体激动剂(去甲肾上腺素)和垂体后叶素以及生长抑素是治疗急性曲张静脉出血的一线药物。但是由于他们缩血管作用强大且持续时间较短,因此还没有临床实验证明其可以长期应用来降低门脉压力。可喜的是生长抑素问世明显降低门脉压力^[64-66],降低了门脉高压并发静脉曲张出血患者的死亡率。今年国内有报道使用长效生长抑素降低门脉压力也取得良好效果^[67]。

总之,无论是减少心输出量还是收缩内脏血管,最终目的都是减少经门静脉入肝血流量,从而达到降低门脉压力的作用。但是,这些药物

都并没有从根本上降低门脉压力, 肝内阻力仍然存在, 长期使用是否会加重肝细胞的缺血和乏氧, 目前还不确定。

4 结论

HSC在门脉高压形成中起到重要的作用。以HSC为治疗靶点的药物主要是抑制HSC的收缩特性、针对HSC收缩过程的信号传导途径或是增加扩血管物质的浓度等。但是此类药物长期全身应用最多见的不良反应是低血压、肾功能损害。而另一种降低门脉高压药物的机制是针对高动力循环, 即减少心输出量从而降低门脉入肝血流量, 最终达到降低门脉压力的目的。但是其没有从根本上降低肝窦阻力, 而且此类药物大多数是缩血管物质, 长期大量应用其是否会增加肝窦内缩血管物质的浓度, 加重肝窦压力仍不明确。所以, 如何从根本上降低肝窦阻力且减少低血压等严重不良反应可能是今后研究的重点。

5 参考文献

- 1 Reynaert H, Urbain D, Geerts A. Regulation of sinusoidal perfusion in portal hypertension. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291: 693-698
- 2 Reynaert H, Thompson MG, Thomas T, Geerts A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut* 2002; 50: 571-581
- 3 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: 726-729
- 4 Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415
- 5 Møller S, Gülberg V, Henriksen JH, Gerbes AL. Endothelin-1 and endothelin-3 in cirrhosis: relations to systemic and splanchnic haemodynamics. *J Hepatol* 1995; 23: 135-144
- 6 Moore K, Wendon J, Frazer M, Karani J, Williams R, Badr K. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1774-1778
- 7 Shao R, Rockey DC. Effects of endothelins on hepatic stellate cell synthesis of endothelin-1 during hepatic wound healing. *J Cell Physiol* 2002; 191: 342-350
- 8 Yokomori H, Oda M, Ogi M, Yoshimura K, Nomura M, Fujimaki K, Kamegaya Y, Tsukada N, Ishii H. Endothelin-1 suppresses plasma membrane Ca⁺⁺-ATPase, concomitant with contraction of hepatic sinusoidal endothelial fenestrae. *Am J Pathol* 2003; 162: 557-566
- 9 La M, Reid JJ. Endothelin-1 and the regulation of vascular tone. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; 22: 315-323
- 10 Cahill PA, Hou MC, Hendrickson R, Wang YN, Zhang S, Redmond EM, Sitzman JV. Increased expression of endothelin receptors in the vasculature of portal hypertensive rats: role in splanchnic hemodynamics. *Hepatology* 1998; 28: 396-403
- 11 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
- 12 Yokomori H, Oda M, Yasogawa Y, Nishi Y, Ogi M, Takahashi M, Ishii H. Enhanced expression of endothelin B receptor at protein and gene levels in human cirrhotic liver. *Am J Pathol* 2001; 159: 1353-1362
- 13 张军, 张忠涛, 王宇, 王萍, 李建设, 周延忠. 内皮素1及其受体拮抗剂对HSC-T6细胞内皮素受体mRNA表达的影响. *中华外科杂志* 2005; 43: 1395-1397
- 14 De Gottardi A, Shaw S, Sägger H, Reichen J. Type A, but not type B, endothelin receptor antagonists significantly decrease portal pressure in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2000; 33: 733-737
- 15 张弛, 刘建军, 王吉耀. 选择性内皮素受体拮抗剂对肝硬变门脉高压症大鼠血流动力学的影响. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1339-1344
- 16 Watanabe N, Takashimizu S, Nishizaki Y, Kojima S, Kagawa T, Matsuzaki S. An endothelin A receptor antagonist induces dilatation of sinusoidal endothelial fenestrae: implications for endothelin-1 in hepatic microcirculation. *J Gastroenterol* 2007; 42: 775-782
- 17 Chan CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lin HC, Hou MC, Huang HC, Lee SD. Effects of endothelin-1 on portal-systemic collaterals of common bile duct-ligated cirrhotic rats. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 290-296
- 18 许冰, 谢继辉. 内皮素受体拮抗剂对肝硬变门静脉高压症大鼠门静脉压及ET-1 mRNA表达的影响. *郑州大学学报(医学版)* 2004; 39: 830-831
- 19 Thirunavukkarasu C, Yang Y, Subbotin VM, Harvey SA, Fung J, Gandhi CR. Endothelin receptor antagonist TAK-044 arrests and reverses the development of carbon tetrachloride induced cirrhosis in rats. *Gut* 2004; 53: 1010-1019
- 20 Tripathi D, Therapondos G, Ferguson JW, Newby DE, Webb DJ, Hayes PC. Endothelin-1 contributes to maintenance of systemic but not portal haemodynamics in patients with early cirrhosis: a randomised controlled trial. *Gut* 2006; 55: 1290-1295
- 21 Borroni G, Salerno F, Cazzaniga M, Bisoli F, Lorenzano E, Maggi A, Visentin S, Panzeri A, de Franchis R. Nadolol is superior to isosorbide mononitrate for the prevention of the first variceal bleeding in cirrhotic patients with ascites. *J Hepatol* 2002; 37: 315-321
- 22 Kamath PS. Esophageal variceal bleeding: primary prophylaxis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 90-93
- 23 Fiorucci S, Antonelli E, Morelli O, Mencarelli A, Casini A, Mello T, Palazzetti B, Tallet D, del Soldato P, Morelli A. NCX-1000, a NO-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 8897-8902
- 24 Fiorucci S, Antonelli E, Brancialeone V, Sanpaolo L, Orlandi S, Distrutti E, Acuto G, Clerici C, Baldoni M, Del Soldato P, Morelli A. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic

■同行评价

本文客观的阐述了门脉高压药物治疗的进展, 可读性较好, 对临床有一定的参考价值。

- acid, ameliorates portal hypertension and lowers norepinephrine-induced intrahepatic resistance in the isolated and perfused rat liver. *J Hepatol* 2003; 39: 932-939
- 25 Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Iwakiri Y, Groszmann RJ. A liver-specific nitric oxide donor improves the intra-hepatic vascular response to both portal blood flow increase and methoxamine in cirrhotic rats. *J Hepatol* 2003; 39: 940-946
- 26 Laleman W, Van Landeghem L, Van der Elst I, Zeegers M, Fevery J, Nevens F. Nitroflurbiprofen, a nitric oxide-releasing cyclooxygenase inhibitor, improves cirrhotic portal hypertension in rats. *Gastroenterology* 2007; 132: 709-719
- 27 邱江锋, 吴志勇, 张志奇, 罗海峰. iNOS基因治疗肝硬化门静脉高压症的实验研究. *中华外科杂志* 2004; 42: 428-431
- 28 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
- 29 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
- 30 Zhang ZQ, Qiu JF, Luo M, Sun YW, Zhao G, Chen W, Liu H, Wu ZY. Liposome-mediated gene transfer of endothelial nitric oxide synthase to cirrhotic rat liver decreases intrahepatic vascular resistance. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: e487-e493
- 31 Hennenberg M, Biecker E, Trebicka J, Jochem K, Zhou Q, Schmidt M, Jakobs KH, Sauerbruch T, Heller J. Defective RhoA/Rho-kinase signaling contributes to vascular hypocontractility and vasodilation in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 2006; 130: 838-854
- 32 Anegawa G, Kawanaka H, Yoshida D, Konishi K, Yamaguchi S, Kinjo N, Taketomi A, Hashizume M, Shimokawa H, Maehara Y. Defective endothelial nitric oxide synthase signaling is mediated by rho-kinase activation in rats with secondary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 47: 966-977
- 33 Trebicka J, Hennenberg M, Laleman W, Shelest N, Biecker E, Schepke M, Nevens F, Sauerbruch T, Heller J. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology* 2007; 46: 242-253
- 34 Fernando B, Marley R, Holt S, Anand R, Harry D, Sanderson P, Smith R, Hamilton G, Moore K. N-acetylcysteine prevents development of the hyperdynamic circulation in the portal hypertensive rat. *Hepatology* 1998; 28: 689-694
- 35 Marley R, Holt S, Fernando B, Harry D, Anand R, Goodier D, Davies S, Moore K. Lipoic acid prevents development of the hyperdynamic circulation in anesthetized rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29: 1358-1363
- 36 Sakamoto M, Ueno T, Nakamura T, Hashimoto O, Sakata R, Kin M, Ogata R, Kawaguchi T, Torimura T, Sata M. Estrogen upregulates nitric oxide synthase expression in cultured rat hepatic sinusoidal endothelial cells. *J Hepatol* 2001; 34: 858-864
- 37 Sakamoto M, Ueno T, Nakamura T, Sakata R, Hashimoto O, Torimura T, Sata M. Improvement of portal hypertension and hepatic blood flow in cirrhotic rats by oestrogen. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 220-225
- 38 Baik SK, Park DH, Kim MY, Choi YJ, Kim HS, Lee DK, Kwon SO, Kim YJ, Park JW, Chang SJ. Captopril reduces portal pressure effectively in portal hypertensive patients with low portal venous velocity. *J Gastroenterol* 2003; 38: 1150-1154
- 39 Tsai YT, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Wang SS, Lee SD. Effects of captopril on renal functions, renal and portal hemodynamics in patients with cirrhosis. *Proc Natl Sci Counc Repub China B* 1996; 20: 44-50
- 40 师义才, 霍存孝, 白成宝. 培哚普利治疗肝硬化的临床观察. *延安大学学报(医学科学版)* 2005; 3: 30-34
- 41 Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29: 334-339
- 42 崔丽娟, 黄会芳. 缬沙坦降低大鼠肝硬化门静脉高压的实验研究. *中华消化杂志* 2006; 26: 258-259
- 43 Helmy A, Jalan R, Newby DE, Hayes PC, Webb DJ. Role of angiotensin II in regulation of basal and sympathetically stimulated vascular tone in early and advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2000; 118: 565-572
- 44 Tripathi D, Therapondos G, Lui HF, Johnston N, Webb DJ, Hayes PC. Chronic administration of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, is not effective in reducing portal pressure in patients with preascitic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 390-394
- 45 Park DH, Baik SK, Choi YH, Kim MY, Rhim DW, Kim JW, Kwon SO, Cho MY, Kim CH, Ahn SC. [Inhibitory effect of angiotensin blockade on hepatic fibrosis in common bile duct-ligated rats] *Korean J Hepatol* 2007; 13: 61-69
- 46 宋怀宇, 王万忠, 朱菊人. 缬沙坦综合治疗慢性乙型肝炎和肝硬化的临床研究. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1085-1088
- 47 Debernardi-Venon W, Barletti C, Alessandria C, Marzano A, Baronio M, Todros L, Saracco G, Repici A, Rizzetto M. Efficacy of irbesartan, a receptor selective antagonist of angiotensin II, in reducing portal hypertension. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 401-404
- 48 Schepke M, Wiest R, Flacke S, Heller J, Stoffel-Wagner B, Herold T, Ghauri M, Sauerbruch T. Irbesartan plus low-dose propranolol versus low-dose propranolol alone in cirrhosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1152-1158
- 49 Yamamoto H, Kondo M, Nakamori S, Nagano H, Wakasa K, Sugita Y, Chang-De J, Kobayashi S, Damdinsuren B, Dono K, Umeshita K, Sekimoto M, Sakon M, Matsuura N, Monden M. JTE-522, a cyclooxygenase-2 inhibitor, is an effective chemopreventive agent against rat experimental liver fibrosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 556-571
- 50 Tu CT, Guo JS, Wang M, Wang JY. Antifibrotic activity of rofecoxib in vivo is associated with reduced portal hypertension in rats with carbon tetrachloride-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 877-884
- 51 Horrillo R, Planagumà A, González-Pérez A, Ferré N, Titos E, Miquel R, López-Parra M, Masferrer JL, Arroyo V, Clària J. Comparative protection against liver inflammation and fibrosis by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor and a nonredox-type 5-lipoxygenase inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 778-786
- 52 李涛, 冷希圣, 翁山耕, 彭吉润, 魏玉华, 牟东成, 王万

- 祥, 朱继业. 5-羟色胺受体在肝星状细胞上的表达及5-羟色胺对肝星状细胞生物学活性的影响. *中华外科杂志* 2003; 41: 175-179
- 53 Li T, Weng SG, Leng XS, Peng JR, Wei YH, Mou DC, Wang WX. Effects of 5-hydroxytyramine and its antagonists on hepatic stellate cells. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 96-100
- 54 Ruddell RG, Oakley F, Hussain Z, Yeung I, Bryan-Lluka LJ, Ramm GA, Mann DA. A role for serotonin (5-HT) in hepatic stellate cell function and liver fibrosis. *Am J Pathol* 2006; 169: 861-876
- 55 Talwalkar JA, Kamath PS. An evidence-based medicine approach to beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *Am J Med* 2004; 116: 759-766
- 56 Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S54-S68
- 57 Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, Cavallarin G, Bolognesi M, Donada C, Bellini B, Torboli P, Gatta A. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; 127: 476-484
- 58 Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, Makuch R. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2254-2261
- 59 Garcia-Tsao G. Preventing the development of varices in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 Suppl 3: S300-S304
- 60 Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 347-361
- 61 La Villa G, Barletta G, Pantaleo P, Del Bene R, Vizzutti F, Vecchiarino S, Masini E, Perfetto F, Tarquini R, Gentilini P, Laffi G. Hemodynamic, renal, and endocrine effects of acute inhibition of nitric oxide synthase in compensated cirrhosis. *Hepatology* 2001; 34: 19-27
- 62 Spahr L, Martin PY, Giostra E, Niederberger M, Lang U, Capponi A, Hadengue A. Acute effects of nitric oxide synthase inhibition on systemic, hepatic, and renal hemodynamics in patients with cirrhosis and ascites. *J Investig Med* 2002; 50: 116-124
- 63 Kalambokis G, Economou M, Fotopoulos A, Bokharhii JA, Christos P, Paraskevi K, Konstantinos P, Katsaraki A, Tsianos EV. Effects of nitric oxide inhibition by methylene blue in cirrhotic patients with ascites. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1771-1777
- 64 Vanheule E, Geerts AM, Reynaert H, Van Vlierberghe H, Geerts A, De Vos M, Colle I. Influence of somatostatin and octreotide on liver microcirculation in an experimental mouse model of cirrhosis studied by intravital fluorescence microscopy. *Liver Int* 2008; 28: 107-116
- 65 Yang JF, Wu XJ, Li JS, Cao JM, Han JM. Effect of somatostatin versus octreotide on portal haemodynamics in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 53-57
- 66 朱长清, 董胜翔, 茅益民, 曾民德, 蒋义斌, 许建明, 田德安, 刘吉勇, 徐三平, 孙樱, 罗和生, 王炳元. 奥曲肽治疗肝硬化门静脉高压食管胃底静脉曲张急性出血的多中心对照研究. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2570-2573
- 67 杨文燕, 吴建新, 戴强, 江佛湖. 长效奥曲肽对大鼠肝纤维化门静脉高压形成的影响. *世界华人消化杂志*. 2008; 16: 2815-2819

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志作者署名要求

本刊讯 本刊论文署名作者不宜过多, 一般不超过8人, 主要应限于参加研究工作并能解答文章有关问题、能对文稿内容负责者, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人员写清楚自己对文章的贡献. 第一方面是直接参与, 包括: (1) 酝酿和设计实验; (2) 采集数据; (3) 分析/解释数据. 第二方面是文章撰写, 包括: (1) 起草文章; (2) 对文章的知识性内容作批评性审阅. 第三方面是工作支持, 包括: (1) 统计分析; (2) 获取研究经费; (3) 行政、技术或材料支持; (4) 指导; (5) 支持性贡献. 每个人必须在第一至第三方面至少具备一条, 才能成为文章的署名作者. 《世界华人消化杂志》不设置共同第一作者和共同通信作者. (常务副总编辑: 张海宁 2008-11-28)