

# 缬沙坦对肝硬化患者门静脉压力及肝纤维化指标的影响

霍丽娟, 刘莹, 张锁娟

霍丽娟, 刘莹, 张锁娟, 山西医科大学第一医院消化科 山西省太原市 030001

作者贡献分布: 此课题由霍丽娟与刘莹共同设计; 在霍丽娟指导下, 研究过程由刘莹与张锁娟共同完成; 数据分析与论文写作由霍丽娟与刘莹共同完成。

通讯作者: 霍丽娟, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化科. mymail5296@163.com

电话: 0351-4639796

收稿日期: 2009-02-08 修回日期: 2009-03-05

接受日期: 2009-03-09 在线出版日期: 2009-04-18

## Effect of valsartan on portal pressure and hepatic fibrosis in patients with hepatic cirrhosis

Li-Juan Huo, Ying Liu, Suo-Juan Zhang

Li-Juan Huo, Ying Liu, Suo-Juan Zhang, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Li-Juan Huo, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. mymail5296@163.com

Received: 2009-02-08 Revised: 2009-03-05

Accepted: 2009-03-09 Published online: 2009-04-18

## Abstract

**AIM:** To observe the effects of valsartan on hemodynamic markers, CGRP, HA, CG and PAI-1 in patients with hepatic cirrhosis.

**METHODS:** Thirty-six patients with hepatic cirrhosis were divided into control group and observation group. Eighteen patients in control group received routine treatment for 1 month and eighteen patients in observation group received valsartan 80 mg/d based on routine treatment for the same time. Diameter of portal or splenic vein and their mean velocity were measured before and after treatment by color Doppler. Blood levels of calcitonin gene related peptide (CGRP), hyaluronic acid (HA), choleglycine (CG) were simultaneously assessed by radioimmunoassay. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) was measured by ELISA.

**RESULTS:** Valsartan reduced the diameter of portal or splenic vein and increased the mean velocity of portal or splenic vein. Valsartan also

reduced the concentrations of CGRP, HA, CG and PAI-1 in blood ( $73.15 \pm 14.59$  vs  $75.79 \pm 15.06$ ,  $422.34 \pm 183.94$  vs  $498.39 \pm 197.53$ ,  $12.50 \pm 8.92$  vs  $24.23 \pm 13.05$ ,  $28.09 \pm 10.80$  vs  $32.56 \pm 11.18$ , all  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Valsartan can reduce portal hypertension and it may have the effect of anti-hepatic fibrosis.

**Key Words:** Valsartan; Hepatic cirrhosis; Hemodynamic; Calcitonin gene related peptide; Hepatic fibrosis

Huo LJ, Liu Y, Zhang SJ. Effect of valsartan on portal pressure and hepatic fibrosis in patients with hepatic cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(11): 1139-1142

## 摘要

**目的:** 观察缬沙坦对肝硬化患者血流动力学指标及CGRP、HA、CG、PAI-1的影响。

**方法:** 肝硬化患者随机分为对照组和治疗组各18例, 对照组给予常规治疗, 治疗组在此基础上加用缬沙坦80 mg/d po, 疗程1 mo。治疗前后应用彩色多普勒超声仪检测门、脾静脉的内径与流速, 同时采用放免法检测血CGRP、HA、CG的水平, 酶联免疫法测定血PAI-1的水平。

**结果:** 缬沙坦可使门、脾静脉的内径减小, 流速增快。缬沙坦亦可降低患者CGRP、HA、CG、PAI-1的水平( $73.15 \pm 14.59$  ng/L vs  $75.79 \pm 15.06$  ng/L,  $422.34 \pm 183.94$  μg/L vs  $498.39 \pm 197.53$  μg/L,  $12.50 \pm 8.92$  mg/L vs  $24.23 \pm 13.05$  mg/L,  $28.09 \pm 10.80$  μg/L vs  $32.56 \pm 11.18$  μg/L, 均 $P < 0.05$ )。

**结论:** 缬沙坦能够在一定程度上降低门静脉压力, 同时具有一定的抗肝纤维化作用。

**关键词:** 缬沙坦; 肝硬化; 血流动力学; 降钙素基因相关肽; 肝纤维化

霍丽娟, 刘莹, 张锁娟. 缬沙坦对肝硬化患者门静脉压力及

## ■背景资料

肝硬化门静脉高压症是消化科的常见病, 其所致的食管胃底静脉曲张破裂出血常危及生命, 加之肝硬化患者凝血功能差及血管收缩性差, 常引起肝功能进一步恶化, 诱发肝性脑病。因此如何能有效平稳地降低门静脉高压日益受到人们的关注。

## ■同行评议者

高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝病科; 张晓岚, 教授, 河北医科大学第二医院消化内科

## ■研发前沿

经典的TIPS手术短期内能够降低门静脉压力,但远期并发症较多,故使用药物降低门静脉高压成为目前研究的热点。

## ■相关报道

研究发现血管紧张素Ⅱ与肝硬化门静脉高压症的形成密切相关,使用血管紧张素Ⅱ1型受体拮抗剂即沙坦类药物能够降低门静脉高压,并有一定抗肝纤维化的作用,且不良反应少,不引起明显的血压、心率的改变。

肝纤维化指标的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17(11): 1139-1142

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1139.asp>

## 0 引言

肝纤维化是指肝弥漫性纤维结缔组织的沉积,是对各种病因导致肝细胞损伤的修复反应. 多数患者未经及时治疗进展至肝硬化,失代偿期出现门静脉高压症状. 发生于门静脉高压基础之上的食管胃底静脉曲张破裂出血病死率达39%-54%. 肝硬化患者手术耐受性差且远期疗效不佳,因此积极寻找能够降低门静脉压力并有抗肝纤维化作用的药物具有重要的临床意义,有报道称缬沙坦具有上述作用<sup>[1-2]</sup>. 本文对其疗效进行了临床观察.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2008-03/10我院消化科肝硬化住院患者36例,男26例,女10例,年龄35-66(平均年龄49.89)岁. 符合2005-12中华医学会肝病学会及感染病学分会联合制订的《慢性乙型肝炎防治指南》诊断标准<sup>[3]</sup>,经B超、CT或胃镜证实为肝硬化. 既往有硬化剂注射史及分流断流史、门静脉系统血栓、近期使用血管活性药物、有活动性出血或合并肝癌、低血压、肾衰者均为剔除对象. 肝功能按Child-Pugh分级A级23例, B级13例.

**1.2 方法** 将肝硬化患者按随机数字表法随机分为对照组和治疗组各18例,对照组给予常规治疗+还原型谷胱甘肽注射液1.8 g/d静点,治疗组在此基础上加用缬沙坦80 mg/d口服,疗程为1 mo. 36例患者中12例有少量腹水,其余患者无腹水. 对腹水患者限制钠盐摄入,不口服利尿剂. 两组患者年龄、性别、Child分级比较无显著性差异. 所有患者于治疗前后空腹状态下:(1)采血并离心后-70℃保存,放免法检测血降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、甘胆酸(cholyglycine, CG)的水平. 酶联免疫法测定血纤溶酶原激活物抑制物-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的水平. (2)安静仰卧位行彩色多普勒超声检查,探头频率为3.5 MHz,取样容积接近血管内径,声束与血流方向夹角小于60度,于吸气后屏气的情况下由同一位B超医师盲法探查门脾静脉的内径(DPV、DSV)及门脾静脉的平均流速(VPV、VSV),用药期间监测血压、心率的变化.

**统计学处理** 所有数据均以mean±SD表示,应用SPSS13.0统计分析软件处理,组内比较采用配对t检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 治疗前后门静脉压力指标的变化** 缬沙坦治疗后患者门、脾静脉的内径减小,流速增快,血CGRP的水平下降,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ). 而对照组治疗前后上述指标虽有变化,但差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表1).

**2.2 治疗前后肝纤维化指标的变化** 缬沙坦治疗后患者HA、CG、PAI-1的水平较治疗前下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),对照组治疗前后上述指标的变化无显著性差异(表2).

**2.3 不良反应** 缬沙坦治疗过程中有4例患者出现头晕,血压平均下降5 mmHg,但均未低于90/60 mmHg,1例患者出现体位性低血压,平卧后可自行缓解,未影响药物的继续应用.

## 3 讨论

肝硬化门静脉高压症(portal hypertension, PHT)是严重威胁人类生命的常见病,其所致的食管胃底静脉曲张破裂出血病情凶险、死亡率高,是肝硬化患者死亡的主要原因之一. 关于肝硬化PHT的血流动力学的变化,目前认为门静脉回流受阻是PHT的始动因素,随后伴发的内脏高动力循环状态,决定了PHT的持续存在.

经典的经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)短期能够降低PHT,但术后容易发生分流道狭窄或闭塞,术后1年内出血复发率为18%-31%<sup>[4]</sup>. 另外, TIPS术后门静脉血流的改变十分显著,由于分流道建于门静脉近心端,分流量大,甚至会出现全门体分流,肝性脑病和肝功能损害不容忽视. 故使用药物降低PHT成为近年来研究的热点之一. 长期应用心得安可以降低门静脉压力,减少食管静脉曲张破裂出血患者再出血的危险性<sup>[5]</sup>,但由于其不良反应和其应用的禁忌证使其临床应用受到限制. 钙离子拮抗剂可阻滞细胞膜上的钙通道,松弛肌成纤维细胞,降低肝内阻力,进而降低门静脉压力,但他可能加重肝硬化患者存在的血管曲张状态. 理想的降门脉压药物应在调节入肝血流的基础上能够抑制细胞外基质(extra-cellular matrix, ECM)的沉积,发挥抗肝纤维化的作用且不良反应及并发症少. 缬沙坦即血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)1型受体(AT<sub>1</sub>R)拮抗剂能够调节门静脉血流,降低门静脉高压<sup>[1]</sup>,并

表 1 两组门静脉压力指标的测量结果 (mean ± SD)

	DPV(cm)	VPV(cm/s)	DSV(cm)	VSV(cm/s)	CGRP(ng/L)
对照组					
治疗前	1.46 ± 0.12	14.57 ± 2.87	1.03 ± 0.15	17.52 ± 3.19	75.99 ± 15.85
治疗后	1.44 ± 0.09	14.64 ± 2.80	1.02 ± 0.15	17.66 ± 3.12	75.68 ± 15.40
治疗组					
治疗前	1.44 ± 0.17	15.03 ± 3.24	1.09 ± 0.16	17.55 ± 2.74	75.79 ± 15.06
治疗后	1.35 ± 0.15 <sup>a</sup>	20.80 ± 3.63 <sup>a</sup>	0.98 ± 0.19 <sup>a</sup>	20.37 ± 4.22 <sup>a</sup>	73.15 ± 14.59 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs 同组内治疗前。

表 2 两组肝纤维化指标的检测结果 (mean ± SD)

	HA(μg/L)	CG(mg/L)	PAI-1(μg/L)
对照组			
治疗前	518.85 ± 205.11	24.59 ± 14.12	32.47 ± 12.63
治疗后	510.67 ± 220.33	24.08 ± 13.81	32.22 ± 12.47
治疗组			
治疗前	498.39 ± 197.53	24.23 ± 13.05	32.56 ± 11.18
治疗后	422.34 ± 183.94 <sup>a</sup>	12.50 ± 8.92 <sup>a</sup>	28.09 ± 10.80 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs 同组内治疗前。

有一定的抗肝纤维化作用<sup>[2]</sup>, 且不引起明显的血压、心率的改变。但对于Child-Pugh C级患者应用沙坦类药物降门静脉压力的作用并不明显<sup>[6]</sup>, 国外亦有此类报道<sup>[7-8]</sup>。故本试验选择Child-Pugh A、B级患者进行观察。

Fierbinteanu *et al*<sup>[9]</sup>报道肝硬化患者口服缬沙坦后门静脉内径减小、流速增快, 本试验结果与上述报道结果一致。CGRP是一种强大的扩血管物质, 肝硬化患者CGRP的水平升高可导致外周血管顺应性增加和水钠潴留<sup>[10]</sup>, 参与了肝硬化高动力循环状态的形成, 加重了PHT。CGRP与肝功能Child-Pugh分级<sup>[11]</sup>以及门、脾静脉内径<sup>[12]</sup>呈显著正相关。本试验结果显示缬沙坦治疗组肝硬化患者血CGRP的水平下降, 对照组治疗前后CGRP的变化无显著性差异。说明缬沙坦能够减少血CGRP的水平, 缓解内脏血管的高动力循环状态从而缓解PHT。

肝内ECM的沉积导致肝窦毛细血管瘤化以及再生结节对肝窦和肝内血管的压迫, 使得门静脉血回流受阻, 亦可引起PHT。ECM合成增加及降解相对不足, 导致肝内ECM的沉积。HA是ECM的重要成分, 参与蛋白聚糖多聚体的形成。研究发现HA与肝纤维化组织学分级呈显著正相关, 较III型前胶原肽更具有诊断价值<sup>[13]</sup>, 是

反映肝纤维化程度的有效指标<sup>[14]</sup>。本试验结果显示治疗组患者血清HA的水平显著下降, 说明缬沙坦能够抑制肝间质细胞合成或促进肝窦内皮细胞分解HA, 从而使得蛋白聚糖多聚体的生成受限, 阻碍ECM的合成; CG在肝硬化患者明显升高, 可反映肝细胞的损伤程度<sup>[15]</sup>。缬沙坦能够降低CG的水平, 推测肝细胞的损伤得到了一定程度的缓解, 与其抗肝纤维化、改善肝脏血供、促进肝细胞修复有关; PAI-1是尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)的抑制因子, 可以抑制纤溶酶的活性, 使其直接降解或通过活化基质金属蛋白酶系统(matrix metalloproteinases, MMPs)途径降解ECM减少<sup>[16]</sup>。肝硬化时Ang II升高<sup>[17]</sup>, Ang II能够促进PAI-1基因的表达<sup>[18]</sup>并使其合成与分泌增多<sup>[19]</sup>, 从而使得ECM的降解受到抑制, 促进肝硬化的发生发展。本试验结果显示, 缬沙坦能够降低PAI-1的水平, 增强纤溶酶活性, 促进ECM的降解。以上结果说明缬沙坦不仅能够抑制ECM的合成, 还能促进ECM的降解, 从而发挥抗肝纤维化的作用, 更有利于缓解PHT。

缬沙坦作为一种新型RAAS抑制剂, 可以降低体内扩血管活性物质水平, 缓解高动力循环状态。还可以通过其他机制如抑制Ang II引起的肝星状细胞的收缩与活化<sup>[20]</sup>、减少体内醛固酮的分泌<sup>[21]</sup>抑制水钠潴留缓解PHT。他还能通过降低血HA、CG及PAI-1的水平起到抗肝纤维化的作用, 降低门静脉回流阻力, 加之其不良反应少、患者耐受性好, 故缬沙坦用于治疗肝硬化PHT有广泛的应用前景。

#### 4 参考文献

- 郭强, 高勇, 张玉江, 王金凤, 苏翠丽, 王靖. 缬沙坦治疗肝硬化门静脉高压的近期疗效观察. 中国医院用药评价与分析 2005; 5: 238-240
- 张彦亮, 潘亮, 杨大明, 肖明兵, 魏群, 张弘, 孟宪镛. 缬沙坦抗肝纤维化治疗的实验研究. 南通医学院学报

#### ■应用要点

肝硬化门静脉高压症及其并发症是肝硬化患者的主要威胁, 缬沙坦能够通过降低门静脉血管阻力、减少水钠潴留、抑制HSC的活化、抗肝脏纤维化等多种作用降低门脉压力且不良反应少, 患者耐受性好。因此缬沙坦用于治疗肝硬化门静脉高压症有广泛的应用前景。

## ■同行评价

本研究科学性、可读性均较好,对临床工作有一定指导意义。

- 2004; 24: 138-141
- 3 中华医学会肝病学会和中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 实用肝脏病杂志 2006; 9: 8-11
- 4 吴性江, 黎介寿. TIPS治疗门静脉高压症的优点与不足. 中华肝胆外科杂志 2002; 8: 18-19
- 5 Bayraktar Y, Balkanci F, Uzunalimoglu B, Gokoz A, Koseoglu T, Batman F, Gurakar A, Van Thiel DH, Kayhan B. Is portal hypertension due to liver cirrhosis a major factor in the development of portal hypertensive gastropathy? *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 554-558
- 6 郑亮, 许巩华, 丁然, 程荣耀. 彩色多普勒超声测定35例肝硬化患者血流动力学变化. 中国实用内科杂志 1999; 19: 416
- 7 周栓成, 贾宝珍, 苗米琳. 缬沙坦对肝硬化门静脉高压症患者血液动力学的影响. 实用肝脏病杂志 2008; 11: 179-180
- 8 Schepke M, Werner E, Biecker E, Schiedermaier P, Heller J, Neef M, Stoffel-Wagner B, Hofer U, Caselmann WH, Sauerbruch T. Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 2001; 121: 389-395
- 9 Fierbinteanu-Braticevici C, Dragomir P, Tribus L, Negreanu L, Bengus A, Usvat R, Andronesco D. The role of Valsartan, an Angiotensin II receptor antagonist, on portal and systemic hemodynamics and on renal function in liver cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 337-342
- 10 Møller S, Bendtsen F, Schifter S, Henriksen JH. Relation of calcitonin gene-related peptide to systemic vasodilatation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 928-933
- 11 胡国信, 郑洁, 朱剑芳, 张伦理. 肝硬化患者血浆内皮素-1和降钙素基因相关肽水平变化及意义. 广东医学 2007; 28: 1665-1667
- 12 赵海峰, 闻勤生, 黄裕新, 张蓉. 肝硬化患者血浆降钙素基因相关肽水平的变化及其临床意义. 中国现代医学杂志 2003; 13: 16-18
- 13 Guéchet J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem* 1996; 42: 558-563
- 14 董翠英, 邵健, 吴婷婷. 乙型肝炎病毒携带者血清HA水平分析. 放射免疫杂志 2004; 17: 453
- 15 刘芳兰, 梁碧珊, 谢伟贤. 透明质酸、层粘连蛋白、甘胆酸及Ⅲ型前胶原联合检测对肝纤维化早期的诊断价值. 江西医药 2005; 40: 328-329
- 16 白凯, 郭存九. 基质金属蛋白酶和纤溶酶原激活物及其抑制物在肝纤维化进程中的作用. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 459-461
- 17 Bataller R, Gábele E, Parsons CJ, Morris T, Yang L, Schoonhoven R, Brenner DA, Rippe RA. Systemic infusion of angiotensin II exacerbates liver fibrosis in bile duct-ligated rats. *Hepatology* 2005; 41: 1046-1055
- 18 Kobayashi N, Nakano S, Mita S, Kobayashi T, Honda T, Tsubokou Y, Matsuoka H. Involvement of Rho-kinase pathway for angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and cardiovascular remodeling in hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 459-466
- 19 张晶, 李定国, 尤汉宁, 刘清华, 宗春华, 陆汉明. 血管紧张素Ⅱ对大鼠HSC合成PAI-I的影响及NO的干预作用. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1807-1808
- 20 申凤俊, 唐淑珍, 王平, 阴赅宏, 李琴, 贾继东, 王宝恩. 缬沙坦对肝星状细胞的增殖及胶原合成的影响. 中华肝脏病杂志 2004; 12: 561-562
- 21 宋怀宇, 韩丽辉, 孙成刚, 朱菊人. 缬沙坦对慢性肝病患者肾素-血管紧张素系统的调控及临床意义. 临床肝胆病杂志 2003; 19: 364-365

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 世界华人消化杂志参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序.提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码.文中如列作者姓名,则需在“Pang *et al*”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码.如马连生<sup>[1]</sup>报告……,潘伯荣 *et al*<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>.文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8].所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>).期刊:序号,作者(列出全体作者).文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页.(常务副总编辑:张海宁 2009-04-18)