

内源性大麻素系统对肝硬化的影响

张 建, 戴二黑, 姜慧卿

■背景资料

研究发现内源性大麻素系统与肝纤维化及肝硬化关系密切, 对内源性大麻素系统的研究有利于开发治疗肝纤维化的药物。

张建, 姜慧卿, 河北医科大学第二医院消化科 河北省消化病重点实验室 河北省消化病研究所 河北省石家庄市 050000
张建, 河北省人民医院消化科 河北省石家庄市 050051
戴二黑, 石家庄市第五医院 河北省石家庄市 050021
张建, 硕士, 医师, 主要从事慢性肝病基础及临床研究。
中国肝炎防治基金会王宝恩肝纤维化研究基金资助项目, No. 20080013
河北省自然科学基金资助项目, No. C2010000530
作者贡献分布: 本文综述由张建完成; 戴二黑与姜慧卿审核。
通讯作者: 姜慧卿, 主任医师, 教授, 博士生导师, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化科, 河北省消化病重点实验室, 河北省消化病研究所。
huiqingjiang@yahoo.com.cn
电话: 0311-66002955
收稿日期: 2012-02-21 修回日期: 2012-03-13
接收日期: 2012-03-28 在线出版日期: 2012-05-08

Role of the endocannabinoid system in the pathogenesis of cirrhosis

Jian Zhang, Er-Hei Dai, Hui-Qing Jiang

Jian Zhang, Hui-Qing Jiang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Gastroenterology; Hebei Institute of Gastroenterology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Jian Zhang, Department of Gastroenterology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China
Er-Hei Dai, the Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050021, Hebei Province, China

Supported by: the Wang Bao-En Liver Fibrosis Research Foundation, No. 20080013; and the Natural Science Foundation of Hebei Province, No. C2010000530

Correspondence to: Hui-Qing Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Gastroenterology; Hebei Institute of Gastroenterology, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. huiqingjiang@yahoo.com.cn

Received: 2012-02-21 Revised: 2012-03-13

Accepted: 2012-03-28 Published online: 2012-05-08

Abstract

The endocannabinoid system is made up of endocannabinoid, cannabinoid receptor type 1 (CB1) and cannabinoid receptor type 2 (CB2). Many studies have found that hepatic myofibroblasts and vascular endothelial cells express more CB1 and CB2 in the development of chronic liver disease. There is a close relationship between the endocannabinoid system and liver fibrosis and cirrhosis. This paper aims to review recent

advances in understanding the role of the endocannabinoid system in the pathogenesis of fatty liver disease, liver fibrosis and cirrhosis complications.

Key Words: Endocannabinoid system; Liver fibrosis; Cirrhosis; Portal hypertension

Zhang J, Dai EH, Jiang HQ. Role of the endocannabinoid system in the pathogenesis of cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(13): 1112-1117

摘要

内源性大麻素系统包括内源性大麻素物质、特异性大麻素受体1(cannabinoid receptor 1, CB1)和大麻素受体2(cannabinoid receptor 2, CB2)。许多研究已经证实慢性肝病发展过程中, 肝脏肌成纤维细胞和血管内皮细胞的CB1和CB2表达升高, 内源性大麻素系统与肝纤维化及肝硬化关系密切。本文就内源性大麻素系统、内源性大麻素系统和脂肪性肝病、内源性大麻素系统和肝纤维化、内源性大麻素系统和肝硬化并发症等作一综述。

关键词: 内源性大麻素系统; 肝纤维化; 肝硬化; 门脉高压

张建, 戴二黑, 姜慧卿. 内源性大麻素系统对肝硬化的影响. *世界华人消化杂志* 2012; 20(13): 1112-1117

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1112.asp>

0 引言

大麻类物质是一种成瘾性物质, 其主要活性成分是 Δ^9 -四氢大麻酚(Δ^9 -tetrahydrocannabinol, Δ^9 -THC)。有学者在人体内发现具有大麻作用的化合物, 称之为内源性大麻素。内源性大麻素由特异性大麻素受体1(cannabinoid receptor 1, CB1)和大麻素受体2(cannabinoid receptor 2, CB2)介导发挥作用。许多因素可影响肝纤维化, 包括细胞外间质(extracellular matrix, ECM)在肝脏中的沉积, 免疫细胞和炎症细胞的直接相互作用, 易患纤维化遗传因素等^[1]。肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)在肝纤维化发生发展中起

■同行评议者

刘成海, 研究员, 上海中医药大学附属曙光医院(东)肝病研究所

主导作用. 在各种致病因素作用下, HSC增殖、转化为肌成纤维样母细胞, 合成和分泌ECM增多, 最终发生肝纤维化乃至肝硬化^[2,3]. 许多研究已经证实, 在慢性肝病的发展过程中, 肝脏的肌成纤维细胞和血管内皮细胞的CB1和CB2表达升高, 与此同时, 内源性大麻素类物质特别是花生四烯酸乙醇胺(anandamida, AEA)在肝脏中的浓度也增高^[4-6]. 可见, 内源性大麻素系统和肝纤维化之间的关系十分密切.

1 大麻素和大麻素受体

大麻类植物是成瘾性植物之一, 具有重要的药用价值. 1964年, 科学家阐释清楚了大麻素的主要活性成分 Δ^9 -THC的化学结构^[7], 从此对大麻素的研究不断深入. 人体内同样也存在类似于大麻的物质, 主要包括2-arachidonylglycerol(2-AG)、anandamide(AEA), 还包括一些其他内源性脂肪酸衍生物如noladinether和virodhamine等^[8]. 这些物质主要由免疫细胞、神经细胞、血管内皮细胞、心肌细胞等分泌. Matsuda等^[9]发现CB1是一种G蛋白偶联受体, 介导大麻素的生物学作用. 然而, CB1主要介导大麻素类物质产生精神和神经作用. 随后, 在对大麻素受体的研究过程中从脾脏的巨噬细胞内发现了CB2.

最初研究显示CB1的表达主要和神经系统相联系, 因为最初发现他们主要调节感知觉、认知力、行为和动作. 后来的研究发现CB1也存在于内皮细胞、脂肪细胞、肝细胞和胃肠道细胞中^[10-13], CB1受体主要与摄食、肥胖、胰岛素抵抗有密切关系. CB2受体主要存在于免疫系统, 主要包括: B细胞、自然杀伤细胞、单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞、肥大细胞和T细胞等^[14]. 近期发现在心肌细胞、血管内皮细胞中也有表达^[15], CB2受体主要调节免疫, 抑制炎症反应. CB1和CB2受体均为G蛋白偶联受体, 大麻素与其受体结合后可通过抑制细胞内cAMP生成来发挥作用^[16]. 目前认为, 大麻素可通过简单扩散进入细胞或通过一种特殊转运体以易化扩散的方式进入细胞, 然后在脂肪酰胺水解酶(fatty acid amide hydrolase, FAAH)作用下快速水解, 降解成花生四烯酸和乙醇胺^[17]. 内源性大麻素系统紊乱可导致神经系统、代谢、免疫系统、心血管系统、消化系统和癌症等疾病^[18].

2 内源性大麻素系统和脂肪性肝病

脂肪肝定义为脂肪含量(主要为甘油三脂类)超

过肝脏重量的5%. 虽然长期以来都认为脂肪肝并非对身体有害, 但是越来越多的证据显示脂肪肝会导致肝功能异常, 甚至导致肝硬化. 实际上, 脂肪在肝脏的沉积促进了氧化应激和炎症反应, 从而导致细胞损伤和纤维组织在肝脏的沉积.

非酒精性脂肪肝病(non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是代谢综合征的肝脏表现, NAFLD的临床表现从轻到重为: 肝脏脂肪变、非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化. 在20年内有20%的NAFLD患者可以发展为肝硬化或肝癌^[19,20]. Osei-Hyiaman等^[12]研究表明在高脂饮食的小鼠肝脏中, 内源性大麻素类物质和CB1表达增加. 他们发现CB1的激活会通过如下两种机制促进脂肪肝的发生, 一种是中枢性的促进食欲作用, 另一种是外周性的促进脂肪生成作用^[12]. 在高脂饮食的小鼠肝脏中, 内源性的AEA通过诱导脂质生成因子等促进脂肪酸生成. 内源性大麻素系统在肝脏中促进脂肪生成等作用可以被CB1特异性阻断剂利莫那班(Rimonabant)阻断, 用CB1^{-/-}小鼠研究得出了类似的结论^[12]. 研究发现, 在选择性肝脏CB1^{-/-}的小鼠中, 给予高脂饮食, 会加重这种小鼠的肥胖, 但是会抑制肝脏的脂肪变和提高其糖耐量^[21]. 有研究发现阻断CB1不仅可以逆转遗传性肥胖Zucker大鼠肝脏的脂肪变, 并且可以逆转高脂饮食所诱导的大鼠肝脏的脂肪变^[22,23]. CB1阻断剂可以通过各种机制改善胰岛素抵抗, 逆转肝脏脂肪变^[24,25]. 一些临床研究也验证了内源性大麻素类物质和其受体在NAFLD发生发展中起到一定作用. 在4组临床实验汇总结果中, 我们发现在肥胖患者中利莫那班能降低丙氨酸氨基转移酶的水平, 后者是NAFLD发生的重要标志^[26]. 并且研究者通过307例慢性丙型肝炎患者调查了大麻对肝脏脂肪变的影响, 研究发现吸食大麻是肝脏脂肪变加重的一个独立危险因素^[27]. 在NAFLD患者的肝脏中, CB2表达增加, 这表明了CB2也参与了NAFLD的发生, 可能CB2的作用比较弱^[28]. 因此内源性大麻素系统在人体中有促进肝脏脂肪变的作用.

在世界范围内, 酒精中毒是导致肝脏疾病的一个重要原因, 经常饮酒可以导致脂肪肝、酒精性肝炎、肝纤维化、肝硬化和门脉高压等肝硬化并发症. 在酒精性肝病的发生发展过程中, 内源性大麻素系统也扮演着重要角色. 长时间大量饮酒者肝脏的脂肪沉积是通过肝脏脂肪的生成增加导致的, 而这种肝脏脂肪增加是由

■研究前沿

在慢性肝病的发展过程中, 肝脏的肌成纤维细胞和血管内皮细胞的CB1和CB2表达升高. 与此同时, 内源性大麻素类物质在肝脏中的浓度也增高.

■相关报道

最近研究发现大麻素受体CB1和CB2的激活和肝纤维化关系密切。CB1阻断剂利莫那班可以抑制肝纤维化的发生,是一种潜在的治疗纤维化的药物。

于脂肪酸氧化作用降低实现的^[29]。在整体CB1^{-/-}小鼠和肝细胞CB1^{-/-}小鼠中,酒精所导致的脂肪变比在正常小鼠中轻。用酒精喂养整体CB1^{-/-}小鼠和肝细胞CB1^{-/-}小鼠会降低其脂质生成基因的表达,同时降低肉碱软脂酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase 1)的活性,然而在酒精喂养的普通小鼠中脂质生成基因的表达和肉碱软脂酰转移酶1的活性并没有降低。高酒精摄入会导致小鼠肝脏中肝星状细胞的CB1和2-AG表达增加,同时2-AG生物合成酶二酰基甘油酯酶表达增加。从而得出如下结论,2-AG通过CB1导致肝脏脂肪变,其中的机制包括脂肪生成增加和脂质氧化下降^[30]。

3 内源性大麻素系统和肝纤维化

病毒性肝炎、大量饮酒和NAFLD等导致肝纤维化病因的持续刺激,促进了肝脏肌成纤维细胞分泌细胞外间质。这些细胞外间质代替了变性、坏死的肝细胞,并且改变了肝脏的正常结构,最终导致肝硬化的发生,出现肝功能衰竭和门脉高压^[31]。通过对肝纤维化小鼠模型和肝纤维化患者的研究发现,内源性大麻素系统通过复杂的信号通路激活肝星状细胞,促进了肝脏细胞外间质的沉积,而激活大麻素受体可以促进HSC的死亡^[32]。

临床研究表明丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)患者吸食大麻会加重肝纤维化。270例患者均经肝脏活检确定,每日使用大麻可以促进纤维化的进展;并且每日使用大麻可以导致严重肝纤维化的发生,同时不依赖于Metavir活动度、肝脏活检年龄、过量乙醇摄取、脂肪变性和烟草使用等因素。所以每日吸食大麻与慢性丙型肝炎纤维化程度显著性相关^[33]。

有实验在基因和药物水平上通过对CB1和CB2的阻断来研究内源性大麻素系统对肝纤维化的影响,发现内源性大麻素系统有促进和抑制肝纤维化的双重作用^[34,35]。在CCl₄、硫代乙酰胺、胆道结扎3种肝纤维化小鼠模型中,CB1基因敲除的小鼠和用CB1拮抗剂利莫那班干预的小鼠肝纤维化的程度比普通小鼠轻^[5]。在多病因的肝纤维化患者肝脏活检中,CB2主要在纤维隔内部及边缘上平滑肌抗体α阳性的非实质细胞中表达;而在正常人肝脏中未检测到CB2。体外培养的成纤维细胞和激活的HSC中能检测到CB2。CCl₄诱导肝纤维化小鼠模型中,CB2基因缺失小鼠较野生型小鼠发生了更严重的肝纤维

化。该研究发现CB2在慢性肝损伤中起到了抗肝纤维化作用,提示CB2特异性激动剂有可能逆转肝纤维化^[4]。研究发现CB2的激活有利于急性肝损伤的恢复,同时证实CB2的激活有利于肝纤维化的逆转^[36]。

在肝纤维化的形成过程中,有很多细胞扮演了关键的角色,内源性大麻素系统对这些细胞的增殖和凋亡有调节作用^[23]。内源性大麻素系统通过免疫反应调节肝脏中的伤口愈合过程。有通过体外分离细胞的研究发现AEA和2-AG可以通过产生活性氧导致肝星状细胞凋亡。然而,内源性大麻素系统对肝星状细胞影响并不一定是通过CB1和CB2实现的^[34,35]。

由此看出,刺激CB1和CB2在肝纤维化形成的过程中会产生相反的作用:激活CB1可以促进肝纤维化的发生,而激活CB2可以抑制肝纤维化的发生。激活CB1的促肝纤维化作用强于激活CB2的抑制肝纤维化的作用,因此,针对内源性大麻素系统设计药物主要集中在CB1抑制剂的研究和评估。到目前为止,有关内源性大麻素系统的许多问题还有待研究,比如CB1和CB2与什么受体作用,还有没有其他内源性大麻素受体,CB1和CB2是通过什么信号通路来影响肝纤维化的发生。

4 内源性大麻素系统和肝硬化并发症

以内源性大麻素系统作为治疗肝纤维化的药物靶点,其优势不仅在于影响疾病发展的进程,而且还可以改善肝硬化的并发症,包括门脉高压、高动力循环综合征、肝性脑病。

4.1 门脉高压 肝硬化患者的肝脏结构发生改变,从而导致门脉高压。门静脉高压的降低有利于预防食管胃底静脉曲张破裂出血,因此,对于这些有出血危险的患者,降低门静脉高压是最适宜的治疗方法之一^[37]。

内源性大麻素系统与各种形成门静脉高压的机制都有关系。内源性大麻素系统长时间地作用于人体,可以阻断肝纤维化的进展并且有利于肝硬化患者肝脏紊乱结构的恢复,也有实验证实内源性大麻素系统可以通过影响血液循环动力作用而改善门静脉高压。有研究发现在离体大鼠肝脏中AEA可以增加肝内血管阻力,并且有剂量依赖性^[38,39]。内源性大麻素系统在硬化肝脏中的作用比在正常肝脏中的作用强,这些作用和环氧化酶诱导的血管活性相关的花生四烯酸类物质生成增加有关^[39]。在胆总管结扎大

鼠肝纤维化模型中, CB1拮抗剂可以逆转肝纤维化时增高的血管活性相关花生四烯酸类物质^[39]。

4.2 高动力循环综合征 晚期肝硬化患者存在高动力循环综合征, 表现为外周血管阻力的下降和心输出量代偿性增高^[40]。其血管的变化主要表现在内脏动脉的扩张, 导致机体有效血容量的下降, 通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感神经系统引起血管收缩和钠水潴留^[41]。

动脉扩张的机制目前没有完全研究清楚, 但是大部分人都认为血管活性物质的失衡起到了重要的作用, 这些血管活性物质包括NO、CO和前列腺素^[42-44]。已有研究发现内源性大麻素系统参与血管扩张和动脉压力下降^[45,46]。在肝硬化大鼠中, CB1特异性阻断剂利莫那班可以逆转动脉压过低, 增高动脉阻力^[45]。有研究发现从肝硬化大鼠中分离的单核细胞输入正常大鼠体内, 可以使动脉血压下降, 而从正常大鼠中分离的单核细胞并没有这种作用^[46]。与从正常人和大鼠体内提取的单核细胞相比, 从肝硬化患者和肝硬化大鼠体内提取的单核细胞中AEA的表达, 较正常人和大鼠提取的单核细胞明显升高^[46]。

腹水是肝硬化患者常见的并发症之一。腹水的发生代表了门脉压力的增高和钠水潴留的存在, 并且预示着患者预后不良和生活质量下降。高动力循环可以促进有效血容量减少并导致钠水潴留, 同时肝硬化时存在门脉压力增高, 导致腹腔液体积存^[41]。已有初步的研究显示, 在用CCl₄造模的肝硬化大鼠中, CB1特异性阻断剂利莫那班可以阻断腹水的生成^[47]; 腹水的减少是通过排钠促进钠水平衡, 同时, 钠的摄入并没有明显变化, 这些变化和高动力循环的变化是相互联系的, 这表明利莫那班对肾脏的影响是继发于对高动力循环影响之后的。

4.3 肝性脑病 肝性脑病多发生于急性肝损伤后, 表现为一系列神经症状。CB2的激活可以减轻急性肝损伤小鼠的神经评分和提高其认知功能, 阻断CB1可以产生相似的作用^[48]。大麻二酚可以改善肝性脑病所引起的认知和运动功能障碍^[49]。

5 结论

内源性大麻素系统在肝硬化的发生发展过程中扮演了重要作用^[50]。CB1有助于酒精性脂肪肝和NAFLD的发生, 有助于肝纤维化的发展以及肝硬化各种并发症的发生。CB2可以抑制肝纤维化的进展和肝脏炎症的活动, 抑制NAFLD的脂肪沉积。因此, 抑制CB1的活性和激活CB2的活性

将会是一个有效的治疗肝纤维化的手段。

6 参考文献

- Jiao J, Friedman SL, Aloman C. Hepatic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 223-229
- Solis-Herruzo JA, de la Torre P, Muñoz-Yagüe MT. Hepatic stellate cells (HSC): architects of hepatic fibrosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 438-439, 438-437
- Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis--role of hepatic stellate cell activation. *MedGenMed* 2002; 4: 27
- Julien B, Grenard P, Teixeira-Clerc F, Van Nhieu JT, Li L, Karsak M, Zimmer A, Mallat A, Lotersztajn S. Antifibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver. *Gastroenterology* 2005; 128: 742-755
- Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, Tran Van Nhieu J, Deveaux V, Li L, Serriere-Lanneau V, Ledent C, Mallat A, Lotersztajn S. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med* 2006; 12: 671-676
- Caraceni P, Viola A, Piscitelli F, Giannone F, Berzigotti A, Cescon M, Domenicali M, Petrosino S, Giampalma E, Riili A, Grazi G, Golfieri R, Zoli M, Bernardi M, Di Marzo V. Circulating and hepatic endocannabinoids and endocannabinoid-related molecules in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010; 30: 816-825
- Mechoulam R, Gaoni Y. A total synthesis of DL-delta-1-tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1965; 87: 3273-3275
- Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 389-462
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-564
- Liu J, Gao B, Mirshahi F, Sanyal AJ, Khanolkar AD, Makriyannis A, Kunos G. Functional CB1 cannabinoid receptors in human vascular endothelial cells. *Biochem J* 2000; 346 Pt 3: 835-840
- Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grübler Y, Flachskamm C, Schubert M, Auer D, Yassouridis A, Thöne-Reineke C, Ortman S, Tomassoni F, Cervino C, Nisoli E, Linthorst AC, Pasquali R, Lutz B, Stalla GK, Pagotto U. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003; 112: 423-431
- Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Bátkai S, Harvey-White J, Mackie K, Olfertáler L, Wang L, Kunos G. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005; 115: 1298-1305
- Croci T, Manara L, Aureggi G, Guagnini F, Rinaldi-Carmona M, Maffrand JP, Le Fur G, Mukenge S, Ferla G. In vitro functional evidence of neuronal cannabinoid CB1 receptors in human ileum. *Br J Pharmacol* 1998; 125: 1393-1395
- Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carrière D, Carayon P, Bouaboula M, Shire D, Le Fur G, Casellas P. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem* 1995; 232: 54-61
- Ashton JC, Friberg D, Darlington CL, Smith PF. Expression of the cannabinoid CB2 receptor in the rat

■同行评价

本文选题好, 内容丰富, 对于进一步了解肝纤维化本质有一定帮助, 具有较好的可读性。

- cerebellum: an immunohistochemical study. *Neurosci Lett* 2006; 396: 113-116
- 16 Howlett AC, Johnson MR, Melvin LS, Milne GM. Nonclassical cannabinoid analgetics inhibit adenylylase cyclase: development of a cannabinoid receptor model. *Mol Pharmacol* 1988; 33: 297-302
 - 17 Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuron modulatory fatty acid amides. *Nature* 1996; 384: 83-87
 - 18 Sugiura T, Kishimoto S, Oka S, Gokoh M. Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand. *Prog Lipid Res* 2006; 45: 405-446
 - 19 Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44-52
 - 20 Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 1-16, vii
 - 21 Osei-Hyiaman D, Liu J, Zhou L, Godlewski G, Harvey-White J, Jeong WI, Bátkai S, Marsicano G, Lutz B, Buettner C, Kunos G. Hepatic CB1 receptor is required for development of diet-induced steatosis, dyslipidemia, and insulin and leptin resistance in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 3160-3169
 - 22 Gary-Bobo M, Elachouri G, Gallas JF, Janiak P, Marini P, Ravinet-Trillou C, Chabbert M, Cruciani N, Pfersdorff C, Roque C, Arnone M, Croci T, Soubrié P, Oury-Donat F, Maffrand JP, Scatton B, Lacheretz F, Le Fur G, Herbert JM, Bensaid M. Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats. *Hepatology* 2007; 46: 122-129
 - 23 Jourdan T, Djaouti L, Demizieux L, Gresti J, Vergès B, Degraze P. CB1 antagonism exerts specific molecular effects on visceral and subcutaneous fat and reverses liver steatosis in diet-induced obese mice. *Diabetes* 2010; 59: 926-934
 - 24 Migrenne S, Lacombe A, Lefèvre AL, Pruniaux MP, Guillot E, Galzin AM, Magnan C. Adiponectin is required to mediate rimonabant-induced improvement of insulin sensitivity but not body weight loss in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296: R929-R935
 - 25 Watanabe T, Kubota N, Ohsugi M, Kubota T, Takamoto I, Iwabu M, Awazawa M, Katsuyama H, Hasegawa C, Tokuyama K, Moroi M, Sugi K, Yamauchi T, Noda T, Nagai R, Terauchi Y, Tobe K, Ueki K, Kadowaki T. Rimonabant ameliorates insulin resistance via both adiponectin-dependent and adiponectin-independent pathways. *J Biol Chem* 2009; 284: 1803-1812
 - 26 Van Gaal L, Pi-Sunyer X, Després JP, McCarthy C, Scheen A. Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the Rimonabant in Obesity (RIO) program. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 2: S229-S240
 - 27 Hézode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, Costentin C, Hessami A, Bouvier-Alias M, Medkour F, Pawlostky JM, Lotersztajn S, Mallat A. Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 134: 432-439
 - 28 Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes D, Pichardo-Bahena R, Barredo-Prieto B, Ponciano-Rodriguez G, Bermejo-Martínez L, Chavez-Tapia NC, Baptista-González HA, Uribe M. Endocannabinoid receptor CB2 in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2007; 27: 215-219
 - 29 Reuben A. Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 328-338
 - 30 Jeong WI, Osei-Hyiaman D, Park O, Liu J, Bátkai S, Mukhopadhyay P, Horiguchi N, Harvey-White J, Marsicano G, Lutz B, Gao B, Kunos G. Paracrine activation of hepatic CB1 receptors by stellate cell-derived endocannabinoids mediates alcoholic fatty liver. *Cell Metab* 2008; 7: 227-235
 - 31 Rockey DC. Hepatic fibrosis, stellate cells, and portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 459-479, vii-viii
 - 32 Yang Q, Liu HY, Zhang YW, Wu WJ, Tang WX. Anandamide induces cell death through lipid rafts in hepatic stellate cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 991-1001
 - 33 Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, Pawlostky JM, Dhumeaux D, Lotersztajn S, Mallat A. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 42: 63-71
 - 34 Siegmund SV, Uchinami H, Osawa Y, Brenner DA, Schwabe RF. Anandamide induces necrosis in primary hepatic stellate cells. *Hepatology* 2005; 41: 1085-1095
 - 35 Siegmund SV, Qian T, de Minicis S, Harvey-White J, Kunos G, Vinod KY, Hungund B, Schwabe RF. The endocannabinoid 2-arachidonoyl glycerol induces death of hepatic stellate cells via mitochondrial reactive oxygen species. *FASEB J* 2007; 21: 2798-2806
 - 36 Teixeira-Clerc F, Belot MP, Manin S, Deveaux V, Cadoudal T, Chobert MN, Louvet A, Zimmer A, Tordjmann T, Mallat A, Lotersztajn S. Beneficial paracrine effects of cannabinoid receptor 2 on liver injury and regeneration. *Hepatology* 2010; 52: 1046-1059
 - 37 Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S68-S92
 - 38 Yang YY, Lin HC, Huang YT, Lee TY, Hou MC, Wang YW, Lee FY, Lee SD. Roles of anandamide in the hepatic microcirculation in cirrhotic rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G328-G334
 - 39 Yang YY, Lin HC, Huang YT, Lee TY, Hou MC, Wang YW, Lee FY, Lee SD. Effect of chronic CB1 cannabinoid receptor antagonism on livers of rats with biliary cirrhosis. *Clin Sci (Lond)* 2007; 112: 533-542
 - 40 Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; 32: 1025-1033
 - 41 Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-1157
 - 42 Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002; 35: 478-491
 - 43 Sacerdoti D, Abraham NG, Oyekan AO, Yang L, Gatta A, McGiff JC. Role of the heme oxygenases in abnormalities of the mesenteric circulation in cirrhotic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 636-643

- 44 Oberti F, Sogni P, Cailmail S, Moreau R, Pipy B, Le-brec D. Role of prostacyclin in hemodynamic alterations in conscious rats with extrahepatic or intrahepatic portal hypertension. *Hepatology* 1993; 18: 621-627
- 45 Bátkai S, J rai Z, Wagner JA, Goparaju SK, Varga K, Liu J, Wang L, Mirshahi F, Khanolkar AD, Makriyannis A, Urbaschek R, Garcia N, Sanyal AJ, Kunos G. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med* 2001; 7: 827-832
- 46 Ros J, Cl ria J, To-Figueras J, Planagum  A, Cejudo-Martín P, Fernández-Varo G, Martín-Ruiz R, Arroyo V, Rivera F, Rod s J, Jiménez W. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122: 85-93
- 47 Domenicali M, Caraceni P, Giannone F, Pertosa AM, Principe A, Zambruni A, Trevisani F, Croci T, Bernardi M. Cannabinoid type 1 receptor antagonism delays ascites formation in rats with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137: 341-349
- 48 Avraham Y, Israeli E, Gabbay E, Okun A, Zolotarev O, Silberman I, Ganzburg V, Dagon Y, Magen I, Vorobia L, Pappo O, Mechoulam R, Ilan Y, Berry EM. Endocannabinoids affect neurological and cognitive function in thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in mice. *Neurobiol Dis* 2006; 21: 237-245
- 49 Magen I, Avraham Y, Ackerman Z, Vorobiev L, Mechoulam R, Berry EM. Cannabidiol ameliorates cognitive and motor impairments in mice with bile duct ligation. *J Hepatol* 2009; 51: 528-534
- 50 Parfieniuk A, Flisiak R. Role of cannabinoids in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6109-6114

编辑 张姗姗 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012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等”的右上角注角码号;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号.如马连生^[1]报告……,潘伯荣等^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7].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.