

门脉高压症肝内外血管病变的研究进展

黄 萍 陈明锴

摘 要 各种慢性肝脏疾病导致的肝硬化门脉高压症是临床常见疾病,门脉高压症伴随着一系列肝内外血管病变。肝内血管病变导致肝内阻力增加,门静脉血液回流受阻。随着病情的发展,肝外门脉系统也发生血管病变,食管胃底静脉丛侧支循环形成,当食管-胃交界区静脉曲张到一定程度,极易出现食管胃底静脉曲张破裂出血。而门脉高压肝内外血管病变分子机制并没有完全明确,现对此进行综述。

关键词 肝硬化 门静脉高压症 血管病变

中图分类号 R36

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.01.003

门脉高压症(portal hypertension, PHT)是各种慢性肝脏疾病导致的肝硬化患者最常见并发症之一,而肝内外血管病变对 PHT 的发生和发展至关重要。在肝内,肝脏的血管细胞如肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)和肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)相互关系密切,肝内这些血管细胞和信号通路的改变使肝内阻力增加。肝内信号通路包括生长因子通路涉及到的细胞因子如转化生长因子 β 、血小板源性生长因子和其他多种血管活性肽以及分子等,在肝硬化中扮演着重要的角色。另外,肝内这些血管细胞和信号通路的改变为肝外循环聚集了信号,使肝内外血管重构和新生血管生成,最终导致门静脉系统侧支循环形成和内脏血管舒张,PHT 形成。最近,在业已存在和新生血管基础上发生的血管重构在 PHT 中的作用受到越来越多的关注,PHT 肝内外血管病变被逐渐整合到血管生物学科领域,然而其分子机制并没有完全明确。众所周知,肝硬化最终形成的门静脉高压会导致食管-胃底静脉曲张破裂出血等致命性并发症,这也是肝硬化患者高病死率的根本原因。因此,研究 PHT 血管病变是很有必要的,现就 PHT 肝内外血管病变机制做一综述。

一、肝内血管病理生理

肝内阻力增高为 PHT 的始发因素,导致 PHT 的

肝内病因主要有 3 大类:与神经系统相关的缺血-再灌注损伤、与免疫系统相关的水肿和氧化损伤以及内分泌系统相关的炎症和血管生成^[1]。其中肝内病理性新生血管生成和微循环障碍导致的肝内血管病变在增高的肝内阻力中起着重要作用。肝内血管生成时,由分支血管衍生而成的大量新生血管包绕肝再生结节,绕过正常阻塞的血管通路,形成肝内侧支血流,导致肝窦血管重构,这些改变的最终结果是使入肝血流受阻,门脉高压形成。

1. 肝脏血管病理生理中的肝脏细胞:在肝内,肝脏血管细胞包括 LSEC、HSC 和血管平滑肌细胞等。在慢性肝损伤早期,由于炎症和氧化应激造成 LSEC 正常表型丢失,导致肝脏微循环功能失调。LSEC 和 HSC 相互作用,激活的 HSC 增殖、迁移,肝窦周围胶原纤维沉积,导致纤维化、结构紊乱和新生血管生成^[2]。它们的信号通路涉及到的细胞因子如转化生长因子 β 、血小板源性生长因子和其他多种血管活性肽以及分子等,这些因子和肝脏的血管细胞密切相关,在 PHT 肝内外血管病变中都起到了重要作用。

(1)肝窦内皮细胞(LSEC):大多数肝脏的内皮细胞位于肝窦,这些细胞被称为 LSEC,它们具有含筛板和窗孔的特殊表型。LSEC 能促进高分子物质从肝窦的窦腔转移到窦周隙,为肝细胞提供各种营养物质。但其特殊表型的功能仍然存在争议,在体内,缺乏典型具有筛板的基膜的 LSEC 仍然可以促进高分子物质转运^[3]。窗孔表型丢失是大多数肝损伤的关键信号,1 项最新研究表明,窗孔的结构可由富含胆固醇和鞘磷脂区域的膜脂筏调控^[4]。最近的研究逐渐解开了从细胞损伤到窗孔表型丢失的分子信号机制,例如,血管内皮生长因子(vascular endothelial

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81170350);湖北省卫生和计划生育委员会科研项目(WJ2015MB091);武汉大学医学部种子基金资助项目(523-266078)

作者单位:430060 武汉大学人民医院消化内科

通讯作者:陈明锴,教授,硕士生导师,电子信箱:kaimingchen@

163.com

growth factor, VEGF) 治疗可以通过减低与脂筏区域的联系而增加窗孔的形成,可见,VEGF 在 LSEC 窗孔的表型和数量调控上具有重要作用^[5,6]。除了 VEGF 外,还存在大量的作为受体酪氨酸激活剂的生长因子如促血管生成素、ephrins、纤维母细胞生长因子等,这些因子对 LSEC 窗孔表型和数量的调控也有一定作用^[7,8]。LSEC 还受生物力学如剪切力的调控,其最显著的作用在于调控 LSEC 内皮一氧化氮合酶(eNOS)活性。将培养的 LSEC 暴露在不同程度的流体中可导致不同程度的 eNOS 活性以及不同程度的 NO 释放,从而导致肝内血管病变^[9]。

(2) 肝星状细胞和血管平滑肌细胞:现已明确, HSC 活化并转变为肌成纤维细胞是肝纤维化发生的中心环节。肝纤维化进程与病理性血管生成之间关系密切,特别是活化型 HSC 可表达多种促血管生成因子旁分泌作用于 SEC 使其发生增殖与迁移,从而促进血管新生并加速肝纤维化进程。HSC 分泌的转化生长因子 β 、血小板源性生长因子和其他多种血管活性肽以及分子等亦可以促进肝内外业已存在的和新生成的血管平滑肌细胞病理性增殖,从而使曲张的静脉血管壁功能减退,在食管和胃底的曲张静脉容易受到损伤而出现致命性的破裂大出血。

2. 肝窦血管重塑:肝窦血管重塑与 HSC 的相互作用关系复杂。例如,当静止的 HSC 被激活后开始分泌细胞外基质,在肝窦外建立了一层基膜,激活的 HSC 包绕肝窦有助于肝内阻力增加。另外,肝脏损伤时 LESC 产生 NO 减少,这可以刺激细胞增殖,上调多种动脉表面标志物,LSEC 窗孔的丢失,导致去分化和肝内毛细血管堵塞。这些改变都可以促进肝窦血管重塑和收缩,增加肝内血管阻力。

3. 肝内循环中的新生血管生成:新生血管生成是在业已存在的血管床基础上形成 1 条新血管,这可以通过两种途径发生,即出芽生殖和套叠式血管生成。有研究表明,条件性敲除小鼠 Notch 1 基因可以导致肝内循环套叠式新生血管生成,再生结节形成,从而最终导致 PHT,说明 Notch 1 基因在 PHT 中有一定作用。Huebert 等^[10]研究表明水通道蛋白 AQP1 能促进胆管结扎型门静脉高压时的血管生成,并通过渗透敏感的 miRNA 调。Iguchi 等^[11]也证明了 AQP1 与门脉高压肝内血管生成相关。不规则的血流也是导致套叠式血管生成的因素之一。总之,在 PHT 中,多种因素都能导致新生血管生成,这对肝内和肝外循环都至关重要。

二、肝外血管病理生理

1. PHT 肝外血管病理生理:在肝硬化 PHT 中,根据欧姆定律:压力 = 阻力(流量,可见肝内阻力增加和肝外血流量增加共同导致了门静脉压力的增高,Kowalski 等第 1 次发现了肝硬化与肝外高动力循环状态相关,他们的研究结果也证明了肝硬化患者存在增高的心排出量和减低的外周血管阻力^[12]。另外值得注意的是,杨震等^[13]发现增生的内膜存在于肝硬化患者的脾和胃冠状静脉,增厚的静脉肌纤维细胞外基质增加,得出结论,门静脉高压和内脏血管病变可能存在一定的关系,而机制仍然不清,值得进一步研究。

2. 肝外血管病变分子机制:血管舒张因子释放、对血管收缩剂低反应性、血管收缩信号改变、血管重塑以及新生血管生成等都是导致内脏血管病变的因素。

(1) 内脏舒血管物质释放增加:内脏增加的舒血管物质包括一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、前列环素(PGI₂)、一氧化碳(CO)、血管紧张素(angiotensin 1~7)、肾上腺髓质素(adrenomedullin)、内源性大麻素(endocannabinoids)、胰高血糖素等。相比肝内微循环舒血管物质生成减少,内脏舒血管物质生成增加,促进了内脏高动力循环的发展。

(2) 血管收缩信号的损伤:除了内脏舒血管物质生成增加,血管平滑肌细胞收缩信号通路 RhoA/ROCK 信号通路的损伤对内脏血管病变也起到了一定的作用。RhoA/ROCK 信号通路主要通过调节 HSCs 及肝内、外血管床的舒缩来干预 PHT。在肝外系统主要影响以血管低反应性为特点的高动力循环,选择性的 ROCK 抑制剂为研究该信号通路提供了有力的工具,并且为防治 PHT 提供了一个新的重要靶点。但是鉴于 RhoA/ROCK 通路在 PHT 方面的研究资料较少,特别是对于各种动物模型肝外血管床的研究还存在着不一致的结论。因此,需要进一步研究阐明该通路对 PHT 的影响机制,并且使用 Rho 激酶抑制剂对非疾病器官抑制所致的不良反应也是需要解决的问题。

(3) 对缩血管物质的低反应性:增加的舒血管物质以及 RhoA/ROCK 信号通路的损伤导致内脏和系统血管对缩血管物质的低反应性,收缩性降低。多种血管收缩剂在内脏和循环系统动脉平滑肌细胞中减低,如内皮素(ET-1)、交感神经递质、神经肽 Y、angiotensin-Ⅱ、尿紧张素Ⅱ和缓激肽等,这些物质均能

引起门脉高压肠系膜血管的收缩性减低。

(4) 血管重构: 1994 年 Gibbons 等^[14]提出血管重构的概念, 引起众多研究者的重视, 即血管重塑是细胞增殖、凋亡、迁移以及细胞外基质合成和降解所致的血管壁病理结构动态变化过程。心血管系统疾病时存在血管重构, 这种血管结构的改变常不能被逆转, 反而会加重原来循环系统的功能失调。在 PHT 中, 肠系膜血管床也存在血管重构, 一项研究发现, 在小鼠肝硬化 PHT 模型中, 最典型的特征就是内脏和循环系统动脉变细, 血管壁总面积减低, 以及能估测血管收缩性能的血管壁厚度和管腔直径比值降低。动脉壁包括内膜、中层平滑肌和外膜, 动脉变细的细胞和分子机制仍然不清楚, 有一个假说就是平滑肌细胞凋亡的增加导致肠系膜动脉变细, 而研究发现血管中膜平滑肌和细胞核数量是减少的。这些结构改变以及蛋白水平的变化对动脉结构和完整性很重要, 可能损害动脉的收缩反应性, 血管壁组织连接结构的破坏可导致血管渗透性增加, 形成腹腔积液和水肿^[15]。关于血管重构的分子机制, 磷酸化 ERK、基质金属蛋白酶表达减低, 而基质金属蛋白酶抑制剂和 IV 型胶原表达增高, 这表明 ERK1/2 激活受损, 细胞生长下调, 最后细胞外基质增加。这些过程均可被 NO 抑制剂逆转, 说明 NO 在血管重构中也扮演着重要的角色。具体机制尚需进一步研究。

(5) 新生血管生成: PHT 内脏增加的血流量不仅是由于内脏血管扩张, 血管生成导致的内脏血管面积扩大也是很重要的因素。Geerts 等^[16]研究表明, 在肝硬化大鼠肠系膜微循环中新生血管生成增加, 这有助于内脏血流量的增加, 加重门脉压力。在门脉高压中, 多种生长因子上调, 有助于内脏血流量的发展和维持。血管内皮生长因子 (VEGF): 已经明确 VEGF 对血管生成具有重要的作用, 有研究表明在肝硬化和 PHT 大鼠的肠系膜血管中 VEGF 和 eNOS 表达增加, 而 eNOS 是 VEGF 的下游调节子。已有多项证据表明阻断 VEGF 可以减轻内脏高动力循环, 在 PHT 中起到保护作用。VEGF 参与了新生血管生成的多个步骤, 比如参与最初血管内皮细胞增殖和内皮导管形成。门脉高压中 VEGF 依赖的血管生成机制依然不是很清楚, 事实上, 有很多因素参与了门脉高压病理性血管形成, 比如组织缺氧、细胞因子和剪切力等都可以上调 VEGF 的表达, 针对这些上游因子的治疗值得研究。胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF): PLGF 是 VEGF 家族中的一员, 是 VEGF 受体的

一种特殊配体, 跟 VEGF 不同, PLGF 对血管生成具有负性调控作用。研究发现在转基因小鼠病理性血管中的 PLGF 活性下降, 而健康血管无影响。另有研究发现, 在门脉高压小鼠肠系膜组织中 PLGF 上调, 阻断 PLGF 可以有效的减低侧支循环形成和降低门脉压力。由此可见, PLGF 在血管生成中的作用可能是多样的。色素上皮源生长因子 (pigment epithelium - derived factor, PEDF): PEDF 与 VEGF 促进血管生成的作用不同, 是一种对病理性血管形成具有负性调节作用的生长因子^[17]。为避免病理性血管过度生成, PEDF 代偿性升高。有研究表明, 在胆管结扎导致的早期肝损伤大鼠体内用腺病毒质粒转染 PEDF 可以抑制肠系膜病理性血管生成, 降低门脉压力。然而在进展期 PHT, 腺病毒质粒转染 PEDF 抗血管生成的作用并不明显^[18]。因此, PEDF 抑制 PHT 时肝内外血管生成的作用还有待于进一步研究。血管抑制蛋白 1 (vasohibin - 1, VASH1): VASH1 是最近确定的一种可抑制 VEGF 选择性诱导的血管生成, 是一种血管生成的负反馈调节子。VASH1 是通过基因芯片确定的, 可以被内皮细胞的 VEGF 上调。用腺病毒载体 (AdVASH1) 过表达 VASH1 做体内基因治疗可显著抑制肝硬化大鼠肠系膜病理新血管形成和严重的门体静脉侧支循环形成。AdVASH1 在血管生成的抑制作用可能是通过中断 VEGF - VASH1 负反馈回路与局部降低 VEGF 表达而实现的^[19]。血小板衍生生长因子 (PDGF): 新生血管的成熟主要受血小板衍生生长因子调控, 从而稳定新生血管的结构。Fernandez 等^[20]发现联合抑制 VEGF 和血小板衍生生长因子信号可以减少内脏新生血管的形成, 从而减低门脉压力和肠系膜上动脉血流量。

三、PHT 的治疗进展

综上所述, 肝内和肝外血管病变在肝硬化中发生的作用不同, 肝内新生血管形成和重构加重了门静脉压力, 肝外血管病变则增加了出血的风险, 但血管病变的机制却是类似的且相互影响, 肝内发生病变的肝脏血管细胞分泌的细胞因子会影响肝外病理性血管生成, 肝外血管病变使内脏血容量增加, 肝内细胞相对缺血缺氧, 从而加重血管病变。因此, 肝内外血管病变不是两个独立的过程, 而是相互影响的。病理性血管形成在 PHT 中的作用显而易见, 针对 PHT 和肝硬化血管生成的靶向治疗也显得尤为重要, 目前一些抗血管生成的药物如抗 VEGF 受体单克隆抗体、贝伐单抗、伊马替尼、达沙替尼、尼罗替尼、索拉非尼等已

在研究中。其中血管紧张素 II 受体(AT-Ⅱ)拮抗剂(ARB)被证实能显著减少新血管的形成^[21]。然而研制特异性抑制病理性血管生成的药物并没有那么容易,由于生理性血管生成对众多的生理过程也很重要,因此特异性抗病理性血管生成的药物有待于进一步研究。

参考文献

- Manti S, Marseglia L, D'Angelo G, *et al.* Portal hypertension as immune mediate disease[J]. *Hepat Mon*, 2014, 14(6):e18625
- Gracia - Sancho J, Maeso - Díaz R, Fernández - Iglesias A, *et al.* New cellular and molecular targets for the treatment of portal hypertension[J]. *Hepatol Int*, 2015, 9(2):183 - 191
- García - Pagán JC, Gracia - Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(2):458 - 461
- Svistounov D, Warren A, McNeerney GP, *et al.* The relation - ship between fenestrations, sieve plates and rafts in liver sinusoidal endothelial cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e46134
- Sugiyama Y, Takabe Y, Nakakura T, *et al.* Sinusoid development and morphogenesis may be stimulated by VEGF - Flk - 1 signaling during fetal mouse liver development[J]. *Dev Dyn*, 2010, 239(2):386 - 397
- May D, Djonov V, Zamir G, *et al.* A transgenic model for conditional induction and rescue of portal hypertension reveals a role of VEGF - mediated regulation of sinusoidal fenestrations[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e21478
- Zou L, Cao S, Kang N, *et al.* Fibronectin induces endothelial cell migration through beta1 integrin and Src - dependent phosphorylation of fibroblast growth factor receptor - 1 at tyrosines 653/654 and 766 [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(10):7190 - 7202
- Thabut D, Routray C, Lomber G, *et al.* Complementary vascular and matrix regulatory pathways underlie the beneficial mechanism of action of sorafenib in liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2011, 54(2):573 - 585
- Herath CB, Mak K, Burrell LM, *et al.* Angiotensin - (1 - 7) reduces the perfusion pressure response to angiotensin II and methoxamine via an endothelial nitric oxide - mediated pathway in cirrhotic rat liver[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 304(1):G99 - 108
- Huebert RC, Jagavelu K, Hendrickson HI, *et al.* Aquaporin - 1 promotes angiogenesis, fibrosis, and portal hypertension through mecha-

nisms dependent osmotically sensitive microRNAs [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(4):1851 - 1860

- Iguchi H, Oda M, Yamazaki H, *et al.* Aquaporin - 1 is associated with arterial capillary proliferation and hepatic sinusoidal transformation contributing to portal hypertension in primary biliary cirrhosis[J]. *Med Mol Morphol*, 2014, 47(2):90 - 99
- Kowalski HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis[J]. *J Clin Invest*, 1953, 32(10):1025 - 1033
- Yang Z, Zhang L, Li D, *et al.* Pathological morphology alteration of the splanchnic vascular wall in portal hypertensive patients[J]. *Chin Med J: Engl*, 2002, 115(4):559 - 562
- Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med*, 1994, 330(20):1431 - 1438
- Iwakiri Y, Shah V, Rockey DC. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis - current status and future directions[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(4):912 - 924
- Geerts AM, De Vriese AS, Vanheule E, *et al.* Increased angiogenesis and permeability in the mesenteric microvasculature of rats with cirrhosis and portal hypertension: an in vivo study[J]. *Liver Int*, 2006, 26(7):889e98
- Nakashima S, Matsui T, Yamagishi S. Pigment epithelium - derived factor (PEDF) blocks high glucose - induced inflammatory reactions in endothelial cells through its anti - oxidative properties[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3):3004 - 3006
- Mejias M, Coch L, Berzigotti A, *et al.* Antiangiogenic and antifibrogenic activity of pigment epithelium - derived factor (PEDF) in bile duct - ligated portal hypertensive rats[J]. *Gut*, 2014, 64(4):657 - 666
- Coch L, Mejias M, Berzigotti A, *et al.* Disruption of negative feedback loop between vasohibin - 1 and vascular endothelial growth factor decreases portal pressure, angiogenesis, and fibrosis in cirrhotic rats [J]. *Hepatology*, 2014, 60(2):633 - 647
- Fernandez M, Mejias M, Garcia - Pras E, *et al.* Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and plateletderived growth factor blockade in rats[J]. *Hepatology*, 2007, 46(4):1208e17
- Aihara Y, Yoshiji H, Noguchi R, *et al.* Direct renin inhibitor, aliskiren, attenuates the progression of non - alcoholic steatohepatitis in the rat model[J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(11):1241 - 1250

(收稿日期:2015 - 06 - 02)

(修回日期:2015 - 06 - 03)

关于审稿专家、作者提供银行卡号的启事

由于本单位财务管理规定,今后发放稿费、审稿费要通过银行转账,希望审稿专家和发表论文的作者及时登录医学研究杂志网页(www. xyjzz. cn),进入到专家审稿或者作者投稿版块,在个人介绍栏中提供银行卡号(储蓄卡或借记卡)、开户行名称、卡主姓名以及身份证号,以便及时为您发放审稿费或稿费,或者将银行卡信息发送到编辑部邮箱 xyjzz@imicams. ac. cn。联系电话:010 - 52328678(尹老师)。

《医学研究杂志》编辑部