

尾加压素 II 在肝硬化门脉高压及侧支循环中的作用

郭晓会, 冯志杰

■背景资料

肝硬化门脉高压与肝内、全身和门体侧支循环的血流动力学紊乱相关, 血管活性物质在其中发挥了重要作用。尾加压素 II (U II) 作为体内重要的血管活性物质, 在门脉高压症的发生和侧支循环形成中起重要作用。

郭晓会, 冯志杰, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

郭晓会, 硕士, 主要从事肝脏-内镜方面的研究。

作者贡献分布: 本文综述由郭晓会完成; 冯志杰负责审核。

通讯作者: 冯志杰, 教授, 050000, 河北省石家庄市和平西路25号, 河北医科大学第二医院消化内科。

zhijiefeng2005@163.com

电话: 0311-66002955

收稿日期: 2012-05-10 修回日期: 2012-07-05

接受日期: 2012-08-01 在线出版日期: 2012-12-18

Role of urotensin-II in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension and collateral circulation

Xiao-Hui Guo, Zhi-Jie Feng

Xiao-Hui Guo, Zhi-Jie Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Jie Feng, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 25 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. zhijiefeng2005@163.com

Received: 2012-05-10 Revised: 2012-07-05

Accepted: 2012-08-01 Published online: 2012-12-18

Abstract

Urotensin-II (U-II) is a somatostatin-like cyclic peptide which has a potent vasoactive effect and can promote vascular reconstruction and hyperplasia. Research shows that U-II plays an important role in the development of liver cirrhosis and portal hypertension. U-II influences intrahepatic resistance and splanchnic hemodynamics through a variety of pathways, causing portal hypertension and participating in the formation of esophageal and gastric varices. U-II receptor antagonists can reduce portal pressure in cirrhotic rats, but this finding need to be confirmed clinically.

Key Words: Urotensin II; Liver cirrhosis; Portal hypertension

Guo XH, Feng ZJ. Role of urotensin-II in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension and collateral circulation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(35): 3536-3541

摘要

尾加压素(urotensin-II, U II)是一种生长抑素样环肽, 具有强有效的血管活性作用, 并能促进血管重建和增生。研究显示, U II与肝硬化门脉高压的形成有关, 通过多种途径影响肝内血管阻力和外周循环血量, 引起门脉压力升高, 参与食管胃静脉曲张等侧支循环形成。应用U II受体拮抗剂能降低肝硬化大鼠的门脉压力, 但有待于在临床上做进一步研究。

关键词: 尾加压素; 肝硬化; 门脉高压

郭晓会, 冯志杰. 尾加压素 II 在肝硬化门脉高压及侧支循环中的作用. 世界华人消化杂志 2012; 20(35): 3536-3541

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3536.asp>

0 引言

肝硬化门脉高压与肝内、全身和门体侧支循环的血流动力学紊乱相关^[1], 肝内血管阻力增加和全身高动力循环状态在门脉高压发病机制中发挥了重要作用。门脉高压是食管胃静脉曲张等门体侧支循环形成和发展的重要因素。尾加压素(urotensin-II, U II)作为体内重要的血管活性物质, 在肝硬化门体侧支循环的建立与开放中发挥一定作用, 并可能成为新的、潜在的治疗靶点, 肝硬化和门脉高压症患者血浆U II水平明显增高在一些研究中已经证实, 本文将其对肝硬化门脉系统及食管侧支血流动力学的影响作一综述。

1 U II 的结构及生物学活性

1.1 U II 的结构 U II是一种生长抑素样环肽, 最早是在1985年由Bern自硬骨鱼的脊髓尾部神经分离出来的, 属于神经肽范围^[2,3]。U II由11个氨基酸组成, 相对分子质量为1 388 kDa, 编码U II的基因位于1p36, 有5个外显子^[4]。U II及其受体广泛分布于人类神经系统、心血管、肾脏、肝脏等组织, 并与许多疾病的发生发展有关^[5-8]。

1.2 U II 的生物学活性 U II是一种强有效的血管活性介质, 通过与特异性的孤儿G蛋白偶联受

■同行评议者

李国威, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院普外科

体14(G protein-coupled receptor, GPR14)(后被命名为UT)结合,引起血管收缩和血管舒张两种效应. Ames等^[9]研究发现U II能够引起离体大鼠胸主动脉的强烈收缩,其亲和力指数为 9.09 ± 0.19 ,比内皮素(7.90 ± 0.11)、去甲肾上腺素(7.58 ± 0.11)、血清素(6.27 ± 0.12)有更强的血管收缩作用. U II的血管收缩作用与生物物种和局部血管床种类有关. 在人类, U II能够引起胸主动脉、主动脉弓收缩,但在外围血管如腹主动脉、肾动脉、股动脉收缩作用逐渐减弱甚至消失^[10,11]. 在灵长类动物, U II对所有外周血管均有收缩作用. U II对冠状动脉、肺动脉、桡动脉、乳动脉等内皮完整和去除内皮的血管均有收缩效应,同时也能引起脐静脉、面静脉、隐静脉的收缩,但其收缩作用要比动脉低很多^[12]. U II对血管的影响具有疾病特异性,研究发现U II在正常人的前臂血管能引起血管舒张,而在心力衰竭、高血压、肝硬化等患者中却能引起血管收缩. 此外,研究发现在清醒 δ SD大鼠分别以3、30、300、3 000 pmol/kg静脉注射兔或人U II,在肠系膜动脉及大鼠尾部血管床可引起剂量依赖性的血管舒张效应^[13].

近年来, U II致有丝分裂及促纤维化作用研究日益增多. U II不仅能促进血管平滑肌细胞和血管外膜成纤维细胞增殖、迁移和表型转换,而且能促进胶原合成和分泌,促进巨噬细胞向泡沫细胞转化,参与血管重塑及心肌纤维化的形成^[14,15]. 近期研究发现U II还是一种血管生成因子,可以促进血管重建和增生^[16-18],可能在肝硬化门脉高压侧支循环的建立中起一定作用.

2 U II 在肝硬化门脉高压门脉系统及侧支循环中的作用

2.1 U II 与门脉高压肝内血管阻力

肝硬化门脉高压形成的主要机制是肝内阻力增加和体循环血流量增多,肝内阻力增加是始动因素. 其中,肝内纤维组织增生及肝脏结构改变所致阻力增加是固定不变的,但外周血或循环中的血管活性物质可增强或减弱肝内阻力的变化^[19]. U II是新近发现的一种血管活性介质,已被证实在肝纤维化、肝硬化及相关并发症的发生发展中起重要作用.

Kemp等^[20]对80例肝硬化患者同时进行了血浆U II和门静脉压力测定,结果发现肝硬化患者血浆U II水平明显升高,伴有腹水的肝硬化患者血浆U II水平明显高于无腹水者,难治性腹水患

者较随访期间新出现腹水患者血浆U II水平要高,肝肾综合征患者血浆U II水平较难治性腹水患者明显升高,血浆U II水平与门静脉压力及疾病严重程度(Child-Pugh分级)成正比,血浆U II水平越高,Child-Pugh分级越严重,患者生存率越低. Heller等^[21]的研究支持以上观点,同时发现肝静脉血浆U II水平明显高于门静脉,且血浆U II水平与血肌酐水平无关,这说明U II水平升高主要源于肝脏产生过多而非肾脏清除减少所致. Charles等^[22]测定了麻醉状态下正常和心力衰竭绵羊中血浆U II水平的动静脉差异,结果发现冠状窦、肝静脉、肾静脉血浆U II水平较颈动脉明显升高,但在颈静脉、下腔静脉、股静脉血浆U II水平与颈动脉相比无明显变化. 以上实验均提示肝硬化时升高的U II主要来源于肝脏,推测肝脏在长期慢性炎症和肝细胞不断再生过程中产生U II,引起肝内血管收缩,致使肝内血管阻力增加.

U II及其受体UT是相互关联的, U II只有与UT结合,才能发挥其生物学效应. Liu等^[23]研究了乙肝肝硬化患者肝脏组织中U II/UT的表达情况,结果显示与正常对照组比较,在肝硬化患者血浆U II水平升高,肝脏U II mRNA及UT蛋白表达明显增加,血浆U II水平升高与门静脉压力和U II mRNA成正相关. 另外, UT蛋白表达主要集中在肝脏库普弗细胞和肝窦内皮细胞. 还有研究显示在胆管结扎肝硬化大鼠,血浆U II水平较假手术组明显升高,与U II在肝脏血管、库普弗细胞、门静脉等内皮细胞的过表达有关,推测这些部位可能是U II升高的主要来源,而其受体除在肝内血管和门静脉内皮细胞表达明显升高外,在门静脉血管平滑肌细胞表达也明显增高^[24].

肝内阻力增加主要来源于血管因素和肝脏纤维化. 有研究表明应用 $0.1 \mu\text{mol/L}$ 的U II就可上调激活RhoA/Rho-kinase信号通路,促进其磷酸化,通过抑制肌球蛋白轻链磷酸酶而增强肌球蛋白轻链磷酸化,同时引起细胞内 Ca^{2+} 浓度升高和 Ca^{2+} 敏感性增加,导致血管平滑肌细胞收缩^[25-27]. 肝内血管阻力增加主要来源于肝血窦,肝硬化患者U II/UT在肝窦内皮细胞表达明显增加, U II通过与UT结合引起肝窦内皮细胞收缩使肝内血管阻力增加. 血浆U II水平升高和分泌敏感性增加可激活肝星状细胞, Iizuka等^[28]研究发现肝星状细胞激活使 α -平滑肌肌动蛋白、肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)、蛋白激酶C磷酸化底物(17-kDa PKC-potentiated

■研究前沿
U II促进血管重建和增生的作用近年来引起重视和研究,为U II拮抗剂在肝硬化门脉高压的应用前景中提供了新思路.

■相关报道

Trebicka研究显示胆管结扎肝硬化大鼠, 血浆U II水平较对照组明显升高, 肝脏可能是U II升高的主要来源, 其拮抗剂可明显降低门脉压力。

protein phosphatase 1 inhibitor protein, CPI-17)、Rho激酶2(Rho-kinase 2, ROCK2)表达增高, 通过 Ca^{2+} 依赖性的MLCK信号通路和 Ca^{2+} 敏感性的CPI-17及Rho激酶的调节亚单位(myosin phosphatase targeting subunit 1, MYPT1)信号通路引起肝窦内皮细胞和肝星状细胞收缩, 使肝血窦直径变小, 导致肝内微循环障碍, 发生缺血缺氧性损害, 以致形成恶性循环。因此, 在肝硬化门脉高压发展过程中U II通过不同途径影响肝内阻力的变化, 使肝内阻力不断增高, 促使门脉压力进行性升高, 为了缓解门脉压力, 门体侧支循环尤其是食管胃静脉曲张形成, 若不加干涉, 最终将会导致静脉曲张破裂出血甚至危及生命。

U II除有上述作用外, 还具有致有丝分裂及促纤维化作用。在肝脏组织中, U II能促进肝星状细胞增殖, 促进肝纤维化指标血浆透明质酸和层粘连蛋白水平表达, 提高肝脏I、III型胶原以及肝脏羧基脯氨酸合成, 并上调金属蛋白酶抑制物-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)mRNA和转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β , TGF β 1)mRNA表达, 加速肝纤维化发展^[29]。此外, U II还可使血小板衍生生长因子 β (platelet-derived growth factor- β , PDGF- β)、结缔组织衍生生长因子(connective tissue-derived growth factor)表达增高, 在肝纤维化形成过程中起重要作用^[30]。

2.2 U II与门脉高压高动力循环 肝硬化门脉高压的形成除受肝内阻力影响外, 全身高动力循环状态对于促进并维持门脉高压的形成至关重要。全身高动力循环状态的形成主要由于血管扩张所致外周血管阻力下降和钠水潴留共同作用所致。

有研究证实血浆U II水平在肝硬化患者明显升高, 通过增加肝内阻力加重门脉压力, 同时, U II也可通过影响外周循环血流量促进并维持门脉压力形成。有研究报道通过在大鼠脑室和静脉内注入U II, 发现脑室内注入U II能明显增加心率、心肌收缩力、心输出量和动脉血压, 推测中枢给药主要通过激活垂体-肾上腺皮质和交感肾上腺髓质神经系统使促肾上腺素和肾上腺素升高引起心率增快和心肌收缩力增强, 而静脉内给药除使心率增快外, 还可使外围血管舒张引起平均动脉压下降^[31,32]。

肝硬化循环紊乱以全身高动力循环状态为特点, 高动力循环状态主要包括心输出量增加, 心率增快, 外周血管阻力降低, 这些变化都归因于外周或内脏血管舒张, 过度外周血管舒张可

导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、钠水潴留和腹水形成。Bottrill等^[33]研究发现U II可引起5-HT预收缩左前降冠状动脉、甲氧胺预收缩肠系膜动脉、KCL预收缩的脑基底动脉内皮和浓度依赖性血管舒张效应, 这种舒张作用可能通过内皮源性超极化因子和一氧化氮(nitric oxide, NO)共同实现。Stirrat等^[34]研究认为U II在内径为170-200 μm 的人肺小动脉和腹部动脉, 可引起血管舒张而非血管收缩效应, 这种效应与U II促进NO和前列环素等舒血管物质产生有关。在肝硬化患者随着血浆U II水平升高, 平均动脉压呈下降趋势, 提示U II通过对外周血管舒张作用引起外周血管阻力下降, 使外周循环血流量增多, 对门脉高压的发生发展起重要作用。

U II及其受体分布广泛, 心、肝、肾被认为是U II的主要来源, 并在其相关疾病的发生发展中起主要作用^[35-38]。肝硬化时血浆U II水平明显升高, U II与肾内UT结合参与门脉侧支和腹水的形成。Song等^[39]在大鼠股静脉内注射U II, 结果发现U II引起肾小球滤过率减少, 尿钠、尿量减少, 1 h后当肾小球滤过率已恢复到正常水平时, 尿钠排泄依然比正常减少, 推测U II可能有钠水潴留作用。Shi等^[40]在自发性高血压大鼠静脉内注射U II(15 nmol/kg)后30 min能引起与平均动脉压降低及肾血流量减少相关的肾小球滤过率、尿流率、尿钠、尿钾的降低, 持续以0.2 nmol/(kg·h)灌注并以0.3 nmol/kg静脉注射, 在平均动脉压、肾小球滤过率、肾血流量、尿钾不变和醛固酮及血管紧张素水平不变的情况下, 仍可表现出钠潴留, 说明U II本身具有钠水潴留作用。此外, 研究发现U II还可参与渗透调节, 刺激机体从细胞液摄取钠、氯, 阻止钠、氯向细胞内转运导致钠、水、氯潴留^[41]。在肝硬化腹水患者血浆U II水平比无腹水患者明显增高, 难治性腹水患者血浆U II水平比新近出现腹水的患者显著增高, 这些实验说明血浆U II在肝硬化腹水形成中的作用。与上述研究结果相反, Zhang等^[42]对麻醉SD大鼠的肾动脉分别以2.5、5.0、10.0、20.0 ng/(kg·min)持续灌注U II 1 h, 结果发现引起NO依赖性的血管扩张而使肾血流量、肾小球滤过率增加, 尿量和尿钠增多, 这可能与给药方式、给药时间和药物剂量不同有关。

2.3 U II在门脉高压门体侧支循环 门体分流及食管胃侧支循环的形成是对门脉高压的一种代偿反应, 侧支循环形成能够降低门脉压力, 但侧支血管血流量增加, 可导致食管胃静脉曲张破裂

出血甚至危及生命, 同时侧支循环建立与开放使药物、毒素、激素进入肝内代谢较少, 直接通过侧支进入体循环, 进而引起肝性脑病、败血症等并发症发生. 侧支循环的建立与开放除与肝内阻力增加、肝外血流量增多有关外, 近期研究表明, 还与血管重建和再生有关.

血管生成主要是通过内皮细胞和平滑肌细胞激活、增殖、迁移, 重建形成新的血管和血管网. 研究表明血管生成受血管生成因子尤其是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的影响^[43,44], VEGF可通过NO途径及非NO途径促进血管舒张、血管重建和血管生成. 有实验报道在门脉高压大鼠的腹部血管和肝硬化患者腹膜巨噬细胞中VEGF表达明显增加并有大量新生血管生成^[45,46]. Fernandez等^[47]研究发现在门脉高压大鼠的十二指肠、小肠、肠系膜内皮细胞VEGF/VEGF receptor-2蛋白表达增加、新生血管生成明显增加, 证实门脉高压侧支血管的形成是依赖VEGF的血管生成过程. 已有研究证实U II是一种血管生成因子. Albertin等^[48,49]通过应用U II孵育人脐静脉内皮细胞发现U II具有较强的血管生成活性, U II从10-8 mol/L开始就有显著的血管生成活性, 一方面通过激活磷脂酶C和引起细胞内Ca²⁺浓度升高, 引起快速直接的血管生成作用, 另一方面通过激活EPK1/2和P13K/Akt信号通路上调VEGF、内皮素、肾上腺髓质素3种血管生成因子mRNA及其蛋白水平的表达引起间接的血管生成作用. 表明U II比VEGF可能具有更强的促血管生成作用. 刘殿刚等通过对62例肝炎肝硬化门脉高压患者和23例健康体检人员比较, 结果显示肝硬化门静脉充血指数及血浆U II水平均明显高于对照组, 随食管静脉曲张程度加重, 门静脉充血指数和血浆U II水平逐渐增高. Chikamori等^[50]研究了53位不同程度食管胃静脉曲张患者, 结果表明食管胃静脉曲张程度越重, 心脏指数越高, 外周阻力越低, 血氨水平越高, 动静脉氧含量差越小, 推测血浆U II与食管胃静脉等侧支形成的发生发展有密切关系, 并在一定程度上可预测静脉曲张的程度、肝性脑病、肝肺综合征等并发症的发生.

3 U II 受体拮抗剂的应用

U II作为体内重要的血管活性物质, 在肝硬化门脉高压和门体侧支循环发生中发挥重要作用, 应用U II受体拮抗剂是否会改善肝硬化门脉高压已成为研究的一个热点.

Liu等^[29]研究发现UT拮抗剂SB-710411可以降低CCl₄诱导肝硬化大鼠肝纤维化评分, 减少 α -平滑肌肌动蛋白表达, 降低血浆透明质酸、层粘连蛋白水平和肝脏羟脯氨酸含量, 降低I、III型胶原mRNA、TIMP-1 mRNA、TGF- β mRNA表达, 并抑制UT蛋白表达和肝星状细胞增殖活化, 改善CCl₄诱导肝硬化大鼠高动力循环状态, 提示UT拮抗剂SB-710411可以抑制肝纤维化, 降低门静脉压力. Trebicka等^[24]研究发现在应用UT拮抗剂Palosuran处理后的胆管结扎肝硬化大鼠的肠系膜动脉RhoA及Rho激酶mRNA表达明显增加, Rho激酶活性增强, 一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和NO产生减少, 一氧化氮/环磷酸鸟苷/蛋白激酶G(NO/cGMP/PKG)信号通路减弱, 从而使内脏血管阻力增加, 门静脉血流量减少, 门脉压力降低; 研究还发现Palosuran可增加肾小球过滤率, 肾血流量, 促进水钠排泄. 最近研究报道显示, 特异性UT拮抗剂Palosure和EPK1/2及P13K信号通路阻断剂PD98059或LY294002能够阻断U II的血管生成作用, 减少新生血管生成, 可能会对侧支循环的建立有一定的抑制作用, 为肝硬化的治疗提供另一种选择^[44].

Patacchini等^[51]报道Urantide是目前在大鼠离体胸主动脉中发现的最强的选择性U II受体拮抗剂, 其能与UT高选择性结合, 在较低浓度抑制U II的血管收缩效应. Urantide可增加心肌缺血区的血流, 改善缺血/再灌注心肌损伤程度^[52], 但是会降低门脉高压目前尚无研究. 有研究显示, 应用U II受体拮抗剂0.02 nmol/(kg·min) Urantide灌注, 30 min后肾小球滤过率较对照组 $[1.2 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.2 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 100 \text{ g}) \text{ vs } 0.8 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.1 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 100 \text{ g}), P < 0.05]$ 明显增加, 尿流率明显增加, 钠排泄率较对照组 $[6.9 \mu\text{mol}/(\text{min} \cdot 100 \text{ g}) \pm 1.0 \mu\text{mol}/(\text{min} \cdot 100 \text{ g}) \text{ vs } 4.1 \mu\text{mol}/(\text{min} \cdot 100 \text{ g}) \pm 0.4 \mu\text{mol}/(\text{min} \cdot 100 \text{ g}), P < 0.01]$ 明显增加, 表明Urantide可抵抗U II的钠水潴留作用, 引起利尿、钠水排泄效应^[39]. 但是Urantide是否会降低门脉高压, 改善门脉侧支循环目前尚未见报道.

U II受体拮抗剂的研究对于理解U II在肝硬化门脉高压的病理生理作用, 以及揭示其特异性受体拮抗剂治疗潜力具有重要意义. U II受体拮抗剂的研究还限于动物实验, 是否能够有效缓解肝硬化患者门脉压力, 减少食管胃静脉曲张出血的发生, 还需进一步研究.

■创新盘点

本文综合大量文献, 较系统的阐述U II的生物学活性, 并重点探讨了门脉高压症的发生和侧支循环形成中的作用和地位, 以及总结U II受体拮抗剂应用的研究现状, 这对门脉高压症发生机制和治疗应用研究具有一定的参考价值.

■应用要点

U II/UT系统与肝硬化门脉高压的形成发展关系密切, UT拮抗剂可能成为治疗肝硬化门脉高压的潜在靶点, 为降低门脉压力提供另一种选择。

4 结论

血浆U II水平在肝硬化门脉高压患者明显升高, U II在促进门脉高压和侧支血管形成中发挥重要作用, 并在一定程度上反映食管胃静脉曲张程度. U II受体拮抗剂的应用可以降低动物肝硬化门脉压力, 但有待于临床进一步研究。

5 参考文献

- Kim MY, Baik SK, Lee SS. Hemodynamic alterations in cirrhosis and portal hypertension. *Korean J Hepatol* 2010; 16: 347-352
- Bern HA, Pearson D, Larson BA, Nishioka RS. Neurohormones from fish tails: the caudal neurosecretory system. I. "Urophysiology" and the caudal neurosecretory system of fishes. *Recent Prog Horm Res* 1985; 41: 533-552
- Conlon JM, Yano K, Waugh D, Hazon N. Distribution and molecular forms of urotensin II and its role in cardiovascular regulation in vertebrates. *J Exp Zool* 1996; 275: 226-238
- Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: its function in health and its role in disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 65-75
- Kemp W, Roberts S, Krum H. Urotensin II: a vascular mediator in health and disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2005; 3: 159-168
- Matsumoto Y, Abe M, Watanabe T, Adachi Y, Yano T, Takahashi H, Sugo T, Mori M, Kitada C, Kurokawa T, Fujino M. Intracerebroventricular administration of urotensin II promotes anxiogenic-like behaviors in rodents. *Neurosci Lett* 2004; 358: 99-102
- Suguro T, Watanabe T, Ban Y, Kodate S, Misaki A, Hirano T, Miyazaki A, Adachi M. Increased human urotensin II levels are correlated with carotid atherosclerosis in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20: 211-217
- Abdel-Razik AE, Balment RJ, Ashton N. Enhanced renal sensitivity of the spontaneously hypertensive rat to urotensin II. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: F1239-F1247
- Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar NV, Romanic AM, Loudon CS, Foley JJ, Sauermeier CF, Coatney RW, Ao Z, Disa J, Holmes SD, Stadel JM, Martin JD, Liu WS, Glover GI, Wilson S, McNulty DE, Ellis CE, Elshourbagy NA, Shabon U, Trill JJ, Hay DW, Ohlstein EH, Bergsma DJ, Douglas SA. Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature* 1999; 401: 282-286
- Itoh H, McMaster D, Lederis K. Functional receptors for fish neuropeptide urotensin II in major rat arteries. *Eur J Pharmacol* 1988; 149: 61-66
- Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan-receptor ligand human urotensin II: receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 441-446
- Camarda V, Rizzi A, Calò G, Gendron G, Perron SI, Kostenis E, Zamboni P, Mascoli F, Regoli D. Effects of human urotensin II in isolated vessels of various species; comparison with other vasoactive agents. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2002; 365: 141-149
- Gardiner SM, March JE, Kemp PA, Davenport AP,

- Bennett T. Depressor and regionally-selective vasodilator effects of human and rat urotensin II in conscious rats. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1625-1629
- Zhang Y, Li Y, Wei R, Wang Z, Bu D, Zhao J, Pang Y, Tang C. Urotensin II is an autocrine/paracrine growth factor for aortic adventitia of rat. *Regul Pept* 2008; 151: 88-94
- Watanabe T, Suguro T, Kanome T, Sakamoto Y, Kodate S, Hagiwara T, Hongo S, Hirano T, Adachi M, Miyazaki A. Human urotensin II accelerates foam cell formation in human monocyte-derived macrophages. *Hypertension* 2005; 46: 738-744
- Spinazzi R, Albertin G, Nico B, Guidolin D, Di Liddo R, Rossi GP, Ribatti D, Nussdorfer GG. Urotensin-II and its receptor (UT-R) are expressed in rat brain endothelial cells, and urotensin-II via UT-R stimulates angiogenesis in vivo and in vitro. *Int J Mol Med* 2006; 18: 1107-1112
- Guidolin D, Albertin G, Ribatti D. Urotensin-II as an angiogenic factor. *Peptides* 2010; 31: 1219-1224
- Albertin G, Guidolin D, Sorato E, Spinazzi R, Mascarin A, Oselladore B, Montopoli M, Antonello M, Ribatti D. Pro-angiogenic activity of Urotensin-II on different human vascular endothelial cell populations. *Regul Pept* 2009; 157: 64-71
- Gatta A, Bolognesi M, Merkel C. Vasoactive factors and hemodynamic mechanisms in the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 119-129
- Kemp W, Krum H, Colman J, Bailey M, Yandle T, Richards M, Roberts S. Urotensin II: a novel vasoactive mediator linked to chronic liver disease and portal hypertension. *Liver Int* 2007; 27: 1232-1239
- Heller J, Schepke M, Neef M, Woitas R, Rabe C, Sauerbruch T. Increased urotensin II plasma levels in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 2002; 37: 767-772
- Charles CJ, Rademaker MT, Richards AM, Yandle TG. Urotensin II: evidence for cardiac, hepatic and renal production. *Peptides* 2005; 26: 2211-2214
- Liu D, Chen J, Wang J, Zhang Z, Ma X, Jia J, Wang Y. Increased expression of urotensin II and GPR14 in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Int J Mol Med* 2010; 25: 845-851
- Trebicka J, Leifeld L, Hennenberg M, Biecker E, Eckhardt A, Fischer N, Pröbsting AS, Clemens C, Lammert F, Sauerbruch T, Heller J. Hemodynamic effects of urotensin II and its specific receptor antagonist palosuran in cirrhotic rats. *Hepatology* 2008; 47: 1264-1276
- Sauzeau V, Le Mellionec E, Bertoglio J, Scalbert E, Pacaud P, Loirand G. Human urotensin II-induced contraction and arterial smooth muscle cell proliferation are mediated by RhoA and Rho-kinase. *Circ Res* 2001; 88: 1102-1104
- Watanabe T, Kanome T, Miyazaki A, Katagiri T. Human urotensin II as a link between hypertension and coronary artery disease. *Hypertens Res* 2006; 29: 375-387
- Zhu YC, Zhu YZ, Moore PK. The role of urotensin II in cardiovascular and renal physiology and diseases. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 884-901
- Iizuka M, Murata T, Hori M, Ozaki H. Increased contractility of hepatic stellate cells in cirrhosis is mediated by enhanced Ca^{2+} -dependent and Ca^{2+} -sensitization pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G1010-G1021
- Liu DG, Wang J, Zhang ZT, Wang Y. The uroten-

- sion II antagonist SB-710411 arrests fibrosis in CCL4 cirrhotic rats. *Mol Med Report* 2009; 2: 953-961
- 30 Kemp W, Kompa A, Phrommintikul A, Herath C, Zhiyuan J, Angus P, McLean C, Roberts S, Krum H. Urotensin II modulates hepatic fibrosis and portal hemodynamic alterations in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G762-G767
- 31 Watson AM, Lambert GW, Smith KJ, May CN. Urotensin II acts centrally to increase epinephrine and ACTH release and cause potent inotropic and chronotropic actions. *Hypertension* 2003; 42: 373-379
- 32 Lin Y, Tsuchihashi T, Matsumura K, Abe I, Iida M. Central cardiovascular action of urotensin II in conscious rats. *J Hypertens* 2003; 21: 159-165
- 33 Bottrill FE, Douglas SA, Hiley CR, White R. Human urotensin-II is an endothelium-dependent vasodilator in rat small arteries. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1865-1870
- 34 Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, Berry C, Kirk A, Richardson M, MacLean MR. Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H925-H928
- 35 Balsamo A, Calderone V, Rapposelli S. New emerging prospects in the pharmacotherapy of hypertension. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2008; 6: 1-19
- 36 Wang YX, Ding YJ, Zhu YZ, Shi Y, Yao T, Zhu YC. Role of PKC in the novel synergistic action of urotensin II and angiotensin II and in urotensin II-induced vasoconstriction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H348-H359
- 37 Mori N, Hirose T, Nakayama T, Ito O, Kanazawa M, Imai Y, Kohzuki M, Takahashi K, Totsune K. Increased expression of urotensin II-related peptide and its receptor in kidney with hypertension or renal failure. *Peptides* 2009; 30: 400-408
- 38 Matsushita M, Shichiri M, Fukai N, Ozawa N, Yoshimoto T, Takasu N, Hirata Y. Urotensin II is an autocrine/paracrine growth factor for the porcine renal epithelial cell line, LLCPK1. *Endocrinology* 2003; 144: 1825-1831
- 39 Song W, Abdel-Razik AE, Lu W, Ao Z, Johns DG, Douglas SA, Balment RJ, Ashton N. Urotensin II and renal function in the rat. *Kidney Int* 2006; 69: 1360-1368
- 40 Shi Y, Cao YX, Lu N, Yao T, Zhu YC. Hemodynamic-independent anti-natriuretic effect of urotensin II in spontaneously hypertensive rats. *Peptides* 2008; 29: 783-794
- 41 Winter MJ, Ashworth A, Bond H, Brierley MJ, McCrohan CR, Balment RJ. The caudal neurosecretory system: control and function of a novel neuroendocrine system in fish. *Biochem Cell Biol* 2000; 78: 193-203
- 42 Zhang AY, Chen YF, Zhang DX, Yi FX, Qi J, Andrade-Gordon P, de Garavilla L, Li PL, Zou AP. Urotensin II is a nitric oxide-dependent vasodilator and natriuretic peptide in the rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F792-F798
- 43 Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18: 4-25
- 44 Gille H, Kowalski J, Li B, LeCouter J, Moffat B, Zioncheck TF, Pelletier N, Ferrara N. Analysis of biological effects and signaling properties of Flt-1 (VEGFR-1) and KDR (VEGFR-2). A reassessment using novel receptor-specific vascular endothelial growth factor mutants. *J Biol Chem* 2001; 276: 3222-3230
- 45 Cejudo-Martín P, Ros J, Navasa M, Fernández J, Fernández-Varo G, Ruiz-del-Arbol L, Rivera F, Arroyo V, Rodés J, Jiménez W. Increased production of vascular endothelial growth factor in peritoneal macrophages of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2001; 34: 487-493
- 46 Pérez-Ruiz M, Ros J, Morales-Ruiz M, Navasa M, Colmenero J, Ruiz-del-Arbol L, Cejudo P, Clària J, Rivera F, Arroyo V, Rodés J, Jiménez W. Vascular endothelial growth factor production in peritoneal macrophages of cirrhotic patients: regulation by cytokines and bacterial lipopolysaccharide. *Hepatology* 1999; 29: 1057-1063
- 47 Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2005; 43: 98-103
- 48 Albertin G, Guidolin D, Sorato E, Oselladore B, Tortorella C, Ribatti D. Urotensin-II-stimulated expression of pro-angiogenic factors in human vascular endothelial cells. *Regul Pept* 2011; 172: 16-22
- 49 Guidolin D, Albertin G, Oselladore B, Sorato E, Rebuffat P, Mascarin A, Ribatti D. The pro-angiogenic activity of urotensin-II on human vascular endothelial cells involves ERK1/2 and PI3K signaling pathways. *Regul Pept* 2010; 162: 26-32
- 50 Chikamori F, Inoue A, Okamoto H, Kuniyoshi N, Kawashima T, Takase Y. Relationships between types of esophagogastric varices and systemic hemodynamics in patients with liver cirrhosis. *Hepato-gastroenterology* 2011; 58: 909-915
- 51 Patacchini R, Santicioli P, Giuliani S, Grieco P, Novellino E, Rovero P, Maggi CA. Urotensin II antagonist peptide in the rat aorta. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 1155-1158
- 52 Bousette N, Hu F, Ohlstein EH, Dhanak D, Douglas SA, Giaid A. Urotensin-II blockade with SB-611812 attenuates cardiac dysfunction in a rat model of coronary artery ligation. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41: 285-295

同行评价

本综述内容重点突出, 主题明确, 逻辑性强, 对门脉高压症的发生机制和临床应用研究具有一定的参考价值。

编辑 李军亮 电编 闫晋利