

Portal Hipertansiyonda Yeni Hedef; Stellat Hücre

Havva BAKAL¹, Zeki KARASU²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Portal hipertansiyon (PHT) karaciğer sirozunun önemli bir komplikasyonudur. Günlük pratikte portal ven içindeki basıncın ölçümünün teknik güçlükleri nedeniyle, doğrudan portal venin kendi basıncı yerine, “hepatik venöz basınç gradienti (HVPG)” ölçümü yapılarak değerlendirilmeye alınmaktadır. Hepatik venöz basınç gradienti; portal ven ile vena kava inferior arasındaki basınç farkıdır. HVPG ≥ 6 mmHg olması portal hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (1). PHT azalmış vasküler kompliyans ve artmış portal kan akımının bir sonucudur. Ohm yasasına ($\Delta P = Q \times R$) göre portal venöz basınç portal kan akımı ve akıma direnç ile orantılıdır. Bu formülde ΔP : damar boyunca portal basıncın değişimi, Q : portal kan akımı ve R : akıma direnci (direnç vasküler sistemin uzunluğu, yarıçapı ve kanın viskozite katsayısına bağlıdır) göstermektedir (2). Normal karaciğer (KC) değerlendirmeye alındığında, intrahepatik direnç; portal kan akımındaki değişikliklerle değişir ve portal basıncı normal sınırlar dâhilinde tutar. Sirozda ise hem intrahepatik direnç ve hem de splanknik kan akımı artar (3). Kanın çoğu, giriş sfinkterleri vasıtasıyla portal venüllerden sinüzoidlere girer. Sinüzoidler çıkış sfinkterleri vasıtasıyla kanlarını santral venüllere döker (4). Kan akımı regülasyonunun en önemli yeri olan hepatik sinüzoid karaciğer içindeki en dar vasküler yapıdır ve en yüksek vasküler direnç sinüzoidlerde oluşmaktadır (5).

Siroza bağlı gelişen PHT patofizyolojisinde, fibrotik skar dokusu oluşumu ile portal ve santral venülleri sıkıştıran rejeneratif nodüllerin neden olduğu portal akıma direnç ön planda

rol oynamaktadır. Ayrıca hepatositlerin şişmesi ve hepatik sinüzoidlerin kapillerizasyonu (endotel fenestrasyonları kaybı ve Disse boşluğunda kollajen birikmesi) da artmış vasküler direncin sebeplerindedir (3).

Biriken kanıtlar, hepatik yıldızlı [“Hepatic stellat cells” (HSC) veya “İto”] hücrelerinin karaciğer mikrodolaşımında ve portal hipertansiyonda rol aldığını düşündürmektedir (6). HSC endotel bariyerinin altındaki Disse perisinüzoid boşluğunda yer almakta ve karaciğer hücrelerinin %5-8’ini ve sinüzoidal hücrelerin ise %13’ünü oluşturmaktadır. Sağlıklı karaciğerde A vitamini (Vit-A) ve yağ depolanması, ekstrasellüler matris bileşenleri, metalloproteinazlar, sitokinler ve büyüme faktörleri sentezlenmesinden sorumludur (7). HSC sinüzoidal endotelial duvara paralel uzanan uzun sitoplazmik yapılarla sahiptir. Bu sitoplazmik yapılardan filizlenen ikinci sıra dallar sinüzoidi kucaklar ve komşu sinüzoidlere ulaşan hepatositler arasına nüfuz ederler. Aktive edilmiş hepatik yıldız hücreleri bir dizi vazoaaktif maddeye yanıt olarak kasılma veya gevşeme için gerekli donanıma sahiptir. Öyle ki bazı HSC’ler substans P, nöropeptid Y, somatostatin ve kalsitonin gen ilişkili peptid içeren sinir sonlanmaları ile yakın temas halindedir (8,9).

Akut veya kronik KC hasarında aktive HSC, Vit-A damlalarını kaybetmekte; transforming growth factor-B (TGF-B) ve platelet derived growth factor (PDGF) gibi proinflamatuvar, profibrojenik ve promitojenik sitokinler salgılamakta ve hasarlı bölgeye göç ederek ekstrasellüler matris sentezlemektedir (6).

Aktive HSC ile sinüzoidal endotel hücre iletişimde bir takım mediatörler rol almaktadır. Bu mediatörlerden bugüne değin belirlenmiş olan en önemlisi endotelin (ET)'lerdir. ET-1, ET-2 ve ET-3 olarak 3 sub tipi tanımlanan, 21 amino asitli üç homolog oligopeptit (10), tip A (ETA) ve tip B (ETB) olarak adlandırılan, farklı 2 reseptör vasıtasıyla etki göstermektedirler. ETB reseptörü ETB1 ve ETB2 olmak üzere iki izoforma sahiptir (11).

ET-1'in ETA reseptörü için afinitesi ET-3'e göre 100 kat fazladır, oysa ETB reseptörü ET-1, ET-2 ve ET-3 için benzer afiniteye sahiptir (12). ET-1 hücre içi depolardan Ca salınımı ile kontraksiyona neden olmaktadır. ET-1'in HSC kontraksiyonu olmaksızın presinüzoidal sfinkter kasılmasını indüklediği de gösterilmiştir (13). ETA reseptörü düz kasta yerleşip vazokonstriksiyona aracılık ederken, ETB reseptörleri çeşitli hücrelerde bulunur ve birkaç biyolojik etkiye sahiptir (14). ETB1 reseptörü endotelial nitrik oksit sentetazı (eNOS) indükleyerek nitrik oksit (NO) salınımıyla vazodilatasyon yaparken ETB2 vazokonstriksiyona yol açmaktadır (11).

ETA ve ETB reseptörü HSC ve hepatositte bulunurken, sinüzoidal endotelial hücre ve kupffer hücresinde sadece ETB reseptör bulunmaktadır (15-18).

Normal karaciğerle karşılaştırıldığında, her iki ET reseptörünün sayısı sirotik karaciğerde artmıştır (17). Sirozlu hastalarda, preproET-1, ETA ve ETB reseptör gen ekspresyonu ile artmış portal basınç arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada; preproET-1 mRNA bolluğu ile portal basıncı arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, ETA ve ETB reseptör gen ekspresyonu ile portal basınç arasında oldukça anlamlı bir ilişki saptanmıştır (19). Artmış plazma ET-1 düzeyi ile siroz şiddeti, asit varlığı ve hepatorenal sendrom varlığı arasında korelasyon saptanmıştır (20-30).

Portal hipertansiyonlu hastalarda ET-1 sentezi aktive HSC, sinüzoidal endotel hücre, hepatosit, dalak ve barsaklarda yapılabilmektedir. ET-1 otokrin ve parakrin etkiyle HSC'nin ET-1'e duyarlılığını arttırmaktadır (31).

HSC'nin aktivasyonunun erken fazında, ETA reseptörleri baskın iken artan aktivasyonla ETB reseptörleri baskın hale gelmektedir. ETA reseptörlerinin uyarılması HSC'nin kasılması ve çoğalmasına neden olurken ETB reseptörlerinin uyarılması antiproliferatif etkilere ve gevsemeye neden olur (32). ET

reseptörlerinin kısa süreli ETA/ETB reseptör antagonistleri tarafından bloke edilmesi bazı deneysel rat siroz modellerinde portal hipertansiyonu azaltmıştır (33-36). ET reseptörlerinin antagonistlerinin uzun süreli kullanımında bu etki gözlenmemiştir (35,37).

Diğer tarafta karbon monoksit (CO) cGMP'yi artırarak sinüzoidal kan akımını kontrol etmektedir (38). CO "hem" molekülünün hem-oksijenaz (HO) enzimiyle yıkımı ile açığa çıkmaktadır. HO'nun üç izoformu tanımlanmıştır (i) indüklenebilir form olan HO-1; (ii) konstitütif form olan HO-2; (iii) düşük katalitik aktiviteye sahip bir form olan HO-3 (HO-1 kupffer hücresinde, HO-2 hepatositte eksprese edilir) (39,40). Rat karaciğerine HO enzim inhibitörü olan "çinko protoporfirin IX" uygulanması ile endojen CO inhibisyonunun, HSC'ye komşu sinüzoidal bölgenin kontraksiyonuna neden olduğu görülmüştür (41).

L- arjininden nitrik oksit sentetaz (NOS) ile sentezlenen NO; nörotransmisyon, inflamasyon, vasküler tonus düzenlenmesi gibi bir çok hücrel süreçte yer alan haberci moleküldür (3). NOS indüklenebilir (iNOS), endotelial (eNOS) ve nöronal (nNOS) olmak üzere 3 izoform halinde mevcuttur (42,43). NO parakrin etkiyle solubl guanilat siklazı uyararak cGMP'yi artırıp vazodilatasyon yapmaktadır. Yarı ömrü kısa olmasına rağmen peroksinitrat metaboliti sayesinde etkisi uzun sürmektedir (3,42,43). Büyüme faktörleri (TGF-B, VEGF vs), hipoksi eNOS sentezini artırırken, tümör nekrozis faktör-a (TNF-a) azaltır (42). iNOS izoformu sitokinler ve lipopolisakarid de dahil olmak üzere çeşitli uyarılarla modüle edilir.

NO normal KC'de hepatik vasküler tonusu düzenler. Sinüzoidal endotel hücre (SEH) eNOS eksprese ederek NO üretir. Siroz gelişimi sonrası, SEH'de eNOS azalmasına bağlı NO azalır ve endotel disfonksiyonu gelişir (44-46). Halbuki sistemik ve splanknik vasküler sistemde yüksek NO üretimi, hiperdinamik sendrom gelişmesine neden olur. Farklı çalışmalarda eNOS aktivitesini artıran müdahalelerin, deneysel siroz modellerinde KC endotel disfonksiyonunu iyileştirdiği ve portal basıncı düşürdüğü gösterilmiştir (47,48). Statin tedavisi PHT'un düşürülmesinde umut verici bir tedavi seçeneği olarak görülmeye başlanmıştır. Çift-kör kontrollü bir çalışmada siroz hastalarında portal basıncı düşüren statin uygulamasının faydalı etkileri doğrulanmıştır (47). Vazoaktif

etkilerin dışında NO çok değişik sistemik etkilere de sahiptir. NO eksikliği durumunda trombogenezde artış, Disse aralığında kollajen sentez ve depolanmasında artış, özelliği adezyon moleküllerinin baskılanmasında azalma, serbest oksijen radikallerine karşı direncin azalması gibi bulgular ortaya çıkabilmektedir (3,43).

HSC üzerinde çok sayıda peptid farklı etkiler gösterebilmektedir. Bunlardan bir tanesi atriyal natriüretik peptit (ANP)'dir. HSC üzerindeki ANP reseptörlerinin aktivasyonu ile cGMP artışı ve Ca kanal blokajı olmakta böylelikle ET-1'in hücre kontraksiyon etkisi azaltılmaktadır (49,50).

HSC üzerinde etki gösteren diğer bir peptid adrenomedülin'dir. Sirozlu hastalarda plazma düzeyinin yükseldiği gözlenen bu peptid güçlü bir vazodilatatördür ve etkisini cAMP üzerinden gösterir. İnsan HSC'sinin, adrenomedülin için işlevsel reseptörlere sahip olduğu ve ET-1'in kontraktıl etkisini körelttiği gösterilmiştir (51-53).

Somatostatin bilinen bir vazodilatör ajan olan glukagon salgılanmasını engellemekte bu sebeple varis kanaması tedavisinde kullanılmaktadır. Portal kan akışındaki etkilere ilaveten; somatostatin reseptör alt tipi 1'in aktivasyonu stellat hücrelerin ET-1 ile kasılmasını kısmi inhibe etmektedir (54).

Bazı prostaglandinler (örneğin Pgl₂, Pge₂) kültür HSC'nin gevşemesine neden olurken bazıları (örneğin tromboksan, Pgf_{2a}) kasılmayı başlatır (55). Lökotrien D₄, a₅-lipoksigenaz türevli eikozanoidler Ca⁺² artışı ile HSC kontraksiyonuna neden olur.

Vasküler düz kas hücrelerinde V1 reseptörleri vasiteleriyle etki eden güçlü bir vazokonstriktör olan antidiüretik hormon (veya vasopressin), akut varis kanamasının tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Vasopressin ayrıca kültür ortamındaki HSC üzerinde, V1 reseptörlerini uyararak, hücre içi depolardan Ca⁺² salınmasına yol açmakta ve kasılmaya neden olmaktadır (56).

Uzun yıllardır renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) artmış intrahepatik vasküler dirençte rol oynadığı ve RAS aktivitesinin portal hipertansiyon derecesi ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir (57). Anjiyotensin II (ANGII), tip-1 anjiyotensin reseptörü (AT1) aracılığıyla etki gösteren bir oktapeptiddir (58). Deneysel sirozda ANGIİ infüzyonu artmış intrahepatik vasküler direnç ve portal hipertansiyonla sonuçlanır. Aktive

HSC ANGIİ aracılığı ile hücre içi Ca⁺² artırarak hücre kontraksiyonuna neden olur (59).

HSC, adenosin ile tetiklenen nükleotid reseptörlerini de içermekte, bu reseptörlerin uyarılması hücre kasılması ile sonuçlanmaktadır (60).

Özetle, intraselüler cAMP'yi (adrenomedülin, Iloprost, prostaglandin E₂) ve cGMP'yi arttıran ajanlar (lipopolisakkarid, interferon g, interlökin b, ANP, NO) HSC'nin relaksasyonuna neden olur.

Tüm bu bilgiler ışığında tedavide yeni arayışlar içine girilmiştir. ETB reseptörlerinin aktivasyonu ile elde edilen faydalı etkiler ve ETA reseptör uyarılmasına bağlı (HSC'nin kasılması ve çoğalması gibi) görülen negatif etkiler göz önüne alındığında, seçici olarak ETA reseptörlerini bloke edecek ajanlar, portal hipertansiyonun tedavisinde yeni ve iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkacak gibi görünmektedir. Nitekim ETA reseptör blokajı yapılan fare çalışmalarında fibrozisin azaldığı gösterilmiştir (61,62). Ancak bu konu ile ilgili henüz insanlarda yapılmış çalışma verisi bulunmamaktadır.

NO her ne kadar HSC relaksasyonunu sağlasa da splanknik kan akımını artırdığı için etkili olmayacaktır (3).

nNOS gen taşıyan rekombinant adenovirus ile gen aktarımı yapılan sirotik karaciğer deneylerinde, intrahepatik rezistans ve portal basıncın düştüğü gözlenmiştir (63). Losartan AT1 reseptör blokajı yaparak anjiyotensin 2'nin HSC üzerindeki kontraksiyon ve proliferasyon etkisini engellemekte ve portal basıncı düşürmektedir. Uzun vadede hipotansiyon ve glomerüler filtrasyon hızında düşüş yaptığı için iyi bir tedavi seçeneği olmamaktadır (3).

Somatostatin mezenterik arterlerde vasokonstriksiyon yanı sıra HSC'de gevşeme oluşturmada, bunun yanı sıra kollajen 1 ve 3 üretimini azaltarak direkt antifibrotik etki göstermektedir (64).

Mezenterik ve hepatik vasküler yataklar aynı vasoaktif yolları paylaşmakla birlikte zıt bir şekilde çalışmaktadır. Azalmış vazodilatatörlere bağlı artmış vasküler tonus ve artmış lokal vazokonstriksiyon intrahepatik dolaşımdaki birincil faktör olmakla birlikte, mezenterik vasküler yatak vazodilatatörlere aşırı üretilmesi ve vazokonstriktörlere yetersiz yanıt ile adaptif tepki göstermektedir. Bu ters durumlar, portal hipertansiyonu tedavi etmek için yeni stratejiler geliştirirken göz

önünde bulundurulmalıdır (48). Artmış intrahepatik vasküler tonusu azaltmak için vazodilatörlerin uygulanması, splanknik ve sistemik vazodilatasyonda daha fazla artışa neden olabilmektedir. Benzer şekilde, splanknik ve sistemik vazo-

dilatasyonu azaltmak için vazokonstriktör kullanmak artmış intrahepatik vasküler tonusu şiddetlendirebilmektedir (65).

Sonuç olarak HSC, PHT ve fibroziste anahtar rol oynamaktadır. Bu sebeple HSC kronik KC hastalığında tedavi hedefidir.

KAYNAKLAR

1. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-52.
2. Gupta TK, Chen L, Groszmann RJ. Pathophysiology of portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11:203-19.
3. Reynaert H, Thompson MG, Thomas T, Geerts A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut* 2002;50:571-81.
4. Bhunchet E, Wake K. The portal lobule in rat liver fibrosis: a re-evaluation of the liver unit. *Hepatology* 1998;27:481-7.
5. Nakata K, Leong GF, Brauer RW. Direct measurement of blood pressures in minute vessels of the liver. *Am J Physiol* 1960;199:1181-8.
6. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247-50.
7. Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:311-35.
8. Burt AD, Le Bail B, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Morphologic investigation of sinusoidal cells. *Semin Liver Dis* 1993;13:21-38.
9. Stoyanova II, Gulubova MV. Immunocytochemical study on the liver innervation in patients with cirrhosis. *Acta Histochem* 2000;102:391-402.
10. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2863-7.
11. Clozel M, Gray GA, Breu V, et al. The endothelin ETB receptor mediates both vasodilation and vasoconstriction in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;186:867-73.
12. Sakurai T, Yanagisawa M, Masaki T. Molecular characterization of endothelin receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:103-8.
13. Zhang JX, Pegoli W Jr, Clemens MG. Endothelin-1 induces direct constriction of hepatic sinusoids. *Am J Physiol* 1994;266:G624-32.
14. Higuchi H, Satoh T. Endothelin-1 induces vasoconstriction and nitric oxide release via endothelin ET(B) receptors in isolated perfused rat liver. *Eur J Pharmacol* 1997;328:175-82.
15. Housset C, Rokey DC, Bissell DM. Endothelin receptors in rat liver: lipocytes as a contractile target for endothelin 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:9266-70.
16. Jouneaux C, Mallat A, Serradeil-Le Gal C, et al. Coupling of endothelin B receptors to the calcium pump and phospholipase C via Gs and Gq in rat liver. *J Biol Chem* 1994;269:1845-51.
17. Serradeil-Le Gal C, Jouneaux C, Sanchez-Bueno A, et al. Endothelin action in rat liver. Receptors, free Ca²⁺ oscillations, and activation of glycogenolysis. *J Clin Invest* 1991;87:133-8.
18. Kuddus RH, Nalesnik MA, Subbotin VM, et al. Enhanced synthesis and reduced metabolism of endothelin-1 (ET-1) by hepatocytes—an important mechanism of increased endogenous levels of ET-1 in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:725-32.
19. Leivas A, Jiménez W, Bruix J, et al. Gene expression of endothelin-1 and ET(A) and ET(B) receptors in human cirrhosis: relationship with hepatic hemodynamics. *J Vasc Res* 1998;35:186-93.
20. Møller S, Gülberg V, Henriksen JH, Gerbes AL. Endothelin-1 and endothelin-3 in cirrhosis: relations to systemic and splanchnic haemodynamics. *J Hepatol* 1995;23:135-44.
21. Moore K, Wendon J, Frazer M, et al. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:1774-8.
22. Nagasue N, Dhar DK, Yamanoi A, et al. Production and release of endothelin-1 from the gut and spleen in portal hypertension due to cirrhosis. *Hepatology* 2000;31:1107-14.
23. Uchihara M, Izumi N, Sato C, Marumo F. Clinical significance of elevated plasma endothelin concentration in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992;16:95-9.
24. Asbert M, Ginès A, Ginès P, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1993 May;104(5):1485-91.
25. Møller S, Emmeluth C, Henriksen JH. Elevated circulating plasma endothelin-1 concentrations in cirrhosis. *J Hepatol* 1993;19:285-90.
26. Matsumoto H, Uemasu J, Kitano M, Kawasaki H. Clinical significance of plasma endothelin-1 in patients with chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:2665-70.
27. Saló J, Francitorra A, Follo A, et al. Increased plasma endothelin in cirrhosis. Relationship with systemic endotoxemia and response to changes in effective blood volume. *J Hepatol* 1995;22:389-98.
28. Tsai YT, Lin HC, Yang MC, et al. Plasma endothelin levels in patients with cirrhosis and their relationships to the severity of cirrhosis and renal function. *J Hepatol* 1995;23:681-8.
29. Martinet JP, Legault L, Cernacek P, et al. Changes in plasma endothelin-1 and Big endothelin-1 induced by transjugular intrahepatic portosystemic shunts in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 1996;25:700-6.
30. Bernardi M, Gulberg V, Colantoni A, et al. Plasma endothelin-1 and -3 in cirrhosis: relationship with systemic hemodynamics, renal function and neurohumoral systems. *J Hepatol* 1996;24:161-8.
31. Rokey DC, Fouassier L, Chung JJ, et al. Cellular localization of endothelin-1 and increased production in liver injury in the rat: potential for autocrine and paracrine effects on stellate cells. *Hepatology* 1998;27:472-80.

32. Mallat A, Fouassier L, Préaux AM, et al. Growth inhibitory properties of endothelin-1 in human hepatic myofibroblastic Ito cells. An endothelin B receptor-mediated pathway. *J Clin Invest* 1995;96:42-9.
33. Sogni P, Moreau R, Gomola A, et al. Beneficial hemodynamic effects of bosentan, a mixed ET(A) and ET(B) receptor antagonist, in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1998;28:655-9.
34. Reichen J, Gerbes AL, Steiner MJ, et al. The effect of endothelin and its antagonist Bosentan on hemodynamics and microvascular exchange in cirrhotic rat liver. *J Hepatol* 1998;28:1020-30.
35. Kojima H, Yamao J, Tsujimoto T, et al. Mixed endothelin receptor antagonist, SB209670, decreases portal pressure in biliary cirrhotic rats in vivo by reducing portal venous system resistance. *J Hepatol* 2000;32:43-50.
36. Rockey DC, Weisiger RA. Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology* 1996;24:233-40.
37. Poo JL, Jiménez W, María Muñoz R, et al. Chronic blockade of endothelin receptors in cirrhotic rats: hepatic and hemodynamic effects. *Gastroenterology* 1999;116:161-7.
38. Kaneda K, Ekataksin W, Sogawa M, et al. Endothelin-1-induced vasoconstriction causes a significant increase in portal pressure of rat liver: localized constrictive effect on the distal segment of preterminal portal venules as revealed by light and electron microscopy and serial reconstruction. *Hepatology* 1998;27:735-47.
39. Suematsu M, Ishimura Y. The heme oxygenase-carbon monoxide system: a regulator of hepatobiliary function. *Hepatology* 2000;31:3-6.
40. Goda N, Suzuki K, Naito M, et al. Distribution of heme oxygenase isoforms in rat liver. Topographic basis for carbon monoxide-mediated microvascular relaxation. *J Clin Invest* 1998;101:604-12.
41. Suematsu M, Goda N, Sano T, et al. Carbon monoxide: an endogenous modulator of sinusoidal tone in the perfused rat liver. *J Clin Invest* 1995;96:2431-7.
42. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12.
43. Wiest R, Groszmann RJ. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis* 1999;19:411-26. Review.
44. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998;28:926-31.
45. Rockey DC1, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 1998;114:344-51.
46. Shah V, Toruner M, Haddad F, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1999;117:1222-8.
47. Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136:1651-8.
48. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57:458-61.
49. Tao J, Mallat A, Gallois C, et al. Biological effects of C-type natriuretic peptide in human myofibroblastic hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 1999;274:23761-9.
50. Görbig MN, Ginès P, Bataller R, et al. Atrial natriuretic peptide antagonizes endothelin-induced calcium increase and cell contraction in cultured human hepatic stellate cells. *Hepatology* 1999;30:501-9.
51. Guevara M, Ginès P, Jiménez W, et al. Increased adrenomedullin levels in cirrhosis: relationship with hemodynamic abnormalities and vasoconstrictor systems. *Gastroenterology* 1998;114:336-43.
52. Fernández-Rodríguez CM, Prada IR, Prieto J, et al. Circulating adrenomedullin in cirrhosis: relationship to hyperdynamic circulation. *J Hepatol* 1998;29:250-6.
53. Görbig MN, Ginès P, Bataller R, et al. Human hepatic stellate cells secrete adrenomedullin: potential autocrine factor in the regulation of cell contractility. *J Hepatol* 2001;34:222-9.
54. Reynaert H, Vaeyens F, Qin H, et al. Somatostatin suppresses endothelin-1-induced rat hepatic stellate cell contraction via somatostatin receptor subtype 1. *Gastroenterology* 2001;121:915-30.
55. Kawada N, Klein H, Decker K. Eicosanoid-mediated contractility of hepatic stellate cells. *Biochem J* 1992;285:367-71.
56. Bataller R, Nicolás JM, Ginès P, et al. Arginine vasopressin induces contraction and stimulates growth of cultured human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 1997;113:615-24.
57. Bosch J, Arroyo V, Betriu A, et al. Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;78:92-9.
58. Matsusaka T, Ichikawa I. Biological functions of angiotensin and its receptors. *Annu Rev Physiol* 1997;59:395-412.
59. Bataller R, Ginès P, Nicolás JM, et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000;118:1149-56.
60. Takemura S, Kawada N, Hirohashi K, et al. Nucleotide receptors in hepatic stellate cells of the rat. *FEBS Lett* 1994;354:53-6.
61. De Gottardi A, Shaw S, Sägeser H, Reichen J. Type A, but not type B, endothelin receptor antagonists significantly decrease portal pressure in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2000;33:733-7.
62. Cho JJ, Hoher B, Herbst H, et al. An oral endothelin-A receptor antagonist blocks collagen synthesis and deposition in advanced rat liver fibrosis. *Gastroenterology* 2000;118:1169-78.
63. Yu Q, Shao R, Qian HS, et al. Gene transfer of the neuronal NO synthase isoform to cirrhotic rat liver ameliorates portal hypertension. *J Clin Invest* 2000;105:741-8.
64. Reynaert H, Vaeyens F, Rombouts K, et al. Effect of somatostatin-14 on extracellular matrix expression by activated rat hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2001;34(Supp 1):p.6.
65. Bosch J, Abraldes JG, Fernández M, García-Pagán JC. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:558-67.