

## 간경변 및 문맥압 항진증에서 과역동 혈역학 변화

연세대학교 원주의과대학 내과학교실, 기초의학연구소

김문영 · 백순구

### Hyperdynamic Circulation in Patients with Liver Cirrhosis and Portal Hypertension

**Moon Young Kim, M.D. and Soon Koo Baik, M.D.**

*Department of Internal Medicine, Institute of Basic Medical Science,  
Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea*

Hyperdynamic circulation in patients with liver cirrhosis is characterized by increased cardiac output and heart rate, and decreased systemic vascular resistance with low arterial blood pressure and currently focused on understanding the pathogenesis because of possibility of developing novel treatment modality. Basically, these hemodynamic alterations arise from portal hypertension. Portosystemic collaterals develop to counterbalance the increased intrahepatic vascular resistance to portal blood flow and induce an increase in venous return to heart. Increased shear stress in vascular endothelial cell related high blood flow by portosystemic shunting contributes to this up-regulation of eNOS resulting in NO overproduction. Additionally, bypassing through portosystemic collaterals and escaping degradation of over-produced circulating vasodilators in the diseased liver can promote the peripheral arterial vasodilation. Vasodilation of the systemic and splanchnic circulations lead to a reduced systemic vascular resistance, and increased cardiac output and splanchnic blood flow. Furthermore, neurohumoral vasoconstrictive systems including systemic nervous system, rennin angiotensin aldosterone system, and vasopressin are intensively activated secondary to vasodilation. However, hyperdynamic circulation would be more aggravated by the activated vasoconstrictive systems. With the progression of the cirrhotic process, hyperdynamic alterations can be more profound due to hyporesponsiveness to vasoconstrictors and increased shunt formation in conjunction with autonomic neuropathy. Eventually, splanchnic arterial vasodilation results in an increase portal venous inflow, maintaining the elevated portal venous pressure. Hyperdynamic circulation is intimately involved in portal hypertension with liver cirrhosis, therefore it is reasonable to have an interest in complete understanding of the pathogenesis of hyperdynamic circulation to develop novel treatment modality. (Korean J Gastroenterol 2009;54: 143-148)

**Key Words:** Hyperdynamic circulation; Portal hypertension; Liver cirrhosis

연락처: 백순구, 220-701, 강원도 원주시 일산동 162번지

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

Tel: (033) 741-1229, Fax: (033) 741-1228

E-mail: baiksk@yonsei.ac.kr

\* 이 연구는 보건복지부 연구비 지원을 받았음(A050021).

Correspondence to: Soon Koo Baik, M.D.

Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 162, Ilsan-dong, Wonju 220-701, Korea

Tel: +82-33-741-1229, Fax: +82-33-741-1228

E-mail: baiksk@yonsei.ac.kr

## 서 론

간경변 환자에서 관찰되는 과역동(hyperdynamic) 혈역학 변화는 1953년 Kowalski와 Abelmann에 의해 처음으로 서술된 후, 현재는 이 개념을 바탕으로 문맥압 항진증과 합병증에 대한 새로운 치료방법 개발 가능성이 주목 받고 있다.<sup>1</sup> 문맥압 항진증을 동반한 간경변 환자는 심박출량과 심박수가 증가하고, 혈관저항 및 동맥압이 감소하여 생기는 과역동 전신혈역학 변화를 갖게 된다.<sup>1,2</sup> 그리고, 이러한 변화는 간경변이 심할수록 더 두드러지게 나타나는 것으로 알려져 있다. 실제 한국인 간경변증 환자의 심박출량은 정상인이 평균  $4.8 \pm 0.9$  L/min, Child-Pugh A와 B 환자는  $5.8 \pm 1.4$  L/min, Child-Pugh C 환자는  $7.7 \pm 1.3$  L/min으로 간경변이 심할수록 증가되어 있다. 또한 전신혈관저항지수는 정상인이 평균  $2,607 \pm 611$  dyne\*s/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>, Child-Pugh A와 B 환자는  $2,115 \pm 475$  dyne\*s/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>, Child-Pugh C 환자는  $1,421 \pm 340$  dyne\*s/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>으로 간경변이 진행할수록 감소되고 있다.<sup>3</sup> 이 같은 변화는 내장 혈관 혈류량을 증가시키므로 결국 문맥 내 유입 혈류의 증가를 유발하여 문맥압 항진증을 악화시킨다.<sup>3,9</sup> 따라서 이와 같은 심혈관계 변화를 회복시키거나 예방하는 것이 문맥압 항진증을 개선시킬 수 있다.

본 고에서는 현재까지 발표된 문헌들을 토대로 문맥압 항진증에 동반된 과역동 혈역학 변화에 대한 병태생리와 이를 근거로 하는 새로운 치료방법에 대해 알아보고자 한다.

### 임상적인 중요성

문맥압 항진증은 간내혈관저항의 상승에 의해 발생하고, 내장혈관으로부터 유입되는 문맥 내 혈류의 증가에 의해 유지된다. 즉 측부혈행을 통한 심장 내 유입 혈류량이 많아지면서 심박출량이 증가하고, 이로 인해 발생하는 전신 또는 내장 동맥혈관의 전단응력(shear stress) 증가는 혈관 내피세포에서 nitric oxide (NO)와 같은 강력한 혈관 확장 물질을 생산해내게 된다. 따라서 혈관 저항 및 혈압이 강하하고 이는 유효 혈장량의 감소를 초래하므로 레닌 안지오텐신 시스템, arginine vasopressin 그리고 교감신경계가 활성화되어 궁극적으로 혈장량이 증가하는 과역동 혈역학 변화를 유발한다(Fig. 1). 특히 내장 혈관 저항 감소로 인한 혈류량 증가는 문맥 혈류의 증가를 이끌어 문맥압 항진증이 지속되도록 한다.<sup>10-12</sup> 따라서 이러한 과역동 혈역학 변화는 정맥류 및 복수와 같은 중요한 합병증을 유발하거나 악화시키는 데 기여한다.

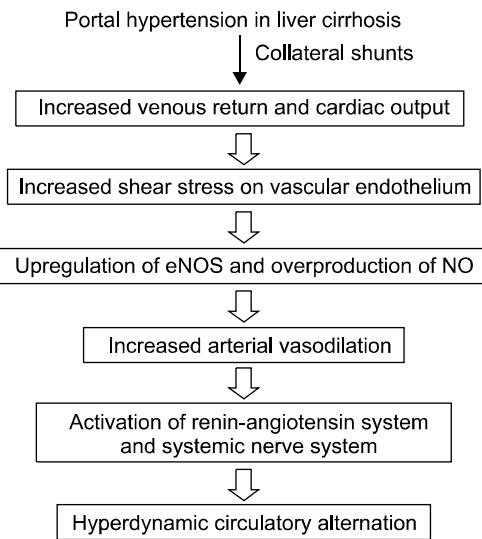


Fig. 1. Pathogenesis of hyperdynamic circulation in liver cirrhosis and portal hypertension.

eNOS, endothelial nitric oxide synthase; NO, nitric oxide.

### 병태생리

신경호르몬, 측분비 물질, 신경펩타이드, 교감신경계, 문맥-전신 측부순환, 간세포 기능부전, 과혈량증과 같은 여러 가지 요인들이 간경변 환자의 과역동 혈역학 변화에 관여하는 것으로 알려져 있다.

#### 1. Arterial vasodilation

##### 1) Nitric oxide

NO는 강력한 혈관 확장제로 간경변에서 전신 혈관저항의 감소를 야기하는 가장 주된 물질로 알려져 있다. 간경변에서는 간내혈관 저항의 증가로 인해 측부순환이 발달하므로 문맥혈류가 측부혈행을 통해 심장으로 우회하게 된다. 따라서 venous return이 증가하게 되어 결과적으로 심박출량이 증가한다.<sup>2,3</sup> 이는 동맥혈관의 전단응력 증가로 인한 혈관내 피손상을 유발하여, endothelial nitric oxide synthase (eNOS)를 활성화시켜 궁극적으로 혈관 확장물질인 NO의 과다 생성을 야기한다. 과다한 NO는 동맥압을 떨어뜨려 레닌 안지오텐신 시스템을 활성화시킴으로써, 과역동 혈역학을 일으킨다(Fig. 1).<sup>3,10-12</sup> 이러한 NO 역할은 eNOS gene-knockout mice를 이용하여 문맥압 항진 동물 모델을 만든 경우에는 과역동적 혈역학이 발생하지 않았음으로 증명할 수 있다.<sup>13</sup>

혈중 NO치는 Griess 반응에 의한 효소법으로 측정하였을 때 정상 대조군  $205.8 \pm 96.8$  umole/L, Child-Pugh A와 B군  $254.8 \pm 111.4$  umole/L, Child-Pugh C군  $335.9 \pm 128.0$  umole/L으로 대조군에 비해 간경변증에서 증가되어 있어, NO가 혈관 저항의 감소를 유발시키는 물질임을 확인할 수 있다.<sup>3</sup>

이러한 과다생성된 NO는 간기능 감소에 의한 분해능력 감소와 축부혈행을 통해 혈중 수치가 지속적으로 높게 유지되고, 이는 과역동 혈역학을 지속적으로 중요 원인이 된다.

## 2) Endocannabinoids

Endocannabinoid는 몸속에서 분비되는 통증 완화 물질이나, CB1 receptor라고 불리는 혈관의 수용체와 결합하였을 때는 혈관 확장을 유발시키는 작용을 한다. 간경변에서는 혈중 endocannabinoid 수치가 증가되어 있고, 혈관의 endocannabinoid 수용체의 활성도가 증가되어 있다. 따라서 이는 간경변에서 혈관 확장에 따른 과역동 혈역학을 유발시키는 중요한 원인 중 하나로 알려져 있다.<sup>14</sup>

## 3) Heme oxygenase and carbon monoxide system

Heme oxygenase (HO)는 heme의 분해과정에서 NO와 비슷한 혈관확장의 성격을 가지는 carbon monoxide (CO)라는 short-lived gas를 생성한다. 간경변에서는 이러한 inducible HO가 활성화되어 있어 CO의 과다 생성을 유발하여 혈관저항을 감소시킴으로써 과역동 혈역학을 유발시킨다.<sup>15,16</sup>

기타, 간경변에서 생성 및 혈중 수치가 증가되어 혈관확장을 유발하는 물질로는 adrenomedullin, bile acid, prostacyclin, glucagon, calcitonin gene-related peptide, substance P 등이 있다.<sup>17-21</sup>

## 4) Vascular hyporeactivity

여러 연구에서 간경변에서 혈관확장이 발생하는 중요 원인이 위에서 언급한 여러 내인 혈관확장물질의 과다생성 외에, 간경변의 혈관이 혈관수축제에 반응하지 않는 vascular hyporesponsiveness를 지니기 때문인 것으로 알려져 있다. 즉, 간경변의 혈관이 endothelin-1, angiotensin II 그리고 catecholamine과 같은 강력한 혈관수축제에 반응하지 않는는데, 이는 간경변에선 NO와 같은 혈관 확장 물질의 혈중농도가 워낙 높아서일 뿐만 아니라, 혈관의 평활근 세포 수준에서의 혈관수축물질에 대한 결합 후 과정에 장애가 있기 때문으로 여겨진다.<sup>22,23</sup>

## 5) Hepatocellular insufficiency

측부순환이 없는 전경 간염에서 심장박출량이 증가함을 관찰할 수 있듯이, 간기능 부전상태에서는 과역동 혈역학 변화가 발생한다. 이러한 현상은 심각한 간기능 장애로 인해 생성되었던 혈관확장 물질이 분해되지 못하고 전신순환을 하기 때문에 발생할 수 있다.<sup>24</sup>

## 2. Neurohumoral dysregulation

간경변에서는 혈압 강하와 유효혈장량 감소에 대한 보상

작용으로 교감 신경계와 레닌알도스테론계의 활성화가 발생된다. 이는 신혈류량의 감소와 염분과 수분의 재흡수 증가를 초래하여 과역동 혈역학을 더욱 조장하는 악순환을 일으킨다.<sup>2-11</sup> 이와 같은 과정에는 중추신경계의 조절 이상도 관여하는 것으로 알려져 있는데, 문맥압의 상승은 장간막 정맥의 울혈을 야기하고, 이는 장-뇌 신호전달경로를 통해 뇌에 자극을 주어 c-fos와 같은 신경전달물질의 활성화를 일으킨다. 뇌의 c-fos 활성화는 직접 심혈관계에 영향을 미쳐 혈관 확장과 심박출량을 증가시키는 과역동 혈역학을 유발한다(Fig. 2). 이는 문맥압 항진증 동물 모델에서 장-뇌 신호전달경로를 차단시키거나, c-fos 활성화를 억제하면 과역동적 혈역학이 유발되지 않음으로 입증할 수 있다.<sup>25,26</sup>

일반적으로 자율신경계는 심혈관계의 활동 조절에 중요한 역할을 수행한다. 간경변에서 자율신경계의 반응은 손상되어 있으며, 이는 과역동 혈역학 변화를 더욱 악화시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 자율신경 기능저하는 간경변이 진행될수록 더욱 심화되고, 환자의 예후와도 연관되어 있다. 진행된 간경변 환자에서 흔히 관찰되는 심전도의 Q-T 간격 연장은 자율신경 기능저하가 그 원인 중 하나이며 불량한 예후와 관련된다.<sup>27-29</sup>

## 3. The role of increased blood volume

대상성 간경변 환자는 염분과 수분저류에 의한 과혈장량을 갖는다. 대상 간경변을 대상으로 수액을 주사하여 혈장량을 증가시키면 과혈장량에 따른 이뇨작용이 발생하고, 반대로 이뇨제를 투여하여 혈장량을 감소시키면 문맥압과 과역동 혈역학 변화가 호전되는 것을 관찰할 수 있다.<sup>30,31</sup> 이 같은 현상은 대상 간경변에서는 혈장의 증가나 감소가 과역

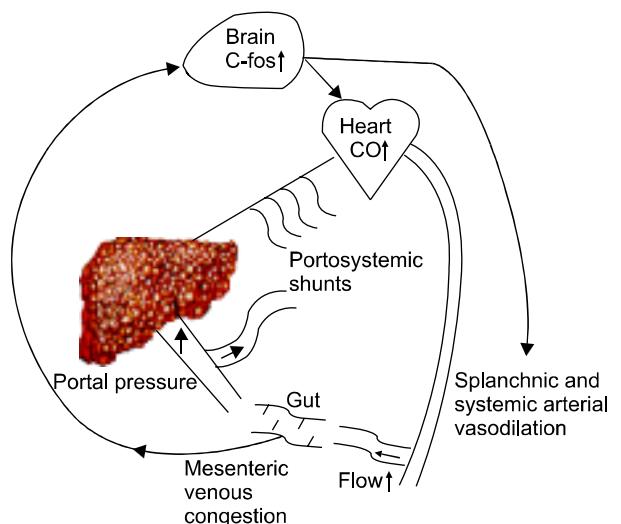


Fig. 2. Gut-brain signal pathway in hyperdynamic circulation. CO, cardiac output.

동 혈역학을 조절할 수 있다는 사실을 뒷받침한다. 바꿔 얘기하면, 조기 간경변에서는 과혈장량이 과역동 혈역학 변화가 발생하는 과정에 연관되어 있다. 즉, 대상 간경변에서는 문맥압 상승에 따른 간-신장 상호 작용에 의해 발생하는 신장의 염분 재흡수와 이어지는 수동적인 혈관팽창에 의해 혈장량이 증가하여 과역동 혈역학이 발생하며, 비대상 간경변 상태로 진행되면 측부혈행의 발달과 과다한 혈관확장 물질의 생성에 의해 과역동 혈역학이 더욱 악화된다.

### 약물 치료

과역동 혈역학에 초점을 맞춘 약물치료로는 주사제인 vasopressin, terlipressin, somatostatin과 경구약제로 비선택적인 베타차단제인 propranolol 및 nadolol이 있다. Vasopressin은 혈관의 V1 receptor에 결합하여 강력한 혈관수축작용을 나타내어 복강혈류량의 감소와 나아가 문맥압을 떨어뜨리는데, 현재는 심장부작용으로 더 이상 사용하고 있지 않다. Terlipressin은 long-acting vasopressin 일종으로 지속적인 문맥압 강하 및 혈압 상승효과를 나타낸다. 과역동 혈역학 변화의 말기현상인 간신증후군에서는 terlipressin과 알부민의 병용치료가 효과적인 것으로 알려져 있다.<sup>32</sup> 즉, terlipressin의 복강혈관수축과 동맥혈압 상승에 따른 신장혈류량의 증가 효과에 알부민의 혈장량 증가 효과가 더해져 간신증후군이 호전되는 것으로 판단된다. Somatostatin은 혈관작용 펩티드로 vasopressin과 비슷하게 복강 혈관의 수축작용을 일으켜 과역동적 혈역학에 효과적으로 작용한다. 경구용 비선택적인 베타차단제는 심박출량 감소와 복강 혈관수축작용을 통해 문맥압을 떨어뜨리고 과역동 혈역학을 개선시킨다.<sup>33</sup> NO 합성 억제제인 L-NAMA를 투여하면 동맥혈압을 상승시키고 신기능장애를 호전시키는 보고가 있었으나, 오히려 간내혈관에서는 NO의 부족현상을 심화시켜 문맥압에는 역효과를 보일 수 있다.<sup>34</sup> 이상적인 방법은 NO의 선택적인 간내 전달로 문맥압을 호전시켜 과역동 혈역학을 개선시키는 것이다.<sup>35</sup> 아직 전임상 연구단계이지만 CB1 수용체 차단제인 SR 141716A은 endocannabinoid의 혈관 확장 작용을 방지하여 간경변 모델에서 과역동 혈역학을 회복시킨 보고가 있다.<sup>14,36</sup> 이외에 K<sup>+</sup> channel을 통해 혈관 긴장을 조절함으로써 과역동 혈역학을 치료하는 시도가 있었다.<sup>37</sup> 최근에는 문맥압 항진증과 합병증의 발생과정에서 혈관생성인자들의 역할이 많이 규명되어, 이를 응용한 새로운 치료 시도들이 발표되고 있다. 이 중 하나로 sorafenib과 같은 vascular endothelial growth factor receptor 2 길항제를 이용한 복부 신혈관 형성 억제 및 과역동 혈역학의 호전을 보인 연구결과가 보고되었다.<sup>38</sup>

### 결 론

문맥압 항진증을 동반한 간경변증에서는 혈관저항감소와 저혈압 그리고 심박출량 및 심박수 증가를 나타내는 과역동적 혈역학을 관찰할 수 있으며, 이 같은 혈역학 변화는 내장 혈류량의 증가와 함께 레닌 안지오텐신 시스템과 교감신경계의 활성화를 통해 문맥압 항진증을 더욱 악화시키고 정맥류와 복수 등과 같은 주요 합병증을 유발하는 데 기여한다. 따라서 앞으로 간경변증의 과역동 혈역학의 병태생리를 밝히는 연구를 통해 심혈관계 혈역학 변화를 회복시킴으로써 문맥압 항진증을 치료하는 방법의 개발이 기대된다.

### 참고문헌

1. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953;32:1025-1033.
2. Im DW, Baik SK, Suh JI, et al. Hyperdynamic circulatory changes in liver cirrhosis: comparative evaluation by doppler ultrasonography with normal subjects. *J Korean Soc Med Ultrasound* 2001;20:273-277.
3. Baik SK, Choi YJ, Kwon SO, et al. Splanchnic and extra-splanchnic vascular hemodynamics in liver cirrhosis. *Korean J Gastroenterol* 2000;35:466-474.
4. Baik SK, Park DH, Kim MY, et al. Captopril reduces portal pressure effectively in portal hypertensive patients with low portal venous velocity. *J Gastroenterol* 2003;38:1150-1154.
5. Baik SK, Jee MG, Jeong PH, et al. Relationship of hemodynamic indices and prognosis in patients with liver cirrhosis. *Korean J Intern Med* 2004;19:165-170.
6. Baik SK, Jeong PH, Ji SW, et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. *Am J Gastroenterol* 2005;100:631-635.
7. Choi YJ, Baik SK, Park DH, et al. Comparison of Doppler ultrasonography and the hepatic venous pressure gradient in assessing portal hypertension in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:424-429.
8. Suk KT, Kim MY, Park DH, et al. Effect of propranolol on portal pressure and systemic hemodynamics in patients with liver cirrhosis and portal hypertension: a prospective study. *Gut Liver* 2007;1:159-164.
9. Baik SK, Kim JW, Kim HS et al. Recent variceal bleeding: Doppler US hepatic vein waveform in assessment of severity of portal hypertension and vasoactive drug response. *Radiology* 2006;240:574-580.
10. Baik SK. Pharmacological therapy of portal hypertension-fo-

- cused on Korean data. *Korean J Gastroenterol* 2005;45:381-386.
11. Baik SK. Assessment and current treatment of portal hypertension. *Korean J Hepatol* 2005;11:211-217.
  12. Pateron D, Tazi KA, Sogni P, et al. Role of aortic nitric oxide synthase 3 (eNOS) in the systemic vasodilation of portal hypertension. *Gastroenterology* 2000;119:196-200.
  13. Theodorakis NG, Wang YN, Skill NJ, et al. The role of nitric oxide synthase isoforms in extrahepatic portal hypertension: studies in gene-knockout mice. *Gastroenterology* 2003;124:1500-1508.
  14. Batkai S, Jarai Z, Wagner JA, et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med* 2001;7:827-832.
  15. Tarquini R, Masini E, La Villa G, et al. Increased plasma carbon monoxide in patients with viral cirrhosis and hyperdynamic circulation. *Am J Gastroenterol* 2009;104:891-897.
  16. Liu H, Song D, Lee SS. Role of heme oxygenase-carbon monoxide pathway in pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G68-74.
  17. Guevara M, Gines P, Jimenez W, et al. Increased adrenomedullin levels in cirrhosis: relationship with hemodynamic abnormalities and vasoconstrictor systems. *Gastroenterology* 1998;114:336-343.
  18. Ackermann D, Vogt B, Escher G, et al. Inhibition of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase by bile acids in rats with cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:623-629.
  19. Lin HC, Yang MC, Hou MC, et al. Hyperglucagonaemia in cirrhotic patients and its relationship to the severity of cirrhosis and haemodynamic values. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:422-428.
  20. Moller S, Bendtsen F, Schifter S, Henriksen JH. Relation of calcitonin gene-related peptide to systemic vasodilation and central hypovolemia in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:928-933.
  21. Lee FY, Lin HC, Tsai YT, et al. Plasma substance P levels in patients with liver cirrhosis: relationship to systemic and portal hemodynamics. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2080-2084.
  22. Moreau R, Lebrec D. Endogenous factors involved in the control of arterial tone in cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:370-376.
  23. Sieber CC, Sumanovski LT, Moll-Kaufmann C, Stalder GA. Hyposensitivity to nerve stimulation in portal hypertensive rats: role of nitric oxide. *Eur J Clin Invest* 1997;27:902-907.
  24. Braillon A, Cales P, Valla D, Gaudy D, Geoffroy P, Lebrec D. Influence of the degree of liver failure on systemic and splanchnic haemodynamics and on response to propranolol in patients with cirrhosis. *Gut* 1986;27:1204-1219.
  25. Song D, Liu H, Sharkey KA, Lee SS. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rats is dependent on central c-fos gene expression. *Hepatology* 2002;35:159-166.
  26. Song D, Sharkey KA, Breitman DR, Zhang Y, Lee SS. Disordered central cardiovascular regulation in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G420-G430.
  27. Baik SK, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2007;27:15.
  28. Dumcke CW, Moller S. Autonomic dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:437-447.
  29. Youn MO, Kang SJ, Jun IG, et al. Assessment of cardiovascular autonomic function in patients with liver cirrhosis using heart rate variability blood pressure variability and baroreflex sensitivity. *Korean J Anesthesiol* 2006;50:655-662.
  30. Campbell PJ, Leung WM, Logan AG, Debowski TE, Blendis LM, Skorecki KL. Hyperresponsiveness to water immersion in sodium retaining cirrhotics: the role of atrial natriuretic factor. *Clin Invest Med* 1988;11:392-395.
  31. Cereda JM, Roulot D, Braillon A, Moreau R, Koshy A, Lebrec D. Reduction of portal pressure by acute administration of furosemide in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1989;9:246-251.
  32. Ortega R, Gines P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-948.
  33. Reynaert H, Geerts A. Pharmacological rationale for the use of somatostatin and analogues in portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:375-386.
  34. La Villa G, Barletta G, Pantaleo P, et al. Hemodynamic, renal, and endocrine effects of acute inhibition of nitric oxide synthase in compensated cirrhosis. *Hepatology* 2001;34:19-27.
  35. Fiorucci S, Antonelli E, Brancaleone V, et al. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, ameliorates portal hypertension and lowers norepinephrine-induced intrahepatic resistance in the isolated and perfused rat liver. *J Hepatol* 2003;39:932-939.
  36. Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodriguez de Fonseca F. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21:218-224.
  37. Barriere E, Tazi KA, Pessione F, et al. Role of small-conductance  $Ca^{2+}$ -dependent  $K^+$  channels in in vitro nitric oxide-mediated aortic hyporeactivity to alpha-adrenergic vaso-

- constriction in rats with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;35:350-357.
38. Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, Miquel R, Bosch J, Fernandez M. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portacollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Hepatology* 2009;49:1245-1256.