

문맥압항진증과 합병증 치료의 최신지견

인하대학교 의학전문대학원 소화기내과학교실

이진우

Treatment Update on Portal Hypertension and Complications

Jin Woo Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

Current understanding of the pathophysiology of portal hypertension has resulted in therapeutic approaches aimed at correcting the increased splanchnic blood flow and some of which have been already used in clinical practice. Recently new perspectives opened and erstwhile paradigm has been changed to focus on increased resistance to portal blood flow and the formation of portosystemic collateralization. Several studies revealed the clear-cut mechanisms of hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis contributing to the development of portal hypertension. Thus the modulations of hyperdynamic circulation or angiogenesis seem to be valuable therapeutic targets. In the current review update, we discuss the multidisciplinary management of modulating hepatic vascular resistance and abnormal angiogenesis associated with portal hypertension. However, these new pharmacological approaches are still under investigation and widescale clinical application are needed to develop effective strategies. (Korean J Gastroenterol 2010;56:144-154)

Key Words: Portal hypertension; Intrahepatic resistance; Endothelial dysfunction; Angiogenesis

서론

간경변증 환자는 문맥압이 비정상적으로 상승할 수 있으며, 이를 문맥압항진증이라고 한다. 문맥압을 평가하는 지표인 간정맥 압력차(hepatic venous pressure gradient, HVPG)가 12 mmHg 이상인 경우 정맥류 출혈과 같은 합병증이 발생할 위험이 높으며, 이런 경우 약물적 치료로 HVPG를 20% 이상 감소시키면 정맥류 출혈을 예방할 수 있다고 보고되었다.^{1,2}

문맥압항진증의 발생기전은 크게 간내혈관 저항의 증가와 문맥 유입혈류량의 증가에 의한 것으로 알려지면서 다음

과 같이 세분화된 병태생리에 근거하여 약물 치료제가 개발되어 임상에서 이용되고 있다. 먼저 간내 혈관저항의 증가의 원인으로는 간경변에 따른 구조적 변화에 의한 혈관 변형 뿐 아니라 간내 혈관수축 인자 활성화에 따른 역동적 요인도 중요한 것으로 알려져 있다.³⁻⁶ 두 번째 요인인 문맥 유입혈류량의 증가는 내장동맥의 확장, 측부혈관의 발달과 문맥-전신혈관 단락에 의한 혈역학적 과역동성에 의해 발생한다.⁷⁻¹⁰

식도정맥류의 일차출혈 및 재출혈을 예방하기 위한 약물 치료로는 경구용 비선택적 베타차단제(propranolol, nadolol), 그리고 급성 정맥류 출혈의 치료로는 terlipressin, somato-

연락처: 이진우, 400-711, 인천시 중구 신흥동 3가 7-206
인하대학교 의학전문대학원 소화기내과학교실
Tel: (032) 890-2548, Fax: (032) 890-2549
E-mail: jin@inha.ac.kr

Correspondence to: Jin Woo Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine, 7-206, Shinheung-dong, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea
Tel: +82-32-890-2548, Fax: +82-32-890-2549
E-mail: jin@inha.ac.kr

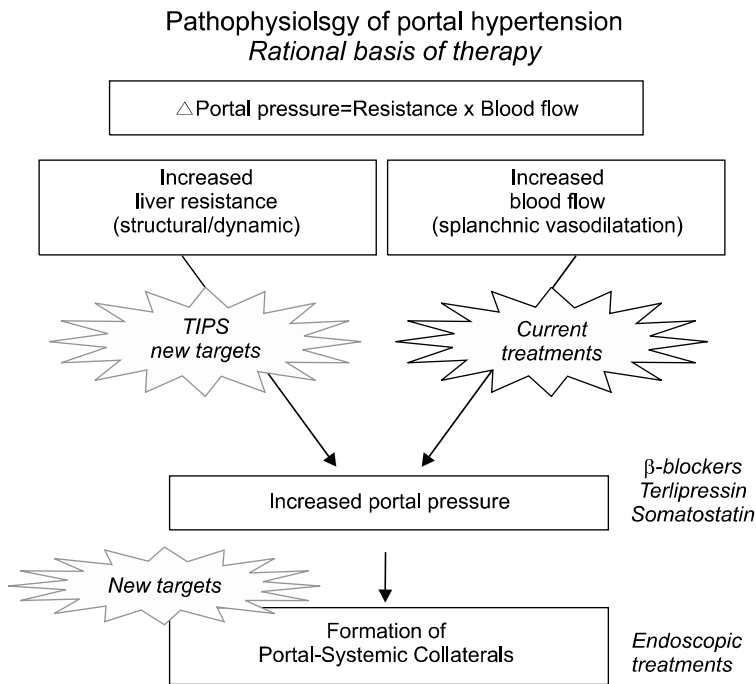


Fig. 1. New paradigm for the treatment of portal hypertension. Current treatments are based on the use of drugs that decrease blood flow by attenuating the splanchnic vasodilatation (old paradigm), but new treatments aim at correcting the increased hepatic vascular resistance and the formation of portal-systemic collaterals. (modified from Bosch et al., J of Hepatology 2010).

statin 또는 그 유사체의 정주치료를 권고하고 있다.^{6,11} 하지만 최근 문맥압항진증의 병태생리에 대한 활발한 연구가 진행되고, 이를 조절할 수 있는 치료제 개발에 다양한 시도가 지속적으로 이루어지면서 내장혈류량 조절을 통한 기존의 문맥압항진증 치료보다 더 효율적인 새로운 치료체계로 변화해 가고 있다(Fig. 1).

이번 원고에서는 주로 간내 혈관 내피세포 기능장애에 의한 혈관 저항을 교정하고, 비정상적인 혈관신생을 억제하는 새로운 연구동향에 대해 더 집중적으로 알아보려고 한다.

1. 간내 혈관저항 증가의 구조적 요인을 개선하는 치료제

정상 간에서는 내피세포들로 이루어진 동모양혈관의 창(fenestrae) 직경이 혈류 조절에 중요한 역할을 하지만, 지속적이고 만성적인 간손상은 간섬유화와 동모양혈관의 구조적 변형을 초래하여 간내 혈관저항을 증가시켜 결국 문맥압항진증이 합병된다.

1) 기저 질환의 치료

간문맥 혈류의 간내 혈관저항 증가는 간경변증에서 문맥압항진증을 유발하는 일차적 원인이다. 대부분 간내혈관 저항 증가의 원인은 간경변 진행에 따른 구조적 결함에서 오는 물리적인 변화이며 가역적인 요인은 약 30-40% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다. 만성 간질환에서 특징적으로 간동모양혈관의 모세혈관화를 동반한 간내혈관의 변화와 섬유화(fibrogenesis), 간내단락(intrahepatic shunt) 형성 등이 저항성을 증가시키고 효율적인 간세포 관류(perfusion)가 감

소하여 결국 간부전에 이르는 것으로 알려져 있다.¹² 간성상세포(hepatic stellate cells, HSCs)의 활성화에 의한 수축력 향진도 간혈관 수축에 관여하는 중요한 요인이다.^{13,14} 따라서 만성 간손상의 원인을 제거하거나 억제할 수 있는 치료법은 구조적 변화를 개선시킬 수 있는 가능성이 있다. 많은 연구 결과에서 간경변증의 기저 질환, 즉 만성 바이루스성 간염, 알코올성 간질환, 자가면역성 간질환 등을 치료하면 문맥압항진증을 호전시켜, 문맥압항진증으로 인한 합병증을 줄일 수 있다고 하였다.¹⁵ 그러나 이러한 기저질환에 대한 치료가 쉽지 않고, 기저질환 치료에도 불구하고 문맥압항진증이 효과적으로 개선되지 않는 환자군이 존재한다는 제한점이 있다.

2) 항섬유화 치료(anti-fibrotic therapy)

상당수 간경변 환자에서는 이러한 기저 질환 치료가 불가능하거나, 효과를 보지 못하는 경우가 있는데, 간섬유화를 자극하는 염증 억제, 간성상세포에 의한 섬유화 과정 차단, 활성화된 간성상세포의 세포자멸사 유도 및 침착된 세포외 기질의 퇴화 등과 같이 간섬유화 과정을 개선시킬 수 있는 항섬유화 치료방법에 대한 연구가 진행되고 있다.¹⁶ 하지만 부작용 없이 임상적으로 뚜렷한 개선 효과를 보이는 치료 약물은 아직까지 공인되지 않았으며, 이러한 연구도 주로 간기능이 잘 보존되어 있는 간섬유화증 또는 간경변증 초기 환자를 대상으로 하기 때문에, 진행된 간경변증 환자의 문맥압항진증을 개선시킬 수 있는 지에 대해서는 더 면밀한 연구가 필요하다.

(1) 인터페론: Shiratori 등¹⁷에 의하면, C형간염 환자를 대상으로 인터페론 치료 전후의 간조직생검에서 섬유화 진행률을 섬유화 단계(fibrosis stage)로 비교한 결과 치료받지 않은 환자는 0.1 unit/year로 섬유화가 진행된 반면, 치료 후 지속적 반응(sustained virologic response, SVR)을 보인 환자군에서는 -0.28 unit/year로 섬유화 진행이 억제된 소견을 보였다. 또한, Rincon 등¹⁸은 대상성 C형간경변증 환자에서 PEG-interferon alpha2b와 ribavirin의 병합요법을 시행 후 HVP가 평균 28.2% 감소함을 보고하였다. 이러한 결과들은 간염 바이러스 치료를 통한 염증 소실로 간섬유화를 호전시켜 문맥압항진을 낮추어 줄 가능성을 보여 주었다.

(2) Cyclooxygenase-2 (COX-2) 억제제: 선택적 COX-2 억제제는 활성화된 간성상세포에 의한 섬유화 진행을 차단, 즉 간성상세포의 세포자멸사를 유도함으로써 간섬유화를 억제한다는 Paik 등¹⁹의 최근 동물실험 보고가 있었지만 이를 뒷받침할 추가 연구가 필요하다.

(3) 자가골수세포 주입(autologous bone marrow cells infusion, ABMI): 골수이식 남성공여자/여성수혜자 부검연구에서 골수세포의 영구변형이 확인되었고, 최근 자가골수세포 주입치료를 도입하기 위한 전임상 간경변 동물실험에서 말초정맥 주입 자가골수세포의 정상 간세포 분화를 통한 간기능 호전, matrix metalloproteinase (특히, MMP-9) 발현 증가 및 간섬유화 억제를 보고하였다.^{20,21} Segawa와 Sakaida²²는 23명의 간경변증 환자에서 24주 자가골수세포 주입 치료결과 혈청 단백질과 알부민이 유의하게 증가하였고, 1명의 환자에서는 치료 후 간문맥 직경이 감소함을 확인하였다. 이는 자가골수세포 주입치료를 의한 문맥압항진증이 호전될 가능성을 제시하는 예비 실험결과로 생각되며, 이러한 연구결과를 토대로 항섬유화 치료는 간 내피세포 저항을 감소시켜 문맥압항진증을 호전시킬 가능성이 제시되었다.

2. 간내 혈관저항 증가의 가역적인 요인을 조절하는 치료제

간성상세포가 내피세포들을 구조적으로 지지하는 세포이고 간손상이 있을 때 수축할 수 있는 능력을 지닌 혈관주위세포(pericytes)로서의 기능을 지니고 있다는 점에서 문맥압항진증 발생에서 성상세포의 역할이 큰 주목을 받았다. 특히 이미 구조 변화가 생겨 발생한 비가역적인 부분이 아닌 간손상 이후 형질전환 성상세포의 수축력 향진에 의해 발생한 가역적인 혈류 장애는 문맥압항진증 치료의 새로운 표적으로 주목을 받고 있다.²³ 그렇다면 실제로 이들 여러 인자들에 의한 성상세포의 수축이 간동모양혈관의 수축을 일으킬 수 있을 만큼 강력한지 확인하기 위해 쥐의 성상세포의 수축력을 측정된 실험결과 ET-1 자극에 의한 1개 성상세포

의 평균 수축력은 약 0.69 dyn 또는 14,000 dyn/cm² (즉, contractile force per HSC/surface area around the sinusoid=0.69 dyn/4.8×10⁻⁵ cm²)이었고,²⁴ 이는 간경변증 모델에서 측정된 간동모양혈관 내압보다 높기 때문에 성상세포의 수축력으로 간동모양혈관의 수축이 가능하므로 궁극적으로 문맥압항진증 발생에 기여할 것으로 추정된다.

정상인 경우 간내 혈관내피세포는 혈관수축 또는 과역동혈역학적 변화에 대응하여 혈관확장 물질을 생성할 수 있지만, 간경변증으로 진행하면 내피세포 기능장애 즉, 내피세포 의존성 혈관확장이 손상되는 것으로 알려져 있다.^{25,26} 간경변 실험모델에서도 내피세포 의존성 혈관확장제인 아세틸콜린의 작용이 저하된 것이 확인되었다. 따라서 활성화된 성상세포의 수축을 조절할 수 있다면, 이들에 의해 발생한 가역적인 문맥압 증가를 교정할 수 있을 것으로 기대된다.^{27,28}

이러한 증거로 볼 때 간경변증에서 내피세포 기능장애는 Nitric Oxide (NO)의 생체이용효율(bioavailability)이 떨어지고 COX-1 매개 혈관수축물질이 과다하게 생성되는 현상에 기인하며 결과적으로 혈관확장물질과 혈관수축물질의 불균형을 초래하여 간내 혈관저항 증가의 역동적 요인으로 작용한다.

1) Cyclooxygenase-1 (COX-1) 차단제

Cyclooxygenase (COX)는 프로스타글란딘(PGs)과 트롬복산(TX)을 생성하는데 필요한 중요 효소로 COX-1 매개 프로스타노이드는 간경변증의 문맥압항진을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 즉, 간경변증에서 COX-1에 의한 트롬복산A2(TXA2) 과다생성되면서 혈관수축을 유발하는 alpha1-축진제인 methoxamine에 대한 과민반응이 일어나지만, 이같은 현상이 비선택적 COX 차단제 및 COX-1 차단제 또는 TXA2 수용체-길항제로 교정되는 것을 볼 때 문맥압항진증 치료약제의 가능성을 제시해 주었다.²⁸ 즉, 간경변증 내피세포 기능장애로 주요한 혈관수축물질인 TXA2와 PGH2 생성이 촉진되며, 아라키돈산(arachidonic acid) 생체이용효율의 증가로 인한 phospholipase A2 활성화도 혈관수축 프로스타노이드를 생성을 증가시키는 요인으로 작용한다.²⁹ 또한 쿠퍼세포 활성화도 TXA2 생성에 관여하는 것으로 알려져 있다.³⁰

이러한 최근의 연구결과를 고려할 때 간경변증에서 COX-1 pathway 활성화로 인한 혈관수축물질의 생성이 증가됨을 알 수 있으며, COX-1 차단제로 이를 교정함으로써 간 혈류순환이 호전될 것으로 예상된다.

2) 간내 NO 생체이용효율 촉진 약물

간경변증에서 NO 생체이용효율의 감소는 간내 혈관 저항을 증가시키는 주요한 원인이고, eNOS mRNA 발현 및

Table 1. Mechanism for Decreased Hepatic NO Synthesis in Cirrhosis and Possible Treatments

- Decrease eNOS expression: Not proven	
- Decrease eNOS activity: Well demonstrated	
Intra-hepatic endothelial dysfunction	Counteracted by
① Increased caveolin expression (cholestasis)	Statins Supplements Antioxidant/SOD
② Decreased Akt-p dependent eNOS phosphorylation	
③ Decreased production of BH4	
④ Scavenging of NO by O ⁻ (reduced SOD activity)	
⑤ Increased levels of asymmetric-DMA	

Modified from reference⁶⁰.

NO, nitric oxide; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; SOD, superoxide dismutase; DMA, dimethylarsinic acid; BH4, tetrahydrobiopterin.

eNOS 단백질 정상 수준임에도 불구하고 NO 생성이 저하되는 것으로 알려져 있다.^{27,31} 이와 같은 현상은 caveolin 발현 증가 또는 eNOS 필수보조인자인 tetrahydrobiopterin (BH4) 결핍, eNOS 인산화 감소 등의 번역 후(posttranslational) 변성에 따른 eNOS 활성도 감소에 기인할 것으로 예상된다(Table 1).^{32,33}

혈관 저항의 가역적 요소 중 동모양혈관 내피세포를 감싸고 있는 간성상세포의 수축과 이완을 조절하는 인자에 관한 연구가 활발히 진행 중이며, 이 중 많은 연구가 간성상세포를 이완하는 NO의 간내 생체이용효율을 높이는 방법에 초점이 맞춰져 있다.³⁴

NO 전달 약물 외에 HMG-CoA reductase 억제제인 simvastatin을 이용한 eNOS 활성화,^{35,36} 항산화제에 의한 NO 청소 억제,^{37,38} eNOS 보조인자(cofactor)인 tetrahydrobiopterin 주입방법³⁹ 등이 이용되고 있다. 하지만 이러한 치료전략이 임상에 도입되기 위해서는 더 많은 대규모의 연구를 필요로 한다.

(1) **NO Donor**: 실제로 NO를 증가시키는 nitrates 제제는 이미 임상에서 정맥류 출혈의 예방 및 치료약물로 사용되어 왔다. NO donor로써 isosorbide-5-mononitrate같은 nitrates제제를 투약한 결과 문맥압이 감소됨을 확인하였지만 비대상성 간경변증 환자에서 안전하게 사용될 수 있는 지가 중요하다. 동맥압을 낮추어 내인성 vasoactive system이 활성화되면 오히려 수분과 염분저류가 촉진될 가능성이 있다. nitrates가 문맥압항진증을 개선시킨다는 초기 연구 결과와 달리 이후 보고된 대규모 임상연구에서는 nitrates 투여 환자에서 오히려 식도정맥류 출혈이 더 많이 발생하였고,⁴⁰ 또한 50세 이상의 고연령군에서 더 높은 사망률이 보고되었다.⁴¹ 이는 nitrates가 간내 혈관저항 증가를 개선시키는 순기능 효과보다는 내장혈관을 비롯한 전신 말초혈관을 이완함으로써 문맥 유입혈류량을 증가시켜 결과적으로 문맥압항진증이 악화될 것으로 추정하고 있다. 따라서 현재 미국간학회 는 정맥류 출혈의 예방 및 재발방지 목적으로 nitrates제제의 사용을 권고하지 않는다.¹¹

(2) **Liver-selective NO Donor**: Ursodeoxycolic acid (UDCA) 유도체인 NCX-100은 간내 혈관계에 선택적으로 작용하는 NO 전달 약물로 개발되었으며 이후 실험동물모델에서 전신 및 내장순환계에 미치는 부작용 없이 기저 HVPG와 식후 HVPG 증가를 효과적으로 감소시켜 새로운 치료약제로 기대를 갖게 되었다.^{42,43}

하지만 최근의 간경변증 환자의 NCX-100 치료결과는 예상과 달리 HVPG의 기저 수치 또는 식후 증가를 낮추는데 실패하였고 간 유입혈류량과 수축기 혈압의 감소만 관찰되었다. 이처럼 NCX-100은 임상에서 문맥압항진증 치료제로서 효과를 입증하지 못하였고 이는 체내 이용효율이 떨어지거나 간내 표적혈관에서의 혈관확장효과가 부족함에 기인할 것으로 추정된다.⁴⁴ 따라서 NO 공여약물이 치료제로 사용되기 위해서는 체순환계에 대한 부작용을 낮추고 간내 순환계에만 선택적으로 작용하는 효과적인 방법이 개발되어야 한다.

(3) **유전자 치료(gene therapy)**: Akt는 eNOS의 중요한 활성제로 간경변에서 간내 저항에 미치는 잠재적 역할은 아직 미지수이다. 간경변증이 진행함에 따라 Akt 및 eNOS 인산화의 활성도가 점차적으로 감소하는데 간내 NO 결핍 현상을 교정할 수 있는 새로운 방법으로 NOS 과발현을 유도하기 위해 adenovirus를 매개체로 하여 eNOS,^{45,46} nNOS,⁴⁷ 또는 constitutively active Akt⁴⁸를 간 내피세포에서 형질전환(transfection) 또는 형질유도(transduction)하는 연구가 진행되었다.

(4) **Statins**: HMG-CoA reductase 억제제인 statin 약물은 고지혈증 치료효과 외에도 말초혈관 내피세포에서 NO 생성을 촉진시키는 이점이 있는 것으로 알려져 있다.⁴⁹⁻⁵⁴ 이와 같은 Statin의 작용은 eNOS 발현을 증가시킬 뿐 아니라 번역 후 단계에서 다양한 기전으로 eNOS 활성도를 조절한다(Fig. 2).^{51,55,56}

동물모델과 임상시험에서 statin은 간경변증의 간 내피세

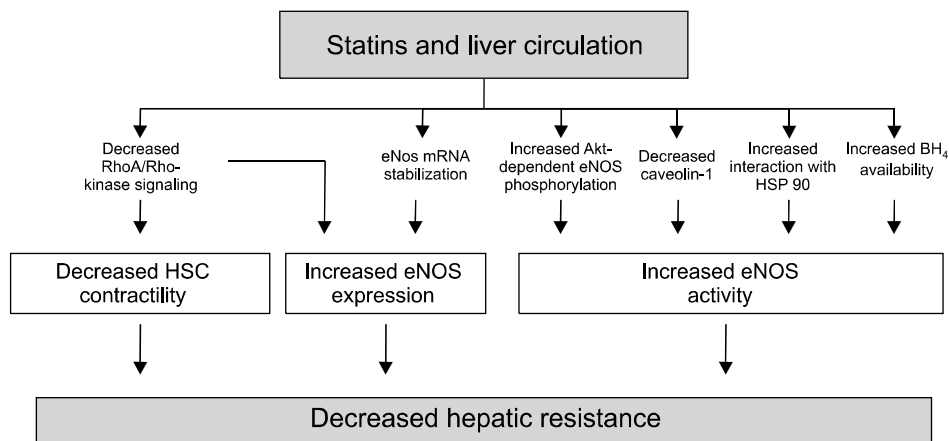


Fig. 2. Mechanisms mediating the decrease in hepatic resistance by statins. Statins increase eNOS expression and activity. The most immediate effect of statins on endothelial NO production is an increase in eNOS phosphorylation, with subsequent increased activity. This is mediated by the activation of the phosphatidyl inositol 3-kinase (PI3K)/Akt pathway that leads to an increase in Akt phosphorylation with ensuing eNOS phosphorylation. Statins reduce the expression of the eNOS inhibitory protein caveolin-1 and increase the interaction of eNOS with its stimulatory protein Hsp90. These effects occur slower than the PI3K/Akt pathway activation. Statins also increase the expression of GTP cyclohydrolase I (GTPCH), the rate-limiting enzyme for de novo synthesis of tetrahydrobiopterin (BH₄), a cofactor that increases eNOS activity by preventing eNOS uncoupling and, thus, superoxide generation. Statins also upregulate eNOS expression by increasing eNOS mRNA stability. Lastly, statins inhibit hepatic RhoA/Rho kinase signalling, which increases eNOS expression and decreases hepatic stellate cell (HSC) contractility (modified from Bosch et al., J of Hepatology 2010).

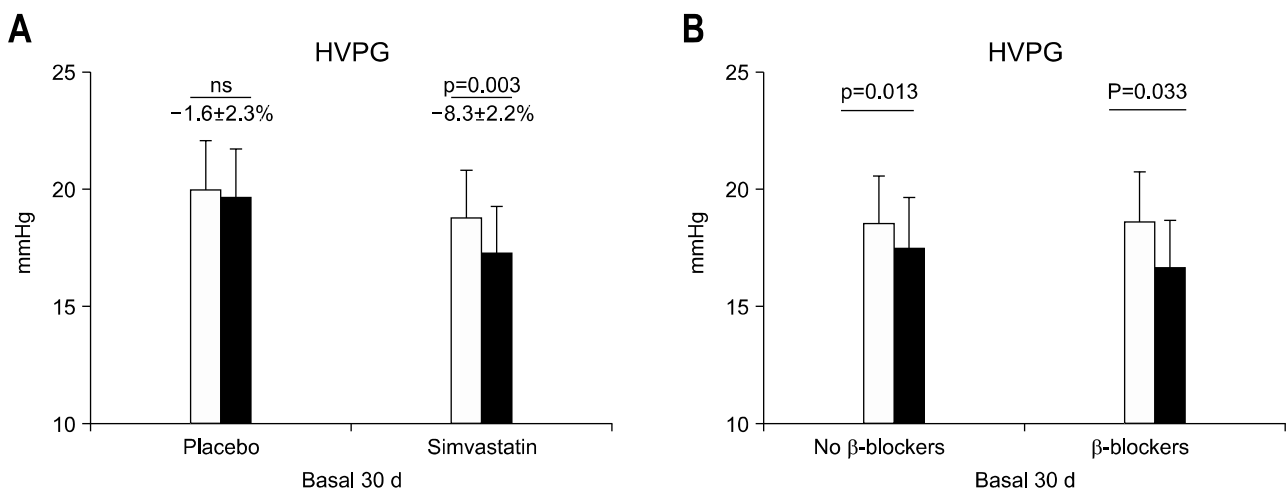


Fig. 3. Double-blind randomized controlled trial of simvastatin vs. placebo for portal hypertension in patients with cirrhosis. (A) HVPG decreased significantly in patients receiving simvastatin, but not in those receiving placebo. (B) In the group of patients treated with simvastatin, the decrease in portal pressure was observed both in patients under no treatment and in patients under continuous propranolol administration, suggesting an additive effect with non-selective beta-blockers (modified from Abraldes et al., Gastroenterology 2009). HVPG, hepatic venous pressure gradient.

포에 선택적으로 작용하여 NO 생성을 촉진시켜 간내 저항을 감소시키고 간 혈관확장을 통해 관류를 개선하였다. 그 외에도 statin은 간의 RhoA/Rho kinase 신호체계를 억제하여 NO 비의존성 기전으로 간 성상세포의 수축을 방해한다.⁵⁷ 이러한 연구결과로 볼 때 statin 약물은 간에 선택적으로 작용하는 혈관확장 효과가 있어 보이며, 진행성 간경변증 환자를 대상으로 한 이중맹검 무작위 통제 다기관 연구에서도

4주 동안 simvastatin 치료는 비선택적 베타차단제 사용 유무와 상관없이 HVPG가 유의하게 감소(-8%)하였다.⁵⁸ 하지만, 베타차단제를 병용할 경우 두 약제의 다른 기전으로 문맥압 감소의 상승효과(-11%)를 보였고, 이는 simvastatin에 의해 선택적으로 간내 NO 생체이용효율이 증가하여 비선택적 베타차단제 사용시 올 수 있는 alpha 교감신경에 의한 혈관 수축 부작용을 상쇄시킨 것으로 추정한다(Fig. 3).⁵⁹ 또한

indocyanine green 제거율도 현저히 호전되었는데 이는 간 혈관저항의 감소로 간세포 혈액관류가 개선되었음을 의미한다. 이러한 효과를 베타차단제 단독 치료나 다른 문맥압항진증 치료제에서는 볼 수 없었다는 사실은 주목할 만하다. 만성 간질환 환자에서 statin 약제의 안정성이 여러 연구에서 보고되었지만,⁶⁰ 향후 간경변증 환자에서 장기간 치료에 따른 안전성이 평가되어야 한다.

최근 들어 statin에 의한 문맥압 감소효과 외에도 또 다른 치료적 효과가 밝혀지고 있다. Atorvastatin은 angiotensin-II에 의한 간성상세포 활성화와 간염 발생을 차단하였고,⁶¹ 대규모 무작위 통제 연구결과 rosuvastatin을 투약한 간경변증 환자에서는 문맥 혈전(bland thrombi)의 예측 위험인자인 정맥 혈전색전증의 발생이 유의하게 감소하였다.⁶²⁻⁶⁴

이와 같은 결과로 볼 때 향후 statin 약제의 치료 적응증을 확립하기 위한 장기간 대규모 연구를 통해 정맥류 출혈 예방에 대한 다약제 병합치료로써 statin의 역할과 가장 적절한 statin 약제를 확인하며, 더 나아가 정맥류 발생을 예방하는데 있어서 statin 약제의 유용성을 확인할 필요가 있다.

(5) Tetrahydrobiopterin (BH4) supplementation: BH4는 NOS 효소에 의한 NO 생성과정에 필수적인 보조인자로 알려져 있다.^{28,65,66} BH4가 부족할 경우 NOS uncoupling 현상이 일어나면서 NO 생성이 감소하게 된다(Fig. 4). 간경변증에서는 BH4 합성의 제한효소인 Guanosine-5'-triphosphate cyclohydrolase I (GTPCHI)을 억제할 경우 BH4 결핍상태가 유발되며 결과적으로 NO 합성과 이용효율이 감소하였지만, BH4를 보충해주면 NOS와 cGMP 활성도가 회복되어 문맥압이 교정되었다.^{39,67} 따라서 BH4 보충제는 문맥압항진증의 새로운 효과적 치료전략으로 고려될 수 있다.

(6) 항산화제 치료(antioxidant therapy): 만성 간질환에서 간내 NO 생체이용효율 감소의 원인으로 알려진 NOS synthase 생성 저하 이외에도 활성 산소인 superoxide (O_2^-)에 의한 NO 청소율 증가도 중요한 역할을 할 것으로 추정된다. superoxide 증가는 O_2^- 를 H_2O_2 로 전환시키는 superoxide dismutase (SOD) 단백질의 발현 감소에 기인하지만, cyclooxygenase (COX) 또는 xanthine oxidase (XO)를 억제할

경우 간내 O_2^- 농도가 감소하는 소견을 볼 때 이러한 효소들이 간경변증에서 O_2^- 의 잠재적 공급원으로 작용할 가능성이 있다. 실제로 동모양혈관 내피세포 배양시 SOD 억제제를 첨가하면 NO 생체이용효율이 현저히 감소하고 SOD를 보충하면 NO 이용률이 부분적으로 회복되는 소견은 O_2^- 가 직접적인 조절 요인임을 보여준다.⁶⁸

또한 간경변 쥐에서 adenovirus 매개체를 이용한 SOD 형질전환 연구에서도 예상한 대로 O_2^- 는 현저히 감소하였으며 NO 생체이용효율도 회복되었고 유의한 문맥압 감소를 확인 할 수 있었다.³⁷ 따라서, 간경변증에서 항산화제를 이용한 산화스트레스(O_2^-) 제거는 문맥압항진증의 새로운 치료법으로 주목을 받고 있다. 실제 일부 간경변증 환자에서 항산화제인 ascorbic acid (Vitamin C) 투약 후 간 내피세포 기능장애가 호전소견을 보임에 따라 향후 더 많은 임상 연구를 필요로 한다.³⁸

3. 혈관신생(angiogenesis) 억제약물

간경변증에서 간내 혈관 저항 증가로 문맥압이 상승하면 문맥-전신 혈관 측부혈관(porto-systemic collateral vessel)을 형성하여 심박출량과 내장 혈류량이 증가한다. 이는 궁극적으로 문맥계 유입혈류량을 증가시켜 지속적인 문맥압항진 상태를 유지하게 한다.⁶ 이러한 문맥-전신 단락형성은 지나친 혈관신생에 의해 만들어지고 결과적으로 간 섬유화를 촉진하여 문맥압항진을 유발한다. 이에 관여하는 증거로는 간경변증 모델의 내장기관에서 강력한 혈관형성 인자인 vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor-2 (VEGFR-2)와 혈관내피세포 지표인 CD31 과발현이 확인되었다.^{38,69}

간경변증에서 VEGF 의존성 혈관신생 기전의 정확한 원인은 아직 알려지지 않았지만 조직내 저산소증, 사이토카인, 기계적 스트레스 등이 관여할 것으로 추정된다. 최근의 전임상 실험에서 혈관신생 차단제로 인한 측부혈관발생 억제 및 문맥유입 혈류량 감소효과를 보여주어 새로운 치료 표적으로 관심을 받고 있다.⁷⁰⁻⁷²

VEGF는 혈관신생의 초기단계에서 내피세포의 증식과 미세혈관을 만드는 데 관여하는 반면, 생성된 혈관의 성숙과정은 또 다른 혈관성장인자인 platelet-derived growth factor (PDGF)에 의해 조절된다. 따라서 이미 만들어진 신생혈관을 이전의 상태로 되돌리기 위해서는 VEGF와 PDGF 모두를 차단할 수 있는 multi-target agent가 필요하다. 그 외에도 간세포암 치료제인 Sorafenib은 multi-targeted receptor tyrosine kinase 차단제로 동물실험에서 문맥압증가, 측부혈관발생, 과역동 혈류순환, 간섬유화, 염증, 혈관신생 등 문맥압항진증에서 볼 수 있는 다양한 소견들이 모두 억제되는 소견을 보였다.⁷⁰ 이러한 측면을 고려할 때 간세포암 환자의 대

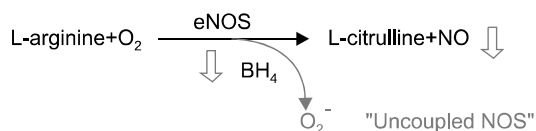


Fig. 4. Tetrahydrobiopterin (BH4) is an essential cofactor for eNOS. Decreased BH4 levels in the cirrhotic liver determine eNOS uncoupling, which results in decreased NO synthesis and increased release of superoxide radicals, which in turn can react with NO, further decreasing the bioavailability of NO. NO, nitric oxide; eNOS, endothelial nitric oxide synthase.

Table 2. Drugs Used to Reduce Portal Pressure in Cirrhosis and Their Dosage

Drug	Administration	Dose	Period of administration
Vasopressin (VP) + nitroglycerin (NG)	VP: i.v. infusion, NG: precutaneous	VP: 0.4 uu/min, NG: 20 mg	2-5 days (acute bleeding)
Terlipressin	i.v. boluses	2 mg/4 h for 24-48 h then 1 mg/4 h	2-5 days (acute bleeding)
Somastatin	i.v. bolus then i.v. infusion	250 mcg followed by 250-500 mcg/h	2-5 days (acute bleeding)
Octreotide	i.v. bolus then i.v. infusion	50 mcg followed by 50 mcg/h	2-5 days (acute bleeding)
Vapreotide	i.v. bolus then i.v. infusion	50 mcg followed by 50 mcg/h	2-5 days (acute bleeding)
Propranolol (non-selective BB)	Oral	20 mg bid; increase the dose up to the maximum tolerated (maximum 320 mg/day)	Chronic (primary and secondary prophylaxis)
Nadolol (non-selective BB)	Oral	40 mg bid; increase the dose up to the maximum tolerated (maximum 160 mg/day)	Chronic (primary and secondary prophylaxis)
Carvedilol (non-selective BB with alfa-blocker activity)	Oral	6.25 mg bid; increase the dose up to the maximum tolerated (maximum 50 mg/day)	Chronic (primary and secondary prophylaxis)
Isosorbide mononitrate	Oral	10-20 mg bid; increase up to 20-40 bid if tolerated	Chronic, only in association with BB (primary and secondary prophylaxis)

Modified from reference².

VP, vasopressin; NG, nitroglycerin; BB, beta blocker.

부분에서 문맥압항진증이 동반되므로 Sorafenib은 이미 문맥압항진증 환자의 치료에 사용되고 있다고도 볼 수 있다. 하지만 문맥압항진증을 동반한 간경변증 환자에서 혈관신생 억제약물의 치료적 사용에 대해서는 보다 많은 연구를 토대로 안정성과 유용성을 평가할 필요가 있다.⁷³ 인체에서 필요로 하는 생리적 혈관신생(physiologic angiogenesis)을 방해하지 않고 비정상적인 혈관신생(pathologic angiogenesis)을 억제할 수 있는 새로운 약제의 개발이 이루어져야 할 것으로 생각한다.

4. 문맥계 유입 혈류량 및 혈액학적 변화를 조절하는 약물

과역동적 혈액학(hyperdynamic circulation) 및 내장 혈관 확장(splanchnic vasodilatation) 변화를 억제하거나 조절하는 약물은 현재 문맥압항진증을 낮추기 위한 치료제로 임상에서 가장 많이 이용되고 있다(Table 2).

1) 주사용 내장혈관 수축약물

Vasopressin 및 유사체, somatostatin 및 유사체는 대표적인 주사 약물이며, 그 중 vasopressin의 경우 가장 강력한 내장 혈관 수축효과를 갖고 있는 반면 심근경색, 서맥, 고혈압 등의 부작용이 발생할 수 있는 반면, vasopressin 유사체인 terlipressin의 경우 vasopressin에 비해 부작용은 적고 반감기가 길며, 식도정맥류 출혈을 효과적으로 억제한다. Somatostatin은 glucagon 등 위장관 분비 혈관확장 호르몬을 차단하

여 내장혈관 확장을 억제하여 내장 및 문맥계 유입 혈류량을 줄이는 효과를 가지고 있다. 국내에서는 somatostatin과 terlipressin이 식도정맥류 출혈의 치료제로 흔히 사용되고 있지만, Somatostatin 유사체인 octreotide는 정맥류 출혈의 지혈 효과에 대해서는 연구자에 따라 상반된 결과를 보이고 있다.²

2) 비선택적 베타차단제

현재 식도 정맥류 출혈의 예방 목적으로 유일하게 입증된 경구 약물로는 propranolol, nadolol 등의 비선택적 베타 차단제가 있으며, 심박출량을 줄이고(β -1 effect 차단), 내장 혈관을 수축(β -2 effect 차단)하는 우수한 효과를 가지고 있어서 정맥류 출혈의 예방 및 재발 방지 목적으로 이 약물의 사용을 적극 권고하고 있다.⁷⁴ 하지만 많은 환자에서 현훈, 피로감, 발기부전 등의 부작용이나 치료반응이 불충분하여 투약이 중단되기도 하고, 천식, 말초 혈관질환, 저혈당 병력이 있는 당뇨 환자 등에서는 이 약제의 사용이 불가능하다.

최근 carvedilol 투약시 기존의 베타차단제와 달리 alpha-1 교감신경 억제기능을 동반하고 있어 추가적인 간내혈관 긴장도의 감소로 인해 문맥압 감소효과를 보인다는 일부 연구가 있지만 아직은 문맥압항진증의 일차적인 치료제로 권장할 만한 임상적 연구증거가 충분하지 않다. 하지만 문맥압항진증과 고혈압을 동시에 갖고 있는 환자 또는 propranolol 및 nadolol 효과가 불충분한 경우 carvedilol 치료를 고려할 수 있다.⁷⁵

3) Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

조절 약제

간경변증에서 내장혈류가 증가하며 이로 인해 유효 혈류량은 오히려 감소하고, 따라서 RAAS 활성화 되어 수분과 염분의 저류를 초래하며, 이는 혈장의 증가로 인해 과역동적 혈액학 변화를 유발하게 된다.⁷⁶ 안지오텐신-II 수용체 길항제(ARB) 및 안지오텐신 변환효소 억제제(ACEi)는 RAAS 차단 효과 이외에도 간성상세포가 혈관수축 물질에 과반응하는 과정을 차단하고, 간섬유화를 억제하는 부가적인 효과도 있는 것으로 알려져 있다.

ARB/ACEi 투약 후 일부 간경변 환자군에서 유의한 HVPG를 감소시킨다는 초기의 긍정적 효과 이후 많은 연구가 집중적으로 진행되면서 서로 상반된 결과를 보고하였다. 최근 ARB/ACEi가 문맥압을 효과적으로 낮출 수 있는지 알아보기 위한 체계적 고찰과 메타분석이 보고되었다.⁷⁷ ARB/ACEi와 위약군 비교결과는 ARB/ACEi 치료군에서 HVPG 더 감소하는 경향을 보였으며, ARB/ACEi와 베타차단제 비교결과는 두 약제 간에 유의한 차이가 없었다. 하지만 high quality 임상시험만 가지고 분석해 보면 ARB/ACEi와 위약군 비교결과는 ARB/ACEi 치료군에서 HVPG가 더 유의하게 감소하였고, ARB/ACEi와 베타차단제 비교결과는 문맥압 감소효과는 베타차단제가 더 우수였지만 Child-Pugh A등급 환자에서는 두 약제 간에 HVPG 감소효과는 비슷하여 복수를 동반하지 않는 간경변증 환자에서 ARB/ACEi 사용을 고려해 볼 수 있을 것으로 예상된다(Fig. 5).^{77,78}

결론

간경변증 환자에서 문맥압항진증의 발생기전은 크게 간내혈관 저항의 증가와 문맥 유입혈류량의 증가에 의한 것으로 알려져 있다. 최근 연구에서 문맥압항진증의 병태생리학적 기전이 밝혀짐에 따라 치료체계에 변화를 가져오면서 기존의 문맥계 유입 혈류량 및 혈액학적 변화를 조절하는 치료에서 간내 혈관저항의 주된 원인으로 추정되는 간내 내피세포의 기능이상과 간섬유화에 의한 구조적 변화를 교정하고, 또한 혈관신생에 의한 측부 혈관 발생을 억제하는 방향으로 새로운 관점에서 치료약물의 개발이 진행되고 있다. 하지만 새로운 약물이 임상 환자에서 효과적인 치료 전략으로 적용되려면 현재 사용 중인 베타차단제와 내장혈관 수축제의 제한적인 적응증을 극복하고 보다 안전하며 광범위한 개선효과를 보일 수 있도록 다양한 약제들을 이용한 상보적인 병용치료를 도입하여 치료효과의 상승을 기대하고 있다. 본 고에서 언급한 전임상 실험결과를 근거로 실제 환자에서 문맥압항진증 치료약물로 사용하기 위해서는 조심스러운 접근이 필요하며 향후 대규모의 임상연구를 통해 문맥압 감

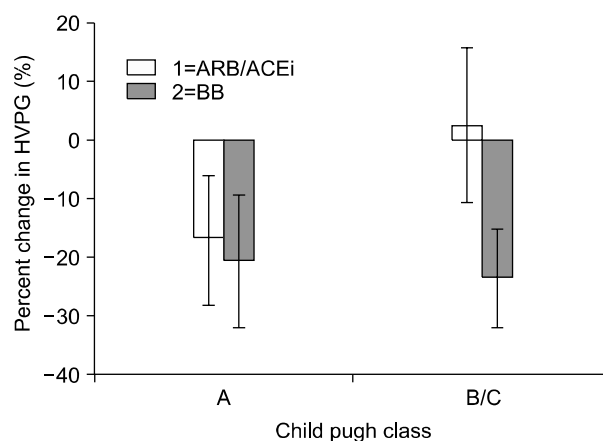


Fig. 5. Percentage change in HVPG divided by Child Pugh status using individual patient data from three ARB/ACEi versus BB studies. As calculated from individual patient data, the HVPG reduction in patients with Child Pugh A cirrhosis receiving ARB/ACEi's (-17%) was similar to those with Child Pugh A cirrhosis receiving beta-blockade (-21%) and greater than those patients with Child Pugh B/C cirrhosis receiving ARB/ACEi's (3%). The mean percentage change and the 95% confidence limits are represented. (modified from Tandon et al., J of Hepatology 2010).

HVPG, hepatic venous pressure gradient; ARB, Angiotensin receptor blocker; ACEi, Angiotensin converting enzyme inhibitor; BB, beta blocker.

소효과 및 환자의 안정성과 장기적인 생존율의 향상이 이루어져야 한다.

참고문헌

1. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic Vein Pressure Gradient Reduction and Prevention of Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Systematic Review. *Gastroenterology* 2006;131:1611-1624.
2. 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.
3. 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;24:233-240.
4. Pinzani M, Gentilini P. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1999;19:397-410.
5. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002;35:478-491.

6. Hernández-Guerra M, Garcia-Pagán JC, Bosch J. Increased hepatic resistance: a new target in the pharmacologic therapy of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(4 suppl 2):S131-S137.
7. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1983;244:G52-G57.
8. Benoit JN, Barrowman JA, Harper SL, Kvietys PR, Granger DN. Role of humoral factors in the intestinal hyperemia associated with chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1984; 247:G486-G493.
9. Pizcueta P, Piqué JM, Fernández M, et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992;103:1909-1915.
10. Wiest R, Groszmann RJ. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis* 1999;19:411-426.
11. Garcia-Pagan JC, De Gottardi A, Bosch J. Review article: the modern management of portal hypertension--primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:178-186.
12. Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009;50:604-620.
13. Zhang JX, Pegoli W Jr, Clemens MG. Endothelin-1 induces direct constriction of hepatic sinusoids. *Am J Physiol* 1994; 266:G624-G632.
14. Kawada N, Tran-Thi TA, Klein H, Decker K. The contraction of hepatic stellate (Ito) cells stimulated with vasoactive substances. Possible involvement of endothelin 1 and nitric oxide in the regulation of the sinusoidal tonus. *Eur J Biochem* 1993;213:815-823.
15. Povero D, Busletta C, Novo E, et al. Liver fibrosis: a dynamic and potentially reversible process. *Histol Histopathol* 2010; 25:1075-1091.
16. Fallowfield JA, Kendall TJ, Iredale JP. Reversal of fibrosis: no longer a pipe dream? *Clin Liver Dis* 2006;10:481-497.
17. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000;132:517-524.
18. Rincon D, Ripoll C, Lo lacono O, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2269-2274.
19. Paik YH, Kim JK, Lee JI, et al. Celecoxib induces hepatic stellate cell apoptosis through inhibition of Akt activation and suppresses hepatic fibrosis in rats. *Gut* 2009;58:1517-1527.
20. Terai S, Yamamoto N, Omori K, Sakaida I, Okita K. A new cell therapy using bone marrow cells to repair damaged liver. *J Gastroenterol* 2002;37:162-163.
21. Sakaida I, Terai S, Yamamoto N, et al. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl4-induced liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2004;40:1304-1311.
22. Segawa M, Sakaida I. Diagnosis and treatment of portal hypertension. *Hepatol Res* 2009;39:1039-1043.
23. Lee JS, Kim JH. The role of activated hepatic stellate cells in liver fibrosis, portal hypertension and cancer angiogenesis. *Korean J Hepatol* 2007;13:309-319.
24. Thimman MS, Yee HF Jr. Quantitation of rat hepatic stellate cell contraction: stellate cells' contribution to sinusoidal resistance. *Am J Physiol* 1999;277:G137-G143.
25. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997;100:2153-2157.
26. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol* 1997;20(suppl II): II-11-II-17.
27. 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;28:926-931.
28. Graupera M, Garcia-Pagan JC, Pares M, et al. Cyclooxygenase-1 inhibition corrects endothelial dysfunction in cirrhotic rat livers. *J Hepatol* 2003;39:515-521.
29. Gracia-Sancho J, Laviña B, Rodríguez-Vilarrupla A, García-Calderó H, Bosch J, García-Pagán JC. Enhanced vasoconstrictor prostanoid production by sinusoidal endothelial cells increases portal perfusion pressure in cirrhotic rat livers. *J Hepatol* 2007;47:220-227.
30. Steib CJ, Gerbes AL, Bystron M, et al. Kupffer cell activation in normal and fibrotic livers increases portal pressure via thromboxane A(2). *J Hepatol* 2007;47:228-238.
31. Mittal MK, Gupta TK, Lee FY, Sieber CC, Groszmann RJ. Nitric oxide modulates hepatic vascular tone in normal rat liver. *Am J Physiol* 1994;267:G416-G422.
32. Miller DR, Collier JM, Billings RE. Protein tyrosine kinase activity regulates nitric oxide synthase induction in rat hepatocytes. *Am J Physiol* 1997;272:G207-G214.
33. 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;117:1222-1228.
34. Lee JS, Semela D, Iredale J, Shah VH. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? *Hepatology* 2007;45:817-825.

35. Abraldes JG, Rodríguez-Vilarrupla A, Graupera M, et al. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl4 cirrhotic rats. *J Hepatol* 2007;46:1040-1046.
36. Zafra C, Abraldes JG, Turnes J, et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2004;126:749-755.
37. Laviña B, Gracia-Sancho J, Rodríguez-Vilarrupla A, et al. Superoxide dismutase gene transfer reduces portal pressure in CCl4 cirrhotic rats with portal hypertension. *Gut* 2009;58:118-125.
38. Hernández-Guerra M, García-Pagán JC, Turnes J, et al. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 2006;43:485-491.
39. Matei V, Rodríguez-Vilarrupla A, Deulofeu R, et al. The eNOS cofactor tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in livers of rats with CCl4 cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:44-52.
40. Garcia-Pagan JC, Villanueva C, Vila MC, et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology* 2001;121:908-914.
41. Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Capocaccia L. Effects of isosorbide-5-mononitrate compared with propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:1632-1639.
42. Fiorucci S, Antonelli E, Morelli O, et al. NCX-1000, a NO-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:8897-8902.
43. 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.
44. Berzigotti A, Bellot P, De Gottardi A, et al. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of UCDA, does not decrease portal pressure in patients with cirrhosis: Results of a randomized, double-blind, dose-escalating study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1094-1101.
45. Van De Castele M, Omasta A, Janssens S, et al. In vivo gene transfer of endothelial nitric oxide synthase decreases portal pressure in anaesthetised carbon tetrachloride cirrhotic rats. *Gut* 2002;51:440-445.
46. Shah V, Chen AF, Cao S, et al. Gene transfer of recombinant endothelial nitric oxide synthase to liver in vivo and in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G1023-G1030.
47. Yu Q, Shao R, Qian HS, George SE, Rockey DC. Gene transfer of the neuronal NO synthase isoform to cirrhotic rat liver ameliorates portal hypertension. *J Clin Invest* 2000;105:741-748.
48. Morales-Ruiz M, Cejudo-Martín P, Fernáandez-Varo G, et al. Transduction of the liver with activated Akt normalizes portal pressure in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 2003;125:522-531.
49. Dangas G, Smith DA, Unger AH, et al. Pravastatin: An antithrombotic effect independent of the cholesterol-lowering effect. *Thromb Haemost* 2000;83:688-692.
50. Lefer DJ. Statins as potent antiinflammatory drugs. *Circulation* 2002;106:2041-2042.
51. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000;6:1004-1010.
52. Bates K, Ruggeroli CE, Goldman S, Gaballa MA. Simvastatin restores endothelial NO-mediated vasorelaxation in large arteries after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H768-H775.
53. Laufs U, Gertz K, Dirnagl U, Böhm M, Nickenig G, Endres M. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice. *Brain Res* 2002;942:23-30.
54. Kalinowski L, Dobrucki LW, Brovkovich V, Malinski T. Increased nitric oxide bioavailability in endothelial cells contributes to the pleiotropic effect of cerivastatin. *Circulation* 2002;105:933-938.
55. Fulton D, Gratton JP, McCabe TJ, et al. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt. *Nature* 1999;399:597-601.
56. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129-1135.
57. Trebicka J, Hennenberg M, Laleman W, et al. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology* 2007;46:242-253.
58. 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;136:1651-1658.
59. Mastai R, Bosch J, Navasa M, et al. Effects of alpha-adrener-

- gic stimulation and beta-adrenergic blockade on azygos blood flow and splanchnic haemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1987;4:71-79.
60. 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;53:558-567.
61. Moreno M, Ramalho LN, Sancho-Bru P, et al. Atorvastatin attenuates angiotensin II-induced inflammatory actions in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296:G147-G156.
62. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360:1851-1861.
63. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: Usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005;54:691-697.
64. Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009;51:682-689.
65. Miyamoto T, Ogino N, Yamamoto S, Hayaishi O. Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes. *J Biol Chem* 1976;251:2629-2636.
66. Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. *Am J Physiol* 1992;263:F181-F191.
67. Matei V, Rodríguez-Vilarrupla A, Deulofeu R, et al. Three-day tetrahydrobiopterin therapy increases in vivo hepatic NOS activity and reduces portal pressure in CCl4 cirrhotic rats. *J Hepatol* 2008;49:192-197.
68. Gracia-Sancho J, Laviña B, Rodríguez-Vilarrupla A, et al. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: A potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology* 2008;47:1248-1256.
69. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87:840-844.
70. Mejias M, Garci-Pras E, Tiani C, Miquel R, Bosch J, Fernandez M. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Hepatology* 2009;49:1245-1256.
71. Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, Mendez R, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology* 2007;46:1208-1217.
72. Tugues S, Fernandez-Varo G, Muñoz-Luque J, et al. Antiangiogenic treatment with sunitinib ameliorates inflammatory infiltrate, fibrosis, and portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology* 2007;46:1919-1926.
73. Shah VH, Bruix J. Antiangiogenic therapy: Not just for cancer anymore? *Hepatology* 2009;49:1066-1068.
74. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
75. Bosch J. Carvedilol for portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:2214-2218.
76. Bosch J, Arroyo V, Betriu A, et al. Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;78:92-99.
77. Tandon P, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2010;53:273-282.
78. De BK, Bandyopadhyay K, Das TK, et al. Portal pressure response to losartan compared with propranolol in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1371-1376.