

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.20.011

## 利拉鲁肽联合甘精胰岛素对新诊断 2 型糖尿病的疗效观察

施劲锋<sup>1,2</sup>, 陈根本<sup>3</sup>, 柯涓<sup>2</sup>, 薛耀明<sup>4△</sup>

(1. 南方医科大学, 广州 510515; 2. 南方医科大学附属潮州中心医院内分泌科 521000;

3. 广东省潮州市庵埠华侨医院内二科 521000; 4. 南方医科大学南方医院内分泌代谢科, 广州 510515)

**[摘要]** **目的** 探讨利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗新诊断 2 型糖尿病患者的疗效。**方法** 选取南方医科大学附属潮州中心医院内分泌科 2014 年 8 月至 2015 年 12 月新诊断 2 型糖尿病患者 61 例, 按照随机数字表法分为两组。观察组(29 例)给予利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗, 对照组(32 例)给予胰岛素强化治疗, 分析比较两组治疗前后的疗效。**结果** 治疗 12 周后, 所有患者空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(PPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹 C 肽(FCP)、餐后 2 h C 肽(PCP)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和体质量指标均有所下降, 而胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)均有所上升, 两种治疗方法均安全有效。观察组起效较快, 在治疗 4 周后, 上述各项指标较治疗前均明显改善; 观察组在治疗 4、12 周后, 上述指标均显著优于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 利拉鲁肽联合甘精胰岛素在降糖、调脂、降体质量和胰岛功能恢复方面都显著优于胰岛素强化治疗。

**[关键词]** 糖尿病, 2 型; 利拉鲁肽; 甘精胰岛素; 胰岛 β 细胞**[中图分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)20-2770-04

## Efficacy observation of liraglutide combined with glargine insulin in treatment of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

Shi Shaofeng<sup>1,2</sup>, Chen Genben<sup>3</sup>, Ke Juan<sup>2</sup>, Xue Yaoming<sup>4△</sup>

(1. Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 2. Department of Endocrinology,

Affiliated Chaozhou Central Hospital, Southern Medical University, Chaozhou, Guangdong 521000, China;

3. Second Department of Internal Medicine, Anbu Overseas Chinese Hospital, Chaozhou, Guangdong 521000, China;

4. Department of Endocrinology and Metabolism, Nanfang Hospital, Southern Medical

University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of liraglutide combined with glargine insulin in treating the patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Sixty-one cases of newly diagnosed T2DM in the endocrinology department of Affiliated Chaozhou Central Hospital of Southern Medical University, from August 2014 to December 2015 were selected and divided into two groups according to the random number table. The observation group (29 cases) was treated with liraglutide combined with glargine insulin and the control group (32 cases) was given the intensive insulin therapy. The curative effects before and after treatment were analyzed and compared between the two groups. **Results** The fast plasma glucose(FPG), postprandial 2 h blood glucose(PPG), glycosylated hemoglobin(HbA1c), fasting C peptide(FCP), postprandial 2 h C peptide(PCP), insulin resistance index(HOMA-IR), blood lipid indicators and body mass index after 12-week treatment were decreased in the treatment and follow up periods, while pancreatic β cell function index (HOMA-β) and HDL-C were increased, indicating that the two kinds of treatment method all were effective. The effect onset in the observation group was faster, the above indexes after 4-week treatment were significantly improved compared with before treatment. The above indexes after 4-, 12-week treatment in the observation group were significantly superior to those in the control group, the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Liraglutide combined with glargine insulin has better effect in the aspects of reducing blood glucose, regulating blood lipid, decreasing the body mass and islet function recovery than the intensive insulin treatment and is worthy of clinical promotion and application.

**[Key words]** diabetes mellitus, type 2; Liraglutide, Glargine Insulin, Pancreatic beta cells

2 型糖尿病是指胰岛 β 细胞分泌缺陷和胰岛素抵抗为主要特征的代谢异常性疾病。近年来的研究显示, 早期实施短期胰岛素强化治疗, 能够快速清除葡萄糖毒性和部分恢复胰岛 β 细胞功能, 但大剂量胰岛素的使用可能出现面临着降糖、减重及其他危险因素控制等多方面挑战, 例如水肿、体质量增加及严重低血糖等风险。

胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是人体内的一种肠源性激素, 也称肠促胰素, 近年来的研究揭示了肠促胰素在血糖控制和保护 β 细胞功能方面具有明显的优异

性, 尤其对餐后血糖有一定的控制作用, 为 2 型糖尿病的治疗提供了新的选择<sup>[1]</sup>。利拉鲁肽为 GLP-1 类似物, 是在胰高血糖素样肽基础上通过人工合成技术合成和提取的促胰岛素分泌物质, 既保留了天然人 GLP-1 的功效, 又具有半衰期长的优点<sup>[2-3]</sup>。本研究应用利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗新诊断 2 型糖尿病患者, 具有更为良好的治疗效果, 现将研究结果报道如下。

**1 资料与方法****1.1 一般资料** 选取 2014 年 8 月至 2015 年 12 月南方医科

大学附属潮州中心医院内分泌科新诊断 2 型糖尿病患者 61 例。纳入标准:新诊断的 2 型糖尿病患者诊断及分型标准按 WHO1999 标准,糖化血红蛋白(HbA1c)≥9.0 mmol/L。排除标准:继发性糖尿病;合并糖尿病急性并发症;合并肝肾功能不全,甲状腺疾病、恶性肿瘤、心脑血管疾病、慢性胰腺炎、精神性疾病、感染性疾病;妊娠。按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组。观察组 29 例,其中男 17 例,女性 12 例,年龄 37~61 岁,平均(38.97±6.58)岁,体质量 73~112 kg,平均(89.65±12.54)kg,体质量指数(BMI)24~37 kg/m<sup>2</sup>,平均 BMI(29.05±4.87)kg/m<sup>2</sup>;对照组 32 例,其中男 20 例,女 12 例,年龄 37~60 岁,平均(38.58±6.01)岁,体质量 74~108 kg,平均(88.91±12.01)kg,BMI 24~38 kg/m<sup>2</sup>,平均 BMI(29.12±4.14)kg/m<sup>2</sup>。两组患者在性别、年龄、病程、体质量和 BMI 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 所有患者入组后均进行糖尿病教育,对照组给予预混胰岛素强化治疗,使用门冬胰岛素 30 注射液(商品名:诺和锐 30,厂商:丹麦诺和诺德公司,国药准字号:S20133006),按体质量×0.5 为起始剂量,平均分配于早、晚餐前皮下注射,每 3 天监测 1 次空腹血糖(FPG)及三餐餐后 2 h 血糖(PPG),胰岛素量每次调整 2~4 U。观察组给予利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗,利拉鲁肽注射液(商品名:诺和力,厂商:丹麦诺和诺德公司,国药准字:J20110026)每天 1 次,睡前皮下注射,起始剂量 0.6 mg/d,根据 FPG 水平逐渐调节用量至 1.2 mg/d,最大剂量控制于 1.8 mg/d;同时给予甘精胰岛素注射液[商品名:来得时,厂商:赛诺菲安万特(北京)制药有限公司,国药准

字:J20120021]每晚 1 次,睡前皮下注射,起始量按体质量×0.2,根据 246 法则予调整剂量,FPG 4.4~7.2 mmol/L,PPG<10 mmol/L,疗程 12 周。

**1.3 观察指标** 收集两组患者治疗前、治疗后第 4 周和第 12 周的 FPG、PPG、HbA1c、空腹 C 肽(FCP)、餐后 2 h C 肽(PCP)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)、BMI 及血脂情况。其中 FPG 和 PPG 采用葡萄糖氧化酶法测定,HbA1c 采用高压液相法测定,FCP 和 PCP 采用酶免疫磁分离法测定,HOMA-β 和 HOMA-IR 采用改进 HOMA 模型评估,血脂水平采用 ELISA 法测定。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间采用  $t$  检验,多组间的比较用方差分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组患者血糖和胰岛功能指标比较** 两组患者血糖和胰岛功能指标(FPG、PPG、HbA1c、FCP、PCP、HOMA-IR)均有所下降,其中观察组在治疗 4 周后,上述指标水平明显低于治疗前,而对照组在治疗 12 周后才明显低于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组在治疗 4、12 周后,其血糖、胰岛功能指标均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者的 HOMA-β 有所增高,其中观察组在治疗 4 周后,其 HOMA-β 明显高于治疗前,对照组在治疗 12 周后,其 HOMA-β 才明显高于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组在治疗 4、12 周后,其 HOMA-β 均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者血糖和胰岛功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	FPG(mmol/L)	PPG(mmol/L)	FCP(pmol/L)	PCP(pmol/L)	HbA1c(%)	HOMA-β(%)	HOMA-IR
观察组	29							
治疗前		9.11±1.02	18.02±4.12	781.36±12.35	2 203.17±124.14	9.38±0.87	37.24±9.65	2.15±0.41
治疗 4 周后		7.24±0.56*#	15.04±3.24*#	712.31±11.24*#	1 684.37±98.54*#	8.01±0.75*#	57.68±8.24*#	1.81±0.35*#
治疗 12 周后		6.11±0.31*#	11.34±2.14*#	658.14±10.39*#	1 443.25±58.64*#	6.49±0.41*#	79.86±9.05*#	1.43±0.25*#
对照组	32							
治疗前		9.21±1.31	18.16±3.52	783.25±13.06	2 210.25±130.25	9.41±1.21	37.64±10.32	2.14±0.52
治疗 4 周后		8.51±0.75	17.24±3.15	772.31±10.32	2 103.65±99.64	9.21±0.81	43.21±7.45	2.03±0.41
治疗 12 周后		7.42±0.35*	14.06±2.01*	713.25±12.01*	1 603.21±79.25*	8.31±0.75*	58.02±8.13*	1.79±0.33*

\*:  $P<0.05$ ,与治疗前比较;#:  $P<0.05$ ,与对照组比较

表 2 两组血脂指标变化比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
观察组	29				
治疗前		5.14±1.03	3.25±0.84	3.29±1.02	0.89±0.08
治疗 4 周后		4.23±0.85*#	2.21±0.74*#	2.79±0.85*#	1.15±0.12*#
治疗 12 周后		3.25±0.71*#	1.86±0.52*#	1.98±0.52*#	2.13±0.14*#
对照组	32				
治疗前		5.09±1.04	3.24±0.75	3.28±0.98	0.88±0.07
治疗 4 周后		4.85±0.79	3.15±0.68	3.02±0.87	0.91±0.08
治疗 12 周后		4.68±0.24	2.31±0.65	2.98±0.78	1.02±0.12

\*:  $P<0.05$ ,与治疗前比较;#:  $P<0.05$ ,与对照组比较

**2.2 两组血脂指标比较** 两组患者的血脂指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]在治疗随访期间均有所下降,其中观察组在治疗 4 周后,其上述指标明显低于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组在治疗 4、12 周后,其上述指标均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)有所增高,其中观察组治疗 4 周后明显高于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组在治疗 4、12 周后 HDL-C 显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

**2.3 两组体质量比较** 两组患者体质量和 BMI 有所下降,其中观察组在治疗 4 周后,其水平明显低于治疗前,而对照组在治疗 12 周后,其水平明显低于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组在治疗 4 周和 12 周后,其水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 两组体质量比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	体质量(kg)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )
观察组	29		
治疗前		89.65±12.54	29.05±4.87
治疗 4 周后		85.21±10.31*#	27.41±3.25*#
治疗 12 周后		83.04±8.24*#	26.04±2.54*#
对照组	32		
治疗前		88.91±12.01	29.12±4.14
治疗 4 周后		87.94±10.35	29.01±3.98
治疗 12 周后		85.34±9.85*	27.54±4.05*

\*:  $P<0.05$ , 与治疗前比较; #:  $P<0.05$ , 与对照组比较

### 3 讨论

糖尿病是一种临床常见的多发性代谢性疾病,可伴发多种并发症,威胁着患者的身心健康,同时也因其普遍的“三多一少”的临床症状严重影响患者的生活质量。现已明确,发病率最高的 2 型糖尿病的发生主要与机体自身的胰岛素抵抗和胰岛细胞功能障碍导致的胰岛素分泌不足密切相关<sup>[4]</sup>。既往针对 2 型糖尿病患者的治疗多采用口服降糖药,而对于血糖较高、控制不良或口服糖尿病已耐受的患者,临床上现主张给予胰岛素治疗,以直接地进行不足胰岛素的补充和供给。近年来提倡的新诊断 2 型糖尿病患者早期应用胰岛素强化降糖治疗,疗效明确,可有效控制血糖,去除高糖毒性,并在一定程度上有利于胰岛细胞功能的恢复,对于减少糖尿病患者的并发症发生概率和生活质量的提高具有积极意义<sup>[5]</sup>。尽管胰岛素对于控制糖尿病患者的血糖具有积极作用,但大多数糖尿病患者在采取胰岛素治疗后,多可出现不同程度的体质量增加,在一定程度上增加了患者发生低血糖的概率,甚至可导致患者发生胰岛素抵抗,不仅不利于正常范围血糖的控制,也为后期的治疗增加了极大的负担<sup>[6]</sup>。

GLP-1 是人体内的一种肠源性激素,也称肠促胰岛素,由位于胃肠道黏膜 L 细胞分泌,与 GLP-1 受体结合,产生 GLP-1 受体激动后效应,包括促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,抑制胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素而降低血糖,抑制胰岛  $\beta$  细胞凋亡,促进胰岛  $\beta$  细胞增殖,减少食物摄取和减慢胃肠排空,同时还能增

强心脏功能。近年来的研究揭示了肠促胰岛素在血糖控制和保护  $\beta$  细胞功能方面的优异性,为 2 型糖尿病的治疗提供了新的选择<sup>[1]</sup>。由于天然人 GLP-1 易被体内广泛分布的二肽基肽酶(DPP-IV)降解,其半衰期很短,只有 1~2 min,因此限制了天然人 GLP-1 的开发和应用,而利拉鲁肽作为 GLP-1 类似物,在 GLP-1 的分子结构上更换了一个氨基酸,并增加了一个 16 碳棕榈酰脂肪酸侧链,与天然人 GLP-1 有 97% 的高度同源性。因此利拉鲁肽既保留了天然人 GLP-1 的功效,又因为有一个脂肪酸侧链而克服了其易被二肽基肽酶降解的缺点,半衰期长达 12~14 h,从而实现作用时间超过 24 h,在药代动力学和药效学上具有了每日 1 次给药的特性,可作为新型控制血糖药物<sup>[7]</sup>。甘精胰岛素作为一种基础胰岛素,对空腹血糖控制好;利拉鲁肽作为人 GLP-1 类似物,对餐后血糖有一定的控制作用;二者联合能同时控制好空腹及餐后血糖,减少胰岛素用量,避免体质量增加。目前关于利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗新诊断 2 型糖尿病患者的疗效随访评估研究甚少,利拉鲁肽具有相较于 GLP-1 更为高效的葡萄糖依赖性促胰岛素分泌作用,可在修复胰岛细胞功能、抑制胰高血糖素分泌的同时有效控制患者的体质量,降低患者的 HOMA-IR<sup>[8-10]</sup>。关于利拉鲁肽降低胰岛素抵抗的作用现已得到普遍认可,利拉鲁肽不仅能有效避免胰岛素治疗带来的体质量上升,而且对于降低低血糖、高胰岛素血症的风险也具有积极意义,但目前关于利拉鲁肽的降糖治疗仅仅停留在单纯使用上,考虑到利拉鲁肽作为人 GLP-1 类似物,对餐后血糖有一定的控制作用,而甘精胰岛素作为一种基础胰岛素,对 FPG 控制好,二者的作用具有互补性。

本研究发现,与治疗前相比较,所有患者在治疗 12 周后, FPG、PPG、HbA<sub>1c</sub>、FCP、PCP、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、体质量和 BMI 均有所下降,HOMA- $\beta$  和 HDL-C 有所上升,证实两组治疗方法均安全有效。与强化胰岛素治疗的患者相比,甘精胰岛素联合利拉鲁肽治疗起效快,在治疗 4 周后,上述指标均有明显改善,与治疗前相比差异有统计学意义( $P<0.05$ );而强化胰岛素治疗的患者,在治疗 12 周后,上述指标才有明显改善( $P<0.05$ )。患者经甘精胰岛素联合利拉鲁肽治疗 4 周、12 周后,其上述指标改善均明显优于同期经强化胰岛素治疗的患者( $P<0.05$ )。

甘精胰岛素联合利拉鲁肽应用于新诊断 2 型糖尿病治疗的优势与以下因素有关:(1)利拉鲁肽与人天然 GLP-1 同源性为 97% 以上,通过有效激活胰腺 GLP-1 受体,葡萄糖依赖性刺激胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,抑制胰高血糖素,同时通过延长胃排空时间,抑制食欲中枢,减少能量摄入,降低体质量,显著改善 HbA<sub>1c</sub> 水平,降低低血糖风险<sup>[11-12]</sup>。(2)甘精胰岛素降糖作用持久,在大部分患者体内可持续至 24 h 以上,无明显峰值和波动现象,可稳定地为机体提供生理基础的胰岛素量,利拉鲁肽可有效改善 2 型糖尿病患者餐后血糖增高现象,而且在患者胰岛  $\beta$  细胞受损的情况下,联合使用利拉鲁肽不仅可供应餐时胰岛素,还能完善胰岛素的生理需求量<sup>[13-14]</sup>。因此,利拉鲁肽可充分避免因胰岛素剂量过度而导致的低血糖、胰岛素抵抗、高胰岛素血症和体质量增加等风险。对于新诊断 2 型糖尿病患者应在基础胰岛素降糖治疗同时辅以利拉鲁肽,从而有效地控制血糖效果和降低并发症。

综上所述,利拉鲁肽联合甘精胰岛素在降糖、调脂、降体质量和胰岛功能恢复效果方面显著优于强化胰岛素治疗,值得临床推广应用。

## 参考文献

- [1] 潘长玉. 2 型糖尿病早期应用利拉鲁肽的益处[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(4): 1-4.
- [2] 陈睿, 陈莉明, 于珮, 等. 利拉鲁肽和门冬胰岛素 30 对超重和肥胖 2 型糖尿病患者的疗效和安全性比较[J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 5(5): 270-274.
- [3] 牛颜丽, 吴国富, 袁靖. 胰岛素治疗的肥胖 2 型糖尿病患者加用利拉鲁肽的临床疗效研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(1): 56-60.
- [4] 马凤海, 李秀钧. 胰岛  $\beta$  细胞自身胰岛素抵抗和 2 型糖尿病——胰岛素抵抗研究的新领域[J]. 国外医学(内分泌学分册), 2004, 24(3): 154-155.
- [5] 耿劲松, 陈英耀, 吴博生. 胰岛素注射笔相对于传统注射器治疗糖尿病效果的系统评价[J]. 中国全科医学, 2014, 17(2): 173-176.
- [6] 梁翠格, 董庆玉, 杜文华, 等. 2 型糖尿病持续皮下胰岛素输注治疗起始剂量与体质指数相关性研究[J]. 实用医学杂志, 2014(15): 2408-2410.
- [7] Yang W, Chen L, Ji Q, et al. Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic

blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind study[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(1): 81-88.

- [8] 杨文英, 刘晓民, 马建华, 等. 利拉鲁肽与格列美脲联合二甲双胍对 2 型糖尿病的疗效和安全性比较[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(6): 457-462.
- [9] 郭晓蕙. 利拉鲁肽对胰岛  $\beta$  细胞保护作用的研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(10): 877-880.
- [10] 邹大进. 人胰升糖素样肽 1 类似物利拉鲁肽减轻 2 型糖尿病患者体重的作用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(8): 703-706.
- [11] 胡瑛, 苏欣, 刘灵佳, 等. 胰升糖素样肽 1 类似物利拉鲁肽对正常人和 1 型糖尿病患者  $CD4^+ CD25^-$  T 细胞增殖的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(6): 474-478.
- [12] 陆菊明. 利拉鲁肽提高 2 型糖尿病患者复合终点达标率[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(7): 609-612.
- [13] 王远征, 曲琨. 甘精胰岛素联合诺和灵 R 强化治疗初发 2 型糖尿病的疗效与安全性[J]. 山东医药, 2012, 52(21): 73-74.
- [14] 刘湘茹, 胡德龙, 薛珮怡, 等. 甘精胰岛素联合瑞格列奈与双相门冬胰岛素治疗新诊断 2 型糖尿病的效果比较[J]. 广东医学, 2014, 34(10): 1603-1605.

(收稿日期: 2017-02-10 修回日期: 2017-04-18)

(上接第 2769 页)

- [5] Zipprich A, Loureiro-Silva MR, Jain D, et al. Nitric oxide and vascular remodeling modulate hepatic arterial vascular resistance in the isolated perfused cirrhotic rat liver[J]. J Hepatol, 2008, 49(5): 739-745.
- [6] Leung TM, Fung ML, Liong EC, et al. Role of nitric oxide in the regulation of fibrogenic factors in experimental liver fibrosis in mice[J]. Histol Histopathol, 2011, 26(2): 201-211.
- [7] Hu LS, George J, Wang JH. Current concepts on the role of nitric oxide in portal hypertension[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(11): 1707-1717.
- [8] Majesky MW, Giachelli CM, Reidy MA, et al. Rat carotid neointimal smooth muscle cells reexpress a developmentally regulated mRNA phenotype during repair of arterial injury[J]. Circ Res, 1992, 71(4): 759-768.
- [9] Lemoine S, Cadoret A, Rautou PE, et al. Portal myofibroblasts promote vascular remodeling underlying cirrhosis formation through the release of microparticles[J]. Hepatology, 2015, 61(3): 1041-1055.
- [10] Fausther M, Dranoff JA. Beyond scar formation: portal myofibroblast-mediated angiogenesis in the fibrotic liver[J]. Hepatology, 2015, 61(3): 766-768.
- [11] Lincoln TM, Dey N, Sellak H. Invited review: cGMP-de-

pendent protein kinase signaling mechanisms in smooth muscle: from the regulation of tone to gene expression[J]. J Appl Physiol (1985), 2001, 91(3): 1421-1430.

- [12] Srivastava A, Sood A, Joy PS, et al. Principles of physics in surgery: the laws of mechanics and vectors physics for surgeons-part 2[J]. Indian J Surg, 2010, 72(5): 355-361.
- [13] Hirata M, Kurose K, Minami H, et al. Clinical characteristics of portal hemodynamics in alcoholic liver cirrhosis[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2004, 28(8 Suppl): S148-152.
- [14] Aram G, Potter JJ, Liu X, et al. Lack of inducible nitric oxide synthase leads to increased hepatic apoptosis and decreased fibrosis in mice after chronic Carbon tetrachloride administration[J]. Hepatology, 2008, 47(6): 2051-2058.
- [15] Tache DE, Stănculescu CE, Banișă IM, et al. Inducible nitric oxide synthase expression (iNOS) in chronic viral hepatitis and its correlation with liver fibrosis[J]. Romanian J Morphol Embryol, 2014, 55(2 Suppl): S539-543.
- [16] Ferguson JW, Dover AR, Chia S, et al. Inducible nitric oxide synthase activity contributes to the regulation of peripheral vascular tone in patients with cirrhosis and ascites[J]. Gut, 2006, 55(4): 542-546.

(收稿日期: 2017-02-03 修回日期: 2017-04-28)