文章编号:1000-5404(2005)15-1615-02

经验交流

内皮素1受体拮抗剂抗肺缺血再灌注损伤的实验研究

Effect of endothelin-1 receptor antagonist against lung ischemia-reperfusion injury in rabbit

梁贵友,牛义民,刘达兴,徐 刚,蔡庆勇 (遵义医学院附属医院胸心外科,遵义 563003)

内皮素(endothelin, ET)有3种亚型,其中ET-1生物活性最强,具有持久收缩小血管、调节多种炎症介质产生、增加肺血管阻力,并参与肺组织损伤过程[1,2]。BQ123是一种ET-1受体拮抗剂,有报道BQ123可减轻白细胞毒素诱导的大鼠急性肺损伤[3],临床上也有用BQ123来降低小儿先天性心脏病患者的肺血管阻力[4],但BQ123能否减轻缺血再灌注所致的肺损伤,少见相关报道。本研究的目是观察使用BQ123对兔肺缺血再灌注过程中肺组织CGRP、ET含量变化及其抗肺损伤作用。

1 材料与方法

1.1 动物模型制备及分组

30只新西兰大白兔由遵义医学院实验动物中心提供,体质量为(2.5±0.3)kg,以随机数字表法分为3组,每组10只。手术前肌肉注射阿托品0.1 mg,经耳缘静脉注射苯巴比妥钠(30 mg/kg),麻醉后卧固定在手术台上,气管切开、插管,接动物呼吸机,呼吸频率30次/min,潮气量10 ml/kg,吸氧浓度100%。股动脉插管监测动脉血压。正中开胸,静脉注射肝素1 mg/kg。第1组对照组即假手术(sham operation, ShO):仅剖开左胸,敞开暴露120 min后关胸;第2组肺缺血再灌注组(LIR):剖胸,游离并用无损伤动脉钳夹闭左侧肺门60 min,开放后再灌注60 min;第3组:LIR+BQ123组,手术方法同LIR组,但开放肺动脉前静脉注入BQ123(1 mg/kg)(内皮素受体-1拮抗剂BQ123为Peninsula Lab USA产品)。兔子在开放肺动脉再灌注60 min后立即取肺组织作病理学观察和检测各项指标。

1.2 病理切片检查

肺组织用10%甲醛固定,常规石蜡包埋切片,HE染色在光学显微镜下观察肺出血、炎症等改变。

1.3 肺湿重/干重比值(wet/dry, W/D)

取2 g左右的左上肺组织,吸干,称量。置80 ℃干燥箱内72 h后再次称量,计算湿重/干重比值。

1.4 肺组织酶学及生化指标测定

取500 mg左肺组织,加入5 ml匀浆液(组成为:蔗糖0.25 mol/L;Tris-Hci 0.025 mol/L; EDTA 0.001 mol/L),制成10%匀浆,3 500 r/min低温离心,取上清液进行测定或置低温冰箱保存备用。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)测定试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,ET、CGRP测定试剂盒由北京北方生物技术研究所提供,具体测定方法按说明书进行。

1.5 统计学分析

实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用SPSS 11.0统计软件进行多组间的单因素方差分析。

2 结果

2.1 肺组织病理检查

对照组肺泡腔及间质无水肿、无出血及炎性细胞浸润、肺泡及细支气管粘膜上皮完整。LIR组有急性肺损伤的表现:肺组织灶性出血,肺泡隔毛细血管扩张、充血,肺间质性水肿,中性粒细胞、淋巴细胞及单核细胞浸润,细支气管粘膜上皮部分坏死、脱落,肺泡腔内充满红细胞。LIR+BQ123组,和肺缺血再灌注组比较,肺组织出血明显减少、少量炎性细胞浸润,水肿不明显,个别肺组织几乎与正常对照组相似。

2.2 肺组织W/D比值、MPO活性、MDA含量

与对照组比较,LIR组W/D比值增大,肺组织MPO活性和MDA含量明显增高($P<0.01$);而与LIR组比较,LIR+BQ123组W/D比值减小,肺组织MPO活性和MDA含量明显降低,见表1。

2.3 肺组织ET、CGRP含量

与对照组比较,LIR组ET、CGRP均升高($P<0.01$);而与LIR组比较,LIR+BQ123组肺组织ET降低,CGRP则明显升高($P<0.01$),见表1。

表1 各组肺组织W/D、MPO、MDA、ET、CGRP比较($\bar{x}\pm s$)

组别	W/D	MPO (U/g)	MDA (nmol/ml)	ET (pg/ml)	CGRP (pg/ml)
对照	5.02±0.22	3.66±0.12	6.67±1.16	118.94±16.18	103.28±12.33
LIR	7.35±0.50**	12.03±2.33**	56.35±3.61**	301.42±15.02**	143.68±15.55**
LIR+BQ123	5.33±0.18**△△	7.36±1.16**△△	15.32±2.81**△△	165.48±12.45**△△	295.46±13.25**△△

**:$P<0.01$,与对照组比较;△△:$P<0.01$,与LIR组比较

基金项目:遵义医学院科研基金资助项目(F-091);遵义医学院附属医院科研基金资助项目(200309)
Supported by the Scientific Research Foundation of Zunyi Medical College (F-091) and the Scientific Research Foundation of the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College (200309)

作者简介:梁贵友(1966-),男,贵州省兴仁县人,博士,副主任医师,副教授,主要从事胸心血管外科疾病的基础和临床方面的研究。电话:(0852)8608918,E-mail: guiyou515@163.com

收稿日期:2004-12-01;修回日期:2005-01-06

3 讨论

肺血管内皮可分泌多种血管活性物质,其中ET是肺血管内皮细胞分泌的最强的缩血管活性肽。ET可分为ET-1,ET-2,ET-3,但肺血管内皮细胞只能释放最常见的ET-1。ET可以强烈收缩局部微血管,使组织缺血,并参与组织损伤过程。降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)是一种由37个氨基酸残基组成的内分泌活性肽,不仅分布于神经和心血管系统,肺组织也含有丰富的CGRP神经纤维。CGRP除了具有血管扩张、降低肺动脉压外,尚能保护组织细胞,促进受损血管内皮细胞功能恢复,有效抑制病理状态下ET-1的合成及释放,并拮抗其效应。CGRP和ET相互拮抗,代表机体的一种应急调节,可能是机体器官对外来损伤的一种自我保护机制。CGRP与ET在机体内处于平衡状态,这种平衡被打破,组织细胞将受损。

肺既是ET作用的靶器官,又是ET合成、分泌、代谢的重要场所。肺内血管和气管平滑肌尤其是肺动脉含有极高的ET-1受体,理论上阻断内皮素受体均可在一定程度上避免组织细胞受到损伤。BQ123是一种选择性的ET-1受体拮抗剂,研究表明BQ123可减轻白细胞毒素诱导的急性肺损伤、降低肺毛细血管渗出、减少炎性细胞在肺部的聚集、使肺水肿减轻的作用[3],乙酰胆碱也是通过增加ET-1释放这条通路达到收缩肺血管的,使用BQ123后可改善肺循环,降低肺血管阻力,保护肺功能[5]。但BQ123是否能减轻肺缺血再灌注损伤,尚少见文献报道。本研究采用新西兰大白兔进行动物实验,结果显示:LIR组在缺血再灌注达一定时间后可引起肺损伤,表现为急性肺水肿,炎症细胞浸润,红细胞渗出,反映中性粒细胞在肺内聚集的MPO活性增大,反映组织细胞损伤的MDA含量增加,肺组织内ET、CGRP含量同时升高;使用ET-1受体拮抗剂BQ123后上述反映肺组织损伤的指标比LIR组明显好转,肺组织ET含量减少,CGRP含量则明显升高,显示肺损伤程度大大减轻。本实验表明:BQ123通过拮抗ET-1受体的作用,对LIR所致的急性肺损伤有一定的保护作用。

关键词:肺;缺血再灌注损伤;内皮素;受体
中图法分类号:R392.11;R563 **文献标识码**:B

参考文献:

[1] Schmeck J, Janzen R, Munter K, *et al*. Endothelin-1 and thromboxane A2 increase pulmonary vascular resistance in granulocyte-mediated lung injury[J]. Crit Care Med, 1998, 26(11): 1868-1874.
[2] Hocher B, Schwarz A, Slowinski T, *et al*. *In-vivo* interaction of nitric oxide and endothelin[J]. J Hypertens, 2004, 22(1): 111-119.
[3] Ishizaki T, Shigemori K, Aneshima S, *et al*. Protective effects of BQ-123, an ETA receptor antagonist, against leukotoxin-induced injury in rat lungs[J]. Am J Physiol, 1996, 271(3 Pt 1): L459-L463.
[4] Schulze Neick I, Li J, Reader J A, *et al*. The endothelin antagonist BQ123 reduces pulmonary vascular resistance after surgical intervention for congenital heart disease[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002, 124(3): 435-441.
[5] Schmeck J, Konrad C, Schoffel S, *et al*. Interaction of acetylcholine and endothelin-1 in the modulation of pulmonary arterial pressure[J]. Crit Care Med, 2000, 28(12): 3869-3875.

(编辑 陈聪连)

经验交流

文章编号:1000-5404(2005)15-1616-02

阴式全子宫切除术前米非司酮的应用

Application of mifepristone before vaginal hysterectomy

武海英,李雅丽 (河南省人民医院妇产科,郑州 450003)

子宫肌瘤是妇科常见的良性肿瘤,近年研究表明[1]高雌孕激素是子宫肌瘤发病的一个主要原因,尤其是肌瘤局部雌孕激素受体含量增高,增强了激素的生物学效应,促使了肌瘤生长,米非司酮作为孕激素受体拮抗剂,可取代体内孕激素与孕激素受体结合而使肌瘤体积明显缩小。阴式子宫切除具有微创,腹部不留疤痕的优点,深受患者青睐,但对瘤体大于3个月的患者手术有一定困难。我们利用米非司酮可使肌瘤缩小的原理,对30例子宫肌瘤患者先行12周米非司酮治疗后行阴式子宫切除,取得了良好的效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

自2001年5月至2002年5月在我院门诊就诊的30例子宫肌瘤患者,其中Ⅰ~Ⅲ度子宫脱垂者12例,合并前后壁膨出者9例,均经妇科检查,B超检查及术后病理证实为子宫肌瘤。年龄34~55岁,平均45岁,患者均有不同程度的月经过多,经期延长,痛经等临床表现,半数患者有贫血表现。患者均自愿要求药物治疗,在此之前至少3个月未用激素药物治疗,无心脑肝肾等重要脏器疾病。

作者简介:武海英(1969-),女,河南省郑州市人,硕士,主治医师,主要从事妇科肿瘤方面研究,发表论文7篇。电话:13503713179, E-mail: Whysunmyzg@163.com

收稿日期:2005-02-25;修回日期:2005-04-18