

# BQ 123 对肺移植早期缺血再灌注损伤保护作用的实验研究

安君 张林 崔英玉

**【摘要】** 目的 研究内源性内皮素(ET)-1 对肺移植早期缺血再灌注损伤的影响及 ET<sub>A</sub> 受体阻断剂 BQ123 对其病理过程的保护作用。方法 以家犬(保存 8 小时)左肺移植模型观察缺血再灌注。损伤过程中内源性 ET-1 产生及 BQ123 对其血流动力学、肺功能的作用。结果 BQ123 组和对照组的平均动脉压、左房压、中心静脉压及组织形态学差异无显著性; BQ123 组平均肺动脉压、肺血管阻力指数及血清 ET-1 浓度明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 心脏指数、动脉血氧分压明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 而动脉二氧化碳分压明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ); BQ123 组肺组织含水百分比明显低于对照组 ( $P < 0.01$ )。结论 BQ123 对肺移植早期出现的缺血再灌注损伤具有保护作用。

**【关键词】** 肺移植 缺血再灌注损伤 内皮素 BQ123

**Protective effect of BQ 123 on early ischemia-reperfusion injury in left lung allotransplantation** AN Jun, ZHANG Lin, CUI Yingyu. Department of Thoracic Surgery, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001

**【Abstract】 Objective** To study the effects of endogenous endothelin-1 (ET-1) on early ischemia-reperfusion (IR) injury in lung allotransplantation and the protective effects of ET-1 receptor antagonist, BQ123, on its pathologic process. **Methods** Twelve dogs were subjected to left lung allotransplantation. Donor lungs were preserved with Euro-Collins solution at 4 °C for 8h, 2 mg/kg saline (control,  $n = 6$ ) and 5 mg/ml BQ123 (experimental,  $n = 6$ ) were administered intravenously to recipient animals just prior to reperfusion, respectively. Hemodynamic parameters, blood gas tensions, plasma content of ET-1 were measured during the IR injury in the transplanted lungs. At the end of the experiment lung wet/dry weight ratio (W/D R) was determined and histologic examination was made. **Results** Mean pulmonary artery pressure (mPAP), pulmonary vascular resistance index (PVRI), lung W/D R, and plasma ET-1 content and PaO<sub>2</sub> increased, cardiac index and PaO<sub>2</sub> decreased in the control group 8 h after IR as compared with experimental group (all  $P < 0.01$ ). **Conclusion** BQ123 plays a protective role in early IR injury after canine lung transplantation.

**【Key words】** Lung transplantation Ischemia-reperfusion injury Endothelin-1 BQ123

我们通过采用家犬左肺移植模型观察内源性内皮素(ET)与肺移植早期缺血再灌注(IR)损伤的关系,探讨 ET<sub>A</sub> 受体阻断剂 BQ123 对其病理过程的保护机制,现报道如下。

## 材料和方法

### 1. 供肺的取得和保存 杂种成年犬,体重 8.0

~ 15.0 kg,雌雄不拘,氯胺酮麻醉(10 mg/kg 体重),气管插管,呼吸机调节呼吸(一次换气量 20 ml/kg 体重)。劈胸骨,静注肝素,以 4 °C, Euro-Collins 液(EC 液, 50 ml/kg 体重)为灌洗液经肺动脉进行肺灌洗。灌洗结束,摘出心肺,4 °C EC 液中保存。保存时间为 8 小时。

2. 受体肺移植手术 选择与供肺体格、体重相似家犬,同法麻醉。经后腿动静脉分别插管及 Swan-Ganz 管至腹主动脉及肺动脉处,测有关指标及采血后经左第 5 肋间开胸切除左肺,左心耳处留

位移植。再灌注前 5 分钟, 对照组(6 例)静注生理盐水(2 ml/kg 体重), BQ123 组(6 例)静注 BQ123 5.0 mg/kg 体重, 结扎右主肺动脉及右主支气管后(换气量改为 10 ml/kg 体重)关胸。

3. 评价指标 平均主动脉压(mAOP)、左房压(mLAP)、肺动脉压(mPAP)及中心静脉压(mCVP), 动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、PaCO<sub>2</sub> 心排出量(CO), 心脏指数(CI), 肺组织含水百分比(W/DR)及肺血管阻力指数(PVRI)。测定时间(除左房压外)为受体开胸前(基础指标)、再灌注后 0.5、1 至 6 小时各测 1 次。血清(左房血)ET-1 浓度用 EIA 法测定(测定盒由和光纯药公司提供)。采血时间为再灌注前、再灌注后 0.5、2、4 及 6 小时。肺组织 W/DR 测定和组织学观察: 实验结束后取上、下叶称湿重后 90℃下干燥 2 周再称重并以(湿重-干重)/湿重×100% 求 W/DR。取移植肺中叶福马林固定, HE 染色后光镜观察。

4. 统计学方法 数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用 *t* 检验。

## 结 果

1. BQ123 与对照组之间 mAOP、mCVP 及 mLAP 差异无显著性( $P > 0.05$ )。

2. BQ123 组 mPAP 和 PVRI 明显低于对照组( $P < 0.01$ )。

3. BQ123 组 CI 再灌注 1 至 6 小时分别为(2.23±0.44)、(2.23±0.38)、(2.18±0.40)、(2.25±0.38)、(2.13±0.45)及(2.10±0.51); 而对照组分别为(1.92±0.34)、(1.65±0.22)、(1.57±0.24)、(1.42±0.08)、(1.50±0.09)及(1.55±0.14), 显著高于相应对照组( $P < 0.01$ )。

4. 血清 ET-1 浓度(ng/L) 再灌注 0.5、2、4 及 6 小时分别为(5.70±0.45)、(5.77±0.85)、(6.10±0.68)及(8.32±0.48)而对照组分别为(6.42±0.87)、(7.35±0.42)、(9.40±1.47)及(13.28±2.00)显著低于相应对照组(0.5 小时  $P < 0.05$  余  $P < 0.01$ )。

5. BQ123 组 PaO<sub>2</sub> 再灌注开始后恒定在 70 kPa 前后而对照组再灌注 2 小时开始明显低于 BQ123 组( $P < 0.01$ ), BQ123 组 PaCO<sub>2</sub> 显著低于对照组( $P < 0.01$ )。

( $P < 0.01$ )。

7. 组织学观察 两组均可观察到肺间质轻度增宽, 但无明显区别。

## 讨 论

ET-1 参与许多病理生理过程, 在家犬肺动脉上存在两种 ET 受体亚型<sup>[1]</sup>。ET<sub>A</sub> 受体存在于平滑肌上, 被 ET 激活后通过刺激磷脂酶水解磷酸脂、酰肌醇 4,5 二磷酸(PIP<sub>2</sub>)产生肌醇 1,4,5-三磷酸(IP<sub>3</sub>)及乙酰甘油, 而 IP<sub>3</sub> 增加细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度引起血管收缩反应。ET<sub>B</sub> 受体存在于内皮上, ET 作用于此通过释放内源性 NO 或前列腺素 I<sub>2</sub> 等参与血管舒张反应。IR 损伤是肺移植后所遇到的第一个病理改变。本研究结果表明 IR 损伤可引起肺动脉内皮受损导致 ET-1 浓度增高并以自分泌-旁分泌形式作用于肺阻力血管平滑肌上的 ET<sub>A</sub> 受体, 最终导致肺血管尤其是微小动脉收缩<sup>[2]</sup>。ET 又可直接抑制血管内皮细胞 NO 合成酶<sup>[3]</sup> 导致 NO 产生减少, 增加肺血管阻力, 其结果引起肺间质水肿, 影响肺换气功能。BQ123 为选择性 ET<sub>A</sub> 受体阻断剂, 投用 BQ123 可直接阻断 ET<sub>A</sub> 受体活性, 使 PIP<sub>2</sub> 分解途径被阻断, 从而抑制细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度增高, 最终阻断 ET-1 所致收缩作用。BQ123 又可增加内皮源性 NO 产生<sup>[4]</sup>。本实验结果又提示 BQ123 可减轻移植肺水肿, 改善移植肺换气功能及受体心功能。因此 BQ123 对移植肺早期出现的 IR 损伤的保护是多途径的。至于 BQ123 最适投用途径及浓度等则有待进一步研究。

## 参 考 文 献

- 1 An J, Okamura T, Toda N, et al. Canine pulmonary arterial and venous responses mediated by endothelin ET<sub>A</sub> and ET<sub>B</sub> receptors. *Endothelium*, 1996, 4: 41-49.
- 2 Allison RC, Kyle J, Adkins WK, et al. Effect of ischemia or hypoxia reoxygenation on lung vascular permeability and resistance. *J Appl Physiol*, 1990, 69: 597-603.
- 3 Ikeda U, Yamamoto K, Maeda Y, et al. Endothelin-1 inhibits nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 1997, 29: 65-69.
- 4 Marianne CV, Fiona ES, David EN, et al. Endothelin-A receptor antagonist-mediated vasodilatation is attenuated by inhibition of nitric oxide synthesis and endothelin-B receptor blockade. *Circ*, 1998, 97: 752-756.