

## 讨 论

研究 P-gp、MRP 与 GST- $\pi$  的表达情况,发现三者在胰腺癌中的阳性率明显增高,这可能是由于细胞在恶变过程中激活对耐药因子的调控,亦提示它们在胰腺癌多药耐药方面起着重要作用。其中 P-gp 和 MRP 有更高的阳性表达率,可能它们在胰腺癌多药耐药方面发挥更大的作用。同时,本组病例术前未化疗而各耐药蛋白较高表达,说明胰腺癌的 MDR 为先天性的 MDR。

P-gp 及 GST- $\pi$  在癌旁正常组织中的表达阳性率较癌组织为高,但无统计学意义,生存期亦无显著差别。陈晓耕等<sup>[2]</sup>认为二者在胃癌癌旁正常组织中的表达阳性率较癌组织为高,且与生存期呈正相关,并考虑是由于癌旁正常组织对外来侵袭的抵抗力增强所致,但这种现象并未在本研究中得到证实。

研究了三者之间表达的相关性,发现 P-gp 与 GST- $\pi$  以及 MRP 与 GST- $\pi$  的阳性表达具有相关性,提示恶性肿瘤耐药的调控可能存在共同的诱导机制。

本研究结果未发现 P-gp、MRP、GST- $\pi$  表达与临床分期、病理分型及分化程度具有相关性,但 P-gp 与 GST- $\pi$  二者在较高分化者中的阳性率比较低分化者略高,支持它为肿瘤恶

变的早期标志物。

在有淋巴结转移的患者中 P-gp 表达阳性率明显高于非转移患者,这提示它与肿瘤的侵袭性有一定的关系,但我们并未发现 GST- $\pi$  表达与淋巴结转移的相关性。

本组中 34 例 iv+ ①期患者接受化疗并得到随访,探讨他们中 P-gp、MRP、GST- $\pi$  的表达与预后关系,发现这三者作为独立因素均无意义,但是 P-gp+ MRP、P-gp+ GST- $\pi$  表达阳性者较相应的阴性者生存时间缩短,这提示胰腺癌对化疗药物的耐受是一多因素的表现现象,不同的耐药模式之间可能存在某种共同的调节机制而发生协同作用,也说明了 MDR 逆转的困难性。

## 参 考 文 献

- 1 Volm M, Kastel M, Mattern J, et al. Expression of resistance factors (P-gp, glutathione S-transferases  $\pi$ , Topoisomerase II) and their interrelationship to proto-oncogene products in renal cancer. *Cancer*, 1993, 71: 3984-3987.
- 2 陈晓耕,王清水,陈新,等.多药耐药基因产物表达和细胞凋亡对胃癌影响的研究. *中华肿瘤杂志*, 2000, 22: 487-489.

(收稿日期: 2001-12-05)

(本文编辑: 王黛)

## 内皮素 1 诱导肝脏血管收缩的受体研究

张百萌 余可克 吴少峰 李勇

本研究探讨内皮素(ET)对肝脏循环的影响与 ET $\alpha$  和 ET $\beta$  两种受体在这种调节过程中的作用。

## 材料与方 法

1. 实验动物与试剂:选择体重为 250~300 g 的 SD 大鼠作为实验动物。内皮素 1 (ET-1) (Sigma 公司), BQ123, BQ788 和 BQ3020 为一组人工合成的内皮素衍生物,其中 BQ123 是 ET $\alpha$  受体拮抗剂, BQ788 是 ET $\beta$  受体拮抗剂, BQ3020 是 ET $\beta$  受体激活剂。

离体肝脏立即放入灌注箱中,门静脉插管与一个循环灌注系统连接,通过测定每分钟肝静脉流出量观察门静脉系统循环量,用  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$  肝组织表达。在肝脏灌注稳定 15 min 后开始加入试剂并观察实验结果。

2. 实验设计:(1)第 1 组实验:实验组(9 只)在灌注液中每隔 20 min 连续加入  $10^{-11}$ 、 $10^{-10}$ 、 $10^{-9}$  和  $10^{-8}$  mol/L 的 ET-1。对照组(9 只)用等量的生理盐水。(2)第 2 组实验:

30 只大鼠分为 3 组,在肝脏灌注液中加入 ET $\beta$  激活剂 BQ3020 ( $10^{-6}$  mol/L),并与 ET 处理组和空白对照组比较。(3)第 3 组实验:研究 ET $\alpha$  和 ET $\beta$  两个不同受体对肝内循环的作用,将 50 只大鼠分为 5 组,第 1 组在灌注液中加入  $10^{-9}$  mol/L 的 ET-1;第 2 组加入  $10^{-9}$  mol/L 的 ET-1 和  $10^{-6}$  mol/L 的 BQ123;第 3 组加入  $10^{-9}$  mol/L 的 ET-1 和  $10^{-7}$  mol/L 的 BQ788;第 4 组加入  $10^{-9}$  mol/L 的 ET-1,  $10^{-6}$  mol/L 的 BQ123 和  $10^{-7}$  mol/L 的 BQ788;第 5 组为空白对照。

3. 统计学分析:采用 ANOVA 和 Scheffé's 检验。

## 结 果

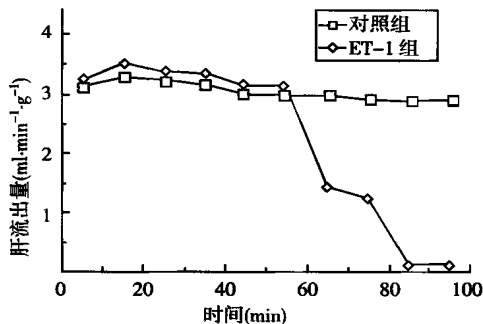
1. ET-1 对肝脏循环的作用:(1)对照组,肝脏的初始灌注量为  $(2.83 \pm 0.33) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$  肝组织;(2)实验组,随着灌注液中内皮素浓度增加,肝循环量下降直至完全停止(图 1)。

2. ET 受体- $\beta$  (ET $\beta$ ) 激活剂的作用:将  $10^{-6}$  mol/L 的 BQ3020 加入灌注液,肝循环的灌注量从  $(3.32 \pm 0.18) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$  肝组织下降到  $(0.78 \pm 0.06) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$  肝组织。明显低于对照组。

作者单位: 361004 厦门大学医学院厦门中山医院肝胆外科

通讯作者: 张百萌, E-mail: baimengz@yahoo.com

3.  $ET\alpha$  和  $ET\beta$  拮抗剂对内皮素诱导的血管收缩作用的影响: 在灌注液中加入  $10^{-9}$  mol/L 的内皮素-1 可使肝脏灌注量显著下降, 与对照组相比  $P < 0.01$ 。当加入内皮素前 10 min 先加入  $10^{-6}$  mol/L 的 BQ123 可部分抵消内皮素的血管收缩作用, 肝脏灌注量明显高于内皮素处理组 ( $P < 0.01$ , 图 2)。在加入内皮素前 10 min, 先在灌注液中加入  $10^{-7}$  mol/L BQ788 肝灌注量 10 min 后才开始下降 (图 3)。在加入内皮素前 10 min 同时加入  $10^{-6}$  mol/L 的 BQ123 和  $10^{-7}$  mol/L 的 BQ788 则完全抵消内皮素对肝血管的收缩作用 (图 4)。



分别于 20、40、60、80、100 min 加入内皮素  $10^{-11}$ 、 $10^{-10}$ 、 $10^{-9}$ 、 $10^{-8}$  mol/L

图 1 不同浓度内皮素 1 对肝循环的影响

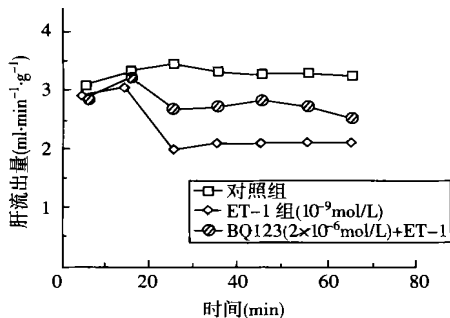


图 2 加入 BQ123( $10^{-6}$  mol/L) 10 min 后再加入内皮素 1 ( $10^{-9}$  mol/L) 肝循环的影响

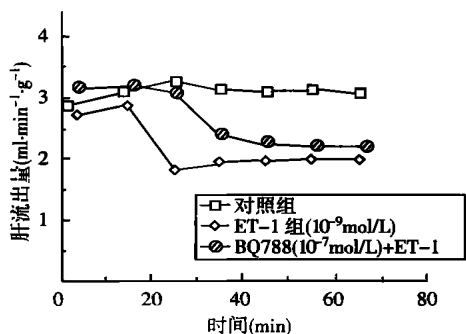


图 3 加入 BQ788( $10^{-7}$  mol/L) 10 min 后再加入内皮素 1 ( $10^{-9}$  mol/L) 肝流量的变化情况

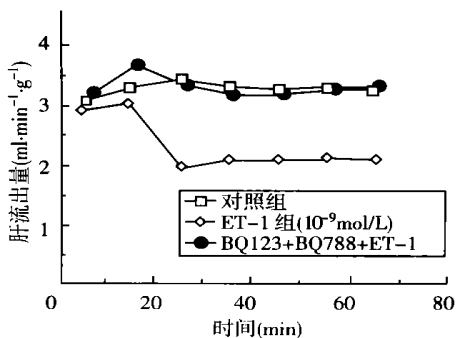


图 4 加入 BQ123 和 BQ788 以后 10 min, 再加入内皮素 1 ( $10^{-9}$  mol/L) 肝流量的变化情况

讨 论

本研究利用一个鼠肝离体灌注模型研究内皮素 1 对肝内循环的作用, 具有以下优点: (1) 可以直接观察肝内血管对内皮素的反应, 避免其他全身因素如心输出量, 神经系统刺激和体循环中其他血管活性物质的影响。(2) 可以直接测定门静脉的血流。(3) 可使用高浓度的检测药物而不需考虑全身毒性反应, 实验中能作出量效反应曲线<sup>[1]</sup>。

本实验证明  $ET\alpha$  受体及  $ET\beta$  受体参与介导内皮素对肝血管的收缩作用。同时加入  $ET\alpha$  拮抗剂 BQ123 和  $ET\beta$  受体的拮抗剂 BQ788 时可完全逆转内皮素的血管收缩作用, 而单用一种受体拮抗剂时只能部分抵消内皮素的作用, 这说明  $ET\alpha$  和  $ET\beta$  受体在肝内具有协同作用的功能。肝内血管平滑肌细胞, Ito 细胞和肝窦内皮细胞, 含有  $ET\alpha$  和  $ET\beta$  受体。在细胞培养条件下, 内皮素可诱导 Ito 细胞(脂肪细胞)的收缩。因而, 内皮素可起到调节肝窦微循环的作用<sup>[2]</sup>。BQ123 可抑制内皮素引起的肝窦收缩却不能减低门静脉压力提示内皮素通过  $ET\alpha$  受体诱导肝窦收缩, 而肝窦前的血管收缩作用主要通过  $ET\beta$  受体实现。病理情况下如肝硬化, 肝缺血和肝移植后的排斥反应<sup>[3]</sup> 等均可以产生内皮素浓度升高导致门静脉血流减少。

参 考 文 献

- 1 Marteau P, Baller F, Chazouilleres O, et al. Effect of vasodilators on hepatic microcirculation in cirrhosis: a study in the isolated perfused rat liver. *Hepatology*, 1989, 9: 820-823.
- 2 Zhang JX, Bauer M, Clemens MG, Vessel and target cell specific actions of endothelin-1 and endothelin-3 in rat liver. *Am J Physiol*, 1995, 269: 269-277.
- 3 Bernardi M, Gulberg V, Colantoni A. et al. Plasma endothelin-1 and-3 in cirrhosis: relationship with systemic hemodynamics, renal function and neurohumoral systems. *J Hepatol*, 1996, 24: 164-168.

(收稿日期: 2002-04-27)

(本文编辑: 薛雷)