

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.06.12

体外循环术中水通道蛋白改变对机体重要脏器的影响

李艺萱, 刘晋萍

[摘要]: 水通道蛋白是一种近年来备受关注的水运输调控蛋白。本文概述了水通道蛋白及其在体外循环过程中的变化对机体心脏、肺、肾、脑重要脏器的影响。旨在探究体外循环过程中机体内环境水稳态的变化, 为围术期对液体平衡的管理提供新思路。

[关键词]: 体外循环; 水通道蛋白; 水肿; 脏器保护

Effects of aquaporins changes on vital organs of the body during extracorporeal circulation

Li Yixuan, Liu Jinping

Department of Cardiopulmonary Bypass, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: Liu Jinping, Email: jinpingsw@hotmail.com

[Abstract]: Aquaporin is a kind of water transport regulatory protein which has attracted much attention in recent years. The effects of aquaporins and their changes on the heart, lungs, kidneys and brain organs during extracorporeal circulation (ECC) were reviewed in order to explore the changes of environmental water homeostasis during ECC and provide a new idea for the management of liquid balance during perioperative period.

[Key words]: Aquaporin; Extracorporeal circulation; Edema; Organ protection

机体内环境维持高度依赖水在全身的分布、酸碱平衡和电解质水平。近年来,水通道蛋白(aquaporins, AQP)在机体水平衡过程中的作用已成为一个倍受关注的领域。AQP是跨细胞和跨上皮水运动起主要作用的蛋白,对水的跨膜运输和调控有重要作用。体外循环(extracorporeal circulation, ECC)是一种非生理循环,期间由于手术创伤、管路刺激、低温、主动脉阻断、心脏停跳和复跳、输血等操作引起的机体强烈炎症反应、缺血缺氧再灌注损伤以及血流动力学改变等不良后果,很容易打破体内水平衡状态。研究ECC期间各系统AQP的变化规律,可为ECC期间体液失衡不良反应现象提供理论依据,指导临床更好的调节机体内环境的水稳态,提高围术期对液体平衡的管理,达到更好的预后。

基础项目:国家自然科学基金(81670375)

作者单位:100037 北京,中国医学科学院北京协和医学院国家心血管病中心阜外医院体外循环中心

通信作者:刘晋萍,Email:jinpingsw@hotmail.com

1 水通道蛋白的概述

目前哺乳动物物质膜上发现 13 种的 AQP 介导水跨细胞转运,它们在膜中以同型四聚体的形式聚集,四聚体中的单体包含一个水孔和六个跨膜 α -螺旋结构域,能选择性允许水或部分不带电荷挥发性小分子有方向性的沿渗透梯度通过^[1-3]。目前分有三类 AQP, 第一类仅进行单一水渗透称为经典 AQP, 包括 AQP0、AQP1、AQP2、AQP4、AQP5、AQP6 和 AQP8; 第二类转运水和小分子同源物 AQP 称为水-甘油 AQP, 包括 AQP3、AQP7、AQP9 和 AQP10; 第三类为不同于前两类的 AQP, 仅 AQP11、AQP12 两种, 称“超水 AQP”或“非正统 AQP”^[4]。

2 AQP 对机体重要脏器的影响

2.1 对心血管系统的影响 已在人和小鼠的心脏基因水平上检测到 AQP1、AQP4、AQP7 和 AQP11。在山羊体外实验中,在缺血、缺氧和停搏液条件下导致心肌组织含水量增加,同时发现 AQP1 和 AQP4

表达均增加,可能是由于 microRNA-214 下调起作用。心脏手术还会导致术后心肌顿抑和心肌水肿,即使在间质区域少量水分增加也会导致心肌收缩力显著降低^[5]。ECC 缺血和再灌注损伤过程中许多心脏病变,都与心脏组织中的液体增加有关。ECC 术后约 2 h 心脏 AQP4 基因表达增加,心肌水肿程度达到峰值^[6]。同时研究表明 AQP1 和 AQP4 可能对年龄相关性高血压的发展和心脏缺血的趋势有重要预测作用。ECC 产生的刺激对新生儿和婴儿比成人更加剧烈,液体更容易通过毛细血管膜,更易发生普遍的水肿和毛细血管微血管蛋白渗漏^[7]。AQP4 的缺失在急性心肌缺血再灌注中具有保护作用,缺血再灌注后 AQP4 基因缺失的 KO 小鼠与野生型小鼠相比梗塞面积显著减小,该分子可能成为未来急性心肌梗死治疗以及 ECC 过程中心肌保护的有效靶点^[8]。研究发现富氢溶液抑制 AQP1 表达可能对各种疾病有治疗作用,二氮嗪线粒体三磷酸腺苷敏感剂的开放钾离子通道,降低了心房组织中 AQP7 的表达,减少 ECC 手术期间的心肌水肿^[9]。

2.2 对呼吸系统的影响 气道和肺的表面广泛存在各类 AQPs 促进水的选择性和快速双向运动。AQP1 主要在微血管内皮中表达,AQP4 在气道上皮中表达,AQP5 广泛在肺泡上皮表达,AQP3 在呼吸道及基底膜中表达,AQP8 和 AQP9 在肺组织中也有表达,但其具体细胞定位还不清楚^[10]。机械通气的潮气量和暴露时间将会影响 AQPs 的表达,高潮气量可诱发加重肺水肿,AQP1 和 AQP5 均在高潮气量条件下表达降低且随着机械通气暴露时间的延长而增加^[11-12]。在 ECC 条件下激活炎症细胞、加速释放的炎症因子,打破了 AQPs 控制支气管扩张的释放和支气管收缩的去除液体分泌的平衡,诱导急性肺损伤出现明显的水肿^[13]。ECC 低温刺激细胞因子的释放更明显,有着更广泛的内皮损伤和内皮激活,由于上游促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α 的信号作用,AQP5 表达在基因水平上减少了 2 倍,在蛋白水平上减少了 10 倍^[14-15]。敲除气管、支气管以及肺泡上皮细胞表面 AQP4 及 AQP5 可发现细胞外离子组成的改变,渗透压以及成分变化刺激肺对胆碱能产生过度快速气道反应^[16]。AQP1 和 AQP5 表达的上调明显有助于 ECC 术中氧气和红细胞携氧的调控,促进氧气通过血气屏障,缓解肺部炎症,减弱油酸或脂多糖诱导的肺损伤^[17]。

2.3 对泌尿系统的影响 大量的研究表明 AQPs 对尿浓度和体液稳态很重要,AQP1 在近端小管、降细支和降直血管细胞中表达,有助于近端小管的水

重吸收和肾渗透梯度的形成。AQP2 主要在集合管主细胞的顶膜和胞内小泡中表达,AQP2 的顶膜表达受抗利尿激素精氨酸加压素调节^[18]。而 ECC 过程中微环境改变例如渗透压、酸碱度和流体剪切力等因素也影响 AQPs 对肾脏的水转运。大量的胶体预充后,血浆胶体渗透压过高还降低肾脏的有效滤过率,不利于水的排出,如出现高钠血症和低血容量血症的情况,血管加压素通过血管加压素 II 型受体从胞内转移到肾集合管的顶膜诱导 AQP2 表达^[19]。当体液环境处于极端酸碱平衡失调时,AQP6 表达会在长期碳酸氢盐碱性溶液环境培养的大鼠体内显著上调,AQP6 透水性被迅速激活并伴有选择性的氯化物作用^[20]。酸性 pH 下,代谢性酸中毒大鼠尿 AQP2 排泄量减少,而肾脏 AQP2 基因和蛋白表达增加,血管加压素与受体的结合亲和力降低。此外,尿碱化与尿外体 AQP2 排泄量增加有关,而尿外体排泄量增加与血管加压素刺激无关^[21]。ECC 过程中的血流控制和血液保护最大限度的保持红细胞的稳定,除了分子氧外,一氧化氮通常也会与血红蛋白结合并起反应,血液中一氧化氮是动静脉血液中由一氧化氮合酶介导生成的内皮衍生松弛因子,调节血管紧张度和体液稳态,在肾脏中影响内皮细胞和球旁器官,保护局部血流并减少近曲小管中的液体和钠重吸收,防止缺血-再灌注损伤^[22]。在体外实验中,一氧化氮和心钠素都增加了集合管中的降钙素基因相关肽而刺激主细胞的 AQP2 易位,这一过程是通过蛋白激酶体外 AQP2 丝氨酸 256 残基磷酸化实现的^[23-24]。

2.4 对神经系统的影响 AQP4 在面向脑血管和软脑膜的星形胶质细胞末端大量表达,其表达水平和亚细胞定位显著影响脑水转运。AQP4 被认为与早期脑水肿形成过程中脑血流量减少有关,在磁共振图像上的信号强度以及区域变化中观察到 AQP4 参与脑缺氧缺血早期的细胞肿胀和脑水肿。研究发现短时间的 ECC 大脑左右两侧受干扰程度基本相同,结束后逐渐恢复正常,ECC 以及主动脉阻断时间越长,导致水肿程度越大,也愈加发展成为不可逆水肿,并且这种反应还取决于大脑的成熟程度^[25]。AQP4 在血管源性水肿的脑水清除中起有益作用,但在细胞毒性水肿和加剧细胞肿胀中起有害作用^[26]。对敲除脑 AQP4 的小鼠发生水中毒和局灶性脑缺血的观察表明,在血管源性水肿中,水独立于 AQP4 进入脑实质,但通过 AQP4 离开脑,阻断 AQP4 功能可降低水肿形成率并提高存活率,同时增加 AQP4 的功能可以加快水肿消除^[27]。AQPs 表

达上调剂的使用将增强细胞外水肿液体的吸收,与皮质类固醇联合使用,能够更快地解决与肿瘤或是 ECC 期间感染和炎症相关的水肿。但是在乳酸导致培养的大鼠星形胶质细胞肿胀模型中发现,AQP4 的表达在星形胶质细胞细胞膜上增加,AQP9 的通透性也增加^[28]。CPB 后期过程中由于炎症反应的活跃致使 AQP4 在脑水肿的发展产生不利作用。有研究发现,例如缺氧诱导因子-1 α 等炎症因子会通过涉及 AQP4 和基质金属蛋白酶-9 的分子途径级联在脑水肿形成和血脑屏障破坏中起作用,抑制缺氧诱导因子- α 或基质金属蛋白酶-9 后血脑屏障通透性显著改善^[29]。在缺血缺氧再灌注的星形胶质细胞中,敲除定位于星形胶质细胞的血管周围末端的 AQP4 后细胞体积明显少于 AQP4 高表达的星形胶质细胞;在复氧后,表达 AQP4 的细胞体积在第 7 天逐渐减少恢复至对照水平,AQP4 在缺氧缺血和复氧过程中的不同作用表明,敲除 AQP4 可以防止缺氧缺血期间星形胶质细胞肿胀过程中的水流入,但是也延迟水清除过程中星形胶质细胞肿胀的消退^[30-32]。

3 结 语

AQPs 作为一种机体水运输调控的一种方式,具有独特的机制和生化特征,近年来一些研究也在不断探索和完善水通道的作用机制。AQPs 参与多种器官的液体稳态维持,调控 AQPs 可以作为器官水肿或脱水治疗的新靶点和新思路。然而,AQPs 在 ECC 过程中引起病理性液体失衡疾病的作用机制以及抑制或激活 ECC 过程中 AQPs 对器官保护作用还未见更深的研究报道,这一具体过程仍有待进一步的研究。

参考文献:

- [1] Brown D. The discovery of water channels (aquaporins)[J]. *Ann Nutr Metab*, 2017, 70 Suppl 1: 37-42.
- [2] Kourghi M, Pei JV, De Ieso ML, *et al*. Fundamental structural and functional properties of aquaporin ion channels found across the kingdoms of life[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(4): 401-409.
- [3] Yool AJ, Campbell EM. Structure, function and translational relevance of aquaporin dual water and ion channels[J]. *Mol Aspects Med*, 2012, 33(5-6): 553-561.
- [4] Ishibashi K, Morishita Y, Tanaka Y. The evolutionary aspects of aquaporin family[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 969: 35-50.
- [5] Yan Y, Huang J, Ding F, *et al*. Aquaporin 1 plays an important role in myocardial edema caused by cardiopulmonary bypass surgery in goat[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(3): 637-643.
- [6] Rutkovskiy A, Stenslokken KO, Mariero LH, *et al*. Aquaporin-4 in the heart: expression, regulation and functional role in ischemia[J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(5): 280.
- [7] Bicakci H, Sarsilmaz M, Ocakli S, *et al*. Investigation of the effects of aging on the expression of aquaporin 1 and aquaporin 4 protein in heart tissue[J]. *Anatol J Cardiol*, 2017, 17(1): 18-23.
- [8] Li L, Weng Z, Yao C, *et al*. Aquaporin-1 deficiency protects against myocardial infarction by reducing both edema and apoptosis in mice[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13807.
- [9] Song D, Liu X, Diao Y, *et al*. Hydrogen-rich solution against myocardial injury and aquaporin expression via the PI3K/Akt signaling pathway during cardiopulmonary bypass in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 1925-1938.
- [10] Wittekindt OH, Diel P. Aquaporins in the lung[J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471(4): 519-532.
- [11] Wang H, Hao X, Zhang L, *et al*. Decreased expression of aquaporin-1 in lung tissue of silicotic rats[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(9): 1163-1169.
- [12] Fabregat G, Garcia-de-la-Asuncion J, Sarria B, *et al*. Increased expression of AQP 1 and AQP 5 in rat lungs ventilated with low tidal volume is time dependent[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114247.
- [13] Wang L, Wang T, Li H, *et al*. Receptor interacting protein 3-mediated necroptosis promotes lipopolysaccharide-induced inflammation and acute respiratory distress syndrome in mice[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e155723.
- [14] Hasan B, Li FS, Siyit A, *et al*. Expression of aquaporins in the lungs of mice with acute injury caused by LPS treatment[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2014, 200: 40-45.
- [15] Vassiliou AG, Manitsopoulos N, Kardara M, *et al*. Differential expression of aquaporins in experimental models of acute lung injury[J]. *In Vivo*, 2017, 31(5): 885-894.
- [16] Han G, Ma L, Guo Y, *et al*. Hyperbaric oxygen therapy palliates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats by upregulating AQP1 and AQP5 expression[J]. *Exp Lung Res*, 2015, 41(8): 444-449.
- [17] Hentia C, Rizzato A, Camporesi E, *et al*. An overview of protective strategies against ischemia/reperfusion injury: The role of hyperbaric oxygen preconditioning[J]. *Brain Behav*, 2018, 8(5): e00959.
- [18] Asvapromtada S, Sonoda H, Kinouchi M, *et al*. Characterization of urinary exosomal release of aquaporin-1 and-2 after renal ischemia-reperfusion in rats[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314(4): F584-F601.
- [19] Huang J, Montani JP, Verrey F, *et al*. Arginase-II negatively regulates renal aquaporin-2 and water reabsorption[J]. *FASEB J*, 2018, 32(10): 5520-5531.
- [20] Yasui M, Kwon TH, Knepper MA, *et al*. Aquaporin-6: an intracellular vesicle water channel protein in renal epithelia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(10): 5808-5813.
- [21] Pearce D, Soundararajan R, Trimper C, *et al*. Collecting duct principal cell transport processes and their regulation[J]. *Clin J*

- Am Soc Nephrol, 2015, 10(1): 135-146.
- [22] Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, *et al.* Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical[J]. *Circ Res*, 1987, 61(6): 866-879.
- [23] Jung HJ, Kwon TH. Molecular mechanisms regulating aquaporin-2 in kidney collecting duct [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 311(6): F1318-F1328.
- [24] Jung HJ, Park EJ, Choi HJ, *et al.* Regulation of aquaporin-2 by RNA interference[J]. *Vitam Horm*, 2020, 112: 119-145.
- [25] Fukuda AM, Pop V, Spagnoli D, *et al.* Delayed increase of astrocytic aquaporin 4 after juvenile traumatic brain injury: possible role in edema resolution [J]? *Neuroscience*, 2012, 222: 366-378.
- [26] Benga G, Morariu VV. Membrane defect affecting water permeability in human epilepsy[J]. *Nature*, 1977, 265(5595): 636-638.
- [27] Nakayama S, Amiry - Moghaddam M, Ottersen OP, *et al.* Conivaptan, a selective arginine vasopressin V1a and V2 receptor antagonist attenuates global cerebral edema following experimental cardiac arrest via perivascular pool of aquaporin-4[J]. *Neurocrit Care*, 2016, 24(2): 273-282.
- [28] Rosu GC, Pirici I, Grigorie AA, *et al.* Distribution of Aquaporins 1 and 4 in the Central Nervous System[J]. *Curr Health Sci J*, 2019, 45(2): 218-226.
- [29] Fang X, Tao D, Shen J, *et al.* Neuroprotective effects and dynamic expressions of MMP9 and TIMP1 associated with atorvastatin pretreatment in ischemia-reperfusion rats[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 603: 60-65.
- [30] Migliati ER, Amiry-Moghaddam M, Froehner SC, *et al.* Na(+)-K(+)-2Cl(-) cotransport inhibitor attenuates cerebral edema following experimental stroke via the perivascular pool of aquaporin-4[J]. *Neurocrit Care*, 2010, 13(1): 123-131.
- [31] 许淑红, 康辰, 陈美灵, 等. 大鼠脑缺血/再灌注后早期 AQP4 的动态表达及其与脑水肿关系的研究[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(10): 1433-1441.
- [32] Abdullahi W, Tripathi D, Ronaldson PT. Blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke: targeting tight junctions and transporters for vascular protection [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(3): C343-C356.

(收稿日期:2020-10-15)

(修订日期:2020-11-11)

(上接第 360 页)

- [1] Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, *et al.* Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis[J]. *Gut*, 2019, 68(6): 1044-1051.
- [2] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews [J]. *BMJ*, 2021, 372: n71.
- [3] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, *et al.* Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the atlanta classification and definitions by international consensus[J]. *Gut*, 2013, 62(1): 102-111.
- [4] Moher D, Jadad AR, Tugwell P. Assessing the quality of randomized controlled trials. current issues and future directions[J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 1996, 12(2): 195-208.
- [5] 夏亮, 钱克俭, 曾振国, 等. 早期持续高容量血液滤过治疗重症急性胰腺炎的临床研究[J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(11): 871-874.
- [6] Sun S, He L, Bai M, *et al.* High-volume hemofiltration plus hemoperfusion for hyperlipidemic severe acute pancreatitis: a controlled pilot study[J]. *Ann Saudi Med*, 2015, 35(5): 352-358.
- [7] Zhu Y, Yuan J, Zhang P, *et al.* Adjunctive Continuous High-Volume Hemofiltration in Patients with Acute Severe Pancreatitis: a prospective nonrandomized study[J]. *Pancreas*, 2011, 40(1): 109-113.
- [8] Abulimiti A, Husaiyin A, Sailai Y. Evaluation of HVHF for the treatment of severe acute pancreatitis accompanying MODS [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(1): e9417.
- [9] Gong D, Zhang P, Ji D, *et al.* Improvement of immune dysfunction in patients with severe acute pancreatitis by high-volume hemofiltration: a preliminary report [J]. *Int J Artif Organs*, 2010, 33(1): 22-29.
- [10] Guo J, Huang W, Yang XN, *et al.* Short-term continuous high-volume hemofiltration on clinical outcomes of severe acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2014, 43(2): 250-254.
- [11] Guo H, Suo DW, Zhu HP, *et al.* Early blood purification therapy of severe acute pancreatitis complicated by acute lung injury[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(5): 873-878.
- [12] Gao N, Yan C, Zhang G. Changes of serum procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), interleukin-17 (IL-17), interleukin-6 (IL-6), high mobility group protein-B1 (HMGB1) and D-dimer in patients with severe acute pancreatitis treated with continuous renal replacement therapy (CRRT) and its clinical significance[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 5881-5886.
- [13] Rewa OG, Villeneuve PM, Lachance P, *et al.* Quality indicators of continuous renal replacement therapy (CRRT) care in critically ill patients: a systematic review [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(6): 750-763.
- [14] Lin Y, He S, Gong J, *et al.* Continuous veno-venous hemofiltration for severe acute pancreatitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10(10): CD012959.
- [15] Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis [J]. *Lancet*, 1989, 2(8656): 201-205.

(收稿日期:2021-10-11)

(修订日期:2021-11-01)