的 PAI-3 抗体对 uPA 诱导细胞侵袭力的增强具有明显的抑制作用[8]，野生型的 PAI-3 具有促进细胞移动和粘附的作用[2]。我们在以前的实验中研究显示，uPA 及 PAI-3 在胎儿的生长发育过程中呈阳性表达，并且随着胎龄的增加，表达增强，而我们在本实验中显示，PAI-3 及 uPA 在表皮的基底层表达，因此，推测 PAI-3 可能通过调节 uPA 的分泌或抑制 uPA 与 uPAR 结合来调控表皮 KC 的增殖、分化作用。

有研究表明，PAI-3 能够与促进上皮组织分化的维甲酸相结合[4]。本研究表明，PAI-3 主要集中在表皮分化程度较高的 KC 细胞中，因此，推测 PAI-3 可能通过蛋白酶及蛋白酶抑制剂以外的非酶性方式参与表皮 KC 的增殖、分化作用，但 PAI-3 是否参与表皮 KC 的增殖、分化及作用机制仍然不清楚，有待进一步的深入探讨与研究。

参考文献：

[1] Schwartz B S, Espana F. Two distinct urokinase-serpin interactions regulate the initiation of cell surface-associated plasminogen activation[J]. J Biol Chem, 1999, 274(21): 15278-15283.

[2] Palmieri D, Lee J W, Juliano R L, *et al*. Plasminogen activator inhibitor-1 and -3 increase cell adhesion and motility of MDA-MB-435 breast cancer cells[J]. J Biol Chem, 2002, 277(43): 40950-40957.

[3] Odet F, Guyot R, Leduque P, *et al*. Evidence for similar expression of protein C inhibitor and the urokinase-type plasminogen activator system during mouse testis development[J]. Endocrinology, 2004, 145(3): 1481-1489.

[4] Jerabek I, Zechmeister-Machhart M, Binder B R, *et al*. Binding of retinoic acid by the inhibitory serpin protein C inhibitor[J]. Eur J Biochem, 2001, 268(22): 5989-5996.

[5] Longley J, Ding T G, Cuono C, *et al*. Isolation, detection, and amplification of intact mRNA from dermatome strips, epidermal sheets, and sorted epidermal cells[J]. J Invest Dermatol, 1991, 97(6): 974-979.

[6] Krebs M, Ulrich P, Vales A, *et al*. Protein C inhibitor is expressed in keratinocytes of human skin[J]. J Invest Dermatol, 1999, 113(1): 32-37.

[7] Cao Y, Becker C, Lundwall A, *et al*. Expression of protein C inhibitor (PCI) in benign and malignant prostatic tissues[J]. Prostate, 2003, 57(3): 196-204.

[8] Wakita T, Hayashi T, Nishioka J, *et al*. Regulation of carcinoma cell invasion by protein c inhibitor whose expression is decreased in renal cell carcinoma[J]. Int J Cancer, 2004, 108(4): 516-523.

（编辑 陈聪连）

文章编号：1000-5404(2005)08-0781-01

个案与短篇

初发性复发性高原肺水肿血浆 VEGF 变化的研究

Changes of plasma VEGF level in patients suffering from primary and recurrent high altitude pulmonary edema

王洪斌，李素芝，江成剑，郑必海，姚文新，周晓波 （西藏军区总医院全军高山病研究中心实验室，拉萨 850003）

高原肺水肿（HAPE）是快速进入高原后，由于缺氧引起的以肺间质或/和肺泡内液体聚集过多的急性重症高原病。其发病机制尚不完全清楚，主要有缺氧性肺动脉高压，钠水潴留、肺毛细血管栓塞及其应激衰竭[1]等。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）能增加微血管的通透性，使血管内皮细胞分裂与增殖，促进血管再生，在许多疾病的病理生理过程中发挥特殊作用[2]。为此对 HAPE 的 VEGF 进行了测定，分析如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

28 例 HAPE 为 2003 年 10 月至 2004 年 3 月收治的住院患者。共分为两组：初次发病的 HAPE（简称为 pHAPE）18 例；反复多次发生的 HAPE（简称为 rHAPE）10 例，另设健康对照组 16 人，均为男性，汉族。平均年龄：pHAPE 组，20 岁；rHAPE 组，32 岁；对照组，19 岁。rHAPE 发生次数：2 次者 2 例，3 次者 3 例，4 次者 3 例，5 次者 2 例，平均发生 3.5 次。

1.2 实验方法

治愈前后和对照组，分别抽静脉血，肝素抗凝，分离血浆，置 -70 ℃冰箱中保存，待标本收齐后，以 ELISA 法则测定血浆 VEGF，试剂由深圳晶美生物工程有限公司提供。

1.3 统计学方法

VEGF 测定值以 $\bar{x} \pm s$ 表示，治疗前后及组间比较用 t 检验。

2 结果

经 VEGF 测定 pHAPE 组治疗前（80.93 ± 11.03）显著高于治疗后（70.85 ± 13.78）（$P < 0.05$），rHAPE 组治疗前（102.79 ± 20.21）显著高于治疗后（83.83 ± 9.263）（$P < 0.01$）。对照组（64.43 ± 8.03）与 pHAPE 治疗前相比，$P < 0.01$，治疗后 $P > 0.05$。对照组与 rHAPE 相比 $P < 0.05$，$P < 0.01$。

（下转 785 页）

作者简介：王洪斌（1958-），男，四川省岳池县人，副主任医师，副教授，主要从事高原医学方面的研究，发表论文 31 篇。电话：(0891)6253206

收稿日期：2004-08-30；修回日期：2004-10-12

大的情况进行了统计对比。在数值的处理上，为排除界面螺钉造成的影响，我们采用骨隧道扩大百分比进行统计分析。研究结果表明，术后 6 周骨隧道扩大增幅最为显著，在术后 6 周、3～4、5～6 个月自体组与同种异体组胫骨骨隧道扩大程度基本相当。术后 6 周骨隧道扩大程度最显著，分析其原因可能与关节液的"浸泡效应"[10]有关。ACL 重建术后关节液渗漏至骨隧道内，关节液中含有大量的致炎因子，这些高表达的炎性细胞因子可以活化破骨细胞，引起骨溶解，并可阻碍新骨长入，导致骨隧道扩大；术后 3～4 个月由于骨隧道内不再有关节液渗入，骨隧道的变化相对较小。

总之，MRI 能准确地反映骨隧道的动态变化，用于评价 ACL 重建术后胫骨骨隧道的变化具有显著的优越性；同种异体 B-PT-B 在胫骨骨隧道内的愈合相对延迟；自体组与同种异体组术后胫骨骨隧道扩大的程度基本相当。

参考文献：

[1] Clatworthy M G, Annear P, Bulow J U, *et al*. Tunnel widening in anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective evaluation of hamstring and patella tendon grafts[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 1999, 7(3): 138－145.

[2] Webster K E, Feller J A, Hameister K A. Bone tunnel enlargement following anterior cruciate ligament reconstruction: a randomised comparison of hamstring and patellar tendon grafts with 2-year follow-up[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2001, 9(2): 86－91.

[3] Fules P J, Madhav B T, Goddard B K, *et al*. Evaluation of tibial bone tunnel enlargement using MRI scan cross-sectional area measurement after autologous hamstring tendon ACL replacement[J]. Knee, 2003, 10(1): 87－91.

[4] Murakami Y, Sumen Y, Oda M, *et al*. Appearance of anterior cruciate ligament autografts in their tibial bone tunnels on oblique axial MRI[J]. Magn Reson Imaging, 1999, 17(5): 679－687.

[5] Hoher J, Livesay G A, Ma C B, *et al*. Hamstring graft motion in the femoral bone tunnel when using titanium button/polyester tape fixation[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 1999, 7(4): 215－219.

[6] Jagodzinski M, Foerstemann T, Mall G, *et al*. Analysis of forces of ACL reconstructions at the tunnel entrance: is tunnel enlargement a biomechanical problem?[J]. J Biomech, 2005, 38(1): 23－31.

[7] Zysk S P, Erandberger P, Veihelmann A, *et al*. Tunnel enlargement and changes in synovial fluid cytokine profile following anterior cruciate ligament reconstruction with patellar tendon and hamstring tendon autografts[J]. Knee Surg Sports Arthrosc, 2004, 12(2): 98－103.

[8] 金荣阔，Trammitol Paessler H H. 四股腘绳肌腱重建膝前交叉韧带后骨隧道增宽与术后康复程度的关系[J]. 中华外科杂志，2004, 42(16): 984－988.

[9] Fabes M, Iudelicato P A. Bone tunnel enlargement after anterior cruciate ligament replacement[J]. Am J Sports Med, 1994, 22(3): 410－414.

[10] Zijl J A, Kleipool A E, Willems W J. Comparison of tibial tunnel enlargement after anterior cruciate ligament reconstruction using patellar tendon autograft or allograft[J]. Am J Sports Med, 2000, 28(4): 547－551.

[11] Berg E E, Pollard M E, Kang Q. Intraarticular bone tunnel healing[J]. Arthroscopy, 2001, 17(2): 189－195.

（编辑　王　红）

（上接 781 页）

3　讨论

VEGF 是由血管内皮细胞或肿瘤细胞产生的二聚体蛋白。VEGF 与内皮细胞的特异性受体结合发生作用，通过旁分泌机制刺激内皮细胞增生、移位、结构形成，另外，它具有增加血管通透性的作用，促进包括纤维蛋白原的血浆蛋白的渗出。VEGF 在与有血管增生或重建的疾病研究颇多，在急、慢性高原疾病的 VEGF 研究，未引起重视。我们在 HAPE 患者血浆 VEGF 的研究显示：pHAPE 和 rHAPE 的 VEGF 浓度值，治疗前高于治疗后，$P<0.05$、$P<0.01$，pHAPE 和 rHAPE 相比较，在治疗前和治疗后，均高于 pHAPE（$P<0.01$、$P<0.05$），有极显著性差异。此研究提示了两点：①缺氧引起了 VEGF 的高分泌和高表达；②缺氧纠正后，VEGF 显著下降。缺氧性肺动脉收缩及血管内皮细胞损伤，是 HAPE 的基本特征[3]。HAPE 是一种高蛋白、高渗出性 HAPE，并非过去认为的单纯高压引起的低蛋白漏出液；超微结构显示肺泡Ⅱ型细胞明显损害，肺毛细血管肺泡连接间隙增宽，血管内皮细胞肿胀使毛细血管管腔明显缩小，内皮细胞间隙增宽[1]，这些病理改变可能是 HAPE 高蛋白渗出的重要病理基础。VEGF 的表达与细胞周围组织氧含量密切相关，正常情况下表达极低，以维持正常的血管密度和血管的渗透性，而在低氧时 VEGF 明显表达并升高。快速进入高原后，急性缺氧可引起血管内皮损伤，又可引起 VEGF 的显著升高，当超过代偿时，便产生 HAPE。HAPE 多在进入高原低氧环境 1～3 d 发病，最短者数小时可发生，因此 VEGF 的促血管增生的作用是极其微弱的；高原急性缺氧，HAPE 的肺动脉压升高，经吸氧 20 min 后，肺动脉压仍明显高于高原健康人[4]，说明肺动脉高压并非 HAPE 的唯一因素，rHAPE 的 VEGF 显著高于 pHAPE，并且 VEGF 具有强烈的促血管渗性作用，其效果相当于组织胺的5 000倍。所以，我们认为，VEGF 在 HAPE 的发病中，起了重要的作用。对照组与 pHAPE 相比，在治疗前有差异（$P<0.01$）。治愈后无差异（$P>0.05$），恢复正常水平；对照组与 rHAPE 治疗前后均有差异（$P<0.05$、$P<0.01$），提示，在缺氧应激下有可能再次复发，是否以 VEGF 作为复发的标志，有待进一步探讨。

关键词：高原肺水肿；血管内皮生长因子

中图法分类号：R364.4；R563.9　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] 牟信兵，李素芝. 高原病学[M]. 拉萨：西藏人民出版社，2001. 118－132.

[2] 陈自强，卞修武. 血管内皮生长因子家族[J]. 国外医学生理病理科学与临床分册，2000，20(3)：187－189.

[3] Maggiorini M, Melot C, Pierre S, *et al*. High altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capiuary pressure[J]. Circulation, 2001, 103(16): 2078－2083.

[4] 牟信兵，李素芝，高钰琪，等. 高原肺水肿患者血流动力学变化及对吸氧反应的测定[J]. 中国病理生理杂志，2003，19(8)：1106－1108.

（编辑　陈聪连）