endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor[J]. Cell, 1998, 92(6): 735-745.

[10] Eckardt H, Bundgaard K G, Christensen K S, *et al*. Effects of locally applied vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-inhibitor to the rabbit tibia during distraction osteogenesis[J]. J Orthop Res, 2003, 21(2): 335-340.

[11] Gu F, Amsden B, Neufeld R. Sustained delivery of vascular endothelial growth factor with alginate beads[J]. J Control Release, 2004, 96(3): 463-472.

[12] Murphy W L, Peters M C, Kohn D H, *et al*. Sustained release of vascular endothelial growth factor from mineralized poly (lactide-co-glycolide) scaffolds for tissue engineering[J]. Biomaterials, 2000, 21(24): 2521-2527.

[13] Murphy W L, Simmons C A, Kaigler D, *et al*. Bone regeneration via a mineral substrate and induced angiogenesis[J]. J Dent Res, 2004, 83(3): 204-210.

[14] Richardson T P, Peters M C, Ennett A B, *et al*. Polymeric system for dual growth factor delivery[J]. Nat Biotechnol, 2001, 19(11): 1029-1034.

[15] Zisch A H, Lutolf M P, Ehrbar M, *et al*. Cell-demanded release of VEGF from synthetic, biointeractive cell ingrowth matrices for vascularized tissue growth[J]. FASEB J, 2003, 17(15): 2260-2262.

[16] Soker S, Machado M, Atala A. Systems for therapeutic angiogenesis in tissue engineering[J]. World J Urol, 2000, 18(1): 10-18.

[17] Wu X, Rabkin-Aikawa E, Guleserian K J, *et al*. Tissue-engineered microvessels on three-dimensional biodegradable scaffolds using human endothelial progenitor cells[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287(2): H480-H487.

[18] Murphy W L, Peters M C, Kohn D H, *et al*. Sustained release of vascular endothelial growth factor from mineralized poly(lactide-co-glycolide) scaffolds for tissue engineering[J]. Biomaterials, 2000, 21(24): 2521-2527.

[19] Kubo K, Kuroyanagi Y. Characterization of a cultured dermal substitute composed of a spongy matrix of hyaluronic acid and collagen combined with fibroblasts[J]. J Artif Organs, 2003, 6(2): 138-144.

[20] Kaigler D, Krebsbach P H, Polverini P J, *et al*. Role of vascular endothelial growth factor in bone marrow stromal cell modulation of endothelial cells[J]. Tissue Eng, 2003, 9(1): 95-103.

[21] Wijelath E S, Rahman S, Murray J, *et al*. Fibronectin promotes VEGF-induced CD34 cell differentiation into endothelial cells[J]. J Vasc Surg, 2004, 39(3): 655-660.

[22] Street J, Bao M, deGuzman L, *et al*. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(15): 9656-9661.

[23] Chang C S, Su C Y, Lin T C. Scanning electron microscopy observation of vascularization around hydroxyapatite using vascular corrosion casts[J]. J Biomed Mater Res, 1999, 48(4): 411-416.

[24] Chang C S, Su C Y, Lin T C. Scanning electron microscopy observation of vascularization around hydroxyapatite using vascular corrosion casts[J]. J Biomed Mater Res, 1999, 48(4): 411-416.

[25] Lu Y, Shansky J, Del Tatto M, *et al*. Recombinant vascular endothelial growth factor secreted from tissue-engineered bioartificial muscles promotes localized angiogenesis[J]. Circulation, 2001, 104(5): 594-599.

(编辑 王 红)

文章编号:1000-5404(2005)16-1707-04

综述

# BMP-2诱导成骨及传送的研究进展

# Advances in osteogenesis and delivering of bone morphogenetic proteins-6

郭书权 综述,许建中 审校 (第三军医大学西南医院骨科,全军矫形外科中心,重庆 400038)

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMP)属于TGF-β超家族成员,是一种多功能的生长因子,对胚胎骨形成及出生后成骨有重要的作用,其中BMP-2是最主要的骨形成调控因子。骨组织工程的主要研究内容为细胞支架、种子细胞、细胞调控信号。BMP-2是骨组织工程中研究较热的细胞信号蛋白[1]。最近,在BMP-2诱导成骨及其应用的传送释放系统的研究方面取得了一些新的进展,现综述如下。

## 1 BMP-2诱导成骨

### 1.1 BMP-2的诱导成骨信号

BMP-2在胚胎期或出生后有多方面的功能,其诱导骨形成的作用非常显著和重要。BMP-2并不直接作用于靶基因,而是通过BMP-2、受体、信号途径和靶基因组成的一个较完整的信号系统发挥骨诱导作用,BMP-2处于系统的核心和启位点。

作为信号蛋白,BMP-2的生物效应是通过其分子的抗原决定簇与细胞膜上的受体形成异聚复合物,并进一步将信号传递到下游。研究显示BMP-2有两个抗原决定簇即"腕簇"(wrist epitope)和"指节簇"(knuckle epitope),"指节簇"的第73~92

基金项目:国家高技术研究发展计划资助重大攻关课题("863"计划)(2003-AA205020)
Supported by the National "863" High-Tech Development Plan of China (2003AA205020)

作者简介:郭书权(1974-),男,四川省营山县人,博士研究生,主治医师,主要从事骨组织工程方面的研究。电话:(023)68773076
通讯作者:许建中,电话:(023)68754164

收稿日期:2005-01-30;修回日期:2005-06-24

肽段是 BMP-2 与受体结合的具体位置。BMP 受体有Ⅰ型、Ⅱ型,体外成骨试验结果表明 BMP-2 仅能诱导 BMPRⅠa 和 BMPRⅡ表达。BMP-2 的"指节簇"的第 73～92 肽段与 BMPRⅡ结合形成复合物再与 BMPRⅠa 结合,激活 BMPRⅠa 并将信号传递到下游信号通道[2]。

目前认为Ⅰa 型受体激活后有两种途径参与了成骨信号传导:Smad 途径和 p38-MAPK 途径。经典 Smad 途径由 Smad 蛋白家族参与,是完成 BMP 信息传导的重要中介。Smad1 和 Smad5 介导了 BMP-2 成骨信号,在成骨细胞中加入 BMP-2 后测得细胞胞浆中 Smad1 和 Smad5 磷酸化明显加剧;Smad1 和 Smad5 的磷酸化后向细胞核内聚集,表明 BMP-2 诱导促进 Smad 的丝氨酸磷酸化并向下作用于靶基因,完成信号的下传[3]。Iwasaki 等[4]诱导 PC12 细胞向神经分化时观察发现 p38-MAPK 是 BMP-2 信号的传导途径。在 BMP-2 诱导 C2C12 细胞成骨分化时加入 p38 的抑制剂 SB203580 后不能表达碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP);小鼠 MC3T3-E1 细胞经 BMP-2 诱导分化后,激酶分析和印迹法测定有丝分裂激活蛋白激酶活性(mitogen-activated protein kinases, MAPK),结果为 p38 和 JNK 被激活,p38 能明显增强 ALP 的活性,JNK 则显著增加骨钙素(osteocalcin, OC)的表达;因此认为 BMP-2 诱导 MAPK 激活促进细胞分化和成骨,p38-MAPK 途径参与了 BMP-2 的成骨信号传导;p38-MAPK 途径是非依赖 Smad 途径的,用荧光免疫法检测胞膜受体的积聚证实预制受体复合物引导 Smad 途径,与细胞的调控蛋白激酶(ERK)形成复合物则激活 p38-MAPK 途径。p38-MAPK 途径与 Smad 途径有协同作用[5]。

BMP-2 的成骨信号最终作用于靶基因。目前对靶基因了解不多,通过微列阵法显示前成骨祖细胞 C2C12 基因约有 12 000种,BMP 激活的成骨基因有 203 种。已知的 BMP-2 成骨靶基因有 Runx2/Cbfa-1、Osx(Osterix)、Dlx5、Dlx2、Notch、AJ18、Msx2、以及 ZNF450 等,其中 Cbfa-1 蛋白是 BMP-2 诱导的一种重要的转录因子;Dlx5 和 2 是同源基因,2T3 细胞经 BMP2 诱导 15～30 min 就可激活 Dlx2 和 Dlx5,5 d 内一直处于较高位即矿化开始时,对成骨有重要的作用;Osx 是最近新发现的 BMP-2 诱导成骨细胞分化为骨细胞特有的含有锌指的转录因子,骨源或非骨源细胞受 BMP-2 刺激 Osx 基因后均有 Osx 蛋白表达,在胚胎骨形成或出生后成骨有较强的作用,Osx 表达缺陷的大鼠无骨形成[6]。

当然 BMP-2 成骨信号要发挥成骨作用,对其调节尤为重要。目前研究显示主要在以下 4 个方面进行调节:①对 BMP-2 及其表达的调节:近来研究显示一些炎症因子也参与调节 BMP-2 的表达。MSCs 有 COX-2 持续表达并产生前列腺素 $E_2$($PGE_2$),NS-398 抑制 COX-2 酶活性及分泌 PGE2;用 NS-398 作用 MSCs 则抑制 BMP-2 的表达,而 NS-398 这种效应能被 EP4(类似 PGE2)阻断;说明由 COX-2 产生的 PGE2 促进 BMP-2 的表达[7]。此外,前炎症因子 IL-1,TNF-α 也能上调 BMP-2 的表达。②在胞膜受体水平的调节:Noggin、Gremlin 和 Chordin 是 BMP-2 的受体拮抗剂,与受体有高亲和性,能阻断 BMP-2 与受体复合物的形成,阻断信号的下传。③对 Smad 途径和 p38-MAPK 途径的调节:E3 泛酞(E3 ubiquitin)结合酶 Hect 家族的一种新型蛋白 Smurf1 特异地与 Smad6 形成复合物,使激活的 Smad1、5 发生蛋白化和分解而失活,阻断 BMP-2 的信号下传。类维生素 A 酸(retinoic acid, RA)通过促进 Smad1 和 Smad5 蛋白表达,促进 BMP-2 诱导成骨的作用。④靶基因及转录水平的调节:该阶段属于 BMP-2 信号传导的末期,其调节更复杂,转录因子之间也相互影响。p204 是一种干扰素诱导蛋白,能够协同增强 BMP-2 诱导的转录因子 Cbfa-1 的生物作用,促进骨生成。Dlx2 和 Dlx5 是 BMP-2 诱导的转录因子,有较强的调节能力,约有 5 000 个基因直接或间接受其调节;Osx 的表达主要受 Dlx5 介导[6]。

### 1.2 BMP-2 的成骨作用

BMP-2 是最主要的调节骨形成的信号蛋白,通过重组的 BMP-2(r BMP-2)同样具有强大的成骨作用。间质细胞 C3 株仅表达微量的 Osx、Cbfa-1 和 OC mRNA 以及低水平 ALP、加入 rBMP-2 上述 4 种因子的量明显增加,基因重组腺病毒(Ad-BMP-2)转染 C3 后产生大量的成骨细胞,并能在生物载体有新骨生成。构建 Ad-BMP-2 转染多能间质祖细胞 C3H10T1/2、前成骨细胞 C2C12 和成骨细胞 TE-85,表达 BMP-2 诱导细胞成骨,分别检测诱导后 ALP,OC 和基质矿化物;结果显示 3 种细胞的 ALP 活性增强,C3H10T1/2 和 C2C12 细胞 OC 表达显著增加,但在 C3H10T1/2 细胞未发现基质矿化物;说明 BMP-2 诱导了多能间质祖细胞向成骨细胞分化,促进成熟成骨细胞骨形成;同时也证实在体外或体内 BMP-2 能诱导 C3H10T1/2 细胞成为成骨细胞。从人抽取骨髓获得成骨细胞,用 Vit-D 和地塞米松(Dex)或 BMP-2 诱导后发现 Dex 能使 ALP 活性增强,原胶原Ⅰ减少,BMP-2 对两者均无影响;没有 Vit-D 时,Dex 和 BMP-2 对 OC 都无影响,存在 Vit-D 时,BMP-2 使 OC 增加,Dex 则使 OC 减少;Dex 使 PTH 诱导的 cAMP 加强而 BMP-2 则不影响;它们均能使矿化物增多;结论显示 Dex 能促进成骨细胞增殖,BMP-2 促进分化[8,9]。

Osyczka[10]用 BMP-2 诱导人和大鼠的骨髓基质干细胞成骨过程生物效应也不尽相同,BMP-2 诱导大鼠和小鼠骨的 MSCs 能显著的分化为骨原细胞及成骨,但诱导 hMSCs 成骨作用较弱,经 RT-PCR 检测发现 BMP-2 诱导人和鼠 MSCs 产生不同的转录因子,Msx-2 不存在鼠但在 hMSCs 表达,它抑制了骨细胞的分化,但不影响 ALP 的水平。

现在已知在肌肉、脂肪、血液中具有 MSCs,BMP-2 能诱导其向成骨细胞分化。Dragoo 等[11]将 Ad-BMP-2 与经吸脂细胞(processed lipoaspirate cells, PLAs)培育后 4～7 d,用印迹法鉴定 BMP-2 的转导的表达,然后将获得的 PLA-Ad-BMP-2 细胞种植于基质和 SCID 小鼠的后肢上,很快就获得骨显型;利用 rBMP-2 诱导 PLAs 也能获得骨显型。

骨折或骨缺损的实验中显示 BMP-2 能促进骨愈合和修复。抽取人骨髓基质干细胞(hMSCs),高度纯化,加入 BMP-2 在培养基孵化培养 10 d 可测得 ALP 表达增强;构建裸鼠颅骨缺损的模型,将 hMSCs 和 BMP-2 混合,然后浸入凝胶海绵载体,植入缺损处 4 周,双能 X 光测定有明显的骨密度,组织有大量的成熟骨细胞,周围是成骨细胞和表达有 ALP 和 OC 的破骨细胞;12 周后检测骨缺损基本愈合。构建外源 BMP-2 基因腺病

毒载体转染 hMSCs 扩增 7 d 后上架并种植于支架上移植于骨缺损处，1 周后检测到Ⅰ型胶原（Col Ⅰ）和血管内皮生长因子（VEGF）mRNA 表达，骨桥蛋白和 OC 明显增多，有矿化物形成；2 个月后有固态骨形成，乳糖腺病毒载体阴性对照组成骨弱[12,13]。

## 2　BMP-2 的运载和释放

BMP-2 是一种重要的成骨调节因子，在体内和体外能够诱导干细胞、成骨细胞分化和骨形成，是骨组织工程中应用最广泛的信号蛋白。体外将 hMSCs 种植于 PLGA 上构建组织工程骨，分为两组：一组给 BMP-2；另一组空白对照，植入体内 2 周及 2 个月后观察发现：两组间骨形成有显著的差异，给 BMP-2 后成骨明显[13]。

BMP-2 的运载和持续释放是骨组织工程的关键，将 rh-BMP-2 浸于 Hyaff-11 支架上体外观察释放动力学，用酶联免疫法检测显示在 28 d 有缓慢持续的释放，约释放了最初的 31.8%；诱导 C3H10T1/2 化验 ALP 活性增强证实其生物活性存在；说明 rhBMP-2 在 Hyaff-11 支架上有较好的保持，且能够持续低水平释放，也提示 BMP-2 是可以通过载体传送并能保持生物活性。rhBMP-2 与小分子量 PLGA 混合形成共聚物，植入小鼠的小腿肌肉，3 周后在植入部位微 X 线与组织检查有新骨形成，体外发现 PLGA 共聚物 14 d 在 PBS 液里有 78.5% 降解为小分子量的物质，推测 rhBMP-2 在植入部位随共聚物的降解而释放并有活性。认为 rhBMP-2 与 PLGA 共聚物是一种理想的运载系统[14]。Woo 等[15]将 BMP-2 与 PLGA 微粒混合形成 S（sustained）释放系统组，BMP-2 与水溶性 CMC 混合为 I（immediate）释放系统组，将两种系统分别植入兔颅骨缺损处，用 γ 射线测定示踪的 BMP-2 发现 I 组在 24 h 内释放了 65%，7 d 内快速释放完，S 组在初始释放 45% ~55%，能延长释放至 21 d，较 I 组在植入处有更大的 BMP-2 量以及维持跟高血清量和更长时间；6 周后都有典型的骨生成，但 S 组有 75% ~79% 的骨缺损愈合而 I 组仅 45% 恢复；说明 S 组是 BMP-2 运载和持续释放系统。

Yamamoto[16] 用戊二醛和明胶形成水凝胶与 BMP-2 混合物形成可控的释放系统，经皮下将水凝胶和 $^{125}$碘示踪的 BMP-2 混合物植入小鼠的脊背，体内 BMP-2 的保持期随水凝胶水的量的减少而延长，但每次保持时间均较纯注射 BMP-2 的保持期长，成骨能力较注射强；证明 BMP-2 在一定期间内的可控释放系统对诱导成骨非常重要。Maeda[17] 用胶原构建了一个圆柱型的 hBMP-2 可控的释放载体，称微球（minipellet，MP），MP1 由 10%（W/W）Glu 和 20%（W/W）Ala 构成，MP2 由 20%（W/W）Glu 和 20%（W/W）Ala 构成，MP1 和 MP2 直径不同；体外和体内释放结果显示 Glu 的增加加快了 rhBMP-2 的释放，释放的增速使 MP 的直径变小；3 周后 Ca 的形成与 rhBMP-2 释放剂量相关，每单位 rhBMP-2 释放形成的 Ca 与 MP 直径变小相关；MP 是一个有效的 rhBMP-2 控释系统。Yang[18] 利用多孔的能生物降解的 PLA 在特殊条件下包入 BMP-2 形成胶囊支架，观察该支架在体外体内诱导人骨源细胞分化和成骨能力，结果显示：在三维支架上胶囊释放 BMP-2 促进人骨原细胞粘附、转移、扩充和分化，皮下植入后促进骨的形成；PLA 胶囊控释 BMP-2 的方式有利于细胞基质的相互作用，且能促进骨形成，是骨组织工程控释细胞因子的新观念。

用基因载体转导 BMP-2 的基因于靶细胞，能够持续的表达 BMP-2 且不必需要运载体，是解决 BMP-2 有效释放的又一种途径。Musgrave 利用腺病毒构建 Ad-BMP-2 首先用于体内基因治疗并证实有新骨生成。构建人 BMP-2 表达于腺病毒载体即 AxCAOBMP-2，转染成肌细胞 C2C12 并用 AxCALacZ 作对照，结果 24 h 后细胞表达 BMP-2，5 d 后被转染的细胞有 ALP，并分泌 OC，表示成为成骨细胞；将 AxCAOBMP-2 注入小鼠的后退肌肉，21 d 后有骨形成；说明转导 BMP-2 的基因于细胞内有 BMP-2 的持续表达[19]。Xing 等[20]用单纯疱疹病毒 1 人感染造细菌染色体（BACs）形成 iBAC，以 iBAC 作为载体构建 iBAC-BMP-2 转染 MC3T3-E1，发现 iBAC 能有效的把 BMP-2 基因转入前骨细胞并表达功能 BMP-2 蛋白，诱导细胞得分化。

综上所述，目前在 BMP-2 的信号传导、成骨机制和组织工程的应用方面取得很好的成绩。BMP-2 作为成骨诱导的信号蛋白，在骨组织工程有重要的作用，但其在骨组织工程中如何达到更有效的控释和合适载体的选择还有待继续探素，建立高效的控释系统应是今后的主要的研究方向。

**关键词**：BMP-2；信号；骨生成；传送

**中图法分类号**：R341　　**文献标识码**：A

## 参考文献：

[1] Nussenbaum B, Teknos T N, Chepeha D B. Tissue engineering: the current status of this futuristic modality in head neck reconstruction [J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2004, 12(4): 311 - 315.

[2] Nohe A, Keating E, Underhill T M, *et al*. Effect of the distribution and clustering of the type Ⅰ A BMP receptor (ALK3) with the type Ⅱ BMP receptor on the activation of signalling pathways[J]. J Cell Sci, 2003, 116(Pt 16): 3277 - 3284.

[3] Sowa H, Kaji H, Hendy G N, *et al*. Menin is required for bone morphogenetic protein 2-and transforming growth factor beta-regulated osteoblastic differentiation through interaction with Smads and Runx2 [J]. J Biol Chem, 2004, 279(39): 40267 - 40275.

[4] Iwasaki S, Iguchi M, Watanabe K, *et al*. Specific activation of the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway and induction of neurite outgrowth in PC12 cells by bone morphogenetic protein-2[J]. J Biol Chem, 1999, 274(37): 26503 - 26510.

[5] Lemonnier J, Ghayor C, Guicheux J, *et al*. Protein kinase C-independent activation of protein kinase D is involved in BMP-2-induced activation of stress mitogen-activated protein kinases JNK and p38 and osteoblastic cell differentiation[J]. J Biol Chem, 2004, 279(1): 259 - 264.

[6] Ohyama Y, Nifuji A, Maeda Y, *et al*. Spaciotemporal association and bone morphogenetic protein regulation of sclerostin and osterix expression during embryonic osteogenesis [J]. Endocrinology, 2004, 145 (10): 4685 - 4692.

[7] Arikawa T, Omura K, Morita I. Regulation of bone morphogenetic protein-2 expression by endogenous prostaglandin E2 in human mesenchy-

mal stem cells[J]. J Cell Physiol, 2004, 200(3): 400-406.
[8] Cheng H, Jiang W, Phillips F M, *et al*. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs) [J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85-A(8): 1544-1552.
[9] Jorgensen N R, Henriksen Z, Sorensen O H, *et al*. Dexamethasone, BMP-2, and 1, 25-dihydroxyvitamin D enhance a more differentiated osteoblast phenotype: validation of an *in vitro* model for human bone marrow-derived primary osteoblasts[J]. Steroids, 2004, 69(4): 219-226.
[10] Osyczka A M, Diefenderfer D L, Bhargave G, *et al*. Different effects of BMP-2 on marrow stromal cells from human and rat bone[J]. Cells Tissues Organs, 2004, 176(1-3): 109-119.
[11] Dragoo J L, Choi J Y, Lieberman J R, *et al*. Bone induction by BMP-2 transduced stem cells derived from human fat[J]. J Orthop Res, 2003, 21(4): 622-629.
[12] Akita S, Fukui M, Nakagawa H, *et al*. Cranial bone defect healing is accelerated by mesenchymal stem cells induced by coadministration of bone morphogenetic protein-2 and basic fibroblast growth factor[J]. Wound Repair Regen, 2004, 12(2): 252-259.
[13] Huang W, Carlsen B, Wulur I, *et al*. BMP-2 exerts differential effects on differentiation of rabbit bone marrow stromal cells grown in two-dimensional and three-dimensional systems and is required for *in vitro* bone formation in a PLGA scaffold[J]. Exp Cell Res, 2004, 299(2): 325-334.
[14] Bessho K, Carnes D L, Cavin R, *et al*. Experimental studies on bone induction using low-molecular-weight poly (DL-lactide-co-glycolide) as a carrier for recombinant human bone morphogenetic protein-2 [J]. J Biomed Mater Res, 2002, 61(1): 61-65.
[15] Woo B H, Fink B F, Page R, *et al*. Enhancement of bone growth by sustained delivery of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in a polymeric matrix[J]. Pharm Res, 2001, 18(12): 1747-1753.
[16] Yamamoto M, Takahashi Y, Tabata Y. Controlled release by biodegradable hydrogels enhances the ectopic bone formation of bone morphogenetic protein[J]. Biomaterials, 2003, 24(24): 4375-4383.
[17] Maeda H, Sano A, Fujioka K. Profile of rhBMP-2 release from collagen minipellet and induction of ectopic bone formation[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2004, 30(5): 473-480.
[18] Yang X B, Whitaker M J, Sebald W, *et al*. Human osteoprogenitor bone formation using encapsulated bone morphogenetic protein 2 in porous polymer scaffolds[J]. Tissue Eng, 2004, 10(7-8): 1037-1045.
[19] Okubo Y, Bessho K, Fujimura K, *et al*. *In vitro* and *in vivo* studies of a bone morphogenetic protein-2 expressing adenoviral vector[J]. J Bone Joint Surg Am, 2001, 83-A Suppl 1(Pt 2): S99-S104.
[20] Xing W, Baylink D, Kesavan C, *et al*. HSV-1 amplicon-mediated transfer of 128-kb BMP-2 genomic locus stimulates osteoblast differentiation *in vitro*[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 319(3): 781-786.

(编辑 王 红)

(上接1699页)

冷冻封闭裂孔注气,另1例经再次玻切注气治疗后痊愈。其余患者在随访期间病情均稳定,未再发生玻璃体积血或视网膜脱离。术前视力绝大多数在0.02以下(82.0%),术后视力大于0.02小于0.1者12眼,占24.0%,大于等于0.1小于0.3者12眼,占24.0%,大于等于0.3者20眼,占40.0%。

## 3 讨论

El-Asrar等[2]主张一旦确诊为Eales病即给予激素和全视网膜光凝治疗,如果玻璃体积血难以吸收或伴有牵引性视网膜脱离则给予玻璃体手术和眼内全视网膜光凝治疗。在我们的回顾性研究中,共有11眼术前曾有氩激光视网膜光凝术史,其牵引性视网膜脱离发生率为18.2%,低于平均发生率(36.0%),新生血管膜发生率为27.3%,也低于平均发生率(36.0%),表明氩激光视网膜光凝可以减少Eales病的并发症。我们在临床上观察到年龄小的患者病情往往较重,其并发新生血管膜和牵引性视网膜脱离的发生率要高于年龄偏大的患者。我们曾根据患者的平均年龄将患者分为≤30岁年龄组和>30岁年龄组,比较分析了两组的牵引性视网膜脱离、新生血管膜的发生率。结果表明≤30岁年龄组的牵引性视网膜脱离、新生血管膜发生率分别为41.6%和37.5%,高于>30岁年龄组相应发生率(30.7%和26.9%),尽管二者在统计学上并没有显著差异。可能系样本量尚不够大所致。因此对于年龄小确诊为Eales病的患者,我们主张立即给予光凝治疗并加强随访,及时补充光凝治疗。对于随访条件差的年龄小些的患者,可能要考虑首选全视网膜光凝。如果出现玻璃体积血超过半月仍难以吸收者,宜尽早考虑行玻璃体手术治疗。

年龄小的患者易并发牵引性视网膜脱离及新生血管膜的原因尚不清楚,可能与年轻患者免疫反应机制较强有关。我们发现玻璃体手术联合眼内光凝患者术后炎症复发的很少,其原因可能是一方面玻璃体手术能够彻底清除玻璃体积血,保证了激光光凝的有效性,同时通过巩膜顶压,使得光凝更彻底,另一方面也可能是通过玻璃体手术清除了参与免疫反应的细胞成分从而阻断了视网膜血管炎症的再发展。

关键词: Eales病;玻璃体手术;牵引性视网膜脱离;新生血管膜
中图法分类号: R776.4; R779.6 文献标识码: B

## 参考文献:

[1] 罗 静, 姜德咏, 郭小健, 等. 氩激光治疗视网膜静脉周边炎的回顾性分析[J]. 湖南医科大学学报, 2001, 26(1): 45-47.
[2] El Asrar A M, Al Kharashi S A. Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of retinal vasculitis associated with tuberculoprotein hypersensitivity(Eales' disease)[J]. Br J Ophthalmol, 2002, 86(11): 1248-1251.

(编辑 薛国文)