维普资讯 http://www.cqvip.co

[7] Yick L W. Wu W So KF, et al. Time course of NOS expression and neuronal death in Clarke's nucleus following traumatic injury in adult rat spinal cord[J]. Neurosci Lett, 1998, 241(2-3): 155-158.

[8] Yu WH. Regulation of nitric oxide synthase expression in motoneurons following nerve injury[J]. J Neurosci, 1997, 19(3): 247-254.

[9] Charriaut-Marlangue C, Aggoun-Zouaoui D, Represa A, et al. Apoptotic features of selective neuronal death in ischemia, epilepsy and gp120 toxicity [J]. Trends Neurosci, 1996, 19(3): 109-114.

[10] Thompson C B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease[J]. Science, 1995, 267(5203): 1456-1462.

[11] Brown GC, Borutaite V. Nitric oxide, cytochrome c and mitochondria[J]. Biochem Soc Symp, 1999, 66(1): 17-25.

[12] Novikov L, Novikova L, Kellerth JO. Brain-derived neurotrophic factor promotes survival and blocks nitric oxide synthase expression in adult rat spinal motoneurons after ventral root avulsion [J]. Neurosci Lett, 1995, 200(1): 45-48.

[13] Yezierski RP, Liu S, Ruenes GL, et al. Neuronal damage following intraspinal injection of a nitric oxide synthase inhibitor in the rat [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1996, 16(5): 996-1004.

(编辑:王 林)

血管内皮生长因子与血管生成的研究进展

Advance of study on VEGF and angiogenesis

张天飞,蒋登金,郭光金
(重庆市第三军医大学基础医学部外科应用解剖与手术学教研室,重庆 400038)

[关键词] 血管内皮生长因子; 血管生成
[中国分类号] R730.54 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2003)04-0296-03

现已证实血管内皮细胞生长因子(VEGF)是唯一对血管形成具有特异性作用的生长因子,其它生长因子(如成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子等)能作用于包括血管内皮细胞在内的多种细胞,是不具特异性的。目前,通过基因工程研究发现血管内皮细胞特异性生长因子包括VEGF的5个亚型(VEGF-A、B、C、D、E),血管生成素的四个亚型和一个ephrin家族成员[1]。绝大多数对血管有影响的生长因子及其受体在动物实验中通过基因分析和/或转基因表达揭示了其生理作用及病理性血管生成机制。要使功能性血管形成,必须要这些因子协调作用,其他非血管性生长因子如血小板衍生性生长因子,转移性生长因子等也必不可少。这些因子是否促进血管向缺血组织生长、修复因炎症等损害的血管,尚待进一步研究。现重点就VEGF与血管生成的研究进展概述如下。

1 VEGF与血管生成和重塑

完整的血管生成包括早期的无序血管生长和后期的血管重塑两个阶段。前者是指血管内皮细胞在无血管组织内分裂增生形成幼芽,随着幼芽细胞前移和后续细胞的增生形成细胞索,数小时后出现管腔、相互吻合形成原始血管状网;后者就是指这些原始管状网通过进一步修复和血管腔扩张形成相互连接的分支状内皮管,同时与支持内皮细胞的周围基质紧密结合形成成熟血管。动物实验表明VEGF作为血管形成最关键的始动因子,诱导血管内皮细胞分裂增生,形成未完全连接的不成熟、欠稳定的原始血管,要使该血管经过重塑而成熟,必须有血管生成素1和ephrinB2的参与。因此,VEGF主要作用于早期的诱生阶段,对血管的重塑成熟作用较小[2]。

2 VEGF及其受体

VEGF最初称之为血管通透性因子是因为它不仅能使血管内皮细胞增生而且使血管通透性增加。尽管早期的大量研究主要集中在其促进血管生成能力方面,但是最近的一些研究发现它具有诱导血管渗透性增强的能力,尤其在疾病状态更明显。VEGF不同功能表现是因为它与细胞表面不同受体结合的结果,现已鉴定出传递VEGF刺激信号的主要受体是酪氨酸激酶,有三个亚型即VEGFR-1,VEGFR-2,VEGFR-3,此外,还有一系列的辅助受体,如神经毛菌素,主要是调节VEGF与受体的亲和力,但也不能排除有信号传递作用[3]。VEGFR-2可能具有调节VEGF促血管生长和血管通透性增加的双重作用;VEGFR-1与之相反,可能是抑制信号传递。动物实验表明缺乏VEGFR-2的鼠只有极少量的散在血管内皮细胞,不能形成血管,而缺乏VEGFR-1的鼠似乎有过量的内皮细胞形成相互畸形连接而非器官性管道。VEGFR-3可能在血管成长过程中起重要作用,但是它最独特的是在淋巴管表达,因此,VEGF-C(基于它能与淋巴特异性VEGFR-3结合)似乎对淋巴管的形成具有重要作用。VEGF-C转基因过量表达导致淋巴管过度增生证实了这一点。缺乏VEGF-B的鼠除心脏较小外,其余完全正常,提示VEGF

[收稿日期:2003-02-08] [修回日期] 2003-04-25

维普资讯 http://www.cqvip.com

-B具有促进冠状血管形成和生长作用，关于VEGF-D的生理作用尚不清楚[4-7]。

3 VEGF对胚胎发育的调节

现已清楚VEGF是有效的、关键的血管生长调节剂，从空间、时间、数量的不同角度敏感地调节血管生长，以免发生血管疾病。有作者将小鼠VEGF的两个等位基因裂解——类似破坏VEGFR-2，几乎导致胚胎血管完全缺如。如果只裂解小鼠VEGF的1个等位基因，则由于血管的严重畸形导致胚胎破坏。这或许提供了由于单一半计量效应致胚胎破坏的唯一例证。在胚胎发育过程中，VEGF表达的微妙变化都可能引起畸形或胚胎死亡或产后早期死亡[8,9]。用Cre-loxp介导的VEGF基因删除或给予可溶VEGF受体性(有效阻止VEGF活性)，证明在出生后早期的生长和发育过程中，VEGF仍发挥着致关重要的作用。虽然在出生后头几周内去VEGF活性可导致胎鼠死亡，但对较大胎鼠没有大的影响，似乎仅对仍需继续血管再塑的结构如骨生长板等有一定影响[10-11]。现已较明确阐明，啮齿类动物出生早期视网膜血管化需要VEGF的精确调节。血管最初芽生到无血管和缺氧的啮齿类动物视网膜，依赖于视网膜内的VEGF表达[12]。任何VEGF表达方式的混乱都会破坏视网膜血管化，对视网膜功能带来可怕的后果，此后，即使恢复了VEGF的正常表达也不能改变这种状况，但可以阻止其进一步恶化。使VEGF表达混乱的最简单动物模型就是将刚出生的鼠置于短暂的高氧状态，抑制视网膜VEGF的表达，引起血管生长停止甚至退化，然后再使动物回到正常状态，使无血管视网膜成为缺氧状态引起VEGF突然异常表达，强力促进新血管生成，在这种完全不正常的状态下则出现血管渗透性增加，视网膜出血，最后导致视网膜破坏[12]。这个模型提示早产儿的氧治疗可能扰乱VEGF的精确调节机制，引发视网膜病。糖尿病性视网膜病与此相似，最初视网膜血管受损，视网膜缺氧引起VEGF表达致异常血管增生(伴随血管渗漏和出血)。这些发现说明不恰当的引入VEGF可能导致异常血管形成，引起疾病。有研究揭示给成年组织如肌肉、皮肤过量的VEGF会导致渗漏和出血的血管形成，且伴随炎症反应-组织水肿[13]。这预示组织缺氧不一定伴随有功能性血管增生反应。

4 VEGF在肿瘤血管形成中的作用

临床和动物实验证明，如果肿瘤没有新生的血管供应营养，在其直径达到1~2 mm即停止生长，因此诱导血管生成的能力是肿瘤生长、浸润、转移的前提。在肿瘤无血管缺氧状态下，引起肿瘤自分泌VEGF，促使血管内皮细胞分裂增生，毛细血管芽生，在其他因子的共同作用下形成肿瘤营养血管，保持肿瘤生存和进一步生长[14]。因此抑制肿瘤VEGF的自分泌，可能成为抑制肿瘤生长、成为治疗手段之一。

5 VEGF的临床应用

现已发现有许多生长因子能调节血管形成和生长，但是它们必须在时间、空间和剂量方面保持高度协调才能形成有功能的血管。不难看出血管的形成与生长是一个复杂的生理过程，该过程的复杂性使得应用VEGF促使新生血管形成与生长以治疗缺血性疾病尚待进一步研究。最近用VEGF治疗心脏缺血临床实验的大量失败报告向我们提出了这样一个问题：为什么早期的动物实验和少量临床实验均取得成功[15]？这可能是由于模拟人类疾病的动物模型的不严谨所致。因此，有作者认为无论是动物实验还是临床实验都应该用安慰剂作为对照进行双盲实验，以克服研究者的偏见[16]。

综上所述，血管生长的复杂性使应用VEGF作为治疗用药面临着巨大的挑战，要阻止血管的生长(如肿瘤血管)同样也面临着巨大的挑战，无疑去VEGF活性是抗血管生存最有效的手段之一，也是抑制肿瘤生长的有效方法之一。

[参考文献]

[1] Dale NW, Yancopoulos GD. Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins and ephrins in vascular development[J]. Genes Dev, 1999, 13(9): 1055-1066.

[2] Risau W. Mechanisms of angiongenesis[J]. Nature, 1997, 386(6626): 671-674.

[3] Socker S, Takashima S, Miao HQ, et al. Neuropilin-1 is expressed by-endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor[J]. Cell, 1998, 92(6): 735-745.

[4] Hiratsuka S, Minowa O, Kuno J, et al. Flt-1lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice[J]. Proc Natl Acade Sci USA, 1998, 95(16): 9349-9354.

[5] Taipale J. Makinen T, Arighi E, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-3[J]. Curr Top Microbiol immunol, 1999, 237(1): 85-96.

[6] Persico MG, Vincenti V, Dipalma T. Structure, expression and receptor-binding properties of placenta growth factor[J]. Curr Top Microbiol immunol, 1999, 237(1): 31-40.

[7] Bellomo D, Headrick, JP, Silins, GU, et al. Mice lacking the vascular endothelial growth factor-B gene(Vegfb) have smaller hearts, dysfunctional coronary vasculature, and impaired recovery from cardiac ischemia[J]. Circ Res, 2000, 86(2): 29-35.

[8] Carmeliet P, Ng-YS, Nuyens, et al. Impaired myocardial angiogenesis and ischemic cardiomyopathy in mice lacking the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF164 and VEGF188[J]. Nature Med 1999, 5(5): 495-502.

[9] Miquerol L, Langille B, Nagy A. Embryonic development is disrupted by modest increases in vascular endothelial growth factor gene expression[J]. Development, 2000, 127(18): 3941-3946.

[10] Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, et al. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation[J]. Nature Med, 1999, 5(6): 623-628.

[11] Gerber H, Hillan KJ, Ryan A, et al. VEGF is required for

维普资讯 http://www.cqvip.com

growth and survival in neonatal mice[J]. Nature Med, 1999, 126 (6): 1149 - 1159.

[12] Benjamin LE, Hemo I, Keshet E, et al. Plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF[J]. Development, 1998, 125(9): 1591 - 1598.

[13] Pettersson A, Nagy JA, Brown LF, et al. Heterogeneity of the angiogenic response induced in different normal adult tissues by vascular permeabillity factor/vascular endothelial growth factor [J]. Lab Invest, 2000, 80(1): 99 - 115.

[14] Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF[J]. Science, 1999, 284(5422): 1994 - 1998.

[15] Zagzag D, Hooper A, Friedlander DR. In Situ expression of angiopoietins in astrocytomas identifies angiopoietin-2 as an early marker of tumor angiogenesis[J]. Exp Neurol, 1999, 159(2): 391 - 400.

[16] Ferrara N, Alitalo K. Applications of angiogenic growth factors and their inhibitors[J]. Nature Med, 1999, 5(11): 1359 - 1364.

(编辑:兰阳军)

·个案与短篇·

鼻骨骨折复位手术的护理体会

周继伟,黄茂华,肖 利,陈 媛
(第三军医大学西南医院耳鼻喉科,重庆 400038)

[关键词] 鼻骨;骨折复位;护理
[中图分类号] R765.9 [文献标识码] B [文章编号] 1672 - 5042(2003)03 - 0298 - 01

外鼻突出于面部中央,鼻骨较薄,外伤后易骨折,骨折可局限于鼻骨,也可累及鼻、眼眶和口腔,更严重者则与颅脑外伤同时存在。现将鼻骨骨折复位术护理体会报告如下。

1 临床资料

我院自2001年1月至2002年1月,门诊行鼻骨骨折复位术共38例,其中男性30例,女性8例,年龄16~50岁,平均年龄26岁,多为单侧鼻骨骨折。

2 治疗原则

2.1 麻醉方法

采用1%丁卡因、1%麻黄素鼻腔表面麻醉。

2.2 手术方法

将患侧鼻腔上部表面麻醉后,应用包有薄凡士林纱布的7寸弯血管钳,放入患侧鼻腔凹陷处,置于鼻骨之下,向上抬,此时可听到鼻骨复位时出现的"喀嚓"声,同时用另一只手触及患侧鼻骨处,感知鼻外形情况。成功后如出血较多者,用凡士林油纱条填塞鼻腔,出血少者用消毒棉球填塞。

[收稿日期] 2003 - 03 - 25 [修回日期] 2003 - 05 - 30

3 结果

本组病例中平均手术时间15 min,其中1例因超出手术复位期,中止手术,其余37例复位成功,成功率97.3%。随访1月,均恢复良好,无鼻腔大出血或鼻歪斜等并发症发生。

4 讨论

当心理指导时应向患者及家属介绍鼻骨骨折复位的目的、方法以及注意事项,用安慰的语言与患者交谈,建立一种良好的朋友关系,缓解其紧张情绪,主动积极配合治疗。术中嘱患者头勿动,有少许出血属正常情况。术后取半卧位,可以减轻局部肿胀及便于吐出分泌物,如有头昏或虚脱者则改为平卧位。进半流质饮食或软食。注意鼻出血,疼痛时给予镇静剂。面部肿胀明显者,术后24~48 h内用冰敷,可止痛止血,出血停止后用热敷,以促进消肿。鼻内填塞纱条于术后24~48 h取出,取出后24 h应安静卧床休息,忌用力擤鼻,可用1%麻黄素生理盐水或石蜡油滴鼻每日3~4次。2周内勿触动鼻部,勿用力擤鼻,尽量避免打喷嚏,以免鼻内填塞纱条松动或脱出。严密观察病情及体温变化。术后出现剧烈头痛、恶心、呕吐等脑膜刺激症状应立即通知医生对症处理。

(编辑:张天飞)