维普资讯 http://www.cqvip.com

致胆管损伤;③对胆囊病理性改变认识不够，一味的追求小切口而造成胆管损伤;④麻醉效果不满意,加之小切口术野显露不充分,勉强手术而引起损伤。在开展小切口胆囊切除的初期对胆总管残余结石未引起重视,胆囊结石继发胆总管结石的发生率为6%～19.5%[6],随着临床经验积累本文提出:胆总管直径大于1 cm,胆囊内多发性结石小于0.5 cm,B超术前提示胆总管内可疑有结石存在,均应进行经胆囊管术中胆道造影,对减少胆管残余结石的发生有一定帮助。

7 正确对待MC

小切口胆囊切除术前需做一些必要的辅助检查,有黄疸或黄疸史需做ERCP检查。个别病例在小切口下难以完成手术,要适时延长切口,确保手术的安全。还应注意如下几个问题:①应该由有一定肝胆外科经验,能独立处理复杂胆道疾病的医师承担这一工作;②要有良好的麻醉做保证;③当胆囊病变严重或合并胆道系统疾病时,应在术中及时延长切口,确保手术的顺利进行,减少手术并发症发生;④正确掌握和应用电刀的分离、切割、电凝是减少胆管、周围组织损伤的主要措施之一。

MC旨在减少胆囊切除患者的创伤和痛苦,它虽有许多优点,但因创口小、术野窄而深,给手术操作带来较大困难,存在一定并发症。若医院不具备条件,医生缺乏经验而勉强施行MC,则有可能发生副损伤。所以,建议在行小切口胆囊切除术时在局部解剖关系辨认困难时应果断延长切口,以保证手术的质量与安全。

[参考文献]

[1] 曹金铎,张伟华.小切口胆囊切除术[J].中国实用外科杂志, 1994, 14(7):92-94.
[2] 黄志强,黎鳌,张肇祥. 外科手术学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,1996.1023.
[3]李荫山,江少杰,展德廷,等.小切口胆囊切除术30例报道[J]. 肝胆胰脾外科杂志, 1996,2(2):107-109.
[4]王坚,任犹峻.小切口胆囊切除术致医源性胆道损伤的原因和预防[J]. 肝胆胰外科杂志,1997,9(1):29-30.
[5]周玉坤, 蔡珍福, 丁建民,等. 小切口胆囊切除术31例严重并发证的临床分析[J].肝胆外科杂志,1999,7(1):35-36.
[6]蔡乾荣, 李福新,朱忠良,等. 小切口胆囊切除经胆囊管处理胆总管继发性结石[J].肝胆胰外科杂志,1999,11(1):27-29.

(编辑:张集建)

NO/NOS在神经系统中作用的哲学思考

Philosophic thinking about roles of NO/NOS in nerve system

邱 光[1],唐俊明[2],罗学港[1]
(1.中南大学基础医学院人体解剖学和神经生物学系,湖南 长沙 410013;2.郧阳医学院生理教研室,湖南 郧阳 442000)

[关键词] NO;NOS;神经损伤
[中国分类号] R338.2 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2003)04-0294-03

一氧化氮(Nitric Oxide, NO)被称为"明星分子",自发现以来一直受到人们广泛关注。NO由L-精氨酸在一氧化氮合酶(nitric oxide synthase ,NOS)作用下生成,是一种在细胞内和细胞间具有高度活性的信使分子,广泛分布于生物体内各组织中,特别是神经组织中。研究表明NO具有免疫调节、神经传递、血压调控和血小板凝聚抑制等生理功能，而且其浓度的变化与机体的生理机能亦紧密相关。同时发现NO参与多种疾病的发生发展,尤其表现在神经系统病理损伤的过程。本文用哲学的思想分析NO的认识过程,特别是它在神经系统中的作用特点,为利用NO的供体和NO/NOS抑制剂医治神经系统疾病提供新的见解和策略。

1 NO/NOS的多维效应

任何物质系统都是时间结构和空间结构、结构和功能的统一体。一氧化氮有3种状态存在于生物体系中,包括阳离子形式(NO^+)、自由基形式(NO.)和阴离子形式(NO^-)。NO在生物体内的主要反应包括NO能与蛋白质辅基里的金属离子,特别是血红蛋白里的铁形成亚硝酰络合物;NO能与超氧离子(O_2^-)反应生成过氧亚硝酸根($ONOO^-$);NO能与蛋白质或肽里的硫醇基反应生成S-亚硝酰络合物[1]。NOS有两种亚型,即原生型(cNOS)和诱导型(iNOS);原生型又可分为内皮型(eNOS)和神经元型(nNOS),其中以nNOS在脑的表达最多[2]。cNOS是细胞本身固有的。正常生理状态下,机体能通过cNOS的作用产生适量的NO,从而在体内发挥重要的生理功能。而iNOS虽广泛存在于人和哺乳动物的巨噬细胞等免疫细胞中,但在正常生理状态下,iNOS不发挥其生物活性,只是在病理条件下(炎症、肿瘤、创伤等)才被激活、诱生,催化机体合成大量的NO。大量NO是败血症性休克、感染、缺血/再灌损伤、动脉硬化症等的主要原因之一。

对生物体系中不同种形式NO/NOS的不同性质和反应活性的深入研究,不仅说明NO/NOS具有神奇的生理功能,而且说明NO的表达量一旦超过一定的度将引起组织的病理改变。可见

[收稿日期] 2003-08-08 [修回日期] 2003-09-12

维普资讯 http://www.cqvip.co

NO/NOS的多样性不仅体现在其作用的多样性，而且体现NO/NOS作用多样性与NO/NOS本身的表达量紧密相关[3]。

2 从量变到质变的角度理解NO/NOS在神经系统中的作用

2.1 NO/NOS在神经系统中的生理作用

在正常生理状态下，适量的一氧化氮发挥了重要的生理作用。它作为一种神经信使分子，能通过扩散作用于相邻的神经元，再激活鸟苷酸环化酶，提高cGMP水平从而产生生理效应[4]。如NO可诱导与学习、记忆有关的长时程增强效应(Long-term potentiation，LTP)，并在其LTP中起逆信使作用。同时它具有调节脑血流的作用。脑血管内皮细胞持续释放NO，后者激活鸟苷酸环化酶，使血管平滑肌处于舒张状态，对脑血流的调节具有重要作用。在外周神经系统，NO被认为是非胆碱能、非肾上腺素能神经的递质，参与痛觉传入与感觉传递过程。

2.2 NO/NOS在神经病理发展过程早期的保护作用

在神经病理发展过程的早期，适量表达的NO/NOS对神经元有一定的保护作用。如在脑缺血的早期，适量的NO对脑细胞有保护作用。实验表明缺血缺氧性脑损伤10 min，Ca^{2+}-CaM依赖的eNOS和nNOS被早期激活，缺血区nNOS mRNA和eNOS mRNA上调，NO短暂升高，参与信使调控、扩张血管，发挥对脑细胞的保护作用[5]。同时研究也发现NOS神经元有其自身的保护机制。

2.3 NO/NOS表达量与神经病理损伤的关系

NOS作为产生NO的关键酶，与神经病理损伤有重要的关系。神经元的损伤会导致不同程度、不同时程的NOS表达，脊髓创伤后局部组织水肿，同时会出现相应的脊髓节段内和远隔部位的神经内NOS表达的上调[6-7]。如大鼠的下胸段脊髓半横切后，腰段脊髓Clarke核内NOS的表达上调[7]。在中枢神经系统，一侧脑干神经的损伤会导致同侧相应的颅神经的运动神经元内NOS表达。在舌下神经损伤时，舌下神经核内的NOS的表达与舌下神经不同创伤性质(切断、撕脱、夹伤等)有关，表明突触后靶组织和轴突鞘细胞参与NOS的表达的调节[8]。同时NOS的表达与神经损伤在时间和程度上也高度一致。从事物量变质变的关系可以发现神经系统释放的一氧化氮的浓度变化与神经系统的病理状态密切相关。过量的一氧化氮具有神经毒性，可导致多种类型的神经元凋亡。在脑缺血损伤以及老年性痴呆、帕金森氏症、肌萎缩性侧索硬化症、小脑退行性病变等神经退行性疾病发生发展的过程中，均伴随特定种类的神经细胞的过度凋亡[9-10]，而一氧化氮引起的神经细胞损伤可能是神经元凋亡的病因之一。目前认为NO作为有一个未配对电子的自由基，能氧化生成$O_2\cdot$和H_2O_2；过量合成的NO也可与$O_2\cdot$反应生成$OONO^-$或NO_2^-等产物，造成脑细胞膜脂质过氧化、ATP酶活性降低、细胞蛋白质损伤及各种含铁-硫酶失活等，从而损伤线粒体的电子传递系统，抑制能量代谢和DNA合成[11]。细胞能量代谢的抑制使自由基增加，引起细胞膜损伤，Ca^{2+}内流，细胞内线粒体肿胀，导致细胞凋亡。

可见，NO/NOS在神经系统中的作用不是单一的参与生理或病理过程。具体表现出什么作用，与NO/NOS在神经系统的分布及其浓度有关。

3 从度的角度理解NO的供体和NO/NOS抑制剂在临床的应用

在正常生理状态下机体可产生适当水平的NO以维持各系统的机能，但许多慢性疾病如高血压、动脉粥样硬化等可造成血管内皮细胞损伤，使NO产生减少，此时补充外源性NO是一种必要的治疗措施。正如上文谈到的NO的大量产生会对机体造成损害，从量变到质变的哲学角度可以认识到NO供体的应用必须控制在一定范围内。

同时，神经损伤过程中能够引起NO/NOS的过量表达从而导致神经元的凋亡，通过抑制NOS的表达可以提高受创神经元的存活率、促进轴突的再生，也就是说利用NOS的抑制剂通过抑制NO的表达能够减轻神经损伤后的神经元的死亡。Novikov[12]等人应用脑源性神经营养因子在脊神经根撕脱后12周内完全抑制了NOS的表达，使脊髓运动神经元的存活率明显提高。但并不是所有的NOS抑制剂都具有这种保护效应，有的甚至起反作用。如切断大鼠视神经后眼内反复注射硝基-L-精氨酸甲基酯(NOS抑制剂)，可使视网膜节细胞在两周内死亡率增高[13]。同时发现许多神经的修复现象与NOS的表达的上调呈平行的关系。这些都说明NO/NOS本身对神经损伤的影响不是简单的促进或者抑制作用。因此应用NO/NOS抑制剂实现神经系统的修复不能简而化之。NO/NOS对神经系统作用的体现与神经元的位置、细胞表面的受体分布以及它们的时空分布有关。所以只有充分认识NO/NOS与神经损伤和修复关系的复杂性，才能合理利用NO供体和NO/NOS抑制剂使其在神经损伤修复过程中发挥更为理想的作用。

[参考文献]

[1] Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms[J]. Science, 1992, 258(5090): 1898-1902.

[2] Viktorov IV. The role of nitric oxide and other free radicals in ischemic brain pathology[J]. Vestn Ross Akad Med Nauk, 2000, 41(4): 5-10.

[3] 张功耀，曹志平.科学技术哲学教程[M].湖南：中南大学出版社，2001.15.

[4] Snyder SH. Nitric oxide: first in a new class of neurotransmitters [J]. Science, 1992, 257(5069): 494-496.

[5] Gahm C, Holmin S, Mathiesen T. Temporal profiles and cellular sources of three nitric oxide synthase isoforms in the brain after experimental contusion[J]. Neurosurgery, 2000, 46(1): 169-174.

[6] Winkler T. Sharma HS, Stalberg E, et al. Spinal cord evoked potentials and edema in the pathophysiology of rat spinal cord injury. Involvement of nitric oxide [J]. Amino Acids, 1998, 14(1-3): 131-139.

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