维普资讯 http://www.cqvip.com

272.

10. Hollinger J. Preliminary report on the osteogenic potential of a biodegradable copolymer of polyactide (PLA) and polyglycolide (PGA). J Biomed Mater Res, 1983,17:71—82.
11. Majola A, Vainionpas S, Vihtonen K, et al. Absorption, biocompatibility, and fixation properties of polylplactic acid in bone tissue, An experimental study in rats. Clin Orthop, 1991,268:260—269.
12. Visscher GE, Robison RL, Manlding HV, et al. Note:biodegradation of and tissue reaction to poly (DL — Lactide) microcapsules. J Biomed Mater Res, 1986,20:667—676.
13. Hollinger J, Battistone G. Biodegradable bone repair materials. Clin Orthop, 1986,207:290—305.
14. Walton M, Cameron M. Effience of an absorbable interference screw for graft fixation in anterior cruciate ligament reconstruction: A study using a sheep medel. J Bone Joint Surg (Br), 1996,78—B, supp I:21.
15. Rokkanen B, Bostman O, Vainionpaa S, et al. Biodegradable implants in fracture fixaton: early results of treatment of fractures of the ankle. Lancet, 1985,7:1422—1424.
16. Hope P, Williamson D, Coates C, et al. Biodegradable pinfixation of elbow fractures in children. J Bone Joint Surg (Br), 1991,73—B:965—968.
17. Bostman O. Intense granulomatous inflammatory lesions associated with absorbable internal fixation devices made of polyglycolide in ankle fractures. Clin Orthop,1992,278:193—199.
18. Bostmm O, Hirvensalo E, Malcinen J, et al. Foreign—body reations to fracture fixation implants of biodegradable synthetic polymers. J Bone Joint Surg (Br), 1990,72—B:592—596.
19. Michlson J, Maryland B, et al. Fractures about the ankle. J Bone Joint Surg (Am), 1995,77—A:142—152.
20. Rokkanen P, Bostman O, et al. Absorbable implants in the fixation of fractures, osteotomies, arthrodeses and ligaments. Acta Orthop Scand, (supple) 1994,260:19—20.
21. Bostman O, Hirvensalo E. Impact of the use of absorbable fracture fixation implants on consumption of hospital resources and economic costs. J Trauma, 1991,31:1400—1403.

(收稿:1998—02—20)

240—243 VEGF 肿瘤 血管生成 VPF 20

血管内皮生长因子对肿瘤血管生成的影响

徐 冬* 综述 张绍祥** 审校

R730.231

血管生成对于实体肿瘤的生长和转移十分重要。肿瘤可通过血管生成从机体获得大量营养,并通过生成的血管转移到身体其他部分继续生长繁殖。在肿瘤血管生成中各种细胞因子起着极为重要的作用,其中血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor,VEGF)又叫血管通透因子(Vascular permeability factor, VPF)特异地作用于内皮细胞,升高细胞内Ca^{2+}浓度,促进内皮细胞迁移增殖,增加血管通透性,诱导细胞外基质形成。

一、VEGF 的结构

VEGF 是一种分子量为 34—45KD 的碱性糖蛋白,其 DNA 结构中有一疏水前导序列,而成熟的蛋白则无此结构。VEGF 前体 mRNA 含有 8 个外显子,经剪切后可表达成不同分子量的 VEGF。根据氨基酸残基数目的不同可分为 $VEGF_{206}$、$VEGF_{189}$、$VEGF_{165}$、$VEGF_{121}$、$VEGF_{23}$,其中 $VEGF_{206}$包含所有的外显子和部分第 7 个内含子,$VEGF_{189}$包含 8 个外显子,$VEGF_{165}$缺少外显子 6,$VEGF_{121}$缺少外显子 6 和 7,$VEGF_{23}$只

* 作者单位:400038 重庆市第三军医大学 951 级七年制学员
** 解剖学教研室

维普资讯 http://www.cqvip.com

保留了1、8外显子[1]。其中$VEGF_{165}$、$VEGF_{121}$以可溶性方式分泌，可直达靶细胞发挥作用，$VEGF_{206}$、$VEGF_{189}$则保留在细胞基质中，但其活性部分可被血浆纤维蛋白溶酶释放出来。除$VEGF_{121}$外均与肝素有亲和力。

二、VEGF的生物学作用

1. 升高细胞内Ca^{2+}浓度　VEGF与血管内皮细胞上的特异受体结合后，通过磷酸肌醇特异性磷酸酯酶C使胞内IP_3升高，Ca^{2+}浓度升高，微摩尔浓度的VEGF几秒钟内可使Ca^{2+}浓度升高4倍[2]。

2、促进内皮细胞分裂增殖　VEGF是一功能极强的促内皮细胞有丝分裂原。用抗VEGF抗体可使肿瘤内血管密度下降。VEGF与血管内皮细胞上的flt－1受体结合，引起受体自身磷酸化，激活细胞的蛋白激酶，诱导内皮细胞增殖。

3、提高血管通透性　VEGF能增加微血管[2]特别是毛细血管后静脉和小静脉的渗透性，是已知最强的血管渗透剂，作用浓度低于1mmol/ml，比组胺大5万倍，与神经胶质瘤瘤周水肿有关。

血管中的大分子物质大部分是通过内皮细胞内囊胞(Vesicular vascuolar organelle，VVO)进入组织间隙[3]。VEGF可诱导内皮细胞上窗孔形成，开放内皮细胞间连接，利于血管中大分子物质通过血管壁，但主要是通过增加内皮细胞内囊胞的功能发挥渗透作用，Q－Hong等对结合VEGF的内皮细胞进行超微结构观察发现VEGF结合在细胞的无腔侧质膜和胞质小囊，液泡上面，尤其是位于胞膜无腔侧的部分[4]。VEGF作用于VVO使其开放小窗有利于大分子物质的渗透，促进细胞外基质聚集。

三、VEGF表达的调节

VEGF的表达受多种因素调节。缺氧可诱导VEGF表达，Andrew等将体外培养的小鼠心肌细胞置于缺氧环境中或抑制其电子传递链，则见到大量VEGF表达[5]。白介素－1β、肿瘤坏死因子α、碱性纤维母细胞生长因子均可诱导VEGF的表达。突变的Ras基因和变异的P53基因可上调肿瘤细胞中VEGF的表达。野生型P53基因可抑制V－Src癌基因对VEGF表达的促进作用，而变异P53则无此作用，这表明体内基他癌基因和抑癌基因对VEGF表达也可能有作用[6]。

四、VEGF受体

目前已在内皮细胞上检出两种VEGF高亲和力酪氨酸激酶受体VEGFR－1/flt－1(fmslike tyrosine kinase－1)和VEGFR－2/kDR/flk－1(kinase insert domain containing receptor/fetal liver kinase－1)这两种受体主要分布于内皮细胞上，在成骨细胞，晶状体上皮细胞，单核细胞及鼠的造血细胞上也有表达。VEGF与内皮细胞表面受体中的flt－4也可结合，但特异性不高。

五、VEGF对肿瘤血管生成的影响

VEGF对肿瘤的生长和转移起着重要作用。K Jin Kim等用抗VEGF单克隆抗体成功地抑制了注入小鼠体内的多形神经胶质瘤的生长[7]。Asam等发现大部分实体瘤细胞向基质中释放VEGF，而VEGF单克隆抗体MV303几乎阻止了全部实体瘤的生长，用MV303还抑制了从静脉注入BALB/C幼鼠体内的HT－1080肿瘤的肺转移[8]，这些都是因为抑制了VEGF对血管生成的作用。

在肿瘤内Davorak等用免疫生化技术和原位杂交技术发现，肿瘤细胞内可探测到VEGFmRNA，血管内皮细胞无VEGFmRNA表达，VEGF大部分与血管内皮细胞结合，基质中也结合有少许VEGF，离肿瘤较远的内皮细胞上无VEGF，这表明肿瘤细胞可分泌VEGF并作用于邻近的血管内皮细胞[9]。肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)和肿瘤细胞一样也能分泌VEGF。一般的T细胞即可表达稳定水平的VEGFmRNA片断，编码两种分泌性VEGF单体。Michael等对CD_4^+、CD_8^+和Jurkat细胞培养一夜后对T细胞所处的基质中的VEGF进行分析发现可溶性VEGF浓度约为10ng/ml，为VEGF发挥正常生理活性的剂量[10]。

缺氧可上调肿瘤细胞和T细胞VEGF的表达并可诱导内皮细胞表达VEGF，Hlaky等发现缺氧6小时后，培养中的人乳腺癌成纤维细胞中VEGFmRNA表达增加至少30倍，而正常乳腺癌成纤维细胞中VEGFmRNA增加10倍，当氧供应正常时，其水平亦恢复正常[11]。将CD_8^+T细胞置于缺氧环境中16～24小时后可发现其VEGFmRNA比正常氧情况下培养细胞增多[10]，正常情况下内皮细胞一般不表达VEGF，Toshisuke等发现将BPAE细胞置于缺氧环境中18小时，用Northern Blot分析可测到内皮细胞内存在单一的3.7kb的VEGFmRNA，这表明内皮细胞VEGF可能也能通过自分泌途径发挥作用[12]，在实体瘤内由于肿瘤生长快，耗氧多，而血供又相对缺乏，造成缺氧状况，诱导VEGF表达，促进血管生成，改善缺氧状况。

缺氧诱导VEGF表达的确切机制尚未研究清楚。缺氧可引起钙内流增加和膜联蛋白激酶C激活，两者

维普资讯 http://www.cqvip.com

都能诱导 VEGF 生成，但抑制 Ca^{2+} 内流并不影响缺氧所诱导的 VEGF 的表达，而抑制膜联蛋白激酶 C 则可部分减少缺氧所诱导的 VEGF 生成[5]。在 VEGF 基因中发现了对缺氧敏感的区域，在缺氧环境下 V－Src 激酶可诱导 VEGFmRNA 生成，但在非缺氧环境中仍可诱导其生成，这表明 V－Src 激酶与缺氧可能作用于不同途径来诱导 VEGF 表达。

肿瘤血管对 VEGF 的反应性高于正常。VEGF 受体在正常情况下不多，但肿瘤中 VEGF 的受体表达上调，这些已在胃肠腺癌、神经胶质瘤、血管肉瘤中证明。另外某些肿瘤细胞分泌胎盘生长因子，它并不促进内皮细胞分裂，但能增强 VEGF 低浓度下丝裂原活性[13]。VEGF 与受体结合需要内皮细胞表面肝素样分子的参与。高浓度肝素(10～1000μg/ml)可抑制 VEGF 与其受体的结合，低浓度(0.1～1μg/ml)可加强其结合。如用肝素酶消化内皮细胞，则 VEGF 与其受体不结合，如再加入外源性肝素则可恢复结合[14]。有些肿瘤细胞可分泌肝素，促进 VEGF 与其受体结合。

VEGF 与内皮细胞结合，提高了血管壁的通透性，导致纤维蛋白原外渗和聚集，形成一种细胞外纤维胶状物，为纤维母细胞和内皮细胞迁入提供了一个合适的环境，VEGF 诱导内皮细胞产生蛋白水解酶，间质胶原酶分解基底膜并改变细胞外基质，使之适于血管生成[2]。内皮细胞在 VEGF 刺激下增殖，向前移动，然后新生的内皮细胞分泌内皮下基底膜成分，形成新的基底膜，同时细胞围拢成管壁。VEGF 可通过诱导内皮细胞窗孔形成、连接开放改变血管形态。VEGF 还可影响肿瘤血管分布，Yutaka 等发现肿瘤边缘的 VEGF 浓度大于坏死的中央部分，而肿瘤血管的密度也是边缘大于中央[15]。

针对 VEGF 对肿瘤血管生成的作用，采用不同方法作用于 VEGF 产生及发挥作用的不同阶段发挥抗肿瘤的作用，近年来成为人们研究的热点。应用反义 VEGF－RNA 可抑制 VEGFmRNA 的翻译，亲肝素的抑制剂抑制 VEGF 与其受体结合，用 VEGF 单抗抑制 VEGF 活性或与药物交联实行导向治疗，用 VEGF 受体拮抗剂治疗都收到了良好效果。但肿瘤内血管生成受多种因素影响，单独作用于 VEGF 并不能充分发挥抗肿瘤作用，综合考虑各方面因素对肿瘤生长的作用，结合化疗、放疗及其他各种手术的应用，可大大提高抗肿瘤效果。随着人们对肿瘤血管生成的不断认识，抗肿瘤血管生成必将在抗肿瘤治疗中发挥重要的作用。

参考文献

1. Edmund T, Richard M. The human gene for vascular endothelial growth factor multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. J Biol Chem. 1991,266:11947.
2. Harold FD, Lawrence FB, Michael D, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. Am J Pathol, 1995,146:1029.
3. Saran K, Janice AN, Harold FD, et al. Pathways of macromolecular tracer transport across venules and small veins. Lab Invest, 1992,67:596.
4. Qu－Hong, Janice AN. Ultrastructural localization of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor to the abluminal plasma membrane and vesiculovacuolar organelles of tumor microvascular endothelium. J Histochem Cystochem, 1995, 43:381.
5. Andrew PL, Nina SL, Joseph L, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor in cardiac myocytes. Circ Res. 1995,76:758.
6. Debabrata M, Leonides T, Vikas PS. Wild－type p53 and v－src exert opposing influences on human vascular endothelial growth factor gene expression. Cancer Res, 1995,55:6161.
7. K Jin Kim, Bing LI, Jane W, et al. Inhibition of vascular endothelial gorwth factor－induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo. Nature. 1993,362:841.
8. Makoto A. Inhibition of tumor growth and metastasis by immunoneutralizing monoclonal antibody to human vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor 121. Cancer Res. 1995, 55: 5296.
9. Harold FD, Tracy M, Sioussat, et al. Distribution of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in tumors: concentration in tumor blood vessels. J Exp Med, 1991,174:1275.
10. Michael RF, Francis XS. Peripheral blood T lymphocytes and lymphocytes infiltrating human cancers. Cancer Res, 1995,55:4140.
11. Ann H, Christina T, Philip H, et al. Mammary fi-

维普资讯 http://www.cqvip.com

broblasts may influence breast tumor angiogenesis via hypoxia — induced vascular endothelial growth factor up — regulation and protein expressing. Cancer Res, 1994,54:6083.

12. Yu XL, Shanna RC. Hypoxia Regulates vascular endothelial growth factor gene expression in ECs, Identification of a 5' enhancer. Cancer Res, 1995, 77:638.

13. Erika H, Ton B, Juha J, et al. Vascular growth factors and receptors in capillary hemangioblastomas and hemangiopericytomas. Am J Pathol, 1996,148: 763.

14. Hela GG, Shay S, Israel V, et al. The bindings of vascular endothelial growth factor to its receptors is dependent on cell surface—associated heparin—like molecules. J Biol Chem, 1992,267:6093.

15. Yutaka, Takashi, Yasubiko K, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. Cancer Res, 1995,55:3964.

(收稿:1998—05—17)

·个 案·

加压快速输液抢救低血容量性休克54例疗效分析

魏安民* 李 霞*

失血性休克是外科、妇产科最常见的急诊危重病之一。快速补充体内有效循环量,纠正休克,为进一步手术治疗,创造条件。抢救病人性命是临床治疗的重要措施。我院外科、妇产科从95年2月至97年11月应用密闭式输液瓶内注入过滤空气加压快速输液、抢救低血容量性休克54例,临床效果满意,报告如下。

一、临床资料:共54例,其中男性28例,女性26例,年龄最大79岁,最小7岁,全身大面积烧伤12例,肾、肝、脾挫裂伤5例,肠破裂伤合并腹膜后血肿4例,脑挫裂伤合并肢体多处骨折8例,宫外孕14例,子宫破裂2例,产科大出血9例。

二、操作方法:按医嘱取500毫升密闭式输液瓶,选9号或8号针头,静脉穿刺成功后,取100毫升注射器,乳头部敷盖24层过滤无菌纱布吸取空气,由输液管过滤空气管内向输液瓶内注入过滤空气,按医嘱输液速度要求,决定注入输液瓶内空气量。

输液瓶内未注入空气加压,输液速度每分钟最快速度为120～130滴,按14滴～16滴为1毫升计算,每分钟进入体内液体量为8至9毫升,500毫升液体需55分钟至62分钟才能完成,密闭式输液瓶内注入空气后,由于空气加压,针头出液量呈喷射性,每分钟进入体内液量为40～50毫升,500毫升需10至12分钟就可完成,全部病例抢救成功率为100%,无发生不良反应。

三、讨论:体内血容量过低是低血容量休克的特点,失血性休克创伤性休克都属低血容量休克。血容量低落时,细胞外液进入血管进行代偿,然而这一动员体液储备能力的应急机制,其结果则是不仅血管内液缺乏,而且血管外的功能性细胞外液也为之减少,由于血容量过低,右心回血量和左心排血量亦随之下降,机体为了不使心输出量任意下降,通过神经内分泌调节机制使心率增速并使外周血管收缩,这实际是以增加心肌的氧耗和减少组织灌流为代价以换取心输出量的相对增加,这一代偿机制的得失取决于持续时间的久暂和反应程度的强弱,短时间内,虽然外周组织由于血管阻力增加而灌注不足,但由于心输出量有所弥补而保持了中心脏器缺血缺氧不致过于严重,如果持续时间过久,组织细胞的缺血缺氧程度增加,可导致微循环功能障碍和代谢失调,因此对急性容量严重缺失时,补充容量的速率起着主要决定性作用,为了达到快速输液的目地,现在临床上多采用静脉切开插管和采用橡皮球接在排气针头上加压进行快速输液,以快速补充体内的有效循环量,待休克初步纠正后,再进行根本止血措施,但是在不能用暂时止血措施控制出血时,应边补充血容量边施行止血措施。通过临床效果观察,密闭式输液瓶内注入过滤空气加压快速输液,不仅适用于现场急救和医院内急救,而且操作方法简便,易行,不受任何条件限制,效果良好。

(收稿:1998—03—31)

* 作者单位:833207 新疆奎屯前山医科外科