维普资讯 http://www.cqvip.com

复发，未见副作用产生。④妇科应用：PVP-I具有广谱抗菌、抗真菌和抗原虫作用及患者耐受性好的特点，阴道局部用药用于治疗细菌性、真菌性、滴虫性和混合型阴道炎和宫颈糜烂，几无副作用。过去临床研究报道，阴道炎治疗至少需14 d，否则可引起30%左右的失败率，有些文献甚至推荐28 d为一疗程。为了满足大多数患者因工作或家庭原因渴望简单、短期又有效的治疗方法的要求，Yu等[11]设计了一种低剂量，7 d疗程的治疗方案并进行了临床试验：38位患有各种类型阴道炎并表现有刺激症状的妇女（家庭妇女、工人和职员）参加了这个实验，治疗前记录病史并作常规妇科检查，收集微生物标本，然后每天阴道用一枚PVP-I栓（含PVP-I 200 mg）共用7 d，7 d治疗后再收集阴道微生物标本，38个病种中有30例完成了整个试验。她们中有14位患有霉菌或真菌性阴道炎，3位患有滴虫性阴道炎，13位为非特异性阴道炎。用药7 d后，77.3%的患者症状消失，阴道微生物培养为阴性；16.7%的患者症状好转，阴道微生物培养为阴性。7 d治疗过程中，患者无不适感，无副作用。对于妊娠期妇女阴道的预防和治疗是否PVP-I是有争论的，Gimes认为妊娠期的阴道炎可致母亲及婴儿并发症，必须预防和治疗，建议PVP-I子宫和阴道给药7 d，防止感染，恢复正常的菌群平衡，但应控制TSH水平[12]。

6 其它

①肛门及痔疮。②胃、十二指肠溃疡：PVP-I局部用药胃及十二指肠溃疡有效率为100%。③尿道感染：PVP-I尿道栓治疗非淋菌性尿道炎，治愈率为86%。对慢性细菌性前列腺炎和衣原体尿道炎的治愈率为93.3%和86.7%。④局部加用PVP-I治疗化脓性扁桃体炎。⑤腹腔感染：PVP-I对腹腔感染如化脓性腹膜炎有效。⑥肾囊肿：7例肾囊肿患者局部用PVP-I后，85%患者的肾囊肿消失。⑦棘球幼疾病：PVP-I局部应用对棘球幼疾病的作用较生理盐水、高渗盐水或比喹酮清洗效果好。⑧慢性鼻窦炎。⑨器官和组织移植：PVP-I用于眼球和皮肤移植的消毒及降低软组织异体移植的免疫排斥。

[参考文献]

[1] Huang Y, Oie S, Kamiya A. Comparative effectiveness of hand-cleansing agents for removing methicillin-resistant Staphylococcus aureus from experimentally contaminated fingertips[J]. Am J Infect Control, 1994, 22(4): 224 - 227.

[2] Arata T. Evaluation of povidone-iodine alcohol solution for operative site disinfection[J]. Postgrad Med J 1993, 69(S3): 93 - 96.

[3] Goldenhein PD. An appraisal of povidone-iodine and wounds healing[J]. Postgrad Med J, 1993, 69 (S3): 97 - 105.

[4] Simmons A . An open-label study conducted to evaluate the efficacy of Betadine cold sore paint[J]. Dermatology, 1997, 195(S2): 85 - 88.

[5] Pierard GE, Pierard FC, Arrese JE. Povidone-iodine wash solutions in the prevention of superficial fungal infections; predictive evaluation using the corneofungimetry bioassay[J]. Eur J Clin Phamacol, 1997, 53(2): 101 - 104.

[6] 龚卫东. 雄黄碘伏液治疗腋臭48例[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(5): 312 - 313.

[7] Shitsishi T. Pharmaceutical and bacteriological study on povidone-iodine sugar ointment[J]. Dematology, 1997, 195(S2): 62 - 68.

[8] Akiyama H, Tada J, Toi J, et al. Changes in Staphylococus aureus density and lesion severity after topical application of povidone-iodine in cases of atopic dermatitis[J]. J Dermatol Sci, 1997, 16(1): 23 - 30.

[9] Jeng MJ, Soong WJ, Lau MC, et al. The efficacy of different umbilical cord care regimens: an in vitro study on their drying and antimicrobial effect[J]. Zhong hua Yi Xue Za Zhi (Taipei), 1994, 53 (5): 293 - 297.

[10] 谭 谦. 聚乙烯吡咯烷酮碘溶液在烧伤创面的临床应用[J]. 铁道医学, 1992, 26(6): 350 - 351.

[11] Gimes G. Clinical significance of Beadine vaginal suppository treatment in pregnancy[J]. Acta Pharm Hung, 1997, 67(6): 249 - 253.

[12] 张秀珍. 复方聚维酮碘消炎止血贴剂的研制[J]. 山东医科大学学报, 1994, 31(1): 80 - 83.

（编辑：邱全光）

肌腱愈合中细胞因子的研究进展

Advances in studies of cytokines in tendon healing

熊 雁，张正治 （第三军医大学高原医学系中心实验室，重庆 400038）

[关键词] 肌腱；组织愈合；细胞因子
[中图分类号] R687.2 [文献标识码] B [文章编号] 1672 - 5042(2005)01 - 0050 - 03

近年来，随着对肌腱愈合中细胞因子研究的深入，人们对肌腱愈合的认识进入分子水平和基因水平。细胞因子通过与靶细胞膜上特异性受体结合，导致细胞内许多蛋白质的化学修饰，广泛参与细胞内许多效应途径，从而对细胞生长分化的复杂过程进行调节。本文对近年来在肌腱愈合中细胞因子作用的研究作一综述。

[收稿日期] 2004 - 04 - 18 [修回日期] 2004 - 11 - 06

1 细胞因子种类及特点

IGF-I（insulin-like growth factor-I）是与前胰岛素具有同源性结构的单链多肽，与正常组织愈合有关。IGF有两种受体，Ⅰ型

维普资讯 http://www.cqvip.com

和Ⅱ型6磷酸甘露糖受体。Tsuzaki等[1]的研究提示IGF在正常情况下与IGF特异结合蛋白结合，形成一个非活性的IGF-I蛋白库，组织受损后，一些酶释放解开结合的非活性IGF-I蛋白并激活它。IGF-I能缩短肌腱细胞的G1期和G2期，并且IGF-I受体的抗体和IGF-I受体mRNA反义寡核苷酸链对肌腱细胞增殖起负性调节。

TGF(transforming growth factor)是一个25 KD的二聚体蛋白，有β1、β2、β3三个同分异构体，分别与三种不同细胞受体(RI、RII、RIII)结合，发挥作用。正常肌腱细胞和腱鞘细胞能产生TGF-β，在肌腱损伤环境中随着mRNA上调而激活，其在内源性肌腱细胞和外源性腱鞘细胞及炎性细胞上调支持肌腱修复的双重机制。Kang等[2]人发现在兔腱鞘，腱外膜，腱内膜细胞培养中，TGF-β1、β2、β3都可以使肌腱中最主要的Ⅰ型、Ⅲ型胶原明显增加。在鸟类中还存在TGF-β4，Pan等[3]人发现TGF-β4能刺激鸡肌腱成纤维细胞Ⅰ型前胶原的表达和加强热休克蛋白Hsp47的表达。

VEGF(vascular endothelial growth factor)是一种由除内皮细胞外的多种细胞分泌的45 KD二聚体肝素结合糖蛋白，主要功能是增加血管通透性，促进血管形成。VEGF有许多同分异构体存在，通过与三个结构相关的酪氨酸激酶受体(VEGFR-1、2、3)结合起作用。

PDGF(platelet-derived growth factor)是主要由三种结构相似的(A,B,C)亚单元组成的一组二聚体多肽，通过两个酪氨酸激酶相关的受体起作用。Yoshikawa等[4]人发现在短期培养的各种类型和各个区域肌腱细胞中，PDGF-BB能刺激DNA和基质的合成。

bFGF(basic fibroblast growthfactor)属于肝素结合的生长因子家族，由146个氨基酸组成的单链多肽，通过与四个细胞膜受体结合发挥作用，能刺激血管的形成，细胞分化增殖。EGF(epithelial growth factor)是一个由53个氨基酸组成的6.4 KD的球形蛋白质，通过与其酪氨酸受体EGFR结合促进上皮，成纤维细胞等增生，促进血管形成，加速伤口愈合。Jann等[5]人发现EGF对来自腱内膜成纤维细胞的迁移有刺激作用，IGF低浓度有刺激作用，但高浓度时有抑制迁移。

BMP(bone morphogenetic protein)是一个骨发生蛋白家族的属名，属于TGF-β超家族，能导致异位骨、软骨形成，同时对细胞增殖、分化、凋亡起重要作用。BMP-12、13、14是BMP中有同源序列的一组，又分别命名为GDF-7、6、5或者CDMP-1、2、3。Chhabra等[6]人发现在肌腱损伤中GDF-5缺陷老鼠需要更长时间达到细胞葡胺聚糖，胶原浓度的峰值，胶原原纤维大小改变的时间延迟，血管形成延迟1周，这提示GDF-5在细胞聚集、迁移、分化、增殖和血管形成起重要作用，其缺陷导致肌腱愈合延迟。

IL-1(interleukin-1)是IL-1α和IL-1β的统称，作为小分子调节因子家族成员和炎症因子，通过与其受体结合，伴随IL-1Rα，IL-18的作用，在上调、下调急性炎症反应中起重要作用。Tsuzaki等[7]发现肌腱受损后，出血释放IL-1β或周围毛细血管渗出IL-1β刺激COX2，MMP-1分泌，提示IL-1β可能对此过程起正反馈作用，在肌腱基质中刺激MMPs表达聚集。

2 细胞因子的应用

随着对细胞因子在肌腱愈合中作用的研究深入，人们已经开始尝试用细胞因子来促进肌腱愈合，减少粘连形成。总体可分为两个策略：一是直接作用于其他细胞因子或其受体发挥作用；二是通过基因工程技术导入细胞因子的基因或作用于细胞因子的基因发挥作用。

用IGF-I直接注射到鼠肌腱中发现，IGF能加快鼠肌腱的愈合，减少肢体功能缺陷。Chang等[8]人直接用TGF-β1抗体发现能提高兔屈肌腱损伤愈合后的活动范围。直接注射明显高剂量的bFGF到损伤的鼠肌腱，发现损伤后7 d有剂量依赖性的细胞增殖升高和Ⅲ型胶原表达水平的升高。

近年来，随着分子生物学和重组DNA技术的进步，使得把细胞因子及其相关的基因导入细胞发挥其作用的基因治疗成为热点。人们通过对细胞因子相关的基因操作达到治疗的目的。Lou等[9]人用腺病毒连接BMP-12基因转染鸡的肌腱细胞导致Ⅰ型胶原的合成增加，而且此基因转染断裂的鸡肌腱模型导致修复的肌腱力量牢固性增加两倍，促进肌腱愈合。Goomer等[10]介绍用脂质体这种新的高效基因转染技术，在外科修复中可以把目的基因转入受损的滑膜内屈肌腱，达到促进肌腱愈合。另外一种具有前景的方法是运用反义寡核苷酸链，由于核心蛋白聚糖能调整胶原原纤维的纤维化，Nakamura等[11]在兔韧带损伤模型中运用核心蛋白聚糖反义基因治疗方法提高了早期瘢痕中胶原原纤维形成。这是首次报道用基因治疗的方法对胶原原纤维形成进行操纵，显示出其在提高皮肤、肌腱等软组织愈合中存在潜在的应用价值。

3 展望

细胞因子的研究深入让人们对取得良好的肌腱愈合看到了新的方向。人们通过对肌腱愈合理论的理解不断深入，通过对各种细胞因子的运用，肌腱愈合取得了可喜的进步。但是由于肌腱愈合的复杂性，细胞因子广泛性，以及不同因子间相互作用，特异性因子还未找到，肌腱愈合还未取得突破性进展。另一方面，早期胚胎组织对损伤后的无瘢痕愈合让人们看到了另一个方向。Flanagan等[12]通过对羊胚胎肌腱损伤模型研究发现胚胎肌腱也是无瘢痕愈合。许多研究表明，胚胎组织与成年组织这种不同的愈合反应在于胚胎组织的生长因子和细胞因子表达的不同。这提示对成年肌腱组织生物调节，细胞因子表达的调节将对提高愈合效果有着潜在的价值。我们深信随着研究的深入，肌腱愈合有望达到一个满意的效果。

[参考文献]

[1] Tsuzaki M, Brigman B, Yammamoto J, et al. Insulin-like growth factor-I is expressed by a avain flexor tendon cells[J]. J Orthop Res, 2000, 18(4): 546-556.

[2] Kang HJ, Kang E S. Ideal concentration of growth factors in rabbit's flexor tendon culture[J]. Yonsei Med J, 1999, 40(1): 26-29.

[3] Pan H, Halper J. Cloning, expression, and characterization of chicken transforming growth factor beta 4 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 303(1): 24-30.

[4] Yoshikawa Y, Abrahamsson SO. Dose-related cellular effects of

维普资讯 http://www.cqvip.com

platelet-derived growth factor-B differ in various types of rabbit tendons in vitro [J]. Actu Orthop Scand, 2001, 72(3): 287 - 292.

[5] Jann HW, Stein IE, Slater DA. In vitro effects of epidermal growth factor or insulin-like growth factor on tenoblast migration on absorbable suture material [J]. Vet Surg, 1999, 28(4): 268 - 278.

[6] Chhabra A, Tsou D, Clark RT, et al. GDF-5 deficiency in mice delays Achilles tendon healing [J]. J Orthop Res, 2003, 21(5): 826 - 835.

[7] Tsuzaki M, Guyton G, Garrett W, et al. IL-1 beta induces COX2, MMP-1, -3 and -13, ADAMTS-4, IL-1 beta and IL-6 in human tendon cells [J]. J Orthop Res, 2003, 21(2): 256 - 264.

[8] Chang J, Thunder R, Moster D. et al. Studies in flexor tendon wound healing: neutralizing antibody to TGF-beta1 increases postoperative range of motion[J]. Plast Reconstr Surg, 2000, 105 (1): 148 - 155.

[9] Lou J, Tu Y, Burns M, et al. BMP-12 gene transfer augmentation of lacerated tendon repair [J]. J Orthop Res, 2001, 19(6): 1199 - 1202.

[10] Goomer RS, Maris TM, Gelberman R, et al. Nonviral in vivo gene therapy for tissue engineering of articular cartilage and tendon repair [J]. Clin Orthop, 2000, 379(suppl): s189 - 200.

[11] Nakamura N, Hart DA, Boorman RS, et al. Decorin antisense gene therapy improves functional healing of early rabbit ligament scar with enhanced collagen fibrillogenesis in vivo[J]. J Orthop Res, 2000, 18(4): 517 - 523.

[12] Flanagan CL, Soslowsky LJ, Lovvorn HN, et al. A preliminary comparative study on the healing characteristics of fetal and adult sheep tendon[J]. Trans Orthop Res, 1999, 24: 1080.

(编辑:兰阳军)

倾倒综合征的研究进展

Advances in the studies of dumping symptoms

张集建,郭光金,邱全光 (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] 倾倒综合征;胃排空;幽门
[中图分类号] R656.6+1 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2005)01-0052-02

倾倒综合征(dumping symptoms)即胃空肠吻合术后出现的进食后综合征,表现为"胃排空过快症状",1922年Mix提出"倾倒"一词,又称为"胃空肠吻合术后倾倒胃"。严格地说,这一综合征只见胃手术后的患者。通常将这一综合征分为早期综合征和晚期综合征,前者表现为进食10~30 min后出现的腹部和全身的症状,后者表现为进食2~4 h后反应性低血糖的症状。

1 病因

胃手术后都有可能发生倾倒综合症状,不同的胃手术方式有不同的发病率。幽门切除、胃引流或改变幽门括约肌等手术的患者中,大约有25%~50%的患者发生倾倒综合征,1%~5%的患者症状严重[1];对于高选择性迷走神经切除术后几乎不发生倾倒综合征;而迷走神经干切断加引流术或迷走神经干切断加幽门窦切除术中,倾倒综合征的发病率在9%~40%之间[2];对于胃大部切除术,发病率可达15%~45%,这其中只有2%的患者是晚期倾倒综合征[3]。另外,小儿胃手术后很少出现这一综合征,仅在Nissen式胃底折叠术后有过报道,但倾倒综合征出现仅发生在手术后短时间内[4]。

2 发病机制

有关倾倒综合征的发病机制一直围绕两个问题在讨论:①胃排空过快;②各种激素的作用。

[收稿日期] 2004-10-20 [修回日期] 2004-11-15

2.1 胃排空过快

胃手术后储存功能的减少使胃内高渗性碳水化合物过快的排空至小肠是倾倒综合征的发生机制[5]。引起胃储存功能减少及胃排空过快的外科因素有:迷走神经切断术后远端胃容积舒缩功能丧失;胃切除后胃容积的减少;幽门成形或切除术后的控制排空功能丧失;胃空肠吻合术后十二指肠反馈性抑制胃排空功能的丧失[6]。实验证明,小肠内碳水化合物的迅速大量增多将导致循环体液中水和电解质向肠腔的转移,继而出现循环血容量的减少及早期综合征的发生。据估计,大约有25%的循环血量可因这种方式丢失[7]。血浆容积的减少是早期倾倒综合征出现全身症状的原因;小肠内大量体液的积聚是早期倾倒综合征出现胃肠道症状的原因。比较各种术式中胃排空的快慢程度与倾倒综合征的发生率可以看出,迷走神经干切断加幽门窦切除术可引起快速胃排空,因而倾倒综合征病率很高;BillrothⅡ式胃空肠吻合术由于同时丧失了幽门功能和十二指肠反馈性控制排空功能,因而术后早期倾倒综合征的发病率超过50%;BillrothⅠ式比BillrothⅡ式低;Roux-en-Y胃肠吻合术由于Roux肠袢的存在一般不会引起足以导致倾倒综合征发生的胃排空增快,因而发病率低;远端胃迷走神经切除术可导致胃排空增快,但这一术式中仅有1%~6%的患者发生倾倒综合征。

2.2 各种激素的作用

最初人们认为倾倒综合征的发生是由于血糖水平升高引起的"高血糖性休克",后来实验证明是低血糖症与倾倒的症状有关。另外,肠腔内压力增高刺激嗜银细胞分泌的大量5-羟色