

参考文献

- 1 郭彩霞. 留置胃管患者非计划性拔管的原因分析及对策[J]. 海南医学, 2013, 24(4): 609-610.
 - 2 彭 铭, 覃何丽. 品管圈活动在降低截瘫病人良肢位摆放不合格率中的应用[J]. 中国保健营养, 2013, 23(7): 3694.
 - 3 赵秋芳, 冯 婷. 对延长留置胃管时间的研究[J]. 中华现代护理学杂志, 2007, 4(18): 1654-1655.
 - 4 颜玉贤, 梁喜芳, 蔡传钢. 护理干预对脑卒中留置胃管患者非计划性拔管的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(3): 423-424.
 - 5 倪栋梅. 品管圈活动在健康教育质量改进中的应用效果探讨[J]. 护理实践与研究, 2012, 1(9): 97-98.
 - 6 洪素菊, 胡伟玲. 品管圈活动在术中一次性医用耗材管理中的应用[J]. 护士进修杂志, 2011, 26(17): 1560-1561.
 - 7 沈永兰, 韦田福, 吴海斌, 等. 品管圈活动对提高留置胃管成功率的效果观察[J]. 临床医学工程, 2012, 19(7): 1185-1186.
- [收稿日期 2014-01-20][本文编辑 韦 颖 吕文娟]

新进展综述

血管抑素对新生血管的作用及其机制研究进展

曾 静(综述), 谭 毅(审校)

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(编号: 桂科自 0728131)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 曾 静(1975-), 女, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 眼表疾病及眼视光学。E-mail: nnzjfy@163.com

[摘要] 血管抑素作为近年来发现的一种血管生成抑制剂, 对肿瘤及眼部新生血管具有较强的抑制作用, 该文就其在新生血管中的作用作简单综述。

[关键词] 血管抑素; 新生血管

[中图分类号] R 77 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2014)07-0663-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2014.07.30

Effect of angiostatin on neovascularization and its mechanism ZENG Jing, TAN Yi. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] Angiostatin(AS) is thought to be one of the effective neovascularization inhibitors. Many researches have revealed its strong inhibit effect on tumor and ocular neovascularization. The research progress on the effect of AS on neovascularization is reviewed in the paper.

[Key words] Angiostatin; Neovascularization

血管抑素(angiotatin, AS)是迄今发现的最有效的血管生成抑制剂之一, 研究发现其对肿瘤新生血管和眼部新生血管具有较强的抑制作用, 本文就其在新生血管的作用及可能机制进行综述。

1 AS 的发现及其主要功能

AS 是由美国哈佛大学医学院 O'Reilly 等^[1]从 Lewis 肺癌荷瘤小鼠的血清和尿液中首次提纯出来的一种血管生成抑制剂, 它是一个相对分子质量为 38 KDa 的纤溶酶原片段, 能抑制血管生成, 经测序后命名为 AS。AS 由纤溶酶原的片段的头 4 个 Kringle 区组成, 这四个结构具有很高的同源性, 每个结构均由 80 多个氨基酸组成, 不同的 Kringle 片

段所起的作用不同, K1 区主要影响 AS 的构象和中等程度抑制血管内皮细胞的增殖, 而对血管内皮细胞的移行无作用; K1-3 区抑制内皮细胞增殖的作用较强; K4 区则有较强的抑制内皮细胞迁移的作用。AS 表现出来的活性是其各个 Kringle 结构所表现出的活性的综合结果。实验^[2]证实 AS 在生理状态下并不产生, 也不是由肿瘤本身产生, 而是在原发瘤存在的状态下, 由肿瘤细胞或肿瘤组织内浸润的巨噬细胞分泌产生或活化某些蛋白酶水解纤溶酶原或纤溶酶而生成。Gabison 等^[3]证实体外培养的角膜上皮细胞可产生纤维蛋白溶酶原和 AS, 它们具有抑制血管新生的作用, 并在角膜激光术后有助于保持角

膜的无血管性。Warejcka 等^[4]研究发现在角膜上皮层、间质层、内皮层组织提取液及角膜条件培养液中存在纤溶酶原、纤溶酶原 mRNA、AS,而在角膜上皮细胞、间质成纤维细胞或肌纤维母细胞培养液中未发现有 AS,但是培养的角膜上皮细胞及间质成纤维细胞能将外源性纤溶酶原转化成 AS,而来自于成纤维细胞培养液的 AS 能有效抑制血管内皮细胞增殖,证实纤溶酶原向 AS 转换具有细胞依赖性,并认为因为角膜细胞产生 AS,所以利用人体角膜细胞产生的 AS 治疗角膜新生血管 (corneal neovascularization, CNV) 的同时又可以尽量避免药物的副作用。

2 AS 对新生血管的作用

2.1 AS 对肿瘤新生血管的作用 动物实验表明,在体外 AS 可选择性抑制血管内皮细胞扩增,从而抑制肿瘤新生血管的生成,在体内它可以抑制 Lewis 肺癌、T241 纤维肉瘤、B16 黑色素瘤、脑胶质细胞瘤等多种肿瘤及其转移瘤的生长。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在血管形成中起重要作用,抗 VEGF 治疗可抑制新生血管形成,AS 具有较强的抗 VEGF 作用^[5]。Matsumoto 等^[6]将含有鼠 AS cDNA 的片段转染到荷 NRS-1 和 SCC-VII 鳞状细胞癌的小鼠,肿瘤的生长受到抑制,肿瘤组织内的血管生成明显减少,凋亡细胞增加。AS 可选择性地作用于肿瘤的血管内皮细胞,而对正常静止状态的内皮细胞无抑制作用,不会诱发免疫反应,长期应用也不会耐药,具有良好的应用前景。目前已在美国进行临床 I 期试验,未显示剂量限制性毒性^[7]。

2.2 AS 对眼部新生血管的作用 Lai 等^[8]将腺相关病毒重组的 AS 治疗鼠脉络膜、视网膜新生血管模型。眼底荧光血管造影结果显示与对照组相比,实验组脉络膜、视网膜新生血管平均体积明显减少,并且未引起脉络膜和视网膜的炎症反应和细胞凋亡,从而证实 AS 治疗脉络膜、视网膜新生血管的可行性。Meneses 等^[9]将 AS 皮下注射于增生性糖尿病性视网膜病变模型鼠,通过免疫组化的方法证实 AS 对视网膜新生血管形成具有强大的抑制作用,据此推测 AS 可治疗老年性黄斑变性、增殖性糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞等。Drixler 等^[10]的研究结果也认为,AS 抑制病理性视网膜新生血管的形成,并不影响生理性视网膜血管形成。此外,内皮细胞的突变率很低,因而不会产生抗药性,具有很大的优越性。同时 AS 可阻止内皮细胞进入细胞周期,致使细胞周期停滞,内皮细胞增殖受抑,角膜后膜形

成减少,从而抑制角膜增生。研究发现新生血管形成过程与炎症反应密切相关,抑制炎症反应可减少新生血管形成^[11]。曾静等^[12]前期试验亦发现 AS 可抑制碱烧伤大鼠角膜新生血管生成,抑制角膜碱烧伤后炎症细胞浸润及炎症反应,且对角膜无毒副作用。提示其可能成为治疗角膜新生血管的新突破点。

3 AS 抑制新生血管的作用机制

AS 对新生血管的强大抑制作用引起了人们的重视并深入研究,但其作用机制还不十分清楚。根据以往的研究结果,AS 对新生血管生成的抑制作用可能通过以下方式发挥^[13,14]:(1)抑制内皮细胞增殖;(2)促进内皮细胞凋亡;(3)抑制内皮细胞定向迁移;(4)抑制毛细血管芽生。每一种作用方式都可能与特定的信号通路有关。综合多项研究结果,AS 可能通过以下作用机制来发挥其对血管生成的抑制作用。

3.1 受体介导的抗血管生成作用 (1)对内皮细胞表面三磷酸腺苷(ATP)合酶的作用。ATP 合酶是细胞能量代谢中重要的酶,主要作用是合成 ATP。内皮细胞或某些癌细胞上存在着 F1ATP 合酶。Moser 等^[15]通过生化分析发现,AS 或抗 ATP 合酶 α 、 β 亚单位的抗体均可抑制 ATP 合酶及 ATP 酶的活性。N 末端的序列识别和生物免疫分析表明,AS 的结合蛋白是 ATP 合酶的 α 、 β 亚单位,AS 与其结合具有饱和性和浓度依赖性。AS 与细胞表面 ATP 合酶的 α 、 β 亚单位结合后,通过抑制内皮细胞表面 ATP 的代谢,并下调内皮细胞的增殖和迁移而产生抗血管生成效应。用 ATP 合酶 α 亚单位的单克隆抗体结合 ATP 合酶 α 亚单位后,再观察 AS 抗血管内皮细胞的增殖作用,发现其效应降低 90%,因此 AS 通过与 ATP 合酶 α 亚单位的结合进而抑制血管内皮细胞的增殖和迁移可能是其抗血管生成作用的方式之一。(2)对粘附分子受体的作用。研究表明,AS 还可以通过干扰粘附分子整合素(integrin)介导的信号传导而抑制血管生成。整合素由 α 、 β 两条链以非共价键结合而成,它在细胞的伸展和移动、生长及分化、信号转导等过程中起重要作用。Tarui 等^[16]发现,血浆纤维蛋白酶可与整合素 $\alpha\nu\beta_3$ 结合,诱导内皮细胞的迁移。AS 与抗 $\alpha\nu\beta_3$ 抗体、RGD 肽和丝氨酸蛋白酶抑制剂一样,能有效地阻止血浆纤维蛋白酶诱导的细胞迁移。这一结果表明,血浆纤维蛋白酶与 $\alpha\nu\beta_3$ 结合并诱导内皮细胞迁移的过程可成为 AS 的作用靶点。(3)与血管抑素结合蛋白作用。血管抑素结合蛋白(angiotensin)是一种分布在内皮

细胞表面的蛋白质,受体结合实验表明,angiomotin 是 AS 的一种受体。angiomotin 的表达可引起细胞迁移的增加,提示其在细胞运动中具有促进作用。然而,AS 能抑制表达 angiomotin 的细胞迁移以及细胞管状的形成,而对无 angiomotin 表达的细胞则无此作用。提示 AS 抑制内皮细胞迁移是通过抑制内皮细胞上 angiomotin 的活性而实现的^[17]。

3.2 上调内皮细胞中 E-选择素的表达 E-选择素(E-selectin)是一种特异性的由内皮细胞表达的蛋白质,在炎症部位参与白细胞旋转运动并具有促进血管生成的作用^[18]。在非炎症部位的内皮细胞,只有在其处于细胞周期 G2/M 时才表达 E-选择素。研究发现,重组 AS 可使增殖期内皮细胞中的 E-选择素水平升高 4~5 倍,而对静止细胞无此作用。AS 对处于 G0/G1、S 和 G2/M 期的内皮细胞作用微弱,不明显改变细胞周期。因此认为 AS 只抑制增殖中的血管内皮细胞而不影响正常的内皮细胞。

3.3 减弱内皮细胞中 ERK1/2 的磷酸化 ERK1/2 是有丝分裂原激活的蛋白激酶家族的成员,参与多种信号转导通路。Redlitz 等^[19]报道,AS 可使人皮肤毛细血管内皮细胞中有丝分裂原激活的蛋白激酶 ERK-1 和 ERK-2 的磷酸化程度瞬时降低,对人血管平滑肌细胞或人皮肤成纤维细胞却无此作用。由于蛋白酪氨酸激酶抑制剂可阻碍 ERK 去磷酸化,因此提示 AS 信号转导途径可能需要酪氨酸激酶。此外抑制 ERK 活化的 AS 溶液也可抑制碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)刺激的内皮细胞的侵袭,AS 与 ERK 通路密切相关^[20]。

3.4 作用于内皮细胞前体 AS 对内皮细胞的抑制作用体内强于体外。后天的新生血管形成并非是从原有血管上出芽,而是由血液循环中骨髓来源的内皮细胞前体,或叫内皮祖细胞,在局部分化为内皮细胞,形成原始的血管,继而由其他类型的血管细胞完成血管形成^[21]。Ito 等^[22]观察到 AS 的促内皮细胞凋亡作用不仅仅发生在成熟细胞,AS 对内皮细胞的祖细胞生长也有促凋亡作用,而且比对成熟血管内皮细胞的作用更明显,提示 AS 在生后新生血管的形成过程中也发挥着重要作用。Hari 等^[23]报道,AS 的细胞毒效应局限在增生的内皮细胞集落,推测 AS 是以增生的脉管系统为靶系统的。

3.5 与血管生成刺激因子间的作用 我们知道,在机体内环境中血管生成刺激因子与血管生成抑制因子处于动态平衡,某种组织中血管新生是否发生取决于局部血管生成刺激因子与血管生成抑制因子之

间平衡状态的改变。有研究表明 AS 和 VEGF、bFGF 等之间存在相互作用的关系。Chen 等^[24]向培养的脐静脉内皮细胞中加入重组人 AS,观察了 AS 对 VEGF 偶联信号通路的影响,结果发现 AS 能够上调 VEGF 处理的脐静脉内皮细胞中死亡受体配体(FasL)mRNA 的表达,但下调 Fas 相关死亡域样白介素-1 β 转换酶抑制蛋白(Flip)mRNA 的表达,从而激活死亡受体(Fas)介导的细胞凋亡通路。

4 结语

近年来血管抑制的治疗成为研究的热点^[25,26], AS 作为近年来发现的血纤溶酶原的裂解片段,具有较强的抑制新生血管的作用,在美国进行的临床 I 期实验未显示剂量限制性毒性,不会诱发免疫反应,长期应用也不会耐药,具有良好的应用前景。但确切机制仍未完全阐明,需进一步研究。

参考文献

- 1 O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma[J]. *Cell*, 1994,79(2):315-328.
- 2 Morikawa W, Yamamoto K, Ishikawa S, et al. Angiostatin generation by cathepsin D secreted by human prostate carcinoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2000,275(49):38912-38920.
- 3 Gabison E, Chang JH, Hernandez-Quintela E, et al. Anti-angiogenic role of angiostatin during corneal wound healing[J]. *Exp Eye Res*, 2004,78(3):579-589.
- 4 Warejcka DJ, Vaughan KA, Bernstein AM, et al. Differential conversion of plasminogen to angiostatin by human corneal cell populations[J]. *Mol Vis*, 2005,11:859-868.
- 5 Stevenson W, Cheng SF, Dastjerdi NH, et al. Corneal Neovascularization and the Utility of Topical VEGF Inhibition: Ranibizumab(Lucentis) Vs Bevacizumab(Avastin)[J]. *Ocular Surface*, 2012,10(2):67-83.
- 6 Matsumoto G, Ohmi Y, Shindo J. Angiostatin gene therapy inhibits the growth of murine squamous cell carcinoma in vivo[J]. *Oral Oncol*, 2001,37(4):369-378.
- 7 Tandle A, Blazer DG, 3rd, Libutti SK. Antiangiogenic gene therapy of cancer: recent developments[J]. *J Transl Med*, 2004,2(1):22.
- 8 Lai CC, Wu WC, Chen SL, et al. Recombinant adeno-associated virus vector expressing angiostatin inhibits preretinal neovascularization in adult rats[J]. *Ophthalmic Res*, 2005,37(1):50-56.
- 9 Meneses PI, Hajjar KA, Bems KI, et al. Recombinant angiostatin prevents retinal neovascularization in a murine proliferative retinopathy model[J]. *Gene Ther*, 2001,8(8):646-648.
- 10 Driessler TA, Borel Rinkes IH, Ritchie ED, et al. Angiostatin inhibits pathological but not physiological retinal angiogenesis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001,42(13):3325-3330.
- 11 Yasin YB, Mesut E, El? in HT, et al. Inhibitory effects of topical cyclosporine A 0.05 % on immune-mediated corneal neovasculariza-

- tion in rabbits[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2013, 251(11):2555-2561.
- 12 曾 静, 黄明汉, 王国华, 等. 血管抑素抑制大鼠角膜新生血管的研究[J]. 眼科研究, 2009, 27(6):468-471.
- 13 Chavakis E, Dimmeler S. Regulation of endothelial cell survival and apoptosis during angiogenesis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(6):887-893.
- 14 Soff GA. Angiostatin and angiostatin-related proteins[J]. Cancer Metastasis Rev, 2000, 19(1-2):97-107.
- 15 Moser TL, Kenan DJ, Ashley TA, et al. Endothelial cell surface F1-FO ATP synthase is active in ATP synthesis and is inhibited by angiostatin[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(12):6656-6661.
- 16 Tanui T, Majumdar M, Miles LA, et al. Plasmin-induced migration of endothelial cells. A potential target for the anti-angiogenic action of angiostatin[J]. J Biol Chem, 2002, 277(37):33564-33570.
- 17 Troyanovsky B, Levchenko T, Mansson G, et al. Angiomotin: an angiostatin binding protein that regulates endothelial cell migration and tube formation[J]. J Cell Biol, 2001, 152(6):1247-1254.
- 18 Vasiliki L, Paola C, Alessandra M, et al. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis[J]. Autoimmun Rev, 2011, 10(10):590-594.
- 19 Redlitz A, Daum G, Sage EH. Angiostatin diminishes activation of the mitogen-activated protein kinases ERK-1 and ERK-2 in human dermal microvascular endothelial cells[J]. J Vasc Res, 1999, 36(1):28-34.
- 20 Nishioka N, Matsuoka T, Yashiro M, et al. Linoleic acid enhances angiogenesis through suppression of angiostatin induced by plasminogen activator inhibitor 1[J]. Br J Cancer, 2011, 105(11):1750-1758.
- 21 Asahara T, Masuda H, Takahashi T, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization[J]. Circ Res, 1999, 85(3):221-228.
- 22 Ito H, Rovira, II, Bloom ML, et al. Endothelial progenitor cells as putative targets for angiostatin[J]. Cancer Res, 1999, 59(23):5875-5877.
- 23 Hari D, Beckett MA, Sukhatme VP, et al. Angiostatin induces mitotic cell death of proliferating endothelial cells[J]. Mol Cell Biol Res Commun, 2000, 3(5):277-282.
- 24 Chen YH, Wu HL, Chen CK, et al. Angiostatin antagonizes the action of VEGF-A in human endothelial cells via two distinct pathways[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 310(3):804-810.
- 25 Benayoun Y, Adenis JP, Casse G, et al. Effects of subconjunctival bevacizumab on corneal neovascularization: results of a Prospective Study[J]. Cornea, 2012, 31(8):937-944.
- 26 钟 珊, 李 莉, 赖小玲, 等. 不同手术方式治疗新生血管性青光眼的临床观察[J]. 中国临床新医学, 2010, 3(5):425-427.
- [收稿日期 2014-03-27][本文编辑 谭 毅 黄晓红]

新进展综述

经皮穿刺肺活检术并发症的防治进展

冯广弘(综述), 秦志强(审校)

基金项目: 广西卫生厅科研课题(编号: Z2013332)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院呼吸内科

作者简介: 冯广弘(1973-), 女, 护理本科在读, 主管护师, 研究方向: 间质性肺疾病和呼吸危重症护理。E-mail: 969780767@qq.com

通讯作者: 秦志强(1962-), 男, 医学博士, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 肺栓塞和呼吸危重症的诊治。E-mail: qinzhiquiang148@sina.com

[摘要] 经皮穿刺肺活检诊断肺部病变尤其是肺外周结节/肿块性疾病创伤小、诊断率高, 其主要并发症包括气胸和出血, 空气栓塞、皮下气肿、肺内感染播散以及穿刺针道恶性肿瘤种植等并发症少见。大多数并发症无需特殊处理, 气胸量较大或者症状明显时可以置管引流, 出血量较大者可以输血以及对症治疗, 空气栓塞较重时行高压氧治疗。活检针直径较大、吸烟、病变胸膜距离远、多次穿刺活检和操作时间长等是发生并发症的危险因素。

[关键词] 肺活检; 并发症; 气胸; 出血

[中图分类号] R 56 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)07-0666-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.07.31