

tion in atopic dermatitis and its therapeutic implications [J]. Br J Dermatol, 1998, 139: 13.

[16] NISHIJIMA S, NANURA S, HIGASHIDA T, et al. Staphylococcus aureus in the anterior nares and subungual spaces of the hands in atopic dermatitis [J]. J Int Med Res, 1997, 25: 155.

[17] HIRUMA M, MAENG DJ, KOBAYASHI M, et al. Fungi and atopic dermatitis [J]. Nippon Ishinkin Gakka Zasshi, 1999, 40 (2): 79- 83.

[18] ARZUMANIAN VG, MODRONOSOVA MA, SAMUILOVA TL, et al. Yeast-like fungi on the skin of patients with atopic dermatitis [J]. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol, 1998 (3): 1013.

[19] MATSUNAGA T, KATAYAMA I, YOKOZAKI H, et al. Superantigen-induced cytokine expression in organ-cultured human skin [J]. J Dermatol Sci, 1996, 11: 104- 110.

. 综 述 .

促红细胞生成素与烧伤

翁志勇¹ 综述, 付晋凤² 审校

(1. 湖北省黄石市第五人民医院 烧伤科, 湖北 黄石 435005; 2. 昆明医学院第二附属医院 烧伤科, 云南 昆明 650101)

关键词: 促红细胞生成素; 烧伤

中图分类号: R644 文献标识码: A 文章编号: 1006-4141(2007)03-0296-04

近年来, 对于促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 的促造血作用以及其他生物活性的研究取得较大的进展, 对于烧伤后血清 EPO 的变化及作用的研究也有长足的进步, 但仍有较多尚不明确和需要进一步研究的问题存在。

一、EPO 的生物学活性

1、EPO 的促造血作用: EPO 是分子量为 34000 Da, 主链蛋白质由 166 个氨基酸构成的 1 种糖蛋白^[1]。EPO 作为造血系统生长因子的生理效应已为人熟知, 其主要作用为促进红系祖细胞增殖、分化为成熟红细胞, 以增加红细胞压积及提高血红蛋白浓度^[2]。其机理是, EPO 作用于骨髓多能干细胞上, 刺激其向红细胞系转化, 即促进了红系祖细胞 (BFU-E, CFU-E) 的增殖, 从而缩短了红细胞的成熟时间, 最终导致红细胞在血液中浓度的增加, 红细胞增多的直接效果就是携氧能力增强^[3]。此外, 有研究发现, 在体外尚可促进巨核细胞的增殖^[4]。

2、EPO 的非血液系统生理效应: 近年来的研究发现, EPO 尚具有多种非血液系统生理效应, 主要有参与哺乳动物胚胎的正常发育, 抑制炎症, 促进血管生长等。其中, 最受关注的是, 在多种组织

和细胞, 包括大脑皮质、脊髓、视网膜、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞的缺氧复氧及缺血再灌注损伤中, 具有保护作用, 表现为抑制细胞凋亡, 减少梗塞面积, 促进功能恢复等作用, 并发现可能与 EPO 上调抗凋亡基因, 抑制炎症反应, 减轻 NO 介导的损伤以及直接的抗过氧化效应等有关^[5]。

据上所述, EPO 在红细胞的生成过程中以及非血液系统生理效应中有防止细胞凋亡和促进细胞增生的双重作用。

二、EPO 的产生及调控

1、EPO 的产生: 肾脏是控制血清 EPO 水平的主要器官, 血清 EPO 主要由肾远曲小管细胞和肾皮质及外髓部的小管周围毛细血管内皮细胞产生。肾小管和肾小球组织的任何损害都可抑制 EPO 的产生而导致肾组织的缺血和缺氧, 肾组织的缺血和缺氧又反过来可刺激 EPO 的生成^[6]。在正常成人, 肾外产生的 EPO 仅占其总量的一小部分, 约为总量的 5%~15%, 肝脏在正常情况下只产生极少量的 EPO; 胎儿和新生儿的 EPO 则主要由肝脏产生。

2、EPO 的调控: 机体缺氧是肾脏产生 EPO 的始动因素。关于 EPO 的转录调控机制现在认为主

收稿日期: 2006-09-06 修订日期: 2006-10-20

作者简介: 翁志勇 (1971-), 1994 年毕业于武汉大学医学院, 副主任医师, 从事外科临床工作 13 年, 现为昆明医学院第二附属医院烧伤科在读研究生。

要依靠机体需氧量通过肾脏来调节^[9]。缺氧能够促进肾脏代谢性递质的合成和释放,如前列腺素 E (PGE)、肾上腺素等, PGE 激活腺苷酸环化酶,后者又增加环磷酸腺苷 (cAMP) 的合成, cAMP 调节 EPO 基因转录并使其得以表达,从而促进 EPO 产生。另外,肾脏低氧使某种“分子氧感受器”如 Hb 通过氧依赖性构型改变,调节信息逆转,增加 EPO 基因表达。低氧增加 EPO 基因表达调节主要通过上调 EPO 信使 RNA (EPOmRNA) 的转录。转录后的调节可能是通过影响 EPOmRNA 的稳定性来实现的^[6,7]。在创伤(例如烧伤)发生时机体一方面由于 PGE 和 cAMP 升高;另一方面存在失血致肾血流减少,血红蛋白降低致氧运输能力下降,从而导致在肾脏发生低氧。这两方面的因素可能促进创伤后肾脏 EPOmRNA 表达增强,从而血浆 EPO 升高。

因肾组织的缺血和缺氧可以刺激 EPO 的生成,所以有学者认为^[9]在红细胞或组织中的存氧量与 EPO 的产生之间存在负相关,同时 EPO 的水平除与缺氧、血红蛋白的水平有关外,还与骨髓红系细胞生成的功能密切相关。当骨髓功能低下时, EPO 不能被利用,血中的 EPO 水平就会明显增多。所以, EPO 水平的升高,除反映出贫血、缺氧外,还可反映出与骨髓红系生成能力降低或骨髓对 EPO 的反应性减弱。

三、EPO 在烧伤情况下的变化及相关因子

1、烧伤后 EPO 水平的变化及影响因素:动物实验研究表明^[9],烧伤后血清 EPO 在伤后 12h 即明显升高,并持续到伤后 7d。烧伤后,机体血容量大幅度下降,红细胞因大量溶血而急剧减少,机体造血能力下降,贫血、缺血、缺氧的情况立即呈现出来,激活了 EPO 的转录调控机制,最终致 EPO 水平升高。EPO 升高后,与血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 一起,可诱导血管内皮细胞增殖、增加红细胞数量、促进血管生成,以增加氧供;细胞有氧氧化、氧化磷酸化途径改变为糖酵解途径,以产生 ATP,从而减少氧耗^[10,11]。

虽然烧伤早期 EPO 明显升高,但并未发现明显贫血^[12]。这一现象显然不支持 EPO 的升高是对贫血的反应,提示在烧伤情况下有其它因素参与 EPO 产生的调控。研究发现^[13,14],烧伤刺激可引起机体交感神经兴奋和肾上腺髓质分泌增高,烧伤病人血浆中儿茶酚胺升高,儿茶酚胺能直接刺激肾脏产生 EPO,同时应激也促进雄激素分泌,雄

激素一方面刺激肾脏产生 EPO 间接促进红系造血,另一方面通过睾丸酮的降解产生物直接刺激造血干、祖细胞增殖分化。

所以,烧伤后血浆中儿茶酚胺增多、雄激素应激性分泌增强以及血红蛋白减少和合成障碍所导致的低氧状态,都可能促进了烧伤后血清 EPO 水平增高。

烧伤机体的血红蛋白减少程度和应激状况和烧伤面积和程度是密切相关的,可以判断烧伤后 EPO 水平的变化随烧伤面积和程度的不同而异^[15]。

2、EPO 与烧伤后影响造血的相关因子:关于烧伤后红系造血的变化多数研究结果认为^[9,12,16,17],烧伤骨髓红系祖细胞受抑制,这种抑制与烧伤面积有关,烧伤面积越大,抑制越重且恢复慢,反之则抑制轻,恢复快。在烧伤骨髓红系受到抑制的同时,机体对这种刺激发生反应,出现早期(伤后 12h~7d)血清 EPO 浓度显著高于正常。烧伤后血清对的刺激作用也在伤后 1~5d 显著高于正常,血清 EPO 浓度变化与血清的刺激活性升高明显相关,但第 7d 尽管血清 EPO 仍显著高于正常,血清的红系刺激活性却已经回到正常水平,说明血清中还有其他抑制组分拮抗了 EPO 的促红系增殖作用^[9]。Wallener^[18,19]等人曾经从烧伤后血清中提取一种能抑制红系造血的酸性蛋白,该蛋白直接作用于红系祖细胞而不是通过灭活或者干扰 EPO 作用,其分子量为 1.43~29 万 Da,并且这种抑制效应并非在伤后立即出现,而是逐渐出现,在伤后 20~30d 达到最高水平。

另有些研究表明^[9,20]烧伤小鼠血清在急性期含有较高的红、粒系刺激活性,而且这种活性的峰值及其提高的倍数与血清中 EPO、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 升高的峰值和倍数不完全一致。进一步通过离子交换层析分离烧伤后血清,得到具有造血刺激活性的成分。出现这种结果必然有其一定的物质基础,可能是原有的已知的造血促进物质的增加,也可能是抑制造血的成分相对降低,还有可能是体内有新物质的产生。所以,有较多学者的研究表明^[12,16,21]烧伤血清可以明显促进骨髓红系、粒系等的增殖,并认为是除 EPO 等造血因子外,还有其他物质参与作用^[22]。烧伤后血清活性升高不仅与正性调控成分含量的升高有关,同时也涉及负性调控因子的下降。

四、EPO 的检测及外科临床应用

1、EPO 的检测方法^[1]: EPO 的免疫学检测是

根据抗原 - 抗体反应进行设计的, 因为抗体或抗原标记不同的指示剂, 所以有不同的方法。如: 放射免疫学检测 (RIA), 免疫放射定量检测 (IRMA), 免疫酶学检测 (IEMA), 免疫化学发光检测 (ICLA)。EPO 检测的方法比较简单, 以 Charuruk-sN 等推荐的夹心酶联免疫法 (ELISA) 较适用。EPO 检测的影响因素: 检测标本的不同对 EPO 稳定性及不同厂家 EPO 检测试剂盒对 EPO 检测都有影响。血清标本中 EPO 的稳定性优于血浆中 EPO 的稳定性, 因研究发现用竞争放免检测的方法对储存在室温下 2 周, -20 6 个月, -40 1 年的血清标本进行 EPO 测定, 检测结果未显示变化, 但用肝素抗凝的血浆标本在 -40 保存一年的情况下, 免疫学检测的结果偏高。EDTA 及肝素抗凝血浆之间 EPO 检测结果无明显变化。用不同厂家生产的 EPO 检测试剂盒对 EPO 检测数据结果也会发生影响。由于各种试剂盒选择的测定方法不同, 采用不同的标准液及质控血清校正, 得到的 EPO 值范围相差较大。

2、EPO 的外科临床应用: 居于 EPO 的促造血作用, 它成为第一个被应用于临床的细胞因子, 在外科领域也有一定的应用前景^[23]。Atabek^[24]等对 40 例术后严重贫血患者进行了研究, 治疗 1 周后 EPO 组较对照组 HCT 显著升高, 2 周时两组 HCT 均有升高, 提示严重术后贫血患者有 1 周的造血迟滞现象, 外源性 EPO 在术后 1 周内可以加快 HCT 的恢复, 所以术后早期使用 EPO 可避免或减少异体输血。Wallener^[18]等的研究显示, EPO 组 HCT 术后无显著改变, 而对照组则有明显下降。术后 7d EPO 组 Hb 浓度明显高于对照组, 表明术前及术后给予 EPO 可防止术后贫血, 降低术中及术后的异体输血需要量。

五、EPO 在烧伤领域中今后的研究方向

尽管在烧伤后第 7d 血清 EPO 水平仍高于正常值, 但此时烧伤血清的红系刺激活性已回到正常水平, 说明血清中还有其他抑制组分拮抗了 EPO 的促红系增殖作用。烧伤后虽然血清 EPO 水平升高, 但是其升高倍数远不及血清对红系刺激活性提高的倍数, 提示除了 EPO 升高外, 可能还有其他因素参与了红系的造血调控, 对此有必要进一步研究^[9]。

烧伤后红系、粒系造血功能改变与受伤严重程度有关, 同时与伤后感染及免疫功能联系紧密, 直接影响病程的转归和预后。但是关于机体烧伤

后红系、粒系造血功能的改变情况及其发生机制, 目前知之甚少^[25]。尽管机体烧伤后其 EPO 水平应激性地增高, 但仍不足以代偿烧伤对骨髓造血干/祖细胞的抑制作用, 故出现烧伤后骨髓造血功能下降, 临床上表现为贫血、免疫功能低下等。外源性地给予患者 EPO, 是否能扭转这种局面? 因此积极研究烧伤后机体的造血调控机制, 将有助于改善烧伤患者的免疫和造血功能。

目前在烧伤临床关于 EPO 的研究甚少, 对于在常规治疗下的烧伤患者血清 EPO 的变化不甚明确, EPO 与烧伤、贫血程度的确切相关性也不十分清楚, 有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 佟卫群, 赵明华, 刘晓琳. 血检和促红细胞生成素 [J]. 天津体育学院学报, 2003, 3 (18): 61-62.
- [2] 秦川, 肖颖彬, 钟前进, 等. EPO 预处理对心肌缺氧复氧损伤保护作用的研究 [J]. 重庆医学, 2005, 5 (34): 734-735.
- [3] DUAN X, YARMUSH DM, BERTHIAUME F, et al. A mouse serum two-dimensional gel map: application to profiling burn injury and infection [J]. Electrophoresis, 2004, 25 (17): 3055-3065.
- [4] CARR PD, GUSTIN SE, CHURCH AP, et al. Structure of the complete extracellular domain of the common beta subunit of the human GM-CSF, IL-3, and IL-5 receptors reveals a novel dimer configuration [J]. Cell, 2006, 104 (2): 291-300.
- [5] DOGUSAN Z, HOOGHE-PETERS EL, BERUS D, et al. Expression of SOCS genes in normal and leukemic human leukocytes stimulated by prolactin, growth hormone and cytokines [J]. Neuroimmunol, 2006, 109 (1): 34-39.
- [6] SCHOL ZH, SCHUREK HJ, ECKADT KV, et al. Role of erythropoietin in adaptation to hypoxia [J]. Experientia, 2005, 46: 1197.
- [7] IMAGAWA S, GOLDBERG MA, DONEIKO J, et al. Regulatory elements of the erythropoietin gene [J]. Blood, 2005, 77: 278.
- [8] CARO J, BECK I, RAMIREZS, et al. Regulation of erythropoietin gene expression [J]. Seminars in Hematol, 2006, 28 (1): 42.
- [9] 周艳虹, 罗成基, 郭朝华, 等. 烧伤后血清对骨髓红及粒系造血功能的影响 [J]. 中华烧伤杂志, 2005, 21 (3): 176-179.
- [10] 汪仕良. 烧伤后代谢与缺血缺氧 [J]. 中华烧伤杂志, 2002, 8 (18): 199-201.

- [11] NATARAJAN R, BERNARD JF, ALPHA A, et al. Regulation of hypoxia inducible factor-1 by nitric oxide in contrast to hypoxia in microvascular endothelium[J]. FEBS Lett, 2003, 54 (9): 99-104.
- [12] 冉新泽, 粟永萍, 程天民, 等. 放射及复合烧伤大鼠腹腔灌洗液对骨髓造血祖细胞生长的影响 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2003, 6 (23): 145-147.
- [13] 杨宗城. 烧伤治疗学 [M]. 第 3 版, 北京: 人民卫生出版社, 2006. 94-100.
- [14] 夏长青, 储榆林. 雄激素及其受体对造血系统作用的研究 [J]. 国外医学·输血及血液学分册, 1996, 19 (6): 321.
- [15] BUNN HF. New agents that stimulate erythropoiesis [J]. Blood, 2006, 10: 725-727.
- [16] 周燕虹, 罗成基, 郭朝华, 等. 烧伤后血清对骨髓红系造血的影响 [J]. 重庆医学, 2004, 28 (5): 336-338.
- [17] 郭朝华, 罗成基, 孔佩艳, 等. 小鼠 15%III° 烧伤时骨髓基质细胞对粒单系祖细胞生长的影响 [J]. 中华创伤杂志, 2003, 7 (18): 105-107.
- [18] WALLENER SF, VANTRIN R, KAT Z, et al. The anemia of thermal injury: partial characterization of an erythroid inhibitory substance [J]. Trauma, 2006, 27 (6): 639.
- [19] TSUJI Y, KAMBAYASHI J, SHIBA E, et al. Effect of recombinant erythropoietin on anaemia after gastrectomy: a pilot study [J]. Eur J Surg, 2005, 161 (1): 29.
- [20] 周艳虹, 罗成基, 郭朝华, 等. 烧伤后血清中造血刺激活性组分分析 [J]. 第三军医大学学报, 2005, 27 (6): 500-503.
- [21] ZHANG BO, SU YONGPING, WANG FENGCHAO, et al. Identification of differentially expressed proteins of gamma-ray irradiated rat intestinal epithelial IEC-6 cells by two-dimensional gel electrophoresis and matrix-assisted laser desorption/ionisation-time of flight mass spectrometry [J]. Proteomics, 2005, 5 (2): 426-432.
- [22] 周燕虹, 罗成基, 郭朝华, 等. 烧伤小鼠血清中促造血成分的毛细管电泳分析 [J]. 第三军医大学学报, 2005, 6 (11): 1061-1062.
- [23] 赵艳津, 仲林. 血液病患者血清 EPO 水平测定及其临床意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2005, 12 (1): 63-64.
- [24] ATABEK U, ALVAREZ R, PELLO MJ, et al. Erythropoietin accelerates hematocrit recovery in post-surgical anemia [J]. Am Surg, 2005, 61 (1): 74.
- [25] ROGIERS P, ZHANG H, LEEMAN M. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients [J]. Intense Care Med, 2006, 23: 159-162.

· 综 述 ·

血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶与大肠肿瘤

张琳英 综述, 李晓燕 审校

(昆明医学院第一附属医院 消化内科, 云南 昆明 650032)

关键词: 血管内皮生长因子; 基质金属蛋白酶; 大肠肿瘤

中图分类号: R753 文献标识码: A 文章编号: 1006-4141 (2007) 03-0299-05

肿瘤转移是恶性肿瘤的基本生物学特征, 癌细胞的转移和侵袭是一个复杂的过程, 大致可有粘附、降解和移动 3 个阶段, 血管内皮生长因子 (VEGF) 和基质金属蛋白酶 (MMPs) 是近年来研究肿瘤转移的两大热点, 血管内皮生长因子 (VEGF) 是促血管生成因子, 诱导内皮细胞的有丝分裂、迁移及血管生成, 从而利于肿瘤的生长和转移; 基质金属蛋白酶 (MMPs) 完成降解基底膜和包绕肿瘤的基质, 突破基质屏障的过程, 从

而促进了肿瘤的浸润和转移, 二者均与大肠肿瘤生长、浸润、转移密切相关, MMPs 中 MMP-3 (基质金属蛋白酶-3) 表现出广泛的底物特异性, 本文对 VEGF, MMP-3 与大肠肿瘤的相关性作一综述。

一、VEGF, MMP-3 的种类、结构、功能及作用机制

(一) VEGF 的特性

1、种类 1989 年 David 等^[1]从牛垂体滤泡星

收稿日期: 2006-08-21 修订日期: 2006-10-11

作者简介: 张琳英 (1976-) 女, 昆明医学院第一附属医院在读研究生, 主要从事消化专业。