

- 19 Demuro A ,Smith M ,Parker I. Single-channel Ca<sup>2+</sup> imaging implicates A $\beta$  1-42 amyloid pores in Alzheimer's disease pathology (J). *J Cell Biol* 2011; 195( 3) : 515-24.
- 20 Grollaa AA ,Fakhfouri G ,Balzaretto G *et al.* A $\beta$  leads to Ca<sup>2+</sup> signaling alterations and transcriptional changes in glial cells (J). *Neurobiol Aging* 2013; 34( 2) : 511-22.
- 21 Peters C ,Fernandez-Perez EJ ,Burgos CF *et al.* Inhibition of amyloid beta-induced synaptotoxicity by a pentapeptide derived from the glycine zipper region of the neurotoxic peptide (J). *Neurobiol Aging* ,2013; 34( 12) : 2805-14.
- 22 Sepúlveda FJ ,Fierro H ,Fernandez E *et al.* Nature of the neurotoxic membrane actions of amyloid-beta on hippocampal neurons in Alzheimer's disease (J). *Neurobiol Aging* 2014; 35( 3) : 472-81.
- 23 Green KN ,LaFerla FM. Linking calcium to Abeta and Alzheimer's disease (J). *Neuron* 2008; 59( 2) : 190-4.
- 24 Berrocal M ,Corbacho I ,Vázquez-Hernández M *et al.* Inhibition of PM-CA activity by tau as a function of aging and Alzheimer's neuropathology (J). *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852( 7) : 1465-76.
- 25 Supnet C ,Bezprozvanny I. Presenilins function in ER calcium leak and Alzheimer's disease pathogenesis (J). *Cell Calcium* ,2011; 50( 3) : 303-9.
- 26 Ryazantseva M ,Skobeleva K ,Kaznatcheyeva E. Familial Alzheimer's disease-linked presenilin-1 mutation M146V affects store-operated calcium entry: does gain look like loss (J)? *Biochimie* 2013; 95( 7) : 1506-9.
- 27 Bojarski L ,Pomorski P ,Szybinska A *et al.* Presenilin-dependent expression of STIM proteins and dysregulation of capacitative Ca<sup>2+</sup> entry in familial Alzheimer's disease (J). *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793( 6) : 1050-7.
- 28 Wallace J. Calcium dysregulation ,and lithium treatment to forestall Alzheimer's disease-a merging of hypotheses (J). *Cell Calcium* ,2014; 55( 3) : 175-81.
- 29 Lu CJ ,Hao G ,Nikiforog N *et al.* CAPON modulates neuronal calcium handling and cardiac sympathetic neurotransmission during dysautonomia in hypertension (J). *Hypertension* 2015; 65( 6) : 1288-97.
- 30 Chakroborty S ,Kim J ,Schneider C *et al.* Nitric oxide signaling is recruited as a compensatory mechanism for sustaining synaptic plasticity in Alzheimer's disease mice (J). *J Neurosci* 2015; 35( 17) : 6893-902.

(2016-01-22 修回)

(编辑 袁左鸣)

## 外膜滋养血管新生的病理机制

尹玉洁<sup>1</sup> 马柳一<sup>1</sup> 刘红利<sup>1</sup> 刘 焕<sup>1</sup> 张军芳<sup>1</sup> 单星阁<sup>1</sup> 贾振华<sup>2,3</sup>  
(河北医科大学 河北 石家庄 050017)

(关键词) 外膜滋养血管新生; 神经生长因子; 神经递质; 血管内皮生长因子

(中图分类号) R543 (文献标识码) A (文章编号) 1005-9202(2016)05-1251-04; doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.05.105

外膜是集成血管壁功能的主要监管机构,可以充当生物“中央处理器”,外膜分布有多种细胞能够发挥强效免疫调节作用,包括成纤维细胞、巨噬细胞、树突状细胞、祖细胞、滋养血管以及肾上腺素能神经。成纤维细胞的激活能够促进巨噬细胞、树突状细胞、祖细胞作用的发挥,创建一个持久的炎症反应的微环境,引起滋养血管的新生<sup>[1]</sup>。由于研究血管滋养管的适合方法有限,观察动脉壁上微血管新生的病理生理环境也知之甚少。本文就近年来关于外膜滋养血管(VV)新生的生理、病理特性及机制进行了分析。

### 1 VV 的概述

#### 1.1 VV 的生理特性 VV 在生理学上位于外膜层,为主动脉、

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(No. 2012CB518606); 河北省杰出青年科学基金(No. H201506063)

1 河北以岭医药研究院 国家中医药管理局重点研究室(心脑血管络病)

2 河北省中西医结合医药研究院 3 河北医科大学附属以岭医院

通讯作者: 贾振华(1975-)男,博士生导师,主要从事心脑血管病研究。

第一作者: 尹玉洁(1989-)女,硕士,主要从事心脑血管病研究。

冠状动脉、股动脉以及颈动脉提供滋养。外膜作为始发角色,其滋养血管新生在动脉粥样硬化(AS)的发生和发展中起重要作用<sup>[2]</sup>。血管滋养管为树突状结构,互联在身体的大部分地区,被认为是功能性动脉而非功能网络<sup>[3]</sup>。Schoenenberger 和 Mueller 基于动物实验描述了动脉壁的营养血管,滋养血管外膜(VVE)和滋养血管内膜(VVI)供应动脉壁含氧血,而静脉营养管(VVV)为动脉壁的伴行静脉。VV为大血管(包括直径>0.5mm的动脉和静脉)提供营养和氧气,亦能排泄废物。

1.2 VV 的病理特性 血管新生可能是有害的病理疾病,包括糖尿病性视网膜疾病、关节炎等,响应于缺血性应激,在肿瘤的生长和扩散研究中,血管新生也发挥着关键作用。体循环中的许多血管病变,包括动脉粥样硬化、II型糖尿病、代谢综合征、再狭窄和血管炎,都有VV的明显发生<sup>[4-6]</sup>。

外膜新生滋养血管是营养物质、生长因子以及代谢物质转移的导管,因其高渗透性,也成为输送炎性细胞的导管,是VV调节斑块代谢活动,最终支配斑块进展的关键机制,而其较薄和脆弱的性能有助于推动斑块在动脉管腔的扩散<sup>[6]</sup>。研究中观察到VV新生和内膜增厚之间存在很强的相关性,在颈动脉损伤的内膜切除术中,经常可以看到内膜出血和斑块出血,由

此可推断是从血管滋养系统所得而非血液在血管腔内而得。Sun<sup>(7)</sup>注意到,血管壁和斑块微血管破裂动脉粥样硬化斑块的增加,这提示 VV 的新生血管中斑块破裂的过程中推波助澜的作用。

## 2 VV 的病理机制

### 2.1 成纤维细胞的激活能够促进 VV 新生

有些 VV 新生的假说认为,成纤维细胞的激活起着至关重要的作用,因为在上皮起源的癌症和慢性炎症性疾病如类风湿关节炎中,已经明确成纤维细胞与病理性的血管生成有相关性。也有些数据表明成纤维细胞作为一个非内皮细胞参与了微血管内皮接收和整合,促进血管生成。成纤维细胞能够分泌细胞因子和促血管生成介质,包括血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生因子(PDGF)、内皮素、转化生长因子(TGF- $\beta$ )、纤连蛋白等,为新生血管的形成提供一个稳定的网络。同样,Davie 等<sup>(8)</sup>也表明缺氧刺激肺成纤维细胞有促血管生成性质。

### 2.2 VV 新生的缺氧、炎症、氧化应激机制

在杂交猪喂食高胆固醇饮食,冠状动脉血管壁内的低密度血管滋养管变得容易缺氧,氧化应激和微炎症,早期 AS 潜在触发器<sup>(9)</sup>。血管新生是缺氧和炎症性疾病的主要代偿反应,血管滋养管的密度和结构特征都影响 AS,其作用可根据血管损伤不同时间节点而变化。

#### 2.2.1 缺氧诱导胞外分泌 ATP 促进 VV 血管新生

细胞外调节能够调节、促进核苷酸血管生成,因此它在低氧诱导的 VV 新生和血管外膜中的作用逐渐受到重视。胞外核苷酸浓度的升高所需局部组织微环境的生理和病理条件,包括缺氧、炎症、流体剪应力、机械力渗透休克以及交感神经刺激等,而此类环境刺激可能通过分布于血管壁外膜控制细胞外活动的 ATP 水平起作用<sup>(10,11)</sup>。有研究表明,缺氧能够刺激外源性 ATP 释放,胞外 ATP 通过诱导外膜 VV 内皮细胞(VVEC)而促进 VV 血管生成,包括增加 DNA 合成、增强迁移以及管壁形成。介导这一反应,通过激活 PI3K/mTOR,ERK1/2 信号途径和细胞内的 Ca<sup>2+</sup> 通道。

#### 2.2.2 炎症与 VV 新生两者互相促进

VV 为炎症介质和炎症细胞进入管壁提供了通道,随着炎症反应增强,核转录因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) 表达升高,一氧化氮生物利用率降低,促进了内皮功能紊乱以及 VV 血管张力的提高<sup>(12)</sup>,导致管壁局部缺氧、血流功能减退,为满足动脉管壁能量供给,VV 出现代偿性增生<sup>(13)</sup>。大量炎症细胞如 E-选择素、细胞间黏附因子-1、血管细胞黏附因子等浸润程度与新生血管密度存在高度一致性,一方面,炎症细胞激活后表达 VEGF 等促血管生长因子,促进微血管新生;另一方面,新生微血管亦为炎症细胞进入管壁、斑块提供有效途径<sup>(14)</sup>。

#### 2.2.3 氧化应激激活 MAPK 信号通路参与 VV 新生

在 AS 早期整个氧化还原系统尚未发生变化时,外膜局部已经表现出一些酶活性的改变,p22phox 基因表达明显增加活性氧(ROS)生成<sup>(15)</sup>。已有大量研究证明,氧化应激可以激活 MAPK 信号转导通路,引导细胞外信号调节激酶(ERK)、氨基末端激酶(JNK)和 NF- $\kappa$ B、激活蛋白 AP-1 基因表达上调,调节 VEGF 的

表达,参与 VEGF 诱导动脉壁的血管新生<sup>(16)</sup>。

### 2.3 VV 新生的神经机制

血管外膜广泛分布有繁多和复杂的周围神经纤维,而在外膜的新生微血管在扩大和成熟过程中,血管周围神经是通过何种生理病理机制来作用支配血管。

#### 2.3.1 研究 AS 中 NGF 的分泌释放对 VV 新生和血管重构的作用十分必要

血管新生由各种生长因子,如血管 VEGF 和成纤维细胞生长因子(FGF)调节。神经生长因子(NGF)是公知的神经营养因子,由神经元和许多非神经细胞如免疫细胞、炎症细胞和平滑肌细胞分泌<sup>(17)</sup>,生理特征在于刺激神经元的生长、分化和存活能力,近年来发现 NGF 是伤口愈合和修复、血管生成的多效性调节剂<sup>(18)</sup>,可发挥直接的血管生成的作用。动脉外膜新生的不成熟的滋养管会牵连诱导不稳定斑块的形成,而 NGF 规范的介导微血管的成熟可能会影响损伤动脉的血管重构。此外,研究发现<sup>(19)</sup>内皮损伤介导的新生内膜增厚不同于 AS 早期以及斑块期的病理过程与 VV 的牵连作用。

近来,有研究利用胶原涂层管观察鼠股动脉血管滋养开发的体内血管生成实验,采用新型的血管生成测定中,发现 NGF 对受伤动脉周围的微血管,有具体有效的血管生成作用,诱发微血管的成熟/稳定和血管周围神经再生<sup>(19)</sup>。也有研究显示 NGF 及其分泌的前体形式 proNGF 于神经生长因子在视网膜血管内皮细胞血管生成反应<sup>(20-22)</sup>。在新兴的糖尿病视网膜病变(DR)研究中,发现 NGF 是关键介体,在增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)研究中评估依赖性和外源性 proNGF 通过激活 TrkA/P38 MAPK 信号通路介导视网膜血管内皮细胞而促血管生成<sup>(23)</sup>。在肿瘤的生长和扩散研究中发现,NGF 通过支配血管周围神经来调节肿瘤新生血管的张力和组织血流量<sup>(19)</sup>。因此,研究 AS 模型中 NGF 的分泌释放对 VV 新生和血管重构的作用是十分必要的。

#### 2.3.2 NGF 可能通过激活血管周神经递质的分泌释放诱导微血管新生、成熟和稳定

一些证据表明,血管反应往往与新的神经生长有关。NGF 对受损动脉的周围微血管有血管生成作用,首先可能是通过激活血管周神经递质的分泌释放来发挥作用,促进血管周围神经再生而诱导微血管的新生、成熟和稳定。神经递质包括去甲肾上腺素(NE)、乙酰胆碱(Ach)和神经肽 Y(NPY)等。肺血管床是由驻留在所述的肾上腺素能神经系统神经支配外膜和血管外媒介,NE 已被证明是一种由这些神经<sup>(24)</sup>释放的主要信号分子。有研究对支配在 CCT-膜内的神经进行酪氨酸羟化酶(TH)免疫染色,其阳性染色结果代表交感神经纤维的活性,表明在血管损伤后存在交感神经重构现象。NPY 是一个从神经支配的心血管系统重新发布的非胆碱递质,三者具有强效的血管生成作用<sup>(25)</sup>。NGF 通过激活两个不同的受体,包括高亲和力原肌球蛋白相关受体 A(TrkA),一种酪氨酸激酶,以及低亲和力的 p75NTR 神经营养因子受体,或者通过血管生成因子从其他细胞释放的旁分泌作用间接调节<sup>(26,27)</sup>。

#### 2.3.3 NGF 的促血管生成作用可能通过间接影响血管内皮生长因子(VEGF)

NGF 不仅能够增加毛细血管的密度、响应成熟器官如后肢动脉的缺血<sup>(28)</sup>,还能增强 VEGF 诱导的新血管

的成熟。因此 NGF 的促血管生成作用可能通过间接影响其他动作源性生长因子,如 VEGF<sup>(29)</sup>。Lazarovici 等<sup>(30)</sup> 测量鸸鹑绒毛尿囊膜 (CAM) 的天然血管生长因子的作用。与人重组 VEGF165( rhVEGF) 和碱性 FGF( 的 rhbFGF) 以及磷酸盐缓冲的盐水处理的对照组相比,NGF 的血管生成效果以剂量依赖性的方式呈现递增的趋势。而这一作用可以直接被 K252a( NGF/trkA 受体拮抗剂) 而非 SU-5416( VEGF/F1k1 受体拮抗剂) 抑制,表明血管 NGF 选择性通过激活 trkA 受体发挥作用。有研究者利用离体主动脉环测定方式表明,NGF 能够增强血管的生成,不仅能明显增加大血管成熟的比例,也能增强 VEGF 诱导的新血管的成熟。

因此 NGF 除了在神经系统中公知的影响外,在心血管系统也发挥重要的作用。NGF 血管生成机制的提出有益于设计新型的血管生成实验、研究 VV 新生的机制以及开发新颖的抗血管生成疗法对抗心血管系统疾病及癌症。

### 3 结 语

VV 新生在许多病理疾病中发挥着重要的作用,包括动脉粥样硬化、II 型糖尿病及 DR 疾病、肿瘤的生长和扩散等。因此 VV 新生的机制研究对于心脑血管疾病、肿瘤的扩散抗血管生成变得不可或缺。除成纤维细胞、外膜的缺氧、炎症、氧化应激等机制能够促进 VV 新生外,近年来研究发现,NGF 对受伤动脉能够诱发血管周围神经再生以及微血管的新生、成熟和稳定,VV 新生的神经机制为进一步的科研工作及疾病预防提出新的思路。

### 4 参考文献

- 1 Stenmark KR ,Yeager ME ,Elkasmi KC ,et al. The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function (J). *Annu Rev Physiol* , 2013; 75( 1) : 23-47.
- 2 Arcidiacono MV ,Rubinat E ,Borras M ,et al. Left carotid adventitial vasa vasorum signal correlates directly with age and with left carotid intima-media thickness in individuals without atheromatous risk factors (J). *Cardiovasc Ultrasound* 2015; 13( 1) : 20.
- 3 Han DG. The innateness of coronary artery: vasa vasorum (J). *Med Hypothe* 2010; 3( 74) : 443-4.
- 4 Stenmark KR ,Davie NJ ,Reeves JT ,et al. Hypoxia ,leukocytes ,and the pulmonary circulation (J). *J Appl Physiol* 2005; 98( 4) : 715-21.
- 5 Ritman EL ,Lerman A. The dynamic vasa vasorum (J). *Cardiovasc Res* , 2007; 75( 4) : 649-58.
- 6 Langheinrich AC ,Kampschulte M ,Buch T ,et al. Vasa vasorum and atherosclerosis-Quid novi (J). *Thromb Haemost* 2007; 97( 6) : 873-9.
- 7 Sun ZH. Atherosclerosis and atheroma plaque rupture: normal anatomy of vasa vasorum and their role associated with atherosclerosis (J). *Scientific World J* 2014; 2014: 285058.
- 8 Davie NJ ,Gerasimovskaya EV ,Hofmeister SE ,et al. Pulmonary artery adventitial fibroblasts cooperate with vasa vasorum endothelial cells to regulate vasa vasorum neovascularization: a process mediated by hypoxia and endothelin-1 (J). *Am J Pathol* 2006; 168( 6) : 1793-807.
- 9 Gössl M ,Versari D ,Lerman LO ,et al. Low vasa vasorum densities correlate with inflammation and subintimal thickening: potential role in loca-
- tion-determination of atherogenesis (J). *Atherosclerosis* ,2009; 206( 2) : 362-8.
- 10 Bours MJ ,Swennen EL ,Di Virgilio F ,et al. Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation (J). *Pharmacol Ther* 2006; 112( 2) : 358-404.
- 11 Novak I. ATP as a signaling molecule: the exocrine focus (J). *News Physiological Scie* 2003; 18( 1) : 12-7.
- 12 Ritman EL ,Lerman A. The dynamic vasa vasorum (J). *Cardiovasc Res* , 2007; 75( 4) : 649-58.
- 13 肖维刚 张秋艳 魏 聪. 滋养血管在动脉粥样硬化形成中的作用 (J). *中国老年学杂志* 2013; 33( 8) : 1965-7.
- 14 Maiellaro K ,Taylor WR. The role of the adventitia in vascular inflammation (J). *Cardiovasc Res* 2007; 75( 4) : 640-8.
- 15 谢莲娜 曾定尹 张海山,等. 硅胶管包裹大鼠颈动脉对血管收缩功能的影响 (J). *中国医科大学学报* 2010; 39( 9) : 698-702.
- 16 刘美之 常丽萍 郎艳松,等. 外膜滋养血管在动脉粥样硬化中的作用 (J). *中国老年学杂志* 2014; 34( 6) : 1691-4.
- 17 Micera A ,Lambiase A ,Stampacchiacchiere B ,et al. Nerve growth factor and tissue repair remodeling: trk( ANGFR) and p75( NTR) ,two receptors one fate (J). *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18( 3-4) : 245-56.
- 18 Meloni M ,Caporali A ,Graiani G ,et al. Nerve growth Factor promotes cardiac repair following myocardialinfarction (J). *Circ Res* ,2010; 106( 7) : 1275-84.
- 19 Asanome A ,Kawabe J ,Matsukietal M. Nerve growth factor stimulates regeneration of perivascular nerve and induces the maturation of microvessels around the injured artery (J). *Biochem Biophys Res Commun* , 2014; 443( 1) : 150-5.
- 20 Jadhao CS ,Bhatwadekar AD ,Jiang Y ,et al. Nerve growth factor promotes endothelial progenitor cell-mediated angiogenic responses (J). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53( 4) : 2030-7.
- 21 Liu X ,Wang D ,Liu Y ,et al. Neuronal-driven angiogenesis: role of NGF in retinal neovascularization in an oxygen-induced retinopathy model (J). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51( 7) : 3749-57.
- 22 Lazarovici P ,Gazit A ,Staniszewska I ,et al. Nerve growth factor( NGF) promotes angiogenesis in the quail chorioallantoic membrane (J). *Endothelium* 2006; 13( 1) : 51-9.
- 23 Elshaer SL ,Abdelsaid MA ,Al-Azayzih A ,et al. Pronerve growth factor induces angiogenesis via activation of TrkA: possible role in proliferative diabetic retinopathy (J). *J Diabetes Res* 2013; 2013: 432659.
- 24 Kadowitz PJ ,Knight DS ,Hibbs RG ,et al. Influence of 5-and 6-hydroxydopamine on adrenergic transmission and nerve terminal morphology in the canine pulmonary vascular bed (J). *Circ Res* ,1976; 39( 2) : 191-9.
- 25 Chakraborty D ,Sarkar C ,Basu B ,et al. Catecholamines regulate tumor angiogenesis (J). *Cancer Res* 2009; 69( 9) : 3727-30.
- 26 Salis MB ,Graiani G ,Desortes E ,et al. Nerve growth factor supplementation reverses the impairment ,induced by type 1 diabetes ,of hindlimb post-ischaemic recovery in mice (J). *Diabetologia* ,2004; 47( 6) : 1055-63.
- 27 Shen L ,Zeng W ,Wu YX ,et al. Neurotrophin-3 accelerates wound healing in diabetic mice by promoting a paracrine response in mesenchymal stem cells (J). *Cell Transplantation* 2012; 22( 6) : 1011-21.
- 28 Emanuelli C ,Salis MB ,Pinna A ,et al. Nerve growth factor promotes an-

giogenesis and arteriogenesis in ischemic hindlimbs (J). *Circulation*, 2002; 106( 17) : 2257-62.

29 Nico B ,Mangieri D ,Benagiano V *et al.* Nerve growth factor as an angiogenic factor (J). *Microvasc Res* 2008; 75( 2) : 135-41.

30 Lazarovici P ,Gazit A ,Staniszewska I. Nerve growth factor ( NGF) pro-

otes angiogenesis in the quail chorioallantoic membrane (J). *Endothelium* 2006; 13( 1) : 51-9.

(2015-05-12 修回)  
(编辑 袁左鸣)

## 角膜新生血管药物治疗进展

王淑荣 刘鑫瑶 刘 鑫 何宇茜 李 莹 张 妍 (吉林大学第二医院眼科,吉林 长春 130041)

〔关键词〕 抑制;角膜新生血管;药物;治疗

〔中图分类号〕 R77 (文献标识码) A (文章编号) 1005-9202(2016)05-1254-03; doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.05.106

实验表明角膜新生血管(CNV)的形成有利于其自然愈合和防御<sup>〔1〕</sup>;但同时也对角膜产生了诸多不利影响,例如 CNV 的存在增加了受体免疫系统与移植抗原沟通的机会,从而引起一系列免疫反应<sup>〔2〕</sup>。近年来,研发出许多新型药物应用于 CNV 的治疗,现将 CNV 的药物治疗进展作一综述。

### 1 发生机制

**1.1 细胞因子** 研究表明,血管内皮生长因子(VEGF)是目前最强的促进血管形成的因子,可以促进血管内皮生长,对 CNV 形成至关重要<sup>〔3〕</sup>;实验证明,碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)在促进角膜上皮愈合过程中可以造成 CNV 形成<sup>〔4〕</sup>。

**1.2 缺氧诱导因子** Ergorul 等<sup>〔5〕</sup>发现缺氧诱导因子(HIF)为一组对组织细胞内氧浓度变化敏感的核蛋白。HIF-1 $\alpha$ 是在缺氧状态下特异性发挥活性的核转录因子,对其下游基因的稳定表达起着有效地调控作用,如 VEGF 编码基因<sup>〔6〕</sup>。王济民等<sup>〔7〕</sup>发现,CNV 的生长状况与 HIF-1 $\alpha$ 的表达具有一致性,由此认为 HIF-1 $\alpha$ 可能是 CNV 发生的主要始动因素的一种。

**1.3 基质金属蛋白酶(MMPs)** MMPs 的活性依赖于锌离子,可以使细胞外基质和基底膜水解,其量异常变化与创伤愈合有关;研究发现<sup>〔8,9〕</sup>它和金属蛋白酶组织抑制剂之间的动态平衡是保持细胞外基质完整性的前提条件,这对于角膜新生血管的形成至关重要。实验证明<sup>〔10〕</sup>角膜基质细胞可以由 VEGF $\alpha$ /VEGFR3 诱发的 MMP13 表达来直接降解 I 型胶原蛋白并创建空间,促进 CNV 形成。

### 2 血管生成因子抑制剂

**2.1 抗体** 单克隆抗体通过特异性中和血管生成因子使其失活,以此减少 CNV 的形成。其中,贝伐单抗研究较广,贝伐单

抗(Avastin)对人 VEGF 的所有亚型均具有亲和力。研究表明<sup>〔11〕</sup>结膜下注射和局部滴用 Avastin 都能够显著减少 CNV 面积,并发现局部滴用 Avastin 更有效。研究证明,早期应用 Avastin 治疗 CNV 可以显著抑制巨噬细胞浸润并且 VEGFR1 和 VEGFR2 在角膜基质的表达不会明显增多,而晚期治疗组应用 Avastin 没有此作用,可见早期应用 Avastin 治疗 CNV 更有效<sup>〔12〕</sup>。

**2.2 甲氨蝶呤(MTX)** MTX 拥有较强的细胞毒作用,常用来治疗各种结缔组织病,如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎。局部滴用和结膜下注射 MTX 均能减少 CNV 形成,其可能降低了 VEGF 和白细胞介素(IL)-6 表达进而抑制 CNV 形成<sup>〔13〕</sup>,但是 MTX 应用剂量和给药途径等问题有待继续探索。

**2.3 姜黄素(curcumin)** curcumin<sup>〔14〕</sup>是从姜黄属植物郁金、姜黄中提取的成分,具有抗肿瘤、抗感染、抗氧化、抗血管生成等多种生物学活性。Kim<sup>〔15〕</sup>在兔角膜缝线 1 w 后,分别给予生理盐水和不同浓度的姜黄素给予治疗,结果证明局部应用姜黄素可以抑制 CNV 的形成,实验组 VEGF 表达明显降低,且作用效果和 curcumin 的浓度呈正相关。

**2.4 血管能抑素(canstatin)** canstatin 是纤维蛋白溶酶原的水解产物,具有较强的血管生成抑制活性,可以抑制血管形成;有研究表明,连续 14 d 对碱烧伤大鼠行每日腹腔注射重组 canstatin 蛋白 5 mg/kg 或 10 mg/kg,发现治疗组 VEGF 和肿瘤坏死因子(TNF) $\alpha$  等表达均显著减少,可明显抑制 CNV 形成。

**2.5 因福利美(Infliximab)** 有实验证明,炎症是血管新生的重要因素,所以抑制炎症反应可治疗 CNV;Infliximab 是能够减少 CNV 的 TNF 抑制剂。用 Infliximab 对缝线诱导的兔 CNV 进行点眼,在治疗 1 w 后发现 Infliximab 使得 TNF- $\alpha$  信使 RNA 与 VEGF 表达均下降,显著降低 CNV 面积<sup>〔16,17〕</sup>。

**2.6 色素上皮衍生因子(PEDF)** PEDF 由视网膜色素上皮分泌,为天然糖蛋白,其可以抑制血管内皮细胞迁移和血管生成,被称为最有效的血管生成抑制因子。Matsui 等<sup>〔18〕</sup>发现,局部应用 PEDF 可以使 CNV 与对照组相比减少 33%,且应用其残存 P5-3 多肽具有同样的效果,进而说明全长 PEDF 和 P5-3 多肽片段均能通过抑制 VEGF 的表达从而显著抑制 CNV 的形成。Esipov 等<sup>〔19〕</sup>证实 PEDF 可以抑制血管生长的初始阶段。

基金项目:吉林省科技厅国际合作项目(20130413025GH);吉林省科技发展计划项目(20130206030SF);吉林省卫计委青年基金(2013Q005)

通讯作者:张 妍(1981-),女,主治医师,主要从事眼表疾病、屈光手术学研究。

第一作者:王淑荣(1972-),女,博士,副教授,主要从事眼表疾病、屈光手术学研究。