

血管内皮生长因子的作用及其在烧伤创面修复中的意义

缪玉兰 汪虹

血管内皮生长因子(VEGF)是一种特异性作用于血管内皮细胞的多功能细胞因子,它能引起血管通透性增加、细胞外基质成分改变,诱导新生血管形成。VEGF 的生物学效应是通过特异的膜受体 flt1、KDR 及 flt4 等介导实现的,内皮细胞是 VEGF 的靶细胞^[1]。烧伤是常见的创伤之一,烧伤创面的修复反映了从血管损伤、通透性增加,到新生血管形成及过度增殖的变化过程,临床表现为体液渗出、创面愈合、瘢痕形成。大量研究证实各个阶段均有 VEGF 参与,现检索相关文献并综述如下。

一、VEGF 参与烧伤后早期体液的渗出

VEGF 主要对毛细血管后静脉和小静脉产生影响,增加血管通透性,是已知功效最强的血管通透剂。采用 Milles 检测法证明,VEGF 可以使血管对亚甲蓝的通透性增加,该效应是组胺的 5 万倍^[2]。VEGF 增加血管通透性最初被认为是通过增大内皮细胞的间隙来实现的。进一步研究内皮细胞超微结构时,观察到细胞质中有若干囊滤泡组成的葡萄簇杆结构,并将之称为囊滤泡器(VVO),VVO 之间、VVO 与细胞膜之间有隔膜,其间形成能够被开启和关闭的子窗。有学者局部注射 VEGF 后观察到 VVO 功能增强,提示 VEGF 可能通过 VVO 之间窗口开闭的调节来增加血管通透性^[3]。烧伤休克期体液的大量渗出是其最主要的病理生理变化,许多因素参与其中,VEGF 也不例外。Gill 等^[4]对烧伤和冠状动脉手术的患者进行研究,结果显示血管损伤可以诱导 VEGF 的释放,促使内皮前体细胞迅速从骨髓动员到外周血液循环中,与此同时伴有血浆中 VEGF 快速升高。血管损伤后 6~12 h 血浆中的 VEGF 水平达峰值,48~72 h 恢复到基础水平,与烧伤休克期血浆样液体渗出的变化时相极为一致。增强内皮前体细胞的动员,有助于加快受损组织的血

管化进程。VEGF 主要在增生活跃、功能旺盛的组织细胞内表达,多种生物因子和缺氧是导致 VEGF 表达的常见因素^[5]。烧伤后体液渗出、血容量下降,局部出现血液循环障碍,组织细胞缺血、缺氧,在此环境下细胞内 VEGF mRNA 水平明显升高,并可通过旁分泌作用诱导 VEGF 受体水平上调,而且未发生脓毒症、成人呼吸窘迫综合征、多器官功能衰竭等并发症者,血液中 VEGF 水平升高程度较发生了前述并发症者更为明显^[6]。

二、VEGF 在创面愈合中发挥重要作用

血管生成是创伤愈合过程中的重要一环,VEGF 是血管生成的重要介质,它能够刺激内皮细胞的增殖、迁移和体内血管的形成,其中 VEGF165 与其他 4 种异构体相比,既有可溶性,又具有与受体特异性结合的位点,因此具有最强的有丝分裂活性。再生组织局部产生的 VEGF 可以进入循环系统,因此检测血液中 VEGF 水平可以监测血管生成情况。Grad 等^[6]检测到,烧伤及多发性创伤患者伤后 1~3 周血浆 VEGF 水平均明显升高,峰值发生在伤后 14 d,但与初始创伤严重程度无明显相关性,而伤后严重并发症的情况可影响血浆 VEGF 水平的增高程度。在颌面部爆炸伤模型中收集伤口渗出液检测 VEGF 和成纤维细胞生长因子 2(FGF2)的含量,结果提示在伤口血管再生早期,内皮细胞的增殖由 FGF2 诱导,后期毛细血管的生长和分化由 VEGF 调节^[7]。创伤部位在修复早期具有特定的缺氧特性,由于伤口氧含量的不同,血管再生程度也不同,VEGF 被认为是其调节因素。在创伤后早期缺氧阶段,VEGF 的表达呈上升趋势,随着新生血管的增多和伤口再灌注的恢复而下降^[8]。有关创面覆盖物的研究显示,含有角质形成细胞的改良培养皮肤替代物中,VEGF 的高表达可以加速该替代物移植后早期的血管化过程,而且血管分布在真皮浅层较多,这种分布与普通对照组是不同的,结果证明有助于提高全层皮肤缺损创面的愈合质量^[9]。李刚等^[10]为改善人工复合皮在临床上的应用效果,构建人 VEGF165(hVEGF165)基因重组载体 pcDNA3,并转染成纤维

基金项目:云南省教育厅资助项目(02ZD240)
作者单位:650101 昆明医学院第二附属医院烧伤科
通信(讯)作者:汪虹, Email: kunmingwh2764@sina.com, 电话:
13888160976

细胞。结果显示转基因成纤维细胞能够表达一定浓度的 VEGF, 且具有加速体外培养人脐静脉管内皮细胞生长和增强血管通透性的生物学活性, 提示转 hVEGF165 基因成纤维细胞可修饰人工皮的真皮面。重组 VEGF 在促进侧支形成和改善组织灌注方面有肯定的疗效, 不少研究证明, VEGF 能提高带真皮下血管网皮片及各种皮瓣成活率, 并增加皮瓣切取的面积^[11-13], 因而在创面修复、血管再生方面有重要意义。但如果作用过强, 则会产生不可控制的血肿^[14]。在利用 VEGF 促进创面愈合的治疗中, 转基因方法是值得探索的应用途径之一。将含有表达 VEGF 的 cDNA 通过载体直接导入体内, 使其在体内表达 VEGF, 可以克服 VEGF 半衰期较短这一不足, 目前常用的载体主要有细胞质粒、低转录性腺病毒和大肠杆菌。Galeano 等^[15]利用重组腺病毒作为载体转导 VEGF 治疗鼠烫伤创面, 表达的 VEGF 可促进上皮细胞的增殖、血管生成、细胞间质成熟, 证明 VEGF 基因转导治疗能有效提高热损伤的临床疗效。国内学者也成功构建了 VEGF121 的原核表达质粒, 其表达的 VEGF 诱导内皮细胞增生的同时, 可加快伤口炎性反应, 清除坏死组织, 趋化修复细胞向创面聚集, 明显促进烫伤创面的愈合^[16]。易成刚等^[17]利用脂质体介导 VEGF165 基因体外转染血管内皮祖细胞 (EPCs), 然后移植于裸鼠随意皮瓣, 观察到转染 VEGF165 基因的 EPCs 较单纯的 EPCs 具有更强大的促血管新生作用。另外, 由于 VEGF 还具有调控毛囊周期性循环和促进毛发生长的作用^[18], 能够提高移植脂肪成活率及促进神经组织再生^[19,20], 因此有可能在创伤后重建皮肤附件和皮下组织, 从而在恢复皮肤完整结构和功能的研究和治疗中发挥关键性作用。

三、VEGF 与烧伤瘢痕的关系

瘢痕的生长、增生离不开血管生成, 抑制瘢痕血管新生可能成为治疗瘢痕的一种有效方法。李军辉等^[21]的研究观察到, 瘢痕疙瘩和增生性瘢痕基底层的角质形成细胞中有大量 VEGF 表达, 较正常皮肤和成熟瘢痕显著增加。VEGF 的表达量与增生性瘢痕组织中的血管丰富程度以及成熟程度密切相关。沈锐等^[22]观察了 VEGF 在烧伤创面肉芽组织和烧伤后不同时期增生性瘢痕中的动态变化, 结果显示 VEGF 在烧伤创面肉芽组织中有一定的表达, 随着增生性瘢痕的生长, 其表达量进一步增加, 在 4~6 个月的增生性瘢痕中表达达峰值, 瘢痕成熟后逐渐下降。他们还检测了烧伤瘢痕中 FGF2 以及转化生

长因子 β 蛋白表达, 以评定其在烧伤创面修复塑形过程中的作用。结果伤后 1 个月均增高, 伤后 7 个月均恢复正常水平。角质形成细胞逐渐被认为是皮肤炎症及修复重塑的关键调节因素, 因为它能产生生长因子和细胞因子这些伤口愈合过程中的重要介质。角质形成细胞不仅参与了上皮的再形成, 而且也参与了瘢痕的成熟^[23]。通过多种途径抑制瘢痕组织中 VEGF 的生物活性来抑制瘢痕的超常增生, 从而防治增生性瘢痕以及瘢痕疙瘩是烧伤研究的又一课题。祁少海等^[24]进行以 VEGF 受体为靶点抑制瘢痕血管增生的研究, 结果显示 VEGF 受体 KDR 可通过抑制血管的形成治疗增生性瘢痕。

总之, VEGF 作为一种特异作用于血管内皮细胞的多功能细胞因子, 与内皮细胞的特异性受体具有高度亲和力, 在增强血管通透性、调节血管生成方面有重要作用。一系列对烧伤及其他创伤后 VEGF 变化规律和作用机制的深入研究结果提示: 在病程的不同阶段, 医师应注意充分利用其特性促进创面愈合或通过抑制其作用减少伤后体液渗出和瘢痕形成, 从而为实现创面理想愈合开辟新的途径。

参 考 文 献

- 1 沈诚, 范志士, 蒋耀光. 血管内皮细胞生长因子及临床应用策略. 国外医学分子生物学分册, 2003, 25: 6-9.
- 2 李梅, 刘敏, 王欣, 等. 血管内皮细胞生长因子在法医学中的应用. 法医学杂志, 2001, 17: 239-241.
- 3 Dvorak AM, Feng D. The vesiculo-vacuolar organelle (VVO). A new endothelial cell permeability organelle. J Histochem Cytochem, 2001, 49: 419-432.
- 4 Gill M, Dias S, Hattori K, et al. Vascular trauma induces rapid but transient mobilization of VEGFR2(+) AC133(+) endothelial precursor cells. J Circ Res, 2001, 88: 167-174.
- 5 王争. VEGF 及其受体基因表达的调控机制. 国外医学免疫学分册, 2002, 25: 129-133.
- 6 Grad S, Ertel W, Keel M, et al. Strongly enhanced serum levels of endothelial growth factor (VEGF) after polytrauma and burn. Clin Chem Lab Med, 1998, 36: 379-383.
- 7 张从纪, 李慧增, 周树夏, 等. 颌面部爆炸伤愈合过程中血管相关生长因子变化和作用的实验研究. 中华创伤杂志, 2000, 16: 35-37.
- 8 Carmeliet P, Moons L, Stassen JM, et al. Vascular wound healing and neointima formation induced by perivascular electric injury in mice. Am J Pathol, 1997, 150: 761-776.
- 9 Supp DM, Boyce ST. Overexpression of vascular endothelial growth factor accelerates early vascularization and improves healing of genetically cultured skin. J Burn Care Rehabil, 2002, 23: 10-20.
- 10 李刚, 夏照帆. 血管内皮细胞生长因子基因转染皮肤成纤维细胞的实验研究. 解放军医学杂志, 2003, 28: 396-398.
- 11 王雪莹, 路来金, 张志新, 等. 血管内皮细胞生长因子促进猪真皮下血管网皮片成活的实验研究. 中国急救医学, 2003, 23: 789-790.
- 12 李发成, 崔磊, 孙欲晓, 等. 腺病毒载体介导人 VEGF cDNA 促进随意型皮瓣成活的实验研究. 中华整形外科杂志, 2004, 20:

