

信号转导和转录激活因子 3 与眼部新生血管

李 夏 综述 王雨生 审校

Signal transducer and activator of transcription 3 and ocular neovascularization

Li Xia, Wang Yusheng. Department of Ophthalmology, Institute of Ophthalmology of Chinese PLA, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract Ocular neovascularization occurs in multiple ophthalmic diseases, such as age-related macular degeneration, diabetic vitreoretinopathy, ocular trauma and ocular tumor. It is one of the major causes of vision impairment. Numerous signal pathways and comprehensive regulation mechanisms participate in the formation of ocular neovascularization, so it is difficult to cure the ocular disease with new blood. Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) is a kind of transcription factor, which takes part in multiple biological functional activity and regulates development of in vivo neovascularization. Increasing attention has been paid to the important effect of STAT3 on ocular neovascularization for finding a new way to prevent and cure ocular neovascularization-associated diseases. The structure and function, transduction pathway of STAT3 as well as the relationship of STAT3 and formation of new blood vessel were reviewed.

Key words ocular neovascularization; signal transducer and activator of transcription 3; signal pathway

摘要 眼部新生血管与多种眼部疾病相关,是视力损伤的主要原因之一。众多信号通路和复杂调控机制的参与,使得眼部新生血管的治疗相对棘手。信号转导与转录激活因子 3(STAT3)是近年来研究较多的一种转录因子,参与细胞多种生物功能的改变,并调控体内新生血管的生成过程。目前 STAT3 在眼部新生血管发生中的重要作用已受到关注,为眼部新生血管的防治提供新的思路。就 STAT3 与眼部新生血管之间的相关性研究进行综述。

关键词 眼部新生血管; 信号转导与转录激活因子 3; 信号转导通路

分类号 R 774.5 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)08-0726-05

眼部新生血管与年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、眼外伤及眼部肿瘤等多种眼部疾病有关,是导致视力丧失的主要原因之一。眼部新生血管的病因及发病机制目前尚未阐明,其中牵涉的分子机制和信号网络调控十分复杂。信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)是一类通过酪氨酸磷酸化激活的转录因子家族,广泛参与细胞的增生、分化和免疫调节等多种应答过程^[1]。近期研究发现,STAT 家族,尤其是 STAT3,在生理及病理状态下均可在转录水平调节新生血管的发生发展。本文就 STAT3 与眼部新生血管之间的相关性研究进行综述。

1 STAT3 的结构与功能

1.1 STAT3 的结构

编码 STAT3 的基因位于人类第 12 号染色体(q13 ~ q14-1),STAT3 含 750 ~ 795 个氨基酸,相对分子质量为 84 000 ~ 113 000。STAT3 共有 6 个功能结构域,依次为:(1)氨基端结构域(amino-terminal domain, NH2):NH2 约包含 130 个氨基酸,其空间独立折叠结构具有稳定性,有助于 STAT3 与转录辅激活因子 CBP/300、PIAS 家族和受体区域之间相互结合。NH2 还参与 STAT3 二聚体的形成并调节 STAT3 的核转位和钝化过程;(2)卷曲螺旋域(coiled-coil domain, CCD):CCD 与 NH2 通过含有 4 个 α 单环的 18 个氨基酸相连。CCD 位于第 135 和 315 位氨基酸之间,为 STAT3 的主要亲水面,可与 p48/IRF9、转录因子 c-Jun、N-myc 和 StIP 等螺旋状蛋白相结合。近期研究表明,CCD 也参与受体结合、酪氨酸磷酸化及核转运的过

本课题为国家自然科学基金(30371516、30672291)、教育部留学回国人员科研启动基金(2004)资助

作者单位:710032 西安,第四军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所

通讯作者:王雨生 (Email:wangys@fmmu.edu.cn)

程^[2];(3) DNA 结合区 (DNA binding domain, DBD): DBD 位于第 320 ~ 480 位氨基酸之间,由 β 桶状 (β -barrel) 蛋白和免疫球蛋白折叠构成,羧基端与 CCD 相连。是 STAT3 与 DNA 的特定结合位点;(4) 连接区域 (Linker domain): 位于第 465 ~ 585 位氨基酸之间。连接 DBD 和 SH2/二聚体化功能域;(5) SH2 结构域 (Src-homology 2, SH2): 位于第 580 ~ 680 位氨基酸之间,为 STATs 蛋白最保守的区域。SH2 具有结合特异性酪氨酸活化模序的能力,在信号转导中发挥以下重要作用:通过识别特异性受体酪氨酸模序与细胞因子受体相结合;与 Janus 激酶 (janus kinase, JAK) 的活化相关;参与 STAT3 同源或异源二聚体的形成;(6) 羧基端转录活性区域 (carboxy-terminal transcriptional activation domain, TAD): STAT 家族各成员蛋白的结构高度保守, TAD 是决定各自编码蛋白特异性的主要结构域。其第 705 位酪氨酸发生磷酸化后 STAT3 即呈活化状态,通过分子间 SH2 结构域的相互作用形成二聚体,转位入核,与特定基因的启动子相结合,调节靶基因的转录。第 727 位的丝氨酸磷酸化位点是影响 STAT3 转录活性的主要因素^[3]。

目前已发现 STAT3 有 4 种亚型,分别为 STAT3 α 、STAT3 β 、STAT3 γ 和 STAT3 δ ,均由相同基因编码,经 mRNA 交替拼接或蛋白水解而成^[4]。STAT3 α 相对分子质量为 92 000,为 mRNA 转录后的全长蛋白亚型,大多数细胞中均有表达。STAT3 β 最初在小鼠成纤维细胞中克隆分离,相对分子质量为 83 000,是 STAT3 α 蛋白选择性剪切的产物。成熟的 STAT3 β 蛋白第 727 位氨基酸处的丝氨酸磷酸化位点 (S727) 丢失, C 端 55 个跨越内在激活区的氨基酸残基被 7 个特异性残基 (CT7) 取代,因而缺少转录活性区域,虽仍可与 DNA 结合,但不具备调节基因转录的功能。STAT3 β 作为显性负性蛋白,具有很强的转录抑制作用。STAT3 γ 相对分子质量为 72 000,为 STAT3 α C 端缩短修饰而成,是 STAT3 α 的限制性蛋白水解产物,主要表达于人类中性粒细胞^[5]。STAT3 δ 相对分子质量为 64 000,可能也是早期 STAT3 α C 端缩短修饰的产物。由于 STAT3 的亚型各自具有不同的磷酸化位点,其表达和作用亦因细胞类型和细胞周期的不同而异^[6]。

1.2 STAT3 的功能

STAT3 最初被称为急性期反应因子 (acute phase response factor, APRF),是在 IL-6 诱导细胞应答的机制研究中发现并纯化的^[7]。STAT3 是 gp130 受体下游区主要的信号转导蛋白,参与 IL-6 调节的细胞生长、存活、分化以及细胞迁移等活动^[8]。此外,STAT3 还是

巨噬细胞钝化和 Th 细胞反应性炎性细胞因子抑制的主要因素^[9-10]。作为 STAT 家族的重要成员,近年来 STAT3 的功能得到了比较深入的研究^[1]。STAT3 参与早期胚胎的发育过程,而对成熟组织的影响相对较小。敲除小鼠胚胎细胞 STAT3 基因后,内胚层不能正常发育,早期胚胎在原肠胚期前即发生死亡^[11]。此外,STAT3 还参与皮肤重建及泌乳后乳腺发育的过程。近期研究发现,STAT3 在多种肿瘤细胞内呈持续激活状态,活化的 STAT3 通过调控 cyclin D1、c-Myc 和 bcl-xl 基因的表达,促进细胞周期进程、细胞转化以及阻止凋亡,是促进肿瘤发生、浸润和转移的重要因素之一。STAT3 已被视为癌基因,在肿瘤发生机制的研究领域受到重视^[12]。目前已知 STAT3 广泛表达于哺乳动物不同类型的组织和细胞中,活化的 STAT3 通过直接调控靶基因的转录,在细胞分化、增生、存活、凋亡以及胚胎发育、血管发生、激素信号传导和肿瘤发生等方面均发挥着重要作用。

2 STAT3 信号转导通路

2.1 STAT3 信号转导通路的活化

目前发现,激活 STAT3 信号转导通路的细胞外信号大致可分为生长因子:血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 和血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 等;细胞因子:白细胞介素 6 (interleukin, IL-6)、IL-10、白血病抑制因子 (leukaemia inhibitory factor, LIF) 和睫状神经营养因子 (ciliary neurotrophic factor, CNTF) 等;c/v-Src 等非受体酪氨酸激酶;G 蛋白,如促甲状腺素 (thyrotropin, TSH) 和巨噬细胞炎性蛋白 (macrophage inflammatory protein 1, MIP-1) 等^[13]。

STAT3 在细胞内结合的受体包括干扰素 (interferon, IFN) 家族 (如 IFN- α/β 、IFN- γ 、IL-10、IL-19、IL-20 和 IL-22 等) 受体、GP130 家族 (IL-6、IL-11、OSM、LIF 和 CT-1 等) 受体、 γ C 家族 (IL-2、IL-4、IL-7 和 IL-21 等) 和单链家族 (Epo、GH、PRL 和 Tpo) 受体等^[14]。

2.2 STAT3 信号转导通路的作用机制

配体与胞膜受体相结合是引发细胞内磷酸化级联反应进程的前提。然而,由于多数受体家族本身缺乏催化激酶活性的能力,因此需借助胞浆内位于受体附近的 JAK 完成 STAT3 经由胞外信号的传递^[15]。JAK 是一类非受体酪氨酸激酶家族,共有 4 个成员,即 JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2,相对分子质量为 120 000 ~

130 000^[16]。其中由 JAK2 参与的通路是 STAT3 信号转导与转录激活的经典途径,以生长因子受体介导的 JAK2/STAT3 通路为例,具体的作用机制^[9]:当细胞外信号配体与胞膜受体结合后,受体相互聚集形成二聚体,继而募集胞浆内的 JAK2 激酶,使其彼此靠近发生自身磷酸化,活化的 JAK2 激酶通过磷酸化受体胞浆区的酪氨酸残基,促使受体发生构象改变,暴露 STAT3 蛋白的停泊位点 SH2 结构域,募集胞浆内的 STAT3 蛋白单体。2 个 STAT3 单体在 SH2 区接触,在 JAK2 激酶活化作用下,其中 1 个 STAT3 单体第 705 位磷酸化的酪氨酸(Tyr705)与另 1 个 STAT3 单体分子的 SH2 区第 608 位精氨酸相结合,形成同源二聚体,之后自受体处解离并进入细胞核,识别特定 DNA 序列,调控 VEGF、细胞周期调控等靶基因的转录,参与细胞多种应答反应。活化的 STAT3 在胞核内完成信号传递后即被去磷酸化,还原为单体形式,作用失活,返回至胞浆,参与下一轮信号转导的传递。

除上述经典信号转导通路外,已发现 Ras-MAPK 通路和 Src 相关激酶的非受体酪氨酸激酶通路等也参与了 STAT 信号途径的转导过程^[17]。部分胞膜受体如血小板衍生生长因子受体(PDGFR)和表皮生长因子受体(EGFR)等具有内在酪氨酸激酶活性,可不借助 JAK 激酶而直接活化 STAT3 蛋白,参与特定基因的调整^[18]。

3 STAT3 与新生血管

血管新生是一个多阶段的复杂过程,包括内皮细胞增生、选择性基底膜及胞外基质降解、内皮细胞移行和管腔结构的形成等过程。生理性血管形成是胚胎发育和机体维持正常功能的重要前提,而病理性新生血管往往具有多因素致病、多因子参与和多种发病机制共存的特点,因此治疗相对棘手,疗效不确切。

STAT3 蛋白接受细胞外的信号后,能够上调凋亡抑制基因(Mcl-1 和 Bcl-xL)、细胞周期调节基因(cyclin D1/D2 和 c-Myc)^[19]以及 VEGF 等促血管生成因子的表达,并促进新生血管的发生发展^[20]。STAT3 在眼内新生血管性疾病、肿瘤新生血管、胚胎血管发育以及心血管系统疾病血管重塑中发挥的关键性作用已逐渐受到关注。

3.1 STAT3 参与新生血管发生的主要作用机制

缺氧是对机体的异常刺激,对氧含量的感受是活细胞的重要功能之一^[21]。缺血缺氧导致促血管生成因子和抑制因子之间平衡的破坏,是启动血管发生的根本原因。VEGF 是目前已知功能最强大的促血管形

成因子,也是血管发生的关键性调节因子,可特异性地作用于血管内皮细胞,促使其分裂和增生。在体内,VEGF 可增加血管通透性,便于细胞外基质形成及血管内皮细胞分裂和移行,形成新生血管。VEGF 在缺氧组织中的转录活化主要受缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)的调节。近年的研究发现,STAT3 也参与了多种肿瘤新生血管形成过程中 VEGF 表达的调控过程。作为细胞内 2 类作用最关键的转录因子,STAT3 与 HIF-1 协同调节 VEGF mRNA 等一系列缺氧反应基因(hypoxia responsive gene, HRG)的重要作用已逐渐受到关注。

有研究发现,缺氧能够激活人肾癌细胞内的 STAT3 蛋白,活化的 STAT3 介导 VEGF 启动子的转录活化,而 JAK2 激酶抑制剂 AG490 可抑制 VEGF 的表达。免疫共沉淀检测发现磷酸化 STAT3 与 HIF-1 α 具有相互作用的关系,且可调节 HIF-1 α 的稳定性,并增强 HIF-1 上调 VEGF 的表达水平。该研究证实缺氧介导 VEGF 的表达需要 STAT3 与 HIF-1 α 协同结合 VEGF 启动子。STAT3、HIF-1 α 以及辅助因子 CBP/p300 可能以复合物的形式发挥对 VEGF 的调控作用^[22]。除缺氧刺激外,对其他细胞因子及生长因子等胞外信号调节 STAT3 介导的血管发生过程也进行了初步研究。IL-6 可上调 VEGF 的表达,进而促进体内肿瘤新生血管的生长。应用 PI3K 或 MAPK 抑制剂不能阻断 IL-6/IL6R 介导的 VEGF 转录活化,而应用显性负性突变体 STAT3 则有效地减少了 IL-6 诱导 VEGF mRNA 的转录^[23]。另有学者发现,应用 siRNA 技术或抑制剂能够阻断 IL-6 诱导的细胞内 HIF-1 及 VEGF 的过表达^[24]。上述研究提示,缺氧等多种细胞外刺激通过活化 STAT3,促使其直接结合 VEGF 基因启动子,参与 VEGF 的转录调控,继而调节新生血管的发生过程,表明 STAT3 参与了新生血管的起始阶段。

3.2 STAT3 与眼部新生血管

眼部新生血管常由于反复出血、渗出、增生以及瘢痕形成,而致眼部正常结构和功能的破坏,严重影响视功能。深入研究眼内新生血管的发生机制,探索针对病因的有效治疗手段,已成为当前眼科学领域的研究热点。近期研究表明,与心血管系统疾病和肿瘤新生血管等的发生过程相似,STAT3 也是眼部新生血管形成重要的调控因素之一。

3.2.1 STAT3 与视网膜新生血管 利用 VEGF 刺激体外培养的视网膜微血管内皮细胞,发现 STAT3 迅速磷酸化并转位入核,上调 VEGF 的表达。siRNA 干扰 STAT3 后 VEGF 的表达水平下降^[25]。在缺血诱导小鼠

视网膜病变的模型中,发现 STAT3 随着时间的延长表达逐渐增高,视网膜新生血管(retinal neovascularization, RNV)区域存在磷酸化 STAT3 的高表达,而正常视网膜组织的成熟血管中则无表达^[26]。

Lepin 是由肥胖基因 ob 编码、脂肪组织分泌的一种肽类激素,具有促内皮细胞增生和新生血管形成的作用^[27]。在小鼠视网膜病变模型中 Lepin 呈高表达,敲除 Leptin 后 RNV 明显受到抑制。进一步研究发现,体外培养的小鼠视网膜内皮细胞表达 Leptin 受体。通过活化 STAT3 信号通路调控 VEGF mRNA 的表达,是 Leptin 发挥促血管生成作用的主要分子机制。以腺病毒载体转染显性负性 STAT3 后 VEGF mRNA 表达受限,RNV 的生成面积也随之减小^[28]。上述结果均提示,STAT3 在各种眼内疾病并发的 RNV 生成过程中发挥着重要作用。

3.2.2 STAT3 与脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 采用免疫组织化学法观察 AMD 患者尸眼,发现 CNV 区域的视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞中磷酸化 STAT3 蛋白呈强阳性表达,而在已纤维化的 CNV 区域则未发现磷酸化的 STAT3,提示 RPE 细胞中 STAT3 的活化可能参与了 CNV 的发生过程^[29]。

在炎症反应过程中,炎性细胞分泌重要的细胞因子,与血管生成存在着相互依赖的关系。眼部的炎症反应和免疫活化在 CNV 的发生和发展中也起着重要作用^[30]。IL-6 是主要的促炎因子之一,AMD 患者血清中 IL-6 水平普遍偏高^[31]。激光诱导大鼠 CNV 模型中 RPE-脉络膜复合物中亦高表达 IL-6。而 IL-6 主要通过活化脉络膜血管内皮细胞和巨噬细胞中的 STAT3 发挥作用,阻断 IL-6R 或基因敲除 IL-6 后 STAT3 磷酸化水平降低,CNV 的面积明显减小。另外,IL-6 还可通过 JAK/STAT3 信号通路调节细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), VEGF 等促血管生成因子水平的增高^[32],提示 IL-6 介导 STAT3 活化的信号转导通路在 CNV 发生中的关键作用。

3.2.3 STAT3 与角膜新生血管 在 IL-6 诱导的角膜新生血管模型中,曲安奈德 (triamcinolone acetonide, TA) 通过降低 STAT3 的活性使大鼠角膜新生血管面积减小^[33]。以腺病毒为载体将 Leptin 的 OB 受体 (OB-Rb) 基因转染入 Zucker fatty (ZF) 大鼠的内皮细胞,发现 JAK2 和 STAT3 维持较高的磷酸化水平,提示 Leptin 和 OB-Rb 可能具有协同诱导 ZF 大鼠角膜新生血管发生的作用^[34]。

4 小结

眼部新生血管的发生发展对其预后非常重要。STAT3 作为目前在肿瘤新生血管领域研究广泛的一种应激转录因子,也与多种眼部新生血管相关疾病的发生发展密切相关。STAT3 不仅可调节单一基因的表达,还能广泛调节血管发生过程中具有各种功能的多种基因,并从促进血管刺激因子的表达、活化和刺激血管内皮细胞增生以及诱导干细胞向内皮细胞分化等方面调节新生血管的发生发展。目前 STAT3 与眼部新生血管形成的相关研究尚处于初级阶段,针对 STAT3 信号转导通路的研究,有助于弄清刺激因素导致 VEGF 表达升高、以及诱发各种眼部新生血管的确切机制。深入研究 STAT3 将有可能为眼部新生血管的诊断和预后提供线索,从而为临床治疗眼部新生血管相关疾病提供新的分子途径。

参考文献

- Kissileva T, Bhattacharya S, Braunstein J, et al. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges [J]. *Gene*, 2002, 285(1-2): 1-24
- Zhang T, Kee WH, Seow KT, et al. The coiled-coil domain of Stat3 is essential for its SH2 domain-mediated receptor binding and subsequent activation induced by epidermal growth factor and interleukin-6 [J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(19): 7132-7139
- Petterino C, Podestà G, Ratto A, et al. Immunohistochemical study of phospho-Stat3-ser727 expression in feline mammary gland tumours [J]. *Vet Res Commun*, 2007, 31(2): 173-184
- Hevehan DL, Miller WM, Papoutsakis ET. Differential expression and phosphorylation of distinct STAT3 proteins during granulocytic differentiation [J]. *Blood*, 2002, 99(5): 1627-1637
- Kato T, Sakamoto E, Kutsuna H, et al. Proteolytic conversion of STAT3 alpha to STAT3 gamma in human neutrophils; role of granule-derived serine proteases [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(30): 31076-31080
- Levy DE, Lee CK. What does Stat3 do [J]? *J Clin Invest*, 2002, 109(9): 1143-1148
- Wegenka UM, Buschmann J, Lütticken C, et al. Acute-phase response factor, a nuclear factor binding to acute-phase response elements, is rapidly activated by interleukin-6 at the posttranslational level [J]. *Mol Cell Bio*, 1993, 13(1): 276-288
- Hirano T, Ishihara K, Hibi M. Roles of STAT3 in mediating the cell growth, differentiation and survival signals relayed through the IL-6 family of cytokine receptors [J]. *Oncogene*, 2000, 19(21): 2548-2556
- Matsukawa A, Kudo S, Maeda T, et al. Stat3 in resident macrophages as a repressor protein of inflammatory response [J]. *J Immunol*, 2005, 175(5): 3354-3359
- Yang XO, Panopoulos AD, Nurieva R, et al. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(13): 9358-9363
- Takeda K, Noguchi K, Shi W, et al. Targeted disruption of the mouse Stat3 gene leads to early embryonic lethality [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(8): 3801-3804
- Calò V, Migliavacca M, Bazan V, et al. STAT proteins: from normal control of cellular events to tumorigenesis [J]. *J Cell Physiol*, 2003, 197(2): 157-168
- Schindler C, Strehlow I. Cytokines and STAT signaling [J]. *Adv Pharmacol*,

2000,47: 113 ~ 114

14 Levy DE, Darnell JE, Jr. Stats: transcriptional control and biological impact[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2002,3(9): 651 - 662

15 Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration[J]. J Immunol,2007,178(5): 2623 - 2629

16 Haan C, Kreis S, Margue C, et al. Jaks and cytokine receptors-an intimate relationship[J]. Biochem Pharmacol,2006,72(11): 1538 - 1546

17 Ram PT, lyengar R. G protein coupled receptor signaling through the Src and Stat3 pathway:role in proliferation and transformation[J]. Oncogene, 2001,20(13): 1601 - 1606

18 Quesnelle KM, Boehm AL, Grandis JR. STAT-mediated EGFR signaling in cancer[J]. J Cell Biochem,2007,102(2): 311 - 319

19 Sinibaldi D, Wharton W, Turkson J, et al. Induction of p21WAF1/CIP1 and cyclin D1 expression by the Src oncoprotein in mouse fibroblasts; role of activated STAT3 signaling[J]. Oncogene,2000,19(48): 5419 - 5427

20 Niu G, Wright KL, Huang M, et al. Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis[J]. Oncogene,2002,21(13): 2000 - 2008

21 Coleman ML, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing and hypoxia-induced responses [J]. Essays Biochem,2007,43: 1 - 15

22 Jung JE, Lee HG, Cho IH, et al. STAT3 is a potential modulator of HIF-1-mediated VEGF expression in human renal carcinoma cells[J]. FASEB J,2005,19(10): 1296 - 1308

23 Wei LH, Kuo ML, Chen CA, et al. Interleukin-6 promotes cervical tumor growth by VEGF-dependent angiogenesis via a STAT3 pathway[J]. Oncogene,2003,22(10): 1517 - 1527

24 Xu Q, Briggs J, Park S, et al. Targeting Stat3 blocks both HIF-1 and VEGF expression induced by multiple oncogenic growth signaling pathways[J]. Oncogene,2005,24(36): 5552 - 5560

25 Bartoli M, Platt D, Lemtalsi T, et al. VEGF differentially activates STAT3 in microvascular endothelial cells [J]. FASEB J, 2003, 17(11): 1562 - 1564

26 Mechoulam H, Pierce EA. Expression and activation of STAT3 in ischemia-induced retinopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(12): 4409 - 4416

27 Ashwin PJ, Dilipbhai PJ. Leptin and the cardiovascular system: a review [J]. Recent Patents Cardiovasc Drug Discov,2007,2(2): 100 - 109

28 Suganami E, Takagi H, Ohashi H, et al. Leptin stimulates ischemia-induced retinal neovascularization: possible role of vascular endothelial growth factor expressed in retinal endothelial cells [J]. Diabetes, 2004, 53(9): 2443 - 2448

29 Fasler-Kan E, Wunderlich K, Hildebrand P, et al. Activated STAT3 in choroidal neovascular membranes of patients with age-related macular degeneration [J]. Ophthalmologica, 2005, 219(4): 214 - 221

30 石圆圆, 王雨生. 炎症与脉络膜新生血管 [J]. 中华眼底病杂志, 2007, 23(1): 71 - 73

31 Seddpm JM, George S, Rosner B, et al. Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers [J]. Arch Ophthalmol, 2005, 123(6): 774 - 782

32 Izumi-Nagai K, Nagai N, Ozawa Y, et al. Interleukin-6 receptor-mediated activation of signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) promotes choroidal neovascularization [J]. Am J Pathol, 2007, 170(6): 2149 - 2158

33 Ebrahem Q, Minamoto A, Hoppe G, et al. Triamcinolone acetonide inhibits IL-6-and VEGF-induced angiogenesis downstream of the IL-6 and VEGF receptors [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(11): 4935 - 4941

34 Jin X, Fukuda N, Su J, et al. Effects of leptin on endothelial function with OB-Rb gene transfer in Zucker fatty rats [J]. Atherosclerosis, 2003, 169(2): 225 - 233

(收稿:2008-10-06 修回:2009-06-28)

(本文编辑:高红)

· 临床经验 ·

经泪小点全泪道钻切成型术治疗慢性泪囊炎

高惠娟 贺忠江 郭佳如 崔靖

泪道阻塞是引起溢泪的常见原因,滞留于泪囊内的泪液伴发细菌感染则引起慢性泪囊炎伴发溢脓。据国外文献报道眼科门诊患者中约有 3% 患有泪道阻塞性疾病^[1]。本研究实施经泪小点全泪道钻切成型术治疗该病,取得较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2006 年 8 月—2009 年 1 月在天津医科大学总医院眼科门诊就诊的 43 例慢性泪囊炎的患者,年龄 22 ~ 86 岁,男女比例 1:3.3,病程 1 个月 ~ 25 年,全部病例均为泪道冲洗不通畅者。随访时间为 3 ~ 32 个月。

1.2 方法

1.2.1 器械设备 泪点扩张器、带环钻的泪道成型器(天津医科大学总医院眼科贺忠江发明并已获得国家专利,专利号:ZL 2007 2 0100155.8);中空管芯,头部为圆锥型环钻刀,外径 1.0 mm,长 48 mm,外套管为 1.1 mm × 45 mm 的聚氨酯膜,外表

面经过特殊工艺处理,环氧乙烷空气消毒。

1.2.2 手术方法 眼部倍诺喜滴眼液表面麻醉 1 次,常规眼睑及颜面部消毒铺巾,2%利多卡因 1 ~ 1.5 mL 眶下神经和滑车神经阻滞麻醉后用泪点扩张器扩张下泪点及下泪小管,用带环钻的泪道成型器插入下泪小点,顺下泪小管前进行到达泪囊,感觉达泪囊内壁时改变扩张器的方向,沿着鼻泪管方向下行达下鼻甲的下方,根据阻塞的部位和程度不同不断调整前进的方向和力量,以免进入黏膜下形成假道。环钻管到达鼻泪管上端时因泪道生理狭窄导致环钻阻力较大,进入鼻泪管时会有突破感,患者鼻腔有胀感。拔出环钻器末端的塑料管头,用 5 号空针抽取生理盐水冲洗环钻器,患者鼻腔或咽部有生理盐水流说明手术成功,拔出金属管芯,将外套管的尾端用黏膏固定于上睑内眦处(第 1 代成型器)。我们在第 1 代的基础上又研制出第 2 代成型器,即在原管的尾端加上塑料球,剪去原有的大头,将小塑料球固定于下睑皮肤,以减轻下泪小点及泪小管撕裂。

1.2.3 术后处理 每例患者术后建立治疗卡,定期到医院冲洗泪道,包括成型器内外冲洗,最初每周冲洗 1 次,冲洗 2 周后

作者单位:300070 天津医科大学总医院眼科(高惠娟,在读硕士研究生)

通讯作者:高惠娟 (Email: gaohuijuan421@163.com)