

生长因子与血管成形术后再狭窄

王 松 贺能树

血管成形术后再狭窄近十多年来一直是医学界研究的热点和难点。冠状动脉球囊成形术后的再狭窄率达 32% ~ 57%^[1]。周围血管,尤其是胫下动脉再狭窄的发生率高达 40% ~ 60%^[2-5]。尽管应用血管内支架治疗,也不能摆脱再狭窄的发生。实际上,多数内支架的成功治疗可能源于其优良的即时后扩张效应,而不是消除再狭窄或再闭塞的发生。目前认为再狭窄发生的可能机制主要为损伤后新内膜的过度增生及动脉的再塑型两方面。随着研究的不断深入,生长因子在再狭窄中的作用近十多年来已逐渐被认识和了解。生长因子如血小板衍生生长因子(PDGF),碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),血管内皮生长因子(VEGF),和转化生长因子(TGF- β)及其受体在再狭窄中起着重要作用,它们都对血管壁的重要结构如血管平滑肌细胞(VSMC),内皮细胞,细胞外基质起着功能调节作用。本文就研究较为集中的这四种生长因子(PDGF, bFGF, VEGF, 和 TGF- β)及其受体的研究现状,以及针对生长因子有关再狭窄的防治战略进行综述。

一、生长因子的作用机制

生长因子对细胞功能如增殖、迁移、分化、生存和凋亡起着有力的调节作用。生长因子对细胞的刺激是一个复杂的多级反应过程,是通过各级信号瀑布将胞外刺激信号传至靶细胞。生长因子与细胞表面的膜受体结合是活化过程的一个关键事件。生长因子如 PDGF, bFGF, VEGF 与跨膜的酪氨酸激酶型受体结合,从而启动二聚体化过程,导致受体酪氨酸激酶区的活化,激活特殊的传导瀑布;信号传导可以到达细胞核,调节增殖和分化,也可以直接影响细胞蛋

白的功能如酶或细胞骨架蛋白^[6]。生长因子和受体的表达能被其它生长因子所调控,如 TGF- β 1 能诱导 PDGF^[7], bFGF, VEGF 的上调^[8]及 VEGFR-2 的下调^[9]。PDGF- β BB 能导致 TGF- β 1^[10], bFGF, VEGF 的上调,^[8] bFGF 能诱导 VEGF 的上调^[11]。

大多数生长因子,如 PDGF, bFGF 或 VEGF 刺激增殖、迁移,抑制凋亡,它们对细胞周期起正向调节作用,然而生长因子传导的信号与细胞周期的调控之间的直接联系目前还没有完全了解。生长因子的刺激最终导致早期核蛋白的产生和活化,后者依次诱导循环素、循环依赖性激酶(CDKS)及其它细胞周期调节因子的转录^[12]。在细胞周期中,有两个闸点(G1/S, G2/M),细胞分化以前必须经过这两点。细胞周期的正常转化需要有活化的 CDKS 的存在,它们又由循环素所激活。作为对生长因子的应答,活化的 CDKS 使视网膜母细胞瘤(pRB)蛋白——细胞周期中心调节因子失活。在静止的细胞,活化的 pRB 通过直接灭活特异的助生长蛋白 E2F,抑制细胞分化^[13]。

与 PDGF, bFGF, VEGF 不同, TGF- β 家族是细胞周期的反向调节剂,它们通过影响细胞周期(如激活 CDK 抑制剂)来导致生长停止;当然它们还有其它的功能。TGF- β 家族由三种不同的基因产物(TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3)组成,通常形成同型二聚体,但也可形成异型二聚体^[14]。在心血管系统中,目前大多数生物学作用集中在 TGF- β 1。

生长因子与受体之间的作用是比较复杂的,不同的异构体可以与同一或不同的受体结合。这对于针对于阻断生长因子与受体之间相

作者单位: 30052 天津医科大学总医院

互作用的治疗战略是十分重要的。例如, PDGF 是分别由两个不同基因编码的两个亚单位 (PDGF-A 链 PDGF-B 链) 组成, 可以有 PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB 三种异构体形式。其受体也是由两个不同基因所编码的两个受体亚单位 (PDGF- α 受体, PDGF- β 受体) 组成。根据不同配体和受体之间的亲和力不同, PDGF-BB 可结合所有的 PDGF 受体亚单位, 而 PDGF-AA 只能与 PDGF- $\alpha\alpha$ 受体结合, PDGF-AB 可与 PDGF- $\alpha\beta$ 及 - $\alpha\alpha$ 受体结合。^[15,16]

二、生长因子与血管成形术后再狭窄

有关生长因子的活性与血管成形术后再狭窄之间关系的研究, 文献中作了大量的报道。PDGF 是血管平滑肌细胞强有丝分裂原, 被认为是在再狭窄形成过程中一个重要的增生介质^[17]。PDGF-BB 异构体是已知的最强烈的趋化剂^[18]。PDGF 除了存在于血小板以外, 还存在于平滑肌细胞^[19], 单核细胞和内皮细胞^[16]。在 PTCA 损伤血管处可测到 PDGF-A 和 PDGF-B mRNA 及蛋白的表达。^[20]另一方面, 正常大血管的内皮并无 PDGF- β 受体的表达, 而 PDGF- α 受体只能在损伤后的内皮检测到^[21]。在动物模型中, 对血管外膜应用 PDGF 蛋白^[22]或使血管壁 PDGF 的表达增加足以促进新内膜的形成^[23]。相反, 抑制 PDGF 的活性或抑制 PDGF 受体的产生可以抑制动脉再塑型和内膜的增殖^[24,25]。有研究表明, 低分子量复合物 Trepidil 能阻止 PTCA 后的再狭窄^[26]。起初认为 Trepidil 是 PDGF 的拮抗剂, 但其作用的机制还有待进一步研究^[27]。

bFGF 缺乏信号序列, 在活体为血管原性因子^[28], 通过与特异受体的结合促进 VSMC 及内皮细胞的分裂^[29,30]。中膜的 SMC 被过大球囊损伤 (过度伸展或挤压) 后, 可以释放 bFGF, 游离的 bFGF 能够介导该血管层的首轮细胞分化。现已发现 bFGF 能刺激新内膜的形成, 球囊扩张后灌注 bFGF 可以使首期 SMC 的复制减少

80%, 但对于最后的内膜增厚没有影响^[31]。同样, bFGF 可通过其对内皮细胞的作用来限制再狭窄的过程。近期的研究表明, 球囊损伤内皮后注射 bFGF 能加速内皮的再生。^[29,32] bFGF 还防止 VSMC 的凋亡的作用。抑制 SMC 中的 bFGF 可以诱导凋亡或程序化死亡^[33]。除了增殖, 凋亡被认为是调节内膜厚度的重要机制, 其调节作用是通过调节病变处细胞构象来实现的。^[34]

TGF- β 在再狭窄的发展中也起着一定的作用。它刺激细胞外基质的形成和沉积^[35]。动脉壁损伤后, SMC 中的 TGF- β mRNA 增加并且在细胞外基质合成时相前达到高峰^[36,37]。另外, TGF- β 能抑制 VSMC 的增殖。VSMC 的增殖反过来影响血清脂蛋白的水平, 从而抑制纤维蛋白溶酶, 进而抑制 TGF- β 的活化^[38]。TGF- β 1 的靶向表达可以促进血管内皮细胞 DNA 的合成^[39], 并且体内 TGF- β 1 基因转移至动脉壁可以刺激新内膜的形成^[40]; 同样, 延长向体内注射 TGF- β 1 蛋白也可有同样的结果^[41]。TGF- β 主要由 SMCS, 血小板, 和内皮细胞产生。^[42,43]

内皮细胞特异性有丝分裂原-VEGF, 也能阻止内膜的增厚。球囊损伤后, 局部应用重组 VEGF 蛋白^[44]或裸质粒 DNA^[45]能加快内皮的修复。在转基因的研究中, 球囊损伤后的动脉转染 VEGF 基因能明显减轻血栓形成和内膜增厚, 而且血管舒缩反应性也显著加快^[45]。总之, 抑制 TGF- β 1^[46]、PDGF 及 bFGF 和增加 VEGF 的释放对于预防或减缓再狭窄是又一很有希望的途径。

三、针对生长因子的拮抗治疗

目前有许多途径拮抗生长因子的作用, 归纳起来主要有三类即: 抑制生长因子与受体结合; 抑制信号的传递; 阻止生长因子或其受体的产生。

功能性抑制生长因子与受体结合是一个很有潜能的防治战略。目前已研制出多种不同

的复合物以试图达到这一目的, 其中一些属实验性的, 而另一些有可能应用于临床。识别 PDGF 或 VEGF 的中性化抗体已在体外及体内应用于拮抗这些生长因子的功能。在大鼠模型中, 拮抗 PDGF 的治疗可以抑制继发于血管成形术后的新内膜 SMC 的聚集以及随后的动脉再塑型^[24], 而抑制 VEGF 则能减少血管的通透性^[47]。受体与配体结合抑制物如多阴离子物质新霉素^[48]或来源于生长因子序列的合成多肽^[49]在体外可以特异性的阻止生长因子与受体的结合, 逆转 PDGF 的作用。同时还发现新霉素能选择性的抑制 PDGF- β 与 PDGF- β 受体的结合, 而对其与 PDGF- α 受体的结合没有影响^[48]。研究表明拟肝素样复合物可以抑制肝素结合性生长因子与细胞外基质的相互作用, 产生抗 VSMC 增殖的作用^[50]。苏拉明, 一种抗锥虫制剂, 现已发现能干扰多种生长因子与它们各自特异的受体结合, 继而影响生长因子的作用。这一作用已在针对 PDGF^[51], bFGF^[52] 和 VEGF^[53] 的体内、体外实验得到证实。在兔球囊内皮剥脱模型中, 苏拉明可以抑制内膜的增厚^[54]。另外, 一组新奇的功能结合抑制物, 通过与 RNA 或 DNA 配体的高亲和力结合来发挥功能性的拮抗 VEGF^[55] 和 PDGF-B 链的作用。^[56]

Tyrphosin 类生长因子受体阻滞剂^[57]已显示出极具潜力的临床应用前景。这些低分子量复合物抑制酪氨酸激酶的活性, 这一作用已在 PDGF 的体外实验中得以证实^[58]。某些体内实验也得到了类似的结果。近来发现了一些具有高度选择性的复合物如 AG1296, 它们甚至能识别相互之间具有密切联系的蛋白酪氨酸激酶如 PDGF 受体和 VEGF 受体 KDR^[59]。这一发现为利用特异性选择性抑制再狭窄的发生提供了基础。其可能的作用机制为大血管中依赖于 PDGF 的 VSMC 的增殖迁移被抑制而依赖于 VEGF 的内皮再生不受影响。

生长因子或生长因子受体内分子突变或截断能使它们本身失去功能。将 PDGF- β 受体

^[60], VEGF 受体 FLK-1/KDR^[61], 及 TGF- β II 型受体^[62]的功能激酶区去除, 导致细胞对其对应的配体无应答。另一个正在尝试的途径是在液态利用可溶性生长因子受体如 PDGF- β 受体与配体结合, 从而竞争性的阻止配体与细胞表面的功能性受体结合^[63]。此外, 有关配体突变的途径也正在探索。PDGF-0, 为一突变的 PDGF 分子, 本身不能二聚体化, 也不能诱导 PDGF 受体二聚体化, 从而竞争性抑制内源性 PDGF。^[64]

抑制信号传导即干扰信号传导瀑布中由生长因子所诱导的信号传递环节。目前正在研制多种不同的复合物如 SH2 阻滞剂, SH3 阻滞剂, Ras 交换阻滞剂, Raf1 阻滞剂, 及 MAPK 阻滞剂^[57]。它们可以选择性抑制某个孤立的效应如抑制增殖而不影响趋化性。利用转基因技术使细胞周期的负向调节因子如 pRb^[65] 或 p21^[66] 过度表达, 导致不同动物模型中新内膜形成的减轻。但有一点必须注意到, 与其它已讨论过的方法相比, 抑制细胞周期并非一特异的手段 (并非是针对某一特定生长因子或细胞类型), 只有针对靶细胞类型明确且能成功的进行局部释放, 应用这种方法预防再狭窄才能成为可能。通过干扰微小管的功能, taxol 破坏细胞中与生长因子有关的些活动, 如细胞的移动, 细胞形态的改变, 以及生长因子所诱导的增殖。在大鼠颈动脉损伤模型中, taxol 通过抑制 PDGF- β 所诱导的细胞运动或形态的变化来抑制 PDGF- β 所诱导的 VSMC 的侵入/趋化, 导致活体中 PDGF 诱导的细胞增殖和新内膜 SMC 聚集的抑制。^[67]

反义脱氧寡核苷酸可用来抑制特定分子如生长因子的翻译^[68, 69], 这是由于其受体或下游分子涉及有丝分裂的信号传递。体外实验已成功抑制了 PDGF-A 链^[70], PDGF-B 链^[71], bFGF^[33], 或 PDGF- β 受体^[71], 近来的体内实验也证实了反义抑制 PDGF- β 受体的有效性^[25]。成功应用这一技术的其它体内实验还有反

义抑制下游的与增殖相关的分子如 $c-myb$ ^[72], 尽管目前对这一方法的特异性已引起很大关注^[73]。

重组嵌合/杂合分子利用生长因子高结合特异性成分及针对靶化学物质或药物的相应生长因子受体的细胞特异表达模式来达到拮抗作用。如 Sapoin 与 bFGF 联结能消除 VSMC 的增殖及体内新内膜的增生^[74-76]。

应用血管肽素 (angiotensin) 也是一种很有潜力的治疗途径。血管肽素是一种八肽, 许多动物实验模型已证实它能抑制新内膜的形成。^[77, 78] 初步的临床报告表明血管肽素能抑制移植动脉的内膜增厚, 其作用确切机制目前还不清楚^[79]。

四、针对生长因子的激动治疗

利用 DNA 技术可以大量生产已知的分子蛋白, 局部或区域性应用这些蛋白能增强原先无表达或表达很低分子的生物学活性。在损伤大鼠动脉局部应用 bFGF 蛋白能增强内膜增生与血管外膜微血管增殖的联结^[80]。

转基因技术是通过转染一个特定的由一个启动子控制的基因, 使感兴趣区生成所需的重组蛋白^[81]。随着转基因技术的发展, 外源基因局部限定性表达能力也进一步加强。目前, 基因治疗可通过血管壁或血管内支架移植已经过遗传修饰的细胞来实现^[82], 也可以通过不同的载体如逆转录病毒, 腺病毒或脂质体来完成^[83]。已有报道, 猪动脉内转染重组 PDGF- β 及 TGF- β 可导致内膜的增生^[23, 40]。

近来的研究显示, 某些药物也能增强某些生长因子的表达。临床实验表明, 阿斯匹林通过一个目前尚未明确的旁路加速 TGF- β 的活化^[84]。Tamoxifen, 一种抗雌激素药物, 也能使 TGF- β 上调, 导致体外 VSMC 增殖的抑制^[85]。

五、生长因子治疗的限度

尽管通过调节生长因子的方法来抑制内膜增生预防再狭窄已在动物实验中取得成功, 并且有些已在进行临床观察, 如通过局部应用编

码有 VEGF 的裸 DNA 质粒实验性治疗人体周围动脉闭塞性疾病^[86, 87], 但目前仍存在一些限制其在临床的广泛应用。

首先, 它应用于人体中的特异性, 有效性, 可行性及短期和长期的副作用还不清楚。如目前常规应用反义治疗还受到许多限制^[68, 88], 只有在适当的环境下, 才有可能成功应用该技术; 然而近期的研究结果对其特异性提出质疑, 认为其缺乏一致性^[89]。另有报道表明, 实验性血管成形术后针对于 $c-myb$ 和 $c-myc$ 反义途径所产生的对内膜增生的抑制效应是依赖于相邻四个鸟苷残基的延伸, 并不代表真正意义的反义治疗途径^[73]。

其次, 应用中性和抗体也存在免疫方面的问题。如所合成多肽的毒性差异较大, 一些多肽人体可以很好的耐受 (如 angiotensin)^[79], 另一些则有较高的毒副作用^[49]。

应用基因转移途径的主要障碍包括摄入的构建质粒能否进入细胞内, 重组基因的表达能力, 以及转移效率。当应用生长因子时或使其过度表达时, 或者刺激生长因子依赖性旁路时, 应该注意到激活自分泌回路的可能性, 进而有可能导致癌症的发生^[90]。

目前的局部血管内传送系统如双球囊导管, 多孔球囊及其它设计, 并不是安全的限制性释放因子或药物。应用有内皮细胞的血管内支架可以达到局部治疗的目的。通过对内皮细胞进行遗传性修饰, 使之表达或分泌所需的蛋白^[82]。应用药物附膜支架也可取得类似的效应, 即可弥散药物分子通过内支架被释放入血管的中膜和内膜。近来, 已有肝素附膜支架成功应用于临床的报道^[91]。

总之, 不同生长因子由于作用于体内的部位及细胞类型不同, 因此具有的功能特性也不尽相同。所以在进行血管成形术后再狭窄的防治时, 治疗方法应尽量具有特异性和限制性。

参考文献

1. Hong M, Mehran R, Mintz G, et al. Restenosis After Coronary Angioplasty. *Curr Probl Cardiol*. 1997; 22: 7 - 36
2. Bakal CW, Sprayegen S, Scheinbaum K, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of infrapopliteal arteries: results in 53 patients. *Am J Radiol*. 1154, 171 - 4.
3. Brown KT, Schoenberg NY, Moore EB, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of infrapopliteal vessels: preliminary results and technical consideration. *Radiology*. 1988, 169: 75 - 8
4. Dorros G, Lewin LF, Jannada P, et al. Below - the - knee angioplasty: tibioperoneal vessels, the acute outcome. *Cathet cardiovasc Diagn*, 1990, 19: 170 - 80.
5. Horvath WH, Oertel M, Haidinger D. Percutaneous transluminal angioplasty of crucial arteries. *Radiology*. 1990, 177: 565 - 9.
6. Claesson-Welsh L. Mechanism of action of platelet-derived growth factor. *int J Biochem Cell Biol*. 1996, 28: 373 - 385.
7. Battegay EJ, Raines EW, Seifert RA, et al. TGF - β Induces bimodal proliferation of connective tissue cells via complex control of an autocrine PDGF loop. *Cell*. 1990, 63: 515 - 524.
8. Brogi E, Wu T, Namiki A, et al. Indirect angiogenic cytokines upregulate VEGF and bFGF gene expression in vascular smooth muscle cells, whereas hypoxia upregulates VEGF expression *Inly*. *Circulation*, 1994, 90: 649 - 652.
9. Mandriota SJ, Menoud P - A, Pepper MS. Transforming growth factor β 1 down - regulates vascular endothelial growth factor receptor 2/flk - 1 expression in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 1996, 271: 11500 - 11505.
10. Paulsson Y, Beckmann MP, Westermarck B, et al. Density - dependent inhibition of cell growth by transforming growth factor - β 1 in normal human fibroblasts. *Growth Factors*, 1988, 1: 19 - 27.
11. Stavri GT, Zachary IC, Baskerville PA, Martin JF, et al. Basic fibroblast growth factor upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells. *Circulation*, 1995, 92: 11 - 14.
12. Nasmyth K. Viewpoint: Putting the cell cycle in order. *Science*, 1996, 274: 1643 - 1645.
13. Chang MW, Barre E, Seltzer J, et al. Cytostatic gene therapy for vascular proliferative disorders with a constitutively active form of the retinoblastoma gene product. *Science*, 1995, 267: 518 - 522.
14. Hill S. Signalling to the nucleus by members of the transforming growth factor - β (TGF - β) superfamily. *Cell Signal*. 1996, 8: 533 - 544.
15. Heldin CH. Structural and functional studies on platelet - derived growth factor. *EMBOJ*, 1992, 11: 4251 - 4259.
16. Raines EW, Bowen - Pope DF, Ross R. Platelet - derived growth factor. In: Sporn MB, Roberts AB, eds. *Handbook of Experimental Pharmacology: Peptide Growth Factors and Their Receptors*. Heidelberg: Springer - verlag, 1990: 173 - 262.
17. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective of 1990s. *Nature*, 1993, 366: 801 - 809.
18. Bornfeldt KE, Raines EW, Nakano T, et al. Insulin - like growth factor - 1 and platelet - derived growth factor - BB induce directed migration of human arterial smooth muscle cells via signaling pathways that are distinct from those of proliferation. *J Clin Invest*, 1994, 93: 1266 - 1274.
19. Calara F, Ameli S, Hultgardh - Nilsson A, et al. Autocrine induction of DNA synthesis by mechanical injury of cultured smooth muscle cells: potential role of FGF and PDGF. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16: 187 - 193.
20. Ueda M, Becker AE, Kasayuki N, et al. In Situ detection of platelet - derived growth factor - A AND - B chain mRNA in human coronary arteries after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Pathol*. 1996, 149: 831 - 43.
21. Lindner V, Reidy MA. Platelet - derived growth factor ligand and receptor expression by large vessel endothelium in vivo. *Am J Pathol*. 1995, 146: 1488 - 1497.
22. Jawien A, Bowen - Pope DF, Lindner V, Schwartz SM, Clowes AW. Platelet - derived growth factor promotes smooth muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. *J Clin Invest*, 1992, 89: 507 - 511.
23. Nabel EG, Yang Z, Liptay S, et al. Recombinant platelet - derived growth factor B gene expression in porcine arteries induces intimal hyperplasia in vivo. *J Clin Invest*.

- 1993, 91: 1822.
24. Ferns GAA, Raines EW, Sprugel KH, Motani AS, et al. Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science*, 1991, 253: 1129 – 1132.
25. Sirois MG, Simons M, Edelman ER. Antisense oligonucleotide inhibition of PDGF- β receptor subunit expression directs suppression of intimal thickening. *Circulation*, 1997, 95: 669 – 676.
26. Okamoto S, Inden M, Setsuda M, et al. Effects of trapidil, a platelet-derived growth factor antagonist, in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J*, 1992, 123: 1439 – 1444.
27. Ohnishi H, Yamaguchi K, Shimada S, et al. A new approach to the treatment of atherosclerosis and trapidil as an antagonist to platelet-derived growth factor. *Life Sci*, 1981, 28: 1641 – 1646.
28. Linder V, Lappi DA, Aird B, et al. Role of basic fibroblast growth factor in vascular lesion formation. *Circ Res*, 1991, 68: 106 – 113.
29. Linder V, Majack RA, Reidy MA. Basic fibroblast growth factor stimulates endothelial regrowth and proliferation in denuded arteries. *J Clin Invest*, 1990; 85: 2004 – 2008.
30. Linder V, Majack RA, Reidy MA. Basic FGF induces the proliferation of vascular cells in injured arteries. *FASEB J*, 1990, 4: A625 (Abstract)
31. Linder V, Reidy MA. Proliferation of smooth muscle cells after vascular injury is inhibited by an antibody against basic fibroblast growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 18 – 22.
32. Meutice T, Bauters C, Auffray JL, et al. Basic fibroblast growth factor restores endothelium-dependent responses after balloon injury of rabbit arteries. *Circulation*, 1996, 93: 18 – 22.
33. Fox JC, Shanley JT. Antisense inhibition of basic fibroblast growth factor induces apoptosis in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 1996, 271: 12578 – 12584.
34. Schwartz SM, Bennett MR. Death by any other name. *Am J Pathol*, 1995, 147: 229 – 234.
35. Waltendberger J, Iundin L, Berg K, et al. Involvement of transforming growth factor- β in the formation of fibrotic lesions in carcinoid heart disease. *Am J Pathol*, 1993, 142: 72 – 73.
36. Bassols A, Massague J. Transforming growth factor- β regulates the expression and structure of extracellular matrix chondroitin/dermatan sulfate proteoglycans. *J Biol Chem*, 1988, 263: 3039 – 3045.
37. Nikol S, Ismer JM, Pickering JG, et al. Expression of TGF- β 1 is increased in human vascular restenosis lesions. *J Clin Invest*, 1992, 90: 1582 – 1592.
38. Grainger DJ, Kirschenlohr HL, Metcalfe JC, et al. Atherogenic lipoprotein promotes proliferation of human smooth muscle cells. *Science*, 1993, 260: 1655 – 1658.
39. Koh GY, Kim SJ, Klug MG, et al. Targeted expression of transforming growth factor- β 1 in intra-cardiac grafts promotes vascular endothelial cell DNA synthesis. *J Clin Invest*, 1995, 95: 114 – 121.
40. Nabel EG, Shum L, Pompili VJ, et al. Direct transfer of transforming growth factor β 1 gene into arteries stimulates fibrocellular hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 10759 – 10763.
41. Kanzaki T, Tamura K, Takahashi K, et al. In vivo effect of delayed intimal thickening by administration of TGF- β 1 in rabbit arteries injured with a balloon catheter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15: 1951 – 1957.
42. Assoian RK, Grotendorst GR, Miller DM, et al. Cellular transformation by coordinate action of three peptide growth factors from human platelets. *Nature*, 1984, 309: 804 – 806.
43. Antonelli-Orlidge A, Saunders KB, Smith SR, et al. An activated form of transforming growth factor- β is produced by cocultures of endothelial cells and pericytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86: 4544 – 4548.
44. Asahara T, Bauters C, Pastore C, et al. Local delivery of vascular endothelial growth factor accelerates reendothelialization and attenuates intimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid artery. *Circulation*, 1995, 91: 2793 – 2801.
45. Asahara T, Chen D, Kearney M, et al. Accelerated restitution of endothelial integrity and endothelium-dependent function following phVEGF₁₆₅ gene transfer. *Circulation*, 1996, 94: 3291 – 3302.
46. Wolf YG, Rasmussen LM, Ruoslahti E. Antibodies against transforming growth factor- β 1 suppress intimal hy-

- perplasia in a rat model. *J Clin Invest*, 1994, 93: 1172 - 1178.
47. Sioussat TM, Dvorak HF, Brock TA, et al. Inhibition of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) with antipeptide antibodies. *Arch Biochem Biophys*, 1993, 301: 15 - 20.
48. Vassbotn FS, Ostman A, Siegbahn A, et al. Neomycin is a platelet - derived growth factor (PDGF) antagonist that allows discrimination of PDGF α - and β - receptor signals in cells expressing both receptor types. *J Biol Chem*, 1992, 267: 15635 - 15641.
49. Engstrom U, Engstrom A, Erlund A, et al. Identification of a peptide antagonist for platelet - derived growth factor. *J Biol Chem*, 1992, 267: 16581 - 16587.
50. Benezra M, Ben - Sasson SA, Regan J, et al. Antiproliferative activity to vascular smooth muscle cells and receptor binding of heparin - mimicking polyanionic anionic compounds. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14: 1992 - 1999.
51. Hsang M. Suramin binds to platelet - derived growth factor and inhibits its biological activity. *J Cell Biochem*, 1985, 29: 265 - 273.
52. Braddock PS, Hu DE, Fan TPD, et al. A structure - activity analysis of antagonism of the growth factor and angiogenic activity of basic fibroblast growth factor by suramin and related polyanions. *Br J Cancer*, 1993, 69: 890 - 898.
53. Waltenberger J, Mayr U, Frank H, et al. Suramin is a potent inhibitor of vascular endothelial growth factor: a contribution to the molecular basis of its antiangiogenic action. *J Mol Cell Cardiol*, 1996, 28: 1523 - 1529.
54. Asada Y, Tsuneyoshi A, Marutsuka K, et al. Suramin inhibits intimal thickening following intimal injury in the rabbit aorta in vivo. *Cardiovasc Res*, 1994, 28: 1166 - 1169.
55. Jellinek D, Green LS, Bell C, et al. Inhibition of receptor binding by high - affinity RNA ligands to vascular endothelial growth factor. *Biochemistry*, 1994, 33: 10450 - 10456.
56. Green LS, Jellinek D, Jenison R, et al. Inhibitory DNA ligands to platelet - derived growth factor B - chain. *Biochemistry*, 1996, 35: 14413 - 14424.
57. Levitzki A, Gazit A. Tyrosine kinase inhibition: an approach to drug development. *Science*, 1995, 267: 1782 - 1788.
58. Gazit A, App A, McMahon G, et al. Tyrosinostats, 5: potent inhibitors of platelet - derived growth factor receptor tyrosine kinase: structure - activity relationships in quinolines, quinolines, and indole tyrosinostats. *J Med Chem*, 1996, 39: 2170 - 2172.
59. Kovalenko M, Gazit A, Bohmer FD, et al. Selective platelet - derived growth factor receptor tyrosine kinase blockers reverse *sis* - transformation. *Cancer Res*, 1994, 54: 6106 - 6144.
60. Ueno H, Colbert H, Escobedo JA, et al. Inhibition of PDGF β receptor signal transduction by coexpression of a truncated receptor. *Science*, 1991, 252: 844 - 848.
61. Milauer B, Shaver LK, Plate KH, et al. Glioblastoma growth inhibited in vivo by a dominant negative Flk - 1 mutant. *Nature*, 1994, 367: 576 - 579.
62. Yamamoto H, Ueno H, Oshima A, et al. Adenovirus - mediated transfer of a truncated transforming growth factor - β (TGF - β) type II receptor completely and specifically abolishes diverse signaling by TGF - β in vascular wall cells in primary culture. *J Biol Chem*, 1996, 271: 16253 - 16259.
63. Duan DSR, Pazin MJ, Fretto LJ, et al. A functional soluble extracellular region of the platelet - derived growth factor (PDGF) β - receptor antagonizes PDGF - stimulated responses. *J Biol Chem*, 1991, 266: 413 - 418.
64. Vassbotn FS, Andersson M, Westermarck B, et al. Reversion of autocrine transformation by a dominant negative mutant. *Mol Cell Biol*, 1993, 13: 4066 - 4076.
65. Chang MW, Barr E, Seltzer J, et al. Cytostatic gene therapy for vascular proliferative disorders with a constitutively active form of the retinoblastoma gene product. *Science*, 1995, 267: 518 - 522.
66. Chang MW, Barr E, Seltzer J, et al. Adenovirus - mediated overexpression of the cyclin/cyclin - dependent kinase inhibitor p21 inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation in the rat carotid artery model of balloon angioplasty. *Science*, 1995, 96: 2260 - 2268.
67. Sollott SJ, Cheng L, Pauly RR, et al. Taxol inhibits neointimal smooth muscle cell accumulation after angioplasty

- in the rat. *J Clin Invest*, 1995, 95: 1869 - 1876.
68. Stein CA, Cheng YC. Antisense oligonucleotides as therapeutic agents: is the bullet really magical? *Science*, 1993, 261: 1004 - 1012.
69. Wagner RW. Gene inhibition using antisense oligodeoxynucleotides. *Nature*, 1994, 372: 333 - 335.
70. Behl C, Bogdehn U, Winkler J, et al. Autoinduction of platelet - derived growth factor(PDGF) A - chain mRNA expression in a human malignant melanoma cell line and growth inhibitory effects of PDGF - A - chain mRNA - specific antisense molecules. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, 193: 744 - 751.
71. Liu M, Liu J, Buch S, et al. Antisense oligonucleotides for PDGF - B and its receptor inhibit mechanical strain - induced fetal lung cell growth. *Am J Physiol*, 1995, 269: L178 - L184.
72. Simons M, Edelman ER, Dekeyser JL, et al. Antisense c - myb oligonucleotides inhibit intimal arterial smooth muscle cell accumulation in vivo. *Nature*, 1992, 359: 67 - 70.
73. Burgess TL, Fisher EF, Ross SL, et al. The antiproliferative activity of c - myb and c - myc antisense oligonucleotides in smooth muscle cells is caused by a nonantisense mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 541 - 4055.
74. Casscells W, Lappi DA, Olwin BB, et al. Elimination of smooth muscle cells in experimental restenosis: targeting of fibroblast growth factor receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 7159 - 5163.
75. Epstein SE, Siegall CB, Brio S, et al. Cytotoxic effects of a recombinant chimeric toxin on rapidly proliferating vascular smooth muscle cells. *Circulation*, 1991, 84: 778 - 781.
76. Chen C, Mattar SG, Hughes JD, et al. Recombinant mitotoxin basic fibroblast growth factor - saporin reduces venous anastomotic intimal hyperplasia in the arteriovenous grafts. *Circulation*, 1996, 94: 1989 - 1995.
77. Lundergan C, Foegh ML, Vargas R, et al. Inhibition of myointimal proliferation of the rat carotid artery by the peptides, angiopeptides, angiopeptin and BIM 23034. *Atherosclerosis*, 1989, 80: 49 - 55.
78. Wanders A, Akyurek ML, Waltenberger J, et al. Inhibition of ischemia time on chronic vascular rejection in the rat - effects of angiopeptin. *Transplant Proc*, 1993, 25: 2098 - 2099.
79. Von Scheidt W, Meiser BM, Gross T, et al. Angiopeptin inhibits coronary intimal proliferation after human cardiac transplantation. *Eur Heart J*, 1995, 16(suppl): 274. Abstract.
80. Edelman ER, Nugent MA, Smith LT, et al. Basic fibroblast growth factor enhances the coupling of intimal hyperplasia and proliferation of vasa vasorum in injured rat arteries. *J Clin Invest*, 1991, 89: 465 - 473.
81. Nabel EG. Gene therapy for cardiovascular disease. *Circulation*, 1995, 91: 541 - 548.
82. Dichek DA, Neville RF, Zwiebel JA, et al. Seeding of intravascular stents with genetically engineered endothelial cells. *Circulation*, 1989, 80: 1437 - 1453.
83. Roemer K, Friedmann T. Concepts and strategies for human gene therapy. *Eur J Biochem*, 1992, 208: 218 - 225.
84. Grainger DJ, Kemp PR, Metcalfe JC, et al. The serum concentration of active transforming growth factor - β is severely depressed in advanced atherosclerosis. *Nat Med*, 1995, 1: 74 - 79.
85. Grainger DJ, Weissberg PL, Metcalfe JC. Tamoxifen decreases the rate of proliferation of rat vascular smooth muscle cells in culture by inducing the production of transforming growth factor - β . *Biochem J*, 1993, 294: 109 - 112.
86. Isner JM, Walsh K, Symes J, et al. Arterial gene therapy for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral artery disease. *Circulation*, 1995, 91: 2687 - 2692.
87. Isner JM, Pieczek A, Schainfeld B, et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF₁₆₅ in patient with ischaemic limb. *Lancet*, 1996, 348: 370 - 374.
88. Stein CA. Does antisense exist? *Nat Med*, 1995, 11: 1119 - 1121.
89. Villa AE, Guzman LA, Poptic EJ, et al. Effects of antisense c - myb oligonucleotides on vascular smooth muscle cell proliferation and response to vessel wall injury. *Circ Res*, 1995, 76: 503 - 513.

90. Sporn MB, Robert AB. Autocrine growth factors and cancer. Nature, 1985, 313: 745 - 747.

91. Serruys PW. Benestent - II pilot study: 6 month follow - up of phase 1, 2, 3. Circulation, 1995, 92: 123.

《实用 CT 解剖图谱》出版

由大连医科大学韩玉成教授主编的《实用 CT 解剖图谱》一书已经由陕西科技出版社于 1988 年 10 月正式出版 (书号: ISBN7 - 5369 - 2696 - 0/R. 653), 在各地新华书店发行。作者针对广大医学影像工作者和临床医护人员急需掌握 CT 诊断知识的强烈愿望, 以人体解剖标本与实际 CT 图像相对照, 比较系统地图示全身各部位的正常 CT 解剖。对于其中的重点和难点还列举了 32 个 CT 解剖要点加以深入说明。为了方便青年医师学习英语的需要, 对图解中的解剖术语全部采用中英文标注。版面构思新颖别致, 图像印制清晰逼真。全书采用优质进口铜版纸印刷 (精装), 系国内关于 CT 解剖方面的少数专著之一, 样书出版后深受读者欢迎, 纷纷来函求购。

本书定价 98 元。读者可于当地新华书店购书或预订。如需自我处邮购者 (免收邮寄费), 请写清详细邮编与地址, 汇款 98 元整。邮购地址: 116027, 大连市中山路 467 号, 大连医科大学第二临床学院放射科, 刘健同志收。款到即挂号邮书。电话: 0411 - 4671291 - 7720。联系人: 刘健。