

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.04.001
文章编号: 1005-8982 (2020) 04-0001-09

基础研究·论著

氨磷汀对急性放射性肠炎小鼠 VEGF、bFGF 和 PI3K/PKB 通路 mRNA 表达的影响*

张跃伟¹, 孙锁柱², 张丹³, 谢静³, 张蓉⁴, 李长政³

(1. 锦州医科大学火箭军总医院 研究生培养基地, 辽宁 锦州 121001; 中国人民解放军火箭军特色医学中心 2. 病理科, 3. 消化科, 4. 中医科, 北京 100088)

摘要: 目的 研究氨磷汀对急性放射性肠炎小鼠小肠组织中血管内皮生长因子 (VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 和磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (PKB) 通路 mRNA 表达的影响及生物学意义。**方法** 将小鼠分成对照组、辐射组及干预组。采用 6 Gy ⁶⁰Co γ 射线全身照射, 在第 1、7 及 14 天分批处死小鼠观察病理改变。qRT-PCR 检测不同时间点对照组、辐射组及干预组 VEGF、bFGF 和 PI3K/PKB 通路 mRNA 相对表达量。**结果** 辐射后小肠黏膜下层微血管损伤明显。辐射组辐射后第 1 天小鼠小肠组织中 VEGF、bFGF 和 PI3K/PKB 通路 mRNA 相对表达量升高 ($P < 0.05$), 第 7 天各 mRNA 均呈下降趋势但仍高于对照组 ($P < 0.05$), 第 14 天 VEGF、bFGF mRNA 相对表达量仍高于对照组 ($P < 0.05$); 而 PI3K/PKB mRNA 相对表达量降至对照组水平 ($P > 0.05$)。干预组辐射后第 1 天各 mRNA 均升高 ($P < 0.05$), 第 7 和 14 天各 mRNA 相对表达量与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。干预组与辐射组各基因在不同时间点的 mRNA 相对表达量有差异, 干预组 mRNA 相对表达量较低, 变化趋势有差异 ($P < 0.05$)。**结论** 氨磷汀能下调急性放射性肠炎早期 VEGF、bFGF 和 PI3K/PKB 通路 mRNA 的相对表达量, 对辐射后微血管损伤具有一定的保护作用。

关键词: 肠炎; 辐射; 血管内皮生长因子类; 成纤维细胞生长因子 2; 蛋白激酶类; 细胞保护

中图分类号: R574.63

文献标识码: A

Effect of amifostine on mRNA expression of VEGF、bFGF and PI3K/PKB pathway genes in mice with acute radiation enteritis*

Yue-wei Zhang¹, Suo-zhu Sun², Dan Zhang³, Jing Xie³, Rong Zhang⁴, Chang-zheng Li³

(1. Graduate Training Base, Chinese People's Liberation Army Rocket Force General Hospital Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 2. Department of Pathology, Chinese People's Liberation Army Rocket Force Characteristic Medical Center, Beijing, 100088, China; 3. Department of Gastroenterology, Chinese People's Liberation Army Rocket Force Characteristic Medical Center, Beijing, 100088, China; 4. Department of Traditional Chinese Medicine, Chinese People's Liberation Army Rocket Force Characteristic Medical Center, Beijing, 100088, China)

Abstract: Objective To study the effect and biological significance of amifostine on mRNA expression of VEGF, bFGF and PI3K/PKB pathway genes in small intestinal tissues of mice with acute radiation-induced enteritis. **Methods** The mice were divided into control group, radiation group and amifostine intervention group. The whole body was irradiated with 6 Gy ⁶⁰Co γ -ray, and the pathological changes were observed in batches on the 1st, 7th and 14th day. The qRT-PCR method was used to detect the mRNA expression levels of VEGF, bFGF and PI3K/PKB pathway in control group, radiation group and amifostine intervention group at different time points. **Results** The

收稿日期: 2019-08-17

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81673873)

[通信作者] 李长政, E-mail: licz001@aliyun.com; Tel: 13641365101

microvascular damage of the small intestine submucosa in the radiation group and the intervention group was obvious. The mRNA expression levels of VEGF、bFGF and PI3K/PKB pathway in the small intestine of the radiation group were significantly increased on the first day after irradiation ($P < 0.05$). On the 7th day, the mRNA expression of each gene in the radiation group showed a downward trend but was still higher than the control group ($P < 0.05$). On the 14th day, the expression of VEGF and bFGF mRNA in the radiation group was still higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the mRNA expression of PI3K and PKB gene decreased to the control level ($P > 0.05$). The mRNA expression of each gene was significantly increased on the first day after irradiation in the intervention group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the mRNA expression of each gene between the intervention group and the control group on the 7th and 14th day ($P > 0.05$). Compared with the radiation group, the mRNA expression of each gene in the intervention group was different at different time points, and the relative expression levels were decreased, and the trends were different the intervention group. **Conclusion** Amifostine can down-regulate mRNA expression of VEGF, bFGF and PI3K/PKB pathway genes in acute radiation enteritis. It has a certain protective effect on microvascular injury after radiation.

Keywords: enteritis; radiation; vascular endothelial growth factors; fibroblast growth factor 2; protein kinases; cytoprotection

近年来,随着结直肠和妇科肿瘤放疗患者的增多,放射性肠炎的发病率也呈逐年上升趋势。放射性肠炎发病机制复杂,涉及细胞凋亡、微血管损伤、炎症介质表达上调、免疫屏障破坏及肠道菌群失调等多个方面,其中微血管损伤是重要机制之一^[1-2]。内镜下放射性肠炎常呈黏膜下血管网减少与周围血管簇簇相间分布等特征性表现,可能与辐射后微血管损伤、数目减少、密度下降,黏膜下纤维化,残留或新生血管异常生长等因素有关。但典型改变发生时间较晚,目前对急性期微血管损伤机制的研究相对较少^[3-4]。本实验通过观察辐射后第 1、7 及 14 天不同时间点辐射组和干预组小鼠小肠组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)通路 mRNA 表达变化,探讨放射性肠炎早期微血管相关基因在微血管损伤发生、发展中的生物学意义及氨磷汀对微血管的保护作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及分组 清洁级健康 C57BL/10J 小鼠 84 只,3 个月龄,雌雄各 42 只,雌鼠体重(20 ± 2)g,雄鼠体重(28 ± 2)g,由南京大学生物医药研究院培育[实验动物生产许可证号:SCXK(苏)2018-0008]。将小鼠随机分成对照组(12 只)、辐射组(36 只)、干预组(36 只)。对照组未辐射,辐射组和干预组分

别于辐射后第 1、7 和 14 天处死 12 只小鼠。

1.1.2 实验试剂 固定组织 RNA 提取试剂盒和 UltraSYBR Mixture 试剂盒(北京康为世纪生物科技有限公司),RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit 试剂盒(美国赛默飞世尔公司提供)。

1.2 方法

1.2.1 辐射 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 辐照装置由北京师范大学化学学院提供,北京伽玛高新有限公司生产(型号:GM-11-03-A),对辐射组小鼠进行一次性 6 Gy 辐射,小鼠笼距辐射源 ≤ 30 cm,剂量率 1.00 Gy/min,总时长 6 min。干预组小鼠辐射前 30 min 腹腔注射氨磷汀,按人体给药剂量换算成小鼠给药量为 200 mg/kg。

1.2.2 标本制作 分别于辐射后第 1、7 及 14 天采用颈椎脱臼法处死小鼠,取出小肠,用磷酸盐缓冲液冲洗至无粪便残留,剪切分段,分别置于 10% 甲醛中固定,-80℃冰箱保存备用。

1.2.3 病理切片 常规脱水、透明、石蜡包埋、组织切片及 HE 染色。

1.2.4 qRT-PCR 参照固定组织 RNA 提取试剂盒说明书提取总 RNA。参照 RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit 试剂盒说明书进行逆转录。采用两步法进行 qRT-PCR, GAPDH 为内参,引物由北京天一辉远科技有限公司提供。见表 1。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用单因素方差分析或重复测量设计的方差分析,进一步两两比较用 LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

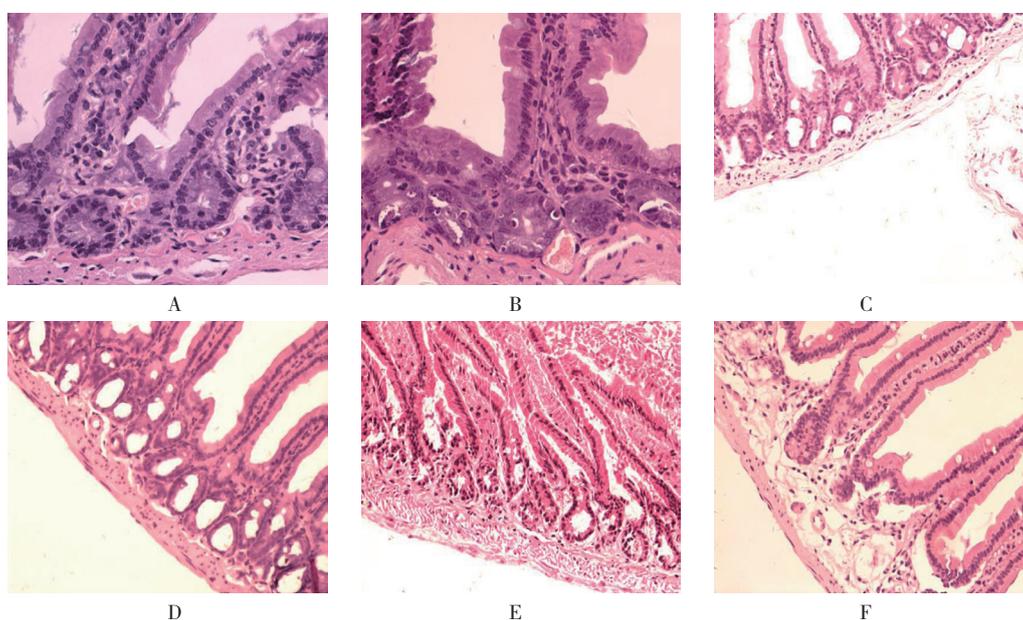
表 1 引物列表

基因	引物序列	长度 /bp
GAPDH	正向: 5'-TCTCCGCCCTTCCGCTGAT-3'	20
	反向: 5'-CCACAGCCTTGGCAGCACCA-3'	20
VEGF	正向: 5'-CTCGCAGTCCGAGCCGGAGA-3'	20
	反向: 5'-GCAGCCTGGGACCACTTGGC-3'	20
bFGF	正向: 5'-TATGAAGGAAGATGGACGGC-3'	20
	反向: 5'-CGTTTCAGTGGCACATACCA-3'	20
PI3K	正向: 5'-CTTGCCTCCATTCACCACCTCT-3'	22
	反向: 5'-GCCTCTAATCTTCTCCTCTCTCTC-3'	25
PKB	正向: 5'-AAACCTGGCGGCCACGCTAC-3'	20
	反向: 5'-TTGGCCAGGGCCACCTCCAT-3'	20

2 结果

2.1 病理改变

光学显微镜下观察,对照组小鼠小肠黏膜下微血管分布规律、结构完整(见图 1A)。辐射组与干预组第 1 天均可见微血管充血、扩张及红细胞溢出等改变,且两组无差异(见图 1B);辐射组第 7 天黏膜下层微血管数量减少,血管壁变薄、破坏,干预组剩余血管数量多于辐射组,且结构相对完整(见图 1C、D);辐射组第 14 天黏膜下层微血管进一步减少,阶段性消失,结构完整的微血管罕见,黏膜、黏膜下结构紊乱及细胞数目减少,干预组无微血管阶段性消失现象,仍可见结构完整的微血管(见图 1E、F)。



A: 对照组; B: 辐射组和干预组第 1 天; C: 辐射组第 7 天; D: 干预组第 7 天; E: 辐射组第 14 天; F: 干预组第 14 天。

图 1 各组小鼠小肠黏膜病理切片 (HE 染色 $\times 200$)

2.2 qRT-PCR 扩增曲线和熔解曲线

各组 VEGF、bFGF、PI3K 及 PKB 基因不同 CT 值的扩增曲线平行性良好,其倾斜程度基本一致,说明目的基因与内参基因扩增效率一致。上述各目的基因和内参基因熔解曲线均在对应熔解温度上形成单峰,说明产物特异性良好。在对照组和各不同时间点辐射组、干预组中分别选取一条代表性扩增曲线和熔解曲线(见图 2 ~ 9)。

2.3 对照组与辐射组 VEGF、bFGF、PI3K 及 PKB mRNA 相对表达量比较

对照组与辐射组第 1、7 及 14 天小鼠小肠组织中 VEGF、bFGF、PI3K 及 PKB mRNA 相对表达量比

较,经方差分析,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比,辐射组第 1 和 7 天 VEGF、bFGF、PI3K 及 PKB mRNA 相对表达量升高($P < 0.05$),且辐射组第 14 天 VEGF、bFGF mRNA 相对表达量仍升高($P < 0.05$)。对照组与辐射组第 14 天 PI3K、PKB mRNA 相对表达量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2 和图 10。

2.4 对照组与干预组 VEGF、bFGF、PI3K 及 PKB mRNA 相对表达量比较

对照组和干预组第 1、7 及 14 天小鼠小肠组织中 VEGF、bFGF、PI3K 及 PKB mRNA 相对表达量比较,经方差分析,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照

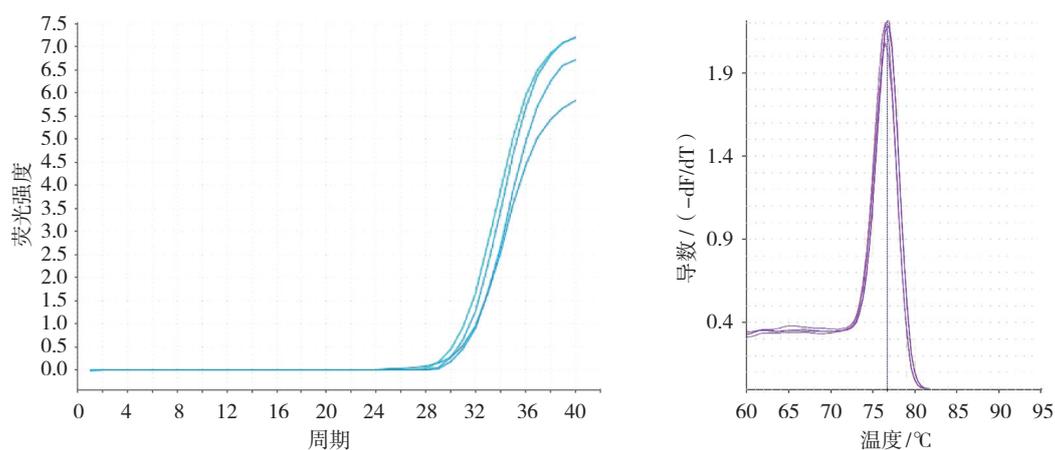


图 2 辐射组 VEGF 基因 qRT-PCR 扩增曲线和熔解曲线

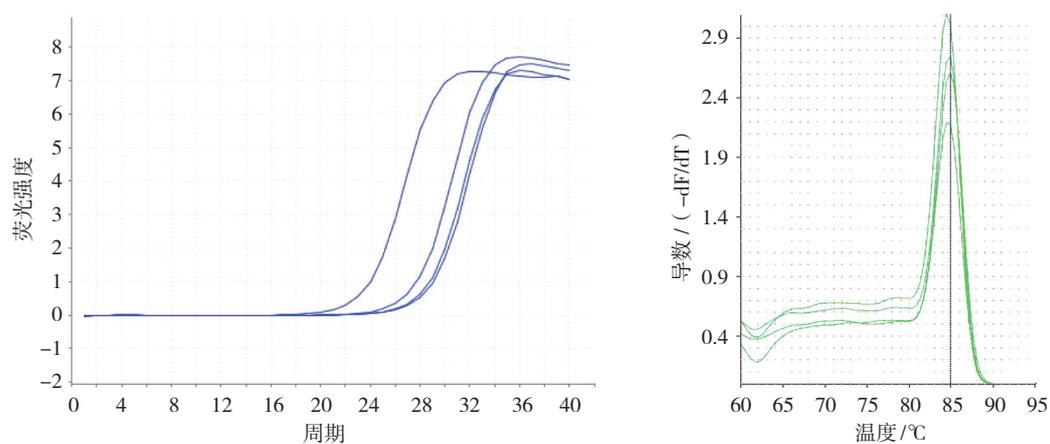


图 3 辐射组 bFGF 基因 qRT-PCR 扩增曲线和熔解曲线

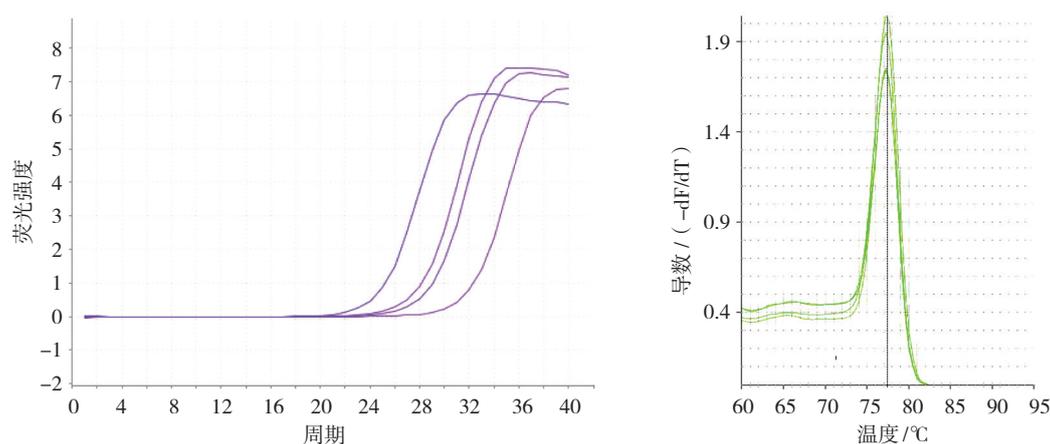


图 4 辐射组 PI3K 基因 qRT-PCR 扩增曲线和熔解曲线

组相比, 干预组第 1 天 VEGF、bFGF、PI3K 及 PKB mRNA 相对表达量均升高 ($P < 0.05$); 对照组与干预组第 7 和 14 天 VEGF、bFGF、PI3K 及 PKB mRNA 相对表达量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3 和图 11。

2.5 辐射组和干预组各时 VEGF、bFGF、PI3K、PKB mRNA 相对表达量比较

辐射组与干预组第 1、7 及 14 天 VEGF mRNA 相对表达量比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 VEGF mRNA 相对表达量有差别

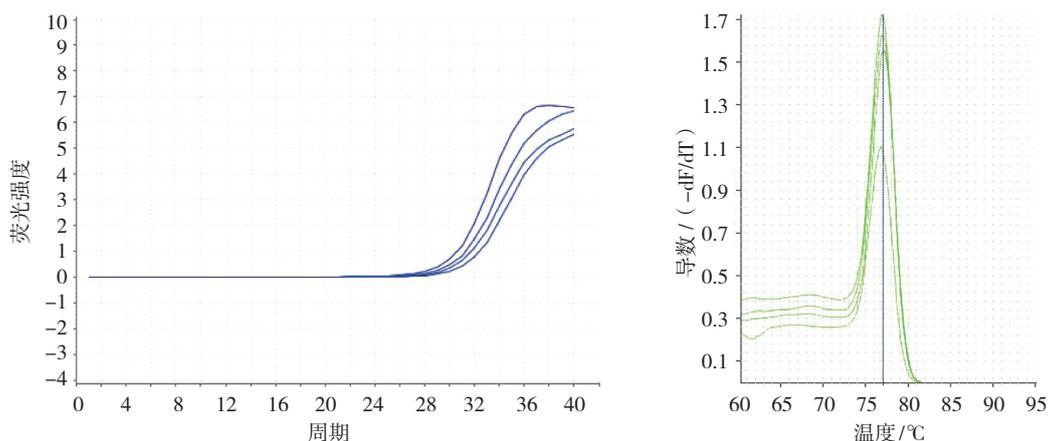


图5 辐射组 PKB 基因 qRT-PCR 扩增曲线和熔解曲线

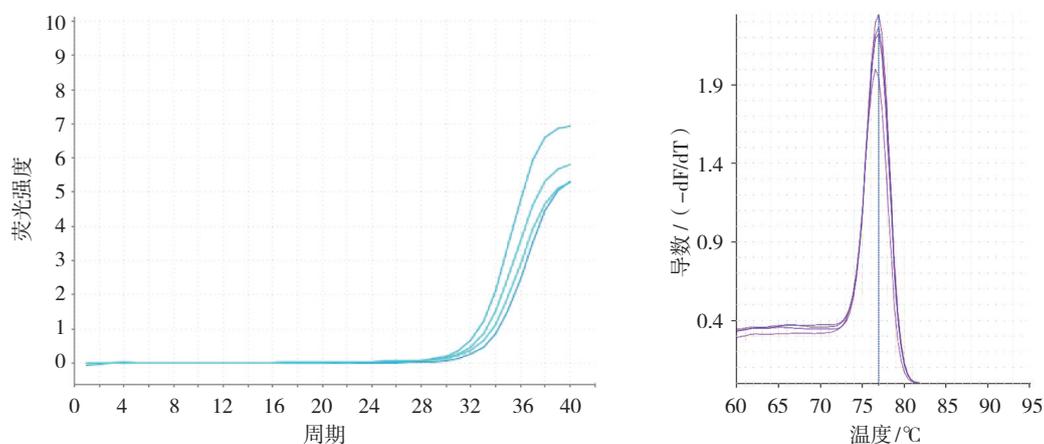


图6 干预组 VEGF 基因 qRT-PCR 扩增曲线和熔解曲线

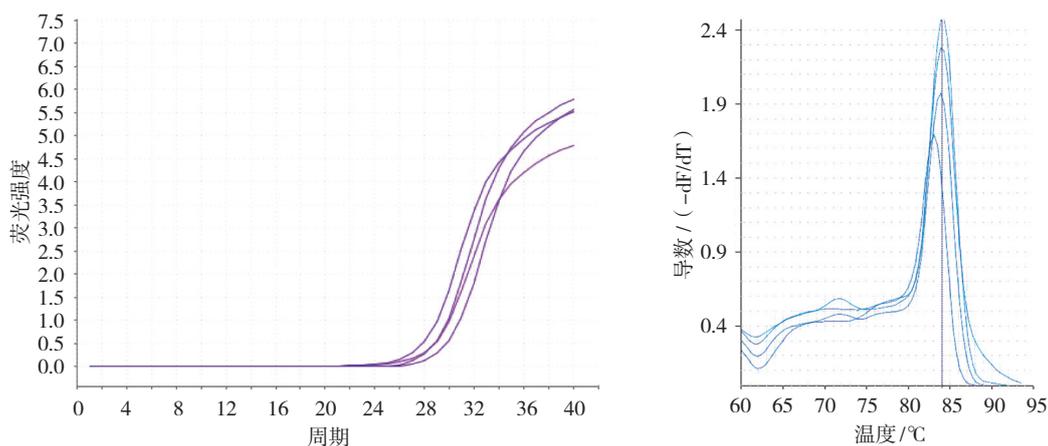


图7 干预组 bFGF 基因 qRT-PCR 扩增曲线和熔解曲线

($F=75.66$, $P=0.000$); ②两组的 VEGF mRNA 相对表达量有差别 ($F=66.689$, $P=0.000$), 干预组较辐射组低; ③两组 VEGF mRNA 相对表达量变化趋势有差别 ($F=16.975$, $P=0.000$)。见表 4。

辐射组与干预组第 1、7 及 14 天 bFGF mRNA 相

对表达量比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 bFGF mRNA 相对表达量有差别 ($F=75.289$, $P=0.000$); ②两组的 bFGF mRNA 相对表达量有差别 ($F=109.134$, $P=0.000$), 干预组较辐射组低; ③两组的 bFGF mRNA 相对表达量变化趋势有

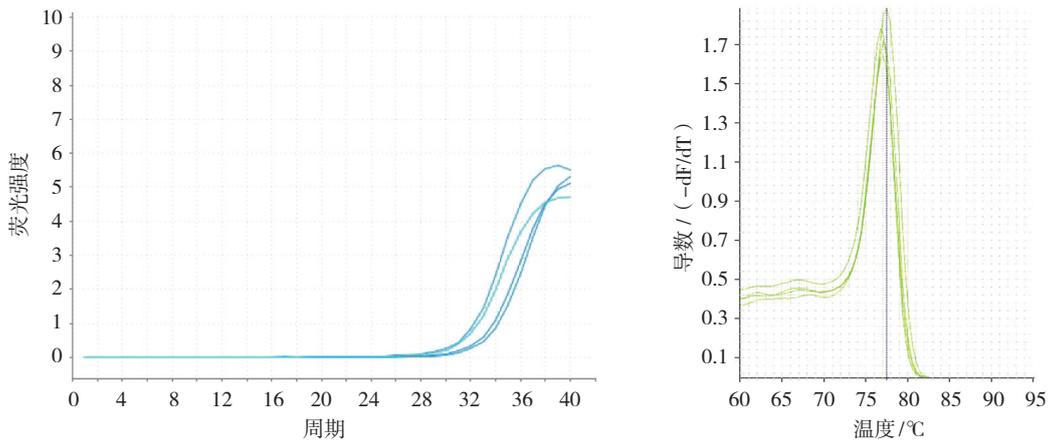


图 8 干预组 PI3K 基因 qRT-PCR 扩增曲线和熔解曲线

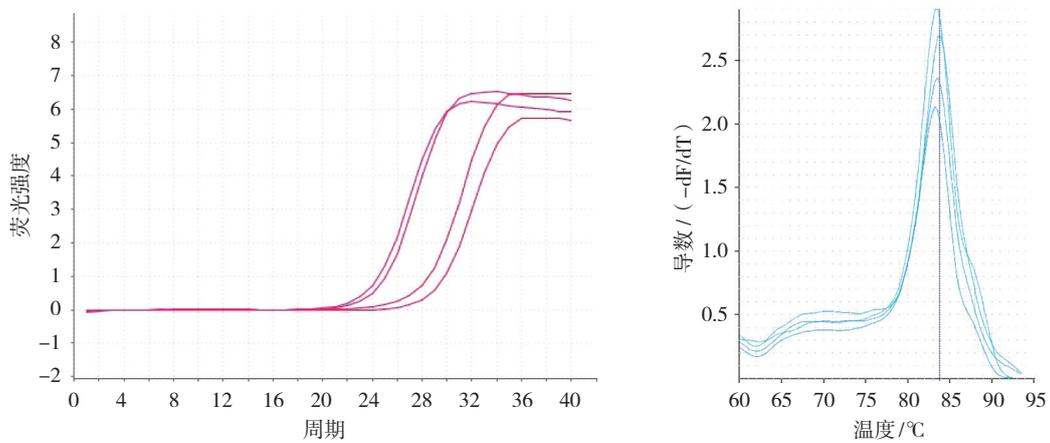
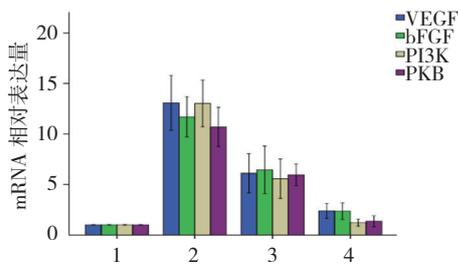


图 9 干预组 PKB 基因 qRT-PCR 扩增曲线和熔解曲线

表 2 对照组与辐射组 VEGF、bFGF、PI3K 及 PKB mRNA 相对表达量比较 (n=12, $\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF mRNA	bFGF mRNA	PI3K mRNA	PKB mRNA
对照组	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.01
辐射组第 1 天	13.07 ± 1.09 [†]	11.70 ± 0.80 [†]	13.02 ± 0.93 [†]	10.70 ± 0.78 [†]
辐射组第 7 天	6.11 ± 0.78 [†]	6.45 ± 0.95 [†]	5.57 ± 0.78 [†]	5.96 ± 0.43 [†]
辐射组第 14 天	2.39 ± 0.30 [†]	2.36 ± 0.33 [†]	1.22 ± 0.14	1.37 ± 0.22
F 值	35.358	27.311	55.597	60.286
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注: † 与对照组比较, P < 0.05。



1: 对照组; 2: 辐射组第 1 天; 3: 辐射组第 7 天; 4: 辐射组第 14 天。

图 10 对照组与辐射组 VEGF、bFGF、PI3K 及 PKB mRNA 相对表达量比较 (n=12, $\bar{x} \pm s$)

差别 ($F=13.322, P=0.000$)。见表 5。

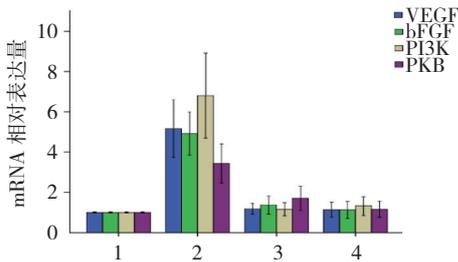
辐射组与干预组第 1、7 及 14 天的 PI3K mRNA 相对表达量比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 PI3K mRNA 相对表达量有差别 ($F=79.914, P=0.000$); ②两组的 PI3K mRNA 相对表达量有差别 ($F=57.871, P=0.000$), 干预组较辐射组低; ③两组的 PI3K mRNA 相对表达量变化趋势有差别 ($F=9.597, P=0.001$)。见表 6。

辐射组与干预组第 1、7 及 14 天的 PKB mRNA

表 3 对照组与干预组 VEGF、bFGF、PI3K 及 PKB mRNA 相对表达量比较 (n=12, $\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF mRNA	bFGF mRNA	PI3K mRNA	PKB mRNA
对照组	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.01
干预组第 1 天	5.16 ± 0.58 [†]	4.92 ± 0.43 [†]	6.80 ± 0.85 [†]	3.43 ± 0.39 [†]
干预组第 7 天	1.18 ± 0.11	1.37 ± 0.18	1.16 ± 0.13	1.70 ± 0.24
干预组第 14 天	1.14 ± 0.15	1.13 ± 0.17	1.32 ± 0.19	1.16 ± 0.16
F 值	25.257	37.629	28.630	12.172
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注: † 与对照组比较, P < 0.05。



1: 对照组; 2: 干预组第 1 天; 3: 干预组第 7 天; 4: 干预组第 14 天。

图 11 对照组与干预组 VEGF、bFGF、PI3K 及 PKB mRNA 相对表达量比较 (n=12, $\bar{x} \pm s$)

表 4 辐射组和干预组各时间点 VEGF mRNA 相对表达量比较 (n=12, $\bar{x} \pm s$)

组别	第 1 天	第 7 天	第 14 天
辐射组	13.07 ± 1.09	6.11 ± 0.78	2.39 ± 0.30
干预组	5.16 ± 0.58	1.18 ± 0.11	1.14 ± 0.15

表 5 辐射组和干预组各时间点 bFGF mRNA 相对表达量比较 (n=12, $\bar{x} \pm s$)

组别	第 1 天	第 7 天	第 14 天
辐射组	11.70 ± 0.80	6.45 ± 0.95	2.36 ± 0.33
干预组	4.92 ± 0.43	1.37 ± 0.18	1.13 ± 0.17

表 6 辐射组和干预组各时间点 PI3K mRNA 相对表达量比较 (n=12, $\bar{x} \pm s$)

组别	第 1 天	第 7 天	第 14 天
辐射组	13.02 ± 0.93	5.57 ± 0.78	1.22 ± 0.14
干预组	6.80 ± 0.85	1.16 ± 0.13	1.32 ± 0.19

相对表达量比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 PKB mRNA 相对表达量有差别 (F=84.241, P=0.000); ②辐射组与干预组的 PKB mRNA 相对表达量有差别 (F=103.748, P=0.000), 干

预组较辐射组低; ③两组的 PKB mRNA 相对表达量变化趋势有差别 (F=33.951, P=0.001)。见表 7。

表 7 辐射组和干预组各时间点 PKB mRNA 相对表达量比较 (n=12, $\bar{x} \pm s$)

组别	第 1 天	第 7 天	第 14 天
辐射组	10.70 ± 0.78	5.96 ± 0.43	1.37 ± 0.22
干预组	3.43 ± 0.39	1.70 ± 0.24	1.16 ± 0.16

3 讨论

VEGF 是最有效的血管生成生长因子之一, 具有增加血管通透性, 促进细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖及血管形成等作用^[5]。有研究表明, 血管在发育过程中, 尖端细胞可感知 VEGF 的梯度, 导致丝状伪足形成, 并向 VEGF 梯度迁移^[6]。血管生成对于伤口愈合、组织再生及炎症性疾病至关重要, 也在辐射损伤和修复中发挥重要作用。

bFGF 也称为 FGF-2, 对成纤维细胞、血管内皮细胞等具有很强的促进细胞分裂的增殖活性。其在促进创伤愈合和组织修复、纤维化和瘢痕形成中发挥重要作用^[7]; 此外, bFGF 在促进血管生成方面功能强大, 通过与多种血管内皮细胞表面的受体相互作用, 引起毛细血管基底膜降解, 毛细血管内皮细胞迁移、增殖及胶原合成等, 促进血管生成的作用^[8-9]。早期 GRAZIANO^[10] 和 SAADEH^[11] 等的研究表明, bFGF 可以上调内皮细胞中 VEGF 的表达, VEGF 的表达可随 bFGF 的增加而升高。这些证据表明, bFGF 可能激活 VEGF 系统, 并与 VEGF 发挥协同效应, 在血管生成的过程中共同发挥作用。

PI3K/PKB 通路在多种细胞生长过程中发挥关键作用, 如葡萄糖代谢、凋亡、细胞增殖、转录及细胞迁移^[12]。PI3K 具有第 2 信使作用, 多种生长因子和信

号传导复合物,包括 bFGF、VEGF 都能启动 PI3K 的激活过程,最终磷酸化丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶蛋白的 Ser308 导致 PKB 活化^[13-14]。活化的 PKB 可以通过激活核转录因子 κ B 等途径,上调肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 及白细胞介素-6 等炎症因子的表达,参与辐射早期炎症反应,并可以通过胱天蛋白酶、内皮型一氧化氮合酶等途径调节细胞的增殖、分化、凋亡及血管生成等过程^[15-16]。

本实验结果表明,放射性肠炎早期微血管损伤主要表现为通透性增加随后破坏数量减少,以辐射后第 7 和 14 天病理改变最显著。辐射后第 1~7 天小鼠小肠组织中 VEGF、bFGF 和 PI3K/PKB 通路 mRNA 相对表达量同步升高。此阶段 VEGF、bFGF 可能存在协同效应,以增加微血管通透性和参与炎症反应作用为主,同时激活 PI3K/PKB 通路,通过上调炎症因子表达、诱导细胞凋亡等方式参与辐射后微血管破坏和组织损伤。辐射后第 14 天 VEGF、bFGF mRNA 相对表达量仍高于对照组,而 PI3K/PKB 通路 mRNA 相对表达量已经降至对照组水平,且黏膜下急性炎症反应趋于消退。由于 VEGF、bFGF 参与新生血管生长及瘢痕生成过程,推测 VEGF、bFGF 持续表达很可能与后期慢性放射性肠炎的新生血管生成、瘢痕形成等过程有关。

氨磷汀为广谱放疗细胞保护剂,可通过清除自由基等机制对正常细胞起到保护作用。另有研究表明,氨磷汀通过不依赖于其自由基清除特性的机制保护血管免受放射线的影响^[17-19]。其机制可能为促进内皮细胞生长,促进新生血管增殖,增加微血管数量等^[17-19]。干预组 mRNA 在辐射后第 1 天表达低于辐射组,第 7 天时达到对照组水平,下降速度快于辐射组。第 14 天与对照组比较无差异,而辐射组 VEGF、bFGF mRNA 第 14 天呈高表达。组织学观察干预组微血管密度大于辐射组且结构相对完整。这表明氨磷汀可能通过下调辐射早期 VEGF、bFGF mRNA 进而下调 PI3K/PKB 通路的表达,从而减轻放射性肠炎的微血管损伤。

本实验观察到,VEGF、bFGF 和 PI3K/PKB 通路 mRNA 相对表达量高峰为辐射后第 1 天,组织学损伤的高峰为第 7~14 天,组织学损伤与 mRNA 在时间上存在滞后性,符合从分子学改变到组织学改变的规

律。同时 VEGF、bFGF 在微血管消失和黏膜下层组织破坏严重的辐射组中持续表达,很可能在分子层面上启动促进新生血管生成及瘢痕修复的机制,在后续异常新生血管形成、黏膜下纤维化、瘢痕形成中发挥作用,而损伤相对较轻的干预组并不存在 VEGF、bFGF 的持续表达。这一过程与肝硬化发生过程中肝窦破坏、纤维化、异常血管床和假小叶形成有一定相似之处,其中的 VEGF、bFGF 及 TNF- α 等变化也非常相似。VEGF、bFGF 高表达者可能更容易出现白色瘢痕和异常增生的毛细血管簇相间现象。这与临床严重的放射性肠炎内镜呈黏膜下血管网减少、白色瘢痕形成与周围血管集簇相间分布,而较轻者该表现不典型相符。

综上所述,放射性肠炎的微血管损伤过程是早期破坏后数量减少,同时可能启动慢性放射性肠炎的病理机制,后期逐渐在周围组织瘢痕形成的基础上,新生血管代偿性异常增殖,最终出现内镜下微血管分布失衡的表现。氨磷汀可能通过下调 VEGF、bFGF 和 PI3K/PKB 通路 mRNA 表达从而减轻急性放射性肠炎的微血管损伤,并可能在慢性放射性肠炎的发生、发展中发挥作用。

参 考 文 献:

- [1] KUMAGAI T, RAHMAN F, SMITH A M. The microbiome and radiation induced-bowel injury: evidence for potential mechanistic role in disease pathogenesis[J]. *Nutrients*, 2018, DOI: 10.3390/nu10101405.
- [2] HARB A H, FADEL C A, SHARARA A I. Radiation enteritis[J]. *Current Gastroenterology Reports*, 2014, 16(5): 1-9.
- [3] 谢静,李长政. 放射性肠炎的内镜特点和治疗[J/CD]. *中华胃肠内镜电子杂志*, 2018, 5(3): 124-126.
- [4] HAUERJENSEN M, DENHAM J W, ANDREYEV H J N. Radiation enteropathy-pathogenesis, treatment and prevention[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(10): 470-479.
- [5] KANG L, MIN X L, PENG J, et al. The changes of HIF-1 α and VEGF expression after TACE in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Clinical Medicine Research*, 2016, 8(4): 297-302.
- [6] GERHARDT, H. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2003, 161(6): 1163-1177.
- [7] BEENKEN A, MOHAMMADI M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2009, 8(3): 235-253.
- [8] MINGLIANG S, YUNFAN H, TAO Z, et al. Adipose extracellular matrix/stromal vascular fraction gel secretes angiogenic factors and enhances skin wound healing in a murine model[J]. *BioMed*

- Research International, 2017, DOI: 10.1155/2017/3105780.
- [9] KOMI D E A, KHOMTCHOUK K, SANTA-MARIA P L. A review of the contribution of mast cells in wound healing: involved molecular and cellular mechanisms[J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2019, DOI: 10.1007/s12016-019-08729-w.
- [10] GRAZIANO S, SUNDEEP P, REN C J, et al. Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in the endothelial cells of forming capillaries: an autocrine mechanism contributing to angiogenesis[J]. *Journal of Cell Biology*, 1998, 141(7): 1659-1673.
- [11] SAADEH P B, MEHRARA B J, STEINBRECH D S, et al. Mechanisms of fibroblast growth factor-2 modulation of vascular endothelial growth factor expression by osteoblastic cells[J]. *Endocrinology*, 2000, 141(6): 2075-2083.
- [12] VEGA R B, KONHILAS J P, KELLY D P, et al. Molecular mechanisms underlying cardiac adaptation to exercise[J]. *Cell Metabolism*, 2017, 25(5): 1012-1026.
- [13] VALLÉE A, GUILLEVIN R, VALLÉE J N. Vasculogenesis and angiogenesis initiation under normoxic conditions through Wnt/ β -catenin pathway in gliomas[J]. *Reviews in the Neurosciences*, 2017, 29(1): 71-91.
- [14] CHANG J H, HUANG Y H, CUNNINGHAM C M, et al. Matrix metalloproteinase 14 modulates signal transduction and angiogenesis in the cornea[J]. *Survey of Ophthalmology*, 2016, 61(4): 478-497.
- [15] SHI Y, HE M X. PflRR interacts with HRIGF-I and activates the map-kinase and PI3-kinase signaling pathways to regulate glycogen metabolism in *pinctada fucata*[J]. *Scientific Reports*, 2016, DOI: 10.1038/srep22063.
- [16] 储继军, 王瑞雪, 余欣慧, 等. 滋肾育胎丸对 RSA 小鼠蜕膜组织 VEGF/PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(3): 161-165.
- [17] PAGE E E, DESHPANDE S S, NELSON N S, et al. Prophylactic administration of Amifostine protects vessel thickness in the setting of irradiated bone[J]. *Journal of Plastic Reconstructive & Aesthetic Surgery Jpras*, 2015, 68(1): 98-103.
- [18] POLYATSKAYA Y, NELSON N S, RODRIGUEZ J J, et al. Prophylactic amifostine prevents a pathologic vascular response in a murine model of expander-based breast reconstruction[J]. *Journal of Plastic Reconstructive Aesthetic Surgery*, 2016, 69(2): 234-240.
- [19] GIANNOPOULOU E, KATSORIS P A, KARDAMAKIS D, et al. Amifostine protects blood vessels from the effects of ionizing radiation[J]. *Anticancer Research*, 2002, 22(5): 2821-2826.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 张跃伟, 孙锁柱, 张丹, 等. 氨磷汀对急性放射性肠炎小鼠 VEGF、bFGF 和 PI3K/PKB 通路 mRNA 表达的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(4): 1-9.