

· 综 述 ·

卵巢过度刺激综合征研究进展

罗 秀 综述, 叶 虹 审校

(重庆市妇幼保健院生殖遗传研究所 400013)

关键词: 卵巢过度刺激综合征; 控制性超排卵

中图分类号: R711.75

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2009)24-3099-03

卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 是在控制性超排卵 (controlled ovarian hyperstimulation, COH) 过程中发生的常见医源性并发症, 偶尔也可见于自发排卵周期, 尤其是多胎妊娠、甲状腺功能低下、多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 患者。随着辅助生殖技术 (assisted reproductive technology, ART) 的日益成熟, 体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization embryo transfer, IVF-ET) 成为越来越多不孕患者的有效选择, 从而导致 OHSS 的发病率呈上升趋势。因此, OHSS 发病不容忽视, 临床医生应警惕 COH 中该症的发生, 并及时采取有效措施。本文就近几年 OHSS 发病机制、临床表现和分期、预防及处理等方面的研究进展作一综述。

1 发病机制

OHSS 的病理生理改变主要表现为卵巢增大、血液雌二醇 (E_2) 水平超常升高、血管通透性增加、血液浓缩、凝血障碍和血栓形成等。关于 OHSS 的发病机制一直不十分清楚, 在众多的学说和理论中, 较多学者认为 OHSS 与“肾素-血管紧张素系统 (RAS)”、“血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 系统”及其他一些炎症介质等有关。

1.1 卵巢肾素-血管紧张素系统 (RAS) 近年来研究发现, 人的卵巢组织内存在一个内源性的“肾素-血管紧张素系统 (RAS)”, 对性激素的生成、卵细胞的成熟、排卵及黄体形成等卵巢生物学行为起着重要的调节作用。肾素活性曲线与孕激素相似, 在卵泡期较低, 黄体期升高, 于黄体中期达到一高峰, 这些变化并不依赖于肾脏。促性腺激素刺激卵巢后, 在黄体期和早孕期, RAS 激活与增高的 E_2 、孕酮 (P) 起协同作用; E_2 可增强肝脏合成血管紧张素 (AT)、 E_2 的舒血管作用和孕酮对肾钠小管分泌的促进作用均可激活外源性 RAS。因此, 黄体分泌的高水平 E_2 和孕酮可导致 OHSS 的发生。另外, 内外源性的黄体生成素 (LH) 及人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 均可激活卵巢内的 RAS, 使 AT-I 向 AT-II 转化。AT-II 是 RAS 中主要的效应物质, 可促进大量血管新生, 从而使大小血管通透性增加, 并刺激前列腺素的释放。Perner 等^[1] 对人的克隆内皮细胞培养研究发现, AT-II 可激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸依赖性氧化酶产生氧自由基, 进而造成内皮细胞损伤及血管通透性的增加。人绝经促性腺激素 (HMG) 和 HCG 可诱导卵泡液中肾素活性刺激卵巢肾素原产生, 导致卵巢内 RAS 的终产物 AT-II 极度增多, 醛固酮分泌增加, 参与了 OHSS 病理生理学的特征性变化^[2]。AT-II 可调节血管壁通透性和影响与卵巢肾素活性有关的卵巢类固醇合成。在兔模型中血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 可使 OHSS 的发生率降低 40%^[3], 因此, ACEI 和 AT-II 受体阻滞剂 (ARB) 对人的 OHSS 亦有预防作用。但 RAS 尚不能作为 OHSS 完全的、可信的解释。

1.2 VEGF VEGF 具有增加微血管和小静脉的通透性, 促进血管内皮细胞分裂、增殖, 诱导血管生成等作用。VEGF 被认为是引起 OHSS 患者血管通透性增加的主要介质。Artini 等^[4] 通过比较 IVF 促超排卵患者在取卵日的血浆、血清及卵泡液中的 VEGF 水平, 发现 OHSS 患者显著高于非 OHSS 者, 且卵泡液中 VEGF 含量比血浆中高 10 倍。Aboulghar 等^[5] 发现 OHSS 发病组腹水中 VEGF 水平较未发病组显著升高, 因而认为 VEGF 是 OHSS 患者腹水中的主要通透因子, 继而用 VEGF 抗血清共同孵育毛细血管, 发现其通透性降低 70%。Ludwing 等^[6] 发现, 如果以 HCG 在血清中游离 VEGF 含量大于 200pg/mL 作为标准, 可以有效预测重度 OHSS 的发生, 其敏感度为 90%, 特异性 80%。Pau 等^[7] 在研究中发现, 有发生 OHSS 风险的女性患者中, 最终发展为 OHSS 者的血浆总 VEGF 和游离 VEGF 水平显著高于未发展成 OHSS 者, 而可溶性血管内皮生长因子受体-1 (sVEGFR-1) 则显著低于未发展成 OHSS 者, 因而认为, sVEGFR-1 水平可预测 OHSS 的发生。但 Kung 等^[8] 认为血清或腹水中总 VEGF 水平与 OHSS 的发生无明确相关性。尽管报道并非完全一致, 但是大多提示 VEGF 在 OHSS 发病过程中起着非常重要的作用, 因此, VEGF 可能是 OHSS 发生的重要介质之一。

1.3 其他因素 白细胞介素 1 β 、2、6、8 (IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8) 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 可通过参与血管生化、趋化或黏附中粒细胞等作用增加血管通透性, 因而可能与 OHSS 的发生有关。此外, 细胞黏附因子、内皮选择素、血小板活化因子、孕激素、雌激素、前列腺素等均有可能与 OHSS 的发生有关。Nakhuda 等^[9] 发现 OHSS 患者基础血清苗勒管抑制物 (MIS) 水平较正常组高 6 倍, 预示 MIS 可能是预测 OHSS 风险的一项潜在指标。另外, Ferrara 等^[10] 曾报道 1 例由亚甲基四氢叶酸还原酶 677T 基因纯合子突变型和 A1298C 基因杂合子突变型导致的 OHSS。总之, OHSS 的发生是一个由多种因素参与的复杂过程, 目前仍无任何一种单一理论能够解释 OHSS 的所有问题。

2 临床表现及分级

早期 OHSS 多在 HCG 注射后 3~9d 出现, 与应用 HCG 有关, 晚期 OHSS 多发生在 HCG 注射后 10~17d, 源于妊娠分泌的内源性 HCG。临床上主要表现为恶心、呕吐、腹胀、腹泻, 严重者出现嗜睡、食欲丧失、少尿、卵巢体积增大、毛细血管通透性增加, 导致胸腹腔积液、心包积液、全身水肿, 甚至引起肾功能衰竭、凝血功能障碍、血栓形成、血液浓缩、休克等。目前, 对于分类仍然没有统一的标准, 临床上最常用的为 Golan 分级, 分为 3 度 5 级。轻度: 1 级为腹胀或腹部不适; 2 级为 1 级加上恶心、呕吐、腹泻、卵巢增大到 5~12cm。中度: 3 级为轻度临床表现加超声提示腹水。重度: 4 级为中度临床表现加

腹水、胸水或呼吸困难;5级为重度临床表现加血液浓缩、血容量改变、凝血异常、肾功能下降等。

3 预 防

对 OHSS 目前尚无完全有效的预防措施。Pellicer 等^[11]认为预防的关键是正确辨认高危人群,包括年轻患者(<35岁),体质瘦弱者,过敏体质,具有多囊卵巢综合征(PCOS)临床表现或激素水平患者,超声检测窦卵泡数目过多等。但是仍有许多易发 OHSS 的患者并没有检测出高危因素。目前所采取的预防措施主要有以下几种。

3.1 正确掌握适应证,选择个体化的用药方案 GnRH-a 降调后高危患者采用从最低剂量 Gn 开始的个体化方案用药。Felberbaum 等^[12]曾报道,应用促性腺激素释放激素拮抗(GnRH-ant)方案可以降低 OHSS 的发生率,但仍有争议。

3.2 密切监测 E₂ 水平及卵泡发育情况,根据监测结果调整用药 如果在刺激周期中有轻度 OHSS 症状,应严密监测并进行药物调整,控制卵泡过快过多生长以及血清 E₂ 水平过高或增长过快。若早期出现急迫症状,应考虑取消周期。Ohato 等提出“滑行疗法”(Coasting)预防 OHSS,即停用 Gn,而继续使用 GnRH-a 直至血清 E₂ 水平降至安全水平,此时给予 HCG,安排取卵。“Coasting”方案是以卵泡对 Gn 不同的敏感性为根据的,卵泡越大,对 FSH 的依赖性越小,停用 Gn 导致小的和中等大小的卵泡凋亡和闭锁,从而减少其数量,颗粒细胞黄素化并释放的血管活性物质减少,减低了 OHSS 发生的危险,“Coasting”起始一般倾向于卵泡成熟(>16mm),血清 E₂ 水平显著升高时。Garcia-Velasco 等^[13]研究证实,对于 COH 高反应者,“Coasting”是临床上减少重度 OHSS 发生的有效的方法,采用“Coasting”<4d 的患者同未使用“Coasting”或反应正常的患者具有相似的受精率和植入率,而当“Coasting”>4d,卵的数量和质量有所下降,子宫内膜的容受性降低,影响妊娠和植入率,取消周期率增加。Ulug 等^[14]推荐“Coasting”的改良方式,在完全停止 Gn 之前减少剂量,每日监测卵泡大小和 E₂ 水平,直到 E₂ 在平台期维持 2~3d,应用 HCG 促排卵。

3.3 GnRH_a 诱导排卵 Engmann 等^[15]的前瞻性随机对照试验得出对高危患者使用 GnRH_{ant} 后使用 GnRH-a,激发内源性 LH 峰促使卵母细胞最后成熟,因为 LH 比 HCG 半衰期短许多,可以减少 OHSS 发生。以前的研究认为 LH 的半衰期短而容易导致黄体功能不足,在应用相同的黄体支持的情况下使得妊娠率、种植率下降^[16]。但最近的一些报道得出相反的结论,Bodri 等^[17]回顾性分析了 2 077 个 IVF 捐卵周期,得出用 GnRH_a 诱导排卵比 HCG 诱导排卵 OHSS 发生率降低,而助孕结局并无显著差异。Engmann 等^[15]也得出相同的结论。此外,减少排卵前 HCG 的剂量或在黄体期不再追加 HCG 剂量,或用孕激素代替 HCG,也是重要的预防步骤。

3.4 清蛋白 目前认为对高危患者静脉注射 50~100g 的清蛋白可减少严重 OHSS 发生,妊娠率没有显著改变,对于早期 OHSS 的治疗效果好于晚期 OHSS。

3.5 取消新鲜周期胚胎移植 已获得胚胎冷冻 在试管婴儿治疗中,对于高危人群或已经发生 OHSS 者可以将获得的胚胎冷冻,留待以后进行冷冻胚胎移植以避免妊娠时引起 OHSS 的严重性增加以及病程延长。

3.6 多巴胺受体激动剂 目前有人提出用多巴胺受体激动剂可以通过阻断 VEGFR-2 的磷酸化而阻断其作用来治疗和预防 OHSS^[18]。Alvarez 等^[19]将具有发生中度或重度 OHSS 高

危因素(卵泡数大于 20 个,卵巢体积大于 12mm 或获卵数大于 20 个)的捐卵 IVF 周期随机分成两组,分别给予 0.5mg 的多巴胺受体激动剂或者安慰剂 8d,结果发现给予多巴胺受体激动剂的中度 OHSS 发生率和腹水发生率显著下降。同时,Alvarez 等^[20]回顾性分析得出应用多巴胺受体激动剂对 IVF 种植率和妊娠率并无影响。而对于多巴胺受体激动剂的剂量并无统一意见,Ricci 等^[21]的回顾性分析中最大剂量用到了 7mg/周,并得出在妊娠早期应用多巴胺激动剂是安全的。Ata 等^[22]也报道 1 例获卵 25 枚、于采卵后 2d 发生中度 OHSS 的患者,通过应用 1mg/d 多巴胺受体激动剂成功地抑制了 OHSS 的发展并获得妊娠。

3.7 HCG 拮抗剂 HCG 可诱导 VEGF 产生并导致血管通透性增加而引起 OHSS。Vardhana 等^[23]应用 HCG 拮抗剂于小鼠 OHSS 模型中检测 VEGF 和 VEGFR 蛋白明显减少甚至缺乏,血管通透性降低。因此,采卵后应用 HCG 拮抗剂可能是一种有效的预防和治疗 OHSS 的方法,但尚需进一步研究。

3.8 自然周期或卵子体外成熟 目前也有专家提出采用自然周期 IVF 或者卵子体外成熟来预防 OHSS,这两种方法也许在将来会是不错的选择,但是目前这两种技术的实施是比较困难的。

4 治 疗

目前 OHSS 的发病机制仍不十分明了,但普遍认为这是一种自限性疾病。对于轻、中度患者应给予患者心理安慰,告知症状可能的进展,尽量卧床休息,鼓励多喝水,适当补充钠,以防止低钠血症,并对患者进行密切观察随访,一旦出现病情加重,应立即体检及辅助检查,记 24h 出入量及体质量,评价病情变化。

重度 OHSS 应住院给予积极的治疗。治疗的目的是纠正血容量,防止血液浓缩及血栓形成,降低血管内液体外渗,纠正水电解质紊乱,保护肝功能,预防低血容量性休克,防止呼吸、循环及凝血功能障碍等。

4.1 补液 OHSS 的补液治疗初期应注意晶体和胶体结合,在补充晶体(以生理盐水为主)的基础上补充胶体(清蛋白、低分子右旋糖苷、贺斯、新鲜冷冻血浆等),以提高胶体渗透压,防止血液浓缩。应密切监测红细胞压积,慎用利尿剂。

4.2 腹水的治疗 张力性腹水是 OHSS 危及生命的并发症之一。应用糖皮质激素有阻止液体向胸腹腔渗透的作用,但疗效并不确切。当保守性治疗无法控制,出现张力性腹水、腹胀、呼吸急促、下肢或会阴肿胀、不能平卧等症状时,胸腹腔穿刺是目前主要的治疗手段。夏良斌等^[24]应用国产 FSCIZLY-A 腹水超滤治疗仪进行腹水超滤浓缩后腹腔回输,一次放出大量胸腹水可明显改善症状,而且保留胸腹水中富含的大量清蛋白,因存在浓度梯度,腹腔中大量的血清清蛋白向血管中扩散,可维持血浆蛋白的浓度,并且除去了 OHSS 胸腹水中富含的高浓度 AT、VEGF 等血管活性因子,有利于缓解病情,缩短病程。对于部分有严重盆腔炎病史、结核病史等可能导致盆腔严重粘连患者,可考虑 B 超引导下经后穹窿穿刺引流腹水。

4.3 预防血栓形成 为防止血栓形成,可选择穿长筒袜、股静脉支持、小剂量肝素等,以阻断微血栓形成。若血栓形成可进行溶栓治疗或血栓切除术。

4.4 其他 国内外均报道,在 B 超引导下抽吸不破裂而黄素化卵泡的卵泡液,对治疗重度 OHSS 可取得较好疗效。前列腺抑制剂、血管紧张素抑制剂均有利于临床并取得一定疗效。

另外,应注意妊娠可加剧 OHSS,随着胚胎冷冻技术的发展,取消新鲜周期胚胎移植将已获得胚胎冷冻,留待以后进行冷冻胚胎移植,也不失为一个好的选择。有个案报道,3 例采卵后出现 OHSS 症状和体征的患者将胚胎冷冻,并于采卵后 3d 应用 GnRH 拮抗剂治疗得到较好的疗效^[25]。对于已经妊娠的患者如果病情得不到控制,应及时终止妊娠。

5 总 结

随着现代辅助生殖技术的发展,其应用越来越广泛,而 COH 却是 ART 中不可或缺的部分,因此,临床医生应警惕 COH 中 OHSS 的发生,并掌握其基本病理生理、临床表现、分级、高危因素预防及发生后的处理措施,以降低发生率和病死率。另外,继续深入研究 OHSS 的发病机制,将有利于找到更有效的预防及治疗方法。

参考文献:

- [1] Perner A, Andresen L, Pedersen G, et al. Superoxide production and expression of NAD pH oxidases by transformed and primary human colonic epithelial cells[J]. *Gut*, 2003, 52(2):231.
- [2] Teruel MJ, Carbonell LF, Llanos MC, et al. Hemodynamic state the role of angiotensin II in ovarian hyperstimulation syndrome in the rabbit[J]. *Fertil Steril*, 2002, 77(6):1256.
- [3] Garcia-Velasco JA, Pellicer A. New concepts in the understanding of the ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2003, 15(3):251.
- [4] Artini PG, Fasciani A, Monti M, et al. Changes in vascular endothelial growth factor levels and the risk of ovarian hyperstimulation syndrome in women enrolled in an in vitro fertilization program[J]. *Fertil Steril*, 1998, 70(3):560.
- [5] Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. Elevated levels of interleukin-2, soluble interleukin-2 receptor alpha, interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and vascular endothelial growth factor in serum and ascitic fluid of patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1999, 87(1):81.
- [6] Ludwig M, Jelkmann W, Bauer O, et al. Prediction of severe ovarian hyperstimulation syndrome by free serum vascular endothelial growth factor concentration on the day of human chorionic gonadotrophin administration[J]. *Hum Reprod*, 1999, 14(10):2437.
- [7] Pau E, Alonso-Muriel I, Gómez R, et al. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 may determine the onset of early and late ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(6):1453.
- [8] Kung FT, Chang SY, Huang FJ, et al. VEGF, IVF clinical variables and ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective study of the preimplantation luteal phase[J]. *J Reprod Med*, 2007, 52(5):365.
- [9] Nakhuda GS, Chu MC, Wang JG, et al. Elevated serum mullerian-inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing in vitro fertilization[J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(5):1541.
- [10] Ferrara F, Meli F, Amato C, et al. A case of ovarian hyperstimulation syndrome associated with the methylene tetrahydrofolate reductase mutation gene[J]. *Fertil Steril*, 2005, 84(1):218.
- [11] Pellicer A, Garcia-Velasco J. Ovarian hyperstimulation syndrome. In: Tarlatzis BC (ed) *Ovulation Induction; European Practice in Gynaecology and Obstetrics Series* [M]. Elsevier, Amsterdam; the Netherlands, 2003:249.
- [12] Felberbaum RE, Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists: till they replace the agonists[J]? *Reprod Biomed Online*, 2003, 6(1):43.
- [13] García-Velasco JA, Isaza V, Quea G, et al. Coasting for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: much ado about nothing[J]? *Fertil Steril*, 2006, 85(3):547.
- [14] Ulug U, Ben-Shlomo I, Bahceci M. Predictors of success during the coasting period in high responder patients undergoing controlled ovarian stimulation for assisted conception[J]. *Fertil Steril*, 2004, 82(2):338.
- [15] Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, et al. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study[J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(1):84.
- [16] Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, et al. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2006, 13(5):628.
- [17] Bodri D, Guillén JJ, Galindo A, et al. Triggering with human chorionic gonadotropin or a gonadotropin-releasing hormone agonist in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated oocyte donor cycles: findings of a large retrospective cohort study[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(2):365.
- [18] Busso CE, Garcia-Velasco J, Gomez R, et al. Prevention of OHSS-dopamine agonists [J]. *Reprod Biomed Online*, 2009, 19(1):43.
- [19] Alvarez C, Marti-Bonmati L, Novella-Maestre E, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(8):2931.
- [20] Alvarez C, Alonso-Muriel I, Garcia G, et al. Implantation is apparently unaffected by the dopamine agonist Cabergoline when administered to prevent ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction treatment: a pilot study[J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(12):3210.
- [21] Ricci E, Parazzini F, Motta T, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks(下转第 3104 页)

质的含量会发生变化。作者在实际操作中发现离体脐带放置过久易出现水肿增粗,影响内皮细胞的活性和体外培养,脐带取出后,应尽量在 8h 以内使用,且越早越好。其次,酶消化法是常用的细胞培养方法,酶主要有胰蛋白酶和胶原酶 2 种,胶原酶价格相对较贵,而胰蛋白酶价廉易得,并可以降低非内皮细胞的贴壁能力。严格掌握酶的作用浓度、时间和温度,是获得有活性的脐静脉内皮细胞的重要前提条件。浓度过高、消化时间过长,会加重细胞损伤。本实验采用 0.1% 胰蛋白酶在 37℃ 下作用 10min,较其他方法可以获得大量有活性的内皮细胞,为诱导生成 Td-EC 提供了大量的细胞来源。

肿瘤的发生与多种癌基因、抑癌基因的作用密切相关,干扰其中一、二个环节难以获得确切效果。已有充分的证据表明,肿瘤血管内皮细胞具有特有的免疫原性。例如 VEGF 受体、整合素 $\alpha\beta_3$ 等在肿瘤血管内皮细胞表达明显增高。Croix 等^[5]发现,有 9 种 TEM 特异表达于肿瘤血管内皮细胞上。另外,与肿瘤细胞相比,肿瘤血管内皮细胞基因相对稳定而不易产生抗原变异,且不同的肿瘤血管内皮细胞具有部分共同抗原。因此,抗肿瘤血管的免疫治疗可能是一种更具有前景的抗肿瘤治疗方法。本研究中,作者采用肿瘤细胞培养上清液刺激 HUVEC 生长的方法来得到肿瘤来源的内皮细胞,并用 RT-PCR 方法证明,肿瘤细胞培养上清液刺激的 HUVEC 可表达 TEM1 和 TEM8,由于 TEM1 和 TEM8 仅在肿瘤血管内皮细胞上特异性表达,说明刺激后生成的内皮细胞具有肿瘤血管内皮细胞的特性。Kumar 等把与肿瘤细胞共培养后的 HUVEC 作为抗原免疫小鼠,经细胞融合获得了抗肿瘤血管内皮细胞的单克隆抗体^[6],也提示肿瘤细胞培养液刺激的内皮细胞具有肿瘤血管内皮细胞的抗原性。

在抗血管形成机制和药物研究领域,HUVEC 和人微血管内皮细胞(HUMEC)被认为是细胞水平分析的标准模型,但这些成熟的人普通内皮细胞并不能完全代替肿瘤内皮细胞。所以,找到合适的实验模型应用于药物研究和前期临床试验,对于抗肿瘤研究的发展至关重要。本研究中,作者采用 A549 细胞培养上清液刺激 HUVEC 生长的方法来得到 Td-EC,在与肿瘤细胞上清混合培养环境中,HUVEC 细胞生长内环境类似在体肿瘤内血管。有研究表明^[6],A549 细胞上清液包含多种生长因子,如 VEGF、bFGF 等,可以导致内皮细胞内 PDGF- β 等表达增加,HUVEC 细胞增殖调控改变,使细胞增生更加活跃。与 A549 细胞上清液共培养 3~5d 后,探测到细胞表达 TEM1 和 TEM8 等 Td-EC 特异性抗原,透射电镜图像表明细胞出现多核、细胞器增多现象,细胞增生活跃,经过研究证实,Td-EC 细胞迁徙能力与 HUVEC 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),细胞周期分析 S 期、G₂-M 细胞比例远大于 HUVEC 细

胞($P < 0.01$),说明刺激后生成的内皮细胞具有肿瘤血管内皮细胞的特性。所以,Td-EC 作为研究体外抗血管生成作用机制的研究模型,比 HUVEC 和 HUMEC 细胞更具有代表性;而且这种方法解决了在体肿瘤血管内皮细胞数量少且难于分离的难题,为实现抗肿瘤血管的免疫治疗提供了一种简单易行的方法。本实验得到的 Td-EC 能否完全代替不同肿瘤来源的内皮细胞,尚待进一步研究。

参考文献:

- [1] Jiang CQ, Liu ZS, Qian Q, et al. Relationship of hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF-1alpha) gene expression with vascular endothelial growth factor (VEGF) and microvessel density (MVD) in human colorectal adenoma and adenocarcinoma [J]. *Ai Zheng*, 2003, 22(11): 1170.
- [2] Scappaticci FA. Mechanisms and future directions for angiogenesis based cancer therapies [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(18): 3906.
- [3] Zhou Y, Bosch ML, Salgaller ML. Current methods for loading dendritic cells with tumor antigen for the induction of antitumor immunity [J]. *J Immunother*, 2002, 25(4): 289.
- [4] Pytowski B, Goldman J, Persaud K, et al. Complete and specific inhibition of adult lymphatic generation by a novel VEGFR3 neutralizing antibody [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(1): 2.
- [5] Croix B, Rago C, Velculescu V, et al. Genes expressed in human tumor endothelium [J]. *Science*, 2000, 289(5482): 1197.
- [6] Wang JM, Kumar S, Pye D, et al. A monoclonal antibody detects heterogeneity in vascular endothelium of tumors and normal tissues [J]. *Int J Cancer*, 1993, 54(3): 363.
- [7] Stephan S, Datta K, Wang E, et al. Effect of rapamycin alone and in combination with antiangiogenesis therapy in an orthotopic model of human pancreatic cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(20): 6993.
- [8] Mohamed KM, Le A, Duong H, et al. Correlation between VEGF and HIF-1 alpha expression in human oral squamous cell carcinoma [J]. *Exp Mol Pathol*, 2004, 76(2): 143.

(收稿日期: 2009-03-19 修回日期: 2009-06-19)

(上接第 3101 页)

- of gestation [J]. *Reprod Toxicol*, 2002, 16(6): 791.
- [22] Ata B, Seyhan A, Orhaner S, et al. High dose cabergoline in management of ovarian hyperstimulation syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2009, 5: 21.
 - [23] Vardhana PA, Julius MA, Pollak SV, et al. A unique hCG-antagonist suppresses ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in rats [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(8): 3807.

- [24] 夏良斌, 胡静, 李爱斌, 等. 腹水超滤治疗仪治疗重度卵巢过度刺激综合征的临床研究 [J]. *现代妇产科进展*, 2006, 15(8): 630.
- [25] Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, et al. Management of severe early ovarian hyperstimulation syndrome by re-initiation of GnRH antagonist [J]. *Reprod Biomed Online*, 2007, 15(4): 408.

(收稿日期: 2009-06-05)