

含血栓的曲张静脉管壁组织形态学重塑机制的研究

菅凤国 刘国正 孙宏杰 褚海波 徐永波 王涛 边小维 郭文君

【摘要】 目的 探讨含血栓的曲张静脉管壁组织学重塑的特征。**方法** 收集单纯曲张大隐静脉管壁标本 27 例(曲张组),含血栓的曲张大隐静脉管壁标本 23 例(血栓组),另设 13 例正常大隐静脉管壁标本作对照(对照组),HE 和 Masson 染色制作切片在光镜下观察。**结果** 血栓组内膜明显增厚,见 Masson's 瘤样增生,胶原纤维自破裂内膜处增生并延伸至血栓内致部分血栓机化,弹力纤维分离、断裂;中膜界限不清,增生胶原纤维呈不规则状穿插至平滑肌束间,可见玻璃样变、黏液样变;外膜见弹力纤维被增生的胶原纤维组织穿插变稀,滋养血管明显增多,且管腔增大,管壁全层及血栓内均见大量炎细胞浸润。曲张组内膜内皮细胞完整,内膜层呈不均匀增厚;中膜胶原纤维增生,平滑肌排列紊乱;外膜有中量滋养血管分布,偶见炎细胞浸润。**结论** 静脉血栓形成有可能是加重引发静脉血管壁组织学结构重塑的重要因素之一。

【关键词】 静脉曲张; 血栓形成; 组织学; 血管重塑

Study of the mechanism of histomorphology remodeling in the wall of varicose vein with thrombus

JIAN Feng-guo, LIU Guo-zheng, SUN Hong-jie, CHU Hai-bo, XU Yong-bo, WANG Tao, BIAN Xiao-wei, GUO Wen-jun. Center of General Surgery, The 89th Hospital of PLA, Weifang 261021, China

Corresponding author: CHU Hai-bo, Email: wfchhb@wf-public.sd.cninfo.net

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics of histological remodeling in the wall of varicose vein with thrombus. **Methods** We collected 27 specimens of simple varicose veins, 23 specimens of varicose veins with thrombus and 13 specimens of normal venous tissue used as control to compare. These specimens were made into slices by HE staining and Masson staining, then they were observed by light microscope. **Results** In thrombus group, intima was obviously thickened, Masson's tumor-like proliferation was observed, collagen fibers extended into the thrombus from the cracked position of intima and induced it to be organized, elastic fibers were asymptomatic and cracked. In tunica media, the boundary was obscure, while hyperplastic collagen fibers irregularly interspersed into smooth muscle bundles, we could also observe hyalinization and mucoid degeneration. In adventitia, elastic fibers were thinned due to the interspersation of hyperplastic collagen fibers, the number amount of vasa vasorum significantly increased, and the lumen of them largened, the full-thickness of venous wall and thrombus were infiltrated by massive inflammatory cells. In varicose group, endothelial cells of intima were intact, and theca interna was apparently thickened; in tunica media, collagen fibers proliferated, and smooth muscle disorganized; in adventitia, the number of vasa vasorum was amount medium dose, the infiltration of inflammatory cells were occasionally observed. **Conclusions** Vein thrombosis may be one of the important factors which aggravate or initiate the histological structure remodeling of varicose vein wall.

【Key words】 Varicose veins; Thrombosis; Histology; Vascular remodeling

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.07.011

作者单位: 261300 山东省,昌邑市人民医院普外科(菅凤国、刘国正、孙宏杰);解放军第 89 医院普外中心(褚海波、徐永波、王涛);潍坊医学院病理教研室(边小维、郭文君)

通讯作者: 褚海波, Email: wfchhb@wf-public.sd.cninfo.net

下肢静脉曲张的形成涉及静脉壁软弱、静脉瓣膜缺陷及浅静脉内压升高等因素^[1]。血管重塑理论的提出,对静脉外科组织形态学的研究起到重要的作用^[2]。近年来,学者们把研究的热点放在相关因素(炎症、缺氧、蛋白酶活动等)导致内皮细胞、平滑肌、细胞外基质的结构重建和功能变化上^[3-5]。本研究通过对含血栓的曲张静脉管壁的光镜观察,探讨含血栓的曲张静脉与单纯曲张静脉、正常静脉管壁组织形态学变化的异同之处,为血管重塑机制提供理论依据。

资料与方法

一、一般资料

选择2008年1月至2010年12月在解放军第89医院接受高位结扎剥脱治疗的大隐静脉曲张患者50例。经彩色多普勒超声检查分为静脉曲张合并血栓形成组(血栓组)和单纯静脉曲张组(曲张组)。血栓组:23例,男17例,女6例,年龄32~60岁,平均48岁。曲张组:27例,男12例,女15例,年龄30~59岁,平均46岁。另设对照组为行截技术而大隐静脉正常者:13例,男8例,女5例,年龄32~69岁,平均46岁。血栓组选取的临床标准:血栓性静脉炎非急性期。

二、研究方法

1. 标本收集:各组由术中分别截取患者膝关节下方大隐静脉主干3~4 mm。PBS缓冲液冲洗,4%多聚甲醛固定24~48 h后经梯度酒精脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、连续切片、封片,烘干后取切片。

2. 观察指标:各组分别进行HE和Masson染色,光学显微镜下进行血管壁组织形态学对照分析。

结 果

1. HE染色光镜下的图像:血栓组静脉管腔可见明显扩张,内有血栓形成,血栓内可见新生的血管形成及血管再通,血栓附着处内皮细胞缺失。有的内皮细胞(15/23)可见Masson's瘤样增生(图1)。内膜层呈不规则增厚,其厚度相差有10倍之多,偶见红细胞漏出形成内膜出血;中膜界限不清,平滑肌排列紊乱,可见玻璃样变、黏液样变;外膜见滋养血管明显增多,且管腔增大,管壁全层及血栓内均见大量炎细胞浸润(图2)。曲张组见内膜内皮细胞完整,内膜层呈不均匀增厚,少见炎细胞浸润;中膜平滑肌排列紊乱;外膜有少量滋养血管分布,偶见炎细胞浸润(图3)。对照组见管壁内膜薄,中膜内多层平滑肌细胞呈环形层排列,外膜内有纵行平滑肌细胞、滋养血管、结缔组织,未见炎细胞浸润。

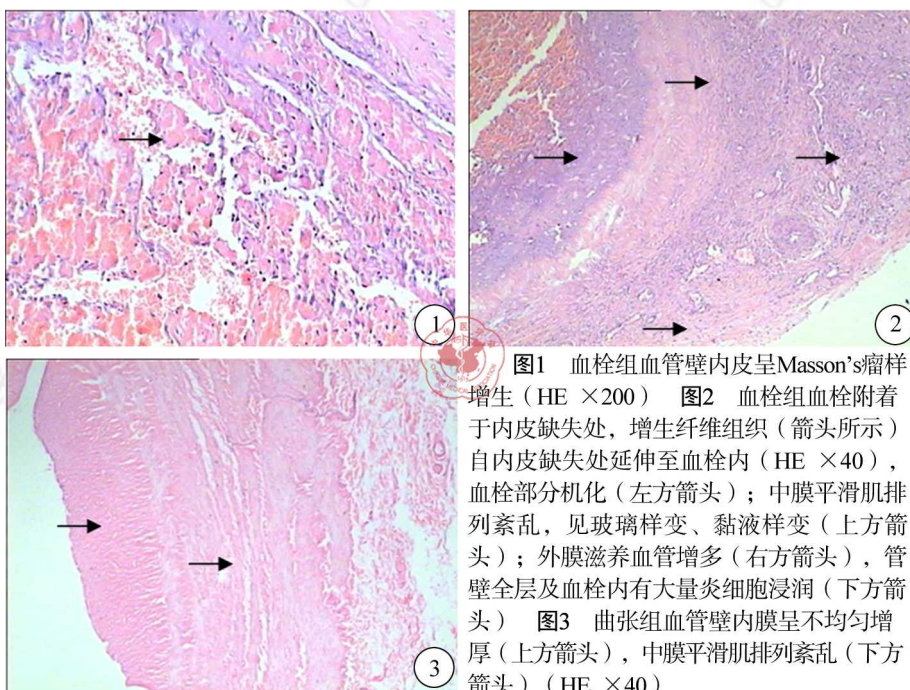


图1 血栓组血管壁内皮呈Masson's瘤样增生(HE×200) 图2 血栓组血栓附着于内皮缺失处,增生纤维组织(箭头所示)自内皮缺失处延伸至血栓内(HE×40),血栓部分机化(左方箭头);中膜平滑肌排列紊乱,见玻璃样变、黏液样变(上方箭头);外膜滋养血管增多(右方箭头),管壁全层及血栓内有大量炎细胞浸润(下方箭头) 图3 曲张组血管壁内膜呈不均匀增厚(上方箭头),中膜平滑肌排列紊乱(下方箭头)(HE×40)

2. Masson 染色光镜下的图像:血栓组可见内膜增厚明显(图4),胶原纤维自破裂内膜处增生并延伸至血栓内致部分血栓机化,弹力纤维分离、断裂;中膜平滑肌排列紊乱,增生胶原纤维呈不规则状穿插至平滑肌束间;外膜弹力纤维被增生的胶原纤维组织穿插变稀(图5)。曲张组见内膜局限性增生,中膜胶原纤维增生,平滑肌排列紊乱(图6)。对照组见内膜薄,中膜平滑肌细胞与胶原纤维、弹力纤维呈多层环形状分布,外膜有纵行排列的平滑肌束、环形分布的胶原纤维、弹力纤维及少量滋养血管。

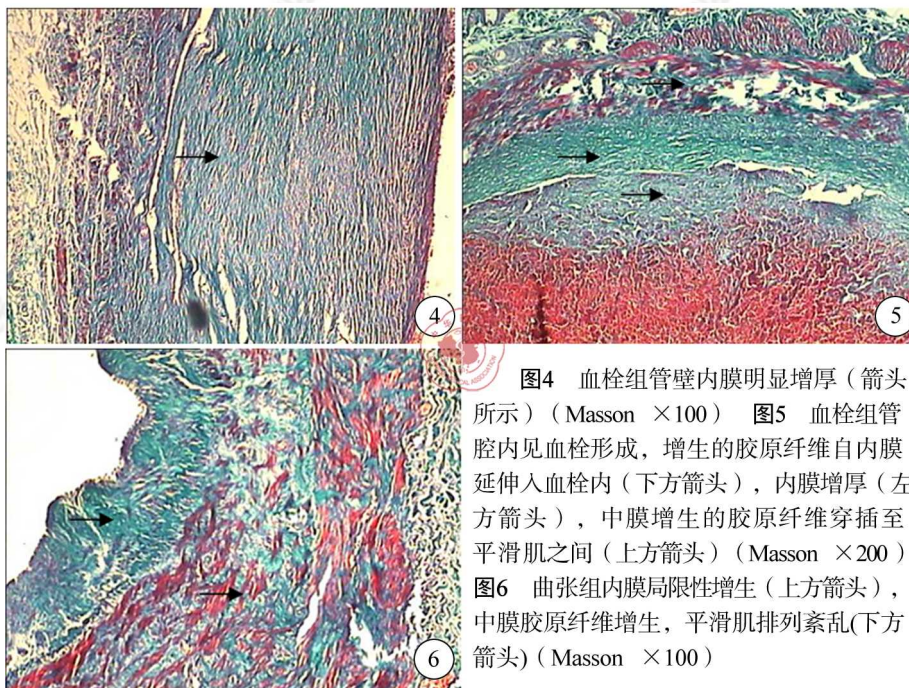


图4 血栓组管壁内膜明显增厚(箭头所示)(Masson ×100) 图5 血栓组管腔内见血栓形成,增生的胶原纤维自内膜延伸入血栓内(下方箭头),内膜增厚(左方箭头),中膜增生的胶原纤维穿插至平滑肌之间(上方箭头)(Masson ×200) 图6 曲张组内膜局限性增生(上方箭头),中膜胶原纤维增生,平滑肌排列紊乱(下方箭头)(Masson ×100)

讨 论

正常下肢大隐静脉管壁内膜包括内皮、内皮下层和不完整内弹力层,其中内皮下层含有纵行平滑肌和胶原纤维;中膜含环行平滑肌和结缔组织基质;外膜含纵行平滑肌束、结缔组织、滋养血管及神经。若受相关因素(血流动力学、缺氧、炎症、蛋白酶活动、基因表达等)影响,可引起内皮细胞、平滑肌细胞、细胞外基质等结构与功能的变化,由此诱发血管重塑^[3-7]。

静脉壁细胞外基质的主要成分是胶原和弹力纤维,可维持静脉壁正常的结构与功能,为血管提供抗张强度和伸展性^[8]。研究发现,曲张静脉管壁有增生的胶原纤维侵入肌层,使平滑肌细胞排列紊乱^[9]。胶原纤维的定量分析表明,I型/(III型+V型)比值的差异可能与曲张静脉壁的抗张强度下降有密切关系^[10]。文献报道,基质金属蛋白酶及其抑制剂不同的表达会导致细胞外基质的改变^[11]。Differential 基因转录可以影响血管壁对刺激的适应性反应和细胞外基质的重塑^[5]。基质 γ 羧基谷氨酸蛋白羧化受损会影响细胞增殖和无机化过程^[12]。在静脉高压和缺氧的状态下,血管壁内皮细胞会脱落、变性、消失,血小板与裸露的内膜黏附,导致血栓形成^[13-14]。且有研究证实静脉血栓与血管炎症之间有着密切的关系^[15]。此外,还有学者发现,白细胞的各种成分及E-选择素、IL-1 α 和TNF- α 等细胞因子亦可损伤静脉管壁及瓣膜^[16-19]。简而言之,血管重塑机制是一个错综复杂的过程,诱发血管重塑是诸多因素相互作用的结果。

本研究发现,血栓组 HE 和 Masson 染色有如下组织学特征:(1)管腔血栓内可见新生的血管形成及血管再通,血栓附着处内皮细胞缺失;(2)内皮细胞呈 Masson's 瘤样增生;(3)内膜明显增厚,胶原纤维自破裂内膜处增生并延伸至血栓内致部分血栓机化,弹力纤维分离、断裂;(4)中膜界限不清,增生胶原纤维呈不规则状穿插至平滑肌束间;(5)胶原纤维可见玻璃样变、黏液样变;(6)外膜见弹力纤维被增生的胶原纤维组织穿插变稀;(7)血管壁滋养血管明显增多,且管腔增大;(8)血管壁全层及血栓内均见大量炎细胞浸润。血栓组与曲张组的各层组织形态学比较显示,血栓组静脉管壁发生了质和量的改变,以内膜层的改变尤为突出。

提示内膜的改变与血栓的形成有着密切的关系。笔者可以初步推断,静脉高压和缺氧会诱发血管内皮的损害和静脉血栓的形成,而静脉血栓的形成又会加重静脉管壁缺氧的程度,继发内皮细胞的缺失、内膜增生肥厚、胶原纤维的大量增生并向血栓内延伸、胶原纤维玻璃和黏液样变、弹力纤维分离断裂、滋养血管增多及大量炎细胞浸润。正如 Sayer 等^[20]所指出的,缺氧能诱导炎细胞从滋养血管浸润到血管壁之中。此外,血栓组内皮细胞 Masson's 瘤样增生改变一般发生在血栓早期机化阶段。由此可见,静脉血栓形成有可能是加重引发静脉血管壁组织学结构重塑的重要因素之一。

参 考 文 献

- [1] 吴在德,吴肇汉. 外科学. 第7版. 北京:人民卫生出版社. 2008:614-617.
- [2] 李运辉,褚海波,徐永波,等. 曲张大隐静脉管壁病理改变与临床病期的关系. 实用医药杂志,2009,26:6-9.
- [3] Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28:387-391.
- [4] Ghaderian SM, Lindsey NJ, Graham AM, et al. Pathogenic mechanisms in varicose vein disease: the role of hypoxia and inflammation. *Pathology*, 2010, 42:446-453.
- [5] Naoum JJ, Hunter GC, Woodside KJ, et al. Current advances in the pathogenesis of varicose veins. *J Surg Res*, 2007, 141:311-316.
- [6] Xiao Y, Huang Z, Yin H, et al. Desmuslin gene knockdown causes altered expression of phenotype markers and differentiation of saphenous vein smooth muscle cells. *J Vasc Surg*, 2010, 52:684-690.
- [7] 刘明,周黎丽,宋福臣,等. 原发性下肢慢性静脉功能不全的血流动力学评价. 中国中西医结合影像杂志,2008,6:121-122.
- [8] 张勇,金水晶,周代峰,等. 曲张大隐静脉病理组织学变化及组织中诱导型一氧化氮合酶蛋白的表达. 中国老年学杂志,2010,30:1187-1189.
- [9] 张媛媛,韩卉,黄大可. 曲张大隐静脉平滑肌细胞形态学改变. 安徽医科大学学报,2007,42:164-165.
- [10] Sansilvestri-Morel P, Rupin A, Badier-Commander C, et al. Imbalance in the synthesis of collagen type I and collagen type III in smooth muscle cells derived from human varicose veins. *J Vasc Res*, 2001, 38:560-568.
- [11] Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem pharmacol*, 2008, 75:346-359.
- [12] Cario-Toumaniantz C, Boularan C, Schurgers LJ, et al. Identification of differentially expressed genes in human varicose veins: involvement of matrix gla protein in extracellular matrix remodeling. *J Vasc Res*, 2007, 44:444-459.
- [13] Wali MA, Eid RA. Intimal changes in varicose veins: an ultrastructural study. *J Smooth Muscle Res*, 2002, 38:63-74.
- [14] Kroegel C, Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respiration*, 2003, 70:7-30.
- [15] 严菲,褚海波,徐永波,等. 含血栓的曲张静脉血管壁 T、B 淋巴细胞浸润的定量研究. 中国现代普通外科进展,2010,13:685-687,704.
- [16] Takase S, Pascarella L, Bergan JJ, et al. Hypertension-induced venous valve remodeling. *J Vasc Surg*, 2004, 39:1329-1334.
- [17] Takase S, Pascarella L, Lerond L, et al. Venous hypertension, inflammation and valve remodeling. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2004, 28:484-493.
- [18] Smith PD. Neutrophil activation and mediators of inflammation in chronic venous insufficiency. *J Vasc Res*, 1999, 36 Suppl 1:24-36.
- [19] Takase S, Bergan JJ, Schmid-Schönbein G. Expression of adhesion molecules and cytokines on saphenous veins in chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg*, 2000, 14:427-435.
- [20] Sayer GL, Smith PD. Immunocytochemical characterisation of the inflammatory cell infiltrate of varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2004, 28:479-483.

(收稿日期:2011-02-28)

(本文编辑:张岚)

管凤国,刘国正,孙宏杰,等. 含血栓的曲张静脉管壁组织形态学重塑机制的研究[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(7):1938-1941.