维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2003)03-0391-03

血栓闭塞性脉管炎的研究进展

李德卫 综述;赵 瑜,时 德 审校

(重庆医科大学临床学院血管外科 重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R654.4 【文献标识码】B 【收稿日期】2000-04-22

血栓闭塞性脉管炎即 Buerger 氏病,是一种特发的、非动脉粥样硬化性、节段性、阻塞性血管疾病,主要累及肢体中小动脉和静脉[1]。1879 年 Felix von winiwarter 最先报道,1908 年美国 Leo Buerger 正式提出"血栓闭塞性脉管炎"这一名词,以后称之为 Buerger 氏病。

血栓闭塞性脉管炎(Thromboangiitis Obliterans,TAO)主要发生在东南亚、日本、印度、以色列及东欧等地区、人群以青壮年男性烟民为主。TAO 的发病可能与吸烟有关,但确切病因至今不明,发病机理复杂,各家诊断标准不统一,治疗困难,临床上各种治疗方法效果均不理想。目前,妇女的发病率呈上升趋势,可能与女性烟民数量增加有关[2],也有报道非吸烟妇女中,TAO 的发病率也有上升趋势[3]。TAO 仍是青壮年肢体缺血及致残的主要原因之一。

1 病因和发病机理

比较一致的观点是 TAO 的发生与吸烟关系密切,非吸烟者的发病率很低,其病情的发展与继续吸烟密切相关,如不戒烟,大约有 40% 患者最后不得不截肢,而戒烟者只有 5% 的截肢率,同时,随着美国烟草消费量的下降,其 TAO 的发病率也有下降趋势[4]。在日本,近年来 TAO 的发病率也呈下降趋势,这可以用日本男性烟民人数的下降来解释,而女性烟民人数一直处于低水平也可以解释女性 TAO 的发病率一直很低[5]。对于 TAO 患者,最有效的治疗方法就是戒烟,只要没有严格的戒烟,病情就会继续发展[6],这也说明吸烟与 TAO 的发生密切相关。有研究表明,对烟碱的过敏反应,加上血液内一氧化碳血红蛋白含量增高引起血管内膜的炎症,继发血栓形成。寒冷的刺激及营养状况差也被认为与 TAO 的发生有关。战后随着日本经济的繁荣,营养状况及卫生条件得到改善,日本农民不再赤裸着手足劳动,其 TAO 发病率也随之下降[5]。

另一种观点认为 TAO 的发生是由于免疫异常所致,认为它是一种自身免疫性疾病。Kobayash 等对 TAO 患者的动脉壁免疫组织化学分析发现在病变各期血管壁的基本结构保存完好,细胞浸润主要发生在内膜和血栓内,其中 CD_3(+)T 细胞大大超过 CD_{20}(+)B 细胞;CD_{68}(+)巨噬细胞也存在,尤其是在急性期和亚急性期的内膜上明显;在内弹力膜上 IgG、IgA、IgM 及补体 C_{3d}、C_{4c}沉积,这些都证实 TAO 是一种伴有血管内膜巨噬细胞浸润的由 T-细胞介导的细胞免疫及 B-细胞介导的体液免疫性动脉内膜炎[7]。于爱莲等研究发现 TAO 活动期病人红细胞 C_{3b}受体活性下降,红细胞免疫促进因子降低而抑制因子升高。血中 IgG、IgM 及 CIC 含量升高,补体溶解免疫复合物活性明显下降,CD_3、CD_4 与 CD_8 细胞百分率明显下降,中性粒细胞吞噬功能增强,由此揭示 TAO 是一种自身免疫功能紊乱性疾病[8]。

亦有人提出 TAO 发生的遗传学因素。血清学分型研究表明 TAO 的发生与一定的 HLA 抗原有关,Yasuda 等认为 TAO 与 HLA-B52 有关[9],而 Numano 等报道 HLA-B54 在 TAO 患者出现频率较高[10]。Wulin Aerbajinai 等用多聚酶链反应(PCR)法证实日本人中 TAO 患者 HLA-B54 的频率显著升高,而 HLA-B52 等位基因与 TAO 无关。同时对 HLA Ⅱ类等位基因的分析发现 DRB1*0405,DQA1*03,DQB1*0401 及 DPB1*0501 在 TAO 患者中出现频率显著增高,当把 DRB1*0405

作者介绍:李德卫(1970-),男,主治医师,博士生,主要研究方向:血管外科。

维普资讯 http://www.cqvip.com

-DQA1*03-DQB1*0401 单倍型与 HLA-B54-DRB1*0405-DQA1*03-DQB1*0401-DPB1*0501 单倍型在 TAO 患者中出现频率进行比较时，后者大大高于前者[11]。Akinori 等对 TAO 患者 MICA 基因的多态性研究表明，MICA-1.4 与 TAO 的发生有显著联系，进一步研究显示 TAO 的遗传易感性与 HLA-B54-MICA-1.4 单倍型相关，而不是单独的 HLA-B54 或 MICA-1.4[12]。Jaini 等研究发现印度人中，TAO 患者的 HLA-B40(60+61)和 DR2 出现频率要高于对照组[13]。

2 病 理

早期损害：血栓形成，伴有血栓内及血管壁的以中性粒细胞为主的细胞浸胞，血栓中偶可见微小脓肿，而血管内膜炎和管壁的纤维素样坏死出现在血栓形成之前。晚期损害：正在形成的血栓或已形成的血栓闭塞管腔，主要是单核细胞，包括多核巨细胞和上皮样细胞浸润血管壁及血栓，有时巨细胞亦存在于微小脓肿形成部位；中膜恢复正常，内膜肿胀及血栓形成；在内膜及血栓内的肌内膜细胞增生可形成连续的新生纤维组织，里面包含增生的细小血管[14]。

TAO 所累及的动脉和静脉在病理上相似。作为一个单独的疾病，其组织病理学特征足以与动脉粥样硬化，特发性动脉血栓及坏死性动脉炎相区分。与坏死性动脉炎相比，TAO 不引起血管平滑肌细胞的坏死，没有弹力层的断裂。TAO 的特点是血管闭塞性，高度细胞化的伴有微小脓肿的血栓，这种血栓不同于高凝状态下形成的刺激性小的血栓。TAO 累及的中小动、静脉呈节段性，不同于以动脉弥漫性受累为特征的动脉粥样硬化。在 TAO 的后期，这些损害变得不可区分，但已形成的及再管化的血栓仍然存在，残留的灶性炎性反应足以提示 TAO[4]。另外，也有报道 TAO 不但累及中小动静脉，也累及微循环[15]。

3 诊 断

目前世界上对 TAO 的诊断标准不统一。Shionoya 提出的临床诊断标准是①吸烟史；②50 岁以前发病；③ 动脉以下血管受累多见，上肢受累少；④常有游走性静脉炎；⑤缺乏动脉粥样硬化的危险因素(吸烟除外)。只有当这五个条件全部满足后，其临床诊断才可靠[16]。对于通过病史，体格检查及实验室的辅助检查还不能明确诊断时，可以考虑作动脉造影。动脉造影的特征性表现是①未受累的动脉壁光滑，通常位于 动脉及肱动脉近侧；②受累动脉在外周，呈多发性、节段性阻塞，即所谓跳跃性损害；③螺旋状的伴行血管，直接与已形成血栓的血管相连。组织病理学检查是最后的确诊手段[4]。

4 治 疗

对 TAO 的各种治疗措施效果不理想。戒烟是所有治疗方法的前提，成功戒烟者病情常能得到控制，反之，病情会进行性恶化。TAO 的治疗主要从以下几个方面着手：增加肢体的血流供应，消除缺血性疼痛，治疗感染等并发症，促进伤口愈合。内科治疗包括使用血管扩张剂，抗凝，抗生素及激素等。到目前为止，比较有效的治疗仍是以外科治疗为主的综合治疗。

4.1 腰交感神经节切除术

Lan 等认为其短期效果较满意，能使疼痛得到缓解并促进溃疡愈合，但远期效果难以肯定[19]。Nakajima 认为腰交感神经节切除术的短期效果可使 60% 患者症状显著缓解，25% 好转，13% 没有变化，1.5% 症状恶化；长期随访中发现上述效果能维持 3~6 个月者 93%，能维持 6~12 个月者 86%，1~3 年者为 70%，能维持 5 年以上者为 50%[20]。

4.2 动脉搭桥术

只要病人能停止吸烟，从闭塞动脉的近端到远端的动脉搭桥术是一个有效的治疗措施，其远期效果也很满意[21]。Nakajima 认为 TAO 发生的部位不同，动脉搭桥术的难度和精度要求也不一样，效果也存在差别，其中搭桥远端在膝以上的动脉搭桥术的 4 年通畅率为 100%，远端在 动脉的动脉搭桥术的 3 年通畅率为 80%，远端在 动脉分叉以下的动脉搭桥术的 2 年通畅率为 65%[20]。Azuma 等认为踝关节以上和踝关节以下的动脉搭桥术的通畅率没有差别[22]。

4.3 静脉动脉化

术后患肢血供改善显著，疼痛明显好转，创面迅速愈合。下肢血流图波形也显示血供好转，近期疗效满意。但远期疗效不能肯定，吻合口易发生闭

维普资讯 http://www.cqvip.com

塞[23]。

4.4 大网膜移植术

能改善皮肤和肌肉的微循环,缓解症状,大网膜移植术应被看作是其它治疗措施无效时的替代方法,以延缓缺血并发症的发生,但效果较差[24]。

4.5 基因治疗

已在试验中,Isner 等用血管内皮生长因子(phVEGF165)对 6 例 TAO 患者(7 个患肢)进行了基因移植,其中 5 个有溃疡的患肢中有 3 个得到治愈,有 2 个病人的夜间静息痛得到缓解,副作用仅表现为短暂的踝关节和小腿浮肿。Isner 等认为对那些经内科及外科治疗无效的患者,只要在足坏疽发生之前用 phVEGF165 进行基因治疗也许能获得新奇的效果[25]。

5 小 结

TAO 的治疗到目前为止仍是以对症治疗为主,其成功与否很大程度上取决于患者是否戒烟;外科治疗,还不能达到长期的疗效,截肢率仍很高;正处于试验阶段的基因治疗也许是治疗 TAO 的有效方法和突破口。综上所述,预防 TAO 的发生,阻止病情的进展并彻底有效地治疗还有待于对 TAO 的病因及发病机理有一个更清楚和深刻的认识。

参 考 文 献

[1] Buerger L. Thromboangiitis obliterans: a study of vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene[J]. Am J Med Sci, 1980; 135: 567 - 580.

[2] Lie J. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in women[J]. Medicine 1987; 64: 65 - 72.

[3] Sakuma M, Kunihara T, Yasuda K. Current trends in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in Women[J]. Am J Surg 1999; 177(4): 316 - 20.

[4] Szuba A, Cooke JP. Thromboangiitis obliterans - an update on buerger's disease[J]. West J Med 1998; 168: 255 - 260.

[5] Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, et al. Decrease in prevalence of Buerger's disease in Japan[J]. Surgery, 1998; 124 (3): 498 - 502.

[6] Swigris JJ, Olin JW, Mekhail NA. Implantable spinal cord stimulator to treat the ischemic manifestations of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) [J]. J Vasc Surg, 1999; 29 (5): 928 - 935.

[7] Kobayashi M, Ito M, Nakagawa A, et al. Immunohistochemical analysis of arterial wall cellular infiltration in Buerger's disease (endarteritis obliterans)[J]. J Vasc Surg, 1999; 29(3): 451 - 458.

[8] 于爱莲,张丰雪,朱长义,等. 血栓闭塞性脉管炎的红细胞免疫及其它免疫功能的研究[J]. 泰山医学院学报 1994; 15 (1): 15 - 21.

[9] Yasuda K, Yokota A, Tanabe T. HLA antigens in Buerger and Takayasu disease[J]. Nihon Rinsho 1978; 36: 3171 - 3175.

[10] Numano F, Sasazuki T, Koyama T, et al. HLA in Buerger disease[J]. Exp Clin Immunogenet 1986; 3: 195 - 200.

[11] Wulin Aerbajinai, Terumasa Tsuchiya, Akinori Kimura, et al. hla class Ⅱ DNA typing in Buerger's disease[J]. Int J Cardiol, 1996; 54(S): S167 - S172.

[12] Kimura A, Kobayashi Y, Takahashi M, et al. MICA gene polymorphism in Takayasu's arteritis and Buerger's disease[J]. Int J Cardiol 1998; 66(S): S107 - 113.

[13] Jaini R, Mandal S, Khazanchi RK, et al. Immunogenetic analysis of Buerger's disease in India[J]. Int J Cardiol 1998; 66 (S): S283 - 285.

[14] Tanaka K. Pathology and pathogenesis of Buerger's disease[J]. Int J Cardiol 1998; 66(S): S237 - 242.

[15] Majewski W. MarszalekA, Staniszewiski R, et al. Clinical and Morphological aspects of Buerger's disease[J]. Int Angiol 1997; 16(4): 239 - 244.

[16] Shionoya S. Diagnostic criteria of Buerger's disease[J]. Int J Cardiol 1998; 66(S): S243 - 5; discussion247.

[17] Lau H, Cheng SW. Buerger's disease in HongKong: a review of 89 cases[J]. Aust N I J Surg, 1997; 67(5): 264 - 269.

[18] Nakajima N. The change in concept and surgical treatment on Buerger's disease - Personal experience and review[J]. Int J Cardiol 1998; 66(S): S273 - 80; Discussion S218.

[19] Sasajima T, Kubo Y, Inaba M, et al. Role of infrainguinal bypass in Buerger's disease: an eighteen - year experience[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1997; 13(2): 186 - 192.

[20] Azuma N, Sasajima T, Kubo Y, et al. Result of autogenous vein bypass below the ankle (in Jap)[J]. Jap J Vasc Surg, 1997; 6: 343 - 349.

[21] 时 德,张依仁,王严庆,等,原位静脉动脉化治疗下肢血栓闭塞性脉管炎 20 例体会[J]. 实用外科杂志 1990 V 10(3): 141 - 142.

[22] 时 德,张依仁,白麟祥,等. 静脉动脉化治疗下肢慢性缺血 43 例报告[J]. 实用外科杂志 1992; 12(1): 20 - 21.

(下转第 401 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

Br J Cancer, 1993; 68:274 - 276.

[6] Rae - Venter B, Reid LM. Growth of human breast carcinomas in nude mice and subsequent establishment in tissue culture[J]. Cancer Resarch 1980; 40:95 - 100.

[7] Engel LW, Young NA, Tralka TS et al. Establishment and characterization of three new continuous cell lines derived from human breast carcinomas[J]. Cancer Research, 1978; 38:3352 - 3364.

[8] Alpaugh ML, Tomlinson JS, Shao ZM, et al. A novel human xenograft model of inflammatory breast cancer[J]. Cancer Researsh, 1999; 59:5079 - 5084.

[9] Giovanella BC, Vardeman DM, Willams LJ, et al. Heterotransplantation of human breast carcinomas in nude mice. correlation between successful heterotransplants, poor prognosis and amplification of the Her - 2/neu oncogene[J]. Int J Cancer, 1991; 47:66 - 71.

[10] Price JE, Polyzos A, Zhang RD, et al. Tumorigenicity and metastasis of human breast carcinoma cell lines in nude mice [J]. Cancer Research, 1990; 50:717 - 721.

[11] Fridman R, Kibbey MC, Royce LS, et al. Enhanced tumor growth of both primary and established human and murine tumor cells in athymic mice after coinjection with Matrigel[J]. J Natl Cancer Inst, 1991; 83:769 - 774.

[12] Bao L, Matsumura Y, Badan D, et al. Effect of inoculation site and Matrigel on growth and metastasis of human breast cancer cells[J]. Br J Cancer, 1994; 70:228 - 232.

[13] Price JE. Metastasis from human breast cancer cell lines [J]. Breast Cancer Res Treat, 1996;39:93 - 102.

[14] Picard O, Rolland Y, Poupon MF. Fibroblast - dependent tumorigenicity of cells in nude mice: Implication for implantation of metastases[J]. Cancer Research, 1986:46:3290 - 3294.

[15] Etreby FE, Liang YY. Effect of antiprogestins and tamoxifen on growth inhibition of MCF - 7 human breast cancer cells in nude mice[J]. Breast Cancer Res Treat, 1998; 49:109 - 117.

[16] Couillard S, Gutman M, Labrie F, et al. Effect of combined treatment with the pure antiestrogen EM - 800 and radiotherapy on the growth of human ZR - 75 - 1 breast cancer xenografts in nude mice[J]. Cancer Research, 1999; 59:4857 - 4863.

[17] Brünner N, Spang - Thomsen M, Cullen K. The T61 human breast cancer xenograft: An experimental model of estrogen therapy of breast cancer[J]. Breast cancer Res Treat, 1996;39:87 - 92.

[18] Miyazaki M, Lamharzi N, Schally AV, et al. Inhibition of growth of MDB - MA - 231 human breast cancer xenografts in nude mice by bombesin/gastrin releasing peptide (GRP) antagonists RC - 3940 - II and RC - 3095[J]. Eur J Cancer, 1998; 34:710 - 717.

[19] Connolly JM, Liu XH, Ross DP. Effects of dietary menhaden oil, soy, and a cyclooxygenase inhibitor on human breast cancer cell growth and metastasis in nude mice[J]. Nutr Cancer, 1997;29:48 - 54.

[20] Meschter CL, Connolly JM, Rose DP. Influence of regional location of the inoculation site and dietary fat on the pathology of MDA - MB - 435 human breast cancer cell - derived tumors grown in nude mice[J]. Clin Exp Metastasis, 1992:10:167 - 173.

[21] Rye PD, Norum L, Olsen DR, et al. Brain metastasis model in athymic nude mice using a novel MUC1 - secreting human breast - cancer cell line, MA11[J]. Int J Cancer, 1996; 68:682 - 687.

[22] Wang CY, Chang YW. A model for osseous metastasis of human breast cancer established by intrafemus injection of the MDA - MB - 435 cells in nude mice[J]. Anticancer Res, 1997; 17:2471 - 2474.

[23] Clarke R. Animal models of breast cancer: their diversity and role in biomedical research[J]. Breast Cancer Res Treat, 1996;39:1 - 6.

(上接第 393 页)

[23] Singh I, Ramteke VK. The role of omental transfer in Buerger's disease: New Delhi's experience[J]. Aust N I J Surg, 1996;66(6):372 - 376.

[24] Isner JM. Baumgartner I, Rauh G, et al. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's hisease) by intramuscular gene transfter of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical result[J]. J Vasc Surg, 1998;28(6):964 - 973.

[25] Treska V, Cechura M. Surgical aspects of Buerger's disease[J]. Bratisl Lek Listy, 1995;96(10):570 - 572.