维普资讯 http://www.cqvip.com

静脉病皮肤营养障碍的病因及发病机理

第一医院血管外科研究室 乔正荣 综述 时 德 审校

中图分类号 654.3

下肢静脉功能不全是常见病，发病率为20%～40%，其皮肤营养障碍占2%～5%，静脉性溃疡占1.5%，是动脉病的10倍，严重危害人民健康[1-3]，对静脉病皮肤营养障碍的发病机理，各家有不同的观点，本文就国内外文献报告进行综述，旨在对其病因及发病机理有较全面的认识，为深入研究皮肤营养障碍和改进治疗方法提供理论依据。

1. 静脉血流动力学异常

慢性静脉功能不全（chronic venous insufficiency. CVI）即慢性郁血综合征，以小腿下部为主，皮肤营养障碍表现为水肿、硬化、皮炎、色素沉着和溃疡形成。发病机理与静脉血流动力学异常密切相关。Alam等[4,5]报告，原发性大隐静脉曲张若伴皮肤营养障碍与单纯静脉 曲张比较，静脉排出容积增加（分别为1.39±0.67和1.06±0.59ml／dl，$p<0.05$ 静脉回复时间（Venous Refill TIme. VRT）明显缩短（1／2VRT分别是4.0±2.2秒和6.6±4.4秒，$P<0.001$）. lees等[6]应用彩色多谱勒超声成像检查98例有皮肤病变的肢体，静脉返流原因57%为浅静脉功能不全，39%深静脉功能不全（其中36%合并浅静脉 功能不全），2%单纯踝周穿通支不全，2%无静脉返流。其原因是下肢深静脉近端血柱重力作用增强时，逆向高压首先破坏软弱的隐股静脉瓣，造成下肢浅静脉高压，继而曲张，肢体远端血池增大，同时，部份血液经功能不全的隐股瓣倒流入大隐静脉，通过小腿交通支流入深静脉，形成肢体的局部循环，孙建民等报道[7]，隐股静脉瓣强度最差，仅能抗拒逆向压力180～260mmHg. 远侧诸瓣更差，为100～180mmHg. 而股浅静脉第1对瓣膜最强，为350～420mmHg。因此，浅静脉返流是CVI皮肤病变的基本病理生理和血流动力学改变，此外，深静脉系统功能不全也是导致皮肤营养障碍及溃疡的重要原因，这一观点已为多数学者所接

4. 杨 均，等主编. 眼免疫学 现代眼科手册 人民卫生出版社 1993；11 97
5. Ram BP. Lmmmunology vcH Publishers Inc. 1990：153
6. 孟宪敏 晶体过敏性眼内炎 国外医学眼科分册，1994；1：56
7. Nouri AME. PanayiGS. Goodman SM. Clin Exp Lmmunol. 1984：55：295
8. Mark C. Gillies & Tan Su：Austral New Zeal J Op0thalmol. 1991：19(4)：299
9. Peter Wiedemmann：Surv Ophthalmol. 1992：36(5)：373
10. 李康生，等. 国外医学免疫学分册. 1990；13：57
11. Glaser BM… Ophthalmology 1992；99(7). 1162
12. Koide H. et al：proc Natl Acad Sci USA 1988：85：6237
13. 马大龙. 中国免疫学杂志. 1994；10(1)：61
14. Коеаиодук нв. Вести офтафмоф 1993：109 (3)：8
15. Miller JW. Ophthalmology. 1993：100(1)：9

（收稿日期 1994－05－30）

维普资讯 http://www.cqvip.com

受。kistner[6]首次提出原发性下肢深静脉瓣膜功能不全的观点；Raju[9,10]，研究147例下肢静脉功能不全者，深静脉倒流占69%，且97%穿通支不全继发于深静脉瓣膜功能不全；张伯根等[11]分析630侧（537例）下肢静脉造影的x线征象，结果表明静脉逆流性疾病占73.4%，其中深静脉瓣膜关闭不全占64.9%，Pearce[12]实验发现，深静脉瓣膜关闭不全伴小腿穿通支不全比穿通支正常者，VRT值明显缩短，分别是14±4秒和27±11.9秒（$P<0.05$）。张培华等[13]研究认为下肢深静脉主干近侧增强的逆向压力，有时虽不能破坏最坚韧的股浅静脉第1对瓣膜，但压力的80%却能越过此瓣膜，传递到远侧静脉中，使远侧静脉压升高，当其达到一定的程度时，就可以破坏结构和强度软弱的远侧各瓣膜，同样酿成深静脉倒流性疾病。打破了“多明诺骨牌效应”的传统观点。上述表明，深静脉瓣膜关闭不全是下肢皮肤营养障碍和溃疡的主要原因，但引起这一病理改变的直接因素可能与是否存在交通支逆流及程度有关。McMullin等[14]报道77%因浅静脉返流致皮肤溃疡肢体，多合并有胫后静脉或踝周交通支功能不全。Negus[15]报告60%溃疡肢体伴交通支功能不全，且交通支返流愈严重，溃疡发生率愈高。当腓肠肌泵收缩，血液既向心流动，部份血液又返流至足部，通过不全的交通支流入踝上静脉网或在浅深静脉中来回返流（多达60ml），维持局部浅静脉郁血和高压，继发地引起足靴区一系列营养障碍性病理变化。christopoulos[16]检测59例皮肤改变或溃疡肢体指出，静脉充盈指数（venous filling index VFI）$>2ml^{-1}$表明静脉存在返流，VFI随皮肤病变和溃疡发生率增加而增高，因而，VFI是测定静脉返流和判断静脉病严重性的有效指标之一。

2 皮肤微血管病变

Luetolf[17]应用荧光血管显影对比研究13例CVI和13例人正常毛细血管密度，发现CVI组为13.1±7.4/mm^2，正常组为28.5±4.9/mm^2，（$P<0.01$），而且CVI组毛细血管密度不随体位改变而变化，Luetolf认为毛细血管密度减少和缺乏体位性血管舒缩反射在CVI溃疡发病机制中起重要作用[17,18]，Ulrich等[19]采用带电视显微镜观察患者活体皮肤毛细血管密度及形态学特征，测定经皮氧分压（$tcpo_2$）结果显示，皮肤营养障碍者（色素沉着，硬化等），毛细血管密度$<10/mm^2$，血管扩张、弯曲，$tcpo_2$降至22.5±7.0mmHg（$P<0.001$）；皮肤白色萎缩，瘢痕组织改变者，没有观察到毛细血管或数量极少，$tcpo_2$为0，且毛细血管分布的密度越小，其形态学改变越明显。Ulrich强调毛细血管密度及形态学改变在皮肤营养障碍和溃疡的发病机制中起决定性作用。病变主要累及足靴区，是一种局部缺血现象。Jager[20]通过电镜检查也有类似报道。Laurora[21]实验表明1、静脉高压时，皮肤血流增加，小动静脉舒缩反应降低；2、毛细血管数量明显增多，扩张弯曲改变；3、毛细血管壁增厚，管周由蛋白质，中性多糖、含铁血黄素和纤维蛋白沉积包绕；4、实验结果仅36%患者有纤维蛋白沉积，几乎所有患者均有胶原蛋白IV沉积。Burand等认为毛细血管增多是假象造成，因为目前尚无法对毛细血管进行立体计数，因而在病变下发生延长，扩张，迂曲成团的毛细血管可被误认为数量增多，而且血管内皮细胞之间的裂隙比正常大10倍以上，造成毛细血管通透性增高[20]。因此，在静脉郁血早期，皮肤毛细血管数可代偿性开放增多，并出现弯曲扩张，血管内皮细胞间隙扩大，纤维蛋白原等物质渗出，包绕毛细血管，随病程发展，皮肤胶原蛋白形成，固定毛细血管壁，造成血管舒缩调节丧失，渗漏增多，同时使毛细血管受压闭塞和减少，$tcpo_2$降低，导致皮肤营养障碍[20,22,23]。

3 组织间隙纤维蛋白病理性沉积

Browse和Burand[24,25]在一系列研究中

维普资讯 http://www.cqvip.com

发现下肢静脉 功能不全者皮下毛细血管扭曲，数量增多，纤维蛋白原渗至组织间隙明显增多增快。对足靴区皮肤光镜磷钨酸苏木素染色(PTAH)，电镜及直接免疫荧光法观察，几乎所有溃疡及色素沉着者毛细血管周围均存在病理性纤维蛋白沉着，钱虎声等[26,5]报告13例静脉性溃疡患者皮肤超微结构改变，沉积于毛细血管周围的纤维蛋白沿血管内皮细胞排列，多为分层状，与内皮细胞紧帖，甚至使内皮细胞及细胞间隙处于封闭状态，同时，许多学者发现溃疡患者下肢组织型纤溶酶原激活物(t－PA)降低，纤维蛋白清除率下降，从而导致皮肤增厚，硬结形成等营养障碍性病变，Browse 认为这种异常是决定皮肤外观改变和溃疡形成的主要因素[27-30]。鉴于真皮毛细血管周围纤维蛋白沉积是皮肤营养障碍的病理基础，并存在于大多数色素沉着皮炎、和硬结等病变中，应视为静脉性溃疡的前期病理改变和高危因素。Burand 等实验证明，在无薄膜阻隔下，氧的弥散能力为 5. 04×$10^{-5}cm^3$／min／mmHg. 若要通过一层厚为1mm 的纤维蛋白膜，其弥散能力即降为 0. 228×$10^{-5}cm^3$／min／mmHg。Burnand 报告有纤维蛋白沉积的毛细血管数量越多，$tcpo_2$ 检测越低，相关系数为 0. 62，$P<0.01$[20,31,32] Moose 等也发现溃疡或皮肤病变区 $tcpo_2$ 水平明显低于正常皮肤区[19,33]。

4 毛细血管内白细胞积聚

McMullin 等[34,35]应用纤维蛋白溶解治疗溃疡患者无效，从而对纤维蛋白沉积在静脉性皮肤病变中的作用产生疑问，Michel 等[36,37]认为纤维蛋白含水量大，不可能组止小分子氧的弥散，用比氧分子量大四倍的 113 氙实验，正常人和皮肤硬化者弥散能力无差别。cheatle[38]实验表明，提高静脉压 30 分钟可导致皮肤微循环障碍，作者推测可能存在某种病理生理机制，而非纤维蛋白的沉积，因而提出白细胞积聚学说。Thomas 和 coleridge[20,39]报告静脉疾病患者白细胞聚集比正常人多四倍，当 CVI 患者肢体下垂，静脉血中白细胞减少比正常肢体多 24％，Thomas 认为减少的原因是白细胞积聚于静脉性溃疡区毛细血管中，Colreidge 发现 CVI 患者皮肤毛细血管丛减少，其原因是白细胞栓塞毛细血管丛所致。Joha [40]报告聚积于毛细血管的白细胞被激活，释放含有蛋白水解酶和毒性氧代谢产物的胞浆颗粒，加重毛细血管壁的损伤，造成血管通透性增加，大分子纤维蛋白原等渗出，形成病理性纤维蛋白沉积，同时，白细胞积聚增多，形成小血栓，栓塞毛细血血管，使组织灌流减少和缺血。Lawrence[41]实验表明从小动脉至静脉系统跨过毛细血管床的压力逐渐减弱，导致毛细血管后小静脉内皮细胞与白细胞间切力降低，接触及粘着加强，使白细胞附壁增多，阻塞毛细管，促进下肢皮肤病变的产生。Scott[42]对 19 例静脉曲张患者浅表 0. 5mm 皮肤活检，切片 2880 张记数白细胞，皮肤外观正常平均 6. 2 个／mm^2. 脂性硬皮病无溃疡平均 45 个／mm^2. 有溃疡史平均 217 个／mm^2。但这种白细胞可能是一种炎症反应所致。目前的实验仅证实白细胞的存在，尚需深入研究阐明白细胞增多是否是皮肤病变原发的致病因素。Sinzinger 等应用前列腺素 E_1 (PGE_1) 抑制白细胞活化的功能，使溃疡 6 周治愈，pentoxifglline 也能降低白细胞附壁，提高红细胞变形性，从而改善毛细血管灌流，促进溃疡治愈[43-45]. 这表明探讨白细胞积聚机制的临床意义。

5 其它学说

christopoulos[46]报告正常肢体腓肠泵收缩一次可排出 60～90ml 血液，原发性大隐静脉曲张伴溃疡则因静脉返流增加和腓肠肌泵功能减弱所致。Taheri 等[47]用组化染色证实下肢静脉功能不全者腓肠肌纤维萎缩和肌病样改变，说明腓肠肌泵功能异常在形成静脉高压和皮肤病变中起一定作用。此外，因组织缺氧，$Ca^{[2+]}$泵失活，导致成纤维细胞内钙

维普资讯 http://www.cqvip.com

盐沉积及坏死，这一变化与皮肤营养障碍严重性一致[25]。

Ackerman 等[48]观察发现局部皮肤铁沉积导致色素沉着和溃疡，铁沉积浓度溃疡组与非溃疡组分别为 250±54μg 和 128±39μg（$P<0.025$）表明真皮层铁沉积，不是静脉高压的偶然结果，而是主动损伤组织的病理改变，促使溃疡形成。

总之，下肢静脉病皮肤营养障碍，其基本病因是静脉血流动力学异常，而皮肤微血管病变、病理性纤维蛋白沉积和毛细血管内白细胞积聚等变化，是直接后果还是原发致病因素，尚待进一步探讨。看来，皮肤营养障碍的形成有多种因素综合作用，近年应用链激酶提高纤溶能力，PGE_1 抑制白细胞活化等治疗溃疡取得成效，充分说明开展静脉病皮肤营养障碍病机研究，对临床治疗的指导意义。

参 考 文 献

1. Taheri SA Am J surg 1982:144:221
2. 戴乐天.国外医学外科学分册 1989;2;83
3. Madar G. Vasa 1986:15:126
4. Alam S. JPN. J. surg 1991:21(2):154
5. Hirai M. et al. Angiology 1991:6:468
6. Lees TA. Br. J. Surg 1993:80:725
7. 孙建民，等. 中华外科杂志 1989;10:623
8. Kistner RL. et al. Am J surg 1980: 140:218
9. Raju S. Ann surg 1983: 197:688
10. Raju S. et al. Arch surg 1990:2:1463
11. 张伯根，等. 上海第二医科大学学报 1986;3;192
12. Pearce WH. et al. Surgery 1983: 5:715
13. 张培华，等. 上海第二医科大学学报 1992;2;98
14. Mcmullin GM. et al. Phlebology 1989:4:75
15. Negus D. et al. Br J Surg 1983:70:623
16. Christopoulos. D. et al. Br J surg 1988:75:362
17. LUETOLE O. et al. Br J Dermatol 1993:128:249
18. Coleridge—smith PD. Br Med J 1988:296·1726
19. ULRICH K. et al. Circulation 1984:5:806
20. 蒋米尔，等，国外医学外科学分册 1988;3;140
21. Laurora G. et al. Vac surg 1993:3·110
22. Belcaro G. Vasa 1989:18:136
23. Miani S. Minerra cardioaugiol 1992:40:413
24. Brouse NL.. et al.. Laucet 1982:11:243
25. Burnand KG. Br Med J. 1982:285:1071
26. 钱虎声，等. 上海医学 1992;6;315
27. 钱虎声，等. 中华医学杂志 1993;73(6);352
28. Leach RD. Br J Surg 1981:68:354
29. Lotti T. et al. J Am Acad Dermatol 1987:123(4)877
30. Northeast A. Br J Surg 1989:76(12):1337
31. Burnand KG. Br J Surg 1990:77:483
32. Burnand KG.. Acad Chir scand 1988:544:21
33. Mose HH. J cardiovase surg 1987:28:464
34. Mcmullin GM. et al. Aust NA J Surg 1991:61:306
35. Lager GT. Phlebology 1986:1:197
36. Michel CC. Br J surg 1990:77:1071
37. Chentle TR. J Roy Soc Med 1990:83:493
38. Cheatle TR. et al. Angiology 1991:2:114
39. Thomas PRS. et al Br Med J 1988:296:1693
40. Joha A. et al.. Angiology 1993:2:143
41. Lawrence MB. et al. Blood 1987:70:1294
42. Scott HJ et al. Br J surg 1991:78:210
43. Sinzinger H. et al. Vasa 1989:28:6
44. Rudofsky G et al. Vasa 1989:28:39
45. Weatle TR. et al. Br J Dermatol 1991:125:288
46. Christopoulos D. et al. Surgery 1989:106(5):829
47. Taheri SA. Arch surg 1984:119(8)929
48. Acherman ZVJ. et al. Arch Dermatol 1988:9:1376

（收稿日期，1994—03—28）