



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.12.014  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.12.014  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(12):1709-1715.

· 基础研究 ·

## 高流体静力压下脾静脉和大隐静脉管壁细胞凋亡变化

李军<sup>1</sup>, 吴洪娟<sup>2</sup>, 边小维<sup>1</sup>, 王磊<sup>3</sup>, 徐永波<sup>4</sup>, 李坤<sup>4</sup>, 褚海波<sup>4</sup>

(1. 山东省潍坊市人民医院 普通外科, 山东 潍坊 261041; 潍坊医学院 2. 电镜室 3. 研究生部, 山东 潍坊 261042;  
4. 中国解放军第八十九医院 普外中心, 山东 潍坊 261021)

### 摘要

**目的:** 观察不同静脉管壁在高流体静力压下细胞凋亡变化及机制。

**方法:** 收集高血压性病脾静脉 (DSV) 与曲张大隐静脉 (VGSV) 标本, 分别以正常脾静脉 (SV)、正常大隐静脉 (GSV) 标本为对照。采用 TUNEL、免疫荧光观察静脉管壁细胞凋亡情况, 免疫组化检测凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-xl 表达, 电镜观察超微结构的变化。

**结果:** 与各自的对照比较, DSV 和 VGSV 管壁 (内膜和中膜) 凋亡细胞比率明显降低 (均  $P < 0.05$ ); 促凋亡蛋白 Bax 表达减少, 抗凋亡蛋白 Bcl-xl 表达增加, Bax/Bcl-xl 比值明显降低 (均  $P < 0.05$ ); DSV 和 VGSV 的内皮细胞与平滑肌细胞出现线粒体嵴模糊、髓样变、核染色质边集。

**结论:** 不同的静脉管壁在高流体静力压下均存在相同的经线粒体通路细胞凋亡失调, 这可能是导致相关疾病状态下静脉管壁扩张和增厚的重要机制。

### 关键词

流体静力压; 脾静脉; 隐静脉; 细胞凋亡

中图分类号: R654.3

## Alterations in apoptosis in the wall of splenic vein and great saphenous vein under high hydrostatic pressure

LI Jun<sup>1</sup>, WU Hongjuan<sup>2</sup>, BIAN Xiaowei<sup>1</sup>, WANG Lei<sup>3</sup>, XU Yongbo<sup>4</sup>, LI Kun<sup>4</sup>, CHU Haibo<sup>4</sup>

(1. Department of General Surgery, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261041 China; 2. Electron Microscopy Room 3. School of Graduates, Weifang Medical College, Weifang, Shandong 261042, China; 4. Department of General Surgery, the 89th Hospital of PLA, Weifang, Shandong 261021, China)

### Abstract

**Objective:** To investigate the changes in apoptosis of cells in different venous walls under high hydrostatic pressure and the mechanisms.

**Methods:** Samples of portal hypertension induced diseased splenic veins (DSV) and varicose great saphenous veins (VGSV) were collected, and samples of normal splenic veins (SV) and great saphenous veins (GSV) were used as control. The apoptotic cells in the venous walls were detected by TUNEL assay and immunofluorescence staining, the apoptosis-related protein Bax and Bcl-xl expressions were determined by immunohistochemical staining, and the cell ultrastructural changes were observed with an electron microscope.

**Results:** In the wall (intima and media) of the DSV and VGSV compared with respective control, the apoptotic ratio was significantly reduced (both  $P < 0.05$ ); the proapoptotic protein Bax expression was reduced, antiapoptotic

基金项目: 山东省潍坊市科技发展计划基金资助项目 (2014zj1058)。

收稿日期: 2015-06-17; 修订日期: 2015-11-09。

作者简介: 李军, 山东省潍坊市人民医院副主任医师, 主要从事血管外科方面的研究。

通信作者: 褚海波, Email: haibochwuf@163.com

protein Bcl-x1 was elevated and Bax/Bcl-x1 ratio was significantly decreased (all  $P < 0.05$ ). The endothelial and smooth muscle cells in the walls of DSV and VGSV exhibited fuzzy mitochondrial cristae, medullary changes, and margination of the nuclear chromatin.

**Conclusion:** Under high hydrostatic pressure, there is a similar dysregulation in mitochondrial pathway of apoptosis in different venous walls, which is probably an important mechanism for venous wall dilation and thickness in relevant disease conditions.

**Key words** Hydrostatic Pressure; Splenic Vein; Saphenous Vein; Apoptosis

**CLC number:** R654.3

研究表明, 细胞凋亡和炎症反应是大隐静脉曲张 (varicose great saphenous veins, VGSV) 重要的发病机制<sup>[1-5]</sup>。静脉高压和缺氧则是静脉壁重塑的启动因素<sup>[6-9]</sup>。多年来, 许多学者致力于VGSV管壁细胞凋亡的研究, 但其结果始终不一致<sup>[10-14]</sup>。此外, 关于浅表血栓性静脉炎与VGSV、精索静脉曲张与VGSV细胞凋亡的对比研究, 文献<sup>[15-17]</sup>也有报道。本研究通过采用TUNEL染色、免疫荧光染色、凋亡相关蛋白Bax和Bcl-x1检测以及电镜观察, 观察高流体静力压病脾静脉 (diseased splenic veins, DSV) 和VGSV管壁间细胞凋亡情况, 并探讨其机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

标本来源: 选取2013年3月—2015年3月潍坊市人民医院和中国人民解放军第八十九医院收治的门静脉高压症和大隐静脉曲张患者, 所有病例获潍坊市人类研究伦理委员会批准 (编号1864) 和中国人民解放军第八十九医院人类研究伦理委员会批准 (编号1538) 和患者的知情同意。包括: (1) 行脾大部切除大网膜胸骨后固定术门静脉高压症 (PHT) 患者15例 (DSV组), 男9例, 女6例; 年龄34 (26~42) 岁; 肝功能Child-Pugh分级: A级8例, B级7例; 均有不同程度的脾肿大和脾功能亢进, 病程5~8年。(2) 行高位结扎剥脱加旋切大隐静脉曲张患者21例 (VGSV组), 男13例, 女8例; 年龄32 (25~43) 岁, 术前经彩色多普勒超声检查, 确诊为原发性大隐静脉曲张, 按CEAP分类选取C<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>, 病程5~7年。分别以13例外伤性脾破裂 (脾上极或脾下极破裂) 脾静脉 (SV组) 与12例外伤行截肢术 (车祸足毁伤) 者的正常大隐静脉 (GSV组) 为对照组。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本采集和处理** 术中分别取脾门处SV主干和膝关节下方GSV主干3~4 mm各1段。用10%中性福尔马林固定, 常规脱水、包埋, 4 μm厚连续切片, 备1张行HE染色。每个标本切片15份, 每5份1组分别进行TUNEL染色、免疫荧光染色、免疫组化。

**1.2.2 TUNEL法标记凋亡细胞** 4 μm石蜡切片, 常规二甲苯脱蜡, 0.3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理10 min; 1:200的Proteinase K稀释液消化10 min; 标记缓冲液 (末端脱氧核糖核酸转移酶TDT和DIG-dUTP各1 μL, 加入18 μL标记缓冲液) 每片20 μL, 37 °C标记2 h; 封闭液每片50 μL室温处理30 min; 抗体稀释液1:100稀释生物素化抗地高辛抗体, 每片50 μL, 37 °C孵育30 min; 抗体稀释液1:100稀释SABC, 每片50 μL, 37 °C孵育30 min; 新鲜配制DAB显色液显色20 min; 苏木素复染; 0.01 M TBS终止反应, 甘油明胶封片。以不加TDT酶作阴性对照, 已知阳性切片作阳性对照。

**1.2.3 免疫荧光染色** 4 μm石蜡切片脱蜡二甲苯×2次各10 min, 100%乙醇×2次, 95%乙醇, 80%乙醇, 至水。0.01 mol/L柠檬酸缓冲液pH6.0微波500 W, 3 min, 快速冷却。PBS×3次, 5 min。用羊血清37 °C封闭, 30 min。Roche细胞凋亡试剂37 °C, 1 h。PBS×3次, 5 min, 避光, 甘油PBS封片。

**1.2.4 免疫组化SP法** 4 μm石蜡切片, 常规二甲苯脱蜡, 抗原修复, 滴加鼠抗人Bax和Bcl-x1单克隆抗体20 μL/片, 再滴加二抗, DABC显色, 苏木精衬染, 常规树脂封片。PBS代替一抗作阴性对照, 用已知阳性切片作阳性对照。

**1.2.5 电镜观察** 获取新鲜标本1 mm<sup>3</sup>, 置于3%戊二醛中固定24~48 h, 常规脱水、包埋、烘干。

采用超薄切片, 片厚 70 nm, 切片经水洗后放入醋酸铀饱和水溶液浸泡, 再经双蒸水清洗后放入枸橼酸铅溶液浸泡, 最后用双蒸水清洗干净。采用电镜观察静脉管壁内皮和平滑肌细胞的超微结构变化。

**1.2.6 试剂与仪器** 羊血清由北京中杉金桥生物技术有限公司提供; 微波缓冲液自配, 试剂由北京化工厂提供; Roche 细胞凋亡试剂由瑞士罗氏生物科技公司提供; 蛋白酶 K, apop A 液, apop B 液由瑞士罗氏生物科技公司提供; Bax 和 Bcl-xl 试剂盒由北京中杉金桥生物技术有限公司提供。应用日本日立公司提供 H-7500 型透射电镜。

**1.2.7 显微图像分析** 采用 Image-Pro Plus 6.0 病理细胞图像分析系统, 将各组 TUNEL 标记及 Bax 和 Bcl-xl 免疫组化染色切片行图像分析, 选取测量参数, 测定阳性率和强阳性率, 每间隔一个高倍视野 (400 倍) 选取一个视野进行观察, 每张切片至少观察 5 个高倍视野, 计算其阳性细胞比率

(5 个高倍视野的阳性细胞数 / 细胞总数 × 100%) 并计算其平均值。

**1.3 统计学处理**

采用 SPSS 17.0 统计软件, 数据用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 同种静脉组计量数据比较采用独立样本 *t* 检验。两种静脉间的凋亡细胞的变化比率比较采用 *Z* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 静脉管壁凋亡细胞分布情况**

TUNEL 法和免疫荧光法结果相似。DSV 组和 VGSV 组管壁内膜和中膜偶见单个的凋亡细胞, 两组凋亡细胞分布基本相同; SV 组和 GSV 组管壁内膜和中膜可见较多的凋亡细胞, 以内膜和中膜内层明显 (图 1)。

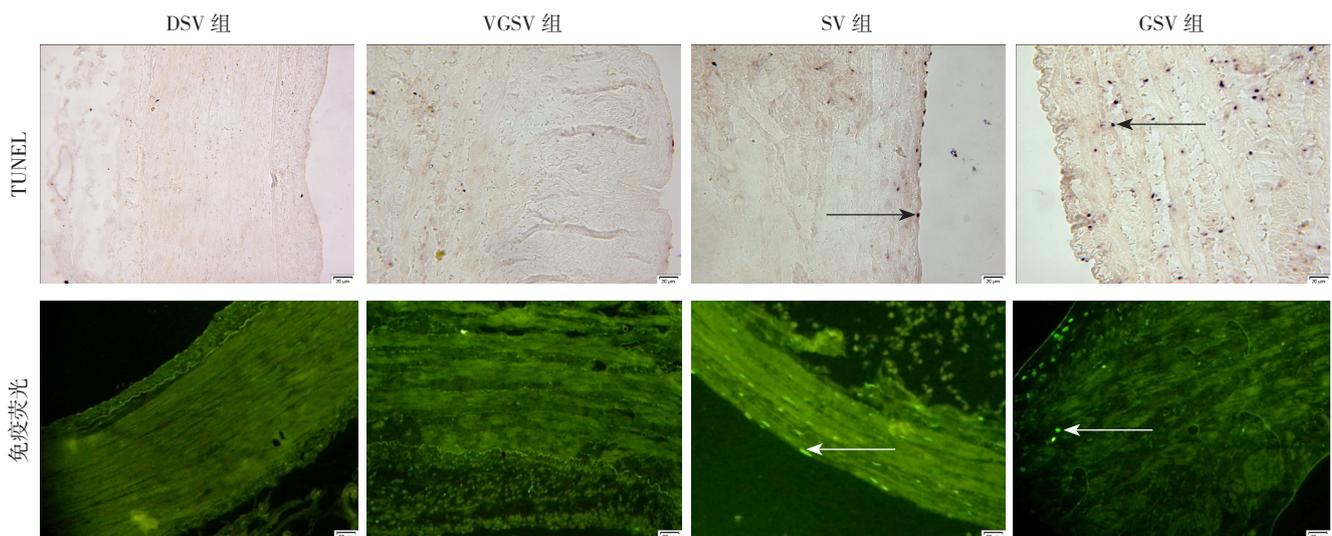


图 1 TUNEL 法 (×400) 和免疫荧光法 (标尺 = 20 μm) 检测细胞凋亡 (箭头示阳性表达)

Figure 1 Cell apoptosis detection by TUNEL (×400) and immunofluorescence (Bar=20 μm) (Arrows showing positive expression)

**2.2 静脉管壁凋亡细胞比率测定**

DSV 组管壁内膜和中膜凋亡细胞比率分别与 SV 组比较, 差异有统计学意义 (均 P < 0.05); VGSV 组管壁内膜和中膜凋亡细胞比率分别与 GSV 组比较, 差异均有统计学意义 (均 P < 0.05); DSVs 组凋亡细胞比率的变化比率与 VGSVs 组比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05) (表 1)。

**2.3 静脉管壁凋亡蛋白阳性表达分布**

在 DSV 组和 VGSV 组管壁的内膜和中膜, 可见散在的促凋亡蛋白 Bax 阳性表达, 较多的抗凋亡蛋白 Bcl-xl 阳性表达; 在 SV 组和 GSV 组管壁的内膜

和中膜, 凋亡蛋白 Bax 和 Bcl-xl 的阳性表达结果与 DSV 和 VGSV 组相反 (图 2)。

表 1 细胞凋亡比率比较 (%)

Table 1 Comparison of apoptotic ratios (%)			
组别	n	内膜	中膜
DSV 组	15	2.15 ± 2.57 <sup>1)</sup>	1.60 ± 1.33 <sup>1)</sup>
SV 组	13	11.53 ± 6.39	9.07 ± 3.75
VGSV 组	21	2.08 ± 2.86 <sup>1)</sup>	1.65 ± 2.23 <sup>1)</sup>
GSV 组	12	17.17 ± 6.24	14.58 ± 4.27

注: 1) 与各自对照组比较, P < 0.05

Note: 1) P < 0.05 vs. corresponding control group

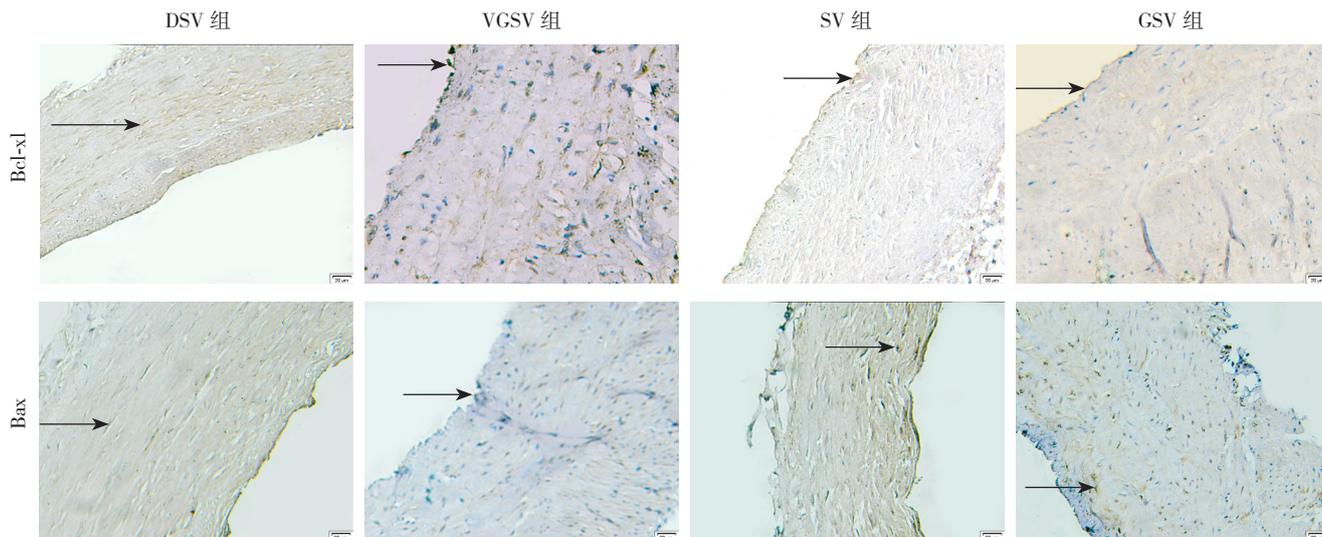


图 2 Bax 和 Bcl-xl 免疫组化检测 (×400, 标尺=20 μm, 箭头示阳性表达)

Figure 2 Immunohistochemical staining for Bax and Bcl-xl expressions (×400, bar=20 μm, arrows showing positive expression)

### 2.4 静脉管壁凋亡相关蛋白表达

DSV 组管壁促凋亡蛋白 Bax 阳性表达率与 SV 组比较明显减少 ( $P < 0.05$ )；DSV 组管壁抗凋亡蛋白 Bcl-xl 阳性表达率与 SV 组比较明显增加 ( $P < 0.05$ )；VGSV 组管壁促凋亡蛋白 Bax 阳性表达率与 GSV 组比较明显减少 ( $P < 0.05$ )；

VGSV 组管壁抗凋亡蛋白 Bcl-xl 阳性表率与 GSV 组比较明显增加 ( $P < 0.05$ )；DSV 组管壁 Bax/Bcl-xl 比值与 SV 组比较明显降低 ( $P < 0.05$ )；VGSV 组管壁 Bax/Bcl-xl 比值与 GSV 组比较明显降低 ( $P < 0.05$ ) (图 3)。

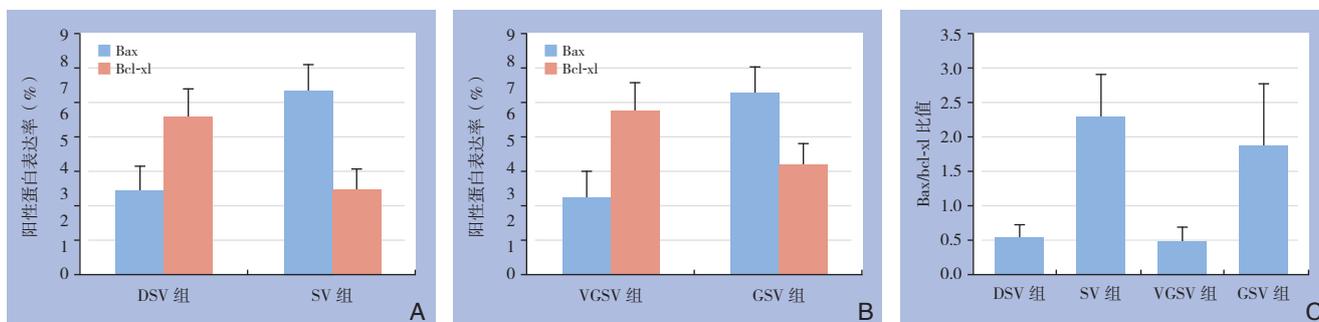


图 3 凋亡相关蛋白表达情况 A: DSV 组与 SV 组 Bax、Bcl-xl 阳性表达率比较；B: VGSV 组与 GSV 组 Bax、Bcl-xl 阳性表达率比较；C: 各组 Bax/Bcl-xl 比值

Figure 3 Expressions of the apoptosis-related proteins A: Comparison of the positive expression of Bax and Bcl-xl between DSV and SV group; B: Comparison of the positive expression of Bax and Bcl-xl between VGSV and GSV group; C: Bax/Bcl-xl ratio in each group

### 2.5 细胞超微结构变化

在 DSV 和 VGSV 中，静脉管壁病变的平滑肌细胞 (SMC) 和内皮细胞 (EC) 形态学特征为线粒

体模糊、嵴断裂、髓样变、粗面内质网增宽、脱颗粒、核染色质边集；在 SV 和 GSV 中，EC 和 SMC 内线粒体、粗面内质网、核染色质正常 (图 4)。

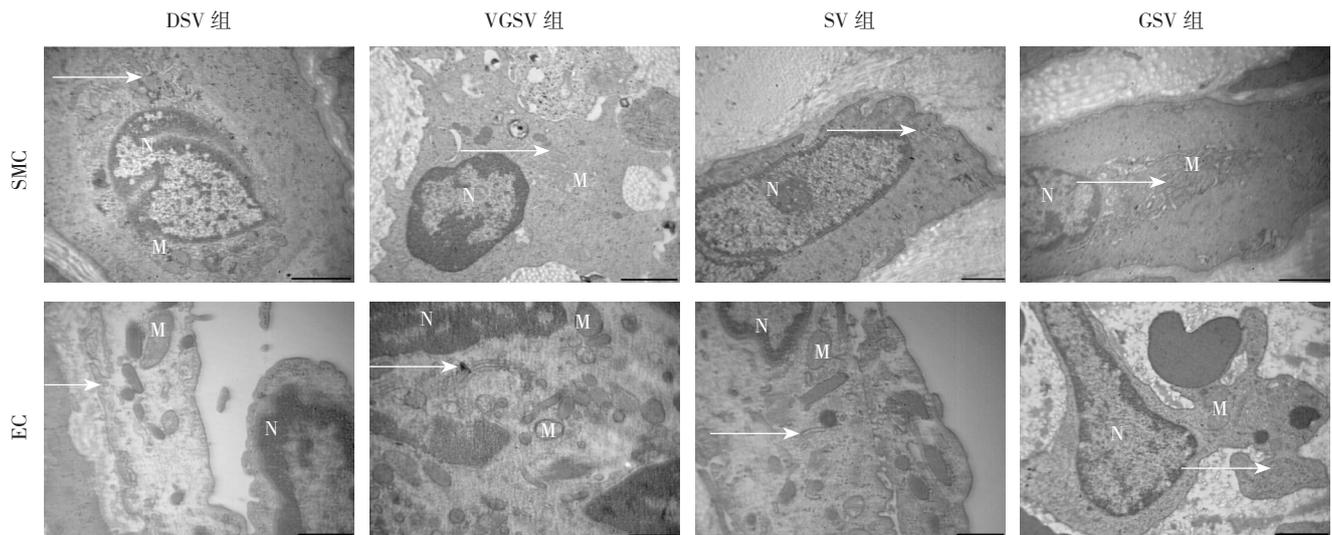


图 4 电镜观察超微结构 (SMC:  $\times 20\ 000$ , 标尺 =  $1.0\ \mu\text{m}$ ; EC:  $\times 40\ 000$ , 标尺 =  $700\ \text{nm}$ ) M: 线粒体; N: 细胞核; 箭头: 示粗面内质网

Figure 4 Electron microscopic observation of cell ultrastructural changes (SMC:  $\times 20\ 000$ , bar =  $1.0\ \mu\text{m}$ ; EC:  $\times 40\ 000$ , bar =  $700\ \text{nm}$ ) M: Mitochondria; N: Nucleus; Arrow: Showing rough endoplasmic reticulum.

### 3 讨 论

Kerr等<sup>[18]</sup>首先提出细胞凋亡的概念,即程序性细胞死亡。细胞凋亡是细胞内有规律的自我消亡过程,细胞死亡的一种生理形式,受诱导基因(p53、Bcl-xs、Bax)、抑制基因(Bcl-2、Bcl-xl、mcl-1)及参与基因(c-myc、c-fos)的调控<sup>[19]</sup>。细胞凋亡的作用是维持组织内环境的稳定性,以减少细胞的更新<sup>[20]</sup>。细胞凋亡包括内源性和外源性两条通道。内源性通道又称线粒体通道,调节细胞凋亡启动基因(Bax或Bcl-2)及天冬蛋白酶(caspase-9)刺激线粒体释放细胞色素C进入胞浆与凋亡肽酶激活因子1(APAF-1)结合引发细胞凋亡。外源性通道又称跨膜通道,在细胞凋亡信号的刺激下,FasL和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )作用相应的受体导致细胞凋亡<sup>[21-23]</sup>。Bcl-2蛋白家族是细胞凋亡的关键调节蛋白,Bax可促进细胞凋亡,Bcl-2可抑制细胞凋亡,Bax/Bcl-2比值的变化可直接反映细胞凋亡的水平<sup>[24-25]</sup>。转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )可维持静脉管壁细胞凋亡和细胞异常的平衡<sup>[26]</sup>。缺氧可诱导静脉管壁内皮Bcl-2呈高表达,有助于抑制细胞凋亡<sup>[27-28]</sup>。可见,静脉管壁的细胞凋亡与管壁结构改变密切相关。

本研究发现,DSV和VGSV管壁内膜和中膜凋亡细胞比率明显低于SV和GSV,但两组静脉管壁凋亡细胞比率的变化比率则无明显变化。DSV

和VGSV管壁抗凋亡蛋白Bcl-xl阳性表达率明显增加;SV和GSV管壁促凋亡蛋白Bax阳性表达率明显增加;DSV和VGSV管壁凋亡蛋白Bax/Bcl-xl则明显降低。本研究结果与国外学者<sup>[10,12,28]</sup>有相同之处,但与Urbanek等<sup>[29-30]</sup>报道的结果相反。结果提示,高流体静力压会影响静脉管壁细胞的新陈代谢(包括凋亡细胞和凋亡基因的调控)。静脉高压时,静脉管壁的构建发生改变(内膜增厚、中膜SMC增生并向内膜迁移、外膜滋养血管增多、管腔扩大并向中膜迁移),以适应组织缺氧的需求<sup>[31-32]</sup>。笔者推测,DSV和VGSV管壁细胞凋亡减少可能与内膜和中膜的相对增厚,滋养血管对其部位的氧供降低,影响细胞的代谢和凋亡基因的调控相关<sup>[33]</sup>。这种现象与高压静脉管壁结构紊乱和胶原、弹力纤维分布异常有关<sup>[34-35]</sup>。有学者<sup>[8,22]</sup>认为,静脉管壁SMC凋亡指数减少与缺氧有关。在组织缺氧条件下,抗凋亡蛋白Bcl-2和缺氧诱导因子 $1\ \alpha$ (HIF- $1\ \alpha$ )的抗凋亡作用增强,导致内源性细胞凋亡通道下调,可能会促成静脉管壁扩张、增厚。可见,缺氧是Bax和Bcl-xl调节失衡的敏感因素之一,细胞内Bcl-xl蛋白表达增加,这对阻止细胞凋亡起着保护作用<sup>[36-37]</sup>。Lee等<sup>[15]</sup>发现精索静脉曲张和VGSV管壁抗凋亡蛋白Bcl-2呈高表达,推测两组管壁可能经线粒体通路导致细胞凋亡下调。本研究则发现,在DSV和VGSV中,促凋亡蛋

白Bax表达减少,抗凋亡蛋白Bcl-xl表达增加,表现细胞凋亡抑制趋势,其变化与TUNEL和免疫荧光染色结果一致。本研究还发现,电镜下DSV和VGSV细胞内线粒体嵴模糊、髓样变、核染色质边集。这一变化有可能会影响线粒体的功能(线粒体膜电位和线粒体透化作用),凋亡分子和凋亡蛋白的抑制或激活,导致经线粒体通路的细胞凋亡失调<sup>[38-40]</sup>。由于VGSV人口学因素复杂,加之获取标本的部位不同,静脉管壁细胞凋亡结果很可能存在着差异性。本研究存在一定的局限性,标本量少,细胞凋亡标记物检测不全,很难除外有外源性(死亡受体)通路存在。可以推测,高流体静力压下存在相同的经线粒体通路DSV和VGSV管壁细胞凋亡失调,这一细胞凋亡的下调机制可能会导致两种静脉疾病管壁扩张和增厚。

志谢:本课题得到潍坊医学院病理教研室张宝刚教授、电镜室张圣明教授、卫生统计学教研室李向云教授的大力帮助,谨表感谢。

#### 参考文献

- Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation[J]. *Phlebology*, 2008, 23(2):85-98.
- Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(11):1231-1242.
- Li L, Li X, The E, et al. Low expression of lncRNA-GAS5 is implicated in human primary varicose great saphenous veins[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0120550. doi: 10.1371/journal.pone.0120550.
- Filis K, Kavantzias N, Isopoulos T, et al. Increased vein wall apoptosis in varicose vein disease is related to venous hypertension[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011, 41(4):533-539.
- Chu HB, Yan F, Zhao JH, et al. Assessment of the infiltration of inflammatory cells in the walls of thrombotic varicose veins[J]. *Angiology*, 2013, 64(1):69-72.
- Takase S, Pascarella L, Bergan JJ, et al. Hypertension-induced venous valve remodeling[J]. *J Vasc Surg*, 2004, 39(6):1329-1334.
- Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(6):539-552.
- Li J, Wang HM. Effects of cobalt chloride on phenotypes of normal human saphenous vein smooth muscle cells[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12):4933-4941.
- Tang X, Guo D, Lin C, et al. Upregulation of the gene expression of CLOCK is correlated with hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  in advanced varicose lesions[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4):6164-6170.
- Ascher E, Jacob T, Hingorani A, et al. Expression of molecular mediators of apoptosis and their role in the pathogenesis of lower-extremity varicose veins[J]. *J Vasc Surg*, 2001, 33(5):1080-1086.
- Buján J, Jiménez-Cossio JA, Jurado F, et al. Evaluation of the smooth muscle cell component and apoptosis in the varicose vein wall[J]. *Histol Histopathol*, 2000, 15(3):745-752.
- Ducasse E, Giannakakis K, Speziale F, et al. Association of primary varicose veins with dysregulated vein wall apoptosis[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2008, 35(2):224-229.
- Simovart HE, Aunapuu M, Lieberg J, et al. Age-related changes in apoptosis and expressions of intercellular adhesion molecule-1 and vascular endothelial growth factor receptor type 2 in the wall of varicose veins[J]. *Int Angiol*, 2010, 29(6):507-513.
- Simovart HE, Arend A, Lieberg J, et al. Associations of NF-kappaB and bax with apoptosis in varicose veins of women of different age groups[J]. *Int J Vasc Med*, 2011, 2011:639720. doi: 10.1155/2011/639720.
- Lee JD, Yang WK, Lee TH. Increased expression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and Bcl-2 in varicocele and varicose veins[J]. *Ann Vasc Surg*, 2012, 26(8):1100-1105.
- Lee JD, Lai CH, Yang WK, et al. Increased expression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and metallothionein in varicocele and varicose veins[J]. *Phlebology*, 2012, 27(8):409-415.
- Filis K, Kavantzias N, Dalainas I, et al. Evaluation of apoptosis in varicose vein disease complicated by superficial vein thrombosis[J]. *Vasa*, 2014, 43(4):252-259.
- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4):239-257.
- Iriz E, Vural C, Ereren E, et al. Effects of calcium dobesilate and diosmin-hesperidin on apoptosis of venous wall in primary varicose veins[J]. *Vasa*, 2008, 37(3):233-240.
- Liu X, Zhang X, Zhang J, et al. Diosmin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury through activating JAK2/STAT3 signal pathway in mice[J]. *Neuroscience*, 2014, 268:318-327.
- Zhang Z, Cai P, Zhou J, et al. Effects of asiaticoside on human umbilical vein endothelial cell apoptosis induced by A $\beta$ 1-42[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9):15828-15833.
- Khwanraj K, Phruksaniyom C, Madlah S, et al. Differential expression of tyrosine hydroxylase protein and apoptosis-related genes in differentiated and undifferentiated SH-SY5Y neuroblastoma cells treated with MPP[J]. *Neurol Res Int*, 2015, 2015:734703.
- Lee KP, Kim JE, Park WH. Cytoprotective effect of rhamnetin on miconazole-induced H9c2 cell damage[J]. *Nutr Res Pract*, 2015,

- 9(6):586-591.
- [24] Li Y, Tu M, Cheng C, et al. Wogonoside induces apoptosis in Bel-7402, a hepatocellular carcinoma cell line, by regulating Bax/Bcl-2[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(3):1831-1835.
- [25] Zhu XL, Jiang L, Qu F, et al. Inhibitory effect of Embelin on human acute T cell lymphoma Jurkat cells through activation of the apoptotic pathway[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(2):921-926.
- [26] Jacob T, Hingorani A, Ascher E. Overexpression of transforming growth factor-beta1 correlates with increased synthesis of nitric oxide synthase in varicose veins[J]. *J Vasc Surg*, 2005, 41(3):523-530.
- [27] Lee JD, Lu LY, Cheng WH, et al. Dysregulated apoptosis through the intrinsic pathway in the internal spermatic vein of patients with varicocele[J]. *J Formos Med Assoc*, 2009, 108(8):612-618.
- [28] Wu C, Wang J, Li C, et al. Effect of electroacupuncture on cell apoptosis and ERK signal pathway in the hippocampus of adult rats with cerebral ischemia-reperfusion[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015:414965.
- [29] Urbanek T, Skop B, Wiaderekiewicz R, et al. Smooth muscle cell apoptosis in primary varicose veins[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2004, 28(6):600-611.
- [30] Knaapen MW, Somers P, Bortier H, et al. Smooth muscle cell hypertrophy in varicose veins is associated with expression of estrogen receptor-beta[J]. *J Vasc Res*, 2005, 42(1):8-12.
- [31] Watanabe T, Pakala R, Katagiri T, et al. Monocyte chemotactic protein 1 amplifies serotonin-induced vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *J Vasc Res*, 2001, 38(4): 341-349.
- [32] Badier-Commander C, Couvelard A, Henin D, et al. Smooth muscle cell modulation and cytokine overproduction in varicose veins. An in situ study[J]. *J Pathology*, 2001, 193(3):398-407.
- [33] 王涛, 徐睿, 鞠玲燕, 等. 高流体静力压下大隐静脉和脾静脉管壁滋养血管对比研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(6):759-764.
- [34] Xu Y, Bian X, Chu H, et al. Effects of high hemodynamics upon the morphology of the walls of the great saphenous vein and splenic vein[J]. *Int Angiol*, 2014, 33(3):292-298.
- [35] Jian FG, Chu HB, Liu GZ, et al. Morphological characteristics of the walls of thrombophlebitic saphenous vein[J]. *Phlebology*, 2014, 29(3):164-170.
- [36] Cooper AL, Beasley D. Hypoxia stimulates proliferation and interleukin-1 alpha production in human vascular smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol*, 1999, 277( 4 Pt 2):1326-1337.
- [37] Wang JH, Wu QD, Bouchier-Hayes D, et al. Hypoxia upregulates Bcl-2 expression and suppresses interferon-gamma induced antiangiogenic activity in human tumor derived endothelial cells[J]. *Cancer*, 2002, 94(10):2745-2755.
- [38] Heising S, Giebel J, Ostrowitzki AL, et al. Evaluation of apoptotic cells and immunohistochemical detection of FAS, FAS-L, Bcl-2, Bax, p53 and c-Myc in the skin of patients with chronic venous leg ulcers[J]. *Int J Mol Med*, 2008, 22(4):497-505.
- [39] Khan I, Guru SK, Rath SK, et al. A novel triazole derivative of betulinic acid induces extrinsic and intrinsic apoptosis in human leukemia HL-60 cells[J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 108:104-116.
- [40] Wang B, Liu J, Gong Z. Resveratrol induces apoptosis in K562 cells via the regulation of mitochondrial signaling pathways[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9):16926-16933.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 李军, 吴洪娟, 边小维, 等. 高流体静力压下脾静脉和大隐静脉管壁细胞凋亡变化[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(12):1709-1715. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.12.014

Cite this article as: LI J, WU HJ, BIAN XW, et al. Alterations in apoptosis in the wall of splenic vein and great saphenous vein under high hydrostatic pressure[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(12):1709-1715. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.12.014



微信扫一扫  
关注该公众号

## 敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(微信号: ZGPTWKZZ), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知等, 以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联微时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部