

本期导读 为庆祝中华人民共和国成立70周年,展现我国卫生健康事业改革发展新局面,《医学研究杂志》将以追溯医学发展进程和报道医学领域研究成果的形式为伟大祖国70年华诞献礼。自2019年第7期起,《医学研究杂志》将设立4期《卫生健康事业发展70年巡礼》栏目。该栏目以基础研究或临床研究为主要方向,邀约学科领域内权威专家科学报道祖国医学发展历程和卓越成就,以此展现新中国成立70年来我国医学研究领域的科研成果和诊疗经验。本期栏目推荐的论文为整形外科研究领域——淋巴水肿诊疗进展。

淋巴水肿诊疗进展

龙笑 梁铮韵 俞楠泽 黄久佐

【作者简介】龙笑,医学博士毕业,硕士生导师,北京协和医院整形外科副主任医师,中华医学会整形外科分会淋巴水肿学组副组长,整形外科青年委员会副主任委员。毕业于北京协和医学院8年制,曾于2013年至美国纽约大学医学院及MD Anderson 肿瘤中心学习研究淋巴水肿的显微外科治疗。主要研究方向为瘢痕的综合治疗及修复重建外科,专业特长为包括急诊外伤的救治及常规整形美容手术,如体表肿瘤的治疗、各类创面及瘢痕的个体化治疗等。

中图分类号 R62 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.07.001

淋巴水肿指遗传或后天因素导致淋巴系统异常或损伤、淋巴循环障碍,过多的富蛋白细胞间液淤积于组织间隙导致的肢体局部水肿状态。临床上对淋巴水肿发病、诊疗等的认知仍十分有限,但早期诊断、及早干预可有效延缓疾病进展,提高患者生存质量。

一、诊断方法

尽管病史与体格检查可诊断出90%的淋巴水肿,但最终确诊、分期以及治疗决策却仍需依赖辅助检查。可大致分为体积及组织成分变化测量、淋巴系统显像、传统影像学手段3大类。孰优孰劣及标准化检查流程目前尚无统一论。

周径测量法用可伸缩无张力的软尺绕肢体重复测量一系列位点的周径,直接对比周径或用相应公式计算肢体体积。是目前应用最广、最简单的测量方法,却存在误差大、难标准化的缺点。被认为是实验

室诊断淋巴水肿金标准的水置换法,将肢体浸没至水槽中,计算浸入后溢出液体的体积来估算肢体体积。健患侧肢体体积差异 $>10\%$ 即可诊断,也有部分学者采用 $5\% \sim 20\%$ 的差异作为诊断标准^[1]。但其操作复杂,实用性不强而临床应用有限^[2]。红外光电测量用可发射红外线的框架光电传感器移动扫描肢体,利用电脑软件将被阻断的红外线位点数据自动计算成肢体体积并重建3D图像,评估水肿肢体体积以及形态。设备特殊而应用不广。

组织介质常数(tissue dielectric constant, TDC)被证实与皮下组织自由水与结合水含量呈正比^[3]。水成分测量仪直接测出组织的绝对TDC值或局部组织水百分比(local tissue water%, LTW%)可反应组织水分增加程度。相对TDC值(患侧TDC:健侧TDC) >1.26 常提示淋巴水肿^[4]。TDC测量灵敏无创、适用于任何部位,被认为未来可广泛应用于亚临床淋巴水肿的早期诊断和疗效追踪。类似地,生物阻抗频谱(bioelectrical impedance spectrometry, BIS)测量患肢对低频电流的阻抗计算出细胞间隙液体含量。对亚临床、早期或双侧淋巴水肿有较高诊断敏感度,可分

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(2018RC320001);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费青年医学人才奖励项目(81670444)

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医院整形外科

通讯作者:龙笑,电子信箱:pumelongxiao@126.com

析患肢水及脂肪含量,进行疗效监测,但对晚期水肿的评估作用有限^[5]。

1952年, Kinmouth 曾用有机碘直接注射入已染色的淋巴管进行淋巴系显影。此即为直接淋巴管造影。但实际操作穿刺难度大,且脂溶性造影剂可损害淋巴系统而渐被弃用。利用淋巴系统对新型水溶性非离子型造影剂如碘酞硫、碘曲仑等的生理性吸收间接显影的淋巴管造影,操作简单,造影剂不良反应少,能显示周围的淋巴管细小分支,显示反流、外渗等功能异常。是区分脂肪水肿与淋巴水肿的最佳方法。

目前认为,诊断淋巴水肿的金标准是淋巴系闪烁显影^[1,6]。将^{99m}Tc 标记的大分子示踪剂(如胶体硫)注射至第1趾(指)蹼的皮下, γ 闪烁相机可获取含标志物的深浅层淋巴系的前后视图和三维图像,可计算示踪剂的聚集、排空速度供定量分析,且可获取静息、运动等任何时段不同状态下淋巴功能的动态变化。与CT结合后解决了图像分辨率低的问题,但仍存在显影耗时长的问題^[7]。MR淋巴造影(MRL),指将胞外钆络合物注射至手或足皮下,注射前用T₂加权3D自旋回波序列评估水肿严重程度及范围,注射前后均用脂肪抑制的T₁加权3D衰减回波序列显像。最终能提供淋巴管道的数目、形态等解剖学信息及患肢的软组织情况^[8]。有研究者认为,MR造影未见有功能的浅表淋巴管是患者不适宜行淋巴静脉吻合术的指征^[9,10]。额外的增强MR静脉造影或静脉注射纳米氧化铁(ferumoxytol)可抑制静脉对比信号有效降低静脉吸收钆对比剂后产生的显像干扰效应。⁶⁸Ga标记的伊文思蓝(⁶⁸Ga-NEB)PET造影术能迅速显示淋巴系统,目前多与其他检查联合使用,与MR淋巴造影(MRL)联合后能准确定位病变淋巴管,利于手术决策,远优于^{99m}Tc标记闪烁显影联合MRL^[11]。

近红外吡啶菁绿(ICG)显像,光能激发后的吡啶菁绿在近红外相机下显像淋巴系,是研究浅表淋巴系统结构的最佳方法。该法无放射性,能清晰显示淋巴毛细管等微管道及其通畅度,可用于淋巴管静脉吻合术前淋巴管的标记,但不能显示深度超1.5~2.0cm的淋巴管^[12,13]。荧光分子与不同药物结合,未来或可起治疗作用。

传统影像学手段CT、超声、单纯MRI均可显示脂肪浸润、纤维化等软组织变化情况,可用于区分淋巴水肿与其他形式水肿,但很少用于计算测量或单独使用。超声因其低分辨率、不能显现淋巴循环整体而不常用,但对终末胸导管的评估却优于CT、MR,可供

疗效检测及预后评估^[14]。

二、治 疗

淋巴水肿一般以物理治疗为主,酌情选用药物或外科干预。

皮肤护理与运动是物理治疗的基础成分。细致的皮肤护理包括定期清洗皮肤、乳液保湿防皲裂,避免暴晒、虫咬等。日常持续穿着紧身衣、弹力绷带等弹性衣物既起避免意外损伤的保护作用,也有压迫患肢、减轻水肿的功能。研究表明肥胖可加重淋巴水肿,适度运动可刺激肌肉收缩、促进淋巴回流,助于维持正常的BMI。运动配合弹力衣物或利用水的流体静压对患肢产生压迫,并进行水下自我按摩等运动的水疗法均可有效消肿、降低患肢体积^[1,15]。手法淋巴引流(manual lymphatic drainage,MLD)需由专业按摩理疗师徒手对患肢施加轻柔的按摩压力,对主观症状或肢体功能的改善不明显,但可有效减低患肢容量^[16]。定期间歇空气波压力治疗仪通过多腔设备有序充放气,模拟人工按摩,免去了对按摩师的依赖,也可达消肿效果。利用微波、红外线、远红外等物理热能可扩张血管,促进淤积蛋白水解,延缓纤维化。包括微波或远红外烘绑疗法和低水平激光治疗(low level laser therapy,LLLT),其中LLLT的红外短脉冲照射,还可减少炎症反应、刺激淋巴管再生^[17]。复合理疗(complex decongestive therapy,CDT)包括细致个性化的皮肤养护(meticulous skin care)、MLD、压迫疗法(compression therapy)和运动锻炼(exercises),是证实有效的物理治疗组合方案,保守治疗的金标准,对早期或轻症患者效果更佳,对晚期肿瘤患者也有一定疗效^[1,18]。

苯吡喃酮类(如香豆素)和蛋白水解酶(如巴曲酶)是目前治疗淋巴水肿应用最广泛的药物^[6]。苯吡喃酮类可激活及募集巨噬细胞,促进蛋白水解、减轻急性感染,但有潜在的肝毒性,Hu等^[19]提出可通过药物基因组学来筛选肝毒性易感患者。黄酮类如地奥思明可有效缓解肢体沉重、疼痛等主观症状。Cacchio等^[20]提出包含香豆素、地奥思明与熊果苷的Linfadren[®]对于乳腺癌相关淋巴水肿的治疗安全且有效。血管内皮生长因子-C(VEGF-C)、血管内皮生长因子受体-3(VEGFR-3)已被证实在淋巴系统的生长发育中起重要作用,在淋巴障碍的小鼠模型中使用外源性人类重组VEGF-C或转入表达VEGF-C的质粒,均能促进淋巴管再生,改善回流、减轻水肿,这为未来的分子治疗提供了理论基础^[21]。黄芪桂枝

五物汤合当归芍药散、萆薢消肿丸等中医药均有一定防治水肿功能。其中,罗毅等^[22]研究表明,淋巴方在治疗慢性淋巴水肿1个月后可缩小患肢周径、减少丹毒发作,顾方等^[23]研究证实薄层色谱法可对淋巴方中的有效成分进行定量,有望解决中药共有的成分复杂、不易质控等问题。梅花针针灸、雷火灸、艾灸等结合穴位的中医疗法,也被证实可活血通络、作为淋巴水肿的辅助疗法^[24]。

生理重建手术多用于早期轻症患者,通过各种术式对患肢淋巴循环进行生理性恢复重建。淋巴管静脉吻合术(lymphatic-venous anastomosis, LVA)将淋巴管与静脉吻合,建立淋巴循环旁路,能缩小患肢周径、缓解主观症状,甚至带来纤维化、表皮增厚等皮肤病理状态的改善,尤其适用于术前经淋巴管荧光造影提示淋巴管通畅的早期患者^[25,26]。对淋巴结清扫的肿瘤患者行预防性LVA也可有效降低淋巴水肿发生率^[27]。但其吻合方式、位置等尚无统一定论,且吻合后期可能出现血液逆流、吻合口阻塞,影响长期疗效。淋巴结在淋巴引流中起泵的作用,将带血管蒂的淋巴结或含血管化淋巴结的皮瓣转移至患处的血管化淋巴结移植术(vascularized lymph node transfer, VLNT)可减轻淋巴淤积。与LVA比较,更适用于局部淋巴循环完全破坏的晚期患者^[28]。移植后的淋巴结甚至会产生内源性淋巴管生长因子(VEGF-C),刺激受区周围淋巴管的生成^[29]。淋巴管移植或静脉移植术,将供区淋巴管或静脉移植至受区,连接淋巴淤积侧与正常侧的淋巴管,以引流淋巴液。淋巴管桥最符合生理解剖,但供体有限,吻合难度大。静脉易于取材,静脉瓣可预防淋巴液反流,但有形成血栓风险。不管是淋巴管移植还是VLNT均可能损伤供区淋巴循环,致新发淋巴水肿。皮瓣引流或大网膜引流术相对少用,但带蒂或游离移植网膜治疗上肢或下肢淋巴水肿均有一定疗效^[30]。

切除减容术直接改善外观,解除纤维脂肪组织对淋巴系统的压力,间接促进淋巴循环,是晚期患者有效的姑息性治疗。负压抽吸术利用负压吸出深筋膜层淤积的淋巴液、脂肪纤维化组织等,可降低蜂窝组织炎发生率,对复发或其他治疗无效患者可重复施行,是目前应用最广泛的减容术之一^[31]。但术后需终生长期的加压治疗以维持疗效,新近研究表明,联合VLNT或可将术后加压时长缩短至1个月,仍能获得满意减容效果^[28]。直接切除病变组织的Charles术式易于损伤淋巴系统,术后并发症多,只作为各种

治疗失败后的重症患者的选择。后Mavili、Miller、Servelle等不断改良病变组织切除的术式,其中分期皮下组织切除术对患肢容积改善效果最佳,且有潜在的淋巴系统生理重建作用^[6]。

其他新兴手术包括神经阻滞治疗,如星状神经节阻滞治疗可能对难治性淋巴水肿有一定疗效;乳腺癌术后臂丛神经阻滞可起预防淋巴水肿的效果^[1]。将间充质干细胞移植至受损淋巴管中,细胞因子诱导下可分化成淋巴管内皮细胞促进淋巴管再生、修复,其中脂肪源性间充质干细胞(ADSC)在脂肪组织中含量丰富,且可通过微创吸脂术获取,已广泛应用于组织修复,是未来自体干细胞移植治疗淋巴水肿的理想材料^[32]。

三、展 望

通过主观症状、既往史、家族史、查体等可筛选出可疑淋巴水肿患者,但目前却无标准化诊断流程。患肢体积变化是评估各期水肿重要的部分,周径测量法因其简易性在临床上的评估价值超过实验室金标准水置换法,而灵敏无创的TDC、BIS则更利于早期、亚临床水肿的筛查及早期发现。淋巴系解剖、功能的显像能助于评估淋巴损伤程度、淋巴系异常部位等,用于确诊及治疗策略选择。淋巴系闪烁显影仍被认为是诊断淋巴水肿的金标准,近红外吲哚菁绿(ICG)显像、MR淋巴造影等新兴显像手段各有其独特优势,或能与闪烁造影互补,更全面地显示患者淋巴系统,甚至成为新的诊断金标准,但仍需大量更深入的研究。更多地传统影像学手段也将与其他检查联合搭配应用,提高检查的精度与可靠性。

对于淋巴水肿目前尚无统一成熟的最佳治疗方案。作为不可治愈、持续进展的病理状态,治疗的主要目的为缓解症状、延缓进展、提高生活质量。保守治疗(包括物理治疗与药物治疗)与外科治疗相结合的综合、个体化的治疗是基本原则,物理治疗是淋巴水肿治疗的基础,贯穿始终。早期或轻症患者,以保守为主,晚期、中重度或反复治疗不佳者,有更多的外科干预指征。淋巴方、针灸等中医药的应用或许能为保守治疗提供新思路,但中药难量化、中医治疗手法难统一、难重复等问题亟待解决。显微技术的发展,术式的不断改善,使得LVA、VLNT等生理重建变得可能,外科干预未来或许会在淋巴水肿治疗中占更大的份额,被更多早期患者所接受。

参考文献

- 1 程越,林方才,孙欣.乳腺癌相关上肢淋巴水肿诊疗现状[J].中

- 国微创外科杂志, 2016, 16(4): 370 - 376
- 2 Huang J, Yu N, Wang X, *et al.* Incidence of lower limb lymphedema after vulvar cancer: a systematic review and meta - analysis [J]. *Medicine*, 2017, 96(46): e8722
 - 3 Birkballe S, Jensen MR, Noerregaard S, *et al.* Can tissue dielectric constant measurement aid in differentiating lymphoedema from lipoe-dema in women with swollen legs? [J]. *Br J Dermatol*, 2014, 170(1): 96 - 102
 - 4 Koehler LA, Mayrovitz HN. Spatial and temporal variability of upper extremity edema measures after breast cancer surgery [J]. *Lympha Res Biol*, 2018, doi:10.1089/Irb.2018.0022
 - 5 王志新, 于晶晶, 刘颖, 等. 生物电阻抗分析在乳腺癌术后上肢淋巴水肿疗效观察中的应用 [J]. *癌症进展*, 2017, 15(8): 891 - 893
 - 6 靳松, 孙自强, 金星, 等. 继发性淋巴水肿的诊治进展 [J]. *中国血管外科杂志*, 2017, 9(4): 316 - 320
 - 7 Yoshida RY, Kariya S, Ha - Kawa S, *et al.* Lymphoscintigraphy for imaging of the lymphatic flow disorders [J]. *Techniqu Vascul Intervent Radiol*, 2016, 19(4): 273 - 276
 - 8 Kayiran O, De La Cruz C, Tane K, *et al.* Lymphedema: from diagnosis to treatment [J]. *Turkish J Sur*, 2017, 33(2): 51 - 57
 - 9 Neligan PC, Kung TA, Maki JH. Mr lymphangiography in the treatment of lymphedema [J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(1): 18 - 22
 - 10 Mitsumori LM, McDonald ES, Neligan PC, *et al.* Peripheral magnetic resonance lymphangiography: techniques and applications [J]. *Techniques Vasc Intervent Radiol*, 2016, 19(4): 262 - 272
 - 11 Long X, Zhang J, Zhang D, *et al.* Microsurgery guided by sequential preoperative lymphography using (68)ga - neb pet and mri in patients with lower - limb lymphedema [J]. *Euro J Nuclear Med Mol Ima*, 2017, 44(9): 1501 - 1510
 - 12 Yamamoto T, Yamamoto N, Fuse Y, *et al.* Optimal sites for supermicro-surgical lymphaticovenular anastomosis: an analysis of lymphatic vessel detection rates on 840 surgical fields in lower extremity lymphedema patients [J]. *Plast Reconstruct Surg*, 2018, 142(6): 924e - 930e
 - 13 黄久佐, 龙笑, 俞楠泽, 等. 吡啶菁绿红外显像在淋巴管静脉吻合术前淋巴管定位中的应用 [J]. *中国美容整形外科杂志*, 2016, 27(8): 480 - 482
 - 14 Gao C, Yang M, Su N, *et al.* Sonographic assessment of the terminal thoracic duct in patients with lymphedema [J]. *Chin Med J*, 2017, 130(5): 613 - 616
 - 15 Ergin G, Karadibak D, Sener HO, *et al.* Effects of aqua - lymphatic therapy on lower extremity lymphedema: a randomized controlled study [J]. *Lympha Res Biol*, 2017, 15(3): 284 - 291
 - 16 Shao Y, Zhong DS. Manual lymphatic drainage for breast cancer - related lymphoedema [J]. *Eur J Cancer Care*, 2017, 26(5): 1 - 5
 - 17 Baxter GD, Liu L, Petrich S, *et al.* Low level laser therapy (photobiomodulation therapy) for breast cancer - related lymphedema: a systematic review [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 833
 - 18 Cobbe S, Nugent K, Real S. Pilot study: the effectiveness of complex decongestive therapy for lymphedema in palliative care patients with advanced cancer [J]. *J Palliat Med*, 2018, 21(4): 473 - 478
 - 19 Hu M, Piller NB. Strategies for avoiding benzopyrone hepatotoxicity in lymphedema management - the role of pharmacogenetics, metabolic enzyme gene identification, and patient selection [J]. *Lympha Res Biol*, 2017, 15(4): 317 - 323
 - 20 Cacchio A, Prencipe R, Bertone M, *et al.* Effectiveness and safety of a product containing diosmin, coumarin, and arbutin (linfadren(r)) in addition to complex decongestive therapy on management of breast cancer - related lymphedema [J]. *Suppor Care Cancer*, 2018, 27(4): 1471 - 1480
 - 21 Yoon YS, Murayama T, Gravereaux E, *et al.* Vegf - c gene therapy augments postnatal lymphangiogenesis and ameliorates secondary lymphedema [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(5): 717 - 725
 - 22 罗毅, 汪立, 陈佳佳, 等. 复方中药组方淋巴方治疗肢体慢性淋巴水肿的疗效研究 [J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2015, 11(3): 185 - 188
 - 23 顾方, 陈晓文, 吴飞华, 等. 淋巴方颗粒的质量标准研究 [J]. *医药导报*, 2016, 35(S1): 87 - 88
 - 24 李杰, 高子辰, 宋奎全, 等. 下肢淋巴水肿治疗的最新进展 [J]. *中外医学研究*, 2018, 16(24): 183 - 186
 - 25 Torrisi JS, Joseph JW, Ghanta S, *et al.* Lymphaticovenous bypass decreases pathologic skin changes in upper extremity breast cancer - related lymphedema [J]. *Lympha Res Biol*, 2015, 13(1): 46 - 53
 - 26 黄久佐, 俞楠泽, 赵茹, 等. 淋巴管静脉吻合治疗肢体获得性淋巴水肿临床效果 [J]. *协和医学杂志*, 2016, 7(3): 195 - 198
 - 27 Dayan JH, Ly LC, Kataru RP. Lymphedema: pathogenesis and novel therapies [J]. *Ann Rev Med*, 2018, 69(1): 263 - 276
 - 28 李云竹, 李雄伟, 杨伊兰, 等. 淋巴水肿手术治疗 meta 分析 [J]. *中华整形外科杂志*, 2018, 34(4): 260 - 267
 - 30 Saaristo AM, Niemi TS, Viitanen TP, *et al.* Microvascular breast reconstruction and lymph node transfer for postmastectomy lymphedema patients [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(3): 468 - 473
 - 30 Benoit L, Boichot C, Cheyrel N, *et al.* Preventing lymphedema and morbidity with an omentum flap after ilioinguinal lymph node dissection [J]. *Ann Surg Oncol*, 2005, 12(10): 793 - 799
 - 31 邓景成, 戴婷婷, 曹卫刚. 淋巴水肿治疗的进展 [J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2016, 12(1): 52 - 55
 - 32 Liu X, Xiang Q, Xu F, *et al.* Single - cell rna - seq of cultured human adipose - derived mesenchymal stem cells [J]. *Sci Data*, 2019, 6(190031): 1 - 6

(收稿日期:2019 - 03 - 20)

(修回日期:2019 - 04 - 03)