

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2019.09.009

· 综述 ·

恶性肿瘤术后肢体淋巴水肿组织纤维化评估和治疗进展

黄婧慧, 方凡夫, 李柏

海军军医大学附属长海医院康复医学科, 上海市 200433

通讯作者: 李柏, E-mail: libai9@126.com

基金项目: 1. 国家自然科学基金项目(No. 81503632); 2. 上海市中医药三年行动计划(No. ZY3-rcpy-2-2027)

摘要

继发性肢体淋巴水肿是乳腺癌和妇科恶性肿瘤术后常见并发症之一, 组织纤维化是淋巴水肿重要病理改变, 也是判断淋巴水肿严重程度和治疗效果的重要观察指标。肢体淋巴水肿组织纤维化主要通过水肿间接评估和仪器直接评估, 治疗方法包括综合物理治疗、烘绑疗法、冲击波治疗等。

关键词 恶性肿瘤; 淋巴水肿; 肢体; 组织纤维化; 评估; 治疗; 综述

Advance in Assessment and Treatment for Postoperative Lymphedema Related Tissue Fibrosis in Extremities after Malignant Tumor Surgery (review)

HUANG Jing-hui, FANG Fan-fu, LI Bai

Department of Rehabilitation Medicine, Changhai Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Correspondence to LI Bai, E-mail: libai9@126.com

Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81503632) and Shanghai Three-year Plan for Traditional Chinese Medicine (No. ZY3-rcpy-2-2027)

Abstract

Secondary limb lymphedema is one of the common postoperative complications of breast cancer and gynecological malignant tumor. Tissue fibrosis is an important pathological change after lymphedema. It is also an important index to judge the severity and therapeutic effect of lymphedema. Tissue fibrosis can be evaluated indirectly from lymphedema or directly with instruments, and treated with comprehensive exercises, Heating and Bandage, and shock wave, etc.

Key words: malignant tumor; lymphedema; extremities; tissue fibrosis; assessment; treatment; review

[中图分类号] R737.9 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2019)09-1043-04

[本文著录格式] 黄婧慧, 方凡夫, 李柏. 恶性肿瘤术后肢体淋巴水肿组织纤维化评估和治疗进展[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(9): 1043-1046.

CITED AS: HUANG Jing-hui, FANG Fan-fu, LI Bai. Advance in Assessment and Treatment for Postoperative Lymphedema Related Tissue Fibrosis in Extremities after Malignant Tumor Surgery (review) [J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2019, 25(9): 1043-1046.

肢体淋巴水肿是乳腺癌和妇科恶性肿瘤术后常见并发症之一。手术切除淋巴结, 导致淋巴循环障碍, 组织液在组织间隙中滞留, 发生水肿、慢性炎症和纤维化等一系列病理改变^[1]。肢体淋巴水肿发生后若未及时治疗, 富含大分子的水肿液滞留在组织中, 水分、蛋白质、红细胞、迁移的免疫细胞和非迁移细胞等在细胞间隙和淋巴管聚集, 产生纤维化(角质细胞增殖、

成纤维细胞增殖和胶原沉积)^[2], 组织逐渐变硬, 患肢增大增粗, 最终造成肢体残疾。

组织纤维化是淋巴水肿重要病理改变, 也是判断淋巴水肿严重程度和治疗效果的重要指标^[3]。肢体纤维化程度常与水肿程度相关, 临床上常通过水肿相关症状间接反映纤维化程度, 如肢体围度测量和水置换法, 但单纯水肿程度评估不能对患者

作者简介: 黄婧慧(1986-), 女, 汉族, 吉林东丰县人, 主管治疗师, 主要研究方向: 乳腺癌康复的临床及基础研究。通讯作者: 李柏(1964-), 男, 主任医师, 博士生导师, 主要研究方向: 肿瘤康复的临床及基础研究。

预后做充分判断,更应该关心患者的纤维化程度。既往认为,组织纤维化是不可逆的病理改变,以预防为主,现在发现早期纤维化可治疗。纤维化程度的评估和治疗具有较大挑战性^[4],探索有效、规范、可推广的纤维化评估和治疗方案十分必要。

1 组织纤维化评估

1.1 通过水肿程度间接评估

临床上常用的淋巴水肿分期标准,对组织纤维化程度做了症状表述,在临床评定时,可将患者症状表现与分期标准进行对照,评估组织纤维化程度。

国际淋巴协会淋巴水肿分期标准将淋巴水肿分成4个阶段^[5]。0级:潜伏期或亚临床阶段,该阶段没有明显临床症状,可持续数月甚至数年,此期没有纤维化。I级:富含蛋白的淋巴液在结缔组织中积聚,可见明显肢体肿胀,若抬高肢体,肿胀可以暂时消退,此期可能有凹陷性水肿(pitting征),可能伴有纤维化,但症状较隐匿,需要专业设备检测。II级:上抬肢体时肿胀不会消退,组织开始纤维化,导致肢体变硬;随着脂肪和纤维堆积,pitting征逐渐消失。该期最大特点就是肢体组织的纤维化改变。III级:淋巴象皮肿,皮肤非常厚,有巨大皱褶,出现皮肤改变,如脂肪沉积、棘皮症和疣状增生,此期组织重度纤维化。

1.2 触诊

皮肤胶原蛋白沉积降低皮肤弹性,导致皮肤逐渐硬化。因此,皮肤软硬程度反映纤维化程度:皮肤越硬,纤维化越严重^[6-8]。传统的触诊利用手指对组织进行按压,凭手感定性评分。该方法简单,便于临床应用;缺点是有很大的主观性,非常依赖操作者的经验,即使是很有经验的操作者,也容易造成误诊。

1.3 通过仪器设备评估

1.3.1 超声弹性成像

超声弹性成像是近年发展起来的一项成像技术,最早由Ophir等^[9]提出。目前临床已用相关技术检测组织及病灶弹性硬度,可提供比高频超声更多的组织信息^[10]。超声弹性成像可显示淋巴水肿肢体的皮肤、皮下组织、筋膜层和间质液,还可评价纤维化程度,不同类型水肿有不同的超声特征^[11-12]。临床可通过灰阶超声技术获得组织形态,进而评估皮下各组织厚度;通过超声弹性技术分析皮下各组织硬度,观察组织纤维化程度和淋巴液分布。重度纤维化时,皮下组织呈现中高强回声,图像呈现“石板样”表现,是由液体积聚形成^[11,13]。超声弹性成像具有操作简便、直观、无创、可重复等优点,检查时施力的频率、大小、方向和弹性感兴趣区域的选择、评分标准等主观因素对诊断结果影响较大。

1.3.2 磁共振淋巴成像

用于淋巴系统疾病诊断的磁共振成像技术包括常规T₁WI、T₂WI、T₂脂肪抑制序列、水成像以及间质磁共振淋巴管造影术。在常规磁共振图像上,淋巴水肿伴纤维化的主要表现有真皮增厚、皮下组织增厚、网格状改变、蜂窝状改变,淋巴水肿

基本不引起肌肉组织信号改变^[14-15]。Liu等^[16]利用淋巴管磁共振水成像扫描下肢淋巴水肿患者,获得清晰的淋巴管影像,还能显示肿胀处滞留的淋巴液对周围组织和结构的影响。

T₂脂肪抑制序列可以消除脂肪信号干扰,更有利于显示淋巴水肿纤维化。李玉来^[17]采用T₂脂肪抑制序列定量分析和评估继发性淋巴水肿分期,以小腿皮下软组织厚度差作为淋巴水肿分期的指标。患侧小腿皮下软组织由于纤维化导致弹性下降,限制肌肉组织发展,从而推断小腿淋巴水肿分期与皮下软组织增厚相关,而与肌肉组织无相关性。

磁共振淋巴成像因其组织分辨力、空间分辨力、强大的后处理技术、多平面成像等优势,不仅能提供血液、淋巴、神经系统更为详细的形态学信息,还可用于淋巴、神经、经络等相关研究^[18-22],能提供很有价值的功能学信息,成为近来显示淋巴系统最好的影像学方法。

1.3.3 皮肤纤维化测量仪

皮肤纤维测量仪(SkinFibroMeter, SFM)是便携而灵敏的皮肤纤维化测量仪器^[23]。该仪器具有两个独立的压力传感器,一个连接中央的压力头,另一个连接头端的环形外周。SFM利用皮肤和皮下组织的力学特性,压力头对皮肤施压,压力传感器测量皮肤和皮下组织的反作用力,从而确定纤维化程度,尤其是对始于皮肤和皮下组织交界处的硬化部分(如皮下2~2.5 mm处)。Sun等^[4]的研究显示,水分比率、肢体围度值和纤维化差值呈正相关,即水肿越厉害,健侧和患侧的水分差越大,纤维化差值也越大。

SFM的小测量探针(直径23 mm)可直接压在任何部位皮肤进行测量,包括不规则皮肤的表面,检查结果有助于早期发现淋巴水肿肢体的纤维化改变,提供皮肤纤维化的量化数据,对临床诊断和疗效观察提供可靠的方法。但是,SFM对淋巴水肿早期的凹陷性水肿测试可能存在一定局限^[3]。

2 组织纤维化治疗

由于水肿改善可以缓解纤维化程度,大部分治疗研究通过治疗水肿间接改善纤维化。

2.1 综合物理治疗

20世纪30年代,Vodder医生开始运用手法淋巴引流治疗肿大淋巴结。随后Foeldi在手法淋巴引流的基础上进行改良,配合低弹力绑带包扎和皮肤护理,同时辅以运动疗法,逐步形成目前国际广泛认可的淋巴水肿综合物理治疗。徒手淋巴引流采用有松解效果的特殊手法,降低皮肤硬度,改善纤维化程度^[24-26]。低弹力绷带加压包扎可增强淋巴管的输送功能,减轻淋巴液积聚,在有效控制淋巴水肿的同时,还可以减少淋巴水肿导致的皮肤改变,如过度角化和纤维化。运动疗法对水肿起辅助治疗作用,运动形式包括瑜伽、传统功法等有氧运动,抗阻、负重训练等无氧运动^[27-31]。

2.2 烘绑疗法

张涤生教授1964年开创烘绑疗法治疗肢体淋巴水肿,目前已治疗患者万余例,优良率达60%以上,被国际淋巴学会认

定为淋巴水肿非手术治疗较为有效的方法之一^[32]。张如鸿等^[33]比较下肢淋巴水肿患者烘绑治疗前后的皮肤组织,发现电镜下皮下组织液明显减少,纤维细胞体积小,细胞核染色质块状堆积,胞浆内容物略减少;吞噬细胞体积增大,胞浆丰富,胞突明显,多见吞噬现象,在吞噬细胞伪足处可见胶原纤维变细甚至溶解现象;患肢胀感减轻或消失,皮肤角化减轻,组织松软。

2.3 冲击波治疗

Kubo 等^[34]建立兔耳淋巴水肿模型,术后 2 周两耳分别接受或不接受低能量冲击波(0.09 mJ/mm², 200 次)治疗,4 周后,治疗组产生更多血管内皮生长因子,兔耳厚度降低,淋巴管密度增加。Serizawa 等^[35]应用鼠尾模型也得出类似结果。

Bae 等^[36]对 7 例乳腺癌术后 III 级淋巴水肿患者进行体外冲击波治疗,治疗强度 0.056~0.068 mJ/mm²,共 2000 次脉冲,其中 1000 次在纤维化最严重的部位,每周 2 次。连续 4 次治疗后,患者上肢平均体积减少,皮肤厚度下降,患者自述水肿上肢变柔软。体外冲击波治疗淋巴水肿纤维化可以进一步研究。

3 小结

通过症状评估和触诊判断,不能客观反映患者纤维化程度,存在较大误差。超声弹性成像具有操作简便等优点,但受检测人员、探头压力、角度等方面的影响,如何保证测量准确性是未来研究应该关注的问题。磁共振淋巴管造影术造影剂相对安全,组织分辨率高,可动态观察淋巴系统结构和功能,临床有较高应用价值;缺点是费用相对较高。SFM 操作方便,敏感性较高,可提供量化数据;但对早期凹陷性水肿测试存在局限,且测量结果欠稳定。治疗方面,综合物理治疗能有效改善患者淋巴水肿,但对纤维化治疗效果相对有限。烘绑疗法对改善淋巴水肿纤维化有明显疗效,但属于热疗法,对肿瘤术后患者有一定局限。冲击波疗法是目前较为先进的治疗方法,期待更大样本量、更科学的研究证实其有效性。目前缺少规范、有针对性的评估和治疗继发性淋巴水肿相关组织纤维化的方法,期待未来有更多大样本、方法科学的研究探讨组织纤维化的评估和治疗方案。

【参考文献】

- [1] 刘宁飞. 淋巴水肿——诊断与治疗[M]. 北京:科学出版社, 2014: 23-24.
- [2] 张涤生. 实用淋巴医学[M]. 北京:人民军医出版社, 2007: 75.
- [3] 韩凌华,刘宁飞,于子优,等. 皮肤纤维化测量仪对淋巴水肿疾病的诊断价值[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2015, 11(1): 23-25.
- [4] Sun D, Yu Z, Chen J, et al. The value of using a SkinFibroMeter for diagnosis and assessment of secondary lymphedema and associated fibrosis of lower limb skin [J]. Lymphat Res Biol, 2017, 15(1): 70-76.
- [5] International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology [J]. Lymphology, 2013, 46(1): 1-11.
- [6] Zigrino P, Brinckmann J, Niehoff A, et al. Fibroblast-derived MMP-14 regulates collagen homeostasis in adult skin [J]. J Invest Dermatol, 2016, 136(8): 1575-1583.
- [7] Hinchcliff M, Varga J. Systemic sclerosis /scleroderma: a treatable multisystem disease [J]. Am Fam Physician, 2008, 78(8): 961-968.
- [8] Becker S, Walter S, Witzke O, et al. Edema, hyperpigmentation, induration: 3 skin signs heralding danger in patients on maintenance hemodialysis [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(12): e3121.
- [9] Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues [J]. Ultrason Imaging, 1991, 13(2): 111-134.
- [10] Liu T, Zhou J, Yoshida E J, et al. Quantitative ultrasonic evaluation of radiation-induced late tissue toxicity: pilot study in breast-cancer radio therapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(3): 811-820.
- [11] 袁琳,申素芳,李玥,等. 超声弹性成像评估淋巴水肿及其康复效果的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(9): 1056-1059.
- [12] Munn L L, Padera T P. Imaging the lymphatic system [J]. Microvasc Res, 2014, 96: 55-63.
- [13] Niimi K, Hirai M, Iwata H, et al. Ultrasonographic findings and the clinical results of treatment for lymphedema [J]. Ann Vasc Dis, 2014, 7(4): 369-375.
- [14] Donahue M J, Donahue P C, Rane S, et al. Assessment of lymphatic impairment and interstitial protein accumulation in patients with breast cancer treatment-related lymphedema using CEST MRI [J]. Magn Reson Med, 2016, 75(1): 345-355.
- [15] Sanderson J, Tuttle N, Box R, et al. The pitting test: an investigation of an unstandardized assessment of lymphedema [J]. Lymphology, 2015, 48(4): 175-183.
- [16] Liu N F, Lu Q, Jiang Z H, et al. Anatomic and functional evaluation of the lymphatics and lymph nodes in diagnosis of lymphatic circulation disorders with contrast magnetic resonance lymphangiography [J]. J Vasc Surg, 2009, 49(4): 980-987.
- [17] 李玉来. 磁共振成像在淋巴系统疾病中的应用及新型淋巴特异性造影剂的研究[D]. 上海:上海交通大学, 2014.
- [18] 刘宁飞,路青,刘平安,等. 核素淋巴造影和动态磁共振淋巴造影诊断肢体淋巴水肿的比较研究[J]. 中华整形外科杂志, 2011, 27(4): 241-245.
- [19] 李玉来,刘宁飞,许建荣,等. 重 T₂WI 和间质 MR 淋巴管成像

- 在下肢淋巴水肿中联合应用的价值[J]. 中华放射学杂志, 2012, 46(5): 449-452.
- [20] Mounzer R, Shkarin P, Papademetris X, et al. Dynamic imaging of lymphatic vessels and lymph nodes using a bimodal nanoparticulate contrast agent [J]. *Lymphat Res Biol*, 2007, 5(3): 151-158.
- [21] Donahue P M, Crescenzi R, Scott A O, et al. Bilateral changes in deep tissue environment after manual lymphatic drainage in patients with breast cancer treatment-related lymphedema [J]. *Lymphat Res Biol*, 2017, 15(1): 45-56.
- [22] Luo Q, Ji M Q, Zhang W, et al. The application and progress of medical imaging techniques in acupuncture and moxibustion research [J]. *J Integr Med*, 2014, 3(12): 251.
- [23] Ud-Din S, Bayat A. Non-invasive objective devices for monitoring the inflammatory, proliferative and remodelling phases of cutaneous wound healing and skin scarring [J]. *Exp Dermatol*, 2016, 25(8): 579-585.
- [24] Lasinski B B, McKillip Thrift K, Squire D, et al. A systematic review of the evidence for complete decongestive therapy in the treatment of lymphedema from 2004 to 2011 [J]. *PM R*, 2012, 4(8): 580-601.
- [25] Suehiro K, Kakutani H, Nakamura K, et al. Immediate changes to skin and subcutaneous tissue strains following manual lymph drainage in legs with lymphedema [J]. *Ann Vasc Dis*, 2016, 9(1): 30-34.
- [26] Gradalski T, Ochalek K, Kurpiewska J. Complex decongestive lymphatic therapy with or without Vodder II manual lymph drainage in more severe chronic postmastectomy upper limb lymphedema: a randomized noninferiority prospective study [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2015, 50(6): 750-757.
- [27] Singh B, Disipio T, Peake J, et al. Systematic review and meta-analysis of the effects of exercise for those with cancer-related lymphedema [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2016, 97(2): 302-315.
- [28] Keilani M, Hasenoechl T, Neubauer M, et al. Resistance exercise and secondary lymphedema in breast cancer survivors—a systematic review [J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(4): 1907-1916.
- [29] Dionne A, Goulet S, Leone M, et al. Aquatic exercise training outcomes on functional capacity, quality of life, and lower limb lymphedema: pilot study [J]. *J Altern Complement Med*, 2018, 24(9-10): 1007-1009.
- [30] Lyman G H, Greenlee H, Bohlke K, et al. Integrative therapies during and after breast cancer treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(25): 2647-2655.
- [31] Liu L, Petrich S, McLaren B, et al. An integrative Tai Chi program for patients with breast cancer undergoing cancer therapy: study protocol for a randomized controlled feasibility study [J]. *J Integr Med*, 2018, 16(2): 99-105.
- [32] 周剑国, 刘宁飞, 李圣利, 等. 不同绑带材料对淋巴水肿烘绑疗法疗效影响[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2009, 5(4): 229-230.
- [33] 张如鸿, 黄文义, 干季良, 等. 烘绑治疗后淋巴水肿皮肤纤维化程度的变化[J]. 中国修复重建外科杂志, 1995, 9(3): 165-168.
- [34] Kubo M, Li T S, Kamota T, et al. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates secondary lymphedema by promoting lymphangiogenesis [J]. *J Vasc Surg*, 2010, 52(2): 429-434.
- [35] Serizawa F, Ito K, Matsubara M, et al. Extracorporeal shock wave therapy induces therapeutic lymphangiogenesis in a rat model of secondary lymphoedema [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011, 42(2): 254-260.
- [36] Bae H, Kim H J. Clinical outcomes of extracorporeal shock wave therapy in patients with secondary lymphedema: a pilot study [J]. *Ann Rehabil Med*, 2013, 37(2): 229-234.

(收稿日期:2018-12-30 修回日期:2019-04-25)