

妇科肿瘤治疗后下肢淋巴水肿专家共识

中国妇幼保健协会妇科肿瘤防治专业委员会

关键词: 妇科肿瘤; 下肢淋巴水肿; 治疗

中图分类号: R737.3 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552(2021)02-0149-07

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2021.02.006

下肢淋巴水肿是妇科肿瘤患者治疗后发生的一种常见的慢性不可逆转的并发症,具有慢性进展性和难治愈性,严重影响了妇科肿瘤患者的生活质量。据报道,全世界约2000万患者受下肢淋巴水肿影响。妇科肿瘤治疗后下肢淋巴水肿总发生率约25%,在某些特殊群体中可高达70%^[1]。下肢淋巴水肿的预防方法主要包括良好的生活方式、佩戴弹力袜、日常皮肤护理等。下肢淋巴水肿的治疗多采用综合疗法,以保守治疗为主,手术治疗为辅。

截至目前,关于淋巴水肿的研究多集中于上肢肿瘤如乳腺癌治疗后的上肢淋巴水肿。为促进临床上尽快转变下肢淋巴水肿诊治理念,加深对下肢淋巴水肿治疗及预防的认识,本研究团队制定本共识,以期对妇科肿瘤治疗后下肢淋巴水肿的基础研究,预防及规范化治疗提供有益借鉴。

1 流行病学与病因

淋巴水肿是一个慢性、复杂的病理生理过程。全世界约1.2亿人受淋巴水肿的影响,并常引起患者身体严重不适和生活质量下降^[2]。当淋巴系统发育异常或受损,导致部分组织液回流受阻后滞留在组织内,间质内液体积聚形成淋巴水肿,并引起软组织肿胀、慢性炎症、组织纤维化和脂肪异常沉积。淋巴水肿有两种类型:原发性淋巴水肿和继发性淋巴水肿。原发性淋巴水肿较为罕见,主要由于淋巴系统的先天发育不全、发育不良或增生引起。大多数原发性淋巴水肿在儿童或青春期才发病且无明显诱因。继发性淋巴水肿较为常见,主要由于淋巴系统受到潜在疾病(如癌症、肥胖、手术、创伤、感染、放疗或其他治疗)损害时发生。

妇科肿瘤治疗后下肢淋巴水肿的发生因治疗方法的不同而存在很大差异,最常见的原因是区域性淋巴结切除术。术后盆腔及腹股沟区域的放疗导致局部组织纤维化和瘢痕形成,使淋巴循环进一步受阻^[3]。其他原因,如肿瘤本身堵塞淋巴管、肥胖、感染、损伤、瘢痕等原因也可增加淋巴水肿的发生率。下肢淋巴水肿的患者中,51%的患者存在日常行为活动的改变,27%的患者表现为诊断后经济负担加

重。并可能导致抑郁、焦虑和伴随的其他负面影响。随着病情加重及其他并发症的发生,淋巴水肿会影响患者日常生活能力,导致患者生活质量明显下降^[1]。

2 发病机制及病理生理学改变

淋巴系统收集淋巴和组织间隙中的大分子物质,主要功能为组织液的重吸收和过滤。在生理条件下小静脉的重吸收量较少,几乎所有的组织液都需经淋巴系统运输。淋巴水肿的病理生理学改变表现为细胞外富含蛋白质的液体积聚,导致正常途径下氧气和营养物质向组织的运输受损。间质静水压力改变引起细胞死亡和炎症反应,成纤维细胞和平滑肌细胞的增殖,最后发生脂肪沉积。淋巴水肿组织中CD4⁺细胞占70%,且与疾病的严重程度呈正相关^[4]。受损的淋巴通路阻碍了T细胞和朗格汉斯细胞向淋巴结的移动,免疫系统无法对外来微生物产生有效的免疫应答。这些病理生理学和组织学改变损害了皮肤的完整性和弹性,正常细胞和大分子物质运输障碍使这些损伤的伤口难以愈合,引发皮肤坏死、慢性溃疡和反复发作的蜂窝组织炎和淋巴管炎。慢性溃疡是晚期淋巴水肿最难治疗的并发症和重要的感染源。感染的恶性循环加剧了皮肤损伤,进一步加重了淋巴水肿^[5]。在极少数情况下,长期的慢性淋巴水肿会导致继发性皮肤恶性肿瘤,即淋巴管肉瘤。

3 危险因素

下肢淋巴水肿的危险因素包括手术、肿瘤本身阻塞淋巴管、放疗和感染等。除与恶性肿瘤相关的危险因素外,肥胖和术后体重增加也是妇科肿瘤术后下肢淋巴水肿发生的主要危险因素。

肥胖和术后体重增加可能与淋巴系统和脂肪沉积之间的相互作用有关。即一方面淋巴缺陷促进了脂肪沉积,另一方面脂肪组织的炎症反应也会对淋巴功能造成损害。在接受乳腺癌手术患者中进行的一项随机试验表明,术后增加上肢活动和预防性物理治疗显著降低了患慢性淋巴水肿的风险,从25%降至7%($P=0.010$)^[6]。随机临床试验表明,节食12周体重减轻的上肢淋巴水肿患者患肢体体积明显减少,

故减肥可以降低淋巴水肿的发生。然而在接受妇科恶性肿瘤手术的患者中还没有进行类似的随机研究。

4 分期

淋巴水肿的分期通常采用国际淋巴学会的分期方法^[7]。0期淋巴水肿又称亚临床前期淋巴水肿,该期患肢肿胀等主观感受不明显,双侧下肢体积相差 $< 20\%$ 。仅有个别患者表现为间歇性疼痛、疲劳、患肢沉重等;1期淋巴水肿表现为富含蛋白质的液体积聚引起的患肢肿胀和可凹性水肿,抬高患肢可完全减轻肿胀,双侧下肢体积相差 $20\% \sim 40\%$;2期淋巴水肿主要表现为非可凹性水肿。皮肤纤维化明显,脂肪组织增殖,抬高患肢不能完全减轻肿胀;3期淋巴水肿受累患肢相比健侧体积增加 $> 40\%$,并有皮下组织增生,皮肤皱褶生成、角化过度,新生疣状物和皮肤乳头状瘤等。该期也被称为淋巴性象皮病,可致下肢畸形甚至严重伤残等并发症^[8]。临床上国际淋巴学会的分期方法为首选。

5 诊断及鉴别诊断

淋巴水肿主要通过病史和体格检查进行诊断,详见分期部分。淋巴水肿的早期准确诊断是正确干预和预防疾病向晚期不可逆转并发症发展的关键。其他一些指标,如测量肢体体积变化、非弹性卷尺测量四肢周长、透度计、生物阻抗谱和组织压力测定等,也曾被用于淋巴水肿的诊断、分级和治疗。鉴别淋巴水肿与其他导致肢体肿胀的疾病至关重要。因为其在病理生理、处理方法和可逆性上都有很大的不同,因此常常被混淆为淋巴水肿。外周肢体水肿的其他原因包括下肢静脉血栓、慢性静脉功能不全、心肝肾等重要脏器功能衰竭、低蛋白血症和肥胖等。上述的病因也可能成为淋巴水肿的危险因素^[1]。

影像学检查也可用于对疑难淋巴水肿病例进行诊断、鉴别诊断、分期和制定治疗计划。常用的超声和静脉造影能够提供肢体的静脉信息,对淋巴水肿的鉴别诊断有重要价值。磁共振成像能够准确地判断淋巴水肿的范围和程度。放射性核素淋巴血管造影术已在很大程度上取代了早期的传统淋巴造影术。该方法通过皮内注射放射性核素(如⁹⁹Tc)来提供淋巴系统的定性信息以及淋巴转运时间的定量数据。单光子发射电子计算机断层扫描使用经皮肤注射的放射性核素和伽马射线来可视化淋巴系统。与淋巴显像相比,该方法能更好地显示真皮返流的程度。同样,使用吡啶青绿的近红外成像可以在皮肤上注射钆对比剂,以可视化淋巴管和周围软组织。该技术还被用于实时可视化淋巴模式和淋巴管的主动收缩性,能帮助术中以及在淋巴水肿开始之前诊断淋巴功能障碍。然而目前这项技术的实用性仍较为有限。

6 常见妇科恶性肿瘤下肢淋巴水肿发生概况

尽管对于上肢淋巴水肿的研究已在乳腺癌患者中

取得了一定的进展,但其他解剖部位如女性生殖系统发生的淋巴水肿仍然没有得到充分的认识和研究。此外,由于上肢和下肢在组织成分和机械功能方面存在明显差异,因此妇产科医生应重视妇科肿瘤患者治疗后发生的下肢淋巴水肿。淋巴结切除术和放疗是妇科肿瘤患者下肢淋巴水肿发生的最重要的危险因素。

妇科肿瘤的常见淋巴转移部位主要为:盆腔、主动脉旁和腹股沟淋巴结,这些淋巴结常在术中或部分或全部切除。一般来说,下肢淋巴水肿的风险与被切除的淋巴结数量成正比,且某些淋巴结的切除被认为是风险较高的。仅前哨淋巴结标测已被证明能够在妇科恶性肿瘤中将下肢淋巴水肿的风险降低至 10% 以下。放疗导致的淋巴水肿被认为是继发于淋巴结和淋巴管硬化、瘢痕形成以及随后继发的上游淋巴回流阻抗。一项放疗与妇科肿瘤患者下肢淋巴水肿风险的荟萃分析发现,接受放射治疗的患者患下肢淋巴水肿的总体风险为 34% ^[9]。

6.1 宫颈癌 在世界范围内,宫颈癌患者的诊断年龄为 $45 \sim 50$ 岁。在诊断和治疗时, 45% 的宫颈癌患者在I期被确诊,这部分患者的5年总体生存率为 $79\% \sim 98\%$ ^[10]。降低这一相对年轻群体患下肢淋巴水肿的长期风险尤为重要。宫颈癌治疗后下肢淋巴水肿总发生率为 19.3% ,手术联合放疗、单纯放疗和单纯手术的患者下肢淋巴水肿的发生率分别为 29.3% 、 16.3% 和 8.9% ^[11]。

早期宫颈癌的术式通常包括根治性子官切除术,盆腔淋巴结清扫术加或不加主动脉旁淋巴结清扫术,或前哨淋巴结活检术。TOGAMI等^[12]回顾性分析了宫颈癌术后淋巴并发症的危险因素,发现大量切除淋巴结和切除盆腔最远端淋巴结(即旋髂淋巴结)与淋巴水肿风险增加相关($OR=3.37$, $OR=3.92$)。这两个危险因素都可以通过术中使用前哨淋巴结活检得到缓解。前哨淋巴结是肿瘤第一个转移的部位,因此早期宫颈癌是否发生前哨淋巴结转移对指导后续治疗至关重要。BATS等^[13]进行的一项多中心前瞻性试验中表明,前哨淋巴结活检可降低围手术期下肢淋巴水肿发病率,具有 92% 的敏感性和 98% 的阴性预测价值。NIKURA等^[14]进行了一项基于35例接受了根治性子官切除术的I A1~II A1期宫颈癌患者的前瞻性研究,并在术中行前哨淋巴结活检。前哨淋巴结阳性的患者继续行盆腔淋巴结清扫术,前哨淋巴结转移阴性的患者不再接受进一步的盆腔淋巴结切除术,并跟踪观察其下肢淋巴水肿情况。在23例诊断为前哨淋巴结阴性的患者中,无1例发生盆腔淋巴结复发,2例(8.7%)发现了下肢淋巴水肿。在接受系统性淋巴结清扫术的12例患者中,5例(42%)发现了下肢淋巴水肿。

放疗是局部晚期宫颈癌的标准治疗方法,也用于

早期宫颈癌术后有中、高危因素者。放疗有可能导致下肢淋巴水肿。LANDONI等^[15]的一项随机试验结果表明,同时接受手术和辅助放疗的患者术后发生严重下肢淋巴水肿的发生率最高(9%),而单纯放疗后为0.6%。放疗方法的选用也会影响下肢淋巴水肿的发生。MOHANTY等^[16]对患者症状进行的前瞻性评估表明,随着时间的推移,接受三维适形放疗的患者下肢淋巴水肿的发生率高于接受调强放射治疗的患者。

6.2 外阴癌 与其他妇科恶性肿瘤相比,外阴癌患者治疗后下肢淋巴水肿发生率为10%~73%。HUANG等^[17]的一项荟萃分析表明,外阴癌患者治疗后下肢淋巴水肿发生率约28.8%。由于外阴癌淋巴转移多发生至腹股沟及盆腔深淋巴结,故外阴癌发生下肢淋巴水肿的主要危险因素为广泛盆腔淋巴结切除术。其他危险因素包括感染和术后辅助放疗等。BERGER等^[18]研究表明,仅接受放射治疗的外阴癌患者中有6.7%出现慢性下肢淋巴水肿。DARDRIAN等^[19]报道,保留大隐静脉可将外阴癌治疗后发生下肢淋巴水肿发生率从38%降至11% ($P < 0.05$)。其他预防性外科技术包括大网膜皮瓣的应用,预防性淋巴显微手术和保留筋膜的清扫术等。早期外阴癌淋巴结评估可选应用前哨淋巴结绘图,该方法采用蓝染料、放射性核素或吲哚菁绿等染料染色,可用于直径 $< 4\text{cm}$ 的肿瘤。

在一项大型单组前瞻性研究中,仅摘除前哨淋巴结者下肢淋巴水肿的发生率为1.9%,而淋巴结清扫后为25.3% ($P < 0.05$)。但接受妇科恶性肿瘤特别是外阴癌治疗的患者也可能出现独立的盆腔或会阴部的淋巴水肿。

6.3 子宫内膜癌 子宫内膜癌患者下肢淋巴水肿的发生风险为1.2%~47%^[1,20-21]。肥胖和代谢综合征是子宫内膜癌发生发展的危险因素,其同时也是导致下肢淋巴水肿发生发展的一些前驱性疾病的危险因素,如慢性静脉功能不全和充血性心力衰竭等。因此,这一人群下肢淋巴水肿的发生率可能更高。多数子宫内膜癌患者会合并肥胖,使得淋巴水肿在早期临床上更难被发现,并可能会独立地导致下肢淋巴水肿发病。ABU-RUSTUM等^[22]的一项对子宫内膜癌患者术后下肢淋巴水肿发生率的研究中发现,5%~6%的患者在术前即有报告下肢淋巴水肿。此外,对于患有子宫内膜癌的围绝经期和/或绝经后肥胖妇女,下肢淋巴水肿与脂肪水肿的鉴别诊断非常重要。脂肪水肿是一种皮下脂肪的无序沉积,与患者的激素水平变化有关,并可导致患者足部不适症状及非凹陷性水肿等。

与宫颈癌类似,子宫内膜癌患者治疗后下肢淋巴水肿的风险与淋巴结切除时切除的淋巴结数量有关。肿瘤淋巴转移也可能独立地导致淋巴功能障碍。子宫内膜癌前哨淋巴结摘除可以有效地降低淋巴清扫术后

的相关并发症。一项前瞻性多中心试验显示,前哨淋巴结标测的敏感性为97.3%,阴性预测值为99.6%。GEPPERT等^[23]指出,与接受广泛淋巴结切除术(18.1%)的患者相比,接受前哨淋巴结绘图的患者淋巴水肿发生率(1.3%)明显降低($P=0.0003$)。临床上评估了妇科肿瘤患者术后报告的下肢淋巴水肿的患病率,接受前哨淋巴结绘图患者下肢淋巴水肿的发生率(27%)明显低于接受双侧淋巴结切除术的患者(41%)^[1]。

6.4 卵巢癌 卵巢癌患者治疗后下肢淋巴水肿的发生率最低,回顾性分析表明为4.7%,在一项前瞻性研究中为30.4%^[24]。同样,淋巴结切除是卵巢癌患者下肢淋巴水肿最重要的危险因素。LIM等^[25]对一组早期卵巢癌患者的研究表明,其中97.2%的患者接受了淋巴结切除术,57.4%的患者切除了超过35个淋巴结,55%的患者继发下肢淋巴水肿。大多数新诊断的卵巢癌患者确诊时已进入晚期。对这类患者,除非淋巴结明显增大,否则不会常规进行系统性淋巴结清扫术。前哨淋巴结检测目前在卵巢癌的治疗中没有作用。此外,前哨淋巴结标测可能需要向卵巢皮质或韧带淋巴结中注射放射性示踪剂,存在肿瘤扩散或血管损伤的风险。因此当临床上仅限于卵巢和/或盆腔的卵巢癌患者需要进行淋巴结评估时,需要进行彻底的区域淋巴结切除术。但对于减瘤术达R0且术前和术中淋巴结未见异常的晚期卵巢癌患者,行盆腔和腹主动脉旁淋巴结切除术无生存获益,且会增加术后并发症如下肢淋巴水肿的发生率^[26]。

7 下肢淋巴水肿的防治

下肢淋巴水肿重在预防,对医生和患者的宣教同样重要。对临床医生来讲,预防下肢淋巴水肿的第一步是识别高危患者,即在早期识别0期和1期淋巴水肿患者,在这两种情况下,皮肤没有变化,水肿是可逆的。在可能的情况下,临床医生应尽量采用保守性的手术或者治疗计划,如术中行哨淋巴结活检术或选用更适当的辅助治疗方法将可能显著降低下肢淋巴水肿的风险。临床医生应对妇科肿瘤患者治疗后3年内的随访加以重视,及时发现与下肢淋巴水肿相关的症状和体征,定期评估患者淋巴水肿的情况。

患者应在妇科肿瘤治疗后进行定期随访,开展淋巴水肿有关的教育,这些措施有助于早期诊断和发现症状后的及时治疗。宣教内容包括提高机体抵抗力,尽量不要泡温泉、洗桑拿等;同时应日常佩戴压力袜(推荐3级弹力袜),有意识地预防性手法淋巴引流;并禁止在有淋巴管破坏侧或进行过淋巴管手术的患肢进行输液治疗,同时做好患肢皮肤的护理。关于下肢淋巴水肿患者的日常活动与锻炼,美国国立综合癌症网络2019年的肿瘤生存指南^[8]指出,淋巴水肿不是体力活动的禁忌证,参加有氧运

动或肢体轻度力量训练也不需要特别的预防措施。为保证下肢淋巴水肿患者的肌肉力量和活动能力,应鼓励患者进行适度的日常锻炼,如渐进式力量训练等。但在开始进行患肢或高危肢体的体力活动之前,应考虑佩戴特殊的加压装置,并由淋巴水肿专家进行相关评估。评估的标准包括:在过去3个月内未接受淋巴水肿治疗,无患肢感染,四肢周长的变化未超过10%,没有日常活动能力的变化等。

7.1 保守治疗及手法引流综合消肿治疗 下肢淋巴水肿的早期保守治疗包括促进淋巴液回流入静脉系统,减少淋巴液的积聚和皮肤纤维化的发生。手法引流综合消肿治疗(complete decongestive therapy, CDT)是目前淋巴水肿公认的疗效最为确切的治疗方法,适用于早期到中期有症状的下肢淋巴水肿,但此方法对晚期下肢淋巴水肿的炎性反应和脂肪沉积并无治疗作用^[27]。

CDT是一系列治疗方法的结合,包括手法淋巴引流,皮肤和指甲的护理,多层压力绷带加压包扎和治疗性锻炼等。临床医生可针对患者下肢淋巴水肿所处的不同阶段选择合适的治疗方法。其本质上是一种姑息性疗法,目的是减轻症状和防止淋巴水肿进一步发展,而不是治疗淋巴水肿。CDT包括以下两个阶段。

第一阶段是强化治疗阶段。对于0期或1期下肢淋巴水肿患者,早期保守治疗可以选用弹力袜(3级)或非弹性压缩绷带。该方法能够促进淋巴回流,避免皮肤纤维化和进一步淋巴淤滞。当简单压迫无效时,进一步的治疗包括手法淋巴引流和间歇性气动压缩装置。间歇性气动压缩装置通过一个或多个气动袖带,沿患肢逐渐移动,依次充气刺激肌肉收缩,同时结合肢体根部的套筒,模拟手法淋巴引流法促进淋巴回流。尽管这种装置对下肢淋巴水肿治疗的有效性还存在一些争论,但在与其他治疗方式联合使用时,间歇性气动压缩装置能够有效减轻下肢淋巴水肿患者的患肢体积^[28]。手法淋巴引流利用有针对性的按摩和肢体运动,刺激淋巴从受损组织引流向完好的组织,最终引流至淋巴循环。研究表明手法淋巴引流与绷带加压包扎相结合在改善淋巴水肿症状方面比单独使用手法淋巴引流更有效。但绷带可能会在一定程度上影响患者的生活质量,且患者对于压迫装置的依从性也有可能影响远期疗效。细致的皮肤卫生护理方法,如皮肤清洁,应用乳液和润肤剂都至关重要,可有效地减少蜂窝织炎及皮肤感染等的发生。

第二阶段即维持治疗阶段,在患者患肢的体积和皮肤症状得到控制后,会根据医生或淋巴水肿治疗师的意见穿戴压力袜,6个月进行1次复查,以确定是否需要进一步的强化治疗。如果患者在第二阶段全力配合,可以保持几乎不发生下肢淋巴水肿。接受CDT治疗的患者也可能会出现一些淋巴水肿相关并发症,如慢性疼痛、日常活动范围受限、步态

异常、穿衣困难、焦虑或抑郁等。CDT的治疗需长期维持,患者的相关治疗费用可能较高,临床医生缺乏足够的诊断和治疗经验往往会延误患者的治疗。

CDT治疗最好在专科医院或淋巴水肿专科开展,由淋巴水肿治疗师或妇科肿瘤医师进行。待病情稳定后,患者家属可在专科医院进行一些简单按摩或包扎手法的学习,以巩固疗效。

7.2 药物治疗 目前国内部分医院应用传统医学方法治疗下肢淋巴水肿,并取得了较为显著的疗效。上海交通大学医学院附属第九人民医院罗毅等^[29]应用复方中药“淋巴方”,其中主要成分为苦参和丹参,具有抑制皮肤纤维化和脂肪沉积,抗炎和改善微循环的作用。能够有效治疗淋巴水肿及其并发症。其他的传统医学治疗方法,如中药外敷、拔罐、穴位贴敷等中医经验方也可试用^[30]。

西药治疗下肢淋巴水肿的效果较为局限,主要用于对抗局部炎症反应、皮肤纤维化和其他并发症的发生。如使用抗生素治疗蜂窝织炎和淋巴管炎等急性淋巴淤滞相关炎症,应用抗真菌药物控制真菌感染等。他克莫司的免疫抑制潜力不仅在治疗淋巴水肿方面有效,而且在防止淋巴水肿的发生发展方面有一定效果。研究表明,持续4个月每天3次口服酮洛芬的下肢淋巴水肿患者,其水肿程度得到了很大改善。接受亚硒酸钠治疗的头颈部鳞状细胞癌患者治疗后,患肢体积相对安慰剂组显著减少,且差异具有显著性。此外,亚硒酸钠也降低了丹毒的发生率,改善了患肢皮肤厚度和患者活动能力^[4]。上述药物给药容易,患者耐受性好,风险较低。但对于妇科肿瘤治疗后的下肢淋巴水肿仍需要进行进一步的验证来确保其有效性和安全性。

7.3 外科手术治疗 下肢淋巴水肿的外科手术治疗方法种类分为两种:一种是切除患肢多余纤维和脂肪组织的还原性手术;另一种是恢复淋巴组织连续性和功能的移植或重建手术。外科手术疗法的核心理念是恢复正常的淋巴引流和切除异常的皮肤组织。上述两种方法均可能对淋巴水肿有效,主要应用于保守治疗失败的中晚期下肢淋巴水肿患者^[4]。如何选择主要取决于纤维脂肪组织沉积的程度和淋巴水肿所处的阶段。

还原性切除术适用于以纤维脂肪成分为主的晚期淋巴水肿患者,主要包括患肢病变组织切除术和抽脂术。直接切除手术将病变部位皮肤和软组织切除至深筋膜,然后在切除区域进行皮肤移植。此方法术中浅表皮淋巴侧支进一步去除,没有针对淋巴循环障碍本身,对肢体的损害和侵犯较大,仅用于下肢淋巴水肿晚期组织增生和纤维化等严重的情况。抽脂术通过切除多余的脂肪组织,打开肌肉筋膜促进浅淋巴引流向深部,减少了淋巴液的生成^[31]。与传统的直接切除术相比,具有创伤小、安全性高、可反复抽吸等

优点。适用于保守治疗无效或出现脂肪肥大的晚期患者。BOYAGES等^[32]研究表明,抽脂术结合手术后限制性压力治疗对下肢淋巴水肿有效。但抽脂术并不能治愈淋巴水肿,随着病情进展,淋巴液缓慢淤积,肢体肿胀可复发加重。晚期患者患肢体积增大,术中抽脂更加困难,术后效果欠满意,行抽脂术的预后不如早期患者。

淋巴组织重建手术属于微创外科手术中的一种,目的是通过手术重建淋巴水肿病变部位的淋巴循环。可大致分为血管化淋巴结移植术和淋巴旁路手术。血管化淋巴结移植术利用腋窝、腹腔等含有淋巴结供体部位的游离皮瓣或组织,将其移植到淋巴水肿患肢。重建该部位的淋巴循环,有效地降低了淋巴水肿和下肢蜂窝织炎的发生率。血管化淋巴结移植术已被用于治疗妇科肿瘤术后淋巴水肿的患者,其潜在缺点是存在供体部位淋巴水肿的风险^[33]。淋巴旁路手术又称淋巴-静脉吻合术,将患肢淋巴管或淋巴结与相邻的小静脉吻合,重建受损淋巴组织的传入传出循环,对患有早期淋巴水肿的患者效果明显^[34]。经改进后的淋巴旁路手术选用了瓣膜功能较好的静脉,保证了淋巴液从淋巴管流入静脉的单向性,减少了当淋巴管压力小于静脉压时发生血液反流、血栓堵塞吻合口的现象,提高了该术式的远期效果。

淋巴显微外科手术治疗已被预防性应用于行淋巴结清扫术的患者中,该方法在腹股沟淋巴结清扫术后进行多次淋巴-静脉吻合术,取得了较为理想的结果。BOCCARDO等^[35]报告了11例接受淋巴结清扫术的妇科肿瘤患者,其中5例行双侧腹股沟股淋巴结清扫术,6例行单侧淋巴结清扫术,并在术后进行了预防性淋巴显微外科手术治疗。在术后2年内的持续随访中,仅有1例患者发生了术后下肢淋巴水肿。证明淋巴显微外科手术治疗术式在预防下肢淋巴水肿,提高患者生活质量方面具有可行性。随着显微外科技术的不断进步和对淋巴水肿病理学更加深入的了解,手术治疗下肢淋巴水肿有可能走出一条新路^[36]。

近年来,临床还研究了一些新的方法治疗下肢淋巴水肿,如VEGF-C疗法、低水平激光疗法、干细胞疗法等,这些方法是否能应用于临床还需要进一步的观察及研究。

继发性下肢淋巴水肿是妇科肿瘤患者治疗后最常见的并发症之一。虽然目前缺乏相对统一的评估和诊断方法,临床医生难以确定下肢淋巴水肿的发病率,但淋巴结切除术及放射治疗是下肢淋巴水肿发生的危险因素,已成为临床医生的共识。需要在早期识别下肢淋巴水肿的高危人群,制定针对高危患者诊断和症状评估的标准方法,并在早期给予诊断和干预,并对患者进行有关症状的宣教。前哨淋巴结活检等新的手术技术,更客观的辅助检查能够最大程度上帮助诊断

和监测治疗效果,降低患者下肢淋巴水肿的风险。通过对患者的早期诊断和适当治疗,本专家团队有信心提高妇科肿瘤治疗后下肢淋巴水肿患者的生活质量。也需要开展更多的研究来帮助更好地防治下肢淋巴水肿。

综上所述,本专家团队经过广泛参阅相关文献,并进行充分讨论形成本共识,旨在为妇科肿瘤治疗后下肢淋巴水肿的诊治提供一个基本规范。为了便于参考,本专家团队制定了一张下肢淋巴水肿治疗流程图(图1)。在治疗妇科肿瘤之前,所有患者都应该评估下肢淋巴水肿的风险,并在治疗期间采取适当的措施以减少风险。治疗后应评估患者是否患有淋巴水肿。如果临床出现可疑的肢体水肿,则应排除其他病因,必要时可借助影像学等诊断方法进行诊断及鉴别诊断。一旦明确诊断淋巴水肿并进行分期后,治疗就会根据患者的分期而定,通常在较高的分期采取更积极的措施。

执笔:孔为民 张赫

通信作者:李隆玉, E-mail: lilongyu1103@sina.com

参与本共识讨论的专家:李隆玉(江西省妇幼保健院)、孔为民(首都医科大学附属北京妇产医院)、刘青(甘肃省妇幼保健院)、吴绪峰(湖北省妇幼保健院)、王静(湖南省肿瘤医院)、姚立岩(宁夏回族自治区银川市妇幼保健院)、罗喜平(广东省妇幼保健院)、谭布珍(南昌大学第二附属医院)、潘玫(江西省妇幼保健院)、邓继红(云南省昆明市妇幼保健院)、岑尧(内蒙古自治区人民医院)、曾四元(江西省妇幼保健院)、于明新(辽宁省肿瘤医院)、林志新(广西壮族自治区妇幼保健院)、李凌(江西省妇幼保健院)、杨桂春(广东省惠州市第二妇幼保健院)、韩超(首都医科大学附属北京妇产医院)

所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献:

- DESSOURCES K, AVIKI E, LEITAO M M J. Lower extremity lymphedema in patients with gynecologic malignancies[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(2):252-260.
- JIANG X, NICOLLS M R, TIAN W, et al. Lymphatic dysfunction, leukotrienes, and lymphedema[J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 10(80):49-70.
- ALLAM O, PARK K E, CHANDLER L, et al. The impact of radiation on lymphedema: A review of the literature[J]. *Gland Surg*, 2020, 9(2):596-602.
- DAYAN J H, LY C L, KATARU R P, et al. Lymphedema: Pathogenesis and novel therapies[J]. *Annu Rev Med*, 2018, 29(69):263-276.
- YOSHIHARA M, SHIMONO R, TSURU S, et al. Risk factors for late-onset lower limb lymphedema after gynecological cancer treatment: A multi-institutional retrospective study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(7):1334-1338.
- SHAITELMAN S F, CROMWELL K D, RASMUSSEN J C, et al. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1):55-81.
- LYMPHOLOGY I S O. The Diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 consensus document of the international society of lymphology[J]. *Lymphology*, 2016, 49(4):170-184.
- SANFT T, DENLINGER C S, ARMENIAN S, et al. NCCN guidelines insights: Survivorship, version 2. 2019[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(7):784-794.

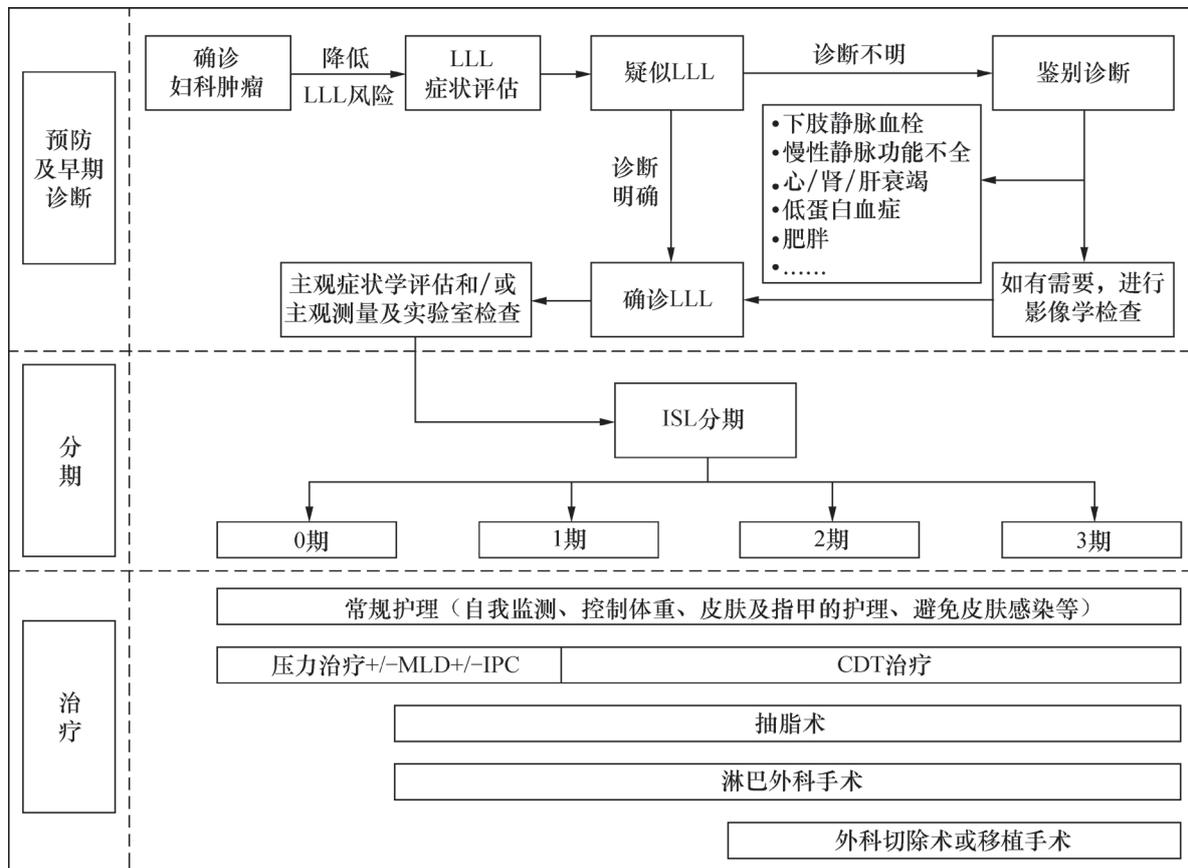


图1 下肢淋巴水肿治疗流程图

注：LLL, 下肢淋巴水肿; ISL, 国际淋巴学会; MLD, 手法淋巴引流; IPC, 间歇性气动压缩装置; CDT, 手法引流综合消肿治疗。

- [9] CORMIER J N, ASKEW R L, MUNGOVAN K S, et al. Lymphedema beyond breast cancer: A systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema[J]. *Cancer*, 2010, 116(22):5138-5149.
- [10] TORRE L A, ISLAMI F, SIEGEL R L, et al. Global cancer in women: Burden and trends[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(4):444-457.
- [11] 孙小红, 孔为民. 宫颈癌治疗后下肢淋巴水肿的分析[J]. *实用癌症杂志*, 2015(1):108-111.
- [12] TOGAMI S, KUBO R, KAWAMURA T, et al. Comparison of lymphatic complications between sentinel node navigation surgery and pelvic lymphadenectomy in patients with cervical cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(5):543-547.
- [13] BATS A S, MATHEVET P, BUENERD A, et al. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: Insights from the multicenter prospective SENTICOL study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(2):413-422.
- [14] NIIKURA H, OKAMOTO S, OTSUKI T, et al. Prospective study of sentinel lymph node biopsy without further pelvic lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-negative cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(7):1244-1250.
- [15] LANDONI F, MANEO A, COLOMBO A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer[J]. *Lancet*, 1997, 350(9077):535-540.
- [16] MOHANTY S K, CHOPRA S, MUDALIAR A, et al. A comparative analysis of quality of life after postoperative intensity-modulated radiotherapy or three-dimensional conformal radiotherapy for cervical cancer[J]. *Indian J Cancer*, 2018, 55(4):327-335.
- [17] HUANG J, YU N, WANG X, et al. Incidence of lower limb lymphedema after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(46):e8722.
- [18] BERGER J, SCOTT E, SUKUMVANICH P, et al. The effect of groin treatment modality and sequence on clinically significant chronic lymphedema in patients with vulvar carcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(1):119-124.
- [19] DARDARIAN T S, GRAY H J, MORGAN M A, et al. Saphenous vein sparing during inguinal lymphadenectomy to reduce morbidity in patients with vulvar carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 101(1):140-142.
- [20] TOGAMI S, KUBO R, KAWAMURA T, et al. Risk factors for lymphatic complications following lymphadenectomy in patients with endometrial cancer[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(3):420-424.
- [21] VOLPI L, SOZZI G, CAPOZZI V A, et al. Long term complications following pelvic and para-aortic lymphadenectomy for endometrial cancer, incidence and potential risk factors: A single institution experience[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(2):312-319.
- [22] ABU-RUSTUM N R, ALEKTIAR K, IASONOS A, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: A 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(2):714-718.
- [23] GEPPERT B, LONNERFORS C, BOLLINO M, et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer-Feasibility, safety and lymphatic complications[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(3):491-498.
- [24] BIGLIA N, LIBRINO A, OTTINO M C, et al. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(3):521-525.
- [25] LIM M C, LEE J S, NAM B H, et al. Lower extremity edema in patients with early ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2014(7):28.
- [26] HARTER P, SEHOULI J, LORUSSO D, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(9):822-832.
- [27] ROCKSON S G, KEELEY V, KILBREATH S, et al. Cancer-associated secondary lymphoedema[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1):22.
- [28] ZALESKA M T, OLSZEWSKI W L. The Effectiveness of intermittent pneumatic compression in therapy of lymphedema

朊蛋白在不孕不育中的研究进展

张秀娟¹, 张瑞红², 郝晶², 吕梦潇¹, 苏婵¹, 穆玉兰^{1*} (1. 山东第一医科大学附属省立医院 妇产科, 山东 济南 250021; 2. 山东大学齐鲁医学院 人体解剖学与组织胚胎学, 山东 济南 250012)

关键词: 朊蛋白; 不孕; 不育; 生殖; 研究进展

中图分类号: R711.6 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552 (2021) 02-0155-04

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2021.02.007

朊蛋白是一种由 PRNP 基因编码的通过糖基磷脂酰肌醇锚定在细胞膜表面的糖蛋白, 其异常构型羊瘙痒病朊蛋白 (scrapie prion protein, PrP^{Sc}) 作为一种与传染性海绵状脑病有关的致病因子被广泛关注; 正常构型的细胞朊蛋白 (cellular prion protein, PrP^C) 在多种组织中表达, 但在神经系统和生殖系统中表达较高。朊蛋白家族还包括 Doppel (Dpl)、Shadoo、PRT 等新近发现的与朊蛋白结构相似的分子, 其中 Dpl 和 PRT 蛋白在生殖系统显著高表达, 基因敲除证实它们在生殖发育中发挥重要作用。本文就朊蛋白在生殖系统中的研究进展以及对不孕不育的影响进行综述。

1 不孕不育概况

据统计, 全世界不孕不育症患者多达 1.86 亿, 每 8 对育龄夫妇中就有 1 对患有不孕不育症^[1]。随着婚育年龄的增大, 生活节奏加快, 工作压力增加, 环境污染加剧, 越来越多的人患上不孕不育症。不孕不育症为无避孕正常性生活至少 12 个月未孕, 男性称为不育症, 女性称为不孕症。不孕不育症分为原发性和继发性, 原发性不孕不育症是指既往从未有过妊娠史, 未避孕而未发生妊娠; 继发性不孕不育症是既往有过妊娠史, 而后来未避孕连续 12 个月未孕。不孕不育症发生于男性、女性生殖系统, 生殖系统由性腺 (睾丸和卵巢) 和生殖道 (阴茎、前

列腺、精囊、输精管、附睾和外阴、阴道、子宫和输卵管) 组成。性腺产生性激素和配子 (精子和卵母细胞), 而生殖道为配子的成熟、运输、受精及胚胎植入提供了合适的环境。近年来, 研究发现朊蛋白的突变及缺乏可通过影响生殖系统而导致不孕不育症。

2 朊蛋白概况

作为正常蛋白的错误折叠形式, 朊蛋白通常分为两类: ① PrP^C 是宿主编码的、具有正常生理功能, 广泛存在于人和动物体内^[2]; ② PrP^{Sc} 是由 PrP^C 通过构象转化产生, 可引起多种朊蛋白病, 如克雅氏病、库鲁病、牛海绵状脑病 (即疯牛病) 以及 Gerstmann-Straussler-Scheinker 综合征等。朊蛋白基因家族由四个成员组成, 分别是 PRNP、PRND、PRNT 和 SPRN, 基因敲除及打靶研究证实 PRND、PRNT 在雄性生育力中发挥明显作用, 其细胞定位由性腺发育阶段和所研究的物种而异^[3]。研究表明, 蛋白质 Dpl 与 PrP^C 具有相似生化特性和结构同源性, 在卵巢和睾丸发育中发挥重要作用并影响生殖功能^[4]。

2.1 朊蛋白的致病状态及传播 患者一旦确诊患有朊蛋白病, 90% 患者生存期约 1 年^[5]。致病因子 PrP^{Sc} 富含 β - 折叠、具有蛋白酶抗性, 其超分子结构具有任何常见病原体所没有的独特性, 即神经毒性和高度传染性^[6]。致病原因大致是接触感染 PrP^{Sc} 的动

基金项目: 山东省自然科学基金(2R201911030093)

*通信作者, E-mail: mulanxing7163@163.com

- of lower limbs: Methods of evaluation and results[J]. *Lymphatic research and biology*, 2019, 17(1):60-69.
- [29] 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.
- [30] 跃海, 胡莹, 李秋华, 等. 中药内服外治联合淋巴引流技术治疗中老年恶性肿瘤术后下肢淋巴水肿临床疗效研究[J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(5):520-523.
- [31] MCGEE P, MUNNOCH D A. Treatment of gynaecological cancer related lower limb lymphoedema with liposuction[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(3):460-465.
- [32] BOYAGES J, KASTANIAS K, KOELMEYER L A, et al. Liposuction for advanced lymphoedema: A multidisciplinary approach for complete reduction of arm and leg swelling[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(Suppl 3):S1263-S1270.
- [33] KOIDE S, LIN C Y, CHEN C, et al. Long-term outcome of lower extremity lymphoedema treated with vascularized lymph node flap transfer with or without venous complications[J]. *J Surg Oncol*, 2020, 121(1):129-137.
- [34] CIUDAD P, SABBAGH M D, AGKO M, et al. Surgical management of lower extremity lymphoedema: A comprehensive review[J]. *Indian J Plast Surg*, 2019, 52(1):81-92.
- [35] BOCCARDO F, VALENZANO M, COSTANTINI S, et al. LYMPHA technique to prevent secondary lower limb lymphoedema[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(11):3558-3563.
- [36] OGUNLEYE A A, NGUYEN D H, LEE G K. Surgical treatment of lymphoedema[J]. *JAMA Surg*, 2020, 155(6):522-523.

收稿日期: 2020-09-28; 修回日期: 2020-10-30
(本文编辑: 刁秋云)