·综述·

乳腺癌相关淋巴水肿发病机制及中医药干预研究进展

张宏如[1],俞乔[2],白子君[1],赵薇[1,3],李建[2],胡青[2],刘顺畅[1],陈志行[1]
(1. 南京中医药大学中医学院·中西医结合学院,江苏 南京 210023; 2. 江苏省肿瘤医院乳腺外科,江苏 南京 210009; 3. 南通大学附属医院,江苏 南通 226001)

摘要:乳腺癌相关淋巴水肿(BCRL)发病率高、治疗周期长且病情反复、迁延不愈,对 BCRL 患者的身心健康造成了严重影响。BCRL 病理生理学机制复杂,本文在分析了 BCRL 病理过程中淋巴瘀滞、慢性炎症、脂肪组织沉积和纤维化阶段涉及的细胞和分子机制的基础上,进一步分析 BCRL 的中医病机特点,并对现有的治疗策略,如针刺、艾灸、中医康复、中医药等治疗手段进行了详细阐述,以期为 BCRL 的临床合理防治研究提供思路。

关键词:乳腺癌;淋巴水肿;病理生理;发病机制;中医药治疗
中图分类号:R273 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-0482(2022)03-0258-07
DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2022.0258
引文格式:张宏如,俞乔,白子君,等. 乳腺癌相关淋巴水肿发病机制及中医药干预研究进展[J]. 南京中医药大学学报,2022,38(3):258-264.

Recent progress of the Pathogenesis of Breast Cancer-Related Lymphedema and Chinese Medicine Intervention

ZHANG Hong-ru[1], *YU Qiao*[2], *BAI Zi-jun*[1], *ZHAO Wei*[1,3], *LI Jian*[2], *HU Qing*[2], *LIU Shun-chang*[1], *CHEN Zhi-xing*[1]
(1. School of Chinese Medicine, School of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Department of Breast Surgery, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China; 3. The Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China)

ABSTRACT: The incidence rate of breast cancer associated lymphoedema (BCRL) is high, the treatment cycle is long, the condition is repeated and the delay is not healed. It has a serious impact on the physical and mental health of BCRL patients. The pathophysiological mechanism of BCRL is complex. Based on the analysis of the cellular and molecular mechanisms involved in the stages of lymph stasis, chronic inflammation, adipose tissue deposition and fibrosis in the pathological process of BCRL, this paper further analyzes the characteristics of TCM pathogenesis of BCRL, and expounds the existing treatment strategies, such as physiotherapy, acupuncture, moxibustion, TCM treatment and so on, It provides ideas for the clinical rational prevention and treatment of BCRL.

KEYWORDS: breast cancer; lymphedema; pathophysiology; pathogenesis; traditional Chinese medicine treatment

在世界范围内,乳腺癌是最常见的癌症之一,也是女性癌症相关死亡的第二大原因[1]。国内调查显示,乳腺癌占中国女性肿瘤的 7%~10%[2],目前,其发病率位于中国女性肿瘤排名之首[3]。随着乳腺癌筛查的广泛普及和诊疗技术的成熟,相比其他恶性肿瘤,乳腺癌患者术后的生存率明显提高,其术后康复状况越来越受到大众的关注。乳腺癌相关淋巴水肿(Breast cancer-related lymphedema,BCRL)通常是由手术、放疗或其他治疗手段导致淋巴系统运输能力受损,进而引发淋巴液在组织中积聚[4]。

BCRL 发病率为 20%~75%,可在手术后立即或多年后发生[5]。BCRL 患者症状包括皮肤变色、手臂紧绷、沉重、疼痛和肢体功能受损[6],随着水肿的长期存在,皮肤组织过度增殖并发生炎症性改变,呈淋巴静态纤维化[7]。停滞的淋巴液还会影响淋巴细胞的正常循环,使患者面临更大的感染风险,罹患蜂窝织炎[8]。蛋白质的堆积还会引发成纤维细胞增殖产生胶原,增强了对成纤维细胞、角质形成细胞和脂肪细胞的刺激,导致弹性纤维的破碎和变性[9]。水肿的上肢皮肤一旦发生破损极易感染,而

收稿日期: 2021-12-16
基金项目: 南京中医药大学自然科学基金项目(NZY81704169);国家自然科学基金面上项目(81974583);江苏省中医药领军人才项目(SLJ0226)
通信作者: 张宏如,男,副教授,主要从事针灸效应机制研究,E-mail:170947@njucm.edu.cn

反复感染的过程再度刺激了间质增生,这些变化进一步加重病情。

现代医学治疗 BCRL 的常用方法有压力治疗、手术治疗、药物治疗、综合消肿疗法、其它保守疗法如低水平激光治疗等[10]。然而,这些治疗方法并不能从根本上治疗疾病,BCRL 患者仍存在终生复发风险,且风险并不随术后时间的延长而降低[11]。与此同时,BCRL 不仅影响上肢正常活动功能,还可引起疼痛,严重影响患者的生活、工作和心理健康[12]。

因此,合理预防和治疗 BCRL 的手段,对于此类病人至关重要。基于此,笔者在分析了 BCRL 的发病机制基础上,进一步对它的中医病机特点、常见治疗及预防策略,尤其是针刺、艾灸、中医康复等治疗手段进行综述,以期为其临床防治研究启发思路。

1　BCRL 致病假说与病理生理学机制

1.1　致病假说

临床上,淋巴水肿根据潜在病因分为原发性和继发性。原发性(遗传性)淋巴水肿由遗传损伤引起,而继发性(获得性)淋巴水肿则是由创伤、手术、放疗或寄生虫感染引起淋巴衰竭的结果。

早期的淋巴限流学说认为[13],存在于上肢浅、深两层相对独立的淋巴回流系统因接受乳腺癌相关手术受到破坏,导致上肢淋巴液回流出现障碍,滞留的高蛋白淋巴液积聚于组织间隙,从而诱发该疾病。之后又有学者提出淋巴泵功能衰竭假说[14],集合淋巴管管腔内有瓣膜,瓣膜主要由内皮细胞及基质组成,有利于淋巴液单向引流。两个瓣膜之间的管腔为淋巴管,也是淋巴系统的泵结构。正常生理条件下,通过淋巴平滑肌细胞的“泵”功能以及管腔内外液体压力差等促进淋巴液回流[15]。患者在行乳腺癌相关手术后,其上肢淋巴泵输出淋巴的负荷增加。早期淋巴泵处于代偿范围内,上肢水肿不明显,但长期超负荷使淋巴泵功能逐渐衰竭而失代偿,故临床上呈现淋巴水肿[16]。此外,有学者提出“组织间隙压力失调假说”[17],即由于淋巴泵功能衰竭,淋巴通路梗阻,从组织间隙到毛细淋巴管流向的组织间液的流速明显下降,间质速度的降低导致血管内皮细胞生长因子 C(Vascular endothelial growth factor C, VEGF-C)的分泌增多,VEGF-C 与其受体结合提高了毛细血管内皮细胞对水分的渗透系数,导致淋巴液的生成增加,从而引起水肿。

1.2　病理生理学机制

1.2.1　淋巴淤滞及其分子机制　淋巴淤滞可能由创伤、感染、手术等引发,间质液体产生和淋巴转运能力之间的平衡关系被打破,这使得免疫调节细胞如树突状细胞、T 淋巴细胞和巨噬细胞通过淋巴管的迁移时可能在淋巴淤滞的情况下受到损害,随后淋巴管形态异常的发展,局部细胞因子或生长因子表达上调,这些变化将进一步加重淋巴淤滞[18],造成淋巴损伤。

VEGF-C 通过血管内皮生长因子受体-3 和血管内皮生长因子受体-2 信号通路在淋巴管生成和血管通透性方面发挥中心作用[19],它作为淋巴内皮细胞的中心生长因子,促进淋巴内皮细胞的生存、增殖和迁移。VEGF-C 在淋巴水肿中的作用已被广泛研究[20],治疗性给予外源性 VEGF-C 可以减少淋巴水肿的体积,改善淋巴血管功能。各种原发性或继发性淋巴水肿动物模型中,局部给予生理上剂量的 VEGF-C 或用腺病毒载体进行基因治疗可显著增加淋巴管生成并减少肿胀。

目前,VEGF-C 被认为是在淋巴水肿方面上一个很有前景的治疗靶点。但也有证据表明[21],高水平的 VEGF-C 可引起血管渗漏、淋巴增生、间质液积聚和肢体水肿,可见过表达的 VEGF-C 在继发性淋巴水肿中也会对机体造成伤害[22]。见图 1。

1.2.2　慢性炎症及其分子机制　炎症在淋巴水肿的病理过程中起着重要作用。淋巴损伤和瘀血导致真皮和皮下组织周围炎性细胞浸润。多项研究表明,淋巴水肿导致巨噬细胞数量显著增加,巨噬细胞在炎症、淋巴功能和纤维化中发挥着复杂的作用。研究发现,在淋巴水肿形成后巨噬细胞耗竭会导致淋巴转运活性和 VEGF-C 表达降低[23]。此外,动物实验表面 M2 型巨噬细胞可能是淋巴损伤后侧支淋巴管再生的关键调节细胞[24]。

巨噬细胞在淋巴水肿中直接或间接调节和控制 $CD4^+$细胞积累和 T 辅助细胞 2(Th2)细胞分化[25]。$CD4^+$细胞的存在似乎是淋巴功能障碍发展所必需的。$CD4^+$细胞的消耗显著降低了与淋巴水肿相关的病理变化,包括炎症、纤维化和脂肪沉积。此外,$CD4^+$细胞的耗竭与小鼠淋巴水肿模型中淋巴管发生的显著增加有关[26]。研究发现,在人体淋巴水肿活检组织中,其组织浸润的 $CD4^+$T 细胞的数量与 BCRL 严重程度呈正相关[27]。此外,小鼠研究表明[28],通过转基因修饰或基于抗体的耗竭的 $CD4^+$T 细胞消耗是预防和治疗淋巴水肿的有效手段。进一步的研究发现,T 辅助细胞 2(Th2)通过增加胶原蛋

白的生成和促纤维化生长因子的表达来抑制淋巴细胞的生长并促进纤维化,从而影响淋巴管的生长和功能[29]。这些研究提示选择性调控 $CD4^+$T 细胞和 Th2 细胞分化可能是治疗淋巴水肿的潜在途径。

淋巴管内皮细胞中存在内皮型一氧化氮合酶(Endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)。淋巴内皮细胞中的 eNOS 在生理条件下是淋巴有力收缩所必需的。相反,在炎症条件下,iNOS 表达 $CD11b^+Gr-1^+$髓系抑制细胞会减弱淋巴收缩,iNOS 衍生的一氧化氮(NO)还可能导致淋巴周围平滑肌细胞(SMC)的持续松弛,增加血管直径,减少正性肌力,从而降低收缩强度[30]。对 iNOS 进行抑制会增加淋巴泵输送频率,促进树突状细胞迁移,但它也并不能完全逆转淋巴缺陷[31]。

1.3　脂肪组织沉积及其分子机制

缺氧诱导因子(HIF),特别是 HIF-1α 和 HIF-2α 亚型,是控制组织缺氧和炎症的适应性反应的重要介质[32]。研究表明,淋巴水肿的特征是 LEC 的 HIF-1α 增加,但 HIF-2α 表达降低[33]。小鼠淋巴管淤滞的炎症反应会使早期巨噬细胞表达 HIF-1α[34]。与 HIF-1α 的基因沉默相比,敲除淋巴内皮细胞特异性(LEC 特异性)HIF-2α 的小鼠遭遇淋巴损伤后伴有严重的皮肤增厚、淋巴面积增加、病理性淋巴芽加剧,淋巴血管重塑等明显的病理性特征。同时,淋巴水肿皮肤的 NIR 成像显示 LEC HIF-2α KO 小鼠的液体吸收能力急剧降低,淋巴毛细血管渗漏增加[35]。因此,检测 HIF-1α 或许可以作为早期淋巴水肿确诊的辅助工具,但增加 HIF-2α 活性的方法更具有潜在治疗淋巴水肿的应用前景。

脂联素是激活脂肪细胞的晚期标记物,在动物淋巴水肿组织和淋巴水肿患者的血清中均可观察到脂联素水平升高[36]。脂联素作为淋巴管对损伤反应的新型调节剂,会直接激活 LEC 中淋巴管的生成信号[37]。同时,脂联素改善淋巴水肿的程度部分取决于其促进淋巴管功能的能力。淋巴管的功能障碍引发各种病理状况,包括淋巴水肿和炎症[38]。淋巴水肿的小鼠模型显示出与临床淋巴水肿相似的病理发现,包括脂肪沉积和纤维化,研究发现过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(PPAR-γ)是另一种关键的脂肪生成转录因子,其与脂联素的表达较为相似,该研究表明淋巴液淤滞会有效上调脂肪分化标志物的表达[39]。因此,脂联素可作为用于预防或治疗淋巴管疾病上的靶标分子。

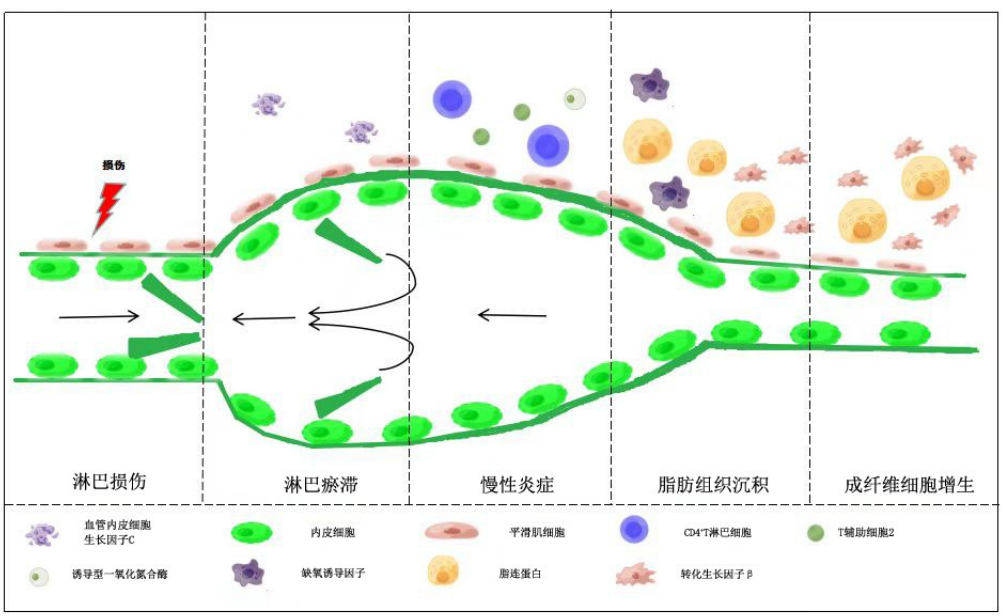

图 1　淋巴水肿发病机制示意图

Fig. 1　Schematic diagram of pathogenesis of lymphedema

1.4　纤维化及其分子机制

纤维化是由软组织损伤引起的,软组织引起炎症反应,随后间充质细胞(例如成纤维细胞和肌成纤维细胞)被激活。这些效应细胞沉积细胞外基质蛋白,这些基质蛋白积聚在皮肤和软组织中,导致组织特征性硬化和弹性丧失[40]。研究发现,纤维化不

仅发生在皮下组织,还发生在淋巴管壁[41],这种纤维化严重影响淋巴管的功能并加重淋巴水肿。

转化生长因子 β1(TGF-β1)是由急性期的巨噬细胞和疾病慢性期的成纤维细胞产生的。TGF-β1 是肌成纤维细胞增殖和分化的诱导剂,TGF-β1 可促进成纤维细胞向肌成纤维细胞的过渡并加速胶原蛋白合成,导致纤维化[42]。抑制 TGF-β1 信号传导可增强淋巴管生成,而其过表达会抑制淋巴侧支的发展[43]。大量文献表明,TGF-β1 通路是调节许多器官系统纤维化的重要机制参与者[44]。事实上,在小鼠和患者的淋巴水肿组织中均发现 TGF-β1 水平升高,TGF-β1 阻断抗体在动物模型中可减少纤维化并改善淋巴功能,使用具有显性阴性 TGF-β1 受体的动物模型观察到相同的现象[45]。研究发现,TGF-β1 的表达后以白细胞介素-13(IL-13)和血清白介素-4(IL-4)细胞因子表达为特征的 2 种反应可调节淋巴水肿发展过程中的软组织纤维化,阻断 IL-4 和 IL-13 后可减弱淋巴水肿并改善纤维化和淋巴功能[46]。此外,IFN-γ 也可能受 TGF-β1 的表达上调,从而抑制淋巴特异性基因的表达,减少淋巴管生成,促进淋巴管退化[47]。

2　中医对 BCRL 的认识

中医经典中虽未记载淋巴水肿之名,但根据其病因病机及临床症状,可将 BCRL 归因于“水肿”的范畴。《内经》云:“诸湿肿满,皆属于脾”脾气亏虚,则土不制水,水气泛溢肌肤而成水肿[48]。《诸病源候论·虚劳四肢逆冷候》记载:“四肢为诸阳之末,得阳气而温,而脾肾阳虚则水湿不得运化,积蓄成毒而为上肢肿胀”[49]。《医宗金鉴》指出:“乳岩由肝脾两伤,气血凝结而成”[50],可见“气滞血瘀”是乳腺癌的发病基础,日久则凝聚为坚实有形之物。手术虽可移除有形之物,但“久病必瘀”,其病本质仍然不变。《金匮要略》中记载:“血不利则为水”[51],其意为血液如果流动不通,外溢则发为水病。后代医家据此认为,阳气不足而致血液运行不畅,血液瘀滞则可形成水肿,长期水肿使气血运行受阻,加重了气滞血瘀,气滞与血瘀两者互为因果,导致病情逐渐加重,形成恶性循环[52]。根据各医家的中医理论,BCRL 发生的根本原因可归纳为阳气亏虚、阴寒凝结,同时又因乳腺癌手术耗伤人体气血,伤及局部脉络,气血亏虚、运行受阻继而引发水肿[53]。

3　中医药治疗 BCRL 的临床研究进展

3.1　针刺、艾灸治疗 BCRL 的临床研究

有临床荟萃分析报道显示针灸疗法不仅可以减轻 BCRL 患者的上肢肿胀,还能改善主观疼痛和不适,且安全有效[54]。而 Bao 等[55]通过观察 73 例中度 BCRL 患者,针灸组(AC)36 例和常规护理对照组(WL)37 例,AC 组每周针刺 2 次,疗程 6 周,WL 组患者从基线开始等待大约 6 周后接受针灸治疗,方法同 AC 组。以两手臂间的周长和生物阻抗的差异为疗效评估指标,研究结果显示在患肢行针灸治疗的方案似乎是安全且耐受性良好的。但在并发淋巴水肿治疗的预处理患者中,它并没有显著降低 BCRL。结合其它研究结果提示未来的研究可能需要热(艾灸)或电(电针)来改善针灸的潜在治疗效果。Wang 等[56]将 48 例 BCRL 患者分为治疗组和对照组,各 24 例,治疗组选取臂臑、手五里、外关、肩贞、肾俞、阿是穴,行每 2 d 进行 30 min 的灸疗,对照组每 2 d 进行 30 min 的气动循环治疗,并每天穿着紧身衣,疗程 4 周。研究结果发现艾灸能有效地减少了患侧手臂的周长,减轻患侧手臂肿胀的主观症状和疲劳。Yeh 等[57]设计了一项针对多中心,三臂平行试验,将 108 名 BCRL 患者以等比例随机分配到本地分布穴位(LA)组,本地远端穴位(LDA)组和候补名单(WL)组,LA 和 LDA 组在 8 周内行 20 次温针灸治疗,WL 组在研究结束后接受 20 次温针灸治疗,以周长差异的平均变化为主要疗效评价指标,来确定温针灸治疗 BCRL 的有效性。旨在确定局部远距离穴位联合或局部分布穴位联合在治疗 BCRL 中是否更有效。

目前,关于针灸治疗 BCRL 的临床报道较多,但由于缺乏统一的标准评判,尚未建立最有效的针灸处方,且鲜有关于针灸减轻淋巴水肿机制探讨方面的研究报道,未来我们将进一步研究针刺腧穴并且探寻针灸改善淋巴水肿的分子机制。

3.2　中医康复治疗 BCRL 的临床研究

在 BCRL 的治疗中,中医康复治疗通常包括自我教育、皮肤护理、减充血运动、加压包扎和手动淋巴引流几个方面。Margaret 等[58]进行了一项平行的 3 臂、多中心、随机试验研究。将 120 名 BCRL 患者,随机分为第 1 组(仅白天压缩衣标准护理)、第 2 组(白天压缩衣加夜间压缩绷带)和第 3 组(白天压缩衣加夜间压缩衣),疗程 24 周,以手臂淋巴水肿量为主要疗效指标,试验结果表明:无论是通过使用加压绷带还是通过使用夜间加压系统服装,增加夜间加压都能显著改善手臂淋巴水肿体积。一项关于

复杂物理治疗和多模式方法对 BCRL 的影响的随机对照试验的系统评价和荟萃分析结果显示:高质量的证据表明,复杂的物理治疗对控制上肢总体积的多模式方法具有更显著的影响,证实了当前临床实践在治疗 BRCL 方面没有变化。未来的研究应旨在确定治疗方式在近期、短期和长期的具体效果[59]。对于容易反复发作的淋巴水肿的中医康复手段治疗,未来我们还需要更多的探索研究。

3.3　中医药治疗 BCRL 的临床研究

临床上利用中医药治疗改善 BCRL 具有一定的优势,主要采取益气活血化瘀、利水渗湿、健脾利湿等辨证施治方法。范洪桥等[60]基于“血不利则为水”理论治疗淋巴水肿,主张以益气温阳治其本,“气”“血”“水”同治为主,连粉红等[61]则认为活血利水是关键。另一方面临床医师根据利水消肿的经典方,如防己黄芪汤、黄芪桂枝五物汤、四妙勇安汤等加减进行治疗。通过回顾有关中医药治疗淋巴水肿的文献研究[62],进行系统评价分析,结果发现在 20 项研究中,大多数研究报告的结果是水肿体积减少和症状改善。然而未来还需要进一步的证据来确定使用中医药治疗淋巴水肿的确切有效性。拟通过对 200 例 BCRL 患者行多中心的随机、双盲、安慰剂对照研究,以绝对减少的肢体体积的比例作为疗效评定标准,疗程 8 周,验证五灵散治疗 BCRL 相对于安慰剂的疗效并评估其安全性,该方案如果适用将为未来的大规模临床试验研究提供指导和参考[63]。此外,临床医师亦根据自己对疾病的认识,运用自拟方进行治疗 BCRL。霍岩[64]通过自拟消肿汤对淋巴水肿患者进行干预,得出其可有效提高患者临床治疗总有效率,值得广泛应用。

4　总结和展望

BCRL 发展是一个恶性循环过程,其中淋巴淤滞、慢性炎症、脂肪组织沉积和纤维化均为其病理生理学特征,这些病理过程涉及复杂的细胞和分子机制。创伤、感染、手术等引发淋巴淤滞,打破了间质液体产生和淋巴转运能力之间的平衡,淋巴系统功能超负荷运转使得淋巴管损伤并激活慢性炎症反应,随后进一步的淋巴损伤和瘀血导致真皮和皮下组织中巨噬细胞、$CD4^+$T 细胞等炎性细胞被浸润,随后释放 TGF-β1、IFN-γ 等细胞因子[65]。脂肪组织的细胞异常和炎症成分的失衡也是加剧淋巴水肿形成的原因。脂肪组织的病理变化会引发肥胖,有研究报道巨噬细胞与脂肪组织相互作用,通过产生 HIF-1α 和脂联素等炎症介质引发脂肪组织炎症[66]。同样,纤维化肿胀由于其高度可变的后遗症和进行性及不可逆转性,即使手术后 BCRL 不会复发,也会严重影响患者的生活质量[67]。

总之,减轻水肿并改善临床症状,是 BCRL 迫切需要解决的问题。上肢淋巴水肿与三阳经络、三阴经络密切相关,针灸无疑是一种有希望的治疗 BCRL 的干预方法[68],研究报道通过使用金属针刺激患者的经络系统,改善循环使阻塞的淋巴管流动,这有助于横纹肌接触,并促进淋巴回流,减少 BCRL 患者身上的肿胀,缓解水肿疼痛[69]。目前有关针灸治疗 BCRL 的病理生理变化和探索其潜在疗效,仍需我们进行大量研究。

参考文献:

[1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-E386.

[2] 李丹. 50 例乳腺癌根治术患者围手术期护理体会[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(3): 142-143.
LI D. Perioperative nursing experience of 50 breast cancer patients undergoing radical mastectomy[J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med, 2016, 35(3): 142-143.

[3] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1): 1-10.
CHEN WQ, ZHANG SW, ZENG HM, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2010[J]. China Cancer, 2014, 23(1): 1-10.

[4] LASINSKI BB, THRIFT KM, 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.

[5] DISIPIO T, RYE S, NEWMAN B, et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(6): 500-515.

[6] TENG HM, YANG YZ, WEI HY, et al. Fucoidan suppresses hypoxia-induced lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in mouse hepatocarcinoma[J]. Mar Drugs, 2015, 13(6): 3514-3530.

[7] LAWENDA BD, MONDRY TE, JOHNSTONE PAS. Lymphedema: A primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment[J]. CA A Cancer J Clin, 2009, 59(1): 8-24.

[8] VIGNES S, ARRAULT M, DUPUY A. Factors associated with increased breast cancer-related lymphedema volume[J]. Acta Oncol, 2007, 46(8): 1138-1142.

[9] 胡书源, 柳弥. 乳腺癌上肢淋巴水肿的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(3): 262-268.
HU SY, LIU M. Research progress of upper limb lymphedema in breast cancer[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(3): 262-268.

[10] ADAMS KE, RASMUSSEN JC, DARNE C, et al. Direct evidence of lymphatic function improvement after advanced pneumatic compression device treatment of lymphedema[J]. Biomed Opt Express, 2010, 1(1): 114.

[11] PETREK JA, SENIE RT, PETERS M, et al. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis[J]. Cancer, 2001, 92(6): 1368-1377.

[12] TAGHIAN NR, MILLER CL, JAMMALLO LS, et al. Lymphedema following breast cancer treatment and impact on quality of life: A review[J]. Crit Rev Oncol, 2014, 92(3): 227-234.
[13] 朱倩男, 夏添松, 凌立君, 等. 乳腺癌术后上肢淋巴水肿发生机制及预防进展[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2013, 7(6): 442-445.
ZHU QN, XIA TS, LING LJ, et al. Progress in pathogenesis and prevention of upper limb lymphedema after breast cancer surgery[J]. Chin J Breast Dis Electron Ed, 2013, 7(6): 442-445.
[14] 王健理, 姚德生. 妇科恶性肿瘤淋巴结清扫术后下肢淋巴水肿发病机制的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(11): 864-868.
WANG JL, YAO DS. Research progress on the pathogenesis of lymphedema of lower extremities after lymph node dissection for gynecological malignant tumors[J]. Prog Obstet Gynecol, 2019, 28(11): 864-868.
[15] 何玉龙, 朱元贵, 李伯良, 等. 淋巴管系统相关研究现状与展望[J]. 科学通报, 2017, 62(10): 1030-1040.
HE YL, ZHU YG, LI BL, et al. Progress and prospect of lymphangiogenesis research[J]. Chin Sci Bull, 2017, 62(10): 1030-1040.
[16] 李喆, 葛海燕. 乳腺癌根治术后上肢淋巴水肿的研究进展[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2012, 6(2): 201-208.
LI Z, GE HY. Research progress of upper limb lymphedema after radical mastectomy[J]. Chin J Breast Dis Electron Ed, 2012, 6(2): 201-208.
[17] BATES DO. An interstitial hypothesis for breast cancer related lymphoedema[J]. Pathophysiology, 2010, 17(4): 289-294.
[18] RUOCCO E, PUCA RV, BRUNETTI G, et al. Lymphedematous areas: Privileged sites for tumors, infections, and immune disorders[J]. Int J Dermatol, 2007, 46(6): 662.
[19] HOEBEN A, LANDUYT B, HIGHLEY MS, et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis[J]. Pharmacol Rev, 2004, 56(4): 549-580.
[20] SAARIKKO A, HARTIALA P. Lymphangiogenesis and lymphangiogenic growth factors[J]. J Reconstr Microsurg, 2015, 32(1): 10-15.
[21] SAARISTO A, VEIKKOLA T, TAMMELA T, et al. Lymphangiogenic gene therapy with minimal blood vascular side effects[J]. J Exp Med, 2002, 196(6): 719-730.
[22] LILIANA C, SANJAY N, WEI L, et al. Hyperbaric oxygen therapy for large composite grafts: An alternative in pediatric facial reconstruction[J]. J Plast Reconstr Aesthetic Surg, 2020, 73(12): 2178-2184.
[23] GHANTA S, CUZZONE DA, TORRISI JS, et al. Regulation of inflammation and fibrosis by macrophages in lymphedema[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 308(9): H1065-H1077.
[24] GARDENIER JC, HESPE GE, KATARU RP, et al. Diphtheria toxin-mediated ablation of lymphatic endothelial cells results in progressive lymphedema[J]. JCI Insight, 2016, 1(15): 1-13.
[25] GHANTA S, CUZZONE DA, TORRISI JS, et al. Regulation of inflammation and fibrosis by macrophages in lymphedema[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 308(9): H1065-H1077.
[26] ZAMPELL JC, YAN AL, ELHADAD S, et al. $CD4^+$ cells regulate fibrosis and lymphangiogenesis in response to lymphatic fluid stasis[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e49940.
[27] AVRAHAM T, ZAMPELL JC, YAN AL, et al. Th2 differentiation is necessary for soft tissue fibrosis and lymphatic dysfunction resulting from lymphedema[J]. FASEB J, 2013, 27(3): 1114-1126.
[28] ZAMPELL JC, YAN AL, ELHADAD S, et al. $CD4^+$ cells regulate fibrosis and lymphangiogenesis in response to lymphatic fluid stasis[J]. PLoS ONE, 2012, 7(11): e49940.
[29] SAVETSKY IL, GHANTA S, GARDENIER JC, et al. Th2 cytokines inhibit lymphangiogenesis[J]. PLoS ONE, 2015, 10(6): e0126908.
[30] LIAO S, CHENG G, CONNER DA, et al. Impaired lymphatic contraction associated with immunosuppression[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(46): 18784-18789.
[31] TORRISI JS, HESPE GE, CUZZONE DA, et al. Inhibition of inflammation and iNOS improves lymphatic function in obesity[J]. Sci Rep, 2016, 6: 19817.
[32] COLGAN SP, FURUTA GT, TAYLOR CT. Hypoxia and innate immunity: Keeping up with the HIFsters[J]. Annu Rev Immunol, 2020, 38: 341-363.
[33] JIANG XG, TIAN W, GRANUCCI EJ, et al. Decreased lymphatic HIF-2α accentuates lymphatic remodeling in lymphedema[J]. J Clin Investig, 2020, 130(10): 5562-5575.
[34] COUTO RA, KULUNGOWSKI AM, CHAWLA AS, et al. Expression of angiogenic and vasculogenic factors in human lymphedematous tissue[J]. Lymphatic Res Biol, 2011, 9(3): 143-149.
[35] JIANG XG, TIAN W, GRANUCCI EJ, et al. Decreased lymphatic HIF-2α accentuates lymphatic remodeling in lymphedema[J]. J Clin Investig, 2020, 130(10): 5562-5575.
[36] ZALESKA MT, OLSZEWSKI WL. Serum immune proteins in limb lymphedema reflecting tissue processes caused by lymph stasis and chronic dermato-lymphangio-adenitis (cellulitis)[J]. Lymphatic Res Biol, 2017, 15(3): 246-251.
[37] SHIMIZU Y, SHIBATA R, ISHII M, et al. Adiponectin-mediated modulation of lymphatic vessel formation and lymphedema[J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(5): 1-11.
[38] TAMMELA T, ALITALO K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise[J]. Cell, 2010, 140(4): 460-476.
[39] ASCHEN S, ZAMPELL JC, ELHADAD S, et al. Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis[J]. Plast Reconstr Surg, 2012, 129(4): 838-847.
[40] ROCKEY DC, BELL PD, HILL JA. Fibrosis: A common pathway to organ injury and failure[J]. N Engl J Med, 2015, 372(12): 1138-1149.
[41] TASHIRO K, FENG J, WU SH, et al. Pathological changes of adipose tissue in secondary lymphoedema[J]. Br J Dermatol, 2017, 177(1): 158-167.
[42] OBERRINGER M, MEINS C, BUBEL M, et al. *In vitro* wounding: Effects of hypoxia and transforming growth factor β1 on proliferation, migration and myofibroblastic differentiation in an endothelial cell-fibroblast co-culture model[J]. J Mol Histol, 2008, 39(1): 37-47.
[43] VITTET D, MERDZHANOVA G, PRANDINI MH, et al. TGF β1 inhibits lymphatic endothelial cell differentiation from mouse embryonic stem cells[J]. J Cell Physiol, 2012, 227(11): 3593-3602.
[44] WYNN TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis[J]. J Pathol, 2008, 214(2): 199-210.
[45] AVRAHAM T, DALUVOY S, ZAMPELL J, et al. Blockade of transforming growth factor-β1 accelerates lymphatic regeneration during wound repair[J]. Am J Pathol, 2010, 177(6): 3202-3214.
[46] AVRAHAM T, ZAMPELL JC, YAN AL, et al. Th2 differentiation is necessary for soft tissue fibrosis and lymphatic dysfunction resulting from lymphedema[J]. FASEB J, 2013, 27(3): 1114-1126.
[47] KATARU RP, KIM H, JANG C, et al. T lymphocytes negatively regulate lymph node lymphatic vessel formation[J]. Immunity, 2011, 34(1): 96-107.
[48] 黄帝内经[M]. 北京:中华书局出版社,2014:354.
The Yellow Emperor's Inner Classic[M]. Beijing: Zhonghua book publishing house,2014:354.
[49] 巢元方. 诸病源候论[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:

132.
CHAO YF. Treatise on the Origins and Manifestations of Various Diseases[M]. Beijing: China medical and technology press, 2011: 132.
[50] 吴谦. 医宗金鉴[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2011:204.
WU Q. Golden Mirror of the Medical Tradition[M]. Beijing: China medical and technology press, 2011:204.
[51] 张仲景. 金匮要略[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2016:287.
ZHANG ZJ. Essentials from the Golden Cabinet[M]. Beijing: China medical and technology press, 2016:287.
[52] 杨美凤, 宋建平. 《金匮要略》血不利则为水之我见[J]. 陕西中医, 2008, 29(8): 1047, 1101.
YANG MF, SONG JP. Synopsis of the Golden Chamber My opinion of water is disadvantageous to blood[J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2008, 29(8): 1047, 1101.
[53] 战祥毅, 隋鑫, 王文萍. 中医治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿研究进展[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(2): 216-220.
ZHAN XY, SUI X, WANG WP. Research progress in the treatment of upper limb lymphedema after breast cancer by traditional Chinese medicine[J]. Clin J Med Off, 2017, 45(2): 216-220.
[54] HOU WZ, PEI LX, SONG YF, et al. Acupuncture therapy for breast cancer-related lymphedema: A systematic review and meta-analysis[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(12): 2307-2317.
[55] BAO T, IRIS ZHI W, VERTOSICK EA, et al. Acupuncture for breast cancer-related lymphedema: A randomized controlled trial [J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 170(1): 77-87.
[56] WANG CH, YANG M, FAN YY, et al. Moxibustion as a therapy for breast cancer-related lymphedema in female adults: A preliminary randomized controlled trial[J]. Integr Cancer Ther, 2019, 18: 153473541986691.
[57] YEH CH, ZHAO TY, ZHAO MD, et al. Comparison of effectiveness between warm acupuncture with local-distal points combination and local distribution points combination in breast cancer-related lymphedema patients: A study protocol for a multicenter, randomized, controlled clinical trial[J]. Trials, 2019, 20: 403.
[58] MCNEELY ML, CAMPBELL KL, WEBSTER M, et al. Efficacy of night-time compression for breast cancer related lymphedema (LYNC): Protocol for a multi-centre, randomized controlled efficacy trial[J]. BMC Cancer, 2016, 16: 601.
[59] RANGON FB, DA SILVA J, DIBAI-FILHO AV, et al. Effects of complex physical therapy and multimodal approaches on lymphedema secondary to breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Arch Phys Med Rehabilitation, 2022, 103(2): 353-363.
[60] 范洪桥, 刘丽芳, 周亮, 等. 从"血不利则为水"论乳腺癌术后上肢淋巴水肿的中医证治[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3): 657-659.
FAN HQ, LIU LF, ZHOU L, et al. Treatment of arm lymphedema following breast cancer surgery with "unsmooth blood circulation results in water retention"[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2020, 31(3): 657-659.
[61] 连粉红, 夏小军, 郭炳涛, 等. 基于"血不利则为水"理论探讨乳腺癌术后上肢淋巴水肿辨治[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(4): 556-558.
LIAN FH, XIA XJ, GUO BT, et al. Discussion on the treatment of upper limb lymphedema after breast cancer operation based on the theory of "Unsmooth Blood Circulation Results in Water Retention"[J]. J Basic Chin Med, 2020, 26(4): 556-558.
[62] SHEIKHI-MOBARAKEH Z, YARMOHAMMADI H, MOKHATRIHESARI P, et al. Herbs as old potential treatments for lymphedema management: A systematic review[J]. Complement Ther Med, 2020, 55: 102615.
[63] ZHU HR, PENG Z, DAI MY, et al. Efficacy and safety of Wuling San for treatment of breast-cancer-related upper extremity lymphoedema: Study protocol for a pilot trial[J]. BMJ Open, 2016, 6(12): e012515.
[64] 霍岩. 自拟消肿汤对乳腺癌术后上肢淋巴水肿的效果评价[J]. 当代医学, 2018, 24(22): 118-119.
HUO Y. Effect of self-made digestion Decoction on lymphedema of upper limb in postoperative patients with breast cancer[J]. Contemp Med, 2018, 24(22): 118-119.
[65] OGATA F, FUJIU K, MATSUMOTO S, et al. Excess lymphangiogenesis cooperatively induced by macrophages and $CD4^+$ T cells drives the pathogenesis of lymphedema[J]. J Investig Dermatol, 2016, 136(3): 706-714.
[66] ZAMPELL JC, ASCHEN S, WEITMAN ES, et al. Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis[J]. Plast Reconstr Surg, 2012, 129(4): 825-834.
[67] KATARU RP, WISER I, BAIK JE, et al. Fibrosis and secondary lymphedema: Chicken or egg? [J]. Transl Res, 2019, 209: 68-76.
[68] CASSILETH BR, VAN ZEE KJ, CHAN Y, et al. A safety and efficacy pilot study of acupuncture for the treatment of chronic lymphoedema[J]. Acupunct Med, 2011, 29(3): 170-172.
[69] SMITH CA, PIROTTA M, KILBREATH S. A feasibility study to examine the role of acupuncture to reduce symptoms of lymphoedema after breast cancer: A randomised controlled trial[J]. Acupunct Med, 2014, 32(5): 387-393.

(编辑:董宇)