

干扰素在重度淋巴水肿综合治疗中的临床评价

刘大海 杜建时 韩冬梅 马 鹰 刘 卓[△]

(吉林大学中日联谊医院血管外科 吉林 长春 130033)

摘要 目的 探讨干扰素在重度淋巴水肿综合治疗中的临床疗效。方法 将 58 例重度淋巴水肿患者分为两组:对照组及加用干扰素治疗组。治疗时间为 2 个月。结果 对照组及干扰素治疗组的缓解率为 100%。对照组显效率及有效率为 42.9 %及 57.1 % , 干扰素治疗组显效率及有效率为 63.3 %和 36.7 % 统计学分析 两组之间有显著性差异($P<0.05$)。结论 加用干扰素的综合治疗可提高重度淋巴水肿的缓解率。

关键词 淋巴水肿 综合治疗 干扰素

中图分类号 R654.7 文献标识码 A 文章编号 :1673-6273(2012)23-4458-03

Clinical Evaluation of Interferon in the Comprehensive Treatment of Severe Lymphedema Clinical Valuation

LIU Da-hai, DU Jian-shi, HAN Dong-mei, MA Ying, LIU Zhuo[△]

(Department of Vascular Surgery, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, 130033, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the role of interferon in the combined treatment of severe lymphedema. **Methods:** Fifty-eight patients with severe lymphedema patients were divided into two groups: control group and the addition of interferon treatment group. Treatment for 2 months. **Results:** Control group and the interferon treatment group response rates were 100 %. The control group significant efficient and effective rate were 42.9 % and 57.1 %, interferon treatment group were 63.3 % and 36.7 %. The statistical analysis between the two groups was significant difference ($P<0.05$). **Conclusion:** The comprehensive treatment with interferon in severe lymphedema treatment can improve the response rate.

Key words: Lymphedema; Comprehensive treatment; Interferon

Chinese Library Classification(CLC): R654.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)23-4458-03

前言

重度淋巴水肿系较常见的淋巴水肿类型,系慢性淋巴水肿进展的阶段。因局部皮下组织已纤维化。目前常见的治疗方式效果不能让人满意,且这类病人症状重,生活质量差,更需提高病情的缓解率,以改善病人症状。目前对该病治疗,全世界各相关医疗学科均对此有着长期及较深入探索,但就目前为止,仍无较明显进展,缓解率再进一步提高困难很大,主要原因因为该病晚期皮下组织已纤维化,常规治疗手段对已形成纤维化的淋巴水肿疗效极差。故于淋巴水肿治疗同时给予抗纤维化治疗以改善治疗效果是否可行已成为临床治疗的新的探索。我科自 2008 年 11 月~2011 年 8 月对 58 例重度淋巴水肿患者于常规治疗时加用干扰素,使重度淋巴水肿的缓解率有一定提高。现总结如下。

1 材料与方法

1.1 病例选择

本组共 58 例,均为一侧下肢重度水肿。根据随机原则分成 2 组,对照组 28 例,其中男女各 14 例,年龄 28~70 岁,平均

45.7 岁,病程 3 年~30 年。术后出现者 8 例,外伤后出现症状者 6 例,明确感染因素引起者 5 例,未查到具体原因者 9 例。治疗组 30 例,其中男 16 例,女 14 例,年龄 26~65 岁,平均 45.2 岁,病程 2 年~30 年。术后出现者 7 例,外伤后出现症状者 3 例,明确感染因素引起者 12 例,未查到具体原因者 8 例。

1.2 方法

对照组常规给予奥扎格雷钠、长春西汀等祛聚、改善循环治疗,并根据患者病人具体病情适当给予抗炎、利尿及降纤治疗,同时应用物理治疗手段:空气压力波及烘绑治疗。2 个月为一疗程。治疗组除上述治疗外,同时应用北京凯因生物技术有限公司产品重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液(商品名凯因益生)300 万国际单位(IU),皮下注射,每日一次。2 个月为一个疗程。治疗患者同期给予卧床、患肢抬高、注意患肢皮肤的保护等一般性对症支持治疗。2 个疗程结束后根据标准评价对照射组及治疗组疗效,并给予统计学处理,以对照两组之间是否存在统计学差异。

1.3 疗效评价标准

根据国际淋巴协会的现行标准,根据淋巴水肿的程度分为三级:轻度(Ⅰ级),对患肢加压出现凹陷,肢体抬高时水肿大部分消失,未见纤维化样皮肤损害;中度(Ⅱ级),对水肿肢体加压,水肿肢体不出现凹陷,患体抬高后水肿可部分消失;重度(Ⅲ级),出现象皮肿样改变。

观察内容:患者取平卧位,分别于治疗前及治疗结束测量

作者简介:刘大海(1976-),男,大学本科,主治医师,主要研究方向:重度淋巴水肿的综合治疗 E-mail: theone5413@gmail.com

[△]通讯作者:刘卓 E-mail:liu_zhuo77@yahoo.com.cn

(收稿日期:2012-01-04 接受日期:2012-02-01)

患肢及健肢髌骨上缘上、下各 15 厘米以及内踝的周径各 1 次。分别计算缩减度和还原度 = (患侧肢体治疗以前各周径之和 - 患侧肢体治疗后各周径之和) / 患侧肢体治疗前各周径之和 × 100%。还原度 = (患侧肢体治疗以前各周径之和 - 患侧肢体治疗后各周径之和) / (患侧肢体治疗前各周径之和 - 健侧肢体治疗前各周径之和) × 100%。

疗效标准 临床治愈 临床症状消失,患侧肢体肿胀明显消退,皮肤颜色恢复正常,活动 1 日后无再次肿胀。缩减度大于 10%,还原度大于 85%。显效 临床症状明显减轻,肢体水肿基本消退,皮肤颜色和弹性有所恢复,活动一日后患肢轻度水肿,

休息可获恢复。缩减度大于 7%,还原度大于 65%。有效 临床症状部分好转,患侧肢肿胀部分减轻,皮肤象皮样变部分减轻。缩小度和还原度均在显效各项指标以下。无效 临床症状及查体体征无明显变化。

2 结果

2.1 各组间比较

对照组及治疗组所有患者好转出院。患侧肢体周径均有缩小,皮肤厚韧感较前减轻,自觉临床症状有所改善,皮下组织较治疗前松软,生活及工作能力有所提高。

表 1 水肿肢体分布

Table 1 Distribution of limb edema

患肢(Limb edema)	n	对照组(The control group)	治疗组(The treatment group)
下肢(Lower limb)	58	28	30
		左(Left) :16	左(Left) :13
		右(Right) :12	右(Right) :17

表 2 治疗前后患肢各周径和(cm)变化比较

Table 2 Before and after treatment the change of circumference limb sum (cm) change in comparison

	对照组总例数(The control group, the total cases of the control group)	各周径和平均值(The average circumference)	治疗组总例数(The treatment group, the total cases of the control group)	各周径和平均值(The average circumference)
治疗前(Before treatment)	28	137.27	30	139.32
治疗 2 个月(2 months after treatment)	28	116.35	30	112.68

表 3 临床疗效

Table 3 Clinical efficacy

	临床治愈(Cured)	显效(Significant efficient)	有效(Efficient)	无效(Invalid)
对照组肢数(Control group, the number of limbs)	0	10	18	0
百分率(%)Percentage (%)	0	42.9	57.1	0
治疗组肢数(Treatment group, the number of limbs)	0	19	11	0
百分率(%)Percentage (%)	0	63.3	36.7	0

所得数据输入 SPSS13.0 统计软件进行分析,对照组和治疗组在治疗后患肢各周径和相比 P<0.05, 差异有统计学意义。对照组及治疗组临床疗效的显效率比较存在 P<0.05, 差异及统计学意义。结果表明,加用干扰素的综合治疗可以进一步改善重度淋巴水肿的皮下纤维化,可提高重度淋巴水肿治疗的显效率,改善病人的临床症状,使病人生活及工作能力较前有所提高。

2.2 副作用

(1)感冒样综合征 :17 例病人注射后发热、寒战、乏力、背痛和消化系统症状,治疗 2~3 次后逐渐减轻。反应较明显者扑热息痛等解热镇痛剂。

(2)骨髓抑制 :22 例病人出现白细胞及血小板有所减少,

但治疗过程中白细胞计数 >3.0× 10⁹/L,观察血象,未行进一步处置。

所有副反应病人均可耐受,未见其他严重副反应。

3 讨论

肢体淋巴水肿是由多种原因引起的淋巴淤滞性疾病,其中约有 10% 的患者是先天性淋巴系统缺陷引起的原发性淋巴水肿,其余 90% 的患者则属于继发性,除丝虫病所致外,其他为局部感染、外伤、肿瘤切除手术所导致^[1]。淋巴水肿的发展经历淋巴液的蓄积、脂肪组织的增生、纤维化三个过程,最后形成重度淋巴水肿,即象皮肿^[2]。慢性淋巴水肿易反复发作,逐渐加重。病人皮下组织内积聚富蛋白淋巴液长时间刺激结缔组织,使之

增生异常,较长时间后,正常脂肪减少,大量出现的纤维组织将之替代,皮肤厚韧,造成进一步淋巴回流障碍,恶性循环使水肿加重,破坏更多淋巴管,皮肤硬化,出现皮肤疣状物,且易发生感染,进一步加剧该恶性循环。一旦形成纤维化,则由可逆性病变为不可逆性病变。患者不能参加工作,生活自理困难。且长期淋巴水肿可恶变为血管肉瘤(Stewart-Treves 综合征),愈后极差^[3,4],故对该病的治疗尤为重要。

淋巴水肿的治疗大体上主要分为保守疗法及手术疗法。保守疗法即药物及物理疗法。药物疗法主要有:抗生素、利尿剂、中药及其他药物,但疗效尚不肯定。目前物理疗法主要有 Foldi^[5]开始应用的复合理疗法,即按摩加弹力绷带包扎法及国内王岭等^[6]应用间歇压力泵治疗未发生纤维化的早期淋巴水肿,还有根据祖国医学原理干季良^[7]等应用的烘绑疗法。手术治疗主要有促进淋巴回流方面的手术,如筋膜条引流、带蒂皮瓣引流^[8]、Kawahira 等^[9]使用大网膜的改良 Kinmonth 术,提示效果较好。病变组织切除术则可以追溯到 20 世纪初, Mavili 等^[10]采用改良的 Charles 手术治疗晚期淋巴水肿患者,临床效果较满意,且淋巴造影提示淋巴的转运功能得到了提高。Kim 等^[11]报道应用改良 Auchincloss/Homans 术治疗 6 例下肢患者亦取得了良好的效果。Miller 等^[12]报道应用分期皮下病变组织切除治疗有一定疗效。Brorson 等^[13-15]开始应用负压抽吸改善症状,国内刘庆丰等^[16]也随之应用,取得明显效果。显微外科建立以来,国外尝试应用显微外科技术行淋巴管吻合术。近期疗效较佳。Campisi 等^[17,18]对长达 25 年的病人进行了治疗随访,效果较好。1980 年,德国医生 Baumeister^[19]应用自体淋巴管移植手术。也取得不错的效果。

目前虽然治疗方法较多,且有一定疗效,但难以从根本上解决问题,且疗效难以持久。早期淋巴水肿治疗效果较佳,但晚期重度淋巴水肿的治疗仍无非常好的方法,主要原因之一即为远期皮下组织的纤维化,使各种治疗方法难以奏效。故改善水肿局部纤维化,探索一条新路势在必行。

对于重度淋巴水肿,治疗通常较困难,物理治疗效果欠佳,手术亦无法治愈淋巴水肿,且仅能部分改善症状。重度淋巴水肿因皮下组织纤维化,故原常规治疗药物及物理治疗改善不明显,探讨物理治疗中加入药物以改善愈后成为一种新的探讨。如国外曾尝试香豆素药物加入治疗中,但疗效欠佳^[20]。干扰素系临床中常用的抗肝纤维化药物,近年来亦被用于抗肺纤维化及抗放疗副反应所致的皮下组织纤维化,疗效确切。干扰素抗纤维化的作用机制主要包括:(1)抑制成纤维细胞的增生。(2)抑制成纤维细胞合成细胞外基质成分。(3)刺激胶原酶分泌,加速已合成胶原降解^[21]。当然,目前干扰素对纤维化反应调节作用和治疗价值仍待深入研究。但考虑到重度淋巴水肿所致的纤维化,能否在治疗中加入干扰素,以改善症状,成为临床中新的探讨。我科应用干扰素的综合治疗重症淋巴水肿,明显改善缓解率。我们认为干扰素能使重度淋巴水肿所致的纤维化减轻,消退,从而减轻患者痛苦,改善生活质量,提高生活自理能力。便治疗中未出现治愈病例,说明重症淋巴水肿治疗之困难,仍需要进一步研究新方法且干扰素本身对慢性淋巴水肿纤维化的作用机制仍待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] 王炜. 整形外科科学[M].杭州:浙江科技出版社,1999:1534-1550
Wang Wei. Orthopedic Surgery [M]. Hangzhou: Zhejiang Science and Technology Press,1999:1534-1550
- [2] Brorson H, Svensson H. Liposuction combined with controlled compression therapy reduces arm lymphedema more effectively than controlled compression therapy alone [J]. Plast Reconstr Surg,1998, 102:1058-1067
- [3] Rodríguez-Bujaldón A, Vázquez-Bayo MC, Galán-Gutiérrez M, et al. Angiosarcoma in chronic lymphedema. Actas dermosifiliograficas,2006,97(8):525-528
- [4] Aygit AC, Yildirim M, Dervisoğlu S. Lymphangiosarcoma in chronic lymphoedema. Stewart-Treves syndrome. Journal of hand surgery Edinburgh Scotland, 1999,24(1):135-137
- [5] Foldi E, Foldi M, Weissieder H. Conservative treatment of lymphoedema of the limbs. Journal of Vascular Diseases [J]. Angiology,1985,36(3):171
- [6] 王岭, 李小明, 林瑞, 等. 乳腺癌术后上肢淋巴水肿的压力泵治疗研究[J]. 现代肿瘤医学, 2003, 11(4): 261-262
Wang Ling, Li Xiao-jun, Lin Rui, et al. Study of compression therapy of post mastectomy upper extremity lymph edema in breast cancer[J]. Journal of Modern Oncology,2003,11(4):261-262
- [7] 干季良, 张涤生, 蔡仁祥, 等. 微波烘绑肿瘤术后肢体淋巴水 79 例报告[J]. 上海第二医科大学学报, 1996, 16(2): 113
Gan Ji-liang, Zhang Di-sheng, Cai Ren-xiang, et al. Microwave Heating for Lymphedema of Postoperative Tumor:79 Cases Report[J]. Acta Universitatis Medicinalis Secundae Shanghai, 1996,16(2):113
- [8] 肖能坎, 鲁开化, 沈绍勇, 等. 背阔肌皮瓣转移治疗乳腺癌根治术后上肢淋巴水肿[J]. 中华整形外科杂志, 2000, 16(1): 7-9
Xiao Neng-kan, Lu Kai-hua, Shen Shao-yong, et al. Transposition of the pedicled latissimus dorsi myocutaneous flap for the treatment of lymphedema of the upper limb after radical mastectomy [J]. Chinese Journal of Plastic Surgery,2000,16(1):7-9
- [9] Kawahira T, Sugimoto T, Okada M, et al. An experimental study of surgical treatment for lymphedema in rats: A modified Kinmonth procedure and autologous lymph node capsule-venous anastomosis with lymph node transfer[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg,1999,5(2): 86-93
- [10] Mavili ME, Naldoken S, Safak T. Modified Charles operation for primary fibrosclerotic lymphedema [J]. Lymphology,1994,27 (1): 14-20
- [11] Kim DI, Huh S, Lee SJ, et al. Excision of subcutaneous tissue and deep muscle fascia for advanced lymphedema [J]. Lymphology,1998, 31(4):190-194
- [12] Miller TA, Wyatt LE, Rudkin GH. Staged skin and subcutaneous excision for lymphedema: a favorable report of long term results[J]. Plast Reconstr Surg,1998,102:1486-1498
- [13] Brorson H, Ohlin K, Olsson G. Adipose tissue dominates chronic arm lymphedema following breast cancer: an analysis using volume rendered CT images[J]. Lymphat Res Biol,2006(4):199-210
- [14] Brorson H. Liposuction in arm lymphedema treatment [J]. Scand J Surg,2003,92(4):287-295

(下转第 4446 页)

se Medicine,2007,6(4):7-9

- [4] 张炜, 张晖. 复方鳖甲软肝片联合黄芪注射液治疗慢性乙型肝炎 216 例临床观察[J]. 中国医药导报, 2010, 7(29): 70-71
Zhang Wei Zhang Hui. Fufangbiejiarangan chip joint Astragalus treatment of chronic hepatitis B clinical observation of 216 cases [J]. Chinese medicine Herald, 2010, 7(29): 70-71
- [5] 郭春霞, 贺永文, 彭程, 等. 急性乙型肝炎病毒感染小鼠模型的建立 [J]. 中国人兽共患病学报, 2009, 25(12): 1170-1172
Guo Chun-xia, He Yong-wen, Peng Cheng, et al. Acute hepatitis B virus infection in mice model [J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2009, 25(12): 1170-1172
- [6] 李霁虹, 赵昭性, 赵利平, 等. 不同剂量黄芪注射液对慢性乙型肝炎疗效的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2003, 6(3): 173-174
Li Ji-hong, Zhao Zhao-xing, Zhao Li-ping, et al. Different doses of Astragalus injection on the impact of chronic hepatitis B [J]. Practical Hepatology, 2003, 6(3): 173-174
- [7] 毛先晴, 欧阳静萍, 吴柯, 等. 黄芪多糖对糖尿病 KKAy 小鼠肝脏脂肪变性的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(4): 233-234
Mao Xian-qing, Ouyang Jing-ping, Wu Ke, et al. Astragalus polysaccharides on diabetic KKAy mice, the impact of liver steatosis [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2008, 16(4): 233-234
- [8] 杨志霞, 林谦, 马利, 等. 黄芪多糖丹参酮对慢性心衰大鼠 MIF 表达的调控作用[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(9): 1214-1217
Yang Zhi-xia, Lin Qian, Ma Li, et al. APS Tan MIF expression in rats with chronic heart failure of regulation [J]. Chinese Pharmacology Bulletin, 2011, 27(9): 1214-1217
- [9] 斗本加. 浅谈黄芪多糖注射液及其兽医临床应用 [J]. 山东畜牧兽医, 2011, 32(8): 42-43
Dou Ben-jia. On the APS injection and application of veterinary clinical [J]. Shandong Veterinary, 2011, 32(8): 42-43
- [10] 徐寒松, 吴青, 谢晓云, 等. 黄芪多糖对 2 型糖尿病患者外周血内皮祖细胞 PI3K/Akt/eNOS 信号通路的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(23): 4272-4276
Xu Han-song, Wu Qing, Xie Xiao-yun, et al. APS patients with type 2 diabetes, endothelial progenitor cells PI3K/Akt/eNOS signaling pathway [J]. Chinese Clinical Rehabilitation Tissue Engineering Research, 2011, 15(23): 4272-4276
- [11] 赵玉丛, 李利红. 黄芪多糖和掺伪黄芪多糖的红外光谱鉴别[J]. 中国兽医杂志, 2011, 47(6): 71-72
Zhao Yu-cong, Li Li-hong. APS and APS adulteration Infrared Spectroscopy [J]. China Animal Husbandry and Veterinary, 2011, 47(6): 71-72
- [12] 朱辉, 沈志强, 王振勇, 等. 黄芪多糖注射液对猪瘟耐热保护剂活疫苗在兔体内免疫效果的影响 [J]. 中国畜牧兽医, 2011, 38(7): 66-70
Zhu Hui, Shen Zhi-qiang, Wang Zhen-yong, et al. APS injection on the heat-resistant protective agent of classical swine fever vaccine in the effect of rabbit immune [J]. China Animal Husbandry and Veterinary, 2011, 38(7): 66-70
- [13] 谢浩, 朱艳芬, 林永联, 等. 黄芪多糖对哮喘患者血清 Th1/Th2 细胞因子及肺功能的影响[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(6): 986-988
Xie Hao, Zhu Yan-fen, Lin Yong-lian, et al. APS serum of asthma patients Th1/Th2 cytokines and pulmonary function [J]. China Laboratory Diagnosis, 2011, 15(6): 986-988
- [14] 刘蓓, 朱海燕, 高永红, 等. 黄芪多糖对 TNF- α 诱导心脏微血管内皮细胞黏附分子基因转录及 p38MAPK 信号通路的影响 [J]. 世界中医药, 2011, 6(3): 263-265
Liu Pei, Zhu Hai-yan, Gao Yong-hong, et al. APS on TNF- α -induced cardiac microvascular endothelial cell adhesion molecule gene transcription and p38MAPK signaling pathway [J]. World of Medicine, 2011, 6(3): 263-265
- [15] 郑兰兵, 魏青, 刘小玲, 等. 黄芪多糖体外抗 CVB3 病毒活性[J]. 中国医药指南, 2011, 9(13): 45-47
Zheng Lan-bing, Wei Qing, Liu Xiao-ling, et al. APA treated in vitro anti-HIV activity of CVB3 [J]. Chinese Medicine Guide, 2011, 9(13): 45-47

(上接第 4460 页)

- [15] Bagheri S, Ohlin K, Olsson G, et al. Tissue tonometry before and after liposuction of arm lymphedema following breast cancer [J]. Lymphat Res Biol, 2005, 3(2): 66-80
- [16] 刘庆丰, 周翔, 韦强. 利用肿胀吸脂技术治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿[J]. 广西医科大学学报, 2004, 21(2): 244-245
Liu Qing-feng, Zhou Xiang, Wei Qiang. The use of liposuction in the treatment of swelling of upper limb lymphedema after breast cancer [J]. Journal of Guangxi Medical University, 2004, 21(2): 244-245
- [17] Campisi C, Davini D, Bellini C, et al. Lymphatic microsurgery for the treatment of lymphedema[J]. Microsurgery, 2006, 26(1): 65-69
- [18] Baumeister RGH, Siuda S. Treatment of lymphedema by microsurgical lymphatic grafts: what is proved? [J]. Plast Reconstr Surg, 1990, 85: 34-74
- [19] Chen HC, O'Brien BM, Rogers IW, et al. Lymph node transfer for the treatment of obstructive lymphoedema in the canine model [J]. Br J Plast Surg, 1990, 43(5): 578-586
- [20] C L Loprinzi, J W Kugler, J A Sloan, et al. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer [J]. The New England Journal of Medicine, 1999, 340(5): 346-350
- [21] 何威, 叶庆俏. 干扰素对皮肤成纤维细胞的作用[J]. 国外医学生理、病理科学与临床分册, 1995, 15(3): 207-208
He Wei, Ye Qing-yi. Interferon on the role of skin fibroblasts [J]. Foreign Medical Sciences (Pathophysiology and Clinical Medicine), 1995, 15(3): 207-208