

专家论坛

继发性淋巴水肿的药物治疗策略*

付泳达 段曼 蒲露涯** 杜建时**

吉林大学中日联谊医院血管外科, 长春 130021



杜建时, 吉林大学中日联谊医院党委书记, 教授、主任医师、博士研究生导师。主要从事淋巴循环障碍性疾病及外周血管疾病的基础机制及临床诊疗研究。担任中国医疗保健国际交流促进会外周血管医学分会副主任委员、中日医学科技交流协会医院管理分会秘书长兼常委、吉林省长春市医学会第十三届理事会理事、中日医学科技交流协会血管外科学分会委员、中国康复医学会血管外科专业委员会委员、国家卫生健康委“十四五”规划教材《临床医学概论》副主编和《手术电子杂志》副总主编等职务。承担国家自然科学基金项目和省部级项目 20 余项, 主编《临床医学课程思政教学指南》《“人—动物—环境”健康知识问答》2 部专著, 发表高水平学术论文 100 余篇, 其中 SCI 论文 50 余篇。

[摘要] 继发性淋巴水肿是一种由淋巴系统功能障碍导致的慢性疾病, 全球患病人数约为 1.4~2.5 亿, 在致残性疾病中发病率高居第 2 位。随着恶性肿瘤治疗技术的进步和人口老龄化进程加速, 该疾病的发病率呈持续上升趋势。老年患者因淋巴管退行性变、组织再生能力减退及多病共存等因素, 临床表现尤为复杂, 治疗难度显著增加。目前, 继发性淋巴水肿治疗包括手术治疗、综合消肿治疗和药物治疗三大策略。手术治疗虽有一定效果, 但创伤性大且多为对症治疗, 对老年患者的适用性有限; 综合消肿治疗虽无创伤, 但治疗周期长且疗效有限, 难以满足老年患者的治疗需求; 相较而言, 药物治疗因便捷性和安全性, 在老年患者群体中显示出独特优势。近年来, 随着对疾病机制研究的深入, 具有促进淋巴管再生和功能恢复作用的抗继发性淋巴水肿药物为该疾病的治疗提供了新的契机。这些药物通过靶向炎症反应、调节免疫微环境、促进淋巴管生成及抑制纤维化等多重机制实现症状缓解与病理改善的双重效应。特别是针对老年患者这一特殊群体, 这类药物为开发兼顾疗效与安全性的个体化治疗方案提供了新思路。本文旨在系统分析改善淋巴水肿的潜力药物及药理学机制, 着重探讨老年患者的特殊治疗需求, 推动继发性淋巴水肿治疗从症状控制向病因治疗的转变, 为临床的药物治疗策略提供新视角。

[关键词] 继发性淋巴水肿; 药物治疗; 淋巴管生成; 免疫调节; 抗纤维化治疗

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.04.001

Drug treatment strategies for secondary lymphedema

Fu Yongda, Duan Man, Pu Luya**, Du Jianshi**

Department of Vascular Surgery, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130021

** Corresponding authors: Pu Luya, email: puly@jlu.edu.cn; Du Jianshi, email: dujs@jlu.edu.cn

[Abstract] Secondary lymphedema is a chronic disease caused by lymphatic system dysfunction, which affects about 140 to 250 million people worldwide and has the second highest incidence among disabling diseases. With the advancement of malignant tumor treatment technology and the acceleration of the aging process of the population, the incidence of the disease continues to rise. Elderly patients present particular clinical challenges due to age-related lymphatic degeneration, diminished tissue regeneration, and frequent comorbidities. Current therapeutic strategies encompass surgical interventions, complex decongestive therapy, and pharmacotherapy with surgical options offering limited symptomatic relief despite their invasive nature, while complex decongestive therapy proves chal-

收稿日期: 2025-04-06 修回日期: 2025-04-16 录用日期: 2025-04-24

* 吉林省自然科学基金项目 (YDZJ202501ZYTS311); 吉林省卫生科研人才专项项目 (2023SCZ08)

** 通信作者: 蒲露涯, 电子邮箱 puly@jlu.edu.cn; 杜建时, 电子邮箱 dujs@jlu.edu.cn

lenging for elderly patients due to its prolonged duration and modest efficacy. Pharmacotherapy has emerged as a particularly advantageous approach for geriatric populations, combining convenience with favorable safety profiles. Recent breakthroughs in understanding disease mechanisms have identified novel drug candidates that promote lymphatic regeneration through multiple pathways: targeting inflammatory responses, modulating immune microenvironments, stimulating lymphangiogenesis, and inhibiting fibrosis. These multimodal agents offer both symptomatic relief and pathological improvement, presenting new opportunities for developing personalized treatment regimens that balance efficacy and safety for elderly patients. This review systematically evaluates promising pharmacological agents and their mechanisms, with special emphasis on addressing the unique therapeutic needs of aging populations, aiming to advance treatment strategies from symptom control to causative therapy.

[Key words] Secondary lymphedema; Drug therapy; Lymphangiogenesis; Immunomodulation; Anti-fibrotic therapy

继发性淋巴水肿是由淋巴系统结构破坏或功能障碍引发的慢性进展性疾病,其特征为富含蛋白质的淋巴液在组织间隙异常积聚,导致持续性肿胀及纤维化、脂肪沉积等病理重塑。在乳腺癌及妇科肿瘤术后患者中,该病的发生率可达30%~50%,主要归因于淋巴结清扫或放疗造成的淋巴管损伤,临床以肢体持续性肿胀为典型表现,晚期可进展为不可逆的象皮肿,严重影响患者生存质量,其中老年患者由于生理性淋巴功能减退,往往表现出更早的临床症状和更快的病情进展^[1]。继发性淋巴水肿的核心发病机制始于淋巴管损伤导致的淋巴液淤滞,通过激活CD4⁺T细胞介导的慢性炎症反应,异常激活血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)与血管内皮生长因子受体(Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)信号通路,促使异常淋巴管生成。然而,新生的淋巴管因结构缺陷无法有效引流,持续的炎症微环境进一步诱导脂肪前体细胞分化和成纤维细胞活化,还会加速纤维脂肪沉积与组织重塑的恶性循环,这些过程在老年患者中因免疫功能紊乱和淋巴管内皮功能障碍而显著加剧^[2]。当前临床治疗以物理治疗和手术重建为主,物理疗法在老年患者中依从性受限,而手术干预对晚期组织重塑改善有限。因此,抗继发性淋巴水肿药物通过促进淋巴管生成、抑制炎症介质释放及调节免疫反应,有效缓解症状并控制病情进展,为老年患者提供了更安全有效的治疗选择^[3]。本文系统分析抗继发性淋巴水肿的潜力药物及药理学机制,旨在制定老年患者的个体化治疗策略,为临床实践提供理论依据。

1 继发性淋巴水肿的概述与病理基础

继发性淋巴水肿是一种不可治愈的慢性疾病,主要由手术、放疗损伤、感染或创伤导致淋巴管阻塞引发,在老年群体中发病风险较高。患者普遍面临肢体肿胀、反复感染及运动功能受限等问题,其症状往往在原发疾病治疗数年后显现,这一迟发特性为流行病学研究带来严峻挑战^[4]。淋巴水肿病理进程始于淋巴回流障碍,液体积聚引发血管扩张和瓣膜功能异常,进而激活促炎因子释放及巨噬细胞等免疫细胞浸润。持续炎症反应驱动组织纤维化及淋巴管结构破坏,最终形成“淋

巴淤滞—炎症—纤维化”的恶性循环,老年患者由于淋巴管舒缩功能衰退和组织修复能力下降,这一病理进程呈现更快速的进展态势,其中炎症反应的持续激活被认为是驱动疾病恶化的核心病理机制^[5]。

继发性淋巴水肿表现为进行性肢体肿胀及纤维化,病程分三期:早期水肿具有体位依赖性水肿,抬高可缓解;中期发展为不可逆性持续肿胀;晚期皮肤角质增厚、鹅卵石样丘疹伴皮下纤维化。老年患者由于代谢功能减退及组织修复能力下降,其病程进展往往更为迅速,纤维化程度更为显著。该疾病不仅导致肢体沉重感、疼痛麻木及易发感染,严重影响患者活动能力和生活质量,且常合并焦虑抑郁等心理问题,形成身心双重负担。尽管现有分期标准未涵盖疼痛等功能指标,但其对预后的影响已获临床共识。鉴于该疾病的多系统损害特性,特别是老年患者更为复杂的临床表现,临床管理应采取症状控制、功能康复与心理支持相结合的综合管理策略^[6]。

继发性淋巴水肿的病理进程由免疫失衡与慢性炎症共同驱动,其中辅助性T细胞(T helper cell, Th)亚群失衡发挥着核心调控作用。有研究表明,Th2细胞通过分泌白细胞介素(Interleukin, IL)-4与IL-13抑制淋巴管内皮细胞功能并激活转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)通路,导致纤维化及脂肪沉积。与此同时,Th1/Th17细胞的协同作用进一步加剧炎症反应和病理进程,这一免疫紊乱状态在老年患者中表现得更为突出,与其固有的免疫功能衰退和慢性低度炎症状态密切相关^[7]。现有治疗研究已证实,透明质酸酶通过调节Th1/Th2平衡逆转纤维化,进一步证实Th2的核心作用。免疫细胞还可通过影响VEGFC/VEGFR轴导致淋巴管生成异常。病理进程呈双向循环,淋巴回流障碍引发慢性炎症,炎症加速纤维化,纤维化又加重淋巴结构破坏与炎症^[8]。目前针对老年患者的治疗策略已取得重要进展,包括靶向VEGFC/VEGFR信号轴、抗炎治疗、Th2通路抑制剂(IL-4/IL-13抑制剂)和TGF- β 信号阻断剂的治疗已进入临床转化阶段,推动治疗策略从对症处理转向多靶点精准干预^[7-8]。

2 继发性淋巴水肿的药物治疗

淋巴水肿作为一种终身性疾病,目前的主要

治疗手段如压力治疗和手法淋巴引流仍以姑息性治疗为主, 其作用机制主要集中于预防液体积累, 无法从根本上修复淋巴系统的结构性损伤, 这一治疗局限在合并多种基础疾病的老年患者群体中表现得尤为显著^[9]。因此, 开发能够有效改善继发性淋巴水肿病理特征(如炎症反应、组织纤维化和脂肪沉积)的非侵入性治疗方法, 已成为该领域的重要研究方向。目前, 已有多种药物在研究中展现出潜在疗效, 包括 VEGFC、酮洛芬、多西环素、IL-4/IL-13 抗体抑制剂、芬戈莫德、他克莫司以及吡非尼酮等。这些药物通过不同机制靶向炎症、纤维化及淋巴管生成等关键病理过程, 为老年继发性淋巴水肿患者的治疗提供了新的可能性。

2.1 淋巴管重塑

2.1.1 VEGFC

VEGF 家族由 VEGFA、VEGFB、VEGFC 和 VEGFD 等成员组成, 在调控血管及淋巴管的生成与发育过程中起着关键性作用。其中, VEGFA 主要参与血管生成, VEGFB 则有助于血管的稳定和保护, VEGFC 和 VEGFD 则与淋巴管生成密切相关。相比之下, VEGFC 尤其重要, 它可激活淋巴管内皮细胞特异性表达的 VEGFR3 受体, 进而调控淋巴管内皮细胞的增殖与迁移, 有效促进淋巴管新生与功能修复, 从而改善淋巴回流障碍。基于这一机制, VEGFC 已成为当前淋巴水肿治疗领域最具潜力的靶向干预靶点^[10]。李博涵团队利用膜融合技术构建了 CD63-VEGFC 工程化外泌体, 通过小鼠模型证实其可促进淋巴管内皮细胞再生和淋巴管形成, 显著改善继发性淋巴水肿^[11]。三七皂苷 R1 在淋巴水肿模型中通过上调 VEGFC 表达, 减轻症状并促进淋巴管生成^[12]。中药白薇中提取的阿拉伯半乳糖通过激活 VEGFC/VEGFR3 通路, 促进淋巴管生成和重塑, 缓解淋巴水肿^[13]。张海峰团队利用 PLGA 微球开发了 VEGFC 缓释系统, 通过小鼠心肌梗死模型证实其可显著改善心脏功能, 表现为左心室射血分数提高和收缩末期内径减小。同时, VEGFC 通过激活 VEGFR3 信号通路, 促进了心脏淋巴管生成, 为心肌梗死后的心脏修复提供了新策略^[14]。这些研究表明, VEGFC/VEGFR3 信号通路在淋巴管生成及功能调控中具有重要作用, 为淋巴水肿和心血管疾病的治疗提供了新的理论依据和潜在策略。老年患者由于 VEGFR3 表达下降和淋巴管再生能力减弱, 对这些靶向治疗的需求更为迫切。

随着 mRNA 技术的突破性发展, 基于核酸的 VEGFC 递送策略使老年淋巴水肿治疗受到广泛关注^[14]。有研究表明, Apelin-VEGFC mRNA 递送通过激活 VEGFR3 信号通路, 在动物模型中显著促进淋巴管生成和重塑, 缓解继发性淋巴水肿^[15]。同时, 核苷修饰的 VEGFC mRNA 递送在实验性继发性淋巴水肿模型中表现出显著疗效, 能够减轻

水肿并诱导皮肤和心脏的淋巴管生成^[16]。基于其精准递送和高效表达特性, mRNA 疗法在淋巴系统疾病中具有广阔应用前景, 有望为老年患者的淋巴水肿治疗带来突破性进展^[14-16]。

2.1.2 其他生长因子

除 VEGFC 外, 其他淋巴管生成因子在临床前研究中也显示出潜在的治疗价值。Onishi 等^[17]在继发性淋巴水肿大鼠尾部模型中发现, 成纤维细胞生长因子 2 可通过促进 VEGFC 和 VEGFD 的表达来减轻水肿程度, 提高淋巴管密度, 并改善淋巴功能, 在继发性淋巴水肿模型中表现出良好的治疗效果, 尤其在老年动物模型中效果更为突出。肝细胞生长因子 (Hepatocyte growth factor, HGF) 也表现出良好的治疗效果, 有研究表明每周一次的 HGF 基因治疗可显著减轻淋巴水肿大鼠模型的肿胀程度, 并促进淋巴管生成^[18]。这些发现为老年淋巴水肿患者提供潜在的治疗选择, 特别是对传统治疗反应不佳的群体, 展现出良好的临床应用前景。

2.2 免疫调节治疗

2.2.1 非甾体类抗炎药

Tian 等^[19]在继发性淋巴水肿小鼠模型中发现, 酮洛芬通过抑制 5-脂氧合酶代谢产物白三烯 B₄, 显著逆转水肿症状, 改善淋巴功能并促进淋巴结构修复。进一步实验表明, 酮洛芬通过减轻炎症反应缓解淋巴水肿, 其机制涉及肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 VEGFC 表达的上调, 其中 TNF- α 可能通过调控 VEGFC 间接促进淋巴管修复^[20]。治疗结果显示, 酮洛芬能显著减轻尾部水肿, 改善组织病理学特征, 包括恢复表皮—真皮结构、消除扩张的微淋巴管及减少炎症细胞浸润。有临床研究表明, 淋巴水肿患者在使用酮洛芬治疗后, 症状得到缓解, 皮肤厚度显著减少, 同时血浆粒细胞集落刺激因子表达水平降低, 而 TNF- α 表达增加^[21]。这一发现对老年患者尤为重要, 因其炎症因子谱的改变往往更为显著。该研究不仅验证了抗炎治疗在淋巴水肿管理中的关键作用, 更为开发针对老年患者的精准治疗方案提供了重要依据, 提出了通过调控炎症微环境促进淋巴系统功能恢复的治疗新策略。

2.2.2 抗生素类

淋巴丝虫病是全球非遗传性继发性淋巴水肿的主要病因。多西环素作为一种广谱抗生素, 具有防治淋巴水肿和抗纤维化的作用, 而其他抗生素(如阿莫西林)未表现出类似效果^[22]。尽管多西环素未能显著改善淋巴水肿患者的肢体体积或淋巴水肿指数评分, 但其通过减轻炎症反应, 在改善患者身心健康方面发挥积极作用, 提示其可能通过调节炎症微环境间接影响淋巴水肿的病理进程^[23]。在乳腺癌相关淋巴水肿患者的临床研究中, 多西环素治疗组患者的炎症标志物(如 IL-6、TNF- α) 和纤维化标志物(如 TGF- β) 水平显著降低, 表明其通过抑制 NF- κ B 和

TGF- β /Smad 信号通路, 减少炎症和纤维化, 从而改善淋巴水肿。在老年患者中, 由于普遍存在的慢性炎症状态和纤维化倾向, 多西环素的这种调节作用可能具有特殊价值^[24]。此外, 在实验性淋巴丝虫病模型中, 四环素类药物通过干扰 IL-4R 信号通路, 显著降低炎症标志物 (如 IL-4、IL-13) 和纤维化标志物 (如 TGF- β) 水平, 减轻炎症和纤维化反应, 改善淋巴回流^[25]。多西环素通过调节炎症微环境, 为淋巴水肿治疗开辟了新途径, 尤其对炎症反应突出的老年患者具有潜在治疗价值, 尽管其在客观指标改善方面存在局限, 但作为症状缓解的优选方案仍具有重要临床价值。

2.3 CD4⁺T 细胞靶向治疗

在继发性淋巴水肿的病理生理过程中, CD4⁺T 细胞介导的炎症反应是疾病进展的核心机制^[26]。通过对小鼠尾部淋巴水肿模型及乳腺癌相关淋巴水肿 (Breast cancer-related lymphedema, BCRL) 患者活检标本的分析, 发现淋巴水肿组织中 CD4⁺Th 细胞及相关免疫细胞 (如 Treg 细胞、Th17 细胞) 的浸润显著增加, 炎症因子 (如 IL-6、TNF- α) 表达上调, 表明 Th 细胞分化和炎症反应在淋巴水肿病理过程中起关键作用, 在老年患者群体中, 这种免疫紊乱表现更为突出, 可能与年龄相关的免疫功能失调有关^[27]。此外, CD4⁺T 细胞数量的增加与疾病严重程度呈正相关, 这一现象在老年淋巴水肿患者中尤为显著, 可能与年龄相关的免疫调节功能衰退有关^[28]。这些发现不仅阐明了 Th 细胞免疫应答在淋巴水肿发病中的核心作用, 更重要的是为开发针对老年患者的靶向免疫调节治疗策略提供了理论依据。通过调控 CD4⁺Th 细胞及相关免疫反应, 有望实现淋巴功能改善和炎症控制的双重治疗目标, 具有重要的临床应用前景。

2.3.1 IL-4/IL-13 抗体 继发性淋巴水肿的发病机制与 Th2 型免疫反应的异常激活密切相关。Th 细胞可分化形成多种亚群, 包括 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞等, 其中 Th2 细胞分化在继发性淋巴水肿的发展过程中起着关键调节作用。Th2 细胞分泌的细胞因子 (如 IL-4、IL-13) 可增加淋巴液渗漏, 促进真皮和集合淋巴管中胶原蛋白沉积及纤维化, 同时抑制淋巴管生成并损害淋巴泵功能^[29]。在老年患者中, 这一病理过程往往更为显著, 与其特征性的 Th2 免疫进程密切相关。有临床研究数据证实, 采用 IL-4/IL-13 单抗 (QBX258) 治疗乳腺癌相关淋巴水肿患者 27 个月后, 表皮组织学厚度显著降低, 抑制了角质形成细胞增殖和肥大细胞浸润, 同时改善了皮肤僵硬程度 ($P < 0.001$) 和患者生活质量评分^[30]。这些研究揭示了 Th2 细胞及其分泌的 IL-4、IL-13 在淋巴水肿病理过程中的重要作用, 为靶向 Th2 通路的治疗策略提供了重要依据。

2.3.2 芬戈莫德 芬戈莫德作为鞘氨醇-1-磷酸受体调节剂, 可通过抑制淋巴细胞从淋巴结排出发挥治疗作用。研究者在 144 只 SD 大鼠中建立弥漫性脑损伤模型, 并将其分为 4 个实验组。实验结果显示连续 3 天的芬戈莫德治疗可有效抑制 AQP4 极化的丧失, 改善淋巴系统功能, 同时降低脑细胞凋亡率和慢性脑损伤模型后淀粉样前体蛋白的积累^[31]。这一发现对老年患者具有特殊意义, 因其常伴随免疫功能紊乱和神经退行性改变, 而芬戈莫德兼具的免疫调节和神经保护特性恰好针对这些病理特征。研究表明 CD4⁺T 细胞在淋巴水肿的病理过程中发挥着关键作用。这些细胞在皮肤引流淋巴结中激活后迁移至皮肤组织, 促进水肿形成、纤维化进程以及淋巴管功能障碍。为阐明这一机制, 研究者采用野生型小鼠和 CD4⁺T 细胞缺失小鼠作为实验对象, 通过建立尾部皮肤及淋巴管切除联合髂股淋巴结切除的手术模型来诱导淋巴水肿。研究结果表明, 应用芬戈莫德抑制 CD4⁺T 细胞从淋巴结释放, 可显著减轻小鼠模型的淋巴水肿症状。这一发现证实芬戈莫德具有治疗淋巴水肿的潜力, 为临床实践开辟了新的治疗途径^[32]。该研究强调了免疫反应, 特别是 T 细胞在淋巴水肿病理过程中的关键作用, 这一发现为未来治疗研究提供了方向, 更为开发针对老年患者免疫调节的治疗策略提供了重要的实验依据。

2.3.3 他克莫司 他克莫司是一种大环内酯类钙调磷酸酶抑制剂, 能够显著降低 T 细胞活性。其通过抑制 IL-2 信号通路, 能够有效抑制 CD4⁺T 细胞的增殖与分化。局部应用他克莫司不仅全身毒性风险低, 且便于患者自我给药, 在淋巴水肿治疗中展现出良好的效果^[33]。有研究表明, CD4⁺T 细胞在淋巴水肿的病理生理过程中起关键作用^[34]。他克莫司通过与 CD4⁺T 细胞中的 FK-506 结合蛋白 12 结合, 抑制钙调磷酸酶活性, 减少 IL-2 转录, 从而阻断 CD4⁺T 细胞的存活^[35]。Gardenier 等^[36]在成年雌性 (10~14 周龄) C57BL/6 J 小鼠淋巴水肿模型中发现, 局部他克莫司治疗 3~4 周后, 淋巴水肿肢体体积减小 95%, 已获 FDA 批准用于皮肤病治疗, 适合需要长期管理的老年淋巴水肿患者。这一疗效在老年患者中尤为关键, 因其 T 细胞功能紊乱往往更为显著且全身用药风险较高, BCRL 临床试验中, 他克莫司治疗 I/II 期 BCRL 患者显示出良好的安全性和可行性, 患侧手臂体积显著减少 (130.44 ± 210.13) mL, 淋巴水肿指数评分降低 (3.54 ± 4.98) 分, 患者生活质量评分也显著改善^[37]。这些研究均表明他克莫司局部干预治疗是治疗老年继发性淋巴水肿的有效策略。

2.4 抗纤维化治疗

淋巴水肿的特征性病理改变为皮肤纤维化, 其核心病理表现为胶原蛋白异常沉积伴随脂肪及结缔组织过度增生, 且纤维化程度与疾病进展呈

显著正相关,这一过程在老年患者中尤为显著,与其组织修复能力下降和慢性炎症状态密切相关。在纤维化发生机制中, TGF- β 信号通路发挥关键调控作用。有研究证实抑制 TGF- β 表达可显著改善淋巴功能并减轻纤维化程度^[38]。这一机制在乳腺癌相关淋巴水肿的临床研究中进一步被验证,患者病变组织中 TGF- β 表达水平与纤维化程度呈显著正相关,其通过促进 I 型及 III 型胶原合成,形成持续加重的纤维化病理循环^[39]。最新研究表明,血管紧张素系统的激活在老年淋巴水肿纤维化进程中也起关键作用,实验数据显示衰老淋巴水肿动物模型中血管紧张素转换酶及血管紧张素 II 表达水平显著升高。有临床前研究证实局部应用血管紧张素转换酶抑制剂卡托普利可有效抑制血管紧张素 II 生成,进而下调 TGF- β 信号通路活性,显著减轻细胞外基质沉积及成纤维细胞活化等纤维化特征。值得注意的是,该干预措施的抗纤维化效果较传统压迫疗法展现出更持久的治疗优势^[40]。

在治疗策略方面,针对老年患者的多靶点干预显示出良好前景。靶向 TGF- β 信号通路的干预措施在继发性淋巴水肿纤维化治疗中具有显著疗效。吡非尼酮作为 TGF- β 抑制剂,予以局部应用可减少细胞外基质沉积并促进淋巴管新生,同时抑制脂肪组织增生及成纤维细胞活化^[41]。口服 TGF- β 受体激酶抑制剂 EW-7197 在小鼠模型中可有效阻断促纤维化信号传导,减少胶原沉积及肌成纤维细胞活化,显著改善组织病理结构^[42]。此外,PPAR γ 激动剂(如罗格列酮)通过靶向 PDGFR α^+ 纤维脂肪祖细胞,为老年患者常见的纤维脂肪变性提供了特异性干预方案^[43]。

综上所述,针对老年淋巴水肿患者应采取以 TGF- β 通路为核心的多靶点联合治疗策略。现有研究证实,靶向 TGF- β (如吡非尼酮、EW-7197)、调节血管紧张素系统(如卡托普利)或干预纤维脂肪祖细胞(如 PPAR γ 激动剂)等策略均可改善纤维化病理改变,但其长期疗效及安全性仍需进一步验证。未来研究应探索多靶点联合治疗,以优化纤维化控制效果。

3 其他辅助协同治疗

微量元素硒在淋巴水肿病理进程和临床治疗中具有重要作用。作为人体必需营养素,硒通过参与硒蛋白合成发挥抗氧化功能。有研究表明氧化应激在淋巴水肿和脂肪水肿的病理过程中起关键作用,且硒浓度随淋巴水肿进展呈下降趋势,III 期淋巴水肿患者的硒缺乏风险是 II 期的 2.2 倍。这一现象在老年患者中尤为显著,可能与其普遍存在的营养不良和氧化应激状态加重有关。有临床研究表明补硒可显著改善乳腺癌相关淋巴水肿患者的上肢肿胀、疼痛及活动受限的程度,通过调节血清代谢、脂质代谢、核苷酸代谢及维生素

代谢途径,缓解淋巴水肿的病程进展^[44]。此外,视黄酸激动剂在体外实验和临床前模型中被证实可增强淋巴管内皮细胞迁移和分化能力,促进淋巴管生成^[45]。此外,针对老年患者的营养干预策略显示出独特优势,一项纳入 135 例超重或肥胖 I 期及 II 期乳腺癌相关淋巴水肿患者的研究显示,低卡饮食联合合生元补充能显著改善患者生活质量,减轻水肿体积并降低体质量指数,其中体质量指数管理效果尤为显著。合生元补充显著降低瘦素、TNF- α 和丙二醛水平,提高超氧化物歧化酶活性,与水肿体积减小及生活质量改善密切相关,这一综合效应在超重或肥胖的老年淋巴水肿患者中更为明显^[46]。这些研究成果为老年淋巴水肿患者的综合管理提供了重要依据,强调了在传统治疗基础上结合营养干预和微生态调节的个体化治疗策略,对改善患者预后具有重要临床价值。

4 总结与展望

继发性淋巴水肿是一种由淋巴转运功能障碍引起的进行性疾病,主要由癌症治疗(如淋巴清扫或放射治疗)诱发,其特征为局部组织肿胀、纤维化及免疫系统异常反应,严重影响患者生活质量,在老年患者中表现尤为突出,常伴随更显著的纤维化进程和复杂的共病状态。近年来,针对继发性淋巴水肿发病机制的研究取得重要进展,特别是炎症反应和免疫微环境调控方面。有研究表明 VEGF 信号通路、免疫调节药物及抗纤维化治疗在临床前模型中展现出良好效果,其中针对老年患者免疫功能特点开发的精准干预策略具有特殊临床价值。未来的治疗策略将更加注重免疫系统的特异性干预,通过整合基因治疗、免疫细胞疗法及先进药物递送系统等多种手段,实现淋巴管功能重建和病理微环境改善的双重目标。这种多模式联合治疗策略不仅有望改善病理学改变,还可能促进淋巴管功能重建,实现更持久的临床疗效。由于老年患者免疫衰老和多重用药等特点,对治疗策略的精准性和安全性提出了更高要求。未来研究将着重探索免疫调节、抗纤维化及生长因子调控等策略的协同作用,这些进展将大幅提升继发性淋巴水肿的临床管理水平,为改善患者预后,特别是老年高危人群的生活质量提供新的治疗范式。

参考文献

- [1] Grada A A, Phillips T J. Lymphedema: pathophysiology and clinical manifestations [J]. J Am Acad Dermatol, 2017,77(6):1009-1020.
- [2] Lee S O, Kim I K. Molecular pathophysiology of secondary lymphedema [J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12:1363811.
- [3] Jia W, Hitchcock-Szilagy H, He W, et al. Engineering the lymphatic network: a solution to lymphedema [J]. Adv Healthc Mater, 2021,10(6):e2001537.

- [4] Rockson S G. Advances in lymphedema[J]. *Circ Res*, 2021,128(12):2003–2016.
- [5] Bernas M, Al-Ghadban S, Thiadens S, et al. Etiology and treatment of cancer-related secondary lymphedema [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2024,41(4):525–548.
- [6] Brown S, Dayan J H, Kataru R P, et al. The vicious circle of stasis, inflammation, and fibrosis in lymphedema [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2023,151(2):330e–341e.
- [7] Kataru R P, Wisner I, Baik J E, et al. Fibrosis and secondary lymphedema: chicken or egg? [J]. *Transl Res*, 2019,209:68–76.
- [8] Sung C, Wang S, Hsu J, et al. Current understanding of pathological mechanisms of lymphedema[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2022,11(7):361–373.
- [9] Yuuki S, Yiyang C, Toyooki M. Therapeutic lymphangiogenesis is a promising strategy for secondary lymphedema [J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(9):7774.
- [10] Deng Y, Zhang X, Simons M. Molecular controls of lymphatic VEGFR3 signaling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015,35(2):421–429.
- [11] Li B H, Yang J, Wang R, et al. Delivery of vascular endothelial growth factor (VEGFC) via engineered exosomes improves lymphedema [J]. *Ann Transl Med*, 2020,8(22):1498.
- [12] Bao J M, Hou T, Zhao L, et al. Notoginsenoside R1 reduces acquired lymphedema and increases lymphangiogenesis by promoting VEGF-C expression via cAMP/PKA/CREB signaling [J]. *Phytomedicine*, 2025,139:156554.
- [13] Li N, Ruan M, Chen W, et al. An arabinogalactan isolated from *cynanchum atratum* promotes lymphangiogenesis and lymphatic vessel remodeling to alleviate secondary lymphedema[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024,273(Pt 2):133061.
- [14] Zhang H F, Wang Y L, Tan Y Z, et al. Enhancement of cardiac lymphangiogenesis by transplantation of CD34⁺ VEGFR3⁺ endothelial progenitor cells and sustained release of VEGF-C[J]. *Basic Res Cardiol*, 2019,114(6):43.
- [15] Creff J, Lamaa A, Benuzzi E, et al. Apelin-VEGF-C mRNA delivery as therapeutic for the treatment of secondary lymphedema[J]. *EMBO Mol Med*, 2024,16(2):386–415.
- [16] Szöke D, Kovács G, Kemecei É, et al. Nucleoside-modified VEGFC mRNA induces organ-specific lymphatic growth and reverses experimental lymphedema [J]. *Nat Commun*, 2021,12(1):3460.
- [17] Onishi T, Nishizuka T, Kurahashi T, et al. Topical bFGF improves secondary lymphedema through lymphangiogenesis in a rat tail model[J]. *PRS Global Open*, 2014,2(8):e196.
- [18] Saito Y, Nakagami H, Morishita R, et al. Transfection of human hepatocyte growth factor gene ameliorates secondary lymphedema via promotion of lymphangiogenesis [J]. *Circulation*, 2006,114(11):1177–1184.
- [19] Tian W, Rockson S G, Jiang X, et al. Leukotriene B4 antagonism ameliorates experimental lymphedema [J]. *Sci Transl Med*, 2017,9(389):eaal3920.
- [20] Nakamura K, Radhakrishnan K, Wong Y M, et al. Anti-inflammatory pharmacotherapy with ketoprofen ameliorates experimental lymphatic vascular insufficiency in mice [J]. *PLoS One*, 2009,4(12):e8380.
- [21] Rockson S G, Tian W, Jiang X, et al. Pilot studies demonstrate the potential benefits of antiinflammatory therapy in human lymphedema[J]. *JCI Insight*, 2018,3(20):e123775.
- [22] Debrah A Y, Mand S, Specht S, et al. Doxycycline reduces plasma VEGF-C/sVEGFR-3 and improves pathology in lymphatic filariasis[J]. *PLoS Pathog*, 2006,2(9):e92.
- [23] Mand S, Debrah A Y, Klarmann U, et al. Doxycycline improves filarial lymphedema independent of active filarial infection: a randomized controlled trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2012,55(5):621–630.
- [24] Brown S, Dayan J H, Coriddi M, et al. Doxycycline for the treatment of breast cancer-related lymphedema [J]. *Front Pharmacol*, 2022,13:1028926.
- [25] Furlong-Silva J, Cross S D, Marriott A E, et al. Tetracyclines improve experimental lymphatic filariasis pathology by disrupting interleukin-4 receptor-mediated lymphangiogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2021,131(5):e140853.
- [26] Li C Y, Kataru R P, Mehrara B J. Histopathologic features of lymphedema: a molecular review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(7):2546.
- [27] Fu A, Liu C. Analysis of CD4⁺ T-helper-associated hub gene signature and immune dysregulation via RNA-sequencing data in a mouse tail model of lymphedema[J]. *Gland Surgery*, 2023,12(9):1141–1157.
- [28] Avraham T, Zampell J C, Yan A, et al. Th2 differentiation is necessary for soft tissue fibrosis and lymphatic dysfunction resulting from lymphedema [J]. *FASEB J*, 2013,27(3):1114–1126.
- [29] Kim D, Tian W, Wu T T, et al. Abnormal lymphatic sphingosine-1-phosphate signaling aggravates lymphatic dysfunction and tissue inflammation [J]. *Circulation*, 2023,148(16):1231–1249.
- [30] Mehrara B J, Park H J, Kataru R P, et al. Pilot study of anti-Th2 immunotherapy for the treatment of breast cancer-related upper extremity lymphedema[J]. *Biology (Basel)*, 2021,10(9):934.
- [31] Feng D, Liu T, Zhang X, et al. Fingolimod improves diffuse brain injury by promoting AQP4 polarization and functional recovery of the glymphatic system [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024,30(3):e14669.
- [32] Ly C L, Cuzzone D A, Kataru R P, et al. Small numbers of CD4⁺ T cells can induce development of lymphedema [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2019,143(3):518e–526e.
- [33] Forte A J, Boczar D, Huayllani M T, et al. Pharmacotherapy agents in lymphedema treatment: a systematic review[J]. *Cureus*, 2019,11(12):e6300.
- [34] Forte A J, Boczar D, Huayllani M T, et al. Topical ap-

- proach to delivering targeted therapies in lymphedema treatment; a systematic review [J]. *Cureus*, 2019, 11 (12):e6269.
- [35] Zhou M, Kamarshi V, Arvin A M, et al. Calcineurin phosphatase activity regulates Varicella-Zoster Virus induced cell-cell fusion [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16 (11):e1009022.
- [36] Gardenier J C, Kataru R P, Hespe G E, et al. Topical tacrolimus for the treatment of secondary lymphedema [J]. *Nat Commun*, 2017,8:14345.
- [37] Gulmark Hansen F C, Jørgensen M G, Sørensen J A. Treatment of breast cancer-related lymphedema with topical tacrolimus; a prospective, open-label, single-arm, phase II pilot trial[J]. *J Breast Cancer*, 2023,26(1):46–59.
- [38] Carrillo Diaz de Leon M, Keane K, Roizes S, et al. Not just fibrotic; endothelial-derived TGF β maintains contractile function and lymphatic muscle phenotype during homeostasis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, 326 (1):C269–C281.
- [39] Baik J E, Park H J, Kataru R P, et al. TGF- β 1 mediates pathologic changes of secondary lymphedema by promoting fibrosis and inflammation[J]. *Clin Transl Med*, 2022,12(6):e758.
- [40] Brown S, Nores G, Sarker A, et al. Topical captopril; a promising treatment for secondary lymphedema [J]. *Transl Res*, 2023,257:43–53.
- [41] Will P A, Kilian K, Bieback K, et al. Lymphedema-associated fibroblasts are related to fibrosis and stage progression in patients and a murine microsurgical model [J]. *Plast Reconstr Surg*,2024,154(4):688e–700e.
- [42] Bowman C, Rockson S G. The role of inflammation in lymphedema;a narrative review of pathogenesis and opportunities for therapeutic intervention[J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(7):3907.
- [43] Chen Z, Ghavimi S, Wu M, et al. PPAR γ agonist treatment reduces fibroadipose tissue in secondary lymphedema by exhausting fibroadipogenic PDGFR α^+ mesenchymal cells[J]. *JCI Insight*, 2023,8(24):e165324.
- [44] Lee H, Lee B, Kim Y, et al. Effects of sodium selenite injection on serum metabolic profiles in women diagnosed with breast cancer-related lymphedema-secondary analysis of a randomized placebo-controlled trial using global metabolomics[J]. *Nutrients*, 2021,13(9):3253.
- [45] Sung C, Jiao W, Park S Y, et al. Lymphatic endothelial cell RXR α is critical for 9-cis-retinoic acid-mediated lymphangiogenesis and prevention of secondary lymphedema [J]. *FASEB J*, 2023,37(1):e22674.
- [46] Navaei M, Haghghat S, Janani L, et al. The effects of synbiotic supplementation on antioxidant capacity and arm volumes in survivors of breast cancer-related lymphedema [J]. *Nutr Cancer*, 2020,72(1):62–73.