

· 讲座 ·

乳腺癌根治术后上肢淋巴水肿的研究进展

李喆 葛海燕

乳腺癌根治术后上肢淋巴水肿(breast cancer-related lymphedema, BCRL)是乳腺癌根治术后延迟出现的持续加重的上肢水肿。BCRL 与术后立即发生的上肢水肿不同,其发病机制不清,且无有效的治疗方法,至今仍是一项临床难题。笔者就近年来 BCRL 在发病机制、治疗和预防方法的新进展作一介绍。

1 发病机制

BCRL 的发病机制目前尚不清楚,早期公认的是淋巴梗阻学说或称淋巴限流学说(stopcock hypothesis)。该学说认为切除腋窝淋巴结时切断了大量淋巴管,使上肢淋巴引流通路受阻,大量富含蛋白质的淋巴液滞留在组织间隙,导致间隙内胶体渗透压升高,使血管内大量液体进入组织间隙形成高蛋白水肿。高浓度蛋白刺激成纤维细胞增殖导致皮下组织纤维化,限制淋巴管的再生,由此形成恶性循环,加之反复发作的淋巴管炎,最终导致淋巴管的硬化和栓塞,丧失引流功能。但随着研究的深入,研究者发现淋巴梗阻学说不能解释许多临床现象,如:(1)大部分接受腋窝淋巴结清除的患者都不发生上肢水肿,而部分仅接受前哨淋巴结活检组织检查的患者却出现了上肢水肿;(2)BCRL 多在腋窝淋巴结清除术后 1~3 年才出现,有延迟出现的特性;(3)上肢水肿范围并非累及整个上肢,一般情况下手部多不受累,而且定量淋巴造影(quantitative lymphoscintigraphy, QL)显示水肿侧手部淋巴引流与健侧引流速度没有差别^[1];(4)淋巴水肿肢体的组织间液中蛋白质浓度和胶体渗透压都低于未发生水肿的肢体,表现为低蛋白水肿,且与水肿程度呈负相关。这些截然相反的结果提示淋巴梗阻学说过于简单,应该有其他机制参与 BCRL 的发生^[2]。

淋巴造影技术的发展,特别是近年来出现的 QL 和淋巴淤滞造影^[3](lymphatic congestion lymphoscintigraphy, LCL),进一步证实了淋巴梗阻因素在 BCRL 发生

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2012.02.012

基金项目:国家自然科学基金资助项目(51003078);上海市卫生局科研课题(2008133)

作者单位:200072 上海,同济大学附属第十人民医院甲状腺及乳腺外科(李喆);200120 上海,同济大学附属东方医院普通外科(葛海燕)

通信作者:葛海燕, E-mail: gesurgery@163.com, gsfx2005@yahoo.com.cn

中占主要地位,也为 BCRL 的个体差异和延迟性出现作出了较为合理的解释。Stanton 等^[4]应用 QL 动态观察了 36 例 BCRL 患者上肢肌肉和皮下组织的淋巴引流情况,发现术后 7 个月所有患者未发生水肿,30 个月时有 19% 的患者出现上肢水肿;值得注意的是,这 19% 的患者在术后 7 个月时肌肉和皮下组织的淋巴引流量就超过日后不发生水肿患者,因此作者认为上肢肌肉和皮下淋巴引流量升高是 BCRL 的易患因素。BCRL 患者肌肉的淋巴引流量明显超过皮下组织引流量,是上肢淋巴液的主要来源和引流通路;皮下和肌肉淋巴引流速度均明显下降,肌肉淋巴引流速度下降幅度明显超过皮下组织,并且与水肿程度呈正相关,提示肌肉淋巴引流受损是导致上肢水肿的主要原因^[4]。淋巴淤滞造影进一步显示上肢水肿与淋巴管的收缩性能(淋巴泵功能)下降明显相关,上肢淋巴泵功能受损越重,上肢水肿的程度越重^[4]。基于上述研究,作者提出了淋巴泵功能衰竭假说(working hypothesis)。该假说认为 BRCL 患者先天存在易患素质(淋巴泵功能储备不足),而腋窝淋巴结清除增加了上肢淋巴泵输出淋巴的后负荷;类似于高血压病性心衰的发生过程,由于长期超负荷做功最终导致泵功能衰竭而出现失代偿的淋巴水肿。有学者用电镜观察到 BRCL 患者集合淋巴管壁外层平滑肌细胞出现明显变性,而且这种变性具有从肢体近端向远端发展的特点,也为泵衰竭假说提供了形态学的证据^[5]。

但泵衰竭假说还不能解释水肿上肢低蛋白的现象。2010 年 Bates^[6]在淋巴泵衰竭假说的基础上又提出了组织间隙压力失调假说(interstitial hypothesis)。该假说认为,由于淋巴泵功能衰竭,淋巴引流通路梗阻导致从组织间隙进入毛细淋巴管的组织间液的流速明显下降,组织间质细胞感受到组织液流速下降的刺激而增加血管内皮细胞生长因子 C(vascular endothelial growth factor C, VEGF-C)的分泌;VEGF-C 通过与周围毛细血管内皮细胞上的血管内皮细胞生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)结合,导致毛细血管内皮细胞对水分的渗透系数(hydraulic conductivity)增加,从而导致大量水分滤出使间质流体静水压上升,增加淋巴液的生成,而恢复组织间液向淋巴管的流速以达到新的平衡。由于 VEGF-C 与血管内皮细胞上 VEGFR-2 结合仅使内皮细胞的渗透系数增加,并不增加对蛋白的渗透性^[7],从而解释了水肿上肢组织间质的低蛋白现象。

2 诊断与分级标准

上肢水肿的诊断较为简单,视诊和触诊即可定性诊断。轻度淋巴水肿最初表现为手部和前臂皮下静脉的消失、肘部和上臂远端轮廓饱满和虎口皮褶变厚;中重度水肿出现凹陷性水肿和皮下纤维脂肪组织硬化。但对于轻症患者

者,由于优势侧(经常用的那只手)和非优势侧本身就存在差别,视诊和触诊容易导致误判,此时需要进行定量检测。评价肢体水肿程度的定量指标包括:上臂周径(circumference measurement, CM)、水置换量(water displacement, WD)、组织张力(tissue tonometer)、分布容积和单位局部淋巴流量等^[8]。水置换法虽有良好的相关性,但因肿胀的皮下和皮肤组织仅占上肢体积的 20% 以下,体积增加的百分数不一定反映淋巴水肿的实际程度;组织张力可通过压力计测量,根据测量组织凹陷程度来判断水肿的程度;肿胀组织增加的水容积还可通过生物电阻抗(bioimpedance spectroscopy)和双束吸收比色计(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)^[9]进行测量,其最为精确,多用于疗效观察。淋巴管造影或放射性核素淋巴造影可测定局部淋巴流量,是淋巴水肿诊断、鉴别与疗效观察的常用方法。CT、MRI 和超声检查可以减去骨和肌肉成分,提供更为准确的测量,但临床应用意义不大。

目前临床上最常用的方法还是测量肢体的周径,即通过间隔一定距离测量上肢不同部位的周长,与健侧上肢做比较。关于测量部位各学者看法不一,国内左文述建议取患肢腕横纹处、腕上 10 cm 处、肘部及肘上 10 cm 处进行测量,开发芝^[10]则认为 6 点测量法即经虎口的掌径、腕部、前臂中点、肘部、上臂中点及上臂根部能更全面反映上肢的水肿情况。国外学者一般采用间隔 4 cm 进行多点测量,近年来多应用 perometer 将多点测量结果自动转化为体积^[11]。关于水肿的分级,国际淋巴学会分为 3 级^[12],国内多采用左文述提出的标准分为 3 度^[13]。

3 发病危险因素和预防

由于上肢水肿的发病机制中存在着自行加重的恶性循环,水肿一旦形成很难治愈,因此,明确发病的危险因素并加以预防是关键。从 BCRL 的形成机制分析,与淋巴水肿形成的相关因素包括:上肢淋巴产生较多(前负荷重)、集合淋巴束收缩能力差、淋巴系统的解剖结构变异、深浅层淋巴管及淋巴系统和静脉系统之间的交通支数量少、淋巴管的再生能力弱、人体对间质蛋白的降解能力不足等。但是,这些因素是先天性的,可干预性差,而与临床治疗相关危险因素的研究更具有现实意义。

关于上肢水肿发生的危险因素有大量学者进行了研究,但研究结果也不尽相同。2008 年香港 Mak 等^[14]应用配对病例对照研究的方法分析了 101 例中重度 BCRL 发病的危险因素,多因素回归分析发现伤口感染和年龄是 BCRL 的高危因素;探索性分析发现伤口感染、患侧为优势侧、肥胖、年龄增长是促使 BCRL 加重的潜在风险因素;体重指数超标即便是在低体重指数人群中亦是

BCRL 的危险因素。2009 年美国 Meeske 等^[15]进行了一项大宗病例的回顾性研究,共统计了 494 例病例,其中白种人 271 例,黑种人 223 例,随访 50 个月,多因素分析发现发病年龄(每增加 1 年,OR 增高 0.96),高血压史,肥胖($BMI \geq 30$),腋窝淋巴结清除 10 枚以上为 BCRL 的危险因素;黑种人的上肢水肿发生率高于白种人(28% 比 21%),但人种因素并非 BCRL 的危险因素。作者认为减肥、控制血压及前哨淋巴结活组织检查可降低术后上肢淋巴水肿风险。2009 年美国的 Tsai 等^[16]进行了一项临床荟萃分析研究,统计了 2008 年以来发表的 98 篇文献,应用随机效应模型统计汇集风险比。结果显示根治术后出现 BCRL 的风险比腺叶切除高 [$RR = 1.42$; 95% 可信区间 (CI) 为 1.15 ~ 1.76];腋窝淋巴结清除术较无腋窝淋巴结清除的风险明显升高 ($RR = 3.47$, 95% CI 为 2.34 ~ 5.15);腋窝淋巴结清除较前哨淋巴结活组织检查风险上升 ($RR = 3.07$, 95% CI 为 2.20 ~ 4.29);放射治疗 ($RR = 1.92$; 95% CI 为 1.61 ~ 2.28) 和腋窝淋巴结转移阳性 ($RR = 1.54$; 95% CI 为 1.32 ~ 1.80) 是危险因素。综上所述,目前较为公认的 BCRL 危险因素是腋窝淋巴结清除范围、放射治疗范围和时机、切口并发症及术后功能锻炼 4 项。前哨淋巴结活组织检查术的广泛应用、严格掌握放射治疗指征和时机、预防和及时处理术后并发症、术后早期恰当的功能锻炼被认为是预防 BCRL 的关键。

4 治疗方法的选择

对早期轻型病例,国内外学者均倾向于首选保守疗法。其原理是通过物理热能和机械压力改善局部微循环,促进淋巴液回流,阻止纤维组织的增生。常见方法包括复合理疗(complex decongestive physiotherapy, CDT)、气动压缩袖套(pneumatic compression devices, PCDs)、高压电刺激(high-voltage stimulation, HVES)和低水平激光治疗(low-level laser therapy, LLLT)^[17]。CDT 被认为可以明显提高淋巴管转运速率、淋巴流速和淋巴回流速率^[18];LLLT 疗法被认为可以刺激淋巴管生成、提高淋巴转运速度并抑制皮下组织纤维化,值得进一步关注^[19]。

手术疗法多用于中重度水肿,依治疗目的分为病变组织清除术和生理性淋巴引流术两类,但这种分类并非绝对,临床治疗中往往联合应用。如病变组织切除术最早由 Sistrunk^[20]于 1927 年应用于 BCRL 的治疗,在切除水肿皮肤和皮下浅筋膜组织的同时也切除了深筋膜,试图建立深浅淋巴系统的联系;随后 Thompson^[21]对该术式进行了改良,将一条皮下组织瓣包埋于上肢神经血管束旁来桥接深浅淋巴系统;但两种术式的临床疗效都不令人满意,并且创伤大,瘢痕明显,严重影响上肢功能,目前只限于晚期橡皮肿病例。吸脂术创伤

较小,对于脂质肿胀阶段治疗效果明显,可以改善患肢的外观和功能,与压迫疗法相结合还可有效预防复发;但对纤维化明显的淋巴水肿治疗效果不理想;也有学者认为抽脂术存在损伤残余淋巴管加重水肿的风险^[22],国内外学者更倾向于将其与生理性淋巴引流手术(如转移带蒂肌皮瓣引流术)联合应用^[23]。

生理性淋巴引流术是通过重建淋巴通路或淋巴静脉吻合将滞留在水肿上肢中的淋巴液引流到其他部位的淋巴池或静脉系统中。重建淋巴引流通路手术最符合生理,始终是研究的热点。在 20 世纪 70 年代,研究者多采用将淋巴管含量丰富的带蒂组织瓣转移到水肿上肢的方法,通过带蒂组织瓣吸收水肿上肢内过多的淋巴液,促进淋巴回流,常选用的组织瓣包括大网膜和背阔肌皮瓣,虽也有取得较好疗效的报道,但创伤大。随着显微外科技术的进步,20 世纪 90 年代出现淋巴管移植术,这种方法最符合生理,但对显微外科技术的要求更高;而且适宜作移植的淋巴管不仅要有相当的口径,还要有一定的长度,来源十分有限,最常用的是对侧下肢的表浅淋巴管。淋巴管缺乏肌层组织,吻合难度大,且存在造成供体健肢发生继发性淋巴回流障碍的风险,其应用价值尚存有争论^[24]。而静脉在解剖及功能上与淋巴管有许多相似之处,且浅表静脉取材方便,来源广泛,供区不会遗留静脉回流障碍,因此被认为是桥接淋巴管的最好代用品^[25]。但是,BCRL 患者深浅淋巴管多同时受累,移植的静脉易发生闭锁而导致手术失败,因此不适宜进行静脉移植。由于淋巴结的节律收缩在淋巴循环中可发挥类似泵的作用,可促进淋巴管再生,因而自体淋巴结移植被认为可在正常组织与淋巴回流障碍区域之间建立尽可能广泛的联系而重建淋巴循环。Becker 等^[26]最先开展了自体淋巴结移植治疗 BCRL 的动物实验和临床应用;2006 年其报道将腹股沟淋巴结转移至腋区治疗 24 例 BCRL 患者的 5 年随访结果,发现 10 例患者的上肢周径恢复正常,12 例上肢周径明显减少,仅 2 例效果不明显,62.5% 的患者不需继续物理治疗,术后淋巴闪烁造影技术证实移植淋巴结功能正常。2009 年 Lin 等^[27]对该术式进行了改良,将腹股沟淋巴结皮瓣转移到水肿上肢腕部也取得很好的疗效。淋巴结移植治疗 BCRL 的长期效果稳定,尤其对于早期病例效果最佳,但淋巴造影并未证实有新生淋巴管出现,这需要进一步的临床验证。

除重建淋巴引流通路的术式外,将上肢过多淤滞的淋巴液通过淋巴静脉吻合导入静脉系统也是治疗 BRCL 的重要手术方式。自 1963 年 Laine 首先报道淋巴静脉吻合术的动物实验以来,大量学者对该项术式进行了改良和创新,如曾应用于临床的手术包括淋巴管-静脉吻合、淋巴结-静脉吻合、集合淋巴结-静脉吻合以及集束淋巴管-静脉吻合等,手术方式包括端-侧、端-端和桥接,其中以超微淋巴管静脉端-端吻合(lymphaticovenular bypass, LVB)和集束淋巴管-

静脉吻合术开展最为成熟^[28]。LVB 技术最早由 Yamada 报道,2006 年 Campisi 等^[29]报道用该项技术治疗 625 例肢体淋巴水肿患者,经过 25 年的随访观察,83% 的患者术后患肢肿胀体积平均减少了 67%,85% 的患者不再需要保守治疗;2009 年 Suami 等^[28]报道应用该技术治疗 20 例 BCRL 患者,19 例取得明显疗效,术后 1 个月水肿肢体体积下降 29%,术后 6 个月为 39%,术后 1 年为 35%,且无手术并发症,因此,研究者认为应用上肢皮肤小切口,在水肿上肢不同部位行 2~3 个 LVB 可以有效减轻水肿程度,具有创伤小,无供区损伤的优势,是 BCRL 的最佳治疗方式。集束淋巴管-静脉吻合术利用肢体集合淋巴管有节律的自主收缩活动产生相当高的压力,推动淋巴液回流,从而保证患者具有良好的远期疗效^[30],但目前没有应用于 BCRL 的经验。

这类手术成功的关键在于选择具有正常收缩功能的淋巴管、合适的吻合技术及手术时机。只有正常淋巴管和多个吻合口通畅才能重建淋巴通道,建立有效引流;因此,有学者认为术前和术中行荧光淋巴造影有助于选择功能正常的淋巴管,指导手术部位和皮肤切口的选择并能明确手术效果^[31]。但事实上,从发病机制分析 BCRL 是由于上肢淋巴泵功能衰竭的结果,中重度患者淋巴功能均有明显减退。因此,有学者主张生理性引流手术应在早期(未出现水肿)进行^[32];但并非所有乳腺癌手术患者均出现 BCRL,因此手术时机还存在争论。自 1996 年首个淋巴管内皮细胞特异性受体 VEGFR-3 抗体被发现后,使淋巴管形成的分子机制取得了较快的进展。目前已知 VEGF-C、VEGF-D 与受体 VEGFR-3 结合后可诱导淋巴管新生,通过基因治疗诱导淋巴管再生,值得深入研究^[33-34]。

5 结语

随着乳腺癌发病率的升高和治疗方法的进步,乳腺癌患者术后生存期逐渐延长,术后出现 BCRL 患者的绝对数量也逐渐增加,因此,明确 BCRL 的发病机制并针对性制定确实有效的治疗方法和预防策略显得尤为迫切。目前绝大多数针对 BCRL 的研究都来自临床,对 BCRL 发病机制的基础研究缺乏。加强基础研究,建立能模拟 BCRL 发生过程的动物模型和能精确评价淋巴系统引流能力的技术将有利于评价各种新手术方法的有效性。寻找特异性淋巴系统再生因子进行靶向性治疗应是今后的研究重点。

【关键词】 乳腺癌根治术;淋巴水肿

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Stanton AW, Modi S, Mellor RH, et al. A quantitative lymphoscintigraphic evaluation of lymphatic function in the

- swollen hands of women with lymphoedema following breast cancer treatment[J]. Clin Sci, 2006, 110(5):553-561.
- [2] Stanton AW, Modi S, Mellor RH, et al. Recent advances in breast cancer-related lymphedema of the arm: lymphatic pump failure and predisposing factors[J]. Lymphat Res Biol, 2009, 7(1):29-45.
- [3] Modi S, Stanton AW, Svensson WE, et al. Human lymphatic pumping measured in healthy and lymphoedematous arms by lymphatic congestion lymphoscintigraphy[J]. J Physiol, 2007, 583(Pt1):271-285.
- [4] Stanton AW, Modi S, Bennett Britton TM, et al. Lymphatic drainage in the muscle and subcutis of the arm after breast cancer treatment[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 117(3):549-557.
- [5] Koshima I, Kawada S, Moriguchi T, et al. Ultrastructural observations of lymphatic vessels in lymphedema in human extremities[J]. Plast Reconstr Surg, 1996, 97(2):397-405.
- [6] Bates DO. An interstitial hypothesis for breast cancer related lymphoedema[J]. Pathophysiology, 2010, 17(4):289-294.
- [7] Bates DO. The chronic effect of vascular endothelial growth factor on individually perfused frog mesenteric microvessels[J]. J Physiol, 1998, 513 (Pt1): 225-233.
- [8] Smoot BJ, Wong JF, Dodd MJ. Comparison of diagnostic accuracy of clinical measures of breast cancer-related lymphedema: area under the curve[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2011, 92(4):603-610.
- [9] Gjorup C, Zerahn B, Hendel HW. Assessment of volume measurement of breast cancer-related lymphedema by three methods: circumference measurement, water displacement, and dual energy X-ray absorptiometry[J]. Lymphat Res Biol, 2010, 8(2):111-119.
- [10] 开发芝. 乳房整形再造外科[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001:155.
- [11] Czerniec SA, Ward LC, Refshauge KM, et al. Assessment of breast cancer-related arm lymphedema-comparison of physical measurement methods and self-report[J]. Cancer Invest, 2010, 28(1):54-62.
- [12] Mayrovitz HN. Assessing local tissue edema in postmastectomy lymphedema[J]. Lymphology, 2007, 40(2): 87-94.
- [13] 左文述. 现代乳腺肿瘤学[M]. 济南:山东科学技术出版社, 1996:286.
- [14] Mak SS, Lee YM, Tse SM, et al. Risk factors for the initiation and aggravation of lymphoedema after axillary lymph node dissection for breast cancer[J]. Hong Kong Med J, 2009, 15(Suppl 4):S8-S12.
- [15] Meeske KA, Sullivan-Halley J, Smith AW, et al. Risk factors for arm lymphedema following breast cancer diagnosis in Black women and White women[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 113(2):383-391.
- [16] Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, et al. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(7):1959-1972.
- [17] Leal NF, Carrara HH, Vieira KF, et al. Physiotherapy treatments for breast cancer-related lymphedema: a literature review [J]. Rev Lat Am Enfermagem, 2009, 17(5):730-736.
- [18] 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):114-125.
- [19] Ahmed Omar MT, Abd-El-Gayed Ebid A, El Morsy AM. Treatment of post-mastectomy lymphedema with laser therapy: double blind placebo control randomized study[J]. J Surg Res, 2011, 165(1):82-90.
- [20] Sistrunk WE. Contribution to plastic surgery: Removal of scars by stages; an open operation for extensive laceration of the anal sphincter; the Kondoleon operation for elephantiasis[J]. Ann Surg, 1927, 85(2):185-193.
- [21] Thompson N. Buried dermal flap operation for chronic lymphedema of the extremities: Ten-year survey of results in 79 cases [J]. Plast Reconstr Surg, 1970, 45(6):541-548.
- [22] Frick A, Hoffmann JN, Baumeister RG, et al. Liposuction technique and lymphatic lesions in lower legs: Anatomic study to reduce risks[J]. Plast Reconstr Surg, 1999, 103(7):1868-1873.
- [23] Qi F, Gu J, Shi Y, et al. Treatment of upper limb lymphedema with combination of liposuction, myocutaneous flap transfer, and lymph-fascia grafting: A preliminary study[J]. Microsurgery, 2009, 29(1):29-34.
- [24] Lohrmann C, Felmerer G, Foeldi E, et al. MR lymphangiography for the assessment of the lymphatic system in patients undergoing microsurgical reconstructions of lymphatic vessels[J]. Microvasc Res, 2008, 76(1):42-45.
- [25] Morihisa Y, Inoue Y, Kiyokawa K, et al. Objective assessment of the efficacy of supermicrosurgical lymphaticovenous

- anastomosis and microsurgical lymphaticovenous implantation in a case of axillary lymphorrhea[J]. J Reconstr Microsurg, 2008,24(1):29-32.
- [26] Becker C, Assouad J, Riquet M, Hidden G. Postmastectomy lymphedema: Long-term results following microsurgical lymph node transplantation[J]. Ann Surg, 2006,243(3):313-315.
- [27] Lin CH, Ali R, Chen SC, et al. Vascularized groin lymph node transfer using the wrist as a recipient site for management of postmastectomy upper extremity lymphedema[J]. Plast Reconstr Surg, 2009,123(4):1265-1275.
- [28] Suami H, Chang DW. Overview of surgical treatments for breast cancer-related lymphedema[J]. Plast Reconstr Surg, 2010, 126(6):1853-1863.
- [29] Campisi C, Davini D, Bellini C, et al. Lymphatic microsurgery for the treatment of lymphedema[J]. Microsurgery, 2006, 26(1):65-69.
- [30] Campisi C, Boccardo F. Microsurgical techniques for lymphedema treatment: derivative lymphatic venous microsurgery[J]. World J Surg, 2004, 28(6):609-613.
- [31] Ogata F, Narushima M, Mihara M, et al. Intraoperative lymphography using indocyanine green dye for near-infrared fluorescence labeling in lymphedema[J]. Ann Plast Surg, 2007, 59(2):180-184.
- [32] Boccardo F, Casabona F, De Cian F, et al. Lymphedema microsurgical preventive healing approach: A new technique for primary prevention of arm lymphedema after mastectomy[J]. Ann Surg Oncol, 2009,16(3):703-708.
- [33] Saaristo A, Veikkola T, Tammela T, et al. Lymphangiogenic gene therapy with minimal blood vascular side effects[J]. JEM, 2002, 196(6):719-730.
- [34] Saaristo A, Karkkainen MJ, Alitalo K. Insights into the molecular pathogenesis and targeted treatment of lymphedema[J]. Ann N Y Acad Sci, 2002, 979:94-110.

(收稿日期:2011-04-16)

(本文编辑:罗承丽)

李喆,葛海燕. 乳腺癌根治术后上肢淋巴水肿的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2012,6(2):201-208.

中华医学会