

脂肪水肿的研究进展

王立铨, 龙 笑*

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 整形外科, 北京 100032)

摘要:脂肪水肿是一种罕见的疾病。该病患者多为女性,以皮下脂肪的异常沉积而导致双下肢肿大特点。该病具有遗传倾向,也可受激素水平影响。特征性的临床表现:如疼痛、易瘀伤、“袖口征”等。需要与脂肪水肿鉴别诊断的主要疾病有淋巴水肿、肥胖、痛性肥胖症和慢性静脉疾病等。脂肪水肿的治疗包括心理健康教育、减重、保守治疗和手术治疗。目前,使用超膨胀局部麻醉和振动套管下的吸脂术作为首选的手术方案。

关键词: 脂肪水肿;脂肪沉积;鉴别诊断;吸脂手术

中图分类号:R62 文献标志码:A

Research progress of lipoedema

WANG Li-quan, LONG Xiao*

(Department of Plastic Surgery, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100032, China)

Abstract: Lipoedema is an uncommon disease disorder characterized by bilateral enlargement of the legs due to abnormal depositions of subcutaneous fat and essentially affects females. The disease has been reported with genetic tendency and can also be affected by hormone level of the host. Lipoedema has characteristic clinical manifestations, like pain, easy bruising and “cuff sign”. In clinical, main diseases considered for differential diagnosis are lymphedema, obesity, Dercum’s disease and chronic venous disease. Management of lipoedema includes psychological health education, weight loss, conservative treatment and operative treatment. There are increasing reports supporting liposuction using super tumescent local anesthesia and vibrating cannulas as the preferred surgical option.

Key words: lipoedema; fatty deposition; differential diagnosis; liposuction

脂肪水肿(lipoedema)这一概念,首先在1940年被提出,是一种特发于女性的,以双侧下肢水肿和皮下脂肪异常堆积为特征的疾病^[1]。本文综述检索近几年来关于脂肪水肿的最新研究,针对该病的发病机制、临床表现、诊断、鉴别诊断和治疗策略进行总结概括。目的是要引起临床工作者对于该病的重视,为准确地诊断提供依据,并对治疗策略的制定给予一些线索。

1 发病机制和流行病学

至今尚未明确脂肪水肿的病因学。这种疾病有一定的遗传性,遗传方式与X连锁显性遗传或有性别限制的常染色体显性遗传方式一致,但也不排除存在寡基因遗传的可能,因此还有待进一步的研究。该疾病与激素水平有关,脂肪水肿特发于女性患者,尤其是处于青春期,孕期和绝经期的女性。但也有

收稿日期:2019-11-18 修回日期:2020-07-25

基金项目:国家自然科学基金(81670444)

*通信作者(corresponding author):pumclongxiao@126.com

很少一部分的男性患者会患病,特殊的是,这些男性患者都诉有激素失衡相关的疾病。因此,就目前研究表明性激素水平的波动对于该病是有一定影响的^[2]。

除了以上这两种因素还有很多关于脂肪水肿病因学的研究。比如:脂肪水肿组织的免疫组化结果显示有坏死的脂肪细胞且周围浸润着 CD68⁺的巨噬细胞^[3]。在脂肪水肿患者的脂肪形成途径中酪氨酸激酶途径没有被激活,且生长因子受体也是没有被激活的^[4]。从脂肪水肿患者中分离出来的间叶细胞标志物 CD90 和内皮细胞标志物 CD146 的表达也显著增强^[5]。血管内皮细胞生长因子受体 3 (VEGFR-3) 杂合子失活性的错义突变和 PIT-1 基因的突变也被报道过^[6]。由此可见,免疫因子的表达与该病有密切的关联,但是以上这些发现都需要更多的实验来证明。

2 临床表现

脂肪水肿通常是双侧对称分布的,呈非凹陷性水肿,四肢抬高后水肿不改善。很有特征性的一点是,脂肪水肿患者的手与足的不受影响的,因此在患者的踝部会看见一道明显的分界线,区分了病变组织与正常组织,称之为“袖口症”,也可称其为“烟囱腿”。脂肪水肿的另一特征就是疼痛,患者描述它为钝痛,并伴有沉重的压迫感。压迫患处,久坐久站皆可以引发疼痛。患者易出现瘀伤,这些瘀伤是由于患者脆弱的毛细血管受经受不住轻微的触压而引起的。而且大多数患者都有尝试节食和锻炼来减重的经历,但最后外形轮廓以及症状都没有明显的改善^[7]。

3 诊断与鉴别诊断

对于脂肪水肿的诊断主要依赖于病史和体格检查。临床病史应着重于症状的发作和持续时间、症状的进展、症状的加重程度以及治疗前的措施^[8]。体格检查对于脂肪水肿的诊断是非常关键的,上述的临床表现都是可以用来诊断的依据。充血性心力衰竭,慢性肾功能不全,肝硬化和低蛋白血症等皆可引发凹陷性水肿,体格检查会提供很多的线索如呼吸困难,颈静脉充盈,胸腔积液和腹水。双侧非凹陷性水肿也可以是由甲状腺激素失衡引起的胫前黏液

水肿,因此需要测定患者的促甲状腺激素水平。另外,药物也是引起下肢水肿的原因,常见的包括钙离子通道阻滞剂、皮质类固醇激素、噻唑烷二酮类等^[9]。以下是常见的鉴别诊断:

3.1 淋巴水肿 (lymphoedema)

淋巴水肿是由于淋巴功能障碍引起的局部肿胀。典型的下肢淋巴水肿的患者,常常诉有淋巴结活检,放射治疗和清扫史,也可描述有患侧蜂窝织炎或表面感染史。水肿通常是单侧的且从腹股沟向下延伸,早期触之柔软,呈凹陷性水肿,后期可进展为纤维化,Stemmer 征阳性(无法捏起第二趾背侧的皮肤),而在单纯的脂肪水肿中,Stemmer 征为阴性。对比脂肪水肿,淋巴水肿通常是无痛的,对于触压的敏感性并不是这么明显,且淋巴水肿不易形成瘀伤^{[8][10]}。辨别两者公认的金标准是功能性淋巴荧光闪烁成像,该技术可以通过放射性示踪剂看见患侧淋巴运输的受损。电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)也可以帮助区分, MRI 的敏感性更高,淋巴水肿的患者可以显示真皮和皮下组织的增厚,以及皮下脂肪液体淤积导致组织呈蜂窝状外观。脂肪水肿患者的 CT/MRI 图像通常显示双下肢弥漫性脂肪性肥大,但未见皮肤异常^[11]。

3.2 肥胖症/局部肥胖

肥胖(obesity)是全身性的,体质指数(BMI)增加。脂肪水肿患者的脂肪堆积通常出现在四肢,下肢为多,且患者的 BMI 也可以表现正常。此外,尽管许多脂肪水肿患者也可能超重,会试图通过饮食和锻炼来调节,但最终效果是很不理想的,而单纯肥胖的女性往往不会出现这种情况^[12]。

3.3 痛性肥胖症(Dercum's disease, DD)

脂肪水肿也可能被误认为是痛性肥胖症,两者有共同的基本特征,如自发的或触压引起的疼痛和瘀伤。DD 是一种不常见的痛性脂肪代谢不良,是常染色体显性遗传疾病,主要发生在绝经后的妇女。DD 会出现多发性疼痛的脂肪团,最常见的部位是四肢、躯干、骨盆和臀部。DD 通常还有一些典型的伴随症状与系统性病变,如反复发作的头痛,二型糖尿病的发生率升高等^[13]。生物电阻抗频谱(bioelectrical impedance spectrum, BIS)是一种非侵入性的评估组织水肿程度的方式,可有助于区分脂肪水肿和 DD^[14]。

3.4 静脉疾病

双下肢肿大的另一常见情况是慢性静脉疾病(chronic venous disease)。静脉淤滞与水肿的典型区别包括凹陷性水肿,腿抬高后症状改善以及长期静脉疾病患者的皮肤改变和软组织纤维化。此外,与水肿形成对照的是,静脉淤滞性肿胀一般不会延伸到臀部,但会累及脚踝和脚部。下肢超声对静脉功能的评估有助于诊断^[15]。

4 治疗策略

4.1 健康教育与心理咨询

脂肪水肿患者的生活质量与心理状态的恶化有关联,大多数患者都因为他们不成比例的身材而产生消极情绪。尤其是在进行运动和饮食控制后,不仅没有改善当前的症状,躯干的脂肪量的减少反而进一步加重身材比例的失调,这种二次打击带来的挫败感与失落的情绪会严重影响患者的生活。因此,要对患者积极进行健康教育与心理咨询,让患者清楚地了解当前病情发展的程度,对疾病有一个充分的认识^[16]。

4.2 控制体质量

脂肪水肿是一种慢性进行性疾病,随着时间推移,会出现下肢肌肉丧失、力量减弱、肢体畸形以及运动能力丧失的情况。这样来看,体育锻炼的减少是脂肪水肿进一步恶化的危险因素,尤其是在体质量不断增加的情况下。肥胖也是控制脂肪水肿的一个重要且可改变的因素,早期的体质量控制可能减少局部炎性反应,会减少并发症的发生如关节病变^[17]。

4.3 保守治疗

目前推荐的脂肪水肿保守治疗——减充血淋巴治疗(decongestant lymphatic therapy, DLT)。这种方法刺激动脉、静脉和淋巴流动,防止水肿加重,减少

合并淋巴与静脉其他疾病。主要包括体育锻炼,人工淋巴引流(manual lymph drainage, MLD),多层加压绷带的使用,精细皮肤护理。

4.4 手术治疗

对于保守治疗很少或没有改善的患者,应选择手术治疗。抽脂术(liposuction)和脂肪切除被广泛用于治疗脂肪水肿。在脂肪水肿患者中,抽脂治疗可显著改善症状和提升生活质量^[18]。使用超膨胀局部麻醉和振动套管抽脂术是目前公认的治疗水肿的有效方法^[19]。65%以上的患者可以终止或减少保守治疗。在剩下的患者中生活质量、敏感性和活动能力明显改善^[20]。在水肿的晚期,病变部位会有大量的脂肪沉积。因此,多次手术是必要的。同时也强调了术后24 h内使用压迫服装的必要性^[21]。

第二种外科治疗方法为大面积的脂肪切除术。脂肪沉积物会造成严重的机械困难,如膝盖外翻畸形,甚完全不能行走。这种情况下,切除术可能是唯一的治疗方法。不过到目前为止,还没有证据表明脂肪组织去除量与改善程度之间存在相关性,也不能确定去除脂肪的“理想”时机^[22]。

5 问题与展望

由于脂肪水肿属于一种罕见病,报道的病例数与相关文献量较少,在临床上的研究还不够深入,总结目前存在的问题以及主要发展方向有以下两点。首先,至今尚未明确脂肪水肿的病因学。希望从基础医学、临床医学和流行病学三个方面入手,综合遗传、免疫以及病理多个方面研究,分析出致病的主要因素,进而制定有效的预防措施。其次,至今尚无临床公认的治疗指南。现在使用的治疗方法还是以改善症状为主。希望在明确脂肪水肿的病因学后,针对病因并基于大量的随机对照实验,制定出完善的治疗策略。

参考文献:

- [1] Wold LE, Hines EA, Allen EV. Lipedema of the legs; a syndrome characterized by fat legs and edema [J]. Ann Intern Med, 1951, 34: 1243-1250.
- [2] Child AH, Gordon KD, Sharpe P, *et al.* Lipedema: an

inherited condition [J]. Am J Med Genet A, 2010, 152A: 970-976.

- [3] Suga H, Araki J, Aoi N, *et al.* Adipose tissue remodeling in lipedema: adipocyte death and concurrent regeneration

- [J]. *J Cutan Pathol*, 2009, 36: 1293-1298.
- [4] Schneble N, Wetzker R, Wollina U. Lipedema lack of evidence for the involvement of tyrosine kinases[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2016, 30: 161-163.
- [5] Priglinger E, Wurzer C, Steffenhagen C, *et al.* The adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells from lipedema patients: Are they different? [J]. *Cytotherapy*, 2017, 19: 849-860.
- [6] Bano G, Mansour S, Brice G, *et al.* Pit-1 mutation and lipoedema in a family[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2010, 118: 377-380.
- [7] Shavit E, Wollina U, Alavi A. Lipoedema is not lymphoedema: a review of current literature [J]. *Int Wound J*, 2018, 15: 921-928.
- [8] Warren Peled A, Kappos EA. Lipedema: diagnostic and management challenges[J]. *Int J Womens Health*, 2016, 8:389-395.
- [9] Schellong SM, Wollina U, Unger L, *et al.* Leg swelling [J]. *Internist (Berl)*, 2013, 54: 1294-1303.
- [10] Birkballe S, Jensen MR, Noerregaard S, *et al.* Can tissue dielectric constant measurement aid in differentiating lymphoedema from lipoedema in women with swollen legs? [J]. *Br J Dermatol*, 2014, 170: 96-102.
- [11] Iker E, Mayfield CK, Gould DJ, *et al.* Characterizing lower extremity lymphedema and lipedema with cutaneous ultrasonography and an objective computer-assisted measurement of dermal echogenicity [J]. *Lymphat Res Biol*, 2019, 17: 525-530.
- [12] Forner-Cordero I, Szolnoky G, Forner-Cordero A, *et al.* Lipedema: an overview of its clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disproportional fatty deposition syndrome-systematic review [J]. *Clin Obes*, 2012, 2: 86-95.
- [13] Beltran K, Herbst KL. Differentiating lipedema and Dercum's disease [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41: 240-245.
- [14] Crescenzi R, Donahue PMC, Weakley S, *et al.* Lipedema and Dercum's disease: a new application of bioimpedance [J]. *Lymphat Res Biol*, 2019, 11:1-9.
- [15] Naouri M, Samimi M, Atlan M, *et al.* High-resolution cutaneous ultrasonography to differentiate lipoedema from lymphoedema[J]. *Br J Dermatol*, 2010, 163: 296-301.
- [16] Alwardat N, Di Renzo L, Alwardat M, *et al.* The effect of lipedema on health-related quality of life and psychological status: a narrative review of the literature[J]. *Eat Weight Disord*, 2019.doi.org/10.1007/s40519-019-00703-x.
- [17] Macdonald JM, Sims N, Mayrovitz HN. Lymphedema, lipedema, and the open wound: the role of compression therapy[J]. *Surg Clin North Am*, 2003, 83: 639-658.
- [18] Peprah K, Macdougall D. Liposuction for the treatment of lipedema: a review of clinical effectiveness and guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2019.PMID:31479212.
- [19] Sandhofer M, Hanke CW, Habbema L, *et al.* Prevention of progression of lipedema with liposuction using tumescent local anesthesia; results of an international consensus conference[J]. *Dermatol Surg*, 2019, 1:1-9
- [20] Schmeller W, Hueppe M, Meier-Vollrath I. Tumescent liposuction in lipoedema yields good long-term results[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166: 161-168.
- [21] Peled AW, Slavin SA, Brorson H. Long-term outcome after Surgical treatment of lipedema[J]. *Ann Plast Surg*, 2012, 68: 303-307.
- [22] Wollina U, Heinig B, Schonlebe J, *et al.* Debulking surgery for elephantiasis nostras with large ectatic podoplanin-negative lymphatic vessels in patients with lipo-lymphedema[J]. *Eplasty*, 2014, 14,e11-18.