

· 综 述 ·

水肿型未分化疾病的研究现状与展望

姜铮 王金委 王雨婷 刘斌萍

未分化疾病 (medically unspecified disease, MUD) 是指医学上无法解释的躯体症状或处于疾病未分化期尚不能明确归因于某一系统的疾病^[1]。水肿型 MUD 是全科门诊中较为常见的一种 MUD 类型,指的是那些表现为水肿症状,但尚未能够明确诊断为特定疾病的情况。由于其临床表现多样且复杂,尚未被明确纳入现有的疾病分类体系^[2],这给患者的准确诊断和有效治疗带来极大挑战。本文旨在综述水肿型 MUD 的研究现状,并探讨其发展趋势,以期对未来研究提供参考和借鉴。

1 水肿型 MUD 患病率

水肿型 MUD 的患病率不容忽视,一项英国的调查研究显示水肿的患病率大约为 0.393%,而在住院患者中,这一比例显著上升至 28.5%,其中约 11% 的患者被诊断为水肿型 MUD^[3],这表明水肿型 MUD 在住院患者中较为常见,可能与住院患者的整体健康状况较差有关。一项丹麦研究发现老年人水肿型 MUD 患病率近 0.4%,而住院患者中则高达 39%^[4],这提示老年人群在水肿型 MUD 发病中面临较高风险,可能与老年人群的生理功能退化和慢性疾病共病有关。国内目前关于水肿型 MUD 相关研究较少,2020 年一项针对综合性医院全科门诊水肿患者就诊情况分析表明,在全科医生的门诊临床工作中,水肿患者占同期就诊人次的 1.70%,其中水肿型 MUD 占水肿患者 12.62%^[5]。这表明水肿型 MUD 在基层医疗机构中较为常见,需引起足够重视。

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.012.019

基金项目: 2022 年杭州医学院科技创新引导基金项目 (CX2022021); 2021 年浙江省教育厅一般科研项目 (Y202146068)

作者单位: 317200 浙江台州, 杭州医学院附属天台医院全科医学科

2 水肿型 MUD 特征与分类

2.1 特征 水肿型 MUD 可以出现在身体的任何部位,包括四肢、眼睑、腹部等,表现为皮肤肿胀、发亮,有时伴有皮肤紧绷感或疼痛感,不仅给患者带来身体上的不适,还可能导致行动不便、呼吸困难等严重后果,严重影响患者的生活质量^[6,7]。其病程呈现出显著的个体差异性,部分患者发作短暂,而部分患者则可能遭受持续性水肿困扰。病程持续时间不仅与疾病严重性相关,也与治疗反应和患者的整体健康状况紧密相连^[8]。

水肿型 MUD 患者还可能伴有其他多种症状,包括体重的快速波动、呼吸困难、尿量减少、心悸、持续的疲劳乏力、皮肤关节改变、消化系统症状、情绪波动、睡眠障碍等^[9]。这些复杂的临床表现加大了对水肿型 MUD 患者进行综合管理和个体化治疗的必要性的重视。

2.2 分类 根据水肿的分布范围和性质,可以将水肿型 MUD 分为局限性水肿、全身性水肿、凹陷性水肿、非凹陷性水肿等^[10],详见表 1。

3 水肿型 MUD 病因与发病机制

水肿型 MUD 的发生是一个多因素的复杂过程,涉及遗传背景、环境暴露以及免疫系统的异常反应等多个维度^[2],深入理解这些因素如何相互作用,对于揭示水肿型 MUD 的病理本质至关重要。

3.1 遗传因素 遗传变异在水肿型 MUD 的发生中扮演着重要的角色。有研究表明,淋巴管功能障碍可诱发全身系统性疾病如水肿,这与淋巴管的组织分布和功能调节方式有关,研究揭示了乳糜微粒通过 VEGF-A/VEGFR2 和 ROCK1/2 通路调节淋巴管内皮细胞间连接和通透性的双重调节机制,这可能与基因变异有关^[11]。一篇专家共识中提到,遗传性血管性水肿是由 C1-INH、FXII、ANGPT1、PLG 基因突变导致^[12]。这些基因可能与血管通透性、淋巴循环、肾脏功能等方面有关,它们的异常变化可能导

表1 水肿型MUD分类

类别	分布范围	性质与特点	可能的原因
局限性水肿	特定部位	只出现在身体的某个特定部位,如四肢、眼睑等。	局部血管通透性增加、淋巴回流受阻或局部感染等。
全身性水肿	全身多个部位	涉及全身多个部位,如四肢、躯干、面部等。	心脏、肾脏或肝脏等器官的功能障碍。
凹陷性水肿	下肢、腹部等	受压后形成明显的凹陷,松开后凹陷逐渐平复。	皮下组织液体积聚。
非凹陷性水肿	皮肤或皮下组织	受压后不会形成明显的凹陷,松开后皮肤恢复原状。	皮肤或皮下组织的炎症、过敏或药物反应等。

致水分代谢失衡,从而引发水肿。

此外,遗传因素还可能影响个体对环境因素的敏感性。一项研究发现,遗传变异是影响个体对潜在环境触发因素敏感性的关键因素,具有特定遗传背景的人可能更容易受到环境因素的影响,从而增加患水肿型MUD的风险^[12]。因此,在研究水肿型MUD病因时,需综合考虑遗传和环境因素的相互作用。

3.2 环境因素 环境因素对水肿型MUD的发生同样具有重要影响。不良生活习惯、环境污染等因素都可能增加患病风险。例如,长期久坐、缺乏运动等不良生活习惯可能导致下肢静脉回流不畅,进而引发水肿。环境和生活习惯等因素在水肿的诱发及加重中起重要作用,它们可以影响身体的炎症反应和血管通透性^[13]。此外,Abdollahi等^[14]研究指出,长期暴露于重金属、有毒化学物质等环境污染也可能对肾脏、肝脏等器官造成损害,导致水分代谢失衡,引发水肿。

近年来的研究表明,气候变化也可能对水肿型MUD的发生产生影响。极端天气事件如暴雨、洪水等可能导致水源污染和环境破坏,从而增加患水肿型MUD的风险^[15]。因此,需要关注环境变化对水肿型MUD的影响,并采取相应措施来减少该影响。

3.3 免疫系统异常 免疫系统异常在水肿型MUD的发病机制中扮演重要角色。有研究发现,水肿型MUD患者可能存在免疫系统紊乱^[16,17],如自身免疫性疾病、过敏等。这些疾病可能导致血管通透性增加、炎症反应加剧等,导致液体渗出到组织间隙中,形成水肿。这些变化可能发生在全身多个部位,包括皮肤、黏膜和内脏器官等,导致全身性水肿。此外,这些疾病还可能引起全身炎症反应,导致血管扩张、充血和液体渗出^[18]。

值得注意的是,免疫系统异常与水肿型MUD的严重程度密切相关,免疫系统紊乱越严重,其水肿程度可能越重,病程也可能更长^[19]。这提示在治疗水肿型MUD时,需关注患者免疫系统状态,并采取相应治疗措施来纠正免疫系统紊乱。

4 水肿型MUD临床表现与诊断

4.1 临床表现 水肿型MUD的水肿不仅广泛分布于身体各部位,其性质也多样,这可能与不同的病理机制有关^[10]。此类患者还可能伴随各种不同症状,这些同样是病情进展的指征^[20]。探讨水肿型MUD的临床表现,需同时了解水肿型MUD与其他疾病,如肾脏疾病、心脏病、肝脏等疾病在临床表现上的重叠和区别^[20],这不仅增加了诊断难度,也使治疗方案的选择变得复杂,最终增加了疗效的不确定性。同时,水肿型MUD可能引发的并发症,如感染、血栓形成等,也需要综合考虑和有效管理。因此,为了优化患者管理,多学科团队合作显得尤为重要。通过不同学科专家的共同评估,有助于制定一个综合治疗方案。此外,多学科团队还可以提供持续的医疗支持和定期评估,以实现长期跟踪与管理,并提高患者对疾病管理的认识和自我管理能力。

4.2 诊断方法 诊断水肿型MUD首先需要通过详细询问患者的病史来获取关键信息,如水肿的出现时间、所涉及的部位、性质以及伴随症状,这有助于医生对病情进行初步的评估。接着通过详细体格检查,查看患者的皮肤、黏膜、淋巴结、心肺等关键部位,以评估水肿的程度和范围,并寻找可能的病因线索。实验室检查可进一步为诊断提供重要依据,鉴别和排除其他可能的疾病,避免误诊或漏诊。

总之,水肿型MUD的临床表现复杂多样,需要综合考虑患者的病史、体格检查和实验室检查等多方面因素进行诊断,并注意鉴别诊断的重要性,以便更准确地识别水肿型MUD,为患者提供及时有效的治疗。

5 治疗策略

水肿型MUD作为一种临床表现多样、发病机制复杂的疾病,其治疗策略同样需要综合考虑多个方面。水肿型MUD的治疗策略包括药物治疗、物理治疗、心理治疗等多种手段,以及不同治疗方法之间的联合应用与个性化治疗方案。

5.1 药物治疗 药物治疗是水肿型MUD治疗的重要手段之一,根据其病因和临床表现,医生可以选

择不同的药物进行治疗。利尿剂是临床上治疗水肿的常用药物之一,一项基于病例的讨论中提到,利尿剂通过减轻水钠潴留,减少血管内液体量,有效改善或消除水肿^[21]。有研究认为,水肿与微循环障碍、免疫和炎症等相关,因此,抗组胺类、皮质类固醇、非甾体抗炎药、单克隆抗体等药物可通过控制血管通透性、减轻炎症反应等机制来改善水肿^[22]。此外,还有一些具有改善微循环、促进淋巴回流的药物也可以用于水肿型MUD的治疗^[23,24]。

药物治疗的优点在于作用直接、效果显著,但需要注意的是,不同药物的作用机制和适应证有所不同,因此在使用时需要根据患者的具体情况进行选择。同时,药物治疗也可能带来一定的副作用和风险,因此在使用时需要谨慎评估患者的身体状况和药物反应。

5.2 物理治疗 物理治疗是水肿型MUD治疗的另一种重要手段,常用的物理治疗方法有按摩、热敷、冷敷、压迫等。有多项研究发现,使用激光血液照射、脉冲磁疗、二氧化碳浴、医用弹力袜、手法引流等方法可以通过促进局部血液循环、改善淋巴回流、减轻炎症反应等方式来缓解水肿症状,使患者生活质量得到有效提高^[25-27]。

物理治疗的优点在于无创伤、无副作用,适用于各种年龄段的患者。但需要注意的是,不同的物理治疗方法适用于不同的水肿类型和部位,因此在使用时需要根据患者的具体情况进行选择。此外,物理治疗需要长期坚持才能取得较好的效果,因此患者需要有一定的耐心和毅力。

5.3 心理治疗 心理治疗在水肿型MUD治疗中无法完全代替传统医疗方式,但同样占有重要地位^[10]。由于水肿型MUD的病程久、易反复、治疗效果不明显,患者往往容易出现焦虑、抑郁等情绪问题^[1]。因此,在治疗过程中需要关注患者的心理状态,及时给予心理疏导和支持。

心理治疗可以通过帮助患者缓解情绪压力、增强自信心、提高治疗依从性等方式来促进疾病的康复,研究显示,接受心理治疗的患者在随访期间,其生活质量和心理健康状况明显提升^[28]。常用的心理治疗方法包括认知行为疗法、放松训练、心理教育等,可根据患者的具体情况进行个性化选择和应用。

5.4 联合应用与个性化治疗 在水肿型MUD的治疗中,不同治疗方法之间的联合应用可以取得更好的治疗效果^[10]。例如,药物治疗和物理治疗可以相

互补充,共同缓解水肿症状;药物治疗和心理治疗可以共同改善患者的心理状态,提高治疗依从性。

同时,针对不同患者群体的个性化治疗方案也是水肿型MUD治疗的重要方向。医生需要根据患者的年龄、性别、病情严重程度、病因等因素进行综合考虑,制定个性化的治疗方案。例如,对于年轻患者,可以更加注重药物治疗和物理治疗的效果;对于老年患者,需要更加注重药物的安全性和副作用问题;对于心理压力较大的患者,则需关注情绪变化,加强心理疏导。

5.5 前沿技术的应用 随着医学技术的不断发展,一些前沿技术也逐渐应用于水肿型MUD的治疗中。例如,基因治疗和免疫治疗等新技术为水肿型MUD的治疗提供了新的思路和方法。基因治疗可以通过纠正遗传缺陷或增强细胞功能来从根本上治疗水肿型MUD^[29];免疫治疗则可以通过调节免疫系统功能来减轻炎症反应和水肿症状^[30]。这些新技术虽然目前尚处于临床研究和探索阶段,但未来有望为水肿型MUD患者带来更精准和有效的治疗选择。

6 展望

水肿型MUD未来聚焦于更加精准和个性化的治疗方案。随着分子生物学和基因技术的发展,靶向药物治疗已经在遗传性血管水肿中取得进展^[31],未来有望在其他类型的水肿中应用。此外,个性化治疗、纳米技术药物递送和基于分子机制的治疗方案正在成为未来研究的重点方向^[32],旨在为水肿患者带来更多有效选择。

7 结论

本文深入探讨了水肿型MUD的多维治疗策略,揭示治疗的复杂性与挑战性,突显不同治疗方式间的协同效应与联合应用的广阔前景,并展望其未来发展趋势,旨在为临床医生和科研工作者开辟新的思考路径,为患者带来精准高效的治疗选择,提升患者生活质量。

本文尚存在不足之处,对治疗方法的细节描述不够深入、对前沿技术的介绍不够全面。因此,未来的研究方向应更加注重细节和前沿技术的探索,以期在水肿型MUD的研究领域取得突破和进展,为人类的健康事业作出贡献。

参考文献

- 1 娄铮,刘颖,邵双阳,等.未分化性疾病(未分化疾病)的研究进展[J].全科医学临床与教育,2021,19(7):636-639.
- 2 Koirala A, Pourafshar N, Daneshmand A, et al. Etiology

- and management of edema: A review[J]. *Adv Kidney Dis Health*, 2023, 30(2): 110-123.
- 3 Moffatt CJ, Keeley V, Franks PJ, et al. Chronic edema: A prevalent health care problem for UK health services[J]. *Int Wound J*, 2017, 14(5): 772-781.
 - 4 Norregaard S, Bermark S, Karlsmark T, et al. LIMPRINT: Prevalence of chronic edema in health services in Copenhagen, Denmark[J]. *Lymphat Res Biol*, 2019, 17(2): 187-194.
 - 5 吴新校, 杨凯超, 吴伟东. 三级综合性医院全科门诊水肿患者就诊情况研究[J]. *全科医学临床与教育*, 2020, 18(10): 931-932.
 - 6 Starmer HM, Cherry MG, Patterson J, et al. Head and neck lymphedema and quality of life: The patient perspective[J]. *Support Care Cancer*, 2023, 31(12): 696.
 - 7 周煦川, 刘宾, 韩悦, 等. 下肢淋巴水肿功能, 残疾和健康问卷与淋巴水肿生活质量问卷在继发性下肢淋巴水肿中的诊断价值[J]. *临床外科杂志*, 2024, 32(3): 253-257.
 - 8 Ahmadinejad M, Razban F, Jahani Y, et al. Limb edema in critically ill patients: Comparing intermittent compression and elevation[J]. *Int Wound J*, 2022, 19(5): 1085-1091.
 - 9 林珑, 王吟春, 刘冠男, 等. 中医治疗慢性心力衰竭利尿剂抵抗所致水肿的研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(6): 674-677.
 - 10 张帅帅, 任菁菁, 邱艳. 水肿的全科诊疗思路[J]. *中华全科医师杂志*, 2023, 22(7): 767-772.
 - 11 Zarkada G, Chen X, Zhou X, et al. Chylomicrons regulate lacteal permeability and intestinal lipid absorption[J]. *Circ Res*, 2023, 133(4): 333-349.
 - 12 中华医学会变态反应学分会, 中国医师协会变态反应医师分会. 遗传性血管性水肿的诊断和治疗专家共识[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2019, 13(1): 1-4.
 - 13 杨雯, 李君卓, 刘光维. 急性脑梗死患者发生恶性脑水肿影响因素的meta分析[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(17): 92-95.
 - 14 Abdollahi A, Ghahramani A, Ghahramani N. Zinc and kidney disease: A review[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2022, 16(2): 79-87.
 - 15 秦国帅. 极端水文事件对水安全保障的影响及应对措施[J]. *水利发展研究*, 2022, 22(9): 10-13.
 - 16 Kataru RP, Baik JE, Park HJ, et al. Regulation of immune function by the lymphatic system in lymphedema[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 470.
 - 17 Fu A, Liu C. The function of T cell immunity in lymphedema: A comprehensive review[J]. *Lymphat Res Biol*, 2023, 21(6): 556-564.
 - 18 Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, et al. COVID-19: the vasculature unleashed[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(7): 389-391.
 - 19 Velev M, Baroudjian B, Pruvost R, et al. Immune-related generalised oedema: A new category of adverse events with immune checkpoint inhibitors[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 179: 28-47.
 - 20 陈金伟. 水肿患者的鉴别诊断[J]. *医师在线*, 2019, 9(21): 28-29.
 - 21 Adomako EA, Sambandam KK. Challenges in diuretic therapy: A case-based discussion[J]. *Am J Med Sci*, 2022, 364(4): 386-393.
 - 22 Breslin JW. Edema and lymphatic clearance: Molecular mechanisms and ongoing challenges[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2023, 137(18): 1451-1476.
 - 23 Kikuchi R, Nhuch C, Drummond D, et al. Brazilian guidelines on chronic venous disease of the Brazilian society of angiology and vascular surgery[J]. *J Vasc Bras*, 2023, 22: e20230064.
 - 24 Azhdari M, Zilae M, Karandish M, et al. Red vine leaf extract (AS195) can improve some signs and symptoms of chronic venous insufficiency: A systematic review[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(10): 2577-2585.
 - 25 Kulchitskaya DB, Fesyun AD, Apkhanova TV, et al. Non-drug methods of treatment of post-thrombophlebitic syndrome[J]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*, 2022, 99(5): 22-27.
 - 26 Palmer SJ. An overview of manual lymphatic drainage[J]. *Br J Community Nurs*, 2024, 29(9): 438-440.
 - 27 Hecko S, Lutze S, Arnold A, et al. Improvement of occupational leg edema and discomforts (RCT) [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2022, 82(2): 125-139.
 - 28 佟阳, 金咏梅, 王恬, 等. 心理弹性在女性乳腺癌术后上肢淋巴水肿患者正念水平与生活质量间的中介效应[J]. *护理学报*, 2019, 26(10): 7-10.
 - 29 Longhurst HJ, Lindsay K, Petersen RS, et al. CRISPR-Cas9 in vivo gene editing of KLKB1 for hereditary angioedema[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(5): 432-441.
 - 30 Wu X, Zhou Z, Cao Q, et al. Reprogramming of Treg cells in the inflammatory microenvironment during immunotherapy: A literature review[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1268188.
 - 31 Fijen LM, Bork K, Cohn DM. Current and prospective targets of pharmacologic treatment of hereditary angioedema types 1 and 2[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021, 61(1): 66-76.
 - 32 Park Y, Korzun T, Moses AS, et al. Targeted nanocarriers for systemic delivery of IRAK4 inhibitors to inflamed tissues[J]. *Small*, 2024, 20(4): e2306270.

(收稿日期 2024-08-02)

(本文编辑 葛芳君)