

· 综述 ·

## 西罗莫司与儿童脉管异常的药物治理:所知与须知

胡雅慧,郭宏丽,夏颖,陈峰\*

南京医科大学附属儿童医院药学部药学研究中心,江苏 南京 210008

**[摘要]** 脉管异常性疾病,主要包括血管瘤和脉管畸形两大类,是儿童期常见疾病。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)受体抑制剂西罗莫司(sirolimus)能够抑制细胞增殖和血管生成,有效治疗多个类型的脉管异常。随着国际脉管异常疾病研究学会(International Society for Study of Vascular Anomalies, ISSVA)分类在国内逐渐被认可和采纳,文章根据最新的分类系统就西罗莫司在儿童脉管异常性疾病中的应用情况进行介绍,旨在为西罗莫司给药方案提供参考。

**[关键词]** 血管瘤;脉管畸形;西罗莫司;儿童;治疗药物监测

**[中图分类号]** R725.4

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2021)12-1829-08

**doi:**10.7655/NYDXBNS20211221

### Sirolimus and pharmacotherapeutics for children with vascular anomalies: What we have known and what we have to know

HU Yahui, GUO Hongli, XIA Ying, CHEN Feng\*

Pharmaceutical Sciences Research Center, Department of Pharmacy, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

**[Abstract]** Vascular anomalies are classified as vascular tumors and vascular malformation, common in childhood. The mammalian target of rapamycin inhibitor sirolimus has proved to be efficacious for many vascular anomalies by inhibiting cell proliferation and angiogenesis. Based on the latest International Society for Study of Vascular Anomalies (ISSVA) classification system, it was described the application of Sirolimus of vascular anomalies in children in this article. The purpose of this paper is to facilitate sirolimus precision dosing in children with vascular anomalies.

**[Key words]** vascular tumor; vascular malformation; sirolimus; children; therapeutic drug monitoring

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(12): 1829-1836]

国际脉管异常疾病研究学会(International Society for Study of Vascular Anomalies, ISSVA)根据临床和组织学特征将脉管异常性疾病分为两大类:血管瘤和脉管畸形<sup>[1]</sup>。血管瘤是由于内皮细胞不断增殖引起的赘生物;而脉管畸形则是由胚胎脉管的错误引起的,包括毛细血管、静脉、动脉、淋巴管或这些的组合。虽然血管瘤可能会随着患者年龄的增长而退化,但脉管畸形可能会随着儿童的成长,以及

对感染、激素变化或创伤的反应而扩大<sup>[2]</sup>。

西罗莫司(sirolimus; 又称雷帕霉素, rapamycin)是一种特异性的、有效的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)受体抑制剂<sup>[3]</sup>。mTOR是磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶B(AKT)信号转导途径的下游靶标,调节多种细胞过程,包括细胞分解代谢和合成代谢、细胞运动、血管生成和细胞生长<sup>[4]</sup>。PI3CA/AKT/mTOR和RAS/MAPK/MEK信号通路通过交叉抑制和交叉激活相互作用、相互调节。过度激活PI3K/AKT/mTOR或RAS/MAPK/MEK途径会导致正常细胞功能失调,被认为是脉管异常发生和/或进展的驱动因素<sup>[5]</sup>。西罗莫司可直接抑制mTOR,从而

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年项目(81803642);中国博士后科学基金面上资助(2019M651903);江苏卫生健康委员会特聘医学专家项目(2019)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: cy.chen508@gmail.com

阻断下游蛋白合成,抑制细胞增殖和血管生成,对多个类型的脉管异常是有效的<sup>[6]</sup>,但效果并不一致。

脉管异常性疾病因其病因复杂,管理经验尚不足,需要医学、外科、放射学等多学科的专家对患者提供准确的诊断、专业的管理以及长期的随访指导。本文根据ISSVA最新的分类系统(网址为www.issva.org/classification)介绍了脉管异常性疾病的诊断和治疗策略,分析使用西罗莫司治疗的合理性,重点描述了在儿科患者中的应用情况。

## 1 血管肿瘤

### 1.1 良性血管瘤

#### 1.1.1 婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma / hemangioma of infancy, IH)

IH是婴幼儿期最常见的良性血管瘤,确切流行率尚不清楚,发病率为4%~5%,病灶部位包括躯干、四肢以及头颈部。先前的研究已经确定早产、低出生体重、胎盘异常等是IH发病的危险因素。大多数患有IH的儿童随着时间的推移会痊愈,不需要任何治疗,没有严重后遗症,但少数IH会导致毁容或重大残疾。普萘洛尔是治疗IH的一线药物<sup>[7]</sup>,其治疗失败的情况很少见,失败率仅0.9%。有案例报道,在普萘洛尔和强的松龙治疗失败后,普萘洛尔联合西罗莫司能够成功治疗儿童多发性血管瘤<sup>[8]</sup>。在IH患者中,约2.3%的患者会发生PHACE综合征。PHACE是后窝畸形、血管瘤、动脉异常、心血管异常、眼睛异常、胸骨裂隙和/或脐上中缝的英文缩写词。88%患有PHACE综合征的婴儿是女性。与PHACE综合征相关的IH通常更严重,更容易发生溃疡,也更需接受治疗。1例患有PHACE综合征和难治性IH的患儿,在一线治疗失败后,口服西罗莫司1.5 mg/(m<sup>2</sup>·d),调整剂量以达到9~12 ng/mL的目标谷浓度。治疗9个月后,患儿的症状和体征均显著改善,药物的主要不良反应是高甘油三酯血症<sup>[9]</sup>。

#### 1.1.2 丛状血管瘤(tufted angioma, TA)

TA和卡波西样血管内皮瘤(Kaposiform hemangioendothelioma, KHE)具有相同的临床和组织学特征,可以出现在同一患者的同一活检标本上,许多学者认为它们属于同一肿瘤。为了避免重复,本文将其归于KHE一并介绍。

### 1.2 局部侵袭性或交界性血管瘤

KHE是一种局部侵袭性血管瘤。对于KHE的流行病学研究较少,有文献报道在美国马萨诸塞州,儿童KHE的患病率为0.91/10万,儿童发病率为

0.071/10万,男性发病率略高。超过50%的患者在出生时就存在KHE病变,其他病变主要发生在新生儿期之后,尤其是在出生后的第1年。病变最常见的部位是四肢,其次是躯干和头颈部。超过70%的KHE患者会出现危及生命的血小板减少和消耗性凝血障碍,即卡萨巴-梅里特现象(Kasabach-Merritt phenomenon, KMP),定义为血小板 $<100 \times 10^9$ 个/L,通常在5个月大时出现。KMP患者出现重大并发症的风险高于无KMP患者。研究表明超过一半的KMP患者表现出严重的获得性低纤维蛋白原血症(纤维蛋白原水平 $<1.0$  g/L),其中1/5的患者出现严重贫血(血红蛋白浓度 $<80$  g/L)。这两个并发症也是KMP患者独有的。多因素回归分析结果表明肿瘤病变时的年龄(病变在6个月以内被发现)、肿瘤形态(混合型病灶:深度浸润肌肉、骨骼、胸廓内或腹膜后部位的皮肤病变)和肿瘤大小(KHE病灶 $>5\sim 8$  cm)是KMP发生的独立危险因素<sup>[10]</sup>。

手术切除被认为是KHE的最终治疗方法。当病变不能很好地限定,肿块浸润和大量出血,以及血小板消耗导致全身出血时,手术切除可能无法实施。血管内皮生长因子C(vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C)可激活VEGFR-3,诱导下游PI3K/AKT/mTOR信号通路,介导淋巴管生成。血管生成素-2(angiotensin-2, Ang-2)配体诱导的酪氨酸激酶受体-2(tyrosine kinase with immunoglobulin-like and epidermal growth factor homology domains, Tie-2)激活触发AKT/mTOR信号,参与淋巴管的重塑<sup>[11]</sup>。Ang-2水平在KHE伴KMP患者中比对照组高14倍,KMP患者的VEGF-C和血管生成素-1(Ang-1)水平较KHE患者低。表明Ang-2和Ang-1可作为生物标志物,帮助鉴别KHE有凝血功能障碍的KMP患者。使用西罗莫司12个月后,KHE伴KMP患者的Ang-2水平低于基线水平<sup>[12]</sup>。

我国使用西罗莫司治疗KHE和TA的初始剂量通常选择是0.8 mg/(m<sup>2</sup>·12 h),随后调整剂量使血药浓度维持在10~15 ng/mL。治疗后,大部分患儿观察到病变部位的颜色变浅、病灶软化、血液学参数改善、肿瘤变小的现象。常见的不良反应有口腔溃疡、发热、疼痛、血小板减少、呕吐、皮疹、腹泻、脱发、食欲减退、咳嗽、出汗增多等,当血药浓度达30 ng/mL时出现转氨酶升高的情况,护肝和降低药物剂量后,指标恢复正常。随访期间没有发生与中毒有关的永久停止治疗或与药物有关的死亡。无论是单独还是联合使用,西罗莫司在治疗过程中展现

出良好耐受性。西罗莫司的平均疗程接近2年的时间,治疗的前6个月效果比后6个月更为显著,然而,没有患者在治疗结束时出现肿瘤完全消退的情况。因此,对这些患儿进行长期监测是十分必要的。

Wang等<sup>[13]</sup>对26例使用西罗莫司治疗KHE的患者进行长期随访观察,中位随访时间为32个月(26~60个月),无KHE复发迹象。在西罗莫司戒断时,准确的药物浓度监测是非常重要的,只有血药浓度<5 ng/mL时停用西罗莫司是安全的,否则会有复发的风险。1项将西罗莫司作为KHE和TA的初始治疗的研究中,起始剂量为0.05 mg/(kg·12 h),随后调整剂量,使药物浓度达到10~15 ng/mL的目标水平。所有患者对西罗莫司治疗有显著反应,血液参数恢复正常,肿瘤体积减小,没有严重的急性毒性反应。KHE伴KMP的患者在接受西罗莫司治疗后血小板计数均回到正常水平<sup>[14]</sup>。目前,西罗莫司单独或联合短期口服皮质类固醇似乎是KHE和TA(或合并KMP)患者最好的治疗选择。然而,最佳西罗莫司剂量尚未确定。1例KHE伴KMP患者,西罗莫司起始剂量为0.8 mg/(m<sup>2</sup>·d)(单次剂量),浓度范围为2.6~6.3 ng/mL。血小板和纤维蛋白原水平在治疗30 d后恢复正常,D-二聚体水平在6个月后恢复正常。患者曾出现离散性蛋白尿和口腔溃疡,减少西罗莫司剂量后症状消失。治疗疗程为3年,实验室相关指标均正常<sup>[15]</sup>。值得注意的是,尽管西罗莫司低剂量,低血药浓度水平,但反应极佳,毒性极低。这个案例报道似乎给了我们一些新的提示,相信越来越多的研究会更好地理解西罗莫司的有效性和安全性。

### 1.3 恶性血管瘤

上皮样血管内皮瘤(epithelioid hemangioendothelioma, EHE)是一类具有转移能力的恶性血管瘤,在所有血管瘤中占比<1%,儿童中异常罕见,没有标准化的治疗方案。一项回顾性研究中,所有患儿都接受了西罗莫司的治疗,目标谷浓度为6~15 ng/dL。6例患者中有4例在接受西罗莫司治疗后表现出部分缓解或病情稳定。总体来说,西罗莫司耐受性良好,不良反应均为1级,包括黏膜炎、恶心、疲劳和高脂血症<sup>[16]</sup>。

## 2 脉管畸形

### 2.1 单纯性脉管畸形

#### 2.1.1 毛细血管畸形(capillary malformations, CM)

斯特奇-韦伯综合征(SWS)是一种先天性神经皮肤疾病,发病率仅为0.002%。其特征为面部毛细

血管畸形(葡萄酒色痣, port-wine stain, PWS),软脑膜毛细血管畸形,脉络膜和外周血管畸形。研究者在SWS患者体内发现了体细胞GNAQ突变(p.Arg183Gln),进一步发现这种突变能够激活下游的MAPK信号通路。局部应用0.5%~1.0%西罗莫司乳膏和脉冲染料激光(pulsed dye laser, PDL)的双重治疗能够显著改善PWS患者的症状且耐受良好,不良反应少<sup>[17]</sup>。大多数重症SWS患者表现为双侧毛细血管畸形,临床病程较差,90%的病例会出现早期癫痫发作。西罗莫司[初始浓度0.8 mg/(m<sup>2</sup>·12 h),血清浓度在10~15 ng/mL]和阿司匹林[10 mg/(kg·d)]合用能够有效预防癫痫发作,改善神经发育<sup>[18]</sup>。

#### 2.1.2 淋巴管畸形(lymphatic malformations, LM)

普通(囊性)LM可分为微囊型、大囊型和混合型。微囊型LM囊腔直径<2 cm,大囊型LM囊腔直径>2 cm,混合型则同时包含上述两种类型的囊腔。皮肤微囊型淋巴管畸形(cutaneous microcystic lymphatic malformation, CMLM)临床表现为充满不同程度淋巴液和血液的小泡团簇,通常位于头/颈部、下肢、臀部。目前没有治疗CMLM的指南。对于没有潜在痛苦的CMLM,许多医生认为局部应用西罗莫司是一种安全和有用的非侵入性治疗<sup>[19-20]</sup>。1项为期12周的多中心随机对照Ⅱ期双盲试验正在开展,为了评估局部应用0.1%西罗莫司乳膏的疗效和安全性。对于CMLM患者,局部使用西罗莫司可能是一种无创且耐受良好的治疗选择<sup>[21]</sup>。

泛发性淋巴管畸形(generalized lymphatic anomaly, GLA),曾被称为淋巴管瘤病(lymphangiomatosis),主要发病于儿童和青少年,通常涉及多个身体部位,如骨骼、胸部、脾脏、腹膜后、软组织和胃肠道。目前,至少有20个涉及VEGFR-3信号的蛋白和下游的酪氨酸激酶受体的基因发现了种系突变。这些突变通过RAS/MAPK和PI3K/AKT途径发挥作用,解释了超过1/4的原发性淋巴水肿的发病原因。此外,4种不同的体细胞PIK3CA(phosphatidylinositol 3-kinase p110 $\alpha$ )变体(Glu542Lys、Gln546Lys、His1047Arg和His1047Leu)在GLA患者的组织样本中被发现。这些PIK3CA变异导致PI3K-AKT-mTOR通路的过度激活<sup>[22]</sup>。识别GLA的发病机制,有助于开发有效的治疗手段。西罗莫司能够阻断PI3K/AKT通路,在机制上具有阻断疾病发生的潜力。在1项前瞻性研究中,13例GLA患者接受西罗莫司口服液治疗,剂量为0.8 mg/m<sup>2</sup>,每日2次,调整剂量达到目标谷浓度为10~15 ng/mL。值得注

意的是,随访期间,所有患者均未接受涉及畸形的手术治疗,这保证了实验的可控性。使用西罗莫司后,临床状态和生活质量两项指标的改善率分别为92%和85%、平均起效时间为2.7个月。31%的患者影像学显示病变有所改善。最常见的不良反应是骨髓抑制、黏膜炎/口腔炎和高甘油三酯血症。1例西罗莫司水平血药浓度 $>15$  ng/mL的患者出现3级喉头水肿<sup>[23]</sup>。在这些患者中,西罗莫司总体上稳定或减少了疾病的症状,改善了生活质量,尤其对与不良预后相关的疾病危险因素显示出积极的效用。此外,也有案例报道使用小剂量的西罗莫司(起始剂量 $0.4$  mg/m<sup>2</sup>,目标谷浓度为 $5\sim 10$  ng/mL)治疗GLA,临床反应良好,不良反应小,唯一的不良反应是高血压<sup>[24]</sup>。

卡波西样淋巴管瘤(Kaposiform lymphangiomatosis, KLA)是2014年提出的一种新的GLA亚型,ISSVA于2018年修订时按此分类做了更新,常见于儿童或成年早期。KLA的预后较差,其5年生存率为51%,总生存率为34%。大多数病例的死亡原因是心肺衰竭,确诊后平均存活时间只有2.75年。因为KLA的死亡率很高,所以KLA的早期诊断和治疗至关重要。研究发现在GLA患者体内的中Ang-2水平与对照组相比没有差异,而KLA患者体内的Ang-2水平升高了10倍<sup>[13]</sup>。因此,检测血清Ang-2水平也可以帮助确认KLA。

近期的1项研究发现在KLA患者病灶组织中存在体细胞NRAS p.Q61R的变异,暗示了该变异可能参与KLA的发病机制。NRAS(神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物)是1个原癌基因,能够编码和制造N-RAS蛋白,通常通过RAS/MAPK和PI3K/AKT信号通路调控细胞增殖。由于RAS激活也可以激活PI3K/mTOR信号通路,所以患者可以从西罗莫司治疗中获益<sup>[25]</sup>。4例患儿接受西罗莫司治疗(每日2次,每次剂量为 $0.8$  mg/m<sup>2</sup>),平均治疗4周后血小板和凝血功能恢复正常。治疗期间维持血药谷浓度在 $10\sim 15$  ng/mL,未观察到明显药物并发症<sup>[26]</sup>。尽管在治疗KLA方面有一些前景,但并没有观察到可重复的长期疗效。Ji等<sup>[27]</sup>报道了1例患者在接受长春新碱和西罗莫司治疗后,尽管呼吸系统的症状得到改善,却出现肿瘤肿块增大和持续性轻度血小板减少的症状。这可能是由于西罗莫司不能有效地针对RAS/MAPK信号导致的。

Gorham-Stout综合征中的LM(LM in Gorham-Stout disease, GSD)又称“消失骨”病,是一种罕见的

复杂淋巴畸形,其特征是大块骨质溶解发生骨损害,并在患病骨骼邻近区域发生局部淋巴或血管增生。该病发病年龄范围广,无明显性别差异。儿童患者的病死率超过20%,胸部病变是导致死亡的主要原因。目前尚无明确诊断GSD的特殊试验或程序。研究表明,GSD患者的血清中VEGF家族成员过表达。VEGF-C是受体酪氨酸激酶VEGFR2和VEGFR3的配体,能够激活PI3K/AKT/mTOR信号转导,从而促进淋巴管生成、血管生成和细胞增殖。在1项前瞻性研究中,5例GSD患者接受西罗莫司治疗,剂量为 $0.8$  mg/m<sup>2</sup>,每日2次,目标谷浓度为 $10\sim 15$  ng/mL。60%的患者临床状态和生活质量得到改善,骨累积得到部分改善。最常见的不良反应是骨髓抑制、黏膜炎/口腔炎和高甘油三酯血症。其中1例患者同时使用二膦酸盐ZOL和西罗莫司治疗后,骨骼症状和生活质量均得到改善<sup>[23]</sup>。

### 2.1.3 静脉畸形(venous malformations, VM)

疣状静脉畸形(verrucous venous malformation, VVM)是一种非遗传性、先天性的血管异常,发病率无性别差异。典型的VVM病变呈突起、红紫色、角化过度,并延伸至表皮下。91%的病变发生在四肢(通常是腿),9%发生在躯干。研究表明,VVM患者存在体细胞促分裂原活化蛋白激酶激酶3(mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3, MAP3K3)突变。MAP3K3是mTOR的上游分子。在1项西罗莫司作为单一药物治疗的VVM患者回顾性研究中,西罗莫司剂量初始为 $0.8$  mg/m<sup>2</sup>,每日2次,血清浓度在 $6\sim 15$  ng/mL之间。所有患者每月检测1次体重和药物血清水平以达到理想的药物浓度。西罗莫司治疗后,所有患者病变体积减少 $\geq 90\%$ ,中位有效响应时间为25个月。除1例轻度口腔溃疡外,治疗期间无严重药物不良反应<sup>[28]</sup>。西罗莫司能够有效治疗VVM,耐受性良好,不良反应较轻。

蓝色橡皮疱痣综合征[blue rubber bleb nevus (bean) syndrome VM, BRBNS]是一种极为罕见的静脉畸形,通常在出生(30%)或儿童早期(48%)出现。该综合征包括多器官静脉畸形,以全身皮肤和胃肠道黏膜(发生率分别为93%和76%)最为常见,此外,在中枢神经系统(13%)、肝(11%)、肌肉(9%)也观察到BRBNS引起的器官损伤。这种综合征,也被称为“Bean综合征”,以其主要的皮肤病变(从几个到几百个)命名,其特征是深蓝到紫蓝色、柔软、有弹性的水泡,随着压力的减小而减少,释放压力后慢慢恢复。BRBNS被认为是一种良性的静脉畸

形,没有恶性转化。然而,大静脉畸形可导致解剖功能障碍或自发性溃疡。在这种情况下,BRBNS患者常因纤维蛋白原降低和D-二聚体水平升高引发疼痛和病灶内的消耗性凝血障碍。最显著的是由胃肠道损伤引起的长期出血导致的慢性贫血,需要输血和补铁。最近的1项研究显示BRBNS是由TEK(编码TIE2的基因)的体细胞突变引起的,TEK是血管生成素的内皮细胞酪氨酸激酶受体。哺乳动物雷帕霉素靶点位于TIE2和PI3K/AKT通路的下游,西罗莫司可以有效减少AKT磷酸化,从而控制病变发展和血管生成<sup>[29]</sup>。事实上,由体细胞TIE2和PIK3CA突变引起的VM在临床上几乎无法区分,PIK3CA和TEK介导的VM患者均可以受益于西罗莫司的应用。使用低剂量的西罗莫司(血药浓度1~5 ng/mL)有助于避免激进的手术方法,减轻慢性贫血的破坏,规避重复输血的潜在风险<sup>[30-31]</sup>。而接受西罗莫司1.0~1.6 mg/(m<sup>2</sup>·d)治疗的患者,病灶大小和特征均有所改善。随着蓝紫色减少,病灶变小变软,疼痛减轻,生活质量评分提高。监测西罗莫司的谷浓度在5~13 ng/mL水平,报告的不良反应有口腔黏膜炎、高脂血症和中性粒细胞减少,均在可接受范围内<sup>[32]</sup>。

#### 2.1.4 动静脉畸形(arteriovenous malformations, AVM)

AVM是一种先天性血管病变,血管结构保留了典型的供血动脉和引流静脉成分,但在这两个成分之间缺乏正常毛细血管床,形成了动静脉的直接分流。常见的临床表现为出血、癫痫发作、进行性神经功能障碍或头痛<sup>[33]</sup>。在西罗莫司治疗颅外动静脉畸形的1项回顾性研究中,西罗莫司的起始剂量为0.6~3.5 mg/m<sup>2</sup>,血药浓度为5~10 ng/mL。3例报告无效,4例报告部分有效(病灶减少体积>25%, <90%)。所有患儿都出现了不良反应,最常见的是口腔溃疡<sup>[34]</sup>。总体来看,西罗莫司只对半数的AVM患者有轻微疗效。针对这种罕见的侵袭性疾病,需要开发针对其他途径的新药。

#### 2.2 混合性脉管畸形

定义为在1个病变中发现2个或2个以上的脉管畸形。CM+LM+VM(capillary-lymphatic-venous malformation, CLVM)是一类非常复杂的脉管异常,目前无有效的治疗手段。2015年,Vlahovic等<sup>[35]</sup>发表了一篇成功使用西罗莫司治疗复杂CLVM的案例报道。患者9个月时,被诊断为Klippel-Trenaunay综合征。使用西罗莫司治疗的起始剂量为0.1 mg/(kg·d),每日2次,目标浓度为5~15 ng/mL。西罗莫司治疗

24个月后,患儿健康状况良好,恢复日常生活,实验室指标正常,CLVM明显好转。这个案例为许多治疗无望的患儿带来了新的希望,期待西罗莫司在这一领域的进一步研究。

#### 2.3 脉管畸形合并其他病变

##### 2.3.1 Klippel-Trenaunay综合征(KTS)

KTS最初被描述为皮肤毛细血管畸形(葡萄酒色痣),骨骼和软组织过度生长,以及静脉和淋巴畸形的三联征。葡萄酒色痣和静脉曲张分别在98%和72%的病例中出现,而软组织和骨过度生长则在94%的病例中出现。KTS是由体细胞PIK3CA突变引起的,导致PI3K/AKT/mTOR通路的异常激活,属于PIK3CA相关的过度生长谱(PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS)。1例KTS患儿,口服西罗莫司0.8 mg/(m<sup>2</sup>·次),每日2次。随后调整剂量,以维持10 ng/mL的目标药物浓度。治疗后患者贫血改善,D-二聚体水平恢复正常,肿胀及其出血成分的厚度减少<sup>[36]</sup>。

##### 2.3.2 Bannayan-Riley-Ruvacalba综合征(BRRS)

BRRS属于磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homologue, PTEN)错构瘤综合征,以大头畸形、发育迟缓、脂肪瘤、血管异常和阴茎雀斑为特征。临床表现为肿块体积增大,伴疼痛和受累体节段功能丧失。60%的BRRS患者PTEN基因存在突变,超过50%的PTEN突变患者出现脉管异常。PTEN是PDK1/AKT/mTOR通路的强抑制剂,突变导致通路不受控制的激活,从而导致良性或恶性肿瘤的发生。西罗莫司是mTOR抑制剂,能够部分恢复对该通路的控制。1例6岁的BRRS患儿,接受西罗莫司治疗后功能改善,疼痛减轻。治疗方案为:起始剂量0.8 mg/m<sup>2</sup>,每日2次,调整剂量以达到5~15 ng/mL的目标浓度。该疗法耐受性良好,不良反应少,只有口腔溃疡和轻度高胆固醇血症<sup>[37]</sup>。

##### 2.3.3 CLAPO综合征

CLAPO综合征(下唇毛细血管畸形,头颈部淋巴畸形,肢体不对称和部分或全身过度生长)在2008年被首次描述。下唇毛细血管畸形(CM)存在于100%的病例,是诊断CLAPO时一个非常重要的临床体征。目前,尚无有效的治疗策略。1例早产男婴确诊CLAPO综合征后,由皮肤科、儿科外科和肿瘤科多学科专家共同评估,口服西罗莫司[剂量:0.8 mg/(m<sup>2</sup>·d),监测血药浓度:9.1 ng/mL],并合用复方新诺明。观察到颈面部淋巴畸形的体积明显减小,而下唇毛细血管畸形的形状和大小没有明显变

化。在西罗莫司持续治疗的16个月内,患者未出现继发性不良反应。由于病变体积减小,使LM手术介入成为可能<sup>[38]</sup>。

### 3 暂时未分类的脉管异常

纤维脂肪脉管异常(fibro adipose vascular anomaly, FAVA),也称法瓦病,以肌肉纤维脂肪浸润、静脉扩张、疼痛和患肢挛缩为特征,在2014年被首次描述。最常见的病变部位是小腿、前臂和大腿。由于肿瘤浸润的深度以及弥漫性和浸润性生长方式,手术切除十分困难的。标准化治疗模式尚未建立。2例使用西罗莫司治疗FAVA的案例报道,治疗期间,西罗莫司剂量为1 mg[0.8 mg/(m<sup>2</sup>·12 h)],药物谷浓度在2~8 ng/mL的范围内波动。患儿症状显著改善,损伤性体积减小,疼痛缓解明显<sup>[39]</sup>。然而病例数较少,还需要更大范围的患者来确定西罗莫司在治疗FAVA中的有效性。

### 4 总结与展望

随着我们对血管瘤和脉管畸形的病理学、生物细胞学和遗传学的理解,表型与基因型的相关性对脉管异常的分型和治疗具有重要意义<sup>[40]</sup>。近年来,ISSVA分类在国内逐渐被认可和采用。这种分类方式有利于临床医生对于不同种类的疾病做出准确的判断,从而针对性地选择合适的治疗策略。本文基于ISSVA的分类,将西罗莫司应用儿童脉管异常性疾病的研究和案例进行汇总和讨论分析,为西罗莫司的合理应用提供了大量详实的临床资料和系统深入的内在机制总结。

西罗莫司早期用于肾脏移植患者术后的免疫治疗,目前已经成为脉管异常患者的一种新的治疗选择,特别是在考虑有创性手术之前,使用西罗莫司能够减小病灶体积,以谋求进一步的手术治疗。值得注意的是,在西罗莫司治疗期间以及停止治疗前,常规的治疗药物监测都是十分必要的,以确保适当的药物浓度,避免严重不良反应,防止疾病复发。一般来说,低剂量/中剂量的西罗莫司(浓度<8 ng/mL)适用于轻症患者缓解症状,而高剂量的西罗莫司(浓度>8 ng/mL)则更适合严重凝血病变、多器官衰竭和/或危及生命或侵袭性病变的重症患者<sup>[5]</sup>。在治疗儿童脉管异常性疾病时,选择合适起始剂量有利于最大限度地达到西罗莫司靶向浓度。此外,细胞色素P450 3A酶系(如CYP3A4、CYP3A5)和ABC转运蛋白(如ABCB1)对西罗莫司

生物转化也起着关键作用<sup>[41]</sup>。在儿童这类特殊的群体中,考虑西罗莫司药代动力学的差异以及相关代谢酶和转运体的基因多态性对于西罗莫司的合理使用也是非常必要的<sup>[42]</sup>。

在不同的病种中,需要通过进一步的研究来评估特定的疾病表型,了解内在作用机制,监测可能的晚期效应和长期治疗结果来确定最佳剂量和治疗时间,以及长期应用的不良反应。为了西罗莫司能够精确给药于脉管异常的患儿,从药物治疗学的角度,还需结合遗传药理学和发育药理学共同考量,为这一特殊群体探索个体化精准用药方案。

### [参考文献]

- [1] ISSVA classification of vascular anomalies 2018[EB/OL]. [2021-03-30]. <https://www.issva.org/classification>
- [2] FREIXO C, FERREIRA V, MARTINS J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: a systematic review[J]. *J Vasc Surg*, 2020, 71(1): 318-327
- [3] 周咏,许丽,肖月,等. 雷帕霉素对肥胖小鼠卵巢功能的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(9):1245-1251
- [4] SANDBANK S, MOLHO-PESSACH V, FARKAS A, et al. Oral and topical sirolimus for vascular anomalies: a multi-centre study and review[J]. *Acta Dermato Venereologica*, 2019, 99(11):990-996
- [5] ADAMS D M, RICCI K W. Vascular anomalies: diagnosis of complicated anomalies and new medical treatment options[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2019, 33(3): 455-470
- [6] 孙步豪,沈卫民. 西罗莫司治疗脉管畸形的研究进展[J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2019, 15(4):263-265
- [7] 汤陈璐,沈卫民,崔杰,等. 口服普萘洛尔治疗血管瘤对儿童生长发育的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(1):117-120
- [8] DAVILA-OSORIO V L, IZNARDO H, ROE E, et al. Propranolol-resistant infantile hemangioma successfully treated with sirolimus[J]. *Pediatr Dermatol*, 2020, 37(4): 684-686
- [9] KAYLANI S, THEOS A J, PRESSEY J G. Treatment of infantile hemangiomas with sirolimus in a patient with PHACE syndrome[J]. *Pediatr Dermatol*, 2013, 30(6): e194-197
- [10] JI Y, YANG K, PENG S, et al. Kaposiform haemangioendothelioma: clinical features, complications and risk factors for Kasabach-Merritt phenomenon[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(2):457-463
- [11] JI Y, CHEN S, YANG K, et al. Kaposiform hemangioendo-

- thelioma: current knowledge and future perspectives [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 39
- [12] LE CRAS T D, MOBBERLEY-SCHUMAN P S, BROERING M, et al. Angiopoietins as serum biomarkers for lymphatic anomalies [J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(1): 163-173
- [13] WANG Z, YAO W, SUN H, et al. Sirolimus therapy for kaposiform hemangioendothelioma with long-term follow-up [J]. *J Dermatol*, 2019, 46(11): 956-961
- [14] WANG H, GUO X, DUAN Y, et al. Sirolimus as initial therapy for kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma [J]. *Pediatr Dermatol*, 2018, 35(5): 635-638
- [15] MARIANI L G, SCHMITT I R, GARCIA C D, et al. Low dose sirolimus treatment for refractory tufted angioma and congenital kaposiform hemangioendothelioma, both with Kasabach-Merritt phenomenon [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(8): e27810
- [16] ENGEL E R, COURNOYER E, ADAMS D M, et al. A retrospective review of the use of sirolimus for pediatric patients with Epithelioid Hemangioendothelioma (EHE) [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 42(8): e826-e829
- [17] MUSALEM H M, ALSHAIKH A A, TULEIMAT L M, et al. Outcome with topical sirolimus for port wine stain malformations after unsatisfactory results with pulse dye laser treatment alone [J]. *Ann Saudi Med*, 2018, 38(5): 376-380
- [18] TRIANA JUNCO P E, SANCHEZ-CARPINTERO I, LOPEZ-GUTIERREZ J C. Preventive treatment with oral sirolimus and aspirin in a newborn with severe Sturge-Weber syndrome [J]. *Pediatr Dermatol*, 2019, 36(4): 524-527
- [19] DODDS M, TOLLEFSON M, CASTELO-SOCCIO L, et al. Treatment of superficial vascular anomalies with topical sirolimus: a multicenter case series [J]. *Pediatr Dermatol*, 2020, 37(2): 272-277
- [20] LE SAGE S, DAVID M, DUBOIS J, et al. Efficacy and absorption of topical sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children: a case series [J]. *Pediatr Dermatol*, 2018, 35(4): 472-477
- [21] LEDUCQ S, CAILLE A, BARBAROT S, et al. Topical sirolimus 0.1% for treating cutaneous microcystic lymphatic malformations in children and adults (TOPICAL): protocol for a multicenter phase 2, within-person, randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial [J]. *Trials*, 2019, 20(1): 739
- [22] RODRIGUEZ-LAGUNA L, AGRA N, IBANEZ K, et al. Somatic activating mutations in PIK3CA cause generalized lymphatic anomaly [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(2): 407-418
- [23] RICCI K W, HAMMILL A M, MOBBERLEY-SCHUMAN P, et al. Efficacy of systemic sirolimus in the treatment of generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(5): e27614
- [24] REINGLAS J, RAMPHAL R, BROMWICH M. The successful management of diffuse lymphangiomatosis using sirolimus: a case report [J]. *Laryngoscope*, 2011, 121(9): 1851-1854
- [25] BARCLAY S F, INMAN K W, LUKS V L, et al. A somatic activating NRAS variant associated with kaposiform lymphangiomatosis [J]. *Genetics in Medicine*, 2018, 21(7): 1517-1524
- [26] 王作鹏,孙洪强,李凯,等.卡波西样淋巴管瘤病的临床特点及西罗莫司治疗初探[J]. *中华小儿外科杂志*, 2019, 40(3): 193-197
- [27] JI Y, CHEN S, PENG S, et al. Kaposiform lymphangiomatosis and kaposiform hemangioendothelioma: similarities and differences [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 165
- [28] ZHANG G, CHEN H, ZHEN Z, et al. Sirolimus for treatment of verrucous venous malformation: a retrospective cohort study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(2): 556-558
- [29] SOBLET J, KANGAS J, NATYNKI M, et al. Blue rubber bleb nevus (BRBN) syndrome is caused by somatic TEK (TIE2) mutations [J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(1): 207-216
- [30] YOKOYAMA M, OZEKI M, NOZAWA A, et al. Low-dose sirolimus for a patient with blue rubber bleb nevus syndrome [J]. *Pediatr Int*, 2020, 62(1): 112-113
- [31] OGU U O, ABUSIN G, ABU-ARJA R F, et al. Successful management of blue rubber bleb nevus syndrome (BRBNS) with sirolimus [J]. *Case Rep Pediatr*, 2018, 2018: 7654278
- [32] ZHANG B, LI L, ZHANG N, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of blue rubber bleb naevus syndrome in paediatric patients [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2020, 45(1): 79-85
- [33] 刘建平,刘凤恩,段训洪,等.儿童先天性动静脉畸形的治疗[J]. *中华小儿外科杂志*, 2019, 40(1): 10-14
- [34] GABEFF R, BOCCARA O, SOUPRE V, et al. Efficacy and tolerance of sirolimus (rapamycin) for extracranial arteriovenous malformations in children and adults [J]. *Acta Derm Venereol*, 2019, 99(12): 1105-1109
- [35] VLAHOVIC A M, VLAHOVIC N S, HAXHIJA E Q. Haxhija, sirolimus for the treatment of a massive capillary-lymphatic-venous malformation: a case report [J]. *Pediatrics*, 2015, 136(2): e513-516
- [36] BESSIS D, VERNHET H, BIGORRE M, et al. Life-threat-

- ening cutaneous bleeding in childhood klippel-trenaunay syndrome treated with oral sirolimus[J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(9):1058-1059
- [37] IACOBAS I, BURROWS P E, ADAMS D M, et al. Oral rapamycin in the treatment of patients with hamartoma syndromes and PTEN mutation [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57(2):321-323
- [38] GONZÁLEZ-HERMOSA M R, GUERRA E, TUDURI I, et al. Clapo syndrome: effective response to treatment with oral rapamycin [J]. *Dermatologic Therapy*, 2019, 32(4):e12991
- [39] ERICKSON J, MCAULIFFE W, BLENNERHASSETT L, et al. Fibroadipose vascular anomaly treated with sirolimus: successful outcome in two patients [J]. *Pediatr Dermatol*, 2017, 34(6):e317-e320
- [40] ZUNIGA-CASTILLO M, TENG C L, TENG J M C. Genetics of vascular malformation and therapeutic implications [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2019, 31(4):498-508
- [41] CASCORBI I. The pharmacogenetics of immune-modulating therapy [J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 83:275-296
- [42] 张 钰, 张宏文, 杨 劲, 等. 肾移植患者西罗莫司的群体药代动力学模型研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(9):1193-1199

[收稿日期] 2021-06-30

(上接第 1820 页)  
60-61

- [4] 许 珂, 吴玲玲, 马志中, 等. 视网膜静脉阻塞患者中原发性开角型青光眼发病比例的研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(6):552-557
- [5] 雷 杰, 胡仔仲, 刘庆淮. OCTA 技术在盘周血流改变中的应用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(11):1730-1738
- [6] ROBERTI G, ODDONE F, AGNIFILI L, et al. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management [J]. *Surv Ophthalmol*, 2020, 65(4):458-472
- [7] THEODOROPOULOU S, ELLABBAN A A, JOHNSTON R L, et al. Short-term safety of dexamethasone implant for treatment of macular edema due to retinal vein occlusion, in eyes with glaucoma or treated ocular hypertension [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(4):725-732
- [8] 中华医学会眼科学分会青光眼学组, 中国医师协会眼科医师分会青光眼学组. 中国青光眼指南(2020年) [J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(8):573-586
- [9] KIDDEE W, TROPE G E, SHENG L, et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review [J]. *Surv Ophthalmol*, 2013, 58(4):291-310
- [10] CHANG-LIN J E, ATTAR M, ACHEAMPONG A A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(1):80-86
- [11] CHANG-LIN J E, BURKE J A, PENG Q, et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(7):4605-4609
- [12] MEDEIROS M D, ALKABES M, NAVARRO R, et al. Dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes for treatment of patients with persistent diabetic macular edema [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014, 30(9):709-716
- [13] ALSHAHRANI S T, DOLZ-MARCO R, GALLEGO-PINAZO R, et al. Intravitreal dexamethasone implant for the treatment of refractory macular edema in retinal vascular diseases: results of the KKESH international collaborative retina study group [J]. *Retina*, 2016, 36(1):131-136
- [14] BOYER D S, YOON Y H, BELFORT R J, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(10):1904-1914
- [15] HU Q, LI H, XU W, et al. Comparison between ozurdex and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusion-related macular edema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67(11):1800-1809
- [16] SHARMA A, KUPPERMANN B D, BANDELLO F, et al. Intraocular pressure (IOP) after intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) amongst different geographic populations-GEODEX-IOP study [J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(6):1063-1068
- [17] CHOI W, PARK S E, KANG H G, et al. Intraocular pressure change after injection of intravitreal dexamethasone (Ozurdex) implant in Korean patients [J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(10):1380-1387

[收稿日期] 2021-06-27