

· 综述 ·

特殊类型静脉畸形发病机制研究进展

陈昇 沈卫民

南京医科大学附属儿童医院烧伤整形科, 南京 210008

通信作者: 沈卫民, Email: swmswmswm@sina.com



全文二维码

【摘要】 静脉畸形(venous malformation, VM)是最常见的血管畸形,根据其临床和组织学特征目前主要可分为普通静脉畸形和特殊类型静脉畸形。特殊类型静脉畸形主要包括家族性皮肤黏膜 VM、蓝色橡皮乳头样痣(Bean)综合征、球形细胞 VM 等。除普通 VM 外,其余 VM 多伴有多个部位的病变。近年来随着基因测序技术的发展,关于这些特殊类型 VM 的文献报道逐渐增多。本文将对这些特殊类型的 VM 进行简要概述,并对其发病机制的研究进展进行综述。

【关键词】 动静脉畸形/病因学; 静脉/畸形; 静脉/解剖学和组织学

基金项目:南京市卫生科技发展专项基金(YKK20134)

DOI:10.3760/cma.j.cn.101785-202008001-017

Research advances in the pathogenesis of special venous malformations

Chen Sheng, Shen Weiming

Department of Burns and Plastic Surgery, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Shen Weiming, Email: swmswmswm@sina.com

【Abstract】 Venous malformation (VM) is the most common vascular malformation. According to its clinicohistological characteristics, it can be divided into common and special venous malformations. The latter type is composed of familial VM cutaneomucosal, blue rubber bleb nevus (Bean) syndrome and glomuvenous malformation. Except for common VM, most VMs are accompanied with multiple lesions. In recent years, with rapid developments of gene sequencing technology, a growing body of literature has elaborated upon special VMs. This review offered a brief overview of special VMs and summarized their pathogenetic mechanisms.

【Key words】 Arteriovenous Malformations/ET; Venous/AB; Venous/AH

Fund program: Nanjing Medical Science and Technology Development Foundation(YKK20134)

DOI:10.3760/cma.j.cn.101785-202008001-017

静脉畸形(venous malformation, VM)是静脉异常发育所产生的静脉结构畸形,发病率为 1/10 000 ~ 2/10 000,通常表现为患处皮肤变为深蓝色,触之柔软,出生时即存在,随年龄增长患处面积逐渐扩大。目前普通静脉畸形在临床上最为常见,其病因学研究也较多,但近年来针对特殊类型静脉畸形的研究也越来越多。普通静脉畸形多为散发,常为躯体单部位病变且病变范围较大;而特殊类型静脉畸形多具有家族遗传性,累及多个部位,但各病变部位的面积较小。此外,普通静脉畸形仅表现为局部肢体的肿胀、疼痛和变形等,而特殊类型静脉畸形的病变可发生于多个部位,常伴有多种不同类型的综合征。这些特殊类型的静脉畸形包括家族性皮肤黏膜 VM、蓝色橡皮乳头样痣(Bean)综合征以及球形细胞 VM 等。通过对这些静脉畸形进行发病机制研究可以为其靶向治疗提供新思路。本文就当前特殊类型静脉畸形的发病机制研究进展进行综述。

一、家族性皮肤黏膜静脉畸形(familial VM cutaneomucosal, VMCM)

家族性皮肤黏膜静脉畸形是一种罕见的常染色体显性遗传 VM,患者通常表现为皮肤、口腔黏膜及舌头等处蓝紫色多灶性病变,较少累及内脏器官。临床上主要通过其蓝紫色瘤体发生于口腔黏膜的特征性表现来诊断。Mikka Vikkula 等^[1]通过对两个不同患病家系的分析,发现 VMCM 与 *TIE2* 错义突变有关。随后,一些关于欧洲白种人及中国人 VMCM 家系的报道也证实了这一观点^[2]。*TIE2* 是受体酪氨酸激酶亚家族的成员,具有激酶结构域,通过配体相关磷酸化和调节, *TIE2* 在血管生成、重塑、成熟和维持血管完整性方面表现出显著作用。体内外研究证实突变后的 *TIE2* 呈非配体依赖性的持续性磷酸化状态,从而激活典型的 PI3K/AKT/mTOR 和 Ras/MAPK/ERK 等信号通路。此外, *TIE2* 突变也可导致 c-ABL 酪氨酸激酶的活性增强,从而引发 PI3K/AKT/mTOR

和 PLC γ /ERK1/ERK2 通路的激活^[3]。这些信号通路的激活直接促进血管生成并减少内皮细胞凋亡,导致血管形态发生异常。最近,有中国学者建立了 *TIE2-R849W* 过表达的斑马鱼模型,进一步证明了 *TIE2-R849W* 及其他 *TIE2* 突变在静脉畸形中的致病作用^[4]。目前,大多数研究者认为 *TIE2* 突变是 VMCM 的主要致病原因,其中 *R849W* 的突变在 VMCM 患者中最为常见^[5]。

二、蓝色橡皮乳头样痣 (Bean) 综合征 [blue rubber bleb nevus (Bean) syndrome, BRBNS]

蓝色橡皮乳头样痣综合征最早于 1860 年首次报道,1958 年 Bean 进一步详细报道了这一疾病,故该病又被称为 Bean 综合征。BRBNS 临床较罕见,发病率仅 1/14 000,多为散发,也有一些病案报道认为 BRBNS 具有家族性,为常染色体显性遗传^[6]。病变可累及全身各个部位,主要表现为皮肤及消化道黏膜多发性蓝紫色乳头状结节或丘疹。皮肤病灶主要出现在躯干和四肢,多为暗红色或暗蓝色橡皮样结节,通常无明显症状或症状较轻。BRBNS 需与遗传性出血性毛细血管扩张症及黑斑-息肉综合征鉴别。随着消化道内镜检查的普及,尤其是胶囊内镜等技术的进展,结合 BRBNS 的临床表现,BRBNS 的诊断并不十分困难。2016 年, Soblet 等^[7]通过对 17 名 BRBNS 患者的病变组织进行基因测序,发现了 15 个 *TIE2* 的体细胞突变,并由此推断 BRBNS 是由体细胞 *TIE2* 突变引起。其中大多数患者具有体细胞 *TIE2* 双突变 (T1105N- T1106P、Y897F-R915L),并诱导 PI3K/AKT/mTOR 的信号传导^[7]。目前,多数学者认为 BRBNS 由 *TIE2* 突变引起,最近临床上应用 mTOR 抑制剂西罗莫司 (sirolimus) 治疗 BRBNS 成功也证实了这一观点^[8]。尽管 *TIE2* 突变可以解释大部分 BRBNS,但仍有一些 BRBNS 患者 *TIE2* 突变阴性。通过对这些患者的基因测序,有研究者发现了 *GLMN* 基因两个罕见的种系变异 (c. 761C > G 和 c. 1630G > T),并推测 *GLMN* 中罕见的种系变异可能与 BRBNS 的发病有关^[9]。值得一提的是,在一些病例报道中 BRBNS 患者存在神经系统的病变,临床表现为头痛、癫痫发作、共济失调和感觉障碍等,脑部 MRI 则显示多发性脑海绵状畸形样病变,这可能与 *Krit1* 基因突变有关^[10]。

三、球形细胞静脉畸形 (glomovenous malformation, GVM)

球形细胞静脉畸形常见于四肢,也可见于面部,通常表现为蓝紫色斑块或肿块,触之疼痛,有时表面可见大量密集紫红色丘疹样“血疱”。GVM 在病理学上可见扩张的静脉管腔,内衬外观正常的内皮细胞,周围则包绕界限不清的球形细胞。GVM 多为散发,少数为常染色体显性遗传。1999 年, Boon 等研究发现一个位于 1p21-22 染色体上的基因与 GVM 的遗传有关。该基因于 2002 年被命名为 *Glomulin* (*GLMN*) 基因。2005 年, Brouillard 等^[11]通过检测 43 个 GVM 家族,发现 17 个不同的 *GLMN* 基因突变,并在其中一个 GVM 家族中发现该基因存在二次突变^[12]。最近,有研究者证实 *GLMN* 基因的二次突变只存在于 GVM 患者的体细胞内^[13]。这种二次突变可以用体细胞的二次打击假说来解释,同时也解释

了未患病 *GLMN* 突变基因携带者的存在以及 GVM 患者随年龄增长而出现外显率和小病灶数量持续增长的现象^[14]。近年来,对 *GLMN* 基因敲除小鼠的研究表明, *GLMN* 基因对小鼠的生存至关重要,在胚胎血管发育中起着重要的调节作用。 *GLMN* 基因在内皮细胞和血管周围平滑肌细胞中表达,其突变阻断了 TGF- β 的信号传导,同时增强了 PI3K/AKT/mTOR 途径的信号传导,导致血管平滑肌细胞分化异常和血管床发育缺陷。当血液积聚时,病灶内的球形细胞可能无法为血管提供足够的稳定性,从而导致局部血管扩张^[13]。

四、脑海绵状畸形 (cerebral cavernous malformation, CCM)

脑海绵状畸形是一种由薄壁血管组成的良性血管错构畸形,其间无正常脑组织,多发生在大脑各叶、脑室壁、鞍区、小脑及硬脑膜上,其特征是颅内毛细血管的异常扩张。CCM 在临床上主要表现为头痛、癫痫发作、中风甚至死亡,诊断则主要依靠影像学表现。MRI 是诊断 CCM 的首选影像学手段,其特征性表现为典型的“桑葚球”样或“爆米花”样病灶。CCM 主要需与颅内动静脉畸形相鉴别,绝大多数动静脉畸形在 MRI 上表现典型,可见血管流空影及畸形血管团,较容易鉴别,而部分隐匿性血管畸形则只能依靠术后病理学诊断。CCM 可分为家族性脑海绵状畸形 (familial cerebral cavernous malformation, FCCM) 和散发性脑海绵状畸形 (sporadic cerebral cavernous malformation, SCCM),前者为常染色体显性遗传,发病较早且病灶呈多发性,而后者病灶多为单发性^[13]。目前已发现 3 个不同位点的基因突变与 CCM 相关,分别是定位于 7q21.2 的 *CCM1* 基因、定位于 7p15 ~ 13 的 *CCM2* 基因以及定位于 3q25.2 ~ 27 的 *CCM3* 基因^[15]。这些基因中的每一个都编码一种胞浆蛋白,这三种蛋白一起可以形成一种功能未知的异三聚体复合物,并可独立地与多种其他蛋白复合物相互作用,以调节内皮细胞的连接稳定性、极性、迁移性并影响血管生成、肌动蛋白重塑、小泡运输和凋亡^[15]。

由于 *CCM1* 基因编码 Krit1 蛋白,故又被称为 *Krit1* 基因,该基因突变占 FCCM 病例的 50% 以上^[16]。*CCM1* 可与血管内皮细胞钙粘蛋白 (VE-cadherin, VEC) 形成复合物以改变 VEC 的分布,维持内皮细胞-细胞连接稳定性和血脑屏障的完整性^[17]。同时, *CCM1* 通过与 Rap1 的相互作用,调节 RhoA/ROCK 通路,从而引起细胞粘附减少,内皮屏障破坏。在 *CCM1* 和 *CCM2* 突变的小鼠模型中,应用 ROCK 抑制剂法舒地尔可降低血管通透性的损伤,进一步证实了 RhoA/ROCK 通路的重要性^[13]。

CCM2 基因编码 MGC4607 蛋白,该蛋白包含 1 个磷酸化酪氨酸结合域。通过该区域, *CCM2* 与 *CCM1* N-端以及 *CCM3* C-端相互作用,在 CCM 复合体中起着桥型作用。*CCM2* 的 C-末端可以独立折叠成稳定的球状结构域,称为调和同调域。该结构域通过与丝裂原活化蛋白激酶激酶 3 相结合而改变其亚细胞定位,导致 RhoA/ROCK 信号通路的过度激活,引发神经系统血管完整性丧失、通透性增加^[18-19]。

2005 年, Bergametti 等^[20]研究证明 CCM 的致病基因 *CCM3* 即为 *PDCD10*。尽管 *CCM1* 基因突变最为常见,但

CCM3 突变的患者常具有更严重的表现以及较差的预后。通过对 *CCM3* 突变秀丽隐杆线虫的研究发现, *PDCD10* 的功能依赖于纹状体相互作用磷酸酶和激酶复合物^[21]。 *PDCD10* 参与秀丽隐杆线虫的囊泡运输并通过与磷酸酶和激酶复合物的相互作用促进血管管腔形态的形成。这一机制不同于 *CCM1* 和 *CCM2*, 可能是 *CCM3* 突变导致更严重表型的原因^[22]。

五、家族性骨内血管畸形 (familial intraosseous vascular malformation, VMOS)

家族性骨内血管畸形通常见于脊柱和颅骨, 其中上颌骨、下颌骨是最常见的受累部位。主要表现为上颌窦扩大, 面部不对称, 牙齿移位以及牙槽骨严重膨胀, 后期常伴有眼球突出和视力减退。骨外表现主要包括脐上裂和脐疝, 也可因反复牙龈出血而出现贫血症状^[23-24]。病理学上主要表现为骨小梁间不规则、薄壁、扩张充血的血管网, 同时伴有大量脂肪组织^[23]。2016 年, Arda Cetinkaya 等^[23]通过对 VMOS 患者骨标本进行遗传分析发现 VMOS 可能与 *ELMO-2* 基因突变有关。 *ELMO-2* 基因编码 ELMO-2 蛋白, 早期研究仅发现 *ELMO-2* 定位于细胞与细胞间, 调节细胞迁移并参与细胞骨架的形成^[25]。 Arda Cetinkaya 等^[24]研究发现 *ELMO-2* 突变导致血管生成过程中的细胞外信号紊乱, 通过 RAC1 信号通路影响血管平滑肌细胞的募集和血管形成, 进而影响血管平滑肌的功能, 并造成异常增大的血管局限于膜内骨, 最终引起骨重塑失调。同时, 他们发现所建立的敲除相关基因的斑马鱼动物模型缺乏膜内骨化, 进一步证明了 *ELMO-2* 基因在骨骼的生长发育中起重要作用^[23-24]。随后不久, C. Mehawej 等^[26]在 Ramon 综合征 (具有和 VMOS 相似的骨骼病变, 同时伴有癫痫、智力障碍、身材矮小及先天性心脏病) 患者中检测到同样的 *ELMO-2* 突变, 支持了 Arda Cetinkaya 等人的观点。

六、疣状静脉畸形 (verrucous venous malformation, VVM)

疣状静脉畸形旧称“疣状血管瘤 (verrucous hemangioma)”, 是一种非遗传性的血管畸形, 通常在出生时或幼儿期出现, 随生长发育逐渐角化变硬, 常出现出血、疼痛、溃疡等症状, 因而易被误诊为淋巴管畸形^[27-28]。通过对病变组织的免疫组化研究发现, VVM 组织的淋巴管内皮标志物 D2-40 抗体染色阴性, 这一点可与淋巴管畸形相鉴别。 VVM 在病理学上表现为皮肤角化过度以及真皮和皮下的异常小静脉样通道簇^[28]。2015 年, Javier 等^[29]通过对 6 例样本的全外显子测序证明了 *MAP3K3* 的体细胞错义突变是导致 VVM 的原因之一。 *MAP3K3* 是丝氨酸/苏氨酸磷酸化酶 MAP3K 家族的 21 个成员之一, 其与 MAPK/ERK 信号通路密切相关。 MAPK/ERK 信号通路在细胞周期调控以及细胞增殖和迁移等多种过程中起着至关重要的作用。 *MAP3K3* 突变使得该通路被过度激活, 并最终导致细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 的激活^[30]。激活后的 ERK 促进下游多种转录因子的磷酸化, 从而调节细胞的生长、发育及分裂, 最终引起血管结构的发育异常^[31]。此外, 有研究者发现 *MAP3K3* 基因敲除的小鼠存在卵黄囊、胚胎血

管和心脏胚胎外血管的发育异常, 进一步证明了该基因与血管发育有关^[29]。

七、总结

总的来说, 特殊类型静脉畸形的发生涉及多种基因突变及信号通路, 某些突变和通路的功能尚不完全清楚。其中大多数病变的发生与 mTOR 或 ERK 通路的激活有关, 这两种信号通路对于细胞增殖、分化与凋亡, 血管生成、发育与重塑具有重要的调节作用。然而, 不同突变位点激活这些通路的方式却不尽相同, 这也导致了不同的表型。其中在 VMCM 及 BRBNS 中发现的 *TIE2* 体细胞基因突变也同样存在于大多数普通静脉畸形中, 但在部分普通静脉畸形患者中还存在编码 PI3K 的 *PI3K3CA* 基因突变。由于特殊类型静脉畸形的病变部位及其表现与普通静脉畸形有很大差异, 临床上常误诊为其他疾病, 而忽略了静脉畸形。此前因为临床诊断技术的限制, 可能很难对其进行准确的鉴别和诊断。现在我们可以通过基因检测技术发现其突变位点的不同, 用来与其他表现相似的疾病进行区分, 使得术后病理不再是鉴别诊断的唯一手段。更重要的是, 对这些特殊类型静脉畸形发病机制的研究为开辟“精准治疗”提供了帮助。长期以来, 对于各类静脉畸形的治疗多局限于硬化治疗、手术治疗以及压迫和消融治疗。这些治疗方法对于范围较广、病情复杂的静脉畸形患者常常难以获得满意的疗效。尽管西罗莫司的发现解决了一些无法通过手术解决的静脉畸形治疗难题, 但在不同静脉畸形人群中其疗效难以尽如人意。因此, 针对特殊类型静脉畸形的靶向药物研发显得尤为重要。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为陈昇、沈卫民, 论文调查设计为陈昇、沈卫民, 数据收集与分析为陈昇、沈卫民, 论文结果撰写为陈昇, 论文讨论分析为沈卫民

参 考 文 献

- [1] Vikkula M, Boon LM, Carraway KL 3rd, et al. Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2 [J]. Cell, 1996, 87 (7): 1181-1190. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81814-0.
- [2] Shu W, Lin Y, Hua R, et al. Cutaneomucosal venous malformations are linked to the TIE2 mutation in a large Chinese family [J]. Exp Dermatol, 2012, 21 (6): 456-457. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2012.01492.x.
- [3] Zúñiga-Castillo M, Teng CL, Teng JMC. Genetics of vascular malformation and therapeutic implications [J]. Curr Opin Pediatr, 2019, 31 (4): 498-508. DOI: 10.1097/mop.0000000000000794.
- [4] Du Z, Ma HL, Zhang ZY, et al. Transgenic expression of a venous malformation related mutation, TIE2-R849W, significantly induces multiple malformations of zebrafish [J]. Int J Med Sci, 2018, 15 (4): 385-394. DOI: 10.7150/ijms.23054.
- [5] Kangas J, Nätyński M, Eklund L. Development of molecular therapies for venous malformations [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018, 123 (Suppl 5): 6-19. DOI: 10.1111/bcpt.13027.
- [6] Isoldi S, Belsha D, Yeop I, et al. Diagnosis and management of children with blue rubber bleb nevus syndrome: A multi-center

- case series[J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(11):1537-1546. DOI: 10.1016/j.dld.2019.04.020.
- [7] Soblet J, Kangas J, Nätyki 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. DOI:10.1016/j.jid.2016.07.034.
- [8] Wong XL, Phan K, Rodríguez Bandera AI, et al. Sirolimus in blue rubber bleb naevus syndrome: A systematic review[J]. *J Paediatr Child Health*, 2019, 55(2):152-155. DOI:10.1111/jpc.14345.
- [9] Yin J, Qin Z, Wu K, et al. Rare germline GLMN variants identified from blue rubber bleb nevus syndrome might impact mTOR signaling[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2019, 22(10):675-682. DOI:10.2174/1386207322666191203110042.
- [10] Anwar G, Elma PA, Adib JS, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome with multiple cavernoma-like lesions on MRI: a familial case report and literature review[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:176. DOI:10.3389/fneur.2020.00176.
- [11] Brouillard P, Ghassibé M, Penington A, et al. Four common glomulin mutations cause two thirds of glomuvenous malformations ("familial glomangiomas"): evidence for a founder effect[J]. *J Med Genet*, 2005, 42(2):e13. DOI:10.1136/jmg.2004.024174.
- [12] Esteves M, César A, Baudrier T, et al. A case of familial glomuvenous malformation with report of a novel genetic mutation[J]. *Int J Dermatol*, 2019, Sep 4. DOI:10.1111/ijd.14613.
- [13] Wetzel-Strong SE, Dettler MR, Marchuk DA. The pathobiology of vascular malformations: insights from human and model organism genetics[J]. *J Pathol*, 2017, 241(2):281-293. DOI:10.1002/path.4844.
- [14] Paolacci S, Zulian A, Bruson A, et al. Vascular anomalies: molecular bases, genetic testing and therapeutic approaches[J]. *Int Angiol*, 2019, 38(2):157-70. DOI:10.23736/s0392-9590.19.04154-3.
- [15] Abou-Fadel J, Vasquez M, Grajeda B, et al. Systems-wide analysis unravels the new roles of CCM signal complex (CSC)[J]. *Heliyon*, 2019, 5(12):e02899. DOI:10.1016/j.heliyon.2019.e02899.
- [16] Antognelli C, Trapani E, Delle Monache S, et al. KRIT1 loss-of-function induces a chronic Nrf2-mediated adaptive homeostasis that sensitizes cells to oxidative stress: Implication for cerebral cavernous malformation disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 115:202-218. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.014.
- [17] Padarti A, Zhang J. Recent advances in cerebral cavernous malformation research[J]. *Vessel Plus*, 2018, 2:21. DOI:10.20517/2574-1209.2018.34.
- [18] Fisher OS, Deng H, Liu D, et al. Structure and vascular function of MEKK3-cerebral cavernous malformations 2 complex[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:7937. DOI:10.1038/ncomms8937.
- [19] Zhou Z, Tang AT, Wong WY, et al. Cerebral cavernous malformations arise from endothelial gain of MEKK3-KLF2/4 signalling[J]. *Nature*, 2016, 532(7597):122-126. DOI:10.1038/nature17178.
- [20] Bergametti F, Denier C, Labauge P, et al. Mutations within the programmed cell death 10 gene cause cerebral cavernous malformations[J]. *Am J Hum Genet*, 2005, 76(1):42-51. DOI:10.1086/426952.
- [21] Lant B, Pal S, Chapman EM, et al. Interrogating the ccm-3 gene network[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(11):2857-68. e4. DOI:10.1016/j.celrep.2018.08.039.
- [22] Wang K, Zhou HJ, Wang M. CCM3 and cerebral cavernous malformation disease[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4(2):67-70. DOI:10.1136/svn-2018-000195.
- [23] Cetinkaya A, Xiong JR, Vargel I, et al. Loss-of-function mutations in ELMO2 cause intraosseous vascular malformation by impeding RAC1 signaling[J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(2):299-317. DOI:10.1016/j.ajhg.2016.06.008.
- [24] Vargel I, Calis M, Canter HI, et al. Clinical and molecular study of elmo-2-related massive intraosseous vascular malformations: lessons learned from 25 years of follow-up[J]. *Ann Plast Surg*, 2019, 83(3):293-299. DOI:10.1097/sap.0000000000001786.
- [25] Wang Y, Li H, Li F. ELMO2 association with Gxi2 regulates pancreatic cancer cell chemotaxis and metastasis[J]. *Peer J*, 2020, 8:e8910. DOI:10.7717/peerj.8910.
- [26] Mehawej C, Hoischen A, Farah RA, et al. Homozygous mutation in ELMO2 may cause Ramon syndrome[J]. *Clin Genet*, 2018, 93(3):703-706. DOI:10.1111/cge.13166.
- [27] Beijnen UEA, Saldanha F, Ganske I, et al. Verrucous venous malformations of the hand[J]. *J Hand Surg Eur Vol*, 2019, 44(8):850-855. DOI:10.1177/1753193419845271.
- [28] Boccara O, Ariche-Maman S, Hadj-Rabia S, et al. Verrucous hemangioma (also known as verrucous venous malformation): A vascular anomaly frequently misdiagnosed as a lymphatic malformation[J]. *Pediatr Dermatol*, 2018, 35(6):e378-e381. DOI:10.1111/pde.13671.
- [29] Couto JA, Vivero MP, Kozakewich HP, et al. A somatic MAP3K3 mutation is associated with verrucous venous malformation[J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 96(3):480-486. DOI:10.1016/j.ajhg.2015.01.007.
- [30] Nguyen HL, Boon LM, Vikkula M. Vascular anomalies caused by abnormal signaling within endothelial cells: targets for novel therapies[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2017, 34(3):233-238. DOI:10.1055/s-0037-1604296.
- [31] Zhang G, Chen H, Zhen Z, et al. Sirolimus for treatment of verrucous malformation: A retrospective cohort study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(2):556-558. DOI:10.1016/j.jaad.2018.07.014.

(收稿日期:2020-08-02)

本文引用格式:陈昇,沈卫民.特殊类型静脉畸形发病机制研究进展[J].临床小儿外科杂志,2022,21(1):89-92. DOI:10.3760/cma.j.cn.101785-202008001-017.

Citing this article as: Chen S, Shen WM. Research advances in the pathogenesis of special venous malformations[J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(1):89-92. DOI:10.3760/cma.j.cn.101785-202008001-017.