

## · 综述 ·

## 西罗莫司治疗复杂性脉管异常的研究进展

兰钰茹 周江元 邱桐 吉毅

四川大学华西医院小儿外科, 成都 610041

通信作者: 吉毅, Email: jijiyuanyuan@163.com



全文二维码

**【摘要】** 脉管异常是一类起源于血管和(或)淋巴管的异常疾病的总称,多为良性或交界性病变。脉管异常的治疗方法多样,但对于同时累及多个器官或系统、对机体造成严重功能障碍甚至威胁生命的复杂性/难治性脉管异常而言,传统治疗方法可能疗效较差。西罗莫司是一种雷帕霉素靶蛋白抑制剂,近年来研究发现西罗莫司对于部分复杂性脉管异常疗效较好。本文就西罗莫司治疗复杂性脉管异常的研究进展进行综述。

**【关键词】** 复杂性脉管异常; 西罗莫司; 雷帕霉素靶蛋白; 外科手术; 儿童

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(82273556); 四川省科技厅重点研发项目(2022YFS0233、2022YFS0225); 四川大学从 0 到 1 创新研究项目(2022SCUH0033); 四川大学医学 + 信息中心交叉学科建设开放项目(YGJC004); 四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程临床研究孵化项目(2019HXFH056、2020HXFH048); 四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程交叉学科创新项目(ZYJC21060)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202202017-017

### Advances in research on the treatment of complicated vascular diseases with sirolimus

Lan Yuru, Zhou Jiangyuan, Qiu Tong, Ji Yi

Department of Pediatric Surgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Ji Yi, Email: jijiyuanyuan@163.com

**【Abstract】** Vascular anomalies are a group of diseases originating from abnormal blood vessels and/or lymphatic vessels, mostly benign or borderline lesions. There are various treatment methods for vascular anomalies, but traditional treatments may be less effective for complicated/refractory vascular anomalies that involve multiple organs or systems, causing severe functional impairment or even life-threatening conditions. Sirolimus, a mammalian target of rapamycin inhibitor, has been found in recent studies to be effective for some complicated vascular anomalies. This article reviews the advances in research on the treatment of complicated vascular anomalies with sirolimus.

**【Key words】** Complicated Vascular Anomalies; Sirolimus; Mammalian Target of Rapamycin; Surgical Procedures, Operative; Child

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82273556); Key Project in the Science & Technology Program of Sichuan Province (2022YFS0233 & 2022YFS0225); Project of '0 to 1' of Sichuan University (2022SCUH0033); Med-X Center for Informatics Funding Project (YGJC004); 1·3·5 Project for Disciplines of Excellence-Clinical Research Incubation Project of West China Hospital of Sichuan University (2019HXFH056 & 2020HXFH048); 1·3·5 Project for Disciplines of Excellence-Clinical Research Interdisciplinary Innovation Project of West China Hospital of Sichuan University (ZYJC21060)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202202017-017

脉管异常是一类由血管和(或)淋巴管发育和(或)解剖异常所引起的异质性疾病的总称。根据国际脉管异常研究学会的最新分类标准,其被分为脉管肿瘤和脉管畸形两大类<sup>[1-2]</sup>。目前,针对脉管异常的治疗方法多样,包括药物治疗、介入治疗以及手术治疗等多种方式<sup>[3-5]</sup>。然而,脉管异

常的临床表现多样,传统治疗方法在不同类型脉管异常中疗效存在显著差异。复杂性脉管异常特指面积广泛、累及多个器官或系统、对机体造成严重功能障碍甚至威胁生命的脉管异常,如卡波西样血管内皮瘤合并卡梅现象、卡波西样淋巴管瘤病,弥漫性微囊性淋巴管畸形等<sup>[3,6-8]</sup>。尽管药物(如普

蔡洛尔)、介入治疗和手术切除等方法在婴幼儿血管瘤和部分浅表脉管畸形的治疗中取得了确切疗效,但在面对部分复杂性脉管异常时,这些治疗手段疗效受限,治疗后可能会出现复发或反弹现象。因此,复杂性脉管异常需要更为有效的治疗方法。

西罗莫司作为一种哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂,最初被用于免疫抑制治疗。2010 年,首次报道了 1 例使用西罗莫司成功治疗卡波西样血管内皮瘤的病例,患儿在接受治疗后病情明显好转<sup>[9]</sup>。此后西罗莫司逐渐被应用于脉管异常领域,近年来多项研究也进一步表明,对于部分复杂性脉管异常,西罗莫司有较好的疗效<sup>[7,9-12]</sup>。随着对脉管异常发病机制研究的不断深入,西罗莫司逐渐成为治疗复杂性脉管异常的热门药物。本文对近年来西罗莫司治疗复杂性脉管异常的研究进展进行概述。

### 一、西罗莫司的作用机制

mTOR 受氧气、能量、生长因子等多重环境因素的影响,在细胞活动中扮演着调控中心的角色。通过不同的信号通路,mTOR 参与调控自噬、代谢、转录翻译及细胞周期等核心细胞过程<sup>[13-14]</sup>。其中经典途径是磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/mTOR 通路,该通路对细胞增殖、分化及代谢起着正向调节作用<sup>[15]</sup>。但该通路过度激活可能导致细胞功能异常、异常增殖、存活优势及异常血管生成等,这些因素被认为是脉管异常发生和发展的驱动因素<sup>[5]</sup>。

研究表明,PI3K/Akt/mTOR 通路的磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基  $\alpha$  (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, *PIK3CA*) 突变和补充通路中内皮特异性络氨酸激酶受体 (TEK receptor tyrosine kinase, *TIE2*) 突变、人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因 (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10, *PTEN*) 突变,均与脉管异常的发生、发展有密切关系<sup>[14-18]</sup>。*TIE2* 与其配体血管生成素结合后,能激活 PI3K/Akt/mTOR 通路,从而促进血管的生成与稳定<sup>[13-14,19]</sup>。*PIK3CA* 基因编码的 p110 $\alpha$  催化亚基在信号转导中起着重要作用,它将 *TIE2* 和血管生成素的结合信号转导为激活 mTOR 的信号,从而推动组织生长。*PTEN* 则通过抑制 PI3K 来防止下游致癌信号的过度激活,起到抑癌作用;但 *PTEN* 的突变会消除这种抑制效应<sup>[20]</sup>。总的来说,*PIK3CA* 和 *TIE2* 突变会导致 Akt 的过度表达,而 *PTEN* 突变后对通路的抑制效应失活,这些因素均会导致 PI3K/Akt/mTOR 通路的过度激活,造成内皮细胞的异常增殖以及血管和淋巴管的异常生成,这是多数脉管畸形的主要病因<sup>[18]</sup>。对于脉管肿瘤,特别是卡波西样血管内皮瘤,其具体的发病机制目前尚不十分清楚,可能与内皮细胞表达的 prox-1 增多、肿瘤淋巴成分异常、异常的血管机械剪切力以及不明原因的血小板激活等因素有关<sup>[4,19]</sup>。对于一些罕见的综合征,如 Klippel-Trenaunay 综合征和 Sturge-Weber 综合征等,它们的病因更为复杂多样,目

前提出的多种假设尚不能完全解释其临床谱,因此需要更深入的探讨。

西罗莫司也被称为雷帕霉素,是 mTOR 的特异性受体抑制剂。目前的研究认为,西罗莫司主要通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路的活性,从而发挥抑制细胞异常增殖,抑制血管、淋巴管异常生成等作用。这使得西罗莫司在治疗复杂性脉管异常方面显示出较大的潜力,但针对不同亚型的脉管异常,仍需进一步探索其发病及作用机制。

### 二、西罗莫司对复杂性脉管异常治疗的有效性

尽管西罗莫司对复杂性脉管异常的疗效在临床研究中已得到部分验证,但大多数研究仍停留在个案报道或小型回顾性研究层面,缺乏高级别的循证医学证据。2016 年首次报道了关于西罗莫司治疗复杂性脉管异常的前瞻性二期临床试验。该研究显示,85% 的患儿在接受治疗后,临床症状和生活质量得到显著的改善,特别是在治疗弥漫性淋巴管畸形、复杂性静脉畸形、卡波西样血管内皮瘤合并卡梅现象这几种脉管异常时,所有患儿症状得到缓解<sup>[21]</sup>。此后,一项大样本量的多中心前瞻性研究进一步证实了西罗莫司的有效性,其总体治疗有效率为 77.8%<sup>[6]</sup>。一项单中心前瞻性二期研究指出,当以有效性作为主要结局指标时,所有患者的症状和生活质量均有快速、显著的改善<sup>[22]</sup>。

上述研究为西罗莫司治疗复杂性脉管异常的有效性提供了有力的科学依据。但研究结果也显示,西罗莫司对于不同类型的病症展现出的疗效存在差异,并非对所有脉管异常的亚型都有良好疗效。对于动静脉畸形,西罗莫司治疗的病例报道很少,结果存有一定争议<sup>[8]</sup>。2019 年报道的西罗莫司治疗颅外动静脉畸形的研究表明,50% 患者没有反应且有进展、恶化表现<sup>[10]</sup>。而对于卡波西样淋巴管瘤病,尽管采用了包括口服西罗莫司在内的多种治疗方法,其病死率仍然很高<sup>[23]</sup>。近年来随着脉管异常研究的深入,新的亚型如 *PIK3CA* 相关的过度生长谱 (*PIK3CA*-related overgrowth spectrum, PROS) 也被发现部分患者对西罗莫司治疗有反应。Victoria 等的研究显示,30 名受试者在接受 26 周低剂量西罗莫司给药后,其过度生长部位的组织生长显著减少<sup>[16]</sup>。但也有部分 PROS 患者在西罗莫司治疗后疾病并未得到有效控制<sup>[24]</sup>。

然而,当前的研究仍存在诸多不足。近年来的研究中少有西罗莫司治疗单独亚型的有效性分析,对于不同类型的脉管异常,西罗莫司的最佳用量、持续时间、疗效差异等尚不清楚。同时目前尚缺乏大样本的随机对照研究来全面评价西罗莫司的疗效,特别是在药物使用剂量、治疗时间以及远期结局方面,仍需进一步的研究来明确。综上,在评估西罗莫司对复杂性脉管异常的治疗有效性方面,仍需要更多的后续试验和研究证据来提供支持。

### 三、西罗莫司治疗复杂性脉管异常的安全性

虽然西罗莫司对多种类型复杂性脉管异常有较为显著的疗效,但其安全性也同样不容忽视,特别是对于需要长期用药的患儿。西罗莫司治疗复杂性脉管异常的过程中常见

的不良反应包括血液系统紊乱、黏膜炎、肝酶升高及头痛等<sup>[25]</sup>。这些不良反应在多数情况下轻微且可逆,且通常与药物剂量相关<sup>[26]</sup>。但值得注意的是,也存在发生罕见不良反应(如卡氏肺孢子感染或死亡)的风险<sup>[27]</sup>。

鉴于西罗莫司的免疫抑制性,目前临床多考虑预防性使用抗感染药物,以降低相关并发症的发生风险,如使用磺胺甲噁唑预防大面积痤疮。然而目前尚无相关研究探讨预防性使用抗感染药物对疗效和预后的具体影响,这将是后续研究的一个重要方向。由于大多数脉管异常发生于儿童时期,且不同年龄的儿童药物清除率存在差异,因此用药起始剂量也会有所不同。2017 年报道了西罗莫司应用于复杂性血管畸形的新生儿和婴儿药代动力学及精确剂量,该研究根据年龄分组,为不同年龄段患儿推荐了不同起始剂量<sup>[28]</sup>。此外,定期监测患儿血药浓度也是提升西罗莫司用药安全性的重要措施。综上所述,在治疗期间,应根据患儿个体差异进行个体化给药,并在给药期间定期开展随访和辅助检查,以确保足量且安全的血药浓度,并及时监测潜在的毒性反应。

#### 四、展望

西罗莫司对于部分复杂性脉管异常的疗效相对确切,且大多数药物不良反应相对较轻。然而,目前仍有一些问题亟待解决。对于某些类型的脉管异常,如动静脉畸形、卡波西样淋巴瘤病等,西罗莫司的疗效并不理想,这提示需要探索新的作用机制或针对特定的突变基因进行深入研究。对于当前西罗莫司治疗有效的复杂性脉管异常病例,药物的最佳治疗剂量、治疗时长、血药浓度水平等关键因素,目前仍缺乏明确的指导。此外,对于某些难治性脉管异常或部分综合征,西罗莫司联合其他治疗手段是否能改善预后以及对部分儿童进行联合治疗或额外干预的时机,也是一个需要深入探究的问题。尽管有文献报道,西罗莫司联合使用泼尼松龙可以减少患者的输血需求,降低疾病后遗症的总发生率,但相关前瞻性研究和随机对照试验数据仍然不足<sup>[29]</sup>。另外,关于西罗莫司的远期疗效评估和可能发生的远期不良反应,目前尚不明确。值得注意的是,有研究指出,在治疗过程中,部分患儿的生长发育出现轻微迟缓的现象<sup>[30]</sup>。因此长期使用对患儿生长发育的潜在影响也是未来研究中需要重点关注的问题。

近年来,针对西罗莫司治疗疗效欠佳的部分复杂性脉管异常,新的治疗药物研究取得新的进展。BYL719 作为一种 PI3KCA 特异性抑制剂,在治疗 PROS 上展现了积极的效果。有报道显示,西罗莫司治疗无效的 PROS 患者在改用 BYL719 后,病情得到了显著的改善<sup>[24]</sup>。随着研究的深入,RAS/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路也被发现参与了部分复杂性脉管异常的致病过程。CBL、NRAS、ARAF、EPHB4 等新的突变在卡波西样淋巴瘤病、中枢淋巴传导异常、毛细血管畸形-动静脉畸形等脉管异常中被发现,这些突变最终导致 RAS 通路的失调<sup>[31-33]</sup>。这些发现促进了曲美替尼(MEK 抑制剂)

在复杂性淋巴管畸形治疗中的应用。据研究报道,患有 CBL 点突变的难治性卡波西样淋巴瘤病患者和 ARAF 突变的复杂性淋巴管畸形患儿,在接受曲美替尼治疗后,呼吸功能得到恢复,异常淋巴管也实现了重建<sup>[31,33]</sup>。这些研究成果不仅为复杂性脉管异常的治疗提供了新的药物选择,也为未来研究提供了重要的参考方向。

综上所述,根据现有的研究成果,我们已发现多数脉管异常与 PI3K/Akt/mTOR 或 RAS/MAPK/ERK 通路的异常有密切关系。西罗莫司在治疗部分复杂性脉管异常上具有明显的疗效和良好耐受性。近年来,其治疗的有效性和安全性在一定程度上得到了部分临床实践的验证,因此它被视为治疗部分类型复杂性脉管异常的可能替代药物之一。然而,西罗莫司能否成为这些复杂性脉管异常的一线治疗药物,仍需进一步探讨其在治疗此类疾病中的确切作用机制,用药的周期,长期用药或停药的确切指征,停药策略,停药后反弹的应对措施,长期用药的潜在毒副反应以及长期用药对儿童生长发育的潜在影响等问题。总体而言,西罗莫司在治疗部分复杂性脉管异常方面展现了广阔的应用前景,是一个值得进一步研究和关注的用药选择。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] International Society for the Study of Vascular Anomalies. ISSVA classification for vascular anomalies[EB/OL]. [2022-03-15]. <https://issva.org/classification>.
- [2] Sadick M, Müller-Wille R, Wildgruber M, et al. Vascular anomalies (part I): classification and diagnostics of vascular anomalies[J]. Rofo, 2018, 190(9): 825-835. DOI: 10.1055/a-0620-8925.
- [3] Van Damme A, Seront E, Dekeuleeneer V, et al. New and emerging targeted therapies for vascular malformations[J]. Am J Clin Dermatol, 2020, 21(5): 657-668. DOI: 10.1007/s40257-020-00528-w.
- [4] Ji Y, Chen SY, Yang KY, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: current knowledge and future perspectives[J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 39. DOI: 10.1186/s13023-020-1320-1.
- [5] Adams DM, Ricci KW. Vascular anomalies: diagnosis of complicated anomalies and new medical treatment options[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2019, 33(3): 455-470. DOI: 10.1016/j.hoc.2019.01.011.
- [6] Ji Y, Chen SY, Yang KY, et al. A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies[J]. J Vasc Surg, 2021, 74(5): 1673-1681. e3. DOI: 10.1016/j.jvs.2021.04.071.
- [7] Cho YJ, Kwon H, Kwon YJ, et al. Effects of sirolimus in the treatment of unresectable infantile hemangioma and vascular malformations in children: a single-center experience[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2021, 9(6): 1488-1494. DOI: 10.1016/j.jvsv.2021.03.014.
- [8] 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. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.06.217.



- [9] Harbers VEM, Rongen GAPJM, van der Vleuten CJM, et al. Patients with congenital low-flow vascular malformation treated with low dose sirolimus [J]. *Adv Ther*, 2021, 38 (6): 3465–3482. DOI:10.1007/s12325-021-01758-y.
- [10] 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. DOI:10.2340/00015555-3273.
- [11] Geeurickx M, Labarque V. A narrative review of the role of sirolimus in the treatment of congenital vascular malformations [J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2021, 9 (5): 1321–1333. DOI:10.1016/j.jvsv.2021.03.001.
- [12] Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. Treatment of lymphatic malformations with the mTOR inhibitor sirolimus; a systematic review [J]. *Lymphat Res Biol*, 2018, 16 (4): 330–339. DOI:10.1089/lrb.2017.0062.
- [13] Boutouja F, Stiehm CM, Platta HW. mTOR: a cellular regulator interface in health and disease [J]. *Cells*, 2019, 8 (1): 18. DOI:10.3390/cells8010018.
- [14] Rodriguez-Laguna L, Agra N, Ibañez K, et al. Somatic activating mutations in PIK3CA cause generalized lymphatic anomaly [J]. *J Exp Med*, 2019, 216 (2): 407–418. DOI:10.1084/jem.20181353.
- [15] Ren AA, Snellings DA, Su YS, et al. PIK3CA and CCM mutations fuel cavernomas through a cancer-like mechanism [J]. *Nature*, 2021, 594 (7862): 271–276. DOI:10.1038/s41586-021-03562-8.
- [16] Parker VER, Keppler-Noreuil KM, Faivre L, et al. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum [J]. *Genet Med*, 2019, 21 (5): 1189–1198. DOI:10.1038/s41436-018-0297-9.
- [17] Gurunathan A, Ricci K, Jacobas I, et al. Impact of vascular anomalies on the PTEN phenotype in children and young adults [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67 (6): e28258. DOI:10.1002/pbc.28258.
- [18] Queisser A, Seront E, Boon LM, et al. Genetic basis and therapies for vascular anomalies [J]. *Circ Res*, 2021, 129 (1): 155–173. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.318145.
- [19] Pang C, Lim CS, Brookes J, et al. Emerging importance of molecular pathogenesis of vascular malformations in clinical practice and classifications [J]. *Vasc Med*, 2020, 25 (4): 364–377. DOI:10.1177/1358863X20918941.
- [20] Marcoux S, Théorêt Y, Dubois J, et al. Systemic, local, and sclerotherapy drugs: What do we know about drug prescribing in vascular anomalies? [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68 (12): e29364. DOI:10.1002/pbc.29364.
- [21] Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies [J]. *Pediatrics*, 2016, 137 (2): e20153257. DOI:10.1542/peds.2015-3257.
- [22] Hammer J, Seront E, Duez S, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations; a monocentric prospective phase II study [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13 (1): 191. DOI:10.1186/s13023-018-0934-z.
- [23] Ji Y, Chen SY, Peng SH, et al. Kaposiform lymphangiomatosis and kaposiform hemangioendothelioma: similarities and differences [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14 (1): 165. DOI:10.1186/s13023-019-1147-9.
- [24] Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome [J]. *Nature*, 2018, 558 (7711): 540–546. DOI:10.1038/s41586-018-0217-9.
- [25] Grenier PO, McCormack L, Alshamekh SA, et al. Mucocutaneous adverse events associated with oral sirolimus for the treatment of vascular anomalies [J]. *JAMA Dermatol*, 2021, 157 (2): 233–235. DOI:10.1001/jamadermatol.2020.5180.
- [26] 树叶, 谈鑫, 刘向宇, 等. 口服西罗莫司治疗小儿脉管异常类疾病的效果观察 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20 (11): 1064–1069. DOI:10.12260/lcxewkzz.2021.11.013.  
Shu Y, Tan X, Liu XY, et al. Study of oral sirolimus in the treatment of vascular anomalies in infants and children [J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20 (11): 1064–1069. DOI:10.12260/lcxewkzz.2021.11.013.
- [27] Ying HR, Qiao CZ, Yang X, et al. A case report of 2 sirolimus-related deaths among infants with kaposiform hemangioendotheliomas [J]. *Pediatrics*, 2018, 141 (Suppl 5): S425–S429. DOI:10.1542/peds.2016-2919.
- [28] Mizuno T, Fukuda T, Emoto C, et al. Developmental pharmacokinetics of sirolimus; implications for precision dosing in neonates and infants with complicated vascular anomalies [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64 (8): e26470. DOI:10.1002/pbc.26470.
- [29] Ji Y, Chen SY, Zhou JY, et al. Sirolimus plus prednisolone vs sirolimus monotherapy for kaposiform hemangioendothelioma: a randomized clinical trial [J]. *Blood*, 2022, 139 (11): 1619–1630. DOI:10.1182/blood.2021014027.
- [30] Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies [J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174 (12): 1579–1584. DOI:10.1007/s00431-015-2572-y.
- [31] Foster JB, Li D, March ME, et al. Kaposiform lymphangiomatosis effectively treated with MEK inhibition [J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12 (10): e12324. DOI:10.15252/emmm.202012324.
- [32] Barclay SF, Inman KW, Luks VL, et al. A somatic activating NRAS variant associated with kaposiform lymphangiomatosis [J]. *Genet Med*, 2019, 21 (7): 1517–1524. DOI:10.1038/s41436-018-0390-0.
- [33] Li D, March ME, Gutierrez-Uzquiza A, et al. ARAF recurrent mutation causes central conducting lymphatic anomaly treatable with a MEK inhibitor [J]. *Nat Med*, 2019, 25 (7): 1116–1122. DOI:10.1038/s41591-019-0479-2.

(收稿日期: 2022-02-07)

**本文引用格式:** 兰钰茹, 周江元, 邱桐, 等. 西罗莫司治疗复杂性脉管异常的研究进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2024, 23 (7): 693–696. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202202017-017.

**Citing this article as:** Lan YR, Zhou JY, Qiu T, et al. Advances in research on the treatment of complicated vascular diseases with sirolimus [J]. *J Clin Ped Sur*, 2024, 23 (7): 693–696. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202202017-017.