

·论著·

# 口服西罗莫司治疗小儿脉管异常类疾病的效果观察



全文二维码



开放科学码

树叶 谈鑫 刘向宇 罗勇奇  
李珂瑶 蒋艳玲 韦 祝 周 斌

**【摘要】 目的** 初步探讨口服西罗莫司治疗小儿脉管异常类疾病的临床疗效。**方法** 收集 2019 年 12 月至 2020 年 12 月在湖南省儿童医院皮肤科住院治疗的 14 例脉管异常类疾病患者作为研究对象,其中男性 11 例,女性 3 例,年龄 6 个月至 10 岁。病种:卡波西血管内皮瘤 4 例, Sturge-Weber 综合征 2 例,静脉畸形 3 例,混合型脉管畸形 3 例,CLOVES 综合征 1 例,结节性硬化症 1 例。住院期间给予西罗莫司每日 1~1.5 mg/m<sup>2</sup>,分早晚两次口服,间隔 12 h。住院期间监控不良反应,出院后继续口服药物,定期门诊复查,检测患者血常规、尿常规、肝肾功能、血脂全套、凝血功能、血药浓度等。**结果** 所有患者口服西罗莫司治疗 3~7 个月,疗程结束后随访 1~3 个月。治疗效果:4 例卡波西血管内皮瘤患者有效;2 例 Sturge-Weber 综合征患者 1 例部分有效,1 例无效;3 例静脉畸形患者 1 例部分有效,2 例无效;3 例混合型脉管畸形 1 例部分有效,2 例无效;1 例 CLOVES 综合征患者部分有效;1 例结节性硬化症患者无效。14 例均未出现明显不良反应。**结论** 西罗莫司治疗卡波西血管内皮瘤可获得较理想的疗效,无明显不良反应;西罗莫司治疗脉管畸形疗效不确定,需要进一步的研究。

**【关键词】** 西罗莫司; 脉管异常类疾病; 婴儿, 新生, 疾病; 治疗

**【中图分类号】** R722 R986

**Study of oral sirolimus in the treatment of vascular anomalies in infants and children.** Shu Ye, Tan Xin, Liu Xiangyu, Luo Yongqi, Li Keyao, Jiang Yanling, Wei Zhu, Zhou Bin. Department of Dermatology, Hunan children's Hospital, Changsha, 410007, China. Corresponding author: Zhou Bin, Email: zhoubin957@sina.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy of oral sirolimus in the treatment of vascular anomalies in infants and children. **Methods** From December 2019 to December 2020, 14 infant and children with vascular anomalies were hospitalized in the dermatology department of Hunan Children's Hospital. Among them, there were 11 males and 3 females, aged from 6 months to 10 years. There were 4 cases of Kaposi hemangioendothelioma, 2 cases of Sturge Weber syndrome, 3 cases of venous malformation, 3 cases of mixed vascular malformation, 1 case of CLOVES syndrome and 1 case of tuberous sclerosis. Sirolimus 1~1.5 mg/m<sup>2</sup> was given twice a day at an interval of 12 hours. The adverse reactions were monitored during hospitalization, and the drugs were taken orally after discharge. Regular outpatient examinations were conducted to detect the children's blood and urine routine, liver and kidney function, blood lipids, coagulation function and blood drug concentration. **Results** All children were treated with sirolimus for 3~7 months. After the whole course of treatment, they were followed up for 1~3 months. Four patients with Kaposi hemangioendothelioma were all effective, two patients with Sturge Weber syndrome, one partially effective and one ineffective. Of the 3 patients with venous malformation, one was partially effective and two were ineffective. In 3 cases of mixed vascular malformation, one case was partially effective and two cases were ineffective. Patients with CLOVES syndrome were partially effective, but patients with tuberous sclerosis were ineffective. No obvious adverse reactions occurred in all children. **Conclusion** Oral sirolimus has good efficacy in the treatment of Kaposi hemangioendothelioma in infants and children. There was no obvious adverse reaction. The efficacy of sirolimus in the treatment of vascular malforma-

DOI:10.12260/lxewkzz.2021.11.013

基金项目:湖南省科技创新计划项目(编号:2018SK50408)

作者单位:湖南省儿童医院(湖南省长沙市,410007)

通信作者:周斌, Email: zhoubin957@sina.com

tions is uncertain and needs further study.

**[Key words]** Sirolimus; Vascular Anomalies; Infant, Newborn, Diseases; Therapy

西罗莫司 (sirolimus) 又名雷帕霉素 (rapamycin), 是新型的 mTOR 受体抑制剂, mTOR 信号通路主要调控蛋白质合成、细胞增殖和血管生成。西罗莫司常规应用于器官移植术后抗移植排斥反应, 可抑制异常增生的血管, 近年来其用于治疗复杂脉管异常类疾病, 取得了良好临床效果。国内外均有研究报道口服西罗莫司可有效治疗卡波西血管内皮瘤、蓝色橡皮疱样痣综合征等特殊类型血管瘤、血管畸形及淋巴管畸形, 但具体剂量、疗程、安全性评估仍较欠缺, 作用机制尚不清楚<sup>[1-3]</sup>。本研究回顾性分析采用口服西罗莫司治疗的脉管异常类疾病患者临床资料, 就临床疗效和不良反应等情况报道如下。

## 材料与方法

### 一、临床资料

以 2019 年 12 月至 2020 年 12 月湖南省儿童医院皮肤科收治的 14 例脉管异常类疾病患者为研究对象, 其中男性 11 例, 女性 3 例。就诊时年龄 6 个月至 10 岁, 病程 6 个月至 10 年。所有患者依据典型临床表现、专科检查、影像学检查以及病理检查明确诊断。

4 例经病理和免疫组化检查诊断为卡波西血管内皮瘤, 3 例位于胸壁, 1 例位于右侧耳后; 其中 1 例卡波西血管内皮瘤患者出现血小板减少及凝血功能障碍。2 例为 Sturge-Weber 综合征, 面部有葡萄

酒色斑, 颌面部核磁共振提示血管畸形累及脑膜, 诊断成立; 1 例位于左侧头面部及上肢, 合并癫痫病史; 1 例位于左侧面部。3 例诊断静脉畸形, 2 例位于面部, 1 例位于肛周。3 例经临床症状和核磁共振检查, 诊断为混合型脉管畸形, 2 例位于右下肢, 1 例位于左侧腰臀、下肢及足部。1 例为 CLOVES 综合征, 胸腹壁多处血管畸形, 面部、臀部、睾丸、足部等处先天性脂肪瘤过度生长; 既往腹腔内肿块, 手术后诊断淋巴管畸形; 既往曾有脊髓发育异常, 已行手术; 皮肤病变组织基因检测发现 *PIK3CA* 基因变异。1 例有面部血管纤维瘤, 下肢叶状色素减退斑, 背部鲨鱼皮斑, 头部 MRI 提示结节性硬化并局灶性皮质发育不良, 临床诊断为结节性硬化症。

14 例患者中, 有 8 例在口服西罗莫司治疗前曾行其他治疗, 包括口服普萘洛尔、口服激素、手术等, 未得到明显改善 (表 1)。治疗前均将口服西罗莫司的有效作用、可能出现的不良反应及风险告知患者家长, 所有患者家长同意并签字。本研究经湖南省儿童医院伦理委员会批准, 伦理批号 (HCHLL-2020-60)。

### 二、研究方法

完善相关检查后给予西罗莫司 (中美华东制药有限公司, 国药证字 H20050723) 每日 1 ~ 1.5 mg/m<sup>2</sup>, 分两次口服, 间隔 12 h。定期检测血、尿常规, 肝肾功能, 血脂全套, 凝血功能, 血药浓度, 监控不良反应, 观察 7 ~ 15 d 后出院。出院后继续口服药物, 定期门诊复查。

表 1 14 例脉管异常类疾病患者的临床资料

Table 1 Clinical data of 14 infants and children with vascular anomalies

病例	性别	年龄	部位	瘤体大小	影像学结果	诊断	既往治疗史	西罗莫司疗效	不良反应
1	男	1 岁 2 个月	前胸壁	7 cm × 3 cm × 1 cm	皮层及皮下脂肪层内片状不规则异常信号影, 呈明显强化: 血管瘤? 小汗腺血管瘤样错构瘤?	卡波西血管内皮瘤	无	有效	无
2	男	8 个月	胸部	5 cm × 4 cm × 1 cm	右侧胸壁软组织内异常信号影, 并胸骨骨质破坏, 考虑软组织恶性肿瘤可能	卡波西血管内皮瘤并卡梅综合征	激素和长春新碱	有效	腹泻
3	男	9 个月	胸壁	5 cm × 5 cm × 1 cm	前上胸壁软组织内团片状稍长 T1 稍长 T2 信号影, 血管瘤?	卡波西血管内皮瘤	普萘洛尔 8 个月	有效	无
4	男	9 个月	左耳后	4 cm × 3 cm × 0.5 cm	右侧耳后软组织内异常信号灶, 呈明显不均匀强化, 考虑血管瘤可能性大。	卡波西血管内皮瘤	普萘洛尔 2 个月	有效	肝转氨酶升高
5	男	8 个月	左面部	5 cm × 6 cm × 0.5 cm	左面部异常强化灶, 双侧颞部脑膜增厚且明显强化, 性质待定, 考虑血管畸形并感染可能性大	Sturge-Weber 综合征	无	无效	无

接上表

病例	性别	年龄	部位	瘤体大小	影像学结果	诊断	既往治疗史	西罗莫司疗效	不良反应
6	男	1 岁 2 个月	左上肢、肩颈部、面部	6 cm × 7 cm × 0.3 cm + 5 cm × 4 cm × 0.3 cm + 12 cm × 3 cm × 0.3 cm	左侧大脑半球 Sturge-Weber 综合征可能性大,左侧大脑前动脉及左侧后交通动脉表现,考虑正常变异	Sturge-Weber 综合征	抗癫痫治疗	部分有效	口腔溃疡、上呼吸道感染
7	女	1 岁 4 个月	左面部	5 cm × 5 cm × 0.3 cm + 5 cm × 0.5 cm × 0.3 cm	左侧颌面部及颞部皮下软组织广泛异常信号,累及左侧眼眶外直肌、泪腺及舌体,考虑血管畸形	静脉畸形	普萘洛尔 7 个月	部分有效	口腔溃疡、腹泻
8	女	2 岁 6 个月	下颌、下唇	4 cm × 3.5 cm × 0.5 cm	下颌部和下唇部皮肤稍增厚	静脉畸形	无	无效	间质性肺炎
9	男	2 岁	肛周	2 cm × 3 cm × 0.5 cm	肛周青紫处低回声区:疑血管瘤(B 超)	静脉畸形	无	无效	腹泻
10	男	10 岁 7 个月	左腰、臀部、下肢	30 cm × 8 cm × 0.5 cm	左侧臀部、大腿、小腿及左足广泛性异常信号影,呈明显不均匀强化,考虑血管畸形	混合型脉管畸形	无	部分有效	无
11	女	9 个月	右下肢	12 cm × 5 cm × 1 cm	右侧胫腓骨内后方片状强化信号影,右侧股骨后外侧迂曲信号影,呈明显强化,考虑扩张的血管	混合型脉管畸形	普萘洛尔 4 个月	无效	无
12	男	6 个月	右下肢	9 cm × 5 cm × 0.5 cm	右足、右下肢脂肪层明显增厚,其内广泛异常信号影,呈不均匀强化,考虑脉管畸形可能性大	混合型脉管畸形	普萘洛尔 5 个月	无效	无
13	男	4 岁 3 个月	躯干、臀部、面部、足部等多处	躯干弥漫红斑,左侧臀部、双足、右侧面部肿胀或肥大	右侧颌面部软组织较对侧增厚,右背部软组织及左侧腹壁软组织内异常信号灶,考虑脉管畸形。多个趾骨周围软组织内高信号灶:脉管瘤?	CLOVES 综合征	多次手术	部分有效	无
14	男	8 岁 10 个月	面部	面部密集分布 1~5 mm 红黄色丘疹	毛细血管增多扩张充血,胶原纤维增生(皮肤 CT)结节性硬化并左侧额叶局灶性皮层发育不良(MRI)	结节性硬化症	无	无效	无

注 影像学检查未注明者均接受核磁共振检查

### 三、疗效评价

疗程结束后评估疗效。治疗有效为瘤体体积缩小和(或)颜色消退超过 50%;部分有效为瘤体体积缩小和(或)颜色消退 25%~50%;无效为瘤体体积缩小和(或)颜色消退不足 25%或无明显变化。

### 结 果

14 例患者口服西罗莫司治疗 3~7 个月,疗程结束后随访 1~3 个月。随访期间患者各项检查结果正常。西罗莫司血药浓度为 3.76~17.89 ng/mL,均在正常范围内。

卡波西血管内皮瘤患者中,病例 1、病例 3(图 1)和病例 4 入院时均无血小板和凝血指标异常。病例 3 和病例 4 曾口服普萘洛尔治疗,疗效不佳。病例 4 曾有肝转氨酶升高,给予护肝治疗后恢复正常。以上患

者疗效评价为有效。病例 2 出现血小板减少和凝血功能异常的卡梅综合征,糖皮质激素和长春新碱治疗不能控制病情。入院时血小板为  $63 \times 10^9/L$ ,纤维蛋白原 109 mg/dL,凝血酶原时间 14.4 s,凝血酶时间 20.4 s。给予西罗莫司联合使用糖皮质激素 10 mg/d 治疗后,前胸壁瘤体明显变软缩小。治疗 5 d 后复查血小板和凝血酶原时间恢复正常,纤维蛋白原 100 mg/dL。后多次复查血小板和凝血功能均正常。曾出现腹泻,给予蒙脱石散和益生菌对症治疗痊愈。口服激素 10 mg/d 一个月后减量至 5 mg/d,继续口服一个月后停用。

2 例 Sturge-Weber 综合征患者中病例 6 疗效评价为部分有效(图 2),该患者曾出现口腔溃疡,外用重组人表皮生长因子和康复新液对症处理后愈合,后又出现上呼吸道感染,给予抗感染等治疗后痊愈。病例 5 的疗效评价为无效。



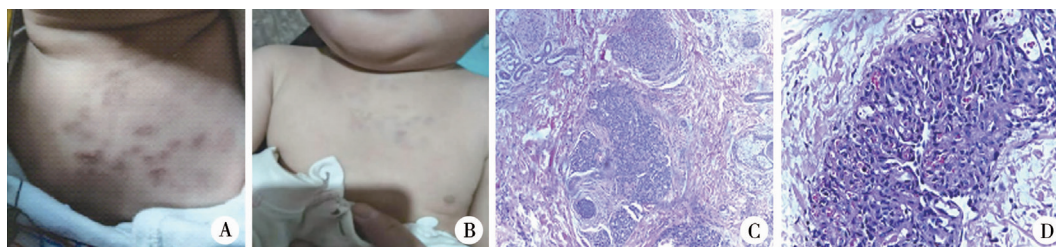


图1 卡波西血管内皮瘤患者相关图片 A:治疗前照片; B:治疗后照片; C和D:组织病理学特征符合卡波西血管内皮瘤(HE染色, ×100, ×400)

Fig.1 Infant with kaposiform hemangioendothelioma

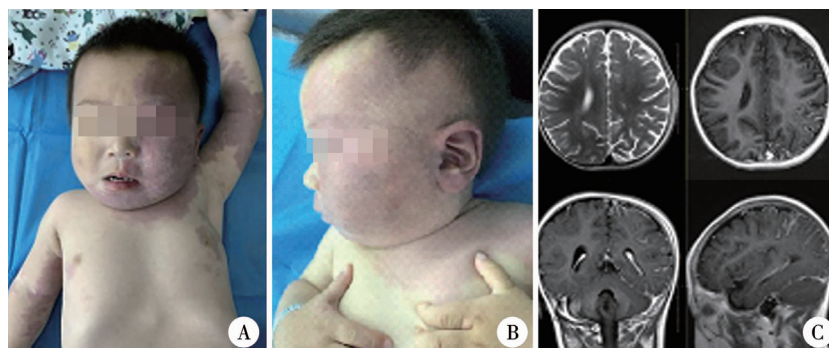


图2 Sturge-Weber 综合征患者相关图片 A:治疗前照片; B:治疗后照片; C:左侧大脑半球体积稍缩小,脑沟裂增宽、加深,脑沟裂沿脑表面可见广泛条片状强化,以枕顶叶明显

Fig.2 Infant with Sturge Weber syndrome

3 例静脉畸形患者中,病例 7 疗效评价为部分有效,另外 2 例疗效评价为无效。治疗期间 2 例出现腹泻,对症治疗后痊愈;1 例出现口腔溃疡,对症治疗后愈合;1 例出现间质性肺炎,抗感染治疗后痊愈。

3 例混合性脉管畸形患者中,病例 10 疗效评价为部分有效,病例 11 和病例 12 疗效评价为无效。1 例 CLOVES 综合征患者胸腹壁红斑的颜色变淡,足部肥厚肿胀减轻,疗效评价为部分有效。1 例结节性硬化患者疗效评价为无效。

## 讨论

脉管异常类疾病(vascular anomalies)是儿童常见血管淋巴管病变的统称,根据有无血管内皮细胞异常增殖,分为血管瘤和脉管畸形。血管瘤具有血管内皮细胞异常增殖的病理特征,包括婴幼儿血管瘤、先天性血管瘤、簇(丛)状血管瘤、卡波西血管内皮瘤等。脉管畸形包括毛细血管畸形、静脉畸形、动静脉畸形、淋巴管畸形以及混合型脉管畸形等,没有血管内皮细胞的异常增殖。同一病灶内含有两种及两种以上的动脉、静脉、毛细血管和(或)淋巴管畸形,诊断为混合型脉管畸形<sup>[4]</sup>。2018 年国际脉管异常疾病研究协会对血管瘤和脉管畸形的分

类系统进行了最新修订,增加了一些少见的特殊类型血管瘤及动静脉畸形,如 CLOVES 综合征和 Parks Weber 综合征等<sup>[5]</sup>。

西罗莫司是 mTOR 受体抑制剂,下调血管内皮生长因子的表达,抑制淋巴上皮细胞和血管内皮细胞的增殖。器官移植术后抗排斥反应的患者西罗莫司的血药浓度通常维持在 15 ~ 20 ng/mL,对于血管性疾病,推荐浓度是 10 ~ 15 ng/mL<sup>[6]</sup>。而对于蓝色橡皮疱样痣综合征患者,西罗莫司的血药浓度维持在 2 ~ 3 ng/mL 也有治疗效果<sup>[7]</sup>。本研究中患者血药浓度为 3.76 ~ 14.89 ng/mL,低于免疫抑制的标准剂量,因此未发生严重不良反应。治疗期间,仅部分患者出现了轻微不良反应,包括口腔溃疡、腹泻、一过性肝酶升高、上呼吸道感染和间质性肺炎,在给予对症处理后恢复正常,这和文献报道该药物不良反应轻微、耐受性良好一致<sup>[8]</sup>。有报道血管畸形患者接受西罗莫司治疗 6 个月,治疗前后白细胞、淋巴细胞、各项免疫球蛋白水平均无明显差异<sup>[9]</sup>。但是有文献报道,采用西罗莫司联合强的松治疗的患者会出现卡氏肺囊虫肺炎,卡波西血管内皮瘤合并卡梅现象的婴幼儿使用西罗莫司会出现咳嗽并感染而致死<sup>[10,11]</sup>。孔亮亮等<sup>[1]</sup>报道 2 例 1 月龄卡波西血管内皮瘤合并卡梅现象的患者,使用西罗莫司后出现了重症肺炎。本组患者基础病情

不严重,一般情况良好,最小年龄 6 个月,均未提前使用抗生素或抗真菌药物,显示了西罗莫司良好的耐受性。但是对于 3 个月以下基础病情重的小婴儿,使用西罗莫司可进一步降低患者免疫力,应做好预防重症肺炎的准备。

本文有 2 例卡波西血管内皮瘤患者曾使用普萘洛尔,病情不能控制。1 例合并卡梅现象的卡波西血管内皮瘤患者曾使用糖皮质激素联合长春新碱治疗,病情不能控制。本研究的卡波西血管内皮瘤患者使用西罗莫司后,瘤体均有明显缩小,临床症状改善。其中一例合并卡梅现象的患者,使用西罗莫司 5 d 后血小板数目和凝血酶原时间恢复正常,1 周后复查凝血功能恢复正常,这和文献报道的西罗莫司的起效时间是相符的<sup>[2]</sup>。有研究比较了糖皮质激素、西罗莫司、长春新碱以及普萘洛尔对卡波西血管内皮瘤患者的治疗效果,发现西罗莫司的疗效最好<sup>[12,13]</sup>。Schmid 等<sup>[14]</sup>回顾 1993—2017 年间的文献得出结论,如果不能手术治疗,西罗莫司应作为治疗卡梅现象和缩小肿瘤的首选药物。

Sturge-Weber 综合征的特征是面部葡萄酒色斑和软脑膜血管瘤病,脉冲染料激光是葡萄酒色斑的标准治疗方法。Greveling 等<sup>[15]</sup>局部应用 0.1% 的西罗莫司溶液作为脉冲激光治疗的辅助方案,发现其不会改善面部葡萄酒色斑的疗效。Marqués 等<sup>[16]</sup>发现西罗莫司联合脉冲激光治疗 Sturge-Weber 综合征患者的面部葡萄酒色斑,较单用脉冲激光效果更好。我们的治疗结果显示 2 例 Sturge-Weber 综合征中,1 例无效,1 例部分有效,结合文献结果分析,西罗莫司可能抑制毛细血管再生,疗效并不确定。

3 例静脉畸形患者经治疗后,2 例无效,1 例红斑颜色变淡。3 例混合型脉管畸形患者经治疗后,仅 1 例出现瘤体缩小变软,红斑部分消退。CLOVES 综合征患者经治疗后,胸腹壁红斑的颜色变淡,足部肥厚肿胀减轻。结节性硬化患者经治疗后,面部血管纤维瘤无变化。孔亮亮等<sup>[1]</sup>发现西罗莫司治疗淋巴管畸形疗效较好,静脉畸形疗效不佳但局部疼痛症状减轻。Hammer 等<sup>[8]</sup>对 19 例患者研究发现,西罗莫司对常规治疗无效的淋巴管畸形、静脉畸形或复杂脉管畸形有效。Freixo 等<sup>[17]</sup>使用 PubMed 数据库对已发表的文献进行系统分析,得出西罗莫司在治疗脉管畸形的疗效需要进一步研究的结论。我们发现,西罗莫司仅对部分脉管畸形的患者有效。对于复杂大面积的脉管畸形和综合征的患者,在不能采用激光、手术、经皮硬化剂注射和

经皮导管内动脉栓塞治疗的情况下,可使用目前未观察到有明显不良反应的西罗莫司治疗。

## 参考文献

- 孔亮亮,韩涛,高庆文,等.口服西罗莫司治疗难治性脉管性疾病的有效性安全性[J].中华整形外科杂志,2020,36(5):487-493. DOI:10.3760/cma.j.cn114453-20200316-00159.
- Kong LL, Han T, Gao QW, et al. Efficacy and safety of oral sirolimus in the treatment of refractory vascular anomalies [J]. Chin J Plast Surg, 2020, 36(5):487-493. DOI:10.3760/cma.j.cn114453-20200316-00159.
- 赵亚梅,高怡瑾,周莺,等.儿童卡梅现象 13 例回顾性分析并文献复习[J].临床儿科杂志,2017,35(6):458-466. DOI:10.3969/j.issn.1000-3606.2017.06.015.
- Zhao YM, Gao YJ, Zhou Y, et al. Retrospective analysis in 13 children with Kasabach-Merritt phenomenon and review of literature [J]. J Clin Pediatr, 2017, 35(6):458-466. DOI:10.3969/j.issn.1000-3606.2017.06.015.
- 代诗懿,彭素华,陈思源,等.卡波西样血管内皮瘤的研究进展[J].临床小儿外科杂志,2020,19(6):544-547. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.06.016.
- Dai SY, Peng SH, Chen SY, et al. Recent advances in researches and treatments of kaposiform hemangioendothelioma [J]. J Clin Pediatr, 2020, 19(6):544-547. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.06.016.
- 中华医学会整形外科分会血管瘤和脉管畸形学组.血管瘤和脉管畸形的诊断及治疗指南(2019 版)[J].组织工程与重建外科杂志,2019,15(5):277-317. DOI:10.3969/j.issn.1673-0364.2019.05.001.
- Group of Angiomas and Vascular Malformations, Branch of Reconstructive Surgery, Chinese Medical Association: Guideline of Diagnosing & Treating Angiomas and Vascular Malformations (2019 Edition) [J]. Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery, 2019, 15(5):277-317. DOI:10.3969/j.issn.1673-0364.2019.05.001.
- 刘文英.脉管异常类疾病的分类及相关临床问题[J].临床小儿外科杂志,2019,18(8):621-625. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.001.
- Liu WY. Classifications and clinical managements of vascular abnormalities [J]. J Clin Pediatr, 2019, 18(8):621-625. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.001.
- Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children [J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 57(6):1018-1024. DOI:10.1002/pbc.23124.
- Özgönenel B, Martin A. Low-dose sirolimus controls recurrent

- iron deficiency in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62 ( 11 ) : 2054 – 2055. DOI:10. 1002/pbc. 25590.
- 8 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.
  - 9 Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, et al. Immunologic Effects of Sirolimus in Patients With Vascular Anomalies [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2020, 42 ( 5 ) : e355 – e360. DOI: 10. 1097/MPH. 0000000000001650.
  - 10 Russell TB, Rinker EK, Dillingham CS, et al. Pneumocystis Jirovecii Pneumonia during sirolimus therapy for kaposiform hemangioendothelioma [J]. *Pediatrics*, 2018, 141 ( Suppl5 ) : S421 – S424. DOI:10. 1542/peds. 2017-1044.
  - 11 Ying H, Qiao C, Yang X, et al. A case report of 2 sirolimus-related deaths among infants with kaposiform hemangioendotheliomas [J]. *Pediatrics*, 2018, 141 ( Suppl5 ) : S425 – S429. DOI:10. 1542/peds. 2016-2919.
  - 12 Ji Y, Yang K, Chen S, et al. Musculoskeletal complication in kaposiform hemangioendothelioma without Kasabach-Merritt phenomenon: clinical characteristics and management [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10 ( 9 ) : 3325 – 3331. DOI: 10. 2147/CMAR. S171223. eCollection 2018.
  - 13 Ji Y, Chen S, Li L, et al. Kaposiform hemangioendothelioma without cutaneous involvement [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144 ( 12 ) : 2475 – 2484. DOI: 10. 1007/s00432-018-2759-5.
  - 14 Schmid I, Klenk AK, Sparber-Sauer M, et al. Kaposiform hemangioendothelioma in children: a benign vascular tumor with multiple treatment options [J]. *World J Pediatr*, 2018, 14 ( 4 ) : 322 – 329. DOI:10. 1007/s12519-018-0171-5.
  - 15 Greveling K, Prens EP, van Doorn MB. Treatment of port wine stains using pulsed dye laser, erbium yag laser, and topical rapamycin ( sirolimus ) - a randomized controlled trial [J]. *Lasers Surg Med*, 2017, 49 ( 1 ) : 104 – 109. DOI: 10. 1002/lsm. 22548.
  - 16 Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, et al. Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: phase II, randomized, double-blind, intraindividual placebo-controlled clinical trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 72 ( 1 ) : 151 – 158. e1. DOI: 10. 1016/j. jaad. 2014. 10. 011.
  - 17 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.

( 收稿日期: 2020-03-25 )

**本文引用格式:** 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/lxewkzz. 2021. 11. 013.

**Citing this article as:** 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/lxewkzz. 2021. 11. 013.

( 上接第 1053 页 )

- 18 Druey KM, Greipp PR. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153 ( 2 ) : 90 – 98. DOI:10. 1111/j. 1651-2227. 2006. 00227. x.
- 19 林雅茵, 林新祝, 赖基栋, 等. 新生儿毛细血管渗漏综合征 68 例分析 [J]. *中华围产医学杂志*, 2019 ( 11 ) : 793 – 796. DOI:10. 1111/j. 1651-2227. 2006. 00227. x.
- Lin YY, Lin XZ, Lai JD, et al. Neonatal capillary leak syndrome: analysis of 68 cases [J]. *Chinese Journal of Perinatal Medicine*, 2019 ( 11 ) : 793 – 796. DOI: 10. 1111/j. 1651-2227. 2006. 00227. x.
- 20 Bechir M, Puhon MA, Neff S B, et al. Early fluid resuscitation with hyperoncotic hydroxyethyl starch 200/0.5 ( 10% ) in severe burn injury [J]. *Crit Care*, 2010, 14 ( 3 ) : R123. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1007-9408. 2019. 11. 006.
- 21 Touloukian RJ, Posch JN, Spencer R. The pathogenesis of is-

chemic gastroenterocolitis of the neonate: selective gut mucosal ischemia in asphyxiated neonatal piglets [J]. *J Pediatr Surg*, 1972, 7 ( 2 ) : 194 – 205. DOI: 10. 1016/0022-3468 ( 72 ) 90496-4.

( 收稿日期: 2020-11-15 )

**本文引用格式:** 冯勇, 周崇高, 李碧香, 等. 先天性胃壁肌层缺损 104 例诊治分析 [J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20 ( 11 ) : 1048 – 1053, 1069. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 11. 010.

**Citing this article as:** Feng Y, Zhou CG, Li BX, et al. Clinical diagnosis and treatment of congenital defects of gastric musculature: a report of 104 cases [J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20 ( 11 ) : 1048-1053, 1069. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 11. 010.