

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.04.010

· 综述 ·

## 抑制脉管畸形的相关靶向药物研究进展

沈禹辰, 王德明, 范新东

上海交通大学医学院附属第九人民医院介入科, 上海(200011)

**【摘要】** 脉管畸形是一种先天性疾患,主要发生在头颈部,其无法自行消退,且随着患者的生长而逐渐加重。脉管畸形的传统治疗方式包括:激光治疗、硬化治疗、介入栓塞、手术切除等。但是对于一些范围较大的病变,传统治疗方式效果不佳。随着分子遗传学的发展,基因突变目前被认为是脉管畸形发生的根本原因,基因突变引起的相关通路的活化进一步促进了脉管畸形病变的进展。低流速脉管畸形主要涉及磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路的激活;而高流速的脉管畸形主要涉及大鼠肉瘤(rat sarcoma, RAS)/快速加速纤维肉瘤(rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF)/促分裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MAPKK)/细胞外信号调节激酶(extracellular-signalregulated protein kinase, ERK)通路的激活。目前,针对相关基因突变及信号通路的靶向药物也逐渐应用到脉管畸形的治疗中。mTOR抑制剂——雷帕霉素被广泛应用于低流速脉管畸形的靶向治疗;PI3K抑制剂——阿培利司在静脉畸形的治疗中也具有良好的前景;MAPKK抑制剂——曲美替尼在动静脉畸形的治疗中取得了良好的疗效。因此,传统治疗辅以靶向药物的方式或为脉管畸形治疗带来新的突破。

**【关键词】** 脉管畸形; 信号通路; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物-1; 促分裂原活化蛋白激酶激酶; 雷帕霉素; 曲美替尼; 血管内皮生长因子

**【中图分类号】** R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)04-0284-06

**【引用著录格式】** 沈禹辰,王德明,范新东. 抑制脉管畸形的相关靶向药物研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(4): 284-289. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.04.010.

**Research progress on targeted drugs for vascular malformations** SHEN Yuchen, WANG Deming, FAN Xindong. Department of Interventional Therapy, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China.

Corresponding author: FAN Xindong, Email: fanxindong@aliyun.com, Tel: 86-21-23271699; WANG Deming, Email: wldeming@163.com, Tel: 86-21-23271699

**【Abstract】** Vascular malformations, which mainly occur in the head and neck region, are a group of congenital disorders that cannot involute and dilate gradually as patients grow. Traditional therapeutic strategies for vascular malformations include laser therapy, sclerotherapy, interventional embolization, surgical resection, etc. However, for some cases with a relatively larger range of lesions, traditional therapeutic strategies might fall short of the goals. With the development of molecular genetics, gene mutations are currently recognized as the root cause of the occurrence of vascular malformations. The progression of vascular malformation lesions is further promoted by the activation of related pathways. Low-flow vascular malformations mainly involve activation of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, whereas high-flow vascular malformations mainly involve activation of the rat sarcoma (RAS)/rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF)/mitogen-activated protein kinase kinase (MAPKK)/extracellular-signal regulated protein kinase (ERK) pathway. Targeted drugs against relevant gene mutations and

**【收稿日期】** 2022-01-29; **【修回日期】** 2022-06-15

**【基金项目】** 国家自然科学基金(81871458)

**【作者简介】** 沈禹辰, 博士研究生, Email: 1216151249@qq.com

**【通信作者】** 范新东, 主任医师, 教授, 博士, Email: fanxindong@aliyun.com, Tel: 86-21-23271699; 共同通信作者, 王德明, 副主任医师, 博士, Email: wldeming@163.com, Tel: 86-21-23271699



微信公众号

signaling pathways have also been applied in the treatment of vascular malformations, and previous studies have shown that the mTOR inhibitor rapamycin is effective and now widely used in the treatment of low-flow vascular malformations. The PI3K inhibitor alpelisib is also promising in the treatment of venous malformations, and the MAPKK inhibitor trametinib has shown good results in the treatment of arteriovenous malformations. Therefore, traditional therapies supplemented by targeted drugs may bring new breakthroughs to the treatment of vascular malformations.

**【Key words】** vascular malformations; signaling pathways; mammalian target of rapamycin complex 1; mitogen-activated protein kinase kinase; Rapamycin; Trametinib; vascular endothelial growth factor

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(4): 284-289.**

**【Competing interests】** The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81871458)

脉管性疾病是由于血管发育过程中的缺陷导致局部异常血管生成的一类疾病的统称。1982年, Mulliken等<sup>[1]</sup>根据血管细胞的生物学特点将脉管性疾病分为血管肿瘤和脉管畸形两大类。脉管畸形是一种先天性疾患,患者自出生时病变即存在,且无法自行消退。随着患者的生长发育,病变也会呈比例增大,且病变发展速度受体内激素水平的影响<sup>[2]</sup>。根据2018年国际脉管性疾病研究学会(International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA)发布的脉管性疾病的分类中,脉管畸形可分为单纯型、混合型、知名血管畸形和伴发其他病变的脉管畸形。

脉管畸形的传统治疗方法包括:硬化治疗、介入栓塞、激光治疗、手术切除等。手术治疗对于范围局限、边界清楚、病变较小且位置隐蔽的脉管畸形是理想的方式,但对于一些病灶范围大、累计范围广、临近重要解剖结构的脉管畸形,手术治疗不但会破坏正常解剖结构,留下大面积的瘢痕,更可能影响功能。

随着分子遗传学的快速发展及分子生物学研究的不断深入,研究发现脉管畸形主要涉及磷脂

酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路和大鼠肉瘤(rat sarcoma, RAS)/快速加速纤维肉瘤(rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF)/促分裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MAPKK)/细胞外信号调节激酶(extracellular-signalregulated protein kinase, ERK)通路信号通路<sup>[3]</sup>。现已证实,多种脉管畸形的发生是由不同基因的体细胞突变所引起的,比如:静脉畸形是由体细胞血管生成素-1受体(angiotensin-1 receptor, TIE2)基因突变导致的<sup>[4-6]</sup>,针对这些关键基因的突变,可以应用靶向药物来进行治疗,以弥补传统治疗方式存在的不足(图1)。本文系统地对脉管畸形靶向药物及其应用进行综述,以期对临床治疗及基础研究提供参考。

### 1 mTOR 抑制剂

雷帕霉素(Rapamycin)也叫西罗莫司(Sirolimus),主要通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物-1(mammalian target of rapamycin complex 1,

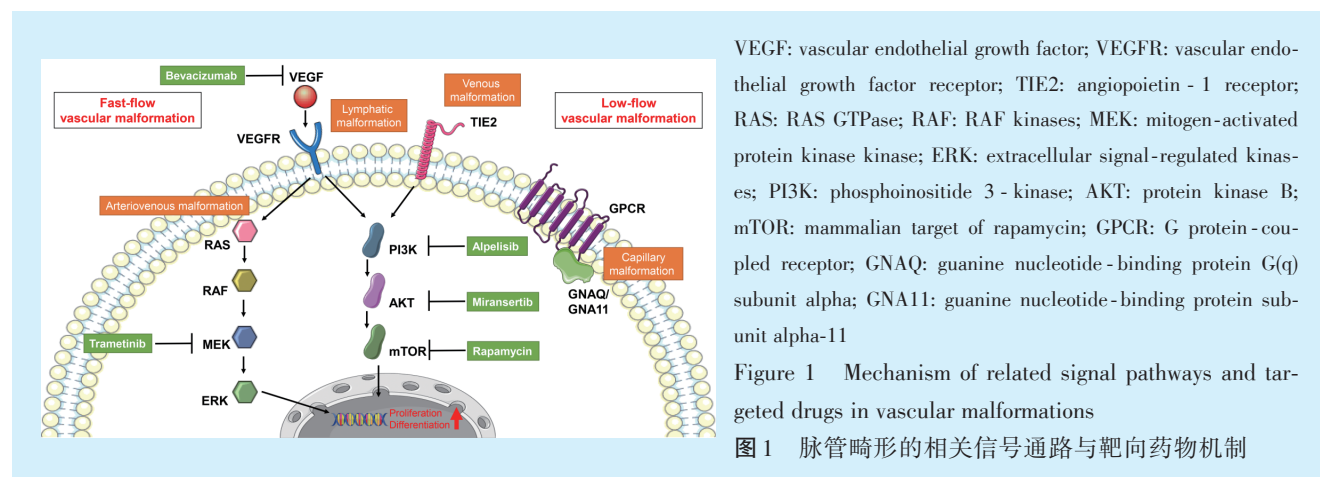


图1 脉管畸形的相关信号通路与靶向药物机制

mTORC1)来发挥作用。也能抑制细胞增殖相关蛋白,例如:40S核糖体蛋白(40S ribosomal protein S6, S6S6RP)磷酸化。雷帕霉素作为免疫抑制剂、抗血管生成剂和细胞抑制剂被广泛应用于癌症治疗、器官移植后免疫抑制等<sup>[7]</sup>。

### 1.1 雷帕霉素在静脉畸形中的应用

有研究通过给小鼠注射 TIE2L914F 突变的内皮细胞,获得了和人静脉畸形表型类似的小鼠静脉畸形模型。相比于注射未用雷帕霉素处理过的细胞以及 TIE2 抑制剂处理过的细胞,使用雷帕霉素预处理内皮细胞在小鼠体内的成血管过程被抑制,形成的静脉畸形病变更小。而且在小鼠体内已形成的静脉畸形中,使用雷帕霉素可以抑制病变的扩大<sup>[8]</sup>。在其他研究中,通过表达磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚基  $\alpha$  (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA) H1047R 等位基因获得的另一种小鼠模型,其病变在表型上也与人的静脉畸形相近。用雷帕霉素或雷帕霉素衍生物—依维莫司(Everolimus)处理小鼠,可以限制病变发展甚至使病变缩小<sup>[9]</sup>。由于雷帕霉素能够干扰哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物-1 (mammalian target of rapamycin complex 2, mTORC2) 的功能且不会引起 AKT<sup>ser473</sup> 的磷酸化,因此,雷帕霉素可以抑制脉管畸形的进展并使正常的血管组织重建。AKT 激活的降低可以使叉头盒蛋白 O1 (fork head box protein O1, FOXO1) 的水平提高,这有助于抑制内皮细胞的增殖<sup>[10]</sup>。

为了评估雷帕霉素的疗效,有前瞻性研究招募了6位患有系统性静脉畸形或混合型静脉畸形或综合征型静脉畸形的成年患者,如:K-T综合征(Klippel-Trenaunay syndrome),且对传统的治疗方式效果不佳。所有患者在3个月时均获得了临床缓解,表现为疼痛显著减轻,生活质量也有显著提升,D-二聚体水平均有所降低;其他的症状如:出血和渗出在用药后1个月即停止。即使病灶没有完全消退,但治疗后12个月复查的核磁共振影像上显示出大约20%的好转<sup>[8]</sup>。

### 1.2 雷帕霉素在淋巴管畸形中的应用

雷帕霉素在淋巴管畸形的治疗中同样具有较好的前景。有研究表明,在通过 PIK3CA 基因突变来构建的淋巴管畸形小鼠模型中,应用雷帕霉素可以抑制淋巴管的过度生长<sup>[11]</sup>。在临床治疗中,雷帕霉素曾被应用于淋巴管畸形的患者。通过回顾性分析,在应用雷帕霉素3个月内,虽然淋巴管

畸形并未痊愈,但是80%的患者得到了症状的缓解,如:局部疼痛减轻、功能受限好转以及渗出减少<sup>[12]</sup>。

### 1.3 雷帕霉素在动静脉畸形中的应用

相比于静脉畸形,雷帕霉素在动静脉畸形中的疗效要差一些。有病例分析显示,动静脉畸形患者使用雷帕霉素的疗效短暂,效果不理想,这也表明只有少部分动静脉畸形的发生涉及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的异常<sup>[13]</sup>。

### 1.4 雷帕霉素的局部用药

对于脉管畸形患者来说,局部应用雷帕霉素可以降低药物的副作用<sup>[14]</sup>。有临床研究表明,浅表的皮肤淋巴管畸形患者通过局部用雷帕霉素后,淋巴回流、出血、起疱等症状均得到改善,病变的面积也明显缩小,更重要的是,患者没有出现明显的毒副作用<sup>[15]</sup>。

### 1.5 雷帕霉素与其他药物联合使用

为了提高雷帕霉素的疗效并克服耐药性,可以将雷帕霉素与其他靶向药物联合使用。由于不同类型的 TIE2 突变导致细胞对 TIE2 配体血管生成素 1 (angiopoietin-1, ANGPT1) 的依赖性和对 TIE2 酪氨酸激酶抑制剂的敏感性也各不相同,这表明,联合使用雷帕霉素和 TIE2 抑制剂或 TIE2 配体的抑制剂可能会有潜在的应用价值<sup>[8]</sup>。因此,与单独使用雷帕霉素相比,将雷帕霉素和泊那替尼(Ponatinib)联合使用可以使小鼠模型中的静脉畸形病变消退更多,因为细胞中 AKT 和 ERK 信号的活性受到了更强的抑制<sup>[16]</sup>。

### 1.6 雷帕霉素的用量和副作用

应用雷帕霉素治疗脉管畸形时,对于成人来说,初始剂量通常是 2 mg/d;根据儿童的体表面积,初始剂量是 0.8 mg/m<sup>2</sup>,按 2 次/d 给药。血药浓度应控制在 10~15 ng/mL<sup>[17]</sup>。应根据耐受性和血药浓度对患者密切跟踪,并给予药量上的调整。由于治疗的总体时间在各研究中不尽相同,因此统一的总治疗时间尚不明确。

在一项对 122 例脉管性疾病患者的回顾中发现,85%的患者出现了西罗莫司毒性作用,其中大多是轻微的、可控的药物副作用。最常见副作用的包括:疲劳、口腔炎、腹泻、皮肤红疹以及头痛。18%的患者减少药量或者临时停药,10%的患者因西罗莫司的药物毒性而最终停药<sup>[18]</sup>。Adams 等<sup>[19]</sup>报告了约 27%的患者出现血液和骨髓的毒性,另有 2%的患者出现了感染的症状。这些副作用的

差异可能与不同种类人群,患者既往或同时进行的其他治疗以及疾病严重程度有关。Harbers等<sup>[20]</sup>招募了12例对传统疗法抵抗的低流速脉管畸形患者,应用低剂量(血药浓度维持在4~10 ng/mL)的西罗莫司进行治疗,发现低剂量西罗莫司不但对难治性的低流速脉管畸形患者有较好的疗效,且严重不良事件的发生率较低。

雷帕霉素其能够减缓肿瘤细胞增殖并且干扰肿瘤血管的生成而作为抗癌药物使用<sup>[21]</sup>。虽然雷帕霉素是一种免疫抑制剂,但其与癌症发生的关系仍不明确;在122例脉管性疾病患者中,有4例出现了恶性肿瘤,但并没有足够的证据表明这与雷帕霉素的使用有关。即便如此,临床医生也应当对患者进行密切随访,行常规临床检查,血液学检查以及癌症筛查<sup>[18]</sup>。

### 1.7 雷帕霉素衍生物

依维莫司作为西罗莫司的衍生物,具有更好的代谢稳定性。虽然在体外实验中,依维莫司对PIK3CA基因突变的脉管畸形有更好的疗效<sup>[9]</sup>。但是由于临床数据太少,并不能足以验证。有报道2例患有血管肿瘤的患者(如:卡波西样血管内皮细胞瘤)接受依维莫司治疗后获得良好的疗效<sup>[22]</sup>。依维莫司同样能够改善1例患有原发性肠淋巴管扩张的12岁儿童的临床症状<sup>[23]</sup>。而且1例患有与结节性硬化症相关的先天性节段性淋巴水肿的患者在使用依维莫司后症状得到缓解<sup>[24]</sup>。

## 2 PI3K 抑制剂

在一些脉管畸形患者中,可以检测到PIK3CA基因的突变,而且这些患者还伴有软组织或者骨组织的过度生长,因此命名为PIK3CA相关过度生长谱(PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS)<sup>[25]</sup>。有研究通过PIK3CA的突变构建了PROS的小鼠模型。在该实验中,阿培利司(Alpelisib)改善了小鼠器官功能并诱导血管正常化。更重要的是,在缩小病变范围方面,阿培利司比雷帕霉素更有效。一项涉及19例PROS患者的前瞻性研究中,成年患者每日给予250 mg阿培利司,而儿童患者则每日50 mg。患者不但全部耐受,而且在用药90 d后的影像学评估中,与用药前对比,患者的病灶减小27%;用药180 d后,患者的病灶减小约37%<sup>[26]</sup>。阿培利司治疗先天性脂肪瘤过度生长伴脉管畸形、表皮痣和脊柱侧弯综合征(CLOVES syndrome),同

样展现出较好的疗效且副作用较低<sup>[27]</sup>。尽管如此,阿培利司在静脉畸形患者的治疗中所起的作用机制仍不明确,此外,阿培利司的临床研究工作亟待实施和开展。

## 3 AKT 抑制剂

Miransertib(ARQ 092)是一种具有口服生物活性的、高选择性的AKT抑制剂。从6例Miransertib治疗的PROS患者中获得的原代成纤维细胞显示,Miransertib具有比mTOR抑制剂更强的抗细胞增殖活性<sup>[28]</sup>。有临床研究证明Miransertib可以暂时性改善CLOVES患者和面部浸润性脂肪瘤病患者的临床症状<sup>[29]</sup>。

## 4 MAPKK 抑制剂

### 4.1 MAPKK 抑制剂与淋巴管畸形

曲美替尼(Trametinib)是一种可以口服给药的MAPKK抑制剂。曲美替尼具有治疗涉及RAS/RAF/MAPKK信号通路的脉管性疾病的潜力。其中就包括复杂的淋巴管疾病。有研究表明,在卡波西样淋巴管瘤病的患者的淋巴管内皮细胞中检测到了神经母细胞瘤RAS病毒致癌基因同源物(neuroblastoma RAS viral oncogene homolog, NRAS)的体细胞突变。用患者的淋巴管内皮细胞建立的小鼠模型中,增殖的淋巴管细胞同时具有高水平的AKT和ERK的磷酸化<sup>[30]</sup>。在体外实验中,应用雷帕霉素可以抑制AKT的磷酸化,应用曲美替尼可以抑制ERK的磷酸化,因此这类患者治疗过程中有联合用药的需求。另外,其他的一些复杂的淋巴管疾病患者也可以用曲美替尼进行治疗。

### 4.2 MAPKK 抑制剂与动静脉畸形

Nikolaev等<sup>[31]</sup>在73例颅内动静脉畸形的患者中,检测出45例发生了KRAS基因的突变。这种突变导致动静脉畸形病灶区的内皮细胞中ERK信号上调,最终提高了内皮细胞的成血管和迁移的能力。而这些过程可以被MAPKK抑制剂逆转。此外,1例背部巨大动静脉畸形的11岁患儿发生了体细胞MAPKK1基因缺失突变,随后接受了曲美替尼的治疗。曲美替尼的起始剂量是0.5 mg/天,一个月后增加到0.5 mg/次,一日两次,最终病变体积明显减少和症状明显减轻,治疗期间只出现了轻微的副反应<sup>[32]</sup>。

## 5 其他药物

### 5.1 沙利度胺

沙利度胺(Thalidomide)因其强效的免疫抑制能力和抑制血管生成能力,被应用于癌症和炎症性疾病的治疗中。沙利度胺同样对遗传性出血性毛细血管扩张症(hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT)患者有治疗作用。在内皮糖蛋白(endoglin, ENG)基因敲除的HHT小鼠模型中,沙利度胺通过提高内皮细胞中PDGF-B的表达来促进血管壁细胞覆盖。在接受和未接受沙利度胺治疗的HHT患者之间,组织活检证实:沙利度胺可以使周细胞覆盖率增加<sup>[33]</sup>。

### 5.2 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗(Bevacizumab)是一种单克隆抗体,可阻止血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与其受体结合,从而发挥有效的抗血管生成作用。多项研究表明,贝伐珠单抗对治疗HHT患者的复发性鼻衄以及肺部、肝脏和肠内动静脉畸形有可观的效果<sup>[34]</sup>。但局部或黏膜下给药对HHT疗效甚微<sup>[35]</sup>。而对于独立发病的动静脉畸形来说,还需要进行更充分的临床试验来评估贝伐珠单抗的效果。

## 6 小结与展望

脉管畸形涉及的信号通路同样也在癌症的发生发展中扮演至关重要的角色,这也使得将本来用于抑制恶性肿瘤的靶向药物应用于脉管畸形成为可能。越来越多的靶向药物在临床研究中获得了可观的疗效,且毒副作用较低,给脉管畸形领域的治疗带来了信心,传统疗法配合靶向药物的治疗模式或将解决脉管性疾病治疗的难题。

**【Author contributions】** Shen YC wrote the article. Wang DM and Fan XD revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

### 参考文献

- [1] Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1982, 69(3): 412-422.
- [2] Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the international society for the study of vascular anomalies[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(1): e203-e214. doi: 10.1542/peds.2014-3673.
- [3] 郑家伟, 赵泽亮. 血管瘤和脉管畸形的遗传学研究进展[J]. *口腔疾病防治*, 2019, 27(12): 749-756. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2019.12.001.
- [4] Zheng JW, Zhao ZL. Progress in the genetics research of infantile hemangioma and vascular malformations[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2019, 27(12): 749-756. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2019.12.001.
- [5] 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.
- [6] Dekeuleeneer V, Seront E, Van Damme A, et al. Theranostic advances in vascular malformations[J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(4): 756-763. doi: 10.1016/j.jid.2019.10.001.
- [7] Vikkula M, Boon LM, Carraway K3, 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.
- [8] Sarbassov DD, Ali SM, Sabatini DM. Growing roles for the mTOR pathway[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, 17(6): 596-603. doi: 10.1016/j.ccb.2005.09.009.
- [9] Boscolo E, Limaye N, Huang Lan, et al. Rapamycin improves TIE2-mutated venous malformation in murine model and human subjects[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3491-3504. doi: 10.1172/JCI76004.
- [10] Di Blasio L, Puliafito A, Gagliardi PA, et al. PI3K/mTOR inhibition promotes the regression of experimental vascular malformations driven by PIK3CA-activating mutations[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 45. doi: 10.1038/s41419-017-0064-x.
- [11] Sarbassov DD, Ali SM, Sengupta S, et al. Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB[J]. *Mol Cell*, 2006, 22(2): 159-168. doi: 10.1016/j.molcel.2006.03.029.
- [12] Martinez-Corral I, Zhang Y, Petkova M, et al. Blockade of VEGF-C signaling inhibits lymphatic malformations driven by oncogenic PIK3CA mutation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2869. doi: 10.1038/s41467-020-16496-y.
- [13] Triana P, Dore M, Nunez Cerezo V, et al. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies[J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2017, 27(1): 86-90. doi: 10.1055/s-0036-1593383.
- [14] 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.
- [15] 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. doi: 10.1186/s13063-019-3767-8.
- [16] 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. doi: 10.1111/pde.14104.
- [17] Badia P, Ricci K, Gurria JP, et al. Topical sirolimus for the treatment of cutaneous manifestations of vascular anomalies: a case series[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(4): e28088. doi: 10.1002/pbc.28088.

- pb.28088.
- [17] Li X, Cai Y, Goines J, et al. Ponatinib combined with rapamycin causes regression of murine venous malformation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(3): 496 - 512. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312315.
- [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] Adams DM, Trenor IC, 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.
- [20] Harbers V, Rongen G, Van Der Vleuten C, 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.
- [21] Matsumoto H, Ozeki M, Hori T, et al. Successful everolimus treatment of kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon: clinical efficacy and adverse effects of mTOR inhibitor therapy[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2016, 38(8): e322 - e325. doi: 10.1097/MPH.0000000000000509.
- [22] Uno T, Ito S, Nakazawa A, et al. Successful treatment of Kaposiform hemangioendothelioma with everolimus[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(3): 536 - 538. doi: 10.1002/pbc.25241.
- [23] Ozeki M, Hori T, Kanda K, et al. Everolimus for primary intestinal lymphangiectasia with protein - losing enteropathy[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(3): e20152562. doi: 10.1542/peds.2015-2562.
- [24] Wiemer-Kruel A, Mayer H, Ewert P, et al. Congenital lymphatic malformation and aortic aneurysm in a patient with TSC2 mutation [J]. *Neuropediatrics*, 2020, 51(1): 57 - 61. doi: 10.1055/s - 0039 - 1694985.
- [25] Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, et al. Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum[J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(7): 1713 - 1733. doi: 10.1002/ajmg.a.36552.
- [26] 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.
- [27] López Gutiérrez JC, Lizarraga R, Delgado C, et al. Alpelisib treatment for genital vascular malformation in a patient with congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal Nevi, and spinal/skeletal anomalies and/or scoliosis (CLOVES) syndrome [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2019, 32(6): 648 - 650. doi: 10.1016/j.jp.2019.07.003.
- [28] Ranieri C, Di Tommaso S, Loconte DC, et al. *In vitro* efficacy of ARQ 092, an allosteric AKT inhibitor, on primary fibroblast cells derived from patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) [J]. *Neurogenetics*, 2018, 19(2): 77 - 91. doi: 10.1007/s10048-018-0540-1.
- [29] Forde K, Resta N, Ranieri C, et al. Clinical experience with the AKT1 inhibitor miransertib in two children with PIK3CA-related overgrowth syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 109. doi: 10.1186/s13023-021-01745-0.
- [30] Manevitz - Mendelson E, Leichner GS, Barel O, et al. Somatic NRAS mutation in patient with generalized lymphatic anomaly[J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(2): 287 - 298. doi: 10.1007/s10456-018-9595-8.
- [31] Nikolaev S, Fish JE, Radovanovic I. Somatic activating KRAS mutations in arteriovenous malformations of the brain[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(16): 1561 - 1562. doi: 10.1056/NEJMc1802190.
- [32] Lekwuttikarn R, Lim YH, Admani S, et al. Genotype-Guided medical treatment of an arteriovenous malformation in a child[J]. *JAMA Dermatol*, 2019, 155(2): 256 - 257. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4653.
- [33] Lebrin F, Srun S, Raymond K, et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Nat Med*, 2010, 16(4): 420 - 428. doi: 10.1038/nm.2131.
- [34] Halderman AA, Ryan MW, Marple BF, et al. Bevacizumab for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence-based review[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2018, 32(4): 258 - 268. doi: 10.1177/1945892418768588.
- [35] Stokes P, Rimmer J. Intranasal bevacizumab in the treatment of HHT -related epistaxis: a systematic review[J]. *Rhinology*, 2018, 56(1): 3 - 10. doi: 10.4193/Rhin17.166.

(编辑 周春华)



官网