

- multiplied immunoassay technique on the Siemens Viva-E instrument [J]. Ther Drug Monit, 2012, 34(2): 193-197.
- [3] MENDU D R, CHOU P P, SOLDIN S J. An improved application for the enzyme multiplied immunoassay technique for caffeine, amikacin, and methotrexate assays on the dade-behring dimension rxl max clinical chemistry system [J]. Ther Drug Monit, 2007, 29(5): 632-637.
- [4] CODEFROID M J, VON MEYER A, PARSCH H, et al. Multicenter method evaluation of the ARKTM Methotrexate immunoassay [J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(2): 13-16.
- [5] AL-GHOBASHY M A, HASSAN S A, ABDELAZIZ D H, et al. Development and validation of LC-MS/MS assay for the simultaneous determination of methotrexate, 6-mercaptopurine and its active metabolite 6-thioguanine in plasma of children with acute lymphoblastic leukemia; Correlation with genetic polymorphism [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2016, 1038: 88-94.
- [6] GUO P, WANG X, LIU L, et al. Determination of methotrexate and its major metabolite 7-hydroxymethotrexate in mouse plasma and brain tissue by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2007, 43(5): 1789-1795.
- [7] BOUQUIE R, DESLANDES G, BERNALDEZ B N, et al. A fast LC-MS/MS assay for methotrexate monitoring in plasma: Validation, comparison to FPIA and application in the setting of carboxypeptidase therapy [J]. Anal Methods, 2013, 6(1): 178-186.
- [8] FOTOOHI K, SKARBY T, SODERHALL S, et al. Interference of 7-hydroxymethotrexate with the determination of methotrexate in plasma samples from children with acute lymphoblastic leukemia employing routine clinical assays [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2005, 817(2): 139-144.
- [9] BOUQUIÉ R, GRÉGOIRE M, HERNANDO H, et al. Evaluation of a methotrexate chemiluminescent microparticle immunoassay comparison to fluorescence polarization immunoassay and liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. Am J Clin Pathol, 2016, 146(1): 119-124.
- [10] FDA Guidelines. Bioanalytical method validation [S]. 2013-15-18.
- [11] GUERRIERO E, SIMON N, NELKEN B, et al. Unexpected overestimation of methotrexate plasma concentrations; Analysis of a single center pediatric population [J]. Ther Drug Monit, 2014, 36(4): 499-504.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2018-02-11 修回日期:2018-05-03)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2019. 06. 018

• 综述 •

西罗莫司治疗婴幼儿卡梅现象的研究进展

杨家健 综述,周德凯 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R979. 5

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)06-0055-04

Process of Sirolimus in the Treatment of Infant Kasabach-Merritt Phenomenon

Yang Jiajian, Zhou Dekai (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China)

卡梅现象(Kasabach-Merritt phenomenon, KMP)指的是在卡波西样血管内皮瘤(kaposiform hemangioendothelioma, KHE)或者丛状血管瘤(tufted angioma, TA)基础上伴发的消耗性凝血功能障碍,导致全身血小板减少的一类疾病^[1,2],病变部位多位于躯干四肢,腹膜后及内脏器官偶见报道。初期表现为婴幼儿躯干四肢皮肤及皮下无痛性硬块,质韧,边界不清,表面紫色或者红色,皮温高。在疾病进展期由于瘤体体积增大迅速,颜色加深呈暗红色或者紫红色,在局部广泛浸润生长,血小板破坏过多过快,皮肤出现瘀点、瘀斑,严重时导致内脏器官出血而危及生命^[3]。临床研究表明,婴幼儿卡波西样血管内皮瘤发病率为0.071/100 000,发病患儿中有70%发展成KMP,而患有KMP病例中病死率达12%~30%^[1],故一经诊断需积极治疗。KMP诊断依据2001版《小儿血液病基础与临床》中的诊断标准^[4]:(1)存在体表皮肤及皮下原发性巨大血管瘤,经B超、CT或MRI影像学证实,部分患儿有病理结果支持诊断。(2)实验室检

查提示严重血小板减少,伴消耗性凝血功能障碍,具有出血倾向。(3)排除其他疾病所致的小血小板减少,如特发性血小板减少性紫癜和脾功能亢进等。临床上治疗方式多样,包括手术切除、药物、激光、放射、介入栓塞、输注血小板等。目前以药物治疗为主,包括糖皮质激素、长春新碱(vincristine, VCR)、 α -干扰素、 β -受体阻滞剂等,各种药物治疗效果各不相同,临床上首推糖皮质激素联合长春新碱治疗^[2,5]。西罗莫司靶蛋白(mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在细胞生长、增殖、分化、细胞周期调控等多个方面起作用。mTOR信号通路是调控蛋白质合成、细胞增殖和血管生成的重要信号通路。西罗莫司(sirrolimus)就是通过抑制mTOR起到治疗作用^[6]。现就西罗莫司治疗婴幼儿卡梅现象的研究进展作一综述。

1 婴幼儿 KMP 的药物治疗

糖皮质激素作为目前治疗 KMP 的首选药物,因其价格

低廉,见效快且易于管理而被广泛应用,但其作用机制不是很明确,相关文献报道有效率为 11.4%~66.0%。常规应用泼尼松,标准治疗剂量为 2~5 mg/kg,地塞米松或甲泼尼龙也可静脉途径给药。文献报道接受糖皮质激素治疗的婴幼儿不良反应发生率接近 100%,包括中枢神经系统损害、高血压、库欣面容和增加感染等风险^[7-8]。对于糖皮质激素治疗有效的患儿,后期需要逐渐减量,不能立即停药,否则可能出现病情反弹。长春新碱用来治疗淋巴瘤增生性疾病,尤其对于激素治疗无效的难治性 KMP 有一定作用,相关研究报道使用长春新碱后 78% 有效,11% 发生可逆的神经系统不良反应^[8-9]。 α -干扰素对 KMP 疗效欠佳,安全性低,不良反应包括流感症状、短暂的神经系统症状、转氨酶的升高及白细胞减少^[10],最严重的是出现痉挛性双瘫,故基本被摒弃使用^[11]。普萘洛尔为非选择性 β -受体阻滞剂,通过对抗葡萄糖转运蛋白 (GLUT1) 受体加速血管内皮细胞凋亡起到治疗作用,由于 KHE 的上皮细胞无葡萄糖转运蛋白 (GLUT1) 受体,故治疗效果不太理想。一项临床研究表明 11 例 KMP 患儿接受普萘洛尔治疗,治疗有效率仅 36%,仍然有 6 例患儿存在并发症^[12]。另外部分 KMP 患儿经过上述药物治疗毫无效果,又称难治性 KMP,令临床医师束手无策。2005 年,Stallone G 等^[13]报道了在患有卡波西血管肉瘤的肾移植患者中,西罗莫司除了可以抑制移植排斥外,亦可以抑制卡波西血管肉瘤的生长。基于上述研究,Blatt J 等^[14]在 2010 年报道了 1 例诊断为右侧肩胛骨处 KMP 的 13 月龄女性患儿,经传统药物治疗无效后给予西罗莫司口服病情得到控制,疗效显著。此后一系列文献陆续报道了西罗莫司治疗婴幼儿 KMP 效果显著,安全性高。至此西罗莫司治疗 KMP 成为研究热点。

2 西罗莫司的临床应用

Blatt J 等^[14]报道的 1 例 13 月龄患儿,经活检确诊为右侧肩胛骨 KMP,前期给予糖皮质激素、长春新碱、碘油栓塞、普萘洛尔等治疗,瘤体经过暂时的缩小后迅速反弹,血小板下降,因肿块体积增大迅速导致严重呼吸道压迫行气管插管,危及生命,给予西罗莫司口服 0.1 mg/(kg·d),血药浓度维持在 8~15 ng/mL,2 周后病情稳定没有反弹,23 月龄瘤体体积明显缩小,且无黏膜炎等副作用。Wang Z 等^[15]报道 1 例 3 月龄的男性患儿,腹部见一大小约 2.5 cm×2.0 cm 的巨大肿物,确诊为 KMP,使用糖皮质激素及长春新碱后,瘤体体积继续增大,给予西罗莫司口服 0.8 mg/m²,28 d 后瘤体体积缩小,用药 4 月后血小板恢复正常,瘤体消退,外观不明显,无副作用。Boccaro O 等^[16]报道了 5 例患儿,平均年龄 10.8 个月,口服西罗莫司 0.1 mg/(kg·d),维持血药浓度为 4~12 ng/mL,1 例患儿 6 个月内瘤体完全消退,血小板恢复正常,用药 9 个月后出现药物相关性淋巴水肿停药后无明显反弹;1 例患儿因反复的霰粒肿停药,霰粒肿经过治疗后再次使用西罗莫司 1 周后血小板恢复正常;另外 3 例患儿治疗 1 年以上完全恢复正常,临床表现及影像学检查未见异常,未见相关副作用,并且治疗效果证实早期凝血功能恢复正常并不意味着病情得到控制和不会复发。Boccaro O 等^[17]报道了年龄 3.5 个月的男性患儿,左大腿巨大紫色肿物,面积广泛,血小板计数 1×10^9 /L,发病初期即给予西罗莫司口服 0.1 mg/(kg·d),8 d 后血小板上升,3 周

后升至 50×10^9 /L,瘤体面积明显缩小;用药 9 个月后出现同侧小腿肿胀,考虑为罕见的药物相关性淋巴水肿。同年, Kai L 等^[18]报道西罗莫司治疗 6 例难治性 KMP 患儿,每位患儿均经 2 种以上药物治疗无效,使用西罗莫司后平均起效时间 5.3 d,血小板达正常水平并维持时间平均 15.1 d,没有副作用及病情反弹。Ji Y 等^[19]联合多中心进行的一项回顾性研究,分析西罗莫司治疗 52 例进展期 KHE 患儿,37 例患儿并发 KMP,给予西罗莫司口服,其中 6 例患儿因病情进展迅速给予短期联合类固醇激素治疗,平均治疗周期 10.6 个月,经过 6~12 个月的治疗,96%~98% 患儿疗效显著,46% 的患儿瘤体体积缩小大于 75%,血小板达正常水平并维持时间平均为 14 d,没有发生药物相关毒副作用。国内外文献报道表明,西罗莫司治疗婴幼儿 KMP 效果明显,并发病少,安全性高^[20-22]。

3 西罗莫司治疗 KMP 的作用机制

西罗莫司是一种低毒性大环内酯类抗生素,为哺乳动物 mTOR 的抑制剂,常应用于器官移植,尤其是肾移植后预防器官排斥。适用于 13 岁及以上接受肾移植的患者。

KHE 因组织学上同卡波西肉瘤相似,具有局部侵袭性而命名。KHE 及丛状血管瘤是来源于毛细血管及淋巴管内皮细胞的中性肿瘤。组织学上看,KHE/TA 主要表现为真皮内散在的小的边缘清楚的血管丛和小叶,呈现所谓的同心圆漩涡样外观^[23]。在免疫组化上,CD31 和 CD34 标志物染色阳性。部分在 LYVE1、PROX1、D2-40 等淋巴标记物为阳性,而血管瘤特异性的 GLUT1 及 Y-A 抗原标记为阴性^[24]。

Stallone G 等^[13]在 2005 年报道了在患有卡波西肉瘤的肾移植患者中,西罗莫司除了可以抑制移植排斥反应外,同样抑制卡波西肉瘤的生长,因此是否适用于具有相同组织学类型的 KHE,临床医师展开大胆尝试。由于 KHE 是一种含有淋巴畸形成成分在内的特殊类型的血管真性肿瘤^[25-26],瘤体可表达抗原 D2-40 和 Prox-1,这是由淋巴内皮细胞所产生的,且与目前的研究相吻合^[27],同时淋巴管生成中血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 绑定到淋巴内皮细胞上的 VEGFR3,通过细胞内磷脂酰肌醇 3 激酶 PI3K/Akt/mTOR 通路发生信号转导^[28],而西罗莫司恰恰是 mTOR 的抑制剂,推测西罗莫司的作用机制为抑制 mTOR。实验室研究表明西罗莫司作为 mTOR 受体抑制剂,有抑制血管生成的作用^[29],可以影响肿瘤的形成和转移,也能控制包括淋巴管和血管成分在内的上皮细胞的增殖^[30]。

4 西罗莫司治疗 KMP 的剂量和疗程

西罗莫司在临床应用于婴幼儿的剂量可按照体质量和体表面积用药。Blatt J 等^[14]首先报道将西罗莫司应用于 1 例 13 月龄的 KMP 患儿,口服剂量 0.1 mg/(kg·d),分 2 次口服,血药浓度维持在 8~15 ng/mL,用药疗程 10 个月。Wang Z 等^[15]报道 1 例 3 月龄的男性患儿,西罗莫司口服 0.8 mg/m²,2 次/日,血药浓度维持在 10~15 ng/mL,用药疗程 4 个月。Boccaro O 等^[16]报道了 5 例患儿,平均年龄 10.8 个月,口服西罗莫司 0.1 mg/(kg·d),维持血药浓度为 4~12 ng/mL,疗程在 1 年以上。Ji Y 等^[19]的回顾性研究表明,37 例卡梅患儿口服西罗莫司 0.8 mg/m²,2 次/日,疗程 6~12 个月,维持血药浓度为 10~15 ng/mL,患儿耐受性

良好。依据目前大样本量回顾性研究推荐使用剂量为 0.8 mg/m², 2 次/日, 血药浓度维持在 10 ~ 15 ng/mL 适宜^[31]。据目前文献报道, 临床上应用西罗莫司的剂量和方法虽略有差异, 但疗效等同, 这可能由于个体对于药物的敏感性差异有关。迄今为止, 临床报道病例总数较少, 尚未建立确切的应用标准。需要依据患儿具体情况个性化用药, 视病程转归确定用药疗程。

5 西罗莫司治疗适应证和副作用

目前西罗莫司已经在 13 岁及以上儿童中得到充分、对照良好的临床试验支持, 其安全性和有效性值得肯定。但在 13 岁以下儿童患儿的安全性和疗效尚未确定, 而临床 KMP 多发生在婴幼儿时期, 属于超说明书使用, 安全性有待考究。同时西罗莫司用于治疗婴幼儿 KMP 的文献报道尚少, 病例数少, 未见随机对照研究的临床疗效和安全性观察, 故使用的适应证需进一步明确。根据国外报道的病例分析, 最初应用在难治性 KMP 患儿, 效果确切, 后报道应用在发病初期的患儿身上, 亦取得良好效果。亦有文献报道西罗莫司治疗病灶位于胰腺的 KHE 取得满意效果^[32]。应用西罗莫司的禁忌证就是患儿对药物本身及药物的衍生物过敏, 副作用包括血管性水肿、影响伤口愈合及积液、增加对感染的易感性^[33]、蛋白尿、高血压、口腔黏膜炎^[34-35]等。还有少见且潜在的严重不良反应是间质性肺炎^[36]。患儿若长期使用免疫抑制剂, 由于免疫功能受到干扰导致感染的风险大大增加, 在未接受预防性抗微生物治疗的患者中, 有卡氏肺囊虫性肺炎病例的报道, 故若长期使用西罗莫司, 需要进行预防卡氏肺囊虫性肺炎的抗微生物治疗^[31]。

6 问题与展望

临床上西罗莫司最初应用于肾移植术后患儿, 目的为抑制免疫排斥反应, 用于治疗 KMP, 属于“新药”, 因此使用时存在一定伦理学问题。目前报道的文献中仅告知与患儿家属签订知情同意书, 未见各医院的伦理委员会论证相关信息。

西罗莫司治疗婴幼儿 KMP 疗效评估存在一定问题, 目前文献报道的大部分是个案报道或者小样本量病例, 且在评估时缺乏对照。临床上大多数病例是在传统治疗方式无效或病情反弹时采取口服西罗莫司治疗, 发病初期就使用的案例非常少, 是否因为使用激素、长春新碱及干扰素后药物的联合作用产生影响, 还有患儿生长过程中病灶的自然消退, 西罗莫司在其基础上发挥效果尚不明确。

西罗莫司作为抑制器官移植后免疫排斥反应已有良好的用药经验, 规范用药对于超过 13 岁肾移植患儿具有较高的安全性和有效性, 但应用于婴幼儿 KMP 属于超说明书用药, 很多用药细节尚不清楚。因此, 虽然文献报道西罗莫司治疗婴幼儿 KMP 有较好疗效, 但是临床使用需要注意用法剂量, 密切观察不良反应发生。

西罗莫司作为全身性免疫抑制剂, 长期服用可导致免疫力低下, 从而引起感染可能性增加, 尤其是真菌性感染, 需引起临床医师重视和提前预防。相信随着更多的临床经验积累及相关研究的深入, 西罗莫司有望取代糖皮质激素和长春新碱成为治疗 KMP 的一线用药。

参考文献:

- [1] CROTEAU S E, LIANG M G, KOZAKEWICH H P, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: Atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals [J]. The Journal of pediatrics, 2013, 162(1): 142-147.
- [2] O'RAFFERTY C, O'REGAN G M, IRVINE A D, et al. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon [J]. British journal of hematology, 2015, 171(1): 38-51.
- [3] CROTEAU S E, GUPTA D. The clinical spectrum of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma [J]. Seminars in cutaneous medicine and surgery, 2016, 35(3): 147-512.
- [4] 廖清奎. 小儿血液病基础与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 702-703.
- [5] DROLET B A, TRENOR C C, BRANDÉO L R, et al. Consensus-derived practice standards plan for complicated kaposiform hemangioendothelioma [J]. The Journal of pediatrics, 2013, 163(1): 285-291.
- [6] ADAMS D M, TRENOR C C, HAMMILL A M, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies [J]. Pediatrics, 2016, 137(2): e20153257.
- [7] KIM T, ROH M R, CHO S, et al. Kasabach-merritt syndrome arising from tufted angioma successfully treated with systemic corticosteroid [J]. Annals of dermatology, 2010, 22(4): 426-430.
- [8] LIU X, LI J, QU X, et al. Clinical outcomes for systemic corticosteroids versus vincristine in treating kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(20): e3431.
- [9] LIU X H, LI J Y, QU X H, et al. Treatment of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma [J]. International journal of cancer, 2016, 139(7): 1658-1666.
- [10] DUCLAUX-LORAS R, LACHAUX A, GUIBAUD L, et al. Is alfa-interferon still current in the management of Kasabach-Merritt syndrome? [J]. Arch pediatric, 2015, 22(5): 523-527.
- [11] WU H W, WANG X, ZHANG L, et al. Interferon-alpha therapy for refractory kaposiform hemangioendothelioma: A single-center experience [J]. Scientific reports, 2016, 6: 36261.
- [12] WANG Z, LI K, DONG K, et al. Variable response to propranolol treatment of kaposiform hemangioendothelioma, tufted angioma, and Kasabach-Merritt phenomenon [J]. Pediatric blood cancer, 2014, 61(8): 1518-1519.
- [13] STALLONE G, SCHENA A, INFANTE B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients [J]. The New England journal of medicine, 2005, 352(13): 1317-1323.
- [14] BLATT J, STAVAS J, MOATS-STAATS B, et al. Treatment of childhood kaposiform hemangioendothelioma with sirolimus [J]. Pediatric blood cancer, 2010, 55(7): 1396-1398.
- [15] WANG Z, LI K, DONG K, et al. Refractory Kasabach-Merritt phenomenon successfully treated with sirolimus, and a mini-review of the published work [J]. The Journal of Dermatology, 2015, 42(4): 401-404.
- [16] BOCCARA O, PUZENAT E, PROUST S, et al. Sirolimus effects on Kasabach-Merritt phenomenon coagulopathy [J]. The British journal of dermatology, 2018, 178(2): e114-e116.
- [17] BOCCARA O, HADJ-RABIA S, BOURRAT E, et al. Rapamycin-associated lymphoedema in an infant with Kasabach-Merritt phenomenon [J]. The British journal of dermatology, 2016, 174(4): 933-934.
- [18] KAI L, WANG Z, YAO W, et al. Sirolimus, a promising treatment for refractory kaposiform hemangioendothelioma [J]. Journal of cancer research and clinical oncology, 2014, 140(3): 471-476.
- [19] JI Y, CHEN S, XIANG B, et al. Sirolimus for the treatment of progressive kaposiform hemangioendothelioma: A multicenter retrospective study [J]. International journal of cancer, 2017, 141(4): 848-855.
- [20] SCHROEDER U, LAUTEN M, STICHTENOTH G, et al.

- Laryngomalacia and complicated, life-threatening mTOR-positive Kaposiform hemangioendothelioma cured by Supraglottoplasty and sirolimus [J]. *Klinische pediatric*, 2014, 226(6-7): 362-368.
- [21] REICHEL A, HAMM H, WIEGERING V, et al. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome: Successful treatment with sirolimus [J]. *Journal dtschen dermatologischen gesellschaft*, 2017, 15(3): 329-331.
- [22] TAN X, ZHANG J, ZHOU S, et al. Successful management of steroid-resistant vascular tumors associated with the Kasabach-Merritt phenomenon using sirolimus [J]. *Journal of dermatology*, 2018, 45(5): 580-583.
- [23] WADHWA S, KIM T H, LIN L, et al. Hepatic angiosarcoma with clinical and histological features of Kasabach-Merritt syndrome [J]. *World journal of gastroenterology*, 2017, 23(13): 2443-2447.
- [24] 牛会林, 周少毅, 林雀卿, 等. 儿童脉管异常 117 例临床病理学观察 [J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(4): 252-257.
- [25] LOW I C, YANG R Y, SYMMANS P J. Microscopic kaposiform hemangioendothelioma with extensive lymphangiomatosis: An extraordinary example of an unusual entity [J]. *International journal of surgical pathology*, 2013, 21(3): 297-302.
- [26] SAITO M, GUNJI Y, KASHII Y, et al. Refractory kaposiform hemangioendothelioma that expressed vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-2 and VEGFR-3: A case report [J]. *Journal of pediatric hematology and oncology*, 2009, 31(3): 194-197.
- [27] LE H A R, JOKINEN C H, RUBIN B P, et al. Expression of proxl, lymphatic endothelial nuclear transcription factor, in kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma [J]. *American journal of surgical pathology*, 2010, 34(11): 1563-1573.
- [28] SATHE A, CHALAUD G, OPPOLZER I, et al. Parallel PI3K, AKT and mTOR inhibition is required to control feedback loops that limit tumor therapy [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190854.
- [29] WALKER N M, BELLOLI E A, STUCKEY L, et al. Mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) and mTORC2 as key signaling intermediates in mesenchymal cell activation [J]. *Journal of biological chemistry*, 2016, 291(12): 6262-6271.
- [30] 曹爽, 钟武. 哺乳动物西罗莫司靶蛋白的生物功能及其抑制剂研究进展 [J]. *国际药理学研究杂志*, 2014, 41(1): 6-20.
- [31] SHAW L M, KAPLAN B, BRAYMAN K L. Advances in therapeutic drug monitoring for immunosuppressants: A review of sirolimus. Introduction and overview [J]. *Clinical therapeutics*, 2000, 22(Suppl B): B1-B13.
- [32] WANG C, LI Y, XIANG B, et al. Successful management of pancreatic kaposiform hemangioendothelioma with sirolimus: Case report and literature review [J]. *Pancreas*, 2017, 46(5): e39-e41.
- [33] DAS B B, SHOEMAKER L, SUBRAMANIAN S, et al. Acute sirolimus pulmonary toxicity in an infant heart transplant recipient: Case report and literature review [J]. *Journal of heart and lung transplantation*, 2007, 26(3): 296-298.
- [34] MATTHEWS K, GOSSETT J, KAPPELLE P V, et al. Indications, tolerance and complications of a sirolimus and calcineurin inhibitor immunosuppression regimen: Intermediate experience in pediatric heart transplantation recipients [J]. *Pediatric transplantation*, 2010, 14(3): 402-408.
- [35] YANG G, YANG L, YANG X, et al. Efficacy and safety of a mammalian target of rapamycin inhibitor in pediatric patients with tuberous sclerosis complex: A systematic review and meta-analysis [J]. *Experimental and therapeutic medicine*, 2015, 9(2): 626-630.
- [36] GHEITH O, CERNA M, HALIM M A, et al. Sirolimus-induced combined posterior reversible encephalopathy syndrome and lymphocytic pneumonitis in a renal transplant recipient: Case report and review of the literature [J]. *Experimental and clinical transplantation*, 2017, 15(Suppl 1): 170-174.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2018-01-31 修回日期:2018-03-11)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.06.019

• 综述 •

儿童幽门螺杆菌感染治疗进展

贾真, 袁雪晶 (南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029)

[中图分类号] R725.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)06-0058-04

Treatment of *Helicobacter Pylori* Infection in Children

Jia Zhen, Yuan Xuejing (Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Nanjing 210029, China)

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 是慢性活动性胃炎的主要致病因素, 亦与消化性溃疡、胃腺癌和胃黏膜相关淋巴组织 (MALT) 淋巴瘤的发生有关。Hp 感染最重要的年龄段是儿童时期, 大部分成人 Hp 感染在此阶段获得。我国儿童 Hp 感染率为 25%~59%, 平均感染率 41%, 且每年以 0.5%~1.0% 的速度递增^[1]。儿童感染 Hp 不仅会引起慢性胃炎、消化性溃疡, 还可能致生长发育迟缓、营养不良、

特发性血小板减少性紫癜等疾病^[2-3], 因此控制儿童 Hp 感染具有十分重要的意义。相对于成人, 儿童的脏腑娇嫩, 根除 Hp 治疗用药应更加谨慎。现将近年来国内外儿童 Hp 的中西药治疗进展情况综述如下。

1 西药治疗

2015 版《儿童幽门螺杆菌感染诊治专家共识》的推荐

基金项目: 江苏省中医院 2018 年院级创新发展基金专项课题, 编号 Y2018CX08。

作者简介: 贾真 (1991.10-), 硕士, 主要从事小儿消化系统疾病研究, E-mail: 1312246029@qq.com。

通讯作者: 袁雪晶 (1976.01-), 女, 博士, 副教授, 主任中医师, 主要从事小儿消化系统疾病研究, E-mail: yuanxuejing2007@126.com。