

- Germline *JAK2* mutation in a family with hereditary thrombocytosis [J]. *New England journal of medicine*, 2012, 366(10): 967-969.
- [16] 王兆钺. 原发性血小板增多症分子机理与临床研究的进展 [J]. *血栓与止血学*, 2007(5): 45-48.
- [17] 张晓南, 孟君霞, 栾春来, 等. *JAK2* V617F 基因突变与骨髓增殖性肿瘤中细胞增殖及凝血功能的关系 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(10): 1421-1423.
- [18] BANDARANAYAKE R M, UNGUREANU D, SHAN Y, et al. Crystal structures of the *JAK2* pseudokinase domain and the pathogenic mutant V617F [J]. *Nature structural & molecular biology*, 2012, 19(8): 754-759.
- [19] MONTE M, AYRES-SILVA J P, CORREIA W D, et al. Clinical features of *JAK2* V617F or *CALR* mutated essential thrombocythemia and primary myelofibrosis [J]. *Blood cells molecules & diseases*, 2016, 60: 74-77. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.03.003.
- [20] PANAGIOTA V, THOL F, MARKUS B, et al. Outcome of *JAK2/MPL/CALR* triple negative patients with myelofibrosis after allogeneic stem cell transplantation [C]. *EHA annual meeting abstracts*, 2014, 99(s1): 127.
- [21] HARRISON N, CAMPBELL P J, BUCK G, et al. United Kingdom medical research council primary thrombocythemia study. Hydroxyurea compared with an agrelidein high-risk essential thrombocythemia [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(1): 33-45.
- [22] QUINTAS-CARDAMA A, ABDEL-WAHAB O, MANSHOURI T, et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon-2a [J]. *Blood*, 2013, 122(6): 893-901.
- [23] VERGER E, CASSINAT B, AURÉLIE C, et al. Clinical and molecular response to interferon- α therapy in essential thrombocythemia patients with *CALR* mutations [J]. *Blood*, 2015, 126(24): 2585-2591.
- [24] HASSELBALCH H, BJORN M E. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera [J]. *New England journal of medicine*, 2015, 372(17): 1670-1671.
- [25] BOSE P, VERSTOVSEK S. Investigational histone deacetylase inhibitors (HDACi) in myeloproliferative neoplasms [J]. *Expert opinion on investigational drugs*, 2016, 25(12): 1393-1403.
- [26] WEIGERT O, LANE A A, BIRD L, et al. Genetic resistance to *JAK2* enzymatic inhibitors is overcome by HSP90 inhibition [J]. *The journal of experimental medicine*, 2012, 209(2): 259-273.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-03-27 修回日期:2021-05-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.014

• 综述 •

雷帕霉素及其衍生物治疗儿童心脏横纹肌瘤的研究进展

丁培成, 莫绪明 (南京医科大学附属儿童医院, 南京 210000)

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)05-0052-05

Progress of Rapamycin and Its Derivatives in the Treatment of Pediatric Cardiac Rhabdomyomas

Ding Peicheng, Mo Xuming (*Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China*)

雷帕霉素 (rapamycin, RAPA) 是从一种链霉菌代谢物中提取的三烯大环内酯类抗生素。雷帕霉素具有丰富的生物功能, 如抗真菌、免疫调节、抗增殖、神经保护和延缓衰老等多种作用, 极大地激发了学者们对其作用机制的研究兴趣^[1-2]。研究证实, 雷帕霉素首先结合于胞内受体免疫亲和蛋白 FKBP12, 形成 FKBP12-RAPA 复合物, 然后再与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的 FRB 结构域结合, 进而抑制 mTOR 活性, mTOR 参与众多细胞生命活动的重要过程, 这是雷帕霉素呈现广泛生物学活性的机制所在^[3-4]。mTOR 是一种非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 能通过接

受整合细胞信号, 发挥调节稳态作用, 主要包括调节细胞生长、增殖与代谢。雷帕霉素及其衍生物以 mTOR 为靶点, 对加速增殖细胞有明显抑制作用, 因此被批准作为免疫抑制剂和抗肿瘤药物临床使用^[5]。如今, 研发的第二代半合成雷帕霉素衍生物, 具有更高效的药物代谢动力学, 如替西罗霉素 (temsirolimus) 和依维莫司 (everolimus)。近年来, 国内外发现其在结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 中有很好的治疗作用, 为 TSC 的治疗提供一种新的治疗思路, 受到广泛关注。研究证实, mTOR 抑制剂的雷帕霉素靶向治疗室管膜下巨细胞型星形细胞瘤和肾血管平滑肌脂肪瘤的有效性和安全性, 并对 TSC 提

作者简介: 丁培成 (1989.10-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事小儿心胸外科临床工作, E-mail: tnzha02009@sina.com。

通讯作者: 莫绪明 (1964.06-), 男, 主任医师, 教授, 主要从事小儿心胸外科临床工作, E-mail: mohsuming15@sina.com。

出了更广泛的适用范围^[6]。

1 儿童心脏横纹肌瘤的发病机制

原发性心脏肿瘤是一种罕见的原发于心内膜、心肌及周围心包组织的肿瘤,儿童发病率 0.001 7%~0.28%。心脏横纹肌瘤是最常见的儿童原发性心脏肿瘤,约占 60%以上,多见于婴幼儿^[7-8]。其被认为是心肌错构瘤,可能起源于胎儿心肌母细胞,表现为胎儿心房钠尿肽免疫反应检测结果阳性。心脏横纹肌瘤合并 TSC 的比例高达 60%~96%^[8-9]。横纹肌瘤常在产前通过孕期超声早期检查发现。据报道,经胎盘传递的母体雌激素可能促使横纹肌瘤在子宫内的生长^[10]。在大多数病例中,TSC 相关横纹肌瘤具有自发消退性^[7,9,11-12],手术治疗仅限于存在危及生命的阻塞性症状或者药物治疗存在难治性心律失常的患者。有症状心脏肿瘤的主要根治方法是手术切除肿瘤。而当肿瘤是多发性、浸润性或者体积巨大时,手术切除面临很大困难^[11,13-14]。心脏肿瘤手术病死率为 6.25%,风险是可接受的^[15]。有研究^[13]显示,使用 mTOR 抑制剂雷帕霉素及其衍生物可以有效促使心脏肿瘤消退,提示 mTOR 抑制剂可以作为巨大横纹肌瘤的治疗选择,特别对于新生儿及婴幼儿。TSC 受 mTOR 抑制剂的影响,而 mTOR 是一种调节细胞异常增殖的蛋白激酶靶蛋白^[14]。mTOR 抑制剂已经在 TSC 合并室管膜下巨细胞星形细胞瘤和肾血管脂肪瘤的研究中得到了有效的应用^[14,16]。

TSC 是一种常染色体遗传性疾病,患病率 1/10 000~1/6 000,其特征是在多个器官系统中的细胞异常增殖和肿瘤生长^[17]。TSC 可以累及皮肤、脑、心脏、肾脏等多个器官,临床表现因侵犯部位而异,特征性表现有色素脱失斑、癫痫发作、面部血管纤维瘤和智能减退等,影像学检查可以发现室管膜下巨细胞型星形细胞瘤、淋巴管平滑肌瘤和面部血管纤维瘤等^[6,18]。TSC 长期以来缺乏特异性治疗方法,预后不佳^[17]。在>85%的 TSC 患者中发现两种肿瘤抑制基因突变—*TSC-1* 和 *TSC-2*,它们通过 mTOR 信号通路的特异性靶点,调控细胞周期和细胞分化^[8,13]。*TSC-1* 与 *TSC-2* 编码蛋白形成蛋白复合体(*TSC-1/TSC-2* 复合体)发挥作用,*TSC-1/TSC-2* 复合体通过感受上游信号如生长因子、能量和营养,来调节下游 mTOR 活性。介导上游信号通路的抑制性因子通过磷酸化使 *TSC-1/TSC-2* 复合体解聚,失去与下游因子相互作用的能力;激活性因子则通过磷酸化促进 *TSC-1/TSC-2* 复合体的形成^[19]。mTOR 活化后,其下游 2 个翻译抑制因子 eIF4E 结合蛋白 1 和核糖体蛋白激酶被磷酸化,分别启动蛋白质、mRNA 的合成和翻译。此外,mTOR 还能通过细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子等参与基因转录水平的调控。*TSC-1/TSC-2* 复合体是 mTOR 活性调控的关键抑制因子,有活性的 *TSC-1/TSC-2* 复合体可以抑制 mTOR 的激酶活性,从而抑制细胞生长。*TSC-1* 和 *TSC-2* 基因突变,*TSC-1/TSC-2* 介导的 mTOR 信

号通路失调,mTOR 异常激活,促进蛋白质、mRNA 的合成和翻译及基因转录,从而影响细胞生长和增殖以及细胞周期的进程,产生与 TSC 相关的临床表现^[6]。mTOR 通路过度激活在 TSC 发病机制中起关键作用,成为可能逆转甚至治愈此病的靶点^[19]。

2 mTOR 抑制剂

西罗莫司(silormus)和依维莫司(everolimus)同属于 mTOR 抑制剂。mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白酶,通过整合体内微环境的不同反应信号发挥免疫稳态调节作用,功能主要包括调节细胞生长、增殖与代谢。雷帕霉素及其衍生物以 mTOR 为靶点,对加速增殖细胞有明显抑制作用,因此被批准作为免疫抑制剂和抗肿瘤药物临床使用^[5]。西罗莫司即是雷帕霉素(rapamycin),19 世纪 80 年代被发现具有抗肿瘤活性,随着其作用机制及药物靶点的确定,该药在临床上取得良好的效果。依维莫司即 40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素,是雷帕霉素的衍生物,自 2009 年首次获得美国药品监督管理局(FDA)批准用于晚期肾癌的治疗,已在全国 80 多个国家获准使用。2013 年在我国被批准使用,与此同时国际上发现其在 TSC 中有很好的治疗作用,为 TSC 的治疗提供一种新的思路,受到广泛关注。有研究证实了雷帕霉素抑制剂靶向治疗室管膜下巨细胞星形细胞瘤和肾血管平滑肌脂肪瘤的有效性和安全性,并对 TSC 提出了更广泛的适用范围^[6,20]。依维莫司与西罗莫司相比,前者水溶性和总体耐受性较好,严重的不良反应发生率,药物代谢动力学和生物利用度也在西罗莫司的基础上进行了改良。雷帕霉素类药物通过细胞色素 P450 (CYP) 3A4 完成肝脏代谢,这种代谢途径在早产儿和足月新生儿的新生儿期是不成熟的^[14]。不同的雷帕霉素类似物在肝脏代谢方面存在差异,其中依维莫司比西罗莫司低 2.7 倍,但是西罗莫司的全身清除率只有依维莫司的一半,使依维莫司在给药后到达稳态速度更快,停药后清除速度更快^[21]。如 Emoto C 等^[22]研究所述,CYP 3A 依赖的西罗莫司代谢机制随年龄而发生变化,随着时间的推移,新生儿和婴幼儿的西罗莫司清除率迅速增加。依维莫司作为一种靶向治疗药物,在治疗乳腺癌、肾细胞瘤、肾血管平滑肌瘤以及室管膜下巨细胞型星形细胞瘤等方面应用越来越多。

3 mTOR 抑制剂在儿童心脏横纹肌瘤的应用及不良反应

2011 年,Tiberio D 等^[23]首次报道了依维莫司对 1 例 7 岁男孩横纹肌瘤的影响,该男孩出生时患有 TSC,且左心室体积较大,心室功能较差,无流入或流出道梗阻的证据,因患有室管膜下巨细胞星形细胞瘤而接受依维莫司的治疗,在接受治疗 13 个月后,超声心动图显示先前未发生改变的心室横纹肌瘤已接近消退。随后更多的临床证据证明使用依维莫司是有效的,能够提高横纹肌瘤体积消退速率,无明显不良反应^[13]。Katarzyna K

等^[24]研究显示,TSC 相关心脏横纹肌瘤中的 mTOR 通路调控失调以及促凋亡 Bax 蛋白表达的异常增加,作者还研究了心脏横纹肌瘤消退的可能机制,并假设是由于 mTOR 通路破坏引起的靶细胞凋亡调控异常所导致。到目前为止,已经报道了多例应用雷帕霉素及其衍生物成功治疗心脏横纹肌瘤的案例^[8,10,12-13,15,23,25-34]。Aw F 等研究表明,依维莫司组横纹肌瘤的消退速度比对照组快 11.8 倍,减少剂量至每周 4.5 mg/m² 就足以达到推荐的治疗水平^[13]。Martínez-García A 等报道了 1 例左室巨大横纹肌瘤,使用依维莫司后肿瘤消退速度由之前的 0.32 cm²/d 提高到 0.80 cm²/d^[35]。

然而,FDA 尚未批准以 mTOR 为靶点治疗心脏横纹肌瘤。高甘油三酯血症和轻度黏膜炎是雷帕霉素最常见的不良反应,停药后消失,且不依赖于剂量。依维莫司的剂量范围为每日 0.1~3.0 mg/m² 体表面积,可以导致心脏横纹肌瘤的消退。在部分病例中,停药后肿瘤复发,重新继续给药后肿瘤再次消退。肿瘤的复发与初次剂量或治疗时间无关。西罗莫司的剂量方案为每日 0.1~0.5 mg/kg,均有报道显示心脏横纹肌瘤消退。值得注意的是,当药物血清水平高于 20 ng/mL 超过有效治疗范围,所有病例都通过降低给药剂量以避免出现不良反应。在 Lee S J 等^[36]报道的病例中,西罗莫司在初始剂量为 0.25 mg/d 使用的早产儿中达到 42.1 ng/mL 的血药浓度水平。西罗莫司每日 1 次,最大剂量 0.12 mg,对应为 0.1 mg/(kg·d),稳态浓度可达到 10~20 ng/mL,提示这是西罗莫司治疗的合理初始剂量。

西罗莫司和依维莫司最初用于治疗真菌感染和肿瘤、防止器官移植排斥反应。因此,这些药物在首次用于治疗 TSC 之前,关于剂量和治疗相关不良反应已有多年的认知^[14]。与肿瘤患者相比,TSC 患者的总体中毒发生率和严重程度有所降低,可能是因为这些药物在 TSC 患者是单一疗法,而在其他肿瘤和移植患者中,它们常常与化疗或免疫抑制剂联合使用。此外,对于肿瘤治疗,剂量更接近最大耐受剂量,而在 TSC 治疗策略中寻求最小有效剂量,从而避免与高剂量相关的不良反应^[14]。肝肾功能、血脂和血细胞浓度必须密切监测。值得注意的是,大多数报告的副作用并不是剂量依赖性的。在第一个发表的病例中,Tiberio D 等^[23]描述了依维莫司治疗剂量范围为 5~15 ng/mL,血药浓度为 2.3~7.1 ng/mL,心室横纹肌瘤接近消退。西罗莫司在器官移植后初期的靶浓度范围为 10~15 ng/mL,中期至长期下降至 5~10 ng/mL^[35]。Colm B 等^[32]报道显示,目标血药浓度为 20 ng/mL,表明肿瘤消退显著,但由于治疗第 7 天西罗莫司浓度达到 26 ng/mL,因此初始剂量由 0.5 mg/d 降至 0.4 mg/d。如上所述,依维莫司具有更广泛的治疗范围,它在 TSC 单一治疗中使用,降低了不良反应发生概率和严重程度。

目前已经提出多种剂量方案,与 Tiberio D 等^[23]最初描述的剂量相比,更低剂量即可实现心脏横纹肌瘤的

消退。相比之下,依维莫司与西罗莫司有着同样抑制细胞增殖和 T 细胞免疫活性的作用,并且在预防器官排斥方面都是有效的。药物代谢动力学比较表明,依维莫司与西罗莫司相比更容易被吸收,并且口服生物利用度更高,这是由于仅以西罗莫司为底物选择性肠细胞外排作用。依维莫司的临床试验经验与 FDA 和欧洲药物管理局的监管报告相结合,为依维莫司优于西罗莫司治疗室管膜下巨细胞星形细胞瘤和其他 TSC 复杂疾病的临床表现提供了最有力的证据^[35]。由于横纹肌瘤组织可产生心肌电势并作为辅助通路,心律失常的发生率可达 14%~16%^[9,27]。在 TSC 的年长患儿中,心脏横纹肌瘤留下的后遗症可能会增加心脏猝死的风险。雷帕霉素抑制 mTOR 靶点已被证明是一种全身性治疗,这在 TSC 等多系统疾病中相当重要^[37]。

4 孕妇用药治疗胎儿横纹肌瘤

产前心脏横纹肌瘤可在妊娠第 20 周确诊,肿瘤生长突增发生在 22~32 周^[37]。在此期间,心律失常和非免疫性水肿可能导致胎儿死亡。在肿瘤直径>20 mm 的胎儿中,水肿和心律失常与新生儿发病率显著相关^[37]。Barnes B T 等^[38]报告 1 例进展性梗阻性胎儿心脏横纹肌瘤,在母亲口服雷帕霉素治疗期间胎儿肿瘤子宫内消退。该患儿应用超声心动图对妊娠 21 周的胎儿进行检查,诊断为心脏横纹肌瘤,联想到 TSC 的可能性。妊娠 30 周时发现进行性肿瘤生长和双侧流出道梗阻,伴有室上性心动过速和不久后出现胎儿水肿。多学科团队考虑包括急诊手术缩小肿瘤和前列腺素的使用,但是每种选择都受到高风险和低成功率的限制。孕妇开始口服西罗莫司,母体目标血清浓度维持在 10~15 ng/mL,随后患儿肿瘤在子宫消退。妊娠 36 周分娩,脐血西罗莫司血清浓度为 11.3 ng/mL,同时母体浓度为 6.9 ng/mL。出生后,婴儿没有接受治疗,肿瘤发生进展,婴儿 2 月龄时开始使用西罗莫司,目标浓度为 10~15 ng/mL,3 周后再次观察发现肿瘤消退。当西罗莫司在婴儿 4.5 月龄时停止使用后,同样出现了肿瘤增长的情况,在重新开始西罗莫司治疗后再次发现肿瘤消退。脑成像显示无损伤。随访 9 个月,脑电图未见临床癫痫发作或癫痫样活动,躯体生长发育正常。基因检测证实了一种致病突变,在 *TSC1* 基因 c.1781delT (p. Val594Glyfs * 35) 位点发生,明确了 TSC 诊断。

5 展望

目前已经有多个应用雷帕霉素及其衍生物成功治疗心脏横纹肌瘤使其消退的案例报道。从雷帕霉素及其衍生物成功治疗 TSC 相关症状出发,联想到横纹肌瘤与 TSC 的关系,进一步发现 mTOR 通路在其发病机制中的作用,为下一步的研究指明方向,并提出雷帕霉素用于 TSC 更加广泛的适应证。雷帕霉素作为一种靶向治疗药物,在治疗乳腺癌、肾细胞瘤、肾血管平滑肌瘤以及

室管膜下巨细胞星形细胞瘤等方面应用会越来越多。由于横纹肌瘤出现和进展发生在胎儿时期,将雷帕霉素用于孕妇早期治疗也成为下一步研究方向。目前已经有 1 例孕妇服用雷帕霉素使胎儿横纹肌瘤消退的报道。目前有症状的横纹肌瘤主要治疗方法仍然是手术切除。由于其随年龄增长具有自发消退性,无症状的患儿一般临床随访、定期复查即可。雷帕霉素提供了一种新的治疗方法,尤其是对于那些患有巨大横纹肌瘤、无法行手术治疗的婴幼儿。目前雷帕霉素在儿童中主要用于肾脏移植后抗排斥反应,其剂量与不良反应观察已经有许多年,基本明确。但是由于横纹肌瘤是一种发病率极低的原发性心脏肿瘤,目前用雷帕霉素及其衍生物成功治疗心脏横纹肌瘤报道的案例较少,其安全性和有效性还不够充分,需要进一步的临床分析及长期随访研究。

参考文献:

- [1] JING L, KIM S G, BLENIS J. Rapamycin: one drug, many effects [J]. *Cell metabolism*, 2014, 19(3): 373-379.
- [2] YOO Y J, KIM H, PARK S R, et al. An overview of rapamycin: from discovery to future perspectives [J]. *Journal of industrial microbiology & biotechnology*, 2016, 44(4-5): 1-17.
- [3] YANG H, RUDGE D G, KOOS J D, et al. mTOR kinase structure, mechanism and regulation [J]. *Nature*, 2013, 497(7448): 217-223.
- [4] 田进忠,姜卫红,芦银华. 雷帕霉素生物合成及其分子调控的研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2019, 44(1): 18-27.
- [5] GULHATI P. mTOR inhibitors in cancer therapy [J]. *Cancer letters*, 2012, 319(1): 1-7.
- [6] 于颖颖,王纪文,孙若鹏. 雷帕霉素及其衍生物依维莫司在结节性硬化症治疗中的应用[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(5): 389-391.
- [7] UZUN O, WILSON D G, VUJANIC G M, et al. Cardiac tumours in children [J]. *Orphanet journal of rare diseases*, 2007, 2(1): 11.
- [8] HOSHAL S G, SAMUEL B P, SCHNEIDER J R, et al. Regression of massive cardiac rhabdomyoma on everolimus therapy [J]. *Pediatrics international*, 2016, 58(5): 397-399.
- [9] SHI L, WU L, FANG H, et al. Identification and clinical course of 166 pediatric cardiac tumors [J]. *European journal of pediatrics*, 2017, 176(2): 1-8.
- [10] BORNAUN H, ÖZTARHAN K, ERENER-ERCAN T, et al. Regression of cardiac rhabdomyomas in a neonate after everolimus treatment [J]. *Case reports in pediatrics*, 2016, 2016: 8712962. doi: 10.1155/2016/8712962.
- [11] DING P, QI J, MO R, et al. Clinical treatment of pediatric primary cardiac tumors: a single-institute 12-year experience [J]. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2019. doi: 10.1097/MPH.0000000000001520.
- [12] MLCZOCZ E, HANSLIK A, LUCKNER D, et al. Prenatal diagnosis of a gigantic cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex--a new therapeutic option with everolimus [J]. *Ultrasound obstet gynecol*, 2015, 45(5): 618-621.
- [13] AW F, GOYER I, RABOISSON M J, et al. Accelerated cardiac rhabdomyoma regression with everolimus in infants with tuberous sclerosis complex [J]. *Pediatric cardiology*, 2016, 38(2): 1-7.
- [14] GOYER I, DAHDAH N, MAJOR P. Use of mTOR inhibitor everolimus in three neonates for treatment of tumors associated with tuberous sclerosis complex [J]. *Pediatric neurology*, 2015, 52(4): 450-453.
- [15] VEHBİ D A, ULE Y I, EYMA K, et al. Regression of symptomatic multiple cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis complex in a newborn receiving everolimus [J]. *Journal of tropical pediatrics*, 2015, 61(1): 74.
- [16] KRUEGER D A, CARE M M, HOLLAND K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(19): 1801-1811.
- [17] NAPOLIONI V, CURATOLO P. Genetics and molecular biology of tuberous sclerosis complex [J]. *Current genomics*, 2008, 9(7): 475-487.
- [18] 杨坤琨,蒋莉. 结节性硬化症相关癫痫的临床特征及治疗进展[J]. *儿科药理学杂志*, 2017, 23(4): 58-61.
- [19] JOZWIAK J, JOZWIAK S, OLDAK M. Molecular activity of sirolimus and its possible application in tuberous sclerosis treatment [J]. *Medicinal research reviews*, 2006, 26(2): 160-180.
- [20] 汪洋,叶琦,李思婵,等. 西罗莫司治疗儿童结节性硬化症的个体化给药研究进展[J]. *儿科药理学杂志*, 2019, 25(12): 46-51.
- [21] MACKEIGAN J P, KRUEGER D A. Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex [J]. *Neuro oncology*, 2015, 17(12): 1550.
- [22] EMOTO C, FUKUDA T, MIZUNO T, et al. Characterizing the developmental trajectory of sirolimus clearance in neonates and infants [J]. *Pharmacometrics & systems pharmacology*, 2016, 5(8): 411-417.
- [23] TIBERIO D, FRANZ D N, PHILLIPS J R. Regression of a cardiac rhabdomyoma in a patient receiving everolimus [J]. *Pediatrics*, 2011, 127(5): 1335-1337.
- [24] KATARZYNA K, MAGDALENA L B, WIESL AWA G, et al. Cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis complex show apoptosis regulation and mTOR pathway abnormalities [J]. *Pediatric & developmental pathology*, 2009, 12(2): 89-95.
- [25] CHANG J S, CHIOU P Y, YAO S H, et al. Regression of neonatal cardiac rhabdomyoma in two months through low-dose everolimus therapy: a report of three cases [J]. *Pediatric cardiology*, 2017, 38(7): 1478-1484.
- [26] KAYALI S, DOGAN V, ARDA N L, et al. Symptomatic fetal-type cardiac rhabdomyoma [J]. *Journal of the college of physicians and surgeons*, 2017, 27(3): 53.
- [27] WAGNER R, RIEDE F T, SEKI H, et al. Oral everolimus for treatment of a giant left ventricular rhabdomyoma in a neonate-rapid tumor regression documented by real time 3D echocardiography [J]. *Echocardiography*, 2016, 32(12): 1876-1879.
- [28] COLANERI M, QUARTI A, POZZI M. Everolimus-induced near-resolution of giant cardiac rhabdomyomas and large renal angiomyolipoma in a newborn with tuberous sclerosis complex [J]. *Cardiology in the young*, 2016, 26(5): 1025-1028.
- [29] SHIGEMITSU Y, BABA K, KONDO M, et al. Regression of massive cardiac rhabdomyoma causing circulatory collapse with everolimus therapy [J]. *Pediatric cardiology and cardiac*

- surgery, 2016, 32(5): 439-444.
- [30] CHOUDHRY S, NGUYEN H H, ANWAR S. Rapid resolution of cardiac rhabdomyomas following everolimus therapy [J]. BMJ Case Rep, 2015. doi: 10.1136/bcr-2015-212946.
- [31] FUNDA Z, ATIK S U, GÜNE A O. Everolimus treatment of a newborn with rhabdomyoma causing severe arrhythmia [J]. Cardiology in the young, 2015, 25(7): 1411-1414.
- [32] COLM B, JANE P, ORLA F, et al. Rapid regression of left ventricular outflow tract rhabdomyoma after sirolimus therapy [J]. Pediatrics, 2014, 134(4): 1199-1202.
- [33] DEMIR H A, EKICI F, YAZAL E A, et al. Everolimus: a challenging drug in the treatment of multifocal inoperable cardiac rhabdomyoma [J]. Pediatrics, 2012, 130(1): e243.
- [34] DHULIPUDI B, BHAKRU S, RAJAN S, et al. Symptomatic improvement using everolimus in infants with cardiac rhabdomyoma [J]. Ann Pediatr Cardiol, 2019, 12(1): 45-48.
- [35] MARTÍNEZ-GARCÍA A, MICHEL-MACÍAS C, CORDERO-GONZÁLEZ G, et al. Giant left ventricular rhabdomyoma treated successfully with everolimus: case report and review of literature [J]. Cardiology in the young, 2018, 28(7): 1-7.
- [36] LEE S J, SONG E S, CHO H J, et al. Rapid regression of obstructive cardiac rhabdomyoma in a preterm neonate after sirolimus therapy [J]. Biomedicine hub, 2017, 2(1): 1-6.
- [37] YUAN S M. Fetal primary cardiac tumors during perinatal period [J]. Pediatrics & neonatology, 2016, 58(3): 205-210.
- [38] BARNES B T, PROCACCINI D, CRINO J, et al. Maternal sirolimus therapy for fetal cardiac rhabdomyomas [J]. The new England journal of medicine, 2018, 378(19): 1844-1845.
- [39] WEILAND M D, BONELLO K, HILL K D. Rapid regression of large cardiac rhabdomyomas in neonates after sirolimus therapy [J]. Cardiology in the young, 2017, 28(3): 485-489.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2019-11-24 修回日期:2020-02-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.015

· 综述 ·

维生素 A 缺乏与儿童反复呼吸道感染的研究进展

陈凤潇 综述,李廷玉 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,儿童营养与健康重庆市重点实验室,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,认知发育与学习记忆障碍转化医学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)05-0056-04

Progress of Vitamin A Deficiency and Recurrent Respiratory Infection in Children

Chen Fengxiao, Li Tingyu (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Child Nutrition and Health, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorder, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Translational Medical Research in Cognitive Development and Learning and Memory Disorders, Chongqing 400014, China)

维生素 A (vitamin A, VA) 对于维持视觉系统正常功能、维持上皮细胞完整、影响红细胞生成、调节免疫功能、维护生殖功能、促进生长发育、维持神经系统正常发育密切相关。人体不能合成 VA, 必须通过饮食获得。当膳食摄入量长期处于低水平时, 可出现 VA 缺乏 (vitamin A deficiency, VAD), 并表现一系列相应症状, 特别是儿童、妊娠期及哺乳期妇女等易感人群^[1-3]。现已发现 VAD 是感染性疾病发生和导致死亡的主要因素之一, 当人体处于亚临床型维生素 A 缺乏 (subclinical vitamin A deficiency, SVAD) 或边缘型维生素 A 缺乏 (marginal vitamin A deficiency, MVAD) 时可出现与 VA 有关的其他非特异性表现, 如反复呼吸道感染 (recurrent respiratory tract infections, RRTIs)、消

化道感染、缺铁性贫血等^[4]。

1 VAD 流行病学特征

VAD 是发展中国家的重要公共卫生问题, 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 统计全球约 1.9 亿学龄前儿童存在 VAD^[5], 林良明等^[6] 2000 年调查发现中国 <6 岁儿童 VAD 发生率为 11.7%, MVAD 发生率为 39.2%; 2002 年中国营养学会全国调查^[7] 统计 3~12 岁儿童 VAD 发生率为 9.3%, MVAD 发生率为 45.1%; Song P 等^[8] 2015 年研究发现中国 ≤12 岁儿童的 VAD 为 5.16%, MVAD 为 24.29%, VAD 及 MVAD 发生率与年龄呈负相关, 农村地区发生率高于城市。综上可见虽然

基金项目: 科技基础资源调查专项, 编号 2017FY101100。

作者简介: 陈凤潇 (1993.07-), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事儿童发育疾病研究, E-mail: 1002815345@qq.com。