

## 西罗莫司治疗淋巴管肌瘤病专家共识(2018)

中华医学会呼吸病学分会间质性肺病学组 淋巴管肌瘤病共识专家组 中国医学科学院罕见病研究中心 中国研究型医院学会罕见病分会

通信作者:徐凯峰,中国医学科学院北京协和医院呼吸与危重症医学科,北京100730, Email:xukf@pumch.cn

**【摘要】** 淋巴管肌瘤病(lymphangiomyomatosis, LAM),又称淋巴管平滑肌瘤病,是一种以双肺弥漫性囊性变为主要特征的、罕见的多系统低度恶性肿瘤性疾病,主要发生于女性。LAM可导致肺功能逐渐下降,并可反复发生气胸、乳糜胸等并发症。近年来的研究发现,TSC1/TSC2基因突变是LAM发病中的关键机制,并研发了第一个治疗LAM的靶向治疗药物西罗莫司(又称雷帕霉素)。本共识内容包括西罗莫司治疗LAM的适应证、安全性和临床使用的建议。

**基金项目:**国家重点研发计划(2016YFC0901502);北京市科技计划(Z151100003915126)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.02.002

淋巴管肌瘤病(lymphangiomyomatosis, LAM),又称淋巴管平滑肌瘤病,是一种以双肺弥漫性囊性变为主要特征的、罕见的多系统低度恶性肿瘤性疾病,主要发生于女性<sup>[1-2]</sup>。LAM可导致肺功能逐渐下降,并可反复发生气胸、乳糜胸等并发症。近年来的研究发现,TSC1/TSC2基因突变是LAM发病的关键机制,并研发了第一个治疗LAM的靶向治疗药物西罗莫司(又称雷帕霉素)。西罗莫司虽然在多个国家和地区被批准用于治疗LAM,但在我国尚未获得国家食品药品监督管理局的批准<sup>[3]</sup>。为了规范西罗莫司的使用,促进相关临床研究,推动西罗莫司尽早在我国获得治疗LAM的适应证,特制定本专家共识,内容包括西罗莫司的适应证、安全性和临床使用的建议。

### 一、淋巴管肌瘤病概述

LAM分为两大类,无遗传背景的散发型LAM(sporadic LAM, S-LAM)和遗传性疾病结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)相关的LAM(TSC-LAM)<sup>[2]</sup>。S-LAM的平均患病率约每100万女性人口中4.9人<sup>[4]</sup>。TSC在新生儿中的发病率为1/6 000~1/10 000,约30%~40%的成年女性TSC患者合并LAM,也有研究结果显示40岁以上的女性TSC患者中80%出现肺部囊性改变<sup>[5-6]</sup>。

LAM主要发生在成年女性,平均诊断年龄在40岁左右,早期症状轻,病程中可反复出现气胸、乳糜胸和咯血等症状,主要表现为程度不同的呼吸

困难,随着病情的进展,肺功能进行性恶化,晚期可出现呼吸衰竭。肺外表现包括肾血管平滑肌脂肪瘤(angiomyolipoma, AML;又称血管肌脂肪瘤)及腹膜后实性或囊实性淋巴管肌瘤(又称淋巴管平滑肌瘤)。TSC-LAM出现于成年女性患者,同时具有TSC其他多系统的临床特征,主要包括神经系统改变(癫痫、神经发育迟缓和自闭症)和皮肤改变(色素脱色斑、面部血管纤维瘤、皮肤鲨鱼斑和甲周纤维瘤)等临床表现<sup>[5,7]</sup>。

LAM患者最具有诊断意义的表现是胸部高分辨率CT示双肺弥漫性薄壁囊性改变。肺部病理标本的采集途径包括经支气管镜肺活检及胸腔镜下肺活检。LAM的肺部病理特征为多发含气囊腔和异常增生的平滑肌样细胞(又称LAM细胞),免疫组织化学染色显示抗平滑肌肌动蛋白抗体和黑色素瘤相关抗原HMB45阳性,雌激素和孕激素受体常阳性。肺部或肺外病理诊断是LAM诊断的金标准,但临床诊断并不一定需要病理结果。

2010、2016和2017年,欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)、美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)和日本呼吸学会(Japanese Respiratory Society, JRS)先后发布了LAM的临床实践指南<sup>[2,8-9]</sup>。2017年ATS/JRS更新了LAM的诊断标准<sup>[9]</sup>。对于符合LAM临床和影像特征的患者,出现以下一项或多项特征即可确诊LAM:TSC、肾AML、血清血管内皮细胞生长因子-D

(vascular endothelial growth factor-D, VEGF-D)  $\geq$  800 ng/L、乳糜胸或乳糜性腹水、淋巴管肌瘤、在浆膜腔积液或淋巴结中发现LAM细胞或LAM细胞簇或组织病理证实为LAM(肺、腹膜后或盆腔肿瘤)。需要注意,单纯胸部高分辨率CT不能作为LAM的确诊依据,至少需要具备另外一项支持证据。LAM应与双肺弥漫囊状病变进行鉴别,包括肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症、Birt-Hogg-Dubé综合征、干燥综合征、淋巴细胞间质性肺炎、淀粉样变性、小叶中心性肺气肿以及肺部转移癌等;干燥综合征在继发淋巴细胞间质性肺炎、淀粉样变、轻链沉积、滤泡性细支气管炎、非特异性间质性肺炎或黏膜相关淋巴瘤时可以出现双肺弥漫性囊状改变等<sup>[10]</sup>。

LAM的治疗建议包括:(1)采用西罗莫司治疗。(2)由于气胸和乳糜胸发生的概率较高,需要告知患者气胸和乳糜胸发生时的症状及就诊建议。(3)首次发生气胸时应推荐行胸膜固定术,以降低再次发生气胸的风险;胸膜固定术虽然增加了未来肺移植手术时肺剥离的困难,但不是肺移植手术的禁忌证。(4)乳糜胸的治疗包括无脂或低脂饮食或使用中链脂肪酸替代,可考虑使用西罗莫司治疗。(5)有呼吸困难症状者可应用吸入性支气管舒张剂。(6)家庭氧疗指征:静息状态下动脉血氧分压 $\leq$ 55 mmHg(1mmHg=0.133 kPa)或脉搏氧饱和度 $\leq$ 88%;合并肺动脉高压、心功能不全或红细胞增多时,家庭氧疗的标准为动脉血氧分压 $\leq$ 60 mmHg。(7)避免使用雌激素类药物或食物。(8)妊娠后病情加重和出现并发症的风险增加,是否妊娠需要个体化评估和考虑。(9)乘坐飞机:症状轻微或稳定的患者可乘坐飞机;如果近期有气胸或胸部手术尚未完全恢复(通常需要数周),需要暂时避免乘坐飞机。(10)推荐参加有专业人员指导的肺康复计划。(11)伴肾血管平滑肌脂肪瘤时,应根据情况选择观察、采用西罗莫司治疗或介入栓塞或保留肾单位的手术。(12)推荐使用流感病毒疫苗和肺炎球菌疫苗,预防呼吸道感染。(13)肺功能或运动功能严重受损时,推荐评估是否可行肺移植手术。

## 二、西罗莫司治疗LAM的临床研究证据

(一)TSC1/TSC2基因突变导致哺乳类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)过度活化

LAM细胞增殖的主要分子基础是TSC1或TSC2基因突变,并以TSC2基因突变为主<sup>[11]</sup>,TSC1和TSC2蛋白在体内以复合体的方式抑制mTOR的

活性,当TSC1/TSC2基因功能缺陷时,mTOR过度活化,导致LAM细胞增殖。活化的受体酪氨酸激酶激活磷酸酰肌醇激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K),促进磷脂酰肌醇2磷酸[Phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate, PIP2]的磷酸化[phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate, PIP3],而同源性磷酸酶张力蛋白(phosphatase and tensin homolog, PTEN)抑制这一过程。PIP3激活蛋白激酶B(又称AKT),从而抑制TSC1/TSC2蛋白复合体,解除TSC1/TSC2复合物对Rheb(Ras蛋白脑组织同源类似物)的抑制,Rheb活化mTOR,促进细胞代谢和增殖。由于TSC1或TSC2基因发生失活突变,导致mTOR异常活化,刺激细胞增生和肿瘤发生发展,因此,mTOR抑制剂西罗莫司可用于治疗LAM和TSC。

mTOR信号通路在调控能量代谢和细胞增生时起到关键作用,TSC1或TSC2基因突变导致mTOR信号通路过度激活是LAM和TSC最关键的发病机制<sup>[12-13]</sup>。西罗莫司口服制剂1999年进入临床,作为免疫抑制剂用于肾移植后的抗排斥治疗。作为老药新用,西罗莫司发挥其特异性的mTOR靶点抑制作用,用于治疗LAM。

## (二)西罗莫司治疗LAM的临床研究

西罗莫司可特异性抑制mTOR活性,被列为治疗LAM的首选药物。2008年,Bissler等<sup>[14]</sup>首先发表了西罗莫司治疗LAM和TSC的开放和非随机研究结果,该研究以TSC相关和散发LAM相关肾AML肿瘤体积作为观察终点,在12个月的观察期中,西罗莫司使肾AML肿瘤体积缩小了约50%。其中11例LAM患者的肺功能也明显改善。2011年,McCormack等<sup>[15]</sup>发表了LAM的随机、双盲、安慰剂平行对照的临床研究(MILES),结果证实西罗莫司可有效延缓肺功能的下降。治疗组在12个月后FEV<sub>1</sub>增加了(19 $\pm$ 124) ml,而安慰剂组则下降了(139 $\pm$ 182) ml。血清VEGF-D在西罗莫司治疗后也显著下降。治疗组在停药后继续观察12个月,西罗莫司的临床获益逐渐减低。2014和2015年,日本和美国先后批准了西罗莫司治疗LAM的适应证<sup>[16]</sup>。目前,西罗莫司治疗LAM已被国际临床指南推荐用于临床<sup>[8]</sup>。

临床研究结果表明,西罗莫司的主要治疗作用为维持LAM患者的肺功能、改善生活质量、减轻乳糜胸、减少肾AML的体积及降低血清生物标志物VEGF-D的水平<sup>[17-18]</sup>

近年来,我国有关LAM的研究,包括西罗莫司

治疗LAM的报道和临床应用越来越多<sup>[17-23]</sup>,为本共识的制定提供了循证医学证据。

### 三、西罗莫司的使用方法

#### (一)西罗莫司的适应证和禁忌证

ATS/JRS在2016年的指南中推荐了以下3种情况下可使用西罗莫司:(1)FEV<sub>1</sub>占预计值% $<70\%$ (强推荐);(2)肺功能下降速度快(强推荐);(3)有症状的乳糜胸(有条件推荐)<sup>[8]</sup>。推荐每6个月检查一次肺通气功能,FEV<sub>1</sub>年下降速度达到或超过90 ml/年被认为是肺功能下降速度快(健康人FEV<sub>1</sub>的下降速度约为30 ml/年)。如果FEV<sub>1</sub>占预计值% $\geq 70\%$ 时,FEV<sub>1</sub>的动态观察就尤为重要,其下降速度可能比临床症状的变化更早出现。本共识专家组认同ATS/JRS的推荐意见,同时认为,如果患者无法完成肺功能检查,但出现明显呼吸困难、低氧或肺动脉高压时,可以考虑用西罗莫司治疗。LAM合并肺外病变,如肾或腹膜后病灶,肿瘤最大直径 $\geq 3$  cm时,推荐使用西罗莫司(参考依维莫司治疗TSC相关AML临床研究入选标准<sup>[24]</sup>)。绝经后的女性,如果肺功能(FEV<sub>1</sub>)下降速度缓慢( $<90$  ml/年),且FEV<sub>1</sub>占预计值% $\geq 70\%$ ,可随访观察。TSC-LAM的肺部受损程度不同,很多轻症患者的FEV<sub>1</sub>相对稳定,单看肺功能指标可以选择观察,但考虑到TSC的多系统改变,且西罗莫司对TSC的脑部病变、肾AML、眼底肿瘤、皮肤病变均有治疗作用<sup>[14,25-30]</sup>,建议尽早使用西罗莫司,但应注意避免与另一种mTOR抑制剂依维莫司同时使用。由于西罗莫司口服制剂在我国内地的适应证只有抗移植肾排斥,治疗LAM属于超药品说明书用药。

本共识推荐:在确诊LAM后,出现以下情况之一者需要使用西罗莫司:(1)肺功能下降(FEV<sub>1</sub>占预计值% $<70\%$ );(2)肺功能下降速度过快(FEV<sub>1</sub>下降速度 $\geq 90$  ml/年);(3)出现有症状的乳糜胸或乳糜性腹水;(4)出现肾AML或腹膜后和盆腔淋巴管肌瘤(最大单一肿瘤直径 $\geq 3$  cm);(5)TSC相关LAM。

西罗莫司治疗LAM的禁忌证:对西罗莫司、西罗莫司的衍生物或对西罗莫司产品中的任何成分过敏的患者。

#### (二)西罗莫司的治疗剂量

西罗莫司的成人常用剂量为1~2 mg,1次/d。最初的临床研究设置的目标为全血谷浓度为5~15  $\mu\text{g/L}$ 。近年来的临床应用经验显示,对于大部分患者,5~10  $\mu\text{g/L}$ 是比较适合的目标浓度。近

年来的研究结果还提示,西罗莫司血药浓度低于5  $\mu\text{g/L}$ (0.8~4.3  $\mu\text{g/L}$ )时也可能同样达到预期的治疗效果<sup>[31]</sup>。最近一项研究发现,不同剂量的药物对肺功能改善程度相似,提示剂量与疗效的关系可能并不相关,需要进一步研究<sup>[32]</sup>。北京协和医院一组数据显示,约20%的LAM患者西罗莫司血药浓度低于5  $\mu\text{g/L}$ <sup>[18]</sup>。一般来讲,有乳糜胸、肾AML或TSC的LAM患者需要相对偏大的剂量,而单纯肺部LAM患者的剂量偏低。另外,初治患者使用的剂量偏大,而稳定期患者药物剂量可以相对降低。

需要注意的是,西罗莫司全血药物浓度的检测方法包括免疫法和色谱法,不同方法之间的数值并不能互换使用,色谱法测得的数据比免疫法平均低约20%,患者在不同医院就诊时需要注意,根据药物浓度调整药物剂量时也要注意。

本共识推荐:西罗莫司常用剂量为1~2 mg,1次/d,需要通过监测西罗莫司的全血药物谷浓度、治疗反应和不良反应调整用药剂量。目标全血药物谷浓度推荐为5~10  $\mu\text{g/L}$ 。

#### (三)疗效评估和随访方案

LAM患者需要定期进行临床评估,以确定疾病的进展状态,观察临床治疗的反应及相关不良反应<sup>[33]</sup>。根据临床需要,评估内容可包括实验室检查(血常规、肝功能、肾功能和血脂),西罗莫司的剂量、疗效和不良反应,脉搏血氧饱和度和(或)动脉血气分析,6 min步行距离,圣乔治生命质量问卷,肺功能,血清VEGF-D水平,心电图,心脏超声心动图,胸部高分辨率CT、腹盆部核磁或CT。西罗莫司的治疗反应可表现为呼吸困难症状与运动能力的改善,肺功能指标、血氧水平和生活质量的稳定或改善,血VEGF-D水平的降低,影像学的改善。随访时间应根据病情决定。使用西罗莫司后2~4周需要检查西罗莫司血药浓度并观察药物不良反应。初期随访可每3个月1次,稳定期患者可6~12个月随访1次。

本共识推荐:LAM患者需要定期接受临床评估,以观察疾病进展、评估治疗方案和监测药物不良反应。

#### (四)疗程

由于LAM是一种慢性疾病,西罗莫司的治疗如果有效,则需要长期使用,但需要注意,长期用药的安全性还缺乏充分证据。在使用过程中,需要根据治疗反应、血药浓度、不良反应、临床特征(有无乳糜胸、肾AML、TSC等)、治疗阶段(初治或维持)

及合并用药来调整药物剂量。

以下情况需要考虑停药:(1)明确或可疑药物过敏反应;(2)重度或严重不良反应;(3)严重感染;(4)新出现的间质性肺炎;(5)择期手术前14 d或急诊手术前停药至手术创伤完全愈合;(6)计划妊娠前12周或诊断妊娠、妊娠中、产后哺乳期。除某些不良反应需要禁止再次使用(如药物过敏),通常在不良反应完全消除后,可谨慎考虑从小剂量开始继续使用西罗莫司,但应密切观察重新用药后的不良反应。手术完全恢复后可重新开始使用西罗莫司。

本共识推荐:西罗莫司如果治疗有效,推荐长期使用。在出现过敏反应、重度或严重不良反应、严重感染、新出现的间质性肺炎、手术或妊娠等情况时,需要停药。

#### (五)药物不良反应

西罗莫司导致的过敏反应(包括严重致命性过敏反应)虽然罕见,但需要密切注意,尤其是在用药初期。常见的药物不良反应包括口腔溃疡、痤疮样皮肤改变、血脂增高和月经紊乱等。其他不良反应包括水肿、发热、肺部或其他部位感染、胃肠道反应、伤口愈合缓慢等。虽然西罗莫司并不增加肺部感染的风险<sup>[15]</sup>,但仍建议在肺部感染时暂停使用西罗莫司。西罗莫司可能导致间质性肺炎<sup>[34-35]</sup>,如果患者出现呼吸困难加重或胸部CT提示有间质性肺炎时,需要停药并及时处理。研究结果显示,西罗莫司相关的间质性肺炎在停药恢复后可从更小剂量开始恢复使用,但需要非常慎重<sup>[34]</sup>。西罗莫司主要在肝脏代谢,是细胞色素P-450(CYP3A4)和P-糖蛋白的作用底物。CYP3A4和P-糖蛋白的诱导剂可降低西罗莫司的浓度,CYP3A4和P-糖蛋白抑制剂可增加西罗莫司的血药浓度。TSC患者常用的抗癫痫药,如卡马西平、苯巴比妥、苯妥英可降低西罗莫司的血药浓度。

#### (六)使用不同产品和剂型西罗莫司的注意事项

西罗莫司在我国内地尚未批准用于LAM的治疗,口服制剂用于肾移植后抗排斥治疗,国内市场有胶囊、片剂和口服液3种剂型。胶囊剂型和片剂可以室温保存,液体制剂需要在0~4℃保存。如果在治疗过程中需要换用不同厂家的产品,0.5~2.0 mg对应的西罗莫司剂量之间可以等量互换,2 mg以上剂量在不同产品和剂型之间是否等效尚不明确。考虑到可能存在的差异,不管使用何种剂量,建议在更换产品和剂型后2周复查药物血

浓度。

#### (七)超药品说明书用药的注意事项

西罗莫司在美国和日本等多个国家和地区获批治疗LAM的适应证,但目前在我国属于超药品说明书用药,需要注意合理使用<sup>[36]</sup>。在临床使用时,需要明确告知患者西罗莫司治疗LAM的现状、有效性和安全性,并获得患者的知情同意。推荐所有患者加入中国LAM注册登记研究(ClinicalTrials.gov 登记号NCT03193892),长期记录患者的疾病信息和治疗信息,这些数据的采集对于提高罕见病诊治水平非常重要。中国LAM注册登记研究已列入十三五国家重点研发计划罕见病临床队列研究项目(中国国家罕见病注册系统,http://www.nrdrs.org.cn),将首次在全国多个研究中心系统研究我国LAM的发病情况、临床特征、诊疗水平和预后。

西罗莫司治疗LAM的疗效虽然已经确认,但还有许多问题有待进一步研究,如药物的使用时机、最低有效剂量、长期安全性以及其他治疗方法的选择等,均需要深入研究。

LAM的发病机制研究和临床研究进展迅速,新的治疗方法也已经在开展临床研究。我们相信,未来不仅对西罗莫司的治疗会有更准确的认识,也会有更多的有效治疗手段应用于临床。

执笔:徐凯峰,金美玲,刘杰,欧阳若芸,田欣伦,张波,张宏冰  
专家组名单(排名不分先后):蔡后荣、肖永龙(南京鼓楼医院);蔡绍曦、詹永忠(南方医科大学南方医院);陈静瑜、张稷(江苏省无锡市人民医院);陈瑜生(福建省立医院);代华平、任雁宏(北京中日友好医院);冯俊涛(中南大学湘雅医院);高占成(北京大学人民医院);何萍(四川成都市第三人民医院);胡晓文(中国科学技术大学附属第一医院安徽省立医院);蒋捍东(上海仁济医院);蒋力学(哈尔滨市第一医院);金洪、杨小东(四川大学华西医院);金美玲、叶伶(复旦大学附属中山医院);刘杰、顾为丽(广州呼吸健康研究院);欧阳若芸、任思颖(中南大学湘雅二医院);徐凯峰、张波、徐作军、田欣伦、杨燕丽(中国医学科学院北京协和医院);谢敏(华中科技大学同济医学院附属同济医院);徐金富(上海肺科医院);徐兴祥(江苏省苏北人民医院);阳云平(四川成都市天府新区人民医院);应可净(浙江大学医学院附属邵逸夫医院);张宏冰(中国医学科学院基础医学研究所)。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] McCormack FX, Travis WD, Colby TV, et al. Lymphangioliomyomatosis: calling it what it is: a low-grade, destructive, metastasizing neoplasm[J]. Am J Respir Crit Care

- Med, 2012, 186(12): 1210-1212. DOI: 10.1164 / rccm.201607-1384ST.
- [2] Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(1): 14-26. DOI: 10.1183/09031936.00076209.
- [3] 西罗莫司片中文说明书.Pfizer. July,5,2016.
- [4] Harknett EC, Chang WY, Byrnes S, et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis[J]. *QJM*, 2011, 104(11): 971-979. DOI: 10.1093/qjmed/hcr116.
- [5] Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference[J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4): 243-254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
- [6] Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS, et al. Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis[J]. *Chest*, 2013, 144(2): 578-585. DOI: 10.1378 / chest.12-2813.
- [7] Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference[J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4): 255-265. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002.
- [8] McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Official American Thoracic Society / Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(6): 748-761. DOI: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
- [9] Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society / Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(10): 1337-1348. DOI: 10.1164 / rccm.201709-1965ST.
- [10] Xu KF, Feng R, Cui H, et al. Diffuse Cystic Lung Diseases: Diagnostic Considerations[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2016, 37(3): 457-467. DOI: 10.1055/s-0036-1580690.
- [11] Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(11): 6085-6090. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(11): 6085-6090.
- [12] Kwiatkowski DJ, Zhang H, Bandura JL, et al. A mouse model of TSC1 reveals sex-dependent lethality from liver hemangiomas, and up-regulation of p70S6 kinase activity in Tsc1 null cells[J]. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(5): 525-534.
- [13] El-Hashemite N, Zhang H, Henske EP, et al. Mutation in TSC2 and activation of mammalian target of rapamycin signalling pathway in renal angiomyolipoma[J]. *Lancet*, 2003, 361(9366): 1348-1349. DOI: 10.1016 / S0140-6736(03)13044-9.
- [14] Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(2): 140-151. DOI: 10.1056/NEJMoa063564.
- [15] McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(17): 1595-1606. DOI: 10.1056/NEJMoa1100391.
- [16] FDA Label Information: Rapamune (Sirolimus). [EB / OL]. [2018-01-25]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/021083s062,021110s081lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021083s062,021110s081lbl.pdf).
- [17] Xu KF, Tian X, Yang Y, et al. Rapamycin for lymphangioleiomyomatosis: optimal timing and optimal dosage[J]. *Thorax*, 2018, 73(4): 308-310. DOI: 10.1136 / thoraxjnl-2017-211135.
- [18] Zhan Y, Shen L, Xu W, et al. Functional improvements in patients with lymphangioleiomyomatosis after sirolimus: an observational study[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 34. DOI: 10.1186/s13023-018-0775-9.
- [19] Xu KF, Wang L, Tian XL, et al. The St. George's Respiratory Questionnaire in lymphangioleiomyomatosis[J]. *Chin Med Sci J*, 2010, 25(3): 140-145.
- [20] Ye L, Jin M, Bai C. Clinical analysis of patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis (PLAM) in mainland China[J]. *Respir Med*, 2010, 104(10): 1521-1526. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.05.003.
- [21] 纵单单, 欧阳若芸, 陈平. 肺淋巴管肌瘤病9例临床分析[J]. *中华实用内科杂志*, 2011, 31(2): 125-126.
- [22] 纵单单, 欧阳若芸. 雷帕霉素成功治疗肺及腹膜后淋巴管肌瘤病1例报道及文献复习[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2012, 37(9): 963-967. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2012.09.019.
- [23] 纵单单, 刘彩虹, 石志辉, 等. 结节性硬化症合并肺淋巴管肌瘤病2例诊治体会[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2016, 41(7): 771-776. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.07.018.
- [24] Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9869): 817-824. DOI: 10.1016 / S0140-6736(12)61767-X.
- [25] Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, et al. Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex: a Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Dermatol*, 2017, 153(1): 39-48. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.3545.
- [26] Nathan N, Wang JA, Li S, et al. Improvement of tuberous sclerosis complex (TSC) skin tumors during long-term treatment with oral sirolimus[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73(5): 802-808. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.07.018.
- [27] Zhang ZQ, Shen C, Long Q, et al. Sirolimus for Retinal Astrocytic Hamartoma Associated with Tuberous Sclerosis Complex[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(9): 1947-1949. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.03.023.
- [28] Sasongko TH, Ismail NF, Nik Abdul Malik NM, et al. Rapamycin and its analogues (rapalogs) for Tuberous Sclerosis Complex-associated tumors: a systematic review on non-randomized studies using meta-analysis[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10: 95. DOI: 10.1186/ s13023-015-0317-7.
- [29] Koenig MK, Butler IJ, Northrup H. Regression of subependymal giant cell astrocytoma with rapamycin in tuberous sclerosis complex[J]. *J Child Neurol*, 2008, 23(10): 1238-1239. DOI: 10.1177/0883073808321764.
- [30] Cardamone M, Flanagan D, Mowat D, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors for intractable epilepsy and subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(5): 1195-1200. DOI: 10.1016 / j.jpeds.2013.12.053.

- [31] Ando K, Kurihara M, Kataoka H, et al. The efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis [J]. *Respir Investig*, 2013, 51(3): 175-183. DOI: 10.1016/j.resinv.2013.03.002.
- [32] Bee J, Fuller S, Miller S, et al. Lung function response and side effects to rapamycin for lymphangioleiomyomatosis: a prospective national cohort study[J]. *Thorax*, 2018, 73(4): 369-375. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210872.
- [33] Xu KF, Lo BH. Lymphangioleiomyomatosis: differential diagnosis and optimal management[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2014, 10: 691-700. DOI: 10.2147/TCRM.S50784.
- [34] Takada T, Mikami A, Kitamura N, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Sirolimus Therapy for Asian Patients with Lymphangioleiomyomatosis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(11): 1912-1922. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201605-335OC.
- [35] Neurohr C, Hoffmann AL, Huppmann P, et al. Is sirolimus a therapeutic option for patients with progressive pulmonary lymphangioleiomyomatosis? [J]. *Respir Res*, 2011, 12: 66. DOI: 10.1186/1465-9921-12-66.
- [36] 张波, 李大魁, 杨晓. 药品说明书之外的用法的若干问题及对策[J]. *中华风湿病学杂志*, 2004, 8(8): 45-48.

(收稿日期:2018-08-08)

(本文编辑:李文慧)

·读者·作者·编者·

## 本刊常用的不需要标注中文的缩略语

美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)  
 欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)  
 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)  
 支气管肺泡灌洗液(BALF)  
 支气管内超声(EBUS)  
 红细胞沉降率(ESR)  
 肺一氧化碳弥散量( $D_LCO$ )  
 第一秒用力呼气容积,一秒容积( $FEV_1$ )  
 第一秒用力呼气容积与用力肺活量比值,一秒率( $FEV_1/FVC$ )  
 用力肺活量(FVC)  
 苏木精-伊红染色(HE染色)  
 重症监护病房(ICU)  
 白细胞介素(IL)

最低抑菌浓度(MIC)  
 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)  
 肺泡气-动脉血氧分压差[ $P_{(A-a)}O_2$ ]  
 动脉血二氧化碳分压( $PaCO_2$ )  
 动脉血氧分压( $PaO_2$ )  
 动脉血氧饱和度( $SaO_2$ )  
 磷酸盐缓冲液(PBS)  
 聚合酶链反应(PCR)  
 结核分枝杆菌(MTB)  
 结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)  
 经支气管肺活检(TBLB)  
 经支气管针吸活检(TBNA)  
 辅助性T细胞(Th)  
 占预计值百分比(占预计值%)

## 本刊“读片园地”栏目征稿

胸部影像学对呼吸系统疾病的诊断、临床治疗效果及预后的判断均有重要意义,是呼吸专业医生的基本功。因此本刊特设立“读片园地”栏目,主要征集对临床有借鉴意义的诊断明确、胸部影像学资料完整、清晰、典型的病例。

稿件写作要求:(1)病例诊断明确,一般需要有病理诊断;(2)病例资料的交代要尽量简明扼要;(3)胸部影像学图片要清晰、典型、丰富,每张图片要注明图题、图说明及检查时间;(4)讨论部分尽量简明扼要,一般不进行文献复习,说明本例特点即可;(5)可以标注少量必要的参考文献;(6)不必提供中英文摘要。