[12] 闫小荣, 贾金虎. 定喘汤治疗支气管哮喘急性发作(热哮证)疗效观察[J]. 中医药学报, 2019, 47(2): 83-87.
[13] 唐晓, 高雅婷, 李泽庚. 定喘汤治疗哮喘研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(11): 1955-1959.
[14] 罗砚曦. 中药复方在哮喘治疗中的应用[J]. 中国医疗前沿, 2009, 4(4): 5-7.
[15] 杨德彬, 郜亚辉, 曹建晖, 等. 180 例支气管哮喘患儿家长知信行问卷调查及其干预效果评价[J]. 中国校医, 2020, 34(8): 580-582.
[16] 肖亚男. 儿童支气管哮喘吸入糖皮质激素治疗依从性的影响因素分析[J]. 河南医学研究, 2020, 29(32): 5983-5986.
[17] RAVISHANKAR D, WATSON K A, BOATENG S Y, et al. Exploring quercetin and luteolin derivatives as antiangiogenic agents [J]. Eur J Med Chem, 2015 (97): 259-274. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.056.
[18] CHEN J X, ZHOU H, WANG J L, et al. Therapeutic effects of resveratrol in a mouse model of HDM-induced allergic asthma [J]. International immunopharmacology, 2015, 25(1): 43-48.
[19] SHAN L, KANG X, LIU F, et al. Epigallocatechin gallate improves airway inflammation through TGF-β1 signaling pathway in asthmatic mice [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(2): 2088-2096.
[20] BUI T T, PIAO C H, SONG C H, et al. Baicalein, wogonin, and scutellaria baicalensis ethanol extract alleviate ovalbumin-induced allergic airway inflammation and mast cell-mediated anaphylactic shock by regulation of Th1/Th2 imbalance and histamine release [J]. Anatomy & cell biology, 2017, 50(2): 124-134.
[21] LUCAS C D, DORWARD D A, SHARMA S, et al. Wogonin induces eosinophil apoptosis and attenuates allergic airway inflammation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(6): 626-636.
[22] NICHOLSON K M, ANDERSON N G. The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy [J]. Cellular signalling, 2002, 14(5): 381-395.
[23] LAJUNEN T K, JAAKKOLA J J K, JAAKKOLA M S. Interleukin 6 SNP rs1800797 associates with the risk of adult-onset asthma [J]. Genes & immunity, 2016, 17(3): 193-198.
[24] ZHANG Y Z, WU Q J, YANG X, et al. Effects of SIRT1/Akt pathway on chronic inflammatory response and lung function in patients with asthma [J]. European review for medical and pharmacological sciences, 2019, 23(11): 4948-4953.
[25] NASSER M Z, EZZAT D A. Association of -308G/A polymorphism and serum level of TNF-α with bronchial asthma in children [J]. Egypt J Immunol, 2018, 25(2): 117-124.
[26] DING F X, FU Z, LIU B. Lipopolysaccharide exposure alleviates asthma in mice by regulating Th1/Th2 and Treg/Th17 balance [J]. Med Sci Monit, 2018 (24): 3220-3229. doi: 10.12659/MSM.905202.
[27] KAZUHIRO Y. Possible pathogenic roles of nitric oxide in asthma [J]. Respir Invest, 2019, 57(4): 295-297.
[28] BAO A H, YANG H, JI J, et al. Involvements of p38 MAPK and oxidative stress in the ozone-induced enhancement of AHR and pulmonary inflammation in an allergic asthma model [J]. Respir Res, 2017, 18(1): 216.
[29] ERÄSALO H, HÄMÄLÄINEN M, LEPPÄNEN T, et al. Natural stilbenoids have anti-inflammatory properties in vivo and down-regulate the production of inflammatory mediators NO, IL-6, and MCP1 possibly in a PI3K/Akt-dependent manner [J]. Journal of natural products, 2018, 81(5): 1131-1142.
[30] 彭冬冬, 刘学武, 张丹, 等. 哮喘丸抑制顽固性咳嗽及其对 TLR4-MyD88-NF-κBp65 信号通路的调控作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(7): 774-781.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2021-02-20　修回日期:2021-03-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.01.003

· 论著 ·

儿童患者西罗莫司血药浓度监测及临床应用分析

王漪檬,马爱玲,赵宁民,马培志 (河南省人民医院,郑州　450003)

[摘要]**目的**:探讨西罗莫司在儿童患者中的血药浓度,考察血药浓度与相关实验室指标的关系,为西罗莫司的合理应用提供更多的临床依据。**方法**:选择 54 例使用西罗莫司治疗的患儿,记录基本信息、西罗莫司全血谷浓度(C_{SRL})、肝功能和中性粒细胞计数(NEU)等相关信息。**结果**:儿童患者西罗莫司血药浓度为(8.7±5.9)ng/mL,16.7% 的患儿血药浓度<4.0 ng/mL,62.9% 的患儿血药浓度为 4.0~12.0 ng/mL,20.4% 的患儿血药浓度>12.0 ng/mL。51.9% 的患儿使用西罗莫司治疗结节性硬化症,与治疗其他疾病相比,治疗该疾病时其西罗莫司血药浓度最低,为 4.6(3.9)ng/mL;在治疗结节性硬化症时,60.7% 患儿都有联合使用抗癫痫药物的情况,其中以联合丙戊酸的比例最高(57.1%)。天冬氨酸氨基转移酶(AST)与 C_{SRL} 呈正相关($r=0.458$, $P<0.05$)。在血药浓度>12.0 ng/mL 的患儿中,AST、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和 NEU 的结果异常率直线上升。**结论**:儿童患者在使用西罗莫司时,需要及时、定期进行血药浓度、血常规和肝功能等指标的监测,充分施行个体化用药,以保证临床疗效。

[关键词]西罗莫司;血药浓度监测;儿童
[中图分类号]R917　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2022)01-0010-04

基金项目:中国药学会科技开发中心科普项目,编号 CMEI2021KPYJ(JZYY)00116。
作者简介:王漪檬(1981.10-),女,硕士,主管药师,主要从事血药浓度监测和个体化用药研究,E-mail: gchzn2009@126.com。
通讯作者:马培志(1968.05-),男,大学本科,副主任药师,主要从事临床药学和医院药学工作,E-mail: mpeizhi@163.com。

Blood Concentration Monitoring and Clinical Application of Sirolimus in Children

Wang Yimeng, Ma Ailing, Zhao Ningmin, Ma Peizhi (*Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou* 450003, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the blood concentration of sirolimus in children, and to investigate the correlation between blood concentration and related laboratory indicators, so as to provide more clinical evidence for the rational use of sirolimus. **Methods**: Fifty-four pediatric patients treated with sirolimus were enrolled, and the basic information, blood concentration of sirolimus (C_{SRL}), liver function and neutrophil (NEU) and other related information were recorded. **Results**: The blood concentration of sirolimus in children was (8.7±5.9) ng/mL, 16.7% of the children with blood concentration of <4.0 ng/mL, 62.9% of the children with blood concentration from 4.0 to 12.0 ng/mL, and 20.4% of children with blood drug concentration >12.0 ng/mL. Sirolimus was used for tuberous sclerosis in 51.9% of children, with the lowest blood concentration of sirolimus 4.6 (3.9) ng/mL when compared with other diseases. In the treatment of tuberous sclerosis, 60.7% of children were treated with antiepileptic drugs in combination, of which the proportion of drug combination of valproic acid was the highest (57.1%). Aspartate aminotransferase (AST) was positively correlated with C_{SRL} (r=0.458, P<0.05). In children with blood concentration >12.0 ng/mL, there was a linear increase in the rate of abnormal AST, alanine aminotransferase (ALT) and NEU. **Conclusion**: When sirolimus is used in children, it is even more important to monitor the blood concentration, blood routine and liver function on a timely and regular basis to fully implement the individualized dosing to ensure clinical efficacy.

[**Keywords**] sirolimus; blood concentration monitoring; children

西罗莫司(sirolimus,SRL)是一种大环内酯类抗菌药物,起初作为低毒性的抗真菌药物被发现,后作为免疫抑制剂上市,主要适用于移植患者,预防器官排斥。既往研究表明,西罗莫司作为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)的特异性抑制剂,可干扰细胞异常的生长和增殖,与肿瘤发生、血管生成密切相关[1-4]。故近年来临床也将西罗莫司用于治疗结节性硬化症、血管瘤、淋巴管畸形、白血病和蓝色橡皮疱痣综合征等[4-9]。

西罗莫司的治疗窗较窄,个体差异大,其治疗效果、不良反应的发生和严重性与其血药浓度相关,为了进一步完善临床合理用药,对西罗莫司进行血药浓度监测(therapeutic drug monitoring, TDM)是有意义且必要的[10-13]。目前临床对于儿童患者使用西罗莫司后的血药浓度研究数据严重不足,儿童临床试验开展困难,药动学行为个体差异较大[14-15],且年龄越小各种药代动力学参数越不稳定[16]。本研究回顾性分析了54例儿童患者应用西罗莫司后的血药浓度与相关的实验室指标,旨在为西罗莫司的合理应用提供参考。

1 资料和方法

1.1 仪器与试剂

西门子全自动生化分析仪 Viva-E(Emit 2000 均相酶免疫法)。雷帕霉素试剂盒(批号 8S01953816),样本萃取液(批号 8S079UL),雷帕霉素质控品(290),甲醇为色谱纯,SCILOGEX MX-S 旋涡混合器,SC-3610 低速离心机,LG16-A 高速离心机。

1.2 临床资料

选取我院 2019 年 12 月 1 日至 2020 年 12 月 1 日使用西罗莫司的儿童患者(≤18 岁),进行西罗莫司血药浓度监测共 54 例次。其中男 37 例(68.5%),女 17 例(31.5%);平均年龄为 6.4 岁(4 个月~18 岁)。

1.3 血样的采集与测定

首次取样应在给予起始负荷剂量后 4 日,即患儿体内药量达到稳态后,于当日清晨给药前,取静脉血约 2 mL 置于 $EDTAK_2$ 真空管中,上下颠倒混匀样本 5~10 次后,使用移液器吸取 200 μL 全血样品至离心管中,依次加入 200 μL 甲醇和 50 μL 样本萃取液,涡旋混匀至无血块,15 000 r/min 离心 5 min,取上清液至样品杯中,置于全自动生化分析仪中检测。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 21.0 统计软件,数据均使用 Kolmogorov-Smirnov(K-S 检验)和 Shapiro-Wilk(S-W 检验)验证正态性。正态分布的数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布的数据则以中位数(四分位间距)表示,血药浓度和相关的实验室数据采用 Spearman 双变量相关性分析,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 西罗莫司血药浓度监测结果活体分析

西罗莫司血药浓度为 1.8~35.0(8.7±5.9)ng/mL,其中血药浓度个体差异可达约 20 倍。我院 54 例患儿的西罗莫司血药浓度监测结果见图 1。将西罗莫司血药浓度结果分为低(<4.0 ng/mL)、中(4.0~12.0 ng/mL)、高(>12.0 ng/mL)浓度三组,不同浓度患儿例数及中位血药浓度结果见表 1。

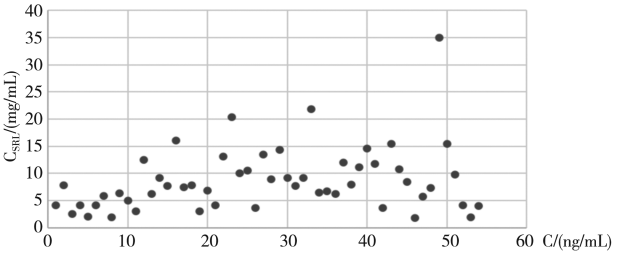


图 1 患儿西罗莫司血药浓度监测结果

表 1　西罗莫司血药浓度

组别	例数(%)	中位血药浓度/(ng/mL)
<4.0 ng/mL 组	9(16.7)	2.5(1.4)
4.0 ~ 12.0 ng/mL 组	34(62.9)	4.2(1.3)
>12.0 ng/mL 组	11(20.4)	14.6(2.5)

2.2　不同性别、不同年龄段患儿西罗莫司血药浓度

患儿性别、年龄与西罗莫司的血药浓度见表 2。

表 2　患儿性别、年龄和西罗莫司血药浓度比较

类别		例数(%)	血药浓度/(ng/mL)
性别	男	37(68.5)	8.2±4.8
	女	17(31.5)	10.0±7.8
年龄	0 ~ 3 岁	23(42.6)	11.1±7.0
	4 ~ 6 岁	7(13.0)	6.2±3.2
	7 ~ 12 岁	16(29.6)	5.9±3.4
	13 ~ 18 岁	8(14.8)	9.8±5.6

2.3　西罗莫司治疗不同疾病时血药浓度监测结果分析

51.9% 的患儿采用西罗莫司治疗结节性硬化症，与治疗其他疾病相比，治疗该疾病时其西罗莫司血药浓度最低，为 4.6(3.9) ng/mL。治疗血管瘤时，西罗莫司血药浓度最高，为 11.5(4.7) ng/mL。可见使用西罗莫司治疗不同疾病时，临床实际监测到的血药浓度结果差异较大，见表 3。

表 3　西罗莫司血药浓度与疾病的情况

疾病分类	例数(%)	中位血药浓度/(ng/mL)
结节性硬化	28(51.9)	4.6(3.9)
白血病	10(18.5)	8.9(11.2)
血管瘤	16(29.6)	11.5(4.7)

2.4　西罗莫司治疗结节性硬化症时血药浓度分析

结节性硬化症的患儿多合并癫痫症状，其中 60.7% 的患儿存在联合使用抗癫痫药物的情况，且有 25.0% 的患儿存在联合使用 2 种以上抗癫痫药物。其中联合使用丙戊酸的比例最高(57.1%)，这种情况下，西罗莫司的血药浓度为 6.3(5.5) ng/mL，丙戊酸的血药浓度为 66.0(50.0) μg/mL，两者均在各自的治疗窗范围内。

2.5　西罗莫司血药浓度与实验室指标的统计分析

查阅文献，选择考察患者的天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和中性粒细胞计数(NEU)等实验指标情况。结果显示，AST 和西罗莫司全血谷浓度(C_{SRL})在 0.01 水平上呈正相关($r = 0.458$, $P < 0.05$)，即随着 C_{SRL} 的升高，AST 数值也随之升高，见表 4。

表 4　儿童患者西罗莫司血药浓度-实验室指标情况

组别	C_{SRL}/(ng/mL)	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	NEU(×10⁹/L)
<4.0 ng/mL 组	2.5(1.4)	10.8(29.1)	22.4(14.1)	3.2(2.0)
4.0 ~ 12.0 ng/mL 组	4.2(1.3)	13.9(18.1)	25.3(11.6)	3.2(3.8)
>12.0 ng/mL 组	14.6(2.5)	18.6(20.6)	34.8(14.6)	2.0(2.6)

随着血药浓度的升高，ATL、AST 和 NEU 的结果异常率也随之直线上升，即过高的血药浓度会导致肝功能和中性粒细胞异常率显著提升，见表 5。

表 5　西罗莫司血药浓度-实验室指标的异常率情况

组别	ALT/例次(%)	AST/例次(%)	NEU/例次(%)
<4 ng/mL 组	1(11.1)	1(11.1)	0(0)
4 ~ 12 ng/mL 组	4(11.8)	8(23.5)	7(21.2)
>12 ng/mL 组	2(18.2)	5(45.5)	5(45.5)

3　讨论

3.1　西罗莫司血药浓度监测治疗窗的选择

关于西罗莫司治疗窗的确定，研究结论众多。如用于移植患者，全血药物浓度应根据免疫风险、转化时间和其他免疫抑制药物的使用，为 5.0 ~ 15.0 ng/mL[10]；用于结节性硬化合并癫痫的患者为 5.0 ~ 10.0 ng/mL[14]；用于蓝色橡皮疱痣综合症患者为 2.5 ~ 12.0 ng/mL[9]。因此，本研究将西罗莫司血药浓度 4.0 ~ 12.0 ng/mL 作为治疗窗，并将患儿分为低(<4.0 ng/mL)、中(4.0 ~ 12.0 ng/mL)、高(>12.0 ng/mL)三组进行比较分析。

3.2　实验室指标的选择

西罗莫司主要经肝脏代谢，肝功能可直接影响血药浓度[11,17]。但是，西罗莫司又会对患儿产生肝毒性[13]，包括全血谷浓度升高(即超过治疗浓度水平)后出现致命性肝坏死。另外，肝功能异常和 NEU 减少症都是儿童患者使用西罗莫司后常见的不良反应[1]。因此，本研究将 ALT、AST 和 NEU 与血药浓度结合进行分析。结果显示，使用西罗莫司的患儿中，25.9% 出现了肝功能异常，22.2% 出现了 NEU 减少。特别是在高浓度组中，45.5% 的患儿出现 ALT、AST 或 NEU 异常的情况。在进行实验室指标与血药浓度的相关性的统计分析中也发现，AST 与血药浓度呈正相关($r = 0.458$, $P < 0.01$)，此现象在接受肾移植的成年患者中也有过报道[18]，但在儿童患者中为首次发现。综合肝功能异常率和 NEU 减少率，提示临床使用西罗莫司时不仅要注意用药剂量，定期监测其血药浓度，还要同时注意相关实验室指标异常的出现。

3.3　影响西罗莫司血药浓度的因素

遗传因素如基因型可影响西罗莫司的血药浓度[19-21]。基因(*CYP3A4*、*ABCB1* 等)多态性可改变药物的体内处置状态，使血药浓度随之变化，从而影响治疗效果，如 *CYP3A4* 可参与西罗莫司的体内代谢过程。*3/*3 基因型患者与 *1/*1 和 *1/*3 患者相比，其西罗莫司的体内代谢较慢，可适当降低给药剂量。

非遗传因素如食物也可影响西罗莫司的血药浓度[22]。西罗莫司口服后可快速吸收，绝对生物利用度约 15%，但变异度较高，饮食可显著影响其生物利用度，如葡萄柚汁可升高其浓度；高脂饮食可使其平均总暴露量(AUC)增加 23% ~ 35%[13]。另有文献报道[22]，将使用西罗莫司的患者从喂养状态切换到禁食状态后，其血药浓度

突然下降。

联合用药与西罗莫司的血药浓度也密切相关。经肝药酶 CYP3A4 代谢并抑制 CYP3A4 活性的药物如环孢素、红霉素、伏立康唑等可抑制西罗莫司的代谢,使其血药浓度增加,易出现不良反应。另外,一些肝药酶诱导剂如利福平[22]、苯妥英钠、丙戊酸钠、卡马西平等均能降低西罗莫司的血药浓度,从而导致监测结果偏低。

患者的感染状态也会影响西罗莫司的血药浓度[22]。有病例报道当患者出现发热咳嗽等流感症状时,西罗莫司血药浓度会突然升高。

虽然影响西罗莫司血药浓度结果的影响因素较多,但本研究将重点放于对血药浓度结果的回顾性分析和将之与实验室指标相结合,希望为临床使用西罗莫司提供参考。

西罗莫司血药浓度监测结果个体差异较大,其中 37.1% 的患儿血药浓度结果在治疗窗之外。与西罗莫司治疗白血病和血管瘤相比,治疗结节性硬化症时其血药浓度最低,这是与其疾病因素有关,因为结节性硬化症多合并癫痫,而多数抗癫痫药物(如苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平等)为肝药酶诱导剂或抑制剂,当西罗莫司与抗癫痫药物联合使用时,必将直接影响其血药浓度。这一现象与已有研究结果相符合[23-24]。

由于使用西罗莫司的患儿较少,本研究纳入的样本量有限,需在今后的工作中进一步进行更深入的研究。

参考文献:

[1] WIEGAND S, WICHMANN G, DIETZ A. Treatment of lymphatic malformations with the mTOR inhibitor sirolimus: a systematic review [J]. Lymphatic research and biology, 2018, 16(4): 330-339.

[2] BAK S, TISCHER S, DRAGON A, et al. Selective effects of mTOR inhibitor sirolimus on naive and CMV-specific T cells extending its applicable range beyond immunosuppression [J]. Front Immunol, 2018(9): 2953. doi: 10.3389/fimmu.2018.02953.

[3] MACKEIGAN J P, KRUEGER D A. Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex [J]. Neuro Oncology, 2015, 12 (17): 1550-1559.

[4] LACKNER H, KARASTANEVA A, SCHWINGER W, et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies [J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(12): 1579-1584.

[5] HE W, CHEN J, WANG Y Y, et al. Sirolimus improves seizure control in pediatric patients with tuberous sclerosis: a prospective cohort study [J]. Seizure, 2020(79): 20-26.

[6] 张斌, 李丽, 尉莉, 等. 口服西罗莫司治疗儿童复杂性静脉畸形的效果和安全性: 一项单中心前瞻性研究[J]. 中华整形外科杂志, 2020, 36(5): E002.

[7] WIEGAND S, WICHMANN G, DIETZ A, et al. 应用 mTOR 抑制剂西罗莫司治疗淋巴管畸形: 系统评价[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2018, 16(4): 301.

[8] 许文锋, 冯晓勤, 李春富, 等. 西罗莫司诱导急性髓系白血病 U937 细胞自噬及凋亡[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1336-1340.

[9] 全旭, 许春娣, 刘萍, 等. 西罗莫司治疗儿童蓝色橡皮疱痣综合征 2 例并文献复习[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(9): 1011-1016.

[10] JACOB S, NAIR A B. A review on therapeutic drug monitoring of the mTOR class of immunosuppressants: everolimus and sirolimus [J]. Drugs & therapy perspectives, 2017, 33(6): 290-301.

[11] 张相林, 郭瑞臣, 肇丽梅, 等. 治疗药物监测临床应用手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 275-278.

[12] KIKUCHI M, SHIGETA K, TANAKA M, et al. Estimation of blood sirolimus concentration based on tacrolimus concentration/dose normalized by body weight ratio in lung transplant patients [J]. Therapeutic drug monitoring, 2019, 41(5): 615-619.

[13] 惠氏制药有限公司. 西罗莫司中文说明书[Z]. 2011 年.

[14] 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]. 儿科药学杂志, 2019, 25(12): 46-51.

[15] GOYAL R K, HAN K, WALL D A, et al. Sirolimus pharmacokinetics in early postmyeloablative pediatric blood and marrow transplantation [J]. Biology of blood and marrow transplantation, 2013, 19(4): 569-575.

[16] 李丹, 黄绍平. 拉莫三嗪血药浓度与剂量合并用药和年龄关系研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(10): 763-765.

[17] MCCUNE J S, BEMER M J, LONGBOYLE J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenomics of immunosuppressants in allogeneic hematopoietic cell transplantation: part Ⅱ [J]. Clinical pharmacokinetics, 2016, 55(5): 525-550.

[18] 张雅迪, 杨盟, 汪新茹, 等. 410 例次肾移植患者西罗莫司血药浓度监测与不良反应分析[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(19): 1741-1745.

[19] 廖珂. 汉族肾移植稳定期受者 *CYP3A5*＊3、*MDR1C3435T* 基因多态性与西罗莫司血药浓度的相关性研究[D]. 河北北方学院, 2013.

[20] TORTORICI M A, MATSCHKE K, KORTHBRADLEY J M, et al. The effect of rifampin on the pharmacokinetics of sirolimus in healthy volunteers [J]. Clinical pharmacology in drug development, 2014, 3(1): 51-56.

[21] SHAO S, HU L, HAN Z G, et al. The effect of ABCB1 polymorphism on sirolimus in renal transplant recipients: a meta-analysis [J]. Translational andrology and urology, 2020, 9(2): 673-683.

[22] MIZUNO T, O'BRIEN M M, VINKS A A. Significant effect of infection and food intake on sirolimus pharmacokinetics and exposure in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. European journal of pharmaceutical sciences, 2019(128): 209-214.

[23] DABORA S L, NEAL F D, STEPHEN A, et al. Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: kidney angiomyolipomas and other tumors regress and VEGF-D levels decrease [J]. PLoS One, 2011, 6(9): e23379.

[24] MCCORMACK F X, INOUE Y, MOSS J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis [J]. N Engl J Med, 2011, 364(17): 1595-1606.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2020-12-24 修回日期:2021-03-10)