

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.23.012

文章编号: 1005-8982(2019)23-0058-07

21例肺淋巴管平滑肌瘤病临床诊治 与随访回顾性分析*

周莉, 欧阳若芸, 刘婷, 陈平, 刘贵钱, 彭雅婷

(中南大学湘雅二医院 呼吸与危重症医学科, 湖南 长沙 410011)

摘要: **目的** 分析肺淋巴管平滑肌瘤病(PLAM)的诊治情况,提高该病的诊治效率。**方法** 收集2006年1月—2017年12月中南大学湘雅二医院确诊并长期随访的21例PLAM患者的临床和随访资料并进行分析和总结。**结果** 21例患者均为女性,平均年龄(35.9±7.63)岁,平均确诊年龄(39.0±8.23)岁。其中,6例患者首发症状为活动后气促,5例患者首发或病程中出现自发性气胸;3例患者因体检时发现影像学异常而就诊;6例首次就诊科室为外科的患者中,3例因发现肾脏肿块,行肾脏肿块切除或单侧肾切除,术后病理证实为血管平滑肌脂肪瘤。影像学表现为双肺弥漫性的大小不一的薄壁圆形囊性病变,18例患者中,17例患者血清血管内皮生长因子-D(VEGF-D)浓度均>800 pg/ml,治疗后的血清VEGF-D浓度仍>800 pg/ml。14例患者就诊时行肺功能检查,肺功能均显示阻塞性通气功能下降;13例确诊时行弥散功能检查,其中12例患者出现弥散功能下降;21例患者中15例服用雷帕霉素治疗,服药后患者症状、第1秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV₁/FVC或FEV₁%)及生活质量均明显改善,但就诊时肺功能重度损害的患者肺功能改善不明显。**结论** 腹膜后囊性包块、肾脏血管平滑肌脂肪瘤、腹痛或自发性气胸的育龄期女性患者应注意排查PLAM,存在肺功能损害、气胸和乳糜胸的患者建议服用雷帕霉素,雷帕霉素对改善患者的呼吸道症状和提高生活质量疗效明显。

关键词: 淋巴管肌瘤病;早期诊治;随访;雷帕霉素;回顾性分析

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

A retrospective analysis in 21 cases of pulmonary lymphangiomyomatosis*

Li Zhou, Ruo-yun Ouyang, Ting Liu, Ping Chen, Gui-qian Liu, Ya-ting Peng

(Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

Abstract: Objective To analyze and improve the efficiency of the diagnosis and treatment of pulmonary lymphangiomyomatosis (PLAM). **Methods** The clinical data of 21 PLAM patients under non-regular long-term follow-up were collected, analyzed and summarized from January 2006 to December 2017 in the Second Xiangya Hospital of Central South University. **Results** A total of 21 patients were all female, average age for onset of disease was (35.9 ± 7.63) and the average age for definite diagnosis was (39.0 ± 8.23). The commonest symptom was shortness of breath after activity (6 in 21 patients), and 3 patients merely showed imaging abnormalities without symptoms. 5 patients suffered spontaneous pneumothorax during disease course. 6 of 21 patients were received by the department of surgery at their first visit. Among them, 3 of 6 patients had undergone unilateral nephrectomy or renal mass resection because of kidney mass and their pathological examinations were all angiomyolipoma (AML). The imaging findings in PLAM patients were characterized as diffuse, thin and round cystic lesions with varying

收稿日期: 2019-05-03

*基金项目: 国家重点专科建设项目(No: 2012-650)

[通信作者] 欧阳若芸, E-mail: ouyangruoyun@csu.edu.cn

sizes in both lungs. Levels of serum vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D) were measured in 18 patients with PLAM before or after treatment, and the levels in 17 patients were more than 800 pg/ml. Serum VEGF-D concentrations after treatment were still more than 800 pg/ml. Pulmonary function tests were performed in 14 patients, obstructive ventilation dysfunction was showed in all these patients at the first visit and pulmonary diffusion function decreased in 12 patients. 15 of 21 patients had taken rapamycin, and their respiratory symptoms, the value of forced expiratory volume in the first second (FEV₁) in predicted volume and quality of life were significantly improved. However, the pulmonary function in patients with severe impairment were not significantly improved. **Conclusions** Patients under childbearing age who presented with retroperitoneal cysts, renal AML, abdominal pain or spontaneous pneumothorax should be monitored the tests for PLAM. Rapamycin can improve respiratory symptoms, FEV1/ FVC and quality of life in PLAM patients. Patients with impaired lung function, pneumothorax and chylothorax should be advised to begin the treatment of rapamycin.

Keywords: lymphangioliomyomatosis; early diagnosis; follow-up studies; sirolimus; retrospective studies

肺淋巴管平滑肌瘤 (pulmonary lymphangioliomyomatosis, PLAM) 是一种系统性的、缓慢进展的低度恶性肿瘤, 以囊性肺部病变、气胸、乳糜胸/腹、腹部肿瘤 (肾血管平滑肌脂肪瘤和淋巴管肌瘤) 为主要表现^[1]。每百万人群中约有 5 例 PLAM 患者, 可分为散发性 PLAM 和结节性硬化 (tuberous sclerosis complex, TSC) 相关性 PLAM 两种类型, 属于罕见病范畴^[2]。未得到有效诊治已有明显肺功能损害的 PLAM, 肺功能的下降速率是正常人的 2 ~ 3 倍, 生活质量差^[3]。近年来我国各大医院医生对该病的认识程度明显提高, 均为个案报道, 10 例以上的临床回顾性分析非常少, 笔者现将中南大学湘雅二医院呼吸科近 10 年收治和随访的 PLAM 患者的临床资料进行分析、讨论和总结, 以提高临床医生对该病的诊治效率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2006 年 1 月—2017 年 12 月中南大学湘雅二医院 21 例 PLAM 患者的临床和随访资料。21 例患者均为女性, 其中 20 例为散发性 PLAM, 1 例为 TSC 相关性 PLAM。患者年龄 23 ~ 54 岁, 平均 (35.9 ± 7.63) 岁, 平均确诊年龄 (39.0 ± 8.23) 岁。21 例患者中 1 例为妊娠诱发。患者的随访年限最长达 10 年, 最短 3 个月。(本文为回顾性分析, 患者的随访为非定期随访)。

1.2 方法

收集患者的一般资料、首次就诊科室、妊娠及家族史、合并症、临床表现、检查资料 [包括影像学表现、血气分析、血清血管内皮生长因子 -D (vascular endothelial growth factor-D, VEGF-D) 浓度、肺功能]、确诊方法、雷帕霉素治疗后的肺功能、生活质量改变、

气胸复发情况及不良反应。其中生活质量的评估纳入就诊和随访期间进行的乔治问卷、幸福指数评分、呼吸功能问卷、欧洲五维健康量表 (European quality of life-5 dimensions, EQ-5D) 4 种量表, 统计上述量表的粗分, 对上述采集的资料进行相应的统计学分析。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数和四分位数 [M (P₂₅, P₇₅)] 表示, 正态分布资料采用配对样本 *t* 检验, 非正态分布资料采用两配对样本的 Wilcoxon 秩和检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 首次就诊科室、妊娠史及家族史

患者首次就诊科室为泌尿外科 3 例, 胸外科 1 例, 普外科 1 例, 因急性腹痛就诊于急诊外科 1 例。所有患者均无家族史, 未婚未育 2 例, 曾有 7 次妊娠 1 例 (1 次为试管婴儿, 余为人工流产, 多因胎儿发育不全), 余 18 例患者均成功妊娠。妊娠时诱发 PLAM 1 例。

2.2 临床表现

首发症状以活动后气促最常见 (6/21, 28.6%), 其次为气胸 (4/21, 19.0%)、肾脏血管肌脂肪瘤 (3/21, 14.3%)、咯血 (3/21, 14.3%)、无症状肺部弥漫性病变 (2/21, 9.5%)、腹膜后包块 (1/21, 4.8%)、急性腹痛 (1/21, 4.8%), 其他临床表现包括乳糜胸 (5/21, 23.8%)、胸痛 (4/21, 19.3%)。3 例患者首发症状为肾血管平滑肌脂肪瘤 (Angiomyolipoma, AML) 行单侧肾切除术或肾肿块切除术, 其中 1 例患者单侧肾切除 10 余年后才出现 PLAM 症状 (活动后气促); 2 例患者首次就诊时即发生急性 I 型呼吸衰竭。

2 例患者合并腹膜后多发增大淋巴结。2 例患者出现腹膜后囊性占位, 均至外科行腹膜后肿块切除术, 术后证实为淋巴管肌瘤(lymphangiomyomatosis, LAM) 病变, 其中 1 例患者同时行左侧输卵管系膜囊肿切除。1 例患者出现腹膜后-右侧髂血管旁囊实性占位, 呈多发团状、片状影, 密度不均, 上界达左肾静脉水平, 下界达盆腔中部, 病变包绕相应血管及右侧输尿管, 双侧髂血管旁及右侧盆壁多发淋巴结, 部分增大; 该例患者同时存在右附件区囊肿, 双侧颈部小淋巴结, 右叶甲状腺小低密度影, 脾脏代谢增高。1 例患者合并右乳腺癌, 行化疗 4 年后复查出现骨转移和脑转移; 1 例患者合并子宫颈原位癌, 已行子宫全切, 暂未发现复发或转移。1 例患者同时合并肺结核(临床诊断)。

7 例(33.3%) 患者合并肝囊肿, 4 例(19.0%) 患者合并 AML, 2 例(9.5%) 患者合并肾脏囊肿, 3 例(14.3%) 患者合并子宫肌瘤, 1 例(4.8%) 患者合并宫颈囊肿。1 例(4.8%) TSC 相关 PLAM 患者合并面部纤维血管瘤、双侧 AML 和大脑皮层多发结节。

2.3 检查资料及确诊方式

2.3.1 影像学表现 所有患者行肺部高分辨 CT (high-resolution CT, HRCT) 检查, 呈典型的 PLAM 表现: 双肺多发(>10 个) 或弥漫性的大小不一的囊性薄壁透亮影, 边界清楚, 有时可呈网格状或蜂窝状改变, 大部分囊腔直径 2 ~ 5 mm, 但个别囊腔直径 > 5 mm。见图 1。

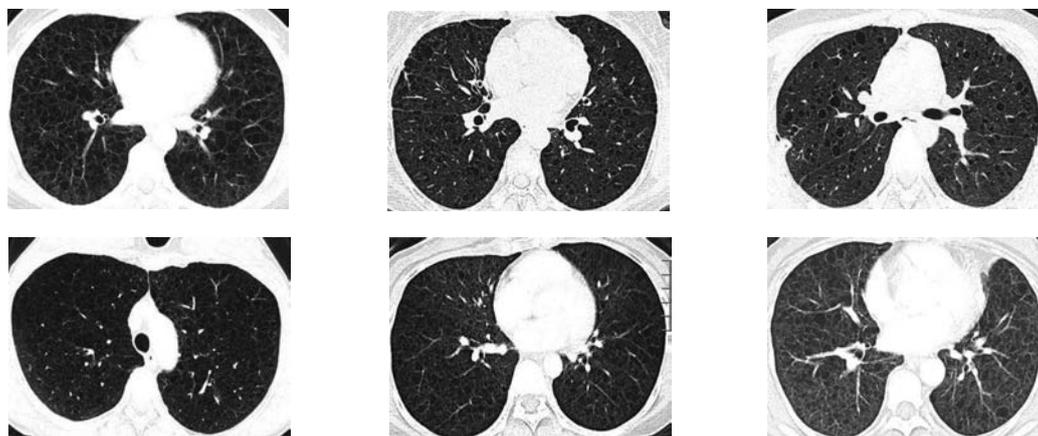


图 1 LAM 患者肺部 HRCT 表现

2.3.2 血清 VEGF-D 浓度 治疗前有 15 例患者行血清 VEGF-D 浓度检测, 血清 VEGF-D 浓度范围为 791 ~ 6 608 pg/ml, 平均 $(3\,098.6 \pm 1\,877.6)$ pg/ml, 3 例患者仅于治疗后行血清 VEGF-D 浓度检测, 浓度均 >800 pg/ml, 5 例患者于治疗前后均行血清 VEGF-D 浓度检测。见表 1。

2.3.3 肺功能及血气分析 14 例 PLAM 患者就诊时行肺功能检查, 所有患者均有阻塞性通气功能障碍, 其中 8 例患者为轻度, 2 例为中度, 1 例为重度, 3 例为极重度。第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁) 预计值的范围为 18% ~ 97%, 平均 (59.6 ± 26.7) %。第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV₁/FVC 或 FEV₁%) 范围为 27% ~ 77%, 平均 (56.0 ± 18.0) %。13 例确诊时行弥散功能检查, 其中 12 例患者出现弥散功能(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO) 下降, 包括 3 例轻度

损害, 5 例中度损害, 4 例重度损害。1 例患者弥散功能正常。DLCO 范围为 18.8% ~ 95.0%, 平均 (49.4 ± 23.5) %。2 例患者的支气管舒张试验阳性。

20 例患者就诊时行血气分析, 7 例患者出现氧分压下降, 动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂) 范围为 45.5 ~ 108.0 mmHg, 平均 (79.9 ± 20.7) mmHg, 动脉血二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, PaCO₂) 均正常(27.3 ~ 45.0) mmHg, 4 例患者出现血氧饱和度(oxygen saturation, SpO₂) 下降, SpO₂ 在 82.6% ~ 98.0%, 平均 (95.00 ± 3.86) %; 初次就诊时 2 例患者即表现为急性 I 型呼吸衰竭, 6 例患者出现 PaO₂ 下降, 脉搏 SpO₂ < 95%, 无 1 例患者出现 PaCO₂ 升高。

2.3.4 确诊方式 12 例患者通过病理组织活检及免疫组织化学法确诊, 其中 7 例行肺活检, 5 例行腹部包块切除确诊; 9 例患者通过病史、典型的肺部

表 1 18 例 LAM 患者治疗前、后血清 VEGF-D 水平 (pg/ml)

患者编号	治疗前血清 VEGF-D 浓度 /pg/ml	治疗后血清 VEGF-D 浓度 /pg/ml	治疗前后浓度差值
1	6 608	2 923	3 685
2	3 341	808	2 533
3	1 139	976	163
4	1 852	1 752	100
5	6 540	1 150	5 390
6	1 800	-	-
7	2 168	-	-
8	2 474	-	-
9	4 450	-	-
10	805	-	-
11	3 911	-	-
12	4 978	-	-
13	2 937	-	-
14	2 686	-	-
15	791	-	-
16	-	3 627	-
17	-	3 901	-
18	-	4 474	-

注: - 表示未测。

CT 表现加上血清 VEGF-D 浓度 >800 pg/ml 确诊为 PLAM。

2.4 治疗情况

21 例患者中 15 例服用雷帕霉素治疗, 治疗时间 2 个月 ~ 10 年不等。12 例患者剂量为 1 mg/次, 1 次/d, 3 例患者的剂量为 2 mg/次, 1 次/d, 所有患者定期检测雷帕霉素血药浓度, 浓度范围 1 ~ 15 ng/ml, 其中 13 例患者血药浓度均在 4 ~ 10 ng/ml, 1 例患者血药浓度 >10 ng/ml 时出现双踝关节疼痛肿胀, 1 例 TSC 患者血药浓度仅为 1.66 ng/ml 时, 复查腹部 CT 发现双肾肌脂瘤较前增大。所有患者雷帕霉素疗效较好, 治疗后患者气促症状明显好转, 活动耐量有不同程度提高, 生活质量明显改善。剩下的未服用雷帕霉素的 6 例 PLAM 患者中, 2 例患者拟开始服用雷帕霉素, 4 例患者因其肺功能为轻度损害 (FEV₁% 预计值 > 80%), 暂未服用。

2.4.1 雷帕霉素治疗前后肺功能

15 例患者中 8 例

治疗前后行肺功能检查, 治疗前 4 例 (50.0%) 患者肺功能轻度损害, 中度损害 2 例, 重度损害 2 例; 7 例 (87.5%) 患者服药后 FEV₁% 预计值较服药前有不同程度的改善, 其中 1 例极重度患者 FEV₁% 保持稳定; 患者服药后 FEV₁% 预计值均值较治疗前提高。患者治疗前后 FEV₁% 改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中 1 例患者 FEV₁% 服药后提高 40.0%, 1 例肺功能轻度损害的患者 FEV₁% 下降 8.0%, 1 例肺功能重度损害的患者下降 4.0%, 余下 5 例患者 FEV₁% 保持稳定; 7 例患者于治疗前后均复查 DLCO, 治疗后 5 例 (71.4%) 自发性气胸患者的弥散功能有不同程度的改善, 1 例患者弥散功能保持稳定, 1 例患者弥散功能轻度损害 (数值: 62.0%)。4 例以气胸为主要表现的 PLAM 患者因担心气胸发作, 服用雷帕霉素之前均拒绝行肺功能检查, 服药 1 年后先后行肺功能检查, 提示为轻度或中度阻塞性通气功能障碍, 检查前后均未诱发气胸。4 例并发乳糜胸的患者服用雷帕霉素后乳糜液逐渐减少直至消失, 未出现复发。见表 2。

2.4.2 治疗前后生活质量评分 7 例患者进行服药前后生活质量评分, 采用乔治呼吸问卷、总体幸福指数、呼吸功能问卷、EQ-5D 问卷进行粗分评估, 统计结果显示, 患者服用雷帕霉素后乔治呼吸问卷、呼吸功能问卷及 EQ-5D 问卷、总体幸福指数的评分示生活质量提高。见表 3。

2.4.3 气胸复发情况及血清 VEGF-D 浓度变化 5 例以反复气胸为主要表现的 PLAM 患者, 5 例患者服药前均反复发作气胸, 所有患者均经过反复多次的保守治疗包括吸氧和胸腔置管引流术, 其中 4 例患者曾行胸膜固定术或肺大泡切除术, 但仍旧反复发作气胸, 患者服用雷帕霉素后, 气胸均未再发作。但当雷帕霉素浓度 <1 ng/ml, 或停用雷帕霉素时, 均出现气胸复发。5 例患者服药前后复查血清 VEGF-D 浓度, 治疗后该患者的血清 VEGF-D 浓度下降范围 100 ~ 5 390 pg/ml, 平均 $(2\ 374.2 \pm 2\ 285.8)$ pg/ml, 且所有

表 2 服用雷帕霉素的 LAM 患者治疗前后的肺功能变化 %

时间	FEV ₁ 预计值	FEV ₁ %	DLCO
治疗前	51.75 ± 21.95	55.66 ± 19.93	45.01 ± 21.65
治疗后	60.92 ± 24.54	59.69 ± 22.34	52.91 ± 21.65
t 值	-1.777	-3.719	-1.840
P 值	0.119	0.007	0.115

表 3 服用雷帕霉素的 LAM 患者治疗前后的生活质量评分改变 (n=7)

时间	乔治呼吸问卷 ($\bar{x} \pm s$)	总体幸福指数 ($\bar{x} \pm s$)	呼吸功能问卷 M (P ₂₅ , P ₇₅)	EQ-5D 问卷前半部分 M (P ₂₅ , P ₇₅)	EQ-5D 问卷后半部分 M (P ₂₅ , P ₇₅)
治疗前	46.85 ± 13.43	94.57 ± 24.93	56 (53, 99)	7 (6, 9)	60 (60, 60)
治疗后	13.14 ± 6.36	117.6 ± 14.98	39 (36, 47)	5 (5, 6)	80 (80, 90)
t/Z 值	6.790	-3.409	-2.366	-2.379	-2.41
P 值	0.000	0.014	0.018	0.017	0.016

注：乔治问卷、呼吸功能问卷、EQ-5D 问卷前半部分均为得分越低，生活质量越高；总体幸福指数评分和 EQ-5D 问卷后半部分为得分越高，生活质量越高。

患者治疗后血清 VEGF-D 浓度均 >800 pg/ml。

2.4.4 雷帕霉素不良反应 最常见的不良反应为口腔溃疡 (11/15, 73.3%)，其次为月经紊乱 (4/15, 26.7%)、高脂血症 (3/15, 20.0%)、头痛 (3/15, 20.0%)、伤口愈合不良 (2/15, 13.3%)、消化道症状 (2/15, 13.3%)、关节疼痛 (2/15, 13.3%)、痤疮 (1/15, 6.7%)、易感染 (1/15, 6.7%)。以上副作用 14 例患者都能耐受，仅有 1 例患者因反复口腔溃疡和自觉治疗效果差而中断服用 1 个月。

3 讨论

PLAM 以平滑肌细胞浸润和肺部囊性病变为特征，几乎均发生于育龄期女性，平均诊断年龄为 35 岁，男性和儿童罕见，仅有个案报道^[4-5]。本文收集到的 21 例 PLAM 患者均为绝经前女性，其中 18 例患者成功妊娠，1 例曾多次人工流产，2 例患者尚未婚育。值得注意的是，1 例患者为妊娠时促发 LAM 症状——气胸，甚至发展为急性呼吸衰竭，表明有的患者的发病可能与体内活跃的雌激素水平密切相关。活动后气促是 PLAM 患者最常见的临床表现，约见于 73% 的患者，其次是气胸 (57%)^[6]，未经治疗或经内科保守治疗甚至外科手术干预的 LAM 患者气胸也常反复发作，需与原发气胸、Sjögren 综合征相关性肺部囊性病变、Birt-Hogg-Dubé 综合征和肺大泡疾病进行鉴别；LAM 患者最常见的肺外表现是肾脏 AML 和腹膜后淋巴管肌瘤，发生率高达 41%^[6]，且很多患者以肾脏 AML 为首表现而就诊于泌尿外科。以乳糜胸和或乳糜腹为首表现的约占 20%，咯血相对较少，约 10%，大多数症状轻微，表现为少量痰中带血^[6]。本文收集的 21 例患者，活动后气促症状几乎见于所有的患者，4 例患者首次以气胸就诊，3 例患者首次以肾脏 AML 就诊，其中 2 例初次因左肾巨大肿块就诊于泌尿外科行左肾切除并活检术，而上述的这些 PLAM 患者

若能被早期识别和诊断，或可避免手术干预和肾切除术，可见临床医生早期准确识别 PLAM 对患者的预后和生活质量尤其重要。

PLAM 患者的特征性 HRCT 表现为双肺弥漫性圆形、界限清楚的薄壁囊性病变，应与 Birt-Hogg-Dubé 综合征、肺气肿、朗格罕斯细胞组织细胞增生症进行鉴别^[7]。接诊到拟诊为 PLAM 的患者，建议行胸部和全腹部 CT、血气分析、6 min 步行试验、血清 VEGF-D 浓度和肺功能检查，如果以上检查不能诊断，则建议进行组织病理学检查^[8]。根据美国胸科协会和日本呼吸学会发布的 2016 年的 LAM 指南，患者肺部 HRCT 具有特征性的 PLAM 表现，同时存在血清 VEGF-D 浓度 ≥ 800 pg/ml 或肾 AML 或乳糜积液或淋巴管平滑肌瘤或 TSC；或者患者具有特征性或符合性肺 HRCT，仅有数个 (2 ~ 10) 圆形薄壁囊性病变，且肺活检符合 LAM 病理标准可诊断为 LAM^[7]。血清 VEGF-D 为近年来新发现的 PLAM 的特异性较高的血清标志物，于 2017 年纳入 LAM 的诊断标准。本文收集的 21 例 PLAM 患者中有 9 例通过肺部 HRCT 结合血清 VEGF-D 浓度明确诊断，避免有创性肺活检，且 19/20 例患者血清 VEGF-D 浓度 >800 ng/ml。VEGF-D 因子是 LAM 细胞释放出的淋巴管生长因子 -D，血清 VEGF-D 浓度 >800 pg/ml 且具有典型 LAM 的肺部 HRCT 特征的患者可诊断为 LAM，研究表明，70% 患者可通过检测血清 VEGF-D 浓度来明确诊断^[7]。当将血清 VEGF-D 浓度的诊断临界值为 >800 pg/ml 时，诊断的敏感性和特异性分别为 73% 和 100%，而其他囊性肺疾病如朗格罕斯细胞组织细胞增生症、滤泡性细支气管炎、肺气肿、淋巴细胞性间质性肺炎和 Birt-Hogg-Dubé 综合征的血清 VEGF-D 浓度一般 <600 ng/ml^[9-10]。此外，血清 VEGF-D 浓度还可用来判断预后和疗效^[11]。本文收集的 15 例正在服用雷帕霉素治疗的患者中，5 例患

者进行治疗前后血清 VEGF-D 浓度的测定, 结果显示这 5 例患者治疗后血清 VEGF-D 浓度较治疗前均有不同程度的下降, 治疗前浓度越高, 治疗后浓度下降越显著。一项多中心的随机双盲 MILES 临床试验的研究结果显示^[12], 基线期血清 VEGF-D 浓度相似的 LAM 患者, 采用雷帕霉素治疗的患者血清 VEGF-D 浓度明显下降, 而采用安慰剂治疗的患者血清 VEGF-D 浓度没有明显变化; 且血清 VEGF-D 浓度越高的患者, 服用雷帕霉素后肺功能改善越显著, 而在安慰剂组, 血清 VEGF-D 浓度越高, 肺功能下降越明显。但本研究中血清 VEGF-D 的下降程度与肺功能的相关性尚不显著, 可能与本研究纳入患者例数较少相关。此外, 值得注意的是, 服药后该患者的血清 VEGF-D 浓度仍旧在 >800 pg/ml, 是否说明与雷帕霉素并不能显著减少患者肺部囊腔性改变相关, 尚值得进一步研究和关注。

本研究 15 例服用雷帕霉素的 LAM 患者大部分肺功能有不同程度的改善, 运动耐量也明显改善, 生活质量也显著提高, 合并乳糜胸的患者乳糜液也完全吸收、好转, 气胸也完全缓解。但 TSC 相关 LAM 患者服用雷帕霉素后肾脏 AML 并未显著缩小, 是否与个体差异性相关尚需进一步探究。或许依维莫司在减少肾脏 AML 体积上更具潜力。雷帕霉素是目前公认的改善或稳定 LAM 病情有效的药物, 2016 年 LAM 指南建议 $FEV_1 < 70\%$ 预测值者, 或 FEV_1 每年下降速度 > 90 ml, 或并发大量的乳糜液 / 肾 AML / 腹部淋巴管肌瘤等肺外表现, 或 TSC 相关 LAM 者采用雷帕霉素治疗^[7]。研究显示, 采用雷帕霉素治疗后, LAM 患者的肺功能下降速率明显下降, $FEV_1\%$ 预计值、FVC 和乔治呼吸问卷评分明显改善, 运动耐量提高, 生活质量明显改善^[12]。此外, 美国的一项非随机开放标签的临床试验结果显示, 采用雷帕霉素治疗 12 个月后 LAM 患者 FEV_1 、FVC 体积显著增加, AML 的体积显著缩小, 但停药后 AML 的体积又逐渐增大^[8]。英国的一项多中心非随机开放标签的 II 期临床试验结果也显示, 雷帕霉素治疗 2 年的过程中, 纳入研究的散发性 LAM 和 TSC 相关 LAM 患者 (16 例) 的肾脏 AML 的体积持续缩小^[13]。雷帕霉素对减少和消除乳糜液也有效^[14], 新一代 mTOR 抑制剂依维莫司在减少 LAM 患者肾脏 AML 和腹部淋巴管肌瘤的体积方面可能更有潜力^[15]。

2016 年指南建议 LAM 患者口服小剂量的西罗莫司 1 ~ 2 mg, 1 次 /d, 首次服用剂量加倍, 且建议终生服用^[7]。在 MILES 临床试验研究中, LAM 患者的雷帕霉素血药浓度维持在 5 ~ 15 ng/ml^[12]。也有研究显示,

低雷帕霉素血药浓度 (0.8 ~ 4.3 ng/ml) 改善 LAM 患者肺功能和减少乳糜液的治疗效果与高雷帕霉素血药浓度 (5 ~ 15 ng/ml) 的相当^[16]。在 5 ~ 10 ng/ml 的血药浓度下, LAM 患者对雷帕霉素的耐受性良好, 不良反应轻微, 常见的不良反应为口腔溃疡、影响伤口愈合、月经紊乱、关节疼痛、高脂血症, 腹泻、恶心、痤疮样皮疹、下肢肿胀等^[7]。本研究患者血药浓度在 4 ~ 10 ng/ml, 患者的治疗效果较好, 不良反应较轻, 以口腔溃疡和月经紊乱多见, 但随着服药时间的延长, 这些不良反应大多慢慢减轻或者消失。而对于肺功能非常差的患者指南建议可进行肺移植, 10 年生存率达到 80%, 但有研究报道 LAM 患者肺移植后可再次复发^[17]。采用雌激素和多西环素治疗 LAM 的方案已被淘汰^[7], 而新一代 mTOR 抑制剂依维莫司治疗 LAM 的临床试验正在进行中, 或许有望成为下一代治疗 LAM 的上市药物^[15]。

本文存在不足之处, 本文为回顾性分析, 且患者并非规律性周期随访, 每次随访根据患者的症状进行相关检查, 而非定期的完整的随访, 因患者的个人意愿和接诊医生的判断不同, 部分检查或存在缺失, 如肺功能、血气分析或者血清 VEGF-D 浓度检查, 但国内 PLAM 患者诊治的回顾性分析大多为个案报道, 故笔者认为本回顾性研究对国内 PLAM 的诊治规范和诊治效率的提高具有参考意义。

参 考 文 献:

- [1] MCCORMACK F X, TRAVIS W D, COLBY T V, 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.
- [2] HARKNETT E C, CHANG W Y, BYRNES S, et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioliomyomatosis[J]. *QJM*, 2011, 104(11): 971-979.
- [3] MCCORMACK F X. Lymphangioliomyomatosis: a clinical update[J]. *Chest*, 2008, 133(2): 507-516.
- [4] WAKIDA K, WATANABE Y, KUMASAKA T, et al. Lymphangioliomyomatosis in a Male[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(3): 1105-1107.
- [5] NAGY B, NABRADY Z, NEMES Z. Pulmonary lymphangioliomyomatosis in a preadolescent girl[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(7): 473-474.
- [6] TAVEIRA-DASILVA A M, MOSS J. Epidemiology, pathogenesis and diagnosis of lymphangioliomyomatosis[J]. *Expert Opin Orphan Drugs*, 2016, 4(4): 369-378.
- [7] MCCORMACK F X, GUPTA N, FINLAY G R, et al. Official american thoracic society/Japanese respiratory society clinical

- practice guidelines: lymphangioliomyomatosis diagnosis and management[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(6): 748-761.
- [8] BISSLER J J, MCCORMACK F X, YOUNG L R, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioliomyomatosis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(2): 140-151.
- [9] YOUNG L R, VANDYKE R, GULLEMAN P M, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioliomyomatosis from other diseases[J]. *Chest*, 2010, 138(3): 674-681.
- [10] XU K F, ZHANG P, TIAN X, et al. The role of vascular endothelial growth factor-D in diagnosis of lymphangioliomyomatosis (LAM)[J]. *Respir Med*, 2013, 107(2): 263-268.
- [11] YOUNG L, LEE H S, INOUE Y, et al. Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangioliomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the multicenter international lymphangioliomyomatosis efficacy of sirolimus (MILES) trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(6): 445-452.
- [12] MCCORMACK F X, INOUE Y, MOSS J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioliomyomatosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(17): 1595-1606.
- [13] DAVIES D M, de VRIES P J, JOHNSON S R, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioliomyomatosis: a phase 2 trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(12): 4071-4081.
- [14] HARARI S, ELIA D, TORRE O, et al. Sirolimus therapy for patients with lymphangioliomyomatosis leads to loss of chylous ascites and circulating LAM cells[J]. *Chest*, 2016, 150(2): e29-e32.
- [15] MOHAMMADIEH A M, BOWLER S D, SILVERSTONE E J, et al. Everolimus treatment of abdominal lymphangioliomyoma in five women with sporadic lymphangioliomyomatosis[J]. *Med J Aust*, 2013, 199(2): 121-123.
- [16] ANDO K, KURIHARA M, KATAOKA H, et al. Efficacy and safety of low dose sirolimus for treatment of lymphangioliomyomatosis[J]. *Respir Investig*, 2013, 51(3): 175-183.
- [17] ZAKI K S, ARYAN Z, MEHTA A C, et al. Recurrence of lymphangioliomyomatosis: nine years after a bilateral lung transplantation[J]. *World J Transplant*, 2016, 6(1): 249-254.

(张西倩 编辑)