

小肠淋巴管扩张症的诊治进展

曾天天, 詹学*

重庆医科大学附属儿童医院消化科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2022年2月23日; 录用日期: 2022年3月15日; 发布日期: 2022年3月28日

摘要

小肠淋巴管扩张症(Intestinal lymphangiectasia, IL)是由各种原因所致淋巴管内压力升高, 淋巴液漏入肠腔引起的一系列临床症状。主要临床表现为水肿、腹泻、腹胀, 可伴有腹水、发热、电解质紊乱等。根据典型临床表现和内镜下可见淋巴管扩张及组织病理学表现即可确诊。低脂、富含中链甘油三酯(medium-chain-triacylglycerol, MCT)的饮食为主要治疗方式。由于此病罕见, 对该病的认识仍较为局限。现对小肠淋巴管扩张症的相关文献进行综述, 获得该病诊治的最新进展, 提高对该病的认识。

关键词

淋巴管扩张, 儿童, 诊断, 治疗

Progress in Diagnosis and Treatment of Intestinal Lymphangiectasia

Tiantian Zeng, Xue Zhan*

Department of Digestion, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Feb. 23rd, 2022; accepted: Mar. 15th, 2022; published: Mar. 28th, 2022

Abstract

Intestinal lymphangiectasia (IL) is a series of clinical symptoms caused by the increase of pressure in lymphatic vessels and lymphatic fluid leakage into the intestinal cavity due to various reasons. The main clinical manifestations are edema, diarrhea, abdominal distension, accompa-

*通讯作者。

nied by ascites, fever, electrolyte disorder, etc. The diagnosis was made on the basis of typical clinical manifestations, endoscopic lymphangiectasia, and histopathological findings. A low-fat, medium-chain-triacylglycerol (MCT) diet was the primary treatment. Due to its rarity, the understanding of this disease is still limited. This paper reviews the literature on intestinal lymphangiectasia to obtain the latest progress in diagnosis and treatment of this disease and improve the understanding of this disease.

Keywords

Intestinal Lymphangiectasia, Children, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

小肠淋巴管扩张症(Intestinal lymphangiectasia, IL)又名 Waldmann 病[1], 于 1961 年由 Waldmann 首先提出, 是蛋白丢失性肠病(Protein-losing enteropathy, PIE)的一种, 是由于先天淋巴管发育异常或继发于各种因素, 淋巴管内压力增高, 引起管壁破裂, 导致富含淋巴细胞、蛋白质、脂质的淋巴液漏入肠腔引起一系列的临床症状。该病侵犯的部位多位于回肠和空肠, 主要表现为低蛋白血症所致的外周性水肿和淋巴水肿、慢性腹泻、腹胀、浆膜腔积液等。IL 比较少见, 多为个案报道。本综述通过相关文献复习, 从病因和发病机制、临床表现、辅助检查、诊断、治疗和预后几个方面进行讨论, 以提高对该病的认识。

2. 病因及发病机制

IL 根据病因可分为两种类型: 原发性和继发性。原发性小肠淋巴管扩张(Primary intestinal lymphangiectasia, PIL)多见于儿童和青少年, 大多在 3 岁前发病[2], 是因先天淋巴管发育不全所致, 常合并其他先天畸形。有案例报道母女同时患本病, 需考虑本病可能具有遗传倾向。另有报道姐妹先后确诊 PIL, 需考虑本病可能为常染色体隐性遗传[3]。继发性 IL 是继发于感染、肿瘤、手术、外伤、结核或其他因素, 这些疾病可能造成淋巴液生成过多或淋巴管本身及周围组织的炎症或病变直接压迫、浸润、转移至淋巴系统, 造成管腔狭窄或阻塞, 使淋巴回流受阻[4], 或中心静脉升高, 使淋巴管内压升高, 淋巴液淤滞, 导致临床症状[5]。有研究对 PIL 和继发性 IL 直接淋巴管显像后 CT 进行比较发现继发性 IL 伴淋巴管发育不良发生率低[6], 且继发性 IL 通常在有效治疗原发病后症状体征消失, 肠道病变大多可以恢复。

淋巴管在维持组织内的液体稳态、针对外来抗原的免疫保护以及消化脂质的运输和分配中起着重要作用[7]。在发育过程中, 淋巴管内皮细胞在 PROX1 和 SOX18 转录因子的联合作用下从静脉分化, 血管内皮细胞生长因子受体-3 (vascular endothelial growth factor receptor3, VEGFR-3) (由 *FLT4* 编码)介导的信号途径在调节淋巴管新生过程中极为关键[8]。此外, GATA2 可以调节 POX-1、FOXC2 的表达参与淋巴管发育的调控[9]。迄今为止, 已有 27 个基因的突变与孤立性或综合征性原发性淋巴水肿有关: 包括 *CCBE1*、*FLT4*、*FOXC2*、*GATA2*、*GJA1*、*GJC2*、*HGF*、*HRAS*、*IKBKKG*、*ITGA9*、*KIF11*、*KRAS*、*PTPN11*、*PTPN14*、*RAF1*、*RASA1*、*SOS1*、*SOX18* 和 *VEGFC*, 以及 *CELSR1*、*EPHB4*、*FAT4*、*PIEZO1*、*RELN*、*RIT1*、*TSC1* 和 *TSC2*。这些基因约占原发性淋巴水肿患者的三分之一[10]。相关基因的缺陷和突变引起淋巴管发育的异常。淋巴管的发育异常及功能障碍可导致淋巴液回流不畅, 淋巴管腔内压力升高, 致淋巴管迂曲扩张

甚至破裂。淋巴液中富含蛋白质及淋巴细胞, 漏入肠腔可引起乳糜泻、低蛋白血症、淋巴细胞的减少。IL 患者出现感染或进展为淋巴瘤可能就和淋巴细胞减少所致的免疫缺陷及免疫监控失调相关。*CCBE1* 基因突变多次被证实是 Hennekam 综合征患者发生 IL 的致病基因, 与 *VEGFR3*、*FOXC2* 突变导致外周淋巴水肿不同, *CCBE1* 突变可引起广泛的淋巴水肿[11]。PIL 可以作为遗传综合征的一部分表现出现, 但非综合征的 PIL 发病机制仍然未知。

3. 临床表现

PIL 患儿大多以水肿和腹泻为首发症状, 多迁延反复。低蛋白血症导致对称性、凹陷性水肿。而淋巴水肿(是指由于淋巴系统发育异常或损伤、淋巴回流障碍, 导致富含蛋白的淋巴液淤积于组织间隙导致的局部水肿)比较少见, 可出现在会阴部、单侧肢体, 通常为非对称性、非凹陷性。淋巴水肿可引起肿胀、疼痛等不适感, 还可以导致肢体运动功能下降、复发性软组织感染。Stemmer 征(第二趾背皮肤因为纤维化增厚不能被提起)可鉴别淋巴水肿和其他原因所致的水肿[12], 这是一个高度特异性但不是很敏感的指标[13]。腹泻表现为大便次数增多和(或)大便性状改变, 严重者可出现乳糜泻。还可以出现因浆膜腔积液(胸水、腹水、心包积液)引起的胸闷、腹胀等。有文献报道, 淋巴管扩张若发生于黏膜固有层和黏膜下层则表现为肠道蛋白丢失, 而非乳糜性漏出; 若发生于浆膜层, 则乳糜液从扩张的淋巴管漏出, 导致乳糜性胸腹水。

由于免疫球蛋白、淋巴细胞漏入肠腔导致免疫功能受损, 患儿常合并感染。郭姝[14]等报道 47 例小肠淋巴管扩张, 35/47 例发生感染; 叶珊[15]等报道 21 例小肠淋巴管扩张, 有 19/21 例发生感染。除常见的呼吸道感染, 还有败血症、消化道感染、口腔溃疡、蜂窝织炎等。

本病患者因慢性腹泻可出现生长发育落后、电解质紊乱(低钾血症、低镁血症、低钙血症), 其他症状还包括: 乏力、纳差、腹痛、腹部包块、脂溶性维生素缺乏、缺铁性贫血、低钙抽搐, 甚至消化道出血[16]、疣等。由于 PIL 发病年龄不一, 病变侵犯的范围及机体的代偿能力不同, 临床症状也各不相同, 临床医生应仔细鉴别。

4. 辅助检查

4.1. 实验室检查

1) 主要异常的实验室指标: 淋巴细胞绝对计数减少, 血清白蛋白、免疫球蛋白(如 IgG)降低, CD4、CD8 比例减少, CD4/CD8 比值倒置。还可出现血清钙、脂溶性维生素(如维生素 A、维生素 D)降低, 血红蛋白减少等。理论上来说, IL 还会有血脂降低表现, 有待进一步大样本数据分析得出最终结论[15]。2) α -1 抗胰蛋白酶清除率可以用于测定肠道蛋白丢失情况, 但由于其受大便隐血等的影响, 且不能显示病变肠段的具体位置, 故在临床的应用受限[17]。3) 前白蛋白由肝脏合成, 是一种急性时相蛋白, 半衰期短, 在营养不良时降低, 反应迅速, 在摄入充足的蛋白质后又可迅速恢复。动态观察前白蛋白, 可反映患者营养状态。已有报道将其用于疾病的诊断、病情判断及预后[18]。而其对 IL 营养及预后评估的价值还需更多的研究。

4.2. 影像学检查

一般非侵入性检查包括超声和 CT。超声可表现为肠腔扩张、肠壁增厚、腹水, 而 PIL 在高频超声中的表现更有一定特征性[19], 广泛肠壁增厚呈“晕圈征”, 增厚肠壁回声增强、层次不清, CDFI 可见点状血流信号。CT 可表现为小肠壁增厚、水肿, 可伴有腹水。但均不具有特异性。

直接淋巴管造影(direct lymphangiography, DLG)为有创检查, 通过动态记录碘油在淋巴循环中的回流

过程, 直观评价异常扩张淋巴管的部位和范围。但因假阳性和组织分辨率较低, 现临床少用。近年 DLG 术后 CT 淋巴管成像(computer tomography lymphangiography, CTL)广泛应用, CTL 是一种显示淋巴管形态结构和功能的有创性影像学检查, 不仅能定位肠道及肠道周围异常的淋巴管, 还能评价全身是否有淋巴回流障碍和淋巴管发育异常等, 对 PIL 的定性和定位诊断有重要价值[20]。

淋巴核素显像近年来成为蛋白丢失性肠病的重要检测手段, 包括 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的右旋糖酐($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DX)淋巴核素显像和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的人血白蛋白($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HSA)淋巴核素显像。文哲等[21]认为该检查安全无创, 且将二者联合可以提高 IL 诊断率。但因价格昂贵, 一般不作为首选。

4.3. 内镜

内镜下典型表现为病变小肠黏膜水肿肥厚, 可见雪花状突起或白斑样改变, 病理表现为病变小肠黏膜固有层或黏膜下层可见扩张的淋巴管, 如果是局部的淋巴管扩张, 肠黏膜活检的组织病理学可能是正常的。因胃肠镜仅到达十二指肠、空肠起始段及回肠末端, 无法评估全段小肠情况, 且当患儿有典型临床表现但十二指肠未被受累的情况下, 单气囊小肠镜、双气囊小肠镜及胶囊内镜逐渐成为了诊断小肠淋巴管扩张症的重要工具。气囊辅助的电子小肠镜可到达小肠的深部, 图像清晰, 不仅能观察到整个小肠黏膜的情况, 而且能对病变部位取活检, 在直视下对病变部位进行治疗[22]。胶囊内镜安全、无创, 可观察全段小肠情况[23]。但由于技术、设备、费用等原因, 胃肠镜仍然是首选内镜检查。但内镜表现和临床表现并不总是匹配, 需定期检查。

5. 诊断

小肠淋巴管扩张症的诊断标准为: 1) 典型的临床表现; 2) 外周血淋巴细胞绝对计数减少; 3) 血浆白蛋白和 IgG 同时降低; 4) 内镜活检或手术标本病理证实有 IL; 5) 实验证明有肠道丢失蛋白质增多。具备前 3 条为疑诊, 具备后 2 条即可确诊[24]。

6. 治疗

继发性 IL 以治疗原发病为主。目前 PIL 尚无特效治疗方法, 低脂、高蛋白、富含中链甘油三酯(MCT)饮食为目前主要的治疗方式。长链甘油三酯形成乳糜微粒在肠道经淋巴管吸收入血, 可引起淋巴管内压力升高使淋巴管迂曲扩张破裂致淋巴液漏出, 而 MCT 对胆盐和胰酶的依赖性小, 在肠内容易水解[25], 可直接被门静脉吸收, 从而减少淋巴液的渗漏, 使蛋白的丢失减少。MCT 饮食治疗可改善 PIL 的症状并降低死亡率[26], 取决于病因、严重程度以及长期疾病对肠道和代谢功能的影响等因素, 并且因人而异[27]。

但不是所有患者对饮食治疗都有反应。有报道[28]认为, 在饮食治疗 1~2 月后临床症状无改善的患者就应考虑药物二线治疗(指饮食治疗失败后的淋巴管扩张治疗), 即包括皮质激素、奥曲肽、抗纤溶酶(氨甲环酸)、免疫抑制剂等。激素多用于继发性 IL 的原发病的治疗。奥曲肽是一种生长激素类似物, 于 1998 年首次被用于治疗 IL [29]。对 IL 的作用机制尚不清楚, 有的观点认为是通过抑制淋巴液的分泌、减少甘油三酯的吸收起到治疗作用[30], 有报道将奥曲肽用于一例 63 岁诊断 PIL 的男性患者后症状明显改善[31]; 对于饮食治疗无效的难治性 IL, 加用奥曲肽可显著改善患者的症状[32]。有将抗纤溶酶(氨甲环酸)治疗 PIL 合并消化道出血的报道[33] [34]。对于饮食、奥曲肽治疗无效的患者, 免疫抑制剂(西罗莫司)可作为广泛 IL 的首选药物[28]。西罗莫司(雷帕霉素)是 mTOR 抑制剂, 起效时间快, 直接作用于淋巴内皮细胞并改变 mTOR 信号, 抑制淋巴管的萌发和增殖, 并诱导细胞凋亡, 将雷帕霉素作用于可诱导的 CCSP/VEGF-C 转基因小鼠(这些小鼠会出现类似于先天性肺淋巴管扩张症的淋巴管异常)可迅速减少异常

淋巴管并使异常淋巴管正常化, 而不会影响正常淋巴管[35]。在充分考虑其不良反应情况下可谨慎使用。由于病例数较少, 以上药物在用法用量方面还缺乏统一的认识, 并且要根据患者病变范围及疗效合理选用。对于淋巴水肿的患者, 苯吡喃酮类药物(如香豆素)和蛋白水解酶药物(如巴曲酶)可有效减轻淋巴水肿。当广泛的小肠淋巴管扩张影响了整个胃肠道时, 部分或全胃肠外营养可以重新恢复基本的营养状态, 为预后不佳和并发症危及生命的 PIL 患者提供了改善症状和正常生活的机会[36]。其他治疗还包括对症治疗, 如输注白蛋白、球蛋白、利尿剂、补充脂溶性维生素、肠外营养、治疗性腹腔穿刺等。

经过内科治疗, 部分病例症状可以得到缓解。但由于治疗时间长、依从性差等原因, 对于病变局限、内科治疗无效的病例, 可采用外科手术治疗。但对于弥漫性的小肠病变, 切除较多肠段会引起短肠综合征, 且术后需注意肠吻合口漏、感染等的发生。淋巴管静脉分流术(lymphatic-venous anastomosis, LVA)及血管化淋巴结移植术(vascularized lymph node transfer, VLNT)可以减轻淋巴管压力和淋巴淤积, 以减少血浆白蛋白以及淋巴细胞漏出[37], 缓解淋巴水肿症状。有报道在乳房重建术后淋巴水肿的病人, 将带血管蒂的淋巴结移植至患处, 可产生内源性淋巴管生长因子(VEGF-C), 刺激周围淋巴管的生成[38]。能否用于 IL 患者还需要更多报道和实践。

血管内皮生长因子-C (VEGF-C)、血管内皮生长因子受体-3 (VEGFR-3)已被证实在淋巴系统的生长发育中起重要作用, 二者在淋巴管新生过程中是调控淋巴管新生的重要信号途径之一, 故可作为基因治疗的靶点[39]。在淋巴障碍的小鼠模型中使用外源性人类重组 VEGF-C 或转入表达 VEGF-C 的质粒, 能促进淋巴管再生, 改善回流, 减轻水肿, 为未来的分子治疗提供了理论基础[40]。

7. 预后

目前关于小肠淋巴管扩张症的预后尚无大规模统计资料。非霍奇金淋巴瘤通常在进展 10~15 年后出现[41]。因此长期随访对监测疾病的复发及并发症的情况至关重要。根据蒋晓芸[42]、叶珊[15]、郭姝[14]、王洪丽[43]等人的报道, 大多数的 IL 短期预后良好。患者经严格的饮食治疗及对症治疗后, 症状可以得到缓解, 少数患者缓解出院后有复发, 仍有极少数患者死亡。是否跟患者临床症状的轻重、小肠病变的部位和长度密切相关? 该病的长期预后因报道例数不足、随访时间不够长尚不清楚, 还需要更多报道和追踪。

参考文献

- [1] Waldmann, T.A., Wochner, R.D. and Strober, W. (1969) The Role of the Gastrointestinal Tract in Plasma Protein Metabolism. Studies with ^{51}Cr -Albumin. *The American Journal of Medicine*, **46**, 275-285. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(69\)90011-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(69)90011-4)
- [2] Valdovinos-Oregón, D., Ramírez-Mayans, J., Cervantes-Bustamante, R., et al. (2014) Primary Intestinal Lymphangiectasia: Twenty Years of Experience at a Mexican Tertiary Care Hospital. *Revista de Gastroenterología de México*, **79**, 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.rgmxe.2014.05.002>
- [3] 叶珊, 詹学. 原发性小肠淋巴管扩张症的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(11): 1613-1616.
- [4] 杨爱明, 蔡华聪, 陆星华, 等. 小肠淋巴管扩张症的诊断与治疗[J]. 临床消化病杂志, 2007, 19(2): 80-82.
- [5] Edworthy, S.M., Fritzler, M.J., Kelly, J.K., et al. (1990) Protein-Losing Enteropathy in Systemic Lupus Erythematosus Associated with Intestinal Lymphangiectasia. *American Journal of Gastroenterology*, **85**, 1398-1402.
- [6] 魏海亮, 张建梅, 宋建美, 等. 原发性和继发性小肠淋巴管扩张症直接淋巴管造影后 CT 对比分析[J]. 临床放射学杂志, 2014, 33(10): 1545-1550.
- [7] Lopez, R.N. and Day, A.S. (2020) Primary Intestinal Lymphangiectasia in Children: A Review. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **56**, 1719-1723. <https://doi.org/10.1111/jpc.14837>
- [8] François, M., Caprini, A., Hosking, B., et al. (2008) Sox18 Induces Development of the Lymphatic Vasculature in Mice. *Nature*, **456**, 643-647. <https://doi.org/10.1038/nature07391>

- [9] Coma, S., Allard-Ratick, M., Akino, T., *et al.* (2013) GATA2 and Lmo2 Control Angiogenesis and Lymphangiogenesis via Direct Transcriptional Regulation of Neuropilin-2. *Angiogenesis*, **16**, 939-952. <https://doi.org/10.1007/s10456-013-9370-9>
- [10] Brouillard, P., Dupont, L., Helaers, R., *et al.* (2017) Loss of ADAMTS3 Activity Causes Hennekam Lymphangiectasia-Lymphedema Syndrome 3. *Human Molecular Genetics*, **26**, 4095-4104. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx297>
- [11] 邓小鹿, 尹飞, 张国元, 等. 疑难病研究-Hennekam 综合征[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 77-80.
- [12] Vignes, S. and Bellanger, J. (2008) Primary Intestinal Lymphangiectasia (Waldmann's Disease). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **3**, 5. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-5>
- [13] Kiazand, A. and Rockson, S.G. (2003) Diseases of the Lymphatics. *Lymphatic Research and Biology*, **1**, 251-252. <https://doi.org/10.1089/153968503768330283>
- [14] 郭姝, 徐樾巍, 宋琳, 等. 儿童小肠淋巴管扩张症 47 例临床分析[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(12): 937-941.
- [15] 叶珊. 小儿原发性小肠淋巴管扩张症 21 例临床诊治分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
- [16] Maamer, A.B., Baazaoui, J., Zaafour, H., *et al.* (2012) Primary Intestinal Lymphangiectasia or Waldmann's Disease: A Rare Cause of Lower Gastrointestinal Bleeding. *Arab Journal of Gastroenterology*, **13**, 97-98. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2012.03.001>
- [17] 沈慧青. 儿童原发小肠淋巴管扩张症[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(7): 490-495.
- [18] 韩坤元, 郑扬, 朱材忠, 等. 血清前白蛋白水平对心脏重症监护病房急性心力衰竭患者长期预后的影响研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(18): 2266-2269+2283.
- [19] 张杰, 陈文娟, 李皓, 等. 高频超声诊断小儿原发性小肠淋巴管扩张症[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(3): 110-113.
- [20] Dong, J., Xin, J., Shen, W., *et al.* (2019) CT Lymphangiography (CTL) in Primary Intestinal Lymphangiectasia (PIL): A Comparative Study with Intraoperative Enteroscopy (IOE). *Academic Radiology*, **26**, 275-281. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.04.023>
- [21] 文哲, 童冠圣, 刘勇, 等. 对比 99Tcm-DX 与 99Tcm-HSA 显像诊断小肠淋巴管扩张症[J]. 中国医学影像技术, 2014, 30(5): 772-775.
- [22] 罗艳红, 刘莉, 欧阳红娟, 等. 单气囊小肠镜在小儿原发性肠淋巴管扩张症诊断中的应用[J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16(1): 80-84.
- [23] 刘揆亮, 沈文彬, 夏松, 等. 54 例原发性小肠淋巴管扩张症胶囊内镜下特点分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(12): 1395-1398.
- [24] 厉有名, 张冰凌. 小肠淋巴管扩张症的研究现状[J]. 诊断学理论与实践, 2008, 7(1): 9-11.
- [25] 马方, 刘鹏举. 原发性小肠淋巴管扩张症的营养支持治疗[J]. 中华临床营养杂志, 2008, 16(3): 168-171.
- [26] Stehr-Zirngibl, S. (2009) Evidence for Medium Chain Triglycerides in the Treatment of Primary Intestinal Lymphangiectasia. *European Journal of Pediatric Surgery*, **19**, 241-245. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216389>
- [27] Li, S., Liu, X., Yuan, H., *et al.* (2017) Nutritional Therapy and Effect Assessment of Infants with Primary Intestinal Lymphangiectasia: Case Reports. *Medicine*, **96**, e9240. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009240>
- [28] Kwon, Y., Kim, E.S., Choe, Y.H., *et al.* (2021) Individual Approach for Treatment of Primary Intestinal Lymphangiectasia in Children: Single-Center Experience and Review of the Literature. *BMC Pediatrics*, **21**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02447-5>
- [29] Ballinger, A.B. and Farthing, M. (1998) Octreotide in the Treatment of Intestinal Lymphangiectasia. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **10**, 699-702.
- [30] Prasad, D., Srivastava, A., Tambe, A., *et al.* (2019) Clinical Profile, Response to Therapy, and Outcome of Children with Primary Intestinal Lymphangiectasia. *Digestive Diseases*, **37**, 458-466. <https://doi.org/10.1159/000499450>
- [31] Suehiro, K., Morikage, N., Murakami, M., *et al.* (2012) Late-Onset Primary Intestinal Lymphangiectasia Successfully Managed with Octreotide: A Case Report. *Annals of Vascular Diseases*, **5**, 96-99. <https://doi.org/10.3400/avd.cr.11.00085>
- [32] El Haddar, Z., Sbia, Y., Rkain, M., *et al.* (2021) Complicated Primary Intestinal Lymphangiectasia (Waldmann's Disease) in a Child Successfully Treated with Octreotide: A Case Report from a Low-Resource Setting. *Annals of Medicine and Surgery*, **68**, Article ID: 102588. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102588>
- [33] Maclean, J.E., Cohen, E. and Weinstein, M. (2002) Primary Intestinal and Thoracic Lymphangiectasia: A Response to Antiplasmin Therapy. *Pediatrics*, **109**, 1177-1180. <https://doi.org/10.1542/peds.109.6.1177>
- [34] Sari, S., Baris, Z. and Dalgic, B. (2010) Primary Intestinal Lymphangiectasia in Children: Is Octreotide an Effective

- and Safe Option in the Treatment? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **51**, 454-457. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181d1b162>
- [35] Baluk, P., Yao, L.C., Flores, J.C., *et al.* (2017) Rapamycin Reversal of VEGF-C-Driven Lymphatic Anomalies in the Respiratory Tract. *JCI Insight*, **2**, e90103. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.90103>
- [36] Mańkowska-Wierzbicka, D., Kloska, M., Karwowska, K., *et al.* (2021) Home Parenteral Nutrition a Life-Saving Therapy in a Primary Intestinal Lymphangiectasia Patient Affecting the Entire GI Tract—3 Year Follow-Up Case Report. *Annals of Medicine Surgery*, **67**, Article ID: 102483. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102483>
- [37] 朱继领, 李秋英. 手术治疗小肠淋巴管扩张症五例分析[J]. 中华普外科手术学杂志, 2010, 4(1): 61-62.
- [38] Saaristo, A.M., Niemi, T.S., Viitanen, T.P., *et al.* (2012) Microvascular Breast Reconstruction and Lymph Node Transfer for Postmastectomy Lymphedema Patients. *Annals of Surgery*, **255**, 468-473. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182426757>
- [39] 王海杰, 谭玉珍. 淋巴管新生及其在相关疾病发生和治疗中的意义[J]. 解剖学报, 2007, 38(2): 250-252, 212.
- [40] Yoon, Y.S., Murayama, T., Gravereaux, E., *et al.* (2003) VEGF-C Gene Therapy Augments Postnatal Lymphangiogenesis and Ameliorates Secondary Lymphedema. *Journal of Clinical Investigation*, **111**, 717-725. <https://doi.org/10.1172/JCI15830>
- [41] Bouhnik, Y. (2000) Very Late Onset Small Intestinal B Cell Lymphoma Associated with Primary Intestinal Lymphangiectasia and Diffuse Cutaneous Warts. *Gut*, **47**, 296-300. <https://doi.org/10.1136/gut.47.2.296>
- [42] 蒋晓芸, 戎兰, 孙大裕. 国内 56 例小肠淋巴管扩张症荟萃分析[J]. 中华消化杂志, 2011, 31(9): 625-627.
- [43] 王洪丽, 耿岚岚, 陈佩瑜, 等. 儿童小肠淋巴管扩张症 18 例临床分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(1): 42-46.