

## 海神综合征的诊治进展

殷悦涵, 孙丽颖, 田文

首都医科大学附属北京积水潭医院手外科 先天性手部畸形及罕见病诊疗中心, 北京 100035

通信作者: 田文, E-mail: jsthand@163.com

**【摘要】** 海神综合征是一种罕见的先天性错构综合征, 以肢体不对称的、不成比例的过度生长、结缔组织痣、血管畸形等为形态学特点。其发病机制为位于染色体 14q32.3 的 *AKT1* 基因发生嵌合性体细胞突变。该病的罕见程度及临床表型变化之多给其诊断和治疗带来了极大困难。目前国际通用的诊断标准条目繁杂, 在临床应用时可操作性较差。在治疗方面, 手术只能改善过度生长的症状, 而不能阻止疾病进展。本文综述了海神综合征的诊断标准、治疗原则及围术期处理, 并根据笔者的临床经验, 提出了高度疑似为海神综合征的形态学表现, 强调对病变组织进行基因检测是诊断的金标准, 靶向治疗可能是治疗海神综合征的最佳方法。

**【关键词】** 海神综合征; *AKT1* 基因; 诊断; 治疗

**【中图分类号】** R604; R682 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2023)04-0626-07

**DOI:** 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.04.020

## Progress in Diagnosis and Treatment of Proteus Syndrome

YIN Yuehan, SUN Liying, TIAN Wen

Department of Hand Surgery, Clinical and Research Center for Congenital Hand Deformities and Rare Diseases,  
Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100035, China

Corresponding author: TIAN Wen, E-mail: jsthand@163.com

**【Abstract】** Proteus syndrome is a rare congenital hamartomatous syndrome characterized by the asymmetric and disproportionate overgrowth of limbs, emergence of connective tissue nevi, epidermal nevi, dysregulated adipose tissue, and vascular malformations. The Proteus syndrome is caused by mosaicism of somatic activating mutation in the *AKT1* gene which locates at chromosome 14q32.3. This syndrome is extremely rare, making it difficult to diagnose. The most commonly used diagnostic criteria are too complicated to be used in clinical practice. Surgery can partially alleviate the clinical symptoms of overgrowth, but it can't inhibit the progression of the disease. This article summarizes the diagnostic criteria, treatment principles, and perioperative managements for Proteus syndrome in the world. The article proposes the highly suspected morphological manifestations of Proteus syndrome was based on clinical experiences of the author. The article emphasizes using genetic detection of pathological tissue as the gold standard for diagnosis, and suggests targeted therapy as the optimal treatment for Proteus syndrome.

**【Key words】** Proteus syndrome; *AKT1* gene; diagnosis; treatment

**Funding:** The National Key Research and Development Program of China (2022ZD0116000); Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Program (PX2022013)

*J Rare Dis*, 2023, 2(4):626-632

基金项目: 国家重点研发计划 (2022ZD0116000); 北京市属医院科研培育项目 (PX2022013)

引用本文: 殷悦涵, 孙丽颖, 田文. 海神综合征的诊治进展 [J]. 罕见病研究, 2023, 2(4): 626-632. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.04.020.

海神综合征 (Proteus syndrome) 是一种罕见的先天性错构综合征, 以肢体不对称的、不成比例的过度生长、结缔组织痣、血管畸形等为形态学特点<sup>[1-2]</sup>。1979年, Cohen 和 Hayden 首次描述该病。1983年, Wiedeman 首次将该病命名为海神综合征<sup>[3-5]</sup>。“Proteus”是希腊神话中海神的名字, 因其性格多变, 故取此名来形容这一疾病的表现多样。现已明确, 其发病机制为位于染色体 14q32.3<sup>[6]</sup>的 *AKT1* 基因的嵌合性体细胞突变, 即出生前部分体细胞基因发生突变, 部分仍正常, 致病突变为 c.49G>A, p. Glu17Lys<sup>[7]</sup>。该突变导致 *AKT1* 激酶磷酸化, 通过 PI3K-AKT-mTOR 信号通路介导持续的细胞增殖<sup>[7]</sup>, 引发该病。该疾病罕见, 其发病率为 1/1000 万 ~ 1/100 万<sup>[2]</sup>, 截至 2023 年 9 月, 世界范围内已报道的通过基因检测确诊的海神综合征少于 130 例<sup>[8]</sup>, 本中心共有 7 例数据, 国内已报道的个例仅 20 余例。其罕见程度及临床表型

变化之多给该病的诊断和治疗带来了极大困难。本文综述了海神综合征的诊断标准、治疗原则, 并提出笔者研究团队在该病诊治方面的最新认识。

## 1 诊断

### 1.1 形态学诊断标准

#### 1.1.1 概述

自该病发现以来, 其诊断标准被不断修订和完善。目前国际通用的关于海神综合征的形态学疑似标准和诊断标准由 Leslie 及 Julie 于 2012 年提出 (表 1)<sup>[9]</sup>, 该标准依据一系列形态学特点, 主要包括进行性的过度生长 (图 1A)、脑沟回样结缔组织病损 (图 1B)、线性疣状表皮痣 (图 1C) 和脂肪组织异常。该标准条目较为繁杂, 在临床诊断时可操作性较差。海神综合征的形态学诊断通过表 1 中一般标准及

表 1 海神综合征的疑似标准和诊断标准

Tab. 1 Suspected diagnosis and diagnosis criteria of Proteus syndrome

标准分类	具体特征
疑似标准	<p>主要特点</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 异常的、进行性的过度生长, 自出生起即可出现, 可致骨骼非对称性变形;</li> <li>2. 脑沟回样结缔组织变形, 是一种特殊的结缔组织痣, 其特点为类似脑组织样的深沟和沟回;</li> <li>3. 线性疣状表皮痣, 为有色、粗糙的条纹样痣, 通常沿 Blaschko 线 (为一种皮肤镶嵌现象, 在体表形成特定的线状、波纹状或漩涡状的分布特点) 出现, 也可出现在身体的任何部位;</li> <li>4. 脂肪组织异常, 包括脂肪过度生长或脂肪萎缩。</li> </ol> <p>次要特点</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 血管畸形, 包括皮肤毛细血管畸形、静脉曲张, 以及淋巴管畸形;</li> <li>2. 其他组织器官过度生长, 最常见于脾、肝、胸腺、胃肠道;</li> <li>3. 肿瘤疾病, 最常见的是脑膜瘤, 卵巢囊腺瘤、乳腺癌、腮腺单形性腺瘤、间皮瘤等也有记载;</li> <li>4. 大疱性肺变性;</li> <li>5. 面部畸形, 包括头面过长、眼睑下裂和/或轻度上睑下垂、鼻梁塌陷、鼻孔过宽或前倾、休息时嘴张开。</li> </ol>
诊断标准	<p>一般标准 (需全部符合)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 有集中分布的病变部位;</li> <li>2. 上述病灶之外, 全身其他部位存在散发病灶;</li> <li>3. 进展性。</li> </ol> <p>特殊标准 (分为 A、B、C 类: 存在 A 类标准中的一项; 或存在 B 类标准中的两项; 或存在 C 类标准中的三项):</p> <p>A 类标准:</p> <p>脑沟回样结缔组织变形。</p> <p>B 类标准:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 线性疣状表皮痣;</li> <li>2. 不对称、不成比例的过度生长 (<math>\geq</math>下列中的 1 项, 不对称、不成比例的过度生长需与不对称、成比例/膨胀式过度生长仔细区分): a. 肢体; b. 颅骨肥大增生; c. 外耳道肥厚; d. 椎关节过度生长 (如椎体异常生长); e. 脏器: 脾/胸腺;</li> <li>3. 20 岁前出现的肿瘤 (以下任意一种): a. 双侧卵巢囊腺瘤; b. 腮腺单形性腺瘤。</li> </ol> <p>C 类标准:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 脂肪组织异常 (以下任意一种): a. 脂肪组织增生; b. 局限性脂肪萎缩;</li> <li>2. 血管畸形 (以下任意一种): a. 毛细血管急性; b. 静脉畸形; c. 淋巴管畸形;</li> <li>3. 大疱性肺变性;</li> <li>4. 面部畸形 (以下全部): a. 长头; b. 长脸; c. 眼睑下裂和/或轻度上睑下垂; d. 鼻梁塌陷; e. 鼻孔过宽或前倾; f. 休息时嘴张开。</li> </ol>

特殊标准建立；当形态学诊断不明确时，需通过分子遗传学检测方法，若体细胞存在 *AKT1* 基因的致病突变，则可明确诊断。



图 1 海神综合征患儿的临床表现

Fig. 1 Clinical presentation of children with Proteus syndrome

- A. 右手各指进行性过度生长，以示、中指为著；
- B. 左足 2、3 趾脑沟回样结缔组织病损；
- C. 箭头示躯干线性疣状表皮痣

### 1.1.2 进展

笔者团队于 2021 年提出<sup>[10]</sup>以下高度疑诊为海神综合征的形态学特点：①病变部位存在脑沟回样结缔组织病损；②非对称性进行性过度生长；③上述病变部位累及多个手指/足趾，甚至全手/全足或更大范围；④合并多器官、多系统的其他疾病。病变部位存在脑沟回样结缔组织病损为形态学诊断海神综合征的必要因素。同时，随着时间的推移，症状持续恶化或出现新症状。与现有标准相比，该诊断标准无需将患者的病变逐条归类，更着重强调了出现率较高的病变。同时，归纳海神综合征的具体特点如下：

(1) 海神综合征为非对称性进行性过度生长，其特征性的脑沟回样结缔组织病损为组织的膨胀式生长，而非形成赘生物，病变部位颜色较正常组织浅，呈苍白色，质地韧，且脑沟回样组织间可见正常颜色组织，与大面积组织整体呈膨胀式生长或反复摩擦所致胼胝不同。

(2) 海神综合征的脑沟回样结缔组织病损在肢

体常累及多个手指/足趾，甚至全手/全足，患者常合并其他系统疾病，如骨骼畸形、色素沉着、肿瘤、静脉曲张等；单一部位的过度生长且不合并其他系统疾病诊断为海神综合征的可能性小。在已报告的病例<sup>[8]</sup>中还可可见大片色素沉着或表皮色素痣、先天性膝外翻、脊柱侧凸、骨盆偏斜、乳腺发育，而这些在国际诊断标准中并未提及，提示海神综合征的症状表现多样。

(3) 青少年海神综合征患者的骨关节病变区域，术中可见来源于骺软骨或关节软骨的白色类圆形肿物(图 2)，表面光滑，界限清楚，有些可见不规则钙化。在 X 线片上基本不显影或呈现为密度增高的软组织影。笔者认为该软骨样病变也是海神综合征的特征性病变，同时伴有骨骼不规则增生、变形；术中还可见肌腱肥大、增粗；但神经及血管的外形基本正常；与其他的过度生长类疾病术中所见差异较大，如 *PIK3CA* 相关性过度生长疾病 (*PIK3CA*-related overgrowth spectrum, PROS)，其组织学特点多为脂肪及纤维组织增生。

(4) 海神综合征患者术后手术切口及缝线针眼处易成为新的病灶，与瘢痕疙瘩不同。



图 2 1 例海神综合征患者的术中情况

Fig. 2 Intraoperative condition in a patient with Proteus syndrome

- A. 左手中指来源于骺软骨或关节软骨的白色类圆形肿物；
- B. 完整取出的肿物

## 1.2 基因诊断

尽管具备上述特征性临床表现，形态学诊断方法

仍无法完全确诊海神综合征，确定诊断仍有赖于基因检测。由于其治疗具有一定特殊性，应避免与其他过度生长类疾病混淆<sup>[11-13]</sup>而进行不恰当的治疗，故明确诊断尤为重要，基因诊断是诊断海神综合征的金标准。

嵌合体细胞突变所致的过度生长类综合征，是由发育早期出现的自发性体细胞突变所致。这种嵌合性表达模式无法预知地影响器官及系统<sup>[14]</sup>。受影响组织的进行性过度生长可能直到出生后数月甚至数年才被观察到。由于这类综合征存在时间和解剖异质性，表型差异大，临床表现重叠。同时，患者组织中突变细胞与非突变细胞的比例处于持续变化中，这导致使用 Sanger 测序可能遗漏一些低水平突变。因此，越来越多的文献指出，二代测序（next generation sequencing, NGS）技术更适用于辅助诊断这些罕见的病例<sup>[15-17]</sup>。

2004—2006 年，NGS 技术的诞生使现代生物医学研究进入了新的里程碑<sup>[18]</sup>。通过纳米科技原理，数据输出显著增加，实现了单个 DNA 分子的大规模平行测序<sup>[19]</sup>。无论采用何种测序平台，NGS 技术的标志均为高通量和单分子 DNA 测序的结合。该技术促进了数据采集和数据分析的结合，提高了分析效率。第二代方法，如 Illumina 或 Ion Torrent 平台，通常从 DNA 片段化、DNA 末端修复、适配器连接、表面附着和原位扩增开始。这一技术使大量的平行测序可以进行“短读”，由此数百万个单独的测序反应可并行进行<sup>[20]</sup>。

海神综合征的确诊仍有赖于病变组织的 NGS。笔者认为，当患者病变部位存在脑沟回样结缔组织病损，伴有非对称性进行性过度生长，并累及多个手指/足趾时，应高度疑诊为海神综合征，建议进一步完善基因检测。同时，为提高检测效率、节约成本、降低患者的支出，可以采用包含过度生长类疾病的特定基因组合来进行检测。

## 2 治疗

### 2.1 治疗原则

Biesecker 博士团队在海神综合征的诊治指南中，提出了治疗的基本原则<sup>[9]</sup>。针对临床症状的治疗：①针对过度生长可进行矫形手术以延缓或阻止骨的线性生长；②康复护理方面可行物理疗法和临床作业疗法；③针对骨骼畸形的治疗，如脊柱侧凸；④针对皮

肤异常的皮肤病学治疗，尤其是足部的脑沟回样结缔组织痣，若影响功能需进行矫正；⑤手术干预脂肪瘤样过度生长；⑥深静脉血栓和肺栓塞风险的评估与治疗；⑦肿瘤科医生进行肿瘤类疾病的治疗；⑧呼吸内科医生治疗大疱性肺病；⑨针对发育迟缓的患儿，进行促进生长的干预及特殊教育；⑩针对患儿相应临床表现的专科治疗，如颌面部畸形等；多数患者需要接受心理咨询。

在治疗的监测方面，应针对个体患者进行治疗上的不断调整。需要骨科、康复医学科、呼吸科、麻醉科、儿科、皮肤科、血管外科、肿瘤科等多科协作，同时对患者进行发育评估。通过询问病史及体格检查、影像学等进行肿瘤方面的评估。应避免使用的药物包括增加深静脉血栓形成风险的药物或促凝药物、促进生长的药物（如雄激素、生长激素）。

海神综合征患者往往需要进行骨科手术以改善肢体功能，存在泌尿生殖系统、胃肠道、颅面部等其他系统合并症的患者也需要进行相应手术治疗<sup>[21]</sup>。由于疾病的复杂性，患者围术期处理中遇到的问题复杂多样，需要手术医师、麻醉医师及护理团队共同关注<sup>[22]</sup>。

海神综合征可合并气道软组织的过度生长、扁桃体和腺样体不对称增生，造成气道阻塞，插管困难<sup>[23]</sup>。Pradhan 等<sup>[24]</sup>于 2003 年报道了一例会厌扩大导致喉镜检查困难的病例。Pennant 等<sup>[25]</sup>也曾报道过 1 例先天性颈偏斜的海神综合征患儿，在手术麻醉时采用纤维气管镜进行插管。骨质增生和颈椎过度生长从外部压迫气道，颅面部畸形也为患儿的气道管理增加困难<sup>[26]</sup>。因此，手术前要对气道进行全面的评估。

海神综合征常合并脊柱畸形，包括椎体不对称、脊柱后凸、脊柱侧凸等，因骨骼过度生长和关节活动受限使患者在手术台上的体位摆放及神经的定位更加困难，在进行中枢神经阻滞时需格外注意<sup>[26-27]</sup>。同时，合并椎管内肿物或椎管狭窄的患者应避免进行椎管内阻滞<sup>[28]</sup>。

血管畸形易使海神综合征患者发生深静脉血栓和肺栓塞，在围术期更加危险；因此应预防深静脉血栓形成，如使用低分子肝素<sup>[29]</sup>。

内脏受累在海神综合征患者中比较少见，但建议所有患者术前都进行胸腹部 CT 进行筛查。肠道错构瘤和脂肪瘤可导致肠套叠、急性肠梗阻、胃出口梗阻和直肠脱垂<sup>[21]</sup>。如果存在基础的肺疾病，如肺气肿，可因脊柱侧凸产生加剧，引起继发性限制性肺疾病，

使患者易反复发生肺炎和肺不张<sup>[30]</sup>。呼吸储备功能减弱可能导致围术期呼吸衰竭，需要积极清除呼吸道分泌物<sup>[31]</sup>。

## 2.2 治疗进展

### 2.2.1 手术治疗

目前针对海神综合征患者肢体的脑沟回样结缔组织改变，多采用手术治疗。某些患者通过手术，其肢体的外观和功能在一定程度上得到改善，减缓了过度生长的进展。但即使接受了手术治疗，所有患者的病情仍在继续发展。笔者团队发现，手术对下肢的外观及功能改善较好，而对上肢的外观及功能改善并不理想。总体而言，针对脑沟回样结缔组织瘤的手术治疗效果有限，无法根治，其严重畸形为患者及其家庭带来极大的身心影响及经济负担。

### 2.2.2 靶向治疗

因其病因为 *AKT1* 基因嵌合体细胞突变，其单基因致病性为靶向治疗提供了很大可能，更多研究人员将治疗重点转移到靶向治疗上。PI3K-AKT-mTOR 通路作为细胞内非常重要的信号转导途径——在细胞的生长、增殖、凋亡、血管生成、自吞噬等过程中发挥着极其重要的生物学功能，该通路紊乱会引起一系列疾病，如癌症、神经病变、自身免疫性疾病和造血系统疾病等<sup>[32]</sup>。在 PI3K-AKT-mTOR 通路中，AKT 为 I 型 PI3K 的下游调控因子。体外实验发现，*AKT1* 的 *E17K* 突变使其对 PI (3, 4, 5) P3 的亲合性提升了 7 倍，对 PI (4, 5) P2 的亲合性提升了 100 余倍<sup>[33]</sup>，使 AKT 持续磷酸化。

2.2.2.1 Miransertib 靶向治疗 Miransertib 是一种变构的泛 AKT 抑制剂，对 AKT1、AKT2 和 AKT3 具有高度选择性，现在已应用于实体肿瘤的治疗<sup>[33]</sup>。Biesecker 教授团队从 2015 年起，开始探索将 miransertib 用于海神综合征患者的治疗。2015 年该团队发表的体外研究<sup>[33]</sup>，将 miransertib 用于海神综合征患者的细胞和组织，在分子层面上得出结论：miransertib 能够抑制 AKT 通路，且在药物浓度大幅度降低 AKT 信号通路时，细胞活力几乎未见下降，即细胞毒性微乎其微。这些结果显示 miransertib 作为海神综合征的靶向药物，值得进一步开发和应用。2017 年，该团队通过进行一项非随机的 0/I 期临床试验，以探索合适的药物起始量<sup>[34]</sup>，发现 5 mg/(m<sup>2</sup>·d) 的 miransertib 可作为治疗海神综合征的起始剂量，耐受性好，可有效降低 AKT 磷酸化。2020 年，该团队将 miransertib 应用于 1 例海神综

合症患者<sup>[35]</sup>。该患者为 20 岁男性，同时存在右侧额骨和面骨过度生长、胸腰椎脊柱侧凸等。通过 11 个月的治疗，足底的脑沟回样结缔组织痣总面积下降 14%~17%，患者及其家属注意到右侧下腹壁脂肪瘤体积缩小，上肢关节活动度增加，生活质量问卷显示生活质量提高。2021 年，该团队发表了 1 例应用 miransertib 治疗海神综合征 5 年的报道<sup>[36]</sup>。该患者临床症状包括双下肢不等长、双足脑沟回样结缔组织痣等。自 13 岁开始接受 I 期药物试验，用药至 18 岁。该患者用药后疼痛得到一定程度的缓解、足底的脑沟回样结缔组织痣进展减慢。2018 年 Chiara 等<sup>[37]</sup>报道了 1 例将 miransertib 应用于海神综合征患者的病例。该患者出生后即观察到双手过度生长，临床诊断考虑海神综合征。6 岁前接受过多次手术，包括双手截指术。13 岁时因低级别浆液性卵巢癌，行子宫及双侧附件切除术，术后 20 个月出现盆腔转移及腹水。患者 15 岁 5 月龄时开始使用 miransertib，治疗 22 个月后，发现肿瘤完全治愈，且患者的生活质量提升，截至文章发表时治疗仍在继续。

2.2.2.2 雷帕霉素靶向治疗 雷帕霉素是由放线菌产生的 31 元大环产物，具有免疫抑制、抗肿瘤、神经保护/神经再生和延长寿命的作用<sup>[38]</sup>。通过与 FKBP12 结合，抑制 mTOR 的功能<sup>[39]</sup>，从而实现其免疫抑制作用<sup>[40]</sup>。FKBP12-雷帕霉素复合物与 mTOR 相互作用，产生的 FKBP12-雷帕霉素-mTOR 复合物干扰了 IL-2 受体与其他细胞因子、生长因子受体的通路<sup>[41-44]</sup>。因此，其抑制 T 细胞细胞周期中 G1 期到 S 期的进展，从而抑制 T 细胞增殖<sup>[45]</sup>。Weibel 等<sup>[46]</sup>于 2021 年报道了一例早期长期接受雷帕霉素治疗的 13 岁海神综合征患儿，用药后观测到一些积极结果，包括肢体过度生长速度减慢、皮肤变软、关节活动度增加。

## 3 结语

海神综合征是一种罕见的先天性错构综合征，以肢体不对称的、不成比例的过度生长、结缔组织痣、血管畸形等为形态学特点。脑沟回样结缔组织痣是其特征性病变，是临床诊断的必要条件。此外，确诊还需依据病变组织的基因测序。因其临床表型多样，治疗应针对患者进行个体化评估及方案制订。需要骨科、康复医学科、呼吸科、麻醉科、儿科、皮肤科、

血管外科、肿瘤科等多科协作。针对肢体畸形手术治疗的效果有限，靶向治疗是未来的研究方向。

**作者贡献：**殷悦涵负责文章撰写；孙丽颖负责文章撰写及修改；田文负责文章修改及校对。

**利益冲突：**所有作者均声明不存在利益冲突。

### 参 考 文 献

- [1] Leslie G Biesecker. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management [J]. *Eur J Hum Genet*, 2006, 14 (11): 1151-1157.
- [2] Ritha DC, Estrella MPS, Amaral DMD. Proteus syndrome [J]. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, 2017, 92 (5): 717-720.
- [3] Almeida HLD, Fiss RC, Happle R. Macrodactyly with skin hypertrophy: a minimal form of the Proteus syndrome [J]. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, 2011, 86 (3): 557-559.
- [4] Sethi SK, Yadav D, Garg P, et al. A child with mental retardation and asymmetrical hypertrophy of limbs [J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170 (6): 813-814.
- [5] Schepis C, Greco D, Siragusa M, et al. Cerebriform plantar hyperplasia: the major cutaneous feature of Proteus syndrome [J]. *Int J Dermatol*, 2010, 47 (4): 374-376.
- [6] Souza RAGD. Origins of the elephant man; mosaic somatic mutations cause Proteus syndrome [J]. *Clin Genet*, 2012, 81 (2): 123-124.
- [7] Cohen, Michael M. Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features [J]. *Clin Genet*, 2014, 85 (2): 111-119.
- [8] Orphanet. Proteus syndrome [EB/OL]. (2023-06-12) [2023-09-11]. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search\\_Simple.php?lng=EN&diseaseGroup=Proteus+syndrome](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN&diseaseGroup=Proteus+syndrome).
- [9] Biesecker LG, Sapp JC. Gene reviews [M]. Seattle: University of Washington, 2012.
- [10] 殷悦涵, 孙丽颖, 田文, 等. 海神综合征的形态学特征及诊断 [J]. *中华手外科杂志*, 2021, 37 (6): 401-405.
- [11] 康皓, 洪光祥, 王发斌. 先天性巨指畸形的临床治疗 [J]. *中华手外科杂志*, 2007, 23 (5): 261-262.
- [12] 顾玉东, 张高孟, 张丽银. 先天性巨指症 10 例报道 [J]. *中华手外科杂志*, 1998, 14 (3): 137-138.
- [13] 白顺宁, 董卫东, 周飞. 小指巨指畸形一例 [J]. *中华手外科杂志*, 2013, 29 (2): 127.
- [14] Tiffany GB, William BG, Robert C, et al. Postmortem diagnosis of the Proteus syndrome by next generation sequencing of affected brain tissue [J]. *Acad Forensic Pathol*, 2022, 12 (2): 52-57.
- [15] Chang F, Liu L, Fang E, et al. Molecular diagnosis of mosaic overgrowth syndromes using a custom-designed next-generation sequencing panel [J]. *Mol Diagn*, 2017, 19 (4): 613-624.
- [16] Akgumus G, Chang F, Li MM. Overgrowth syndromes caused by somatic variants in the phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT/Mammalian target of rapamycin pathway [J]. *Mol Diagn*, 2017, 19 (4): 487-497.
- [17] Lalonde E, Ebrahimzadeh J, Rafferty K, et al. Molecular diagnosis of somatic overgrowth conditions; a single-center experience [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7 (3): e536.
- [18] Mardis ER. Next-generation sequencing platforms [J]. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif)*, 2013, 6: 287-303.
- [19] Taishan Hu, Nilesh Chitnis, Dimitri Monos, et al. Next-generation sequencing technologies: an overview [J]. *Hum Immunol*, 2021, 82 (11): 801-811.
- [20] Steven RH, Kiyomi KH, Sarah AL, et al. Library construction for next-generation sequencing: overviews and challenges [J]. *Biotechniques*, 2014, 56 (2): 61-64, 66, 68, passim.
- [21] Lublin M, Schwartzenruber DJ, Lukish J, et al. Principles for the surgical management of patients with Proteus syndrome and patients with overgrowth not meeting Proteus criteria [J]. *J Pediatr Sur*, 2002, 37 (7): 1013-1020.
- [22] Divya Sethi. Proteus syndrome; what the anesthetist should know [J]. *J Clin Anesth*, 2015, 27 (5): 419-422.
- [23] Cohen MM. Causes of premature death in Proteus syndrome [J]. *Am J Med Genet*, 2001, 101 (1): 1-3.
- [24] Pradhan A, Sen I, Batra YK, et al. Proteus syndrome: a concern for the anesthesiologist [J]. *Anesth Analg*, 2003, 96 (3): 915-916.
- [25] Pennant JH, Harris MF. Anaesthesia for Proteus syndrome [J]. *Anaesthesia*, 1991, 46 (2): 126-128.
- [26] Jamis-Dow CA, Turner J, Biesecker LG, et al. Radiologic manifestations of Proteus syndrome [J]. *Radiographics*, 2004, 24 (4): 1051-1068.
- [27] Linton JA, Seo BK, Oh CS. Proteus syndrome: a natural clinical course of Proteus syndrome [J]. *Yonsei Med J*, 2002, 43 (2): 259-266.
- [28] Ring D, Snyder B. Spinal canal compromise in Proteus syndrome: case report and review of the literature [J]. *Am J Orthop*, 1997, 26: 275-278.

- [29] Slavotinek AM, Vacha SJ, Peters KF, et al. Sudden death caused by pulmonary thromboembolism in Proteus syndrome [J]. *Clin Genet*, 2000, 58 (5): 386-389.
- [30] Dietrich RB, Glidden DE, Roth GM, et al. The Proteus syndrome: CNS manifestations [J]. *Am J Neuroradiol*, 1998, 19 (5): 987-990.
- [31] Lim CY, Kim OH, Kim HW, et al. Pulmonary manifestations in Proteus syndrome: pulmonary varicosities and bulbous lung disease [J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A (4): 865-869.
- [32] Ersahin T, Tunchag N, Cetin-Atalay R. The PI3K / AKT / mTOR interactive pathway [J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11 (7): 1946-1954.
- [33] Marjorie JL, Miranda RY, Yi Yu, et al. Repression of AKT signaling by ARQ 092 in cells and tissues from patients with Proteus syndrome [J]. *Sci Re*, 2015, 5: 17162.
- [34] Kim MK, Julie CS, Marjorie JL, et al. Pharmacodynamic study of miransertib in individuals with proteus syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 104 (3): 484-491.
- [35] Leslie GB, Matthew E, Sheridan OD, et al. Clinical report: one year of treatment of Proteus syndrome with miransertib (ARQ 092) [J]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2020, 6 (1): a004549.
- [36] Christopher AO, Julie CS, Mia BH, et al. Case report: five-year experience of AKT inhibition with miransertib (MK-7075) in an individual with Proteus syndrome [J]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2021, 7 (6): a006134.
- [37] Chiara L, Giuseppe G, Nicoletta R, et al. First evidence of a therapeutic effect of miransertib in a teenager with Proteus syndrome and ovarian carcinoma [J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179 (7): 1319-1324.
- [38] Benjamin D, Colombi M, Moroni C, et al. Rapamycin passes the torch: a new generation of mTOR inhibitors [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10: 868-880.
- [39] Malagelada C, Jin ZH, Jackson-Lewis V, et al. Rapamycin protects against neuron death in *in vitro* and *in vivo* models of Parkinson's disease [J]. *J Neurosci*, 2010, 30 (3): 1166-1175.
- [40] Bierer BE, Mattila PS, Standaert RF, et al. Two distinct signal transmission pathways in T lymphocytes are inhibited by complexes formed between an immunophilin and either FK506 or rapamycin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87 (23): 9231-9235.
- [41] Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 12 (1): 21-35.
- [42] Bastidas R, Shertz C, Lee S, et al. Rapamycin exerts antifungal activity *in vitro* and *in vivo* against mucor circinelloides via FKBP12-dependent inhibition of Tor [J]. *Eukaryot Cell*, 2012, 11 (3): 270-281.
- [43] Lu H, Wu JL, Yang LX. Effect of combination of rapamycin and cisplatin on human cervical carcinoma Hela cells [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2012, 16 (6): 512-515.
- [44] Sancak Y, Thoreen CC, Peterson TR, et al. PRAS40 is an insulin-regulated inhibitor of the mTORC1 protein kinase [J]. *Molecular Cell*, 2007, 25 (6): 903-915.
- [45] Aagaard-Tillery KM, Jelinek DF. Inhibition of human B lymphocyte cell cycle progression and differentiation by rapamycin [J]. *Cell Immunol*, 1994, 156 (2): 493-507.
- [46] Weibel L, Theiler M, Gnannt R, et al. Reduction of disease burden with early sirolimus treatment in a child with Proteus syndrome [J]. *JAMA Dermatol*, 2021, 157 (12): 1514-1516.

(收稿: 2023-09-21 录用: 2023-09-30)

(本文编辑: 郝恺雯)