

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.06.040

## 结节性硬化症伴癫痫患儿临床特征和基因型分析 \*

杨 阳 宋从磊 王守星 姜 婷 何 凡 马腾宇

(安徽省儿童医院神经内科 安徽 合肥 230022)

**摘要 目的:**探讨结节性硬化症(TSC)伴癫痫患儿的临床特征和基因型特点,旨在了解TSC伴癫痫患儿的临床表现,以及表型与基因型的相关性,为临床诊治提供更有效的方案。**方法:**回顾性分析2019年12月至2021年1月安徽省儿童医院神经内科收治的10例TSC伴癫痫患儿的临床表现,采用芯片捕获高通量测序以及Sanger测序验证,对TSC伴癫痫患儿及父母进行基因检测,分析其临床及遗传变异的特征。**结果:**10例中男性4例,女性6例,首次发作痉挛3例,局灶性7例,70.00%首发年龄小于1岁。临床表现:90.00%皮肤病变,80.00%心脏横纹肌瘤,20.00%眼底异常,未见肾脏、肝脏、肺脏病变。视频脑电图显示60.00%痫样波位于额颞区,100.00%伴神经影像学皮层/皮层下异常,90.00%双侧室管膜/室管膜下异常,10.00%室管膜下巨细胞星形细胞瘤。研究患儿均完善基因检测,3例为TSC1基因突变,7例为TSC2突变,包括错义、移码及剪接位点突变,2例检测出家族变异,7例均未检测出家族变异。**结论:**TSC伴癫痫患儿男女发病无明显差异性,散发病例多见,发病年龄多为1岁内,首次发作常为局灶性。视频脑电图痫样波额颞区为主,头颅影像学多为皮层/皮层下及双侧室管膜/室管膜下异常。TSC2突变较TSC1突变常见,临床表现严重,痉挛发生率高,发病年龄小,多控制不佳。早期基因检测,对于发病年龄小,疗效欠佳患儿尤为重要。

**关键词:**结节性硬化症;癫痫;临床特征;基因

中图分类号:R593.27;R742.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)06-1191-06

## Clinical Characteristics and Genotype Analysis of Children with Tuberous Sclerosis Complex with Epilepsy\*

YANG Yang, SONG Cong-lei, WANG Shou-xing, JIANG Ting, HE Fan, MA Teng-yu

(Department of Internal Medicine-Neurology, Anhui Children's Hospital, Hefei, Anhui, 230022, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the clinical characteristics and genotype characteristics of children with tuberous sclerosis complex (TSC) with epilepsy, in order to understand the clinical manifestations of children with TSC with epilepsy, and the correlation between phenotype and genotype, so as to provide a more effective scheme for clinical diagnosis and treatment. **Methods:** The clinical manifestations of 10 children with TSC with epilepsy who were treated in the Department of Neurology of Anhui children's Hospital from December 2019 to January 2021 were analyzed retrospectively. The gene detection was performed on children with TSC with epilepsy and their parents by chip capture high-throughput sequencing and Sanger sequencing validation, and the characteristics of clinical and genetic variation were analyzed. **Results:** Among the 10 cases, 4 were male, and 6 were female, 3 were first convulsive, and 7 were focal, and 70.00% initial age were younger than 1 year old. Clinical manifestations: 90.00% skin lesions, 80.00% cardiac rhabdomyoma, 20.00% fundus abnormalities, no kidney, liver, lung lesions. Video electroencephalogram showed 60.00% epileptic wave in frontotemporal region, 100.00% with neuroimaging cortical/subcortical abnormalities, 90.00% bilateral ependymal/subependymal abnormalities, and 10.00% subependymal giant cell astrocytoma. Gene testing was completed in all the children in the study, including 3 cases of TSC1 gene mutation, 7 cases of TSC2 mutation, including missense, frameshifting and splicing site mutation. Family variation was detected in 2 cases, and no family variation was detected in 7 cases. **Conclusions:** There is no significant difference in the incidence of TSC with epilepsy between male and female, and sporadic cases are more common. The initial age is less than 1 year, and the first onset is often focal. Epileptic wave in video electroencephalogram is dominant in frontotemporal region, and cortical/subcortical and bilateral ependymal/subependymal abnormalities are found in head imaging. TSC2 mutation is more common than TSC1 mutation, with severe clinical manifestations, high incidence of convulsion, younger age of onset and poor control. Early genetic testing is particularly important for children at younger age of onset and with poor efficacy.

**Key words:** Tuberous sclerosis complex; Epilepsy; Clinical characteristics; Gene

**Chinese Library Classification(CLC): R593.27; R742.1 Document code: A**

**Article ID:** 1673-6273(2022)06-1191-06

\* 基金项目:安徽省卫生计生委科研计划项目(2017ek003)

作者简介:杨阳(1984-),女,硕士,主治医师,从事小儿神经方向的研究,E-mail: yangyang\_4891@163.com

(收稿日期:2021-07-25 接受日期:2021-08-21)

## 前言

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)是一种常染色体显性遗传性神经皮肤综合征,多与TSC1和TSC2基因突变相关<sup>[1-3]</sup>,除皮肤特征性改变外,还可累及神经系统、心脏、肾脏等多器官,主要表现为面部皮脂腺瘤、色素脱失斑、鲨鱼皮斑、甲床下纤维瘤(又称Koenen肿瘤)、癫痫、智力减退、颅内结节、心脏横纹肌瘤、肾血管平滑肌瘤等,Campbell和Vogt总结了TSC的三联征,即智力低下,癫痫和皮脂腺瘤<sup>[4-6]</sup>。2012年在华盛顿举行的第二届国际结节性硬化症共识会议上提出TSC新的诊断标准,即在临床特征的基础上,增加基因检测结果<sup>[7]</sup>。TSC患者具有多种表现型,使临床医师难以识别<sup>[8]</sup>,据报道90%左右的TSC患者伴癫痫发作<sup>[9,10]</sup>,这也是TSC患者加重病変和死亡率的重要原因。本研究回顾分析在安徽省儿童医院神经内科治疗的TSC伴癫痫患儿的临床特点和基因结果,使人们对该病临床表现及基因有更深入的认识。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析安徽省儿童医院神经内科2019年12月至2021年1月诊断为TSC伴癫痫10例患儿的临床资料。入选标准:患儿符合TSC诊断标准<sup>[7]</sup>,具备以下2个主要特征,或1个主要特征加2个次要特征,或TSC基因阳性突变者。主要特征:<sup>[1]</sup>面部血管纤维瘤( $\geq 3$ 处);<sup>[2]</sup>多发性趾(指)甲周纤维瘤;<sup>[3]</sup>3块以上色素脱失斑;<sup>[4]</sup>鲨鱼皮样斑;<sup>[5]</sup>脑皮层结节;<sup>[6]</sup>室管膜下结节;<sup>[7]</sup>室管膜下巨细胞星形细胞瘤;<sup>[8]</sup>多发性视网膜结节状错构瘤;<sup>[9]</sup>心脏横纹肌瘤;<sup>[10]</sup>肺淋巴管肌瘤;<sup>[11]</sup>肾血管肌脂

瘤( $\geq 2$ )。次要特征:<sup>[1]</sup>多发性牙釉质破坏小凹陷;<sup>[2]</sup>口腔纤维瘤;<sup>[3]</sup>视网膜脱色斑;<sup>[4]</sup>皮肤“纸屑样”色素脱失斑;<sup>[5]</sup>多发性肾囊肿;<sup>[6]</sup>肾以外器官错构瘤。排除标准:TSC合并其他脑病(如脑炎、脑外伤等)患儿。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 临床表现和辅助检查** 回顾以上患儿临床资料,包括年龄、性别、家族史、查体,以及视频脑电图(日本光电脑电仪21导头皮电极)、头颅影像学(MR/CT)、心脏彩超等的检查结果。

**1.2.2 基因突变分析** 采集患儿及其父母抗凝外周血样本2 mL,提取基因组DNA,通过高通量测序得到原始数据,继之对原始数据分析,筛选出与疾病高度相关性的基因变异,应用Sanger测序技术对该位点进行检测和验证。

**1.2.3 回访** 电话随访患儿抗癫痫治疗后控制情况。

**1.2.4 统计学处理** 描述性分析,计数资料以例为表示。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

10例TSC伴癫痫患儿,均无不良出生史,3例有家族史。男性4例,女性6例,就诊年龄4月~10岁,<1岁7例,2岁3月1例, $\geq 3$ 岁2例。首次发作形式:3例痉挛发作,7例局灶性发作;其中1例早期局灶性后期出现痉挛发作,2例后期痉挛与局灶性发作共同存在。用药情况:4例单药,6例联合用药;其中氨已烯酸5例,奥卡西平4例,左乙拉西坦4例,雷帕霉素3例,丙戊酸钠2例,促皮质激素2例,托吡酯1例(见表1)。研究患儿中癫痫首发年龄小于1岁占70.00%,局灶性发作占70.00%,小于6月龄患儿以痉挛发作为主,单药疗效欠佳。

表1 10例TSC伴癫痫患儿一般情况

Table 1 General situation of 10 children with TSC with epilepsy

Sequence	Gender	Initial age	Seizure form	Medication process	Family history
1	Male	3 years	Focal	LEV, OXC	Yes
2	Male	More than 11 months	Focal, spasm	LEV, OXC→LEV, OXC, VGB	No
3	Female	More than 5 months	Spasm	VGB→VGB, RAPA	No
4	Female	4 months	Spasm	ACTH/prednisone, TPM→TPM, VGB	No
5	Female	2 years 3 months	Focal	OXC	Yes
6	Female	5 months	Focal	LEV	No
7	Male	4 months	Focal, spasm	VPA, RAPA→VPA, RAPA, VGB	No
8	Female	10 years	Focal	OXC	Yes
9	Female	More than 5 months	Spasm, focal	ACTH/prednisone, VPA→VPA, VGB, RAPA	No
10	Male	More than 9 months	Focal	LEV	No

Note: VGB: vigabatrin, OXC: oxcarbazepine, LEV: levetiracetam, RAPA: rapamycin, VPA: valproate acid, ACTH: Adrenocorticotropin, TPM: topiramate.

### 2.2 临床特征

大多数TSC患儿因癫痫发作或皮肤病变就医,故TSC患儿多以癫痫就诊我院神经科。本次研究选取的10例TSC患儿均伴癫痫发作;皮肤病变90.00%(9例),色素脱失斑8例(其中2例仅见1处),牛奶咖啡斑1例,面部皮脂腺瘤1例,未见鲨

鱼皮样斑、多发性趾(指)甲周纤维瘤;心脏横纹肌瘤占80.00%(8例);5例完善眼底筛查,1例异常,提示视网膜点状渗出样改变;10例均未见肾脏、肝脏、肺脏病变,见表2。

### 2.3 特殊检查(脑电图、神经影像学)

10例TSC伴癫痫患儿脑电图及头颅影像学(MR/CT)检查

表 2 10 例 TSC 伴癫痫患儿主要临床表型

Table 2 Main clinical phenotypes of 10 children with TSC with epilepsy

Sequence	Gemder	Initial age	Skin	Kidney	Heart	Fundus oculi	Nerve	Liver	Lungs
1	Male	3 years	+	-	-	+	+	-	-
2	Male	More than 11 months	+	-	+	/	+	-	-
3	Female	More than 5 months	+	-	+	-	+	-	-
4	Female	4 months	+	-	+	/	+	-	-
5	Female	2 years 3 months	-	-	+	-	+	-	-
6	Female	5 months	+	-	+	-	+	-	-
7	Male	4 months	+	-	+	/	+	-	-
8	Female	10 years	+	-	+	-	+	-	-
9	Female	More than 5 months	+	-	-	/	+	-	-
10	Male	More than 9 months	+	-	+	/	+	-	-

Note: "+" means abnormal, "-" means normal, "/" means no such inspection.

均提示异常:患儿 1:男,首发年龄 3 岁,脑电图显示左侧额区棘波、棘慢波、多棘慢波、慢波发放,监测到局灶性发作(左侧额区起始),神经影像学 CT 显示两侧侧脑室室管膜下数个点状高密度影,左侧顶叶斑片状高密度影,MR 显示左侧额叶白质区小片状长 T1 长 T2 信号,Flair 呈高信号。患儿 2:男,首发年龄 11 月余,脑电图显示多灶性棘波、慢波发放,额颞区著,监测到局灶性发作(左侧前头部起始),神经影像学 MR 显示双侧大脑半球皮层及皮层下可见散在片状长 T2 信号,Flair 呈高信号,侧脑室旁室管膜下可见散在结节状稍短 T1 稍短 T2 信号,孟氏孔区著。患儿 3:女,首发年龄 5 月余,脑电图显示广泛多灶性棘波、棘慢波、多棘慢波、慢波发放,监测到成串痉挛发作,神经影像学 MR 显示双侧大脑半球皮层及皮层下可见散在片状长 T2 信号,Flair 呈高信号,DWI 呈等信号,侧脑室旁室管膜下可见散在结节状稍短 T1 短 T2 信号。患儿 4:女,首发年龄 4 月,脑电图显示广泛多灶性不规则慢波、棘慢波、多棘慢波发放,监测到成串痉挛发作,神经影像学 MR 显示大小脑皮层发育不良,考虑 TSC。患儿 5:女,首发年龄 2 岁 3 月,脑电图显示右侧额颞区慢波、慢波复合快波、棘慢波发放,监测到局灶性发作(右侧颞区起始),神经影像学 CT 显示双侧室管膜下及左侧颞叶结节状钙化灶,MR 显示脑室内可疑结节样增生病变。患儿 6:女,首发年龄 5 月,脑电图显示睡眠期双颞区慢波、尖波不同步发放,神经影像学 CT 显示左侧顶叶及双侧侧脑室旁斑片状稍高密度影,MR 显示双侧脑室壁见多发小结节状短 T1 短 T2 信号,边缘清楚,大小不等,双侧不对称,向脑室内突出,大脑半球皮层内多发散在斑片状长 T2 信号,可延伸至皮层下,形态不规则,双侧不对称。患儿 7:男,首发年龄 4 月,脑电图显示睡眠期右侧颞区慢波发放,后颞区著,神经影像学 MR 显示双侧脑室壁、室管膜下见多发小结节状短 T1 短 T2 信号,边界清楚,大小不等,双侧不对称,向脑室内突出,两侧大脑半球皮层及皮层下片状稍长 T1 信号,额叶著。患儿 8:女,首发年龄 10 岁,脑电图显示睡眠期前头部棘波、棘慢波发放,右侧著,神经影像学 CT 显示 TSC,MR 显示双侧脑室壁见多发小结节状短 T1 短 T2 信号,边缘清楚,大小不等,双侧不对称,向侧脑室内

突出,大脑半球白质内多发散在斑片状长 T2 信号,Flair 高信号,可延伸至皮质下,双侧不对称。患儿 9:女,首发年龄 5 月余,脑电图显示广泛多灶性棘波、棘慢波、多棘慢波、慢波发放,监测到孤立或成串痉挛发作,局灶性发作(右侧枕区起始),神经影像学 MR 显示双侧脑室壁见多发小结节状短 T1 短 T2 信号,边缘清楚,大小不等,双侧不对称,向侧脑室内突出,大脑半球白质内多发散在斑片状长 T2 信号,Flair 稍高信号,可延伸至皮质下,双侧不对称。患儿 10:男,首发年龄 9 月余,脑电图显示双侧 Rolandic、枕区棘波、棘慢波、多棘慢波、慢波发放,神经影像学 CT 显示提示 TSC,MR 显示双侧脑室壁见多发小结节状短 T1 短 T2 信号,边缘清楚,大小不等,双侧不对称,向侧脑室内突出,大脑半球白质内多发散在斑片状长 T2 信号,Flair 高信号,可延伸至皮质下,双侧不对称,左侧孟氏区结节状异常信号,大小约 9×14 mm,室管膜下巨细胞星形细胞瘤。视频脑电图痫样波额颞区 60.00%(6 例),广泛多灶 30.00%(3 例),Rolandic、枕区 10.00%(1 例),随年龄增大,前头部渐显著。检查中 5 例患儿同时行 MR 和 CT,余 5 例仅完成头颅 MR。影像学异常皮层/皮层下 100.00%(10 例),双侧室管膜/室管膜下 90.00%(9 例),室管膜下巨细胞星形细胞瘤 10.00%(1 例)。

## 2.4 基因分析

在本次研究中,30.00% 患儿(3 例)具有 TSC1 的致病性变异,70.00%(7 例)有 TSC2 的致病性变异。TSC1 包括错义 2 例和移码 1 例。TSC2 包括错义 3 例,移码 3 例及剪接位点突变 1 例。在 TSC1 组中,发现了第 15、20 外显子及第 7 内含子突变。TSC2 基因有第 22、27、35、38、41 外显子及第 23 内含子突变,其中第 41 外显子具有较高的突变概率(14.00%)(见表 3)。2 例检测出家族变异,1 例父母未行检查,但伴临床皮肤表现(面部皮脂腺瘤、色素脱失斑),余 7 例均未检测出家族变异。患儿基因突变图片见图 1。

## 2.5 用药后电话随访

用药 1 年后电话随访,80.00%(8 例)患儿癫痫发作停止,家族遗传 100.00%(3 例),自身突变 5 例,5 例局灶性,2 例痉挛,1 例痉挛伴可疑局灶,5 例左乙拉西坦、奥卡西平单药或联

合使用,1例氨已烯酸加雷帕霉素使用,1例托吡酯联合氨己烯酸使用,1例丙戊酸钠、雷帕霉素和氨己烯酸联合使用。2例(病

表 3 10 例 TSC 伴癫痫患儿基因突变  
Table 3 Gene mutation in 10 children with TSC with epilepsy

Sequence	Gene	Position	Mutation type	Nucleic acid alteration	Amino acid change	Familial variation
1	TSC1	exon20	Frameshift mutation	->A	p.E839Efs*65	/
2	TSC1	exon15	Missense mutation	CGA->TGA	p.R500X,665	No
3	TSC2	exon35	Missense mutation	CAG->TAG	p.Q1503X,305	No
4	TSC2	exon41	Frameshift mutation	CGGCTCCGCCACAT- CAAG->-	p.R1743 K1748	No
5	TSC1	IVS7	Missense mutation	c.664-10 A->G	-	His mother hybrid
6	TSC2	exon22	Frameshift mutation	TCTAC->-	p.Y790	No
7	TSC2	exon27	Frameshift mutation	GAA->-	p.Asn1017fs	No
8	TSC2	exon41	Missense mutation	CCG->CTG	p.R1743W	His father hybrid
9	TSC2	exon38	Splicing site mutation	c.4850-2 A>G	-	No
10	TSC2	IVS23	Missense mutation	c.2639+2 T->C	-	No

Note: "/" means not checked.

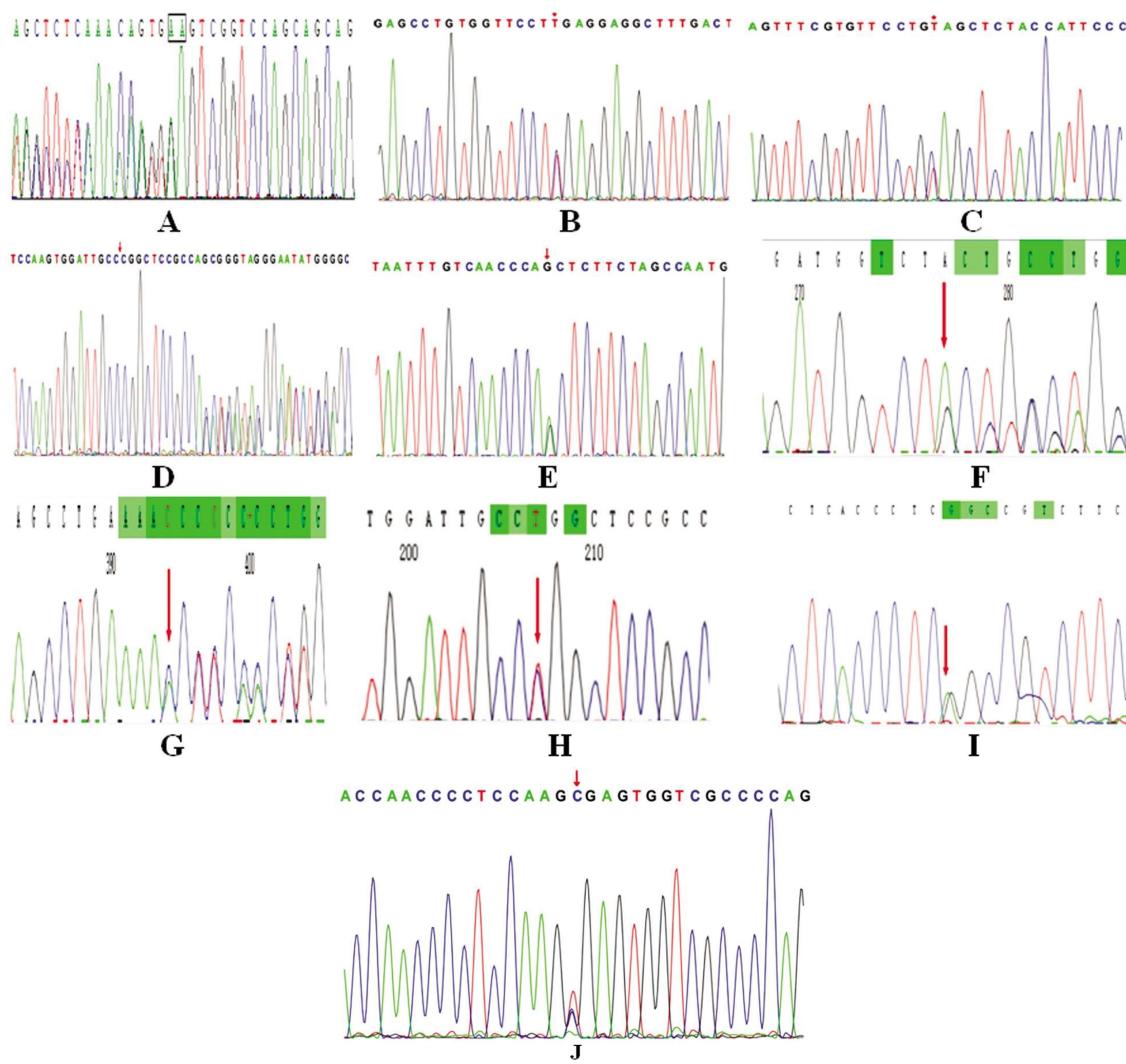


图 1 10 个患儿的基因突变图片

Fig.1 Picture of gene mutation in 10 children

Note: Figure A-J shows the gene mutation pictures of children 1-10 respectively

### 3 讨论

TSC 是一种多系统性常染色体显性遗传性疾病,主要是由于分别编码错构瘤蛋白和马铃薯蛋白的肿瘤抑制基因 TSC1(9q34)或 TSC2(16p13.3)突变,致相应蛋白缺乏,异二聚体形成异常,雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mTORC1)转导通路激活,引起错构瘤在大脑、皮肤、心脏、肾脏、肝脏和肺部生长,从而影响这些器官的功能<sup>[11,13]</sup>,故表型多样,其中癫痫发作是其最常见的神经系统症状之一,亦是大多数患儿就诊的重要原因。

有研究表明 TSC 患者癫痫发病率高达 62%-93%<sup>[14,15]</sup>。男女患病率大致相同,多数 1 岁前出现首次癫痫样发作,发作形式可表现为局灶性,先于痉挛早期出现,后可与之共同存在或演变为痉挛<sup>[16-18]</sup>。本研究 10 例 TSC 伴癫痫患儿,男性:女性为 2:3,70.00%(7 例)1 岁内发病,7 例首次局灶性发作,其中 1 例后期转化为痉挛发作,1 例后期痉挛与局灶共存,与既往研究相符<sup>[19]</sup>。研究发现小于 6 月龄患儿首次发作以痉挛为主,且单药疗效欠佳,这与文献报道 TSC 患儿中婴儿痉挛症的平均年龄为 0.4 岁接近<sup>[20]</sup>。本次研究患儿视频脑电图痫样波前头部多见,随年龄增长尤为显著;伴家族遗传患儿均表现为局灶性发作,部分可单药控制,但因本次样本量少可能产生偏倚,故有待进一步研究。

在 TSC 患儿的一生中,其临床表现不断变化,除癫痫发作外,临幊上还可见皮肤、心脏、眼底、肾脏等多系统异常<sup>[21-23]</sup>。研究显示 TSC 患者各脏器病变发生率分别为<sup>[24,25]</sup>:皮肤(色素脱失斑、面部血管纤维瘤、鲨鱼皮样斑等)90%以上,肾脏(肾血管平滑肌脂肪瘤、肾脏囊肿等)80%左右,青春期明显,心脏(横纹肌瘤等)50%-70%,眼底(视网膜错构瘤等)30%-50%,神经系统(癫痫、神经影像学检查、认知障碍等)70%-90%,约 5-15% 存在细胞室管膜下巨细胞星形细胞瘤,肝脏(肝脏血管平滑肌脂肪瘤等)罕见,肺部(淋巴管平滑肌瘤病)40%左右。本次病例皮肤病变 90.00%(9 例),与文献报道相近<sup>[20]</sup>,但多为色素脱失斑,其他皮肤病变少见,可能与样本年龄构成偏小,皮肤改变未完全显现有关;100.00% 伴癫痫发作及神经影像学皮层/皮层下异常,90.00% 双侧室管膜/室管膜下异常,10.00% 室管膜下巨细胞星形细胞瘤,80.00% 心脏横纹肌瘤,均偏高于既往文献<sup>[27]</sup>,与特殊就诊人群相关,需长期随诊,增加样本来源方向;眼底(20.00%)、肾脏、肝脏、肺部未见病变,这可能与脏器本身发病率低及研究样本年龄小有关。

TSC 虽有一定的家族遗传性,但仍有 70% 的散发病例为自身细胞突变引起<sup>[28]</sup>。本研究中,10 例 TSC 伴癫痫患儿 3 例伴家族变异,其中 2 例基因检出,1 例临床表现,余 7 例均为自身突变。有研究显示,TSC 患儿中 TSC2 基因突变较 TSC1 更为常见,且神经系统损害严重<sup>[29,30]</sup>,TSC 伴癫痫患儿中 TSC2 基因突变痉挛发生率高于 TSC1,多发病年龄小,建议早期治疗<sup>[20]</sup>。本次研究患儿中 30.00% 病例 TSC1 突变,70.00% TSC2,首次为痉挛发作患儿均为 TSC2 变异,且发病年龄小于 6 月龄,后期随访发现 TSC1 突变组 33% 需添加用药,而 TSC2 组为 57%,且 TSC2 组联合用药种类更多,2 例未缓解病例中 TSC2 突变患儿疗效尤差,拟行手术治疗。本文基因突变有错义(50%)、移码(40%)、剪接位点(10%)等多种形式,其中 TSC2 组第 41 外

显子具有较高的突变率,这在既往中国人群研究中得到证实<sup>[31]</sup>。

综上所述,本研究显示 TSC 伴癫痫患儿男女发病无差异性,临床表现多样,散发病例高于家族遗传,多于 1 岁内发病,首次发作常为局灶性。病变均与 TSC1 或 TSC2 基因突变相关,TSC2 突变更常见,且临床表现严重,痉挛发生率高,发病年龄小,他们中大多数需长期接受 2-3 种药物治疗,仍有部分患儿未实现癫痫发作的完全控制。因此,TSC 伴癫痫患儿充分掌握临床表现,积极完善基因突变分析,对于早期确诊、指导临床用药、判定预后及遗传咨询均具有重要意义。本次研究仍有不足之处,如样本量较少,来源单一,需长期随诊,增加样本量,同时拓宽来源,深入了解 TSC 患儿临床及基因特点,为提供更精准的治疗打下基础。

### 参 考 文 献(References)

- Arbune AA, Toron BR, Lupescu IC, et al. Tuberous sclerosis with negative genetic testing and multiple cerebral cavernomas: A new association [Case report][J]. Exp Ther Med, 2021, 22(4): 1183
- Bąbol-Pokora K, Bielska M, Bobeff K, et al. A multistep approach to the genotype-phenotype analysis of Polish patients with tuberous sclerosis complex[J]. Eur J Med Genet, 2021, 64(10): 104309
- Darling TN, Thiele EA, Moss J. TSC1 and TSC2 Genotype in Tuberous Sclerosis Complex: Are Other Manifestations of this Multisystem Disease Affected by Genotype? [J]. Ann Am Thorac Soc, 2021, 18(5): 775-777
- Sauter M, Belousova E, Benedik MP, et al. Rare manifestations and malignancies in tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA)[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 301
- Mizuguchi M, Ohsawa M, Kashii H, et al. Brain Symptoms of Tuberous Sclerosis Complex: Pathogenesis and Treatment[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6677
- Zöllner JP, Conradi N, Sauter M, et al. Quality of life and its predictors in adults with tuberous sclerosis complex (TSC): a multicentre cohort study from Germany[J]. Neurol Res Pract, 2021, 3(1): 35
- 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 Neur, 2013, 49 (4): 243-254
- Sadowski K, Kotulska K, Schwartz RA, et al. Systemic effects of treatment with mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex: a comprehensive review [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016, 30 (4): 586-594
- Jeong A, Wong M. Systemic disease manifestations associated with epilepsy in tuberous sclerosis complex [J]. Epilepsia, 2016, 57 (9): 1443-1449
- Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex [J]. Epilepsia, 2010, 51 (7): 1236-1241
- 王乐,秦娜,郝美美,等.中国结节性硬化症患者的临床特点及诊断现状分析[J].现代生物医学进展,2019,19(8): 1567-1572
- Pfirrmann P, Combe C, Rigothier C. Tuberous sclerosis complex: A review[J]. Rev Med Interne, 2021, 42(10): 714-721

- [13] Reis LB, Filippi-Chiela EC, Ashton-Prolla P, et al. The paradox of autophagy in Tuberous Sclerosis Complex [J]. *Genet Mol Biol*, 2021, 44(2): e20200014
- [14] Wheless JW, Almoazen H. A novel topical rapamycin cream for the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex [J]. *J Child Neurol*, 2013, 28(7): 933-936
- [15] 李花, 胡湘蜀, 沈鼎烈, 等. 伴有癫痫发作的结节性硬化症患者的脑电图特点[J]. 脑与神经疾病杂志, 2013, 21(2): 81-83
- [16] Kija E, Schlegel B, Samia P, et al. Tuberous sclerosis complex in the Western Cape, South Africa: The clinical presentation features [J]. *S Afr Med J*, 2017, 107(4): 295-298
- [17] Devlin LA, Shepherd CH, Crawford H, et al. Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2006, 48(6): 495-499
- [18] Movahed-Ezazi M, Schwartz PJ, Zimmerman DL, et al. Subependymal Giant Cell Astrocytoma in a 79-Year-Old Woman without Clinical Features of Tuberous Sclerosis: A Case Report [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2021, 80(2): 199-201
- [19] 刘朵朵, 仲津漫, 李晓会, 等. 结节性硬化症的临床特征及影像学诊断[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2021, 42(3): 433-437
- [20] Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, et al. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study [J]. *Epilepsia Open*, 2018, 4(1): 73-84
- [21] Cantarín-Extremera V, Bernardino-Cuesta B, Martín-Villaescusa C, et al. Tuberous sclerosis complex: analysis of areas of involvement, treatment progress and translation to routine clinical practice in a cohort of paediatric patients[J]. *Rev Neurol*, 2021, 73(5): 141-150
- [22] Cukovic D, Bagla S, Ukasik D, et al. Exosomes in Epilepsy of Tuberous Sclerosis Complex: Carriers of Pro-Inflammatory MicroRNAs[J]. *Noncoding RNA*, 2021, 7(3): 40
- [23] 冯晓强, 苏旭江, 夏从羊, 等. 结节性硬化症所致癫痫性精神障碍患者的头颅 CT、MRI 比较 [J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2012, 10(5): 428-430
- [24] Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria[J]. *An Bras Dermatol*, 2018, 93(3): 323-331
- [25] 祝炼. 结节性硬化症所致癫痫患儿的 CT 诊断及临床特点 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2016, 14(1): 21-23
- [26] 王苗, 杨理明, 杨赛, 等. 儿童结节性硬化症合并癫痫临床特点及基因分析[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(11): 814-817
- [27] 李花, 胡湘蜀, 沈鼎烈, 等. 伴有癫痫发作的结节性硬化症患者的临床特点[J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(10): 920-923
- [28] Reis LB, Konzen D, Netto CBO, et al. Tuberous Sclerosis Complex with rare associated findings in the gastrointestinal system: a case report and review of the literature [J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 394
- [29] 梅道启, 符娜, 秦炳. 结节性硬化症 TSC1 和 TSC2 基因型与临床表型相关性研究[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(9): 678-682
- [30] Almabarak S, Almuhaizea M, Abukhaled M, et al. Tuberous Sclerosis Complex: Clinical Spectrum and Epilepsy: A Retrospective Chart Review Study[J]. *Transl Neurosci*, 2018, 9(12): 154-160
- [31] Lin S, Zeng JB, Zhao GX, et al. Tuberous Sclerosis Complex in Chinese patients: Phenotypic analysis and mutational screening of TSC1/TSC2 genes[J]. *Seizure*, 2019, 71(10): 322-327

## (上接第 1200 页)

- [20] 陈燕, 张耀全, 胡宏. 海昆肾喜胶囊治疗糖尿病肾病 98 例的临床疗效[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(14): 1628-1630
- [21] 刘枚芳, 黄家威, 何嘉炜, 等. 海昆肾喜胶囊治疗慢性肾功能衰竭的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2017, 28(27): 3801-3804
- [22] 黎雾峰, 王晶, 王毅, 等. 参芪地黄汤联合海昆肾喜胶囊辅助治疗对慢性肾衰竭患者肾功能及氧化应激的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(29): 3222-3225, 3235
- [23] 罗伯珣, 张卫平, 王骏. 海昆肾喜胶囊联合来氟米特治疗慢性肾小球肾炎的效果及对内皮细胞功能和免疫功能的影响[J]. 中国医药导报, 2020, 17(23): 107-110
- [24] Zheng H, Liu Z. Effect of calcitriol combined with sevelamer carbonate on serum parathyroid hormone in patients with chronic renal failure[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2020, 66(2): 31-35
- [25] 李娟, 卢婉君, 龚书豪, 等. 慢性肾衰竭腹膜透析患者微炎症状态的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2021, 61(3): 80-83
- [26] Woźny Ł, Żywiec J, Gosek K, et al. Association of CX3CR1 Gene Polymorphisms with Fractalkine, Fractalkine Receptor, and C-Reactive Protein Levels in Patients with Kidney Failure [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(4): 2202
- [27] 张建国. 海昆肾喜胶囊联合常规西医药物改善糖尿病肾病患者肾功能的分子机制研究 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23 (6): 766-768, 772
- [28] 马志俊, 金立民, 王先荣. 海昆肾喜胶囊对慢性肾衰竭大鼠肾功能的保护作用[J]. 西部医学, 2019, 31(2): 198-202
- [29] 周瑞琴, 孟国正. 海昆肾喜胶囊联合氢氯噻嗪治疗慢性肾功能衰竭的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(8): 2458-2462
- [30] 冯绍华. 海昆肾喜胶囊联合丹参注射液治疗慢性肾衰竭疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(13): 1383-1384, 1388