

# 儿童结节性硬化症合并癫痫临床特点分析

李东 张玉琴 于晓莉 刘丽珍 赵滨

**【摘要】** 目的 探讨儿童结节性硬化症合并癫痫的临床特征。方法 对 36 例结节性硬化症合并癫痫患儿的临床资料进行分析。结果 所有患儿均以癫痫发作为首发症状,发病年龄 < 1 岁 23 例 (63.89%)、1~3 岁 8 例 (22.22%)、> 3 岁 5 例 (13.89%); 发作类型以部分性发作 [12 例 (33.33%)]、全面性发作 [5 例 (13.89%)]、痉挛发作 [7 例 (19.44%)] 和混合性发作 [12 例 (33.33%)] 为主,其中伴智力低下或发育落后者 19 例 (67.86%)。MRI 可见室管膜下结节 (30 例),部分病例 [26 例 (86.67%)] 伴皮质和皮质下结节、室管膜下巨细胞型星形细胞瘤 2 例 (6.67%) 或巨脑回畸形 1 例 (3.33%)。脑电图显示发作间期痫样放电 [34 例 (94.44%)]、表现为多灶性放电 [12 例 (35.29%)]、广泛性放电 [8 例 (23.53%)]、局限性放电 [7 例 (20.59%)] 和高度失律 [7 例 (20.59%)]。其中 8 例监测到临床发作,包括痉挛发作 (4 例)、局灶性发作 (3 例)、肌阵挛发作 (1 例)。17 例患儿 (47.22%) 服用 1 种抗癫痫药物、12 例 (33.33%) 服用 2 种药物、7 例 (19.44%) 服用 3 种药物,其中手术治疗 1 例;随访 0.50~10 年,无发作 7 例 (19.44%),有效 16 例 (44.44%),无效 13 例 (36.11%)。结论 癫痫发作是儿童结节性硬化症最常见的神经系统表现,多在婴儿期发病,主要发作类型为部分性发作和痉挛发作,多数患儿抗癫痫药物治疗有效。

**【关键词】** 结节性硬化症; 癫痫; 脑电描记术; 儿童

## Clinical features of tuberous sclerosis complex in children with epilepsy

LI Dong, ZHANG Yu-qin, YU Xiao-li, LIU Li-zhen, ZHAO Bin

Department of Neurology, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China

Corresponding author: ZHANG Yu-qin (Email: zhangyuqin0809@sina.com)

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical features of tuberous sclerosis complex (TSC) in children with epilepsy. **Methods** The clinical data of 36 TSC children complicated with epilepsy were analyzed retrospectively. **Results** All children had epilepsy as first symptom: 23 cases of seizures happened on age less than one year old (63.89%), 8 cases on age 1-3 years old (22.22%), and 5 cases on age more than 3 years old (13.89%). Main attack types were as follows: 12 cases with focal seizures (33.33%), 5 cases with generalized seizures (13.89%), 7 cases with spasms (19.44%) and 12 cases (33.33%) with mixed seizures. Mental retardation was found in 19 cases (67.86%). Among 30 cases who received brain MRI examination, all had subependymal nodules, 26 cases (86.67%) were complicated with cortical and subcortical nodules, 2 cases (6.67%) with subependymal giant cell astrocytoma (SEGA), one case (3.33%) with pachygyria. EEG examination showed interictal epileptiform discharges in 34 cases (94.44%), including multifocal discharges in 12 patients (35.29%), generalized discharges in 8 patients (23.53%), focal discharges and hypsarrhythmia in 7 patients (20.59%) respectively. Seizures were monitored in 8 patients, and the types included spasms in 4 cases, focal seizures in 3 cases, and myoclonic seizures in one case. Seventeen cases (47.22%) took one single antiepileptic drug, 12 cases (33.33%) took two drugs, and 7 cases (19.44%) took three drugs, while one of them underwent surgical treatment. After 0.50-10 year follow-up, seizures free happened in 7 cases (19.44%), improved in 16 cases (44.44%), and invalid in 13 cases (36.11%). **Conclusions** Epilepsy is the most common nervous system performance in children TSC, and most seizures begin to happen in infants. The main types of onset are partial seizures and spasms. Most of the patients get improved with antiepileptic drugs.

**【Key words】** Tuberous sclerosis; Epilepsy; Electroencephalography; Child

结节性硬化症(TSC)是神经皮肤综合征中相对

常见的一种类型,为常染色体显性遗传性疾病,但约 2/3 的患者无阳性家族史。临床主要表现为脑、皮肤、心脏、肾脏等多器官受累,尤以脑组织多发性结节为特征,如室管膜下和大脑皮质<sup>[1]</sup>;儿童则以癫

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.12.011

作者单位: 300074 天津市儿童医院神经内科

通讯作者: 张玉琴 (Email: zhangyuqin0809@sina.com)

痫发作、智力减退或皮肤色素脱失斑常见。笔者对天津市儿童医院神经内科明确诊断的 36 例结节性硬化症合并癫痫患儿的临床资料进行回顾分析,以为临床诊断与治疗提供参考。

## 资料与方法

### 一、一般资料

选择 2004 年 1 月-2014 年 1 月在天津市儿童医院门诊就诊或住院治疗的结节性硬化症合并癫痫患儿共 36 例,男性 23 例,女性 13 例;年龄为 7 个月至 13 岁,中位年龄 31 个月。其中 11 例有阳性家族史,分别为父亲(7 例)或母亲(4 例)患有结节性硬化症。

### 二、研究方法

1. 辅助检查 (1)影像学检查:36 例中 30 例行 MRI 检查、6 例行 CT 检查。(2)脑电图检查:所有患者均行脑电图检查,动态脑电图(AEEG)20 例、视频脑电图(VEEG)16 例。(3)超声检查:36 例中 30 例行腹部 B 超检查、32 例行超声心动图检查。(4)其他检查:36 例中 18 例行眼底镜检查。

2. 结节性硬化症诊断标准 2012 年第二届国际结节性硬化症共识会议<sup>[2]</sup>更新和简化了改良 Gomez 标准(1998 年版)<sup>[3]</sup>。(1)增加基因学检测项目:只要证实存在结节性硬化症致病基因 *TSC1* 或 *TSC2* 致病性突变,即可明确诊断。(2)对原有标准进行简化:由原来的临床确诊、可能、可疑三层诊断合并为临床确诊和可能两层诊断。本研究入组患儿均符合新的诊断标准。

3. 智力低下或发育落后诊断标准 本组年龄 ≤ 6 岁的患儿行 Gesell 发育诊断量表测试,5 项行为领域分别为适应性行为、粗大运动、精细动作、语言和个人-社会行为领域。各行为领域中发育水平以发育商(DQ)表示,DQ < 75 分即为发育落后、超过 2 个行为领域存在发育落后即诊断为全面发育落后;本组年龄 > 6 岁的患儿采用韦氏儿童智力量表(WISC)评价,以智商(IQ) < 70 分为智力低下。

4. 疗效评价标准 无发作:发作频率减少 100%;有效:发作频率减少 ≥ 50%;无效:发作频率减少 < 50%<sup>[4]</sup>。

## 结 果

### 一、癫痫发作临床分析

1. 首次发作年龄 本组 36 例患儿首次发作年

龄为 18 天至 11 岁、中位年龄为 11 个月,其中 < 1 岁 23 例占 63.89%、1~3 岁 8 例占 22.22%、> 3 岁 5 例占 13.89%。

2. 发作类型 癫痫发作类型据 2010 年国际抗癫痫联盟(ILAE)公布的癫痫发作分类标准<sup>[5]</sup>,24 例(66.67%)表现为 1 种发作类型,分别为部分性发作(12 例占 33.33%)、痉挛发作(7 例占 19.44%)、强直发作(3 例占 8.33%)、阵挛发作(2 例占 5.56%);12 例(33.33%)为混合性发作,其中 9 例(25%)为两种发作类型兼存,包括部分性发作+痉挛发作(4 例)、强直发作+肌阵挛发作(3 例)、阵挛发作+非典型失神发作(2 例),余 3 例(8.33%)为 3 种发作类型并存,表现为部分性发作+痉挛发作+阵挛发作(2 例)、部分性发作+强直发作+失张力发作(1 例,表 1)。本组有 13 例患儿(36.11%)出现痉挛发作,均为 1 岁前发病,单纯痉挛发作 7 例、痉挛发作伴其他发作 6 例;有 5 例痉挛发作患儿和其他发作类型相互转变,表现形式为由痉挛发作转变为部分性发作(3 例)或由部分性发作转变为痉挛发作(2 例)。

3. 发作频率与持续时间 所有发作类型中以痉挛发作频率最高,为 10~100 次/d;其他发作类型为 3~10 次/年。本组有 6 例患儿(16.67%)呈癫痫持续状态(SE)。

4. 智力低下或发育落后 本组有 20 例年龄 ≤ 6 岁的患儿行 Gesell 发育诊断量表测试,8 例年龄 > 6 岁患儿行韦氏儿童智力量表评价。结果显示,智力低下或发育落后者 19 例占 67.86%,其中年龄 ≤ 6 岁 16 例、> 6 岁 3 例。在 16 例年龄 ≤ 6 岁发育落后患儿中 12 例为全面发育落后,即超过 2 个行为领域存在发育落后。各行为领域发育落后发生频率依次为粗大运动落后(15/16 例)、适应性行为落后(12/16 例)、语言落后(10/16 例)等。本组 13 例痉挛发作患儿全部合并不同程度智力低下/发育落后。

### 二、脑电图表现

本组患儿脑电图异常 34 例占 94.44%、正常 2 例占 5.56%。其中 34 例发作间期可见痫样放电,表现为多灶性放电(12 例占 35.29%)、广泛性放电(8 例占 23.53%)、局限性放电(7 例占 20.59%)、高度失律(7 例占 20.59%,图 1)。多灶性和局限性放电主要分布于额颞区,双侧未见明显差异(左侧 13 例、右侧 12 例);10 例(27.78%)见慢波背景电活动。脑电图监测中 8 例出现临床发作,表现为痉挛发作(4 例)、局灶性发作(3 例)和肌阵挛发作(1 例,图 2)。

表 1 本组 36 例患儿癫痫发作临床特点 例 (%)

Table 1. Characteristics of seizures in 36 cases case (%)

Onset age (year)	Seizure type				Total	Number of seizure type			
	Partial	Generalized	Spasm	Mixed		1 type	2 types	3 types	Total
<1	5 (13.89)	2 ( 5.56)	7 (19.44)	9 (25.00)	23 ( 63.89)	14 (38.89)	6 (16.67)	3 (8.33)	23 ( 63.89)
1-3	4 (11.11)	2 ( 5.56)	0 ( 0.00)	2 ( 5.56)	8 ( 22.22)	6 (16.67)	2 ( 5.56)	0 (0.00)	8 ( 22.22)
>3	3 ( 8.33)	1 ( 2.78)	0 ( 0.00)	1 ( 2.78)	5 ( 13.89)	4 (11.11)	1 ( 2.78)	0 (0.00)	5 ( 13.89)
Total	12 (33.33)	5 (13.89)	7 (19.44)	12 (33.33)	36 (100.00)	24 (66.67)	9 (25.00)	3 (8.33)	36 (100.00)

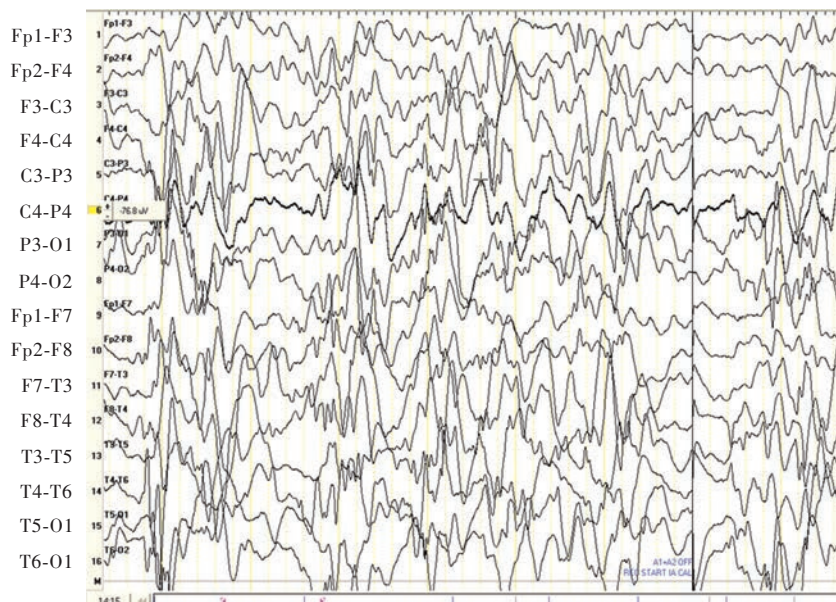


图 1 男性患儿, 9 月龄。临床表现为痉挛发作, 发作间期脑电图表现为高度失律

Figure 1 A 9-month-old boy presented spasms and hypsarrhythmia in interictal EEG.

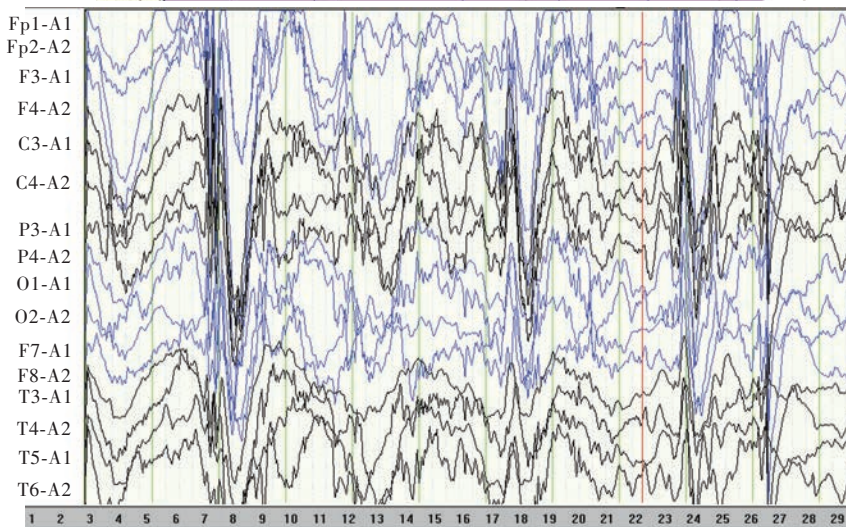


图 2 男性患儿, 9 岁。临床表现为肌阵挛发作。发作间期脑电图呈现全导联棘-慢复合波、多棘-慢复合波

Figure 2 A 9-year-old boy presented myoclonic seizures. Interictal EEG revealed generalized spike-slow waves and polyspike-slow waves.

### 三、影像学表现

本组有 30 例患儿行头部 MRI 检查, 均显示室管膜下结节 (图 3), 其中 26 例 (86.67%) 伴皮质和皮质下结节 (图 4)、2 例 (6.67%) 伴室管膜下巨细胞型星形细胞瘤 (SEGA, 图 4)、1 例 (3.33%) 伴巨脑回畸形; 14 例 (46.67%) 伴脑外间隙、脑室增宽。其余 6 例患

儿行头部 CT 检查, 发现室管膜下钙化灶。

### 四、其他脏器损害

本组患儿均有皮肤色素脱失斑, 同时兼有面部血管纤维瘤 (14 例占 38.89%)、鲨鱼皮样斑 (5 例占 13.89%)、指 (趾) 纤维瘤病 (3 例占 8.33%)、牛奶咖啡斑 (1 例占 2.78%), 以及心脏横纹肌瘤 (14/32 例)、肾



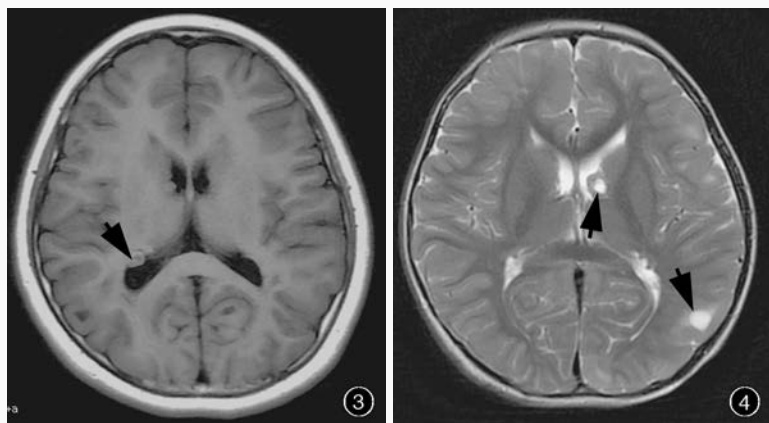


图3 男性患儿,5岁。临床表现为部分性发作。横断面T<sub>1</sub>WI显示室管膜下结节(箭头所示)

图4 女性患儿,7岁。临床表现为混合性发作。横断面T<sub>2</sub>WI显示左侧颞枕交界区皮质结节、左侧侧脑室结节样占位性改变(箭头所示),考虑室管膜下巨细胞型星形细胞瘤

Figure 3 A 5-year-old boy presented partial seizures. Axial T<sub>1</sub>WI showed subependymal nodules (arrow indicates).

Figure 4 A 7-year-old girl presented mixed seizures. Axial T<sub>2</sub>WI showed cortical nodules in the occipitotemporal junction and nodular mass in left lateral ventricle (arrows indicate), considering SEGA.

表2 本组36例患儿抗癫痫药物治疗效果的评价 例(%)

Table 2. Therapeutic effect of antiepileptic drugs on 36 cases case (%)

Onset age (year)	Number of AEDs				Effect			
	Single	Two	Three	Total	Seizure free	Effective	Invalid	Total
<1	6 (16.67)	10 (27.78)	7 (19.44)	23 ( 63.89)	2 ( 5.56)	9 (25.00)	12 (33.33)	23 ( 63.89)
1-3	6 (16.67)	2 ( 5.56)	0 ( 0.00)	8 ( 22.22)	3 ( 8.33)	4 (11.11)	1 ( 2.78)	8 ( 22.22)
>3	5 (13.89)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	5 ( 13.89)	2 ( 5.56)	3 ( 8.33)	0 ( 0.00)	5 ( 13.89)
Total	17 (47.22)	12 (33.33)	7 (19.44)	36 (100.00)	7 (19.44)	16 (44.44)	13 (36.11)	36 (100.00)

AEDs, antiepileptic drugs, 抗癫痫药物

血管平滑肌脂肪瘤(9/30例)、肝血管平滑肌脂肪瘤(3/30例)、视网膜错构瘤(2/18例)。

五、治疗与随访

1. 药物治疗 36例患儿均持续服用抗癫痫药物0.50~6年,中位服药时间1.92年。其中17例(47.22%)采用单药治疗,包括托吡酯(5例)、丙戊酸(4例)、左乙拉西坦(3例)、拉莫三嗪(2例)、奥卡西平(2例)和苯巴比妥(1例);12例(33.33%)行两种药物联合治疗,分别为丙戊酸+拉莫三嗪(4例)、丙戊酸+托吡酯(3例)、托吡酯+氨己烯酸(3例)、托吡酯+左乙拉西坦(2例);7例(19.44%)采用3种药物联合治疗,即丙戊酸+拉莫三嗪+硝西洋(3例)、丙戊酸+拉莫三嗪+托吡酯(2例)、左乙拉西坦+拉莫三嗪+托吡酯(2例)。

2. 随访 本组36例患儿共随访0.50~10年。结果显示,无发作7例占19.44%、有效16例占44.44%、无效13例占36.11%(表2)。其中1例因伴室管膜下巨细胞型星形细胞瘤而行手术治疗,术后服用抗癫痫药物有效。7例无发作患儿中6例为单药治疗(托吡酯2例、丙戊酸2例、拉莫三嗪和苯巴比妥各1例),余1例为两种药物联合治疗(托吡酯+氨己烯酸),服药时间为2~6年,随访2~10年,其中

2例停药3~4年,癫痫未复发。16例治疗有效患儿中11例为单药治疗(托吡酯和左乙拉西坦各3例、丙戊酸和奥卡西平各2例、拉莫三嗪1例)、4例为两种药物联合治疗(丙戊酸+拉莫三嗪2例、丙戊酸+托吡酯和托吡酯+氨己烯酸各1例)、1例为3种药物联合治疗(左乙拉西坦+拉莫三嗪+托吡酯),服药和随访时间为1~4年,迄今仍未停药。13例治疗无效患儿均采取联合治疗方案,服药和随访时间0.50~5年。13例痉挛发作患儿中1例无发作、1例有效,所用抗癫痫药物均为托吡酯+氨己烯酸。本组36例患儿中24例(66.67%)服药1~2年复查脑电图,7例改善、17例无明显变化。

讨 论

结节性硬化症是一种常染色体显性遗传性疾病,其致病基因分为两种类型,即TSC1定位于9q34、TSC2定位于16p13.3。TSC基因产物错构素或马铃薯球蛋白发生基因突变激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR),导致结节性硬化症患者脑组织、肾脏、心脏、肺和其他器官产生错构瘤,对机体造成损害。大量研究业已表明,mTOR信号转导通路与癫痫的发生发展具有重要联系,该通路异常激

活是癫痫发生与发展的潜在病理学机制。

癫痫发作是结节性硬化症患儿首次发病和初次就诊的常见神经系统表现,通常在 1 岁内出现,并伴有神经发育和认知障碍<sup>[6-7]</sup>。结节性硬化症合并癫痫的发作类型呈多样化,同时有多种发作类型者临床十分常见。在年龄 < 1 岁的患儿中,约有 33% 呈痉挛发作,并可伴有其他发作类型或与其他发作类型相互转变<sup>[8-9]</sup>。本组 36 例患儿中 23 例(63.89%)于 1 岁内出现癫痫发作,其中 13 例(36.11%)病程中曾有痉挛发作、9 例为混合性发作,17 例采取抗癫痫药物联合治疗方案,但 12 例治疗无效。而年龄 > 3 岁的 5 例患儿中仅 1 例为混合性发作,5 例均采用单药治疗且均有效,表明 1 岁以内发病的患儿以痉挛发作和多种发作类型兼有为特征,预后不良。Jansen 等<sup>[10]</sup>研究发现,约有 50% 的结节性硬化症患儿有不同程度的智力低下或发育落后。在有痉挛发作史的患儿中,85% ~ 100% 存在中至重度智力低下或发育落后,且低发病年龄、难治性癫痫与智力低下或发育落后具有明显关联性<sup>[10-11]</sup>。在本研究中,19 例伴智力低下或发育落后的患儿中 16 例首次发作年龄 < 1 岁,13 例痉挛发作患儿均合并智力低下或发育落后。

本研究 36 例患儿中 26 例存在皮质和皮质下结节,有研究表明,结节性硬化症的癫痫发作主要源于皮质结节或其周围皮质,部分患者虽然皮质有多个结节,但常仅一个结节可能为当前发病的责任致痫灶<sup>[12-13]</sup>,目前致病性结节的确定主要通过分析发作期脑电图起始部位与头部 MRI 所显示皮质结节的一致性进行判断<sup>[14]</sup>。结节数目与癫痫发病年龄和难治性癫痫有无关联性的问题尚存争议。早期研究显示,结节数目越多,癫痫发病年龄越早,越易转变为难治性癫痫;而近年研究却显示,结节数目与癫痫发病年龄和难治性癫痫并无完全关联性<sup>[15-16]</sup>。本组有 10 例患儿脑电图伴慢波背景电活动,推测可能与皮质下白质病变有关,也可能与频繁的癫痫发作导致脑功能异常有关;结节性硬化症发作间期痫样放电波形多变,可出现各种痫样放电波形,放电部位可为局限性、包括高度失律在内的多灶性或广泛性。

结节性硬化症合并癫痫的治疗,可根据患者发病年龄、发作类型和发作综合征选择不同种类的抗癫痫药物,其中约 50% 为药物难治性癫痫<sup>[17]</sup>,但本组 36 例患儿中 23 例(63.89%)药物治疗有效。氨己烯酸对婴儿痉挛症疗效较好,50% 患儿发作可获得控

制,推荐作为一线治疗药物<sup>[18]</sup>,本组 3 例痉挛发作患儿采用氨己烯酸联合托吡酯治疗,1 例无发作、1 例有效,证实氨己烯酸联合托吡酯治疗结节性硬化症伴痉挛发作有效。对于其他发作类型,由于为回顾性研究,治疗药物种类较多、样本量较小,因此治疗效果未见明显规律性,尚待进一步积累病例再进行总结。促肾上腺皮质激素(ACTH)、生酮饮食亦可用于治疗结节性硬化症合并癫痫。近年来,随着功能神经外科治疗理念和定位技术的进步,外科手术治疗结节性硬化症所致难治性癫痫已经成为一项重要措施<sup>[19]</sup>,尤其对室管膜下巨细胞型星形细胞瘤引起的明显占位或梗阻性脑积水,应施行外科手术切除<sup>[20]</sup>。近年来,由于明确了结节性硬化症致病性基因突变、揭示了 mTOR 信号转导通路过度激活的特异性意义,从而发现了可能逆转,甚至治愈结节性硬化症的靶点<sup>[21]</sup>,主要药物包括传统的雷帕霉素和新一代的依维莫司,均为治疗结节性硬化症的特异性药物。国际多中心临床试验结果证实,依维莫司可有效逆转结节性硬化症相关室管膜下巨细胞型星形细胞瘤<sup>[22]</sup>、肾血管平滑肌脂肪瘤和(或)肺淋巴管肌瘤病(LAM)<sup>[23]</sup>。因此,在 2012 年发表的国际结节性硬化症监测与管理指南中推荐该药作为相应治疗措施,目前该药治疗结节性硬化症合并癫痫的研究已进入临床试验阶段,并在大多数患者中证实对癫痫发作等相关症状有效<sup>[24-26]</sup>。

综上所述,癫痫是结节性硬化症患儿较为常见的神经系统表现,多为 1 岁以内发病,可见多种发作类型,以痉挛发作和难治性癫痫常见;患儿多伴有智力低下/发育落后,需接受抗癫痫药物联合治疗。

#### 参 考 文 献

- [1] Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*, 2008, 372:657-668.
- [2] 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. *Pediatr Neurol*, 2013, 49:243-254.
- [3] Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol*, 1998, 13:624-628.
- [4] Wu X. Curative effect and clinical application of new anti-epileptic drugs in domestic market. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2002, 35:313-314. [吴逊. 国内上市的抗癫痫新药的疗效及临床应用. *中华神经科杂志*, 2002, 35:313-314.]
- [5] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report

- of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 2010, 51:676-685.
- [6] Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R; TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16:582-586.
- [7] Li YQ, Cao JQ, Yang J, Zhang BF, Feng SW, Wang YY, Zhang Y, Chen F, Kong J, Zheng MY, Zhang X, Zhang C. Clinical features and genetic analysis of tuberous sclerosis pedigrees. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:300-306. [李亚勤, 操基清, 杨娟, 张保锋, 冯善伟, 王艳云, 张瑶, 陈菲, 孔杰, 郑民纓, 张旭, 张成. 结节性硬化症家系临床特点与基因分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:300-306.]
- [8] Holmes GL, Stafstrom CE; Tuberous Sclerosis Study Group. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia*, 2007, 48:617-630.
- [9] Hsieh DT, Jennesson MM, Thiele EA. Epileptic spasms in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res*, 2013, 106(1/2):200-210.
- [10] Jansen FE, Braams O, Vincken KL, Algra A, Anbeek P, Jennekens-Schinkel A, Halley D, Zonnenberg BA, van den Ouweland A, van Huffelen AC, van Nieuwenhuizen O, Nellist M. Overlapping neurologic and cognitive phenotypes in patients with TSC1 or TSC2 mutations. *Neurology*, 2008, 70:908-915.
- [11] Samir H, Ghaffar HA, Nasr M. Seizures and intellectual outcome: clinico-radiological study of 30 Egyptian cases of tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*, 2011, 15:131-137.
- [12] Kamimura T, Tohyama J, Oishi M, Akasaka N, Kanazawa O, Sasagawa M, Kato M, Ohno K, Masuda H, Kameyama S, Uchiyama M. Magnetoencephalography in patients with tuberous sclerosis and localization-related epilepsy. *Epilepsia*, 2006, 47:991-997.
- [13] Canuet L, Ishii R, Iwase M, Kurimoto R, Ikezawa K, Azechi M, Wataya-Kaneda M, Takeda M. Tuberous sclerosis: localizing the epileptogenic tuber with synthetic aperture magnetometry with excess kurtosis analysis. *J Clin Neurosci*, 2008, 15:1296-1298.
- [14] Gallagher A, Chu-Shore CJ, Montenegro MA, Major P, Costello DJ, Lyczkowski DA, Muzykewicz D, Doherty C, Thiele EA. Associations between electroencephalographic and magnetic resonance imaging findings in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res*, 2009, 87(2/3):197-202.
- [15] Doherty C, Goh S, Young PT, Erdag N, Thiele EA. Prognostic significance of tuber count and location in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol*, 2005, 20:837-841.
- [16] Anisya-Vasanth AV, Satishchandra P, Nagaraja D, Swamy HS, Jayakumar PN. Spectrum of epilepsy in tuberous sclerosis. *Neurol India*, 2004, 52:210-212.
- [17] Rosser T, Panigrahy A, McClintock W. The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review. *Semin Pediatr Neurol*, 2006, 13:27-36.
- [18] Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*, 2013, 49:255-265.
- [19] Liang S, Li A, Zhao M, Jiang H, Yu S, Meng X, Sun Y. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: emphasis on surgical candidate and neuropsychology. *Epilepsia*, 2010, 51:2316-2321.
- [20] Su SB, Yang XJ, Zhang JN, Liu CX, Yue SY, Yu K, Zhang DJ, Zhu SG. Subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis complex (with report of 9 cases). *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7:364-368. [苏少波, 杨学军, 张建宁, 刘春祥, 岳树源, 俞凯, 张大健, 朱士广. 合并结节性硬化复征的室管膜下巨细胞型星形细胞瘤(附9例报告). *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7:364-368.]
- [21] Tee AR, Fingar DC, Manning BD, Kwiatkowski DJ, Cantley LC, Blenis J. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99:13571-13576.
- [22] Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, Witt O, Kohrman MH, Flamini JR, Wu JY, Curatolo P, de Vries PJ, Whittemore VH, Thiele EA, Ford JP, Shah G, Cauwel H, Lebowitz D, Sahnoud T, Jozwiak S. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2013, 381:125-132.
- [23] Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, Sauter M, Nonomura N, Brakemeier S, de Vries PJ, Whittemore VH, Chen D, Sahnoud T, Shah G, Lincy J, Lebowitz D, Budde K. Everolimus for angioyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2013, 381:817-824.
- [24] Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, Wilson KA, Byars A, Sahnoud T, Franz DN. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*, 2010, 363:1801-1811.
- [25] Wiegand G, May TW, Ostertag P, Boor R, Stephani U, Franz DN. Everolimus in tuberous sclerosis patients with intractable epilepsy: a treatment option. *Eur J Paediatr Neurol*, 2013, 17:631-638.
- [26] Cardamone M, Flanagan D, Mowat D, Kennedy SE, Chopra M, Lawson JA. Mammalian target of rapamycin inhibitors for intractable epilepsy and subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *J Pediatr*, 2014, 164:1195-1200.

(收稿日期:2014-10-09)

### 本期广告目次

和信(海南中和药业有限公司) .....	封二
恩必普(石药集团恩必普药业有限公司) .....	对封三
苏肽生[舒泰神(北京)生物制药股份有限公司] .....	封三
申捷(齐鲁制药有限公司) .....	封四