

结节性硬化症遗传学研究及诊断与治疗进展

邓 劫 王 旭

【摘要】 结节性硬化症是累及多器官系统的常染色体显性遗传性疾病,由 *TSC1* 或 *TSC2* 基因变异所致,具有高度遗传异质性。*TSC1* 和 *TSC2* 基因编码的蛋白形成一种复合物,作用于雷帕霉素机制靶蛋白(mTOR)信号转导通路,抑制蛋白合成,调节神经元迁移和增殖、轴突形成、突触可塑性。*TSC* 基因突变使 mTOR 信号转导通路异常激活,导致结节性硬化症。2012 年的国际结节性硬化症共识大会修订诊断标准,增加基因诊断并将其作为独立的诊断标准。同时,近年开展多项针对 mTOR 蛋白抑制剂的临床研究,证实其可以有效治疗结节性硬化症相关室管膜下巨细胞型星形细胞瘤、肾血管平滑肌脂肪瘤和难治性癫痫。

【关键词】 结节性硬化症; 遗传学; 诊断; 治疗; 综述

Progress on genetics, diagnosis and treatment of tuberous sclerosis complex

DENG Jie, WANG Xu

Department of Neurology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University; National Center for Children's Health (Beijing), Beijing 100045, China

Corresponding author: WANG Xu (Email: zfwx05@126.com)

【Abstract】 Tuberous sclerosis complex (TSC) is an autosomal dominantly inherited disorder that variably affects multiple organs. It is caused by *TSC1* or *TSC2* gene variation and has a high genetic heterogeneity. The proteins encoded by *TSC1* and *TSC2* genes form a complex which mediate through the mechanistic target of rapamycin (mTOR), thereby inhibiting protein synthesis, meanwhile regulating neuronal migration and proliferation, axon formation and synaptic plasticity. *TSC* gene variation results in overreaction of mTOR pathway and leads to the occurrence of TSC. Based on studies of the pathogenesis of this disease, the diagnostic criteria of TSC was revised in 2012 by International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group, and gene diagnosis was added as an independent diagnostic criteria. Recently, a number of clinical trials of mTOR inhibitors have confirmed their efficacy in treatment of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA), renal angiomyolipoma (AML) and refractory epilepsy of TSC.

【Key words】 Tuberous sclerosis; Genetics; Diagnosis; Therapy; Review

结节性硬化症(TSC)系 *TSC1* 或 *TSC2* 基因变异所致,为常染色体显性遗传性疾病,新生儿发病率为 1/6000 ~ 1/10 000、成人约为 1/8000^[1]。结节性硬化症可以导致细胞增殖和分化失控,几乎累及所有器官和系统,尤以脑、皮肤、肾脏、心脏表现突出,病理改变是错构瘤。随着 2012 年国际结节性硬化症共识大会制定的新的诊断标准发布,以及近年遗传学机制尤其是 *TSC* 基因研究进展,结节性硬化症的诊断与治疗取得巨大突破和长足发展,疾病管理更

加规范化和优质化^[2-3]。

一、结节性硬化症遗传学研究进展

1. 结节性硬化症与雷帕霉素机制靶蛋白信号转导通路功能的关联研究 雷帕霉素(rapamycin)系由链球菌产生的大环内酯类抗生素,具有抗真菌和免疫抑制作用,在阐明 TSC 蛋白功能前即已广泛应用于临床。1993 年, Cafferkey 等^[4]在酵母菌中发现 2 种基因,其蛋白产物为雷帕霉素的生理学靶点,继而将哺乳动物中相同蛋白命名为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)^[5],此后发现,mTOR 蛋白在不同物种中广泛存在和表达,现已将其更名为雷帕霉素机制靶蛋白(mechanistic target of rapamycin)^[6-7]。mTOR 蛋白系丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT),属磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)相关蛋白家族,与其他蛋白质共

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.06.002

作者单位: 100045 首都医科大学附属北京儿童医院神经内科
国家儿童医学中心(北京)

通讯作者: 王旭 (Email: zfwx05@126.com)

同组成 2 种蛋白复合物,即哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1/雷帕霉素机制靶蛋白复合物 1 (mTORC1)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2/雷帕霉素机制靶蛋白复合物 2(mTORC2)。mTORC1 蛋白位于 mTOR 信号转导通路的中心,在其上游生长因子受体、神经递质受体以及营养、内分泌、能量等因素的共同作用下,磷酸化并调节该通路下游因子^[8],包括核糖体蛋白 S6 激酶 1(S6K1)和真核细胞启动子 4E 结合蛋白(4E-BP)^[9](图 1),调节基因转录和蛋白合成,从而调控细胞周期、凋亡和自噬,其在神经系统可以调节神经元迁移和增殖、突触生长和可塑性,增强神经兴奋性,并于发育停止后继续调节神经元和胶质细胞功能。mTORC2 蛋白位于 mTORC1 蛋白上游,在细胞骨架重组方面发挥重要作用,调节细胞迁移和黏附^[10]。TSC1 基因定位于染色体 9q34.2,包含 23 个外显子,转录产物编码由 1164 个氨基酸组成的错构瘤蛋白(hamartin)^[11];TSC2 基因定位于染色体 16p13.3,包含 42 个外显子,转录产物编码由 1807 个氨基酸组成的结节蛋白/马铃薯球蛋白(tuberin)^[12]。Hamartin 蛋白和 Tuberin 蛋白在高尔基体上形成异二聚体(heterodimer),即 Tuberin-Hamartin 复合物并共同发挥功能,该复合物具有 GTP 激活蛋白(GAP)作用,在 PI3K/AKT 信号转导通路和 Ras/有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号转导通路调控下,负向调节下游 Rheb 蛋白,抑制 mTOR 蛋白介导的信号转导,对细胞代谢、增殖和细胞骨架运动发挥重要调节作用,并有抗肿瘤作用^[7](图 1)。TSC 基因突变导致 mTOR 信号转导通路异常激活,mTORC1 蛋白活性增强,促进下游 S6K1 蛋白和 4E-BP 蛋白磷酸化,并负反馈抑制上游 AKT 蛋白激活,同时,TSC 蛋白功能缺失亦抑制 mTORC2 蛋白介导的 AKT 蛋白激活,二者共同作用导致蛋白合成和细胞增殖增加,从而出现错构瘤等病理改变^[13]。TSC 蛋白功能障碍对神经元生长和迁移、轴突形成、突触可塑性具有显著影响,可以造成相应神经系统症状;此外,mTOR 信号转导通路亦与肥胖、2 型糖尿病、神经退行性变和衰老等的发生与发展有关^[7]。

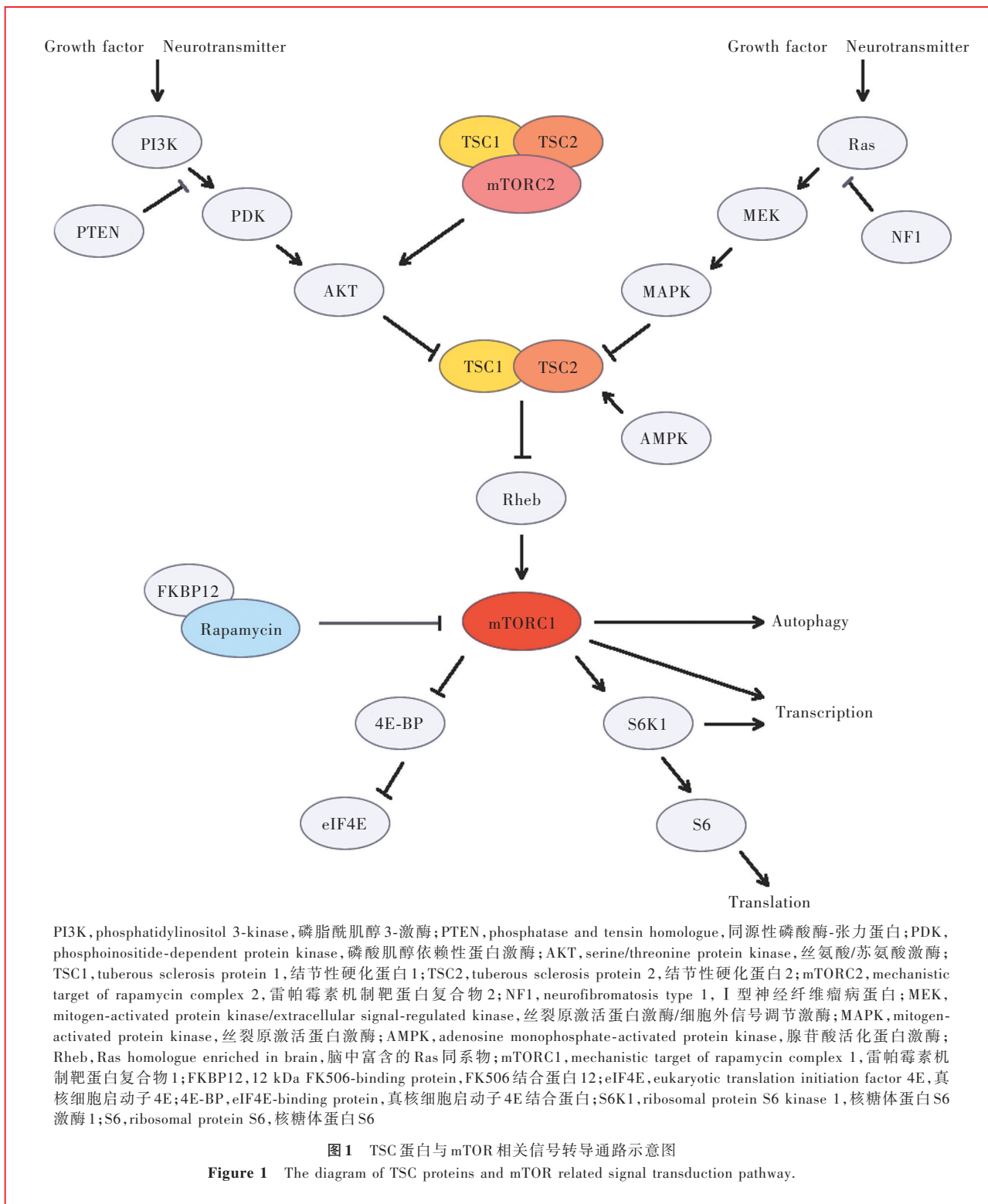
2. 结节性硬化症遗传学特点 约 2/3 的结节性硬化症系散发性 TSC 基因变异所致,其中 TSC2 基因突变率约为 TSC1 基因的 3 倍;约 1/3 的结节性硬化症呈常染色体显性遗传,家系中以 TSC1 基因突变较为常见^[14],推测可能是由于 TSC1 基因突变导致的

临床症状较轻,故 TSC1 基因突变携带者更有机会组织家庭和繁衍后代^[15]。目前未发现 TSC 基因存在热点突变,有文献报道,TSC1 基因突变多见于外显子 15,可能与该外显子较大有关^[16]。TSC1 基因突变几乎均为无义突变和移码突变;TSC2 基因突变为错义突变(25%~32%)、片段缺失或重复(12%~17%)^[17]。约 3/4 的结节性硬化症患者系 TSC 基因新发突变所致,但有超过 15% 的患者为体细胞嵌合体,约 1% 的患者为生殖细胞嵌合体^[18]。目前,商业化的基因检测主要采集外周静脉血标本,故对嵌合体患者存在一定的漏检率,是造成假阴性结果的主要原因。亲代若为体细胞嵌合体,自身症状较轻微,而其受累子代则临床症状较严重;亲代若为生殖细胞嵌合体,通常自身无症状,但可有 1 个或以上携带相同突变的子代^[19]。

3. 结节性硬化症基因型与临床表型 结节性硬化症患者的临床表型具有高度异质性,基因及其突变类型不能完全解释临床表型的异质性,即使来自同一家系、具有相同 TSC 基因突变类型、相似遗传和环境因素的成员,其临床表型也可能存在显著差异,单卵双生子亦可呈现不同临床表型^[20]。结节性硬化症的部分临床表现与性别和年龄相关^[21],如婴儿期极少见面部血管纤维瘤和指(趾)甲纤维瘤;心脏横纹肌瘤鲜于新生儿期后仍有临床症状;约 80% 的 10 岁以上患者可以通过腹部影像学检查发现肾血管平滑肌脂肪瘤(AML),但常于青春期或成年期方出现临床症状^[22];肺部症状多于成年期出现,且女性显著多于男性,约 80% 的女性患者可于 40 岁时出现肺淋巴管肌瘤病(LAM)。不同个体间肿瘤发生和表现存在差异,可以用 Knudson 提出的“二次打击”现象解释^[18]:在已发生 TSC 基因突变的组织中,可再出现 1 个或以上二次突变,影响原本正常的另一个等位基因功能,从而导致肿瘤发生,例如,长期日光暴露可能是面部血管纤维瘤的主要危险因素,故低龄患者鲜见面部血管纤维瘤^[18]。

二、结节性硬化症诊断标准

1998 年,首届国际结节性硬化症共识大会修订诊断标准^[23],该标准以临床诊断为主,迅速获得广泛认可和临床应用。2012 年,第 2 届国际结节性硬化症共识大会再次修订诊断标准,增加基因诊断,并且指出基因诊断可以作为独立的诊断标准^[2-3]。(1)基因诊断标准:基因检测发现 TSC1 或 TSC2 基因致病性突变即明确诊断为结节性硬化症,其中,致



病性突变系指明显降低 TSC1 或 TSC2 蛋白功能(如无义突变)、抑制蛋白合成(如大片段缺失),或经功能检测证实影响蛋白功能的错义突变;其他对功能影响不明确的 TSC1 或 TSC2 基因突变不能诊断结节性硬化症。有 10%~25% 的患者经常规基因检测未

能检出基因突变,不能排除结节性硬化症的诊断,但与符合临床诊断标准的结节性硬化症不冲突。(2)临床诊断标准:①主要特征,包括色素脱失斑(≥ 3 个,直径 ≥ 5 mm);面部血管纤维瘤(≥ 3 个)或头部纤维斑块;指(趾)甲纤维瘤(≥ 2 个);“鲨鱼

皮”样斑;多发性视网膜错构瘤;皮质发育不良(包括皮质结节和白质放射状移行线);室管膜下结节;室管膜下巨细胞型星形细胞瘤(SEGA);心脏横纹肌瘤;肺淋巴管肌瘤病;肾血管平滑肌脂肪瘤。②次要特征,包括“斑斓”样皮肤损害;牙釉质点状凹陷(>3个);口内纤维瘤(≥ 2 个);视网膜色素脱失斑;多发性骨囊肿;非肾脏错构瘤。具备2项主要特征,或者具备1项主要特征和2项次要特征,诊断为确定的(definite)结节性硬化症;具备1项主要特征,或2项次要特征,诊断为疑诊(possible)的结节性硬化症;仅肺淋巴管肌瘤病和肾血管平滑肌脂肪瘤作为主要特征同时存在,还需要其他特征方诊断为结节性硬化症。

三、结节性硬化症治疗进展

TSC1 和 *TSC2* 基因突变使 mTOR 信号转导通路激活,而雷帕霉素可以协助 FK506 结合蛋白 12 (FKBP12) 结合至 mTOR 蛋白的 FKBP12-雷帕霉素结合亚基(图 1),通过抑制 mTORC 蛋白磷酸化以抑制 mTOR 信号转导通路的转导^[24]。雷帕霉素(西罗莫司)主要作用于 mTORC1 蛋白,长期应用亦可抑制 mTORC2 蛋白活性,且易透过血-脑屏障;依维莫司是雷帕霉素衍生物,水溶性较强,口服生物利用度较高^[25]。

2006 年, Franz 等^[26]首先报告 5 例结节性硬化症患者予西罗莫司口服治疗,室管膜下巨细胞型星形细胞瘤体积均缩小,而停药后体积再次增大。Krueger 等^[27]采用依维莫司治疗 28 例结节性硬化症患者,21 例(75%)室管膜下巨细胞型星形细胞瘤体积缩小 $\geq 30\%$, 9 例(32.14%)肿瘤体积缩小 $> 50\%$, 且均未新发室管膜下巨细胞型星形细胞瘤。基于早期研究结果,近年来开展一系列前瞻性病例对照研究。依维莫司治疗结节性硬化症相关室管膜下巨细胞型星形细胞瘤的有效性和安全性研究(EXIST-1)针对室管膜下巨细胞型星形细胞瘤,共纳入 117 例结节性硬化症患者,随机分为依维莫司组(78 例)和安慰剂组(39 例),依维莫司组 27 例(34.62%)室管膜下巨细胞型星形细胞瘤体积缩小 $> 50\%$, 安慰剂组均无好转^[28]。依维莫司治疗结节性硬化症相关肾血管平滑肌脂肪瘤或散发性淋巴管肌瘤研究(EXIST-2)针对肾血管平滑肌脂肪瘤,共纳入 118 例患者(均存在 1 个及以上直径 > 3 cm 的肾血管平滑肌脂肪瘤),79 例予依维莫司的患者中 33 例(41.77%)肾血管平滑肌脂肪瘤体积缩小 $>$

50%, 39 例予安慰剂的患者均无好转且其中 9 例(23.08%)肿瘤体积增大^[29]。因此,美国食品与药品管理局(FDA)批准依维莫司用于治疗不能手术的室管膜下巨细胞型星形细胞瘤、肾血管平滑肌脂肪瘤和肾细胞癌。

约 90% 的结节性硬化症患者可以出现抽搐发作,且多于婴儿期发病,其发生机制尚不明确,既往认为,皮质结节及其周围皮质具有一定致痫性,但是脑电图在无结节区域亦监测到痫样放电,且部分癫痫患者并未见影像学显示的结节,因此推测, mTOR 信号转导通路异常可以增强神经兴奋性、增加癫痫易感性^[30]。结节性硬化症可以导致多种癫痫发作类型,包括各种局灶性和全面性发作类型。同一例患者可以表现出不同发作类型,并随年龄的增长而变化,如婴儿期常见痉挛发作,此后可见局灶性发作。约 1/3 癫痫患者常规抗癫痫药物(AEDs)治疗效果欠佳^[31]。French 等^[32]报告依维莫司添加治疗结节性硬化症相关难治性局灶性癫痫研究(EXIST-3)的初步结果,该项研究是多中心、随机、双盲、安慰剂对照的依维莫司 III 期临床试验,纳入 366 例结节性硬化症相关难治性癫痫患者,随机分为安慰剂组(119 例)、低剂量(3~7 ng/ml)依维莫司组(117 例)和高剂量(9~15 ng/ml)依维莫司组(130 例),均连续治疗 8 周,结果显示,安慰剂组有 18 例(15.13%)、低剂量依维莫司组有 33 例(28.21%)、高剂量依维莫司组有 52 例(40%)抽搐发作减少 50%,中位发作减少率(median reduction of seizure frequency)安慰剂组为 14.9%、低剂量和高剂量依维莫司组分别为 29.3% 和 39.6%,组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。Wu 等^[33]随访 28 例明确诊断为结节性硬化症但出生后 7 个月未出现抽搐发作的患儿,19 例(67.86%)随访中出现抽搐发作,其中 13 例(13/19)为婴儿痉挛症(IS),14 例(14/19)于平均年龄 4.20 个月时脑电图监测到痫样放电,早于抽搐发作 1.90 个月,提示其存在癫痫高风险。异常脑电图可以作为出现临床癫痫发作的预测因子^[30]。随着癫痫外科手术和颅内电极脑电图监测技术的发展,发现对于存在多个皮质结节的癫痫患者,通常仅 1~2 个结节为责任致痫灶,经外科手术切除或镭射/热凝消融术消除致痫灶,可减少甚至控制抽搐发作。Jansen 等^[34]总结 177 例结节性硬化症患者的手术预后,101 例(57.06%)发作完全控制,提示手术切除对结节性硬化症相关难治性癫痫是有益的;Fallah 等^[35]回顾分

析 74 例接受手术切除的结节性硬化症患者,手术时平均年龄 10 岁,术后 1 和 2 年 Engel I 级分别为 64.86%(48/74)和 50%(37/74),切除范围较大(大于结节体积)患者术后无发作时间较长($P=0.020$),但仍有部分患者可能复发,部分患者发现原有非责任结节成为新的致痫灶。难治性癫痫、认知功能障碍和行为改变与皮质发育不良、神经元迁移障碍和神经元连接异常有关。有研究显示,mTOR 蛋白抑制剂不仅可以减少抽搐发作,亦可以改善认知行为损害^[36],提示上述神经系统症状不仅由脑结构性异常所致,TSC 基因突变亦可以对神经细胞产生持续性影响^[37]。Jozwiak 等^[38]率先提出,对于具有癫痫高风险的患者,在抽搐发作前即予抗癫痫药物,可以改善智力发育、降低难治性癫痫发生率,尤其应在脑发育的关键时期即开始治疗。

综上所述,现有研究证实 mTOR 蛋白抑制剂具有良好的控制癫痫发作的疗效,但仍存在一些问题值得深入思考和进一步研究,包括早期治疗是否可以改善癫痫性脑病?如何确定 mTOR 蛋白抑制剂的有效剂量和疗程?是否应在抽搐发作前即开始治疗? mTOR 蛋白抑制剂是通过影响 mTOR 信号转导通路还是缩小皮质结节而减少抽搐发作? mTOR 蛋白抑制剂能否改善认知行为异常?相信不久的将来,结节性硬化症的基因诊断与治疗必将取得新的突破。

参 考 文 献

- [1] Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis [J]. Lancet, 2008, 372:657-668.
- [2] 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 [J]. Pediatr Neurol, 2013, 49:255-265.
- [3] Liu ZS. Clinical characteristics and diagnosis progress in tuberous sclerosis complex [J]. Zhonghua Shi Yong Er Ke Lin Chuang Za Zhi, 2015, 30:1845-1847. [刘智胜. 结节性硬化症的临床特点与诊断进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30: 1845-1847.]
- [4] Cafferkey R, Young PR, McLaughlin MM, Bergsma DJ, Koltin Y, Sathe GM, Faucette L, Eng WK, Johnson RK, Livi GP. Dominant missense mutations in a novel yeast protein related to mammalian phosphatidylinositol 3-kinase and VPS34 abrogate rapamycin cytotoxicity [J]. Mol Cell Biol, 1993, 13:6012-6023.
- [5] Brown EJ, Albers MW, Shin TB, Ichikawa K, Keith CT, Lane WS, Schreiber SL. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex [J]. Nature, 1994, 369:756-758.
- [6] Curatolo P. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) in tuberous sclerosis complex - associated epilepsy [J]. Pediatr Neurol, 2015, 52:281-289.
- [7] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease [J]. Cell, 2012, 149:274-293.
- [8] Holz MK, Ballif BA, Gygi SP, Blenis J. mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events [J]. Cell, 2005, 123:569-580.
- [9] 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 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99:13571-13576.
- [10] Way SW, McKenna J 3rd, Mietzsch U, Reith RM, Wu HC, Gambello MJ. Loss of Tsc2 in radial glia models the brain pathology of tuberous sclerosis complex in the mouse [J]. Hum Mol Genet, 2009, 18:1252-1265.
- [11] van Sleightenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, Lindhout D, van den Ouweland A, Halley D, Young J, Burley M, Jeremiah S, Woodward K, Nahmias J, Fox M, Ekong R, Osborne J, Wolfe J, Povey S, Snell RG, Cheadle JP, Jones AC, Tachataki M, Ravine D, Sampson JR, Reeve MP, Richardson P, Wilmer F, Munro C, Hawkins TL, Sepp T, Ali JB, Ward S, Green AJ, Yates JR, Kwiatkowska J, Henske EP, Short MP, Haines JH, Jozwiak S, Kwiatkowski DJ. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34 [J]. Science, 1997, 277:805-808.
- [12] Wienecke R, Konig A, DeClue JE. Identification of tuberin, the tuberous sclerosis-2 product [J]. J Biol Chem, 1995, 270:16409-16414.
- [13] Duvel K, Yecies JS, Raman P, Raman P, Lipovsky AI, Souza AL, Triantafellow E, Ma Q, Gorski R, Cleaver S, Vander Heiden MG, MacKeigan JP, Finan PM, Clish CB, Murphy LO, Manning BD. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex [J]. Mol Cell, 2010, 39:171-183.
- [14] Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, Choy YS, Reeve MP, Thiele E, Egelhoff JC, Kasprzyk-Obara J, Domanska-Pakiela D, Kwiatkowski DJ. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs [J]. Am J Hum Genet, 2001, 68:64-80.
- [15] Cheadle JP, Reeve MP, Sampson JR, Kwiatkowski DJ. Molecular genetic advances in tuberous sclerosis [J]. Human Genetics, 2000, 107:97-114.
- [16] Huang GQ, Zhai QX, Tang ZH, Wang C, Zhuo MQ, Wang LG. Comprehensive analysis of gene mutation and phenotype of tuberous sclerosis complex in China [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2015, 15:322-328. [黄国强, 翟琼香, 汤志鸿, 王春, 卓木清, 王林涂. 国内结节性硬化症基因突变与临床表型综合分析 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15: 322-328.]
- [17] DiMario FJ Jr, Sahin M, Ebrahimi - Fakhari D. Tuberous sclerosis complex [J]. Pediatr Clin North Am, 2015, 62:633-648.
- [18] Ehninger D. From genes to cognition in tuberous sclerosis: implications for mTOR inhibitor - based treatment approaches [J]. Neuropharmacology, 2013, 68:97-105.
- [19] Roach ES. Applying the lessons of tuberous sclerosis: the 2015 hower award lecture [J]. Pediatr Neurol, 2016, 63:6-22.
- [20] Gomez MR, Kuntz NL, Westmoreland BF. Tuberous sclerosis, early onset of seizures, and mental subnormality: study of discordant homozygous twins [J]. Neurology, 1982, 32:604-611.
- [21] Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex [J]. J Child Neurol, 2004, 19:643-649.
- [22] Switon K, Kotulska K, Janusz - Kaminska A, Zmorzynska J, Jaworski J. Molecular neurobiology of mTOR [J]. Neuroscience,

- 2017, 341:112-153.
- [23] Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria[J]. *J Child Neurol*, 1998, 13:624-628.
- [24] Veverka V, Crabbe T, Bird I, Lennie G, Muskett FW, Taylor RJ, Carr MD. Structural characterization of the interaction of mTOR with phosphatidic acid and a novel class of inhibitor: compelling evidence for a central role of the FRB domain in small molecule - mediated regulation of mTOR [J]. *Oncogene*, 2008, 27:585-595.
- [25] Sahin M, Henske EP, Manning BD, Ess KC, Bissler JJ, Klann E, Kwiatkowski DJ, Roberds SL, Silva AJ, Hillaire-Clarke CS, Young LR, Zervas M, Mamounas LA; Tuberous Sclerosis Complex Working Group to Update the Research Plan. Advances and future directions for tuberous sclerosis complex research: recommendations from the 2015 Strategic Planning Conference[J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 60:1-12.
- [26] Franz DN, Leonard J, Tudor C, Chuck G, Care M, Sethuraman G, Dinopoulos A, Thomas G, Crone KR. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex [J]. *Ann Neurol*, 2006, 59:490-498.
- [27] Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, Wilson KA, Byars A, Sahnoud T, Franz DN. Everolimus for sub - ependymal giant - cell astrocytomas in tuberous sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363:1801-1811.
- [28] 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, Lebowl 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 [J]. *Lancet*, 2012, 381:125-132.
- [29] 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, Lebowl D, Budde K. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST - 2): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 381:817-824.
- [30] Julich K, Sahin M. Mechanism - based treatment in tuberous sclerosis complex[J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 50:290-296.
- [31] Vignoli A, La Briola F, Turner K, Scornavacca G, Chiesa V, Zambrelli E, Piazzini A, Savini MN, Alfano RM, Canevini MP. Epilepsy in TSC: certain etiology does not mean certain prognosis[J]. *Epilepsia*, 2013, 54:2134-2142.
- [32] French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, Curatolo P, de Vries PJ, Dlugos DJ, Berkowitz N, Voi M, Peyrard S, Pelov D, Franz DN. Adjunctive everolimus therapy for treatment - resistant focal - onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST - 3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo - controlled study [J]. *Lancet*, 2016, 388:2153-2163.
- [33] Wu JY, Peters JM, Goyal M, Krueger D, Sahin M, Northrup H, Au KS, Cutter G, Bebin EM. Clinical electroencephalographic biomarker for impending epilepsy in asymptomatic tuberous sclerosis complex infants[J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 54:29-34.
- [34] Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review[J]. *Epilepsia*, 2007, 48:1477-1484.
- [35] Fallah A, Rodgers SD, Weil AG, Vadera S, Mansouri A, Connolly MB, Major P, Ma T, Devinsky O, Weiner HL, Gonzalez-Martinez JA, Bingaman WE, Najm I, Gupta A, Ragheb J, Bhatia S, Steinbok P, Witiw CD, Widjaja E, Snead OC, Rutka JT. Resective epilepsy surgery for tuberous sclerosis in children: determining predictors of seizure outcomes in a multicenter retrospective cohort study[J]. *Neurosurgery*, 2015, 77:517-524.
- [36] Wiegand G, May TW, Ostertag P, Boor R, Stephani U, Franz DN. Everolimus in tuberous sclerosis patients with intractable epilepsy: a treatment option [J]? *Eur J Paediatr Neurol*, 2013, 17:631-638.
- [37] Roach ES. Mechanism - based therapy of genetic neurological disease[J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 50:285-286.
- [38] Jozwiak S, Kotulska K, Domanska - Pakielka D, Lojszczyk B, Syczewska M, Chmielewski D, Dunin - Wasowicz D, Kmiec T, Szymkiewicz - Dangel J, Kornacka M, Kawalec W, Kuczyński D, Borkowska J, Tomaszek K, Jurkiewicz E, Respondek - Liberska M. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2011, 15: 424-431.

(收稿日期:2018-05-07)

欢迎订阅 2018 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生健康委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为：理论与实践相结合、普及与提高相结合，充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展，促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、流行病学调查研究、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、基础研究、临床研究、临床病理报告、综述、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法、临床医学图像等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊，国内外公开发行。中国标准连续出版物号：ISSN 1672-6731；CN 12-1363/R。国际大 16 开型，彩色插图，48 页，月刊，每月 25 日出版。每期定价 15 元，全年 12 册共计 180 元。2018 年仍由邮政局发行，邮发代号：6-182。请向全国各地邮政局订阅，亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址：天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座二楼西区，邮政编码：300350。

联系电话：(022)59065611, 59065612；传真：(022)59065631。网址：www.xdjb.org(中文)，www.ejcn.org(英文)。