

## 结节性硬化症 12 例临床影像分析

王雅菁, 卜顺林, 闵钢, 范小丽, 陈明亮

南通大学杏林学院附属南京江北医院放射科, 江苏 南京 210048

**摘要:** **目的** 分析结节硬化症(TSC)的临床、CT 和 MRI 的特征,以提高对该疾病多器官损害的认识。**方法** 回顾分析 2015 年 9 月至 2020 年 6 月 12 例于南京江北医院临床确诊 TSC 患者的临床、CT 和 MRI 特征。**结果** TSC 累及多器官,有不同的影像学改变(例数统计可出现重叠)。中枢神经系统:典型的室管膜下结节 9 例,其中钙化结节 7 例,非钙化结节 2 例;皮质及皮质下结节 5 例,脑白质异常信号改变 3 例,室管膜下巨细胞星形细胞瘤 1 例。腹部:双肾大小不等的血管平滑肌脂肪瘤 8 例,其中 2 例伴有肿瘤内出血;肝脏多发性血管平滑肌脂肪瘤 1 例。胸部:肺淋巴管平滑肌瘤病 2 例,心脏横纹肌瘤 1 例。骨骼:骨骼多发结节样、斑片状骨质硬化 1 例。**结论** 分析 TSC 多系统肿瘤的临床影像学征象,为 TSC 的临床诊断提供依据。

**关键词:** 结节性硬化症; 多器官肿瘤; 电子计算机断层扫描; 磁共振成像; 室管膜下结节; 血管平滑肌脂肪瘤; 心脏横纹肌瘤; 室管膜下巨细胞星形细胞瘤

中图分类号: R744.5<sup>+</sup>1 R445 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2023)11-1708-06

### Clinical image analysis of 12 patients with tuberous sclerosis complex

WANG Yajing, BU Shunlin, MIN Gang, FAN Xiaoli, CHEN Mingliang

Department of Radiology, Affiliated Nanjing Jiangbei Hospital of Nantong University Xinglin College, Nanjing, Jiangsu 210048, China

Corresponding author: MIN Gang, E-mail: 2039147234@qq.com

**Abstract:** **Objective** To analyze the clinical, CT and MRI characteristics of tuberous sclerosis complex (TSC) to raise awareness of multiple organ damage in this disease. **Methods** The clinical, CT and MRI characteristics of 12 cases of clinically confirmed TSC in Nanjing Jiangbei Hospital from September 2015 to June 2020 were retrospectively analyzed. **Results** TSC involved multiple organs and showed different changes in clinical imaging (the count of cases may overlap). In central nervous system, there were 9 cases of typical subependymal nodule, including 7 calcified nodules and 2 non-calcified nodules; 5 cases of cortical and subcortical nodule, 3 cases of white matter signal change, 1 case of subependymal giant cell astrocytoma. In abdomen, there were 8 cases of angiomyolipoma of different sizes in both kidneys (of which 2 cases were accompanied by intratumoral hemorrhage) and 1 case of multiple hepatic angiomyolipoma. In chest, there were 2 cases of pulmonary lymphangioleiomyomatosis and 1 case of cardiac rhabdomyoma. In bone, there was 1 case of multiple nodular and patchy osteosclerosis. **Conclusion** The analysis of clinical imaging features of TSC multi-system tumor is helpful for the diagnosis of TSC.

**Keywords:** Tuberous sclerosis complex; Multiple organ tumors; Computed tomography; Magnetic resonance imaging; Subependymal nodules; Angiomyolipoma; Cardiac rhabdomyoma; Subependymal giant cell astrocytoma

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)是一种以多器官错构瘤病变为特点的常染色体显性遗传性神经皮肤综合征。目前研究表明其是 TSC1 和 TSC2 基因突变导致细胞生长和分化失控而致,并可累及多个胚层<sup>[1]</sup>。受累器官主要包括中枢神经的皮

质下不典型增生、室管膜下结节(subependymal nodule, SEN)、室管膜下巨细胞星形细胞瘤(subependymal giant cell astrocytoma, SECA)、肾血管平滑肌脂肪瘤(renal angiomyolipoma, AML)、肺淋巴管肌瘤病(pulmonary lymphangioleiomyomatosis, LAM)、心脏横

纹肌瘤、肝脏或皮肤损害等<sup>[2]</sup>。虽然 SEN 钙化是 TSC 最具特征性的 CT 影像学改变,但是,随着基因遗传学、医学分子学的迅猛发展、医学影像新技术的应用,不断有新观点出现。因此有必要进一步提高对该疾病的认识,特别是多器官受累的发生、发展、影像学特征以及影像学与临床之间的关系。本研究结合 TSC 多器官受累的临床表现和病理学基础,对 TSC 多器官的影像学 CT 和 MRI 特征进行分析,以提高临床诊断率,为 TSC 的早治疗提供影像依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 9 月至 2020 年 6 月在南京江北医院行 CT 和 MRI 检查,经临床确诊的多器官肿瘤 12 例患者,其中男性 7 例,女性 5 例;年龄 11~48 岁,中位年龄 29 岁。主要临床症状:10 例均有不同程度癫痫病史,7 例智力不同程度低下,11 例有面部皮肤血管纤维瘤、甲周纤维瘤、皮肤脱失斑等不同形式皮肤异常。所有患者均行头颅 CT 平扫,8 例行头颅 MRI 平扫检查,其中 4 例行增强检查;9 例行胸腹部 CT 平扫检查,8 例行胸腹部 CT 增强检查;4 例行脊柱 CT 平扫检查。

**1.2 检查方法** CT 采用 Philips Briliance iCT 扫描机。常规扫描技术条件:120 kV,120~140 mAs,头颅重组层厚 5 mm,间隔 5 mm,胸腹部重组层厚 5 mm,间隔 5 mm;CT 增强使用 MEDRAO 双筒高压注射器从肘静脉注射浓度为 100 mg : 30 g 碘海醇对比剂 100 mL,注射速度 3 mL/s。MRI 检查采用飞利浦 Zntera 3.0T,头颅常规扫描轴位 T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI、T<sub>2</sub>-FLAIR,矢状位 T1WI,层厚 6 mm,层间隔 1 mm;MRI 增强:使用 BAVER 双筒高压注射器从肘静脉注射浓度为

20 mL : 9.38 g 钆喷酸葡胺对比剂 20 mL。

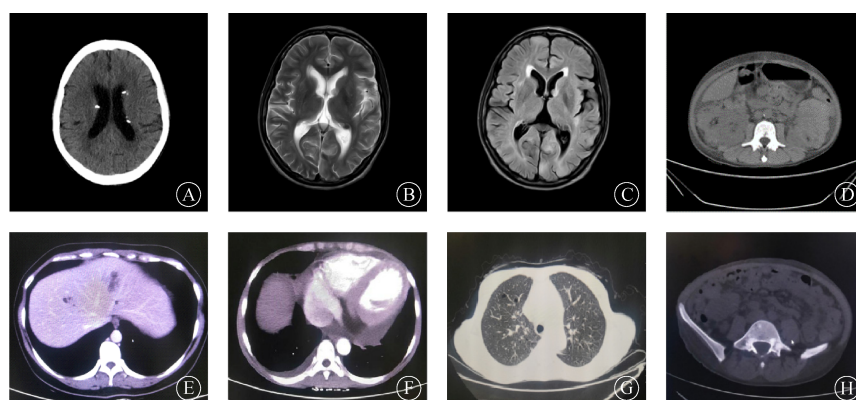
## 2 结果

因 TSC 表现为多器官肿瘤,其不同影像学特征及不同部位的例数会有重叠,故不同角度合计例数可能超过 12 例。以下为不同部位的影像表现。

**2.1 中枢神经系统病变影像表现** (1) 头颅典型室管膜下结节 9 例:分布于双侧侧脑室室管膜下,稍向脑室内突出;其中钙化结节 8 例,大小 2~9 mm,CT 表现呈高密度(图 1A);非钙化结节 1 例,CT 表现为等密度。MRI 图像 T2WI 和 FLAIR 显示高信号(图 1B、1C);增强后钙化结节不强化,非钙化结节轻度强化。(2) 灰白交界及皮质下结节 5 例:CT 表现为等密度或稍低密度;MRI 表现为等长 T1、长 T2 信号,增强后无强化。(3) 伴发室管膜下巨细胞瘤 1 例:CT 表现为等、高混杂密度;MRI 呈等 T1 信号,T2 呈混杂信号,增强后肿瘤明显强化。

**2.2 腹部病变影像表现** 肾脏血管平滑肌脂肪瘤 8 例,双肾可见多发、大小不等含脂肪肿块,CT 表现为等低密度肿块,增强后可见持续性强化,并可见不规则血管强化影,脂肪成分不强化(图 1D)。肝脏血管平滑肌脂肪瘤 1 例,肝脏可见多发、大小不等肿块,由于平滑肌及脂肪成分在肿瘤中分布比例不同,CT 表现多样性,可见混合型、脂肪瘤型、肌瘤型和血管瘤型(图 1E)。

**2.3 心脏病变影像表现** 心脏横纹肌瘤 1 例,CT 表现为心影增大,增强后可见心室壁增厚,局部肿块可突入心室腔内,形成充盈缺损(图 1F)。



注:A 为室管膜下结节,CT 显示室管膜下钙化结节;B 和 C 为室管膜下未钙化结节,T2WI 和 FLAIR 分别显示高信号;D 为双肾血管平滑肌脂肪瘤,CT 显示双肾含有脂肪低密度影和软组织密度肿块;E 为肝脏血管平滑肌脂肪瘤,CT 显示肝脏左右叶含有脂肪密度和条片状高密度影;F 为心脏横纹肌瘤,CT 增强显示心影增大,室间隔及左心室壁增厚;G 为肺淋巴管平滑肌瘤病,CT 显示两侧肺多发的大小不等囊性变和结节影;H 为椎体增生硬化,CT 骨窗位显示椎体及附件斑片状、结节状高密度影。

图 1 TSC 病变影像学表现

Fig. 1 Imaging manifestations of TSC lesions

2.4 胸部病变影像表现 肺淋巴管平滑肌瘤病 2 例,CT 表现为双肺多发大小不等薄壁含气囊腔和间质中小结节影(图 1G)。

2.5 骨骼病变影像表现 骨骼多发骨质增生 1 例,CT 表现肋骨、椎体、髌骨多发结节状、斑片状骨质硬化高密度影(图 1H)。

### 3 讨论

“脑结节性硬化”作为多器官损害的一部分,这一概念最早出现在 1880 年,法国医生 Bounieri 对 1 例发育不良的 3 岁女童进行尸检发现其大脑内有马铃薯样坚硬结节,患儿生前有痴呆、癫痫和“酒糟鼻”,Bounieri 遂正式发表文章,命名其为 TSC。从 1885 年 Balzev 和 Mentnier 两位学者提出皮脂腺瘤到 1890 年 Pringle 观察到患者除有面部皮肤改变外,还有智力低下,再到 1908 年 Vogt 提出癫痫发作、皮肤腺瘤和智力低下三联征(Vogt 三联征)是 TSC 临床表现特征。然而,近代医学病理研究证实该病面部无皮脂腺样结构,而是血管纤维瘤。近年统计同时具有典型表现者不足 TSC 患者总数的 1/3,有的 TSC 患者甚至完全没有这些临床表现<sup>[3]</sup>。随着医疗技术的进步,国内外学者对 TSC 研究越来越深入,发现 TSC 不仅累及大脑和皮肤,而且可累及全身多个器官。该疾病的临床诊断依据影像学检查。

3.1 TSC 的病理学基础 TSC 的致病基因为 TSC1 和 TSC2 基因,分别位于染色体 9q34.3 和 16p13.3,各自编码相对分子质量为  $13 \times 10^3$  的错构瘤蛋白(hamartin)和相对分子质量为  $200 \times 10^3$  的马铃薯蛋白(tuberin),在体内形成 Hamartin-Tuberin 复合体,导致 TSC 的发生<sup>[4]</sup>。与 TSC1 突变相比,TSC2 突变者的 TSC 发病率更高,临床表现更为严重<sup>[5]</sup>。

脑组织的病理变化是神经胶质增生结节,广泛发生在大脑皮质、白质和室管膜下;镜下观结节由胖大的纤维星形细胞交织排列构成<sup>[6]</sup>,室管膜下结节极易钙质沉着。SECA 是由肥胖型/节细胞样巨细胞和长梭形细胞混合构成,可伴钙化。免疫组化染色显示,肿瘤细胞胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、S-100、vimentin 不同程度表达,个别肿瘤细胞同时表达微管相关蛋白 2(MAP2),表明此肿瘤具有混合胶质神经元表型,相似于皮质结节中的巨细胞<sup>[7]</sup>。

肾脏主要是血管平滑肌脂肪瘤,大多数 AML 由多少不等的成熟脂肪组织、厚壁的不规则血管和平滑肌构成。大体观肿瘤与肾组织边界清楚,无包膜,肿瘤呈黄色或红褐色。镜下可见成熟的脂肪组织、缺乏

弹力层的迂曲血管,以及似乎来自血管壁的束状平滑肌<sup>[8]</sup>。平滑肌细胞多为梭形细胞,但也可呈圆形上皮样细胞;脂肪成分主要是成熟的脂肪组织,但也可见有脂肪母细胞;肿瘤中的血管主要为迂曲、厚壁血管,缺乏正常的弹力层<sup>[9]</sup>。

LAM 以弥漫性囊性病变和多发增生结节为临床特征。可分为两种临床类型,散发淋巴管平滑肌瘤病(sporadic LAM, S-LAM)和遗传型结节硬化症相关淋巴管平滑肌瘤病(TSC associated lymphangiomyomatosis, TSC-LAM)。主要病理改变为淋巴管、血管及肺的小气道的平滑肌细胞不规则典型增生致呼吸道阻塞<sup>[10]</sup>。针对  $\beta$ -catenin 和黑色素瘤相关抗原(HMB45)等的免疫组化结果呈阳性对病理诊断具有重要意义<sup>[11]</sup>。在罕见的情况下,HMB45 阴性但存在特征性损害亦支持 LAM 的诊断。对于此类病例,结合临床影像学资料对提高诊断的可靠性非常关键。此外,约有半数病例的雌激素和(或)孕激素受体的免疫组化检查结果呈阳性,可辅助诊断 LAM<sup>[11]</sup>。

肝脏血管平滑肌脂肪瘤,肿瘤由血管、肌样细胞和脂肪细胞成分构成,血管常为厚壁动脉和薄壁静脉样腔隙,较大的血管壁平滑肌细胞不同程度增厚,细胞内常有均质红染物沉着。肌样细胞呈上皮样或梭形样在血管周围分布,上皮样肌细胞质丰富,常浓缩在核周围形成空泡或透明呈蜘蛛样,核较大呈多形性,但核分裂缘少见;梭形样肌细胞质透亮,细胞核轻至中异性,可有单核、多核甚至原核。脂肪细胞呈单个、片状或巢团状分布。偶见数个脂肪细胞融合成较大的脂肪滴。由于肿瘤中所含成分比例不同可分为 4 型: I 型混合性,最为常见肿瘤含条状排列的平滑肌上皮细胞,内见岛状脂肪组织和异常血管; II 型脂肪瘤型,脂肪成分大于 70%,上皮细胞和短梭状细胞在脂肪间形成网状结构; III 型肌瘤型,主要由上皮细胞构成的窦状小梁组成,脂肪成分小于 10%; IV 型血管瘤型,由许多粗大厚壁血管组成,细胞成分少。

心脏横纹肌瘤为散在结节状灰色或黄色的肿块,大小为 5~25 mm,无真正的肿块包膜,90%的病例为多发性,少数为孤立性,组织学上肿瘤细胞像“蜘蛛细胞”,由充满糖原的胞浆及延长放射到细胞周边的细胞丝组成,心脏横纹肌瘤一般累及左右心室各个部位,除常见的向腔内生长外,也可向壁内和心脏外生长。TSC 最常累及中枢神经系统,其次累及肾脏、肺、肝脏、心脏,文献报道还可出现血管、淋巴结、胰腺、骨骼等器官的病理改变和影像表现<sup>[12-13]</sup>。

3.2 TSC 临床主要表现 中枢神经系统癫痫是最常

见的症状。癫痫发作类型在 TSC 癫痫中几乎都能见到,如简单部分发作、复杂性发作、肌阵挛发作、强直发作、张力性发作、非典型失神发作等<sup>[14]</sup>。除癫痫外,还可能合并认知功能障碍,神经系统发育行为异常或精神问题,如自闭症、焦虑、抑郁等,自闭症患者在 TSC 患者占 25%,但智力障碍的 TSC 患者比例增加到约 50%<sup>[15]</sup>。除上述临床症状外,TSC 临床表现多样性还在于:AML 可见于 70%~90%的 TSC 患者,是导致成年 TSC 患者死亡的首发原因<sup>[16-17]</sup>。临床根据是否合并 TSC 将 AML 分为两种类型。I 型伴有 TSC,多为双肾 AML,发病年龄更轻。当肿瘤较小时,可无临床症状,肿瘤增大可压迫肾盂肾盏,肿瘤内血管缺乏弹力纤维层,易破裂出血,产生血尿、腰痛等急性临床症状<sup>[18]</sup>。II 型不伴有 TSC,AML 多为单侧,瘤体较小,多见于中年妇女,平均年龄为 40~60 岁。TSC 肺部受累可表现为肺部多囊性病变和微结节灶。Adriaensen 等<sup>[19]</sup>研究发现 40 岁以上女性 TSC 患者,CT 检查证实近 80%存在 LAM 影像学表现;10%~15%男性 TSC 患者肺部存在囊性变,但常无任何症状,男性 TSC 患者存在 LAM 极为罕见。大部分女性 TSC-LAM 患者通常没有症状,5%~10%女性患者伴有临床症状,主要表现为进行加重的呼吸困难、疲劳、胸痛,LAM 通常进展缓慢,但严重者最终会进展为呼吸衰竭<sup>[20]</sup>。皮肤改变,包括面部血管纤维瘤,鲨鱼皮样斑点,低色素斑点及甲下纤维瘤等。

**3.3 TSC 临床诊断标准** TSC 诊断标准也体现了它是一种累及多器官的先天性疾病<sup>[21]</sup>。诊断依据分为主要依据:面部血管纤维瘤或前额斑块,非外伤性甲下或甲周纤维瘤,超过 3 个的色素脱失斑,鲨鱼皮样斑(结缔组织痣),皮质结节,室管膜下结节,SECA,多发视网膜结节状错构瘤,心脏横纹内肌瘤,淋巴管肌瘤病,AML;次要依据:多发随机分布的牙釉质凹坑,错构瘤性直肠息肉,骨囊肿,脑白质移行线,牙龈纤维瘤,非肾错构瘤,视网膜色素缺失斑,“纸屑样”皮损,多发性肾囊肿。(1)肯定的诊断:两项主要依据或一项主要依据加两项次要依据。(2)可能的诊断:一项主要依据加一项次要依据。(3)可疑的诊断:一项主要依据或两项以上次要依据。

**3.4 TSC 多器官影像表现** TSC 全身多个器官的累及包括脑、肾、肺、肝脏、骨骼等。早期诊断是临床关注的焦点,影像技术作为辅助检查的重要组成部分,能够对多器官病变提供强有力的依据,以下结合国内外文献对 TSC 影像做一表述。

**3.4.1 中枢神经系统** TSC 最常累及颅脑,其影像学

改变如下:(1)皮质及皮质下结节好发于额叶,其次为顶叶、枕叶、颞叶及小脑。CT 表现呈不规则低密度影,MRI 显示优于 CT,表现为 T1WI 信号减低,T2WI 信号增高,FLAIR 更易显示病灶,10%的皮质结节可强化<sup>[1]</sup>。(2)SEN,代表着室管膜下组织的错构瘤,常见于双侧侧脑室边缘,突向侧脑室内,大小不等,直径 1~2 mm,易发生钙化。CT 对于钙化结节的显示较好,具有一定的特征性,典型者可表现为“烛泪征”。对于尚未钙化的 SEN,MRI 显示较好,T2WI 和 FLAIR 显示高信号。(3)SECA,少数 SEN 可演变为 SECA,SECA 多发生于孟氏孔区域,容易引起梗阻性脑积水,肿瘤呈实性或囊实性,体积较大,基底紧密连接室管膜,向脑室内生长,边缘清晰,T1WI 呈低或等信号,T2WI 呈稍高信号,明显高于 SEN,中等或明显强化,坏死囊变区不强化,钙化少见,可与 SEN 鉴别<sup>[1]</sup>。(4)白质异常,表现为从室周至皮质或皮质结节下的异常信号带,分为放射线状、楔形和不规则球形 3 种类型。放射线状最常见,多表现为自双侧侧脑室前后角旁向皮质下白质延伸的长 T1 长 T2 信号,罕见强化<sup>[5]</sup>。TSC 扩散张量成像(DTI)研究表明常规 MRI 显示正常的脑白质 ADC 值增高,提示白质内存在广泛的微观结构改变<sup>[22]</sup>。

**3.4.2 肾脏及肝脏** 肾脏是 TSC 除中枢神经外最常累及的器官,AML 最为常见,其次是肾囊肿,肾细胞癌和肾嗜酸细胞瘤少见。AML 多为双侧,有研究显示大部分 AML 出现在 5 岁以后,且随着年龄增加其发病率增加<sup>[23]</sup>。CT 检查 AML 表现取决于其内脂肪与非脂肪成分的比例。典型表现是肾内或突向肾外含有脂肪低密度和软组织密度的肿块。肿块大小不一,小者仅为数毫米,大者几乎完全替代正常肾实质并明显突向肾外。增强扫描肿块内脂肪密度不强化,软组织肿块内血管结构发生明显强化。并发急性出血时,肿块内出血和(或)周边甚至肾外可见高密度灶。MRI 检查,在 T1WI 和 T2WI 上均表现为混杂信号肿块,其内脂肪为高信号或中等信号病灶,且可被脂肪抑制技术抑制为低信号。并发出血随期龄的不同而表现不同的信号强度。肝脏血管平滑肌脂肪瘤在 TSC 中并不多见,据报道只有 5.8%的肝 AML 与 TSC 相关。CT 表现为肝内含脂肪低密度肿块,MRI 呈混杂信号,脂肪信号呈短 T1 长 T2 信号,且可被脂肪抑制技术抑制为低信号。

**3.4.3 心脏** TSC 累及心脏也较为常见,CT 表现心影增大,肿块可向心室腔内外生长,肿块边缘光整,无包膜,密度均匀,一般无钙化;肿块在 MRI 图像上,相

较于周围心肌呈 T1 稍高信号, T1 等信号; 增强后可见心室壁增厚或室间隔增厚, 肿块明显强化, 并突向腔内形成充盈缺损, 肿块向外生长可见心脏外缘局部软组织肿块。

3.4.4 肺 TSC 累及到肺可表现为 LAM, CT 检查具有较高的诊断价值, 特别是 HRCT, CT 表现为弥漫性网格影, 并同时可见均匀、弥漫对称分布的大小不一的薄壁含气囊腔, 直径一般在 2~4 mm, 囊壁一般小于 2 mm, 其内无血管穿行<sup>[24]</sup>, 有的几乎无壁状态, 含气囊腔可随病情进一步进展, 囊腔可逐渐增大。除以上表现外, 还常合并胸腔积液(乳糜胸)、气胸及肺门淋巴结肿大, 但均较少见<sup>[25]</sup>。尽管 LAM 相对于其他系统症状出现较晚, 甚至可能无症状, 但肺部受累的 TSC 患者发病率和死亡率很高, 约 60% 的 TSC 患者可能发展为罕见的透明细胞肺肿瘤<sup>[23]</sup>。

3.4.5 骨骼 累及到骨骼, CT 表现为肋骨、椎体及附件多发结节状、斑片状高密度骨质硬化, 有报道推测可能与骨的过度增生、成骨细胞化以及骨膜新骨形成不能吸收有关<sup>[26]</sup>。随着对该病的进一步研究, 较为少见的骨骼累及报道越来越受到重视。有学者对 TSC 研究中观察到椎体破坏, 推测其形成原因可能与淋巴管畸形有关<sup>[13]</sup>。

以上概述了 TSC 的病理学基础、临床表现和诊断标准, 通过分析 TSC 的 CT、MRI 影像特点, 不仅有助于临床研究和诊断水平的提高, 而且有利于影像医生对 TSC 做出明确诊断。目前 MRI 功能成像技术已经逐步应用到 TSC 的影像学诊断中, 如磁共振波谱磁成像、弥散加权成像、扩散张量成像等, 可帮助临床医生从生理代谢、微环境分子扩散情况、神经纤维束等方面进一步了解 TSC。总之, CT 和 MRI 多器官检查是诊断 TSC 必不可少的方法。

利益冲突 无

#### 参考文献

- [1] 林锐, 赵振华, 刘莉娜, 等. 结节性硬化症家系 TSC1/TSC2 基因变异的分析及产前诊断[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021 (5): 435-438.  
Lin R, Zhao ZH, Liu LN, et al. Genetic screening and prenatal diagnosis in high-risk families with tuberous sclerosis complex syndrome[J]. Chin J Med Genet, 2021(5): 435-438.
- [2] von Ranke FM, Zanetti G, Silva JLPE, et al. Tuberous sclerosis complex: state-of-the-art review with a focus on pulmonary involvement[J]. Lung, 2015, 193(5): 619-627.
- [3] 胡剑锋, 王宇泽, 李新春, 等. 伴多器官受累结节性硬化症影像学诊断[J]. 中国临床医学影像杂志, 2019, 30(10): 738-741.  
Hu JF, Wang YZ, Li XC, et al. Imaging features of tuberous sclerosis with multiple organ involvement[J]. J China Clin Med Imaging, 2019, 30(10): 738-741.
- [4] 王欣, 赵林, 杨振朋. 皮肤镜联合头部计算机断层扫描和磁共振成像对结节性硬化症的诊断价值[J]. 临床皮肤科杂志, 2023, 52(3): 146-148.  
Wang X, Zhao L, Yang ZP. Diagnostic value of dermatoscope combined with head computed tomography and magnetic resonance imaging in tuberous sclerosis[J]. J Clin Dermatol, 2023, 52(3): 146-148.
- [5] Wang MX, Segaran N, Bhalla S, et al. Tuberous sclerosis: current update[J]. Radiographics, 2021, 41(7): 1992-2010.
- [6] Gao C, Zabielska B, Jiao FY, et al. Subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex-current views on their pathogenesis and management[J]. J Clin Med, 2023, 12(3): 956.
- [7] 梁乐, 马康平, 付静, 等. 室管膜下巨细胞星形细胞瘤的临床及病理特点分析(附 2 例报告)[J]. 临床神经外科杂志, 2017, 14(3): 186-189.  
Liang L, Ma KP, Fu J, et al. Clinicopathological study on 2 cases of subependymal giant cell astrocytomas [J]. J Clin Neurosurg, 2017, 14(3): 186-189.
- [8] 刘蕾, 刘世博, 王丽华, 等. 肾周血管平滑肌脂肪瘤与脂肪肉瘤的临床病理对比分析[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(8): 790-795.  
Liu L, Liu SB, Wang LH, et al. Clinicopathologically comparative analysis of perirenal angiomyolipoma and liposarcoma [J]. Med J Chin PLA, 2021, 46(8): 790-795.
- [9] Esmat HA, Naseri MW. Giant renal pseudoaneurysm complicating angiomyolipoma in a patient with tuberous sclerosis complex: an unusual case report and review of the literature [J]. Ann Med Surg (Lond), 2021, 62: 131-134.
- [10] 李鹏, 郭仲杰, 杨旭, 等. CT 扫描中 PLAM 征象及相关病理基础特征分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18(7): 51-53.  
Li P, Guo ZJ, Yang X, et al. Analysis on signs of PLAM and related pathological basic features in CT scan [J]. Chin J CT MRI, 2020, 18(7): 51-53.
- [11] 吴娟, 任家材, 何惠华, 等. 肺淋巴管平滑肌瘤病 2 例的临床病理观察及文献复习[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2020, 29(6): 539-542.  
Wu J, Ren JC, He HH, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 2 cases and literature review [J]. Chin J Histochem Cytochem, 2020, 29(6): 539-542.
- [12] 李跃兴, 向军益, 李洁, 等. 结节性硬化症伴发肝肾血管平滑肌脂肪瘤的 CT 表现[J]. 中国医学科学院学报, 2013, 35(2): 136-139.  
Li YX, Xiang JY, Li J, et al. CT findings of tuberous sclerosis associated with hepatic and renal angiomyolipomas [J]. Acta Acad Med Sin, 2013, 35(2): 136-139.
- [13] 茅依玲, 李玉华, 李美蓉, 等. 结节性硬化症伴多系统损害的影像学表现[J]. 中国临床医学影像杂志, 2014, 25(11): 800-803.  
Mao YL, Li YH, Li MR, et al. Imaging characteristics of tuberous sclerosis complex with multiple system impairment [J]. J China Clin Med Imaging, 2014, 25(11): 800-803.

(下转第 1717 页)

- 2019, 35(3): 300-302.
- [5] 张强,单爱莲.临床试验中异常值有无临床意义的若干思考[J].中国临床药理学杂志,2017,33(17):1615-1617,1620.  
Zhang Q, Shan AL. Some opinion of dose the abnormal value have clinical significance in the clinical trial[J].Chin J Clin Pharmacol, 2017, 33(17): 1615-1617,1620.
- [6] 左吕珏.对发生心电图T波改变的体检者临床特点的研究[J].当代医药论丛,2019,17(4):202-203.  
Zuo LJ. Study on the clinical characteristics of physical examinees with T wave changes in ECG[J]. Contemp Med Symp, 2019, 17(4): 202-203.
- [7] 谭兴普,黄艳,陆娟,等.中青年人群心电图T波异常的临床价值[J].海南医学,2017,28(16):2704-2706.  
Tan XP, Huang Y, Lu J, et al. Clinical value of abnormal ECG T wave in young and middle-aged people[J]. Hainan Med J, 2017, 28(16): 2704-2706.
- [8] 谢江川,郭薇,谢林利,等.药物临床试验知情同意过程中的常见问题及对策[J].中国医学伦理学,2021,34(7):835-838.  
Xie JC, Guo W, Xie LL, et al. The common problems and countermeasures in the process of informed consent of drug clinical trials [J]. Chin Med Ethics, 2021, 34(7): 835-838.
- [9] 马大力,邓蕊.日本药物临床试验知情同意发展状况及启示[J].医学与哲学,2019,40(7):46-51.  
Ma DL, Deng R. Development of informed consent of drug clinical trials in Japan[J]. Med Philos, 2019, 40(7): 46-51.
- [10] 盛晓燕,赵侠,崔一民. I期临床试验健康受试者管理出现的问题及对策探讨[J].中国新药杂志,2020,29(18):2109-2112.  
Sheng XY, Zhao X, Cui YM. Discussion on common problems of healthy subjects management in phase I clinical trials[J]. Chin J N Drugs, 2020, 29(18): 2109-2112.
- [11] 李丰杉,冯仕银,陈卓,等.生物等效性试验受试者招募困境与解决方法探讨[J].中国医学伦理学,2020,33(5):575-578,582.  
Li FS, Feng SY, Chen Z, et al. Discussion on difficulties and solutions in recruiting subjects for bioequivalence study [J]. Chin Med Ethics 2020,33(5): 575-578, 582.
- 收稿日期:2023-06-13 修回日期:2023-07-21 编辑:王宇

(上接第1712页)

- [14] Ding YF, Zhou YF, Yu LF, et al. Correlation between epilepsy and genotype: a large retrospective tuberous sclerosis complex cohort [J]. Seizure, 2021, 91: 273-277.
- [15] de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, et al. Natural clusters of tuberous sclerosis complex (TSC)-associated neuropsychiatric disorders (TAND): new findings from the TOSCA TAND research project[J]. J Neurodev Disord, 2020,12(1):24.
- [16] 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 Neurol, 2013, 49(4): 243-254.
- [17] Kapoor A, Girard L, Lattouf JB, et al. Evolving strategies in the treatment of tuberous sclerosis complex-associated angiomyolipomas (TSC-AML) [J]. Urology, 2016, 89: 19-26.
- [18] 方辉龙,杨元兴,李黎明.肾脏上皮样血管平滑肌脂肪瘤的临床特点分析[J].天津医科大学学报,2020,26(2):166-170,187.  
Fang HL, Yang YX, Li LM. Clinical features of renal epithelioid angiomyolipoma [J]. J Tianjin Med Univ, 2020, 26(2): 166-170, 187.
- [19] Adriaansen MEAPM, Schaefer-Prokop CM, Duyndam DAC, et al. Radiological evidence of lymphangiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex [J]. Clin Radiol, 2011, 66(7): 625-628.
- [20] Lim SS, Abdul Muien MZ, Aeria SD, et al. Missed tuberous sclerosis complex with multi-system complications in a single patient [J]. Radiol Case Rep, 2022, 17(1): 27-31.
- [21] Shrestha AB, Shrestha S, Seemanta S, et al. Epilepsy associated tuberous sclerosis; a case report from Bangladesh [J]. Ann Med Surg, 2022, 78: 103738.
- [22] 王芳,邵剑波,彭雪华,等.3.0T MRI扩散峰度成像对儿童结节性硬化症脑损伤的评价价值[J].中国中西医结合影像学杂志,2022,20(6):535-539.  
Wang F, Shao JB, Peng XH, et al. Evaluation value of 3.0T MRI diffusion kurtosis imaging in children with tuberous sclerosis brain injury [J]. Chin Imaging J Integr Tradit West Med, 2022, 20(6): 535-539.
- [23] Laghi FA, Saad M, Lowery EM. A case report of cystic fibrosis plus tuberous sclerosis: a cautionary tale regarding lung transplantation [J]. Transplant Proc, 2021, 53(8): 2609-2612.
- [24] 许长娟,梁子婷,曾荣,等.结节性硬化症合并肺淋巴管肌瘤病1例[J].山东大学学报(医学版),2021,59(8):119-121.  
Xu CJ, Liang ZT, Zeng R, et al. Tuberous sclerosis complicated with pulmonary lymphangiomyomatosis: a case report [J]. J Shandong Univ Health Sci, 2021, 59(8): 119-121.
- [25] Jimenez-Cauhe J, Boixeda P. Visual dermatology: subungual red comets in tuberous sclerosis complex [J]. J Cutan Med Surg, 2020, 24(3): 309.
- [26] Zöllner J, Franz D, Hertzberg C, et al. A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC) [J]. Orphanet J Rare Dis, 2020,15(1):23.
- 收稿日期:2023-08-10 修回日期:2023-09-15 编辑:叶小舟