

I 期临床试验受试者筛选失败原因分析与探讨

史丽萍, 邹冲

南京中医药大学附属医院 江苏省中医院 GCP 中心 I 期临床研究室, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 探讨 I 期临床试验中受试者筛选失败的原因。**方法** 汇总 2019 年 2 月至 2022 年 12 月开展的 10 项 I 期临床试验受试者筛选数据, 对筛选失败原因进行分类分析, 探讨可能的影响因素。**结果** 受试者筛选失败的因素包括实验室检查、其他辅助检查、生命体征及体格检查、依从性等, 其中主要因素是实验室检查结果异常, 占 36.61%, 其次是其他辅助检查结果异常, 占 31.35%。**结论** 科学判断理化检查异常值, 充分知情, 重视招募, 仔细筛选, 建立受试者数据库, 加强受试者依从性管理等措施是提高 I 期临床试验受试者筛选合格率的有力保障。

关键词: I 期临床试验; 受试者筛选; 筛选失败; 实验室检查; 健康受试者

中图分类号: R95 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2023)11-1713-05

Analysis and discussion on the subject screening failure in Phase I clinical trial

SHI Liping, ZOU Chong

Phase I Clinical Research Room, GCP Center, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Corresponding author: ZOU Chong, E-mail: zch816050@126.com

Abstract: Objective To explore and analyze the reasons on the failure of subjects screening in Phase I clinical trials.

Methods The subjects screening data of 10 Phase I clinical trials conducted from February 2019 to December 2020 were summarized, and the reasons of screening failure were classified and analyzed to explore the possible influencing factors. **Results** The reasons of screening failure included laboratory examinations, other auxiliary examinations except the laboratory, vital signs and physical examination, compliance, etc. The main reasons were unqualified laboratory examinations (36.61%) and other auxiliary examinations (31.35%). **Conclusion** Scientific judgment of abnormal values in physical and chemical examinations, emphasis on recruitment, careful screening, establishment of a subject database, and strengthening of subject compliance management are effective measures to improve the pass rate of subject screening in Phase I clinical trials.

Keywords: Phase I clinical trial; Subject screening; Screening failure; Laboratory examination; Healthy subjects

Fund program: Scientific Research Project of Jiangsu Drug Administration (202105)

I 期临床试验是初步的临床药理学和人体安全性评价试验, 是为了观察人体对新药的耐受程度和药代动力学, 为后续进一步制定给药方案提供依据^[1]。I 期临床试验多以健康受试者为研究对象。本文通过回顾性分析本中心 I 期临床研究室既往开展的药物 I 期临床试验及生物等效性试验中受试者筛选失败的常见原因, 探讨提高筛选成功率的方法和对策, 为提高受试者筛选成功率提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 汇总来自江苏省中医院 I 期临床研究室 2019 年 2 月至 2022 年 12 月开展并完成的 10 项药物 I 期临床试验及生物等效性试验的筛选入选表、网络筛查数据库及临床研究病历等资料, 分析受试者筛选失败原因。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.11.024

基金项目: 江苏省药品监督管理局科研计划课题 (202105)

通信作者: 邹冲, E-mail: zch816050@126.com

出版日期: 2023-11-20

1.2 研究方法

1.2.1 入选标准 (1) 自愿签署知情同意书;(2) 受试者及其配偶在签署知情同意书前 1 个月内及签署知情同意书之日开始至最后一次给药后 3 个月内采取有效的非药物避孕措施;(3) 身体质量指数(BMI) 19.0~26.0 kg/m², 男性体重≥50.0 kg, 女性体重≥45.0 kg。

1.2.2 排除标准 (1) 既往有消化系统、呼吸系统、心血管系统、泌尿系统、骨骼肌肉系统、内分泌系统、神经系统、血液系统、免疫系统及精神疾病等慢性病史。(2) 签署知情同意书前 3 个月内参加过药物或器械临床试验。(3) 既往有传染病史、重大疾病史或手术史、过敏史、晕针晕血史, 或不能耐受静脉穿刺。(4) 既往有药物滥用或依赖史, 或尿药筛查结果阳性者。(5) 既往有嗜烟史、酗酒史, 或酒精呼气试验、烟碱筛查结果阳性者。(6) 签署知情同意书前 3 个月内献血或失血达 400 mL, 或接受过任何血制品者。(7) 签署知情同意书前 2 周内使用过任何药物(包括处方药、非处方药、中草药、保健品者)。(8) 签署知情同意书前 7 d 内或既往长期使用影响药物代谢的特殊饮食者。(9) 筛选检查时生命体征、体格检查、实验室检查、心电图检查、胸部 X 线、腹部 B 超或其他辅助检查结果异常且研究医生认为不宜参加试验者。(10) 受试者或其配偶 3 个月内有生育计划或捐精捐卵计划者。(11) 妊娠哺乳期女性。(12) 对饮食有特殊要求, 不能遵守中心统一管理。(13) 存在其他不适合入选的理由。其中有一项生物等效性试验因药物自身特点, 排除标准包含了 6 个月内出现过青光眼、尿潴留、前列腺肥大、潜在排尿困难, 故在筛选时加做青光眼筛查。一项耐受性试验规定同组受试者年龄相差不能超过 10 岁。

1.2.3 筛选过程概要 受试者按照约定的筛选时间到达 I 期临床研究室后, 研究者首先进行知情同意, 向受试者详细讲解试验的研究背景和目的、纳入和排除标准、可能产生的风险和受益、试验安排、可能出现的任何不适以及病房管理要求等。给予受试者充足的时间充分了解试验内容并确认无任何疑问后, 签署知情同意书。随后开始进行系列筛查项目: 病史询问(包括但不限于现病史、既往病史、传染病史、过敏史、药物依赖史、外伤史、手术史、家族史、个人史、月经史等); 全国联网的“临床研究志愿者数据库”筛查; 身高体重、生命体征测量(坐位血压、脉搏、呼吸及体温); 体格检查(皮肤、黏膜、淋巴结、头部、颈部、胸部、腹部、脊柱/四肢、神经系统等)、12 导联心电图检查、全胸正位片或胸部 CT 检查、腹部 B 超检查, 以及实验室检查, 如血常规、尿常规、血生化、凝血功能、血妊娠(仅限育龄女

性)、乙肝两对半、丙型肝炎抗体、梅毒螺旋体抗体、HIV 抗体; 酒精呼气检测、尿药筛查、烟碱筛查等。由研究医生根据检查结果判定合格后方可入组。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件分析数据。用例和构成比进行描述性统计。

2 结果

2.1 一般情况 本研究共收集 10 项药物 I 期临床试验和生物等效性试验。其中生物等效性研究 9 项(片剂 7 项, 胶囊 1 项, 注射剂 1 项), 单次和连续耐受性试验 1 项。共筛选受试者 1 831 例次, 男性 1 294 例次(70.67%), 女性 537 例次(29.33%), 平均年龄 25 岁; 筛选成功 559 例次, 筛选成功率 30.53%, 其中男性 372 例次, 筛选成功率 28.75%, 女性 187 例次, 筛选成功率 34.82%。

2.2 筛选失败原因 筛选失败受试者 1 272 例次, 有受试者同时满足不止 1 条筛选失败原因, 因此共计 1 598 例次筛选失败原因。原因按占比从高到低依次为: 实验室检查结果异常 585 例次(36.61%), 除实验室检查外的其他检查 501 例次(31.35%), 生命体征及体格检查 313 例次(19.59%), 其他 159 例次(9.95%), 病史及个人史不符合入选标准 40 例次($n=1 598$)(2.50%)。见表 1。

表 1 受试者筛选失败原因构成情况 ($n=1 598$)

Tab. 1 Composition of reasons for failed screening subjects ($n=1 598$)

筛选失败原因	例次	构成比(%)
实验室检查异常	585	36.61
其他辅助检查异常	501	31.35
B 超异常	59	3.69
胸片或胸部 CT 异常	84	5.26
心电图异常	287	17.96
尿药筛查异常	4	0.25
烟碱筛查异常	67	4.19
生命体征及体格检查	313	19.59
脉搏异常	85	5.32
血压异常	138	8.64
BMI 不符合入选标准	78	4.89
体格检查异常	12	0.75
既往病史及个人史	40	2.50
病史不符合入选标准 ^a	30	1.88
吸烟史不符合入选标准	10	0.63
其他原因	159	9.95
网络查重失败	27	1.69
自愿放弃理化检查	66	4.13
合格受试者人数已满足要求	61	3.82
受试者依从性差	3	0.19
年龄 ^b	2	0.13

注:^a 包括筛选前服药史 10 例次, 过敏史 5 例次, 筛选期感冒 4 例次, 既往慢性疾病或重大手术史 5 例次, 晕针 2 例次, 青光眼待排 3 例次, 理化检查期间发生呕吐 1 例次。^b 包括其中一项耐受性试验规定同组受试者年龄相差不能超过 10 岁, 2 例次受试者不符合此要求。

2.3 实验室检查结果异常情况分析 585 例次受试者因实验室检查结果异常而筛选失败,详见表 2。

2.4 心电图异常情况 本研究中,因心电图异常而筛选失败的受试者共 287 例次,占全部筛选失败原因的 17.96%。其中,T 波改变是心电图异常中最常见的原因,占 26.13%,其他依次为心律失常、心脏传导阻滞、ST-T 异常等。见表 3。

2.5 受试者多次参加筛选的情况 在 I 期临床试验受试者筛选过程中,部分受试者不止一次参加项目的筛选。在汇总的 10 个项目中,参加多次筛选的受试者人数及筛选失败情况见表 4。

表 2 实验室检查结果异常情况 (n=585)
Tab. 2 Abnormal laboratory test results (n=585)

项目	例次(%)	项目	例次(%)			
血常规异常	WBC 减少	22(3.76)	血生化异常			
	WBC 增多	18(3.08)		ALT	94(16.07)	
	Hb 降低	9(1.54)		AST	32(5.47)	
	NEUT 减少	22(3.76)		GGT	17(2.91)	
	NEUT 增多	1(0.17)		总胆红素	3(0.51)	
	EO 增多	8(1.37)		碱性磷酸酶	3(0.51)	
	MONO 增多	9(1.54)		三酰甘油	16(2.74)	
	ALC 增多	1(0.17)		总胆固醇	24(4.10)	
	尿常规异常	WBC		28(4.79)	LDL-c	15(2.56)
		RBC		23(3.93)	尿酸	41(7.01)
隐血		16(2.74)	血糖	13(0.22)		
尿酮体		14(2.39)	肌酐	3(0.51)		
尿蛋白		39(6.67)	尿素	4(0.68)		
尿糖		2(0.03)	血钾	6(1.03)		
传染免疫	尿细菌	2(0.03)	血钠	3(0.51)		
	乙肝五项	21(3.59)	肌酐清除率	2(0.03)		
	丙肝抗体阳性	1(0.17)	乳酸脱氢酶	2(0.03)		
	HIV 抗体阳性	1(0.17)	肌酸激酶	2(0.03)		
新冠病毒抗体	IgG/IgM	2(0.03)	肾小管功能	尿 mAlb	29(4.96)	
				尿 mAlb/肌酐	21(3.59)	
凝血功能	PT、APTT、TT、FIB	8(1.37)	尿 NAG 酶			
血妊娠	血清 HCG	4(0.68)	粪便常规	隐血	4(0.68)	

注:WBC 为白细胞计数;RBC 为红细胞计数;Hb 为血红蛋白;NEUT 为中性粒细胞绝对值;EO 为嗜酸性粒细胞绝对值;MONO 为单核细胞计数;ALC 为淋巴细胞绝对值;ALT 为丙氨酸氨基转移酶;AST 为天冬氨酸氨基转移酶;GGT 为 γ -谷氨酰转肽酶;LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;HIV 为人类免疫缺陷病毒;HCG 为人促绒毛膜性腺激素;PT 为凝血酶原时间;TT 为凝血酶时间;APTT 为活化部分凝血活酶时间;FIB 为纤维蛋白原;mAlb 为微量白蛋白。

表 3 受试者心电图异常情况 (n=287)
Tab. 3 Abnormal electrocardiogram of subjects (n=287)

异常指标	例次(%)	异常指标	例次(%)
T 波改变	75(26.13)	ST 段异常	20(6.97)
心律失常	49(17.07)	胸导联电压异常	17(5.92)
心脏传导阻滞	48(16.72)	电轴显著异常	6(2.09)
ST-T 异常	30(10.45)	Q-T 间期延长	1(0.35)
胸导联 QRS 波形异常	21(7.32)		
PR 间期异常	20(6.97)		

表 4 受试者参加筛选次数
Tab. 4 Number of subjects participated in screening

参加筛选次数	受试者例数	参加筛选例次	筛选失败例次	筛选失败率(%)
1	1 230	1 230	901	73.25
2	172	344	219	63.66
3	50	150	93	62.00
4	19	76	37	48.68
5	2	10	7	70.00
6	2	12	7	58.33
9	1	9	8	88.89
合计	1 476	1 831	1 272	69.47

3 讨论

3.1 科学判断检查异常值

3.1.1 实验室检查 本研究发现, I 期临床试验中受试者筛选失败原因最主要是实验室检查结果异常(36.61%),与其他研究报道的 34.9%、47.2% 接近^[2-3]。本中心自 I 期临床研究室成立至 2011 年以前,招募的受试者以高校学生为主,健康状况及依从性较好。随着我国受试者人群多元化的发展,受试者来源广泛、流动性大,文化背景复杂,甚至出现“职业受试者”^[4]。本中心受试者来源也逐渐广泛,部分受试者既往身体健康状况不明。“健康”受试者的实验室检查结果通常难以全部正常,即使是平均年龄只有 25 岁的年轻人。面对筛选过程中出现的实验室检查异常值,超出多少才能判断为异常,往往让研究者难以抉择。因为参考值实际上是正常人群绝大多数人的平均值,是一个统计学上的概念^[5]。临床医生不能仅凭化验结果来诊断,而需要结合患者的症状、体征、其他辅助检查等综合分析,才会得出正确的诊断。同时,化验结果也会受到很多因素的影响,如患者的年龄、种族、性别、运动、饮食、睡眠及标本的贮存条件等。不同研究者对同一个异常指标的判断可能意见不一致,不同医院对异常值判定的标准不一。研究者根据试验药物已知的不良反应并从受试者健康与权益考虑进行判定,对于部分异常实验室检查结果,经研究团队评估后怀疑可能存在干扰因素的可能,一般情况会给予一次复查机会,若复查仍不合格,则会被排除。建议在临床试验方案讨论时,依据药物特点,针对具体实验室检查项目制定合理的实验室检查参考范围,对稳定性较差的指标可考虑选择更宽的纳入范围,以减少实验室检查结果异常导致的筛选失败。

3.1.2 其他辅助检查 本研究结果显示,除实验室检查外的其他辅助检查筛选失败 501 例次(31.35%),其中心电图异常的受试者比例最高,而 T 波改变又是心电图异常中最常见的情况。T 波是心室的复极波,T 波

改变包括病理性改变和非病理性改变两种情况。非病理性 T 波改变又称为非特异性 T 波改变,多为 T 波低平或倒置,其常见原因有精神心理状态异常(紧张、抑郁、焦虑)、心肌功能性紊乱、自主神经功能异常、心脏神经综合征等^[6]。另有研究报道,T 波低平与胸壁脂肪较厚、心率较快、心脏负荷增加、心脏横位等有关^[7]。对于 I 期临床试验的受试者,出现 T 波改变后,应当首先询问受试者有无临床症状,既往心电图表现。对于无症状者,建议给予安静状态下复查的机会,如果仍为 T 波改变,建议进一步检查,如心脏彩超等,以防病理性 T 波改变的可能。

3.2 重视知情同意过程和招募工作

3.2.1 知情同意和病史问诊 在本研究中,因生命体征及体格检查异常筛选失败共 313 例次(19.59%),其中血压异常 138 例次(8.64%),脉搏异常 85 例次(5.32%),BMI 不合格 78 例次(4.89%)。在实际临床试验过程中发现,有部分受试者确实存在血压升高史,但仍然有部分受试者是因为过分紧张而导致血压升高,脉搏加速。因此,在知情同意过程中,研究者应秉承“完全告知,充分理解,自主选择”的原则,创造良好的知情氛围,全面细致地告知受试者每一个试验步骤和环节,受试者可能产生的风险与不适,让受试者在充分考虑无任何疑问之后作出是否参加试验的决定。研究者应重视沟通技巧,与受试者建立良好的信任关系,关注知情过程中受试者的情绪变化,充分理解受试者的担心及疑虑,引导受试者说出自己的疑问,给予情绪上的照顾,让受试者产生信任感,避免紧张情绪引起的指标异常^[8-9]。

因病史及个人史原因被筛选排除的仅 40 例次(2.5%),由此可以看出,受试者为了参加临床试验,可能存在隐瞒病史、个人史(例如吸烟史、饮酒史)的情况^[10]。筛选时的病史问诊是研究者与受试者面对面交流的过程,根据临床试验方案的要求,制定病史询问要素,请受试者务必真实的告知既往病史情况。建议安排有经验的研究者参与问诊,对受试者的精神状态、思想状态有一个初步判断,同时,应留意受试者手指及指甲黄染情况、烟草气味、牙齿染色状况等细节,辅助判断受试者既往吸烟史。

3.2.2 受试者招募 国内目前招募 I 期受试者的方式主要是依靠媒体网络,微信公众号推送、受试者微信群或 QQ 群定期发招募信息等^[11]。因此,招募信息内容的准确性对受试者人群的选择至关重要。在招募广告发布时,研究者应对招募广告内容进行审核,确保招募信息能尽可能全面地包含试验相关要

求。除身高、体重、年龄等基本信息外,可附加 BMI 范围及计算方法,减少因 BMI 不符合而被排除的受试者。随后应及时跟进招募进度,关注男女比例、报名人数等,发现问题及时沟通。

3.3 受试者依从性管理 本研究结果显示,受试者签署知情同意,完成生命体征、体格检查及病史筛查后,自动放弃理化检查者 66 例次(4.13%)。今后要加强受试者依从性管理,重视筛选时的依从性预评估,建立与受试者的有效沟通,提高受试者对试验的认知水平,确保受试者具有良好的依从性。可以通过建立受试者数据库的方式,对受试者依从性进行记录,以便日后判断是否招募或纳入,提高受试者筛选成功率。此外,本研究发现存在受试者多次参与筛选的情况,如 1 例受试者在 23 个月内参与 9 次筛选,成功入组仅 1 次,这无疑造成了人力物力、财力的浪费。这也进一步提示建立受试者数据库的必要性。建议在今后受试者报名参加筛选前进行受试者健康状况预评估,判断是否适宜参加筛选。

综上所述, I 期临床试验受试者人群的多元化、身体状况以及思维模式的参差不齐给受试者筛选和管理工作带来较大挑战^[11]。高效、经济地筛选合格受试者是保证 I 期临床试验高质量开展的前提条件。科学判断理化检查异常值,充分知情,重视招募,仔细筛选,建立受试者数据库,加强受试者依从性管理等措施是提高 I 期临床试验受试者筛选合格率的有力保障。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Karakunnel JJ, Bui N, Palaniappan L, et al. Reviewing the role of healthy volunteer studies in drug development[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 336.
- [2] 易红红,焦志海,刘成全,等.仿制药生物等效性试验受试者筛选合格率的提高方法[J].中国药业,2022,31(11):20-22.
Yi HH, Jiao ZH, Liu CQ, et al. A method for improving the qualified rate of subject screening in bioequivalence trial of generic drug[J]. China Pharm, 2022, 31(11): 20-22.
- [3] 张莉,孟现民,董平,等. I 期临床试验中健康受试者筛选失败原因及影响因素分析[J].复旦学报(医学版),2023,50(2):189-195,212.
Zhang L, Meng XM, Dong P, et al. Analysis of reasons for failure in screening healthy subjects in phase I clinical trials[J]. Fudan Univ J Med Sci, 2023, 50(2): 189-195, 212.
- [4] 毕国放,郑俊杰,胡锦涛,等. I 期临床试验的信息化管理系统应用[J].中国临床药理学杂志,2019,35(3):300-302.
Bi GF, Zheng JJ, Hu JC, et al. Application of information management system for phase I clinical trial[J]. Chin J Clin Pharmacol,

- 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