

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.09.013

· 综述 ·

结节性硬化症相关癫痫的分子病理学机制及治疗进展

张福翼, 蒋莉 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R742.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)09-0052-06

Molecular Pathological Mechanism and Treatment Progress of Tuberous Sclerosis Complex-Related Epilepsy

Zhang Fuyi, Jiang Li (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorder, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)是一种遗传性多系统疾病,呈常染色体显性遗传,在新生儿中的发病率为 1/6 000,目前全世界约有 150 万 TSC 患者^[1]。TSC1/TSC2 是 TSC 的致病基因,分别编码错构瘤蛋白和马铃薯球蛋白^[2-3],并组成 TSC1-TSC2 蛋白复合物,抑制下游信号通路中雷帕霉素机制靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)活性,任一基因突变均可使 mTOR 通路过度激活,导致细胞生长、增殖、蛋白质代谢等异常^[4]。TSC 临床表现为全身多脏器广泛存在错构瘤并产生多器官损害,其中以神经系统受累最常见,脑内病理改变包括皮质结节、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, SEGAs)等^[5]。癫痫是 TSC 最常见的神经病学表现,无论是 mTOR 通路失调,还是由此导致的脑内结构性改变,均不同程度地参与了癫痫的发生^[6-7]。即使不断引入新的抗癫痫药物,仍有约 60% 患者对治疗产生耐药性^[8]。代表分子靶向治疗的 mTOR 抑制剂已被证实对 TSC 相关癫痫及药物难治性癫痫治疗的有效性和安全性,有望成为针对发病机制及疾病修饰治疗的选择^[9]。本文重点分析 TSC 相关癫痫的分子病理学特点及 mTOR 抑制剂的使用,对 TSC 相关癫痫的发病机制及治疗进展进行阐述。

1 TSC 相关癫痫的分子病理学机制

1.1 TSC1/TSC2 基因及 mTOR 信号级连通路

TSC1 和 TSC2 是位于 9q34 染色体和 16p13.3 染色体上的两个抑癌基因,分别编码错构瘤蛋白和马铃薯球蛋白^[2-3]。错构瘤蛋白是一种亲水蛋白,存在于大部分人体组织中,马铃薯球蛋白则在人脑中高表达,两者形成一种细胞内蛋白复合物——TSC1-TSC2 复合物,对下游 mTOR 信号通路发挥抑制作用^[2-3]。雷帕霉素(西罗莫司)及其衍生物(依维莫司)是一种由链球菌产生的具

有抗真菌和免疫抑制作用的大环内酯类化合物^[10],其 mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,存在于不同结构和功能的 mTOR 复合物 1(mTORC1)和 mTOR 复合物 2(mTORC2)中^[11]。雷帕霉素通过与 mTORC1 中的 FKBP12 高度选择性结合并形成复合物,对 mTORC1 及其下游通路发挥特异性抑制作用^[12]。mTORC1 作为营养物质、能量、激素、生长因子、细胞因子、环境信号等多种因素的分子传感器,调节细胞蛋白合成和细胞周期进程并维持动态平衡^[12-13]。同时, mTOR 活化具有神经活动依赖性调节的特点,在神经元中, mTOR 的功能受多种神经递质受体[如天冬氨酸(NMDA)受体、氨基甲基磷酸(AMPA)受体、G 蛋白偶联受体]的影响^[14]。因此, mTOR 通路通过调节细胞增殖、生长、自噬、凋亡和迁移在大脑皮层发育中发挥关键作用,尤其是神经干细胞的分化、轴突和树突的形成、星形胶质细胞和少突胶质细胞的发育及髓鞘的形成^[15-17]。

1.2 TSC 的神经病理学特点

mTOR 通路失调可导致多种神经病理学病变,其中以皮质结节、SEN、SEGAs 常见。结节的本质是皮层局灶性发育畸形,正常皮质结构缺失,表现出异常细胞类型堆积,包括增生的星形胶质细胞、异形神经元、巨细胞等^[18]。SEN 是一种位于脑室表面的良性增殖性病变, SEGAs 是一种低度恶性神经胶质元性肿瘤, SEN 可向 SEGAs 转化^[19],但 SEN 和 SEGAs 通常无致病性。目前, 髓鞘形成减少/障碍也逐渐被认为是构成 TSC 复杂临床表型的潜在病理改变^[20-21]。越来越多证据表明,包括局灶性皮质发育不良、半侧巨脑症、巨脑在内的一些皮质发育畸形(malformations of cortical development, MCD)均可由 mTOR 级连通路异常激活导致,并称之为 mTOR 病,这些 MCDs 的共同特点是皮质结构改变、神经元或神经胶质形态异常及顽固性癫痫^[22]。其他神经病理学异

作者简介:张福翼(1994.10-),男,硕士,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail:1471515015@qq.com。

通信作者:蒋莉(1964.07-),女,博士,主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail:ljiang@hospital.cqmu.edu.cn。

常还包括白质放射状移行线(RML)、血管发育不良、多发性动脉瘤、脑囊肿、脑膜瘤、脊索瘤等^[19]。此外,还有一些微结构异常,如局灶性分层障碍、异位神经元、巨细胞和神经元组成的微结节、孤立的巨细胞,这些更广泛的区域性微小异常可能加重 TSC 患者的神经功能障碍^[23]。

1.3 TSC 相关癫痫的发病机制

TSC1 和 *TSC2* 基因突变导致的 mTOR 信号通路失调是癫痫发生的重要机制,同时,皮质结节也代表了部分神经病理学基础。mTOR 通路失调导致神经元形态异常、突触的形成和神经元髓鞘化障碍,在大脑发育过程中形成病理性的神经网络,与癫痫的发生和难治性相关^[24]。mTOR 信号激活已在许多致病性病理改变中得以证实^[25]。有研究表明,mTOR 通路失调导致的皮质发育畸形,破坏了兴奋性和抑制性突触之间的平衡,导致神经元过度兴奋诱发癫痫发作^[14,26]。有研究显示,在结节内异常神经元和巨细胞中,兴奋性谷氨酸受体(如 NMDA 受体、AMPA 受体等)mRNA 表达增强,抑制性氨基丁酸 A 型(GABA_A)受体 mRNA 表达降低^[27]。此外,即使没有明显的神经病理学病变,mTOR 通路的激活足以增加谷氨酸受体的表达及 NMDA 介导的兴奋性活动^[28],通过 mTORC1 信号的作用直接导致癫痫的发生^[29],且神经元 mTOR 活性越高,癫痫及神经病理学病变越严重^[30]。

反应性星形胶质细胞增生也是 TSC 的病理学标志,星形胶质细胞间隙连接偶联障碍、谷氨酸和钾的缓冲机制受损及腺苷激酶的过表达在人和动物的模型中均被证实,可能诱发癫痫^[31-32]。此外,星形胶质细胞和小胶质细胞也可通过介导炎症反应诱发癫痫,基于基因和 RNA 序列的大规模研究证实,神经炎症是 TSC 相关病变的重要标志^[33-34]。同时,先天性和获得性免疫途径的高表达也提示免疫机制对 TSC 相关癫痫发生的影响^[34]。有研究表明,结节内蛋白酶体失调可为炎症、mTOR 激活和癫痫的分子联系提供新思路^[35]。

1.4 TSC 相关癫痫的特点

72%~85%的 TSC 患者有癫痫发作史,其中 60%首次发作在生后 1 年内,且成年后仍有复发风险^[36]。TSC 患者癫痫发作类型多样,多数会出现多种发作类型,局灶性发作和痉挛发作常见,发生率分别为 67%和 38%^[37],其他类型包括强直-阵挛性、肌阵挛性、不典型失神、失张力发作等。25%~30%的 TSC 患者发展为 Lennox-Gastaut 综合征,约 60%发展为难治性癫痫^[36]。与 *TSC1* 突变患者比较,*TSC2* 突变患者更易出现婴儿痉挛发作,且癫痫发作年龄更早^[37]。此外,神经病理学病变也与癫痫类型和程度有关,囊状结节与 West 综合征和难治性癫痫的相关性更显著^[38-39],较大结节及弥漫性病变通常与难治性癫痫和不良认知预后有关^[40-41]。

2 TSC 相关癫痫的治疗进展

2.1 mTOR 抑制剂

传统的抗癫痫治疗大多为控制癫痫发作的对症治疗,在过去 10 年中,mTOR 抑制剂的出现为 TSC 相关癫痫的治疗带来了革命性变化,成为针对发病机制和具有改善病情潜力的治疗新选择。

mTOR 抑制剂能够通过抑制 mTOR 过度激活来控制癫痫发作,并调节一系列导致癫痫易感性的细胞和分子事件。Zeng L H 等^[42]在对生后第 14 天的小鼠进行 mTOR 抑制剂早期治疗后,观察到星形胶质细胞和异形神经元的逆转,且未出现癫痫发作和早亡,而对 6 周龄小鼠进行 mTOR 抑制剂晚期治疗后,癫痫发作频率和程度明显减少和减轻。另一项动物研究表明,生后第 7 天开始连续使用 23 d mTOR 抑制剂后,可恢复脑细胞体积,促进髓鞘形成,但这种作用是可逆的,且对已形成的异形神经元及神经元异常迁移均无作用^[43]。mTOR 抑制剂还可减少星形胶质细胞增多及癫痫发作,提示其具有抗炎作用^[44]。尽管在急性期予以 mTOR 抑制剂所产生的抗惊厥作用有限^[45],但长期给药可通过延长钙和钠通道开放时间及增加 Kv1.1 表达来降低皮层兴奋性^[46-47]。此外,长期给药也可通过减少 AMPA 受体表达和增加 GABA 受体介导的突触活动来调节神经元的兴奋性^[48-49]。

目前 mTOR 抑制剂共有三代:第一代 mTOR 抑制剂仅与 mTORC1 中的 FKBP12 高度特异性结合产生抑制作用^[12],但长期治疗也可干扰 mTORC2 信号,可能与雷帕霉素结合的 mTOR 无法整合到 mTORC2 中有关^[50]。第一代 mTOR 抑制剂目前常见的是雷帕霉素(西罗莫司)和雷帕霉素衍生物(依维莫司),C40 位置的官能团的不同使两者在生物利用度和半衰期等方面存在差异,依维莫司较西罗莫司的蛋白结合率更低(75% vs. 92%),半衰期更短(26~30 h vs. 46~78 h)^[51-52]。由于二者具有相同的作用机制,多数研究将两种药物替代使用,直接并排比较两者疗效差异的研究较少。目前欧洲药品管理局批准依维莫司作为≥2 岁 TSC 患者相关难治性癫痫部分发作的辅助治疗。美国食品药品监督管理局(FDA)批准依维莫司用于≥2 岁儿童和成人 TSC 患者相关部分癫痫发作的辅助治疗。第二代 mTOR 抑制剂通过对 mTOR 催化域反应同时抑制 mTORC1 和 mTORC2^[53]。第三代 mTOR 抑制剂实现了雷帕霉素和 mTOR 激酶抑制剂的分子交联^[54],但两者目前均未被用于 TSC 相关疾病的治疗。

最新的 III 期随机双盲安慰剂对照(EXIST-3)的临床试验表明,依维莫司在治疗 TSC 相关癫痫和药物难治性癫痫的有效性和安全性得以证实^[9]。EXIST-3 试验招募了 366 例 2~65 岁 TSC 患者,随机分为安慰剂组、低剂量依维莫司组(3~7 ng/mL)、高剂量依维莫司组(9~15 ng/mL),癫痫发作频率对比基线降低>50%为有效。在 12 周核心治疗阶段结束后,低剂量和高剂量依维莫司组缓解率分别为 28.2%和 40.0%。随后,361 例患者进行了>48 周的

扩展试验,依维莫司浓度为 3~15 ng/mL,治疗 1 年和 2 年的有效率分别为 46.6%和 57.7%,将退出治疗的受试者均视为无反应者后再次进行分析,1 年和 2 年有效率也可分别达到 38.8%和 41.0%,证实 TSC 患者随治疗时间推移持续获益^[55]。同时,依维莫司在氨己烯酸和促肾上腺皮质激素(ACTH)难治的 TSC 相关痫性痉挛中也具有显著疗效^[56]。

依维莫司的不良反应普遍存在,低剂量和高剂量依维莫司组不良反应发生率分别为 92%和 95%,其中以口腔炎最常见,其次为腹泻、鼻咽炎和上呼吸道感染,少数患者出现了发热、咳嗽、呕吐、肺炎、中性粒细胞减少症等^[9]。低剂量和高剂量依维莫司组 3~4 级不良反应发生率为 18%和 24%,但因不良反应中断治疗的情况较少。后续扩展试验显示,随着时间进展,患者耐受性随时间逐渐提高且未再有严重不良反应出现^[55]。

依维莫司血药浓度和抗癫痫治疗有效性具有显著相关性,浓度越高,抗癫痫效果越好^[57]。依维莫司浓度<5 ng/mL 时,患者对治疗反应的差异明显变大且有效率迅速降低^[58]。在药物代谢方面,依维莫司在人体内主要由肝内细胞色素 P450 酶 3A(CYP3A4)代谢^[59]。儿童 CYP3A4 活性不足,体表面积小及 CYP3A4 酶诱导的抗癫痫药物(如苯巴比妥、奥卡西平、托比酯等)均可对依维莫司血药浓度产生影响^[52,57]。目前建议依维莫司的起始剂量为<6 岁和≥6 岁患者未使用 CYP3A4 诱导剂时分别为每天 6 mg/m²和 5 mg/m²,使用 CYP3A4 诱导剂时分别为每天 9 mg/m²和 8 mg/m²,同时,每天 1~4 mg 滴定给药方案,最终达到有效血药浓度水平,推荐初始浓度范围为 5~7 ng/mL,当临床反应不明显时可提升至 5~15 ng/mL^[57]。有动物实验显示,停用 mTOR 抑制剂后,神经病学及神经病理学异常再次出现^[42,60]。有临床研究表明中止治疗后癫痫复发^[61],提示 TSC 患者需长期或终身治疗以控制症状并改善预后。

EXIST-3 试验显示,儿科患者癫痫发生率高于成人患者,在对 299 例儿科患者进行进一步分析表明,儿科患者较成人更能在依维莫司治疗中获益,治疗 1 年后,<6 岁和≥6 岁患儿癫痫控制有效率分别为 48.9%和 47.2%,在长期治疗随访中,<6 岁患儿癫痫发作频率持续降低^[62]。仅少数回顾性研究及病例报道表明,mTOR 抑制剂对<2 岁患儿具有一定的有效性,不良反应的发生较普遍,但大多与既往报道相似且没有严重不良反应或影响发育^[7,63-64]。此外,长期使用 mTOR 抑制剂对早期人脑发育的影响较难预测,mTOR 功能的完全阻滞也可能影响正常脑发育,出现胰岛素耐受、自噬等多方面问题^[22]。

2.2 抗癫痫药物

经典抗癫痫药物仍是 TSC 相关癫痫的一线治疗药物,用药依赖年龄、发作类型和脑电图表现。目前,建议<2 岁患儿一旦出现脑电图放电,无论有无临床表现,都应立即启动抗癫痫治疗,对于≥2 岁癫痫发作明显患者也应积极治疗^[65]。国际指南建议氨己烯酸可作为<1 岁

TSC 相关婴儿痉挛发作及局灶性发作的一线治疗用药^[65]。氨己烯酸对婴儿痉挛发作治疗有效,缓解率可达 95%^[66]。氨己烯酸可通过增加 GABA 的抑制作用发挥抗癫痫作用,此外还可对 mTOR 通路产生影响,这种额外作用在抗癫痫治疗中疗效显著^[7]。促肾上腺皮质激素作为二线治疗选择,与氨己烯酸联合应用可获得更好的治疗效果^[67]。其他抗癫痫药物包括丙戊酸、左乙拉西坦、卡马西平、氯硝西洋等,但其疗效比较差异无统计学意义^[68]。

2.3 其他方式

TSC 患者难治性癫痫发生率较高,可能需要其他治疗方案,如手术、生酮饮食、迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)等。手术切除明显结节和致病性结节在难治性癫痫的治疗中具有一定价值,术后 10 年癫痫缓解率可达 51%,且认知和生活质量也可得以改善^[69]。迷走神经刺激可作为对抗癫痫药物无反应且不适合手术患者的一种选择。迷走神经刺激不仅有助于减少癫痫发作,还可改善认知行为预后,尤其是在低龄儿童中,目前有研究报道>70%患者癫痫发作可减少>50%^[70]。尽管生酮饮食的作用机制尚不明确,但其对 mTOR 途径的部分抑制作用表明其具有一定合理性^[71]。给予生酮饮食后,>90%的 TSC 患儿不同类型的癫痫发作频率降低>50%^[72]。大麻二酚是一种来自大麻植物的非精神活性化合物,在治疗难治性癫痫的研究中,约 50%的患者癫痫发作频率降低>50%,且患者认知得以改善,是一种潜在的治疗选择^[73]。

3 小结

TSC 是一种罕见的遗传性多系统疾病,由 *TSC1* 和 *TSC2* 基因突变引起 mTOR 信号通路过度激活,进而导致分子、细胞及组织器官水平异常是其主要的病理生理学基础,也是 TSC 相关癫痫的重要发病机制。TSC 相关癫痫通常对一般的抗癫痫药物耐药,随着代表分子靶向治疗的 mTOR 抑制剂出现,抗癫痫治疗效果显著提高,在 III 期临床试验中进一步明确了 mTOR 抑制剂的有效性和安全性,且在长期用药中持续获益,但在低龄儿科患者中的使用缺少足够临床数据支持。此外,mTOR 抑制剂虽能从发病机制控制疾病发展,但早期使用对大脑及发育的影响尚不明确,合理的用药时机也有待进一步探索。

参考文献:

- [1] O'CALLAGHAN F J, SHIELL A W, OSBORNE J P, et al. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis [J]. *Lancet*, 1998, 351(9114): 1490.
- [2] European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16 [J]. *Cell*, 1993, 75(7): 1305-1315.
- [3] VAN SLEGTEHORST M, DE HOOFT R, HERMANS C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene *TSC1* on chromosome 9q34 [J]. *Science*, 1997, 277(5327): 805-808.

- [4] NAPOLIONI V, MOAVERO R, CURATOLO P. Recent advances in neurobiology of tuberous sclerosis complex [J]. *Brain Dev*, 2009, 31(2): 104-113.
- [5] NORTHRUP H, KRUEGER D A. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference [J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4): 243-254.
- [6] CURATOLO P, MOAVERO R, DE VRIES P J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(7): 733-745.
- [7] SCHUBERT-BAST S, ROSENOW F, KLEIN K M, et al. The role of mTOR inhibitors in preventing epileptogenesis in patients with TSC: current evidence and future perspectives [J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 91: 94-98. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.05.039.
- [8] CURATOLO P. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy [J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 52(3): 281-289.
- [9] FRENCH J A, LAWSON J A, YAPICI Z, et al. 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(10056): 2153-2163.
- [10] CRINO P B. Rapamycin and tuberous sclerosis complex: from Easter Island to epilepsy [J]. *Ann Neurol*, 2008, 63(4): 415-417.
- [11] CRINO P B. mTOR: a pathogenic signaling pathway in developmental brain malformations [J]. *Trends Mol Med*, 2011, 17(12): 734-742.
- [12] SWITON K, KOTULSKA K, JANUSZ-KAMINSKA A, et al. Molecular neurobiology of mTOR [J]. *Neuroscience*, 2017, 341: 112-153. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.11.017.
- [13] LAPLANTE M, SABATINI D M. mTOR signaling in growth control and disease [J]. *Cell*, 2012, 149(2): 274-293.
- [14] CURATOLO P, MOAVERO R, VAN SCHEPPINGEN J, et al. mTOR dysregulation and tuberous sclerosis-related epilepsy [J]. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18(3): 185-201.
- [15] WOOD T L, BERCURY K K, CIFELLI S E, et al. mTOR: a link from the extracellular milieu to transcriptional regulation of oligodendrocyte development [J]. *ASN Neuro*, 2013, 5(1): e00108.
- [16] LEE D Y. Roles of mTOR signaling in brain development [J]. *Exp Neurol*, 2015, 24(3): 177-185.
- [17] GARZA-LOMBÓ C, GONSEBATT M E. Mammalian target of rapamycin: its role in early neural development and in adult and aged brain function [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 157. doi: 10.3389/fncel.2016.00157.
- [18] RUPPE V, DILSIZ P, REISS C S, et al. Developmental brain abnormalities in tuberous sclerosis complex: a comparative tissue analysis of cortical tubers and perituberal cortex [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 539-550.
- [19] ROVIRA À, RUIZ-FALCÓ M L, GARCÍA-ESPARZA E, et al. Recommendations for the radiological diagnosis and follow-up of neuropathological abnormalities associated with tuberous sclerosis complex [J]. *J Neurooncol*, 2014, 118(2): 205-223.
- [20] PETERS J M, SAHIN M, VOGEL-FARLEY V K, et al. Loss of white matter microstructural integrity is associated with adverse neurological outcome in tuberous sclerosis complex [J]. *Acad Radiol*, 2012, 19(1): 17-25.
- [21] SCHOLL T, MÜHLEBNER A, RICKEN G, et al. Impaired oligodendroglial turnover is associated with myelin pathology in focal cortical dysplasia and tuberous sclerosis complex [J]. *Brain Pathol*, 2017, 27(6): 770-780.
- [22] BOCKAERT J, MARIN P. mTOR in brain physiology and pathologies [J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(4): 1157-1187.
- [23] MARCOTTE L, ARONICA E, BAYBIS M, et al. Cytoarchitectural alterations are widespread in cerebral cortex in tuberous sclerosis complex [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(5): 685-693.
- [24] OKANISHI T, AKIYAMA T, TANAKA S, et al. Interictal high frequency oscillations correlating with seizure outcome in patients with widespread epileptic networks in tuberous sclerosis complex [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(10): 1602-1610.
- [25] INOKI K, ZHU T, GUAN K L. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival [J]. *Cell*, 2003, 115(5): 577-590.
- [26] MÜHLEBNER A, BONGAARTS A, SARNAT H B, et al. New insights into a spectrum of developmental malformations related to mTOR dysregulations: challenges and perspectives [J]. *J Anat*, 2019, 235(3): 521-542.
- [27] WHITE R, HUA Y, SCHEITHAUER B, et al. Selective alterations in glutamate and GABA receptor subunit mRNA expression in dysplastic neurons and giant cells of cortical tubers [J]. *Ann Neurol*, 2001, 49(1): 67-78.
- [28] LOZOVAYA N, GATAULLINA S, TSINTSADZE T, et al. Selective suppression of excessive GluN2C expression rescues early epilepsy in a tuberous sclerosis murine model [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4563. doi: 10.1038/ncomms5563.
- [29] ABS E, GOORDEN S M, SCHREIBER J, et al. TORC1-dependent epilepsy caused by acute biallelic Tsc1 deletion in adult mice [J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(4): 569-579.
- [30] NGUYEN L H, MAHADEO T, BORDEY A. mTOR hyperactivity levels influence the severity of epilepsy and associated neuropathology in an experimental model of tuberous sclerosis complex and focal cortical dysplasia [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(14): 2762-2773.
- [31] WONG M, CRINO P B. Tuberous sclerosis and epilepsy: role of astrocytes [J]. *Glia*, 2012, 60(8): 1244-1250.
- [32] BOISON D, ARONICA E. Comorbidities in neurology: is adenosine the common link? [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 97(4): 18-34.
- [33] MARTIN K R, ZHOU W, BOWMAN M J, et al. The genomic landscape of tuberous sclerosis complex [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15816. doi: 10.1038/ncomms15816.
- [34] MILLS J D, IYER A M, VAN SCHEPPINGEN J, et al. Coding and small non-coding transcriptional landscape of tuberous sclerosis complex cortical tubers: implications for pathophysiology and treatment [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8089.
- [35] BROEKAART D W M, VAN SCHEPPINGEN J, GEIJTENBEEK K W, et al. Increased expression of (immuno) proteasome subunits during epileptogenesis is attenuated by inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(8): 1462-1472.
- [36] CHU-SHORE C J, MAJOR P, CAMPOSANO S, et al. The

- natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1236-1241.
- [37] NABBOU R, BELOUSOVA E, BENEDIK M P, et al. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: findings from the TOSCA study [J]. *Epilepsia open*, 2019, 4(1): 73-84.
- [38] CHU-SHORE C J, MAJOR P, MONTENEGRO M, et al. Cyst-like tubers are associated with TSC2 and epilepsy in tuberous sclerosis complex [J]. *Neurology*, 2009, 72(13): 1165-1169.
- [39] GALLAGHER A, GRANT E P, MADAN N, et al. MRI findings reveal three different types of tubers in patients with tuberous sclerosis complex [J]. *J Neurol*, 2010, 257(8): 1373-1381.
- [40] PASCUAL-CASTROVIEJO I, HERNÁNDEZ-MONEO J L, PASCUAL-PASCUAL S I, et al. Significance of tuber size for complications of tuberous sclerosis complex [J]. *Neurologia*, 2013, 28(9): 550-557.
- [41] OKANISHI T, FUJIMOTO A, KANAI S, et al. Association between diffuse cerebral MRI lesions and the occurrence and intractability of West syndrome in tuberous sclerosis complex [J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 103(Pt A): 106535.
- [42] ZENG L H, XU L, GUTMANN D H, et al. Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex [J]. *Ann Neurol*, 2008, 63(4): 444-453.
- [43] MEIKLE L, POLLIZZI K, EGNOR A, et al. Response of a neuronal model of tuberous sclerosis to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors: effects on mTORC1 and Akt signaling lead to improved survival and function [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(21): 5422-5432.
- [44] RYTHIER R C, WONG M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition: potential for antiseizure, antiepileptogenic, and epileptostatic therapy [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12(4): 410-418.
- [45] HARTMAN A L, SANTOS P, DOLCE A, et al. The mTOR inhibitor rapamycin has limited acute anticonvulsant effects in mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45156.
- [46] TERASHIMA A, NAKAI M, HASHIMOTO T, et al. Single-channel activity of the Ca^{2+} -dependent K^{+} channel is modulated by FK506 and rapamycin [J]. *Brain Res*, 1998, 786(1-2): 255-258.
- [47] RAAB-GRAHAM K F, HADDICK P C, JAN Y N, et al. Activity- and mTOR-dependent suppression of Kv1.1 channel mRNA translation in dendrites [J]. *Science*, 2006, 314(5796): 144-148.
- [48] WANG Y, BARBARO M F, BARABAN S C. A role for the mTOR pathway in surface expression of AMPA receptors [J]. *Neurosci Lett*, 2006, 401(1-2): 35-39.
- [49] GALANOPOULOU A S, GORTER J A, CEPEDA C. Finding a better drug for epilepsy: the mTOR pathway as an antiepileptogenic target [J]. *Epilepsia*, 2012, 53(7): 1119-1130.
- [50] LAMMING D W, YE L, KATAJISTO P, et al. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity [J]. *Science*, 2012, 335(6076): 1638-1643.
- [51] MACKEIGAN J P, KRUEGER D A. Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(12): 1550-1559.
- [52] BIALER M, JOHANNESSEN S I, LEVY R H, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Thirteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIII) [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(2): 181-221.
- [53] FAES S, DEMARTINES N, DORMOND O. Resistance to mTORC1 inhibitors in cancer therapy: from kinase mutations to intratumoral heterogeneity of kinase activity [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017: 1726078. doi: 10.1155/2017/1726078.
- [54] RODRIK-OUTMEZGUINE V S, OKANIWA M, YAO Z, et al. Overcoming mTOR resistance mutations with a new-generation mTOR inhibitor [J]. *Nature*, 2016, 534(7606): 272-276.
- [55] FRANZ D N, LAWSON J A, YAPICI Z, et al. Everolimus for treatment-refractory seizures in TSC: extension of a randomized controlled trial [J]. *Neurol Clin Pract*, 2018, 8(5): 412-420.
- [56] SAMUELI S, DRESSLER A, GRÖPPEL G, et al. Everolimus in infants with tuberous sclerosis complex-related West syndrome: first results from a single-center prospective observational study [J]. *Epilepsia*, 2018, 59(9): e142-e146.
- [57] FRANZ D N, LAWSON J A, YAPICI Z, et al. Everolimus dosing recommendations for tuberous sclerosis complex-associated refractory seizures [J]. *Epilepsia*, 2018, 59(6): 1188-1197.
- [58] COMBES F P, BANEYX G, COELLO N, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of oral everolimus in patients with seizures associated with tuberous sclerosis complex [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2018, 45(5): 707-719.
- [59] JÓZWIAK S, STEIN K, KOTULSKA K. Everolimus (RAD001): first systemic treatment for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex [J]. *Future Oncol*, 2012, 8(12): 1515-1523.
- [60] ZENG L H, XU L, GUTMANN D H, et al. Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex [J]. *Ann Neurol*, 2008, 63(4): 444-453.
- [61] MINGARELLI A, VIGNOLI A, LA BRIOLA F, et al. Dramatic relapse of seizures after everolimus withdrawal [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(1): 203-206.
- [62] CURATOLO P, FRANZ D N, LAWSON J A, et al. Adjunctive everolimus for children and adolescents with treatment-refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex: post-hoc analysis of the phase 3 EXIST-3 trial [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2(7): 495-504.
- [63] FRANZ D N, BELOUSOVA E, SPARAGANA S, et al. Long-term use of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex: final results from the EXIST-1 study [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158476.
- [64] KRUEGER D A, CAPAL J K, CURATOLO P, et al. Short-term safety of mTOR inhibitors in infants and very young children with tuberous sclerosis complex (TSC): multicentre clinical experience [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(6): 1066-1073.
- [65] CURATOLO P, JÓZWIAK S, NABBOU R. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16(6): 582-586.
- [66] CURATOLO P, VERDECCHIA M, BOMBARDIERI R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex [J]. *Brain Dev*, 2001, 23(7): 649-653.

- [67] O'CALLAGHAN F J, EDWARDS S W, ALBER F D, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(1): 33-42.
- [68] OVERWATER I E, BINDELS-DE HEUS K, RIETMAN A B, et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: chance of remission and response to antiepileptic drugs [J]. *Epilepsia*, 2015, 56(8): 1239-1245.
- [69] LIU S, YU T, GUAN Y, et al. Resective epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: a nationwide multicentre retrospective study from China [J]. *Brain*, 2020, 143(2): 570-581.
- [70] LAGAE L, VERSTREPEN A, NADA A, et al. Vagus nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy: age at implantation and shorter duration of epilepsy as predictors of better efficacy? [J]. *Epileptic Disord*, 2015, 17(3): 308-314.
- [71] MCDANIEL S S, RENSING N R, THIO L L, et al. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway [J]. *Epilepsia*, 2011, 52(3): e7-e11.
- [72] KOSSOFF E H, THIELE E A, PFEIFER H H, et al. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet [J]. *Epilepsia*, 2005, 46(10): 1684-1686.
- [73] HESS E J, MOODY K A, GEFFREY A L, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex [J]. *Epilepsia*, 2016, 57(10): 1617-1624.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-03-15 修回日期:2021-04-12)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.09.014

• 综述 •

X 连锁先天性肾上腺发育不良诊治现状

廖冬梅 综述,朱岷 审校(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.8 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)09-0057-05

Diagnosis and Treatment of X-Linked Adrenal Hypoplasia Congenita

Liao Dongmei, Zhu Min (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

X 连锁先天性肾上腺发育不良(X-linked adrenal hypoplasia congenita,XL-AHC)属于原发性肾上腺皮质功能减退症,是由于剂量敏感性性别反转先天性肾上腺发育不良基因 1(dosage-sensitive sex reversal adrenal hypoplasia critical region on chromosome X gene,DAX1)突变所致的 X 连锁隐性遗传性疾病,以男性发病为主,也有报道女性发病案例^[1]。临床以原发性肾上腺皮质功能不全、低促性腺激素性腺功能减退及生育能力受损为主要表现,也有报道少数患儿可出现性早熟^[2-4]。实验室检查常表现为低血钠、高血钾、低血糖、代谢性酸中毒,促肾上腺皮质激素升高,皮质醇降低,17-羟孕酮正常或降低。目前基本治疗为糖皮质激素、盐皮质激素替代治疗,根据生长发育情况及实验室监测结果等调整药物剂量。XL-AHC 目前国外报道发病率约 1/12 500^[5],国内尚无相关的发病率报道。自 1994 年第 1 例 DAX1 基因突变报道以来,关于 XL-AHC 的报道逐渐增多,其突变谱也日趋完善,目前已发现超过 250 种 DAX1 突变^[5]。但因其临床表现不具特异性,患者初次就诊时与其他原因所致的

肾上腺皮质功能减退难以鉴别,故临床诊疗仍有一定困难。本文对其发病机制、临床表现、实验室及基因检查、诊断及治疗进行综述。

1 XL-AHC 发病机制

1.1 DAX1 基因

DAX1 基因又称 NROB1 基因。DAX1 基因位于 X 染色体短臂 2 区 1 带,由 2 个外显子(外显子 1、外显子 2)及 1 个内含子组成。目前发现超过 250 种突变,突变方式多样,如错义突变、缺失、移码突变、剪切突变、无义突变^[5]。目前报道的突变多位于外显子 1,突变方式主要为移码突变和无义突变,导致蛋白质过早截短^[6-7]。错义突变主要聚集在 DAX1 羧基末端配体结合区,尤其是密码子 262~300 和 361~385,热点突变位于 262~300 区域^[8]。DAX1 在丘脑的腹内侧核细胞、垂体促性腺细胞、肾上腺皮质细胞、睾丸的 Leydig 细胞及 Sertoli 细胞、生精细胞、卵巢颗粒细胞均有表达^[9-10],其基因突变可导致下丘脑促性腺激素释放激素细胞、垂体促黄体生成素和

作者简介:廖冬梅(1993.10-),女,硕士,主要从事内分泌疾病研究,E-mail:1285451738@qq.com。