

围绝经期侵蚀性葡萄胎 1 例

杨航¹, 韦乐川², 靳元元^{3*}

作者单位: 1. 261053 山东 潍坊, 山东第二医科大学临床医学院; 2. 256200 山东 邹平, 邹平市人民医院妇一科;

3. 250014 山东 济南, 青岛大学附属山东省妇幼保健院妇产科

作者简介: 杨航, 毕业于山东第二医科大学, 硕士研究生, 住院医师, 主要研究方向为急诊医学

* 通信作者, E-mail: 18353688021@163.com

【关键词】围绝经期; 侵蚀性葡萄胎; 诊断; 治疗方式; 随访

【中图分类号】R 714.56

【文献标志码】B

【文章编号】1674-4020(2025)02-052-05

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2025.02.18

妊娠滋养细胞疾病(gestational trophoblastic disease, GTD)是一系列疾病, 包括癌前病变和恶性疾病^[1]。其临床发病率较低, 围绝经期发生的妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)更加罕见。本文报道 1 例围绝经期妇女在葡萄胎清宫术后 20 天进展为侵蚀性葡萄胎(invasive mole, IM)的临床影像学资料、病理表现、诊断治疗和后续随访情况, 并结合相关文献进行总结。

1 病例资料

患者, 女, 51 岁, G₂P₂, 因主诉“月经淋漓不尽 1 个月, 恶心、呕吐半个月, 发现‘宫腔占位’9 天”于 2022 年 10 月 14 日入山东第二医科大学附属医院。月经量同既往, 呕吐物为胃内容物, 无法进食, 需静脉营养支持治疗。患者顺产 2 次, 20 年前末次妊娠为顺产。患者近期月经不规律, 月经史不详。患者“精神病史”20 余年, 拒绝语言交流, 精神混乱。家属否认患者近期有性生活史。

入院查体: 体温 36.2℃, 心率 95 次/min, 呼吸 19 次/min, 血压 112/91 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa), 心肺听诊未闻及明显异常, 腹部膨隆, 柔软, 无压痛、反跳痛。脊柱无畸形、无压痛, 四肢关节活动自如, 双下肢无水肿。妇科检查: 阴道通畅, 见少量血液, 黏膜无充血, 分泌物无异味; 宫颈尚光滑, 无接触性出血, 无举痛及摇摆痛; 子宫前位, 如 5.5 个月妊娠大小, 质软, 形态规则, 活动好, 无压痛, 双附件区质软, 扪及不清。辅助检查: 外院 B 超提示: 宫腔内混合回声团, 子宫内膜病变? 右侧附件区混合回声团块, 考虑畸胎瘤可能。

入院后给予补钾补钠、肠外营养等支持治疗。查肿瘤标志物示: CA125: 52 U/mL, 余结果大致正常。行胸

腹部 CT 示: 子宫内膜病变, 子宫内见混杂密度影, 大小约 12.7 cm × 8.9 cm, 盆腔少量积液; 右侧附件区畸胎瘤可能大(见图 1)。因患者未绝经、异常子宫出血, 查血 β-hCG: 534 814 mIU/mL(2022 年 10 月 17 日), 考虑 GTD? 子宫内膜恶性肿瘤? 诊治过程如下(见图 2)。



图 1 盆腔 CT 横截面, 箭头所指为病灶

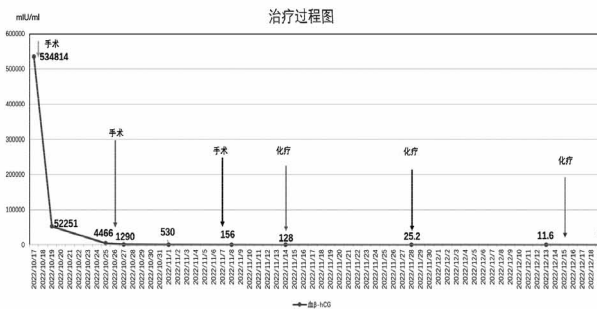


图 2 患者血 β-hCG 值及治疗过程图

因极高血 β-hCG 已经使患者恶心、呕吐, 无法进食, 考虑葡萄胎妊娠。需要尽快清除患者宫腔内妊娠组织,

以便快速降低体内 hCG 的浓度、恢复饮食,待身体状况良好后行进一步治疗。在获得患者家属书面知情同意后,患者身体情况能耐受手术时,于 2022 年 10 月 18 日行 B 超监护下葡萄胎清宫术,术中见葡萄胎样组织,术后病理回报(见图 3A):(宫腔)镜查见大量绒毛,间质水肿明显,滋养叶细胞增生,结合免疫组化:符合完全性葡萄胎(complete hydatidiform mole, CHM)。免疫组化:p57(-);Ki-67(阳性比率约 60%)。术后继续给予补液、支持治疗,患者情况较前好转,恶心、呕吐次数和严重程度减轻,但仍无法进食,需肠外营养支持治疗。术后一周复查血 β -hCG:4 466 mIU/mL(2022 年 10 月 25 日),下降程度好,根据患者 hCG >100 000 U/L、患者年龄 >40 岁,诊断为高危葡萄胎;有性质不明的巨大卵巢肿物,需要手术切除进行病理检查以确定肿物性质,具有合并手术的指征,建议同时行子宫切除术,患者家属拒绝,要求以后再行卵巢肿物切除术。替代方案为二次清宫术,进而减轻恶心、呕吐等症状,恢复身体状况,患者家属同意。于 2022 年 10 月 26 日行 B 超监护下葡萄胎清宫术,术中见妊娠残留组织和胎儿组织,术后病理回报(见图 3B):(宫腔)镜查见绒毛大小不一,形态异常,部分水肿明显,可见中央水池形成,滋养叶细胞增生不明显。结合免疫组化符合部分性葡萄胎(partid HM, PHM)(组织退行性变显著)。免疫组化:p57(-)、P63(-)、Inhibin-A(点状+)、Ki-67(热点区阳性率约 40%)。免疫组化 p57 可以辅助进行 CHM 和 PHM 的鉴别, p57(-)提示 CHM。但是第二次清宫术取到胎儿组织,结合形态学结果诊断为少见的 p57(-)的 PHM。患者术后恶心、呕吐等症状消失,能正常饮食。术后 6 天复查血 β -hCG:530 mIU/mL(2022 年 11 月 1 日),下降程度好,建议行卵巢肿物切除术确定肿物性质。患者家属同意,并在考虑后期随访条件后,要求在切除卵巢肿物的同时切除子宫,遂于 2022 年 11 月 7 日行腹腔镜全子宫切除术+右侧卵巢输卵管切除术+左侧输卵管切除术+盆腔粘连松解术(见下页图 4A-C),术后病理示:1. (子宫+双侧输卵管)子宫内膜呈增生期变化;另见一结节,镜下查见纤维素样坏死物及蜕膜组织,另肌壁内查见绒毛及滋养叶细胞,符合 PHM(见图 3C);2. 宫颈 12 点全取材,慢性宫颈炎,局部上皮呈低级别上皮内病变(CIN I);3. 双侧输卵管,慢性炎症;4. (右侧卵巢)成熟性囊性畸胎瘤,伴局部囊壁缺血坏死。免疫组织化学检查显示:Desmin(平滑肌+),SMA(平滑肌+),hCG(-),CD10(-),Ki-67(阳性率约 40%)。术后患者身体状态恢复后进一步使用 FIGO 评分系统进行临床分期(解剖学分期和预后评分系统)。该患者年龄 ≥ 40 岁,病变局限于子宫,评为 1 分、低危, I 期 GTN。分别于 2022 年 11 月 14 日、2022 年 11 月 28 日、2022 年 12 月 15 日给予更生霉素静脉化疗 0.5 mg \times 5 天,化疗过程顺利,未发现复发和转移,患者完成了 3 个化疗方案,对化疗反应良好,第 3 次化疗后

复查血 β -hCG 为阴性。因患者化疗后食欲不振、恶心,家属拒绝继续行化学治疗,出院后患者情况良好,无恶心、呕吐,无咳嗽、咯血等不适,出院后未定期复查。半年后随访,于外院查血 β -hCG、妇科 B 超、胸部 CT 结果无异常,后未再复查。

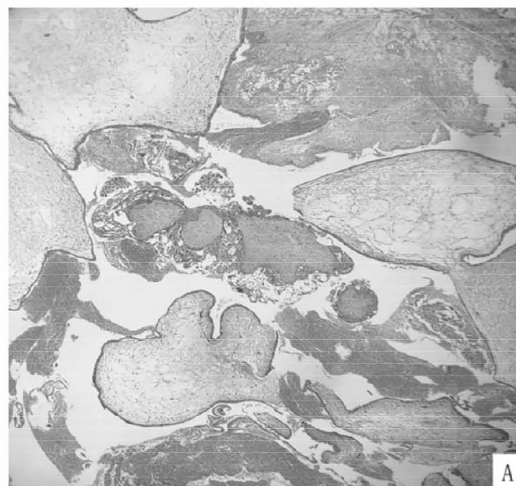


图 3A 患者第一次清宫术后病理结果(HE 染色 $\times 40$)

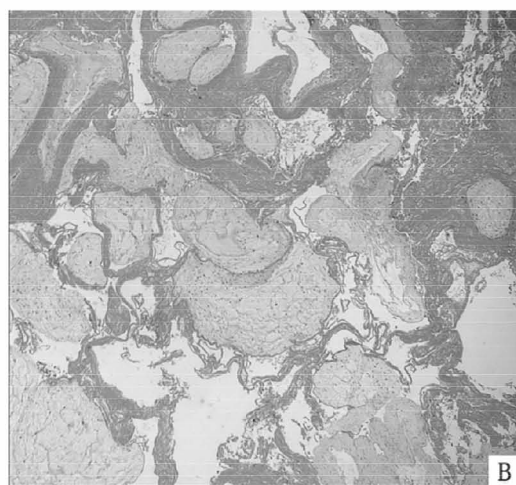


图 3B 患者第二次清宫术后病理结果(HE 染色 $\times 40$)

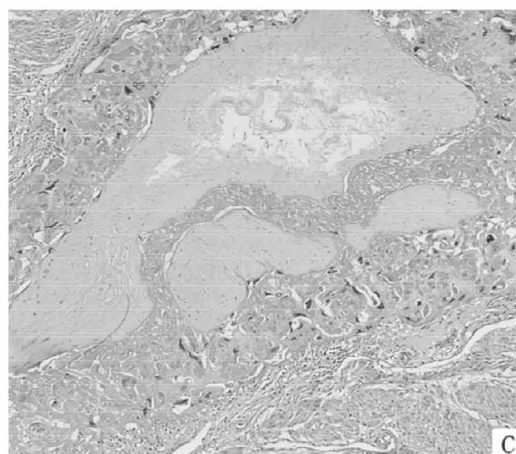


图 3C 患者子宫切除术后病理结果(HE 染色 $\times 100$)

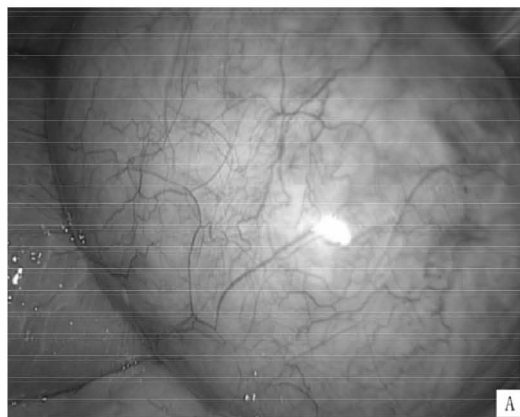


图 4A 腹腔镜进入腹腔情况,见右侧巨大卵巢肿物

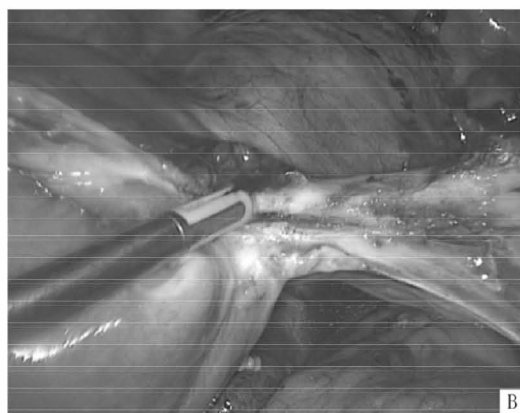


图 4B 双极电凝右侧附件与子宫连接处

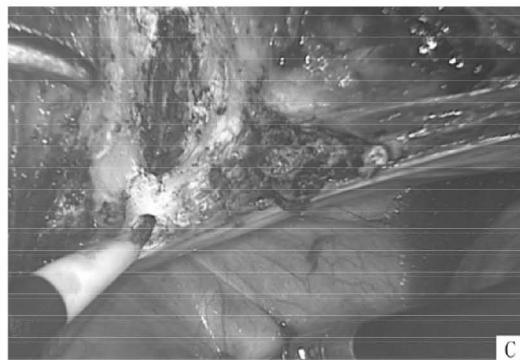


图 4C 电钩切开宫颈,切除子宫

2 讨论

IM 通常发生在葡萄胎排空后,由剩余滋养细胞组织恶性转化生成。日本首次使用 GTD 人群数据库进行的流行病学研究中,低风险 GTN、高危 GTN、PSTT 和 ETT 的发生率分别为每 10 万人 15.3、3.5、0.3 和 0.07^[2]。大约 15%~20% 的 CHM 和 1%~5% 的 PHM 会进展为 IM^[3],而本例是特殊免疫组化的 PHM 进展为 IM。

2.1 发病机制

由于围绝经期 IM 缺乏大样本前瞻性研究,无法提供大量临床数据研究其进展的原因。本例进展可能的原因如下:① 手术清除葡萄胎后,血 β -hCG 急剧降低,

过低的 hCG 浓度将原来沉寂的残留的葡萄胎组织激活,使其快速增殖。IM 虽然是能够治愈的恶性肿瘤,但其具有高度局部侵袭、转移潜力和休眠后能再次激活的特性。当恶性肿瘤发展到一定程度后会达到平衡状态,由血管生成、免疫介导、细胞休眠等机制平衡增殖和细胞死亡,导致细胞生长停滞,进一步来维持肿瘤质量恒定^[3]。一旦平衡被打破,肿瘤会觉醒进入快速增殖状态,能使子宫增大到 5.5 个月、宫腔内存在大量葡萄胎组织,证明其增殖能力的强大,其侵袭力使得葡萄胎组织向血运丰富处生长。当宫腔内的组织已经被葡萄胎组织侵蚀干净时,子宫肌层血运丰富,能提供大量营养,葡萄胎组织便向肌层内侵袭,最终导致 IM。② 正常妊娠过程中,滋养细胞会浸润子宫肌层,确保胚胎成功着床和提供足够的营养。这一侵袭过程主要受细胞凋亡机制调控,而细胞凋亡则受蛋白家族的两种蛋白的平衡控制:减缓细胞凋亡的 bcl-2 蛋白和促进细胞凋亡的 bax 蛋白^[4]。一旦平衡被打破,就会出现葡萄胎组织侵袭子宫肌层,形成 IM 等 GTN 结局。③ 孕妇年龄是葡萄胎妊娠的一个确定的危险因素。患者的年龄过大,排出的未成熟卵子发育更为异常、与精子受精过程更容易出现问题,形成的滋养细胞向恶性转化的可能性更大。以上机制需要进一步研究证实,而且还需大量实验找到更多的发病机制,为疾病的早期发现和及时治疗提供理论支持。

2.2 病理诊断

p57 蛋白的免疫组织化学分析是常规的组织病理学辅助技术。该蛋白是一种周期蛋白依赖性激酶,可抑制位于染色体 11p15.5 的 CDKN1C 基因的产生^[5]。CDKN1C 基因是父亲的印记基因,只由母亲的等位基因表达。由于母体等位基因的存在,PHM 和非葡萄胎妊娠表现出弥漫性 p57 表达。

p57 免疫染色被广泛用于区分 CHM 与非 CHM 妊娠,美国的一项包括 2 217 例患者的研究显示,经过 p57 免疫组织化学分析和基因分型结果的对比,在 564 例成功免疫染色的 CHM 病理中,563 例(99.8%)为 p57 阴性,1 例 p57 阳性(保留母体 11 号染色体)基因分型^[6]。p57 检验结果令人满意,是诊断 CHM 的重要手段。但是母体 11 号染色体拷贝的丢失或者发生影响该基因表达的其他机制(例如:点突变、表观遗传改变等),将会出现罕见的 p57(-) 的 PHM,该患者的病理结果就是如此。结合患者病理中见到的显著的组织退化性变和胎儿组织,最终诊断为 PHM。患者病理的免疫组化显示有 CHM 特性,与 PHM 相比,CHM 通常更具侵袭性,可能是由于其雄激素起源。该患者进展为 IM 可能与 p57(-) 相关。

2.3 治疗方式的选择

葡萄胎治疗方式取决于患者年龄、生育意愿和葡萄胎妊娠后随访意愿,治疗方式可以是负压吸宫和刮宫术、化疗或子宫切除术^[7]。与清宫相比,子宫切除术在

预防葡萄胎妊娠后 GTN 方面具有显著优势,风险降低约 80%^[8-9]。因为葡萄胎负压吸宫术后,50 岁以上女性发生恶性转化的概率为 37.5%^[10],而子宫切除术可以减少葡萄胎快速侵透子宫肌层的可能,最好对该年龄组的患者行子宫切除术。该患者基于以下因素:① 年龄;② 患者 hCG 初始数值 >100 000 U/L;③ 进展为 GTN 的高风险;④ 患者 20 年精神病史,难以遵守计划治疗和随访评估;⑤ 患者有巨大卵巢肿物,性质不明。患者家属参与讨论,最终决定切除子宫。可能预示患者预后不良的特征有:患者高龄、肿瘤较大、hCG 浓度极高。最后,术后病理为 IM,证实不良预后。

2.4 IM 的诊断

IM 的快速诊断需要在子宫切除术后进行组织学确认^[1]。但是由于子宫切除术现在很少进行,化疗通常在没有组织学确认诊断的情况下开始^[11]。诊断葡萄胎清宫后 GTN 需要达到以下条件之一:① 血 β -hCG 水平呈平台($\pm 10\%$)达 4 次(第 1、7、14、21 天),持续 3 周或更长;② 血 β -hCG 水平连续上升($>10\%$)达 3 次(第 1、7、14 天),持续 2 周或更长;③ 组织学诊断为 IM 或者绒癌^[12]。该患者清宫术后 hCG 在持续性下降,若是通过血 β -hCG 诊断 GTN,至少要 2 周,或者更长时间,甚至半年!如果延长到半年后诊断,根据 IM 的进展速度,患者可能已经发生肺部、脑部等远处转移,FIGO 分级会很高,预后很差,甚至死亡。Chauhan 等^[13]报告了 1 例 IM 转移到肺部血管系统引起大量咯血,进一步导致出血性休克,最终猝死的病例。该患者从葡萄胎进展为 IM 只用了 20 天,说明其侵袭力强,恶性程度高,若是根据血 β -hCG 诊断 GTN,可能葡萄胎细胞、组织侵入血管、淋巴管进而转移到肺部及阴道,导致治疗时间延长,治疗效果差,对患者身体损害加大。通过术后病理得知病变局限于子宫,在最早的时间确定分期,按照指南进行化学治疗,患者化疗反应良好,取得较好的结局。

2.5 手术益处

患者先后进行了两次 B 超监护下葡萄胎清宫术和子宫切除术,患者未在第一次清宫术后直接行子宫切除术是因为患者家属拒绝切除子宫。作为替代治疗方案,二次清宫术可以减少患者因长期高浓度 hCG 引起的恶心、呕吐等症状。除非必须要切除子宫,保宫治疗可能作为妇科疾病治疗中患者及家属的首选方案。此次二次清宫手术既照顾患者家属保留子宫的传统观念,具有人文关怀;又延缓病情进展,为患者家属选择子宫切除术争取了时间,而且最终病理组织结果有助于准确的诊断 PHM;并且如果不进行子宫切除术,第二次清宫术可以减少化疗药物的使用量,降低化疗药物对患者身体的伤害。例如:在荷兰进行的一项 2 122 例患者的回顾性队列研究发现,第二次清宫术降低 hCG 能导致所需化疗周期的减少,平均减少一个周期^[14]。

患者家属经过深思熟虑后最终决定行子宫切除术,

子宫切除术在一些 GTN 患者的治疗中发挥着非常重要作用,尤其是当病灶局限于子宫时^[15],切除子宫使 IM 所需化疗量减少。Suzuka 等^[16]发现,在低风险 GTN 患者中,与单独化疗的患者相比,局限性病灶患者,其辅助子宫切除术的化疗总剂量较低,减少量大约相当于一个化疗周期。该患者病理诊断为 IM,FIGO 评分为低危,符合低风险 GTN,切除子宫对后续治疗有利,可以减少化疗药物的用量。不过子宫切除不能完全避免 GTN 的发生,如果进展为 GTN 仍需进一步化学治疗。

2.6 后续随访

患者对化疗反应良好,3 次化疗后患者血 β -hCG 降至正常,对于低危 GTN 的患者,在其 hCG 降为正常后通常需要巩固化疗 2~3 个疗程,但是患者家属因为恶心、厌食等化疗反应的问题,在患者治疗结束前放弃巩固化疗,也不再定期检测血 β -hCG 数值预防复发,未进行完整、规范的治疗,这是很可惜的。因未进行化学巩固治疗,患者复发概率与按照指南进行规范治疗的患者相比有所增加,且该患者葡萄胎表现出高度侵袭性,复发的概率较常人更高。患者最后一次化疗后血 β -hCG 的值降为正常,该治疗方案至少起到延缓患者病情进展,增加生存时间,提高生存质量的作用。并且在化疗后半年的随访检查中,患者血 β -hCG 和影像学检查无异常,进一步说明针对该患者的治疗方案是有效的,对围绝经期 GTD 患者的治疗方案有一定的参考意义。

本例对临床工作有很重要的参考意义,因为患者距离最后一次妊娠有 20 年,一般来说,从未次妊娠事件到肿瘤诊断之间较长的时间与不良预后呈负相关^[17],且年龄 >40 岁是引起葡萄胎的高危因素,该患者出现 IM,预后不良,提示我们不能忽视围绝经期 GTD 进展为 GTN 的速度和概率。

综上所述,本例是 p57 免疫组化异常的 PHM 患者进展为 IM 的罕见病例,其发病机制有待进一步探讨和验证,因为患者距离最后一次妊娠事件时间跨度 20 年,时间较长,具有重要临床参考意义。本例诊治的过程提示我们对于围绝经期 GTD 的妇女,若是行子宫切除术,可以减少 GTN 的发病率,或者至少可以尽早诊断、及时化疗、减少化疗用量,降低对患者身体的损伤,得到围绝经期 GTD 更好的预后。

利益冲突 作者均声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] Lok C, Frijstein M, Van Trommel N. Clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2021, 74: 42-52.
- [2] Yamamoto E, Nishino K, Niimi K, et al. Epidemiologic study on gestational trophoblastic diseases in Japan [J]. J Gynecol Oncol, 2022, 33(6): e72.
- [3] Risson E, Nobre AR, Maguer-Satta V, et al. The current paradigm and challenges ahead for the dormancy of disseminated tumor cells [J]. Nat

- Cancer,2020,1(7):672-680.
- [4] Kohorn E. Practice bulletin No. 53-diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease [J]. *Obstet Gynecol*,2004,104(6):1422-1423.
- [5] Moein-Vaziri N, Fallahi J, Namavar-Jahromi B, et al. Clinical and genetic-epigenetic aspects of recurrent hydatidiform mole;a review of literature [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*,2018,57(1):1-6.
- [6] Xing D, Adams E, Huang J, et al. Refined diagnosis of hydatidiform moles with p57 immunohistochemistry and molecular genotyping: updated analysis of a prospective series of 2217 cases [J]. *Mod Pathol*,2021,34(5):961-982.
- [7] Wang Q, Dong H. Complete hydatidiform mole in a 52-year-old postmenopausal woman;a case report and literature review [J]. *Case Rep Womens Health*,2021,31:e00338.
- [8] Horowitz NS, Eskander RN, Adelman MR, et al. Epidemiology, diagnosis, and treatment of gestational trophoblastic disease: a Society of Gynecologic Oncology evidenced-based review and recommendation [J]. *Gynecol Oncol*,2021,163(3):605-613.
- [9] Zhao P, Lu Y, Huang W, et al. Total hysterectomy versus uterine evacuation for preventing post-molar gestational trophoblastic neoplasia in patients who are at least 40 years old;a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cancer*,2019,19(1):13.
- [10] Akyol A, Şimşek M, ÜçerÖ. Giant invasive mole presenting as a cause of abdominopelvic mass in a perimenopausal woman; an unusual presentation of a rare pathology [J]. *Obstet Gynecol Sci*,2016,59(6):548-553.
- [11] Lukinovic N, Malovrh EP, Takac I, et al. Advances in diagnostics and management of gestational trophoblastic disease [J]. *Radiol Oncol*,2022,56(4):430-439.
- [12] Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease [J]. *Int J Gynaecol Obstet*,2018,143 (Suppl 2):79-85.
- [13] Chauhan M, Behera C, Madireddi S, et al. Sudden death due to an invasive mole in a young primigravida; precipitous presentation masquerading the natural manner [J]. *Med Sci Law*,2018,58(3):189-193.
- [14] Van Trommel NE, Massuger LF, Verheijen RH, et al. The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease; a retrospective cohort survey [J]. *Gynecol Oncol*,2005,99(1):6-13.
- [15] Ngu SF, Ngan HYS. Surgery including fertility-sparing treatment of GTD [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*,2021,74:97-108.
- [16] Suzuka K, Matsui H, Iitsuka Y, et al. Adjuvant hysterectomy in low-risk gestational trophoblastic disease [J]. *Obstet Gynecol*,2001,97(3):431-434.
- [17] Kyejo W, Rubagumya D, Ntiyakuze G, et al. Diagnostic challenge of perimenopause molar pregnancy in a 52-year-old lady; case report [J]. *Int J Surg Case Rep*,2022,99:107648.

(收稿日期:2024-09-13 编辑:牟术容)

(上接第45页)

- [3] Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Wahlster L, et al. Impaired mitochondrial dynamics and mitophagy in neuronal models of tuberous sclerosis complex [J]. *Cell Rep*,2016,17(8):2162.
- [4] McEneaney LJ, Tee AR. Finding a cure for tuberous sclerosis complex;from genetics through to targeted drug therapies [J]. *Adv Genet*,2019,103:91-118.
- [5] Jozwiak J, Jozwiak S, Wlodarski P. Possible mechanisms of disease development in tuberous sclerosis [J]. *Lancet Oncol*,2008,9(1):73-79.
- [6] Dibble CC, Cantley LC. Regulation of mTORC1 by PI3K signaling [J]. *Trends Cell Biol*,2015,25(9):545-555.
- [7] Cerisola A, Cibils L, Chaibún ME, et al. Tuberous sclerosis complex: diagnosis and current treatment [J]. *Medicina (B Aires)*,2022,82 (Suppl 3):71-75.
- [8] Dibble CC, Elis W, Menon S, et al. TBC1D7 is a third subunit of the TSC1-TSC2 complex upstream of mTORC1 [J]. *Mol Cell*,2012,47(4):535-546.
- [9] Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis [J]. *Lancet*,2008,372(9639):657-668.
- [10] Farges D, Sigg N, Ville D, et al. Use of mTOR inhibitors (rapalogs) for the treatment of skin changes in tuberous sclerosis complex [J]. *Arch Pediatr*,2022,29(5S):S20-S24.
- [11] Malissen N, Vergely L, Simon M, et al. Long-term treatment of cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex with topical 1% sirolimus cream;a prospective study of 25 patients [J]. *J Am Acad Dermatol*,2017,77(3):464-472. e3.
- [12] Gedikbasi A, Oztarhan K, Ulker V, et al. Prenatal sonographic diagnosis of tuberous sclerosis complex [J]. *J Clin Ultrasound*,2011,39(7):427-430.
- [13] Mühlebner A, Bongaarts A, Sarnat HB, 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.
- [14] Krall AS, Xu S, Graeber TG, et al. Asparagine promotes cancer cell proliferation through use as an amino acid exchange factor [J]. *Nat Commun*,2016,7:11457.
- [15] Meng D, Yang Q, Wang H, et al. Glutamine and asparagine activate mTORC1 independently of Rag GTPases [J]. *J Biol Chem*,2020,295(10):2890-2899.
- [16] Volpi A, Sala G, Lesma E, et al. Tuberous sclerosis complex; new insights into clinical and therapeutic approach [J]. *J Nephrol*,2019,32(3):355-363.
- [17] Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex [J]. *Epilepsia*,2010,51(7):1236-1241.
- [18] Lu DS, Karas PJ, Krueger DA, et al. Central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*,2018,178(3):291-298.
- [19] Wong M. The role of glia in epilepsy, intellectual disability, and other neurodevelopmental disorders in tuberous sclerosis complex [J]. *J Neurodev Disord*,2019,11(1):30.
- [20] Moavero R, Mühlebner A, Luinburg MJ, et al. Genetic pathogenesis of the epileptogenic lesions in Tuberous Sclerosis Complex; Therapeutic targeting of the mTOR pathway [J]. *Epilepsy Behav*,2021,131(Pt B):107713.

(收稿日期:2023-09-19 编辑:陈飘逸)