

## mTOR 抑制剂在结节性硬化症治疗中的研究进展

王旭, 张玉石\*

(中国医学科学院北京协和医院 泌尿外科, 北京 100730)

**【摘要】** 结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 是一种罕见的、累及多器官系统的常染色体显性遗传病, 其致病机制常常与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路激活相关。本文主要综述 mTOR 抑制剂——西罗莫司 (sirolimus) 及依维莫司 (everolimus) 在 TSC 治疗中的作用, 为临床实践中合理使用药物提供一定的参考。

**【关键词】** 结节性硬化症; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 西罗莫司; 依维莫司

**【中图分类号】** R596.1

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2019)11-0029-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.11.007

### mTOR inhibitors in the treatment of tuberous sclerosis complex: a research progress

WANG Xu, ZHANG Yu-shi\*

(Department of Urology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

**【Abstract】** Tuberous sclerosis complex (TSC) is a rare autosomal dominant genetic disease involving multiple organ systems. Its pathogenesis is often associated with activation of mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway. This article reviews the roles of mTOR inhibitors, sirolimus and everolimus, in the treatment of tuberous sclerosis complex, and provides a reference for rational clinical drug use.

**【Key words】** tuberous sclerosis complex; mammalian target of rapamycin; sirolimus; everolimus

结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 是一种罕见的常染色体显性遗传疾病<sup>[1]</sup>, 新生儿发病率为约为 1/5800<sup>[2]</sup>。可导致包括肾脏<sup>[3]</sup>、脑<sup>[4]</sup>、肺<sup>[5]</sup>、心脏<sup>[6]</sup>、皮肤<sup>[7]</sup>等多个器官系统病变。Fryer 等<sup>[8]</sup>和 Kandt 等<sup>[9]</sup>分别于 1987 年和 1992 年发现 2 个与 TSC 相关的致病基因, 并命名为 TSC1 和 TSC2 基因。现已证明, TSC1 或 TSC2 突变会激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路, 从而导致 TSC 的发生<sup>[10]</sup>。临床上常以 mTOR 抑制剂作为 TSC 的治疗方法, 西罗莫司 (sirolimus) 和依维莫司 (everolimus) 就是其中的代表。

子, 编码错构瘤蛋白 (hamartin)。TSC2 基因位于 16p13.3, 含有 41 个外显子, 编码马铃薯蛋白 (tuberin)。错构瘤蛋白和马铃薯蛋白所形成的复合物对 mTOR 起负调控作用。当 TSC1 或 TSC2 基因突变导致复合物失活, 引起 mTOR 过度活化。mTOR 能够形成 2 种复合体——mTORC1 和 mTORC2, mTORC1 下游作用包括基因转录和蛋白质翻译, 细胞增殖和存活以及血管生成, 而 mTORC2 被认为与调节细胞骨架动力学相关。mTOR 信号通路的过度激活, 进而使细胞生长、增殖、分化和凋亡过程失控<sup>[11]</sup>。此外, 磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/ mTOR 通路 (PI3K/Akt/mTOR) 也是调控 mTOR 的重要途径<sup>[12]</sup>。

### 1 结节性硬化症发病机理

TSC1 基因位于染色体 9q34.3, 含有 23 个外显

### 2 结节性硬化症的主要临床表现

在 2012 年第二届国际结节性硬化症共识会议

[收稿日期] 2019-06-22

[作者简介] 王旭, 男, 硕士在读; 研究方向: 结节性硬化症; Tel: 18811439680; E-mail: wangxumedic@163.com

[通信作者] \*张玉石, 男, 主任医师; 研究方向: 泌尿系肿瘤; Tel: 13366125949; E-mail: zhangyushi@126.com

中,重新修订了关于TSC的临床诊断标准,共包含11条主要特征和6条次要特征,临床上以肾脏、肺部、头部、皮肤损害较为常见<sup>[13]</sup>。

肾血管平滑肌脂肪瘤(renal angiomyolipomas, RAML)又称错构瘤,是由血管、平滑肌和脂肪组织构成的良性肿瘤。肿瘤一般多发,体积较大,多累及双肾,患者常常合并有肾功能不全以及破裂出血并发症,严重时危及生命<sup>[14]</sup>。

淋巴管肌瘤病(lymphangiomyomatosis, LAM)多见于青壮年女性患者,常伴有自发性气胸、进行性呼吸困难。胸部高分辨CT(high-resolution chest computed tomography, HRCT)常常表现为双肺多发薄壁囊性病变<sup>[13]</sup>。

室管膜下巨细胞星形细胞瘤(subependymal giant cell astrocytoma, SEGA)存在于至少5%~15%的TSC患者中,常见于室间孔部位。儿童及青少年期多发,20岁后新发病例较少见。尽管SEGA在组织学上是生长缓慢的良性肿瘤,但其生长位置和趋势可能导致梗阻性脑积水及神经系统症状<sup>[4,13]</sup>。MRIT2加权像显示等强度肿块;T1加权像可见强化。CT平扫显示室管膜结节灶<sup>[15]</sup>。

约75%的TSC患者存在面部血管纤维瘤(angiofibromas),初发年龄约为2~5岁,常表现为面颊及鼻翼两侧蝶形分布的粉红色丘疹。值得一提的是,人群中不乏散发面部血管纤维瘤患者,因此2012年诊断标准特别注明肿瘤数目需不少于3处<sup>[13]</sup>。

### 3 mTOR抑制剂在结节性硬化症中的应用

#### 3.1 几种常用的mTOR抑制剂

以雷帕霉素(西罗莫司)及其衍生物依维莫司为代表的新一代mTOR抑制剂能够与FK506结合蛋白-12(FK506-binding protein12, FKBP12)结合并形成复合物,从而抑制mTOR活性<sup>[12]</sup>,其有效性和安全性已经被临床确认。PI3K/mTOR双重抑制剂(GCD-0941、NVP-BEZ235)以及选择性mTORC1/2抑制剂(Torin1)等第二代mTOR抑制剂目前尚处于探索阶段,其疗效有待进一步研究<sup>[16]</sup>。

#### 3.2 mTOR抑制剂在结节性硬化症治疗中的应用

**3.2.1 肾血管平滑肌脂肪瘤** Bissler等<sup>[17]</sup>开展的一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床

试验中,共纳入118例患者,其中观察组79例口服依维莫司( $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,平均治疗时间为38周),39例为安慰剂对照组(平均治疗时间为34周)。观察组应答率即肿瘤体积减少 $\geq 50\%$ 比例为42%(33/79),而对照组为0%。在试验延长期,依维莫司中位治疗28.9个月时的患者应答率增加至54%<sup>[18]</sup>,然而停药后肿瘤体积会进一步进展<sup>[19]</sup>。FDA宣布批准诺华公司飞尼妥(依维莫司)用于治疗不必立即手术的TSC-RAML。这也是目前唯一可用于治疗TSC-RAML的药物<sup>[20]</sup>。一项依维莫司治疗中国TSC-RAML患者的研究显示,平均肿瘤基线体积为( $1974\pm 2406$ )mL,经过12个月治疗后,平均体积下降至基线体积的 $1.14\%\pm 26.54\%$ ( $P<0.002$ )。肿瘤体积较基线减少50%以上的患者比例从第3个月时的52.94%(9/17)增加到第6个月58.82%(10/17)和第12个月66.67%(10/15)。研究还发现,肿瘤在最初3个月治疗期间体积缩小最快。停用依维莫司6个月和12个月后,平均肿瘤体积分别恢复至基线的 $60.67\%\pm 23.28\%$ 和 $77.62\%\pm 16.66\%$ <sup>[21]</sup>,差异均有统计学意义。

西罗莫司尽管尚未被批准用于治疗TSC-RAML,但目前不乏相关临床试验。早在2008年,Bissler等<sup>[22]</sup>进行了一个为期24个月的非随机开放性试验,以确定西罗莫司对降低TSC-RAML肿瘤体积的疗效。前12个月药物治疗,后12个月观察治疗。开始试验时RAML基线体积为( $71.6\pm 105.3$ )mL。治疗12个月后,平均肿瘤体积为( $36.5\pm 105.3$ )mL,为基线体积的 $53.2\%\pm 26.6\%$ 。停药后继续随访肿瘤体积变化,第18、24个月肿瘤体积分别为( $64.8\pm 106.1$ )mL、( $74.9\pm 108.0$ )mL,病变大小已接近原基线水平。同样,Davies等<sup>[23]</sup>进行的一项为期2年的研究发现,西罗莫司治疗后全部16名患者肿瘤体积均缩小,其中50%的患者(8/16)较基线缩小30%以上。综上所述表明,mTOR抑制剂依维莫司和西罗莫司对TSC-RAML具有治疗效果,但停药会造成肿瘤体积增长,提示mTOR抑制剂治疗TSC-RAML可能需要长期使用才能够取得良好的疗效。

**3.2.2 室管膜下巨细胞星形细胞瘤与癫痫** 在一项由28名患者组成的为期6个月的开放Ⅱ期临床研

究中,给予受试者平均剂量为  $4.7 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$  (前3个月)、 $5.6 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$  (后3个月)的依维莫司治疗,试验结果表明依维莫司能够有效缩小 SEGA 肿瘤体积,约 75% 的患者 (21/28) 肿瘤体积减少  $\geq 30\%$ , 32% (9/28) 患者减少  $\geq 50\%$  [24]。Franz 等 [25] 的一项 117 例 TSC-SEGA 患者随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床研究中,治疗组 (依维莫司  $4.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , 中位治疗 9.6 个月) 与安慰剂组进行比较发现,依维莫司治疗组 SEGA 应答率 (肿瘤体积相对于基线减少  $\geq 50\%$ , 无原发 SEGA 恶化,无新发 SEGA 病灶  $\geq 1 \text{ cm}$ , 无脑积水加重) 明显优于安慰剂组 (35% vs. 0%)。

癫痫是 TSC 常见的神经症状,据报道近 2/3 的 TSC 患者在 1 岁左右出现过癫痫。一项依维莫司治疗 TSC 伴难治性癫痫的临床研究表明,大剂量依维莫司治疗组能够有效控制癫痫发作频率,相较于低剂量组与安慰剂组,发作频率较基线明显下降 (39.6% vs. 29.3% vs. 14.9%) [26]。

**3.2.3 淋巴管肌瘤病** McCormack 等 [27] 的多中心、随机、双盲、安慰剂对照 MILES 临床研究中,共纳入 89 例 LAM 患者 (8 例诊断为 TSC), 其中 46 例接受西罗莫司治疗,43 例纳入安慰剂组。经过 12 个月的治疗,1 秒用力呼气量 (forced expiratory volume in 1 second, FEV1) 指标:西罗莫司组较治疗前无明显变化 [ (1383  $\pm$  394) mL vs. (1357  $\pm$  400) mL], 安慰剂组较基线下降 [ (1272  $\pm$  414) mL vs. (1378  $\pm$  446) mL]; 肺活量指标 (forced vital capacity, FVC): 西罗莫司组较治疗前明显改善 [ (2780  $\pm$  735) mL vs. (682  $\pm$  622) mL], 安慰剂组较前恶化 [ (2843  $\pm$  668) mL vs. (2909  $\pm$  749) mL ]。结果表明:西罗莫司对 LAM 能够起到一定程度的治疗效果,具有改善肺功能、缓解症状的作用。虽然目前关于西罗莫司治疗 LAM 并未写入我国的药品说明书,但在 2018 年关于西罗莫司治疗 TSC 的专家共识中指出,西罗莫司对于维持 LAM 患者的肺功能、改善生活质量、减轻乳糜胸具有一定作用。对于超药品说明书用药,共识指出应用西罗莫司药物治疗 LAM 需要定期行实验室、CT、肺功能等临床评估并监测不良反应 [28]。作为雷帕霉素类似物,依维莫司在改善 LAM 患者肺功能方面也具有一定积极作用 [29]。

**3.2.4 血管纤维瘤** 目前,多个临床试验局部使用西罗莫司药物制剂治疗面部血管纤维瘤。日本大阪大学医院进行了一项使用西罗莫司凝胶治疗面部血管纤维瘤的随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验。研究共纳入 36 名患者,其中包括 18 例儿童和 18 例成人。将成人及儿童随机平均为 3 组 (即每组成人儿童各 6 名), 每组按 2:1 接受药物治疗或安慰剂,西罗莫司凝胶浓度分别为 0.05%、0.10%、0.20%。该药物每日 2 次涂抹患处,试验共为期 12 周。每个患者在治疗期间的第 2、4、8 和 12 周以及停止治疗后的第 4 周 (16 周) 接受评估。结果显示,0.2% 的西罗莫司凝胶能够有效缩小肿瘤体积并淡化皮疹颜色 [30]。Cinar 等 [31] 也得出了类似结果。在一项中国的临床试验中,研究者将 1 g 西罗莫司标准粉末 (华北制药股份有限公司新药研发中心; 批号: YNSN1501401) 加入 1000 g 凡士林制备成有效浓度为 0.106% 的西罗莫司软膏局部应用于皮损处,以面部血管纤维瘤严重程度指数 (facial angiofibroma severity index, FASI) 作为疗效评价标准,截至 36 周试验结束, FASI 较基线下降  $47.6\% \pm 30.4\%$  [32]。

### 3.3 安全性

Bissler 等 [17]、Krueger 等 [24]、Franz 等 [33] 的临床试验结果表明,大部分长期口服 mTOR 抑制剂的患者会出现不良反应,常见不良反应包括:口腔炎、上呼吸道感染、鼻咽炎、痤疮样皮损、头痛、咳嗽、甘油三酯及胆固醇升高、呕吐和腹泻等。绝大多数药物相关的不良反应为 1~2 级,仅少数病例需要药物减量甚至暂时停药治疗。此外,应注意女性服药后可能会出现闭经 [17,21]。一项关于 mTOR 抑制剂安全性的 Meta 分析表明,作为最常见的不良事件,接受 mTOR 抑制剂治疗的患者罹患口腔炎的风险高于对照组患者 ( $RR = 3.20$ , 95%  $CI$ : 1.49 ~ 6.86,  $P = 0.003$ ); 上呼吸道感染的发生率 ( $RR = 1.08$ , 95%  $CI$ : 0.81 ~ 1.45,  $P = 0.59$ ) 和鼻咽炎发生率 ( $RR = 0.86$ , 95%  $CI$ : 0.60 ~ 1.21,  $P = 0.38$ ) 在实验组和对照组大致相当 [34]。在 Wataya-Kaneda 等 [30] 的临床试验中,局部应用西罗莫司制剂并未出现严重的不良事件,主要表现为皮肤干燥 (12/24) 和皮肤刺激症状 (8/24), 但 2 者程度较轻,并不需要临床处理干预。

综上所述,依维莫司及西罗莫司通过靶向抑

制 mTOR 复合物,抑制 mTOR 信号通路过度激活,进而抑制细胞增殖、诱导凋亡。相关临床研究已证明 mTOR 抑制剂能够有效缩小肿瘤体积、改善肺功能。mTOR 抑制剂如依维莫司除可治疗不宜手术切除的 TSC-SEGA 以及 TSC-RAML 患者外,在不可切除的、局部晚期或转移性的、分化良好的进展期胰腺神经内分泌瘤及进展期非功能性胃肠道或肺源神经内分泌肿瘤 (NET) 以及既往接受舒尼替尼或索拉非尼治疗失败的晚期肾细胞癌成人患者中同样存在适应证。其口服或局部使用的安全性也得到确认。

#### 【参考文献】

- [1] Henske E P, Jóźwiak S, Kingswood J C, et al. Tuberous sclerosis complex[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16036.
- [2] Osborne J P, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis[J]. Ann N Y Acad Sci, 1991, 615: 125-127.
- [3] Samuels J A. Treatment of renal angiomyolipoma and other hamartomas in patients with tuberous sclerosis complex[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(7): 1196-1202.
- [4] Curatolo P, Moavero R, de Vries P J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(7): 733-745.
- [5] Taveira-DaSilva A M, Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis[J]. Clin Epidemiol, 2015, 7: 249-257.
- [6] Davis P E, Filip-Dhima R, Sideridis G, et al. Presentation and diagnosis of tuberous sclerosis complex in infants[J]. Pediatrics, 2017, 140(6): e20164040.
- [7] Ebrahimi-Fakhari D, Meyer S, Vogt T, et al. Dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex (TSC)[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2017, 15(7): 695-700.
- [8] Fryer A E, Chalmers A, Connor J M, et al. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9[J]. Lancet, 1987, 1(8534): 659-661.
- [9] Kandt R S, Haines J L, Smith M, et al. Linkage of an important gene locus for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker for polycystic kidney disease[J]. Nat Genet, 1992, 2(1): 37-41.
- [10] Martin K R, Zhou W, Bowman M J, et al. The genomic landscape of tuberous sclerosis complex[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15816.
- [11] Saxton R A, Sabatini D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. Cell, 2017, 169(2): 361-371.
- [12] Franz D N, Capal J K. mTOR inhibitors in the pharmacologic management of tuberous sclerosis complex and their potential role in other rare neurodevelopmental disorders[J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 51.
- [13] 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.
- [14] Vekeman F, Magestro M, Karner P, et al. Kidney involvement in tuberous sclerosis complex: the impact on healthcare resource use and costs[J]. J Med Econ, 2015, 18(12): 1060-1070.
- [15] Pandey S K, Mani S E, Sudhakar S V, et al. Reliability of imaging-based diagnosis of lateral ventricular masses in children[J]. World Neurosurg, 2019. doi: 10.1016/j.wneu.2018.12.196.
- [16] Teng Q X, Ashar Y V, Gupta P, et al. Revisiting mTOR inhibitors as anticancer agents[J]. Drug Discov Today, 2019. doi: 10.1016/j.drudis.2019.05.030.
- [17] Bissler J J, Kingswood J C, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet (London, England), 2013, 381(9869): 817-824.
- [18] Bissler J J, Kingswood J C, Radzikowska E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(1): 111-119.
- [19] Bissler J J, Nonomura N, Budde K, et al. Angiomyolipoma rebound tumor growth after discontinuation of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis[J]. PloS One, 2018, 13(9): e0201005.
- [20] 佚名. FDA 批准依维莫司治疗肾肿瘤[J]. 中国处方药, 2012, 10(2): 26.
- [21] Cai Y, Guo H, Wang W, et al. Assessing the outcomes of everolimus on renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex in China: a two years trial[J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 43.
- [22] Bissler J J, McCormack F X, Young L R, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis[J]. N Engl J Med, 2008, 358(2): 140-151.
- [23] Davies D M, de Vries P J, Johnson S R, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis: a phase 2 trial[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(12): 4071-4081.
- [24] Krueger D A, Care M M, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis[J]. N Engl J Med, 2010, 363(19): 1801-1811.
- [25] Franz D N, Belousova E, Sparagana S, et al. 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, 2013, 381(9861): 125-132.

(下转第 74 页)

全用药有保障,实现药品风险控制,精准召回,最终实现全品种、全过程来源可查、去向可追。医院药师作为供应链的终端或用户之一,推进药品信息化追溯体系建设使形成真正的闭环是其工作职责之一。

#### 【参考文献】

- [1] 中国物品编码中心. 国家物品编码体系[DB/OL]. (2019-08-16) [2019-09-01]. <http://www.gs1.cn.org/Knowledge/AN-CCSystem.aspx>.
- [2] Hokanson J A, Key G B. Potential use of barcodes to implement automated dispensing quality assurance programs[J]. Hosp Pharm, 1985, 20: 327-337.
- [3] Nold E G, Williams T C. Barcodes and their potential applications in hospital pharmacy[J]. Am J Hosp Pharm, 1985, 42(12): 2722-2732.
- [4] Barry G A, Bass G E, Eddlemon J K, et al. Bar-code technology for document administration of large-volume intravenous solutions[J]. Am J Hosp Pharm, 1989, 46(2): 282-287.
- [5] Lefkowitz S, Cheiken H, Barhart M R. A trial of the use of bar code technology to restructure a drug distribution and administration system[J]. Hosp Pharm, 1991, 26(3): 239-242.
- [6] Meyer G R, Brandell R, Smith J E, et al. Use of bar code in inpatient drug distribution[J]. Am J Hosp Pharm, 1991, 48(5): 953-966.
- [7] 谢旭东, 刘广军. 统一药品编码在医疗机构药品比对中的应用分析[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(5): 408-410.
- [8] 马晓宇, 莫颖宁. 关于我国实施药品电子监管的思考[J]. 中国药事, 2014, 28(9): 977-980.
- [9] 邹瑛, 宋金春, 刘强. 医院药品编码的研究[J]. 中国药师, 2008, 11(3): 357-358.
- (本文编辑:任洁)
- 
- (上接第32页)
- [26] 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.
- [27] McCormack F X, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis[J]. N Engl J Med, 2011, 364(17): 1595-1606.
- [28] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组, 淋巴管肌瘤病共识专家组, 中国医学科学院罕见病研究中心, 等. 西罗莫司治疗淋巴管肌瘤病专家共识(2018)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(2): 92-97.
- [29] Goldberg H J, Harari S, Cottin V, et al. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study[J]. Eur Respir J, 2015, 46(3): 783-794.
- [30] Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, et al. Efficacy and safety of topical sirolimus therapy for facial angiofibromas in the tuberous sclerosis complex: a randomized clinical trial[J]. JAMA Dermatol, 2017, 153(1): 39-48.
- [31] Cinar S L, Kartal D, Bayram A K, et al. Topical sirolimus for the treatment of angiofibromas in tuberous sclerosis[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2017, 83(1): 27-32.
- [32] Wang S, Liu Y, Wei J, et al. Tuberous sclerosis complex in 29 children: clinical and genetic analysis and facial angiofibroma responses to topical sirolimus[J]. Pediatr Dermatol, 2017, 34(5): 572-577.
- [33] 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.
- [34] Li M, Zhou Y, Chen C, et al. Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: a meta-analysis[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 39.
- (本文编辑:任洁)