

神经纤维瘤病 I 型新致病基因突变 1 例并文献复习

张瑾¹, 亓志玲², 王少华³, 赵玉凤³, 马旭¹, 吴允刚³

1. 济宁医学院 临床医学院, 山东 济宁 272067

2. 济宁医学院附属医院 重症医学科, 山东 济宁 272029

3. 济宁医学院附属医院 耳鼻咽喉头颈外科, 山东 济宁 272029

摘要: **目的** 通过总结 1 例神经纤维瘤病 I 型(neurofibromatosis type I, NF I)新致病基因突变患者的临床资料,提高对 NF I 的认识及诊疗效果。**方法** 回顾性分析 1 例 15 岁 NF I 患者,并结合相关文献进行总结。**结果** 本文 NF I 患者有双侧耳部肿物,全身散在大小不等的皮肤斑块,双侧颌面部、颈部、颌下软组织肿胀,脊柱侧弯,其父亲有类似病史。基因检测发现 1 个新的突变位点。患者行耳部肿物切除术后恢复良好。**结论** 临床上对 NF I 患者,应追溯 NF I 患者其家族史,并进行详细问诊及系统体格检查,检查患者有无合并恶性肿瘤,同时不要忽视患者的心理健康。尽管 NF I 没有治愈的方法,但对于有明显症状、影响患者生活以及恶变的病例,可建议手术治疗。对于 NF I 患者,应定期随访复查,关心心理健康,对其家庭进行遗传咨询和教育。

关键词: I 型神经纤维瘤病;耳郭;基因检测;基因突变;青少年

中图分类号:R739.6

文献标志码:A

文章编号:1673-3770(2024)02-00073-06

引用格式:张瑾,亓志玲,王少华,等. 神经纤维瘤病 I 型新致病基因突变 1 例并文献复习[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2024, 38(2):73-78. ZHANG Jin, QI Zhiling, WANG Shaohua, et al. A case report of a new pathogenic gene mutation in neurofibromatosis type I and literature review[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(2):73-78.

A case report of a new pathogenic gene mutation in neurofibromatosis type I and literature review

ZHANG Jin¹, QI Zhiling², WANG Shaohua³, ZHAO Yufeng³, MA Xu¹, WU Yungang³

1. School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, Shandong, China

2. Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, Shandong, China

3. Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, Shandong, China

Abstract: Objective To summarize the clinical data of a patient with neurofibromatosis type I (NF I) and a new pathogenic gene mutation, so as to improve the understanding of the diagnosis and treatment of NF I. **Methods** One case of a 15-year-old patient with NF I was analyzed retrospectively and the relevant literature was summarized. **Results** NF I patient had bilateral ear swelling, scattered skin plaques of variable size throughout the body, soft tissue swelling in the bilateral maxillofacial, cervical, and subchin areas, and scoliosis, his father had a similar history. Genetic testing revealed one new mutant locus. The patient recovered well after ear mass resection. **Conclusion** For NF I patients, it is necessary to trace their family history, conduct detailed consultation and general physical examination and check whether patients are complicated with malignant tumors. At the same time, the mental health of patients should not be ignored. Although there is no cure for NF I, surgery may be recommended for cases with significant symptoms that affect the patient's life as well as for malignant changes. For NF I patients, we should follow up regularly, care about their mental health, and conduct genetic counseling and education.

Key words: Neurofibromatosis type I; Auricle; Gene detection; Gene mutation; Adolescents

I 型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type I, NF I)由 Von Recklinhausen 于 1882 年首次描述,是最常见的影响神经功能的单基因病之一,呈常染色体显性遗传^[1],易并发肿瘤,其发病率约为 1/1 141~1/5 000^[2]。NF I 的临床表现主要是神经纤维瘤,皮肤损害如咖啡斑、雀斑,可同时伴有心血管、内脏、骨骼等多个系统的损伤。NF I 目前无法根治,主要是对症治疗,因此,遗传咨询和教育、完善基因检测、预防家系遗传有重要意义。本文回顾性分析 1 例 NF I 患者的临床资料及 1 个新的基因突变位点。现报告如下。

啡斑、雀斑,可同时伴有心血管、内脏、骨骼等多个系统的损伤。NF I 目前无法根治,主要是对症治疗,因此,遗传咨询和教育、完善基因检测、预防家系遗传有重要意义。本文回顾性分析 1 例 NF I 患者的临床资料及 1 个新的基因突变位点。现报告如下。

收稿日期:2023-02-06

基金课题:济宁市科技计划重点研发计划项目(2021YXNS028,2021YXNS048,2021YXNS052);贺林院士新医学临床转化工作站科研基金项目(JYHL2022FMS11);济宁医学院附属医院主任医师团队专项研究计划项目(ZZTD-2022-007)

通信作者:吴允刚。E-mail:wyg0607@163.com

1 病历资料

1.1 一般资料

患者女,15 岁,2022 年 6 月因双侧耳部肿物及全身多发色素斑 15 年就诊于济宁医学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科。患者出生后双侧耳郭发现约米粒大小的肿物,肤色正常,缓慢生长,无疼痛。近年来肿物增长迅速,伴有耳闷,偶有轻度疼痛,无耳鸣、听力下降。出生后全身散在大小不一的色素斑,后逐渐增多,未见明显行走困难及智力发育迟缓,无头痛、癫痫发作、视力异常等表现。患者母亲孕期有先兆流产史。家族史:其父全身散在牛奶咖啡斑,前胸后背散在结节,双侧腋窝有雀斑;其母及其姐均无明显异常。患者身高 158 cm,体质量 42 kg,查体见双侧耳甲腔核桃大小肿物,左侧直径约 2 cm(图 1),右侧直径约 3 cm,均累及耳轮脚根部,肿物表面光滑,无红肿,肤色正常,质软,无压痛,无波动感,活动欠佳,阻塞部分外耳道口。双侧耳轮角前方皮肤见一瘰口。全身散在多发、形状欠规则、大小不一的咖啡色斑片,边界清楚(图 2),较大者位于左大腿内侧,大小约 15 cm×23 cm(图 3),双侧腋窝有雀斑(图 4),右侧睫毛部分色白,眼睑无水肿,双侧面颊部肿胀,双侧颌面部可触及多发的皮下结节,牙列不齐。患者口裂较小,为三指张口度。颈部触及多发结节,气管居中,甲状腺 I 度肿大,质软,无压痛。脊柱侧弯,活动可,左侧足跟部可见约鸡蛋大小肿物(图 5),表面光滑,质软,无压痛。



图 3 左大腿内侧斑片
Figure 3 Macules of the left medial thigh



图 4 左侧腋窝见雀斑
Figure 4 Freckles in the left axilla



图 5 左侧足跟部肿物
Figure 5 Left heel mass



图 1 左侧耳郭肿物
Figure 1 Mass of the left auricle



图 2 后背散在大小不一的咖啡色斑片
Figure 2 Café-au-lait spots of various sizes scattered on the back

1.2 方法

血常规、凝血常规、心电图、心脏彩色多普勒等检查无明显异常,血清肿瘤相关抗原、CA199、癌胚抗原、CA153、甲胎蛋白、糖类抗原 125、神经元特异性烯醇化酶、细胞角蛋白 19 片段、抗甲状腺球蛋白抗体和抗甲状腺过氧化物酶抗体结果正常。促甲状腺激素 6.32 mIU/L;甲状腺及其引流区淋巴结彩超示甲状腺多发囊实性结节,C-TIRADS 3 类。双下肢全长正位片示右胫骨上段低密度影,纤维骨皮质缺损可能。颈部、颅脑 MRI 平扫及弥散加权成像示颈椎双侧神经根增粗并异常强化结节,双侧颌面部、颈部、颞下软组织肿胀并双侧颌面部皮下、双耳及颈部多发异常强化结节(图 6);桥脑及双侧小脑半球

少许异常信号;右侧中耳乳突炎;双侧颞部脑外间隙增宽,右侧较左侧明显,右颞极蛛网膜囊肿可能。眼科会诊建议再行眼眶磁共振检查明确是否合并视神经胶质瘤,但患者家属拒绝。患者诊断为双耳肿物(I型神经纤维瘤病?),双侧耳前瘻管,甲状腺结节,右中耳乳突炎,右蛛网膜囊肿,左足跟肿物。考虑到患者目前双耳肿物已影响美观和听力,故建议患者行双耳肿物切除手术,患者家属要求先行一侧手术,择期再行对侧手术。

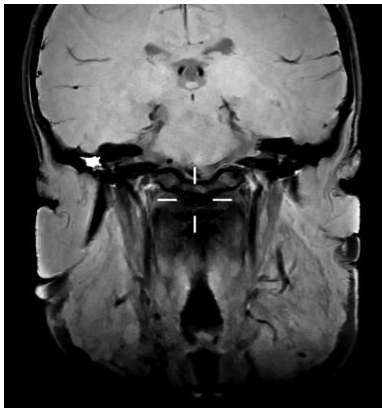


图6 颅脑及颈部 MRI
Figure 6 Craniocerebral and cervical MRI

排除手术禁忌证后患者在全麻下行手术治疗。患者左耳郭及外耳道口肿物累及耳轮脚根部,术中见肿物向前向下浸润,与左侧腮腺表面界限不清,遂沿安全缘完整切除肿物及瘻管,残留皮肤对位缝合,术中见外耳道通畅程度可,未予特殊处理。肿物送快速冰冻,病理检查结果:(左耳)神经源性肿瘤,具体待石蜡。术后病理:(左耳)神经纤维瘤,大小3 cm×2.5 cm×1.5 cm,免疫组化:S-100(+),SOX-10

(+),CD34(+),结蛋白(-),上皮膜抗原(+),Ki-67(+),2%)。患者术后8个月左耳外形可(图7)。

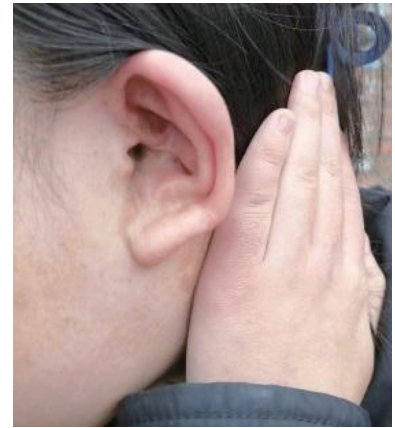


图7 耳部肿物切除术后8个月
Figure 7 Eight months after ear mass resection

2 基因检测

外周血全外显子组检测发现患者的 NF1 基因上存在 1 个杂合突变 NF1; NM_000267.3: c.4732delT (p.Ser1578Profs*25), 导致氨基酸改变 p.Ser1578Profs*25, 该基因框移突变和提前终止,造成蛋白质截短,蛋白功能丧失。进一步对患者及其家系样本针对突变 NM_000267.3: c.4732delT 进行 Sanger 测序验证,证实患者存在 NF1 基因 c.4732delT 杂合突变,其父亲检测出该突变,母亲未检出该突变(图8),符合家系共分离。依据美国医学遗传学与基因组学学会(The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南,该变异被判断为致病变异(PVS1+PM2+PP4)。

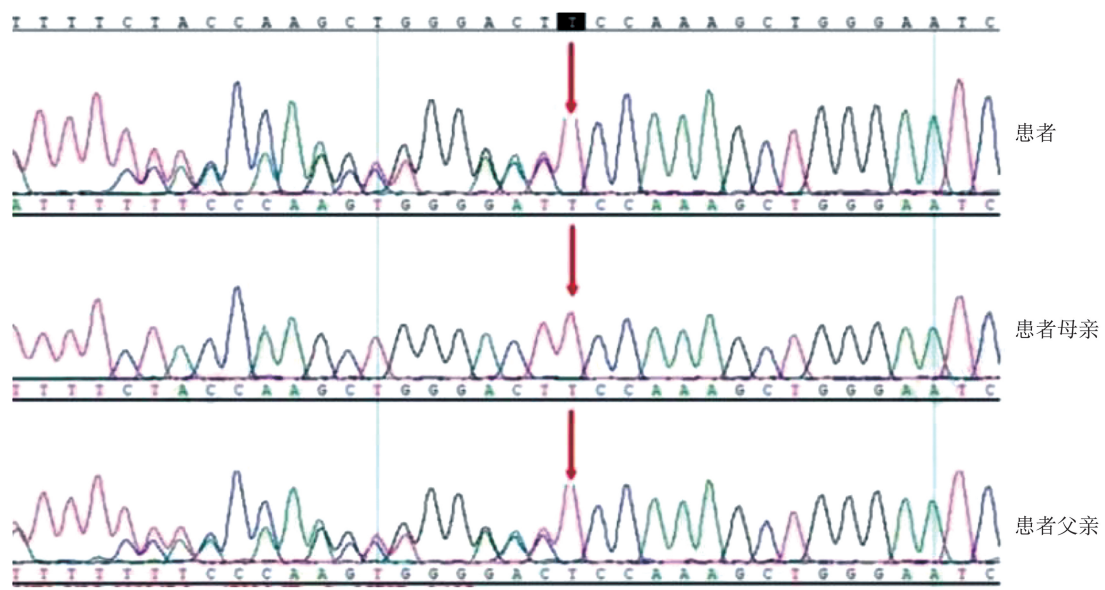


图8 NF1 基因 Sanger 测序图(红色箭头示突变位点)
Figure 8 NF1 gene sequencing (the red arrow indicates the mutation site)

3 讨论

NF 分为 NF I 型、NF II 型和神经鞘瘤病^[3], 其中 NF I 型的发病率最高, 约占 85%~90%^[4]。临床上约 50% 的 NF I 患者没有任何家族遗传病史, 而是由自发变异获得^[5]。NF I 由 *nf1* 基因突变导致, NF I 的基因位于 17q 11.2 染色体上^[6]。这种疾病分别具有 68.6% 和 31.4% 的母亲和父亲遗传力的可能性。目前为止, 人类基因变异数据库中已经超过 3 000 个不同的 NF I 的基因变异点^[7]。本文对患者全外显子检测, 发现 NF I 基因突变, 根据 ACMG 指南判定为致病变异, Sanger 测序进一步检测到患者及其父亲均存在该位点杂合变异, 其母亲未发现该变异。根据其临床表现、基因检测结果及家系调查可以诊断此患者为 NF I, 致病基因为 NF I 基因 c. 4732delT 位点, 且目前没有该变异致病性的相关报道, 该位点扩充了 NF I 基因突变谱, 为 NF I 患者的诊断提供了依据。

NF I 主要表现为神经系统的多发性肿瘤和皮肤损害, 可同时伴有心血管、内脏、骨骼等多个系统的损伤^[8]。有学者提出 NF I 患者患各种良恶性肿瘤的风险要远高于正常人^[9]。约 50% 的 NF I 患者存在一种良性肿瘤——丛状神经纤维瘤^[10], 常会引起感觉减退、神经痛、肢体活动障碍等。大约 8%~13% 的 NF I 会伴有恶性周围神经鞘瘤^[11]。恶性周围神经鞘瘤是一种罕见的侵袭性肉瘤, 对化疗和放疗相对耐受, 预后不佳, 致死率较高, 也是 NF I 患者预期寿命较健康人群减少 8~21 岁的的主要原因^[12-13]。与 NF I 相关的骨科疾病多出现在儿童早期, 表现为脊柱侧弯, 胫骨、髌骨发育不良等, 脊柱侧弯是 NF I 常见的临床表现, 约 10%~64% 的 NF I 患者患有脊柱侧弯, 而 I 型神经纤维瘤病性脊柱侧弯占有脊柱侧弯病例中的 3%^[14]。本例患者有脊柱侧弯的表现。NF I 患者的皮肤表现为牛奶咖啡斑、黄斑、腋窝雀斑、神经纤维瘤、丛状神经纤维瘤、色素沉着、瘙痒、幼年黄色肉芽肿、脂肪瘤和血管脂肪瘤。值得注意的是, NF I 患者的皮肤受累程度不代表疾病的严重程度^[15]。NF I 全身表现可见于以下器官: 中枢神经系统(视神经胶质瘤、脑膜瘤、智力低下等)、眼(Lisch 错构瘤结节)、耳(听神经瘤)、肌肉骨骼(脊柱侧弯、长骨假关节、髌骨发育不良)、内分泌(早熟和青春期延迟、嗜铬细胞瘤)和血管(肾血管性高血压、大脑和胃肠道异常血管)^[16]。除此之外, NF I 患者较低的智力水平、注意力困难、多动症和自闭等问题可一定程度上影响这类人群的

社会参与能力。本例患者自出生后即有双侧耳部肿物, 双侧颌面部、颈部、颊下软组织肿胀, 脊柱侧弯, 全身散在大小不等的皮肤斑块, 这些表现很大程度上影响了患者的面容及自信, 限制了患者的社会参与能力, 导致患儿情绪低落, 有抑郁倾向, 学习成绩较差。

患者甲状腺肿大, 故补充检测了一些血液肿瘤相关抗原指标及甲状腺相关检查指标, 该患者目前未发现心血管及胃肠道恶性肿瘤征象, 其父亲精神状态、社会适应能力正常。建议患者进一步骨科就诊, 判断是否需要早期矫正脊柱侧弯。

美国国立卫生研究院于 1988 年制定了 NF I 临床诊断标准^[17]。2021 年修订后的 NF I 诊断标准作为国际共识发布^[18]。父母没有 NF I 病史的个体如果存在以下两种或两种以上情况, 则被诊断为 NF I。A: 有 ≥ 6 个的牛奶咖啡斑(青春期前最大直径 ≥ 0.5 cm, 青春期后最大直径 ≥ 1.5 cm); 有 ≥ 2 个任何部位的神经纤维瘤或 ≥ 1 个丛状神经纤维瘤; 腋窝或腹股沟区雀斑状色素沉着; 视神经毛细胞型星形细胞瘤; 通过裂隙灯检查确定的 2 个或多个虹膜 Lisch 结节或两个或多个脉络膜异常; 有 1 处及以下特殊的骨性病变, 如蝶骨发育不良, 胫骨前外侧弓形, 或长骨假关节; 有 ≥ 2 个虹膜色素错构瘤(Lisch 结节); 有 NF I 的一级亲属; 杂合致病性 NF I 个体, 在明显正常的组织(如白细胞)中, 变异等位基因比例为 50%。B: 符合 A 中规定的诊断标准的父母的孩子如果存在 A 中的 1 个或多个标准, 则诊断为 NF I。本文患者全身超过 6 个牛奶咖啡斑、有 2 个神经纤维瘤、有腋窝雀斑, 同时伴有特殊的骨性病变——脊柱侧弯, 其父有典型牛奶咖啡斑及腋窝雀斑, 结合病理及免疫组化结果, 基因测序检测到该患者及其父亲 NF I 基因的杂合突变, 遂诊断为 NF I。同时患者进行血液肿瘤相关抗原指标及心脏检查, 未发现心血管及胃肠道恶性肿瘤征象。

NF I 是一种缓慢进展的疾病, 一般在幼儿期发病, 青春期后显现^[19]。NF I 临床表现具有异质性, 本文患者可能由于就诊时间较晚, 临床表现较为典型, 不难诊断。临床上我们仍要提高对此疾病的认识, 对于仅有牛奶咖啡斑但没有家族史的儿童应该进行随访。除此之外, 裂隙灯检查 Lisch 结节可能对这些临床表现不典型的儿童也有帮助^[20]。本例患者家属拒绝了眼科会诊时行眼眶磁共振检查明确是否合并视神经胶质瘤的建议。

目前 NF I 无法治愈, 治疗的主要目标是监测其发展并在必要时进行干预。手术是 NF I 的主要治

疗手段^[13],而 NF I 的治疗方式还包括放疗、化疗,激光,电灼和射频治疗等。手术可切除疼痛或影响面容的肿瘤,帮助明确 NF I 诊断,解除丛状神经纤维瘤的压迫,还可以帮助预防一些 NF I 骨畸形。但神经纤维瘤病瘤体常为多发,肿瘤血管丰富,侵犯范围广,很难做到彻底切除^[21]。对于影响外观的斑点,如果不能手术切除,可选择遮盖等其他非医学措施。

对于丛状神经纤维瘤的一线治疗以手术切除为主,建议在病程早期切除肿瘤,以减轻其对患者功能和外形的影响,并降低手术风险。NF I 相关丛状神经纤维瘤的药物疗法的安全性及有效性结果有待进一步数据支持^[22]。随着基因组学和分子生物学的快速发展,NF I 在分子和细胞水平上的研究越来越多,近年来不断有新药物相关的体外动物实验及临床试验展开^[23-29]。但是多数药物没有疗效或疗效甚微。其中,司美替尼 I 期药物临床试验中 71% 的有效率受到广泛关注,并且美国 FDA 和欧洲药监局 EMA 于 2018 年宣布认可司美替尼作为治疗 NF I 的罕见药。不过,司美替尼目前仅有儿童患者证据,在成人患者中缺乏相关临床试验数据,仍有待进一步深入研究^[30]。NF I 的治疗较为复杂,需要多个学科来防治可能发生的各种并发症。

总之,一旦临床怀疑为 NF I,应采用多学科共同诊疗。目前不建议在人群中进行常规筛查。尽管 NF I 没有治愈的方法,复发率较高,但对于有明显症状、影响患者生活以及恶变的病例,可建议手术治疗。对于 NF I 患者,我们除了定期随访复查外,还要关心患者的心理健康。除此之外,关于 NF I 的遗传咨询和教育也十分重要。

参考文献:

[1] 李玲玲,姜彦,陈敏,等.鼻中隔神经纤维瘤一例报告[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2018,32(6):112-113. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2018.104
LI Lingling, JIANG Yan, CHEN Min, et al. One case report of nasal septum neurofibroma[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2018, 32(6): 112-113. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2018.104

[2] 田敏,曹丽丽,宋承远.神经纤维瘤病I型:新发突变1例并文献复习[J].山东大学学报(医学版),2022,60(4):128-132. doi:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2021.1011
TIAN Min, CAO Lili, SONG Chengyuan. Neurofibromatosis type I: a case of novel mutation and review of literature[J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2022, 60(4): 128-132. doi: 10.6040/j.issn.

1671-7554.0.2021.1011

[3] Tamura R. Current understanding of neurofibromatosis type 1, 2, and schwannomatosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5850. doi:10.3390/ijms22115850

[4] 朱倍瑶,魏澄江,王薇,等.皮肤型神经纤维瘤的治疗方案及研究进展[J].中国修复重建外科杂志,2022,36(9):1064-1071
ZHU Beiyao, WEI Chengjiang, WANG Wei, et al. Treatment and progress of cutaneous neurofibroma [J]. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*, 2022, 36(9): 1064-1071

[5] Bayat M, Bayat A. Neurological manifestations of neurofibromatosis: a review [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(10): 2685-2690. doi:10.1007/s10072-020-04400-x

[6] Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, et al. Neurofibromatosis type 1: review and update on emerging therapies [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2019, 8(1): 62-72. doi:10.22608/apo.2018182

[7] 马姣,陈钰波,弓毅谷,等.神经纤维瘤1型[J].临床皮肤科杂志,2022,51(12):714-717. doi:10.16761/j.cnki.1000-4963.2022.12.004
MA Jiao, CHEN Yubo, GONG Yigu, et al. Neurofibroma type 1 [J]. *Journal of Clinical Dermatology*, 2022, 51(12): 714-717. doi:10.16761/j.cnki.1000-4963.2022.12.004

[8] Ferner RE, Bakker A, Elgersma Y, et al. From process to progress-2017 international conference on neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2 and schwannomatosis [J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(6): 1098-1106. doi:10.1002/ajmg.a.61112

[9] Xie R, Fu KI, Chen SM, et al. Neurofibromatosis type 1-associated multiple rectal neuroendocrine tumors: a case report and review of the literature [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(33): 3806-3812. doi:10.3748/wjg.v24.i33.3806

[10] Ahlawat S, Blakeley JO, Langmead S, et al. Current status and recommendations for imaging in neurofibromatosis type 1, neurofibromatosis type 2, and schwannomatosis [J]. *Skeletal Radiol*, 2020, 49(2): 199-219. doi:10.1007/s00256-019-03290-1

[11] Martin E, Flucke U, Coert J, et al. Treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in pediatric NF1 disease [J]. *Child's Nerv Syst*, 2020, 36: 2453-2462. doi:10.1007/s00381-020-04687-3

[12] Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966 [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 37. doi:10.1186/s13023-020-1310-3

[13] 吕丹,李明霞,马兰枝,等.累及纵膈的头颈部丛状 I 型神经纤维瘤病两例 [J].山东大学耳鼻喉眼学报,

- 2018, 32(1): 82-86. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2017.294
- LÜ Dan, LI Mingxia, MA Lanzhi, et al. Neurofibromatosis of the head and neck involving the mediastinum: two cases report[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2018, 32(1): 82-86. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2017.294
- [14] 王维, 罗聪. 1 型神经纤维瘤病性脊柱侧弯的诊疗现状[J]. *医学信息*, 2020, 33(9): 39-43. doi: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.09.013
- WANG Wei, LUO Cong. The diagnosis and treatment of scoliosis of neurofibromatosis type 1[J]. *Medical Information*, 2020, 33(9): 39-43. doi: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.09.013
- [15] Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(5): 624-638. doi:10.1093/neuonc/nov200
- [16] Zheng Q, Xia B, Zhao X, et al. Diagnosis of neonatal neurofibromatosis type 1: a case report and review of the literature[J]. *BMC Pediatr*. 2023, 23(1): 259. doi:10.1186/s12887-023-04077-z
- [17] Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL, et al. NIH conference. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). An update[J]. *Ann Intern Med*. 1990, 113(1): 39-52. doi: 10.7326/0003-4819-113-1-39
- [18] Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation[J]. *Genet Med*, 2021, 23(8): 1506-1513. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5
- [19] 王建才, 刘晓雁, 胡瑾, 等. 新发 1 型神经纤维瘤病 3 例致病基因的检测[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2022, 36(1): 27-31. doi:10.13735/j.cjdv.1001-7089.202103074
- WANG Jiancai, LIU Xiaoyan, HU Jin, et al. Detection of pathogenic genes in 3 cases of new neurofibromatosis type 1[J]. *The Chinese Journal of Dermatovenereology*, 2022, 36(1): 27-31. doi: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202103074
- [20] Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1[J]. *Med Clin North Am*. 2019, 103(6): 1035-1054. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.004
- [21] 张剑, 张金明, 葛鋈, 等. 1 型神经纤维瘤病的整形外科治疗决策[J]. *中华整形外科杂志*, 2021(8): 840-846. doi: 10.3760/cma.j.cn114453-20210603-00244
- ZHANG Jian, ZHANG Jinming, GE Yun, et al. Decision-making of orthopedic treatment in neurofibromatosis type 1[J]. *Chinese Journal of Plastic Surgery*, 2021(8): 840-846. doi: 10.3760/cma.j.cn114453-20210603-00244
- [22] 中国 I 型神经纤维瘤病多中心治疗协作组, 全国整形外科多中心研究平台. I 型神经纤维瘤病临床诊疗专家共识(2021 版)[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2021, 35(11): 1384-1395. doi:10.7507/1002-1892.202108065
- [23] Jakacki RI, Dombi E, Potter DM, et al. Phase I trial of pegylated interferon-alpha-2b in young patients with plexiform neurofibromas[J]. *Neurology*, 2011, 76(3): 265-272. doi:10.1212/WNL.0b013e318207b031
- [24] Jakacki RI, Dombi E, Steinberg SM, et al. Phase II trial of pegylated interferon Alfa-2b in young patients with neurofibromatosis type 1 and unresectable plexiform neurofibromas[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(2): 289-297. doi:10.1093/neuonc/now158
- [25] Wei J, Freytag M, Schober Y, et al. Nilotinib is more potent than imatinib for treating plexiform neurofibroma in vitro and in vivo[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e107760. doi:10.1371/journal.pone.0107760
- [26] Widemann BC, Babovic-Vuksanovic D, Dombi E, et al. Phase II trial of pirfenidone in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(9): 1598-1602. doi:10.1002/pbc.25041
- [27] Weiss B, Widemann BC, Wolters P, et al. Sirolimus for non-progressive NF1-associated plexiform neurofibromas: an NF clinical trials consortium phase II study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(6): 982-986. doi:10.1002/pbc.24873
- [28] Kim A, Dombi E, Tepas K, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of sorafenib in children with neurofibromatosis type I and plexiform neurofibromas[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(3): 396-401. doi:10.1002/pbc.24281
- [29] Widemann BC, Dombi E, Gillespie A, et al. Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas[J]. *Neuro-oncology*, 2014, 16(5): 707-718. doi:10.1093/neuonc/nou004
- [30] 任捷艺, 顾熠辉, 李青峰, 等. I 型神经纤维瘤病相关丛状神经纤维瘤的药物临床试验进展[J]. *中华整形外科杂志*, 2020, 36(1): 83-87. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2020.01.019
- REN Jieyi, GU Yihui, LI Qingfeng, et al. Advances in the drug clinical trials of neurofibromatosis type I-associated plexiform neurofibromas[J]. *Chinese Journal of Plastic Surgery*, 2020, 36(1): 83-87. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2020.01.019