

· 综述 ·

矢状缝早闭症的诊疗进展

王 静, 颜 青, 王 刚*

南京医科大学附属儿童医院神经外科, 江苏 南京 210008

[摘要] 矢状缝早闭症(sagittal synostosis, SS)是儿童最常见的非综合征型颅缝早闭,可表现出语言运动发育迟缓,颅内压升高、认知功能障碍、精神活动异常、癫痫发作等症状。目前主要的诊断方法是体格检查、临床表现及影像学检查。SS的主要治疗方式是手术治疗,根据患儿不同的年龄、颅缝闭合的程度及颅压增高导致小脑扁桃体下疝的程度等选择手术方式,不同手术方式也颇受争议。文章旨在总结分析SS的发病机制、诊断依据、治疗方法及术前术后发育评估,以期在SS未来的诊断及治疗方面提供有效依据。

[关键词] 矢状缝早闭症;诊断;治疗

[中图分类号] R651.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)09-1391-07

doi:10.7655/NYDXBNS20200927

Progress in diagnosis and treatment of sagittal synostosis

WANG Jing, YAN Qing, WANG Gang*

Department of Neurosurgery, the Affiliated Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

[Abstract] Sagittal synostosis(SS) is the most common non-syndromic craniosynostosis in children, manifesting itself in language-motor development delay, intracranial pressure increase, cognitive dysfunction, abnormal mental activities and seizures. At present, the main diagnostic methods are physical examinations, clinical manifestations and imaging examinations, and the main treatment of SS is operative treatment currently. However, there are many surgical methods selected in terms of different ages of children, degree of cranial suture closure, and degree of cerebellar tonsillar hernia caused by increased cranial pressure. Meanwhile, controversy persists in choosing surgical treatments. The purpose of this review is to investigate the pathogenesis, diagnostic standards, therapeutics of SS, and evaluate preoperative and postoperative neurodevelopment of SS, which can provide convincing evidence for future diagnosis and treatment of SS.

[Key words] sagittal synostosis; diagnose; treatment

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(09): 1391-1397]

小儿先天性颅缝早闭又称为狭颅症,是由颅骨穹窿部1条或多条颅缝过早闭合或骨性融合所导致的先天性颅骨发育畸形,新生儿发生率约为1/2 500,其中矢状缝早闭症(sagittal synostosis, SS)在非综合征型颅缝早闭中发病率最高,占40%~50%,男女比例4:1^[1],Virchow理论认为颅缝早期闭合使闭合平

面的颅骨在垂直方向生长发育障碍,而在平行方向代偿性过度发育^[2]。由于颅缝过早闭合导致的狭小颅腔不能满足脑的正常发育,患儿常表现出脑功能障碍、发育迟缓、颅内压升高、认知功能障碍、智力低下、眼球突出、视力障碍、语言发育迟缓、精神活动异常、癫痫发作等症状^[3-4]。因此早期诊断及手术治疗对患者预后至关重要,目前治疗SS的手术方式有很多,不同手术方式也颇受争议。本文就SS的诊疗进展作一综述。

[基金项目] 南京市医学科技发展基金(YKK16189)

*通信作者(Corresponding author), E-mail:wang509111@163.com

1 发病机制

早期认为颅缝早闭与母亲孕期激素、代谢等因素相关,近年来,一些研究发现颅缝早闭的病因可能与遗传因素及环境因素相关。Zeiger等^[5]研究环境因素对SS的影响,发现母亲或父亲吸烟,或者母亲使用维生素与SS相关性不高,但父亲的教育程度和母亲孕期饮酒与SS有关。有研究对闭合的矢状缝颅骨进行微计算机断层扫描(micro computed tomography, micro-CT),发现SS患儿颅缝处的颅骨组织骨密度、骨小梁厚度及密度均明显高于正常对照,染色后发现闭合矢状缝(sagittal, SAG)处的骨膜内成骨细胞的数量、骨矿化均较正常对照组明显增多。表明在颅缝过早闭合过程中,成骨细胞可能出现功能紊乱,导致形成骨基质和骨质明显增多^[6]。

1.1 成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)在颅缝早闭中的作用

综合征型颅缝早闭被发现与基因突变有关,包括FGFR、转化生长因子 β (transforming growth factor, TGF- β)受体、原纤维蛋白基因(fibrillin gene, FBN)、细胞色素P450还原酶基因(cytochrome P450 reductase gene, CPR)等。大量研究证明FGFR2参与了多种综合征型颅缝早闭的基因突变,如Apert综合征、Pfeiffer综合征、Crouzon综合征和Antley-Bixler综合征。FGFR3基因突变不仅影响软骨内骨化,还影响膜内骨化,而颅盖骨的成骨方式为膜内成骨,说明FGFR3基因突变也可能会导致颅缝早闭。尽管至少有50种基因(包括FGFR2、TWIST1、TCF12和SMAD6等)被确认为是颅缝早闭的致病基因,但非综合征型颅缝早闭的病因仍不明确^[7]。

1.2 Wnt信号

颅缝的形成和发展是受高度调控的过程,Wnt信号转导通路相关蛋白、TGF- β 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等在SS患儿基因中高表达^[8]。Cyprus等^[9]对7例SS患者基因表达情况进行研究,发现SS特定区域有不同的mRNA表达。研究表明Wnt、BMP-2、FGFR3等信号通路在调节颅缝闭合及正常颅缝中起着重要作用。

Behr等^[8]通过动物试验,采用不同基因分型的小鼠,获取小鼠颅骨进行处理和染色分析。研究了额后缝(posterior frontal, PF)和SAG中经典Wnt信号的分布,分析这种信号是否决定了PF和SAG的不同分化。Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)通路,通常称为经典Wnt通路,是膜内和软骨内骨化的共同分子机

制,这条通路对于决定间充质祖细胞是否会成为成骨细胞或软骨细胞至关重要。研究发现Wnt信号通路在颅缝发育过程中必不可少,Wnt蛋白通过与Frizzleds受体、7次跨膜受体蛋白和单次跨膜受体蛋白结合作用于靶细胞。启动子Axis2在经典Wnt信号传递中具有关键作用:Axis2参与 β -连环蛋白的降解;Axis2是经典Wnt信号的直接靶目标。在激活经典Wnt信号过程中,Axin2的表达被上调。Axis2形成了一个负调节反馈循环回路。研究结果显示PF的闭合状态受经典Wnt信号的严格调控,而SAG开放是通过不断激活经典Wnt信号来实现的。通过操纵Wnt信号可以逆转PF和SAG的闭合。经典Wnt信号转导蛋白的靶基因Twist1具有抑制软骨形成的作用,在未闭的SAG中观察到Twist1基因表达持续上调,典型Wnt信号持续激活,然而通过加入外源性Wnt拮抗剂抑制SAG中的经典Wnt信号,可致Twist1基因表达下调,随后导致SAG闭合。根据研究结果推测SS很可能是表观遗传^[8],TGF- β 、Wnt信号转导通路在SS的病理闭合中起重要作用^[9]。

1.3 硬脑膜的作用

有研究认为硬脑膜在颅缝闭合中起到了十分重要的作用,这与FGFR2基因突变密不可分。Bu等^[10]研究发现硬脑膜在骨祖细胞的增殖和分化中扮演着重要角色,FGFR2在硬脑膜细胞中的突变能够促进成骨细胞的增殖分化,改变硬脑膜对颅缝状态的调控作用,从而为颅缝早闭机制提供了新的依据。

1.4 Axin2基因

早期研究已经证实Axin2能够通过典型Wnt信号通路来控制骨骼生成,还有研究证明Axin2基因在膜内骨化过程中参与了 β -连环蛋白的调控。Yilmaz等^[7]报道了1例伴随Axin2基因突变的SS患儿,认为Axin2基因突变可能是导致颅骨畸形尤其是SS的潜在原因之一。总之,基因突变仅占非综合征型颅缝早闭的一小部分,其发病机制仍有待进一步研究。

2 诊断依据

2.1 临床表现

患儿出生后通过体格检查可在颅骨正中触及骨结,对其狭长的头颅行进一步检查,一般通过B超(B-scan ultrasonography)、磁共振平扫(magnetic resonance imaging, MRI)、X线、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、三维打印(3D printing, 3DP)技术、临床表现及症状来诊断^[11]。SS常表现为舟状

颅畸形,前额和枕骨突出,头围增大,即前后径长,左右径短。颅骨指数小于0.75也支持诊断^[12]。诊断较晚的患儿可能出现颅压增高、视乳头水肿、认知功能下降、语言发育迟缓等症状。胎儿期超声检查可提示头颅狭长,左右径短。MRI可显示胎儿前额部及枕部突出,头颅呈舟状。

2.2 超声诊断

产前超声检查简便易行,无辐射、低成本,快速、实时、准确,是产前筛查和诊断的首选方法。由于受胎儿体位的限制和分辨力较低的影响,有些病变很难清晰显示,并且受操作者技术水平的影响较大,只能实时观察。单纯依赖产前超声检查诊断非综合征型颅缝早闭十分困难。绝大多数通过产前超声诊断的是综合征型颅缝早闭,如Pfeiffer综合征、Apert综合征、Crouzon综合征等,主要依赖对颅骨、肢体畸形及其他相关畸形的评估^[13]。

2.3 MRI诊断

与超声相比,MRI检查对软组织分辨能力高,多序列多参数成像,无电离辐射,受母体情况影响小,不受胎儿骨骼及羊水量影响,对胎儿中枢神经系统显示有优势,有助于发现和明确颅缝早闭合并的其他颅内畸形,如脑积水、胼胝体发育不全等^[14]。其准确性明显优于超声检查,当超声怀疑颅缝早闭时,对胎儿行MRI检查有助于明确诊断,从不同的角度发现颅缝早闭患儿脑白质微观结构的改变,评估可能存在的颅内畸形^[15]。对于出生后的患儿行MRI检查有助于发现脑组织及颅面部软组织畸形、小脑扁桃体下疝等问题,可为临床上一些先天性颅内畸形等提供鉴别依据^[4]。

2.4 CT检查

X线检查可在颅缝处见到骨桥、蜂窝征,反映颅骨受压导致颅压增高,还可看出颌面部畸形及相应的软组织改变。CT平扫三维重建是颅缝早闭诊断的金标准,它可清楚地看到各个颅缝的闭合情况,如额缝、冠状缝、SAG、人字缝、颞鳞缝等,可模拟重建颅盖骨,看到潜在的颅骨结构,可观察到颅压增高患儿的颅盖骨上出现指压痕,颅板变薄,脑回压迹增多加深,颅底下陷,导致眼眶容积缩小、眼球突出等表现。此外术后应用CT三维重建检查,可评估手术结果并进行颅骨形态分析测量。

2.5 3D打印

近年来,3D打印作为CT扫描的一种补充被广泛应用于临床,它可重建颅骨模型,采集三维图像为每个患儿头颅建立一个虚拟的手术矫正模型,然

后打印出来用于手术前计划骨瓣,制作骨瓣,优化植骨位置,指导术中骨植入,以确保手术矫正的准确性^[16]。还能反映异常颅骨结倾斜度,准确定位并测量异常颅缝之间的距离,计算颅腔容积,能更轻易地发现颌面畸形,为手术方式的设计及结果分析提供了极大的帮助^[17-19]。

3 治疗方法

SS的具体病因尚不明确,至今无有效的药物及物理治疗手段,因此手术是其唯一有效的治疗方法。SS的手术治疗从19世纪末开始应用,从开放性条状颅骨切除术发展到不同方式的颅盖重建术,内镜辅助的微创技术,计算机辅助设计颅骨重建术^[12]。手术目的主要是使颅腔扩大,降低颅压,更好地满足大脑的生长发育,改善头颅形状以避免头型异常给患儿带来的社会心理损害^[12]。根据患儿不同年龄,颅骨闭合的不同形态,所选择的手术方式也不尽相同。

3.1 颅缝切开术

Lannelongue等^[20]首次描述了融合矢状缝切除术。由于其受当时手术条件的限制而出现较高死亡率,术后的再融合率也相对较高,既没有使头颅外形得到较好的改观,也没有彻底扩大颅腔,不能达到预期手术效果,随着技术的发展,该术式已不再使用。有研究使用David“II”型颅缝重建术,这种手术对头型改变较小,适用对创伤耐受差的3个月以下的患儿,手术方式简单,术中失血少,住院时间短,但对于月龄稍大的患儿头型改变不明显^[21]。

3.2 内镜下条状颅骨切除术

内镜下条状颅骨切除术是指在内窥镜的帮助下,通过微创途径切除矢状带,术后佩戴头盔协助塑形及保护头颅避免外伤。使用内镜手术的主要目的是降低手术创伤,最大程度地改善头颅外观,并使颅内高压得到缓解。这种方法通常用于月龄小于5个月的SS患儿。此手术方法由Jimenez等^[22]首次描述。该手术方式相对于开颅手术,减小了手术切口,可使术中出血量降低,缩短住院时间,术后一般需带10个月头盔辅助治疗才能得到完全纠正^[23-24]。Garber等^[1]对100例行内镜下条状颅骨切除术与100例行全颅盖重建术的患儿进行研究,证实了较全颅盖重建术,内镜下条状颅骨切除术平均手术年龄小,住院时间短,术中输血率低,手术费用也相对较低。但Shah等^[25]认为内镜术后头盔治疗存在一定争议,他们选择的36例样本中7例患儿术后未过头盔佩戴治疗,其术后头型及颅骨指数同样得到

了较好的恢复。他们认为由于颅骨厚度问题,内镜手术对大于6个月的患儿比较困难,条状颅骨切除术对大于3个月的患儿效果不佳。

3.3 弹簧辅助颅骨成形术

Lauritzen 等^[26]于1998年首次描述了弹簧辅助矫治SS。它采用了牵张成骨的概念来扩展颅骨穹窿^[27]。弹簧辅助颅骨成形术与其他手术的不同之处在于,头颅形状的总体变化并不是立即发生,而是随着时间的推移发生的。弹簧辅助颅骨成形术需要一个具有可延展性的颅骨和快速生长的大脑才能达到预期效果,因此弹簧辅助颅骨成形术通常在患儿6个月前进行。该手术主要是切除融合的矢状缝,然后在顶骨相对部位放入弹簧装置,提供一种分散的力量,缓慢地扩大双顶叶的距离,直到骨缝再次骨化,弹簧在术后6个月后取出。但弹簧辅助颅骨成形术也存在一些缺点,如需行二次手术、弹簧移位、挤压和矢状窦撕裂等^[28-29]。

3.4 颅面牵张成骨术

Barone 等^[30]于1993年在一种动物模型中描述了颅面牵张成骨。1998年,Sugawara 等^[31]将牵引成骨术应用于颅缝早闭的治疗。目前在SS治疗中,通过矢状缝两侧截开2条宽约2 cm的颅骨,放置并固定延长器。一般术后3 d开始延长,1.0 mm/d,2~4个月后移除延长器。牵张一直持续到出现良好的颅骨形态,手术效果通常取决于颅骨外观和颅骨指数的测量。这种手术方法对患儿创伤小,且出血量少,手术时间短,也无需做硬脑膜分离。但这种手术方式不能彻底改善头型,需行二次手术移除延长器,头部放置矫形器导致护理困难且感染风险较大,也可能存在矫形器外露、断裂、压疮等风险^[32-33]。

3.5 全颅盖重建术

全颅盖重建术是指对颅盖骨重新塑形,解决骨缝过早融合和相关的颅脑生长受限问题,是治疗颅缝早闭使用最广泛的颅骨重建方法之一^[12,34]。这种手术方法需要彻底暴露额骨、顶骨和枕骨,经过多次颅骨切除和骨瓣替换,扩大双顶叶的宽度,缩短前后径,并使用可吸收材料进行颅骨固定,术后在帽状腱膜下放置负压引流管,1~2 d后拔除。全颅盖重建术更适用于年龄较大的SS患儿,因为年长儿童颅骨硬度和厚度均较大,相比新生儿时期,年长儿童颅骨及大脑的生长速度相对降低,简单的颅缝切开不能直接解决颅骨畸形。这种手术方法的术后头型及颅骨指数都得到了较大改观,术后颅内压也得到了明显降低,伴随Chiari畸形的患儿,术后也逐

渐得到缓解,但其住院时间和手术时间较长,失血量较多,输血率较高。有研究表明,相比接受改良内镜条状颅骨切除术的患者,接受全颅盖重建术的患者获得更高的神经心理评分^[12]。

3.6 计算机辅助设计颅骨重建术

颅骨重建手术作为一种治疗儿童SS的手术方法,存在一定局限性。这种传统手术方法,术中切除颅骨和固定材料都是根据外科医生的经验进行的,很可能导致个体差异、不安全的固定、结构不对称和浪费固定装置材料^[35]。由于缺乏精确的表面定位,术中有硬脑膜静脉窦损伤的潜在风险。近年来,计算机辅助设计和制造的应用优化了手术效率、精度和准确性。通过计算机辅助设计进行虚拟手术,预先规划骨切除以达到所需的颅骨穹窿形状,根据预制模板在手术中进行准确的颅骨切除和骨段置入,精确定位固定材料的安装位置,以达到稳固和对称的效果,减少了固定材料的浪费,还能在术前成像的基础上绘制硬膜静脉窦的图像,预防术中静脉窦损伤,提高了手术效率和患者安全性,降低了手术时间、术中失血和术后并发症^[36-38]。通过虚拟手术和预制切割引导进行更精确和快速的颅骨重建,使虚拟手术能够可视,使患者和家属对疾病也有更清晰的了解^[39-41]。

SS的手术范围从防止头颅形状进一步恶化的条状颅骨切开术,发展到彻底矫正头颅畸形的更广泛手术,再到计算机辅助设计颅骨重建术,这些都与围手术期监测和护理方面的进步密不可分。手术疗效评估主要通过术前及术后对头颅CT平扫重建的数据进行采集分析,以及对手术前后颅骨指数进行测量计算分析。每种手术方法都有其自身的风险和益处。需要根据医生经验、患者年龄、颅骨畸形程度、可用资源和技术、患儿父母的期望来决定使用何种手术方式。

4 术前术后发育评估

4.1 认知发育

颅缝早闭患儿与日后出现学习障碍密切相关,通常在1岁之前进行手术治疗,以纠正颅骨形态,降低颅压,并促进脑组织发育,改善认知功能。有研究使用功能性MRI来证明非综合征型颅缝早闭患儿是否存在脑功能连接改变。发现SS患儿在顶上小叶和角回的全脑内在连通性降低,导致其视觉运动和注意力相关区域的连通性降低。这项研究初步表明尽管早期行手术治疗,非综合征型颅缝早闭

患者的神经网络仍可能发生长期改变。提示可通过更好地理解非综合征型颅缝早闭神经认知障碍的发病基础,为患者提供个体化手术方式和其他支持性治疗手段^[42]。Bellew等^[43]采用Griffiths智力发育量表评估32例SS患儿术前术后发育程度,研究结果显示术前SS患儿的运动发育低于正常儿童,术后运动发育迟缓得到了改善,长期随访数据表明术后患儿总体发育程度改善更加显著,随着时间的推移,孩子们的生活状况继续得到改善,而未接受手术治疗的SS儿童总体发育方面没有任何改善,甚至出现了精细运动控制的恶化。

4.2 长期神经心理发育

Magge等^[44]探讨SS对神经心理发育等方面的长期影响,对16例SS患儿进行研究,发现有50%患儿出现阅读或拼写障碍,学习和认知障碍发生率明显高于正常同龄儿童。Patel等^[45]研究SS手术年龄与长期神经心理功能的关系,评估70例术后SS患儿的神经发育测试结果,研究发现6个月前手术的患儿相对于6~12个月内及12个月之后手术的患儿在单词阅读能力、阅读理解能力、拼写能力和数字运算能力等方面表现较好。事件相关电位是一种无创神经成像,可直接测量皮层活动,并在预测长期神经认知功能方面有价值。有研究使用事件相关电位对患儿的听觉进行处理,以帮助阐明其发育延迟的原因,发现未经手术治疗的患儿表现出异常的语言信号,最早可在患儿6月龄时发现,可能是语言长期延迟的前兆。电生理评估为单颅缝早闭的神经发育提供了一种精确的检查方法,并有望成为未来术前术后评估大脑发育程度的一种方式^[46]。不同研究发现,早期手术对患儿颅脑发育有积极影响,而不仅仅是外观上的改善。

4.3 Chiari畸形

部分SS患儿伴随Chiari畸形,它是一种神经系统疾病,其特征是小脑扁桃体经枕骨大孔移位进入椎管,术后颅压缓解后可得到恢复。伴随Chiari畸形的神经心理发育的研究很少,并且对Chiari畸形相关的认知发育结果知之甚少。目前有研究强调小脑参与了更高的认知功能。García等^[47]研究分析了39例Chiari畸形患者与39例健康对照者的认知功能。结果表明伴随Chiari畸形的患者存在认知功能障碍。Almotairi等^[48]探讨Chiari畸形患者手术前后神经心理功能及生活质量的变化。他们对11例患者进行神经心理评估,研究表明减压术后患者语言学习能力、神经反应速度、颜色命名速度以及处

理干扰的能力等方面显著改善,术后生活质量也有明显提高。

5 手术时机

1岁以内为脑容积迅速生长期,脑容积在6个月时即可达到出生时的2倍^[42]。并且婴幼儿颅盖骨具有良好的伸展性,容易重新塑形,成骨潜力强,在颅骨切开后的缺损修复方面具有很大优势,而小缺损也可以自发性骨化。然而对于大龄儿童,其颅骨骨骼发育较好,颅骨厚度及硬度均较大,颅骨部分切除手术的作用只能是改善外形,对大脑发育并没有较大帮助。因此颅缝早闭应尽早实施手术治疗,以利于改善颅骨畸形,降低畸形导致的颅内压增高及缓解脑组织发育障碍^[21]。

6 小结

随着人们对SS认识程度的提高,患儿首次诊断的月龄正逐年减小,但是仍有部分患儿因医生或者家属认识不足,延误了最佳的手术治疗时间,造成患儿颅骨发育畸形,颅压增高,并使大脑发育受到了一定限制,导致语言、运动、心理等发育障碍。因此仍需进一步推广这种先天性疾病的诊断及治疗方法。希望人们能更早地认识该疾病,尽早采取有效的治疗措施,也希望在不远的将来,SS患儿将会得到更好且更有效的治疗。

[参考文献]

- [1] GARBER S T, KARSY M, KESTLE J, et al. Comparing outcomes and cost of 3 surgical treatments for sagittal synostosis: a retrospective study including procedure-related cost analysis [J]. *Neurosurgery*, 2017, 81 (4): 680-687
- [2] BONFIELD C M, LEE P S, MA, et al. Surgical treatment of sagittal synostosis by extended strip craniectomy: Cranial index, nasofrontal angle, reoperation rate, and a review of the literature [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2014, 42 (7): 1095-1101
- [3] ROTTGERS S A, KIM P D, KUMAR A R, et al. Cranial vault remodeling for sagittal craniosynostosis in older children [J]. *Neurosurg Focus*, 2011, 31 (2): E3
- [4] NARAN S, MILLER M, SHAKIR S, et al. Nonsyndromic craniosynostosis and associated abnormal speech and language development [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2017, 140 (1): 62e-69e
- [5] ZEIGER J S, BEATY T H, HETMANSKI J B, et al. Genetic and environmental risk factors for sagittal craniosynostosis

- [J]. *J Craniofac Surg*, 2002, 13(5):602-606
- [6] ACCOGLI A, PACETTI M, FIASCHI P, et al. Association of achondroplasia with sagittal synostosis and scaphocephaly in two patients, an underestimated condition? [J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167(3):646-652
- [7] YILMAZ E, MIHCI E, GUZEL NUR B, et al. A novel AXIN2 gene mutation in sagittal synostosis [J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(9):1976-1980
- [8] BEHR B, LONGAKER M T, QUARTO N. Differential activation of canonical Wnt signaling determines cranial sutures fate: a novel mechanism for sagittal suture craniosynostosis [J]. *Dev Biol*, 2010, 344(2):922-940
- [9] CYPRUS G N, OVERLIN J W, VEGA R A, et al. Spatial regulation of gene expression in nonsyndromic sagittal craniosynostosis [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2018, 22(6):620-626
- [10] BU A, SPIVAK R M, NAH H D, et al. Dura in the pathogenesis of syndromic craniosynostosis: fibroblast growth factor receptor 2 mutations in dural cells promote osteogenic proliferation and differentiation of osteoblasts [J]. *J Craniofac Surg*, 2010, 21(2):462-467
- [11] MARTINI M, KLAUSING A, LUECHTERS G, et al. Head circumference - a useful single parameter for skull volume development in cranial growth analysis? [J]. *Head Face Med*, 2018, 14(1):3
- [12] SIMPSON A, WONG A L, BEZUHLI M. Surgical correction of nonsyndromic sagittal craniosynostosis: concepts and controversies [J]. *Ann Plast Surg*, 2017, 78(1):103-110
- [13] CONSTANTINE S, KIERMEIER A, ANDERSON P. The antenatal diagnosis of isolated sagittal craniosynostosis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45:S87
- [14] 江凯华, 丁丽, 高敏, 等. 学龄期儿童静息态功能磁共振度中心度的脑网络发育研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(9):1147-1149
- [15] KYRIAKOPOULOU V, VATANSEVER D, DAVIDSON A A, et al. Normative biometry of the fetal brain using magnetic resonance imaging [J]. *Brain Struct Funct*, 2017, 222(5):2295-2307
- [16] KOBETS A J, AMMAR A, NAKHLA J, et al. Virtual modeling, stereolithography, and intraoperative CT guidance for the optimization of sagittal synostosis Reconstruction: a technical note [J]. *Childs Nerv Syst*, 2018, 34(5):965-970
- [17] SEEBERGER R, HOFFMANN J, FREUDLSPERGER C, et al. Intracranial volume (ICV) in isolated sagittal craniosynostosis measured by 3D photocephalometry: a new perspective on a controversial issue [J] [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2016, 44(5):626-631
- [18] 赵守卫, 钱浩亮, 江宏兵, 等. 计算机辅助导航下颧上颌骨骨折复位固定的初步临床研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(5):658-663
- [19] GARCÍA-MATO D, OCHANDIANO S, GARCÍA-SEVILLA M, et al. Craniosynostosis surgery: workflow based on virtual surgical planning, intraoperative navigation and 3D printed patient-specific guides and templates [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):1-10
- [20] LANNELONGUE M. De la craniectomie dans la microcephalie [J]. *CR Seances Acad Sci*, 1890, 110:1382
- [21] GHENBOT R G, PATEL K B, SKOLNICK G B, et al. Effects of open and endoscopic surgery on skull growth and calvarial vault volumes in sagittal synostosis [J]. *J Craniofac Surg*, 2015, 26(1):161-164
- [22] JIMENEZ D F, BARONE C M. Endoscopic craniectomy for early surgical correction of sagittal craniosynostosis [J]. *J Neurosurg*, 1998, 88(1):77-81
- [23] ISAAC K V, MEARA J G, PROCTOR M R. Analysis of clinical outcomes for treatment of sagittal craniosynostosis: a comparison of endoscopic suturectomy and cranial vault remodeling [J]. *J Neurosurg Pediatrics*, 2018, 22(5):467-474
- [24] DELYE H K, BORSTLAP W A, LINDERT E V. Endoscopy-assisted craniosynostosis surgery followed by helmet therapy [J]. *Surg Neurol Int*, 2018, 9(1):59
- [25] SHAH M N, KANE A, PETERSEN J D, et al. Endoscopically assisted versus open repair of sagittal craniosynostosis: The St. Louis Children's Hospital experience-Clinical article [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2011, 8(2):165-170
- [26] LAURITZEN C, SUGAWARA Y, KOCABALKAN O, et al. Spring-mediated dynamic craniofacial reshaping [J]. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 1998, 32:331-338
- [27] BORGHI A, SCHIEVANO S, FLOREZ N R, et al. Assessment of spring cranioplasty biomechanics in sagittal craniosynostosis patients [J]. *J Neurosurg Pediatrics*, 2017, 20(5):400-409
- [28] ARKO L, SWANSON J W, FIERST T M, et al. Spring-mediated sagittal craniosynostosis treatment at the Children's Hospital of Philadelphia: technical notes and literature review [J]. *Neurosurg Focus*, 2015, 38(5):7
- [29] RODRIGUEZ-FLOREZ N, IBRAHIM A, HUTCHINSON J C, et al. Cranial bone structure in children with sagittal craniosynostosis: relationship with surgical outcomes [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2017, 70(11):1589-1597
- [30] BARONE C M, FERDER M, JIMENEZ D F, et al. Distraction of the frontal bone outside the cranial plane: a rabbit model [J]. *J Craniofac Surg*, 1993, 4(3):177-181
- [31] SUGAWARA Y, HIRABAYASHI S, SAKURAI A, et al.

- Gradual cranial vault expansion for the treatment of craniofacial synostosis: a preliminary report [J]. *Ann Plast Surg*, 1998, 40(5): 554-565
- [32] GOMI A, SUNAGA A, KAMOCHI H, et al. Distraction osteogenesis update: introduction of multidirectional cranial distraction osteogenesis[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2016, 59(3): 233
- [33] MUNDINGER G S, REHIM S A, ZHOU J, et al. Distraction osteogenesis for surgical treatment of craniosynostosis: a systematic review [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2016, 138(3): 657-669
- [34] HELIÖVAARA A, LEIKOLA J, KOLJONEN V, et al. Length of synostosis and segmented intracranial volume correlate with age in patients with non-syndromic sagittal synostosis[J]. *Childs Nerv Syst*, 2018, 34(3): 511-515
- [35] LI X, ZHU W, HE J, et al. Application of computer assisted three-dimensional simulation operation and biomechanics analysis in the treatment of sagittal craniosynostosis [J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 44: 323-329
- [36] IYER R R, WU A, MACMILLAN A, et al. Use of computer-assisted design and manufacturing to localize dural venous sinuses during reconstructive surgery for craniosynostosis[J]. *Childs Nerv Syst*, 2018, 34(1): 137-142
- [37] TEL A, COSTA F, SEMBRONIO S, et al. All-in-one surgical guide: a new method for cranial vault resection and reconstruction [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2018, 46(6): 967-973
- [38] MACMILLAN A, LOPEZ J, MUNDINGER G S, et al. Virtual surgical planning for correction of delayed presentation scaphocephaly using a modified Melbourne technique [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2018, 29(4): 914-919
- [39] ANDREW T W, BAYLAN J, MITTERMILLER P A, et al. Virtual surgical planning decreases operative time for isolated single suture and multi-suture craniosynostosis repair [J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2018, 6(12): e2038
- [40] CHO R S, LOPEZ J, MUSAVI L, et al. Computer-assisted design and manufacturing assists less experienced surgeons in achieving equivalent outcomes in cranial vault reconstruction [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2019, 30(7): 2034-2038
- [41] FISHER M, MEDINA M, BOJOVIC B, et al. Indications for computer-aided design and manufacturing in congenital craniofacial reconstruction [J]. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr*, 2016, 9(3): 235-241
- [42] SUN A H, EILBOTT J, CHUANG C, et al. An investigation of brain functional connectivity by form of craniosynostosis [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2019, 30(6): 1719-1723
- [43] BELLEW M, LIDDINGTON M, CHUMAS P, et al. Pre-operative and postoperative developmental attainment in patients with sagittal synostosis: 5-year follow-up [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2011, 7(2): 121-126
- [44] MAGGE S N, WESTERVELD M, PRUZINSKY T, et al. Long-term neuropsychological effects of sagittal craniosynostosis on child development [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2002, 13(1): 99-104
- [45] PATEL A, YANG J F, HASHIM P W, et al. The impact of age at surgery on long-term neuropsychological outcomes in sagittal craniosynostosis [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2014, 134(4): 608e-617e
- [46] HASHIM P W, BROOKS E D, PERSING J A, et al. Direct brain recordings reveal impaired neural function in infants with single-suture craniosynostosis: a future modality for guiding management? [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2015, 26(1): 60-63
- [47] GARCÍA M, LÁZARO E, LÓPEZ-PAZ J F, et al. Cognitive functioning in Chiari malformation type I without posterior fossa surgery [J]. *Cerebellum*, 2018, 17(5): 564-574
- [48] ALMOTAIRI F S, HELLSTRÖM P, SKOGLUND T, et al. Chiari I malformation - neuropsychological functions and quality of life [J]. *Acta Neurochir*, 2020, 162(7): 1575-1582

[收稿日期] 2019-09-23