

· 综述 ·



全文二维码

颅缝早闭的分子机制与诊疗进展

米伟阳 史航宇

西安交通大学附属西安市儿童医院神经外科, 西安 710000

通信作者: 史航宇, Email: weyond120@163.com

【摘要】 颅缝早闭是一种颅骨先天发育障碍性疾病。在婴幼儿发育过程中,常表现为一条或多条颅缝线过早骨化。颅缝早闭能够引起继发性颅内压增高、神经发育异常以及神经精神疾病等诸多严重并发症,导致大脑发育受损和颅骨形状异常。颅缝早闭的机制复杂,其发生可受遗传、表观遗传、致畸药物以及外部环境等多种因素影响,因此颅缝早闭的早期诊断常需整合遗传信息、外部环境以及影像学等多方面资料。颅缝早闭治疗以手术辅以器械矫形为主,通过改进术式获得更优疗效。本文对颅缝早闭的分子信号机制、表观遗传机理、及颅缝早闭的诊断治疗进展进行综述。

【关键词】 颅缝早闭; 表观遗传学; 分子机制

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划(2022JM-595)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202212024-017

Molecular mechanisms and advances in diagnosis and treatment of craniosynostosis

Mi Weiyang, Shi Hangyu

Department of Neurosurgery, Xi'an Children's Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China

Corresponding author: Shi Hangyu, Email: weyond120@163.com

【Abstract】 Craniosynostosis is a congenital cranial developmental disorder characterized by the premature fusion of one or more cranial sutures during infancy. This condition can lead to secondary complications such as increased intracranial pressure, neurodevelopmental abnormalities, and neuropsychiatric disorders, resulting in impaired brain development and abnormal cranial shape. The mechanisms underlying craniosynostosis are complex and influenced by multiple factors, including genetic, epigenetic, teratogenic agents, and environmental factors. Early diagnosis of craniosynostosis often requires integrating genetic information, environmental factors, and imaging parameters. Treatment primarily involves surgery, supplemented by orthotic devices to improve outcomes through refined surgical techniques. This article reviews the molecular signaling mechanisms, epigenetic factors, and recent advancements in the diagnosis and treatment of craniosynostosis.

【Key words】 Craniosynostosis; Epigenetics; Molecular Mechanisms

Fund program: Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program (2022JM-595)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202212024-017

颅骨的形成和融合在胚胎发育过程中较为复杂,主要通过骨髓内成骨完成骨化。在胎儿分娩以及发育阶段,颅骨并未完全骨化。存在于相邻颅骨之间的缝隙,不仅使胎儿更容易通过产道分娩,更是保证婴幼儿大脑正常生长发育的前提^[1]。而颅骨颅缝早闭是指一条或多条颅缝过早融合,颅面部软组织及骨骼异常发育,从而导致颅面部畸形,并限制大脑正常生长的一种先天性颅面疾病。颅缝早闭是继唇/腭裂后影响颅面复合体的第二大先天性畸形,其发病率约为 1/2 500,并呈逐年上升趋势^[2]。因此,对其发病机制以及早期诊断治疗的研究至关重要。

根据其发病原因,颅缝早闭可分为原发性(遗传或特发性疾病)和继发性(围产期以及生长阶段影响骨骼发育等其

他疾病)。而原发性颅缝早闭可进一步分为综合征型,包括 Apert 综合征、Crouzon 综合征、Pfeiffer 综合征、Muenke 综合征、Saethre-Chotzen 综合征以及非综合征型,包括矢状缝早闭、冠状缝早闭、额缝早闭等。综合征型颅缝早闭通常伴有一系列严重并发症,对神经发育以及心血管功能影响严重。而非综合征型颅缝早闭患病率更高,约占颅缝早闭整体的 75%,但也有研究表明其能够增加精神疾病的患病风险^[3]。

一、颅缝早闭发生的分子机制

(一) 综合征型颅缝早闭

综合征型颅缝早闭最常见的遗传形式为常染色体显性遗传,但也存在隐性遗传、延迟显性以及基因突变嵌合体等方式^[4]。目前,与综合征型颅缝早闭相关的一些核基因已被证

实,如成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor) *FGFR1*、*FGFR2*、*FGFR3*、*TWIST1*、*MSX2* 和 *EFNB1* 等^[5]。其中 *FGFR2* 基因突变率最高,在颅缝早闭的分子诊断中发挥重要作用,目前已知的 *FGFR2* 基因突变多达 194 种(www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?Gene=FGFR2)。成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)级联信号与众多信号通路存在关联,其中细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,ERK)、蛋白激酶 p38、应激活化蛋白激酶/Jun 氨基末端激酶(SAPK/JNK)、蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)和磷脂酰肌醇 3-激酶(Phosphatidylinositide 3-kinases,PI3K)通路已被证明在调节颅缝早闭过程中发挥重要作用^[6]。成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor,FGFR)是高度保守的酪氨酸激酶跨膜受体,包括细胞外免疫球蛋白样结构域、跨膜结构域和细胞内酪氨酸激酶亚结构。颅缝间的成骨细胞分泌 FGF 与受体 FGFR 结合,与硫酸肝素相互作用,三者共同作为衔接蛋白的对接区域调节级联信号^[7]。通过自磷酸化,激活下游通道,包括 PI3K/AKT/Ras/MAPK 等信号通路,促进骨原细胞的增殖和向成骨细胞的分化^[8]。而在综合征型颅缝早闭中,FGFR 受体多有突变,且有研究表明抑制 ERK 信号激活能够挽救过早融合的颅缝^[9]。但针对该靶点设计的临床药物未取得明显进展,仍有待进一步探究。

TWIST1 基因突变与 Saethre-Chotzen 综合征密切相关,其编码的蛋白 *TWIST1* 是一种碱性螺旋-环-螺旋转录因子,其可负性调控成骨细胞的分化增殖^[10]。而在 Saethre-Chotzen 综合征中,*TWIST1* 基因突变可使螺旋-环-螺旋转录因子结构域出现变化,导致下游 FGFR 家族表达异常,进而使成骨细胞分化异常,引起颅缝早闭的发生。

转化生长因子(transforming growth factor,TGF)在颅缝早闭过程中具有双向作用。其中,TGF- β 2 亚型能够通过增强细胞增殖、抑制凋亡促进颅缝过早融合。而 TGF- β 3 亚型的作用则与其相反,研究表明 TGF- β 3 可以延迟大鼠颅骨缝线融合^[11]。TGF 与 FGF/FGFR 信号通路相通,研究表明 TGF- β 2 与 FGF 能够激活 ERK 磷酸化进而导致颅缝早闭^[12]。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein,BMP)也属于 TGF 超家族,其信号通路激活能增强 FGF 与 ERK 磷酸化,诱导颅缝过早融合^[13]。换言之,BMP 信号通路激活亦是 FGF 与 ERK 诱发的颅缝早闭的原因之一。

初级纤毛是基于微管的细胞结构,能够感知细胞外刺激并转导信号。纤毛内运输相关的基因突变能够导致骨骼发育异常。研究表明,细丝蛋白 A(filamin A,FLNA)编码的肌动蛋白结合蛋白 A 表达于初级纤毛的基体,能够与跨膜蛋白 67(transmembrane protein 67,TMEM67)相互作用,介导基体定位和纤毛形成并调节 Wnt 信号水平^[14]。Wnt 通路是一种保守的信号通路,能够通过 Wnt 配体与跨膜受体 frizzled(Fz)和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5、6(low-density-lipoprotein receptor-related proteins 5 and 6,LRP5/LRP6)结合促进 β -catenin 的核转位。而细胞核中的 β -catenin 在细胞增殖、分化等

过程中起着至关重要的作用。此外,Axin2 能够磷酸化 β -catenin 并促进其降解,而 Axin2 的异常表达可加速成骨过程并导致颅缝早闭。目前,大量 Wnt 的信号基因突变已被确定,但 Wnt 信号在颅缝早闭的病因和病理生理学作用仍有诸多未知,需要进一步研究。

(二)非综合征型颅缝早闭

相比与综合征型颅缝早闭,非综合征型颅缝早闭更为常见,其中矢状缝早闭占非综合征型颅缝早闭的 45%~50%^[2]。非综合征型颅缝早闭同样具有异质性,表现为遗传和外界刺激等多因素特征。但非综合征型颅缝早闭的遗传病因多以新发基因突变为主,染色体改变相对较少。特别是在冠状缝早闭中,单基因突变的发生率更高。迄今为止,至少有 158 个位于不同染色体上的基因被认为与颅缝早闭有关(www.omim.org),但只有一小部分病例能观测到基因突变。

非综合征型颅缝早闭为寡基因、多因素疾病,特定的基因突变只存在于少部分病例中。与颅缝早闭相关的染色体变异以及常见的基因突变如错义和无义突变很少在非综合征病例中被发现。迄今为止,只有小部分病例可被诊断为携带 *FGFR2*、*TWIST1*、FRAS-related extracellular matrix 1(*FREMI*)、富亮氨酸重复序列、Ig 样结构域和跨膜结构域 3(leucine rich repeat, Ig-like and transmembrane domains 3, *LRT3*)、人肝配蛋白 A4(*EFNA4*)和成骨细胞特异性转录因子 2(runt-related transcription factor 2,*RUNX2*)基因的罕见突变^[15]。过去研究表明,*MSX2*、胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1,IGF-1R)、无芒样同源框 4(aristaless-like homeobox 4,ALX4)以及智人 Ets2 抑制因子(Homo sapiens ETS2 repressor factor,ERF)的不完全显性在颅缝早闭中起着重要作用,约 10% 的矢状缝早闭患者中能被观察到^[16]。而后有研究注意到,BMP2 与 Smad 同源物 6 重组蛋白(recombinant SMAD family member 6,*SMAD6*)基因突变的双位点遗传模式能够一定程度上解释复杂的表型变化^[17]。Justice 等^[18]研究表明,*BMP2* 基因的 rs1884302 区域的功能调控在等位基因间存在差异,当等位基因为 C 时 *BMP2* 基因表达增高,由此认为 BMP 信号通路可能是非综合征型颅缝早闭的调控通路之一^[18]。Wnt 通路也在非综合征型颅缝早闭的病理过程中发挥重要作用,Potter 等^[9]在研究中观测到非综合征型颅缝早闭患者分泌型卷曲相关蛋白 2(recombinant secreted frizzled related protein 2,*SFRP2*)和 Dickkopf 相关蛋白 2(*DKK2*)表达下降,而这两个基因均为 Wnt 通路的负调节因子^[9]。初级纤毛在骨生长过程中能够感知机械力变化并激活成骨细胞内的级联反应^[19]。纤毛相关机械传感主要通过 PC1 和 PC2 复合体发挥作用。其中 PC1 可作为机械力刺激的膜受体,而 PC2 则为钙离子通道^[20]。当成骨细胞受到拉伸时,PC1 介导的成骨级联反应被激活,其中包括 ERK 信号通路以及 *RUNX2* 信号通路^[21]。因此,当 PC1 或 PC2 的编码基因突变时,成骨相关基因表达降低骨骼发育异常。此外,非综合征型颅缝早闭患儿颅缝线内间充质细胞中 BBS9(头

颅穹窿形状相关的三个基因 (*BMP2*、*BBS9* 和 *ZIC2*) 表达异常,可导致功能性初级纤毛减少,进而使颅缝无法正确感知来自周围环境的成骨刺激,使得颅缝内有丝分裂的间充质干细胞逐渐枯竭^[22]。现如今外显子测序技术已被用于颅缝早闭的诊断,其准确率约为 38%^[23]。其准确率明显高于此前的全基因组测序技术,但其部分假阴性的原因目前尚未探究清楚。

(三) 颅缝早闭的表观遗传学

表观遗传学是在不改变 DNA 序列的情况下,相关性状的遗传信息通过基因表达的暂时性改变而调整的领域。表观遗传修饰可分为 DNA 甲基化 CpG 二核苷酸、组蛋白修饰(乙酰化或去乙酰化)、核小体定位和基于非编码 RNA 的沉默。在颅缝早闭过程中,表观遗传因素的调控作用同样举足轻重。Barreto 等^[24]在其研究中比较了颅缝早闭患儿未融合和融合颅缝细胞的基因表达,发现 *BMP6* 通路中的(NADPH 氧化酶 1)*NOX1*、*BMP6*、白细胞介素-1 β 、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, *MMP9*)、teashirt 锌指同源盒 2 (teashirt zinc finger homeobox 2, *TSHZ2*)、Wnt 抑制因子 1 (Wnt inhibitory factor 1, *WIF1*) 和 *IGF1* 等基因表达随着颅缝闭合过程中刚性增加而上升。其中, *IGF1* 和 *TSHZ2* 在骨形成中具有加速骨化的作用, *WIF1*、*NOX1* 和 *BMP6* 控制成骨分化,这些基因的表达变化可能直接参与颅缝早闭的形成。此外, Dudakovic 等^[25]对人类间充质细胞成骨分化过程中大量表观遗传调控因子的变化进行了研究,以寻找参与成骨的关键因子。结果显示,组蛋白甲基化酶 2 (enhancer of zeste homologue 2, *EZH2*) 在成骨分化中表达下调,而 *EZH2* 表达下调能够刺激成骨分化并且抑制脂分化,表明 *EZH2* 可能是骨骼发育的关键调控因子。对于颅缝早闭的表观遗传学研究,双胞胎或多胞胎患儿是极其宝贵的资源。同卵双胞胎的基因组几乎相同,但通常个体表型存在差异。Lakin 等^[26]的研究显示,62% 的同卵双胞胎患儿具有不同的颅缝闭合起始时间与闭合速度。同时该研究还表明,患有颅缝早闭的患者作为父母,其双胞胎患病的概率约为普通人的 2.62 倍。Magge 等^[27]在研究中注意到,一位患有非综合征型颅缝早闭的患儿,其同卵双胞胎并无异常,认为可能是两者在子宫内的不同位置导致的压力不同引起。胎儿生长空间受限是颅缝早闭的重要因素。Shetye 等^[28]研究表明,大体重胎儿、多胎妊娠、初产妇等影响机械外力的因素能通过特定的信号通路增加颅缝早闭的发生率。但与最初假设不同的是,低出生体重儿、早产仍可增加颅缝早闭发生率。不过这也进一步说明了颅缝早闭发生机制的复杂性。Oppenheimer 等^[29]通过 *B6CBA* 野生型小鼠研究头部外力压迫对颅缝早闭的影响,实验小鼠每日接受垂直于矢状缝、大小为 0.3 g 的负荷共 14 天。随后实验组小鼠表现出颅缝早闭组织学证据以及碱性磷酸酶活性与骨唾液蛋白的表达增加。而 Oppenheimer 等^[30]在后续实验研究中继续发现,外力诱导的早闭颅缝会引起共培养正常颅缝的过早闭合,进而得出旁分泌信号参与外力诱导的颅缝早闭。除了机械外力影响,妊娠期母体营养

缺乏、激素水平变化以及药物接触等非物理因素也能引起颅缝早闭。例如,抑郁症母体长期服用 5-羟色胺再摄取抑制剂能够增加胎儿颅缝早闭的发生率 ($OR = 3.95, 95\% CI: 2.08 \sim 7.52$)^[31]。此外,父亲生育年龄的增长也会使子女颅缝早闭的发病风险增加。如 Apert 综合征型颅缝早闭,其 66% 的病例在 CpG 岛发生 c.755C > G 突变,33% 的病例在非 CpG 岛发生 c.758C > G 突变^[32]。由于 CpG 突变能使基因逃避甲基化修饰,考虑到父亲生育年龄与精原细胞基因甲基化之间的关系,表观遗传修饰可能是精子高突变率的原因。

二、颅缝早闭的诊断

颅缝早闭多在出生后 1 年之内确诊并进行治疗,临床诊断流程为:①判断是否存在颅缝早闭;②判断是否存在提示其他并发症的相关症状;③判断是否需要实施紧急治疗或延期治疗等^[33]。具体来讲,疑似颅缝早闭的检查首先需要全面采集病史,重点包括颅骨形状异常家族史,妊娠期可能的致畸物暴露史等,以及可能引起宫内胎儿头部压迫的其他原因(如羊水过少、多胎妊娠等)。其次,体格检查是颅缝早闭的重要诊断方式。体格检查应包括多方面的颅骨形状评估,包括测量头围、头颅指数(颅骨最大横径与最大前后径的比值)、评估囟门的形状和大小、检查是否有颅缝隆起或突出等。

在传统的影像学检查中,CT 是颅缝早闭诊断的金标准,可对颅缝闭合的情况进行较为全面的评估。检查过程中,如两侧骨质间无间隙、出现斜面或者存在隆脊则认为存在异常。如最窄缝合线距离 < 0.5 mm 认为存在颅缝过窄。但需要注意的是,CT 扫描存在电离辐射风险,于婴幼儿需谨慎使用。研究显示,接受 50 ~ 60 mGy 的儿童(大约在正常情况进行 2 ~ 3 次头部 CT 扫描)发生白血病或脑肿瘤的风险是未接受辐射的儿童 3 倍^[34]。

超声是一种快速、无辐射的方法,但诊断分辨力较低,更多应用于颅缝早闭的筛查。通常情况下,综合性颅缝早闭中的部分综合征用超声辅助诊断较为准确^[35]。在检查过程中,使用 14 MHz 线性探头的超声机,判定标准同 CT 检查。MRI 主要用于检查大脑的发育情况以及颅骨生长情况,对判断颅内继发性改变(如脑积水的程度及梗阻部位)以及与其他颅脑发育畸形相鉴别具有重要意义。近年来,一款名为 Black Bone MRI 的新三维序列,能够增强骨骼/软组织的边界,以更好地识别颅缝^[36]。同时,梯度与自旋回波成像作为一种新型的 MRI 技术,可最大限度地减少软组织对比度并增强骨/软组织边界,能够清楚地区分颅缝线的高信号与颅骨的空隙区^[35]。虽然 MRI 消除了电离辐射的风险,但在长时间的检查中需要婴儿保持安静,通常需要全身麻醉或镇静^[36]。

诊断模型是基于统计学原理,将基因测序、实验室检验、影像学检查等指标建立数学模型,进行疾病诊断的方法。de Jong 等^[37]在研究中使用深度学习的方法对婴儿的颅骨三维立体成像进行分析,通过对正常颅骨以及畸形颅骨进行数据分析,进而判断颅缝早闭是否发生以及早闭类型,在其研究中 99.5% 的颅骨形态被正确分类。此外, Yoon 等^[38]在研究

中建立了一个包含单核苷酸变异和拷贝数变异的颅缝早闭诊断模型,建立的模型诊断阳性率在 30% 左右,或许可作为颅缝早闭筛查的另一种方法。

三、颅缝早闭的治疗

颅缝早闭治疗的主要目的是扩大颅内容积,为大脑神经的发育提供足够的空间。现有治疗手段的选择基于患儿的病情,但仍以手术治疗为主。其中,小于 6 月龄患儿由于颅骨尚未硬化可采用内窥镜手术,而大于 6 月龄患儿则使用开放手术为主^[33]。由于大部分颅缝早闭在出生时难以判断,但颅缝线融合等病理过程在胎儿时期便已开始,因此治疗过程往往滞后。

牵张成骨术(distract osteogenesis, DO)是目前较为成熟的手术方式,包括后穹窿牵张成骨术(posterior vault distract osteogenesis, PVDO)、Le Fort III 牵张成骨术、单一颅缝牵张成骨术等。后穹窿牵张成骨术适用范围广泛,可用于综合征型颅缝早闭、非综合征型颅缝早闭以及无法使用传统后穹窿重塑术,但颅内压升高的患儿^[39]。不足的是 PVDO 治疗时间相对较长,且新发颅缝早闭术后发生率较高,约 89.5% 的人字缝早闭患者与 41.2% 的矢状缝早闭患者在术后新发颅缝早闭^[40-41]。

Le Fort III 牵张成骨术则主要用于治疗浅眼眶外移、中脸后缩引起的气道阻塞和Ⅲ型咬合不正。与传统术式相比,简化了面中部骨骼牵引调整^[28]。但据不完全统计,Le Fort III 牵张成骨术由于重复切断生长中的骨骼可能导致骨骼生长区域的纤维不完全愈合,使得颅缝部分骨骼过早闭合或出现骨不连^[42]。Le Fort III 牵张成骨术后可出现表型复发,因此适当的过度矫正对于骨骼成熟的患儿获得适当的下颌位置十分关键^[43]。

额颅截骨术是目前治疗颅缝早闭的常用手术之一,常用于单侧冠状颅缝早闭的患儿。此类患儿通常健侧眼眶发生代偿性改变,因此双侧均需要手术重建^[44]。额颅截骨术可在扩大和前移患侧额颅的同时,将对侧额眶重新塑形,以解决代偿性的过度膨出。

全颅骨成型术主要用于颅骨畸形相对严重的患儿^[45]。术中需要从冠状缝向额骨外侧延伸,最大限度地释放双侧压迫,使变形、内陷、坚硬的颞骨沿颞侧硬脑膜的自然曲线顺利贴附于硬脑膜上以改善颞区形态,同时解除因颞骨坚硬或不均匀而造成的脑压迫。研究显示,此术式可彻底解除颅骨压迫,降低颅内压,减少疾病对智力的影响,避免复发^[45]。

内镜辅助下条带状颅骨缝切除术的优点在于手术时间更短、切口更小以及出血量更少。根据世界卫生组织标定的基线,矢状缝、冠状缝或多颅缝早闭等非综合征型颅缝早闭的患儿可在术后 12 个月恢复正常。对于综合征型颅缝早闭,内镜辅助条带状颅骨缝切除术也可推迟矫正手术的时间。Berry-Candelario 等^[46]的研究结果显示,内镜辅助下条带状颅骨缝切除术对于矢状缝早闭和人字缝早闭的矫形具有很好的疗效,但对额缝早闭患儿疗效则差异较大。

矫形头盔是常用的辅助治疗方法。Mohanty 等^[47]研究

表明,矫形头盔能使较薄且发育异常的颅骨很好的对合,并让存在轻微颅骨畸形的患儿于术前获益。但 Iyer 等^[48]研究表明,将矫形头盔用于内镜下颅缝切除术患儿,术后头颅指数达到峰值时即可摘除头盔,如继续使用效果不显著。

四、总结与展望

综上所述,颅缝早闭由于发病隐匿,且民众认识不足常常延误诊治,从而引发一系列严重并发症。目前,颅缝早闭的诊断仍以临床症状、病史以及影像学检查相结合为主。CT 检查作为金标准具有绝对性地位,MRI 通过不断的技术迭代也成为了诊断的重要参照。而诊断模型与机器学习凭借可纳入的参数多,诊断精度明确等特点具有广泛的研究前景。从分子遗传学角度入手是早期识别颅缝早闭的重要方向,但颅缝早闭是一种多因素的遗传性、异质性疾病,影响疾病发生发展的因素十分复杂,使得建立优质有效的诊断模型仍面临诸多挑战。因此颅缝早闭的临床识别不但需要深入分子遗传学研究,还需综合研究影像学检查、实验室检验等诸多参数,并进一步明确不同参数的权重。目前,颅缝早闭的分子遗传学研究因综合征型颅缝早闭表现出更强的遗传学关联而主要集中于此,对于患病率更高的非综合征型颅缝早闭研究认识相对不足。此外,颅缝早闭的治疗逐渐向创伤小型化、精细化发展,具体术式及干预时间可根据患儿实际病情实施个体化治疗方案。矫形头盔辅助治疗具有更广的时间窗,涵盖患儿手术治疗前后,是对患儿整体治疗效果的辅助与补充。但遗憾的是,目前颅缝早闭的所有治疗方法无法从根本上解决颅缝的发生发展以及早闭趋势,因此仍需对机制更深层次研究,以寻找更根本的治疗方案。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Yilmaz E, Mihci E, Nur B, et al. Recent advances in craniosynostosis [J]. *Pediatr Neurol*, 2019, 99: 7-15. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.01.018.
- [2] Lattanzi W, Barba M, Di Pietro L, et al. Genetic advances in craniosynostosis [J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173 (5): 1406-1429. DOI: 10.1002/ajmg.a.38159.
- [3] Tillman KK, Höijer J, Ramklint M, et al. Nonsyndromic craniosynostosis is associated with increased risk for psychiatric disorders [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2020, 146 (2): 355-365. DOI: 10.1097/PRS.0000000000007009.
- [4] Governale LS. Craniosynostosis [J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 53 (5): 394-401. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.07.006.
- [5] Ko JM. Genetic syndromes associated with craniosynostosis [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2016, 59 (3): 187-191. DOI: 10.3340/jkns.2016.59.3.187.
- [6] Teven CM, Farina EM, Rivas J, et al. Fibroblast growth factor (FGF) signaling in development and skeletal diseases [J]. *Genes Dis*, 2014, 1 (2): 199-213. DOI: 10.1016/j.gendis.2014.09.005.
- [7] Meric-Bernstam F, Bahleda R, Hierro C, et al. Futibatinib, an irreversible FGFR1-4 inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring FGF/FGFR aberrations: a phase I dose-expansion study [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12 (2): 402-415. DOI: 10.

- 1158/2159-8290. CD-21-0697.
- [8] Opperman LA. Cranial sutures as intramembranous bone growth sites[J]. *Dev Dyn*, 2000, 219 (4): 472-485. DOI: 10. 1002/1097-0177(2000)9999:9999 < : : AID-DVDY1073 > 3.0. CO; 2-F.
 - [9] Timberlake AT, Furey CG, Choi J, et al. De novo mutations in inhibitors of Wnt, BMP, and Ras/ERK signaling pathways in non-syndromic midline craniosynostosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114 (35): E7341-E7347. DOI: 10. 1073/pnas. 17092 55114.
 - [10] Sharma VP, Fenwick AL, Brockop MS, et al. Mutations in TCF12, encoding a basic helix-loop-helix partner of TWIST1, are a frequent cause of coronal craniosynostosis[J]. *Nat Genet*, 2013, 45 (3): 304-307. DOI: 10. 1038/ng. 2531.
 - [11] Shibazaki-Yorozuya R, Wang Q, Dechow PC, et al. Changes in biomechanical strain and morphology of rat calvarial sutures and bone after Tgf- β 3 inhibition of posterior interfrontal suture fusion[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2012, 295 (6): 928-938. DOI: 10. 1002/ar. 22474.
 - [12] Zhou H, Zou SJ, Lan Y, et al. Smad7 modulates TGF β signaling during cranial suture development to maintain suture patency[J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29 (3): 716-724. DOI: 10. 1002/jbmr. 2 066.
 - [13] Hayano S, Komatsu Y, Pan HC, et al. Augmented BMP signaling in the neural crest inhibits nasal cartilage morphogenesis by inducing p53-mediated apoptosis[J]. *Development*, 2015, 142 (7): 1357-1367. DOI: 10. 1242/dev. 118802.
 - [14] Adams M, Simms RJ, Abdelhamed Z, et al. A meckelin-filamin A interaction mediates ciliogenesis[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21 (6): 1272-1286. DOI: 10. 1093/hmg/ddr557.
 - [15] Justice CM, Yagnik G, Kim Y, et al. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for nonsyndromic sagittal craniosynostosis near BMP2 and within BBS9[J]. *Nat Genet*, 2012, 44 (12): 1360-1364. DOI: 10. 1038/ng. 2463.
 - [16] Twigg SRF, Vorgia E, McGowan SJ, et al. Reduced dosage of ERF causes complex craniosynostosis in humans and mice and links ERK1/2 signaling to regulation of osteogenesis[J]. *Nat Genet*, 2013, 45 (3): 308-313. DOI: 10. 1038/ng. 2539.
 - [17] Calpena E, Cuellar A, Bala K, et al. Correction: SMAD6 variants in craniosynostosis: genotype and phenotype evaluation[J]. *Genet Med*, 2020, 22 (9): 1567. DOI: 10. 1038/s41436-020-0886-2.
 - [18] Justice CM, Kim J, Kim SD, et al. A variant associated with sagittal nonsyndromic craniosynostosis alters the regulatory function of a non-coding element[J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173 (11): 2893-2897. DOI: 10. 1002/ajmg. a. 38392.
 - [19] Qin L, Liu W, Cao HL, et al. Molecular mechanosensors in osteocytes[J]. *Bone Res*, 2020, 8: 23. DOI: 10. 1038/s41413-020-0099-y.
 - [20] Thompson CL, McFie M, Chapple JP, et al. Polycystin-2 is required for chondrocyte mechanotransduction and traffics to the primary cilium in response to mechanical stimulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (9): 4313. DOI: 10. 3390/ijms22094313.
 - [21] Katsianou MA, Adamopoulos C, Vastardis H, et al. Signaling mechanisms implicated in cranial sutures pathophysiology: Craniosynostosis[J]. *BBA Clin*, 2016, 6: 165-176. DOI: 10. 1016/j. bbacli. 2016. 04. 006.
 - [22] Di Pietro L, Barba M, Prampolini C, et al. GLI1 and AXIN2 are distinctive markers of human calvarial mesenchymal stromal cells in nonsyndromic craniosynostosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (12): 4356. DOI: 10. 3390/ijms21124356.
 - [23] Kim YM, Lee YJ, Park JH, et al. High diagnostic yield of clinically unidentifiable syndromic growth disorders by targeted exome sequencing[J]. *Clin Genet*, 2017, 92 (6): 594-605. DOI: 10. 1111/cge. 13038.
 - [24] Barreto S, González-Vázquez A, Cameron AR, et al. Identification of stiffness-induced signalling mechanisms in cells from patent and fused sutures associated with craniosynostosis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 11494. DOI: 10. 1038/s41598-017-11801-0.
 - [25] Dudakovic A, Camilleri ET, Xu FH, et al. Epigenetic control of skeletal development by the histone methyltransferase Ezh2[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (46): 27604-27617. DOI: 10. 1074/jbc. M115. 672345.
 - [26] Lakin GE, Sinkin JC, Chen R, et al. Genetic and epigenetic influences of twins on the pathogenesis of craniosynostosis: a meta-analysis[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2012, 129 (4): 945-954. DOI: 10. 1097/PRS. 0b013e31824422a8.
 - [27] Magge SN, Snyder K, Sajja A, et al. Identical twins discordant for metopic craniosynostosis: evidence of epigenetic influences[J]. *J Craniofac Surg*, 2017, 28 (1): 14-16. DOI: 10. 1097/SCS. 0000 000000003368.
 - [28] Shetye PR, Davidson EH, Sorkin M, et al. Evaluation of three surgical techniques for advancement of the midface in growing children with syndromic craniosynostosis[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2010, 126 (3): 982-994. DOI: 10. 1097/PRS. 0b013e3181e605 1e.
 - [29] Oppenheimer AJ, Rhee ST, Goldstein SA, et al. Force-induced craniosynostosis in the murine sagittal suture[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2009, 124 (6): 1840-1848. DOI: 10. 1097/PRS. 0b013e3 181bf806c.
 - [30] Oppenheimer AJ, Rhee ST, Goldstein SA, et al. Force-induced craniosynostosis via paracrine signaling in the murine sagittal suture[J]. *J Craniofac Surg*, 2012, 23 (2): 573-577. DOI: 10. 1097/SCS. 0b013e318241db3e.
 - [31] Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort[J]. *BMJ Open*, 2017, 7 (1): e013372. DOI: 10. 1136/bmjopen-2016-013372.
 - [32] Maher GJ, McGowan SJ, Giannoulitou E, et al. Visualizing the origins of selfish de novo mutations in individual seminiferous tubules of human testes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113 (9): 2454-2459. DOI: 10. 1073/pnas. 1521325113.
 - [33] Kajdic N, Spazzapan P, Velnar T. Craniosynostosis-recognition, clinical characteristics, and treatment[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2018, 18 (2): 110-116. DOI: 10. 17305/bjbm. 2017. 2083.
 - [34] Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2012, 380 (9840): 499-505. DOI: 10. 1016/S0140-6736(12)60815-0.
 - [35] Kim HJ, Roh HG, Lee IW. Craniosynostosis: updates in radiologic diagnosis[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2016, 59 (3): 219-226. DOI: 10. 3340/jkns. 2016. 59. 3. 219.
 - [36] Goodall AF, Barrett A, Whitby E, et al. T2*-weighted MRI produces viable fetal "Black-Bone" contrast with significant benefits when compared to current sequences[J]. *Br J Radiol*, 2021, 94 (1123): 20200940. DOI: 10. 1259/bjr. 20200940.
 - [37] de Jong G, Bijlsma E, Meulstee J, et al. Combining deep learning with 3D stereophotogrammetry for craniosynostosis diagnosis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 15346. DOI: 10. 1038/s41598-020-72143 -y.

- [38] Yoon JG, Hahn HM, Choi S, et al. Molecular diagnosis of craniosynostosis using targeted next-generation sequencing [J]. *Neurosurgery*, 2020, 87(2):294-302. DOI:10.1093/neuros/nyz470.
- [39] Derderian CA, Bartlett SP. Open cranial vault remodeling: the evolving role of distraction osteogenesis [J]. *J Craniofac Surg*, 2012, 23(1):229-234. DOI:10.1097/SCS.0b013e318241b93a.
- [40] Mitchell BT, Swanson JW, Taylor JA. A new, single-stage, distraction-mediated, cranial vault expansion technique for the multistature deformity [J]. *J Craniofac Surg*, 2015, 26(6):1923-1925. DOI:10.1097/SCS.00000000000002105.
- [41] Tahiri Y, Paliga JT, Bartlett SP, et al. New-onset craniosynostosis after posterior vault distraction osteogenesis [J]. *J Craniofac Surg*, 2015, 26(1):176-179. DOI:10.1097/SCS.00000000000001186.
- [42] He DM, Genecov DG, Barcelo R. Nonunion of the external maxillary distraction in cleft lip and palate: analysis of possible reasons [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2010, 68(10):2402-2411. DOI:10.1016/j.joms.2009.09.018.
- [43] Gibson TL, Grayson BH, McCarthy JG, et al. Maxillomandibular and occlusal relationships in preadolescent patients with syndromic craniosynostosis treated by LeFort III distraction osteogenesis: 10-year surgical and phenotypic stability [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2019, 156(6):779-790. DOI:10.1016/j.ajodo.2018.12.022.
- [44] Salyer KE, Hall JD. Bandeau-the focal point of frontocranial remodeling [J]. *J Craniofac Surg*, 1990, 1(1):18-31. DOI:10.1097/00001665-199001000-00007.
- [45] Bao N, Yang B, Song YH, et al. Extensive cranioplasty for sagittal synostosis in young children by preserving cranial bone flaps adhered to the dura mater [J]. *J Craniofac Surg*, 2015, 26(2):368-372. DOI:10.1097/SCS.0000000000001476.
- [46] Berry-Candelario J, Ridgway EB, Grondin RT, et al. Endoscope-assisted strip craniectomy and postoperative helmet therapy for treatment of craniosynostosis [J]. *Neurosurg Focus*, 2011, 31(2):E5. DOI:10.3171/2011.6.FOCUS1198.
- [47] Mohanty A, Frank TS, Mohamed S, et al. Ultra-early synostectomy and cranial remodeling orthoses in the management of craniosynostoses [J]. *Neurosurg Focus*, 2021, 50(4):E8. DOI:10.3171/2021.1.FOCUS201014.
- [48] Iyer RR, Ye XB, Jin QY, et al. Optimal duration of postoperative helmet therapy following endoscopic strip craniectomy for sagittal craniosynostosis [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2018, 22(6):610-615. DOI:10.3171/2018.5.PEDS184.

(收稿日期:2022-12-09)

本文引用格式:米伟阳,史航宇. 颅缝早闭的分子机制与诊疗进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2025, 24(1):91-96. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202212024-017.

Citing this article as: Mi WY, Shi HY. Molecular mechanisms and advances in diagnosis and treatment of craniosynostosis [J]. *J Clin Ped Sur*, 2025, 24(1):91-96. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202212024-017.