

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202525387

· 鼻整形专题 ·

先天性鼻畸形相关综合征的诊疗进展

宋楠, 余庆雄, 张天宇

(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院 眼耳鼻整形外科, 上海 200031)

摘要:本文系统综述了先天性鼻畸形相关综合征的诊疗进展,从胚胎发育学基础、分类体系演进切入,重点解析了颅缝早闭(如Apert综合征)、神经嵴细胞迁移障碍(如CHARGE综合征)及中线发育缺陷(如Binder综合征)3类综合征的鼻部表型、分子机制及多学科治疗策略。研究表明,此类疾病具有显著临床共性:多系统受累导致功能需求优先于美学修复、解剖结构复杂、基因异质性高、治疗周期漫长且复发风险高。尤其强调,基因检测可精准定位致病机制,而个体化外科干预是平衡功能重建与美学改善的核心策略。本文通过整合胚胎学、遗传学与临床实践成果,为复杂先天性鼻畸形综合征的诊疗提供了系统性理论框架和实践参考。

关键词:先天性鼻畸形; Apert综合征; CHARGE综合征; Crouzon综合征; Binder综合征

中图分类号: R765.9

Advances in the diagnosis and treatment of syndromes related to congenital nasal malformations

SONG Nan, YU Qingxiong, ZHANG Tianyu

(Department of Facial Plastic and Reconstructive Surgery, Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China)

Abstract: This article systematically reviews the progress in the diagnosis and treatment of congenital nasal malformation-related syndromes. Starting from the basics of embryonic development and the evolution of classification systems, it focuses on analyzing the nasal phenotypes, molecular mechanisms, and multidisciplinary treatment strategies of three types of syndromes: craniosynostosis (such as Apert syndrome), neural crest cell migration disorders (such as CHARGE syndrome), and midline developmental defects (such as Binder syndrome). Research shows that these diseases have significant clinical commonalities: multi-system involvement leads to functional needs taking precedence over aesthetic repair; complex anatomical structures; high genetic heterogeneity; and long treatment cycles with high recurrence risks. It particularly emphasizes that genetic testing can precisely identify the pathogenic mechanism, and individualized surgical intervention is the core strategy for balancing functional reconstruction and aesthetic improvement. By integrating embryological insights, genetic discoveries, and clinical practices, this review provides a systematic theoretical framework and practical reference for the diagnosis and treatment of complex congenital nasal malformation syndromes.

Keywords: Congenital nasal malformations; Apert syndrome; CHARGE syndrome; Crouzon syndrome; Binder syndrome

先天性鼻畸形是一类复杂多样的颅面发育异常,其临床表现从轻微的鼻部结构异常到严重的全鼻缺失不等。鼻部胚胎发育始于妊娠第4周,由前额突衍生的内侧鼻突和外侧鼻突与上颌突融合形成外鼻框架,鼻腔则通过鼻颊膜退化与口腔相通^[1-2]。

这一过程的任何干扰均可导致不同类型的畸形,包括鼻裂、后鼻孔闭锁、鼻皮样囊肿等。先天性鼻畸形既可独立发生,更常作为多种遗传性综合征的重要组成部分,如CHARGE综合征、Apert综合征、Crouzon综合征等,其诊断与治疗需融合胚胎学、遗传

基金项目:上海市“科技创新行动计划”(21DZ2200700)。

第一作者简介:宋楠,男,博士,副主任医师。

通信作者简介:张天宇,男,博士生导师,教授。

学、影像学及多学科外科技术的最新进展。

本综述旨在系统阐述先天性鼻畸形相关综合征的最新诊疗进展。第一部分将聚焦鼻胚胎发育关键过程、分类系统的演变,第二部分则深入探讨特定综合征(如 CHARGE、Apert、Crouzon 等)的鼻部表型、分子机制及多学科治疗策略,以期为临床实践提供全面参考。

1 先天性鼻畸形的胚胎学基础与分类演进

1.1 鼻部胚胎发育与畸形形成机制

鼻部发育始于胚胎第4周,额鼻突下部出现鼻基板,继而内陷形成鼻窝,其周围间充质增生形成内侧鼻突、外侧鼻突及额鼻突下部^[1]。至第6周,双侧内侧鼻突融合形成人中、鼻小柱及鼻尖,外侧鼻突则发育为鼻翼和鼻侧部。鼻腔的形成依赖鼻颊膜的退化(第6~7周),从而建立后鼻孔与咽部的通道^[2]。软骨化始于第8周,鼻中隔软骨由额鼻突和内侧鼻突的间充质分化而来,而鼻骨骨化则始于第10周。关键发育环节的异常导致各类畸形:鼻颊膜退化失败引起后鼻孔闭锁;神经嵴细胞迁移障碍可导致鼻骨发育不全(如 CHARGE 综合征);额鼻突与上颌突融合缺陷则形成鼻裂畸形(如 Tessier 0~3 型裂)^[1-2]。分子机制涉及成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、SHH 等信号通路,例如,成纤维细胞生长因子受体2(fibroblast growth factor receptor 2, *FGFR2*)基因突变致 Apert 综合征中鼻梁塌陷和鼻腔狭窄,染色质域解旋酶 DNA 结合蛋白7(chromodomain helicase DNA-binding protein 7, *CHD7*)基因突变则与 CHARGE 综合征的后鼻孔闭锁密切相关。

1.2 分类系统的历史演变与当代共识

先天性鼻畸形的分类历经多次演进。Tessier 在 1976 年基于颅面裂位置提出数字分类(0~14 型),但未涵盖非裂性鼻畸形。Whitaker 等于 1981 年按病因与解剖原则将颅面异常分为 5 类,然而其针对性不足。2004 年 Losee 等^[2]基于 261 例非唇腭裂相关鼻畸形的分析,提出 4 型分类:I 型(62%)指发育不全与萎缩(如半鼻缺失、全鼻缺失、Binder 综合征);II 型(1%)指增生与重复(如双鼻畸形、额外鼻孔);III 型(16%)指颅面裂(Tessier 0~3 型裂及孤立鼻裂);N 型(20%)指肿瘤与血管异常(如鼻脑膜膨出、皮样囊肿)。此系统首次实现全面覆盖,但 Fijalkowska 等^[3]基于 191 例研究提出修订:

血管异常(如血管瘤)应排除病因与治疗独立;孤立性鼻裂发生率 16% 高于既往认知 14.6%,而非仅作为颅面裂的组成部分;建议增加 V 型(混合型)以涵盖复合畸形(如后鼻孔闭锁伴额外鼻孔)。此外,综合征相关鼻畸形多归 I 型(如 Apert 综合征鼻部发育不全)或 III 型(如 Goldenhar 综合征伴鼻裂),凸显分类需整合遗传与表型特征^[2-3]。

然而,不同综合征鼻畸形的诊疗仍面临多重共性挑战。首先,此类畸形常涉及多系统受累,如颅缝早闭、心脏缺陷、听觉障碍等,需在有限治疗窗口期内平衡功能修复与美学重建,这对多学科协作提出更高要求。其次,表型异质性显著,即使同一综合征患者鼻部畸形亦存在从轻中度塌陷到完全缺失的连续谱系,导致诊疗路径难以标准化。再者,遗传异质性加剧诊疗复杂性,如 *FGFR* 基因不同位点突变可导致 Apert 综合征出现截然相反的鼻部表型(高拱鼻 vs 塌陷鼻)。此外,新生突变与嵌合体现象增加了产前诊断难度,而基因治疗的安全性及长期疗效仍存在争议。现行分类系统在指导综合征性鼻畸形诊疗时存在显著局限性。通用分类(如 Losee 分型)主要基于形态学特征,未整合胚胎发育机制与分子分型信息,导致无法区分单纯鼻畸形与综合征性鼻畸形的诊疗差异。例如, Losee 分型将鼻裂笼统归为 III 型颅面裂,但 CHARGE 综合征的膜性后鼻孔闭锁与 Treacher Collins 综合征的鼻翼裂在胚胎起源、解剖特征及手术策略上存在本质区别。此外,现有分类未体现疾病动态演变规律,如 Crouzon 综合征患者随颅缝早闭进展出现的鼻咽腔进行性狭窄,使得静态分型难以指导分期手术决策。分类系统的滞后性还表现在未纳入三维影像重建、基因检测等新技术成果,限制了其在精准医疗时代的应用价值。

根据鼻部畸形的临床特征和胚胎起源,先天性鼻畸形相关综合征可分为以下几个主要类别:①颅缝早闭相关综合征,包括 Apert 综合征、Crouzon 综合征、Pfeiffer 综合征(*FGFR1/FGFR2* 突变)。②神经嵴细胞迁移障碍相关综合征,包括 CHARGE 综合征、Goldenhar 综合征、Treacher Collins 综合征。③中线发育缺陷相关综合征,典型代表为 Binder 综合征。先天性畸形相关综合征概况见表 1。

2 各综合征鼻畸形的临床特征、分子机制与治疗策略

2.1 颅缝早闭综合征相关鼻畸形

2.1.1 Apert 综合征 Apert 综合征是一种罕见

的常染色体显性遗传性颅缝早闭综合征,主要由

表 1 先天性鼻畸形相关综合征简表

综合征名称	遗传模式	关键基因突变	鼻部表型特征	分子机制核心	治疗策略要点
Apert 综合征	常染色体显性	<i>FGFR2</i> (S252W/P253R)	鼻梁塌陷、鼻尖低平、鼻翼宽大	FGFR 信号过度激活→骨软骨增殖失衡	LeFort III 截骨 + 鼻中隔成形术,基因治疗(RNA 干扰)
Crouzon 综合征	常染色体显性	<i>FGFR2</i> (C342S 等)	鹦鹉嘴样鼻畸形、鼻咽狭窄	成骨细胞分化异常→颅底缩短	分期手术(婴幼儿颅颌扩容 + 青春期限限制性截骨)
Pfeiffer 综合征	常染色体显性	<i>FGFR1/2</i> (C252R 等)	鼻梁塌陷、宽鼻背	FGFR 二聚化障碍→颅面发育不全	额眶前移术 + 牵引成骨,气道管理(CPAP/气管切开)
CHARGE 综合征	常染色体显性(新生突变)	<i>CHD7</i> (无义/移码突变)	双侧后鼻孔闭锁、鼻翼发育不良	染色质重塑缺陷→神经嵴细胞迁移障碍	内镜下后鼻孔成形术 + 支架留置,免疫重建(胸腺移植)
Goldenhar 综合征	多因素	<i>SIX1/SOX2</i> 等	鼻翼裂、鼻部皮赘	神经嵴细胞迁移障碍	骨骼牵引成骨 + 鼻畸形分期修复
Treacher Collins 综合征	常染色体显性	<i>TCOF1/POLR1D</i>	高鼻梁、鼻翼发育不良	核糖体生物合成缺陷→颅面发育不全	自体软骨移植鼻重建
Binder 综合征	多因素	<i>MGP</i> /维生素 K 代谢异常	鼻梁低平、半月形鼻孔、面中部后缩	前鼻嵴发育抑制	肋软骨移植 + LeFort I 截骨前徙

注:FGFR(成纤维细胞生长因子受体);CHD(染色质域解旋酶 DNA 结合蛋白);MGP(基质 γ -羧基谷氨酸蛋白)。

FGFR2 基因突变引起^[4]。流行病学数据显示,其发病率在活产婴儿中约为 1/65 000,无性别差异,多数为散发性病例。鼻部畸形在 Apert 综合征中尤为突出,临床表现为鼻梁塌陷、鼻骨短小、鼻尖低平、鼻翼基底宽大,以及高频的鼻中隔偏曲(86% ~ 89%)和鼻中隔缺损(约 60%)^[5]。这些解剖异常不仅导致面部外观异常,更引起功能性障碍,如鼻咽腔狭窄、气道阻塞和睡眠呼吸暂停^[6]。影像学研究进一步揭示,患者常伴发筛窦和额窦发育异常,例如 Keros I 型嗅凹深度(79%)和 Kuhn I 型额窦细胞(83%),变异可能增加慢性鼻窦炎和呼吸窘迫的风险^[5]。总体而言,鼻部畸形是 Apert 综合征多系统受累的核心组成部分,其严重程度与 *FGFR2* 基因突变类型相关,S252W 突变倾向于导致更严重的颅面异常^[7]。

Apert 综合征的鼻部畸形致病机制根植于 *FGFR2* 基因的功能获得性突变,最常见的是 S252W 或 P253R 替换,这些突变位于 *FGFR2* 的 IgII 和 IgIII 结构域之间的 linker 区域,导致受体与 FGF 配体(如 FGF2、FGF10)的亲和力增强和特异性改变,从而异常激活下游信号通路^[4]。分子研究表明,突变型 *FGFR2* 通过 RAS/MAPK、ERK1/2、p38 MAPK、PKC 和 PI3K/AKT 等通路促进成骨细胞增殖和分化失衡,加速颅缝早闭和中面部骨骼发育异常^[8]。在鼻部,这种信号异常具体表现为前颌骨抬高、腭弓高拱和鼻咽腔狭窄,源自软骨和骨组织发育的失调^[9]。动物模型(如 Fgfr2S252W/+ 小鼠)证实,突变引起鼻中隔偏曲和鼻窦气化不良,并伴随细胞增殖增加

和凋亡异常^[9]。此外,研究还发现 EGFR 和 PDGFRa 信号的上调,通过 PKCa 依赖的 AP-1 转录活性加剧成骨细胞功能障碍^[8]。近期基因治疗研究探索了靶向干预,例如使用 sFGFR2IIIC (S252W)可溶性受体或 MEK 抑制剂(如 U0126),在模型中显示缓解鼻部畸形和气道狭窄的潜力,突出了分子通路在鼻畸形发生中的核心作用。

外科手术治疗 Apert 综合征是主流方法,包括 LeFort III 前移术、整体前移术和鼻中隔成形术,这些措施可纠正中面部后缩和鼻咽狭窄^[10]。长期随访数据表明,手术时机至关重要,延迟至青春后期进行可减少复发风险(约 50% 的患者需要二次手术)^[11]。对于鼻部特异性畸形,功能性鼻内镜手术(functional endoscopic sinus surgery, FESS)用于处理鼻窦炎和鼻中隔偏曲,但因高风险的解剖变异(如 Keros I 型嗅凹)操作需谨慎^[5]。新兴疗法聚焦基因和分子干预,例如腺相关病毒载体介导的 RNA 干扰沉默突变型 *FGFR2*,或使用胡桃醌等 PIN1 抑制剂,在临床前模型中显示减少鼻部骨过度形成^[8-9]。未来方向包括优化靶向药物递送、开展多中心临床试验以及整合遗传咨询,以实现个体化治疗^[10-11]。尽管有手术复杂性和遗传异质性存在,通过深化对 *FGFR2* 通路的理解和创新治疗模式,鼻畸形的管理正朝着更精准和有效的方向发展^[10]。

2.1.2 Crouzon 综合征 Crouzon 综合征也是一种由 *FGFR2* 基因突变引起的常染色体显性遗传性颅缝早闭综合征,其特征为多发性颅缝早闭伴面中部发育不全^[12]。该病的发病率在活产婴儿中约为

1/60 000, 占有颅缝早闭病例的 4.8%^[13]。典型临床表现包括颅腔畸形、眼球突出、面中部后缩及特征性鼻部畸形。三维分析显示, Crouzon 综合征患者咽部气道容积显著减少 46%, 鼻腔气道容积减少 29%, 后舌至咽后壁距离减少 31%^[12]。在鼻部形态学方面, 患者呈现特殊的鹦鹉嘴样鼻畸形^[14]。这种骨性结构与功能性空间的失衡表明, 鼻部畸形不仅源于骨组织异常, 更与软组织分布和空间构型改变密切相关。患者还常伴有 V 型上颌牙弓、腭盖高拱及牙列拥挤等口腔表现, 进一步加重了鼻腔通气功能障碍^[13]。

致病机制主要涉及 *FGFR2* 基因突变, 最常见的突变包括 c. 1024T > A (p. Cys342Ser) 等, 这些突变导致 *FGFR2* 酪氨酸激酶活性异常激活, 破坏成骨细胞分化与凋亡的平衡^[15]。研究表明, 亚洲与高加索人群的 Crouzon 综合征患者均表现为上颌骨长度减少, 但亚洲患者前鼻棘和后鼻棘后缩更明显, 而高加索患者后鼻棘后缩程度大于前鼻棘, 这种差异可能与种族特异性颅面生长模式相关^[14]。分子生物学研究进一步揭示, *FGFR2* 突变通过下游信号通路干扰鼻骨及软骨的发育过程, 导致鼻骨宽度异常增加, 但功能性鼻腔空间未相应扩大。值得注意的是, 患者中面部软组织体积增加 19%, 这种软组织代偿性增生可能进一步加重鼻腔通气障碍^[12]。

治疗策略需多学科协作, 早期干预重在缓解颅内高压、纠正呼吸功能障碍及保护角膜。针对鼻部畸形的治疗主要包括阶段性手术干预: 婴幼儿期以颅腔扩容为主; 儿童期则需行 LeFort III 型截骨牵引成骨术以前移面中部结构, 扩大鼻腔及咽部气道容积^[13]。研究表明, LeFort III 手术可有效增加鼻咽部空间距离并改善通气功能。对于伴有严重鼻中隔偏曲或鼻甲肥大的患者, 可同期行鼻内镜手术以优化鼻腔通气^[15]。基因治疗仍处于研究阶段, 近期研究表明通过特异性阻断 *FGFR2* 突变下游信号通路可有效预防颅缝早闭和鼻部畸形的发展。术后需长期随访鼻呼吸功能、颅面生长及神经认知发育, 必要时配合正颌手术或持续气道正压通气治疗。

2.1.3 Pfeiffer 综合征 Pfeiffer 综合征是一种罕见的常染色体显性遗传性颅缝早闭性疾病, 最初由 Pfeiffer 于 1964 年描述, 其主要特征包括颅缝早闭、面中部发育不全以及拇指和脚趾宽阔并伴有部分并指^[16]。流行病学研究表明, 该病的发病率约为 1/100 000^[16-17]。临床上, Pfeiffer 综合征被分为 3 种亚型: I 型为经典类型, 表现为轻度颅面畸形和肢体

异常, 智力通常正常; II 型最为严重, 伴有三叶草状头畸形、严重面中部发育不全、眼球突出以及神经系统并发症, 预后较差; III 型与 II 型类似但无三叶草状头畸形^[18]。鼻部畸形作为面中部发育不全的核心表现之一, 在 Pfeiffer 综合征中尤为突出。患者常表现为鼻梁塌陷、鼻骨发育不全、宽鼻背以及低位耳等特征^[18]。这些鼻部畸形不仅影响面部外观, 更重要的是可能导致鼻腔气道狭窄, 引起呼吸功能障碍甚至阻塞性睡眠呼吸暂停^[19]。此外, 鼻部畸形常与其他颅面特征并存, 如眶距增宽、眼球突出、面中部后缩等, 共同构成该综合征的典型面部特征。

从致病机制来看, Pfeiffer 综合征主要与 *FGFR* 基因突变有关, 涉及 *FGFR1* (位于 8p11.23) 和 *FGFR2* (位于 10q26.13) 基因^[16-17]。其中, *FGFR2* 突变占大多数 (约 76.9%), 而 *FGFR1* 突变仅占约 5%, 通常与较轻的 I 型表型相关^[17-18]。分子生物学研究表明, 这些突变多为错义突变, 导致 *FGFR* 蛋白结构改变, 尤其是半胱氨酸残基的替换, 破坏了正常的二硫键连接和受体二聚化过程, 从而影响信号传导^[17]。例如, 常见的 p. Pro252Arg 突变 (*FGFR1*) 和 p. Trp290Cys 突变 (*FGFR2*) 均与鼻部及面中部发育不全密切相关^[16,18]。基因型-表型相关性研究显示, 某些特定突变 (如 p. Trp290Cys、p. Tyr340Cys、p. Cys342Arg 和 p. Ser351Cys) 与严重表型 (II 型和 III 型) 相关, 这些突变引起更严重的蛋白结构破坏, 导致明显的面中部和鼻部畸形^[17-18]。

治疗方面, Pfeiffer 综合征重点关注鼻部及面中部畸形导致的功能障碍^[19]。对于鼻气道狭窄和呼吸问题, 早期干预至关重要, 可能包括持续气道正压通气支持甚至气管切开术。外科矫正主要针对颅缝早闭和面中部发育不全, 常用术式包括额眶前移和后颅穹隆扩张, 可结合牵引成骨技术以增强效果^[19]。此外, 遗传咨询和产前诊断对于有家族病史的家庭尤为重要, 超声检查在妊娠中期可检测到鼻部畸形、三叶草状头畸形等特征, 而分子遗传学检测 (如 *FGFR* 基因测序) 能确认诊断并评估复发风险^[18]。

2.2 神经嵴细胞迁移障碍相关鼻畸形

2.2.1 CHARGE 综合征 CHARGE 综合征是一种罕见的常染色体显性遗传病, 其命名来源于 6 大核心临床表现的首字母缩写: 眼组织缺损 (coloboma)、心脏缺陷 (heart defect)、后鼻孔闭锁 (atresia choanae)、生长迟缓 (retarded growth)、生殖器异常 (genital abnormality) 及耳部异常 (ear abnormality)^[20]。

该病发病率在活产婴儿中为 1/10 000 ~ 1/15 000, 其中双侧后鼻孔闭锁作为标志性特征, 在 CHARGE 综合征患者中发生率高达 65%, 且约 1/3 的双侧后鼻孔闭锁婴儿最终确诊为 CHARGE 综合征^[20-21]。从胚胎发育角度看, 后鼻孔的形成始于妊娠第 5 周, 当原始鼻腔与口腔之间的鼻颊膜未能正常破裂时, 即导致后鼻孔闭锁^[21]。解剖学上可分为骨性、膜性或混合型闭锁, 其特征为犁骨增厚、翼突内板内侧化及鼻底骨质增生^[21-22]。除后鼻孔闭锁外, 患者常伴发其他鼻部畸形, 如鼻翼发育不良、鼻梁低平及嗅觉缺失(因嗅球发育不全)^[20,23]。值得注意的是, CHARGE 综合征的表型变异性极大, 约 97% 为 *CHD7* 基因新生突变所致, 且多数突变类型为无义或移码突变(70%), 少数为错义或剪接位点突变^[23-24]。

CHARGE 综合征的致病机制主要与 *CHD7* 基因功能缺失相关。该基因位于 8q12.1, 编码染色质重塑蛋白 CHD7, 其通过染色质结构调控参与神经嵴细胞迁移、耳蜗前庭发育及多器官分化过程。分子层面, CHD7 蛋白通过其染色质结构域识别组蛋白 H3K4me 修饰, 并协同 PBAF 复合物激活下游靶基因(如 *SOX10*、*Reelin* 等), 从而调控神经嵴源性组织的发育^[23]。动物模型研究显示, CHD7 缺陷小鼠表现为内耳半规管缺失、嗅球发育不全及心脏圆锥干畸形, 与人类表型高度一致^[20,23]。剪接位点突变(如 c. 2443 - 2A > G)可通过外显子跳跃或隐性剪接位点激活导致框移突变(p. K815LfsX17), 进而产生截短蛋白而丧失功能^[24]。此外, CHARGE 综合征与 22q11.2 缺失综合征存在临床重叠, 但前者更易出现完全性胸腺发育不全导致的严重联合免疫缺陷, 而后者以细胞免疫缺陷为主^[20]。近期表观遗传学研究发现, CHARGE 综合征患者呈现独特的 DNA 甲基化谱, 可用于疑难病例的辅助诊断^[23]。

治疗策略对于双侧后鼻孔闭锁新生儿, 需立即建立口腔气道或气管插管以维持通气^[21,25]。手术干预首选经鼻内镜下后鼻孔成形术, 术中需特别注意颅底解剖变异, CHARGE 综合征患者颅底高度显著低于孤立性闭锁患者(5.8 mm vs 7.3 mm), 且颅底倾斜度更大(6° vs 3°), 这些特征增加了术中颅底损伤风险^[22]。术后再狭窄是主要挑战, CHARGE 综合征患者再手术率高达 50%, 因此部分学者建议长期支架留置(4~6周)联合定期内镜清理^[25]。针对合并的免疫缺陷, 需常规筛查淋巴细胞亚群及免疫球蛋白, 严重 T 细胞缺乏者需考虑胸腺移植。此

外, 因喂养困难及生长迟缓, 90% 患儿需胃造瘘提供营养支持, 并需定期监测生长激素水平及性腺功能^[20,23]。

2.2.2 Goldenhar 综合征 Goldenhar 综合征是一种源于第一、二鳃弓发育异常的先天性畸形综合征, 其核心临床特征包括眼、耳、颜面及脊椎的异常发育。鼻部畸形作为该综合征的关键组成部分, 表现形式多样且发生率高, 是该病诊断与治疗管理中的重要环节。流行病学研究显示, 该病发病率在活产婴儿中为 1/3 500 ~ 1/5 600, 男性略多于女性(男女比约 3:2), 多数病例呈散发性, 仅约 2% 报道有家族聚集史^[26-27]。在鼻部畸形的具体表征上, 研究指出鼻根宽阔可见于绝大多数患者(97%), 鼻翼裂(对应于 Tessier I、II 型颅面裂)的发生率高达 53%, 分叉鼻可见于 12% 的病例, 而约 25% 的患者伴有鼻部皮赘或息肉^[28]。该综合征表型谱广泛, 常与眼睑结膜皮样瘤、小耳畸形、半侧颜面短小、颌骨发育不全等并存, 体现了其高度的临床异质性^[26,28-29]。

从致病机制看, 当前研究普遍认为 Goldenhar 综合征是遗传因素与环境因素共同作用的结果。胚胎学理论强调, 第 4 周时第一、二鳃弓区域血管化异常或供血障碍, 是导致鼻颧突与上颌突融合失败的关键事件^[26]。分子遗传学研究虽未发现单一致病基因, 但多项病例研究报道了涉及 1p、5p、5q、12p、14q、15q 及 22q11 等染色体区域的缺失/重复, 其中 22q11.2 缺失与神经嵴细胞迁移异常密切相关。*SIX1*、*SIX6*、*OTX2* 等基因的复制也可能参与部分表型的形成^[26,28]。环境因素中, 母体糖尿病、妊娠早期接触沙利度胺、可卡因或暴露于辐射环境, 也被证实可显著增加发病风险^[26,28]。

治疗策略核心目标是解除鼻源性呼吸道梗阻及改善功能。鼻部畸形常伴发鼻腔狭窄、严重鼻中隔偏曲、后缩颌及咽喉狭小, 这些是导致阻塞性睡眠呼吸暂停的重要解剖学因素, 严重时可引发夜间低氧血症甚至危及生命^[29]。外科干预是主要手段, 需依据畸形特点实施鼻骨整复、鼻中隔成形、鼻甲减容及鼻腔内皮赘/息肉或异生牙切除^[26,28]。Abraham 等^[29]报道的典型病例中, 1 例 4 岁患儿因鼻腔内倒生牙导致严重阻塞性睡眠呼吸暂停, 经手术切除异物及腺样体、扁桃体切除后呼吸显著改善。合并严重颌骨发育不全者还需考虑牵引成骨术或正颌手术以扩大骨性气道。非手术方面, 持续气道正压通气是常用无创方法, 但严重鼻腔阻塞或颜面结构异常者可能需改用全脸面罩, 极重度者甚至需行气管切

开术^[26,29]。

2.2.3 Treacher Collins 综合征 Treacher Collins 综合征是一种罕见的先天性颅面发育异常疾病,属于常染色体显性遗传病,其发病率在活产婴儿中约为1/50 000^[30]。该综合征主要源于第一、二鳃弓发育异常,典型特征包括颧骨复合体发育不全、下颌骨后缩、眼睑下斜、下睑缺损、外耳畸形及传导性听力损失等^[31]。鼻部畸形作为 Treacher Collins 综合征的重要临床表现之一,常表现为鼻梁过高、鼻尖突出、鼻翼发育不良等,形成所谓的“鸟样面容”^[32]。研究表明,超过90%的 Treacher Collins 综合征病例由 *TCOF1* 基因突变引起,其余则与 *POLR1D*、*POLR1C* 等基因相关^[33]。鼻部畸形不仅影响患者的面部美观,还可能伴随气道功能障碍,如鼻中隔偏曲或鼻腔狭窄,进一步加重呼吸窘迫^[31]。

Treacher Collins 综合征的致病机制主要与神经嵴细胞的迁移和增殖异常相关。*TCOF1* 基因编码的核仁磷酸蛋白 Treacler 参与核糖体生物合成,其功能缺失会导致神经嵴细胞凋亡增加,进而影响颅面骨骼和软组织的发育^[32]。鼻部畸形源于胚胎期鼻突和额鼻突的融合障碍,具体表现为鼻骨和鼻软骨的发育不全。此外,*POLR1D* 突变(如 c. 91C>T)也可通过影响 RNA 聚合酶功能导致类似鼻部异常,但发生率较低^[33]。近期中国人群研究还报道了新型突变(如 c. 939_940insA),扩展了 *TCOF1* 的突变谱,并强调基因检测在鼻畸形鉴别诊断中的价值^[32]。

Treacher Collins 综合征鼻畸形的治疗需采取多阶段、个体化策略。婴幼儿期首要解决气道梗阻和喂养困难,可能需行颌骨牵引成骨术或气管切开^[31]。鼻部整形通常推迟至青少年时期,待颅面生长基本完成后再进行。外科干预包括自体软骨移植以重建鼻梁和鼻尖,以及软组织填充改善鼻翼凹陷。研究表明,结合三维打印技术的个性化假体可精准修复颧鼻复合体缺损,但需警惕植入物外露或吸收风险。对于并发鼻中隔偏曲或鼻腔狭窄者,FESS 可改善通气。听力康复也应同步进行,以促进语言发育。遗传咨询和产前诊断有助于预防家族性 Treacher Collins 综合征的传递^[3]。

2.3 中线发育缺陷相关鼻畸形

Binder 综合征,又称上颌鼻发育不良或鼻上颌骨发育不全,是一种以中面部骨骼中心性发育缺陷为特征的先天性畸形。该病症由 von Binder 于 1962 年首次系统描述并界定其为一独立临床实体,其核心病

理改变集中于前颌骨及鼻复合体区域^[34-35]。典型颅面特征包括鼻梁显著低平、鼻尖及鼻翼扁平、鼻小柱短缩、鼻孔呈特征性半月形、上唇凸度增加伴人中宽大、鼻唇角尖锐以及面中部矢状向发育不足导致的凹面型轮廓,整体呈现所谓的“碟状面”或“arhinoid 面容”^[34,36-37]。流行病学研究显示,其发病率在活产儿中约为1/10 000,无显著性别差异,多数病例为散发性,但15%~36%的病例报道存在家族聚集现象,提示其遗传异质性,可能涉及多基因遗传、常染色体隐性遗传伴不完全外显或染色体异常等多种机制^[35,37]。值得注意的是,该表型在某些族群(如东亚人群)中可能存在诊断不足,因其部分特征(如鼻部低平)可能与种族常态特征重叠^[35]。

其致病机制尚未完全阐明,目前认为主要与胚胎期第5~6周时面部发育关键期的干扰有关。von Binder 提出其属于前脑无裂畸形谱系,而有学者则强调梨状孔边缘骨化中心的抑制是关键环节^[35,37]。分子层面上,维生素 K 代谢异常至关重要,母体妊娠期维生素 K 缺乏(可由华法林使用、严重孕吐、肝胆疾病或乙醇中毒等引起)或基质 γ -羧基谷氨酸蛋白(matrix gla protein, MGP)功能缺陷,在动物模型中可成功复制出类似的鼻中隔软骨发育抑制和面中部低平表型^[35]。此外,母体自身免疫性疾病产生的抗体经胎盘途径也可能干扰胎儿面部发育。从解剖胚胎学角度看,前鼻嵴的缺失或严重发育不全是其标志性特征,常伴随上颌骨鼻突、鼻骨及鼻中隔的发育不全,这导致了典型的骨性支撑缺失和软组织畸形^[35-36]。超过50%的患者合并颈椎椎体异常(如椎弓发育不良、阻滞椎、齿突分离等),这源于胚胎早期中胚层组织的共同发育干扰^[36-37]。

Binder 综合征治疗策略的制定高度个性化,取决于畸形的严重程度、患者年龄、社会心理需求及功能诉求。对于生长发育期患儿,轻度牙颌面畸形可尝试通过正畸治疗进行掩饰性补偿,例如利用上颌前牙的代偿性唇向倾斜改善Ⅲ类磨牙关系与面型。然而,多数中重度患者最终需借助外科手段重建面中部轮廓和鼻部形态。手术时机存在争议,传统观点主张待面部生长发育基本完成(14~16岁后)再进行确定性手术,以避免早期手术对生长潜能的潜在影响并确保手术效果的稳定性^[36-37]。但鉴于该畸形对儿童心理社会适应的巨大负面影响,不少学者主张分期干预:在学龄前期即可采用硅胶假体等进行初步鼻成形术,旨在缓解心理压力、引导软组织扩张,为后续确定性手术创造条件,待成年后再行自

体组织移植的最终修复。外科技术的核心是容积补充和结构重建。自体组织移植是金标准,其中肋软骨因其来源充足、可塑性强、吸收率低且具备生长潜力而成为首选材料,广泛用于加固梨状孔边缘、垫高鼻基底、延长鼻小柱、抬高鼻背和重塑鼻尖^[36-38]。相较于肋软骨,髂骨或颅骨等骨移植材料虽初期支撑力强,但远期吸收率高且易导致鼻部僵硬,其应用已逐渐减少^[37,39]。对于不接受自体移植或供区条件受限的患者,个性化设计的膨体聚四氟乙烯植入体可作为替代选择用于鼻背和鼻基底填充,其感染和移位风险虽需关注,但在严格适应证和精细操作下可获良好效果^[40]。对于合并严重真性上颌后缩及Ⅲ类错颌、无法通过正畸代偿的患者,可能需要采用LeFort I型或Ⅱ型截骨前徙上颌骨,但这属于较大范围的骨骼手术,通常与鼻部成形术分期进行^[34,37]。鼻小柱短缩的处理尤为关键,除软骨支撑外,必要时可采用改良的V-Y推进皮瓣等技术局部增加皮肤长度,但需谨慎设计以避免瘢痕明显^[39]。

3 总结与展望

先天性鼻畸形相关综合征是一组病因复杂、表型多样的疾病,其诊疗涉及胚胎发育学、遗传学、影像学及多学科协作。本文旨在为先天性鼻畸形相关综合征的临床诊疗提供清晰的参考框架。当前诊疗已从传统的形态学矫正迈向分子分型指导下的精准个体化治疗。基因检测(如 *FGFR2*、*CHD7*、*TCOF1* 等)不仅有助于确诊和鉴别诊断,更能预测表型严重程度及伴随系统异常,为早期干预提供依据。治疗策略强调多学科序列管理,核心目标是优先保障气道安全与功能,继而实现面部美学重建。外科技术不断进步,牵引成骨、内镜技术、计算机辅助手术模拟及3D打印个性化植入体的应用显著提高了手术精度和效果。未来这类综合征的治疗可能需要从以下3个方向突破:①基因治疗靶向调控:通过CRISPR-Cas9等工具修正 *FGFR2*、*CHD7* 等关键基因突变,从分子层面协调骨软骨增殖与凋亡平衡;②仿生组织工程:利用3D生物打印构建软骨-骨复合支架,实现骨性支撑与黏膜衬里的同步再生;③动态评估体系:建立基于人工智能的生长发育预测模型,通过连续影像学监测(如MRI相位对比成像)量化软组织应变率,指导分期手术时机选择。通过多维度技术创新,有望实现鼻部形态与功能的精准

修复。

参考文献:

- [1] Szeremeta W, Parikh TD, Widelitz JS, et al. Congenital nasal malformations[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2007, 40(1): 97-112.
- [2] Losee JE, Kirschner RE, Whitaker LA, et al. Congenital nasal anomalies: A classification scheme[J]. Plast Reconstr Surg, 2004, 113(2): 676-689.
- [3] Fijalkowska M, Antoszewski B. Classification of congenital nasal deformities: A proposal to amend the existing classification[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 274(3): 1231-1235.
- [4] Das S, Munshi A. Research advances in Apert syndrome[J]. J Oral Biol Craniofac Res, 2018, 8(3): 194-199.
- [5] Turgut NF, Hogg ES, De S, et al. Variations in paranasal sinus anatomy in children with Apert syndrome: A radiological analysis[J]. J Craniofac Surg, 2022, 33(2): 707-709.
- [6] Forte AJ, Lu X, Hashim PW, et al. Airway analysis in Apert syndrome[J]. Plast Reconstr Surg, 2019, 144(3): 704-709.
- [7] Singh N, Verma P, Bains R, et al. Apert syndrome: Craniofacial challenges and clinical implications[J]. BMJ Case Rep, 2024, 17(7): e260724.
- [8] Al-Namnam NM, Jayash SN, Hariri F, et al. Insights and future directions of potential genetic therapy for Apert syndrome: A systematic review[J]. Gene Ther, 2021, 28(10-11): 620-633.
- [9] Kim B, Shin H, Kim W, et al. PIN1 attenuation improves midface hypoplasia in a mouse model of Apert syndrome[J]. J Dent Res, 2020, 99(2): 223-232.
- [10] Raposo-Amaral CE, Ghizoni E, Raposo-Amaral CA. Apert syndrome: Selection rationale for midface advancement technique[J]. Adv Tech Stand Neurosurg, 2023, 46: 245-266.
- [11] Breik O, Mahindu A, Moore MH, et al. Apert syndrome: Surgical outcomes and perspectives[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2016, 44(9): 1238-1245.
- [12] Forte AJ, Lu X, Hashim PW, et al. Analysis of airway and midface in Crouzon syndromes[J]. Ann Plast Surg, 2019, 82(6): 686-691.
- [13] Al-Namnam NM, Hariri F, Thong MK, et al. Crouzon syndrome: Genetic and intervention review[J]. J Oral Biol Craniofac Res, 2019, 9(1): 37-39.
- [14] Alam MK, Alfawzan A, Abutayyem H, et al. Craniofacial characteristics in Crouzon's syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. Sci Prog, 2023, 106(1): 368504231156297.
- [15] Yuan MM, Zhang C, Luo XP, et al. The diagnosis and treatment of infant Crouzon syndrome with an accompanying literature analysis[J]. Asian J Surg, 2022, 45(6): 1352-1353.
- [16] Chaisrisawadisuk S, Moore MH. Familial Pfeiffer Syndrome: Variable manifestations and role of multidisciplinary team care[J]. Cleft Palate Craniofac J, 2022, 59(6): 817-820.
- [17] Rai R, Iwanaga J, Dupont G, et al. Pfeiffer type 2 syndrome: Review with updates on its genetics and molecular biology[J].

- Childs Nerv Syst, 2019,35(9):1451–1455.
- [18] Gancotti A, D' Ambrosio V, Marchionni E, et al. Pfeiffer syndrome: Literature review of prenatal sonographic findings and genetic diagnosis [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(18):2225–2231.
- [19] Katouni K, Nikolaou A, Mariolis T, et al. Syndromic craniosynostosis: A comprehensive review [J]. Cureus, 2023, 15(12):e50448.
- [20] Hsu P, Ma A, Wilson M, et al. CHARGE syndrome: A review [J]. J Paediatr Child Health, 2014,50(7):504–511.
- [21] Keller JL, Kacker A. Choanal atresia, CHARGE association, and congenital nasal stenosis[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2000, 33(6):1343–1351.
- [22] Fitzpatrick NS, Bartley AC, Bekhit E, et al. Skull base anatomy and surgical safety in isolated and CHARGE-associated bilateral choanal atresia[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2018, 115:61–64.
- [23] van Ravenswaaij-Arts C, Martin DM. New insights and advances in CHARGE syndrome: Diagnosis, etiologies, treatments, and research discoveries[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2017,175(4):397–406.
- [24] Lee B, Duz MB, Sagong B, et al. Revealing the function of a novel splice-site mutation of CHD7 in CHARGE syndrome [J]. Gene, 2016,576(2 Pt 2):776–781.
- [25] Koppen T, Bartmann D, Jakob M, et al. Diagnostics and therapy of bilateral choanal atresia in association with CHARGE syndrome [J]. J Neonatal Perinatal Med, 2021;14(1):67–74.
- [26] Bogusiak K, Puch A, Arkuszewski P. Goldenhar syndrome: Current perspectives[J]. World J Pediatr, 2017,13(5):405–415.
- [27] Shaik SP, Arun Babu T. Goldenhar syndrome[J]. BMJ Case Rep, 2024,17(6):e259872.
- [28] Serigatto HR, Kokitsu-Nakata NM, Vendramini-Pittoli S, et al. Oculoauriculofrontonasal syndrome: Refining the phenotype through a new case series and literature review[J]. Am J Med Genet A, 2023,191(10):2493–2507.
- [29] Abraham C, Virbelas J, DelRosso LM. Severe obstructive sleep apnea in a child with Goldenhar syndrome and nasal obstruction [J]. J Clin Sleep Med, 2017,13(6):825–827.
- [30] Trainor PA, Dixon J, Dixon MJ. Treacher Collins syndrome: Etiology, pathogenesis and prevention[J]. Eur J Hum Genet, 2009, 17(3):275–283.
- [31] Beaumont CA, Dunaway DJ, Padwa BL, et al. Extracraniofacial anomalies in Treacher Collins syndrome: A multicentre study of 248 patients[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2021,50(11):1471–1476.
- [32] Li X, Su Y, Huang S, et al. Genotype-phenotype variability in Chinese cases of Treacher Collins syndrome[J]. Acta Otolaryngol, 2019,139(7):567–575.
- [33] Dauwerse JG, Dixon J, Seland S, et al. Mutations in genes encoding subunits of RNA polymerases I and III cause Treacher Collins syndrome[J]. Nat Genet, 2011,43(1):20–22.
- [34] Jawade S, Kantode VV, Wanjari MB, et al. A periodic case of maxillo-nasal dysplasia or Binder syndrome successfully operated with bilateral Le Fort II osteotomy with distraction osteogenesis [J]. Cureus, 2022,14(9):e29706.
- [35] Siddiqui HP, Sennimalai K, Samrit VD, et al. Binder's syndrome: A narrative review[J]. Spec Care Dentist, 2023,43(1):73–82.
- [36] Goh RCW, Chen YR. Surgical management of Binder's syndrome: Lessons learned[J]. Aesthetic Plast Surg, 2010,34(6):722–730.
- [37] Yamani VR, Ghosh S, Tirunagari S. Nasal correction in nasomaxillary hypoplasia (Binder's syndrome): An optimised classification and treatment[J]. Indian J Plast Surg, 2016,49(3):314–321.
- [38] Baser B, Singh P, Surana P, et al. Early surgical intervention for nasal deformity in Binder's syndrome [J]. J Laryngol Otol, 2022,136(2):146–153.
- [39] Agrawal K, Shrotriya R. Columellar lengthening in primary and secondary rhinoplasty for Binder's syndrome: A Fresh perspective [J]. Indian J Plast Surg, 2023,56(1):78–81.
- [40] Wei J, Luo J, Herrler A. A simple technique for the correction of maxillonasal dysplasia using customized expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) implants[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2017,70(9):1292–1297.

(收稿日期:2025-09-29)

本文引用格式:宋楠,余庆雄,张天宇. 先天性鼻畸形相关综合征的诊疗进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2025,31(5):39–46. DOI:10.11798/j.issn.1007–1520.202525387

Cite this article as: SONG Nan, YU Qingxiong, ZHANG Tianyu. Advances in the diagnosis and treatment of syndromes related to congenital nasal malformations [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2025,31(5):39–46. DOI: 10.11798/j.issn.1007–1520.202525387