

综述

Chiari畸形的解剖学特点与分型

Anatomical characteristics and classifications of the Chiari malformations

韩诗远¹, 李永宁^{1,2}

(1 中国医学科学院北京协和医院神经外科; 2 国际医疗部 100730 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2020.04.13

中图分类号: R682.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2020)-04-0372-07

Chiari畸形 (Chiari malformation, CM) 又名先天性小脑扁桃体下疝畸形, 或者阿基氏畸形, 是一系列异质性很高的解剖异常。除后脑(hindbrain, 主要指延髓、脑桥及小脑)下疝外, Chiari畸形还同时包括多种颅脑及脊柱畸形。1883年, 英国解剖学家 John Cleland 首次在文献中描述了此类畸形。1891~1895年, 奥地利病理学家 Hans Chiari 首次系统地此类畸形分为四型, 即目前的传统分型: I、II、III和IV型。近年来, 随着诊断工具的发展以及对 Chiari畸形认识的深入, 许多文献报道了临床描述不符合传统分型的 Chiari 分型。在此基础上, Chiari畸形延伸出一些更细致的分型: Chiari畸形 0型、1.5型和3.5型; 同时, 由于其中某些罕见的分型并不为临床工作者所熟知, 对 Chiari畸形的认识至今仍存在许多错误。目前国内尚缺少描述 Chiari畸形解剖学特点的文献, 而其准确分型关系到患者的治疗原则及预后, 甚至影响基因研究的准确性。笔者旨在阐述这类畸形的准确分型, 以便理解其中的差别。

1 Chiari畸形 I型

1.1 解剖学特点

关于 Chiari畸形 I型的历史以及对这种疾病的理解已有很多报道。Chiari畸形 I型的标准定义是指小脑扁桃体下缘异位至枕骨大孔平面以下进入颈椎管内, 而不伴有脑干的下移(图1); 可存在第四脑室的延长, 但并不存在第四脑室及脑干下移入椎管^[1]。目前的诊断标准是小脑扁桃体下缘向下超过枕骨大孔内缘连线 5mm, 或 3~5mm 并伴有明显临床表现者^[2]。有学者认为, 5mm 的下限适用于单侧扁桃体下疝的情况, 而 3mm 的下限更适用于双侧扁桃体下疝^[3]。其实, 目前对于 Chiari畸形 I型的诊断已不拘泥于数字界限, 而是更关注患者的临床表现。

在 Chiari畸形 I型的患者中, 有 30%~70% 的患者合并脊髓空洞^[4]。通常, 空洞仅位于上颈髓或延伸至上胸髓, 也有空洞贯穿整个脊髓。现推测脊髓空洞的发生是由于颅颈交界区脑脊液循环受阻引起。此外, 超过一半的患者合

并有颅底凹陷、扁平颅等颅底及颅颈交界区畸形^[5]。与健康人相比, 患者后颅窝更小、更浅, 前颅窝可能更长。后颅窝的蛛网膜下腔往往非常狭小。因此, 有学者认为 Chiari畸形 I型中脑组织的异位并非原发性神经畸形, 而是继发于后颅窝容积与后脑体积的不相容^[6]。Chiari畸形 I型常见的脊柱缺陷是 Klippel-Feil 综合征, 即颈椎分节不良。此外, 脊柱侧凸也是 Chiari畸形 I型的常见合并症, 有报道称这种侧凸通常是左颈侧凸^[7]。7%~9% 的 Chiari畸形 I型患者会出现脑积水, 不合并脑积水的 I型患者很少合并幕上脑组织的形态异常^[8]。

Chiari畸形 I型的发生机制有多种学说。(1)水动力学说(hydrodynamic theory): 认为扁桃体下疝源于慢性脑积水^[9]。由于幕上脉络丛过度活跃产生大量脑脊液, 将幕下组织向下推挤, 造成异位。Chiari也认为慢性脑积水是 I型及 II型的根本原因。同时, 过量的搏动性脑脊液形成脉冲式的水锤, 锤击脊髓中央管, 也可以解释脊髓空洞的产生。然而, 该理论无法解释不合并脑积水的 Chiari畸形。可以假设, 引起脑积水及后脑下疝的原因不完全相同但存在重叠, 而两者又相互促进(脑积水加重后脑下疝, 而下疝又阻碍脑脊液循环加重脑积水)。(2)后颅窝不相容学说(posterior cranial fossa overcrowding theory): 该理论最为广泛接受, 许多研究者指出 Chiari畸形患者存在后颅窝空间狭小或其内容物过度发育的现象, 过度拥挤的内容物向下疝入颈椎管或向上疝入幕上, 可导致脑积水及脊髓空洞的形成^[10]。该理论的不足之处在于, 有些患者后颅窝体积与健康人并无差别, 甚至有的患者出现小脑发育不全^[9]。(3)尾侧牵拉学说(caudal traction theory): 提出脊髓栓系向下牵拉幕下脑组织造成小脑扁桃体下疝^[11]。(4)颅颈发育冲突学说(craniocervical growth collision theory): 该学说认为 Chiari畸形起源于脊柱的发育缺陷^[12]。脊柱向下发育受限使得其整体反向向头侧发展, 该理论可以同时解释后脑下疝合并脑积水及颅底凹陷的情况。(5)后脑发育不全学说(hindbrain dysgenesis theory): 该理论认为小脑组织的异位是由于原发性的神经发育异常所致, 而非继发于机械因素^[13]。

1.2 临床表现

第一作者简介: 男(1994-), 硕士研究生, 研究方向: 脊柱脊髓外科
电话: (010)69152530 E-mail: edisonted1226@sina.com

通讯作者: 李永宁 E-mail: 13901074129@139.com

I 型成年患者的临床表现及体征可概括为以下四方面:(1)枕颈交界区脑干及颅神经受压表现,如枕颈部疼痛、感觉及运动障碍、饮水呛咳、吞咽困难、睡眠呼吸暂停等,甚至有患者表现出颅神经受压综合征如面肌痉挛。(2)脊髓相关综合征,因延髓及上颈段脊髓受压,可出现肢体运动感觉障碍(发生诸如皮肤烫伤、Charcot 关节),合并脊髓空洞时可出现感觉分离等。(3)小脑损害综合征。小脑受累可出现共济失调、构音障碍及眼球震颤等。(4)合并脑积水时,可表现为头痛、呕吐等颅高压症状;由于颅颈交界区脑脊液循环的阻断,亦可出现一过性的颅内压升高表现,其中,最常见的症状以头痛为主,尤其是枕颈部的疼痛。伸颈及 Valsalva 动作可诱发恶心、呕吐,加重头痛。肢体无力及麻木也很常见。应注意的是,3%~7%的患者不表现出任何临床症状^[9]。

在小儿患者中,脑脊液循环障碍是产生临床表现最主要的原因,其神经压迫症状较成年患者轻微。若是患儿年龄较小或未学会说话,可能表现为易激惹、哭闹、拒碰。要警惕患儿发展出脊柱畸形的可能。

1.3 外科治疗

Chiari 畸形 I 型的治疗以手术减压为主。手术的目的在于:(1)解除后脑和脊髓受压,防止神经损害进展;(2)纠正解剖结构,重建通畅的脑脊液循环。手术减压主要针对症状严重且持续时间较长的患者。手术干预可以缓解大多数症状及合并症,但保守治疗并不预示着疾病的恶化^[9]。因此,对无症状的脊髓空洞患者是否应该手术干预尚存在争议。枕骨大孔后壁的减压(常包括寰椎后弓切除加枕颈部硬膜外层的剥离)是一种相对安全且有效的术式^[2]。术中可见多数患者的扁桃体已下降至寰椎水平,枕骨大孔周围的蛛网膜增厚粘连,亦可见纤维组织封堵四脑室外侧孔及正中孔,枕大孔可在扁桃体上留下压迹^[6,10]。一些较老的术式现已不推荐,如 obex 的封堵、四脑室及脊髓中央管的分流、小脑扁桃体的切除等。而一些更为积极的手术方式诸如硬膜扩张成形术,对症状的缓解及再住院率的降低都有帮助,虽然有的研究显示会增加短期内脑脊液相关并发的

症的风险(诸如神经系统感染、皮下积液、切口愈合不良等),但也有研究认为不会^[11,12]。小儿亦是如此^[13]。

头痛一般在术后即可有不同程度的缓解,而一些功能障碍诸如感觉异常、肢体无力等症状可能需要数周甚至数月的时间才能缓解。究竟何种术式对脊髓空洞疗效更好尚存在争议。多数文献报道打开硬膜等更为积极的手段缓解率更高,但目前尚缺少脊髓空洞的术后评估系统^[14,15]。同样,研究显示硬膜成形术对防止脊柱侧凸进展的疗效比单纯后颅窝减压好^[16]。此外,脊柱侧凸的预后还受 Cobb 角及所在节段等脊柱相关因素的影响。术后神经功能损害加重的患者可进行二次手术,术中常见蛛网膜瘢痕再度引起脑脊液循环障碍。颈椎不稳及未予纠正的脑积水也是造成患者术后症状加重的潜在因素,因此术前评估很重要。

2 Chiari 畸形 0 型

1998 年,Iskandar 等^[17]报道了 5 例脊髓空洞症患者,这些患者都没有明显的扁桃体下疝及其他脊柱脊髓病变,所有患者均行后颅窝减压及硬膜成形术(无分流),术后空洞及症状均得到缓解。因此,0 型的 Chiari 畸形被定义为无明显小脑扁桃体下疝或者下疝小于 3mm 的脊髓空洞患者,且后颅窝减压可缓解其空洞(图 2)^[18]。0 型患者与健康人相比,可见 obex 的位置更低,且在矢状位上后颅窝宽而浅、同时枕大孔前后径较短^[18]。

Chiari 畸形 0 型和 I 型可能具有共同的病理生理基础。其中,家族聚集性研究表明,0 型与 I 型的结构差别可能是由于表观遗传因素或环境因素造成的^[19]。因此,Chiari 畸形 0 型和 I 型可能是同一类型的病变的不同亚型。

如同 0 型的定义,手术减压既是治疗方式同时也具有诊断价值,侵袭性的术式可能对于脊髓空洞疗效更佳。

3 Chiari 畸形 1.5 型

Chiari 畸形 1.5 型具有与 Chiari 畸形 I 型一样的扁桃体下疝,同时具有向下位移的 obex 及部分脑干(图 3)^[20]。除小脑扁桃体外,四脑室及脑干都降至枕骨大孔以下,弥补

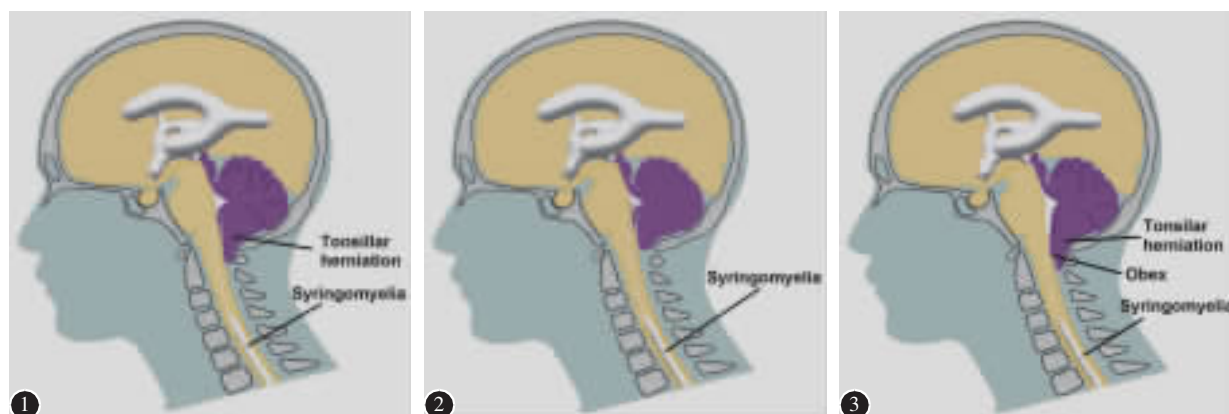


图 1 Chiari 畸形 I 型(正中矢状面)示意图:小脑扁桃体下疝,脊髓空洞 图 2 Chiari 畸形 0 型(正中矢状面)示意图:不存在明显的小脑扁桃体下疝 图 3 Chiari 畸形 1.5 型(正中矢状面)示意图:obex 及部分脑干下降至枕骨大孔平面以下

了 I 型对脑干结构描述的缺如。

1.5 型和 0 型的临床表现均与 I 型类似。体格检查可发现斜颈、肢体无力和脊柱侧凸(0 型由于存在脊髓空洞,其合并脊柱侧凸的比例较 1.5 型大)。也有一些学者认为 1.5 型是 I 型进一步发展的结果。有研究发现,在随访过程中有一部分 Chiari 畸形 I 型患者逐渐转变为 1.5 型^[21]。

枕骨大孔减压及寰椎后弓切除是处理 1.5 型的标准方式。但应注意有时 1.5 型存在寰椎后弓发育不全或者发育异常,术中可见枕大孔处骨质增厚^[22]。将该分型区分于 Chiari 畸形 I 型的临床意义在于,相比于 I 型,后颅窝减压对于 1.5 型(尤其是伴有脊髓空洞者)的治疗效果不佳,且其再次手术的风险也较高^[18,23]。

4 Chiari 畸形 II 型

4.1 解剖学特点

Cleland 最先报道的 Chiari 畸形即属于此类。1894 年,Julius Arnold 也描述了 1 例合并部分小脑组织向颈椎管内异位的脊柱裂患者。后来 Arnold 的两位学生为了纪念他,将 Chiari 畸形 II 型更名为 Arnold-Chiari 畸形。Chiari 畸形 II 型是指小脑蚓下疝,同时合并部分脑干及四脑室的下移(图 4)。小脑扁桃体可位于枕大孔处或以下^[24]。由于脑干及脊髓向颈椎管内移位,延髓有时会扭曲成“乙”字形(kinking),中脑顶盖出现鸟嘴样外观(beaking),颅神经与颈神经被牵拉向头侧走行。四脑室与周围空间并没有异常连通。文献报道有 20%~95% 的 II 型患者存在脊髓空洞^[25]。Chiari 畸形 II 型与脊柱裂存在明显的相关性。胎儿脊柱裂是在妊娠第四周神经管无法闭合所致,而其中开放性脊柱裂与 Chiari 畸形 II 型关系密切^[26]。由于常合并脊膜膨出,II 型有时可以由超声在产前诊断。

对于合并的骨质畸形,II 型患者常出现特征性的“铜打碗样 (beaten copper)”改变,即颅骨陷窝(lacunar skull)。颅骨陷窝一般认为是由于颅内压力高,脑回在颅骨内侧搏动性压迫产生压迹^[4]。也有学说认为是颅骨内层骨

化不全造成,其存在于 80% 的 II 型患儿中^[27]。同时,一部分患者的额骨前部在轴位上呈现出扇形的外观,被称为“柠檬征(lemon sign)”^[28]。如 I 型畸形一样,Chiari II 型畸形通常也具有扩大的枕骨大孔及浅而平坦的后颅窝,同时可见枕骨粗隆的位置偏低^[29]。但是其合并颅底凹陷及扁平颅等颅颈交界畸形的比例低于 I 型。Chiari 畸形 II 型常见的脊柱缺陷(除脊柱闭合不全外)也是 Klippel-Feil 综合征,同时可有颈椎管扩大以及寰椎后弓发育不良。

中胚层的结构异常可能包括硬脑膜及间叶组织的畸形。II 型患者中,小脑幕常常呈心形或“V”字形外观,且由于小脑幕低位,直窦的角度也会较健康人更加垂直^[4]。同时,患者常常存在大脑镰、小脑幕发育不全,透明隔缺如合并丘脑间联合肥大等改变^[30]。而脊膜形成突出于皮肤的囊状肿物是显性脊柱裂的病变特点。胚胎发育时,神经管头尾两端的闭合需要上皮组织、神经组织及间叶组织(包含血管)共同参与,如果其组织在头端发育过多则形成异常的脑血管区(area cerebrovasculosa),在尾端发育堆积过多则形成异常的脊髓血管区(area medullovasculosa)。

Chiari 畸形 II 型还合并许多原发性脑组织畸形,可造成患儿严重的神经功能障碍。在大脑中发现的严重畸形包括多脑回畸形、多小脑回畸形、嗅束嗅球缺失、室管膜下结节(subependymal heterotopic nodules,侧脑室内侧的异位灰质所致凸起)、基底节发育不良、丘脑间联合前置、胼胝体发育不全合并透明隔缺失^[4]。相比之下,Chiari 和 Cleland 关注的小脑及脑干的形态异常则更侧重于幕下骨性结构缺陷、发育空间不足所致的继发性脑组织改变。脑干病变包括橄榄核发育不全、颅神经核发育不全以及脑桥发育不全。脑干及上位颈髓在颅颈交界处的结构拥挤,常引起四脑室出口阻塞,使 Chiari 畸形 II 型患者常合并脑积水(约 90%)^[4]。在极少数情况下,可能会出现明显的小脑畸形,如菱脑融合(rhombencephalosynapsis),有时小脑会同时陷入幕上^[40]。

Chiari 畸形 II 型的形成机制与 I 型类似,以下补充理论可同时解释脊柱发育不良合并 Chiari 畸形 II 型:由于子宫及脊膜膨出囊内形成的压力差,或脑脊液从开放性神经管漏出到羊水中,形成脑脊液丢失,缺乏足量脑脊液压力形成正常大小的后颅窝,四脑室也无法正常扩张,造成发育比小脑扁桃体早的小脑蚓及脑干出现移位^[31]。同样,该理论尚不能解释为何有少数 II 型患者不合并神经管畸形。与 I 型不同,II 型的病变可累及整个神经轴,其包含一系列原发神经系统畸形与继发改变。

4.2 临床表现

II 型患者的临床表现多由于脑干及下位颅神经功能障碍及各种原发或继发的神经骨骼畸形。合并 II 型畸形是 2 岁以内脊膜膨出患儿最常见的死因,而脊膜膨出的患儿出现球麻痹(有时累及长束及感觉中枢)等表现时应警惕 Chiari 畸形 II 型^[32]。其中,吞咽困难是最常见的表现形式,患儿多表现为拒绝喂食、哭闹、发绀、吐奶等^[4]。其次,亦有

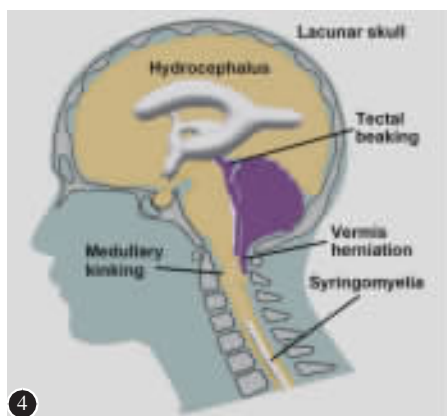


图 4 Chiari 畸形 II 型(正中矢状面)示意图:小脑蚓及部分脑干及四脑室的下移,延髓扭曲成“乙”字形,中脑顶盖鸟嘴样变,颅骨产生陷窝

患儿表现为喘鸣、发音断续(呼吸功能受限引起)、睡眠呼吸暂停及呼吸困难,但是呼吸症状应与喉炎等疾病进行鉴别^[33]。也有表现为肢体无力、角弓反张、眼球震颤等。而在年长患儿及成年人中,进行性的上肢功能障碍(包括感觉及运动)以及脊髓型颈椎病最为常见,轻症患者常表现为无法精细使用手机、遥控器等电子产品。同时,睡眠呼吸暂停可以造成成年患者睡眠质量下降。

4.3 外科治疗

Chiari 畸形 II 型早期即可存在不可逆的神经功能损害及多种神经系统形态学异常,因此对有症状及体征的儿童进行早期干预十分必要^[34]。对脊髓、脑干损害早期征象的识别及尽早的外科干预可带来更佳的预后,同时也有助于降低患儿死亡率。II 型患者术前首先需要评估是否合并脑积水,如 I 型一样,合并脑积水的患者应行脑室腹腔分流术;除此之外,II 型的手术原则才是尽早纠正畸形缓解神经受压即关闭脊柱裂及后颅窝减压,其减压方式同 I 型,但其争议仍在于是否需要更积极的减压方式;扩大手术入路将造成术后脑脊液漏、假性脊膜膨出及感染等并发症增多,同样严重影响患儿的存活^[35,36]。但是由于脑干在生长发育过程中长期受压,外科减压对于症状的缓解效果有限^[37]。在出现喘憋、呼吸困难等表现时,除行临时的气管切开以外,应及时行减压手术以解除压迫、缓解症状。有研究显示,在产前进行宫内手术处理脊柱裂,可以降低产后脑积水及 Chiari 畸形 II 型的发生率^[38]。青少年及成年患者可能预示脑干神经功能损害相对早年死亡患者轻,其术后脊髓空洞及脊柱侧凸的缓解率与 I 型类似^[39]。无症状且不合并脑积水及脊髓空洞的患者或者无症状且分流后空洞积水得以缓解的患者,可暂行观察及保守治疗。

5 Chiari 畸形 III 型

5.1 解剖学特点

Chiari 畸形 III 型是最为罕见的一种 Chiari 畸形,至今文献报道的只有 60 例左右^[18]。在 Chiari 最初的报道中,1 例 5 个月大的女性患儿,其枕颈部有一个鸡蛋样的肿物(后证实为小脑组织膨出),将该肿物结扎并切除后,该患者因脑脊液漏及颅内感染而死亡。尸检发现她同时合并脊髓空洞症及脑积水。在所有的 III 型患者中,都包含小脑组织从枕骨大孔向枕后膨出,有些患者同时包括部分脑干、枕叶及静脉窦的膨出,这是较 II 型所增加的方面(图 5)。值得注意的是,II 型的脊柱裂也可存在脑脊膜的膨出,但 II 型的膨出位置往往位于骶尾部,且其内容物不是后脑组织,当 II 型出现高颈段的脊膜膨出时应严格区分。III 型和 II 型之间在形态上存在相似之处,例如颅后窝浅而小、枕骨大孔扩大、脑积水等。其他发育异常包括后脑组织肥大、颞骨鳞部扇形改变、胼胝体及小脑幕发育不良以及颈椎后部发育不全^[1,18]。Chiari 畸形 III 型的发育基础可能和 II 型类似;后颅窝的发育需要脑室内的脑脊液的压力支持,而由于神经管的缺损,脑脊液转移至羊水中,由此后脑遭受狭

小后颅窝的挤压作用向神经管缺损处异位^[40]。

5.2 临床表现及外科治疗

III 型患儿在出生时即可表现出呼吸衰竭、吞咽困难及肌强直,早期死亡率非常高^[40]。此外,患儿可出现视觉、认知及智能障碍^[41]。由于患儿出生时即存在可识别的形态异常,临床表现对于诊断的价值有限。III 型的手术原则类似于脑膜膨出及修复神经管缺损,而不是后颅窝减压^[41]。修复神经管缺损有助于防止脑脊膜炎的发生。如果合并脑积水,也建议行脑室腹腔分流术。脑积水的诊治时机、最初神经功能缺损的程度、切除的膨出脑组织的体积、新生儿期间歇性呼吸暂停,均被认为是影响预后的因素^[42]。神经功能障碍并不能立即解除,后续需要康复治疗,且其总体预后较差。

6 Chiari 畸形 3.5 型

1894 年,Giuseppe Muscatello 报道了 1 例枕颈部脑膨出与胃部沟通的病例。该病例为 1 例孕 7 个月的早产女婴,分娩后 10min 即死亡,尸检发现该患者胃及肠道移入后纵隔内,小脑严重缺如,四脑室向前方与食管下段及胃部交通。由于此例病例与 Chiari 当时定义的 Chiari 畸形 III 型极为类似,Fisahn 等^[43]将这类极为罕见的畸形称为 Chiari 畸形 3.5 型。推测这种现象可以由神经管原肠痿解释(neurenteric fistula),其发生可能与肠源性囊肿极为类似,系胚胎发育过程中脊索闭合不良所致。目前文献中只报道了 1 例该类患者,其临床诊疗参考意义有限。

7 Chiari 畸形 IV 型

Chiari 畸形 IV 型是目前被误解最多的一类 Chiari 畸形。由于 Chiari 最初的描述就被许多学者断章取义,因此许多片面的观点一直沿用至今。IV 型不存在后脑组织的下疳,被定义为小脑的发育不良,有的观点认为 IV 型的患者出生便致死,也有的观点认为 IV 型是最严重的一类 Chiari 畸形,或者是仅包括原发性的小脑发育不良,其实都是不准确的^[44]。Chiari 在 1895 年描述了 2 例枕叶脑膨出的女性新生儿,他认为严重的脑积水继发了小脑的发育不良。其实早在 Chiari 之前,就已有学者归纳过 IV 型的病例特点,而 Chiari 只是将其归纳并命名:从后凶门形成的脑膨出,其内包括枕叶、侧脑室的后角及脉络丛,合并半球不对称但分叶良好的小脑发育不良(hypoplasia)(图 6a)^[18],小脑下部向四脑室内卷曲,造成正常位置在最低位的蚓垂(uvula)及小结(nodulus)向上向前移位入四脑室,而蚓锥体(pyramis)却成了小脑蚓的最低处,四脑室的后壁卷曲并形成凹陷(图 6b)。除此以外,IV 型的特点还包括小脑镰缺失、小脑幕狭窄、后颅窝及枕大孔狭小。其中最核心的部分是幕上内容物的膨出合并小脑发育不良。

与 IV 型明显的影像学表现不同,其患者往往仅表现出轻微或中度的神经功能障碍^[4]。其小脑畸形暂无法用外科方式解决,因此 IV 型的主要治疗原则在对于枕上脑膨出

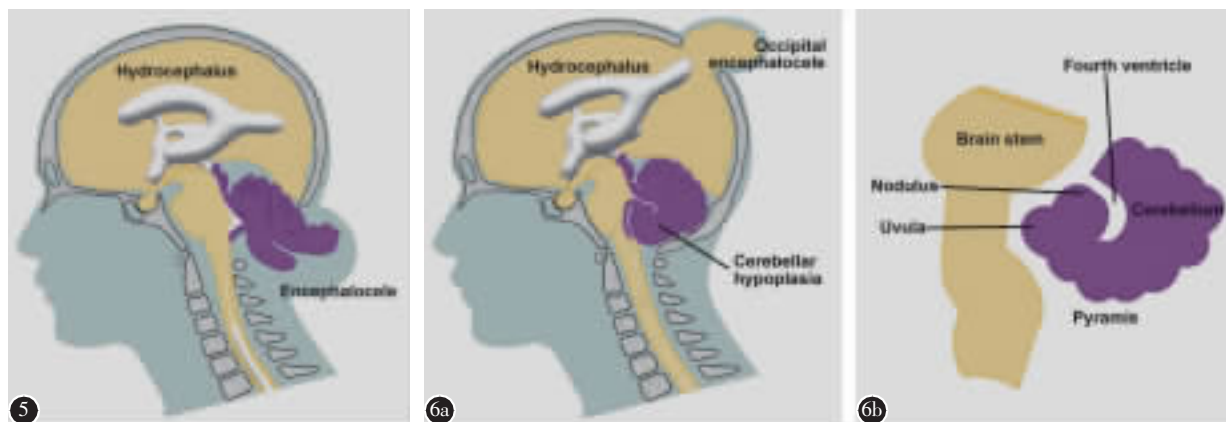


图5 Chiari 畸形Ⅲ型(正中矢状面)示意图:小脑组织疝入枕后脑膜膨出中 图6 Chiari 畸形Ⅳ型示意图 a 正中矢状面示枕上脑膨出及小脑发育不良 b 下位小脑蚓向上卷曲进入四脑室内,而蚓锥体低位

及合并脑积水的处理。

8 Chiari 畸形遗传学

Chiari 畸形的发生受多种遗传学及环境因素共同影响,其任何一类的表型差异都可能反映了大量的遗传学差异^[1]。因此,遗传学研究的第一步是准确定义表型。错误分类可能导致包含具有不同遗传病因的信息相互干扰。有一些研究包括双生子研究、家族聚集研究已表明一部分 Chiari 畸形 I 型中存在遗传因素成分,而 II 型的遗传学证据则非常有限。III、IV 型由于较为罕见,尚缺少相关遗传学研究。

8.1 Chiari 畸形 I 型

后颅窝的遗传力估计对于 Chiari 畸形的遗传学研究尤为重要,因为许多 Chiari 畸形患者表现出后颅窝发育缺陷。一项包含 2871 例 Chiari 畸形 I 型患者的大型家族聚集性研究提示,基因缺陷使轴旁中胚层不能正常地发育枕区体节可能导致后颅窝的发育障碍^[45]。

此外,Gripp 等^[46]发现原癌基因 HARS 与 Chiari 畸形相关,此基因变异将导致 Chiari 畸形的相关改变,如后颅窝发育缺陷、脊髓空洞、脑室扩大和小脑扁桃体下疝等。Wójcik 等^[47]认为基因 Suz12 表达异常可以导致脊柱裂、小脑及脑干畸形和脑积水,并通过敲除 Suz12 成功建立了小鼠的 Chiari 畸形模型。CDX1、FLT1、ALDH1A2、GDF3、GDF6、EP300、DKK1、BMP1 等基因已被发现与 I 型的家族聚集性发病有关^[48]。而 FGFR 通路、RAS/MAPK 通路之间的交互作用,以及 RAS/APK 与 PTEN-PI3K/AKT 通路之间交互作用的紊乱可能与小脑下疝有关^[49]。Chiari I 型患者还多伴发其他明确的遗传性疾病,比如 Klippel-Feil 综合征、先天性结缔组织发育不全综合征、马凡综合征、威廉综合征、抗维生素 D 性佝偻病、神经纤维瘤病 I 型及 Paget 病等^[50]。

8.2 Chiari 畸形 II 型

有关 Chiari 畸形 II 型与遗传综合征同时发生的报道很多,包括 Klippel-Feil 综合征、18-三体综合征、杜氏肌营

养不良症、迟发性脊椎骨骺发育不良及脆骨病等^[50]。尽管这可能为遗传证据提供了支持,但除 Klippel-Feil 综合征外,其他病例几乎都是个案报告。

值得注意的是,Chiari 畸形 II 型与神经管缺损有很大的相关性。有报道指出,VANGL1 基因的突变会同时导致脑脊膜膨出、Chiari 畸形 II 型、脑积水、脊髓拴系及脊柱侧凸等^[51]。还有研究认为 HOX、WNT 或 PAX 基因家族中的遗传突变可能是造成菱脑缺陷以及后颅窝发育不良的原因^[52]。

9 总结与展望

由于现今辅助检查工具的完善及对 Chiari 畸形认识的深入,Chiari 畸形的知识系统也越来越成体系。目前对于 Chiari 畸形的分型包括:0 型、I 型、1.5 型、II 型、III 型、3.5 型及 IV 型(表 1)。其各分型之间可能并不相关,也没有一致的理论可以完美解释任何一种分型的发生机制。目前,研究较为深入的只有 I、II 型,0 型及 1.5 型偏向于对 I 型的补充,其他分型有待进一步研究。由于 Chiari 畸形是一类先天性畸形,目前的常规治疗主要以手术纠正解剖结构为主。同时,不同分型对于相同术式的反应亦不相同,更为明确的分型可促成更为明确的诊疗常规。完善的分型标准可以帮助医疗工作者更细致地规划诊疗计划,也有助于更新患者及家属的术前教育及术后期望。准确的分型也有助于寻找遗传学证据,未来的基因学研究将使 Chiari 畸形的诊断更及时、更准确、更迅速。此外,如何发展靶向基因治疗或其他创伤更小更有针对性的替代治疗方式,将成为 Chiari 畸形研究的趋势。

10 参考文献

1. Cesmebasi A, Loukas M, Hogan E, et al. The Chiari malformations: a review with emphasis on anatomical traits[J]. Clin Anat, 2015, 28(2): 184-194.
2. McCluggage SG, Oakes WJ. The Chiari I malformation[J]. J Neurosurg Pediatr, 2019, 24(3): 217-226.

表 1 目前 Chiari 畸形分型及特点

	Chiari I 型	Chiari II 型	Chiari III 型	Chiari IV 型
异位组织	小脑扁桃体	小脑蚓、部分脑干及四脑室	部分小脑及脑干	无
脊髓空洞	常见	较 I 型常见	可见	—
脑积水	可见	常见	常见	可见
神经管缺损	罕见	极其常见	枕下脑脊膜膨出	枕上脑膜膨出
颅骨畸形	后颅窝狭窄、颅底凹陷、扁平颅等	颅骨陷窝、扇形前额、后颅窝狭窄、颅底凹陷、扁平颅等	颞骨鳞部扇形外观、颅后窝狭窄等	后颅窝狭窄等
脊柱畸形	脊柱侧凸、Klippel-Feil 综合征等	Klippel-Feil 综合征、寰椎后弓发育不良等	颈椎后部发育不全等	—
脑组织畸形	脑积水等	多脑回畸形、多小脑回畸形、基底节发育不良、颅神经核发育不全、延髓扭曲等	后脑肥大、胼胝体发育不良等	小脑发育不良等
间叶组织异常	小脑幕上抬等	大脑镰、小脑幕发育不全,异常脑血管区及脊髓血管区等	小脑幕发育不良等	小脑幕缺失等
常见临床表现	头痛、恶心、肢体无力麻木等	球麻痹相关表现,肢体功能障碍等	严重神经功能障碍	轻中度神经功能障碍
外科治疗原则	后颅窝减压	分流,神经管闭合,减压	分流,神经管闭合	分流,神经管闭合

注:0 型及 1.5 型的部分解剖临床特点参照 I 型;III 型、IV 型由于较为少见,尚缺少系统的解剖临床特点总结;3.5 型为个案,系 III 型脑膜膨出与胃部沟通

- Massimi L, Peppucci E, Peraio S, et al. History of Chiari type I malformation [J]. Neurol Sci, 2011, 32 (Suppl 3): S263-265.
- Poretti A, Boltshauser E, Huisman TA. Chiari malformations and syringohydromyelia in children[J]. Semin Ultrasound CT, 2016, 37(2): 129-142.
- Noudel R, Jovenin N, Eap C, et al. Incidence of basioccipital hypoplasia in Chiari malformation type I: comparative morphometric study of the posterior cranial fossa: clinical article [J]. J Neurosurg, 2009, 111(5): 1046-1052.
- Greenberg MS. Handbook of neurosurgery [M]. 8th edition. New York: Thieme, 2016. 277-287.
- Tubbs R, Shoja M, Ardalani M, et al. Hindbrain herniation: a review of embryological theories[J]. Ital J Anat Embryol, 2008, 113(1): 37-46.
- Roth M. Cranio-cervical growth collision: another explanation of the Arnold-Chiari malformation and of basilar impression [J]. Neuroradiology, 1986, 28(3): 187-194.
- Langridge B, Phillips E, Choi D. Chiari Malformation type 1: a systematic review of natural history and conservative management[J]. World Neurosurg, 2017, 104: 213-219.
- Tubbs R, Oakes W. The Chiari Malformations[M]. New York: Springer, 2013. 103-119.
- Nicole DG, Geraldo V, Thierry D, et al. Comparison of dural peeling versus duraplasty for surgical treatment of Chiari type I malformation: results and complications in a mono-centric patients' cohort [J]. World Neurosurg, 2018, 117: e595-e602.
- Lu VM, Phan K, Crowley SP, et al. The addition of duraplasty to posterior fossa decompression in the surgical treatment of pediatric Chiari malformation type I: a systematic review and meta-analysis of surgical and performance outcomes[J]. J Neurosurg Pediatr, 2017, 20(5): 439-449.
- Gernsback J, Tomita T. Management of Chiari I malformation in children: personal opinions[J]. Child Nerv Syst, 2019, 35(6): 1921-1923.
- 吴月圆. Chiari 畸形并脊髓空洞症的 MRI 分型及临床意义研究[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(19): 15-17.
- Xu H, Chu LY, He R, et al. Posterior fossa decompression with and without duraplasty for the treatment of Chiari malformation type I: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurosurg Rev, 2016, 40(2): 213-221.
- Noireldine MHA, Shimony N, Jallo GI, et al. Scoliosis in patients with Chiari malformation type I [J]. Child Nerv Syst, 2019, 35(10): 1853-1862.
- Iskandar BJ, Hedlund GL, Grabb PA, et al. The resolution of syringohydromyelia without hindbrain herniation after posterior fossa decompression[J]. J Neurosurg, 1998, 89(2): 212-216.
- Azahraa HF, Qaisi I, Joudeh N, et al. The newer classifications of the chiari malformations with clarifications: an anatomical review[J]. Clin Anat, 2018, 31(3): 314-322.
- Markunas CA, Tubbs RS, Moftakhar R, et al. Clinical, radiological, and genetic similarities between patients with Chiari type I and type 0 malformations [J]. J Neurosurg Pediatr, 2012, 9(4): 372-378.
- Tubbs RS, Iskandar BJ, Bartolucci AA, et al. A critical analysis of the Chiari 1.5 malformation [J]. J Neurosurg, 2004, 101(Suppl 2): 179-183.
- Kim IK, Wang KC, Kim IO, et al. Chiari 1.5 malformation: an advanced form of Chiari I malformation [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2010, 48(4): 375-379.
- Tubbs R, Oakes W. The Chiari Malformations[M]. New York: Springer, 2013. 241-246.

23. Strickland A, Baker C, Siatkowski R, et al. Divergence insufficiency alleviated by posterior fossa decompression with duraplasty in a patient with Chiari type 1.5 malformation [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2018, 22(5): 504–507.
24. Calle S, Bonfante E, Simmons G, et al. Postnatal intracranial findings following fetal repair of spinal dysraphisms [J]. *J Comput Assist Tomo*, 2020, 44(1): 65–69.
25. Liang J, Wu W, Ru N, et al. Entire syringomyelia associated with Chiari II malformation and severe scoliosis and hydrocephalus [J]. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2017, 30(2): 387–391.
26. Miller JL, Huisman T. Spinal dysraphia, Chiari 2 malformation, unified theory, and advances in fetoscopic repair [J]. *Neuroimag Clin N Am*, 2019, 29(3): 357–366.
27. Tajima M, Yamada H, Kageyama N. Craniolacunia in newborn with myelomeningocele [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2008, 3(5): 297–303.
28. Van den Hof MC, Nicolaides KH, Campbell J, et al. Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 162(2): 322–327.
29. Diniz J, Botelho R. The role of clivus length and cranial base flexion angle in basilar invagination and Chiari malformation pathophysiology [J]. *Neurol Sci*, 2020, Epub ahead of print.
30. Dhandapani S, Srinivasan A. Contiguous triple spinal dysraphism associated with Chiari malformation type II and hydrocephalus: an embryological conundrum between the unified theory of Pang and the unified theory of McLone [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2016, 17(1): 103–106.
31. Cifton V, Toldo I, Balao L, et al. Chiari 2 without spinal dysraphism: does it blow a hole in the pathogenesis [J]. *J Child Neurol*, 2012, 27(4): 536–539.
32. Tubbs R, Oakes W. *The Chiari Malformations*[M]. New York: Springer, 2013. 283–289.
33. Mizuguchi K, Morota N, Kubota M. Respiratory complications in children with Chiari malformation type II associated with myelomeningocele [J]. *Brain Dev*, 2016, 48(1): 25–28.
34. Protzenko T, Bellas A, Pousa M, et al. Reviewing the prognostic factors in myelomeningocele [J]. *Neurosurg Focus*, 2019, 47(4): E2.
35. Hashiguchi K, Morioka T, Murakami N, et al. Sequential morphological change of Chiari malformation type II following surgical repair of myelomeningocele [J]. *Child Nerv Syst*, 2016, 32(6): 1069–1078.
36. Kim I, Hopson B, Aban I, et al. Decompression for Chiari malformation type II in individuals with myelomeningocele in the National Spina Bifida Patient Registry [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2018, 22(6): 652–658.
37. Reddy VU, Agrawal A, Hegde KV, et al. Terminal hemimyelocystocele associated with Chiari I malformation [J]. *Egypt Padiatr Assoc Gaz*, 2014, 62(2): 54–57.
38. Dewan MC, Wellons JC. Fetal surgery for spina bifida [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2019, 24(2): 105–114.
39. Tubbs R, Oakes W. *The Chiari Malformations*[M]. New York: Springer, 2013. 333–344.
40. Ivashchuk G, Loukas M, Blount J, et al. Chiari III malformation: a comprehensive review of this enigmatic anomaly [J]. *Child Nerv Syst*, 2015, 31(11): 2035–2040.
41. Kanesen D, Rosman AK, Kandasamy R. Giant occipital encephalocele with Chiari malformation type 3 [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2018, 9(4): 619–621.
42. Isik N, Elmaci I, Silav G, et al. Chiari malformation type III and results of surgery: a clinical study: report of eight surgically treated cases and review of the literature [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2009, 45(1): 19–28.
43. Fisahn C, Shoja MM, Turgut M, et al. The Chiari 3.5 malformation: a review of the only reported case [J]. *Child Nerv Syst*, 2016, 32(12): 2317–2319.
44. Tubbs RS, Demerdash A, Vahedi P, et al. Chiari IV malformation: correcting an over one century long historical error [J]. *Child Nerv Syst*, 2016, 32(7): 1175–1179.
45. Abbott D, Brockmeyer D, Neklasen D, et al. Population-based description of familial clustering of Chiari malformation type I [J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(2): 460–465.
46. Gripp K, Hopkins E, Doyle D, et al. High incidence of progressive postnatal cerebellar enlargement in Costello syndrome: brain overgrowth associated with HRAS mutations as the likely cause of structural brain and spinal cord abnormalities [J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(5): 1161–1168.
47. Wójcik C, Volz K, Ranola M, et al. Rubinstein-Taybi syndrome associated with Chiari type I malformation caused by a large 16p13.3 microdeletion: a contiguous gene syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(2): 479–483.
48. Capra V, Iacomino M, Accogli A, et al. Chiari malformation type I: what information from the genetics [J]. *Child Nerv Syst*, 2019, 35(10): 1665–1671.
49. Saletti V, Viganò I, Melloni G, et al. Chiari I malformation in defined genetic syndromes in children: are there common pathways [J]. *Child Nerv Syst*, 2019, 35(10): 1727–1739.
50. Tubbs R, Oakes W. *The Chiari Malformations*[M]. New York: Springer, 2013. 93–101.
51. Kibar Z, Torban E, McDearmid JR, et al. Mutations in VANG1 associated with neural-tube defects [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(14): 1432–1437.
52. Sarnat H. Regional ependymal upregulation of vimentin in Chiari II malformation, aqueductal stenosis, and hydromyelia [J]. *Pediatr Devel Pathol*, 2004, 7(1): 48–60.

(收稿日期:2019-12-16 末次修回日期:2020-03-13)

(本文编辑 卢庆霞)