

1 型神经纤维瘤病性脊柱侧弯的诊疗现状

王维, 罗聪

(重庆医科大学附属儿童医院骨科一病房, 重庆 400014)

摘要:1 型神经纤维瘤病(NF-1),也叫 von Recklinghausen 病,是一种常染色体显性遗传病,其特征是神经嵴细胞异常增殖,可累及神经组织、骨骼、软组织和皮肤等,也可伴发包括脊柱畸形、先天性胫骨假关节以及其他骨骼的弯曲或假关节等骨科疾病,其中脊柱侧弯最为常见。目前关于 1 型神经纤维瘤病性脊柱侧弯的具体致病机制仍未明确,因此,对于该病的治疗方式不同于其他类型的脊柱侧弯,其治疗难度大,治疗效果欠佳。本文就 1 型神经纤维瘤病性脊柱侧弯的发病机制、诊断、临床表现、治疗及并发症作一综述,以期临床治疗提供参考依据。

关键词:1 型神经纤维瘤病;脊柱侧弯;神经纤维瘤素

中图分类号:R730.264

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.09.013

文章编号:1006-1959(2020)09-0039-05

The Diagnosis and Treatment of Scoliosis of Neurofibromatosis Type 1

WANG Wei, LUO Cong

(First Orthopedic Ward, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: Neurofibromatosis type 1 (NF-1), also known as von Recklinghausen disease, is an autosomal dominant genetic disease characterized by abnormal proliferation of neural crest cells that can affect nerve tissue, bone, soft tissue, and skin. It can also be accompanied by orthopedic diseases including spinal deformities, congenital tibial pseudoarthrosis, and bending or pseudoarthrosis of other bones, among which scoliosis is the most common. The specific pathogenesis of neurofibromatosis scoliosis type 1 is still unclear. Therefore, the treatment of this disease is different from other types of scoliosis, and its treatment is difficult and the treatment effect is poor. This article reviews the pathogenesis, diagnosis, clinical manifestations, treatment, and complications of neurofibromatosis scoliosis type 1 in order to provide a reference for clinical treatment.

Key words: Neurofibromatosis type 1; Scoliosis; Neurofibromin

1 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 1, NF-1), 也叫 von Recklinghausen 病, 是一种常染色体显性遗传病, 其特征是神经嵴细胞异常增殖, 常常可伴发一些骨科疾病, 其中脊柱侧弯最为常见^[1]。研究表明^[2,3], 约 10%~64% 的 NF-1 患者患有脊柱侧弯, 而 1 型神经纤维瘤病性脊柱侧弯占有所有脊柱侧弯病例中的 3%^[4]。临床上根据有无椎体结构改变将 1 型神经纤维瘤病性脊柱侧弯分为两种基本类型, 分别是非营养不良型脊柱侧弯和营养不良型脊柱侧弯。非营养不良型脊柱侧弯的临床表现和治疗方式与特发性脊柱侧弯类似, 而营养不良型脊柱侧弯往往进展迅速, 预后较差^[2]。有报道称^[5], NF-1 合并营养不良型脊柱侧弯病人伴有 3 个及以上肋骨铅笔征时, 其临床进展更加明显。本文就 1 型神经纤维瘤病性脊柱侧弯的发病机制、诊断、临床表现、治疗及并发症作一综述。

1 发病机制

NF-1 的致病基因位于 17 q11.2^[1], 基因全长 350 Kb, 包含 60 个外显子, 其编码一种叫做神经纤维瘤素的蛋白质^[6], 该蛋白是一种肿瘤抑制物。NF-1 基因的 21-27a 外显子编码神经纤维瘤素的主要功能结构域与 GTP 酶激活蛋白家族 (GTPase-activating proteins, GAPs) 具有同源性, GAPs 可将 Ras-GTP 的活性形式转化为 Ras-GDP 的非活性形式, 从而抑制

作者简介: 王维 (1994.9-), 男, 重庆人, 硕士, 住院医师, 主要从事儿童骨科疾病的研究

通讯作者: 罗聪 (1966.9-), 男, 重庆人, 博士后, 主任医师, 主要从事儿童骨科疾病的研究

Ras 及其下游信号传导途径的激活, 因此, 神经纤维瘤素对 Ras 信号转导起负调控作用^[7]。

神经纤维瘤素可通过 RAS/MAPK 和 RAS/PI3K/AKT 信号转导途径调节细胞增殖和分化的 RAS 蛋白活性。此外, 神经纤维瘤素是腺苷酸环化酶活性的调节因子, 因此, 可通过调节细胞周期的 Camp/蛋白激酶 a 途径干扰信号转导。神经纤维瘤素还可与许多其他蛋白相互作用, 影响细胞的正常功能, 导致机体发育紊乱, 从而引起 NF-1 特异性临床症状的发生^[7,8]。NF-1 引起脊柱侧弯的原因可能包括以下几方面: ①神经纤维瘤直接侵蚀, 包括椎体周围的神经纤维瘤侵蚀和椎体内的神经纤维瘤侵蚀^[9]; ②硬脊膜扩张, 压迫周围的椎骨, 导致脊柱畸形^[10]; ③骨质疏松和骨量减少, 导致骨质疏松和骨量减少的原因可能与成骨细胞减少, 破骨细胞功能和数量增加有关^[11]; ④内分泌的异常, 有研究发现^[12], 褪黑素的缺乏与 NF-1 患者脊柱畸形的进展有关, 但具体机制尚未明确; ⑤青少年性早熟^[13]。

目前已发现 1 型神经纤维瘤病病例中有 50% 是家族性遗传的, 而其余的则是由新的 NF-1 基因突变导致的^[1], 但是对于 NF-1 患者是如何发生脊柱侧弯的机制, 以上几种理论除骨质疏松和骨量减少导致脊柱侧弯的分子机制已经相对明确外, 大多是基于临床现象的研究得出, 具体的分子机制还需进一步研究。

2 临床诊断

2.1 影像学特征 1 型神经纤维瘤病性脊柱侧弯主要

包括以下几个方面的影响学特征^[14-16]:①侧弯最常见于胸椎,其次是胸腰椎和颈椎,腰椎侧弯最少见;②营养不良型脊柱侧弯较僵硬,bending 位摄片的矫正率通常小于 30%;③椎骨的异常改变,如椎骨旋转、肋骨铅笔征、椎间孔变大、椎弓根变细;④长骨皮质变薄,伴或不伴假关节形成;⑤脊髓造影显示硬脊膜扩张。

2.2 诊断依据 NF-1 的诊断是基于 1987 年美国国立卫生研究院共识发展会议对 NF-1 的定义所确定的临床标准,诊断要求至少满足 2 条^[17]:① ≥ 6 个牛奶咖啡斑,青春期前患者最大直径 ≥ 5 mm,青春期后患者最大直径 ≥ 15 mm;② ≥ 2 个任何类型的神经纤维瘤或 >1 个丛状神经纤维瘤;③腋窝或腹股沟雀斑;④视神经胶质瘤;⑤ ≥ 2 个 Lisch 结节(虹膜错构瘤);⑥特殊的骨病,如蝶骨发育不良或长骨皮质变薄,伴或不伴假关节;⑦按上述标准,一级亲属(父母、兄弟姐妹或子女)诊断为 NF-1。使用这些诊断标准的一个主要限制是 NF-1 的许多诊断特征具有年龄依赖性,有多个咖啡斑的儿童在出现咖啡斑后的几年内往往达不到诊断标准,因此,一些病例可能会漏诊。有研究指出^[18],磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)可作为早期诊断 NF-1 的一种方式,其敏感性为 97%,特异性为 79%。近年来,随着科技水平的提高,NF-1 的基因检测和致病突变的分析成为了确诊缺乏症状的患者的一种手段^[19]。

3 临床表现

3.1 骨骼表现 脊柱侧弯是 NF-1 最常见的骨科并发症,可分为非营养型或营养不良型脊柱侧弯。非营养不良型脊柱侧弯的表现与特发性脊柱侧弯相似,但发病较早,后期可能发展为营养不良型脊柱侧弯,特别是如果患者在 7 岁之前出现^[20]。营养不良型脊柱侧弯临床进展较快,预后较差,营养不良型脊柱侧弯的特征是椎骨呈楔形,椎骨旋转,椎间孔扩大。另外,在营养不良型脊柱侧弯的患者中,通常会出肋骨“铅笔征”和肋骨头脱位^[21]。

3.2 皮肤表现 NF-1 典型的皮肤表现为牛奶咖啡斑,通常也可见到腋窝或腹股沟区的雀斑。另外,某些病例可以见到突出于皮肤表面的神经纤维瘤,可以是单纯的,也可以是丛状的。神经纤维瘤是由神经组织引起的实性肿块,由雪旺细胞、纤维母细胞、神经周围细胞、肥大细胞、轴突和血管等组成^[22]。除了这些典型的皮肤表现外,还可能表现为幼年性黄色肉芽肿等^[23]。

3.3 血管表现 研究发现^[24],NF-1 的患者会表现出血管并发症,包括颅内动脉狭窄、肾动脉狭窄、动脉瘤、烟雾病等。与 NF-1 相关的血管畸形的一个重要潜在并发症是卒中。研究表明^[25],与普通人群相比,成

人和小儿 NF-1 患者患任何类型卒中的几率均显著增加,尤其是缺血性卒中,这可能与患者的脑血管异常有关,但具体的病理生理学机制尚需进一步研究。

3.4 神经系统表现 NF-1 患者易患中枢神经系统肿瘤^[26],包括视神经胶质瘤、星形细胞胶质瘤、弥漫性胶质瘤和其他一些罕见的肿瘤,其中视神经胶质瘤最为常见,约 15%~20%的 NF-1 患者患有视神经胶质瘤^[27],其可能会发展至损害视力,因此需密切监测。

3.5 腹部表现 NF-1 患者的腹部表现在临床上很少被考虑,因只有约 5%的患者会有腹腔内表现的症状,其中,神经纤维瘤是最常见的表现,主要影响小肠、腹膜后和结肠^[28]。与皮肤表现相比,神经源性肿瘤在胃肠道相对少见,但它们可能出现在从食道到肛门直肠的任何部位,以及相关的腹膜和肠系膜软组织中^[29]。Xie R 等^[30]报道了一例诊断为 NF-1 并伴有多发直肠神经内分泌肿瘤的病例。NF-1 合并直肠神经内分泌肿瘤的病例通常是单发的,多发的极其罕见。

3.6 口腔表现 NF-1 患者有口腔及口周软组织改变,伴牙周炎、阻生牙、多生牙、牙槽突扩大、牙齿形态改变。口腔内的神经纤维瘤可能引起颌骨和牙齿的改变,从而导致颌面部畸形,但颌面部畸形与丛状神经纤维瘤之间的关系尚不清楚。另外,一些颌面部的神经纤维瘤可能会发生恶性转化^[31],因此,需要密切观察随访。

1 型神经纤维瘤病是常染色体显性遗传疾病,因此所有具有 NF-1 种系突变的人都患有这种疾病,但 NF-1 患者的临床表现具有较大的差异性,这可能是由于 NF-1 患者在胎儿发育过程中发生体细胞突变引起的,而 NF-1 的突变会导致该突变的等位基因失去神经纤维瘤素的功能。

4 治疗

随着科学技术的发展,对于 NF-1 的研究已经达到分子水平,但要基因治疗应用于临床仍有很多问题需要解决。目前,关于 1 型神经纤维瘤病性脊柱侧弯的治疗原则仍是早诊断,早治疗。治疗前区分营养不良型脊柱侧弯和非营养不良型脊柱侧弯对于疾病的治疗和预后至关重要^[15]。

4.1 非营养不良型脊柱侧弯 非营养不良型脊柱侧弯与特发性脊柱侧弯的治疗方法类似,若侧弯角度 $<20^\circ$,患者应每半年定期随访观察;若侧弯角度在 $20^\circ\sim 25^\circ$ 且患儿仍处于生长期,可选用支具治疗;若侧弯角度 $>40^\circ$,应采用后路脊柱融合内固定手术治疗;若侧弯角度 $>55^\circ\sim 60^\circ$,需采用前路松解联合后路脊柱融合术来恢复脊柱的平衡^[32]。由于非营养不良型脊柱侧弯可能在生长过程中发展为营养不良型脊柱侧弯,因此,密切随访是非常重要的。

4.2 营养不良型脊柱侧弯 对于 1 型神经纤维瘤性营养不良型脊柱侧弯的治疗仍然存在争论,比较明确的是支具治疗无效,因其进展较快,故建议早期手术干预^[32]。营养不良型脊柱侧弯往往伴有不同程度的脊柱后凸,这也使得治疗更加困难。Crowford AH 等^[33]研究认为,侧弯角度 $<20^{\circ}$ 的患者应每隔 6 个月定期随访,侧弯角度在 $20^{\circ}\sim 40^{\circ}$ 的患者应进行后路脊柱节段性融合术,融合节段应包括上下端椎之间的所有椎体,患者在术后半年复查 X 片,若脊柱融合不够牢固,应再次手术。如果后凸角度 $>50^{\circ}$ 或侧弯角度 $>80^{\circ}$,需行前路松解植骨联合后路脊柱融合内固定术。

前后路联合手术往往会加大对患者的创伤,且增加了手术时间,对于 1 型神经纤维瘤病性营养不良型脊柱侧弯的患者,是否需行前后路联合手术,各研究观点尚不一致。Shen JX 等^[33]对 45 名患儿进行回顾性分析,结果显示大部分营养不良型胸椎侧弯且后凸 $<95^{\circ}$ 的患者,单纯后路脊柱融合有效,若后凸大于 95° 或顶椎低于 T8 的患者,建议行前后路联合手术;对于有明显的神经症状,影像学检查提示脊髓受压,也应选择前后路联合手术。Parisini P 等^[34]研究认为,脊柱侧弯角度在 $20^{\circ}\sim 40^{\circ}$ 且后凸 $<50^{\circ}$ 的患者,单纯采用后路脊柱融合术可以达到较好的效果,若后凸 $>50^{\circ}$,需早期行前后路联合脊柱融合术。

近年来,许多后路节段性内固定系统已得到成功应用,Wang Z 等^[40]研究认为,采用一期后路椎弓根螺钉技术治疗 1 型神经纤维瘤病性营养不良型脊柱侧弯安全有效,且推荐融合节段超过上下端椎 1-2 个椎体,若脊柱柔韧性 $<35\%$,推荐行后路全脊椎切除术 (posterior vertebral column resection, PVCR)。对于早期 1 型神经纤维瘤病性营养不良型脊柱侧弯, Jain VV 等^[35]通过多中心的回顾性临床研究发现,生长棒技术可有效控制脊柱畸形并促进脊柱生长。同时, Xu E 等^[9]对 11 例侧弯角度 $>60^{\circ}$ 且脊柱柔韧性 $<30\%$ 的 1 型神经纤维瘤病性营养不良型脊柱侧弯患儿进行治疗时,证实了采用 Halo 重力牵引结合双生长棒技术也是安全有效的。

在营养不良型脊柱侧弯的矫形手术中,融合范围和植骨均对脊柱获得稳定起着重要作用,在植骨的选择上,自体骨应当是最理想的,但由于 NF-1 患者通常有骨质疏松和骨量减少,因此,其数量往往不足,异种骨或人工骨也可适当用于植骨^[36]。另外,在植骨密度的选择上, Li Y 等^[37]研究发现,在营养不良的 NF-1 合并营养不良型脊柱侧弯的患者中,较高的植骨密度会获得更大的冠状面矫正率,术后矫正角度丢失也更少,且术后假关节的发生率也明显降低。近年来,随着三维 O 臂导航系统在 NF-1 合并营

营养不良型脊柱侧弯患者的矫形手术中的应用,使得椎弓根螺钉置入的准确性和安全性大大提高,从而提高矫正率,并且可减少术后矫正角度的丢失^[38]。

颈椎后凸可发生于 NF-1 的患者中,但不常见,常常伴有椎体发育不良。Coe JD 等^[39]对 22 例颈椎后凸脊柱融合术的 NF-1 患儿进行回顾性分析,结果显示患儿术前主要表现为颈部疼痛、头部偏斜,部分患儿有颈椎椎板切除或颈椎中段自发性脱位病史,其中 9 例行后路手术,13 例行前路手术;21 例接受脊柱内固定,1 例未接受内固定治疗,所有病例随访时间至少 2 年,前路颈椎后凸矫正术对颈椎后凸矫正率为 83%,单纯后路颈椎后凸矫正术的矫正率为 58%。因此,前路手术比单纯后路脊柱融合术能更好地矫正 NF-1 患儿的颈椎后凸畸形。总体来说,1 型神经纤维瘤病性营养不良型脊柱侧弯治疗难度较大,治疗方式应根据具体情况再做选择,无论采用何种手术,其最终目的都是为了获得良好的矫形效果。

5 并发症

5.1 术中 1 型神经纤维瘤病性脊柱侧弯矫形手术难度大,风险高,因这类患者可能存在椎管内或椎管周围的神经纤维瘤,加上严重变异的解剖结构(如严重的脊柱后凸、肋骨铅笔征等)以及血管的异常,在手术中容易造成脊髓损伤^[40];另外,其术中的出血量也较多。

5.2 术后 术后并发症主要包括假关节形成、内固定的松动或断裂、近端出现附加现象 (adding-on phenomenon)、术后矫正角度的丢失等,其中假关节的发生率较高,约 15%~31%^[41]。对于术后假关节的处理往往也比较棘手, Kim YH 等^[42]报道了 1 例 32 岁的 1 型神经纤维瘤病性脊柱侧弯患者,行后路器械融合术后,由于硬脊膜进行性扩张导致术后假关节形成,多次尝试手术修复,但假关节仍然存在,最终采用自体成骨细胞成功修复了假关节。因此,自体培养成骨细胞可作为修复假关节的一种方法。

6 总结

1 型神经纤维瘤病是一种常染色体显性遗传病,由于 1 型神经纤维瘤性脊柱侧弯独特的发病机制,其临床表现各异,治疗难度较大,治疗方式的选择趋向于个体化治疗,目前仍然主张早期诊断,早期治疗。但是随着人们对该病认识的加深以及各种新技术和器械的应用,其治疗效果较之前已经有明显的改善,但患者术中及术后各种并发症仍然给骨科医生们带来不少困扰,因此,为了使 1 型神经纤维瘤病性脊柱侧弯的矫治效果更理想,还需不断地探索其在分子层面的致病机制,改良手术技巧,重视对患者的多学科治疗。相信随着基础科学的不断深入和

临床研究进展的日新月异,未来对于 1 型神经纤维瘤性脊柱侧弯的患者的治疗效果将会越来越好。

参考文献:

- [1] Cimino PJ, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 [J]. *Handb Clin Neurol*, 2018(148):799-811.
- [2] Yoshida Y, Ehara Y, Koga M, et al. Epidemiological Analysis of Major Complications Requiring Medical Intervention in Patients with Neurofibromatosis 1 [J]. *Acta Derm Venereol*, 2018, 98(8):753-756.
- [3] Crawford AH. Pitfalls of Spinal Deformities Associated With Neurofibromatosis in Children [J]. *Clinical Orthopaedics & Related Research*, 1989(245):29-42.
- [4] Wang Z, Fu C, Leng J, et al. Treatment of dystrophic scoliosis in neurofibromatosis Type 1 with one-stage posterior pedicle screw technique [J]. *Spine J*, 2015, 15(4):587-595.
- [5] Durrani AA, Crawford AH, Choudhry SN, et al. Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type 1 [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000, 25(1):69-75.
- [6] Chohan H, Esfandiari M, Arman D, et al. Neurofibromin haploinsufficiency results in altered spermatogenesis in a mouse model of neurofibromatosis type 1 [J]. *PLoS One*, 2018, 13(12):e0208835.
- [7] Mellert K, Lechner S, Lüdeke M, et al. Restoring functional neurofibromin by protein transduction [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1):6171.
- [8] Abramowicz A, Gos M. Neurofibromin-protein structure and cellular functions in the context of neurofibromatosis type I pathogenesis [J]. *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 2015(69):1331.
- [9] Xu E, Gao R, Jiang H, et al. Combined Halo Gravity Traction and Dual Growing Rod Technique for the Treatment of Early Onset Dystrophic Scoliosis in Neurofibromatosis Type 1 [J]. *World Neurosurgery*, 2019(126):e173-e180.
- [10] Woon CY. Dural ectasia: a manifestation of type 1 neurofibromatosis [J]. *Canadian Medical Association Journal*, 2010, 182(13):1448-1448.
- [11] Sullivan K, El-Hoss J, Little DG, et al. JNK inhibitors increase osteogenesis in Nf1-deficient cells [J]. *Bone*, 2011, 49(6):1311-1316.
- [12] Yang H, Zhou C, Song Y, et al. Research progress of pathogenesis mechanism of spinal deformity in neurofibromatosis type 1 [J]. *Chinese Journal of Reparative & Reconstructive Surgery*, 2016, 30(9):1174-1178.
- [13] Bartolini E, Stagi S, Scalini P, et al. Central precocious puberty due to hypothalamic hamartoma in neurofibromatosis type 1 [J]. *Hormones (Athens)*, 2016, 15(1):144-146.
- [14] Tauchi R, Kawakami N, Castro MA, et al. Long-term Surgical Outcomes After Early Definitive Spinal Fusion for Early-onset Scoliosis With Neurofibromatosis Type 1 at Mean Follow-up of 14 Years [J]. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 2017.
- [15] Yao Z, Guo D, Li H, et al. Surgical Treatment of Dystrophic Scoliosis in Neurofibromatosis Type 1: Outcomes and Complications [J]. *Clinical Spine Surgery*, 2019, 32(1):E50-E55.
- [16] Larson AN, Ledonio CGT, Brearley AM, et al. Predictive Value and Interrater Reliability of Radiographic Factors in Neurofibromatosis Patients With Dystrophic Scoliosis [J]. *Spine Deformity*, 2018, 6(5):560-567.
- [17] North K. Neurofibromatosis Type 1 [J]. *American Journal of Medical Genetics*, 2000, 97(2):119-127.
- [18] DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the National Institutes of Health Criteria for Diagnosis of Neurofibromatosis 1 in Children [J]. *Pediatrics*, 2000, 105(3):608-614.
- [19] Pasmant E, Parfait B, Luscan A, et al. Neurofibromatosis type 1 molecular diagnosis: What can NGS do for you when you have a large gene with loss of function mutations [J]. *European Journal of Human Genetics*, 2015, 23(5):596-601.
- [20] Sghir M, Said W. Orthopedic manifestations of neurofibromatosis type 1 or Recklinghausen disease [J]. *Pan African Medical Journal*, 2015(21):316.
- [21] Cai S, Zhang J, Shen J, et al. Posterior Correction Without Rib-head Resection for Patients With Neurofibromatosis Type 1, Dystrophic Scoliosis, and Rib-head Protrusion Into the Spinal Canal [J]. *Clinical Spine Surgery*, 2017, 30(1):32-37.
- [22] Huang L, Wu X, Ding Y, et al. The soft-tissue manifestations of neurofibromatosis type 1 [J]. *Orthopade*, 2018, 47(3):254-260.
- [23] Hernández-Martin A, Duat-Rodríguez A. An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots and Freckling. Part II. Other Skin Manifestations Characteristic of NF1. NF1 and Cancer [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2016, 107(6):465-473.
- [24] Cairns AG, North KN. Cerebrovascular dysplasia in neurofibromatosis type 1 [J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2008, 79(10):1165-1170.
- [25] Terry AR, Jordan JT, Schwamm L, et al. Increased Risk of Cerebrovascular Disease Among Patients With Neurofibromatosis Type 1: Population-Based Approach [J]. *Stroke*, 2016, 47(1):60-65.
- [26] Nix JS, Blakeley J, Rodriguez FJ. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1 [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139(4):625-641.
- [27] Listernick R, Ferner RE, Liu GT, et al. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: Controversies and recommendations [J]. *Annals of Neurology*, 2007, 61(3):189-198.
- [28] Basile U, Cavallaro G, Polistena A, et al. Gastrointestinal and Retroperitoneal Manifestations of Type 1 Neurofibromatosis [J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2010, 14(1):186-194.
- [29] Agaimy A, Croner RS, Vassos N. Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): clinicopathological spectrum with pathogenetic considerations [J]. *International Journal of Clinical & Experimental Pathology*, 2012, 5(9):852.
- [30] 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 Journal of Gastroenterology*

gy,2018,24(33):3806-3812.

[31]Cunha KS,Rozza-de-Menezes RE,Andrade RM,et al.Oral Manifestations of Neurofibromatosis Type 1 in Children with Facial Plexiform Neurofibroma:Report of Three Cases[J].Journal of Clinical Pediatric Dentistry,2015,39(2):168-171.

[32]Tsirikos AI,Saifuddin A,Noordeen MH.Spinal deformity in neurofibromatosis type -1:diagnosis and treatment [J].European Spine Journal,2005,14(5):427-439.

[33]Shen JX,Qiu GX,Wang YP,et al.Surgical treatment of scoliosis caused by neurofibromatosis type 1[J].Chinese Medical Sciences Journal,2005,20(2):88-92.

[34]Parisini P,Di Silvestre M,Greggi T,et al.Surgical Correction of Dystrophic Spinal Curves in Neurofibromatosis [J].Spine,1999,24(21):2247.

[35]Jain VV,Berry CA,Crawford AH,et al.Growing Rods Are an Effective Fusionless Method of Controlling Early-Onset Scoliosis Associated With Neurofibromatosis Type 1(NF1):A Multi-center Retrospective Case Series [J].Journal of Pediatric Orthopaedics,2017,37(8):1.

[36]Wang Z,Liu Y.Research Update and Recent Developments in the Management of Scoliosis in Neurofibromatosis Type 1[J].Orthopedics,2010,33(5):335-341.

[37]Li Y,Yuan X,Sha S,et al.Effect of higher implant density on curve correction in dystrophic thoracic scoliosis secondary to

neurofibromatosis Type 1 [J].Journal of Neurosurgery Pediatrics,2017,20(4):371-377.

[38]Liu Z,Qiu Y,Li Y,et al.Clinical application of three-dimensional O-arm navigation system in treating patients with dystrophic scoliosis secondary to neurofibromatosis type [J].Chinese Journal of Surgery,2017,55(3):186-191.

[39]Coe JD,Smith JS,Berven S,et al.Complications of Spinal Fusion for Scheuermann Kyphosis A Report of the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Committee [J].Spine,2010,35(1):99-103.

[40]Janjua MB.Perioperative complications and risk factors in neuromuscular scoliosis surgery[J].Journal of Neurosurgery Pediatrics,2018.

[41]Yao Z,Li H,Zhang X,et al.Incidence and Risk Factors for Instrumentation-related Complications After Scoliosis Surgery in Pediatric Patients With NF-1 [J].Spine (Phila Pa 1976),2018,43(24):1719-1724.

[42]Kim YH,Reoyan GN,Ha KY,et al.Pseudoarthrosis Repair Using Autologous Cultured Osteoblasts in Complex Type -1 Neurofibromatosis Spinal Deformity.A Case Report and Review of the Literature [J].Spine (Phila Pa 1976),2016,41(22):E1372-E1378.

收稿日期:2020-03-02;修回日期:2020-04-02

编辑/杜帆