

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2411167

论著 · 临床研究

儿童骨硬化症的临床特征和遗传学分析

王敏 江傲霜 朱成琳 汪洁 王亚萍 高珊 李艳 陈天平 刘洪军 汪俭

(安徽省儿童医院血液肿瘤科, 安徽合肥 230022)

[摘要] **目的** 分析儿童骨硬化症 (osteopetrosis, OPT) 的临床和遗传学特征。**方法** 回顾性分析 2015 年 5 月—2024 年 3 月收治的 14 例 OPT 患儿的临床资料, 采用全外显子组测序技术检测 OPT 相关致病基因, 并总结临床表型和基因型特点。**结果** 14 例患儿, 男性 10 例, 女性 4 例, 中位就诊年龄 8 个月。OPT 患儿临床表现主要为全身性骨硬化 (14 例, 100%)、贫血 (12 例, 86%)、感染 (10 例, 71%)、血小板减少 (9 例, 64%)、肝脾大 (8 例, 57%) 和发育迟缓 (5 例, 36%) 等。恶性型 OPT (malignant osteopetrosis, MOP) 患儿的小血小板计数、肌酸激酶同工酶和血钙低于非 MOP 患儿, 而白细胞计数、乳酸脱氢酶和碱性磷酸酶高于非 MOP 患儿 ($P<0.05$)。12 例患儿完成基因检测, 共检出 15 种变异, *CLCN7* 基因变异 8 个 (53%), *TCIRG1* 基因变异 6 个 (40%), *TNFRSF11A* 基因变异 1 个 (7%)。*CLCN7* 基因发现 3 个新位点变异, 为 c.2351G>C、c.1215-43C>T 和 c.1534G>A。4 例 *TCIRG1* 基因型患儿的临床表型均为 MOP。7 例 *CLCN7* 基因型患儿中, 中间型 OPT 4 例, 良性型 OPT 2 例, MOP 1 例。**结论** OPT 患儿的临床表型具有异质性, 基因型以 *CLCN7* 和 *TCIRG1* 基因变异为主, 临床表型与基因型之间有一定关联。 [中国当代儿科杂志, 2025, 27 (5): 568-573]

[关键词] 骨硬化症; *CLCN7* 基因; *TCIRG1* 基因; 基因变异; 儿童

Clinical and genetic characteristics of osteopetrosis in children

WANG Min, JIANG Ao-Shuang, ZHU Cheng-Lin, WANG Jie, WANG Ya-Ping, GAO Shan, LI Yan, CHEN Tian-Ping, LIU Hong-Jun, WANG Jian. Department of Hematology and Oncology, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230022, China (Wang J, Email: doctorwj@sohu.com)

Abstract: Objective To study the clinical and genetic characteristics of osteopetrosis (OPT) in children. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 14 children with OPT. Whole-exome sequencing was used to detect pathogenic genes, and clinical phenotypes and genotypic features were summarized. **Results** Among the 14 children (10 males and 4 females), the median age at diagnosis was 8 months. Clinical manifestations included systemic osteosclerosis (14 cases, 100%), anemia (12 cases, 86%), infections (10 cases, 71%), thrombocytopenia (9 cases, 64%), hepatosplenomegaly (8 cases, 57%), and developmental delay (5 cases, 36%). Malignant osteopetrosis (MOP) cases had lower platelet counts, creatine kinase isoenzyme, and serum calcium levels, but higher white blood cell counts, lactate dehydrogenase, and alkaline phosphatase levels compared to non-MOP cases ($P<0.05$). Genetic testing identified 15 variants in 12 patients, including 8 variants in the *CLCN7* gene (53%), 6 in the *TCIRG1* gene (40%), and 1 in the *TNFRSF11A* gene (7%). Three novel *CLCN7* variants were identified: c.2351G>C, c.1215-43C>T, and c.1534G>A. All four patients with *TCIRG1* variants exhibited MOP clinical phenotypes. Of the seven patients with *CLCN7* variants, 4 presented with intermediate OPT, 2 with benign OPT, and 1 with MOP. **Conclusions** Clinical phenotypes of OPT in children are heterogeneous, predominantly involving *CLCN7* and *TCIRG1* gene variants, with a correlation between clinical phenotypes and genotypes.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(5): 568-573]

Key words: Osteopetrosis; *CLCN7* gene; *TCIRG1* gene; Gene variant; Child

[收稿日期] 2024-11-29; [接受日期] 2025-03-31

[基金项目] 安徽省卫生健康科研项目 (AHWJ2023BBa20030)。

[作者简介] 王敏, 男, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 汪俭, 女, 主任医师。Email: doctorwj@sohu.com。

骨质疏松症 (osteopetrosis, OPT) 又称石骨症、大理石骨病, 是一种罕见的由破骨细胞生成障碍或功能缺陷导致的遗传代谢性骨病。按遗传方式可分为常染色体隐性遗传 OPT (autosomal recessive osteopetrosis, ARO)、常染色体显性遗传 OPT (autosomal dominant osteopetrosis, ADO) 和 X 连锁遗传 OPT。其中 ADO 和 ARO 的发病率分别约为 1/2 万、1/20 万^[1]。根据发病时间和病情严重程度, 又分为恶性型 OPT (malignant osteopetrosis, MOP)、中间型 OPT (intermediate osteopetrosis, IOP) 和良性型 OPT (benign osteopetrosis, BOP)。MOP 常具有严重且致命的临床症状, 而 BOP 临床症状轻微或无症状。既往研究显示, OPT 的临床表现具有异质性, 临床表型与基因型具有一定相关性, ARO 超过半数是由 *TCIRG1* 基因变异引起, 而 *CLCN7* 基因变异导致的 ADO 占 75% 左右^[2]。本研究聚焦于 OPT 临床表型的异质性和新基因位点的发现, 对安徽省儿童医院收治的 14 例 OPT 患儿进行回顾性分析, 总结其临床表型和基因型的特点, 初步探讨两者之间的关系, 为该病的精准诊断与分型提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入 2015 年 5 月—2024 年 3 月就诊于安徽省儿童医院的 14 例 OPT 患儿为研究对象。14 例患儿均有典型的影像学表现 (全身骨骼密度弥漫性增高, 长骨干骺端呈“烧瓶样”改变, 椎体呈“夹心椎”样改变, 髂骨翼呈“晕轮征”样改变等), 并符合 OPT 的诊断标准^[3-4]。排除标准: (1) 血液系统恶性病及其他肿瘤患儿; (2) 其他遗传代谢性疾病导致继发性骨密度增高患儿; (3) 年龄 ≥ 18 岁。该研究已通过我院伦理委员会批准 (伦理审批号: EYLL-2024-053), 患儿家长均签署知情同意书。

1.2 资料收集

通过电子病历系统收集患儿的临床资料, 包括基本信息、病史、家族史、体格检查、实验室检查、影像学资料和基因检测结果等, 并进行汇总分析。

1.3 基因检测

采集患儿及父母外周血标本各 2 mL, 乙二胺

四乙酸抗凝, 提取全基因组 DNA, 经片段化、连接接头、扩增纯化后, 使用杂交捕获方法制备 DNA 文库, 覆盖人基因组中 19 396 个基因的编码区及部分非编码区, 捕获区间大小 51 Mb。使用 Illumina 公司 NovaSeq 6000 系列测序仪进行高通量测序, 经过专业数据库 (1000Genomes、ExAC、HGMD、ClinVar、dbSNP 等) 和生物信息学预测软件 (SIFT、Polyphen2、MutationTaster、CADD、REVEL 等) 进一步注释和筛选。参照美国医学遗传学和基因组学学会遗传变异分类标准与指南^[5], 进行变异致病性分析。Sanger 测序法对筛选出的变异位点进行家系验证分析。基因检测工作由北京智因东方转化医学研究中心协助完成。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数和百分比 (%) 表示。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 若方差齐, 采用两样本 *t* 检验; 若方差不齐, 则采用 Welch's *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料与临床特征

共纳入 14 例确诊为 OPT 患儿, 其中男性 10 例 (71%), 女性 4 例 (29%)。中位就诊年龄为 8 个月 (范围: 7 d 至 8 岁)。根据临床表现和病程进展, 将患儿分为 3 个亚型: MOP 7 例 (50%), IOP 4 例 (29%), BOP 3 例 (21%)。所有 MOP 患儿均在婴儿期内发病; BOP 患儿均在学龄期发病; IOP 患儿中, 学龄前期发病 2 例, 婴儿期和幼儿期发病各 1 例。

14 例患儿首发症状以呼吸道症状 (咳嗽、气促、鼻塞) 最为常见 (6 例, 43%), 其次为面色苍白 (4 例, 29%)。临床主要表现为贫血 12 例 (86%)、感染 10 例 (71%)、血小板减少 9 例 (64%)、肝脾大 8 例 (57%)、发育迟缓 5 例 (36%)、视力损害 5 例 (36%) 和骨折 3 例 (21%)。所有患儿的骨骼 X 线检查均显示全身性骨密度弥漫性增高和硬化。患儿一般资料和临床表现见表 1。

表 1 OPT 患儿的一般资料与临床表现

患儿	性别	年龄	首发症状	感染 [#]	贫血	血小板减少	肝脾大	发育迟缓	神经系统	骨折	骨硬化	临床表型
1	男	6 个月	面色苍白、头围增大	有	有	有	有	有	无	无	有	MOP
2	女	9 个月	面色苍白、发育迟缓	有	有	有	有	有	视力损害	无	有	MOP
3	女	6 个月	腹泻、肝脾大	有	有	有	有	有	视力损害	无	有	MOP
4	男	2 个月	发热、咳嗽	有	有	有	有	有	无	无	有	MOP
5	男	42 d	发热、咳嗽	有	有	有	有	无	无	无	有	MOP
6	男	3 个月	鼻塞、气促	有	有	有	有	无	无	无	有	MOP
7	男	7 d	呻吟、气促	有	有	有	无	无	无	有	有	MOP
8	女	4 岁	外伤后骨折	无	有	无	无	无	视力损害	有	有	IOP
9	女	2 岁 10 个月	面色苍白	有	有	有	有	无	视力损害	无	有	IOP
10	男	7 个月	发热、咳嗽	有	有	无	无	有	视力损害	无	有	IOP
11	男	4 岁	面色苍白	有	有	有	有	无	无	无	有	IOP
12	男	8 岁	咳嗽	无	无	无	无	无	无	无	有	BOP
13	男	8 岁	胸痛	无	有	无	无	无	无	无	有	BOP
14	男	6 岁	外伤后骨折	无	无	无	无	无	无	有	有	BOP

注：[#]感染指需要使用抗生素治疗的细菌感染。[MOP] 恶性型骨硬化症；[IOP] 中间型骨硬化症；[BOP] 良性型骨硬化症。

2.2 实验室检查

MOP 患儿的白细胞计数、碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶高于非 MOP 患儿，血小板计数、血钙和肌酸激酶同工酶低于非 MOP 患儿 ($P < 0.05$)。两组间的血红蛋白浓度和血磷水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。9 例接受骨髓穿刺检查的患儿，均表现为干抽或骨髓有核细胞减少的现象。见表 2~3。

2.3 分子遗传学检测

12 例 OPT 患儿进行基因检测，检测结果显示，*CLCN7* 基因变异 7 例 (58%)，*TCIRG1* 基因变异 4 例 (33%)，*TNFRSF11A* 基因变异 1 例 (8%)。纯合变异 3 例 (25%)，复合杂合变异 4 例 (33%)，杂合变异 5 例 (42%)。

共检出 15 种基因变异，其中 *CLCN7* 基因变异 8 个 (53%)，*TCIRG1* 基因变异 6 个 (40%)，*TNFRSF11A* 基因变异 1 个 (7%)。*CLCN7* 基因中发现 3 个新位点变异，分别为 c.2351G>C、c.1215-43C>T 和 c.1534G>A。在所有检出的变异中，错义变异占 7 个 (47%)，剪切位点变异占 4 个 (27%)，移码变异占 3 个 (20%)，无义变异占 1 个 (7%)。

4 例 *TCIRG1* 基因变异患儿中，移码变异 3 例，其中 2 例同为 c.1370delC 变异。7 例 *CLCN7* 基因变异患儿中，错义变异 5 例。4 例 *TCIRG1* 基因变异和 1 例 *TNFRSF11A* 基因变异患儿均表现为 MOP；而 7 例 *CLCN7* 基因变异患儿中，4 例表现为 IOP，2 例为 BOP，1 例为 MOP。见表 4。

表 2 OPT 患儿 MOP 组与非 MOP 组实验室指标比较

($\bar{x} \pm s$)

项目	非 MOP (n=7)	MOP (n=7)	t 值	P 值
WBC 计数 ($\times 10^9/L$)	9 ± 4	24 ± 12	-3.407	0.011
Hb (g/L)	91 ± 18	83 ± 8	1.554	0.160
PLT 计数 ($\times 10^9/L$)	238 ± 165	53 ± 20	3.367	0.014
血钙 (mmol/L)	2.33 ± 0.09	1.93 ± 0.23	3.804	0.003
血磷 (mmol/L)	1.47 ± 0.22	1.14 ± 0.57	1.549	0.147
ALP (IU/L)	134 ± 46	474 ± 193	-4.568	0.003
LDH (U/L)	554 ± 84*	1 189 ± 601	-2.761	0.031
CK-MB (U/L)	172 ± 75*	72 ± 52	2.832	0.016

注：[WBC] 白细胞；[Hb] 血红蛋白；[PLT] 血小板；[ALP] 碱性磷酸酶；[LDH] 乳酸脱氢酶；[CK-MB] 肌酸激酶同工酶；[MOP] 恶性型骨硬化症。*非 MOP 组中有 1 例患儿的 LDH 和 CK-MB 数据缺失或未做。

表 3 14 例 OPT 患儿的实验室检查结果

患儿	WBC 计数 ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT 计数 ($\times 10^9/L$)	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	ALP (IU/L)	LDH (U/L)	CK-MB (U/L)	骨髓细胞学	临床表型
1	18.75	80	69	2.02	1.12	733	731	44	有核细胞减少	MOP
2	42.25	80	39	1.70	0.97	502	1 353	33	-	MOP
3	34.40	86	87	2.16	0.63	528	1 559	95	干抽, 稀释	MOP
4	29.50	90	57	1.97	0.66	500	1 343	76	有核细胞减少	MOP
5	18.59	74	50	2.17	1.31	243	367	15	有核细胞减少	MOP
6	19.40	77	47	1.96	0.98	618	805	172	有核细胞减少	MOP
7	8.28	96	24	1.55	2.32	196	2 162	70	-	MOP
8	10.26	77	272	2.33	1.36	92	524	102	-	IOP
9	15.57	77	2	2.41	1.35	99	406	126	干抽, 稀释	IOP
10	9.22	87	431	2.32	1.49	132	571	246	-	IOP
11	9.28	81	75	2.23	1.16	107	598	284	有核细胞减少	IOP
12	6.18	119	335	2.22	1.69	212	572	123	干抽, 稀释	BOP
13	5.36	107	313	2.44	1.75	163	655	150	有核细胞减少	BOP
14	7.07	126	387	2.14	1.71	131	-	-	-	BOP

注: [WBC] 白细胞, 参考值: 新生儿期 (5.0~21.0) $\times 10^9/L$, 婴儿期 (6.0~18.0) $\times 10^9/L$, 儿童期 (4.5~15.0) $\times 10^9/L$; [Hb] 血红蛋白, 参考值: 新生儿期 130~200 g/L, 婴儿期 95~145 g/L, 儿童期 110~160 g/L; [PLT] 血小板, 参考值: (100~400) $\times 10^9/L$; [ALP] 碱性磷酸酶, 参考值: 30~500 IU/L; [LDH] 乳酸脱氢酶, 参考值: 120~300 U/L; [CK-MB] 肌酸激酶同工酶, 参考值: 0~30 U/L; [MOP] 恶性型骨硬化症; [IOP] 中间型骨硬化症; [BOP] 良性型骨硬化症。血钙参考值: 2.2~2.6 mmol/L; 血磷参考值: 0.8~1.6 mmol/L。-示数据缺失或未做。

表 4 12 例 OPT 患儿的分子遗传学检测结果

患儿	基因型	变异类型	核苷酸改变	氨基酸改变	变异类型	变异位置	ACMG 致病性	变异来源	临床表型
1	<i>TCIRG1</i>	复合杂合变异	c.796G>T c.1372G>A	p.E266X p.G458S	无义变异 错义变异	外显子 8 外显子 12	可能致病 致病	父亲 母亲	MOP
2	<i>TCIRG1</i>	复合杂合变异	c.1555-2A>C c.1370delC	- p.T457Tfs*71	剪切变异 移码变异	内含子 13 外显子 12	致病 致病	父亲 母亲	MOP
3	<i>TCIRG1</i>	复合杂合变异	c.1036-1037insGTGC c.1188delC	p.V348Cfs*143 p.F398Sfs*5	移码变异 移码变异	外显子 10 外显子 11	致病 致病	母亲 父亲	MOP
4	<i>TCIRG1</i>	纯合变异	c.1370delC	p.T457Tfs*71	移码变异	外显子 12	致病	父母亲	MOP
5	<i>TNFRSF11A</i>	纯合变异	c.-45A>G	-	剪切变异	外显子 1	可能致病	父母亲	MOP
7	<i>CLCN7</i>	纯合变异	c.1561G>A	p.G521R	错义变异	外显子 17	可能致病	父母亲	MOP
8	<i>CLCN7</i>	杂合变异	c.2351G>C [#]	p.R784T	错义变异	外显子 25	可能致病	母亲	IOP
9	<i>CLCN7</i>	杂合变异	c.856C>T	p.R286W	错义变异	外显子 10	可能致病	母亲	IOP
10	<i>CLCN7</i>	杂合变异	c.1127C>T	p.P376L	错义变异	外显子 13	可能致病	母亲	IOP
11	<i>CLCN7</i>	杂合变异	c.1215-43C>T [#]	-	剪切变异	内含子 14	可能致病	母亲	IOP
12	<i>CLCN7</i>	复合杂合变异	c.1534G>A [#] c.899C>T	p.G512R p.A300V	错义变异 错义变异	外显子 17 外显子 10	可能致病 可能致病	父亲 母亲	BOP
13	<i>CLCN7</i>	杂合变异	c.2250+1G>A	-	剪切变异	内含子 23	可能致病	父亲	BOP

注: [ACMG] 美国医学遗传学与基因组学学会; [MOP] 恶性型骨硬化症; [IOP] 中间型骨硬化症; [BOP] 良性型骨硬化症。[#]示首次报道的新变异; -示无氨基酸改变。

3 讨论

OPT 是一种罕见的以全身弥漫性骨密度增高为特征的遗传性骨病。OPT 的临床表现具有异质性。部分患儿发病早且进展快, 临床表现为致命性症

状, 如骨髓衰竭、反复感染、肝脾大、失明失聪等, 临床表型为 MOP; 部分患儿发病晚, 疾病进展缓慢, 临床无症状或症状轻微, 仅表现为外伤后骨折或影像学检查发现全身性骨硬化, 临床表型为 BOP^[3]。本研究分析 14 例 OPT 患儿的临床和

遗传学特征，主要临床表现为全身性骨硬化、贫血、感染、血小板减少和肝脾大，与既往研究结果^[6-7]一致。本研究7例MOP患儿均有贫血和血小板减少，其中6例有肝脾大，4例有发育迟缓，这与魏昂等^[8]报道MOP主要临床特征为血细胞减少、肝脾大和生长发育迟缓的结果一致。多项研究表明MOP在炎症、组织损伤和骨代谢异常方面比非MOP患儿更严重^[9-10]。本研究发现MOP患儿的白细胞计数、碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶明显高于非MOP患儿，而血小板计数和血钙低于非MOP患儿，提示MOP患儿存在更严重的系统损伤。

本研究遗传学分析显示，*CLCN7*和*TCIRG1*基因变异是OPT患儿的主要遗传原因，这与国内外研究结果^[11-12]相吻合。本研究中*TCIRG1*基因变异以移码变异为主(3/4)，*CLCN7*基因变异以错义变异为主(5/7)。*TCIRG1*基因变异的患儿临床表型均为MOP，而*CLCN7*基因变异的患儿临床表型则多样，包括MOP、IOP和BOP。这与Barvencik等^[13]研究一致，提示*TCIRG1*基因变异更易导致MOP。*TCIRG1*基因变异常表现为常染色体隐性遗传，需要具有2个拷贝变异，这可能是其导致严重表型的原因。*CLCN7*基因型的临床表型具有较强的异质性，可表现为不同类型的OPT^[14-15]。Frattini等^[16]发现*CLCN7*基因变异的临床表型多样，部分患者携带2个变异或纯合变异，表现出严重的ARO，其中6例有中枢神经系统异常。本研究例7患儿为*CLCN7*基因纯合变异，临床表型为MOP。例12患儿携带2个*CLCN7*基因变异，表型则为BOP，暂未观察到中枢神经系统异常，但其姐姐有视力异常，后期还需进一步随访。此外，本研究中3例*CLCN7*基因杂合变异患儿存在视力损害。*CLCN7*基因型患儿的临床表型多样性可能与其不同变异对蛋白质功能的影响程度不同有关，其中纯合变异、复合变异及无效变异更易引起MOP或IOP。

本研究鉴定出3个*CLCN7*基因新变异，分别为c.2351G>C、c.1215-43C>T和c.1534G>A。c.2351G>C(p.R784T)杂合变异的例8患儿表现为IOP，临床有骨折、贫血和视力异常。R784T变异位于CBS2结构域，破坏了ARG784与ASN214、PRO612的3个氢键，可能影响蛋白结构，进而引发相关症状。c.1215-43C>T杂合变异的例11患儿表现为IOP，临床有感染、贫血、血小板减少和肝脾大。例12患儿携带c.1534G>A(p.G512R)变异，临床

表型为BOP，仅表现为全身骨硬化，无其他症状。G512R变异位于蛋白跨膜结构域，主要参与控制氯离子通道，虽未改变周边氢键，但脂肪侧链更长，可能影响空间结构的稳定性。这些发现进一步丰富了OPT基因变异谱，为表型异质性提供了分子解释。

在OPT患儿的管理方面，需根据疾病的严重程度和致病基因等选择合适的治疗方法^[3-4]。异基因造血干细胞移植是MOP患儿唯一治愈手段，也适用于部分IOP患儿，国内报道其5年生存率为74.9%^[17]。*TCIRG1*基因变异个体对移植反应更佳，推荐越早越好；而*RANKL*基因型移植无效。*OSTM1*及部分*CLCN7*基因型常合并中枢神经系统病变，移植效果不佳^[4]。BOP患儿以对症支持治疗为主。多学科综合治疗对提升患儿的生活质量至关重要，而基因治疗作为未来潜在方向，目前仍在研究阶段^[18]。

综上所述，OPT患儿临床表型具有异质性，基因型以*CLCN7*和*TCIRG1*基因变异为主，其临床表型与基因型存在一定关联。然而，本研究也存在不足之处，如样本量小、缺少基因功能学实验、长期随访数据缺失等。未来还需更大样本、更多人群数据以及基因功能学实验等来进一步验证。

作者贡献声明：王敏负责研究设计及实施、论文撰写；江傲霜、朱成琳、汪洁、王亚萍、高珊、李艳负责数据采集、整理、统计分析；陈天平、刘洪军、汪俭负责研究设计及指导、论文修改、经费支持。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Pillai NR, Aggarwal A, Orchard P. Phenotype-autosomal recessive osteopetrosis[J]. Bone, 2022, 165: 116577. PMID: 36195244. DOI: 10.1016/j.bone.2022.116577.
- [2] Palagano E, Menale C, Sobacchi C, et al. Genetics of osteopetrosis[J]. Curr Osteoporos Rep, 2018, 16(1): 13-25. PMID: 29335834. DOI: 10.1007/s11914-018-0415-2.
- [3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 章振林, 陈静. 遗传性骨硬化症临床诊疗专家共识[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2023, 16(5): 413-428. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2023.05.001.
- [4] Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, et al. Diagnosis and management of osteopetrosis: consensus guidelines from the

- Osteopetrosis Working Group[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(9): 3111-3123. PMID: 28655174. DOI: 10.1210/jc.2017-01127.
- [5] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [6] 蒋洁, 徐潮, 赵家军. 骨硬化症的诊疗现状[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2023, 43(4): 301-304. DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220207-02003.
- [7] Turan S, Mumm S, Alavanda C, et al. Dysosteosclerosis: clinical and radiological evolution reflecting genetic heterogeneity[J]. *JBMR Plus*, 2022, 6(8): e10663. PMID: 35991533. PMCID: PMC9382861. DOI: 10.1002/jbm4.10663.
- [8] 魏昂, 朱光华, 秦茂权, 等. 婴儿恶性石骨症的临床表现与遗传学特点分析[J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(11): 1038-1042. PMID: 37899344. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230822-00124.
- [9] Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision[J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A(1): 1-18. PMID: 17120245. DOI: 10.1002/ajmg.a.31483.
- [10] Steward CG, Blair A, Moppett J, et al. High peripheral blood progenitor cell counts enable autologous backup before stem cell transplantation for malignant infantile osteopetrosis[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(2): 115-121. PMID: 15682072. DOI: 10.1016/j.bbmt.2004.11.001.
- [11] Kornak U, Kasper D, Bösl MR, et al. Loss of the CIC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man[J]. *Cell*, 2001, 104(2): 205-215. PMID: 11207362. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00206-9.
- [12] Sobacchi C, Frattini A, Orchard P, et al. The mutational spectrum of human malignant autosomal recessive osteopetrosis[J]. *Hum Mol Genet*, 2001, 10(17): 1767-1773. PMID: 11532986. DOI: 10.1093/hmg/10.17.1767.
- [13] Barvencik F, Kurth I, Koehne T, et al. *CLCN7* and *TCIRG1* mutations differentially affect bone matrix mineralization in osteopetrotic individuals[J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(4): 982-991. PMID: 24108692. DOI: 10.1002/jbmr.2100.
- [14] Sobacchi C, Villa A, Schulz A, et al. *CLCN7*-Related Osteopetrosis [M]//Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2007.
- [15] Stauber T, Wartosch L, Vishnolia S, et al. *CLCN7*, a gene shared by autosomal recessive and autosomal dominant osteopetrosis[J]. *Bone*, 2023, 168: 116639. PMID: 36513280. DOI: 10.1016/j.bone.2022.116639.
- [16] Frattini A, Pangrazio A, Susani L, et al. Chloride channel *CICN7* mutations are responsible for severe recessive, dominant, and intermediate osteopetrosis[J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(10): 1740-1747. PMID: 14584882. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.10.1740.
- [17] Zhu G, Wei A, Wang B, et al. Haploidentical haematopoietic stem cell transplantation for malignant infantile osteopetrosis and intermediate osteopetrosis: a retrospective analysis of a single centre[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 314. PMID: 34266467. PMCID: PMC8280586. DOI: 10.1186/s13023-021-01955-6.
- [18] Löfvall H, Rothe M, Schambach A, et al. Hematopoietic stem cell-targeted neonatal gene therapy with a clinically applicable lentiviral vector corrects osteopetrosis in *oc/oc* mice[J]. *Hum Gene Ther*, 2019, 30(11): 1395-1404. PMID: 31179768. DOI: 10.1089/hum.2019.047.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2025 中国当代儿科杂志)