

DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2023.05.001

• 专家共识 •

遗传性骨硬化症临床诊疗专家共识

中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会

[摘要] 骨硬化症是一组罕见的遗传性代谢性骨病，主要由氯化物通道7 (chloride channel 7, CLCN7) 或T细胞免疫调节因子1 (T cell immune regulator 1, TCIRG1) 等基因突变引起破骨细胞功能缺陷或数量减少，造成骨吸收和重建障碍，导致全身性骨硬化和骨脆性增加，引发病理性骨折；严重者可出现颅神经病变、肝脾肿大、造血衰竭甚至死亡。根据临床严重程度，遗传性骨硬化症分为恶性型、中间型以及良性型。异基因造血干细胞移植是目前治疗恶性型和部分中间型骨硬化症的有效方法，对于良性型则以支持治疗为主。多学科合作综合治疗模式可提高骨硬化症患者的长期生存质量。

[关键词] 骨硬化症，遗传；致病基因；破骨细胞；造血干细胞移植；多学科合作
中图分类号：R681 文献标志码：A

Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of osteopetrosis

Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research

[Abstract] Osteopetrosis is a group of rare metabolic bone diseases. Mutations in genes such as chloride channel 7 (CLCN7) or T cell immune regulator 1 (TCIRG1) can cause functional defects or decreases in the number of osteoclasts, which can detrimentally affect bone resorption and remodeling and lead to generalized bone sclerosis, increased bone fragility and risk of pathologic fractures; severe cases may encounter with cranial neuropathies, hepatosplenomegaly, pancytopenia and even death. According to the clinical severity and inheritance pattern, osteopetrosis has been categorized descriptively into malignant, intermediate, and benign types. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective treatment for malignant and some intermediate osteopetrosis. For the benign form, treatment is predominantly supportive. Optimal care of patients with osteopetrosis involves a multidisciplinary team, which is beneficial to improve the long-term quality of life for patients with osteopetrosis.

[Key words] osteopetrosis, genetic; pathogenic gene; osteoclast; hematopoietic stem cell transplantation; multi-disciplinary cooperation

遗传性骨硬化症是以骨骼弥漫性密度增高为主要特点的罕见代谢性骨病，根据发病机制不同可进一步分为由于破骨细胞功能缺陷或数量减少所致的“狭义”骨硬化症 (osteopetrosis) 以及因骨形成增加所致的高骨量综合征 osteosclerosis。本共识仅探讨“狭义”遗传性骨硬化症，即 osteopetrosis。Osteopetrosis 一词来源于希腊语，“osteo”

表示骨，“petro”表示“石头”之意，又称“大理石骨病”或“石骨症”。该病由德国放射科医生 Albers-Schönberg 在 1904 年首次描述^[1]。遗传性骨硬化症的临床表型具有显著的异质性，轻者可无临床症状，仅通过 X 线摄片检查发现骨骼密度异常增高；重者可出现失明或耳聋、骨髓衰竭，甚至死亡。骨硬化症的主要遗传方式为常染色体

基金项目：国家重点研发计划 (2018YFA0800801)；国家自然科学基金 (81770872)；上海市内分泌代谢疾病研究中心 (2022ZZ01002)

通信作者：章振林，E-mail: zhangzl@sjtu.edu.cn；陈静，E-mail: chenjing@scmc.com.cn

显性和隐性遗传^[2]，我国尚无相关的流行病学数据，国外报道常染色体隐性遗传型发病率为1/20万，常染色体显性遗传型发病率为1/2万^[3]。主要致病基因为氯化物通道7 (chloride channel 7, CLCN7) 或T细胞免疫调节因子1 (T cell immune regulator 1, TCIRG1)，其引发的遗传性骨硬化症临床最为常见^[4-5]。

随着对遗传性骨硬化症发病机制的不断阐明和分子遗传学诊断技术的发展，目前已经能通过产前诊断降低基因缺陷胎儿的出生率，而且异基因造血干细胞移植 (allogenic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 可以治愈部分类型的遗传性骨硬化症。但由于骨硬化症的罕见性和异质性，临床医生如何尽早确诊并选择有效治疗仍面临诸多困难，为此中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会组织对本病有诊疗经验的专家，参考国内外相关文献，制定本专家共识，以提高临床医生对遗传性骨硬化症的认识，促进疾病的规范诊断、鉴别诊断、治疗和随访管理。本专家共识仅探讨基因突变引起破骨细胞功能缺陷或数量减少导致的骨硬化症。

致病机制

骨骼的形成和功能的维持依赖于成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞主导的骨吸收之间的动态平衡。破骨细胞来源于单核巨噬细胞，其黏附于骨表面，形成皱褶缘，并通过溶酶体释放酸性物质和酶类物质等完成骨吸收。成熟的破骨细胞主要通过TCIRG1、CLCN7和碳酸酐酶II (carbonic anhydrase II, CA II) 等形成酸性微环境，溶解骨内无机成分，通过释放组织蛋白酶K (cathepsin K, CTSK) 等降解骨内有机成分，最终发挥溶骨作用。成骨细胞来源于骨髓间充质干细胞，其通过分泌巨噬细胞集落刺激因子、激活NF-κB受体活化因子 (receptor activator of NF-κB, RANK) / NF-κB受体活化因子配体 (receptor activator of NF-κB ligand, RANKL) 信号通路等促进破骨细胞的分化和成熟，维持破骨细胞功能。

骨硬化症患者由于破骨细胞功能缺陷或数量减少，导致骨吸收过程受阻，而骨形成过程并没有受

到明显影响，因此患者出现骨量增加，最终发生广泛的骨质硬化。严重者可引起骨髓腔狭窄，导致骨髓造血衰竭，发生髓外造血。颅骨骨质硬化则可能引起颅神经孔狭窄、颅神经受压，造成神经麻痹、视力和/或听力损害等。骨吸收障碍会导致骨的重建障碍和微结构的改变，如组织学上可以看到排列无序的编织骨、原发性海绵状软骨的钙化残留和哈弗管形成障碍等，导致骨的脆性增加，易发生病理性骨折，并伴发骨骼畸形等。

目前已知至少有10余种基因突变导致骨硬化症的发生^[6]。依据破骨细胞数量可分为以下两类：(1) 破骨细胞数量正常：患者破骨细胞数量正常或增多，但破骨细胞功能缺陷，如TCIRG1基因突变导致质子泵ATP酶丧失H⁺离子转运功能；CLCN7或骨硬化相关跨膜蛋白1 (osteopetrosis-associated transmembrane protein 1, OSTM1) 基因突变造成Cl⁻离子转运障碍；分选连接蛋白10 (sorting nexin 10, SNX10) 基因突变引起囊泡运输障碍；CAII基因突变造成泌H⁺功能障碍等；(2) 破骨细胞数量减少：患者破骨细胞数量减少或缺如，如肿瘤坏死因子受体超家族成员11A (tumor necrosis factor receptor superfamily member 11A, TNFRSF11A) 或肿瘤坏死因子超家族成员11 (tumor necrosis factor superfamily member 11, TNFSF11) 基因分别编码RANK和RANKL蛋白，基因突变后使得RANK/RANKL信号通路激活受阻，导致破骨细胞分化和成熟障碍，骨吸收功能下降或丧失。

临床表现及分型

目前骨硬化症的分型主要依据临床表现、遗传方式、致病基因和骨活检结果，本共识强调临床分型对于骨硬化症治疗方案的选择非常重要。根据遗传方式的不同，骨硬化症可以分为常染色体隐性遗传骨硬化症 (autosomal recessive osteopetrosis, ARO)、常染色体显性遗传骨硬化症 (autosomal dominant osteopetrosis, ADO) 和极为罕见的X连锁遗传骨硬化症^[7]。

骨硬化症的临床表现具有显著异质性，根据起病年龄、严重程度及疾病进展情况等大致分为以下3型，相关致病基因和疾病分型见表1。

表1 遗传性骨硬化症主要致病基因、遗传模式及疾病分型
Table 1 Major pathogenic genes, inheritance, and classification of osteopetrosis

致病基因	遗传方式	表型 MIM 号	导致疾病名称
CLCN7	AD/AR	166600 (AD) 611490 (AR)	常染色体显性遗传骨硬化症 2 型或常染色体隐性遗传骨硬化症 4 型
TCIRG1	AR	259700	常染色体隐性遗传骨硬化症 1 型
CA II	AR	259730	常染色体隐性遗传骨硬化症 3 型伴肾小管酸中毒
OSTM1	AR	259720	常染色体隐性遗传骨硬化症 5 型
SNX10	AR	615085	常染色体隐性遗传骨硬化症 8 型
TNFRSF11A	AR	612301	常染色体隐性遗传骨硬化症 7 型
TNFSF11	AR	259710	常染色体隐性遗传骨硬化症 2 型
PLEKHM1	AD/AR	618107 (AD) 611497 (AR)	常染色体显性遗传骨硬化症 3 型或常染色体隐性遗传骨硬化症 6 型

AD: 常染色体显性遗传; AR: 常染色体隐性遗传

恶性型: 此恶性与肿瘤无关, 而是指疾病严重程度。该型患者在出生后几个月内发病, 临床表现重且疾病进展快, 又称“恶性婴儿型”。典型临床表现为全身骨质硬化、病理性骨折、颅神经卡压症状(视神经为主)、骨髓造血衰竭以及反复感染, 其他表现包括: 髓外造血引起的肝脾肿大、颅骨畸形(大头畸形、前额突出、小下颌)、脑积水、鼻窦畸形引起的鼻塞、牙周脓肿或下颌骨骨髓炎、颅神经孔狭窄导致进行性耳聋、失明以及面瘫、低钙性惊厥, 部分可伴有低丙种球蛋白血症。该型病死率高, 若无有效治疗, 很少存活至 2 岁以上。此型几乎均为常染色体隐性遗传, 约 50% 为 TCIRG1 双等位基因突变所致, 17.5% 为 CLCN7 双等位基因突变, 其他少见的致病基因为 SNX10、OSTM1、TNFRSF11A 和 TNFSF11 等^[6]。所有 OSTM1 双等位基因突变和约 50% CLCN7 双等位基因突变患者可伴进行性神经系统退行性病^[8-9]。目前国内已报道 79 例分子诊断明确的恶性型骨硬化症, 其中 TCIRG1 突变占 87.3%, CLCN7 突变占 9.68%, 仅 1 例为 SNX10 突变所致^[10-34]。

中间型: 此型临床症状与恶性型相似, 但病情相对较轻。多在 10 岁前起病, 一般不发生骨髓衰竭和髓外造血, 主要表现为病理性骨折和进行性颅神经卡压造成的神经系统症状。主要致病基因有 CLCN7、TCIRG1、SNX10、TNFRSF11A 和 TNFSF11 等^[9]。CA II 基因突变导致的中间型骨硬化症伴有肾小管酸中毒, 亦可伴有脑钙化灶, 部

分伴有神经发育迟滞^[35-37]。国内共报道中间型骨硬化症 11 例, 其中 CLCN7 突变 5 例, CA II 突变 3 例, TCIRG1、Pleckstrin 同源结构域包含蛋白家族成员 M1 (Pleckstrin homology domain-containing protein family member 1, PLEKHM1) 和 TNFRSF11A 突变各 1 例^[12, 36, 38-44]。

良性型: 为最常见的遗传性骨硬化症, 即经典的 Albers-Schönberg 病。目前认为均由 CLCN7 基因杂合突变引起。多在 10~40 岁起病, 该型患者通常因病理性骨折就诊, 亦有部分患者由于影像学检查发现骨量异常增高而就诊^[45-48]。部分可伴有贫血和颅神经卡压症状, 但发生频率低于其他类型^[49]。美国一项随访 30 余年的研究显示: 良性型骨硬化症患者最常见的临床表现为骨折、颌骨骨髓炎、视力受损, 甚至有小部分患者可能发生骨髓衰竭。良性型骨硬化症患者的病情似乎会随增龄而加重, 未成年患者的骨折发生率为 53%, 成年患者的骨折发生率则高达 98%^[46]。而一项基于中国患者的自然史研究则发现患者的主要临床表现为脆性骨折和骨关节炎, 发生率分别为 55.6% 和 13.9%, 骨髓炎、颅神经卡压、贫血等均较少见; 此外, 在进入成年后患者病情逐渐趋于稳定, 骨折发生率较青少年时期显著减少^[48]。

实验室生化检查

钙磷代谢和骨转换生化指标: 检查血钙、磷、碱性磷酸酶、25 羟基维生素 D 和甲状旁腺素, 以

及骨转换生化指标,包括骨吸收指标血清 I 型胶原 C-末端肽交联 (C-terminal telopeptide of type I collagen, CTX) 和骨形成指标 I 型胶原 N-端前肽 (procollagen type I N-prepeptide, P1NP) 等,以评估体内钙磷代谢和骨转换状态。

血细胞和造血指标:完善外周血常规、网织红细胞计数和外周血涂片等检验,以评估骨髓受累及髓外造血情况。外周血白细胞增多、外周血 CD34 阳性细胞比例升高、外周血涂片见未成熟粒细胞和网织红细胞增高提示髓外造血;晚期骨髓造血衰竭会出现全血细胞减少 (白细胞减少、贫血、血小板减少和网织红细胞减少)。

酶学指标和血丙种球蛋白:检查血乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶、抗酒石酸酸性磷酸酶以及肌酸激酶及其 BB 或 MB 同工酶,如升高,有助于 CLCN7 基因突变致 ADO 的诊断^[3]。CA II 突变导致肾小管酸中毒的患者合并高氯性酸中毒,伴有轻度低钾血症,尿 pH 值多为 6.0~8.0。低丙种球蛋白血症可见于部分 TCIRG1 和 TNFRSF11A

基因突变的患者。

骨髓活检:因骨硬化症患者易发生病理性骨折,不建议常规行骨髓检查。但对于非典型且未检测到已知致病基因突变的患者,为明确诊断和治疗,可考虑骨髓活检,以了解骨髓增生情况和破骨细胞数量,有助于决定 allo-HSCT 的指征和时机。

影像学检查

骨硬化症患者 X 线摄片的典型特征为全身骨骼弥漫性骨质增厚,呈现“大理石骨”外观,皮质增厚,骨髓腔减小甚至消失;长骨干骺端,尤其是肱骨近端和股骨远端,可呈“烧瓶样”/“佝偻病”样改变。肋骨翼或骨骺端有“骨中骨”表现 (图 1A),亦可有颅底增厚,椎体可呈现“三明治”样改变^[50-52],此表现在 CLCN7 基因杂合突变的 ADO 患者中较为常见。建议对头颅、胸腰椎、骨盆和双侧股骨等进行 X 线正侧位摄片检查,以评估患者的骨硬化、骨髓腔狭窄和头部畸形程度等 (图 1)。

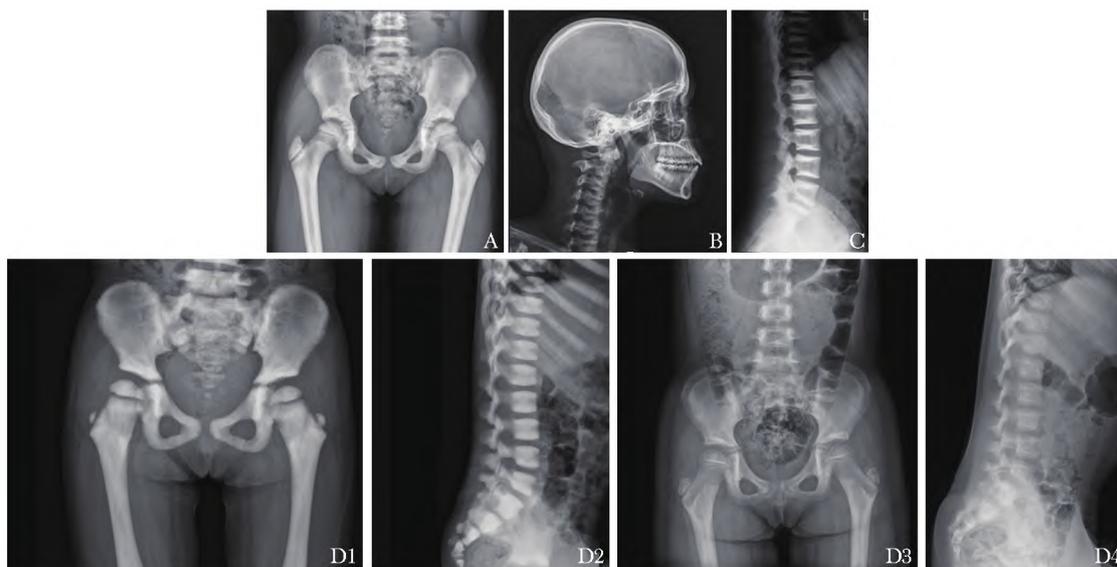


图 1 骨硬化症的影像学表现

Fig 1 Radiological characteristics of osteopetrosis

A: 患者,女,9岁,CLCN7 基因杂合突变,广泛骨质硬化,肋骨“骨中骨样”表现,双侧股骨髓腔轻度狭窄; B: 患者,女,18岁,CLCN7 基因杂合突变,颅骨增厚,颅底硬化,椎体“三明治样”改变; C: 患者,男,30岁,CLCN7 基因杂合突变,椎体终板密度增高,呈轻度“三明治样”改变; D: 患者,女,6岁,TCIRG1 基因复合杂合突变; D1, D2: 异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 后 202 d,诸骨广泛骨质硬化、双侧股骨髓腔闭塞,椎体骨密度增高,呈显著“三明治样”改变; D3, D4: allo-HSCT 后 992 d,骨密度较前显著下降,肋骨、耻骨呈现“骨中骨样”改变; 双侧股骨干骺端出现“透亮区”,双侧股骨髓腔出现; 椎体骨密度较前显著下降,亦呈现出“骨中骨样”表现

颅脑 CT/MRI 检查可以评估脑积水、颅神经孔狭窄和神经退行性改变（如脑萎缩和胼胝体发育不全等）。此外，腹部超声检查可了解肝脾肿大情况，心脏彩色多普勒超声检查有助于评估肺动脉高压^[9]。

神经系统检查

骨硬化症患者的神经系统表现可分为两类：

(1) 颅神经孔狭窄造成颅神经卡压，引起颅神经损伤，严重者可发生神经萎缩。在 ARO 中，视神经受累较为常见^[3]；而在 CLCN7 基因突变所致 ADO，受累最多的是面神经，其次是听神经^[53-55]。颅神经卡压可通过减压术解除神经压迫，allo-HSCT 可改善颅神经孔狭窄。

(2) 神经系统退行性病变，见于所有的 OSTM1 双等位基因突变和约 50% 的 CLCN7 双等位基因突变患者。allo-HSCT 无法改善神经系统退行性病变，因此必须对每例患者进行详细的神经系统检查，仔细评估颅神经受损程度，鉴别是神经卡压还是神经系统退行性病变，以判断预后。

神经系统检查应包括：神经专科医生进行反复和仔细的神经系统检查，评估神经退行性病变风险。神经系统退行性病变患者早期的 CT/MRI 上可以显示正常的脑体积，但随后会迅速发展为脑萎缩。对暂时无神经系统退行性表现的 OSTM1 和 CLCN7 基因突变患者，应定期复查颅脑 MRI，及时发现病变。发育迟缓和病理性脑电图可作为神经退行性变的早期迹象。

视力、听力检查

眼科专科医生进行眼科相关检查，包括视网膜、视神经和视力，必要时行视觉诱发电位（visual evoked potential, VEP）检查。耳鼻喉科专科医生进行耳、鼻和咽喉检查，包括听力测试，必要时行听觉诱发电位检查。

致病基因突变检测

一旦考虑遗传性骨硬化症，应进行致病基因突变检测，为明确分型以及诊疗策略的制定提供依据。可通过 Sanger 测序、高通量靶向测序和全

外显子组测序等技术开展骨硬化症致病基因检测。由于临床常见致病基因为 CLCN7 和 TCIRG1，可以先选择进行目的基因 Sanger 测序，如未发现突变，可进一步采用已知致病基因靶向测序或全外显子组测序，后者测序优势在于可能发现新致病基因。目前已知的主要致病基因见表 1。

CLCN7: 编码氯化物第 7 通道蛋白，主要功能是将 Cl⁻ 离子转运至囊泡，与 H⁺ 离子共同形成溶骨所需要的酸性微环境。该基因突变患者的临床表现具有异质性，可表现为典型的恶性婴儿型、中间型和良性型，其外显率为 60% ~ 90%^[46-47]。我国的相关研究发现该基因突变的外显率为 69.23%^[48]。CLCN7 基因突变致 ADO 是临床最常见的遗传性骨硬化症。

TCIRG1: 编码质子泵 ATP 酶的 $\alpha 3$ 亚基，是质子泵 ATP 酶发挥生理作用的重要结构，同时也参与囊泡运输和褶皱形成。该基因突变导致质子泵 ATP 酶丧失转运 H⁺ 离子的功能，酸性微环境不能维持，从而导致骨吸收功能障碍。该型约占 ARO 的 50%^[6]。TCIRG1 是我国 ARO 最常见的致病基因，占 79.1%^[10-17, 19, 21-27, 33, 56-57]。

OSTM1: 编码骨硬化相关跨膜蛋白 1，主要位于核内体和溶酶体膜上，可稳定氯化物第 7 通道蛋白，协助 Cl⁻ 离子转运至囊泡内。该型伴有快速进展的原发性神经退行性病变，allo-HSCT 无法改善神经退行性病变。该型约占 ARO 的 5%^[6]。国内尚无该基因突变导致骨硬化症的报道。

SNX10: 编码分选连接蛋白 10，其通过磷酸肌醇结合 PX 结构域定位于溶酶体，参与溶酶体的运输和融合。该结构域还与质子泵 ATP 酶相互作用，与囊泡内 H⁺ 转运有关。该型约占 ARO 的 4.5%^[6]，迄今我国仅 1 例报道^[26]。

CA II: 编码碳酸酐酶 II，主要催化 CO₂ 和 H₂O 生成 H⁺ 和 HCO₃⁻。CA II 基因突变可导致破骨细胞泌 H⁺ 功能障碍。CA II 基因在骨骼、肾脏和大脑中高度表达。CA II 缺陷患者存在骨硬化症、肾小管酸中毒和脑钙化三联临床表现。该型占 ARO 病例小于 1/10 万^[6]，目前我国仅报道 3 例由此突变导致的中间型骨硬化症^[36, 41]。

TNFRSF11A: 编码 RANK, 其表达于破骨细胞前体细胞和破骨细胞表面, 对破骨细胞的分化和成熟起重要作用。TNFRSF11A 基因突变, 可导致细胞膜上 RANK 表达下降或结构异常, 核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路受阻, 破骨细胞分化和成熟障碍, 表现为破骨细胞数量减少。该型约占 ARO 的 4.5%^[6], 目前国内仅1例报道^[40]。

TNFSF11: 编码 RANKL, 其由成骨细胞合成分泌, 与 RANK 结合, 促进破骨细胞分化和成熟。TNFSF11 基因失能突变可使 RANKL 合成减少, NF- κ B 信号通路下调, 引起破骨细胞分化和成熟障碍, 破骨细胞显著减少。由于成骨细胞来源于骨髓间充质干细胞, 故对于此型, allo-HSCT 无效。该型约占 ARO 的 2%^[6]。

诊断与鉴别诊断

根据临床表现、体格检查 (包括神经专科检查) 和典型 X 线影像学征象可临床诊断骨硬化症。同时应全面了解患者的出生史、个人史、家族史以及父母亲是否近亲婚配等。致病基因突变检测可以明确分子诊断、疾病分型和预后, 并指导治疗。

骨硬化症需要与以下疾病进行鉴别: 氟骨症、骨髓纤维化、进行性骨干发育不良、肥大性骨关节病、Erdheim-Chester 病、畸形性骨炎、成骨性转移性骨肿瘤 (如前列腺癌、乳腺癌、肺腺癌、卵巢印戒细胞癌等), 以及其他类型的高骨量疾患。根据患者的家族史、临床表现以及典型的影像学特征与上述疾病的鉴别一般不难。要注意与低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (low density lipoprotein receptor-protein 5, LRP5) 基因突变导致常染色体显性遗传骨硬化症 1 型 (ADO-I, MIM: 607634), 以及与硬骨抑素 (sclerostin, SOST) 基因突变导致骨内膜骨肥厚症 (van Buchem disease, MIM: 239100) 或硬化性骨狭窄症 (sclerosteosis, MIM: 269500) 的鉴别, 上述3种类型的骨硬化症是由于成骨细胞功能增强, 导致骨形成显著增加, 但不会出现病理性骨折和贫血等。骨硬化症的常规诊疗流程见图 2。

治 疗

骨硬化症临床表现差异大, 应根据疾病的致病基因和严重程度等选择合适的治疗方法。目前, allo-HSCT 是唯一能治愈骨硬化症的手段, 主要用于治疗恶性型骨硬化症。2000 年 FDA 批准干扰素 γ -1b 用于治疗恶性型骨硬化症, 但治疗效果个体差异很大^[58-59]。国际骨硬化症工作组推荐糖皮质激素可作为无条件进行造血干细胞移植的恶性型骨硬化症患者的二线治疗方案^[3]。而对于良性型, 则以对症支持治疗为主。多学科合作综合治疗模式可提高骨硬化症患者的长期生存质量。其他治疗手段, 如基因治疗等目前尚处于动物实验阶段。

生活方式管理

骨硬化症患者不必限制钙及维生素 D 的摄入, 亦无其他饮食禁忌。结合临床经验及国际骨硬化症工作组意见, 建议患者血清 25 羟基维生素 D 水平应保持在 30 ng/mL 以上, 同时保证充足的元素钙摄入^[3]。骨硬化症患者存在高骨折风险, 因此应该避免对抗性运动、预防跌倒及规避其他骨折危险因素。患者应注重口腔卫生并定期进行口腔检查, 以预防和早期干预口腔并发症。

异基因造血干细胞移植

破骨细胞来源于造血干细胞, 故可通过造血干细胞移植重建患者的破骨细胞以改善骨硬化症状、恢复骨髓造血以及减少髓外造血。allo-HSCT 是目前唯一能治愈骨硬化症的手段^[60-62]。早期诊断、尽早移植, 可以避免出现因神经卡压造成的视力受损等不可逆的并发症。临床需注意的是: allo-HSCT 无法改善神经系统退行性病变; 对非破骨细胞来源基因突变 (如 TNFSF11 基因) 引起的骨硬化症患者, allo-HSCT 无治疗作用; 对伴肾小管酸中毒型 (CA II 基因突变), allo-HSCT 可改善骨硬化症状、防止大脑钙化, 但无法逆转已经发生的肾脏损害。鉴于骨硬化症患者临床表现差异大, 应依据疾病类型、危险因素和供体类型等决定是否移植或是否紧急移植。

移植适应证: allo-HSCT 是目前恶性型骨硬化症的首选治疗方法, 也用于治疗部分中间型骨硬化症^[9]。

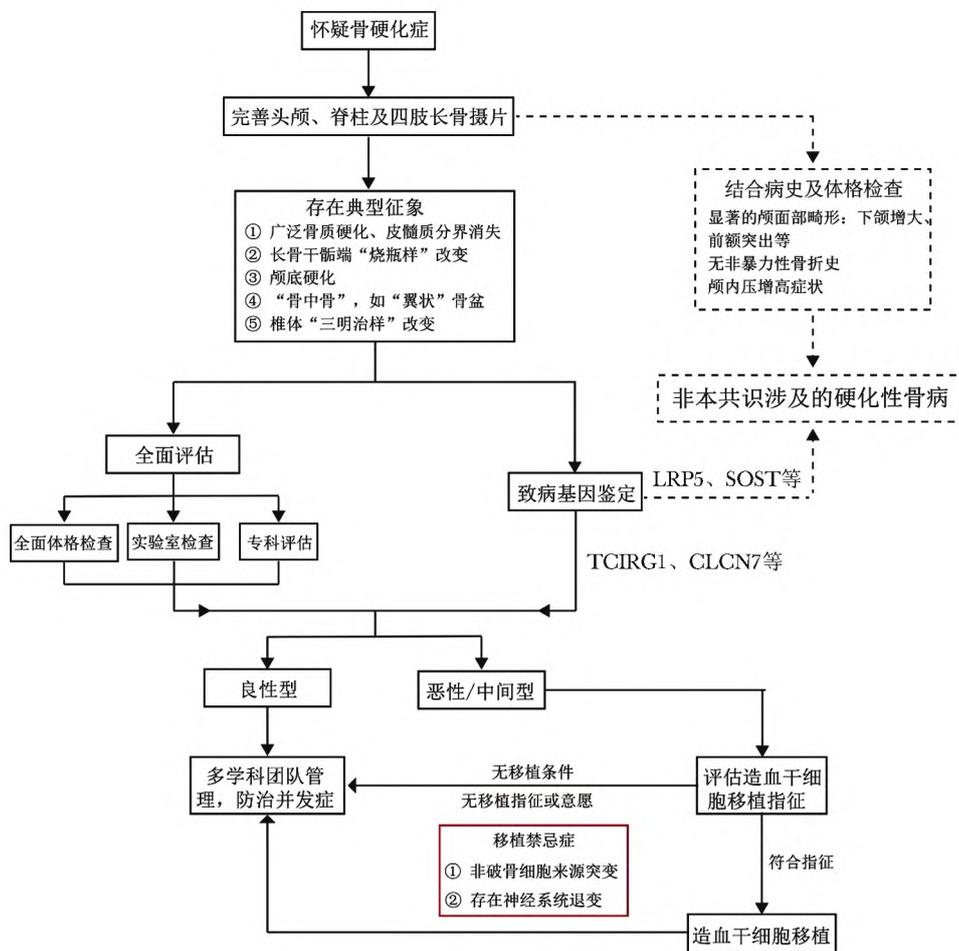


图 2 遗传性骨硬化症诊疗路径
 Fig 2 Diagnostic algorithm of osteopetrosis

严重的造血衰竭（依赖输血）或即将失明是 allo-HSCT 的绝对和紧急适应证；其他骨硬化症相关并发症严重影响生命质量，如存在轻微创伤导致多发骨折、严重骨畸形（尤其是颅面部）、反复细菌感染或诸如脑积水、小脑扁桃体下疝以及颅神经卡压等神经系统病变是 allo-HSCT 的相对适应证^[9]。骨硬化症的血液系统表现包括轻度贫血不伴髓外造血，也可进展为贫血、血小板减少、输血依赖髓外造血（肝脾肿大）。视神经卡压晚期可发生视神经萎缩，甚至失明，但在此种情况下造血干细胞移植往往难以挽救严重受损的视力。临床应对造血衰竭程度、髓外造血情况、视神经受损严重度以及供体类型等综合评估，决定移植时机。对于存在 TCIRG1、CLCN7、SNX10 或 TNFRSF11A 等基因突变尚未出现造血衰竭和颅神

经卡压等症状的患者来说，决定是否接受 allo-HSCT 显得尤为困难。由于临床症状和移植风险将随着时间的推移而增加，故 allo-HSCT 仍可被推荐用于此类患者，但需要与患者及其家属充分沟通利弊。

遗传性骨硬化症的分型和 allo-HSCT 指征见表 2。移植禁忌证：（1）TNFSF11 等非破骨细胞来源的基因突变型；（2）伴有神经系统退行性病变（包括所有 OSTM1 双等位基因突变和近 50% CLCN7 双等位基因突变）是 allo-HSCT 的绝对禁忌证^[8-9]。allo-HSCT 能改善神经卡压症状，但不能逆转神经系统退行性病变。对于伴神经系统症状的 CLCN7 双等位基因突变患者，鉴别是否为神经系统退行性病变有时存在一定难度。生长发育迟缓、喂养困难、非低钙性抽搐、脑电图异常、

表2 遗传性骨硬化症的临床分型和异基因造血干细胞移植指征

Table 2 Clinical classification and allogenic hematopoietic stem cell transplantation indications of osteopetrosis

分型	临床表现	遗传方式	常见致病基因	破骨细胞数量	allo-HSCT 指征
恶性型	多在1岁前起病,全身骨质硬化、病理性骨折、颅神经卡压症状(视神经为主)、骨髓造血衰竭以及反复感染,疾病重,进展快,未经治疗多在2岁前死亡	几乎为AR	TCIRG1	正常/增多	有
			CLCN7	正常/增多	部分有*
			OSTM1	正常/增多	无
			SNX10	正常/增多	有
			TNFRSF11A (RANK)	减少	有
			TNFSF11 (RANKL)	减少	无
中间型	1至10岁间起病,临床表现不及恶性型,但仍严重。主要表现为病理性骨折和颅神经卡压症状	AD或AR	CLCN7	正常/增多	目前没有定论,根据临床症状、供体类型和患者意愿等综合决定
			TCIRG1	正常/增多	
			SNX10	正常/增多	
			TNFRSF11A	减少	
			TNFSF11	减少	
良性型	多在青少年或成年起病,临床表现异质性较大,主要表现为病理性骨折或骨髓炎	AD	CA II	正常/增多	无
			CLCN7	正常/增多	

allo-HSCT: 异基因造血干细胞移植; AD: 常染色体显性遗传; AR: 常染色体隐性遗传; * 排除神经系统退行性病变的患者可行造血干细胞移植

颅脑MRI等影像学异常对神经系统退行性病变的诊断有提示作用。严重感染、肺动脉高压和颅内压增高是allo-HSCT的相对禁忌证。

供体选择: 恶性型骨硬化症一经确诊,应尽快进行HLA高分辨率配型(HLA-A、-B、-C、-DRB1和-DQB1位点),尽早移植对于提高长期生存质量尤为重要。同胞全相合供体(matched sibling donor, MSD)是公认的最佳供体,其次为亲缘全相合供体(matched family donor, MFD)。对于无MSD和MFD的患者,应尽快寻找非亲缘全相合供体(matched unrelated donor, MUD)。对于无MSD和MFD且疾病迅速进展的恶性婴儿型,可考虑尽快行亲缘半相合移植(haploidentical donor, Haplo)。需注意的是在寻找亲缘供体时应考虑疾病的遗传特征,对亲缘供体进行必要的基因排查。

干细胞来源: 欧洲血液与骨髓移植学会(European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT)推荐首选骨髓作为干细胞来源,其次为外周血干细胞^[9]。因骨硬化症易发生植入失败和造血重建延迟,故不推荐脐带血作为干细胞来源^[63]。

预处理方案: 骨硬化症患者接受allo-HSCT易发生植入失败^[61],故预处理方案应具备足够的清髓性和免疫抑制。因移植后易发生肝静脉闭塞症(veno-occlusive disease, VOD)和肺动脉高压等并发症^[64-65],应尽可能减低预处理毒性。两者之间较难平衡。白消安(根据体质量或清髓性AUC调整剂量使用4d)+环磷酰胺(200 mg/kg)是经典的清髓性预处理方案,但预处理相关毒性较大,尤其是VOD发生风险高。近些年来采用氟达拉滨替代环磷酰胺减少预处理毒性,但需警惕移植后混合嵌合状态。对非亲缘供体和亲缘不全相合供体增加塞替派减少植入失败。对于具有危险因素(严重髓外造血、严重肝脾肿大、脑积水、肺动脉高压、感染和年龄>1岁或二次移植等)不能耐受标准预处理的患者,采用苏消安(treosulfan)替代白消安的减低毒性预处理。目前EBMT推荐根据供体类型和危险因素调整预处理方案^[8-9, 66]: (1) MSD: 白消安(清髓性)+氟达拉滨(160 mg/m²); (2) MFD: 白消安(清髓性)+氟达拉滨(160 mg/m²)±塞替派(10 mg/kg); (3) MUD: 白消安(清髓性)+氟达拉滨(160 mg/m²)+塞替派(10 mg/kg); (4) Haplo: 白消安(清髓性)+氟达拉滨

(160 mg/m²) + 塞替派 (15 mg/kg); (5) 减低毒性预处理: 苏消安 (<0.5 m²: 30 g/m²; 0.5~1.0 m²: 36 g/m²; ≥1 m²: 42 g/m²) + 氟达拉滨 (160 mg/m²) + 塞替派 (10 mg/kg)。

上述药物使用剂量按患者体表面积或体质量计算。

移植物抗宿主病预防: 鉴于甲氨蝶呤的肝脏毒性和移植物毒性, EBMT 推荐环孢素 A+霉酚酸酯作为移植物抗宿主病的预防方案^[8-9, 66]。对于非MSD移植, 建议加用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白或抗人T细胞免疫球蛋白或CD52单抗。对于Haplo移植, 目前主要有2种方案预防移植物抗宿主病: 体外去T (ex-vivo T cell-depletion, TCD) 和环磷酰胺后置 (post-transplant cyclophosphamide, PT-CY), 因TCD存在一定植入失败风险, EBMT更推荐PT-CY。

移植后并发症防治: 骨硬化症患者移植过程比较容易发生VOD和肺动脉高压, 而且需要特别注意移植后高钙血症的发生。

VOD, 恶性骨硬化症多婴幼儿起病, 是发生VOD的高危群体。白消安联合环磷酰胺的清髓性预处理增加了VOD发生风险。即使预处理采用氟达拉滨替代了环磷酰胺, VOD的发生率仍高, 应高度警惕并积极防治。加强利尿和保持液体平衡等支持治疗可预防VOD。去纤苷是目前欧美国家唯一批准的重度VOD治疗用药, 但我国大陆地区尚未获批。既往文献报道去纤苷可有效预防骨硬化症患者移植后VOD的发生^[64]。但近期的临床随机对照研究提示预防性使用去纤苷并不能降低移植后30d的无VOD生存率^[67]。鉴于去纤苷增加出血风险, 目前欧洲药品管理局不推荐使用去纤苷预防VOD。

肺动脉高压, 恶性骨硬化症患者易发生急性肺动脉高压, 常发生于移植后90d内。临床可表现为低氧血症和/或呼吸急促, 应完善心电图、心脏彩色多普勒超声 (是否有右心扩大、三尖瓣反流等) 甚至心导管检查以明确诊断。若疑似肺动脉高压, 应立即予以持续吸氧、硫酸镁和利尿治疗。若高度怀疑或明确诊断肺动脉高压, 应予以波生坦、西地那非等药物治疗。

高钙血症: 移植后破骨细胞功能恢复, 发挥溶骨作用, 骨钙释放, 可引发高钙血症, 甚至发生高钙危象危及生命。EBMT数据提示移植时的年龄>2岁, 移植后高钙血症的发生率明显增高^[68]。高钙血症的临床表现包括厌食、恶心、呕吐、乏力和心动过缓等, 严重者可伴有脱水、嗜睡甚至昏迷。血钙的升高可在移植后的几个月内随时发生, 最早可发生在移植后数天。故建议移植后密切监测血钙水平: 移植100d内每周监测1次、100~180d每3周监测1次、>180d时每3个月监测1次。根据血钙升高水平, 将高钙血症分为轻 (血清总钙<3 mmol/L)、中 (血清总钙3~3.5 mmol/L) 和重度 (血清总钙>3.5 mmol/L)。高钙血症的处理需根据临床症状、血钙水平和血钙升高速度而不同。血钙的急剧升高可引起神志异常, 需积极治疗。无症状或症状轻微的轻度和慢性中度高钙血症不需要立即治疗, 应避免可能加重高钙血症的危险因素 (如容量不足、噻嗪类利尿剂等) 并保证充分水化。有典型临床表现或重度高钙血症 (血清总钙>3.5 mmol/L), 建议积极治疗, 包括静脉给0.9%氯化钠注射液、呋塞米利尿、糖皮质激素、降钙素、双膦酸盐或地舒单抗等药物, 甚至透析治疗。高钙血症的处理详见多学科综合管理的内分泌科 (骨病专科) 章节。

移植疗效: 早期的EBMT和国际骨髓移植研究中心 (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR) 的数据显示骨硬化症患者接受MSD移植的5年生存率为62%~73%, 而替代供体 (非亲缘供体和亲缘不全相合供体) 移植的5年生存率只有24%~43%, 植入失败和早期预处理相关毒性是死亡的主要原因^[61, 68]。近些年, 随着造血干细胞移植技术的发展 (如基于药代动力学的静脉白消安、氟达拉滨代替环磷酰胺减少预处理毒性以及塞替派增加植入等), allo-HSCT治疗骨硬化症的治疗效果得到了不断提高, 尤其是在替代供体移植方面已取得了显著进展。EBMT近期数据显示MSD、MUD和Haplo移植治疗骨硬化症的5年无病生存率分别上升至88%、80%和66%。近年陆续有小样本

量的研究报告 TCD 或 PT-CY 的 Haplo 移植模式治疗骨硬化症的安全性和有效性^[69-74]，植入失败和混合嵌合仍是值得关注的问题。北京儿童医院近期报道 27 例骨硬化症患者接受白消安、环磷酰胺联合氟达拉滨的非 TCD 和非 PT-CY 的 Haplo 移植，总体生存率达 73.9%，主要死亡原因是肺出血和肺部感染^[13]。

造血干细胞移植在中间型骨硬化症中的应用：中间型骨硬化的严重程度虽不及恶性型，但仍可出现贫血、肝脾肿大、骨髓炎、反复脆性骨折等不良结局，显著影响患者的生活质量甚至生命^[75]。Stepensky 等^[76] 关注了 7 例大龄（5~30 岁）中间型骨硬化症患者移植前后的变化。移植前，上述患者饱受反复脆性骨折、颌骨骨髓炎、视力或听力障碍，甚至造血衰竭等严重并发症的困扰，最终选择 allo-HSCT。移植后，1 例患者因植入失败死亡，其余患者截至末次随访（1~8 年）移植均植入稳定，临床表现显著改善且生活质量明显提高。鉴于移植风险将随着年龄增大而增高^[9]，同时中间型骨硬化症患者易发生多发脆性骨折、骨髓炎、贫血等并发症，因此在充分权衡利弊后可考虑行 allo-HSCT。

药物治疗

干扰素 γ -1b (interferon gamma 1b, IFN- γ 1b)：既往研究显示破骨细胞介导的骨吸收过程依赖于超氧化物，而骨硬化症患者超氧化物的产生存在缺陷，IFN- γ 1b 能促进超氧化物合成，因此可考虑用于治疗骨硬化症^[77]。Key 等^[58] 给予恶性型骨硬化症患者 IFN- γ 1b 每周 3 次，每次 1.5 μ g/kg 皮下注射。治疗 18 个月后，组织学检查显示小梁骨面积较治疗前缩小、骨髓腔面积明显增加，同时血红蛋白浓度显著改善。然而，IFN- γ 1b 的治疗效果存在很大差异，1 例患者甚至在用药后发生骨髓抑制^[59]。此外，IFN- γ 1b 疗程以及是否能改善患者的远期预后仍有待明确。

糖皮质激素：糖皮质激素促进成骨细胞分泌大量 RANKL 并抑制护骨素 (osteoprotegerin, OPG) 合成，使得 RANKL/OPG 升高，进而促进破骨细胞的成熟和分化，因此可用作骨硬化症的治疗^[78]。Reeves 等^[79] 采用每日 1~2 mg/kg 泼尼

松对 4 例恶性型骨硬化症患者进行干预。经过治疗，患儿肝脾肿大、贫血、血小板减少均较前好转，同时外周血原始细胞数量亦较前减少。值得注意的是，其中 3 例患者在停药或减量后出现了不同程度的病情反跳。尽管国际骨硬化症工作组推荐将糖皮质激素作为无移植条件患者的二线治疗手段，但糖皮质激素治疗是否能改善患者的远期预后仍需进一步证实。鉴于骨硬化症患者本身伴有骨质矿化缺陷，可发生低钙血症和佝偻病，应综合考虑糖皮质激素的不良作用，目前没有足够的证据支持在骨硬化症患者中常规使用糖皮质激素。

多学科综合管理

骨硬化症患者会发生多脏器的并发症，除了造血干细胞移植专科医生外，还需要内分泌科（骨病专科）、眼科、口腔科、骨科、神经内科、神经外科、耳鼻喉科和肾脏科等科室的专科医生给予综合治疗，从而提高长期生存质量。

内分泌代谢科（骨病专科）：骨硬化症患者破骨细胞功能缺陷，骨钙释放减少，可发生低钙血症、低钙性惊厥，甚至佝偻病。这些并发症的发生都与机体矿物质代谢失衡有关，需要内分泌科医生指导钙剂、维生素 D 或活性维生素 D 的治疗，并监测骨骼发育情况。骨硬化症患者合并低钙血症或继发性甲状旁腺功能亢进症应首选钙剂和普通维生素 D 治疗，建议维持血清 25 羟基维生素 D 水平 >30 ng/mL^[3]，必要时可以使用活性维生素 D。

在 allo-HSCT 后，需要特别注意高钙血症的发生。主要治疗措施包括水化、利尿，以及使用糖皮质激素、降钙素、双膦酸盐或地舒单抗等药物。高钙血症是接受 allo-HSCT 后常见的并发症，目前发病机制仍不明确，考虑可能与供体干细胞植入后，受体体内产生野生型破骨细胞并在骨硬化症内环境的作用下过度激活骨吸收有关。高钙血症可在移植后数月内的任何时间点（2~270 d）发生，其严重程度因人而异^[80-82]。因此，EBMT 建议在此期间予以患者低钙、低磷饮食。高钙危象在移植后的患者中亦不少见，高龄与高骨量是主要危险因素^[9, 81, 83]。遗传性骨硬化症移植后高

钙血症近年才引起学界的重视,目前相关的治疗经验仍不足,只能根据常规高钙血症及高钙危象的治疗措施进行治疗。对于发生高钙危象的患者,首先应予以0.9%氯化钠注射液充分静脉水化(可酌情辅以口服补液)以快速纠正容量不足,保证患者的尿量达到100~150 mL/h(儿童患者水化量约为每天2 000~3 000 mL/m²),同时密切监测,避免容量负荷过大;循环容量不足纠正后可考虑给予呋塞米20~40 mg(儿童0.5~1.0 mg/kg),增加尿钙排出。此外,还需应用骨吸收抑制剂:(1)降钙素:降钙素可以直接抑制破骨细胞从而减少骨钙入血。可给予患者鲑降钙素4~8 IU/kg每8~12小时皮下或肌肉注射一次,必要时可给予静脉滴注,疗程48~96 h,此后降钙素的治疗效果将会有所减弱。(2)静脉滴注双膦酸盐:帕米膦酸、唑来膦酸等含氮双膦酸盐主要通过抑制甲羟戊酸通路从而抑制破骨细胞功能并诱导破骨细胞凋亡从而达到抑制骨吸收、降低血钙的目的。可酌情给予帕米磷酸(儿童每次0.3 mg/kg,成人60~90 mg/次)或唑来膦酸(儿童每次0.05 mg/kg,成人5 mg/次)静脉滴注,必要时可在3~4周后重复给药。初次使用静脉双膦酸盐容易发生急性期反应,可表现为发热、乏力、关节痛、肌痛等,必要时可服用对乙酰氨基酚以缓解上述症状;此外,由于静脉双膦酸盐作用强,易发生低钙血症。双膦酸盐经肾排泄,患者肌酐清除率<35 mL/min应禁用。由于高钙血症易造成肾小管损伤,同时双膦酸盐也存在引起急性肾小管坏死的风险(罕见),因此双膦酸盐应在血容量纠正后方可给药。(3)地舒单抗注射液:地舒单抗是新型的骨吸收抑制剂,具有较强的降血钙作用,安全性较好,肾功能不全的患者亦可使用。Shroff等^[84]报道了2例接受allo-HSCT并在移植后发生了高钙危象的TNFRSF11A突变患者。最初患者接受了降钙素、糖皮质激素、帕米膦酸甚至血液透析治疗,但均治疗效果甚微。在分别采用0.27、0.13 mg/kg地舒单抗单次皮下给药后,患者的血钙水平分别在2 d和12 h内恢复正常。EMBT推荐临床医生可考虑采用0.1 mg/kg的起始剂量对高钙危象进行干预^[9]。此

外,还可以酌情考虑使用糖皮质激素(每日泼尼松60 mg,儿童2 mg/kg)以减少肠钙吸收。对于上述治疗无效的患者,考虑采用血液透析,以尽快纠正高钙血症。

眼科:眼部并发症在恶性婴儿型骨硬化症患者中发生率比较高,且表现较为严重。在非恶性型中也时有发生。最常见的并发症为视神经萎缩,可导致视力受损。主要发病机制为视神经孔狭窄对视神经形成压迫,其他因素包括视网膜变性、视神经髓鞘损伤等。全面细致的眼科检查结合VEP可以在早期发现视功能的障碍,为早期干预提供依据。眼眶CT检查可评估视神经管是否对视神经造成压迫。视网膜电流图可协助鉴别病变来源于视网膜还是视神经。有些无症状患者可存在缓慢进展性的视力下降,需要引起重视。

口腔科:骨硬化症患者可伴有多种口腔科问题,包括牙齿发育不全、牙齿萌出延迟、牙釉质发育不全、牙冠和牙根畸形、早期龋齿导致的牙齿缺失和骨髓炎等。骨硬化症患者骨髓炎好发于下颌骨,通常发生在牙源性感染和口腔手术后,处理较棘手,外科清创术和抗生素是治疗的主要手段。骨硬化症患者拔牙应谨慎,手术本身可导致感染、愈合不良甚至颌骨坏死,此外龋齿也可能是骨髓炎的前兆。应定期口腔科随访,保持口腔卫生,预防、早期识别和处理口腔相关并发症。

骨科:骨硬化症患者易发生病理性骨折,多见于CLCN7基因突变致ADO,通常累及长骨,如股骨近端。因同时存在骨质硬化和骨脆性增加,术中钻孔和内固定等难度大,且易发生医源性骨折;术后可发生骨重建缺陷、再骨折和骨髓炎等;骨科手术难度和风险显著增加。对于此类患者的骨折尽可能选择非手术保守治疗,应密切关注骨折延迟愈合、不愈合以及畸形愈合。骨关节炎在CLCN7突变致ADO成人患者中亦常见^[48],因此应给予患者及时的对症治疗及生活方式指导。

神经科:骨硬化症最常见的神经系统并发症为颅神经卡压症状,其次为神经系统退行性病变。两者的鉴别见本文中神经系统检查部分。恶性型的神经卡压症状多累及视神经,良性型则多累及面神经,其次为听神经。虽然存在一定的手术风

险,目前一些临床经验证实视神经减压术和视神经鞘开窗术可以改善视功能,面神经和听神经减压术可改善相关临床症状^[3]。颅骨增厚,尤其是颅底骨质增厚,可导致颅骨容量的减少,引起颅内压升高、后颅窝狭窄、脑积水、颅缝早闭、Arnold-Chiari畸形(小脑扁桃体下疝畸形)等^[9]。因此,对于骨硬化症患者,需神经内科和神经外科医生一起合作,识别神经系统病变类型,并给予针对性干预。

耳鼻喉科: 骨硬化症患者听力损害的主要原因是外源性骨性压迫导致感音神经性聋,其他病因包括中耳炎反复发作、咽鼓管骨性段狭窄、圆窗和椭圆窗的闭塞,听小骨的固定或骨化等引起的传导性聋。此外,骨的重建障碍会导致面中部骨腔扩大受限,造成鼻腔结构狭窄和扭曲,鼻窦气化不良,从而引发慢性鼻塞、鼻漏和强迫性张口呼吸,降低生命质量。但这些症状部分可随增龄而改善。

肾脏科: CA II 基因突变致骨硬化症患者表现为肾小管酸中毒和颅脑钙化。颅脑钙化可能是代谢性酸中毒导致的并发症,部分患者智力受到影响。所以及早诊断和纠正酸中毒尤其重要。确诊后应予碳酸氢钠及枸橼酸合剂(枸橼酸和枸橼酸钾)治疗,使酸中毒得到控制,监测血钙、尿钙和血气分析,密切关注药物治疗效果。

康复科: 骨硬化症患者容易发生脆性骨折,建议在康复科医生的指导下开展防跌倒训练。对于已经接受骨折手术治疗的,应该在康复科医生的指导下进行功能锻炼,以避免创伤性关节炎等骨折相关并发症的发生。

妇产科/生殖医学科: 具有遗传性骨硬化症高风险的女性怀孕后应做产前诊断。一般选择在妊娠11~13周,行羊膜穿刺取绒毛组织;或在妊娠第16~24周取羊水细胞;或妊娠23周后取脐血,提取DNA后,进行致病基因突变检测,以确定是否终止妊娠。随着人工辅助生殖技术的快速发展,目前已可通过胚胎植入前遗传学诊断技术在体外对胚胎的遗传物质进行分析,选择无遗传学缺陷的胚胎植入母体,因此对指导遗传性骨硬化症患者以及突变基因携带者优生优育具有重要的临床

应用价值。

其他治疗

遗传性骨硬化症是一组来源于造血细胞的单基因遗传病,基因治疗是未来治疗的重要方向。基于自体造血干细胞移植的基因治疗能够大大降低移植抗宿主病等移植相关并发症的发生风险,同时也能解决患者配型困难的问题。目前基因治疗骨硬化症已在动物模型中取得成功^[85]。2020年,火箭制药发起了一项基于转基因技术治疗恶性型遗传性骨硬化症的I期临床研究,但该研究已于2021年5月中止,具体原因不详。对于TNFSF11基因缺陷的骨硬化症,理论上可以采用重组可溶性RANKL进行治疗。目前已在TNFSF11基因敲除小鼠中观察到RANKL系统给药1个月后对骨质硬化的改善作用^[86]。良性型骨硬化症主要由CLCN7单等位基因突变导致,RNA干扰(RNA interference)可能是未来治疗的方向。目前,已有研究利用小鼠模型成功模拟了CLCN7基因突变致ADO的表型,并采用小干扰RNA(small interfering RNA)沉默突变序列从而改善了小鼠模型的骨质硬化表型^[87-88]。

总 结

遗传性骨硬化症是一组罕见的单基因遗传代谢性骨病。主要致病基因是CLCN7和TCIRG1,其突变引起破骨细胞功能缺陷或数量减少,造成骨吸收障碍,导致骨质硬化、骨脆性增加,发生病理性骨折,甚至出现骨髓衰竭或死亡等。临床表现具有异质性,分为恶性型、中间型和良性型。典型影像学特性为广泛性骨质增厚,可见“骨中骨”“三明治样椎体”和长骨干骺端的“烧瓶样改变”等。临床诊断骨硬化症后,应尽快进行致病基因检测,从而指导治疗。allo-HSCT是目前治疗恶性型和部分中间型骨硬化症的唯一治愈方案。对于良性型患者,则以对症支持治疗为主。多学科合作综合治疗模式可提高骨硬化症患者的长期生存质量。

本文是根据以往临床诊治病例的经验,结合国内外对遗传性骨硬化症的临床研究和相关文献,就临床特征、基因诊断、治疗及预后制定的临床

诊治共识。期待本共识有助于加深我国临床医生对遗传性骨硬化症的认识并提高疾病的诊治水平。

参 考 文 献

- [1] He AS. Röntgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung [J]. Munch Med Wochenschr, 1904, 51: 365-368.
- [2] Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, et al. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function [J]. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9: 522-536.
- [3] 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: 3111-3123.
- [4] 柯耀华, 章振林. 骨硬化症致病基因研究进展 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2010, 3: 122-127.
- [5] 庞倩倩, 董进, 夏维波. 骨硬化症研究进展 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2014, 7: 82-90.
- [6] Palagano E, Menale C, Sobacchi C, et al. Genetics of osteopetrosis [J]. Curr Osteoporos Rep, 2018, 16: 13-25.
- [7] Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis [J]. Orphanet J Rare Dis, 2009, 4: 5.
- [8] Lankester AC, Albert MH, Booth C, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity [J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56: 2052-2062.
- [9] Schulz A, Moushous D, Steward CG, et al. Osteopetrosis: consensus guidelines for diagnosis, therapy and followup [J/OL] (2022-12-25) [2023-08-13]. <https://esid.org/layout/set/print/content/view/full/14267>.
- [10] Cao W, Wei W, Wu Q. Ophthalmic phenotype of TCIRG1 gene mutations in Chinese infantile malignant osteopetrosis [J]. BMJ Open Ophthalmol, 2018, 3: e000180.
- [11] Liang H, Li N, Yao RE, et al. Clinical and molecular characterization of five Chinese patients with autosomal recessive osteopetrosis [J]. Mol Genet Genomic Med, 2021, 9: e1815.
- [12] Zhang XY, He JW, Fu WZ, et al. Novel mutations of TCIRG1 cause a malignant and mild phenotype of autosomal recessive osteopetrosis (ARO) in four Chinese families [J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38: 1456-1465.
- [13] 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: 314.
- [14] 胡彬, 曾秉辉, 胡悦林, 等. 一例罕见的新的TCIRG1基因杂合性突变引起的婴儿恶性石骨症 [J]. 中国病理生理杂志, 2015: 1237-1241.
- [15] 刘尊杰, 刘巍巍, 马建荣, 等. TCIRG1基因突变致兄妹婴儿恶性石骨症暨文献复习 [J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 31: 173-177.
- [16] 欧明林, 薛雯, 邹同祥, 等. 应用全外显子组测序技术筛查罕见石骨症致病基因 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39: 10-13.
- [17] 潘良武, 杨樵, 陈晗, 等. TCIRG1基因新发突变致婴儿恶性石骨症一例 [J]. 新医学, 2022, 53: 297-300.
- [18] 秦茂权, 吴敏媛, 王彬, 等. CD+34细胞分选的无血缘相关供者造血干细胞移植成功治疗儿童石骨症1例 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2007, 12: 150-152, 164.
- [19] 尚丽娜, 张欢欢, 蒋益, 等. TCIRG1基因突变致婴儿恶性型骨硬化症的临床表现及家系分析 [J]. 临床检验杂志, 2022, 40: 225-228.
- [20] 汪纯, 何进卫, 傅文贞, 等. TCIRG1基因突变致常染色体隐性遗传性骨硬化症的临床表现及家系分析 [J]. 中国全科医学, 2011, 14: 4070-4072.
- [21] 王敏, 陈天平, 金玲, 等. 一个婴儿恶性石骨症家系的TCIRG1基因突变分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34: 377-381.
- [22] 薛露, 王玥, 王丹, 等. 婴儿恶性石骨症1例及TCIRG1基因新突变分析 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2020, 25: 359-361.
- [23] 张霖. TCIRG1基因新发插入突变致幼儿型石骨症1例报告 [J]. 临床儿科杂志, 2016, 34: 43-45.
- [24] 张潇潇, 陆敏, 吴蓓蓉, 等. TCIRG1基因突变致婴儿恶性石骨症1例并文献复习 [J]. 中国循证儿科杂志, 2018, 13: 367-372.
- [25] 钟志娟, 张凝, 张国珍, 等. TCIRG1基因突变致恶性型骨硬化症一例报告 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13: 249-254.
- [26] 周婷, 曾彩霞, 席琼, 等. SNX10基因突变致婴儿恶性石骨症1例并文献复习 [J]. 中南大学学报(医学版), 2021, 46: 108-112.
- [27] Cao WH, Wei WB, Yu G, et al. Complex

- heterozygous mutation in the T-cell immune regulator 1 gene associated with severe ocular characteristics of osteopetrosis in an infant [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131: 354-356.
- [28] Chan MH, Wong K, Chan IH, *et al.* Specific biochemical markers of bone metabolism and cytokine study confirm the diagnosis of malignant infantile osteopetrosis at birth using cord blood sample [J]. *Pathology*, 2005, 37: 51-55.
- [29] Chen CJ, Chao TY, Chu DM, *et al.* Osteoblast and osteoclast activity in a malignant infantile osteopetrosis patient following bone marrow transplantation [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004, 26: 5-8.
- [30] Jaing TH, Hsia SH, Chiu CH, *et al.* Successful unrelated cord blood transplantation in a girl with malignant infantile osteopetrosis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121: 1245-1246.
- [31] Lam CW, Tong SF, Wong K, *et al.* DNA-based diagnosis of malignant osteopetrosis by whole-genome scan using a single-nucleotide polymorphism microarray: standardization of molecular investigations of genetic diseases due to consanguinity [J]. *J Hum Genet*, 2007, 52: 98-101.
- [32] Lin WD, Wang CH, Wu KH, *et al.* Identification and characterization of mutations in the CLCN7 gene in a taiwanese patient with infantile malignant osteopetrosis [J]. *Pediatr Neonatol*, 2016, 57: 155-157.
- [33] Wu P, Cai Z, Jiang WH, *et al.* Two novel mutations in TCIRG1 induced infantile malignant osteopetrosis: a case report [J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21: 297.
- [34] Zeng B, Li R, Hu Y, *et al.* A novel mutation and a known mutation in the CLCN7 gene associated with relatively stable infantile malignant osteopetrosis in a Chinese patient [J]. *Gene*, 2016, 576: 176-181.
- [35] Sato S, Zhu XL, Sly WS. Carbonic anhydrase isozymes IV and II in urinary membranes from carbonic anhydrase II-deficient patients [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87: 6073-6076.
- [36] Pang Q, Qi X, Jiang Y, *et al.* Two novel CA II mutations causing carbonic anhydrase II deficiency syndrome in two unrelated Chinese families [J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30: 989-997.
- [37] Borthwick KJ, Kandemir N, Topaloglu R, *et al.* A phenocopy of CA II deficiency: a novel genetic explanation for inherited infantile osteopetrosis with distal renal tubular acidosis [J]. *J Med Genet*, 2003, 40: 115-121.
- [38] 李玲婧, 罗燕. 首诊眼科石骨症 1 例 [J]. *中国中医眼科杂志*, 2020, 30: 217-218, 226.
- [39] Bo T, Yan F, Guo J, *et al.* Characterization of a relatively malignant form of osteopetrosis caused by a novel mutation in the PLEKHM1 gene [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31: 1979-1987.
- [40] Xu Y, Yu X, Huang M. A novel mutation in TNFRSF11A gene causes pediatric osteopetrosis: case report [J]. *BMC Surg*, 2021, 21: 269.
- [41] Yang Y, Tang N, Zhu Y, *et al.* A novel homozygous nonsense mutation in the CA2 gene (c. 368G>A, p. W123X) linked to carbonic anhydrase II deficiency syndrome in a Chinese family [J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36: 589-599.
- [42] Pang Q, Chi Y, Zhao Z, *et al.* Novel mutations of CLCN7 cause autosomal dominant osteopetrosis type II (ADO-II) and intermediate autosomal recessive osteopetrosis (IARO) in Chinese patients [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27: 1047-1055.
- [43] Xue Y, Wang W, Mao T, *et al.* Report of two Chinese patients suffering from CLCN7-related osteopetrosis and root dysplasia [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2012, 40: 416-420.
- [44] Li L, Lv SS, Wang C, *et al.* Novel CLCN7 mutations cause autosomal dominant osteopetrosis type II and intermediate autosomal recessive osteopetrosis [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19: 5030-5038.
- [45] Wang C, Zhang H, He JW, *et al.* The virulence gene and clinical phenotypes of osteopetrosis in the Chinese population: six novel mutations of the CLCN7 gene in twelve osteopetrosis families [J]. *J Bone Miner Metab*, 2012, 30: 338-348.
- [46] Waguespack SG, Hui SL, Dimeglio LA, *et al.* Autosomal dominant osteopetrosis: clinical severity and natural history of 94 subjects with a chloride channel 7 gene mutation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 771-778.
- [47] Bénichou OD, Laredo JD, De Vernejoul MC. Type II autosomal dominant osteopetrosis (Albers-Schönberg disease): clinical and radiological manifestations in 42 patients [J]. *Bone*, 2000, 26: 87-93.
- [48] Wang Z, Li X, Wang Y, *et al.* Natural history of type II autosomal dominant osteopetrosis: a single center retrospective study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 819641.
- [49] 程健豪, 汪纯, 章振林. 氯离子通道蛋白 7 相关骨硬化症 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*,

- 2017, 10: 491-498.
- [50] 陈玮, 雷振平. 小儿石骨症临床与影像分析 (附7例报告) [J]. 实用放射学杂志, 2000, 16: 437-438.
- [51] 王成林, 王立振, 吴政光, 等. 石骨症的临床及X线表现——着重分析7个家族22例 [J]. 中国医学影像技术, 2004, 20: 763-765.
- [52] 周伟文, 何旭升, 刁胜林, 等. 良恶性石骨症的临床及X线分析 [J]. 放射学实践, 2011, 26: 749-752.
- [53] Benecke JE. Facial nerve dysfunction in osteopetrosis [J]. Laryngoscope, 1993, 103: 494-497.
- [54] Bollerslev J, Grøntved A, Andersen PE. Autosomal dominant osteopetrosis: an otoneurological investigation of the two radiological types [J]. Laryngoscope, 1988, 98: 411-413.
- [55] Steward CG. Neurological aspects of osteopetrosis [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2003, 29: 87-97.
- [56] Yu T, Yu Y, Wang J, et al. Identification of TCIRG1 and CLCN7 gene mutations in a patient with autosomal recessive osteopetrosis [J]. Mol Med Rep, 2014, 9: 1191-1196.
- [57] Yuan P, Yue Z, Sun L, et al. Novel mutation of TCIRG1 and clinical pictures of two infantile malignant osteopetrosis patients [J]. J Bone Miner Metab, 2011, 29: 251-256.
- [58] Key LL, Rodriguiz RM, Willi SM, et al. Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma [J]. N Engl J Med, 1995, 332: 1594-1599.
- [59] Kubo T, Tanaka H, Ono H, et al. Malignant osteopetrosis treated with high doses of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 and interferon gamma [J]. J Pediatr, 1993, 123: 264-268.
- [60] Gerritsen EJ, Vossen JM, Van Loo IH, et al. Autosomal recessive osteopetrosis: variability of findings at diagnosis and during the natural course [J]. Pediatrics, 1994, 93: 247-253.
- [61] Orchard PJ, Fasth AL, Le Rademacher J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis [J]. Blood, 2015, 126: 270-276.
- [62] 李想, 王梓媛, 任娜, 等. 造血干细胞移植在骨质疏松症患者血液系统以外的作用 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2022, 15: 545-555.
- [63] Chiesa R, Ruggeri A, Paviglianiti A, et al. Outcomes after unrelated umbilical cord blood transplantation for children with osteopetrosis [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22: 1997-2002.
- [64] Corbacioglu S, Hönig M, Lahr G, et al. Stem cell transplantation in children with infantile osteopetrosis is associated with a high incidence of VOD, which could be prevented with defibrotide [J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 38: 547-553.
- [65] Steward CG, Pellier I, Mahajan A, et al. Severe pulmonary hypertension: a frequent complication of stem cell transplantation for malignant infantile osteopetrosis [J]. Br J Haematol, 2004, 124: 63-71.
- [66] Wynn R, Schulz A. The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies [M]. Cham (CH): Springer 2019.
- [67] Schulz A, Moshous D. Hematopoietic stem cell transplantation, a curative approach in infantile osteopetrosis [J]. Bone, 2023, 167: 116634.
- [68] Driessen GJ, Gerritsen EJ, Fischer A, et al. Long-term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report [J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 32: 657-663.
- [69] Neven B, Diana JS, Castelle M, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for primary immunodeficiencies and inherited disorders in children [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25: 1363-1373.
- [70] Schulz AS, Classen CF, Mihatsch WA, et al. HLA-haploidentical blood progenitor cell transplantation in osteopetrosis [J]. Blood, 2002, 99: 3458-3460.
- [71] Al-Seraihy A, Al-Saedi H, Al-Ahmari A, et al. T-cell replete haploidentical transplantation with reduced post-transplant cyclophosphamide in six children with infantile osteopetrosis [J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56: 1757-1760.
- [72] Bahr TL, Lund T, Sando NM, et al. Haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide following reduced-intensity conditioning for osteopetrosis: outcomes in three children [J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51: 1546-1548.
- [73] Even-Or E, Nasereddin A, Dinur Schejter Y, et al. Haploidentical stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for osteopetrosis and other non-malignant diseases [J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56: 434-441.
- [74] Porta F, Cavagnini S, Imberti L, et al. Partial depletion of TCR alpha/beta (+) / CD19 (+) cells in matched unrelated transplantation of three patients with osteopetrosis [J]. Bone Marrow Transplant,

- 2015, 50: 1583-1585.
- [75] Stattin EL, Henning P, Klar J, *et al.* SNX10 gene mutation leading to osteopetrosis with dysfunctional osteoclasts [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 3012.
- [76] Stepensky P, Grisariu S, Avni B, *et al.* Stem cell transplantation for osteopetrosis in patients beyond the age of 5 years [J]. *Blood Adv*, 2019, 3: 862-868.
- [77] Key LL, Ries WL, Taylor RG, *et al.* Oxygen derived free radicals in osteoclasts: the specificity and location of the nitroblue tetrazolium reaction [J]. *Bone*, 1990, 11: 115-119.
- [78] Chotiyamwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16: 437-447.
- [79] Reeves JD, Huffer WE, August CS, *et al.* The hematopoietic effects of prednisone therapy in four infants with osteopetrosis [J]. *J Pediatr*, 1979, 94: 210-214.
- [80] Mazzolari E, Forino C, Razza A, *et al.* A single-center experience in 20 patients with infantile malignant osteopetrosis [J]. *Am J Hematol*, 2009, 84: 473-479.
- [81] Martinez C, Polgreen LE, Defor TE, *et al.* Characterization and management of hypercalcemia following transplantation for osteopetrosis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45: 939-944.
- [82] Natsheh J, Drozdinsky G, Simanovsky N, *et al.* Improved outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in patients with infantile malignant osteopetrosis using fludarabine-based conditioning [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63: 535-540.
- [83] Gerritsen EJ, Vossen JM, Fasth A, *et al.* Bone marrow transplantation for autosomal recessive osteopetrosis. A report from the Working Party on Inborn Errors of the European Bone Marrow Transplantation Group [J]. *J Pediatr*, 1994, 125: 896-902.
- [84] Shroff R, Beringer O, Rao K, *et al.* Denosumab for post-transplantation hypercalcemia in osteopetrosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367: 1766-1767.
- [85] Lofvall 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: 1395-1404.
- [86] Lo Iacono N, Blair HC, Poliani PL, *et al.* Osteopetrosis rescue upon RANKL administration to Rankl (-/-) mice: a new therapy for human RANKL-dependent ARO [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27: 2501-2510.
- [87] Capulli M, Maurizi A, Ventura L, *et al.* Effective small interfering RNA therapy to treat CLCN7-dependent autosomal dominant osteopetrosis tType 2 [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2015, 4: e248.
- [88] Maurizi A, Capulli M, Patel R, *et al.* RNA interference therapy for autosomal dominant osteopetrosis type 2. Towards the preclinical development [J]. *Bone*, 2018, 110: 343-354.

(收稿日期: 2023-08-13)

参加本共识制定单位与人员

上海交通大学医学院附属第六人民医院骨质疏松和骨病专科 (章振林、汪纯、岳华、李想); 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心血液肿瘤科 (陈静、覃霞); 中国医学科学院北京协和医院内分泌科 (夏维波、李梅); 上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌科 (刘建民); 陆军军医大学附属大坪医院骨质疏松与骨发育中心 (陈林); 中南大学湘雅二医院内分泌科 (袁凌青)

执 笔: 覃霞、章振林、汪纯、李想

学术秘书: 覃霞、李想