

DOI: 10.13376/j.cbls/2019071

文章编号: 1004-0374(2019)06-0596-06

SNX10基因突变对常染色体隐性 骨质硬化症及其并发症的影响

周绪昌, 曹红, 邹军, 王淼*

(上海体育学院运动科学学院, 上海 200438)

摘要: 常染色体隐性骨质硬化症是一种由破骨细胞功能障碍所导致的恶性遗传疾病。该病通常在患儿出生后不久就出现, 具有较高的死亡率。然而, 本病临床表现多样, 并发症复杂, 常出现误诊。因此, 迫切需要深入研究该病的发病机制以更好地服务于临床诊断和治疗, 以提高患者生存率和生存质量。有关常染色体隐性骨质硬化症的分子研究直至 2000 年才开始, 目前发现该病的遗传基础为包括 SNX10 基因在内的 7 种基因突变。该文通过查阅近年来 SNX10 基因与常染色体隐性骨质硬化症及其并发症的相关研究文献, 综述 SNX10 基因突变对破骨细胞骨吸收功能的影响, 为 SNX10 基因调控常染色体隐性骨质硬化症的病理机制研究提供参考。

关键词: SNX10; 常染色体隐性骨质硬化症; 破骨细胞; 骨吸收

中图分类号: R681.4

文献标志码: A

Effect of SNX10 gene mutation on autosomal recessive osteopetrosis and its complications

ZHOU Xu-Chang, CAO Hong, ZOU Jun, WANG Miao*

(School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Abstract: Autosomal recessive osteopetrosis (ARO) is a malignant genetic disease caused by osteoclast dysfunction. The disease usually occurs shortly after the birth of the children. The mortality rate of that is relatively high. Due to various clinical manifestations and complicated complications, the disease is often misdiagnosed. Therefore, further study of the pathogenesis of the disease is necessary to make better clinical diagnosis and treatment better and improve patients' quality of life. The molecular study of ARO did not begin until 2000. The genetic basis of the disease is currently found to be seven genetic mutations including SNX10. In this paper, We summarized the effects of SNX10 gene mutation on bone resorption function of osteoclasts by reviewing the recent studies on SNX10 and ARO and its complications, which can provide a reference for the pathological mechanism study of SNX10 regulating ARO.

Key words: SNX10; ARO; osteoclasts; bone resorption

分拣连接蛋白 (sorting nexins, SNXs) 是一类具有 PX 结构域的蛋白质家族, 目前已发现的家族成员共 34 种。PX 结构域是一种特异性结合磷脂酰肌

醇 (phosphatidylinositol, PI) 的结构域, 该结构域能与 PI 结合将蛋白质锚定到富含 PI 的内体或细胞膜上^[1], 进而参与内体系统的分选和转运, 在正常组

收稿日期: 2018-12-20; 修回日期: 2019-02-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(81871835); 上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(上海体育学院) 11DZ-2261100

*通信作者: E-mail: thomask88@126.com; Tel: 021-51253425

织的发育和稳态中发挥重要作用^[2-3]。SNX10是SNXs家族中结构最简单的成员之一,仅含有一个PX结构域,主要功能是调节胞内分选,参与破骨细胞激活。研究表明,过表达SNX10基因能够诱导巨大液泡的形成,抑制SNX10基因表达可逆转上述表现,提示SNX10基因可能参与调控膜转运和内体稳定^[4]。

常染色体隐性骨质硬化症 (autosomal recessive osteopetrosis, ARO) 是一种罕见的由破骨细胞骨吸收功能障碍导致的致命性遗传疾病。严重的 ARO 通常发生在胎儿或婴幼儿时期,出生发病率约为 25 万分之一,在哥斯达黎加、中东、俄罗斯楚瓦什共和国以及瑞典北部的西博滕省等某些国家或地区高发^[5-6]。早期表现为骨骼极度硬化,并伴有许多严重的临床表现:颅神经功能障碍(耳聋和失明)、全血细胞减少以及严重骨髓衰竭引起的肝脾肿大等^[7]。ARO 的发病主要涉及维持破骨细胞-骨界面(褶皱缘)的酸性 pH 值,其分子基础为基因突变。在 ARO 患者中约有一半携带 TCIRG1 隐性突变基因^[8]。另有 10%~15% 的患者发生 CLCN7 突变,编码氯离子通道^[9]。Pangrazio 等^[10]首次发现,ARO 患者 SNX10 基因位点中 c.212+1G>T 突变,占比约为 4%。这种突变能够通过扰乱破骨细胞褶皱缘的形成进而导致破骨细胞功能障碍^[11]。目前研究显示,SNX10 基因突变位点均集中在 PX 结构域,使得骨吸收功能紊乱从而导致 ARO^[10,12-13];但是,该病的严重程度与 SNX10 基因特定位点突变之间没有明显联系^[10]。近年来,有关 SNX10 基因对 ARO 病变调控机制相关研究也取得了一定的进展,如 Xu 等^[14]从一位携带 SNX10 基因 c.212+1G>T 突变的 ARO 患者体内成功提取出含有 c.212+1G>T 突变的诱导多能干细胞,为 SNX10 依赖型的 ARO 发病机制相关研究提供实验基础。

本文通过查阅近年来 ARO 相关的文献研究,综述 SNX10 基因突变所致 ARO 临床表现和病变机制,为进一步研究 ARO 调控通路和临床治疗等有关研究提供理论参考和依据。

1 SNX10与ARO

1.1 SNX10

SNX10 由一个常规的 PX 结构域和 PX 结构域 C 末端之后的两个 α 螺旋 ($\alpha 4$ 和 $\alpha 5$) 组成,含有 201 个氨基酸。PX 结构域,包括 1 个三链反平行 β 折叠以及 3 个螺旋束和连接 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 螺旋的聚脯氨

酸环,位于第 8 到第 123 个氨基酸,如图 1 所示^[15]。该结构域能够和磷酸肌醇结合将蛋白质锚定到内体膜,通过蛋白质-蛋白质复合物和蛋白质-脂质之间的相互作用参与内体囊泡运载物分选和转运^[16]。研究显示,在破骨细胞中,SNX10 定位于细胞核和内质网,可能参与破骨细胞骨吸收^[17]、巨噬细胞炎症反应^[18]、胃上皮细胞钙磷吸收^[19]等功能发挥。目前关于 SNX10 PX 结构域中多种不同位点突变扰乱破骨细胞骨吸收功能和活性,进而导致 ARO 的研究最为广泛,但是具体作用机制尚不明确。

1.2 ARO

ARO 主要由破骨细胞形成或功能障碍所导致,包括恶性型和中间型两种。恶性型 ARO 胎儿或婴幼儿发病,致死率极高。影像学表现为骨密度增高,可见典型的“骨中骨”和“三明治椎骨”^[20]。临床特征,包括骨髓衰竭引起的全血细胞减少、巨头畸形、脑积水等颅面部改变和失明,以及听力丧失、面神经麻痹和脑积水等神经系统并发症^[21-22]。中间型 ARO 恶性程度低于恶性型 ARO,儿童期起病,病程发展较温和^[23]。因此,其临床表现具有广泛的异质性。良性 ARO 主要以支持治疗为主,恶性 ARO 通常在婴儿时期致命,造血干细胞移植可取得较好的治疗效果,在出现不可逆的神经系统并发症以前的早期诊断尤为重要;但是,造血干细胞移植并不适用于所有基因突变的 ARO 患者,如 TNFSF11 和 OSTM1 基因突变导致的 ARO 患者使用造血干细胞移植治疗效果较差。此外,患者出现神经性退变以后造血干细胞移植治疗效果也较差^[24]。因此,早期的基因诊断对于 ARO 治疗至关重要。1999 年, Li 等^[25]研究表明,小鼠 Atp6i 基因的靶向破坏能够导致严重的 ARO。2000 年, Frattini 等^[8]首次阐明 TCIRG1 基因突变是导致 ARO 的常见基因突变之一,这是有关 ARO 致病基因突变分子学研究的开始。随后陆续发现其他 6 种类型基因突变

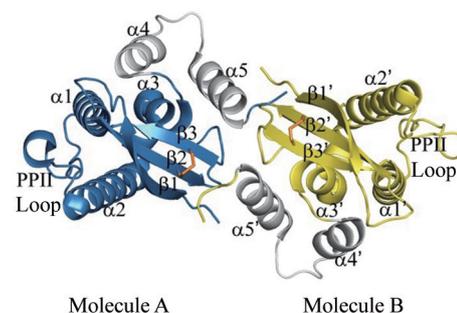


图1 SNX10结构图^[15]

与 ARO 的发生密切相关。破骨细胞数量降低或功能障碍均可导致恶性婴儿 ARO。据此,可以分为破骨细胞缺乏和富含破骨细胞两种类型。其中 TCIRG1、CLCN7、OSTM1、PLEKHM1 基因突变能够导致富含破骨细胞类型的 ARO; TNFSF11 和 TNFRSF11A 基因突变能够导致破骨细胞缺乏类型的 ARO^[26], 而 SNX10 基因突变则会导致富含破骨细胞类型的 ARO。

1.3 ARO发病基础

破骨细胞是通过来自造血谱系的骨髓单核细胞分化和融合形成的一种大型多核细胞。骨吸收和骨形成的动态平衡是骨骼内环境稳定的关键, 稳态的破坏将会导致骨质疏松症或骨坏死等疾病的发生^[27-28]。功能性破骨细胞的标志是形成皱褶缘、膜结构域、质子以及分泌溶酶体内容物^[29]。在形成皱褶缘之前, 破骨细胞必须先附着于骨, 随后破骨细胞被激活并进行膜重组, 导致特化膜结构域生成, 这些膜结构域对于骨吸收功能至关重要。膜上的整合素受体与富含 F-肌动蛋白环通过肌动蛋白细胞骨架重排形成密封区, 将破骨细胞紧密附着于细胞外基质。由密封区封闭的吸收陷窝中的膜随后形成皱褶缘, 作为质子和溶骨酶的出口位点进而发挥骨吸收功能^[30]。此外, 成熟破骨细胞的皱褶缘能够被液泡型 H⁺-ATPase (V-ATPase) 酸化^[31]。V-ATPase 是一种多亚基复合物, 可以泵出由碳酸酐酶 II 产生的

质子, 其中 V-ATPase 亚基 V1D 能够与 SNX10 结合调控囊泡转运^[12, 32]。氯离子通道 CLCN7 则能够将氯离子作为抗衡离子传输到陷窝中维持电中性。V-ATPase 和 CLCN7 均通过晚期内体或溶酶体转运至皱褶缘, 如图 2 所示。因此, 囊泡运输在破骨细胞骨吸收功能中发挥重要作用^[32]。综上所述, 密封区形成的破坏或者破骨细胞囊泡运输中涉及的基因突变均会影响破骨细胞骨吸收进而导致 ARO 的发生。

2 SNX10基因突变影响破骨细胞骨吸收功能

2012 年, Aker 等^[12]首次发现 4 名 ARO 患者 SNX10 基因的保守氨基酸中存在一个错义突变, 导致其破骨细胞相较于健康人更少更小, 并且骨吸收功能和内体转运功能下降。Zhu 等^[33]研究显示, SNX10 基因的下调能够抑制破骨细胞生成, 但 Zhou 等^[34]研究结果表明, SNX10 基因敲除能够通过加速核因子 NFATc1 的降解从而影响破骨细胞成熟和骨吸收, 破骨细胞生成并未受到抑制。核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 是启动破骨细胞生成的重要刺激信号之一, 能够使骨髓单核细胞分化朝向破骨细胞谱系方向进行^[35]。RANKL 刺激的 ARO 患者外周血单核细胞以及 SNX10 基因敲除小鼠骨髓细胞均可以分化成破骨细胞。对患者外周血中分离

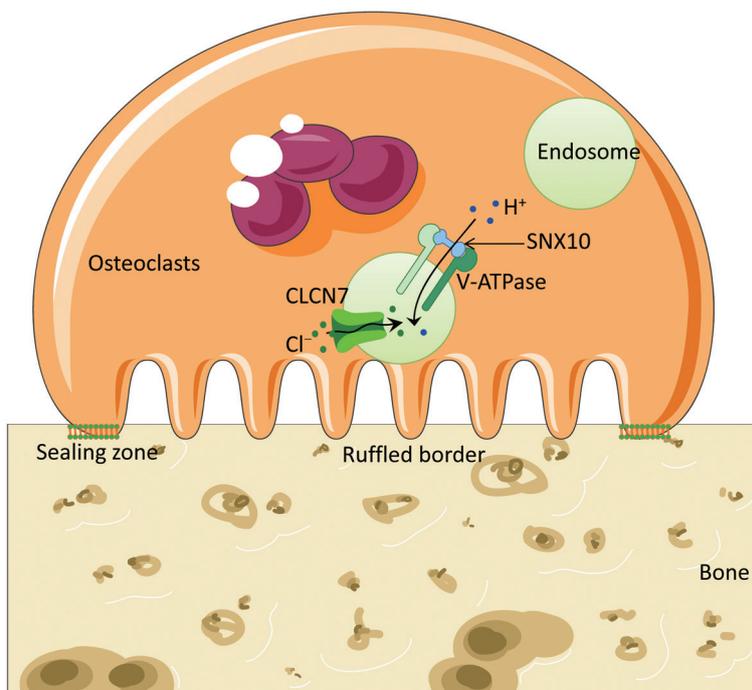


图2 ARO致病基础: 破骨细胞密封区形成和囊泡运输

的破骨细胞祖细胞进行功能分析显示, RANKL 刺激可以诱导破骨细胞形成并产生封闭区。但是, 这些破骨细胞表现出皱褶缘缺陷, 骨吸收功能障碍, 并且 SNX10 mRNA 表达水平在 RANKL 诱导破骨细胞形成过程中上调, 表明 SNX10 基因调控破骨细胞功能而不是破骨细胞形成^[11, 19]。

离体实验发现, RANKL 可以诱导 SNX10 表达上调, 敲除 SNX10 基因能够抑制破骨细胞生成和骨吸收活性, 并且抑制羟基磷灰石上的再吸收凹坑的形成以及抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP) 分泌^[33]。表明 SNX10 基因在破骨细胞囊泡运输和破骨细胞骨吸收功能中发挥重要作用。此外, 在体实验研究显示胶原诱导的关节炎小鼠 SNX10 基因敲除后能够显著减小骨基质吸收区域, 起到预防骨量丢失和骨侵蚀的作用, 过表达 SNX10 基因则起到相反的作用^[34]。2017年, Stattin 等^[11]使用全外显子组测序鉴定了 SNX10 基因中的剪接位点突变 c.212 + 1 G > T。SNX10 基因转录物序列分析显示, SNX10 基因内含子 4 中隐蔽剪接位点的激活能够导致移码突变和转录过早终止, 证明 ARO 可由 SNX10 基因的剪接位点序列变异引起^[11]。SNX10 的 PX 结构域能够与 V-ATPase 的 V1D 亚基相互作用调节其亚细胞运输, 这是破骨细胞皱褶边界形成的重要途径。ARO 相关的突变都在 SNX10 的 PX 结构域内, 这些突变可能会破坏 SNX10 向内体的定位, 从而削弱其他蛋白质向内体募集^[10]。2017年, Zhou 等^[17]研究显示, SNX10 与 MMP9 (破骨细胞标志酶之一, 参与降解骨基质^[36]) 表现出明显的共定位现象, SNX10 基因敲除能够通过抑制 JNK-p38-ERK 信号通路降低 MMP9 的表达, 进而影响破骨细胞的分化和骨吸收功能。

综上所述, SNX10 基因突变可能通过破坏破骨细胞中 V-ATPase 运输至皱褶缘进而无法酸化吸收陷窝 (褶皱缘处的酸性 pH 的维持对于骨再吸收活性是必需的), 最终影响破骨细胞骨吸收功能导致 ARO。其调控通路可能涉及 JNK-p38-ERK 信号转导途径。未来尚需更多更深入的研究进一步阐明 SNX10 基因对 ARO 更加具体详尽的调控网络。

3 SNX10基因突变影响钙磷代谢

骨与许多其他器官之间存在着复杂的交互调节系统^[37]。临床证据表明, ARO 患儿得低钙血症风险增加, 同时伴有强直性癫痫发作和继发性甲状旁腺功能亢进^[38]。ARO 患者通常在婴儿期致死率极

高, X 线片显示患者骨骼硬化致密, 但软骨肥厚以及类骨质矿化缺陷, 并且常伴随甲状旁腺激素和碱性磷酸酶升高以及 1,25-二羟基维生素 D 水平降低^[39]。恶性 ARO 患者偶见肋骨末端的肋软骨交界处和扩大的生长板上出现典型的佝偻病样结节, 最初认为这是由于破骨细胞无法在细胞外液中维持正常的钙磷平衡所导致的 ARO 并发症^[40]。2017年, Zhang 等^[6]在对 5 名中国的 ARO 患者的研究中也发现患者出现钙磷代谢异常。虽然佝偻病曾被认为是一种罕见的 ARO 并发症, 但目前其发病率比以往认为的更高^[41]。

Ye 等^[19]发现 SNX10 不仅在破骨细胞中高表达, 在胃上皮细胞中也出现高表达, 并且 SNX10 基因突变能够导致胃酸 pH 值升高并且钙溶解降低。SNX10 基因全身性敲除的小鼠同时表现出 ARO (破骨细胞骨吸收功能障碍) 和佝偻病 (高胃酸 pH 值和低钙溶解导致骨矿化降低), 在出生后 3 w 左右出现死亡。破骨细胞特异性敲除 SNX10 基因能够导致严重的 ARO, 但是对小鼠钙磷平衡没有明显影响, 并未发生佝偻病。研究同时显示, 膳食钙补充剂似乎能够逆转 SNX10 基因全身敲除的佝偻病表现并降低幼鼠致死率^[11, 19], 但由于人和小鼠器官差异性问题, 膳食钙补充是否也能有效降低 SNX10 依赖型 ARO 患者佝偻病的发生, 甚至延长患者生存年限尚需要进一步实验证明。

综上所述, SNX10 基因敲除小鼠骨矿化功能缺陷, 这与 ARO 患者佝偻病的发生一致^[42], 证明 SNX10 基因也参与钙稳态的调节。胃酸化作用对于钙吸收是必不可少的, 细胞外酸化作用对于破骨细胞骨吸收也是必不可少的, 在胃和破骨细胞中, 可能存在着相同的酸产生分子机制。因此, SNX10 基因可能通过调控囊泡转运同时介导破骨细胞骨吸收和胃酸化。

4 SNX10基因与ARO并发症

4.1 SNX10基因调控炎症病变

破骨细胞和巨噬细胞来自一种共同的骨髓前体细胞^[43]。巨噬细胞是健康小肠固有层中最丰富的单核吞噬细胞, 通过对微生物或摄食等刺激产生适当的反应, 在维持组织内稳态方面起着重要作用^[44]。研究显示, SNX10 对巨噬细胞的功能至关重要, 包括吞噬和消化病原体、抗原处理和呈递、炎症反应, 以及维持组织稳态等^[43, 45]。Zhou 等^[34]在胶原诱导的关节炎小鼠研究中发现, SNX10 基因敲除不仅可

以有效防止骨质流失和关节破坏,并且与系统性促炎细胞因子的生成减少有关。2016年, You等^[18]研究表明, SNX10能够参与调控巨噬细胞极化和小鼠结肠炎病变进程, SNX10基因敲除能够通过促进巨噬细胞M2极化,有效保护葡聚糖硫酸酯钠诱导的小鼠结肠炎症反应和病理损伤,但具体调控机制尚不清楚。此外,炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者更容易出现骨量丢失和骨质疏松症。超过40%的IBD患者出现骨质疏松,成为影响IBD患者生活质量的主要并发症之一^[35,46]。

4.2 SNX10基因调控李斯特菌病

单核细胞增生李斯特菌是一种食源性革兰氏阳性病原体,能够引起李斯特菌病,如败血症和脑膜炎等,广泛应用于哺乳动物对感染的免疫应答研究^[47]。单核细胞增生李斯特菌被吞噬细胞吞噬后最初包含在吞噬体内,吞噬体成熟后成为吞噬溶酶体,能够降解细菌。单核细胞增生李斯特氏菌进入宿主细胞后,可以在溶酶体融合之前逃逸出来,以避免在吞噬体中被杀死。然而,活化的巨噬细胞能够通过阻断吞噬体的逃逸来杀死单核细胞增生李斯特菌^[48]。巨噬细胞吞噬体的成熟依赖于高度有序的内体途径^[49]。SNX10缺乏能够导致细菌感染期间晚期内体和吞噬体的减少,吞噬体和内体的成熟过程非常相似且密不可分。2017年, Lou等^[50]研究表明, SNX10能够通过介导巨噬细胞中的 Mon1-Ccz1复合物募集到内体和吞噬体中来促进吞噬体成熟,增强巨噬细胞的杀菌活性,从而保护小鼠免于单核细胞增生李斯特菌感染。

SNX10基因突变不仅仅影响破骨细胞活性导致骨吸收障碍导致ARO的发生,还有可能同时影响巨噬细胞功能产生炎症性肠病或者李斯特菌病等相关问题。尽管ARO具有致死的危险,但是早期造血干细胞移植治疗能够逆转破骨细胞功能障碍。因此,在患者进行造血干细胞移植治疗后可适当关注患者其他各系统器官功能是否异常。

5 总结

SNX10基因突变主要通过影响破骨细胞囊泡转运阻碍吸收陷窝酸化,从而导致骨吸收功能障碍引发ARO病变。以往认为SNX10依赖型ARO患者仅对骨产生直接影响,但研究发现, SNX10基因突变还可能影响胃上皮细胞和巨噬细胞出现钙磷代谢异常和炎症反应等。有关SNX10基因对ARO病变研究有待更加深入的研究。

目前已发现的7种ARO致病基因,占总病例80%左右,其中SNX10依赖型ARO占比约为4%。临床报道,ARO患者临床症状严重程度不一;但是,相对于TCIRG1基因突变导致的ARO, SNX10基因突变的ARO患者症状较轻,患者可以通过早期造血干细胞移植治疗取得较好的疗效,但早期诊断并及时治疗以避免神经损伤等不可逆并发症的出现就显得尤为重要。因此,新的诊断和治疗手段亟待发现,例如外显子组测序诊断或膳食钙补充剂治疗等。此外,在未来的研究中尚需进一步加强SNX10基因对ARO调控机制的探索,期待更加有效的治疗方法。

[参 考 文 献]

- [1] Xu J, Zhang L, Ye Y, et al. SNX16 regulates the recycling of E-cadherin through a unique mechanism of coordinated membrane and cargo binding. *Structure*, 2017, 25: 1251-63
- [2] Worby CA, Dixon JE. Sorting out the cellular functions of sorting nexins. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3: 919-31
- [3] Cullen PJ, Korswagen HC. Sorting nexins provide diversity for retromer-dependent trafficking events. *Nat Cell Biol*, 2011, 14: 29-37
- [4] Qin B, He M, Chen X, et al. Sorting nexin 10 induces giant vacuoles in mammalian cells. *J Biol Chem*, 2006, 281: 36891-6
- [5] Sobacchi C, Frattini A, Orchard P, et al. The mutational spectrum of human malignant autosomal recessive osteopetrosis. *Hum Mol Genet*, 2001, 10: 1767-73
- [6] 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. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38: 1456-65
- [7] Stark Z, Pangrazio A, McGillivray G, et al. Association of severe autosomal recessive osteopetrosis and structural brain abnormalities: a case report and review of the literature. *Eur J Med Genet*, 2013, 56: 36-8
- [8] Frattini A, Orchard PJ, Sobacchi C, et al. Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat Genet*, 2000, 25: 343-6
- [9] Kornak U, Kasper D, Bosl MR, et al. Loss of the ClC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man. *Cell*, 2001, 104: 205-15
- [10] Pangrazio A, Fasth A, Sbardellati A, et al. SNX10 mutations define a subgroup of human autosomal recessive osteopetrosis with variable clinical severity. *J Bone Miner Res*, 2013, 28: 1041-9
- [11] Stattin EL, Henning P, Klar J, et al. SNX10 gene mutation leading to osteopetrosis with dysfunctional osteoclasts. *Sci Rep*, 2017, 7: 3012
- [12] Aker M, Rouvinski A, Hashavia S, et al. An SNX10 mutation causes malignant osteopetrosis of infancy. *J Med Genet*, 2012, 49: 221-6

- [13] Megarbane A, Pangrazio A, Villa A, et al. Homozygous stop mutation in the SNX10 gene in a consanguineous Iraqi boy with osteopetrosis and corpus callosum hypoplasia. *Eur J Med Genet*, 2013, 56: 32-5
- [14] Xu M, Stattin EL, Murphy M, et al. Generation of induced pluripotent stem cells (ARO-iPSC1-11) from a patient with autosomal recessive osteopetrosis harboring the c.212+1G>T mutation in SNX10 gene. *Stem Cell Res*, 2017, 24: 51-4
- [15] Xu T, Xu J, Ye Y, et al. Structure of human SNX10 reveals insights into its role in human autosomal recessive osteopetrosis. *Proteins*, 2014, 82: 3483-9
- [16] 李婉贞, 游艳, 彭锦春, 等. Sorting nexin 10缺失对小鼠巨噬细胞功能的影响. *中国药理学通报*, 2016, 32: 84-9
- [17] Zhou C, Wang Y, Peng J, et al. SNX10 plays a critical role in MMP9 secretion via JNK-p38-ERK signaling pathway. *J Cell Biochem*, 2017, 118: 4664-71
- [18] You Y, Zhou C, Li D, et al. Sorting nexin 10 acting as a novel regulator of macrophage polarization mediates inflammatory response in experimental mouse colitis. *Sci Rep*, 2016, 6: 20630
- [19] Ye L, Morse LR, Zhang L, et al. Osteopetrorickets due to Snx10 deficiency in mice results from both failed osteoclast activity and loss of gastric acid-dependent calcium absorption. *PLoS Genet*, 2015, 11: e1005057
- [20] Zhang X, Wei Z, He J, et al. Novel mutations of CLCN7 cause autosomal dominant osteopetrosis type II (ADOII) and intermediate autosomal recessive osteopetrosis (ARO) in seven Chinese families. *Postgrad Med*, 2017, 129: 934-42
- [21] Al-Tamimi YZ, Tyagi AK, Chumas PD, et al. Patients with autosomal-recessive osteopetrosis presenting with hydrocephalus and hindbrain posterior fossa crowding. *J Neurosurg Pediatr*, 2008, 1: 103-6
- [22] Dozier TS, Duncan IM, Klein AJ, et al. Otologic manifestations of malignant osteopetrosis. *Otol Neurotol*, 2005, 26: 762-6
- [23] 庞倩倩, 董进, 夏维波. 骨质硬化症研究进展. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2014, 7: 82-90
- [24] Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, et al. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9: 522-36
- [25] Li YP, Chen W, Liang Y, et al. Atp6i-deficient mice exhibit severe osteopetrosis due to loss of osteoclast-mediated extracellular acidification. *Nat Genet*, 1999, 23: 447-51
- [26] Shamriz O, Shaag A, Yaacov B, et al. The use of whole exome sequencing for the diagnosis of autosomal recessive malignant infantile osteopetrosis. *Clin Genet*, 2017, 92: 80-5
- [27] Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*, 2000, 21: 115-37
- [28] Novack DV, Teitelbaum SL. The osteoclast: friend or foe? *Annu Rev Pathol*, 2008, 3: 457-84
- [29] Coxon FP, Taylor A. Vesicular trafficking in osteoclasts. *Semin Cell Dev Biol*, 2008, 19: 424-33
- [30] Stenbeck G. Formation and function of the ruffled border in osteoclasts. *Semin Cell Dev Biol*, 2002, 13: 285-92
- [31] Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli R, et al. Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. *Science*, 1989, 245: 855-7
- [32] Chen Y, Wu B, Xu L, et al. A SNX10/V-ATPase pathway regulates ciliogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Cell Res*, 2012, 22: 333-45
- [33] Zhu CH, Morse LR, Battaglini RA. SNX10 is required for osteoclast formation and resorption activity. *J Cell Biochem*, 2012, 113: 1608-15
- [34] Zhou C, You Y, Shen W, et al. Deficiency of sorting nexin 10 prevents bone erosion in collagen-induced mouse arthritis through promoting NFATc1 degradation. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75: 1211-8
- [35] Tilg H, Moschen AR, Kaser A, et al. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut*, 2008, 57: 684-94
- [36] Viatte S, Plant D, Bowes J, et al. Genetic markers of rheumatoid arthritis susceptibility in anti-citrullinated peptide antibody negative patients. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 1984-90
- [37] Karsenty G, Oury F. Biology without walls: the novel endocrinology of bone. *Annu Rev Physiol*, 2012, 74: 87-105
- [38] Villa A, Guerrini MM, Cassani B, et al. Infantile malignant, autosomal recessive osteopetrosis: the rich and the poor. *Calcif Tissue Int*, 2009, 84: 1-12
- [39] Kaplan FS, August CS, Dalinka MK, et al. Bone densitometry observations of osteopetrosis in response to bone marrow transplantation. *Clin Orthop Relat Res*, 1993, 294: 79-84
- [40] Kaplan FS, August CS, Fallon MD, et al. Osteopetrorickets. The paradox of plenty. *Pathophysiology and treatment. Clin Orthop Relat Res*, 1993, 294: 64-78
- [41] Demirel F, Esen I, Tunc B, et al. Scarcity despite wealth: osteopetrorickets. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2010, 23: 931-4
- [42] Biyyam DR, Done S. Osteopetrorickets: infantile malignant osteopetrosis paradoxically complicated by rickets. *Pediatr Radiol*, 2010, 40: 782
- [43] Bright NA, Gratian MJ, Luzio JP. Endocytic delivery to lysosomes mediated by concurrent fusion and kissing events in living cells. *Curr Biol*, 2005, 15: 360-5
- [44] Zsigmond E, Jung S. Intestinal macrophages: well educated exceptions from the rule. *Trends Immunol*, 2013, 34: 162-8
- [45] Luzio JP, Pryor PR, Bright NA. Lysosomes: fusion and function. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 622-32
- [46] Ali T, Lam D, Bronze MS, et al. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med*, 2009, 122: 599-604
- [47] Russell DG, Vanderven BC, Glennie S, et al. The macrophage marches on its phagosome: dynamic assays of phagosome function. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9: 594-600
- [48] Shaughnessy LM, Swanson JA. The role of the activated macrophage in clearing *Listeria monocytogenes* infection. *Front Biosci*, 2007, 12: 2683-92
- [49] Huotari J, Helenius A. Endosome maturation. *EMBO J*, 2011, 30: 3481-500
- [50] Lou J, Li X, Huang W, et al. SNX10 promotes phagosome maturation in macrophages and protects mice against *Listeria monocytogenes* infection. *Oncotarget*, 2017, 8: 53935-47