

• 论 著 •

射频消融术应用于肝癌患者的治疗效果及其对血清 CRP、ALT、AST 的影响

陈钢明, 张少华, 段 丽, 刘小东, 汤 涛
(湖北省武汉市第九医院普外科 430081)

摘要:目的 探讨射频消融术应用于肝癌患者的治疗效果及其对血清 C 反应蛋白(CRP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的影响。方法 选取 2015 年 2 月至 2016 年 2 月该院收治的 92 例原发性肝癌患者作为研究对象,根据治疗方式的不同分为观察组(46 例)和对照组(46 例)。观察组采用射频消融术治疗,对照组采用传统开腹手术治疗,两组患者治疗后均常规化疗 4 周为 1 个疗程。比较两组患者近期临床疗效,术前、术后第 7 天 CRP、ALT、AST 水平变化情况;记录两组患者术后并发症发生及 1 年生存情况。结果 观察组近期总有效率为 80.4%,对照组为 73.9%,两组患者疗效相当;术后第 7 天观察组 CRP、ALT、AST 水平升高程度明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后第 7 天观察组发生发热、感染、腹腔出血、中重度腹水、肝衰竭等并发症明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者术后随访 1~12 个月,中位随访时间 7.2 个月;对照组 1 年生存率为 28.4%,观察组为 60.3%,两组差异有统计学意义($\chi^2 = 20.615, P = 0.000$)。结论 射频消融术与传统开腹手术治疗肝癌效果相当,但射频消融术对机体应激反应及肝功能损伤影响较小,并发症少,安全可靠,有临床应用价值。

关键词:射频消融术; 肝癌; C 反应蛋白; 丙氨酸氨基转移酶; 天门冬氨酸氨基转移酶

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.24.010 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)24-3593-04

The treatment effects of radiofrequency ablation on patients with the liver cancer and its effect on serum CRP, ALT and AST

CHEN Gangming, ZHANG Shaohua, DUAN Li, LIU Xiaodong, TANG Tao

(Department of General Surgery, the Ninth Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430081, China)

Abstract: Objective To investigate the treatment effects of radiofrequency ablation on patients with the liver cancer and its effect on serum CRP, ALT and AST. **Methods** 92 cases of primary liver cancer were selected, which were treated in the hospital from February 2015 to February 2016, and were divided into the observation group (46 cases) and control group (46 cases). The patients of observation group were treated with radiofrequency ablation surgery, while the patients of control group were treated with traditional open surgery. After surgery, the patients of two groups were all treated with conventional chemotherapy for 4 weeks. The recent clinical efficacy, and the changes of CRP, ALT and AST levels on the seventh day before and after the surgery between two groups were compared. The postoperative complications and the 1-year survival rate were observed. **Results** The total effective rate was 80.4% in the observation group and 73.9% in the control group, and the treatment effects were similar. On the seventh day after the surgery, CRP, ALT, AST levels of the observation group were all significantly lower than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); but the incidence rate of complications, such as fever, infection, abdominal hemorrhage, moderate to severe ascites, liver failure, was significantly lower in the observation group than the one in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The patients were followed up for 1 to 12 months (median follow-up time was 7.2 months); the 1-year survival rate was 28.4% in the control group and 60.3% in the observation group, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 20.615, P = 0.000$). **Conclusion** For patients with primary liver cancer, radiofrequency ablation has similar treatment effect with the conventional laparotomy, but has little effects on the stress response of the body and liver function injury. Besides, it has fewer complications, and is safe and reliable, which has an important clinical value.

Key words: radiofrequency ablation; liver cancer; C-reactive protein; alanine aminotransferase; aspartic acid transferase

肝癌是临床常见的恶性肿瘤之一,全球范围内每年将近 50 万人发病^[1]。在我国肝癌发病率高,其致死率高居恶性肿瘤的第 3 位,1 年生存率仅为 8.2%,具有危害大、预后差的特点,严重威胁人们的生命健康^[2]。肝癌发病隐匿,临床症状不明显,发现时往往错过了最佳治疗时机。临床上治疗肝癌的主要方式为手术切除,可在一定程度上改善患者临床效果及预后。由于受肝癌部位、大小、数量、远端转移、血管,尤其是肝硬化、肝炎等疾病的影响,仅有 30% 的患者适合手术切除^[3]。随着医疗水平不断进步,射频消融术(RFA)在肝癌治疗中日益受

到关注,其具有创伤小、安全性好、费用低等特点,在肝癌的治疗中有一定优势^[4]。鉴于此,本研究探讨 RFA 对肝癌的临床效果及其对 C 反应蛋白(CRP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的影响,以期对肝癌的治疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 2 月至 2016 年 2 月本院收治的 92 例原发性肝癌患者作为研究对象,根据治疗方式的不同分为观察组(46 例)和对照组(46 例),观察组男 30 例,女 16 例;

年龄 47~74 岁,平均(56.9±2.5)岁;肿瘤数目:单发 28 例,多发 18 例;肿瘤最大直径:<3 cm 16 例,3~5 cm 12 例,>5~10 cm 8 例,>10 cm 10 例;肝功能 Child Pugh 分级:A 级 28 例,B 级 18 例;甲胎蛋白(AFP):阴性 34 例,阳性 12 例;合并肝硬化 31 例。对照组男 29 例,女 17 例;年龄 46~75 岁,平均(56.3±2.2)岁;肿瘤数目:单发 30 例,多发 16 例;肿瘤最大直径:<3 cm 14 例,3~5 cm 16 例,>5~10 cm 9 例,>10 cm 7 例;肝功能 Child Pugh 分级:A 级 30 例,B 级 16 例;AFP:阴性 32 例,阳性 14 例;合并肝硬化 36 例。两组患者在性别、年龄、肿瘤数目、肿瘤直径、肝功能 Child Pugh 分级、AFP 等基线资料方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准^[5]

1.2.1 纳入标准 (1)入选患者经 CT、MRI、B 超等影像学检查,肝脏穿刺或术后病理组织学证实为肝细胞性肝癌;(2)未出现肝外转移、门静脉癌栓或侵入血管;(3)入选患者均为首次治疗;(4)患者及家属知晓治疗过程及风险,并签署知情同意书;(5)经医院伦理委员会审核批准。

1.2.2 排除标准 (1)凝血功能异常者;(2)顽固性腹水患者;(3)具有静脉曲张出血病史者;(4)不能配合治疗或中途退出治疗者;(5)合并严重糖尿病、冠心病、肝性脑病、肺气肿等疾病者。

1.3 治疗方法 观察组采用 RFA 治疗,设备为美国 Valleylab 公司 Cool-tip 冷循环射频系统。术前 6 h 内禁食水,患者取平卧位,给予 0.5%利多卡因局部麻醉联合静脉复合麻醉,在彩色 B 超引导下标记穿刺点,选择合适路径将电极针插入肿瘤病灶,插入时避免胆管及肝内血管损伤。肿瘤消融范围以覆盖病灶周围 5~10 mm 非肿瘤组织为原则,设定治疗时间,推出子针消融,开始稳定 70℃,最高 95℃;直径≤3 cm 第 1 靶区 15 min,直径>3 cm 第 1 靶区 15 min,以后在每个靶区性重叠射频消融,15 分钟/次,每次功率输出后将电极推出 1.5 cm,重复多次,完成射频消融后加热针尖 80℃,给予止血行下一步针道消融。患者完成消融治疗后进行 CT 或 B 超造影检查肝内外复发情况。对照组采用传统开腹手术治疗,患者取平卧位,于右侧腰背部加软垫,行气管插管全身麻醉,常规铺设消毒巾,于右肋缘下行弧形切口,逐层进入腹腔,探查肿瘤病灶位置,切断肝脏周围韧带,游离肝脏,分离肝十二指肠韧带血管及胆道系统,行胆管、血管、肝门静脉阻断结扎,切除肝脏肿瘤,给予止血,冲洗腹腔,常规放置引流管,最后逐层关腹。两组患者治疗后均常规化疗 4 周为 1 个疗程。

表 2 两组患者治疗前、后 CRP、ALT、AST 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时段	CRP($\mu\text{g/mL}$)	ALT(mU/mL)	AST(mU/mL)
观察组	46	术前	35.37±15.04	90.36±43.02	75.48±35.52
		术后第 7 天	45.72±17.48	106.43±45.72	98.53±35.81
对照组	46	术前	32.64±15.96	89.03±40.51	78.05±37.91
		术后第 7 天	63.81±22.80	150.66±56.75	140.58±50.62
t/P(观察组内)			3.044/0.002	1.736/0.043	3.099/0.001
t/P(对照组内)			7.596/0.000	5.995/0.000	6.706/0.000
t/P(术后两组间)			4.271/0.000	4.116/0.000	4.599/0.000

2.3 两组患者术后并发症发生情况比较 见表 3。两组患者

1.4 观察指标 (1)比较两组患者近期临床疗效。(2)分别于术前、术后第 7 天清晨空腹采集两组患者外周静脉血 5 mL,采用湖南迈达仪器有限公司生产 TD3WS 医用离心机,以 3 000 r/min 高速离心 15 min,分离血浆置于一 80℃冰箱保存备用;采用散射免疫比浊法检测 CRP、ALT、AST 水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,操作参考说明书严格执行。(3)记录两组患者术后并发症发生情况,包括发热、感染、腹腔出血、中重度腹水、肝衰竭等。(4)随访 1~12 个月,比较两组患者生存情况。

1.5 判定标准 参考国际抗癌联盟实体瘤疗效判定标准^[6],两组患者术后化疗 4 周后进行疗效判定。完全缓解(CR):所有可见病灶完全消失且维持时间≥4 周;部分缓解(PR):肿瘤病灶最大径与最大垂直径乘积减少≥50%,且维持时间≥4 周;稳定(SD):肿瘤病灶最大径与最大垂直径乘积缩小 25%以下,或增加 25%以下,未发现新病灶;疾病进展(PD):肿瘤病灶最大径与最大垂直径乘积增大 25%以上,或发现新病灶;总有效率(RR)=CR+PR。

1.6 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计学软件包对数据进行处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,组内治疗前、后比较采用配对 *t* 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验;不符合正态分布的等级资料采用非参数秩和检验;患者生存分析采用 Kaplan-Meier 法,组间比较采用 Log-Rank test。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者近期临床疗效比较 见表 1。观察组近期 RR 为 80.4%,对照组为 73.9%,两组患者近期 RR 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组患者近期临床疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR
观察组	46	14(30.4)	23(50.0)	6(13.0)	3(6.5)	37(80.4)
对照组	46	12(26.1)	22(47.8)	7(15.2)	5(10.9)	34(73.9)

2.2 两组患者手术前、后 CRP、ALT、AST 水平比较 见表 2。两组患者术后第 7 天 CRP、ALT、AST 水平均较术前明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组间比较,观察组患者 CRP、ALT、AST 水平升高程度明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

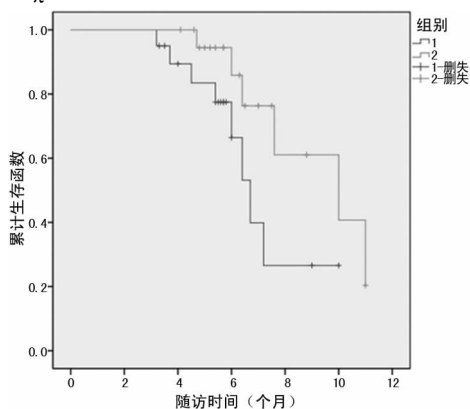
术后第 7 天均发生发热、感染、腹腔出血、中重度腹水、肝衰竭

等并发症,经对症处理后好转,观察组术后并发症发生率(19.6%)明显低于对照组(41.2%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 两组患者术后并发症发生情况比较[n(%)]

组别	n	发热	感染	腹腔出血	中重度腹水	肝衰竭
观察组	46	1(2.2)	6(13.0)	1(2.2)	1(2.2)	0(0.0)
对照组	46	6(13.0)	2(4.3)	5(10.9)	4(8.7)	2(4.3)
χ^2		8.305	4.789	6.183	4.099	4.395
P		0.004	0.029	0.013	0.043	0.036

2.4 两组患者术后生存情况比较 见图 1。两组患者术后随访 1~12 个月,中位随访时间 7.2 个月。对照组 1 年生存率为 28.4%,观察组为 60.3%,两组患者 1 年生存率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 20.615, P = 0.000$)。



注:1 为对照组,2 为观察组

图 1 肝癌患者不同治疗方法的生存曲线

3 讨 论

我国的肝癌具有较高的发病率和病死率,全球将近 50% 肝癌患者发生在我国^[7]。全球范围内肝癌死亡人数每年将近 38.9 万,其中我国约占 45%,成为第 2 位致死类恶性肿瘤^[8]。肝癌患者伴有不同程度的肝功能不全,手术治疗可加重肝功能损伤,大部分患者因发生急性肝衰竭而死亡。传统的手术治疗方法有创伤大、不利于术后恢复、术后远期预后差等特点,因此,如何降低肝癌患者手术治疗创伤及术后恢复成为临床研究的重点。随着现代医疗技术的发展,微创外科及肿瘤局部治疗兴起,为肝癌的治疗提供了新的研究方向^[8]。自 20 世纪 90 年代国外研究学者率先采用 RFA 治疗肝癌以来,因具有微创、操作便捷、安全性好等特点而受到临床医生的广泛关注,逐步取代了肝内无水乙醇注射,成为肝癌治疗的重要手段^[9]。

RFA 是一种微创新肿瘤原位介入疗法,通过 CT 或超声引导下电极针插入肿瘤内部,将治疗仪产生的交流电磁波传导至肿瘤周围离子,使肿瘤组织内出现震动,进而导致摩擦生热。由于肿瘤血管存在一定生理缺陷,肿瘤细胞组织较正常机体细胞组织对热量耐受性差。RFA 将电极射频针穿刺至肿瘤部位,从射频针发出一定频率射频波,肿瘤组织温度达到 60℃ 时细胞蛋白质发生变性,局部温度可达 100℃,进而导致肿瘤组织凝固性坏死,而周围正常机体组织不受损伤或轻度损伤。临床研究证实,RFA 可致肿瘤细胞凝固性坏死,原位杀灭肿瘤细胞组织,并且还能改善肿瘤外周血与肿瘤局部免疫细胞数量,提高抗肿瘤功能。耿建利等^[10]研究发现,RFA 在杀灭肿瘤细

胞的同时,由于肿瘤组织血管凝固可减少肿瘤远端转移。

为进一步探讨 RFA 用于肝癌患者的治疗价值,本研究通过对 RFA 与传统手术治疗进行效果比较,结果显示,RFA 与传统开腹手术切除治疗肝癌患者近期临床效果相当,李宏等^[11]研究也进一步证实。当前临床上对于 RFA 与传统开腹手术切除治疗中应激水平及肝功能损伤程度少有报道。CRP 是肝脏合成的急性时相反应蛋白,具有多重生物活性,在炎症反应、组织损伤、感染时血液中水平急剧升高,在疾病缓解时恢复正常;ALT、AST 水平在肝细胞受损时明显升高,可反映肝细胞损伤程度。本研究结果表明,术后第 7 天观察组 CRP、ALT、AST 水平升高程度明显低于对照组,提示 RFA 与传统开腹手术切除治疗肝癌均可导致术后应激反应及肝功能损伤,但 RFA 由于减少了对机体组织的暴露,减轻了组织损伤程度,从而有效降低术后应激反应及肝功能受损程度,这与赵永福等^[12]报道结果相一致。肝脏血供丰富,传统开腹手术切除时机体处于应激状态时间较长,术中出血量较多,易引起全身性应激反应;而 RFA 为微创治疗,机体应激反应相对较小,能有效杀死肿瘤组织,减少术后并发症。本研究结果表明,观察组患者在发热、感染、腹腔出血、中重度腹水、肝衰竭等术后并发症方面明显低于对照组,提示 RFA 治疗肝癌患者术后并发症少,安全有效,与朱宇等^[13]研究结果一致。此外,两组患者术后随访 1~12 个月,观察组患者 1 年生存率为 60.3%,明显高于对照组的 28.4%,提示 RFA 治疗肝癌术后恢复快,可提高患者生存率,更有利于患者治疗,这与郭志远等^[14]的临床研究结果一致。

综上所述,RFA 与传统开腹手术治疗肝癌效果相当,但其具有创伤小,并发症少,有利于术后恢复,可提高生存率,易为患者所接受等优点,可作为临床首选的治疗方式。

参考文献

- [1] Arunraj TR, Rejinold NS, Kumar NA, et al. Bio-responsive chitin-poly(1-lactic acid) composite nanogels for liver cancer[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2014, 113(1): 394-402.
- [2] Kim YJ, Jang SJ, Han JB, et al. Motion and volume change of tumor tissue depending on patient position in liver cancer treatment with use of tomotherapy[J]. Annals Nuclear Energy, 2014, 65(9): 174-180.
- [3] 孙燕,屠红,陆培新,等. 肝癌家族史与肝癌关系的 20 年前瞻性队列研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(10): 752-756.
- [4] Wang Z, Luo H, Nick M, et al. Electrical conductivity measurement in thiel-embalmed tissue model: relevance to radiofrequency ablation[J]. Electronics Letters, 2014, 50(50): 1125-1127.
- [5] 叶胜龙. 2013 年肝癌领域新进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(1): 2-4.
- [6] 吴毓,蒋珏,贾慧,等. 中国大陆部分医院癌症诊疗模式和临床分期使用情况的调查[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(1): 67-72.
- [7] Yeung LW, Guruge KS, Taniyasu S, et al. Profiles of perfluoroalkyl substances in the liver and serum of patients with liver cancer and cirrhosis in Australia[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2013, 96(4): 139-146. (下转第 3598 页)

肥大性骨关节病骨扫描及临床因素配对分析

孙一文, 贾 鹏, 申景涛, 冯雪凤[△]

(南京大学医学院附属鼓楼医院核医学科, 南京 210008)

摘要:目的 探讨肥大性骨关节病单光子发射型计算机成像-全身骨扫描影像表现及相关临床指标。方法 从该院骨扫描检查病例中筛选肥大性骨关节病(HOA)患者 30 例,按性别、年龄、病理类型配对筛选对照组 30 例;比较表皮生长因子受体(EGFR)基因突变、吸烟年支数、血小板计数(PLT)、癌胚抗原、神经特异性烯醇化酶、细胞角化蛋白 19 片段、碱性磷酸酶(AKP)、乳酸脱氢酶、C 反应蛋白(CRP)、血钙、血磷及血清钙磷比差异。结果 HOA 组(30 例)和对照组(成功配对 26 例)EGFR 基因突变率分别为 52.9%及 47.1%;HOA 组 PLT、AKP、CRP 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而血清钙磷比低于对照组,差异也有统计学意义($P < 0.05$)。结论 骨扫描诊断 HOA 具有识别性很高的特征性表现,HOA 患者 PLT 明显增高,支持血小板及血小板源性细胞因子与 HOA 发生有关的假说。

关键词:肥大性骨关节病; 放射性核素显像; 肺占位; 血常规指标; 生化指标

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.24.011 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)24-3596-03

Bone scan features of hypertrophic osteoarthropathy and paired analysis of clinical factors

SUN Yiwen, JIA Peng, SHEN Jingtao, FENG Xuefeng[△]

(Nuclear Medicine Department, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

Abstract: Objective To probe the SPECT bone scan performance of hypertrophic osteoarthropathy and clinical indicators related to the pathogenesis of HOA. Methods Cases of HOA were selected from those who accepted SPECT bone scan, paired samples were matched by sex, age and pathological patterns. The differences of epidermal growth factor receptor(EGFR) gene mutation, annual number of cigarettes, blood platelet(PLT), carcinoembryonic antigen(CEA), neuron-specific enolase(NSE), CYFRA, alkaline phosphatase(AKP), lactate dehydrogenase(LDH), C-reaction protein(CRP), serum calcium, serum phosphate, and calcium-phosphorus ratio were compared between the HOA group and the paired group. Results EGFR gene mutation rate of HOA group($n=30$) and paired group($n=26$) were 52.9% and 47.1%, respectively. Levels of PLT, AKP activity and CPR of HOA group were significantly higher than the paired group, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). However, the calcium-phosphorus ratio of HOA group was significantly lower($P < 0.05$). Conclusion Bone scan performance of HOA is highly characteristic. The level of PLT in HOA group increased significantly, which supports the hypothesis that the pathogeny of HOA relates to platelet and platelet-derived cytokines.

Key words: hypertrophic osteoarthropathy; radionuclide imaging; pulmonary lesions routine blood indexes; biochemical indexes

肥大性骨关节病(HOA)可分为原发性和继发性,是一种以杵状指、关节炎和管状骨骨膜炎为特征性表现的综合征。肺性肥大性骨关节病(HPO)是最常见的继发性 HOA,因继发于肺部而得名,尤以肺部肿瘤继发 HPO 最为常见^[1]。HPO 的发病机制尚不明确,但有学者提出假说认为可能与血小板及血小板源性生长因子、血管内皮生长因子、前列腺素等细胞因子有关^[2]。本研究通过回顾性配对研究方法,对 HOA 患者的单光子发射型计算机成像(SPECT)骨扫描及相关临床因素进行分析,旨在探讨该疾病的骨扫描影像学特征及其与发病相关的临床因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月 1 日至 2016 年 7 月 30 日于本院核医学科行 SPECT-全身骨扫描的患者共 10 539 例作为研究对象。HOA 组入选病例需满足以下条件:(1) SPECT-全身骨扫描见 HPO 表现;(2)能够通过查阅病史获得相关临床资料;(3)既往无骨关节炎或风湿性疾病病史。对照组在 SPECT-全身骨扫描结果正常的病例中按性别、年龄、病理类型

进行配对筛选,如出现多个符合配对条件的病例,则选择分期一致者;对照组同样排除既往有骨关节炎或风湿性疾病病史者。

1.2 ECT-全身骨扫描显像 静脉注射放射性药品^{99m}Tc 标记的亚甲基二膦酸盐(^{99m}Tc-MDP)25 mCi,注射后饮水 500~1 000 mL,3~6 h 后进行显像。显像仪器为 Philips 公司的 Bright View 及 Skylight 型 SPECT 扫描仪,以 15 cm/min 的速度同时于前位、后位采集全身影像。

1.3 骨扫描 HOA 阳性诊断标准^[3-4] 由至少 2 名有经验的核医学医师对图像进行解读,骨扫描影像出现下述改变则判定为 HPO:(1)四肢长骨,尤其是下肢骨,沿长骨骨干的骨皮质边缘可见较为弥漫均匀的对称性放射性浓集,呈特征性“双轨”征;(2)关节周围对称性放射性浓聚;(3)四肢长骨不均匀非对称性放射性浓集。

1.4 临床相关因素获取 选取行骨扫描检查前、后 1 周内的住院病史,记录下述内容:(1)病理类型、是否存在表皮生长因子受体(EGFR)基因突变;(2)临床分期;(3)吸烟史,以每天吸

烟支数与吸烟年数的乘积进行统计分析；(4) 是否存在 HPO 相关的临床症状或体征，包括杵状指、四肢或关节疼痛；(5) 外周血小板计数(PLT)，选取未行任何有创性操作前的血常规报告；(6) 血清肿瘤标志物：包括癌胚抗原(CEA)、神经特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角化蛋白 19 片段(CYFRA211)；(7) 相关生化指标：碱性磷酸酶(AKP)、乳酸脱氢酶(LDH)、C 反应蛋白(CRP)、血钙、血磷、血清钙磷比等。

1.5 统计学处理 统计骨扫描 HOA 阳性病例受累范围、影像表现、临床症状出现率，比较 HOA 组和对照组 EGFR 基因突变率及突变类型的区别；采用配对样本 *t* 检验分析两组间年吸烟支数、PLT、CEA、NSE、CYFRA、AKP、LDH、CPR、血钙、血磷及血清钙磷比，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例特点 HOA 组：最终纳入病例 30 例，其中女 6 例(20%)；年龄 43~76 岁，中位年龄 64 岁；临床分期：I 期 2 例，II 期 2 例，III 期 9 例，IV 期 15 例，不详 2 例；病理类型：肺腺癌 16 例，肺鳞状细胞癌 5 例，低分化非小细胞肺癌 4 例，肺小细胞癌 1 例，肺原发性肉瘤 1 例，不详 3 例；EGFR 基因突变：18 外显子 1 例，19 外显子 2 例，20 外显子 1 例，21 外显子 5 例，阴性 8 例，未检测 13 例；相关症状及体征：杵状指及关节或四肢肿痛 3 例，仅关节或肢体疼痛、无杵状指 9 例，仅杵状指、无肢体或关节疼痛 1 例，无症状 17 例。对照组：30 例患者中 3 例病理类型不详，1 例肺肉瘤患者因发病罕见未能找到配对病例，其余 26 例均获得配对对照样本，其中仅有 2 例临床分期不同(1 例 HOA 组为 IV 期，对照组为 II 期；1 例 HOA 组为 II 期，对照组为 III 期)。24 例(92.3%) 获得病理及分期完全一致的配对对照。26 例均获得配对对照样本的对照组 EGFR 基因突变情况：18 外显子 0 例，19 外显子 4 例，20 外显子 2 例，21 外显子 2 例，阴性 9 例，未检测 9 例。EGFR 基因突变率及突变类型：HOA 组和对照组 EGFR 基因突变率分别为 52.9% 及 47.1%，相差不大；HOA 组以 21 外显子突变更多见(5/9)，而对照组以 19 外显子突变更多见(4/8)。

2.2 临床相关项目在 HOA 组及对照组的统计学差异 年吸烟支数、PLT、CEA、NSE、CYFRA211、AKP、LDH、CPR、血钙、血磷数值在 HOA 组及对照组的统计学差异见表 1。因部分患者资料有缺失，则该项目配对检验时自动删失。

表 1 临床相关项目在两组间的统计学差异

项目	配对例数	HOA 组	对照组	<i>P</i>
PLT($\times 10^9/L$)	24	300.21	232.54	< 0.001
CEA(ng/mL)	17	23.92	13.66	0.486
NSE(ng/mL)	20	24.25	17.60	0.277
CYFRA211(ng/mL)	19	8.23	10.51	0.705
AKP(U/L)	23	124.54	85.12	0.001
LDH(U/L)	23	189.39	192.48	0.839
CRP(mg/L)	24	48.74	13.17	< 0.001
血钙(mmol/L)	23	2.28	2.34	0.070
血磷(mmol/L)	23	1.11	1.07	0.313
血清钙磷比	23	2.08	2.21	0.034

2.3 SPECT-骨扫描影像特点 HOA 组骨扫描影像表现特点：累及双下肢长骨 30 例(100.0%)，累及双上肢长骨 2 例(6.7%)，四肢长骨的骨皮质边缘核素对称性浓聚，呈特征性

“双轨”征，尤其是双下肢；累及双上肢关节 3 例(10.0%)，累及双下肢关节 1 例(3.3%)，对称性的关节周围核素浓聚，需排除既往骨关节炎及风湿性疾病病史；累及 HOA 伴多发骨转移 5 例(16.7%)，除 HPO 表现外，尚存在全身多处不规则放射性浓聚影；累及 HOA 伴可疑转移灶 5 例(16.7%)，除 HPO 表现外，尚可见 1~2 处放射性浓聚影，其中 2 例为脊柱单发病灶，1 例为肋骨单发病灶，1 例为肋骨及脊柱见单发病灶，1 例为骶髂关节单发病灶。

3 讨论

HOA 是一种以管状骨骨膜炎及杵状指为主要特征的疾病，典型表现为骨膜炎、杵状指和关节炎三联征，非原发性的 HOA 主要与肺癌、慢性心脏病及感染等有关^[2,5]，在继发性 HOA 中，与肺部疾病相关的 HOA 被称为 HPO。2013 年 1 月 1 日至 2016 年 7 月 30 日在本院核医学科行 SPECT-全身骨扫描的 10 539 例患者中，检出 HOA 阳性 38 例，发生率为 0.36%，明显低于陶宝华等^[4]报道的 7.40% 及 Qian 等^[6]报道的 1.87%，其原因在于本研究纳入了所有行骨扫描检查的患者以统计 HOA 的原发性疾病，而不仅仅局限于肺部疾病，显然肺部疾病继发 HOA 的发病率更高。本研究纳入的 30 例 HOA 病例，其原发性疾病均为肺部占位(100.0%)，除 1 例患者伴有长期房颤史外，其余 29 例均无其他可能继发 HOA 的疾病；除 3 例(10.0%) 因种种原因未行病理检查外，其余 27 例(90.0%) 均为病理检查证实的肺部恶性肿瘤。

骨膜炎是 HOA 的特征性改变，当出现典型骨膜增生表现时，即使不伴有杵状指，亦可诊断为 HOA。在影像学上，骨膜炎特征性表现为长骨边缘与骨皮质平行的增生层，边缘多较光滑，范围较广泛。X 线平片的典型表现为长管状骨(尤其是下肢骨)的对称性骨膜增生表现；CT 除可见骨膜增生外，尚可观察到软组织肿胀等间接征象；磁共振(MR)可见沿骨皮质及干骺端分布的短 T1 短 T2 信号，其构成成分主要为纤维组织和纤维骨样组织；长期随访甚至可见长管状骨的皮质增粗^[7]。^{99m}Tc-MDP SPECT 骨扫描的放射性浓聚影能反映骨关节血流量增加和新骨形成，能比传统影像学检查更早发现病灶的存在，且有助于反映全身骨骼情况^[4-5]，因此可以发现更多无临床症状和体征的 HOA 患者，同时，明确 HOA 的累及范围。在本研究的 HOA 病例中，有 56.7%(17/30) 为无症状无体征者，仅骨扫描发现 HOA 的典型表现而作出诊断；同时双上肢长骨和双上肢关节累及率分别为 6.7% 和 10.0%，如患者仅行下肢 CT 或 MR 等检查，这部分病例则会出现漏诊。18F-FDG PET/CT 扫描亦有助于检出 HPO^[8-9]，但其扫描范围通常不包括四肢，因此，在肺癌伴骨痛或杵状指患者中可考虑增加双下肢扫描。

此外，在肺部恶性肿瘤伴骨痛患者中，骨扫描有助于检出和鉴别转移性病变，因为二者各有不同的形态和好发部位。HOA 多发生于四肢骨，呈较为对称、均匀改变，尤其是特征性“双轨”征的出现，可作为 HOA 的诊断依据；骨转移瘤多见于脊柱、肋骨、骨盆等躯干骨，呈不规则、局限性、不对称分布。若出现 Kroon 等描述的“四肢长骨不均匀非对称性放射性浓集”，则较难与肿瘤累及相鉴别。在本研究中，有 16.7% 的患者同时发现典型全身多发性肿瘤骨转移表现，另有 16.7% 尚伴有肋骨、脊柱、骨盆 1~2 处异常放射性浓聚灶，不能排除为早期骨转移瘤，该比例明显高于艾星浩等^[3]报道的 4.0%，可能是由于后者 HOA 病例中包含了肺部炎症反应患者的缘故。

本研究结果显示，HOA 最多见于腺癌，其次为鳞癌，HOA 组与对照组 EGFR 突变率相近，但突变类型不同，HOA 组以

21 外显子突变最多见(5/9),而对对照组则更多见 19 外显子突变(4/8)。但由于本研究中行 EGFR 基因检测的患者数较少(每组各 17 例),因此该差异是否有统计学意义尚待大样本研究进一步明确。

HOA 的病因仍不明确,目前最受认可的解释是由 Dickinson 等^[10]提出的假说,该假说认为,各种原因导致的肺循环障碍,原本应该在此转化为血小板的巨核细胞或成簇血小板进入体循环,在血管内皮生长因子、血小板源性生长因子及血小板作用下导致杵状指、骨膜炎发生,且血管内皮生长因子被认为是该假说的中心。本研究结果显示,HOA 组患者外周血 PLT 明显高于对照组,也佐证了该假说。未来研究可着眼于使用促血小板生成药物或抑制血管内皮生长因子药物的 HOA 患者,记录其 HOA 的变化情况,以明确血管内皮生长因子及血小板在 HOA 发生和发展中的作用。

除血小板外,在本研究统计的其他检验指标中,仅 AKP、CRP 及血清钙磷比差异有统计学意义,但作者认为这些指标与 HOA 的病因无关,而是 HOA 的存在,导致了 AKP、CRP 升高和血清钙磷比降低。因此,上述 3 项指标可能有助于 HOA 的辅助诊断。

HPO 的治疗包括解除病因及镇痛治疗^[11-12]。解除病因治疗包括肿瘤切除或放疗化疗、控制肺部感染、控制心力衰竭等。Albrecht 等^[13]报道 1 例男性肺腺癌患者手术切除肿瘤后 24 h 即出现骨痛症状明显减轻。非甾体类抗炎药物、阿片类药物、二磷酸盐及奥曲肽等都被报道在控制 HPO 骨痛症状中有良好的疗效^[12]。

SPECT-全身骨扫描是诊断 HOA 的有效方法,具有早期、高效、全面检出的优点,且具有识别性很高的特征性表现,可用于诊断无症状、无体征的 HOA 患者。HOA 患者外周血 PLT 明显增高,支持血小板及血小板源性细胞因子与 HOA 发生有关的假说,但仍需要更直接的证据进一步证实;AKP、CRP 升高和血清钙磷比降低可能有助于 HOA 的辅助诊断。

参考文献

[1] Komatsu M, Yasuo M, Kobayashi NA, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive lung cancer[J]. Intern Med, 2015, 54(16):2045-2049.

[2] Yao Q, Altman RD, Brahn E. Periostitis and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: report of 2 cases and review of the literature[J]. Semin Arthritis Rheum, 2009, 38(6): 458-466.

[8] 张一超, 夏骏, 李雄, 等. 肝硬化合并肝癌及单纯肝癌患者免疫功能检测结果分析[J]. 检验医学, 2014, 29(11): 1128-1131.

[9] 邓维, 李强, 张睿杰, 等. 开腹肝癌切除术与腹腔镜肝癌切除术治疗肝细胞癌患者临床疗效的比较[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(17): 4226-4228.

[10] 耿建利, 李秀军, 高若辉, 等. CT 引导下射频消融术治疗肝癌效果观察[J]. 山东医药, 2011, 51(34): 49-50.

[11] 李宏, 高建龙, 朱能, 等. 肝功能 Child B 级肝癌患者射频消融术后应用人血白蛋白的效果观察[J]. 山东医药,

[3] 艾星浩, 杨顺芳, 陆舜, 等. 肥大性肺性骨关节病的骨显像特征及临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2005, 15(4): 369-372.

[4] 陶宝华, 朱瑞森, 陆汉魁, 等. 肺性肥大性骨关节病的骨显像研究[J]. 中华核医学杂志, 2001, 21(2): 109-110.

[5] Horacio MC, Maria VG, Alonso GL, et al. Hypertrophic osteoarthropathy as a complication of pulmonary tuberculosis[J]. Reumatol Clin, 2015, 11(4): 255-257.

[6] Qian X, Qin J. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy with primary lung cancer[J]. Oncol Lett, 2014, 7(6): 2079-2082.

[7] 曹庆选, 李文华, 王倩, 等. 肺性肥大性骨关节病的影像学表现(附 1 例 16 年随访报告)[J]. 齐鲁医学杂志, 2007, 22(1): 2-4.

[8] Makis W, Abikhzer G, Rush C. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy diagnosed by FDG PET-CT in a patient with lung adenocarcinoma[J]. Clin Nucl Med, 2009, 34(9): 625-627.

[9] Cengiz A, Eren MS, Polatli M, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy on bone scintigraphy and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in a patient with lung adenocarcinoma[J]. Indian J Nucl Med, 2015, 30(3): 251-253.

[10] Dickinson CJ, Martin JF. Megakaryocytes and platelet clumps as the cause of finger clubbing[J]. Lancet, 1987, 2(8573): 1434-1435.

[11] Ulusakarya A, Gumus Y, Brahimi N, et al. Symptoms in cancer patients and an unusual tumor; Case 1. Regression of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy following chemotherapy for lung metastases of a nasopharyngeal carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(36): 9422-9423.

[12] Pourmorteza M, Baumrucker SJ, Al-Sheyab AA. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: a rare but treatable condition in palliative medicine[J]. J Pain Symptom Manage, 2015, 50(2): 263-267.

[13] Albrecht S, Keller A. Postchemotherapeutic reversibility of hypertrophic osteoarthropathy in a patient with bronchogenic adenocarcinoma[J]. Clin Nucl Med, 2003, 28(6): 463-466.

(收稿日期: 2017-07-15 修回日期: 2017-09-22)

(上接第 3595 页)

[8] 张一超, 夏骏, 李雄, 等. 肝硬化合并肝癌及单纯肝癌患者免疫功能检测结果分析[J]. 检验医学, 2014, 29(11): 1128-1131.

[9] 邓维, 李强, 张睿杰, 等. 开腹肝癌切除术与腹腔镜肝癌切除术治疗肝细胞癌患者临床疗效的比较[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(17): 4226-4228.

[10] 耿建利, 李秀军, 高若辉, 等. CT 引导下射频消融术治疗肝癌效果观察[J]. 山东医药, 2011, 51(34): 49-50.

[11] 李宏, 高建龙, 朱能, 等. 肝功能 Child B 级肝癌患者射频消融术后应用人血白蛋白的效果观察[J]. 山东医药,

2016, 56(37): 66-68.

[12] 赵永福, 刘磊, 吴阳, 等. 开腹射频消融术治疗肝癌 46 例[J]. 郑州大学学报(医学版), 2009, 44(2): 438-440.

[13] 朱宇, 田银生, 葛明刚, 等. 经肝动脉插管化疗栓塞术联合射频消融术对比射频消融术治疗复发性肝癌的临床研究[J]. 临床外科杂志, 2014, 22(3): 163-166.

[14] 郭志远, 付吕平, 付志国, 等. 经皮射频消融术与微波消融治疗肝癌的治疗效果对比[J]. 实用癌症杂志, 2015, 31(9): 1386-1388.

(收稿日期: 2017-06-16 修回日期: 2017-08-18)