

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术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)