

肾性骨病的诊断现状与研究进展述评*

欧三桃^{1,2} 熊琳^{1,2}

(1. 西南医科大学附属医院肾病内科, 四川 泸州 646000; 2. 四川省肾脏疾病临床医学研究中心, 四川 泸州 646000)

【摘要】 肾性骨病(ROD)是慢性肾脏病常见的并发症,严重影响患者的生活质量及生存时间,精准诊断及评估肾性骨病仍然是肾科医生面临的巨大挑战。近年来随着医学技术的不断发展,肾性骨病的诊断方法取得了长足的进步,尤其是新型的核素骨显像技术逐渐受到研究者的关注。本文就肾性骨病的诊断现状及最新进展做一述评,并对未来可能的研究方向进行展望,以期提高临床上诊断肾性骨病的水平。

【关键词】 肾性骨病; 骨活检; 骨代谢标志物; 骨显像

【中图分类号】 R691 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 02. 001

The diagnostic status and advancement in renal osteodystrophy

OU Santao^{1,2}, XIONG Lin^{1,2}

(1. Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China;

2. Sichuan Clinical Research Center for Nephropathy, Luzhou 646000, Sichuan, China)

【Abstract】 Renal osteodystrophy (ROD) is a common complication of chronic kidney disease, which seriously affects the quality of life and survival time of patients. Accurate diagnosis and evaluation of ROD is still a great challenge for nephrologists. In recent years, with the continuous development of medical technology, the diagnosis of renal osteodystrophy has made great progress, especially the new radionuclide bone imaging technology has gradually attracted the attention of researchers. Therefore, we reviewed recent progress of the diagnosis of ROD and prospect the possible research direction in the future, which might benefit for the improvement of diagnosis of ROD.

【Key words】 Renal osteodystrophy; Bone biopsy; Bone motabolic markers; Bone imaging

肾性骨病(Renal osteodystrophy, ROD)又称肾性骨营养不良,是慢性肾脏病(Chronic kidney diseases, CKD)患者的常见并发症,特指与CKD相关的骨

转换、骨矿化、骨量、骨线性生长或骨强度异常。根据骨组织形态学改变,ROD可分为高转化型骨病,低转化型骨病及混合性骨病等。骨转换是影响骨质量的重要因素,且高转化型骨病和低转化型骨病需采用完全不同的治疗,因此准确识别并判断骨转换类型成为诊断ROD的核心,本文就肾性骨病的诊断现状及最新进展做一述评。

1 骨活检

目前,四环素双标记的髂骨骨活检仍然是诊断和分类ROD的金标准^[1]。通过对骨组织形态学进行分析,不仅可以获得反映骨结构和骨吸收的静态学参数,还可以提供关于骨转换和骨形成的动态学参数,对全面评估骨转换、骨矿化、骨质量具有重要意义。基于上述优势,使用骨活检诊断ROD无疑是指导ROD治疗的最佳方法。但是,骨活检是一项费用昂贵、技术难度高、可重复性差的侵入性操作,仅能在单个时间点上反映局部骨骼的代谢情况,不能评估患者

基金项目:四川省重点实验室面上项目(HYX20010)

执行编委简介:欧三桃,西南医科大学附属医院内科副主任、肾内科主任,教授,医学博士,硕士生导师,澳大利亚 Monash 大学访问学者。从事临床工作 22 年,精通各种肾脏病的临床诊治,尤其擅长腹膜肾病、糖尿病肾病、慢性肾衰竭的诊治等,长期从事慢性肾脏病血管病变的基础和临床研究。主持各类课题 20 余项,发表学术论文 100 余篇,其中 SCI 13 篇,出版专著近 10 部,获得四川省科技进步三等奖 1 项。为四川省卫健委学术与技术带头人,任四川省医学会肾病专委会副主任委员、四川省国际医学交流促进会肾病专委会副主任委员、四川省医疗卫生与健康促进会肾病专委会副主任委员、中关村肾病血液净化创新联盟理事等。曾获全国卫生系统“青年岗位能手”、四川省卫计委首届“新时代健康卫士”、西南医科大学“金教鞭”等荣誉称号。

引用本文: 欧三桃,熊琳. 肾性骨病的诊断现状与研究进展述评[J]. 西部医学, 2022, 34(2): 157-160, 167. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 02. 001

全身骨代谢的动态变化。此外,对骨活检结果的组织形态学分析需要非常深厚的专业知识,而目前国内能开展骨活检的中心也非常有限。因此,骨活检在临床上的实施受到极大的限制,而针对 ROD 的无创性诊断方法成为国内外的研究热点。

2 骨密度检测

随着肾脏疾病的进展,CKD 患者骨质疏松及骨折的风险增加^[2],故骨密度检测常被用于评估 ROD。双能 X 线吸收法(Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)可以测量单位面积的骨矿物质密度,是临床上检测骨密度最常用的方法,具有方便快捷、无创的优点,已被证实可以预测普通人群的骨折风险,但 DXA 能否预测 CKD 患者的骨折风险尚不确定^[3]。研究^[4]显示高转化型骨病与较严重的皮质骨疏松有关,低转化型骨病与较低的骨小梁体积和较薄的皮质骨有关,而 DXA 不能区分皮质骨及松质骨,也无法显示骨微结构的改变。此外,目前尚无研究表明在不同的 ROD 骨转换类型之间,DXA 测量的骨密度存在显著差异,因此 DXA 并不能提供针对骨转运状态的有效信息。国内有学者^[5]提出,通过定量超声测定法检测足跟的骨密度对鉴别骨转运类型有一定的帮助,但其研究样本量较少,并且其骨转运的界定是基于 iPTH 水平,而不是根据明确的骨活检组织学证据。外周定量计算机断层扫描(Peripheral quantitative computed Tomography, pQCT)能较好地鉴别皮质骨和小梁骨以及评估骨的几何性质,理论上比 DXA 更有优势。然而,pQCT 在 CKD 肾性骨病中的应用也仅有少量的观察性研究^[6-7],有限的资料尚不能表明 pQCT 对 ROD 的诊断价值。高分辨率外周定量 CT(High-resolution peripheral QCT, HR-pQCT)较 pQCT 分辨率更高,可以更深入地评估骨微结构和量化骨密度^[8]。遗憾的是,尽管 pQCT 和 HR-pQCT 可能是评估骨密度、骨微结构、骨强度及骨质量更准确的方法,但在预测骨折风险方面,pQCT 和 HR-pQCT 相对于 DXA 的额外价值尚未得到证实。高分辨率磁共振成像(High-resolution magnetic resonance imaging, HR-MRI)在一定程度上也被用于评估 ROD,它可以产生皮质骨和小梁骨质量、骨微结构和骨强度机械特性的三维图像,被认为是“虚拟骨活检”^[9]。然而,运动伪影、采集时间和信噪比等影响图像质量的技术问题及高昂的成本因素等限制了该技术在临床的广泛应用^[10],目前也缺乏有关 HR-MRI 用于预测 CKD 患者骨折风险及评估 ROD 的纵向研究。总之,随着医学影像技术的发展,骨微结构的诊断得到了很大的提升,但骨密度检查尚不能提供有关 ROD 骨转换的有

用信息,未来还需要进一步的研究。

3 骨代谢标志物

骨代谢标志物是骨组织吸收及合成过程中的代谢产物,可分为骨形成标志物和骨吸收标志物,可反映骨代谢状态,是协助代谢性骨病的诊断、鉴别诊断、治疗以及疗效评价的重要指标。中国 2018 版 CKD-MBD 指南推荐对于 CKD G3a~G5 期患者,有条件的情况下可检测骨代谢标记物,来评估骨病的严重程度^[11]。常用的骨代谢标志物有全段甲状旁腺激素(Intact parathyroid hormone, iPTH)、骨特异性碱性磷酸酶(Bone alkaline phosphatase, BALP)、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(Tartrate-resistant acid phosphatase5b, TRACP-5b)等。

iPTH 是慢性肾脏病患者骨重塑的重要调节因子,也是目前临床上最常使用的骨转换标志物。根据 KDIGO 指南建议的 iPTH 水平分层,Sprague 等^[12]发现 iPTH 低于正常值上限的 2 倍鉴别低和非低骨转换的敏感性和特异性分别为 65.7% 和 65.3%,iPTH 高于正常值上限的 9 倍鉴别高和非高骨转换的敏感性和特异性分别为 37.0% 和 85.8%。由此可见,iPTH 预测骨转换的敏感性和特异性存在冲突,一方面可能与 PTH 的生物学变异性、个体间差异以及种族有关^[13-14];另一方面由于骨转换是一个相当缓慢的动态持续过程,而 iPTH 水平可能受到低钙、高磷、药物及其他因素的影响而在短时间内发生较大的波动。因此,KDIGO 指南建议使用 iPTH 的变化趋势而不是单一时间点的测量值来指导 ROD 的临床决策^[1]。此外,iPTH 水平包括了 1-84PTH、7-84PTH 等不同的片段,且两者可能具有相反的生物学作用。已有研究报道单独检测 1-84 PTH^[15]及 1-84 PTH/ 7-84 PTH 的比值^[16-17]对骨转换的预测价值,但现有的结论尚存在争议,检测 1-84 PTH 对评估骨转换是否具有实质性的改善尚不明确。因此,1-84 PTH/ 7-84 PTH 比值可能并非判断骨转换适宜的指标。

BALP 作为反映成骨细胞活性的骨形成标志物,与 iPTH 一起被 KDIGO 指南推荐用于评估 CKD G3a-G5D 患者的 ROD^[1]。然而,迄今为止一项骨活检样本量最大的研究表明,BALP 预测骨转换的能力与 iPTH 相似,曲线下面积(Area under curve, AUC)介于 0.7~0.8 之间,联合 iPTH 和 BALP 并不能显著提高诊断骨转换的能力^[12]。TRACP-5b 生物学变异较小,且不受肾功能和透析的影响,是反映骨吸收的良好标志物,但目前关于 TRACP-5b 在 CKD 患者中的应用也很少,尚缺乏经骨活检证实的使用 TRACP-5b 预测 ROD 骨转换的证据。其他骨转换标

志物,如反映骨形成的 I 型前胶原 C-末端肽/N-末端肽,反映骨吸收的 I 型胶原交联 C-末端肽/N-末端肽,不仅缺乏组织特异性,而且受到肾小球滤过率降低和昼夜节律性的影响^[18-19],对 ROD 骨转换的预测价值仍处于探索之中。因此,无论是单一使用 iPTH 还是同时联合其他骨代谢标志物,均不能很好地鉴别骨转换类型。鉴于骨代谢标志物在临床上使用较为广泛,未来需要对各种骨代谢标志物的检测方法进行标准化,在此基础上开展多中心的研究,同时结合骨活检的组织形态学结果,以进一步提升使用骨转换标志物诊断 ROD 的实用性。

4 核素骨显像

核素骨显像作为诊断骨骼疾病的重要方法,不仅可以清晰地显示全身骨骼的形态改变,还可以定量评估局部骨骼的血流和代谢情况,在诊断骨骼疾病方面具有无创、安全、经济、检查范围广及可重复性高等优点。锝 ^{99m}Tc 标记的亚甲基二膦酸盐(^{99m}Tc-MDP)是目前最常用的骨显像剂,可以通过化学吸附与骨骼中的羟基磷灰石晶体结合,也可以通过有机基质结合方式与未成熟的骨胶原结合,应用 γ 相机和单光子发射计算机断层显像(Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT)即可使骨骼显像。当骨代谢旺盛、血流量增加或成骨细胞活跃形成新骨时,摄取骨显像剂增多呈现为放射性浓聚增强的“热”区;当局部骨组织血流减少或出现病理性溶骨病变时,摄取骨显像剂减少则表现为放射性稀疏缺损的“冷”区,据此为各种骨骼疾病提供诊断依据。目前已有 ^{99m}Tc-MDP 全身骨显像用于诊断 MHD 患者 ROD 的报道,并认为定量骨显像是评价 MHD 患者骨代谢灵敏且实用的方法^[20-21]。

¹⁸F-NaF 是一种正电子型的亲骨性显像剂,其显像原理与 ^{99m}Tc-MDP 类似,但是与 ^{99m}Tc-MDP 相比,¹⁸F-NaF 血浆清除率更快,骨组织摄取分数更高,药代动力学特征更好^[22-23]。此外,与平面显像的 SPECT 不同,PET/CT 是一种同时将 PET 反映的功能信息与 CT 提供的精细解剖学影像融合在一起的三维显像技术。因此 ¹⁸F-NaF PET/CT 具有更高的骨摄取率和空间分辨率,能呈现出更高质量的骨显像,较 ^{99m}Tc-MDP SPECT 更灵敏和特异^[24-25],从而引起了研究者们极大的兴趣。

1993 年 Messa C 团队^[26]利用三室模型和 Patlak 图解分析,首次定量评估了 ROD 患者骨骼 [¹⁸F]氟离子动力学与血清生化指标和骨组织形态计量学的关系。结果发现 [¹⁸F]氟离子在继发性甲状旁腺功能亢进症(Secondary hyperparathyroidism, SHPT)骨结

合室中的净输运速率明显高于正常人和低骨转换患者,并与血清 PTH、ALP、静态骨组织参数骨表面面积、侵蚀骨周长和动态骨组织参数骨形成率显著相关。这表明使用 ¹⁸F 氟化物 PET 扫描可以区分骨转换类型,并可以定量评估骨细胞活性。随后,一项研究使用 ¹⁸F-氟化物 PET 骨显像定量测定了 MHD 患者多个骨骼部位对 ¹⁸F-氟化物的骨血浆清除率,发现对经骨活检诊断的无动力骨病患者,腰椎对 ¹⁸F-氟化物的骨血浆清除率经骨矿物表面密度校正后与反映骨形成的重要动力学参数骨矿物质沉积率显著相关^[27]。最近,Aaltonen 等^[28]研究了 26 例 MHD 患者 ¹⁸F-NaF PET 骨显像与骨组织形态学参数的相关性,结果显示腰椎和髌嵴对 ¹⁸F-NaF 的平均净摄取率与大多数骨组织形态计量学参数均显著相关。当骨转换通过骨形成率和激活频率确定时,氟化物活性诊断低转换骨病的 AUC 为 0.82,优于 AUC 为 0.64 的 PTH。当氟化物活性截止值为 0.04 mL/min/ml 时,鉴别低骨转换与非低骨转换的敏感性为 76%,特异性为 78%,阳性预测值为 87%,阴性预测值为 64%。同时也很好地识别出经骨活检确诊的 3 例高骨转换骨病患者。因此,该研究认为 ¹⁸F-NaF PET 可能是鉴别 MHD 患者低转换骨病较好的无创性诊断方法。

临床实践中,我们的研究团队收治了一名伴明显骨痛的 MHD 患者,合并严重的 SHPT,该患者行 ¹⁸F-NaF PET/CT 全身骨显像。图像可见放射性 ¹⁸F-NaF 摄取普遍增高,其中颅骨和下颌骨弥漫性放射性浓聚表现为“黑颅征”,胸骨放射性摄取增多表现为“领带征”,肋骨和肋软骨连接处对称性点状放射性摄取浓聚呈串珠状,并呈现出经典的四肢长骨和中轴骨显影明显的“超级骨显像”。此外,还能清晰地显示出全身广泛的骨质密度不均匀,结构不规则等,上述表明该患者全身骨骼代谢活跃伴部分骨质吸收破坏,纤维囊性骨炎,结合其明显升高的血清 iPTH 水平及骨转换标志物,考虑为高转换型 ROD^[29]。还有文献报道定量 ¹⁸F-NaF PET 成像具有区分特定骨骼部位对治疗效果反应的优势,这为研究骨代谢提供了一种新的方法^[30-32]。综上所述,¹⁸F-NaF PET/CT 作为一种非侵入性的成像技术,一次显像即可较好地定性及定量评估全身及局部骨骼代谢情况,有助于 ROD 的诊断及骨转换分类。尽管现有研究的样本量较少,相关证据还很有限,但 ¹⁸F-NaF PET/CT 骨显像在评估 ROD 骨转换异常方面具有潜在的临床意义,未来有必要通过更多的临床研究来确定该技术对诊断 ROD 的应用价值。

5 小结与展望

如何诊断 ROD 尤其是准确判断 ROD 的骨转换类型,至今仍是肾科医生面临的巨大挑战。现有的诊断手段无论是骨活检、骨密度还是骨转换代谢标志物等,均存在一定的不足和局限性。而采用 ^{99m}Tc -MDP 作为显影剂的骨显像技术可一次性显示全身骨显像,但不能准确定位病灶且无法提供病灶的精细解剖学特征,与部分具有相似骨显像表现的其他骨病在鉴别诊断上存在一定困难。

新型的骨显像技术 ^{18}F -NaF PET/CT 是一种将功能性和解剖学影像联合用于诊断骨骼疾病的手段,融合了 PET 图像提供的代谢信息、CT 图像的解剖定位和 ^{18}F -NaF 的亲骨特性等优势,能够早期全面地评价 ROD,特别是在骨转换方面可以提供多元、直观的诊断信息,有助于临床制定合理的治疗措施。未来 ^{18}F -NaF PET/CT 骨显像可能在 ROD 诊断尤其是评估骨转换方面发挥重大价值,有望成为诊断 ROD 和疗效监测的良好手段。

【参考文献】

- [1] KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CHRONIC KIDNEY DISEASE MINERAL AND BONE DISORDER WORKING GROUP. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) [J]. *Kidney international supplements*, 2017,7(1):1-59.
- [2] ALEM A M, SHERRARD D J, GILLEN D L, *et al.* Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease [J]. *Kidney International*, 2000, 58(1):396-399.
- [3] BABAYEV R, NICKOLAS T L. Bone Disorders in Chronic Kidney Disease: An Update in Diagnosis and Management [J]. *Seminars in Dialysis*, 2015, 28(6):645-653.
- [4] MALLUCHE H H, MAWAD H W, MARIE CLAUDE MONIER FAUGERE. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: Analysis of 630 bone biopsies in black and white patients [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011, 26(6):1368-1376.
- [5] 苗原溢,刘莉,陈育青. 定量超声测定法对透析患者骨转运类型鉴别诊断的探讨[J]. *中国血液净化*, 2017, (10):667-671.
- [6] JAMAL S A, JEREMY G, CHRISTOPHER G, *et al.* Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients [J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(4):543-548.
- [7] LIMA E M, GOODMAN W G, BEATRIZ D. Kuizo Bone density measurements in pediatric patients with renal osteodystrophy [J]. *Pediatric Nephrology*, 2003, 18(6):554-559.
- [8] WEST S L, LOK C E, LANGSETMO L, *et al.* Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(5):913-919.
- [9] SHARMA A K, MASTERSON R, HOLT S G, *et al.* Emerging role of high-resolution imaging in the detection of renal osteodys-
- trophy [J]. *Nephrology*, 2016,21(10):801-811.
- [10] DELIA G, CARACCHINI G, CAVALLI L, *et al.* Bone fragility and imaging techniques [J]. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 2009,6(3):234-246.
- [11] 刘志红,李贵森. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南[J]. 人民卫生出版社,2018.
- [12] SPRAGUE S M, BELLORIN-FONT E, JORGETTI V, *et al.* Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2016, 67(4):559-566.
- [13] DELANAYE P, SOUBERBIELLE J C, LAFAGE-PROUST M H, *et al.* Can we use circulating biomarkers to monitor bone turnover in CKD haemodialysis patients? Hypotheses and facts [J]. *Nephrology, dialysis, transplantation*, 2014, 29(5):997.
- [14] GARDHAM C, STEVENS P E, DELANEY M P, *et al.* Variability of Parathyroid Hormone and Other Markers of Bone Mineral Metabolism in Patients Receiving Hemodialysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(7):1261-1267.
- [15] M WÓJTOWICZ, PIECHOTA W, Z WANKOWICZ, *et al.* Comparison of Second- and Third-Generation Parathyroid Hormone Test Results in Patients with Chronic Kidney Disease [J]. *Medical Science Monitor*, 2020, 24(26):e928301.
- [16] COEN G, BONUCCI E, BALLANTI P, *et al.* PTH 1-84 and PTH "7-84" in the noninvasive diagnosis of renal bone disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(2):348-354.
- [17] MONIERFAUGERE M C, GENG Z, MAWAD H, *et al.* Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients [J]. *Kidney International*, 2001, 60(4):1460-1468.
- [18] EVENEPOEL P, CAVALIER E, PC D'HAESE. Biomarkers Predicting Bone Turnover in the Setting of CKD [J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2017, 15(3):178-186.
- [19] EASTELL R, SZULC P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis [J]. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2017,5(11):908-923.
- [20] KURATA S, ISHIBASHI M, NISHIDA H, *et al.* A clinical assessment of the relationship between bone scintigraphy and serum biochemical markers in hemodialysis patients [J]. *Annals of Nuclear Medicine*, 2004, 18(6):513-518.
- [21] NISHIDA H, KAIDA H, ISHIBASHI M, *et al.* Usefulness of bone uptake ratio of bone scintigraphy in hemodialysis patients [J]. *Annals of Nuclear Medicine*, 2005, 19(2):91-94.
- [22] BASTAWROUS S, BHARGAVA P, BEHNIA F, *et al.* Newer PET application with an old tracer: role of ^{18}F -NaF skeletal PET/CT in oncologic practice [J]. *Radiographics*, 2014, 34(5):1295-1316.
- [23] WONG KK, PIERT M. Dynamic bone imaging with ^{99m}Tc -labeled diphosphonates and ^{18}F -NaF: mechanisms and applications [J]. *Journal of nuclear medicine*, 2013, 54(4):590-599.
- [24] ARAZ M, ARAS G. The role of ^{18}F -NaF PET/CT in metastatic bone disease [J]. *Journal of Bone Oncology*, 2015, 4(3):92-97.
- [25] STEPHEN, M, BROSKI, *et al.* Skeletal Metastasis Evaluation: Value and Impact of PET/Computed Tomography on Diagnosis, Management and Prognosis [J]. *PET clinics*, 2019,14(1):103-120.

- CCL11 correlates with left superior temporal gyrus in bipolar disorder: A preliminary report suggesting accelerated brain aging [J]. *J Affect Disord*, 2020, 273: 592-596.
- [23] TEIXEIRA A L, GAMA C S, ROCHA N P, *et al.* Revisiting the Role of Eotaxin-1/CCL11 in Psychiatric Disorders [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9(6): 241.
- [24] LV J, XIONG Y, LI W, *et al.* IL-37 inhibits IL-4/IL-13-induced CCL11 production and lung eosinophilia in murine allergic asthma [J]. *Allergy*, 2018, 73(8): 1642-1652.
- [25] CHEN X, JI N, QIN N, *et al.* 1,6-O,O-Diacetylbritannilactone Inhibits Eotaxin-1 and ALOX15 Expression Through Inactivation of STAT6 in A549 Cells [J]. *Inflammation*, 2017, 40(6): 1967-1974.
- [26] FILIPPONE R T, ROBINSON A M, JOVANOVSKA V, *et al.* Targeting eotaxin-1 and CCR3 receptor alleviates enteric neuropathy and colonic dysfunction in TNBS-induced colitis in guinea pigs [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(11): 13391.
- [27] KORBECKI J, KOJDER K, SIMINSKA D, *et al.* CC Chemo-
- kines in a Tumor: A Review of Pro-Cancer and Anti-Cancer Properties of the Ligands of Receptors CCR1, CCR2, CCR3, and CCR4 [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):8412.
- [28] TIAN M, CHEN L, MA L, *et al.* Expression and prognostic significance of CCL11/CCR3 in glioblastoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32617-32627.
- [29] MIYAGAKI T, SUGAYA M, MURAKAMI T, *et al.* CCL11-CCR3 interactions promote survival of anaplastic large cell lymphoma cells via ERK1/2 activation [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(6): 2056-2065.
- [30] CHAO P Z, HSIEH M S, CHENG C W, *et al.* Regulation of MMP-3 expression and secretion by the chemokine eotaxin-1 in human chondrocytes [J]. *J Biomed Sci*, 2011, 18(1): 86.
- [31] ZHU F, LIU P, LI J, *et al.* Eotaxin-1 promotes prostate cancer cell invasion via activation of the CCR3-ERK pathway and up-regulation of MMP-3 expression [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(5): 2049-2054.

(收稿日期:2021-06-15;修回日期:2021-08-10;编辑:王小菊)

(上接第 160 页)

- [26] MESSA C, GOODMAN WG, HOH CK, *et al.* Bone metabolic activity measured with positron emission tomography and [¹⁸F] fluoride ion in renal osteodystrophy: correlation with bone histomorphometry [J]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1993, 77(4): 949-955.
- [27] FROST M L, COMPSTON J E, GOLDSMITH D, *et al.* ¹⁸F-fluoride Positron Emission Tomography Measurements of Regional Bone Formation in Hemodialysis Patients with Suspected Adynamic Bone Disease [J]. *Calcified Tissue International*, 2013, 93(5): 436-447.
- [28] AALTONEN L, KOIVUVIITA N, SEPPANEN M, *et al.* Correlation between F-Sodium Fluoride positron emission tomography and bone histomorphometry in dialysis patients [J]. *Bone*, 2020, 134: 115267.
- [29] XIONG L, WU W, CHEN Y, *et al.* High turnover renal osteodystrophy due to secondary hyperparathyroidism diagnosed by ¹⁸F-Fluorocholine combined with ¹⁸F-NaF PET/CT [J]. *Renal Failure*, 2021, 43(1): 882-885.
- [30] BLAKE G M, SIDDIQUE M, FROST M L, *et al.* Imaging of Site Specific Bone Turnover in Osteoporosis Using Positron Emission Tomography [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2014, 12(4): 475-485.
- [31] FROST M L, SIDDIQUE M, BLAKE G M, *et al.* Differential effects of teriparatide on regional bone formation using (18)F-fluoride positron emission tomography [J]. *Journal of Bone & Mineral Research the Official Journal of the American Society for Bone & Mineral Research*, 2011, 26(5): 1002-1011.
- [32] G M, PURI T, SIDDIQUE M, *et al.* Site specific measurements of bone formation using [¹⁸F] sodium fluoride PET/CT [1] Blake Site specific measurements of bone formation using [¹⁸F] sodium fluoride PET/CT [J]. *Quantitative Imaging in Medicine & Surgery*, 2018, 8(1): 47-59.

(收稿日期:2021-12-10;编辑:王小菊)