

本文引文格式:林敏,朱柳君,韩朝稳,等.骨代谢标志物对肿瘤骨转移的诊断价值[J].右江民族医学院学报,2020,42(4):437-441.

【论著与临床报道】

骨代谢标志物对肿瘤骨转移的诊断价值

林敏,朱柳君,韩朝稳,莫春香,黄忠道,李辉,韦金虎,钟海芬

(广西柳州市柳铁中心医院,广西 柳州 545007)

摘要:目的 探讨骨代谢标志物在诊断肿瘤骨转移的应用价值。方法 采用病例对照研究,选取169例肿瘤患者行SPECT全身骨扫描,并选择正常健康志愿者20例为对照组,同时采用化学发光法检测患者骨代谢6项指标:N端骨钙素(N-BGP)、总I型胶原氨基端延长肽(TPINP)、 β 胶原降解产物(β -CTX)、甲状旁腺素(PTH)、降钙素(CT)及骨碱性磷酸酶(BAP)。统计比较肿瘤患者有骨转移组(包括轻度骨转移组和多发骨转移组)、无骨转移组以及对照组6项骨代谢指标的浓度。结果 169例恶性肿瘤患者有骨转移组PTH、TPINP、BAP、 β -CTX 4项明显高于无骨转移组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而N-BGP、CT两项的差异无统计学意义($P > 0.05$);对4项差异有统计学意义的骨代谢指标进一步分级分析,结果提示轻度骨转移组中PTH、TPINP、BAP、 β -CTX 4项明显高于无骨转移组,差异有统计学意义($P < 0.05$);多发骨转移组的TPINP、BAP两项明显高于轻度骨转移组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而PTH、 β -CTX两项组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。通过ROC曲线分析骨代谢指标在监测肿瘤骨转移时发现:BAP、TPINP、 β -CTX 3项曲线下面积分别为0.954、0.726、0.774,3项诊断价值较高,且灵敏度、特异性都较佳。结论 在肿瘤有骨转移患者中骨代谢指标PTH、TPINP、BAP、 β -CTX可用于肿瘤骨转移监测。而TPINP和BAP指标诊断价值较高且灵敏度、特异性佳,可用于对肿瘤骨转移患者随访,动态评判骨转移的发生及进程。

关键词:肿瘤;骨转移;骨代谢标志物;全身骨扫描

中图分类号:R730.4

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2020)04-0437-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.04.008

Diagnostic value of bone metabolism markers in bone metastasis of tumors

Lin Min, Zhu Liujun, Han Chaowen, Mo Chunxiang, Huang Zhongdao, Li Hui, Wei Jinhu, Zhong Haifen

(Liuzhou Municipal Liutie Central Hospital, Liuzhou 545007, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the application value of bone metabolism markers in the diagnosis of bone metastasis of tumors. **Methods** A case-control study was conducted, in which 169 cases of tumor patients were chosen for SPECT whole-body bone scanning and 20 healthy volunteers were selected as the control group. Six indicators on bone metabolism including N-terminal bone glad protein (N-BGP), TPINP, β -collagen degradation products (β -CTX), parathyroid hormone (PTH), calcitonin (CT) and bone alkaline phosphatase (BAP) were measured by chemiluminescence. The concentrations of the 6 indicators among the patient group with bone metastasis (including the patients with mild bone metastasis and those with multiple bone metastasis), the patient group without bone metastasis and the control group were collected and compared. **Results** The PTH, TPINP, BAP and β -CTX of the patient group with bone metastasis were significantly higher than those of the group without bone metastasis, which showed significant differences ($P < 0.05$), however, there was no significant difference in N-BGP and CT between these two groups ($P > 0.05$). Further grading analysis of the four bone metabolism indicators with significant differences suggested that PTH, TPINP, BAP and β -CTX in the group with mild bone metastasis were significantly higher than those in the group without bone me-

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费课题(Z20190042)

第一作者简介:林敏(1967-),男,本科,副主任技师,研究方向:核医学与标记免疫,E-mail:linhmin@163.com

tastasis, which showed significant differences ($P < 0.05$). The levels of TPINP and BAP in the group with multiple bone metastases were significantly higher than those in the group with mild bone metastasis, showing significant differences ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the levels of PTH and β -CTX between these two groups ($P > 0.05$). Analysis of the bone metabolism markers by ROC curve in monitoring bone metastasis revealed that the areas under the curve of BAP, TPINP, and β -CTX were respectively 0.954, 0.726, 0.774, which indicated that the three indicators had high diagnostic value with good sensitivity and specificity. **Conclusion** PTH, TPINP, BAP and β -CTX as indicators of bone metabolism can be used to monitor bone metastasis of tumors in patients with bone metastasis. TPINP and BAP had high diagnostic value with good sensitivity and specificity, and therefore can be used to follow up patients with bone metastasis of tumors and to dynamically evaluate the occurrence and progress of bone metastasis.

Key words: tumor; bone metastasis; bone metabolism markers; whole body bone scan

随着医学发展和技术进步,肿瘤患者生存期得到延长,同时骨转移的发生率也增加^[1]。骨骼是恶性肿瘤转移的三个常见部位之一,仅次于肺和肝。据统计,恶性肿瘤的骨转移发生率是原发性骨肿瘤的35~40倍^[2]。最易发生骨转移的原发性恶性肿瘤有乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胃癌、甲状腺癌等,其中,肺癌、乳腺癌、前列腺癌患者发生骨转移最为常见^[3]。目前肿瘤骨转移的诊断主要靠骨组织活检或影像学手段,但因有创或不敏感等原因,不能达到早期诊断、早期干预的目的。骨代谢标志物可反映骨转移过程中骨吸收和形成的速度,提示骨破坏和修复程度,肿瘤骨转移时细胞因子作用于成骨和破骨细胞,破坏正常的骨代谢机制,导致骨代谢标志物生成异常^[4],本文主要探讨N端骨钙素(N-BGP)、总I型胶原氨基端延长肽(TPINP)、 β 胶原降解产物(β -CTX)、甲状旁腺素(PTH)、降钙素(CT)及骨碱性磷酸酶(BAP)等6项骨代谢标志物对肿瘤骨转移的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2018年3月—2019年4月于广西柳州市柳铁中心医院就诊的肿瘤患者169例为研究对象,平均年龄(61.70 ± 13.10)岁,其中男80例,女89例。癌症种类:肺癌53例,乳腺癌72例,前列腺癌44例。另选取同期于柳州市柳铁中心医院体检中心进行体格检查的健康志愿对照者20例为对照组,平均年龄(62.80 ± 7.10)岁,其中女10例,男10例。对照组性别、年龄与疾病组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。入组标准:①根据手术病理诊断确诊为恶性肿瘤;②ECT全身骨扫描,对可疑部位做X线平片、CT或MRI扫描,经2名副主任医师以上确认是否具有骨转移影像^[5]。排除标准:①有骨代谢性疾病;②筛选前4周曾使用过双磷酸盐、激素、钙制剂治疗;③90d内曾有外伤性骨折;④筛选前4周内曾接受过放射治疗。

1.2 分级和分组 ①分级。采用Soloway分级标

准^[6],根据恶性肿瘤骨转移主要病灶数和程度,全身骨显像结果分为4级:0级:正常骨显像或良性病变;I级:1~2个转移灶;II级:3~5个转移灶;III级:5个转移灶以上或全身病变。②分组。按SPECT/CT全身骨显像结果将169例恶性肿瘤患者分为有骨转移组和无骨转移组。无骨转移组(0级)共81例,平均年龄(57.91 ± 11.24)岁,其中男28例,女53例;有骨转移组88例又分为:轻度骨转移组(I~II级)41例,平均年龄(61.13 ± 12.52)岁,其中男19例,女22例;多发骨转移组(III级)47例,平均年龄(68.73 ± 13.76)岁,其中男33例,女14例。各组间年龄和性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 检测方法

1.3.1 骨代谢指标测定 TPINP、 β -CTX、CT、PTH及N-BGP采用德国Roche公司生产的Cobas e601型全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂检测,BAP采用美国Beckman coulter公司生产的Access 2型全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂检测。

1.3.2 全身骨显像检查^[7] 显像剂为^{99m}锝-亚甲基二磷酸盐(^{99m}Tc-MDP),显像仪器为美国GE公司生产的Infinia Hawkeye 4单光子发射计算机断层仪(SPECT/CT)。患者于早上静脉注射^{99m}Tc-MDP 20 mci后,嘱多饮水,饮水量500~1000 ml,2~4 h排净尿液后行全身骨显像,分别获得前、后位影像,必要时采集CT断层融合影像和局部平面影像,明确判断骨转移的数目、部位、形态、大小等。

1.4 统计学方法 采用SPSS19.0软件对数据进行统计分析,计量资料数据不符合正态分布,以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验(Kruskal-Wallis检验)。诊断价值评价用受试者工作特征曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恶性肿瘤骨转移发生率 对169例恶性肿瘤的骨转移情况进行分析,发现发生骨转移88例,发生率

为52.07%，其中前列腺癌44例，32例发生骨转移，发生率为72.73%；肺癌53例，31例发生骨转移，发生率58.49%；乳腺癌72例，25例发生骨转移，发生率34.72%。

2.2 恶性肿瘤患者的骨代谢指标分析 骨代谢指标在有肿瘤骨转移组与无肿瘤骨转移组进行比较，有骨

转移组的PTH、TPINP、BAP、 β -CTX四项指标明显高于无骨转移组，差异有统计学意义($P < 0.05$)；而N-BGP、CT两项指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。正常对照组与恶性肿瘤无骨转移组六项骨代谢指标比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表1。

表1 恶性肿瘤组和正常对照组骨代谢指标测值比较

组别	<i>n</i>	PTH/ (pg·ml ⁻¹)	TPINP/ (ng·ml ⁻¹)	N-BGP/ (ng·ml ⁻¹)	CT/ (pg·ml ⁻¹)	BAP/ (ng·ml ⁻¹)	β -CTX/ (ng·ml ⁻¹)
无骨转移组	81	47.92(38.20~64.64)	67.29(48.20~95.25)	24.41(16.99~33.39)	8.46(4.47~12.41)	14.20(11.20~18.25)	0.46(0.32~0.75)
有骨转移组	88	60.86(35.67~90.39) ^a	88.13(56.66~161.97) ^a	21.34(9.79~28.91)	8.92(5.77~20.87)	28.50(22.90~32.67) ^a	0.71(0.51~1.03) ^a
对照组	20	47.82(33.29~62.79)	53.02(36.22~89.42)	21.14(14.22~27.55)	7.70(3.33~12.08)	13.30(12.55~17.70)	0.47(0.28~0.81)
χ^2		5.518	12.082	2.059	2.086	117.396	17.351
<i>P</i>		0.005	0.002	0.131	0.352	<0.001	<0.001

注：①表内计量资料数据以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示；②与对照组比较，a： $P < 0.05$ 。

2.3 4项骨代谢指标在恶性肿瘤分级间比较 对4项差异有统计学意义的骨代谢指标进行分级分析发现，恶性肿瘤无骨转移组与轻度骨转移组比较，轻度骨转移组的PTH、TPINP、BAP、 β -CTX 4项明显高于无骨转移组，差异有统计学意义($P < 0.05$)；轻度骨转

移组与多发骨转移组比较，多发骨转移组的TPINP、BAP两项明显高于轻度骨转移组，差异有统计学意义($P < 0.05$)，而PTH、 β -CTX，差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表2。

表2 不同分级恶性肿瘤的骨代谢4项指标测值比较

组别	<i>n</i>	PTH/(pg·ml ⁻¹)	TPINP/(ng·ml ⁻¹)	BAP/(ng·ml ⁻¹)	β -CTX/(ng·ml ⁻¹)
无骨转移组	81	47.82(38.20~64.64)	67.29(48.20~95.25)	14.20(11.20~18.25)	0.47(0.33~0.75)
轻度骨转移组	41	52.18(27.44~90.09) ^a	73.93(56.73~112.30) ^a	23.50(19.90~28.50) ^a	0.75(0.54~1.00) ^a
多发骨转移组	47	66.26(51.89~91.50)	103.40(51.30~171.60) ^b	32.40(28.50~37.60) ^b	0.65(0.38~1.07)
χ^2		8.227	9.234	117.665	16.357
<i>P</i>		0.016	0.010	<0.001	<0.001

注：①表内计量资料数据以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示；②与无骨转移组比较，a： $P < 0.05$ ；与轻度骨转移组比较，b： $P < 0.05$ 。

2.4 恶性肿瘤骨代谢标志物的ROC曲线相关分析 169例恶性肿瘤患者(包括有骨转移和无骨转移)的6种骨代谢标志物曲线下面积分别为：PTH:0.59；N-BGP:0.389；CT:0.550；BAP:0.954；TPINP:0.726； β -CTX:0.774。3项指标BAP、TPINP、 β -CTX的灵敏

度和特异性较佳，分别为：BAP(89.86%，88.92%)，TPINP(56.21%，88.93%)， β -CTX(76.12%，65.66%)，且差异有统计学意义($P < 0.05$)，结果见表3、见图1。

表3 恶性肿瘤的ROC曲线相关分析

骨代谢指标	曲线下面积	95%可信区间	Cut-off值	灵敏度/%	特异性/%	<i>P</i>
PTH	0.590	0.505~0.679	65.77	46.62	78.84	0.039
N-BGP	0.389	0.304~0.474	81.19	2.21	96.13	0.132
CT	0.550	0.463~0.637	12.13	42.08	75.31	0.260
BAP	0.954	0.923~0.985	19.65	89.86	88.92	<0.001
TPINP	0.726	0.642~0.810	113.9	56.21	88.93	0.005
β -CTX	0.774	0.693~0.854	0.511	76.12	65.66	0.002

3 讨论

恶性肿瘤中末期，肿瘤细胞易随血液转移，血供丰

富的骨骼成为最常见的转移组织之一^[8]，骨转移常预示患者生活质量的下降和生存期的缩短。因此恶性肿

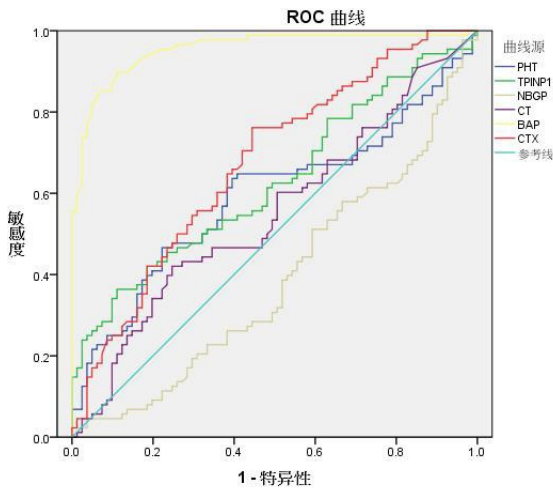


图1 六种骨代谢标志物 ROC 曲线图

瘤骨转移的早期诊断显得十分重要,早发现早治疗可提高患者生存质量和预后。目前恶性肿瘤骨转移诊断主要依靠影像学方法,但各种影像学检查方法在不同方面均有其局限性。X线片虽检查特异度强,但灵敏度较低^[9];SPECT全骨扫描是对全身所有的骨骼一次性全部扫描,因而具有早而全的特点,灵敏、直观、全面地反映出骨代谢的变化,但其特异性低^[10],PET-CT价格昂贵,CT、MRI检查价格较贵,扫描范围局限。蒋炳辰等^[11]对104例前列腺癌研究发现SPECT/CT融合骨显像可提高前列腺癌骨转移的诊断率。本研究对3种恶性肿瘤169例患者进行有无骨转移分析,结果提示恶性肿瘤骨转移发生率为52.07%,不同种类癌症患者发生骨转移的概率不同,前列腺癌转移率最高(72.73%),肺癌其次(58.49%),乳腺癌居第三(34.72%)。

骨代谢标志物反映骨的代谢状况,当肿瘤骨转移时,骨的重塑过程明显加快,骨代谢率增高,骨代谢指标的改变明显早于影像学所发现的形态学改变。已有文献报道,骨代谢标志物可用于早期肿瘤骨转移的诊断及监控疾病进展^[12-13]。本研究对169例恶性肿瘤患者6项骨代谢指标分析,发现肿瘤有骨转移组PTH、TPINP、BAP、 β -CTX 4项指标明显高于无骨转移组,差异有统计学意义;而N-BGP、CT二项指标差异无统计学意义,提示骨代谢标志物PTH、TPINP、BAP、 β -CTX这4项指标在骨转移患者中具有一定的预测作用,可用于肿瘤骨转移的辅助诊断。韩丽敏等^[14]对196例肺癌骨转移研究,也提示TPINP、 β -CTX可作为肺癌骨转移辅助诊断的血清学标志物。我们对4项差异有统计学意义的骨代谢指标进行进一步分级分析,结果显示在轻度骨转移(I~II级)组中PTH、TPINP、BAP、 β -CTX 4项指标明显高于无骨转移组,

差异有统计学意义;在多发骨转移(III级)组中TPINP、BAP两项指标明显高于轻度骨转移(I~II级)组,差异有统计学意义,而PTH、 β -CTX二项指标差异无统计学意义。进一步表明TPINP、BAP可用于临床诊疗的观察。董佳佳等^[15]对100例女性乳腺癌骨转移研究发现,骨转移患者碱性磷酸酶水平高于未发生骨转移患者,且与病灶级别呈正比,可用于评价疗效。甲状旁腺激素是甲状旁腺细胞合成和分泌的一种多肽活性物质,是体内调节血钙、血磷水平的重要激素,它的分泌受血钙浓度的控制,促进钙进入血液,并促进肾小管对钙的重吸收,使血钙升高,使体内钙离子浓度保持恒定的作用。肿瘤细胞分泌甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP),通过成骨细胞促进破骨细胞介导骨吸收^[16],故其与骨转移程度明显相关^[17]。本研究PTH在无骨转移组与轻度转移(I~II级)组比较,差异有统计学意义,而在轻度骨转移组与多发骨转移组间虽然差异无统计学意义,但数值是随分级升高而上升的,在监测骨转移病情进展方面可能有一定优势。通过ROC曲线分析骨代谢指标在监测肿瘤骨转移时发现:BAP、TPINP、 β -CTX 3项指标曲线下面积分别为0.954、0.726和0.774,表明此3项指标诊断价值较高,且灵敏度、特异性都较佳。有恶性肿瘤骨转移组 β -CTX水平明显高于无骨转移组,差异有统计学意义,在0级组和I~II级组间差异有统计学意义,而在恶性肿瘤骨转移I~II级组与III级组间比较差异无统计学意义,表明其在骨转移早期有一定的识别能力,但在病情的监测方面识别能力有限。

综上所述,在肿瘤骨转移患者中骨代谢指标PTH、TPINP、BAP、 β -CTX可用于肿瘤骨转移的监测。而TPINP和BAP指标诊断价值较高且灵敏度、特异性佳,可用于对肿瘤骨转移患者随访,动态评判骨转移的发生及进程。骨代谢指标敏感、准确、简便,检测其水平结合影像学检查,对于恶性肿瘤骨转移的患者的诊疗具有积极意义,可用于肿瘤骨转移的病情随访,有推广价值。

参考文献:

- [1] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会(CRPC),中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO). 恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识 2014版[M]. 北京:北京大学医学出版社,2014.
- [2] 胡涛,李银萍,崔邦平,等.^{99m}Tc-MDP SPECT/CT同机图像融合在骨转移肿瘤显像中的诊断价值[J]. 中国医学创新,2012,9(30): 77-78.
- [3] 阿不都热合满·买买提,艾娜,居热提·阿扎提. 骨显像、前列腺特异性抗原及碱性磷酸酶联合应用在前列腺癌患者骨转移诊治中的临床价值[J]. 中国基层医药,2017,24

- (6): 837-840.
- [4] Jung K, Lein M, Stephan C, et al. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread; diagnostic and prognostic implication [J]. *Int J Cancer*, 2004, 111(5): 738-791.
- [5] 孙燕, 管忠震, 廖美琳, 等. 肺癌骨转移诊疗专家共识 (2014 版) [J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 17(2): 57-72.
- [6] Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan [J]. *Cancer*, 1988, 61(1): 195-202.
- [7] 黄钢. 核医学与分子影像临床操作规范 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [8] 郝捷, 陈万青. 2012 年中国肿瘤登记年报 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012.
- [9] 乳腺癌骨转移和骨相关疾病临床诊疗专家组. 乳腺癌骨转移和骨相关疾病临床诊疗专家共识 (2008 版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2009, 31(2): 156-159.
- [10] D'Addario G, Felip E, ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(Suppl 2): ii39-ii40.
- [11] 蒋炳辰, 张雪辉, 孔彪, 等. SPECT/CT 融合骨显像联合 PSA、FPSA 和 FPSA/PSA 对前列腺癌骨转移诊断价值 [J]. *右江民族医学院学报*, 2019, 41(5): 500-504.
- [12] Ferreira A, Alho I, Casimiro S, et al. Bone remodeling markers and bone metastases: From cancer research to clinical implications [J]. *Bonekey Rep*, 2015, 22(4): 668.
- [13] Jung K, Lein M. Bone turnover markers in serum and urine as diagnostic, prognostic and monitoring biomarkers of bone metastasis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1846(2): 425-438.
- [14] 韩丽敏, 魏丽荣, 杜玉珍. 骨代谢标志物 tP1NP 和 β -CTx 及 BAP 在肺癌骨转移中的临床应用 [J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(11): 860-864.
- [15] 董佳佳, 章斌, 邓胜明, 等. 全身骨显像、肿瘤标志物及碱性磷酸酶在乳腺癌患者骨转移中的临床应用 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22(2): 81-85.
- [16] Yin JJ, Pollock CB, Kelly K. Mechanisms of cancer metastasis to the bone [J]. *Cell Res*, 2005, 15(1): 57-62.
- [17] Garner P, Buchs N, Zekri J, et al. Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases from prostate cancer [J]. *Br J Cancer*, 2000, 82(4): 858-864.

收稿日期: 2020-03-05; 修回日期: 2020-06-19

(上接第 436 页)

- [13] Roque P, Mankin HJ, Rosenberg A. Adamantinoma: an unusual bone tumour [J]. *Chir Organi Mov*, 2008, 92(3): 149-154.
- [14] Van Rijn R, Bras J, Schaap G, et al. Adamantinoma in childhood; report of six cases and review of the literature [J]. *Pediatr Radiol*, 2006, 36(10): 1068-1074.
- [15] Cafferata C, Galluzzo L, Cacciavillano W, et al. Pediatric adamantinoma. Case report [J]. *Archivos argentinos de pediatria*, 2015, 113(1): e26-e30.
- [16] Qureshi AA, Shott S, Mallin BA, et al. Current trends in the management of adamantinoma of long bones. An international study [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2000, 82(8): 1122-1131.
- [17] Jamshidi K, Sami SH, Ahangar FA, et al. Prognosis of Adamantinoma of Long Bones: A Long-Term Follow-Up Study [J]. *Shafa Orthopedic Journal*, 2016(2).
- [18] Bohndorf K, Nidecker A, Mathias K, et al. The radiological findings in adamantinoma of the long tubular bones [J]. *Rofo*, 1992, 157(3): 239-244.
- [19] Kahn LB. Adamantinoma, osteofibrous dysplasia and differentiated adamantinoma [J]. *Skeletal Radiol*, 2003, 32(5): 245-258.
- [20] Hatori M, Watanabe M, Hosaka M, et al. A classic adamantinoma arising from osteofibrous dysplasia-like adamantinoma in the lower leg: a case report and review of the literature [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2006, 209(1): 53-59.
- [21] Gleason BC, Liegl-Atzwanger B, Kozakewich HP, et al. Osteofibrous dysplasia and adamantinoma in children and adolescents: A clinicopathologic reappraisal [J]. *American Journal of Surgical Pathology*, 2008, 32(3): 363-376.
- [22] 王殿军, 于国. 长骨造釉细胞瘤样尤文肉瘤临床病理观察 [J]. *诊断病理学杂志*, 2008, 15(6): 459-461.

收稿日期: 2020-04-29; 修回日期: 2020-05-29