

核素显像在戈谢病诊治中的应用价值

郝志鑫¹ 邱正庆² 韩冰³ 姜秀春⁴ 霍力¹ 张抒扬⁴

¹中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向治疗北京市重点实验室 100730; ²中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院儿科 100730; ³中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科 100730; ⁴中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院心内科 100730

通信作者: 霍力, Email: huoli@pumch.cn

【摘要】 戈谢病(GD)是溶酶体贮积病,与葡萄糖脑苷脂酶活性下降导致其底物葡萄糖脑苷脂在巨噬细胞溶酶体内贮积有关。该病罕见且缺乏特异性的临床表现,易误诊和漏诊,导致延误最佳治疗时机。早期诊断、临床评估、定期监测对 GD 酶替代治疗具有重要的临床意义。近年来研究显示,核素显像在 GD 诊治中发挥着越来越重要的作用。该文介绍了核素显像在 GD 诊治中的应用价值。

【关键词】 戈谢病; 99m 锝甲氧基异丁基异脲; 99m 锝美罗酸盐; 脱氧葡萄糖; 发展趋势

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC0901500); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2018-I2M-3-001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200408-00141

Application of radionuclide imaging in the diagnosis and management of Gaucher's disease

Hao Zhixin¹, Qiu Zhengqing², Han Bing³, Jiang Xiuchun⁴, Huo Li¹, Zhang Shuyang⁴

¹Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China; ²Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China;

³Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ⁴Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Huo Li, Email: huoli@pumch.cn

【Abstract】 Gaucher's disease (GD) is a lysosomal storage disease, and the etiology of GD is the decreased activity of glucocerebrosidase, which leads to the accumulation of glucocerebroside in the lysosomes of macrophages. Because GD is rare and lacks specific clinical manifestations, it is easy to be misdiagnosed, which delays the best time for treatment. Early diagnosis, clinical evaluation, and regular monitoring of the disease have important clinical significance for enzyme replacement therapy in patients with GD. Recent studies have found that radionuclide imaging is playing an increasingly important role in the diagnosis and treatment of GD. This article introduces the application of radionuclide imaging in the diagnosis and management of GD.

【Key words】 Gaucher disease; Technetium Tc 99m sestamibi; Technetium Tc 99m medronate; Deoxyglucose; Trends

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC0901500); Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (2018-I2M-3-001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200408-00141

戈谢病(Gaucher's disease, GD)又称葡萄糖脑苷脂沉积症,为常染色体隐性遗传病。全球发病率约为 1/40 000~1/60 000,德系犹太人发病率最高,约为 1/800^[1],目前我国暂无准确流行病学数据。GD 是由于染色体 1q21 上编码葡萄糖脑苷脂酶(glucocerebrosidase, GBA)的基因突变导致 GBA 活性下降,造成其底物葡萄糖脑苷脂在肝、脾、骨髓、肺及脑的巨噬细胞溶酶体内贮积而形成戈谢细胞,从而导致相应组织及器官病变。GD 的临床表现广泛,常见症状有肝脾肿大、贫血、血小板下降、骨痛、神经系统表现等^[1-2]。近年来的研究显

示,核素显像在 GD 辅助诊断、临床评估和临床监测中有重要价值^[3]。本文就核素显像在 GD 诊治中的应用价值进行综述。

一、GD 的临床特点

1. 分型及临床特征。根据神经系统是否受累,将 GD 分为非神经病变型(I型)和神经病变型(II型及III型)。I型为最常见亚型,无原发性中枢神经系统表现,各年龄段均可发病,发病越早,症状越重;II型为急性神经病变型,婴儿期发病,进展较快,病死率高,一般 2~4 岁前死亡;III型为慢性

或亚急性神经病变型,常发于儿童期,病情进展缓慢,临床表现与 I 型相似,逐渐出现神经系统表现^[2]。

骨髓及骨骼受累是 GD 的主要临床特征之一。戈谢细胞浸润引起骨髓衰竭是导致血液学指标异常的主要原因。骨髓受累的方向与黄髓替代红髓的生理性转变方向相反,即由中央骨髓向外周骨髓逐渐浸润^[4]。随着骨髓受累程度加重,多数 GD 患者会出现骨骼受累的表现。国际戈谢病合作组织的数据显示,76%~94%的 I 型 GD 患者有不同程度的骨骼受累^[5]。GD 骨骼受累的具体机制尚不清楚,可能与骨内压增加及骨转换速度改变有关,但戈谢细胞浸润并替代正常骨髓是最根本的原因^[6]。GD 可累及全身骨骼,患者常有急性或慢性骨痛,在儿童期有时出现骨危象。根据 GD 骨骼病变的进展过程可分为原发性改变、继发性改变和第三改变。原发性改变指干骺端“烧瓶”样畸形、骨局部溶解、骨量减少和骨皮质变薄等可逆性改变;继发性改变和第三改变均为不可逆性改变,前者主要包括骨梗死、骨髓炎和病理性骨折,后者主要包括骨硬化和关节畸形^[7]。骨坏死发生在关节部位且严重影响日常生活的患者需行人工关节置换。骨骼病变是造成 GD 患者发生关节破坏、运动障碍等严重并发症的原因,所以应重视 GD 的骨骼系统表现^[8]。

2. 实验室检查。GBA 活性检测是 GD 诊断的“金标准”^[9]。血浆壳多糖酶活性与机体戈谢细胞总负荷相关,可用于 GD 的辅助诊断及临床监测,但不能反映骨骼病变的严重程度^[10]。骨髓形态学检查为有创性操作,存在假阴性及假阳性情况^[9],仅能为 GD 提供一定的诊断线索。

3. 影像学检查。X 线是最常用的 GD 骨骼病变检查方法,缺点是不能早期诊断骨骼病变^[11],且不能直接反映骨髓受累情况。双能 X 线吸收法在 GD 患者骨量减少和骨质疏松的诊断方面具有重要价值^[12]。MRI 是目前指南推荐的评估和监测 GD 骨髓浸润的检查方法,基于股骨 MRI 平扫的骨髓负荷评分法是临床和科研工作中应用最广泛的评分体系。GD 骨髓浸润的典型 MRI 表现为骨髓 T₁ 加权成像 (weighted imaging, WI)、T₂WI 高信号降低^[7]。但由于儿童正常红髓在 T₁WI、T₂WI 均表现为低信号,MRI 对患儿骨髓浸润的评估受限^[6]。MRI 或 CT 肝脾体积测定是目前推荐的评估和监测 GD 内脏受累的检查方法^[13]。

4. 治疗。近年来已研发并临床应用了 GD 的酶替代治疗 (enzyme replacement therapy, ERT)。在确定 ERT 剂量前,需要根据患者的严重程度、病情进展、合并症等情况进行风险评估。内脏受累、骨髓受累和骨骼的可逆性改变在 ERT 后可明显改善甚至逆转,但骨骼的不可逆性改变无法得到完全改善^[6]。ERT 的治疗目标是改善临床症状、提高生活质量以及预防并发症 (特别是骨骼并发症)^[13]。在达到治疗目标后仍需对患者进行监测,以调整 ERT 剂量进行个体化治疗。

二、核素显像在 GD 中的应用

1. ⁹⁹Tc^m-甲氧基异丁基异腈 (methoxyisobutylisonitrile, MIBI) 骨髓显像。⁹⁹Tc^m-MIBI 是临床中常用的非特异性肿瘤显像剂,其以被动扩散的形式进入细胞并与线粒体结合,浓聚程度与组织局部血流量、细胞膜电势差和线粒体含量有关^[14]。正常人 ⁹⁹Tc^m-MIBI 显像可见甲状腺、心肌、肝、脾、肠道、肾和膀胱显影,骨髓不显影。近年来研究发现 GD 骨髓

病变组织中有该显像剂浓聚,确切机制尚不清楚^[15-16]。目前 ⁹⁹Tc^m-MIBI 显像在 GD 中应用研究多为下肢外周骨髓显像。GD 骨髓受累部位可见明显的显像剂摄取,可单侧或双侧,摄取程度可高于、低于或接近邻近肌肉摄取。随着疾病进展,下肢骨髓典型的受累次序为股骨远端骨骺、胫骨近端骨骺、股骨干、胫骨干,最后全段股骨及胫骨受累。动态显像示注射显像剂后数分钟内可见病变部位显影,15~20 min 达到摄取平台期并持续显影至少 2 h^[17-18]。另外,由于骨髓受累部位对 ⁹⁹Tc^m-MIBI 特异性摄取而显像,因此该方法可以准确评估 18~20 岁以下 (外周红髓向黄髓转变在 18~20 岁完成) 患者外周骨髓受累的情况^[4,6]。

Aharoni 等^[19]对 11 例 GD 患者 (其中 4 例在显像前已接受 ERT) 进行了双下肢及全身 ⁹⁹Tc^m-MIBI 显像 (注射显像剂后 30 min 和 2 h 分别行局部早期和延迟显像,注射后 1 h 行全身显像),并对双下肢显像结果进行视觉评分,结果显示 10 例患者有不同程度的骨髓受累,但视觉评分与临床严重程度评分指数 (severity score index, SSI)、X 线征象、骨密度、ERT 状态均无相关性。该研究认为 ⁹⁹Tc^m-MIBI 显像对 GD 骨髓受累的检测有较高的灵敏度,但由于纳入病例数有限,该显像能否用于 ERT 临床监测及骨骼病变风险预测仍需进一步研究。Mariani 等^[18]对 74 例 GD 患者 (I 型 72 例, III 型 2 例;其中 31 例在显像前已接受 ERT) 进行了双下肢 ⁹⁹Tc^m-MIBI 骨髓显像,显像结果的评价方式为对膝关节周围骨髓病变显像剂摄取的范围 (extension, E) 及强度 (intensity, I) 进行视觉评分 (图 1);结果显示 96% 的患者有不同程度的骨髓受累,ERT 组的视觉评分显著高于无 ERT 组 ($\chi^2 = 20.97, P = 0.034$),并且视觉评分与临床 SSI 存在高度相关性 ($P = 0.002$),其中血浆壳多糖酶活性与视觉评分的相关性最高 ($r = 0.78, P < 0.001$)。该研究表明,⁹⁹Tc^m-MIBI 显像是检测 GD 骨髓受累的可靠方法,且视觉评分可对骨髓受累程度进行准确评估。Erba 等^[20]对 52 例 ERT 的 GD 患者 (I 型 50 例, III 型 2 例;其中 17 例在显像前已接受 ERT) 进行了多次 ⁹⁹Tc^m-MIBI 骨髓显像,显像结果的评价方式为 Mariani 等^[18]提出的视觉评分法,并基于线性混合模型建立了剂量-反应模型;结果显示视觉评分与 ERT (包括每月治疗剂量、治疗时间和治疗总剂量) 之间存在相关性。该研究提示 ⁹⁹Tc^m-MIBI 显像可以对 ERT 后骨髓改善情况进行持续监测;还发现改善入组前和入组后 ERT 患者视觉评分的最低剂量分别为每月 35~36 U/kg 和 28 U/kg。此外,有研究表明 ⁹⁹Tc^m-MIBI 视觉评分法在评估 GD 骨髓受累严重程度方面与其他常用的视觉分析或半定量分析方法具有一致性^[21-22]。

2. ⁹⁹Tc^m-亚甲基二膦酸盐 (methylene diphosphonate, MDP) 骨显像。⁹⁹Tc^m-MDP 在临床中广泛用于骨骼系统疾病诊断,其原理为显像剂与骨组织发生离子交换、化学吸附、与新生胶原结合等作用。核素骨显像不仅可以显示骨骼形态,更能反映骨骼的血流和代谢情况,具有早期诊断和探查范围的优势。Lebtahi 等^[23]对 27 例 I 型 GD 患者进行了 ⁹⁹Tc^m-MDP 全身骨显像,结果显示 20 例患者有不同类型的骨病变,且显像结果与 MRI 存在明显相关性,表明该检查方法对 GD 骨骼病变有较好的灵敏度;该研究还发现 ⁹⁹Tc^m-MDP 显像可早于其他临床资料提示 GD 骨骼病变可能。当儿童患者出

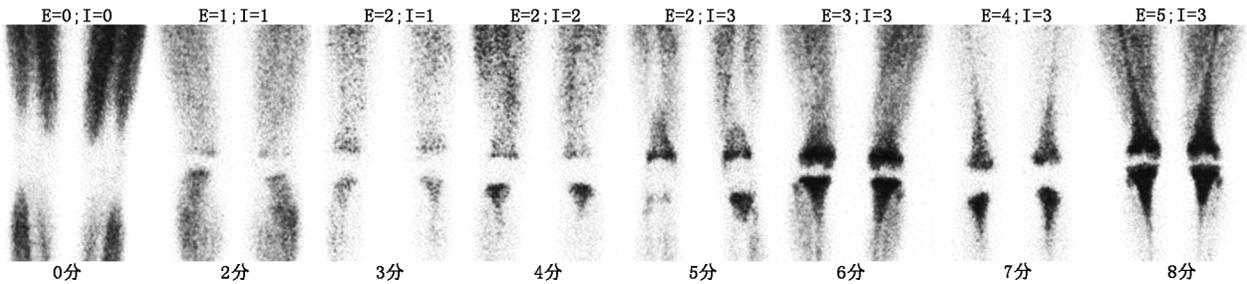


图1 ^{99m}Tc -甲氧基异丁基异脒(MIBI)视觉评分法示意图(引自参考文献[18])。图像上方分别为GD骨髓受累病变显像剂摄取的范围(E)评分与强度(I)评分,图像下方为E与I评分相加所得的总视觉评分。显像剂摄取范围方面,无显像剂摄取为E=0,股骨远端骨髓显像剂摄取为E=1,股骨远端和胫骨近端骨髓显像剂摄取为E=2,股骨远端和胫骨近端骨髓、股骨干显像剂摄取为E=3,股骨远端和胫骨近端骨髓、股骨干、胫骨干显像剂摄取为E=4,股骨和胫骨全段显像剂摄取为E=5;显像剂摄取强度方面,无显像剂摄取为I=0,显像剂摄取程度低于、接近、高于肌肉摄取分别为I=1,I=2,I=3。综合2项评分,骨髓未受累为0分(E=0,I=0),骨髓受累最低为2分(E=1,I=1),最高为8分(E=5,I=3)。注射显像剂前使患者安静休息至少30 min可使骨骼肌的生理性摄取最低

现骨危象时,其临床症状与急性骨髓炎非常相似,而GD患者又容易合并骨髓炎,由于两者的治疗方式迥异,因此在治疗前需明确是否合并骨髓炎。X线和MRI对此不易鉴别,但 ^{99m}Tc -MDP骨显像有助于区别两者:骨危象临床症状出现后3 d内行 ^{99m}Tc -MDP骨显像可见疼痛部位显像剂摄取减低,骨髓炎则表现为相应部位显像剂摄取增高。人工关节置换是GD骨骼病变引起严重关节并发症后的一种有效治疗手段,假体松动与感染是常见的术后并发症,两者的临床表现不易区分,而 ^{99m}Tc -MDP骨显像可准确对其鉴别^[24-25],从而指导临床治疗。

3. ^{18}F -脱氧葡萄糖(flucorodeoxyglucose, FDG)代谢显像。 ^{18}F -FDG是葡萄糖类似物,可反映机体利用葡萄糖的分布和摄取水平。Erba等^[26]对7例I型GD患者进行了 ^{18}F -FDG PET/CT检查,显像评价方式同上述 ^{99m}Tc -MIBI视觉评分法^[18],结果显示所有入组患者均有不同程度的骨髓受累,且视觉评分与临床SSI具有高度相关性;其中1例患者ERT后CT肝脾体积比值下降,与血液学和酶学指标的改善具有一致性。该研究认为 ^{18}F -FDG PET/CT不仅是检测GD骨髓受累的可靠方法,还能提供肝脾体积信息从而对患者进行风险评估和疗效监测。Hosoba等^[27]报道了1例疑诊胃癌的患者在术前行 ^{18}F -FDG PET/CT时发现外周骨髓代谢异常增高,后经病理检查和GBA活性检测证实为GD,提示 ^{18}F -FDG PET/CT可为GD诊断提供线索并为骨髓穿刺部位提供参考。为了提高GD的诊断率,Mistry等^[28]建立了针对非德系犹太人群的GD诊断流程,值得注意的是,在行GBA活性检测以确诊或排除GD前需除外血液系统恶性疾病。 ^{18}F -FDG PET/CT对白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤均有较好的诊断效能^[29],有助于GD的早期诊断。

以上3种显像剂中, ^{99m}Tc -MIBI骨髓显像在GD中应用的时间最长(30余年),视觉评分方法完善成熟,是潜在的可以替代MRI用于GD临床评估和疗效监测的影像学检查方法。其次为 ^{99m}Tc -MDP骨显像,主要用于全身骨骼评价,有助于早期发现病变,解决骨危象与骨髓炎、假体松动与感染的鉴别等临床问题。 ^{18}F -FDG代谢显像不仅能筛查GD患者是否合并恶性肿瘤从而提供诊断线索,还能通过CT进行肝脾体积测量辅助GD的风险评估和疗效监测,其应用价值待

更多证据支持。另外,放射性胶体骨髓显像可通过显示正常骨髓的造血功能和分布状况来间接反映GD骨髓受累情况^[6],但由于无法直接评估骨髓病变且特异性较差,该法在GD中的应用已逐渐被MRI和 ^{99m}Tc -MIBI显像取代。 ^{133}Xe 可以被GD骨髓受累组织特异性摄取而显像,但检查的可操作性差、图像分辨率低、病变组织对显像剂的洗脱速度快、数据定量分析难度大, ^{133}Xe 在GD中的应用价值较小^[30]。

三、小结与展望

核素显像在GD的辅助诊断、治疗前风险评估及ERT疗效监测中有重要的应用价值。随着GD诊断与治疗的规范逐步完善,在治疗过程中进行病情评估以确定个性化ERT剂量和预防严重并发症的发生,将成为临床越来越关注的问题。核素显像将在GD诊治中发挥越来越重要的作用,成为新的临床研究热点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Stirmemann J, Belmatoug N, Camou F, et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 441. DOI:10.3390/ijms18020441.
- [2] 中华医学会儿科学分会遗传代谢内分泌学组,中华医学会儿科学分会血液学组,中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组.中国戈谢病诊治专家共识(2015)[J].*中华儿科杂志*, 2015, 53(4): 256-261. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.04.006.
- [3] Genetic Metabolism and Endocrinology Group of Pediatrics Branch of Chinese Medical Association, Hematology Group of Pediatrics Branch of Chinese Medical Association, Red Blood Cell Disease (Anaemia) Group of Hematology Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of Chinese Gaucher disease (2015)[J]. *Chin J Pediatr*, 2015, 53(4): 256-261. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.04.006.
- [3] Degnan AJ, Ho-Fung VM, Ahrens-Nicklas RC, et al. Imaging of non-neuronopathic Gaucher disease: recent advances in quantitative imaging and comprehensive assessment of disease involvement[J]. *Insights Imaging*, 2019, 10(1): 70. DOI:10.1186/s13244-019-0743-5.
- [4] Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, et al. Gaucher disease in bone: from pathophysiology to practice [J]. *J Bone Miner Res*,

- 2019, 34(6): 996-1013. DOI:10.1002/jbmr.3734.
- [5] Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review[J]. Br J Radiol, 2002, 75 (Suppl 1): A2-12. DOI:10.1259/bjr.75.suppl_1.750002.
- [6] Simpson WL, Hermann G, Balwani M. Imaging of Gaucher disease[J]. World J Radiol, 2014, 6(9): 657-668. DOI:10.4329/wjr.v6.i9.657.
- [7] Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease[J]. Wien Med Wochenschr, 2010, 160 (23-24): 609-624. DOI:10.1007/s10354-010-0841-y.
- [8] 邱贵兴, 应重视戈谢病的骨骼病变[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(37): 2597-2598. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.37.002.
- Qiu GX. More attention should be paid to skeletal lesions of Gaucher disease[J]. Natl Med J China, 2009, 89(37): 2597-2598. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.37.002.
- [9] 张永红, 罗学群, 邱正庆. 戈谢病临床诊断研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(4): 313-315. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.04.020.
- Zhang YH, Luo XQ, Qiu ZQ. Research progress on clinical diagnosis of Gaucher's disease[J]. Chin J Pediatr, 2015, 53(4): 313-315. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.04.020.
- [10] Zimran A, Wang N, Ogg C, et al. Seven-year safety and efficacy with velaglucerase alfa for treatment-naïve adult patients with type 1 Gaucher disease [J]. Am J Hematol, 2015, 90(7): 577-583. DOI:10.1002/ajh.24040.
- [11] Vom Dahl S, Poll L, Di Rocco M, et al. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients[J]. Curr Med Res Opin, 2006, 22(6): 1045-1064. DOI:10.1185/030079906X104623.
- [12] Maas M, Hangartner T, Mariani G, et al. Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease [J]. Skeletal Radiol, 2008, 37(3): 185-188. DOI:10.1007/s00256-007-0425-0.
- [13] Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients[J]. Semin Hematol, 2004, 41(4 Suppl 5): 15-22. DOI:10.1053/j.seminhematol.2004.07.010.
- [14] 任佳忠, 霍宗伟, 王晓慧, 等. ^{99m}Tc -MIBI 显像在 ^{99m}Tc -MDP 显像不能定性骨病灶中的应用价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(3): 182-186. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.008.
- Ren JZ, Huo ZW, Wang XH, et al. Clinical value of ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy for bone lesions of indefinite diagnosis with ^{99m}Tc -MDP bone imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(3): 182-186. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.008.
- [15] Wakasugi S, Noguti A, Katuda T, et al. Potential of ^{99m}Tc -MIBI for detecting bone marrow metastases[J]. J Nucl Med, 2002, 43(5): 596-602.
- [16] Wakasugi S, Teshima H, Nakamura H, et al. Tc-99m MIBI localization in bone marrow: a marker of bone marrow malignancy[J]. Clin Nucl Med, 1998, 23(10): 664-671. DOI:10.1097/00003072-199810000-00004.
- [17] Blocklet D, Abramowicz M, Schoutens A. Bone, bone marrow, and MIBI scintigraphic findings in Gaucher's disease "bone crisis" [J]. Clin Nucl Med, 2001, 26(9): 765-769. DOI:10.1097/00003072-200109000-00005.
- [18] Mariani G, Filocamo M, Giona F, et al. Severity of bone marrow involvement in patients with Gaucher's disease evaluated by scintigraphy with ^{99m}Tc -sestamibi[J]. J Nucl Med, 2003, 44(8): 1253-1262.
- [19] Aharoni D, Krausz Y, Elstein D, et al. Tc-99m sestamibi bone marrow scintigraphy in Gaucher disease[J]. Clin Nucl Med, 2002, 27(7): 503-509. DOI:10.1097/00003072-200207000-00008.
- [20] Erba PA, Minichilli F, Giona F, et al. ^{99m}Tc -sestamibi scintigraphy to monitor the long-term efficacy of enzyme replacement therapy on bone marrow infiltration in patients with Gaucher disease[J]. J Nucl Med, 2013, 54(10): 1717-1724. DOI:10.2967/jnumed.113.121871.
- [21] Mariani G, Perri M, Erba PA. Bone disease scoring and management of Gaucher disease [J]. Clin Ther, 2009, 31 (Suppl 3): S188-S190. DOI:10.1016/S0149-2918(09)80017-9.
- [22] Mariani G, Perri M, Minichilli F, et al. Standardization of MRI and scintigraphic scores for assessing the severity of bone marrow involvement in adult patients with type 1 Gaucher disease[J]. AJR Am J Roentgenol, 2016, 206(6): 1245-1252. DOI:10.2214/AJR.15.15294.
- [23] Lebtahi R, Belmatoug N, Scigliano S, et al. Gaucher disease: diagnostic value of bone scintigraphy [J]. J Nucl Med, 2008, 49 (Suppl 1): 267P.
- [24] Katz R, Booth T, Hargunani R, et al. Radiological aspects of Gaucher disease[J]. Skeletal Radiol, 2011, 40(12): 1505-1513. DOI:10.1007/s00256-010-0992-3.
- [25] 李原, 王茜, 岳明纲. ^{99m}Tc -MDP 显像用于人工髋关节置换术后关节感染的鉴别诊断[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(4): 267-270. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.04.008.
- Li Y, Wang Q, Yue MG. ^{99m}Tc -MDP imaging for the diagnosis of joint infection after total hip arthroplasty[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 33(4): 267-270. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.04.008.
- [26] Erba PA, Boni R, Sollini M, et al. Clinical application of [^{18}F] FDG-PET/CT in Gaucher's disease [J]. J Nucl Med, 2012, 53 (Suppl 1): 2141.
- [27] Hosoba S, Kito K, Teramoto Y, et al. A novel mutation causing type 1 Gaucher disease found in a Japanese patient with gastric cancer: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(27): e11361. DOI:10.1097/MD.00000000000011361.
- [28] Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, et al. A reappraisal of Gaucher disease—diagnosis and disease management algorithms [J]. Am J Hematol, 2011, 86(1): 110-115. DOI:10.1002/ajh.21888.
- [29] Valls L, Badve C, Avril S, et al. FDG-PET imaging in hematological malignancies [J]. Blood Rev, 2016, 30(4): 317-331. DOI:10.1016/j.blre.2016.02.003.
- [30] Rosenthal DI, Barton NW, McKusick KA, et al. Quantitative imaging of Gaucher disease [J]. Radiology, 1992, 185(3): 841-845. DOI:10.1148/radiology.185.3.1438773.