

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.03.012

骨髓坏死研究进展*

潘耀柱¹,王璇²综述,白海^{1△}审校

(兰州军区总医院:1.血液科;2.内分泌科,甘肃兰州 730050)

[关键词] 骨坏死;间质干细胞;胎血

[中图分类号] R551.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)03-0326-03

骨髓坏死(bone marrow necrosis, BMN)是由 WADE 和 STEVENSON 于 1941 年在 1 例镰状细胞贫血的患者首次发现^[1],由于本病较少见,致病因素多样性,恶性疾患往往隐藏其中,预后严重,病死率高,极易漏诊及误诊,长期以来,对于 BMN 的治疗仅限于针对原发病的治疗、支持治疗,缺乏针对 BMN 本身的治疗,近来国际首例脐带血间充质干细胞移植成功治疗 BMN,现将本病综述如下。

1 定义

BMN 是指骨髓中的髓样组织和基质大面积坏死,与再生障碍性贫血仅骨髓组织受损而没有网状结构的破坏不同, BMN 特征在于正常骨髓结构的破坏,并伴有相当大的脂肪空间丢失。

2 发病率

从临床诊断看, BMN 发病率极低,但与此相反,骨髓尸检中却比较常见。1965 年 NIES 等^[2]在 316 例急性白血病死亡病例尸检中发现 34 例伴 BMN(10.75%);1979 年 NOR-GARD^[3]在 368 例尸检病例发现 120 例伴 BMN(32.50%),而生前经诊断 BMN 仅 4 例;根据坏死区域分级:轻度坏死(<25%)47 例,中度坏死(<50%)29 例,重度或广泛性坏死(<75%)44 例;1988 年 MAISEL 等^[4]从 270 例骨髓活检中发现 37.0% 存在 BMN,其中局灶性占 26.5%(坏死面积小于 20%),中度 7.5%(坏死面积为 20%~50%),重度仅 3.0%(坏死面积大于 50%)。1993 年 DUNN 等^[5]报道 10 856 例骨髓活检或骨髓涂片中有 38 例 BMN 被发现,约占 0.4%。2015 年 BADAR 等^[6]调查了 1 691 例急性白血病中 BMN 发病率为 5.6%。报道的发病率在 0.3%~37.0%,造成这种巨大差异的原因在于尸检与活检的区别,及不同的坏死区域标准。

3 病因

3.1 恶性疾病 约 90% 以上 BMN 由恶性疾病引起,而引起 BMN 的恶性疾病中,血液恶性病变占 60%,急性白血病占首位, BMN 多发生于白血病诊断前、复发时。BADAR 等^[6]分析 1 691 例急性白血病,其中 2.4% BMN 发生在急性髓系白血病(AML),3.2% BMN 发生在急性淋巴细胞白血病(ALL)。其他血液肿瘤亦有 BMN 发生,包括慢性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤等。实体瘤发生 BMN 较少,报道中伴发 BMN 的实体瘤有胃癌、肺癌、卵巢、乳腺癌、前列腺癌、神经母细胞肉瘤等。

3.2 非肿瘤性疾病 可见于各种特异性及非特异性感染。病原菌包括大肠杆菌、链球菌、弗氏柠檬酸杆菌、沙门氏菌、肺炎球菌、人免疫缺陷病毒(HIV)、人乳头瘤病毒(HPV)B19 等;其中非感染性疾病有镰状细胞性贫血、粒细胞缺乏症、慢性肾衰竭、慢性阻塞性肺病、骨髓血栓形成、低血容量性休克、弥漫性毛细血管内凝血(DIC)、系统性红斑狼疮(SLE)等。有报道称:镰状细胞性贫血合并 BMN 患者中,7/14 例(50%)患者显示伴 HPV B19 感染^[7]。

3.3 药物及放疗 环磷酰胺、氮芥、磺胺嘧啶、伊马替尼、激素及放疗等可引起 BMN。

4 发病机制

BMN 的发病机制目前尚不十分清楚,一般认为与微环境循环障碍相关^[8],如缺氧导致的骨髓损伤, DIC 引起的血管栓塞;在镰状细胞病中,通常认为由镰状红细胞的沉积引起的微血管阻塞诱发了 BMN。在较多 BMN 病例中^[9-10]观察到肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等细胞因子的升高, MORITAKE 等^[11]对 7 例伴 BMN 的 ALL 患者进行 27 种细胞因子分析,发现与正常健康人相比,17 种细胞因子升高:白细胞介素(IL)-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL7、IL-8、IL-15、IL-17、纤维母细胞生长因子(FGF-b)、人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、正巨噬细胞炎性蛋白(MIP)-1 α 、MIP-1 β 、TNF- α 和血管内皮生长因子(VEGF);与嗜血细胞综合征的高细胞因子水平不同的是:干扰素 γ (IFN- γ)和 IL-10 并无升高;细胞毒性 T 细胞或自然杀伤(NK)细胞分泌的细胞因子人穿孔素 1(PRF1)、颗粒酶 B(GzmB)及凋亡相关因子配体(Fas-L)水平均明显升高。但上述细胞因子的升高,是 BMN 的诱发因素或是 BMN 的继发改变尚无定论。

5 诊断

迄今对 BMN 无统一的诊断标准,诊断主要依以下方面综合考虑。

5.1 临床表现 首发症状以骨关节疼痛和发热为主。多发生在 BMN 前 2 d 至 1 个月。骨痛多表现为脊柱、骨盆或四肢剧烈疼痛, BROWN 等发现骨痛最常见于继发于血液系统恶性肿瘤或镰刀形红细胞贫血的 BMN,而少见于继发于系统性感染及非血液病因引起的 BMN,疼痛剧烈。后者多为中高热,体温 38.0~39.5 $^{\circ}\text{C}$,合并感染时体温可达 40 $^{\circ}\text{C}$,呈稽留热和弛张

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81372132)。 作者简介:潘耀柱(1972-),副主任医师,博士,主要从事淋巴瘤造血系统疾病的基础与临床研究。 △ 通信作者, E-mail: baihai98@tom.com。

热。少见的首发症状有贫血、头晕、乏力、皮肤黏膜、消化道出血、腹痛及面部水肿等。主要体征以骨关节压痛、发热、贫血为主,半数以上合并肝大、脾大或肝脾均肿大,此外尚见浅表淋巴结肿大、出血、皮下结节、水肿。

5.2 实验室检查 (1)外周血象:外周血象以血红蛋白和血小板减少最多见;白细胞则根据原发病不同表现为增多、正常或减少。慢性粒细胞性白血病白细胞增多,急性白血病 2/3 增多,1/3 减少或正常,其他疾病白细胞增多,正常和减少无明显差异。55%~64%可见幼粒、幼红细胞。(2)血液检查:乳酸脱氢酶(LDH)、碱性磷酸酶(AKP)和尿酸水平升高,多数报道几乎所有患者 LDH 升高,92% AKP 升高,89% 血尿酸升高。总胆红素约 42% 患者增加,46% 谷氨酸氨基转移酶增加。(3)骨髓检查:骨髓抽取常常需多部位穿刺才能成功,骨髓抽吸常呈干抽或抽吸物可呈果酱样、粉红色或澄清、淡黄色或抽得血样液体而无颗粒。典型 BMN 骨髓涂片时均见有核细胞部分或全部轮廓不清,细胞膜消失,核周界模糊,胞核嗜碱性增强,细胞间有无定性的嗜酸性物质。骨髓活检显示全部呈 BMN,细胞结构不能辨认。(4)骨髓影像学检查:^{99m}Tc 骨髓扫描可选择性显示骨髓网状内皮系统,坏死部位因缺乏正常骨髓从而不能摄取放射性物质,因此可以确定坏死的范围,并可预料和证实治疗后的骨髓恢复情况^[12]。磁共振(MRI)、PET/CT^[13]作为一种非侵入手段均可以明确 BMN 范围,且可以作为监测 BMN 灶由异常转为正常的转变情况。

6 治 疗

BMN 长期以来无有效治疗^[14]。既往仅见支持治疗及针对原发病的治疗,亦有造血干细胞移植治疗恶性血液病伴发 BMN 的有限个案报道:1997 年 KHAN 等^[17]报道 1 例自体外周血干细胞移植成功治疗非霍奇金淋巴瘤合并 BMN。1998 年 KATAYAMA 等^[18]报道 1 例急性髓系白血病合并 BMN,在异基因外周血干细胞移植(Allo-HSCT)快速血液学恢复。2014 年 JAN 等^[19]报道 1 例 Allo-HSCT 成功治疗 Burkitt 淋巴瘤早期复发并伴 BMN。2015 年 RASHIDI 等^[20]报道 1 例 Allo-HSCT 成功治疗 AML 伴 BMN,移植后随访 180 d,供者嵌合体为 100%,尽管正常造血岛在骨髓中可以观察到,但明显的坏死区在造血岛附近仍然存在。

以上个案报道仅限于造血干细胞移植治疗原发恶性血液病,且移植后仍有局灶性 BMN 残留,尚无针对 BMN 本身治疗的相关报道。近年笔者治疗 1 例慢性粒细胞白血病合并广泛性 BMN 患者,在患者一侧髂后分别用脐带血间充质干细胞(MSC)注射、另一侧注射生理盐水做对照,两周后 MSC 治疗侧造血成功恢复,而对照侧则无恢复,仍呈 BMN 状态,遂静脉输注 MSC,又两周后 BMN 完全恢复,发热骨痛等症状消失,治疗后监测性染色体证实异基因 MSC 在患者体内成功植活。

MSC 移植成功治疗 BMN 的可能机制:(1)MSC 作为造血微环境的重要组成成分,具有造血支持作用,可通过细胞间接触,诱导造血干细胞表达归巢受体,并分泌多种生长因子和趋化因子如干细胞因子(SCF)、白血病抑制因子(LIF)、IL-6 等支持造血,促进造血干细胞增殖和分化作用;CHEN 等^[22]发现 CXCR4 基因转导的 MSC 和造血干细胞共移植,移植后小鼠白细胞、血小板等造血恢复明显加速,在受者骨髓中 c-kit

(+)Sca(+)Lin(-)造血干细胞比例较造血干细胞单移植明显增高;(2)MSC 还可以抑制 T 细胞活化、抑制自然杀伤(NK)细胞毒性作用、分泌多种细胞因子如转化生长因子 β (TGF- β)、人肝细胞生长因子(HGF)、NO 等参与炎症控制与修复、免疫调节等;近年的研究表明 MSC 的上述效应大多是通过外泌体来完成的^[23]。

7 预 后

伴 BMN 疾病的报道预后不一,BADAR 等^[6]总结了 MD Anderson 中心 2002—2013 年 1 691 白血病患者,计 AML 1 051 例,640 例 ALL,分别有 25(2.4%)例和 20(3.2%)例合并 BMN,其中 AML 合并 BMN 的大多属于 FAB 分型中的 M5(32%)和 M4(20%);有趣的是:ALL 合并 BMN 的患者骨髓中具有更低中位原始细胞数(38.5%),而无 BMN 的 ALL 患者为 80.0%;15 例 ALL 并 BMN 的患者行白血病免疫分型,所有患者均为 B 细胞 ALL,而不伴 BMN 的 ALL 84% 为 B 细胞表型。BADAR 等^[6]还发现伴 BMN 的急性白血病诱导缓解率低,在伴 BMN 的 AML 患者中化疗完全缓解(CR)率为 32%,而不伴 BMN 的 AML 诱导化疗 CR 率为 59%($P=0.008$);在 ALL 中,伴 BMN 与不伴 BMN 诱导 CR 率为 70%和 92%。BMN 明显影响 AML 的总生存时间(OS),伴 BMN 和不伴 BMN 的 AML 患者中位 OS 分别为 3.7 个月和 14.0 个月,而 ALL 患者则不受 BMN 影响。

TSITSIKAS 等^[7]研究显示 58 例镰状红细胞贫血(SCD)合并 BMN 患者,37 例(64%)患者死亡,经置换输血(exchange transfusion,ET)治疗的死亡率为 29%,经足量输血治疗(top-up transfusions,TU)死亡率为 61%,仅接受支持治疗的 SCD 患者死亡率达 91%。

ELGAMAL 等^[14]报道了 15 例恶性肿瘤合并 BMN 的患者,所有患者在诊断后 6 个月内死亡。NOGUCHI 等^[15]报道了慢性粒细胞白血病合并 BMN 13 例患者,所有患者全部死亡,中位生存时间 7 个月(9 d 至 2 年)。

BMN 似乎是一个独立的不良预后因子,但亦有研究认为 BMN 并不影响儿童 ALL 预后。PUI 等^[16]发现 7 例儿童 ALL 伴 BMN 的患者,化疗后 6 例达长期 CR。从以上报道看,伴发 BMN 的疾病死亡率及生存时间不一,来自 MD Anderson 中心的报道显示 BMN 预后比前期其他报道更好,可能与 BMN 的范围与程度不同相关,广泛性 BMN 预后明显要差,MD Anderson 中心的报道中伴广泛 BMN 的白血病中位生存时间仅 3.7 个月。

综上所述,BMN 可能由于骨髓间充质细胞损伤所致,MSC 移植可成为治疗 BMN 的较好选择。

参 考 文 献

- [1] WADE L J, STEVENSON L D. Necrosis of the bone marrow with fat embolism in sickle cell anemia[J]. Am J Pathol, 1941, 17(1): 47-54.
- [2] NIES B A, KUNDEL D W, THOMAS L B, et al. Leukopenia, bone pain, and bone necrosis in patients with acute leukemia: A clinicopathologic complex [J]. Ann Intern Med, 1965, 62(4): 698-705.

- [3] NORGDARD M J, CARPENTER J J, CONRAD M E. Bone marrow necrosis and degeneration[J]. *Arch Intern Med*, 1979, 139(8):905-911.
- [4] MAISEL D, LIM J Y, POLLOCK W J, et al. Bone marrow necrosis: an entity often overlooked[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 1988, 18(2):109-115.
- [5] DUNN P, SHIH L Y, LIAW S J, et al. Bone marrow necrosis in 38 adult cancer patients[J]. *J Formos Med Assoc*, 1993, 92(12):1107-1110.
- [6] BADAR T, SHETTY A, BUESO-RAMOS C, et al. Bone marrow necrosis in acute leukemia: Clinical characteristic and outcome[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(9):769-773.
- [7] TSITSIKAS D A, GALLINELLA G, PATEL S, et al. Bone marrow necrosis and fat embolism syndrome in sickle cell disease: increased susceptibility of patients with non-SS genotypes and a possible association with human parvovirus B19 infection[J]. *Blood Rev*, 2014, 28(1):23-30.
- [8] JANSSENS A M, OFFNER F C. Bone marrow necrosis [J]. *Cancer*, 2000, 88(8):1769-1780.
- [9] MARKOVIC S N, PHYLIKY R L, LI C Y. Pancytopenia due to bone marrow necrosis in acute myelogenous leukemia: role of reactive CD8 cells[J]. *Am J Hematol*, 1998, 59(1):74-78.
- [10] AL-GWAIZ L A. Bone marrow necrosis[J]. *Ann Saudi med*, 1997, 17(3):374-376.
- [11] MORITAKE H, OBARA M, SAMESHIMA N, et al. Analysis of the molecular mechanism underlying bone marrow necrosis with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2015, 102(3):349-356.
- [12] MUSTO P, LA SALA A, PETRACCA-CIAVARELA G, et al. Again about bone marrow necrosis: particular diagnostic aspects[J]. *Hematol Pathol*, 1989, 3(4):185-187.
- [13] PAONE G, STUESSI G, PONS M, et al. Bone marrow involvement in unknown acute myeloid leukemia detected by ¹⁸F-FDG PET/MRI[J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(10):e486-e487.
- [14] ELGAMAL B M, RASHED R A, RASLAN H N. Prevalence of bone marrow necrosis in Egyptian cancer patients referring to the National Cancer Institute [J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2011, 23(3):95-99.
- [15] NOGUCHI M, OSHIMI K. Extensive bone marrow necrosis and symptomatic hypercalcemia in B cell blastic transformation of chronic myeloid leukemia: report of a case and review of the literature [J]. *Acta Haematol*, 2007, 118(2):111-116.
- [16] PUI C H, STASS S, GREEN A. Bone marrow necrosis in children with malignant disease[J]. *Cancer*, 1985, 56(7):1522-1525.
- [17] KHAN A M, YAMASE H, TUTSCHKA P J, et al. Autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma with extensive bone marrow necrosis[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1997, 19(10):1037-1039.
- [18] KATAYAMA Y, DEGUCHI S, SHINAGAWA K, et al. Bone marrow necrosis in a patient with acute myeloblastic leukemia during administration of G-CSF and rapid hematologic recovery after allotransplantation of peripheral blood stem cells[J]. *Am J Hematol*, 1998, 57(3):238-240.
- [19] CERNY J, DEVITT K, YU H B, et al. Early relapse of Burkitt lymphoma heralded by a bone marrow necrosis and numb chin syndrome successfully treated with allogeneic stem cell transplantation[J]. *Leuk Res Rep*, 2014, 3(2):51-53.
- [20] RASHIDI A, DIPERSIO J F, WESTERVELT P, et al. Acute myeloid leukemia presenting with extensive bone marrow necrosis, leukemia cutis and testicular involvement: successful treatment with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(3):454-455.
- [21] PAN Y, WANG X, WANG C, et al. Extensive bone marrow necrosis resolved by allogeneic umbilical cord blood mesenchymal stem cell transplantation in a chronic myeloid leukemia patient[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(9):1265-1268.
- [22] CHEN W, LI M, SU G Z, et al. Co-transplantation of hematopoietic stem cells and cxcr4 gene-transduced mesenchymal stem cells promotes hematopoiesis[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(3):1579-1587.
- [23] DE LUCA L, TRINO S, LAURENZANA I, et al. Mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles: a role in hematopoietic transplantation? [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5):1022.