

骨髓坏死治疗研究进展

王景昌¹, 毛东锋²综述, 吴涛², 白海²审校

(1. 解放军第三医院, 陕西 宝鸡 721004; 2. 兰州军区兰州总医院全军血液病中心, 甘肃 兰州 730050)

摘要:骨髓坏死是指造血骨髓中组织和基质的大片坏死, 是一个少见的临床综合征。骨髓坏死不是独立的疾病, 而是诸多疾病的共同病理变化, 多发于各种实体性肿瘤、恶性血液病等, 也可见于重症感染、败血症等, 一旦发生骨髓坏死常提示预后不良。全文就近年来骨髓坏死的临床特征、实验室检查及治疗进展作一综述。

关键词:骨髓坏死; 糖皮质激素; 间充质干细胞; 放疗; 化疗

中图分类号: R730.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)08-0715-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.08.B014

Research Progress of the Treatment of Bone Marrow Necrosis

WANG Jing-chang¹, MAO Dong-feng², WU Tao², et al.

(1. The Third Hospital of PLA, Baoji 721004, China; 2. Department of Hematology, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command, Lanzhou 730050, China)

Abstract: Bone marrow necrosis is a rare clinical syndrome which is characterized by massive necrosis of tissues and stroma in bone marrow (BMN). It is not an independent disease, but a common pathological change of many diseases. It is more common in variety of solid tumors and malignant blood disease. It can also be found in severe infection, septicemia, et al. BMN often indicates a poor prognosis. This article reviews the clinical features, laboratory examination and treatment research progress of bone marrow necrosis.

Subject words: bone marrow necrosis; glucocorticoid; mesenchymal stem cells; radiotherapy; chemotherapy

骨髓坏死(bone marrow necrosis, BMN)是指造血骨髓中组织和基质的大片坏死, 是少见的临床综合征, 它是 Graham 于 1924 年对镰状细胞贫血死亡病例进行尸检时发现的^[1]。在骨髓穿刺或骨髓活检的患者中, 骨髓坏死检出率分别为 0.15% 和 0.37%^[2]。组织病理活检常表现为正常骨髓的结构被破坏, 并出现大面积脂肪空泡的缺失。骨髓坏死本身不是一个独立的疾病, 而是诸多疾病的一个共同病理变化, 它多发于各种实体性肿瘤、恶性血液病等, 也可见于重症感染、败血症等, 骨髓坏死常提示预后不良^[3]。本文就骨髓坏死的临床特征、实验室检查及治疗进展作一综述。

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助(145RJZA151)

通讯作者: 吴涛, 副主任, 副主任医师, 博士; 兰州军区兰州总医院全军血液病中心, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路 333 号(730050); E-mail: wutaozhen@yeah.net

收稿日期: 2017-01-17; **修回日期:** 2017-02-26

1 BMN 的临床特征及实验室检查

1.1 发病原因

骨髓坏死仅 10% 见于非恶性疾病, 如镰状细胞贫血、感染及播散性血管内凝血等, 90% 以上继发于恶性疾病^[4]。恶性血液病尤其是急性白血病是骨髓坏死的常见病因^[5]。目前认为, 骨髓坏死的发生有以下机制: (1)骨髓微循环障碍; (2)恶性肿瘤细胞在局部压迫、浸润或白血病细胞阻塞、破坏骨髓微血管而导致骨髓坏死^[6]; (3)肿瘤细胞群释放的酶直接损伤骨髓区域比邻细胞或强烈化疗后通过坏死细胞毒性物质或酶而导致骨髓坏死; (4)白血病或骨髓转移癌等患者骨髓细胞数增多, 骨髓腔压力增加和血管壁浸润, 可造成局部缺血缺氧, 必需的营养物质得不到供应导致 BMN^[7]; (5)化疗药物、干扰素等应用引起骨髓血管损伤; (6)细菌毒素作用导致骨髓毛细血

管损伤。骨髓坏死多数来源于转移癌,因为骨髓中的血管为独特的窦状系统,其血运丰富,是恶性肿瘤转移的常见及好发场所之一,而且往往成为首先被发现和证实的转移灶,其发生率与病期早晚及肿瘤类型有关^[8]。

1.2 临床症状

邢宏运等^[9]对 68 例骨髓坏死的患者进行了临床症状分析结果发现:88.0%骨髓坏死患者出现高热,39.7%的患者出现骨痛,并呈进行性加重,70.0%的患者外周血象均受到明显影响,50.0%的患者出现白细胞下降,80.0%的患者出现贫血,66.7%的患者血小板减少。血象变化迅速,尤其是贫血发展非常迅速,数日内血红蛋白急剧下降。大部分患者乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶均明显升高,75.0%的病例出现原发病骨髓浸润。部分病例外周血出现幼红、幼粒或有核红细胞等幼稚细胞。

1.3 骨髓穿刺细胞学涂片及骨髓组织病理结果

骨髓抽出物外观呈红酒样、血水样、果酱样,有腥臭味。骨髓细胞学示增生程度不一,典型表现为有核细胞呈溶解状态,正常骨髓结构被破坏,细胞边缘模糊,出现嗜酸性、结构不清的无定形物质^[10]。在坏死细胞间可见粉红色无定形物质,偶见 Charcot-Leyden 样结晶,呈梭形。坏死程度轻微时,有核细胞呈半溶解或部分溶解状态,并掺杂有完整的红细胞^[11]。

1.4 诊断依据

BMN 的诊断主要根据以下几个方面:①多数患者有前述所列的原发疾病。②骨髓穿刺过程中可有多次干抽现象,需多部位穿刺,骨髓常呈深棕色、暗灰色、灰黄色等特殊外观,黏稠呈果酱样或胶冻样,部分似有凝块,其间多无骨髓小粒。③Wright 染色涂片背景呈嗜酸性,且均有不同程度的有核细胞溶解现象,细胞结构无法辨认,部分表现为有核细胞皱缩、轮廓不清及细胞膜消失,细胞核染色质模糊;少数患者骨髓中可辨认出原发病细胞,成熟红细胞可见,但形态不规则,有碎片;无巨核细胞,血小板少见。④根据病情严重程度,骨髓病理检查也可呈现不同程度的坏死表现,常见溶解性坏死、凝固性坏死。⑤MRI 及放射性核素扫描对 BMN 的诊断及疗效观察具有重要意义^[12]。有些病例原发灶非常隐蔽,当临床还无明显体征,只因血液学出现了某些异常,经骨髓穿刺在骨髓涂片中找到了肿瘤细胞,对患者

进行相应的检查后才发现原发病灶,从而为恶性疾病提供了诊断的唯一细胞学证据。原发癌以肺癌、前列腺癌、乳腺癌、胃肠道癌、肝癌等多见。

2 BMN 治疗进展

2.1 对原发病的积极治疗

骨髓坏死是由多种疾病引起的严重并发症,其预后与原发病密切相关,非恶性疾病所致者如能早期诊断,积极治疗,大多预后良好。例如:在重症感染、系统性红斑狼疮等患者中可出现 BMN,经过积极治疗,在原发病得到控制后,BMN 亦可完全恢复。但 BMN 如为恶性疾病所致,大多病情重、预后差,死亡率>95%,多数患者在确诊后短期内死亡,中位生存期 2 个月。目前多数学者认为,骨髓坏死的预后主要取决于基础疾病的情况,而与坏死程度无关。王萌等^[13]统计 10 例骨髓坏死患者经对原发病治疗后骨髓坏死消失,进一步证明积极治疗原发病可改善患者预后。但合并骨髓坏死患者总生存情况较未合并骨髓坏死患者差,可能与出现骨髓坏死的原发患者肿瘤负荷过重、机体状态差,更容易出现感染、播散性血管内凝血等其他合并症相关^[14,15]。

2.2 支持治疗

BMN 临床上以骨痛、发热、进行性贫血为主要症状,骨痛常为持续性、进行性加重,外周血白细胞计数不定,可见幼红细胞、幼粒细胞。骨痛通常是多部位的,可发生在造血组织活跃的部位,如四肢、胸骨、脊柱、腰背部、骶髂部等,发热除了由感染因素引起,主要由坏死组织释放的致热原介导。临床上除了对原发病进行积极地处理之外,往往只能针对患者的症状给予支持治疗,如输血、镇痛、抗感染、改善循环、抑制骨髓纤维化、营养支持等,减轻患者痛苦。

2.3 以免疫因素为主的,可应用糖皮质激素

系统性红斑狼疮、溶血性贫血合并血小板减少、获得性免疫缺陷病、抗磷脂综合征等自身免疫性疾病可导致 BMN^[16,17],发病机制目前还不明确,相关报道较少。与其他恶性肿瘤一样,可出现各种副瘤免疫现象,如免疫性溶血性贫血。BMN 骨髓出现病态造血,外周血血细胞减少。当免疫异常时可能损害骨髓造血干细胞,进而影响细胞的增生、分化及凋亡,导致 BMN 的发生。有文献报道临床中有些骨髓造

血异常的患者出现高热,当抗生素治疗无效时,应用激素及免疫抑制剂可出现较为理想的治疗效果。

2.4 化学药物治疗

BMN 可发生于各年龄段,是一个少见的临床综合征,原发病多为恶性肿瘤,尤其是恶性血液病,其次为实体瘤骨髓转移。选择相应的化疗方案可对癌细胞扩散进行抑制,并对术后残存的癌细胞造成杀伤效果。明确患者原发病,根据骨髓坏死情况、其他器官耐受程度、并发症严重程度,拟行个体化化疗方案,可以起到优化治疗效果作用,从而有效改善患者远期生存率及复发率。

2.5 放射治疗

放射治疗是当前骨转移癌所引起 BMN 临床治疗中效果显著的一项治疗技术,该治疗方式能够有效缓解疼痛状况,具有显著的镇痛效果,从而减轻患者的不适症状,并减少药物的摄入,使患者能够减少对药品的依赖。有研究报道:放射治疗对于 80%~90% 的骨转移癌患者可获得较持久的止痛效果,同时也有延长生存期的作用^[18],止痛有效率可达 75%,有相关报道称总有效率可高达 92.7%^[19]。

2.6 间充质干细胞治疗

间充质干细胞治疗是一种有别于常规药物治疗和其他治疗方法的新技术。间充质干细胞具有良好的多向分化潜能,活跃的增殖特性,内含大量细胞因子及生长因子,在活体条件下能分化出中胚层来源的细胞,有对外源基因的高效传染表达能力以及促进造血,改善骨髓造血微环境的功能。近年研究表明,体外培养的间充质干细胞具有修复受损组织和免疫调节潜能,以应用于临床^[20],其中就可用于治疗骨髓缺陷及坏死^[21]。且间充质干细胞有在体外较易分离和培养等特性,故较容易操作。在骨髓坏死方面有较大的研究空间,可能为骨髓坏死患者带来福音。

综上所述,骨髓坏死的病因较多,发生机制复杂,表现多样,常引起误诊。其主要临床表现有高热、骨痛、血象异常、贫血等。预后主要取决于基础疾病的情况,而与坏死程度无关。由于 BMN 起病急,预后较差,死亡率高,早期诊断尤为重要,实验室检查尤其是骨髓检查是目前诊断骨髓坏死的主要手段。因此在尽快明确原发病的基础上,早期患者主要针对原发病积极治疗,有可能改善其预后;晚期患者则主要为对症处理,减轻患者痛苦。

参考文献:

- [1] Gao SP, Dong XF. Stomach cancer and bone marrow necrosis in 3 patients[J]. Journal of Clinical Digestive Diseases, 2014, 26 (1): 62-63. [高淑萍, 董新峰. 胃癌并骨髓坏死 3 例[J]. 临床消化病杂志, 2014, 26(1): 62-63.]
- [2] Kiraly JF, Wheby MS. Bone marrow necrosis [J]. Am J med, 1976, 60: 361.
- [3] He WJ. Clinical analysis of 9 cases of bone marrow necrosis[J]. International journal of laboratory medicine, 2016, 5 (14): 2048. [贺望娇. 9 例骨髓坏死临床分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(14): 2048.]
- [4] Wool GD, Deucher A. Bone marrow necrosis: ten-year retrospective review of bone marrow biopsy specimens[J]. Am J Clin Pathol, 2015, 143(2): 201-213.
- [5] 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.
- [6] Janssens AM, Offner FC, Van H, et al. Bone marrow necrosis[J]. Cancer, 2000, 88: 1769-1780.
- [7] Yang B, Wei YH, Qiao J, et al. The morphological observation and clinical analysis of bone marrow necrosis[J]. Journal of Leukemia, Lymphoma, 2008, 17(4): 301-302. [杨波, 魏艳红, 乔巨, 等. 骨髓坏死形态学观察及临床分析[J]. 白血病. 淋巴瘤, 2008, 17(4): 301-302.]
- [8] Ge CW, Li DY, Wang HB, et al. Analysis of 76 cases of bone marrow metastasis carcinoma [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2003, 42(10): 715-716. [葛昌文, 李东云, 王海滨, 等. 骨髓转移癌 76 例分析[J]. 中华内科学杂志, 2003, 42 (10): 715-716.]
- [9] Xing HY, Bian TR. Clinical analysis of 68 cases of bone marrow necrosis[J]. Journal of Practical Medical, 2012, 28 (17): 2988-2989. [邢宏运, 卞铁荣. 骨髓坏死 68 例临床分析[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(17): 2988-2989.]
- [10] Wang SJ, Wang JZ, Wu ZR. Modern hematologic cells atlas[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001. 250-252. [王淑娟, 王建中, 吴振茹. 现代血细胞图谱[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 250-252.]
- [11] Xie M, Jiang R. Analysis of clinical characteristics of 37 patients with bone marrow necrosis [J]. Journal of Critic Care in Internal Medicine, 2015, 21(1): 54-55. [谢明, 蒋锐. 37 例骨髓坏死患者临床特征分析 [J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(1): 54-55.]
- [12] Wang ZH, Lin QX, Huang PX, et al. Missed diagnosis of a case of bone marrow necrosis [J]. Clinical Misdiagnosis & Mistherapy, 2010, 23(10): 962-963. [王智华, 林庆喜, 黄平

- 香,等.临床较少见的骨髓坏死漏诊一例报告[J].临床误诊误治,2010,23(10):962-963.]
- [13] Wang M, Xu Y, Dong L, et al. Clinical analysis of 15 cases of bone marrow necrosis with the first manifestation of acute leukemia [J]. Chinese Journal of Practical Diagnosis and Treatment, 2016, 30(9): 857-859. [王萌, 徐衍, 董丽, 等. 以骨髓坏死为首发表现急性白血病 15 例临床分析 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(9): 857-859.]
- [14] 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.
- [15] Forrest DL, Mack BJ, Nevill TJ, et al. Bone marrow necrosis in adult acute leukemia and non-Hodgkin's lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2000, 38(5/6): 627-632.
- [16] Bulviks A, Aronson I, Path M, et al. Extensive bone marrow necrosis associated with antiphospholipid antibodies [J]. Am J Med, 1995, 98(6): 572-574.
- [17] Majumdar G, Phillips JK, Pearson TC, et al. Massive bone marrow necrosis and postnecrotic myelofibrosis in a patient with primary thrombocythaemia [J]. Clin Pathol, 1994, 47(7): 674-676.
- [18] WB Zhang. Treatment strategy of metastatic bone tumor [J]. Journal of Practical Oncology, 2006, 23(4): 290-293. [张伟滨. 骨转移性肿瘤的治疗策略 [J]. 实用肿瘤杂志, 2006, 23(4): 290-293.]
- [19] Tang J, Li JX, Cao XH, et al. Clinical research of treatment of metastatic bone tumor with ¹⁵³Sm-EDTMP [J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine, 1994, 14 (4): 211-213. [唐瑾, 李家琇, 曹秀花, 等. ¹⁵³Sm-EDTMP 治疗多发性骨转移癌的临床研究 [J]. 中华核医学杂志, 1994, 14(4): 211-213.]
- [20] Shi Y, Su J, Roberts AI, et al. How mesenchymal stem cell interact with tissue immune responses [J]. Trends Immunol, 2012, 33(3): 136-143.
- [21] Kraus KH, Kirker-Head C. Mesenchymal stem cell and bone regeneration [J]. Vet Surg, 2006, 35(3): 232-242.

凡临床试验都应在中国临床试验注册中心注册

全球临床试验注册制度由世界各国政府共同决定由 WHO 领导建立。临床试验注册具有伦理和科学的双重意义,目的是为了尊重和珍惜所有试验参与者的贡献,他们的贡献用于改善全社会的医疗保健,因此,任何临床试验都与公众利益相关。公开临床试验的信息,并将其置于公众监督之下是试验研究者的义务和道德责任。临床试验注册不仅能确保追溯每个临床试验的结果,公开在研试验或试验结果信息还有助于减少不必要的重复研究。

中国临床试验注册中心 (Chinese Clinical Trial Register, ChiCTR) 为国家卫生计生委 (原卫生部) 下属的国家临床试验注册中心,是世界卫生组织国际临床试验注册协作网一级注册机构 (World Health Organization International Clinical Trial Registration Platform Primary Register, WHO ICTRP Primary Register),由中国循证医学中心和四川大学华西医院等于 2005 年 7 月 25 日正式成立并运行。

ChiCTR 的宗旨是联合中国和全球的临床医师、临床流行病学家、统计学家、流行病学家和医疗卫生管理者,严格科学地管理中国临床试验信息,提高其质量,为广大医务工作者、医疗卫生服务消费者和政府卫生政策制定者提供可靠的临床试验证据,让医疗卫生资源更好地服务于中国人民和全人类的健康事业。

所有在人体实施的试验均属于临床试验,都应该先注册后实施。凡已注册临床试验都会被授予 WHO ICTRP 全球统一的唯一注册号。

我国众多医学期刊已和中国临床试验注册中心共同建立了临床试验报告发表机制,正在分步实施优先发表、直到只发表具有全球性唯一的注册号的临床试验报告。

ChiCTR 接受中国地区及全球的临床试验注册申请,还接受获得 WHO ICTRP 认证的二级注册机构输送的注册资料,并向 WHO ICTRP 中央数据库输送注册信息供全球检索。除注册临床试验外,ChiCTR 以中国循证医学中心、循证医学教育部网上合作研究中心、中国 Cochrane 中心、英国 Cochrane 中心、四川大学华西医院国际临床流行病学网华西资源与培训中心为人才和技术支持平台,负责指导临床试验设计、中心随机、论文写作、教育培训,推动提高我国临床试验的质量。

通过 ChiCTR 检索入口网址 www.chictr.org,公众可方便地查询已注册临床试验信息,并与 WHO 全球检索入口链接,可方便地查询全球已注册临床试验。