

• 短篇论著 •

骨髓显像在再生障碍性贫血诊断和预后判断中的价值

韩艳秋 武瑾 任燕珍

【摘要】 目的 探讨骨髓显像在再生障碍性贫血(AA)诊断及预后判断中的意义。**方法** 通过对临床确诊的35例AA患者进行骨髓显像,并根据其骨髓活性水平进行分级、分型,评价AA患者骨髓活跃度,同时分析个体化治疗前后骨髓显像各型分布的差异,以及与2年后预后情况的关系。**结果** 32例患者骨髓活性水平2级以下,表现为外周和(或)中央骨髓的放射性分布呈不同程度的降低。治疗前35例AA患者中荒芜型2例、抑制型4例、灶I型11例、灶II型14例、正常型4例,治疗后荒芜型1例、抑制型1例、灶I型7例、灶II型9例、正常型17例,治疗前后各型构成比显著不同($P<0.05$),治疗后正常型增加。随访2年,缓解19例、明显进步10例、无效5例、死亡1例,各型间缓解率有统计学性差异($P<0.05$),其中荒芜型、抑制型最差,正常型最佳,灶I型、灶II型居中。**结论** 骨髓显像可以反映AA患者全身骨髓功能状况,对AA诊断和预后判断具有重要价值。

【关键词】 骨髓; 放射性核素显像; 贫血,再生障碍性; 预后

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA),是由多种病因引起的一种造血障碍性疾病,主要表现为造血干细胞数量的减少和质的缺陷。临床中以全血细胞减少、骨髓广泛增生减低、且骨髓增生不均一为主要表现。目前临床中对AA的诊断,主要依赖于外周血象观察和骨髓穿刺和(或)活检等细胞学检查手段,但局部骨髓穿刺和活检在反映全身骨髓造血组织全貌时具有局限性,而骨髓显像可以反映全身骨髓功能状况,有其独特优势^[1-2]。所以我们通过对AA患者行骨髓显像,探讨其在AA诊断及预后判断中的价值。

一、资料与方法

1. 一般资料:选取我院2009年1月至2011年1月临床确诊的35例AA患者,其中男14例,女21例,年龄16~72岁,平均(32.6±11.5)岁。全部病例常规进行血液学、骨髓穿刺和(或)骨髓缓解检查,均符合文献^[3]的诊断及疗效判断标准。

2. 骨髓显像方法:显像剂为^{99m}Tc-硫胶体,使用剂量平均为925~1110 mBq(25~30 mCi),于肘静脉注射后30 min行全身前后位显像。仪器为美国通用电气公司生产的MG SPECT(低能高辨准直器)。患者取仰卧位,全身采集模式,探头自头向足方向扫描,速度10 cm/min。采集条件128×128,窗宽20%,能峰140 keV。

3. 图像分析:正常骨髓象:健康成人骨髓显像以中央骨髓(颅骨、椎体、胸骨、肋骨、肩关节和骨盆骨髓)显影最清晰,外周骨髓(四肢骨)中肱骨和股骨的近端1/3显影,超过这一界限即为异常,属于外周扩张^[4]。

骨髓活性水平分级及意义^[4]:(1)0级,骨髓未显影,表示骨髓无造血活性或造血活性严重抑制。(2)1级,骨髓隐约显影,但较正常降低、轮廓不清,表示骨髓功能轻至中度抑制。

(3)2级,骨髓明显显影,轮廓基本清楚,表示骨髓活性正常。(4)3级,骨髓显影非常清晰,轮廓清楚,表示骨髓活性高于正常。(5)4级,骨髓显影十分清晰,类似于骨骼显影的程度,表示骨髓活性明显增高。

AA患者根据功能性骨髓的分布和活性水平,骨髓显像分为以下5种类型^[4]:(1)荒芜型:全身骨髓不显影,仅有肝脾显影。(2)抑制型:全身骨髓的分布及活性低于正常,中央骨髓显影不良,分布缩小。(3)灶I型:全身造血功能骨髓不同程度的抑制,但骨髓中出现局部明确的岛状显影灶,且灶内显像剂分布明显高于周围骨髓组织。(4)灶II型:全身造血骨髓受抑制,但在四肢长骨的外周骨髓髓腔内出现节段性的灶性显像剂异常浓聚影。常见于股骨骨干中段、胫骨骨干中段,且分布对称,像装入镜像,界限非常清晰。(5)正常型:骨髓显像表现为基本正常。

4. 个体化治疗及复查:对患者进行个体化支持、免疫抑制剂、促造血及中医药辅助等治疗,每2~4周复查血常规、外周血涂片、网织红细胞计数、骨髓、肝功能、肾功能、血糖等实验室检查。对于治疗后病情达缓解标准的患者再次复查骨髓显像,部分治疗无效或明显进步尚未达到缓解标准的患者,根据外周血等检查结果,治疗后6~12个月复查骨髓显像。

5. 统计学处理:计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表达,使用SPSS 13.0统计软件分析,采用 χ^2 检验、秩和检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

二、结果

1. 骨髓显像活性水平分级:0级11例、1级21例、2级3例、4级0例和4级0例。由此可见,32例患者骨髓显像显示骨髓活性水平为0级、1级,表现为外周和(或)中央骨髓的放射性分布呈不同程度的降低或缺损,与AA总的诊断符合率达91.43%(32/35)。

2. 治疗前与治疗后骨髓显像分型结果(表1):采用行×列表资料的 χ^2 方法,进行两组构成比的比较,AA治疗前与治疗后骨髓显像各型构成比有统计学差异($\chi^2=12.023, P<0.05$),

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.15.100

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2009MS1135)

作者单位:010059 呼和浩特,内蒙古医科大学附属第一医院血液科

通讯作者:韩艳秋, Email: qyh1016@sina.com

经治疗正常型显著增加。

3. 治疗前与治疗外周血象及骨髓结果(表2): AA各显像类型治疗前使用单因素方差分析, 两两比较的统计学方法分析, 结果 PLT ($F=53.954$)、中性粒细胞 ($F=91.343$)、网织红细胞 ($F=9.588$)、粒系 ($F=39.817$)、红系 ($F=25.915$)、淋巴系 ($F=34.309$)、巨核系 ($F=27.545$), 均 $P<0.05$, AA各显像类型治疗前实验室检查结果有统计学差异。

AA各显像类型治疗后使用单因素方差分析, 两两比较的统计学方法分析, 结果血小板计数(PLT) ($F=33.085$)、中性粒细胞 ($F=91.343$)、碱性磷酸酶(NAP) ($F=9.372$)、粒系 ($F=20.593$)、红系 ($F=18.377$)、淋巴系 ($F=16.229$)、巨核系 ($F=22.713$), 均 $P<0.05$, AA各显像类型治疗后实验室检查结果有统计学差异。

AA各显像类型治疗前与治疗后进行两个配对样本的 t 检验, 其中抑制型的 Hb ($t=3.871$)、NAP ($t=3.373$)、网织红细胞 ($t=4.955$)、粒系 ($t=3.696$)、淋巴系 ($t=3.341$), 灶 I 型

Hb ($t=8.096$)、WBC ($t=5.922$)、PLT ($t=8.059$)、中性粒细胞 ($t=11.677$)、NAP ($t=9.128$)、网织红细胞 ($t=6.069$)、粒系 ($t=8.943$)、红系 ($t=4.404$)、淋巴系 ($t=8.072$)、巨核系 ($t=9.037$), 灶 II 型 Hb ($t=14.823$)、WBC ($t=8.080$)、PLT ($t=4.159$)、中性粒细胞 ($t=18.671$)、NAP ($t=12.951$)、网织红细胞 ($t=11.462$)、粒系 ($t=13.552$)、红系 ($t=9.421$)、淋巴系 ($t=7.806$)、巨核系 ($t=14.062$), 正常型 Hb ($t=31.027$)、PLT ($t=5.359$)、中性粒细胞 ($t=7.379$)、NAP ($t=9.798$)、网织红细胞 ($t=6.083$)、粒系 ($t=5.166$)、巨核系 ($t=7.833$), 均 $P<0.05$, AA各显像类型治疗前与治疗外周血象及骨髓检查结果有统计学差异。

4. 各显像类型2年后预后情况(表3): 使用多组等级资料的秩和检验的统计分析方法, AA各显像类型的治疗效果有统计学差异 ($\chi^2=12.56, P<0.05$)。说明 AA各显像类型的预后不同, 其中荒芜型、抑制型最差, 正常型最佳, 灶 I 型、灶 II 型居中。

表1 35例AA治疗前与治疗外周血象及骨髓显像分型结果(例)

观察时间	荒芜型	抑制型	灶 I 型	灶 II 型	正常型	合计
治疗前	2	4	11	14	4	35
治疗后	1	1	7	9	17	35

表2 35例AA治疗前与治疗外周血象及骨髓结果($\bar{x} \pm s$)

组别	观察时间	Hb(g/L)	WBC($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)	中性粒细胞(%)	NAP(%)
荒芜型	治疗前	33.00±1.41	1.02±1.12	11.50±3.54 ^a	0.30±0.09 ^a	96.00±1.41
	治疗后	37.50±3.54	1.12±1.29	19.00±5.66 ^b	0.37±0.17 ^b	89.50±4.95 ^b
抑制型	治疗前	49.50±5.92	2.10±0.05	38.00±4.24 ^a	0.51±0.18 ^a	88.75±2.22
	治疗后	84.00±21.06 ^c	2.71±0.47	54.50±15.84 ^b	0.75±0.29 ^b	69.25±13.00 ^{bc}
灶 I 型	治疗前	72.90±9.28	2.65±0.21	66.00±7.47 ^a	1.01±0.14 ^a	77.18±7.33
	治疗后	110.00±23.79 ^c	3.25±0.40 ^c	80.00±11.20 ^{bc}	1.42±0.24 ^{bc}	58.50±11.67 ^{bc}
灶 II 型	治疗前	76.57±8.4	2.70±0.18	72.64±6.80 ^a	1.24±0.13 ^a	71.14±8.56
	治疗后	112.00±16.65 ^c	3.28±0.34 ^c	87.50±8.30 ^{bc}	1.59±0.18 ^{bc}	59.70±10.18 ^{bc}
正常型	治疗前	98.00±4.97	3.54±0.27	93.50±3.87 ^a	1.84±0.08 ^a	50.25±3.86
	治疗后	136.00±5.48 ^c	3.79±0.20	108.50±9.18 ^{bc}	1.98±0.07 ^{bc}	38.25±4.35 ^{bc}

组别	观察时间	网织红细胞	粒系	红系	淋巴系	巨核细胞(/片)
荒芜型	治疗前	0.12±0.16 ^a	0.10±0.03 ^a	0.06±0.02 ^a	0.80±0.05 ^a	0 ^a
	治疗后	0.30±0.23	0.14±0.03 ^b	0.07±0.02 ^b	0.75±0.50 ^b	0 ^b
抑制型	治疗前	2.89±1.71 ^a	0.19±0.03 ^a	0.11±0.18 ^a	0.67±0.05 ^a	0.5±0.58 ^a
	治疗后	1.75±0.82 ^c	0.26±0.06 ^{bc}	0.13±0.03 ^b	0.57±0.09 ^{bc}	1.75±1.70 ^b
灶 I 型	治疗前	3.17±1.16 ^a	0.31±0.05 ^a	0.18±0.04 ^a	0.47±0.09 ^a	3.00±0.89 ^a
	治疗后	6.00±3.34 ^c	0.39±0.07 ^{bc}	0.20±0.04 ^{bc}	0.36±0.10 ^{bc}	4.90±1.45 ^{bc}
灶 II 型	治疗前	3.17±1.16 ^a	0.34±0.04 ^a	0.19±0.03 ^a	0.43±0.07 ^a	3.00±0.78 ^a
	治疗后	6.40±2.10 ^c	0.42±0.06 ^{bc}	0.22±0.04 ^{bc}	0.32±0.11 ^{bc}	5.40±1.34 ^{bc}
正常型	治疗前	5.67±1.30 ^a	0.49±0.04 ^a	0.32±0.04 ^a	0.15±0.08 ^a	5.75±0.96 ^a
	治疗后	11.34±2.95 ^c	0.52±0.03 ^{bc}	0.29±0.03 ^b	0.12±0.05 ^b	9.50±1.29 ^{bc}

注: 各型治疗前比较, ^a $P<0.05$; 各型治疗后比较, ^b $P<0.05$; 与治疗前比较, ^c $P<0.05$

表3 AA各显像类型2年后的预后情况(例)

分型	例数	缓解	明显进步	无效	死亡
荒芜型	2	0	0	1	1
抑制型	4	1	2	1	0
灶I型	11	6	3	2	0
灶II型	14	8	5	1	0
正常型	4	4	0	0	0
合计	35	19	10	5	1

三、讨论

骨髓显像是一种安全、无创、灵敏的检查方法,是目前惟一能提供全身骨髓情况的辅助检查手段^[5-6]。AA患者的骨髓显像中功能性骨髓总量的减少主要表现为骨髓不均匀性消失,多数显像呈灶状显影,而这种骨髓灶状造血的特性不仅符合AA骨髓病理改变,同时这也是AA在骨髓显像中独有的现象。

由于AA患者骨髓造血功能衰竭,通常以放射性骨髓显像骨髓活性分级低于2级最为常见。许多学者认为2级以下的影像特点最能反映AA的病理特点^[7]。有研究表明以骨髓活性分级低于2级为标准,骨髓核素显像诊断AA的灵敏度为83.3%^[8]。本研究骨髓显像91.43%(32/35)表现为外周和(或)或中央骨髓的放射性分布呈不同程度的降低或缺损,与传统AA诊断符合率高,提示骨髓显像可以充分反映出AA患者造血容量减少这一基本病理改变,也可以证实造血功能抑制的骨髓组织中存在散在岛状增生灶为特征的骨髓改变。然而对于部分早期慢性AA的患者,其骨髓内吞噬细胞数量及活性的改变有时并不与骨髓造血活性改变相平行^[9],推测本试验中3例骨髓活性正常的患者(经临床证实为早期患者)骨髓显像提示造血活性正常可能与此有关。也有学者研究认为在某些低增生性贫血情况下,红髓的损害与髓内网状内皮系统的损害存在差异,胶体显影骨髓量变化可能不如细胞学的改变敏感^[10]。

将35例患者根据AA的具体骨髓分布及活性水平类型进行分型,结果为荒芜型2例,抑制型4例,灶I型11例,灶II型14例,正常型4例。各型间血象及骨髓象结果统计有统计学差异($P<0.05$),且与骨髓显像分型结果相符,说明骨髓显像可以很好反映骨髓造血情况,对AA的诊断及临床病情的判断具有重要意义。骨髓显像结果显示71.43%(25/35)患者存在灶状增生显像,反映出AA骨髓组织增生不均一的病理特征,且这一现象十分突出,这也是临床中骨髓穿刺与活检失败或不同部位穿刺结果存在差异的原因,若通过骨髓显像结果指导穿刺部位不仅可以明显减少穿刺的失败率,同时也可以提高骨髓细胞学检查结果。对35例AA患者进行治疗前骨髓显像与治疗复查骨髓显像结果分型进行统计分析,得出治疗前后AA显像各型构成比有统计学差异($P<0.05$),且临床中治疗前后各型实验室检查结果与骨髓显像结果相一致,因此临床上我们可以通过骨髓显像中AA患者全身骨髓总量及分布变化来评估治疗效果。目前临床中对AA的治疗时间说法不一。有研究表明骨髓造血环境及骨髓量的损伤与修复是一个相对较长的过程,在骨髓量明显减少的情况下,患者血象的恢复可能是一种暂时的现象,

而临床病情的彻底缓解仍依赖于骨髓造血环境的全面恢复^[10],与传统实验检查相比,骨髓显像则是一种可在活体状态下动态观察AA患者全身骨髓活跃程度及代谢状况的方法,可以比较准确的反映出全身骨髓变化状况,对AA病情监测,调整治疗方案等方面具有重要的意义。

关于骨髓显像对AA病情预后的估计,本课题2年随访结果显示AA各型间治疗效果有统计学差异($P<0.05$),说明AA各种类型的预后不同。其中荒芜型、抑制型患者骨髓受抑明显,临床病情重,仅1例缓解,预后差。正常型预后最好,全部获得缓解,甚至治愈。灶I型、灶II型居中,缓解率为66.7%(12/18),灶状增生的出现可能与灶内的造血干细胞自身增殖能力异常,在较长时间内缺乏向周围扩展的能力有关,但有无增生灶、增生灶的部位和数量对判断患者的预后有很大的影响^[11],灶状造血的出现其预后一般相对较好,故通过显像对临床估计患者预后有很大帮助。

^{99m}Tc-硫胶体骨髓显像以单核巨噬细胞系统在骨髓内的分布及吞噬胶体活性为基础,有研究发现骨髓胶体摄取量低的患者其病情较重且难以缓解,而且骨髓分布及摄取量在一定时间内(1年)变化不明显。尽管有些病例显像时已处于好转状态,骨髓胶体摄取量与病情存在不一致现象,因此对于缓解后骨髓活性低于正常者,需特别注意骨髓显像结果的分析。

骨髓核素显像对于AA的诊断是一项非常有价值的辅助检查手段,值得临床应用。

参考文献

- [1] Basu S, Asopa R, Moghe SH, et al. Diffuse bone marrow uptake of ^{99m}Tc (III) DMSA in Fanconi's anemia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35: 1402.
- [2] Martinoli C, Bacigalupo L, Fomi GL, et al. Musculoskeletal manifestations of chronic anemias. *Semin Musculoskelet Radiol*, 2011, 15: 269-280.
- [3] 张之南, 沈悒, 主编. 血液病诊断及疗效标准. 3版. 北京: 科学技术出版社, 2007: 232-235.
- [4] 安锐. 骨髓显像//李少林. 核医学. 5版. 北京: 人民出版社, 2002: 270-274.
- [5] Schmidt GP, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body imaging of bone marrow. *Semin Musculoskelet Radiol*, 2009, 13: 120-133.
- [6] Fuster D, Duch J, Soriano A, et al. Potential use of bone marrow scintigraphy in suspected prosthetic hip infection evaluated with ^{99m}Tc-HMPAO-leukocytes. *Rev Esp Med Nucl*, 2008, 27: 430-435.
- [7] Saatchi K, Hafeli UO. Radiolabeling of biodegradable polymeric microspheres with [^{99m}Tc(CO)3]⁺ and in vivo biodistribution evaluation using MicroSPECT/CT imaging. *Bioconjug Chem*, 2009, 20: 1209-1217.
- [8] Agool A, Schot BW, Jager PL, et al. ¹⁸F-FLT PET in hematologic disorders: a novel technique to analyze the bone marrow compartment. *J Nucl Med*, 2006, 47: 1592-1598.
- [9] 李烁, 胡佳. 血液病外周性及中心性骨髓 SPECT 显像规律初探. *临床血液学杂志*, 2003, 16: 119-121.
- [10] 刘勇, 张一帆, 夹访贤, 等. 再生障碍性贫血全身骨髓显像与预后的分析. *临床血液学杂志*, 2002, 15: 204-205.
- [11] Hirata H, Arai Y, Inano S, et al. Serial FDG-PET evaluation of a patchy pattern of hematopoiesis at diagnosis in aplastic anemia. *Rinsho Ketsueki*, 2011, 52: 84-86.

(收稿日期: 2013-05-23)

(本文编辑: 吴莹)