

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.02.002

18 例骨髓坏死患者的临床特征及实验室检查结果分析*

陈楠¹, 朱建锋¹, 陈朴¹, 朱娜², 郭玮^{1,3}, 王蓓丽^{1,3△}复旦大学附属中山医院: 1. 检验科; 2. 病理科, 上海 200032; 3. 复旦大学附属中山医院
厦门医院检验科, 福建厦门 361015

摘要:目的 分析骨髓坏死(BMN)的临床特征及实验室检查结果,加强临床对该类疾病的认识。方法 选取 2017 年 1 月至 2021 年 1 月于复旦大学附属中山医院行骨髓涂片细胞形态学检查提示为 BMN 的患者 18 例为研究对象,对其临床特征及相关实验室检查结果进行分析。结果 18 例患者原发疾病主要为恶性肿瘤(83.3%)。临床症状以发热、骨痛、乏力最常见。排除 3 例无法取得活检组织的患者,骨髓病理活检提示 BMN 患者 8 例(53.3%),坏死分级:Ⅱ级 2 例(25.0%),Ⅲ级 6 例(75.0%);骨髓纤维化患者 11 例(73.3%),骨髓纤维化半定量分级:MF-1 级 5 例(45.5%),MF-2 级 3 例(27.3%),MF-3 级 3 例(27.3%)。实验室检查结果:外周血涂片可见幼稚粒细胞、幼稚红细胞,贫血、血小板计数减低、白细胞计数减低,乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶、纤维蛋白原、D-二聚体、C 反应蛋白、红细胞沉降率、网织红细胞百分比、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、铁蛋白、尿酸、白细胞介素-2 受体、白细胞介素-6 升高较常见。结论 BMN 病因多种多样,建议临床对疑似患者及时进行骨髓细胞形态学、骨髓病理活检以辅助确诊 BMN,从而做到早诊断、早治疗,改善患者预后,提高生存率。

关键词:骨髓坏死; 骨髓涂片; 骨髓病理活检; 骨髓纤维化**中图分类号:**R551.3**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2022)02-0149-04

Analysis of clinical features and laboratory examination results of

18 patients with bone marrow necrosis*

CHEN Nan¹, ZHU Jianfeng¹, CHEN Pu¹, ZHU Na², GUO Wei^{1,3}, WANG Beili^{1,3△}

1. Department of Clinical Laboratory, 2. Department of Pathology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Xiamen Hospital, Zhongshan Hospital, Fudan University, Xiamen, Fujian 361015, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical features and laboratory examination results of bone marrow necrosis (BMN) to strengthen clinical understanding of this type of disease. **Methods** Eighteen patients with BMN who underwent bone marrow smear cell morphology examination at Zhongshan Hospital, Fudan University from January 2017 to January 2021 were selected as the research objects. Analyzed the clinical features and laboratory examination results of the research objects. **Results** The primary disease of 18 patients was mainly malignant tumor (83.3%). The most common clinical symptoms were fever, bone pain and fatigue. Excluding 3 patients who could not get biopsy tissue, bone marrow pathological biopsy revealed 8 patients (53.3%) with BMN, necrosis grading included 2 cases (25.0%) of grade Ⅱ, 6 cases (75.0%) of grade Ⅲ. A total of 11 cases (73.3%) with myelofibrosis, semi-quantitative classification of myelofibrosis included MF-1 grade 5 cases (45.5%), MF-2 grade 3 cases (27.3%), MF-3 grade 3 cases (27.3%). Laboratory examination results showed that peripheral blood smears found fine grains and young red blood cells, anemia, decreased platelet count, decreased white blood cell count, elevated lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, fibrinogen, D-dimer, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, percentage of reticulocytes, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, ferritin, uric acid, interleukin-2 receptor, and interleukin-6 were more common. **Conclusion** BMN has a variety of causes. Therefore, it is recommended that bone marrow cell morphology and bone marrow pathological biopsy be performed on suspected patient in time to assist in the diagnosis of BMN, so

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81772263, 81972000); 国家自然科学基金青年基金项目(81902139); 上海市临床重点专科建设项目-医学检验科(SHSLCZDK03302); 福建省厦门市医疗卫生重点项目(YDZX20193502000002)。

作者简介: 陈楠, 女, 主治医师, 主要从事骨髓细胞形态学研究。△ 通信作者, E-mail: wang.beili@zs-hospital.sh.cn。

本文引用格式: 陈楠, 朱建锋, 陈朴, 等. 18 例骨髓坏死患者的临床特征及实验室检查结果分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(2): 149-152.

as to achieve early diagnosis and early treatment, improve patient prognosis, and increase survival rate.

Key words: bone marrow necrosis; bone marrow smear; bone marrow pathological biopsy; myelofibrosis

骨髓坏死(BMN)是由骨髓病理活检或骨髓细胞形态学检查发现的骨髓细胞形态结构及基质的破坏,造血细胞被无定形嗜酸性物质所代替或残留破坏的细胞结构。临床上 BMN 较为少见,病因多种多样,较多继发于恶性肿瘤,也可见于结核分枝杆菌感染、放化疗、获得性免疫缺陷综合征、弥散性血管内凝血(DIC)、部分药物应用等。成年患者病死率较高,早期诊断及合理的治疗有望改善患者预后^[1]。本研究回顾了复旦大学附属中山医院 2017 年 1 月至 2021 年 1 月经骨髓涂片细胞形态学检查诊断的 18 例 BMN 患者的临床特征及相关实验室结果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2021 年 1 月于复旦大学附属中山医院行骨髓涂片细胞形态学检查提示为 BMN 的患者 18 例为研究对象,其中男 11 例(61%),女 7 例(39%);年龄 25~74 岁,中位年龄 54 岁。

1.2 仪器与试剂 Olympus CX 21 显微镜、Leica CDM2000 成像系统;瑞氏-吉姆萨染液、苏木精-伊红染料、网硬蛋白染料。

1.3 方法 收集 18 例 BMN 患者的临床资料及相关实验室检查结果,对骨髓涂片及骨髓病理活检标本进行再阅片。所有骨髓涂片标本均按照操作规程进行瑞氏-吉姆萨染色,骨髓病理活检标本均按照操作规程进行苏木精-伊红染色(3 例患者无法取得活检组织,故未进行该检查),骨髓纤维化程度均采用网硬蛋白染色判断。骨髓病理活检标本坏死分级^[2],即按坏死面积占活检组织面积的百分比分为 3 级,Ⅰ级(轻度坏死):坏死面积占活检组织面积的百分比<20%;Ⅱ级(中度坏死):坏死面积占活检组织面积的百分比为 20%~50%;Ⅲ级(重度坏死):坏死面积占活检组织面积的百分比>50%。骨髓纤维化半定量分级^[2],MF-0 级:散在线状网状纤维,无交叉,相当于正常骨髓;MF-1 级:松散的网状纤维网架,有些许交叉,尤其在血管周围区域;MF-2 级:弥漫而密集的网状纤维增多,广泛交叉,偶见灶性胶原纤维束和(或)灶性骨硬化;MF-3 级:弥漫而密集的网状纤维增多,广泛交叉及见粗糙的厚纤维束,常伴有骨硬化。

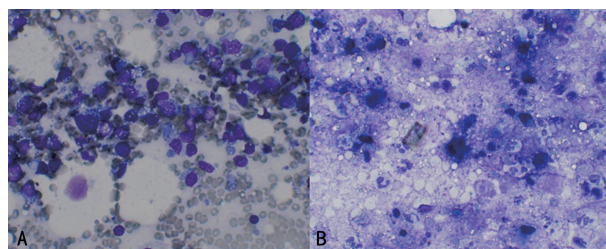
1.4 统计学处理 采用 EXCEL2010 进行数据统计及分析。

2 结果

2.1 原发疾病及首发症状 18 例患者中,原发疾病为恶性肿瘤 15 例(83.3%),非恶性肿瘤 2 例(11.1%),不明原因的全血细胞减少 1 例(5.6%)。恶性肿瘤患者中实体肿瘤患者 8 例,其中胃肠道肿瘤患者 4 例[其中

1 例胃恶性肿瘤患者应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)1 周后出现 BMN],肝肿瘤患者 1 例,肺肿瘤患者 1 例,腹部结缔组织肿瘤患者 1 例,乳腺肿瘤患者 1 例;血液系统肿瘤患者 6 例,其中急性早幼粒细胞白血病(APL)患者 1 例,急性淋巴细胞白血病(ALL)患者 1 例,B 淋巴瘤母细胞白血病(B-ALL)患者 1 例,弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者 1 例,慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)患者 1 例,多发性骨髓瘤(MM)患者 1 例;另 1 例患者未确认肿瘤来源。非恶性肿瘤患者中消化道出血患者 1 例,心功能不全患者 1 例。首发症状中腰背痛、四肢酸痛、骨痛患者 9 例,发热患者 4 例,乏力患者 3 例,其余患者有出血、腹痛、腹胀、胸闷、消瘦等症状。

2.2 骨髓涂片及病理活检结果 骨髓涂片结果为部分坏死患者 10 例(55.6%),典型涂片结果图 1A;全部坏死患者 8 例(44.4%),典型涂片结果见图 1B。骨髓病理活检提示 BMN 患者 8 例(53.3%,排除 3 例无法取得活检组织的患者),坏死分级:Ⅱ级 2 例(25.0%),典型活检结果见图 2A;Ⅲ级 6 例(75.0%),典型活检结果见图 2B。骨髓纤维化患者 11 例(73.3%,排除 3 例无法取得活检组织的患者),骨髓纤维化半定量分级:MF-1 级 5 例(45.5%),典型活检结果见图 3A;MF-2 级 3 例(27.3%),典型活检结果见图 3B;MF-3 级 3 例(27.3%),典型活检结果见图 3C。

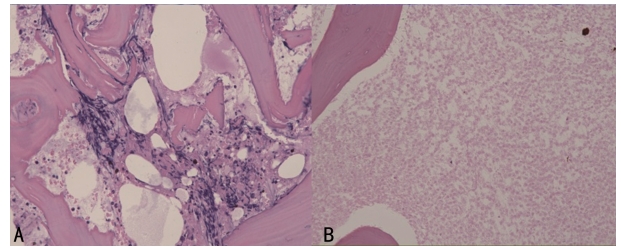


注:A 为部分坏死(大量淋巴瘤样细胞,有核细胞均崩解破坏);B 为全部坏死(细胞大都呈溶解状态,背景模糊不清)。

图 1 骨髓涂片瑞氏-吉姆萨染色结果(×400)

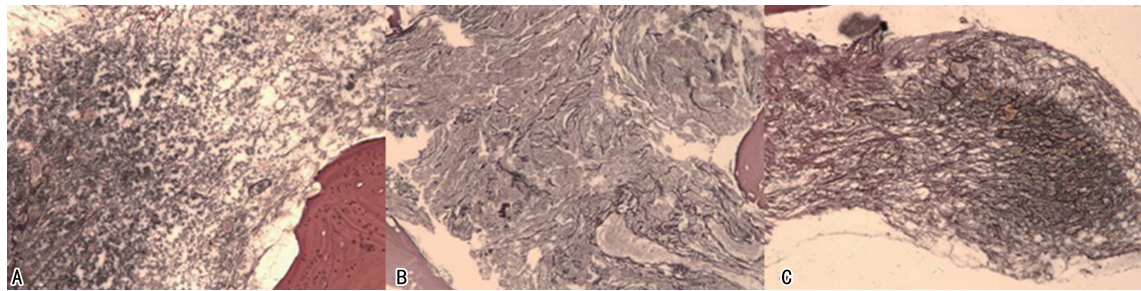
2.3 相关实验室检查结果 贫血患者 17 例(94.4%);白细胞计数(WBC)减少患者 5 例(27.8%),WBC 升高患者 6 例(33.3%),1 例 CLL/SLL 患者 WBC 最高,为 $280.53 \times 10^9/L$;血小板计数(PLT)减少患者 15 例(83.3%);两系减低患者 8 例(44.4%),三系减低患者 4 例(22.2%)。外周血涂片均能见到幼稚粒细胞、幼稚红细胞(100.0%)。纤维蛋白原(Fib)升高患者 7 例(38.9%);D-二聚体升高患者 15 例(93.8%,排除 2 例未检测患者)。C 反应蛋白(CRP)升高患者 15 例(93.8%,排除 2 例未检测患

者);网织红细胞百分比(Ret%)升高患者 7 例(53.8%,排除 5 例未检测患者);红细胞沉降率(ESR)升高患者 7 例(53.8%,排除 5 例未检测患者)。丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高患者 6 例(33.3%);天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高患者 13 例(76.5%,排除 1 例未检测患者);碱性磷酸酶(ALP)升高患者 17 例(94.4%);乳酸脱氢酶(LDH)升高患者 17 例(100.0%,排除 1 例未检测患者)。5 例患者检测了铁蛋白、白细胞介素-2 受体(IL-2R)、白细胞介素-6(IL-6),均升高(100.0%);尿酸(UA)升高患者 3 例(17.6%,排除 1 例未检测患者)。



注:A 为坏死分级Ⅱ级(骨小梁间骨髓呈溶解性坏死,散在少量挤压变形的造血细胞,病灶区骨小梁旁见明显异型细胞巢);B 为坏死分级Ⅲ级(骨小梁间为片状坏死骨髓组织,仅见细胞残影)。

图 2 骨髓病理活检苏木精-伊红染色结果(×200)



注:A 为 MF-1 级(网硬蛋白染色示局部轻度增生);B 为 MF-2 级(网硬蛋白染色示骨髓网状纤维中度增生);C 为 MF-3 级(网硬蛋白染色示骨小梁间显著纤维化)。

图 3 骨髓病理活检网硬蛋白染色结果(×200)

3 讨 论

BMN 是一种少见的临床综合征,表现为骨髓造血细胞结构及细胞基质发生不同程度的坏死^[1],其发病率低,文献报道为 0.3%~2.2%^[3],发病机制尚不完全清楚,可能与缺氧损伤、血流受阻、血栓形成导致的骨髓微循环障碍有关。还有文献报道 BMN 与外源性细胞凋亡也有一定的关系^[1,4]。

引起 BMN 的病因较多,大体可分为两类,即肿瘤性疾病及非肿瘤性疾病。肿瘤性疾病为主要原因,占 90%,其中血液系统肿瘤占 60%,又以急性白血病最常见,其次是实体肿瘤骨髓转移,还有一些不明原因的 BMN^[3]。与文献报道不同,本研究中最常见的病因为实体肿瘤的骨髓转移,其次为血液系统肿瘤,考虑由于本研究样本量偏少,故与相关文献结果存在一定偏差。引起 BMN 的非肿瘤性疾病有感染、自身免疫性疾病、镰状细胞贫血、溶血尿毒症综合征、甲状腺功能亢进症及部分药物应用等。有研究报道 G-CSF 可引起 BMN^[4],本研究中 1 例胃恶性肿瘤患者应用 G-CSF 1 周后出现 BMN,因此该患者在考虑恶性肿瘤引起 BMN 的同时也不能排除药物所致 BMN 的可能。

BMN 最常见的首发症状为骨痛、发热及乏力,骨痛多为持续性疼痛,部位可呈散发性,如腰背部、四肢及全身疼痛;发热多由组织坏死引起,也可与感染相关;乏力则与发热、贫血、血小板减少引起的出血相关^[1,3]。本研究中,患者首发症状多为发热及骨痛,表现为腰背部、四肢酸痛不适,其次为乏力。此外,首发

症状常与原发疾病相关,APL 患者首发症状多为牙龈肿胀伴出血,消化道出血患者为便血、腹痛,心功能不全患者表现为胸闷。

骨髓造血一方面受原发疾病及化疗药物的影响;另一方面受骨髓细胞坏死的影响,血红蛋白(Hb)、PLT 及 WBC 往往有不同程度减低。文献报道 BMN 中贫血患者占 90%,PLT 减少占 80%,WBC 可以降低、正常或升高,分别占 30%、45%、25%^[1]。与上述报道相近,本研究中贫血、PLT 减少、WBC 减少患者分别占 94.4%、83.3%、27.8%,其中两系减低患者占 44.4%,三系减低患者占 22.2%,1 例 CLL/SLI 患者 WBC 高达 $280.53 \times 10^9/L$;由于骨髓屏障破坏,外周血涂片均能见到幼稚粒细胞、幼稚红细胞。本研究中凝血相关指标检查结果显示,Fib 升高占 38.9%,D-二聚体升高占 93.8%,考虑出现该结果与肿瘤及坏死物质促使微血栓形成有关^[1,4-5]。文献报道,细胞因子与骨髓坏死密切相关^[1],本研究中虽仅有 5 例患者检测了 IL-2R、IL-6,但两项指标均升高。多数文献报道 BMN 患者 LDH、ALP、AST、CRP、ESR 及 UA 均有不同程度升高^[1,5-8]。本研究中 BMN 患者 CRP、Ret%、ESR、ALT、AST、ALP、LDH、铁蛋白及 UA 升高均考虑与肿瘤负荷、骨质破坏、骨髓细胞破坏及炎症反应相关。

骨髓病理活检或骨髓涂片细胞形态学检查是诊断 BMN 的重要方法^[9],BMN 患者骨髓易干抽,髓液外观常为棕褐色浓稠液体,可有腥臭味,往往需要多

点痛处骨髓穿刺以提高成功率^[4,10]。此外,还可结合影像学检查,如磁共振成像、传统核医学显像技术^{99Tc} 标记胶体、PET-CT 判断坏死范围,指导选择骨髓穿刺部位^[9-12]。本研究中 18 例患者骨髓涂片均见骨髓细胞出现坏死的形态特征(10 例部分坏死,8 例全部坏死),而骨髓病理活检中排除 3 例未取到骨髓组织,其余 15 例患者中仅有 8 例可观察到 BMN,7 例未出现 BMN 的典型特征,提示骨髓涂片较骨髓病理活检诊断 BMN 的敏感性更强,但因标本量较少,后期可增加标本量进一步研究。骨髓病理活检Ⅲ级坏死患者 6 例均对应骨髓涂片的全部坏死,2 例Ⅱ级坏死对应骨髓涂片的部分坏死。文献报道,BMN 中有 60% 的患者可伴骨髓纤维化^[8],本研究中排除 3 例无法取得活检组织患者,骨髓纤维化患者占 73.3%,主要以 MF-1 级为主(45.5%),MF-2 级、MF-3 级各占 27.3%,考虑均为继发性骨髓纤维化。

BMN 预后与坏死程度无关,往往与原发疾病相关。恶性肿瘤相关的 BMN 预后往往较差,病死率高达 55%;非恶性肿瘤导致的 BMN 患者预后较恶性肿瘤相关 BMN 好,因此积极治疗原发病可改善患者预后^[1,13]。

综上所述,BMN 发病率低,病因多种多样,且病死率高,故建议临床及时进行骨髓涂片细胞形态学检查及骨髓病理活检以辅助确诊 BMN,从而做到早诊断、早治疗,改善患者预后,提高生存率。

参考文献

- [1] HIROSHI M, MEGUMI O, NAOKI S, et al. Analysis of the molecular mechanism underlying bone marrow necrosis with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2015, 102(3): 349-356.
- [2] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-2405.
- [3] GANGARAJU R, REDDY V, MARQUES M B. Fat embolism syndrome secondary to bone marrow necrosis in patients with hemoglobinopathies[J]. *South Med J*, 2016, 109(9): 549-553.
- [4] WOOL G D, 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] SHARMA R, GAJENDRA S, JAIN S, et al. Multiple myeloma: an unusual cause of extensive bone marrow necrosis[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10: XL01-XL02.
- [6] KHOSHNAW N S. Bone marrow necrosis in an adult patient with precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia at the time of presentation[J]. *BMJ Case Rep*, 2014, 2014: bcr2014203891.
- [7] CHAMBERS I, TRUONG P, KALLAIL K J, et al. Extensive bone marrow necrosis and osteolytic lesions in a case of acute myeloid leukemia transformed from polycythemia vera[J]. *Cureus*, 2016, 8(6): e639.
- [8] 邢宏运, 卞铁荣, 景丽, 等. 骨髓坏死 68 例临床分析[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(17): 2988-2989.
- [9] DIAMANTIDIS M D, GOGOU V, KOLETSA T, et al. Massive bone marrow necrosis revealing an HIV-related primary bone marrow lymphoma: a diagnostic challenge[J]. *Int J Hematol*, 2019, 109(1): 125-129.
- [10] 张京, 杨柯, 白海, 等. 血液病骨髓涂片与骨髓病理活检诊断对比分析[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(3): 408-410.
- [11] PAONE G, STVSSI 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): 486-489.
- [12] DIRLIK S B, GURLEYEN E T, OZ PUYAN F, et al. 18F-FDG PET/CT imaging of burkitt lymphoma presenting with unusual muscle involvement[J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(8): 643-645.
- [13] 毛慧, 贾文华, 黄一虹, 等. 骨髓坏死综合征: 研究发展近况[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(25): 4094-4100.
- [14] 李坚强, 陈坤峰, 赵志坚. 两种切口开放复位内固定跟骨骨折比较[J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28(24): 2284-2286.
- [15] 刘磊, 武勇, 张舒, 等. 外侧“L”型切口入路、跗骨窦入路、改良跗骨窦入路治疗 Sanders II ~ III 型跟骨骨折的疗效比较[J]. *创伤外科杂志*, 2020, 22(12): 889-894.
- [16] 叶猛, 张保, 曹溢, 等. 两种切口内固定治疗 Sanders II、III 型跟骨骨折[J]. *临床骨科杂志*, 2020, 23(6): 895-898.
- [17] BAI L, HOU Y L, LIN G H, et al. Sinus tarsi approach (STA) versus extensile lateral approach (ELA) for treatment of closed displaced intra-articular calcaneal fractures (DIACF): a Meta-analysis[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2018, 104(2): 239-244.
- [18] NOSEWICZ T L, DINGEMANS S A, BACKES M, et al. A systematic review and Meta-analysis of the sinus tarsi and extended lateral approach in the operative treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures[J]. *Foot Ankle Surg*, 2019, 25(5): 580-588.

(收稿日期: 2021-05-16 修回日期: 2021-10-10)

(上接第 148 页)

- [8] 李鹏善. 闭合复位锁定接骨板内固定与切开复位接骨板内固定治疗跟骨骨折对比研究[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(15): 2285-2289.
- [9] PARK C H, LEE D Y. Surgical treatment of sanders type 2 calcaneal fractures using a sinus tarsi approach[J]. *Indian J Orthop*, 2017, 51(4): 461-467.
- [10] SU J, CAO X. Risk factors of wound infection after open reduction and internal fixation of calcaneal fractures[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(44): e8411.
- [11] NOSEWICZ T L, DINGEMANS S A, BACKES M, et al. A systematic review and Meta-analysis of the sinus tarsi and extended lateral approach in the operative treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures[J]. *Foot Ankle Surg*, 2019, 25(5): 580-588.

(收稿日期: 2021-05-16 修回日期: 2021-11-09)