

· 干细胞移植影像学 ·

白血病患者造血干细胞移植前后的骨髓 MRI 研究

张伶, 王仁法, 李勇刚, 夏黎明, 王承缘, 罗小华

【摘要】 目的:研究白血病患者造血干细胞移植前后不同阶段的 MRI 表现, 并探讨最佳显示部位及 MR 检查序列。**方法:**31 例中对照组 14 例, 病例组 17 例(观察时间内未复发 14 例, 复发 3 例)。均应用 T₁WI、STIR、DWI 和常规增强相结合的方法, 行骨盆、股骨干和腰椎 MRI 骨髓成像。**结果:**①未复发组:14 例均有腰椎和髂骨 T₁WI 信号增高, 11 例 STIR 及 DWI 示原病变区信号减低, 3 例信号无明显变化; 各组骨髓 ADC 值较移植前变化不明显; ②复发组: T₁WI 上见点片状低信号灶, STIR 示在相应部位可见高信号灶, DWI 示病灶处信号稍高, ADC 灰度图能更清楚地显示复发病灶。各组骨髓 ADC 值较同期未复发者明显增高。**结论:**MRI 是监测白血病造血干细胞移植后植活和复发的有效影像学监测方法。部位以髂骨最为敏感, DWI 显示病灶最佳。

【关键词】 造血干细胞; 移植; 磁共振成像; 白血病

【中图分类号】 R445.2; R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2006)02-0118-05

MRI Studies of Bone Marrow in Patients with Leukemia before and after Transplantation of Haemopoietic Stem Cell ZHANG Ling, WANG Ren-fa, LI Yong-gang, et al. Department of Radiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, P. R. China

【Abstract】 Objective: To analyze MRI findings of bone marrow in patients with leukemia before and after transplantation of haemopoietic stem cell, and to find the best site for demonstration of bone marrow change and optimal sequence of MRI. **Methods:** 31 patients were divided into 2 groups. 14 in the control group and 17 in the transplantation group. MRI was performed to show marrows in pelvic, shaft of femur and lumbar vertebrae by using T₁WI, STIR, DWI and contrast enhanced. **Results:** ①Patients without recurrence: there were higher signals in the marrows in iliac bone and lumbar vertebrae on T₁WI in 14 patients and lower signals in the regions of original lesions on STIR and DWI in 11 patients. There was no obvious change of signals in 3 patients. ②Patients with recurrence: there were lower spot signals on T₁WI, and high signals on STIR, and a little higher signals on DWI. The lesions of recurrence can be displayed clearly on ADC imaging. Compared with the patients without recurrence, the values of ADC of all marrows of patients with recurrence were significantly higher. **Conclusion:** MRI is an effective way to evaluate bone marrows of patients with leukemia after transplantation of haemopoietic stem cells. Iliac bone is the best location to observe, and lesions can be displayed most clearly on DWI.

【Key words】 Haemopoietic stem cell; Transplantation; Magnetic resonance imaging; Leukemia

白血病是造血系统的一种恶性疾病。骨髓内的白血病细胞无限制增殖伴分化障碍, 使正常的造血受到抑制, 同时还可进入血液循环浸润其它脏器和组织。

造血干细胞移植(haemopoietic stem cell transplantation, HSCT)是目前治愈恶性血液病(白血病)最有希望的疗法, 是将供者的造血干细胞作为移植体, 输给经过超剂量化疗和放疗预处理的患者, 重建患者的造血和免疫系统。本研究使用传统 MRI 技术, 运用常规 T₁WI、STIR、DWI 和 T₁WI 抑脂增强等方法, 观察白血病造血干细胞移植患者的骨髓变化, 并与临床监测结果相比较, 评估与监测白血病造血干细胞移植

后植活和复发。

材料与方法

1. 病例组

17 例白血病患者, 男 11 例, 女 6 例, 年龄 14~53 岁, 其中急性 10 例, 慢性 7 例。观察时间内(2~5 个月)未复发者 14 例, 复发者 3 例。17 例均在我院血液研究所行造血干细胞移植治疗, 其中外周造血干细胞移植 13 例(异体外周造血干细胞移植 6 例, 自体外周造血干细胞移植 7 例); 异体混合干细胞(骨髓干细胞和外周干细胞)移植 4 例。

移植前行 MRI 的时间均为化疗达临床完全缓解后, 行大剂量化疗和超致死量的全身放疗移植预处理前。

移植后行 MRI 的时间为移植后 2~5 个月。复发

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科(张伶、王仁法、李勇刚、夏黎明、王承缘), 血液内科(罗小华)
作者简介: 张伶(1979-), 女, 湖北武汉人, 硕士研究生, 主要从事骨关节影像诊断学工作。

组发现复发的时间均在4~5个月。

2. 对照组

选择14例与疾病组年龄相匹配的健康志愿者作为定性及定量研究的对照组。

3. MRI检查

检查部位:行骨盆(包括股骨干)冠状面和腰椎矢状面MR骨髓成像,病例组包括移植预处理前及移植后图像。采用GE Signa CV/I、NV/I 1.5T超导磁共振仪,扫描序列:①SE T₁WI, TR 400 ms, TE 12 ms; ②短时反转恢复序列(short time inversion recovery sequence, STIR), TR 3400 ms, TE 30 ms, TI 150 ms; ③EPI/DWI, b = 500 s/mm², TR 5000 ms, TE取最小值,扩散施加在所有方向; ④SE T₁WI抑脂增强扫描, TR 450 ms, TE 15 ms,经肘静脉注Gd-DTPA 0.1 mmol/kg。

结果

1. 正常骨髓MRI表现

腰椎:T₁WI总体信号强度随着年龄的增长,红骨髓向黄骨髓转化而逐渐增高。STIR信号强度则逐渐减低,DWI红骨髓由均匀稍高信号向不均匀稍高、低信号转变。

骨盆及股骨:T₁WI股骨干骺端、骨干近端及骨盆因红骨髓含量高而呈较弥漫稍低信号。股骨干黄骨髓为高信号。STIR骨盆及股骨干骺端红骨髓为稍高信号。股骨干的脂肪信号被抑制。DWI红骨髓呈稍高信号。

2. 移植前骨髓MRI表现

腰椎:13例T₁WI及STIR呈均一的轻度偏低信号;4例椎体内可见多发斑点或斑块状混杂信号影(图1a~c)。

髌骨:13例T₁WI及STIR呈均一的轻度偏低信号,其中5例DWI上可见斑点状稍高信号影。余下4例STIR与DWI上均可见斑点状高信号影,增强后轻度强化(图1d~k)。

股骨:T₁WI上股骨干均可见长片状信号减低影,12例边界清楚锐利,5例边界模糊,信号减低亦不明显;STIR上见相对高信号影,部位与T₁WI上的信号减低区一致,增强后轻度强化:DWI上病变部位较正常骨髓信号稍高,增强后均轻度强化(图1d~k)。

骨髓像:17例均示骨髓增生活跃至明显活跃,原始早幼粒细胞为5%~10%,4例急性粒细胞白血病患者有红系增生。

3. 移植后未复发者骨髓MRI表现

腰椎:14例在T₁WI上腰椎信号均有所增高,其中8例腰椎椎体中央带可见横行条带状高信号影或椎体内散在斑片状高信号影;STIR上见上述高信号均呈信号缺失;DWI上信号稍减低(图2a~d)。

髌骨:14例在T₁WI信号均有所增高;移植前STIR和DWI可见病变部位的,此时STIR和DWI信号均明显减低。增强后强化程度均减低(图2e~h)。

股骨:12例高信号影范围较移植前明显缩小。11例T₁WI示原病变区信号增高;STIR及DWI示原病

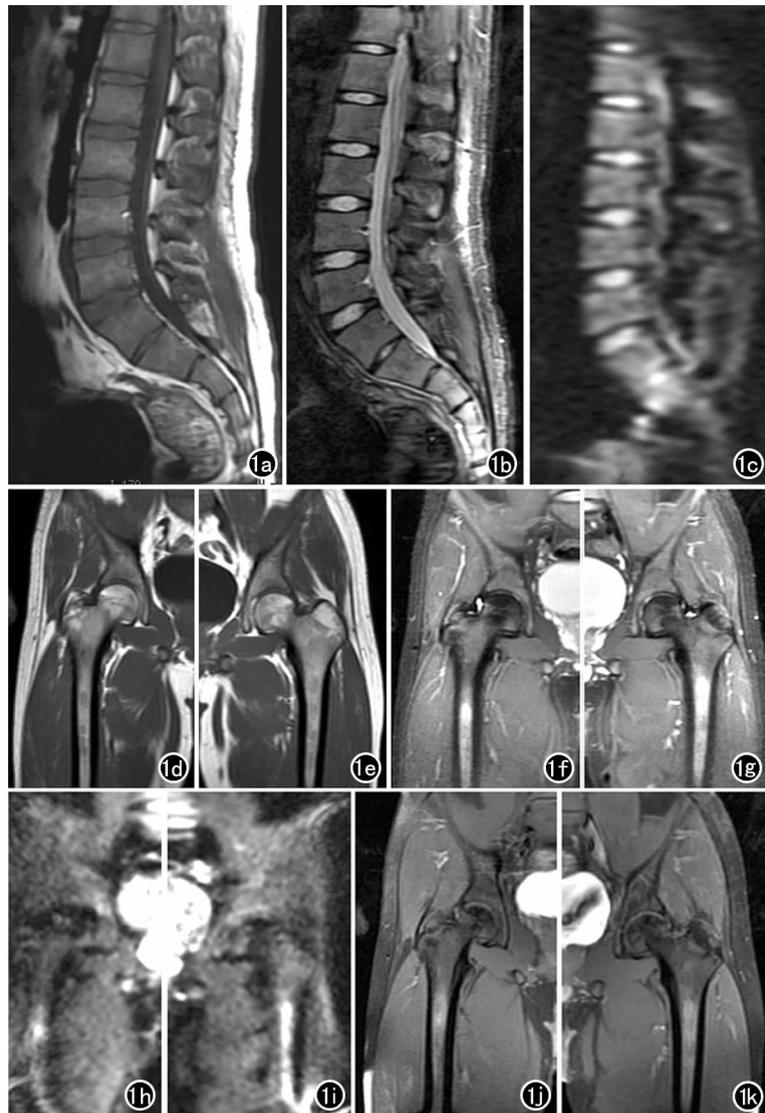


图1 急性单核细胞性白血病,外周造血干细胞移植前。a)腰椎T₁WI; b)腰椎STIR; c)腰椎DWI,可见骨髓信号均匀,T₁WI上信号较正常偏低; d)右侧骨盆T₁WI; e)左侧骨盆T₁WI,双股骨干上段骨髓内见点片状低信号灶,髌骨内骨髓信号较正常偏低; f)右侧骨盆STIR; g)左侧骨盆STIR; h)右侧骨盆DWI; i)左侧骨盆DWI,双股骨干上段骨髓内见小片状极高信号影,髌骨内骨髓信号稍高,DWI上更明显; j)右侧骨盆增强; k)左侧骨盆增强,股骨上段骨髓病灶明显强化。

变区信号减低(图 2e~h)。

骨髓像:移植后的病例示骨髓增生减低至活跃,原始早幼粒细胞接近正常或处于正常范围内。

4. 移植后复发组骨髓 MRI 表现

急性粒细胞白血病复发 2 例,急性淋巴细胞白血病复发 1 例。

急性粒细胞白血病复发者:腰椎 T₁WI 示诸椎体信号较高,其内可见少数点状低信号影,但显示不甚清楚;STIR 示诸椎体信号偏低,其内可见小斑片状高信号灶。病灶处 DWI 信号稍高,DWI 图可以发现更多的病灶;增强后病灶明显强化。骨盆及股骨 T₁WI 示双侧股骨干可见点片状低信号灶;STIR 示双侧股骨干可见点片状高信号灶,范围与 T₁WI 低信号灶一致;病灶处 DWI 信号稍高;增强后病灶明显强化。

急性淋巴细胞白血病复发者腰椎及髌骨 T₁WI 示椎体及双侧髌骨均可见点片状低信号灶;STIR 及 DWI 均示 T₁WI 上低信号病灶呈高信号,DWI 图可以发现更多的病灶;增强后病灶明显强化。股骨 T₁WI 示双侧股骨上段可见小片状低信号灶;STIR 及 DWI 均示病灶呈高信号;增强后明显强化(图 3)。

骨髓像:移植后复发 3 例示骨髓增生明显活跃,原始粒早幼粒细胞 >50%。

5. ADC 值定量测定

结果见表 1。

讨论

1. 白血病造血干细胞移植分子生物学基础

在搜集干细胞的同时,需予以大剂量化疗和超致死量的全身放疗的预处理,其目的和意义在于:①抑制免疫功能,防止对异基因移植物的排斥反应;②清除患者骨髓中的细胞为植入的干细胞腾空位置,有利于造血干细胞归巢;③最大限度地杀灭受者体内的恶性或异常的克隆细胞^[3]。

研究表明,造血干细胞亦具有多系分化的能力^[4],可能分化为其它细胞系,骨髓造血微环境,包括骨髓

表 1 移植前后及多发组 ADC 值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

	移植前	移植后植活	移植后复发
腰椎	0.87±0.32	0.66±0.29	0.98±0.41
髌骨	0.93±0.22	0.74±0.23	1.28±0.38
股骨	0.95±0.34	0.83±0.21	0.88±0.46



图 2 同图 1 患者,外周造血干细胞移植后。a) 腰椎 T₁WI,骨髓信号较移植前增高; b) 腰椎 STIR; c) 腰椎 DWI,均见骨髓信号较移植前减低; d) 腰椎增强示轻度强化; e) 骨盆 T₁WI,股骨干上段和髌骨内骨髓信号增高; f) 骨盆 STIR; g) 骨盆 DWI,股骨干上段骨髓病灶信号强度明显减低,髌骨骨髓信号亦明显减低; h) 骨盆增强,骨髓病灶强化程度明显减低,范围亦缩小。

基质细胞(脂肪细胞、网状细胞等)、细胞外基质和一些可溶性细胞分子,它们为造血细胞提供了一个结构网络和生理性的功能环境,可以引导干细胞定向分化为造血细胞。这种可以容纳干细胞并调控其行为的环境也被称为称为“干细胞龛”^[5]。它是使“归巢”的造血干细胞尽快重建造血功能的重要保证^[6]。

移植前的预处理也常损伤骨髓基质细胞,进而影响到造血恢复。Schick 等^[7]利用 MRI 技术和质子分光镜观察了预处理对骨髓基质的影响,发现可用骨髓 MRI 提示延迟性的造血恢复。



图3 急性淋巴性白血病复发,50岁,男性。a)腰椎T₁WI,示骨髓内散在点片状低信号灶; b)腰椎STIR,示T₁WI低信号灶呈相对高信号; c)腰椎DWI,示骨髓病灶信号稍高; d)腰椎增强,骨髓病灶明显强化; e)髌骨STIR,骨髓内见散在斑片状高信号灶; f)髌骨DWI,示骨髓内更多高信号病灶; g)髌骨增强,骨髓病灶明显强化; h)股骨T₁WI,双侧股骨干上段骨髓内见小片状低信号灶; i)股骨STIR,股骨干上段骨髓内见高信号灶,范围与T₁WI低信号灶一致; j)股骨DWI,示骨髓内小片状高信号; k)股骨增强见骨髓病灶强化。

造血干细胞输注给受者后,与基质细胞、髓室内皮细胞及骨髓基质内一系列粘附分子相互作用,并受细胞因子等的调节而植入骨髓干细胞龛,开始其造血功能,即干细胞的归巢。“归巢”后的造血干/祖细胞与位于龛内的基质细胞、细胞外基质蛋白、细胞因子等相互作用以调节其增生及定向分化^[8]。最终实现造血及免疫重建。研究表明在干细胞动员时期及移植后造血重建时期,适当运用细胞因子如G-CSF、GM-CSF、IL-3、SCF等,可加快造血重建过程。这一效果亦可用MRI技术观察到^[9]。

本研究中移植后未复发患者T₁WI信号较移植前不同程度的增高,STIR上见上述高信号均呈信号缺失,说明是以脂肪成分为主。这是预处理效应和造血干细胞移植后早期植活过程的共同反映。预处理过程同时杀伤了白血病细胞和正常造血细胞,使骨髓腔处于一种空虚状态,移植后初期,造血重建前首先是造血微环境的建立,此时会有脂肪细胞等基质细胞的增殖,因此与移植前及正常人相比,其骨髓腔内造血细胞成分减少,脂肪含量增加。

2. 造血干细胞移植疗效的临床监测与MRI评价

临床主要依靠骨髓活检、血常规和临床症状三者结合起来评价疗效。骨髓活检为有创性检查,范围较局限。

MRI是一种有效的无创性骨髓检查技术,可检测较大范围的骨髓。

红骨髓向黄骨髓转化的规律是从四肢骨向中轴骨发展,在长骨中则由骨干向干骺端发展。腰椎和髌骨红髓内红骨髓较多,不管是白血病细胞的增殖还是移植后造血功能恢复均首要发生在此。股骨干以黄骨髓为主,10岁以后MRI T₁WI为均一的高信号,因此股骨干MRI信号强度的变化更有利于骨髓移植前后的对比观察。有作者^[10]认为MRI观察白血病骨髓移植疗效,以股骨干、腰椎或股骨干、骨盆为最佳检查部位。本研究中发现化疗前后、移植前后的腰椎MRI表现较复杂而难以评估。股骨的MRI表现最稳定,而髌骨则最敏感。

SE-T₁WI是骨髓MRI的基本方法,可较好反映脂肪和水的比例变化,很好地区分红髓和黄髓。STIR的意义同T₁WI,能在抑制脂肪信号的背景下进一步明确病灶的形态及范围,反映病变更为敏感。常规T₁WI抑脂增强序列通过强化程度可反映组织血供。肿瘤细胞的异常血供可表现为病变部位的明显增强,因此复发的病灶表现为明显增强。但是对于移植后未复发的病灶,预处理效应和移植后早期造血未完全重建均可造成组织供血减少增强减低,其意义有限。

DWI能通过反应组织中水分子无序扩散运动快慢,在分子水平探测生物组织的微动态和微结构变化。表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值是反映水分子扩散和毛细血管微循环的人工参数,其意义在于:①骨髓细胞构成与ADC值之间呈正相关,即骨髓造血细胞/脂肪细胞比值越大,ADC值越高^[11];因为造血细胞较脂肪细胞代谢高,水分子扩散快,组织微循环亦较脂肪组织快;本组试验移植后未复发病例骨髓ADC各组数据较移植前有轻度减低,但不明显,考虑是和移植短期内骨髓水肿有关^[12]。②复发后的骨髓ADC值较未复发者明显增高,其中髌骨ADC值甚至超过移植前ADC值。这可能是因为复发骨髓组织由于白血病细胞增生、浸润,局部细胞密度较高,且处于高代谢状态,细胞内外乃至病变内外的物质交换较正常组织快速、频繁,病变组织微循环较正常组织快。另外病变血管的通透性高于正常组织的血管,因此组织细胞外水分子比率增加,细胞内外水分子运动也增加,病变组织水分子自由扩散较正常组织增加^[13],因此复发骨髓的ADC值高于未复发骨髓。但此次复发病例少,不好归纳。③另外,DWI图对病变

部位显示较常规SE及STIR序列更敏感,更适合做移植效果的评估。因此笔者认为常规SE序列T₁WI与STIR、DWI技术相结合的检查方法最为简便有效。检查部位则首选髌骨,其次为股骨。

本研究为运用常规T₁WI,STIR,DWI和T₁WI抑脂增强等方法,观察白血病造血干细胞移植患者的骨髓变化,其监测结果与临床监测有较好一致性,证明MRI对白血病造血干细胞移植后疗效的监测具有重要临床价值。认识不同阶段的骨髓MRI表现对于放射科和临床医师而言都是必要的。

参考文献:

- [1] Kato K, Harada M. Present Status in Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Peripheral Blood Stem Cell Transplantation[J]. Nippon Nakia Gakkai Zasshi, 2005, 94(7): 1281-1286.
- [2] Sykova E, Jendelova P. Magnetic Resonance Tracking of Implanted Adult and Embryonic Stem Cells in Injured Brain and Spinal Cord[J]. Ann N Y Acad Sci, 2005, 1049(): 146-160.
- [3] 董陆佳. 现代造血干细胞移植治疗学[M]. 北京:人民军医出版社, 2001. 23-29, 243-248.
- [4] Krause DS. Plasticity of Marrow-Derived Stem Cells[J]. Gene Ther, 2002, 9(11): 754-758.
- [5] Xie T, Spradling AC. A Niche Maintaining Germ Line Stem Cells in the Drosophila Ovary[J]. Science, 2000, 290(5490): 328-330.
- [6] Ma DD, Da WM, Purvis-Smith S, et al. Chromosomal Analysis of Bone Marrow Stromal Fibroblasts in Allogeneic HLA Compatible Sibling Bone Marrow Transplantations[J]. Leuk Res, 1987, 11(7): 661-663.
- [7] Reiffers J, Goldman J, Armitage J. Blood Stem Cell Transplantation[M]. Paris: Martin Duntz, 1998. 157-170.
- [8] Gupta P, Oegema TR. Structurally Specific Heparan Sulfates Support Primitive Human Hematopoiesis by Formation of a Multimolecular Stem Cell Niche[J]. Blood, 1998, 92(12): 4641-4651.
- [9] Althoefer C, Bertz H, Ghanem NA, et al. Extent and Time Course of Morphological Changes of Bone Marrow Induced by Granulocyte-Colony Stimulating Factor as Assessed by Magnetic Resonance Imaging of Healthy Blood Stem Cell Donors[J]. J Magn Reson Imaging, 2001, 14(2): 141-146.
- [10] 贺涓, 廉宗, 韩明哲, 等. 白血病骨髓移植的MRI研究[J]. 中华放射学杂志, 1999, 33(9): 592-596.
- [11] Nonomura Y, Yasumoto M, Yoshimura R. Relationship Between Bone Marrow Cellularity and Apparent Diffusion Coefficient[J]. J Magn Reson Imaging, 2001, 13(5): 757-760.
- [12] Kroschinsky F, Kittner T, Mauersberger S. Pelvic Magnetic Resonance Imaging after Bone Marrow Harvest—a Retrospective Study in 50 Unrelated Marrow Donors[J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 35(7): 667-673.
- [13] Herneth AM, Friedrich K. Diffusion Weighted Imaging of Bone Marrow Pathologies[J]. Eur J Radiol, 2005, 55(1): 74-83.

(收稿日期: 2005-12-25)

(栏目责编: 杨岷 关键)