

骨髓病变的 MRI 研究进展

龚彤 综述 牛金亮 审核

【摘要】 骨髓的病变主要指正常的骨髓组织被病理组织完全或部分替代、浸润。MRI 是研究骨髓病变的首选影像学方法,近年来扩散加权成像(DWI)、磁共振波谱成像(MRS)、动态增强磁共振成像(DCE-MRI)、正电子断层扫描-磁共振成像(PET-MRI)等 MRI 新技术逐步应用于骨髓病变的临床及科研,为骨髓病变的深入研究提供新的思路和方法。

【关键词】 骨髓病变;磁共振成像;进展

【中图分类号】 R551.3; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)02-0183-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.02.019

骨髓的病变主要指各种原因引起骨髓骨小梁、细胞、脂肪等成分的改变,骨髓组织局灶或完全被病理组织替代、浸润^[1]。骨髓病变包括由血液病、代谢病等系统性疾病引起的弥漫性病变,以及由骨肿瘤、创伤(如骨质疏松所致骨折)、感染、骨缺血性坏死等局灶性疾病引起的局部病变。近年来,扩散加权成像(DWI)、磁共振波谱成像(MRS)、动态增强磁共振成像(DCE-MRI)、正电子断层扫描-磁共振成像(positron emission tomography MRI, PET-MRI)等多种先进 MRI 技术逐步应用于骨髓病变的临床及科研中^[2-4]。本文拟对恶性血液病及骨质疏松症(osteoporosis, OP)引起的骨髓病变的 MRI 研究进展进行综述。

DWI

1. 常规 DWI

DWI 通过检测组织细胞内外水分子的扩散运动,分析水分子含量及其所处状态,研究组织细胞的密度、排列等微观结构变化,反映组织的病理生理学状态。DWI 的定量参数——表观扩散系数(ADC)是组织的生物学指标之一,可应用于正常骨髓和骨髓病变的定量研究^[5,6]。正常成人的椎体骨髓约含 20%~70% 的脂肪,随着年龄的增长,脂肪细胞含量增加,脂肪细胞体积增大,含氢质子减少,ADC 值降低^[6];正常成人的红骨髓脂肪细胞含量低于黄骨髓,而红骨髓的 ADC 值($0.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)高于黄骨髓($0.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)。

ADC 值可用于恶性血液病的疗效监测。Bonaffini 等^[2]的研究得出,多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)治疗缓解组的骨髓 ADC 值($0.63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)较治疗前($1.04 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)增高,而未

缓解组较治疗前无明显变化。治疗缓解的急性白血病(acute leukemia, AL)患者的骨髓 ADC 值明显增加,约为治疗前的 3 倍^[7];亦有研究结果表明,急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者化疗缓解组与未缓解组的腰椎骨髓 ADC 值无显著性差异,因此 ADC 值评估 AL 患者的疗效尚存在争议^[8]。淋巴瘤治疗缓解组的 ADC 值较治疗前($0.79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)增高 64.6%,而未缓解组治疗前后的 ADC 值差异无统计学意义^[9]。

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是以骨强度减小及易骨折为特点的一种疾病。ADC 值可用于 OP 的检出。据 Griffith 等^[10]报道,OP 患者的腰椎骨密度减低,骨髓脂肪成分增加,血流灌注率降低,骨髓 ADC 值($0.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)低于正常人($0.46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$),其原因可能与骨髓水肿及脂肪细胞阻碍组织扩散有关。Dietrich 等^[11]的研究得出,OP 导致的椎体压缩骨折患者的骨髓 ADC 值明显增高,约为 $(1.0 \sim 2.0) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。

2. 基于体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)的 DWI

单指数模型 DWI 假定人体组织为单一均匀物质, b 值的增加与组织信号强度衰减成正比,然而人体组织要复杂得多。多 b 值 DWI 的研究表明,人体组织中,单一体素血管内水分子的扩散类似于自由水,扩散速度快,且向各个方向扩散的几率相同,这种现象称为 IVIM^[12]。基于 IVIM 的多 b 值双指数模型 DWI 可提供组织扩散和灌注的双重信息,且不需要对比剂;获得的参数中, D* 值主要反映组织微循环的血流速度、f 值主要反映组织微循环的血流量、D 值主要反映组织及细胞的真实扩散^[13]。

MM 治疗缓解组的骨髓 f 值(5.8%)较治疗前(11%)明显降低,该结果和 DCE-MRI 的骨髓最大强化率(slope)的变化趋势一致,说明 f 值可作为微循环血流灌注指标来评估 MM 的治疗疗效^[14];MM 患者

作者单位:030001 山西医科大学(龚彤);030001 山西医科大学第二医院影像科(牛金亮)

作者简介:龚彤(1989—),女,重庆渝北人,硕士研究生,主要从事骨关节影像诊断工作。

通讯作者:牛金亮, E-mail: sxlsjy@163.com

治疗前的骨髓 D 值与骨髓最大强化率(slope)呈显著正相关($r=0.7; P=0.001$),可能的原因是肿瘤组织取代正常骨髓组织,导致肿瘤细胞数量增加,正常脂肪细胞含量减少,同时肿瘤组织血流灌注增加,因此弥漫性骨髓浸润与增高的 D 值相关,D 值可用于评估骨髓弥漫性浸润病变^[14]。

正常成人的骨髓 D* 值与骨密度呈正相关,D 值与骨髓脂肪分数(fat fraction, FF)呈正相关($R^2=0.669, P=0.002$)^[15],说明 IVIM-DWI 参数可用于评估 OP 的病理生理学改变。

3. 全身扩散加权成像(WB-DWI)

WB-DWI 是在 DWI 基础上发展的一种新的全身扩散成像技术,可以在自由呼吸状态下完成大范围的薄层扫描,重建获得高信噪比、高分辨率的图像^[16]。WB-DWI 可比 X 线更早、更准确地显示骨髓瘤病灶的范围和数目^[17],亦可分析淋巴瘤骨髓浸润的范围,其敏感度和特异度分别为 89%、100%^[18]。

MRS

MRS 利用化学位移原理,可通过检测组织代谢物的浓度变化来诊断疾病及评价疗效。Kuliszkiewicz-Janus 等^[19]关于 AL 患者的³¹P-MRS 对比研究发现,与正常人相比,AL 患者的骨骼磷代谢物含量明显降低,完全缓解时稍增加,说明骨骼磷代谢物的含量对 AL 的诊断及疗效评价有一定价值。另有学者关于 OP 的¹H-MRS 研究发现,正常人股骨颈骨髓中亚甲基、甘油和脂肪峰值显著低于 OP 患者;OP 患者的跟骨骨髓中亚甲基与甘油峰值比低于骨量减少组;骨量减少组和 OP 组的亚甲基与不饱和脂质峰值比高于正常人,故骨髓¹H-MRS 可作为筛选 OP 患者或 OP 高风险者的一种可能的方法^[3]。

DCE-MRI

DCE-MRI 是评估组织血流动力学的影像学检查方法,相应的时间-信号强度曲线(TIC)可获得一系列的半定量、定量参数。半定量参数主要包括:强化峰值(peak)、强化斜率(enhancement slope, ES)、达峰时间(time to peak, TTP)、最大强化率(peak enhancement percentage, Emax)等。半定量分析相对简单且具有相应的量化值,可直观地反映组织中对对比剂流入和流出的情况;缺点是不能准确反映组织中对对比剂的浓度^[20]。定量分析可反映组织灌注情况及血管通透性改变^[21],常用的定量参数包括:对比剂从血管到组织间隙的渗透率(Ktrans)、速率常数(Kep)、血管外细胞外间隙容积分数(Ve)、振幅(amplitude)等。

恶性血液病骨髓浸润的组织学 0 级、1 级指轻度

骨髓浸润,2 级、3 级指中重度骨髓浸润,Emax、ES 与组织学分级呈正相关($r=0.86, P<0.01; r=0.84, P<0.01$);TTP 与组织学分级呈负相关($r=-0.54, P<0.01$)^[22]。DCE-MRI 获得的骨髓灌注参数可作为 AML 预后评价的生物学指标,据文献报道^[23],高 peak(≥ 0.42)、ES(≥ 0.0235)、amplitude(≥ 0.03)和 Kep(≥ 0.0082)与较短的总生存率有关($P=0.004, 0.01, 0.034, 0.026$);此外,高 Kep 亦与较低的缓解率有关($P=0.008$)。当年龄、性别和治疗前染色体核型多变量一起分析时, Kep 成为 DCE-MRI 各参数中反映总生存率(相对危险度=30.305)和缓解率(相对危险度=6.477)的独立指标。

Ma 等^[24]的研究得出,骨量减少组和 OP 组的 Ktrans 及 Ve 显著低于正常组,说明 OP 组骨组织血供减少与骨量减少有关。Griffith 等^[10]的研究证实 OP 组椎体骨髓的 MRI 灌注参数下降,与骨髓内环境有关,而非全身性的循环系统病变(如动脉硬化)所致。

PET-MRI

PET 作为功能显像技术,可提供体内细胞代谢和分子水平的变化信息,反映正常细胞凋亡、肿瘤血管新生、细胞代谢改变、细胞增殖及细胞缺氧等信息^[25]。MRI 扫描可清晰显示组织的解剖学结构及病理学改变。PET-MRI 融合成像能从功能 MRI 的角度显示组织病变的分子生物学特点。Herrmann 等^[26]认为 FDG-PET-CT 和 FDG-PET-MRI 在淋巴瘤病灶的定位和计数上具有相同的价值,而 Heacock 等^[4]发现 PET-MRI 对淋巴瘤骨髓浸润病灶的检出率高于 PET-CT。

其它方法

磁共振动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)灌注成像是一种可定量分析组织灌注的方法。ASL 灌注成像利用内源性动脉自旋标记,不需注射对比剂,其定量参数——血流量(blood flow, BF)可反映组织的血供和血管化程度。Fenchel 等^[27]的研究显示,MM 患者从治疗前 $[(251 \pm 159) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 100\text{g})]$ 到治疗后 3 周 $[(115 \pm 85) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 100\text{g})]$ 、8 周 $[(101 \pm 90) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 100\text{g})]$ 的 BF 值显著减低。MRI 内场扩散衰减(decay due to diffusion in the internal field, DDIF)序列可在低空间分辨率下提供多孔结构如骨小梁的微构架集合信息,可用于研究 OP 患者骨髓的固体骨结构及细胞学成分^[28];OP 患者的骨小梁内部磁场较正常人分布均匀,而增多的脂肪细胞会加重骨小梁间的磁场干扰;DDIF 时间随骨髓脂肪含量增多而减少,正常青年组的 DDIF 衰减时间低

于老年组。

展望

DWI、MRS、DCE-MRI、PET-MRI 等技术为骨髓病变的诊断、疗效监测及预后评价提供了更多的病理生理学信息,相信随着 MRI 技术的不断发展, MRI 将成为研究骨髓病变形态及功能变化的重要影像检查方法。

参考文献:

- [1] Mouloupoulos LA, Koutoulidis V. Bone Marrow MRI[M]. Italia; Springer Verlag, 2014:35.
- [2] Bonaffini PA, Ippolito D, Casiraghi A, et al. Apparent diffusion coefficient maps integrated in whole-body MRI examination for the evaluation of tumor response to chemotherapy in patients with multiple myeloma[J]. Acad Radiol, 2015, 22(9): 1163-1171.
- [3] Di Pietro G, Capuani S, Manenti G, et al. Bone marrow lipid profiles from peripheral skeleton as potential biomarkers for osteoporosis: a ¹H-MR spectroscopy study[J]. Acad Radiol, 2016, 23(3): 273-283.
- [4] Heacock L, Weissbrodt J, Raad R, et al. PET/MRI for the evaluation of patients with lymphoma: initial observations[J]. AJR, 2015, 204(4): 842-848.
- [5] Khoo MM, Tyler PA, Saifuddin A, et al. Diffusion-weighted imaging (DWD) in musculoskeletal MRI: a critical review[J]. Skeletal Radiol, 2011, 40(6): 665-681.
- [6] Jie H, Hao F, Na LX. Vertebral bone marrow diffusivity in healthy adults at 3T diffusion-weighted imaging[J]. Acta Radiol, 2016, 57(10): 1238-1243.
- [7] Ballon D, Dyke J, Schwartz LH, et al. Bone marrow segmentation in leukemia using diffusion and T₂ weighted echo planar magnetic resonance imaging[J]. NMR Biomed, 2000, 13(6): 321-328.
- [8] 牛金亮, 梁聪聪, 李俊峰, 等. 急性白血病椎体骨髓浸润的扩散加权成像研究[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(9): 807-811.
- [9] Horger M, Claussen C, Kramer U, et al. Very early indicators of response to systemic therapy in lymphoma patients based on alterations in water diffusivity—a preliminary experience in 20 patients undergoing whole-body diffusion-weighted imaging[J]. Eur J Radiol, 2014, 83(9): 1655-1664.
- [10] Griffith JF, Yeung DKW, Antonio GE, et al. Vertebral marrow fat content and diffusion and perfusion indexes in women with varying bone density: MR evaluation[J]. Radiology, 2006, 241(3): 831-838.
- [11] Dietrich O, Biffar A, Reiser MF, et al. Diffusion-weighted imaging of bone marrow (Review)[J]. Semin Musculosklet Radiol, 2009, 13(2): 134-144.
- [12] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging[J]. Radiology, 1988, 168(2): 497-505.
- [13] Federau C, O'Brien K, Meuli R, et al. Measuring brain perfusion with intravoxel incoherent motion (IVIM): initial clinical experience[J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 39(3): 624-632.
- [14] Bourillon C, Rahmouni A, Lin C, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted Imaging of multiple myeloma lesions: correlation with whole-body dynamic contrast agent-enhanced MR imaging[J]. Radiology, 2015, 277(3): 773-783.
- [15] Ohno N, Miyati T, Kasai H, et al. Evaluation of perfusion-related and true diffusion in vertebral bone marrow: a preliminary study[J]. Radiol Phys Technol, 2015, 8(1): 135-140.
- [16] 张伟, 薛鹏, 尹所, 等. 全身弥散加权成像诊断肿瘤骨转移的应用探讨[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2013, 11(2): 91-93.
- [17] Giles SL, deSouza NM, Collins DJ, et al. Assessing myeloma bone disease with whole-body diffusion-weighted imaging: comparison with X-ray skeletal survey by region and relationship with laboratory estimates of disease burden[J]. Clin Radiol, 2015, 70(6): 614-621.
- [18] Littooj AS, Kwee TC, Barber I, et al. Whole-body MRI for initial staging of paediatric lymphoma: prospective comparison to an FDG-PET/CT-based reference standard[J]. Eur Radiol, 2014, 24(5): 1153-1165.
- [19] Kuliszkievicz-Janus K, Tuz MA, Baczyński S. Application of ³¹P MRS to the analysis of phospholipid changes in plasma of patients with acute leukemia[J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1737(1): 11-15.
- [20] Barnes SL, Whisenant JG, Loveless ME, et al. Practical dynamic contrast enhanced MRI in small animal models of cancer: data acquisition, data analysis, and interpretation [J]. Pharmaceutics, 2012, 4(3): 442-478.
- [21] Sourbron SP, Buckley DL. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI[J]. NMR Biomed, 2013, 26(8): 1004-1027.
- [22] Zha Y, Li M, Yang J. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of diffuse spinal bone marrow infiltration in patients with hematological malignancies[J]. Korean J Radiol, 2010, 11(2): 187-194.
- [23] Chen BB, Hsu CY, Yu CW, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging measurement of vertebral bone marrow perfusion may be indicator of outcome of acute myeloid leukemia patients in remission[J]. Radiology, 2011, 258(3): 821-831.
- [24] Ma HT, Griffith JF, Zhao X, et al. Relationship between marrow perfusion and bone mineral density: a pharmacokinetic study of DCE-MRI[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2012: 377-379.
- [25] Boss A, Bisdas S, Kolb A, et al. Hybrid PET/MRI of intracranial masses: initial experiences and comparison to PET/CT[J]. J Nucl Med, 2010, 51(8): 1198-1205.
- [26] Herrmann K, Queiroz M, Huellner MW, et al. Diagnostic performance of FDG-PET/MRI and WB-DW-MRI in the evaluation of lymphoma: a prospective comparison to standard FDG-PET/CT[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 1002.
- [27] Fenchel M, Konaktchieva M, Weisel K, et al. Response assessment in patients with multiple myeloma during antiangiogenic therapy using arterial spin labeling and diffusion-weighted imaging: a feasibility study[J]. Acad Radiol, 2010, 17(11): 1326-1333.
- [28] Sprinkhuizen SM, Ackerman JL, Song YQ. Influence of bone marrow composition on measurements of trabecular microstructure using decay due to diffusion in the internal field MRI: simulations and clinical studies[J]. Magn Reson Med, 2014, 72(6): 1499-1508.