DOI: 10.16016/j.1000-5404.201510009

膝关节软骨下局灶性骨髓病变的组织学特点

古凌川,杨 柳,王富友,王凤玲 (400038 重庆,第三军医大学西南医院关节外科)

[摘要] **目的** 探讨核磁共振(MRI)发现的膝关节软骨下局灶性骨髓病变(bone marrow lesions,BMLs)的组织学表现和特点。**方法** 收集本院2013年9月至2015年2月因膝关节骨性关节炎行关节置换的40~70岁患者,术前完善患膝MRI,发现非负重区软骨下局灶性BMLs病灶(T_1加权低信号区,T_2加权及STIR脂肪抑制序列高信号区)者10例,其中男性3例,女性7例;术中获取病灶标本5例,其中男性2例,女性3例,年龄53~67(61±6)岁。标本切片均行HE染色及番红O/固绿染色,观察BMLs病灶区和相邻对照区组织学表现,Image Pro Plus 6.0图像分析软件测量各类病理组织所占面积比例和骨小梁体积分数(trabecular bone volume,BV/TV)。**结果** 5例局灶性BMLs病灶分别位于髌骨2例,股骨前髁2例,股骨后髁1例;术中见病灶部位表面软骨存在Ⅰ~Ⅳ度损伤,1例髌骨病灶截面为囊性变,其余为松质骨表现;术后病理学观察结果显示:除1例囊变外,其余4例病灶区以正常组织为主,占76.9%,异常组织占23.1%,BV/TV为26.7%,与对照区比较,骨髓坏死($t=-4.0$,$P=0.029$)、异常骨小梁($t=-4.0$,$P=0.028$)、BV/TV($t=6.4$,$P=0.008$)差异有统计学意义。**结论** 膝关节非负重区软骨下局灶性BMLs病灶表现出一些非特异性异常组织学表现和一定的共性,软骨损伤和骨小梁减少尤为明显。

[关键词] 骨髓病变;膝关节;软骨,关节;组织学
[中图法分类号] R445.2;R681.2;R684 [文献标志码] A

Histological features of focal subchondral bone marrow lesions of knee joint

Gu Lingchuan, Yang Liu, Wang Fuyou, Wang Fengling (Department for Joint Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the histological findings of the focal subchondral bone marrow lesions (BMLs) of the knee joint detected by MRI. **Methods** From September 2013 to February 2015, the knee osteoarthritis patients (aged 40~70) referred for total knee arthroplasty were examined with sagittal short inversion time inversion-recovery (STIR) and T1- and T2-weighted turbo spin-echo MRI imaging before surgery. MRI detected the subchondral BMLs (hyperintense on STIR images and T2-weighted MR images, and hypointense on T1-weighted MR images) at the non-weight-bearing area in 10 patients (3 males and 7 females). Five specimens were obtained from 5 patients (2 males and 3 females) with the mean age of 61±6.1 (ranged from 53 to 67) in the surgery. All the sections were stained with HE and Safranin O/fast green for observing the pathological features. The percentage of various tissue areas and the trabecular bone volume (BV/TV) were measured by Image Pro Plus 6.0 imaging system. **Results** Five BMLs included 2 cases involved in the patella, 2 in anterior femoral condyle and 1 in posterior femoral condyle. All the acetabular components were well fixed by the radiograph imaging. Ⅰ~Ⅳ cartilage lesions were found at the BMLs. Cystic change was found in 1 case of patella and the others were cancellous bone. Histological appearance contained 1 case of bone cyst, and the rest 4 cases were consisted of normal tissues (76.9%) and several abnormalities (23.1%). Trabecular bone volume (BV/TV) of the 4 cases was 26.7%. Compared with the control regions, significant differences were found in the bone marrow necrosis ($t=-4.0$, $P=0.029$), trabeculae abnormalities ($t=-4.0$, $P=0.028$) and BV/TV ($t=6.4$, $P=0.008$). **Conclusion** Focal

[通信作者] 杨 柳,E-mail:jointsurgery@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160201.1431.003.html(2016-02-01)

subchondral BMLs at the non-weight-bearing area of the knee joint represent a number of noncharacteristic histological abnormalities, and have some common features, especially the cartilage lesions and decrease of trabeculae.

[**Key words**] bone marrow lesions; knee; cartilage, articular; histologic

Corresponding author: Yang Liu, E-mail: jointsurgery@163.com

临床中核磁共振检测到的膝关节软骨下骨髓病变(bone marrow lesions,BMLs)较为常见,引起此类信号改变的疾病较多,相关研究逐渐深入,但多是针对骨性关节炎(osteoarthritis,OA)相关的BMLs,且对应的组织病理学研究很少[1]。对于髌股关节、股骨后髁等非负重区的非创伤性局灶性BMLs信号研究较少,而由于此类病变多未行手术或活检,其基础病理学研究报道更为少见[2],在临床中常冠以髌骨软化、骨软骨损伤、骨水肿等诊断,治疗处置缺乏针对性。本研究以合并非负重区软骨下局灶性BMLs信号的膝关节OA患者为研究对象,通过全膝关节置换手术获取病灶标本,并观察其组织病理学变化,为明确此类疾病诊断,进一步研究其发病机制和治疗方法提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 筛选病例

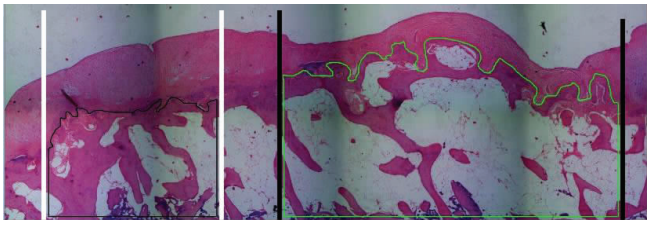
2013年9月至2015年2月,因膝关节骨性关节炎在本科接受关节置换手术的40~70岁患者115例,关节退变以负重的胫股关节为主,除外RA、创伤、感染等其他疾病。术前完善患膝MRI检查(0.2T常导Artoscan四肢关节专用MRI,意大利百胜公司),发现非负重区(髌股关节、股骨后髁)存在软骨下局灶性BMLs信号(T_1加权低信号区,T_2加权及STIR脂肪抑制序列高信号区[3-4],图1)者10例,其中男性3例,女性7例。

1.2 获取标本

术中获取病灶标本5例纳入组织学研究,其中男性2例,女性3例,年龄53~67(61±6)岁;另5例病灶均位于髌骨,因未行髌骨置换而未能获取标本。

1.3 组织病理学检查和半定量分析

5例标本行大体观察后用10%福尔马林固定,5.5%乙二胺四乙酸(EDTA)脱钙液脱钙后,石蜡包埋并切片,层厚5 μm,分别行HE和番红O/固绿染色。CKX31显微镜及图像采集系统(Olympus公司,日本)采集病理图像,镜下确定病灶区和相邻对照区范围,软骨下骨髓区域作为测量对象(图2)。Image Pro Plus 6.0图像分析软件(Media Cybernetics公司,美国)测量病灶区及相邻对照区面积,半定量分析各区域内组织学表现,不同组织通过软件工具勾绘边界,测量面积,所占面积比例按百分比表示[2]。骨小梁体积分数(trabecular bone volume, BV/TV):测量范围内骨小梁面积/(骨小梁+骨髓腔面积)×100%。每例病灶取不连续切片3张,测量结果取平均值。

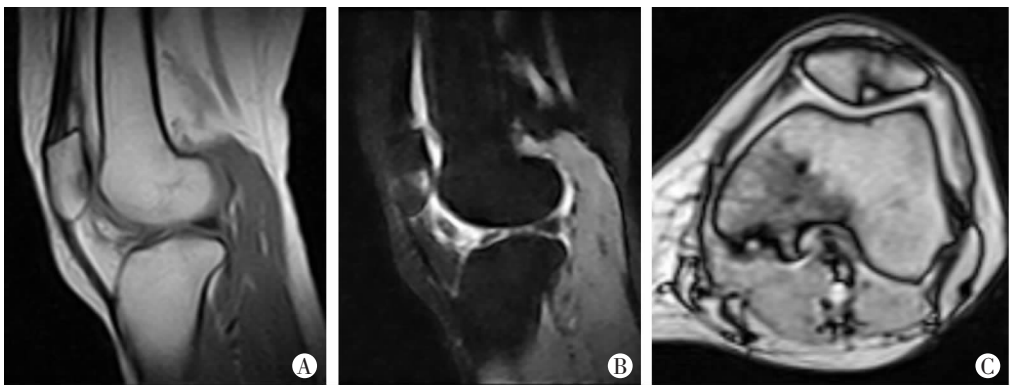


病灶为黑线间区域,表面软骨退变缺损,软骨下骨减少,白线间为相邻对照区,软件勾绘出软骨下测量区域

图2 光镜确定软骨下骨髓区测量范围 (HE×40)

1.4 统计学分析

计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 22.0统计软件行配对t检验。



A:髌骨关节面下病灶在T_1WI为低信号;B:STIR脂肪抑制序列为高信号;C:T_2WI为高信号,边缘有一低信号边界

图1 BMLs患者MRI表现

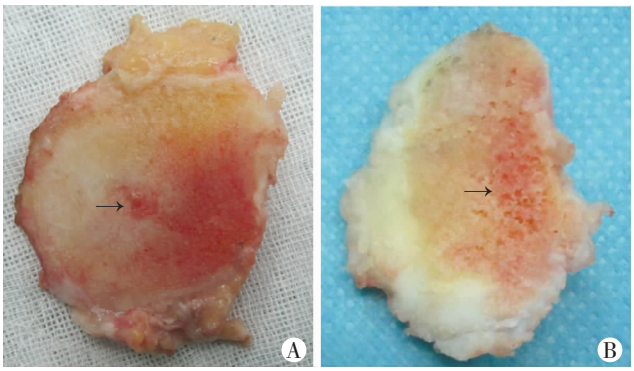
2　结果

2.1　大体观察

5 例患者病灶分别位于髌骨 2 例,股骨前髁 2 例,股骨后髁 1 例。病灶表面软骨均存在不同程度损伤,Ⅰ~Ⅲ度各 1 例,Ⅳ度 2 例。病灶截面观察:病例 1(髌骨)病灶为明显的囊性变,病例 2~5 为松质骨表现(图 3)。

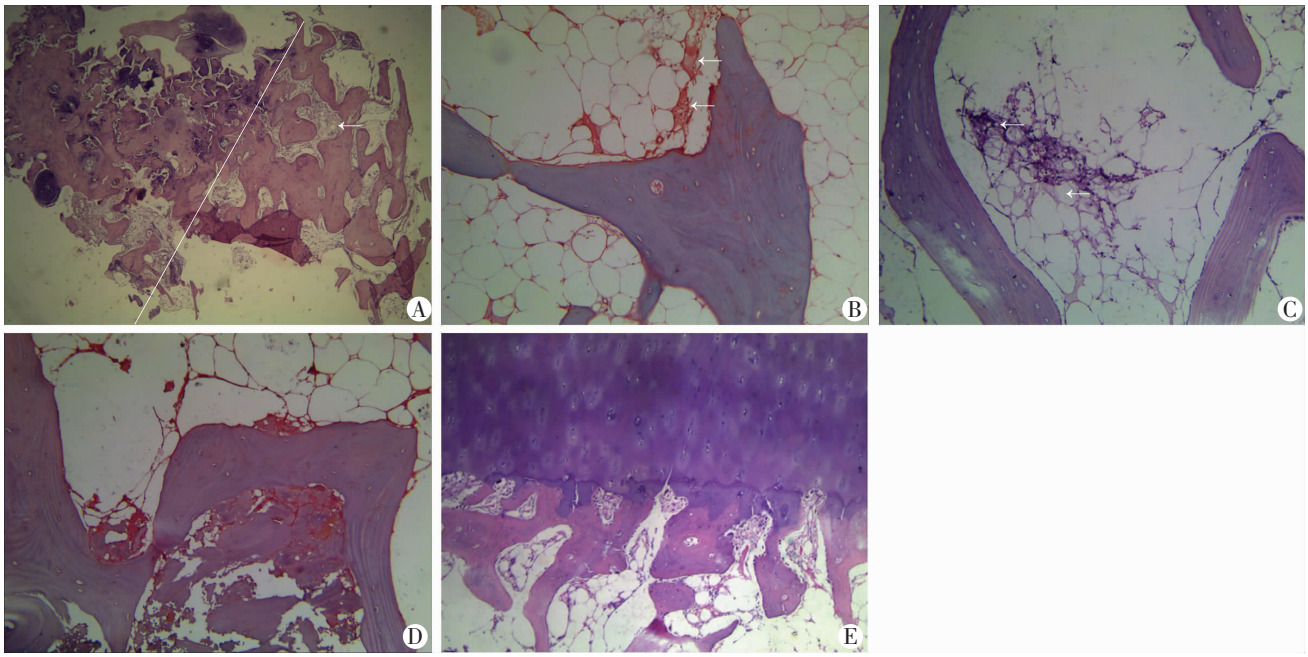
2.2　组织学观察和分析

病例 1(髌骨)病灶区为囊变表现,其内骨小梁破坏、吸收,大量渗液伴纤维肉芽组织形成,可见软骨样组织异位沉积;周围区域骨小梁形态相对正常,髓腔亦可见炎性渗出。因病灶区结构较紊乱,分辨不清,且可明确诊断为 OA 合并的骨囊性变,未行进一步组织学分析。病例 2~5 病灶区组织分辨较清晰,按所占面积比例计算,包含正常组织:完整骨小梁 23.0%,正常骨髓 53.6%,血管 0.3%,红骨髓为 0;异常组织:骨髓水肿 3.2%,骨髓坏死 12.9%,骨髓纤维化 1.6%,骨髓出血 1.7%,异常骨小梁(坏死、重塑)3.7%(图 4);BV/TV 为 26.7%。病灶区与对照区相比,骨髓坏死、异常骨小梁和 BV/TV 差异均有统计学意义($P<0.05$,表 1)。



A:髌骨 BMLs 病灶区截面为一囊性变(箭头示);B:股骨后髁 BMLs 病灶区截面为松质骨表现(箭头示)

图 3　BMLs 病灶区截面大体观



A:以白线分界,左侧囊变区骨小梁破坏、吸收,大量渗液,纤维肉芽组织形成,右侧为相对正常骨小梁,其间有大量炎性渗出(箭头示)(HE×40);B:骨髓水肿区域脂肪细胞肿胀,红染细胞外液积聚(箭头示)(HE×100);C:骨髓坏死区域泡沫细胞形成(箭头示),脂肪细胞破坏、吸收(HE×100);D:骨小梁重塑、增厚,局部骨坏死(HE×100);E:局部潮线中断,骨小梁重塑增加,少量骨髓坏死、水肿(HE×40)

图 4　BMLs 各类异常组织学表现

表 1　BMLs 病灶与对照区各组织面积比例及骨小梁体积分数对比分析(%,$n=4$,$\bar{x}\pm s$)

组别	骨髓水肿	骨髓坏死	骨髓纤维化	骨髓出血	异常骨小梁	正常骨髓	正常骨小梁	血管	BV/TV
病灶区	3.2±2.1	12.9±6.3	1.6±1.6	1.7±0.7	3.7±1.3	53.6±11.6	23.0±6.2	0.3±0.3	26.7±9.9
对照区	2.1±1.0	1.9±0.9	0.4±0.4	1.4±0.4	0.9±0.3	56.6±8.7	35.5±7.1	0.6±0.4	36.4±9.7
t 值	-3.1	-4.0	-1.7	-2.1	-4.0	-	-	-	6.4
P 值	0.052	0.029	0.182	0.128	0.028	-	-	-	0.008

3 讨论

Wilson 等[5]最早对关节 MRI 上发现的局部骨髓信号强度改变进行描述,将该表现称作“骨髓水肿(bone marrow edema,BME)”。这类病变常伴有疼痛症状,在 X 线片中多无特征性异常表现,而在 MRI 的 T_1 加权相中表现为低信号,T_2 加权及 STIR 脂肪抑制序列则为高信号,类似水肿表现,故以 BME 命名。但已有研究证实 BME 病灶中除骨髓水肿外还存在另外多种病理组织[2,6]。因此,“BME”作为此类病变的专业术语显得不够准确,近年来“骨髓病变(BMLs)”使用日益广泛,尤其是在骨性关节炎的研究中[1]。进一步研究发现,BMLs 作为影像学表现缺乏特异性,许多病变均能引起 BMLs 信号改变。通过患者年龄、外伤史、症状特点、实验室检查等方面可以相对容易地鉴别出骨挫伤、肿瘤、感染、重度骨性关节炎等诊断,但对于轻度 OA、软骨损伤或缺血性坏死的诊断则较困难[3]。本组研究对象为膝关节 OA 患者,其退变以负重的胫股关节为主,术前判断 BMLs 病灶所在的髌股关节、股骨后髁等部位没有或仅有较轻的退变,软骨损伤、特发性/缺血性骨坏死、一过性骨水肿等病因均不能排除。

既往针对 BMLs 的组织学研究极少。Zenetti 等[2]在 16 例膝关节 OA 关节置换术中取胫骨平台 BMLs 病灶行病理研究后报道,病灶区组成包括正常组织:黄骨髓 53%,骨小梁 16%,血管 2%;异常组织:骨髓坏死 11%,坏死或重塑骨小梁 8%,骨髓纤维化 4%,水肿 4%,骨髓出血 2%。Saadat 等[6]报道在 3 例膝关节 OA 患者的 BMLs 病灶中观察到纤维组织生长和骨重塑增强,但没有发现骨髓水肿。另外在髋关节 OA 的 BMLs 病理研究中,Leydet-Quilici 等[7]将 BMLs 信号进一步细分为类水肿型和类坏死型,其中类坏死型包括骨髓坏死和纤维化等病理学表现。本组 5 例病灶中 1 例为骨囊变,单纯的软骨下骨囊肿通过 MRI 比较容易诊断,通常表现为边界清楚的类圆形液性信号区,许多研究发现其与 BMLs 密切相关。Carrino 等[8]报道 92% 的软骨下骨囊肿发生在 BMLs 区域,且 BMLs 体积的变化常伴随囊肿的发展。一项多中心研究提示 BMLs 可能就是一种骨囊肿形成前的病变[9]。该病例术前 MRI 并未发现典型囊肿征象,通过术后病理分析考虑可能是因为囊变区周围存在大量炎性渗出,信号混杂,影响边界判断,而所用磁共振仪器为低场强设备,精密度不足所致。本组另外 4 例病灶组织学表现则存在一定的共性:①不同程度的表面软骨损伤;②正常组织所占面积比例较异常组织高;③异常组织中骨髓坏死、异常骨小梁比例相对较高,与对照区存在统计学差异;④骨小梁体积分数低。大量研究证实 OA 或软骨损伤与 BMLs 的发生关系密切[10-11],而长期随访研究显示:起始的 BMLs 程度、BMLs 的进展以及新产生的 BMLs 均可作为独立风险因素预测软骨的丢失[12-14]。可见软骨损伤可能导致 BMLs 信号产生,而 BMLs 反过来可作为软骨损伤发生和进展的监测指标。本组患者病灶部位均存在不同程度软骨损伤,考虑 BMLs 的发生与其有关,所发现的骨髓坏死、纤维化等表现结合发现的血管数量少,需与缺血性坏死进行鉴别,但其分布散在,面积较小,故考虑缺血表现可能是局部病变结果而非起因。BMLs 的 MRI 表现基础多为充血、炎性水肿,本组病灶的信号改变考虑主要由骨髓坏死和水肿产生[2],纤维组织在形成过程中也能在 STIR 相产生高信号[15],本组病例骨髓纤维化所占面积比例较低,对该信号改变影响较小,而充血表现在本组病例中则未涉及。

BMLs 病灶另一组织学特点为骨组织改变。Lowitz 等[16]通过 QCT 研究证实膝关节 OA 的 BMLs 病灶处骨密度增加。Driban 等[17]研究发现,骨性关节炎的 BMLs 病灶随时间推移不论是扩大还是缩小,局部骨密度和骨硬化均有增加。Hunter 等[18]报道膝关节 OA 的胫骨平台软骨下 BMLs 病灶是骨硬化区,骨的体积及骨小梁厚度增加,但因矿化不良反而出现骨密度下降,导致局部容易出现机械磨损。而 Ratzlaff 等[19]则发现膝关节 OA 的 BMLs 与骨质疏松有一定相关性。本组病灶的骨小梁体积分数下降明显,低于相邻对照区,亦低于单纯 OA 或正常软骨下骨[20]。这与膝关节 OA 负重退变区常见的骨硬化、骨量增加正好相反,可以推测局部的骨量减少、骨质疏松是此类病变的一个特异性表现。

本研究发现的 BMLs 病灶区骨量减少、表面软骨损伤等病理学表现,为目前临床对该现象的干预提供了线索和依据,诸如治疗 OA、软骨损伤的透明质酸钠、氨基葡萄糖、软骨素以及改善骨质疏松的二磷酸盐类药物均可进行使用,这也得到了部分临床研究的验证:唑来膦酸和硫酸软骨素对于缩小 BMLs 体积、改善疼痛症状均能发挥积极作用[21-22]。

综上所述,本研究发现:膝关节软骨下局灶性 BMLs 病灶表面合并不同程度软骨损伤,其内部组成以正常组织为主,异常组织包括骨髓坏死、骨小梁异常等;病灶区骨量减少明显,提示该病变与 OA 软骨损伤和骨质疏松相关。但本研究仍存在缺陷:①此类病灶取材只能来源于合并 OA 的关节置换或各种原因导致的截肢手术,且关节置换中髌骨置换比例低,位于髌骨的 BMLs 病灶更加难以获得,故取材资源有限,导致研究例数少;②所研究的病灶部位为非负重区,与负重的胫股关节(既往研究涉及区域)本身存在解剖结构的

差异,故其各自的 BMLs 病因、发病机制可能存在差别,二者的研究可能缺乏相关性和可比性;③BMLs 处于动态的发展和变化中,目前研究不能很好地反映和揭示这一动态过程,以上问题均需要纳入更大量的研究样本和引入科学、可行的技术方法进行解决。

参考文献:

[1] Xu L, Hayashi D, Roemer F W, *et al*. Magnetic resonance imaging of subchondral bone marrow lesions in association with osteoarthritis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2012, 42(2): 105-118. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.009

[2] Zanetti M, Bruder E, Romero J, *et al*. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: correlation between MR imaging and histologic findings[J]. Radiology, 2000, 215(3): 835-840.

[3] Roemer F W, Frobell R, Hunter D J, *et al*. MRI-detected subchondral bone marrow signal alterations of the knee joint: terminology, imaging appearance, relevance and radiological differential diagnosis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2009, 17(9): 1115-1131. DOI: 10.1016/j.joca.2009.03.012

[4] Crema M D, Roemer F W, Marra M D, *et al*. MR imaging of intra- and periarticular soft tissues and subchondral bone in knee osteoarthritis[J]. Radiol Clin North Am, 2009, 47(4): 687-701. DOI: 10.1016/j.rcl.2009.04.001

[5] Wilson A J, Murphy W A, Hardy D C, *et al*. Transient osteoporosis: transient bone marrow edema?[J]. Radiology, 1988, 167(3): 757-760.

[6] Saadat E, Jobke B, Chu B, *et al*. Diagnostic performance of in vivo 3-T MRI for articular cartilage abnormalities in human osteoarthritic knees using histology as standard of reference[J]. Eur Radiol, 2008, 18(10): 2292-2302. DOI: 10.1007/s00330-008-0989-7

[7] Leydet-Quilici H, Le-Corroller T, Bouvier C, *et al*. Advanced hip osteoarthritis: magnetic resonance imaging aspects and histopathology correlations[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(11): 1429-1435. DOI: 10.1016/j.joca.2010.08.008

[8] Carrino J A, Blum J, Parellada J A, *et al*. MRI of bone marrow edema-like signal in the pathogenesis of subchondral cysts[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14(10): 1081-1085.

[9] Crema M D, Roemer F W, Zhu Y, *et al*. Subchondral cyst-like lesions develop longitudinally in areas of bone marrow edema-like lesions in patients with or at risk for knee osteoarthritis: detection with MR imaging: the MOST study[J]. Radiology, 2010, 256(3): 855-862. DOI: 10.1148/radiol.10091467

[10] Davies-Tuck M L, Wluka A E, Wang Y, *et al*. The natural history of bone marrow lesions in community-based adults with no clinical knee osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(6): 904-908. DOI: 10.1136/ard.2008.092973

[11] Crema M D, Felson D T, Roemer F W, *et al*. Prevalent cartilage damage and cartilage loss over time are associated with incident bone marrow lesions in the tibiofemoral compartments: the MOST study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(2): 306-313. DOI: 10.1016/j.joca.2012.11.005

[12] Dore D, Martens A, Quinn S, *et al*. Bone marrow lesions predict site-specific cartilage defect development and volume loss: a prospective study in older adults[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(6): R222. DOI: 10.1186/ar3209

[13] Kothari A, Guermazi A, Chmiel J S, *et al*. Within-subregion relationship between bone marrow lesions and subsequent cartilage loss in knee osteoarthritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010, 62(2): 198-203. DOI: 10.1002/acr.20068

[14] Tanamas S K, Wluka A E, Pelletier J P, *et al*. Bone marrow lesions in people with knee osteoarthritis predict progression of disease and joint replacement: a longitudinal study[J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49(12): 2413-2419. DOI: 10.1093/rheumatology/keq286

[15] Reinus W R, Fischer K C, Ritter J H. Painful transient tibial edema[J]. Radiology, 1994, 192(1): 195-199.

[16] Lowitz T, Museyko O, Bousson V, *et al*. Bone marrow lesions identified by MRI in knee osteoarthritis are associated with locally increased bone mineral density measured by QCT[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(7): 957-964. DOI: 10.1016/j.joca.2013.04.006

[17] Driban J B, Lo G H, Price L, *et al*. Bone marrow lesion volume reduction is not associated with improvement of other periarticular bone measures: data from the Osteoarthritis Initiative[J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(5): R153.

[18] Hunter D J, Gerstenfeld L, Bishop G, *et al*. Bone marrow lesions from osteoarthritis knees are characterized by sclerotic bone that is less well mineralized[J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11(1): R11. DOI: 10.1186/ar2601

[19] Ratzlaff C, Guermazi A, Collins J, *et al*. A rapid, novel method of volumetric assessment of MRI-detected subchondral bone marrow lesions in knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(6): 806-814. DOI: 10.1016/j.joca.2013.03.007

[20] 宋伟, 杨柳, 王富友. 膝关节原发性骨关节炎软骨和软骨下骨病理改变的定量研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2011, 25(12): 1434-1439.

[21] Laslett L L, Dore D A, Quinn S J, *et al*. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(8): 1322-1328. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200970

[22] Wildi L M, Raynauld J P, Martel-Pelletier J, *et al*. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(6): 982-989. DOI: 10.1136/ard.2010.140848

(**收稿**:2015-11-04;**修回**:2015-12-02)

(编辑 汪勤俭)