

# 神经精神狼疮脑脊液细胞学特点

赵燕环 邵宇权 任海涛 钱敏 关鸿志 陈琳

**【摘要】 研究背景** 神经精神狼疮是系统性红斑狼疮累及中枢神经系统的严重并发症,缺乏特异性诊断方法。脑脊液细胞学检查对诊断中枢神经系统自身免疫性疾病具有重要价值,但目前尚缺乏这方面的研究报道,我们尝试对本组病例进行分析总结,以为临床提供一些参考。**方法** 对 76 例临床诊断明确且符合入组条件的神经精神狼疮患者进行脑脊液细胞学检查。**结果** 25 例患者脑脊液细胞学检查异常,16 例以淋巴细胞反应为主,其中 8 例同时伴有中性粒细胞比例轻度升高、9 例为淋巴细胞-中性粒细胞混合性炎症反应。24 例淋巴细胞激活并伴单核细胞激活,其中 17 例可见单核细胞异常吞噬现象,表现为单核细胞吞噬淋巴细胞、浆细胞和(或)红细胞等;17 例脑脊液中发现浆细胞。**结论** 神经精神狼疮的诊断基于临床、神经影像学 and 脑脊液检查等方法。其脑脊液细胞学呈现炎症反应和异常吞噬细胞,具有一定特点和诊断意义。

**【关键词】** 狼疮血管炎,中枢神经系统; 精神障碍; 脑脊髓液; 细胞学技术

## Cerebrospinal fluid cytology studies of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus

ZHAO Yan-huan, SHAO Yu-quan, REN Hai-tao, QIAN Min, GUAN Hong-zhi, CHEN Lin

Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: GUAN Hong-zhi (Email: guanhz@263.net)

**【Abstract】 Background** Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NP-SLE) is the central nervous system (CNS) involvement of systemic lupus erythematosus (SLE). The diagnosis of NP-SLE may be difficult due to the lack of specific biomarker. CNS cerebrospinal fluid (CSF) cytology is diagnostic significant to CNS autoimmune disease. This paper described the characteristics of CSF cytology and evaluated its diagnostic value in NP-SLE. **Methods** Seventy-six eligible patients with clear diagnosis of NP-SLE were collected for CSF cytological examinations. **Results** The CSF cytology findings of 25 cases in 76 were abnormal, among which 16 cases showed lymphocytic inflammatory reactions; 8 cases had slight increase of neutrophile granulocyte percent; 9 cases showed lymphocyte - neutrophile inflammation. Activated lymphocytes together with monocytes were present in 24 cases. Among those cases, abnormal endocytosis of monocytes, which presented as monocytes phagocytosing lymphocytes or plasmocytes, was shown in 17 cases; plasmocytes were found in 17 cases. **Conclusion** The diagnosis of NP-SLE is based on clinical, neuroimaging and CSF studies. Among these methods, the CSF cytology findings are quite useful in practice, since the CSF cytological inflammatory reactions, especially the presentation of abnormal phagocytes in CSF is typical in NP-SLE and indicates its vasculitic mechanism.

**【Key words】** Lupus vasculitis, central nervous system; Mental disorders; Cerebrospinal fluid; Cytological techniques

系统性红斑狼疮(SLE)为自身免疫性疾病,可累及全身多器官、多系统,合并的中枢神经系统损

害引起的神经精神狼疮(NP-SLE)是其严重并发症之一。目前对神经精神狼疮尚缺乏特异性的诊断方法,脑脊液检查对明确诊断有重要辅助作用<sup>[1]</sup>。脑脊液细胞学对中枢神经系统炎症,包括自身免疫性疾病具有一定的诊断价值。目前国内关于神经精神狼疮脑脊液细胞学研究的报道较少,笔者对北京协和医院收治的 76 例神经精神狼疮患者的脑脊液细胞学检查结果进行总结分析,以为临床提供一

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.02.009

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经内科 [邵宇权(现在浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科,邮政编码:310016)]

通讯作者:关鸿志(Email:guanhz@263.net)

些借鉴经验。

### 资料与方法

#### 一、临床资料

1. 诊断标准 凡符合以下条件的病例即为神经精神狼疮<sup>[2]</sup>: (1)符合 1982 年美国风湿病协会(ADA)制定的系统性红斑狼疮诊断标准。(2)临床表现有神经系统疾病的任意一种表现,包括精神异常、症状性癫痫发作、器质性脑病、局限性症状如横贯性脊髓炎、脑血管意外或运动障碍。(3)排除尿毒症、高血压、入组前 3 个月内使用过糖皮质激素类药物、全身或中枢神经系统感染及其他原因引起的神经精神症状。

2. 一般资料 选择 2002 年 1 月-2008 年 12 月在北京协和医院免疫科和儿科住院治疗且临床诊断明确的神经精神狼疮患者共 76 例,并经实验室和各项辅助检查排除系统性红斑狼疮并发感染等疾病。其中脑脊液细胞学检查阳性 25 例,男性 4 例,女性 21 例;年龄 14~55 岁,平均为 27.60 岁;首次出现中枢神经系统症状距系统性红斑狼疮发病时间为 0~120 个月,中位时间为 11 个月。其中 20 例患者于 2 年内出现系统性红斑狼疮症状,首发系统性红斑狼疮症状以头痛多见(10 例),其次分别为癫痫发作(8 例)、精神症状(6 例)、脑实质局灶性损害症状(3 例)和智力减退(2 例);影像学检查异常 10 例(图 1),主要表现为多发低密度病灶(CT, 2 例)或多

发异常信号影(MRI, 7 例),或颈髓的异常信号(MRI, 1 例)。

#### 二、脑脊液细胞学检测方法

所有入组患者均于入院 7 天内施行腰椎穿刺术,采集 0.50 ml 脑脊液加入脑脊液细胞沉淀器<sup>[3-4]</sup>, 4℃实验条件下自然沉淀、干燥,迈-格-姬(MGG)染色,光学显微镜下观察细胞分类和形态学改变,包括白细胞计数、淋巴细胞比例、单核细胞比例和中性粒细胞比例;激活淋巴细胞、激活单核细胞(包括各种激活形态如泡沫样细胞、吞噬细胞等)、浆细胞形态变化等。

### 结 果

本组 76 例患者中 25 例脑脊液细胞学检查结果显示分类异常或形态异常,均提示不同类型炎症反应。(1)炎症反应类型:16 例(64%)为淋巴细胞性炎症反应,其中 8 例同时伴有中性粒细胞比例轻微升高,中性粒细胞比例为 0.020~0.055(正常参考值:<0.01);9 例(36%)呈混合性炎症反应,以淋巴细胞反应为主,伴有中性粒细胞比例中度升高,为 0.05~0.30。(2)炎性细胞激活现象:25 例中 24 例(96%)脑脊液细胞学检查显示淋巴细胞激活;24 例(96%)单核细胞激活,其中 17 例(68%)显示存在单核细胞异常吞噬现象,可见单核细胞吞噬淋巴细胞、浆细胞和(或)红细胞等(图 2);17 例(68%)脑脊液中可见浆细胞。

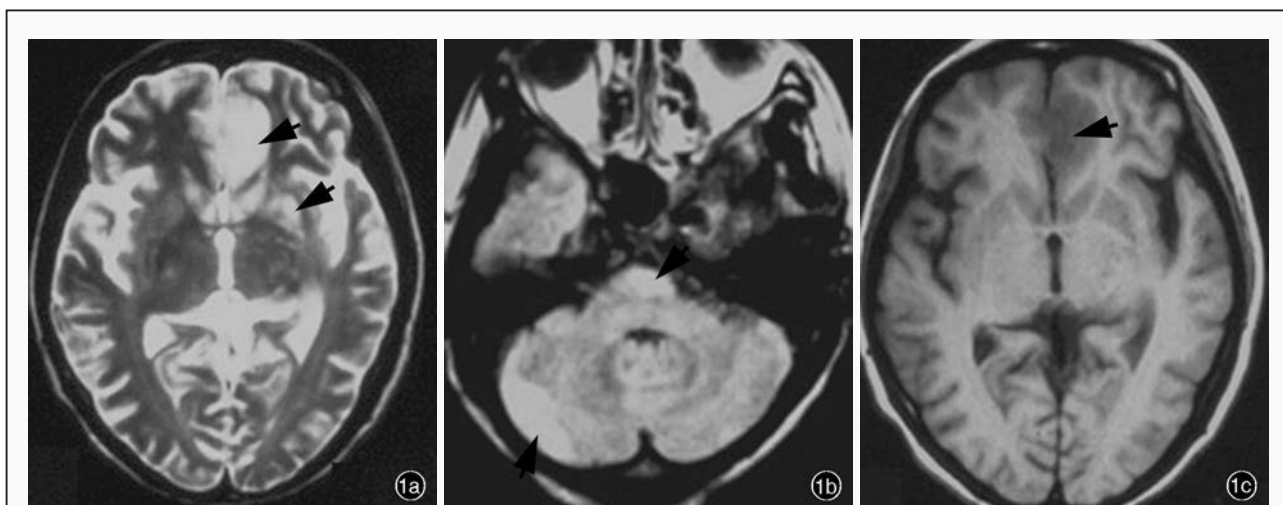


图 1 女性患者,35 岁。临床诊断为神经精神狼疮。头部 MRI 检查显示,脑内多发片状病灶(箭头所示),符合缺血性改变和系统性红斑狼疮小血管炎表现 1a 横断面 T<sub>2</sub>WI 扫描呈高信号 1b 横断面 FLAIR 序列表现为高信号 1c 横断面 T<sub>1</sub>WI 扫描呈低信号

Figure 1 The cranial MRI of a 35-year-old female with NP-SLE showed multiple lesions (arrows indicate), indicating ischemia and small vessel vasculitis. High-signal lesions on axial T<sub>2</sub>WI (Panel 1a). High-signal lesions on axial FLAIR (Panel 1b). Low-signal lesions on axial T<sub>1</sub>WI (Panel 1c)

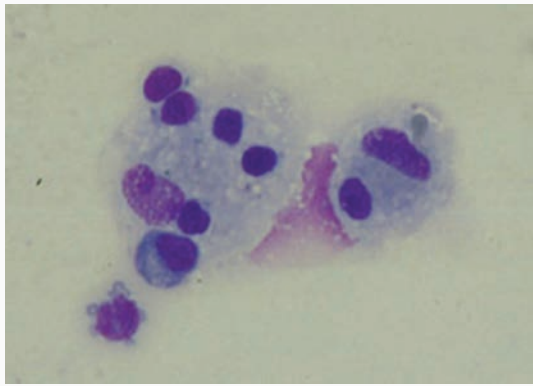


图2 神经精神狼疮脑脊液细胞学检查可见单核细胞激活和吞噬现象,单核细胞吞噬淋巴细胞和浆细胞等 MGG染色 ×400

Figure 2 CSF cytology of a patient with NP-SLE showed monocyte activations and endocytosis in which lymphocytes and even plasmocytes were endocytosed MGG staining ×400

## 讨 论

据文献报道,约有 1/4 以上的系统性红斑狼疮患者在病程中可出现神经精神狼疮,其病死率达 7%~19%,仅次于肾脏病变和继发性感染<sup>[1]</sup>。神经精神狼疮发病机制可能与免疫复合物沉积和血管炎等诸多因素有关,但目前尚无统一的诊断标准,亦缺乏特异性的生物学标志物。神经精神狼疮患者脑脊液异常以蛋白定量升高多见,占总病例数的 70%以上<sup>[1]</sup>。但值得注意的是,脑脊液蛋白定量升高一般仅提示系统性红斑狼疮损害,对自身免疫反应介导的系统性红斑狼疮炎症机制并无特异性。而脑脊液细胞学检查所见的炎症反应对诊断神经精神狼疮可能具有一定的机制特异性。正如 Jaeckle<sup>[5]</sup>指出的:神经精神狼疮患者系统性红斑狼疮炎症的本质,在未获得脑组织活检证据的情况下,脑脊液细胞学检查具有提示诊断的意义。

正常脑脊液细胞学检查仅见少量淋巴细胞和单核细胞,二者比例约为 3:2,如淋巴细胞比例升高和(或)出现激活淋巴细胞,则提示淋巴细胞性炎症。本组病例观察到的淋巴细胞性炎症,恰是神经精神狼疮临床最为常见的脑脊液细胞学改变。正常脑脊液中并不出现中性粒细胞,中性粒细胞的出现为活动性炎症、急性坏死或活动性血管炎的重要提示。以往有关神经精神狼疮脑脊液中性粒细胞比例升高的个案报道较少,仅 Abialmouna 等<sup>[6]</sup>报告 1 例系统性红斑狼疮并发出血性卒中患者脑脊液中

性粒细胞比例升高。在神经白塞综合征(NBS)等继发性系统性红斑狼疮血管炎患者中,脑脊液细胞学检查常可见中性粒细胞比例升高<sup>[7]</sup>。本组 25 例患者中 17 例脑脊液中中性粒细胞比例轻至中度升高,可能与其系统性红斑狼疮血管炎机制有关。浆细胞一般仅见于慢性炎症,浆细胞为抗体合成细胞,脑脊液中存在浆细胞提示体液免疫机制可能参与了系统性红斑狼疮的神经系统损害。

本组患者脑脊液细胞学的特殊改变为单核细胞激活现象,即单核细胞异常吞噬现象。一般的单核细胞吞噬现象包括蛛网膜下隙出血后的红细胞吞噬细胞、含铁血黄素吞噬细胞和颅脑创伤后的泡沫样吞噬细胞等。本组 25 例中 17 例可见单核细胞吞噬淋巴细胞、浆细胞和(或)红细胞等,甚至可以在一个单核吞噬细胞的胞质内见到以上三种细胞被同时吞噬。这一现象在我院实验室其他疾病的脑脊液细胞学中未曾见过<sup>[8]</sup>,我们认为这种细胞吞噬现象对诊断神经精神狼疮可能具有一定特异性,亦可能属于不典型的狼疮细胞。外周血狼疮细胞曾被作为诊断系统性红斑狼疮的依据之一,狼疮细胞源于变性的细胞核被单核细胞或中性粒细胞吞噬,有关脑脊液细胞学检出狼疮细胞,目前仅见个案报道<sup>[9]</sup>。Jaeckle<sup>[5]</sup>曾报告 1 例发生皮质盲的神经精神狼疮患者,其脑脊液细胞学检查显示单核细胞占优势,激活单核细胞比例约为 0.16。有研究显示,系统性红斑狼疮患者外周血单核细胞功能可发生显著异常变化,如 CD14 和人类白细胞抗原-DR(HLA-DR)表达水平降低,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )分泌增加等<sup>[10-11]</sup>。关于脑脊液单核细胞激活和异常吞噬现象对神经精神狼疮诊断的意义和病理学机制,尚有待进一步研究。

基于脑脊液细胞沉淀室法的脑脊液细胞学检查对系统性红斑狼疮炎症的阳性检出率高于常规脑脊液细胞计数(简称脑脊液常规)。本组患者脑脊液细胞学阳性检出率约 32.89%(25/76),而脑脊液常规提示白细胞计数增高( $>5 \times 10^6/L$ )者仅 9 例,阳性检出率为 11.84%(9/76)。脑脊液细胞学检查对系统性红斑狼疮炎症的敏感性高于脑脊液常规,究其原因可能有以下几点:(1)标本取样体积不同。脑脊液细胞学检查以脑脊液细胞沉淀器收集 0.50 ml 脑脊液进行细胞学观察,而脑脊液常规检查采用 0.50  $\mu$ l 细胞计数池(国外采用 3.20  $\mu$ l Fuchs-Rosenthal 细胞计数池)收集脑脊液,前者取样是后

者的 1000 倍,可降低取样误差。(2)染色方法不同。脑脊液细胞学检查采用 MGG 染色,为标准化的细胞染色方法,也用于外周血涂片和骨髓涂片的染色,而脑脊液常规检查不进行细胞染色,仅凭光学显微镜下折光性的细胞轮廓进行观察计数,且无法准确分类。(3)标本质量的影响。脑脊液离体后白细胞发生自溶,中性粒细胞和嗜酸性粒细胞因富含溶酶体更易自溶,室温下脑脊液离体 30 min 中性粒细胞即减少约 50%,因此我院实验室要求脑脊液细胞学标本即刻送检并处置。

神经精神狼疮是系统性红斑狼疮的严重并发症之一,目前缺少特异性诊断标志物和诊断标准。脑脊液细胞学检查可显示神经精神狼疮的系统性红斑狼疮炎症反应,且其敏感性高于脑脊液常规检查,因此对临床明确诊断具有一定意义。神经精神狼疮患者的脑脊液细胞学所呈现的不同炎症反应类型和异常吞噬现象,其组织病理学机制尚有待进一步研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Voss EV, Stangel M. Nervous system involvement of connective tissue disease: mechanisms and diagnostic approach. *Curr Opin Neurol*, 2012, 25:306-315.
- [2] Xu JZ, Huang LX, Wu XR, Liu YS, Lin L. Relationship between spectrum of neuropsychiatric lupus erythematosus and long term outcome. *Zhonghua Feng Shi Bing Xue Za Zhi*, 2003, 7:659-662.[许杰州, 黄林喜, 吴贤仁, 刘元生, 林玲. 神经精神狼疮的临床分型及其预后. *中华风湿病学杂志*, 2003, 7:659-662.]
- [3] Su XC, Kong FY. Clinical cerebrospinal fluid cytology in neurological diseases. Beijing: People's Military Medical Press, 2001: 34-36.[粟秀初, 孔繁元. 神经系统临床脑脊液细胞学. 北京: 人民军医出版社, 2001: 34-36.]
- [4] Su XC. The influencing factors in further development of domestic centrifugated slide cerebrospinal fluid cytological examination. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:486-488.[粟秀初. 影响玻片离心沉淀法脑脊液细胞学检查进一步推广的若干因素. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:486-488.]
- [5] Jaeckle KA. Cerebrospinal fluid cytomorphology in systemic lupus erythematosus with Anton's syndrome. *Acta Cytol*, 1982, 26:532-536.
- [6] Abialmouna J, Shoemaker DW, Pullicino PM, Baer AN. Marked cerebrospinal fluid pleocytosis in systemic lupus erythematosus related cerebral ischemia. *J Rheumatol*, 1992, 19:626-629.
- [7] Guan HZ, Chen L, Wu QJ, Wang JM, Zhu YC, Ren HT, Cui LY. A clinical and cerebrospinal fluid cytology study of neuro-Becet syndrome. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2012, 19:1-4.[关鸿志, 陈琳, 吴庆军, 王建明, 朱以诚, 任海涛, 崔丽英. 神经白塞综合征的临床和脑脊液细胞学特点. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2012, 19: 1-4.]
- [8] Guan HZ, Wang CH, Guo YP, Chen L, Ren HT, Zhao YH. Specific findings in cerebrospinal fluid cytology. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2004, 37:65-67.[关鸿志, 王长华, 郭玉璞, 陈琳, 任海涛, 赵燕环. 脑脊液细胞学检查的特异性发现. *中华神经科杂志*, 2004, 37:65-67.]
- [9] Yang XB, Yuan MX, He JY. Cerebrospinal fluid cytology findings in lupus encephalopathy. *Nao Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 17:68.[杨小彬, 袁明霞, 何俊琪. 狼疮性脑病的脑脊液细胞学表现. *脑与神经疾病杂志*, 2009, 17:68.]
- [10] Steinbach F, Henke F, Krause B, Thiele B, Burmester GR, Hiepe F. Monocytes from systemic lupus erythematosus patients are severely altered in phenotype and lineage flexibility. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59:283-288.
- [11] Joo H, Coquery C, Xue Y, Gayet I, Dillon SR, Punaro M, Zurawski G, Banchereau J, Pascual V, Oh S. Serum from patients with SLE instructs monocytes to promote IgG and IgA plasmablast differentiation. *J Exp Med*, 2012, 209:1335-1348.

(收稿日期:2012-10-19)

## 《Cottrell and Young's 神经外科麻醉学》(第 5 版)出版

由神经外科麻醉领域著名专家 James E. Cottrell、William L. Young 主编,首都医科大学附属北京天坛医院韩如泉、周建新主译的《Cottrell and Young's 神经外科麻醉学》(第 5 版)已于 2012 年 10 月由人民卫生出版社出版发行。

该书是神经外科麻醉领域中非常重要的经典著作,作为神经外科麻醉的重要参考书目,本书风格新颖、内容详实、重点突出,临床实用性强,非常适合临床神经外科麻醉医师使用,也是神经外科医师的重要参考书目。该书结构合理,章节内容安排循序渐进。第一章介绍了神经元代谢和损伤的分子基础,第二章至第五章介绍了中枢神经系统生理,第六至第八章介绍神经外科麻醉的影像学基础,术中神经电生理监测,以及经颅多普勒超声的应用。第九至第十八章阐述了神经外科麻醉的具体问题。第十九至第二十三章介绍“亚学科的神经外科麻醉”,包括儿科、产科、神经重症以及神经创伤麻醉。第二十四和第二十五章介绍了神经外科麻醉中的伦理问题和未来发展方向。该书还包含大量的表格、数据和图表对重要概念加以解释,其中增加了许多非常重要的概念,如“化学性脑牵开器”、“腺苷心脏骤停用于动脉瘤手术”、以及“术中介入导管血管造影和吲哚菁绿视频血管造影”,反映了该领域中监测与治疗技术的进展。

全国各大书店均有销售,定价 139 元。邮购地址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号世界医药图书大厦 B 座人民卫生出版社邮购部。邮政编码:100021。邮购电话:(010) 67605754,59787584。