

腦脊液細胞學檢查在中樞神經系統疾病診療中的應用簡介

粟秀初 趙鋼 楊毅寧 鄧豔春

Acta Neurol Taiwan 2006;15:143-148

腦脊液細胞檢查雖已開展了近百餘年，由於細胞收集器和方法上的缺陷，其前半個多世紀一直只能進行簡單的細胞計數和分類，遠不能滿足臨床上的需要。直至國外 Sayk (1954) 和 Watson (1966) 等相繼發明了“玻片細胞沈澱法”和“細胞玻片離心沈澱法”後，才促進了此項檢查的不斷改進，並發展成為當今的一門新興學科-腦脊液細胞學^(1,2)。

國內南京醫大候熙德教授 (1962) 率先將該項檢查和方法引入國內，並出版專著 (1986)⁽³⁾。我室於 1981 年研製成功國產化並獲得國家專利 (編號 ZL 93 2 18034.8) 的“FMMU-5 型微型腦脊液細胞玻片離心沈澱器”(圖一)⁽⁴⁾，相繼出版有關圖譜和專著 (1988)^(5,6)；1985 年在西安主持召開了第一次民間腦脊液細胞學學術會議，並即席組建了全國性的腦脊液細胞學民間協作組，並獲准編發“腦脊液細胞學信息”季刊 (內部發行)；1991 年經批准組建了中華醫學會神經科學會腦脊液細胞學組，先後共召集多次全國性的學術交流會議，促進國內此項檢查的推廣和發展，現已被國內多數醫療單位列為一項常規臨床檢查內容，同時還在不同地區逐步推廣到尿液、胸腹腔液、中耳液、眼前房液、關節液、心包液、前列腺液和羊水等多方面的細胞學檢查，也發揮一定的臨床診療效用。

應用本室腦脊液細胞沈澱器一次送檢只需 0.5-

1.0ml 腦脊液，即能收集到足夠 (回收率達 80.5%) 而完整 (完整率達 99.9%) 的腦脊液細胞，並可回收腦脊液和避免對周圍環境的污染。從 1988 年起我們將臨檢中多餘的腦脊液標本存放在低溫冰箱內進行冰凍以備今後應用 (現已建成腦脊液標本庫一座，收集標本約 30,000 多萬份以上)。腦脊液細胞貼片牢靠、分佈均勻和透光度好，經瑞-姬氏常規染色和有關特殊染色後可在 1,000-1,500 倍或以上的光學或電視顯微鏡下進行逐個細胞的辨認和照相⁽⁴⁾，為多種中樞神經系統疾病的診療提供幫助，現將本室部分腦脊液細胞學臨檢常規工作簡介如下。



圖一. 微型細胞沈澱器

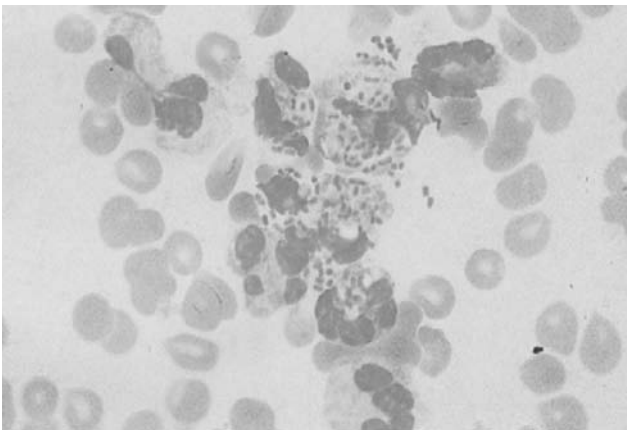
全軍神經科學研究所腦脊液細胞學研究室；第四軍醫大學西京醫院神經內科腦脊液細胞學檢查室；陝西省西安市
受文日期：2006 年 1 月 17 日。
修改及接受日期：2006 年 1 月 25 日。

通訊作者：粟秀初醫師，全軍神經科學研究所腦脊液細胞學研究室，陝西，中國。

一、在中樞神經系統感染性疾病診療中的應用⁽⁵⁻⁶⁾

(一) 細菌性腦膜、腦炎

1. 滲出期：此期腦脊液細胞總數常可達數千至近萬/mm³，以嗜中性粒細胞的明顯增多（正常腦脊液的細胞總數為 0-5/mm³，小淋巴細胞占 60-70%，一般單核細胞占 30-40%）（圖二），伴有少量大淋巴樣細胞、漿細胞和大單核細胞。嗜中性粒細胞可占白細胞總數的 90% 或更高，早期以年幼的幹狀細胞為主，且很快演變成分葉粒細胞，這類細胞具有很強的吞噬作用，故在其胞漿內外常見到相應的致病菌。在致病菌的作用下有些嗜中性粒細胞的胞體變小、染色變灰，核染色質濃密且失去原有結構而呈塊狀，胞漿渾濁、顆粒消失，胞體破碎溶解、輪廓模糊不清而演變成膿細胞。根據上述細胞學特點臨床不易漏診，且可根據致病菌的特徵還可作出定性診斷。
2. 增殖期：此期腦脊液細胞總數以及嗜中性粒細胞數量應逐漸下降，伴有漿細胞和激活的單核細胞增多為主。嗜中性粒細胞的胞核分葉增多、緻密和逐漸處於老化狀態，代之以激活漿細胞（胞漿內有較多空泡）和單核細胞以及巨噬細胞



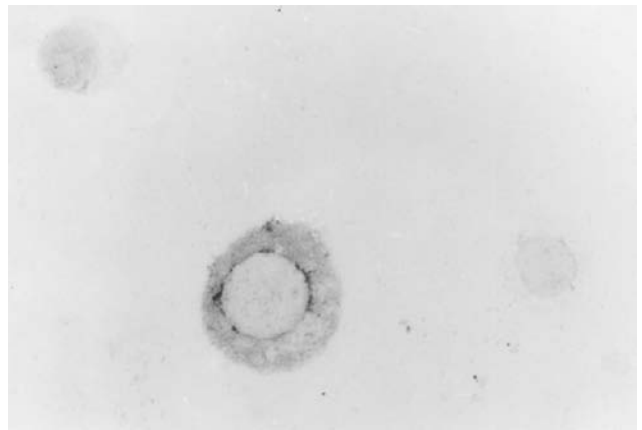
圖二 嗜中性粒細胞增多和細菌

的增多，前者分泌抗體直接殺傷細菌，後者對細菌、衰老和破碎的其他細胞進行吞噬，提示病人的免疫功能增強和病情好轉；否則提示療效欠佳，須及時調整抗生素劑量或改換其他品種。

3. 修復期：如病情進一步好轉即可進入修復期。此期腦脊液細胞總數應進一步下降或接近正常，嗜中性粒細胞、漿細胞和巨噬細胞明顯減少和漸趨消失，最後出現正常小淋巴細胞和一般單核細胞的計數及其比例正常化，提示病情康復。反之提示病情的加重或復發，而須進一步加強診治。
4. 慢性期：以上述嗜中性粒細胞、漿細胞、激活的淋巴細胞和單核細胞的並存為其主要表現。

(二) 病毒性腦膜、嗜中性粒細胞腦炎

腦脊液細胞總數常在數百或近 1,000/mm³ 以內，以淋巴類細胞增多（可占白細胞總數的 80-90% 或更多）為主。病發早期也可出現少量嗜中性粒細胞，但 1-2 天內即被小、中淋巴細胞和胞漿著色較深的激活淋巴細胞所替代。病情好轉即可見激活淋巴細胞減少，正常小淋巴細胞和一般單核細胞增多，當後二者的計數及其比例正常時即提示病情的康復；反之提示病情



圖三 腦病毒抗原陽性細胞

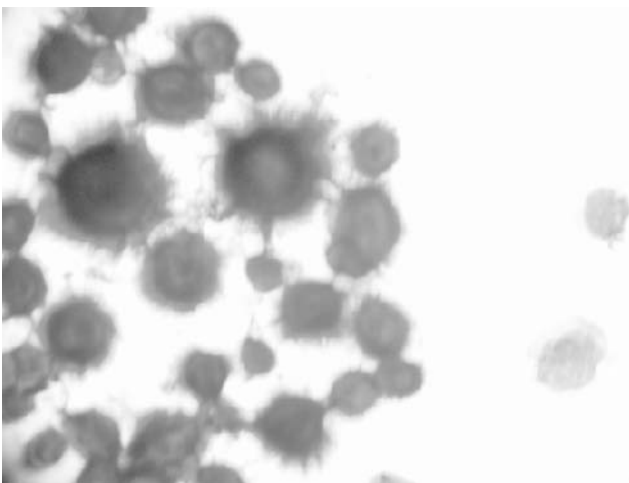
加重或復發。此外，還可透過特殊染色法，對病毒進行定性診斷。（圖三）

（三）結核性腦膜、腦炎

腦脊液細胞總數少有 $>1,000/\text{mm}^3$ 或以上者。整個病程多以嗜中性粒細胞、激活淋巴細胞和漿細胞的並存為主。如病情好轉，可見嗜中性粒細胞下降，但一般較細菌性感染為快，較病毒性感染為慢。由於結核感染的特性，細胞學的整體正常化過程一般甚慢。如上述嗜中性粒細胞等病理細胞的增多或再現，提示病情加重或復發。

（四）霉菌性腦膜、腦炎

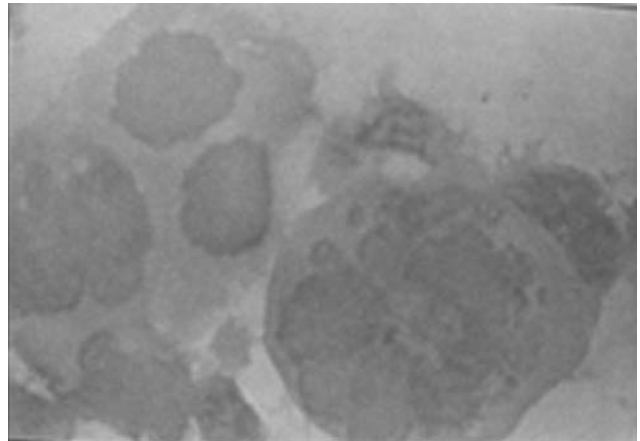
臨床上以新型隱球菌性感染最常見。其腦脊液細胞學特點常與結核性感染相似，有時甚至難以區別。但在細胞外常易出現成堆的大小不一、染色深藍、周邊帶有較多毛刺的星狀新型隱球菌菌體（圖四），部分菌體還可出現芽孢，據此一般很難漏診。經有效治療後，新型隱球菌的數量和病理細胞應逐漸減少和消失，當正常小淋巴細胞和一般單核細胞的計數及其比例正常時，即提示病情的康復；反之提示病情加重或復發。



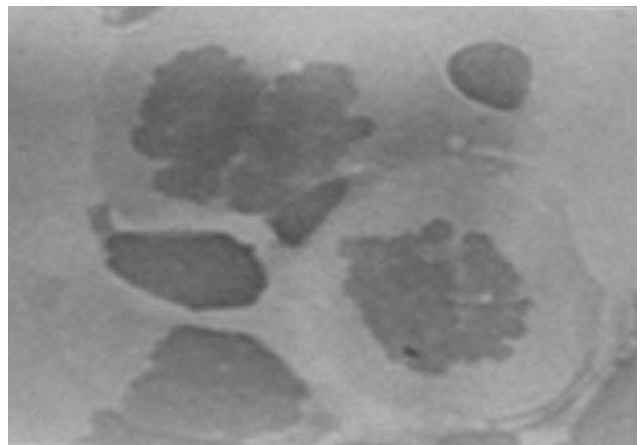
圖四 成堆的星狀隱球菌菌體

二、在中樞神經系統腫瘤診療中的應用

腦脊液中的腫瘤細胞，特別是惡性瘤細胞常有胞體、胞核增大，核漿比例失調，著色較深或很深；核和核仁數目增多變大和形態不一；細胞有絲分裂活躍，並常成團、成簇或成花瓣樣、腺管狀排列和胞膜界限不清等特點而易辨認⁷⁻¹¹⁾（圖五～六），需要時還可通過熒光等其他特殊染色協助確認⁹⁾。由於解剖和病理上的原因，本室原發腫瘤（髓母細胞瘤除外）的陽性率較低（ $<25\%$ 、有些病例可呈陰性），腦轉移癌和腦膜癌病的陽性率可達 75% ¹¹⁾。為中樞神經系統腫瘤的診斷、療效評估和復發預報等提供可能，為顱腦影像學檢查的病因診斷提供補充，並把腦轉移癌和腦膜癌病的確診從既往的術後



圖五 星形細胞瘤瘤細胞（手術證實）

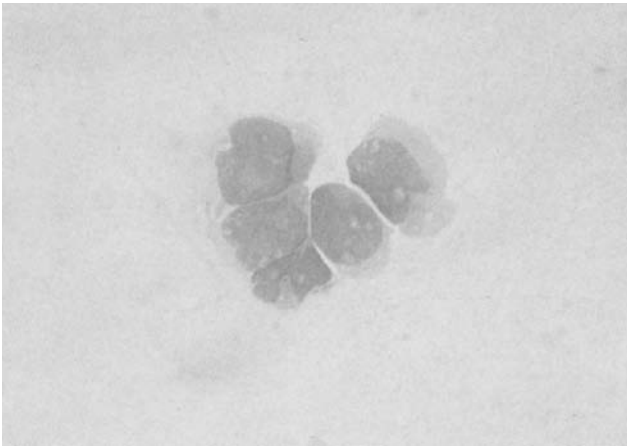


圖六 腦膜癌病瘤細胞（性質待定）

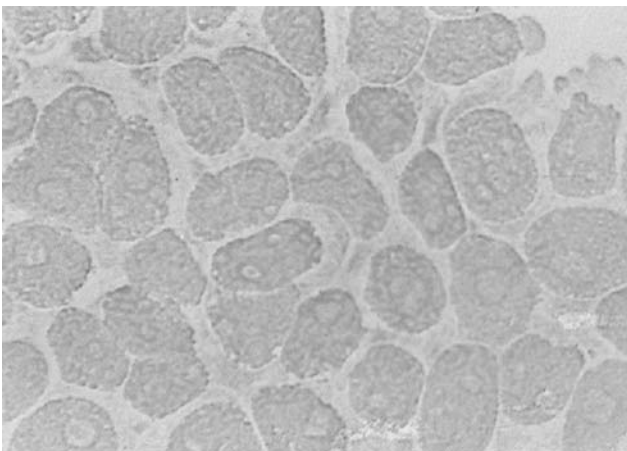
或死後病理診斷提高到術前或生前即能作出臨床確診的新水平。再中樞神經系統腫瘤病例的腦脊液糖含量有時可有降低，特別是在無條件進行腦脊液細胞學檢查的基層單位，常把腦膜癌病誤診為腦膜炎的事例並不少見，值得注意。

三、在中樞神經系統白血病和淋巴瘤診療中的應用

腦脊液中的瘤細胞特徵與外周原發白血病和淋巴瘤細胞基本相同而易辨認⁽¹²⁻¹³⁾（圖七~八）。但淋巴瘤細胞應注意與激活的淋巴細胞相區別，前者的胞核不規則，核仁大而明顯，胞漿中常見較多空泡，而後者不應有這些惡性的細胞徵象。一旦在腦脊液中發現白血病細胞（本室陽性率可達 82.90%）



圖七. 淋巴白血病細胞

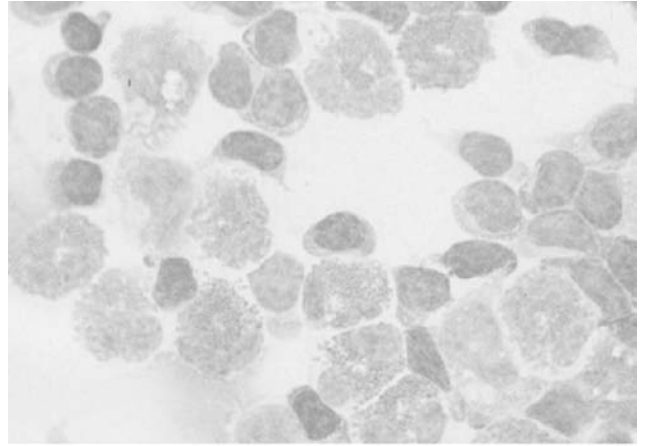


圖八. 淋巴瘤細胞

或淋巴瘤細胞實為其診斷的可靠依據。故本檢查對中樞神經系統白血病和淋巴瘤的診斷、復發、椎管內需否應用化療以及其療效評價等均具有重要實用價值，特別是對那些缺乏周圍白血病和淋巴瘤症狀的中樞神經系統白血病和淋巴瘤的診療更具有重要意義。

四、在腦寄生蟲病診療中的應用

寄生蟲常被視為一種巨大而複雜的醣蛋白複合抗原，因此進入人體中樞神經系統後，即可刺激參與免疫功能較強的嗜酸性粒細胞增生（本室參考值為正常人低於 1%，小兒可達 4%），故其腦脊液細胞學特點以嗜酸性粒細胞增多為主⁽¹⁴⁻¹⁵⁾（圖九），一般多



圖九. 嗜酸性粒細胞增多



圖十. 成堆的弓形蟲滋養體

在 4%-10%，最高可達 60% 或更高（如服用糖皮質激素等相應藥物可使其下降）。本室最常見的腦囊蟲病的符合率為 85.6%，與經證實為非腦寄生蟲病者的陰性率為 95.5%。在寄生蟲入侵的急性期也可伴有不同數量的嗜中性粒細胞，但一般持續時間不長。故本檢查對腦寄生蟲的助診，以及病情估計、療效評價和再次感染的預報等均有一定意義。特別是對某些原因未明的顱內壓增高、偏癱失語和癲癇發作等病人的病因診斷具有參考價值。如在檢查中同時發現弓形蟲滋養體（圖十）等寄生蟲時，更可提供病因診斷。

五、在腦血管病診療中的應用

因出血性腦血管病的血液一旦破入腦蛛網膜下腔時，鏡下除可見到大量新舊紅細胞外，還可見到以嗜中性粒細胞為主的白細胞增多（病後 24 小時內達高峰，48 小時內趨於消退，對診斷意義不大），和為清除紅細胞及其分解產物的激活單核細胞以及吞噬細胞等免疫活性細胞。其中又以吞噬紅細胞、含鐵血黃素和膽紅質的吞噬細胞更具有診斷意義（圖十一～十二）⁽¹⁶⁻¹⁷⁾，一般多分別於出血後 1-3 天內、3-5 天後和 7-10 天後相繼出現。如在吞噬細胞胞漿內外不再見新鮮紅細胞的出現或增多提示出血已止，反之提示出血未止或復發出血。故根據腦脊液中吞噬細胞的有無、胞漿內被吞噬物的種類及其狀

態，可估測出血的時間、出血是否停止和有無再出血，對出血性腦血管病的臨診和法醫工作，特別是對現時尚缺少影像學檢查手段的基層醫療單位具有一定助益。

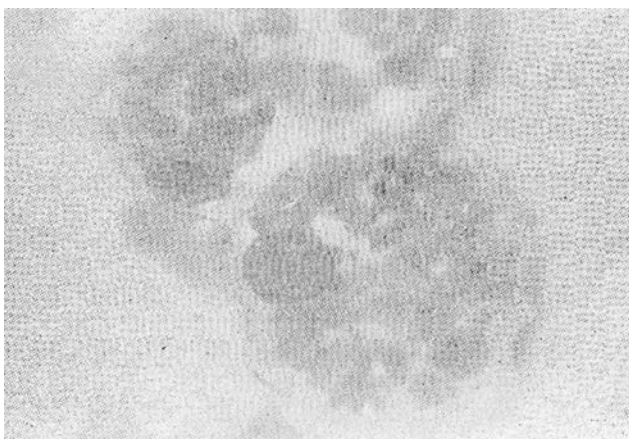
缺血性腦血管病除偶見少量紅細胞外，一般常不見有腦脊液細胞學方面的異常，而與出血性腦血管病有別，但應注意與包裹性腦出血進行鑑別，需要時可透過 CT 等影像學檢查協助確診。

六、在病理性和穿刺誤傷性血性腦脊液鑑別中的應用

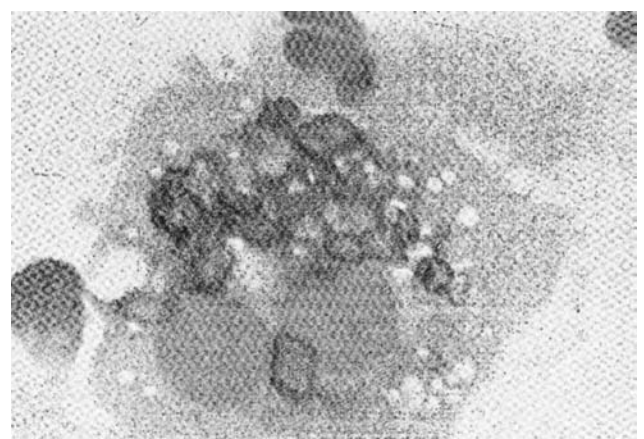
如既往從未進行過腰穿，而在立即送檢的新鮮血性腦脊液中出現上述吞噬細胞，則應考慮為病理性出血。因在穿刺誤傷性血性腦脊液中，從時間上不可能從病理過程也來不及形成像腦出血病人那樣的吞噬細胞⁽¹³⁻¹⁴⁾，故對二者的鑑別具有重要意義，且較以往臨診中所習用的方法更為準確和可靠。

七、在中樞神經系統免疫功能評估中的應用

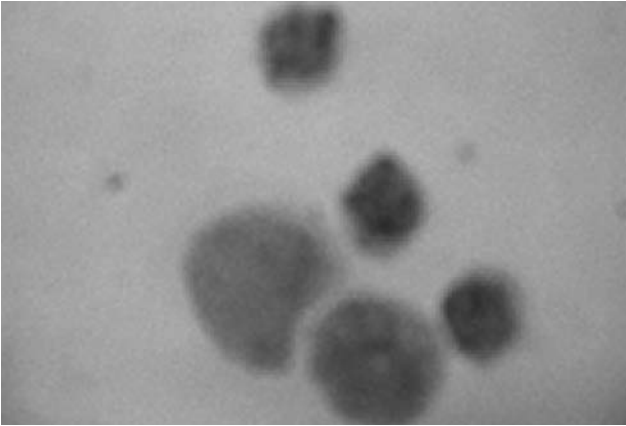
中樞神經系統的細胞免疫反應常僅反映於腦脊液中，因而對腦脊液免疫細胞成分的分析便成為評價中樞神經系統免疫功能的重要途徑之一。本室通過 α -非特异性酯酶活性染色法⁽¹⁸⁾，可在成熟淋巴細胞胞漿酯酶處出現緻密而侷限的一至數個粒狀棕黃色沈澱物（陽性細胞）（圖十三），正常人的陽性率



圖十一. 紅細胞和含鐵血黃素吞噬細胞



圖十二. 膽紅質吞噬細胞



圖十三. α -非特異性酯酶活性細胞

參考值為 $52.0\% \pm 10.72\%$ ，免疫功能低下者的陽性率下降；反之提示細胞免疫功能亢進。此法簡便易行，對中樞神經系統疾病病人的細胞免疫功能的快速檢測和評估、免疫製劑的臨床選用（輔助劑還是抑制劑）及其療效評價均具有一定的臨床實用價值。需要時還可根據病情需要進行更詳細的 CD^+3 、 CD^+4 和 CD^+8 等 T 淋巴細胞亞群的檢查。

參考文獻

1. Kolmel HW. Atlas of cerebrospinal fluid cells. Springer. New York, 1977.
2. Rosenthal DL. Cytology of the central nervous system. Karger. New York, 1984.
3. 候熙德，周善仁。臨床腦脊液細胞學。江蘇：科學技術出版社，1986。
4. 粟秀初，樓玉珍。腦脊液細胞玻片離心沈澱儀的改進及其使用價值。中國神經精神疾病雜誌。1981;7:256-7。
5. 粟秀初，孔繁元。實用腦脊液細胞學彩色圖譜。第一版，1988；第二版，1996。北京：人民軍醫出版社。
6. 粟秀初，孔繁元。神經系統臨床腦脊液細胞學。2001。北京：人民軍醫出版社。
7. 粟秀初，樓玉珍，楊毅寧。腦瘤病人的腦脊液細胞學檢查。陝西醫學雜誌。1988;17:3-4。
8. 粟秀初，楊毅寧。33例腦瘤病人的腦脊液細胞學檢查。新醫學。1992:237-8。
9. 粟秀初，樓玉珍，楊毅寧。腦脊液細胞熒光顯微檢查技術的初步介紹。中華神經精神科雜誌。1986;19:16-7。
10. 粟秀初，樓玉珍，楊毅寧。腦瘤病人的腦脊液嗜酸性粒細胞檢查及其臨床意義。中風與神經疾病雜誌。1987;(4):196-19。
11. 粟秀初，樓玉珍，楊毅寧。腦脊液細胞學檢查對中樞神經系統轉移癌的診斷價值。中華神經精神科雜誌。1990;23:391。
12. 粟秀初，樓玉珍，楊毅寧。白血病患者腦脊液細胞學檢查意義的初步介紹。中華神經精神科雜誌。1987;20:184。
13. 粟秀初，樓玉珍，楊毅寧。腦脊液細胞學檢查對兒童中樞神經系統白血病的診斷意義。腦電圖學與神經精神疾病雜誌。1989;11:214-5。
14. 粟秀初，樓玉珍，楊毅寧。腦脊液嗜酸性粒細胞的檢查及其臨床意義。中華神經精神科雜誌。1984;17:226-7。
15. 粟秀初，樓玉珍，楊毅寧。37例腦囊蟲病的腦脊液細胞學檢查。中國神經精神疾病雜誌。1986;12:246-7。
16. 粟秀初，樓玉珍。腦脊液細胞學檢查對腦出血病人的診斷與監護價值。腦電圖學與神經精神疾病雜誌。1987;9:14-5。
17. 粟秀初。腦脊液細胞學檢查對出血性腦血管病的臨診價值。中風與神經疾病雜誌。1987;19:251-2。
18. 粟秀初，樓玉珍。腦脊液淋巴細胞非特異性酯酶活性的觀察及其臨床價值的初步介紹。中華神經精神科雜誌。1984;17:256-7。