

· 综述 ·

原发中枢神经系统淋巴瘤诊治进展

赵苗苗, 徐 卫*

南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210029

[摘要] 原发中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是一种罕见的侵袭性结外非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL),通常局限于大脑、眼睛、脊髓或软脑膜而无全身性受累。PCNSL的诊断、治疗和预后与其他类型NHL不同。传统治疗方法如手术、全脑放疗、以大剂量甲氨蝶呤为基础的化疗以及利妥昔单抗等,虽然初始缓解率较高,但缓解持续时间短、复发率高、神经系统不良反应较大,总体生存期短。此外,对于复发/难治PCNSL,传统治疗方法效果并不能令人满意,因此,寻找更加有效、持续时间更长的治疗方法便成了当务之急。目前,随着淋巴瘤分子机制研究不断加深、免疫治疗药物及手段的不断发展,新的治疗方法包括布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)抑制剂、程序性死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂和免疫调节剂等为PCNSL的治疗带来曙光。

[关键词] 原发性中枢神经系统淋巴瘤;伊布替尼;来那度胺;PD-1抑制剂;CAR-T免疫疗法

[中图分类号] R733.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)12-1879-06

doi:10.7655/NYDXBNS20201228

Progress in diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma

ZHAO Miaomiao, XU Wei*

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare and aggressive extranodal non-Hodgkin lymphoma (NHL), which is usually confined to the brain, eyes, spinal cord or leptomeninges without systemic involvement. The diagnosis, treatment and prognosis of PCNSL are different from other types of NHL. Traditional treatment methods, such as surgery, whole brain radiotherapy, chemotherapy based on high dose methotrexate and rituximab, can lead to high initial response rate, but the duration of response is short, the recurrence rate is high, the neurotoxicity are large, and the overall survival period is poor. In addition, the effect of traditional treatment for recurrent/refractory PCNSL patients is not satisfactory, so it is urgent to find a more effective and longer lasting treatment. At present, with the development of the research on the molecular mechanism and the immunotherapies, novel treatments, including Burton tyrosine kinase (BTK) inhibitors, programmed cell death protein 1 (PD - 1) inhibitors and immunomodulators, bring new light to PCNSL patients.

[Key words] primary central nervous system lymphoma; ibrutinib; lenalidomide; PD-1 inhibitor; CAR-T immunotherapy

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(12): 1879-1884]

原发中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是一种罕见的侵袭性结外非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL),通常局限于大脑、眼睛、脊髓或软脑膜而无全身性受累。PCNSL发病率为0.44/100 000人,占所

有原发中枢神经系统(central nervous system, CNS)肿瘤的2%左右,诊断时的中位年龄为65岁。自2000年以来,PCNSL的发病率总体上有所上升,尤其是老年人^[1]。

1 临床特点及诊断

PCNSL患者最常见的临床表现是非特异性神经认知功能障碍,较少表现为局灶性神经系统体征

[基金项目] 国家自然科学基金(81770166)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xuwei0484@jssph.org.cn

或症状。大多数为单发病灶,多病灶仅为20%~40%。最常见病灶部位为幕上和脑室周围。由于病灶细胞密集,在未增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)中病变主要表现为等密度或高密度,并可以通过增强的方式来与其他脑部肿瘤,如胶质瘤和脑转移肿瘤^[2]相鉴别。PCNSL诊断最敏感的成像方式为核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI),对比度均匀增强,边界清晰,非增强性病变更少见,病灶周围常见血管源性水肿^[3]。T2加权上的低信号和弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)上的扩散受限也是PCNSL的特征,这可通过细胞紧密压缩所致的高细胞性和高核浆比来解释^[4],这些特征有助于PCNSL和多发性脑胶质瘤相鉴别^[5]。PCNSL累及脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)和眼分别占15%~20%和5%~20%,罕见CSF、原发性软脑膜淋巴瘤或原发性玻璃体视网膜淋巴瘤等孤立性受累。眼部受累的症状包括眼痛、视物模糊和眼前漂浮物^[6]。如果没有禁忌证,应行腰椎穿刺进行CSF分析。如果不能进行脑部病变活检,且在裂隙灯检查时怀疑眼部受累,可以进行诊断性玻璃体切除术。CSF和玻璃体标本应使用流式细胞术(flow cytometry, FCM)、细胞学和免疫球蛋白重链(immunoglobulin heavy chain, IGH)重排进行评估。约7.1%的初诊PCNSL患者CSF细胞学阳性^[7],FCM与细胞学联合使用可以提高PCNSL诊断准确率^[8]。尽管如此,颅内肿块的立体定向活检仍然是诊断PCNSL最常用的方法。

此外,PCNSL的诊断还需排除神经系统外疾病。据报道,最初认为是PCNSL的患者中,有8%的患者有全身疾病的证据^[9]。正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography computed tomography, PET-CT)对于区分PCNSL和其他脑部肿瘤准确性较高,并且检测全身疾病比胸、腹和盆腔CT更敏感^[10]。约3%的原发睾丸淋巴瘤(primary testicular lymphoma, PTL)患者在诊断时已有CNS受累,因此,应对所有诊断PCNSL的男性进行睾丸超声或CT检查^[11]。

2 预后模型、疗效评估和随访

PCNSL已建立两种预后积分模型^[12-13]。纪念斯隆-凯特林癌症中心的预后模型根据年龄和卡氏评分(KPS)分为3组^[12]。国际结外淋巴瘤研究组(IELSG)选择5个变量作为预后不良的独立预测因子:美国东部肿瘤协作组体能状态(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)>1、年龄>60岁、血清乳酸脱氢酶(LDH)水平升高、CSF蛋白浓度升高和肿瘤涉及大脑深部区域,满足这些不利因素0~1、2~3或4~5点的患者2年总生存(overall survival, OS)率分别为80%、48%和15%^[13]。

国际PCNSL协作组(IPCG)建立了疗效评估标准,评估包括所有累及的部位(脑、CSF和眼)和糖皮质激素剂量。增强MRI是评估脑或脊髓肿瘤病变的标准检查。当累及软脑膜和眼或有相关临床表现时,需行CSF和眼科评估^[9]。IPCG定义的疗效评估标准如表1所示。

表1 国际原发中枢神经系统淋巴瘤协作组疗效评估标准

Table 1 Response assessment of PCNSL from the ZPCG

疗效	脑影像学检查	皮质类激素剂量	眼科检查	脑脊液细胞学
完全缓解	没有增强病灶	没有	正常	阴性
未证实的完全缓解	没有增强病灶	任何	正常	阴性
	极小的异常	任何	轻微视网膜色素上皮异常	阴性
部分缓解	增强病灶减少50%	无关	正常或者轻微视网膜色素上皮异常	阴性
	没有增强病灶	无关	玻璃体或视网膜浸润减少	持续不变或可疑阳性
疾病稳定	增强病灶减少25%	无关	复发或者新病灶	复发或者阳性
疾病进展		除外上诉情况的所有病例		

大多数复发在治疗结束后5年内。然而,由于晚期复发的存在,建议治疗结束后继续随访10年。第1~2年每3个月1次,第3~5年每半年1次,第5~10年每年1次。每次随访应评估病史、体格检查、认知功能、头颅增强MRI,如有MRI禁忌证,则行增强CT。此外,如患者有临床症状,则可选择评估眼科

检查及脑脊液分析。

3 传统治疗

3.1 手术

鉴于PCNSL的多灶性,手术切除不是治疗PCNSL的标准治疗方法。但是,对于单个病灶、急

性症状或脑疝的患者可能受益于肿瘤切除^[14-15]。

3.2 全脑放疗(whole-brain radiotherapy, WBRT)

PCNSL对放射治疗敏感,但WBRT不能充分控制疾病、缺乏持久疗效,且存在神经毒性风险,因此不作为初诊PCNSL患者常规推荐的治疗方法。此外,WBRT与全身化疗联合使用还会增加神经毒性风险,但是WBRT仍然是化疗禁忌患者的可选方案,也可以作为难治或复发(refractory and relapsed, R/R)患者的挽救治疗^[16]。

3.3 以大剂量甲氨蝶呤(high-dose methotrexate, HD-MTX)为基础的化疗

HD-MTX(3~8 mg/m²)与其他化疗药物或WBRT联合是最有效的初诊PCNSL的治疗方法。甲氨蝶呤(MTX)至少需要3 mg/m²且在24 h之内给药才能在脑实质和脑脊液中达到足够的治疗浓度,并且在与WBRT联合治疗时可取得更持久的治疗效果,但相应的神经毒性风险更高^[17-18]。

3.4 鞘内化疗

对于常规治疗的PCNSL患者进行鞘内注射MTX可以明显改善生存,此外,有无CSF淋巴瘤播散对于鞘内注射MTX治疗效果没有显著影响^[19]。因此,鞘内MTX化疗目前是PCNSL患者有效的辅助治疗。

3.5 利妥昔单抗(rituximab, RTX)

RTX是一种靶向CD20抗原的嵌合单克隆抗体,将其以375~800 mg/m²的剂量加入各种治疗方案中以研究其效果,结果发现RTX CSF渗透率很低,是血清浓度的0.1%~4.4%。但在使用RTX单药治疗复发的PCNSL患者中观察到影像学缓解^[20]。此外研究证明,与不含RTX的化疗方案相比,包含RTX在内的诱导方案的完全缓解(complete response, CR)率更高^[21]。

4 新疗法

4.1 伊布替尼(Ibrutinib)

传统治疗方法虽然缓解率较高,但是持续时间短。超过90%的原发CNS弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)病例更类似于DLBCL的ABC亚型,并且高度依赖于B细胞受体(B-cell receptor, BCR)转导信号。Ibrutinib是一种在CNS分布良好的小分子药物,其与布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)永久结合,抑制BCR信号转导,是一种有前景的治疗PCNSL的药物。在一项Ibrutinib单药(560 mg/d)对于复发/难治PCNSL

及原发玻璃体视网膜淋巴瘤(primary vitreo retinal lymphoma, PVRL)治疗效果的前瞻性、多中心Ⅱ期研究中,共纳入52例患者,治疗2个月后,44例可评估患者中疾病控制率达70%,包括10例(19%)CR和17例(33%)部分缓解(partial response, PR)。中位随访时间25.7个月,中位无进展生存(progression-free survival, PFS)期及OS期分别为4.8个月和19.2个月。13例患者接受Ibrutinib治疗时间超过1年,2例出现肺曲霉病^[22]。该试验证实了Ibrutinib在脑、CSF及晶状体中的临床活性,为Ibrutinib联合治疗打下基础。

另一项Ibrutinib联合HD-MTX及RTX的Ⅰ期临床研究中,共纳入15例CNSL患者(9例原发,6例继发),其中包括9例R/R患者。治疗方法为HD-MTX联合Ibrutinib 560 mg/840 mg,同时联合或不联合RTX^[23]。值得一提的是,所有R/R患者均使用3种药物联合治疗。同时,该试验还检测了CSF中Ibrutinib的药物浓度。结果15例患者中有8例CR、4例PR、1例疾病稳定(stable disease, SD)、2例疾病进展(progressive disease, PD)以及1例退出试验,总有效率为80%,中位PFS为9.2个月,中位OS未达到,1年OS率为71.1%。56%接受RTX的患者达到CR,而未接受RTX的患者只有33%达到CR。此外,该研究还显示CSF中Ibrutinib浓度与单药治疗时浓度相当。研究中未观察到剂量限制性毒性、治疗相关性死亡及曲霉菌病。虽该结果与单HD-MTX对于R/R患者的挽救治疗效果相当,但联合治疗的患者中位复发时间更长(>2年),并且与使用RTX单药患者相比,联合方案对于R/R患者的影像学缓解更明显、PFS更长。在该研究中,Ibrutinib联合HD-MTX及RTX显示出了良好的抗肿瘤活性,但由于该研究非随机、规模较小、Ⅰb期设计,未来应对Ibrutinib联合治疗方案作进一步评估。

4.2 来那度胺(lenalidomide, Len)

Len是一种口服免疫调节剂、沙利度胺衍生物,具有抗肿瘤增殖特性。在1项Ⅱ期临床试验中,研究了低剂量Len(在21 d循环中5~10 mg/d)在接受MTX/RTX诱导后的70岁以上PCNSL患者中维持治疗的效果,中位随访时间为31.64个月,未达中位PFS^[24]。

在一项Ⅱ期研究中,评估使用Len联合RTX(R²方案)对于PCNSL以及PVRL的治疗效果。研究共纳入了50例患者,使用28 d循环的R²方案(第1次循环RTX 375 mg/m²静脉用药,d1联合Len 20 mg/d

d1~21,之后的循环中Len剂量调整为25 mg/d)。诱导治疗结束时,45例可评估患者(34例PCNSL、11例PVRL)中缓解率(objective response rate, ORR)为36%(其中CR率29%,PR率7%)。中位随访时间19.2个月,中位PFS和OS分别为7.8个月和17.7个月^[25]。R²方案在R/R PCNSL患者治疗中显示出显著的效果,未来进一步研究R²与HD-MTX联合治疗的疗效值得期待。

4.3 纳武利尤单抗(Nivolumab)

Nivolumab是一种针对程序性死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)的人源化单克隆抗体,可激活T细胞功能。PD-1配体PD-L1和PD-L2在PCNSL中过表达,导致T细胞增殖和存活减少^[26]。有病例报告显示,1例对MTX化疗敏感的PCNSL患者,3次通过HD-MTX化疗和自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)获得CR,随后使用Nivolumab维持治疗能够维持和延长缓解^[27]。

在1项针对Nivolumab治疗R/R PCNSL及PTL的研究中共纳入5例患者,其中4例为PCNSL、1例为PTL颅内复发。5例患者全部接受每2周1次的Nivolumab 3 mg/kg静脉治疗,不良反应包括瘙痒、疲劳及肾功能不全。治疗后所有患者都观察到了客观影像学缓解,包括4例CR及1例PR,达到影像学缓解的中位治疗次数为3次。中位随访时间为17个月,患者全部存活,1例PCNSL患者在14个月时出现系统性复发,但并未检测到颅内累及。PD-1治疗在R/R PCNSL患者中显示出了良好的疗效^[28]。因此,进一步的评估势在必行,针对R/R PCNSL及PTL的多中心II期试验正在进行。

4.4 嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T)疗法

CAR-T治疗方法给B淋巴瘤的治疗带来了巨大变革,由于其对R/R DLBCL治疗的高缓解率,目前已有数款CAR-T细胞产品被批准用于R/R DLBCL的治疗。然而令人遗憾的是,目前尚无针对PCNSL的CAR-T治疗的报道,但是我们可以从CAR-T治疗继发性中枢神经系统淋巴瘤(secondary central nervous system lymphoma, SCNSL)的报道中获得启示。1例DLBCL累及脑部的68岁女性患者,既往多次化疗包括异基因造血干细胞移植效果均不佳,参与了TRANSCEND-NHL-001 I期试验。这例患者采用氟达拉滨联合环磷酰胺预处理,然后接受靶向CD19的CAR-T细胞产品JCAR017,随访1个月后

达到CR(PET/CT和脑MRI);随访第2个月时活检证实皮下复发;活检后CAR-T细胞自发增殖,在随访第3个月时再次确认为CR,缓解持续12个月,并且无神经毒性、移植物抗宿主病或细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)。患者最终在接受CAR-T治疗1年多后因肿瘤复发死亡,但疾病从未在颅内复发^[29]。该结果显示了CAR-T细胞可以穿越血脑屏障并且在CNS中发挥作用。

在另一项CAR-T疗法治疗SCNSL的回顾性总结中^[30],共纳入8例患者,其中DLBCL生发中心型4例、非生发中心型1例、高级别B细胞淋巴瘤2例和原发纵隔B细胞淋巴瘤1例,中位年龄48.5岁。根据2019年美国移植与细胞治疗学会制定的CRS及免疫效应细胞相关神经毒性的分级共识^[31],治疗后有7例患者出现1级CRS,1例患者未出现;1例患者出现神经毒性,其余患者均未出现;此外,所有患者的CRS及神经毒性均无需处理。回输28 d后评估病情,有2例患者获得CR、2例获得PR、2例为SD及2例为PD。此外,1例CR患者在回输90 d后复发,加用局部放疗,180 d后评估CR;1例在CR患者90 d后维持CR,1例PR患者90 d后持续缓解,1例PR患者在180 d后评估病情为CR。鉴于CAR-T疗法对于SCNSL患者令人鼓舞的治疗效果,未来应对CAR-T治疗PCNSL的效果作出进一步评估。

5 结 论

对于PCNSL这种罕见且高度侵袭的淋巴瘤治疗进展显著,生存率提高,但常见复发,长期存活率仍然很低。虽然尚未确定最佳治疗方法,但目前基于HD-MTX的化疗仍被认为是初诊PCNSL患者的标准诱导治疗。随着对PCNSL新药治疗及联合治疗的不断深入研究,Ibrutinib、Len、PD-1单抗等靶向药物联合传统治疗的个体化治疗方案是未来PCNSL治疗的主要研究方向,同时CAR-T疗法也在PCNSL治疗中显示出巨大潜力。

[参考文献]

- [1] OSTROM Q T, GITTLEMAN H, FULOP J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012 [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(Suppl. 4):iv1-iv62
- [2] ONISHI S, KAJIWARA Y, TAKAYASU T, et al. Perfusion computed tomography parameters are useful for differentiating glioblastoma, lymphoma, and metastasis [J]. *World Neurosurg*, 2018, 119:e890-e897

- [3] WU Y, WANG Y, SUN X, et al. Parenchymal central nervous system involvement in aggressive B-cell lymphoma: retrospective analysis of clinical and MRI features in a Chinese population[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 268
- [4] NABAVIZADEH S A, VOSSOUGH A, HAJMOMENIAN M, et al. Neuroimaging in central nervous system lymphoma[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2016, 30: 799-821
- [5] CHEN Y, ZHAN A. Clinical value of magnetic resonance imaging in identifying multiple cerebral gliomas from primary central nervous system lymphoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(1): 593-598
- [6] CHAN C C, RUBENSTEIN J L, COUPLAND S E, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an international primary central nervous system lymphoma collaborative group symposium[J]. *Oncologist*, 2011, 16: 1589-1599
- [7] MORELL A A, SHAH A H, CAVALLO C, et al. Diagnosis of primary central nervous system lymphoma: a systematic review of the utility of CSF screening and the role of early brain biopsy[J]. *Neurooncol Pract*, 2019, 6(6): 415-423
- [8] KORIYAMA S, NITTA M, SHIOYAMA T, et al. Intraoperative flow cytometry enables the differentiation of primary central nervous system lymphoma from glioblastoma[J]. *World Neurosurg*, 2018, 112: e261-e268
- [9] ABREY L E, BATCHELOR T T, FERRERI A J, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma[J]. *Clin Oncol*, 2005, 23: 5034-5043
- [10] YI C, SHI X, YU D, et al. The combination of ¹³N-ammonia and ¹⁸F-FDG PET/CT in the identification of metabolic phenotype of primary human brain tumors[J]. *Nuklearmedizin*, 2019, 58(3): 272-278
- [11] ZHOU D, BAO C, YE X, et al. Clinical and histological features of primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a single center experience in China[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(68): 112384-112389
- [12] ABREY L E, BEN-PORAT L, PANAGEAS K S, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model[J]. *Clin Oncol*, 2006, 24: 5711-5715
- [13] FERRERI A J, BLAY J Y, RENI M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience[J]. *Clin Oncol*, 2003, 21: 266-272
- [14] LABAK C M, HOLDHOFF M, BETTEGOWDA C, et al. Surgical resection for primary central nervous system lymphoma: A systematic review[J]. *World Neurosurg*, 2019, 126: e1436-e1448
- [15] YUAN X G, HUANG Y R, YU T, et al. Primary central nervous system lymphoma in China: a single-center retrospective analysis of 167 cases[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(1): 93-104
- [16] HOTTINGER A F, DEANGELIS L M, YAHALOM J, et al. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma[J]. *Neurology*, 2007, 69: 1178-1182
- [17] 葛岩, 林兴滔, 罗东兰, 等. 原发性中枢神经系统淋巴瘤62例临床病理学特征及预后[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(11): 861-866
- [18] KOBAYASHI H, YAMAGUCHI S, MOTEGI H, et al. Long-term evaluation of combination treatment of single agent HD-MTX chemotherapy up to three cycles and moderate dose whole brain irradiation for primary CNS lymphoma[J]. *Chemother*, 2019, 31(1): 35-41
- [19] OTANI R, YAMADA R, KUSHIHARA Y, et al. Continuous intrathecal injection therapy of methotrexate is a therapeutic option in primary CNS lymphoma[J]. *Clin Neurosci*, 2019, 69: 26-30
- [20] BATCHELOR T T, GROSSMAN S A, MIKKELSEN T, et al. Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma[J]. *Neurology*, 2011, 76: 929-930
- [21] HOLDHOFF M, AMBADY P, ABDELAZIZ A, et al. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma[J]. *Neurology*, 2014, 83: 235-239
- [22] SOUSSAIN C, CHOQUET S, BLONSKI M, et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 117: 121e130
- [23] GROMMES C, TANG S S, WOLFE J, et al. Phase Ib trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma[J]. *Blood*, 2019, 133(5): 436-445
- [24] VU K, MANNIS G., HWANG J, et al. Low-dose lenalidomide maintenance after induction therapy in older patients with primary central nervous system lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2019, 186(1): 180-183
- [25] GHESQUIERES H, CHEVRIER M, LAADHARI M, et al. Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRI) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective 'proof of concept' phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) network and the lymphoma study association (LYSA)[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(4): 621-628

- [26] CHAPUY B, ROEMER M G, STEWART C, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas [J]. *Blood*, 2016, 127: 869-881
- [27] TERZIEV D, HUTTER B, KLINK B, et al. Nivolumab maintenance after salvage autologous stem cell transplantation results in long term remission in multiple relapsed primary CNS lymphoma [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 101(1): 115-118
- [28] NAYAK L, IWAMOTO F M, LACASCE A, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 129(23): 3071-3073
- [29] ABRAMSON J S, MCGREE B, NOYES S, et al. Anti-CD19 CAR T cells in CNS diffuse large-B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 783-784
- [30] FRIGAULT M J, DIETRICH J, MARTINEZ-LAGE M, et al. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma [J]. *Blood*, 2019, 134(11): 860-866
- [31] LEE D W, SANTOMASSO B D, LOCKE F L, et al. AST-CT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4): 625-638
- [收稿日期] 2020-03-27

(上接第1878页)

- [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(1): 267-280
- [29] MOHAMMADI E, QUJEQ D, TAHERI H, et al. Evaluation of serum trace element levels and superoxide dismutase activity in patients with inflammatory bowel disease: translating basic research into clinical application [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 177(2): 235-240
- [30] GERASIMIDIS K, EDWARDS C, STEFANOWICZ F, et al. Micronutrient status in children with IBD: true deficiencies or epiphenomenon of the systemic inflammatory response [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56(6): e50-51
- [31] GEERLING B J, BADART-SMOOK A, STOCKBRUGGER R W, et al. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission [J]. *Am J Clin Nutr*, 1998, 67(5): 919-926
- [32] FILIPPI J, AL-JAOUNI R, WIROTH J B, et al. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2006, 12(3): 185-191
- [33] VASSEUR P, DUGELAY E, BENAMOUZIG R, et al. Dietary zinc intake and inflammatory bowel disease in the french nutrinet - santé cohort [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(8): 1293-1297
- [34] PLENER I, FERGUSON C, KASHKOOL I S, et al. Oral B12 replacement in Crohn's disease - is B12 by injection obsolete? [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(11-12): 1365-1366
- [35] OKADA M, YAO T, YAMAMOTO T, et al. Controlled trial comparing an elemental diet with prednisolone in the treatment of active Crohn's disease [J]. *Hepatogastroenterology*, 1990, 37(1): 72-80
- [36] NARULA N, DHILLON A, ZHANG D, et al. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 4: CD000542
- [37] LIM W C, WANG Y, MACDONALD J K, et al. Amino-salicylates for induction of remission or response in Crohn's disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 7: CD008870.
- [38] 郑涛. 克罗恩病并发肠痿的营养支持 [J]. *肠外与肠内营养*, 2018, 25(3): 132-135
- [39] 闫冬升, 任建安, 韩刚, 等. 肠内营养治疗克罗恩病并发管状外痿探讨 [J]. *中国实用外科杂志*, 2013, 33(1): 73-76
- [40] 王革非. 克罗恩病并发肠梗阻的诊断与治疗 [J]. *肠外与肠内营养*, 2019, 26(1): 1-5
- [41] 郭坤. 饮食和营养治疗炎症性肠病 [J]. *肠外与肠内营养*, 2019, 26(1): 18-19
- [42] JEONG D Y, KIM S, SON M J, et al. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(5): 439-454
- [收稿日期] 2020-06-29