中的应用进展[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(9):1571 - 1574.
3 李晓辉. 经自然腔道取出标本手术联合加速康复外科理念在乙状结肠及直肠癌中的应用[J]. 现代医院, 2018, 18(10):1551 - 1554.
4 肖　琼. 腔镜下甲状腺手术围术期的个性化护理体会[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017,38(4):487 - 488.
5 曾　津, 贺大林. 腹腔镜技术在泌尿系结石中的应用进展[J]. 实用医院临床杂志, 2017,14(6):13 - 15.
6 王道荣, 徐明皓, 汤　东, 等. 改良式回肠末端自闭式造口术在腹腔镜低位直肠癌保肛术中的应用价值[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(2):188 - 193.
7 施美钦, 林平联, 林拳平. 腹腔镜直肠癌经自然腔道标本取出(NOSE)术的手术配合及体会[J]. 中国卫生标准管理, 2017,(26):157 - 159.
8 莫安胜, 冯志强, 冯　耀. 自动打开标本袋的制作及临床应用[J]. 中华腔镜外科杂志(电子版), 2018, 11(1):59 - 60.
9 周克水,于兆梅. 自制充气式密闭取物袋在妇科腹腔镜手术中应用研究[J]. 中华腔镜外科杂志(电子版),2017,10(4):238 - 241.
10 文　梅, 康丹丹, 康双玲. 无辅助切口腹腔镜结直肠癌切除术42 例护理体会[J]. 福建医药杂志, 2017,39(1):150 - 152.
11 潘艳芬. 腹腔镜手术治疗宫内妊娠合并输卵管妊娠的临床价值分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017,38(22):2670 - 2671.
12 郑文珠, 刘少君, 谢昭雄, 等. 自制手套入路装置在经脐单孔腹腔镜手术中应用[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017,38(24):2923 - 2925.
13 黄　韬, 朱　红, 刘　佳,等. 腹腔镜胆囊切除术中转开腹手术的原因分析[J]. 中国临床新医学, 2013, 6(10):963 - 965.

[收稿日期　2019 - 07 - 23][本文编辑　刘京虹　韦所苏]

本文引用格式

赵元昆,张俊强,邓苏娟,等. 密闭式污水及标本收集器在泌尿系腔镜手术中的应用[J]. 中国临床新医学,2020,13(5):520 - 522.

新进展综述

异基因造血干细胞移植后中枢神经系统移植物抗宿主病的研究进展

林上闹(综述),　余　建(审校)

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(编号:81970137)

作者单位: 310003　杭州,浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心
作者简介: 林上闹(1994 -),男,在读硕士研究生,研究方向:造血干细胞移植后并发症相关研究。E-mail:21718091@zju.edu.cn
通讯作者: 余　建(1979 -),男,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:造血干细胞移植临床研究。E-mail:1308036@zju.edu.cn

[**摘要**]　异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是目前治疗血液系统恶性肿瘤最有效的手段之一,中枢神经系统移植物抗宿主病(central nervous system graft-versus-host disease, CNS-GVHD)是 allo-HSCT 术后少见且严重的并发症。该文基于国内外 CNS-GVHD 的病例报道和研究,对其发病机制、分型、临床表现、诊断及治疗进行综述。

[**关键词**]　异基因造血干细胞移植;　中枢神经系统并发症;　移植物抗宿主病
[**中图分类号**]　R 55　[**文献标识码**]　A　[**文章编号**]　1674 - 3806(2020)05 - 0522 - 05
doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2020.05.24

Research progress of central nervous system graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

LIN Shang-nao, YU Jian. Center of Bone Marrow Transplantation, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, *China*

[**Abstract**]　Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is an aggressive and effective treatment for hematological malignancies. Central nervous system graft-versus-host disease (CNS-GVHD) is one of the rare and fierce complications after allo-HSCT. Based on the case reports and studies of CNS-GVHD at home and abroad, we review its pathogenesis, classification, clinical manifestations, diagnosis and treatment in this paper.

[**Key words**]　Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT);　Central nervous system complication (CNSC);　Graft-versus-host disease (GVHD)

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)是对多种血液病治疗有效、甚至是唯一可治愈的治疗手段。研究[1~4]显示,allo-HSCT 后中枢神经系统并发症(central nervous system complication,CNSC)发病率在 8% ~42%,而病死率在 40% ~70%,严重影响移植后患者长期生存。CNSC 可分为药物毒性、感染性、代谢性、脑血管性、免疫性、肿瘤性并发症及微血管血栓病变,而中枢神经系统移植物抗宿主病(central nervous system graft-versus-host disease,CNS-GVHD)是免疫性 CNSC 中的一种特殊类型[3]。由于脑组织难于获取,CNS-GVHD 很少被报道,其诊断及治疗目前仍然存在争议和困难。本文对 CNS-GVHD 概况、发病机制、临床表现、诊断及治疗方案进行综述,以期提高临床医师认识,做到早期预防、准确诊断、及时干预,从而改善患者预后。

1 概述

目前报道[5~12]的 CNS-GVHD 共 30 余例,其中少于半数经过了组织病理学证实。斯隆·凯特琳癌症中心的一项回顾性研究[13]显示,在接受 allo-HSCT 的 1 484 例患者中,只有 7 例(0.5%)出现中枢神经系统或周围神经系统 GVHD。CNS-GVHD 的危险因素是高龄、亲缘单倍体供者、血细胞植入不良、移植前鞘内化疗、中枢系统放疗史[12,14~16]及合并其他可能累及中枢神经的疾病,包括糖尿病和先前存在的神经系统疾病[8]。

2 发病机制

目前有关 CNS-GVHD 发病机制研究不多,且多为动物实验。一项以小鼠 CNS-GVHD 为疾病模型的基础研究[17]表明,同种异体 T 细胞通过记忆 T 细胞进行作用,从而引起 CNS 炎细胞浸润及神经元的凋亡,进而影响受体小鼠的探索活动、空间学习和记忆等神经功能。在 CNS-GVHD 小鼠模型中,除 T 细胞之外,小胶质细胞在 CNS-GVHD 中也起到了重要作用。其发生的分子生物学机制主要依赖 TAK1/TNF/MHC-II 通路,这为未来 TAK1 抑制剂临床应用于治疗 CNS-GVHD 提供了重要的理论根据[18]。另一项以小鼠为研究对象的实验[19]表明,与没有发生 GVHD 以及对照组的同系动物相比,经历同种异体移植且患有 GVHD 的小鼠脑内皮细胞内的细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1),尤其是血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1,VCAM-1)的水平有显著的上调。同时,在 ICAM-1 基因敲除小鼠中,既未检测到脑组织病理学变化,也未检测到炎症细胞浸润对脑实质的凋亡作用,这与野生型动物组并无差异,这也为靶向治疗的临床应用提供了坚实的理论基础。当然,对于 CNS-GVHD 的机制研究并不仅限于小鼠模型。其他研究[20]报道了 $CD8^+$ T 细胞对中枢神经的浸润是 GVHD 在非人类灵长类动物中的关键特征表现。此外,在 allo-HSCT 后预防性使用免疫抑制剂减少了 T 细胞对灵长类动物脑组织的浸润[20]。

3 临床分型及治疗

GVHD 累及大脑或脊髓,通过脑血管炎、脱髓鞘或炎症细胞扩散浸润等临床病理机制,从而表现为不同的神经系统症状,包括癫痫发作、意识混乱、进行性痉挛、烦躁、近端下肢肌无力、吞咽困难、构音障碍、偏盲、偏瘫和昏迷等。这些临床表现究竟是反映了不同的病因还是通过潜在的某种常见免疫介导机制从而引发的不同临床病理表现,这一点尚未明确。

3.1 脑血管炎 Sostak 等[6]在 2010 年报道了 4 例以脑血管炎为表现的 CNS-GVHD 病例。患者在移植后出现了与 GVHD 相关的局灶性神经系统体征、认知缺陷或昏迷。影像学检查提示广泛性脑萎缩、缺血性病变或白质脑病。后经病理学证实,血管周围和血管壁内可以见到淋巴-单核细胞浸润,而在脑实质内仅观察到分散的点状浸润。值得一提的是,4 例患者均罹患其他系统的慢性 GVHD,而神经系统症状均发生在抗排异药物的撤减之后。患者的神经系统症状、影像学改变均在免疫抑制剂的治疗后得到明显改善。Padovan 等[21]也先后对 GVHD 相关的脑血管炎进行了报道。然而,Mohrmann 等[22]对 109 例 allo-HSCT 后死亡的患者尸检结果进行分析,有 29 例提示脑血管病变,包括颅内血肿、出血性坏死和缺血性梗死,仅发现了 2 例中枢神经系统血管炎。研究[6]使用原位杂交技术证明 HSCT 术后的脑血管炎患者中,血管周围所浸润的免疫细胞是供者来源的。供体淋巴细胞在 GVHD 中具有重要的病理生理作用,该观察结果与 CNS-GVHD 的诊断相符[23]。通过免疫组织化学和免疫荧光检测发现,脑血管周围浸润的淋巴-单核细胞高度表达黏附受体 CD11a 和趋化因子受体 CCR5[6]。而有文献[24]报道 GVHD 累及皮肤和肝脏时也可观察到 CCR5 在浸润细胞的表达上调。这些证据在不同程度上表明,allo-HSCT 后的脑血管炎和 GVHD 密切相关。就临床表现而言,GVHD 累及大、中脑血管的患者可能出现偏瘫、失语或其他局灶性神经系统体征;小血管性脑血管炎的特征则是多灶性症状,例如头痛、认知障碍和癫痫发作[8,19,21]。对于高度怀疑 CNS-GVHD 的患者,需要完善头颅电

子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振(magnetic resonance image, MRI)、脑电图、脑脊液病原学检测甚至是脑血管造影、脑组织活检等检查排除其他中枢系统并发症,如中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia, CNSL)、中枢系统感染、移植相关微血管病的可能[25]。脑血管炎的一线治疗主要是以糖皮质激素为基础的免疫抑制治疗。有文献[6]建议应用剂量为 1 mg/kg 的泼尼松联合环磷酰胺的治疗方案,疗程一般为 3 ~ 6 个月,直至诱导缓解。对于无法耐受环磷酰胺的患者,还可以联合使用利妥昔单抗[26]。诱导缓解后应序贯一定时间口服抗排异药物的维持治疗,康复治疗也是改善预后中不容忽视的一环。另外,抑制白细胞功能相关的生物制剂和针对 CCR5 的拮抗剂可能通过阻止炎症过程中的白细胞募集从而减少炎细胞浸润,并且已在临床实践中用于治疗银屑病患者,未来是否可应用于难治性 CNS-GVHD 患者还有待进一步研究[27~30]。

3.2　脱髓鞘病　脱髓鞘病是一类由髓鞘特异性抗体或 T 淋巴细胞引起的疾病,通过调节免疫细胞、体液介导的对髓鞘的攻击,或由非免疫机制(如病原体、毒物或各种药物)引起的生化或遗传改变。研究[6,7]显示,在对移植后新发神经系统症状的患者中枢神经系统器质性病变的评估中,发现部分患者的脑白质、脊髓和视神经有不同程度的脱髓鞘病变。然而,能否用该病变解释患者的神经系统症状仍然存在疑问,尤其是部分患者同时合并脑血管病变及免疫性脑炎。Matsuo 等[7]之后又报道了一例移植后表现与多发性硬化(multiple sclerosis, MS)类似的病例。另有研究者[31]将 allo-HSCT 患者、MS 患者和罹患血液系统肿瘤但未经历移植的患者的脑组织进行比对。与对照组相比,在经历同种异体 HSCT 的患者和 MS 患者大脑中均可见弥漫性浸润的 $CD3^+$ 和 $CD8^+$ 细胞毒性 T 细胞以及 $CD68^+$ 小胶质细胞/巨噬细胞增多。慢性 GVHD 引起的脱髓鞘病变会经历类似于 MS 的复发缓解过程[7]。对于脱髓鞘疾病的诊断不依赖于脑组织活检,影像学检查主要表现为脑白质、脊髓、颅神经病灶伴有钆对比剂增强。与此同时,脑脊液常规、生化和蛋白分类提示的炎症性脑脊液也可作为诊断的辅助手段。另外,神经诱发电位(视觉、体感、听觉)检查提示中枢神经传导减慢也可作为脱髓鞘的支持性证据。对于怀疑脱髓鞘病变为神经系统症状责任病变的患者,应与其他原因所致的脱髓鞘病(如 MS、急性弥漫性脑脊髓炎等)相鉴别。对于脱髓鞘病患者,首选糖皮质激素冲击疗法(静脉注射 1 g/d 的甲泼尼龙 3 ~ 5 d)[6,7]。对于缓解效果不佳的患者,可重复冲击或进行血浆置换。对于进展的患者,可加用其他的免疫抑制剂(如钙调神经磷酸酶抑制剂等)或生物制剂(如利妥昔单抗等)。Matsuo 等[7]在 1 例表现为 MS 的 CNS-GVHD 患者治疗过程中,使用了糖皮质激素联合环孢素 A 的治疗方案,在达到诱导缓解的效果后停用糖皮质激素,患者再发脊髓炎,最终在用环孢素 A 加甲基泼尼松龙维持剂量治疗后,神经系统症状稳定。该临床过程可能表明,与其他器官的 GVHD 一样,对于中枢神经系统 GVHD 的治疗,钙调神经磷酸酶抑制剂和皮质类固醇的维持治疗是必需的。另外,也有研究[12]报道了每周一次鞘内注射糖皮质激素(40 mg/次,持续 3 周)的治疗方案,在首次给药后 24 h 迅速改善了患者的神经系统症状。在近年 CNS-GVHD 相关的报道中,Gauthier 等[9]受到 MS 治疗的启发,对复发难治的患者采用了激素联合鞘氨醇-1-磷酸受体(sphingosine-1-phosphate receptor, S1PR)激动剂(如芬戈莫德)的治疗方案,并取得了较好的治疗效果。

3.3　免疫性脑炎　免疫性脑炎是一类免疫机制介导的脑炎,其病理特征为中枢神经系统组织免疫细胞或体液因子(尤其是抗体)病理性浸润,导致神经系统功能缺陷[32~34]。临床以精神行为异常、癫痫发作、近事记忆障碍等多灶或弥漫性脑损害为主要表现。在少数病例中,头颅 MRI 可表现为弥漫性或局灶性白质异常,脑脊液检查提示炎性浸润[10]。Pirotte 等[10]报道了 1 例 58 岁的慢性 GVHD 同时患有快速进展的可逆性免疫性脑炎的男性患者。该患者在 allo-HSCT 后 1 年余出现进行性乏力、嗜睡、注意力不集中、易怒等神经系统症状。头颅 MRI 未发现免疫性脑炎相关征象,脑脊液检查无炎性浸润证据,脑电图显示背景节律弥漫性中度减慢,而无阵发性活动,诊断一度陷入困境。短短 2 周内患者出现癫痫发作、意识障碍等新发症状,而此时头颅 MRI 和脑脊液检查仍然没有明显异常的征象。不同的是,正电子发射计算机断层显像提示脑皮质及脑皮质下的低代谢灶。血清分析显示存在抗接触素相关蛋白 2 的抗神经元抗体,而该蛋白与电压门控性钾神经元通道相关,与神经元电活动有密切关系[35~37]。这些证据提示该患者的神经系统症状可能是免疫介导的中枢神经系统病变,也提示了正电子发射计算机断层显像在中枢神经系统疾病诊断中的重要性。后经免疫抑制剂治疗,该患者逐渐恢复了正常的神经认知功能,PET/CT 显示脑组织代谢恢复正常,血清抗神经元抗体结果

也转阴。多个研究[5,32,33,38]在对 allo-HSCT 后死亡患者的尸检结果中发现,部分慢性 GVHD 患者的脑血管周围和脑实质有广泛的淋巴细胞浸润,表达人白细胞 DR 抗原(human leukocyte antigen-DR,HLA-DR)的小胶质细胞广泛活化、白质的弥散性变性及大脑皮层和灰质的非干酪样肉芽肿,提示大脑也是慢性 GVHD 的靶器官之一,而脑实质的炎性细胞浸润主要表现为免疫性脑炎。由于病例数过少,目前仅有的少数和 CNS-GVHD 相关的免疫性脑炎及其治疗的病例报道中,几乎所有患者对激素冲击疗法有很好的反应[10]。诱导缓解后的维持治疗也同样重要,有研究者建议口服剂量 1 mg/(kg · d)的糖皮质激素与静注环磷酰胺(每 3 周 500 mg/m^2)联合进行维持治疗。鉴于抗神经元抗体激活了体液免疫的生物学迹象,利妥昔单抗也可以作为维持治疗的选择之一。

4 诊断

关于 HSCT 后的神经系统症状到底归咎于 CNS-GVHD 还是 HSCT 过程中预处理化疗和抗排异治疗的毒副反应的争论长期存在,这也是鉴别诊断的困难所在。对于 allo-HSCT 术后出现神经系统症状的患者,Grauer 等[8]建议完善以下几项检查以协助诊断:(1)头颅增强 MRI;(2)头颅血管 CT 或 MRI;(3)脑电图;(4)脑脊液病原学分析;(5)神经心理分析;(6)神经诱发电位和经颅磁刺激;(7)中枢神经系统组织活检。存在高危因素的患者,包括高龄、有鞘内注射化疗及放疗治疗史、糖尿病史等,建议在移植前完善头颅增强 MRI 作为常规检查,给日后的检查结果作参照。对于 CNS-GVHD 的诊断一直存在较多的争议,也没有明确的指南协助临床医师对其进行诊治。2010 年,慢性 GVHD 临床实践共识会议提出了诊断“可能的 CNS-GVHD”的 2 条主要标准和 4 条次要标准[8]。主要标准包括:(1)神经系统症状与其他系统的 GVHD 同时存在;(2)神经系统症状无法用其他疾病(如中枢系统感染、肿瘤复发、脑血管意外等)解释。次要标准包括:(1)头颅 MRI 提示与神经系统症状相对应的病变;(2)脑脊液检查异常(如有核细胞数增多、蛋白或免疫球蛋白 G 含量升高或出现寡克隆带);(3)脑组织活检或尸检显示 GVHD 病变;(4)免疫抑制治疗有效。诊断 CNS-GVHD 需同时满足 2 条主要标准和任意 2 条次要标准。由于移植后患者长期使用免疫抑制剂,中枢神经系统的机会性感染几率大大增加,因此与其相鉴别尤其重要。常见的病原体包括单纯疱疹病毒、EB 病毒(Epstein-Barr virus)、JC 病毒(John Cunningham polyoma virus)和人疱疹病毒-6 等。临床上可以应用脑脊液细胞计数、病原体培养和高通量测序等手段进行鉴别。另外,与 EB 病毒感染相关的移植后淋巴增生性疾病(post-transplant lymphoproliferative disorders,PTLDs)可与 CNS-GVHD 有着相似的临床表现和影像学特征,这通常需要组织病理学的证据才能相鉴别。

5 结语

总之,CNS-GVHD 是 allo-HSCT 术后罕见且严重的并发症,且难以诊断。尽管文献中报道的 CNS-GVHD 的病例数很少,但对 CNS 临床活检和尸检的分析表明,中枢神经系统是 GVHD 的靶标系统之一。在高度怀疑 GVHD 累及中枢神经系统的患者,应当进行头颅 MRI 和脑脊液的相关检查,以排除其他中枢神经系统疾病的可能性,尤其是中枢系统感染、药物毒性或潜在的恶性肿瘤复发。尽管脑组织活检难以实现,但组织学诊断仍然是 CNS-GVHD 诊断的重要手段。CNS-GVHD 的治疗目前尚无共识,主要依赖于免疫抑制治疗,尤其是以大剂量糖皮激素冲击为基础,联合其他免疫抑制类药物或生物制剂的治疗方案。然而,尽管对免疫抑制治疗有高度反应,但 CNS-GVHD 仍是 allo-HSCT 术后预后不良的并发症之一。

参考文献

1 Kozak MM, Yoo CH, Gutkin PM, et al. Central Nervous System Relapse After Stem Cell Transplantation in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Institution Experience [J]. J Adolesc Young Adult Oncol, 2019. [Epub ahead of print]

2 Ke P, Bao X, Zhou J, et al. Central Nervous System Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children [J]. Acta Haematol, 2019, 142(4): 217 – 223.

3 Maffini E, Festuccia M, Brunello L, et al. Neurologic Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23(3): 388 – 397.

4 Schmidt-Hieber M, Engelhard D, Ullmann A, et al. Central nervous system disorders after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study of the Infectious Diseases Working Party of EBMT[J]. J Neurol, 2020, 267(2): 430 – 439.

5 Ruggiu M, Cuccuini W, Mokhtari K, et al. Case report: Central nervous system involvement of human graft versus host disease: Report of 7 cases and a review of literature[J]. Medicine(Baltimore), 2017, 96(42): e8303.

6 Sostak P, Padovan CS, Eigenbrod S, et al. Cerebral angiitis in four patients with chronic GVHD[J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45(7): 1181 – 1188.

7 Matsuo Y, Kamezaki K, Takeishi S, et al. Encephalomyelitis mimicking multiple sclerosis associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation[J]. Intern Med, 2009, 48(16): 1453 – 1456.

8 Grauer O, Wolff D, Bertz H, et al. Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem

cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease[J]. Brain, 2010, 133(10): 2852 – 2865.

9 Gauthier J, Vermersch P, Chauvet P, et al. Successful treatment with fingolimod of graft-versus-host disease of the central nervous system[J]. Blood Adv, 2018, 2(1): 10 – 13.

10 Pirotte M, Forte F, Lutteri L, et al. Neuronal surface antibody-mediated encephalopathy as manifestation of chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Neuroimmunol, 2018, 323: 115 – 118.

11 Min GJ, Park S, Park SS, et al. A case of central nervous system graft-versus-host disease following allogeneic stem cell transplantation[J]. Int J Hematol, 2019, 110(5): 635 – 639.

12 Polchlopek Blasiak K, Simonetta F, Vargas MI, et al. Central nervous system graft-versus-host disease (CNS-GvHD) after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation[J]. BMJ Case Rep, 2018: pii: bcr – 2017 – 221840.

13 Delios AM, Rosenblum M, Jakubowski AA, et al. Central and peripheral nervous system immune mediated demyelinating disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for hematologic disease[J]. J Neurooncol, 2012, 110(2): 251 – 256.

14 Chaudhary RK, Dhakal P, Aryal A, et al. Central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Future Oncol, 2017, 13(25): 2297 – 2312.

15 Zhang XH, Zhang JM, Han W, et al. Viral encephalitis after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: Causative viral spectrum, characteristics, and risk factors[J]. Eur J Haematol, 2017, 98(5): 450 – 458.

16 Dowling MR, Li S, Dey BR, et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and impact[J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(2): 199 – 206.

17 Hartrampf S, Dudakov JA, Johnson LK, et al. The central nervous system is a target of acute graft versus host disease in mice[J]. Blood, 2013, 121(10): 1906 – 1910.

18 Mathew NR, Vinnakota JM, Apostolova P, et al. Graft-versus-host disease of the CNS is mediated by TNF upregulation in microglia [J]. J Clin Invest, 2020, 130(3): 1315 – 1329.

19 Sostak P, Reich P, Padovan CS, et al. Cerebral endothelial expression of adhesion molecules in mice with chronic graft-versus-host disease[J]. Stroke, 2004, 35(5): 1158 – 1163.

20 Kaliyaperumal S, Watkins B, Sharma P, et al. CD8-predominant T-cell CNS infiltration accompanies GVHD in primates and is improved with immunoprophylaxis[J]. Blood, 2014, 123(12): 1967 – 1969.

21 Padovan CS, Bise K, Hahn J, et al. Angiitis of the central nervous system after allogeneic bone marrow transplantation? [J]. Stroke, 1999, 30(8): 1651 – 1656.

22 Mohrmann RL, Mah V, Vinters HV. Neuropathologic findings after bone marrow transplantation: an autopsy study[J]. Hum Pathol, 1990, 21(6): 630 – 639.

23 Ghimire S, Weber D, Mavin E, et al. Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications [J]. Front Immunol, 2017, 8: 79.

24 New JY, Li B, Koh WP, et al. T cell infiltration and chemokine expression: relevance to the disease localization in murine graft-versus-host disease[J]. Bone Marrow Transplant, 2002, 29: 979 – 986.

25 Benseler SM, Deveber G, Hawkins C, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(7): 2159 – 2167.

26 Brownback KR, Thomas LA, McGuirk JP, et al. Effect of rituximab on pulmonary function in bronchiolitis obliterans syndrome due to graft-versus-host-disease[J]. Lung, 2017, 195(6): 781 – 788.

27 Elyoussfi S, Thomas BJ, Ciurtin C. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies[J]. Rheumatol Int, 2016, 36(5): 603 – 612.

28 Sgambelluri F, Diani M, Altomare A, et al. A role for CCR5(+) CD4 T cells in cutaneous psoriasis and for CD103(+) CCR4(+) CD8 Teff cells in the associated systemic inflammation[J]. J Autoimmun, 2016, 70: 80 – 90.

29 Bolaños-Meade J, Reshef R, Fraser R, et al. Three prophylaxis regimens(tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide; tacrolimus, methotrexate, and bortezomib; or tacrolimus, methotrexate, and maraviroc) versus tacrolimus and methotrexate for prevention of graft-versus-host disease with haemopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning: a randomised phase 2 trial with a non-randomised contemporaneous control group(BMT CTN 1203)[J]. The Lancet Haematology, 2019, 6(3): e132 – e143.

30 Karampoor S, Zahednasab H, Amini R, et al. Maraviroc attenuates the pathogenesis of experimental autoimmune encephalitis[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106138.

31 Lu JQ, Joseph JT, Nash RA, et al. Neuroinflammation and demyelination in multiple sclerosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Arch Neurol, 2010, 67(6): 716 – 722.

32 Hoftberger R, Lassmann H. Immune-mediated disorders[J]. Handb Clin Neurol, 2017, 145: 285 – 299.

33 Britton PN, Dale RC, Blyth CC, et al. Causes and Clinical Features of Childhood Encephalitis: A Multicenter, Prospective Cohort Study[J]. Clin Infect Dis, 2019: pii: ciz685.

34 Kitamura E, Kondo Y, Kanazawa N, et al. Autoimmune Encephalitis as an Extra-articular Manifestation of Rheumatoid Arthritis[J]. Intern Med, 2019, 58(7): 1007 – 1009.

35 Alexopoulos H, Dalakas MC. The immunobiology of autoimmune encephalitides[J]. J Autoimmun, 2019, 104: 102339.

36 Boyko M, Au KLK, Casault C, et al. Systematic review of the clinical spectrum of CASPR2 antibody syndrome[J]. J Neurol, 2020, 267(4): 1137 – 1146.

37 Liset Sánchez-Ordúz, Jaime Gállego Pérez-Larraya, Fabiana Grisanti, et al. Caspr2 antibody-associated limbic encephalitis: contribution of visual aided analysis of (18)F-FDG PET images using normal database comparison[J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2020, 39(2): 92 – 95.

38 Dulamea AO, Lupescu IG. Neurological complications of hematopoietic cell transplantation in children and adults[J]. Neural Regen Res, 2018, 13(6): 945 – 954.

[收稿日期　2020 – 02 – 13][本文编辑　韦　颖　潘洪平]

本文引用格式

林上闹,余　建.异基因造血干细胞移植后中枢神经系统移植物抗宿主病的研究进展[J].中国临床新医学,2020,13(5):522 – 526.