

脑脊液细胞因子在原发中枢神经系统淋巴瘤诊疗中的研究进展

马 瑞, 邓 璨, 唐晓琼*

重庆医科大学附属第一医院血液内科, 重庆

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月2日

摘 要

原发中枢神经系统淋巴瘤(Primary Central Nervous System Lymphoma, PCNSL)是一种罕见的结外非霍奇金淋巴瘤, 病灶局限于中枢系统, 其临床表现和影像学特征常缺乏特异性, 早期快速诊断一般比较困难, 然而PCNSL具有高侵袭性、病程进展快、预后差、复发率高。寻找一种便捷、创伤性小的指标用于PCNSL的早期诊断和疗效评估对于PCNSL治疗和预后至关重要。近年来, 脑脊液(Cerebrospinal Fluid, CSF)作为微创液体活检的重要来源受到广泛关注。CSF不仅可提供肿瘤相关分子信息, 还可反映中枢神经系统局部免疫微环境状态。多项国内外研究表明, 脑脊液细胞因子在PCNSL的辅助诊断、治疗反应监测、预后评估、发病机制等方面具有广泛的应用前景。本文拟就脑脊液细胞因子在原发中枢神经系统淋巴瘤诊疗中的研究进展进行系统综述。

关键词

原发中枢神经系统淋巴瘤, 细胞因子, 诊断, 预后

Research Progress on Cerebrospinal Fluid Cytokines in the Diagnosis and Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma

Rui Ma, Can Deng, Xiaoqiong Tang*

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 2, 2026

Abstract

Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) is a rare extranodal non-Hodgkin lymphoma

*通讯作者。

文章引用: 马瑞, 邓璨, 唐晓琼. 脑脊液细胞因子在原发中枢神经系统淋巴瘤诊疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1031-1040. DOI: 10.12677/acm.2026.1641335

confined to the central nervous system. Its clinical manifestations and imaging features are often nonspecific, making early and rapid diagnosis particularly challenging. Nevertheless, PCNSL is highly aggressive, characterized by rapid disease progression, poor prognosis, and a high relapse rate. Identifying convenient and minimally invasive biomarkers for early diagnosis and treatment response assessment is therefore critical for improving therapeutic outcomes and prognosis in PCNSL patients. In recent years, cerebrospinal fluid (CSF), as a valuable source of minimally invasive liquid biopsy, has garnered widespread attention. CSF not only provides tumor-related molecular information but also reflects the local immune microenvironment within the central nervous system. Multiple domestic and international studies have demonstrated that CSF cytokines hold broad application potential in the auxiliary diagnosis of PCNSL, monitoring of treatment response, prognostic evaluation, and elucidation of pathogenic mechanisms. This article aims to provide a systematic review of recent advances regarding the role of CSF cytokines in the diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma.

Keywords

Primary Central Nervous System Lymphoma, Cytokine, Diagnosis, Prognosis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发中枢神经系统淋巴瘤是一种罕见的、具有高度侵袭性的结外非霍奇金淋巴瘤，其病变局限于脑实质、软脑膜、脊髓、眼等中枢神经系统，而无全身其他部位累及。PCNSL 年发病率为(0.3~0.6)/100,000，占原发中枢神经系统肿瘤的 4%、结外淋巴瘤的 4%~6% [1]。PCNSL 病理类型中 95%以上属于弥漫大 B 细胞淋巴瘤[2]。PCNSL 患者临床症状缺乏特异性，常表现为头痛、认知功能下降、局灶性神经功能缺损、神经精神和行为变化、视觉障碍等[1]，其影像学特征也常与高级别胶质瘤、颅内转移瘤、脱髓鞘疾病、感染等相混淆，易导致漏诊或误诊[3]。PCNSL 诊断的金标准是组织病理学检查[4]，然而活检具有侵入性且伴随出血、感染、神经功能损伤等风险，部分患者因高龄、虚弱或病灶位于功能区者不适合活检。此外，术前使用皮质类固醇可能掩盖影像学和组织病理学特征，进一步增加诊断难度[5]。目前，PCNSL 患者的疗效评估主要依赖于周期性的神经影像学检查，但影像学变化有时会滞后于生物学改变，且难以区分真正的疾病进展与治疗相关的假性进展等特殊现象[6]。随着以大剂量甲氨蝶呤为基础的化疗联合利妥昔单抗的方案广泛应用，PCNSL 患者的疗效有所改善[7]，但患者的预后仍较差，5 年生存率仅为 23%~42%，且高达 35%~60%的患者在初始治疗后的 1 至 2 年内出现复发[8]。因此，寻找一种便捷、创伤性小的指标用于 PCNSL 的早期诊断和疗效评估对于 PCNSL 治疗和预后至关重要。

细胞因子作为肿瘤微环境中关键的信号分子，不仅参与调节先天性和适应性免疫应答，还在肿瘤发生、发展、免疫逃逸及治疗耐受中发挥重要作用[9][10]。近年来，随着对 PCNSL 分子生物学特征和肿瘤微环境认识的不断深入，研究发现多种细胞因子，如白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、趋化因子等[11]，在 PCNSL 的免疫调控网络中扮演重要角色。这不仅有助于阐明 PCNSL 发生发展的免疫学机制，也为评估治疗反应、预测疾病进展、优化免疫治疗策略及个体化干预提供了重要的理论依据和潜在生物标志物。本综述旨在系统阐述脑脊液细胞因子在 PCNSL 诊疗中的应用，探讨其在 PCNSL 发病机制与信号通路中的作用，探索基于细胞因子相关靶点的创新治疗策略，以期为未来整合细胞因子网络调控的精准治疗提供理论依据。

2. 细胞因子作为 PCNSL 诊断与鉴别诊断生物标志物的价值

PCNSL 的诊断困境催生了对于生物标志物的探索, CSF 中的细胞因子作为反映 CNS 局部免疫和炎症状态的可溶性分子, 展现出巨大的诊断潜力。大量研究聚焦于寻找能够有效区分 PCNSL 与其他 CNS 病变(如胶质瘤、脱髓鞘疾病、感染等)的 CSF 细胞因子。

IL-10 是迄今为止研究最为广泛和深入的 PCNSL 相关细胞因子。大量研究证实, 脑脊液 IL-10 水平升高是 PCNSL 的重要诊断生物标志物。此外, sIL-2R、IL-4、IL-6、IL-8、IL-17A、TNF- α 也被证实对 PCNSL 的诊断具有一定价值, 见表 1。

Table 1. Diagnostic value of cerebrospinal fluid cytokines in PCNSL

表 1. 原发性中枢神经系统淋巴瘤脑脊液细胞因子的诊断价值

Study	Patients (n)	Control participants (n)	Marker	Cut-Off	AUC (95% CI)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Ikeguchi <i>et al.</i> (2017) [12]	PCNSL (8) and SCNSL (4)	multiple sclerosis (64), neuromyelitis optica spectrum disorder (35), tumefactive demyelinating lesion (17), glioma (10)	sIL-2R		0.87	83.3	90
Mabray <i>et al.</i> (2016) [13]	PCNSL (38) and SCNSL (5)	metastases (21), high-grade gliomas (14), tumefactive demyelinating lesions (9)	CXCL-13	103.6 pg/mL	0.83 (0.74-0.90)	76.7	90.9
			IL-10	217.5 pg/mL	0.79 (0.69-0.87)	62.8	95.5
Nguyen-Them <i>et al.</i> (2016) [14]	PCNSL (112)	glioma (9), Ependymoma (2), Medulloblastoma (2), Brain metastasis (3), Neuro inflammatory disease (18), Neuroinfectious disease (3), Neurodegenerative disease (3)	IL-10	4 pg/mL	0.88	88.6	88.9
			IL-10	8.2 pg/mL	0.96 (0.90-1.00)	95.5	96.1
Song <i>et al.</i> (2016) [15]	PCNSL (22)	Systemic NHL with high risk of CNS involvement (41), CNS inflammatory disease (14), CNS infection (13), CNS demyelinating disease (5), other brain tumours (7)	IL-6	5.1 pg/mL	0.61 (0.48-0.74)	54.6	70.1
			IL-8	117 pg/mL	0.56 (0.42-0.69)	31.8	83.1
			TNF- α	3.3 pg/mL	0.66 (0.41-0.68)	59.1	57.1
			IL-10/IL-6 ratio	0.72	0.98 (0.93-1.00)	95.6	100
Sasagawa <i>et al.</i> (2015) [16]	PCNSL (15) and SCNSL (4)	brain tumors and inflammatory diseases (26)	IL-10	3 pg/mL	0.97	94.7	100
			IL-10/IL-6 ratio	2.2	0.95	68.4	96.1
			sIL-2R	60.4 u/mL	0.91	94.7	84.6
Rubenstein <i>et al.</i> (2013) [17]	PCNSL (55)	Neuro-inflammation (71), primary brain tumour (8), brain metastasis (12), neoplasm/infection outside CNS (46)	CXCL13	116 pg/mL	0.84 (0.78-0.89)	71	95
			IL-10	23 pg/mL	0.83 (0.79-0.90)	64	94
			CXCL13 and IL-10	116 pg/mL; 23 pg/mL	0.87 (0.82-0.92)	84.2	90.5
			CXCL13 and IL-10	116 pg/mL; 23 pg/mL	0.75 (0.68-0.81)	50	99.3

续表

Sasayama <i>et al.</i> (2012) [18]	PCNSL (31)	Other CNS malignancy (57), CNS inflammation (2)	IL-10	9.5 pg/mL	0.92 (0.84~0.99)	71	100
			IL-6	4.0 pg/mL	0.68 (0.57~0.79)	77	63
			sIL-2R	77 u/mL	0.85 (0.75~0.96)	81	56.7
Li <i>et al.</i> (2023) [19]	PCNSL (64)	systemic non-Hodgkin lymphoma (21)	IL-10	0.43 pg/mL	0.84 (0.71~0.96)	96.3	66.67
			IL-10/IL-6 ratio	0.21	0.83 (0.71~0.95)	81.48	80.95
			IL-6	3.71 pg/mL	0.51 (0.33~0.68)	66.67	47.62
Sun <i>et al.</i> (2023) [20]	PCNSL (15)	inflammatory demyelinating diseases of the CNS (35), primary central nervous system vasculitis (6)	IL-10	11.45 pg/mL	1	100	100
Geng <i>et al.</i> (2021) [21]	PCNSL (38)	Glioma (22), ependymoma (3), brain metastasis (13), medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor (10), germinoma (4), tuberculoma (1)	IL-10	10.13 pg/mL	0.98 (0.94~1.00)	97.4	100
			IL-10/IL-6 ratio		0.96 (0.92~1.00)		
Ferreri <i>et al.</i> (2021) [22]	PCNSL (63)	CNS disorders (106)	IL-10	2 pg/mL	0.94 (0.86~1.00)	88	99
			MYD88			72	99
			MYD88 + IL-10		0.96 (0.91~1.00)	94	98
			IL-10/IL-6 ratio		0.92 (0.84~0.99)	85	99
			IL-6	2.5 pg/mL	0.66 (0.55~0.78)	72	52
Shao <i>et al.</i> (2020) [23]	PCNSL (66)	other brain tumors (42)	IL-10	8.3 pg/mL	0.83	59	98
			IL-10/IL-6 ratio	1.6	0.84	66	91
			IL-4	8.8 pg/mL	0.62	30	79
			IL-17A	4.7 pg/mL	0.58	67	81
			IL-6	4.2 pg/mL	0.5	30	67
			IL-22	13.6 pg/mL	0.57	53	52
			TNF- α	1.9 pg/mL	0.58	37	79
			IL-10 + IL-17A		0.9	70	96
			IL-10 + IL-10/IL-6 ratio		0.86	70	92
			IL-10 + IL-4		0.83	70	85
IL-10/IL-6 ratio + IL-17A		0.83	71	89			
IL-10/IL-6 ratio + IL-4		0.83	70	85			

续表

Zheng <i>et al.</i> (2023) [24]	PCNSL (56)	CNS infectious diseases (60)	CSF protein + IL-10		0.85 (0.67~0.85)	84.32	92.13
Ungureanu <i>et al.</i> (2021) [25]	PCNSL (28)	CNS inflammatory diseases (15)	IL-10/IL-6 ratio	1		89	100

综上,脑脊液(CSF)中的细胞因子谱,特别是 IL-10,作为相对无创、易于获取的生物标志物,在 PCNSL 的辅助诊断与鉴别诊断中展现出重要临床价值。值得注意的是,细胞因子的诊断效能受多重因素影响:不同研究报道的截断值存在差异,可能与样本量、检测平台(如 ELISA 或 多重细胞因子检测)、样本处理方式、患者基线特征及是否接受糖皮质激素预处理等相关[1]。此外,部分中枢神经系统炎症性疾病或其他肿瘤亦可出现细胞因子升高[3],需结合临床特征、流式细胞术、分子遗传学检测(如 MYD88 突变)以及神经影像学进行鉴别。

3. 细胞因子在 PCNSL 预后评估和治疗反应监测中的应用

在 PCNSL 的管理中,准确评估治疗反应、早期识别疾病复发以及有效预测患者预后,对于优化治疗策略和改善生存结局至关重要。近年来,细胞因子谱不仅被视为潜在的诊断工具,更展现出作为强大预后预测系统和治疗反应动态监测窗口的重要价值。

多项研究表明,基线细胞因子水平与 PCNSL 患者的长期预后密切相关。例如,在一项 II 期临床试验中,基线脑脊液 IFN- α 水平以及 IL-10/IL-6 比值被证实可有效预测接受 SMTR 方案(西米普利单抗、利妥昔单抗、甲氨蝶呤和替莫唑胺)治疗 PCNSL 患者的 2 年无进展生存期(PFS),其受试者工作曲线下面积(AUC)分别达到 0.88 和 0.84,提示这些细胞因子具有作为预测性生物标志物的潜力[26]。Patrizia Mondello 等人的研究指出 CSF 中 IL-4 水平的升高与较短的 PFS 显著相关,并且与总体生存期(OS)的降低呈正相关;同时,CSF 中 IL-6 水平亦被证实与治疗反应及疾病复发密切相关[27]。这些发现共同提示,治疗前的细胞因子谱有助于识别高危患者,从而为制定更积极或个体化的治疗策略提供依据。

细胞因子谱在预测早期治疗反应和复发风险方面同样展现出巨大潜力。一项基于 LOC 网络数据库的回顾性研究发现,在接受高剂量甲氨蝶呤为基础一线化疗的 30 例 PCNSL 患者中,诱导化疗 2 个月后脑脊液中可检测到 IL-10 (e-IL-10 阳性)与更高的早期复发风险显著相关,e-IL-10 阳性患者的中位 PFS 仅为 5.8 个月,而阴性患者则达 28.7 个月[28]。类似的,研究发现治疗过程中 IL-10 水平的动态变化与肿瘤负荷和治疗反应密切相关,其下降通常伴随临床改善,而升高往往早于影像学证据提示疾病复发,凸显其作为早期预警指标的敏感性[29]-[31]。此外,临床观察发现,治疗有效时,PCNSL 脑脊液中 CXCL12 和 CXCL13 水平下降,疾病进展时则升高,表明其可能作为反映疾病活动性和治疗反应的动态标志物[32]。

综上,通过动态监测细胞因子水平变化,不仅有助于精准识别高危患者、预测治疗获益人群,还可实现对治疗反应的实时评估与复发风险的早期预警,为推动 PCNSL 的个体化诊疗提供重要依据。

4. 细胞因子在原发性中枢神经系统淋巴瘤发病机制与信号通路中的作用

细胞因子在原发性中枢神经系统淋巴瘤的发病机制与信号通路中扮演关键角色,主要通过调控肿瘤微环境、介导免疫逃逸及激活关键信号通路参与疾病发生发展。

PCNSL 的肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)具有显著的免疫抑制特征,PCNSL 的肿瘤微环

境中富含耗竭 T 细胞、巨噬细胞、小胶质细胞及内皮细胞,并伴随多种趋化因子和白介素的异常表达,形成促炎性免疫微环境,有利于肿瘤细胞的存活与增殖[1]。细胞因子作为 TME 中的重要信号分子,可通过调节免疫细胞功能和肿瘤细胞行为影响疾病进程。例如,IL-10 能够抑制抗原提呈细胞的功能,削弱 Th1 型免疫反应(如 IFN- γ 的产生),同时促进调节性 T 细胞和 M2 型巨噬细胞的分化,从而在局部营造一个有利于肿瘤逃逸的免疫抑制环境。IL-6 则是一种多效性促炎因子,可促进 B 细胞增殖、分化和生存,并参与肿瘤相关炎症和血管生成。IL-8 是重要的趋化因子,可募集中性粒细胞等炎症细胞,其升高可能与肿瘤相关的炎症浸润和血管生成增加有关[9]-[11]。IL-17A 主要由辅助 T 细胞 17 分泌,在 B 细胞淋巴瘤中,IL-17A 可促进肿瘤细胞增殖及新生血管生成,从而促进淋巴瘤发生发展[23]。PCNSL 肿瘤细胞持续高表达 CXCR4、CXCL12、CXCR5 和 CXCL13, CXCL12/CXCR4 和 CXCL13/CXCR5 轴被认为能够介导恶性 B 淋巴细胞向 CNS 的归巢,并促进其在脑实质内的播散[33]。

在信号通路层面,细胞因子作为重要的细胞间通讯介质,细胞因子可以通过与靶细胞表面特定受体结合,启动包含 Janus 激酶(JAK)、信号转导和转录激活因子(STAT)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)以及核因子 κ B (NF- κ B)在内的多个转导网络的下游信号级联反应,最终影响细胞增殖、分化、凋亡及效应分子分泌等多种生物学过程[10]。PCNSL 的分子病理特征显示其高度依赖于 NF- κ B 信号通路的持续激活,而该通路的激活常由 B 细胞受体(BCR)、Toll 样受体(TLR)及 MYD88 L265P 突变驱动[1]。NF- κ B 的组成性激活驱动了大量促生存、抗凋亡基因(如 BCL-2)和细胞因子的转录,包括 IL-6、IL-10 和 TNF- α 等,形成了一个促进肿瘤生长的正反馈环路[9]-[11]。

综上所述,细胞因子在 PCNSL 的发病机制中不仅作为炎症和免疫调节介质,还通过与 NF- κ B、JAK-STAT 等关键信号通路交互,调控 PCNSL 的增殖、凋亡、血管生成和免疫逃逸。深入解析细胞因子网络有望为 PCNSL 的诊断、预后评估和靶向/免疫治疗提供新的突破口。

5. 细胞因子靶向治疗在原发性中枢神经系统淋巴瘤中的探索

随着对 PCNSL 细胞因子和信号通路病理机制的深入理解,靶向治疗和免疫治疗已成为极具前景的研究方向,这些策略旨在逆转免疫抑制微环境、增强抗肿瘤免疫或直接抑制肿瘤生长。旨在提高疗效、降低毒性并克服耐药。为传统化疗效果不佳的复发/难治性(R/R)PCNSL 患者乃至一线治疗带来了新的曙光。

直接靶向关键细胞因子或其受体的策略(如抗 IL-10、抗 IL-6R 抗体)在 PCNSL 中研究尚少,但基于其在其他自身免疫炎症性疾病中的成功,未来值得探索。一种有效的策略是使用靶向性细胞因子来选择性增加血脑屏障/血脑肿瘤屏障的通透性。研究人员开发了 CNGRCG-人 TNF 融合蛋白(NGR-hTNF) [34] [35]。临床研究证实,低剂量的 NGR-hTNF 能够选择性增加 PCNSL 肿瘤及病灶周围血管通透性肿瘤,而不影响药物在血浆和 CSF 中的浓度。当 NGR-hTNF 与 R-CHOP 方案(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)联合使用时,在 HD-MTX 难治/复发的 PCNSL 患者中取得了 75%的总体缓解率[35] [36]。这为无法耐受高强度化疗的患者提供了一种有效且耐受性良好的治疗选择。靶向信号通路下游的关键激酶是另一类重要策略。NF- κ B 通路在 PCNSL 中持续激活,是治疗的理想靶点。白细胞介素-1 受体相关激酶 4 (IRAK4)是作为 MYD88 下游的关键信号分子,在 MYD88 L265P 突变诱导的 NF- κ B 活化中发挥重要作用[37]。例如,在 PCNSL 和黑色素瘤脑转移的小鼠模型中,口服 IRAK4 抑制剂 CA-4948 可有效下调 MAPK 和 NF- κ B 信号通路,延长生存期[38]。

这些基于细胞因子相关靶点的治疗策略,从不同层面干预 PCNSL 的进展,正在逐步改写 PCNSL 的治疗格局。未来,这些靶向药物与现有化疗、放疗以及新型免疫疗法(如 CAR-T)的合理应用将是实现 PCNSL 治疗突破的关键。

6. 细胞因子毒性

在原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)的治疗中,细胞因子毒性主要与免疫治疗,尤其是嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法密切相关。多项研究详细描述了 CAR-T 治疗 PCNSL 过程中出现的细胞因子释放综合征(CRS)和免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS),这两者是细胞因子毒性的典型表现。

在一项针对 PCNSL 和继发性中枢神经系统淋巴瘤(SCNSL)患者的大型荟萃分析中,56%的 PCNSL 患者在接受抗 CD19 CAR-T 治疗后达到完全缓解,但高达 70%的患者发生 CRS,53%出现 ICANS,其中分别有 13%和 18%为 3~4 级严重毒性[39]。另一项基于欧洲血液与骨髓移植学会的研究显示,在 100 例复发或难治性 PCNSL/SCNSL 患者中,CRS 发生率达 83%,ICANS 为 42%,其中 17 例出现 3~4 级 ICANS,2 例死于神经毒性[40]。此外,Choquet 等人的一项队列研究报告 25 例 PCNSL 接受 CAR-T 治疗后完全缓解率 64%,但 17 例(68%)出现神经毒性,其中 5 例为 ≥ 3 级[41]。这些数据表明,尽管 CAR-T 疗法在 PCNSL 中具有显著疗效,但细胞因子毒性是其重要的安全性挑战。这些毒性反应与 IFN γ 、IL2、IL4、IL10 等细胞因子密切相关,其水平升高既是抗肿瘤效应的标志,也是毒性发生的关键驱动因素[42]。

值得注意的是,CAR-T 细胞能够穿透血脑屏障并在中枢神经系统内扩增,脑脊液中可检测到 T 细胞、CAR-T 细胞及巨噬细胞相关的基因特征,提示局部免疫激活可能参与神经毒性机制[43]。同时,ECOG 评分 2~3 的患者更易发生 ICANS,乳酸脱氢酶升高则与较差的无进展生存相关[40]。

除 CAR-T 外,其他免疫调节策略也可能涉及细胞因子毒性。例如,SMTR 方案治疗中观察到 TNF- α 水平变化与预后相关,提示细胞因子谱的动态变化可能影响治疗反应和毒性[26]。此外,PCNSL 患者本身存在系统性免疫紊乱,如外周血中经典单核细胞扩增、CD38 表达升高、终末分化 CD8⁺ T 细胞增多等,这些免疫激活状态可能加剧治疗相关的细胞因子毒性[44]。

为降低细胞因子相关毒性,研究正在探索多种策略。例如,工程化改造的嵌合细胞因子(如 IL-15 超激动剂 pro-IL-15)可在肿瘤局部释放,增强 T 细胞活性的同时减少系统毒性[45] [46];纳米颗粒递送系统(如负载 IL-12/IL-27 mRNA 的脂质纳米颗粒)通过瘤内注射可有效激活免疫应答而不引起全身毒性[47]。此外,靶向 TGF- $\beta 1$ 信号通路也被认为可改善免疫治疗耐药并降低毒性[48]。

综上,细胞因子毒性在 PCNSL 的免疫治疗中是一个关键的安全性问题,需密切监测并采取相应管理措施。目前尚无统一的预防或干预标准,但对高危人群(如 ECOG 评分高、LDH 升高者)应加强评估[40] [41] [43]。

7. 总结和展望

脑脊液细胞因子作为原发中枢神经系统淋巴瘤诊疗领域的研究热点,已从实验室探索逐步走向临床转化应用。诊断方面,以 IL-10 为核心的细胞因子谱可有效区分 PCNSL 与其他中枢神经系统病变,为活检受限或激素治疗后病理不典型患者提供微创、动态的诊断补充;预后评估方面,基线及治疗过程中细胞因子水平的动态监测能够早期预测治疗反应和复发风险,为个体化治疗策略的制定提供客观依据;机制研究方面,细胞因子通过调控肿瘤微环境、介导免疫逃逸及激活 NF- κ B、JAK-STAT 等信号通路参与 PCNSL 发生发展,为靶向治疗奠定理论基础;治疗探索方面,基于细胞因子相关靶点的治疗策略正在拓展 PCNSL 的治疗边界。

展望未来,原发性中枢神经系统淋巴瘤的诊疗仍面临诸多挑战与机遇。首先,亟需开展大规模、前瞻性的多中心研究,以规范脑脊液细胞因子检测流程、确立统一诊断临界值,并系统验证其在预后预测及疗效动态监测中的应用价值。与此同时,应积极探索将细胞因子与循环肿瘤 DNA、外泌体 microRNA 等新型液体活检标志物,以及影像组学特征分子遗传学信息等多维度数据相结合,构建能够指导临床诊断、预后风险分层和个体化治疗选择的综合预测模型。其次,细胞因子靶向治疗目前仍处于临床前研究

或早期临床试验阶段,其长期疗效、安全性及与现有治疗手段(如免疫化疗、放疗)的最佳联合应用模式仍有待深入探索。未来应充分利用单细胞测序、空间转录组学等前沿技术深入解析 PCNSL 肿瘤微环境中细胞因子网络的动态调控机制及其与耐药的关联,将有助于发现新的治疗靶点。此外,还需开展更多针对 PCNSL 的临床试验,以验证各类细胞因子靶向策略的临床安全性与有效性。

总之,细胞因子网络是贯穿 PCNSL 发病机制、诊断和治疗的核心线索。随着基础研究的深入与诊疗技术的进步,PCNSL 的临床管理正朝着更早期、更精准、更有效的个体化医学时代迈进。通过多学科协作及基础-临床转化研究的持续推进,有望最终改善这一难治性疾病患者的长期生存预后和生活质量。

参考文献

- [1] Ferreri, A.J.M., Calimeri, T., Cwynarski, K., Dietrich, J., Grommes, C., Hoang-Xuan, K., *et al.* (2023) Primary Central Nervous System Lymphoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **9**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00439-0>
- [2] Bian, H., Wang, L., Gao, C., Liu, Z., Sun, Y., Hu, M., *et al.* (2022) Expression and Clinical Significance of Th1/Th2/Th17 Cytokines and Lymphocyte Subsets in PCNSL. *Journal of Inflammation Research*, **15**, 3815-3828. <https://doi.org/10.2147/jir.s366761>
- [3] Villanueva-Castro, E., Flores-Vázquez, J.G., Hernández Reséndiz, R., Rodríguez-Hernández, L.A., Rodríguez-Hernández, I.A., Villalobos-Díaz, R., *et al.* (2025) Diagnostic Performance of CSF Interleukin-10 in Primary Central Nervous System Lymphoma: A Retrospective Study. *Cureus*, **17**, e89063. <https://doi.org/10.7759/cureus.89063>
- [4] Hoang-Xuan, K., Bessell, E., Bromberg, J., Hottinger, A.F., Preusser, M., Rudà, R., *et al.* (2015) Diagnosis and Treatment of Primary CNS Lymphoma in Immunocompetent Patients: Guidelines from the European Association for Neuro-oncology. *The Lancet Oncology*, **16**, e322-e332. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00076-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00076-5)
- [5] Costa, S., Pereira, M.C., Felgueiras, R., Almeida, F., Barbosa, G., Calejo, M., *et al.* (2025) Primary Central Nervous System Lymphoma: A Case Report of the Neurological Great Mimicker. *Cureus*, **17**, e97478. <https://doi.org/10.7759/cureus.97478>
- [6] Okawara, S., Ide, S., Morimoto, H. and Tsukada, J. (2025) A Durable Remission Following Pseudo-Progression in Tira-brutinib Treatment for Relapsed Primary Central Nervous System Lymphoma: A Case Study. *Case Reports in Hematology*, **2025**, Article 6823465. <https://doi.org/10.1155/crh/6823465>
- [7] Dufour, J., Choquet, S., Hoang-Xuan, K., Schmitt, A., Ahle, G., Houot, R., *et al.* (2023) Systemic Relapses of Primary CNS Lymphomas (PCNSL): A LOC Network Study. *Annals of Hematology*, **102**, 1159-1169. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05108-6>
- [8] Kawachi, D., Miyakita, Y., Kawaguchi, Y., Ohno, M., Yanagisawa, S., Omura, T., *et al.* (2025) Tirabrutinib Rechallenge Achieved Complete Response for Recurrent Primary Central Nervous System Lymphoma: Illustrative Case. *International Cancer Conference Journal*, **14**, 358-364. <https://doi.org/10.1007/s13691-025-00797-4>
- [9] Kureshi, C.T. and Dougan, S.K. (2025) Cytokines in Cancer. *Cancer Cell*, **43**, 15-35. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.11.011>
- [10] Wang, Y., Lin, A., Liu, Z., Cheng, Q., Zhang, J. and Luo, P. (2026) Tumor Microenvironment Onmyoji: Cytokines with Dual Protumor and Antitumor Roles. *Cancer Communications*, **46**, e0008. <https://doi.org/10.34133/cancomm.0008>
- [11] Yi, M., Li, T., Niu, M., Zhang, H., Wu, Y., Wu, K., *et al.* (2024) Targeting Cytokine and Chemokine Signaling Pathways for Cancer Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 176. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01868-3>
- [12] Ikeguchi, R., Shimizu, Y., Shimizu, S. and Kitagawa, K. (2018) CSF and Clinical Data Are Useful in Differentiating CNS Inflammatory Demyelinating Disease from CNS Lymphoma. *Multiple Sclerosis Journal*, **24**, 1212-1223. <https://doi.org/10.1177/1352458517717804>
- [13] Mabray, M.C., Barajas, R.F., Villanueva-Meyer, J.E., Zhang, C.A., Valles, F.E., Rubenstein, J.L., *et al.* (2016) The Combined Performance of ADC, CSF CXCL12 Chemokine Ligand 13, and CSF Interleukin 10 in the Diagnosis of Central Nervous System Lymphoma. *American Journal of Neuroradiology*, **37**, 74-79. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4450>
- [14] Nguyen-Them, L., Costopoulos, M., Tanguy, M., Houillier, C., Choquet, S., Benanni, H., *et al.* (2016) The CSF IL-10 Concentration Is an Effective Diagnostic Marker in Immunocompetent Primary CNS Lymphoma and a Potential Prognostic Biomarker in Treatment-Responsive Patients. *European Journal of Cancer*, **61**, 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.080>

- [15] Song, Y., Zhang, W., Zhang, L., Wu, W., Zhang, Y., Han, X., *et al.* (2016) Cerebrospinal Fluid IL-10 and IL-10/IL-6 as Accurate Diagnostic Biomarkers for Primary Central Nervous System Large B-Cell Lymphoma. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 38671. <https://doi.org/10.1038/srep38671>
- [16] Sasagawa, Y., Akai, T., Tachibana, O. and Iizuka, H. (2015) Diagnostic Value of Interleukin-10 in Cerebrospinal Fluid for Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Central Nervous System. *Journal of Neuro-Oncology*, **121**, 177-183. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1622-z>
- [17] Rubenstein, J.L., Wong, V.S., Kadoch, C., Gao, H., Barajas, R., Chen, L., *et al.* (2013) CXCL13 plus Interleukin 10 Is Highly Specific for the Diagnosis of CNS Lymphoma. *Blood*, **121**, 4740-4748. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-476333>
- [18] Sasayama, T., Nakamizo, S., Nishihara, M., Kawamura, A., Tanaka, H., Mizukawa, K., *et al.* (2012) Cerebrospinal Fluid Interleukin-10 Is a Potentially Useful Biomarker in Immunocompetent Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). *Neuro-Oncology*, **14**, 368-380. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor203>
- [19] Li, J., Tang, X., Luo, X., Liu, L., Li, D. and Yang, L. (2023) Clinicopathological Analysis and Specific Discriminating Markers of Interleukin Detection in Cerebrospinal Fluid with Primary Central Nervous System Lymphoma: Results from a Retrospective Study. *Annals of Hematology*, **102**, 2153-2163. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05301-7>
- [20] 孙慧, 高赛, 武雷, 等. 脑脊液白细胞介素 10 在原发性中枢神经系统淋巴瘤中的诊断价值[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2024, 31(1): 13-19.
- [21] Geng, M., Song, Y., Xiao, H., Wu, Z., Deng, X., Chen, C., *et al.* (2021) Clinical Significance of Interleukin-10 Concentration in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Primary Central Nervous System Lymphoma. *Oncology Letters*, **21**, Article No. 2. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12263>
- [22] Ferreri, A.J.M., Calimeri, T., Lopedote, P., Francaviglia, I., Daverio, R., Iacona, C., *et al.* (2021) MYD88 L265P Mutation and Interleukin-10 Detection in Cerebrospinal Fluid Are Highly Specific Discriminating Markers in Patients with Primary Central Nervous System Lymphoma: Results from a Prospective Study. *British Journal of Haematology*, **193**, 497-505. <https://doi.org/10.1111/bjh.17357>
- [23] Shao, J., Chen, K., Li, Q., *et al.* (2020) High Level of IL-10 in Cerebrospinal Fluid Is Specific for Diagnosis of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Cancer Management and Research*, **12**, 6261-6268. <https://doi.org/10.2147/cmar.s255482>
- [24] 郑勇浪, 李相兵. 流式细胞术联合脑脊液检测在原发性中枢神经系统淋巴瘤诊断中的价值[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(9): 1552-1554.
- [25] Ungureanu, A., Le Garff-Tavernier, M., Costopoulos, M., Parratte, T., Brinet, A., Durand, H., *et al.* (2021) CSF Interleukin 6 Is a Useful Marker to Distinguish Pseudotumoral CNS Inflammatory Diseases from Primary CNS Lymphoma. *Journal of Neurology*, **268**, 2890-2894. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10453-5>
- [26] Zeng, Z., Yang, A., Yang, J., Zhang, S., Xing, Z., Wang, X., *et al.* (2024) Sintilimab (Anti-Pd-1 Antibody) Combined with High-Dose Methotrexate, Temozolomide, and Rituximab (Anti-CD20 Antibody) in Primary Central Nervous System Lymphoma: A Phase 2 Study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01941-x>
- [27] Mondello, P., Cuzzocrea, S., Arrigo, C., Pitini, V., Mian, M. and Bertoni, F. (2020) STAT6 Activation Correlates with Cerebrospinal Fluid IL-4 and IL-10 and Poor Prognosis in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Hematological Oncology*, **38**, 106-110. <https://doi.org/10.1002/hon.2679>
- [28] Herzi, D., Le Garff-Tavernier, M., Sourdeau, E., Choquet, S., Soussain, C., Nichelli, L., *et al.* (2024) Prognostic Value of CSF IL-10 at Early Assessment of Induction Chemotherapy in Primary CNS Lymphomas: A LOC Network Study. *Neurology*, **102**, e209527. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000209527>
- [29] Ichikawa, S., Imanishi, K., Kumagai, H., Hatta, S., Okitsu, Y., Kobayashi, M., *et al.* (2025) Primary Large B-Cell Lymphoma of the Central Nervous System Mimicking Inflammatory Myelitis at Initial Presentation. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*, **65**, 305-311. <https://doi.org/10.3960/jslrt.25046>
- [30] Zhang, X., Zhang, Y., Zhuang, Z., Zhao, C., Gao, F., Dai, R., *et al.* (2023) Cerebrospinal Fluid Interleukin-10 Biomarker for Vitreoretinal Lymphoma. *American Journal of Ophthalmology*, **246**, 242-250. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.10.009>
- [31] Wang, W., Zou, D., Zhuang, Z., Zhang, X., Zhang, L., Yin, J., *et al.* (2023) Cell-Free DNA in Cerebrospinal Fluid Complements the Monitoring Value of Interleukin-10 in Newly Diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma. *Journal of Oncology*, **2023**, Article 5808731. <https://doi.org/10.1155/2023/5808731>
- [32] Fischer, L., Korfel, A., Pfeiffer, S., Kiewe, P., Volk, H., Cakiroglu, H., *et al.* (2009) CXCL13 and CXCL12 in Central Nervous System Lymphoma Patients. *Clinical Cancer Research*, **15**, 5968-5973. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-0108>

- [33] Brunn, A., Montesinos-Rongen, M., Strack, A., Reifenberger, G., Mawrin, C., Schaller, C., *et al.* (2007) Expression Pattern and Cellular Sources of Chemokines in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Acta Neuropathologica*, **114**, 271-276. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0258-x>
- [34] Corti, A., Calimeri, T., Curnis, F. and Ferreri, A.J.M. (2022) Targeting the Blood-Brain Tumor Barrier with Tumor Necrosis Factor- α . *Pharmaceutics*, **14**, Article 1414. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071414>
- [35] Ferreri, A.J.M., Calimeri, T., Conte, G.M., Cattaneo, D., Fallanca, F., Ponzoni, M., *et al.* (2019) R-CHOP Preceded by Blood-Brain Barrier Permeabilization with Engineered Tumor Necrosis Factor- α in Primary CNS Lymphoma. *Blood*, **134**, 252-262. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000633>
- [36] Ferreri, A.J.M., Calimeri, T., Ponzoni, M., Curnis, F., Conte, G.M., Scarano, E., *et al.* (2020) Improving the Antitumor Activity of R-CHOP with NGR-hTNF in Primary CNS Lymphoma: Final Results of a Phase 2 Trial. *Blood Advances*, **4**, 3648-3658. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002270>
- [37] Chen, Y., Ning, Y., Chen, Z., Xue, Y., Wu, Q., Duan, W., *et al.* (2023) Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of 2,3-Dihydrobenzofuran IRAK4 Inhibitors for the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **256**, Article 115453. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115453>
- [38] Von Roemeling, C.A., Doonan, B.P., Klippel, K., Schultz, D., Hoang-Minh, L., Trivedi, V., *et al.* (2023) Oral IRAK-4 Inhibitor CA-4948 Is Blood-Brain Barrier Penetrant and Has Single-Agent Activity against CNS Lymphoma and Melanoma Brain Metastases. *Clinical Cancer Research*, **29**, 1751-1762. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-1682>
- [39] Cook, M.R., Dorris, C.S., Makambi, K.H., Luo, Y., Munshi, P.N., Donato, M., *et al.* (2023) Toxicity and Efficacy of CAR T-Cell Therapy in Primary and Secondary CNS Lymphoma: A Meta-Analysis of 128 Patients. *Blood Advances*, **7**, 32-39. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008525>
- [40] Ossami Saidy, A., Peczynski, C., Thieblemont, C., Daskalakis, M., Wehrli, M., Beauvais, D., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of CAR T-Cell Therapy in Patients with Primary or Secondary CNS Lymphoma: A Study on Behalf of the EBMT and the GoCART Coalition. *Hemasphere*, **9**, e70146. <https://doi.org/10.1002/hem3.70146>
- [41] Choquet, S., Soussain, C., Azar, N., Morel, V., Metz, C., Ursu, R., *et al.* (2024) CAR T-Cell Therapy Induces a High Rate of Prolonged Remission in Relapsed Primary CNS Lymphoma: Real-Life Results of the LOC Network. *American Journal of Hematology*, **99**, 1240-1249. <https://doi.org/10.1002/ajh.27316>
- [42] Stewart, C.M., Siegler, E.L. and Kenderian, S.S. (2026) The Pleiotropic Roles of Cytokines in Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *Cancer Immunology Research*, **14**, 10-21. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-25-0631>
- [43] Frigault, M.J., Dietrich, J., Gallagher, K., Roschewski, M., Jordan, J.T., Forst, D., *et al.* (2022) Safety and Efficacy of Tisagenlecleucel in Primary CNS Lymphoma: A Phase 1/2 Clinical Trial. *Blood*, **139**, 2306-2315. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014738>
- [44] Wu, Y., Lv, L., Liu, J., Sun, X., Gao, C., Sun, S., *et al.* (2025) Correction: Mass Cytometric Analysis of Circulating Immune Landscape in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1725923. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1725923>
- [45] Shi, W., Xu, W., Song, L., Zeng, Q., Qi, G., Qin, Y., *et al.* (2024) A Tumor-Conditional IL-15 Safely Synergizes with Immunotherapy to Enhance Antitumor Immune Responses. *Molecular Therapy*, **32**, 4482-4496. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.10.021>
- [46] Ren, Z., Zhang, X. and Fu, Y. (2024) Facts and Hopes on Chimeric Cytokine Agents for Cancer Immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, **30**, 2025-2038. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-1160>
- [47] Liu, J.Q., Zhang, C., Zhang, X., *et al.* (2022) Intratumoral Delivery of IL-12 and IL-27 mRNA Using Lipid Nanoparticles for Cancer Immunotherapy. *Journal of Controlled Release*, **345**, 306-313. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.03.021>
- [48] de Streel, G. and Lucas, S. (2021) Targeting Immunosuppression by TGF- β 1 for Cancer Immunotherapy. *Biochemical Pharmacology*, **192**, Article 114697. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114697>