

· 临床病理(例)讨论 ·

左上肢疼痛麻木 5 个月 无力 3 个月 加重伴双下肢和右上肢相继疼痛
无力 1 个月

牛婧雯 关鸿志 杨英麦 刘明生 彭斌 崔丽英

【关键词】 淋巴瘤,非霍奇金; 病例报告

【Key words】 Lymphoma, non-Hodgkin; Case reports

Pain and numbness of left upper limb for five months, weakness for three months, aggravating with pain and weakness of other limbs for one monthNIU Jing-wen¹, GUAN Hong-zhi¹, YANG Ying-mai¹, LIU Ming-sheng¹, PENG Bin¹, CUI Li-ying^{1,2}¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China²Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Li-ying (Email: pumchcuily@sina.com)

病历摘要

患者 女性, 50 岁, 主因左上肢疼痛、麻木 5 个月, 无力 3 个月, 加重伴双下肢和右上肢相继疼痛、无力 1 个月, 于 2015 年 7 月 23 日入院。患者 5 个月前无明显诱因出现左上臂外侧持续性刀割样疼痛, 可以忍受, 伴左前臂外侧及左手拇指、食指和中指麻木, 否认肢体无力, 自行服用“止痛片”后疼痛缓解, 但左上肢疼痛进行性加重, 外院行颈椎 MRI 检查显示, C₃₋₄椎间盘轻度突出, C₄₋₅椎间盘膨出, 硬脊膜囊轻度受压, 予镇痛药和中药(具体方案不详)治疗后症状无明显好转, 并出现左手无名指和小指麻木。3 个月前出现左上肢无力, 进行性加重, 约 1 周左上臂抬举不能、左手持物不能, 并出现右侧臀部、右大腿后侧、右小腿外侧放射性疼痛, 伴右侧足底麻木、右下肢轻微无力, 外院行腰椎 MRI 检查显示, L₄₋₅和 L_{5-S₁}椎间盘膨出, 椎管囊肿。遂至外院住院治疗, 腰椎穿刺脑脊液检查蛋白定量 350 mg/L(150~400 mg/L), 血清抗神经节苷脂 GM1 抗体和莱姆抗体阴性。肌电图显示, 右侧胫前肌神经源性损伤; 神经传导速度(NCV)显示, 左侧正中神经运动和感觉传导波幅降低, 右侧腓总神经运动波幅降低。胸椎 MRI 显示, T₃₋₆水平脊髓纤细。临床诊断“臂丛神经炎”, 予甲泼尼龙静脉滴注 1000 mg/d 连续 3 d 后减至 500 mg/d, 连续 3 d 后减至 240 mg/d, 连续 3 d, 左上肢疼痛缓解[视觉模拟

评分(VAS)为 3~4 分], 麻木、无力症状有所好转, 左上肢可抬举。出院后继续予泼尼松 50 mg/d 口服, 缓慢减量。1 个月前出现双侧小腿和大腿内侧疼痛并进行性加重(VAS 评分为 10 分), 伴双下肢无力, 尤以右下肢显著; 20 d 前症状明显加重, 3 d 后无法独立行走, 伴双侧大腿肉跳感, 并出现左侧额纹消失、左眼闭目不能、左侧鼻唇沟变浅、口角向右侧歪斜, 否认吞咽困难、饮水呛咳和呼吸困难, 再次至外院住院治疗。复查腰椎穿刺脑脊液常规和生化均于正常值范围, 血清和脑脊液莱姆抗体, 抗 Hu、Yo、Ri 抗体, 抗神经节苷脂 GM1 抗体均阴性。PET-CT 显示, C₄₋₅和 C₅₋₆椎间孔左侧片状代谢增高[标准化摄取值(SUV)5.90], 右侧颈后软组织片状代谢增高(SUV 3.60)。临床诊断“免疫介导性周围神经病变可能性大, 不排除副肿瘤性周围神经病”, 予甲泼尼龙 500 mg/d 静脉滴注, 连续 5 d 后减至 240 mg/d, 连续 3 d 后减至 120 mg/d, 连续 2 d 后改为甲泼尼龙 40 mg/d 口服, 维持治疗。激素冲击治疗后疼痛有所缓解(VAS 评分为 4~5 分), 但无力症状无明显好转, 并出现右上肢疼痛、麻木、无力, 伴肉跳感。为进一步诊断与治疗, 遂至我院就诊。患者服用激素以来, 口干、肢体疼痛时伴关节疼痛, 不伴红、肿、热, 无发热、皮疹、脱发、光过敏、眼干、口腔溃疡、雷诺现象, 精神尚可, 夜间因疼痛睡眠质量较差, 进食量减至正常 1/2, 小便正常, 近 1 个月便秘, 每 3 天排便 1 次, 自述排便无力感, 近 6 个月体重下降 5 kg。

既往史、个人史及家族史 患者子宫肌瘤病史 30 年, 未予手术治疗; 1 年前曾出现左侧面瘫, 予针灸治疗后痊愈。否认森林旅游史, 疫区、疫水接触史, 否认特殊化学物品和毒物接触史。个人史、婚育史和月经史无特殊。其兄患结肠癌, 家族中无类似疾病病史。

入院后体格检查 患者体温 36.3 °C, 呼吸 18 次/min, 脉

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.04.013

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科(牛婧雯, 关鸿志, 杨英麦, 刘明生, 彭斌, 崔丽英); 100730 北京, 中国医学科学院神经科学中心(崔丽英)

通讯作者: 崔丽英 (Email: pumchcuily@sina.com)

搏 80 次/min, 血压 124/96 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。发育正常, 体型中等。心、肺、腹部检查未见明显异常。神志清楚, 语言流利, 高级智能粗测无明显异常。左侧周围性面瘫, 余脑神经检查未见异常。双上肢腱反射减弱至消失, 尤以右侧显著; 左上肢肌力 2 级、右上肢 4 级, 肌张力均正常。双侧膝反射、右侧跟腱反射未引出, 左侧跟腱反射活跃; 右下肢近端肌力 3 级、远端 4 级, 左下肢近端肌力 4 级、足背伸 3 级, 肌张力均正常。双侧病理征阴性。双侧 Lasague 征阳性。左上肢 C₆₋₇ 分布区针刺觉减退; 右侧踝关节以下针刺觉减退; 左上肢振动觉减退, 双侧膝关节及以下振动觉减退至消失。脑膜刺激征阴性。

辅助检查 实验室检查: 血、尿、便常规和便潜血均于正常值范围。肝肾功能试验乳酸脱氢酶(LDH) 444 U/L (0 ~ 250 U/L)。凝血功能试验活化部分凝血活酶时间(APTT) 20.60 s (22.70 ~ 31.80 s)。代谢与内分泌相关指标血清叶酸和维生素 B₁₂ 均于正常值范围, 同型半胱氨酸(Hcy) 10 μmol/L (< 15 μmol/L), 乳酸于正常值范围。甲状腺功能试验于正常值范围。尿胆原定量阴性, (血红蛋白) 游离原卟啉(FEP) 0.097 μmol/L (0 ~ 0.085 μmol/L)。免疫相关指标红细胞沉降率(ESR) 13 mm/h (0 ~ 20 mm/h); 超敏 C-反应蛋白(hs-CRP) 1.24 mg/L (0 ~ 3 mg/L); IgM 2.74 g/L (0.40 ~ 2.30 g/L), 类风湿因子(RF) 92.70 IU/ml (0 ~ 20 IU/ml); 24 h 尿蛋白 0.18 g (0 ~ 0.20 g); 抗核抗体(ANA) 谱 3 项、抗可提取性核抗原(ENA) 抗体和抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA) 均呈阴性。高凝相关指标蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶 III (AT III)、抗原呈递细胞(APC) 抵抗、狼疮抗凝物(LA)、抗 β₂ 糖蛋白 I (β₂-GP I) 抗体和抗心磷脂抗体(ACA) 均呈阴性。感染相关指标布鲁菌凝集试验阴性; EB 病毒(EBV) DNA 于正常值范围。肿瘤相关指标血管紧张素转换酶(ACE) < 12 U/L (12 ~ 68 U/L); 免疫固定电泳(IFE) 阴性。血液涂片晚幼粒细胞比例 0.02。骨髓涂片和骨髓组织活检未见明显异常。腰椎穿刺脑脊液检查外观清亮透明, 压力 190 mm H₂O (1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~ 180 mm H₂O), 白细胞计数 6 × 10⁶/L [(0 ~ 10) × 10⁶/L], 单核细胞计数 4 × 10⁶/L、多核细胞计数 2 × 10⁶/L, 蛋白定量 1070 mg/L、葡萄糖 3.80 mmol/L (2.50 ~ 4.50 mmol/L)、氯化物 117 mmol/L (120 ~ 132 mmol/L)、乳酸 3.82 mmol/L; EB 病毒 DNA 2500 拷贝/ml (< 500 拷贝/ml); 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR) 抗体和抗 Hu、Yo、Ri 抗体阴性; 细胞学检查白细胞计数 400 个/0.50 ml, 可见较多异型淋巴细胞, 考虑淋巴瘤可能性大。脑脊液免疫细胞化学染色, 淋巴瘤细胞胞膜 CD79a 强阳性、CD20 阳性, CD4 阴性, Ki-67 抗原标记指数约为 60%, 符合 B 细胞来源淋巴瘤 (图 1); 免疫分型, CD19、CD20、CD22、CD25、FMC7、表面免疫球蛋白 M (SIgM)、免疫球蛋白 λ 轻链均阳性, 免疫表型为异常 B 淋巴细胞, 考虑边缘区淋巴瘤或弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。影像学 and 电生理学检查: 头部 MRI 显示, 左侧额叶皮质下白质片状长 T₂ 信号; 颈椎 MRI 增强扫描显示, 双侧颈神经根、臂丛神经增粗, 呈明显强

化, 尤以左侧显著 (图 2); 腰椎 MRI 增强扫描显示, 马尾、腰骶神经根和腰丛神经增粗, 呈明显强化, 尤以右侧显著。脑电图呈现轻度异常, 表现为背景活动稍慢, 左侧颞区慢波并可疑尖波。肌电图提示四肢周围神经源性损害 (以运动神经为主, 不排除神经根性合并左侧臂丛神经损害); 四肢交感皮肤反应(SSR) 未引出; 节段性运动神经传导速度未见传导阻滞。神经超声显示, 左侧臂丛上中下干、右侧臂丛中干和左侧正中神经增粗; 腹部超声未见明显异常; 子宫和双侧附件超声显示, 多发性子宫肌瘤, 宫颈囊肿; 双侧腋窝淋巴结超声未见明显异常肿大淋巴结; 双侧颈部和锁骨上窝淋巴结超声可见双侧颈部淋巴结。左侧腓浅神经组织活检术未见明显异常; 左侧腓骨短肌组织活检术可见部分肌纤维明显萎缩, 神经源性改变可能性大。

诊断与治疗经过 入院后四肢无力症状进行性加重, 并出现声音嘶哑, 时有嗜睡, 存在部分右侧 Horner 征。静脉注射免疫球蛋白(IVIg) 0.40 g/kg, 连续 5 d, 病情无明显改善。入院第 5 天血压升高 (150 ~ 160/110 ~ 115 mm Hg)、心率增快 (100 ~ 110 次/min); 复查心电图可见 II、III、avF 和 V4 ~ 6 导联 T 波倒置、ST-T 压低; 实验室检查血清肌钙蛋白(cTn) 0.097 ~ 0.141 μg/L (0 ~ 0.056 μg/L); 冠状动脉 CTA 未见明确狭窄; 心脏彩色超声提示左心室松弛功能降低。予以阿司匹林 100 mg/d、硝苯地平 (拜新同) 30 mg/d 和阿托伐他汀 (立普妥) 20 mg/晚口服, 静脉持续泵入硝酸甘油并根据血压调整泵入速度至血压和心率恢复正常。经脑脊液细胞学检测、免疫细胞化学染色和免疫分型, 淋巴瘤诊断明确, 遂转入血液内科, 予利妥昔单抗 (美罗华) 联合大剂量甲氨蝶呤药物化疗, 以及鞘内注射阿糖胞苷治疗, 每疗程 2 d。治疗 5 个疗程后随访, 声音嘶哑、嗜睡、肢体疼痛明显好转, 肌力有所改善, 左上肢肌力 3 级、右上肢 4 级。

病例讨论

神经内科主治医师 患者中年女性, 临床主要表现为不对称性四肢疼痛、麻木、无力, 进展顺序依次为左上肢、右下肢、左下肢、右上肢, 病情逐渐进展, 外院激素治疗后症状短暂性缓解, 后又进行性加重, 并出现构音障碍、周围性面瘫; 心脏受累, 血清心肌酶谱水平升高、血压升高、心率增快。既往有左侧周围性面瘫病史。定位诊断: 不对称性四肢疼痛、麻木、无力, 双侧 Lasague 征阳性, 结合肌电图、脊髓 MRI、神经超声, 考虑定位于神经根、神经丛为主, 合并多发性单神经受累, 以轴索损害为主; 后组脑神经和面神经受累; 入院后出现嗜睡, 脑电图可见慢波并可疑尖波, 提示大脑皮质受累; 心脏受累。定性诊断: 脑脊液细胞学检查、免疫细胞化学染色和免疫分型提示 B 细胞淋巴瘤。该例患者自发病至明确诊断经历较为复杂的病程, 脑、神经根、心脏广泛受累, 首先考虑免疫介导性和肿瘤性病变, 应注意与特殊感染性疾病如莱姆病、麻风病、布鲁菌病、EB 病毒感染等相鉴别。该例患者周围神经损害呈不对称性, 系 ANCA 相关血管炎、干燥综合征

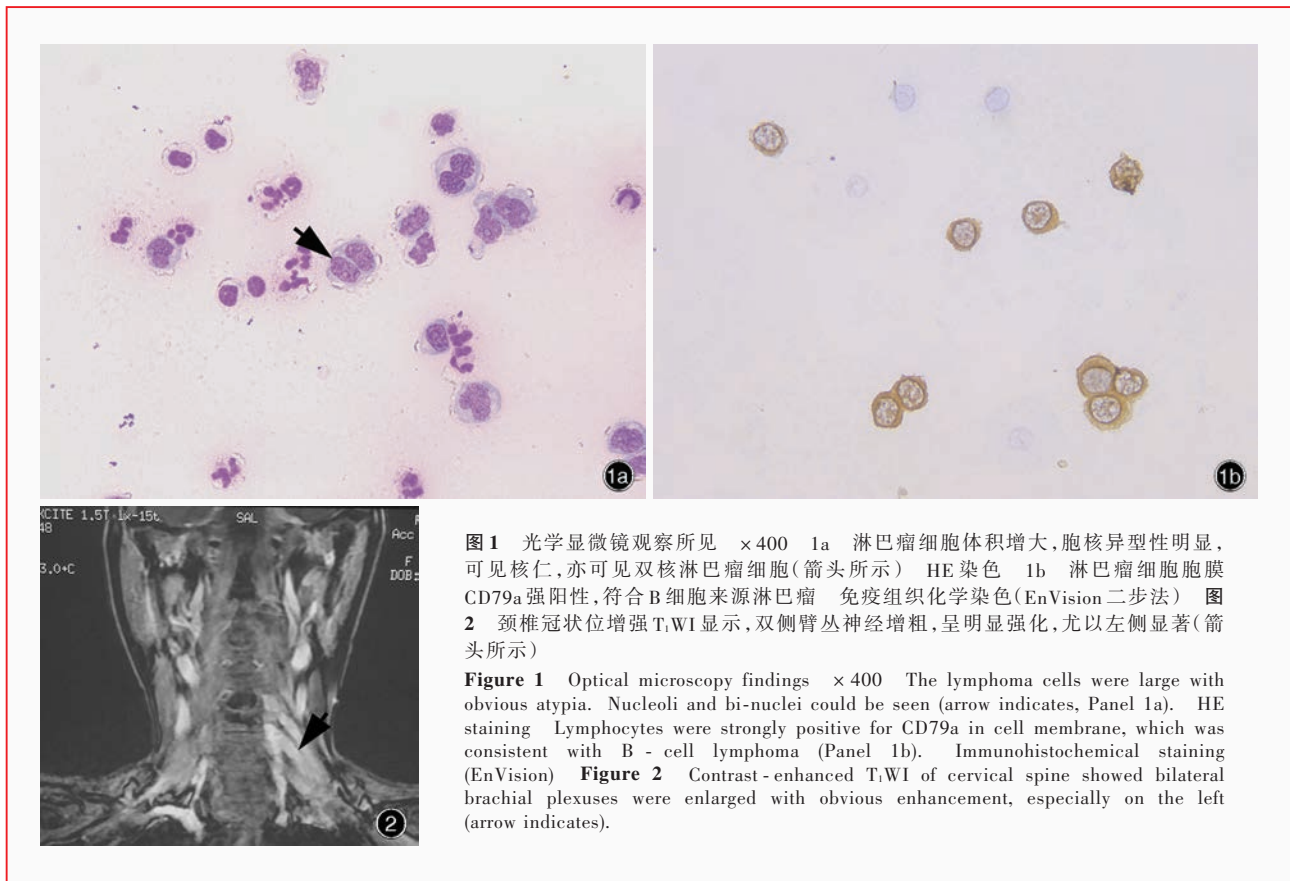


图1 光学显微镜观察所见 $\times 400$ 1a 淋巴瘤细胞体积增大,胞核异型性明显,可见核仁,亦可见双核淋巴瘤细胞(箭头所示) HE染色 1b 淋巴瘤细胞胞膜CD79a强阳性,符合B细胞来源淋巴瘤 免疫组织化学染色(EnVision二步法) **图2** 颈椎冠状位增强T₁WI显示,双侧臂丛神经增粗,呈明显强化,尤以左侧显著(箭头所示)

Figure 1 Optical microscopy findings $\times 400$ The lymphoma cells were large with obvious atypia. Nucleoli and bi-nuclei could be seen (arrow indicates, Panel 1a). HE staining Lymphocytes were strongly positive for CD79a in cell membrane, which was consistent with B - cell lymphoma (Panel 1b). Immunohistochemical staining (EnVision) **Figure 2** Contrast - enhanced T₁WI of cervical spine showed bilateral brachial plexuses were enlarged with obvious enhancement, especially on the left (arrow indicates).

(SS)、系统性红斑狼疮(SLE)等血管炎累及周围神经系统,可以表现为多发性单神经病。外院曾按照“臂丛神经炎”、“免疫介导性周围神经病变”予以激素冲击治疗,但该例患者病情进展较快、一般情况较差,激素治疗效果不佳,病情仍进行性加重,血清ANA、抗ENA抗体和ANCA均呈阴性,故不支持血管炎或其他免疫介导性周围神经病变。肌电图提示轴索损害为主,故不支持Lewis-Sumner综合征。该例患者病情进展较快,一般情况较差,血清乳酸脱氢酶水平升高,外院PET-CT显示,C₄₋₅和C₅₋₆椎间孔左侧片状代谢增高、右侧颈后软组织片状代谢增高,激素治疗部分有效,考虑血液系统肿瘤,特别是淋巴瘤。但外院腰椎穿刺脑脊液检查未见明显异常,入院后骨髓涂片和骨髓组织活检未见异常,左侧腓浅神经和腓骨短肌组织活检术亦无特异性。复查腰椎穿刺脑脊液细胞学,可见异型淋巴细胞,淋巴瘤诊断明确,考虑原发性神经系统淋巴瘤;神经丛、周围神经受累,考虑神经淋巴瘤病。此外,该例患者脑脊液EB病毒DNA阳性,应注意与EB病毒感染致脑脊髓神经根炎相鉴别,脑脊液细胞学形态、免疫细胞化学染色和免疫分型可资鉴别。

血液内科主治医师 结合患者脑脊液细胞学形态、免疫细胞化学染色和免疫分型,原发病考虑非霍奇金淋巴瘤。该例患者为原发性中枢神经系统受累,预后较差,治疗方面予利妥昔单抗联合大剂量甲氨蝶呤药物化疗,同时鞘内注射阿糖胞苷。应及时向患者及其家属交待病情并告知预后较差。

讨 论

原发性神经系统淋巴瘤(PNSL)是非霍奇金淋巴瘤(NHL)的少见类型,肿瘤细胞局限于神经系统^[1]。原发性神经系统淋巴瘤包括原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)和神经淋巴瘤病(NL)。前者累及脑实质、脑膜、眼部和脊髓等中枢神经系统^[2];后者累及周围神经系统,包括周围神经、神经根、神经丛或脑神经^[3]。该例患者颈部和腰骶部神经根、神经丛和周围神经受累,故考虑神经淋巴瘤病。但考虑到脑脊膜和脊神经根受累明显且脑脊液细胞学可见异型淋巴细胞,也应考虑原发性中枢神经系统淋巴瘤脑膜型或脑脊膜神经根型^[2]。

神经淋巴瘤病发病率较低,Grisariu等^[4]对来自多个医疗中心的50例神经淋巴瘤病患者进行研究,90%为非霍奇金淋巴瘤、10%为急性白血病,其中26%患者以神经淋巴瘤病为最初表现,而淋巴瘤细胞源自全身其他部位或中枢神经系统播散更为常见。受累部位包括周围神经(60%)、脊神经根(48%)、脑神经(46%)、神经丛(40%),其中48%为多部位受累。临床表现方面,神经淋巴瘤病主要为痛性多发性神经病(PPN)、多发性神经根神经病(CTDP)、脑神经病、无痛性多发性神经病或多发性单神经病;诊断方法,约77%患者MRI有阳性发现,84% PET-CT阳性,40%脑脊液细胞学检查阳性,40%神经组织活检术有阳性发现。病理改变方面,淋巴

瘤细胞浸润神经内、外膜,弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)最为常见^[5];部分可浸润脑膜。

由于神经淋巴瘤病可以累及蛛网膜,故单纯鞘内注射化疗药物和脑脊髓放射治疗尚不充分,系统性药物化疗是治疗多部位受累的关键^[4]。Grisariu 等^[4]的多中心研究显示,46% 患者系统性药物化疗、鞘内注射或放射治疗有效,中位生存期 10 个月,12 和 36 个月生存率分别为 46% 和 24%。

该例患者脑脊液 EB 病毒 DNA 阳性。EB 病毒感染也可以表现为脑(膜)炎、脊髓炎、脑神经病变和周围神经病变、神经根病变,腰椎穿刺脑脊液检查淋巴细胞计数增加,以单核细胞为主,伴蛋白定量升高^[6-7]。故应注意与 EB 病毒感染相鉴别,脑脊液细胞学形态在鉴别诊断中起关键作用。炎症反应中淋巴细胞呈现一定程度的异型性,也可见核分裂象。重要的脑脊液细胞学鉴别诊断依据是:淋巴细胞性炎症反应一般呈现小淋巴细胞向中等和大淋巴细胞逐渐过渡和渐变的趋势,即不同激活阶段的淋巴细胞同时存在;而原发性神经系统淋巴瘤常呈现两种不同类型的淋巴细胞分离现象,即在异型淋巴瘤细胞与正常淋巴细胞之间缺少过渡形态。免疫细胞化学染色、淋巴细胞流式分析和基因重排检测可以为原发性神经系统淋巴瘤提供更客观的依据。中枢神经系统感染性疾病脑脊液细胞学形态以 T 淋巴细胞反应为主, B 淋巴细胞明显增多或占优势则提示恶性淋巴瘤^[2,8-9]。该例患者脑脊液免疫细胞化学染色 CD79a 强阳性、CD20 阳性, CD4 阴性,提示 B 淋巴细胞为主;流式分析可见异常单克隆淋巴细胞群,故支持淋巴瘤的诊断。EB 病毒感染是否与淋巴瘤之间存在因果关系,目前研究显示,获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者中,EB 病毒感染与原发中枢神经系统淋巴瘤密切相关^[10-12];而在免疫功能正常的患者中,EB 病毒感染是否与原发中枢神经系统淋巴瘤相关尚无定论^[13]。

综上所述,该例患者以不对称性四肢疼痛、麻木、无力起病,临床表现为神经丛、脊神经根和周围神经受累为主,免疫治疗部分有效,病情进行性加重,最终经脑脊液细胞学检查、免疫细胞化学染色和免疫分型明确诊断为淋巴瘤。淋巴瘤临床表现复杂多样,累及神经系统可以表现为神经丛、脊神经根病变,脑脊液细胞学检查在疾病诊断中发挥关键作用。

参 考 文 献

- [1] Plotkin SR, Batchelor TT. Primary nervous-system lymphoma. *Lancet Oncol*, 2001, 2:354-365.
- [2] Guan HZ, Chen L, Liang ZY, Zhong DR, Li J, Cui W, Qian M, Ren HT, Ling Q, Zhao YH, Guo YP. Role of cerebrospinal fluid cytology in diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Xie He Yi Xue Za Zhi*, 2012, 3:273-278. [关鸿志, 陈琳, 梁智勇, 钟定荣, 李剑, 崔巍, 钱敏, 任海涛, 凌庆, 赵燕环, 郭玉璞. 原发中枢神经系统淋巴瘤的脑脊液细胞学诊断. *协和医学杂志*, 2012, 3:273-278.]
- [3] Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH. Neurolymphomatosis. *Neuro Oncol*, 2003, 5:104-115.
- [4] Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, van den Bent MJ, Bokstein F, Schiff D, Kuittinen O, Chamberlain MC, Roth P, Nemets A, Shalom E, Ben-Yehuda D, Siegal T; International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood*, 2010, 115:5005-5011.
- [5] Baehring JM, Batchelor TT. Diagnosis and management of neurolymphomatosis. *Cancer J*, 2012, 18:463-468.
- [6] Majid A, Galetta SL, Sweeney CJ, Robinson C, Mahalingam R, Smith J, Forghani B, Gilden DH. Epstein - Barr virus myeloradiculitis and encephalomyeloradiculitis. *Brain*, 2002, 125:159-165.
- [7] Hottenrott T, Rauer S, Bauerle J. Primary Epstein - Barr virus infection with polyradiculitis: a case report. *BMC Neurol*, 2013, 13:96.
- [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] Guan HZ, Chen L, Guo YP, Cui W, Ren HT, Zhao YH, Gao J, Wang CH. Leptomeningeal lymphoma: cytological study of cerebrospinal fluid. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2006, 39:113-117. [关鸿志, 陈琳, 郭玉璞, 崔巍, 任海涛, 赵燕环, 高晶, 王长华. 脑膜淋巴瘤的临床脑脊液细胞学研究. *中华神经科杂志*, 2006, 39:113-117.]
- [10] Bergmann M, Blasius S, Bankfalvi A, Mellin W. Primary non-Hodgkin lymphomas of the CNS-proliferation, oncoproteins and Epstein-Barr-virus. *Gen Diagn Pathol*, 1996, 141:235-242.
- [11] MacMahon EM, Glass JD, Hayward SD, Mann RB, Becker PS, Charache P, McArthur JC, Ambinder RF. Epstein-Barr virus in AIDS - related primary central nervous system lymphoma. *Lancet*, 1991, 338:969-973.
- [12] Cinque P, Brytting M, Vago L, Castagna A, Parravicini C, Zanchetta N, D'Arminio Monforte A, Wahren B, Lazzarin A, Linde A. Epstein - Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS - related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet*, 1993, 342:398-401.
- [13] Krogh - Jensen M, Johansen P, D'Amore F. Primary central nervous system lymphomas in immunocompetent individuals: histology, Epstein-Barr virus genome, Ki-67 proliferation index, p53 and bcl-2 gene expression. *Leuk Lymphoma*, 1998, 30:131-142.

(收稿日期:2017-03-06)