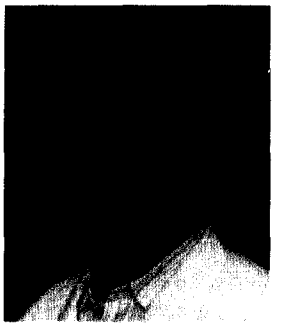
专家述评

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001282



副瘤性神经系统综合征的发病机制和临床诊断进展

陈齐鸣

（蚌埠医学院第一附属医院神经内科，蚌埠 233004）

【摘 要】副瘤性神经系统综合征（paraneoplastic neurological syndromes，PNS）是一种与恶性肿瘤密切关联的神经系统疾病，通常要排除其他原因。由于神经系统的每个层面均可受累，从而可导致神经系统的各部位损害出现广泛的神经系统症状和体征。自从发现特异性抗神经元胞核、胞浆及胞膜自身循环抗体后，对该病的认识及诊断得到很大提高，证实自身免疫作用导致 PNS 发生。本文就该病的临床表现、临床诊断标准、发病机制及癌肿与自身免疫的相关性作一阐述。

【关键词】副瘤性神经系统综合征；恶性肿瘤；自身免疫

【中图分类号】R774.6 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-02-18

Pathogenesis and clinical advance of paraneoplastic neurological syndromes

Chen Qiming

(*Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Bengbu Medical College*)

【Abstract】Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are diseases defined by the presence of a neurological disorder associated with malignancy and exclusion of other known causes of the neurological dysfunction. Because every level of nervous system is potentially involved in PNS, thereby precipitating a variety of neurological deficits and a broader range of clinical signs and symptoms is often presented. Discovery of circulating autoantibdies specific which recognize nuclear, cytoplasmic and membrane antigens presented in all neurons has revolutionized the diagnosis and understanding of these syndromes and demonstrated a role of the immune system for these patients. In this paper, the clinical manifestations, recommended diagnostic criteria, pathological mechanisms and polymorphisms that liked to both cancer and autoimmunity are discussed.

【Key words】paraneoplastic neurological syndromes; malignant tumor; autoimmunity

作者介绍：陈齐鸣，教授、主任医师、硕士生导师。1990 年获国家教委奖学金赴法国巴黎居里大学 Salpêtrière 医学院附院及法国医科院神经分子免疫实验室（INSERM U 134）研究神经元抗体（Hu 及 Yo 抗体）对于癌症的早期预测，在此期间获得法国癌症基金会两年奖学金。1996 年又获得法国癌症基金会一年奖学金在法国居里大学（巴黎六大）攻读硕士并于 1997 年 11 月获得神经科学硕士学位。国际专著《Neurological Complications of Cancer》（Marcel Dekker 1995）撰写人之一。1993 年回国后获国家教委、省教委、省人事厅、省卫生厅及蚌埠医学院附院多项科研资助。在国内外杂志上发表论文 50 余篇，其中 SCI 论文 24 篇。1995 年被选为安徽省普通高校中青年学科带头人培养对象和省卫生厅跨世纪人才，1997 年被选为安徽省首批跨世纪人学术带头人。2003 年省政府科技进步二等奖；2005 年获安徽省有特殊贡献中青年专家称号；2006 年获省政府特殊津贴。担任国家自然科研基金同行评议专家，美国纽约科学院会员，安徽省抗癫痫协会副会长，蚌埠医学院学报编委、蚌埠医学会神经分会主委。Email：chenqimingwww@163.com

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1141.046.html（2017-05-16）

自从 1985 年西班牙医生 Graus 发现特异性的神经元抗核抗体即抗-Hu 抗体开始，各国医学界对副瘤性神经系统综合征（paraneoplastic neurological syndromes，PNS）迅速掀起了研究热潮[1-2]。那么什么是 PNS？PNS 诊断标准如何？PNS 临床表现有哪些特点及与哪些特异性神经元抗体和癌症密切相关？尤其重点的是对于 PNS 发病机制的探讨还需攻克多少难关？针对上述这些问题，将逐一进行讨论。

1 什么是 PNS？

PNS 是一种与恶性肿瘤密切关联的神经系统综合征。它的临床症状与体征比较复杂，可累及中枢神经系统（central nervous system，CNS）及周围神经系统，对 CNS 和周围神经系统产生的损伤与癌肿的直接侵犯、压迫及转移无关，也可排除癌肿本身导致的各种并发症，有时较小的固体肿瘤或处于癌前期的肿瘤也可导致 PNS，小细胞肺癌（small cell lung cancer，SCLC）[1-3]、乳腺癌、卵巢癌等妇科肿瘤[4]与 PNS 关联比较

表 1 特异性神经抗体、副肿瘤性神经系统综合征及相关肿瘤

Tab.1 *Specific neural antibodies,paraneoplastic neurological syndromes and related tumors*

特异性神经抗体	临床综合征	相关肿瘤
确定性副肿瘤性抗体		
抗 -Hu（ANNA-1）	脑脊髓炎、边缘叶脑炎、感觉神经元病、亚急性小脑变性、自主神经病、亚急性小脑变	SCLC、神经母细胞瘤、前列腺癌
抗 -Yo（PCA-1）	亚急性小脑变性	卵巢癌、乳腺癌
抗 -CV2（CRMP5）	脑脊髓炎、舞蹈病、边缘叶脑炎、感觉神经元病、感觉运动神经病、视神经炎、亚急性小脑变性、自主神经病	SCLC、胸腺癌
抗 -Ri（ANNA-2）	眼阵挛 - 肌阵挛、脑干脑炎	乳腺癌、SCLC
抗 -Ma2（Ta）	边缘叶 / 间脑 / 脑干脑炎、亚急性小脑变性	睾丸癌、肺癌
抗 -Amphiphysin	僵人综合征、脑脊髓炎、亚急性小脑变性、感觉运动神经病	乳腺癌、SCLC
抗 -Recoverin	肿瘤相关视网膜病	SCLC
部分确定性抗体		
抗 -Tr（PCA-Tr）	亚急性小脑变性	Hodgkin淋巴瘤
ANNA-3	脑脊髓炎、亚急性感觉神经元病	SCLC
PCA-2	脑脊髓炎、亚急性小脑变性	SCLC
Anti-Zic4	亚急生小脑变性	SCLC
Anti-mGluR1	亚急性小脑变性	Hodgkin淋巴瘤
特异性神经元胞膜抗体		
Anti-VGKC- Ab	边缘叶脑炎	白血病
Anti-NMDAR-Ab	边缘叶脑炎	卵巢肿瘤、Hodgkin 淋巴瘤
Anti-GAD-Ab	僵人综合征、小脑性共济失调	乳腺癌、肺癌等
抗 mGluR1 抗体	小脑性共济失调	Hodgkin 淋巴瘤

密切，少数可见于其他癌症。由于 PNS 患者血清和脑脊液及尿液中存在特异性副瘤性的抗神经抗体，如抗-Hu 抗体（anti-neuronal nuclear antibody-1，ANNA-1）、抗小脑浦肯野氏细抗体-1 即抗-Yo 抗体（Purkinje cell cytoplasmic antibody type1，PCA-1）、抗-Ri 抗体（anti-neuronal nuclear antibody-2，ANNA-2）、抗 CV2 抗体、抗-Amphiphysin 抗体及抗-Ma2/TA[3-4]6 种确定性抗体及众多的不确定性抗体，如抗神经元细胞核抗体-3（anti-neuronal nuclear antibody-3，ANNA-3）、抗小脑浦肯野氏细抗体-2（purkinje cell cytoplasmic antibody type 2，PCA-2）、抗谷氨酸脱羧酶抗体（anti-glutamic acid decarboxylase antibody，Anti-GAD-Ab）抗体等，其针对抗原分布在神经元胞核、胞浆、胞膜以及神经传导突触和囊泡等，从而认为 PNS 发病机制可能与自身免疫有关（见表 1）。尽管推测 PNS 有自身免疫的发病机制，但是除少数特殊病例外各种免疫治疗结果都令人不满意。早期发现 PNS 和及时治疗潜在的肿瘤可以稳定患者的病情且可阻止神经系统症状的进一步恶化。由于 PNS 的发病机制复杂，目前国内外医学界对此病正开进行深入而广泛的研究。

2 PNS 诊断和临床类型

2.1 临床诊断标准

目前关于 PNS 诊断标准是由西班牙巴塞罗那 Graus 医生和法国巴黎第六大学 Salpetriere 医学院神经科 Delattre 教授共同起草的国际诊断标准[5]。

2.1.1 确定诊断标准 出现了典型的 PNS 如脑脊髓炎、边缘叶脑炎、亚急性小脑变性、眼阵挛-肌阵挛，亚急性感觉神经元病，慢性胃肠假性梗阻，皮肌炎等并在神经系统症状出现后 5 年内发现癌肿，不考虑瘤副性抗体的存在。

不典型 PNS 临床症状在抗瘤治疗后客观改善或好转，且已证实该综合征不易自发性缓解。

神经疾病诊断后 5 年内发现肿瘤并伴有不典型综合征，同时检测到副瘤性抗体（确定性或非确定性）。

有典型或不典型神经系统综合征并可检测到确定性副瘤性抗体如抗-Hu、抗 Yo、抗-Ri、抗-Amphiphysin、抗 CV2、抗 Ma2。

2.1.2 疑似诊断的标准 有典型 PNS 临床症状，但未发现副瘤性抗体及肿瘤，但有潜在癌肿的高危因素如抽烟嗜好。

有典型或不典型神经系统综合征及部分确定性副瘤抗体的存在，但未发现癌肿。

有不典型神经系统综合征，且在神经系统综合征出现 2 年内发现肿瘤，但未检测到副肿瘤性抗体。

2.2 实验室诊断标准

主要采用亲合免疫细胞组织化学卵白素-生物素过氧化酶复合物法（ABC 法）和间接免疫荧光法（取正常人死亡 6 h 之内大脑，未患过传染性疾病及 PNS 的 6 μm 冰冻切片）来进行筛选，有可疑阳性标记患者血清进一步采用蛋白免疫印

迹法(Western blot)确定特异性神经元抗体类型。Western blot有神经元细胞核提取物法：采用 Blomstrand 和 Hamberger 改良法提取正常人大脑神经元细胞核行免疫印迹法；较为准确是基因克隆纯化蛋白法：采用基因工程产物克隆纯化蛋白行免疫印迹法；近几年由德国欧盟生产的免疫印迹试剂盒 EUROLINE Neuronal Antigens Profile 2(IgG)使诊断更加快捷。

对于细胞膜抗体采用 ELASA 方法等，应用美国抗-VGKC-Ab，抗-GAD-Ab 抗-NMDAR-Ab 试剂盒（R&D Company，Minneapolis，USA）。

2.3 主要临床表现和类型

PNS 的临床表现相当复杂，体征和症状有相当异质性，几乎可以产生 CNS 和周围神经系统损害的所有症状和体征。目前公认的有特异性诊断价值的如下：副瘤性感觉性神经元病（paraneoplastic sensory neuronopathy，PSN）、副瘤性感觉运动性神经病（paraneoplastic sensorimotor neuropathy，PSMN）、副瘤性多发性神经根神经病（paraneoplastic polyradicular neuropathy，PPRN）、副瘤性脑脊髓炎（paraneoplastic encephalomyelitis，PEM）、副瘤性小脑变性（paraneoplastic cerebellar degeneration，PCD）、副瘤性边缘叶脑炎（paraneoplastic limbic encephalitis，PLE）、副瘤性眼阵挛-肌阵挛（paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome，NOMS）、副瘤性自主神经病（paraneoplastic autonomic neuronopathy）、Lambert-Eaton肌无力综合症（LEMS）。

3 相关特异性神经抗体类型

目前发现的特异性神经抗体越来越多，根据它与 CNS和周围神经系统所结合的抗原和部位的不同而分为特异性神经元抗核抗体、胞浆抗体、胞膜抗体、神经传导突触和囊泡抗体及抗肿瘤相关视网膜病的抗体。最常见相关联的肿瘤是小细胞肺癌，也可见于妇科肿瘤、消化道肿瘤、睾丸生殖细胞瘤、血液病肿瘤等各系统肿瘤。现分述如下。

3.1 特异性神经元抗核抗体

3.1.1 特异性神经元 Hu 抗核抗体—Anti-Hu-Ab(ANNA-1) 三分之二特异性抗-Hu 抗体阳性患者见于 SCLC 患者[1-3]，也可见于其他癌症。亲和免疫细胞组织法发现抗-Hu 抗体与大脑神经元胞核起反应，免疫印迹技术抗体识别脑神经元细胞核提取物中 40 kD 蛋白抗原。

3.1.2 特异性神经元细胞核骨架抗体—Anti-Ri- Ab(ANNA-2) Anti-Ri- Ab 与副瘤性眼阵挛-肌阵挛有关联，部分患者伴有共济失调部分，MRI 可发现中脑、小脑或脑桥异常信号。见于神经母细胞瘤、乳癌、肺癌等[6]。该抗体主要与 SCLC 细胞核中的 55 kD 和 80 kD 的 2 种蛋白抗原反应。

3.1.3 抗 ANNA3 抗体 2001 年 Chan 等[7]发现了一种特异性 IgG 抗体，与小脑浦肯野细胞核反应，不与浦肯野细胞浆抗原反应，也不与小脑颗粒细胞反应，将其命名为抗 ANNA3 抗体。与此抗体反应的蛋白相对分子质量约为 170 kD，主要在小脑及小细胞肺癌中表达。该抗体与肿瘤相关的局灶性感觉或感觉运动神经病、小脑性共济失调、脊髓病、脑干脑炎、边缘叶脑炎有关。相关肿瘤为肺癌，尤其是小细胞肺癌或肺腺癌及食道癌。

3.1.4 特异性 Ma2 抗体(Anti-Ma2-Ab) 特异性抗-Ma2-Ab 常见于小于 50 岁的睾丸生殖细胞肿瘤、大于 50 岁的患者常见于 SCLC、肺腺癌、乳腺癌、直肠癌、胃癌、淋巴瘤、胸腺瘤等。Waragai 报道 1 例 36 岁男性患者表现为脑炎和肌萎缩，伴有癫痫和进行性遗忘，激惹及垂直眼震，8 个月后出现上肢及肩颈肌萎缩，抬头困难。亲和免疫细胞组织化学发现抗-Ma2 抗体与人大鼠小脑神经元细胞核核仁起反应，免疫印迹技术发现抗体识别重组 Ma2 40 kD 蛋白抗原[8-10]。

3.1.5 抗 Zic4 抗体 主要识别小脑颗粒细胞核抗原。Zic 家族包括 5 种起源于小脑的锌指蛋白，属于 DNA 结合蛋白 。Zic4 基因编码的锌指蛋白在 CNS 的形成和成熟期进行表达，在小脑的发育中扮演重要角色。抗 Zic4 抗体是一种新型 PNS 抗体，是肺癌尤其 SCLC 的标志物，15%与 SCLC 相关的小脑变性患者存在抗 Zic4 抗体[11]。

3.2 特异性神经元胞浆抗体

3.2.1 抗小野浦肯野氏细胞抗体-1(Anti-Yo-Ab，PCA-1) PCD 主要导致急性和亚急性小脑功能障碍，表现四肢及躯干的共济失调、严重构音障碍，眼球震颤等，CSF 检查可见 50%患者淋巴细胞和蛋白轻度升高。病理镜下示小脑浦肯野氏细胞减少，在卵巢癌、乳腺癌等相关患者的血清或 CSF 中可检测到抗-Yo 抗体[4,12]。

3.2.2 抗 CV2 抗体(Anti-CV2-Ab，CRMP5) 抗-CV2 抗体与副瘤性小脑变性相关，在 SCLC、未分化纵膈肿瘤等恶性肿瘤患者血清及 CSF 中可发现抗-CV2 抗体[13-15]。在成人小脑、脑干、视交叉中少枝胶质细胞亚群中表答 66 kD 的坍塌反应调节蛋白成为该抗体的识别抗原，故此抗体可导致进行性视力异常。

3.2.3 抗小脑浦肯野氏抗 Tr 抗体(Anti-Tr-Ab，PCA-Tr) 抗-Tr 抗体是一种部分确定性抗体，Graus 发现-Tr 抗体除将浦肯野细胞质染色外，还与小脑中的分子层突触终末发生特征性的斑点状染色，其他的抗浦肯野细胞抗体不具有这一特性。该抗体主要见于何杰金氏病患者，抗-Tr 抗体是何杰金氏病相关性小脑变性的标志物[16]。

3.2.4 抗小野浦肯野氏细胞抗体-2(PCA-2) Vernino 和 Lennon[17]报道 1 种新的抗小野浦肯野氏细胞质 IgG 抗体，称为 PCA-2 抗体。该抗体是肺癌尤其 SCLC 的标志物，与神经元或 SCLC 细胞质中一种相对分子量约为 280 kD 蛋白结合，应用标准的免疫荧光法显示与神经元结合的部位主要是小脑浦肯野氏细胞浆和树突及内颗粒层及齿状核。在抗体阳性的 9 例副瘤征患者中，其中 7 例女性，2 例男性，年龄 44 至 73 岁；3 例患者有显著小脑性共济失调，临床表现为阔基步态、肢体共济失调、声音嘶哑、精细动作障碍、意向性震颤、吞咽困难和便秘。其他的临床表现为脑干脑炎、边缘叶脑炎、Lambert-Eaton 肌无力综合征、自主神经病或运动神经病[17-18]。

3.3 特异性神经元胞膜抗体

3.3.1 抗电压门控钾通道自身抗体(Anti-VGKC-Ab) VGKCs是一组跨细胞膜蛋白，广泛分布于整个神经系统，在调节静息电位和膜的复极化中起着重要作用，Buckley 等[19]首先描述了 2 例边缘叶脑炎，其中 1 例肿瘤。VGKC-Ab 是边缘叶脑炎患者中常见的膜抗体，与髓细胞样的白血病[20]等恶性肿瘤也有关系。

3.3.2 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体(Anti-NMDAR-Ab) 抗 NMDAR 抗体是近年来来发现的 1 种新型 PNS 抗体，NMDAR 广泛分布于中枢神经系统，其中 NR2B 主要分布于海马。Dalmau[21-22]等首先报道了一组与 NMDAR 抗体有关的 LE，56%有卵巢肿瘤，多为卵巢畸胎瘤，也有报告与 Hodgkin 淋巴瘤有关[23]。首发症状多为精神症状如焦虑、妄想、行为障碍等，然后出现其他临床表现，包括癫痫、运动障碍、通气不足和自主神经功能障碍如心动过速或过缓、血压升高或降低、流涎等。脑脊液检查呈炎性改变；MRI 示累及范围较广，除颞叶受累外，还伴有额叶或顶叶皮质、小脑、脑干及基底节区病灶合并肿瘤的患者中，4 个月内切除肿瘤的预后较好。

3.3.3 谷氨酸脱羧酶抗体(Anti-GAD-Ab) γ-氨基丁酸(GABA)为 CNS 最主要的抑制性神经递质，谷氨酸脱羧酶催化谷氨酸转变为 GABA。谷氨酸脱羧酶表达于 GABA 能神经元及胰腺 β 细胞。GAD-ab 存在于副瘤性僵人综合征及小脑性共济失调，也存在于 1 型糖尿病患者，常见于乳腺癌、肺癌、Hodgkin 淋巴瘤等[24-25]。

3.3.4 抗 mGluR1 抗体 mGluR1 属于谷氨酸盐受体家族，通常在哺乳动物 CNS 表达，与学习记忆有关。Namkoong 等[26]于 2000 年报道霍奇金病患者产生抗 mGluR1 抗体后可出现小脑共济失调症状。亲代谢性谷氨酸盐受体属于细胞表面受体家族，通过与细胞质中鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(G 蛋白)偶联，向细胞内传递信号。

3.4 神经传导突触和囊泡抗体

3.4.1 抗神经突触囊泡抗体(anti-amphiphysin-Ab) 文献报道乳腺癌及 SCLC 伴僵人综合征(SMS)的患者血清及 CSF 中存在抗-Amphiphysin 抗体。SMS 是少见的 CNS 疾病，以全身肌肉僵硬或痉挛，痉挛可以自发出现或在运动、噪声刺激、情绪变化时发生，而在睡眠时消失。患者神经系统多无阳性体征，影像学检查正常。该抗体识别的抗原为分子量为 128 kD，在神经元的突触终末囊泡中表答，称之为 Amphiphysin，它在突触终末囊泡内吞作用中发挥功用[27]。

3.4.2 抗电压门控型钙通道(voltage gated calcium channel, VGCC)抗体 VGCC 有 3 种亚型，P/Q 型、N 型、L 型，而 95%的 Lambert-Eaton 肌无力综合症患者中可检出位于神经肌肉接头突触前膜上的 P/Q 型电压门控型钙通道的抗体[28]，约 60%的患者与恶性肿瘤特别是 SCLC 有关。此抗体主要作用于运动终板突触前膜上的 VGCC，阻碍突触前膜上乙酰胆碱囊泡的释放，约 20%有针对神经钙通道 B 亚单位反应的抗 MysB 抗体[29]。类重症肌无力综合征临床以肌无力和疲劳为主，表现为下肢近端的无力及易疲劳性。可出现呼吸肌的无力。深腱反射尤其是腿部的减弱或消失，但在锻炼后常可再次出现。尚可出现自主神经功能障碍，包括口腔黏膜干燥、多汗、直立性低血压、便秘、腹泻等。有关癌症绝大部分为 SCLC。其他肿瘤包括前列腺及宫颈的小细胞癌、淋巴瘤及腺癌。据统计 SCLC 患者 LEMS 的发病率为 3%左右[30-32]。

3.5 抗肿瘤相关视网膜病(anti-cancer associated retinopathy)抗体(抗-CAR 抗体)

肿瘤相关视网膜病与多种自身抗体有关，主要为抗 recoverin 抗体，近来也报道抗-GCAP1、Rab6、HSP27 抗体，常见于肺癌，可导致单一性视网膜病为光敏感性增高而视敏度降低。recoverin 是一种视网膜特异性钙结合蛋白，相对分子质量为 23 000 kD，参与光适应和暗适应，它在光传导中起重要作用。该抗体是多克隆 IgG 抗体，可将视网膜内、外丛状层及外颗粒层染色，内颗粒层也可轻度染色。SCLC、非小细胞肺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌相关性视网膜病患者可检出抗 recoverin 抗体[33-34]。

4 发病机制的探讨

PNS 发病机制研究最深的是抗-Hu 抗体。早在 1994 年，在法国巴黎六大 Salpetriere 医院神经内科 Delattre 教授和西班牙巴塞罗那 Graus 教授的指导下，我们开展了 1 项针对PNS 体液免疫方面的研究。当时对 16 例 PEM 和 14例 PSN 患者血清和脑脊液中抗-Hu 抗体的滴度，用 Schuller 鞘内合成数学公式发现 PEM 和 PNS 患者 的鞘内合成分别为 88%和 7%（P<0.000 1），支持 PNS 是一种与体液免疫密切相关疾病的观点[35]。22 年后，Schwenkenbecher 等[36]证实了我们的科研结果，也发现抗-Hu 抗体阳性患者脑脊液中的鞘内合成可以作为 PEM 与 PSN 2 组疾病临床鉴别。因而对于 PNS 的患者除了测定血清中的神经元抗体以外，同时应当获取脑脊液标本，测定鞘内抗体的合成。文献报道[37]进一步采用流式细胞术测定抗-Hu 抗体阳性的 PNS 患者(Hu-PNS)中的主要淋巴细胞亚群，结果提示 CSF 中 B 细胞亚群有显著的增多，这也证实 PNS 与体液免疫有关。

有文献[38]报道抗-Hu 抗体属于多克隆 IgG，与胞核 HuD 蛋白结合。抗-Hu 抗体与大鼠脑片培养时可见海马及小脑神经元快速摄取抗-Hu 抗体，产生特异性细胞毒效应导致神经元的死亡，证实该抗体在体液免疫中起重要作用。

国内外学者近年来在细胞免疫机制探讨方面也做了一些实验，注入 HuD 抗原的纤维母细胞可被激活的 $CD8^+$T 细胞溶解[39]。因而认为 PNS 是由恶性肿瘤触发的细胞免疫，针对的靶抗原是肿瘤和 CNS 细胞共同抗原[40]。细胞毒 T 淋巴细胞(CTL)可能直接攻击神经元导致死亡，在肿瘤和神经组织中有炎性细胞的浸润，主要是 $CD8^+$T 淋巴细胞；脑脊液中单核细胞突出占优势；利用 T 细胞受体检测浸润的 T 细胞多是寡克隆，表明 Hu-PNS 患者提交某些抗原可刺激 $CD8^+$T 细胞，作为效应细胞攻击 CNS。

采用多参数流式细胞仪对 Hu-PNS 患者血清与 CSF 中

的淋巴细胞亚群研究发现患者 CSF 中的调节性 T 细胞、中央记忆 T 细胞均增高，提示免疫系统局部激活[41]。本研究团队发现 PNS 患者外周血活化 T 细胞增多[42]，PNS 患者外周血单个核 T 淋巴细胞增殖反应以 $CD4^+$ T 细胞为主[43]，结果提示与细胞免疫密切相关。近来，de Jongste 等[44]采用 3 种非常敏感免疫检测技术检测了 17 例 Hu-PNS 患者血循环中的 HuD 蛋白抗原特异性 T 细胞，用常规扩增的树突状细胞刺激 T 细胞后用四聚体染色法、IL-13 酶联免疫斑点法（ELISPOT 法）及细胞因子微珠阵列法（cytokine bead array）检测 T 细胞产生的因子，并没有发现针对 HuD 抗原的特异性 T 细胞，结果令人失望。

上述研究说明 PNS 发病机制较复杂，相同肿瘤 HuD 抗原导致的 PNS 临床表现类型不一样，不同的肿瘤可产生相同的抗体和不同临床表型。70%的肿瘤患者确诊前就出现PNS；抗-Hu 抗体与 SCLC 和 PNS 三者的组合中有多种异质性。PNS 不仅累及 CNS 也可导致周围神经系统损伤，PSN 是以后根神经节损害为主，边缘叶脑炎主要是累及颞叶海马；SCLC 伴抗-Hu 抗体的患者，肿瘤较隐匿，生存期较一般患者延长，少数抗免疫治疗有一定疗效，有的抗肿瘤治疗后症状也得到缓解，提示 HuD 抗原激发的免疫效应不仅导致自身免疫性疾病，也提示有一定的抑瘤效应[45-48]。上述种种谜团尚未得到解决。

国内在该领域内研究较少，对于 PNS 临床表现、诊断和治疗认识较浅，今后有待于大家要重视这种顽疾，不断提高临床医师诊治水平。

参 考 文 献

[1] Graus F, Cordon-Carde C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer[J]. Neurology, 1985, 35(4): 538-543.

[2] Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients[J]. Brain, 2001, 124(Pt 6): 1138-1148.

[3] Xu L, Hu JG, Chen QM. Two cases of paraneoplastic limbic encephalitis associated with small cell lung cancer and a literature review [J]. Exp Ther Med, 2015; 9(2): 335-340.

[4] Rojas-Maros I, Picard G, Chinchon D, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression in breast cancer of patients with anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration[J]. Neuro Oncol, 2012, 14(4): 506-510.

[5] Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes[J]. J Neurol Neurosurg Pasychiatry, 2004, 75: 1135-1140.

[6] Brieva-Ruiz, Diaz-Hurtado M, Matias-Guiu X, et al. Anti-Ri-associated paraneoplastic cerebellar degeneration and breast cancer: an autopsy case study[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2008, 110(10): 1044-1046.

[7] Chan KH, Vernino S, Lennon VA. ANNA-3 anti-neuronal nuclear antibody: marker of lung cancer-related autoimmuity[J]. Ann Neurol, 2001, 50(3): 301-311.

[8] Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, et al. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases[J]. J Neurol Neurosury Psychiatry, 2008, 79(7): 767-773.

[9] Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis[J]. Brain, 2004, 127: 1831-1844.

[10] Bien CG, Vincent A, Barnett MH, et al. Immunopatology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis[J]. Brain, 2012, 135(Pt5): 1622-1638.

[11] Sabater L, Bataller L, Suárez-Calvet M, et al. ZIC antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration and small cell lung cancer[J]. J Neuroimmunol, 2008, 201-202: 163-165.

[12] Chabriat H, Chen QM, Posisson M, et al. Degeneresecence cerebelleuse paraneoplasique[J]. Rev Neurol (Paris), 1994, 150(2): 105-114.

[13] Toribio-Garcia JA, Franco-Benito M, Garcia-Ruiz-de-Morales JM. Paraneopalstic optic neuritis in an unknown small cell lung carcinoma defined by CRMP-5-IgG[J]. Arch Soc Esp Oftalmol, 2007, 82(12): 777-780.

[14] Monstad SE, Drivsholm L, Skeie GO, et al. CRMP5 antibodies in patients with small-cell lung cancer or thymoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2008, 57(2): 227-232.

[15] Hannawi Y, Goldsmith CE, Kass JS, et al. A case of severe chronic progressive axonal polyradiculoneuropathy temporally associated with Anti-CV2/CRMP5 antibodies[J]. J Clin Neuromusc Dis, 2013, 15(1): 13-18.

[16] Graus F, Dalmau J, Valldeoriola F, et al. Immunological characterization of a neuronal antibody _ anti-Tr/associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease[J]. J Neuroimmunol, 1997, 74(1-2): 55-61.

[17] Vernino S, Lennon VA. New purkinje cell antibody (PCA-2): marker of lung cancer-related neurological autoimmunity[J]. Ann Neurol, 2000, 47: 297-305.

[18] Jarius S, Wildemann. Medusa head ataxia: the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 3: anti-YO/CDR2, anti-Nb/AP3B2, PCA-2, anti-Tr/DNER, other antibodies, diagnostic pitfalls, summary and outlook[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 168.

[19] Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis[J]. Ann Neurol, 2001, 50(1): 73-78.

[20] Alcantara M, Bennani O, Verdure P, et al. Voltage-gated potassium channel antibody paraneoplastic limbic encephalitis associated with acute myeloid leukemia[J]. Case Rep Oncol, 2013, 6(2): 289-292.

[21] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methy-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J].

Ann Neurol,2007,61(1):25-36.

[22] Dalmau J,Gleichman AJ,Hugher EG,et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis:case series and analysis of the effects of antibodies[J]. Lancet Neurol,2008,7(12):1091-1098.

[23] Zandi MS,Irani SR,Follows G,et al. Limbic encephalitis associated with antibodies to the NMDA receptor in Hodgkin lymphoma[J]. Neurology,2009,73(23):2039-2040.

[24] Malter MP,Helmstasedter C,Urbach H,et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis[J]. Ann Neurol,2010,67(4):470-478.

[25] Sarva H,Deik A,Ullah A,et al. Clinical spectrum of stiff person syndrome:a review of recent reports[J]. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY),2016,6:340-363.

[26] Namkoong J,Shin SS,Lee HJ,et al. Metabotropic glutamate receptor 1 and glutamate signaling in human melanoma[J]. Cancer Res, 2007,67(5):2298-2305.

[27] Saiz A,Dalmau J,Husta Butler M,et al. Anti-amphiphysin I antibodies in patients with paraneoplastic neurological disorders associated with small cell lung carcinoma[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,1999, 66(2):214-217.

[28] Motomura M,Johnson I,Lang B et al. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,1995,58(1):85-87.

[29] Rosenfeld MR,Wong E,Dalmau J,et al. Cloning and characterization of a Lambert-Eaton myasthenic syndrome antigen[J]. Ann Neurol,1993,33(1):113-120.

[30] O'Neill JH,Murray NM,Newsom-Davis J. The lambert-Eaton myasthenic syndrome:a review of 50 cases[J]. Brain,1988,111(Pt3): 577-596.

[31] Elrington GM,Murray NM,Spiro SG,et al. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer:a prospective survey of 150 patients[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,1991,54(9): 764-767.

[32] Wirtz PW,Ni jnuis MG,Sotodeh M,et al. The epidemiology of myasthenia gravis.Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their associated tumours in the northern part of the province of South Holland[J]. J Neurol,2003,250(6):698-701.

[33] Matsuo S,Ohguro H,Ohguro I,et al. Clinicopatological roles of aberrantly expressed recoverin in malignant tumor cells[J]. Ophthalmic Res,2009,43(3):139-144.

[34] Yang S,Dizhoor A,Wilson DJ,et al. Gcap1,Rab6,and Hsp27: novel autoantibody targets in cancer-associated retinopathy and autoimmune[J]. Trans Vis Sci Technol,2016,5(3):1.

[35] Vega F,Graus F,Chen QM,et al. Intrathecal synthesis of the anti-Hu antibody in patients with paraneoplastic encephalomyelitis or sensory neuronopathy:clinial-immunologic correlation[J]. Neurology,1994, 44(11):2145-2147.

[36] Schwenkenbecher P,Chacko LP,Wurster U,et al. Intrathecal synthesis of anti-Hu antibodies distinguishes patients with paraneoplastic peripheral neuropaty and encephalitis[J]. BMC Neurol,2016,16 (1):136.

[37] de Graaf M,de Beukelaar J,Bergsma J,et al. B and T cell imbalances in CSF of patients with Hu-antibody associated PNS[J]. J Neuroimmunol,2008,195(1-2):164-170.

[38] Greenlee JE,Clawson SA,Hill KE,et al. Neuronal uptake of anti-Hu antibody,but not anti-Ri antibody,leads to cell death in brain slice cultures[J]. J Neuroinflammation,2014,11:160.

[39] Tanaka K,Tanaka M,Inuzuka T,et al. Cytotoxic T lymphocyte-mediated cell death in paraneoplastic sensory neuronopathy with anti-Hu antibody[J]. J Neurol Sci,1999,163(2):159-162.

[40] Tanaka K. Pathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes [J]. Brain Nerve,2010,62(4):309-318.

[41] de Jongste AH,de Graaf MT,van den Broek PD,et al. Elevated numbers of regulatory T cells,central memory T cells and class-switched B cells in cerebrospinal fluid of patients with anti-Hu antibody associated paraneoplastic neurological syndromes[J]. J Neuroimmunol,2013,258(1-2):85-90.

[42] Zhang L,Qian WD,Chen QM. Imbalance in circulating T lymphocyte subsets contributes to Hu antibodi-associated paraneoplastic neurological syndromes[J]. Cell Immunol,2014,290(2):245-250.

[43] Yin L,Qu HD,Chen QM. Proliferative response of peripheral blood mononuclear cells in anti-Hu antibody-associated patients with paraneoplastic neurological syndrome and their depressant effect on small cell lung cancer cells[J]. Mol Med Rep,2015,11(3):1595-1600.

[44] de Jongste AHC,de Graaf MT,Martinuzzi E,et al. Three sensitive assays do not provide evidence for circulating HuD-specific T cells in the blood of patients with paraneoplastic neurological syndromes with anti-Hu antibodies[J]. Neuro Oncol,2012,14(7):841-848.

[45] Antoine JC,Camdessanché JP. Paraneoplastic disorders of the peripheral nervous system[J]. Presse Medicale (Paris,France:1983), 2013,42(6Pt2):e235-244.

[46] Graus F, Dalmou J,Rene R,et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer:association with complete response to therapy and improved survival[J]. J Clin Oncol,1997,15(8):2866-2872.

[47] Ryu JY,Lee SH,Lee EU,et al. A case of paraneoplastic limbic encephalitis associated with small cell lung cancer[J]. Tubrc Respir Dis (Seoul),2012,73(5):273-277.

[48] Nappi L,Formisano L,Damiano V,et al. Paraneoplastic sensitive neuropathy associated with anti-hu antibodies in a neuroendocrine tumor of duodenum:a case report[J]. Int J Immunopathol Pharmacol,2010, 23(4):1281-1285.

（责任编辑：冉明会）