

神经系统副肿瘤综合征的研究进展

王 湘¹ 白春梅^{2#}

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 ¹内科, ²肿瘤内科, 北京 100730

关键词 副肿瘤综合征 发病机制 抗神经元抗体 临床特点

中图分类号 R730.6 **文献标识码** A

副肿瘤综合征 (paraneoplastic syndrome) 是指在某些恶性肿瘤患者体内, 肿瘤未转移的情况下引起的远隔自身器官功能的异常改变。发生在神经系统如中枢神经、周围神经、神经肌肉接头或肌肉的病变, 称之为神经系统副肿瘤综合征 (paraneoplastic neurological syndrome, PNS)。PNS 发病率约为 1%, 比转移或非转移性病变少见, 但在临床上却有重要地位, 主要因为: ①PNS 通常可引起严重、持久的神经功能缺失; ②其多发生于原发肿瘤出现症状前, 神经系统症状是潜在肿瘤的仅有体征, 据报告, 在 70% 合并有 PNS 的肿瘤患者中, 神经系统症状是其首发表现^[1], 因此 PNS 可提示机体患有处于隐匿阶段的肿瘤; ③早期诊断可以为神经功能恢复和肿瘤治疗争取更多的时间。本文将对副肿瘤综合征的发病机制、临床特征、诊断及治疗的最新进展进行综述。

1 发病机制

PNS 的病因尚不明确, 目前认为 PNS 的发生主要与自身免疫有关^[2], 最主要的证据来自于在 PNS 患者的血清和脑脊液中发现抗神经元抗体。自从 Posner 等发现了抗 Hu 抗体与副肿瘤综合征相关以来, 在患者血清中发现的抗神经元抗体越来越多, 对提示副肿瘤或肿瘤具有高度特异性, 是诊断 PNS 的重要依据。

1.1 抗体介导的 PNS (体液免疫)

肿瘤细胞表达与神经组织相同或相似的抗原

(onconeural antigens, OA)^[3], 前者介导的免疫应答抑制了肿瘤细胞的生长, 同时也产生了抗神经元抗体, 最终导致神经疾病。根据作用位点不同, 可将其大致分为 3 类: ①作用于神经细胞内抗原的抗体, 包括抗神经元核抗体 1 型 (ANNA-1/anti-Hu)、抗 Ma2 蛋白抗体、抗 CV2/CRMP5 蛋白抗体、抗神经元突触囊泡抗体 (anti-amphiphysin); ②作用于电压门控钾、钙通道的抗体 (VGKC-Ab/VGCC-Ab); ③作用于神经细胞表面、神经毡 (神经突起构成的网状结构) 处抗原的抗体。其中一些抗神经元抗体有选择性地与神经元发生反应, 仅在特定的综合征中发现, 如抗 recoverin 和抗 Yo /Tr 抗体分别提示视网膜及小脑变性。大部分抗体不具有选择性, 如最常见的抗 Hu 抗体可出现在多种 PNS 中; 同一种肿瘤也可出现多种抗体, 最常见的如小细胞肺癌 (small cell lung carcinoma, SCLC)^[4]。

在一些副肿瘤综合征中, 抗神经元抗体被认为是直接的致病因素。Lambert-Eaton 肌无力综合征 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) 和僵人综合征是目前已被证实的由抗体介导直接致病的 PNS。LEMS 是由抗体针对突触前神经肌肉接头处的电压门控式钙离子通道发生反应所致^[5]。Sommer 等通过被动转移含有针对 amphiphysin 抗体的 IgG, 成功建立了僵人综合征的大鼠模型, 证实了僵人综合征的发生与抗 amphiphysin 抗体的直接作用有关^[6]。神经性肌强直则是抗体直接作用于神经末端电压门控钾通道, 阻断钾离子外流引起的^[7]。副肿瘤性自

[#]通讯作者 (Corresponding author), e-mail:baichunmei1964@yahoo.com

主神经病则可能与针对神经节糖苷乙酰胆碱受体的反应有关^[8]。在一些霍奇金淋巴瘤患者中,抗谷氨酸抗体可能会直接介导 Purkinje 细胞的损伤^[9]。但对于绝大多数 PNS 来说,体液免疫反应如何损伤神经系统的具体机制尚未明确,很有可能自身抗体只是自身免疫的一种现象,并不是导致临床症状的直接原因。如体外研究发现从 PNS 患者血清中提取的抗 Hu 和抗 Yo 抗体并不直接损伤培养的神经细胞^[10]。

体液免疫是 PNS 发病机制的另一个有力证据是发现 PNS 患者脑脊液中的副肿瘤性抗神经元抗体的滴度明显高于血中相关抗体的滴度,暗示抗体可以在鞘内合成,而不仅仅是通过血脑屏障扩散至中枢神经系统^[11]。

1.2 T 细胞介导的 PNS

在存在抗 Yo 或抗 Hu 抗体的 PNS 患者血中或脑脊液中发现 Yo、Hu 抗体特异性 T 细胞表明 T 细胞介导的自身免疫可能是 PNS 的发病机制之一^[12~14]。近期关于脑脊髓炎及感觉性神经病的研究也表明细胞免疫可能导致神经元损伤^[15,16]。Benyahia 等通过对抗 Hu 抗体综合征患者外周血淋巴细胞膜表型 (phenotype) 的研究,发现 CD4⁺ T 细胞可直接攻击 HuD 抗原,参与细胞介导的神经细胞损伤和抗肿瘤效应^[17]。Takashi 等通过检测原发肿瘤为 SCLC 的 LEMS 患者以及抗 Hu 抗体或抗 Yo 抗体阳性的 PNS 患者体内表达功能分子的 CD4⁺ CD25⁺ 的调节 T 细胞的计数,推测调节 T 细胞在 PNS 的发生中起一定作用^[18]。但一些结果尚未得到 γ 干扰素介导的 ELISPOT 及高敏感性的免疫评价序列地证实。Pellkofer 等通过被动转移自身抗体 Ma1 特有的 T 细胞,建立了脑脊髓炎的动物模型,表明 T 细胞介导的免疫反应可能是累及 CNS 的 PNS 的发病机制^[19],但是这些大鼠并未表现出 PNS 的典型症状,因此细胞免疫在 PNS 发生中的作用仍需进一步证实^[20]。

另外,一些 PNS 患者对针对主要体液免疫的治疗效果不佳^[21~23],在 CNS 中发现 T 细胞浸润^[24,25],在抗 Hu 抗体综合征患者体内发现抗原驱动的寡克隆细胞毒性 T 细胞的浸润均表明细胞免疫在 PNS 发生中起一定作用^[26,27]。

2 临床表现

临床上 PNS 累及部位广泛,可影响神经系统的

任何一个部位,包括大脑皮层、边缘系统、脑干、小脑、颅神经、视网膜、脊髓、周围神经、神经肌肉接头以及肌肉,尤其在周围神经系统的表现多样。其主要临床特点有:多中年以上起病,呈亚急性进展病程,部分为急性、慢性进展或复发缓解病程,其症状和体征可发生在肿瘤发生之前、同时或之后,以感觉障碍和疼痛为主,神经系统表现不符合原发神经病变规律;神经系统多部位受损,症状体征不能用单一疾病解释;病程及严重程度与原发肿瘤的大小及生长速度、恶性程度可不平行。

虽然没有一种神经系统的症状可以特异性地指向 PNS,目前认为以下几种综合征的出现应高度怀疑 PNS,如脑脊髓炎、边缘性脑炎、亚急性小脑变性、斜视性眼-肌阵挛、Lambert-Eaton 肌无力综合征、慢性假性肠梗阻、亚急性感觉神经病、皮炎,特征性的副肿瘤性自身抗体有抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体、抗 CV2 抗体、抗 Ri 抗体、抗 Ma2 抗体、抗 amphipysin 抗体^[28]。这些抗体对 PNS 或某些类型肿瘤的高特异性常被用于诊断。但是,抗体的出现并不总是预测 PNS,因为一些没有 PNS 表现的肿瘤患者也可出现低滴度的抗体^[4],而抗体检测阴性也可出现 PNS^[28],因此抗神经元抗体不是诊断 PNS 的惟一条件。而且,由于很多患者具有一种以上的抗体,所以检测抗体时,不应只局限于某一个抗体,应广泛检测。

几乎所有类型的肿瘤都有可能发生 PNS^[29],但绝大多数 PNS 都会有一种或几种代表性的特殊肿瘤(表)。神经母细胞瘤和小细胞肺癌分别是儿童和成人中最容易发生 PNS 的肿瘤。斜视性眼-肌阵挛在儿童神经母细胞瘤患者中发病率为 2%~3%^[30]。小细胞肺癌患者中 1%~3% 的患者会出现 Lambert-Eaton 肌无力综合征或别的 PNS^[31],40% 的胸腺瘤患者会出现重症肌无力^[32]。其他的常见肿瘤包括乳腺癌、卵巢癌、睾丸癌以及霍奇金淋巴瘤。

Psimaras 等^[33]发现几乎所有 PNS 患者的脑脊液都有异常(93%),如细胞数增多和(或)蛋白含量增加和(或)有寡克隆区带,尤其在发病 3 个月内,同时发现早期脑脊液出现炎症反应的 PNS 患者可能对治疗反应更好。

对于临床高度怀疑 PNS 的患者,建议尽快查找肿瘤原发病灶。但由于 PNS 通常在肿瘤之前出现并被证实,肿瘤常在其后数月或数年才发现,在有些

表 副肿瘤综合征及相关抗体

副肿瘤相关抗体	副肿瘤综合征	相关肿瘤
具有良好相关性的抗体		
抗 Hu (ANNA-1)	PEM, PCD, 脊髓炎 PSN, 自主功能障碍	SCLC, 其他
抗 Yo (PCA-1)	PCD	妇科肿瘤 (尤指卵巢癌), 乳腺癌
抗 Ri (ANNA-2)	PCD, 脑干脑炎, 斜视性眼-肌阵挛	乳腺癌, 妇科肿瘤, SCLC
抗 CV2/CRMP5	PEM, PCD, 舞蹈病, 葡萄膜炎, 视神经炎, 周围神经病	SCLC, 胸腺瘤 其他
抗 Ma	边缘性脑炎、下丘脑脑炎、脑干脑炎 (小脑变性罕见)	睾丸生殖细胞癌, 非小细胞肺癌, 其他 实体瘤
抗 amphiphysin	僵人综合征, PEM, 边缘性脑炎, 脊髓病	SCLC, 乳腺癌
抗 recoverin	CAR	SCLC
抗 titin	MG	胸腺瘤
抗 SOX-1	LEMS	SCLC
具有部分相关性的抗体		
抗 Tr	PCD	霍奇金淋巴瘤
抗 Zic 4	PCD	SCLC
抗 mGluR1	PCD	霍奇金淋巴瘤
ANNA3	PEM, 感觉神经病	SCLC
抗 PCA2	PEM, 肌萎缩综合征	SCLC
抗 Jo-1 及抗 M2	炎症性肌病	非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌、肺癌、其他
抗 Ma1	脑干脑炎, PCD	肺癌, 其他
抗视网膜双极细胞	MAR	黑色素瘤
抗 gephyrin	未知	未知
与肿瘤发生不一定有关的抗体		
抗 NMDArNR1/NR2	特征性的脑炎	畸胎瘤 (多见于卵巢)
抗 VGKC	边缘性脑炎, PNH (神经性强直), 其他	胸腺瘤, SCLC, 其他
抗 VGCC	LEMS, PCD	SCLC
抗 AChR	MG	胸腺瘤
抗 nAChR	亚急性全植物神经失调	SCLC, 其他
抗 GAD	僵人综合征, 小脑性共济失调, 边缘性脑炎, 其他	胸腺瘤, 其他
AGNA	LEMS, 其他	SCLC

注: PEM: 副肿瘤性脑脊髓炎; PCD: 副肿瘤性小脑变性; PSN: 副肿瘤性感觉神经元病; SCLC: 小细胞肺癌; PNH: 副肿瘤性神经兴奋性增高; LEMS: Lambert-Eaton 综合征; MG: 重症肌无力; PNS: 神经系统副肿瘤综合征; CAR: 肿瘤相关的视网膜病; MAR: 黑色素瘤相关的视网膜病

病例中早期找到肿瘤很难。除了常规的 B 超、CT 和 MRI 外,全身正电子发射计算机断层扫描 (FDG-PET) 可能是发现隐蔽肿瘤的最好扫描方法,其在提示肿瘤复发时也具有很好的作用^[34]。但是,有些患者可能需要经过多次检查才能发现肿瘤,Hoffmann 等就曾报告过 1 例通过 PET/CT 发现食管区有高摄取信号的脑炎患者,第一次活组织穿刺未发现肿瘤细胞,随访发现 PET/CT 提示的高代谢区一直存在,重复活检发现转移性食管癌^[35]。因此对于没有发现阳性结果的患者,要注意随访 5 年,每隔 3~6 个月复查 1 次,以免漏诊。

3 诊 断

Graus 等^[28]经过对诊断 PNS 诸多因素的回顾性研究,在 2004 年提出了 PNS 的新诊断标准。

3.1 确诊诊断标准

①出现了典型 PNS 的临床症状,并且在症状出现后 5 年内发现肿瘤;②在出现神经系统症状后 5 年内发现肿瘤并伴有不典型 PNS 的临床症状,同时检测到抗神经元抗体(特征性或非特征性);③在进行抗肿瘤治疗后,不典型的 PNS 的临床症状可以明显的缓解或消失,但首先要排除症状自发缓解的情况;④有典型或是非典型 PNS 的临床症状并可以检测到特征性抗体,但没有发现肿瘤。

3.2 疑似诊断标准

①有典型 PNS 的临床症状但没有发现抗神经元抗体及肿瘤,但是高度怀疑伴有肿瘤;②有典型或非典型 PNS 的临床症状并可检测到部分特征性抗体,但未发现肿瘤;③有非典型 PNS 的临床症状并在 2 年内发现肿瘤,但没有检测到抗神经元抗体。

从诊断标准可以看出,典型的临床表现是确诊最重要的依据,因此对于疑似 PNS 的患者重要的不是去寻找自身抗体,而是根据其特殊的神经系统临床表现去直接寻找相关肿瘤。抗神经元抗体是寻找潜在肿瘤的重要依据,抗体的类型可以极大地缩小

寻找相关肿瘤的范围。

4 治 疗

PNS 的治疗主要包括两个方面:①针对肿瘤本身的治疗,包括积极合理的放化疗、手术。目前发现无论何种类型的 PNS,最好的稳定或改善其症状的方法仍然是使原发肿瘤获得完全缓解^[36];②针对 PNS 的免疫抑制治疗,包括使用糖皮质激素、环磷酰胺、血浆置换、静脉免疫球蛋白等针对主要体液免疫的方法^[37~39],近期研究显示,这些疗法对于中枢神经系统综合征的症状几乎无效或仅有轻微影响,对神经-肌肉接头处或周围神经系统的 PNS 治疗效果尚可。因细胞免疫在 PNS 发病中同样起关键作用,因此出现了以 Tacrolimus 为代表,针对性抑制 Yo 抗体特异性的 T 细胞活性的免疫抑制剂,临床研究显示对于治疗 PCD 等有较好的疗效^[12]。利妥昔单抗在 PNS 中的治疗作用尚未确定,但一项研究发现,9 个同时存在抗 Hu、抗 Yo 抗体的患者在使用利妥昔单抗后,3 人临床症状有改善^[40]。

5 预 后

总体来说,预后不佳。影响预后的因素有很多,如年龄>60 岁,牛津残障评分高,特异性抗神经元抗体滴度高^[41],神经系统多处受累,没有采取治疗或治疗反应不佳,这些都会使死亡率增加。

6 小 结

对于神经系统的症状和体征不能用一元论解释,或者当患者出现不明原因的症状或不典型综合征时,如症状快速出现(数天或数周)多灶性损害,脑脊液提示炎性改变,并且治疗效果不好时,特别是易患肿瘤的高危人群,应高度警惕 PNS,需进行全面检查,尤其是肺部检查。临床表现应想到 PNS 可能。

参 考 文 献

1. Posner JB. Neurologic complications of cancer [M]. Philadelphia, USA: FA Davis Company, 1995
2. Darnell RB. Onconeural antigens and paraneoplastic neurologic disorders: At the intersection of cancer, immunity, and the brain [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93:4529
3. Darnell RB, Furneaux HM, Posner JB. Antiserum from a

- patient with cerebellar degeneration identifies a novel protein in Purkinje cells, cortical neurons and neuroectodermal tumors [J]. *J Neurosci*, 1991, 11:1224
4. Sissel EM, Anette K, Helga B, et al. Onconeural antibodies in sera from patients with various types of tumors [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58:1795
 5. Kim YI. Passively transferred Lambert-Eaton syndrome in mice receiving purified IgG [J]. *Muscle Nerve*, 1986, 9:523
 6. Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, et al. Paraneoplastic stiff-person syndrome: Passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin [J]. *Lancet*, 2005, 365:1406
 7. Tomimitsu H, Arimura K, Nagado T, et al. Mechanism of action of voltage-gated K⁺ channel antibodies in acquired neuromyotonia [J]. *Ann Neurol*, 2004, 56 (3):440
 8. Vernino S, Low PA, Fealey RD, et al. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343:847
 9. Coessmans M, Sillevs Smitt PA, Linden DJ, et al. Mechanisms underlying cerebellar motor deficits due to mGluR1-autoantibodies [J]. *Ann Neurol*, 2003, 53:325
 10. Tanaka K, Ding X, Tanaka M. Effects of antineuronal antibodies from patients with paraneoplastic neurological syndrome on primary cultured neurons [J]. *J Neurol Sci*, 2004, 217:25
 11. Furneaux HM, Reich L, Posner JB. Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes [J]. *Neurology*, 1990, 40:1085
 12. Albert ML, Austin LM, Darnell RB. Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration [J]. *Ann Neurol*, 2000, 47:9
 13. Benyahia B, Liblau R, Merle-Beral H, et al. Cell-mediated autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes with anti-Hu antibodies [J]. *Ann Neurol*, 1999, 45:162
 14. Rousseau A, Benyahia B, Dalmau J, et al. T cell response to Hu-D peptides in patients with anti-Hu syndrome [J]. *J Neurooncol*, 2005, 71:231
 15. Darnell RB. Paraneoplastic neurologic disorders: Windows into neuronal function and tumor immunity [J]. *Arch Neurol*, 2004, 61 (1):30
 16. Plonquet A, Garcia-Pons F, Fernandez E, et al. Peptides derived from the onconeural HuD protein can elicit cytotoxic responses in HHD mouse and human [J]. *J Neuroimmunol*, 2003, 142 (1-2):93
 17. Benyahia B, Liblau R, Merle-Beral H, et al. Cell-mediated autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes with anti-Hu antibodies [J]. *Ann Neurol*, 1999, 45 (2):162
 18. Takashi T, Keiko T, Jiro I, et al. Regulatory T cells in paraneoplastic neurological syndromes [J]. *J Neuroim*, 2008, 196:166
 19. Pellkofer H, Schubart AS, Hofberger R, et al. Modelling paraneoplastic CNS disease: T-cells specific for the onconeural antigen PNMA1 mediate autoimmune encephalomyelitis in the rat [J]. *Brain*, 2004, 127:1822
 20. Dalmau J, Gultekin SH, Voltz R, et al. Ma1, a novel neuron-and testis-specific protein, is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders [J]. *Brain*, 1999, 122:27
 21. Uchuya M, Graus F, Vega F, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, 60:388
 22. Graus F, Vega F, Delattre JY, et al. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies [J]. *Neurology*, 1992, 42:536
 23. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: Analysis of 50 patients [J]. *Brain*, 2003, 126:1409
 24. Blumenthal DT, Salzman KL, Digre KB, et al. Early pathologic findings and long-term improvement in anti-Ma2-associated encephalitis [J]. *Neurology*, 2006, 67:146
 25. Bernal F, Graus F, Pifarre A, et al. Immunohistochemical analysis of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis [J]. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2002, 103:509
 26. Voltz R, Dalmau J, Posner JB, et al. T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis [J]. *Neurology*, 1998, 51:1146
 27. Tanaka K, Tanaka M, Inuzuka T, et al. Cytotoxic T lymphocyte-mediated cell death in paraneoplastic sensory neuropathy with anti-Hu antibody [J]. *J Neurol Sci*, 1996, 163 (2):159
 28. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75:1135
 29. Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes: Approaches to diagnosis and treatment [J]. *Semin Neurol*, 2003, 23:215
 30. Dropcho EJ. Remote neurologic manifestations of cancer [J]. *Neurol Clin*, 2002, 20 (1):85

(下转第76页)

