

**文献综述**

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003058

## 神经系统副肿瘤综合征临床诊断进展

王 宽<sup>1</sup>, 沈春红<sup>2</sup>, 蔡梦婷<sup>2</sup>, 章殷希<sup>2</sup>

(浙江大学医学院附属第二医院 1. 检验科; 2. 神经内科, 杭州 310009)

**【摘要】**神经系统副肿瘤综合征(paraneoplastic neurological syndrome, PNS)是肿瘤通过远隔效应累及神经系统的一组罕见的免疫介导性疾病, 其临床症状多样, 通常伴有特异性的神经抗体。2021年, 国际专家组修订了2004年PNS诊断标准, 提出了新的临床评分系统, 突出强调了“表型-抗体-肿瘤”的关联性。本研究回顾近年文献, 围绕新标准, 对PNS的临床诊断进展作一综述。

**【关键词】**神经系统副肿瘤综合征; 临床表型; 神经抗体; 肿瘤

**【中图分类号】**R741

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2021-12-21

### Advances in clinical diagnosis of paraneoplastic neurological syndrome

Wang Kuan<sup>1</sup>, Shen Chunhong<sup>2</sup>, Cai Mengting<sup>2</sup>, Zhang Yinxī<sup>2</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine; 2. Department of Neurology,  
The Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine)

**【Abstract】**Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are a group of rare immune-mediated diseases in which tumors affect the nervous system through remote effects. Clinical symptoms are diverse and usually accompanied by specific neural antibodies. In 2021, the international expert group revised the 2004 version of the PNS diagnostic criteria, developed a new clinical scoring system, and highlighted the relationship between “phenotype–antibody–tumor”. This review aims to summarize the progress of the diagnosis of PNS, with a special focus on the new diagnostic criteria.

**【Key words】**paraneoplastic neurological syndrome; clinical phenotype; neural antibody; neoplasm

神经系统副肿瘤综合征(paraneoplastic neurological syndrome, PNS)是肿瘤通过远隔效应累及神经系统的一组罕见的免疫介导性疾病, 并非肿瘤直接侵犯或转移所致, 也与肿瘤引发的营养缺乏、代谢紊乱或凝血功能障碍等并发症及肿瘤治疗的副作用无明确关联<sup>[1-2]</sup>。PNS可累及神经系统任何部位, 65%的患者症状常先于肿瘤诊断之前出现<sup>[3-4]</sup>。近10年来, 该领域取得了一系列重大进展, 主要代表为多种新型PNS相关自身抗体的陆续发现, 不仅有助于PNS的诊断, 而且可提示潜在肿瘤的位置和类型, 但同时也增加了疾病的复杂性, 给临床实践带来困扰。本研究回顾近年文献, 围绕2021年更新的标准, 对PNS的临床诊断进展作一综述, 旨在更新对本病的认识, 提高相关医生的重视, 避免误诊或漏诊。

**作者介绍:**王 宽, Email: zewk@zju.edu.cn,

研究方向: 免疫代谢性疾病与肿瘤。

**通信作者:**章殷希, Email: zyx-neurology@zju.edu.cn。

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(编号: 81701266)。

**优先出版:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220630.1746.006.html>

(2022-07-04)

### 1 概 述

2004年, 欧洲专家组拟定了第一个PNS诊断标准, 在临幊上广泛应用<sup>[5]</sup>。其基于临幊综合征、肿瘤神经抗体和肿瘤证据以及对肿瘤的治疗反应4个方面将PNS的诊断划分为“确诊的”和“可能的”2个层次(表1)。

自2007年抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)抗体发现至今, 已有许多针对神经元细胞表面/突触蛋白的新型自身抗体被报道, 大大拓宽了PNS的临幊谱系。与经典的提示细胞毒性T淋巴细胞介导免疫机制的肿瘤神经抗体相比, 这类新型抗体通过B淋巴细胞介导为主的体液免疫机制导致神经组织损伤, 可伴或不伴肿瘤, 且总体上有较好的治疗反应<sup>[6-7]</sup>。基于该领域研究的不断积累, 2021年5月, 以西班牙学者Graus为代表的国际专家小组对2004年诊断标准进行了修订, 综合考虑患者的临幊表型、是否存在神经抗体以及是否合并肿瘤等情况, 提出了一个新的临幊评分系统(PNS-Care Score)<sup>[2]</sup>。该评分系统根据肿瘤的出现率对临幊表型和神经抗体进行风险分级, 基

表 1 2004 年 PNS 诊断标准<sup>[5]</sup>

确诊的 PNS(满足任意一项)	可能的 PNS(满足任意一项)
临床符合经典综合征且神经系统症状出现 5 年内发现肿瘤	临床符合非经典综合征,不伴有肿瘤神经抗体,未发现肿瘤但潜在肿瘤高风险
临床符合非经典综合征且在仅接受肿瘤治疗(未接受免疫治疗)后症状缓解或明显改善,并排除该综合征有自然缓解倾向	临床符合经典或非经典综合征,伴有非特征性肿瘤神经抗体,未发现肿瘤
临床符合非经典综合征,伴特征性或非特征性肿瘤神经抗体,且神经系统症状出现 5 年内发现肿瘤	临床符合非经典综合征,不伴有肿瘤神经抗体,但神经系统症状出现 2 年内发现肿瘤
临床符合经典或非经典综合征,伴特征性肿瘤神经抗体,未发现肿瘤	

注:①经典综合征包括脑脊髓炎、边缘性脑炎、亚急性小脑变性和斜视性眼阵挛-肌阵挛、感觉神经元病、胃肠道假性梗阻、Lambert-Eaton 肌无力综合征和皮肌炎;②非经典综合征包括脑干脑炎、视神经炎、肿瘤/黑色素瘤相关性视网膜病变、僵人综合征、坏死性脊髓病、运动神经元病、感觉运动性周围神经病、副蛋白血症相关周围神经病、血管炎性周围神经病、急性全自主神经功能不全、重症肌无力、获得性神经性肌强直、急性坏死性肌病;③特征性肿瘤神经抗体包括 Hu、Yo、CV2、Ri、Ma2、Amphiphysin 抗体

于最终得分,将 PNS 诊断划分为“可能的”“很可能的”和“确诊的”3 个层次。2021 年新标准覆盖 2004 年后出现的新临床表型和新抗体,特别强调临床表型和抗体(需用金标准技术证实存在)与肿瘤的因果关系,而不仅仅只是时间上的吻合,较 2004 年旧标准更为全面和严谨。

需要提及的是,对于几种可能与肿瘤有关的神经系统疾病,如炎症性肌病(皮肌炎、多发性肌炎和坏死性肌病)、重症肌无力、单克隆丙种球蛋白病伴多发性神经病和副肿瘤性视网膜病、视神经炎和耳蜗-前庭病等,既往已有完善的诊断标准未被包括在 PNS 谱系中,因此并未纳入 2021 年修订标准中。

## 2 临床表现

PNS 多为亚急性病程,任何年龄均可发病,但以老年患者多见,女性稍多于男性<sup>[3,8]</sup>。其症状多种多样,因受累部位不同而各异。1 项欧洲 20 家中心的研究纳入 9 年时间基于 2004 年标准诊断的 979 例 PNS 患者的数据显示,最常见的临床表型为小脑变性(24.3%)和感觉神经元病(24.3%),其次为边缘性脑炎(10.0%)、脑脊髓炎(5.6%)和脑干脑炎(5.6%)<sup>[4]</sup>。

对 PNS 有绝对诊断价值的神经系统表型尚不存在,但是部分特定的临床症状(即“高风险表型”,既往 2004 年标准称为“经典综合征”)常提示副肿瘤性病因,可通过对其识别寻找潜在的肿瘤。目前认为,高风险临床表型包括以下 7 种(表 2)<sup>[2]</sup>:脑脊髓炎、边缘性脑炎、快速进展性小脑综合征、斜视性眼阵挛-肌阵挛、感觉神经元病、胃肠道假性梗阻和 Lambert-Eaton 肌无力综合征。相比之下,中风险表型与肿瘤的关联相对较弱(表 2),此类表型的出现需考虑 PNS 的可能,尤其是在没有找到其他解释的情况下,并应对患者进行神经抗体检测。

## 3 神经抗体检测

对肿瘤和(或)临床表型而言有高度特异性的生物标志物,即神经抗体的发现有助于指导寻找潜在肿瘤并早期诊断

PNS。而抗体阴性使得肿瘤的参与更难以证明,因为其可能是巧合而非致病相关。在 2021 年 PNS 诊断标准中,根据和肿瘤的相关性高低,将神经抗体分成 3 组<sup>[2]</sup>。第 1 组为肿瘤出现率较高(>70%)的抗体,大多数为细胞内抗体;第 2 组为肿瘤出现率在 30%~70% 的抗体;第 3 组抗体的肿瘤出现率最低(<30%)或不合并肿瘤(表 3)。

需要注意的是,部分新型抗体(主要与快速进展性小脑综合征相关,如代谢型谷氨酸受体 2 抗体等)虽大多数合并肿瘤,但因缺乏大样本研究,需要更多证据来明确其与肿瘤的相关性,故暂时还未划分风险等级。

对 PNS 而言,目前仅免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)抗体具有诊断意义,其金标准检测方法包括啮齿动物脑组织[基于组织底物的实验(tissue-based assay, TBA)]免疫化学/免疫荧光,以及使用重组蛋白免疫印迹(针对大多数细胞内抗体)或基于细胞底物的实验(cell-based assay, CBA; 针对细胞表面/突触蛋白抗体)进行验证<sup>[2]</sup>。

目前,市场上有一些商业免疫斑点或线点试剂盒可用于细胞内抗体的检测,其优势在于操作快速,还可同时筛查多种抗体,有助于临床诊断。商业化试剂盒可用于患者的初筛,但有时会检测到对 PNS 诊断价值不大的抗体,且在 Yo、Ma2、CV2/CRMP5 和 SOX1 抗体的检测中存在较多的假阳性和假阴性结果<sup>[2,24~26]</sup>。因此,当出现与临床表型、伴发肿瘤或患者年龄和性别不相符的抗体结果时应警惕假阳性的可能,并通过其他手段重新评估;同样,对于常规抗体筛查阴性但高度怀疑 PNS 的患者,也应重复抗体检测。考虑到实际情况,如果仅使用商业试剂盒进行抗体检测,则至少应通过啮齿动物脑组织免疫化学/免疫荧光确认阳性结果,有条件建议再行重组蛋白免疫印迹法明确。未经免疫组织化学法证实的阳性条带和弱阳性条带对于 PNS 诊断的预测价值较低<sup>[24]</sup>。

同样的,用于神经细胞表面/突触蛋白抗体检测的基于转染细胞间接免疫荧光的自身免疫性脑炎商业诊断试剂盒也存在类似结果不可靠问题。有研究发现,使用自身免疫性脑炎商业诊断试剂盒进行检测时可导致出现相当数量的假阴性结果,尤其是在脑脊液样本中,以富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1(leucine-rich glioma-inactivated 1, LGI1)、γ-氨基丁酸

表 2 提示 PNS 的临床表型<sup>[2,5-6,9-10]</sup>

分类	临床表现	常见合并抗体	说明
<b>高风险表型</b>			
脑脊髓炎	主要症状因以下>2个部位受累所致：海马、小脑、脑干、背根神经节、脊髓、交感/副交感神经节和周围神经	Hu、CV2/CRMP5、Amphiphysin、GFAP	当患者有明显的单部位神经系统症状时，尽管可能合并其他部位症状，仍不适用“脑脊髓炎”这一概念，而应以其累及的主要部位为准
边缘性脑炎	通常表现为短期记忆丧失、癫痫发作和精神症状，多在3个月内迅速进展	Hu、Ma2、CV2/CRMP5、mGluR5、Ri、PCA-2、KLHL11、GABABR、AMPAR、LGI1、CASPR2、ANNA-3	诊断参考2016年Lancet标准 <sup>[11]</sup>
快速进展性小脑综合征	快速进展(3个月内)的小脑症状(多为双侧)，如共济失调、构音障碍、复视等	Yo、PCA-2、PCA-Tr、mGluR1、Hu、Ri、Zic 4、VGCC(P/Q型)、Amphiphysin、Ma2、Nfl、KLHL11	先前称为亚急性小脑变性，但疾病早期无实质性小脑萎缩，随病程延长可出现小脑萎缩影像学表现；步态共济失调可能是主要的或唯一的起始表现，但需要在病程后期出现躯干和肢体受累才能将其定义为快速进展性小脑综合征
斜视性眼阵挛-肌阵挛	不自主、高频、混乱多方向的扫视运动(不伴有扫视间停顿)，以及非节律性动作性肌阵挛，常累及躯干、四肢和头部；其他表现包括小脑受累(构音障碍和躯干共济失调)和脑病(从意识模糊到昏迷均可出现)	Ri、Hu、Ma2、CV2/CRMP5、NMDAR、GluD2	
感觉神经元病	由背根神经节的感觉神经元受累所致，临床表现为感觉缺损，有时可伴运动症状(因周围神经的运动神经根受累)	Hu、Amphiphysin、PCA-2、CV2/CRMP5	SNN的诊断应遵循2009年修订的标准 <sup>[12]</sup> ；当临床和电生理检查提示周围神经或神经根受累时，应使用“感觉运动/感觉神经病、多发性神经根病或多发性神经根神经病”等术语
胃肠道假性梗阻	反复发作的腹痛、腹胀、便秘和(或)呕吐，但没有机械性梗阻的证据，可伴自主神经受累、SNN或脑脊髓炎等其他表现	Hu、CV2/CRMP5、PCA-2	由肠肌间神经丛功能障碍引起，胃排空异常或小肠测压可证实诊断
Lambert-Eaton肌无力综合征	进行性加重的近端肌无力，常由下肢开始，逐渐累及上肢、远端肌肉，最后为眼部和球部肌肉；自主神经功能障碍约见于90%的患者，包括口干、勃起功能障碍和便秘	VGCC(P/Q型)	临床怀疑时必须通过电生理检查明确；荷兰-英国LEMS肿瘤相关预测评分可用于区分副肿瘤性和非副肿瘤性LEMS <sup>[13]</sup>
<b>中风险表型(不完全，仅列举最具提示性的部分)</b>			
脑炎	短期记忆丧失、精神状态改变或精神症状、癫痫发作、局灶性神经功能缺损	NMDAR、GABAAR、mGluR5	如果符合“可能的”自身免疫性脑炎的诊断标准 <sup>[11]</sup> 并且检测到高或中风险的抗体，则可将“确诊的”边缘性脑炎以外的脑炎视为中风险表型；尤其适用于不局限于边缘系统的多灶性或弥漫性受累的病例；此外，抗NMDAR脑炎亦为中风险表型
脑干脑炎	通常表现为眼球活动障碍和球部(延髓)症状(构音障碍、吞咽困难)，有时可伴异常运动或小脑功能障碍	Ri、KLHL11、Hu、Ma2、PCA2、CV2/CRMP5、Amphiphysin、Zic 4	
Morvan综合征	周围神经过度兴奋伴脑病，其特征为行为改变、幻觉、自主神经异常和睡眠障碍，尤其是激动性失眠(agrypnia excitata)	CASPR2、LGI1、CV2/CRMP5、Netrin-1	
孤立性脊髓病	大多数表现为亚急性或隐匿性起病并逐渐进展的脊髓症状和体征	Ri、Hu、ANNA-3、CV2/CRMP5、Amphiphysin	MRI上常可见纵向长节段(>3个椎体节段)对称的传导束或灰质特异性T2高信号
僵人综合征	自发性或由活动或外部感觉刺激诱发的痛性肌肉痉挛，由于主动肌和拮抗肌的共同激活而导致出现僵直；SPS谱系中包括PERM，常表现为过度惊骇、脑干功能障碍和自主神经异常	Amphiphysin、DPPX、GAD65、GlyR	尽管部分GAD65抗体相关的SPS患者可能合并肿瘤，但除非发现肿瘤细胞表达GAD65，否则不应考虑副肿瘤性病因
多发性神经根神经病	典型表现为轴索病变，常伴有中枢神经系统受累，可伴有疼痛和自主神经异常，呈对称或不对称分布	CV2/CRMP5、Hu、PCA-2、Amphiphysin	在合并肿瘤的患者中，符合吉兰-巴雷综合征或慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病诊断标准的神经病变的出现不应被认为副肿瘤性，除非证实存在高风险抗体

注：AMPAR， $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噃唑丙酸受体；ANNA：抗神经元核抗体；CASPR2：接触蛋白相关蛋白2；CRMP5：坍塌反应调节蛋白5；DPPX：二肽基肽酶样蛋白6；GABAAR： $\gamma$ -氨基丁酸A受体；GABABR： $\gamma$ -氨基丁酸B受体；GAD65：谷氨酸脱羧酶65；GFAP：胶质纤维酸性蛋白；GluD2：谷氨酸受体82；KLHL11：Kelch样蛋白11；LEMS：Lambert-Eaton肌无力综合征；LGI1：富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1；mGluR：代谢型谷氨酸受体；Nfl：神经元中间丝轻链；NMDAR：N-甲基-D-天冬氨酸受体；PCA：浦肯野细胞抗体；PERM：伴强直和肌阵挛的进行性脑脊髓炎；PNS：神经系统副肿瘤综合征；SNN：感觉神经元病；SPS：僵人综合征；VGCC：电压门控钙离子通道

表3 常见神经抗体的临床表型、合并肿瘤情况以及检测方法和送检样本推荐<sup>[1-2,9,11,14-23]</sup>

抗体/风险等级	抗原位置	神经系统表型	肿瘤出现率/%	常见肿瘤	检测方法(初筛/验证)	首选送检样本
Hu(ANNA-1)/高风险	细胞内	SNN、慢性心胃肠道假性梗阻、EM、LE	85	SCLC, 其他神经内分泌肿瘤和神经母细胞瘤	免疫斑点/TBA(IF) <sup>a</sup>	血清和免疫印迹
Yo(PCA-1)/高风险	细胞内	快速进展性小脑综合征	>90	卵巢癌和乳腺癌	免疫斑点/TBA(IF) <sup>a</sup>	血清和免疫印迹
CV2/CRMP5/高风险	细胞内	EM、SNN	>80	SCLC 和胸腺瘤	免疫斑点/TBA(IF) <sup>a</sup>	血清和免疫印迹
Ri(ANNA-2)/高风险	细胞内	脑干/小脑综合征、OMS	>70	乳腺癌>肺癌(SCLC 和 NSCLC)	免疫斑点/TBA(IF) <sup>a</sup>	血清和免疫印迹
Ma2/高风险	细胞内	LE、间脑炎和脑干脑炎	>75	睾丸癌和NSCLC	免疫斑点/TBA(IF) <sup>a</sup>	血清和免疫印迹
Amphiphysin/高风险	细胞内,但可在细胞表面短暂表达	多发性神经根神经病、SNN、EM、SPS	80	SCLC 和乳腺癌	免疫斑点/TBA(IF) <sup>a</sup>	血清和免疫印迹
PCA-2(MAP1B)/高风险	细胞内	感觉运动神经病、快速进展性小脑综合征和EM	80	SCLC, NSCLC 和乳腺癌	TBA(IF) <sup>a</sup> /免疫印迹	血清
SOX-1(AGNA) /高风险	细胞内	LEMS 伴或不伴快速进展性小脑综合征	>90	SCLC	免疫斑点/TBA(IF) <sup>a</sup>	血清和CBA
KLHL11/高风险	细胞内	脑干/小脑综合征	80	睾丸癌	TBA(IF) <sup>a</sup> /CBA	血清
PCA-Tr(DNER)/高风险	细胞内	快速进展性小脑综合征	90	霍奇金淋巴瘤	免疫斑点/TBA(IF) <sup>a</sup>	血清和CBA
VGCC(P/Q型)/中风险	细胞表面	LEMS、快速进展性小脑综合征	50(LEMS); ~90(快速进展性小脑综合征)	SCLC	放射免疫沉淀法	血清
GABABR/中风险	细胞表面	LE	>50	SCLC	TBA(IF) <sup>a</sup> /CBA	脑脊液
mGluR5/中风险	细胞表面	脑炎	~50	霍奇金淋巴瘤	TBA(IF) <sup>a</sup> /CBA	脑脊液
AMPAR/中风险	细胞表面	LE	>50	SCLC 和恶性胸腺瘤	TBA(IF) <sup>a</sup> /CBA	脑脊液
NMDAR/中风险	细胞表面	抗 NMDAR 脑炎	38	卵巢或卵巢外畸胎瘤	TBA(IF) <sup>a</sup> /CBA	脑脊液
CASPR2/中风险	细胞表面	Morvan 综合征	50	恶性胸腺瘤	TBA(IF) <sup>a</sup> /CBA	血清
CASPR2/低风险		LE, 获得性神经性肌强直(Isaac 综合征)和 Morvan 综合征	<30	恶性胸腺瘤		
LGI1/低风险	细胞表面	LE	<10	恶性胸腺瘤和神经内分泌肿瘤	TBA(IF) <sup>a</sup> /CBA	血清
DPPX/低风险	细胞表面	脑炎伴中枢神经系统过度兴奋和 PERM	<10	B 细胞肿瘤	TBA(IF) <sup>a</sup> /CBA	脑脊液
mGluR1/低风险	细胞表面	小脑性共济失调	30	大多数为血液系统肿瘤	TBA(IF) <sup>a</sup> /CBA	脑脊液
GlyR/低风险	细胞表面	LE 和 PERM	<10	恶性胸腺瘤和霍奇金淋巴瘤	TBA(IF) <sup>a</sup> /CBA	血清
GABAAR/低风险	细胞表面	脑炎	<30	恶性胸腺瘤	TBA(IF) <sup>a</sup> /CBA	血清
AQP4/低风险	细胞表面	视神经脊髓炎谱系疾病	<5	腺癌	CBA <sup>a</sup>	血清
MOG/低风险	细胞表面	MOG 抗体相关疾病	约 5 例报道	大多数为卵巢畸胎瘤	CBA <sup>a</sup>	血清
GAD65/低风险	细胞内	LE, SPS 和小脑性共济失调	<15	SCLC, 其他神经内分泌肿瘤和恶性胸腺瘤	放射免疫沉淀法/免疫斑点和 CBA	血清和脑脊液
GFAP/低风险	细胞内	脑膜脑炎	~20	卵巢畸胎瘤和腺癌	TBA(IF) <sup>a</sup> /CBA	脑脊液

注:a,如果条件允许,建议采用活细胞CBA,其优于固定细胞CBA。AGNA:抗胶质细胞核抗体;AMPAR:α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体;ANNA:抗神经元核抗体;AQP4:水通道蛋白4;CASPR2:接触蛋白相关蛋白2;CBA:基于细胞底物的实验;CRMP5:坍塌反应调节蛋白5;DNER:delta/notch样表皮生长因子相关受体;DPPX:二肽基肽酶样蛋白6;EM:脑脊髓炎;GABAAR:γ-氨基丁酸A受体;GABABR:γ-氨基丁酸B受体;GAD65:谷氨酸脱羧酶65;GFAP:胶质纤维酸性蛋白;GlyR:甘氨酸受体;IFA:免疫荧光检测;KLHL11:Kelch样蛋白11;LE:边缘性脑炎;LEMS:Lambert-Eaton肌无力综合征;LGI1:富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1;MAP1B:微管相关蛋白1B;mGluR:代谢型谷氨酸受体;MOG:髓鞘少突胶质细胞糖蛋白;NMDAR:N-甲基-D-天冬氨酸受体;NSCL:非小细胞肺癌;OMS:斜视性眼阵挛-肌阵挛综合征;PCA:浦肯野细胞抗体;PERM:伴强直和肌阵挛的进行性脑脊髓炎;SCLC:小细胞肺癌;SNN:感觉神经元病;SOX1:Y染色体性别决定区相关高迁移率超家族1;SPS:僵人综合征;TBA:基于组织底物的实验;VGCC:电压门控钙离子通道

B 受体(gamma aminobutyric acid B receptor, GABABR)和 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR)抗体最为突出<sup>[27]</sup>。如果临床高度怀疑,而商业诊断试剂盒检测结果为阴性时,应考虑再行啮齿动物脑组织免疫化学/免疫荧光和CBA(表达神经细胞表面或突触抗原的转染细胞)验证。

血清或脑脊液检测的敏感性和特异性因抗体类型而异,建议同时送检。对于所有怀疑神经元细胞表面抗体相关综合征的患者,均应行脑脊液筛查。仅在血清中检测到神经元细胞表面抗体(脑脊液阴性)的患者,在考虑诊断之前,应在专业实验室再次检测或通过啮齿动物脑组织免疫化学/免疫荧光证实<sup>[2,11]</sup>。不过,需要注意的是,一些神经元细胞表面抗体(如LGI1)在血清中更容易检测到,而在脑脊液中敏感性较低<sup>[2]</sup>。考虑到经济状况、样本获取等实际情况,临床实践中同时送检血清和脑脊液可能相对困难,因此,基于既往文献报道,归纳了常见神经抗体首选检测样本以供参考(表3),如结果阳性,建议条件允许时再行另一样本筛查以进一步明确。

#### 4 肿瘤筛查

当怀疑为PNS时,应及时启动肿瘤筛查,可按临床表型或抗体类型进行(表3)。基于不同部位,选择最理想的影像学检查[包括计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、B超、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)等]。PNS 中较为常见的肿瘤包括小细胞肺癌(可行CT、PET筛查)、卵巢癌(可行B超、MRI、PET筛查)、乳腺癌(可行钼靶成像、B超、MRI筛查)和胸腺瘤(可行CT、MRI、PET筛查)等<sup>[2,7]</sup>。

PNS患者可以合并1个以上的肿瘤,因此,如果发现的肿瘤对于临床表型或抗体类型而言并非典型时,应考虑筛查第2个肿瘤<sup>[2]</sup>。当初次肿瘤筛查为阴性时,对于高风险表型伴高风险或中风险抗体的患者,应每4~6个月进行复查,持续2年<sup>[2]</sup>。其余患者在初始诊断评估时进行全面的肿瘤筛查就已足够。此外,在症状难治或复发时,可考虑再次进行肿瘤筛查。

#### 5 诊断与鉴别诊断

2021年PNS诊断标准创造性地采用评分系统,基于患者的临床表型、伴随神经抗体以及合并肿瘤等情况进行赋分,根据总分值将PNS诊断划分为3个水平(可能的、很可能的和确诊的)(表4)<sup>[2]</sup>。

新诊断标准对于“确诊的”PNS( $\geq 8$ 分)要求非常严苛,应包括存在高风险或中风险表型以及高风险或中风险抗体,同时合并肿瘤。肿瘤的存在是定义“确诊的”PNS所必需的。如果肿瘤对于发现的抗体类型而言并不典型,则需要证实肿瘤的抗原表达方有可能确诊PNS。神经母细胞瘤或小细胞肺癌相关的斜视性眼阵挛-肌阵挛无特异性相关抗体,应视

为特例(最高得分为7分,仍为确诊的PNS)<sup>[2]</sup>。需要注意的是,“可能的”或“很可能的”PNS的诊断水平随着随访时间(大于或小于2年,发现/未发现肿瘤)的推移可发生改变。此外,存在低风险抗体时,即使肿瘤细胞表达被抗体识别的神经抗原,但根据上述标准,仍非“确诊的”PNS。未来随着报道的增多和认识的加深,临床表型和抗体的风险分级也可能会发生变化,促使PNS诊断标准不断修订和更新。

表4 PNS-Care评分<sup>[2]</sup>

条目	分值
临床表型	
高风险表型	3
中风险表型	2
流行病学定义的表型与肿瘤无关	0
神经抗体 <sup>a</sup>	
高风险抗体(>70%合并肿瘤)	3
中风险抗体(30%~70%合并肿瘤)	2
低风险抗体(<30%合并肿瘤)或阴性	0
肿瘤 <sup>b</sup>	
发现,与表型和抗体(若存在)一致,或不一致但已证实抗原表达	4
未发现(或不一致)但随访<2年	1
未发现且随访>2年	0
诊断级别	
确诊的:>8	
很可能的:6~7	
可能的:4~5	
非PNS:<3	

注:a,有关推荐的诊断方法,请参阅表3;b:(1)如果发现的肿瘤并不典型,但因条件限制,无法行肿瘤抗原表达检测,则默认为“不一致”;②随访2年以上发现的“不一致”肿瘤(未行肿瘤表面抗原表达检测或检测阴性),则该项评分也为0(等同于“未发现且随访>2年”)

需与PNS鉴别的疾病谱诊断较广,包括感染、自身免疫性非副肿瘤性疾病、肿瘤、神经退行性疾病和中毒性/代谢性疾病等,其中大多数患病率比PNS高且部分属于可治性,因此合理排除十分重要。

#### 6 总结与展望

随着研究的不断深入,与PNS相关的新表型和新抗体不断涌现,对PNS也有了更多的了解和认识。在这样的背景下,时隔16年后,PNS诊断标准得以全面修订,这是该领域一次具有里程碑式意义的重大进展。2021年新标准突出强调“表型-抗体-肿瘤”的关联性,有助于更为精准地诊断,但同时也需注意由于该标准过于严苛造成的敏感性降低可能会导致漏诊风险升高,未能及时干预,从而影响预后。因此,即便诊断为“可能的”或“很可能的”PNS,在排除其他相关疾病后,也应尽快接受相应治疗<sup>[28]</sup>。

相关临床医生应与时俱进,更新知识储备,既要做到尽

早诊断,减少漏诊,及时启动免疫干预,筛查并治疗肿瘤,尽可能改善患者预后;又要避免过度诊断和不必要的治疗。随着新标准的逐渐普及和应用,相信会对PNS临床决策大有裨益,同时也为未来开展PNS治疗相关研究奠定扎实基础。

## 参 考 文 献

- [1] Devine MF, Kothapalli N, Elkhooley M, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021, 14: 1756286420985323.
- [2] Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(4): e1014.
- [3] Flanagan EP. Paraneoplastic disorders of the nervous system[J]. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 2020, 26(6): 1602–1628.
- [4] Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(3): 330–335.
- [5] Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(8): 1135–1140.
- [6] Gratwick RS, Cavalcante WCP, Castro LHM, et al. Updates in the diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(11): 92.
- [7] Iorio R, Spagni G, Masi G. Paraneoplastic neurological syndromes [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2019, 36(4): 279–292.
- [8] Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study[J]. *J Neurol*, 2020, 267(1): 26–35.
- [9] Binks S, Uy C, Honnorat J, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management[J]. *Pract Neurol*, 2022, 22(1): 19–31.
- [10] Jitprapaikulsan J, Paul P, Thakolwiboon S, et al. Paraneoplastic neurological syndrome: an evolving story[J]. *Neurooncol Pract*, 2021, 8(4): 362–374.
- [11] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391–404.
- [12] Camdessanché JP, Jousserand G, Ferraud K, et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 7): 1723–1733.
- [13] Titulaer MJ, Lang B, Verschueren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(12): 1098–1107.
- [14] Sinmaz N, Amatoury M, Merheb V, et al. Autoantibodies in movement and psychiatric disorders: updated concepts in detection methods, pathogenicity, and CNS entry[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1351: 22–38.
- [15] Rössling R, Prüss H. SOP: antibody-associated autoimmune encephalitis[J]. *Neurol Res Pract*, 2020, 2: 1.
- [16] Zoccarato M, Gastaldi M, Zuliani L, et al. Diagnostics of paraneoplastic neurological syndromes[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38 (Suppl 2) : 237–242.
- [17] Tobin WO, Pittock SJ. Autoimmune neurology of the central nervous system[J]. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 2017, 23(3): 627–653.
- [18] Budhram A, Dubey D, Sechi EL, et al. Neural antibody testing in patients with suspected autoimmune encephalitis[J]. *Clin Chem*, 2020, 66(12): 1496–1509.
- [19] Newman MP, Blum S, Wong RCW, et al. Autoimmune encephalitis[J]. *Intern Med J*, 2016, 46(2): 148–157.
- [20] Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1338: 94–114.
- [21] 刘玉莹, 刘军艳, 张黎明. 神经元自身抗体及其不同检测方法在自身免疫性脑炎中的价值研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2021, 21(4): 295–300.
- [22] Liu YY, Liu JY, Zhang LM. The value of neuronal autoantibodies and its detection methods in autoimmune encephalitis[J]. *J Neurosci Ment Health*, 2021, 21(4): 295–300.
- [23] Garza M, Piquet AL. Update in autoimmune movement disorders: newly described antigen targets in autoimmune and paraneoplastic cerebellar Ataxia[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 683048.
- [24] Sechi, Flanagan EP. Antibody-mediated autoimmune diseases of the CNS: challenges and approaches to diagnosis and management[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 673339.
- [25] Déchélotte B, Muñiz-Castrillo S, Joubert B, et al. Diagnostic yield of commercial immunodots to diagnose paraneoplastic neurologic syndromes[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(3): e701.
- [26] Flanagan EP. Paraneoplastic disorders of the nervous system[J]. *J Neurol*, 2021, 268(12): 4899–4907.
- [27] Ruiz-García R, Muñoz-Sánchez G, Naranjo L, et al. Limitations of a commercial assay as diagnostic test of autoimmune encephalitis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 691536.
- [28] Cai MT, Qiao S, Lai QL, et al. Evaluation of the updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes in China[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 790400.

(责任编辑:周一青)