

神经系统副肿瘤综合征抗体

刘琳琳,刘冉 综述 郝洪军,高枫 审校

北京大学第一医院神经内科,神经免疫室,北京市 100034

摘要: 神经系统副肿瘤综合征(PNS)是指神经系统抗原在肿瘤组织异位表达后产生相关抗体,通过自身免疫反应对神经和/或肌肉系统产生的远隔效应,不包括肿瘤直接浸润、转移、继发营养障碍及感染、高凝等原因所致神经系统损害,其诊断主要依据2004年Graus等提出的标准,此标准认为副肿瘤综合征抗体在该疾病的诊断中具有重要意义。本文将从副肿瘤综合征抗体的分类、引起神经系统损伤的机制、相应抗原的特点及对临床的指导意义方面进行综述。

关键词: 抗体分类;细胞免疫;体液免疫;抗原分子特点;抗原作用;临床表现

1 副肿瘤综合征抗体分类

1.1 特征性副肿瘤综合征抗体

为抗胞浆内抗原抗体,包括抗Hu、Yo、Ri、PN-MA2(Ma2/Ta)、CV2(CRMP5)和Amphiphysin抗体,此类抗体与神经系统的临床症状及潜在肿瘤均具有明显相关性。

1.2 非特征性副肿瘤综合征抗体

为抗细胞表面抗原抗体,包括抗电压门控钙通道(voltage-gated calcium channel, VGCC)、电压门控钾通道(voltage-gated potassium channel, VGKC)、N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA)抗体等。

2 副肿瘤综合征抗体导致神经系统损伤的机制

虽然已经明确神经系统副肿瘤综合征是自身免疫相关疾病,但是由于不同副肿瘤综合征患者的病理表现不同,副肿瘤综合征抗体导致神经系统损伤的机制尚存在争议,目前被大家认可的发病机制为:

2.1 细胞免疫

除抗Amphiphysin抗体之外所有的特征性副肿瘤综合征抗体主要通过细胞免疫发挥致病作用。已有研究在抗Hu和抗Yo抗体阳性患者的血和脑脊液中发现了Hu和Yo特异性CD8⁺T淋巴细胞且此类抗体阳性患者对体液免疫治疗反应差支持上述观点。

2.2 体液免疫

非特征性副肿瘤综合征抗体及抗amphiphysin抗体主要通过体液免疫机制发挥直接致病作用,支

持证据包括:①多数此类抗体能够鞘内合成;②患者的临床症状与抗体的滴度相关;③经过IVIG或血浆置换等针对体液免疫机制的治疗后患者临床症状有明显改善。

3 副肿瘤综合征抗体相关性抗原的特点及对临床的指导意义

3.1 抗Hu抗体

抗Hu抗体相应抗原主要为38~42 kD的RNA结合蛋白家族,不同Hu蛋白在氨基末端和蛋白连接方式之间存在轻微差异,导致产生的抗Hu抗体不同,进而引起抗Hu抗体阳性患者临床表现不同^[1]。抗Hu抗体阳性患者最常见肿瘤为小细胞肺癌,少见乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌,不出现在胸腺瘤患者中。此抗体阳性患者最常见的临床表现为副肿瘤性脑脊髓炎和感觉神经病。亦有报道抗Hu抗体在狼疮脑病患者中的特异性和敏感性均较高,分别为73.9%和85.0%^[2]。抗Hu抗体阳性患者比抗体阴性患者预后差。

3.2 抗Yo抗体

抗Yo抗体相应抗原主要为34 kD及62 kD的小脑浦肯野细胞抗原-1,62 kD Yo蛋白由亮氨酸拉链和锌指蛋白构成,34 kD Yo蛋白主要由6-氨基酸一致序列构成^[3]。抗Yo抗体主要出现在浦肯野细胞核糖体和粗面内质网中,可以对c-myc癌基因产物产生竞争性抑制作用,而c-myc癌基因产物为核蛋白产物,参与细胞增生、癌变、凋亡、坏死,各种影响c-myc癌基因产物的原因均有可能引起细胞死亡,故抗Yo抗体可以导致小脑浦肯野细胞凋

收稿日期:2011-08-10;修回日期:2011-11-21

作者简介:刘琳琳(1985-),女,硕士研究生,主要从事神经免疫学的研究。

亡。抗 Yo 抗体阳性患者最常见的肿瘤为卵巢癌及乳腺癌,亦可见于子宫内膜癌及其他妇科肿瘤、畸胎瘤、肺腺癌、淋巴瘤、前列腺癌。抗 Yo 抗体阳性患者在临床症状出现前潜在的肿瘤通常很小,难以通过常规肿瘤筛查发现,但是抗 Yo 抗体特异性高,故此抗体阳性患者应进行相关肿瘤的全面筛查,必要时行全身 FDG-PET 检查。但对于某些特殊的肿瘤,如成熟的畸胎瘤不能摄取氟-脱氧葡萄糖,故 CT、MRI、盆腔或经阴道超声检查可能更重要。

抗 Yo 阳性的乳腺癌患者常见的临床表现为副肿瘤小脑变性,但多于 1/3 的患者伴有复视,亦常伴小脑外的症状特别是皮质和轻度的周围神经病变,病程多呈进行性进展,很少能自发缓解,部分抗 Yo 抗体阳性的患者可以出现运动神经元病、脑脊髓病样表现。

3.3 抗 Ri 抗体

抗 Ri 抗体相应抗原主要为 55 kDa 的 Nova 蛋白。研究发现 Nova 蛋白为神经元特异性信使 RNA 剪接因子,通过蛋白-RNA 作用对前 mRNA 某些外显子进行选择剪接,主要影响 $\alpha 2$ -甘氨酸和 α -氨基丁酸,亦可通过影响钙离子通道发挥作用。已发现的 Nova 蛋白为 Nova-1 和 Nova-2 两种,二者结构相似但表达部位不同,Nova-1 主要在皮质下组织表达,Nova-2 表达更广泛,尤其是在皮质、嗅球、丘脑、下丘、下橄榄和小脑内外颗粒细胞层^[4]。抗 Ri 抗体阳性患者常见的肿瘤为乳腺癌、小细胞肺癌、卵巢癌、神经母细胞瘤,亦有报道见于胃肠道肿瘤,如肝癌。

抗 Ri 抗体阳性患者最常见的临床表现为副肿瘤性斜视眼阵挛-肌阵挛,可呈缓解复发病程。免疫治疗对儿童副肿瘤性斜视眼肌阵挛-肌阵挛有效,但是残留的运动、言语、行为、睡眠症状不能改善,曲唑酮可能有助于改善患者的行为或睡眠症状,免疫治疗对成年患者无效。

3.4 抗 Ma2 抗体

抗 Ma2 抗体相应抗原主要为副肿瘤 Ma 蛋白,即 PNMA1、PNMA2 和 PNMA3 蛋白,在肿瘤组织表达的 PNMA1 和 PNMA2 蛋白与神经系统副肿瘤症状相关,而 PNMA3 是否与副肿瘤症状相关尚需进一步证实^[5]。亦有报道 Ma2 抗原主要由胃肠道嗜铬细胞和神经内分泌肿瘤细胞产生,可以作为胃肠道神经内分泌肿瘤早期复发的血清学生物标记

物^[6]。抗 Ma2 抗体阳性患者最常见的肿瘤为睾丸肿瘤,亦见于非小细胞肺癌、乳腺癌及性腺外的生殖细胞瘤。睾丸肿瘤包括非精原细胞肿瘤、精原细胞瘤、睾丸原位生殖细胞瘤,此类肿瘤的体积通常很小,难以被发现,有时仅有睾丸微小钙化,性腺外的生殖细胞瘤以绒毛膜癌最常见。年轻男性(均位年龄为 23 岁)患者抗 Ma2 抗体常单独阳性,和睾丸肿瘤具有更好的相关性,而女性非小细胞肺癌或乳腺癌患者(均位年龄为 39 岁)抗 Ma2 抗体可以和抗 Ma1 抗体同时存在。

抗 Ma2 抗体阳性患者常见的临床表现为边缘叶脑炎、脑干脑炎、下丘脑及间脑受累。尚有表现为脊髓病患者,在疾病的终末期亦出现轻微的脑干或边缘系统受累的症状(相关肿瘤为滤泡淋巴瘤)。亦有少数患者出现共济失调及原发性侧索硬化样表现。

抗 Ma2 抗体阳性患者治疗原发肿瘤后预后较好,部分患者可以完全恢复,但是亦有些患者仅有临床症状的改善或保持长时间的症状稳定,亦有约一半患者继续恶化。提示预后较好的因素包括:男性、小于 45 岁、睾丸肿瘤对治疗反应很好、抗 Ma1 抗体阴性、症状仅局限于中枢神经系统。

3.5 抗 CV2 (CRMP5) 抗体

抗 CV2 (CRMP5) 抗体相应抗原主要为 66 KD 的胞浆蛋白抗原。CRMPs 为由五种磷酸化蛋白组成的蛋白家族,在神经细胞的发育和再生过程中通过细胞内信号转导过程参与树突和轴索的形成。目前研究较多的是 CRMP2,此蛋白在神经细胞的发育过程中持续表达,通过细胞骨架蛋白重组在神经元的极化和轴索发育过程中发挥重要作用^[7]。CRMP5 为突触前膜 N-型钙离子通道,CRMP2 除影响神经细胞的发育外尚通过蛋白-蛋白作用增加突触前膜 CRMP5 蛋白密度,从而增加钙离子依赖性兴奋性神经递质的释放,参与突触囊泡的修复过程^[8]。而 CRMP5 在神经细胞发育的早期阶段与微管蛋白、髓鞘相关蛋白形成三连复合物,通过抑制微管蛋白聚合而抑制树突形成,不参与轴索的发育,在神经细胞发育的后期阶段 CRMP5 不再表达。在 CRMP2 和 CRMP5 均过度表达时以 CRMP5 的作用占优势,通过微管蛋白对 CRMP2 进行调节,抑制树突和轴索的发育,影响神经细胞的极化过程^[9]。抗 CRMP5 抗体最常见的肿瘤为胸腺瘤,亦可以见于小细胞肺癌、在乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌中

(1% ~ 2%), 而胸腺瘤患者仅有抗 CRMP5 抗体阳性。

抗 CRMP5 抗体阳性患者临床表现主要为感觉神经病或感觉运动神经病, 常以下肢为主, 肌电图显示以轴索损害或轴索损害与脱髓鞘共存的神经病, 此外亦可以出现脑脊髓炎、舞蹈症、慢性假性胃肠道梗阻、副肿瘤性小脑变性 & 边缘叶脑炎等。亦有报道抗 CRMP5 抗体出现在干细胞移植和肝炎病毒感染患者中。

3.6 抗 amphiphysin 抗体

抗 amphiphysin 抗体相应抗原为集中在突触前膜表达的 128 kDa 酸性亲水 amphiphysin 蛋白, 可能在细胞膜对突触囊泡膜的修复过程中发挥重要作用。亦有报道抗 amphiphysin 抗体阳性的伴乳腺癌的副肿瘤性感觉神经病患者同时存在 128 kDa 和 108 kDa 两种异构体, 后者不在脑组织表达^[10], 可以在肾上腺髓质细胞、胰腺内分泌细胞和精母细胞表达, 其具体的生物学功能尚不明确, 但已知编码基因定位于 7 号染色体 p13-p14^[11]。抗 amphiphysin 抗体阳性患者最常见的肿瘤为小细胞肺癌和乳腺癌, 亦有报道见于结肠癌、卵巢癌等。抗 amphiphysin 抗体阳性患者最常见的临床表现是僵人综合征, 亦有表现为副肿瘤性感觉神经病、脑脊髓病者。抗 amphiphysin 抗体明显升高的僵人综合征患者常表现为颈部和上肢僵硬, 多为女性乳腺癌患者, 亦有伴肺癌者, 不伴糖尿病, 发病年龄平均为 60 岁, 肌电图常显示持续的运动单位动作电位, 部分患者对大剂量的苯二氮草类药物有效, 对免疫治疗反应差, 在治疗原发肿瘤后患者症状可以有戏剧性好转。

3.7 抗 VGKC 抗体

抗 VGKC 抗体阳性患者相应抗原为电压门控钾通道, 此通道由 4 个跨膜 α -亚单位和 4 个细胞内 β -亚单位组成, α -亚单位决定通道的类型, 至少包括 Kv1.1-Kv1.6 六种亚型, 广泛分布在中枢神经、周围神经、自主神经部位, 在神经元兴奋性的调节过程中具有重要作用^[12]。目前多认为抗 VGKC 抗体为非副肿瘤综合征抗体, 但是约 30% 抗 VGKC 抗体阳性的患者伴有肿瘤, 常见肿瘤为小细胞肺癌或胸腺瘤。抗 VGKC 抗体阳性患者的临床表现常存在差异, 考虑可能与抗 VGKC 抗体针对电压门控钾通道的型不同有关。有报道针对抗 VGKC Kv1.1 亚型抗体阳性患者主要表现为典型

的边缘叶脑炎, 针对抗 VGKC Kv1.2 亚型抗体阳性患者主要表现为获得性神经性肌强直, 亦有表现为马凡氏综合征者。抗 VGKC 抗体阳性脑病患者临床症状不会自发缓解, 经免疫治疗后抗体滴度下降, 抗体水平的下降较临床症状缓解快, 但是常遗留不同程度的脑萎缩及认知能力下降。抗体水平下降快者多有前期感染史, 病程常为单相病程。有报道长期 (4 ~ 6 个月) 口服激素者效果较好^[13]。

3.8 抗 NMDA 抗体

抗 NMDA 抗体阳性患者的相应抗原主要为 N-甲基-D-天冬氨酸受体, NMDA 受体包含甘氨酸受体和谷氨酸受体两种亚单位, 抗 NMDA 抗体主要是针对甘氨酸受体, 此抗体是 IgG1 亚型, 通过激活人表达 NMDA 抗体的胚胎肾细胞上的补体引发免疫反应。抗 NMDA 抗体在非白种人中的比例较高, 说明人类白细胞抗原或其他遗传因素可能参与发病^[14]。

有报道约 65% 抗 NMDA 抗体阳性患者合并肿瘤, 通常为成熟或不成熟的囊性卵巢畸胎瘤, 亦见于小细胞肺癌及睾丸癌患者。有报道抗 NMDA 抗体阳性的卵巢癌女性脑病患者临床表现分为两个阶段, 早期主要表现为高级皮质功能症状、神经心理症状和癫痫, 后出现运动异常、意识水平下降和自主功能失调, 平均间隔时间为 10 ~ 20 d。脑脊液和脑电图也具有时间差异性, 而脑的影像学检查时间差异不明显。

综上所述已发现的副肿瘤综合征相关抗原均具有不同特征, 相关抗体通过自身免疫反应导致神经系统损伤, 但是同种抗体阳性的不同患者潜在的肿瘤可能有多种, 同种抗体阳性患者的临床症状及预后常存在明显差异, 故尚需对副肿瘤综合征抗体的免疫机制进一步进行探讨, 同时寻找更加特异的副肿瘤综合征抗体。

参 考 文 献

- [1] King PH, Redden D, Palmgren JS, et al. Hu antigen specificities of ANNA-I autoantibodies in paraneoplastic neurological disease. *J Autoimm*, 1999, 13: 435-443.
- [2] 陈适, 穆荣, 贾汝林, 等. 抗 Hu 抗体在诊断系统性红斑狼疮中枢神经系统病变中的意义. *临床内科杂志*, 2004, 21(4): 238-239.
- [3] Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, et al. Purkinje Cell Death After Uptake of Anti-Yo Antibodies in Cerebellar Slice Cultures. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2010, 69(10):

997-1007.

- [4] Allen SE, Darnell RB, Lipscombe D. The neuronal splicing factor Nova controls alternative splicing in N-type and P-type CaV2 calcium channels. *Channels*, 2010, 4 (6): 483-489.
- [5] Schüller M, Jenne D, Voltz R. The human PNMA family: Novel neuronal proteins implicated in paraneoplastic neurological disease. *J Neuroimmunol*, 2005, 169: 172-176.
- [6] Cui T, Hurtig M, Elgue G, et al. Paraneoplastic antigen Ma2 autoantibodies as specific blood biomarkers for detection of early recurrence of small intestine neuroendocrine tumors. *PLoS ONE*, 2010, 5 (12): e16010.
- [7] Bretin S, Reibel S, Charrier E, et al. Differential Expression of CRMP1, CRMP2A, CRMP2B, and CRMP5 in Axons or Dendrites of Distinct Neurons in the Mouse Brain. *J Comp Neurol*, 2005, 486: 1-17.
- [8] Wang Y, Brittain JM, Wilson SM, et al. Emerging roles of collapsin response mediator proteins (CRMPs) as regulators of voltage-gated calcium channels and synaptic transmission. *Commun Integr Biol*, 2010, 3 (2): 172-175.
- [9] Stich O, Rauer S. Antigen-specific oligoclonal bands in cerebrospinal fluid and serum from patients with anti-amphiphysin- and anti-CV2/CRMP5 associated paraneoplastic neurological syndromes. *Eur J Neurol*, 2007, 14: 650-653.
- [10] Floyd S, Butler MH, Cremona O, et al. Expression of Amphiphysin I, an Autoantigen of Paraneoplastic Neurological Syndromes, in Breast Cancer. *Mol Med*, 1998, 4: 29-39.
- [11] Yamamoto R, Li X, Winter S, et al. Primary structure of human amphiphysin, the dominant autoantigen of paraneoplastic Stiff-Man syndrome, and mapping of its gene (AMPH) to chromosome 7p13-p14. *Human Mol Gen*, 1995, 4 (2): 265-268.
- [12] Newsom-Davis J, Buckley C, Clover L, et al. Autoimmune disorders of neuronal potassium channels. *Ann N Y Acad*, 2003, 988: 202-210.
- [13] Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*, 2004, 127: 701-712.
- [14] Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*, 2010, 133: 1655-1667.

不安腿综合征与代谢紊乱、心血管疾病关系的研究进展

任光丽¹ 综述 胡兴越² 审核

1. 浙江宁波李惠利医院, 浙江省宁波市 315000

2. 浙江大学附属邵逸夫医院, 浙江省杭州市 310003

摘要:不安腿综合征(RLS)的发病机制和病理生理未完全明确,近来的研究发现不安腿综合征和心血管疾病、糖尿病及相关代谢紊乱有一定的相关性,两者均影响交感神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA),易相伴发生。交感-副交感神经功能的紊乱和HPA轴调节的失衡、睡眠障碍、不良的生活方式等也许在它们间的联系中起着重要的作用,但是,它们间的潜在机制未完全阐明。对于两者的潜在机制有待我们进一步研究。

关键词:不安腿综合征;心血管疾病;2型糖尿病;代谢紊乱;交感肾上腺功能紊乱;下丘脑-垂体-肾上腺轴;睡眠障碍

不安腿综合征(restless legs syndrome, RLS)是一种常见的神经系统疾病。1685年英国医生Thomas Willis首次将其描述为:因为上肢和下肢的不适而使病人无法入睡。直到1945年瑞典神经科医生Karl Axel Ekbom将其正式命名为不安腿综合

征^[1]。RLS主要表现为休息或安静时下肢(偶可累及上肢)感觉不适,尤其在夜间,需要或强迫性活动下肢以缓解症状。RLS发病机制尚不完全明确,该病患病率在北美和欧洲报道较多,普通人群中患病率为0.6%~24%,在65岁以上人群中患病率

收稿日期:2011-10-08;修回日期:2012-01-18

作者简介:任光丽(1979-),女,主治医师,在读研究生,主要从事锥体外系疾病的研究。E-mail:echo_rgl@126.com。

通讯作者:胡兴越(1962-),教授,博士,E-mail:huxingyue2003@126.com。