

抗 CV2/CRMP5 抗体相关副肿瘤性周围神经病两例分析

钱敏 关鸿志 管宇宙 魏妍平 谢曼青 任海涛 赵燕环 陈琳

【摘要】 研究背景 抗 CV2/CRMP5 抗体相关副肿瘤性周围神经病临床少见。本文报道 2 例抗 CV2/CRMP5 抗体相关副肿瘤性周围神经病患者,总结其临床表现、电生理学和病理学特点,并复习相关文献,以期提高临床对疾病的认识。方法 回顾 2 例抗 CV2/CRMP5 抗体相关副肿瘤性周围神经病患者的诊断与治疗经过,分析其临床表现、电生理学和病理学特点、治疗及随访。结果 例 1 为 52 岁女性患者,以进行性四肢麻木、无力 3 年入院,自右下肢起病,逐渐进展至左上肢和右手无名指、小指,此后出现左下肢无力、左手肌力减弱、左上肢抬举困难。血清抗 CV2/CRMP5 抗体呈弱阳性,抗 Hu、Yo、Ri 抗体和抗两性蛋白抗体阴性。肌电图提示周围神经源性损害。神经组织活检证实慢性重度活动性轴索性周围神经病。予 2 次静脉注射免疫球蛋白,症状无明显改善,遂予激素冲击治疗后序贯治疗。出院后 2 个月随访,症状无缓解,增加硫唑嘌呤口服;1 年后随访,麻木、无力有所减轻。例 2 为 18 岁男性患者,以四肢无力 1 月余入院,尤以近端显著,有晨轻暮重现象。血清抗 CV2/CRMP5 抗体阳性,抗乙酰胆碱受体抗体 27.47 nmol/L,脑脊液蛋白定量 1360 mg/L。肌电图提示四肢感觉运动神经均受累,双侧对称,以脱髓鞘损害为主;重复神经电刺激可见低频刺激波幅递减现象。胸腺组织活检证实胸腺瘤 B3 型。临床诊断为重症肌无力,周围神经病,胸腺瘤 B3 型。予静脉注射免疫球蛋白和溴吡斯的明口服以及药物化疗。出院后 10 个月复查肌电图四肢周围神经源性损害较前加重,血清抗 CV2/CRMP5 抗体仍阳性。结论 抗 CV2/CRMP5 抗体相关副肿瘤性周围神经病可以表现为对称性或不对称性感觉运动性周围神经病,轴索和髓鞘均可受累,免疫治疗可能有效。

【关键词】 副肿瘤性多发性神经病; 肌电描记术; 病理学

Anti - CV2/CRMP5 antibodies - associated paraneoplastic peripheral neuropathy: analysis on two cases

QIAN Min, GUAN Hong-zhi, GUAN Yu-zhou, WEI Yan-ping, XIE Man-qing, REN Hai-tao, ZHAO Yan-huan, CHEN Lin

Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: CHEN Lin (Email: chenlinpumch@live.cn)

【Abstract】 **Background** Anti - CV2/CRMP5 antibodies - associated paraneoplastic peripheral neuropathy (PPN) is a poorly understood disease due to its rarity. This study aimed to summarize the clinical manifestations, electrophysiological and pathological characteristics of anti-CV2/CRMP5 antibodies-associated PPN and reviewed related literatures, so as to improve the understandings on this disease. **Methods** The clinical data of 2 patients with anti - CV2/CRMP5 antibodies - associated PPN were retrospectively reviewed, including their clinical manifestations, electrophysiological and pathological characteristics, treatment and follow-up. **Results** Case 1 was a 52-year-old woman who initially presented with a 3-year history of slowly progressive numbness of limbs, which presented from right leg and gradually spread to her left arm and right ring finger and little finger. Then she suffered from weakness of left leg, weakened muscle strength of left hand and had difficulty in lifting left arm. Serum anti - CV2/CRMP5 antibodies were weakly positive, and anti-Hu, Yo, Ri, amphiphysin antibodies were negative. EMG showed peripheral neurogenic damage. Nerve tissue biopsy showed chronic severe active axonal peripheral

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.09.011

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

通讯作者:陈琳(Email:chenlinpumch@live.cn)

neuropathy. There was no improvement after two courses of intravenous immunoglobulin (IVIg) and then she received steroid pulse treatment and sequential therapy. The symptom was still not improved 2 months after discharge, and oral azathioprine was added. Follow-up in one year, the numbness and weakness were improved. Case 2 was an 18-year-old man who presented with one-month history of limbs weakness with fluctuating symptoms and positive results of fatigue test. Serum anti-CV2/CRMP5 antibodies were positive. Acetylcholine receptor antibodies (AChR-Ab) was 27.47 nmol/L, and cerebrospinal fluid (CSF) protein was 1360 mg/L. EMG showed symmetrical involvement of sensorimotor nerves of all limbs, mainly demyelination. Repetitive nerve stimulation (RNS) showed low - frequency amplitude decreased progressively. Needle biopsy of thymus showed type B3 thymoma. The patient was diagnosed as myasthenia gravis (MS), peripheral neuropathy and type B3 thymoma. He was treated by IVIg, oral pyridostigmine bromide and chemotherapy. EMG 10 months after discharge showed worsened neurogenic damage of four limbs. Serum anti-CV2/CRMP5 antibodies were still positive. **Conclusions** Anti-CV2/CRMP5 antibodies-associated paraneoplastic peripheral neuropathy patients can present a symmetric or asymmetric sensorimotor peripheral neuropathy with either axonal or demyelinating damage. Immunotherapy maybe effective.

【Key words】 Paraneoplastic polyneuropathy; Electromyography; Pathology

副肿瘤综合征(PNS)系恶性肿瘤致远隔部位神经系统病变的一组综合征,与肿瘤直接侵犯和转移无关。副肿瘤综合征临床表现多样,诊断依靠典型临床表现、副肿瘤综合征相关抗体阳性和组织病理学证据。副肿瘤性周围神经病(PPN)最常见的是抗Hu抗体相关亚急性感觉神经元神经病,而抗CV2/CRMP5抗体相关周围神经病少见,目前国内尚未见诸报道。北京协和医院诊断与治疗2例抗CV2/CRMP5抗体相关副肿瘤性周围神经病患者,总结其临床表现、电生理学和病理学特点并复习相关文献,以期提高临床对疾病的认识。

临床资料

例1 女性,52岁,主因进行性四肢麻木、无力3年,于2016年5月1日首次入院。患者3年前无明显诱因出现右侧大腿后侧至足跟麻木,逐渐进展,数月后出现左手无名指和小指麻木,伴痛觉过敏,此后逐渐出现右手无名指和小指麻木;1年前逐渐出现左下肢无力,踩棉花感;3个月前左手麻木范围扩大,以及左手无名指和小指肌力减弱,不能穿衣、拧毛巾;1个月前左下肢无力加重、左上肢抬举费力,以及右手无名指和小指肌力减弱,系纽扣困难;遂于2016年5月1日首次入院。患者自发病以来,精神可,睡眠、饮食正常,大小便正常,体重无明显下降。既往史、个人史及家族史无特殊。入院后体格检查:双上肢近端肌力5级、手部4级,双下肢近端肌力5级、远端5级,四肢肌张力正常,轻度跛行;左侧小腿内侧针刺觉减退;双侧快复轮替动作、指

鼻试验、跟-膝-胫试验尚可;四肢腱反射未引出,双侧Babinski征阴性。实验室检查:血尿便常规、免疫学指标、肿瘤标志物筛查均呈现阴性,抗干燥综合征A型和B型抗体(SSA和SSB)阴性,血清免疫固定电泳(IFE)阴性,抗莱姆病抗体IgG(免疫印迹法)阴性,血清血管紧张素转化酶于正常值范围,血清IgG寡克隆区带(OB)阴性,副肿瘤相关抗体抗CV2/CRMP5抗体呈弱阳性,抗Hu、Yo、Ri抗体和抗两性蛋白(amphiphysin)抗体呈阴性,抗体检测方法参见文献[1]。腰椎穿刺脑脊液压力、常规、生化均于正常值范围,髓鞘碱性蛋白(MBP)于正常值范围,寡克隆区带、特异性寡克隆区带可疑阳性,抗CV2/CRMP5抗体阴性,抗Hu、Yo、Ri抗体和抗两性蛋白抗体阴性,抗神经节苷脂抗体阴性。肌电图检查运动神经传导显示,右侧尺神经复合肌肉动作电位(CMAP)波幅下降,右侧正中神经和双侧胫神经、腓总神经复合肌肉动作电位、远端潜伏期(DL)和运动神经传导速度正常;感觉神经传导显示,右侧正中神经和尺神经感觉神经动作电位(SNAP)显著下降,感觉神经传导速度轻度减慢,双侧胫神经和腓浅神经未引出波形。针极肌电图可见左侧小指展肌和伸指总肌大量自发性电位,运动单位动作电位(MUAP)时限延长,左侧伸指总肌大力收缩单纯相,左侧正中神经F波阳性率为30%,提示四肢不对称性周围神经源性损害,以轴索损害为主,感觉重于运动。颈椎MRI增强扫描未见明显异常。临床诊断为周围神经病,不排除副肿瘤综合征。于2016年6月静脉注射免疫球蛋白(IVIg)25g/d,共5d。全身

PET-CT 提示右下腹代谢升高,最大标准化摄取值(SUV_{max})15.30;前纵隔代谢升高,最大标准化摄取值 2.60。2016 年 7 月 6 日经腹腔镜行右半结肠切除术和全结肠肠系膜切除术,术后病理学提示结肠多发性绒毛腺管状腺瘤;2016 年 7 月 19 日进一步行视频胸腔镜手术(VATS)胸腺扩大切除术,术后病理学提示胸腺囊肿。症状仍逐渐进展,自觉左手肌力减弱加重,左下肢针刺觉减退平面上升至大腿根部,并且出现右手持筷差,不能握重物,左上肢抬举困难,左手不能握拳和伸展,双下肢远端麻木,遂于 2016 年 8 月 4 日再次入院。入院后体格检查:双上肢近端肌力 3 级、远端 0~1 级,双下肢近端肌力 4⁺~5 级、远端 5 级,四肢肌容积均降低,尤以双上肢远端和双下肢近端显著;双手尺侧、右前臂尺侧针刺觉减退,左下肢针刺觉较右侧迟钝,四肢远端震动觉减退,双下肢关节位置觉减退;四肢腱反射未引出,双侧 Babinski 征阴性。再次静脉注射免疫球蛋白 22.50 g/d,治疗 5 d 后肢体麻木、无力症状无明显改善,行走不稳。复查肌电图(2016 年 9 月)显示周围神经损害较前加重;运动神经传导可见右侧正中神经远端潜伏期轻度延长、复合肌肉动作电位波幅显著下降,左侧正中神经和双侧尺神经未引出波形,双侧胫神经和腓总神经远端潜伏期和复合肌肉动作电位正常;感觉神经传导可见双侧正中神经感觉神经动作电位下降、感觉神经传导速度正常,双侧尺神经、胫神经和腓浅神经未引出波形。针极肌电图显示,双侧小指展肌和左侧伸指总肌大量自发性电位,无力收缩;神经节段性运动神经传导未见传导阻滞。于 2016 年 9 月 9 日行腓肠神经组织活检术,HE 染色神经外膜和束膜未见明显异常,内膜胶原组织增多,未见炎性细胞浸润(图 1);髓鞘染色可见神经束形态改变不均匀,部分神经束内有髓纤维严重缺失,保留少数小有髓纤维,个别神经束内可见较多轴索变性形成髓球,提示慢性重度活动性轴索性周围神经病。临床仍考虑副肿瘤综合征可能性大。遂于 2016 年 9 月予以甲泼尼龙 1000 mg/d($\times 3$ d)继之 500 mg/d($\times 3$ d)静脉滴注,再序贯以泼尼松 60 mg/d 口服,每 2 周减量 5 mg/d。出院后 2 个月(2016 年 11 月)随诊,肢体麻木、无力症状无明显缓解,遂增加硫唑嘌呤 100 mg/d 口服;1 年后(2017 年 11 月)随诊,临床症状逐渐改善,肢体麻木、无力症状均有所减轻。

例 2 男性,18 岁,主因四肢无力 1 月余,于

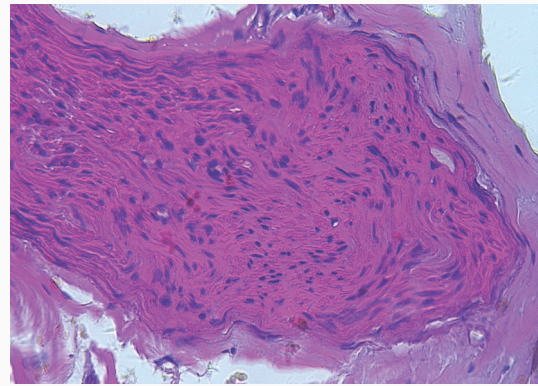


图 1 例 1 腓肠神经组织活检光学显微镜观察显示,神经外膜和神经内膜血管结构清晰,神经内膜未见炎性细胞浸润 HE 染色 $\times 400$

Figure 1 Optical microscopy findings in sural nerve tissue biopsy of Case 1 showed clear structures of epineurial and endoneurial blood vessels. No inflammatory cell infiltration of endoneurium was seen. HE staining $\times 400$

2016 年 1 月 27 日入院。患者 1 月余前无明显诱因出现四肢无力,尤以双下肢显著,表现为上楼费力,平地行走可,双上肢抬举无力,双手持物可,活动后加重、休息后减轻,夜晚重于晨起,伴间断性视物重影,可自行缓解,无肢体疼痛、麻木,无吞咽困难、饮水呛咳,无大小便障碍,症状进行性加重,平地行走仅数步即感觉明显无力。患者自发病以来精神、睡眠、饮食正常。既往史、个人史及家族史无特殊。入院后体格检查:神志清楚,语言流利,双睑下垂,右上睑遮瞳孔 4~8 点,左上睑遮瞳孔 2~10 点,眼肌疲劳试验阳性(用力闭眼 30 次后睑裂变小),其余脑神经检查未见明显异常;双上肢近端肌力 5 级、远端 5 级,双下肢近端肌力 2⁺~3 级、远端 5 级,四肢肌张力正常;双踝以远针刺觉过敏,双侧快复轮替动作、指鼻试验、跟-膝-胫试验完成可;平地行走步态正常,足跟足尖站立可,蹲起正常,Romberg 征阴性,上肢平举 30 s 下沉、下肢上抬 15 s 下沉;双上肢腱反射降低,双下肢腱反射对称引出,病理征阴性。实验室检查:血常规、尿常规均于正常值范围;血清抗 CV2/CRMP5 抗体阳性,抗 Hu、Yo、Ri 抗体和抗两性蛋白抗体阴性,抗神经节苷脂抗体阴性,抗乙酰胆碱受体(AChR)抗体 27.47 nmol/L(0~1 nmol/L)。腰椎穿刺脑脊液清亮、透明,压力和常规正常,蛋白定量 1360 mg/L(150~450 mg/L),葡萄糖和氯化物正常,细胞学检查正常,抗 CV2/CRMP5 抗体、抗 Hu、Yo、Ri 抗体,抗两性蛋白抗体,抗神经节苷脂抗体均

阴性。肌电图提示四肢周围神经源性损害,运动神经传导显示,双侧正中神经和右侧尺神经远端潜伏期延长、复合肌肉动作电位正常,左侧尺神经正常,双侧胫神经和腓总神经正常;感觉神经传导显示,双侧正中神经和左侧尺神经感觉神经传导速度减慢,双侧尺神经感觉神经动作电位波幅下降,右侧胫神经未引出波形,左侧腓总神经感觉神经传导速度减慢、波幅正常,左侧胫神经和右侧腓总神经正常。针极肌电图显示,右侧小指展肌正锐波,运动单位动作电位时限延长。胸部 CT 显示,前上纵隔占位性病变,考虑胸腺来源肿瘤性病变。遂于 2016 年 2 月 26 日行胸腺组织活检术,术后病理学证实为胸腺瘤 B3 型。临床诊断为重症肌无力;周围神经病;胸腺瘤。遂静脉注射免疫球蛋白 22.50 g/d($\times 5$ d)和溴吡斯的明 60 mg/次、3 次/d 口服,胸腺瘤予以药物治疗(方案为:顺铂 90 mg d1、表柔比星 110 mg d1、环磷酰胺 900 mg d1、泼尼松 60 mg d1~5,共 2 个疗程),四肢无力明显改善。2016 年 11 月复查肌电图,运动神经传导显示,双侧尺神经、正中神经和腓总神经远端潜伏期延长;感觉神经传导显示,双侧正中神经、尺神经和左侧胫神经感觉神经传导速度减慢,右侧胫神经未引出波形。针极肌电图显示,右侧小指展肌和胫前肌可见大量自发性电位,募集减少,提示四肢周围神经源性损害。重复神经电刺激(RNS)可见低频刺激波幅递减;复查血清抗 CV2/CRMP5 抗体仍呈阳性。

讨 论

本组例 1 以不对称性感觉性周围神经病发病,曾考虑感觉神经元神经病;此后疾病进展,出现运动障碍,突出特点是不对称性,感觉障碍和四肢无力分布亦不对称,上肢重于下肢,远端重于近端;例 2 以四肢无力发病,伴复视,有晨轻暮重和疲劳现象,结合血清抗乙酰胆碱受体抗体水平升高和重复神经电刺激低频刺激波幅递减,重症肌无力诊断明确;病程中出现感觉障碍,肌电图提示周围神经病,感觉运动神经均受累。参照 2004 年 Graus 等^[2]的副肿瘤综合征诊断标准,2 例均属于非经典副肿瘤综合征,均伴特征性抗 CV2/CRMP5 抗体阳性,明确诊断为副肿瘤性周围神经病,经详细检查排除其他周围神经病病因,如代谢性、感染性、中毒性、酒精性、药物性、遗传性、结缔组织病、血管炎等,明确诊断为抗 CV2/CRMP5 抗体相关副肿瘤性周围神经病。

1993 年, Antoine 等^[3]报告 1 例乳腺输乳管内肿瘤患者出现葡萄膜炎、周围神经病和小脑共济失调,且血清抗 Hu、Yo、Ri 抗体和抗两性蛋白抗体均呈阴性,但是检测到一种新的特异性抗体,从而根据患者名字命名为抗 CV2 抗体。抗 CV2 抗体相对分子质量为 66×10^3 ,属于抗坍塌反应调节蛋白(CRMPs)家族,是一种胞质蛋白,在神经系统中高度表达,尤其是发育中的神经系统,其作为细胞内信号分子通过介导细胞骨架运动参与细胞迁移、分化、突触生长和轴突再生等过程。

研究显示,抗 CV2/CRMP5 抗体与肿瘤密切相关。Rogemond 和 Honnorat^[4]报告 23 例抗 CV2/CRMP5 抗体阳性患者,均发生肿瘤,其中最常见的是小细胞肺癌(13 例),其次是胸腺瘤(3 例),其他肿瘤包括子宫肉瘤、前列腺癌、神经内分泌肿瘤和未分化癌等。本组例 2 胸腺瘤诊断明确,例 1 胸腺病理学提示胸腺囊肿,而 PET-CT 显示结肠高代谢并经病理学证实绒毛腺管状腺瘤,可视为癌前病变。副肿瘤神经系统症状可以出现于肿瘤前数年,因此,对于例 1 应密切随诊、定期复查,以及时发现恶性肿瘤证据。

抗 CV2/CRMP5 抗体相关副肿瘤综合征以边缘性脑炎、亚急性小脑共济失调、葡萄膜炎、视网膜病变等常见,而感觉运动性周围神经病相对少见。Antoine 等^[5]报告 9 例抗 CV2/CRMP5 抗体相关副肿瘤性周围神经病患者,6 例抗 CV2/CRMP5 抗体阳性,3 例抗 CV2/CRMP5 抗体和抗 Hu 抗体均阳性。仅抗 CV2/CRMP5 抗体阳性的患者中 4 例表现为对称性感觉运动性周围神经病,下肢重于上肢,3 例行腓肠神经组织活检术,可见不同程度神经纤维缺失,Wallerian 变性,1 例可见再生神经丛,提示远端轴索变性和再生,2 例可见薄髓纤维;2 例表现为不对称性感觉运动性周围神经病,1 例尸检可见腰髓运动神经元无异常,腰髓神经根神经纤维减少,炎性细胞浸润,同时有脑脊液蛋白定量升高,考虑神经根受累。3 例抗 CV2/CRMP5 抗体和抗 Hu 抗体阳性的患者中 2 例为感觉性周围神经病,1 例感觉运动神经均受累;2 例行神经组织活检术,可见神经纤维不同程度缺失,Wallerian 变性,1 例同时有脱髓鞘改变,“洋葱球”形成,提示轴索以及髓鞘均受累。2013 年, Hannawi 等^[6]报告 1 例慢性进展性轴索性多发性神经根神经病患者,表现为不对称性感觉运动性周围神经病,电生理学和腓肠神经组织活检均提

示轴索损害,血清抗 CV2/CRMP5 抗体阳性,经仔细检查排除其他周围神经病病因后,认为抗 CV2/CRMP5 抗体相关副肿瘤性周围神经病也可以表现为不对称性周围神经病。本组例 2 神经传导检查以远端潜伏期延长和神经传导速度减慢为主,提示脱髓鞘病变;例 1 为慢性病程,不对称性发病,神经传导、针极肌电图和神经组织活检术均表现为轴索损害,神经组织活检术亦提示轴索性周围神经病,与 Hannawi 等^[6]报告的病例相似。该例患者神经组织活检术可见不同神经束受累略有不同,提示血管机制可能在副肿瘤性周围神经病发病中起一定作用。

本组例 1 脑脊液常规、生化正常,寡克隆区带和特异性寡克隆可疑阳性;例 2 脑脊液蛋白定量明显升高,髓鞘碱性蛋白升高。Antoine 等^[5]认为,抗 CV2/CRMP5 抗体相关副肿瘤性周围神经病患者存在脑脊液异常,包括蛋白定量升高,寡克隆区带阳性,IgG 合成率增高,亦可无异常,总之缺乏特异性。例 2 胸腺瘤 B3 型诊断明确,同时诊断为重症肌无力和周围神经病,血清抗 AChR 抗体水平升高,抗 CV2/CRMP5 抗体阳性。胸腺瘤合并副肿瘤综合征并不少见,最常见的是重症肌无力,亦可见重症肌无力合并吉兰-巴雷综合征(GBS)的报道^[7]。研究显示,不同副肿瘤综合征相关抗体可同时存在,且可以同时表现出中枢和周围神经系统症状。

抗 CV2/CRMP5 抗体相关副肿瘤综合征临床少见,北京协和医院 2015 年曾报告 60 例副肿瘤综合征患者,抗 Hu 抗体阳性 30 例,无一例抗 CV2 抗体阳性^[1]。也有临床研究比较抗 CV2/CRMP5 抗体相关副肿瘤性周围神经病与抗 Hu 抗体相关周围神经病,发现二者临床表现并不相同,抗 Hu 抗体相关周围神经病以亚急性感觉神经元神经病多见,是针对背根感觉神经元的免疫反应;而抗 CV2/CRMP5 抗体作用于周围神经,临床表现为感觉运动性周围神经病^[8]。亦有研究显示,可以同时存在抗 Hu 抗体和抗 CV2/CRMP5 抗体阳性,其临床表现可以有二者共同的特点。

例 1 经过 2 个疗程的正规静脉注射免疫球蛋白治疗,以及激素冲击治疗后序贯治疗,症状仍进展,复查肌电图提示神经损害持续加重;增加免疫抑制剂后症状逐渐缓解。例 2 静脉注射免疫球蛋白后无力症状缓解,考虑其治疗效果可能得益于重症肌无

力的缓解;而感觉症状并无缓解,复查肌电图可见远端潜伏期延长和神经传导速度减慢更加突出,提示周围神经源性损害仍进展。有研究显示,CV2 蛋白作为一种胞质蛋白,对免疫治疗反应较差,而针对原发肿瘤的治疗方是关键。例 2 的胸腺瘤经 1 个疗程的放射治疗和药物化疗后,仍需进一步治疗原发肿瘤。

参 考 文 献

- [1] Zhang Y, Zhou LX, Zhi N, Ren HT, Qian M, Zhu YC, Guan HZ, Cui LY. The clinic analysis of 60 cases of paraneoplastic neurological syndrome [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2015, 48:876-881. [张遥, 周立新, 支楠, 任海涛, 钱敏, 朱以诚, 关鸿志, 崔丽英. 副肿瘤性神经综合征 60 例临床回顾[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48:876-881.]
- [2] Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler CH, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75:1135-1140.
- [3] Antoine JC, Honnorat J, Vocanson C, Koenig F, Aguear M, Belin MF, Michel D. Posterior uveitis, paraneoplastic encephalomyelitis and auto-antibodies reacting with developmental protein of brain and retina [J]. J Neurol Sci, 1993, 117:215-223.
- [4] Rogemond V, Honnorat J. Anti - CV2 autoantibodies and paraneoplastic neurological syndromes [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2000, 19:51-59.
- [5] Antoine JC, Honnorat J, Camdessanche JP, Magistris M, Absi L, Mosnier JF, Petiot P, Kopp N, Michel D. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy [J]. Ann Neurol, 2001, 49:214-221.
- [6] Hannawi Y, Goldsmith CE, Kass JS, Olar A, Ubogu EE, Kalkonde YV. A case of severe chronic progressive axonal polyradiculoneuropathy temporally associated with anti - CV2/CRMP5 antibodies [J]. J Clin Neuromuscle Dis, 2013, 15:13-18.
- [7] Kung SL, Su JM, Tsai SJ, Lu TM, Chen CM. Concurrent Guillain-Barré syndrome and myasthenia gravis: the first case in Taiwan [J]. Acta Neurol Taiwan, 2009, 18:193-197.
- [8] Honnorat J, Cartalat - Carel S, Ricard D, Damdessanche JP, Carpentier AF, Rogemond V, Chapuis F, Aguear M, Decullier E, Duchemin AM, Graus F, Antoine JC. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80:412-416.

(收稿日期:2018-07-14)

本期广告目次

申捷(齐鲁制药有限公司)..... 封四