

文章编号:1003-2754(2023)12-1114-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2023.0239

抗SOX-1, GABABR和VGCC抗体阳性的副肿瘤综合征:病例报告与文献回顾

周丽, 杜晓光, 魏荣, 单迎颖, 王磊, 王鹏, 刘琦慧, 丁砚生

摘要: **目的** 神经系统副肿瘤综合征是罕见的由潜在肿瘤诱发的免疫介导的疾病。早期识别特殊的副肿瘤综合征亚型和特异性的自身抗体可以指导高效的肿瘤筛查,进而促进及时的抗肿瘤治疗并延长生存期。**方法** 回顾潍坊市人民医院神经内科收治的1例合并多个临床表型及多种抗体的副肿瘤综合征患者的诊治过程,同时对相关文献进行系统性综述。**结果** 患者以行走不稳和精神行为异常为早期突出表现,最初诊断为伴抗SOX-1及GABABR抗体阳性的副肿瘤性小脑变性和副肿瘤性边缘性脑炎,因电生理检查的异常发现和P/Q型VGCC抗体阳性,考虑合并存在Lambert-Eaton肌无力综合征,所有证据均指向该患者存在隐匿的小细胞肺癌。最终胸腔镜活检证实PET-CT上显示的肿大淋巴结符合小细胞肺癌的病理改变。该患者同时接受了抗肿瘤治疗和免疫治疗,生存期为19个月。**结论** 检测发现抗SOX1抗体阳性应强化对SCLC的筛查。细胞表面抗体介导的副肿瘤性边缘性脑炎和副肿瘤性神经肌肉接头病变患者在抗肿瘤治疗的同时应立即启动免疫治疗,预后相对较好。

关键词: 副肿瘤综合征; 抗SOX-1抗体; 抗GABABR抗体; 抗P/Q型VGCC抗体; 小细胞肺癌

中图分类号:R747.9

文献标识码:A

Paraneoplastic neurological syndrome with positive SOX-1, GABABR, and VGCC antibodies: A case report and literature review ZHOU Li, DU Xiaoguang, WEI Rong, et al. (Weifang People's Hospital, Weifang 261000, China)

Abstract: **Objective** Paraneoplastic neurological syndrome is a rare immune-mediated disease induced by underlying tumors, and early identification of special subtypes of paraneoplastic syndrome and specific autoantibodies can guide efficient tumor screening, thereby promoting timely antitumor treatment and prolonging survival time. **Methods** A retrospective analysis was performed for the diagnosis and treatment of a case of paraneoplastic neurological syndrome with multiple clinical phenotypes and multiple autoantibodies who was admitted to Department of Neurology, Weifang People's Hospital, and a systematic review was performed for related articles. **Results** The patient presented with unsteady gait and mental and behavioral disorders in the early stage and was initially diagnosed with paraneoplastic cerebellar degeneration and paraneoplastic limbic encephalitis with positive anti-SOX-1 and anti-GABABR antibodies. Due to abnormal electrophysiological results and positive P/Q-type VGCC antibodies, the patient was considered to have Lambert-Eaton myasthenic syndrome, and all evidence suggested that the patient had occult small cell lung cancer. Finally thoracoscopic biopsy confirmed that lymph node enlargement on PET-CT was in accordance with the pathological changes of small cell lung cancer. The patient received both antitumor treatment and immunotherapy and had a survival time of 19 months. **Conclusion** The detection of anti-SOX1 antibodies should promote the screening for small cell lung cancer. In patients with paraneoplastic limbic encephalitis and paraneoplastic neuromuscular syndromes mediated by cell surface antibodies, immunotherapy should be initiated in parallel with antitumor treatment, and such patients tend to have a good prognosis.

Key words: Paraneoplastic neurological syndrome; Anti-SOX1 antibody; Anti-GABABR antibody; Anti-P/Q-type VGCC antibody; Small cell lung cancer

副肿瘤综合征(paraneoplastic neurological syndrome, PNS)是一组与潜在恶性肿瘤相关的免疫介导的异质性的神经系统疾病。可能的发病机制是肿瘤表达并暴露原本处于免疫保护状态下的神经抗原,诱发机体产生抗肿瘤免疫反应,进而产生大量抗神经元抗体^[1,2]。根据受累的神经轴层面的不同,临床表现涵盖周围神经系统和中枢神经系统病变,包括副肿瘤性小脑变性、副肿瘤性边缘性脑叶、脑脊髓炎、Lambert-Eaton肌无力综合征(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS)、感觉神经元病等。作为经典的副肿瘤抗体,抗细胞内抗原(核抗原和胞浆)相关抗体不具有致病性,而是作为细胞毒性T细胞介导的细胞免疫反应的生物学标志物存在。抗细胞

表面抗原(神经突触受体、离子通道)抗体,可与神经元、胶质细胞、肌纤维表面相应的抗原表位靶向结合,使其功能受损,从而发挥病理作用^[3]。副肿瘤综合征患者中多种自身抗体和多表型叠加的现象并不少见。多种自身抗体的共存可以显著提高肿瘤的检出率,并可能直接指向某种特定的肿瘤^[4]。接下来我们报道1例合并Y染色体性别决定区相关高迁移率超家族(SRY-like high-mobility group superfamily

收稿日期:2023-05-26;修订日期:2023-09-05

基金项目:潍坊市科技发展计划项目(2021YX061)

作者单位:(潍坊市人民医院,山东 潍坊 261000)

通信作者:丁砚生, E-mail: weifangrenmindong@126.com

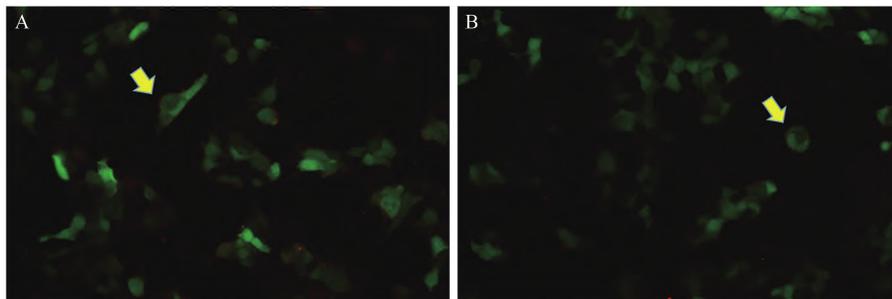
of developmental transcription factors, SOX)抗体、 γ -氨基丁酸B型受体(γ -aminobutyric acid receptor type B, GABABR)抗体和 P/Q 型电压门控钙离子通道(voltage-gated calcium channel, VGCC)抗体抗体阳性的小细胞肺癌相关的副肿瘤综合征。

1 临床资料

1.1 病史及体格检查 患者,男性,61岁,长期大量吸烟及饮酒史,因“头晕、行走不稳40余天,精神行为异常、认知下降1个月”于2020年3月4日收入我科。患者入院前40余天前无诱因出现头晕,非旋转性,伴行走不稳、双下肢力弱,可独立行走,就诊于当地医院,行头部MR平扫+强化、头部MRA、脑血管造影均未见明显异常。1个月前出现精神行为异常,间断出现躁动不安、视幻觉、被害妄想,伴明显近记忆力损害。上述症状呈进行性加重,入院时已不能独立行走、不认识家人、进食差、尿便失禁,近2个月体重下降6 kg。查体:心肺腹查体未见明显异常。卧位血压142/83 mmHg,坐位血压131/78 mmHg 神志恍惚,定向力障碍,记忆力减退,计算力、执行力尚可,语言表达及理解可;双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,可见自发水平眼震;双侧额纹对称,口角不歪,伸舌居中,言语欠清;双上肢肌力5-级,双下

肢近端肌力3+级,远端肌力4级,双上肢肌张力略高,四肢腱反射(+),病理征阴性;双侧指鼻试验欠稳准,双侧跟膝胫试验不合作,直线行走不能;深浅感觉查体不合作。简明精神状态评分(MMSE)16/30(受教育年限12年)。

1.2 辅助检查 实验室检查:血常规、尿便常规、凝血常规、肝肾功、血脂、血糖、叶酸、血氨、同型半胱氨酸、维生素B1、维生素B12、叶酸、梅毒和HIV抗体、抗中性粒细胞浆抗体、抗心磷脂抗体未见明显异常。血沉43 mm/h(0~15);抗核抗体1:100阳性,核仁型;类风湿因子26.50 IU/ml(0.00~20.00),神经元特异性烯醇化酶NSE 21.3 ng/ml(0~15.2)。脑脊液常规:细胞数 $8 \times 10^6/L$;脑脊液生化:蛋白613.4 mg/L(150.0~450.0),糖3.15 mmol/L(2.50~4.40),氯化物123.0 mmol/L(120.0~132.0);脑脊液细胞学:未发现异型细胞;基于细胞的检查法(CBA)用于检测抗神经元表面抗体,而BLOT法用于检测抗神经元胞内抗体:血浆SOX1抗体IgG 84AU(阴性: $< 5 AU$);脑脊液GABABR抗体IgG阳性1:100(+),血浆GABABR抗体IgG阳性1:1000(+)(见图1A、1B)。抗Hu、Yo、Ri、CV2、Amphiphysin、Ma、DNER、Zic4、GAD65、PKC、NMDA、LGI1、CASPER2、AMPA、IgLON5、mGluR5、GlyR5、D2R抗体均为阴性。



A:来自患者血清的IgG与转染人GABAB受体的HEK293细胞结合(1:1000+);B:来自患者脑脊液的IgG与转染人GABAB受体的HEK293细胞结合(1:100+)。GABABR-IgG由红色荧光标记,GABAB受体由绿色荧光标记,阳性则为红色荧光与绿色荧光细胞特定部位重合。

图1 基于细胞免疫双荧光法(CBA)的GABABR抗体检测结果

进一步完善肌电图检查,结果提示双侧尺神经、腋神经、胫后神经、腓总神经复合肌肉动作电位(compound muscle action potential, CAMP)波幅下降,双侧尺神经、右侧胫后神经低频重复刺激(3 Hz)波幅递减,分别为23%、27%、15%,右侧胫后神经高频重复刺激(50 Hz)波幅递增达87%。进一步应用免疫法检测补充完善血浆P/Q型VGCC抗体,结果为79.47 pmol/L($< 30 pmol/L$)。脑电图检查:正常范围。

头部MR平扫示轻度脑白质病变,头部MR增强扫描未见明显异常,胸部CT平扫未见明显异常。 ^{18}F -FDG PET-CT(见图2)提示纵膈高代谢肿大淋巴结。采用支气管超声内镜对纵膈淋巴结进行活检,结果提示恶性肿瘤,进一步免疫组化显示Syn、CD56、CgA、TTF-1、Ki-67(90%+)以及CKpan染色阳

性,最终病理证实为小细胞肺癌(见图3)。

1.3 诊治及预后 患者最终被诊断为小细胞肺癌相关的多抗体介导的副肿瘤综合征,3月5日开始接受静注丙种免疫球蛋白[0.4 g/(kg·d) \times 5 d]联合甲泼尼龙冲击治疗(1000 mg/d \times 3 d, 500 mg/d \times 3 d),序贯泼尼松60 mg qd口服治疗,按每周减量5 mg递减,症状无明显改善;患者出院后至山东省肿瘤医院诊治,3月28日接受了1个疗程的依托泊苷和顺铂(EP)联合化疗,精神认知症状略有改善;4月11日接受第2次静注人血丙种免疫球蛋白治疗,5月11日因便血停用泼尼松,当时精神症状消失、认知恢复正常、可独立行走;此后接受了2个疗程的EP联合化疗,因严重的骨髓抑制而采取姑息疗法,精神认知症状未再复发,生存期为19个月。

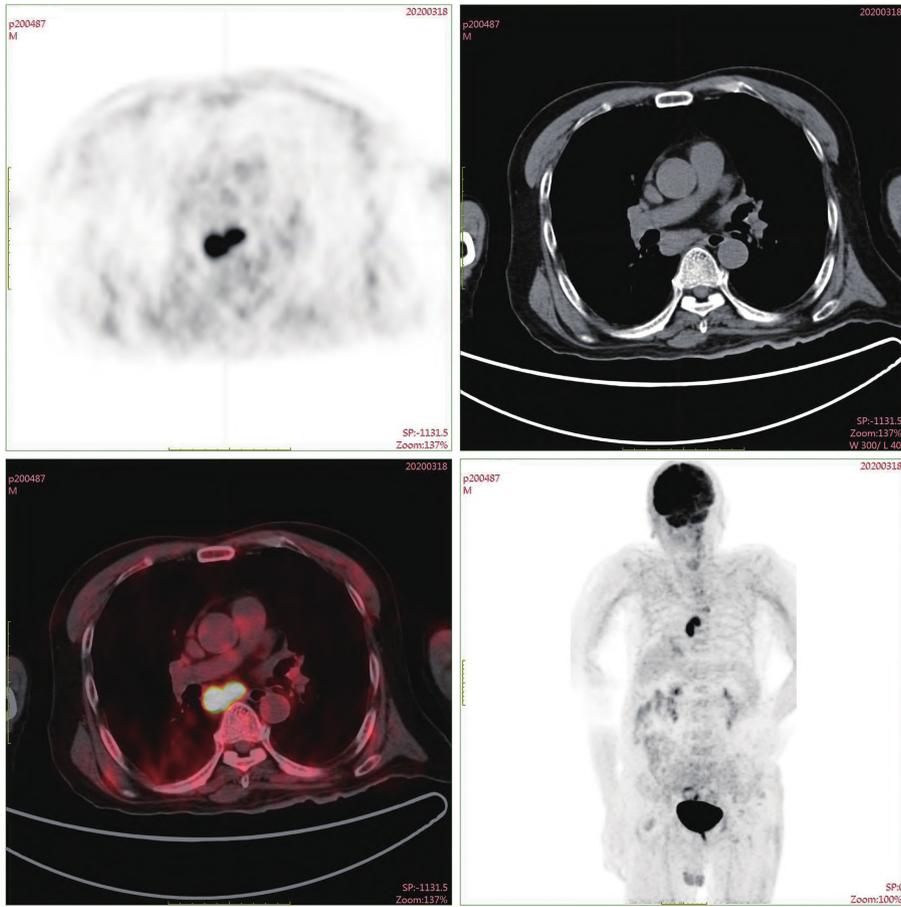
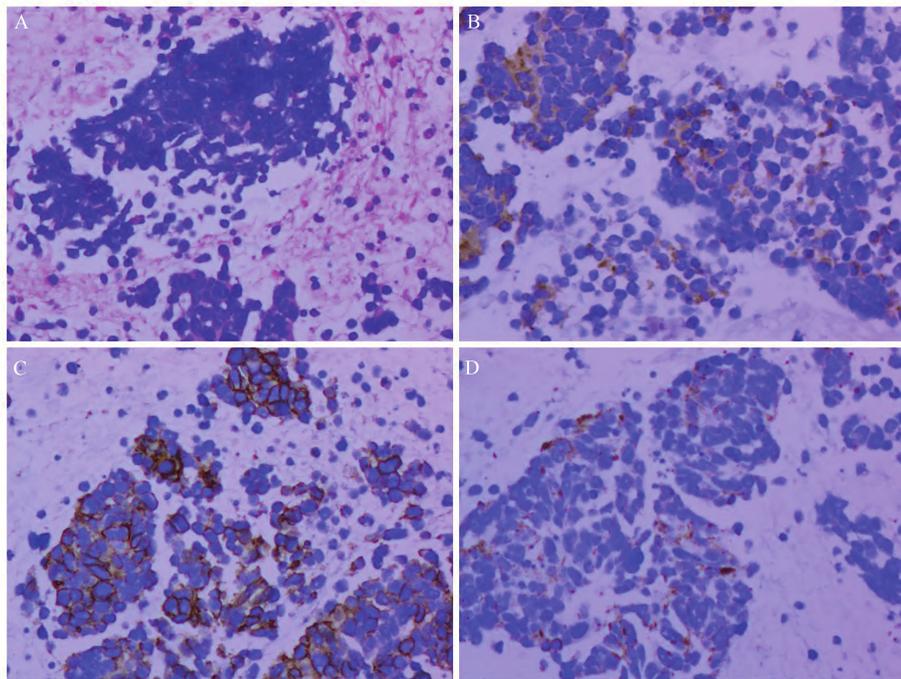


图2 PET-CT提示纵膈高代谢性肿大淋巴结



A:纵膈淋巴结HE染色提示存在大量核大深染的异形性细胞(放大×20);B~D:免疫组化提示synaptophysin、CD56、CgA染色阳性。

图3 病理检查和免疫组化

2 讨论

我们报道1例非同寻常小细胞肺癌的患者,在其不断进展的病程中先后呈现出了多个副肿瘤综合征亚型。头晕、行走不稳等小脑损害症状结合抗SOX-1抗体阳性提示亚急性小脑变性。亚急性起病的精神认知障碍,血和脑脊液GABABR抗体高滴度阳性提示合并抗GABABR相关的边缘性脑炎。LEMS依据肌电图CAMP波幅下降且高频刺激后易化以及血P/Q型VGCC抗体阳性而诊断。2021年Graus发表的《更新版的副肿瘤综合征的诊断标准》^[5]对副肿瘤综合征亚型、抗神经抗体的肿瘤相关度、副肿瘤综合征的诊断进行分层,上述3个副肿瘤综合征亚型均为“高风险”表型,抗SOX-1抗体为“高风险”抗体(肿瘤相关度>70%),加上病理确诊的小细胞肺癌,PNS-Care评分达到10分(确诊 \geq 8分),诊断为确诊的副肿瘤综合征。

小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC)是一种高度恶性的肺部肿瘤,进展期SCLC预后较差,中位生存时间为8~10个月^[6]。因此,探索如何早期诊断至关重要。临床评估发现3%~9.4%的小细胞肺癌(SCLC)患者合并PNS^[7,8],且83%~86%的SCLC相关PNS患者中神经系统症状和体征的出现早于肿瘤的诊断^[7,9-11]。SCLC相关PNS最常见的临床表型包括:周围神经病(25%~34.9%),LEMS(10%~41.7%),副肿瘤性小脑变性(8.3%~25%),边缘性脑炎(7%~16.7%)^[7,9-11]。临床表型的叠加在SCLC患者中很常见:LEMS和副肿瘤性小脑变性,LEMS和边缘性脑炎,副肿瘤性小脑变性和周围神经病^[7]。当上述PNS表型出现时,及时筛查抗神经元抗体和潜在的小细胞肺癌是非常必要的。若诊断PNS时未发现肿瘤,长期随访和监测是必要的^[11]。

SCLC是一种免疫原性神经内分泌肿瘤,可诱发电体产生针对不同神经抗原的抗体。梅奥诊所对71例合并神经系统症状的SCLC患者的血清进行抗神经元抗体筛查,结果发现ANNA-1(HuD)抗体(48%)是检出率最高的,其他检出率较高的抗体包括:N型VGCC抗体(24%),P/Q型VGCC抗体(23%),GAD65抗体(23%),SOX1抗体(17%),M型-AChR抗体(11%),CRMP5抗体(8%),VGKC抗体(4%),GABABR抗体(3%)^[9]。一个大型SCLC患者队列中,87.5%的PNS患者至少携带SOX抗体、HuD抗体或P/Q型VGCC抗体中任意1种,因此在有可疑神经系统表现的SCLC人群中筛查以上3种抗体就可以捕获大多数的SCLC相关PNS患者^[7]。

SOX蛋白即SRY(Y染色体性别识别区)样高迁移率组蛋白,是一个生长发育转录因子超家族^[12]。人类Sox基因家族包含20种Sox基因,分为A~H组,其中Sox-B1组基因(Sox1, Sox2, and Sox3)在神经外胚层和生长发育过程中神经系统强表达^[13]。成年后SoxB1组基因表达下调,但Sox1和Sox2在小脑Bergmann胶质细胞选择性高表达^[14],可解释小脑抗胶质细胞核抗体(AGNA)相关免疫反应的发生^[15]。SOX蛋白在SCLC中高表达,抗SOX1抗体与SCLC密切

相关,相关度高达90%^[5,16]。因此它被认为是SCLC的血清学标志物。抗SOX-1抗体并非致病性抗体,仅为细胞免疫的标志物,因此抗SOX-1抗体相关PNS并无特异性的临床表型,一篇综述汇总分析得出LEMS(30.0%)是最常见的表型,其他常见表型还包括亚急性小脑变性(18.2%),副肿瘤性边缘SOX抗体高度提示合并潜在的SCLC,在指导肿瘤筛查方面具有显著意义。

GABAB受体与突触传递和突触可塑性有关,在学习、记忆、认知方面发挥重要作用^[17]。主要表达于皮层灰质神经元、海马神经元和小脑分子细胞层^[18]。Lancaster等在2010年最早将抗GABABR抗体确立为副肿瘤性或免疫介导性边缘性脑炎的致病性抗体^[19]。抗GABABR抗体最具特征性的表型是边缘性脑炎,以突出的癫痫发作(发生率80%~85%)、记忆损害、幻觉、行为异常为主要表现^[20,21],36.4%~66%的患者呈现FLAIR序列或T₂WI序列上颞叶内侧、海马、海马旁回高信号^[18-20]。本例患者无癫痫发作及颞叶病变,临床表现不典型。抗GABABR抗体也被证实是小脑性共济失调的致病性抗体^[22],与GABABR在小脑的高表达有关^[18]。大约50%的抗GABABR抗体阳性患者合并肿瘤,大多数为SCLC^[18-21],而且神经系统症状的出现往往早于SCLC相关症状,抗GABABR抗体的检出有助于SCLC早期诊断。

依据电生理和 α 1亚单位的药理学特性将VGCC分为L,N,P/Q,R,和T5种类型^[23],药理学研究发现哺乳动物的运动神经末梢的钙离子内流是由P/Q型VGCC介导^[24]。LEMS是一种神经肌肉接头病变,80%~90%的患者P/Q型VGCC抗体阳性^[5],该抗体作用于P/Q型VGCC α 1亚单位,导致钙离子内流的孔道形成障碍^[25]。大约60%的LEMS患者与肿瘤相关,SCLC是最常见类型^[26]。P/Q型VGCC也在小脑浦肯野细胞和颗粒细胞表面表达^[27],有研究发现P/Q型VGCC抗体阳性的亚急性小脑变性的患者小脑存在广泛的浦肯野细胞丢失、细胞表面P/Q型VGCC缺失、抗体与残存的P/Q型VGCC结合^[28,29],因此抗P/Q型VGCC抗体被认为是亚急性小脑变性的致病性抗体。小脑性共济失调合并抗P/Q型VGCC抗体提示SCLC相关副肿瘤综合征。

以往研究表明无论是否合并PNS,SCLC患者中2种及以上神经抗体合并存在的比率约为10%^[7,10]。神经抗体叠加的情况在抗SOX1抗体阳性的患者中更为常见,在一项纳入520例抗SOX-1抗体阳性患者的回顾性分析中,285例患者同时合并其他类型的抗体,其中P/Q型VGCC抗体(55.1%)和抗Hu抗体(25.6%)合并率最高^[16]。研究发现抗GABABR抗体和抗VGCC抗体可在SCLC相关的LEMS和边缘性脑炎中并存^[7,30,31],抗GABABR抗体阳性的副肿瘤综合征患者检出抗SOX-1抗体的现象也曾被报道^[18]。然而3种抗体同时阳性的病例罕见报道,而我们的患者正是这种情况。多种SCLC相关的自身抗体的叠加极大提高了SCLC的检出率。多种抗体叠加的

免疫机制尚不明确,但反应了针对肿瘤表达的各种神经抗原诱发多方面的免疫反应。也有研究表明肿瘤表达的神经抗原以蛋白复合物的形式共存,共同激活机体免疫应答^[32]。另一种可能的机制是抗原表位更替,肿瘤突变可能导致其表达抗原的更新,肿瘤介导的交叉免疫反应导致神经元持续的破坏,不断处理和提呈新的胞内抗原^[33]。

因副肿瘤相关的神经系统症状的出现早于肿瘤的发现,迅速识别临床亚型和检测特异性的抗体有利于启动肿瘤的早期筛查、采取合理的治疗措施,从而延长生存期。检测发现抗SOX1抗体阳性应强化对SCLC的筛查。细胞表面抗体介导的副肿瘤性边缘性脑炎和副肿瘤性神经肌肉接头病变患者在抗肿瘤治疗的同时应立即启动免疫治疗,预后相对较好。

伦理学声明:本文已取得患者授权委托人的同意,并签署知情同意书

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:杜晓光、魏荣负责设计论文框架、起草论文;单迎颖、王磊、王鹏、刘琦慧负责病史采集、影像、免疫组化及病理资料的收集、患者随访;周丽负责论文修改;丁砚生负责拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

[参考文献]

- Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019,16(9):535-548.
- Hoftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes [J]. *Curr Opin Oncol*, 2015, 27(6): 489-495.
- Iorio R, Spagni G, Masi G. Paraneoplastic neurological syndromes [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2019,36(4):279-292.
- Hardy-Werbin M, Arpi O, Taus A, et al. Assessment of neuronal autoantibodies in patients with small cell lung cancer treated with chemotherapy with or without ipilimumab [J]. *Oncoimmunology*, 2018,7(2):e1395125.
- Graus F, Vogrig A, Muniz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021,8(4):e1014.
- Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database [J]. *J Clin Oncol*, 2006,24(28):4539-4544.
- Gozzard P, Woodhall M, Chapman C, et al. Paraneoplastic neurologic disorders in small cell lung carcinoma: A prospective study [J]. *Neurology*, 2015,85(3):235-239.
- Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS [J]. *Lancet Neurol*, 2008,7(4):327-340.
- Zekeridou A, Majed M, Heliopoulos I, et al. Paraneoplastic autoimmunity and small-cell lung cancer: Neurological and serological accompaniments [J]. *Thorac Cancer*, 2019,10(4):1001-1004.
- Bartels F, Wandrey MM, Aigner A, et al. Association Between Neuronal Autoantibodies and Cognitive Impairment in Patients With Lung Cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2021,7(9):1302-1310.
- Ma J, Wang A, Jiang W, et al. Clinical characteristics of paraneoplastic neurological syndrome related to different pathological lung cancers [J]. *Thorac Cancer*, 2021,12(16):2265-2270.
- Wegner M, Stolt CC. From stem cells to neurons and glia: a Soxist's view of neural development [J]. *Trends Neurosci*, 2005, 28(11):583-588.
- Pevny L, Placzek M. SOX genes and neural progenitor identity [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2005,15(1):7-13.
- Sottile V, Li M, Scotting PJ. Stem cell marker expression in the Bergmann glia population of the adult mouse brain [J]. *Brain Res*, 2006,1099(1):8-17.
- Graus F, Vincent A, Pozo-Rosich P, et al. Anti-gial nuclear antibody: marker of lung cancer-related paraneoplastic neurological syndromes [J]. *J Neuroimmunol*, 2005,165(1-2):166-171.
- Sun X, Tan J, Sun H, et al. Anti-SOX1 Antibodies in Paraneoplastic Neurological Syndrome [J]. *J Clin Neurol*, 2020,16(4): 530-546.
- Ulrich D, Bettler B. GABA(B) receptors: synaptic functions and mechanisms of diversity [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2007,17(3): 298-303.
- Hoftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients [J]. *Neurology*, 2013,81(17):1500-1506.
- Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen [J]. *Lancet Neurol*, 2010,9(1):67-76.
- Cui J, Bu H, He J, et al. The gamma-aminobutyric acid-B receptor (GABAB) encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy [J]. *Int J Neurosci*, 2018,128(7):627-633.
- Zhu F, Shan W, Lv R, et al. Clinical Characteristics of Anti-GABA-B Receptor Encephalitis [J]. *Front Neurol*, 2020,11:403.
- Jarius S, Steinmeyer F, Knobel A, et al. GABAB receptor antibodies in paraneoplastic cerebellar ataxia [J]. *J Neuroimmunol*, 2013,256(1-2):94-96.
- Dunlap K, Luebke JJ, Turner TJ. Exocytotic Ca²⁺ channels in mammalian central neurons [J]. *Trends Neurosci*, 1995,18(2):89-98.
- Protti DA, Reisin R, Mackinley TA, et al. Calcium channel blockers and transmitter release at the normal human neuromuscular junction [J]. *Neurology*, 1996,46(5):1391-1396.
- Mikami A, Imoto K, Tanabe T, et al. Primary structure and functional expression of the cardiac dihydropyridine-sensitive calcium channel [J]. *Nature*, 1989,340(6230):230-233.
- Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, et al. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome [J]. *Neurol Clin*, 2018,36(2):379-394.
- Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, et al. P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer [J]. *Neurology*, 2002,59(5):764-766.
- Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing [J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(7):380-390.
- Fukuda T, Motomura M, Nakao Y, et al. Reduction of P/Q-type calcium channels in the postmortem cerebellum of paraneoplastic cerebellar degeneration with Lambert-Eaton myasthenic syndrome [J]. *Ann Neurol*, 2003,53(1):21-28.
- Cho JJ, Wymer JP. Paraneoplastic lambert-eaton myasthenic syndrome with limbic encephalitis: clinical correlation with the coexistence of Anti-VGCC and anti-GABAB receptor antibodies [J]. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2017,19(2):84-88.
- Dogan OM, Rauschka H, Bien CG. Conjoint occurrence of GABAB receptor antibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome with antibodies to the voltage gated calcium channel [J]. *J Neuroimmunol*, 2014,273(1-2):115-116.
- Kiefer JC. Back to basics: Sox genes [J]. *Dev Dyn*, 2007, 236(8):2356-2366.
- Dik A, Strippel C, Monig C, et al. Onconeural antigen spreading in paraneoplastic neurological disease due to small cell lung cancer [J]. *Oxf Med Case Reports*, 2018,2018(7):omy34.

引证本文:周丽,杜晓光,魏荣,等.抗SOX-1,GABABR和VGCC抗体阳性的副肿瘤综合征:病例报告与文献回顾[J].*中风与神经疾病杂志*,2023,40(12):1114-1118.