

文章编号:1003-2754(2026)03-0280-09

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2026.0049

# 高危副肿瘤抗体相关神经系统疾病的研究进展

周雨萱<sup>1</sup>综述, 寇玉红<sup>2</sup>, 林卫红<sup>1</sup>审校

**摘要:** 神经系统副肿瘤综合征(PNS)是由肿瘤相关抗原诱导的交叉免疫反应所致的自身免疫性神经系统疾病。高危副肿瘤抗体因其与恶性肿瘤高度相关,在PNS的早期识别、肿瘤筛查及预后评估中具有重要临床价值。2021年更新的诊断标准进一步明确了高危抗体的分类及风险分层意义。本文系统综述抗Hu、抗Ri、抗CV2、抗Ma2、抗Amphiphysin、抗Yo、抗PCA2、抗Tr、抗SOX-1及抗KLHL11等高危副肿瘤抗体相关神经系统疾病的临床谱系、肿瘤关联特征及免疫学机制。治疗以免疫治疗联合积极控制原发肿瘤为核心,但总体疗效有限,早期识别尤为关键。在免疫检查点抑制剂广泛应用背景下,需警惕其诱发或加重PNS的风险。未来应加强机制研究、多模态诊断及个体化治疗策略,以改善患者预后。

**关键词:** 神经系统副肿瘤综合征; 高危副肿瘤抗体; 免疫检查点抑制剂; 自身免疫

**中图分类号:**R741;R593 **文献标识码:**A

**Research advances in high-risk paraneoplastic antibody-associated neurological disorders** ZHOU Yuxuan<sup>1</sup>, KOU Yuhong<sup>2</sup>, LIN Weihong<sup>1</sup>. (1. Department of Neurology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; 2. Jilin Central Hospital, Jilin 132000, China)

**Abstract:** Paraneoplastic neurologic syndromes (PNS) are immune-mediated disorders of the nervous system triggered by cross-immune response induced by tumor-associated antigens. Since high-risk paraneoplastic antibodies are highly associated with malignancies, they have an important clinical value in the early recognition, tumor screening, and prognostic assessment of PNS. The diagnostic criteria updated in 2021 further refined the classification of high-risk antibodies and clarified their value in risk assessment. This article systematically reviews the clinical spectrum, tumor associations, and immunopathogenic mechanisms of neurological disorders associated with the high-risk paraneoplastic antibodies such as anti-Hu, anti-Ri, anti-CV2, anti-Ma2, anti-amphiphysin, anti-Yo, anti-PCA2, anti-Tr, anti-SOX1, and anti-KLHL11 antibodies. Immunotherapy combined with active control of primary tumor is the main treatment strategy for such disease, but with a limited overall therapeutic effect, and early identification is of particular importance. In the era of the wide application of immune checkpoint inhibitors (ICIs), the risk of ICIs in inducing or exacerbating should be taken seriously in clinical practice. Mechanistic research, multimodal diagnostic approaches, and individualized treatment strategies should be enhanced in the future to improve the prognosis of patients.

**Key words:** Paraneoplastic neurologic syndromes; High-risk paraneoplastic antibodies; Immune checkpoint inhibitors; Autoimmunity

神经系统副肿瘤综合征(paraneoplastic neurologic syndromes, PNS)是一类由肿瘤远隔效应引发的累及神经系统(中枢神经系统、周围神经系统、自主神经系统、肌肉系统等)的自身免疫综合征,而非肿瘤直接侵袭或转移至所致<sup>[1,2]</sup>。约1%~15%的肿瘤患者会出现PNS,这个比例与肿瘤类型密切相关<sup>[1-4]</sup>,肺癌、乳腺癌、卵巢癌患者发生PNS的风险较高。在多达70%的病例中,PNS发生在恶性肿瘤确诊前1~5年<sup>[5,6]</sup>。目前认为PNS是由针对肿瘤细胞和正常健康细胞在中枢神经系统内共享的共同抗原表位的免疫应答引起<sup>[7]</sup>,通常与特定的抗体相关,因此这些抗体不仅可作为肿瘤的早期生物标志物,还有助于鉴别神经系统疾病是否为副肿瘤性疾病。

2004年Graus等<sup>[6]</sup>提出PNS的诊断标准,一直沿用至2021年,随着新的副肿瘤相关抗体和临床表型

被发现,Graus等<sup>[8]</sup>在2021年更新了PNS的诊断标准,对抗体及临床表型进行了重新定义及分类。该标准根据PNS相关抗体对肿瘤预测风险的能力将其分为高危、中危和低危抗体。将与肿瘤的相关性大于70%的抗体定义为高危副肿瘤抗体,包括:ANNA1-IgG(Hu)、ANNA2-IgG(Ri)、CRMP5-IgG(CV2)、AGNA1-IgG(SOX-1)、Amphiphysin-IgG、PCA1-IgG(Yo)、PCA2-IgG、PCA-Tr-IgG(Tr)、Ma2-IgG和Kelch-like protein 11-IgG(KLHL11)。高危副肿瘤抗体可以高度提示患者存在潜在的恶性肿瘤,也是

收稿日期:2026-01-11;修订日期:2026-03-02

作者单位:(1. 吉林大学第一医院神经内科,吉林 长春 130021;2. 吉林市中心医院,吉林 吉林 132000)

通信作者:寇玉红, E-mail: 1694008103@qq.com; 林卫红, E-mail: linweihong321@126.com

疾病预后和治疗决策的重要参考指标。高危副肿瘤抗体的检测在PNS诊疗中发挥重要的作用,不仅有助于早期疾病的诊断、预测对治疗的反应,还对诊断的精准分层分型和个体化治疗具有重要价值。

本综述旨在总结和分析高危副肿瘤抗体在神经系统疾病中的研究进展,重点讨论这些抗体在与肿瘤相关性的确认、早期诊断、疾病预后以及治疗策略中的重要作用。本文将依次介绍常见的高危副肿瘤抗体,讨论其相关神经系统疾病的临床表型、与肿瘤的关联、治疗及预后,并探讨最新的研究方向。

## 1 高危副肿瘤抗体相关神经系统疾病

**1.1 抗Hu抗体** 抗Hu抗体相关神经系统疾病的临床表型复杂多样,可累及中枢及外周神经系统。其中最常见且最具特征性的表现为感觉神经元病(sensory neuronopathy, SN),其在抗Hu抗体阳性患者中的患病率约为50%~80%<sup>[9-12]</sup>,显著高于其他表型。SN主要由后根神经节(dorsal root ganglia, DRG)损伤引起,典型表现为亚急性起病的远端不对称的感觉减退,伴深感觉丧失及感觉性共济失调,常伴剧烈神经痛(如烧灼样或刀割样疼痛)。神经电生理检查可见感觉神经动作电位(sensory nerve action potentials, SNAPs)显著降低或消失,而运动神经功能相对保留<sup>[13]</sup>。需注意的是,尽管SN以单纯感觉受累为特征,但约47%的患者仍存在运动神经电生理异常,提示可能存在潜在的轴索或脱髓鞘混合损伤<sup>[13]</sup>;若出现明显的运动障碍,需警惕合并其他抗体(如抗CV2抗体)阳性或广泛神经元损伤<sup>[12]</sup>。

抗Hu抗体相关中枢神经系统疾病中,边缘叶脑炎(limbic encephalitis, LE)是重要表型之一,主要累及海马、颞叶内侧及边缘系统。其典型表现为亚急性起病的癫痫发作(以颞叶起源的复杂部分性发作或继发全面性发作为主)、记忆力下降及精神行为异常(如焦虑、幻觉)<sup>[12]</sup>。癫痫发作在抗Hu抗体相关脑炎中的发生率可达20%~30%,部分患者甚至以癫痫持续状态(status epilepticus, SE)为首发症状<sup>[2]</sup>。头部MRI可见颞叶内侧及海马区T<sub>2</sub>或FLAIR长信号,伴或不伴强化;需注意与单纯疱疹病毒性脑炎鉴别(后者常急性起病且脑脊液二代测序检测阳性)。此外,脑脊髓炎还可累及脊髓及脑干,导致四肢无力、括约肌功能障碍或呼吸衰竭。其他表型包括小脑变性(进行性步态不稳、构音障碍)、自主神经功能障碍(直立性低血压、胃肠轻瘫)等。

抗Hu抗体与小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)的关联性最强(>80%),偶见于神经内分泌肿瘤<sup>[12]</sup>。其发病机制涉及体液与细胞免疫共同作用抗

Hu抗体靶向结合神经元核蛋白HuD(一种RNA结合蛋白,调控mRNA稳定性及翻译),通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、CD8<sup>+</sup>T细胞浸润及胶质细胞活化等途径导致神经元损伤<sup>[2]</sup>。由于神经系统症状常早于肿瘤相关临床表现,早期筛查SCLC[如胸部CT、全身正电子发射断层扫描-计算机断层扫描(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)]对肿瘤的早期确诊及改善预后至关重要。

**1.2 抗Ri抗体** 抗Ri抗体相关神经系统疾病的主要表型包括副肿瘤性小脑变性(paraneoplastic cerebellar degeneration, PCD)和副肿瘤性脑干脑炎(paraneoplastic brainstem encephalitis, PBE)。约39%~67%患者表现为进行性共济失调,约42%患者表现为眼动异常(如核间性眼肌麻痹、凝视诱发性眼球震颤),部分患者表现为延髓功能障碍(构音障碍、吞咽困难),其中共济失调多表现为步态不稳,与小脑蚓部浦肯野细胞丢失直接相关<sup>[1]</sup>。约14%~36%患者伴随神经精神症状及自主神经功能障碍(如直立性低血压、中枢性低通气综合征),后者由于脑干孤束核与迷走神经背核受累,与其他副肿瘤综合征易区分<sup>[14-16]</sup>。部分患者可表现为运动障碍(如颈部或颌面部肌张力障碍、帕金森综合征及肌阵挛等),提示基底节和皮质脊髓束受累<sup>[14, 16]</sup>。眼阵挛-肌阵挛综合征(opsoclonus-myoclonus syndrome, OMS)仅见于约6%~28%的患者中,且通常为伴随症状<sup>[14, 17]</sup>。

实验室诊断建议联合血清与脑脊液检测,基于HEK293细胞转染的CBA法(敏感度92%,特异度99%)为首选方法,Western blotting可用于验证抗体特异性。大部分患者脑脊液抗体滴度较血清高,提示以鞘内合成为主<sup>[8, 14]</sup>。影像学特征可呈现动态演变,急性期可见脑桥被盖部T<sub>2</sub>或FLAIR长信号,亚急性期可出现软脑膜强化,慢性期则多表现为小脑蚓部萎缩<sup>[14, 18]</sup>。

抗Ri抗体主要与乳腺癌(女性78%~83%)和SCLC(男性25%~33%)相关<sup>[2, 14, 16]</sup>。有病例报道称73%的患者其神经系统症状早于肿瘤相关临床表现,因此建议女性患者行乳腺MRI联合全身FDG-PET,重点关注HR+或HER2-亚型(luminal B型);与抗Yo抗体相关乳腺癌(HER2+为主)不同,抗Ri相关乳腺癌多为激素受体阳性且HER2-,且未发现NOVA1或NOVA2基因突变或过表达,但存在染色体1p缺失<sup>[19]</sup>。

抗Ri抗体通过细胞免疫和体液免疫两种途径

发挥作用,CD8<sup>+</sup>T细胞浸润与脑干及小脑炎症相关,其释放的颗粒酶B可诱导神经元凋亡<sup>[14,20]</sup>;抗体与神经元核抗原Nova-1结合,干扰RNA结合蛋白功能,导致突触传递异常<sup>[14,21]</sup>。尽管Nova蛋白在肿瘤中没有过表达,但肿瘤微环境中B细胞浸润显著,由此推测在抗肿瘤应答中以体液免疫为主<sup>[19]</sup>。

**1.3 抗CV2抗体** 抗CV2抗体相关神经系统疾病以广泛的自身免疫性神经损伤为特征,可累及中枢及周围神经系统。Antoine等<sup>[22]</sup>的研究表明,61%的抗CV2抗体阳性患者表现为小脑共济失调,其次为感觉运动性神经病(54%)、脑脊髓炎(20%~30%)及视神经炎(17%)。其中约30%患者合并自主神经功能障碍(如直立性低血压、膀胱功能障碍)<sup>[23]</sup>。感觉运动性神经病是该抗体相关神经系统疾病的主要表现,患者常以非对称性肢体远端感觉异常(如麻木、针刺感)或深感觉障碍起病,反射减弱甚至消失。病理研究显示,周围神经以轴突变性和脱髓鞘并存为特征,电生理表现为混合性轴突-脱髓鞘模式(感觉神经动作电位降低合并运动传导速度减慢)<sup>[22]</sup>。若脑干受累可表现为眼球运动障碍(如复视、核间性眼肌麻痹)、构音障碍、吞咽困难及面瘫。而小脑共济失调多呈亚急性进展,MRI可见小脑萎缩、T<sub>2</sub>或FLAIR高信号。视神经炎常表现为无痛性双侧视力下降、视盘水肿及视野缺损,部分患者合并玻璃体炎症<sup>[24]</sup>。

抗CV2抗体的检测对诊断具有高度特异性。根据2004年提出的副肿瘤综合征诊断标准,血清或脑脊液中抗CV2抗体阳性联合典型神经症状即可确诊<sup>[6]</sup>。约60%患者脑脊液中可检测到抗体,提示鞘内合成为主<sup>[25]</sup>。脑脊液分析常显示轻度淋巴细胞增多(10~50 cells/ $\mu$ l)、蛋白升高(50~100 mg/dl),寡克隆带阳性率约60%,其中部分为抗CV2抗体特异性寡克隆带,提示存在鞘内特异性抗体合成<sup>[25]</sup>。

影像学方面,30%~40%患者头部MRI可见丘脑、基底节或脑干T<sub>2</sub>WI高信号,脊髓MRI可能显示纵向广泛性横贯性病变<sup>[26]</sup>。神经电生理检查在感觉运动神经病中具有特征性表现:SNAPs显著降低,运动传导速度轻度减慢,属于轴突与脱髓鞘混合损伤模式<sup>[22]</sup>。抗CV2抗体与恶性肿瘤高度相关,尤其是SCLC。回顾性研究分析表明,61%~85%抗CV2抗体阳性患者最终确诊SCLC,其次为胸腺瘤(12%~20%)、子宫肉瘤(8%)及其他神经内分泌肿瘤<sup>[24]</sup>。神经系统症状常早于肿瘤发现,建议采用系统性筛查,首选胸部CT和PET-CT;对于具有吸烟史及年龄>50岁的高危人群建议完善支气管镜活检;有研究报道,约5%~

10%抗CV2抗体阳性患者未发现肿瘤,此类患者需考虑非副肿瘤性自身免疫病因<sup>[22]</sup>。

CRMP5蛋白在神经元轴突导向及微管组装中起关键作用。Honnorat等<sup>[27]</sup>通过免疫组化证实,抗CV2抗体靶向表达于少突胶质细胞和周围神经轴突的CRMP5蛋白,干扰其与微管蛋白结合,导致轴突生长锥塌陷。此外,肿瘤细胞(如SCLC)异常表达的CRMP5可诱导交叉免疫反应,攻击表达同源蛋白的神经组织<sup>[28]</sup>。病理研究表明,抗CV2抗体相关疾病存在双重免疫攻击机制:(1)体液免疫,抗体直接干扰CRMP5功能,引发神经元变性。(2)细胞免疫,有研究发现患者神经组织中CD8<sup>+</sup>T细胞浸润,与神经元呈“突触样”接触,可能通过颗粒酶B途径诱导凋亡<sup>[23]</sup>。

**1.4 抗Ma2抗体** 抗Ma2抗体相关神经系统疾病的核心临床综合征包括LE、脑干脑炎及神经肌肉系统受累。LE以近记忆力减退、人格改变、谵妄及精神行为异常为典型首发症状,约20%患者早期出现似阿尔茨海默病的进行性认知功能下降,严重者可进展至木僵或昏迷<sup>[29]</sup>。脑干脑炎特征性表现为核间性眼肌麻痹(internuclear ophthalmoplegia,INO)、共济失调及吞咽困难,病程多呈进行性恶化,约60%患者出现垂直凝视麻痹(vertical gaze palsy,VGP),部分进展为完全性眼外肌麻痹<sup>[29]</sup>。有研究报道,4%~15%患者可表现为进行性核上性麻痹,包括轴性肌强直、姿势不稳及垂直凝视麻痹,这一症状需与神经系统变性疾病鉴别<sup>[30]</sup>。

癫痫发作见于40%~50%患者,以颞叶起源的局灶性发作为主,DRE与海马硬化密切相关<sup>[29]</sup>。近年研究发现,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)可能通过增强CD8<sup>+</sup>T细胞活性,触发抗Ma2抗体相关脑炎,尤其需关注治疗前已存在低滴度抗体的患者<sup>[31]</sup>。此外,约30%~50%患者合并周围神经受累,表现为SN,可能与多发性骨髓瘤等肿瘤相关<sup>[32]</sup>。头部MRI中的T<sub>2</sub>或FLAIR可见海马、丘脑或脑干异常信号,PET-CT动态代谢变化(早期高代谢→晚期低代谢)有助于评估疾病活动性<sup>[29]</sup>。

抗Ma2抗体与睾丸生殖细胞肿瘤、卵巢畸胎瘤及非小细胞肺癌密切相关。年轻男性患者中,53%存在隐匿性睾丸肿瘤,这类患者常规影像学往往为阴性,睾丸超声联合血清甲胎蛋白( $\alpha$ -fetoprotein,AFP)或人绒毛膜促性腺激素 $\beta$ 亚单位测定(human chorionic gonadotrophin- $\beta$  test, $\beta$ -HCG测定)<sup>[33]</sup>可提高检出率。对于女性患者,需排查卵巢及乳腺肿瘤,约15%患者合并多发性骨髓瘤<sup>[30]</sup>。有报道提示部

分患者肿瘤切除后神经症状出现明显改善,当抗Ma2抗体阳性患者出现快速进展的神经系统损伤时,即使影像学阴性或年龄不符合典型标准,也需在短期内通过睾丸切除术寻找并清除潜在肿瘤,以阻止神经功能进一步恶化,以显著改善预后<sup>[33]</sup>。

**1.5 抗Amphiphysin抗体** 抗Amphiphysin抗体相关神经系统疾病的核心临床表现具有异质性。经典表现为僵人综合征(stiff-person syndrome, SPS),其特征为躯干及近端肌群进行性僵直伴痛性痉挛,外界刺激可诱发强直性发作,严重者可累及延髓肌群导致吞咽或呼吸困难;动物模型研究证实,鞘内注射患者抗体可重现肌肉僵直,并使脊髓 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)能抑制功能受损<sup>[34,35]</sup>。值得注意的是,约30%~50%的抗Amphiphysin抗体阳性患者表现为非僵人综合征(non-stiff anti-Amphiphysin syndrome, NSAS),包括LE、自主神经功能障碍及小脑性共济失调等<sup>[36]</sup>。这一临床谱系与抗谷氨酸脱羧酶65抗体(glutamic acid decarboxylase 65, GAD65)相关疾病显著不同,后者虽同样以SPS为主要表型,但90%以上为特发性(非副肿瘤性),且常伴1型糖尿病或甲状腺炎等自身免疫性疾病,神经系统表现中LE发生率较低,但癫痫发作较为常见<sup>[37]</sup>。

该抗体与肿瘤密切相关,有研究报道Amphiphysin抗体阳性的SPS患者罹患恶性肿瘤的风险高达90%,主要为乳腺癌和SCLC<sup>[38]</sup>,相比之下,抗GAD65抗体极少与肿瘤相关(<5%),其诊断重点在于排除合并的自身免疫性疾病,而非隐匿性恶性肿瘤<sup>[37]</sup>。

血清或脑脊液抗Amphiphysin抗体免疫印迹检测呈阳性时,若脑脊液中存在特异性寡克隆带(oligoclonal band, OCB)且抗体指数>1.5,可支持抗体鞘内合成<sup>[3]</sup>;其影像学表现通常缺乏特异性。

Amphiphysin抗体在突触囊泡内吞过程中发挥关键作用,其通过SH3结构域特异性内化至神经元内,干扰网格蛋白介导的囊泡循环<sup>[35,39]</sup>。超微结构显示,高频刺激下GABA能突触前囊泡池耗竭,伴网格蛋白包被囊泡减少,导致抑制性神经递质释放显著受损(GABA释放量降至对照组的21.8%,而谷氨酸仅降至46.6%)<sup>[39]</sup>。

**1.6 抗Yo抗体** 抗Yo抗体相关神经系统疾病以浦肯野细胞特异性抗原CDR2及其同源蛋白CDR2L为靶点<sup>[40]</sup>,肿瘤细胞异常表达于这些神经抗原表位后,通过分子模拟机制诱发交叉免疫反应<sup>[3]</sup>。临床表现为亚急性进展的全面性小脑功能障碍,包括肢体及躯干共济失调、构音障碍、眼球震颤等症

状<sup>[41]</sup>,部分患者在共济失调出现前2周可出现眩晕或平衡障碍等前驱症状<sup>[42]</sup>。免疫学检测方面,传统免疫印迹法对CDR2的检测灵敏度仅83.3%,而基于CDR2L的细胞基础试验可显著提高诊断特异性至100%<sup>[43]</sup>,现已成为确诊的重要依据。肿瘤相关研究显示,92%患者存在恶性肿瘤,其中82%为妇科肿瘤(卵巢癌51%,乳腺癌26%),但需注意男性患者中87%的病例与胃肠道腺癌相关<sup>[42]</sup>,这提示临床实践中需扩展肿瘤筛查范围。

抗Yo抗体相关神经系统疾病的病理机制较为复杂,呈现多维度特征:组织病理学显示早期小脑浦肯野细胞层CD8<sup>+</sup>T细胞浸润及微胶质细胞活化,后期则表现为浦肯野细胞广泛脱失<sup>[44]</sup>;分子机制上,抗Yo抗体通过干扰CDR2与钙结合蛋白calbindin D28K的相互作用,导致浦肯野细胞钙稳态失衡<sup>[45]</sup>。最新研究揭示CDR2通过与转录因子c-Myc结合调控神经元存活,该过程可被抗Yo抗体阻断<sup>[46]</sup>。影像学特征呈现动态演变过程,急性期患者可见小脑T<sub>2</sub>或FLAIR高信号或强化病灶,慢性期则表现为小脑萎缩及FDG-PET代谢减低<sup>[42,47]</sup>。

**1.7 抗PCA2抗体** 抗PCA2抗体相关神经系统疾病以多系统受累为特征,其临床表现与靶抗原微管相关蛋白1B(microtubule-associated protein 1B, MAP1B)在神经系统的广泛表达密切相关。核心症状包括周围神经病变、小脑性共济失调及LE三联征,其中周围神经受累最为突出。约1/2以上的抗体阳性患者出现神经病变,以多发性神经根神经病(52%)和感觉神经元病(28%)为主,表现为对称或不对称的肌无力、深感觉障碍及自主神经功能异常,但疼痛发生率(20%)显著低于抗Hu抗体相关神经病。LE可表现为行为异常(如幻觉、人格改变、偏执)和记忆障碍,部分患者因间脑功能障碍出现睡眠紊乱(失眠或嗜睡)<sup>[48]</sup>。脑干脑炎及脊髓炎则表现为复视、构音障碍或肢体瘫痪, MRI可见脑干T<sub>2</sub>WI高信号或腰骶神经根强化。

该抗体对SCLC具有高度特异性,血清或脑脊液中PCA2抗体阳性可作为筛查SCLC的重要生物学标志物<sup>[48,49]</sup>;影像学可见边缘系统(如海马、杏仁核)异常信号,但缺乏特异性。MAP1B作为细胞内抗原无法直接引发抗体介导的损伤,而是通过肿瘤异常表达神经抗原激活CD8<sup>+</sup>T细胞,诱导神经元凋亡及轴突变性<sup>[48]</sup>。MAP1B蛋白参与神经元微管稳定性,抗体可能通过干扰微管功能导致轴突运输障碍和神经损伤。

**1.8 抗Tr抗体** 抗Tr抗体相关疾病以急性或亚急性小脑性共济失调为核心表现,典型症状包括

快速进展的步态不稳、构音障碍、肢体协调障碍及眼球震颤,部分患者可伴眩晕或轻度认知下降。此类患者神经系统症状常早于肿瘤相关表现出现,具有显著的肿瘤预警价值<sup>[50]</sup>。其病理机制与抗体靶向小脑浦肯野细胞表面的Delta或Notch样表皮生长因子相关受体(Delta/Notch-like epidermal growth factor-related receptor, DNER)密切相关,该受体作为Notch信号通路的关键配体,参与浦肯野细胞与贝格曼胶质细胞(Bergmann glial cell)的发育及功能调控,通过补体介导的细胞毒性及分子模拟机制引发神经元损伤,抗Tr抗体通过分子模拟机制与DNER的胞外结构域结合,可能干扰DNER-Notch信号传导,引发补体介导的细胞毒性反应,导致浦肯野细胞进行性丢失及小脑萎缩。目前研究提示,DNER与霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)的肿瘤抗原存在交叉免疫反应<sup>[51]</sup>,超过90%的抗Tr抗体阳性患者合并HL,抗体检测不仅是确诊PCD的关键依据,更是早期筛查HL的重要生物标志物<sup>[52]</sup>。

实验室诊断依赖于血清或脑脊液中抗Tr抗体的检测。传统方法基于小脑组织间接免疫荧光法,但存在背景干扰高、低效价抗体易漏诊的局限性。2015年Probst等<sup>[53]</sup>开发的标准化重组细胞间接免疫荧光法(recombinant cell-based indirect immunofluorescence assay, RC-IFA)通过转染HEK293细胞表达人源DNER,显著提升了检测的敏感性与特异性,尤其对低效价样本的识别能力优于传统方法。研究显示,抗Tr抗体可能呈一过性,治疗后可消失,但其滴度变化与复发风险的关系仍需进一步探索。综上所述,抗Tr抗体检测的标准化及早期干预对改善预后至关重要,临床需对不明原因小脑共济失调患者进行系统性抗体筛查及长期肿瘤监测。

**1.9 抗SOX-1抗体** 抗SOX-1抗体相关神经系统疾病是一类与肿瘤密切相关的自身免疫性神经系统疾病,其临床特征多样。兰伯特-伊顿肌无力综合征(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS)是最常见的临床表型,患者常表现为近端肌无力、自主神经功能障碍(如口干、便秘),电生理检查呈现低频刺激波幅递减和低频刺激波幅递增的特征性改变<sup>[54]</sup>。此外,副肿瘤性小脑变性(paraneoplastic cerebellar degeneration, PCD)也是常见表型,患者可出现共济失调、构音障碍和眼球震颤,早期头部MRI可能正常,但随病情进展可能发展为小脑萎缩<sup>[6,55]</sup>。部分病例表现为LE,以认知障碍和癫痫发作为主,MRI可见颞叶内侧异常信号<sup>[56]</sup>。癫痫发作类型包括局灶知觉损伤性发作(如凝视、自动症)和局灶继发全面

强直-阵挛发作,少数病例甚至表现为新发难治性癫痫持续状态(new-onset refractory status epilepticus, NORSE),抗SOX-1抗体相关神经系统疾病的癫痫发作对抗癫痫发作药物(anti-seizure medication, ASM)反应较差<sup>[57]</sup>。脑电图常显示颞叶局灶性慢波或棘慢波放电,部分病例可见周期性癫痫样放电(periodic lateralized epileptiform discharges, PLEDs)<sup>[58]</sup>。少数患者还可出现脑干脑炎、周围神经病甚至舞蹈症等非典型症状。

抗SOX-1抗体的检测是诊断的核心依据,该抗体在LEMS患者中特异性较高,尤其是在合并SCLC的病例中,阳性率可达64%<sup>[54,59]</sup>。部分患者同时存在其他抗体(如抗VGCC、抗Hu抗体),提示多重免疫反应的参与。抗SOX-1抗体与SCLC高度相关,因此PET-CT在发现隐匿性肿瘤(如肺门或纵隔淋巴结高代谢灶)方面具有重要价值。头部MRI早期通常无特异性改变,后期可显示小脑或脑干异常信号。

在免疫机制方面,SOX-1蛋白作为转录因子,其表达具有时空特异性:胚胎期主导调控神经发育,成年后仅在Bergmann胶质细胞中维持低水平表达<sup>[60]</sup>。SCLC等神经内分泌肿瘤异位表达SOX-1,通过分子模拟机制触发针对神经组织的交叉免疫反应<sup>[8]</sup>。现有证据表明,虽然检测到的抗SOX-1抗体可能仅作为伴随现象存在,但研究普遍认为T细胞介导的细胞毒性作用才是导致神经损伤的核心机制——特别是针对小脑浦肯野细胞的靶向攻击,已被证实是神经系统病变的关键病理过程<sup>[2]</sup>。

肿瘤关联方面,SCLC是抗SOX-1抗体相关疾病的主要病因,占病例的85%以上<sup>[61]</sup>。研究显示,22.0%~36.5%的SCLC患者血清中可检测到抗SOX-1抗体,其存在高度提示副肿瘤性神经综合征<sup>[59,62]</sup>。其他罕见相关肿瘤包括支气管类癌、食管小细胞癌和胸腺瘤。

**1.10 抗KLHL11抗体** 抗KLHL11抗体是一种与睾丸精原细胞瘤密切相关的高危副肿瘤抗体,2019年Mandel-Brehm等<sup>[63]</sup>通过T7噬菌体展示技术首次发现并报道了第1例抗KLHL11抗体脑炎,此后相继报道了100多例抗KLHL11抗体相关神经系统疾病,其核心表型是菱脑炎(rhombencephalitis, RE),表现为共济失调、复视、构音障碍、听力丧失、耳鸣和眩晕等小脑及脑干损伤的症状,非典型症状为精神症状、肌肉萎缩、脊髓病变、三叉神经病变等<sup>[64,65]</sup>。其中共济失调是最常见的初始症状,听力损失和耳鸣似乎是副肿瘤性KLHL11脑炎相对独特的表现,可出现在其他神经系统症状之前。该病好发于中老

年男性,病例报道提示超过70%的抗KLHL11抗体阳性患者伴有睾丸精原细胞瘤或其他生殖系统肿瘤(如良性畸胎瘤、生殖细胞瘤等)。此外,少数患者还可合并其他肿瘤,如肺腺癌、白血病等。抗KLHL11抗体相关神经系统疾病患者的MRI常表现为脑干和小脑的异常信号,尤其是延髓橄榄核的受累,部分患者还可出现进行性小脑和颞叶内侧萎缩。Ishikawa等<sup>[66]</sup>曾报道1例随访8年的抗KLHL11抗体相关神经系统疾病患者,尽管患者进行了积极的治疗,但在随访过程中,其头部MRI显示进行性脑干和小脑萎缩呈“十字征”,黑质、红核和齿状核的敏感性加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)呈低信号。

## 2 治疗及预后

高危副肿瘤抗体相关神经系统疾病与潜在肿瘤高度相关,其发病机制以肿瘤相关抗原触发的异常免疫反应为核心,因此治疗策略主要包括免疫治疗、原发肿瘤治疗及对症支持治疗。

在免疫治疗方面,目前用于抑制免疫系统的一线药物是静脉注射类固醇、静脉注射免疫球蛋白和血浆置换<sup>[1]</sup>。对于一线治疗反应欠佳或疾病进展迅速的患者,可考虑联合二线免疫抑制治疗,主要包括利妥昔单抗(B细胞上表达的抗CD20受体单克隆抗体)、环磷酰胺(DNA烷基化剂)和其他免疫抑制剂如霉酚酸酯和硫唑嘌呤等<sup>[67]</sup>。需要指出的是,大多数高危副肿瘤抗体靶向细胞内抗原,而非细胞表面受体,其致病机制主要由细胞毒性T细胞介导,而抗体本身更多作为免疫反应的标志物。因此,与细胞表面抗体相关的自身免疫性脑炎相比,该类疾病对传统免疫治疗的反应通常较差,神经功能恢复有限。然而,免疫治疗在疾病早期仍可能通过抑制炎症反应、延缓神经损伤进展而获益,尤其是在尚未形成不可逆神经元丢失的阶段。

在肿瘤治疗方面,多项回顾性研究及病例系列显示,PNS患者的预后与原发肿瘤的控制密切相关。对于高危抗体相关PNS,积极的肿瘤治疗(包括手术切除、放疗及化疗)被认为是改善生存率和稳定神经系统症状的关键因素之一。例如,在睾丸生殖细胞肿瘤伴随抗Ma2脑炎的患者中,行根治性睾丸切除术结合类固醇治疗,可使约35%的患者获得良好预后;抗CV2抗体阳性伴肿瘤的患者,在手术或化疗控制肿瘤后,50%患者神经症状部分缓解<sup>[22]</sup>。需强调的是,上述结论主要来源于观察性研究,肿瘤治疗对神经系统结局的直接因果关系尚缺乏随机对照试验证据。对于未发现肿瘤但高危副肿瘤抗体阳性的患者,目前普遍推荐在初次肿瘤筛查阴性后,每3~6个

月进行系统性肿瘤随访,持续至少4年,以提高隐匿性肿瘤的检出率。此外,个别研究提示局部肿瘤消融治疗(如射频消融、冷冻消融)可能改善部分PNS患者的生存结局,其潜在机制可能与清除抗原来源、降低持续免疫激活有关,但仍缺乏前瞻性临床研究验证,其应用价值有待进一步评估。

在对症治疗方面,应根据患者的具体神经系统表现采取个体化干预措施。对于出现癫痫发作的患者,应依据发作类型及脑电图表现合理选择和调整ASM。部分患者可进展为继发性癫痫,需要长期随访及维持治疗。若患者合并精神或认知障碍,可在充分评估风险的基础上使用对症药物进行支持治疗,包括改善认知功能或控制精神行为异常的药物。存在肌张力障碍或痉挛的患者,可考虑巴氯芬、苯二氮草类药物,必要时联合局部肉毒毒素注射以改善局灶性症状。

ICIs(如PD-1、PD-L1抑制剂)已被广泛应用于肿瘤免疫治疗中,但其可诱发免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs),包括多种神经系统损伤。ICIs相关神经系统irAEs可表现为脑炎、脑膜炎、血管炎或脱髓鞘疾病,在部分病例中临床及免疫学特征与PNS高度重叠。有病例研究发现,在ICIs治疗前已存在抗Hu或抗Ma2等高危副肿瘤抗体的患者,发生ICIs诱导或加重PNS的风险可能增加<sup>[68]</sup>。关于ICIs的重新启动,目前尚缺乏统一指南。一般建议在发生中重度神经系统irAEs后暂停ICIs治疗,并给予糖皮质激素或其他免疫抑制治疗。在症状明显缓解后,是否重新启动ICIs需在多学科讨论基础上,综合评估肿瘤控制获益与神经毒性风险。部分专家建议在重新启动过程中密切监测神经系统症状及抗体变化,并根据病情动态调整治疗策略<sup>[69]</sup>。

综上所述,高危副肿瘤抗体相关PNS以T细胞介导的免疫损伤为主要机制,单纯免疫治疗的疗效有限,而早期识别并积极控制原发肿瘤是改善预后的核心环节。在ICIs广泛应用的背景下,需高度警惕其诱发或加重PNS的风险,并在治疗决策中充分权衡获益与潜在神经毒性。

## 3 未来展望

3.1 新型高危抗体的发现及其机制研究 多组学技术的整合应用:通过蛋白质组学、单细胞测序及空间转录组学等多组学技术,系统筛选潜在的新型高危副肿瘤抗体(如KLHL11抗体),并解析其在肿瘤组织及中枢神经系统中的表达特征,有助于深入理解肿瘤免疫反应与神经系统损伤之间的关联机

制。例如, KLHL11 抗体与睾丸生殖细胞肿瘤的高度相关性提示, 其抗原表达模式、免疫原性及 T 细胞介导的损伤过程仍有待进一步阐明。

**人工智能辅助分析:** 借助机器学习和人工智能算法, 整合抗体谱、肿瘤微环境特征及临床表型数据, 构建预测模型, 有望识别潜在抗体靶点及其与特定肿瘤类型之间的关联(如抗 Ma2 抗体与睾丸癌、抗 Yo 抗体与卵巢癌), 从而提高副肿瘤综合征的识别效率和诊断准确性。

**抗体亚型及滴度研究:** 未来研究可进一步探讨同一抗体在不同亚型或滴度水平下对疾病临床表型及严重程度的影响。例如, 抗 Ri 抗体在脑干脑炎与 OMS 中的差异性表现, 可能为疾病分型及风险分层提供依据。

**抗体共现现象的意义:** 高危副肿瘤抗体与其他自身抗体(如抗 SOX-1 抗体与抗 VGCC 抗体)的共现现象日益受到关注, 其发生机制及对疾病预后和治疗反应的影响仍需通过大样本研究进一步明确。

**3.2 免疫治疗与靶向治疗的优化与创新 联合疗法探索:** 借鉴肺癌中 PD-1 抑制剂联合 MET-TKI (如赛沃替尼) 的经验, 评估 ICI 联合靶向药物在副肿瘤综合征中的疗效, 同时开发风险预测模型以减少免疫相关不良反应(如重症肺炎、肝炎)。

**ICI 触发机制研究:** 阐明 ICI 如何激活潜伏的自身免疫反应, 尤其是在既往存在高危副肿瘤抗体的患者中, 明确其对抗体表达及 T 细胞反应的影响机制, 有助于制定治疗前筛查及风险分层策略。

**B 细胞耗竭疗法:** 扩展利妥昔单抗的应用场景, 研究其在抗体清除中的作用(如抗 Yo 抗体介导的小脑变性), 探索新型 CD20 和 CD19 双特异性抗体等。

**细胞治疗的探索性应用:** CAR-T 或 TCR-T 细胞治疗在实体瘤中的应用不断拓展, 其在副肿瘤综合征中的潜在价值仍处于理论及早期研究阶段。如何提高其安全性、减少神经毒性, 是未来亟需解决的问题。

**3.3 早期诊断技术的革新与标准化 多模态检测技术:** 结合 ELISA、流式细胞术与质谱技术, 提升血清和脑脊液抗体检测灵敏度(如抗 LGI1 抗体在脑脊液中的低表达问题)。

**液体活检应用:** 利用 ctDNA 和外泌体分析同步追踪肿瘤进展与抗体动态变化, 缩短诊断窗口期(如抗 Hu 抗体相关脑脊髓炎的早期预警)。

**临床数据整合:** 构建机器学习模型, 融合影像学、抗体谱、基因突变等多维度数据, 实现副肿瘤综合征的早期识别(如快速进展性小脑综合征的 AI 预警)。

**误诊规避策略:** 通过算法优化减少非特异性抗体的假阳性干扰, 提升诊断特异性。

**3.4 个体化诊疗与多学科协作 抗体-肿瘤匹配策略:** 根据抗体类型(如抗 Hu 抗体与 SCLC、抗 Tr 抗体与 HL)及肿瘤分子特征(PD-L1 表达、MET 扩增)制定联合方案(免疫+化疗靶向治疗)。

**跨学科协作:** 建立神经科、肿瘤科、免疫科联合团队, 优化诊疗流程(如抗 Ma2 抗体脑炎的睾丸癌筛查与手术时机选择)。

**患者全程管理:** 从癌症筛查到长期随访, 制定标准化路径(如高危副肿瘤抗体阳性患者的 ICI 治疗风险评估)。

#### 4 总结

本综述总结了高危副肿瘤抗体相关神经系统疾病的研究现状, 为临床诊治提供了参考。未来研究将从“抗体识别”逐步转向“机制解析、风险分层与个体化管理”。并且随着新型抗体的不断发现, 多组学及人工智能技术的应用, 以及诊断与随访体系的规范化, 有望提高疾病的早期识别率并优化治疗策略。然而, 鉴于该类疾病以 T 细胞介导的免疫损伤为主, 其治疗仍面临疗效有限、不可逆神经损伤难以逆转等现实挑战。未来需在多学科协作框架下, 通过机制研究与临床研究并行推进, 探索更加精准、安全的诊疗模式, 从而改善患者的长期预后和生活质量。

**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:** 周雨萱负责论文初步设计、文献收集、撰写论文、修改论文; 寇玉红、林卫红负责提出研究选题、指导研究实施、拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

#### [参考文献]

- [1] Chirra M, Marsili L, Gallerini S, et al. Paraneoplastic movement disorders: Phenomenology, diagnosis, and treatment[J]. Eur J Intern Med, 2019, 67: 14-23.
- [2] Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS [J]. Lancet Neurol, 2008, 7(4): 327-340.
- [3] Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system[J]. N Engl J Med, 2003, 349(16): 1543-1554.
- [4] Marsili L, Marcucci S, LaPorta J, et al. Paraneoplastic neurological syndromes of the central nervous system: Pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. Biomedicines, 2023, 11(5): 1406.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Chan AM, Baehring JM. Paraneoplastic neurological syndromes: A

- single institution 10-year case series [J]. *J Neurooncol*, 2019, 141(2): 431-439.
- [8] Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(4): e1014.
- [9] Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, et al. Anti-Hu: Associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy. A clinical study of 71 patients [J]. *Medicine*, 1992, 71(2): 59-72.
- [10] Sillevs Smitt P, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy [J]. *J Neurol*, 2002, 249 (6) : 745-753.
- [11] Oh SJ, Gürtekin Y, Dropcho EJ, et al. Anti-Hu antibody neuropathy: A clinical, electrophysiological, and pathological study [J]. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116(1): 28-34.
- [12] Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: Analysis of 200 patients [J]. *Brain*, 2001, 124(Pt 6): 1138-1148.
- [13] Camdessanché JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients [J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 1): 166-175.
- [14] Simard C, Vogrig A, Joubert B, et al. Clinical spectrum and diagnostic pitfalls of neurologic syndromes with Ri antibodies [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(3): e699.
- [15] Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: Paraneoplastic accompaniments [J]. *Ann Neurol*, 2003, 53(5): 580-587.
- [16] Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, et al. Anti-Ri: An antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer [J]. *Ann Neurol*, 1991, 29(3): 241-251.
- [17] Peter E, Treilleux I, Wucher V, et al. Breast cancer specificities of patients with anti-ri paraneoplastic neurologic syndromes [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2025, 12(2): e200367.
- [18] Rojas-Marcos I, Picard G, Chinchón D, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression in breast cancer of patients with anti-Yo: Associated paraneoplastic cerebellar degeneration [J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(4): 506-510.
- [19] Peter E, Treilleux I, Wucher V, et al. Immune and genetic signatures of breast carcinomas triggering anti-yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022, 9(5): e200015.
- [20] Buckanovich RJ, Posner JB, Darnell RB. Nova, the paraneoplastic Ri antigen, is homologous to an RNA-binding protein and is specifically expressed in the developing motor system [J]. *Neuron*, 1993, 11(4): 657-672.
- [21] Small M, Treilleux I, Couillault C, et al. Genetic alterations and tumor immune attack in Yo paraneoplastic cerebellar degeneration [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(4): 569-579.
- [22] Antoine JC, Honnorat J, Camdessanché JP, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy [J]. *Ann Neurol*, 2001, 49(2): 214-221.
- [23] Tschernatsch M, Gross O, Kneifel N, et al. Autoantibodies against glial antigens in paraneoplastic neurological diseases [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1107: 104-110.
- [24] Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: Marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity [J]. *Ann Neurol*, 2001, 49(2): 146-154.
- [25] 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 [J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14(6): 650-653.
- [26] Cross SA, Salomao DR, Parisi JE, et al. Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5-IgG [J]. *Ann Neurol*, 2003, 54(1): 38-50.
- [27] Honnorat J, Byk T, Kusters I, et al. Ulip/CRMP proteins are recognized by autoantibodies in paraneoplastic neurological syndromes [J]. *Eur J Neurosci*, 1999, 11(12): 4226-4232.
- [28] Rogemond V, Honnorat J. Anti-CV2 autoantibodies and paraneoplastic neurological syndromes [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2000, 19(1): 51-59.
- [29] Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis [J]. *Brain*, 2004, 127(Pt 8): 1831-1844.
- [30] Sankhla C, Gursahani R, Shah N. Progressive supranuclear palsy phenotypic presentation associated with anti MA2 antibody [J]. *Acta Neurol Belg*, 2024, 124(2): 709-711.
- [31] Albarrán V, Pozas J, Rodríguez F, et al. Acute anti-Ma2 paraneoplastic encephalitis associated to pembrolizumab: A case report and review of literature [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(7): 3303-3311.
- [32] Guo Y, Cai MT, Lai QL, et al. Anti-Ma2 antibody-associated paraneoplastic neurological syndromes: A pilot study [J]. *Brain Sci*, 2021, 11(12): 1577.
- [33] Mathew RM, Vandenberghe R, Garcia-Merino A, et al. Orchectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis [J]. *Neurology*, 2007, 68(12): 900-905.
- [34] Saiz A, Dalmau J, Butler MH, et al. Anti-amphiphysin I antibodies in patients with paraneoplastic neurological disorders associated with small cell lung carcinoma [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66(2): 214-217.
- [35] Geis C, Weishaupt A, Hallermann S, et al. Stiff person syndrome-associated autoantibodies to amphiphysin mediate reduced GABAergic inhibition [J]. *Brain*, 2010, 133(11): 3166-3180.
- [36] Moon J, Lee ST, Shin JW, et al. Non-stiff anti-amphiphysin syndrome: Clinical manifestations and outcome after immunotherapy [J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 274(1-2): 209-214.
- [37] Muñoz-Lopetegui A, de Bruijn MAAM, Boukhrissi S, et al. Neurologic syndromes related to anti-GAD65: Clinical and serologic response to treatment [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(3): e696.
- [38] Fujii Y, Murata Y, Hokkoku K, et al. Anti-amphiphysin-positive progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus [J]. *Can J Neurol Sci*, 2023, 50(5): 781-783.
- [39] Werner C, Pauli M, Doose S, et al. Human autoantibodies to amphiphysin induce defective presynaptic vesicle dynamics and composition [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 2): 365-379.

- [40] Greenlee JE, Brashear HR. Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma[J]. *Ann Neurol*, 1983, 14(6): 609-613.
- [41] Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration: I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients[J]. *Neurology*, 1992, 42(10): 1931.
- [42] Mendes NT, Ronchi NR, Silva GD. A systematic review on anti-yo/PCA-1 antibody: Beyond cerebellar ataxia in middle-aged women with gynecologic cancer[J]. *Cerebellum*, 2023, 22(6): 1287-1292.
- [43] Erikstad KI, Herdlevaer I, Peter E, et al. A cerebellar degeneration-related protein 2-like cell-based assay for anti-Yo detection in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration[J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(6): 1727-1733.
- [44] Verschuuren J, Chuang L, Rosenblum MK, et al. Inflammatory infiltrates and complete absence of Purkinje cells in anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration[J]. *Acta Neuropathol*, 1996, 91(5): 519-525.
- [45] Schubert M, Panja D, Haugen M, et al. Paraneoplastic CDR2 and CDR2L antibodies affect Purkinje cell calcium homeostasis [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(6): 835-852.
- [46] Okano HJ, Park WY, Corradi JP, et al. The cytoplasmic Purkinje onconeural antigen cdr2 down-regulates c-Myc function: Implications for neuronal and tumor cell survival[J]. *Genes Dev*, 1999, 13(16): 2087-2097.
- [47] Gilmore CP, Elliott I, Auer D, et al. Diffuse cerebellar MR imaging changes in anti-Yo positive paraneoplastic cerebellar degeneration[J]. *J Neurol*, 2010, 257(3): 490-491.
- [48] Jitrapaikulsan J, Klein CJ, Pittock SJ, et al. Phenotypic presentations of paraneoplastic neuropathies associated with MAP1B-IgG [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(3): 328-330.
- [49] Gadoth A, Kryzer TJ, Fryer J, et al. Microtubule-associated protein 1B: Novel paraneoplastic biomarker[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(2): 266-277.
- [50] Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease[J]. *Neurology*, 2003, 60(2): 230-234.
- [51] de Graaff E, Maat P, Hulsenboom E, et al. Identification of delta/Notch-like epidermal growth factor-related receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration [J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(6): 815-824.
- [52] Alkhatat D, Khawaji ZY, Sunyur AM, et al. Overview of paraneoplastic autoantibody-mediated cognitive impairment and behavioral changes: A narrative review[J]. *Cureus*, 2024, 16(1): e51787.
- [53] Probst C, Komorowski L, de Graaff E, et al. Standardized test for anti-Tr/DNER in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2(2): e68.
- [54] Sabater L, Titulaer M, Saiz A, et al. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome [J]. *Neurology*, 2008, 70(12): 924-928.
- [55] Sun X, Tan J, Sun H, et al. Anti-SOX1 antibodies in paraneoplastic neurological syndrome [J]. *J Clin Neurol*, 2020, 16(4): 530-546.
- [56] Gilligan M, Thakolwiboon S, Orozco E, et al. Autoimmune brainstem encephalitis: Clinical associations, outcomes, and proposed diagnostic criteria [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2025, 12(1): 213-225.
- [57] Cho HJ, Kim R, Lee HW, et al. Encephalitis with anti-SOX1 antibodies presenting with new-onset refractory status epilepticus[J]. *J Clin Neurol*, 2019, 15(4): 564-565.
- [58] Ruiz-García R, Martínez-Hernández E, García-Ormaechea M, et al. Caveats and pitfalls of SOX1 autoantibody testing with a commercial line blot assay in paraneoplastic neurological investigations [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 769.
- [59] Graus F, Vincent A, Pozo-Rosich P, et al. Anti-glial nuclear antibody: Marker of lung cancer-related paraneoplastic neurological syndromes[J]. *J Neuroimmunol*, 2005, 165(1-2): 166-171.
- [60] Wegner M. From head to toes: The multiple facets of Sox proteins [J]. *Nucleic Acids Res*, 1999, 27(6): 1409-1420.
- [61] Horta ES, Lennon VA, Lachance DH, et al. Neural autoantibody clusters aid diagnosis of cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(14): 3862-3869.
- [62] Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7): 902-908.
- [63] Mandel-Brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, et al. Kelch-like protein 11 antibodies in seminoma-associated paraneoplastic encephalitis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): 47-54.
- [64] Dubey D, Wilson MR, Clarkson B, et al. Expanded clinical phenotype, oncological associations, and immunopathologic insights of paraneoplastic kelch-like protein-11 encephalitis [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(11): 1420-1429.
- [65] Maudes E, Landa J, Muñoz-Lopetegui A, et al. Clinical significance of kelch-like protein 11 antibodies[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(3): e666.
- [66] Ishikawa H, Mandel-Brehm C, Shindo A, et al. Long-term MRI changes in a patient with Kelch-like protein 11-associated paraneoplastic neurological syndrome[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(12): 4261-4266.
- [67] Marsili L, Vogrig A, Colosimo C. Movement disorders in oncology: From clinical features to biomarkers [J]. *Biomedicines*, 2021, 10(1): 26.
- [68] Mammen AL, Rajan A, Pak K, et al. Pre-existing antiacetylcholine receptor autoantibodies and B cell lymphopenia are associated with the development of myositis in patients with thymoma treated with avelumab, an immune checkpoint inhibitor targeting programmed death-ligand 1 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(1): 150-152.
- [69] Nassar AH, El Zarif T, Khalid AB, et al. Clinical outcomes and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with solid tumors and paraneoplastic syndromes [J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(3): e008724.

引证本文:周雨莹,寇玉红,林卫红. 高危副肿瘤抗体相关神经系统疾病的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2026, 43(3): 280-288.