

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.023

综 述

抗 Ri 抗体阳性的神经系统副肿瘤综合征研究进展

李自超综述 葛朝明审校

基金项目: 甘肃省科技计划项目(20JR10FA663)

作者单位: 730000 兰州大学第二医院神经内科(李自超、葛朝明); 730000 兰州, 甘肃省神经内科临床医学研究中心(葛朝明)

通信作者: 葛朝明, E-mail: gezhaoming123456@163.com

【摘要】 近年来,随着对副肿瘤综合征机制研究的兴起,神经系统副肿瘤综合征(PNS)的表现与发病机制也成为临床研究的重点。神经系统副肿瘤综合征是指肿瘤的产物作用于体内神经系统的共同抗原,发生交叉免疫反应累及神经系统,如大脑皮质、小脑、脑干、周围神经引起相应神经功能缺损的一组临床综合征。此类患者常为急性或亚急性起病,预后不佳。现对神经系统副肿瘤抗体的系统研究仍不足,而了解神经副肿瘤抗体对机体的免疫反应是制定相应治疗策略的关键。文章对抗 Ri 抗体阳性 PNS 患者的发现起源、发病机制、临床表现、诊断、治疗及预后进行综述。

【关键词】 神经系统副肿瘤综合征; 肿瘤; 抗 Ri 抗体**【中图分类号】** R73; R747.9 **【文献标识码】** A**Advances in the study of nervous system paraneoplastic syndrome with positive anti Ri antibody** Li Zichao*, Ge

Zhaoming. * Department of Neurology, Second Hospital of Lanzhou University, Gansu Province, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Ge Zhaoming, E-mail: gezhaoming123456@163.com

Funding program: Gansu Provincial Science and Technology Plan Project (20JR10FA663)

【Abstract】 In recent years, with the rise of research on the mechanism of paraneoplastic syndrome, the manifestations and pathogenesis of nervous system paraneoplastic syndrome (PNS) have become the focus of clinical research. Paraneoplastic syndrome of the nervous system refers to a group of clinical syndromes in which the products of tumors act on the common antigens of the nervous system in the body and cross immune reactions affect the nervous system, such as cerebral cortex, cerebellum, brain stem, and peripheral nerves, causing corresponding neurological deficits. Such patients often have acute or subacute onset and poor prognosis. At present, the systematic research on the antineoplastic antibodies of the nervous system is still insufficient, and understanding the immune response of the antineoplastic antibodies of the nervous system to the body is the key to formulate corresponding treatment strategies. This article reviews the origin, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis of anti Ri antibody positive PNS patients.

【Key words】 Neurological paraneoplastic syndrome; Tumor; Ri antibody

神经系统副肿瘤综合征(paraneoplastic neurologic syndromes, PNS)是一种少见的与癌症相关的神经系统疾病。其致病原因尚不明确,通过检测出原发性肿瘤患者体内抗神经元副肿瘤抗体表明,神经系统副肿瘤综合征很可能与体内肿瘤细胞激活自身免疫,从而引起相关神经系统损害有关。由于不同的抗神经元副肿瘤抗体可引起相应的神经系统症状,且有时可早于原发性肿瘤症状,因此可通过检测神经副肿瘤抗体诊断原发肿瘤。目前,对神经副肿瘤抗体的研究多集中在抗 Hu 抗体和抗 Yo 抗体等几个常见抗体上,而对抗 Ri 抗体的研究大多数仍然是个案报道,本文总结抗 Ri 抗体阳性 PNS 的发病机制、临床表现及预后特点,为临床诊断及治疗提供参考。

1 抗 Ri 抗体的概述

1988 年, Budde-Steffen 等检查 7 例乳腺癌患者的血清抗神经元自身抗体,在患有乳腺癌并伴有眼肌阵挛和共济失调症状

患者的血清中发现了针对神经元细胞核的抗体。1991 年, Luque 等描述了 8 例乳腺癌合并各种类型眼肌阵挛及共济失调患者的临床表现及抗神经元副肿瘤抗体,在排除病毒感染、颅内高渗状态、脑肿瘤及代谢异常等常见疾病后,通过蛋白质印迹分析了这 8 例患者的血清和脑脊液,在其中均检测到一致且高度特异的 2 种蛋白质抗原,相对分子量约为 55 kD 和 80 kD。进一步通过组织化学分析鉴定中和抗原的相关副肿瘤抗体,最终确定了相对分子量 80 kD 的蛋白质抗原为致病抗原,并将其特异性结合抗体命名为抗 Ri 抗体。而相对分子量为 55 kD 的抗原对髓母细胞瘤细胞有反应性,推测与神经系统副肿瘤引起的体内神经系统免疫内环境改变有关。目前发现大多数抗 Ri 抗体阳性的患者合并有肿瘤,其中以乳腺癌和卵巢癌为主,但也有肺癌、输卵管癌的相关报道。Ri 抗原是在体内广泛分布的神经元蛋白质,由 Nova-1 和 Nova-2 基因进行编码,可能与神经细

胞的成熟和内环境稳定有关。Ri 抗体也被称为抗自身神经核抗体 2 型,由于 Ri 抗原的广泛分布,抗 Ri 抗体阳性综合征病损可广泛累及神经系统,包括脑组织、脊髓等。

现引起 Ri 抗体相关 PNS 最多的肿瘤为小细胞肺癌,大约占 36%;其次约 32% 的 Ri 相关 PNS 患者合并乳腺癌,推测可能与相关肿瘤易产生神经内分泌分化有关^[1-2]。Ri 抗体阳性乳腺癌患者中,大多数没有人类表皮生长因子受体 2 (HER2) 相关表达,且以女性较为常见。与之相反的是,抗 Yo 抗体阳性的女性乳腺癌患者中 96% 表现为 HER2 强表达,表明抗 Ri 抗体与抗 Yo 抗体可能相关发病机制不同。男性则以小细胞肺癌为主要因素。目前还有卵巢癌引起的 Ri 相关 PNS,但目前仅有个案报道,且该病例报道无明显神经系统功能缺损症状,暂不能完全证明为 PNS。此外,也有直肠癌、胸腺癌的个案报道^[3-4]。现对 Ri 相关 PNS 的系统研究仍然较少,目前仍以个案报道为主,因此对 Ri 抗体相关肿瘤的规律仍不明确^[5]。

2 抗 Ri 抗体 PNS 发病机制

神经系统副肿瘤综合征的相关发病机制尚不明确,推测可能由肿瘤引起的免疫反应与神经组织抗原发生作用引起。与 Ri 抗体相关的肿瘤病理显示广泛性的神经系统浦肯野细胞丢失,小脑或齿状核广泛性脱髓鞘改变,并伴有脑血管间大量淋巴细胞浸润。Nova-1 和 Nova-2 广泛表达于中枢神经系统,抗 Ri 抗体可与这 2 种抗原发生交叉性免疫反应^[6]。

现也有一些文献证实,p53 基因突变或功能异常也可引起副肿瘤综合征。肿瘤可以诱导具有免疫原性的蛋白生成,引起体液免疫,刺激细胞生长或凋亡。目前的研究表明,抑癌基因缺失或基因突变导致机体免疫系统生成特异性抗原,抗原使树突细胞异常表达,并引起相关 B 淋巴细胞及细胞毒性 T 淋巴细胞扩增,最终引起自身免疫反应。对抗 Ri 抗体阳性患者尸检病理结果表明,患者脊髓、小脑、脑中神经元较正常人显著减少,并伴有大量星形胶质细胞增生和慢性炎性淋巴细胞浸润。

在对 PNS 整体的发病机制研究表明,与 PNS 相关的抗神经元抗体在中枢神经及周围神经中广泛存在,其中 60% 病例影响中枢神经系统,仅有 20% 左右病例影响周围神经系统,还有部分病例影响自主神经功能。此外,对于出现中枢神经系统受损的患者中,其脑脊液神经系统副肿瘤抗体滴度通常高于血清中的抗体滴度,甚至在某些情况下出现血清为阴性,仅脑脊液抗体阳性的病例。因此,完善神经系统副肿瘤抗体需同时完成血清及脑脊液中的抗体滴度测定,且需以脑脊液中抗体滴度作为诊断标准,单纯测定血清可能会出现假阴性结果^[7-10]。

3 抗 Ri 抗体阳性 PNS 患者的临床表现

3.1 亚急性小脑变性(PCD) 副肿瘤亚急性小脑变性患者临床表现为四肢共济失调,可伴有眼震及构音障碍。病程常为急性或亚急性起病,可伴有小脑性眩晕症状,有的患者可出现认知功能减退,持续时间可达数月^[11]。Ri 抗体阳性的患者脑脊液中可出现蛋白或细胞增多,大多数患者在头颅磁共振(MR)中无明显异常,但有的患者可有炎性改变。因此,如果出现原因不明的急性或亚急性小脑共济失调,排除自身免疫性疾病及脑炎等常见相关因素后,如患者既往有恶性肿瘤病史需考虑神

经系统副肿瘤综合征^[12-13]。

3.2 肌肉阵挛及脑干综合征(OMS) 眼肌阵挛与感染、创伤及肿瘤均有关,大约 2% 患有神经母细胞瘤的幼儿患有眼肌阵挛,但在成年人中相对罕见。如果成年人既往无特殊疾病史出现眼肌阵挛,其有 20% 可能合并潜在性肿瘤。目前有少数抗 Ri 抗体阳性的患者可出现完全性水平眼肌麻痹、三叉神经感觉综合征和躯干共济失调。副肿瘤性 OMS 的典型特征是快速的,不自主眼球震颤及肌肉不自主收缩,有的患者症状可表现为间断性发作^[14]。神经定位涉及脑桥背侧的结构:外展神经核、内侧纵束、丘脑和脊髓束的三叉神经核。这类患者在头颅磁共振中显示脑桥背侧出现对称性炎性改变,常被误诊为退行性疾病或神经炎性疾病,影响临床医生诊断,从而导致预后不佳^[15]。此外,如出现脑干综合征可引起呼吸受累从而导致呼吸衰竭,需要密切检测患者夜间及白天呼吸频率变化^[16-17]。

3.3 非典型帕金森综合征 有的患者可表现为不典型的帕金森症状,在数月中出现行动迟缓、静止性震颤、步态异常。这类患者病程较典型帕金森病患者发展较快,常被误诊为多系统萎缩(MSA)或进行性核上性麻痹(PSP)。患者大多合并乳腺癌或肺癌,其发病几率较抗 Hu 抗体或抗 Ma 抗体阳性患者少。有的患者可合并眼肌麻痹及混合性构音障碍、躯干前驱症^[18]。既往的病例回顾显示,抗 Ri 阳性表现为帕金森症状,对左旋多巴反应较差,且预后更差,大多数患者在 1 年内死亡^[19-20]。

3.4 脊髓炎 表现为脊髓炎的抗 Ri 抗体阳性患者相当罕见,仅在少部分个案中有所报道。副肿瘤性脊髓炎患者的 MR 表现为对称性多节段受损的炎性改变。临床表现多为急性或亚急性起病,双下肢或四肢进行性无力,并出现双侧病理征阳性,其与急性脊髓炎区别在于发生脊髓髓克期可能较小,常为不完全性感或运动障碍,有的患者合并肌张力障碍^[21]。

神经系统副肿瘤综合征有时可出现多重抗神经元抗体阳性,现将常见神经系统副肿瘤临床特征进行分类,见表 1。

表 1 常见神经系统副肿瘤抗体与相关肿瘤的临床表现

| 抗体 | 临床表现 | 常见相关肿瘤 |
|-----------|-----------------------------------|-----------------------|
| 抗 Hu 抗体 | 脑脊髓炎、脑干退行性疾病、感觉周围神经病变、自主神经功能障碍 | 小细胞肺癌 |
| 抗 Ri 抗体 | 小脑变性、脑干脑炎、肌阵挛和脑干综合征、帕金森综合征、脊髓炎 | 小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌、直肠癌、胸腺癌 |
| 抗 Yo 抗体 | 亚急性小脑变性 | 乳腺癌 |
| 抗 Ma 抗体 | 边缘叶脑炎、脑干脑炎 | 乳腺癌、生殖细胞肿瘤、肺癌 |
| 抗 VGCC 抗体 | Lambert-Eaton 肌无力综合征(LEMS)、小脑功能障碍 | 小细胞肺癌 |
| 抗 SOX 抗体 | LEMS、副肿瘤性小脑变性(PCD) | 小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌 |

4 抗 Ri 抗体阳性 PNS 患者的实验室及影像学检查特点

抗 Ri 抗体阳性 PNS 患者血常规、生化、肿瘤标志物均无明显异常,其脑脊液压力及细胞数、蛋白、糖、氯化物大多正常,但

有的患者可能出现脑脊液蛋白增高,表现为以淋巴细胞为主的细胞数轻度升高。

大多数抗 Ri 抗体阳性 PNS 患者头颅及脊柱 MR 未出现明显异常,少部分患者出现类脑炎改变,表现为头颅 MR 出现颞叶、小脑或脑干炎性改变,在 T2 及 Flair 序列中可表现为高信号。有时可在动态脑电图中发现颞叶异常放电波^[22]。脊髓炎患者中常表现为相应脊髓节段灰质广泛性炎性改变。

5 抗 Ri 抗体阳性 PNS 患者的诊断

目前针对 PNS 的诊断方法仍有待提高,副肿瘤抗体的检测阳性率为 70%~80%,但仍有部分神经系统副肿瘤综合征出现临床症状时副肿瘤抗体仍为阴性^[23]。抗 Ri 抗体阳性 PNS 是一种罕见的疾病,在神经系统副肿瘤综合征中仍较少见。大多数患者发病表现为急性或亚急性起病,但仍有大约 30% 左右患者表现为慢性进行性加重式发展。这种不规律的起病特征导致抗 Ri 抗体阳性 PNS 患者误诊率较高^[24]。现多从 4 个方面诊断抗 Ri 抗体阳性神经系统副肿瘤综合征:(1)患者既往有恶性肿瘤病史或在神经系统症状出现 4 年内发生恶性肿瘤,但需注意,神经系统副肿瘤综合征可早于原发肿瘤起病,目前没有明显证据表明其发病率与原发肿瘤的分期相关。(2)脑脊液出现类似脑炎改变。(3)患者血液或脑脊液神经系统副肿瘤抗体阳性,但是抗 Ri 抗体阳性的准确率只有 70%~80%,如抗体阴性临床表现典型时仍不能排除抗 Ri 抗体阳性相关神经系统副肿瘤综合征^[23]。(4)排除其他神经系统疾病,如神经系统退行性疾病、变性疾病、脑炎或脊髓炎等。

大部分的 Ri 抗体阳性患者表现为 PCD 或眼肌阵挛,目前在出现相关神经功能障碍的基础上,如果检测出抗 Ri 抗体,即可诊断为抗 Ri 抗体阳性的 PNS。但需要注意的是,有的患者可能同时出现多个副肿瘤抗体阳性。如患者合并小细胞肺癌常合并抗 Hu 抗体阳性。患者合并乳腺癌时常合并抗 Yo 抗体阳性^[25]。

6 抗 Ri 抗体阳性 PNS 治疗及预后

现对抗 Ri 抗体阳性的 PNS 相关治疗方案统归于 PNS 整体的治疗,暂无针对不同抗体的 PNS 的特异性治疗方案。目前对 PNS 的治疗多以针对原发肿瘤放化疗等治疗为主,辅以免疫治疗。有报道提示,包括免疫球蛋白(IVIg)、环磷酰胺(CTX)和甲强龙(MP)在内的免疫抑制治疗对所有出现 Rankin 评分 ≥ 4 分的神经系统副肿瘤综合征患者改善效果不明显,但也有报道表明,75% 的癌症患者合并神经系统副肿瘤综合征通过免疫治疗获益^[26]。近几年来随着靶向药物的兴起,原发肿瘤除了传统的手术、放疗、化疗等治疗方法,通过基因检测测定患者的靶向基因从而选择特定的靶向药物进行治疗,可以取得良好的预后。但目前暂无使用靶向药物可改善 PNS 症状的证据支持^[27-28]。

根据 PNS 的发病特征,可给予患者相关的免疫治疗。抗 Ri 抗体与抗 Hu 抗体均为抗神经元抗体,其治疗方案也基本相同。免疫治疗方法包括免疫球蛋白、血浆置换及免疫抑制剂,临床上最常用静脉注射人免疫球蛋白 pH4 进行治疗。文献报道 3 例抗 Ri 抗体阳性的患者,其中 2 例神经功能缺损症状出现改

善。此外,可对 PNS 相关神经系统功能障碍进行对症治疗,如改善肌张力、调节抑郁状态等。PNS 预后较差,多数患者在发病后 1 年内死亡,少数患者可存活数年。

7 总结与展望

由于抗 Ri 抗体阳性的 PNS 临床上较为罕见,且提示预后不良,对其相关诊疗仍有一定的局限性。其发病可早于原发肿瘤,症状多为急性或亚急性起病,以 PCD、肌肉阵挛及 OMS、非典型帕金森综合征为主要临床表现。抗 Ri 抗体引起细胞免疫和体液免疫,介导免疫 B 细胞和免疫 T 细胞增殖,对自身神经细胞攻击,从而导致病灶神经元缺损,引起相应的神经功能异常,现表明该过程可能是其发病的主要机制。而关于抑癌基因 p53 的突变及缺失导致的神经系统副肿瘤综合征考虑与神经元树突抗原异常表达,体内正常免疫介导自身免疫反应有关。目前对抗 Ri 抗体具体如何引起免疫反应及免疫介导的详细过程仍是研究的重点。

据统计抗 Ri 抗体阳性的 PNS 患者预后不佳,多数患者在出现临床症状不久后死亡。为改善患者预后,提高患者生存质量,逆转神经功能缺损,深入研究相关治疗仍有必要。但目前抗 Ri 抗体阳性病例仍然较少,临床研究多以个案为主,需进行系统性研究、全国多中心随机对照研究。且目前对神经系统副肿瘤综合征的治疗选择相对较少,仍以免疫球蛋白为主,辅以放疗、化疗等传统肿瘤治疗,而靶向药物及肿瘤免疫治疗相关研究仍然较少。

参考文献

- [1] Tay JK, Miller J, Joshi A, et al. Anti-Ri-associated paraneoplastic cerebellar and brainstem degenerative syndrome[J]. J R Coll Physicians Edinb, 2012, 42(3): 221-224. DOI: 10.4997/JRCPE.2012.307.
- [2] Carvalho Neto EG, Gomes MF, Alves RPM, et al. Anti-Ri autoimmune encephalitis associated with breast cancer[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2020, 78(11): 737. DOI: 10.1590/0004-282X20200091.
- [3] Boch M, Rinke A, Rexin P, et al. Paraneoplastic brainstem encephalitis in a patient with exceptionally long course of a metastasized neuroendocrine rectum neoplasm[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 691. DOI: 10.1186/1471-2407-14-691.
- [4] Mitchell AN, Bakhos CT, Zimmerman EA. Anti-Ri-associated paraneoplastic brainstem cerebellar syndrome with coexisting limbic encephalitis in a patient with mixed large cell neuroendocrine lung carcinoma[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(2): 421-423. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.06.103.
- [5] 戴新井, 王佳凯, 胡海杰, 等. 抗 Yo 抗体脑炎 1 例分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(1): 70-71. DOI: CNKI: SUN: ZFSJ. 0.2019-01-016.
- [6] Fanous I, Dillon P. Paraneoplastic neurological complications of breast cancer[J]. Exp Hematol Oncol, 2016, 5: 29. DOI: 10.1186/s40164-016-0058-x.
- [7] Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(2): 167-177. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70282-5.
- [8] Armangue T, Santamaria J, Dalmau J. When a serum test overrides the

- clinical assessment[J]. *Neurology*, 2015, 84 (13): 1379-1381. DOI: 10. 1212/WNL. 0000000000001425.
- [9] Höftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes[J]. *Curr Opin Oncol*, 2015, 27 (6): 489-495. DOI: 10. 1097/CCO. 0000000000000222.
- [10] Olmez OF, Kinikoglu O, Yilmaz NH, et al. Anti-Ri-associated paraneoplastic neurological syndrome: Initial symptom of breast cancer with HER2 overexpression and treatment by dual HER2 blockade[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25 (6): 1526-1530. DOI: 10. 1177/1078155218792672.
- [11] Tazi R, Salimi Z, Fadili H, et al. Anti-Ri-associated paraneoplastic neurological syndrome revealing breast cancer: A case report[J]. *Cureus*, 2022, 14 (1): e21106. DOI: 10. 7759/cureus. 21106.
- [12] 王婷婷, 韩敬哲, 曹端华, 等. 亚急性小脑变性误诊为小脑型桥本脑病一例[J]. *中国医师进修杂志*, 2017, 40 (12): 1134-1135. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4904. 2017. 12. 021.
- [13] Sun X, Tan J, Sun H, et al. Anti-SOX1 antibodies in paraneoplastic neurological syndrome[J]. *J Clin Neurol*, 2020, 16 (4): 530-546. DOI: 10. 3988/jcn. 2020. 16. 4. 530.
- [14] Sena G, Gallo G, Vescio G, et al. Anti-Ri-associated paraneoplastic ophthalmoplegia-ataxia syndrome in a woman with breast cancer: a case report and review of the literature[J]. *J Med Case Rep*, 2020, 14 (1): 67. DOI: 10. 1186/s13256-020-02410-z.
- [15] Bekircan-Kurt CE, Temucin C, Elibol B. Jaw clenching in anti-Ri-antibody-associated paraneoplastic syndrome[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19 (1): 132-133. DOI: 10. 1016/j. parkreldis. 2012. 05. 013.
- [16] 张磊, 于会艳, 王湘, 等. 胸腺瘤伴 Ri 抗体阳性的强直和肌阵挛的进行性脑脊髓炎 1 例[J]. *中国临床案例成果数据库*, 2022, 4 (1): E03059. DOI: 10. 3760/cma. j. cmcr. 2022. e03059.
- [17] 于涛, 王华. 抗 Ri 抗体阳性眼阵挛-肌阵挛综合征一例[J]. *中国小儿急救医学*, 2018, 25 (11): 879-880. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4912. 2018. 11. 018.
- [18] Di Schino C, Nunzi M, Colosimo C. Subacute axial parkinsonism associated with anti-Riantibodies[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42 (3): 1155-1156. DOI: 10. 1007/s10072-020-04685-y.
- [19] Takkar A, Mehta S, Gupta N, et al. Anti- Ri antibody associated progressive supranuclear palsy like presentation in a patient with breast carcinoma[J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 347: 577345. DOI: 10. 1016/j. jneuroim. 2020. 577345.
- [20] 时丽丽, 王金玲, 刘霞, 等. 抗 Yo 抗体阳性的帕金森综合征 1 例报道及文献复习[J]. *检验医学*, 2021, 36 (7): 776-778. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-8640. 2021. 07. 023.
- [21] Tomar LR, Agarwal U, Shah DJ, et al. Jaw dystonia and myelopathy: Paraneoplastic manifestations of breast malignancy with anti-Ri/ANNA-2 antibody[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2021, 24 (5): 826-828. DOI: 10. 4103/aian. AIAN_920_20.
- [22] Testud B, Brun G, Kaphan E, et al. Distinctive MRI features of paraneoplastic encephalitis with anti-Ri antibodies[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2021, 177 (3): 315-317. DOI: 10. 1016/j. neurol. 2020. 05. 009.
- [23] Said S, Cooper CJ, Reyna E, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis, an uncommon presentation of a common cancer; Case report and discussion[J]. *Am J Case Rep*, 2013, 14: 391-394. DOI: 10. 12659/AJCR. 889560.
- [24] 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. DOI: 10. 1212/NXI. 0000000000000699.
- [25] 邱占东, 刘峥, 李大伟, 等. 多重抗神经元抗体阳性的神经系统副肿瘤综合征临床分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27 (4): 261-265. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2963. 2020. 04. 003.
- [26] Murphy BL, Zalewski NL, Degnim AC, et al. Breast cancer-related paraneoplastic neurologic disease[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167 (3): 771-778. DOI: 10. 1007/s10549-017-4566-0.
- [27] Murphy BL, Zalewski NL, Degnim AC, et al. Breast cancer-related paraneoplastic neurologic disease[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167 (3): 771-778. DOI: 10. 1007/s10549-017-4566-0.
- [28] Wu X, Wang H, Xu G, et al. Anti-CV2 autoimmune encephalitis with Parkinson-like symptoms and bilateral leukoencephalopathy-A Case Report[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1064. DOI: 10. 3389/fneur. 2019. 01064.

(收稿日期: 2022 - 05 - 17)

(上接 1112 页)

- [29] Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports[J]. *Diabetes Metab*, 2020, 46 (4): 265-271. DOI: 10. 1016/j. diabet. 2020. 05. 008.
- [30] Scheen AJ. DPP-4 inhibition and COVID-19: From initial concerns to recent expectations[J]. *Diabetes Metab*, 2021, 47 (2): 101213. DOI: 10. 1016/j. diabet. 2020. 11. 005.
- [31] Chen Y, Yang D, Cheng B, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (7): 1399-1407. DOI: 10. 2337/dc20-0660.
- [32] Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study[J]. *Diabetologia*, 2020, 63 (8): 1500-1515. DOI: 10. 1007/s00125-020-05180-x.
- [33] Nauck MA, Meier JJ. Reduced COVID-19 mortality with sitagliptin treatment? Weighing the dissemination of potentially lifesaving findings against the assurance of high scientific standards[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (12): 2906-2909. DOI: 10. 2337/dci20-0062.
- [34] Strollo R, Maddaloni E, Dauriz M, et al. Use of DPP4 inhibitors in Italy does not correlate with diabetes prevalence among COVID-19 deaths[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 171: 108444. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2020. 108444.
- [35] Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8 (6): 546-550. DOI: 10. 1016/S2213-8587(20)30152-2.

(收稿日期: 2022 - 05 - 31)