

因此早期改善 PCOS IR 状态,可预防 T2DM 的发生。PCOS IR 患者 TC、TG、LDL 较非 IR 患者增高^[12]。而本研究发现二者 TC、TG、LDL 水平差异无统计学意义,这与 Chen 等^[6]研究相似。

综上所述,PCOS 合并 T2DM 患者较 AGT 和糖耐量正常的患者具有较高的血脂异常,病程较长, β 细胞敏感度降低,因此对 IR 和 AGT 患者应积极治疗。目前有关 PCOS 蛋白质组学、代谢组学研究已证实其代谢物可预测 T2DM 的发生,但是 PCOS 合并 T2DM 的标志物仍需进一步探索。

参考文献

- 1 Celik C, Tasdemir N, Abali R, *et al.* Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study[J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(4): 1123 - 1128
- 2 Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, *et al.* Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(3): E447 - 452
- 3 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(8): 2 - 42
- 4 邢小燕, 杨文英, 杨兆军. 胰岛素抵抗指数在不同糖耐量人群中诊断代谢综合征的作用[J]. *中国糖尿病杂志*, 2004, 12(3): 182 - 186
- 5 Saghaei - Asl M, Pirouzpanah S, Ebrahimi - Mameghani M, *et al.* Lipid profile in relation to anthropometric indices and insulin resistance in overweight women with polycystic ovary syndrome[J]. *Health Promot*

Perspect, 2013, 3(2): 206 - 216

- 6 Chen YX, Zhang XJ, Huang J, *et al.* UHPLC/Q - TOFMS - based plasma metabolomics of polycystic ovary syndrome patients with and without insulin resistance[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 121: 141 - 150
- 7 Abu - Hijleh TM, Gammoh E, Ai - Busaidi AS, *et al.* Common variants in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene influence SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Ann Nutr Metab*, 2016, 68(1): 66 - 74
- 8 Wang Q, Kangas AJ, Soininen P, *et al.* Sex hormone-binding globulin associations with circulating lipids and metabolites and the risk for type 2 diabetes: observational and causal effect estimates[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 623 - 637
- 9 Amato MC, Magistro A, Gambino G, *et al.* Visceral adiposity index and DHEAS are useful marker of diabetes risk in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(1): 79 - 88
- 10 Zhu XW, Deng FY, Lei SF. Meta-analysis of atherogenic index of plasma and other lipid parameters in relation to risk of type 2 diabetes mellitus[J]. *Prim Care Diabetes*, 2015, 9(1): 60 - 67
- 11 Roberts LD, Koulman A, Griffin JL. Towards metabolic biomarkers of insulin resistance and type 2 diabetes: progress from the metabolome[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(1): 65 - 75
- 12 Zhang XJ, Huang LL, Su H, *et al.* Characterizing plasma phospholipid fatty acid profiles of polycystic ovary syndrome patients with and without insulin resistance using GC - MS and chemometrics approach[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 95: 85 - 92

(收稿日期: 2016 - 04 - 11)

(修回日期: 2016 - 04 - 20)

罕见病眼痉挛 - 肌肉痉挛 - 共济失调综合征合并神经母细胞瘤患儿血清中 6 种自身抗体表达及意义

丁 绪 韩 炜 杨 维 秦 红 王 静 王 焕 民 王 旭

摘 要 **目的** 探讨罕见病眼痉挛 - 肌肉痉挛 - 共济失调综合征(OMS)合并神经母细胞瘤(NB)患儿血清中差异性自身抗体及 OMS 合并 NB 患儿术前、术后自身抗体浓度变化,有助于研究 OMS 疾病机制及治疗。**方法** 采集单纯 NB 患儿术前血清 6 例,OMS 合并 NB 患儿术前、术后血清各 4 例。ELISA 法检测血清中普肯耶细胞抗体 1 型(PCA-1)、普肯耶细胞抗体 2 型(PCA-2)、抗坍塌反应调节蛋白 5(CRMP5)抗体、抗神经元核抗体 1 型(ANNA-1)、抗神经元核抗体 2 型(ANNA-2)、抗神经元核抗体 3 型(ANNA-3)的浓度。**结果** 与单纯 NB 患儿相比,OMS 合并 NB 患儿血清中除 ANNA-3 无差异,其余 5 种自身抗体浓度均明显高于单纯 NB 患儿。OMS 合并 NB 患儿血清中 PCA-2、抗 CRMP5 抗体、ANNA-1、ANNA-2 浓度与 OMS 症状评

基金项目:北京市优秀人才培养资助青年骨干个人项目(2015000021469G204);首都医科大学基础 - 临床科研合作基金资助项目(15JL70, 16JL20)

作者单位:100045 首都医科大学附属北京儿童医院、北京市儿科研究所营养研究室(丁绪);首都医科大学附属北京儿童医院肿瘤外科(韩炜、杨维、秦红、王焕民);首都医科大学基础医学院神经生物学系(王静);首都医科大学附属北京儿童医院神经内科(王旭)

通讯作者:王旭,电子信箱:ningning03abc@sina.com;王焕民,电子信箱:anghuanming@bch.com.cn

分呈正相关。与术前比较,术后7天 OMS 合并 NB 患儿血清中除 ANNA-2 浓度降低,其余5种自身抗体均无改变。**结论** 在所研究人群范围内,OMS 可以导致自身抗体 PCA-1、PCA-2、抗 CRMP5 抗体、ANNA-1 浓度增加,可能是 OMS 的发病机制之一。

关键词 眼痉挛-肌肉痉挛-共济失调综合征 神经母细胞瘤 自身抗体

中图分类号 R72,R4,R3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.014

Six Kinds of Autoantibodies in Children with Opsoclonus - myoclonus Syndrome and Neuroblastoma from Beijing Children's Hospital.

Ding Xu, Han Wei, Yang Wei, et al. Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Abstract Objective To investigate the types and doses of autoantibodies in the serum of children with OMS and NB compared with children with NB only, and detect the changes in autoantibodies in children with OMS and NB before and after operation treatment.

Methods This study included 6 children with NB aged 3-6 years old and 4 children with OMS and NB with similar age from Beijing children's hospital from Nov. 2015 to July 2016. Purkinje cell cytoplasmic autoantibody type 1 (PCA-1), Purkinje cell cytoplasmic autoantibody type 2 (PCA-2), anti-collapse response mediator protein 5 (CRMP5) autoantibody, anti-neuronal nuclear antibodies type 1 (ANNA-1), anti-neuronal nuclear antibodies type 2 (ANNA-2), anti-neuronal nuclear antibodies type 3 (ANNA-3) were detected using ELISA assay. **Results** Six kinds of autoantibodies were all found in serum in children with NB and in children with OMS and NB. Compared to the children with NB, the level of PCA-1, PCA-2, anti-CRMP5 autoantibody, ANNA-1 and ANNA-2 were all obviously higher in children with OMS and NB. And the concentration of PCA-2, anti-CRMP5 autoantibody, ANNA-1, ANNA-2 are correlated with the OMS symptom scores. In addition, the dose of five kinds of autoantibodies did not significantly change before and after surgical resection of NB in the serum of OMS and NB children. **Conclusion** The higher level of autoantibodies may play an important role in OMS.

Key words Opsoclonus - myoclonus syndrome; Neuroblastoma; Autoantibody

眼痉挛-肌肉痉挛-共济失调综合征 (opsoclonus - myoclonus syndrome, OMS),是一种罕见的神经行为疾病,患者多为儿童,发生率约为0.1/100万,标志性症状为眼球痉挛、肌肉痉挛和共济失调^[1]。70%~80%的患儿存在认知及语言功能缺乏等后遗症,60%~70%的患儿永久性残疾^[2]。OMS的临床治疗以促肾上腺皮质素等激素及免疫抗体为主,对目前的治疗有反应的患儿仅60%~80%^[3]。由于OMS发病症状多样,治疗手段有限,因此其疾病机制的临床研究显得尤为重要。

50%的OMS患儿伴有肿瘤,OMS最常伴有的肿瘤为低分化度的神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB),有研究者认为,OMS是一种神经系统副肿瘤综合征(paraneoplastic neurological syndromes, PNS),具有自身免疫性疾病特征。据文献报道,NB患者血清中含有多种自身抗体,多种PNS患者血清中也含有自身抗体^[4-7]。OMS合并NB患儿血清内自身抗体的研究较少,仅有两篇单个的病例报道,OMS合并NB患儿的自身抗体种类及含量均有待进一步研究^[8,9]。因此,本研究检测了单纯NB患儿、OMS合并NB患儿血清中自身抗体含量,探索了OMS合并NB患儿在NB切除手术前后自身抗体浓度是否有改变。

对象与方法

1. 对象:2015年1月~2016年7月在首都医科大学附属北京儿童医院就诊的4例OMS合并NB患儿和6例单纯NB患儿。(1)OMS合并NB患儿的入组标准:临床诊断为OMS同时患有NB,无其他神经心理疾病,无其他肿瘤。(2)单纯NB患儿的入组标准:无OMS,临床诊断为NB,无其他神经心理疾病,无其他肿瘤。4例OMS合并NB男患儿3例,女患儿1例,患儿年龄为0.7~2.2岁,平均年龄为1.40±0.64岁,河北2例,山西1例,辽宁1例。6例单纯NB男患儿3例,女患儿3例,患儿年龄为2.5~6.9岁,平均年龄为4.32±1.65岁,河北2例,江西1例,山东1例,浙江1例,辽宁1例。研究方案经笔者医院学术伦理委员会审核批准,并告知儿童监护人及签订知情同意书。

2. 方法:(1)OMS症状评分:根据Matthay, Blaes, Hero等2004年报道的方法,对儿童从眼阵挛、肌肉阵挛、步态、站立、情绪和睡眠5个方面进行评分,之后将5个方面的评分相加为总分。评分标准如下:眼阵挛评分:0分:无,没有异常的眼动;1分:轻度,存在异常的眼动,但当儿童注视1个目标时,没有功能性影响;2分:中度,存在异常的眼动,轻度抑制注视1个目标的能力;3分:重度,存在异常的眼动,

不能注视 1 个目标,严重功能性损伤。肌肉阵挛的评分/胳膊和手的功能:0 分:无,无阵挛;1 分:轻度,较少见,1~2 次/天;2 分:中度,每天若干次;3 分:重度,每小时若干次,影响胳膊和手的功能。共济失调的评分/步态:0 分:无,能够正常行走(相对年龄来说);1 分:轻度,轻度阔步步态,但能独立行走;2 分:中度,行走需要借助他人或器械;3 分:重度,借助他人或器械仍无法行走。攻击失调的评分/站立:0 分:无,无共济失调;1 分:轻度,轻度不能稳定站立(相对年龄来说),轻度阔步;2 分:中度,不借助外力不能站立,但不借助外力能够坐着;3 分:重度,不借助外力不能坐着。情绪/睡眠的评分:0 分:正常;1 分:在夜里醒来,偶尔发脾气;2 分:睡眠困难,烦躁易怒影响日常生活;3 分:严重的睡眠和情绪问题。(2)血清的采集和存放:每名 OMS 合并 NB 患儿在术前 1 天、术后 7 天分别取静脉血 2ml,肝素抗凝。NB 患儿于 NB 切除手术前取静脉血 2ml,肝素抗凝。3000r/min 离心 15min 分离血清,置于-80℃冰箱保存待测。(3)自身抗体的 ELISA 检测:使用人自身抗体 ELISA 检测试剂盒(北京雅安达生物技术有限公司),分别检测普肯耶细胞抗体 1 型(Purkinje cell cytoplasmic autoantibody type 1, PCA-1)、普肯耶细胞抗体 2 型(Purkinje cell cytoplasmic autoantibody type 2, PCA-2)、抗坍塌反应调节蛋白 5(collapsin response mediator protein 5, CRMP5)抗体、抗神经元核抗体 1 型(anti-neuronal nuclear antibodies type 1, ANNA-1)、抗神经元核抗体 2 型(anti-neuronal nuclear antibodies type 2, ANNA-2)、抗神经元核抗体 3 型(anti-neuronal nuclear antibodies type 2,

ANNA-3)。冻存标本室温融化后进行检测。用标准品倍比稀释做为自身抗体的标准曲线,加入样本。标准品及样本均使用复孔。在标准品孔和样本孔中加入辣根过氧化物酶标记的抗体,37℃ 孵育 60min,洗板 5 次,加 A 液显蓝色,加 B 液显黄色,15min 以内用酶标仪 450nm 测吸光度(A)值,并计算出测定值。

3. 统计学方法:采用 SPSS17.0 统计软件包进行统计分析,不同组别自身抗体浓度测定值用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,单纯 NB 患儿与 OMS 合并 NB 患儿的浓度比较采用非配对 *t* 检验,OMS 合并 NB 患儿术前、术后 7 天的浓度比较采用配对 *t* 检验,自身抗体浓度与 OMS 症状评分之间的相关性采用 *Pearson* 分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. OMS 合并 NB 患儿与单纯 NB 患儿血清中 5 种自身抗体浓度的差异:OMS 合并 NB 患儿与单纯 NB 患儿血清中 5 种自身抗体测定结果见表 1,本研究检测了 PCA-1、PCA-2、抗 CRMP5 抗体、ANNA-1、ANNA-2、ANNA-3 6 种自身抗体,所有单纯 NB 患儿及 OMS 合并 NB 患儿血清中 6 种自身抗体均有表达。OMS 合并 NB 患儿血清中 ANNA-3 与单纯 NB 患儿比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),但 PCA-1、PCA-2、抗 CRMP5 抗体、ANNA-1 抗体、ANNA-2 均显著性高于单纯 NB 患儿(*P* < 0.05,表 1)。4 例 OMS 合并 NB 患儿在 NB 切除手术前 OMS 症状评分平均值为 3.25 分,分别表现出眼阵挛、肌肉阵挛、站立不稳等症状(表 2)。OMS 合并 NB 患儿血清中 PCA-2、抗 CRMP5 抗体、ANNA-1、ANNA-2 浓度与其 OMS 症状评分呈正相关(*P* < 0.05,表 3)。

表 1 OMS 合并 NB 患儿与单纯 NB 患儿血清中 6 种自身抗体差异

自身抗体名称	单纯 NB 患儿	OMS 合并 NB 患儿	<i>t</i>	<i>P</i>
PCA-1 (pg/ml)	311.80 ± 36.31	672.90 ± 94.48	4.131	0.003
PCA-2 (nmol/ml)	32.71 ± 5.37	79.38 ± 14.49	3.515	0.008
抗 CRMP5 抗体 (ng/ml)	174.10 ± 21.31	428.70 ± 75.24	3.907	0.005
ANNA-1 (ng/ml)	164.00 ± 15.81	374.40 ± 78.92	3.214	0.012
ANNA-2 (pg/ml)	1006.00 ± 222.00	3104.00 ± 573.00	3.950	0.004
ANNA-3 (μg/ml)	672.40 ± 33.27	783.80 ± 49.95	1.943	0.643

表 2 OMS 合并患儿的 OMS 症状评分

OMS 合并 NB 患儿编号	眼阵挛	肌肉阵挛	共济失调(步态)	共济失调(站立)	情绪、睡眠	总评分
患儿 1	3	0	0	0	1	4
患儿 2	0	0	2	1	0	3
患儿 3	1	1	0	0	1	3
患儿 4	3	1	0	0	0	4
平均值	1.75 ± 1.50	0.50 ± 0.58	0.25 ± 1.00	0.25 ± 0.50	0.50 ± 0.58	3.50 ± 0.58

表3 OMS合并NB患儿的自身抗体与OMS评分(术前)之间的相关性分析

自身抗体名称	OMS评分(术前)	
	<i>r</i>	<i>P</i>
PCA-1	0.891	0.109
PCA-2	0.985	0.015
抗CRMP5抗体	0.969	0.031
ANNA-1	0.988	0.012
ANNA-2	0.952	0.048
ANNA-3	0.613	0.387

表4 OMS合并NB患儿NB切除手术治疗前后血清中自身抗体的变化

OMS合并NB患儿	术前	术后12小时	术后7天	<i>t</i>	<i>P</i>
PCA-1 (pg/ml)	672.90 ± 94.48	613.90 ± 179.10	590.20 ± 99.00	11.180	0.057
PCA-2 (nmol/ml)	79.38 ± 14.49	94.46 ± 33.50	77.85 ± 12.91	0.397	0.718
抗CRMP5抗体 (ng/ml)	428.70 ± 75.24	438.30 ± 148.30	417.20 ± 72.16	3.894	0.160
ANNA-1 (ng/ml)	374.40 ± 78.93	379.20 ± 155.50	369.80 ± 93.50	0.038	0.971
ANNA-2 (pg/ml)	3104.00 ± 573.0	3236.00 ± 1024.00	2838.00 ± 508.10	25.330	0.025
ANNA-3 (μg/ml)	783.80 ± 49.95	870.30 ± 51.88	811.60 ± 32.12	0.374	0.772

*t*值、*P*值是指术前与术后7天OMS合并NB患儿血清中自身抗体的配对*t*检验比较

讨 论

1. OMS合并NB患儿体内自身抗体的种类及浓度:目前,自身抗体在NB中的研究较多,NB患者血清中含有如抗神经节苷脂1a、1b、2抗体等多种自身抗体,可用于NB的临床诊断,多种PNS患者血清中含有自身抗体^[4-7]。但自身抗体在OMS及OMS合并NB患者中的表达研究较少。除了两个病例报道外,有研究发现11例OMS合并NB患儿血清中7例含有自身抗体且含有的自身抗体分子质量各不相同,但也有文献在检测了16例OMS合并NB患儿血清后没有发现自身抗体^[10,11]。因此,OMS合并NB患儿血清中自身抗体的种类及浓度还有待进一步研究。

本研究中关注的6种自身抗体PCA-1、PCA-2、抗CRMP5抗体、ANNA-1、ANNA-2,其中仅有ANNA-1有过文献报道在OMS合并NB患儿体内存在,其余5种在不同的肿瘤及PNS中存在,但没有OMS合并NB患儿的研究。PCA-1与副肿瘤综合征癌旁小脑共济失调、副肿瘤性小脑变性相关,存在于卵巢癌、乳腺癌中,在NB患者体内发现过PCA-1。PCA-2是肺癌相关神经自身免疫标志物^[12]。抗CRMP5抗体与肺癌相关,与癌旁的舞蹈症相关(69%),多为非对称性或单侧(31%),但之后演变为更广泛的中枢神经系统病变(87.5%)。1例重症肌无力患者感染了边缘性脑炎,血清中抗CRMP5抗体增加。ANNA-1、ANNA-2、ANNA-3均是小细胞

2. OMS合并NB患儿手术治疗前后血清中6种自身抗体的变化:在NB切除手术术前、术后7天,OMS合并NB患儿血清中ANNA-2浓度明显下降,PCA-1有下降的趋势,PCA-1、PCA-2、抗CRMP5抗体、ANNA-1、ANNA-2、ANNA-3浓度差异均无统计学意义($P < 0.05$,表4)。OMS合并NB患儿术后7天血清中的PCA-1、PCA-2、抗CRMP5抗体、ANNA-1、ANNA-2、ANNA-3含量仍然高于单纯NB患儿($P < 0.05$,表1、表4)。

肺癌相关癌旁神经性自身免疫标志物,ANNA-2与乳腺癌相关。在NB中存在ANNA-1,并有1例患者是NB合并OMS的。1例儿童在诊断为NB和OMS后进行免疫治疗并缓解了神经系统症状,但6年后出现ANNA-1阳性的边缘性脑炎^[13]。一些OMS患者存在ANNA-1阳性^[14]。1例74岁妇女患有OMS和小细胞癌,血清、皮质、脑干、小脑中均含有高效价的ANNA-1^[15]。具有眼阵挛肌肉阵挛和乳腺癌的患者多为ANNA-2阳性^[16]。1例乳腺癌患者出现ANNA-2阳性眼阵挛肌肉阵挛类似的症状和僵人综合征^[17]。在68000名有PNS的患者中有11例有ANNA-3阳性。

本研究结果显示,OMS合并NB患儿血清中存在PCA-1、PCA-2、抗CRMP5抗体、ANNA-1、ANNA-2、ANNA-3;单纯NB患儿血清中存在PCA-1、PCA-2、抗CRMP5抗体、ANNA-1、ANNA-2、ANNA-3;OMS合并NB患儿血清中前5种自身抗体浓度远高于单纯NB患儿。据文献报道,11例OMS合并NB患儿血清中7例含有自身抗体且含有的自身抗体分子质量各不相同^[10]。本研究结果显示,OMS合并NB患儿血清中存在PCA-1、PCA-2、抗CRMP5抗体、ANNA-1、ANNA-2、ANNA-3,与文献报道中OMS合并NB患儿血清中存在多种自身抗体相一致。

2. 自身抗体在OMS合并NB疾病发生中的作用机制:本研究发现,OMS合并NB患儿血清中上述5

种自身抗体浓度远高于单纯 NB 患儿,且在 OMS 合并 NB 患儿手术切除 NB 前后,PCA - 1、PCA - 2、抗 CRMP5 抗体、ANNA - 1、ANNA - 3 浓度没有显著性改变,说明 OMS 合并 NB 患儿体内自身抗体不仅是由于 NB 所导致的,至少部分是由于 OMS 导致的,提示自身抗体可能是 OMS 发病机制之一。

本研究中所关注的 6 种自身抗体对应的抗原,均参与小脑普肯耶细胞及其他神经元的生理功能。PCA - 1、PCA - 2 存在于小脑普肯耶细胞,普肯耶细胞损伤后可以导致共济失调。CRMP5 广泛表达于神经系统,调节神经元的丝状伪足和生长锥的形态,参与嗅觉和海马的神经元新生和存活,参与调节小脑普肯耶细胞的树突发育和突触可塑性^[18]。ANNA - 1 属于 RNA 结合蛋白,在 mRNA 编码蛋白质中起重要作用,存在于中枢及外周神经系统的所有神经元,在小脑浦肯野细胞和后根神经节的感觉神经元中表达水平较高。ANNA - 2 局限于中枢神经系统的神经元,比 ANNA - 1 少见^[5]。ANNA - 3 主要位于小脑普肯耶细胞核内和小细胞肺癌。目前,关于 OMS 发病机制的研究较少,脑影像学结果显示,多有小脑、脑干的病变,也包括杏仁核、大脑等区域及全脑脑电信号的改变。OMS 合并 NB 患儿存在严重的小脑萎缩,小脑沟和第 4 脑室体积增大^[19]。OMS 伴有小细胞肺癌的研究显示,1 个月的类固醇治疗主要作用于脑干^[20]。根据对应抗原的生理功能,本研究中观察的 PCA - 1、PCA - 2、抗 CRMP5 抗体、ANNA - 1、ANNA - 2,可能是影响了小脑普肯耶细胞、脑干等与运动相关脑区神经元的功能。

综上所述,在本研究观察的首都医科大学附属北京儿童医院收治的患儿中,罕见病 OMS 合并 NB 患儿血清中含有 PCA - 1、PCA - 2、抗 CRMP5 抗体、ANNA - 1、ANNA - 2、ANNA - 3,并且 OMS 合并 NB 患儿血清中前 5 种自身抗体浓度远高于单纯 NB 患儿,在 OMS 合并 NB 患儿手术治疗前后,除了 ANNA - 2,其余 5 种自身抗体浓度没有明显改变,这些结果提示自身抗体可能参与 OMS 疾病的发生。但鉴于本研究人群及样本量的局限性,尚不能得出更广谱的规律,需进一步积累样本量并进行多中心研究。

参考文献

- Hasegawa S, Matsushige T, Kajimoto M, *et al*. Japanese Society for Pediatric Immune - mediated Brain Diseases. A nationwide survey of opsoclonus - myoclonus syndrome in Japanese children [J]. *Brain Dev*, 2015, 37(7):656 - 660
- Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, *et al*. Opsoclonus - myoclonus - ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and

- antineuronal antibodies - a report from the Children's Cancer Group Study [J]. *Med Pediatr Oncol*, 2001, 36:612 - 622
- Klein A, Schmitt B, Boltshauser E. Long - term outcome of ten children with opsoclonus - myoclonus syndrome [J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166:359 - 363
- Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, *et al*. Anti - GD2 antibody with GM - CSF, interleukin - 2, and isotretinoin for neuroblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363:1324 - 1334
- Grant R, Graus F, MD2. Paraneoplastic Movement Disorders [J]. *Movement Disorders*, 2009, 24(12):1715 - 1724
- Eggers SD, Pittock SJ, Shepard NT, *et al*. Positional periodic alternating vertical nystagmus with PCA - Tr antibodies in Hodgkin lymphoma [J]. *Neurology*, 2012, 78:1800 - 1802
- Petit - Pedrol M, Armangue T, Peng X, *et al*. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13:276 - 286
- Blaes F, Fuhlhuber V, Preissner KT. Identification of autoantigens in pediatric opsoclonus - myoclonus syndrome [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2007, 3:975 - 982
- Morales La MA, Rubin CM, Kohrman M, *et al*. Opsoclonus - myoclonus and anti - Hu positive limbic encephalitis in a patient with neuroblastoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58:472 - 474
- Korfei M, Fuhlhuber V, Schmidt - Woll T, *et al*. Functional characterisation of autoantibodies from patients with pediatric opsoclonus - myoclonus - syndrome [J]. *J Neuroimmunol*, 2005, 170:150 - 157
- Pranzatelli MR, Tate ED, Wheeler A, *et al*. Screening for autoantibodies in children with opsoclonus - myoclonus - ataxia [J]. *Pediatr Neurol*, 2002, 27(5):384 - 387
- Vernino S, Lennon VA. New Purkinje cell antibody (PCA - 2): marker of lung cancer - related neurological autoimmunity [J]. *Ann Neurol*, 2000, 47:297 - 305
- Morales La MA, Rubin CM, Kohrman M, *et al*. Opsoclonus - myoclonus and anti - Hu positive limbic encephalitis in a patient with neuroblastoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58:472 - 474
- Blaes F, Fuhlhuber V, Preissner KT. Identification of autoantigens in pediatric opsoclonus - myoclonus syndrome [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2007, 3:975 - 982
- Hersh B, Dalmau J, Dangond F, *et al*. Paraneoplastic opsoclonus - myoclonus associated with anti - Hu antibody [J]. *Neurology*, 1994, 44:1754 - 1755
- Mygland A. Neurologic paraneoplastic syndromes and anti - neuronal antibodies [J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1996, 116:361 - 365
- Thumen A, Moser A. An uncommon paraneoplastic Ri - positive opsoclonus - myoclonus - like syndrome and stiff - person syndrome with elevated glutamate/GABA ratio in the cerebrospinal fluid after breast cancer [J]. *J Neurol*, 2010, 257:1215 - 1217
- Yamashita N, Mosinger B, Roy A, *et al*. CRMP5 (collapsin response mediator protein 5) regulates dendritic development and synaptic plasticity in the cerebellar Purkinje cells [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(5):1773 - 1779
- Hayward K, Jeremy RJ, Jenkins S, *et al*. Long - term neurobehavioral outcomes in children with neuroblastoma and opsoclonus - myoclonus - ataxia syndrome: relationship to MRI findings and anti - neuronal antibodies [J]. *J Pediatr*, 2001, 139:552 - 559
- Musunuru K, Kesari S. Paraneoplastic opsoclonus - myoclonus ataxia associated with non - small - cell lung carcinoma [J]. *J Neurooncol*, 2008, 90:213 - 216

(收稿日期:2016 - 07 - 21)

(修回日期:2016 - 07 - 21)