Y 染色体性别决定区相关高迁移率超家族 1 抗体阳性的副肿瘤综合征的临床特征、电生理及预后分析

葛芳芳 李明霞 阮哲 常婷 刘煜 李欢欢 张晓龙 林宏

空军军医大学唐都医院神经内科, 西安 710038

通信作者: 林宏, Email: linh.312@163.com

【摘要】 目的 总结 Y 染色体性别决定区相关高迁移率超家族 1(SOX1) 抗体阳性的副肿瘤综合征患者的临床、电生理及预后特征, 提高对此病的认识。方法 收集空军军医大学唐都医院 2016—2018 年诊断为 SOX1 抗体阳性副肿瘤综合征的 3 例患者, 回顾性分析其临床特征、实验室检查、神经电生理、合并肿瘤特征及治疗情况。结果 3 例患者均以双下肢近端无力起病, 从下肢逐渐进展至上肢, 最后累及眼肌和延髓肌, 合并口干症状, 电生理检查提示运动神经动作电位波幅降低, 低频重复刺激复合肌肉动作电位波幅递减, 2 例患者随访中出现高频递增现象。3 例患者临床均符合 Lambert-Eaton 肌无力综合征的特征, 同时合并运动轴索型周围神经病。3 例副肿瘤抗体均阴性, 1 例患者乙酰胆碱受体抗体弱阳性, 1 例患者电压门控钙通道抗体阳性。2 例合并肺小细胞癌, 1 例为食管小细胞癌。经静脉注射人免疫球蛋白、化学治疗和溴吡斯的明治疗后患者预后各异。结论 SOX1 抗体作为一种副肿瘤抗体, 常见于小细胞肺癌合并 Lambert-Eaton 肌无力综合征, 可合并运动轴索性周围神经病, 当患者出现下肢近端无力、口干等症状时, 要高度警惕 Lambert-Eaton 肌无力综合征, 需进一步检查明确诊断并筛查肿瘤。

【关键词】 SOX1 抗体; 副肿瘤综合征; Lambert-Eaton 肌无力综合征; 电生理学

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.02.005

Clinical, electrophysiological profile and prognosis in paraneoplastic syndrome with SRY-like high-mobility group superfamily of developmental transcription factors 1 antibody

Ge Fangfang, Li Mingxia, Ruan Zhe, Chang Ting, Liu Yu, Li Huanhuan, Zhang Xiaolong, Lin Hong

Department of Neurology, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China

Corresponding author: Lin Hong, Email: linh.312@163.com

【Abstract】 Objective To summarize the clinical, electrophysiological profile and prognosis in paraneoplastic syndrome with SRY-like high-mobility group superfamily of developmental transcription factors (SOX) 1 antibody. **Methods** The clinical profile, laboratory examination, electrophysiology, tumor, treatment and prognosis of three patients of paraneoplastic syndrome with SOX1 antibody in Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University from 2016 to 2018 were retrospectively analyzed. **Results** Proximal lower limbs weakness was the first symptom in all the three patients, weakness normally spreading proximally to distally, involving feet and hands, finally reaching the oculobulbar region, and dry mouth was the most common autonomic dysfunction. Compound muscle action potential (CMAP) amplitude was low in all the patients, and the CMAP amplitude became even lower at low stimulating frequencies. An increase in CMAP amplitude with high-frequency stimulation was found in two patients during the follow-up. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) and motor axonal peripheral neuropathy were considered. Acetylcholine receptors antibody was positive in one case and voltage-gated calcium channel antibody was positive in another case. Two cases were found complicated with small cell lung carcinoma, one case with small cell carcinoma of the esophagus. After treatment of intravenous immunoglobulin, chemotherapy and pyridostigmine, the prognosis of the patients was different. **Conclusions** SOX1 antibody as an antibody in paraneoplastic syndrome, is most common in small cell lung cancer with LEMS, sometimes with axonal peripheral neuropathy. LEMS needs to be considered when patients manifest proximal limb weakness and dry mouth, and screening for tumors is needed.

【Key words】 SOX1 antibody; Paraneoplastic syndrome; Lambert-Eaton myasthenic syndrome; Electrophysiology

Conflicts of interest: None declared

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.02.005

神经系统副肿瘤综合征是一大类与肿瘤远隔效应相关、由免疫介导的表现为中枢神经、周围神经、自主神经系统不同程度损害的综合征。随着研究的深入,许多新的抗体被发现,为不同亚型副肿瘤综合征的免疫机制的理解提供了指导价值,而这些抗体可以作为特异性的标志物指导肿瘤的诊断和神经系统症状的解释。其中Y染色体性别决定区相关高迁移率超家族(SRY-like high-mobility group superfamily of developmental transcription factors, SOX)抗体高表达于小脑浦肯野纤维^[1],研究显示其作为血清标志物可以鉴别肿瘤性 Lambert-Eaton 肌无力综合征(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS)和非肿瘤性 LEMS,也可见于无神经系统症状的小细胞肺癌患者^[2]。然而,目前这一抗体的应用较少,由其导致的神经系统综合征发病率低,早期特征不典型,导致目前此病的识别率低。我们通过回顾性分析我院2016—2018年诊断的3例SOX1抗体阳性的副肿瘤综合征患者的临床特征、伴随肿瘤特征、电生理特点和预后,希望借此提高大家对此病的认识,减少误诊及漏诊率。

资料和方法

本研究为回顾性研究。收集空军军医大学唐都医院神经内科2016—2018年诊断为SOX1抗体阳性副肿瘤综合征患者3例。完成肿瘤标志物、副肿瘤相关抗体、乙酰胆碱受体抗体、Titin抗体、肺部CT、神经电生理检查(低频+高频重复频率电刺激检查、周围神经运动感觉神经传导速度和针极肌电图)和新斯的明试验,其中1例患者完善电压门控钙通道(voltage-gated calcium channel, VGCC)抗体检查。2例患者完善全身PET-CT检查,3例患者均在知情同意的情况下行活体组织检查(活检)以明确病理类型。以下为3例患者详细的病历资料。

例1 男性,61岁,以“双下肢无力20d”于2016年5月入院,主要表现为20d前出现爬楼、蹲下起立费力,无明显疲劳性和晨轻暮重,无其他伴随症状,平素自觉“口干”,既往吸烟史40年,入院

体检:双下肢近端肌力V⁻级,余神经系统体检均正常。肿瘤标志物:神经烯醇化酶(NSE)29 ng/ml,肺部CT未见明显占位性病变,新斯的明试验阴性。电生理:双侧尺神经、腋神经低频(3 Hz)可见复合肌肉动作电位(CMAP)波幅递减(15%),高频未见递增,四肢运动感觉神经传导未见明显异常,针电极电图未见异常。肌无力抗体:抗乙酰胆碱受体抗体1.87 nmol/L(正常值<0.4 nmol/L),抗SOX1抗体IgG(+++),抗Titin、心肌、骨骼肌抗体IgG均阴性,给予溴吡斯的明每次60 mg,3次/d,患者症状改善不明显。PET-CT示纵隔内多发肿大淋巴结伴葡萄糖代谢增高[标准摄取值(SUV)最大6.7],多考虑慢性炎症。胃镜:食管隆起性质待定,病理提示食管隆起处小细胞癌。诊断为副肿瘤综合征,于同年8月给予静脉注射人免疫球蛋白(IVIG)治疗,双下肢无力未见明显好转,出现四肢无力,下肢重于上肢,伴胸闷、气短。同年9月于我院肿瘤科给予依托泊苷联合顺铂化疗,胸闷、气短加重,完善腰椎穿刺术提示常规、生化、IgG未见明显异常,副肿瘤抗体均阴性,考虑全身状态不佳,未进行第二疗程化疗,再次就诊于神经内科。体检双上肢肌力IV级,双下肢肌力IV⁻级,余体检未见明显异常。复查电生理:双侧正中、尺、腓总、胫神经运动传导动作电位波幅显著降低,传导速度正常,重复频率电刺激低频可见双侧尺、腋神经波幅递减,高频(30 Hz)尺神经波幅递增93%,大力收缩时递增大于100%,考虑为肿瘤性LEMS合并运动轴索型周围神经病对症治疗患者症状改善欠佳,放弃出院。

例2 男性,45岁,以“四肢无力9个月,加重伴气短半个月”于2016年4月入院,患者9个月前出现双下肢无力,行走、爬楼梯费力,上肢症状轻微,基本不影响日常生活,未予在意;4个月前症状加重,行走100 m即下肢无力明显,蹲下起立困难,跌倒2次,上肢抬举有酸困感;半个月前出现胸闷气短、干咳。于我院门诊及完善新斯的明试验,结果阴性。电生理:双侧面、尺、副神经可见低频刺激CMAP波幅递减(15%~30%)。入院后体检:四肢近端肌力V⁻级,四肢腱反射(+),余体检未见明显异常,追问存在口干症状。既往吸烟史30年,入院后

完善高频电刺激(30 Hz)未见明显异常,双侧尺神经、胫神经及左侧正中、桡、腓总神经运动传导波幅降低,右侧腓总神经运动传导末端潜伏时延长,波幅显著降低。肌无力抗体:抗乙酰胆碱受体抗体阴性,抗 SOX1 抗体 IgG(+),抗 Titin、心肌、骨骼肌抗体 IgG 均阴性,副肿瘤抗体阴性。CT 示左肺上叶占位性,考虑中心性肺癌并远端阻塞性肺炎,支气管镜下活检示低分化癌,部分小细胞分化特征。考虑为副肿瘤综合征,LEMS 合并运动轴索型周围神经病可能性大,建议化学治疗,患者放弃治疗,出院后死亡。

例 3 女性,48 岁,以“四肢无力 2 年,呼吸困难 1 年”于 2018 年 3 月入院,患者于 2016 年 5 月出现口干、鼻腔干燥,双下肢乏力,考虑“更年期综合征”,后症状逐渐加重,2016 年 12 月出现蹲下起立困难,2017 年 3 月不能独立行走,肺部 CT 示左肺肿块,PET-CT 示左肺上叶尖后段伴左肺门淋巴结转移(SUV 最大 5.92),于四川大学华西医院完善电生理检查,示上下肢周围神经源性损害,运动纤维受累,左侧胫前肌、右侧股四头肌可见大量失神经电位,低频递减。副肿瘤抗体阴性,神经节苷脂抗体阴性,考虑副肿瘤综合征,给予 IVIG 治疗 5 d,症状无明显好转,出现呼吸困难、胸闷气短,给予呼吸机辅助呼吸,转当地医院继续治疗。住院期间完善新斯的明试验,结果阳性,给予溴吡斯的明每次 60 mg,3 次/d,患者四肢无力改善,于 2017 年 9 月停用溴吡斯的明。后患者四肢无力症状出现加重,再次启动后症状未见好转。2018 年 2 月患者出现双眼睑下垂,调整溴吡斯的明剂量为每次 120 mg,4 次/d,未见好转,于 2018 年 3 月就诊于我院。入院后体检:气管切开,呼吸机辅助呼吸,双眼睑下垂,遮盖角膜 3~9 点,双上肢肌力 I 级,双下肢近端肌力 0 级,远端 I 级,四肢腱反射未引出,病理征阴性。入院后复查电生理:右侧腓总、胫、桡、肌皮、腋神经运动传导动作电位波形未引出,右侧正中、尺神经运动传导动作电位波幅显著降低,传导速度正常,感觉神经正常,双侧正中神经高频重复电刺激可疑递增,低频因波幅低无法完成。完善肌无力抗体:抗 SOX1 抗体 IgG(++),抗 Titin 抗体阴性, VGCC 抗体 74.8 pmol/L(正常值 $\leq$ 30.0 pmol/L),NSE 51.96 ng/ml。完善支气管镜活检,提示小细胞肺癌。考虑为肿瘤性 LEMS 合并运动轴索型周围神经病,再次给予 IVIG 治疗,并顺铂联合托泊替康化疗 2 个疗程,患者肺部病灶较前明显缩小,肢体肌力较前好转,近

端 I 级,远端 II 级。后续持续化疗中。

结 果

3 例患者中男性 2 例,女性 1 例,均以双下肢近端肌无力起病,主要表现为蹲下起立困难、爬楼费力,病程中均有口干症状,无明显疲劳性和晨轻暮重,无感觉主诉,首次就诊时双下肢近端肌力 V 级,余神经系统体检均正常,临床符合 LEMS 特征,3 例患者分别在病程 6 个月、9 个月和 1 年时出现胸闷气短等症状,其中 1 例患者在发病 1 年时行气管切开呼吸机辅助治疗,在病程 2 年时出现眼睑下垂。仅 1 例患者早期溴吡斯的明改善症状,后期无效。

实验室检查 3 例患者均 SOX1 抗体阳性,其中 1 例完善 VGCC 抗体 74.8 pmol/L(正常值 $\leq$ 30 pmol/L),副肿瘤抗体(抗 Hu、抗 Ri、抗 Yo、抗 Ma2、抗 CV2、抗 Amphiphysin、抗 ANNA-3、抗 Tr、抗浦肯野细胞抗体 2、抗谷氨酸脱羧酶抗体 IgG)均阴性, Titin 抗体均阴性,2 例患者完善腰椎穿刺检查,压力、常规、生化、IgG 均未见明显异常。2 例患者胸部 CT 发现肺部占位,最终病理证实为小细胞肺癌,1 例患者完善 PET-CT 未发现明确占位性病变,最终经胃镜取食管隆起部位活检证实为食管小细胞癌。

3 例患者电生理均表现为近对称性运动神经轴索损害(波幅降低,传导速度未见明显异常),重复频率电刺激开始表现为低频 CMAP 波幅递减现象(参考值递减大于 10%),2 例患者电生理随访结果显示,随着病情加重出现运动神经 CMAP 波幅下降明显甚至未引出,且出现高频 CMAP 波幅递增现象,针电极肌电图早期未见明显异常,周围神经损害严重时可出现失神经电位。详细的电生理表现见表 1。

对 3 例患者均给予溴吡斯的明治疗,仅例 3 最初改善明显,后续改善均不明显,2 例患者给予化学治疗和 IVIG 治疗。其中例 1 在第二疗程化疗前出现明显胸闷气短症状,放弃后续治疗回家;例 3 经过 2 个疗程化学治疗和 IVIG 治疗,肺部病灶较前缩小,肢体肌力改善,呼吸机辅助呼吸,持续治疗中;例 2 一经确诊即放弃治疗回家,短期内死亡。

讨 论

本组 3 例患者均中年起病,首先出现双下肢近

表1 3例小细胞癌合并 Lambert-Eaton 肌无力综合征患者的电生理特点总结

Table 1 The electrophysiological characteristics in three cases of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with small cell carcinoma

项目	例1	例2	例3	例1 (5个月后)	例3 (1年后)
传导					
运动神经					
尺神经	正常	波幅降低(双侧)	未引出	波幅降低(双侧)	波幅降低(双侧)
桡神经	正常	波幅降低(左侧)	未做	波幅降低(双侧)	未引出
正中神经	正常	波幅降低(左侧)	波幅降低(双侧)	波幅降低(双侧)	波幅降低(双侧)
胫神经	正常	波幅降低(双侧)	波幅降低(双侧)	波幅降低(双侧)	未引出
腓总神经	正常	波幅降低(左侧)	波幅降低(双侧)	波幅降低(双侧)	未引出
感觉神经					
尺神经	正常	正常	正常	正常	正常
桡神经	正常	正常	未做	正常	正常
正中神经	正常	正常	正常	正常	正常
腓浅神经	正常	正常	未做	正常	正常
腓肠神经	正常	正常	正常	正常	正常
正中神经F波	正常	正常	未做	未做	未做
胫神经F波	正常	正常	未做	未做	未做
重复神经电刺激					
3 Hz	尺、腋神经 CMAP 递减15%	面、尺、副神经 CMAP 递减(15%~30%)	低频递减(未见报告)	尺、腋神经 CMAP 递减(22.5%~30.4%)	波幅太低无法完成
30 Hz	未见递增	未见递增	未做	尺神经 CMAP 递增93%	尺神经 CMAP 递增大于100%
大力收缩	未做	未做	未做	正中、尺神经 CMAP 递增大于100%	未做
针极肌电图	正常	正常	左胫前、右股四头肌失神经电位	未做	未做

注:CMAP:复合肌肉动作电位

端无力,无明显疲劳性和晨轻暮重,无呼吸系统症状,主要表现为 LEMS 和运动轴索性神经病的临床和电生理特征,后经筛查发现小细胞癌及 SOX1 抗体阳性。神经系统副肿瘤综合征中可有不同的抗体被识别,研究显示,抗胶质细胞核抗体高表达于小脑浦肯野细胞层 Bergmann 胶质细胞,是肺癌相关的副肿瘤综合征的标志物^[1],随后对婴儿脑的实验筛查发现,其抗原为 SOX1。对 SOX1 抗体的检测发现其可以出现在 22%~32% 的小细胞肺癌患者^[3],而小细胞肺癌是最常见的引起神经系统副肿瘤综合征的肿瘤类型。

目前已经报道 SOX1 抗体相关的副肿瘤综合征包括边缘叶脑炎、感觉性神经病、感觉运动性神经病和副肿瘤性小脑变性^[4-5],然而最常见于小细胞肺癌合并 LEMS。目前研究显示,SOX1 抗体出现在 64%~67% 的小细胞肺癌-LEMS,以及仅 0~5% 的非肿瘤性 LEMS^[2-3],这一抗体鉴别诊断小细胞肺癌-LEMS 和非肿瘤性 LEMS 的特异度可达到 95%。另

一常见小细胞肺癌标志物为 Hu 抗体,SOX1 抗体在单独的小细胞肺癌和 Hu 抗体阳性的小细胞肺癌中的比例明显低于小细胞肺癌-LEMS,提示其是小细胞肺癌-LEMS 的标志物。本研究中的 3 例患者均 SOX1 抗体阳性,经病理证实为小细胞癌。尽管文献报道 SOX1 抗体为小细胞肺癌相关副肿瘤的标志物,但本研究中有 1 例为食管小细胞癌,提示其与小细胞肺癌具有同样的神经内分泌特性。在临床筛查肺癌阴性,高度怀疑小细胞癌特性时,需要警惕食管小细胞癌可能。本研究患者副肿瘤相关抗体均阴性,尽管样本量较少,仍提示 SOX1 抗体出现在 Hu 抗体阳性的小细胞肺癌比例明显低于小细胞肺癌-LEMS,因此当临床高度怀疑副肿瘤综合征,而经典的副肿瘤相关抗体阴性时,需要考虑 SOX1 抗体可能。

LEMS 是神经肌肉接头自身免疫性疾病,包括副肿瘤性 LEMS 和特发性 LEMS,主要表现为近端肌无力和病态疲劳、自主神经功能障碍和腱反射减

弱,其中肌无力多从下肢起病,由近端向远端发展,可累及手足、躯干肌、最终累及延髓及眼外肌,与重症肌无力不同,其单独累及眼外肌者罕见;自主神经症状出现在 80%~96% 的 LEMS 患者,最常见症状为口干,其次包括男性勃起功能障碍和便秘,体位性低血压、排尿困难、眼干、汗液分泌异常相对少见;腱反射减低并非敏感的临床特征,而 40% 的患者在运动后腱反射可正常,因此怀疑 LEMS 的患者查腱反射应该在休息后^[6]。本文 3 例患者均以下肢近端无力起病,起初症状不典型,仅表现为蹲下起立困难,最终累及呼吸肌和眼外肌,3 例均存在口干症状,2 例患者就诊时腱反射减低,1 例患者腱反射未引出,符合 LEMS 的临床特征。

LEMS 的电生理特征为 CMAP 波幅下降,低频(2~5 Hz)CMAP 波幅递减大于 10%,高频(50 Hz) CMAP 波幅递增大于 100%,运动后递增更加明显,然而部分患者递增不能达到 100%。有研究者认为以递增大于 60% 作为分界值鉴别诊断 LEMS 和重症肌无力的敏感度达到 97%,特异度高达 99%,推荐用其替代 100% 的分界值,作为 LEMS 的电生理诊断标准^[7]。本研究中例 1 和例 2 在初次就诊时完善电生理检查,均表现为低频递减,但未见高频递增及运动后易化现象,但例 1 在 5 个月后随访时出现高频递增,达 93%,提示电生理上高频递增与症状严重性有一定关系,临床怀疑 LEMS 时随着病程进展需要定期复查电生理。

50%~60% 的 LEMS 存在肿瘤,最常见肿瘤类型为小细胞肺癌,其他类型包括前列腺癌、胸腺瘤、乳腺癌和淋巴瘤,94% 的 LEMS 诊断先于肿瘤发现。肿瘤性 LEMS 和非肿瘤性 LEMS 具有相同的临床特征,但目前研究发现,肿瘤性 LEMS 男性更多见,吸烟比例更高,首次症状出现后肿瘤性 LEMS 更快进展,出现其他症状^[8]。血清学检测提示 SOX1 抗体几乎不出现在非肿瘤性 LEMS 患者,而 85%~90% 的 LEMS 患者出现 VGCC 抗体,而 VGCC 阳性的 LEMS 患者小细胞肺癌的出现率为 60%~70%,而阴性患者仅 12% 筛查出小细胞肺癌^[9],提示对 VGCC 或 SOX1 抗体阳性的 LEMS 一定要进一步筛查肿瘤。目前有 3 个研究显示小细胞肺癌-LEMS 的中位生存期分别为 17、20 和 24 个月,相比单独的小细胞肺癌(中位生存期 10 个月)生存期更长^[10-12],这种差异可能是由于小细胞肺癌的生物学行为所致,提示免疫反应可能部分延缓肿瘤的生长。荷兰-英国 LEMS 肿瘤相关预测评分基于发病年龄、吸烟、体

重下降、卡氏行为状态评分,男性性功能、球部症状等进行评分,可以评估小细胞肺癌的风险,指导肿瘤筛查,评分为 0~1 分者 6 个月后再次筛查肿瘤,2 分者每半年筛查 1 次持续 2 年,3~6 分者每 3 个月筛查 1 次^[6]。

SOX1 抗体阳性的 LEMS 和运动轴索性周围神经病为副肿瘤综合征范畴,需首先治疗原发性肿瘤,小细胞肺癌以药物化疗为主。LEMS 对症治疗可首选 3,4-二氨基吡啶,85% 的 LEMS 患者症状可得到改善,部分缓解患者可考虑应用泼尼松和硫唑嘌呤抑制免疫反应^[13],在 3,4-二氨基吡啶不可用情况下,溴吡斯的明可作为一种选择。研究显示 IVIG 能够明显改善患者肌力^[14],部分研究认为 IVIG 可以作为短期和长期治疗方案。本文 3 例患者中 2 例男性患者均有吸烟病史,2 例发病年龄小于 50 岁,2 例行化疗并给予 IVIG 和溴吡斯的明治疗。例 1 经过治疗症状加重,例 3 由于治疗时初始症状严重,目前改善轻微,有待后续进一步随访。

总之,SOX1 抗体作为一种副肿瘤抗体,其相关的副肿瘤综合征包括边缘叶脑炎、感觉性神经病、感觉运动性神经病和副肿瘤性小脑变性,然而最常见于小细胞肺癌合并 LEMS,当患者有下肢近端无力,合并口干等自主神经功能症状,且存在一定疲劳性,特别是电生理检查提示 CMAP 低频递减时,需要高度警惕 LEMS,而后续高频重复频率电刺激检查有助于明确诊断,进一步的抗体检测能为肿瘤的发现、后续随访及治疗提供指导价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 葛芳芳、李明霞:文章构思和论文撰写;阮哲、李欢欢、张晓龙:数据整理;常婷、刘煜:电生理及数据资料解读;林宏:研究指导及论文修改

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.03.020.
- [2] 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. DOI: 10.1212/01.wnl.0000281663.81079.24.
- [3] Titulaer MJ, Klooster R, Potman M, et al. SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26): 4260-4267. DOI: 10.1200/jco.2008.20.6169.
- [4] 刘磊, 马秋英, 康雯婷, 等. SOX1 抗体阳性副肿瘤性肌无力综合征及感觉性周围神经病一例[J]. *中华神经科杂志*,

- 2017, 50(9): 683-685. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.09.010.
- Liu L, Ma QY, Kang WT, et al. SOX1 antibody positive paraneoplastic myasthenic syndrome and sensory neuropathy: a case report[J]. Chin J Neurol, 2017, 50(9): 683-685. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.09.010.
- [5] Sabater L, Hofberger R, Boronat A, et al. Antibody repertoire in paraneoplastic cerebellar degeneration and small cell lung cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e60438. DOI: 10.1371/journal.pone.0060438.
- [6] Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies[J]. Lancet Neurol, 2011, 10(12): 1098-1107. DOI: 10.1016/s1474-4422(11)70245-9.
- [7] Oh SJ, Kurokawa K, Claussen GC, et al. Electrophysiological diagnostic criteria of Lambert-Eaton myasthenic syndrome[J]. Muscl Nerve, 2005, 32(4): 515-520. DOI: 10.1002/mus.20389.
- [8] Titulaer MJ, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: tumor versus nontumor forms[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1132: 129-134. DOI: 10.1196/annals.1405.030.
- [9] Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients[J]. Neurology, 2002, 59(11): 1773-1775.
- [10] Wirtz PW, Lang B, Graus F, et al. P/Q-type calcium channel antibodies, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and survival in small cell lung cancer[J]. J Neuroimmunol, 2005, 164(1-2): 161-165. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.04.001.
- [11] Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, et al. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma[J]. Lancet, 1999, 353(9147): 117-118. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)76153-5.
- [12] Maddison P, Lang B. Paraneoplastic neurological autoimmunity and survival in small-cell lung cancer[J]. J Neuroimmunol, 2008, 201-202: 159-162. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.05.024.
- [13] Sanders DB. Lambert-eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment[J]. Ann N Y Acad Sci, 2003, 998: 500-508.
- [14] Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome[J]. Neurology, 1996, 47(3): 678-683.

(收稿日期:2018-06-27)

(本文编辑:郑晴)

·启事·

本刊对来稿中统计学处理的要求

1. 统计学符号:按照 GB 3358.1—2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。常用的有:(1)样本的算术平均数用英文小写 $\bar{x}$ (中位数用英文大写 M);(2)标准差用英文小写 s ;(3)标准误用英文小写 s_x ;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用英文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用英文小写 ν ;(9)概率用英文大写 P 。

2. 研究设计:应交代研究设计的名称和主要做法。如调查设计分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究;实验设计应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等;临床试验设计应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料。使用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;使用统计图时,统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;使用相对数时,分母不宜 <20 ,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;

对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应说明对比组之间的差异具有统计学意义,而不应对对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计学分析方法的具体名称(如成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等)。统计量的具体值应明确给出,如 $t=3.45$ 、 $\chi^2=4.68$ 、 $F=6.79$ 等。 P 值亦应尽可能给出具体值(如 $P=0.0238$)。在使用不等式表示 P 值的情况下,一般选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 3 种表达方式即可满足需要,无需再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间(95%CI)。

中华神经科杂志编辑部