

· 临床研究 ·

抗 amphiphysin 抗体相关副肿瘤神经综合征临床研究

乔雷 关鸿志 任海涛 刘智 姚明 杨英麦
赵燕环 李红芳 彭斌 朱以诚 崔丽英

【摘要】 目的 探讨抗 amphiphysin 抗体相关的副肿瘤神经综合征的临床特征。**方法** 对北京协和医院 2012—2015 年急性或亚急性临床表现怀疑副肿瘤神经综合征患者的血清及脑脊液标本采用蛋白免疫印迹法进行抗 amphiphysin 抗体检测,对其中抗 amphiphysin 抗体阳性患者进行临床观察及随访。**结果** 在 15 000 例患者中检测出抗 amphiphysin 抗体阳性患者 13 例,其中男性 6 例,女性 7 例;平均年龄 54 岁。神经系统表现包括:边缘系统脑炎 4 例,周围神经病 3 例,僵人综合征 2 例,亚急性小脑变性、脑干脑炎合并斜视性眼阵挛、自主神经障碍、肌阵挛各 1 例,4 例合并抗利尿激素异常分泌综合征。发现恶性肿瘤 6 例(6/13):5 例小细胞肺癌,1 例乳腺癌。6 例(6/13)合并其他抗体阳性。所有患者神经系统症状均在肿瘤诊断之前出现,自神经系统症状出现到检出肿瘤时间平均 13.83 周,没有检测到恶性肿瘤的 5 例患者平均随访时间 32.2 个月。7 例接受免疫治疗,5 例神经系统症状改善,1 例治疗前后无变化,1 例复发进展。**结论** 抗 amphiphysin 抗体相关的神经综合征有一个相对广泛的临床疾病谱,最常见的神经系统表现是非僵人综合征,部分患者与肿瘤相关,免疫治疗可能使患者获益。

【关键词】 amphiphysin; 自身抗体; 副肿瘤神经综合征

Paraneoplastic neurological syndromes associated with anti-amphiphysin antibodies Qiao Lei, Guan Hongzhi, Ren Haitao, Liu Zhi, Yao Ming, Yang Yingmai, Zhao Yanhuan, Li Hongfang, Peng Bin, Zhu Yicheng, Cui Liying. Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Guan Hongzhi, Email: guanhz@263.net

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features of paraneoplastic neurological syndromes associated with anti-amphiphysin antibody in Peking Union Medical College Hospital (PUMCH). **Methods** Patients with an acute or subacute neurological presentation that was suspected to be paraneoplastic in PUMCH from 2012 to 2015 were screened for anti-amphiphysin antibody. Samples of serum or cerebrospinal fluid were tested by the immunoblotting. Clinical features of patients with anti-amphiphysin antibody were analyzed. **Results** Anti-amphiphysin antibody was identified in the serum of 13 among 15 000 patients, 6 of which were male and 7 were female, the mean age being 54 years. Neurological manifestations included limbic encephalitis ($n=4$), peripheral neuropathy ($n=3$; 1 sensory, 1 neuropathy and paraproteinaemia, 1 multiple mononeuropathy), stiff-person syndrome (SPS, $n=2$), paraneoplastic cerebellar degeneration ($n=1$), brainstem encephalitis and paraneoplastic opsoclonus-myoclonia ($n=1$), dysautonomia ($n=1$), myoclonus ($n=1$). Four of the 13 patients had additional syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Cancer was detected in 6 patients (6/13), including small-cell lung cancer ($n=5$), and breast cancer ($n=1$). Coexisting autoantibodies were identified in 6 patients (6/13). All the patients with cancer developed neurological symptoms before the diagnosis of cancer. The mean interval from neurological symptom onset to cancer detection overall was 13.83 weeks. The mean follow-up for the 5 patients in whom a malignant neoplasm was not detected was 32.2 months. Seven patients were treated with immunotherapy, including intravenous immunoglobulin (IVIG) and methylprednisolone. Five of these patients had favorable

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.10.006

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医院神经科[乔雷、关鸿志、任海涛、刘智、姚明、杨英麦、赵燕环、李红芳(李红芳现在山东济宁医学院附属医院神经内科)、彭斌、朱以诚、崔丽英];中国医学科学院神经科学中心(崔丽英)

通信作者:关鸿志,Email: guanhz@263.net

responses, 1 patient did not improve after immunotherapy, 1 patient's symptoms were aggravated after short-term remission. **Conclusions** The results suggest that anti-amphiphysin antibody is a rare autoantibody. Despite emphasis on its association with paraneoplastic SPS, its associated spectrum of neurological disorders is much broader. Many patients with anti-amphiphysin antibody developed neurological symptoms instead of SPS and are only partially associated with cancer. Immunotherapy, including IVIG or steroid, would be beneficial.

【Key words】 Amphiphysin; Autoantibodies; Paraneoplastic neurologic syndromes

细胞内突触囊泡蛋白 amphiphysin 于 1992 年由 Lichte 等^[1]发现,该蛋白分布于神经元突触前膜的囊泡,参与去极化过程中神经递质的外分泌与再摄取。1993 年 De Camilli 等^[2]首次报道了血清抗 amphiphysin 抗体阳性的乳腺癌伴有副肿瘤僵人综合征(stiff person syndrome, SPS)的 3 例女性患者。1996 年 Dropcho^[3]报道了 3 例抗 amphiphysin 抗体阳性的小细胞肺癌(small-cell lung cancer, SCLC)伴有副肿瘤脑脊髓炎的患者。以后的病例研究陆续发现抗 amphiphysin 抗体阳性患者可表现为边缘系统脑炎、脑干脑炎、亚急性小脑变性、周围神经病等多种神经综合征^[4-7]。我们总结了近 4 年以来诊治的 13 例抗 amphiphysin 抗体阳性患者的临床特点。

资料和方法

一、研究对象

为 13 例抗 amphiphysin 抗体阳性患者。自 2012—2015 年因临床怀疑副肿瘤综合征而送检我科实验室进行副肿瘤综合征相关抗体检测的患者累计 15 000 例,其中 13 例患者抗 amphiphysin 抗体阳性,占 0.087%。

二、抗 amphiphysin 抗体检测

采用蛋白免疫印迹法(欧蒙医学实验诊断股份公司,德国)检测。检验条上含有重组 amphiphysin 蛋白抗原条带。检验步骤:滴加待检血清和脑脊液,血清按 1:50 稀释,脑脊液为原液,室温孵育 60 min;冲洗;滴加碱性磷酸酶结合的山羊抗人免疫球蛋白抗体,室温孵育 60 min;冲洗;滴加显色底物,室温孵育 10 min;冲洗。阳性判定参照阳性对比和阴性对比条带。还测试了以下经典的副肿瘤和脑炎相关自身抗体,包括抗 Hu、Yo、Ri、Ma2、脑衰反应调节蛋白(CV2/CRMP5)抗体及抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)、富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白(LGI1)、接触蛋白相关蛋白 2(Caspr2)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)、 γ -氨基丁酸-B 受体(GABA_BR)抗体。

三、临床观察、随访与登记

对抗 amphiphysin 抗体阳性患者进行分析,收集其详细的临床资料、实验室检查(血、脑脊液)、神经电生理、影像和 PET 检查结果,采取门诊随访和电话随访了解患者预后。根据 2004 年 Graus 等^[8]发表的副肿瘤神经系统综合征的诊断标准(以下称为 Graus 标准)及改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)评分进行诊断及治疗前后评估。对于在其他科住院患者由神经科专科医生会诊确认。记录相关临床治疗并登记入《脑炎与副肿瘤综合征登记项目》数据库。该项目由北京协和医院医学伦理委员会批准(项目编号 JS-891)。所有患者均签署了其临床资料与标本用于临床研究的知情同意声明。由一名高年资神经科医生进行数据资料的复核。

结 果

一、临床特征

13 例患者中,男性 6 例,女性 7 例,年龄 36~68 岁,平均 54 岁。均为急性或亚急性起病,出现神经系统症状至诊断时间 3~52 周,平均 20.92 周。其中边缘系统脑炎 4 例,周围神经病 3 例,包括亚急性感觉性周围神经病、周围神经病合并异常球蛋白血症和多发单神经病各 1 例,SPS 2 例,亚急性小脑变性、脑干脑炎合并斜视性眼阵挛、自主神经障碍、肌阵挛各 1 例,4 例合并抗利尿激素异常分泌综合征,其中 9 例 mRS 评分 4~5 分,为中重度神经系统功能障碍(表 1)。

二、血清及脑脊液评估

2 例脑脊液抗 amphiphysin 抗体同时显示阳性。6 例(6/13)合并其他自身抗体阳性,其中血清抗 Yo 抗体阳性 4 例,抗 Hu 抗体阳性 2 例,血清和脑脊液抗 GABA_BR 抗体阳性 1 例,1 例血清游离轻链 K/ λ 比值下降(表 1)。

12 例行腰椎穿刺检查,3 例白细胞数轻度增多,3 例脑脊液蛋白升高,2 例细胞学为淋巴细胞为主炎症(表 2)。

三、电生理、影像及 PET 检查

表 1 13 例抗 amphiphsin 抗体阳性副肿瘤神经综合征患者的临床及相关抗体资料

例序	年龄 (岁) /性别	副肿瘤 神经/非神经 综合征	主要症状	肿瘤	起病距 诊断 时间 (周)	抗 amphiphysin 抗体 (血/脑 脊液)	并存抗体 及其他	免疫治疗	治疗前后 mRS 评分 (分)
1	64/男	边缘系统脑炎	意识模糊,认知下降,癫痫	SCLC	9	+	血:GABA _B R,Yo 脑脊液:GABA _B R	IVIG×2 个疗程→甲泼尼龙 1 g 冲击	5→2
2	59/男	脑干脑炎+斜视性眼阵挛	构音不清,复视,共济失调,眼阵挛	SCLC	8	+	未发现	IVIG 2 个疗程→甲泼尼龙静脉输液	5→4→5
3	59/女	亚急性小脑变性	言语不清,共济失调	SCLC	24	+	血:Hu	(-)	4→4
4	61/女	边缘系统脑炎+SIADH	精神症状,癫痫	SCLC	7	+	未发现	(-)	4→4
5	62/男	肌阵挛+SIADH	右侧面部口角不自主抽动	SCLC	10	+	血:Hu	(-)	3→2
6	48/女	僵人综合征	左上肢僵硬,阵发性强直痉挛	乳腺癌	25	+ / +	未发现	IVIG 1 个疗程	4→3
7	43/女	僵人综合征	双上肢、颈肩部僵硬,运动不能	未发现	48	+ / +	未发现	IVIG 1 个疗程	4→4
8	68/男	边缘系统脑炎+SIADH	认知下降,幻觉、癫痫	未发现	33	+	血:Yo(弱阳性)	IVIG 1 个疗程	4→3
9	36/女	边缘系统脑炎	记忆减退	未发现	3	+	未发现	(-)	3→1
10	46/男	感觉性周围神经病	四肢远端麻木	未发现	13	+	血:Yo	(-)	2→0
11	56/女	周围神经病+异常球蛋白血症	四肢远端麻木无力	未发现	15	+	血 K/λ 比值下降	甲泼尼龙静脉输液→强的松口服	4→3
12	43/女	多发单神经病	左手无力	未发现	25	+	血:Yo	甲泼尼龙静脉输液	2→1
13	63/男	自主神经病变+SIADH	排尿困难,体位性低血压	未发现	52	+	未发现	(-)	4→4

注: SCLC: 小细胞肺癌; SIADH: 抗利尿激素分泌异常综合征; (-): 未做; +: 阳性结果; IVIG: 静脉注射免疫球蛋白; mRS: 改良 Rankin 量表

5 例行电生理检查: 2 例 SPS 患者肌电图均表现出静息状态下主动肌与拮抗肌持续放电的典型表现, 3 例为周围神经源性损害。11 例行头颅 MRI 检查, 3 例显示为边缘系统受累(图 1)。7 例行头颅+全身 PET/CT 检查, 5 例提示肿瘤局部高代谢表现,

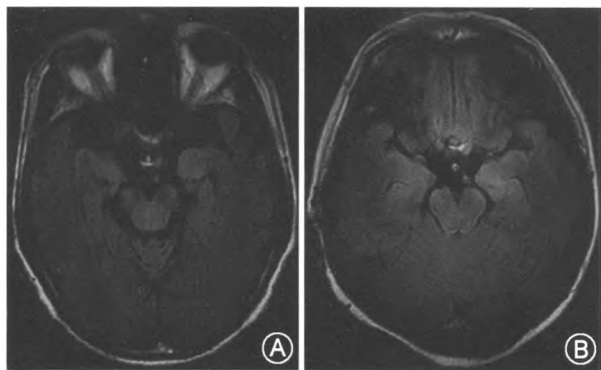


图 1 2 例边缘系统脑炎患者的头颅 MRI 结果(轴位)。A: 例 8 FLAIR 像显示双侧颞叶高信号, 左侧海马萎缩, 杏仁体略大。B: 例 9 FLAIR 像显示双侧颞叶、海马高信号

其余 2 例未发现肿瘤, 仅提示边缘系统代谢增高(表 2)。

四、肿瘤筛查

对 13 例抗 amphiphysin 抗体阳性患者均进行了全面的肿瘤筛查, 发现恶性肿瘤 6 例(6/13), 其中 SCLC 5 例, 乳腺癌 1 例, 均经病理活体组织检查(活检)证实(表 1)。所有患者神经系统症状均在肿瘤发现之前出现, 自出现神经系统症状到检出肿瘤时间 7~25 周, 平均 13.83 周。有 5 例患者是在初次诊治神经系统疾病时发现了恶性肿瘤。6 例肿瘤患者平均年龄 59 岁, 高于非肿瘤患者(平均年龄 51 岁)。5 例 SCLC 患者接受放化疗, 1 例乳腺癌患者接受手术切除; 对 7 例未发现恶性肿瘤的患者进行随访, 5 例随访成功患者病程 24~44 个月, 平均 32.2 个月, 未发现肿瘤迹象, 2 例失访。

五、免疫治疗及转归

7 例患者接受免疫治疗, 包括给予静脉注射免疫球蛋白(IVIG, 400 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 共 5 d)或静脉

表 2 13 例抗 amphiphysin 抗体阳性副肿瘤神经综合征患者辅助检查资料

例序	头颅 MRI	FDG-PET(头颅 + 全身)	脑脊液检查	肌电图 + 神经传导速度
1	正常	右肺上叶, 双颞叶内侧, 右侧丘脑代谢增高	白细胞: $8 \times 10^6/L$, 多核细胞: $4 \times 10^6/L$	未做
2	正常	右上肺及肺门, 脑干代谢增高	细胞学: 淋巴细胞炎症	未做
3	正常	未做	未做	未做
4	正常	左肺门上纵隔结节高代谢。左基底节, 双颞叶内侧高代谢	白细胞: $6 \times 10^6/L$	未做
5	正常	右肺门软组织肿块影, 多发肿大淋巴代谢增高	正常	未做
6	左颞叶内侧肿胀, 长 T_2 异常信号	左乳腺软组织结节, 代谢增高	蛋白: $0.84 g/L$, 细胞学: 淋巴细胞炎症	僵人综合征特征性改变
7	正常	双侧颞叶内侧及壳核不均匀代谢增高	正常	僵人综合征特征性改变
8	左侧海马萎缩, 左侧杏仁核略大	杏仁核、海马代谢增高	正常	正常
9	双侧海马 FLAIR 异常信号	未做	白细胞: $14 \times 10^6/L$, 单核细胞: $13 \times 10^6/L$	未做
10	未做	未做	正常	上下肢周围神经源性损害(感觉纤维)
11	正常	未做	蛋白: $1.28 g/L$	上下肢周围神经源性损害
12	未做	未做	正常	双侧桡神经及正中神经损害
13	正常	未做	蛋白: $0.62 g/L$	肛门括约肌肌电图: 神经源性损害

注: FDG-PET: 脱氧葡萄糖-正电子发射断层扫描

给予甲泼尼龙治疗, 治疗后 5 例 mRS 评分提高, 例 7 治疗前后无变化, 例 2 在进行免疫治疗 2 个月之后神经系统症状复发进展(表 1)。

讨 论

amphiphysin 是一种细胞内突触抗原, 定位于突触前膜末端, 参与囊泡经过胞外分泌神经递质后的内吞过程。在与突触囊泡融合和再摄取过程中, amphiphysin 抗原表位可以暴露于抗体, 抗体的破坏作用使得突触囊泡内吞作用减弱使可循环的泡池减少, 因此减弱突触前 GABA 能神经元抑制作用。amphiphysin 突触囊泡蛋白和 GABA 能神经元的广泛分布导致多种神经系统症状^[9-10]。抗 amphiphysin 抗体的被动转移可以导致动物僵硬、肌肉痉挛和行为改变, 提示抗体的致病性^[10-12]。尸检病理研究显示: 抗 amphiphysin 抗体阳性患者在脑干、脊髓和背根神经节有 CD8 T 淋巴细胞浸润, 提示可能存在体液免疫与细胞免疫机制的共同作用^[9, 13-14]。

根据 Graus 标准^[8]: 抗 amphiphysin 抗体与抗 Hu、Yo、Ri、Ma2、CV2/CRMP5 抗体为特征性肿瘤神经抗体(onconeural antibody), 边缘系统脑炎、亚急性小脑变性、斜视性眼阵挛-肌阵挛等为经典的神经副肿瘤综合征。例 1、2、3、4, 符合(1)有经典的综

合征并且在诊断神经系统综合征 5 年之内出现肿瘤; 例 5、6 符合(3)有非经典的综合征及肿瘤神经抗体(特征性或非特征性), 在诊断神经系统综合征 5 年内出现肿瘤; 例 7、8、9、10、11、12、13 符合(4)未发现肿瘤存在情况下, 神经系统综合征(经典或非经典)合并特异性肿瘤神经抗体, 可诊断为确诊的副肿瘤综合征(表 1)。因此本组抗 amphiphysin 抗体阳性病例均符合确诊标准。以往的研究显示, amphiphysin 自身免疫患者的肿瘤检出率分别为 79% 和 35%^[14-15], 我们的检出率为 6/13, SCLC 是最常见的恶性肿瘤。对于抗 amphiphysin 抗体阳性患者, 应该进行全面的肿瘤筛查, 如果肿瘤阴性, 也应进行长期随访。由于部分抗 amphiphysin 抗体阳性病例经长期随访仍未见肿瘤, 因此也存在非副肿瘤性的抗 amphiphysin 抗体相关神经综合征。

至今有 2 个病例系列研究提示抗 amphiphysin 抗体相关神经系统综合征有多种临床类型, 2005 年 Pittock 等^[14]报道 63 例抗 amphiphysin 抗体阳性患者, 周围神经病共 33 例, SPS 仅为 18 例; 2014 年 Moon 等^[15]报道的 20 例均为非僵人综合征, 其中最多的是边缘系统脑炎 10 例。我们的病例中非僵人综合征是主要临床表现(11 例, 11/13), 其中最多的是边缘系统脑炎 4 例, 其次是周围神经病 3 例。同

一患者的病程可以出现不同定位的多灶性神经系统症状和体征,包括脑干、小脑及边缘系统,而且可以复发进展。在临床确诊方面,影像及脑脊液检查的结果均不特异,因此对于没有其他病因的亚急性起病的神经系统综合征应与抗 amphiphysin 抗体相关疾病鉴别。

一般认为,SPS 是抗 amphiphysin 抗体相关神经综合征特异性表现,非常罕见且多见于女性,常伴发乳腺癌^[2,8]。2008 年 Murinson 和 Guarnaccia^[16]报道 621 个临床疑似 SPS 患者的血清学结果,仅诊断了 11 例抗 amphiphysin 抗体阳性的 SPS,其中 10 例伴发乳腺癌。我们这组病例中仅有 2 例 SPS,均为女性,符合其典型的临床及电生理表现,2 例脑脊液 amphiphysin 抗体也呈现阳性,没有其他自身抗体共存,其中 1 例检出乳腺癌,另 1 例随访至今 2 年仍未发现肿瘤迹象。

研究显示抗 amphiphysin 抗体阳性患者会出现 1 个或多个其他自身抗体,同时伴有抗 Hu 抗体阳性者,高度提示合并 SCLC,女性抗 Yo 抗体阳性会提示卵巢癌和乳腺癌的可能^[3,4,14-15,17-20]。我们的研究中,有 6 例患者(6/13)合并了 1 个或多个自身抗体,其中例 1 为合并抗 GABA_BR 抗体阳性的边缘系统脑炎,抗 GABA_BR 抗体属于神经元表面受体抗体,是自身免疫性边缘系统脑炎的一种致病抗体,该抗体相关的边缘系统脑炎对免疫治疗有较好的反应^[21-22]。

部分抗 amphiphysin 抗体阳性患者对免疫治疗有效,少数没有合并肿瘤的患者可以有较好的恢复,我们有 5 例患者经过免疫治疗 mRS 评分提高。所以无论神经系统症状出现的时间长短,建议进行肿瘤治疗的同时给予免疫治疗,免疫球蛋白和激素是副肿瘤神经综合征最广泛使用的一线免疫治疗药物^[23]。

我们的研究显示,抗 amphiphysin 抗体相关的神经综合征主要表现为边缘系统脑炎、周围神经病和 SPS,部分患者合并 SCLC 与乳腺癌等恶性肿瘤,免疫治疗可能使患者获益。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Lichte B, Veh RW, Meyer HE, et al. Amphiphysin, a novel protein associated with synaptic vesicles[J]. EMBO J, 1992, 11(7): 2521-2530.
- [2] De Camilli P, Thomas A, Cofilin R, et al. The synaptic vesicle-associated protein amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer[J]. J Exp Med, 1993, 178

- (6): 2219-2223. DOI: 10.1084/jem.178.6.2219.
- [3] Dropcho EJ. Anti-amphiphysin antibodies with small-cell lung carcinoma and paraneoplastic encephalomyelitis[J]. Ann Neurol, 1996, 39(5): 659-667. DOI: 10.1002/ana.410390516.
- [4] Antoine JC, Absi L, Honnorat J, et al. Anti-amphiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors[J]. Arch Neurol, 1999, 56(2): 172-177. DOI: 10.1001/archneur.56.2.172.
- [5] Dorrestijn LD, Kappelle AC, Renier WO, et al. Anti-amphiphysin associated limbic encephalitis: a paraneoplastic presentation of small-cell lung carcinoma[J]. J Neurol, 2002, 249(9): 1307-1308. DOI: 10.1007/s00415-002-0677-5.
- [6] Coppens T, Van den Bergh P, Duprez TJ, et al. Paraneoplastic rhombencephalitis and brachial plexopathy in two cases of amphiphysin auto-immunity[J]. Eur Neurol, 2006, 55(2): 80-83. DOI: 10.1159/000092307.
- [7] Perego L, Previtali SC, Nemni R, et al. Autoantibodies to amphiphysin I and amphiphysin II in a patient with sensory-motor neuropathy[J]. Eur Neurol, 2002, 47(4): 196-200. DOI: 10.1159/000057898.
- [8] 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. DOI: 10.1136/jnnp.2003.034447.
- [9] Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing[J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8(7): 380-390. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.99.
- [10] 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. DOI: 10.1093/brain/awq253.
- [11] Geis C, Grünewald B, Weishaupt A, et al. Human IgG directed against amphiphysin induces anxiety behavior in a rat model after intrathecal passive transfer[J]. J Neural Transm, 2012, 119(8): 981-985. DOI: 10.1007/s00702-012-0773-3.
- [12] Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, et al. Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin[J]. Lancet, 2005, 365(9468): 1406-1411. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66376-3.
- [13] Holmøy T, Skorstad G, Røste LS, et al. Stiff person syndrome associated with lower motor neuron disease and infiltration of cytotoxic T cells in the spinal cord[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2009, 111(8): 708-712. DOI: 10.1016/j.clineuro.2009.06.005.
- [14] Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments[J]. Ann Neurol, 2005, 58(1): 96-107. DOI: 10.1002/ana.20529.
- [15] 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. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.07.011.
- [16] Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease[J]. Neurology, 2008, 71(24): 1955-1958. DOI: 10.1212/01.wnl.0000327342.58936.e0.
- [17] 张遥,周立新,支楠,等. 副肿瘤性神经综合征 60 例临床回顾[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 876-881. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.012.
- [18] Pittock SJ, Kryzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome[J]. Ann Neurol, 2004, 56(5): 715-719. DOI: 10.1002/ana.20269.
- [19] 任海涛,赵燕环,关鸿志,等. 抗 Hu 抗体检测在神经系统副肿瘤综合征诊断中的临床意义[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18(5): 332-335. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2011.05.008.

- [20] 关鸿志,任海涛,彭斌,等. 抗 Yo 抗体阳性的副肿瘤性小脑变性六例分析[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(2): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.02.003.
- [21] Boronat A, Sabater L, Saiz A, et al. GABA (B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders[J]. Neurology, 2011, 76(9): 795-800. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820e7b8d.
- [22] Guan HZ, Ren HT, Cui LY. Autoimmune Encephalitis: an Expanding Frontier of Neuroimmunology[J]. Chin Med J, 2016, 129(9): 1122-1127. DOI: 10.4103/0366-6999.180514.
- [23] Viacoz A, Honnorat J. Paraneoplastic neurological syndromes: general treatment overview[J]. Curr Treatment Options Neurol, 2013, 15(2): 150-168. DOI: 10.1007/s11940-013-0220-2.

(收稿日期:2016-04-05)

(本文编辑:汪谋岳)

· 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)卡方检验用希文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希文小写 v ;(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,应说明对比较组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比较组之间具有显著性(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

本刊关于论文发表后撤稿的规定

一、撤稿的目的

纠正论文中的谬误。

二、撤稿的原因

(1)已经证实论文存在较严重的不可信、学术不端(包括捏造数据和篡改数据)或者非主观的错误,以至于该论文所报道的发现和结果不可信。(2)论文存在剽窃问题。(3)论文所报道的研究违反医学伦理规范。(4)重复发表。(5)

在稿件发表流程中存在严重缺陷。(6)其他。

三、撤稿的流程

在保证撤稿声明内容完整、清晰的基础上,编辑部将和所有作者就撤稿声明的内容达成一致,以保证各方的利益。但在无法就撤稿声明的内容与作者达成一致时,如已有充足证据表明必须撤稿,编辑部将尽快刊出撤稿声明。

中华神经科杂志编辑部