

左右半结肠癌生物学特征的差异及常用病理标志的临床意义

胡雪娥^{1,2}, 史丽芸², 孟春玲², 刘超², 王晓艳², 张海军³

1. 东南大学医学院, 江苏 南京 210009;

2. 东南大学附属南京江北人民医院病理科, 江苏 南京 210048;

3. 东南大学附属中大医院肿瘤科, 江苏 南京 210009

摘要: **目的** 比较左右半结肠癌生物学特征的差异,探讨常用病理标志的临床意义。**方法** 回顾性分析中大医院和南京江北人民医院 2014 年 1 月至 2015 年 12 月首诊的 73 例左半结肠癌患者及 67 例右半结肠癌患者的临床资料,并对患者进行为期 1~3 年的随访,截止时间为 2018 年 5 月,分析不同半侧结肠癌患者生物学特征的差异及常用病理标志的临床意义。**结果** 左半结肠癌发病人群以男性(64.38%)为主,右半结肠癌以女性(56.72%)为主($P < 0.05$);而在年龄及家族史方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。左半结肠癌患者血便、大便习惯改变等症状发生率较右半结肠癌高,而腹痛、消瘦+贫血等症状发生率较右半结肠癌低($P < 0.05$, $P < 0.01$),两组患者病史长度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。左半结肠癌以中分化腺癌为主,右半结肠癌以中、低分化腺癌为主;右半结肠黏液型比例及肿瘤最大径 ≥ 5 cm 者比例较左半结肠癌高,溃疡型比例较左半结肠癌低($P < 0.01$, $P < 0.05$),两组肿瘤分期、组织浸润、神经侵犯、脉管内癌栓等方面的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后随访 1~3 年,左、右半结肠癌患者预后不良率分别为 16.44%、11.94% ($P > 0.05$),1 年死亡率分别为 1.37%、1.49% ($P > 0.05$)。常用病理标志中,左、右半结肠癌患者 DNA 错配修复基因蛋白 MLH1、MSH2 及 P53 等免疫组化指标表达程度比较差异明显($P < 0.05$),而两组患者环氧酶(COX)-2、血管内皮生长因子(VEGF)、人表皮生长因子受体(HER)-2、表皮生长因子受体(EGFR)及 Ki-67 等指标阳性表达率比较无统计学意义($P > 0.05$),两组患者均伴有 COX-2、EGFR 较高阳性表达。**结论** 左、右半结肠癌患者在性别、临床症状、病理类型等方面存在差异,均高表达 COX-2、EGFR,左半结肠癌患者 MLH1、MSH2、P53 表达程度显著高于右半结肠癌患者,这对分子标志物指导下的结肠癌精准治疗具有重要意义。

关键词: 结肠癌; 性别; 年龄; 临床分期; 浸润深度; 生物学特征; 病理标志

中图分类号: R 735.3⁺5 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2018)12-1669-05

Differences in biological characteristics of left- and right-sided colon cancers and clinical significance of common pathological markers

HU Xue-e*, SHI Li-yun, MENG Chun-ling, LIU Chao, WANG Xiao-yan, ZHANG Hai-jun

School of Medicine, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China

Corresponding author: ZHANG Hai-jun, E-mail: zhanghaijunseu@163.com

Abstract: Objective To compare the biological characteristics of left- and right-sided colon cancers and explore the clinical significance of commonly used pathological markers. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 73 patients with left-sided colon cancer (group A) and 67 patients with right-sided colon cancer (group B), who were first diagnosed in Zhongda Hospital and Jiangbei People's Hospital from January 2014 to December 2015. The biological characteristics and the clinical significance of common pathological markers were compared between two groups.

Results There was a significant difference in gender between two groups ($P < 0.05$). The majority of patients with left-sided colon cancer were males (64.38%), and the majority of patients with right-sided colon cancer were females (56.72%). There were no significant differences in age and family history (all $P > 0.05$). Compared to patients with right-sided colon cancer, The incidence rates of bloody stool and change of stool habits were higher, while the incidence rates of abdominal pain, emaciation and anemia were less in left-sided colon cancer patients compared to right-sided

colon cancer patients (all $P < 0.05$). There was no significant difference in the length of disease history between two groups ($P > 0.05$). Left-sided colon cancer was mainly composed of moderately differentiated adenocarcinoma, and right-sided colon cancer was mainly composed of moderately and poorly differentiated adenocarcinoma. Compared with left-sided colon cancer, the proportion of mucinous type and tumor's maximum diameter ≥ 5 cm was significantly higher, and the proportion of ulcerative type was lower in right-sided colon cancer (all $P < 0.05$). There were no significant differences in tumor staging, tissue infiltration, nerve invasion, intravascular cancer thrombus between two groups (all $P > 0.05$). During 1 to 3 years postoperative follow-up, the poor prognosis rates of patients with left-sided and right-sided colon cancers were 16.44% and 11.94% respectively ($P > 0.05$), and 1-year mortality rates were 1.37% and 1.49%, respectively ($P > 0.05$). There were significant differences in expression levels of immunohistochemical markers such as MutL-homo-logue1 (MLH1), MSH2 and P53 between two groups (all $P < 0.05$), but no differences in the positive levels of cyclooxygenase (COX-2), vascular endothelial growth factor (VEGF), human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2), estimated glomerular filtration rate (EGFR), Ki-67, etc. (all $P > 0.05$). All patients were accompanied by high expressions of COX-2 and EGFR. **Conclusions** There are significant differences in gender, clinical symptoms and pathological types between left- and right-sided colon cancer patients, and all patients are associated with high expressions of COX-2 and EGFR. The expression levels of MLH1, MSH2 and P53 in left-sided colon cancer are significantly higher than those in right-sided colon cancer, which is of great significance for the precise treatment of colon cancer guided by molecular markers.

Key words: Colon cancer; Gender; Age; Clinical staging; Infiltration depth; Biological characteristics; Pathological markers

结肠癌的发生、发展是一个多因素参与、多基因改变、多层次反应及多阶段发生的动态演变过程^[1-4]。美国 Bufill 等学者于 1990 年首次系统地阐述了左、右半结肠癌的差异,随着近年来分子生物学、肿瘤免疫学、分子遗传学等相关学科的迅速发展,更多的研究结果也都进一步证明了这一观点^[5-6]。2017 年美国国家综合癌症网络 (NCCN) 出版的结肠癌临床实践指南 (第一版) 中首次将结肠肿瘤原发部位纳入转移性结直肠癌 (mCRC) 一线靶向药物治疗的选择参考依据,这也表明结肠肿瘤原发部位的不同将对靶向药物疗效具有重要影响^[7]。因此研究左、右半结肠癌生物学特征的差异及其常用病理学标志对提高临床诊断及治疗水平具有重要意义,本研究通过回顾分析结肠癌患者相关临床病理资料,以期为临床精准诊治结肠癌提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析中大医院和南京江北人民医院 2014 年 1 月到 2015 年 12 月首诊的 73 例左半结肠癌患者及 67 例右半结肠癌患者的临床资料。入组标准:(1)原发的结肠癌患者;(2)经手术根治治疗;(3)有完整的临床及病理资料。排除标准:(1)非原发肿瘤的患者;(2)临床或病理资料不完整;(3)行新辅助治疗;(4)原位癌 (高级别上皮内瘤变)。本研究经伦理委员会审查通过。

1.2 方法 收集患者的一般情况、临床表现、实验室检查及病理检查结果等资料。通过电话、查阅住院病

历及门诊资料等方式进行随访,时间为 1~3 年。随访截止时间为 2018 年 5 月。

1.3 分析指标 (1)对患者基本情况分布进行分析:性别、年龄分布及家族史等。(2)对临床病史进行分析:首发症状(腹痛、腹部包块、肠梗阻、血便、消瘦及乏力)、症状出现到就诊时间。(3)对病理特征进行分析:病理类型、肿瘤大小、肿瘤形状、环周切缘、黏液成分、组织浸润情况、淋巴结转移情况、脉管内癌栓、癌组织的神经侵犯、TNM 分期。(4)对 140 例免疫组化检测的左、右半结肠癌患者(其中左半结肠癌患者 73 例,右半结肠癌患者 67 例)血管内皮生长因子(VEGF)、环氧合酶(COX)-2、表皮生长因子受体(EGFR)、人表皮生长因子受体(HER)-2、P53、DNA 错配修复基因蛋白(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)及 Ki-67 等免疫组化指标阳性表达水平进行分析,探讨其在左、右半结肠癌中的临床意义。免疫组化检测采取全自动免疫组化方法进行,阳性对照为经荧光原位杂交技术验证的结肠癌标本,阴性对照为正常结肠组织标本,采用全自动免疫组化系统及其相应试剂进行检测。(5)对患者预后及生存情况进行分析。

1.4 统计学方法 数据处理选择 SPSS 11.5 软件包进行。用 $\bar{x} \pm s$ 来表示计量资料,对计量资料进行两独立样本 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用四格表 χ^2 检验及其校正或 $R \times C$ 表 χ^2 检验进行比较;采用秩和检验进行等级资料的比较, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 左、右半结肠癌患者的一般情况 左、右半结肠癌患者性别比较差异明显,左半结肠癌以男性为主,右半结肠癌以女性为主($P < 0.05$);而年龄及家族史方面无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 左、右半结肠癌患者的首发临床症状及病史长度 左、右半结肠癌患者首发临床症状差异明显,左半结肠癌患者大便习惯改变发生率较右半结肠癌高($P = 0.0322$),而腹痛,消瘦 + 贫血发生率较右半结肠癌低($P = 0.0046, P = 0.0002$),两组患者病史长度比较差异无统计学意义($P = 0.2920$)。见表 2。

2.3 左、右半结肠癌患者的术后病理特征 左半结肠癌以中分化腺癌为主,右半结肠癌以中、低分化腺癌为主;右半结肠黏液型发生率及肿瘤最大径 ≥ 5 cm 发生率较左半结肠癌高,溃疡型发生率较左半结肠癌低($P < 0.01, P < 0.05$),两组肿瘤分期、组织浸润、神经侵犯、脉管内癌栓等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 患者预后及生存情况 术后随访 1~3 年显示,左半结肠癌患者预后不良 12 例(16.44%):多发转移 5 例,肝转移 2 例,肺转移、肝脓肿及吻合口炎各 1 例,肝转移伴左半结肠癌复发及肠梗阻死亡各 1 例,其他患者预后良好;1 年死亡 1 例(1.37%)。右半结肠癌患者预后不良 8 例(11.94%):多发转移 3 例(其中 1 例肝、骨转移患者死亡),肝转移 2 例,伴胃癌、胃腺瘤及肠梗阻患者各 1 例,其他患者预后良好;1 年死亡 1 例(1.49%)。两组患者预后不良率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.5811, P = 0.4474$)。

2.5 左、右半结肠癌患者常用病理标志免疫组化指标阳性表达水平 左、右半结肠癌患者 MLH1、MSH2、P53 等免疫组化指标阳性表达程度比较差异

表 2 左、右半结肠癌患者首发临床症状及病史长度的比较 例(%)

项目	左半结肠癌 (n = 73)	右半结肠癌 (n = 67)	χ^2 值	P 值
首发临床症状				
腹痛	20(27.40)	34(50.75)	8.0384	0.0046
血便	27(36.99)	8(11.94)	11.6881	0.0006
腹痛 + 血便	5(6.85)	5(7.46)	0.8400	0.8511
腹部包块	3(4.11)	4(5.97)	0.0110	0.9073
肠梗阻	5(6.85)	0	2.9811	0.0844
消瘦、贫血	0	12(17.91)	14.3004	0.0002
大便习惯改变	13(17.80)	4(5.97)	4.5892	0.0322
病史长度				
< 1 个月	26(35.62)	31(46.27)		
1~3 个月	24(32.88)	22(32.84)	2.4621	0.2920
> 3 个月	23(31.50)	14(20.89)		

表 3 左、右半结肠癌患者术后病理特征的比较 例(%)

病理情况	左半结肠癌 (n = 73)	右半结肠癌 (n = 67)	χ^2/u 值	P 值
病理类型				
高分化腺癌	3(4.10)	1(1.50)		
中分化腺癌	64(87.68)	50(74.62)	7.0205	0.0299
低分化腺癌	6(8.22)	16(23.88)		
黏液成分				
有	22(30.14)	8(11.94)	6.8706	0.0088
无	51(69.86)	59(88.06)		
肿瘤最大径(cm)				
< 5	39(53.42)	19(28.36)		
≥ 5	34(46.58)	48(71.64)	9.0463	0.0026
大体形态				
溃疡型	63(86.30)	48(71.64)		
隆起型	10(13.70)	19(28.36)	4.5714	0.0325
N 分期				
N0	37(50.68)	35(52.24)		
N1	21(28.77)	19(28.36)	0.0413	0.9795
N2	15(20.55)	13(19.40)		
M 分期				
M0	68(93.15)	66(98.51)		
M1	5(6.85)	1(1.49)	1.3100	0.2520
浸润深度				
T1	3(4.11)	0		
T2	5(6.85)	6(8.96)		
T3	60(82.19)	58(86.57)	3.3739	0.3375
T4	5(6.85)	3(4.47)		
神经侵犯				
有	14(19.18)	16(23.88)		
无	59(80.82)	51(76.12)	0.4589	0.4982
脉管内癌栓				
有	21(28.77)	22(32.84)		
无	52(71.23)	45(67.16)	0.2718	0.6021
TNM 分期				
I	9(12.33)	5(7.46)		
II	29(39.73)	30(44.78)		
III	32(43.84)	30(44.78)	1.1693	0.7604
IV	3(4.10)	2(2.98)		

表 1 左、右半结肠癌患者一般情况资料的比较 例(%)

一般情况	左半结肠癌 (n = 73)	右半结肠癌 (n = 67)	χ^2 值	P 值
性别				
男	47(64.38)	29(43.28)		
女	26(35.62)	38(56.72)	6.2675	0.0123
年龄(岁)				
< 50	8(10.96)	2(2.99)		
50~59	8(10.96)	11(16.41)		
60~69	15(20.55)	22(32.84)	8.0018	0.0915
70~79	27(36.98)	16(23.88)		
≥ 80	15(20.55)	16(23.88)		
家族史				
有	2(2.74)	1(1.49)		
无	71(97.26)	66(98.51)	0.2591	0.6107

明显($P < 0.05$),而 COX-2、VEGF、Her-2、EGFR、Ki-67 等免疫组化指标阳性表达程度比较无统计学意义

($P > 0.05$),同时两组患者均伴有 COX-2、EGFR 较高表达。见表 4。

表 4 常用病理标志在左、右半结肠癌中的表达情况比较 例(%)

指标	左半结肠癌($n=73$)				右半结肠癌($n=67$)				u 值, P 值
	-	+	++	+++	-	+	++	+++	
MLH1	4(5.48)	55(75.34)	4(5.48)	10(13.70)	17(25.37)	37(58.73)	7(10.45)	6(8.95)	2.0334,0.0420
MSH2	1(1.37)	51(69.86)	14(19.18)	7(9.59)	10(14.93)	45(67.16)	8(11.94)	4(5.97)	2.5327,0.0113
COX-2	3(4.11)	16(21.92)	23(31.51)	31(42.46)	1(1.49)	14(20.90)	28(41.79)	24(35.82)	0.2488,0.8035
VEGF	39(53.42)	27(36.99)	6(8.22)	1(1.37)	32(47.76)	27(40.30)	6(8.96)	2(2.98)	0.7177,0.4729
Her-2	30(41.10)	26(35.62)	15(20.55)	2(2.73)	31(46.27)	14(20.90)	21(31.34)	1(1.49)	0.1203,0.9043
EGFR	9(12.33)	26(35.61)	28(38.36)	10(13.70)	5(7.46)	25(37.31)	29(43.29)	8(11.94)	0.4088,0.6827
P53	15(20.55)	16(21.92)	15(20.55)	27(36.98)	24(35.82)	20(29.85)	7(10.45)	16(23.88)	2.5281,0.0115
Ki-67	2(2.74)	21(28.77)	32(43.83)	18(24.66)	2(2.99)	16(23.88)	39(58.21)	10(14.92)	0.3748,0.7078

3 讨论

基于不同的胚胎起源,结肠癌分为左半结肠癌及右半结肠癌两种,其中左半结肠包括乙状结肠和降结肠,右半结肠包括横结肠、升结肠及回盲部。此外,左右半结肠癌在组织学、解剖学结构及供血来源等方面均存在差异,因此左、右半结肠癌在临床病理学及生物学特征方面均存在一定差异^[8-10]。本研究显示,右半结肠癌多发于女性,而左半结肠癌发病以男性为主。推测可能与女性机体中雌激素可影响胆固醇的代谢水平,进而对机体胆汁酸的代谢产生影响,随着年龄的增加,机体雌激素水平降低,胆汁酸的次级代谢产物在女性患者中随之增加,导致机体右半结肠更易受到致癌因子的刺激作用,因此右半结肠癌的发病率更高。而男性患者左半结肠癌的发病多与超重、吸烟及饮酒等不良生活习惯相关^[11-12]。结肠癌发病通常较为隐匿,进展期患者可出现排便习惯的变化、黑便、血便、腹部肿块、腹痛、乏力及消瘦等表现^[13]。统计表明,左右半结肠癌患者首发临床症状存在一定差异,本研究也发现,左半结肠癌患者以血便、大便习惯改变等首发临床症状多见,右半结肠癌患者以腹痛、消瘦+贫血等症状多见,这与 Meguid 等^[14]的观点一致。由此可见,右半结肠癌患者首发临床症状相对隐匿,发现时多已发展为晚期,这可能也是右半结肠癌恶性程度较高的原因之一。除上述特征外,左右半结肠癌在生物学特征方面的差异越来越受到学界关注。Bufile 认为左右半结肠癌遵循的生物学路线不同,因此左右半结肠癌胚胎学发育存在差异,这也是左右半结肠癌基因突变及分子生物学模式不同的重要原因之一^[15]。

本研究表明,左右半结肠癌患者均伴有 COX-2、EGFR 较高表达,COX2 是诱导基因产物,通过激素、细胞分裂素及生长因子等参与机体的炎症反应。研究表明,COX-2 通过促进前列腺素 E_2 、 I_2 及 VEGF 等

水平升高,促进肿瘤细胞的增殖及其新生血管的形成,提高肿瘤细胞的侵袭性^[16]。EGFR 是一种受体酪氨酸激酶,与其配体结合后可激活细胞内 3 条主要信号转导通路,介导细胞增殖、分化、侵袭、迁移及损伤修复等过程,同时 EGFR 的异常活化也与肿瘤细胞的浸润、转移及血管的形成等密切相关。有研究认为,EGFR 通路和 COX-2 通路间存在诱导活化关系,二者可形成正反馈环,刺激癌症的进一步发展^[17]。此外,在本研究中,左半结肠癌患者 P53 表达水平高于右半结肠癌患者,P53 是机体重要的肿瘤抑制因子之一,可应答于细胞内、外多种信号的刺激,通过抑制细胞生长、诱导凋亡及促进 DNA 的损伤修复等抑制肿瘤的发生、发展,本研究提示左半结肠癌 P53 表达水平高于右半结肠癌是其恶性程度较低、预后相对良好的原因之一。MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 等均为判断微卫星不稳定的 DNA 错配修复(MMR)相关基因编码蛋白,MSH2、MSH6 编码的蛋白形成的二聚体可对错配的碱基进行初步识别并及时启动机体 DNA 修复程序,进而在 ATP 的驱动作用下可发生构象变化,并与 PMS2 和 MLH1 形成的二聚体结合,使更多的蛋白质参与 DNA 的修复,MMR 系统功能缺陷时将导致部分 DNA 重复序列被删除或错误插入,导致细胞癌基因的突变,即微卫星不稳定性(MSI)。有研究表明,MSI 阳性率与肠癌的发展、预后、疗效及遗传等均有相关性,且与右半结肠癌的发生关系更密切。本研究对 42 例左半结肠癌患者及 30 例右半结肠癌患者行 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 免疫组化检测,显示左、右半结肠癌 MSI 阳性率分别为 21.43%、30.00%,也表明右半结肠癌患者 MSI 阳性率更高^[18]。

综上所述,左、右半结肠癌患者性别、年龄、首发临床症状、病理类型、黏液成分、肿瘤最大径及大体形态等方面差异明显,左半结肠癌患者 MLH1、MSH2、P53 表达程度相对较高,而结肠癌患者均伴有 COX-

2、EGFR 较高表达,二者之间的差异在提高癌症诊断水平、明确分子治疗靶点等方面具有重要意义。

参考文献

- [1] 徐建明. 从左右半结肠癌的生物学差异谈结直肠癌[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(5): 397-400.
- [2] 龚承先, 黄景荣, 黄智铭, 等. 左右半大肠癌临床病理特征的不同[J]. 中国临床实用医学, 2015, 6(2): 60-61.
- [3] 姚婷婷, 郝吉庆. 398 例左、右半结肠癌患者的临床特点及生存分析[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(13): 2068-2072.
- [4] Hong S, Jiao Y, Huang Q, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(21): 6470-6478.
- [5] 韦金磊, 张森. 来自 SEER 数据库的左右半结肠癌临床病理特点及生存分析[J]. 结直肠肛门外科, 2017, 23(6): 709-715.
- [6] 黄兴, 黄忠诚. 左右半结肠癌临床病理对比研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2017, 32(6): 529-532.
- [7] Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, et al. Mortality by stage for right-versus-left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results-Medicare data [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(33): 4401-4409.
- [8] Hansen IO, Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer—a systematic review [J]. Dan Med J, 2012, 59(6): A4444.
- [9] 王曼华, 张玉华. 左、右半结肠癌临床病理特点分析[J]. 河南医学研究, 2017, 26(21): 3879-3880.

- [10] 程杰, 史春桃, 陈超波, 等. Oct4 蛋白在左右半结肠癌中表达的比较及预后分析[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(18): 909-914.
- [11] Moritani K, Hasegawa H, Okabayashi K, et al. Difference in the recurrence rate between right-and left-sided colon cancer: a 17-year experience at a single institution [J]. Surg Today, 2014, 44(9): 1685-1691.
- [12] 刘传玲, 张晓东. 左右半结肠癌的差异及临床治疗理念[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(18): 787-791.
- [13] 邢炜, 付静, 刘潜, 等. 左右半结肠癌临床病理及微卫星不稳定性差异观察[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(7): 971-974.
- [14] Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, et al. Is there a difference in survival between right-versus left-sided colon cancers [J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(9): 2388-2394.
- [15] 黎焕君, 贾筠, 刘琦, 等. 不同病理类型的左右半结肠癌预后分析[J]. 安徽医学, 2017, 38(5): 605-608.
- [16] Benedix F, Kube R, Meyer F, et al. Comparison of 17,641 patients with right-and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival [J]. Dis Colon Rectum, 2010, 53(1): 57-64.
- [17] 王晰程, 韦青, 沈琳. 左、右半结肠癌的药物治现状况及展望[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(1): 59-64.
- [18] Hussain M, Waqas O, Hassan U, et al. Right-Sided and left-sided colon cancers are two distinct disease entities: an analysis of 200 cases in Pakistan [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(5): 2545-2548.

收稿日期: 2018-08-06 编辑: 王国品

(上接第 1668 页)

参考文献

- [1] Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 70(1): 50-55.
- [2] Shahrzaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84(5): 576-583.
- [3] Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, et al. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far [J]. J Immunol Res, 2015, 2015: 979167.
- [4] Kak M, Nanda R, Ramsdale EE, et al. Treatment of leptomeningeal carcinomatosis: Current challenges and future opportunities. [J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(4): 632-637.
- [5] Mattei PL, Beachkofsky TM, Gilson RT, et al. Syphilis: a reemerging infection [J]. Am Fam Physician, 2012, 86(5): 433-440.
- [6] Kim TE, Lee EJ, Young JB, et al. Wernicke encephalopathy and ethanol-related syndromes [J]. Semin Ultrasound CT MR, 2014, 35(2): 85-96.
- [7] Greco D, Gambina F, Maggio F. Ophthalmoplegia in diabetes melli-

- tus: a retrospective study [J]. Acta Diabetol, 2009, 46(1): 23-26.
- [8] Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 74(1): 9-20.
- [9] Pashapour A, Mohammadian R, Salehpour F, et al. Long-term endovascular treatment outcome of 46 patients with cavernous sinus dural arteriovenous fistulas presenting with ophthalmic symptoms: a non-controlled trial with clinical and angiographic follow-up [J]. Neuro-radiol J, 2014, 27(4): 461-470.
- [10] Ambrosetto P, Nicolini F, Zoli M, et al. Ophthalmoplegic migraine: from questions to answers [J]. Cephalalgia, 2014, 34(11): 914-919.
- [11] Curone M, Tullo V, Proietti-Cecchini A, et al. Painful ophthalmoplegia: a retrospective study of 23 cases [J]. Neurol Sci, 2009, 30 Suppl 1: S133-S135.
- [12] Respondek G, Höglinger GU. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 22 Suppl 1: S34-S36.

收稿日期: 2018-08-20 修回日期: 2018-09-18 编辑: 石嘉莹