

癌症相关性视网膜病变的临床特征

李蕙 杨丽珠 邹绚 孙子系 睢瑞芳

100730 北京, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科

通信作者: 睢瑞芳, Email: hrfsui@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.10.011

【摘要】 **目的** 分析总结癌症相关性视网膜病变(CAR)患者眼部临床特征。**方法** 对2012年1月至2017年3月北京协和医院确诊的10例CAR患者的临床资料进行回顾性分析,患者均行详细眼部检查,包括症状的记录、间接检眼镜检查、光相干断层扫描(OCT)、全视野视网膜电图(ffERG)、视野及自发荧光(AF)检查。**结果** 10例患者均经手术及病理诊断证实为癌症/肿瘤,其中胸腺瘤3例、肺癌3例及甲状腺癌、上颌窦肿瘤、鼻咽癌和直肠癌各1例。患者表现为双眼急性或亚急性进行性视力下降,3例伴夜盲。最佳矫正视力(BCVA) <0.1 者3眼,BCVA $\geq 0.1 \sim <0.5$ 者7眼, ≥ 0.5 者10眼。OCT检查提示,6例患者黄斑区正常,但周边椭圆体带消失,RPE层变薄;4例患者黄斑区全层变薄。8例患者ffERG显示所有反应波形均中度到重度降低,峰时延长,2例表现为负波型。视野特征为环形或弓形缺损。眼底AF表现为仅中周部点状低、高荧光或黄斑区不规则低荧光区合并中周部散在低荧光。**结论** CAR可呈现多种临床和眼底表现。视力下降伴或不伴夜盲、视野缺损及ffERG异常是CAR的共同特征。

【关键词】 癌症相关性视网膜病变; 免疫性视网膜病变; 临床特征

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程经费项目(2016-12M-1-002)

Clinical features of cancer-associated retinopathy Li Hui, Yang Lizhu, Zou Xuan, Sun Zixi, Sui Ruifang

Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Sui Ruifang, Email: hrfsui@163.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical features of cancer-associated retinopathy (CAR). **Methods** The clinical data of 10 patients who diagnosed as CAR during 5 years were retrospectively analyzed. All patients underwent detailed ocular examinations, including electroretinogram (ERG), optical coherence tomography (OCT), visual field (VF) and autofluorescence (AF). **Results** The primary malignancy was lung carcinoma in 3 patients, thymoma in 3 patients, thyroid carcinoma in 1 patients, maxillary sinus tumor in 1 patients, nasopharyngeal carcinoma in 1 patients and rectal cancer in 1 patients. All patients complained progressive visual reducing. Three patients manifested night blindness. The best corrected visual acuity (BCVA) <0.1 was in three eyes, $\leq 0.1 \sim <0.5$ in seven eyes, and ≥ 0.5 in ten eyes. Patients showed normal fundi or mild abnormality. OCT images showed disorganization and/or loss of the ellipsoid zone in the macular area in 4 patients, and other six patients had only central foveal ellipsoid zone preserved. Eight patients had moderately or severely reduced ffERG, and 2 patients demonstrated electro-negative ERG. Five patients revealed peripheral visual defect. AF images were from normal to low or high AF patches in the posterior pole and mid-peripheral retina. **Conclusions** The clinical manifestations of CAR are varied as common characteristics of progressive visual decrease with or without night blindness, visual field defect and abnormal ffERG recording.

【Key words】 Cancer-associated retinopathy; Immune retinopathy; Clinical features

Fund program: CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS 2016-12M-1-002)

癌症相关性视网膜病变(cancer-associated retinopathy, CAR)是指非眼部原发肿瘤的占位压迫或

肿瘤转移所致的一种与肿瘤相关的视网膜变性疾病,为机体癌症的远部效应。CAR与黑色素瘤相关性视

网膜病变及双侧弥漫性葡萄膜黑色素细胞增生症 (bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation, BDUMP) 共称为副肿瘤性视网膜病变。Sawyer 等^[1]于 1976 年首次观察到 3 例肺癌患者出现视力下降及视网膜变性。1983 年, Keltner 等^[2]发现了自身抗体的存在, 之后国外学者相关 CAR 的报道日益增加。但中国相关研究不多。大多数医师会把患者的眼部异常归为化学疗法不良反应或者是白内障或黄斑变性; 甚至误诊为无色素性视网膜色素变性等。目前中国仅有 1 篇副肿瘤性视网膜视神经病变的论著 (其中 CAR 3 例, BDUMP 2 例) 和 CAR 的病例报告^[3-4]。本研究中对 10 例确诊为 CAR 的患者进行了系统的临床检查, 并观察了其临床特征, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性系列病例分析方法, 收集 2012 年 1 月至 2017 年 3 月北京协和医院确诊的 10 例 CAR 患者的临床资料, 其中男 3 例, 女 7 例; 年龄为 35 ~ 65 岁, 中位数年龄为 52 岁。纳入标准: (1) 所有患者均已行外科手术及病理检查确诊为癌症病变; (2) 能完成 2 个月 ~ 3 年的随诊; (3) 视力进行性降低; (4) 视野缺损; (5) 全视野视网膜电图 (full field electroretinogram, ffERG) 异常。10 例 CAR 患者中肺癌 3 例, 胸腺瘤 3 例 (合并甲状腺癌 1 例, 合并肺软骨型错构瘤 1 例), 甲状腺癌 1 例, 直肠癌 1 例, 鼻咽癌 1 例, 上颌窦原始神经外胚层肿瘤 1 例。

1.2 方法

1.2.1 常规眼科检查 所有患者均详细询问并记录病史和家族史, 使用裂隙灯显微镜检查眼前节, 扩瞳后使用间接检眼镜检查眼底情况。

1.2.2 ffERG 检查 使用 ROLAND 的 RETIport 视觉电生理仪 (RETI-Scan 21, 德国高视远望公司) 记录 ffERG 结果, 刺激器为全视野 Q450 LED Ganzfeld 刺激器, 刺激条件及检查过程按照 2015 年国际临床视觉电生理学会 ISCEV 标准^[5]的要求完成。

1.2.3 光相干断层扫描检查黄斑区视网膜情况 对所有患眼后极部视网膜进行光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查 (3D-OCT-1000, 日本 Topcon 公司), 患者前房周边深度 >1/2 角膜厚度时, 扩瞳扫描黄斑区; 如前房周边深度 <1/4 角膜厚度时, 不扩瞳扫描黄斑区。

1.2.4 视野检查 采用瑞士产装配 Goldmann 扩展动态视野检查模块的 Octopus101 型全自动视野计测定

(瑞士 Haag-Streit 公司), 应用 tG2 程序和 LVC 程序检查中心 30° 范围视野。所有患者均行矫正屈光不正后开始检查。矫正视力 >0.1 的患者使用 TOP 程序, 矫正视力 <0.1 的患者使用 LVC 程序。

1.2.5 患眼自发荧光检查 采用 Heidelberg 视网膜血管造影仪 (Spectralis HRA+OCT 激光眼科诊断仪, 德国海德堡公司) 行自发荧光 (autofluorescence, AF) 检查。使用激发光波长为 488 nm 的氩激光对 5 例可以扩瞳且配合的患者行 AF 检查, 均获得清晰的眼底 AF 图像。

2 结果

2.1 患者临床表现

CAR 患者主要症状包括在确诊为癌症前后出现双眼视力降低、视野缺损、闪光感、伴或不伴夜盲。本组病例中, 3 例患者出现闪光感和不明原因的双眼视力降低, 首诊于眼科, 高度怀疑 CAR, 经全身详细检查后发现患有恶性肿瘤, 这 3 例患者眼部症状出现在肿瘤确诊前 2 ~ 12 个月; 7 例患者确诊为癌症后, 从 1 周 ~ 25 个月, 患者出现双眼视力下降或视野缺损等眼部症状, 3 例伴夜盲。就诊时最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) <0.1 者 3 眼, BCVA ≥ 0.1 且 <0.5 者 7 眼, ≥0.5 者 10 眼。

2.2 眼部检查体征

所有患者眼前节均未见异常。9 例患者双眼底大致正常, 1 例患者双眼后极部遍布黄白色不规则颗粒。4 例患者视野表现为环状暗点, 其余表现为周边弓形缺损。6 例患者 OCT 检查表现为黄斑区大致正常, 而周边椭圆体带消失; 4 例患者黄斑区全层变薄, 椭圆体带消失。3 例患者 AF 表现黄斑区正常中周部点状低或高荧光; 2 例患者为黄斑区不规则形状低荧光区且中周部可见散在的高荧光点及少量低荧光斑点。8 例患者全视野 ERG 国际标准 6 项反应为各波形中度或重度降低; 2 例为负波型。其中病例 1 患者 (图 1, 表 1) 双眼视力下降伴夜盲 5 月, OCT 显示双眼黄斑区结构正常, 外院诊断为无色素性视网膜病变, 在北京协和医院检查全视野 ERG 检查结果为负波型, 视杆反应记录不到, 视锥反应轻度降低, a 波表现为宽基底形状, 左眼较右眼降低更明显。全身检查后发现肺部占位病变, 手术切除后诊断为小细胞肺癌。手术后双眼视力稳定, 未进一步下降。病例 2 患者 (图 2, 表 1) 发现胸腺瘤行手术治疗, 手术后半年发现甲状腺癌, 再次行手术治疗, 之后行规律化学疗法治疗, 在第五次化学疗法治疗时开始出现双眼视力下降, 认为视力降低是

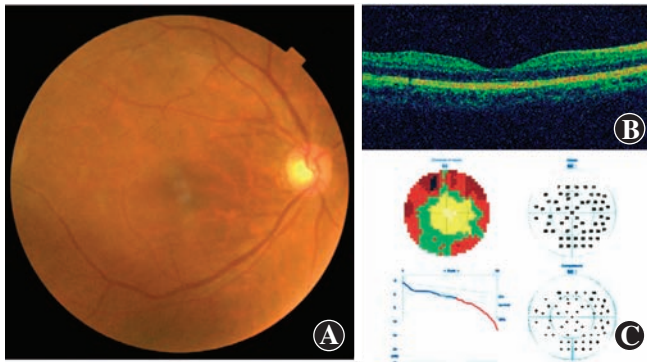


图 1 例 1 患者眼部表现 A: 彩色眼底照相可见右眼眼底大致正常, 动脉较细 B: OCT 检查可见黄斑区结构大致正常, IS/OS 不连续 C: 视野检查显示右眼周边弓形缺损 D: 双眼全视野 ERG 可见视杆反应未记录到波形, 混合反应为负波型, OPs 组波数目减少, 振幅降低, 视锥反应降低, 30 Hz 闪烁光反应降低 OPs: 振荡电位

化学疗法药物的不良反应。北京协和医院 OCT 检查显示为双眼除黄斑区外全层变薄。荧光素眼底血管造影检查未发现异常荧光素渗漏。ffERG 检查显示双眼各反应均中度降低。AF 显示黄斑区呈“牛眼样”改变, 中心及周边为低荧光, 中间环为高荧光。病例 8 (图 3, 表 1) 双眼进行性视力下降伴视野缩小 1 年, 在外院诊断为左眼黄斑前膜、双眼葡萄膜炎。给予全身及局部糖皮质激素及免疫抑制剂等治疗, 曾玻璃体内注射曲安奈德 1 次, 之后疑诊为无色素性视网膜色素变性, ffERG 示右眼为各项波形记录不到, 左眼为各项重度降低, 行遗传性视网膜病变基因检测, 未见相关致病基因。于北京协和医院就诊时视力右眼手动, 左眼 0.4, 眼底视盘界清、色淡, 黄斑区正常, 中周部少许斑驳样色素改变。OCT 示双眼视网膜全层变薄。AF 显示为中周部为点片状低荧光。综合患者临床表现及各项相关检查, 诊断为 CAR。建议患者行全身检查, 胸部 CT 检查发现胸腺瘤及肺部软骨型错构瘤。

2.3 治疗结果

3 例发现肿瘤前出现眼部症状的患者在手术切除肿瘤后视力无明显降低, 眼部未进一步治疗; 其他 7 例患者因对糖皮质激素治疗有疑虑, 在充分交待病情后

未接受糖皮质激素治疗。

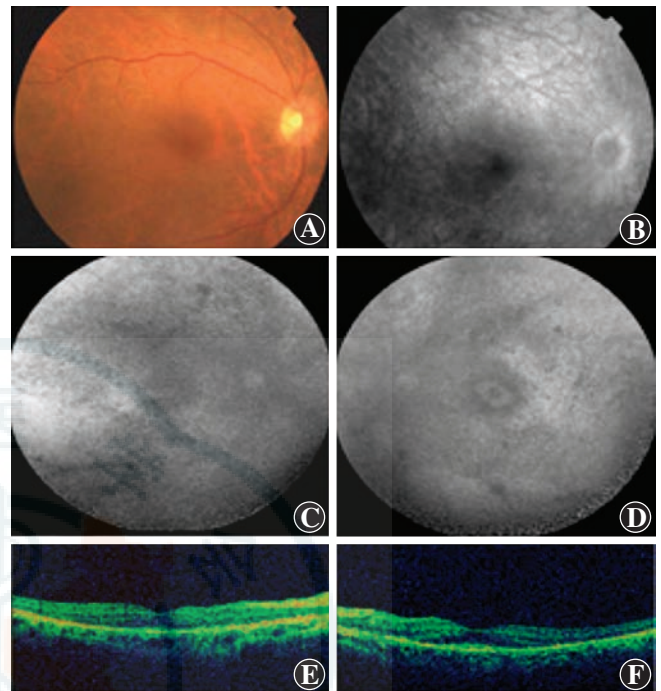


图 2 例 2 患者的眼部表现 A: 右眼彩色眼底照相可见视网膜形态大致正常 B: 右眼 FFA 晚期显示弥漫性斑驳状透见荧光 C: 右眼 AF 图像显示广泛的中周部及黄斑区低荧光 D: 左眼 AF 图像显示广泛的中周部低荧光, 黄斑区环状正常荧光, 较右眼病变较轻 E: 患者右眼 OCT 图像示视网膜外层广泛受累 F: 患者左眼 OCT 图像可见中周部视网膜外层变薄, 中心凹区尚可分辨各层结构, 病变较轻, 与 AF 图像相对应 G: 患者双眼 ffERG 检查显示较正常人各项反应均中度降低 OPs: 振荡电位

3 讨论

CRA 的临床表现以双眼无痛性、进行性视力下降为主, 可伴有闪光感、色觉异常或视野缺损。眼底检查在疾病的早期常无明显异常表现, 随着病情的进展, 可出现视盘色淡或蜡黄、视网膜血管变细、视网膜色素上皮斑驳样改变^[6]。目前普遍认为, 急性或亚急性进行性视力下降, 视野缺损及 ERG 异常被称为诊断 CAR 三联症。国外报道 CAR 患者糖皮质激素治疗是有效的^[7-8]。

表 1 10 例 CAR 患者的临床资料

病例	性别	年龄 (岁)	肿瘤	视力	主诉	眼部症状出现时间	OCT
1	女	61	小细胞肺癌	0.4/0.3	视力逐渐下降,夜盲	确诊前 5 个月	黄斑区大致正常
2	女	52	胸腺瘤,甲状腺瘤	0.4/0.5	视力下降	12 个月	除黄斑中心凹外,椭圆体带变薄
3	女	65	肺腺癌,多发转移	光感/0.5	视力下降	确诊前 2 个月	黄斑区全层变薄,椭圆体带消失
4	男	64	肺癌	0.8/0.5	视力下降	6 个月	黄斑区全层变薄,椭圆体带消失
5	女	48	上颌窦原始神经外胚层肿瘤	1.0/1.0	视力下降,夜盲	25 个月	除黄斑中心凹外,椭圆体带变薄
6	男	35	直肠癌	0.8/0.8	视力下降	7 d	除黄斑中心凹外,椭圆体带变薄
7	女	59	甲状腺癌晚期	0.02/0.2	视野缺损,视力下降	24 个月	黄斑区全层变薄,椭圆体带消失
8	女	50	胸腺瘤,肺软骨型错构瘤	手动/0.4	视力下降,夜盲	确诊前 12 个月	黄斑区全层变薄,椭圆体带消失
9	女	52	鼻咽癌	0.8/1.2	闪光感,视物模糊	1 个月	除黄斑中心凹外,椭圆体带变薄
10	男	50	胸腺瘤	0.3/0.3	视力进行性下降	3 个月	除黄斑中心凹外,椭圆体带变薄

注:CAR:癌症相关性视网膜病变;OCT:光相干断层扫描

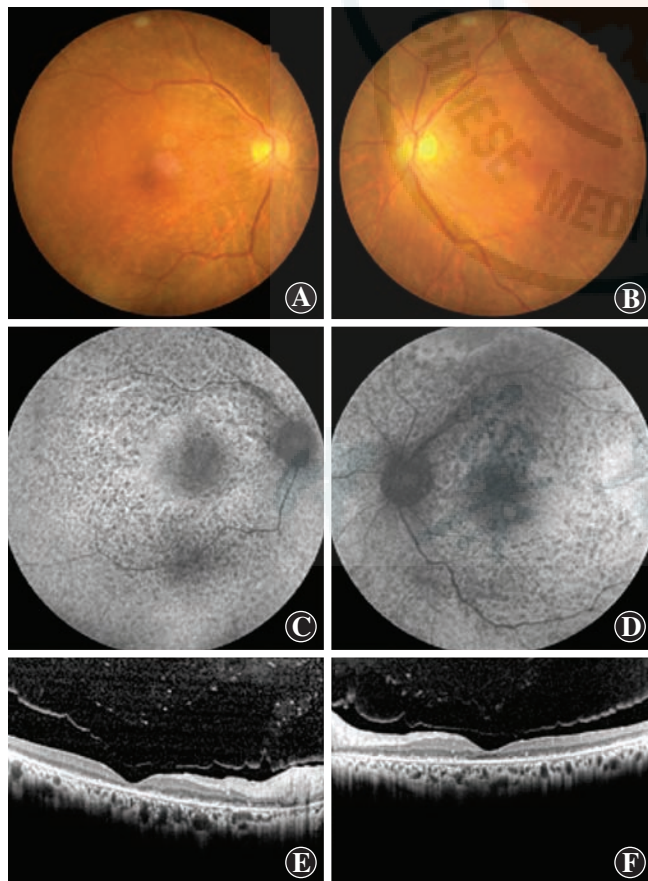


图 3 例 8 患者眼部表现 A:右眼照相显示眼底大致正常,周边部可见斑驳样色素上皮病变 B:左眼底照相显示视盘颞侧色稍淡,周边斑驳样色素上皮病变 C:右眼 AF 图像显示中周部视网膜的点状低荧光 D:左眼 AF 图像与右眼类似 E:右眼 OCT 图像显示黄斑及周边部视网膜外层广泛变薄,椭圆体带不连续 F:左眼 OCT 图像与右眼类似

本研究中,肺癌和胸腺瘤患者占大多数(6 例),女性患者较多(7 例),与中国及国外的报道相符^[3,9-10]。患者中位数年龄为 52 岁,较国外的报道^[9-10]年轻,可能与病例样本数量、种族及生活环境等因素有关。在本组患者中,均是双眼同时或先后发病,双眼视力下降程度不一致,有 3 例患者其中一眼较另一眼视力下降更显著。视力的变化范围也较大,发病前视力为 1.0,发病后视力可下降至光感。视力变化情况与患者肿瘤病情轻重、肿瘤病程长短以及眼部 CAR 确诊的时间可能有关。多数 CAR 在原发肿瘤诊断后 1 年以上发病,部分患者也可在发现肿瘤诊断之前发生眼部症状^[9-10]。

在本研究中,有 3 例患者因双眼视力下降或夜盲就诊于眼科,无明显全身异常,怀疑为 CAR,建议行全身检查后发现恶性肿瘤,积极行手术治疗。

CAR 患者的视野、OCT 及 AF 也有相应的异常改变。据报道 CAR 患者的视野可以有环形缺损或弓形暗点^[11]。在本组的 6 例行视野检查的患者中,均表现有周边环形暗点,其中 4 例较严重,表现为管状视野。CAR 患者的 OCT 改变以外层视网膜病变为主,表现为光感受器内节/外节层消失或不连续,可伴黄斑区变薄^[12]。在本组患者中,OCT 的表现多种多样,可以大致正常,也可以表现为黄斑区结构改变,可能与疾病发展不同阶段或者病变的自身抗体作用部位有关。CAR 患者的 AF 表现多样,本组患者的 AF 结果也有不同的表现,可能与患者自身抗体作用的视网膜组织不同有关。

综合本组患者的临床表现及辅助检查结果,10 例患者均有视力下降,视野有周边弓形缺损,严重的可表现为环形缺损,全视野 ERG 均有异常,这些特征是本组患者共有的特征。对于 OCT 和 AF 检查,各患者表现不一,没有特异的表现,中周部视网膜均有异常表现,但是黄斑区可表现为正常或有病变。这可能与癌症患者发病的时间有关,癌症早期患者的视网膜病变较轻,累及范围小,晚期患者眼部病变表现重,累及范围广;也可能与肿瘤组织表达的抗原种类较多,作用在不同的视网膜组织上有关。由于大多数患者眼底正常或轻度异常,在恶性肿瘤发现之前的患者诊断 CAR 更

加困难,眼部没有特征性改变,需结合临床症状和相关的检查来提示该病;而当患者已经确诊恶性肿瘤时,出现进行性视力下降、视野缺损、夜盲等眼部不适,又常被归为化学疗法不良反应、白内障或者黄斑变性等,我们希望通过本研究来提示临床医师考虑 CAR 的可能。如果早期治疗肿瘤,患者的视力不会降低到很严重的程度,所以早期诊断非常重要。提高大多数眼科医师对此病的认识,不仅可以提高患者的生活质量,也可以挽救患者的生命。

肿瘤组织可以表达异常抗原,产生自身抗体与视网膜的自身抗原发生交叉免疫反应,导致视网膜细胞受损^[13],这是 CAR 的病理机制。CAR 目前发现的自身抗体有抗恢复蛋白抗体、抗 α -烯醇化酶抗体、抗转导蛋白- α 抗体和抗碳酸酐酶 II 抗体等^[10,14-19]。抗恢复蛋白抗体阳性的 CAR 患者视力下降出现早且更严重,广泛累及视杆细胞和视锥细胞,ERG 表现为明适应和暗适应下 a 波和 b 波峰值均明显下降。抗 α -烯醇化酶抗体阳性的 CAR 多于原发肿瘤诊断后出现眼部症状,病程为亚急性,视力损害相对较轻。抗转导蛋白- α 抗体阳性的 CAR 主要以累及视杆细胞为主^[10-11]。部分 CAR 患者出现夜盲,ERG 表现为 b 波相对于 a 波明显降低的负波形,提示视网膜双极细胞受累,但血清中未检测出异常自身抗体^[20-21]。在本组患者中,有 8 例患者的视锥、视杆反应表现为中重度降低,可能与上述自身抗体有关。2 例患者为负波型,其中 1 例与先天性静止性夜盲完全型相似,1 例与先天性静止性夜盲不完全型相似,可能与患者自身抗体作用于不同的双极细胞有关,并且发病机制也应类似,但还需进一步研究。

目前中国对 CAR 的认识不足,相关的实验室检测欠缺,增加了诊断的困难。视力下降、视野缺损及 ERG 的改变是 CAR 临床诊断特征。CAR 患者可能首诊于眼科,眼科医师知晓 CAR 有利于恶性肿瘤的发现及治疗,可以明显改善患者的预后,提高患者的生存质量。

参考文献

- [1] Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, et al. Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer [J]. *Am J Ophthalmol*, 1976, 81(5): 606-613.
- [2] Keltner JL, Roth AM, Chang RS. Photoreceptor degeneration. Possible autoimmune disorder [J]. *Arch Ophthalmol*, 1983, 101(4): 564-569.
- [3] 黄厚斌,魏世辉,李莹,等. 副肿瘤性视网膜视神经病变临床特征初步分析 [J]. *中华眼科杂志*, 2013, 49(6): 507-513. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2013. 06. 008.
Huang HB, Wei SH, Li Y, et al. Clinical characteristics of paraneoplastic retinopathy and optic neuropathy [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2013, 49(6): 507-513. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2013. 06. 008.
- [4] 何璐,陈长征,苏钰,等. 首诊于眼科的癌症相关性视网膜病变一例

[J]. *中华眼底病杂志*, 2017, 33(1): 72-73. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2017. 01. 020.

- [5] McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update) [J]. *Doc Ophthalmol*, 2015, 130(1): 1-12. DOI: 10. 1007/s10633-014-9473-7.
- [6] Misiuk-Hojło M, Ejma M, Gorczyca WA, et al. Cancer-associated retinopathy in patients with breast carcinoma [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2007, 55(4): 261-265. DOI: 10. 1007/s00005-007-0026-6.
- [7] Kamei M, Fujitomi Y, Kondo Y, et al. Cancer-associated retinopathy after surgery for breast cancer: a case report and review of the literature [J/OL]. *Surg Case Rep*, 2018, 4(1): 10 [2018-01-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29362998>. DOI: 10. 1186/s40792-018-0418-3.
- [8] Suimon Y, Saito W, Hirooka K, et al. Improvements of visual function and outer retinal morphology following spontaneous regression of cancer in anti-recoverin cancer-associated retinopathy [J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2017, 5: 137-140. DOI: 10. 1016/j. ajoc. 2016. 12. 024.
- [9] Adamus G, Ren G, Weleber RG. Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2004, 4: 5 [2018-01-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29362998>. DOI: 10. 1186/1471-2415-4-5.
- [10] Adamus G. Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy [J]. *Autoimmun Rev*, 2009, 8(5): 410-414. DOI: 10. 1016/j. autrev. 2009. 01. 002.
- [11] Shildkrot Y, Sobrin L, Gragoudas ES. Cancer-associated retinopathy: update on pathogenesis and therapy [J]. *Semin Ophthalmol*, 2011, 26(4-5): 321-328. DOI: 10. 3109/08820538. 2011. 588657.
- [12] Abazari A, Allam SS, Adamus G, et al. Optical coherence tomography findings in autoimmune retinopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 153(4): 750-756. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2011. 09. 012.
- [13] Adamus G, Machnicki M, Seigel GM. Apoptotic retinal cell death induced by anti-recoverin autoantibodies of cancer-associated retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997, 38(2): 283-291.
- [14] Grewal DS, Fishman GA, Jampol LM. Autoimmune retinopathy and antiretinal antibodies: a review [J]. *Retina*, 2014, 34(5): 827-845. DOI: 10. 1097/IAE. 000000000000119.
- [15] Forooghian F, Macdonald IM, Heckenlively JR, et al. The need for standardization of antiretinal antibody detection and measurement [J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 146(4): 489-495. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2008. 05. 046.
- [16] Shildkrot Y, Sobrin L, Gragoudas ES. Cancer-associated retinopathy: update on pathogenesis and therapy [J]. *Semin Ophthalmol*, 2011, 26(4-5): 321-328. DOI: 10. 3109/08820538. 2011. 588657.
- [17] Adamus G, Machnicki M, Elerding H, et al. Antibodies to recoverin induce apoptosis of photoreceptor and bipolar cells *in vivo* [J]. *J Autoimmun*, 1998, 11(5): 523-533. DOI: 10. 1006/jaut. 1998. 0221.
- [18] Adamus G, Aptsiauri N, Guy J, et al. The occurrence of serum autoantibodies against enolase in cancer-associated retinopathy [J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1996, 78(2): 120-129.
- [19] Adamus G, Brown L, Weleber RG. Molecular biomarkers for autoimmune retinopathies: significance of anti-transducin- α autoantibodies [J]. *Exp Mol Pathol*, 2009, 87(3): 195-203. DOI: 10. 1016/j. yexmp. 2009. 08. 003.
- [20] Ueno S, Nakanishi A, Nishi K, et al. Case of paraneoplastic retinopathy with retinal ON-bipolar cell dysfunction and subsequent resolution of ERGs [J]. *Doc Ophthalmol*, 2015, 130(1): 71-76. DOI: 10. 1007/s10633-014-9470-x.
- [21] Goetgebuuer G, Kestelyn-Stevens AM, de Laey JJ, et al. Cancer-associated retinopathy (CAR) with electronegative ERG: a case report [J]. *Doc Ophthalmol*, 2008, 116(1): 49-55. DOI: 10. 1007/s10633-007-9074-9.

(收稿日期: 2018-01-09 修回日期: 2018-08-21)

(本文编辑: 杜娟)